2.6.7　毒性試験の概要表

目次

2.6.7 毒性試験の概要表 1

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 5

2.6.7.1.A 毒性試験：一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル） 5

2.6.7.1.B 毒性試験：一覧表（過酸化ベンゾイル、安息香酸） 9

単回投与毒性試験 9

反復投与毒性試験 10

遺伝毒性試験 11

がん原性試験 15

生殖発生毒性試験 16

局所忍容性試験 17

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル） 20

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（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル） 21

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル） 23

2.6.7.4.A 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（原薬：アダパレン） 24

2.6.7.4.B 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（原薬：過酸化ベンゾイル） 25

2.6.7.4.C 毒性試験：経皮投与毒性試験で使用した製剤 26

2.6.7.5 単回投与毒性試験（過酸化ベンゾイル、安息香酸） 28

2.6.7.6 反復投与毒性試験：主要な試験以外の試験 29

2.6.7.6.A 反復投与毒性試験：主要な試験以外の試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル） 29

2.6.7.6.B 反復投与毒性試験：主要な試験以外の試験〔過酸化ベンゾイル（安息香酸）〕 30

2.6.7.7 反復投与毒性試験：主要な試験 31

2.6.7.7.A 反復投与毒性試験：主要な試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル；RDS.03.SRE.8502 試験） 31

2.6.7.7.B 反復投与毒性試験：主要な試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル；RDS.03.SRE.12307 試験 ） 34

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：主要な試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル；RDS.03.SRE.12466 試験）..... 36

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス経皮投与..... 39

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス経口投与..... 40

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス皮下投与..... 42

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット経口投与..... 43

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：文献：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide（Song et al. 2003）..... 47

2.6.7.7.I　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット皮下投与..... 50

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験..... 51

2.6.7.8.A　*In vitro* 遺伝毒性試験：過酸化ベンゾイル..... 51

2.6.7.8.B　*In vitro* 遺伝毒性試験：安息香酸又は安息香酸塩類..... 53

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験..... 54

2.6.7.9.A　*In vivo* 遺伝毒性試験：過酸化ベンゾイル..... 54

2.6.7.9.B　*In vivo* 遺伝毒性試験：安息香酸..... 55

2.6.7.10　がん原性試験..... 56

2.6.7.10.A　がん原性試験：BPO ゲル経皮投与によるマウスがん原性試験（文献：CHPA 2001）..... 56

2.6.7.10.B　がん原性試験：Study of biological effects of benzoyl peroxide（文献：Sharrat et al. 1964）－マウス 80 週間経皮投与..... 61

2.6.7.10.C　がん原性試験：BPO ゲル経皮投与によるラットがん原性試験（文献：CHPA 2002）..... 63

2.6.7.10.D　がん原性試験：過酸化ベンゾイル及びクロトン油の光がん原性試験（文献：Epstein 1988）..... 65

2.6.7.10.E　がん原性試験：BPO の光発がん性検討のためのアルビノ・ヘアレスマウス〔Crl: SKH1 (hr/hr) BR〕における 12 カ月経皮投与試験（文献：NDMA 1999）..... 67

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：主要な試験以外の試験〔過酸化ベンゾイル（安息香酸）〕..... 69

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（過酸化ベンゾイル） 70

2.6.7.12.A 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003） 70

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（過酸化ベンゾイル） 74

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（過酸化ベンゾイル） 74

2.6.7.15 新生児を用いた試験 74

2.6.7.16 局所忍容性試験 75

2.6.7.16.A局所忍容性試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル） 75

2.6.7.16.B 局所忍容性試験（過酸化ベンゾイル） 77

2.6.7.17 その他の毒性試験 81

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

単回投与毒性試験

該当資料なし

反復投与毒性試験

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（g/kg/day）	GLP 適用	実施施設†	報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
Sprague-Dawley 系ラット	経皮	4 週間	2 g/kg/day アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（予備製剤） アダパレンゲル 0.1%（予備製剤） ゲル基剤（予備製剤）	適	GRD	RDS.03.SRE.8502 評価資料 [4.2.3.2.1]	2.6.7.7.A
ビーグル犬	経皮	4 週間	2 g/kg/day アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（予備製剤） アダパレンゲル 0.1%（予備製剤） ゲル基剤（予備製剤）	適	[redacted]	RDS.03.SRE.12307 評価資料 [4.2.3.2.2]	2.6.7.7.B
Göttingen 系ミニブタ	経皮	4 週間	1.75 g/kg/day アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（市販予定製剤）	不適	[redacted]	RDS.03.SRE.12435 参考資料 [4.2.3.2.3]	2.6.7.6.A
Göttingen 系ミニブタ	経皮	13 週間	2 g/kg/day アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（市販予定製剤） ゲル基剤（市販予定製剤）	適	[redacted]	RDS.03.SRE.12446 参考資料 [4.2.3.2.4]	2.6.7.6.A
Göttingen 系ミニブタ	経皮	13 週間	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（市販予定製剤）0.125、0.25、及び 0.75 g/kg/day ゲル基剤（市販予定製剤）0.75 g/kg/day 無処置対照群	適	[redacted]	RDS.03.SRE.12466 評価資料 [4.2.3.2.5]	2.6.7.7.C

† 実施施設名については、表の後に示す一覧を参照。

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（続き）

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

遺伝毒性試験
該当資料なし

がん原性試験
該当資料なし

生殖発生毒性試験
該当資料なし

新生児を用いた試験
該当資料なし

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（続き）

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

局所忍容性試験

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 濃度（% w/w）	GLP 適用	実施施設†	報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
皮膚一次刺激性試験							
ニュージーランド 白色種ウサギ	経皮	単回 24 時間塗布	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（予備製剤） 0.5 mL	適	[redacted]	RDS.03.SRE.12305 評価資料 [4.2.3.6.1]	2.6.7.16.A
眼一次刺激性試験							
日本白色種ウサギ	点眼	単回投与	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（市販予定製剤）又はゲル基剤（市販予定製剤）0.1 mL	適	[redacted]	RDS.03.SRE.12741 評価資料 [4.2.3.6.2]	2.6.7.16.A
感作性試験							
Dunkin-Hartley 系 モルモット	経皮 （Buehler 法）	感作：9 日間（非連続） 休薬：11 日間 惹起：1 日間 塗布部位あたり 25 µL（1 日 6 時間閉塞塗布）	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（予備製剤） ゲル基剤（予備製剤） 陽性対照（DNCB(1) 1%） 陰性対照（水）	適	GRD	RDS.03.SRE.8503 評価資料 [4.2.3.6.3]	2.6.7.16.A
光毒性／光感作性試験							
Dunkin-Hartley 系 モルモット	経皮	感作：連続 8 日間（希釈率を 0%から 90%に漸増） 休薬：20 日間 惹起：1 日間 塗布部位あたり 0.1 mL	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル（予備製剤） （長波長紫外線／中波長紫外線照射下及び非照射下で塗布）	適	[redacted]	RDS.03.SRE.12306 評価資料 [4.2.3.6.4]	2.6.7.16.A

† 実施施設名については、表の後に示す一覧を参照。

(1) DNCB：ジニトロクロロベンゼン

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（続き）

2.6.7.1.A　毒性試験：一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

実施施設名

[redacted]

[redacted], FRANCE

GRD　Galderma Research & Development, Les Templiers – 2400 route des Colles 06410 Biot, FRANCE
（旧住所：635 rte des Lucioles, 06902 Sophia Antipolis cedex, FRANCE）

[redacted], FRANCE

[redacted], DENMARK

[redacted], FRANCE

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（過酸化ベンゾイル、安息香酸）

単回投与毒性試験

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

動物種及び系統	投与方法	投与薬剤	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
ICR マウス	経口（強制）	過酸化ベンゾイル	0、2000	適	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	2.6.7.5
マウス	経口（強制）	安息香酸	文献に用量範囲の記載なし	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.5
CBA/R マウス	腹腔内	過酸化ベンゾイル	5、10、15、20、25、30、40、50 µM/匹	不適	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	2.6.7.5
Spartan ラット	経口（強制）	過酸化ベンゾイル	5000	不適	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [同上]	2.6.7.5
Spartan ラット	経口（強制）	安息香酸	500、1250、1984、3150、5000	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.5
ウサギ	皮膚塗布	安息香酸	2000	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]	2.6.7.5

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（続き）

反復投与毒性試験

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

動物種及び系統	投与方法	投与薬剤	投与期間	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
アルビノマウス	皮膚塗布	過酸化ベンゾイル	80 週間	0、50 mg/匹	不適	NR	Sharratt et al. 1964 [4.3.66]	2.6.7.7.D
アルビノマウス	経口（混餌）	過酸化ベンゾイル	80 週間	0、2.826、28.26、282.6、2826 ppm	不適	NR		2.6.7.7.E
アルビノマウス	皮下	過酸化ベンゾイル	80 週間	0、50 mg/匹	不適	NR		2.6.7.7.F
アルビノラット	経口（混餌）	過酸化ベンゾイル	120 週間	0、2.826、28.26、282.6、2826 ppm	不適	NR		2.6.7.7.G
SD 系ラット	経口（強制）	過酸化ベンゾイル	雄：29 日間 雌：41～51 日間	0、250、500（雄の無毒性量）、1000（雌の無毒性量）	適	NR	Song et al. 2003 [4.3.67]	2.6.7.7.H
ラット	経口（混餌）	安息香酸	4 世代	0、375、750	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.6.B
アルビノラット	皮下	過酸化ベンゾイル	120 週間	0、120 mg/匹	不適	NR	Sharratt et al. 1964 [4.3.66]	2.6.7.7.I
ニュージーランド白色種ウサギ	皮膚塗布	安息香酸	21 日間	0、100、500、2500	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.6.B
ネコ	経口（混餌）	安息香酸	23 日間	100、200～300/420	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]	2.6.7.6.B
イヌ	経口（混餌）	安息香酸	250 日間	1000 以上	不適	NR	Baldrick 2001 [4.3.7]	2.6.7.6.B

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（続き）

遺伝毒性試験

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

試験系	投与薬剤	投与方法	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
非哺乳類細胞系〔ネズミチフス菌（S. *typhimurium*）を用いた突然変異〕	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Yamaguchi and Yamashita1980 [4.3.76] De Flora et al. 1984a [4.3.20] De Flora et al. 1984b [4.3.21] Zeiger et al. 1988 [4.3.80] Dillon et al. 1998 [4.3.23] OECD SIDS for Benzoyl Peroxide [4.3.61] Matula et al. 1987 [4.3.55]	2.6.7.8.A
非哺乳類細胞系（DNA 損傷）	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	De Flora et al. 1984a [4.3.20]	2.6.7.8.A
非哺乳類細胞系（DNA SOS 修復）	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Matula et al. 1987 [4.3.55]	2.6.7.8.A
哺乳類細胞系 染色体異常	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Ishidate et al. 1984 [4.3.41]	2.6.7.8.A
哺乳類細胞系 姉妹染色分体交換	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Jarventaus et al. 1984 [4.3.44] Swierenga et al. 1987 [4.3.70]	2.6.7.8.A

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NA：該当なし、NR：文献に記載なし

2.6.7.1.B　　毒性試験：一覧表（続き）

遺伝毒性試験（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

試験系	**投与薬剤**	**投与方法**	**投与量（mg/kg）** [(a) (b)]	**GLP 適用**	**実施施設**	**文献 [CTD 第 4 部資料番号]**	**個別概要表**
哺乳類細胞系 DNA 一本鎖切断	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Birnboim 1986 [4.3.12] Hartley et al. 1985 [4.3.35] Gabrielson et al. 1990 4.3.31]	2.6.7.8.A
哺乳類細胞系 DNA 付加体	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Kensler et al. 1988 [4.3.47] Swauger et al. 1991 [4.3.69]	2.6.7.8.A
哺乳類細胞系 不定期 DNA 合成	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Swierenga et al. 1987 [4.3.70]	2.6.7.8.A
哺乳類細胞系 T-51-B 細胞の HPRT locus	過酸化ベンゾイル	*In vitro*	NA	不適	NR	Swierenga et al. 1987 [同上]	2.6.7.8.A

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NA：該当なし、NR：文献に記載なし

2.6.7.1.B　　毒性試験：一覧表（続き）

遺伝毒性試験（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

試験系	投与薬剤	投与方法	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
非哺乳類細胞系〔ネズミチフス菌（S. *typhimurium*）を用いた突然変異〕	安息香酸塩類	*In vitro*	NA	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.8.B
非哺乳類細胞系〔枯草菌（*Bacillus subtilis*）を用いた組換え試験〕	安息香酸塩類	*In vitro*	NA	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]	2.6.7.8.B
非哺乳類細胞系〔大腸菌（*E. coli*）WP2 株における復帰突然変異試験〕	安息香酸塩類	*In vitro*	0.033～10 mg/plate	不適	NR	Prival et al. 1991 [4.3.62]	2.6.7.8.B
哺乳類細胞系（染色体異常）	安息香酸塩類	*In vitro*	1.5 mg/mL 以下	不適	NR	Ishidate et al. 1984 [4.3.41]	2.6.7.8.B
	安息香酸	*In vitro*	50、100、200、500 µg/mL	不適	NR	Yilmaz et al. 2009 [4.3.78]	2.6.7.8.B
	安息香酸塩類	*In vitro*	6.25～100 µg/mL（SB） 62.5～1000 µg/mL（PB）	不適	NR	Zengin et al. 2011 [4.3.81]	2.6.7.8.B

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NA：該当なし、NR：文献に記載なし
SB ：安息香酸ナトリウム、PB ：安息香酸カリウム

2.6.7.1.B　　毒性試験：一覧表（続き）

遺伝毒性試験（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

試験系	投与薬剤	投与方法	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
哺乳類細胞系（姉妹染色分体交換）	安息香酸	*In vitro*	50、100、200、500 µg/mL	不適	NR	Yilmaz 2009 [4.3.78]	2.6.7.8.B
	安息香酸塩類	*In vitro*	6.25～100 µg/mL（SB） 62.5～1000 µg/mL（PB）	不適	NR	Zengin 2011 [4.3.81]	2.6.7.8.B
哺乳類細胞系（小核試験）	安息香酸塩類	*In vitro*	6.25～100 µg/mL（SB） 62.5～1000 µg/mL（PB）	不適	NR	Zengin et al. 2011 [同上]	2.6.7.8.B
哺乳類細胞系（コメット・アッセイ）	安息香酸	*In vitro*	0.05、0.1、0.5、1、5 mM	不適	NR	Demir et al. 2010 [4.3.22]	2.6.7.8.B
マウス優性致死試験	過酸化ベンゾイル	腹腔内	54、62	不適	NR	Epstein et al. 1972 [4.3.27]	2.6.7.9.A
マウス小核試験	過酸化ベンゾイル	腹腔内	0、50、100、200	適	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	2.6.7.9.A
マウス宿主経由試験	安息香酸ナトリウム	経口	0、50、500、5000	NR	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.9.B
ラット細胞遺伝学的試験	安息香酸ナトリウム	経口	0、50、500、5000	NR	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]	2.6.7.9.B
ラット優性致死試験	安息香酸ナトリウム	経口	0、50、500、5000	NR	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]	2.6.7.9.B

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NA：該当なし、NR：文献に記載なし
SB ：安息香酸ナトリウム、PB ：安息香酸カリウム

2.6.7.1.B　　毒性試験：一覧表（続き）

がん原性試験

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
***In vivo* がん原性試験**							
B6C3F1/CrlBR マウス	皮膚塗布	104 週間	0、1、5、25 mg BPO/匹	適	Covance	CHPA 2001 [4.3.16]	2.6.7.10.A
アルビノマウス	皮膚塗布	80 週間	0、1250 BPO/匹	不適	NR	Sharratt et al. 1964 [4.3.66]	2.6.7.10.B
CDF(F-344)ラット	皮膚塗布	104 週間	0、5、15、45 mg BPO/匹	適	Covance	CHPA 2002 [4.3.17]	2.6.7.10.C
光がん原性試験							
Uscd アルビノ・ヘアレスマウス	皮膚塗布	62 週間	0.1 mL/匹、5% BPO ローション	NR	NR	Epstein 1988 [4.3.26]	2.6.7.10.D
SKH1 アルビノ・ヘアレスマウス	皮膚塗布	40 週間	0、1、15、50 mg BPO/mL カーボポールゲル	適	Argus Research Laboratories	NDMA 1999 [4.3.59]	2.6.7.10.E
発がんイニシエーション作用（3 報告に基づく文献的評価）							
マウス	皮膚塗布	総説論文の要約のため、投与期間、投与量、GLP 適用、実施施設に関する情報なし				Kirkland 2000 [4.3.50]	
発がんプロモーション作用（14 報告に基づく文献的評価）							
マウス	皮膚塗布	総説論文の要約のため、投与期間、投与量、GLP 適用、実施施設に関する情報なし				Kirkland 2000 [4.3.50]	

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（続き）

生殖発生毒性試験

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与薬剤	投与期間	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
受胎能及び初期胚発生								
SD 系ラット	経口（強制）	過酸化ベンゾイル	雄：29 日間 雌：41～51 日間	0、250、500（雄の無毒性量）、1000（雌の無毒性量）	適	NR	Song et al. 2003 [4.3.67]	2.6.7.12.A
ラット	経口（混餌）	安息香酸	4 世代	0、375、750	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.11
胚・胎児発生								
SD 系ラット	経口（強制）	過酸化ベンゾイル	雄：29 日間 雌：41～51 日間	0、250、500、1000	適	NR	Song et al. 2003 [4.3.67]	2.6.7.12.A 2.6.7.13
Wistar 系ラット	経口（強制）	安息香酸	妊娠 9 日目に単回投与	0、510	不適	NR	Kimmel et sl. 1971 [4.3.49]	2.6.7.11
出生前及び出生後の発生								
SD 系ラット	経口（強制）	過酸化ベンゾイル	雄：29 日間 雌：41～51 日間	0、250、500（出生前及び出生後の発生に関する無毒性量）、1000（母体の機能に関する無毒性量）	適	NR	Song et al. 2003 [4.3.67]	2.6.7.14
ラット	経口（混餌）	安息香酸	4 世代	0、375、750	不適	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	2.6.7.11

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（続き）

局所忍容性試験

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
皮膚一次刺激性							
ニュージーランド白色種ウサギ	擦過皮膚及び正常皮膚、半閉塞塗布	単回投与、4 時間	BPO（顆粒状）500 mg/匹	NR	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	2.6.7.16.B
雑種ウサギ	剃毛皮膚、閉塞塗布	単回投与、24 時間	黄色軟パラフィン中、0.1、1、5、10、15、30% BPO	NR	NR	Haustein et al. 1985 [4.3.37]	2.6.7.16.B
Dunkin-Hartley 系モルモット	剃毛皮膚、閉塞塗布	単回投与、24 時間	10% BPO ローションの 0、25、50、75、100%：5～20 mL/kg	NR	NR	Andermann and Andermann 1980 [4.3.5]	2.6.7.16.B
モルモット	脱毛皮膚、閉塞塗布	単回投与、24 時間	BPO の原体：0.25～1.0 g/kg BPO の 10% PG 溶液：5～20 mL/kg	不適	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	2.6.7.16.B
反復投与による皮膚刺激性							
雑種ウサギ	剃毛皮膚、閉塞塗布	最長 10 日間	黄色軟パラフィン中、0.1、1、5% BPO	NR	NR	Haustein et al. 1985 [4.3.37]	2.6.7.16.B
ニュージーランド白色種ウサギ	剃毛皮膚、非閉塞塗布	33 日間	10% BPO ゲル又はローション 5 g/匹	NR	NR	Sahut et al. 1985 [4.3.65]	2.6.7.16.B
ニュージーランド白色種ウサギ	刈毛皮膚、非閉塞塗布	21 日間	BPO 含有濃度 2.5%又は 5%のエマルジョン製剤（分散剤又は封入剤）0.025 mL/匹	NR	NR	Wester et al. 1991 [4.3.74]	2.6.7.16.B

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル
PG：プロピレングリコール

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（続き）

局所忍容性試験（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献[CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
眼刺激性							
ニュージーランド白色種ウサギ	結膜嚢	単回点眼、30 秒後に洗眼又は非洗眼	BPO（顆粒状）100 mg/眼	適	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	2.6.7.16.B
ニュージーランド白色種ウサギ	結膜嚢	5 分間又は 24 時間	BPO 111.4 又は 120.7 mg/眼	NR	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [同上]	2.6.7.16.B
皮膚感作性							
CBA マウス	局所リンパ節試験：皮膚塗布（非閉塞塗布）	感作：3 日間 休薬：2 日間	25 µL/耳 アセトン中、0.5、1.0、2.5、5.0、10% BPO 溶液	NR	NR	Kimber et al. 1998 [4.3.48]	2.6.7.16.B
モルモット	Buehler 試験：皮膚塗布（閉塞塗布）	感作：週 1 回の 6 時間塗布を 3 週間；休薬：10～14 日間。その後、惹起 1 回（パッチ 6 時間貼付）	10% BPO（溶媒について記載なし）	NR	NR	Basketter and Gerberick 1996 [4.3.8]	2.6.7.16.B

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル
PG：プロピレングリコール

2.6.7.1.B　毒性試験：一覧表（続き）

局所忍容性試験（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[(a) (b)]	GLP 適用	実施施設	文献[CTD 第 4 部資料番号]	個別概要表
皮膚感作性（続き）							
アルビノモルモット	TINA 試験： 完全フロイントアジュバントとともに筋肉内投与、皮内投与、皮膚塗布	感作：1 日目に IM、16、23、30、37 日目に ID + top 休薬：6 日間 その後、惹起 1 回（皮膚塗布）	IM 及び ID：落花生油中、20% BPO top：黄色軟パラフィン中、50%（感作）又は 5%（惹起）	NR	NR	Haustein et al. 1985 [4.3.37]	2.6.7.16.B
皮膚光毒性及び光アレルギー性							
Dunkin-Hartley 系モルモット	剃毛皮膚、閉塞包帯法	光毒性：単回 光アレルギー性：0、3、7 日目に感作処置	0.8 mL/匹 10% BPO	NR	NR	Andermann and Andermann 1980 [4.3.5]	2.6.7.16.B
試験の種類－その他の毒性試験							
該当資料なし							

(a) 別途記載がない限り、被験物質の投与量は mg/kg 単位で表す。
(b) 該当する場合、最大無毒性量に下線を施している。
NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル
IM：筋肉内
ID：皮内
top：皮膚塗布

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

試験の種類	**試験系**	**投与方法**	**投与量（g/kg/day）**	**GLP 適用**	**毒性試験報告書番号**	**トキシコキネティクス報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]**	**個別概要表**
4 週間毒性	ラット	経皮	2 g/kg/day	適	RDS.03.SRE.8502	RDS.03.SRE.8502 評価資料 [4.2.3.2.1]	2.6.7.3
4 週間毒性	イヌ	経皮	2 g/kg/day	適	RDS.03.SRE.12307	RDS.03.SRE.12307 評価資料 [4.2.3.2.2]	
13 週間毒性	ミニブタ	経皮	0.125、0.25、0.75 g/kg/day	適	RDS.03.SRE.12466	RDS.03.SRE.12466 評価資料 [4.2.3.2.5]	

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

定常状態における濃度（Css max：ng/mL）又は定常状態における $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng•h/mL）

アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲルの経皮投与：アダパレン濃度 (1)												
塗布量（g/kg）	ラット				イヌ				ミニブタ			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	Css max	AUC	Css max	AUC	Css max	AUC	Css max	AUC	Css max	AUC	Css max	AUC
0.125	-	-	-	-	-	-	-	-	BLQ (c)	NA	BLQ (c)	NA
0.25	-	-	-	-	-	-	-	-	BLQ (c)	NA	0.49 (c) (d)	8.41 (c) (d)
0.75	-	-	-	-	-	-	-	-	0.84 (c) (e)	12.29 (c) (e)	1.18 (c) (e)	22.19 (c) (e)
2	48.5 (a)	776 (a)	87.6 (a)	811 (a)	19.8 (b)	376 (b)	24.0 (b)	456 (b)	-	-	-	-

Css max：定常状態の Tmax における平均最高濃度（概算値）
AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積（平均値）（小数第 2 位まで丸めた値）
(1) トキシコキネティクス試験では、血漿中アダパレン濃度のみを測定した。
BLQ：定量下限（ミニブタ：0.25 ng/mL）未満
-：データなし
NA：該当なし
(a) RDS.03.SRE.8502 試験 [4.2.3.2.1]（ラットにおける 4 週間毒性）：4 週目における濃度
(b) RDS.03.SRE.12307 試験 [4.2.3.2.2]（イヌにおける 4 週間毒性）：4 週目における濃度
(c) RDS.03.SRE.12466 試験 [4.2.3.2.5]（ミニブタにおける 13 週間毒性）：13 週目における濃度
(d) 定量下限を上回るデータが得られたのは、雌 4 匹中 2 匹のみであった。
(e) 定量下限を上回るデータが得られたのは、雄 4 匹中 1 匹及び雌 4 匹中 2 匹のみであった。

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

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

定常状態における濃度（Css max：ng/mL）又は定常状態における $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng•h/mL）

アダパレン 0.1%ゲル単剤の経皮投与：4 週目におけるアダパレン濃度 (1)								
塗布量（g/kg）	**ラット**				**イヌ**			
	雄		**雌**		**雄**		**雌**	
	Css max	**AUC**	**Css max**	**AUC**	**Css max**	**AUC**	**Css max**	**AUC**
2	35.6 (a)	518 (a)	61.6 (a)	662 (a)	8.19 (b)	157 (b)	32.7 (b)	532 (b)

Css max：定常状態の Tmax における平均最高濃度（概算値）

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積（平均値）

(1) トキシコキネティクス試験では、血漿中アダパレン濃度のみを測定した。

(a) RDS.03.SRE.8502 試験 [4.2.3.2.1]（ラットにおける 4 週間毒性）。

(b) RDS.03.SRE.12307 試験 [4.2.3.2.2]（イヌにおける 4 週間毒性）。

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）

概要表 2.6.7.4.A、毒性試験に使用したアダパレン原薬バッチの不純物プロファイルの要約

概要表 2.6.7.4.B、毒性試験に使用した過酸化ベンゾイル原薬バッチの不純物プロファイルの要約

概要表 2.6.7.4.C、経皮投与毒性試験に使用した製剤バッチの要約

2.6.7.4.A　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（原薬：アダパレン）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

原薬：アダパレン

	規格設定された不純物（%）					報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]	試験の種類
	純度（%）	IM1	IM2	IM5	IM6		
規格†：	[redacted]%～[redacted]%	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]	≤[redacted]		
バッチ番号 PA271G0118（Finorga 19634）：最終製品バッチ 555.580/2F4 に使用							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RDS.03.SRE.8503 [4.2.3.6.3]	モルモット皮膚感作性試験
						RDS.03.SRE.12305 [4.2.3.6.1]	ウサギ皮膚一次刺激性試験
						RDS.03.SRE.12306 [4.2.3.6.4]	モルモット光毒性／光アレルギー性試験
バッチ番号 PA271G0118（Finorga 19634）：最終製品バッチ 555.580/2F4；555.600/2F1 に使用							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RDS.03.SRE.8502 [4.2.3.2.1]	ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 PA271G0118（Finorga 19634）：最終製品バッチ 555.580/2F5； 555.600/2F2 に使用							
						RDS.03.SRE.12307 [4.2.3.2.2]	イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 08.02.0187（Finorga 20618/A）：最終製品バッチ 555.610/044*03 に使用							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RDS.03.SRE.12446 [4.2.3.2.4]	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
						RDS.03.SRE.12466 [4.2.3.2.5]	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 08.02.0187（Finorga 20618/A）：最終製品バッチ：555.610/051*03 に使用							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RDS.03.SRE.12435 [4.2.3.2.3]	ミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 C003447（Helsinn 28002278）：最終製品バッチ：555.610/9324021 に使用							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RDS.03.SRE.12741 [4.2.3.6.2]	ウサギ眼一次刺激性試験

ND：検出されず
†これらの数値は、市販バッチに適用される規格値である。

2.6.7.4.B　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（原薬：過酸化ベンゾイル）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

原薬：過酸化ベンゾイル

	規格設定された不純物（%）		報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]	試験の種類
	純度（%）	安息香酸		
規格†：	**[redacted]～[redacted]%**	**≤[redacted]%**		
バッチ番号 PA1579I0143（SCPO BP-75-W7）：最終製品バッチ 555.580/2F4 に使用				
	[redacted]%	≤[redacted]%	RDS.03.SRE.8502 [4.2.3.2.1]	ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験
			RDS.03.SRE.8503 [4.2.3.6.3]	モルモット皮膚感作性試験
			RDS.03.SRE.12305 [4.2.3.6.1]	ウサギ皮膚一次刺激性試験
			RDS.03.SRE.12306 [4.2.3.6.4]	モルモット光毒性／光アレルギー性試験
バッチ番号 PA1579I0143（SCPO BP-75-W7）：最終製品バッチ 555.580/2F5 に使用				
	[redacted]%	≤[redacted]%	RDS.03.SRE.12307 [4.2.3.2.2]	イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 08.03.0045（Farchemia F01.0001）：最終製品バッチ 555.610/051*03 に使用				
	[redacted]%	<[redacted]%	RDS.03.SRE.12435 [4.2.3.2.3]	ミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 08.03.0045（Farchemia F01.0001）：最終製品バッチ 555.610/044*03 に使用				
	[redacted]%	<[redacted]%	RDS.03.SRE.12446 [4.2.3.2.4]	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
			RDS.03.SRE.12466 [4.2.3.2.5]	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
バッチ番号 C004603（Akzo 2609202804）：最終製品バッチ 555.610/9324021 に使用				
	[redacted]%	<[redacted]%	RDS.03.SRE.12741 [4.2.3.6.2]	ウサギ眼一次刺激性試験

†これらの数値は、市販バッチに適用される規格値である。

2.6.7.4.C　毒性試験：経皮投与毒性試験で使用した製剤

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

製剤番号	剤形	報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]	試験の種類
555.580/2F4 配合剤 555.600/2F1 アダパレン 0.1% 555.580P/2F1 基剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル アダパレン 0.1%ゲル 水性ゲル基剤	RDS.03.SRE.8502 [4.2.3.2.1]	ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験
555.580/2F5 配合剤 555.600/2F2 アダパレン 0.1% 555.580P/2F2 基剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル アダパレン 0.1%ゲル 水性ゲル基剤	RDS.03.SRE.12307 [4.2.3.2.2]	イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験
555.610/051*03 配合剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	RDS.03.SRE.12435 [4.2.3.2.3]	ミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験
555.610/044*03 配合剤 555.612P/047*03 基剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル 水性ゲル基剤	RDS.03.SRE.12446 [4.2.3.2.4］	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
555.610/044*03 配合剤 555.612P/047*03 基剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル 水性ゲル基剤	RDS.03.SRE.12466 [4.2.3.2.5]	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
555.580/2F4 配合剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	RDS.03.SRE.12305 [4.2.3.6.1]	ウサギ皮膚一次刺激性試験
555.610/9324021 配合剤 555.612P/030*09 基剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル 水性ゲル基剤	RDS.03.SRE.12741 [4.2.3.6.2]	ウサギ眼一次刺激性試験
555.580/2F4 配合剤 555.580P/2F1 基剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル 水性ゲル基剤	RDS.03.SRE.8503 [4.2.3.6.3]	モルモット皮膚感作性試験
555.580/2F4 配合剤	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル	RDS.03.SRE.12306 [4.2.3.6.4]	モルモット光毒性／光アレルギー性試験

2.6.7.4.C　毒性試験：経皮投与毒性試験で使用した製剤（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

試験製剤	**剤形**	**製剤及び濃度**		
製剤番号	**水性ゲル**	**555.580P = 基剤**	**555.600 = アダパレン 0.1%**	**555.580 = 配合剤 [a]**
濃度（% w/w）				
アダパレン		-	0.1	0.1
過酸化ベンゾイル		-	-	2.5
グリセリン		4.0	4.0	4.0
プロピレングリコール		4.0	4.0	4.0
ポロクサマー124 [d]		0.2	0.2	0.2
ジオクチルソジウムスルホサクシネート		0.05	0.05	0.05
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
エデト酸ナトリウム水和物		0.1	0.1	0.1
[redacted]		適量（[redacted]）	適量（[redacted]）	適量（[redacted]）
水		全量 100.0	全量 100.0	全量 100.0

試験製剤	**剤形**	**製剤及び濃度**	
製剤番号	**水性ゲル**	**555.612P = 基剤**	**555.610 = 配合剤 [b]**
濃度（% w/w）			
アダパレン		-	0.1
過酸化ベンゾイル		-	2.5（[redacted]）[c]
グリセリン		4.0	4.0
プロピレングリコール		4.0	4.0
ポロクサマー124 [d]		0.2	0.2
ジオクチルソジウムスルホサクシネート		0.05	0.05
[redacted]		[redacted]	[redacted]
エデト酸ナトリウム水和物		0.1	0.1
メチルパラベン		0.2	-
[redacted]		-	-
水		全量 100.0	全量 100.0

(a) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（RDS.03.SRE.8502 試験 [4.2.3.2.1]）、イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（RDS.03.SRE.12307 試験[4.2.3.2.2]）、ウサギ皮膚一次刺激性試験（RDS.03.SRE.12305 試験 [4.2.3.6.1]）、モルモット皮膚感作性試験（RDS.03.SRE.8503 試験 [4.2.3.6.3]）、及びモルモット光毒性／光アレルギー性試験（RDS.03.SRE.12306 試験 [4.2.3.6.4]）には、アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル〔製剤番号 555.580（予備製剤）〕を使用した。

(b)ミニブタ試験（RDS.03.SRE.12435 試験 [4.2.3.2.3]、RDS.03.SRE.12446 試験 [4.2.3.2.4]、及び RDS.03.SRE.12466 試験 [4.2.3.2.5]）及び眼一次刺激性試験（RDS.03.SRE.12741 試験 [4.2.3.6.2]）には、アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル〔製剤番号 555.610（市販予定製剤）〕を使用した。

(c) 市販製剤には[redacted]を使用する。

(d) 薬添規名：ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール

2.6.7.5　単回投与毒性試験（過酸化ベンゾイル、安息香酸）

被験物質：過酸化ベンゾイル、安息香酸

動物種及び系統	**投与方法（溶媒／投与形態）**	**投与量（mg/kg）**	**被験物質**	**性別及び動物数／群**	**最大非致死量（mg/kg）**	**概略の致死量（mg/kg）**	**特記すべき所見**	**文献 [CTD 第 4 部資料番号]**
ICR マウス	経口（強制）（0.5%メチルセルロース）	0、2000	過酸化ベンゾイル	雄 5／雌 5	2000	LD_{50}: > 2000	一過性の立毛	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]
マウス	経口	NR	安息香酸	NR	NR	LD_{50}: 2250	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]
CBA/R マウス	腹腔内	5、10、15、20、25、30、40、50 µmol/匹	過酸化ベンゾイル	NR	< 5 µmol/匹	LD_{50}: 20 µmol/匹（213 mg/kg に相当）	NR	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]
Spartan ラット	経口（強制）（コーン油）	0、5000	過酸化ベンゾイル	雄 5	5000	LD_{50}: > 5000	特記すべき所見なし	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [同上]
Spartan ラット	経口（強制）（コーン油）	500、1250、1984、3150、5000	安息香酸	雄 5／雌 5	1984	LD_{50}: 2565（2292～2870）	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]
ウサギ	擦過皮膚及び非擦過皮膚に 24 時間閉塞塗布	2000	安息香酸	4（雄及び雌）	NR	LD_{50}: > 2000	NR	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]

NR：文献に記載なし

2.6.7.6　反復投与毒性試験：主要な試験以外の試験

2.6.7.6.A　反復投与毒性試験：主要な試験以外の試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

動物種及び系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量*（g/kg/day）	性別及び動物数／群	局所作用及び全身作用に関する無作用量又は無毒性量 [(a)]	特記すべき所見	報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]
Göttingen 系ミニブタ	経皮（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル）	4 週間	1.75 [(b)]	雄 2、雌 2	NA	- 投与部位の皮膚における有害皮膚反応（無処置部位との比較） - 痂皮形成、表皮過形成、表皮／表皮下浮腫、炎症性細胞などの病理組織学的変化	RDS.03.SRE.12435 参考資料 [4.2.3.2.3]
Göttingen 系ミニブタ	経皮（アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル、ゲル基剤）	16 日後に投与中止	2	雄 4、雌 4	NA	実験条件に起因する重度の刺激性反応のため、試験中止に至った。	RDS.03.SRE.12446 参考資料 [4.2.3.2.4]

* 投与量は、ゲル製剤の塗布量（g/kg/day）として表す。

NA：該当なし

(a) 必要に応じて数値を示す。

(b) 投与量の算出ミスにより、2 g/kg/day ではなかった。

2.6.7.6.B　反復投与毒性試験：主要な試験以外の試験〔過酸化ベンゾイル（安息香酸）〕

被験物質：過酸化ベンゾイル（安息香酸）

動物種及び系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与薬剤	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び動物数／群	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	文献 [CTD 第 4 部資料番号]
ラット	経口（混餌）	安息香酸	4 世代	0、375、750	雄 20／雌 20	750	特記すべき所見なし	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]
ニュージーランド白色種ウサギ	皮膚塗布	安息香酸	21 日間	0、100、500、2500	雄 4／雌 4	2500	2500 mg/kg：非常に軽度な皮膚刺激反応（8 匹中 1 匹）	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]
ネコ	経口（混餌）	安息香酸	15 日間	130～160	雄 4	160	特記すべき所見なし	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]
			23 日間	100、200	雄 4	200	特記すべき所見なし	
			3～4 日間	300～420	雄 4	NR	死亡例（4 匹中 2 匹死亡）：けいれん、知覚過敏、不安、生存例：マクロファージ及び線維芽細胞の浸潤を伴う肝細胞腫大、腎障害、尿細管腫大	
イヌ	経口（混餌）	安息香酸	250 日間	1000 以上	NR	1000	1000 mg/kg 超（具体的用量は NR）：協調運動障害、けいれん及び死亡	Baldrick 2001 [4.3.7]

NR：文献に記載なし

2.6.7.7　反復投与毒性試験：主要な試験

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：主要な試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル；RDS.03.SRE.8502 試験）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene and Benzoyl Peroxide Combo: 4-week toxicity study in the Sprague Dawley rats by cutaneous administration

動物種／系統：Sprague-Dawley（ICO、OFA）系ラット
試験開始週齢：7～8 週齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：4 週間
休薬期間：なし
投与方法：経皮（カラーを装着した状態で、6 時間非閉塞塗布した後、皮膚を洗浄）
溶媒／投与形態：ゲル
特記事項：トキシコキネティクス試験用の血液検体を採取（血漿中アダパレン濃度を測定）
無毒性量：-
報告書番号 RDS.03.SRE.8502
CTD 第 4 部 評価資料 [4.2.3.2.1]
GLP 適用：適

試験製剤	**ゲル基剤（基剤対照）**		**アダパレン 0.1%ゲル**		**アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル**	
製剤塗布量（g/kg/day）	**2**		**2**		**2**	
トキシコキネティクス：						
動物数	**雄：1**	**雌：1**	**雄：6**	**雌：6**	**雄：6**	**雌：6**
1 日目：$AUC_{0\text{-}24h}$（ng•h/mL）	-	-	NA	264	NA	203
28 日目：$AUC_{0\text{-}24h}$（ng•h/mL）	-	-	518	662	776	811
毒性試験：						
動物数	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**
特記すべき所見						
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0
体重（%）[(a)]	370 g	238 g	−3	−1	−2	+1
摂餌量（%）[(b)]	817 g	576 g	−4	−1	−3	+3
一般状態						
週平均の刺激指数（4 週目）	0	0	0	0	0	0
落屑（動物数）	0	0	0	6	10	10
痂皮（動物数）	0	0	0	2	2	4
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし
NA：該当なし
(a) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
(b) 総摂餌量：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：主要な試験（RDS.03.SRE.8502 試験）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene and Benzoyl Peroxide Combo: 4-week toxicity study in the Sprague Dawley rats by cutaneous administration

試験製剤	**ゲル基剤（基剤対照）**		**アダパレン 0.1%ゲル**		**アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル**	
製剤塗布量（g/kg/day）	**2**		**2**		**2**	
動物数	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**
血液学的検査 [(c)]						
白血球数（k/mm^3）	13.41	-	11.53	-	10.87	-
単球数（k/mm^3）	0.48	-	0.32*	-	0.28**	-
好酸球数（k/mm^3）	0.29	-	0.17**	-	0.18*	-
血液生化学的検査 [(c)]						
総タンパク質（g/L）	64	-	61*	-	60**	-
総ビリルビン（mg/L）	-	2.2	-	1.8**	-	1.9*
α3 グロブリン（%）	-	3.3	-	3.2	-	4.3*
アルカリホスファターゼ（IU/L）	-	238	-	307*	-	362***
尿検査 [(c)]						
尿中ナトリウム（mEq/L）	60	79	78	90	99*	112**
器官重量：絶対重量（%）[(a)]						
副腎	0.065 g	-	+14	-	+20*	-
胸腺	0.701 g	-	−17*	-	−11	-

-：特記すべき所見なし

(a) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

(c) 臨床病理評価項目の統計学的有意差：Dunnett 検定（* $p < 0.05$、** $p < 0.01$、*** $p < 0.01$）

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：主要な試験（RDS.03.SRE.8502 試験）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene and Benzoyl Peroxide Combo: 4-week toxicity study in the Sprague Dawley rats by cutaneous administration

試験製剤	**ゲル基剤（基剤対照）**		**アダパレン 0.1%ゲル**		**アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル**	
製剤塗布量（g/kg/day）	**2**		**2**		**2**	
動物数	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**
剖検所見	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査						
検査数	10	10	10	10	10	10
皮膚（塗布部位）：						
表皮肥厚（棘細胞増生）：						
軽微	10	3	8	6	3	7
軽度～中等度	0	0	2	2	6	1
過角化：びまん性、軽微～軽度	10	9	10	8	8	10
皮脂腺肥大：軽微～軽度	7	2	10	6	8	10

-：特記すべき所見なし

(a) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：主要な試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル；RDS.03.SRE.12307 試験）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene/BPO Combo: 4-week toxicity study by cutaneous administration in the beagle dog

動物種／系統：ビーグル犬
試験開始月齢：5～8 カ月
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：4 週間
休薬期間：なし
投与方法：経皮（BSA の 10%に相当する部位に 6 時間非閉塞塗布後、皮膚を洗浄）
溶媒／投与形態：ゲル
特記事項：トキシコキネティクス試験用の血液検体を採取（血漿中アダパレン濃度を測定）
無毒性量：-
報告書番号 RDS.03.SRE.12307
CTD 第 4 部 評価資料 [4.2.3.2.2]
GLP 適用：適

試験製剤	**ゲル基剤（基剤対照）**		**アダパレン 0.1%ゲル**		**アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル**	
製剤塗布量（g/kg/day）	**2**		**2**		**2**	
トキシコキネティクス：						
動物数	**雄：3**	**雌：3**	**雄：3**	**雌：3**	**雄：3**	**雌：3**
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng•h/mL）（4 週目）	NA	NA	157 ± 86	532 ± 90	376 ± 234	456 ± 75
毒性試験：						
動物数	**雄：3**	**雌：3**	**雄：3**	**雌：3**	**雄：3**	**雌：3**
特記すべき所見						
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0
体重（%） [(a)]	9.9 kg	8.0 kg	−7	0	−6	−1
摂餌量（%） [(b)]	294.7 g/day	295.2 g	0	+ 1	+ 2	−1
一般状態（投与終了時）						
紅斑	-	-	-	+ (2/3)	+++ (3/3)	++ (3/3)
発赤領域	-	-	+ (1/3)	-	-	-
落屑及びびらん	-	-	-	+ (3/3)	++ (3/3)	++ (3/3)

-：特記すべき所見なし
NA：該当なし
BSA：体表面積
(a) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
(b) 投与期間終了時（第 4 週）の 1 日摂餌量。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：主要な試験（RDS.03.SRE.12307 試験）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene/BPO Combo: 4-week toxicity study by cutaneous administration in the beagle dog

試験製剤	**ゲル基剤（基剤対照）**		**アダパレン 0.1%ゲル**		**アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル**	
製剤塗布量（g/kg/day）	**2**		**2**		**2**	
動物数	**雄：3**	**雌：3**	**雄：3**	**雌：3**	**雄：3**	**雌：3**
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-
心電図及び血圧	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査						
検査数	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
皮膚（塗布部位）：						
上皮過形成						
軽微及び軽度	0	0	3	3	0	0
中等度	0	0	0	0	3	3
単核球の血管周囲性浸潤	0	0	3	1	3	3

-：特記すべき所見なし
NA：該当なし

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：主要な試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル；RDS.03.SRE.12466 試験）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel - 13-week Dermal toxicity study in Minipig

動物種／系統：Göttingen 系ミニブタ　　**投与期間**：13 週間　　**報告書番号** RDS.03.SRE.12466
試験開始月齢：4～5 カ月　　**休薬期間**：なし　　**CTD 第 4 部** 評価資料 [4.2.3.2.5]
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　**投与方法**：経皮（6 時間非閉塞塗布した後、皮膚を洗浄）
溶媒／投与形態：ゲル
特記事項：トキシコキネティクス試験用の血液検体を採取（血漿中アダパレン濃度を測定）　　**GLP 適用**：適
無毒性量：-

製剤塗布量（g/kg/day）	**0（無処置対照）**		**0.75（基剤）**		**0.125**		**0.25**		**0.75**	
トキシコキネティクス：										
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng•h/mL）（13 週目）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	8.41 (2)	12.29 (1)	22.19 (2)
毒性試験：										
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
特記すべき所見										
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%） [(a)]	12.5 kg	14.2 kg	12.7 kg	13.9 kg	+15	+4	+2	+6	+16	+3
摂餌量 [(b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-			-	-
1 日平均の刺激指数の最大値	0	0	0	0	1.5	1.5	2.0	2.0	2.3	2.5

-：特記すべき所見なし
BLQ：定量下限未満（< 0.25 ng/mL）
(1) n = 1
(2) n = 2
(a) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
(b) 摂餌状況は連日記録したが、摂餌量は算出しなかった。

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：主要な試験（RDS.03.SRE.12466 試験）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel - 13-week Dermal toxicity study in Minipig

製剤塗布量（g/kg/day）	**0（無処置対照）**		**0.75（基剤）**		**0.125**		**0.25**		**0.75**	
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
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 [(c) (d)]										
グルコース（g/L）	1.06	-	0.93	-	1.16#	-	0.78*	-	0.85	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（IU/L）	57	19	123	30	22#	90*#	25#	28*	42#	24
クレアチンキナーゼ（IU/L）	1881	-	7319*	-	372#	-	373#	-	1727#	-
クレアチニン（mg/L）	-	9.7	-	10.8	-	9.9	-	9.5#	-	9.2#
α グロブリン比（%）	16.1	-	15.8	-	17*	-	17.4	-	18.1*##	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし

(c) 13 週目のデータ

(d) 無処置対照群との統計学的有意差：* $p < 0.05$、** $p < 0.01$。基剤対照群との統計学的有意差：# $p < 0.05$、## $p < 0.01$。

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：主要な試験（RDS.03.SRE.12466 試験）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

報告書の題名：Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel - 13-week Dermal toxicity study in Minipig

製剤塗布量（g/kg/day）	**0（無処置対照）**		**0.75（基剤）**		**0.125**		**0.25**		**0.75**	
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
器官重量（%） [(a) (d)]										
肝臓（絶対重量）	225.9 g	-	240.3 g	-	+ 17	-	+ 18	-	+ 28 *#	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査										
検査数	**0**	**0**	**4**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4**	**4**
皮膚（塗布部位）：										
軽微～軽度の表皮肥厚（棘細胞増生）	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	4	4
軽微～中等度の緊密 compact な過角化	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	3	4

-：特記すべき所見なし

NA：該当なし

(a) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

(d) 無処置対照群との統計学的有意差：* $p < 0.05$、** $p < 0.01$。基剤対照群との統計学的有意差：# $p < 0.05$、## $p < 0.01$。

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス経皮投与

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－マウス皮膚塗布

動物種／系統：アルビノマウス　　**投与期間**：80 週間　　**文献**：Sharratt et al. 1964
試験開始週齢：NR　　**休薬期間：**NA　　**CTD 第 4 部** [4.3.66]
初回投与年月日：NR　　**投与方法：**皮膚塗布
溶媒／投与形態：小麦粉ペースト中、50% BPO 懸濁剤
特記事項：なし　　**GLP 適用**：不適
無毒性量：50 mg/匹/day（BPO 25 mg/匹/day に相当）

1 日投与量（mg/匹）	**0**		**50**	
群名	**TC 群（対照）**		**T 群**	
トキシコキネティクス：NA				
毒性試験：				
動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
特記すべき所見				
死亡及び切迫屠殺動物数	対照群と BPO 投与群の間に差なし			
体重（%）	NA			
摂餌量（%）	NA			
一般状態	数日間の塗布後、対照群及び BPO 投与群の塗布部位に脱毛部分が出現 3 又は 4 週間後に完全回復			
眼科学的検査	NA			
血液学的検査	NA			
血液生化学的検査	NA			
尿検査	NA			
器官重量（%）	NA			
剖検所見	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-

NA：該当なし
NR：文献に記載なし
(-)： 特記すべき所見なし
BPO：過酸化ベンゾイル

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス経口投与

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－マウス経口投与

動物種／系統：アルビノマウス　　**投与期間**：80 週間　　**文献**：Sharratt et al. 1964
試験開始週齢：NR　　**休薬期間：**NA　　**CTD 第 4 部** [4.3.66]
初回投与年月日：NR　　**投与方法**：経口（混餌）
溶媒／投与形態：混餌（小麦粉飼料又はパン粉ベースの飼料）
特記事項：過酸化ベンゾイルは BPO 含有率 18%の市販粉末 Novadelox®を飼料に混合して投与　　**GLP 適用**：不適
無毒性量：2826 ppm（摂餌量の実測値は報告されず）

濃度（ppm）[(a)]	**0**	**28.26**	**282.6**	**2826**
群名	**FC 群**	**F3 群**	**F2 群**	**F1 群**
1 日投与量（mg/kg）[(a)]	**（対照）**		**文献に記載なし**	

トキシコキネティクス：NA

毒性試験：

動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数				NA				
体重（%）				NA				
摂餌量（%）				NA				
一般状態				BPO 投与に関連する影響なし				
眼科学的検査				NA				
血液学的検査				NA				
血液生化学的検査				NA				
尿検査				NA				
器官重量（%）				NA				
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) Novadelox®含有率 0、0.0157、0.157、又は 1.57%の小麦粉飼料。摂餌量の実測値が文献に報告されなかったため、1 日量は算出不能であった。
NA：該当なし
NR：文献に記載なし
(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス経口投与（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－マウス経口投与

濃度（ppm）[b]	**0**		**2.826**		**28.26**	
群名	**BC 群**		**B2 群**		**B1 群**	
1 日投与量（mg/kg）[c]	**（対照）**		**文献に記載なし**			
トキシコキネティクス：NA						
毒性試験：						
動物数	**雄：100**	**雌：100**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：100**	**雌：100**
特記すべき所見						
死亡及び切迫屠殺動物数	NA					
体重（%）[b]	NA					
摂餌量（%）	NA					
一般状態	BPO 投与に関連する影響なし					
眼科学的検査	NA					
血液学的検査	NA					
血液生化学的検査	NA					
尿検査	NA					
器官重量（%）	NA					
剖検所見	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-

(b) Novadelox®含有率 0、0.00157、又は 0.0157%のパン粉ベースの飼料。摂餌量の実測値が文献に報告されなかったため、1 日量は算出不能であった。
NA：該当なし
(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－マウス皮下投与

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－マウス皮下投与

動物種／系統：アルビノマウス
試験開始週齢：NR
初回投与年月日：NR
投与期間：80 週間
休薬期間：NA
投与方法：皮下
溶媒／投与形態：デンプン溶液中、20%懸濁液
特記事項：なし
無毒性量：50 mg/匹
文献：Sharratt et al. 1964
CTD 第 4 部 [4.3.66]
GLP 適用：不適

1 日投与量（mg/匹）	**0**		**50**	
群名	**SIC（対照）**		**SI**	
トキシコキネティクス：NA				
毒性試験：				
動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
特記すべき所見				
死亡及び切迫屠殺動物数			NA	
体重（%）			NA	
摂餌量（%）			NA	
一般状態	-	-	投与開始後 4 日間で、15%のマウスで投与部位に小さな腫脹（直径 5 mm）が認められた。14 日以内に完全回復した。	
眼科学的検査			NA	
血液学的検査			NA	
血液生化学的検査			NA	
尿検査			NA	
器官重量（%）			NA	
剖検所見	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-

NA：該当なし
NR：文献に記載なし
(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット経口投与

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－ラット経口投与

動物種／系統：アルビノラット　　**投与期間**：120 週間　　**文献**：Sharratt et al. 1964
試験開始週齢：NR　　**休薬期間**：NA　　**CTD 第 4 部** [4.3.66]
初回投与年月日：NR　　**投与方法：**経口（混餌）
溶媒／投与形態：混餌（小麦粉飼料又はパン粉ベースの飼料）
特記事項：過酸化ベンゾイルは BPO 含有率 18%の市販粉末 Novadelox®を飼料に混合して投与　　**GLP 適用**：不適
無毒性量：2.826 ppm（摂餌量の実測値は報告されず）

濃度（ppm）[(a)]	**0**		**28.26**		**282.6**		**2826**	
群名	**FC 群**		**F3 群**		**F2 群**		**F1 群**	
1 日投与量（mg/kg）[(a)]	（対照）					文献に記載なし		

トキシコキネティクス：NA

毒性試験：

動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数				対照群と BPO 投与群の間に重要な差なし				
体重（%）[(b)]	339 g	201 g	−1	+6	−10*	−3	−4	−8*
摂餌量（%）				NA				
一般状態				BPO 投与に関連する影響なし				
眼科学的検査				NA				

(a) Novadelox®含有率 0、0.0157、0.157、又は 1.57%の小麦粉飼料。摂餌量の実測値が文献に報告されなかったため、1 日量は算出不能であった。
(b) 16 カ月目。対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
* 対照群との統計学的な有意差：統計手法は文献に記載なし：$p < 0.05$
NR：文献に記載なし
NA：該当なし
(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット経口投与（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－ラット経口投与

濃度（ppm） [(a)]	**0**		**28.26**		**282.6**			**2826**
群名	**FC 群**		**F3 群**		**F2 群**			**F1 群**
1 日投与量（mg/kg） [(a)]	**（対照）**				**文献に記載なし**			
動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
血液学的検査					NA			
血液生化学的検査					NA			
尿検査					NA			
器官重量（%）					NA			
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [(c)]								
胃潰瘍形成（%）	-	-	-	-	-	-		2.2
精巣：萎縮（%）	4	NA	15	NA	15	NA	27*	NA

NA：該当なし

(-)：特記すべき所見なし

(a) Novadelox®含有率 0、0.0157、0.157、又は 1.57%の小麦粉飼料。摂餌量の実測値が文献に報告されなかったため、1 日量は算出不能であった。

(c) 病理学的変化が認められた動物の割合（%）

* 対照群との統計学的な有意差：統計手法は文献に記載なし：$p < 0.05$

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット経口投与（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－ラット経口投与

濃度（ppm）[a]	**0**	**2.826**		**28.26**	
群名	**BC 群**	**B2 群**		**B1 群**	
1 日投与量（mg/kg）[a]	**（対照）**	**文献に記載なし**			
トキシコキネティクス：NA					
毒性試験：					
動物数	**雄：100**	**雌：100**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：100**	**雌：100**
特記すべき所見						
死亡及び切迫屠殺動物数			対照群と BPO 投与群の間に重要な差なし			
体重（%）[b]	312 g	192 g	+16*	+4	−15*	+2
摂餌量（%）			NA			
一般状態			BPO 投与に関連する影響なし			
眼科学的検査			NA			

(d) Novadelox®含有率 0、0.00157、又は 0.0157%のパン粉ベースの飼料。摂餌量の実測値が文献に報告されなかったため、1 日量は算出不能であった。

(b) 16 カ月目。対照群は平均値を示す。投与群は基剤対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

* 対照群との統計学的な有意差：統計手法は文献に記載なし：$p < 0.05$

NA：該当なし

(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット経口投与（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－ラット経口投与

濃度（ppm） [(d)]	**0**		**2.826**		**28.26**	
群名	**BC 群**		**B2 群**		**B1 群**	
1 日投与量（mg/kg） [(d)]	**（対照）**		**文献に記載なし**			
動物数	**雄：100**	**雌：100**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：100**	**雌：100**
血液学的検査			NA			
血液生化学的検査			NA			
尿検査			NA			
器官重量（%）			NA			
剖検所見	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [(c)]						
胃潰瘍形成（%）	-	-	2.1		1.5	
精巣：萎縮（%）	11	NA	23*	NA	19*	NA

(d) Novadelox®含有率 0、0.00157、又は 0.0157%のパン粉ベースの飼料。摂餌量の実測値が文献に報告されなかったため、1 日量は算出不能であった。

(c) 病理学的変化が認められた動物の割合（%）

* 対照群との統計学的な有意差：統計手法は文献に記載なし：$p < 0.05$

NA：該当なし

(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：文献：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide（Song et al. 2003）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide

動物種／系統：Sprague-Dawley 系ラット　**投与期間：** 雄：29 日間
雌：41～51 日間　**文献：**Song et al. 2003
試験開始週齢：7 週齢　**休薬期間：**14 日間　**CTD 第 4 部** [4.3.67]
初回投与年月日：NR　**投与方法：**経口（強制）
溶媒／投与形態：コーン油
特記事項：反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験である。陽性対照群 1 群にシクロフォスファミド（4.5 mg/kg/day）を投与。同群で得られた結果は、生殖毒性試験に関する概要表 2.6.7.12.A に示す。　**GLP 適用：**適
無毒性量：雄：500 mg/kg/day；雌：1000 mg/kg/day

1 日投与量（mg/kg/day）	**0（対照）**		**250**		**500**		**1000**	
トキシコキネティクス：NA								
毒性試験：								
動物数	**雄：15 [(a)]**	**雌：15 [(a)]**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：15 [(a)]**	**雌：15 [(a)]**
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%） [(b)]	422.1 g	281.0 g	−1.4	+12	0	+9	+3	+4
摂餌量（%）	NR	NR	-	-	-	-	投与 1 週目及び 4 週目に増加	-
一般状態				BPO 投与に関連する影響なし				
眼科学的検査				NA				
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

NA：該当なし
NR：文献に記載なし
-：特記すべき所見なし
(a) 回復試験用の雌雄各 5 匹を含む。
(b) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：文献：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide（Song et al. 2003）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide

1 日投与量（mg/kg）	**0（対照）**		**250**		**500**		**1000**	
動物数	**雄：15**	**雌：15**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：15**	**雌：15**
血液生化学的検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（IU/L）	-	145.5	-	88.2*	-	122.6	-	102.9
尿検査	NA							
器官重量（%） [(c)]								
左精巣	1.714 g	NA	−4.0	NA	−1.6	NA	−12.7*	NA
右精巣	1.734 g	NA	−5.5	NA	−2.9	NA	−8.4	NA
左精巣上体	0.633 g	NA	−3.8	NA	−6.0	NA	−12.6	NA
右精巣上体	0.648 g	NA	−5.7	NA	−8.2	NA	−11.1	NA
左腎	-	0.878 g	-	+13.6	-	+3.3	-	+16.5*
右腎	-	0.913 g	-	+8.3	-	+1.8	-	+16.0*
剖検所見	NR							
病理組織学的検査								
検査数	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
精巣：								
変性								
軽微	0	NA	0	NA	0	NA	5*	NA
高度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精巣上体：								
変性								
軽微	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
高度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精母細胞の減少	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA

NR：文献に記載なし

NA：該当なし

-：特記すべき所見なし

(c) 投与終了時。対照群については、絶対器官重量の群平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

* 対照群との統計学的な有意差（$p < 0.05$）。1 元配置分散分析又は Kruskal-Wallis 検定の後、Dunnett の多重比較検定を実施。カテゴリカルデータには Fisher の正確検定を使用。

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：文献：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide（Song et al. 2003）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide

1 日投与量（mg/kg）	**0（対照）**		**250**		**500**		**1000**	
動物数	**雄：15**	**雌：15**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：10**	**雌：10**	**雄：15**	**雌：15**
回復性の評価								
評価動物数	**5**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5**	**5**
体重（%）	NR	NR	NA	NA	NA	NA	-	増加
血液生化学的検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）	-	51.1	NA	NA	NA	NA	-	26.9
器官重量 (g) [(d)]	-	-	-	-	-	-	-	-
左精巣	1.714	NA	NA	NA	NA	NA	1.592	NA
右精巣	1.734	NA	NA	NA	NA	NA	1.582	NA

NR：文献に記載なし

NA：該当なし

(-)：　特記すべき所見なし

(d)：　対照群については、投与期間終了時における絶対器官重量の群平均値を示す（回復期間終了時における対照群の値は文献に報告されていない）。
BPO 投与群については、回復期間終了時における絶対器官重量の群平均値を示す〔対照群との差（%）の群平均値でない〕。

2.6.7.7.I　反復投与毒性試験：文献：Study of the biological effects of benzoyl peroxide（Sharratt et al. 1964）－ラット皮下投与

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Study of the biological effects of benzoyl peroxide－ラット皮下投与

動物種／系統：アルビノラット
試験開始週齢：NR
初回投与年月日：NR
投与期間：120 週間
休薬期間：NA
投与方法：皮下
溶媒／投与形態：デンプン溶液中、20%懸濁液
特記事項：なし
無毒性量：120 mg/匹
文献：Sharratt et al. 1964
CTD 第 4 部 [4.3.66]
GLP 適用：不適

1 日投与量（mg/匹）	**0**		**120**	
群名	**SIC（対照）**		**SI**	
トキシコキネティクス：NA				
毒性試験：				
動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
特記すべき所見				
死亡及び屠殺動物数	対照群と BPO 投与群の間に重要な差なし			
体重（%）	BPO 投与に関連する影響なし			
摂餌量（%）	NA			
一般状態	-	-	投与開始後 4 日間で、5%のラットで投与部位に小さな腫脹（直径 10 mm）が認められた。14 日以内に完全回復した。	
眼科学的検査	NA			
血液学的検査	NA			
血液生化学的検査	NA			
尿検査	NA			
器官重量（%）	NA			
剖検所見	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-

NA：該当なし
NR：文献に記載なし
(-)：特記すべき所見なし

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.A　*In vitro* 遺伝毒性試験：過酸化ベンゾイル

総説論文データ（Kirkland 2000 [4.3.50] 及び OECD SIDS for Benzoyl peroxide 2002 [4.3.61]）の要約

被験物質：過酸化ベンゾイル

	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	試験系	代謝活性化系	溶媒	結果
非哺乳類細胞系					
細菌の突然変異	Yamaguchi and Yamashita 1980 [4.3.76]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA 98、TA100	存在下	Tween 20	−
	De Flora et al 1984a [4.3.20]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	存在下及び非存在下	DMSO	−
	De Flora et al 1984b [4.3.21]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA97、TA102	存在下	NR	−
	Matula et al. 1987 [4.3.55]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA87、TA98、TA100、TA102	存在下及び非存在下	アセトン	+（代謝活性化系非存在下の TA97）
	Zeiger et al. 1988 [4.3.80]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537	存在下及び非存在下	NR	−
	Dillon et al. 1998 [4.3.23]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA97、TA100、TA102、TA104	存在下及び非存在下	NR	−
	OCDE SIDS for benzoyl peroxide 2002（GLP 試験） [4.3.61]	ネズミチフス菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌（*E. coli*）WP2 uvrA	存在下及び非存在下	DMSO	−
DNA 損傷	De Flora et al. 1984a [4.3.20]	トリプトファン（Trp）要求性-大腸菌（*E. coli*）WP2、WP67、CM871	存在下及び非存在下	DMSO	+
SOS 修復	Matula et al. 1987 [4.3.55]	大腸菌（*E. coli*）SOS（umu）試験	NR	NR	+

NR：文献に記載なし
DMSO：ジメチルスルホキシド
−：変異原性なし
+：変異原性あり

2.6.7.8.A　*In vitro*遺伝毒性試験：過酸化ベンゾイル

総説論文データ（Kirkland 2000 [4.3.50] 及び OECD SIDS for Benzoyl peroxide 2002 [4.3.61]）の要約（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	**試験系**	**結果**
染色体損傷	Ishidate et al. 1984 [4.3.41]	チャイニーズハムスター肺細胞	−
	Jarventaus et al. 1984 [4.3.44]	チャイニーズハムスター卵巣細胞における姉妹染色分体交換誘発	+
	Swierenga et al. 1987 [4.3.70]	ハムスターV79 細胞における姉妹染色分体交換誘発	+/−
DNA 鎖切断及び DNA 付加体	Birnboim 1986 [4.3.12]	ヒト白血球における一本鎖切断の誘発	+
	Hartley et al. 1985 [4.3.35]	マウス表皮角化細胞（ケラチノサイト）における一本鎖切断の誘発	+
	Gabrielson et al. 1990 [4.3.31]	ヒト気管支上皮細胞における一本鎖切断の誘発	+
	Kensler et al. 1988 [4.3.47]	マウス表皮角化細胞（ケラチノサイト）における DNA 付加体	−
	Swauger et al. 1991 [4.3.69]	子ウシ胸腺 DNA における DNA 付加体	−
不定期 DNA 合成	Swierenga et al. 1987 [4.3.70]	ラット肝細胞	+
HPRT locus の突然変異	Swierenga et al. 1987 [同上]	T-51-B 細胞	+/−

−：変異原性なし、+：変異原性あり、+/−：変異原性の有無が不明確
HPRT：ヒポキサンチングアニンホスホリボシル転移酵素

2.6.7.8.B　*In vitro* 遺伝毒性試験：安息香酸又は安息香酸塩類

被験物質：安息香酸又は安息香酸塩類

	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	試験系	代謝活性化系	溶媒	結果
非哺乳類細胞系					
細菌の突然変異	OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]	ネズミチフス菌（S. *typhimurium*）TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537	存在下及び非存在下	NR	−
	OECD SIDS for Benzoates 2001 [同上]	枯草菌（*Bacillus subtilis*）	存在下及び非存在下	NR	+
	Prival 1991 [4.3.62]	大腸菌（*E. coli*）WP2	存在下及び非存在下	リン酸緩衝液	−
哺乳類細胞系					
染色体異常	Ishidate 1984 [4.3.41]	チャイニーズハムスター肺細胞	存在下及び非存在下	DMSO	+/−
	Yilmaz 2009 [4.3.78]	ヒトリンパ球	非存在下	水	+
	Zengin 2011 [4.3.81]	ヒトリンパ球	非存在下	水	+
姉妹染色分体交換	Yilmaz 2009 [4.3.78]	ヒトリンパ球	非存在下	水	+
	Zengin 2011 [4.3.81]	ヒトリンパ球	非存在下	水	+
小核試験	Zengin 2011 [同上]	ヒトリンパ球	非存在下	水	+
コメット・アッセイ	Demir 2010 [4.3.22]	ヒトリンパ球	非存在下	水	+

NR：文献に記載なし
DMSO：ジメチルスルホキシド
−：変異原性なし
+：変異原性あり

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.A　*In vivo* 遺伝毒性試験：過酸化ベンゾイル

総説論文データ（Kirkland 2000 [4.3.50] 及び OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]）の要約

被験物質：過酸化ベンゾイル

試験項目	文献 [CTD 第 4 部資料番号]	動物種	投与経路／投与量	動物数	結果
優性致死突然変異試験	Epstein et al. 1972 [4.3.27]	ICR/HA Swiss マウス（雄）	腹腔内 54、62 mg/kg	雄 7（低用量群：54 mg/kg） 雄 9（高用量群：62 mg/kg） 雄 10（対照群） 各雄動物は 3 匹の雌動物と同居。	−（検討した用量にて死亡例なし。対照群と比較して影響なし）
小核試験	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]	ICR マウス（雌雄）	腹腔内 最高 200 mg/kg	NR	−

NR：文献に記載なし
−：変異原性なし
+：変異原性あり

2.6.7.9.B　　*In vivo* 遺伝毒性試験：安息香酸

専門家による分析：OECD SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]

被験物質：安息香酸ナトリウム

試験項目	著者	動物種／性別	投与経路／投与量（mg/kg）	動物数	結果
安息香酸ナトリウム					
宿主経由試験 (*S. typhimurium* 及び *S. cerevisiae*)	FDA PB 245453, 1974	ICR マウス（雄）	経口（強制） 単回又は反復投与 50、500、5000	NR	−（*S. typhimurium* TA1530 株を用いた試験の 500 mg/kg 単回投与後を除くすべての試験条件）
細胞遺伝学的試験（骨髄）	FDA PB 245453, 1974	SD 系ラット（雄）	経口（強制） 単回又は反復投与 50、500、5000	NR	−
優性致死試験	FDA PB 245453, 1974	非近交系ラット（雄）	経口（強制） 単回又は反復投与 50、500、5000	NR	−

NR：文献に記載なし
−：変異原性なし
＋：変異原性あり
S. typhimurium：ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA1530 株及び G46 株
S. cerevisiae：出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）D3 株

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.A　がん原性試験：BPO ゲル経皮投与によるマウスがん原性試験（文献：CHPA 2001）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in mice (Covance Report No.6711-100)
動物種／系統：B6C3F1/CrlBR マウス
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：1996 年 3 月 28 日
投与期間：104 週間（52 週目に中間屠殺）
投与方法：経皮（刈毛した背部皮膚 6 cm²に 0.1 mL 塗布）
溶媒／投与形態：カーボポールゲル
対照群の処理：　陰性対照群：無処置
　　基剤対照群：カーボポールゲル
文献：CHPA 2001
CTD 第 4 部 [4.3.16]
高用量の設定根拠：13 週間試験の毒性評価成績に基づく。
GLP 適用：適
特記事項：高用量群では、皮膚病変が認められたため、59～84 週目及び 87～92 週目には投与量を 15 mg/匹/day に減らし、57～58 週目、85～86 週目、及び 93 週目～剖検前日には溶媒を投与した。
回復群には、BPO ゲル 25 mg/匹/day を 52 週間投与し、その後の残りの試験期間には基剤（カーボポールゲル）を投与した。
雌雄各 10 匹/群を 53 週目に屠殺した（回復群及びセンチネル群を除く）。

1 日投与量（mg/マウス）	0（基剤対照群）		1		5		25/15		25（回復群）		0（陰性対照群）		センチネル群	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス：NR														
動物数：														
開始時	60	60	60	60	60	60	60	60	50	50	60	60	20	20
死亡又は切迫屠殺	6	13	8	10	7	12	8	17	14	18	12	17	NR	NR
最終剖検例数	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
生存率（%）	88	76	84	80	86	80	83	66	73	63	77	66	NR	NR
体重	NR	NR	BPO 投与に関連する変化なし											
摂餌量	NR	NR	BPO 投与に関連する変化なし											

NR：文献に記載なし
CRO 名：Covance Laboratories Inc.

2.6.7.10.A　がん原性試験：BPOゲル経皮投与によるマウスがん原性試験（文献：CHPA 2001）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in mice (Covance Report No.6711-100)

1 日投与量（mg/匹）	**0（基剤対照群）**		**1**		**5**		**25/15**		**25（回復群）**		**0（陰性対照群）**	
	雄	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
腫瘍性病変が認められた動物数：	老齢マウスに典型的なもの		BPO 投与に関連するがん原性を示唆する所見なし 対照群と BPO 投与群の間に有意差なし								老齢マウスに典型的なもの	
肝臓												
検査動物数	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**51**	**57**	**14**	**20**	**59**	**60**
(B) 肝細胞腺腫	5	8	8	4	6	6	7	4	0	0	9	1
(M) 肝細胞癌	7	0	5	3	5	2	6	3	3	4	7	1
(M) 骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳												
検査動物数	**NR**	**50**	**NR**	**51**	**NR**	**50**	**NR**	**47**	**NR**	**20**	**NR**	**50**
(M) 星状細胞腫		1		0		0		0		0		1
下垂体												
検査動物数	**60**	**50**	**60**	**51**	**60**	**49**	**51**	**45**	**14**	**19**	**59**	**49**
(B) 腺腫	0	6	0	2	0	5	0	1	0	0	0	2
副腎												
検査動物数	**50**	**50**	**50**	**49**	**50**	**50**	**41**	**46**	**14**	**19**	**51**	**50**
(B) 腺腫、被膜下細胞	0	0	1	1	2	1	2	0	0	0	0	1
(B) 腺腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
(B) 腺腫、クロム親和性細胞腫	0	0	1	3	2	2	1	0	0	0	0	0
(M) 腺腫、クロム親和性細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺												
検査動物数	**NR**	**50**	**NR**	**51**	**NR**	**49**	**NR**	**47**	**NR**	**20**	**NR**	**50**
(B) 濾胞細胞腺腫		1		1		0		0		0		1
(M) 濾胞細胞癌		1		0		0		0		0		0

NR：文献に記載なし

B：良性

M：悪性

2.6.7.10.A　がん原性試験：BPOゲル経皮投与によるマウスがん原性試験（文献：CHPA 2001）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in mice (Covance Report No.6711-100)

1 日投与量（mg/匹）	**0（基剤対照群）**		**1**		**5**		**25/15**		**25（回復群）**		**0（陰性対照群）**	
	雄	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
肺												
検査動物数	**49**	**50**	**50**	**51**	**50**	**50**	**41**	**47**	**14**	**20**	**52**	**47**
(B) 細気管支・肺胞腺腫	4	2	3	5	6	1	5	3	2	0	6	2
(M) 細気管支・肺胞癌	15	3	19	0	10	0	5	1	4	0	16	1
胃												
検査動物数	**49**	**47**	**50**	**49**	**50**	**47**	**41**	**45**	**14**	**16**	**50**	**44**
(B) 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
(B) 乳頭腫／腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
卵巣												
検査動物数	**NA**	**48**	**NA**	**51**	**NA**	**48**	**NA**	**47**	**NA**	**19**	**NA**	**48**
(B) 嚢胞性奇形腫／乳頭状嚢胞腺腫／線維腫		0		0		2		2		0		3
(M) 顆粒膜／莢膜細胞腫		1		0		0		0		0		0
子宮												
検査動物数	**NA**	**50**	**NA**	**51**	**NA**	**49**	**NA**	**46**	**NA**	**19**	**NA**	**49**
(M) 癌		0		0		0		0		1		0
膣												
検査動物数	**NA**	**50**	**NA**	**51**	**NA**	**49**	**NA**	**47**	**NA**	**20**	**NA**	**50**
(M) 線維腫		0		0		1		0		0		0

NA：該当なし

B：良性

M：悪性

2.6.7.10.A　がん原性試験：BPOゲル経皮投与によるマウスがん原性試験（文献：CHPA 2001）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in mice (Covance Report No.6711-100)

1 日投与量（mg/匹）	**0（基剤対照群）**		**1**		**5**		**25/15**		**25（回復群）**		**0（陰性対照群）**	
	雄	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
乳腺												
検査動物数	**NA**	**48**	**NA**	**49**	**NA**	**47**	**NA**	**41**	**NA**	**19**	**NA**	**47**
(M) 癌		0		0		0		0		0		1
膵臓												
検査動物数	**49**	**NR**	**50**	**NR**	**50**	**NR**	**41**	**NR**	**13**	**NR**	**49**	**NR**
(B) 腺腫	1		0		0		0		0		0	
精巣												
検査動物数	**50**	**NA**	**50**	**NA**	**50**	**NA**	**41**	**NA**	**14**	**NA**	**52**	**NA**
(B) 良性腫瘍	1		0		0		0		0		1	
ハーダー腺												
検査動物数	**50**	**50**	**50**	**51**	**50**	**50**	**41**	**46**	**14**	**20**	**51**	**50**
(B) 腺腫	4	3	2	3	6	5	2	0	0	2	5	5
(M) 癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳道皮脂腺												
検査動物数	**43**	**NR**	**40**	**NR**	**37**	**NR**	**31**	**NR**	**13**	**NR**	**42**	**NR**
(B) 皮脂腺扁平上皮腫	1		0		0		0		0		0	
血液新生物												
検査動物数	**60**	**50**	**60**	**51**	**60**	**50**	**60**	**47**	**14**	**20**	**60**	**50**
(M) リンパ腫、肉腫、白血病	4	20	5	19	3	21	1	14	5	5	3	14

NA：該当なし、NR：文献に記載なし

B：良性

M：悪性

2.6.7.10.A　がん原性試験：BPOゲル経皮投与によるマウスがん原性試験（文献：CHPA 2001）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in mice (Covance Report No.6711-100)

1 日投与量（mg/匹）	**0（基剤対照群）**		**1**		**5**		**25/15**		**25（回復群）**		**0（陰性対照群）**	
	雄	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
血管肉腫												
検査動物数	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**51**	**57**	**14**	**20**	**59**	**60**
(M) 血管肉腫	0	2	9	0	4	2	1	1	1	1	4	6
平滑筋肉腫												
検査動物数	**50**	**50**	**50**	**51**	**50**	**48**	**41**	**46**	**14**	**20**	**52**	**50**
(M) 平滑筋肉腫	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
特記すべき所見												
剖検所見												
塗布部位の腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病理組織学的検査－非腫瘍性病変												
皮膚：												
104 週目における検査動物数	**44**	**37**	**41**	**41**	**43**	**38**	**33**	**30**	**34**	**28**	**40**	**33**
過角化	0	0	14	7	35	30	0	1	0	0	0	0
表皮肥厚（棘細胞増生）	1	0	18	15	39	35	0	1	0	0	0	0
慢性表皮下炎症	0	0	3	0	15	15	0	0	0	0	0	0
皮脂腺肥大	0	0	2	0	22	24	0	0	0	0	0	0

M：悪性

追加情報：

生存率：Kaplan-Meier の積・極限推定値、Cox-Tarone の 2 項回帰型生命表分析、Gehan-Beslow のノンパラメトリック法

非腫瘍性病変：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher-Irwin 法による対照群と BPO 投与群の比較

腫瘍性病変：調整後解析（Cox-Tarone の 2 項回帰法）及び未調整解析（Cochran-Armitage の傾向検定及び Fisher-Irwin 法）

皮膚の病理組織学的所見のグレード：カテゴリカルデータ分析及び StatXact-Turbo による統計検定

*： $p < 0.05$、**： $p < 0.01$

2.6.7.10.B　がん原性試験：Study of biological effects of benzoyl peroxide（文献：Sharrat et al. 1964）－マウス 80 週間経皮投与

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Study of biological effects of benzoyl peroxide－マウス 80 週間経皮投与

動物種／系統：アルビノマウス　　**投与期間**：80 週間　　**文献**：Sharratt et al. 1964
試験開始週齢：NR　　**投与方法**：皮膚塗布　　**CTD 第 4 部** [4.3.66]
初回投与年月日：NR　　**溶媒／投与形態**：小麦粉ペースト中、50% BPO 懸濁剤
対照群の処理：小麦粉ペースト
高用量の設定根拠：NR　　**GLP 適用**：不適
特記事項：投与は週 6 日であった。1 匹あたり懸濁剤 1 滴〔約 50 mg（BPO 25 mg に相当）〕が投与された。

1 日投与量（mg/匹）	**0（対照）（群名：TC）**		**50（群名：T）**	
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
トキシコキネティクス：NA				
動物数：開始時	**25**	**25**	**25**	**25**
死亡又は切迫屠殺	25	22	18	23
生存率（%）／（生存匹数） [(a)]	10.0 / (4/40)		25.0 / (9/36)	
体重	NR	NR	NR	NR
摂餌量	NR	NR	NR	NR
評価動物数	**雄＋雌：40**		**雄＋雌：36**	
腫瘍性病変が認められた動物数：				
良性腫瘍（肝細胞腫）	1		0	
乳癌	1		1	

NA：該当なし
NR：文献に記載なし
(a) 文献の表 7 から抜粋したデータ

2.6.7.10.B　がん原性試験：Study of biological effects of benzoyl Peroxide（文献：Sharrat et al. 1964）－マウス 80 週間経皮投与（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Study of biological effects of benzoyl peroxide－マウス 80 週間経皮投与

1 日投与量（mg/匹）	**0（対照）（群名：TC）**		**50（群名：T）**	
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
特記すべき所見				
剖検所見	NR		NR	
病理組織学的検査－非腫瘍性病変				
感染性病変	28		31	
退行性病変	18		8	
血管病変（出血を含む）	15		11	
その他	18		14	

NR：文献に記載なし

(a) 文献の表 7 から抜粋したデータ

2.6.7.10.C　がん原性試験：BPO ゲル経皮投与によるラットがん原性試験（文献：CHPA 2002）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in rats (Covance Report No.6711-101)

動物種／系統：CDF®（F-344）CrlBR ラット
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：1996 年 3 月 5 日

投与期間：104 週間（52 週目に中間屠殺）
投与方法：皮膚塗布（刈毛した背部皮膚 15 cm²に 0.3 mL 塗布）
溶媒／投与形態：カーボポールゲル
対照群の処置：　陰性対照群：無処置
　　基剤対照群：カーボポールゲル

文献：CHPA 2002
CTD 第 4 部 [4.3.17]

高用量の設定根拠：13 週間試験の毒性評価成績に基づく。
特記事項：回復群には、BPO ゲル 45 mg/匹/day を 52 週間投与し、その後の残りの試験期間には基剤（カーボポールゲル）を投与した。
雌雄各 10 匹/群を 52 週目に屠殺した（回復群及びセンチネル群を除く）。

GLP 適用：適

1 日投与量（mg/匹）	**0（基剤対照群）**		**5**		**15**		**45**		**45（回復群）**		**0（無処置対照群）**		**センチネル群**	
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
トキシコキネティクス：NA														
動物数：														
開始時	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**50**	**50**	**60**	**60**	**20**	**20**
死亡又は切迫屠殺							NR							
最終剖検例数							NR							
生存率（%）	74	84	75	78	78	88	80	88	86	72	74	78	NR	NR
体重（%）	NR	NR	BPO 投与に関連する変化なし				−6%		BPO 投与に関連する変化なし					
摂餌量	NR	NR	BPO 投与に関連する変化なし											

NA：該当なし
NR：文献に記載なし
CRO 名：Covance Laboratories Inc.

2.6.7.10.C　がん原性試験：BPOゲル経皮投与によるラットがん原性試験（文献：CHPA 2002）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Dermal oncogenicity of benzoyl peroxide gels in rats (Covance Report No.6711-101)

1 日投与量（mg/匹）	**0（基剤対照群）**		**5**		**15**		**45**		**45（回復群）**		**0（無処置対照群）**		**センチネル群**	
	雄	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
腫瘍性病変が認められた動物数：	対照群と BPO 投与群の間に有意差なし。がん原性を示唆するような所見なし。													
特記すべき所見（投与部位皮膚）														
剖検所見														
塗布部位の腫瘤	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	5	0	NR	NR
病理組織学的検査－非腫瘍性病変														
104 週目の検査動物数	**50**	**50**	**51**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**NR**	**NR**
過角化	14	12	51	50	50	50	50	50	22	21	11	12	NR	NR
表皮肥厚（棘細胞増生）	0	0	33	41	45	50	46	46	3	5	1	1	NR	NR
慢性表皮下炎症	0	0	33	43	42	47	46	46	14	11	0	1	NR	NR
皮脂腺肥大	0	0	36	41	44	43	49	49	0	2	0	0	NR	NR
潰瘍	4	0	1	2	1	0	1	1	1	0	2	0	NR	NR
角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	NR	NR
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変														
皮膚病変（過角化、表皮肥厚、皮脂腺肥大、慢性表皮下炎症）	0		軽微～軽度		軽微～軽度		軽微～軽度		発生頻度は、各対照群の 2 倍かつ BPO 投与群の半分未満であった。		0		NR	

NR：文献に記載なし

追加情報：

統計手法：*：統計学的に有意

- 生存率：Kaplan-Meier の積・極限推定値、Cox-Tarone の 2 項回帰型生命表分析、Gehan-Beslow のノンパラメトリック法
- 非腫瘍性病変：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher-Irwin 法による対照群と BPO 投与群の比較
- 腫瘍性病変：調整後解析（Cox-Tarone の 2 項回帰法）及び未調整解析（Cochran-Armitage の傾向検定及び Fisher-Irwin 法）
- 皮膚の病理組織学的所見のグレード：カテゴリカルデータ分析（Agresti, 1990）及び StatXact-Turbo による統計検定

2.6.7.10.D　がん原性試験：過酸化ベンゾイル及びクロトン油の光がん原性試験（文献：Epstein 1988）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Photocarcinogenesis promotion studies with benzoyl peroxide and croton oil

動物種／系統：Uscdアルビノ・ヘアレスマウス
試験開始月齢：3～4カ月
初回投与年月日：NR
投与期間：62週間
投与方法：皮膚塗布
溶媒／投与形態：BPO水性溶液（5%ローション）
対照群の処理：水性溶媒
文献：Epstein 1988
CTD第4部 [4.3.26]
高用量の設定根拠：情報の記載なし
GLP適用：文献に記載なし
特記事項：マウスの後背部にUVB 270 mJ/cm^{2}が週3回、8週間照射された。
UVB最終照射の4週間後、マウスを4群に分け、非照射部位及び照射部位に週5回、62週間投与。

1日投与量（mL/匹）	第1群 0.1%クロトン油 （溶媒：アセトン）0.1 mL	第2群 アセトン 0.1 mL	第3群 BPOのローション基剤 0.1 mL	第4群 5% BPOローション 0.1 mL
性別			**NR**	
トキシコキネティクス：NA				
動物数：				
開始時	**37**	**37**	**37**	**37**
死亡又は切迫屠殺			NR	
生存率（%）[(a)]	65	54	59	70
体重			NR	
摂餌量			NR	

(a) 62週目：文献Epstein 1988の表1に記載されたデータから算出。
UVB：中波長紫外線
NR：文献に記載なし
NA：該当なし
BPO：過酸化ベンゾイル

2.6.7.10.D　がん原性試験：過酸化ベンゾイル及びクロトン油の光がん原性試験（文献：Epstein 1988）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：Photocarcinogenesis promotion studies with benzoyl peroxide and croton oil

1 日投与量（mL/匹）	**第 1 群** **0.1%クロトン油** **（溶媒：アセトン）0.1 mL**	**第 2 群** **アセトン** **0.1 mL**	**第 3 群** **BPO のローション基剤** **0.1 mL**	**第 4 群** **5% BPO ローション** **0.1 mL**
評価動物数	**24**	**20**	**22**	**26**
62 週目における腫瘍発生率				
前背部（非照射部位）	0/24 (0%)	1/20 (5%)	0/22 (0%)	1/26 (4%)
後背部（照射部位）	9/24 (38%) *	1/20 (5%)	1/22 (4.5%) [(b)]	2/26 (8%)
特記すべき所見		NR		
剖検所見		NA		
病理組織学的検査－非腫瘍性病変		NA		

(b) 文献の表 1 に記載された割合（%）は 8%であったが、正しくは 1/22 = 0.045 であった。

NR：文献に記載なし

NA：該当なし

BPO：過酸化ベンゾイル

追加情報：

統計手法：Fisher の正確検定、カイ二乗検定、Kaplan-Meier 生存曲線の Cox 検定、Gehan-Breslow W 検定：*：$p < 0.05$（第 2 群との比較）。第 3 群と第 4 群の間には有意差なし。

2.6.7.10.E　がん原性試験：BPO の光発がん性検討のためのアルビノ・ヘアレスマウス〔Crl: SKH1 (hr/hr) BR〕における 12 カ月経皮投与試験（文献：NDMA 1999）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：12-month topical study to determine the influence of benzoyl peroxide on photocarcinogenesis in albino hairless mice Crl: SKH1 (hr/hr) BR (Argus Study No. C-314-001)

動物種／系統：Crl：SHK1（hr/hr）BR マウス
試験開始週齢：NR
初回投与年月日：NR

投与期間：40 週間投与後に 12 週間の休薬期間
投与方法：経皮
溶媒／投与形態：カーボポールゲル
対照群の処理：カーボポールゲル

文献：NDMA 1999
CTD 第 4 部 [4.3.59]

高用量の設定根拠：BPO 含有カーボポールゲルが光毒性及び光防護性を有さないことを示した予備試験成績に基づく。
GLP 適用：適
特記事項：月、水、及び金曜日には疑似太陽光紫外線（600 RBU）の照射前、火及び木曜日には照射後に、BPO 含有カーボポールゲルが背部及び腹側部に 40 週間投与され、その後 12 週間の観察期間が設けられた。
評価項目：UVR 単独群と比較した腫瘍出現時期とマウスあたりの腫瘍数

1 日投与量	UVR 単独群（600 RBU）		UVR 単独群（1200 RBU）		UVR（600 RBU）＋基剤（カーボポールゲル）		UVR（600 RBU）＋ BPO 1 mg/mL 含有カーボポールゲル		UVR（600 RBU）＋ BPO 15 mg/mL 含有カーボポールゲル		UVR（600 RBU）＋ BPO 50 mg/mL 含有カーボポールゲル	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス：NA												
動物数：												
開始時	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
死亡又は切迫屠殺							NR					
生存率（%）							NR					
体重							NR					
摂餌量							NR					

NR：文献に記載なし
NA：該当なし
CRO 名：ARGUS
UVR：紫外線照射
RBU：Robertson-Berger Unit

2.6.7.10.E　がん原性試験：BPOの光発がん性検討のためのアルビノ・ヘアレスマウス〔Crl: SKH1 (hr/hr) BR〕における 12 カ月経皮投与試験（文献：NDMA 1999）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

報告書の題名：12-month topical study to determine the influence of benzoyl peroxide on photocarcinogenesis in albino hairless mice Crl: SKH1 (hr/hr) BR (Argus Study No. C-314-001)

1 日投与量（mL/マウス）	**UVR 単独群（600 RBU）**	**UVR 単独群（1200 RBU）**	**UVR（600 RBU）＋基剤（カーボポールゲル）**	**UVR（600 RBU）＋BPO 1 mg/mL 含有カーボポールゲル**	**UVR（600 RBU）＋BPO 15 mg/mL 含有カーボポールゲル**	**UVR（600 RBU）＋BPO 50 mg/mL 含有カーボポールゲル**
評価動物数	**NR**	**NR**	**NR**	**NR**	**NR**	**NR**
52 週目における腫瘍発生率（%）	NR	NR	NR	UVR 誘発皮膚腫瘍形成（腫瘍の潜伏期間）及び 1 匹あたりの腫瘍数（腫瘍の発生）に、統計学的に有意かつ用量依存的な増加は見られなかった〔低照射量紫外線（600 RBU）＋基剤又は低照射量紫外線（600 RBU）単独群との比較〕。		
特記すべき所見				NR		
剖検所見				NA		
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変				NA		

NR：文献に記載なし
NA：該当なし
CRO 名：ARGUS
UVR：紫外線照射
RBU：Robertson-Berger Unit
追加情報：
統計手法：未補正多重対比較

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：主要な試験以外の試験〔過酸化ベンゾイル（安息香酸）〕

被験物質：安息香酸

動物種／系統	**投与薬剤**	**投与方法／基剤**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**性別及び動物数／群**	**特記すべき所見**	**文献 CTD 第 4 部 資料番号**
ラット	安息香酸	経口（混餌）	4 世代	0、375、750	雄 20／雌 20	雄受胎能、雌受胎能、母体の機能、並びに出生前及び出生後の発生に対し、安息香酸投与に関連する所見は認められなかった。	OECD-SIDS for Benzoates 2001 [4.3.60]
Wistar ラット	安息香酸	経口（強制）CMC	GD9 時点（単回投与）	0、510	NR	着床、吸収胚数、胎児生存率、胎児体重、並びに胎児の肉眼検査所見及び病理組織学的検査所見に対し、安息香酸投与に関連する影響は認められなかった。	Kimmel et al. 1971 [4.3.49]

NR：文献に記載なし
GD：妊娠日齢
CMC：カルボキシメチルセルロース

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（過酸化ベンゾイル）

2.6.7.12.A　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide.

試験計画 ICH 4.1.1、4.1.3、4.1.2 に準拠：不適
OECD テストガイドライン No.422 に準拠

動物種／系統：SD 系ラット
試験開始週齢：7 週齢
初回投与年月日：NR

投与期間：
雄：交配前の 14 日間、交配期間中の 14 日間を含む 29 日間
雌：交配の 14 日前から分娩後 3 日まで
交尾成立日：0 日目
帝王切開日：NA
投与方法：経口（強制）
溶媒／投与形態：コーン油
同腹児子の調整／非調整：NR

文献：Song et al. 2003
CTD 第 4 部 [4.3.67]

GLP 適用：適

特記事項：反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験
無毒性量：
F_0雄：500 mg/kg/day
F_0雌：受胎能：1000 mg/kg/day
F_1胎児：500 mg/kg/day
出生前・出生後の発生：500 mg/kg/day；母体の機能：1000 mg/kg/day

1 日投与量（mg/kg/day）	0（対照）	250	500	1000	シクロフォスファミド 4.5 mg/kg/day
トキシコキネティクス：NA					
雄：					
評価動物数	**10**	**10**	**10**	**10**	**5 [(a)]**
死亡又は切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-
剖検	NR	NR	NR	NR	NR
交尾率	100	100	100	100	100
受胎率	100	100	100	90	100

NR：文献に記載なし、NA：該当なし
(-)：特記すべき所見なし
(a) 文献 Song et al. 2003 の表 6 には、雄の動物数が 10 匹と記載されているが、同表中の他の数値から 5 であることが示唆されていることから、文献の誤記と判断される。

2.6.7.12.A　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide.

1 日投与量（mg/kg/day）	**0（対照）**	**250**	**500**	**1000**	**シクロフォスファミド 4.5 mg/kg/day**
雄：					
器官重量（%） [(b)]					
左精巣	1.714 g	−4.0	−1.6	−12.7 *	NR
右精巣	1.734 g	−5.5	−2.9	−8.4	NR
左精巣上体	0.633 g	−3.8	−6.0	−12.6	NR
右精巣上体	0.648 g	−5.7	−8.2	−11.1	NR
病理組織学的検査					
精巣：					
変性					
軽微	0	0	0	5 *	2
高度	0	0	0	1	0
精巣上体：					
変性					
軽微	0	0	0	3	1
高度	0	0	0	1	0
精母細胞の減少	0	0	0	1	0
体重（%） [(b)]	422.1	−1.4	0	+3	NR
摂餌量	NR	-	-	投与 1 週目及び 4 週目に増加	NR
平均交配所要日数	2.2 ± 1.2	3.2 ±1.3	2.4 ± 1.2	2.3 ± 1.2	5.3 ± 5.3
交尾動物数	10	10	10	10	5
授胎動物数	10	10	10	9	5

NR：文献に記載なし

(-)：特記すべき所見なし

(b) 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

* 対照群との統計学的な有意差（$p < 0.05$）。1 元配置分散分析又は Kruskal-Wallis 検定の後、Dunnett の多重比較検定を実施。カテゴリカルデータには Fisher の正確検定を使用。

2.6.7.12.A　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide.

1 日投与量（mg/kg/day）	**0（対照）**	**250**	**500**	**1000**	**シクロフォスファミド 4.5 mg/kg/day**
雌：					
評価動物数	**10**	**10**	**10**	**10**	**5**
死亡又は切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-
LD3 における剖検所見	NR	NR	NR	NR	NR
交配前から LD3 までの体重（%）	-	-	-	-	-
交配前から LD3 までの摂餌量（%）	-	-	-	-	-
平均性周期／14 日	NR	NR	NR	NR	NR
交尾成立前の期間：平均交配所要日数	2.2 ± 1.2	3.2 ± 1.3	2.4 ± 1.2	2.3 ± 1.2	5.3 ± 5.3
精子が確認された雌動物数	10	10	10	10	5
妊娠動物数	10	10	10	9	5
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0	3
黄体数	169	182	171	157	90
着床数	150	150	161	136	81
平均着床前胚損失率（%）	9	16.1	5.8	12.9	9.9
平均妊娠期間（日）	20.4	20.8	20.6	20.8	22
交尾率	100	100	100	100	100
受胎率	100	100	100	90	100
妊娠率	100	100	100	100	40

NR：文献に記載なし
(-)：特記すべき所見なし
LD：授乳日齢

2.6.7.12.A　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

文献の標題：Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicities of benzoyl peroxide.

1 日投与量（mg/kg/day）	**0（対照）**	**250**	**500**	**1000**	**シクロフォスファミド 4.5 mg/kg/day**
胎児：					
平均出生児数	13.7	13.8	15.1	14.8	1.6*
胚・胎児死亡数	10/3	9/3	7/3	3/0	64/9
LD1 における生存率	97.5	98.1	100	100	53.3*
LD3 における生存率	100	100	100	100	90*
出生児の平均体重（g）					
雄：LD1	6.88	7.22*	6.91	6.72	4.59
LD3	8.93	9.10	8.69	8.12**	7.16
雌：LD1	6.51	6.93**	6.73	6.21	4.33
LD3	8.60	8.79	8.48	7.49**	5.48
出生児の性比	NR	NR	NR	NR	NR
出生児の異常：					
重度の異常が認められた出生児数（%）(c)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出生児に重度の異常が認められた母動物数	0	1	0	0	0
軽微な異常が認められた出生児数（%）(c)	20 (14.2)	20 (12.4)	18 (11.5)	60 (41.4**)	8 (100.0**)
出生児に軽微な異常が認められた母動物数	6	4	5	6	2
変異が認められた出生児数	0	0	0	0	0

NR：文献に記載なし

LD：授乳日齢

(c) （%）：検査出生児数に占める平均割合（%）

Dunnett の多重比較検定：*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（過酸化ベンゾイル）

概要表 2.6.7.12.A（生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003）を参照。

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（過酸化ベンゾイル）

概要表 2.6.7.12.A（生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（文献：Song et al. 2003）を参照。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16　局所忍容性試験

2.6.7.16.A　局所忍容性試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

動物種及び系統	投与方法	投与量 試験濃度（% w/w）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]
皮膚一次刺激性試験					
ニュージーランド白色種ウサギ	経皮	アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル〔本剤（予備製剤[a]）〕0.5 mL/塗布部位を単回 24 時間閉塞塗布	雄 3	▪ 塗布部位（擦過皮膚及び正常皮膚）に明確な紅斑が認められた。 ▪ 皮膚一次刺激指数スコアは 1.5－軽度の皮膚刺激性物質	RDS.03.SRE.12305 評価資料 [4.2.3.6.1]
眼一次刺激性試験					
日本白色種ウサギ	点眼	左眼に 0.1 mL 点眼： - アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル〔本剤（市販予定製剤[a]）〕 - ゲル基剤 その後、洗眼又は非洗眼	雌 6（非洗眼群 3 匹及び洗眼群 3 匹）	▪ 非洗眼群：本剤及び基剤ともに「極く軽度の刺激性あり」 ▪ 洗眼群（30 秒後に注射用水 100 mL で洗眼）：本剤は「実際上刺激性なし」、基剤は「極く軽度の刺激性あり」	RDS.03.SRE.12741 評価資料 [4.2.3.6.2]

a：予備製剤と市販予定製剤については、本 CTD「[2.6.6] 毒性試験の概要文」の表 3 とその説明を参照。

2.6.7.16.A　局所忍容性試験（アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル）（続き）

被験物質：アダパレン 0.1%／過酸化ベンゾイル 2.5%配合ゲル

動物種及び系統	投与方法	投与量 試験濃度（% w/w）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号 [CTD 第 4 部資料番号]
感作性試験					
Dunkin-Hartley 系モルモット	経皮	Buehler 法（変法）による試験（塗布 9 回 + 惹起） 感作及び惹起： - アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル〔本剤（予備製剤 [a]）〕 - ゲル基剤 - 陰性対照－注射用水 - 陽性対照－DNCB 1%	雄 10 + 雌 10（被験物質群及び基剤群） 雄 5 + 雌 5（対照群 2 群）	▪ 顕著な皮膚反応：20 匹中 19 匹 ▪ 感作率：95%（強度の感作性物質に分類） ▪ 基剤は皮膚感作性示さず	RDS.03.SRE.8503 評価資料 [4.2.3.6.3]
光毒性及び光感作性試験					
Dunkin-Hartley 系モルモット	経皮	光毒性及び光感作性 感作及び惹起： - アダパレン 0.1%／BPO 2.5%配合ゲル〔本剤（予備製剤 [a]）〕 - ゲル基剤 - 無処置対照	雄 15（被験物質群） 雄 5（基剤群及び無処置対照群）	▪ 光毒性及び光アレルギー性のエビデンスなし	RDS.03.SRE.12306 評価資料 [4.2.3.6.4]

DNCB：ジニトロクロロベンゼン

a：予備製剤と市販予定製剤については、本 CTD「[2.6.6] 毒性試験の概要文」の表 3 とその説明を参照。

2.6.7.16.B　局所忍容性試験（過酸化ベンゾイル）

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与量／ 試験濃度（% w/w）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	文献 [CTD 第 4 部資料番号]
単回投与による局所刺激性試験					
ニュージーランド白色種ウサギ	背部の擦過皮膚及び正常皮膚に塗布し、塗布部位をガーゼ包帯で 4 時間保護。その後、包帯を外し、塗布部位を洗浄	純度 78%の BPO（顆粒状） 500 mg/匹	雄 3／雌 3	（4、24、72 時間後の Draize スケールによる評価結果）皮膚刺激反応の徴候なし	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]
雑種ウサギ	剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布（24 時間パッチテスト）	黄色軟パラフィン中、0、0.1、1、5、10、15、30% BPO 陽性対照：ラウリル硫酸 10%溶液	10 匹／群	紅斑を呈した動物数： 陰性対照： 10 匹中 0 匹 BPO 0.1% 10 匹中 0 匹 BPO 1% 10 匹中 1 匹 BPO 5% 10 匹中 8 匹 BPO 10% 10 匹中 10 匹 BPO 15% 10 匹中 10 匹 BPO 30% 10 匹中 10 匹 ラウリル硫酸10 匹中 10 匹 ID_{50} [(a)] = 2.52%	Haustein et al. 1985 [4.3.37]
Dunkin-Hartley 系モルモット	剃毛皮膚に 24 時間単回塗布	5～20 mL/kg 10% BPO ローションの原液、及び 25、50、75%希釈液（溶媒：蒸留水）	雄 3	いずれの群でも刺激反応は見られず。したがって、光毒性及び光アレルギー性試験（後出）には、10% BPO ローション原液を使用する。	Andermann and Andermann 1980 [4.3.5]
モルモット	脱毛皮膚に 24 時間単回塗布（パッチテスト）	BPO の原体（0.25～1.0 g/kg）又はプロピレングリコール中、10%溶液（5～20 mL/kg）	NA	BPO 原体：軽度の紅斑及び遅発性の瘢痕化 10%溶液：軽度の紅斑	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]

(a) ID_{50}：Irritant Dose 50（50%刺激量）－50%の曝露動物に紅斑を誘発する濃度
NR：文献に記載なし
BPO：過酸化ベンゾイル

2.6.7.16.B　局所忍容性試験（過酸化ベンゾイル）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与量／ 試験濃度（% w/w）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	文献
反復投与による局所刺激性試験					
雑種ウサギ	剃毛した背部皮膚への最長 10 日間の反復塗布（閉塞塗布）	黄色軟パラフィン中、0.1、1、5% BPO	10 匹／群	50%の動物に刺激反応を誘発するのに要する日数の平均値（IT_{50}）(b)： BPO 0.1%　8.35 日間 BPO 1%　4.34 日間 BPO 5%　2.31 日間	Haustein et al. 1985 [4.3.37]
ニュージーランド白色種ウサギ	剃毛した背部皮膚（10 × 15 cm）に 33 日間反復塗布（経口摂取を防ぐため、カラーを装着）	BPO 含有濃度 10%の 3 種類の製剤（ゲル A、ゲル B、又はローション）5 g/匹	雄 6／雌 6	紅斑を 0～4 のスケールでスコア化。 最大スコアとそれが得られた評価日(c)： ゲル A：平均スコア 2.2（33 日目） ゲル B：平均スコア 1.9（19 日目） ローション：平均スコア 1.7（26 日目）	Sahut et al. 1985 [4.3.65]
ニュージーランド白色種ウサギ	21 日間連日塗布（週 5 日） 刈毛皮膚、非閉塞塗布	BPO 含有濃度 2.5%又は 5%の製剤（水中油型エマルジョンに分散又は封入）0.025 mL/匹	6 匹／群 （雄又は雌）	刺激反応は 0～5 のスケールでグレード評価。 累積刺激スコア(c)： - 基剤：1～3 - 2.5% BPO 分散剤：280 - 5% BPO 分散剤：520 - 2.5% BPO 封入剤：160 - 5% BPO 封入剤：150	Wester et al. 1991 [4.3.74]

(b) IT_{50}：Irritant Dose 50（50%刺激量）
(c)：図から抜粋したデータ
BPO：過酸化ベンゾイル

2.6.7.16.B　局所忍容性試験（過酸化ベンゾイル）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与量／ 試験濃度（% w/w）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	文献
眼一次刺激性試験					
ニュージーランド白色種ウサギ	結膜嚢に点眼し、点眼直後に洗眼した条件（3 匹）、及び非洗眼条件（1 匹）	純度 70%の BPO（顆粒状） 100 mg/眼	4 匹	結膜の軽度な刺激反応（発赤、結膜浮腫；主として非洗眼群） 眼腐食性はみられなかった。	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [4.3.61]
ニュージーランド白色種ウサギ	片眼の結膜嚢に点眼	純度 78%の BPO（顆粒状）の水懸濁液（0.1 mL） 第 1 群：111.4 mg/眼を 5 分間適用 第 2 群：120.7 mg/眼を 24 時間適用	第 1 群：5 匹 第 2 群：3 匹（全体で雌雄各 4 匹）	第 1 群：軽微な発赤及び腫脹がそれぞれ 5 匹中 1 匹及び 5 匹中 2 匹に認められた。24 時間後に回復。 第 2 群：強い刺激反応（角膜混濁、顕著な発赤）。7 日目に回復。	OECD SIDS for Benzoyl Peroxide 2002 [同上]
感作性試験					
CBA/Ca 又は CBA/JHsd マウス	LLNA 試験（OECD 429） 感作：両耳背部に 3 日間連日塗布 塗布後休薬：2 日間	感作：0.5、1.0、2.5、5.0、10.0%（25 µL/耳）。	5 匹/用量	最低濃度においても、BPO の刺激指数（stimulation index）は 3 を上回った。 顕著な感作反応が認められた。	Kimber et al. 1998 [4.3.48]
モルモット	Buehler 法（OECD 406） 閉塞パッチを用いて塗布	NR	投与群：20 匹 対照群：10 匹	投与群の 42%が、アレルギー反応陽性と判断された（15%超であるため、欧州の基準に基づき、皮膚感作性物質 R43 に分類される）。	Basketter and Gerberick 1996 [4.3.8]
アルビノモルモット	TINA 試験 感作：1 日目に IM、16、23、30、37 日目（それぞれの前日に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを皮膚塗布）に ID + Tp 休薬：6 日間 惹起（44 日目）：Tp	IM 及び ID：落花生油中、20% BPO（+ 完全フロイントアジュバント） Tp：黄色軟パラフィン中、50%（感作）、又は 5%（惹起）	25 匹	反応を 0～3 のスケールでグレード評価 TINA 試験手順の後、25 匹中 5 匹に 2 日連続で陽性反応が認められた：感作率 20%	Haustein et al. 1985 [4.3.37]

BPO：過酸化ベンゾイル
LLNA：局所リンパ節試験
IM：筋肉内投与、ID：皮内投与、Tp：皮膚塗布
NR：文献に記載なし

2.6.7.16.B　局所忍容性試験（過酸化ベンゾイル）（続き）

被験物質：過酸化ベンゾイル

動物種及び系統	投与方法	投与量／ 試験濃度（% w/w）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	文献
光毒性及び光アレルギー性					
Dunkin-Hartley 系モルモット	皮膚塗布 剃毛皮膚、閉塞塗布 光毒性：UV（16.96 mW/cm²）照射下及び非照射下で単回塗布	10% BPO ローション（0.8 mL/匹）	光毒性： BPO 単独：6 匹 BPO + UV：12 匹	光毒性： BPO 塗布 + UV 照射の皮膚部位では、12 匹中 3 匹で極めて軽微な刺激反応が見られた。 BPO 塗布 + UV 非照射の皮膚部位では、刺激反応は見られなかった。 浮腫、並びに皮膚の外観及び厚みの長期的変化は見られなかった。 投与 1 及び 24 時間後の皮膚生検： 組織学的病変は見られなかった。	Andermann and Andermann 1980 [4.3.5]
	光アレルギー性：0、3、7 日目に感作処置 0、3、7 日目：BPO + UV 29 日目：BPO 又は UV 曝露歴のない部位に、UV 照射下及び非照射下で BPO 塗布		光アレルギー性： 光毒性試験に用いたのと同じ動物	光アレルギー性： BPO 反復塗布（UV 照射下及び非照射下）により軽微な刺激反応が見られた。 BPO は、UV 照射下で感作性（一般状態変化及び皮膚病変）を示さなかった。	

BPO：過酸化ベンゾイル
UV：紫外線

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当資料なし