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
2.6.6　毒性試験の概要文

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

略語・略号一覧 4
2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 13
2.6.6.2.1 ラットを用いた単回投与毒性試験（用量設定試験） 13
2.6.6.2.2 ラットを用いた単回投与毒性試験 13
2.6.6.2.3 イヌを用いた単回投与毒性試験 13
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 13
2.6.6.3.1 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（1） 14
2.6.6.3.2 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（2） 15
2.6.6.3.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験 17
2.6.6.3.4 ラットを用いた 37 日間反復投与毒性試験 18
2.6.6.3.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験 18
2.6.6.3.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 20
2.6.6.3.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 22
2.6.6.3.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 25
2.6.6.3.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験 27
2.6.6.3.10 イヌを用いた 30 日間反復投与毒性試験 28
2.6.6.3.11 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験 29
2.6.6.3.12 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 30
2.6.6.3.13 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 31
2.6.6.4 遺伝毒性試験 33
2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験 33
2.6.6.4.1.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験 33
2.6.6.4.1.2 大腸菌を用いる復帰突然変異試験 34
2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験 34
2.6.6.4.2.1 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験 34
2.6.6.4.2.2 マウスリンフォーマ TK 試験 35
2.6.6.4.3 哺乳動物系での *in vivo* 試験 35
2.6.6.4.3.1 マウス骨髄を用いる小核試験 35
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 36
2.6.6.5.1 長期がん原性試験 36
2.6.6.5.2 短期又は中期がん原性試験 36
2.6.6.5.2.1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験） 36
2.6.6.5.2.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験 37
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 39

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 39
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 40
2.6.6.6.2.1 ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験（用量設定試験） 40
2.6.6.6.2.2 ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験 40
2.6.6.6.2.3 ラット以外の動物種を用いた胚･胎児発生に関する試験 41
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 41
2.6.6.6.4 新生児を用いた試験（実施した場合） 41
2.6.6.7 局所刺激性試験 41
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合） 41
2.6.6.8.1 抗原性試験 41
2.6.6.8.2 免疫毒性試験 41
2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合） 42
2.6.6.8.4 依存性試験 42
2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験 42
2.6.6.8.6 不純物の毒性試験 42
2.6.6.8.6.1 不純物の反復投与毒性試験 42
2.6.6.8.6.2 不純物の遺伝毒性試験 45
2.6.6.8.7 添加物の安全性評価 48
2.6.6.8.7.1 D-ソルビトール・ソルビタン液－グリセリン混液中の D-ソルビトール及び 1,4-ソルビタンの安全性の概略（文献情報に基づく） 48
2.6.6.8.7.2 ポリソルベート 20 の安全性の概略（文献情報に基づく） 49
2.6.6.8.8 その他の試験 50
2.6.6.8.8.1 *in vitro* 光毒性試験 50
2.6.6.9 考察及び結論 50
2.6.6.10 図表 55
2.6.6.11 参考文献 55

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration varsus time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
A/G	Albumin-Globulin ratio	アルブミン・グロブリン比
BHA	Butylated hydroxyanisole	3(2)-t-ブチル-4-ヒドロキシアニソール
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CMC	Carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HDL	High density lipoprotein	高比重リポ蛋白
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide	3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) -2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PEG400	Polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PVP K-90	Polyvinylpyrrolidone K-90	ポリビニルピロリドン K-90
t_{max}	Time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tween20	Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monolaurate	モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
Tween80	Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monooleate	オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ベキサロテンは皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の治療薬として開発されている合成レチノイドである。ベキサロテンの毒性プロファイルを明らかにするために、マウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 毒性試験及び一連の *in vitro* 試験を実施した。また、その他の試験として、不純物［[redacted]（不純物A*）、[redacted] 不純物（不純物B*）及び[redacted] 不純物（不純物C*）］のそれぞれについて 4 週間反復投与毒性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。主要な毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）に準拠して実施した。

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム

試験の種類	試験系（性別）	投与経路	被験物質	GLP適用	記載箇所
単回投与毒性					
	ラット	経口	ベキサロテン	不適	4.2.3.1-1
	ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.1-2
	イヌ	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.1-3
反復投与毒性					
28 日間	ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-1
28 日間	ラット（雄）	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-3
5 週間	ラット（雌）	経口	ベキサロテン	不適	4.2.3.2-4
37 日間	ラット（雄）	経口（混餌）	ベキサロテン	不適	4.2.3.2-5
92 日間	ラット	経口	ベキサロテン	不適	4.2.3.2-6
3 ヵ月間	ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-7
26 週間	ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-8
6 ヵ月間	ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-9
28 日間	イヌ	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-10
30 日間	イヌ	経口	ベキサロテン	不適	4.2.3.2-11
91 日間	イヌ	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-12
26 週間	イヌ	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-13
39 週間	イヌ	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.2-14
遺伝毒性					
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 a)	*in vitro*	ベキサロテン	適	4.2.3.3.1-1
	大腸菌 b)	*in vitro*	ベキサロテン	適	4.2.3.3.1-2
細胞遺伝学的試験（染色体異常試験）	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞	*in vitro*	ベキサロテン	適	4.2.3.3.1-3
細胞遺伝学的試験（マウスリンフォーマ TK 試験）	L5178Y マウスリンパ腫細胞	*in vitro*	ベキサロテン	適	4.2.3.3.1-4
染色体損傷の検出のための in vivo 試験	マウス	*in vivo*	ベキサロテン	適	4.2.3.3.2-1
がん原性試験					
4 週間がん原性予備試験	CB6F1-nonTg rasH2 マウス	経口	ベキサロテン	不適	4.2.3.4.2-1
26 週間がん原性試験	CB6F1-Tg rasH2 マウス	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.4.2-2

（続く）

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム（続き）

試験の種類及		試験系（性別）	投与経路	被験物質	GLP適用	記載箇所
生殖発生毒性						
胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験		ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関する試験		ラット	経口	ベキサロテン	適	4.2.3.5.2-2
その他の試験						
不純物の毒性試験	1週間反復（用量設定）	マウス	経口	[redacted]: 不純物A*	不適	4.2.3.7.6-1
		マウス	経口	[redacted] 不純物: 不純物B*	不適	4.2.3.7.6-3
		マウス	経口	[redacted] 不純物: 不純物C*	不適	4.2.3.7.6-5
	4週間反復	マウス	経口	[redacted]: 不純物A*	適	4.2.3.7.6-2
		マウス	経口	[redacted] 不純物: 不純物B*	適	4.2.3.7.6-4
		マウス	経口	[redacted] 不純物: 不純物C*	適	4.2.3.7.6-6
	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 a) 大腸菌 b)	*in vitro*	[redacted]: 不純物A*	適	4.2.3.7.6-7
			in vitro	[redacted] 不純物: 不純物B*	適	4.2.3.7.6-8
			in vitro	[redacted] 不純物: 不純物C*	適	4.2.3.7.6-9
	細胞遺伝学的試験（染色体異常試験）	チャイニーズハムスター肺由来細胞株（CHL/IU）	*in vitro*	[redacted]: 不純物A*	適	4.2.3.7.6-10
			in vitro	[redacted] 不純物: 不純物B*	適	4.2.3.7.6-11
			in vitro	[redacted] 不純物: 不純物C*	適	4.2.3.7.6-12
光毒性試験	MTT 試験	EpiDerm® skin model	*in vitro*	ベキサロテン	不適	4.2.3.7.7-1
	光溶血性試験	ヒト赤血球	*in vitro*	ベキサロテン	不適	
	ヒスチジン光酸化反応	ヒスチジン溶液	*in vitro*	ベキサロテン	不適	

a) ネズミチフス菌：TA 98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538
b) 大腸菌：WP2 *uvrA*
c) TA98、TA100、TA1535、TA1537

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

ベキサロテンの急性毒性に関しては、単回投与毒性試験では、ベキサロテンをラットに投与量 1500 mg/kg まで、イヌに投与量 720 mg/kg で経口投与した結果、体重増加抑制、一部の血液生化学的検査値の変動（イヌのみ）が見られたが、死亡及び毒性徴候は観察されず、剖検でも異常は認められなかった。

また、Swiss-Webster 系マウスに最高 1000 mg/kg まで単回投与した小核試験において、死亡例は見られなかったが、250 及び 500 mg/kg/日群の雄各 1 例で被毛の乱れ、250 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で一時的な過敏状態、並びに 250 mg/kg/日群の雌 1 例で活動性低下、円背位、体温低下、被毛の乱れ、呼吸困難／喘ぎ呼吸などの症状が認められた。以上のことから、マウスの概略の致死量は 1000 mg/kg を超えると考えられた。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラットを用いた 28 日間反復投与試験、5 週間反復投与試験、37 日間反復投与試験、92 日間反復投与試験、3 ヵ月間反復投与試験、26 週間反復投与試験及び 6 ヵ月間反復投与試験、並びにイヌを用いた 28 日間反復投与試験、30 日間反復投与試験、91 日間反復投与試験、26 週間反復投与試験及び 39 週間反復投与試験を実施した。ラット 37 日間反復投与試験は混餌投与で行い、それ以外の反復投与試験は強制経口投与で実施した。そのうち、主要な試験の成績は以下のとおりである。

ラットを用いた 28 日間反復投与試験［1 回目試験（雌雄）の投与量：30、100、150 mg/kg/日、2 回目試験（雄のみ）の投与量：3、10、30、100 mg/kg/日］では、雌雄ラットの血漿中濃度は投与量の増加に伴い高値を示したが、28 日目の曝露量は初回投与時と比較して低値を示した。投与量 10 mg/kg/日（投与 28 日目の血漿中濃度：578 ng/mL）以上の雄で用量依存的に死亡例が増加し、粘膜蒼白、努力呼吸、ラ音、円背位などが観察された。投与量 3 mg/kg/日以上で肝臓への影響［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇、肝臓重量増加、肝細胞のグリコーゲン増加］、皮膚障害、血中脂質の変動［総コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）の上昇］及びクレアチニンキナーゼの上昇並びに血液凝固能への影響［血小板数及びフィブリノーゲンの増加、プロトロンビン時間（PT）・活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長］が認められた。投与量 10 mg/kg/日（投与 28 日目の血漿中濃度：578 ng/mL）以上でアルカリフォスファターゼ（ALP）上昇、血中脂質の変動［トリグリセリド上昇、低比重リポ蛋白（LDL）低下］、前胃への影響（扁平上皮過形成、過角化）、副腎への影響（皮質肥大）、骨への影響（骨内膜増殖、一次及び二次海綿骨内の軟骨の肥厚など）、食道の炎症並びに胸腺のリンパ球減少などが観察された。投与量 30 mg/kg/日（投与 28 日目の血漿中濃度：1129 ng/mL）以上で赤血球パラメータの変動（赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少）並びに脾臓への影響（リンパ系細胞枯渇、赤血球減少及び髄外造血亢進）が認められた。これらの変化は、28 日間の休薬期間には一部を除き観察されず、回復性が認められた。ラット 28 日間反復投与毒性試験(1)における NOAEL は雌雄とも 30 mg/kg/日未満、ラット 28 日間反復投与毒性試験（2）における雄の NOAEL は 3 mg/kg/日未満であると考えられた。

ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与試験（投与量：3、30、100、300 mg/kg/日）では、全投与群で死亡が見られ、雄の死亡数に時間及び用量相関性が認められた。300 mg/kg/日群では、雄で死亡例が 52 例中 13 例に認められたため、投与 8 週目で終了させた。投与量 3 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：1560 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：4040 ng·h/mL）以上で血液凝固能への影響（PT の延長）、赤血球パラメータ（血色素量又はヘマトクリット値）の減少、血中脂質（トリグリセリド・コレステロール・HDL）の上昇、副腎重量増加（雄のみ）などが認められた。投与量 30 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：9050 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：11400 ng·h/mL）以上で血液凝固能への影響（APTT 延長、血小板数増加）、肝臓への影響（ALT・ALP 上昇、肝臓重量増加、肝細胞肥大）、眼球への影響（白内障）、皮膚への影響（毛包萎縮、表皮肥厚）などが観察された。投与量 100 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：13800 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：24200 ng·h/mL）以上で体重

減少、肝臓への影響（AST 上昇）、食道（過角化）及び前胃（過角化、有棘層増殖）に変化が認められた。28 日間の休薬期間後には、白内障を除くいずれの変化も回復又は回復の傾向が認められた。これらの試験結果より、ラットの 3 ヵ月間反復投与試験における NOAEL は雌雄とも 3 mg/kg/日未満と考えられた。

本邦で実施したラットを用いた 26 週間反復投与試験（投与量：3、30、100 mg/kg/日）の主試験群では、30 mg/kg/日以上の投与群の雄各 1 例でベキサロテン投与によると考えられる死亡が認められた。雌雄ラットの曝露量は投与量の増加に伴って上昇し、明らかな雌雄差は見られなかった。投与量 3 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：3920 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：3490 ng·h/mL）以上で水晶体混濁又は白内障が認められ、血液凝固能への影響（APTT・PT の延長、フィブリノーゲン量の増加）、赤血球パラメータの減少、HDL-コレステロールの上昇、肝臓への影響（肝臓重量増加、肝臓腫大、小葉中心性の肝細胞肥大、ALP などの肝機能パラメータ及びアルブミンなどの血清蛋白パラメータの変動）、前胃の扁平上皮の肥厚、下垂体中間葉の肥大及び副腎皮質細胞の肥大などが認められた。投与量 30 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：20500 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：21000 ng·h/mL）以上で血液凝固能への影響（血小板数の増加）、皮膚の表皮肥厚、消化管への影響（舌の扁平上皮の肥厚、食道の扁平上皮の肥厚、前胃境界縁のびらんなど）、胸腺重量の減少、腎臓への影響［腎尿細管上皮の褐色色素沈着、皮質の鉱質沈着（雄のみ）］、下垂体重量の増加（雄のみ）、大腿骨及び胸骨の軟骨肥大などが認められた。100 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：37400 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：35300 ng·h/mL）で脱毛、体重増加抑制及び腺胃粘膜上皮のびらん（雄のみ）が認められた。28 日間の回復期間終了時検査では、白内障、下垂体重量の増加（雄のみ）、下垂体の中間葉の肥大、大腿骨及び胸骨軟骨の肥大、並びに胸腺重量の減少は、投与期間終了時とほぼ同様であった。しかし、肝臓、腎臓及び消化管などで見られた変化には休薬による回復性又は回復傾向が見られた。これらの試験結果より、ラットの 26 週間反復投与試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 3 mg/kg/日未満と考えられた。

ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与試験（投与量：3、30、100、300 mg/kg/日）では、全投与群で死亡が見られ、雄の死亡数に用量相関性が認められた。300 mg/kg/日群への投与は 8 週目で終了させたため、以下にはこの高用量群は含まない。雌雄ラットの曝露量は投与量にほぼ比例して増加し、雄の曝露量は雌よりも低く、また投与期間の延長に伴い曝露量の減少傾向が見られた。投与量 3 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：1650 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：2840 ng·h/mL）以上でコレステロール、HDL 及びトリグリセリドの上昇、肝臓への影響（肝臓重量増加、肝細胞空胞化）、副腎重量増加及び白内障が認められた。投与量 30 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：8990 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：11000 ng·h/mL）以上で血液凝固能への影響（PT・APTT 延長、血小板数増加）、赤血球パラメータ（赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値）の減少、肝機能パラメータ（ALT・AST・ALP）上昇、胸腺重量の減少、皮膚（表皮肥厚）などが観察された。投与量 100 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：12400 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：21400 ng·h/mL）で体重増加抑制、皮膚（膿瘍）及び前胃（過角化、有棘層増殖）への影響が観察された。28 日間の休薬期間後には白内障を除くいずれの変化も回復又は回復の傾向が認められた。以上の結果より、ラットの 6 ヵ月間反復投与試験における NOAEL は雌雄ともに 3 mg/kg/日未満と推察された。

イヌを用いた 28 日間反復投与試験（投与量：10、30、100、200 mg/kg/日）では、100 及び 200 mg/kg/日群で重篤な毒性を発現し瀕死動物が認められたため、21 日目で投与を中断し、生存例の半数は 22 日目に剖検し、残りの半数は 28 日間の回復性試験に供した。雌雄イヌの曝露量は投与量に比例して増加し、28 日目の曝露量は 1 日目と比較して低値を示した。投与量 10 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：640 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：444 ng·h/mL）以上で鱗屑皮膚、削痩などの症状が認められ、肝臓への影響［肝臓重量増加、ALT・AST・ALP・γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の上昇］、血中脂質（コレステロール・HDL）の低下及び皮膚への影響（ケラトヒアリン顆粒増加）が観察された。投与量 30 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：583 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：618 ng·h/mL）以上で赤血球パラメータ（赤血球数及び血色素量）の減少、肝臓への影響（肝細胞の空胞化、肝細胞の変性及び色素沈着）、消化管への影響（鬱血、出血、変性及び粘液細胞増加）、精巣の精子形成不全などが認められた。投与量 200 mg/kg/日で PT 及び APTT の延長傾向が見られた。肝細胞の色素沈着を除き、これらのいずれの変化も 28 日間の休薬で回復した。以上の結果より、イヌの 28 日間反復投与試験における NOAEL は 10 mg/kg/日未満と推察された。

イヌを用いた 91 日間反復投与試験（投与量：0.1、0.3、1.5 mg/kg/日）では、投与量 0.1 mg/kg/日以上の雄で精巣の精細管変性が観察され、投与量 0.3 mg/kg/日以上の雌で副腎相対重量の増加、投与量 1.5 mg/kg/日の雄で精巣の相対重量の減少が認められた。28 日間の休薬期間後には変化は見られなかった。以上の結果より、イヌの 91 日間反復投与試験における NOAEL は雄で 0.1 mg/kg/日未満、雌では 1.5 mg/kg/日を超えると推測された。

イヌを用いた 26 週間反復投与試験（投与量：1、3、10 mg/kg/日）では、雌雄動物の曝露量は投与量に応じて増加し、26 週目の曝露量は初回投与時と比較して低値を示した。投与量 3 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：3390 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：3460 ng·h/mL）以上で肝機能パラメータ（ALP 上昇、肝臓重量増加、肝細胞肥大）、副腎（皮質細胞の空胞化）への影響及び白内障が認められた。投与量 10 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}12}$：7590 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}12}$：7890 ng·h/mL）で肝機能パラメータ（ALT・AST・ALP・GGT）上昇、赤血球パラメータ（赤血球数及び血色素量）の減少、血液凝固能への影響（血小板数及びフィブリノーゲンの増加）、副腎重量の増加などが観察された。白内障及び肝細胞及びクッパー細胞の褐色色素沈着並びに副腎皮質細胞の空胞化の所見以外は 28 日間の休薬期間により回復又は回復の傾向を示した。これらの試験結果より、イヌ 26 週間反復投与試験における NOAEL は雌雄ともに 1 mg/kg/日と推定された。

本邦で実施したイヌを用いた 39 週間反復投与試験（投与量：1、3、10 mg/kg/日）では、雌雄動物の曝露量は投与量の増加に伴って上昇し、明らかな雌雄差は見られなかった。3 及び 10 mg/kg/日群では反復投与により全身曝露の低下が見られた。投与量 1 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：7130 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：7430 ng·h/mL）以上で肝臓［小葉中心性肝細胞のグリコーゲンの増加（1 mg/kg/日群では雌のみ）］、副腎（束状帯皮質細胞の脂肪滴の増加）及び生殖器（精巣における限局性の精細管上皮の変性及びセルトリ細胞の空胞化、精巣上体における管腔内細胞残屑）への影響が認められた。投与量 3 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：12900 ng·h/mL、

雌 AUC_{0-24}：14300 ng·h/mL）以上で血液凝固能への影響（フィブリノーゲン量の上昇）、肝臓への影響［肝臓重量の増加、肝臓腫大、血清蛋白パラメータへの影響（アルブミンなど）の変動］及び生殖器への影響（精巣上体における管腔内精子減少）が認められた。投与量 10 mg/kg/日（雄 AUC_{0-24}：25300 ng·h/mL、雌 AUC_{0-24}：29200 ng·h/mL）で白内障（雄のみ）、血液凝固能への影響（血小板数の上昇）及び生殖器への影響（精巣における間細胞過形成）などが観察された。白内障を除くこれらの影響は 28 日間の休薬期間により回復した。これらの試験結果より、イヌの 39 週間反復投与試験における NOAEL は雌雄ともに 1 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験では、ベキサロテンの濃度 1000 μg/plate まで変異原性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験において、ベキサロテンは S9 mix 存在下で濃度 60 μg/mL まで、S9 mix 非存在下で濃度 5 μg/mL まで染色体異常を誘発しなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では、S9 mix 存在下及び非存在下で濃度 40 μg/mL まで遺伝子変異は認められなかった。マウス骨髄を用いる小核試験では、ベキサロテンは投与量 1000 mg/kg まで遺伝毒性を示さなかった。

2.6.6.1.4 がん原性試験

本邦で実施した CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間投与がん原性試験（投与量：30、100、300 mg/kg/日）では、雄の 100 mg/kg/日以上の投与群で投与 7 週（TK 群は投与 5 週）以降に死亡及び瀕死が頻発したため投与期間の途中で投与を中止した。したがって、雄については低用量群の成績に基づいてベキサロテンのがん原性の有無を評価した。雌雄動物のベキサロテン曝露量は投与量の増加に伴って上昇し、明らかな雌雄差は見られなかった。反復投与後の曝露量は初回投与時と比較して低値を示した。26 週間の投与終了時の生存率は、雄の 30 mg/kg/日群及び雌のベキサロテン投与全群で対照群と比べて有意な差は認められず、腫瘍発現に起因した死亡又は衰弱例は、雌雄いずれのベキサロテン投与群にも認められなかった。腫瘍発生率に、雄の 30 mg/kg/日群及び雌全群で対照群と比べて有意な差は認められなかった。ベキサロテン投与によると考えられる死亡・衰弱の原因は出血性心筋症及び肝臓からの出血が主因と考えられた。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（投与量：1、4、16 mg/kg/日、投与期間：妊娠 7～17 日）を実施した。4 mg/kg/日以上の投与群で母動物に体重増加抑制及び 16 mg/kg/日群で摂餌量減少が認められ、4 mg/kg/日以上の投与群で骨化遅延などの胎児の形態変異、16 mg/kg/日群で早期及び後期吸収胚、並びに胎児の外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹など）及び小眼球の発現頻度が有意に増加した。母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 1 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.1.6 その他の毒性試験

2.6.6.1.6.1 不純物の毒性評価

ベキサロテンの原薬中に含まれる不純物のうち、[redacted] (不純物A*)、[redacted] 不純物（不純物B*）及び[redacted] 不純物（不純物C*）の申請規格値はそれぞれ[redacted]%以下 [redacted]%以下及び[redacted]%以下であり、ICH ガイドライン Q3A（R2）において安全性確認が必要とされている閾値（0.15%）を超えて規格が設定されているため、これらの 3 種の不純物に関するマウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験並びに遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる染色体異常試験）を実施した。

[redacted]及び[redacted] 不純物のマウスにおける NOAEL は雌雄ともに 6 mg/kg/日［それぞれの不純物の規格限度値（[redacted]%）の約[redacted] 倍の含有率に相当］であり、[redacted] 不純物の NOAEL は雄で 2 mg/kg/日、雌で 6 mg/kg/日［雄で規格限度値（[redacted]%）の約[redacted] 倍、雌で約[redacted] 倍の含有率に相当］であった。

細菌を用いる復帰突然変異試験では、ベキサロテン処理用量を 5000 μg/プレートとした場合の[redacted]%相当を[redacted]及び[redacted] 不純物の処理用量とし、S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で 25 μg/プレートを最高用量として以下公比 2 で、12.5、6.25、3.13、及び 1.56 μg/プレート（すべての試験菌株、）をそれぞれ設定した。[redacted] 不純物ではベキサロテン処理用量を 5000 μg/プレートとした場合の[redacted]%相当を処理用量とし、S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で 15 μg/プレートを最高用量として以下公比 2 で、7.5、3.75、1.88、及び 0.938 μg/プレート（すべての試験菌株）を設定した。

ベキサロテンの原薬中に含まれる不純物[redacted] 不純物A*) [redacted] 不純物（不純物B*）及び[redacted] 不純物（不純物C*）はそれぞれの最高用量まで変異原性を示さなかった。

哺乳類細胞を用いる染色体異常試験では、ベキサロテンのチャイニーズハムスター肺由来の細胞株（CHL/IU）に対する細胞毒性を確認し、ベキサロテン処理で 50%以上の細胞増殖抑制が認められると考えられる用量は、6 時間処理では S9 代謝活性化系の非存在下で 40 μg/mL、S9 代謝活性化系の存在下で 90 μg/mL、24 時間処理で 50 μg/mL であった。この結果から、CHL/IU 細胞を用いたベキサロテン処理用量の[redacted]%相当を [redacted]及び[redacted] 不純物の処理用量とし、6 時間処理では S9 代謝活性化系の非存在下で 0.2、0.1、0.05、0.025、0.0125 μg/mL、S9 代謝活性化系の存在下で 0.45、0.225、0.113、0.0563、0.0281 μg/mL、24 時間処理では 0.25、0.125、0.0625、0.0313、0.0156 μg/mL を設定した。[redacted] 不純物では処理用量の[redacted]%相当を [redacted] 不純物の処理用量とし、6 時間処理では S9 代謝活性化系の非存在下で 0.12、0.06、0.03、0.015、0.0075 μg/mL、S9 代謝活性化系の存在下で 0.27、0.135、0.0675、0.0338、0.0169 μg/mL、24 時間処理では 0.15、0.075、0.0375、0.0188、0.00938 μg/mL を設定した。

CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験において、[redacted] (不純物A*)、[redacted] 不純物（不純物B*）及び[redacted] 不純物（不純物C*）はそれぞれの最高用量まで染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.1.6.2：添加物の安全性評価

ベキサロテン製剤の軟カプセル剤皮軟カプセルに使用されている D-ソルビトール・ソルビタン液－グリセリン混液に含まれる D-ソルビトールと 1,4-ソルビタン及び製剤中に含まれるポリソルベート 20 の安全性について、主として公表されている文献情報に基づき評価した結果、いずれの添加物も毒性は低く、ヒトへの投与に際して安全性は高いと考えられた。

2.6.6.1.6.3 光毒性試験

in vitro 光毒性試験として、MTT 試験、光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応を実施した。MTT 試験では、MatTeck EpiDerm® skin model にベキサロテンを 3000 μg/mL までの濃度で UVA 照射しても、UVA 非照射の場合と比較して細胞生存率に差は認められなかった。光溶血性試験では、ヒト赤血球にベキサロテンを濃度 300 μg/mL で添加し UVA 照射すると、UVA 非照射の場合と比較して溶血性は有意に増加した。ヒスチジン光酸化反応では、ヒスチジン溶液にベキサロテンを濃度 300 及び 3000 μg/mL で添加し UVA 照射すると、UVA 非照射の場合と比較してヒスチジン含量は有意に減少した。以上、MTT 試験を除き、2 つの *in vitro* 試験で光毒性陽性の結果が得られたことから、ベキサロテンは *in vitro* 条件下で光毒性を示す可能性があると考えられた。

2.6.6.1.7：総括

ラット及びイヌの単回投与試験において、ラットではベキサロテンの投与量 1500 mg/kg まで、イヌでは投与量 720 mg/kg で死亡は認められなかった。また、マウスに最高 1000 mg/kg まで単回投与した小核試験において、死亡例は見られなかったことから、マウスの概略の致死量は 1000 mg/kg を超えると考えられた。ラットの反復投与試験では、血液凝固能への影響、赤血球パラメータの変動、肝臓への影響、血中脂質の変動、皮膚・前胃・軟骨への影響、副腎への影響及び白内障が認められた。白内障などを除くほとんどの変化は 28 日間の休薬により回復又は回復の傾向が認められた。ラットにおける毒性は、26 週間反復投与試験における投与量 3 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：3920 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：3490 ng·h/mL）以上で認められ、海外承認用量 300 mg/m^2/日におけるヒト曝露量（AUC：10815 ng·h/mL）の約 32%の曝露量から発現した。イヌの反復投与試験では、血液凝固能への影響、肝臓への影響、血中脂質の変化、副腎への影響、精巣への影響及び白内障が認められた。イヌにおける毒性は、39 週間反復投与試験における投与量 1 mg/kg/日（雄 $AUC_{0\text{-}24}$：7130 ng·h/mL、雌 $AUC_{0\text{-}24}$：7430 ng·h/mL）以上で認められ、海外承認用量 300 mg/m^2/日におけるヒト曝露量の約 0.7 倍の曝露量で発現した。ラットの胚・胎児発生に関する試験では、16 mg/kg/日で胎児の外表、内臓異常及び骨格異常・変異が発現した。遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞での *in vitro* 試験並びに *in vivo* 小核試験の評価において、いずれも陰性であり、ベキサロテンは遺伝毒性を示さないと考えられた。CB6F1-Tg rasH2 系統マウスを用いたがん原性試験では、ベキサロテン投与群の腫瘍発生率に対照群と比して有意な差は認められなかった。
in vitro 光毒性試験では、光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応が陽性であったため、ベキ

サロテンは *in vitro* 条件下で光毒性を示す可能性が示唆された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットを用いた単回投与毒性試験（用量設定試験）

添付資料：4.2.3.1-1（参考）

ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 30、100、250、500、1000、1500 mg/kg で 1 群当たり雌雄各 5 例の Sprague-Dawley 系ラットに単回経口投与した。対照群にはごま油を 10 mL/kg の容量で投与した。投与後 14 日間観察した後に剖検した。

いずれのベキサロテン投与群においても死亡例は見られず、概略の致死量は 1500 mg/kg を超える用量であった。1000 mg/kg 以上の投与群の雄で軽度の体重増加抑制が認められた以外に、ベキサロテン投与に起因する変化は観察されなかった。

2.6.6.2.2 ラットを用いた単回投与毒性試験

添付資料：4.2.3.1-2（参考）

ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 1500 mg/kg で雌雄各 10 例の Sprague-Dawley 系ラットに単回経口投与した。対照群にはごま油を 10 mL/kg の容量で投与した。投与後 14 日間観察した後に剖検した。

1500 mg/kg 群に死亡例は認められず、概略の致死量は 1500 mg/kg を超える用量であった。雄では、ベキサロテン投与後 5 日目まで体重増加抑制、5 日目には体重減少が見られた。雌では、7 日目まで体重増加抑制が認められ、雌 1 例に脱毛を認めた以外に一般症状の変化は観察されなかった。剖検所見でも異常は見られなかった。

2.6.6.2.3 イヌを用いた単回投与毒性試験

添付資料： 4.2.3.1-3（参考）

ババス油に懸濁したベキサロテンを充てんしたカプセルを用いて、投与量 720 mg/kg で雌雄各 2 例のビーグル犬に単回経口投与した。対照群にはババス油を 1.8 g/kg の容量で投与した。投与後 14 日間観察した後に剖検した。

720 mg/kg 群に死亡例は認められず、概略の致死量は 720 mg/kg を超える用量であった。雌雄いずれの動物でも軽度な体重増加抑制及び摂餌量の減少が投与 1 週間に観察された。投与後 22 時間での血液学的検査では変化は認められなかったが、血液生化学的検査では無機リン及びトリグリセリドの上昇、コレステロール、LDL 及び HDL の低下が見られ、これらの変化は 14 日間の観察期間終了時においても認められた。剖検所見に異常は観察されなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ベキサロテンの反復投与毒性試験はラット（28 日間投与試験、5 週間投与試験、37 日間投与試験、92 日間投与試験、3 ヵ月間投与試験、26 週間投与試験及び 6 ヵ月間投与試験）及び

イヌ（28 日間投与試験、30 日間投与試験、91 日間投与試験、26 週間投与試験及び 39 週間投与試験）を用い、臨床投与経路である経口投与により実施した。

2.6.6.3.1 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（1）

添付資料：4.2.3.2-1（参考）

ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 30、100、150 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 19 例の Sprague-Dawley 系ラットに 28 日間反復経口投与した。対照群にはごま油を 10 mL/kg の容量で 19 例のラットに投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。そのうち 1 群当たり雌雄各 5 例は 28 日間の休薬期間を設け回復性の評価を行い、また、1 群当たり雌雄 4 例をトキシコキネティクス（TK）の検討に供した。

雄では 30 mg/kg/日群で投与 27 日目までに 19 例中 10 例（53%）、100 mg/kg/日群では投与 23 日目までに 19 例中 8 例（42%）及び 150 mg/kg/日群では投与 21 日目までに 19 例中 14 例（74%）に死亡又は瀕死動物が認められたため、それぞれの時点で投与を中止した。雌では、30、100 及び 150 mg/kg/日群にそれぞれ 1 例、2 例及び 1 例の死亡又は瀕死動物が認められたのみで、雄と比較し雌の耐薬性が強かった。150 mg/kg/日群の雄では生存例が少なかったことから回復性試験群を設けなかった。一般状態観察は毎日行い、体重は投与前及び投与開始後に週 1 回測定した。生存例の剖検時に臨床病理学的検査のための採血を行った。TK 測定用の血液は投与 1、14 及び 28 日目の投与後 2 時間に採取した。

一般状態観察では、いずれの投与群においても死亡例又は瀕死例に粘膜蒼白、努力呼吸、ラ音、被毛の乱れ、着色尿及び嗜眠が雄に顕著に認められた。体重及び摂餌量では、いずれの投与群においても変化は認められなかった。血液学的検査においては、100 mg/kg/日以上の投与群で赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少、30 mg/kg/日以上の雌に血小板数の増加、また、全投与群の雌で APTT 及び PT の有意な延長が認められた。血液生化学的検査においては、全投与群の雌雄で肝機能パラメータ（ALT・AST・ALP)、A/G 比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド及び HDL の上昇が見られ、特に雌では統計学的に有意であった。さらに、全投与群の雌で塩素及びカルシウムの上昇、150 mg/kg/日群の雌でビリルビンの上昇が見られた。

剖検時の器官重量では、全投与群の雌で肝臓及び副腎、150 mg/kg/日群の雌で心臓及び脾臓の重量増加が認められた。ベキサロテン投与による主な標的器官は肝臓であり、肝臓の相対重量は対照群と比較して、30、100 及び 150 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 52%、99%及び 107%、雌でそれぞれ 64%、78%及び 94%の増加が認められた。剖検時に観察された変化は、全投与群で出血を示唆する赤色化、暗色化、紫色化及び変色病巣、浮腫、結節性病巣、胸腔及び腹腔への液貯留が認められ、特に死亡及び瀕死例の食道、胸腺、腸間膜リンパ節、唾液腺、骨格筋及び皮膚で顕著に見られた。病理組織学的観察では、全投与群において出血が全身の広範囲に認められ、特に死亡又は瀕死例では顕著であった。加えて、全投与群で肝臓における小葉中心性壊死及びグリコーゲン沈着、副腎皮質の肥大、食道の炎症、胸腺のリンパ球枯渇、

脾臓における赤血球減少及び髄外造血亢進、心筋障害（右心室の心筋変性及び壊死）、皮膚障害、骨（脛骨）障害、前胃の病変が認められた。これらの変化に用量相関性は認められなかった。

最終投与終了後 28 日間の回復性試験では、ベキサロテン投与群の一般状態、体重及び摂餌量に対照群との差は認められなかったが、100 mg/kg/日群の雄で肝臓、心臓及び脾臓の器官重量が軽度に増加した。剖検所見には著変は認められず、病理組織学的検査では 30 及び 100 mg/kg/日群の少数例に骨、肝臓及び前胃の変化が残存していたが、その他のベキサロテン投与に関連した変化は回復していた。

血漿中のベキサロテン濃度は投与 1、14 及び 28 日目（雌のみ）の投与後 2 時間に測定した（表 2.6.6.3-1）。血漿中濃度は雌と比較して雄で高い傾向を示し、また投与期間の延長に従い低下傾向を示した。

表 2.6.6.3-1 ベキサロテン投与後 2 時間の血漿中濃度（ng/mL）

投与量	雄				雌				
	1 日目	14 日目		28 日目	1 日目	14 日目		28 日目	
		血漿中濃度	減少率 (%)			血漿中濃度	減少率 (%)	血漿中濃度	減少率 (%)
0	0	0	NA	0	0	0	NA	0	NA
30	2336	1547	33.8	NP	1829	770.0	57.9	754.7	58.7
100	5711	1956	65.8	NP	4800	3104	35.3	1804	62.4
150	6353	2071	67.4	NP	6414	3213	49.9	1486	76.8

NA：該当なし
NP：実施せず

以上より、ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 30、100、150 mg/kg/日で雌雄ラットに 28 日間反復経口投与した結果、ベキサロテン投与各群の雌雄いずれにおいても肝臓などに毒性を発現し、死亡例が認められた。器官重量、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査により、主な標的器官は肝臓、心臓、腎臓、副腎、前胃、骨及び皮膚であった。ベキサロテン投与に関連したこれらの所見は 28 日間の休薬により回復を示した。本試験の NOAEL は雌雄とも 30 mg/kg/日未満と考えられた。

2.6.6.3.2 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（2）

添付資料：4.2.3.2-3（参考）

ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 3、10、30、100 mg/kg/日で Sprague-Dawley 系雄ラット（3 mg/kg/日群は 10 例；10、30 及び 100 mg/kg/日群は各 19 例）に 28 日間反復経口投与した。対照群にはごま油を 10 mL/kg の容量で 15 例のラットに投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。3 mg/kg/日群を除く各群の 5 例

（100 mg/kg/日群のみ 3 例）は 28 日間の休薬期間を設け回復性を評価した。さらに、10、30 及び 100 mg/kg/日群の各 4 例を TK の検討に供した。

ベキサロテンの 10、30 及び 100 mg/kg/日群でそれぞれ 2 例（11%）、6 例（32%）及び 12 例（63%）に死亡又は瀕死例が認められた。一般状態観察では、3 mg/kg 以上の投与群で着色尿が、10 mg/kg 以上の投与群で努力呼吸、被毛の乱れ、出血痕又はラ音が、30 mg/kg 以上の投与群で粘膜蒼白及び円背位が、100 mg/kg 群で出血がそれぞれ認められた。体重及び摂餌量については、全投与群で投与期間を通してベキサロテン投与に起因する明らかな影響は認められなかった。血液学的検査では、30 mg/kg/日以上の投与群で赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数及びリンパ球数の減少及び多形核白血球増加、並びにいずれの投与群でも血小板数の増加又は増加傾向が認められた。また、血液凝固系検査では、いずれの投与群でも PT 及び APTT の延長並びに血小板数及びフィブリノーゲンの増加が認められた。血液生化学的検査では、全投与群に肝機能パラメータ（ALT・AST）、総コレステロール、HDL 及びクレアチニンキナーゼの上昇又は上昇傾向が認められた。10 mg/kg/日以上の投与群でトリグリセリド、ALP 及びグルコースの上昇又は上昇傾向、電解質（カリウム、リン、カルシウム）及び LDL の低下又は低下傾向が見られ、グロブリンは 10 mg/kg/日群で低下し、100 mg/kg/日群で上昇傾向を示した。これに伴い、A/G 比は低用量で上昇、高用量で低下傾向が見られた。100 mg/kg/日群では電解質（塩素及びナトリウム）、総蛋白、尿素窒素（BUN）及び総ビリルビンの増加を示した。

器官重量への影響は肝臓及び副腎に認められ、特に肝臓重量増加は 3、10、30 及び 100 mg/kg/日のいずれの投与群にも認められ、肝臓の相対重量はそれぞれ対照群に比して 20%、24%、42%及び 62%の増加を示していた。副腎ではベキサロテン投与各群で重量の増加又は増加傾向が見られた。これ以外に、脾臓及び心臓に認められた変化は用量相関性が見られず、ベキサロテン投与との直接的な関連性は認められなかった。剖検時に観察された主な肉眼的変化は、10 mg/kg/日以上の投与群で食道、皮膚、胸腺、精巣上体、精嚢、骨格筋又は膵臓に出血（赤色化、紫斑点、暗色）が見られた。死亡又は瀕死例では同様の出血性の変化がより広範囲に観察された。病理組織学的検査では、一般状態及び剖検所見との関連が示唆される変化が認められた。主な変化は出血であり、特に 10 mg/kg/日以上の投与群に広く認められた。その他に、3 mg/kg/日以上の投与群で肝臓（肝細胞のグリコーゲン沈着）、皮膚障害（基底細胞層・顆粒層・有棘層・角質層の肥厚、ケラトヒアリン顆粒の増加）、10 mg/kg/日以上の投与群で胸腺（リンパ系細胞枯渇）、副腎（皮質肥大）、膵臓（炎症、間質線維化）、骨（限局性骨内膜増殖、皮質骨の菲薄化、破骨細胞の増加、並びに一次及び二次海綿骨内の軟骨の肥厚）、心臓（限局性心室筋繊維壊死）、前胃（扁平上皮過形成、過角化）、食道の炎症、30 mg/kg/日以上の投与群で脾臓（リンパ系細胞枯渇）、腸間膜リンパ節（粘膜下リンパ系細胞枯渇）、膵臓（腺房細胞壊死）、100 mg/kg/日群で脾臓（赤血球減少）、肝臓（肝細胞壊死）及び下顎リンパ節（リンパ系細胞枯渇）に変化が認められた。死亡又は瀕死例においても出血などの類似の変化が認められた。特に瀕死例では、食道の急性・慢性炎症、脳神経細胞の虚血性変化、脾臓の髄外造血を伴う赤血球減少、肝臓の小葉中心性壊死、盲腸及び回腸の粘膜下リンパ組

織のリンパ系細胞壊死、副腎の索状層変性、下垂体前葉の空胞化、眼球出血、甲状腺肥大及び大腿骨骨髄の骨髄細胞枯渇が認められた。

投与終了後の 28 日間の休薬期間中に 30 mg/kg/日群の 1 例及び 100 mg/kg/日群の 2 例が死亡又は瀕死状態のため安楽死させた。これ以外には、休薬期間には、一般状態、血液学的及び血液生化学的検査、器官重量、剖検所見並びに病理組織学的所見（100 mg/kg/日群の 1 例に認められた骨への影響を除く）に異常は認められなかった。

表 2.6.6.3-2 ベキサロテン血漿中濃度（ng/mL）

投与量 (mg/kg/日)	1 日目	14 日目	28 日目
10	879	643	578
30	1891	807	1129
100	3677	2514	2873

以上より、ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 3、10、30、100 mg/kg/日で雄ラットに 28 日間反復経口投与した結果、肝臓などに毒性を発現し死亡例が認められた。器官重量、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査により、主な標的器官は肝臓、心臓、腎臓、副腎、前胃、骨及び皮膚であった。投与期間中に観察された毒性所見は 28 日間の休薬により消失した。ベキサロテン投与各群で血液凝固抑制、肝臓重量増加、皮膚障害等の影響が認められたことから、本試験の雄における NOAEL は 3 mg/kg/日未満と考えられた。

2.6.6.3.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験

添付資料：4.2.3.2-4（参考）

ベキサロテンを投与したラットにおける主な標的器官は肝臓であることが示唆されていた。当該試験は、ごま油に懸濁したベキサロテンを投与量 1、10、100 mg/kg/日で 1 群当たり 5 例の Sprague-Dawley 系雌ラットに週 5 日で最長 5 週間経口投与し、肝腫大性変化の発現及び回復性について検討した。対照群にはごま油を 5 mL/kg の容量で 5 例の動物に投与した。対照群及び 100 mg/kg/日群は最終投与 24 時間後の投与 2、3、5、12、19 及び 25 日目に剖検し、また、4、22、25 回投与後の 5～14 日間の回復性を検討するために投与 9、31、38 及び 47 日目に剖検した。ベキサロテンの 1 及び 10 mg/kg/日群においては同様に、投与 25 及び 38 日目（休薬期間：0 及び 12 日間）に剖検した。

いずれの投与群においても死亡例は見られず、一般状態及び体重に変化は認められなかった。肝臓重量は 10 mg/kg/日以上の投与群で時間（投与回数）及び用量相関的に増加した。100 mg/kg/日群における肝臓重量増加は初回投与後に見られ、18 回投与後の 25 日目まで継続して観察された。100 mg/kg/日群における 9 回目投与後（投与 12 日目）の肝臓の乾燥重量は 56%の増加を示していた。このことは肝臓重量の増加が浮腫に基づくものでないことを示している。この変化は 5 日間の回復期間で有意差は認められるものの、ほぼ正常値に回復した。肝臓の変化は、発現も回復も早い変化であった。100 mg/kg/日群では腎臓重量が 9 回投与時

（投与 12 日目）及び 14 回投与時（投与 19 日）に減少したが、早期の回復性が認められた。100 mg/kg/日群 18 回投与時（投与 25 日目）の大腿骨の全長、直径、湿重量、相対重量、乾燥重量の有意な増加が認められた。

血液学的検査では生物学的に意義のある変化は認められなかった。血液生化学的検査では肝臓への影響を示唆する変動（コレステロール、AST、ALP、ALT 及び A/G 比の上昇）が認められた。

以上より、ベキサロテンを投与量 100 mg/kg/日で雌ラットに週 5 回で最長 5 週間経口投与した場合、死亡例は見られなかった。ベキサロテン投与に関連して肝臓重量の増加及び肝機能パラメータの上昇が認められた。10 mg/kg/日以上の投与群で肝臓重量増加が認められたことから、本試験の雌における NOAEL は 1 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.4 ラットを用いた 37 日間反復投与毒性試験

添付資料： 4.2.3.2-5（参考）

ラットの 28 日間反復経口投与毒性試験［2.6.6.3.1 項（4.2.3.2-1）、2.6.6.3.2 項（4.2.3.2-3）］において、食道及び腹腔内の出血が観察された。当該試験では、2 種類の被験薬（乾燥飼料にベキサロテンの 1.50 mg/g を混餌及びごま油に懸濁したベキサロテンの 1.75 mg/g を混餌）を各群 5 例の Sprague-Dawley 系雄ラットに、37 日間投与し、動物の生死及び一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血液凝固系検査並びに器官重量測定を行った。

平均投与量は乾燥飼料群で 94.5 mg/kg/日、ごま油混餌群で 72.3 mg/kg/日であった。この相違は総摂餌量の違いに基づくものであった。しかし、摂餌量にはそれぞれの対照群と比較しベキサロテン投与による影響は認められなかった。ごま油混餌群で、投与 21 日目に被毛の乱れ及び一部の動物で嗜眠が発現し、26 日目では 5 例中 3 例が瀕死状態に至った。これらの動物の剖検で腹腔内及び食道周囲の出血が認められた。ベキサロテンの平均血漿中濃度はごま油混餌群で 3.38 μmol/L、乾燥飼料群で 1.82 μmol/L を示した。血液凝固系検査では、両投与群で APTT の延長及びフィブリノーゲンの上昇が対照群と比較して約 2 倍になり、ごま油混餌群で PT の延長が認められた。器官重量では肝臓重量の増加が認められた。

以上より、当該試験の結果はベキサロテンをごま油に懸濁して強制経口投与した他の反復投与毒性試験成績と一致していた。

2.6.6.3.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験

添付資料： 4.2.3.2-6（参考）

当該試験ではマクロゴール 400（PEG400、ポリエチレングリコール 400）、Tween80（オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、CMC（カルボキシメチルセルロース）及び水からなる溶媒（PEG/CMC 溶媒）に懸濁したベキサロテンを強制経口投与した。観察項目として動物の生死及び一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、並びに器官重量測定を実施した。

試験 1 では、ビタミン K3 添加飼料を与えた雄ラット（7 例／群）に、PEG/CMC 溶媒に懸濁したベキサロテンを投与量 0、3、10、30 及び 100 mg/kg/日で 28 及び 60 日間反復経口投与した。試験 2 では、ビタミン K3 添加飼料を与えた雌ラットに、PEG/CMC 溶媒に懸濁したベキサロテンを投与量 0（5 例）及び 100 mg/kg/日（4 例）で 45 日間反復経口投与した。試験 3 では、ビタミン K3 を添加していない通常の飼料を与えた雄ラットに、PEG/CMC 溶媒に懸濁したベキサロテンを投与量 0（5 例）及び 100 mg/kg/日（7 例）で 92 日間反復経口投与した。

ベキサロテンの PEG/CMC 溶媒懸濁液の投与群では、いずれの試験でも死亡例は見られず、ごく軽度の被毛の逆立ち、脱毛及び紅斑が散発的に認められたのみであった。

体重及び体重増加量は、雄に 28、60 及び 92 日間投与したいずれの群でも増加していたが、雌の 45 日間投与群では減少した。摂餌量は雌の 45 日間投与群においてのみ低値を示し、体重の変化と相関した傾向が見られた。

血液学的検査では、雄に 92 日間投与した群でのみ検討した。平均赤血球血色素濃度（MCHC）の有意は上昇が認められたが、差はわずかであり生物学的意義はないと考えられた。その他の項目に有意な変化は認められなかった。血液生化学的検査では、雌に 45 日間投与した試験では ALT、ALP、AST、コレステロール及びトリグリセリドの上昇、グロブリン、ナトリウム、カリウム及び総蛋白の低下が見られ、雄に 92 日間投与した試験では、ALT、ALP 及びコレステロールの上昇に加え、さらに CPK の低下、並びに無機リン、カルシウム、アルブミン、総蛋白及びクレアチニンの上昇が見られた。血液凝固系検査では、雌に 45 日間投与した試験で APTT のわずかな短縮を示すのみで、雄に 60 日間投与した群では変化は認められなかった。フィブリノーゲン値は雄に 60 日間投与した各群及び雌に 45 日間投与した群で増加を示した。

器官重量においては、肝臓重量が雄ラットに 60 日間投与した 3、10、30 及び 100 mg/kg/日群で増加し、対照群と比較してそれぞれ 26.7%、52.1%、50.7%及び 84.2%の増加が認められた。雄に 92 日間投与した試験では、100 mg/kg/日群で肝臓重量の増加（74.1%）、脾臓重量の減少（−20.1%）が認められた。100 mg/kg/日を 45 日間投与した雌においては、肝臓重量の増加（40.5%）、腎臓重量（−12.6%）及び心臓重量（−15.4%）の減少が認められた。

血漿中ベキサロテン濃度は、雄に 92 日間投与した試験で 91 日目の投与後 0、1、2、4 及び 6 時間に採血し測定した。その結果、投与後 0 時間でもベキサロテンが検出され、蓄積性又は吸収の長期化が示唆された。この試験における血漿中濃度は、ごま油にベキサロテンを懸濁し、22 日間投与した場合の値に類似していた。また、$AUC_{0\text{-}6}$ はごま油に懸濁しベキサロテンの投与量 35 mg/kg を単回投与した場合の値と同程度であった。

以上より、1）PEG/CMC 溶媒に懸濁したベキサロテン 100 mg/kg/日の 92 日間の投与では良好な忍容性を示した。2）PEG/CMC 溶媒に懸濁したベキサロテンを 100 mg/kg/日まで投与した場合、ビタミン K 投与の有無にかかわらず血液凝固系への影響は認められなかった。3）血液生化学的検査の結果、雄ラットへの 100 mg/kg/日投与による肝臓、腎臓及び骨への影響が示唆された。4）肝臓重量の増加が全てのベキサロテン投与群で認められた。5）PEG/CMC 溶液に懸濁したベキサロテンを反復投与した場合の血漿中濃度は、ごま油懸濁液を投与した場合と類似した値を示した。6）試験 1 の 60 日間反復投与した 3 mg/kg/日以上の群で肝臓重

量に増加が認められたことから、試験1の60日間反復投与した雄におけるNOAELは3 mg/kg/日未満であると考えられた。

2.6.6.3.6 ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験及び28日間回復性試験

添付資料：4.2.3.2-7（参考）

臨床試験に用いた溶媒［マクロゴール400（PEG400）、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（Tween20）、3(2)-t-ブチル-4-ヒドロキシアニソール（BHA）/ポリビニルピロリドン K-90（PVP K-90）及び日本薬局方注射用水］に懸濁したベキサロテンを投与量3、30、100及び300 mg/kg/日を1群当たり雌雄各18例の又は12例Sprague-Dawley系ラットに90日間反復経口投与した。対照群には溶媒を5 mL/kgの容量で投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、血清中副腎皮質ホルモン（コルチコステロン）測定、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。90日間の投与終了後、28日間の休薬期間を設け回復性を検討した。また、対照群を除く各群に雌雄各10例を追加投与し、TKの検討を行った。なお、本試験は「2.6.6.3.8 ラットを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験及び28日間回復性試験（4.2.3.2-9）」の3ヵ月間反復投与試験群として実施された。

死亡又は瀕死例は3、30、100及び300 mg/kg/日群でそれぞれ雄が1、3、5及び13例、雌が0、2、1及び3例であり、雄では用量相関性が認められた。特に雄で死亡例が52例中13例に認められたため、300 mg/kg/日群は投与8週目で試験を中断した。

300 mg/kg/日群では、投与開始2週目より腫脹（鼻、四肢）、脱毛、紅斑（鼻）、肛門・生殖器部位の黄色化及び体重減少が認められた。これらの変化は投与期間中継続し、8又は12週目まで観察された。30及び100 mg/kg/日群では3及び4週目より脱毛、紅斑（鼻）、肛門・生殖器部位の黄色化（雌のみ）、また、11週目より眼球の混濁が片側又は両側に観察された。ベキサロテン投与の中断はレンズの混濁を軽減したが、変化の進行を示す個体も認められた。早期に安楽死させた300 mg/kg/日群で認められた白内障はベキサロテン投与に起因した変化と推測された。眼科学的検査において3、30及び100 mg/kg/日群で観察された白内障は試験期間中に発現頻度及び程度ともに増加した（表 2.6.6.3-3）。

表 2.6.6.3-3 白内障発現頻度[a]［白内障発現動物数/検査動物数（発現率）］

投与量 (mg/kg/日)	0	3	30	100	300
8週目	–	–	–	–	35/69 (51%)
12週目	0/20 (0%)	0/20 (0%)	10/20 (50%)	16/20 (80%)	43/49 (88%)[b]
14週目	0/83 (0%)	1/83 (1%)	42/81 (52%)	67/79 (85%)	–
20週目（回復群）	0/12 (0%)	0/12 (0%)	6/12 (50%)	8/12 (67%)	–

a 雌雄合計の値
b 8週目投与中止群の回復群

体重では、3 mg/kg/日群で対照群と比較して増加し、100及び300 mg/kg/日群では減少を示した。

投与を 8 週目で中止した 300 mg/kg/日群においては、臨床病理学的検査に何ら変動が見られなかった。

血液凝固系検査では、3 mg/kg 以上の投与群の雄において PT の延長が、30 mg/kg/日以上の投与群の雄で APTT の延長が認められ、血液学的検査では、3 mg/kg 以上の投与群で血色素量又はヘマトクリット値の減少、30 mg/kg/日以上の投与群で血小板数の増加が認められた。血液生化学的検査では、30 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で肝機能パラメータ（ALT・ALP）、また、3 mg/kg/日以上の投与群の雌でコレステロールの上昇、雌雄で HDL 及びトリグリセリドの上昇又は上昇傾向が見られた。100 mg/kg 群では雌雄で肝機能パラメータ（AST）及び雌で BUN の上昇がそれぞれ認められた。これらの変化は可逆的であった。糖質コルチコイドにはベキサロテン投与に関連した明らかな影響は認められなかった。

器官重量については、3 mg/kg/日以上の投与群の雌及び 30 mg/kg/日以上の投与群の雄で肝臓重量の増加、3 mg/kg/日以上の投与群の雄で副腎重量の増加、30 mg/kg/日以上の投与群で胸腺重量の減少が認められた。剖検時の肉眼観察では、30 mg/kg/日以上の投与群で眼球（退色、赤色化、混濁）、肺（赤色化、結節形成）、皮膚（赤色化、被毛菲薄化）及び肝臓（肥大）、300 mg/kg/日群で眼球（眼球陥入）及び肺（癒着）に変化が認められた。死亡又は瀕死例では、さらに胸腔（胸水）、食道（穿孔）、皮膚（脱毛）などに変化が認められた。病理組織学的検査では、ベキサロテン投与に起因した変化として、30 mg/kg/日以上の投与群で眼球（白内障）、肝臓（肝細胞肥大）、肺（胸膜炎、異物性肺炎）、皮膚（膿瘍、表皮肥厚、毛包萎縮）が、並びに 100 mg/kg/日群では食道（過角化）、肝臓（肝細胞空胞化）に変化が認められた。これらの変化に加えて、死亡又は瀕死例では食道（棘細胞増殖）、肝臓（鬱血、壊死）、肺（肺胞内マクロファージ浸潤、胸膜炎、間質肺炎）、皮膚（皮膚炎）及び前胃（棘細胞増殖、過角化）に変化が観察された。

ベキサロテン投与終了後の 28 日間回復期間では、白内障を除くいずれの変化も回復又は回復の傾向が認められた。

血漿中ベキサロテン濃度は投与開始後 112 日目（300 mg/kg/日群は 50～52 日目）に測定した。その結果、曝露量は雌雄ともに投与量に応じてほぼ増加し、雄と比較し雌で高い傾向を示した（表 2.6.6.3-4）。

表 2.6.6.3-4 投与 112 日目におけるベキサロテン曝露量

投与量 (mg/kg/日)	3		30		100		300 [a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	249	758	1600	2290	2080	3410	5480	6410
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng•h/mL)	1560	4040	9050	11400	13800	25200	24900	39400

a 投与 50-52 日目の値

以上より、ベキサロテンを投与量 3、30、100、300 mg/kg/日でラットに 3 ヵ月間反復経口投与した結果、30 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で毒性所見（白内障、肝臓肥大、食道及び胃の過角化、皮膚の表皮肥厚など）が観察され死亡例が見られた。白内障を除く変化は休薬に

より回復又は回復の傾向が認められた。器官重量、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査より、ベキサロテンの標的器官は肝臓、皮膚、食道、胃、副腎及び眼球と推測された。3 mg/kg/日群では白内障のみが観察された。したがって、本試験における NOAEL は雌雄ともに 3 mg/kg/日未満と推察された。

2.6.6.3.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

添付資料：4.2.3.2-8（評価）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁したベキサロテンを投与量 3、30、100 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 18 例又は 12 例のラット[Crl:CD(SD)]に 26 週間反復経口投与し、ベキサロテンの毒性プロファイルについて検討した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。100 mg/kg/日群では雌雄各 6 例を用いて、26 週間の投与終了後に 4 週間の休薬期間を設け回復性を検討した。また、各群に雌雄各 4 又は 5 例を追加投与し、TK の検討を行った。

投与期間中及び投与期間終了時に認められた被験物質投与に関連すると考えられた影響は以下のとおりである。

死亡又は瀕死例では、毒性試験群の 100 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 17 日から自発運動の減少、呼吸緩除及び耳介の外傷が見られ、投与 18 日に死亡した。また、サテライト群の 30 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 106 日から出血を伴った上顎切歯の歯折が見られ、投与 111 日に死亡した。いずれも血液凝固能の抑制による外傷部からの失血が死因と考えられた。他に、3 mg/kg/日群の雄 1 例で、投与 129 日に切迫屠殺による剖検を実施した。本例では、投与 112 日から腫瘤（下腹部）、投与 120 日から赤色尿が見られた。

生存例では、一般状態観察において眼球混濁、脱毛及び腹部膨満が見られた。脱毛は、100 mg/kg/日群の雄 6 例及び雌 10 例で投与 15 日以降に見られた。脱毛の部位は個体ごとに異なっていたが、ほとんどの場合で全身性に見られた。本変化は、投与期間中に消失する動物もおり、回復性が見られる変化であった。また、腹部膨満は 100 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 44 日から見られ、投与期間を通して観察された。

眼球混濁は、30 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例、100 mg/kg/日群の雄 8 例及び雌 3 例で投与 92 日から投与期間を通して観察された。ほとんどの場合で両側性に見られ、投与日数の経過とともに発生例数は増加する傾向にあった。眼科学的検査では、水晶体の限局性又は瀰漫性混濁が 3 mg/kg/日群の雄、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で認められた。投与終了時（投与 26 週目）における水晶体瀰漫性混濁の発現頻度は 3、30 及び 100 mg/kg/日群の雄で、それぞれ 9%、36%及び 59%、雌でそれぞれ 0%、25%及び 39%を示した。なお、4 週間後の回復群（30 週目）における発現率は 100 mg/kg/日群の雄で 33%、雌で 83%であった。水晶体瀰漫性混濁の発現頻度は試験期間中に増加した（表 2.6.6.3-5）。眼球に対する病理組織学的検査で

は投与期間終了時及び回復期間終了時検査において 3 mg/kg/日群の雌、30 又は 100 mg/kg/日群の雌雄で白内障が認められた（表 2.6.6.3-6）。

表 2.6.6.3-5 眼科学的検査による水晶体瀰漫性混濁の発現頻度［発現動物数/検査動物数（発現率）］

性別	検査時期／投与量 (mg/kg/日)	0	3	30	100
雄	13 週目	0/18 (0%)	0/12 (0%)	1/11 (9%)	4/17 (24%)
	26 週目（投与期間終了時）	0/18 (0%)	1/11 (9%)	4/11 (36%)	10/17 (59%)
	30 週目（回復群）	0/6 (0%)	－	－	2/6 (33%)
雌	13 週目	0/18 (0%)	0/12 (0%)	1/12 (8%)	1/18 (6%)
	26 週目（投与期間終了時）	0/18 (0%)	0/12 (0%)	3/12 (25%)	7/18 (39%)
	30 週目（回復群）	0/6 (0%)	－	－	5/6 (83%)

－：回復群設定せず

表 2.6.6.3-6 病理組織学的検査による白内障の発現頻度［発現動物数/検査動物数（発現率）］

性別	検査時期／投与量 (mg/kg/日)	0	3	30	100
雄	26 週目（投与期間終了時検査例）	0/12 (0%)	0/11 (0%)	10/11 (91%)	10/10 (100%)
	30 週目（回復群）	0/6 (0%)	－	－	6/6 (100%)
雌	26 週目（投与期間終了時検査例）	0/12 (0%)	2/12 (17%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)
	30 週目（回復群）	0/6 (0%)	－	－	5/6 (83%)

－：回復群設定せず

体重では、100 mg/kg/日群の雄で投与 127 日、雌で投与 22 日から投与期間を通して体重の増加抑制が見られた。摂餌量では、30 mg/kg/日群の雄で投与 8 日及び雌で投与 71 日から投与期間を通して、100 mg/kg/日群の雄で投与 15 日及び 100 mg/kg/日群の雌で投与 78 日から投与期間を通して摂餌量の増加が見られた。さらに、3 mg/kg/日群の雌で体重の増加、3 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の増加が見られた。

血液凝固能への影響として、血液凝固系検査及び血液学的検査において、3 mg/kg/日以上の群の雌雄で PT、APTT 又はフィブリノーゲン量の増加、3 mg/kg/日群の雌、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄では赤血球系パラメータ（赤血球数、血色素量又はヘマトクリット値など）の減少及び白血球系パラメータの変動も見られた。30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で血小板数の増加が併せて認められた。

肝臓への影響として、3 mg/kg/日以上の群の雌雄で重量の増加を伴った肝臓の腫大が見られ、病理組織学的検査では、3 mg/kg/日群の雌、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。血液生化学的検査では、3 mg/kg/日以上の群の雌雄で ALP などの肝機能パラメータ、HDL-コレステロールなどの血中脂質パラメータ及びアルブミンなどの血清蛋白パラメータの変動も見られた。

副腎への影響として、3 mg/kg/日群の雌、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で剖検において副腎の腫大が見られ、器官重量では 3 mg/kg/日群の雄、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で副腎重

量の増加が見られた。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日群の雌、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で副腎皮質細胞の肥大が見られた。

皮膚への影響として、100 mg/kg/日群の雌雄で一般状態観察において脱毛が見られ、病理組織学的検査では 30 mg/kg/日群の雌及び 100 mg/kg/日群の雌雄で表皮の肥厚が見られた。

消化管への影響として、3 mg/kg/日群の雌、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で前胃の扁平上皮の肥厚、30 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌雄で腺胃の球状白血球(globule leukocyte)の増加及び前胃境界縁のびらん、100 mg/kg/日群の雄で腺胃粘膜上皮のびらんが見られた。また、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で舌の扁平上皮の肥厚が見られ、30 mg/kg/日群の雌及び 100 mg/kg/日群の雌雄では食道の扁平上皮の肥厚も見られた。

胸腺への影響として、30 及び 100 mg/kg/日群の雄で胸腺重量の減少が見られた。

腎臓への影響として、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で腎尿細管上皮への褐色色素の沈着、100 mg/kg/日群の雌雄で好塩基性尿細管が見られた。これらの変化に加え、30 及び 100 mg/kg/日群の雄で皮質への鉱質の沈着、100 mg/kg/日群の雌で皮質境界部への鉱質の沈着が見られた。

下垂体への影響として、30 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌雄で剖検において腫大が見られ、このうち 30 及び 100 mg/kg/日群の雄では下垂体重量の増加も見られた。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日群の雄、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で下垂体中間葉の肥大が見られた。

大腿骨及び胸骨への影響として、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で軟骨の肥大が見られた。

回復期間終了時検査では、上記の投与期間終了時検査で見られた変化のうち、白内障、下垂体重量の増加（雄のみ）、下垂体の中間葉の肥大、大腿骨及び胸骨軟骨の肥大、並びに胸腺重量の減少は、投与期間終了時とほぼ同様であった。しかし、肝臓、腎臓及び消化管などで見られた変化には休薬による回復性又は回復傾向が見られた。

血漿中ベキサロテン濃度測定では、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）は投与期間を通して投与量の増加に伴って上昇し、明らかな雌雄差は見られなかった。投与 1 日との比較では、投与 28 日の C_{max} は投与 1 日に対して 0.5～1.4 倍、AUC_{0-24} は投与 1 日に対して 0.4～1.5 倍であり、投与 182 日の C_{max} は投与 1 日に対して 0.7～1.2 倍、AUC_{0-24} は投与 1 日に対して 0.6～1.6 倍であり、30 及び 100 mg/kg/日群では反復投与により全身曝露の低下が見られた（表 2.6.6.3-7）。

表 2.6.6.3-7 投与 1 日目、28 日及び 182 日目におけるベキサロテン曝露量

投与量（mg/kg/日）		3		30		100	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1 日目	522	440	2480	2800	5570	5320
	28 日目	362	595	1600	1760	2690	2400
	182 日目	430	539	1800	2330	4190	4580
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1 日目	3560	2140	22800	24000	63800	55000
	28 日目	3370	3290	16400	17100	25600	24300
	182 日目	3920	3490	20500	21000	37400	35300

以上のように、本試験条件下では、30 及び 100 mg/kg/日群の雄で血液凝固能の抑制に関連した死亡が見られた。また、3 mg/kg/日以上の群の雌雄で、肝臓、眼球、副腎、消化管及び下垂体に、30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で皮膚、胸腺、腎臓、大腿骨及び胸骨に被験物質投与の影響が見られた。したがって、本試験の NOAEL は雌雄とも 3 mg/kg/日未満と考えられた。

2.6.6.3.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

添付資料：4.2.3.2-9（参考）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20 、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁したベキサロテンを投与量 3、30、100、300 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 42 例の Sprague-Dawley 系ラットに 6 ヵ月間反復経口投与した。対照群には溶媒を 5 mL/kg の容量で投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。6 ヵ月間の投与終了後、28 日間の休薬期間を設け回復性を検討した。また、対照群を除く各群に雌雄各 10 例を追加投与し、TK の検討を行った。

死亡又は瀕死例は投与開始 3 ヵ月までの例数に加えて、さらに、3、30 及び 100 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 0、4 及び 3 例、雌で 1、1 及び 2 例であり、雌と比較して雄で死亡例数が多かった。300 mg/kg/日群では投与 8 週までに多数の死亡例が認められたため、その時点で試験を中断した［結果は 3 ヵ月間投与試験（2.6.6.3.6 項）に示した］。死亡例では皮膚、食道、咽頭に変化が認められ、また、異物性肺炎、食道穿孔が見られた。

30 及び 100 mg/kg/日群では、投与 3 及び 4 週目から脱毛、紅斑（鼻）、肛門・生殖器部の黄色化が認められた。これらの変化は投与 12 週目前後に最も発現頻度が高かったが、それ以降は徐々に減少した。しかし、投与期間終了時にも認められていた。また、3、30 及び 100 mg/kg/日群において、眼球の混濁（白内障）の発現頻度及び程度ともに増加した。発現頻度に性差は認められなかった。投与終了時（投与 26 週目）における発現頻度は 3、30 及び 100 mg/kg/日群で、それぞれ 2%、48%及び 85%を示した。4 週間後の回復群（30 週目）における発現率は 0%、42%及び 92%であった。白内障は試験期間中に、程度及び頻度ともに増加した（表 2.6.6.3-8）。

表 2.6.6.3-8 白内障発現頻度[a]［白内障発現動物数/検査動物数（発現率）］

投与量 (mg/kg/日)	0	3	30	100
12 週目	0/20 (0%)	0/20 (0%)	10/20 (50%)	17/20 (85%)
26 週目	0/49 (0%)	1/50 (2%)	20/42 (48%)	35/41 (85%)
30 週目（回復群）	0/12 (0%)	0/12 (0%)	5/12 (42%)	11/12 (92%)

a 雌雄合計の値

体重では、100 mg/kg/日群の雄で投与 9 週、雌で投与 1 週から投与期間を通して体重の増加抑制が見られた。摂餌量では、30 mg/kg/日群の雄で投与 3 週及び雌で投与 6 週から投与期

間を通して、100 mg/kg/日群の雄で投与 3 週及び雌で投与 9 週から投与期間を通して摂餌量の増加が見られた。さらに、3 mg/kg/日群の雌雄で体重の増加、3 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の増加が見られた。

血液凝固系検査では、30 mg/kg/日以上の投与群の雄で、PT 及び APTT の用量相関的かつ有意な延長が観察された。血液学的検査では、30 mg/kg/日以上の投与群で血小板数の増加、赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少が認められた。血液生化学的検査では、30 mg/kg/日以上の投与群で肝機能パラメータ（AST・ALT・ALP）、3 mg/kg/日以上の投与群でコレステロール、HDL 及びトリグリセリドの上昇又は上昇傾向が認められた。

器官重量では、3 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で肝臓重量及び副腎重量の増加、並びに 30 mg/kg/日以上の投与群の雌で胸腺重量の減少が認められた。ベキサロテン投与に起因した剖検所見として、30 mg/kg/日以上の投与群で眼球（赤色化又は混濁）が、100 mg/kg/日群で肝臓（褐色化及び結節形成）、皮膚（赤色化、被毛菲薄）の変化が観察された。投与期間中の死亡例では、眼部（外創、痂皮形成）、肝臓（肥大）、肺（赤色化、線維性癒着、結節形成）、胸腔（胸水貯留）、胃（退色、赤色化）、及び皮膚（赤色化、被毛菲薄、脱毛）に変化が観察された。

病理組織学的検査では、ベキサロテン投与に起因した変化として、3 mg/kg/日以上の投与群で眼球（白内障）及び肝臓（肝細胞空胞化）、30 mg/kg/日以上の投与群で肝臓（胆管肥大）、肺（胸膜炎）、及び皮膚（表皮肥厚）並びに 100 mg/kg/日群で肝臓（壊死）、前胃（棘細胞増殖、過角化）及び皮膚（膿瘍）に影響が認められた。死亡又は瀕死例においては、上記以外に肝臓（肝細胞肥大）、食道（棘細胞増殖、過角化）の変化が認められた。6 ヵ月時点で観察された変化は 3 ヵ月時点と比較して軽減されていた。

投与終了後の 28 日間休薬期間では、白内障を除くいずれの変化も回復又は回復の傾向が認められた。

血漿中のベキサロテン濃度は投与 178 日目に測定した。その結果、雄の曝露量は雌より低値を示したが、雌雄の曝露量は投与量にほぼ比例して増加した。雄においては単回投与時の値は反復投与時の値に比し高い曝露を示していたが、雌では明らかな差は認められなかった（表 2.6.6.3-9）。

表 2.6.6.3-9 投与 1 日目及び 178 日目におけるベキサロテン曝露量

投与量（mg/kg/日）		3		30		100	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1 日目 [a]	488	441	2150	1840	6020	4250
	178 日目	360	702	1530	1950	1890	3500
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	1 日目 [a]	2470	1830	14100	12600	39000	24100
	178 日目	1650	2840	8990	11000	12400	21400

a 試験番号 RR-815-98-013 における結果

以上より、ベキサロテンを投与量 3、30、100 mg/kg/日でラットに 6 ヵ月間反復経口投与した結果、皮膚粘膜毒性、肝毒性及び白内障などの用量制限毒性が認められた。毒性所見の発現頻度は用量に依存しており、白内障以外の毒性所見は休薬により回復又は回復の傾向が認められた。ベキサロテンに起因した死亡又は瀕死例は 30 mg/kg/日以上の投与群で見られた。3 mg/kg/日以上の投与群で白内障が観察された。以上の結果より、本試験における NOAEL は雌雄ともに 3 mg/kg/日未満と推察された。

2.6.6.3.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験

添付資料：4.2.3.2-10（参考）

ババス油に懸濁しカプセルに充てんしたベキサロテンを投与量 10、30、100、200 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 6 例のビーグル犬に 28 日間反復経口投与した。対照群にはババス油を充てんしたカプセルを投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、身体的検査（全身状態、心拍数、呼吸数、直腸体温）、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び TK 測定を実施した。

100 及び 200 mg/kg/日群では毒性を発現し瀕死動物が認められたため、これらの群への投与を投与 21 日目で中止し、生存例の半数は 22 日目に安楽死させ、残りの半数は 28 日間の回復性試験に供した。

一般状態観察では、下痢、軟便及び皮膚の紅斑が対照群を含む全群に認められた。ベキサロテン投与に起因した症状として、全投与群で鱗屑皮膚、鼠径部発疹、油性被毛、被毛の乱れ、嘔吐及び削痩、30 mg/kg/日以上の投与群で黄色着色便及び嗜眠が観察された。死亡又は瀕死例では、全身状態が急激に悪化し、前日に活発な行動を示した動物が、翌日には嗜眠状態で反応を示さない場合が見られた。体重については 30 mg/kg/日群の雌及び 100 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で 1 週目に有意な減少が見られたが、投与終了時では体重減少に有意差は認められず、28 日間の休薬期間中に直ちに体重増加を示し回復した。摂餌量は 100 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で低下したが、ベキサロテン投与との関連は認められなかった。眼科学的検査及び心電図にはいずれの投与群でも変化は見られなかった。血液学的検査では、30 及び 200 mg/kg/日群の雌で投与 22 日目の赤血球数及び血色素量、30 mg/kg/日以上の投与群の雌で MCHC の減少が認められた。29 日目に 30 mg/kg/日群で MCHC 及び血色素量の減少及び血小板数の増加が認められた。血小板数の増加は雌雄で認められたが、ベキサロテン投与との関連は見られなかった。血液凝固系検査では、200 mg/kg/日群で PT 及び APTT の延長傾向を示したが、有意な変化ではなかった。投与 22 日目の血液生化学的検査では、10 mg/kg/日以上の投与群でアルブミンの低下、グロブリンの上昇、A/G 比の低下が、30 mg/kg/日以上の投与群に血中脂質（コレステロール、HDL 及び LDL）の低下、肝機能パラメータ（ALT・AST・ALP・GGT）の上昇、200 mg/kg/日群で BUN（雄）及びグルコース（雌）の上昇、総蛋白（雌）の低下が見られた。その他に 30 mg/kg/日以上の投与群で電解質の低下が散見された。

投与 29 日目においても、10 mg/kg/日以上の投与群で血中脂質（コレステロール及び HDL）の低下、肝機能パラメータ（AST・ALT・ALP・GGT）及びグロブリンの上昇、総蛋白、ア

ルブミン、A/G 比及びカルシウムの低下が認められた。尿検査ではベキサロテン投与による変化は認められなかった。

器官重量では全投与群で肝臓重量の用量相関的な増加が認められた。肝臓の相対重量では、10 及び 30 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 33%及び 41%、雌で 53%及び 67%の増加を示した。

主な剖検所見として、100 mg/kg/日以上の投与群で消化管の赤色巣、肝臓及び腎臓の淡黄色化、黄疸が認められた。病理組織学的所見として、主に 30 mg/kg/日以上の投与群で肝臓（肝細胞の変性、空胞化、色素沈着）、腎臓（腎尿細管の拡張、再生、鉱質沈着）の変化が認められた。消化管では 30 mg/kg/日以上の投与群で鬱血、出血、粘液細胞の増加及び変性、また回腸リンパ小節でリンパ系細胞の枯渇又は空胞化が認められた。心臓においては 30 mg/kg/日以上の投与群で変性、出血、鉱物沈着が主に死亡又は瀕死例に認められた。その他に、30 mg/kg/日以上の投与群で精巣の精子形成不全、10 mg/kg/日以上の投与群で胸腺のリンパ系細胞枯渇及び皮膚のケラトヒアリン顆粒沈着が認められた。肝細胞の色素沈着を除き、いずれの変化も投与終了後 28 日間の休薬期間で回復した。

投与 1 及び 28 日目に TK の検討を行った（表 2.6.6.3-10）。血漿中ベキサロテン濃度は投与量に応じて増加し、1 日目における $AUC_{0\text{-}24}$ は雌雄ともに投与量に相関した値を示した。投与 28 日目での血漿中濃度は 1 日目と比較して低値を示した。

表 2.6.6.3-10 投与 1 日目及び 28 日目におけるベキサロテン曝露量

投与量 (mg/kg/日)	10		30		100		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)								
1 日目	1627.4	1596.2	5771.7	6353.3	17877.7	17977.3	22116.7	23917.5
28 日目	947.8	662.7	1346.7	1499.5	—	—	—	—
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)								
1 日目	1998.9	1683.98	7591.0	5931.8	17912.3	15086.96	26044.2	25202.8
28 日目	639.6	444.1	583.3	617.7	—	—	—	—

—：実施せず

以上より、ベキサロテンを投与量 10、30、100、200 mg/kg/日でビーグル犬に 28 日間反復経口投与すると、30 mg/kg/日以上の投与群で肝臓などに毒性を発現し、死亡例が見られた。発現した毒性所見は投与中止により回復した。器官重量、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査により、主な標的器官は肝臓、腎臓、心臓、消化管及び皮膚であった。10 mg/kg/日群においても毒性症状が認められたため、本試験における NOAEL は 10 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.3.10 イヌを用いた 30 日間反復投与毒性試験

添付資料：4.2.3.2-11（参考）

ババス油に懸濁しカプセルに充てんしたベキサロテンを投与量 10、30、100 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 1 例のビーグル犬に 30 日間反復経口投与した。対照群にはババス油を充てん

したカプセルを投与した。観察項目として、動物の生死及び一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。100 mg/kg/日群の雌では体重減少、摂餌量減少、嗜眠、粘膜・目・皮膚の黄疸、肝機能パラメータ（AST・ALT・ALP)の上昇が認められた。肝機能パラメータの変化は、100 mg/kg/日群の雌と比較して軽度ではあるが、30 mg/kg/日群の雌雄及び 100 mg/kg/日群の雄においても認められた。血液学的検査では異常は認められなかった。器官重量では、10 mg/kg/日群以上の雌雄の肝臓で用量相関的な増加、雌では 100 mg/kg/日群の脾臓、腎臓及び心臓に増加が認められた。病理組織学的検査では、雄 30 mg/kg/日、雌 100 mg/kg/日群に認められた変化以外には、肝臓、腎臓、脾臓及び脛骨にベキサロテン投与に起因した変化は認められなかった。100 mg/kg/日群の雌で肝細胞の変性、クッパー細胞の過形成、細胞質内及び細胞間に色素沈着が認められた。30 mg/kg/日群の雄でも同様の変化が観察されたが軽度であった。

以上より、ベキサロテンをビーグル犬に 30 日間反復経口投与することにより肝臓への影響が認められた。二次的な影響として、体重減少、血液生化学的検査値の変化が見られた。これらの変化は 30 mg/kg/日以上の投与群に認められ、10 mg/kg/日群以上の雌雄で肝臓の相対重量の増加が見られた。したがって、本試験における NOAEL は雌雄ともに 10 mg/kg/日未満と推定された。

2.6.6.3.11 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験

添付資料：4.2.3.2-12（参考）

ババス油に懸濁しカプセルに充てんしたベキサロテンを投与量 0.1、0.3、1.5 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 6 例のビーグル犬に 91 日間反復経口投与した。対照群にはババス油を充てんしたカプセルを投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、身体的検査（全身状態、心拍数、呼吸数、直腸体温)、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び TK 測定（検査用血漿の採取のみ）を実施した。

いずれの投与群においても死亡又は瀕死例は認められなかった。全群で下痢、軟便、着色便が認められたが、ベキサロテン投与との関連は見られなかった。0.3 mg/kg/日以上の投与群で粘膜蒼白の発現頻度がわずかに上昇した。その他には一般状態に変化は見られなかった。体重、摂餌量、身体的検査、眼科学的検査、心電図及び尿検査にベキサロテン投与に関連した変化は認められなかった。血液学的検査、血液凝固系検査及び血液生化学的検査では対照群と比較して有意な変化が見られたが、生物学的意義は認められなかった。

器官重量では、1.5 mg/kg/日群の雄で精巣の相対重量が有意に減少し、0.3 mg/kg/日以上の投与群の雌で副腎の相対重量の減少が認められた。剖検所見ではいずれの投与群にも異常は認められなかった。病理組織学的所見では、0.1 mg/kg/日以上の投与群で精巣の精細管変性が観察された。その他の病理組織学的所見についてはベキサロテン投与との関連が認められな

かった。雌の副腎の相対重量の変動は増加ではなく減少であり、病理組織学的異常も見られないことから、毒性学的に意味のある影響とは考えなかった。

投与終了後 28 日間の回復性試験では、何ら変化は見られなかった。

以上より、ベキサロテンをビーグル犬に 91 日間反復経口投与した場合の NOAEL は雄で 0.1 mg/kg/日未満、雌では 1.5 mg/kg/日を超えると推測された。雄に認められた精巣の精細管変性は 28 日間の休薬期間には消失した。

2.6.6.3.12 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

添付資料：4.2.3.2-13（参考）

溶媒（PEG400、Tween20、BHA 及び PVP K-90）に懸濁しカプセルに充てんしたベキサロテンを投与量 1、3、10 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 6 例のビーグル犬に 26 週間反復経口投与した。対照群には溶媒を充てんしたカプセルを投与した。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、身体的検査（全身状態、呼吸数）、眼科学的検査、循環器検査（血圧、心拍数、心電図検査）、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び TK 測定を実施した。

いずれの群においても死亡例は認められず、全動物は剖検日まで生存した。一般状態観察では、10 mg/kg/日群で投与 11 週目から褐色の耳垢が認められ、数日遅れて 1 及び 3 mg/kg/日群でも観察された。体重、摂餌量、心電図、血圧及び心拍数に変化は認められなかった。眼科学的検査では投与 11 週目で 3 mg/kg/日群の 1 例、10 mg/kg/日群の 2 例、投与終了時の 26 週目では 3 mg/kg/日群の 2 例及び 10 mg/kg/日群の 5 例に白内障が観察された。血液学的検査では、10 mg/kg/日群で血色素量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少、血小板数及びフィブリノーゲンの増加が認められた。APTT の短縮は全投与群の雌に認められた。血液生化学的検査では、3 mg/kg/日群で ALP の上昇、10 mg/kg/日群で ALT、AST、ALP 及び GGT の上昇が認められ、同群でアルブミン、コレステロール及び HDL の低値を示した。尿検査には異常は認められなかった。

器官重量では、3 mg/kg/日以上の投与群で肝臓重量の増加が有意に認められ、1 mg/kg/日群では軽度の増加が見られたが、統計学的に有意差は認められなかった。10 mg/kg/日群で副腎重量の増加が認められた。剖検所見では 3 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で肝臓肥大、また、3 mg/kg/日以上の投与群の雌及び 10 mg/kg/日群の雄で耳道に褐色物質沈着が観察された。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日以上の投与群で肝細胞肥大が観察され、肥大した肝細胞にはエオジン陽性細胞質及び褐色顆粒沈着を伴っていた。10 mg/kg/日群ではクッパー細胞にも褐色顆粒沈着が認められた。10 mg/kg/日群では胆汁色素沈着も観察された。副腎においては、10 mg/kg/日群の全例及び 3 mg/kg/日群の一部に皮質細胞の空胞化が認められた。その他に、10 mg/kg/日群で白内障、胸骨骨髄の造血細胞数増加、耳道腺の過形成が認められた。耳道腺の変化は 3 mg/kg/日群にも認められた。1 mg/kg/日群には病理組織学的変化は認められなかった。

投与終了後 28 日間の休薬期間後において残存していた変化は、10 mg/kg/日群の白内障、肝臓における肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞褐色色素沈着及び胸骨の骨髄細胞数増加、3 mg/kg/日以上の群の肝細胞肥大及び副腎における皮質細胞の空胞化であった。白内障、肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞褐色色素沈着及び副腎皮質細胞の空胞化に関しては、投与期間終了時検査例と比較して明らかな発現頻度の減少又は病変の程度の軽減化は認められなかった。一方、肝細胞肥大及び胸骨骨髄細胞数増加に関しては、投与期間終了時検査例と比較して明らかな病変の程度の軽減化が見られ、回復傾向が認められた。その他の変化は消失した。

ベキサロテンの初回投与時及び 26 週目における最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 1.1～3.2 時間であった。血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。投与 26 週目での $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} は初回投与時と比較し低値を示した。曝露量は投与量に応じて増加した（表 2.6.6.3-11）。

表 2.6.6.3-11 投与 1 日目及び 26 週目におけるベキサロテン曝露量

投与量 (mg/kg/日)		1		3		10	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1 日目	462	301	1210	1460	7750	6810
	26 週目	275	454	717	804	1960	2410
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	1 日目	2070	1570	5540	5940	30100	24400
	26 週目	1500	1440	3390	3460	7590	7890

以上より、ベキサロテンを投与量 1、3、10 mg/kg/日でビーグル犬に 26 週間反復経口投与した結果、3 mg/kg/日以上の投与群で眼球、肝臓及び副腎に毒性所見が観察された。白内障、肝細胞及びクッパー細胞の褐色色素沈着並びに副腎皮質細胞の空胞化の所見以外は投与終了後 28 日間の休薬期間により回復又は回復の傾向を示した。本試験における NOAEL は雌雄ともに 1 mg/kg/日と推測された。

2.6.6.3.13 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

添付資料：4.2.3.2-14（評価）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁したベキサロテンを投与量 1、3 及び 10 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 6 例又は 4 例のビーグル犬に 39 週間にわたって反復経口投与し、ベキサロテンの毒性プロファイルについて検討した。投与容量は 5 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、血圧測定、心拍数測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。また、10 mg/kg/日群では雌雄各 2 例を用いて、39 週間の投与終了後に 4 週間の休薬期間を設け回復性を検討した。さらに、ベキサロテンの血漿中濃度測定を実施し、被験物質の全身曝露を確認した。

投与期間中及び投与期間終了時に認められた被験物質投与に関連すると考えられた影響は以下のとおりである。

一般状態、体重測定、摂餌量測定、心電図検査、血圧測定、心拍数測定及び尿検査で被験物質投与に関連する変化は見られなかった。

眼球への影響として、眼科学的検査において 10 mg/kg/日群の雄 2 例で限局性の水晶体混濁が見られ（表 2.6.6.3-12）、眼球に対する病理組織学的検査において白内障と診断された（表 2.6.6.3-13）。

血液凝固能への影響として、3 及び 10 mg/kg/日群の雌雄で投与 13 又は 39 週にフィブリノーゲン量の増加、10 mg/kg/日群の雌雄で投与 39 週に血小板数の増加が見られた。

表 2.6.6.3-12 眼科学的検査による水晶体限局性混濁の発現頻度［発現動物数/検査動物数（発現率）］

性別	検査時期／投与量 (mg/kg/日)	0	1	3	10
雄	13 週目	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	1/6 (17%)
	39 週目（投与期間終了時）	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	2/6 (33%)
	43 週目（回復群）	0/2 (0%)	−	−	0/2 (0%)
雌	13 週目	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)
	39 週目（投与期間終了時）	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)
	43 週目（回復群）	0/2 (0%)	−	−	0/2 (0%)

−：回復群設定せず

表 2.6.6.3-13 病理組織学的検査による白内障の発現頻度［発現動物数/検査動物数（発現率）］

性別	検査時期／投与量 (mg/kg/日)	0	1	3	10
雄	39 週目（投与期間終了時）	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	2/4(50%)
	43 週目（回復群）	0/2 (0%)	−	−	0/2 (0%)
雌	39 週目（投与期間終了時）	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4(0%)
	43 週目（回復群）	0/2 (0%)	−	−	0/2 (0%)

−：回復群設定せず

肝臓への影響として、10 mg/kg/日群の雄、並びに 3 及び 10 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加が見られ、剖検では 3 mg/kg/日群の雌 1 例及び 10 mg/kg/日群の雄 2 例で肝臓の腫大が見られた。組織学的には 1 mg/kg/日群の雌 2 例、3 mg/kg/日群の雌雄各 1 例及び 10 mg/kg/日群の雌雄各 2 例で小葉中心性肝細胞のグリコーゲンの増加が見られた。また、血液生化学的検査では、3 及び 10 mg/kg/日群の雌雄でアルブミンなど血清蛋白パラメータの変動も見られた。

副腎への影響として、1 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 10 mg/kg/日群の雄 1 例で束状帯皮質細胞の脂肪滴の増加が見られた。

生殖器への影響として、1 mg/kg/日群の雄 2 例、並びに 3 及び 10 mg/kg/日群の雄各 1 例で限局性の精細管上皮の変性、1 及び 3 mg/kg/日群の雄各 1 例、並びに 10 mg/kg/日群の雄 2 例で瀰漫性のセルトリ細胞の空胞化が見られ、10 mg/kg/日群の雄 1 例では瀰漫性の間細胞過形成も見られた。精巣上体では、1 mg/kg/日群の雄 3 例、並びに 3 及び 10 mg/kg/日群の雄各 1

例で管腔内の細胞残屑、3 mg/kg/日群の雄 1 例及び 10 mg/kg/日群の雄 2 例で管腔内の精子減少が見られた。

回復期間終了時検査では、上記の投与期間終了時検査で見られた変化のうち、10 mg/kg/日群の雄で投与期間終了時に引き続き肝臓重量の増加傾向が見られたが、肉眼的及び組織学的変化はなく、雌雄とも休薬による回復傾向が見られた。また、病理組織学的検査で見られた副腎、精巣及び精巣上体の変化はいずれも休薬により消失し、血液凝固系及び血清蛋白パラメータの変動も投与開始前あるいは対照群とほぼ同程度まで回復した。なお、回復性試験に供した動物には水晶体混濁が見られなかったため、白内障の回復性については、明らかではなかった。

血漿中ベキサロテン濃度測定では、C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与期間を通して投与量の増加に伴って上昇し、明らかな雌雄差は見られなかった。投与 1 日との比較では、投与 28 日の C_{max} は投与 1 日に対して 0.5～1.0 倍、AUC_{0-24} は投与 1 日に対して 0.4～1.0 倍であり、投与 273 日の C_{max} は投与 1 日に対して 0.6～1.2 倍、AUC_{0-24} は投与 1 日に対して 0.6～1.3 倍であり、3 及び 10 mg/kg/日群では反復投与により全身曝露の低下が見られた（表 2.6.6.3-14）。

表 2.6.6.3-14 投与 1 日目、28 日目及び 273 日目におけるベキサロテン曝露量

投与量 (mg/kg/日)		1		3		10	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1 日目	791	649	1900	2740	5360	5490
	28 日目	708	679	1220	1370	3110	3150
	273 日目	981	775	1600	1760	3640	4040
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1 日目	6570	5800	17200	19700	43500	48400
	28 日目	6660	5790	11100	10400	21500	20500
	273 日目	7130	7430	12900	14300	25300	29200

以上のように、1 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓及び副腎、1 mg/kg/日以上の群の雄で精巣及び精巣上体、並びに 10 mg/kg/日群の雄で眼球に白内障が見られた。したがって、本試験条件下における NOAEL は雌雄とも 1 mg/kg/日未満と考えられた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料：4.2.3.3.1-1（評価）

ネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 を用い、S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下でベキサロテンの復帰突然変異誘発性を検討した。

用量設定試験では TA100 を用い S9 代謝活性化系存在下及び非存在下、ベキサロテンの濃度 10、50、100、500、1000 及び 5000 μg/plate で試験した。いずれの濃度でも復帰変異コロニー数の増加や細胞毒性は見られなかったが、5000 μg/plate ではコロニー数の正確な計測が

できない程の被験物質の沈殿が認められたことから、確認試験の最高濃度を 1000 μg/plate とした。

確認試験には TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 を用い、S9 代謝活性化系存在下及び非存在下でベキサロテンの濃度を 5、10、50、100、500 及び 1000 μg/plate とした。各濃度 3 枚のプレートを使用し、独立して 2 回の試験を実施した（試験 1 及び試験 2)。試験 1 では、S9 mix（4%）存在下及び非存在下で、復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は見られなかった。試験 2 においては S9 mix 濃度を 10%としたが、復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。

以上より、ネズミチフス菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた本試験条件下で、ベキサロテンは代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.1.2 大腸菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料：4.2.3.3.1-2（評価）

大腸菌 WP2 *uvrA* を用いて、S9 代謝活性化系存在下及び非存在下でベキサロテンの復帰突然変異誘発性を検討した。ベキサロテンの溶解性を検討した結果、濃度 500 μg/plate 以上で沈殿が認められ 5000 μg/plate ではコロニー数の計測に影響を及ぼす可能性があることから、ベキサロテンの濃度を 5、10、50、100、500 及び 1000 μg/plate とした。各濃度 3 枚のプレートを使用し、独立して 2 回の試験を実施した（試験 1 及び試験 2)。

試験 1 では、S9 mix（4%）存在下及び非存在下で復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は見られなかった。試験 2 においては S9 mix 濃度を 10%としたが、復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。

以上より、大腸菌 WP2 *uvrA* を用いた本試験条件下で、ベキサロテンは代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

2.6.6.4.2.1 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験

添付資料：4.2.3.3.1-3（評価）

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、S9 代謝活性化系存在下及び非存在下でベキサロテンの染色体異常誘発性について検討した。

本薬の濃度 4.9、19、78、312 及び 1250 μg/mL で予備検討を行った結果、濃度 312 及び 1250 μg/mL で S9 代謝活性化系存在下及び非存在下において沈殿が認められ、78 μg/mL 以上の濃度で細胞分裂が完全に阻害されたことから、初回の染色体異常試験は S9 代謝活性化系存在下及び非存在下で濃度 5、10、20 及び 40 μg/mL とした。S9 代謝活性化系非存在下の濃度 40 μg/mL で細胞分裂が完全に阻害されたが、S9 代謝活性化系存在下ではいずれの濃度でも細胞分裂阻害は観察されなかった。S9 代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの濃度においても、構造異常を有する染色体の有意な発現頻度増加は見られなかった。

確認試験では、本薬の濃度を S9 代謝活性化系非存在下で 1.25、2.5、5 及び 10 μg/mL、S9 代謝活性化系存在下で 10、20、40 及び 60 μg/mL とし、培養時間を 21 及び 45 時間とした。S9 代謝活性化系非存在下の濃度 10 μg/mL における 21 時間培養で細胞分裂阻害が見られ染色体損傷の評価ができなかったが、これ以外の S9 代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの濃度でも細胞分裂阻害は観察されず、21 及び 45 時間培養のいずれの濃度でも構造異常を有する染色体の有意な発現頻度増加は認められなかった。なお、陽性対照物質では構造異常を有する染色体数が有意に増加した。また、45 時間培養の 10 及び 60 μg/mL で倍数性の評価を行った結果、対照群を上回る倍数体の増加は見られなかった。

以上より、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた本試験条件下で、ベキサロテンは代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体異常誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.2.2 マウスリンフォーマ TK 試験

添付資料：4.2.3.3.1-4（評価）

L5178Y マウスリンパ腫細胞の *tk* 遺伝子を標的として、ベキサロテンの遺伝子変異誘発能を S9 存在下及び非存在下で検討した。

初回の試験では、S9 代謝活性化系存在下及び非存在下でベキサロテンの濃度 13、16、21、26、32 及び 40 μg/mL で試験した結果、いずれの条件下でも統計学的に有意な遺伝子変異発現頻度の上昇は見られなかった。しかし、26 μg/mL 以上の濃度では細胞毒性が認められ、相対増殖率が 10%未満であった。したがって、確認試験は濃度 13、16、18、21、23 及び 26 μg/mL で実施した。確認試験ではベキサロテンの濃度増加に伴って細胞増殖率が低下したが、変異発現頻度の有意な上昇は認められなかった。

以上の結果より、ベキサロテンは L5178Y マウスリンパ腫細胞の *tk* 遺伝子を標的とした本試験条件下で、遺伝毒性を示さなかった。

2.6.6.4.3 哺乳動物系での *in vivo* 試験

2.6.6.4.3.1 マウス骨髄を用いる小核試験

添付資料：4.2.3.3.2-1（評価）

ベキサロテンの遺伝毒性を Swiss-Webster 系マウス骨髄を用いた小核試験で検討した。

ベキサロテンを 1 群当たり雌雄各 5 例のマウスに、250、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で単回経口投与し、24、48 又は 72 時間後に骨髄を採取して細胞毒性及び小核を有する多染性赤血球の発現頻度を算出し、小核誘発性の有無について評価した。溶媒対照群及び陽性対照（ウレタン）群についても同様に処理した。死亡例は見られなかったが、250 及び 500 mg/kg/日群の雄各 1 例で被毛の乱れ、250 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で一時的な過敏状態、並びに 250 mg/kg/日群の雌 1 例で活動性低下、円背位、体温低下、被毛の乱れ、呼吸困難／喘ぎ呼吸などの症状が認められた。初回の試験では、雄の 48 及び 72 時間後並びに雌の 48 時間後評価群で、小核を有する多染性赤血球の発現頻度が有意に上昇した。しかし、いずれも背景値を下回っていたことから、48 及び 72 時間後並びに陽性対照群の雄の 24 時間後評価群で、2000

個の多染性赤血球について小核の有無を調べた。その結果、いずれのベキサロテン投与群でも小核を有する多染性赤血球の発現頻度上昇は認められなかった。

以上より、マウス骨髄を用いた小核試験において、ベキサロテンは本試験条件下で小核誘発性を示さないと判断された。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ベキサロテンはCTCLの治療を目的として開発されている合成レチノイドであることから、ラット又はマウスを用いた長期がん原性試験は実施せず、CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験を実施し、ベキサロテンのがん原性の有無について評価した。

2.6.6.5.1 長期がん原性試験

該当資料なし

2.6.6.5.2 短期又は中期がん原性試験

2.6.6.5.2.1 マウスを用いた4週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）

添付資料：4.2.3.4.2-1（参考）

CB6F1-Tg rasH2 系統マウスを用いたがん原性試験の用量設定のために、臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁したベキサロテンを投与量 50、150 及び 500 mg/kg/日で1群当たり雌雄各10例の CB6F1-nonTg rasH2 系統マウスに4週間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定、剖検及び器官重量測定を実施した。

投与期間中及び投与期間終了時に認められた被験物質投与に関連すると考えられた影響は以下のとおりである。

死亡が 500 mg/kg/日群の雌雄各1例で投与第1若しくは2日に認められた。これらの動物の一般状態観察及び病理解剖検査において異常は認められなかったものの、死亡発現が高用量群のみであったこと、投与手技などによる死亡を疑わせる明らかな証拠が認められなかったことから、ベキサロテン投与による死亡であると判断した。生存例の一般状態観察に異常は認められなかった。

平均体重の増加が、雄では投与第11日以降、雌では第8日以降に全ての被験物質投与群で認められた。

器官重量では、肝臓重量の増加が全ての被験物質投与群の雌雄で認められた。また、腎臓重量の増加が全ての被験物質投与群の雌で、脾臓重量の増加が 500 mg/kg/日群の雌で認められた。さらに、胸腺重量の減少が 500 mg/kg/日群の雄で認められた。

剖検では、肝臓の腫大が 150 mg/kg/日以上の群の雌雄で認められた。

以上の結果より、本試験条件下において、500 mg/kg/日では雌雄各1例の死亡が認められ、当該用量は最大耐量を超えているものと考えられた。したがって、ベキサロテンの CB6F1-Tg

rasH2 系統マウスを用いたがん原性試験における最高用量は、雌雄とも 500 mg/kg/日未満が妥当と考えられた。

2.6.6.5.2.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験

添付資料：4.2.3.4.2-2（評価）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁したベキサロテンを投与量 30、100 及び 300 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 25 例の CB6F1-Tg rasH2 マウス（Jic:CB6F1-Tg rasH2@Jcl）に 26 週間にわたって反復経口投与し、ベキサロテンのがん原性の有無について検討した。本試験では陽性対照群として、同系マウス雌雄各 25 例に対し N-Nitroso-N-methylurea（MNU）を被験物質投与開始日に 75 mg/kg/日の用量で単回腹腔内投与した。投与容量はいずれの場合も 10 mL/kg とした。

観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、ベキサロテンの血漿中濃度測定を実施し、被験物質の全身曝露を確認した。

投与期間中及び投与期間終了時に認められた被験物質投与に関連すると考えられた影響は以下のとおりである。

死亡及び瀕死が 100 及び 300 mg/kg/日群の雄で第 7 週（TK 群では第 5 週）から発現した。これらの群では投与継続が困難であると判断し、100 mg/kg/日群の雄では第 57 日（TK 群は第 43 日）、300 mg/kg/日群の雄では第 51 日（TK 群は第 37 日）に投与を中断した。その後、35 又は 41 日間休薬した後、投与用量を 60 mg/kg/日に変更して投与を再開した。しかしながら、その後も死亡及び瀕死が認められたため、雄の当該群については第 109 日（TK 群では第 95 日）に投与を中止した。したがって、26 週間の投与を完遂できなかった雄の中及び高用量群については、がん原性評価（生存率、腫瘍発生率及び非腫瘍性の増殖性変化の評価）から除外した。雄については低用量の 1 試験群のみでのがん原性評価であるが、中高用量群の死亡・瀕死例発現は被験物質投与の影響によると考えられることから、本試験では低用量が雄に対する最大耐量であった考えられた。したがって、雄の低用量群では 26 週間の投与を完遂できていること、適用ガイドラインに規定されている腫瘍以外の死亡率が 50%以内を満たしていることから、本試験でのがん原性は評価可能であると考えている。

26 週間の投与終了時の生存率は、雄の 30 mg/kg/日群及び雌全群で対照群と比べて有意な差は認められなかった（対照群：雄 96%、雌 100%、被験物質群：雄 80%、雌 88～100%）。また、腫瘍発現に起因した死亡又は衰弱は、雌雄いずれの群にも認められなかった。

腫瘍発生率については、雄の 30 mg/kg/日群及び雌全群で対照群と比べて有意な差は認められなかった。すなわち被験物質投与群において、血管肉腫が肝臓で雄 0%及び雌 0～4%（対照群：雌雄各 0%）、脾臓で雄 8%及び雌 0～16%（対照群：雄 8%及び雌 4%）、子宮で 0～4%（対照群：0%）、結腸で雄 0%及び雌 0～4%（対照群：雌雄各 0%）、精巣で 4%（対照群：0%）、皮下で雄 0%及び雌 0～8%（対照群：雌雄各 0%）及びその他の器官で雄 12%及び雌 8～16%（対照群：雌雄各 8%）発現し、また細気管支／肺胞の腺腫が雄 4%及び雌 0～4%（対照群：雄 0%及び雌 4%）、胃の扁平上皮乳頭腫が雄 0%及び雌 0～4%（対照群：雄 0%及び雌 4%）及びハーダー腺の腺腫が雄 0%及び雌 0～4%（対照群：雌雄各 0%）発現した。

一方、陽性対照群では、生存率が雄は第 155 日以降、雌は第 162 日以降に対照群と比べて有意に低下した（26 週間の生存率：雄 48%、雌 52%）。悪性リンパ腫、胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、並びに皮膚の扁平上皮乳頭腫が雌雄、舌の扁平上皮乳頭腫が雄、食道の扁平上皮乳頭腫、尿道の移行上皮乳頭腫、種々の臓器での血管肉腫が雌で認められた。雌雄の悪性リンパ腫及び胃の扁平上皮乳頭腫、雌の皮膚の扁平上皮乳頭腫及び尿道の移行上皮乳頭腫の発生率は、対照群と比べて有意に増加していた。主要な死亡・衰弱原因は、悪性リンパ腫、胃の扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫であった。

被験物質投与に起因した非腫瘍性増殖性変化に関しては、肝臓では、軽微な好酸性変異肝細胞巣が 30 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌に認められた。胸腺では、軽微な胸腺過形成が全ての被験物質投与群の雌に認められた。脾臓では、軽微な動脈周囲リンパ鞘の大きさの増加が全ての被験物質投与群の雌に認められた。

被験物質投与に起因した死亡及び衰弱は表 2.6.6.5-1 のごとく発現し、出血性心筋症及び肝臓からの出血が主因であると考えられた。これらの動物の多くでは、死亡又は瀕死前に、呼吸不整、貧血様変化又は自発運動の低下が見られ、瀕死期の血液学的検査では貧血様変化（赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少）が認められた。

表 2.6.6.5-1 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験の死亡及び瀕死例数

群	30 mg/kg/日		100 mg/kg/日 [a]		300 mg/kg/日 [b]	
性別	死亡例	瀕死安楽死例	死亡例	瀕死安楽死例	死亡例	瀕死安楽死例
雄	2 / 25	3 / 25	8 / 25	3 / 25	11 / 25	11 / 25
雌	1 / 25	1 / 25	0 / 25	0 / 25	2 / 25[c]	1 / 25

a：雄については 100（60）mg/kg/日群
b：雄については 300（60）mg/kg/日群
c：投与 15 日目に事故死した雌 1 例は除外した

血漿中ベキサロテン濃度測定では、初回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与用量の増加に伴って上昇し、各用量群における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ には明確な雌雄差は認められなかった。反復投与後、雌の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与用量の増加に伴って上昇したものの、30 mg/kg/日群の雄及び全ての用量群の雌の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与時に比して著しく減少し、C_{max} は初回投与時の 0.12～0.26 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与時の 0.11～0.51 倍であった（表 2.6.6.5-2）。

表 2.6.6.5-2 投与 1 日目及び 182 日目におけるベキサロテン曝露量

投与量 (mg/kg/日)		30		100		300	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	1 日目	3180	3460	13100	10900	38500	30800
	182 日目	748	912	—	2160	—	3550
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	1 日目	15200	12300	71800	69200	213000	275000
	182 日目	7750	5790	—	14600	—	29300

—：測定せず

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ベキサロテンはCTCL（悪性腫瘍）の治療を目的として開発されている合成レチノイドであることから、ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験（用量設定試験及び本試験）によりベキサロテンの生殖発生毒性を評価した。ラットにおいて胚致死作用及び催奇形性が認められたため、第二の動物種を用いた試験は実施しなかった。また、ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験から、ベキサロテンを臨床で安全に使用する上で必要となる情報は既に得られていると考えられたため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、及び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は実施しなかった。

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄授胎能試験：

雄動物では、イヌの反復投与毒性試験において、明らかな用量反応性は見られないものの、精巣に影響が認められた。このベキサロテン投与による精巣への影響発現には種差があり、ラットでは影響が認められず、また、イヌに対し性成熟が完了していない時期に投与を開始した場合にのみ発現し、28 日間の休薬によって、完全に回復することが確認されている。

これらの試験結果に基づき、男性患者に対しては「投与期間中及び投与終了後少なくとも 1 カ月以上」の期間にわたり、避妊を徹底させる予定である。このような厳しい使用制限を設定しているため、雄授胎能試験を実施したとしても、ヒトの安全性を担保する有用な情報は得られないと考えられるため、雄授胎能試験は実施しなかった。

雌受胎能試験：

雌動物に関しては、ベキサロテンのラット及びイヌを用いた一連の反復投与毒性試験において、卵巣には特記すべき影響は認められなかった。

ベキサロテンのラットを用いた胚･胎児発生に関する試験において、黄体数及び着床数に変化は見られなかったが、16 mg/kg/日群で早期及び後期吸収胚が増加し、胚･胎児死亡の増加が認められた。また、4 及び 16 mg/kg/日群で骨化遅延が、16 mg/kg/日群で外表異常、内臓異常及び骨格異常・変異の発現頻度が有意に上昇した。

これらの試験結果に基づき、ヒトで催奇形性を含む生殖発生毒性の発現を防止するため、ベキサロテンの患者への投与は妊娠女性患者に対しては禁忌とし、妊娠可能な女性患者に対しては、「投与開始前の少なくとも 1 カ月前から投与終了少なくとも 1 カ月後まで」、避妊を徹底させる予定である。このような厳しい使用制限を設定しているため、雌受胎能試験を実施したとしても、ヒトの安全性を担保する有用な情報は得られないと考えられるため、雌受胎能試験は実施しなかった。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験（用量設定試験）

添付資料：4.2.3.5.2-1（参考）

ベキサロテンを投与量 3、10、30 及び 65 mg/kg/日で 8 例/群の Sprague-Dawley 系雌ラットに、妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。対照群には溶媒（PEG400、Tween80 及び CMC）を 5 mL/kg の液量で投与した。母動物について一般状態の観察、体重測定及び摂餌量測定を実施し、妊娠 20 日に帝王切開して胚･胎児の子宮内発育を観察した。剖検時に母動物の肉眼観察及び主要器官の重量測定を行い、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。また、TK の検討のため、4 例/群の妊娠ラットを用い妊娠 17 日の投与前、投与後 1、2、3 及び 4 時間に採血した。

母動物では、30 mg/kg/日群の 2/8 例及び 65 mg/kg/日群の 7/8 例で胚吸収と関連して膣周囲に赤色物質の付着が見られ、30 及び 65 mg/kg/日群で体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。剖検時に肉眼的変化は見られなかったが、65 mg/kg/日群では副腎重量の増加が認められた。また、30 及び 65 mg/kg/日群では血液生化学的検査の指標に影響が認められた。ベキサロテンの血漿中濃度はいずれの投与量でも変動が大きかったが、投与量 3、10 及び 30 mg/kg/日では C_{max} の増加が用量比を下回り、投与量 65 mg/kg/日では C_{max} の増加は見られなかった。投与量 10 及び 30 mg/kg/日では、AUC_{0-4} の増加も用量比を下回った。

胚･胎児への影響として、30 及び 65 mg/kg/日群で吸収胚が増加し同腹児数が減少した。胎児体重は 30 及び 65 mg/kg/日群で対照群と比較して、それぞれ 36.4%及び 42.0%減少した。胎児の外表検査では、30 mg/kg/日群の 9 例（3 腹）及び 65 mg/kg/日群の 10 例（2 腹）で眼球膨隆部の陥凹、65 mg/kg/日群の 1 例で髄膜瘤、並びに 30 mg/kg/日群で外脳症及び耳介低位がそれぞれ 1 例観察された。

以上の結果から、ベキサロテンの 30 及び 65 mg/kg/日の投与では母動物に過剰な毒性が発現し胎児に影響が認められたが、10 mg/kg/日の投与では影響が見られなかった。したがって、ラットの胚･胎児発生に関する試験の投与量として、0（溶媒）、1、4 及び 16 mg/kg/日が推奨された。

2.6.6.6.2.2 ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験

添付資料：4.2.3.5.2-2（評価）

ベキサロテンを投与量 1、4 及び 16 mg/kg/日で 25 例/群の Sprague-Dawley 系雌ラットに、妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。対照群には溶媒（PEG400、Tween80 及び CMC）を 1.5 mL/kg の液量で投与した。母動物について一般状態の観察、体重測定及び摂餌量測定を実施し、妊娠 20 日に帝王切開して胚･胎児の子宮内発育を観察した。胎児は外表観察、体重測定及び性別判定の後、各腹の約半数を軟部組織検査、残りの半数を骨格検査に供した。

母動物では、4 mg/kg/日群の 1 例及び 16 mg/kg/日群の 6 例に局所的な脱毛が見られた。4 及び 16 mg/kg/日群で投与期間中に体重増加量が有意に減少し、16 mg/kg/日群で摂餌量が有意に減少した。

胚・胎児への影響として、黄体数及び着床数に変化は見られなかったが、16 mg/kg/日群では早期及び後期吸収胚が増加し、胚・胎児死亡の増加が認められた。16 mg/kg/日群の胎児体重は対照群と比べて 15.4%減少した。4 及び 16 mg/kg/日群で胎児の形態変異（骨化遅延）の発現頻度が有意に増加し、16 mg/kg/日群で外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹など）及び内臓異常（小眼球）並びに骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）の発現頻度が有意に上昇した。

以上より、4 及び 16 mg/kg/日群で母動物に体重増加量の減少及び摂餌量減少が認められ、4 mg/kg/日群で骨化遅延などの胎児の形態変異、16 mg/kg/日で早期及び後期吸収胚、並びに胎児の外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹など）及び小眼球が有意に増加した。母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 1 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.6.2.3 ラット以外の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験

ベキサロテンのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）ではベキサロテン投与による催奇形性が認められた。レチノイドの催奇形性はよく知られている毒性であることから、ヒトで催奇形性を含む生殖発生毒性の発現を防止するため、ベキサロテンの患者への投与は妊娠女性患者に対しては禁忌とする予定である。したがって、ラット以外の動物種による胚・胎児発生に関する試験を実施したとしても、ヒトの安全性を担保する有用な情報が得られないと考えられるため、胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験（実施した場合）

該当資料なし

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

2.6.6.8.1 抗原性試験

該当資料なし

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

該当資料なし

2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）

該当資料なし

2.6.6.8.4 依存性試験

該当資料なし

2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

2.6.6.8.6 不純物の毒性試験

ベキサロテンの原薬中に含まれる不純物のうち[redacted]（不純物A*）、[redacted]不純物（不純物B*）及び[redacted]不純物（不純物C*）の申請規格値はそれぞれ[redacted]%以下 [redacted]%以下及び[redacted]%以下であり、ICH ガイドライン Q3A（R2）において安全性確認が必要とされている閾値（0.15%）を超えて規格が設定されている。したがって、これらの 3 種の不純物に関するマウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験並びに遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる染色体異常試験）を実施した。また、これらの反復投与試験に先立ち、それぞれの不純物について用量設定のための 1 週間反復投与毒性予備試験を実施した。

2.6.6.8.6.1 不純物の反復投与毒性試験

2.6.6.8.6.1.1 ベキサロテン不純物（[redacted]：不純物A*）のマウスを用いた 1 週間反復経口投与毒性予備試験

添付資料：4.2.3.7.6-1（参考）

マウスを用いたベキサロテン不純物[[redacted]不純物A*）：Lot 番号[redacted]、純度：[redacted]%]に関する 4 週間反復投与毒性試験のための用量設定として、臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁した[redacted]を投与量 3 及び 6 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 3 例の Crl:CD1(ICR)系マウスに 1 週間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

投与期間中に死亡及び瀕死は認められず、一般状態観察及び体重推移並びに剖検においても被験物質投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

2.6.6.8.6.1.2 ベキサロテン不純物（[redacted]：不純物A*）のマウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料：4.2.3.7.6-2（評価）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁した[redacted]（不純物A*、Lot 番号[redacted]、純度：[redacted]%）を投与量 0.6、2 及び 6 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 10 例の Crl:CD1(ICR)系マウスに 4 週間にわたって反復経口投与し、[redacted]の毒性

プロファイルについて検討した。最高用量には[redacted]不純物規格限度値（[redacted]%）の約[redacted]倍の含有率に相当する用量として設定した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、[redacted]の血漿中濃度測定を実施し、被験物質の全身曝露を確認した。

いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

血漿中[redacted]濃度測定では、初回投与時及び最終回投与時の投与後 1 及び 2 時間における血漿中被験物質濃度は投与用量の増加に伴って増加し、いずれにも明らかな雌雄差は認められなかった。さらに、最終回投与時の血漿中被験物質濃度は初回投与時と比較して明らかな変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるベキサロテン不純物（[redacted] 不純物A*）の NOAEL は雌雄ともに 6 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.8.6.1.3 ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物：不純物B*）のマウスを用いた 1 週間反復経口投与毒性予備試験

添付資料：4.2.3.7.6-3（参考）

マウスを用いたベキサロテン不純物[[redacted] 不純物（不純物B*）: Lot 番号[redacted]、純度：[redacted]%] に関する 4 週間反復投与毒性試験のための用量設定として、臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁した[redacted] 不純物を投与量 3 及び 6 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 3 例の Crl:CD1(ICR)系マウスに 1 週間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

投与期間中に死亡及び瀕死は認められず、一般状態観察及び体重推移に被験物質投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。投与期間終了時の剖検において、肝臓の腫大が 6 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に認められた。

2.6.6.8.6.1.4 ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物：不純物B*）のマウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料：4.2.3.7.6-4（評価）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁した[redacted] 不純物（不純物B*、Lot 番号[redacted]、純度：[redacted]%）を投与量 0.6、2 及び 6 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 10 例の Crl:CD1(ICR)系マウスに 4 週間にわたって反復経口投与し、[redacted] 不純物の毒性プロファイルについて検討した。最高用量には[redacted] 不純物規格限度値（[redacted]%）の約[redacted]倍の含有率に相当する用量として設定した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、[redacted] 不純物の血漿中濃度測定を実施し、被験物質の全身曝露を確認した。

いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

血漿中[redacted]不純物濃度測定では、初回投与時及び最終回投与時の投与後 1 及び 2 時間における血漿中被験物質濃度は投与用量の増加に伴って増加し、いずれにも明らかな雌雄差は認められなかった。さらに、最終回投与時の血漿中被験物質濃度は初回投与時と比較して明らかな変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるベキサロテン不純物([redacted]不純物：不純物B*）の NOAEL は雌雄ともに 6 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.8.6.1.5 ベキサロテン不純物([redacted]不純物：不純物C*）のマウスを用いた 1 週間反復経口投与毒性予備試験

添付資料：4.2.3.7.6-5（参考）

マウスを用いたベキサロテン不純物［[redacted]不純物（不純物C*）：Lot 番号[redacted]、純度：[redacted]%］に関する 4 週間反復投与毒性試験のための用量設定として、臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁した[redacted]不純物を投与量 3 及び 6 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 3 例の Crl:CD1(ICR)系マウスに 1 週間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

投与期間中に死亡及び瀕死は認められず、一般状態観察及び体重推移並びに剖検においても被験物質投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

2.6.6.8.6.1.6 ベキサロテン不純物([redacted]不純物：不純物C*）のマウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料：4.2.3.7.6-6（評価）

臨床試験に用いた溶媒（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）に懸濁した[redacted]不純物（不純物C*、Lot 番号[redacted]、純度：[redacted]%）を投与量 0.6、2 及び 6 mg/kg/日で 1 群当たり雌雄各 10 例の Crl:CD1(ICR)系マウスに 4 週間にわたって反復経口投与し、[redacted]不純物の毒性プロファイルについて検討した。最高用量には[redacted]不純物規格限度値（[redacted]%）の約[redacted]倍の含有率に相当する用量として設定した。投与容量は 10 mL/kg とした。観察項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、[redacted]不純物の血漿中濃度測定を実施し、被験物質の全身曝露を確認した。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理解剖検査では、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

被験物質投与による影響が 6 mg/kg/日群の雄の腎臓で認められた。すなわち、腎臓重量の増加が見られ、病理組織学的には近位尿細管上皮の空胞化及び髄質外帯の尿細管上皮（近位尿細管）の肥大が 10 例中 3 例に認められたが、血液生化学的検査において腎機能への影響を示唆する変動は認められなかった。

血漿中[redacted]不純物濃度測定では、初回投与時及び最終回投与時の投与後 1 及び 2 時間における血漿中被験物質濃度は投与用量の増加に伴って増加し、いずれにも明らかな雌雄差は認められなかった。さらに、最終回投与時の血漿中被験物質濃度は初回投与時と比較して明らかな変化は認められなかった。

以上の結果、本試験条件下における[redacted]不純物（不純物C*）の NOAEL は雄で中間用量の 2 mg/kg/日（[redacted]不純物規格限度値の相当用量を[redacted] mg/kg/日とした場合の[redacted]倍）、雌で高用量の 6 mg/kg/日（[redacted]不純物規格限度値の相当用量を[redacted] mg/kg/日とした場合の[redacted]倍）と考えられた。

2.6.6.8.6.2 不純物の遺伝毒性試験

2.6.6.8.6.2.1 ベキサロテン不純物（[redacted]：不純物A*）の細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料：4.2.3.7.6-7（評価）

ネズミチフス菌株（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）並びに大腸菌株（WP2*uvrA*）の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下でベキサロテンに不純物として含有される[redacted]の復帰突然変異誘発能を検討した。溶媒としてジメチルスルホキシド（DMSO）を使用した。

既に実施されたベキサロテンの復帰突然変異試験においては、5000 μg/プレートでも明確な生育阻害は認められなかった。また、ベキサロテンに[redacted]が不純物として含まれる規格値上限は[redacted]%である。従って、ベキサロテン処理用量を 5000 μg/プレートとした場合の[redacted]%相当を当試験における[redacted]の処理用量とし、S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で 25 μg/プレートを最高用量として以下公比 2 で、12.5、6.25、3.13、及び 1.56 μg/プレート（すべての試験菌株）を設定して本試験を実施した。

本試験の結果、S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。

以上の結果から、[redacted]は本試験条件下において復帰突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.8.6.2.2 ベキサロテン不純物（[redacted]不純物：不純物B*）の細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料：4.2.3.7.6-8（評価）

ネズミチフス菌株（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）並びに大腸菌株（WP2*uvrA*）の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下でベキサロテンに不純物として含有される[redacted]不純物の復帰突然変異誘発能を検討した。溶媒として DMSO を使用した。

既に実施されたベキサロテンの復帰突然変異試験においては、5000 μg/プレートでも明確な生育阻害は認められなかった。また、ベキサロテンに[redacted]不純物が含まれる規格値上限は[redacted]%である。従って、ベキサロテン処理用量を 5000 μg/プレートとした場合の[redacted]%相当を当試験における[redacted]不純物の処理用量とし、S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で

25 μg/プレートを最高用量として以下公比 2 で、12.5、6.25、3.13、及び 1.56 μg/プレート（すべての試験菌株）を設定して本試験を実施した。

本試験の結果、S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。

以上の結果から、[redacted] 不純物は本試験条件下において復帰突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.8.6.2.3 ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物：不純物C*）の細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料：4.2.3.7.6-9（評価）

ネズミチフス菌株（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）並びに大腸菌株（WP2*uvrA*）の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下でベキサロテンに不純物として含有される [redacted] 不純物の復帰突然変異誘発能を検討した。溶媒として DMSO を使用した。

既に実施されたベキサロテンの復帰突然変異試験においては、5000 μg/プレートでも明確な生育阻害は認められなかった。また、ベキサロテンに [redacted] 不純物が含まれる規格値上限は[redacted]%である。従って、ベキサロテン処理用量を 5000 μg/プレートとした場合の[redacted]%相当を当試験における [redacted] 不純物の処理用量とし、S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で 15 μg/プレートを最高用量として以下公比 2 で、7.5、3.75、1.88、及び 0.938 μg/プレート（すべての試験菌株）を設定して本試験を実施した。

本試験の結果、S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。

以上の結果から、[redacted] 不純物は本試験条件下において復帰突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.8.6.2.4 ベキサロテン不純物（[redacted]：不純物A*）の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添付資料：4.2.3.7.6-10（評価）

雌チャイニーズハムスター肺由来の細胞株（CHL/IU）を用い、S9 代謝活性化系存在下（＋S9 mix）及び非存在下（－S9 mix）でベキサロテン不純物（[redacted]）の *in vitro* における染色体異常誘発性の有無について検討した。溶媒として DMSO を使用した。

「ベキサロテン不純物（[redacted] impurity）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」（4.2.3.7.6-11）において、ベキサロテンの CHL/IU 細胞に対する細胞毒性を確認した。その結果から、ベキサロテン処理で 50%以上の細胞増殖抑制が認められると考えられる用量は、6 時間処理では－S9 mix で 40 μg/mL、＋S9 mix で 90 μg/mL、24 時間処理で 50 μg/mL であった。ベキサロテンに[redacted]が不純物として含まれる規格上限値は[redacted]%である。したがって当試験では、CHL/IU 細胞を用いたベキサロテンの染色体異常試験における処理用量の[redacted]%

相当を [redacted] の処理用量とし、6 時間処理では－S9 mix で 0.2、0.1、0.05、0.025、0.0125 μg/mL、＋S9 mix で 0.45、0.225、0.113、0.0563、0.0281 μg/mL、24 時間処理では 0.25、0.125、0.0625、0.0313、0.0156 μg/mL を設定して、本試験を実施した。

細胞増殖率測定結果に基づいて、6 時間処理では－S9 mix で 0.2、0.1、0.05 μg/mL、＋S9 mix で 0.45、0.225、0.113 μg/mL、24 時間処理では 0.25、0.125、0.0625 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用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった。

以上の結果から、ベキサロテン不純物（[redacted]）は当試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を有さないと結論した。

2.6.6.8.6.2.5 ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物：不純物B*）の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添付資料：4.2.3.7.6-11（評価）

雌チャイニーズハムスター肺由来の細胞株（CHL/IU）を用い、S9 代謝活性化系存在下（＋S9 mix）及び非存在下（－S9 mix）でベキサロテン不純物（[redacted] 不純物）の *in vitro* における染色体異常誘発性の有無について検討した。溶媒として DMSO を使用した。

ベキサロテン不純物（[redacted]、[redacted] 不純物及び [redacted] 不純物）の処理用量を決定するために、ベキサロテンを処理物質として、短時間処理法（6 時間処理）S9 mix 非共存下（－S9 mix）、S9 mix 共存下（＋S9 mix）及び連続処理法 24 時間処理（24 時間処理）で、350、175、87.5、43.8、21.9、10.9、5.47、2.73、1.37 及び 0.684 μg/mL（350 μg/mL はベキサロテン 1 mmol/L 相当）を設定して、用量設定試験を実施し、ベキサロテンによる 50%細胞増殖抑制用量は、6 時間処理では－S9 mix で 32.4 μg/mL、＋S9 mix で 82.4 μg/mL、24 時間処理では 39.5 μg/mL であった。この結果から、ベキサロテン処理で 50%以上の細胞増殖抑制が認められると考えられる用量は、6 時間処理では－S9 mix で 40 μg/mL、＋S9 mix で 90 μg/mL、24 時間処理で 50 μg/mL であった。

ベキサロテンに [redacted] 不純物が不純物として含まれる規格上限値は [redacted]%である。したがって当試験では、CHL/IU 細胞を用いたベキサロテンの染色体異常試験における処理用量の [redacted]%相当を [redacted] 不純物の処理用量とし、6 時間処理では－S9 mix で 0.2、0.1、0.05、0.025、0.0125 μg/mL、＋S9 mix で 0.45、0.225、0.113、0.0563、0.0281 μg/mL、24 時間処理では 0.25、0.125、0.0625、0.0313、0.0156 μg/mL を設定して、本試験を実施した。

細胞増殖率測定結果に基づいて、6 時間処理では－S9 mix で 0.2、0.1、0.05 μg/mL、＋S9 mix で 0.45、0.225、0.113 μg/mL、24 時間処理では 0.25、0.125、0.0625 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用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった。

以上の結果から、ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物）は本試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を有さないと結論した。

2.6.6.8.6.2.6 ベキサロテン不純物（[redacted]不純物：不純物C*）の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添付資料：4.2.3.7.6-12（評価）

雌チャイニーズハムスター肺由来の細胞株（CHL/IU）を用い、S9 代謝活性化系存在下（＋S9 mix）及び非存在下（－S9 mix）でベキサロテン不純物（[redacted]不純物）の *in vitro* における染色体異常誘発性の有無について検討した。溶媒として DMSO を使用した。

「ベキサロテン不純物（[redacted] impurity）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」（4.2.3.7.6-11）において、ベキサロテンの CHL/IU 細胞に対する細胞毒性を確認した。その結果から、ベキサロテン処理で 50%以上の細胞増殖抑制が認められると考えられる用量は、6 時間処理では－S9 mix で 40 μg/mL、＋S9 mix で 90 μg/mL、24 時間処理で 50 μg/mL であった。

ベキサロテンに[redacted]不純物が不純物として含まれる規格上限値は[redacted]%である。したがって当試験では、CHL/IU 細胞を用いたベキサロテンの染色体異常試験における処理用量の[redacted]%相当を、[redacted]不純物の処理用量とし、6 時間処理では－S9 mix で 0.12、0.06、0.03、0.015、0.0075 μg/mL、＋S9 mix で 0.27、0.135、0.0675、0.0338、0.0169 μg/mL、24 時間処理では 0.15、0.075、0.0375、0.0188、0.00938 μg/mL を設定して、本試験を実施した。

細胞増殖率測定結果に基づいて、6 時間処理では－S9 mix で 0.12、0.06、0.03 μg/mL、＋S9 mix で 0.27、0.135、0.0675 μg/mL、24 時間処理では 0.15、0.075、0.0375 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用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった。

以上の結果から、ベキサロテン不純物（[redacted]不純物）は当試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を有さないと結論した。

2.6.6.8.7 添加物の安全性評価

2.6.6.8.7.1 D-ソルビトール・ソルビタン液－グリセリン混液中の D-ソルビトール及び 1,4-ソルビタンの安全性の概略（文献情報に基づく）

D-ソルビトール・ソルビタン液－グリセリン混液はベキサロテン製剤の軟カプセル剤皮の可塑剤に使用されており、D-ソルビトールとして[redacted]～[redacted]%、1,4-ソルビタンとして[redacted]～[redacted]%含有している。1 カプセル中には、D-ソルビトール・ソルビタン液－グリセリン混液として[redacted] mg 含有しており、1 日あたりの想定される最大摂取量（[redacted]カプセル投与時として）は[redacted] mg である。また、その際の D-ソルビトール及び 1,4-ソルビタンの推定 1 日最大摂取量はそれぞれ[redacted] mg、[redacted] mg である。

D-ソルビトールは医薬品添加物として広く用いられ、果実中など、天然物にも多く存在する。D-ソルビトールをヒトに経口投与した場合の有害作用はグラム単位の投与量で生じる浸透圧性の緩下作用であり[1]、ヒトでの無作用量は 0.17～0.24 g/kg/日と報告されている[2]。この用量はベキサロテン製剤を体重 60 kg のヒトに投与した時の D-ソルビトールの推定最大 1 日摂取量［7.16 mg/kg（429.6 mg/60 kg）］の約[redacted]～[redacted]倍に相当する。また、D-ソルビトー

ルのマウスにおける経口投与時の LD_{50} 値は 17.8 g/kg であり [1]、ヒトの推定最大 1 日摂取量の約[redacted]倍に相当する。本邦での経口投与における本添加剤の使用実績は 40 g/日である。

一方、1,4-ソルビタンのマウス及びラットにおける経口投与時の LD_{50} 値は、それぞれ 18.4～18.8 及び 15.0 g/kg と報告されており [3) 4)]、ベキサロテン製剤における 1,4-ソルビタンのヒトの推定最大 1 日摂取量 [[redacted] mg/kg ([redacted] mg/60 kg)] の約[redacted]～[redacted]倍（マウス）、約[redacted]倍（ラット）であった。また、ラットに 1,4-ソルビタンを 1、5 及び 10%含有する飼料を 13 週間にわたり自由摂取させた混餌投与毒性試験 [5)] では、5 及び 10%混餌群で下痢、10%混餌群で下痢と関連すると考えられる摂水量の増加が認められた以外、いずれの 1,4-ソルビタン投与群にも生存率、体重、飼料利用効率（100 g 又は 100 cal の餌摂取当たりの体重増加量）、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査において毒性学的意義のある変化は認められなかった。

以上のことより、D-ソルビトール及び 1,4-ソルビタンは、共に高用量投与による下痢が主たる毒性変化と考えられ、安全性は高いと考えられた。

2.6.6.8.7.2 ポリソルベート 20 の安全性の概略（文献情報に基づく）

ベキサロテン製剤の 1 カプセル中にはポリソルベート 20 を約[redacted]mg 含有している。ベキサロテン製剤投与におけるポリソルベート 20 の 1 日あたりの想定される最大摂取量（[redacted]カプセル投与時として）は約[redacted] mg であり、経口投与における本添加剤の使用実績は 0.76 mg/日である。

ポリソルベート 20 のマウス及びラットにおける経口投与時の LD_{50} 値は、それぞれ > 25.0 g/kg [6) 7)] 及び> 33.0 g/kg [6) 8)] と報告されており、ベキサロテン製剤におけるポリソルベート 20 のヒトの推定最大 1 日摂取量 [[redacted] mg/kg ([redacted] mg/60 kg)] の約[redacted]倍（マウス）及び約[redacted]倍（ラット）を超えていた。また、マウスにポリソルベート 20 を 5 及び 10%含有する飼料を 22 ヵ月間自由摂取させた混餌投与毒性試験 [9)] では、10%混餌群で軽度な下痢が、5 及び 10%混餌群で赤血球数の減少など、血液学的検査に影響が見られた。ラットにポリソルベート 20 を 0.5～2%含有する飼料（約 250～1000 mg/kg/日）をほぼ生涯にわたり自由摂取させた混餌投与毒性試験では、ポリソルベート 20 投与の影響は認められなかった。アカゲザルに 1 日 1 g のポリソルベート 20 を 17 ヵ月間経口投与した結果、病理学的にポリソルベート 20 投与によると考えられる影響は認められなかった [10)]。

マウスリンフォーマ TK 試験において、肝代謝活性化系の有無に関わらず、ポリソルベート 20 は遺伝毒性を示さなかった [11)]。

妊娠雌ラットの妊娠 7～17 日にポリソルベート 20 の 1.1 g/kg を経口投与した結果、胎児及び出生児の発育及び生存に影響は認められなかった [12)]。

以上のように、単回投与試験、長期の反復投与試験、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験における公表されている各成績から、ポリソルベート 20 の毒性は低く、安全性は高いと考えられた。

2.6.6.8.8 その他の試験

2.6.6.8.8.1 *in vitro* 光毒性試験

添付資料：4.2.3.7.7-1（参考）

ベキサロテンは波長 215～400 nm の紫外線を吸収し、波長 263 nm で極大吸収を示すことから、3 種の *in vitro* 試験系により光毒性を検討した。

MTT 試験： MatTeck EpiDerm® skin model にベキサロテンを 0、300 及び 3000 μg/mL の濃度で添加し、約 24 時間培養した。陽性対照として、8-メトキシプソラレンを 400 μg/mL の濃度で使用した。培養後、1 セットのプレートには UVA を 2 時間照射した。UVA 照射及び非照射のプレートを一晩培養後、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド（MTT）溶液を添加して約 3 時間培養した。細胞内に取り込まれた色素をイソプロパノールで抽出して、分光光度計により 570 nm で測定した。ベキサロテンを曝露した後、UVA を照射した細胞と非照射の細胞で生存率に明らかな差異は認められなかった。

光溶血性試験： ヒト赤血球にベキサロテンを 300 μg/mL、陽性対照としてローズベンガルを 4 μg/mL の濃度で添加し約 30 分間培養した。照射群には UVA を約 2.5 時間照射、非照射群は暗環境下で保持した後、約 30 分間培養した。反応させた赤血球浮遊液の上清を採取し、420 nm の吸光度を計測して血色素量を測定した。ベキサロテンを曝露した赤血球に UVA を照射すると、UVA 非照射の場合と比較して溶血性が有意に増加した。

ヒスチジン光酸化反応： ベキサロテンを 300 及び 3000 μg/mL、陽性対照としてローズベンガルを 4 μg/mL の濃度でヒスチジン溶液に添加し、照射群には UVA を約 2.5 時間照射、非照射群は暗環境下で保持した。反応後の溶液について 540 nm の吸光度を計測して、ヒスチジン含量を算出した。ベキサロテンにヒスチジンを加えて UVA を照射すると、UVA 非照射の場合と比較してヒスチジン含量が有意に減少した。

これらの試験成績より、ベキサロテンは *in vitro* 条件下で光毒性を示す可能性が示唆された。

2.6.6.9 考察及び結論

ベキサロテンはレチノイド X 受容体（RXR）との結合を介して種々の核内受容体を活性化する［2.6.2.2.1 項］。

単回投与毒性試験では、ラットに投与量 1500 mg/kg まで、イヌに投与量 720 mg/kg で経口投与しても死亡は見られず、概略の致死量はラットで 1500 mg/kg を超える用量、イヌでは 720 mg/kg を超える用量と推定された。また、Swiss-Webster 系マウスに最高 1000 mg/kg まで単回投与した小核試験において、死亡例は見られなかったが、250 及び 500 mg/kg/日群の雄各 1 例で被毛の乱れ、250 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で一時的な過敏状態、並びに 250 mg/kg/日群の雌 1 例で活動性低下、円背位、体温低下、被毛の乱れ、呼吸困難／喘ぎ呼吸などの症状が認められた。以上のことから、マウスの概略の致死量は 1000 mg/kg を超えると考えられた。

ラットの 26 週間及びイヌの 39 週間反復投与毒性試験におけるベキサロテンの全身曝露量は概ね投与量に応じて増加し、中高用量群においては投与期間の延長に伴い曝露量の減少傾

向が認められた。ラットでは雌の曝露量は雄と比較して高い傾向が見られたが、イヌでは雌雄の曝露量に性差は認められなかった。マウスの 26 週間がん原性試験では、ベキサロテンの全身曝露量は概ね投与量に応じて増加し、初回投与時には各用量群における C_{max} 及び AUC_{0-24} には明確な雌雄差は認められなかった。反復投与後、雌の C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与用量の増加に伴って上昇したものの、30 mg/kg/日群の雄及び全ての用量群の雌の C_{max} 及び AUC_{0-24} は初回投与時に比して著しく減少し、C_{max} は初回投与時の 0.12～0.26 倍、AUC_{0-24} は初回投与時の 0.11～0.51 倍であった。

ラットの 26 週間（国内実施試験）、イヌの 39 週間（国内実施試験）及びマウスの 26 週間がん原性試験（国内実施試験）における最終投与後の TK の試験成績を表 2.6.6.9-1 にまとめ、臨床試験における薬物動態試験成績と比較する。

国内で実施したラットの 26 週間反復投与試験では、曝露量（AUC_{0-24}）20500 ng·h/mL で雄に死亡が発現し、最大非致死量（毒性発現あり）における曝露量は雄で 3920、雌で 35300 ng·h/mL であり、雄でヒト曝露量の約 0.4 倍、雌で約 3.3 倍であった。国内実施のイヌの 39 週間反復投与試験では、最大非致死量（毒性発現あり）における曝露量は 25300～29200 ng·h/mL であり、これらの曝露量は海外承認用量におけるヒト曝露量のそれぞれ約 2.3～2.7 倍に相当する。マウスの 26 週間がん原性試験では投与期間終了時まで投与が完遂できた最大用量における曝露量は雄で 7750、雌で 29300 ng·h/mL であり、雄でヒト曝露量の約 0.7 倍、雌で約 2.7 倍であった。

表 2.6.6.9-1 ラット及びイヌとヒトのベキサロテン曝露量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg/日)	平均 AUC_{0-24} (ng·h/mL)		ヒトの曝露量比	
ヒト	反復投与	300 mg/m^2	10815[a]		—	
			雄	雌	雄	雌
マウス	26 週間がん原性[b]	30	7750[c]	5790	0.7	0.5
		100	NE	14600	NA	1.3
		300	NE	29300[c]	NA	2.7
ラット	26 週間反復投与[b]	3[d]	3920[e]	3490	0.4	0.3
		30[d]	20500	21000	1.9	1.9
		100[d]	37400	35300[e]	3.5	3.3
イヌ	39 週間反復投与[b]	1[d]	7130	7430	0.7	0.7
		3[d]	12900	14300	1.2	1.3
		10[d,e]	25300	29200	2.3	2.7

a 日本人 CTCL 患者を対象に海外承認用量である 1 日当たり 300 mg/m^2（7.3 mg/kg）を 15 日間反復投与した場合の AUC_{0-24}（B-1101 試験）
b 国内で新たに実施した試験
c 投与完遂可能であった最大用量
d 毒性発現量
e 最大非致死量
NE：測定せず、NA：算出せず

反復投与及びがん原性試験でラット、イヌ又はマウスに共通して認められた主な変化は、出血を含む血液凝固能抑制、肝臓への影響、血中脂質の変動、皮膚・消化管への影響及び白

内障であり（ラット $AUC_{0\text{-}24}$：3490 ng·h/mL 以上、イヌ $AUC_{0\text{-}24}$：7130 ng•h/mL 以上、マウス $AUC_{0\text{-}24}$：雄 7750 ng·h/mL 以上、雌 5790 ng·h/mL 以上）、これらの変化に加えて、ラットでは軟骨への影響（20500 ng•h/mL 以上）、イヌでは精巣の精細管変性及び精子形成不全（投与量：0.1 mg/kg/日以上）が認められたが、投与終了後 28 日間の休薬により、白内障などを除くほとんどの変化はほぼ回復した。これらの毒性の意義及び発現機序について以下のとおり考察する。

1) 血液凝固能抑制

PT 及び APTT の延長や血液凝固能の抑制を示唆する影響がラット及びイヌで認められた。類似の変化がビタミン A 過剰摂取時、トレチノインやイソトレチノインなどのレチノイド投与でも観察されることが報告されている[13) 14)]。

血液凝固能抑制に関連して、マウスの 26 週間がん原性試験において雄の低用量（30 mg/kg/日）から、出血と関連した死亡が雌に比し多く認められ、ベキサロテンの血液凝固能抑制に対する感受性は雌に比べて雄で高かった。雄の死亡又は衰弱原因は出血性心筋症及び肝臓からの出血であった。このような性差の存在に関しては、エストロゲンが血管透過性を減少させ、血管内皮細胞のアポトーシス抑制及び血管内皮治癒促進などの作用を有する[15)]ことに加え、エストロゲン補充によって腸管上皮におけるビタミン K 吸収の上昇する[16)]などの知見が報告されている。また、血液学的検査で認められた血小板数の増加も脾臓及び骨髄で見られた巨核球の増加と関連して、凝固能低下に対する二次的な反応性変化と考えられる。

2) 肝臓への影響（脂質代謝異常を含む）

肝臓肥大、肝臓重量増加、肝細胞肥大及び肝機能パラメータの上昇はベキサロテンの低用量から観察された変化であり、他のレチノイド[13) 17) 18)]及び RXR アゴニスト[19)]でも認められることが報告されている。ベキサロテンを雌ラットに投与量 5、15 及び 45 mg/kg/日で 13 週間にわたり連日反復投与した報告[20)]では、本 CTD に記載した毒性試験と同様の変化が見られており、肝臓重量の増加に加え、病理組織学的検査において肝細胞の淡明化が認められ、組織像からグリコーゲン顆粒の増加であろうと推察している[20)]。肝細胞内グリコーゲン量の変動に関してはビタミン A 過剰摂取によってラット肝細胞内のグリコーゲンが増加することが以前より報告されている[21)]。

また、血中コレステロールの上昇、トリグリセリドの上昇又はアルブミンの減少などの変化はビタミン A[13)]、トレチノイン[13) 22) 23)]及びイソトレチノイン[24)]及びエトレチナート[23)]などの投与でも生じることが知られている。

3) 皮膚及び消化器への影響

皮膚及び消化管上皮に認められた変化は主にラットで認められ、皮膚では投与量 10 mg/kg/日以上で、消化管粘膜上皮では投与量 3 mg/kg/日以上で観察された。ビタミン A

の過剰摂取により表皮の肥厚、脱毛などの類似な変化が生じることが以前より知られており、トレチノイン、エトレチナートなどの他のレチノイドでも表皮の肥厚、脱毛などが生じることが知られている[13]。

また、舌、食道及び前胃の扁平上皮層の肥厚については、投与時に直接投与液に接することから、ベキサロテンの刺激性による影響も否定できないが、表皮と同様の影響を受けている可能性も考えられる。

4) 骨への影響

本邦で実施した26週間反復投与試験において、ベキサロテンを投与量30 mg/kg/日以上で投与したラットで大腿骨及び胸骨における軟骨の肥大が観察された。一般に、ヒトを含む動物においてビタミンAやレチノイドを過剰に摂取した場合、骨組織に粗鬆化が生じることが知られている[13]。ベキサロテンの骨への影響は骨端軟骨増加のみであり、他のレチノイドで見られた骨組織の粗鬆化を示唆する影響及び異常歩行などと異なる所見は認められなかった。

5) 白内障

ラットの26週間及び6ヵ月間投与試験における投与量3 mg/kg/日［26週間反復試験 AUC_{0-24}：3490 ng·h/mL、6ヵ月間反復試験 AUC_{0-12}：1650 ng·h/mL］以上、イヌの39週間反復投与試験における投与量10 mg/kg/日（AUC_{0-24}：25300 ng·h/mL）及び26週間投与試験における投与量［雄：10 mg/kg/日（AUC_{0-12}：7590 ng·h/mL）、雌：3 mg/kg/日（AUC_{0-12}：3460 ng·h/mL）］、マウスの26週間がん原性試験における30 mg/kg/日（AUC_{0-24}：5790 ng·h/mL）で白内障の発現頻度が上昇し、ラット及びイヌでは休薬後でも回復性は認められなかった。ラットでは水晶体に瀰漫性に見られたのに対し、イヌでは水晶体後部の限られた領域に見られていることから、非進行性の変化と考えられた。レチノイドの眼球に対する影響として角膜の混濁及び白内障が報告されているが[25]、その発現機序は不明である。

6) 精巣への影響

本邦で実施したイヌの39週間反復投与試験（試験開始時月齢：5～6ヵ月齢）では、1 mg/kg/日以上で精巣及び精巣上体において精細管上皮の変性など精子形成不全を示唆する変化が観察された。一方、39週間反復試験と同用量を用いた海外で実施された26週間反復投与試験（試験開始時月齢：約7～9ヵ月齢）では、精巣などの雄性生殖器官にベキサロテン投与の影響は認められなかったことから、39週間反復投与試験で認められた精巣に対する影響は、未成熟動物に投与したことによるものである可能性が考えられる。これらの変化はイソトレチノインやエトレチナートなど他のレチノイド[13]でも認められることから、ベキサロテンによる毒性と考えられる。精巣に対する影響は4週間の休薬によって回復した。

その他に、ラット及びイヌの反復投与試験で副腎重量の増加及び副腎皮質肥大／副腎空胞化が観察されたが、これらの所見は動物の健康状態悪化に伴う変化と考えられた。また、ラット及びイヌの 28 日間反復投与試験で観察された心臓（心筋変性など）及び腎臓（尿細管拡張など）への影響について、それらの発現機序などは不明であるが、休薬により回復すること、及び 6 ヵ月間又は 9 ヵ月間の長期の反復投与毒性試験では認められなかったことから、重篤な毒性とみなさなかった。本邦で実施したラットの 26 週間反復投与毒性試験において、下垂体の中間葉瀰漫性肥大が雄では低用量（3 mg/kg/日）以上で、雌では中間用量（30 mg/kg/日）以上で認められた。下垂体への明らかな影響は他のラットを用いた反復投与毒性試験並びに他の動物種を用いた長期の反復投与毒性試験では認められていないことから、その発現機序は不明であるものの、変化発現に明らかな種差が認められることから、ヒトにおいて同様な影響が生じる可能性は低いと考えられる。

7) 胚・胎児発生に対する影響

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、投与量 16 mg/kg/日で外表異常（口蓋裂、眼球膨隆部の陥凹、小耳、耳介低位及び舌突出）、内臓異常（小眼球）並びに骨格異常・変異（頭蓋骨、椎骨及び胸骨）の発現頻度が有意に増加し、4 mg/kg/日以上では骨化遅延が認められた。これらの変化は同系統の薬剤であるトレチノイン[26]及びタミバロテン[27]でも認められており、レチノイドの催奇形性を示す変化と考えられる。用量設定試験における妊娠ラットのベキサロテンの曝露量（AUC_{0-4}）は投与量 10 mg/kg/日で 2650 ng·h/mL、投与量 30 mg/kg/日で 4867 ng·h/mL であった。

8) 遺伝毒性及びがん原性

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス骨髄を用いた小核試験を実施し、ベキサロテンに遺伝毒性に関する懸念はないと考えられた。更に、CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間投与がん原性試験でもベキサロテン投与群で、対照群に比して腫瘍発生率の増加は認められなかった。

9) 光毒性

光毒性試験では、MTT 試験、光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応を *in vitro* 条件下で実施した結果、光溶血性試験及びヒスチジン光酸化反応で陽性結果が得られたため、ベキサロテンは *in vitro* で光毒性を示す可能性が示唆された。

10) 結論

マウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験並びに一連の *in vitro* 試験の成績からベキサロテンの主な標的器官が特定された。ベキサロテン投与によって、肝臓（脂質代謝異常を含む）、

血液凝固能、皮膚、消化管、骨、副腎、眼球及び精巣に影響が認められ、胎児の形態異常並びに *in vitro* 光毒性を示すことが明らかになった。ベキサロテンの毒性の一部は、海外承認用量におけるヒト曝露量と同程度又はそれ以下から発現したため、非臨床毒性試験の成績からヒトの安全性を担保できるとは言えない。しかし、ほとんどの毒性は他のレチノイドで発現することが知られており、ベキサロテンを含めたこれらの薬剤は長年にわたる豊富なヒト臨床使用経験を有していることから、これらの毒性は充分に予測される変化であり管理可能であると考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) Sorbitol. In:Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME(eds) 2012, Handbook of Pharmaceutical Excipients 7th edition pp776-779, Pharmaceutical Press, London.[4.3.13]
2) Oku T, Okazaki M. Laxative threshold of sugar alcohol erythritol in human subjects. Nutr Res 1996;16(4):577-89.[4.3.14]
3) SPI Pharma. Acute oral toxicity of 1-4 sorbitan in mice.[4.3.15]
4) SPI Pharma. Acute intravenous toxicity of 1-4 sorbitan in rats.[4.3.16]
5) SPI Pharma. The Safety of 1,4-D-sorbitan, a thirteen-week feeding study in rats.[4.3.17]
6) Bartsch W, Sponer G, Dietmann K, Fuchs G. Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. Arzneim-Forsch. 1976;26:1581-3.[4.3.18]
7) Hopper SS, Hulpieu HR, Cole VV. Some toxicological properties of surface-active agents. J Am Pharm Ass. 1949;38:428-32.[4.3.19]
8) Eagle E, Poling CE. The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene derivatives in rats and hamsters. Food Res. 1956;21:348-61.[4.3.20]
9) Ewing KL, Tauber OE. Hematologic picture of mice during chronic ingestion of high levels of polyoxyethylene sorbitan derivatives. Toxico Appl Pharmacol. 1965;7:320-8.[4.3.21]
10) Krantz JC, Carr CJ, Bird JG, Cook S. Sugar alcohols XXVI. Pharmacodynamic studies of polyoxyalkylene derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters. J Pharmac exp Ther. 1948;93:188-95.[4.3.22]
11) Coppinger WJ, Brennan SA, Thompson ED. Testing of surfactants for mutagenic potential in the L5178Y $TK^{+/-}$ mouse lymphoma assay. Environ Mutagen. 1981;3:320 (Abstract P46).[4.3.23]
12) Wickramaratne GA. The Chernoff-Kavlock assay: its validation and application in rats. Teratogen Carcinogen Mutagen. 1987;7:73-83.[4.3.24]
13) Kamm JJ, Ashenfelter KO, Ehmann CW. Preclinical and clinical toxicology of selected retinoids. In: Sporn MB, Roberts AB and Goodman DS eds, The retinoids. 1984. Orlando, Academic Press. pp.287-326.[4.3.25]
14) McCarthy DJ, Lindamood C 3rd, Gundberg CM, Hill DL. Retinoid-induced hemorrhaging and bone toxicity in rats fed diets deficient in vitamin K. Toxicol Appl Pharmacol. 1989; 97(2):300-10.[4.3.26]

15) Arnal JF, Fontaine C, Billon-Gales A, Favre J, Laurell H, Lenfant F, et al. Estrogen receptors and endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30(8): 1506-12.[4.3.27]
16) Jolly DW, Craig C, Nelson TE. Estrogen and prothrombin synthesis: effect of estrogen on absorption of vitamin K1. Am J Physiol. 1977; 232(1): H12-7.[4.3.28]
17) Sani BP, Meeks RG. Subacute toxicity of all-trans- and 13-cis-isomers of N-ethyl retinamide, N-2-hydroxyethyl retinamide, and N-4-hydroxyphenyl retinamide. Toxicol Appl Pharmacol. 1983; 70(2):228-35.[4.3.29]
18) Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. J Am Acad Dermatol. 1982; 6(4 Pt 2 Suppl):652-9.[4.3.30]
19) Lenhard JM, Lancaster ME, Paulik MA, Weiel JE, Binz JG, Sundseth SS, et al. The RXR agonist LG100268 causes hepatomegaly, improves glycaemic control and decreases cardiovascular risk and cachexia in diabetic mice suffering from pancreatic beta-cell dysfunction. Diabetologia. 1999; 42(5):545-54.[4.3.31]
20) Horn TL, Torres KEO, Naylor JM, Cwik MJ, Detrisac CJ, Kapetanovic IM, et al. Subchronic toxicity and toxicogenomic evaluation of tamoxifen citrate + bexarotene in female rats. Toxicol Sci. 2007; 99(2):612-27.[4.3.32]
21) Singh M, Singh VN, Venkitasubramanian TA. Early effects of feeding excess vitamin A: hepatic glycogen, blood lactic acid, plasma NEFA and glucose tolerance in rats. Life Sci. 1968; 7(5):239-47.[4.3.33]
22) Gerber LE, Erdman JW Jr. Comparative effects of all-trans and 13-cis retinoic acid administration on serum and liver lipids in rats. J Nutr. 1980; 110(2):343-51.[4.3.34]
23) Teelmann K. Comparative toxicity of oral all-trans-retinoic acid and the aromatic retinoids Ro 10-9359 and Ro 12-7554 in rats: Hematologic and biochemical studies. Drug Dev Res. 1983; 3(1):49-57.[4.3.35]
24) Standeven AM, Beard RL, Johnson AT, Boehm MF, Escovar M, Hetman RA, et al. Retinoid-induced hypertriglyceridemia in rats is mediated by retinoic acid receptors. Fundam Appl Toxicol. 1996; 33(2):264-71.[4.3.36]
25) Zouboulis CC, Orfanos CE. 10. Retinoids., In: Millikan LE ed., Drug therapy in dermatology. 2000 New York Marcel Dekker, Inc., pp.171-234.[4.3.37]
26) ベサノイドカプセル 10 mg 添付文書（第 12 版）：
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_4291006M1034_1_06.pdf[4.3.38]
27) アムノレイク錠 2 mg 申請資料概要：
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200500012/index.html[4.3.39]

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
2.6.7　毒性試験概要表

株式会社ミノファーゲン製薬

目次

2.6.7 毒性試験概要表 5
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 5
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス 試験成績の一覧 11
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（使用ロット）一覧表 18
2.6.7.5 単回投与毒性試験 21
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 22
2.6.7.7 反復投与毒性試験 23
2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1） 23
2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2） 34
2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験 44
2.6.7.7.4 ラットを用いた 37 日間反復投与毒性試験 51
2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験 53
2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 60
2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 72
2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 84
2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験 97
2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験 106
2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 114
2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 122
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 129
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験：マウス骨髄を用いる小核試験 140
2.6.7.10 がん原性試験 142
2.6.7.10.1 重要な試験以外の試験：がん原性予備試験 142
2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験 143
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 155
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 156
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 157
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 164
2.6.7.15 新生児を用いた試験 165
2.6.7.16 局所刺激性試験 166
2.6.7.17 その他の毒性試験：不純物の毒性試験 167
2.6.7.18 その他の毒性試験：In vitro 光毒性試験 170

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALB	Albumin	アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
A/G	Albumin-Globulin ratio	アルブミン・グロブリン比
BHA	Butylated hydroxyanisole	3(2)-t-ブチル-4-ヒドロキシアニソール
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CHOL	Cholesterol	コレステロール
CMC	Carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
CHL/IU	Chinese hamster lung cells	雌チャイニーズハムスター肺由来の細胞株
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EOS	Eosinophil count	好酸球数
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLOB	Globulin	グロブリン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLU	Glucose	グルコース
HCT	Hematocrit	ヘマトクリット
HDL	High density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HGB	Hemoglobin content	血色素量
K	Potassium	カリウム
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LYM	Lymphocyte count	リンパ球数
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide	3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PEG400	Polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PHOS	Inorganic phosphorus	無機リン

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7　毒性試験概要表

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PL	Phospholipid	リン脂質
PLT	Platelet count	血小板数
PLY	Polymorphonuclear leukocyte count	多形核白血球数
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PVP K-90	Polyvinylpyrrolidone K-90	ポリビニルピロリドン K-90
RBC	Red blood cell count	赤血球数
TBIL	Total bilirubin	総ビリルビン
TPR	Total protein	総蛋白
t_{max}	Time of maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TRG	Triglyceride	トリグリセリド
Tween20	Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monolaurate	モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
Tween80	Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monooleate	オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン
WBC	White blood cell count	白血球数

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：ベキサロテン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	単回	0, 30, 100, 250, 500, 1000, 1500	不適	[redacted]	RR-815-93-020	4.2.3.1-1
	ラット/SD	強制経口	単回	0, 1500	適	[redacted]	RR-815-93-021	4.2.3.1-2
	イヌ/ビーグル犬	強制経口	単回	0, 720	適	[redacted]	RR-815-93-015	4.2.3.1-3
反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	28 日間	0, 30, 100, 150	適	[redacted]	RR-815-93-022.a	4.2.3.2-1
	ラット/SD	強制経口	28 日間	0, 30, 100, 150	不適	[redacted]	RR-845-93-021.a TK 試験	4.2.3.2-2
	ラット（雄）/SD	強制経口	28 日間	0, 3, 10, 30, 100	適	[redacted]	RR-815-94-013	4.2.3.2-3
	ラット（雌）/SD	強制経口	最長 5 週間（週 5 回投与）	0, 1, 10, 100	不適	[redacted]	RR-815-93-019.a	4.2.3.2-4
	ラット/SD	混餌	37 日間	0, 98, 0, 75	不適	[redacted]	RR-815-93-018.a	4.2.3.2-5
	ラット/SD	強制経口	雄：30, 60, 92 日間 雌：45 日間	0, 3, 10, 30, 100	不適	[redacted]	RR-815-97-002.a	4.2.3.2-6
	ラット/SD	強制経口	3 ヵ月間	0, 3, 30, 100, 300	適	[redacted]	RR-815-97-016	4.2.3.2-7
	ラット/SD	強制経口	26 週間	0, 3, 30, 100	適	[redacted]	P120487	4.2.3.2-8
	ラット/SD	強制経口	6 ヵ月間	0, 3, 30, 100, 300	適	[redacted]	RR-815-98-004	4.2.3.2-9
	イヌ/ビーグル犬	強制経口	28 日間	0, 10, 30, 100, 200	適	[redacted]	RR-815-93-016	4.2.3.2-10

（続く）

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験（続き）	イヌ/ビーグル犬	強制経口	30 日間	0, 10, 30, 100	不適	[redacted]	RR-815-93-017	4.2.3.2-11
	イヌ/ビーグル犬	強制経口	91 日間	0, 0.1, 0.3, 1.5	適	[redacted]	RR-815-95-003	4.2.3.2-12
	イヌ/ビーグル犬	強制経口	26 週間	0, 1, 3, 10	適	[redacted]	RR-815-98-003.a	4.2.3.2-13
	イヌ/ビーグル犬	強制経口	39 週間	0, 1, 3, 10	適	[redacted]	P120485	4.2.3.2-14
遺伝毒性試験	*S. typhimurium*	*In vitro*	約 48 時間	0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 µg/plate	適	[redacted]	RR-815-95-005	4.2.3.3.1-1
	E. coli	*In vitro*	約 48 時間	0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 µg/plate	適	[redacted]	RR-815-95-004	4.2.3.3.1-2
	CHO 細胞	*In vitro*	3 時間曝露 +/-S9	0, 5, 10, 20, 40 µg/mL	適	[redacted]	RR-815-97-008	4.2.3.3.1-3
			21 時間曝露 -S9	0, 1.25, 2.5, 5, 10 µg/mL				
			21 時間曝露 +S9	0, 10, 20, 40, 60 µg/mL				
	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	*In vitro*	4 時間曝露 +/-S9	0, 13, 16, 18, 21, 23, 26, 32, 40 µg/mL	適	[redacted]	RR-815-97-009	4.2.3.3.1-4
	マウス/ Swiss-Webster	強制経口	単回	0, 250, 500, 1000	適	[redacted]	RR-815-97-010	4.2.3.3.2-1

（続く）

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
がん原性試験	CB6F1-nonTg rasH2 マウス	強制経口	4 週間	0，50，150，500	不適	[redacted]	B120625	4.2.3.4.2-1
	CB6F1-Tg rasH2 マウス	強制経口	26 週間	0，30，100，300	適	[redacted]	B120626	4.2.3.4.2-2
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生試験）	ラット/SD	強制経口	妊娠 7～17 日	0，3，10，30，65	適	[redacted]	RR-815-97-004.a	4.2.3.5.2-1
	ラット/SD	強制経口	妊娠 7～17 日	0，1，4，16	適	[redacted]	RR-815-97-003.b	4.2.3.5.2-2
その他の毒性試験								
不純物の反復投与毒性試験（[redacted]：不純物A*）	マウス/ CD1(ICR)	強制経口	1 週間	3，6	不適	[redacted]	B130973	4.2.3.7.6-1
	マウス/ CD1(ICR)	強制経口	4 週間	0，0.6，2，6	適	[redacted]	B130937	4.2.3.7.6-2
不純物の反復投与毒性試験（[redacted] 不純物：不純物B*）	マウス/ CD1(ICR)	強制経口	1 週間	3，6	不適	[redacted]	B130975	4.2.3.7.6-3
	マウス/ CD1(ICR)	強制経口	4 週間	0，0.6，2，6	適	[redacted]	B130939	4.2.3.7.6-4
不純物の反復投与毒性試験（[redacted] 不純物：不純物C*）	マウス/ CD1(ICR)	強制経口	1 週間	3，6	不適	[redacted]	B130977	4.2.3.7.6-5
	マウス/ CD1(ICR)	強制経口	4 週間	0，0.6，2，6	適	[redacted]	B130941	4.2.3.7.6-6

（続く）

＊ 新薬情報提供時に置き換えた

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験（続き）								
不純物の遺伝毒性試験（[redacted]：不純物A*）	*S. typhimurium*、*E. coli*	*In vitro*	約 48 時間	0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 μg/plate	適	[redacted]	B150252	4.2.3.7.6-7
	CHL/IU 細胞	*In vitro*	6 時間曝露 -S9	0, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 μg/mL	適	[redacted]	B150253	4.2.3.7.6-10
			6 時間曝露 +S9	0, 0.0281, 0.0563, 0.113, 0.225, 0.45 μg/mL				
			24 時間曝露	0, 0.0156, 0.0313, 0.0625, 0.125, 0.25 μg/mL				
不純物の遺伝毒性試験（[redacted] 不純物：不純物B*）	*S. typhimurium*、*E. coli*	*In vitro*	約 48 時間	0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 μg/plate	適	[redacted]	B150250	4.2.3.7.6-8
	CHL/IU 細胞	*In vitro*	6 時間曝露 -S9	0, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 μg/mL	適	[redacted]	B150251	4.2.3.7.6-11
			6 時間曝露 +S9	0, 0.0281, 0.0563, 0.113, 0.225, 0.45 μg/mL				
			24 時間曝露	0, 0.0156, 0.0313, 0.0625, 0.125, 0.25 μg/mL				

（続く）

＊新薬情報提供時に置き換えた

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験（続き）								
不純物の遺伝毒性試験（[redacted] 不純物：不純物C* ）	*S. typhimurium*、*E. coli*	*In vitro*	約 48 時間	0, 0.938, 1.88, 3.75, 7.5, 15 µg/plate	適	[redacted]	B150254	4.2.3.7.6-9
	CHL/IU 細胞	*In vitro*	6 時間曝露 -S9	0, 0.0075, 0.015, 0.03, 0.06, 0.12 µg/mL	適	[redacted]	B150255	4.2.3.7.6-12
			6 時間曝露 +S9	0, 0.0169, 0.0338, 0.0675, 0.135, 0.27 µg/mL				
			24 時間曝露	0, 0.00938, 0.0188, 0.0375, 0.075, 0.15 µg/mL				
光毒性試験	MatTeck EpiDerm® skin model	in vitro	48 時間曝露	0, 300, 3000 µg/mL	不適	[redacted]	RR-815-98-006	4.2.3.7.7-1
	ヒト赤血球	in vitro	2.5 時間曝露	0, 300 µg/mL	不適			
	ヒスチジン溶液	in vitro	2.5 時間曝露	0, 300, 3000 µg/mL	不適			

SD：Sprague-Dawley、CHO：チャイニーズハムスター卵巣由来、CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来、-S9：S9 代謝活性化系非存在下、+S9：S9 代謝活性化系存在下

* 新薬情報提供時に置き換えた

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ベキサロテン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	イヌ	強制経口	0, 720	適	RR-815-93-015	4.2.3.1-3
28 日間投与毒性試験(1)	ラット	強制経口	0, 30, 100, 150	適	RR-815-93-022.a	4.2.3.2-1
28 日間投与毒性試験(2)	ラット	強制経口	0, 3, 10, 30, 100	適	RR-815-94-013	4.2.3.2-3
37 日間投与毒性試験	ラット	混餌	0, 75, 98	不適	RR-815-93-018.a	4.2.3.2-5
92 日間投与毒性試験	ラット	強制経口	0, 3, 10, 30, 100	不適	RR-815-97-002.a	4.2.3.2-6
3 ヵ月間投与毒性試験	ラット	強制経口	0, 3, 30, 100, 300	適	RR-815-97-016	4.2.3.2-7
26 週間投与毒性試験	ラット	強制経口	0, 3, 30, 100	適	P120487	4.2.3.2-8
6 ヵ月間投与毒性試験	ラット	強制経口	0, 3, 30, 100, 300	適	RR-815-98-004	4.2.3.2-9
28 日間投与毒性試験	イヌ	強制経口	0, 10, 30, 100, 200	適	RR-815-93-016	4.2.3.2-10
91 日間投与毒性試験	イヌ	強制経口	0, 0.1, 0.3, 1.5	適	RR-815-95-003	4.2.3.2-12
26 週間投与毒性試験	イヌ	強制経口	0, 1, 3, 10	適	RR-815-98-003.a	4.2.3.2-13
39 週間投与毒性試験	イヌ	強制経口	0, 1, 3, 10	適	P120485	4.2.3.2-14
26 週間がん原性試験	マウス	強制経口	0, 30, 100, 300	適	B120626	4.2.3.4.2-2
胚・胎児発生試験（用量設定試験）	妊娠ラット	強制経口	0, 3, 10, 30, 65	適	RR-815-97-004.a	4.2.3.5.2-1

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：ベキサロテン

AUC_{0-24} (ng·h/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
300 mg/m^2/日	日本人 CTCL 患者に 15 日間反復経口投与（B-1101 試験）								10815
1	26 週間投与毒性試験 [1)]	1 日目 26 週目					2070 1500	1570 1440	
1	39 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 39 週目					6570 6660 7130	5800 5790 7430	
1.5	91 日間投与毒性試験 [1)]	1 日目 45 日目 91 日目					1099.6 1423.5 832.3	1174.7 1053.8 1049.2	
3	26 週間投与毒性試験 [1)]	1 日目 26 週目					5540 3390	5940 3460	
3	3 ヵ月間投与毒性試験 [1)]	112 日目			1560	4040			
3	6 ヵ月間投与毒性試験 [1)]	1 日目 112 日目 178 日目			2470 1520 1650	1830 4040 2840			
3	26 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 26 週目			3560 3370 3920	2140 3290 3490			
3	39 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 39 週目					17200 11100 12900	19700 10400 14300	

（続く）

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

被験物質：ベキサロテン

AUC_{0-24} (ng·h/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3	胚・胎児発生試験（用量設定試験）[3]	妊娠 17 日				ND			
10	26 週間投与毒性試験 [1]	1 日目 26 週目					30100 7590	24400 7890	
10	28 日間投与毒性試験 [2]	1 日目 28 日目					1998.9 639.6	1683.98 444.1	
10	39 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 39 週目					43500 21500 25300	48400 20500 29200	
10	胚・胎児発生試験 [3]	妊娠 17 日				2650			
30	3 ヵ月間投与毒性試験 [1]	112 日目			9050	11400			
30	6 ヵ月間投与毒性試験	1 日目 112 日目 178 日目			14100 9050 8990	12600 11400 11000			
30	28 日間投与毒性試験	1 日目 28 日目					7591.0 583.3	5931.8 617.7	
30	26 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 26 週目			22800 16400 20500	24000 17100 21000			
30	26 週間がん原性試験	1 日目 182 日目	15200 7750	12300 5790					

（続く）

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

被験物質：ベキサロテン

$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
30	胚・胎児発生試験（用量設定試験）[3]	妊娠 17 日				4867			
65	胚・胎児発生試験（用量設定試験）[3]	妊娠 17 日				NA			
100	92 日間投与毒性試験[4]	91 日目			21.43 (μmol·h)				
100	3 ヵ月間投与毒性試験[1]	112 日目			13800	25200			
100	6 ヵ月間投与毒性試験[1]	1 日目 112 日目 178 日目			39000 13800 12400	24100 24200 21400			
100	28 日間投与毒性試験	1 日目					17912.3	15086.96	
100	26 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 26 週目			63800 25600 37400	55000 24300 35300			
100 (60)	26 週間がん原性試験	1 日目 182 日目	71800	69200 14600					
200	28 日間投与毒性試験	1 日目					26044.2	25202.8	
300	3 ヵ月間投与毒性試験[1]	50～52 日目			24900	39400			
300	6 ヵ月間投与毒性試験[1]	1 日目 50～52 日目			61000 27000	52100 36600			
300 (60)	26 週間がん原性試験	1 日目 182 日目	213000	275000 29300					
720	単回投与毒性試験[5]	1 日目					424063	564632	

（続く）

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

被験物質：ベキサロテン

C_{max} (ng/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
300 mg/m^2/日	日本人 CTCL 患者に 15 日間反復経口投与（B-1101 試験）	15 日目							2475
1	26 週間投与毒性試験	1 日目 26 週目					462 275	301 454	
1	39 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 39 週目					791 708 981	649 679 775	
1.5	91 日間投与毒性試験	1 日目 45 日目 91 日目					132.7 223.7 106.9	147.3 142.8 130.6	
3	26 週間投与毒性試験	1 日目 26 週目					1210 717	1460 804	
3	3 ヵ月間投与毒性試験	112 日目			249	758			
3	6 ヵ月間投与毒性試験	1 日目 112 日目 178 日目			488 249 360	441 779 702			
3	26 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 26 週目			522 362 430	440 595 539			
3	39 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 39 週目					1900 1220 1600	2740 1370 1760	

（続く）

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

被験物質：ベキサロテン

C_{max} (ng/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
3	胚・胎児発生試験（用量設定試験）	妊娠 17 日				387			
10	26 週間投与毒性試験	1 日目 26 週目					7750 1960	6810 2410	
10	28 日間投与毒性試験(2)[6]	1 日目 14 日目 28 日目			879 643 578				
10	28 日間投与毒性試験	1 日目 28 日目					1627.4 947.8	1596.2 662.7	
10	39 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 39 週目					5360 3110 3640	5490 3150 4040	
10	胚・胎児発生試験	妊娠 17 日				1051			
30	28 日間投与毒性試験(1)[6]	1 日目 14 日目 28 日目			2336 1547	1829 770.0 754.7			
30	28 日間投与毒性試験(2)	1 日目 14 日目 28 日目			1891 807 1129				
30	3 ヵ月間投与毒性試験	112 日目			1600	2290			
30	28 日間投与毒性試験	1 日目 28 日目					5771.7 1346.7	6353.3 1499.5	

（続く）

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

被験物質：ベキサロテン

C_{max} (ng/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
30	6 ヵ月間投与毒性試験	1 日目 112 日目 178 日目			2150 1480 1530	1840 2290 1950			
30	26 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 26 週目			2480 1600 1800	2800 1760 2330			
30	26 週間がん原性試験	1 日目 182 日目	3180 748	3460 912					
30	胚・胎児発生試験（用量設定試験）	妊娠 17 日				1613			
65	胚・胎児発生試験（用量設定試験）	妊娠 17 日				1527			
75	37 日間投与毒性試験	12 日目			3.38 (μM/mL)				
98	37 日間投与毒性試験	12 日目			1.82 (μM/mL)				
100	28 日間投与毒性試験(1)	1 日目 14 日目 28 日目			5711 1956	4800 3104 1804			
100	28 日間投与毒性試験(2)	1 日目 14 日目 28 日目			3677 2514 2873				
100	3 ヵ月間投与毒性試験	112 日目			2080	3410			

（続く）

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

被験物質：ベキサロテン

C_{max} (ng/mL)									
1 日投与量 (mg/kg)	試験の種類	採血日	マウス		ラット		イヌ		ヒト
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
100	6 ヵ月間投与毒性試験	1 日目 112 日目 178 日目			6020 2080 1890	4250 3380 3500			
100	28 日間投与毒性試験	1 日目					17877.7	17977.3	
100	26 週間投与毒性試験	1 日目 4 週目 26 週目			5570 2690 4190	5320 2400 4580			
100 (60)	26 週間がん原性試験	1 日目 182 日目	13100	10900 2160					
150	28 日間投与毒性試験(1)	1 日目 14 日目 28 日目			6353 2071	6414 3213 1486			
200	28 日間投与毒性試験	1 日目					22116.7	23917.5	
300	3 ヵ月間投与毒性試験	50～52 日目			5480	6410			
300	6 ヵ月間投与毒性試験	1 日目 50～52 日目			8920 4260	6930 5840			
300 (60)	26 週間がん原性試験	1 日目 182 日目	38500	30800 3550					
720	単回投与毒性試験	1 日目					38456	60774	

1) $AUC_{0\text{-}12}$
2) AUC_{last}
3) $AUC_{0\text{-}4}$
4) $AUC_{0\text{-}6}$
5) AUC_{inf}
6) C_{2hr}

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（使用ロット）一覧表

被験物質：ベキサロテン

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物			試験番号	試験の種類
		[redacted]（不純物A*）	[redacted]不純物（不純物B*）	[redacted]不純物（不純物C*）		
申請規格：		≤[redacted]%	≤[redacted]%	≤[redacted]%	－	－
[redacted]	[redacted]	NT	NT	NT	RR-815-93-020	ラットを用いた単回投与毒性試験（用量設定試験）
					RR-815-93-019.a	ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験
					RR-815-93-017	イヌを用いた 30 日間反復投与毒性試験
					RR-740-93-007	安全性薬理試験　中枢神経系に対する試験
					RR-740-93-006	安全性薬理試験　心血管系に対する試験
[redacted]	[redacted]	NT	NT	NT	RR-815-93-021	ラットを用いた単回投与毒性試験
					RR-815-93-015	イヌを用いた単回投与毒性試験
					RR-815-93-022.a	ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（1）
					RR-815-94-013	ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（2）
					RR-815-93-018.a	ラットを用いた 37 日間反復投与毒性試験
					RR-815-93-016	イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	NT	NT	NT	RR-815-95-003	イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験
[redacted]	NT	NT	NT	NT	RR-815-97-002.a	ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	NT	NT	NT	RR-815-95-004	大腸菌を用いる復帰突然変異試験
					RR-815-95-005	ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験
[redacted]	[redacted]	NT	NT	NT	RR-815-97-004.a	ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験（用量設定試験）
					RR-815-97-003.b	ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験

（続く）

* 新薬情報提供時に置き換えた

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（使用ロット）一覧表（続き）

被験物質：ベキサロテン

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物			試験番号	試験の種類
		[redacted] (不純物A*)	[redacted] 不純物（不純物B*）	[redacted] 不純物（不純物C*）		
申請規格：		≤[redacted]%	≤[redacted]%	≤[redacted]%	–	–
[redacted]	[redacted]	NT	NT	NT	RR-815-97-016	ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験
					RR-815-98-004	ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験
					RR-815-98-003.a	イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験
					RR-815-97-008	CHO 細胞を用いる染色体異常試験
					RR-815-97-009	マウスリンフォーマ TK 試験
					RR-815-97-010	マウス骨髄を用いる小核試験
[redacted]	[redacted]	ND	<[redacted]%	<[redacted]%	RR-815-98-006	*In vitro* 光毒性試験
[redacted]	[redacted]	ND	[redacted]%	<[redacted]%	P120487	ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験
					P120485	イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験
					B120626	CB6F1-rasH2 マウスを用いたがん原性試験
					B120625	CB6F1-nonTg rasH2 マウスを用いたがん原性予備試験
					B150251	ベキサロテン不純物（[redacted] impurity）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

NT データなし
ND 検出限界（[redacted]%）未満

（続く）

* 新薬情報提供時に置き換えた

タルグレチンカプセル 75 mg
2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（使用ロット）一覧表（続き）

被験物質：規格設定された不純物

被験物質 ロット番号	純度（%）	試験番号	試験の種類
[redacted] (不純物A*)			
[redacted]	[redacted]	B130973	マウスにおける 1 週間反復投与予備毒性試験
	[redacted]	B130937	マウスにおける 4 週間反復投与毒性試験
	[redacted]	B150252	細菌を用いる復帰突然変異試験
	[redacted]	B150253	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
[redacted] 不純物（不純物B*）			
[redacted]	[redacted]	B130975	マウスにおける 1 週間反復投与予備試験
	[redacted]	B130939	マウスにおける 4 週間反復投与毒性試験
	[redacted]	B150250	細菌を用いる復帰突然変異試験
	[redacted]	B150251	乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
[redacted] 不純物（不純物C*）			
[redacted]	[redacted]	B130977	マウスにおける 1 週間反復投与予備毒性試験
	[redacted]	B130941	マウスにおける 4 週間反復投与毒性試験
	[redacted]	B150254	細菌を用いる復帰突然変異試験
	[redacted]	B150255	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

* 新薬情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 記載箇所
ラット/ Sprague-Dawley	強制経口（ごま油/懸濁液）	0, 30, 100, 250, 500, 1000, 1500	雌雄各 5 匹	1500（投与可能な最大量）	≥1500	1000 mg/kg 以上の雄で投与 1−3 日に軽度体重増加抑制、剖検所見に異常なし。	RR-815-93-020 4.2.3.1-1
ラット/ Sprague-Dawley	強制経口（ごま油/懸濁液）	0, 1500	雌雄各 10 匹	1500（投与可能な最大量）	≥1500	雄では本薬投与後 5 日目まで体重増加抑制、投与 5 日目には体重減少。雌では 7 日まで体重増加抑制が認められた。一般症状では雌の 1 例に脱毛が見られた以外に変化は認められなかった。剖検所見に異常なし。	RR-815-93-021 4.2.3.1-2
イヌ/ ビーグル犬	強制経口（ババス油懸濁/カプセル）	0, 720	雌雄各 2 匹	720（投与可能な最大量）	≥720	720 mg/kg 群の雌雄において投与 7 日に体重増加及び摂餌量の抑制傾向を示した。血液学的検査では異常は認められなかったが、投与 22 時間の血液生化学検査で血清リン、トリグリセリドの増加、コレステロール、LDL 及び HDL の低下が認められた。剖検所見に異常なし。	RR-815-93-015 4.2.3.1-3

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量	特記すべき所見	試験番号 記載箇所
イヌ/ ビーグル犬	強制経口投与（ババス油懸濁/カプセル）	30 日間	0, 10, 30, 100	雌雄　各 1 匹	NOAEL：10 mg/kg/日未満	いずれの投与群でも死亡例なし 10 mg/kg/日以上投与群：肝臓重量の増加 30 mg/kg/日以上投与群：肝酵素（AST,ALT,ALP）上昇、肝臓の淡黄色化、肝細胞変性、クッパー細胞肥大、肝細胞及び細胞間隙に色素沈着 100 mg/kg/日投与群（雌）：体重・摂餌量減少、嗜眠、強膜・目・皮膚の黄疸、脾臓、心臓及び腎臓の重量増加	RR-815-93-017 4.2.3.2-11

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）

報告書の題名：Twenty-eight day repeated dose oral toxicity study of LG100069 administered via gavage to Sprague-Dawley rats (GLP).

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ラット/Sprague-Dawley　投与期間：28 日間　試験番号：RR-815-93-022.a

試験開始週齢：7 週齢　休薬期間：28 日間　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：ごま油/懸濁

特記事項：雄の各投与群における予期しない死亡例がほぼ 50%に達した段階でその群の投与を中止した（30 mg/kg：投与 27 日、100 mg/kg：投与 23 日、150 mg/kg：投与 21 日）。トキシコキネティクスの検討に各群雌雄各 4 例を使用した。

無毒性量：雌雄ともに 30 mg/kg/日未満、30，100，150 mg/kg/日何れの投与量も致死用量

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
トキシコキネティクス：								
平均血漿中濃度 (n)	4	4	4	4	4	4	4	4
1 日（投与後 2 時間）(ng/mL)	0	0	2336	1829	5711	4800	6353	6414
14 日（投与後 2 時間）(ng/mL)	0	0	1547	770.0	1956	3104	2071 (3)	3213
28 日（投与後 2 時間）(ng/mL)	0	0	NA	754.7 (3)	NA	1804	NA	1486 (3)
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0/19	0/19	10/19	1/19	8/19	2/19	14/19	1/19
体重（%[a]）雄；21 日、雌；28 日 (n)	340.2 g (19)	246.8 g (19)	10.41* (17)	-2.27 (19)	9.96* (12)	1.78 (17)	2.56 (6)	1.26 (18)

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
摂餌量（%[a]）雄 21 日、雌 28 日 (n)	148.6 g (15)	109.3 g (15)	12.72* (13)	−3.11 (15)	23.01* (8)	0.64 (13)	−16.15 (3)	−78.77* (14)
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態　（発現例数）								
粘膜蒼白	0	0	4	0	4	1	6	0
努力呼吸	0	0	4	0	4	2	6	0
ラ音	0	0	3	0	2	0	2	0
被毛の乱れ	0	0	2	1	2	2	5	0
尿着色	0	0	1	2	1	3	1	1
嗜眠	0	0	1	0	3	0	4	0
眼科学的検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査[b] (n)	(10)	(10)	(4)	(9)	(6)	(10)	(4)	(10)
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	8.90	8.24	8.77	8.21	6.93	7.48	6.73	7.76
HGB (g/dL)	16.4	15.0	15.4	14.3	12.8	13.2*	12.6	13.8*
HCT (%)	51.1	48.2	48.6	46.1	41.5	43.1*	40.6	44.8*
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	1154	1143	1409	1737*	1712	1542*	1853	1758*

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
血液凝固系検査[b]								
APTT （sec） (n)	23.2 (9)	19.3 (9)	54.3 (1)	25.4* (10)	53.6 (4)	33.5* (8)	76.9 (4)	27.9* (9)
PT (sec) (n)	16.1 (9)	14.1 (9)	26.0 (1)	16.0 (10)	29.5 (6)	22.1* (9)	28.4 (4)	20.4* (10)
血液生化学的検査[b] (n)	(10)	(10)	(4)	(10)	(6)	(10)	(4)	(10)
GLU (mg/dL)	119	97	165	124*	192	122*	177	119*
TPR (g/dL)	6.4	6.1	6.5	6.5*	6.3	6.2	6.2	6.3
ALB (g/dL)	4.7	4.6	4.9	5.2*	4.8	4.9	4.7	4.9
GLOB (g/dL)	1.7	1.5	1.6	1.3	1.5	1.3	1.4	1.3
A/G (Ratio)	2.7	3.1	3.1	4.0*	3.2	3.8*	3.3	3.8*
CHOL (mg/dL)	82	82	115	142*	118	182*	108	191*
TRG (mg/dL)	75	35	130	132*	339	188*	348	369*
HDL (mg/dL)	62.9	67.3	84.1	121.9*	83.2	141.4*	61.6	134.6*
TBIL (mg/dL)	0.1 （9）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2*
Ca (mg/dL)	11.1	11.0	11.9	11.2	11.7	11.5*	11.3	11.8*
PHOS (mg/dL)	10.0	9.2	9.9	9.2	9.7	8.9	9.0	8.9
K (mEq/L)	6.1	5.6	5.6	5.9	5.2	5.5	5.4	5.6
Cl (mEq/L)	105	104	107	108*	102	109*	105	109*
ALT (U/L)	29	24	69	51*	89	76*	90	70*
AST (U/L)	83	103	88	134*	104	136*	104	136*
ALP (U/L)	161	108	281	200*	361	317*	423	370*

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
尿検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
器官重量[b] (n)	(10)	(10)	(4)	(10)	(6)	(10)	(4)	(10)
最終体重 (g)	321.1	229.2	365.9	215.4	370.2	221.0	360.5	218.8
肝臓 (g)	11.60	8.12	20.02	12.49*	26.55	13.93*	26.96	15.06*
肝臓/体重 (%)	3.60	3.53	5.46	5.80*	7.16	6.29*	7.45	6.87*
腎臓 (g)	2.47	1.70	2.65	1.61	2.93	1.65	2.90	1.62
腎臓/体重 (%)	0.77	0.74	0.73	0.75	0.79	0.75	0.81	0.74
副腎 (g)	0.046	0.067	0.064	0.098*	0.076	0.096*	0.085	0.092*
副腎/体重 (%)	0.014	0.030	0.018	0.046*	0.021	0.044*	0.024	0.042*
心臓 (g)	1.50	1.12	1.56	1.01*	1.48	1.14	1.48	1.31*
心臓/体重 (%)	0.47	0.49	0.43	0.47	0.40	0.52	0.41	0.60*
脾臓 (g)	0.78	0.71	0.78	0.62	0.99	0.68	1.01	0.64*
脾臓/体重 (%)	0.24	0.31	0.21	0.29	0.27	0.31	0.28	0.29
剖検所見								
投与中止例[b] (n)	NA	NA	(4)0	NA	(6)	NA	(4)	NA
肺：変色（赤色化）	NA	NA	2	NA	0	NA	0	NA
変色病巣	NA	NA	0	NA	0	NA	0	NA
食道：変色（赤色化、暗色化、紫色化）	NA	NA	1	NA	1	NA	0	NA
変色病巣	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
斑点	NA	NA		NA	1	NA	0	NA

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
剖検所見 （続き）								
投与中止例[b] (n)	NA	NA	4	NA	6	NA	4	NA
肝臓：結節	NA	NA	1	NA	0	NA	1	NA
肥大	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
精巣上体：変色病巣	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
結節	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
腸間膜リンパ節：変色	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
唾液腺：変色病巣	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
膵臓：変色病巣	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
骨格筋：変色病巣	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
胸腔：胸水貯留	NA	NA	4	NA	0	NA	0	NA
剖検所見								
投与終了時（29 日目+死亡例） (n)	10	10	10	10	8	12	14	10
（死亡例数）	(0)	(0)	(10)	(1)	(8)	(2)	(14)	(1)
脳：変色	0	0	0	0	0	0	1	0
変色病巣	0	0	0	0	2	0	0	0
肺：変色	0	0	1	0	0	0	1	0
変色病巣	1	0	1	1	2	0	1	0
食道：変色	0	0	5	0	4	1	11	1
変色病巣	1	0	1	1	0	4	2	3
穿孔	0	0	0	0	3	0	0	0

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
剖検所見								
投与終了時（29 日目+死亡例） (n)	10	10	10	10	8	12	14	10
（死亡例数）	(0)	(0)	(10)	(1)	(8)	(2)	(14)	(1)
胸腺：変色	0	0	3	0	3	1	6	0
変色病巣	0	0	4	0	0	1	1	0
腎臓：変色	0	0	1	0	1	0	6	0
変色病巣	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓：変色	0	0	4	0	3	1	5	0
結節	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓：変色	0	0	2	0	3	0	6	0
精巣：変色	0	NA	2	NA	3	NA	1	NA
精巣上体：変色	0	NA	1	NA	3	NA	2	NA
変色病巣	0	NA	3	NA	2	NA	7	NA
腸間膜リンパ節：変色	0	0	3	0	1	0	4	0
唾液腺：変色	0	0	1	0	0	0	2	0
下顎リンパ節：変色	0	0	1	0	0	0	2	0
皮膚：脱毛	0	1	0	0	0	0	0	2
痂皮	0	0	1	0	0	0	0	0
変色	0	0	0	0	0	0	2	0
浮腫	0	0	5	0	2	1	7	0
変色病巣	0	0	0	0	0	0	1	0

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
剖検所見（続き）								
投与終了時（29 日目+死亡例）(n)	10	10	10	10	8	12	14	10
（死亡例数）	(0)	(0)	(10)	(1)	(8)	(2)	(14)	(1)
骨格筋：変色	0	0	2	0	1	0	3	0
浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
変色病巣	0	0	2	0	2	0	2	0
心臓：変色	0	0	1	0	0	0	1	0
変色病巣	0	0	0	0	2	0	0	0
目：変色	0	0	0	0	0	0	2	0
変色病巣	0	0	1	0	0	0	1	0
胸腔：胸水	7	5	3	6	4	8	6	5
病理組織学的検査								
投与中止例[b] (n)	NA	NA	(4)	NA	(6)	NA	(4)	NA
肺：出血	NA	NA	1	NA	0	NA	0	NA
食道：出血	NA	NA	2	NA	2	NA	0	NA
慢性炎症	NA	NA	1	NA	1	NA	1	NA
脾臓：赤血球減少	NA	NA	0	NA	0	NA	1	NA
胸腺：出血	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
腎臓：慢性腎症	NA	NA	3	NA	2	NA	0	NA

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
投与中止例[b] (n)（続き）	NA	NA	(4)	NA	(6)	NA	(4)	NA
肝臓：肝細胞グリコーゲン沈着	NA	NA	4	NA	6	NA	4	NA
肝-横隔膜結節	NA	NA	1	NA	0	NA	1	NA
精巣上体：出血	NA	NA	0	NA	2	NA	0	NA
副腎：皮質肥大	NA	NA	0	NA	1	NA	3	NA
腸間膜リンパ節：出血	NA	NA	3	NA	5	NA	4	NA
下顎リンパ節：出血	NA	NA	1	NA	5	NA	2	NA
唾液腺：出血	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
皮膚：皮膚障害	NA	NA	3	NA	4	NA	4	NA
骨（脛骨）：骨障害[c]	NA	NA	3	NA	6	NA	4	NA
骨格筋：出血	NA	NA	0	NA	1	NA	0	NA
前胃：胃障害	NA	NA	2	NA	5	NA	4	NA
前立腺：慢性炎症	NA	NA	0	NA	0	NA	1	NA
病理組織学的検査								
投与終了時（29 日目+死亡例数）[b] (n)	10	10	10	10	8	12	14	10
（死亡例数）	(0)	(0)	(10)	(1)	(8)	(2)	(14)	(1)
脳：　出血	0	0	0	0	2	0	4	0
肺：　出血	1	0	7	1	5	1	8	2
甲状腺：　出血	0	0	9	0	6	1	12	1
気管：　出血	0	0	3	0	5	1	8	0

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
投与終了時（29 日目+死亡例数）[b] (n)	10	10	10	10	8	12	14	10
（続き）								
（死亡例数）	(0)	(0)	(10)	(1)	(8)	(2)	(14)	(1)
食道： 出血	0	0	9	2	8	8	14	3
慢性炎症	1	0	4	5	0	4	4	1
急性炎症	0	0	2	0	3	1	2	1
潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓： 赤血球減少	0	0	5	0	7	1	10	0
髄外造血亢進	0	0	1	0	1	0	2	0
胸腺： 出血	0	0	10	0	7	6	10	2
リンパ球枯渇	0	0	3	1	3	2	0	0
肝臓： 小葉中心性壊死	0	0	1	0	3	2	3	0
肝細胞グリコーゲン沈着	0	0	3	10	0	11	4	10
精巣： 出血	0	NA	2	NA	3	NA	2	NA
精巣上体： 出血	0	NA	5	NA	8	NA	11	NA
副腎： 肥大	0	0	4	1	5	3	9	0
出血	0	0	1	0	1	0	1	0
腸間膜リンパ節： 出血	0	0	10	0	6	8	14	8
唾液腺： 出血	0	0	4	0	4	1	7	0
下顎リンパ節： 出血	0	1	7	0	7	1	11	1
皮膚： 皮膚障害[c]	0	0	10	7	8	12	14	10
皮下出血	0	0	4	0	2	1	8	0
急性炎症	0	0	2	0	0	0	0	0

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
投与終了時（29 日目+死亡例数）[b]（n）（続き）	10	10	10	10	8	12	14	10
（死亡例数）	(0)	(0)	(10)	(1)	(8)	(2)	(14)	(1)
骨（脛骨）：　骨障害[d]	0	0	4	6	7	10	13	5
骨膜下出血	0	0	1	0	1	0	3	0
内骨症	0	0	1	0	0	0	0	0
骨内膜出血	0	0	1	0	0	0	0	0
脊髄：　出血	0	0	0	0	2	0	3	0
骨格筋：　出血	0	0	5	0	4	1	6	0
急性炎症	0	0	0	0	1	0	1	0
心臓：　心筋障害[e]	0	0	0	0	2	0	3	0
出血	3	2	2	0	2	2	2	0
大動脈：　出血	1	0	3	0	4	0	4	1
前胃：出血	0	0	0	0	1	0	3	0
胃障害[f]	0	0	7	8	8	11	13	10
その他の試験								
回復性試験：28 日間休薬群（n）	5	5	5	5	5	5	NA	5
体重（%[a]）雄 49 日、雌 56 日	429.5 g	277.9 g	4.73	−4.93	−2.93	−4.57	NA	−6.84
摂餌量（%[a]）雄 49 日、雌 56 日	211.7 g	151.0 g	7.51	5.36	−1.32	0.40	NA	10.73
一般症状	−	−	−	−	−	−	NA	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	NA	−
血液凝固系検査	−	−	−	−	−	−	NA	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	NA	−

（続く）

2.6.7.7.1 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（1）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-022.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		150	
検査動物数	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19	M：19	F：19
器官重量(n)	5	5	5	5	5	5	NA	5
最終体重（g）	402.3	243.1	421.6	231.0	382.8	232.7	NA	226.1
肝臓 (g)	14.91	7.14	17.71	7.54	15.60	7.54	NA	7.74
肝臓/体重 (%)	3.70	2.93	4.20	3.27	4.07	3.24	NA	3.43
心臓 (g)	1.93	1.17 (4)	1.84	1.09	2.21	1.15	NA	1.13
心臓/体重(%)	0.48	0.49 (4)	0.44	0.47	0.58	0.49	NA	0.50
脾臓 (g)	0.96	0.67	0.92	0.67	0.86	0.66	NA	0.66
脾臓/体重(%)	0.24	0.28	0.22	0.29	0.23	0.28	NA	0.29
剖検所見(n)	5	5	5	5	5	5	NA	5
胸腔：胸水貯留	2	0	1	2	2	2	NA	0
病理組織学的検査 (n)	5	5	5	5	5	5	NA	5
肝臓：小葉中心性壊死	0	0	1	0	0	0	NA	0
骨（脛骨）：骨障害 [d]	0	0	1	0	0	1	NA	0
皮膚：皮膚障害 [c]	0	0	0 (4)	0	1	0	NA	0
前胃：胃障害 [f]	0	0	0 (4)	0	1	0	NA	0

n 検査動物数、NA：該当資料なし
a 投与終了時（雄においては途中投与中断のため投与 21 日の値で評価）又は休薬期間終了時。観察終了時の対照群は平均値、投与群値は対照群との差を%で表示する
b 検査日　雄：0 mg/kg/日投与群；29 日目、30 mg/kg/日投与群；27 日目、100 mg/kg/日投与群；23 日目、150 mg/kg/日；21 日目
c 表皮肥厚の肥厚、顆粒層の肥厚、過角化などの所見が含まれる
d 骨端軟骨の肥厚、近位骨幹端における骨芽細胞及び破骨細胞の増加などの所見が含まれる
e 心筋線維の変性・壊死、リンパ球及び組織球を主とする細胞浸潤などの所見が含まれる
f 扁平上皮細胞の増生、顆粒層の肥厚、過角化などの所見が含まれる
　雌：全群；29 日目
- 特記すべき所見なし
Dunnett 検定又は Dunn 検定　* - $p \leq 0.05$

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）

報告書の題名：Twenty-eight day repeated dose oral toxicity study of LG100069 administered via gavage to Sprague-Dawley male rats.

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：雄ラット/Sprague-Dawley　投与期間：28 日間　試験番号：RR-815-94-013

試験開始週齢：5－7 週齢　休薬期間：28 日間　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：ごま油/懸濁

特記事項：なし

無毒性量：雄において 3 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M：15	M：10	M：19	M：19	M：19
トキシコキネティクス（n）			(4)	(4)	(4)
平均血漿中濃度（ng/mL）					
1 日（投与後 2 時間）	NA	NA	879	1891	3677
14 日（投与後 2 時間）	NA	NA	643	807	2514
28 日（投与後 2 時間）	NA	NA	578	1129	2873
特記すべき所見					
死亡及び瀕死動物数（投与期間中）	0	0	2	6	12
体重（%[a]）（n）	379.0 g (15)	13.80* (10)	12.98* (17)	11.74* (13)	8.92* (7)
摂餌量（%[a]）（n）	139.9 g (15)	22.44* (10)	26.66* (13)	23.30* (10)	19.94* (6)
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
一般状態					
検査動物数	15	10	19	19	19
（死亡・瀕死例数）	(0)	(0)	(2)	(7)	(14)
粘膜蒼白	0	0	0	5	9
努力呼吸	0	0	1	0	1
ラ音	0	0	2	1	2
出血痕（口唇/鼻周囲、指）	0	0	2	3	7
分泌異常	4	3	9	11	13
出血	0	0	0	0	1
尿着色	0	1	1	1	7
被毛の乱れ	0	0	1	5	3
円背位	0	0	0	2	1
眼科学的検査	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査 (n)	(10)	(9)	(8)	(5)	(3)
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	8.86	8.96	8.92	7.72*	6.07
HGB (g/dL)	16.4	16.4	16.0	13.8*	11.0
HCT (%)	51.2	52.6	51.5	44.2*	35.7
WBC ($\times 10^3/\mu L$)	15.5	13.0	12.7	12.2	9.3*
PLY (%)	11	10	12	20*	39*
LYM (%)	88	89	88	79*	60*
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	1147	1481*	1469*	1766*	1583

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
血液凝固能検査 (n)	(10)	(9)	(8)	(5)	(3)
APTT (sec) (n)	40.6 (9)	66.2* (9)	102.2* (3)	te	te
PT (sec) (n)	15.6 (9)	29.1 (10)	53.4* (7)	77.2* (2)	111.0* (1)
FIB (mg/dL) (n)	331 (9)	441* (10)	450* (8)	578* (5)	911* (4)
血液生化学的検査 (n)	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
GLU (mg/dL)	119	119	128	137	319*
BUN (mg/dL)	12	10	11	10	20*
TPR (g/dL)	6.4	6.3	6.1	6.2	7.0*
GLOB (g/dL)	1.9	1.8	1.6*	1.6	2.4
A/G (Ratio)	2.5	2.5	2.9*	2.8	2.1
CHOL (mg/dL)	76	92	102	98	153
TRG (mg/dL)	69	73	103	179*	788*
HDL (mg/dL)	57.9	72.2	78.5*	77.8	79.5
LDL (mg/dL)	4.4	4.9	2.5	-15.5*	-84.2*
TBIL (mg/dL)	0.1	0.1 (9)	0.1	0.1	0.3*
Ca (mg/dL)	11.9	11.6	11.2*	11.0*	11.7
PHOS (mg/dL)	9.5	9.1	8.6*	8.3*	8.5
Na (mEq/L)	148	147	147	146	141*
K (mEq/L)	6.3	5.7	5.2*	4.9*	5.3
Cl (mEq/L)	105	105	105	104	97*

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
血液生化学的検査（続き）(n)	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
ALT (U/L)	29	40*	56*	53*	197*
AST (U/L)	65 (9)	77	97	83	183
ALP (U/L)	158	152	184	234*	384
CK (U/L)	236	294	454	169	734
尿検査	NA	NA	NA	NA	NA
器官重量[a] (n)	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
最終体重 (g)	349.5	393.0*	390.9*	386.6	352.3
肝臓 (g)	12.94	17.52*	17.87*	20.30*	21.16*
肝臓/体重 (%)	3.71	4.43*	4.58*	5.25*	6.01*
心臓 (g)	1.68	1.85	1.58	1.49	1.40
心臓/体重 (%)	0.48	0.47	0.40	0.38*	0.40
脾臓 (g)	0.84	0.98*	0.90	0.94	0.69
脾臓/体重 (%)	0.24	0.25	0.23	0.24	0.20
副腎 (g)	0.053	0.076*	0.063	0.066	0.077*
副腎/体重 (%)	0.015	0.019*	0.016	0.017	0.022*
剖検所見 (n)	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
胸腺：浮腫	0	0	0	0	1
肥大	0	0	0	0	1
赤色化	0	0	0	0	2
変色病巣	0	0	1	0	0

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
剖検所見（続き）(n)	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
精巣上体：赤色化	0	0	0	2	2
変色病巣	0	0	0	0	2
精嚢：赤色化	0	0	0	0	1
膵臓：赤色化	0	0	0	1	1
食道：赤色化	0	0	0	0	2
皮膚：赤色化	0	0	0	0	1
骨格筋：変色病巣	0	0	0	0	1
精巣：赤色化	0	0	0	0	1
病理組織学的検査（n）	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
肺：　出血	0	0	0	0	2
食道：出血	0	0	1	2	3
脾臓：赤血球減少	0	0	0	0	1
リンパ系細胞の枯渇	0	0	0	4	1
胸腺：リンパ系細胞の枯渇	0	0	2	2	3
出血	0	0	3	3	2
腎臓：出血	0	0	0	2	1
肝臓：肝細胞グリコーゲン沈着	7	10	8	5	1
肝細胞壊死	0	0	0	0	1
出血	0	0	0	0	1
精巣：出血	0	NA	NA	NA	1
精巣上体：出血	0	0	1	3	2

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
病理組織学的検査（続き）(n)	(10)	(10)	(8)	(5)	(3)
副腎：皮質肥大	0	0	1	2	2
腸間膜リンパ節：リンパ系細胞の枯渇	0	0	0	1	2
出血	8	7	8	5	3
唾液腺：出血	0	NA	NA	NA	1
下顎リンパ節：リンパ系細胞の枯渇	0	0	0	0	2
出血	0	0	1	3	3
膵臓：出血	0	0	1	2	3
腺房細胞壊死	0	0	0	2	2
炎症	0	0	1	1	3
間質線維化	0	0	3	3	2
皮膚：出血	0	0	0	0	1
皮膚障害[b]	0	1	4	4	3
脛骨：骨障害[c]	0	0	3	4	2
脊髄：硬膜外出血	0	NA	NA	NA	1
骨格筋：出血	0	NA	NA	NA	1
心臓：心筋障害[d]	0	0	5	3	2
出血	0	0	1	4	3
前胃：胃障害[e]	0	0	6	5	3
出血	0	0	0	1	0
精嚢：出血	0	NA	NA	NA	1
前立腺：出血	0	NA	NA	NA	3
腸間膜：出血	NA	NA	NA	NA	2

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
病理組織学的検査：					
死亡/瀕死例 (n)	(0)	(0)	(2)	(5)	(9)
脳：神経細胞虚血性変化	0	0	0	0	1
出血	0	0	1	2	0
食道：急性炎症	0	0	2	2	2
慢性炎症	0	0	2	1	1
脾臓：赤血球減少	0	0	2	4	8
髄外造血亢進	0	0	1	3	7
盲腸：リンパ系細胞壊死	0	0	0	0	2 (8)
回腸：リンパ系細胞壊死	0	0	0	0	2 (7)
肝臓：小葉中心性壊死	0	0	0	3	5
髄外造血	0	0	0	0	1
下垂体：前葉空胞化	0	0	1	3	3
副腎：束状帯変性	0	0	0	2	5
髄外造血	0	0	0	0	2
眼球：出血	0	0	0	2	3 (7)
骨髄：骨髄細胞枯渇	0	0	0	2	6
赤血球系細胞増殖	0	0	2	3	2

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
28 日間回復性試験評価動物数	5	0	5	5	3
回復期間中死亡動物数	0	0	0	1	2
体重（%[a]）	436.3 g	NA	5.73	4.01	10.22
摂餌量（%[a]）	198.7 g	NA	8.71	4.63	14.34
一般状態（n）	(5)	NA	(5)	(5)	(3)
28 日間回復期間中死亡/瀕死動物（n）	(0)	NA	(0)	(1)	(2)
運動失調	0	NA	0	0	1
粘膜蒼白	0	NA	0	1	2
眼球突出	0	NA	0	0	1
眼球混濁	0	NA	0	0	1
ラ音	0	NA	0	0	1
出血痕（眼周囲）	0	NA	0	0	1
分泌異常	0	NA	0	1	1
尿着色	0	NA	0	0	1
被毛の乱れ	0	NA	0	1	0
円背位	0	NA	0	1	1
28 日間回復期間終了時検査例（n）	(5)	NA	(5)	(4)	(1)
一般症状	−	NA	−	−	−
血液学的検査	−	NA	−	−	−
血液凝固能検査	−	NA	−	−	−

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
28 日間回復性試験評価動物数	5	0	5	4	1
回復期間中死亡動物数	0	0	0	1	2
血液生化学検査	–	NA	–	–	–
器官重量 (n)					
最終体重 (g)	391.7 (5)	NA	416.4 (5)	411.7 (4)	430.2 (1)
肝臓（g）	12.87 (5)	NA	14.59 (5)	15.95 (4)	14.28 (1)
肝臓/体重（%）	3.28 (5)	NA	3.50 (5)	3.86 (4)	3.32 (1)
剖検所見	–	NA	–	–	–
病理組織学的所見					
28 日間回復期間中死亡/瀕死動物 (n)	(0)	NA	(0)	(1)	(2)
脳：神経細胞虚血	0	NA	0	0	1
出血	0	NA	0	1	2
食道：急性炎症	0	NA	0	1	1
脾臓：赤血球減少	0	NA	0	1	2
髄外造血亢進	0	NA	0	1	1
回腸：リンパ球壊死	0	NA	0	NA	1
肝臓：肝細胞壊死	0	NA	0	1	1
出血	0	NA	0	0	1
髄外造血	0	NA	0	1	1
下垂体：前葉細胞空胞化	0	NA	0	1	1
副腎皮質：変性	0	NA	0	0	2
脊髄：軟化	0	NA	0	0	2
硬膜外出血	0	NA	0	1	2

（続く）

2.6.7.7.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験（2）（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-94-013　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量（mg/kg/日）	0	3	10	30	100
検査動物数	M 15	M 10	M 19	M 19	M 19
28 日間回復性試験評価動物数	5	0	5	4	1
回復期間中死亡動物数	0	0	0	1	2
病理組織学的所見（続き）					
28 日間回復期間中死亡/瀕死動物 (n)	(0)	NA	(0)	(1)	(2)
眼球：レンズ核変性	0	NA	0	1	0
出血	0	NA	0	1	1
骨髄：骨髄細胞枯渇	0	NA	0	0	1
赤血球系細胞増殖	0	NA	0	1	1
28 日間回復期間終了時検査例 (n)	(5)	NA	(5)	(4)	(1)
脛骨：骨障害[f]	0	NA	0	0	1

n 検査動物数、 NA: 該当資料なし
a 観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
b 基底細胞層、顆粒層、有棘層及び角質層の肥厚、並びにケラトヒアリン顆粒の増加などの所見が含まれる
c 限局性骨内膜増殖、骨幹部又は骨幹端部における皮質骨の菲薄化、骨膜下破骨細胞の増加、一次及び二次海綿骨内の軟骨の肥厚などの所見が含まれる
d 心筋線維の壊死、リンパ球、組織球及び好中球を主とする細胞浸潤、間質の線維増殖などの所見が含まれる
e 扁平上皮細胞の増生、顆粒層の肥厚、過角化などの所見が含まれる
f 二次海綿骨内に軟骨組織の残存が認められた
te 全検体が>120 秒であった
- 特記すべき所見なし
Dunnett 検定又は Dunn 検定 * - $p \leq <0.05$

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：Five-week repeated dose of LG100069 administered via gavage to female Sprague-Dawley rats.

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ラット/Sprague-Dawley　投与期間：最大 5 週間（1 日 1 回、週 5 日投与）　試験番号：RR-815-93-019.a

試験開始週齢：不明　休薬期間：5、12、14 日間　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

初回投与年月日：不明　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：非適用

溶媒／投与形態：ごま油/懸濁

特記事項：なし

無毒性量：雌において 1 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）				0	1	10	100
検査動物数[a]				F：50	F：10	F：10	F：50
死亡及び瀕死動物数				0	0	0	0
体重（%[b]）							
	1[c]	0[d]	2[e]	178.4 g	NA	NA	0.22
	2	0	3	183.8 g	NA	NA	−1.63
	4	0	5	148.2 g	NA	NA	−6.34*
	4	5	9	197.0 g	NA	NA	−1.42
	9	0	12	164.2 g	NA	NA	−4.02
	14	0	19	183.2 g	NA	NA	−3.60
	18	0	25	197.4 g	5.67	7.70	−0.30
	22	5	31	190.3 g (n=4)	NA	NA	8.99
	22	12	38	NA	NA	NA	NA
	25	14	47	214.7 g (n=7)	NA	NA	−2.38 (n=10)

（続く）

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-019.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量（mg/kg/日）				0	1	10	100
検査動物数[a]				F：50	F：10	F：10	F：50
一般状態				–	–	–	–
血液学的検査 RBC ($\times 10^6/\mu L$)							
	4	0	5	5.52	NA	NA	6.80*
HCT (%)							
	4	0	5	34.2	NA	NA	40.7*
WBC ($\times 10^3/\mu L$)							
	18	0	25	6.9	4.4	4.2*	5.6*
	22	5	31	4.1 (n=4)	NA	NA	7.2*
	22	12	38	NA	6.3** (n=7)	6.0 (n=6)	NA
	25	14	47	4.8 (n=7)	NA	NA	3.7* (n=10)
血液生化学的検査 CHOL (mg/dL)							
	4	0	5	95	NA	NA	99
	9	0	12	75	NA	NA	129*
	14	0	19	77	NA	NA	145*
	18	0	25	87	86	97	107
	22	5	31	82 (n=4)	NA	NA	158*
	22	12	38	NA	82 (n=7)	108 (n=6)	NA
	25	14	47	69 (n=7)	NA	NA	98* (n=10)

（続く）

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-019.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量（mg/kg/日）				0	1	10	100
検査動物数[a]				F：50	F：10	F：10	F：50
血液生化学的検査（続き）							
AST (U/L)							
	4	0	5	147	NA	NA	141
	9	0	12	127	NA	NA	171
	14	0	19	88	NA	NA	231*
	18	0	25	67	82	87*	108*
	22	5	31	122 (n=4)	NA	NA	92
	22	12	38	NA	104 (n=7)	101 (n=6)	NA
	25	14	47	73 (n=7)	NA	NA	76 (n=10)
ALT (U/L)							
	4	0	5	34	NA	NA	39
	9	0	12	29	NA	NA	81*
	14	0	19	96	NA	NA	123
	18	0	25	28	28	42*	67*
	22	5	31	35 (n=4)	NA	NA	50*
	22	12	38	NA	39 (n=7)	42 (n=6)	NA
	25	14	47	31 (n=7)	NA	NA	38* (n=10)
ALP (U/L)							
	4	0	5	86	NA	NA	182*
	9	0	12	92	NA	NA	270*
	14	0	19	97	NA	NA	212*
	18	0	25	78	73	137*	226*
	22	5	31	76	NA	NA	90

（続く）

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-019.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量（mg/kg/日）				0	1	10	100
検査動物数[a]				F：50	F：10	F：10	F：50
血液生化学的検査（続き）							
ALP (U/L)							
	22	12	38	NA	81 (n=7)	74 (n=6)	NA
	25	14	47	56 (n=7)	NA	NA	58 (n=10)
A/G							
	4	0	5	2.5	NA	NA	3.1*
	9	0	12	2.2	NA	NA	2.7*
	14	0	19	2.1	NA	NA	2.9*
	18	0	25	1.9	2.3*	2.2	2.7*
	22	5	31	1.8	NA	NA	1.9
	22	12	38	NA	1.8 (n=7)	1.7 (n=6)	NA
	25	14	47	2.0 (n=7)	NA	NA	1.9 (n=10)
器官重量　肝臓（g）							
	1	0	2	6.21	NA	NA	7.06
	2	0	3	5.72	NA	NA	8.30*
	4	0	5	5.01	NA	NA	6.77*
	4	5	9	5.89	NA	NA	6.69*
	9	0	12	5.45	NA	NA	8.37*
	14	0	19	5.77	NA	NA	8.55*
	18	0	25	5.98	6.42	9.06*	9.44*
	22	5	31	5.24 (n=4)	NA	NA	6.96*
	22	12	38	NA	6.19 (n=7)	6.09 (n=6)	NA
	25	14	47	5.91 (n=7)	NA	NA	6.29 (n=10)

（続く）

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-019.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量（mg/kg/日）				0		1		10		100	
検査動物数[a]				F：50		F：10		F：10		F：50	
肝臓/体重比（%体重）											
				最終体重（g）	体重比（%）	最終体重（g）	体重比（%）	最終体重（g）	体重比（%）	最終体重（g）	体重比（%）
	1	0	2	178.4	3.47	NA	NA	NA	NA	178.8	3.96
	2	0	3	183.8	3.10	NA	NA	NA	NA	180.8	4.59*
	4	0	5	148.2	3.39	NA	NA	NA	NA	138.8*	4.89*
	4	5	9	197.0	2.99	NA	NA	NA	NA	194.2	3.44*
	9	0	12	164.2	3.32	NA	NA	NA	NA	157.6	5.31*
	14	0	19	183.2	3.14	NA	NA	NA	NA	176.6	4.84*
	18	0	25	197.4	3.03	208.6	3.08	212.6	4.26*	196.8	4.80*
	22	5	31	190.3 (n=4)	2.76 (n=4)	NA	NA	NA	NA	207.4	3.35*
	22	12	38	NA	NA	227.4 (n=7)	2.72 (n=7)	219.5 (n=6)	2.77 (n=6)	NA	NA
	25	14	47	214.7 (n=7)	2.75 (n=7)	NA	NA	NA	NA	209.6 (n=10)	3.00* (n=10)
肝臓（乾燥重量 g）											
	9	0	12	1.56		NA		NA		2.43*	

（続く）

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-019.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量（mg/kg/日）				0		1		10		100	
検査動物数[a]				F：50		F：10		F：10		F：50	
器官重量（続き）腎臓（g）											
	1	0	2	1.46		NA		NA		1.45	
	2	0	3	1.51		NA		NA		1.47	
	4	0	5	1.20		NA		NA		1.09	
	4	5	9	1.51		NA		NA		1.42	
	9	0	12	1.22		NA		NA		1.05*	
	14	0	19	1.30		NA		NA		1.14*	
	18	0	25	1.49		1.45		1.60		1.35	
	22	5	31	1.33		NA		NA		1.38	
	22	12	38	NA		1.44		1.44		NA	
	25	14	47	1.44		NA		NA		1.40	
腎臓/体重比（%体重）											
				最終体重（g）	体重比（%）	最終体重（g）	体重比（%）	最終体重（g）	体重比（%）	最終体重（g）	体重比（%）
	1	0	2	178.4	0.82	NA	NA	NA	NA	178.8	0.81
	2	0	3	183.8	0.82	NA	NA	NA	NA	180.8	0.81
	4	0	5	148.2	0.81	NA	NA	NA	NA	138.8*	0.78
	4	5	9	197.0	0.77	NA	NA	NA	NA	194.2	0.73
	9	0	12	164.2	0.75	NA	NA	NA	NA	157.6	0.67
	14	0	19	183.2	0.71	NA	NA	NA	NA	176.6	0.65*
	18	0	25	197.4	0.75	208.6	0.69*	212.6	0.75	196.8	0.69*
	22	5	31	190.3 (n=4)	0.70 (n=4)	NA	NA	NA	NA	207.4	0.67
	22	12	38	NA	NA	227.4 (n=7)	0.63 (n=7)	219.5 (n=6)	0.65 (n=6)	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.3 ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-019.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量（mg/kg/日）				0		1		10		100	
検査動物数[a]				F：50		F：10		F：10		F：50	
器官重量（続き） 腎臓/体重比（%体重）											
	25	14	47	214.7	0.67	NA	NA	NA	NA	209.6	0.67
大腿骨											
	18	0	25								
全長（mm）				30.88		NA		NA		32.23*	
直径（mm）				3.37		NA		NA		3.62*	
湿重量（g）				0.56		NA		NA		0.65*	
湿重量/体重比（%）				0.29		NA		NA		0.33*	
乾燥重量（g）				0.35		NA		NA		0.39*	

NA　：該当資料なし
a　各検査時点の動物数は 5 匹
b　対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
c　投与回数
d　最終投与後の回復期間
e　投与開始日からの試験日数
－　特記すべき所見なし
t-検定又はノンパラメトリック検定　*-$p \leq 0.05$、**-$p \leq 0.05$（25 回投与、14 日間回復群の対照群との比較）

2.6.7.7.4 ラットを用いた 37 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：Effects of LG100069 in male rats administered via feed for 37 days

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：雄ラット/Sprague-Dawley　投与期間：37 日間　試験番号：RR-815-93-018.a
試験開始週齢：不明　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：4.2.3.2-5
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：混餌　GLP 適用：非適用
溶媒／投与形態：粉末及び、ごま油に懸濁し混餌

特記事項：LG100069 の毒性所見に対するごま油の影響が認められた。

無毒性量：算出されていない

投与量（mg/kg/日）	0 （乾燥飼料）	98 （乾燥飼料に混餌）	0 （ごま油/乾燥飼料）	75 （ごま油/乾燥飼料に混餌）
摂餌量より算出した投与量（mg/kg/日）	0	94.5	0	72.3
検査動物数	M：5	M：5	M：5	M：5
トキシコキネティクス 血漿中濃度　12 日目（μM/mL）	NA	1.82	NA	3.38
特記すべき所見				
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	3
体重（%[a]）(n)	377.0 g	10.08	403.0 g	−39.95 (2)
体重増加量（g）(n)	100.4 (4)	121.6	116.0	63.8 (2)
摂餌量（%[a]）(n)	21.6 g (4)	−0.46	17.0 g	−24.12 (2)
一般状態 被毛の乱れ 嗜眠	 − −	 − −	 − −	 + +

（続く）

2.6.7.7.4　ラットを用いた 37 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-018.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-5

投与量（mg/kg/日）	0 （乾燥飼料）	98 （乾燥飼料に混餌）	0 （ごま油/乾燥飼料）	75 （ごま油/乾燥飼料に混餌）
摂餌量より算出した投与量（mg/kg/日）	0	94.5	0	72.3
検査動物数	M：5	M：5	M：5	M：5
器官重量　(n)	(4)	(5)	(5)	(2)
最終体重（g）	384	415	403	363
肝臓（g）	NA	22.93*[b]	13.36	20.54
腎臓（g）	NA	2.77	2.59	1.95
心臓（g）	NA	1.21	1.25	0.94
脾臓（g）	NA	0.88	0.79	0.69
剖検所見（死亡例）				
出血（腹腔内、食道周囲）	–	–	–	+
血液凝固系検査　(n)	(4)	(5)	(5)	(2)
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	798	787	822	846
FIB (mg/dL)	183	351*	177	356*
APTT (sec)	25	41*	24	>60*
PT (sec)	25	25	21	41*

n　検査動物数　NA　該当資料なし
a　観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
b　ごま油/乾燥飼料群と比較
-　特記すべき所見なし、+ 所見あり
t-検定又はノンパラメトリック検定　*-$p \leq 0.05$

2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：Ninety-two day repeated dose oral safety study of LGD1069 administered via gavage to Sprague Dawley rats

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ラット/Sprague-Dawley　投与期間：28，60 及び 92 日間/雄、45 日間/雌　試験番号：RR-815-97-002.a

試験開始週齢：不明　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：非適用

溶媒／投与形態：PEG400, Tween80, CMC 水溶液

特記事項：試験 1 及び 2 では Menadione sodium bisulfite (Vitamin K3)を含有する飼料を与えた。

無毒性量：試験 1 の 60 日間反復投与した雄において 3 mg/kg/日未満

試験 1　雄：28 及び 60 日間投与試験

投与量（mg/kg/日）	0+ Vit K	3+ Vit K	10+ Vit K	30+ Vit K	100+ Vit K
検査動物数	M：7	M：7	M：7	M：6	M：7
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0
体重（g）					
28 日目 (n)	351.4 (7)	369.1 (7)	384.9 (7)	358.8 (6)	358.2 (7)
60 日目 (n)	427.4 (5)	448.2 (5)	479.4 (5)	457.8 (5)	453.8 (5)
体重（%[a]）					
28 日目 (n)	351.4 g (7)	5.04 (7)	9.53 (7)	2.11 (6)	1.94 (7)
60 日目 (n)	427.4 g (5)	4.87 (5)	12.17 (5)	7.11 (5)	6.18 (5)
体重増加量（g）					
28 日目 (n)	132.6 (7)	154.3 (7)	164.6 (7)	148.5 (6)	142.0 (7)
60 日目 (n)	205.8 (5)	237.4(5)	256.8 (5)	255.4 (5)	239.6 (5)

（続く）

2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-002.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量（mg/kg/日）	0+ Vit K	3+ Vit K	10+ Vit K	30+ Vit K	100+ Vit K
検査動物数	M：7	M：7	M：7	M：6	M：7
摂餌量（%[a]）					
1-54 日間平均	21.8 g	2.8	6.4	10.1	11.0
一般状態	–	–	–	–	–
血液学的検査	NA	NA	NA	NA	NA
血液生化学的検査	NA	NA	NA	NA	NA
血液凝固系検査					
60 日目(n)	(4)	(4)	(5)	(4)	(4)
PT (sec)	13	12	15	12	11
APTT (sec)	28	27	33	23	24
FIB (mg/dL)	197	297	440*	338*	352*
器官重量					
30 日目 (n)	(2)	(2)	(2)	(1)	(2)
最終体重（g）	342.5	369.0	368.5	310.0	331.5
肝臓（g）	12.44	15.80	17.91	17.01	20.75
肝臓/体重（%）	3.63	4.28	4.84	5.50	6.27
腎臓（g）	2.31	2.50	2.66	2.26	2.40
腎臓/体重（%）	0.67	0.68	0.72	0.73	0.72
心臓（g）	1.13	1.04	1.03	0.95	1.01
心臓/体重（%）	0.33	0.28	0.28	0.31	0.31

（続く）

2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-002.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量（mg/kg/日）	0+ Vit K	3+ Vit K	10+ Vit K	30+ Vit K	100+ Vit K
検査動物数	M：7	M：7	M：7	M：6	M：7
器官重量（続き）					
60 日目 (n)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
最終体重（g）	426.8	448.2	479.4*	457.8*	453.8*
肝臓（g）	14.57	18.49*	22.17*	22.01*	26.88*
肝臓/体重（%）	3.41	4.12*	4.63*	4.81*	5.92*
腎臓（g）	3.13	3.20	3.44	3.28	3.10
腎臓/体重（%）	0.74	0.71	0.72	0.72	0.69
心臓（g）	1.33	1.31	1.43	1.34	1.29
心臓/体重（%）	0.31	0.29	0.30	0.29	0.29

試験 2　雌：45 日間投与試験

投与量（mg/kg/日）	0+ Vit K	3+ Vit K	10+ Vit K	30+ Vit K	100+ Vit K
検査動物数	F：5	NA	NA	NA	F：4
死亡及び瀕死動物数	0	NA	NA	NA	0
体重（g）					
45 日目	253.2	NA	NA	NA	224.5*
体重（%[a]）					
45 日目	253.2 g	NA	NA	NA	−11.33
体重増加量（g）					
45 日目	106.4	NA	NA	NA	74.5
摂餌量[c]（%[a]）					
1-45 日間平均	16.8	NA	NA	NA	−29.8
一般状態	−	NA	NA	NA	−
血液学的検査	NA	NA	NA	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験 2 雌：45 日間投与試験（続き）

試験番号：RR-815-97-002.a CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量（mg/kg/日）	0+ Vit K	3+ Vit K	10+ Vit K	30+ Vit K	100+ Vit K
検査動物数	F：5	NA	NA	NA	F：4
血液生化学的検査 (n)	(4)	NA	NA	NA	(4)
AST (IU/L)	104.0	NA	NA	NA	124.0*
ALT (IU/L)	49.3	NA	NA	NA	78.5*
ALP (IU/L)	196.5	NA	NA	NA	382.3*
CHOL (mg/dL)	90.0	NA	NA	NA	150.5*
TRG (mg/dL)	80.0	NA	NA	NA	400.5*
PHOS (mg/dL)	9.5	NA	NA	NA	8.7
Ca (mg/dL)	11.2	NA	NA	NA	11.7
TPR (g/dL)	7.0	NA	NA	NA	6.2*
ALB (g/dL)	4.0	NA	NA	NA	3.7
GLOB (g/dL)	3.0	NA	NA	NA	2.5*
Na (mmol/L)	148.0	NA	NA	NA	143.3*
K (mmol/L)	6.0	NA	NA	NA	4.6*
CREAT (mg/dL)	0.6	NA	NA	NA	0.6
血液凝固系検査					
45 日目					
PT (sec)	12	NA	NA	NA	12
APTT (sec)	21	NA	NA	NA	18*
FIB (mg/dL)	195	NA	NA	NA	318*

（続く）

2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験 2 雌：45 日間投与試験（続き）

試験番号：RR-815-97-002.a CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量（mg/kg/日）	0+ Vit K	3+ Vit K	10+ Vit K	30+ Vit K	100+ Vit K
検査動物数	F：5	NA	NA	NA	F：4
器官重量					
最終体重（g）	253.2	NA	NA	NA	224.5*
肝臓（g）	7.88	NA	NA	NA	12.57*
肝臓/体重（%体重）	3.12	NA	NA	NA	5.62*
腎臓（g）	1.61	NA	NA	NA	1.41*
腎臓/体重（%体重）	0.64	NA	NA	NA	0.63
心臓（g）	0.87	NA	NA	NA	0.73*
心臓/体重（%体重）	0.34	NA	NA	NA	0.33

試験 3 雄：92 日間投与試験

投与量（mg/kg/日）	0+ No Vit K	3+ No Vit K	10+ No Vit K	30+ No Vit K	100+ No Vit K
検査動物数	M：5	NA	NA	NA	M：7
トキシコキネティクス					
91 日目(n)					(7)
投与前血中濃度(ng/mL)	NA	NA	NA	NA	1.77
$AUC_{0\text{-}6}$ (ng·h/mL)	NA	NA	NA	NA	21.43
死亡及び瀕死動物数	0	NA	NA	NA	0
体重（g）					
59 日目	425.4	NA	NA	NA	437.6
92 日目	455.8	NA	NA	NA	475.1
体重（%[a]）					
59 日目	425.4	NA	NA	NA	2.87
92 日目	455.8	NA	NA	NA	4.23

（続く）

2.6.7.7.5 ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験 3 雄：92 日間投与試験（続き）

試験番号：RR-815-97-002.a CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量（mg/kg/日）	0+ No Vit K	3+ No Vit K	10+ No Vit K	30+ No Vit K	100+ No Vit K
検査動物数	M：5	NA	NA	NA	M：7
体重増加量（g）					
59 日目	76.4	NA	NA	NA	100.3
92 日目	106.8	NA	NA	NA	137.9
摂餌量（%[a]）	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態	–	NA	NA	NA	–
血液学的検査(n)	(3)				(5)
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	8.02	NA	NA	NA	8.74
HGB (g/dL)	17.3	NA	NA	NA	17.8
MCHC (%)	36	NA	NA	NA	38*
血液生化学的検査 (n)	(3)	NA	NA	NA	(5)
AST (IU/L)	129.3	NA	NA	NA	118.0
ALT (IU/L)	60.3	NA	NA	NA	138.4*
ALP (IU/L)	172.3	NA	NA	NA	331.6
CPK (IU/L)	1370.7	NA	NA	NA	298.0*
CHOL (mg/dL)	82.7	NA	NA	NA	140.4*
PHOS (mg/dL)	6.3	NA	NA	NA	8.2*
Ca (mg/dL)	10.2	NA	NA	NA	12.5*
TPR (g/dL)	7.0	NA	NA	NA	8.2*
ALB (g/dL)	4.1	NA	NA	NA	5.2*
GLOB (g/dL)	2.9	NA	NA	NA	3.0
CREAT (mg/dL)	0.57	NA	NA	NA	0.82*

（続く）

2.6.7.7.5　ラットを用いた 92 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験 3　雄：92 日間投与試験（続き）

試験番号：RR-815-97-002.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量（mg/kg/日）	0+ No Vit K	3+ No Vit K	10+ No Vit K	30+ No Vit K	100+ No Vit K
検査動物数	M：5	NA	NA	NA	M：7
器官重量					
最終体重（g）	455.8	NA	NA	NA	475.1
肝臓（g）	14.28	NA	NA	NA	24.91*[b]
肝臓/体重（%体重）	3.13	NA	NA	NA	5.24*[b]
腎臓（g）	3.31	NA	NA	NA	3.19
腎臓/体重（%体重）	0.73	NA	NA	NA	0.67
心臓（g）	1.35	NA	NA	NA	1.32
心臓/体重（%体重）	0.30	NA	NA	NA	0.28
脾臓（g）	0.94	NA	NA	NA	0.75*
脾臓/体重（%体重）	0.21	NA	NA	NA	0.16*

n　検査動物数　NA　該当資料なし
a　観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
b　1 例が肝腫瘍発生
－　特記すべき所見なし
t-検定　*-p<0.05

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

報告書の題名：Three-month interim report for Targretin™ drug substance:
A 6-month oral toxicity study in the rat with a 3-month interim sacrifice with recovery periods

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ラット/Sprague-Dawley　投与期間：90 日　試験番号：RR-815-97-016
試験開始週齢：6 週齢　休薬期間：28 日　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適
溶媒／投与形態：PEG 400、Tween20、BHA、PVP K-90 水溶液

特記事項：雄 300 mg/kg/日投与群で死亡例が 52 例中 13 例に発現したため 8 週目で投与を中止し剖検した。一部動物は 4 週間の回復性試験に供した。なお、本試験は「2.6.7.7.8　ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（4.2.3.2-9）」の 3 ヵ月間反復投与試験群として実施された。

無毒性量：雌雄ともに 3 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス：										
検査動物数	NA	NA	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
$AUC_{0\text{-}12}$（ng·h/mL）										
112 日目	NA	NA	1560	4040	9050	11400	13800	25200	NA	NA
50-52 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24900	39400
C_{max} (ng/mL)										
112 日目	NA	NA	249	758	1600	2290	2080	3410	NA	NA
50-52 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5480	6410
特記すべき所見										
死亡及び瀕死動物数 (n)	(1)	(0)	(1)	(0)	(3)	(2)	(5)	(1)	(13)	(3)

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
体重（%[a]）										
8 週目 (n)	514.9 g (42)	293.0 g (42)	6.53** (42)	6.66* (42)	4.19* (42)	−1.64 (42)	−3.11 (39)	−7.51**(41)	−15.03** (22)	−10.03**(29)
15 週目 (n)	584.8 g (31)	322.3 g (32)	8.93** (31)	8.19** (32)	4.27 (29)	−2.95 (30)	−5.25* (28)	−8.66** (31)	NA	NA
摂餌量（%[a]）										
8 週目 (n)	60.2 (42)	74.3 g (41)	6.64**(40)	9.02**(41)	11.13**(41)	4.04 (39)	15.12**(38)	2.02 (38)	22.92**(22)	32.71**(28)
15 週目 (n)	49.7 (31)	65.1 g (29)	10.46**(31)	10.75** (31)	16.30**(29)	12.29**(27)	23.94**(27)	20.28**(27)	NA	NA
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態										
3 ヵ月投与（15 週間）										
腫脹：鼻	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0
四肢	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
耳	0	1	2	1	1	0	1	0	0	2
紅斑：鼻	0	0	0	0	3	8	28	34	30	39
痂皮形成	5	1	7	3	8	3	5	3	3	2
赤色浸出液										
：肛門・生殖器	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
黄色化：肛門・生殖器	0	0	1	3	0	12	1	15	0	17
脱毛：四肢先端	5	6	3	7	20	18	36	35	24	30
全身	1	2	2	4	3	2	10	22	24	35
眼球混濁：片側	0	0	0	0	4	0	2	0	1	0
両側	0	0	0	0	2	0	1	3	0	0

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
眼科学的検査										
白内障：8 週目（n）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13 (32)	23 (37)
12 週目（n）	0 (10)	0 (10)	0 (10)	0 (10)	7 (10)	3 (10)	8 (10)	8 (10)	19 (22)	24 (27)
14 週目（n）	0 (42)	0 (42)	1 (41)	0 (42)	24 (40)	18 (41)	33 (38)	34 (41)	14 (22)	20 (21)
20 週目（n）	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	4 (6)	2 (6)	4 (6)	4 (6)	NA	NA
身体的検査										
呼吸数・心拍数 (n)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査 (n)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査										
3 ヵ月投与（15 週目[c]）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)
RBC ($\times 10^6/\mu L$) (n)	8.74	8.19	8.67	8.17	8.76	7.86	8.42	8.17	7.90	7.19
HGB (g/dL) (n)	15.9	15.9	15.4	15.0*	15.6	13.9**	14.9**	14.2**	13.6	12.5
HCT (%) (n)	46.3	46.2	44.8	44.2	45.2	40.7**	43.5**	42.3**	40.0	37.2
RETIC (% RBC) (n)	1.9	1.8	1.6	1.9	2.0	1.8	1.7	2.1	3.0	4.3
PLT ($\times 10^3/\mu L$) (n)	933	950	1107	1078	1314**	1345**	1329**	1305**	1404	1496
PT (sec) (n)	10.5	10.0	14.2*	9.4*	19.4**	10.3	17.7**(9)	11.5	26.5	12.9
APTT (sec) (n)	34.6	27.4	43.3	29.9	69.0**	32.9	64.2**(9)	33.9	79.1	31.9
FIB (mg/dL) (n)	310	249	387	273	351	284	351 (9)	323	370	337

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査										
3 ヵ月投与（15 週目 [c]）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)
ALT (U/L)	42	34	62	39	89**	60**	130**	95**	143	108
AST (U/L)	111	92	125	101	137	114	159*	157**	152	166
ALP (U/L)	81	49	128	59	224**	134*	340**	347**	446	681
TRG (mg/dL)	56	30	58	74*	96	135**	137**	122**	116	93
CHOL (mg/dL)	61	63	66	110**	72	111**	76	157**	84	200
HDL (mg/dL)	39.3	49.4	43.3	91.6**	51.7*	97.3**	55.6**	118.7**(7)	70.2	155.3
LDL (mg/dL)	21.3	13.9	23.1	18.1	19.8	13.6	19.9	23.8(7)	13.5	44.4
BUN (mg/dL)	13.0	13.6	11.6	14.9	13.3	14.2	13.5	16.5*	12.3	23.5
副腎皮質ホルモン測定										
コルチコステロン（ng/mL）									NA	NA
14 週目（投与終了時）	237	422	339	426	302	623	224	719		
18 週目（回復群）	206	563	255	905	131	680	140	211		
尿検査 (n)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
器官重量										
3 ヵ月投与（15 週目 [c]）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)
最終体重（g）	582	298	605	323	552	276	521*	253**	374	208
肝臓（g）	15.86	8.22	18.31	11.54	19.92**	14.09**	23.82**	14.21**	21.44	16.20
肝臓/体重比（%）	2.73	2.77	3.02	3.59**	3.61**	5.15**	4.55**	5.59**	5.72	7.79

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
器官重量（続き）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)
副腎（g）	0.069	0.078	0.083*	0.096	0.083*	0.089	0.095**	0.087	0.096	0.089
副腎/体重比（%）	0.012	0.026	0.014	0.030	0.015**	0.032*	0.019**	0.034**	0.026	0.043
胸腺（g）	0.53	0.42	0.46	0.35	0.39**	0.29**	0.33**	0.26**	0.46	0.36
胸腺/体重比（%）	0.09	0.14	0.08	0.11	0.07*	0.11	0.06**	0.10	0.12	0.17
剖検所見										
3 ヵ月投与（15 週目[c]）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
眼球：退色	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
赤色化	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
混濁	0	0	0	0	3	0	1	2	0	0
眼球陥入	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓：肥大	0	0	0	0	0	0	1	0	4	5
退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺：癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
赤色化	1	0	0	0	0	1	0	0	2	0
結節形成	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2
皮膚：赤色化	0	0	0	0	0	2	1	8	1	2
被毛菲薄	0	0	0	0	0	2	3	8	9	8
脱毛	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
痂皮	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検所見（続き）										
死亡例[d](n)	(3)	(0)	(1)	(1)	(7)	(2)	(6)	(2)	(12)	(2)
眼球：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤色化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
混濁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球陥入	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目：外創	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓：肥大	0	0	0	0	1	1	2	0	3	0
退色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺：癒着	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2
赤色化	1	0	0	0	3	0	2	0	1	0
結節形成	0	0	0	0	1	0	0	0	7	0
胸腔：胸水	1	0	0	0	1	0	0	1	3	2
食道：穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
褐色化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤色化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
皮膚：赤色化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
被毛菲薄	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査										
3 ヵ月投与（15 週目[c]）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
食道：食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
過角化	0	0	0	0	0	0	6	6	7	10
眼球：白内障	0	0	0	0	1	2	5	3	3	3
肝臓：変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞肥大	0	0	0	0	2	1	7	7	4	10
壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝細胞空胞化	0	2	0	0	0	0	3	0	1	0
単核細胞浸潤	8	8	5	8	3	3	2	2	2	3
肺：肺胞出血	0	0	1	0	1	0	1	2	0	0
間質性出血	5	4	3	3	3	3	4	3	2	0
リンパ球浸潤	3	2	2	0	3	0	4	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1
異物性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	1	5	1
皮膚：膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
表皮肥厚	0	0	0	0	0	2	4	9	7	10
毛包萎縮	0	0	0	0	0	2	4	7	8	9
皮膚炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
前胃：鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	9	9	10	10
過角化	0	0	0	0	0	0	9	10	10	10

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査（続き）										
死亡例[d](n)	(3)	(0)	(1)	(1)	(7)	(2)	(6)	(2)	(12)	(2)
食道：棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
過角化	0	0	0	0	3	0	3	1	9	0
眼球：白内障	0	0	1	0	7	2	6	2	8	1
肝臓：鬱血	0	0	1	0	2	1	2	0	0	0
肝細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	5	0
壊死	0	0	0	0	2	1	3	0	8	0
肝細胞空胞化	0	0	0	0	2	0	3	0	1	1
単核細胞浸潤	2	0	1	0	1	0	0	0	1	1
肺：マクロファージ肺胞内浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0
鬱血	1	0	1	1	3	2	3	1	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2
異物性肺炎	0	0	0	0	1	0	1	0	8	0
間質性肺炎	2	0	0	0	4	1	0	0	2	0
皮膚：膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0
毛包萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
前胃：棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0	6	0
過角化	0	0	0	0	0	0	1	1	10	0

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
3 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
その他の試験										
28 日間回復群検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
体重（%[a]）(n)									(16)	(23)
19 週目[c]	627.2 g	329.0 g	5.55	7.81	−0.56	−5.53	−14.89*	−10.33	−14.78**	−14.05**
摂餌量（%[a]）(n)		(5)							(16)	(22)
19 週目[c]	45.1 g	56.6 g	4.66	6.54	8.87	13.07	14.63**	22.97	13.64	14.81
一般状態 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
28 日間回復期間										
腫脹：鼻	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
四肢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑：鼻	0	0	0	0	0	1	5	4	4	4
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤色浸出液										
：肛門・生殖器	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色化：肛門・生殖器	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
脱毛：四肢先端	0	0	0	1	1	1	6	4	6	5
全身	0	0	0	0	1	1	1	3	4	6
目混濁：片側	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
両側	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
28 日間回復群検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
眼科学的・身体的検査 (n)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査 (n)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査										
28 日間回復群（20 週目 [c]）										
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	8.63	8.11	8.70	8.34	8.68	8.16	8.29	7.67	8.94	8.54
HGB (g/dL)	14.9	15.1	15.2	15.1	14.8	14.6	14.3	13.9**	15.2	15.6
HCT (%)	44.0	44.5	44.5	44.2	44.0	43.0	42.3	40.9*	47.1	47.5
RETIC (% RBC)	3.1	2.5	3.3	2.2	2.5	1. 9	2.8	2.1	0.7	0.9
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	894	841	936	1009	815	947	898	936	845	902
PT (sec)	10.3	10.2 (4)	10.3	10.0	11.1	10.1	10.6	10.0	11.4	9.7
APTT (sec)	32.8	28.0 (4)	28.8	26.1	30.6	22.3	31.2	27.0	24.1	19.1
FIB (mg/dL)	324	217 (4)	355	258	332	249	323	250	310	282
血液生化学的検査										
28 日間回復群（20 週目 [c]）										
ALT (U/L)	40	52	47	48	52	41	89	56	57	41
AST (U/L)	89	90	87	80	93	80	121	95	99	82
ALP (U/L)	98	53	95	56	89	46	100	49	142	83
TRG (mg/dL)	109	46	87	50	62	47	60	69	56	31
CHOL (mg/dL)	78	72	82	101	72	83	74	122**	52	86
HDL (mg/dL)	53.0	60.2	61.3	79.8	47.4	64.2	44.2	102.4*	NA	NA
LDL (mg/dL)	25.1	11.8	21.0	20.8	24.5	18.3	25.1	19.9	NA	NA
BUN (mg/dL)	11.1	13.1	11.2	12.8	10.9	13.0	11.6	15.9	12.0	13

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
28 日間回復群検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
器官重量										
28 日間回復群（20 週目 °）										
最終体重（g）	597	307	625	333	585	292	502	272	429	231
肝臓（g）	15.83	8.08	18.11	9.34	16.29	9.01	14.85	9.90	14.50	8.59
肝臓/体重比（%）	2.64	2.63	2.90	2.83	2.79	3.10	2.94	3.67**	3.38	3.72
副腎（g）(n)	0.059	0.074	0.071	0.080	0.067	0.087	0.072	0.087 (5)	0.067	0.094
副腎/体重比（%）(n)	0.010	0.024	0.011	0.025	0.012	0.030	0.014**	0.033 (5)	0.016	0.041
胸腺（g）	0.36	0.31	0.33	0.34	0.26	0.26	0.28	0.25	0.48	0.38
胸腺/体重比（%）	0.060	0.100	0.052	0.102	0.045	0.091	0.055	0.092	0.11	0.16
剖検所見										
28 日間回復群（20 週目 °）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(5)	(6)	(6)
眼球：混濁	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓：褐色化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺：結節形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚：脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
被毛菲薄（前肢）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

（続く）

2.6.7.7.6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-7

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
28 日間回復群検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
病理組織学的所見										
28 日間回復群（20 週目[c]）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)
食道：過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球：白内障	0	0	0	1	4	1	3	1	1	0
肝臓：肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
凝固壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
単核細胞浸潤	2	2	4	2	4	3	3	3	5	6
肺：胸膜炎	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0
異物性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
間質性肺炎	4	4	5	6	4	5	5	6	0	0
皮膚：表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前胃：過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2

N 検査動物数　NA　該当資料なし
a 観察終了時における対照群は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
b 300 mg/kg/日投与群：投与 8 週目で投与を中止、毒性評価を実施、一部個体を 4 週間の回復群とした
c 300 mg/kg/日投与群：投与 8 週目 = 投与中止時、投与 12 週目 =4 週間回復期間終了時
d 6 ヵ月投与群における死亡例も含む結果
Dunnett 検定又は Dunn 検定　* - $p \leq 0.05$、** - $p \leq 0.01$

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：Bexarotene のラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ラット/Sprague-Dawley
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：26 週間
休薬期間：4 週間
投与方法：強制経口投与
溶媒／投与形態：PEG400、Tween20、BHA、PVP K90 水溶液
試験番号：P120487
CTD における記載箇所：4.2.3.2-8
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：3 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
トキシコキネティクス：サテライト群 (n)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）								
1 日目	–	–	3560	2140	22800	24000	63800	55000
4 週目	–	–	3370	3290	16400	17100	25600	24300
26 週目	–	–	3920	3490	20500	21000	37400	35300
C_{max}（ng/mL）								
1 日目	–	–	522	440	2480	2800	5570	5320
4 週目	–	–	362	595	1600	1760	2690	2400
26 週目	–	–	430	539	1800	2330	4190	4580

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数								
毒性試験群 (n)	0	0	1	0	0	0	2	0
サテライト群 (n)	0	0	0	0	2	0	0	0
体重（%[a]）								
57 日目 (n)	496.5 (18)	280.7 (18)	7.16 (12)	9.79[3] (12)	6.62 (12)	−0.18 (12)	−1.43 (17)	−7.64[3] (18)
106 日目 (n)	585.8 (18)	315.6 (18)	5.96 (12)	13.98[4] (12)	2.90 (12)	−0.28 (12)	−7.28 (17)	−9.59[3] (18)
182 日目 (n)	654.4 (18)	354.1(18)	3.08 (11)	18.71[4] (12)	−4.02 (11)	−1.73 (12)	−17.18[4] (16)	−11.89[4] (18)
摂餌量（%[a]）								
57 日目 (n)	27.82 (18)	19.41 (18)	8.41 (12)	20.25[2] (12)	18.48[2] (12)	8.86 (12)	19.55[2] (17)	3.04 (18)
106 日目 (n)	26.96 (18)	19.23 (18)	13.46[1] (12)	25.22[2] (12)	23.66[2] (12)	18.98[2] (12)	34.87[2] (17)	16.59 (18)
182 日目 (n)	25.44 (18)	18.03 (18)	8.22 (11)	19.13[2] (12)	4.01 (11)	17.25[1] (12)	24.29[2] (16)	27.12[1] (18)
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態 (n)	(18)	(18)	(12)	(12)	(11)	(12)	(18)	(18)
自発運動減少	0	0	0	0	0	0	1	0
呼吸緩徐	0	0	0	0	0	0	1	0
耳介外傷	0	0	0	0	0	0	1	0
下腹部腫瘤	0	0	1	0	0	0	0	0
赤色尿	0	0	1	0	0	0	0	0
眼球混濁	0	0	0	0	2	1	8	3
脱毛	0	0	0	0	0	0	6	10

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
一般状態（続き）(n)	(18)	(18)	(12)	(12)	(11)	(12)	(18)	(18)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	1
耳介腫脹	0	0	0	0	1	0	1	0
上顎切歯の歯折	0	0	0	0	1	0	0	1
乳腺付近腫瘤	0	0	0	1	0	0	0	1
眼科学的検査								
13 週目 (n)	(18)	(18)	(12)	(12)	(11)	(12)	(17)	(18)
角膜混濁	0	0	0	0	1	0	2	0
水晶体限局性混濁	2	0	1	0	6	5	13	17
水晶体瀰漫性混濁	0	0	0	0	1	1	4	1
眼底観察不可	0	0	0	0	0	1	2	0
26 週目 (n)	(18)	(18)	(11)	(12)	(11)	(12)	(17)	(18)
角膜混濁	0	0	1	1	1	1	3	5
水晶体限局性混濁	2	0	1	0	9	5	9	16
水晶体瀰漫性混濁	0	0	1	0	4	3	10	7
眼底観察不可	0	0	0	0	0	1	7	3
心電図検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
血液学的検査 (n)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
RBC ($\times10^6$/μL)	8.92	7.52	8.98	7.70	8.23[4)]	7.22	7.83[4)]	6.88[4)]
WBC ($\times10^3$/μL)	8.86	5.72	7.50	5.03	7.73	5.67	7.79	6.39
HGB (g/dL)	15.41	14.07	15.10	13.41[3)]	13.75[4)]	12.62[4)]	13.31[4)]	12.12[4)]
HCT (%)	44.84	40.17	44.29	38.65	39.99[4)]	36.54[4)]	39.24[4)]	35.43[4)]
MCV (fL)	50.30	53.39	49.40	50.25[4)]	48.64	50.71[4)]	50.15	51.61[3)]
MCH (pg)	17.29	18.70	16.84	17.47[4)]	16.72	17.51[4)]	17.00	17.68[4)]
MCHC (g/dL)	34.38	35.04	34.10	34.77	34.38	34.53[3)]	39.92	34.25[4)]
RETIC (% RBC)	1.48	1.60	1.44	1.57	1.59	1.59	2.01	1.82
PLT ($\times10^3$/μL)	919.9	945.7	1055.9	1016.1	1303.8[4)]	1241.6[4)]	1318.2[4)]	1395.0[4)]
PT (sec)	14.42	9.28	27.35[2)]	9.07	37.36[2)]	10.60[2)]	30.22	11.32[2)]
APTT (sec)	22.67	19.13	34.53[2)]	20.27[2)]	45.00[2)]	23.15[2)]	38.09[2)]	24.44[2)]
FIB (mg/dL)	230.24	161.05	282.00[2)]	185.42[3)]	311.37[2)]	203.39[4)]	269.25	222.63[4)]
EOS (%)	2.14	2.29	1.95	2.06	0.89[4)]	1.17[4)]	0.60[4)]	0.78[4)]
MONO (%)	2.60	3.88	4.00[2)]	4.83	4.63[2)]	4.74	5.22[2)]	4.53

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
血液生化学的検査 (n)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
TPR (g/dL)	5.97	6.66	6.24	7.01	6.18	7.18[3)]	6.44[3)]	7.18[3)]
ALB (g/dL)	2.67	3.71	3.01[2)]	3.96	3.07[2)]	4.12[4)]	3.52[2)]	4.15[4)]
A/G (Ratio)	0.82	1.26	0.93[2)]	1.30	1.00[1)]	1.35	1.21[2)]	1.37
α1GLOB (%)	22.88	17.13	21.42	15.71	18.95[2)]	15.19[4)]	15.60[2)]	14.16[4)]
α2GLOB (%)	6.57	5.77	6.26	5.53	6.30	6.00	6.71	6.33[3)]
βGLOB (%)	17.83	14.28	16.25[3)]	14.13	17.16	13.96	16.51	14.70
ALB (%)	44.87	55.65	48.23[2)]	56.48	49.56[1)]	57.30	54.41[2)]	57.72
TBIL (mg/dL)	0.00	0.06	0.00	0.00[4)]	0.00	0.00[4)]	0.00	0.00[4)]
AST (U/L)	79.3	100.0	61.1[3)]	73.1[4)]	72.5	79.7[3)]	84.9	89.4
ALT (U/L)	22.3	37.1	29.0[3)]	19.2[1)]	60.8[4)]	35.8	67.8[4)]	47.0
ALP (U/L)	118.3	46.0	249.5[2)]	75.9[4)]	667.5[2)]	249.5[4)]	930.6[2)]	494.9[4)]
CHOL (mg/dL)	84.4	91.3	110.5	107.8	118.6[2)]	137.4[4)]	163.1[2)]	202.8[4)]
HDL (mg/dL)	14.0	23.8	21.6[4)]	29.7[3)]	31.9[4)]	39.2[4)]	44.7[4)]	52.0[4)]
TRG (mg/dL)	72.3	36.4	103.0	143.4[2)]	245.8[4)]	309.3[2)]	327.4[4)]	343.5[2)]
PL (mg/dL)	130.9	177.9	177.5[2)]	219.4[3)]	223.0[2)]	288.1[4)]	287.2[2)]	372.3[4)]
GLU (mg/dL)	114.1	110.1	117.8	112.2	118.3	122.3[3)]	115.2	122.6[3)]
BUN (mg/dL)	14.92	15.18	13.07	13.67	13.54	16.01	16.37	19.67[4)]
CREAT (mg/dL)	0.40	0.48	0.40	0.46	0.40	0.48	0.37	0.48
PHOS (mg/dL)	5.79	4.44	5.82	5.24[3)]	5.46	5.25[3)]	5.93	5.63[4)]

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
血液生化学的検査 (n)（続き）	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
Ca (mg/dL)	10.23	10.69	10.55	10.96	10.90[4)]	11.13[3)]	11.10[4)]	11.37[4)]
Na (mmol/L)	144.3	143.0	144.0	141.5	144.5	141.4[3)]	143.9	141.4[3)]
K (mmol/L)	4.42	3.93	4.12[1)]	4.11	3.73[2)]	4.05	3.88[2)]	4.03
Cl (mmol/L)	104.5	105.4	103.7	102.6[4)]	104.5	104.2	103.7	103.8
尿検査 (n)	(18)	(18)	(11)	(12)	(12)	(12)	(17)	(18)
尿量（ mL/24hr)	16.38	15.15	14.90	28.10[4)]	27.43[4)]	25.93[3)]	21.27[3)]	22.86[3)]
浸透圧（ mOsm/kg)	1499.9	1269.8	1560.5	861.9[4)]	947.3[4)]	836.4[4)]	1204.1	861.9[4)]
Na 排泄量（ mmol/24hr)	0.97	0.97	1.18	1.23[3)]	1.69[4)]	1.19	1.91[4)]	1.28[4)]
潜血反応陽性（3+)	1	0	0	0	0	1	0	3
尿沈渣；赤血球（+3)	1	0	0	0	0	1	0	3
器官重量[a] (n)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
最終体重（ g)	636.36	336.49	639.95	396.28[4)]	588.70	319.15	497.07[4)]	276.07[4)]
下垂体　（g)	0.014	0.020	0.015	0.022	0.019[4)]	0.016[1)]	0.019[4)]	0.022
下垂体/体重比　(%)	0.002	0.006	0.002	0.005	0.003[4)]	0.005	0.004[4)]	0.008
胸腺（ g)	0.188	0.168	0.182	0.178	0.111[4)]	0.167	0.107[4)]	0.142
胸腺/体重比（%)	0.030	0.050	0.029	0.045	0.019[4)]	0.052	0.022[3)]	0.051
肝臓（ g)	15.43	8.07	18.60	12.17[4)]	23.86[4)]	14.02[4)]	24.36[4)]	16.41[4)]
肝臓/体重比（%)	2.41	2.41	2.89[4)]	3.06[4)]	4.06[4)]	4.41[4)]	4.91[4)]	5.93[4)]
腎臓　（g)	3.57	1.97	3.83	2.16	3.55	1.82	3.25	1.84
腎臓/体重比（%)	0.56	0.59	0.60	0.55	0.60	0.57	0.66[4)]	0.67[4)]

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
器官重量 (n)（続き）	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
副腎（g）	0.060	0.071	0.068	0.080	0.097[4)]	0.085[3)]	0.090[4)]	0.088[4)]
副腎/体重比（%）	0.009	0.021	0.011[1)]	0.020	0.017[2)]	0.027[4)]	0.018[2)]	0.032[4)]
剖検所見								
投与期間終了時検査例 (n)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
肝臓：腫大	0	0	1	2	10	6	6	10
下垂体：腫大	0	0	0	0	3	0	9	6
副腎：腫大	0	0	0	4	1	8	4	7
眼球：混濁	0	0	0	0	2	1	5	2
皮膚：脱毛	0	0	0	0	0	0	3	5
死亡例及び瀕死例								
毒性試験群 (n)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
精巣上体：暗赤色化	0	0	0	0	0	0	1	0
脳：暗赤色化	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋：暗赤色化	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓：腫大	0	0	0	0	0	0	2	0
消化管：黒褐色内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚：脱毛	0	0	0	0	0	0	1	0
眼球：混濁	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓：結節	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱：赤色尿	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺：小型化	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓：肥大	0	0	1	0	0	0	0	0

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン
試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
剖検所見（続き）								
死亡例								
サテライト群 (n)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)
肝臓：退色	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓：退色	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓：退色	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺：小型化	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎：肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
病理組織学的検査								
投与期間終了時検査例 (n)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(12)	(10)	(12)
舌：扁平上皮肥厚	0	0	0	0	1	1	5	7
食道：扁平上皮肥厚	0	0	0	0	0	1	5	10
前胃：扁平上皮肥厚	0	0	0	2	5	9	8	12
前胃境界縁びらん	0	0	0	0	3	0	3	1
腺胃：球状白血球増加	0	0	0	0	1	0	3	4
粘膜上皮びらん	0	0	0	0	0	0	2	0
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	6	3	12	10	12
腎臓：尿細管上皮褐色色素沈着	4	0	6	0	6	1	7	11
限局性塩基性尿細管	3	2	5	2	3	1	6	2
皮質鉱質沈着	0	0	0	1	4	3	5	0
皮髄境界部鉱質沈着	0	0	1	1	1	2	0	7
下垂体：中間葉瀰漫性肥大	0	0	5	0	11	7	10	8
副腎：皮質細胞瀰漫性肥大	0	0	0	5	1	9	6	9
眼球：白内障	0	0	0	2	10	12	10	12
大腿骨：軟骨肥大	0	0	0	0	7	11	2	12
胸骨：軟骨肥大	0	0	0	0	11	12	10	11
皮膚：表皮の肥厚	0	0	0	0	0	4	5	10

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
投与開始時動物数（回復群）	M：18(6)	F：18(6)	M：12	F：12	M：11	F：12	M：18(6)	F：18(6)
病理組織学的検査（続き）								
死亡及び瀕死動物 (n)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
舌：扁平上皮肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0
食道：扁平上皮肥厚	0	0	0	0	0	0	2	0
胃：扁平上皮肥厚	0	0	0	0	0	0	2	0
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	2	0
脾臓：髄外造血亢進	0	0	1	0	0	0	2	0
腎臓：限局性好塩基性尿細管	0	0	1	0	0	0	2	0
皮質鉱質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣上体：出血	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体：中間葉瀰漫性肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎：皮質細胞瀰漫性肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
脳：出血	0	0	0	0	0	0	1	0
眼球：白内障	0	0	0	0	0	0	2	0
骨格筋：出血	0	0	0	0	0	0	1	0
大腿骨・胸骨：軟骨肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚：表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
その他の試験								
28 日間回復群検査動物数	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
体重 (%[a]) 30 週目	648.23	354.53	NA	NA	NA	NA	−14.80	−14.96[6)]
摂餌量 (%[a]) 30 週目	26.53	19.22	NA	NA	NA	NA	3.35	−1.25
一般症状								
皮膚：脱毛	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
耳介：腫脹	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
眼球：混濁	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
眼科学的検査								
角膜混濁	0	1	NA	NA	NA	NA	1	2
水晶体限局性混濁	2	0	NA	NA	NA	NA	5	5
水晶体瀰漫性混濁	0	0	NA	NA	NA	NA	2	5
眼底観察不可	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
心電図検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査								
FIB (mg/dL)	228.82	138.53	NA	NA	NA	NA	228.88	168.80[6)]
EOS (%)	2.10	2.75	NA	NA	NA	NA	1.13[6)]	1.83[6)]
血液生化学的検査								
α2GLOB (%)	8.15	5.40	NA	NA	NA	NA	7.18	6.18[6)]
TBIL (mg/dL)	0.03	0.10	NA	NA	NA	NA	0.00	0.02[6)]

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
回復群評価動物数	M：6	F：6	NA	NA	NA	NA	M：6	F：6
尿検査								
潜血反応陽性（2+,3+）(n)	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
尿沈渣；赤血球（+3）(n)	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
器官重量								
最終体重 (g)	614.03	334.35	NA	NA	NA	NA	517.12	281.13
胸腺 (g)	0.176	0.189	NA	NA	NA	NA	0.093[6)]	0.110[6)]
胸腺/体重比 (%)	0.029	0.057	NA	NA	NA	NA	0.018[6)]	0.040[5)]
副腎 (g)	0.063	0.078	NA	NA	NA	NA	0.076	0.079
副腎/体重比 (%)	0.011	0.023	NA	NA	NA	NA	0.015[5)]	0.028[5)]
剖検所見								
下垂体：腫大	0	0	NA	NA	NA	NA	4	0
副腎：腫大	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
眼球：混濁	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1

（続く）

2.6.7.7.7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120487　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100	
回復群評価動物数	M：6	F：6	NA	NA	NA	NA	M：6	F：6
病理組織学的検査								
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	NA	NA	NA	NA	5	1
腎臓：尿細管上皮褐色色素沈着	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
限局性塩基性尿細管	1	1	NA	NA	NA	NA	3	1
皮髄境界部鉱質沈着	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
下垂体：中間葉瀰漫性肥大	0	0	NA	NA	NA	NA	6	3
副腎：皮質細胞瀰漫性肥大	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
眼球：白内障	0	0	NA	NA	NA	NA	6	5
大腿骨：軟骨肥大	0	0	NA	NA	NA	NA	6	5
胸骨：軟骨肥大	0	0	NA	NA	NA	NA	6	5

n 検査動物数、NA　該当資料なし

a 観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する

[1] Steel 検定 $p<0.05$； [2] Steel 検定 $p<0.01$； [3] Dunnett 検定 $p<0.05$； [4] Dunnett 検定 $p<0.01$； [5] t 検定又は Aspin-Welch 検定 $p<0.05$；

[6] t 検定又は Aspin-Welch 検定 $p<0.01$

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

報告書の題名：Targretin® Drug substance: A 6-month oral toxicity study in the rat with a 3-month interim sacrifice with recovery periods

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ラット/Sprague-Dawley　投与期間：180 日　試験番号：RR-815-98-004
試験開始週齢：6 週齢　休薬期間：28 日　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適
溶媒／投与形態：PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 水溶液

特記事項：雄 300 mg/kg/日投与群で 52 例中 13 例が死亡したため、8 週目で投与を中止して剖検し、一部動物を 4 週間の回復群とした。

無毒性量：雌雄ともに 3 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス：										
(n)	(0)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
AUC_{0-12}（ng·h/mL）										
1 日目	NA	NA	2470	1830	14100	12600	39000	24100	61000	52100
112 日目	NA	NA	1520	4040	9050	11400	13800	24200	NA	NA
178 日目	NA	NA	1650	2840	8990	11000	12400	21400	NA	NA
C_{max} (ng/mL)										
1 日目	NA	NA	488	441	2150	1840	6020	4250	8920	6930
112 日目	NA	NA	249	779	1480	2290	2080	3380	NA	NA
178 日目	NA	NA	360	702	1530	1950	1890	3500	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見										
死亡及び瀕死動物数										
1-15 週間観察期間	1	0	1	0	3	2	5	1	13	3
16-27 週間観察期間	2	0	0	1	4	1	3	2	NA	NA
体重（%[a]）										
8 週目 (n)	514.9 g (42)	293.0 g (42)	6.53** (42)	6.66* (42)	4.19* (42)	−1.64 (42)	−3.11 (39)	−7.51**(41)	−15.03** (22)	−10.03** (29)
15 週目 (n)	584.8 g (31)	322.3 g (32)	8.93** (31)	8.19** (32)	4.27 (29)	−2.95 (30)	−5.25* (28)	−8.66** (31)	NA	NA
26 週目 (n)	667.5 g(23)	355.5 g (26)	8.36** (25)	15.95** (25)	3.03 (19)	−0.25 (23)	−7.82* (19)	−9.82** (23)	NA	NA
摂餌量（%[a]）										
8 週目 (n)	60.2 g (42)	74.3 g (41)	6.64**(40)	9.02**(41)	11.13**(41)	4.04 (39)	15.12**(38)	2.02 (38)	22.92**(22)	32.71**(28)
15 週目 (n)	49.7 g (31)	65.1 g (29)	10.46**(31)	10.75** (31)	16.30**(29)	12.29**(27)	23.94**(27)	20.28**(27)	NA	NA
26 週目 (n)	44.9 g (23)	59.0 g (25)	2.90 (25)	4.24 (24)	8.24** (19)	11.69** (20)	21.16** (19)	21.02** (21)	NA	NA
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態										
26 週間投与期間										
腫脹：鼻	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0
四肢	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
耳	0	1	2	1	1	0	1	0	0	2
紅斑：鼻	0	0	0	0	3	8	28	34	30	39
瘢痕	5	1	7	3	8	3	5	3	3	2

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
一般状態（続き）										
26 週間投与期間										
赤色浸出液										
：肛門・生殖器	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
黄色化：肛門・生殖器	0	0	1	3	0	12	1	15	0	17
脱毛：四肢先端	5	6	3	7	20	18	36	35	24	30
全身	1	2	2	4	3	2	10	22	24	35
目混濁：片側	0	0	0	0	4	1	2	2	1	0
両側	0	0	0	0	2	0	1	3	0	0
眼科学的検査										
白内障：8 週目（n）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12 (32)	23 (37)
12 週目（n）	0 (10)	0 (10)	0 (10)	0 (10)	7 (10)	3 (10)	9 (10)	8 (10)	19 (22)	24 (27)
14 週目（n）	0 (41)	0 (42)	1 (41)	0 (42)	24 (40)	18 (41)	33 (38)	33 (41)	14 (22)	20 (21)
20 週目（n）	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	4 (6)	2 (6)	4 (6)	4 (6)	NA	NA
26 週目（n）	0 (23)	0 (26)	1 (25)	0 (25)	9 (19)	11 (23)	16 (18)	19 (23)	NA	NA
身体的検査										
呼吸数・心拍数（n）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査（n）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	NA	NA
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	8.95	8.15	8.91	8.12	8.63	7.81	8.30**	7.30*	NA	NA
HGB (g/dL)	15.0	14.7	15.1	13.9	14.2*	12.8**	13.7**	11.7**	NA	NA
HCT (%)	46.3	45.4	46.8	43.0	44.0	40.1**	42.3**	37.0**	NA	NA
RETIC (% RBC)	2.3	1.7	2.1	1.6	2.6	1.9	2.1	1.9	NA	NA
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	887	825	965	900	1105*	1116**	1114*	1207**	NA	NA
PT (sec)	11.1	10.8	13.3	10.9 (9)	17.4**	11.6	20.9**	12.7	NA	NA
APTT (sec)	12.7	15.5 (8)	20.2*	16.9 (9)	24.6**	23.0	33.5** (9)	19.4	NA	NA
FIB (mg/dL)	277	201	348	272* (9)	319	223	316	262	NA	NA
血液生化学的検査										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	NA	NA
ALT (U/L)	46	58	59	42	91**	74	115**	94*	NA	NA
AST (U/L)	112	107	130	101	136	123	160*	132	NA	NA
ALP (U/L)	82	31	129	55	273**	152**	364**	295**	NA	NA
TRG (mg/dL)	78	83	127	112	187**	174*	156*	211**	NA	NA
CHOL (mg/dL)	70	77	108*	118*	76	125**	81	156**	NA	NA
HDL (mg/dL)	44.8	62.0	62.7	84.2	49.9	95.0*	55.5	114.6**	NA	NA
LDL (mg/dL)	25.0	17.2	45.5**	33.4	26.5	30.3	25.0	36.9	NA	NA
BUN (mg/dL)	13.1	15.4	11.5	13.4	13.0	14.6	13.5	17.2	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
尿検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
器官重量										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(17)	(20)	(19)	(19)	(13)	(17)	(12)	(17)	NA	NA
最終体重（g）	627	333	685*	373*	634	323	575	288**	NA	NA
肝臓（g）	17.90	10.24	22.99**	14.72**	24.72**	16.42**	27.54**	17.08**	NA	NA
肝臓/体重比（%）	2.85	3.07	3.35*	4.05*	3.89**	5.07**	4.75**	5.95**	NA	NA
副腎（g）	0.068	0.078	0.081*	0.098**	0.090**	0.097**	0.094**	0.109**	NA	NA
副腎/体重比（%）	0.011	0.024	0.012	0.027	0.014**	0.030**	0.016**	0.039**	NA	NA
胸腺（g）	0.34	0.28	0.37	0.31	0.36	0.22*	0.34	0.22*	NA	NA
胸腺/体重比（%）	0.05	0.09	0.05	0.08	0.06	0.07*	0.06	0.07	NA	NA
剖検所見										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(17)	(20)	(19)	(19)	(13)	(17)	(12)	(17)	NA	NA
眼球：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
赤色化	0	0	0	0	2	0	1	0	NA	NA
混濁	0	0	0	0	2	1	1	3	NA	NA
眼球陥入	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
肝臓：肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
退色	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
褐色化	0	0	0	0	0	0	0	1	NA	NA
結節	0	0	0	0	0	0	0	1	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検所見（続き）										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(17)	(20)	(19)	(19)	(13)	(17)	(12)	(17)	NA	NA
肺：線維性癒着	1	1	0	0	1	0	1	0	NA	NA
赤色化	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA
結節形成	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
皮膚：赤色化	0	0	0	0	0	0	3	8	NA	NA
被毛菲薄	0	1	0	0	0	0	3	12	NA	NA
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
痂皮	0	0	0	0	1	0	0	0	NA	NA
死亡例[d](n)	(3)	(0)	(1)	(1)	(7)	(2)	(8)	(2)	(13)	(2)
眼球：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤色化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
混濁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球陥入	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部：外創	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓：肥大	0	0	0	0	1	1	3	0	3	0
退色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺：線維性癒着	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2
赤色化	1	0	0	0	3	0	2	0	1	0
結節形成	0	0	0	0	1	0	1	0	7	0

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検所見（続き）										
死亡例[d](n)	(3)	(0)	(1)	(1)	(7)	(2)	(8)	(2)	(13)	(2)
胸腔：胸水	1	0	0	0	1	0	0	1	3	2
食道：穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
褐色化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤色化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
皮膚：赤色化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
被毛菲薄	0	0	0	0	1	0	3	1	2	0
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
病理組織学的検査										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(17)	(20)	(19)	(19)	(13)	(17)	(12)	(17)	NA	NA
食道：食道炎	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA
過角化	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA
眼球：白内障	0	0	0	2	6	3	8	10	NA	NA
肝臓：変性	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
胆管肥大	0	0	0	0	4	0	0	0	NA	NA
壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA
肝細胞空胞化	0	0	1	0	2	0	7	0	NA	NA
単核細胞浸潤	14	16	12	7	1	8	3	2	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査（続き）										
6 ヵ月投与（27 週目）(n)	(17)	(20)	(19)	(19)	(13)	(17)	(12)	(17)	NA	NA
肺：肺胞出血	3	2	4	0	0	1	1	3	NA	NA
間質性出血	5	2	2	2	2	2	2	0	NA	NA
リンパ球浸潤	5	7	8	4	6	5	6	7	NA	NA
胸膜炎	1	0	0	0	1	0	2	1	NA	NA
間質性肺炎	3	0	3	4	1	2	3	3	NA	NA
皮膚：膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	3	NA	NA
表皮肥厚	0	0	0	0	1	0	1	8	NA	NA
毛包萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
前胃：鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	5	12	NA	NA
過角化	0	0	0	0	0	0	5	9	NA	NA
死亡例[d](n)	(3)	(0)	(1)	(1)	(7)	(2)	(8)	(2)	(13)	(2)
食道：棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (11)	1
食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (11)	1
過角化	0	0	0	0	3 (4)	0	3	1	10 (11)	0
眼球：白内障	0	0	1	1	7	2	8	2	9 (12)	1

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
6 ヵ月間投与群動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査（続き）										
死亡例[d](n)	(3)	(0)	(1)	(1)	(7)	(2)	(8)	(2)	(13)	(2)
肝臓：鬱血	0	0	1	0	2	1	3	0	0 (12)	0
肝細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	5 (12)	0
壊死	0	0	0	0	2	1	3	0	9 (12)	0
肝細胞空胞化	0	0	0	0	2	0	3	0	2 (12)	1
単核細胞浸潤	2	0	1	0	1	0	0	0	1 (12)	1
肺：マクロファージ肺胞内浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0	4	0
鬱血	1	0	1	1	3	2	3	1	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1	0	2	1	1	2
異物性肺炎	0	0	0	0	1	0	1	0	8	0
間質性肺炎	2	0	0	0	4	1	1	0	2	0
皮膚：膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	3	1	2 (11)	0
毛包萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11)	0
皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0	2 (11)	0
前胃：棘細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0	7 (12)	0
過角化	0	0	0	0	0	0	1	1	11 (12)	0

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
回復性試験：評価動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	NA	NA
体重（%[a]）30 週目	713.0 g	361.8 g	−2.08	14.51	−1.89	−6.03	−17.21**	−16.53*	NA	NA
摂餌量（%[a]）30 週目	44.3 g	68.7 g	1.58	−6.99	4.06	14.41	18.51**	8.73	NA	NA
一般状態 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	NA	NA
回復期間（28~31 週目）										
腫脹：鼻	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
四肢	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA
紅斑：鼻	0	0	0	0	0	0	2	5	NA	NA
瘢痕	0	0	0	0	0	0	2	0	NA	NA
脱毛：四肢先端	0	2	0	3	0	0	4	4	NA	NA
全身	0	1	0	1	0	0	1	3	NA	NA
眼球混濁：片側	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA
両側	0	0	0	0	0	0	0	1	NA	NA
眼科学的検査										
白内障：30 週目	0	0	0	0	0	5	6	5	NA	NA
心電図検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査										
回復群（31 週目）										
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	8.62	7.90	8.05	8.18	8.96	8.52	8.68	7.97	NA	NA
HGB (g/dL)	15.1	15.0	13.9	14.8	15.0	14.8	14.8	14.5	NA	NA
HCT (%)	45.5	45.1	42.2	45.1	46.3	45.6	45.4	44.9	NA	NA
RETIC (% RBC)	2.8	3.1	3.6	2.9	2.8	2.6	2.6	2.9	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
回復性試験：評価動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	NA	NA
血液学的検査（続き）										
回復群（31 週目 [c]）										
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	876	847	1055	779	977	904	932	932	NA	NA
PT (sec)	10.9	10.2 (4)	10.8	10.3 (5)	11.2	10.3 (4)	10.9	10.4 (4)	NA	NA
APTT (sec)	13.7	12.2 (3)	12.9 (5)	12.4 (5)	12.5 (5)	12.5 (4)	13.0	12.2 (4)	NA	NA
FIB (mg/dL)	245	182	281* (5)	212	254	191	241	194	NA	NA
血液生化学的検査										
回復群（31 週目）										
ALT (U/L)	48	79	48	74	72	49	59	72	NA	NA
AST (U/L)	84	120	79	113	110	85	103	97	NA	NA
ALP (U/L)	82	35	76	45	73	47	85	39	NA	NA
TRG (mg/dL)	136	77	106	98	105	59	76	54	NA	NA
CHOL (mg/dL)	99	91	121	124	75	114	71	117	NA	NA
HDL (mg/dL)	74.1	80.3	76.5	103.4	52.4	92.3	47.1*	94.0	NA	NA
LDL (mg/dL)	24.6	10.7	44.0**	20.3	22.1	21.6	23.6	22.5	NA	NA
BUN (mg/dL)	11.0	13.5	11.0	12.6	12.0	15.1	12.8	13.2	NA	NA
器官重量										
回復群（31 週目）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	NA	NA
最終体重（g）	682	337	664	389	669	316	561**	279*	NA	NA
肝臓（g）	19.38	9.92	19.43	12.27*	18.80	9.81	15.87*	9.93	NA	NA
肝臓/体重比 (%)	2.84	2.96	2.92	3.15	2.81	3.13	2.83	3.56*	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
回復性試験：評価動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	NA	NA
器官重量（続き）										
回復群（31 週目）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	NA	NA
副腎（g）	0.058	0.078	0.063	0.084	0.061	0.075	0.066	0.086	NA	NA
副腎/体重比（%）	0.086	0.023	0.095	0.022	0.092	0.024	0.117*	0.031*	NA	NA
胸腺（g）	0.40	0.24	0.33	0.27	0.28	0.25	0.23	0.22	NA	NA
胸腺/体重比（%）	0.06	0.07	0.05	0.07	0.04	0.08	0.04	0.08	NA	NA
剖検所見										
回復群（31 週目）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	NA	NA
眼球：混濁	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	NA
肝臓：退色	1	0	0	0	1	0	0	0	NA	NA
肺：結節形成	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
皮膚：被毛菲薄	0	0	0	0	0	0	0	1	NA	NA
病理組織学的所見										
回復群（31 週目）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	NA	NA
食道：過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
眼球：白内障	0	0	1	0	0	1	0	1	NA	NA
肝臓：肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
凝固壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	NA	NA
単核細胞浸潤	6	6	5	2	3	5	6	4	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.8 ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量（mg/kg/日）	0		3		30		100		300[b]	
投与開始時総動物数	M：42	F：42	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52	M：52	F：52
回復性試験：評価動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	NA	NA
病理組織学的所見（続き）										
回復群（31 週目）(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	NA	NA
肺：胸膜炎	0	0	0	0	1	2	0	1	NA	NA
異物性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
間質性肺炎	1	2	0	1	2	3	1	2	NA	NA
皮膚：表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
前胃：過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
棘細胞増殖	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	NA	NA

n　検査動物数、NA　該当資料なし
a 観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
b 投与 8 週目で投与を中止、毒性評価を実施、一部個体を 4 週間の回復群とした
c 300 mg/kg/日投与群：8 週目；投与中止時、12 週目；4 週間回復時
d 試験期間を通しての死亡例
Dunnett 検定又は Dunn 検定　* - $p \leq 0.05$　、** - $p \leq 0.01$

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：Twenty-eight day repeated dose oral toxicity study of LG100069 administered via capsule to dogs

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ビーグル犬　　投与期間：28 日間　　試験番号：RR-815-93-016

試験開始月齢：5～6 ヵ月齢　　休薬期間：28 日間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：ババス油／カプセル

特記事項：100 及び 200 mg/kg/日投与群では重篤な毒性が発現したため、投与 21 日目で投与を中止した。22 日目にこれらの群の半数を剖検し、残りは 28 日間の回復性試験終了後に剖検した。

無毒性量：10 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
トキシコキネティクス：										
検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
AUC_{0-24}（ng·h/mL）										
1 日目	NA	NA	1998.9	1683.98	7591.0	5931.8	17912.3	15086.96	26044.2	25202.8
28 日目	NA	NA	639.6	444.1	583.3	617.7	NA	NA	NA	NA
C_{max}（ng/mL）										
1 日目	NA	NA	1627.4	1596.2	5771.7	6353.3	17877.7	17977.3	22116.7	23917.5
28 日目	NA	NA	947.8	662.7	1346.7	1499.5	NA	NA	NA	NA
特記すべき所見										
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	1[b]	0	2	1	0	3

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
体重（%[a]）28 日目（n）	8.0 kg (5)	7.1 kg	1.25	0.0	1.25	-1.41	-8.75 (3)	-7.04 (3)	-1.25 (2)	-18.31 (1)
摂餌量（%[a]）28 日目（n）	240.7 g	229.0 g	5.19	4.45	9.60	16.86	-1.66 (3)	10.44 (4)	-11.76 (3)	-40.48 (3)
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態（発現例数）										
下痢	3	2	3	3	4	4	6	6	6	5
軟便	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
着色便	1	0	0	0	1	1	4	6	2	4
嘔吐	0	2	1	0	1	0	0	0	2	0
乾燥鱗屑皮膚	1	0	2	1	4	5	3	3	3	1
紅斑	1	1	5	2	4	1	3	5	5	6
発疹	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
被毛の乱れ	0	0	1	1	3	2	1	2	4	4
油性被毛	0	0	0	1	3	2	1	1	5	4
削痩	0	0	2	1	5	4	4	3	4	6
嗜眠	0	0	0	0	1	0	2	1	1	5
眼科学的検査（発現例数）										
結膜炎	0	0	0	0	3	2	0	1	0	0
身体的検査										
呼吸数・心拍数	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液学的検査										
22 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(3)	(5)	(5)	(2)
RBC（×10^6/μL）	6.03	6.79	6.08	6.67	5.65	6.11*	6.13	6.67	5.95	5.80*
HGB（g/dL）	13.5	15.3	13.5	14.7	12.5	13.6*	13.2	14.4	13.5	13.6*
HCT（%）	41.0	45.4	40.9	44.4	40.1	42.2	41.1	44.6	43.7	43.7
MCV（fL）	68	67	67	67	71	69	67	67	73*	76
MCH（pg）	22.4	22.5	22.2	22.1	22.1	22.2	21.6	21.6	22.6	23.5
MCHC（g/dL）	32.9	33.6	33.1	33.1	31.2	32.2*	32.3	32.3*	30.8	31.2*
PLT（×10^3/μL）	347	356	379	417	504	477	455	459	481	442
29 日目 (n)	(6)	(5)	(6)	(6)	(5)	(6)	(0)	(0)	(0)	(0)
RBC（×10^6/μL）	6.40	6.64	6.17	6.66	5.57	5.89	NA	NA	NA	NA
HGB（g/dL）	14.4	15.0	13.7	14.8	12.4*	13.0*	NA	NA	NA	NA
HCT（%）	44.0	45.1	42.1	45.0	39.5	41.4	NA	NA	NA	NA
MCV（fL）	69	68	68	68	71	71	NA	NA	NA	NA
MCH（pg）	22.6	22.6	22.3	22.2	22.4	22.1	NA	NA	NA	NA
MCHC（g/dL）	32.8	33.2	32.7	32.8	31.5*	31.4*	NA	NA	NA	NA
PLT（×10^3/μL）	330	323	420	461	754*	562*	NA	NA	NA	NA
血液凝固系検査										
22 日目 (n)	(6)	(4)	(6)	(6)	(6)	(6)	(3)	(5)	(5)	(2)
PT（sec）	8.7	9.9	9.6	9.7	10.7	9.0	11.1	9.2	12.7	16.0
APTT（sec）	11.9	11.7	10.8	11.3	11.4	11.1	10.8	11.5	13.2	13.6
29 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(5)	(6)	(3)	(3)	(2)	(1)
PT（sec）	8.4	10.4	9.4	9.8	9.4	9.5	9.9	9.3	8.3	8.0
APTT（sec）	11.4	11.9	10.9	11.0	11.4	11.5	11.6	11.3	10.8	12.4

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液生化学的検査										
22 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(3)	(5)	(5)	(2)
GLU（mg/dL）	95	95	95	86	90	93	85	100	86	108*
BUN（mg/dL）	12	14	14	16	18	16	13	15	17*	13
TPR（g/dL）	5.3	5.7	5.5	5.5	5.3	5.2*	5.5	5.3	5.0	4.8*
ALB（g/dL）	3.3	3.7	3.2	3.3*	3.0*	3.1*	3.0	3.1*	2.6*	2.6*
GLOB（g/dL）	2.0	1.9	2.3*	2.2*	2.3*	2.1	2.5*	2.2*	2.4*	2.2
A/G（ratio）	1.6	1.9	1.4*	1.5*	1.3*	1.5*	1.2*	1.4*	1.1*	1.2*
CHOL（mg/dL）	181	156	165	144	99*	82*	107*	101*	50*	60*
HDL（mg/dL）	134.5	125.1	120.8	113.9	78.6*	67.4*	81.8*	82.8*	37.4*	48.1*
LDL（mg/dL）	41.8	25.9	37.8	23.6	13.4*	10.3	19.6*	13.7	6.5*	6.6
Ca（mg/dL）	10.6	10.8	10.4	10.6	10.2	10.1*	10.3	10.0*	10.0	9.5*
PHOS（mg/dL）	6.8	6.2	6.3	6.2	6.4	6.4	5.9	4.9*	5.8	4.8*
Na（mEq/L）	145	146	145	145	145	144*	146	145	146	147
ALT（U/L）	28	31	25	179	295	541	270	258	745*	1015
AST（U/L）	38	39	43	52	65	72*	101	68	368	594
ALP（U/L）	96	117	129	166	268	256*	186	241*	741*	647
GGT（U/L）	2	2	4	5	6	6	4	8	8*	7

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液生化学的検査										
29 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(5)	(6)	(0)	(0)	(0)	(0)
GLU（mg/dL）	96	98	96	93	92	98	NA	NA	NA	NA
BUN（mg/dL）	15	14	15	17	17	16	NA	NA	NA	NA
TPR（g/dL）	5.5	5.7	5.6	5.5	5.4	5.1*	NA	NA	NA	NA
ALB（g/dL）	3.6	3.9	3.4	3.4*	3.2*	3.1*	NA	NA	NA	NA
GLB（g/dL）	1.9	1.8	2.2*	2.1*	2.2*	2.0	NA	NA	NA	NA
A/G（ratio）	1.9	2.2	1.6*	1.6*	1.5*	1.6*	NA	NA	NA	NA
CHOL（mg/dL）	184	159	168	139	108*	74*	NA	NA	NA	NA
HDL（mg/dL）	141.7	128.7	126.2	107.3	87.6*	60.3*	NA	NA	NA	NA
LDL（mg/dL）	35.9	25.3	35.6	26.0	15.8	10.1	NA	NA	NA	NA
Ca（mg/dL）	11.1	10.8	10.6	10.4	10.4*	10.2*	NA	NA	NA	NA
PHOS（mg/dL）	7.3	6.1	6.3	6.1	6.8	5.8	NA	NA	NA	NA
Na（mEq/L）	148	147	147	147	147	146	NA	NA	NA	NA
ALT（U/L）	27	29	27	174	75*	404	NA	NA	NA	NA
AST（U/L）	30	41	44*	84	55*	215	NA	NA	NA	NA
ALP（U/L）	90	106	118	161	146	261*	NA	NA	NA	NA
GGT（U/L）	0	2	2	4	3*	5	NA	NA	NA	NA
尿検査 (n)	(3)	(4)	(4)	(4)	(2)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
29 日目	–	–	–	–	–	–	NA	NA	NA	NA

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
器官重量（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(1)	(1)	(1)	(1)
最終体重（kg）	7.5	7.0	7.2	6.8	7.1	6.8	7.9	7.2	8.0	5.2
肝臓（g）	236.79	200.84	301.37*	299.05*	315.69*	320.92*	436.58*	310.09	291.14	219.16
肝臓/体重比（%）	3.155	2.883	4.188*	4.414*	4.459*	4.805*	5.526*	4.307	3.639	4.215
卵巣（g）	NA	0.6444	NA	0.5398	NA	0.6633	NA	0.8142	NA	0.2903*
卵巣/体重比（%）	NA	0.0094	NA	0.0080	NA	0.0098	NA	0.0113	NA	0.0056*
剖検所見（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(3)	(4)	(5)
肝臓：褐色/黄色	0	0	0	1	2	0	1	2	1	4
胃：赤色/紫色巣	0	0	0	0	2	0	1	1	1	2
大腸：赤色巣	0	0	0	0	1	1	3	3	1	5
空腸：赤色巣	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
十二指腸：赤色巣	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
腎臓：黄色	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1
胴体：黄色化	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
病理組織学的検査（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(3)	(4)	(5)
肝臓：肝細胞変性	0	0	0	0	2	0	2	2	3	5
肝細胞空胞化	0	0	1	3	3	4	3	3	3	5
肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	3	0	2	3	2	4
腎臓：尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1
尿細管再生	0	0	0	1	2	0	2	0	1	1
尿細管鉱質沈着	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
病理組織学的検査（n）（続き）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(3)	(4)	(5)
胃：鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
変性/壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
筋層出血	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2
漿膜出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
粘液細胞増加	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
盲腸：鬱血	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
粘膜出血	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
粘液細胞増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸：鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
粘膜出血	0	0	0	0	1	1	0	1	0	2
十二指腸：鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
回腸：鬱血	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
リンパ小節リンパ系細胞枯渇	0	0	0	0	1	0	2	1	1	4
リンパ小節空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓：変性/壊死	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
心内膜出血	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
心外膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
心筋層出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
大動脈鉱質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心筋層鉱質沈着	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
胸腺：リンパ球系細胞枯渇	0	1	1	0	1	0	3	3	1	5
皮膚：ケラトヒアリン顆粒増加	1	1	4	4	4	4	3	3	4	5
精巣：精子形成不全	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA	1	NA

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
回復性試験：評価動物数	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2	M：3	F：3	M：2	F：1
その他の試験										
体重（%[a]）56 日目	9.5 kg	7.4 kg	-2.10	12.16	-1.05	8.11	NA	NA	NA	NA
摂餌量（%[a]）8 週目	280.4 g	228.7 g	-6.31	11.94	4.28	13.34	-17.80	9.05(1)	-21.36	40.53
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的・身体的検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査										
RBC（$\times 10^6/\mu L$）	6.94	7.06	6.45	6.87	6.14	5.86	6.25	6.59	5.96	5.22
HGB（g/dL）	15.2	16.4	14.3	15.1	13.8	13.0*	13.6	14.8	13.4	11.9
HCT（%）	46.5	48.9	43.0	45.2	41.9	38.8*	41.1	44.5	40.7	36.1
MCH（pg）	21.9	23.3	22.2	22.0*	22.6	22.1*	21.9	22.4	22.5	22.8
血液凝固系検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査										
BUN（mg/dL）	13	17	17*	16	14	14	12	14	14	16
TPR（g/dL）	5.8	5.7	5.8	5.6	5.6	5.7	5.5	5.8	5.4	5.3
CHOL（mg/dL）	167	140	141	126	149	149	138	130	123	107
HDL（mg/dL）	132.3	109.7	109.5	100.2	114.2	118.4	108.8	106.6	98.2*	90.3
LDL（mg/dL）	29.4	24.0	26.4	19.6	28.9	25.8	23.9	18.4	20.7	12.1

（続く）

2.6.7.7.9 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-93-016　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100		200	
回復性試験：評価動物数	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2	M：3	F：3	M：2	F：1
器官重量										
最終体重（kg）	8.4	7.9	8.5	8.2	8.6	7.3	7.9	7.2	8.7	6.8
肝臓（g）	291.13	220.33	278.63	265.29	319.11	262.19	275.33	211.99	300.54	259.83
肝臓/体重比（%）	3.506	2.801	3.279	3.198	3.739	3.620	3.589	2.950	3.458	3.821
精巣（g）	14.57	NA	14.50	NA	9.53	NA	8.19	NA	6.81	NA
精巣/体重比（%）	0.175	NA	0.169	NA	0.112	NA	0.102	NA	0.079*	NA
剖検所見（発現動物数/検査動物数）	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的所見										
（n）	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(3)	(3)	(2)	(1)
肝臓：肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	1	1	2	2	3	2	1

n 検査動物数　NA 該当資料なし
a 観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
b 回復群の 1 例が死亡
– 特記すべき所見なし
Dunnett 検定又は Dunn 検定　* - $p \leq 0.05$

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：Ninety-one day repeated dose oral toxicity study of LGD1069 administered via capsules to dogs

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ビーグル犬
試験開始月齢：約 4 ヵ月齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：91 日間
休薬期間：28 日間
投与方法：強制経口
溶媒／投与形態：ババス油／カプセル

試験番号：RR-815-95-003
CTD における記載箇所：4.2.3.2-12
GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量： 雄 0.1 mg/kg/日未満、雌 1.5 mg/kg/日超

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
トキシコキネティクス：								
検査動物数								
$AUC_{0\text{-}12}$（ng·h/mL）								
1 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1099.6	1174.7
45 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1423.5	1053.8
91 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	832.3	1049.2
C_{max}（ng/mL）								
1 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	132.7	147.3
45 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	223.7	142.8
91 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	106.9	130.6

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%[a]）91 日目	10.8 kg	8.7 kg	1.85	1.15	5.56	4.60	7.41	3.45
摂餌量（%[a]）13 週目	318.0 g	228.3 g	-0.75	21.9	3.05	38.9*	-2.70	14.2
摂水量	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
一般状態（発現例数）								
軟便	6	6	6	6	6	6	6	6
着色便	6	6	6	6	6	6	6	6
粘膜蒼白	1	3	2	3	4	4	5	6
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
身体的検査								
呼吸数・心拍数	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液学的検査								
28 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
RBC（×10^6/μL）	6.73	6.91	6.31	6.64	6.22	6.12	6.09	6.77
HGB（g/dL）	15.2	16.3	14.6	15.6	14.4	14.4*	14.0	15.4
HCT（%）	45.3	47.8	43.1	45.2	41.7	41.6*	41.2	45.8
LYM（%）	42	39	38	37	46	35	42	46
PLT（×10^3/μL）	238	302	272	302	325	338	285	170
56 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
RBC（×10^6/μL）	7.17	6.56	6.90	6.80	6.30*	7.02	6.34*	6.79
HGB（g/dL）	16.0	15.8	16.0	15.9	14.6	16.2	14.7	15.4
HCT（%）	46.9	45.3	46.7	45.9	42.2	47.5	43.2	45.4
LYM（%）	35	39	36	46	50*	31	38	47
PLT（×10^3/μL）	285	286	331	324	325	330	304	251
92 日目 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
RBC（×10^6/μL）	6.89	6.72	6.77	7.14	6.52	6.96	6.54	7.18
HGB（g/dL）	15.6	15.9	15.7	16.5	14.8	16.1	15.2	16.7
HCT（%）	45.8	45.6	45.5	47.6	43.5	46.5	43.9	48.7
LYM（%）	41	44	39	44	41	37	37	38
PLT（×10^3/μL）	264	287	302	290	229	290	273	245
血液凝固系検査	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液生化学的検査								
28 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
GLU（mg/dL）	103	93	100	93	96	95	102	101
BUN（mg/dL）	15	12	14	14	14	14	14	14
TPR（g/dL）	5.6	5.3	5.5	5.4	5.7	5.2	5.6	5.5
ALB（g/dL）	3.4	3.6	3.4	3.5	3.4	3.3*	3.4	3.5
GLOB（g/dL）	2.2	1.7	2.1	1.9	2.2	1.9	2.2	2.0
A/G（ratio）	1.6	2.1	1.6	1.8*	1.5	1.8*	1.6	1.7*
CHOL（mg/dL）	183	184	212	178	222	190	233	227
HDL（mg/dL）	139.2	139.4	168.9	133.3	161.5	142.7	165.8	163.0
LDL（mg/dL）	35.3	38.0	35.9	37.5	52.0	40.6	59.9	55.5
Ca（mg/dL）	10.5	10.6	10.6	10.5	10.5	10.5	10.6	10.6
PHOS（mg/dL）	6.3	5.9	6.1	5.9	6.2	5.8	6.6	6.0
Na（mEq/L）	146	146	147	145	145	145	146	145
ALT（U/L）	26	41	25	27	25	28	25	24
AST（U/L）	32	34	30	36	32	36	32	33
ALP（U/L）	124	85	123	113	124	118*	120	132*
GGT（U/L）	4	2	6	1	5	4	3	3
56 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
GLU（mg/dL）	104	93	105	93	107	99	113	102
BUN（mg/dL）	15	13	14	14	14	15	14	15
TPR（g/dL）	6.1	5.4	5.8	5.5	6.0	5.6	5.7	5.5
ALB（g/dL）	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6	3.5	3.5	3.4

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液生化学的検査（続き）								
56 日目 (n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
GLOB（g/dL）	2.4	1.8	2.2	2.0	2.4	2.1	2.3	2.1
A/G（ratio）	1.5	2.0	1.6	1.7	1.5	1.7*	1.5	1.6*
CHOL（mg/dL）	190	179	203	174	213	188	235	210
HDL（mg/dL）	148.2	139.2	153.1	134.6	159.5	149.9	167.3	159.9
LDL（mg/dL）	34.1	32.6	42.2	31.4	45.0	28.9	60.3	42.4
Ca（mg/dL）	10.7	10.8	10.5	10.5	10.5	10.5	10.4	10.8
PHOS（mg/dL）	6.0	5.8	6.1	5.4	5.8	5.8	6.1	5.8
Na（mEq/L）	144	146	144	145	143	146	146	146
ALT（U/L）	27	36	28	29	25	26	24	24
AST（U/L）	30	28	31	29	29	31	30	28
ALP（U/L）	113	76	111	99	117	108*	107	116*
GGT（U/L）	3	5	5	5	5	6	3	6
TBIL（mg/dL）	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
92 日目 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
GLU（mg/dL）	93	92	90	94	97	95	106	99
BUN（mg/dL）	13	12	13	16	14	16	13	13
TPR（g/dL）	5.9	5.5	5.7	5.7	6.0	5.5	6.1	5.9*
ALB（g/dL）	3.5	3.7	3.5	3.7	3.6	3.4*	3.6	3.7
GLOB（g/dL）	2.4	1.7	2.2	2.0	2.4	2.1*	2.4	2.2*
A/G（ratio）	1.4	2.2	1.6	1.9	1.5	1.7*	1.5	1.7*
CHOL（mg/dL）	173	145	189	170	187	177	254*	201
HDL（mg/dL）	135.6	118.7	152.7	137.4	143.6	142.7	192.2*	164.4*

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液生化学的検査（続き）92 日目 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
LDL（mg/dL）	30.8	21.2	30.2	26.4	36.7	28.3	53.7	29.6
Ca（mg/dL）	10.8	10.7	10.5	10.8	10.7	10.2*	10.8	10.7
PHOS（mg/dL）	6.6	5.4	6.4	5.1	6.1	4.8	6.0	5.0
Na（mEq/L）	146	147	146	148	146	146	146	146
ALT（U/L）	36	48	33	34	32	33	31	35
AST（U/L）	31	31	38	28	35	32	30	28
ALP（U/L）	95	57	87	65	92	92*	83	90*
GGT（U/L）	7	5	7	4	7	5	6	6
TBIL（mg/dL）	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
最終体重（kg）	10.4	8.5	10.0	9.0	10.9	8.3	11.1	8.8
肝臓（g）	288.66	233.26	294.94	240.18	303.50	258.95	308.31	267.37
肝臓/体重比（%）	2.794	2.752	2.966	2.681	2.784	3.109	2.790	3.050
精巣（g）	15.11	NA	11.77	NA	15.50	NA	11.00	NA
精巣/体重（%）	0.147	NA	0.118	NA	0.143	NA	0.099*	NA
副腎（g）	1.1486	0.9430	1.2208	0.9854	1.2658	1.1729	1.3128	1.2199
副腎/体重比（%）	0.0112	0.0112	0.0123	0.0110	0.0117	0.0142*	0.0118	0.0137*
剖検所見 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
92 日目	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
病理組織学的検査（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
精巣：精細管変性	0	NA	1	NA	1	NA	3	NA
肝臓：肝細胞グリコーゲン枯渇	4	4	4	3	4	3	3	3
腎臓：尿細管石灰化	4	4	4	4	4	4	4	4
その他の試験								
回復性試験：評価動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
体重（%[a]）119 日目	11.5 kg	8.2 kg	6.96	-7.32	5.22	14.63	2.61	3.66
摂餌量（%[a]）17 週目	343.9 g	286.8 g	0.96	8.51	19.05	13.01	-5.23	-15.41
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的・身体的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液凝固系検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

2.6.7.7.10 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-003　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-12

投与量（mg/kg/日）	0		0.1		0.3		1.5	
回復性試験：評価動物数	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2
器官重量（n）	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
最終体重（kg）	11.2	8.0	11.9	7.5	11.6	9.3	11.4	8.3
肝臓（g）	326.02	242.81	309.12	224.19	335.80	271.55	337.87	231.42
肝臓/体重比（%）	2.936	3.063	2.626	3.018	2.946	2.939	2.962	2.815
精巣（g）	14.25	NA	14.63	NA	13.45	NA	16.46	NA
精巣/体重（%）	0.129	NA	0.126	NA	0.117	NA	0.144	NA
副腎（g）	1.0839	1.5062	1.2625	1.3698	1.1102	1.3328	1.2051	1.1518
副腎/体重比（%）	0.0098	0.0189	0.0108	0.0185	0.0098	0.0146	0.0106	0.0141
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的所見（n）	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
精巣：精細管変性	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
肝臓：肝細胞グリコーゲン枯渇	0	1	2	2	1	1	1	1
腎臓：尿細管石灰化	2	2	2	1	2	2	2	2

n 検査動物数　　NA 該当資料なし
a 観察終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する
– 特記すべき所見なし
Dunnett 検定又は Dunn 検定　* - $p \leq 0.05$

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

報告書の題名：Targretin® drug substance: A 26-week oral toxicity study in the dog with recovery period.

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ビーグル犬　　投与期間：26 週間　　試験番号：RR-815-98-003.a

試験開始月齢：約 7～9 ヵ月齢　　休薬期間：28 日間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90/カプセル

特記事項：なし

無毒性量：雌雄ともに 1 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
トキシコキネティクス：								
検査動物数 (n)	(0)	(0)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
AUC_{0-12}（ng·h/mL）(n)								
1 日目	NA	NA	2070	1570	5540	5940	30100 (5)	24400
26 週目	NA	NA	1500	1440	3390	3460	7590	7890
C_{max}（ng/mL）(n)								
1 日目	NA	NA	462	301	1210	1460	7750 (5)	6810
26 週目	NA	NA	275	454	717	804	1960	2410
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%[a]）182 日目	10.6 kg	9.5 kg	7.55	-2.11	7.55	-3.16	4.72	-8.42
摂餌量（%[a]）26 週目	24.9 g/kg	27.7 g/kg	10.44	2.53	19.68	10.83	9.24	25.63

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態（発現例数）								
皮膚：紅斑	2	4	2	6	3	3	3	5
脱毛	1	1	1	2	1	2	2	3
耳：褐色耳垢	0	0	1	0	2	3	5	5
眼科学的検査								
白内障	0	0	0	0	0	2	4	1
身体的検査								
呼吸数・心拍数	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査								
1ヵ月目								
RBC（$\times 10^6/\mu L$）	6.93	6.99	6.92	7.14	6.49	6.58	6.30*	6.41
HGB（g/dL）	16.1	16.1	16.2	16.3	15.3	15.7	14.8**	15.0
HCT（%）	48.6	48.0	48.5	48.5	45.7	46.4	44.6*	45.1
PLT（$\times 10^3/\mu L$）	277	239	247	242	320	297	428**	388**
FIB（mg/dL）	266	198	287	249	349*	284**	364**	300**
6ヵ月目 (n)								
RBC（$\times 10^6/\mu L$）	6.82	6.92	7.00	6.66	6.41	6.38	6.52	6.02*
HGB（g/dL）	15.8	15.9	16.3	15.4	15.1	15.2	14.8	13.8**
HCT（%）	47.3	47.2	48.7	45.4	44.9	45.2	45.6	42.0*
PLT（$\times 10^3/\mu L$）	265	266	242	251	332	343	479**	490**
FIB（mg/dL）	391 (5)	281	348 (5)	309	386 (5)	317	449 (5)	318

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液凝固系検査								
1ヵ月目								
PT（sec）	5.4	5.7	5.4	5.6	5.5	5.5	5.4	5.6
APTT（sec）	9.6	10.2	9.3	9.6*	9.6	9.6*	9.4	9.1**
6ヵ月目 (n)								
PT（sec）	5.7	5.5	5.7	5.7	5.4	5.6	5.3*	5.5
APTT（sec）	9.1 (5)	10.0	9.8*	9.6	9.1	10.0	9.1	9.5
血液生化学的検査								
1ヵ月目								
GLU（mg/dL）	93	93	91	89	102	99	99	92
BUN（mg/dL）	12.9	13.1	15.7	14.1	14.5	13.5	16.3*	14.4
ALB（g/dL）	3.4	3.4	3.5	3.5	3.3	3.4	3.2	3.3
GLOB（g/dL）	2.2	2.1	2.4	2.1	2.7*	2.2	2.5	2.2
A/G（Ratio）	1.6	1.6	1.5	1.7	1.3*	1.6	1.3*	1.5
CHOL（mg/dL）	173	169	178	171	181	157	160	131*
HDL（mg/dL）	131.2	133.5	134.7	132.8	126.9	123.2	104.1**	99.2**
ALT（U/L）	31	30	32	26	32	33	52	34
AST（U/L）	26	26	31	28	34	33	41**	33
ALP（U/L）	105	115	103	124	146	157	233**	169
GGT（U/L）	3	3	3	3	4	4	5**	4

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
血液生化学的検査（続き）								
6ヵ月目								
GLU（mg/dL）	90	89	90	91	102	94	96	87
BUN（mg/dL）	14.0	13.6	14.4	14.4	13.2	14.4	14.5	15.0
ALB（g/dL）	3.6	3.6	3.7	3.6	3.5	3.6	3.3*	3.3
GLOB（g/dL）	2.5	2.1	2.6	2.3	2.9	2.3	2.8	2.5
A/G（Ratio）	1.5	1.8	1.5	1.6	1.2	1.7	1.2	1.4
CHOL（mg/dL）	157	169	161	179	190	141	138	123
HDL（mg/dL）	90.1	117.4	94.4	107.3	101.9	87.9*	77.2	77.9**
ALT（U/L）	33	29	35	28	34	37	178*	92*
AST（U/L）	31	24	30	28	29	31	50*	59
ALP（U/L）	72	68	78	76	131	139	333**	220**
GGT（U/L）	4	5	4	5	4	5	7*	8**
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量　(n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
最終体重（kg）	10.0	9.6	11.4	9.5	11.0	9.5	10.8	8.2
肝臓（g）	248.1	240.2	309.8	278.5	394.6**	319.1*	415.9**	316.2*
肝臓/体重比（%）	2.49	2.50	2.74	2.95	3.58*	3.35**	3.89**	3.87**
副腎（g）	1.148	1.378	1.252	1.339	1.164	1.605	1.655*	1.509
副腎/体重比（%）	0.0115	0.0144	0.0111	0.0142	0.0105	0.0171	0.0155*	0.0189

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
検査動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
剖検所見（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝臓：肥大	0	0	0	0	1	2	2	2
耳：異常含有物（褐色物質）	0	0	0	0	0	1	3	1
病理組織学的検査 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝臓：胆汁滞留	0	0	0	0	0	0	2	2
肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	4	4
クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	3	2
肝細胞肥大	0	0	0	0	4	4	4	4
副腎：皮質細胞空胞化	0	0	0	0	2	1	4	4
眼球：白内障	0	0	0	0	0	0	2	0
胸骨骨髄：細胞数増加	0	0	0	0	0	0	2	2
耳：耳道腺過形成	0	0	0	0	0	1	2	1

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
その他の試験								
回復性試験：評価動物数	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2
体重（%[a]）210 日目	12.1 kg	9.6 kg	-8.26	-8.33	2.48	-10.42	0.00	1.04
摂餌量（%[a]）30 週目	25.1 g/kg	37.6 g/kg	23.11	-21.28	21.51	-7.45	3.59	-28.99
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査（総発現例数）								
白内障	0	0	0	0	0	0	1	1
身体的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査								
RBC（$\times 10^6/\mu L$）	7.70	7.24	7.30	7.01	7.32	7.07	6.91	6.53
HGB（g/dL）	17.1	16.1	17.0	15.9	16.6	16.6	15.1	14.8
HCT（%）	50.2	48.5	50.3	46.7	48.8	49.2	45.2	44.0
PLT（$\times 10^3/\mu L$）	292	262	317	234	300	323	302	366
FIB（mg/dL）	186	167	245	184	214	235	202	165
血液凝固系検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査								
GLU（mg/dL）	86	90	78	84	96	87	89	90
BUN（mg/dL）	14.1	14.7	14.3	15.6	11.7	15.6	15.0	11.7
ALB（g/dL）	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.7	3.8	3.5
GLOB（g/dL）	2.3	2.0	2.7	2.2	2.6	2.3	2.2	2.3

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
回復性試験：評価動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
血液生化学的検査								
A/G（Ratio）	1.6	1.8	1.4	1.6	1.3	1.6	1.7	1.6
CHOL（mg/dL）	154	137	146	155	181	151	195	180
HDL（mg/dL）	118.9	115.0	116.7	128.2	127.8	126.1	147.4	138.0
ALT（U/L）	38	29	33	32	34	32	35	31
AST（U/L）	28	28	25	23	25	27	22	25
ALP（U/L）	77	73	50	54	84	144	60	78
GGT（U/L）	6	6	5	5	5	7	5	6
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量 (n)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
最終体重（kg）	12.2	9.6	11.1	8.9	12.4	8.6	12.0	9.8
肝臓（g）	273.4	234.2	277.7	218.2	337.5	263.5	295.6	300.8
肝臓/体重比（%）	2.25	2.46	2.49	2.46	2.74	3.05	2.48	3.09
副腎（g）	1.368	1.426	1.562	1.285	1.235	1.492	1.259	1.690
副腎/体重比（%）	0.0112	0.0148	0.0140	0.0145	0.0100	0.0173	0.0106	0.0173
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的所見 (n)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
肝臓：胆汁滞留	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	2	2
クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	2
肝細胞肥大	0	0	0	0	2	2	2	2

（続く）

2.6.7.7.11 イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-98-003.a　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
回復性試験：評価動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
病理組織学的所見（続き）(n)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
副腎：皮質細胞空胞化	0	0	0	0	1	1	2	2
目：白内障	0	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨髄：細胞数増加	0	0	0	0	0	0	0	1
耳：耳道腺過形成	0	0	0	0	0	0	0	0

n 検査動物数　　NA　該当資料なし。
a 観察期間終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する。
－　特記すべき所見なし。
Dunnett 検定又は Dunn 検定　* - $p \leq 0.05$　** - $p \leq 0.01$

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：Bexarotene のイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：ビーグル犬
試験開始週齢：5～6 ヵ月齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：39 週間
休薬期間：28 日間
投与方法：強制経口投与
溶媒／投与形態：PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 水溶液
試験番号：P120485
CTD における記載箇所：4.2.3.2-14
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：雌雄ともに 1 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6
トキシコキネティクス：	(6)	(6)	(4)	(4)	(4)	(4)	(6)	(6)
AUC_{0-24}（ng·h/mL）								
1 日目	–	–	6570	5800	17200	19700	43500	48400
4 週目	–	–	6660	5790	11100	10400	21500	20500
39 週目	–	–	7130	7430	12900	14300	25300	29200
C_{max} (ng/mL)								
1 日目	–	–	791	649	1900	2740	5360	5490
4 週目	–	–	708	679	1220	1370	3110	3150
39 週目	–	–	981	775	1600	1760	3640	4040

（続く）

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120485　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-14

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%[a]）								
85 日目	10.50 kg	10.33 kg	6.19	−0.77	3.81	−3.68	3.81	8.13
169 日目	11.43 kg	11.27 kg	8.49	−0.35	3.06	−7.28	5.42	8.25
267 日目	11.80 kg	11.83 kg	8.05	−3.21	3.22	−11.24	5.25	6.26
摂餌量（%[a]）								
85 日目	300 g	300 g	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	−4.94
169 日目	300 g	288.83 g	0.00	3.87	0.00	3.87	0.00	−1.90
267 日目	300 g	274.83 g	0.00	9.16	0.00	9.16	0.00	−7.88
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査								
水晶体限局性混濁								
13 週目	0	0	0	0	0	0	1	0
39 週目	0	0	0	0	0	0	2	0
心電図検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血圧測定	−	−	−	−	−	−	−	−
心拍数測定	−	−	−	−	−	−	−	−

（続く）

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120485　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-14

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6
血液学的検査								
13 週目								
RBC ($\times10^6$/μL)	6.55	6.55	6.34	7.01	6.67	6.47	6.30	6.70
HGB (/dL)	14.63	14.77	14.25	16.08	14.73	14.35	14.28	15.42
PLT ($\times10^3$/μL)	304.7	280.7	338.3	288.5	303.3	337.5	350.3	342.8
FIB (mg/dL)	158.85	98.52	154.55	136.75	166.98	194.25[2)]	184.53	147.27[2)]
PT (sec)	10.12	10.10	9.03	9.95	10.33	9.18	10.07	10.67
APTT (sec)	16.20	15.85	15.78	16.15	15.83	16.55	16.02	15.93
39 週目								
RBC ($\times10^6$/μL)	6.75	6.58	6.64	6.91	6.54	6.27	6.18	6.84
HGB (g/dL)	15.32	15.25	15.53	16.30	14.95	14.10	14.47	16.13
PLT ($\times10^3$/μL)	283.0	328.5	323.5	287.5	312.0	350.3	365.0[2)]	358.8
FIB (mg/dL)	165.62	136.45	163.23	155.95	213.23	198.38	226.37	184.57
PT (sec)	9.45	9.62	8.88	9.73	8.80	8.55	8.65	10.30
APTT (sec)	15.28	15.70	15.68	15.88	15.28	15.93	15.52	15.80
血液生化学的検査								
13 週目								
ALB (g/dL)	3.33	3.41	3.29	3.40	3.04[2)]	3.19	3.02[2)]	3.25
α2 GLOB (%)	6.62	6.08	6.55	6.20	7.68	8.40[2)]	9.17[1)]	8.02[1)]
AST (U/L)	24.8	25.0	28.0	24.8	25.8	27.3	29.3	28.7
ALT (U/L)	30.7	36.0	33.5	33.8	28.5	30.5	38.5	35.7
GGT (U/L)	3.0	2.5	3.3	3.3	3.5	2.8	4.0[2)]	3.5[1)]

（続く）

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120485　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-14

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6
血液生化学的検査（続き）								
13 週目								
CHOL (mg/dL)	156.8	147.7	164.0	147.8	129.5	140.5	145.2	155.8
TRG (mg/dL)	37.2	41.7	24.0	33.3	21.8	39.5	21.5[1)]	29.7
39 週目								
ALB (g/dL)	3.36	3.51	3.41	3.61	3.00	3.25	3.11	3.52
α2 GLOB (%)	6.70	6.02	7.13	6.18	8.45	7.60	9.47[2)]	8.12
AST (U/L)	24.0	24.0	25.3	22.5	23.5	22.0	24.2	23.7
ALT (U/L)	33.8	31.5	38.5	36.8	28.8	29.5	42.7	29.7
GGT (U/L)	3.2	2.8	3.0	3.8	4.0	4.0[1)]	3.3	4.0[2)]
CHOL (mg/dL)	151.2	175.7	155.5	165.5	138.3	140.0	133.2	162.3
TRG (mg/dL)	27.8	46.8	22.0	29.0	27.0	45.3	21.2	28.8
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量（n）	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
最終体重 (kg)	11.88	10.95	12.83	11.50	12.30	10.55	12.15	12.50
肝臓 (g)	301.13	255.25	347.15	305.03	367.30	352.00	400.50[1)]	367.88[1)]
肝臓/体重比 (%)	2.58	2.34	2.71	2.65	3.01	3.33[2)]	3.35[1)]	2.93
剖検所見 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝臓：腫大	0	0	0	0	0	1	2	0
精巣上体：腫大	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
眼球：水晶体混濁	0	0	0	0	0	0	2	0

（続く）

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120485　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-14

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6
病理組織学的検査 (n)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝臓：小葉中心性肝細胞グリコーゲン沈着	0	0	0	2	1	1	2	2
副腎：束状帯皮質細胞脂肪滴増加	0	0	2	1	0	0	1	0
束状帯皮質細胞核密度低下	0	0	0	0	0	1	0	0
眼球：白内障	0	0	0	0	0	0	2	0
精巣：限局性精細管上皮変性	0	NA	2	NA	1	NA	1	NA
瀰漫性セルトリ細胞空胞化	0	NA	1	NA	1	NA	2	NA
瀰漫性間細胞過形成	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精巣上体：管腔内細胞残屑	0	NA	3	NA	1	NA	1	NA
管腔内精子減少	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA
その他の試験								
回復性試験：28 日間休薬群 評価動物数	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
体重 (%[a]) 301 日目	11.70 kg	13.60 kg	NA	NA	NA	NA	7.26	−13.60
摂餌量 (%[a]) 301 日目	300.00 g	300.00 g	NA	NA	NA	NA	0.00	−37.33
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
心電図検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血圧測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
心拍数測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

（続く）

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120485　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-14

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
回復性試験：評価動物数	M：2	F：2	NA	NA	NA	NA	M：2	F：2
血液学的検査								
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	6.87	6.25	NA	NA	NA	NA	6.35	6.68
HGB (g/dL)	16.15	14.65	NA	NA	NA	NA	14.95	16.00
PLT ($\times 10^3/\mu L$)	265.0	346.5	NA	NA	NA	NA	284.5	295.0
FIB (mg/dL)	191.25	126.00	NA	NA	NA	NA	187.95	135.85
PT (sec)	9.30	9.30	NA	NA	NA	NA	8.45	9.15
APTT (sec)	14.90	14.95	NA	NA	NA	NA	15.80	15.90
血液生化学的検査								
ALB (g/dL)	3.35	3.43	NA	NA	NA	NA	3.15	3.36
α2 GLOB (%)	7.35	5.50	NA	NA	NA	NA	8.55	6.30
AST (U/L)	23.0	23.0	NA	NA	NA	NA	20.5	21.0
ALT (U/L)	25.5	23.5	NA	NA	NA	NA	27.0	28.5
GGT (U/L)	3.0	3.0	NA	NA	NA	NA	2.5	3.5
CHOL (mg/dL)	160.0	196.5.0	NA	NA	NA	NA	123.0	139.0
TRG (mg/dL)	39.5	95.5	NA	NA	NA	NA	33.5	38.0
尿検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

（続く）

2.6.7.7.12 イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：P120485　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-14

投与量（mg/kg/日）	0		1		3		10	
回復性試験：評価動物数	M：2	F：2	NA	NA	NA	NA	M：2	F：2
器官重量 (n)	(2)	(2)	NA	NA	NA	NA	(2)	(2)
最終体重 (kg)	11.70	13.65	NA	NA	NA	NA	12.55	11.75
肝臓 (g)	312.60	361.45	NA	NA	NA	NA	389.30	329.45
肝臓/体重比 (%)	2.68	2.68	NA	NA	NA	NA	3.10	2.78
剖検所見	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
病理組織学的検査	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–

n 検査動物数、NA 該当資料なし

a 観察期間終了時における対照群の値は平均値を示し、投与群の値は対照群との差を%で表示する

- 特記すべき所見なし

[1] Dunnet 検定　$p<0.05$ ；　[2] Dunnet 検定　$p<0.01$

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A： ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：Salmonella/microsome plate incorporation assay of LDG1069
被験物質：ベキサロテン
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：2
試験番号：RR-815-95-005
菌株：*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538　プレート数：3
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：Aroclor®誘導ラット肝 S9　分析細胞数／培養：該当せず
GLP 適用：適
4%（試験 1）；10%（試験 2）
溶媒：被験物質：DMSO　陽性対照：DMSO
処理年月：用量設定試験：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
処理：プレート法で 48 時間
試験 1：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
細胞毒性：なし
試験 2：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
代謝活性化なし［用量設定試験］	ベキサロテン	0	−	116 ± 23	−	−	−
		10	−	114 ± 11	−	−	−
		50	−	104 ± 22	−	−	−
		100	−	97 ± 10	−	−	−
		500	−	109 ± 19##	−	−	−
		1000	−	101 ± 15##	−	−	−
		5000	−	122 ± 28###	−	−	−
	アジ化ナトリウム	5	−	889 ± 57	−	−	−

（続く）

2.6.7.8A： ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-005　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
代謝活性化あり 4% S9 ［用量設定試験］	ベキサロテン	0	−	130 ± 15	−	−	−
		10	−	130 ± 17	−	−	−
		50	−	125 ± 12	−	−	−
		100	−	108 ± 5	−	−	−
		500	−	112 ± 12$^{\#\#}$	−	−	−
		1000	−	127 ± 5$^{\#\#}$	−	−	−
		5000	−	133 ± 14$^{\#\#\#}$	−	−	−
	2-アントラミン	2	−	1683 ± 123	−	−	−
代謝活性化なし ［試験 1］	ベキサロテン	0	16 ± 4	121 ± 17	14 ± 2	6 ± 2	30 ± 2
		5	29 ± 3	121 ± 20	11 ± 5	7 ± 3	27 ± 2
		10	20 ± 4	129 ± 13	8 ± 1	9 ± 4	27 ± 1
		50	23 ± 8	121 ± 22	10 ± 4	7 ± 4	20 ± 2
		100	17 ± 3	121 ± 9	11 ± 3	9 ± 4	20 ± 7
		500	20 ± 3$^{\#}$	110 ± 14$^{\#}$	13 ± 2$^{\#}$	10 ± 3$^{\#}$	20 ± 2$^{\#}$
		1000	21 ± 8$^{\#\#}$	114 ± 4$^{\#\#}$	8 ± 2$^{\#\#}$	6 ± 2$^{\#\#}$	19 ± 4$^{\#\#}$
	アジ化ナトリウム	5	−	1259 ± 95	1079 ± 20	−	−
	9-アミノアクリジン	50	−	−	−	178 ± 38	−
	2-ニトロフルオレン	5	1013 ± 81	−	−	−	1591 ± 102

（続く）

2.6.7.8A： ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-005　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
代謝活性化あり 4% S9 ［試験 1］	ベキサロテン	0	29 ± 2	110 ± 6	14 ± 7	5 ± 2	27 ± 2
		5	27 ± 2	118 ± 11	9 ± 2	6 ± 2	29 ± 4
		10	28 ± 8	137 ± 2	13 ± 4	6 ± 2	24 ± 5
		50	25 ± 5	126 ± 9	12 ± 5	8 ± 2	26 ± 2
		100	24 ± 3	128 ± 6	12 ± 6	5 ± 1	20 ± 6
		500	35 ± 5#	121 ± 10#	10 ± 1#	6 ± 3#	21 ± 5#
		1000	25 ± 3##	125 ± 17##	10 ± 3##	9 ± 1##	22 ± 3##
	2-アントラミン	2	1017 ± 32	1163 ± 31	−	−	1045 ± 29
		4	−	−	282 ± 9	296 ± 11	−
代謝活性化なし ［試験 2］	ベキサロテン	0	26 ± 6	131 ± 21	13 ± 7	10 ± 5	29 ± 3
		5	24 ± 3	135 ± 5	17 ± 4	9 ± 3	22 ± 5
		10	21 ± 5	154 ± 22	15 ± 3	11 ± 3	24 ± 4
		50	19 ± 2	143 ± 15	11 ± 4	8 ± 2	22 ± 5
		100	16 ± 2	119 ± 16	14 ± 2	7 ± 5	20 ± 6
		500	22 ± 2#	140 ± 18#	12 ± 1#	9 ± 4#	18 ± 3#
		1000	22 ± 2##	119 ± 8##	12 ± 4##	7 ± 2##	19 ± 7##
	アジ化ナトリウム	5	−	962 ± 73	1088 ± 78	−	−
	9-アミノアクリジン	50	−	−	−	170 ± 19	−
	2-ニトロフルオレン	5	1098 ± 82	−	−	−	1295 ± 76

（続く）

2.6.7.8A： ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-005　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
代謝活性化あり	ベキサロテン	0	30 ± 11	147 ± 14	14 ± 6	8 ± 3	24 ± 5
10% S9		5	28 ± 1	144 ± 6	15 ± 0	6 ± 1	27 ± 1
［試験 2］		10	26 ± 6	141 ± 2	13 ± 4	7 ± 5	22 ± 4
		50	24 ± 8	142 ± 6	10 ± 2	8 ± 0	22 ± 2
		100	28 ± 10	145 ± 26	11 ± 4	10 ± 6	23 ± 6
		500	25 ± 5#	123 ± 6#	9 ± 2#	9 ± 2#	18 ± 3#
		1000	20 ± 2##	149 ± 14##	11 ± 3##	9 ± 2##	17 ± 3##
	2-アントラミン	2	1117 ± 126	1325 ± 22	−	−	1000 ± 114
		4	−	−	196 ± 17	339 ± 37	−

−：実施せず、DMSO：ジメチルスルホキシド
#：被験物質の沈殿
##：被験物質の沈殿、正常な背景細菌叢
###：背景細菌叢のコロニー数の正確な計測ができない程の極端な被験物質の沈殿

2.6.7.8B： 大腸菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：*Escherichia coli*/microsome plate incorporation assay of LGD1069
被験物質：ベキサロテン
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
独立して実施した試験数：2
試験番号：RR-815-95-004
菌株：*E. coli* WP2 *uvrA*
プレート数：3
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-2
代謝活性化系：Aroclor®誘導ラット肝 S9
分析細胞数／培養：該当せず
GLP 適用：適
4%（試験 1）；10%（試験 2）
溶媒：被験物質：DMSO　陽性対照：DMSO
処理年月：試験 1：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験 2：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
処理：プレート法で 48 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差
			WP2 *uvrA*
代謝活性化なし ［試験 1］	ベキサロテン	0	26 ± 1
		5	22 ± 4
		10	19 ± 5
		50	24 ± 3
		100	23 ± 6
		500	16 ± 2#
		1000	22 ± 4##
	N-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン	5	894 ± 36

（続く）

2.6.7.8B： 大腸菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-2

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差
			WP2 *uvrA*
代謝活性化あり 4% S9 ［試験 1］	ベキサロテン	0	24 ± 9
		5	22 ± 7
		10	22 ± 3
		50	19 ± 5
		100	17 ± 6
		500	17 ± 6[#]
		1000	11 ± 4[##]
	2-アントラミン	20	158 ± 14
代謝活性化なし ［試験 2］	ベキサロテン	0	25 ± 5
		5	24 ± 8
		10	22 ± 6
		50	21 ± 4
		100	18 ± 3
		500	17 ± 7[#]
		1000	20 ± 6[##]
	N-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン	5	1573 ± 41

（続く）

2.6.7.8B： 大腸菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-95-004　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-2

代謝活性化	被験物質	濃度または用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数平均値±標準偏差
			WP2 *uvrA*
代謝活性化あり	ベキサロテン	0	21 ± 4
10% S9		5	23 ± 5
［試験 2］		10	20 ± 4
		50	26 ± 2
		100	24 ± 7
		500	25 ± 5#
		1000	27 ± 11##
	2-アントラミン	20	255 ± 46

DMSO：ジメチルスルホキシド
#：被験物質の沈殿
##：被験物質の沈殿、正常な背景細菌叢

2.6.7.8C： チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：Evaluation of TARGRETIN™ drug substance in the cho chromosome aberration assay　被験物質：ベキサロテン

試験の種類：染色体異常試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：RR-815-97-008

使用細胞：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞　プレート数：2　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-3

代謝活性化系：Aroclor®誘導ラット肝 S9、33%　分析細胞数／培養：100　GLP 適用：適

溶媒：被験物質：DMSO　陽性対照：蒸留水　処理年月：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～同年[redacted] 月[redacted] 日

処理：初回試験では S9 存在／非存在下 3 時間曝露の 21 時間培養、確認試験では S9 存在／非存在下 21 時間曝露の 21 又は 45 時間培養

細胞毒性：S9 非存在下では 3 時間曝露の濃度 40 μg/mL、及び S9 存在下では 3 時間曝露の濃度 78 μg/mL 以上で分裂指数の低下

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/mL)	分裂指数 (%)	細胞当たりの染色体異常数	構造異常発現率（%）	数的異常発現率（%）
S9 非存在下	ベキサロテン	0	10.1	0.03	2.5	−
3 時間曝露		5	11.7	0.04	3.5	−
21 時間培養		10	5.2	0.05	2.5	−
［初回試験］		20	3.5	0.04	4.0	−
	メタンスルホン酸メチル	50	8.0	0.16	13.3‡	−
S9 存在下	ベキサロテン	0	10.7	0.03	2.5	−
3 時間曝露		10	10.3	0.02	2.0	−
21 時間培養		20	8.9	0.06	3.0	−
［初回試験］		40	8.1	0.03	2.0	−
	シクロホスファミド	12.5	2.3	1.00	50.0‡	−

（続く）

2.6.7.8C： チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-008　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-3

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/mL)	分裂指数 (%)	細胞当たりの染色体異常数	構造異常発現率（%）	数的異常発現率（%）
S9 非存在下	ベキサロテン	0	6.4	0.03	2.5	−
21 時間曝露		1.25	6.0	0.04	3.0	−
21 時間培養		2.5	7.1	0.02	1.5	−
		5	5.0	0.02	1.5	−
	メタンスルホン酸メチル	20	4.6	0.44	30.3‡	−
21 時間曝露	ベキサロテン	0	2.5	0.02	2.0	8.8
45 時間培養		10	2.6	0.04	3.0	7.3
［確認試験］						
S9 存在下	ベキサロテン	0	10.2	0.02	2.0	−
3 時間曝露		20	7.8	0.01	1.0	−
21 時間培養		40	8.4	0.03	2.5	−
		60	4.0	0.07	5.5	−
	シクロホスファミド	12.5	4.3	0.74	36.0‡	−
21 時間曝露	ベキサロテン	0	1.6	0.04	4.0	10.3
45 時間培養		60	1.9	0.06	5.0	7.9
［確認試験］						

−：実施せず、DMSO：ジメチルスルホキシド
Fisher の直接確率計算法　‡-$p<0.05$

2.6.7.8D： マウスリンフォーマ TK 試験

報告書の題名：Evaluation of Targretin™ drug substance in the L5178Y mouse lymphoma cell $tk^{+/-}$ $tk^{-/-}$ gene mutation assay　被験物質：ベキサロテン

試験の種類：動物細胞を用いる遺伝子突然変異試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：RR-815-97-009

菌株：マウスリンフォーマ L5178Y（$TK^{+/-}$）細胞　プレート数：2　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-4

代謝活性化系：Aroclor®誘導ラット肝 S9、33%　分析細胞数／培養：生存細胞 10^6 個　GLP 適用：適

溶媒：被験物質：DMSO　陽性対照：蒸留水　処理年月：初回試験 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

処理：S9 存在下又は非存在下での 4 時間処理　確認試験：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

細胞毒性：26 μg/mL 以上（S9 存在下及び非存在下）

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	相対浮遊細胞増殖率（%）	突然変異率（%）
S9 非存在下 ［初回試験］	ベキサロテン	0	100	77
		13	99	63
		16	83	67
		21	26	88
		26	4.6	32
		32	4.2	0
		40[a]	3.4	ND
	メタンスルホン酸メチル	5	93	318**
	メタンスルホン酸エチル	200	96	488**
S9 存在下 ［初回試験］	ベキサロテン	0	100	75
		13	96	55
		16	88	47
		21	52	64
		26	7.9	49
		32[b]	6.9	175
		40[b]	6.1	100
	3-メチルコラントレン	5	28	559**

（続く）

2.6.7.8D： マウスリンフォーマ TK 試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-009　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-4

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	相対浮遊細胞増殖率（%）	突然変異率（%）
S9 非存在下	ベキサロテン	0	100	42
［確認試験］		13	96	46
		16	86	39
		18	86	52
		21	52	48
		23	42	38
		26	14	51
	メタンスルホン酸メチル	5	84	344**
	メタンスルホン酸エチル	200	91	492**
S9 存在下	ベキサロテン	0	100	49
［確認試験］		13	98	56
		16	98	44
		21	63	47
		23	52	48
		24	57	58
		26	20	51
	3-メチルコラントレン	5	30	721**

ND：測定不能、DMSO：ジメチルスルホキシド
a：いずれの培養液でもトリフロロチミジンによる突然変異体を検出するのに十分な細胞数が揃わなかった。
b：極端な細胞増殖抑制のため統計学的な有意差検定を行わなかったデータ
Student の t-検定　**-p<0.01

2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験：マウス骨髄を用いる小核試験

報告書の題名：Evaluation of Targretin™ drug substance in the bone marrow micronucleus assay in Swiss-Webster mice　　被験物質：ベキサロテン

試験方法：骨髄を用いる小核試験
動物種／系統：マウス／Swiss-Webster
週齢：雄 6 週齢、雌 8 週齢
評価した細胞：多染性赤血球
分析細胞数／動物：2000
特記事項：なし
毒性／細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：なし

処理計画：単回投与
計測時間：最終投与より 24、48 又は 72 時間後
投与方法：強制経口投与
溶媒／投与形態：被験物質：DMSO／溶液
陽性対照：注射用滅菌水／溶液

試験番号：RR-815-97-010
CTD における記載箇所：4.2.3.3.2-1
GLP 適用：適
投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	性別／動物数	多染性赤血球及び小核を有する多染性赤血球の出現頻度					
			24 時間後		48 時間後		72 時間後	
			PCE（%）平均値±標準偏差	MN-PCE（%）平均値±標準偏差	PCE（%）平均値±標準偏差	MN-PCE（%）平均値±標準偏差	PCE（%）平均値±標準偏差	MN-PCE（%）平均値±標準偏差
ベキサロテン［初回試験］	0	雄 5	53 ± 4.7	0.25 ± 0.04	62 ± 3.5	0.26 ± 0.09	54 ± 2.6	0.25 ± 0.04
	250		53 ± 6.2	0.28 ± 0.03	56 ± 4.5	0.20 ± 0.05	47 ± 5.0	0.31 ± 0.04
	500		53 ± 4.9	0.16 ± 0.03	59 ± 4.9	0.41 ± 0.12†	47 ± 5.3	0.24 ± 0.04
	1000		51 ± 6.6	0.24 ± 0.05	61 ± 3.4	0.39 ± 0.13	48 ± 6.3	0.43 ± 0.08†
ウレタン	30		55 ± 1.9	0.57 ± 0.12††	51 ± 4.8	0.29 ± 0.08	63 ± 5.8	0.27 ± 0.05
ベキサロテン［初回試験］	0	雌 5	56 ± 3.8	0.15 ± 0.04	65 ± 3.5	0.16 ± 0.02	66 ± 3.6	0.42 ± 0.13
	250		55 ± 6.6	0.19 ± 0.07	59 ± 2.3	0.24 ± 0.04	64 ± 2.0	0.33 ± 0.03
	500		52 ± 5.5	0.22 ± 0.05	59 ± 2.4	0.21 ± 0.05	59 ± 4.7	0.26 ± 0.07
	1000		62 ± 3.1	0.22 ± 0.04	68 ± 4.4	0.31 ± 0.05†	55 ± 6.0	0.33 ± 0.10

（続く）

2.6.7.9： マウス骨髄を用いる小核試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-010　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.2-1

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	性別／動物数	多染性赤血球及び小核を有する多染性赤血球の出現頻度					
			24 時間後		48 時間後		72 時間後	
			PCE（%）平均値±標準偏差	MN-PCE（%）平均値±標準偏差	PCE（%）平均値±標準偏差	MN-PCE（%）平均値±標準偏差	PCE（%）平均値±標準偏差	MN-PCE（%）平均値±標準偏差
ベキサロテン	0	雄 5	−	−	57 ± 4.9	0.28 ± 0.06	49 ± 2.0	0.37 ± 0.04
［確認試験］	250		−	−	49 ± 5.1	0.27 ± 0.09	45 ± 2.5	0.26 ± 0.05
	500		−	−	51 ± 2.0	0.26 ± 0.04	44 ± 2.8	0.31 ± 0.08
	1000		−	−	58 ± 5.7	0.32 ± 0.07	48 ± 2.4	0.35 ± 0.07
ウレタン	30		49 ± 3.1	0.61 ± 0.08††	−	−	−	−
ベキサロテン	0	雌 5	−	−	57 ± 5.9	0.15 ± 0.03	64 ± 4.4	0.14 ± 0.03
［確認試験］	250		−	−	53 ± 1.7	0.21 ± 0.03	59 ± 1.6	0.23 ± 0.03
	500		−	−	64 ± 3.0	0.20 ± 0.03	57 ± 6.8	0.23 ± 0.07
	1000		−	−	61 ± 3.7	0.19 ± 0.04	50 ± 7.3	0.21 ± 0.05

−：実施せず、MN-PCE：小核を有する多染性赤血球、PCE：多染性赤血球
二項検定　†-$p<0.05$、††-$p<0.01$

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　重要な試験以外の試験：がん原性予備試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量	特記すべき所見	試験番号記載箇所
CB6F1-nonTg rasH2 マウス	強制経口投与	4 週間	0、50、150、500	雌雄各 10 匹	50 mg/kg 未満（最大耐量：500 mg/kg 未満）	50 mg/kg/日以上の雌雄で体重の高値及び肝臓重量の増加、雌で腎重量の増加。150 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓の腫大。500 mg/kg/日で雌雄各 1 例の死亡	BI20625 4.2.3.4.2-1

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験

報告書の題名：Bexarotene の CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統：CB6F1-Tg rasH2 マウス　投与期間：26 週間　試験番号：B120626

試験開始週齢：8 週齢　投与方法：強制経口投与　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　溶媒／投与形態：PEG400,Tween20,BHA,PVP K-90 水溶液　GLP 適用：適

対照群：陽性対照群；N-Nitroso-N-methylurea(MNU)/クエン酸緩衝溶液

溶媒対照群；PEG400,Tween20,BHA,PVP K-90 水溶液

最高用量の設定根拠：マウスを用いた 4 週間反復投与試験 (BI20625)の結果、150 mg/kg/日 (450 mg/^{2}/日) では死亡例が認められないこと、500 mg/kg/日は最大耐量を超える用量であることから、臨床推奨用量 (300 mg/m^2/日) を上回る 300 mg/kg/日 (900 mg/m^2/日) を最高投与量に設定した。

特記事項：100 mg/kg/日投与群の雄は 56 日まで投与し、57～91 日目(35 日間) 投与を休止、その後、投与量を 60 mg/kg/日に減量して 92 日から投与を再開したが、109 日目に再度中止した。また、300 mg/kg/日投与群の雄は 50 日まで投与し、51～91 日目 (41 日間) まで投与を休止、その後、投与量を 60 mg/kg/日に減量して 92 日から投与を再開したが、109 日目に再度中止した。

投与量 (mg/kg/日)	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス (n)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	–	–
C_{max} (ng/mL)										
1 日目	–	–	3180	3460	13100	10900	38500	30800	NA	NA
182 日目	–	–	748	912	NA	2160	NA	3550	NA	NA
t_{max} ·(h)										
1 日目	–	–	1	1	1	1	2	2	NA	NA
182 日目	–	–	2	2	NA	2	NA	2	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) (n)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	–	–
1 日目	–	–	15200	12300	71800	69200	213000	275000	NA	NA
182 日目	–	–	7750	5790	NA	14600	NA	29300	NA	NA

(続く)

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数										
主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
TK 群	8	8	26	26	26	26	26	26	NA	NA
死亡／瀕死による屠殺										
主試験群										
投与期間	1	0	5	2	4	0	11	4	13	12
休薬期間	NA	NA	NA	NA	3	NA	8	NA	NA	NA
用量変更後投与期間	NA	NA	NA	NA	3	NA	2	NA	NA	NA
投与中止後	NA	NA	NA	NA	1	NA	1	NA	NA	NA
TK 群										
投与期間	0	0	1	0	3	0	8	1	NA	NA
休薬期間	NA	NA	NA	NA	0	NA	4	NA	NA	NA
用量変更後投与期間	NA	NA	NA	NA	1	NA	0	NA	NA	NA
投与中止後	NA	NA	NA	NA	3	NA	0	NA	NA	NA
最終剖検例数 (主試験)	24	25	20	23	14	25	3	21	12	13
生存率（%）(主試験)	96	100	80	92	56	100	12	88[e]	48	52
体重（%[a]）										
36 日目[b] (n)	23.98 (25)	19.96 (25)	4.92[2)](25)	7.77[4)](25)	9.09[2)](25)	13.13[4)](25)	13.09[2)](25)	20.04[4)](23)	7.13[6)](25)	7.87[6)](25)
78 日目[c] (n)	25.29 (25)	21.92 (25)	7.91[4)](24)	7.16[4)](25)	7.04[4)](18)	13.82[4)](25)	3.48 (6)	20.99[4)](23)	6.45[6)](24)	4.43[6)](24)
99 日目[d] (n)	26.04 (25)	21.96 (25)	8.83[4)](24)	10.88[4)](25)	10.45[4)](18)	17.85[4)](25)	5.15[3)](6)	24.23[4)](23)	5.57[6)](24)	4.19[6)](24)
182 日目 (n)	26.88 (24)	23.42 (25)	10.49[4)](20)	11.02[2)](23)	7.48[4)](14)	19.77[2)](25)	3.05 (3)	28.44[2)](21)	2.94 (12)	5.17[5)](14)

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数 主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
摂餌量（%[a]）										
29-36 日目[b] (n)	4.06 (25)	3.56 (25)	7.39[2)](25)	14.04[4)](25)	9.61[2)](25)	16.85[4)](25)	17.98[2)](25)	26.97[4)](23)	14.53[6)](25)	21.63[6)](25)
71-78 日目[c] (n)	4.31 (25)	4.20 (25)	12.06[4)](24)	11.67[4)](25)	8.58[4)](18)	9.52[4)](25)	8.12 (6)	20.71[4)](23)	7.42[6)](24)	6.43[6)](24)
92-99 日目[d] (n)	4.18 (25)	4.13 (25)	14.11[4)](24)	15.25[4)](25)	20.10[4)](18)	16.22[4)](25)	12.68[4)](6)	26.88[4)](23)	7.89[6)](24)	9.44[6)](24)
176-182 日目 (n)	4.17 (24)	4.22 (25)	10.55[4)](20)	11.85[2)](23)	6.47[3)](14)	10.19 (25)	2.88 (3)	25.12[2)](21)	−1.68 (12)	6.64 (13)
一般状態 (n)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
運動量低下	0	0	3	1	6	0	15	1	7	8
呼吸不整	1	0	3	2	9	2	21	2	11	12
低体温	0	0	0	1	0	0	3	1	3	3
貧血	0	0	2	1	4	0	13	1	7	2
脱毛(頭部)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
鼻周囲汚れ	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
斜頸	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹(前肢/首)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
赤色便	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数（主試験）	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
腫瘤及び腹腔内結節 (n)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
腹腔内結節	0	0	0	0	0	1	0	0	7	5
腫瘤：口周囲	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
耳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
背部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
生殖器・肛門周囲	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
血液検査										
27 週目 (n)	(24)	(25)	(20)	(23)	(14)	(25)	(3)	(21)	(12)	(13)
RBC ($\times10^6$/μL)	11.08	10.38	10.78[2)]	9.95[1)]	10.66	9.50[2)]	10.77	9.65[2)]	10.27	9.72[5)]
HGB (g/dL)	16.30	15.80	15.38[2)]	14.77[2)]	15.66	13.86[2)]	15.67	13.89[2)]	15.03	14.88[5)]
HCT (%)	48.82	47.39	46.20[2)]	44.78[2)]	47.41	42.35[2)]	46.93	42.58[2)]	45.87	46.03[5)]
MCV (fL)	44.05	45.70	42.86[2)]	45.18[2)]	44.52	44.94[2)]	43.60	44.10[2)]	44.83[5)]	47.68
MCH (pg)	14.71	15.22	14.27[2)]	14.85[2)]	14.70	14.59[2)]	14.53	14.38[2)]	14.65	15.34
MCHC (g/dL)	33.40	33.34	33.29	32.94	33.01[3)]	32.52[2)]	33.40	32.61[2)]	32.69[6)]	32.30[5)]
網状赤血球 (%)	3.86	4.46	3.59[2)]	4.79	4.22	4.08	3.49	3.67	4.13	7.46
網状赤血球 ($\times10^9$/L)	428.16	456.10	386.89[2)]	447.10	435.41	362.79[4)]	375.83	353.92[4)]	406.42	674.90
WBC ($\times10^3$/μL)	2.43	3.24	3.34	2.78	3.50	4.03	2.74	4.09	7.42[5)]	5.07
PLT ($\times10^3$/μL)	1646.5	1476.4	2008.2[4)]	1825.2[2)]	1806.0[4)]	1875.4[2)]	1814.0[3)]	2120.9[2)]	1366.4	1241.4

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数（主試験）	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
器官重量										
27 週目 (n)	(24)	(25)	(20)	(23)	(14)	(25)	(3)	(21)	(12)	(13)
最終体重（g）	26.73	23.10	29.63[4)]	25.74[2)]	28.53[4)]	27.82[2)]	27.00	29.92[2)]	27.42	24.28[5)]
顎下腺（g）	0.1996	0.1304	0.1960	0.1214[1)]	0.2022	0.1255	0.2033	0.1211[1)]	0.1922	0.1158[6)]
顎下腺/体重比（%）	0.7473	0.5654	0.6621[4)]	0.4729[4)]	0.7090[3)]	0.4516[4)]	0.7533	0.4048[4)]	0.7005[5)]	0.4759[6)]
心臓（g）	0.1584	0.1355	0.1653	0.1463[2)]	0.1741[2)]	0.1515[2)]	0.1597	0.1660[2)]	0.1615[§]	0.1440[5)]
心臓/体重比（%）	0.5938	0.5877	0.5580[4)]	0.5695	0.6102	0.5453[4)]	0.5920	0.5541[3)]	0.5874[§]	0.5936
肝臓（g）	1.329	1.185	2.170[4)]	1.799[4)]	1.799[4)]	2.703[4)]	1.820[4)]	4.058[4)]	1.709	1.401[5)]
肝臓/体重比（%）	4.974	5.131	7.322[4)]	6.979[2)]	6.304[4)]	9.710[2)]	6.746[4)]	13.566[2)]	6.244	5.763
脾臓（g）	0.0596	0.0690	0.0586	0.0804[2)]	0.0668	0.1596[2)]	0.0540	0.1037[2)]	0.1957	0.2183
脾臓/体重比（%）	0.2227	0.2989	0.1977	0.3133	0.2349	0.5711[2)]	0.1995	0.3456[1)]	0.7151	0.8929
腎臓（g）	0.5315	0.4019	0.5626[4)]	0.4187	0.5651[4)]	0.4556[4)]	0.5350	0.5025[4)]	0.5635	0.4248
腎臓体重比（%）	1.989	1.741	1.899[4)]	1.627[4)]	1.981	1.639[4)]	1.983	1.680[3)]	2.061	1.754
精巣（g）	0.2528	NA	0.1879[2)]	NA	0.2221[2)]	NA	0.1713	NA	0.2565	NA
精巣/体重（%）	0.9472	NA	0.6354[2)]	NA	0.7791[2)]	NA	0.6440	NA	0.9383	NA

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数（主試験）	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
担癌動物数：	3	4	4	5	1	6	0	3	25	25
剖検所見										
計画解剖動物	(24)	(25)	(20)	(23)	(14)	(25)	(3)	(21)	(12)	(13)
肝臓：腫大	0	0	0	0	0	16	0	21	2	1
赤色斑	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
腹腔：出血	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
死亡・瀕死解剖動物 (n)	(1)	(0)	(5)	(2)	(11)	(0)	(22)	(3)	(13)	(12)
胸腔：出血	0	0	2	0	10	0	18	2	0	2
腹腔：出血	0	0	1	0	1	0	8	0	1	1
心臓：限局性赤色化	0	0	3	0	5	0	4	0	1	0
限局性白色化	0	0	1	0	2	0	3	0	0	2
肝臓：腫大	0	0	2	0	6	0	18	2	1	2
暗赤色斑	0	0	2	0	3	0	18	0	0	0
白色斑	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0
赤色斑	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
限局性表面粗造	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数										
主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
剖検所見（続き）										
死亡・瀕死解剖動物 (n)	(1)	(0)	(5)	(2)	(11)	(0)	(22)	(3)	(13)	(12)
皮膚：皮下出血	0	0	0	1	0	0	2	0	1	1
浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胃：黒色内容物	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1
十二指腸	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸：黒色内容物	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
胸腺：小型化	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
副腎：腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
頭蓋腔出血	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
全身：貧血	0	0	3	1	8	0	14	1	4	2
腫瘍性病変 [f]										
胸腔：腫瘍塊	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4)	5 (4)
胸水増加	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (5)	3 (3)
皮膚：結節	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8 (2)
胃：結節 [g]	0	0	0	0	0	0	0	2	25 (13)	25 (12)
胸腺：結節 [h]	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (6)	9 (8)
脾臓：腫大	0	0	1 (1)	1 (1)	0	2	0	2 (1)	10 (6)	13 (10)
リンパ節：腫大	0	0	0	0	0	1	0	3 (1)	3 (2)	5 (4)

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数										
主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
病理組織学的検査 (n)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(24)	(25)	(25)
腫瘍性変化[i]										
肝臓：血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
好酸性変異肝細胞巣	0	0	1	0	0	5	0	10	0	0
塩基性変異肝細胞巣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
心臓：中皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ハーダー腺：腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	–
胸腺：胸腺過形成	0	0	0	17	0	18	0	15	0	0
限局性胸腺上皮過形成	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
脾臓：血管肉腫	2	1	2	1	0	4	0	0	0	–
動脈周囲リンパ組織増加	0	0	0	2	0	3	0	8	0	0
精巣：血管肉腫	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
副腎：皮膜下細胞過形成	14	25	15	25	14	24	4	23	16	25
胃：扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	1	0	1	20[7)]	21[7)]
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
扁平上皮過形成	0	0	0	1	0	1	0	2	8	1

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数										
主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
病理組織学的検査 (n)（続き）	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(24)	(25)	(25)
腫瘍性変化[i]										
舌：扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
食道：扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
盲腸：瀰漫性粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
結腸：血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺：腺腫	0	1	1	1	1	0	0	0	3	2
腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
顎下リンパ節：リンパ球過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節：リンパ球過形成	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	1	0	0
尿道：移行上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	7[7)]
子宮：血管肉腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
子宮内膜過形成	NA	13	NA	12	NA	13	NA	8	NA	8
膣：血管肉腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
脳：血管腫型過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚：扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9[7)]
皮下組織：血管肉腫	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	11[7)]	11[7)]
その他の器官：血管肉腫	2	2	3	4	1	4	0	2	0	5

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数										
主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
病理組織学的検査 (n)（続き）	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(24)	(25)	(25)
非腫瘍性変化[j]										
肝臓：										
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	20	17	9	25	19	23	0	0
小葉辺縁性グリコーゲン増加	0	0	0	0	5	6	2	18	0	0
限局性肝細胞壊死	1	0	7	1	11	8	18	3	2	2
限局性炎症性細胞浸潤	0	1	7	4	2	12	2	14	2	5
限局性出血	0	0	3	1	5	0	19	0	1	0
単細胞壊死	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
心臓：褐色物質沈着	0	0	5	0	8	1	3	0	0	0
線維化	0	0	4	0	13	0	5	0	0	0
出血性心筋症	0	0	3	0	11	0	22	0	0	0
眼球：白内障	0	0	2	17	1	22	2	22	0	0
ハーダー腺：分泌物増加	2	1	19	18	14	15	12	19	4	1
胸腺：萎縮	0	1	4	2	11	1	22	2	7	7
脾臓：髄外造血亢進	0	5	2	6	5	15	7	21	7	15
巨核球増加	0	0	0	0	0	2	0	15	0	0
白脾髄萎縮	0	0	3	1	8	1	12	0	6	4
骨髄（大腿骨）：巨核球増加	0	0	1	4	3	19	12	21	0	0
骨髄（胸骨）：巨核球増加	0	0	1	4	3	13	11	19	0	0

（続く）

2.6.7.10.2 CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：B120626　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.2-2

投与量（mg/kg/日）	0		30		100 (60)		300 (60)		MNU 75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与開始時使用動物数										
主試験	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
病理組織学的検査 (n)（続き）	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(24)	(25)	(25)
非腫瘍性変化[j]										
精巣：精細管上皮変性	2	NA	23	NA	22	NA	25	NA	6	NA
精巣上体：管内精子減少	0	NA	3	NA	7	NA	12	NA	1	NA
腎臓：尿細管拡張	1	0	4	1	7	0	3	4	0	2
髄質外側尿細管上皮肥大	0	0	9	0	2	0	2	0	0	0
顎下腺：顆粒管上皮顆粒減少	0	0	1	2	1	18	0	23	1	5
腸間膜リンパ節：萎縮	0	0	2	0	8	0	15	0	1	1
副腎：束状層細胞瀰漫性肥大	0	0	4	2	10	0	22	2	8	9
胃：腺胃粘膜萎縮	0	0	1	1	4	0	8	0	3	0
皮膚：皮下出血	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
脂肪織萎縮	1	0	1	1	0	0	2	0	7	7

NA 該当せず、　§ n=10

a 対照群は平均値、投与群は対照群との差を増加率（%）で示す。

b 休薬開始前

c 休薬期間の最終日

d 減量した投与量 60 mg/kg/日の投与中止 4 日目

e 死亡例 4 例のうち 1 例は 15 日目に事故死（生存率の算出からは除外）

f　生存例＋死亡/瀕死例を合計して示し、そのうち死亡例に認められた所見の例数を括弧内に示した。
　MNU 投与群は雌雄いずれかの群で 5 匹（20%）を超えて発現した腫瘍のみ合算した。
g　前胃粘膜由来腫大を合算した。
h　胸腺由来腫大を合算した。
i　腫瘍及び非腫瘍性増殖性変化。MNU 投与群は雌雄いずれかで 3 例（10%）を超えた腫瘍のみ合算した。
　−:10%未満の発現
j　計画剖検動物及び死亡・瀕死動物に見られた変化
[1] Steel 検定 $p<0.05$ ； [2] Steel 検定 $p<0.01$ ； [3] Dunnett 検定 $p<0.05$ ； [4] Dunnett 検定 $p<0.01$ ； [5] t 検定又は Aspin-Welch 検定 $p<0.05$ ；
[6] t 検定又は Aspine-Welch 検定 $p<0.01$ ； [7] Fisher の直接確率検定 $p<0.05$

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ベキサロテン

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット／
Crl:CD（SD）</td><td>強制経口
（PEG400、Tween80 及び CMC 懸濁液）</td><td>妊娠 7～17 日</td><td>0, 3, 10, 30, 65</td><td>妊娠雌 8</td><td>3, 10 mg/kg/日：変化なし
30, 65 mg/kg/日：膣周囲の赤色物質付着、体重・体重増加量・摂餌量減少、血液生化学的検査値の変化、吸収胚増加・同腹児数減少、胎児体重減少、胎児外表異常（眼球膨隆部の陥凹、髄膜瘤、外脳症又は耳介低位）
65 mg/kg/日：副腎重量増加

トキシコキネティクス：
<table>
<tr><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>C_{max}
（ng/mL）</th><th>AUC_{0-4}
（ng·h/mL）</th></tr>
<tr><td>3</td><td>387 ± 369</td><td>－</td></tr>
<tr><td>10</td><td>1051 ± 286</td><td>2650 ± 975</td></tr>
<tr><td>30</td><td>1613 ± 705</td><td>4867 ± 2479</td></tr>
<tr><td>65</td><td>1527 ± 1134</td><td>－</td></tr>
</table></td><td>RR-815-97-004.a
4.2.3.5.2-1</td></tr>
</table>

CMC=カルボキシメチルセルロース、PEG=ポリエチレングリコール

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

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験

報告書の題名：Oral (gavage) Developmental Toxicity Study of LGD1069 in Rats
被験物質：ベキサロテン
試験計画：ICH S5A 準拠
投与期間：妊娠 7～17 日
試験番号：RR-815-97-003.b
交尾成立日：妊娠 0 日
動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
帝王切開日：妊娠 20 日
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2
試験開始週齢：交配時 11 週齢
投与方法：強制経口投与
GLP 適用：適
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
溶媒／投与形態：PEG400、Tween80 及び CMC に懸濁
特記事項：なし
無毒性量：F_0 雌：1 mg/kg/日、F_1 胎児：1 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
母体／雌動物：				
妊娠動物数 (n)	(25)	(25)	(25)	(24)
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
一般状態				
局所脱毛：総動物数	0	0	1	6††
四肢	0	0	1	6††
全身腹側	0	0	0	2
剖検				
腎臓：左腎、結石	0	0	0	1
腎盂拡張、両側	0	1	0	0
尿管：左尿管、透明液体充満	0	0	0	1
膀胱：結石、膀胱壁肥厚	0	0	0	1

（続く）

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-003.b　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
母体／雌動物：				
妊娠動物数 (n)	(25)	(25)	(25)	(24)
体重（%[a]） 妊娠 7 日	290.2 g	−0.1	0	0.2
妊娠 17 日	365.8 g	−1.6	−2.3	−5.8**
体重増加量（%[a]） 妊娠 7～10 日	15.7 g	−10.2	−10.8	−78.3**
妊娠 15～18 日	40.5 g	−5.7	−9.4	−13.6
妊娠 7～18 日	89.6 g	−6.9	−10.0*	−25.0**
摂餌量（%[a]） 妊娠 7～10 日 (n)	24.2 g	0	−0.8	−25.6** (22)
妊娠 15～18 日 (n)	29.2 g	−3.8	−3.4 (24)	−3.4 (23)
妊娠 7～18 日 (n)	26.4 g	−1.5	−2.7 (24)	−14.0** (23)
平均黄体数	17.8 ± 1.8	17.4 ± 3.5	18.2 ± 3.0	17.6 ± 3.9
平均着床数	16.8 ± 1.6	16.1 ± 3.7	15.9 ± 3.8	16.1 ± 3.7
平均着床前胚損失率（%）	5.6	7.5	12.6	8.5
胎児：評価母体数 (n)	(25)	(25)	(25)	(24)
平均生存胎児数	15.9 ± 2.8	15.2 ± 3.4	15.1 ± 3.6	14.2 ± 3.8
平均吸収胚数	0.8 ± 2.0	0.9 ± 0.9	0.8 ± 1.0	2.0 ± 2.4
死亡胎児数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率（%）	5.4	5.6	5.0	11.8
平均胎児体重（g）	3.32 ± 0.22	3.26 ± 0.19	3.22 ± 0.19	2.81 ± 0.25**
胎児の性比（1 腹当たりの雄%、平均値）	53.4 ± 13.8	49.0 ± 14.5	52.6 ± 13.6	49.5 ± 10.8

（続く）

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-003.b　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
胎児の異常：				
外表異常、内臓異常及び骨格異常のまとめ				
異常胎児数/検査胎児数（%）	24/398 (6.0)	39/380 (10.3)	88/378 (23.3)	229/340 (67.4)**
異常胎児を有する母動物数/検査母動物数（%）	14/25 (56.0)	15/25 (60.0)	24/25 (96.0)**	24/24 (100.0)**
1 母動物当たりの異常胎児の割合、平均値（%）	5.81 ± 7.89	9.88 ± 11.48	22.71 ± 10.56**	67.66 ± 17.59**
外表異常				
検査胎児数/検査母動物数	398/25	380/25	378/25	340/24
口蓋：口蓋裂				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	94 (18)††
眼：陥凹				
胎児数（母動物数）	2 (1)	0 (0)	0 (0)	51 (15)††
耳：小耳				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (3)††
耳：耳介低位				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	14 (2)††
舌：舌突出				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)††
鼻：短鼻				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
顎：小顎症				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)

（続く）

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-003.b　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
内臓異常				
検査胎児数/検査母動物数	192/25	183/24	182/24	162/24
口蓋：口蓋裂				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	44 (14)††
眼：小眼球				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	22 (10)††
脳：側脳室及び第三脳室の中等度拡張				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
心臓：心房萎縮				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管：大動脈肥大				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管：肺動脈萎縮				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管：鎖骨下動脈の欠損				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
体幹：臍帯ヘルニア				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腎臓：腎盂拡張				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
尿管：拡張				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

（続く）

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-003.b　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
骨格異常				
検査胎児数/検査母動物数	206/25	197/25	196/25	178/24
頭蓋骨：口蓋、骨化不全				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	49 (15)††
頭蓋骨：鼓室輪、未骨化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	41 (15)††
頭蓋骨：鼓室輪、骨化不全				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (7)††
頭蓋骨：蝶形骨、形態異常				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	63 (18)††
頭蓋骨：蝶形骨、骨化不全				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (6)††
頭蓋骨：眼窩、縮小				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (14)††
頭蓋骨：側頭骨、骨化不全				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (4)††
頭蓋骨：鼻骨、短小				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)††
頭蓋骨：前上顎骨、小型化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
頭蓋骨：側頭骨、未骨化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (3)††
頭蓋骨：下顎骨、小型化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)

（続く）

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-003.b　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
骨格異常				
検査胎児数/検査母動物数	206/25	197/25	196/25	178/24
頭蓋骨：側頭骨、形態異常				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
頚椎：第 7 頚椎の頚肋				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	6 (5)	71 (23)††
胸椎：椎体癒合				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸椎：椎体、片側性骨化				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (4)††
胸椎：半椎				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸椎：椎体非対称				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腰椎：椎体、片側性骨化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
腰椎：椎弓、形態異常				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腰椎：椎弓、癒合				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腰椎：椎体、未骨化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腰椎：椎体、二分骨化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

（続く）

表 2.6.7.13A：ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（続き）

被験物質：ベキサロテン

試験番号：RR-815-97-003.b　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1	4	16
骨格異常				
検査胎児数/検査母動物数	206/25	197/25	196/25	178/24
肋骨：癒合				
胎児数（母動物数）	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
胸骨柄：未骨化				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸骨分節：第一分節、不完全骨化				
胎児数（母動物数）	10 (7)	18 (10)	50 (20)††	55 (20)††
胸骨分節：第一分節、未骨化				
胎児数（母動物数）	1 (1)	4 (4)	20 (11)	99 (23)††
胸骨分節：非対称				
胎児数（母動物数）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
骨盤：恥骨、骨化不全				
胎児数（母動物数）	5 (5)	16 (6)	25 (12)††	31 (12)††
1 胎児当たりの平均骨化数				
検査胎児数/検査母動物数	206/25	197/25	196/25	178/24
胸骨：胸骨分節	3.53 ± 0.31	3.54 ± 0.33	3.55 ± 0.33	2.68 ± 0.40**
剣状突起	0.99 ± 0.03	1.00 ± 0.02	0.98 ± 0.06	0.85 ± 0.24*
前肢：中手骨	3.51 ± 0.27	3.64 ± 0.24	3.53 ± 0.32	3.24 ± 0.32**
後肢：中足骨	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.02	3.99 ± 0.04	3.87 ± 0.24**
趾骨	5.00 ± 0.00	4.98 ± 0.12	4.97 ± 0.14	4.81 ± 0.37**

a　対照群は平均値、投与群は対照群との差を増加率（%）で示す。
Dunnett 検定又は Dunn 検定　*-p≤0.05、**-p≤0.01
Fisher の直接確率検定　††-p≤0.01

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

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は実施しなかった。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施しなかった。

2.6.7.16　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.7.17 その他の毒性試験：不純物の毒性試験

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 記載箇所
ベキサロテン不純物（[redacted]：不純物A*）の毒性試験						
反復投与毒性試験						
Crl:CD1(ICR)系マウス	強制経口投与（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）	1 週間	0, 3, 6	雌雄各 3 匹	● いずれの投与群でも死亡例なし ● いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。	B130973 4.2.3.7.6-1
Crl:CD1(ICR)系マウス	強制経口投与（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）	4 週間	0, 0.6, 2, 6	雌雄各 10 匹	● いずれの投与群でも死亡例なし ● いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。 ● 無毒性量：6 mg/kg/日（雌雄）	B130937 4.2.3.7.6-2
遺伝毒性試験						
S. typhimurium[a]、*E. coli*[b]	*in vitro*（DMSO）	48 時間	0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 μg/plate	2 plate／用量	● S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。 ● [redacted]は本試験条件下において復帰突然変異誘発性を示さなかった。	B150252 4.2.3.7.6-7
CHL 細胞	*in vitro*（DMSO）	6 時間及び 24 時間	6 時間処理： －S9 mix: 0, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 μg/mL ＋S9 mix: 0, 0.0281, 0.0563, 0.113, 0.225, 0.45 μg/mL 24 時間処理：0, 0.0156, 0.0313, 0.0625, 0.125, 0.25 μg/mL	2 plate／用量	● S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった。 ● [redacted]は本試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を示さなかった。	B150253 4.2.3.7.6-10

（続く）

2.6.7.17 その他の毒性試験：不純物の毒性試験（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 記載箇所
ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物： 不純物B*）の毒性試験						
反復投与毒性試験						
Crl:CD1(ICR)系マウス	強制経口投与（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）	1 週間	0, 3, 6	雌雄各 3 匹	● いずれの投与群でも死亡例なし ● 一般状態観察、体重測定に被験物質投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。 ● 投与期間終了時の剖検において、肝臓の腫大が 6 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に認められた。	B130975 4.2.3.7.6-3
Crl:CD1(ICR)系マウス	強制経口投与（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）	4 週間	0, 0.6, 2, 6	雌雄各 10 匹	● いずれの投与群でも死亡例なし ● いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。 ● 無毒性量：6 mg/kg/日（雌雄）	B130939 4.2.3.7.6-4
遺伝毒性試験						
S. typhimurium[a]、*E. coli*[b]	*in vitro*（DMSO）	48 時間	0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 μg/plate	2 plate／用量	● S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。 ● [redacted] 不純物は本試験条件下において復帰突然変異誘発性を示さなかった。	B150250 4.2.3.7.6-8
CHL 細胞	*in vitro*（DMSO）	6 時間及び 24 時間	6 時間処理： −S9 mix: 0, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 μg/mL +S9 mix: 0, 0.0281, 0.0563, 0.113, 0.225, 0.45 μg/mL 24 時間処理：0, 0.0156, 0.0313, 0.0625, 0.125, 0.25 μg/mL	2 plate／用量	● S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった。 ● [redacted] 不純物は本試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を示さなかった。	B150251 4.2.3.7.6-11

（続く）

2.6.7.17 その他の毒性試験：不純物の毒性試験（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 記載箇所
ベキサロテン不純物（[redacted] 不純物： 不純物C*）の毒性試験						
反復投与毒性試験						
Crl:CD1(ICR)系マウス	強制経口投与（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）	1 週間	0, 3, 6	雌雄各 3 匹	● いずれの投与群でも死亡例なし ● いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。	B130977 4.2.3.7.6-5
Crl:CD1(ICR)系マウス	強制経口投与（PEG400、Tween20、BHA、PVP K-90 及び水）	4 週間	0, 0.6, 2, 6	雌雄各 10 匹	● いずれの投与群でも死亡例なし ● 6 mg/kg/日群の雄：腎臓重量の増加、近位尿細管上皮の空胞化及び髄質外帯の近位尿細管上皮の肥大（3 例／10 例）が認められた。 ● 腎機能への影響を示唆する変動は認められなかった。 ● 無毒性量：2 mg/kg/日（雄）、6 mg/kg/日（雌）	B130941 4.2.3.7.6-6
遺伝毒性試験						
S. typhimurium[a]、*E. coli*[b]	*in vitro*（DMSO）	48 時間	0, 0.938, 1.88, 3.75, 7.5, 15 μg/plate	2 plate／用量	● S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数の増加及び細胞毒性は認められなかった。 ● [redacted] 不純物は本試験条件下において復帰突然変異誘発性を示さなかった。	B150254 4.2.3.7.6-9
CHL 細胞	*in vitro*（DMSO）	6 時間及び 24 時間	6 時間処理： －S9 mix: 0, 0.0075, 0.015, 0.03, 0.06, 0.12 μg/mL ＋S9 mix: 0, 0.0169, 0.0338, 0.0675, 0.135, 0.27 μg/mL 24 時間処理：0, 0.00938, 0.0188, 0.0375, 0.075, 0.15 μg/mL	2 plate／用量	● S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満であった。 ● [redacted] 不純物は本試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性を示さなかった。	B150255 4.2.3.7.6-12

CHL 細胞株：チャイニーズハムスター肺由来細胞株、－S9 mix：S9 代謝活性化系非存在下、＋S9 mix：S9 代謝活性化系存在下
a: TA98、TA100、TA1535、TA1537
b: WP2 *uvrA*

2.6.7.18　その他の毒性試験：In vitro 光毒性試験

被験物質：ベキサロテン

動物種／系統	投与方法	曝露時間	濃度（μg/mL）	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 記載場所
光毒性試験							
MatTeck EpiDerm® skin model（MTT 試験）	*in vitro*	被験物質曝露：約 48 時間 UVA 照射：約 2 時間	0, 300, 3000 陽性対照：8-メトキシプソラレン：400	NA	ベキサロテンで曝露した MatTeck Epiderm® skin model に UVA 照射した場合の細胞生存率は、非照射の場合と比較して明らかな差異は見られなかった（陰性）。	不適	RR-815-98-006 4.2.3.7.7-1
ヒト赤血球（光溶血性試験）	*in vitro*	被験物質曝露：約 2.5 時間 UVA 照射：約 2.5 時間	0, 300 陽性対照：ローズベンガル：4	NA	ベキサロテンで曝露した赤血球を UVA 照射した場合の溶血性は、UVA 非照射の場合と比較して有意に増加した（陽性）。	不適	
ヒスチジン光酸化反応	*in vitro*	被験物質曝露：約 2.5 時間 UVA 照射：約 0.5 時間	300, 3000 陽性対照：ローズベンガル：4	NA	ベキサロテンをヒスチジン溶液に添加し UVA 照射すると、濃度 3000 μg/mL で UVA 非照射の場合と比較してヒスチジン含量が有意に低下した（陽性）。	不適	

NA：該当なし