

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

2.6.6 毒性試験の概要文

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

(クエン酸第二鉄水和物)

第2部 CTDの概要（サマリー）

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

日本たばこ産業株式会社

## 目次

略号及び用語の定義一覧 .....	5
<b>2.6.6 毒性試験の概要文 .....</b>	<b>6</b>
2.6.6.1 まとめ .....	6
2.6.6.2 単回投与試験 .....	16
2.6.6.2.1 ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験 .....	16
2.6.6.3 反復投与試験 .....	17
2.6.6.3.1 げっ歯類を用いた試験 .....	17
2.6.6.3.2 非げっ歯類を用いた試験 .....	38
2.6.6.4 遺伝毒性試験 .....	56
2.6.6.4.1 <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験 .....	56
2.6.6.4.2 <i>In vivo</i> 遺伝毒性試験 .....	57
2.6.6.5 がん原性試験 .....	59
2.6.6.5.1 クエン酸第二鉄のマウス 96 週間反復経口投与がん原性試験 .....	59
2.6.6.5.2 塩化第二鉄のラット 104 週間反復経口投与がん原性試験 .....	62
2.6.6.5.3 JTT-751 のラット 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討—塩化第二鉄六水和物との比較— .....	65
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 .....	67
2.6.6.6.1 受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響 .....	67
2.6.6.6.2 胚・胎児発生への影響 .....	72
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響 .....	74
2.6.6.7 新生児を用いた試験 .....	81
2.6.6.8 局所刺激性試験 .....	81
2.6.6.9 その他の毒性試験 .....	81
2.6.6.9.1 抗原性試験、依存性試験 .....	81
2.6.6.9.2 添加物の安全性評価 .....	81
2.6.6.10 考察及び結論 .....	102
2.6.6.11 図表 .....	108
2.6.6.12 参考文献 .....	109

## 図目次

該当なし

## 表目次

表 1	毒性試験プログラム	8
表 2	██	及び ██の 1 日摂
	取量	14
表 3	平均被験物質摂取量	17
表 4	消化管内黒色粒状物質の観察例数	18
表 5	消化管内容物中の黒色粒状物質の観察例数	19
表 6	平均被験物質摂取量（第 1 週～第 13 週）	20
表 7	鉄関連検査の変化（対照群に対する変化率）	22
表 8	カルシウム及びリンの尿中排泄（クレアチニン補正值）	22
表 9	消化管内黒色粒状物質の観察例数	23
表 10	盲腸における病理組織学的変化	23
表 11	結腸における病理組織学的変化	24
表 12	肝臓、脾臓及び腎臓におけるブルシアンブルー染色陽性観察例	25
表 13	平均投与用量	27
表 14	尿中リン及びカルシウム排泄量（クレアチニン補正值）	29
表 15	尿中 pH	30
表 16	黒色粒状物質観察例数	30
表 17	32 週間投与終了時の肝臓、脾臓、腎臓の褐色色素発現例数	33
表 18	32 週間投与終了時の褐色色素発現例数	34
表 19	32 週間投与終了時の結腸における所見	35
表 20	32 週間投与終了後の腸間膜リンパ節における所見	36
表 21	32 週間投与終了時の縦隔リンパ節における所見	36
表 22	イヌ 4 週間混餌投与毒性試験における投与量、用法及び動物数	38
表 23	イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験における投与量及び動物数	41
表 24	平均投与量（第 4 週～第 16 週）	42
表 25	16 週後の鉄関連検査値の変化（対照群に対する変化率）	43
表 26	16 週後の肝機能関連検査値の変化（対照群に対する変化率）	43
表 27	16 週後の臓器重量の変化（対照群に対する変化率）	44
表 28	回復期間終了後の臓器重量の変化（対照群に対する変化率）	44
表 29	イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験における投与量及び動物数	46
表 30	平均投与量（第 8 週～第 42 週）	48
表 31	肝臓及び腎臓における病理組織所見	52
表 32	消化管における病理組織所見	53

表 33	脾臓, リンパ節における病理組織所見.....	54
表 34	塩化第二鉄六水和物, 硫酸第一鉄七水和物及び塩化第一鉄のマウス小核試験	58
表 35	平均飲水量及びクエン酸第二鉄摂取量.....	60
表 36	平均生存期間及び腫瘍発現率.....	60
表 37	腫瘍の種類及び発現率.....	61
表 38	最終体重, 摂水量, 塩化第二鉄摂取量, 生存率及び生存期間.....	63
表 39	腫瘍の種類及び発現例数.....	64
表 40	血清鉄 AUC <sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量 .....	66
表 41	血清鉄 AUC <sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量 .....	69
表 42	交配成績及び産児データ .....	71
表 43	血清鉄 AUC <sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量 .....	73
表 44	観察・測定項目 .....	75
表 45	F0 母動物：一般状態, 死亡, 体重, 摂餌量, In-life 所見 .....	75
表 46	F0 母動物及び F1 出生児（～離乳）：妊娠及び哺育所見（出生児死亡率及び体重） .....	76
表 47	F1 出生児：離乳前発達検査 .....	77
表 48	F1 出生児：一般状態, 性成熟, 離乳後行動試験及び性周期 .....	77
表 49	F1 出生児：生殖能力 .....	78
表 50	F1 母動物及び F2 出生児（～生後 14 日）：哺育所見（出生児死亡率及び体重） .....	79
表 51	剖検所見 .....	79
表 52	F0 及び F1 母動物：着床後胚死亡率 .....	80
表 53	■ のラット 3 カ月反復経口投与毒性試験成績の概要 .....	83
表 54	■ のイヌ 9 カ月反復経口投与毒性試験成績の概要 .....	87
表 55	■ のラット 2 週間反復経口投与毒性試験成績の概要 .....	93
表 56	■ のラット 13 週間反復経口投与毒性試験成績の概要 .....	96

## 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
A/G	アルブミン・グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	1日2回
BUN	尿素窒素
Ca	カルシウム
Crea	クレアチニン
GRAS 物質	「一般に安全と認められる物質」(Substances Generally Recognized As Safe, GRAS 物質), 米国食品医薬品局
HE 染色	ヘマトキシリン・エオジン染色
KC-400	カネクロール 400 (酵素誘導剤)
LD <sub>50</sub>	50%致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MPV	平均血小板容積
MSDS	製品安全データシート
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
P	リン
PTH	副甲状腺ホルモン
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
QD	1日1回
RDW	赤血球体積分布幅
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
TIBC	総鉄結合能
TSAT	トランスフェリン飽和度
UIBC	不飽和鉄結合能
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### 2.6.6.1 まとめ

リオナ<sup>®</sup>錠（以降、本剤）は、鉄のリン結合作用に着目して開発された、JTT-751（クエン酸第二鉄水和物）を医薬品有効成分とする新規のリン吸着薬である。

クエン酸第二鉄をはじめ、塩化第二鉄、硫酸第一鉄などの鉄化合物は、米国では一般に安全と認められる物質（Substances Generally Recognized As Safe, GRAS 物質）として Federal Registry に登録され<sup>1)</sup>、食品添加物として汎用されている。クエン酸第二鉄は、日本においても食品添加物（名称：クエン酸鉄）として 1957 年に承認され、長期にわたり使用されている。また、このように鉄化合物の多くは鉄の供給担体として用いることができるため、鉄欠乏性貧血に対する鉄補給を目的に、例えば、経口鉄剤としてクエン酸第一鉄ナトリウム（フェロミア<sup>®</sup>など）、フマル酸第一鉄（フェルム<sup>®</sup>）、硫酸鉄（フェロ・グラデュメット<sup>®</sup>、スローフィー<sup>®</sup>など）、溶性ピロリン酸第二鉄（インクレミン<sup>®</sup>）、非経口鉄剤（静注鉄剤）として含糖酸化鉄（フェジン<sup>®</sup>など）及びシデフェロン（フェリコン<sup>®</sup>）等が治療薬として使用されている。このような背景から、鉄化合物については多くの非臨床毒性試験成績が公表されている。

鉄は体内に吸収される際には 3 値鉄も 2 値鉄に還元されてから吸収されることが知られており、吸収されてからの鉄の体内動態は、2 値鉄（第一鉄）化合物、3 値鉄（第二鉄）化合物あるいは塩体の違いを問わず、いずれも同様と考えられている。鉄化合物を経口摂取後に発現する毒性は、鉄の過剰曝露に起因する臓器・組織障害（過量投与により体内に吸収された鉄が臓器・組織に過剰に蓄積することにより発現する毒性変化）と消化管局所への刺激性による消化器障害とに集約され、各塩体に固有の毒性はほとんど知られていない。このことから、JTT-751 については、経口投与したときの毒性プロファイルが他の鉄化合物と同様であることを検証する目的で反復投与毒性試験を GLP 準拠で実施した他は、クエン酸第二鉄について公表されている文献報告（遺伝毒性（復帰突然変異試験、染色体異常試験）及びマウスがん原性試験結果）並びに鉄化合物について OECD（Organization for Economic Co-operation and Development）が公表している高生産量化学物質（High Production Volume Chemical : HPV）の初期リスク情報（以下 OECD SIDS レポート）を参照して、その安全性を考察した。実施又は参照した毒性試験の一覧を表 1 に示した。

OECD SIDS レポートでは、OECD の高生産量化学物質初期評価プログラムの一環として、塩化第一鉄（CAS No. 7758-94-3）、塩化第二鉄（CAS No. 7705-08-0）、硫酸第二鉄（CAS No. 10028-22-5）、硫酸第一鉄（CAS No. 7720-78-7）、塩化第二鉄六水和物（CAS No. 10025-77-1）、硫酸第二鉄九水和物（CAS No. 13520-56-4）、硫酸第一鉄一水和物（CAS No. 17375-41-6）、硫酸第一鉄七水和物（CAS No. 7782-63-0）、塩化第二鉄水和物（CAS No. 24290-40-2）、硫酸第二鉄水和物（CAS No. 15244-10-7）、硫酸第一鉄水和物（CAS No. 13463-43-9）を材料に、鉄塩（2 値鉄及び 3 値鉄化合物）及びその水和物についてのヒトへの健康影響が包括的に評価され、物質カテゴリーとしての鉄化合物のヒトにおける安全性が詳しく論考されている。このため、JTT-751 あるいはクエン酸

第二鉄が直接評価されていない非臨床毒性試験領域については、主に本レポートを参照し、 JTT-751 の安全性について考察した。また、一部の項ではこれを直接参照し、 JTT-751 の安全性評価の参考とした。

なお、 JTT-751 を構成するクエン酸についても広範な初期リスク評価情報が OECD-SIDS レポートにより公開されている<sup>2)</sup>。本物質はすべての真核細胞に基本的なクエン酸回路（クレブス回路）の中間体として認められる天然の物質であり、ヒトにおける一日摂取上限量の規定がなく、さらに非臨床試験において急性及び慢性毒性は低く、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性の疑いがないことが証明されているため、本項において特に記載しなかった。

本稿においては、試験に使用したクエン酸第二鉄水和物を JTT-751 と記載し、市販品のクエン酸第二鉄の公表成績と区別して表記した。

表 1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	被験物質	投与経路 (処置)	動物種等	GLP 適用状況
単回投与毒性				実施せず
反復投与毒性				
4週間毒性試験	JTT-751	経口（混餌）	ラット, イヌ	非適用 (参考資料)
13週間毒性試験 (休薬1ヶ月)	JTT-751	経口（混餌）	ラット	適用 (評価資料)
16週間毒性試験 (休薬1ヶ月)	JTT-751	経口（混餌）	イヌ	適用 (評価資料)
32週間毒性試験 (休薬1ヶ月)	JTT-751	経口（混餌）	ラット	適用 (評価資料)
42週間毒性試験 (休薬2ヶ月)	JTT-751	経口（混餌）	イヌ	適用 (評価資料)
遺伝毒性				
復帰突然変異試験	クエン酸第二鉄*	in vitro	Salmonella, E coli,	非適用 (参考資料)
染色体異常試験	硫酸第一鉄**	in vitro	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)	非適用 (参考資料)
小核試験	塩化第一鉄** 塩化第二鉄** 硫酸第一鉄**	腹腔内 経口	マウス	非適用 (参考資料)
がん原性				
96週間がん原性試験	クエン酸第二鉄*	経口（飲水）	マウス	非適用 (参考資料)
104週間がん原性試験	塩化第二鉄**	経口（飲水）	ラット	非適用 (参考資料)
生殖発生毒性				
受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響	硫酸第一鉄** 塩化第一鉄**	経口	ラット	適用 (参考資料)
胚・胎児発生への影響	クエン酸第一鉄 ナトリウム	経口	ウサギ	非適用 (参考資料)
出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響				非適用 (参考資料)
新生児を用いた試験				該当なし
その他の試験				
局所刺激性試験				該当なし
抗原性試験				
依存性試験				
その他の試験 添加物の安全性評価				適用 (参考資料)

\* : 食品添加物

\*\* : OECD が公表している高生産量化学物質の安全性情報

単回投与毒性 :

単回投与毒性試験は実施しなかった。JTT-751 の単回投与下における概略の致死量は、以下に示す混餌反復投与毒性試験の成績から、ラットにおいて 3500 mg/kg (767 mg Fe/kg)，イヌにおいて 2800 mg/kg (613 mg Fe/kg) をそれぞれ上回る投与量と判断される。

反復投与毒性 :

ラット 4 週間混餌投与毒性試験（投与量：500, 2000 及び 3500 mg/kg/day；110, 438 及び 767 mg Fe/kg/day）では、雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群において、JTT-751 の薬理作用（消化管からのリン吸收抑制）と関連する変化として、尿中リン排泄量の減少、血清リン濃度の上昇、尿中カルシウム排泄量の増加が観察されたが、鉄関連検査値（フェリチン、血清鉄、TIBC、UIBC 及び TSAT）に対する影響は見られなかった。肉眼的あるいは病理組織学的に観察された唯一の所見は、消化管腔内の内容物と混じりあった黒色粒状物質であった。黒色の粒状物質は、未吸収の被験物質と考えられ、この変化に毒性学的な意義はないと考えられた。最高用量（3500 mg/kg/day）においても臓器毒性を示唆する所見は認められず、忍容性が確認されたことから、無毒性量（NOAEL）は 3500 mg/kg/day と判断した。

ラット 13 週間混餌投与毒性試験（投与量：500, 1400 及び 2800 mg/kg/day；110, 307 及び 613 mg Fe/kg/day）では、雌雄の 2800 mg/kg/day 投与群において、鉄関連検査値の有意な変化が認められた。また、ラット 4 週間混餌投与毒性試験と同様に血清リン濃度の有意な上昇が認められ、尿中リン排泄量の減少、尿中カルシウム排泄量の増加が認められた。剖検では、すべての JTT-751 投与群において消化管内容物中に未吸収の被験物質と考えられる黒色粒状物質が観察された。病理組織学的検査では、盲腸及び結腸（雌雄：すべての JTT-751 投与群）、脾臓（雄：すべての JTT-751 投与群）、肝臓（雌：1400 mg/kg/day 以上の投与群、雄：2800 mg/kg/day 投与群）、腎臓（雄：1400 mg/kg/day 以上の投与群）、腸間膜リンパ節（雄：2800 mg/kg/day 投与群）に鉄沈着を認めたが、組織に障害性の変化はなく、毒性学的には意義のない変化と考えられた。また、以上いずれの変化にも 1 カ月の休薬により回復性が認められた。これらの結果から、NOAEL は 2800 mg/kg/day と考えられた。

ラット 32 週間混餌投与毒性試験（投与量：500, 1000/1400 及び 2000/2800 mg/kg/day；約 116, 231/323 及び 462/647 mg Fe/kg/day）では、鉄吸収を示す鉄関連検査値の変化が 500 mg/kg/day 以上の投与群で認められ、これに付随して血液学的検査値の変化及び各種組織への鉄沈着が認められた。このほか、JTT-751 投与群では、尿中リン排泄量の顕著な減少が認められ、合わせて血清リン濃度の上昇、尿中カルシウム排泄量の増加も認められた。また、消化管のうち特に未吸収の被験物質が大量に集積する結腸では、JTT-751 の消化管粘膜に対する局所刺激性に関連した病理組織学的変化が認められた。最高用量とした 2800 mg/kg/day 投与群において各組織に認められた鉄沈着の所見に 1 カ月間回復試験による完全な回復は認められなかったが、鉄の過剰蓄積に起因する障害性の変化（鉄過剰症）は認められず、2800 mg/kg/day は NOAEL と考えられた。

イヌ 4 週間混餌投与毒性試験では（投与量：500 及び 1000 mg/kg/day；110 mg Fe/kg/day 及び 219 mg Fe/kg/day）、500 mg/kg/day の用量より、消化器症状が認められ、血清電解質の変化が雄に現れたが、鉄関連検査値に対する影響は雌雄ともに見られなかった。消化器症状の程度及び頻度

は、投与日数の延長に伴い減弱する傾向を示した。肉眼的あるいは病理組織学的に観察された唯一の所見は、消化管腔内の内容物と混じりあった黒色粒状物質であった。黒色粒状物質は、未吸収の被験物質と考えられ、この変化に毒性学的な意義はないと判断した。これらの結果から、NOAEL は、1000 mg/kg/day と考えられた。

イヌ 16 週間混餌投与毒性試験（3 週間の漸増期間を経て最終投与量 0, 500, 1200, 2800 mg/kg/day；110, 263 及び 613 mg Fe/kg/day）では、500 mg/kg/day 投与群の雄及び 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群の雌雄において消化器症状が認められ、水様便の発現頻度及び程度には用量相関性が認められた。2800 mg/kg/day 投与群では、対照群に比べ 7~13% 体重が減少した。血液生化学的検査では、血清鉄濃度の上昇が 2800 mg/kg/day 投与群において、血清フェリチン濃度の上昇が 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群において認められ、2800 mg/kg/day 投与群では、UIBC が顕著に低下した。また、血中 AST, ALT 及び ALP 活性の上昇、総蛋白、アルブミン及び総コレステロール濃度の低下が、2800 mg/kg/day 投与群において認められた。尿中リン排泄量は、雌雄とも 2800 mg/kg/day 投与群において顕著に減少した。これらの変化はいずれも 1 カ月間の休薬後には消失し、回復性が認められた。病理組織学的検査では、1200 mg/kg/day 投与群の小腸及び大腸、2800 mg/kg/day 投与群の食道、胃、小腸及び大腸に、いずれも鉄沈着を表す像として粘膜下組織における褐色色素の沈着と結合組織の好塩基性変化が認められた。2800 mg/kg/day 投与群では、食道、胃及び大腸の粘膜組織に糜爛及び炎症性変化が認められ、更に食道では、糜爛とともにその修復過程と考えられる粘膜上皮直下の裂溝形成や反応性の粘膜上皮の過形成も認められた。これらの変化には 1 カ月間の休薬により回復性が認められた。肝臓では、主に 2800 mg/kg/day 投与群において、肝細胞、クッパー細胞及び慢性炎症巣中に集簇するマクロファージに顕著な褐色色素の沈着（鉄沈着）が認められ、軽度から重度の慢性炎症巣とともに、ごく軽度から中等度の細胆管の増生が認められた。このほか 2800 mg/kg/day 投与群では、腹水あるいは脾臓の浮腫が観察されたが、本変化との関連が疑われる病理組織学的変化がいずれの器官・組織においても認められなかつたことから、これらは血清アルブミン濃度の低下に伴う二次的な変化と考えられた。2800 mg/kg/day 投与群において認められた肝機能に関連する血液生化学的検査値の変動は 1 カ月間の回復期間により、一部あるいは完全に正常範囲にまで回復し、腹水も消失したが、病理組織学的には慢性炎症巣及び細胆管の増生に完全な回復性は認められなかつた。これらの結果から、本試験の NOAEL は 1200 mg/kg/day と考えられた。

イヌ 42 週間混餌投与毒性試験（7 週間の漸増期間を経て最終投与量：400, 1000 及び 2000 mg/kg/day；約 92, 231 及び 462 mg Fe/kg/day）では、鉄吸収に伴う臨床検査値及び組織変化（鉄沈着）が、主に 1000 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄において用量依存的に認められ、2000 mg/kg/day の投与では、鉄の過剰蓄積に連続して肝障害が発現し、全身状態が悪化した雄 1 例を切迫殺した。このほか、軟便/水様便等の消化器症状が 400 mg/kg/day 以上の投与群において用量依存的にみられたが、消化器症状と関連した消化管の病理組織学的変化は、いずれの投与群においても認められなかつた。1000 mg/kg/day 投与群における肝臓の病理組織学的変化及び臨床検査値の変動は、2000 mg/kg/day 投与群のそれと比較すると軽微であったが、2 カ月間回復試験を経ても回復せず、むしろ休薬期間中も進行した可能性が高かつた。400 mg/kg/day 投与群にみら

れた変化は、一過性の軽度な消化器症状及び鉄の軽微な吸収を示す変化に限局していたことから、本試験における NOAEL は 400 mg/kg/day と考えられた。

以上、JTT-751 の反復投与試験で認められた所見を概括すると、鉄の過剰曝露に起因する血液学的及び血液生化学的検査値の変動、臓器・組織の鉄沈着（ラット 13, 32 週間試験及びイヌ 16, 42 週間試験）及びこれに伴つて発現する炎症等の二次変化（イヌ 16, 42 週間試験）並びに消化管局所への刺激性による消化器障害（イヌ 4, 16, 42 週間試験）に集約される。これらはいずれも他の鉄化合物の反復投与毒性試験について公表されている所見と同一のものであり、JTT-751 に特有と考えられる所見は認められなかった。なお、ラットでは 2000 mg/kg/day 以上の反復投与により、雌雄ともに尿中リン排泄量の顕著な減少を認め、併せて、尿中カルシウム排泄量の増加及び血清リン濃度の有意な上昇が認められたが、これらは JTT-751 の薬理作用である消化管からのリン吸収抑制に対する代償性の変化と考えられた。

#### 遺伝毒性：

JTT-751 の遺伝毒性については、クエン酸第二鉄（食品添加物）及び他の鉄化合物の関連情報を基に次のように考察した。

クエン酸第二鉄の *in vitro* における遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の試験成績が論文公表されており、いずれも陰性であった。

JTT-751 あるいはクエン酸第二鉄を経口投与したときの *in vivo* における遺伝毒性の評価は、吸収された鉄の *in vivo* における遺伝毒性を評価することに他ならないと考えられる。ゆえに、他の鉄化合物について既知の *in vivo* 遺伝毒性試験成績を参考することで JTT-751 の毒性ポテンシャルを考察することは可能と考えられた。代表的な *in vivo* 遺伝毒性試験であるマウス小核試験について、硫酸第一鉄についての公表論文及び OECD·SIDS レポート中における他の 3 種の鉄化合物（塩化第一鉄、塩化第二鉄六水和物、硫酸第一鉄七水和物）に関する試験成績を参考すると、いずれも陰性の結果が報告されている。また、OECD·SIDS レポートでは、鉄化合物を一つのカテゴリーとして扱い、本カテゴリーの物質に *in vivo* において遺伝毒性はないと結論付けている。これらの知見に加えて、クエン酸第二鉄の *in vitro* における遺伝毒性の可能性が極めて低いと考え合わせると、JTT-751 が *in vivo* において遺伝毒性を示す可能性も極めて低いと考えられた。

#### がん原性：

JTT-751 のがん原性については、クエン酸第二鉄（食品添加物）及び塩化第二鉄についての文献情報から次のように考察した。

クエン酸第二鉄のがん原性に関して、マウスにクエン酸第二鉄の最大耐用量（雄：220 mg/kg/day；36~41 mg Fe/kg/day、雌：160 mg/kg/day；26~30 mg Fe/kg/day）までを 96 週間飲水投与した結果、雌雄ともにがん原性は認められなかったことが論文報告されている。

ラットを用いてクエン酸第二鉄のがん原性を評価した事例は存在しないが、クエン酸第二鉄と同じく第二鉄塩である塩化第二鉄については、雌雄ラットに塩化第二鉄六水和物を 0.5%（最大耐用量：雄では 319 mg/kg/day（66 mg Fe/kg/day）、雌では 336 mg/kg/day（69 mg Fe/kg/day）までの

濃度で 2 年間飲水投与したがん原性試験において、腫瘍発生の増加は認められなかつたことが論文報告されている。

ラットを用い、鉄量として同量の JTT-751 並びに塩化第二鉄六水和物を反復経口投与し、血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量を指標に鉄の体内曝露を比較したところ、両者はほぼ同等であった。したがつて、塩化第二鉄六水和物に関する上記がん原性試験成績は、成分がクエン酸第二鉄である JTT-751 にも外挿できると考えられた。すなわち、推定最大臨床用量である 6 g/day (ヒト体重を 60 kg として 100 mg/kg/day; 約 25 mg Fe/kg/day (本剤 250 mg 錠 1 錠中の鉄含量約 62 mg (2.3.P.1 項, 2.3.S.3.1 項及び 2.3.P.5.6 項) より算出)) までの JTT-751 が、鉄の全身曝露によってがん原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。なお、OECD-SIDS レポートでは、鉄化合物のがん原性について、動物試験においてがん原性を示唆する直接の証拠はなく、疫学調査においても食物や医薬品からの鉄摂取量増加と発がんリスク増加との関連は認められなかつたと総括されている。

#### 生殖発生毒性 :

JTT-751 の生殖発生毒性については、OECD-SIDS レポートほかによる類縁鉄化合物の文献情報を参照し、次のように考察した。

受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する包括的影響についての鉄化合物の評価は OECD-SIDS レポートに詳しく記載されている。同レポートでは、ラットを用いた経口投与試験 (投与期間: 交配前から分娩後 5 日まで) により、雌雄親動物の生殖能 (受胎能、妊娠、出産及び哺育能 (分娩後 4~5 日まで) 並びに F1 児の出生前の発生 (即ち胚・胎児発生) 及び出生後 4~5 日までの発生・発育に及ぼす鉄化合物の影響を包括的に評価し、その NOAEL を、調査対象とした鉄塩の中で最も低い投与量で試験した塩化第一鉄について 500 mg/kg/day (220 mg Fe/kg/day), 1000 mg/kg/day までを投与した硫酸第一鉄七水和物について 1000 mg/kg/day (200 mg Fe/kg/day) と結論している。ラットを用い、鉄量として同量の硫酸第一鉄七水和物並びに JTT-751 を反復経口投与し、血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量を指標に鉄の体内曝露を比較したところ、JTT-751 投与後の鉄曝露は、硫酸第一鉄七水和物と同等以下であることを確認した。また、塩化第一鉄を経口投与後の鉄の曝露については、塩化第二鉄と JTT-751 投与後の鉄曝露がほぼ同等であり、一般に 3 価鉄化合物の吸収性は、ヒト及び各種動物において 2 価鉄化合物と同等ないし同等以下であることを考慮すると、少なくとも JTT-751 投与後の鉄曝露以下である可能性は極めて低いと考えられる。これらのことから上記の結論は、成分がクエン酸第二鉄である JTT-751 に十分外挿できると考えられた。なお、上記試験 (OECD-SIDS レポート) において未評価である F1 児の生後 6 日以降の発生・発育・発達及び母体の機能に及ぼす影響については、非経口剤 1 剤 (Venofer<sup>®</sup> (Iron Sucrose) Injection, 静脈内投与剤) の米国における審査情報を参照し (2.6.6.6.3.1 項), 2.6.6.10 考察及び結論の項で論考した。

また、非げっ歯類の胚・胎児発生に及ぼす影響 (器官形成期投与試験) に関しては、既存の経口鉄剤であるクエン酸第一鉄ナトリウム (フェロミア<sup>®</sup>) について、同鉄剤を 100, 300 及び 1000 mg/kg の用量で妊娠ウサギに経口投与したところ、母動物では 1000 mg/kg 投与群において顕著な摂餌量の減少により流産が発生したが、胚・胎児に対しては 1000 mg/kg まで影響は認められ

ず、妊娠動物に対する NOAEL は 300 mg/kg (31 mg Fe/kg), 胚・胎児発生に対する NOAEL は 1000 mg/kg (106 mg Fe/kg) であったことが論文報告されている。ウサギを用い、JTT-751 反復経口投与後の鉄の体内への曝露を、鉄量として同量のクエン酸第一鉄ナトリウムと比較したところ、クエン酸第一鉄ナトリウム投与後の鉄の曝露は、JTT-751 投与後のそれとほぼ同等であったことから、本結論もまた JTT-751 に外挿できると考えられた。

以上を総括すると、JTT-751 の鉄としての経口吸収性は、引用している試験において用いられた鉄化合物と同等、あるいはそれ以下であると考えられるため、本剤の推定最大臨床用量である 6 g/day 相当量（ヒト体重を 60 kg として 100 mg/kg/day；約 25 mg Fe/kg/day）までラット又はウサギに経口投与しても、鉄の全身曝露により雌雄親動物の受胎・生殖能（ラット）並びに F1 児の出生前の発生（ラット、ウサギ）及び出生後 4～5 日までの生存・発生・発育（ラット）に催奇形作用を含め毒性を及ぼす可能性は低いと考えられる。

#### その他の毒性：

本剤の臨床投与経路は経口投与（錠剤）であるため、JTT-751 の局所刺激性及び抗原性（感作性）についての検討は行っていない。また、鉄欠乏性貧血の治療に用いられる既存の経口鉄剤に中枢神経系に及ぼす作用は認められないこと、並びに JTT-751 の反復投与毒性試験においても中枢神経系への作用を疑わせる一般状態の変化が、いずれの試験においても最高用量まで認められなかったことから、JTT-751 については依存性についての検討も不要と判断した。

#### 添加物の安全性評価：

本剤中には、■として、添加物1\*  
及び添加物2\* の 2 種の医薬品添加物が使用されている。本剤の用法・用量によると、開始用量が 1 日 1,500 mg (6錠)，最高用量が 1 日 6,000 mg (24錠) であるが、この用法・用量では、添加物1\*  
は、1 日 ■錠以上を服用した場合に 1 日あたりの摂取量が使用前例を超過することになる。また、添加物2\*  
は、1 日 ■錠以上を服用した場合に 1 日あたりの摂取量が使用前例を超過することになる。  
リオナ<sup>®</sup>錠の服用量と両添加剤の摂取量を表 2 に示す。

表 2 添加物1\*  
及び添加物2\* の 1 日摂取量

成分	添加物 1 日摂取量 (mg)				
	使用前例 (最大使用量)	リオナ <sup>®</sup> 錠 250mg の 1 日服用量			
		1,500 mg (6錠)	3,000 mg (12錠)	4,500 mg (18錠)	6,000 mg (24錠)
添加物1*		■ *1	■ *1	■ *1	■ *1
添加物2*	■	■	■	■	■ *1

なお、これらの医薬品添加物は既に本邦において [REDACTED] としての使用実績があり、  
添加物1\* については、医療用医薬品として、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] があり、一般用医薬品として、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] がある。また、海外での 1 日当たりの使用前例は、米国で  
■ mg、欧州（フランス、ドイツ、英国、ポルトガル、スペイン）で ■ mg、韓国で ■ mg である。  
添加物2\* については、医療用医薬品として、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] があり、一般用医薬品として、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] がある。なお、海外での使用例はない。

### (1) 添加物1\*

単回投与毒性試験において、ラットに 2000 mg/kg を単回経口投与しても死亡例はなく、概略の致死量は 2000 mg/kg を上回る用量と考えられた。

反復投与毒性試験（飲用水混入投与）では、ラットに 1611 mg/kg/day（雄）、2191 mg/kg/day（雌）の用量を 3 カ月投与しても毒性学的変化は認められなかった。また、イヌに 783 mg/kg/day（雄）、811 mg/kg/day（雌）の用量を 9 カ月投与しても毒性学的変化は認められなかった。

生殖毒性試験では、ラット、ウサギともに1000 mg/kgの経口投与で、毒性学的変化は認められなかつた。

遺伝毒性試験（細菌を用いた突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、マウス小核試験）において、遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた薬物動態試験の結果、経口投与時の吸収量（全身循環血漿中移行量）は投与量の1%未満と推定された。

以上のことから、<sup>添加物1\*</sup> は本剤の推定最大臨床用量（24錠／日）から算出される1日最大摂取量（■ mg）において安全であると判断した。

#### (2) 添加物2\*

単回投与毒性試験において、ラットに 2000 mg/kg を単回経口投与しても死亡例はなく、概略の致死量は 2000 mg/kg を上回る用量と考えられた。

反復投与毒性試験（経口）では、ラットに 1000 mg/kg/day までの用量を 2 週間及び 13 週間反復経口投与しても毒性学的变化は認められなかった。また、イヌに 500 mg/kg/day を 2 週間反復経口投与しても毒性学的变化は認められなかった。

遺伝毒性試験（細菌を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス小核試験）において、遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた薬物動態試験の結果、経口投与時の吸収量（全身循環血漿中移行量）は投与量の約 0.01%と推定された。また、妊娠雌において、胎児への移行は認められなかった。

添加物2\* については、いずれの生殖発生毒性試験も行われていないが、■構成する■  
■については、各々、全身曝露による生殖発生毒性の可能性が低いことが公表されており、■吸収性が低いこと、胎児への移行性が認められないことから、生殖発生毒性を示す可能性は、極めて低いと考えられた。

以上のことから、<sup>添加物2\*</sup> は本剤の推定最大臨床用量（24錠／日）から算出される1日最大摂取量（■ mg）において安全と判断した。

### 2.6.6.2 単回投与試験

#### 2.6.6.2.1 ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用い、最大耐用量で反復経口投与試験を実施したことから、単回経口投与毒性試験は実施しなかった。ラット及びイヌにおける JTT-751 の概略の致死量は、以下に示す混餌反復投与毒性試験の成績から、それぞれ 3500 mg/kg (767 mg Fe/kg) 及び 2800 mg/kg (613 mg Fe/kg) を上回る投与量であると考えられる。

鉄化合物の急性毒性に関し、OECD SIDS レポートでは、ヒトへの外挿例として硫酸第一鉄の急性毒性用量を 6 歳以下の乳幼児では 20 mg/kg (7 mg Fe/kg ; ただし胃腸に対する刺激性のみ)、小児で 200~300 mg/kg (74~111 mg Fe/kg)、成人では 1400 mg/kg (516 mg Fe/kg) と報告している。鉄量としての 516 mg Fe/kg は、JTT-751 約 2580 mg/kg が含有する鉄量に相当する。また、原薬であるクエン酸第二鉄については、製品安全データシート (MSDS) において経口投与によるマウス及びウサギの LD<sub>50</sub> (50%致死量) が、それぞれ 1000 mg Fe/kg 及び 560 mg Fe/kg と記載されている<sup>3)</sup>。

## 2.6.6.3 反復投与試験

## 2.6.6.3.1 げつ歯類を用いた試験

## 2.6.6.3.1.1 ラット 4 週間混餌投与毒性試験

(参考資料 : CTD4.2.3.2-1)

SD ラット (Crl:CD<sup>®</sup> (SD)IGS BR, 6 週齢, 雌雄各 5 例／群) に JTT-751 を 500, 2000 及び 3500 mg/kg/day (110, 438 及び 767 mg Fe/kg/day) の用量となるように 4 週間 (28 日間) 混餌投与し, 毒性学的影響を検討した。

ラットに混餌投与できる最大投与用量である 3500 mg/kg/day (餌中割合 : 約 7%) を最高投与用量として設定した。また, 適切な用量幅を得るために中用量として 2000 mg/kg/day, 低用量として 500 mg/kg/day を設定した。

## 死亡及び一般状態

雌雄いずれの投与群においても死亡は認められなかった。

一般状態では, 雌雄とも JTT-751 投与群 (500, 2000 及び 3500 mg/kg/day 投与群) に特筆すべき所見は認められなかった。

## 体重, 摂餌量及び投与量

累積体重増加量は, 雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群で減少傾向であり, 雄の 2000 mg/kg/day 及び 3500 mg/kg/day 投与群の第 1 週において対照群に比して有意に減少した。

雄の摂餌量は, 2000 mg/kg/day 投与群の第 2 週から 4 週, 並びに 3500 mg/kg/day 投与群の第 1 週から 4 週において, 対照群に比して有意に増加した。雌の摂餌量は, 3500 mg/kg/day 投与群の第 3 週において対照群に比して有意に増加した以外は, ほぼ対照群と同様に推移した。

なお, 摂餌による実際の平均投与量は, 設定投与量の 100~105% の範囲であった (表 3)。

表 3 平均被験物質摂取量

設定投与量 (mg/kg/day)	平均投与量* (mg/kg/day)		設定投与量に対する割合 (%)	
	雄	雌	雄	雌
500	513	500	103	100
2000	2084	2040	104	102
3500	3677	3584	105	102

\*: 投与期間中の平均摂餌量と餌中の被験物質濃度より算出

## 血液学的検査

雄の 3500 mg/kg/day 投与群及び雌の 2000 mg/kg/day 以上の投与群において, 有意な血液学的検査値の変化が見られた。すなわち, 雄の 3500 mg/kg/day 投与群で, ヘモグロビン, MCH 及び MCHC が有意に増加した。雌の 2000 mg/kg/day 以上の投与群で, 赤血球数, MCHC 及び単球数が有意に

増加し、MCV が有意に減少した。しかし、いずれについても変化の程度は僅少であり、明らかな用量依存性も認められないことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

#### 血液生化学的検査

雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群において、血清リン濃度の有意な上昇が認められた。対照群(雄:8.7 mg/dL、雌:8.1 mg/dL)に比して、2000 mg/kg/day 投与群では雄雌それぞれ 10.8 mg/dL 及び 9.7 mg/dL、3500 mg/kg/day 投与群では雄雌それぞれ 11.6 mg/dL 及び 11.1 mg/dL と增加了。本剤の薬理作用は消化管からのリン吸収を抑制するものであることから、その代償性の変化として尿中へのリン排泄の減少に加え、リンの動員があったためと考えられる。

雄の 3500 mg/kg/day 投与群では、その他に BUN 及び総コレステロールの増加、並びに血清カリウム濃度及び血清カルシウム濃度の低下が認められた。雌の 2000 mg/kg/day 以上の投与群では、血清リン濃度上昇の他に血清クロール濃度の低下が認められた。

なお、鉄関連検査値(フェリチン、血清鉄、TIBC、TSAT 及び UIBC)に変化はなかった。

#### 尿検査

雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群において、尿中リン排泄量は著しく減少し、尿中カルシウム排泄量は增加了。また、尿 pH は雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群において、アルカリ性となつた。

#### 剖検

JTT-751 投与に関連した変化として、回腸、盲腸、大腸及び直腸腔内に黒色粒状物質が観察された(表 4)。この黒色粒状物質は、未吸収の被験物質と考えられ、腸管内の内容物と混じりあつていた。全般的な程度は軽度から高度にわたり、3500 mg/kg/day 投与群で最も顕著であった。

表 4 消化管内黒色粒状物質の観察例数

性	投与量 (mg/kg/day)	例数	回腸	盲腸	大腸	下部大腸/ 直腸
雄	0 (対照)	5	0	0	0	0
	500	5	0	5	2	2
	2000	5	0	5	2	2
	3500	5	0	5	1	0
雌	0 (対照)	5	0	0	0	0
	500	5	1	5	1	1
	2000	5	0	5	3	1
	3500	5	0	5	4	3

#### 臓器重量

JTT-751 投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。雄の 2000 mg/kg/day 投与群において前立腺重量が対照群に比して有意に增加了が、用量依存性がなかったことから、JTT-751 に関連した変化とは考えなかった。雌の 2000 mg/kg/day 以上の投与群において甲状腺/副甲状腺

の相対臓器重量比が対照群に比して有意に増加したが、絶対重量に影響がなかったことから、JTT-751 に関連した変化とは考えなかった。

#### 病理組織学的検査

消化管腔内の内容物と混じりあった黒色の粒状物質が、JTT-751 投与群に観察された唯一の病理組織学的所見であった（表 5）。その全般的な程度は軽微から中等度にわたっていた。黒色粒状物質は、未吸収の被験物質と考えられた。

表 5 消化管内容物中の黒色粒状物質の観察例数

性	投与量 (mg/kg/day)	例数	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	大腸	下部大腸 ／直腸
雄	0 (対照)	5	0	0	0	0	0	0
	500	5	1	3	3	5	5	3
	2000	5	1	2	3	5	3	3
	3500	5	0	1	3	5	3	1
雌	0 (対照)	5	0	0	0	0	0	0
	500	5	1	3	5	5	3	4
	2000	5	0	1	4	4	4	4
	3500	5	0	0	3	5	3	5

以上、血清リン濃度の上昇が雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群で観察された。JTT-751 の薬理作用は消化管からのリン吸収を抑制するものであることから、この上昇は以下に述べる腎排泄の減少と恐らく骨吸収等に関連するものと考えられた。なお、鉄関連検査値に対する影響は見られなかった。

尿中リン排泄量の著しい減少と尿中カルシウム排泄量の増加は、JTT-751 による二次的な作用によるものと考えられた。すなわち、JTT-751 は食餌由来のリンの吸収を抑制することから、生体内リン量を維持するために、尿中リン排泄量が減少したと考えられる。一方、著しいリン吸収量の減少により、骨吸収等のリン貯蔵臓器からの供給亢進が考えられる。このリン貯蔵臓器からの供給が絶食により更に亢進し、リンの供給が起こると共に、カルシウムも動員され、結果、血清カルシウム濃度の恒常性を維持するために、尿中カルシウム排泄量が増加したと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査において認められた消化管内容物中の黒色粒状物質は、未吸収の被験物質が消化管内容物とともに観察されたものと考えられた。

ラット 4 週間混餌投与毒性試験の結果、雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群において、血清リン濃度の上昇、尿中リン排泄量の減少、尿中カルシウム排泄量の増加が観察された。これらの所見から、最大無作用量 (NOEL) は 500 mg/kg/day と判断した。また、最高用量 (3500 mg/kg/day) においても忍容性が確認されたことから、NOAEL は 3500 mg/kg/day と判断した。

## 2.6.6.3.1.2 ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験

(評価資料 : CTD4.2.3.2-2)

SD ラット (Crl:CD<sup>®</sup> (SD)IGS BR, 6 週齢, 雌雄各 10 例／群) に JTT-751 を 500, 1400 及び 2800 mg/kg/day (110, 307 及び 613 mg Fe/kg/day) の用量となるように 13 週間混餌投与し, 毒性学的影響を検討した。また, 1400, 2800 mg/kg/day 及び対照群には雌雄各 5 例／群の 1 カ月間休薬期間を設け, その回復性についても検討した。

## 死亡及び一般状態

JTT-751 と関連した死亡は認められなかった。すべての JTT-751 投与群 (500, 1400 及び 2800 mg/kg/day 投与群) に投与 6 週後から投与 13 週後まで黒色便を認めた。黒色便は未吸収の被験物質の色調を反映したものと考えられた。

## 眼科学的検査

すべての JTT-751 投与群 (500, 1400 及び 2800 mg/kg/day 投与群) に特筆すべき所見は認められなかった。

## 体重

雄の 2800 mg/kg/day 投与群における平均体重及び体重増加量は, 投与期間を通じて, 対照群と比して低値に推移し, 体重増加量は第 1 週及び第 2 週において対照群に比して有意に減少した。

雄 2800 mg/kg/day 投与群以外の JTT-751 投与群の平均体重及び体重増加量は, 対照群とほぼ同様に推移した。

## 摂餌量及び投与量

雄の 1400 mg/kg/day 以上の投与群及び雌の 2800 mg/kg/day 投与群における摂餌量は, 投与期間を通じて, 対照群と比して有意に増加した。また, 雌の 500 mg/kg/day 投与群及び 1400 mg/kg/day 投与群では, 第 13 週のみ対照群と比して有意に増加した。

なお, 摂餌による実際の平均投与量は, 設定投与量の 96.6~98.6% の範囲であった (表 6)。

表 6 平均被験物質摂取量 (第 1 週~第 13 週)

設定投与量 (mg/kg/day)	平均投与量* (設定投与量に対する割合 : %)	
	雄	雌
500	492 (98.4)	490 (98.0)
1400	1353 (96.6)	1365 (97.5)
2800	2738 (97.8)	2760 (98.6)

\*: 投与期間中の平均摂餌量と餌中の被験物質濃度より算出

### 血液学的検査

雄の 2800 mg/kg/day 投与群において、ヘモグロビン量、ヘマトクリット及び網状赤血球数が対照群と比して有意に増加した。また、網状赤血球数の増加に伴い、MCH、MCV 及び MCHC が増加した。雌の 2800 mg/kg/day 投与群において網状赤血球数及び血小板数が増加した。

雄の 500 及び 1400 mg/kg/day 投与群の MCH 増加については、他の赤血球関連検査値に特筆すべき変化はなく、JTT-751 とは関連のない変化と考えられた。

雌雄の 2800 mg/kg/day 投与群において、好中球数及び好酸球数が有意に増加した。これらは、病理組織学的検査において消化管に認められた炎症性細胞浸潤に関連する変化と考えられた。

### 血液凝固系検査

JTT-751 に関連した変化は認められなかった。

雄の 1400 及び 2800 mg/kg/day 投与群において、プロトロンビン時間が対照群と比して有意に減少したが、基準値内の変動であった。

### 血液生化学的検査

雄の 2800 mg/kg/day 投与群では、血清鉄濃度、血清フェリチン濃度、TSAT は有意に上昇し、TIBC 及び UIBC は有意に低下した（表 7）。雌の 2800 mg/kg/day 投与群では、血清フェリチン濃度は上昇したが、血清鉄濃度及び TSAT に変化はなく、TIBC 及び UIBC は低下した。

雄のすべての用量の JTT-751 投与群及び雌の 2800 mg/kg/day 投与群において、血清リン濃度の有意な上昇が認められた。雌の 1400 mg/kg/day 以上の投与群において、血清カルシウム濃度の有意な低下が見られたが、基準値内の僅かな変化であった。雄の 2800 mg/kg/day 投与群において、血清 PTH 濃度は低下した。

雌のすべての用量の JTT-751 投与群において AST 及び ALT 活性は減少し、雄の 2800 mg/kg/day 投与群において ALT 活性は僅かに減少した。雌の 1400 mg/kg/day 以上の投与群において、血清アルブミン濃度は低下した。

投与期間中に認められた変化は、雄の 2800 mg/kg/day 投与群における TIBC を除き、1 カ月間の休薬により回復した。

表 7 鉄関連検査の変化（対照群に対する変化率）

投与量 (mg/kg/day)	雄	雌
	2800	2800
血清鉄濃度	+41%*	+6%
血清フェリチン濃度	+42%*	+27%
TSAT	+80%*	+16%
TIBC	-18%*	-10%*
UIBC	-44%*	-44%

\*: 変化量の差が対照群に比べ統計的に有意

### 尿検査

尿中リン排泄量（クレアチニン補正值）は、雌雄の 1400 mg/kg/day 以上の投与群において減少した。また、尿中リン排泄の減少に伴い、雌雄の 2800 mg/kg/day 投与群における尿中カルシウム排泄量（クレアチニン補正值）は増加した（表 8）。

尿 pH は、雌雄ともに投与量の増加に伴いアルカリ性に変化し、1400 及び 2800 mg/kg/day 投与群においては、有意に変化した。

投与期間中に認められた変化は、いずれも 1 カ月間の休薬により回復した。

表 8 カルシウム及びリンの尿中排泄（クレアチニン補正值）

投与量 (mg/kg/day)	雄		雌	
	Ca/Crea	P/Crea	Ca/Crea	P/Crea
0	0.02	0.92	0.08	1.66
500	0.03	0.73	0.12	1.39
1400	0.05	0.25 (-73%)	0.07	0.73 (-56%)
2800	0.31 (+1450%)	0.01 (-99%)	0.49 (+513%)	0.03 (-98%)

### 剖検

JTT-751 投与に関連した変化として、消化管内に未吸収の被験物質と考えられる黒色粒状物質が観察された（表 9）。黒色粒状物質の観察例数及びその程度は、いずれも盲腸が最大であり、JTT-751 投与群のほぼ全例において黒色粒状物質を認めた。空腸、回腸、結腸及び直腸腔内については、黒色粒状物質が観察されたものの、観察例数に用量依存性は認められなかった。

表 9 消化管内黒色粒状物質の観察例数

性	投与量 (mg/kg/day)	例数	空腸	回腸	盲腸	結腸	下部結腸 ／直腸
雄	0 (対照)	10	0	1	0	0	0
	500	10	1	4	9	2	1
	1400	10	0	1	9	0	0
	2800	10	0	1	9	0	0
雌	0 (対照)	10	0	0	0	0	0
	500	10	0	0	10	4	4
	1400	10	0	0	9	1	1
	2800	10	1	2	9	1	2

### 臓器重量

JTT-751 投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。

### 病理組織学的検査

JTT-751 投与に関連した所見が認められたのは盲腸 (500 mg/kg/day 以上), 結腸 (500 mg/kg/day 以上), 肝臓 (1400 mg/kg/day 以上), 腎臓 (1400 mg/kg/day 以上), 脾臓 (500 mg/kg/day 以上) 及び腸間膜リンパ節 (2800 mg/kg/day 以上) であった。

### 盲腸

すべての JTT-751 投与群で褐色／青色顆粒物質, 1400 mg/kg/day 以上の投与群で粘膜肥厚, 粘膜上皮細胞の好塩基性変化及び炎症性細胞浸潤を認めた (表 10)。褐色／青色顆粒物質には 3 価鉄が含まれることが, プルシアンブルー染色により確認された。

1 カ月の休薬期間により粘膜肥厚は回復傾向を示し, その他の変化はすべて消失した。

表 10 盲腸における病理組織学的变化

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		500		1400		2800	
性, 動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
粘膜肥厚	0	0	0	0	3	6	7	9
粘膜上皮細胞の 好塩基性変化	0	0	0	0	5	1	2	7
炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	5	2

### 結腸

すべての JTT-751 投与群において, 結腸の粘膜固有層に色素貪食 (褐色色素) したマクロファージが観察され, 観察例数及び程度に用量依存性を認めた (表 11)。マクロファージの褐色色素には 3 価鉄が含まれることが, 下部結腸／直腸の細胞をプルシアンブルー染色することにより確認された。

結腸上皮の変化として、杯細胞過形成ないし腺サイズの増加が雄のみに認められ、この変化は用量依存性を認めた。また、雄の 1400 mg/kg/day 以上の投与群で、1~2 例に粘膜上皮細胞の好塩基性変化及び炎症性細胞浸潤を認めた（表 11）。

1 カ月間の休薬により、杯細胞過形成／腺サイズの増加は回復傾向を示し、その他の変化はすべて消失した。

表 11 結腸における病理組織学的変化

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		500		1400		2800	
	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
色素貪食マクロファージ	0	0	2	2	9	5	6	10
杯細胞過形成／腺サイズ増加	0	0	2	0	6	0	10	0
粘膜上皮細胞の好塩基性変化	1	0	0	0	1	0	1	0
炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	2	1

### 肝臓、脾臓、腎臓及び腸間膜リンパ節

プルシアンブルー染色により、肝臓、脾臓及び腎臓に 3 価鉄の存在が確認された（表 12）。

肝臓については、主に門脈周囲の肝細胞及びクッパー細胞に色素沈着を認め、2800 mg/kg/day 投与群では雄 8 例、雌 10 例、1400 mg/kg/day 投与群では雌 2 例に認められた。

脾臓については、雄のみにプルシアンブルー染色陽性が認められ、観察例数及び程度に用量依存性を認めた。

腎臓については、雄の 2800 mg/kg/day 投与群の全例、1400 mg/kg/day 投与群では雄 2 例の近位尿細管に鉄色素沈着を認めた。

腸間膜リンパ節については、雄の 2800 mg/kg/day 投与群の 5 例で色素沈着を認めた。

これらの変化は、1 カ月間の休薬後も回復しなかった。

表 12 肝臓、脾臓及び腎臓におけるプルシアンブルー染色陽性観察例

投与量 (mg/kg/day)	0 (対照)		500		1400		2800	
性、動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
肝臓								
minimal	0	0	0	0	0	2	6	4
slight	0	0	0	0	0	0	1	5
moderate	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	0	0	0	0	0	2	8	10
脾臓								
minimal	0	0	2	0	2	0	1	0
slight	0	0	0	0	3	0	1	0
moderate	0	0	0	0	2	0	4	0
marked	0	0	0	0	0	0	3	0
合計	0	0	2	0	7	0	9	0
腎臓								
minimal	0	0	0	0	1	0	6	0
slight	0	0	0	0	1	0	4	0
合計	0	0	0	0	2	0	10	0

## 特記すべき所見及び考察

雌雄の 2800 mg/kg/day 投与群において、鉄関連検査値の有意な変化が認められた。また、JTT-751 の薬理作用である消化管からのリン吸収抑制作用に対する代償性の変化として、尿中リン排泄量の顕著な減少が認められ、合わせて血清リン濃度の有意な上昇、尿中カルシウム排泄量の増加も認められた。これらの変化は、いずれも 1 カ月間の休薬により回復した。

剖検では、すべての JTT-751 投与群において消化管内容物中に未吸収の被験物質と考えられる黒色粒状物質が観察された。

病理組織学的検査では、盲腸及び結腸（雌雄：すべての JTT-751 投与群）、脾臓（雄：すべての JTT-751 投与群）、肝臓（雌：1400 mg/kg/day 以上、雄：2800 mg/kg/day）、腎臓（雄：1400 mg/kg/day 以上）、腸間膜リンパ節（雄：2800 mg/kg/day）に鉄沈着を認めた。

肝臓、脾臓、腎臓及び腸間膜リンパ節の鉄沈着は、1 カ月間の休薬による完全な回復を認めなかつたが、組織に損傷等障害性の変化はなく、本試験条件下では 3 倍鉄の吸収に毒性学的意義はないと考えられた。

また、盲腸粘膜において粘膜肥厚、好塩基性変化、炎症性細胞浸潤（雌雄：1400 mg/kg/day 以上）、大腸上皮において杯細胞過形成若しくは腺サイズの増加（雄：すべての JTT-751 投与群）が認められた。これらはいずれも適応性の変化と考えられ、1 カ月の休薬により回復又は回復傾向を示した。以上の結果及び考察から、JTT-751 の 2800 mg/kg/day は、NOAEL に相当すると考えられる。

#### 2.6.6.3.1.3 ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験

(評価資料 : CTD4.2.3.2-3)

SD ラット（6 週齢、雌雄各 20 例／群）に JTT-751 の 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day（約 116, 231 及び 462 mg Fe/kg/day）を 6 週間混餌投与した後、第 7 週以降は、中及び高用量群の用量を 1400 及び 2800 mg/kg/day（約 323 及び 647 mg Fe/kg/day）に增量して更に 26 週間投与を継続し（合計 32 週間混餌投与）、JTT-751 の毒性学的影響を検討した。また、対照群を含む各群の雌雄各 5 例については 32 週間投与後に 1 カ月間の休薬期間を設け、毒性学的影響の回復性についても検討した。

#### 死亡、一般状態

被験物質投与に関連した死亡は認められなかった\*。

一般状態では、すべての JTT-751 投与群（500, 1000/1400 及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群）に投与 2 週後から投与 32 週後まで黒色便を認めた。黒色便は未吸収の被験物質の色調を反映したものと考えられた。このほか、低頻度（32 週間の投与期間中 6 回以下）に散見された所見ではあったが、軟便が 1000/1400 mg/kg/day 投与群の雄 5 例、雌 1 例及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群の雄 3 例、雌 1 例に、また、肛門生殖器部周囲被毛の汚染が 1000/1400 mg/kg/day 投与群の雄 3 例及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群の雄 2 例にみられた。

1 カ月間回復試験により、いずれの変化にも回復性が認められた。

\* 本試験では、1000/1400 mg/kg/day 投与群の雄 2 例及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群の雄 1 例を定期解剖前に途中解剖した。このうち 1000/1400 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群の雄 1 例は、上顎部を自損したため人道的見地により安楽死させたものである。残りの 1000/1400 mg/kg/day 投与群の雄 1 例は、投与 203 日に死亡が発見されたもので、死因は特定できなかったが、2000/2800 mg/kg/day 投与群に同様の死亡がなかったため JTT-751 投与とは無関係と判断した。後述の剖検及び病理組織学的検査の項では、これら 3 例を評価に含めた。

#### 眼科学的検査

すべての JTT-751 投与群において、特筆すべき所見は認められなかった。

#### 体重

雄の平均体重及び体重増加量は、投与期間を通じ、すべての JTT-751 投与群において対照群に比し、用量依存的に低値に推移した。雌の 500 mg/kg/day 投与群における平均体重及び体重増加量は、雄とは対照的に、対照群に比して高値に推移し、同群では、体重増加量の有意な高値が投与第 17 週から 30 週にかけて継続して認められた。雌の 1000/1400 mg/kg/day 及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群の平均体重及び体重増加量は、投与期間を通じ、対照群とほぼ同様に推移したが、いずれの測定時点においても対照群に比してやや高値であった。

1カ月間回復試験により、雄の JTT-751 投与群では、体重増加量の顕著な伸びがみられた。

#### 摂餌量及び投与量

雄の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群及び雌のすべての JTT-751 投与群における摂餌量は、対照群に比して高値に推移した。雌の JTT-751 投与群の摂餌量は、投与期間中ほぼ一貫して用量依存的に高値であった。雄では、1000/1400 mg/kg/day 投与群において投与第 29 週から 31 週、2000/2800 mg/kg/day 投与群では、投与第 4 週から 11 週及び投与第 24 週から 32 週にかけての摂餌量が、対照群に比して有意に高値であった。

1カ月間回復試験により、JTT-751 投与群における摂餌量は、雌雄ともに対照群と同程度まで回復した。

摂餌による実際の平均投与量は、各投与群ともに設定投与量の 98.3~105.0% の範囲であった(表 13)。

表 13 平均投与用量

性	投与 6 週まで		投与 7 週から投与 32 週まで		32 週間全体 (mg/kg/day)
	設定投与用量 (mg/kg/day)	設定投与用量 に対する割合	設定投与用量 (mg/kg/day)	設定投与用量 に対する割合	
雄	500	101.2%	500	102.3%	510.4
	1000	98.3%	1400	102.4%	1349.4
	2000	100.3%	2800	101.8%	2692.4
雌	500	98.5%	500	102.7%	509.5
	1000	102.0%	1400	105.0%	1385.5
	2000	102.2%	2800	103.9%	2746.8

#### 血液学的検査

JTT-751 投与に関連した変化として、MPV の増加が、雄で 1000/1400 mg/kg/day 以上、雌では 500 mg/kg/day 以上の投与群において投与第 13 及び 33 週ともに認められた。この MPV の増加は用量依存的であったが、投与期間の長期化による変動はみられなかった。血小板数は、投与第 33 週に雄の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において有意に高値であったものの雌では変化を認めなかった。

このほか、雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群では、網状赤血球数が軽度に高値を示し、これに伴い赤血球体積分布幅 (RDW) の軽微な増加が認められた。また、雄の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群では、MCV、MCH 及び MCHC の軽度増加が認められ、骨髄への鉄供給量の増加による赤血球成熟への影響が考えられた。

投与第 33 週の総白血球数は、雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において対照群に比して高値であり、同週の好中球数は、雌のすべての JTT-751 投与群において対照群に比して高値であった。また、好酸球数は、雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群及び雌の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において有意に増加した(投与第 33 週)。単球数は、雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において低

値であった。なお、投与第 33 週に 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において認められた好塩基球数の僅かな減少は、基準値内の変動と考えられた。

1 カ月間回復試験により、MPV の変化を除く上記の変化には、いずれも回復性ないし回復傾向が認められた。回復試験終了時の MPV 値は、雌雄ともに 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において対照群に比し有意に高値であった。

### 血液凝固系検査

JTT-751 投与に関連した変化は認められなかった。

雌のすべての JTT-751 投与群において、プロトロンビン時間が対照群と比して有意に減少したが、僅かな減少（0.8 秒以下）であり、すべて基準値内の変動であった。

### 血液学生化学的検査

#### 鉄関連検査値

貯蔵鉄の間接的な指標とされる血清フェリチン濃度は、雄では 500 mg/kg/day 以上の投与群、雌では 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において用量依存的に上昇し、投与第 13 週では雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群及び雌の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群、投与第 33 週では雌雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において、対照群と比較して統計学的に有意に高値であった。

血清鉄濃度及び TSAT は、雄では 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において投与第 13 週に、雌では 2000/2800 mg/kg/day 投与群において投与第 33 週に、対照群に比して有意に高値を示した。また、この変化に随伴して、雄の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群では投与第 13 週、雌の 500 mg/kg/day 以上の投与群では投与第 33 週に、対照群に比して有意な UIBC の低値を認めた。

#### その他

JTT-751 投与群では血清リン濃度の上昇がみられ、投与第 13 週の血清リン濃度は、雌雄ともすべての JTT-751 投与群において用量依存的に高値を示した。本変化には、その後、投与期間が増すに伴い軽減する傾向がみられたが、投与第 33 週における雄の血清リン濃度は、JTT-751 投与群において対照群に比し、有意に高値であった。血清リン濃度の上昇は、JTT-751 の薬理作用（消化管からのリン吸収抑制）に対する代償性の変化と考えられた。また、雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群では、投与第 33 週に血清 PTH 濃度の有意な低下が認められ、同時期の同群にみられた尿中リン排泄量の著しい減少（後述）を裏打ちする変化と考えられた。

なお、雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群では、投与第 13 及び 33 週ともに ALT の軽度低下を認めたが、毒性学的には意義のない変化と考えられた。

1 カ月間回復試験により、血清フェリチンの変化を除く上記の変化には、いずれも回復性ないし回復傾向が認められた。回復試験終了時の血清フェリチン値は、雌の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において対照群に比し有意に高値であった。

### 尿検査

JTT-751 投与に関連した変化として、尿中リン排泄量の減少、尿中カルシウム排泄量の増加及び尿 pH の上昇が JTT-751 投与群において認められた（表 14、表 15）。

尿中リン排泄量（クレアチニン補正值）は、投与第13週においては、すべての JTT-751 投与群において用量依存的に減少し、JTT-751 投与群における尿中リン排泄量は、対照群の排泄量を100としたとき、雄では対照群の81～8%，雌では対照群の75～11%に減少した。投与第33週における雄の 2800 mg/kg/day 投与群の尿中リン排泄量は、著しく減少し、対照群の 1%未満であった。同週の雄の 1000/1400 mg/kg/day 投与群における尿中リン排泄量は、対照群の 58%，雌の 2800 mg/kg/day 投与群におけるそれは 52%に減少した。この変化は、JTT-751 の薬理作用（消化管からのリン吸収抑制）に対する代償性の変化と考えられた。

尿中カルシウム排泄量（クレアチニン補正值）は、投与第13週に雌雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において、投与第33週には雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において有意に増加した。本変化は、尿中リン排泄量の減少に対する相補的な変化と考えられた。

尿pHは、雌雄ともに尿中リン濃度の減少に伴いアルカリ性に変化し、投与第13週では、雄のすべての JTT-751 投与群及び雌の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において、投与第33週では、雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群及び雌の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群において有意に変化した。

1カ月間回復試験により、上記いずれの変化にも回復性が認められた。

表 14 尿中リン及びカルシウム排泄量（クレアチニン補正值）

性	投与量 (mg/kg/day)	Ca/Crea			P/Crea		
		13週後	33週後	回復期	13週後	33週後	回復期
雄	0	0.04	0.03	0.05	1.35	1.20	1.17
	500	0.03	0.03	0.11	1.10 <sup>a</sup>	1.07	1.23
	1000/1400	0.05	0.04	0.07	0.52 <sup>a</sup>	0.70 <sup>a</sup>	1.51
	2000/2800	0.23 <sup>a</sup>	0.18 <sup>a</sup>	0.06	0.11 <sup>a</sup>	0.01 <sup>a</sup>	1.38
雌	0	0.12	0.21	0.23	2.11	1.71	1.75
	500	0.12	0.20	0.29	1.59 <sup>a</sup>	1.74	1.96
	1000/1400	0.16	0.19	0.24	1.16 <sup>a</sup>	1.73	2.19
	2000/2800	0.44 <sup>a</sup>	0.19	0.19	0.24 <sup>a</sup>	0.89 <sup>a</sup>	2.04

a: 対照群に対して統計学的に有意差あり

表 15 尿中 pH

性	投与量 (mg/kg/day)	pH 平均値 (例数)			pH ≥ 9.0 の例数		
		第 13 週	第 33 週	回復期	13 週後	33 週後	回復期
雄	0	6.9 (15)	6.6 (15)	6.6 (5)	0	0	0
	500	7.3 <sup>a</sup> (15)	7.0 (15)	6.6 (5)	0	0	0
	1000/1400	7.6 <sup>a</sup> (12)	6.9 (13)	6.8 (5)	3	0	0
	2000/2800	7.8 <sup>a</sup> (8)	7.7 <sup>a</sup> (11)	6.6 (5)	6	3	0
雌	0	6.6 (15)	6.1 (15)	6.3 (4)	0	0	0
	500	7.0 (15)	6.3 (14)	6.3 (5)	0	0	0
	1000/1400	7.2 <sup>a</sup> (15)	6.7 <sup>a</sup> (15)	6.4 (5)	0	0	0
	2000/2800	7.4 <sup>a</sup> (14)	6.8 <sup>a</sup> (10)	6.9 (5)	1	3	0

a: 対照群に対して統計学的に有意差あり

## 剖検

JTT-751 投与に関連した変化として、消化管腔内に未吸収の被験物質と考えられる黒色粒状物質が観察された（表 16）。なお、本試験によらず、黒色粒状物質は対照群の動物の消化管腔内にもしばしば観察され、本試験においても同じものが散見されたが、被験物質との鑑別を行っていないため、表 16 には、あえてその頻度を記した。

1 カ月間回復試験により、JTT-751 投与群における本変化は消失した。

表 16 黒色粒状物質観察例数

性	雄				雌			
	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800
観察例数	15	15	15	15	15	15	15	15
胃	1	0	0	3	0	1	0	0
十二指腸	0	2	0	1	0	0	0	0
空腸	0	2	0	1	0	1	1	2
回腸	1	1	0	1	0	1	2	2
盲腸	1	14	11	13	0	15	14	10
結腸	0	2	1	1	0	1	0	0
下位結腸/直腸	0	0	1	1	1	0	0	0

### 臓器重量

JTT-751 投与に関連した変化として、脾臓及び肝臓重量の増加が雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において認められた。

#### 脾臓重量

雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群では、脾臓の絶対重量並びに体重比及び脳重量比重量がいずれも有意に増加した。本変化には、脾臓の褐色色素沈着（鉄沈着）の程度（重症度）と相関がみられた。雄では、1000/1400 mg/kg/day 投与群において体重比重量、2000/2800 mg/kg/day 投与群において体重比及び脳重量比重量が有意に増加したが、絶対重量の増加は 10%未満であり、有意な増加ではなかった。

#### 肝臓重量

雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群では、肝臓の絶対重量並びに体重比及び脳重量比重量が有意に増加し、本変化には肝臓の褐色色素沈着の程度と相関がみられた。

雌の 1000/1400 mg/kg/day 投与群では、肝臓の体重比重量が対照群に比し有意に高値であったが、絶対重量の増加は 10%と小さく、また各個体の絶対重量値の分散範囲は、対照群のそれと同様であつたため正常範囲内の変動と考えられた。雄の JTT-751 投与群に散見された肝臓の絶対重量及び脳重量比重量の有意な低値は、体重の低値に依拠するものと考えられた。

### その他

このほか、甲状腺/副甲状腺重量については、絶対重量及び脳重量比重量の有意な高値が雌の 1000/1400 及び 2000/2800 mg/kg/day 投与群において、体重比及び脳重量比重量の有意な高値が雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において、体重比重量の有意な高値が雄の 1000/1400 mg/kg/day 投与群及び雌の 2000/2800 mg/kg/day 投与群において散見されたが、2000/2800 mg/kg/day 投与群においても甲状腺／副甲状腺には JTT-751 投与に起因する病理組織学的変化がみられなかつたことから、いずれも毒性学的には意義のない変化と考えられた。

1 カ月間回復試験終了時においては、いずれの臓器重量にも JTT-751 投与の影響を示唆する変化は、認められなかつた。

### **病理組織学的検査**

JTT-751 投与に関連した所見として鉄沈着を示す組織像が、肝臓（雄、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群；雌 2000/2800 mg/kg/day 投与群）、脾臓（雄、500 mg/kg/day 以上の投与群；雌、2000/2800 mg/kg/day 投与群）、腎臓（雌雄 2000/2800 mg/kg/day 投与群）、消化管（雌雄、500 mg/kg/day 以上の投与群；十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸又は直腸のうち少なくとも 1 部位）、腸間膜リンパ節（雌雄、500 mg/kg/day 以上の投与群）、縦隔リンパ節（雌雄、500 mg/kg/day 以上の投与群）及び卵巣（雌、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）に認められた。また、消化管のうち特に未吸収の被験物質が大量に集積する結腸では、JTT-751 の消化管粘膜に対する局所刺激性に関連する変化として粘膜肥厚（雄、500 mg/kg/day 以上の投与群；雌、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）、杯細胞の増加（雄、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群；雌、500 mg/kg/day 以上の投与群）、炎症性細胞浸潤（雌雄、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）、及び外筋層の肥厚（雌、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）が認められた。

### 肝臓、脾臓、腎臓

褐色色素（ヘモジデリン、リポフシンを含む）を含有する肝臓のクッパー細胞、脾臓のマクロファージ及び腎臓の尿細管上皮細胞の頻度及び程度が、雌雄すべての JTT-751 投与群において対照群に比し、用量依存的に増加した（表 17）。

1 カ月間回復試験により、肝臓及び脾臓では投与期間終了時と同程度の変化がみられたが腎臓の所見には軽度ながら回復性が認められた。

表 17 32 週間投与終了時の肝臓、脾臓、腎臓の褐色色素発現例数

投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800
例数	15	15	15	15	15	15	15	15
<b>肝臓</b>								
極軽度	2	1	6	8	0	1	2	9
軽度	0	0	1	2	0	0	0	1
合計	2	1	7	10	0	1	2	10
<b>脾臓</b>								
極軽度	5	2	1	1	0	0	0	0
軽度	10	6	1	0	4	6	4	0
中等度	0	7	13	2	11	9	11	7
高度	0	0	0	12	0	0	0	8
合計	15	15	15	15	15	15	15	15
<b>腎臓</b>								
極軽度	3	3	2	9	4	10	10	13
軽度	0	0	0	1	0	0	0	1
合計	3	3	2	10	4	10	10	14

消化管

消化管は、JTT-751 に直接曝露されるため、JTT-751 投与群では種々の分節において褐色色素を含むマクロファージがみられたが、下位消化管へは未吸収の被験物質が集積するため、結腸において特に強く影響が認められた。すなわち、結腸では褐色色素を含むマクロファージが雌雄すべての JTT-751 投与群においてほぼ全例に認められた。また雌雄の 2000/2800 mg/kg/day 投与群では褐色色素を含むマクロファージは、消化管のほぼすべての部位でみられたが、結腸における頻度が最も高かった（表 18）。

また、その他の所見は結腸にのみ集中し、JTT-751 投与群において炎症性細胞浸潤（雌雄、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）、杯細胞の増加（雄、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群；雌、500 mg/kg/day 以上の投与群）、粘膜肥厚（雄、500 mg/kg/day 以上の投与群；雌、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）、及び外筋層肥厚（雌、1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群）がみられた。これらの所見は、いずれも JTT-751 の消化管粘膜に対する局所刺激性に関連する適応性の変化と考えられた（表 19）。

1 カ月間回復試験により、褐色色素含有マクロファージは、胃では完全に消失したものの小腸及び大腸では明らかな回復性は認められなかった。本所見以外で結腸にみられた所見については、不完全ながら回復性が認められた。

表 18 32 週間投与終了時の褐色色素発現例数

性 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800
例数	15	15	15	15	15	15	15	15
胃	0	0	0	2	0	0	0	0
十二指腸	0	0	2	2	0	0	0	1
空腸	0	0	1	2	0	0	3	2
回腸	0	0	1	4	0	0	0	6
盲腸	0	0	1	7	0	0	2	7
結腸	0	12	14	15	0	13	14	15
直腸	0	0	1	2	0	0	3	3

表 19 32 週間投与終了時の結腸における所見

性	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800	0	500	1000/ 1400
例数	15	15	15	15	15	15	15	15
<b>褐色色素貪食マクロファージ集簇の増加</b>								
極軽度	0	5	2	2	0	7	2	5
軽度	0	7	11	7	0	6	12	7
中等度	0	0	1	6	0	0	0	3
合計	0	12	14	15	0	13	14	15
<b>炎症性細胞浸潤</b>								
極軽度	0	0	1	6	0	0	4	8
軽度	0	0	1	1	0	0	1	5
合計	0	0	2	7	0	0	5	13
<b>杯細胞増加</b>								
極軽度	0	0	1	2	0	4	4	3
軽度	0	0	0	4	0	0	4	3
中等度	0	0	0	2	0	0	1	8
合計	0	0	1	8	0	4	9	14
<b>粘膜肥厚</b>								
極軽度	0	2	3	5	0	0	0	3
軽度	0	0	6	3	0	0	3	6
中等度	0	0	0	2	0	0	2	3
高度	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	0	2	9	10	0	0	6	12
<b>外筋層肥厚</b>								
極軽度	0	0	0	0	0	0	4	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	3
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	0	0	0	0	0	0	6	4

**腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節**

腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節では、髓索中の褐色色素貪食マクロファージ集簇のサイズ、数及び量が、500 mg/kg/day 以上の JTT-751 投与群においてほぼ用量依存的に増加した。このほか、腸間膜リンパ節では、リンパ球の増加及び洞拡張が、縦隔リンパ節では、色素沈着した洞組織球/マクロファージが、JTT-751 投与群において認められた（表 20、表 21）。

1 カ月間回復試験により、上記変化には不完全ながら回復性が認められた。

表 20 32週間投与終了後の腸間膜リンパ節における所見

性	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800
例数	15	15	15	15	15	15	15	15
褐色色素貪食マクロファージ集簇の増加								
極軽度	0	4	4	5	0	7	2	8
軽度	0	1	2	4	0	3	1	6
中等度	0	0	3	4	0	1	4	0
合計	0	5	9	13	0	11	7	14
リンパ球の増加								
極軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	3	4	3	0	3	6	6
中等度	0	3	1	0	0	2	1	0
合計	0	6	5	3	0	5	7	7
洞拡張								
極軽度	0	0	1	0	0	0	3	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	0	0	1	0	0	0	4	4

表 21 32週間投与終了時の縦隔リンパ節における所見

性	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800	0	500	1000/ 1400	2000/ 2800
例数	15	15	15	15	15	15	15	15
褐色色素貪食マクロファージ集簇の増加								
極軽度	1	2	9	8	0	5	3	7
軽度	0	1	1	2	1	2	9	4
中等度	0	0	1	2	0	0	0	2
合計	1	3	11	12	1	7	12	13
洞組織球の色素沈着								
極軽度	1	3	3	3	3	3	5	5
軽度	0	0	2	1	2	1	4	5
中等度	0	0	1	1	0	0	0	1
合計	1	3	6	5	5	4	9	11

### 卵巣

対照群と比較して、雌の 1000/1400 mg/kg/day 以上の投与群では、卵巣の褐色色素貪食マクロファージの頻度、程度が僅かながら増加した。1 カ月間回復試験により、本変化には完全な回復はみられなかった。

### 結論

JTT-751 の 500～2800 mg/kg/day を 32 週間反復投与した結果、鉄吸収を示す鉄関連血液生化学検査値の変化が 500 mg/kg/day 以上で認められ、これに付随して血液学的検査値の変化及び各種組織への鉄沈着が認められた。このほか、JTT-751 投与群では、JTT-751 の薬理作用（消化管からのリン吸収抑制）と関連して、尿中リン排泄量の顕著な減少が認められ、合わせて血清リン濃度の上昇、尿中カルシウム排泄量の増加も認められた。また、消化管のうち特に未吸収の被験物質が大量に集積する結腸では、JTT-751 の消化管粘膜に対する局所刺激性に関連した病理組織学的変化が認められた。

最高用量とした 2800 mg/kg/day 投与群において各組織に認められた鉄沈着の所見に、1 カ月間回復試験による完全な回復は認められなかったが、鉄の過剰蓄積に起因する障害性の変化は本用量を 32 週間反復投与しても認められなかった。すなわち鉄過剰に起因する毒性変化（鉄過剰症）は、2800 mg/kg まで認められなかったことから、2800 mg/kg/day は NOAEL と判断した。

## 2.6.6.3.2 非げっ歯類を用いた試験

## 2.6.6.3.2.1 イヌ 4 週間混餌投与毒性試験

(参考資料 : CTD4.2.3.2-4)

ビーグル犬（5.5～6 カ月齢、雌雄各 2 例／被験物質投与群、雌雄各 1 例／対照群）に JTT-751 を混ぜた餌を 500 mg/kg/day (110 mg Fe/kg/day) の用量となるように 1 日 1 回、あるいは 1000 mg/kg/day (219 mg Fe/kg/day) の用量となるように 1 日 1 回あるいは 2 回、4 週間（28 日間）混餌投与し、毒性学的影響を検討した。

各群の投与量及び動物数を表 22 に示した。

表 22 イヌ 4 週間混餌投与毒性試験における投与量、用法及び動物数

投与量、回数（1 日用量）		動物数	
JTT-751	MC	雄	雌
0 (対照)	—	1	1
500 mg/kg, QD (500 mg/kg/day)	—	2	2
500 mg/kg, BID (1000 mg/kg/day)	—	2	2
1000 mg/kg, QD (1000 mg/kg/day)	—	2	2
500 mg/kg, BID (1000 mg/kg/day)	25 mg/kg, BID (50 mg/kg/day)	2	2

予備試験<sup>4)</sup>の結果、およそ 1700 及び 3500 mg/kg/day の投与によって、初回投与より消化器症状（水様便、軟便及び血便）が観察された。そこで、高用量及び低用量として 1000 mg/kg 及び 500 mg/kg を設定した。なお、高用量に関しては、分割投与が消化管作用を軽減する可能性を考慮して、1 日 1 回投与群と 1 日 2 回分割投与群を設定した。1 日 2 回分割投与群に関しては、大腸内での水分貯留が消化管作用を軽減する可能性を考慮して、MC (25 mg/kg, BID) 併用投与群を併せて設定した。

## 死亡及び一般状態

雌雄いずれの JTT-751 投与群においても死亡は認められなかった。

JTT-751 投与に関連した所見として、泥状便／水様便、暗色便及び血便（便中あるいはケージの下に血液の痕跡）が観察された。これらの所見には、用量との相関あるいは分割投与の有無との関連は認められなかった。泥状便は、JTT-751 投与群において投与期間を通して観察された。暗色便は、同様に JTT-751 投与群において投与期間を通して観察され、これは便中に排泄された未吸収の被験物質の色調を反映したものと考えられた。血便は、主に投与 2 日及び 9 日に観察された。この所見の重症度を考慮して、500 mg/kg BID+MC 群の雄 2 例及び 500 mg/kg BID 群の雄 1 例の計 3 例について、投与 2 日目以降の 2 回目投与を中止した。500 mg/kg BID+MC 群の雄 2 例については投与 7 日目、500 mg/kg BID 群の雄 1 例については投与 3 日目から 2 回目投与を再開した。なお、各日における 1 回目の投与はこの間も継続した。投与 9 日目以降にみられた血便の発現頻度の急激な減少には、大量の未吸収被験物質に対する消化管の耐性の成立あるいは試験途中（投与 8 日目以降）から餌の組成を変えた（それまで単独で与えていた餌に投与 8 日目以降

ドライペレットを混ぜて給餌した) ことによる消化管粘膜の保護効果が寄与していると考えられた。

### 体重、摂餌量及び投与量

投与第1週において、すべてのイヌにおいて体重減少が認められた。体重減少の程度は、対照群に比して JTT-751 投与群において大きくなる傾向を示した。JTT-751 投与群の体重減少は、雄では-0.3～-0.6 kg、雌では-0.3～-0.8 kg の範囲であり、対照群では雌雄ともに-0.3 kg であった。

この体重減少のために、投与第2週の初めより、缶詰の餌にドライペレットを混ぜて与えることにした。その後、多くの動物において体重は第2週の終わりには原体重に復した。雄の投与終了時の累積体重増加量は、JTT-751 投与群では 0.2～0.7 kg の範囲であり、対照群の雄では 0.7 kg であった。雌の投与終了時の累積体重増加量は、JTT-751 投与群では 0.1～0.5 kg の範囲であり、対照群では 0.6 kg であった。なお、500 mg/kg QD 投与群、500 mg/kg BID 投与群及び 1000 mg/kg QD 投与群のそれぞれ雌の 1 例、計 3 例は試験終了までに原体重に復さず、体重減少は 0.1～0.6 kg の範囲であった。

投与第1週には、JTT-751 を缶詰の餌に混ぜて与え、ドライペレットの追加は行っていなかった。1000 mg/kg QD 群の雌雄各 1 例ずつを除き、他のイヌはほとんどすべての餌を食べ、ほぼ設定量が投与された。1000 mg/kg QD 群の雌雄各 1 例の摂餌量は設定量のそれぞれ 81% 及び 94% であり、実際の投与量は 810 mg/kg/day 及び 940 mg/kg/day となった。

第2週から第4週の間は、JTT-751 を混ぜた缶詰の餌にドライペレットを混ぜて与えた。この間の摂餌量は、1000 mg/kg QD 群の 2 例の雄及び 1 例の雌を除き、概ね 100% であった。摂餌量の少なかった 3 例の投与 8 日目から 11 日目の間の摂餌量は、雄は 85% と 87%、雌は 88% であり、投与 12 日目から 28 日目の間の摂餌量はほぼ 100% であった。

### 血液学的検査

JTT-751 投与に関連した血液学的検査値の変化は認められなかった。雌の 1000 mg/kg QD 投与群の 1 例に、指趾間部の感染による白血球数及び好中球数の増加が認められた。

### 血液生化学的検査

500 mg/kg BID+MC 群を除くすべての JTT-751 投与群の雄でナトリウム、クロール及びカルシウムが第4週に概ね増加した。

なお、鉄関連検査値（フェリチン、血清鉄、TIBC、TSAT 及び UIBC）に変化はなかった。

### 尿検査

JTT-751 投与群の雄の尿中リン排泄量は、500 mg/kg QD 群の雄 1 例の第4週を除き、投与前値あるいは対照群に比して著しく減少した。JTT-751 投与群の雄の尿 pH は、多くの動物において、アルカリ化する方向にあった。

一方、JTT-751 投与群の雌の尿中リン排泄量は、少数(500 mg/kg BID の 1 例: 第 2, 4 週, 1000 mg/kg QD 群の 1 例: 第 2 週, 500 mg/kg BID+MC 群の 1 例: 第 2 週) でのみ、減少した。JTT-751 投与群の雌の pH は、1000 mg/kg QD 群の雌の 1 例及び 500 mg/kg BID+MC 群の 1 例では、投与第2週にアルカリ性となった。

## 剖検

JTT-751 投与に関連した所見は認められなかった。

## 臓器重量

JTT-751 投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。

## 病理組織学的検査

すべての動物の盲腸、大腸及び下部大腸／直腸、並びに肉眼的に病変が認められた動物に関して回腸-盲腸接合部を検査した。

JTT-751 投与に関連した所見は、消化管腔内の内容物と混じりあった黒色の粒状物質のみであった。その全般的な程度は軽微から中等度にわたっていた。黒色粒状物質は、未吸収の被験物質と考えられた。消化管組織に異常所見は、認められなかった。

以上、JTT-751 の 500 mg/kg/day (500 mg/kg を 1 日 1 回) あるいは 1000 mg/kg/day (1000 mg/kg を 1 日 1 回あるいは 500 mg/kg を 1 日 2 回) の 4 週間混餌投与により、消化管症状が現れたが、これらは概ね時間経過とともに減弱した。血清電解質の上昇が雄に現れたが、鉄関連検査値に対する影響は見られなかった。

また、尿中リン排泄量の減少は、JTT-751 の薬理作用である食餌中からのリン吸収抑制作用の副次効果と考えられた。

病理組織学的検査において認められた消化管内容物中の黒色粒状物質は、未吸収の被験物質が消化管内容物とともに観察されたものと考えられた。

イヌ 4 週間混餌投与毒性試験の結果、雌雄ともに 1000 mg/kg/day の投与量まで JTT-751 に対する忍容性があると考えられた。

### 2.6.6.3.2.2 イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験

(評価資料 : CTD4.2.3.2-5)

ビーグル犬 (5~6 カ月齢、雌雄各 4 又は 6 例／群) に JTT-751 を、3 週間の用量漸増期間を設けて投与量を 0 (対照群)、500、1200 及び 2800 mg/kg/day (110, 263 及び 613 mg Fe/kg/day) とし、以後 13 週間 (計 16 週間) 混餌投与して毒性学的影響を検討した。また、1200, 2800 mg/kg/day 及び対照群については投与期間終了後、雌雄各 2 例／群の 1 カ月間休薬期間を設け、その回復性についても検討した。

用量漸増期間中、第 1 週の投与量は、低用量を 125、中用量を 300、高用量を 700 mg/kg/day に、第 2 週目の投与量は、低用量を 250、中用量を 600、高用量を 1400 mg/kg/day に、第 3 週目の投与量は、低用量を 375、中用量を 900、高用量を 2100 mg/kg/day に設定した。対照群の動物には 16 週間を通し、無処置の餌を供給した。(表 23)

表 23 イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験における投与量及び動物数

投与量 (mg/kg/day)	動物数		
	投与期間終了時解剖群	回復試験群	合計
0 (対照群) *	雄 4 例, 雌 4 例	雄 2 例, 雌 2 例	雄 6 例, 雌 6 例
第 1 週	125		
第 2 週	250		
第 3 週	375		
第 4 週～16 週	<b>500</b>	雄 4 例, 雌 4 例	なし 雄 4 例, 雌 4 例
第 1 週	300		
第 2 週	600		
第 3 週	900		
第 4 週～16 週	<b>1200</b>	雄 4 例, 雌 4 例	雄 2 例, 雌 2 例 雄 6 例, 雌 6 例
第 1 週	700		
第 2 週	1400		
第 3 週	2100		
第 4 週～16 週	<b>2800</b>	雄 4 例, 雌 4 例	雄 2 例, 雌 2 例 雄 6 例, 雌 6 例

\*: 対照群の動物には無処置餌を供給した。

### 用量設定根拠

イヌ 4 週間混餌投与毒性試験及びその予備試験の成績他を参考に, JTT-751 の最大耐用量と考えられた 2800 mg/kg/day を最高用量に設定し, 適切な用量幅を得るために低用量として 500 mg/kg/day, 中用量として 1200 mg/kg/day を設定した。なお, 投与第 1 週から 3 週にかけての JTT-751 の投与は, JTT-751 の有する消化管への局所作用に対する馴致を目的に, いずれの用量においても設定用量の 4 分の 1 量から投与を開始し, 1 週毎に同量を累積加算して 4 週目に設定用量に達するよう漸増法により行った。

### 死亡及び一般状態

雌雄いずれの投与群においても死亡は認められなかった。

JTT-751 投与に関連した所見として, 水様便の頻度増加が 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群において認められた。また 500 mg/kg/day 投与群の雌を除くすべての JTT-751 投与群において, 投与期間中に消化管由来と考えられる赤色漏出物がケージ下に散見され, 本所見の頻度及び程度には用量相関性が認められた。このほか, 歯の着色が, 500 mg/kg/day 投与群の雄 1 例と 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群の雌雄の大半に認められた。また, JTT-751 投与群では, 便の色調変化（暗色／黒色ないし灰色）が投与期間を通して観察されたが, 本変化は便中に未吸収の被験物質が存在することによるものと考えられた。

便の変化は赤色漏出物を含めて, 1 カ月の回復期間中に消失した。歯の着色は, 1200 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び 2800 mg/kg/day 投与群の雌雄では, 1 カ月間の回復期間経過後も認められた。

### 眼科学的検査

眼科学的検査所見（投与期間終了時）には, いずれの個体にも異常は認められなかった。

### 体重及び摂餌量

2800 mg/kg/day 投与群では、投与期間終了時点において、対照群と比較し雄で 7%，雌で 13% の体重減少がみられた。しかし、いずれも 1 カ月間の回復期間内に、対照群と同程度まで復した。

摂餌量は、対照群と比較して、すべての JTT-751 投与群において有意に増加した。ただし 2800 mg/kg/day 投与群の雄 2 例と雌 1 例については、最後の 1 カ月間の摂餌量が減少した。

なお、摂餌による実際の平均投与量は、投与第 3 週まではいずれの投与群とも設定投与量の 99% 以上、第 4 週以降は 93.4～99.8% の範囲であった（表 24）。

表 24 平均投与量（第 4 週～第 16 週）

設定投与量 (mg/kg/day)	平均投与量*（設定投与量に対する割合：%）	
	雄	雌
500	496 (99.2)	496 (99.2)
1200	1196 (99.7)	1198 (99.8)
2800	2616 (93.4)	2721 (97.2)

\*: 投与期間中の平均摂餌量と餌中の被験物質濃度より算出

### 血液学的検査

MCV が、1200 mg/kg/day 投与群の雄及び 2800 mg/kg/day 投与群の雌雄において有意に増加した。また、2800 mg/kg/day 投与群の雌では、MCH 及び血小板数の有意な増加も認められた。

回復期間終了後、これらの変動はいずれも対照群と同程度まで復した。

なお、1200 mg/kg/day 投与群の雌では、MPV が有意に高値であったが、用量依存的な変化ではなかった。

### 血液凝固系検査

2800 mg/kg/day 投与群において、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が対照群と比較して有意に延長した。この延長は、回復期間経過後には対照群のレベルにまで復した。

### 血液生化学的検査

鉄関連検査値については、血清鉄濃度の上昇が 2800 mg/kg/day 投与群において、血清フェリチン濃度の上昇が 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群において認められた（表 25）。また 2800 mg/kg/day 投与群では、UIBC が顕著に低下した。

肝機能に関連するいくつかの項目で変動が認められた。すなわち AST, ALT 及び ALP 活性の増加、血清総蛋白濃度、血清アルブミン濃度及び血清総コレステロール濃度の低下が、いずれも 2800 mg/kg/day 投与群で認められた（表 26）。

回復期間終了後においても、2800 mg/kg/day 投与群における血清鉄濃度及び 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群における血清フェリチン濃度は、対照群に比して高値を持続した。一方、UIBC, TIBC 及び肝機能に関連した項目は、すべて対照群と同程度に復した。

表 25 16 週後の鉄関連検査値の変化（対照群に対する変化率）

投与量 (mg/kg/day)	雄			雌		
	500	1200	2800	500	1200	2800
血清鉄濃度	—	—	+113%*	—	—	+67%*
血清フェリチン濃度	—	+64%*	+15 倍*	—	+34%*	+9 倍*

\*: 変化量の差が対照群に比べ統計的に有意

表 26 16 週後の肝機能関連検査値の変化（対照群に対する変化率）

投与量 (mg/kg/day)	2800 (雄)	2800 (雌)
AST	+185%*	+58%*
ALT	+256%*	+171%*
ALP	+174%*	+184%*
総蛋白	-19%*	-20%*
アルブミン	-28%*	-29%*
総コレステロール	-25%*	-35%*
トリグリセリド	+61%*	影響なし

\*: 変化量の差が対照群に比べ統計的に有意

## 尿検査

尿中リン排泄量（クレアチニン補正值）は、雌雄とも 2800 mg/kg/day 投与群において顕著に減少し、対照群と比較し雄で 64%，雌で 81% の低下を示した。この低下は、食餌からのリン取り込みを抑える JTT-751 の薬理作用を反映した変化と考えられた。

この低下した尿中リン排泄量はいずれも、回復期間終了後、対照群と同程度まで復した。

## 臓器重量

肝臓重量の増加が 1200 mg/kg/day 投与群の雄及び 2800 mg/kg/day 投与群の雄雌で認められた。これは病理組織学的に組織への鉄沈着に関連した増加と考えられた。

胸腺重量の減少が 2800 mg/kg/day 投与群の雄全例と雌 1 例で認められた。病理組織学的に組織の萎縮を伴っていることから、ストレス応答による可能性が示唆された。

脾臓重量の減少が 2800 mg/kg/day 投与群の雄で認められた。病理組織学的に組織への鉄沈着は僅かであり、臓器重量の減少に関係した変化は認められなかった。

2800 mg/kg/day 投与群の雄全例と雌 1 例で心臓重量が僅かに減少した。体重の低値を反映した変化であり、関連性が考えられる病理組織学的な異常所見は認められなかった。

2800 mg/kg/day 投与群では前立腺重量と精巣上体重量の減少も認められた（表 27）。いずれの組織とも病理組織学的な異常所見は認められず、また精巣の異常も認められていないことから、毒性学的に意義の乏しい変化と考えられた。

1200 及び 2800 mg/kg/day 群の肝臓重量は、回復期間終了後においても対照群に比して高値であった（表 28）。

表 27 16週後の臓器重量の変化（対照群に対する変化率）

投与量 (mg/kg/day)	雄		雌
	1200	2800	2800
肝臓	+32%	+52%	+44%*
胸腺	—	-64%*	-30%
脾臓	—	-33%*	—
心臓	—	-22%*	-23%
前立腺	—	-60%*	—
精巣上体	—	-35%*	—

\*: 変化量の差が対照群に比べ統計的に有意

表 28 回復期間終了後の臓器重量の変化（対照群に対する変化率）

投与量 (mg/kg/day)	雄		雌
	1200	2800	2800
肝臓	+12%	+47%	+59%*
胸腺	—	-30%*	-11%
脾臓	—	+21%*	—
心臓	—	-5%*	-27%
前立腺	—	-28%*	—
精巣上体	—	+33%*	—

\*: 変化量の差が対照群に比べ統計的に有意

### 病理組織学的検査

JTT-751 投与に関連した所見が認められたのは消化管（500 mg/kg/day 以上）及び肝臓（1200 mg/kg/day 以上）であった。

#### 消化管

消化管では、鉄沈着を表す像として、粘膜下組織における褐色色素の貯留と結合組織の好塩基性変化が、1200 mg/kg/day 投与群では小腸及び大腸、2800 mg/kg/day 投与群では食道、胃、小腸及び大腸にそれぞれ認められた。2800 mg/kg/day 投与群では、本変化とともに、食道、胃及び大腸の粘膜組織に糜爛及び炎症性変化（急性～亜急性炎症像）が認められ、更に食道では、糜爛とともにその修復過程と考えられる粘膜上皮直下の裂溝形成や反応性の粘膜上皮の過形成も認められた。また、雄 1 例、雌 3 例の大腸では、杯細胞の減少も認められた。1200 mg/kg/day 投与群では、雄 1 例の大腸にごく軽度の炎症性変化がみられたのみであった。500 mg/kg/day 投与群では、鉄沈着は認められず、消化管粘膜に対する本剤の局所作用（刺激性）を示唆する変化も認められなかった。なお、JTT-751 投与群では、いずれの用量においても大腸（盲腸、結腸又は直腸）の管腔側壁面に黒色粒状物質が観察された。この粒子は、プルシアンブルー染色により 3 値鉄であることが確認されたことから未吸収の被験物質と考えられた。

1 カ月間の回復期間後、上記消化管の所見には回復性が認められた。すなわち、鉄沈着及び炎症の程度は軽減しており、糜爛、裂溝あるいは粘膜上皮の過形成は、いずれの個体にも認められなかった。

### 肝臓

主な所見として、2800 mg/kg/day 投与群では、肝細胞、クッパー細胞及び慢性炎症巣中のマクロファージに、顕著な褐色色素の沈着（鉄沈着）が認められ、軽度から重度にわたる慢性炎症巣とともにごく軽度から中等度の細胆管の増生が認められた。同様の変化は500及び1200 mg/kg/day 投与群においても認められたが、ごく軽度から軽度の変化に限局しており、頻度も低かった。

1 カ月間の回復期間終了後も、2800 mg/kg/day 投与群における慢性炎症巣及び細胆管の増生に完全な回復性は認められなかった。また、1200 mg/kg/day 投与群における慢性炎症巣もごく軽度から軽度の変化として残存していた。

### その他の所見

すべての JTT-751 投与群の脾臓及びリンパ節と 2800 mg/kg/day 投与群の腎皮質において、鉄沈着が認められた。また、2800 mg/kg/day 投与群の胆嚢では、急性から亜急性期にある炎症性変化、水腫、杯細胞（goblet-cell）の過形成あるいはリンパ組織過形成が観察された。回復期間後、腎臓における鉄沈着には程度の軽減がみられたが、脾臓及びリンパ節における鉄沈着の程度に回復期間前後で差は認められなかった。胆嚢にみられた所見は、1 カ月間の回復期間により完全に消失した。

このほか 2800 mg/kg/day 投与群では、肉眼所見として腹水あるいは脾臓の浮腫が投与期間終了時に観察されたが、関連が疑われる病理組織学的変化が、観察したいずれの器官・組織にも認められなかったことから、これらは血清アルブミン濃度低下に伴う二次的な変化と考えられた。

### 特記すべき所見及び考察

2800 mg/kg/day 投与群では対照群に比べ体重と摂餌量の減少が認められたが、本影響には、病理組織学的検査の結果より、本投与群でみられた肝臓及び消化管の組織障害の影響が考えられた。この肝臓における組織障害は、細胆管の増生及び慢性炎症病巣であり、血液生化学的検査値や肝重量の変化と連動していた。また、2800 mg/kg/day 投与群の雄 2 例と雌 1 例では腹水が観察されたが、これは血清アルブミン濃度の低下に関連した所見と考えられた。

1 カ月間の回復期間により、消化管の変化には回復性が認められ、2800 mg/kg/day 投与群においても一部の変化は完全に消失した。また、肝臓では、組織障害を示唆する血液生化学的検査値は一部あるいは完全に正常範囲にまで回復し、腹水も消失したが、病理組織学的には慢性炎症巣及び細胆管の増生に完全な回復性は認められなかった。

500 及び 1200 mg/kg/day 投与群にみられた脾臓及びリンパ節における鉄沈着の所見、肝臓の病理組織学的所見並びに 1200 mg/kg/day 投与群における消化管の病理組織学的所見は、いずれもごく軽度から軽度の変化に限局しており、体重及び摂餌量の変化あるいは血液生化学的検査値の変動を伴わなかった。したがって、これらの病理組織学的所見は 1 カ月間の回復期間後、完全には消失しなかったものの、毒性学的意義は乏しいと考察した。

以上の結果及び考察より、JTT-751 のイヌ 16 週間混餌投与毒性試験における NOAEL は 1200 mg/kg/day と判断した。

#### 2.6.6.3.2.3 イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験

(評価資料 : CTD4.2.3.2-6)

ビーグル犬 (5-6 カ月齢, 雌雄各 7 例/群) に JTT-751 の 400, 1000 及び 2000 mg/kg/day (約 92, 231 及び 462 mg Fe/kg/day) を, 3 又は 7 週間の用量漸増期間と合わせて合計 42 週間混餌投与し, 毒性学的影響を検討した。また, 各投与群の雌雄各 3 例については投与期間終了後, 2 カ月間の休薬期間を設け, 毒性学的影響の回復性について検討した。

用量漸増期間中, 第 1 週の投与量は, 低用量を 100, 中用量を 175, 高用量を 300 mg/kg/day に設定し, 以後順次用量を漸増した (表 29)。対照群の動物には 42 週間を通し, 無処置の餌を供給した。

表 29 イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験における投与量及び動物数

投与量 (mg/kg/day)	動物数		
	投与期間終了時 解剖群	回復試験群	合計
0 (対照群) *	雄 4 例, 雌 4 例	雄 3 例, 雌 3 例	雄 7 例, 雌 7 例
第 1 週 100			
第 2 週 200			
第 3 週 300	雄 4 例, 雌 4 例	雄 3 例, 雌 3 例	雄 7 例, 雌 7 例
第 4 週～42 週 400			
第 1 週 175			
第 2 週 350			
第 3 週 525			
第 4 週～6 週 700	雄 4 例, 雌 4 例	雄 3 例, 雌 3 例	雄 7 例, 雌 7 例
第 7 週 850			
第 8 週～42 週 1000			
第 1 週 300			
第 2 週 600			
第 3 週 900			
第 4 週～6 週 1200	雄 4 例, 雌 4 例	雄 3 例, 雌 3 例	雄 7 例, 雌 7 例
第 7 週 1600			
第 8 週～42 週 2000			

\*: 対照群の動物には無処置餌を供給した。

#### 死亡

2000 mg/kg/day 投与群の雄 1 例を全身状態悪化 (元気消失, 摂餌廃絶, 体重減少) により投与 40 週 (275 日目) に切迫殺した。全身状態の悪化は, 鉄の過剰蓄積に連続する肝障害によるものと考えられた。本例では, 切迫殺時の臨床検査において, フェリチン濃度の顕著な上昇

(7740 ng/mL) がみられ、UIBC はほぼ消失 (<10 µg/mL) していた。また、AST, ALT 及び ALP 活性の顕著な上昇及び血清総蛋白濃度及び血清アルブミン濃度の顕著な低下があり、これらを裏打ちする変化として、肝臓における高度の褐色色素沈着（鉄沈着）、慢性炎症（高度）、細胆管の増生（中等度）及び肝実質の線維化（軽度）が認められた。

回復試験期間中は、いずれの投与群においても死亡はなく、全身状態の悪化を呈する例も認められなかった。

### 一般状態

JTT-751 投与に関連した所見として、軟便／水様便の用量依存的な頻度増加が JTT-751 投与群において認められた。また 1000 mg/kg/day 以上の投与群では、雌雄ほぼ全例で投与期間中に消化管由来と考えられる少量の赤色漏出物がケージ下に散見され、同様の所見は 400 mg/kg/day 投与群においても雌 1 例で投与期間中に 1 回認められた。このほか、JTT-751 投与群では、歯の着色が雌雄の大半に認められ、歯石を呈する動物数が用量依存的に増加した。また、JTT-751 投与群では、暗色／黒色ないし灰色の便が、投与期間を通して観察されたほか、橙色ないし赤色調の便も散見され、いずれも便中に存在する未吸収の被験物質の色調を反映した変化と考えられた。

2 カ月間回復試験により、軟便／水様便、赤色漏出物及び便の色調の変化は、回復試験期間中に消失した。歯の着色及び歯石は、回復試験期間中も継続して観察された。

### 眼科学的検査

すべての JTT-751 投与群において、特筆すべき所見は認められなかった。

### 体重

2000 mg/kg/day 投与群では、投与期間終了時点において、対照群と比較し雄で 17%、雌で 12% の体重減少がみられた。

その後 2 カ月間の回復期間を経ても 2000 mg/kg/day 群の雄の体重は、なお対照群に比し 14% 低値であった。また、同群の雌 3 例中 1 例では、2 カ月間回復試験末期の 2 週間に 1.2 kg (11%) の体重減少がみられた。

### 摂餌量

対照群と JTT-751 投与群の摂餌量は同程度であった。

摂餌による実際の平均投与量は、投与第 7 週まではいずれの投与群とも設定投与量の 99% 以上、第 8 週以降は 98.1～99.2% の範囲であった（表 30）。

2 カ月間回復試験では、対照群と JTT-751 投与群の摂餌量は同程度であった。

表 30 平均投与量（第 8 週～第 42 週）

設定投与量 (mg/kg/day)	平均投与量* (設定投与量に対する割合 : %)	
	雄	雌
400	395.7 (98.9)	396.1 (99.0)
1000	988.4 (98.8)	992.1 (99.2)
2000	1961.0 (98.1)	1978.1 (98.9)

\*: 投与期間中の平均摂餌量と餌中の JTT-751 濃度より算出した。

### 血液学的検査

JTT-751 投与との関連が推定される変化として、JTT-751 投与群では、用量にほぼ依存して網状赤血球数の軽度の減少が認められた。しかしながら、本変化は、相関する赤血球関連検査値の異常がいずれの JTT-751 投与群においても認められなかつたことから、毒性学的には意義の乏しい変化と考えられた。

雄の JTT-751 投与群では、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球数において、対照群と比較して有意差が散見されたが、用量依存性がなく、時間的一貫性も欠く変化であったため偶発的な所見と判断した。また、雌の JTT-751 投与群では、投与 42 週における好酸球数が、対照群との比較では有意に低値であったが、いずれも投与前値とほぼ同様の値であったことから、対照群の値の偶発的変動によるものであり、JTT-751 投与の影響を意味する変化ではないと考えられた。

2 カ月間回復試験では、2000 mg/kg/day 投与群の雄 3 例中 2 例で網状赤血球数の軽度低下が認められ、これらの個体ではヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球数も対照群に比して僅かに低値であった。

### 骨髄塗末検査

細胞内外における鉄の蓄積像が用量依存的に認められた他は、特筆すべき所見はなく、赤血球貪食症をはじめとする異常所見は、いずれの JTT-751 投与群においても認められなかつた。

### 血液凝固系検査

被験物質投与に関連した所見として、投与 16, 29 及び 42 週ともに APTT の有意な延長が、2000 mg/kg/day 投与群の雌雄において認められた。雄の 1000 mg/kg/day 投与群では、投与 29 週における APTT 値が対照群に比して有意に高値であったものの、投与 42 週の APTT 値に対照群と比較して有意差は認められなかつた。

2 カ月間回復試験では、APTT の有意な延長が、2000 mg/kg/day 投与群の雌雄において引き続き認められた。1000 mg/kg/day 投与群の雄の APTT 値は、投与 42 週時とほぼ同じであったが、対照群と比較して有意差が認められた。

## 血液生化学的検査

### 鉄関連検査値

貯蔵鉄の間接的な指標とされる血清フェリチン濃度は、1000 mg/kg/day 以上の投与群において用量依存的に上昇し、投与第 42 週において 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄では、対照群の 9~14 倍の濃度に達した。1000 mg/kg/day 投与群の雌雄における血清フェリチン濃度の上昇は緩徐で、投与第 29 週以降は一定となる傾向にあり、投与第 42 週における血清フェリチン濃度は、対照群の 1.8~2 倍程度であった。

このほか、2000 mg/kg/day 投与群の雌雄では、血清フェリチン濃度、血清鉄濃度及び TSAT の上昇並びに UIBC の低下が認められた。

2 カ月間回復試験終了時においても、2000 mg/kg/day 投与群の血清フェリチン濃度は高値（対照群の 14.4 倍（雄）及び 5.6 倍（雌））であり、同投与群では血清鉄濃度の上昇（雄のみ）、TSAT の上昇（雌雄）及び UIBC の低下（雌雄）も引き続き認められた。また、回復試験終了時の血清フェリチン濃度は、1000 mg/kg/day 投与群の雄においても投与期間終了時と同程度に高値（対照群の 1.7 倍）であった。

### 肝機能検査

投与第 42 週において、2000 mg/kg/day 投与群の雌雄では、ALT 及びトリグリセリドの上昇並びに血清総蛋白濃度及び血清アルブミン濃度の低下が認められ、1000 mg/kg/day 投与群では、ALT の上昇が雌雄で、血清アルブミン濃度の低下が雄で認められた。

ALP については、投与第 29 週に 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄、投与第 42 週に雄の 400 mg/kg/day 以上の投与群及び雌の 2000 mg/kg/day 投与群において対照群に比して有意な高値がみられたが、いずれの値も投与前値とほぼ同様であったことから、JTT-751 とは関連のない変化と考えられた。

2 カ月間回復試験では、血清アルブミン濃度の低下及び血清トリグリセリド濃度の上昇が、2000 mg/kg/day 投与群の雌雄及び 1000 mg/kg/day 投与群の雄において認められた。両変化に回復性はなく、むしろ回復期間中も進行した可能性が高いと考えられた。

### 血清リン濃度

雌雄の 2000 mg/kg/day 投与群において、血清リン濃度の低下（6~11%）が認められた。この変化は、JTT-751 の薬理作用である食餌由来のリンの吸収抑制によるものと考えられた。

2 カ月間回復試験では、対照群と JTT-751 投与群の血清リン濃度は同程度の推移であった。

## 尿検査

尿中リン排泄量（クレアチニン補正值）が、雄では 2000 mg/kg/day 投与群、雌では 1000 mg/kg/day 以上の投与群で有意に減少した。投与第 42 週における 2000 mg/kg/day 投与群の尿中リン排泄量は、対照群に比して雄で 47%、雌では 42% の低下を示した。この変化は、ラットと同様に JTT-751 の薬理作用（消化管からのリン吸収抑制）に対する代償性の変化と考えられた。

2 カ月間回復試験により、本変化（尿中リン排泄量の減少）は、消失した。

### 臓器重量

肝臓重量の増加が、雌雄ともに 1000 mg/kg/day 以上の投与群でみられた。この変化は、これらの投与群における肉眼剖検所見としての肝臓の腫大及び肝臓の病理組織学的变化に関連する所見と考えられた。

胸腺重量の減少が、雄では 1000 mg/kg/day 以上の投与群、雌では 2000 mg/kg/day 投与群においてみられた。これらの投与群における胸腺では、病理組織学的に組織の単純萎縮がみられており、ストレスに関連した変化と考えられた。

このほか、下垂体重量の増加が、雄の 1000 mg/kg/day 以上の投与群でみられたが、用量依存性ではなく、病理組織学的な変化も認められなかつたことから、偶発的な所見と考えられた。また、精巣上体重量、前立腺重量、精巣重量の減少が、雄の 2000 mg/kg/day 投与群でみられたが、病理組織学的な変化は認められず、体重の低値によるものと考えられた。同様に、雄の 2000 mg/kg/day 投与群では、心臓重量の減少がみられたが、体重比重量は対照群と同程度であり、体重の低値によるものと考えられた。

2 カ月間回復試験では、1000 mg/kg/day 以上の投与群にみられた肝臓重量の増加に回復性は認められなかつた。このほか、胸腺重量が 2000 mg/kg/day 投与群の雌で対照群に比し低値であったが、有意な変化ではなく、対応する病理組織学的变化も認められなかつた。

### 剖検

JTT-751 投与に関連した所見として、鉄沈着に起因する臓器の固有色調の変化、臓器の腫大あるいは内容物の異常（胆嚢、消化管：黒色粒状物質）を主とする肉眼変化が、1000 mg/kg/day 以上の投与群の肝臓、胆嚢、消化管及びリンパ節にみられた。

2 カ月間回復試験によっても鉄沈着に起因する臓器の固有色調の変化（肝臓、胆嚢及びリンパ節）及び臓器の腫大（肝臓及びリンパ節）は、継続して観察された（雌雄 1000 mg/kg/day 以上）。

### 病理組織学的検査

JTT-751 投与に関連した所見が認められたのは、肝臓（400 mg/kg/day 以上の投与群）、腎臓（2000 mg/kg/day 投与群）、消化管（1000 mg/kg/day 以上の投与群）、リンパ節（400 mg/kg/day 以上の投与群）、骨髓（1000 mg/kg/day 以上の投与群）、脾臓（400 mg/kg/day 以上の投与群）であった。内、腎臓、消化管、リンパ節、骨髓及び脾臓に認められた所見は、鉄沈着を表す所見に限局しており、変性、壊死等の障害性の変化は認められなかつた。

2 カ月間回復試験では、1000 mg/kg/day 以上の投与群において、肝臓における鉄沈着の持続（1000 mg/kg/day）ないし亢進（2000 mg/kg/day）がみられ、慢性炎症巣（1000 mg/kg/day 以上）、細胆管の増生（1000 mg/kg/day 以上）及び肝実質の線維化（2000 mg/kg/day）の程度・頻度は、投与期間終了時に比して明らかに増加した。他の臓器における鉄沈着の程度は、腎臓（2000 mg/kg/day）及び骨髓（1000 mg/kg/day 以上）では投与期間終了時に比し同程度であったが、消化管（1000 mg/kg/day 以上）、脾臓（400 mg/kg/day 以上）及びリンパ節（400 mg/kg/day 以上）については軽減する傾向が認められた。

肝臓

400 mg/kg/day 以上の投与群において、肝細胞、クッパー細胞及び／又はマクロファージに褐色色素の沈着（鉄沈着）が、1000 mg/kg/day 以上の投与群において慢性炎症巣がみられ、その程度には用量依存性を認めた。また、2000 mg/kg/day 投与群では、雌雄において細胆管の増生（軽度～高度）がみられ、更に雄では肝実質の線維化（極軽度～高度）が認められた。

2 カ月間回復試験において、肝臓の所見に回復性は認められず、むしろ回復期間中も進行した可能性が高いと考えられた。（表 31）。

腎臓

腎臓については、2000 mg/kg/day 投与群において、皮質の尿細管に褐色色素の沈着（鉄沈着）がみられた。

2 カ月間回復試験において、腎臓の所見に回復性は認められなかった（表 31）。

表 31 肝臓及び腎臓における病理組織所見

性別	雄				雌			
	0	400	1000	2000	0	400	1000	2000
投与量 (mg/kg/day)*	0	400	1000	2000	0	400	1000	2000
例数†	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
<b>肝臓</b>								
褐色色素沈着：肝細胞、クッパー細胞及びマクロファージ								
極軽度	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	0 (0)
軽度	0 (0)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
中等度	0 (0)	0 (0)	3 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>
慢性炎症巣								
軽度	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	1 (0)
中等度	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>
細胆管の増生								
極軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)
中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (1)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (1)</b>	<b>4 (3)</b>
線維化								
極軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (2)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (2)</b>
<b>腎臓</b>								
褐色色素沈着：皮質尿細管								
極軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (3)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (3)</b>

\*: 最終投与量

†: 投与終了時 (回復期終了時)

消化管

JTT-751 投与に関連した所見は、胃（雌、1000 mg/kg/day 以上の投与群）、小腸（雌雄：1000 mg/kg/day 以上の投与群）及び大腸（雌雄：1000 mg/kg/day 以上の投与群）で認められ、い

ずれもリンパ節におけるマクロファージ中の褐色色素の沈着（鉄沈着）であった。鉄の沈着は、主に粘膜固有層又は粘膜下層にみられた。

2カ月間回復試験において、消化管の所見は部分的に回復性が認められた。2000 mg/kg/day 投与群の褐色色素沈着の頻度及び程度は減少し、1000 mg/kg/day 投与群における胃及び小腸での褐色色素の沈着は消失した（表 32）。

表 32 消化管における病理組織所見

性別	雄				雌			
	0	400	1000	2000	0	400	1000	2000
投与量 (mg/kg/day)*	0	400	1000	2000	0	400	1000	2000
例数†	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
<b>胃</b>								
褐色色素沈着								
極軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (1)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>3 (0)</b>	<b>3 (1)</b>					
<b>小腸</b>								
褐色色素沈着								
極軽度	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (0)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>3 (0)</b>
好塩基性変化、粘膜固有層結合組織								
極軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>大腸/直腸/回腸-盲腸接合部</b>								
褐色色素沈着								
極軽度	0 (0)	0 (0)	3 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	4 (3)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (1)</b>	<b>4 (3)</b>
好塩基性変化、粘膜固有層結合組織								
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

\*: 最終投与量

†: 投与終了時（回復期終了時）

#### 脾臓、リンパ節、骨髄

脾臓及び骨髄では、主に 1000 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄において、対照群と比較し、より高度の鉄の沈着（褐色色素、褐色／灰色色素）が認められ、その程度には用量依存性が認められた。なお、骨髄における鉄沈着像の色調は、他の組織と異なり灰色調を呈することが多かつたが、骨脱灰の過程で変色したものであることを確認した。

また、JT-751 投与群では、腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節において用量依存的な褐色色素の沈着が認められ、同様の変化は、脾、頸下及び腸骨リンパ節にも認められた。

2 カ月間回復試験において、骨髄における鉄の沈着像に投与期間終了時と比較して明瞭な差異は認められなかつたが、脾臓及び各部リンパ節における鉄沈着の所見には、部分的に回復性が認められた（表 33）。

表 33 脾臓、リンパ節における病理組織所見

投与量 (mg/kg/day)*	雄				雌			
	0	400	1000	2000	0	400	1000	2000
例数†	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
<b>脾臓</b>								
褐色色素沈着、マクロファージ								
極軽度	0 (0)	1 (0)	0 (3)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
軽度	0 (0)	0 (0)	3 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	2 (3)
中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>3 (3)</b>
<b>骨髄</b>								
褐色/灰色色素沈着、マクロファージ								
極軽度	0 (0)	0 (0)	4 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	2 (2)
軽度	0 (0)	0 (0)	0 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>4 (3)</b>
<b>リンパ節</b>								
褐色色素沈着、マクロファージ								
極軽度	0 (0)	2 (0)	0 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (2)	0 (0)
軽度	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
中等度	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	<b>0 (0)</b>	<b>2 (0)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>4 (3)</b>	<b>4 (3)</b>

\*: 最終投与量

†: 投与終了時（回復期終了時）

## 結論

JTT-751 の 400～2000 mg/kg/day を 42 週間反復投与した結果、鉄吸収に伴う臨床検査値の変化及び組織変化（鉄沈着）が用量依存的に認められ、肝臓では 1000 mg/kg/day 以上において鉄の過剰蓄積に伴う障害性の病理組織学的变化が発現した。この肝臓における障害性の変化は、2 カ月間の回復試験を経ても回復せず、むしろ進行した可能性が高いと考えられた。このほか、JTT-751 投与群では、軟便／水様便等の消化器症状が 400 mg/kg/day 以上で用量依存的に発現したが、いずれの用量においても消化管に関連する病理組織学的な変化はなく、消化器症状は回復試験中に

速やかに消失した。400 mg/kg/day 投与下でみられた変化は、一過性の軽度な消化器症状及び鉄の軽微な吸収を示す変化に限局していたことから、400 mg/kg/day は NOAEL と判断した。

#### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

JTT-751 を用いた遺伝毒性試験は、実施していない。

JTT-751 の遺伝毒性については、以下に示すクエン酸第二鉄の公表試験成績（*in vitro* 遺伝毒性試験）及び他の鉄化合物の関連情報（*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験）を参考に考察した。

##### 2.6.6.4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験

###### 2.6.6.4.1.1 クエン酸第二鉄の細菌を用いる復帰突然変異試験

（参考資料：CTD4.2.3.3.1-1）

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA100, TA2637, TA94 及び TA98)を用い、リン酸緩衝液を溶媒としてプレインキュベーション法により、S9 mix 存在下(代謝活性化法)及び S9 mix 非存在下(直接法)で復帰変異誘発能を検討した。S9 は KC-400 を投与した雄 Fischer ラットの肝臓より調製したものを使用した。

クエン酸第二鉄について、最高濃度とした 25 mg/mL まで、いずれの試験菌株においても S9 添加の有無にかかわらずクエン酸鉄による復帰突然変異コロニー数の増加はみられず、復帰突然変異誘発性はないと判断された。

###### 2.6.6.4.1.2 クエン酸第二鉄の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

（参考資料：CTD4.2.3.3.1-1）

チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (CHL 細胞) を用い、石館らの直接法に従って *in vitro* 染色体異常試験を実施した。クエン酸第二鉄は、最高濃度とした 0.5 mg/mL まで倍数体、染色体構造異常について、いずれも陰性であった。

###### 2.6.6.4.1.3 他の鉄化合物の *In vitro* 遺伝毒性試験

（参考資料：CTD4.2.3.3.2-2）

塩化第二鉄はマウスリンフォーマ試験、硫酸第一鉄七水和物は CHL 細胞を用いる染色体異常試験において陽性を示したが、両化合物を含め鉄化合物のほとんどは、復帰突然変異試験では概ね陰性の結果が報告されている。

#### 2.6.6.4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験

##### 2.6.6.4.2.1 硫酸第一鉄のマウス骨髄細胞を用いた小核試験

(参考資料 : CTD4.2.3.3.2-1)

ddY 雄マウスに硫酸第一鉄の 150 mg/kg を一回又は 50 mg/kg を 24 時間ごとに 4 回腹腔内投与し (媒体 : 生理食塩水), いずれも 24 時間目に大腿骨から骨髄を採取し, 骨髄細胞を用いた小核試験を実施した。いずれの硫酸第一鉄投与群においても, 小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかったことから, 硫酸第一鉄は小核形成を指標とした染色体異常を誘発しないと判断された。

##### 2.6.6.4.2.2 3 種鉄化合物の小核試験成績

(参考資料 : CTD4.2.3.3.2-2, 4.2.3.3.2-3)

塩化第二鉄六水和物, 硫酸第一鉄七水和物及び塩化第一鉄についてマウス小核試験の成績が報告されており, 結果はいずれも陰性であった (表 34)。これらを含む全 5 試験の *in vivo* 試験成績が, いずれも陰性であったことから, 本カテゴリー物質は *in vivo* において遺伝毒性はないとされた。

表 34 塩化第二鉄六水和物、硫酸第一鉄七水和物及び塩化第一鉄のマウス小核試験

鉄塩	用量 (鉄又は鉄塩 としての用 量)	GLP 又は OECD ガイドライ ン適用状況	試験成績	文献
塩化第二鉄 六水和物	2, 6.5, 13 mg Fe/kg 10, 32.5, 65 mg salt/kg	非適用	マウスに塩化第二鉄を強制経口投与し 小核試験を行った。結果は、陰性であ った。本試験条件下における腸管から の鉄の吸収の程度及び鉄の全身曝露量 は不明である。	Bianchini, 1988 <sup>5)</sup>
硫酸第一鉄 七水和物	2, 6.5, 13 mg Fe/kg 10, 32.5, 65 mg salt/kg	非適用	マウスに硫酸第一鉄を強制経口投与し 小核試験を行った。結果は、陰性であ った。本試験条件下における腸管から の鉄の吸収の程度及び鉄の全身曝露量 は不明である。	Bianchini, 1988 <sup>5)</sup>
塩化第一鉄	5.5-22 mg Fe/kg 12.5-50 mg salt/kg	適用	塩化第一鉄について OECD ガイドライ ン TG 474 に基づき実施したマウス小核 試験の結果は陰性であった。この試験 では、コーンオイルに溶解した塩化第一 鉄がマウスに腹腔内投与された。また、 陰性対照群としてコーンオイルのみを投 与する群及び陽性対照群として Mitomycin C の 2 mg/mL 水溶液を投 与する群が設けられた。全赤血球に対す る多染性赤血球の割合及び小核を有す る多染性赤血球の出現頻度に陰性対照 群と各塩化第一鉄投与群との間で差は 認められなかった。	NIER, 2004 <sup>6)</sup>

### 2.6.6.5 がん原性試験

JTT-751 を用いたがん原性試験は、実施していない。

JTT-751 のがん原性については、以下に示すクエン酸第二鉄の公表試験成績（マウス 96 週間反復経口投与がん原性試験）及び塩化第二鉄六水和物の公表試験成績（ラット 104 週間反復経口投与がん原性試験）を参考に考察した。塩化第二鉄六水和物と JTT-751 の鉄曝露を比較した試験“JTT-751 のラット 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討—塩化第二鉄六水和物との比較—”の成績は 2.6.6.5.3 項に示した。

#### 2.6.6.5.1 クエン酸第二鉄のマウス 96 週間反復経口投与がん原性試験

（参考資料：CTD4.2.3.4.1-1）

##### (1) マウス 13 週間反復経口投与試験（用量設定試験）

B6C3F1 マウス（8 週齢、雌雄各 10 例／群）を用いて、蒸留水にクエン酸第二鉄を 0.06, 0.12, 0.25, 0.5 及び 1%となるように溶解して 13 週間飲水投与し、毒性学的に検討した。

高用量（0.5, 1%）クエン酸第二鉄群の飲水量は、対照群に比して少なかった。他の用量（0.06, 0.12, 0.25%）のクエン酸第二鉄群の飲水量は対照群と同様であった。

最高用量の 1%クエン酸第二鉄群では、投与第 4 週までに雄 5 例及び雌 7 例が死亡した。他の群では死亡動物はなかった。高用量（0.25, 0.5 及び 1%）クエン酸第二鉄群の平均体重増加率は、雌雄ともに投与期間を通して対照群の 10%以下であった。

これらの結果から、飲水中のクエン酸第二鉄の最大耐用量は 0.12%と判断した。

最大耐用量以上の高用量群における主要臓器の所見は、肝細胞萎縮、脾臓あるいは胸腺におけるリンパ組織の萎縮であった。しかしながら、これらの変化は飢餓による萎縮と考えられ、クエン酸第二鉄による特徴的な変化は認められなかった。また、血清フェリチン濃度の有意な上昇は認められなかった。

以上を基に、96 週間反復投与がん原性試験におけるクエン酸第二鉄の用量は、0.06 及び 0.12% に設定された。

##### (2) マウス 96 週間反復経口投与試験（がん原性試験）

B6C3F1 マウス（8 週齢、雌雄各 50 例／群）を用いて、蒸留水にクエン酸第二鉄を 0.06%あるいは 0.12%となるように溶解して 96 週間飲水投与し、4 週間の回復期間を置き、クエン酸第二鉄の影響を毒性学的に検討した。

##### 体重、飲水量及び投与量

クエン酸第二鉄群の体重増加量は投与期間を通して一定であり、対照群とほぼ同様であった。

平均飲水量及びクエン酸第二鉄摂取量を表 35 に示した。クエン酸第二鉄群と対照群の飲水量の間に有意な差はなかった。高用量（0.12%）群のクエン酸第二鉄摂取量は、雄：220 mg/kg/day (36~41 mg Fe/kg/day)、雌：160 mg/kg/day (約 26~30 mg Fe/kg/day) であった。

表 35 平均飲水量及びクエン酸第二鉄摂取量

性	クエン酸第二鉄 (%)	平均飲水量 (mL/日)	平均クエン酸第二鉄摂取量 (mg/day (mg/kg/day))
雄	0	6.6	0
	0.06	5.6	3.4 (100)
	0.12	6.4	7.7 (220)
雌	0	3.8	0
	0.06	3.8	2.3 (70)
	0.12	4.3	5.2 (160)

## 平均生存期間、腫瘍発現率、発現部位及び種類

平均生存期間及び腫瘍発現率を表 36 に示した。腫瘍による死亡が認められたのが第 59 週からであるため、第 59 週以降生存していたマウスを評価対象とした。雄では投与開始時の 67% (101 例/150 例)、雌では投与開始時の 95% (142 例/150 例) が評価対象となった。

平均生存期間に関して、雄では対照群に比してクエン酸第二鉄群で短かったが、雌では差がなかった。

腫瘍発現率及び発現部位に関して、雄では、対照群に比して高用量 (0.12%) 群の腫瘍発現率が有意に低かった ( $P < 0.05$ )。この差は肝に発現した腫瘍によるものであった。一方、雌ではクエン酸第二鉄群と対照群の間に、腫瘍発現率あるいは部位による差は見られなかった。

表 36 平均生存期間及び腫瘍発現率

性	クエン酸 第二鉄 (%)	評価対 象例数 <sup>1</sup>	平均 生存期間 (週)	終了時 平均体重 (g)	腫瘍 発現率 (例 (%) )	発現部位別発現例数 (%)				
						肝	網内系	肺	子宮	その他
雄	0	28	98 ± 7	37.1 ± 6.3	16 (57)	9 (32)	4 (14)	3 (11)	—	0
	0.06	38	92 ± 14*	34.4 ± 9.5	16 (42)	11 (29)	3 (8)	6 (16)	—	3
	0.12	35	84 ± 16 <sup>‡</sup>	28.1 ± 9.0*	9 (26) <sup>§</sup>	4 (11) <sup>§</sup>	4 (11)	0	—	3
雌	0	47	96 ± 10	35.6 ± 7.1	20 (43)	3 (6)	9 (19)	0	4 (9)	6
	0.06	47	96 ± 8	37.4 ± 7.8	18 (38)	2 (4)	12 (26)	0	0	5
	0.12	48	99 ± 6	38.1 ± 6.2	19 (40)	2 (4)	11 (23)	1 (2)	3 (6)	5

平均値±標準偏差

1: 第 59 週以降生存していたマウス

\*:  $P < 0.05$  (t 検定、対照群に対して)‡:  $P < 0.001$  (t 検定、対照群に対して)§:  $P < 0.05$  (カイ二乗検定、対照群に対して)

病理組織学的な腫瘍の種類とその発現率を表 37 に示した。雄において最も頻度の高い腫瘍は肝細胞腫瘍であった。その発現率は用量依存的に低下したが、統計学的に有意な用量相関は認め

られなかった。悪性リンパ腫、細気管支肺胞腺腫あるいは細気管支肺胞上皮癌などの腫瘍の発現率にクエン酸鉄の発がん性を示唆する結果は見られなかった。雌において最も頻度の高い腫瘍は悪性リンパ腫であった。しかし、クエン酸第二鉄群と対照群の間に有意な差は認められなかった。雌では悪性リンパ腫以外の腫瘍の発現率は低かった。

表 37 腫瘍の種類及び発現率

部位	腫瘍の種類	腫瘍発現例数 (%)					
		雄			雌		
		0%	0.06%	0.12%	0%	0.06%	0.12%
肝	肝細胞腺腫	5 (18)	6 (16)	3 (9)	1 (2)	1 (2)	—
	肝細胞癌腫	3 (11)	2 (5)	—	—	—	1 (2)
	(肝細胞腫瘍)	8 (29)	8 (21)	3 (9) *	1 (2)	1 (2)	1 (2)
	血管肉腫	1 (4)	—	—	—	1 (2)	—
	血管腫	1 (4)	3 (8)	1 (3)	2 (4)	—	1 (2)
網内系	悪性リンパ腫	4 (14)	3 (8)	4 (11)	9 (19)	12 (26)	11 (23)
肺	細気管支肺胞腺腫	3 (11)	4 (11)	—	—	—	1 (2)
	細気管支肺胞上皮癌	—	2 (5)	—	—	—	—
子宮	平滑筋腫	—	—	—	2 (4)	—	1 (2)
	平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1 (2)
	間質性肉腫	—	—	—	2 (4)	—	1 (2)
卵巣	顆粒膜細胞腫	—	—	—	1 (2)	—	—
皮膚及び骨	悪性線維性組織球腫	—	1 (3)	—	1 (2)	1 (2)	1 (2)
	骨肉腫	—	—	—	—	—	1 (2)
副腎	褐色細胞腫	—	—	—	—	1 (2)	2 (4)
胃	扁平上皮癌	—	—	—	1 (2)	—	1 (2)
膀胱	移行上皮癌	—	—	2 (6)	—	—	—
脾臓	血管腫	—	1 (3)	—	2 (4)	2 (4)	—
骨髄	血管腫	—	1 (3)	—	—	—	—
乳	上皮癌	—	—	—	—	1 (2)	—
ハーダー腺	腺腫	—	—	—	1 (2)	1 (2)	—
皮膚	扁平上皮癌	—	—	1 (3)	—	—	—

\*: P < 0.05 (カイ二乗検定、対照群に対して)

### その他の所見

アミロイド沈着症が、早期に死亡した雄の脾臓、肝臓あるいは腎臓に多く認められた。しかし、その発現率は、クエン酸第二鉄群と対照群との間で同様であり、クエン酸第二鉄の経口投与によるものとは考えなかった。雌ではアミロイド沈着症は観察されなかった。

ヘモジデリン沈着症が、クエン酸第二鉄群及び対照群のいずれにも観察された。しかし、肝臓や脾臓に線維化はなく、鉄沈着に起因する病理学的な変化は雌雄ともに認められなかった。

## 結論

マウスに蒸留水に溶解したクエン酸第二鉄を最高 0.12% (雄: 220 mg/kg/day, 雌: 160 mg/kg/day) の濃度で, 96 週間飲水投与した結果, 肿瘍発生の増加は認められなかった。

### 2.6.6.5.2 塩化第二鉄のラット 104 週間反復経口投与がん原性試験

(参考資料 : CTD4.2.3.4.1-2)

#### (1) ラット 13 週間反復経口投与試験 (用量設定試験)

Fischer344 ラット (6 週齢, 雌雄各 10 例/群) を用いて, 蒸留水に塩化第二鉄六水和物を 0.12, 0.25, 0.5, 1.0 及び 2.0% となるように溶解して 13 週間飲水投与し, 影響を毒性学的に検討した。

死亡は, いずれの投与群においても認められなかった。1.0 及び 2.0% の塩化第二鉄六水和物群では, 雌雄ともに第 13 週までの体重増加量が, 対照群に比して 10% 以上低下した。また, 0.5% 以上の塩化第二鉄六水和物群の飲水量は, 対照群に比して有意に少なかった。

血液学的検査では赤血球数の増加, 血液生化学的検査では, 血清鉄濃度の上昇がすべての塩化第二鉄六水和物群の雄において認められた。

病理組織学的検査 (HE 染色) では, 褐色色素沈着が, 0.25% 以上の塩化第二鉄六水和物群で食道粘膜の角化層に, 2.0% の塩化第二鉄六水和物群で大腸の粘膜固有層に認められた。また, 0.25% 以上の塩化第二鉄六水和物群では, これらの組織に加えてベルリン・ブルー染色陽性色素の増加が, 肝細胞, Kupffer 細胞, 気管及び気管支軟骨, 舌及び前胃の角化粘膜層, 小腸の粘膜層, 白脾臓, 尿細管上皮及び脂肪組織に認められた。ベルリン・ブルーの染色性は, 腸管及び肝臓において高度であった。

これらの結果から, 飲水投与による塩化第二鉄六水和物の最大耐用量は 0.5% と判断し, 以下のがん原性試験における塩化第二鉄六水和物の用量は, 0.25 及び 0.5% に設定された。

#### (2) ラット 104 週間反復経口投与試験 (がん原性試験)

Fischer344 ラット (6 週齢, 雌雄各 50 例/群) を用いて, 蒸留水に塩化第二鉄六水和物を 0.25% あるいは 0.5% となるように溶解して 104 週間飲水投与し, 更に 8 週間の回復期間をおいた後, 全例を剖検して, がん原性について検討した。対照群の動物には蒸留水のみを与えた。塩化第二鉄六水和物の投与は 104 週間で終了し, 動物には更にその後 8 週間, 蒸留水を与えた。112 週に生存例全例を剖検した。動物の一般状態及び生死は, 試験期間中, 毎日観察し, 記録した。体重は, 初めの 13 週間は週一回, その後は 4 週に一回測定した。死亡例, 切迫殺例を含む全動物を対象に, 肿瘍性及び非腫瘍性病変の有無を肉眼的及び顕微鏡的に検査した。全臓器, 組織及び肉眼的病変部位は, 常法に基づき 10% 緩衝ホルマリン液にて固定後, 薄切り, HE 染色又はベルリン・ブルーにより染色した。体重及び摂水量は Student の *t* 検定により, 生存期間は一般化 Wilcoxon 検定により, また腫瘍の発生頻度については Fisher の正確確率検定により, 統計学的に有意差検定を行った。

## 結果

最終体重、摂水量、塩化第二鉄六水和物摂取量、鉄摂取量、生存率及び生存期間を表 38 に示した。

塩化第二鉄六水和物投与群の平均体重及び平均摂水量は、対照群と比較し有意に低かった。投与終了時までの累積死亡数は、0.5%の塩化第二鉄六水和物群の雄において有意に低値であった。

表 38 最終体重、摂水量、塩化第二鉄摂取量、生存率及び生存期間

	最終体重 (g) (平均値±標準偏差)	平均摂取量			生存率 (%)	生存期間 (weeks) 平均値 (最小-最大)
		摂水量 (g/kg bw)	塩化第二鉄 六水和物 (mg/kg bw)	鉄 (mg Fe/kg)		
<b>雄</b>						
対照	458.4 ± 40	95.8	0	0	62	107.0 (69-112)
0.25%	431.0 ± 35*	67.4*	169.7	35	54	104.5 (60-112)
0.5%	430.6 ± 24*	63.2*	319.7	66	82*	109.3 (64-112)
<b>雌</b>						
対照	317.6 ± 33	105.0	0	0	72	106.5 (50-112)
0.25%	287.3 ± 29*	73.6*	187.9	39	56	106.9 (73-112)
0.5%	271.1 ± 24*	67.2*	336.0	69	62	105.6 (49-112)

\*Significantly different from control value at P < 0.05

腫瘍発現率には、雌雄ともに対照群と塩化第二鉄六水和物群との間で有意差は認められなかつた。観察された腫瘍はすべて、本系統のラットに自然発生することが知られているものであった（表 39）。慢性腎症及び精巣萎縮等の加齢性の非腫瘍性病変は、対照群を含むすべての群に認められた。

表 39 腫瘍の種類及び発現例数

部位	腫瘍の種類	腫瘍発現例数					
		雄			雌		
		塩化第二鉄六水和物投与濃度					
		0% (対照)	0.25%	0.5%	0% (対照)	0.25%	0.5%
下垂体	腺腫	7	6	5	12	16	15
甲状腺	C-細胞腺腫	6	7	5	4	1	1
	C-細胞癌	0	1	2	1	0	0
	濾胞細胞腺腫	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞癌	0	0	0	1	0	0
副腎	褐色細胞腫	10	7	10	4	1	6
	悪性褐色細胞腫	1	0	3	0	0	0
	神経節細胞腫	1	0	0	0	0	0
	神経鞘腫	0	0	1	0	0	0
	皮質腺腫	0	0	0	1	0	0
胰臓	胰島細胞腺腫	5	5	3	0	0	2
	胰島細胞癌	2	1	3	0	0	0
	腺房細胞腺腫	2	1	0	0	0	0
精巣	間質細胞腫	48	46	48	-	-	-
前立腺	腺腫	1	1	1	-	-	-
子宮	内膜間質ポリープ	-	-	-	14	11	15
	子宮癌	-	-	-	4	4	5
	内膜間質肉腫	-	-	-	1	1	1
卵巣	顆粒膜/卵胞膜細胞腫	-	-	-	1	0	0
乳腺	線維腫	9	7	6	0	2	1
	線維腺腫	4	1	0	4	2	2
	腺腫	2	0	1	2	0	0
	癌腫	0	1	0	0	0	2
脾臓	大型顆粒リンパ球白血病	10	10	10	8	11	4
	悪性リンパ腫	0	1	0	0	0	0
リンパ節	悪性リンパ腫	0	1	0	0	0	0
骨髄	組織球肉腫	0	2	0	0	0	0
肺	腺腫	1	6	2	1	1	2
	腺癌	1	0	0	0	0	0
	腺扁平上皮癌	0	1	0	0	0	0
小腸	腺癌	1	1	2	0	1	0
	平滑筋肉腫	0	2	0	0	0	0
大腸	腺癌	1	0	0	0	0	0
肝臓	腫瘍性結節	2	2	3	2	0	1
	組織球肉腫	0	1	0	0	0	0
腎臓	腎芽細胞腫	0	0	0	1	0	0
観察動物数		50	48	49	50	49	48
担腫瘍動物数		50	47	49	40	39	42

表 39 腫瘍の種類及び発現例数 (続き)

部位	腫瘍の種類	腫瘍発現例数					
		雄			雌		
		塩化第二鉄六水和物投与濃度					
		0% (対照)	0.25%	0.5%	0% (対照)	0.25%	0.5%
脳	顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0
	神経膠腫	1	0	1	0	1	0
末梢神経	神経鞘腫	1	1	0	0	2	1
皮膚	扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	1	0	0	0	0	0
	毛包上皮腫	0	0	1	0	0	0
	皮脂腺腺腫	0	0	0	0	1	0
	皮脂腺癌	0	0	0	0	1	0
	包皮/陰核腺腫	4	3	0	1	0	0
	包皮/陰核癌	0	1	0	0	1	0
皮下織	横紋筋肉腫	0	0	0	0	0	1
	悪性線維性組織球腫	1	0	1	2	1	1
腹腔	中皮腫	2	3	2	0	0	0
原発部位不明	骨肉腫	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1
	横紋筋肉腫	0	0	0	0	1	0
観察動物数		50	48	49	50	49	48
担腫瘍動物数		50	47	49	40	39	42

## 結論

ラットに蒸留水に溶解した塩化第二鉄六水和物を、最高 0.5%（雄：319 mg/kg/day, 雌：336 mg/kg/day）の濃度で、104 週間飲水投与した結果、腫瘍発生の増加は認められなかった。

### 2.6.6.5.3 JTT-751 のラット 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討—塩化第二鉄六水和物との比較—

(評価資料 : CTD4.2.3.4.1-3)

塩化第二鉄六水和物は飲水投与により 2 年間のラットがん原性試験が実施されており、体重換算値として 319 mg/kg (65.9 mg Fe/kg) までの用量で発がん性がないことが確認されている。そこで塩化第二鉄六水和物のラットがん原性試験と同様に雄性 Fischer 系ラットを用い、同量の JTT-751 (285 mg/kg ; 65.9 mg Fe/kg) 及び塩化第二鉄六水和物 (319 mg/kg ; 65.9 mg Fe/kg) を非絶食下で 7 日間反復経口投与し、鉄の全身曝露の指標として血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中の非ヘム鉄含量を比較した（表 40）。JTT-751 及び塩化第二鉄六水和物は、ともに注射用水を媒体として溶解又は懸濁し、投与用量を 5 mL/kg 体重として 1 日 1 回、強制的に経口投与した。媒体対照群には、注射用水を同様に投与した。

JTT-751 投与群の血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> は、投与 1 及び 7 日目ともに塩化第二鉄六水和物投与群とほぼ同等であった。また、JTT-751 投与群の肝臓中非ヘム鉄含量は、塩化第二鉄六水和物投与群と同等であった。

これらから、JTT-751 経口投与後の鉄の全身曝露は、鉄として同一用量の塩化第二鉄六水和物を経口投与したときの全身曝露と同等と考えられた。

表 40 血清鉄 AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量

被験物質	媒体対照 <sup>c</sup>	JTT-751	塩化第二鉄六水和物	
物質としての用量	0 mg/kg	285 mg/kg	319 mg/kg	
鉄としての用量	0 mg Fe/kg	65.9 mg Fe/kg	65.9 mg Fe/kg	
動物数	5	5	5	
血清鉄 AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>a</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{dL}$ )	Day 1 Day 7	4261.9 $\pm$ 789.6 4381.1 $\pm$ 276.1	6774.0 $\pm$ 526.8 6159.4 $\pm$ 674.8	6590.4 $\pm$ 241.3 7320.7 $\pm$ 1282.4
肝臓中非ヘム鉄含量 <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}/\text{g liver}$ )	Day 8	32.76 $\pm$ 2.25	49.62 $\pm$ 5.12	46.50 $\pm$ 5.96

平均値土標準偏差

a: 投与後 24 時間までの血清鉄曲線下面積

b: 投与後 24 時間における肝臓中非ヘム鉄含量

c: 注射用水

### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験

JTT-751 を用いた生殖発生試験は、実施していない。

JTT-751 の生殖発生毒性については、まず、OECD·SIDS レポートを参考に、受胎能（親動物）並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響について考察した。

OECD·SIDS レポートでは、ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の成績を基に、受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する鉄化合物の影響を総合的に評価し、その NOAEL を、調査対象とした鉄化合物の中で最も低い投与量で試験した塩化第一鉄について 500 mg/kg/day (220 mg Fe/kg/day)、最も高い投与量として 1000 mg/kg/day までを投与した硫酸第一鉄七水和物について 1000 mg/kg/day (200 mg Fe/kg/day) と結論している。このことから、これら塩化第一鉄及び硫酸第一鉄七水和物のラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の成績を参考資料とし、以下に示した (2.6.6.6.1 項)。

また、出生前の胚・胎児発生に及ぼす影響の考察にあたっては、非げっ歯類での評価も重要なため、クエン酸第一鉄ナトリウムについて行われたウサギを用いた胎児器官形成期投与試験の成績を参考し、上記 2 試験に合わせて参考資料とした (2.6.6.6.2 項)。

硫酸第一鉄七水和物（ラット）及びクエン酸第一鉄ナトリウム（ウサギ）については、投与後の鉄の全身曝露を JTT-751 投与後のそれと比較した。これらの試験成績は、当該試験内の 2.6.6.6.1.2 項及び 2.6.6.6.2.2 項にその概要をそれぞれ示した。

塩化第一鉄との比較試験は、投与後の鉄の全身曝露が塩化第二鉄の試験結果 (2.6.6.5.3 項) から類推可能と考えられたため実施していない。

また、出生前の胚・胎児発生に及ぼす影響の考察にあたっては、クエン酸第二鉄アンモニウム（フェリセルツ<sup>®</sup>、MRI 用経口消化管造影剤）及びピロリン酸第二鉄ナトリウム（インクレミン<sup>®</sup>シロップ、経口鉄剤）のインタビューフォームにおける生殖発生毒性試験情報も参考としたため、当該情報の抜粋を 2.6.6.6.2.3 項に示した。

なお、上記 OECD·SIDS レポートにおけるラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験では、投与期間が交配前から分娩後 5 日までに限定されているため、出生 6 日以降の生殖発生過程とその間の母体の機能に関する鉄化合物の影響は、未評価である。これらの事象に関する JTT-751 の影響については、非経口剤 1 剤 (Venofer<sup>®</sup> (Iron Sucrose) Injection、静脈内投与剤) の米国における審査情報を参考し (2.6.6.6.3.1 項)、考察したことから、その概要を 2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響の項に示した。

#### 2.6.6.6.1 受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響

##### 2.6.6.6.1.1 硫酸第一鉄七水和物のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(参考資料：CTD4.2.3.5.1-1)

硫酸第一鉄七水和物のラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する毒性影響を検討するとともに、雌雄親動物の生殖能力及び児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。投与量は、1000 mg/kg (約 200 mg Fe/kg/day) を最高用量とし、以下 300, 100 及び 30 mg/kg とした。対照として媒体（注射用水）投与群を設けた。各群の使用動物

数は雌雄各 12 例とし、交配前 2 週間及び交配期間を含め、雄では計 49 日間、雌では分娩後哺育 5 日まで (42~47 日間)、硫酸第一鉄七水和物を強制経口投与した。

### 1) 反復投与毒性

死亡例は、1000 mg/kg 群で雌雄各 1 例にみられた。一般状態では、雌雄とも投与による変化はみられなかった。体重は、1000 mg/kg 群の雄で低値、雌で妊娠後期に低値傾向がみられた。摂餌量は、1000 mg/kg 群の雌雄で一過性の低値がみられた。尿検査において、1000 mg/kg 群の雄で尿量の高値及び比重の低値がみられたが、雌では投与による変化は認められなかった。血液学検査において、1000 mg/kg 群の雄で赤血球数及び APTT の低値、MCV、MCH 及び網状赤血球数の高値がみられたが、雌では投与による変化は認められなかった。血液生化学検査において、300 mg/kg 群の雌で無機リン濃度の高値、1000 mg/kg 群の雄で血清総蛋白濃度、血清アルブミン濃度及び血清カルシウム濃度の低値並びに ALT,  $\gamma$ -GTP 及び A/G の高値、1000 mg/kg 群の雌で  $\gamma$ -GTP 及び無機リン濃度の高値がみられた。剖検において、1000 mg/kg 群の雄で腺胃粘膜の暗赤色斑及び潰瘍がみられたが、雌では投与による変化は認められなかった。器官重量において、1000 mg/kg 群の雄で副腎の絶対重量及び相対重量の高値、肝臓の相対重量の高値、1000 mg/kg 群の雌で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値がみられた。病理組織学検査では、300 mg/kg 群の雄で脾臓の髓外造血、1000 mg/kg 群の雄で胸腺の萎縮、腺胃の潰瘍及び糜爛、腺胃粘膜下織の炎症性細胞浸潤及び出血、前胃上皮の空胞化、肝臓の門脈周囲性の肝細胞に黄褐色色素沈着、門脈周囲性のクッパー細胞の黄褐色色素沈着、脾臓の髓外造血及び赤脾髄に黄褐色色素沈着、腎臓の尿細管上皮の好塩基性変化、大腿骨骨髄の造血亢進、1000 mg/kg 群の雌で肝臓の門脈周囲性の肝細胞に黄褐色色素沈着、脾臓の赤脾髄に黄褐色色素沈着がみられた。

### 2) 生殖発生毒性

発情回数、交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、妊娠期間、分娩状態、哺育状態、受胎率、妊娠黄体数、着床数、着床率及び出産率では、投与による変化はみられなかった。

児動物では、総出産児数、死産児数、哺育 0 日の新生児数、性比、分娩率、児の産出率、出生率、一般状態、哺育 4 日の生存児数、哺育 4 日の生存率、外表、体重及び剖検所見に投与による変化はみられなかった。

以上のように、硫酸第一鉄七水和物について、雄では 300 mg/kg 投与により脾臓に髓外造血の増強が認められ、雌では 300 mg/kg 投与により無機リンの高値が認められたことから、一般otoxic 学的無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg/day と考えられる。また、雌雄とも 1000 mg/kg 投与しても交尾能、受胎能などに影響が認められなかったことから、生殖発生毒性学的な無毒性量は、1000 mg/kg/day と考えられる。児動物では、1000 mg/kg 投与しても生存性及び体重などに影響が認められなかったことから 1000 mg/kg/day と考えられる。

2.6.6.6.1.2 JTT-751 のラット 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討－硫酸第一鉄七水和物との比較－

(評価資料 : CTD4.2.3.5.1-2)

JTT-751 のラットにおける生殖発生毒性について、硫酸第一鉄七水和物のラットを用いた生殖発生毒性試験の成績により考察することが可能かどうか検討するため、鉄として同一用量の JTT-751 (260 mg/kg, 鉄として 60 mg/kg) 及び硫酸第一鉄七水和物 (300 mg/kg, 鉄として 60 mg/kg) を非絶食下で雌性ラットに 7 日間反復経口投与し、両者の鉄の全身曝露を比較検討した。鉄の全身曝露の指標として、血清鉄の  $AUC_{0-24hr}$  及び肝臓中の非ヘム鉄含量を比較した(表 41)。JTT-751、硫酸第一鉄七水和物は、ともに注射用水を媒体として懸濁し、投与用量を 5 mL/kg 体重として 1 日 1 回、強制的に経口投与した。媒体対照群には、注射用水を同様に投与した。

JTT-751 投与群における血清鉄の  $AUC_{0-24hr}$  は、投与 1 及び 7 日目ともに硫酸第一鉄七水和物投与群と同等であり、JTT-751 投与群の肝臓中非ヘム鉄含量は、硫酸第一鉄七水和物投与群よりも低い傾向にあった。

以上のことから、JTT-751 投与による鉄の全身曝露は、鉄として同一用量の硫酸第一鉄七水和物を投与したときと比較して低い傾向にあると考えられた。よって、JTT-751 のラットにおける生殖発生毒性については、硫酸第一鉄七水和物の生殖発生毒性試験成績により考察することが可能と考えられる。

表 41 血清鉄  $AUC_{0-24hr}$  及び肝臓中非ヘム鉄含量

被験物質	媒体対照 <sup>c</sup>	JTT-751	硫酸第一鉄七水和物	
物質としての用量	0 mg/kg	260 mg/kg	300 mg/kg	
鉄としての用量	0 mg Fe/kg	60 mg Fe/kg	60 mg Fe/kg	
動物数	5	5	5	
血清鉄 $AUC_{0-24hr}$ <sup>a</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{dL}$ )	Day 1 Day 7	6270.6 $\pm$ 641.0 6073.2 $\pm$ 473.4	8021.0 $\pm$ 935.2 8822.1 $\pm$ 640.3	8437.3 $\pm$ 480.7 8721.3 $\pm$ 1132.1
肝臓中非ヘム鉄含量 <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}/\text{g liver}$ )	Day 8	193.2 $\pm$ 25.0	266.4 $\pm$ 99.8	347.0 $\pm$ 54.4

平均値土標準偏差

a: 投与後 24 時間までの血清鉄曲線下面積

b: 投与後 24 時間における肝臓中非ヘム鉄含量

c: 注射用水

## 2.6.6.6.1.3 塩化第一鉄のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(参考資料 : CTD4.2.3.5.1-3, 4.2.3.3.2-2)

塩化第一鉄のラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する毒性影響を検討するとともに、雌雄親動物の生殖能力及び児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。投与用量は、500 mg/kg/day (約 220 mg Fe/kg/day) を最高用量とし、以下 250, 125 及び 0 mg/kg とした。各群の使用動物数は雌雄各 15 例とし、交配前 2 週間及び交配期間を含め、雄では計 42 日間、雌では分娩後哺育 5 日まで (42~54 日間)、塩化第一鉄を強制経口投与した。

## 1) 反復投与毒性

500 mg/kg/day 投与群の雌で死亡が認められた。一般状態観察では、全ての塩化第一鉄投与群において黒色便、流涎が主要な変化として認められたほか、軟便あるいは下痢が散見され、その頻度は 500 mg/kg/day 投与群において高かった。また、500 mg/kg/day 投与群では歩行運動の低下が多数にみられ、蒼白、削瘦を呈する個体が散見された。体重増加量は、250 mg/kg/day 投与群の雄で 21%, 雌で 17%, 500 mg/kg/day 投与群の雄で 37%, 雌で 15%, いずれも対照群に比して減少した。尿検査では、塩化第一鉄に起因したと考えられる変化は認められなかった。血液学的検査では、500 mg/kg/day 投与群の雄で MCV の高値 (7%), 125, 250 及び 500 mg/kg/day 投与群の雌でメトヘモグロビンの低値 (~78%) が認められた。血液生化学的検査では、250 及び 500 mg/kg/day 投与群の雄でコリンエステラーゼ活性の低下 (~41%) が認められた。臓器重量では、250 及び 500 mg/kg/day 投与群の雌雄で肝重量の増加 (~24%), 同雄で副腎重量の増加 (~31%), 同雌で胸腺重量の低下 (~32%) が認められた。病理組織学検査では、500 mg/kg/day 投与群の雌雄において肝細胞にヘモジデリン沈着、副腎 (束状帯) の肥厚、前胃上皮の過角化、胃のヘモジデリン沈着及び腺胃粘膜下織の好中球浸潤が認められた。

また、死亡例 (雌) では、前胃絨毛に重度の萎縮があり、胃の機能異常が示唆された。このことから死因には、被験液の刺激性の関与が強く疑われた。

## 2) 生殖発生毒性

交尾率、受胎率、妊娠期間、分娩状態、哺育状態、妊娠黄体数、着床数、着床率及び出産率に、投与による変化はみられなかった。また、胚の着床前及び着床後死亡率に群間で著差はなく、総出産児数、出生率、死産児数、哺育 0 日及び 4 日の生存率、性比、児の外表検査所見、体重及び剖検所見にも投与による変化は見られなかった (表 42)。

表 42 交配成績及び産児データ

用量 (mg/kg)	0	125	250	500
同居ペア数	14	13	15	15
交尾率 (%)	93.3	86.7	100	100
雄授胎率 (%)	73.3	80.0	93.3	73.3
雌受胎率 (%)	78.6	92.3	93.3	73.3
分娩率 (%)	78.6	92.3	93.3	71.4*
着床前胚死亡率 (%)	14.4	9.4	14.3	9.8
着床後胚死亡率 (%)	6.0	6.0	3.1	7.0
黄体数	17.6	16.8	17.2	17.4
着床数	15.1	15.3	14.8	15.7
出生児数	14.2	14.3	14.3	14.6
平均妊娠期間 (日)	23.6	22.1	22.3	22.1

\*: 分娩前死亡動物は、分娩率及び平均妊娠期間の算定から除外した。

以上のように、塩化第一鉄の一般毒性学的無毒性量は、250 mg/kg/day 以上の投与により雄で体重増加の抑制、肝臓及び副腎重量の増加、MCV の増加及びコリンエステラーゼ活性の低下、雌で死亡、体重増加の抑制、肝重量の増加、胸腺重量の低下及びメトヘモグロビンの減少が認められたことから、雌雄とも 125 mg/kg/day と考えられる。生殖発生毒性学的な無毒性量は、雌雄とも 500 mg/kg/day までを投与しても交尾能、受胎能などに影響が認められなかったことから、500 mg/kg/day と考えられる。また、児の発生・発育に及ぼす影響についても、500 mg/kg/day まで児の外表、生存性及び体重などに影響が認められなかったことから NOAEL は、500 mg/kg/day と考えられ、あわせて塩化第一鉄が催奇形性を有する可能性も極めて低いと考えられた。

#### 2.6.6.6.2 胚・胎児発生への影響

##### 2.6.6.6.2.1 ウサギを用いたクエン酸第一鉄ナトリウムの胎児器官形成期投与試験

(参考資料 : CTD4.2.3.5.2-1)

##### [方法]

JW-NIBS 妊娠ウサギ（8 カ月齢, 16 例／群）に, 0.5%MC 水溶液に懸濁したクエン酸第一鉄ナトリウムを 100, 300 及び 1000 mg/kg (11, 31 及び 106 mg Fe/kg) の用量で 1 日 1 回, 妊娠 6 日から妊娠 18 日まで反復経口投与した。対照群には媒体 (0.5%MC 水溶液) のみを投与した。妊娠 28 日に帝王切開して胎児を観察し, 妊娠動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。

##### [結果]

###### 母動物に及ぼす影響

1000 mg/kg 投与群において軟便, 脱毛及び肛門周囲の汚れが観察され, 流産が発生した。これらの母体は顕著な摂餌量の低下を招来していたことから流産の原因是, 摂餌量の低下に伴う栄養不良に起因する二次的な影響と考えられた。300 mg/kg 以下の投与群では, 一般状態, 体重及び摂餌量に変化は認められなかった。

###### 胚・胎児への影響

300 mg/kg 以上の投与群で着床数の減少, 1000 mg/kg 投与群で黄体数の減少がみられたが, 本試験が器官形成期投与であることから, 被験物質の影響とは考え難かった。また, 平均生存胎児数, 胎児生存率, 胎児体重, 胎児の外表, 骨格及び内臓観察の結果にも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上から, 本試験条件下におけるクエン酸第一鉄ナトリウムの妊娠動物に対する NOAEL は 300 mg/kg, 胚・胎児発生に対する NOAEL は 1000 mg/kg と判断された。

##### 2.6.6.6.2.2 JTT-751 の非妊娠ウサギ 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討－クエン酸第一鉄ナトリウムとの比較－

(評価資料 : CTD4.2.3.5.2-2)

JTT-751 のウサギにおける生殖発生毒性について, クエン酸第一鉄ナトリウムのウサギを用いた生殖発生毒性試験の成績により考察することが可能かどうか検討するため, 鉄として同一用量の JTT-751 (134 mg/kg, 鉄として 31 mg/kg) 及びクエン酸第一鉄ナトリウム (300 mg/kg, 鉄として 31 mg/kg) を非絶食下で雌性日本白色種ウサギに 7 日間反復経口投与し, 両者の鉄の全身曝露を比較検討した。鉄の全身曝露の指標として, 血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中の非ヘム鉄含量を比較した (表 43)。JTT-751, クエン酸第一鉄ナトリウムの投与液は, ともに 0.5%MC 水溶液を媒体として調製し, 投与用量を 10 mL/kg 体重として 1 日 1 回, 強制的に経口投与した。媒体対照群には, 0.5%MC 水溶液を同様に投与した。

JTT-751 投与群における投与 7 日目の血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量は、クエン酸第一鉄ナトリウム投与群とほぼ同等であった。

以上、JTT-751 投与による鉄の全身曝露は、鉄として同一用量のクエン酸第一鉄ナトリウムを投与したときの全身曝露と同等と考えられたことから、JTT-751 のウサギにおける生殖発生毒性については、クエン酸第一鉄ナトリウムの生殖発生毒性試験成績により考察することが可能と考えられる。

表 43 血清鉄 AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量

被験物質	媒体対照 <sup>c</sup>	JTT-751	クエン酸第一鉄ナトリウム
物質としての用量	0 mg/kg	134 mg/kg	300 mg/kg
鉄としての用量	0 mg Fe/kg	31 mg Fe/kg	31 mg Fe/kg
動物数	3	3	3
血清鉄 AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>a</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{dL}$ )	Day 7	4350.0 $\pm$ 864.5	4578.0 $\pm$ 348.5
肝臓中非ヘム鉄含量 <sup>b</sup> ( $\mu\text{g/g liver}$ )	Day 8	356.7 $\pm$ 237.1	386.0 $\pm$ 220.0

平均値  $\pm$  標準偏差

a: 投与後 24 時間までの血清鉄曲線下面積

b: 投与後 24 時間における肝臓中非ヘム鉄含量

c: 0.5%メチルセルロース水溶液

#### 2.6.6.6.2.3 他の市販経口鉄剤の参考情報

##### 1) フェリセルツ<sup>®</sup>散 20% (クエン酸鉄アンモニウム)

##### フェリセルツ<sup>®</sup>散20% 医薬品インタビューフォーム<sup>7)</sup> 抜粋

##### IX. 非臨床試験に関する項目

##### 2. 毒性試験

##### (3) 生殖発生毒性試験<sup>13, 14)</sup>

SD 系ラットに 120～1,200 mg/kg の用量で経口投与したところ、母動物及び胎児とともに本剤の影響は認められなかった。

NZW 種ウサギに 360～2,000 mg/kg の用量で経口投与したところ、母動物において、1,200mg/kg 以上の群で、便の異常、体重増加量及び摂餌量に軽度な減少が認められた以外に本剤によると思われる影響は認められなかった。

##### XI. 文献

13) Hoberman, A. : 社内資料 (妊娠ラットにおける発生毒性試験), 1992

14) Hoberman, A. : 社内資料 (ウサギにおける発生毒性試験), 1992

2) インクレミン<sup>®</sup>シロップ 5% (溶性ピロリン酸第二鉄)

インクレミン<sup>®</sup>シロップ 5% 医薬品インタビューフォーム<sup>8)</sup>抜粋

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験

ピロリン酸第二鉄ナトリウム 1,600 mg/kg/day 以上を妊娠したラット及びマウスの器官形成期に投与した実験では、胎児毒性は認められていない。

(文献参照なし)

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響

2.6.6.6.3.1 Segment III study of effects on pre- and postnatal development in CD rats by intravenous infusion administration, Pharmacology Review(s), in FDA Approval Package for Venofer (Iron Sucrose) Injection, Application No.: 21-135, Approval Date: 11/7/00

(参考資料 : CTD4.2.3.5.3-1)

試験概要

Venofer<sup>®</sup>を鉄量として 0, 1.5, 4.5 及び 13 mg Fe/kg/day の用量で、妊娠ラットの妊娠 6 日から 19 日及び分娩後 1, 4, 7 及び 10 日の各日に 1 日 1 回 4 時間、尾静脈内に持続静脈内投与した結果、母ラットでは、中及び高用量群において投与局所に刺激性による障害性の変化が認められ、一過性に体重増加抑制（妊娠 6～8 日）がみられたものの妊娠、分娩、哺育能に影響はなく、F1 児の離乳前発達（身体及び行動発達）、離乳後の長期発育、性成熟、行動・学習能、生殖能及び F2 児の出生前及び出生後（出生後 14 日まで）の発達・発育にも影響は認められなかった（表 44～表 52）。

表 44 観察・測定項目

母動物 (F0)	一般状態, 体重及び摂餌量 (妊娠 1 日から授乳 21 日), 分娩及び妊娠期間 (妊娠 20 日以降一日 3 回観察), litter observation
F1 出生児 (離乳前)	一般状態, 死亡 (出生後 4 日に, 同腹児数が 10 以上の腹は, 間引きにより児数を可能な限り雄 5 例, 雌 5 例, 総児数 10 となるよう調整した), 性, 体重, 平面立ち直り反射, 驚愕反射, 空中立ち直り反射, 瞳孔反射 (離乳日: 出生後 21 日)
F1 出生児 (離乳後)	一般状態, 体重, 性成熟, 加速ローターロッド試験, Actimat 自発活動性試験, 受動回避試験, 交配 (10 週齢時)
F1 母動物	分娩及び妊娠期間 (全 F1 妊娠雌は自然分娩させ, 授乳 14 日まで児を哺育させた), litter observation
F2 出生児	一般状態, 死亡, 体重, 性 (~出生後 14 日)

全動物 (F0, F1 及び F2) について, 外表及び内臓異常の有無を肉眼的に観察した。

### 試験成績

表 45 F0 母動物: 一般状態, 死亡, 体重, 摂餌量, In-life 所見

一般状態	4.5 及び 13 mg Fe/kg/day 群で尾に局所刺激性所見 (痴皮, 先端脱落, 暗色化, 先端黒色化又は損傷)
死亡	いずれの用量においても死亡なし
体重	4.5 及び 13 mg Fe/kg/day 群で妊娠 6-8 日の体重増加量が有意に減少。分娩後の体重に変化なし。
摂餌量	4.5 及び 13 mg Fe/kg/day 群で妊娠 6-9 日の摂餌量が 9-18% 減少。妊娠 10 日以後の摂餌量は正常。
In-life 所見	すべての母動物が, 21 日まで出生児を哺育した。妊娠期間, 出産児数, 分娩時の児の死亡, 生後 21 日までの出生児体重及び生存に変化はなかった。

表 46 F0 母動物及び F1 出生児（～離乳）：妊娠及び哺育所見（出生児死亡率及び体重）

項目	用量 (mg Fe/kg/day)			
	0	1.5	4.5	13
F0 雌動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	23	24	24	23
分娩後に総児を喪失した母動物数	0	2	0	1
離乳時まで児を哺育した母動物数	23	22	24	22
妊娠期間（日数）*	21.4	21.6	21.4	21.3
<b>Day 1（分娩日）*</b>				
総産児数	13.0	11.9	12.8	12.1
生存産児数	12.7	11.6	12.5	12.1
性比（雄%）	46.4	48.3	54.1	53.4
産児死亡率（%）	2.2	2.4	2.7	0.3
総同腹児重量（g）	74.8	74.5	74.6	70.0
出生児体重（g）	5.9	6.5	6.0	5.9
<b>Day 4（間引き前）*</b>				
同腹児数	11.7	11.5	12.1	11.5
児死亡率（%）	9.6	3.1	5.4	4.4
総同腹児重量（g）	96.2	108.0	101.3	94.2
出生児体重（g）	8.1	9.5	8.4	8.3
<b>Day 4（間引き後）*</b>				
同腹児数	9.5	9.7	9.7	9.5
総同腹児重量（g）	77.9	92.6	81.5	78.9
出生児体重（g）	8.1	9.6	8.4	8.3
<b>Day 21*</b>				
同腹児数	9.4	9.7	9.5	9.5
児死亡率（%）	0.4	0.0	2.9	0.5
総同腹児重量（g）	416.2	466.6	434.2	425.3
出生児体重（g）	43.8	48.3	45.8	45.0

\*: 平均値

表 47 F1 出生児：離乳前発達検査

検査項目	用量 (mg Fe/kg/day)			
	0	1.5	4.5	13
平面立ち直り <sup>1</sup>	23.9	23.7	24.1	23.8
驚愕反応 <sup>1</sup>	34.8	34.6	34.6	34.5
空中立ち直り <sup>1</sup>	37.5	37.1	37.3	37.5
瞳孔反射 <sup>2</sup>	100	100	100	100

1: 全同腹児が成功したときの平均日齢

2: Day20 における成功率 (%)

表 48 F1 出生児：一般状態、性成熟、離乳後行動試験及び性周期

一般状態	影響なし
性成熟 雄 (亀頭包皮分離) 雌 (膣開口)	影響なし
離乳後行動試験 ローターロッド試験 (4 週齢) Actimat 自発活動性試験 (5 週齢) 受動回避試験 (7-8 週齢)	影響なし
性周期／交配開始から交尾までの期間	影響なし

表 49 F1 出生児：生殖能力

項目	用量 (mg Fe/kg/day)			
	0	1.5	4.5	13
F1 動物数 (雄/雌)	20/20	20/20	20/20	20/20
<b>雄</b>				
交尾動物数	20	19	18	20
生存動物数 (~剖検)	20	20	20	20
交尾率 (%)	100	95	100	100
Conception Rate (%)	100	100	90	100
Fertility Index (%)	100	100	90	100
<b>雌</b>				
妊娠動物数	20	20	18	20
総児を喪失した動物数	0	1	0	0
離乳まで児を哺育した動物数	20	19	18	20
交尾率 (%)	100	100	100	100
Conception Rate (%)	100	100	90	100
Fertility Index (%)	100	100	90	100
Gestation Index (%)	100	100	100	100

Conception Rate = (number of pregnant animals/number of mated animals) x 100.

Fertility Index = (number of pregnant animals/number of paired animals) x 100.

Gestation Index was not defined.

表 50 F1 母動物及び F2 出生児（～生後 14 日）：哺育所見（出生児死亡率及び体重）

項目	用量 (mg Fe/kg/day)			
	0	1.5	4.5	13
<b>Day 1 (分娩日)</b>				
総産児数	13.9	15.9	15.7	14.4
生存産児数	13.3	15.7	15.1	14.3
Live Birth Index (生存産児率, %)	96.4	98.3	96.2	99.3
性比 (雄%)	49.6	51.4	54.9	49.1
死産児率 (%)	3.6	1.7	3.9	0.7
総同腹児重量 (g)	78.9	96.2*	96.2*	88.3*
出生児体重 (g)	6.0	6.2	6.2	6.2
<b>Day 4</b>				
同腹児数	13.0	15.0	14.8	14.1
Day 4 Viability Index (生後 4 日生存産児率, %)	97.3	95.3	98.7	98.6
児死亡率 (%)	6.3	6.4	5.1	2.1
総同腹児重量 (g)	107.0	126.9*	127.3*	124.2*
出生児体重 (g)	8.4	8.4	8.7	8.9
<b>Day 14</b>				
同腹児数	12.6	14.5	14.8	13.7
児死亡率 (%)	8.5	9.2	5.4	4.4
総同腹児重量 (g)	323.7	360.6	372.9	364.8
出生児体重 (g)	26.1	24.9	25.6	26.8

平均値を表示。

\* p &lt; 0.05

Live Birth Index = (number of live offspring on day 1/total number of offspring born) x 100.

Day 4 Viability Index = (number of live offspring on day 4 (before culling)/number of live offspring on day 1) x 100.

表 51 剖検所見

F0 雌	4.5 及び 13 mg Fe/kg/day 群における尾の局所刺激性所見を除き、肉眼的異常所見なし
F1 出生児（生後 21 日剖検例）	肉眼的異常所見なし
F2 出生児	肉眼的異常所見なし

表 52 F0 及び F1 母動物：着床後胚死亡率

項目	用量 (mg Fe/kg/day)			
	0	1.5	4.5	13
<b>F0 母動物</b>				
着床数	13.7	12.5	13.6	13.4
着床後胚死亡率 (%)	5.5	4.5	6.9	8.5
<b>F1 generation</b>				
着床数	14.2	16.2	16.2	14.6
着床後胚死亡率 (%)	5.6	1.7	4.0	2.6

着床後胚死亡率 = [(着床数 - 生存産児数)/着床数] x 100.

平均値を表示

2.6.6.7 新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.6.8 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.6.9 その他の毒性試験

2.6.6.9.1 抗原性試験、依存性試験

該当なし。

2.6.6.9.2 添加物の安全性評価

2.6.6.9.2.1 添加物1\*

(1) 単回投与毒性試験

(1) -1 ラット (CTD4.3.2-1)

Chbb : THOM (Wistar) 系ラット (1 群、雄 3 匹、雌 3 匹) を用い、水 (2 回蒸留水) に懸濁した添加物1\* の 2000 mg/kg を強制的に単回経口投与した (投与容量 : 10 mL/kg)。

**生死及び一般状態**

投与後 14 日間、観察した。死亡例はみられず、一般状態の変化も認められなかった。

**体重**

投与前、投与 7 日後、投与 13 日後に体重を記録した。いずれの個体の体重変化にも異常は認められなかった。

**剖検**

試験期間終了時に全個体の剖検を実施した。雄 2 例の肺に瀰漫性に赤色化及び浮腫がみられた。他の個体に肉眼的異常所見は認められなかった。

**結論**

添加物1\* の単回経口投与における概略の致死量は、2000 mg/kg を上回る用量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

(2) -1 ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD4.3.2-2)

Crl: WI(Glx/BRL/Han) IGS BR 系ラット (41~43 日齢、1 群、雌雄各 10 匹) を用い、添加物1\* を 600, 3000, 15000 ppm の濃度で含有する飲用水を 3 カ月間、自由摂取させた。添加物1\* の平均投与量は、雄が 58, 299, 1611 mg/kg/day、雌が 78, 365, 2191 mg/kg/day であった。対照群には通常の水を与えた。

### 生死及び一般状態

添加物1\* 投与に起因したと考えられる死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

対照群の雌 1 例に前肢の脱毛が認められたが、偶発所見と考えられた。

### 体重

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

15000 ppm 投与群の雄で 14 日目の体重増加量が高値であったが、単発的な変化であり、偶発所見と考えられた。

### 摂餌量及び飼料効率

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

600 ppm 投与群の雄で 14 日目及び 15000 ppm 投与群の雄で 56 日目に摂餌量の増大が、また、15000 ppm 投与群の雄で 14 日目に飼料効率の増大が認められたが、いずれも単発的な変化であり、偶発所見と考えられた。

### 摂水量

15000 ppm 投与群の雌雄において、複数の時点で摂水量の増大が認められた。増加率は最大で雄 31.4%、雌 37.2% であった。600 ppm 及び 3000 ppm 投与群の雄で 14 日目に認められた一過性の摂水量の増大は、単発的な変化であり、偶発所見と考えられた。

### 眼科学的検査

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 機能観察総合評価 (Functional Observational Battery)

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 自発運動検査

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液学的検査

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液生化学的検査

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 尿検査

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 臓器重量

添加物1\* 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

600 ppm 投与群の雄で肝臓重量（絶対重量）が高値であったが、用量依存性のない変化であり、偶発所見と考えられた。また、600 ppm 及び 15000 ppm 投与群の雄では、脳の相対重量が低値であったが、各群の体重が重かったことによる変化であり、添加物<sup>1\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

### 剖検及び病理組織学的検査

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査において 15000 ppm 投与群の雌雄各 1 例に肝臓の色素沈着（ヘモジデリン沈着）が認められたが、同様の変化が軽度のものを含めて同群の他の個体のみならず他のいずれの個体にも認められなかつたことから、添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因した変化とは考え難かつた。一方、本変化は他の多くの試験成績から本系統のラットに散発することが知られており、このことを考え合わせると、本 2 例における肝臓の色素沈着は、偶発所見である可能性が高いと考えられた。

### 結論

本試験において、添加物<sup>1\*</sup> 投与に関連があると考えられる事象は、15000 ppm 投与群における水分摂取量の増大のみであった。この事象の原因は不明であるが 添加物<sup>1\*</sup> の毒性を示唆する変化が、他のいずれの検査においても認められなかつたことから毒性学的な意義はほとんどないと考えられた。したがつて、NOEL は 3000 ppm（雄 299 mg/kg/day, 雌 365 mg/kg/day）で、NOAEL は最大用量の 15000 ppm（雄 1611 mg/kg/day, 雌 2191 mg/kg/day）と考えられる。

表 53 添加物<sup>1\*</sup> のラット 3 カ月反復経口投与毒性試験成績の概要

性、動物数		雄、10				雌、10			
投与量	ppm	0 (対照)	600	3000	15000	0 (対照)	600	3000	15000
	mg/kg/day	0	58.2	299.3	1610.8	0	78.1	364.6	2190.6
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態									
対照群雌 1 例に前肢の脱毛。他に特記所見なし。									
体重 (91 日, g)		345.0	362.4	338.4	364.4	209.3	215.1	218.4	211.9
体重増加量 (0-91 日, g)		215.5	230.5	211.2	233.8	96.1	102.2	104.8	99.2
摂餌量(91 日, g/animal/day)		19.5	22.1	19.5	20.3	15.3	16.1	15.2	15.0
摂水量(91 日, g/animal/day)		24.0	23.9	22.5	26.0	21.0	22.4	20.4	24.4
眼科学的検査	特記所見なし								
機能観察総合評価	特記所見なし								
自発運動検査	特記所見なし								
血液学的検査	特記所見なし								
血液生化学的検査	特記所見なし								
尿検査	特記所見なし								
臓器重量									
体重(臓器重量測定期時) (g)		315	332	308	332	192	198	203	194
肝臓	絶対重量 (g)	7.41	8.22*	7.29	7.93	4.88	5.12	5.01	5.52
	相対重量 (%体重)	2.35	2.47	2.36	2.39	2.55	2.58	2.47	2.89
脳	絶対重量 (g)	1.98	1.96	1.97	1.96	1.84	1.85	1.81	1.82

相対重量 (%体重)	0.63	0.59*	0.64	0.59**	0.97	0.94	0.89	0.95
剖検	特記所見なし							
病理組織学的検査								
肝臓の色素沈着 (例数)	0	0	0	1	0	0	0	1

\* :  $P \leq 0.05$ , \*\* :  $P \leq 0.01$  (対照群に対して)

#### (2) -2 イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD4.3.2-3)

純血種ビーグル犬 (6~9 月齢, 1 群, 雌雄各 5 頭) を用い, 添加物<sup>1\*</sup> を 3000, 10000 及び 30000 ppm の濃度で含有する飲用水を餌に混ぜて 1 日 1 回供与し, 9 カ月間摂取させた。添加物<sup>1\*</sup> の平均投与量は, 雄が 77, 257, 783 mg/kg/day, 雌が 82, 271, 811 mg/kg/day であった。対照群には添加物<sup>1\*</sup> を含まない飲用水を混ぜた餌を同様に摂取させた。

#### 生死及び一般状態

死亡はなく, 添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因したと考えられる一般状態の変化も認められなかった。

一般状態の観察では, 30000 ppm 投与群の雌 1 例で 56 日目に下痢が認められた。また, 10000 ppm 投与群の雌 1 例では, 279 日目から最終日にかけて触診により首に腫瘍 (直径>0.5 cm) が認められた。これらは単発的あるいは非用量依存的変化であったことから, 偶発所見と考えられた。また, 30000 ppm 投与群の雌 2 例では, 121 日目から 160 日目にかけて軟便が認められたが, 後に軽快した一過性の変化であり, 投与とは無関係と考えられた。

#### 体重

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

#### 摂餌量と飼料効率

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

#### 眼科学的検査

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

#### 血液学的検査

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

#### 血液生化学的検査

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

#### 尿検査

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

#### 臓器重量

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

添加物<sup>1\*</sup> 投与群では、雌の卵巢の平均重量（絶対重量）が、対照群と比較して高値（3000, 10000, 30000 ppm でそれぞれ、+60, +66, +94%の増加）であった。本事象については後述のとおり、性周期の差が影響したと考えられる。

このほか 3000 ppm 投与群の雄では甲状腺の平均重量（絶対重量）が高値であったが、非用量依存的変化であり、偶発所見と考えられた。

各臓器の相対重量に、対照群と各添加物<sup>1\*</sup> 投与群で差は認められなかった。

### 剖検及び病理組織学的検査

剖検において以下の部位に肉眼的所見が認められた。

腺胃：糜爛、潰瘍：30000 ppm 投与群雄 2 例

肺：変色部位（赤、黄灰色、灰白色）：対照群雄 2 例、雌 1 例、10000 ppm 投与群雄雌各 1 例、30000 ppm 投与群雌 1 例。

膀胱：赤色巢：対照群雌 1 例、10000 ppm 投与群雄 1 例

副睾丸：小型化、黄白色巢（片側）：10000 ppm 雄 1 例、小型化：対照群雄 1 例

前立腺：赤茶色巢：30000 ppm 投与群雄 1 例

下頸リンパ節：腫大（片側）：10000 ppm 投与群雌 1 例

甲状腺：囊胞（片側）：対照群雄 1 例

下垂体：囊胞：10000 ppm 投与群雌 1 例

脂肪組織：浮腫：10000 ppm 投与群雌 1 例

これらの所見は、いずれも自然発生的な事象で、添加物<sup>1\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

上記のほとんどの肉眼的所見は顕微鏡所見と関連付けられたが、腺胃の糜爛、潰瘍と脂肪組織の浮腫については顕微鏡所見との関連性が明らかではなかった。

顕微鏡所見はすべて偶発的で、添加物<sup>1\*</sup> 投与とは無関係と考えられたが、いくつか説明が必要な所見があった。

慢性リンパ球性甲状腺炎が 30000 ppm 投与群の雌 2 個体に認められた。この所見は、形態学的にヒトの自己免疫性甲状腺炎である橋本甲状腺炎と似たものであった。イヌでは、この種の試験において対照群でも認められるよく知られた所見であることから、添加物<sup>1\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

全添加物<sup>1\*</sup> 投与群について卵巢重量が増大していた。対照群と比較して絶対重量の増加率は 3000, 10000, 30000 ppm 投与群でそれぞれ、60%, 66%, 94% であり、有意差はなかったものの、相対重量の増加率は 50%, 67%, 83% であった。この理由としては対照群と投与群とで性周期が異なる状態であったことが関連していると考えられた。対照群の 5 個体の卵巢が形態学的に性周期上の休止期にあたり、原始卵胞及び発育卵胞の状態であって、成熟卵胞及び黄体の状態に達していなかった。一方、各添加物<sup>1\*</sup> 投与群（3000 ppm 投与群の 3 個体、10000 ppm 投与群の 2 個体、30000 ppm 投与群の 4 個体）の卵巢では成熟卵胞及び黄体の状態を呈しており、性周期上の活動期にあったことを示していた。これら卵胞の発育が卵巢重量の増大に影響したと考えられる。卵巢や子宮、乳腺の変化は、性周期の状態の結果として説明できると考えられた。

対照群と 添加物<sup>1\*</sup> 投与群の性周期の差異は偶発的なもので投与とは無関係と考えられる。雄の生殖器官（睾丸、副睾丸、前立腺）の所見に、対照群と 添加物<sup>1\*</sup> 投与群で差異が無かったことや、エストロゲンが関与する器官に変化が無かったことも、 添加物<sup>1\*</sup> 投与と無関係であることを示唆している。

#### 結論

添加物<sup>1\*</sup> の NOAEL は、最高用量とした 30000 ppm (雄 783 mg/kg/day, 雌 811 mg/kg/day) と考えられた。

表 54 添加物<sup>1\*</sup> のイヌ 9 カ月反復経口投与毒性試験成績の概要

性, 動物数		雄, 5			雌, 5				
投与量	ppm	0 (対照)	3000	10000	30000	0 (対照)	3000	10000	30000
	mg/kg/day	0	77	257	783	0	82	271	811
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 (例数)									
下痢 (Day 56)		0	0	0	0	0	0	0	1
軟便 (Day 121-160)		0	0	0	0	0	0	0	2
頸部腫瘍 (Day 279-剖検)		0	0	0	0	0	0	1	0
体重 (273 日,kg)		15.3	16.2	16.3	15.7	14.6	16.0	15.5	16.1
体重増加量 (0-273 日,kg)		2.0	2.9	3.0	2.5	2.8	4.2	3.5	4.4
摂餌量 (273 日,g/animal/day)		798	797	798	799	797	797	798	798
眼科学的検査		特記所見なし							
血液学的検査		特記所見なし							
血液生化学的検査		特記所見なし							
尿検査		特記所見なし							
<b>臓器重量</b>									
卵巣の絶対重量(mg)		—	—	—	—	906	1450*	1508*	1760*
<b>剖検 (例数)</b>									
腺胃 : 糜爛, 潰瘍		0	0	0	2	0	0	0	0
肺 : 変色巣		2	0	1	0	1	0	1	1
膀胱 : 赤色巣		0	0	1	0	1	0	0	0
副睾丸 : 変色巣, 小型化		1	0	1	0	—	—	—	—
前立腺 : 変色巣		0	0	0	1	—	—	—	—
<b>病理組織学的検査 (例数)</b>									
慢性リンパ球性甲状腺炎		0	0	0	0	0	0	0	2
卵巣	休止期像	—	—	—	—	5	2	3	1
	活動期像	—	—	—	—	0	3	2	4

\*: P ≤ 0.05 (対照群に対して)

### (3) 生殖発生毒性試験

#### (3)-1 ラットを用いた親動物の受胎能及び母動物の機能並びに胚の出生前／出生後発生に及ぼす影響に関する併合毒性試験 (CTD4.3.2-4)

Crl: WI(Glx/BRL/Han) IGS BR 系ラット (1 群, 雄雌各 25 匹) を用い, これを F0 世代として, 交配開始前に, 雄は最低 4 週間, 雌は最低 2 週間, 水 (2 回蒸留水) に溶解した添加物<sup>1\*</sup> を 100, 300, 1000 mg/kg の用量 (投与容量 10 mL/kg) で 1 日 1 回, 胃管を用いて強制的に経口投与した。投与は, 交配期間 (最長 2 週間) 中も継続し, 雄は交配期間終了後に剖検した。交尾した雌は, 自然分娩させた後, 分娩後 21 日まで出生児を哺育させ, 翌日剖検した。雌雄ともに剖検前日まで投与を継続した結果, 全投与期間は雄で約 6 週間, 雌で約 9 週間となった。F1 出生児は, すべて分娩後 21 日に離乳させ, 各腹から可能な限り均等に児を選抜して 1 群あたりの F1 児数が雌雄各 25 匹となるよう児数を調整し, これを F1 世代とした。このとき選抜されなかった F1 出生児は離乳後に, また死産児及び授乳期間中の死亡児は都度, 剖検に付した。F1 世代は, 離乳後, 性成熟の

検査及び学習能力の検査を行い、生後 14 週目に交配させて、その生殖能力を検査した。交尾した F1 世代雌は妊娠 15 から 17 日にかけて剖検し、帝王切開により胚・胎児観察を行った。

## F0 世代

### 生死及び一般状態

添加物<sup>1\*</sup> 投与に起因したと考えられる死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

F0 世代雄 3 例（対照群、100 及び 300 mg/kg 群各 1 例）が試験第 1 週中に死亡したが、剖検の結果、いずれも誤投与による死亡であった。

### 体重、摂餌量、臓器重量及び剖検所見

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 生殖能力

F0 世代の生殖能力（性周期、精子所見、交尾・受胎能、分娩・哺育能）に添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

## F1 世代

子宮内生存・発生・発育、生後の生存・発達・発育及び生殖能力（交尾・受胎能及び F2 世代の子宮内生存・発生・発育を含む）に添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

離乳後の観察において、300 mg/kg 群の F1 雄 1 例が、試験 13 週に死亡した。剖検の結果、死因は自然発生的な慢性進行性腎症と考えられ、孤発性かつ非用量依存的な所見であることから添加物<sup>1\*</sup> 投与とは無関係と判断した。

### 結論

以上の結果から、親動物の受胎能及び母動物の機能並びに胚の出生前／出生後発生に及ぼす影響に関する添加物<sup>1\*</sup> の NOAEL は、1000 mg/kg/day と考えられた。

### (3) -2 出生前発達毒性試験（胎児器官形成期投与試験：ラット）（CTD4.3.2-5）

CrI: WI(Glx/BRL/Han) IGS BR 系ラットの妊娠雌（1 群、25 匹）を用い、水（2 回蒸留水）に溶解した添加物<sup>1\*</sup> を 100, 300, 1000 mg/kg/day（投与容量 10 mL/kg）の用量で交尾後 6 日から 15 日の間、胃管により強制的に経口投与した。対照群には水（2 回蒸留水）を投与した。交尾後 20 日目にすべての雌を剖検し、帝王切開して胚・胎児観察を実施した。

### 生死及び一般状態

添加物<sup>1\*</sup> 投与が原因と考えられる死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

### 体重

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 摂餌量

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 子宮重量

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 帝王切開所見

受胎率, 平均黄体数, 総着床数, 吸収胚数及び生存胎児数, 胎児の性比, 着床前及び着床後胚死亡数, 胎盤及び胎児重量に添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 胎児の外表, 骨格, 内臓観察所見

胎児の外表, 内臓及び骨格に添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 結論

本試験において, 最大投与量である 1000 mg/kg/day を投与した場合でも, 母動物への毒性, 胚・胎児の子宮内発生に及ぼす影響並びに催奇形性を示す所見は認められなかった。したがって, 添加物<sup>1\*</sup> の母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL は, ともに 1000 mg/kg/day と考えられた。

### (3) -3 出生前発達毒性試験（胎児器官形成期投与試験：ウサギ） (CTD4.3.2-6)

Chbb:HM 系ヒマラヤウサギの人工授精した雌（1 群, 25 匹）を用い, 水（2 回蒸留水）に溶解した添加物<sup>1\*</sup> を 100, 300, 1000 mg/kg/day（投与容量 10 mL/kg）の用量で受精後 6 日から 19 日の間, 胃管により強制的に経口投与した。対照群には水（2 回蒸留水）を投与した。受精後 29 日目にすべての雌を剖検し, 帝王切開して胚・胎児観察を実施した。

### 生死及び一般状態

添加物<sup>1\*</sup> 投与が原因と考えられる死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

### 体重

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 摂餌量

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 子宮重量

添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 帝王切開所見

受胎率, 平均黄体数, 総着床数, 吸収胚数及び生存胎児数, 胎児の性比, 着床前及び着床後胚死亡数, 胎盤及び胎児重量に添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

### 胎児の外表, 骨格, 内臓観察所見

胎児の外表, 内臓及び骨格に添加物<sup>1\*</sup> 投与の影響は認められなかった。

## 結論

本試験において、最大投与量である 1000 mg/kg/day を投与した場合でも、母動物への毒性、妊娠所見への影響、胎児の発達毒性、催奇形性を示す所見は認められなかった。したがって、添加物<sup>1\*</sup>の母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL は、ともに 1000 mg/kg/day と考えられた。

## (4) 遺伝毒性試験

### (4) -1 細菌を用いた突然変異試験 (CTD4.3.2-7)

添加物<sup>1\*</sup> を 20～5000 µg/plate の用量で、*Salmonella typhimurium* 株 (TA1535, TA1537, TA98, TA,100) 及び *Escherichia coli* 株 (WP2 uvrA) に対する突然変異試験を実施した。突然変異誘発作用は、代謝活性化 (S9 mix) の有無に関わらず認められなかった。

### (4) -2 マウスリンフォーマ試験 (CTD4.3.2-8)

添加物<sup>1\*</sup> (-S9mix : 78.125～5000 µg/mL; +S9mix : 312.5～5000 µg/mL) を用い、マウスリンフォーマ試験を実施した。突然変異誘発作用は、代謝活性化 (S9 mix) の有無に関わらず認められなかった。

### (4) -3 マウスを用いた小核試験 (CTD4.3.2-9)

NMRI マウス雄を用い、添加物<sup>1\*</sup> を 500, 1000, 2000 mg/kg の用量で 24 時間間隔で 2 回、腹腔内投与し、2 回目投与の 24 時間後に骨髄標本を作製し、観察した。その結果、いずれの添加物<sup>1\*</sup> 用量においても対照群と比較して小核を有する赤血球の発現頻度の有意な変化は認められなかった。

以上のことから、添加物<sup>1\*</sup> を 2000 mg/kg 腹腔内投与しても、染色体損傷を起こさないと考えられた。なお、この試験で途中死亡は認められなかった。

## (5) 局所刺激性試験

### (5) -1 眼粘膜刺激性試験 (CTD4.3.2-10)

ニュージーランド・ホワイト種ウサギ 3 匹を用い、添加物<sup>1\*</sup> の 23 mg (容量 0.1 mL) を単回点眼投与し、72 時間観察した。

観察期間中、死亡例はなかった。眼の反応として、すべての個体で点眼日に結膜の赤変が認められ、2 個体では点眼 24 時間後まで継続したが、48 時間目までに消失した。角膜混濁、虹彩の異常、結膜浮腫は認められなかった。

欧州評価基準 (EEC Directive 93/21/EEC) の基準では、添加物<sup>1\*</sup> は眼に対し損傷を与えるないと判定された。

### (5) -2 皮膚刺激性試験 (CTD4.3.2-11)

ニュージーランド・ホワイト種ウサギ 3 匹を用い、添加物<sup>1\*</sup> 0.5 g を皮膚に塗布し、4 時間曝露した。その後、72 時間観察した。

観察期間中、死亡例はなかった。皮膚への反応として、1 個体に処置後 24 時間まで軽度の紅斑が認められたが、48 時間で消失した。他の 2 個体には皮膚への反応は認められなかった。

欧州評価基準 (EEC Directive 93/21/EEC) では、添加物<sup>1\*</sup>に皮膚刺激性はないと判定された。

## (6) 薬物動態試験

### (6) -1 ラット単回投与薬物動態試験 (CTD4.3.2-12)

Crl: WI(Glx/BRL/Han) IGS BR 系ラット (1 群、雌雄各 4 匹) を用い、<sup>14</sup>C-添加物<sup>1\*</sup> (10, 1000 mg/kg) を経口投与し、薬物動態試験を実施した。その結果、吸収量 (全身循環血漿中移行量) は投与量の 1%未満と推定された。また、投与による有害な臨床徵候は認められなかった。

投与した <sup>14</sup>C-添加物<sup>1\*</sup> は、168 時間でほとんどが糞中に排出された。1000 mg/kg 投与群の雄雌では、放射能の全回収率がそれぞれ 101.71%, 105.61% となり、糞中回収率がそれぞれ 101.30%, 105.35% であった。尿中回収率はそれぞれ 0.31%, 0.23% であった。剖検遺骸の残留放射能は 0.02% であった。投与後 48 時間の胆汁中回収率は雄で 0.01%, 雌で 0.02% であった。10 mg/kg 投与群においても、ほぼ同様の結果であり、剖検遺骸の残留放射能は 0.13~0.16% であった。

### 2.6.6.9.2.2 添加物<sup>2\*</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

##### (1) -1 ラット単回投与毒性試験-1 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-13)

Hsd:Sprague Dawley (CD) 系ラット (5~7 週齢、1 群、雄 5 匹、雌 5 匹) を用い、いずれの個体においても <sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> の用量が 2000 mg/kg となるよう、水に懸濁した <sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> 100 mg/mL を 10 mL/kg の容量で連続 2 回 (約 1 時間間隔) 強制的に経口投与した。

#### 生死及び一般状態

投与後 14 日間、生死及び一般状態を 1 日 2 回観察した。死亡例はみられず、概略の致死量は 2000 mg/kg を上回る用量と考えられた。

一般状態の変化は、いずれの個体にも認められなかった。

#### 体重

投与前、投与 8 日後、投与 15 日後に体重を記録した。いずれの個体の体重変化にも異常は認められなかった。

#### 剖検

投与 15 日後に全例を剖検した。いずれの個体にも肉眼的異常所見は認められなかった。

##### (1) -2 ラット単回投与毒性試験-1 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 500) (CTD4.3.2-14)

Crl: CD (SD) IGS BR 系ラット (5~7 週齢、1 群、雄 5 匹、雌 5 匹) を用い、いずれの個体においても <sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> の用量が 2000 mg/kg となるよう、水に懸濁した <sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> 100 mg/mL を 10 mL/kg の容量で連続 2 回 (約 1 時間間隔) 強制的に経口投与した。

### 生死及び一般状態

投与後 14 日間、生死及び一般状態を 1 日 2 回観察した。死亡例はみられず、概略の致死量は 2000 mg/kg を上回る用量と考えられた。

一般状態の変化は、いずれの個体にも認められなかった。

### 体重

投与前、投与 8 日後、投与 15 日後に体重を記録した。いずれの個体の体重変化にも異常はみられなかった。

### 剖検

投与 15 日後に全例を剖検した。いずれの個体にも肉眼的異常所見は認められなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

### (2) -1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-15)

CrI: CD (SD) IGS BR 系ラット (40~44 日齢、1 群、雄 10 匹、雌 10 匹) を用い、添加物<sup>2\*</sup> の 250, 500 又は 1000 mg/kg を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回、2 週間反復経口投与した。対照群には、媒体 (水) を 添加物<sup>2\*</sup> 投与群と同様に投与した。

### 生死及び一般状態

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

### 体重、摂餌量及び摂餌効率

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

添加物<sup>2\*</sup> 投与群の雌の総体重増加量が対照群を軽度に上回ったが、用量依存性がなく、統計学的有意差もなかったことから、添加物<sup>2\*</sup> 投与とは関連しないと考えられた。

### 眼科学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

1000 mg/kg/day 群の雌のヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数並びに 500 mg/kg/day 群の雌のヘマトクリット値が、対照群に比し統計学的に有意に低値であった。しかしながら、対照群との差はいずれも軽度であり、雄に同様の変化はみられなかった。また、1000 mg/kg/day 群では血小板数が、雌 1 例において対照群と比較して極めて低値であり、雄 1 例においても対照群を軽度に下回ったため、血小板数の群平均値が雌雄ともに低値を示した。上記以外に特記すべき対照群との差は認められず、総じて投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液生化学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

1000 mg/kg/day 群の雄では、2 例の ALT 及び AST 活性が対照群より高値であったため、対照群と比較して群平均値が高値になったが、統計学的有意差はみられなかった。

500 及び 1000 mg/kg/day 群の雌雄で電解質濃度に対照群と比較してわずかな差があり、一部の電解質について有意差がみられたが、用量や性との関連性がみられない例がほとんどであり、個体別値も背景値の範囲内であったことから毒性学的意義はないと考えられた。

添加物<sup>2\*</sup> 投与群の雌で血漿タンパク関連の変化 ( $\alpha$ 1 グロブリン及び総蛋白濃度の軽度低値、A/G 比の高値) が散見された。しかし、いずれもその程度はごく軽度で、雄に同様の所見が認められなかつたことから、投与とは無関係と考えられた。

上記以外に特記すべき対照群との差は認められず、総じて投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

### 尿検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

### 臓器重量

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

### 剖検及び病理組織学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

偶発的所見として、1000 mg/kg/day 群の雄 2 例、250 mg/kg/day 群の雌 1 例で肉眼的所見として肝に白色部位が認められ、病理組織学的変化として血管原性と考えられる肝壊死が認められた。1000 mg/kg/day 群の雄 2 例に認められた ALT 及び AST の高値はこの病変に関連した変化と考えられた。しかし、肝組織のごく一部に限局した変化であり、局在部位も一定しないことから、被験物質の毒性によるものではないと考えられた。本試験の実施施設では、無処置動物において、まれながら肝の巣状及び非巣状壊死が偶発的所見として散見されている。

### 結論

本試験における添加物<sup>2\*</sup> の NOEL は最高用量である 1000 mg/kg/day と考えられる。

表 55 添加物<sup>2\*</sup> のラット 2 週間反復経口投与毒性試験成績の概要

性、動物数	雄、10				雌、10			
	0 (対照)	250	500	1000	0 (対照)	250	500	1000
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (15 日, g)	287.8	287.3	299.5	284.0	197.2	196.3	199.1	198.3
体重増加量 (0-15 日) (g)	82.1	83.0	88.9	82.2	35.9	39.3	41.9	40.5
摂餌量 (% of control)	—	100	102	98	—	97	99	96

血液学的検査								
ヘマトクリット (L/L)	0.415	0.408	0.404	0.413	0.414	0.407	0.400*	0.393**
ヘモグロビン (g/dL)	14.5	14.5	14.1	14.7	14.8	14.5	14.3	14.0**
赤血球数 ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	6.99	6.84	6.66	6.98	7.08	6.97	6.95	6.74**
血小板数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	1271	1157	1192	1144*	1257	1224	1179	1086
血液生化学的検査								
ALT (U/L)	48	47	54	120	32	30	31	30
AST (U/L)	97	93	100	145	81	80	83	83
Na (mmol/L)	142	142	144*	144**	141	141	139**	139**
Ca (mmol/L)	2.78	2.76	2.71	2.84	2.81	2.75	2.70**	2.67**
Pi (mmol/L)	2.88	2.76	2.89	3.19**	2.60	2.68	2.64	2.48
総タンパク (g/L)	66	65	62*	66	67	67	65	64*
$\alpha_1$ グロブリン (g/L)	12	12	12	12	13	10**	10**	10**
A/G 比	1.23	1.21	1.21	1.18	1.22	1.33	1.38*	1.37*
剖検								
肝の白色部位 (例数)	0	0	0	2	0	1	0	0
病理組織学的検査								
肝 壊死巣 (例数)	0	0	0	2	0	1	0	0

\* :  $P \leq 0.05$ , \*\* :  $P \leq 0.01$  (対照群に対して)

Na ナトリウム, Ca カルシウム, Pi 無機リン

## (2) -2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-16)

Cr: CD (SD) IGS BR ラット (42~46 日齢, 1 群, 雄 10 匹, 雌 10 匹) を用い, 添加物<sup>2\*</sup> の 250, 500 又は 1000 mg/kg を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回, 13 週間反復経口投与した。対照群には, 媒体 (水) を 添加物<sup>2\*</sup> 投与群と同様に投与した。

### 生死及び一般状態

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因したと考えられる死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

### 体重, 摂餌量及び摂餌効率

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

500 及び 1000 mg/kg/day 群の雄の総体重増加量は対照群より軽度低値, 1000 mg/kg/day 群の雌の総体重増加量は対照群より軽度高値であった。この差は雌雄で一貫性がなく, いずれも対照群と比較して統計学的有意差がみられなかったことから, 投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量は各投与群と対照群に差がなかった。

摂餌効率は, 500 及び 1000 mg/kg/day 群の雄で対照群より軽度低値, 1000 mg/kg/day 群の雌で対照群より軽度高値であった。これらは, 上述の体重増加量の差異を反映した変化と考えられる。

### 眼科学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

250, 500 及び 1000 mg/kg/day 群の雌における第 13 週の平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球容積 (MCV), 500 及び 1000 mg/kg/day 群の雄における第 6 週の平均赤血球血色素濃度 (MCHC) が、それぞれ対照群と比較して有意に高値であった。しかし、いずれにも用量依存性が認められなかつたことから、これらの変化は<sup>添加物2\*</sup> 投与と無関係と考えられた。

1000 mg/kg/day 群の雌における第 13 週のプロトロンビン時間は、対照群と比較して軽度ながら有意に延長した。これらの動物では個体別値のばらつきが大きく、同様の変化が雄で認められなかつたことから、<sup>添加物2\*</sup> 投与と無関係と考えられた。

1000 mg/kg/day 群の雌における第 6 週の好中球数、好塩基球数は対照値より有意に低値であった。各群の好中球数、総白血球数はばらつきが大きく、特に対照群のばらつきは顕著であった。この所見は第 13 週には認められず、同様の変化が雄で認められなかつたことから、<sup>添加物2\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

### 血液生化学的検査

<sup>添加物2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

1000 mg/kg/day 群の雌雄では、第 6 週の平均グルコース濃度が対照群に比して有意に高値であったが、第 13 週にはこの所見は認められなかつた。

全<sup>添加物2\*</sup> 投与群の雄（第 6 週）及び 1000 mg/kg/day 群の雄（第 13 週）では、平均アルカリホスファターゼ濃度が、用量依存的に対照群に比して低値であった。しかしながら、これらの差に統計学的な有意差はなく、雌では同様の所見が認められなかつたことから、<sup>添加物2\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

1000 mg/kg/day 群の雄（第 6 週）及び全<sup>添加物2\*</sup> 投与群の雄（第 13 週）の平均アルブミン濃度は、対照群に比して有意に低値であった。また、1000 mg/kg/day 群の雌（第 6 週）の平均総タンパク濃度も対照群に比して有意に低値であった。これらについては、個体別値が各群間で高度に重複していたことから、<sup>添加物2\*</sup> 投与に関連した所見ではないと考えられた。

### 尿検査

<sup>添加物2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

1000 mg/kg/day 群の雄（第 6 週）では、尿量が対照群と比較して軽度に低値であったため、比重、カリウム濃度及び塩素濃度が軽度に高値となった。しかしながら、同様の所見は第 13 週には認められず、また雌ではいずれの<sup>添加物2\*</sup> 投与群においても認められなかつた。

1000 mg/kg/day 群の雄（第 6 週、第 13 週）の平均尿 pH は、対照群に比して有意に低値であった。しかしながら、各群間で個体別値に高度に重複があったことから、この差は<sup>添加物2\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

### 臓器重量

<sup>添加物2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかつた。

## 剖検及び病理組織学的検査

添加物<sup>2\*</sup> 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

1000 mg/kg/day 群の雌では、脾臓のヘモジデリン沈着が、対照群と比較して軽度に増加した。しかしながら、明瞭な用量依存性がなく、雄では同様の傾向が認められなかつたこと、また、同所見は本試験に使用したラットの系統では、自然発生性の病変として加齢とともに亢進し、雄よりも雌で発現率が高いことが報告されている<sup>9)</sup>ことを考え合わせると、本所見は添加物<sup>2\*</sup> 投与とは無関係と考えられた。

## 結論

本試験における添加物<sup>2\*</sup> のNOAELは、最高用量である1000 mg/kg/dayと考えられる。

表 56 添加物<sup>2\*</sup> のラット13週間反復経口投与毒性試験成績の概要

性、動物数	雄、10				雌、10			
	0 (対照)	250	500	1000	0 (対照)	250	500	1000
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (13週、g)	562.3	571.2	537.4	527.3	298.7	295.3	294.7	314.1
体重増加量 (0-13週) (g)	326.7	334.2	302.6	289.3	125.0	121.9	121.5	137.7
摂餌量 (% of control)	—	100	97	97	—	101	98	104
血液学的検査								
ヘマトクリット (L/L)	0.436	0.417	0.433	0.428	0.422	0.417	0.421	0.427
ヘモグロビン (g/dL)	15.5	14.8	15.4	15.3	15.1	15.0	15.2	15.3
赤血球数 ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	8.43	7.98	8.24	8.09	7.90	7.65	7.57	7.85
血小板数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	1108	1080	1057	1055	891	910	996	990
血液生化学的検査								
ALT (U/L)	35	35	41	34	35	36	30	27
AST (U/L)	69	71	74	67	73	77	71	64
Na (mmol/L)	141	140	141	140	138	140	139	140
Ca (mmol/L)	2.70	2.63	2.66	2.66	2.69	2.66	2.67	2.70
Pi (mmol/L)	1.97	1.89	1.96	1.96	1.52	1.52	1.64	1.76**
総タンパク (g/L)	69	67	68	67	74	73	76	71
$\alpha_1$ グロブリン (g/L)	14	13	13	13	11	11	12	11
A/G 比	0.81	0.77	0.75	0.78	1.14	1.25	1.14	1.17
剖検	特記所見なし							
病理組織学的検査	特記所見なし							

\*\* :  $P \leq 0.01$  (対照群に対して)

Na ナトリウム, Ca カルシウム, Pi 無機リン

(2) -3 イヌ 2週間反復経口投与毒性試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-17)

ビーグル犬 (25~27週齢, 1群, 雄1頭, 雌1頭) を用い, ゼラチンカプセルに充填した添加物<sup>2\*</sup> を500 mg/kg/day の用量で1日1回, 3日間 (フェーズ1) 連日, 強制経口投与した後, 18日間の休薬期間をおき, その後さらに1日1回, 14日間 (フェーズ2) 連日, 強制経口投与した。

### 生死及び一般状態

死亡例はなく、<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる一般状態の変化も認められなかった。

### 体重

<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 摂餌量

<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液学的検査

<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 血液生化学的検査

<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 臓器重量

<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 剖検

<sup>添加物2\*</sup>投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

### 結論

本試験条件下において、<sup>添加物2\*</sup>の500 mg/kg/dayは、NOELに相当する用量と考えられた。

## (3) 遺伝毒性試験

### (3) -1 細菌を用いた突然変異試験 (<sup>添加物2\*</sup>平均重合度 1340) (CTD4.3.2-18)

ヒスチジン要求性 *Salmonella typhimurium* 株 (TA1535, TA1537, TA98, TA100) 及びトリプトファン要求性 *Escherichia coli* 株 (WP2uvrA/pKM101(CM891)) に対する<sup>添加物2\*</sup>の突然変異誘発作用は、5~5000 µg/plate の用量で、代謝活性化 (S9 mix) の有無に関わらず認められなかった。

### (3) -2 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (<sup>添加物2\*</sup>平均重合度 1340) (CTD4.3.2-19)

培養ヒトリンパ球に対する染色体異常誘発作用は、1250~5000 µg/mL の用量で、代謝活性化 (S9 mix) の有無に関わらず認められなかった。

### (3) -3 マウスを用いた小核試験 (<sup>添加物2\*</sup>平均重合度 1340) (CTD4.3.2-20)

CD-1 マウス雄を用い、500, 1000, 2000 mg/kg 単回経口投与した。投与後 24 又は 48 時間目とともに、小核を有する未成熟赤血球の発現頻度の有意な増加及び未成熟赤血球の比率の大幅な低下は認められなかった。

以上のことから、<sup>添加物2\*</sup>を強制経口投与しても、染色体損傷又は骨髄細胞毒性を起こさないと考えられた。

なお、この強制経口投与で途中死亡は認められなかった。

**(4) 局所刺激性試験****(4) -1 眼粘膜刺激性試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 500) (CTD4.3.2-21)**

ニュージーランド・ホワイト種ウサギ 3 匹を用い、0.037 g (容量 0.1 mL) を単回点眼投与し、4 日間観察した。

観察期間中、いずれの動物にも毒性の徵候、健康状態の悪化は認められなかった。

眼の反応として、結膜浮腫又は分泌物を伴う、又は伴わない結膜血管の充血が点眼後 1 時間に全動物で認められ、72 時間目までに消失した。

Kay and Calandra の基準<sup>10)</sup>に基づく評価では、<sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> は眼に対し「軽微な刺激性あり」と判定された。

**(4) -2 皮膚刺激性試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 500) (CTD4.3.2-22)**

ニュージーランド・ホワイト種ウサギ 3 匹を用い、0.5 g を皮膚に塗布し、4 時間曝露した後、72 時間観察した。

観察期間中、いずれの動物にも毒性の徵候、健康状態の悪化は認められなかった。

試験期間を通じ、いずれの動物にも皮膚刺激性は認められなかった。

<sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> は皮膚に対し「刺激性なし」と判定された。

**(4) -3 皮膚感作性試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-23)**

CBA/CA マウス 5 匹を 1 群として、2.5, 5, 10%w/v の濃度で 25  $\mu$ L を 3 日間、耳介に塗布した。初回投与後 5 日目に <sup>3</sup>H-メチルチミジン取込み率を評価した。

<sup>3</sup>H-メチルチミジン取込み率はどの濃度においても対照群の 3 倍以下であったことから、<sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> は皮膚感作性を有さないと判定された。

**(5) 薬物動態試験****(5) -1 ラット単回投与薬物動態試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-24)**

Crl: CD (SD) IGS BR ラット、3 群、雌雄各 3 匹を用い <sup>14</sup>C-<sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> (平均重合度 1340, 1 g/kg) を経口投与し、薬物動態試験を実施した。その結果、吸収量 (全身循環血漿中移行量) は、投与量の約 0.01% と推定された。一般状態観察の結果、有害作用は認められなかった。

**(5) -2 ラット単回投与薬物動態試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 500) (CTD4.3.2-25)**

Crl: CD (SD) IGS BR ラット、3 群、雌雄各 3 匹を用い <sup>14</sup>C-<sup>添加物<sup>2\*</sup></sup> (平均重合度 500, 1 g/kg) を経口投与し、薬物動態試験を実施した。その結果、吸収量 (全身循環血漿中移行量) は、投与量の約 0.01% と推定された。一般状態観察の結果、有害作用は認められなかった。

**(5) -3 ラット単回投与全身オートラジオグラフィー (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-26)**

Crl: CD (SD) IGS BR ラット, 雄, 非妊娠及び妊娠雌を用い, <sup>14</sup>C-添加物<sup>2\*</sup> (平均重合度 1340, 1 g/kg) を経口投与し, 全身オートラジオグラフィー試験を実施した。試験期間は雄, 非妊娠雌が 168 時間, 妊娠雌は 24 時間とした。

放射能の分布パターンは雌雄及び妊娠, 非妊娠で差はなかった。放射能濃度は消化管で最も高く, 腎, 肝, 膀胱及び鼻粘膜では低かった。

組織中の放射能濃度は 24 時間で速やかに低下し, 72 時間後に検出されたのは胃壁のみであった。また, 168 時間後にはいずれの組織からも検出されなかった。

妊娠雌では投与後 1, 4, 24 時間のいずれの時点でも胎仔組織に放射能は検出されなかった。

**(5) -4 ラット排泄及び胆汁排泄試験 (添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340) (CTD4.3.2-27)**

フェーズ A : Crl: CD (SD) IGS BR ラット, 雌雄各 3 匹を用い, <sup>14</sup>C-添加物<sup>2\*</sup> 平均重合度 1340, 1 g/kg) を経口投与し, 代謝ゲージに個別に収容して 168 時間にわたり尿, 粪及び呼気を採取し, 総放射能を測定した。168 時間目に屠殺し, 死骸の放射能を分析した。

フェーズ B : Crl: CD (SD) IGS BR ラット, 雄 3 匹を用い, <sup>14</sup>C-添加物<sup>2\*</sup> (1 g/kg) を経口投与し, 代謝ゲージに個別に収容して 48 時間にわたり尿, 粪及び胆汁を採取し, 総放射能を測定した。48 時間に目で血漿試料を採取した後, 屠殺し, 肝, 胃腸管組織, 胃腸管内容物及び死骸の放射能を分析した。

フェーズ A, 168 時間の平均放射能回収率, 粪中排泄率はそれぞれ, 98%, 96%で, 雌雄に差はなかった。糞への排泄速度は速く, 48 時間以降は投与量の 1%未満が排泄されるにとどまった。尿中回収率は 1%, 呼気中回収率は 0.5%であった。

フェーズ B, 48 時間の胆汁排泄率は 0.19%で, 各組織の平均放射能含量は投与量の 0.25%であった。したがって, 48 時間で放射能はほぼ完全に排泄されることが示された。各組織, 死骸及びケージ洗浄液の放射能は投与量の 1.24%であった。フェーズ A での呼気回収率 (0.45%) と合わせて, 胃腸管からの吸収は最大で投与量の 1.69%と見積もられた。

フェーズ A, フェーズ B ともに投与された動物の一般状態に変化は認められなかった。

**(6) 生殖毒性**

**添加物2\*** については, いずれの生殖発生毒性試験も行われていない。本添加物については, 以下の考察の結果, 生殖発生毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた :

**添加物2\*** の生殖発生毒性に関する安全性については, 当該試験が行われていないため, 他の毒性試験成績等から次のように考察している。すなわち, 放射性同位体で標識された [REDACTED] 経口投与したときのバイオアベイラビリティが, 0.01%と低く<sup>(1)</sup>, 胎児移行性もほとんど認められない<sup>(2)</sup>ことが, 製造元が実施した非臨床薬物動態試験により報告されている。また, [REDACTED] 構成する [REDACTED]

[REDACTED] については, 各々, 全身曝露による生殖発生毒性の可能性が低

いことが安全性情報として公表<sup>(3), (4), (5)</sup>されている（化合物-投与経路-NOAEL: [REDACTED]  
 [REDACTED]-経口-5000 mg/kg/day [REDACTED]-経口-5000～500 ppm [REDACTED]-吸入-8315 mg/cu m)。これらを考え合わせると、使用実績の約 [REDACTED] 倍量である [REDACTED] mg/day をヒトが経口摂取しても、[REDACTED] 生殖発生毒性を示す可能性は極めて低いと考えられる。

以下に、上記において参照した薬物動態試験及び安全性情報の公表元とその要旨を抜粋、略記する。

(1)  $^{14}\text{C}$ -<sup>添加物2\*</sup> [REDACTED] のラット単回経口投与薬物動態試験 ([REDACTED]  
 [REDACTED] 社内資料) (CTD4.3.2-24)

雌雄各 9 匹の SD ラットに  $^{14}\text{C}$ -<sup>添加物2\*</sup> [REDACTED] 1 g/kg を単回経口投与し、血漿中放射能濃度の経時的变化を投与 24 時間後まで検討した。その結果、全身循環血漿中に存在する放射能は、投与量の 0.01%程度と推測された。

(2)  $^{14}\text{C}$ -<sup>添加物2\*</sup> [REDACTED] のラット単回経口投与全身オートラジオグラフィー試験 ([REDACTED]  
 [REDACTED] 社内資料) (CTD4.3.2-26)

SD ラットの非妊娠雌及び妊娠 18 日目の雌に  $^{14}\text{C}$ -<sup>添加物2\*</sup> [REDACTED] 1 g/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布を定性的全身オートラジオグラフィー法により検討した。その結果、放射能は動物の全身にほとんど分布せず、消化管に局在していた。また、24 時間の試験期間中、いずれの時点でも胎児の組織中に放射能は検出されなかった。

(3) [REDACTED] (公表元 : [REDACTED]) (CTD4.3.2-28)

The EFSA has been asked to evaluate [REDACTED] (<sup>添加物2\*</sup>) as a food additive used as film coating agent for food supplements. ... <sup>添加物2\*</sup> is only minimally absorbed following oral administration and possesses a low order of acute toxicity. ... There were no evidence of toxicity in either the 90-day or 2-generation studies at the highest dose levels tested of 5000 mg/kg bw/day. ... In a 2-generation reproductive toxicity study by [REDACTED], ... dose levels of 2,000, 3,500, or 5,000 mg <sup>添加物2\*</sup>/kg bw/day ... Overall, <sup>添加物2\*</sup> did not induce any compound-related effects on P0 or F1 male reproductive performance as assessed by mating and fertility indices and sperm assessment. Similarly, there were no biologically significant effects attributable to <sup>添加物2\*</sup> treatment on P0 or F1 female reproductive performance as assessed by mating, fertility and pregnancy indices, and oestrous cycling data. There were no treatment-related effects on litter parameters (litter size, pup sex distribution, pup survival, clinical observations, and body weights) in either the F1 or F2 generation. Also, in both the F1 and F2 generations there were no effects related to <sup>添加物2\*</sup> treatment on absolute organ weight, or on organ to body weight and organ to brain weight ratios. Macroscopic and microscopic observations performed on the P0 and F1 parental animals and of the F1 and F2 pups did not reveal any adverse test-article related findings. The NOAEL in this study was considered to be 5,000 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

(4) [REDACTED] (公表元 : [REDACTED]) Name: [REDACTED]

████████ (CTD4.3.2-29)

Available reproduction studies indicate that ██████████ is not teratogenic and has no effect on reproduction. ... In a two-generation reproduction toxicity study, groups of 25 male and 25 female Wistar rats ... Thus, no-observable-adverse-effect level (NOAEL) is 5000 ppm for fertility and reproductive performance of the parents, ... and 500 ppm for developmental toxicity.

(5) ██████████ (公表元 : ██████████) Name: ██████████

████████ (CTD4.3.2-30)

In a study in rats, there were no developmental effects, although there were decreases in maternal body weight following inhalation of concentrations up to 8,315 mg/cu m. There was no reduction in fertility in a dominant lethal assay in mice exposed to this compound at concentrations up to 36,900 mg/cu m and no adverse effects on reproductive organs in repeated dose studies conducted to date.

### 2.6.6.10 考察及び結論

JTT-751 の毒性を、ラット及びイヌを用いた4週間混餌投与毒性試験、ラット13週間混餌投与毒性試験、ラット32週間混餌投与毒性試験、イヌ16週間混餌投与毒性試験及びイヌ42週間混餌投与毒性試験により評価した。13週間以上の投与期間の試験では、1ヵ月ないしは2ヵ月の回復期間も設け、所見の回復性についても評価した。

JTT-751 は3価鉄化合物であるが、鉄は体内に吸収される際に3価鉄イオンは2価鉄イオンに還元されてから吸収されるため、吸収されてからの鉄の体内動態は、2価鉄、3価鉄あるいは塩体の違いを問わず、同様と考えられる。これまでに報告のある鉄化合物の安全性情報を総括すると、鉄化合物を経口摂取後に発現する毒性は、鉄の過剰曝露に起因する臓器・組織障害と消化管局所への刺激性による消化器障害とに集約され、各塩体に固有の毒性はほとんどないと考えられている。後述のように JTT-751 の反復投与試験で認められた所見を概括すると、鉄の過剰曝露に起因する血液学的及び血液生化学的検査値の変動、臓器・組織の鉄沈着（ラット13、32週間試験及びイヌ16、42週間試験）及びこれに伴って発現する炎症等の二次変化（イヌ16、42週間試験）並びに消化管局所への刺激性による消化器障害（ラット13、32週間試験及びイヌ4、16、42週間試験）であり、JTT-751 にのみ特異的と考えられる所見は認められなかった。このことから、JTT-751 の毒性学的特徴を他の鉄化合物についての既知の情報から類推・外挿することは、十分可能なことと考えられた。このため JTT-751 の遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性については、食品添加物の毒性として公表されているクエン酸第二鉄の文献報告及び OECD・SIDS レポートほかで公表されている他の鉄化合物の安全性情報を参照し、考察した。その際、主要な参照鉄化合物については、経口投与後の鉄曝露を JTT-751 と比較検討し、その安全性情報を参考することの妥当性を確認した。

本剤中に含まれる、使用前例を超える2種の医薬品添加物に関しては、既存の安全性情報を調査し、その安全性に及ぼす影響を考察した。

#### 単回投与毒性試験

JTT-751 のラット及びイヌにおける概略の致死量は、下記反復投与毒性試験の成績から、それぞれ 3500 mg/kg (767 mg Fe/kg) 及び 2800 mg/kg (613 mg Fe/kg) を上回る投与量と推察される。

#### 反復投与毒性試験

##### (1) ラット

ラット4週間混餌投与毒性試験（投与量：500、2000 及び 3500 mg/kg/day；110、438 及び 767 mg Fe/kg/day）では、雌雄ともに 2000 mg/kg/day 以上の投与群において、血清リン濃度の上昇、尿中リン排泄量の減少、尿中カルシウム排泄量の増加が認められた。鉄関連検査値に対する影響は認められなかった。すべての投与群において消化管内容物中に黒色粒状物質が観察されたが、未吸収の被験物質が消化管内容物とともに観察されたものであり、毒性学的には意義のない変化と考えられた。NOAEL は 3500 mg/kg/day と判断した。

ラット 13 週間混餌投与毒性試験（投与量：500, 1400 及び 2800 mg/kg/day；110, 307 及び 613 mg Fe/kg/day）では、雌雄の 2800 mg/kg/day 投与群において、鉄関連検査値の有意な変化が認められた。また、ラット 4 週間混餌投与毒性試験と同様に血清リン濃度の有意な上昇が認められ、尿中リン排泄量の減少、尿中カルシウム排泄量の増加が認められた。剖検では、すべての JTT-751 投与群において消化管内容物中に未吸収の被験物質と考えられる黒色粒状物質が観察された。病理組織学的検査では、盲腸及び結腸（雌雄：すべての JTT-751 投与群）、脾臓（雄：すべての JTT-751 投与群）、肝臓（雌：1400 mg/kg/day 以上の投与群、雄：2800 mg/kg/day 投与群）、腎臓（雄：1400 mg/kg/day 以上の投与群）、腸間膜リンパ節（雄：2800 mg/kg/day 投与群）に鉄沈着を認めめたが、組織に障害性の変化はなく、毒性学的には意義のない変化と考えられた。また、以上いずれの変化にも 1 カ月の休薬により回復性が認められた。これらの結果から、NOAEL は 2800 mg/kg/day と考えられた。

ラット 32 週間混餌投与毒性試験（投与量：500, 1000/1400 及び 2000/2800 mg/kg/day；約 116, 231/323 及び 462/647 mg Fe/kg/day）では、鉄吸収を示す鉄関連検査値の変化が 500 mg/kg/day 以上の投与群で認められ、これに付随して血液学的検査値の変化及び各種組織への鉄沈着が認められた。このほか、JTT-751 投与群では、JTT-751 の薬理作用（消化管からのリン吸収抑制）と関連して、尿中リン排泄量の顕著な減少が認められ、合わせて血清リン濃度の上昇、尿中カルシウム排泄量の増加も認められた。また、消化管のうち特に未吸収の被験物質が大量に集積する結腸では、JTT-751 の消化管粘膜に対する局所刺激性に関連した病理組織学的変化が認められた。最高用量とした 2800 mg/kg/day 投与群において各組織に認められた鉄沈着の所見に 1 カ月回復試験による完全な回復は認められなかったが、鉄の過剰蓄積に起因する障害性の変化（鉄過剰症）は認められず、2800 mg/kg/day は NOAEL と考えられた。

## (2) イヌ

イヌ 4 週間混餌投与毒性試験（投与量：500 及び 1000 mg/kg/day；110 mg Fe/kg/day 及び 219 mg Fe/kg/day）では、全用量で消化器症状が認められ、血清電解質の変化が雄に現れたが、鉄関連検査値に対する影響は雌雄ともに認められなかった。すべての投与群において消化管内容物中に未吸収の被験物質と考えられる黒色粒状物質が観察されたが、毒性学的には意義のない変化と考えられた。NOAEL は 1000 mg/kg/day と判断した。

イヌ 16 週間混餌投与毒性試験（3 週間の漸増期間を経て最終投与量 500, 1200 及び 2800 mg/kg/day；110, 263 及び 613 mg Fe/kg/day）では、500 mg/kg/day 投与群の雄及び 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群の雌雄において消化器症状が認められ、水様便の発現頻度及び程度には用量相関性が認められた。2800 mg/kg/day 投与群では、対照群に比べ 7~13% 体重が減少した。血液生化学的検査では、血清鉄濃度の上昇が 2800 mg/kg/day 投与群において、血清フェリチン濃度の上昇が 1200 及び 2800 mg/kg/day 投与群において認められ、2800 mg/kg/day 投与群では、UIBC が顕著に低下した。また、血中 AST, ALT 及び ALP 活性の上昇、血清総蛋白濃度、血清アルブミン濃度及び血清総コレステロール濃度の低下が、2800 mg/kg/day 投与群において認められた。尿中リン排泄量は、雌雄とも 2800 mg/kg/day 投与群において顕著に減少した。これらの変化はいずれも 4 週間の休薬後には消失しており、回復性が認められた。病理組織学的検査により、

1200 mg/kg/day 投与群の小腸及び大腸, 2800 mg/kg/day 投与群の食道, 胃, 小腸及び大腸において, いずれも粘膜下組織における褐色色素の沈着と結合組織の好塩基性変化が, 鉄沈着を表す像として認められた。2800 mg/kg/day 投与群では, 食道, 胃及び大腸の粘膜組織に糜爛及び炎症性変化が認められ, 更に食道では, 糜爛とともにその修復過程と考えられる粘膜上皮直下の裂溝形成や反応性の粘膜上皮の過形成も認められた。これらの変化には 1 カ月の休薬により回復性が認められた。肝臓では, 主に 2800 mg/kg/day 投与群において, 肝細胞, クッパー細胞及び慢性炎症巣中に集簇するマクロファージに顕著な褐色色素の沈着（鉄沈着）が認められ, 軽度から重度の慢性炎症巣とともに, ごく軽度から中等度の細胆管の増生が認められた。このほか 2800 mg/kg/day 投与群では, 腹水あるいは脾臓の浮腫が観察されたが, 本変化との関連が疑われる病理組織学的変化がいずれの器官・組織においても認められなかつたことから, これらは血清アルブミン濃度の低下に伴う二次的な変化と考えられた。肝機能に関連する血液生化学的検査値は 1 カ月の回復期間により, 一部あるいは完全に正常範囲にまで回復し, 腹水も消失したが, 病理組織学的には慢性炎症巣及び細胆管の増生に完全な回復性は認められなかつた。本試験の NOAEL は 1200 mg/kg/day と考えられた。

イヌ 42 週間混餌投与毒性試験（7 週間の漸増期間を経て最終投与量：400, 1000 及び 2000 mg/kg/day；約 92, 231 及び 462 mg Fe/kg/day）では, 鉄吸収に伴う臨床検査値及び組織変化（鉄沈着）が, 主に 1000 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄において用量依存的に認められ, 2000 mg/kg/day の投与では, 鉄の過剰蓄積に連続して肝障害が発現し, 全身状態が悪化した雄 1 例を切迫殺した。このほか, 軟便／水様便等の消化器症状が 400 mg/kg/day 以上の投与群において用量依存的にみられたが, 消化器症状と関連した消化管の病理組織学的変化は, いずれの投与群においても認められなかつた。1000 mg/kg/day 投与群における肝臓の病理組織学的変化及び臨床検査値の変動は, 2000 mg/kg/day 投与群のそれと比較すると軽微であったが, 2 カ月の回復試験を経ても回復せず, むしろ休薬期間中も進行した可能性が高いと考えられた。400 mg/kg/day 投与群にみられた変化は, 一過性の軽度な消化器症状及び鉄の軽微な吸収を示す変化に限局していたことから, 本試験における NOAEL は 400 mg/kg/day と考えられた。

以上, ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた所見は, 他の鉄化合物の毒性所見と同様であり, JTT-751 に特有と考えられる毒性所見は認められなかつた。したがつて, JTT-751 の臨床使用に際しては, 鉄関連の血液検査を適宜実施し, 鉄過剰症を来さぬように注意することにより, 非臨床毒性試験で過量投与時に認められた, 体内への鉄の過剰曝露による臓器障害を防ぐことが可能と考えられる。

### 遺伝毒性試験

JTT-751 を用いた遺伝毒性試験は実施していない。

JTT-751 の遺伝毒性については, クエン酸第二鉄（食品添加物）及び他の鉄化合物の関連情報を基に次のように考察した。

クエン酸第二鉄の *in vitro* における遺伝毒性については, 細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の試験成績が論文公表されており, いずれも陰性であった。

JTT-751 あるいはクエン酸第二鉄を経口投与したときの *in vivo* における遺伝毒性の評価は, 吸

吸された鉄の *in vivo* における遺伝毒性を評価することに他ならないと考えられる。ゆえに、他の鉄化合物について既知の *in vivo* 遺伝毒性試験成績を参照することで JTT-751 の毒性ポテンシャルを考察することは可能と考えられた。代表的な *in vivo* 遺伝毒性試験である小核試験について、硫酸第一鉄についての公表論文及び OECD-SIDS レポート中における他の 3 種の鉄化合物（塩化第一鉄、塩化第二鉄六水和物、硫酸第一鉄七水和物）に関する試験成績を参照すると、いずれも陰性の結果が報告されている。また、OECD-SIDS レポートでは、鉄化合物を一つのカテゴリーとして扱い、本カテゴリーの物質に *in vivo* において遺伝毒性はないと結論付けている。これらの知見に加えてクエン酸第二鉄の *in vitro* における遺伝毒性の可能性が極めて低いと考え合わせると、JTT-751 が *in vivo* において遺伝毒性を示す可能性も極めて低いと考えられた。

### がん原性試験

JTT-751 を用いたがん原性試験は実施していない。

JTT-751 のがん原性については、クエン酸第二鉄（食品添加物）及び塩化第二鉄についての文献情報から次のように考察した。

クエン酸第二鉄のがん原性に関して、マウスにクエン酸第二鉄の最大耐用量（雄：220 mg/kg/day；36～41 mg Fe/kg/day、雌：160 mg/kg/day；26～30 mg Fe/kg/day）までを 96 週間飲水投与した結果、雌雄ともにがん原性は認められなかつたことが論文報告されている。

ラットを用いてクエン酸第二鉄のがん原性を評価した事例は存在しないが、塩化第二鉄については、雌雄ラットに塩化第二鉄六水和物を 0.5%（最大耐用量：雄では 319 mg/kg/day (66 mg Fe/kg/day)、雌では 336 mg/kg/day (69 mg Fe/kg/day)）までの濃度で 2 年間飲水投与した試験において、腫瘍発生の増加は認められなかつたことが論文報告されている。

ラットを用い、鉄量として同量の JTT-751 並びに塩化第二鉄六水和物を反復経口投与し、血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量を指標に鉄の体内曝露を比較したところ、両者はほぼ同等であった。したがって、塩化第二鉄六水和物に関する上記がん原性試験成績は、JTT-751 にも十分外挿できると考えられた。すなわち、推定最大臨床用量である 6 g/day（ヒト体重を 60 kg として 100 mg/kg/day；約 25 mg Fe/kg/day (本剤 250 mg 錠 1 錠中の鉄含量約 62 mg (2.3.P.1 項、2.3.S.3.1 項及び 2.3.P.5.6 項) より算出)）までの JTT-751 が、鉄の全身曝露によってがん原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。なお、OECD-SIDS レポートでは、鉄化合物のがん原性について、動物試験においてがん原性を示唆する直接の証拠はなく、疫学調査においても食物や医薬品からの鉄摂取量増加と発がんリスク増加との関連は認められなかつたと総括されている。

### 生殖発生毒性試験

JTT-751 を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

JTT-751 の生殖発生毒性については、OECD-SIDS レポートほかによる類縁鉄化合物の文献情報を参照し、次のように考察した。

### 受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響について

受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する包括的影響についての鉄化合物の評価は OECD-SIDS レポートに詳しく記載されている。同レポートでは、ラットを用いた経口投与試験（投与期間：交配前から分娩後 5 日まで）により、雌雄親動物の生殖能（受胎能、妊娠、出産及び哺育能（分娩後 4～5 日まで））並びに F1 児の出生前の発生及び出生後 4～5 日までの発生・発育に及ぼす鉄化合物の影響を包括的に評価し、その NOAEL を、調査対象とした鉄塩の中で最も低い投与量で試験した塩化第一鉄について 500 mg/kg/day (220 mg Fe/kg/day)、1000 mg/kg/day までを投与した硫酸第一鉄七水和物について 1000 mg/kg/day (200 mg Fe/kg/day) と結論されている。ラットを用い、鉄量として同量の硫酸第一鉄七水和物並びに JTT-751 を反復経口投与し、血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量を指標に鉄の体内曝露を比較したところ、JTT-751 投与後の鉄曝露は、硫酸第一鉄七水和物と同等以下であることを確認した。また、塩化第一鉄を経口投与後の鉄の曝露については、塩化第二鉄と JTT-751 投与後の鉄曝露がほぼ同等であり（表 40）、一般に 2 価鉄化合物は 3 価鉄化合物よりも吸収されやすいことを考慮すると、少なくとも JTT-751 投与後の鉄曝露以下である可能性は極めて低いと考えられる。これらのことから上記の結論は、JTT-751 に十分外挿できると考えられた。

また、非げっ歯類の胚・胎児発生に及ぼす影響（器官形成期投与試験）に関しては、クエン酸第一鉄ナトリウムを、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で妊娠ウサギに経口投与した試験結果が論文報告されている。その結果、母動物では 1000 mg/kg 投与群において顕著な摂餌量の低下により流産が発生したが、胚・胎児に対しては 1000 mg/kg まで影響は認められず、妊娠動物に対する NOAEL は 300 mg/kg (31 mg Fe/kg)、胚・胎児発生に対する NOAEL は 1000 mg/kg (106 mg Fe/kg) であった。ウサギを用い、鉄量として同量のクエン酸第一鉄ナトリウム並びに JTT-751 を反復経口投与し、血清鉄の AUC<sub>0-24hr</sub> 及び肝臓中非ヘム鉄含量を指標に鉄の体内曝露を比較したところ、両者はほぼ同等であったことから、本報告もまた JTT-751 に十分外挿できると考えられた。

以上を総括すると、鉄の経口吸収性が他の鉄化合物・鉄剤と比較して同等かそれ以下と考えられる JTT-751 を推定最大臨床用量である 6 g/day 相当量（ヒト体重を 60 kg として 100 mg/kg/day；約 25 mg Fe/kg/day）までラット又はウサギに経口投与しても、鉄の全身曝露により雌雄親動物の受胎・生殖能（ラット）並びに F1 児の出生前の発生（ラット、ウサギ）及び出生後 4～5 日までの生存・発生・発育（ラット）に催奇形作用を含め毒性を及ぼす可能性は低いと考えられる。

### 胚・胎児発生への影響

経口投与による鉄化合物の胚・胎児発生に及ぼす影響に関しては、上記のほかに以下 2 件の公表情報が存在する。

JTT-751 と類似の 3 価鉄化合物であるクエン酸第二鉄アンモニウムを有効成分とするフェリセルツ<sup>®</sup>の医薬品インタビューフォーム（フェリセルツ<sup>®</sup>第 7 版 2010 年 3 月改訂<sup>7)</sup>）には、以下の 2 点が記されている。ラットの器官形成期に、120～1200 mg/kg の用量でクエン酸第二鉄アンモニウムを経口投与したところ、母動物及び胎児ともに影響は認められなかった。また、同化合物をウサギの器官形成期に 360～2000 mg/kg の用量で経口投与したところ、母動物において、

1200 mg/kg (約 250 mg Fe/kg) 以上の群で、便の異常、体重増加量及び摂餌量に軽度な減少が認められた以外に影響は認められなかった。また、インクレミン<sup>®</sup>シロップの有効成分であるピロリン酸第二鉄ナトリウムについても、ラット及びマウスの器官形成期に 1600 mg/kg/day (約 192 mg Fe/kg) 以上を投与した実験で胎児毒性は認められていないことが、医薬品インタビューフォーム (インクレミン<sup>®</sup>シロップ 第 7 版 2008 年 12 月改訂<sup>8)</sup>) に記載されている。これら 2 化合物については、JTT-751 と鉄の曝露比較は行っていないが、いずれについても鉄量として JTT-751 の推定最大臨床用量の 4 倍以上に相当する投与量下で催奇形作用及び胎児毒性がないことが示されており、JTT-751 の胚・胎児発生に関する前項における考察を支持する参考情報と考えられる。

#### 出生後の発生及び母体の機能に及ぼす影響について

前項に述べた OECD-SIDS レポートにおけるラットを用いた試験では、投与期間が交配前から分娩後 5 日までに限定されているため、出生 6 日以降の生殖発生過程とその間の母体の機能に関する鉄化合物の影響は、未評価である。

当該生殖発生過程を評価対象に含む非臨床試験としては、医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン (医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について、平成 12 年 12 月 27 日医薬審第 1834 号 一部改正) に記載の “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” ないし旧称 “周産期及び授乳期投与試験” があるが、本邦における既存の鉄剤では、経口剤、非経口剤のいずれについても該当する非臨床試験の報告はない。また、申請者の調査範囲内ではあるが、諸外国において既存の経口鉄剤についても報告はなく、唯一、米国で既承認の非経口剤 1 剤 (Venofer<sup>®</sup> (Iron Sucrose) Injection, 静脈内投与剤) についての周産期及び授乳期投与試験の情報がレビューレポートとして公開されているのみであった。

このため、出生児の発達及び性成熟等への JTT-751 投与における影響については、本情報を基に次のように考察した。

同レビューレポートによると、この試験では、Venofer<sup>®</sup>が鉄量として 0, 1.5, 4.5 及び 13 mg Fe/kg/day の用量で妊娠ラットの妊娠 6 日から 19 日及び分娩後 1, 4, 7 及び 10 日の各日に 1 日 1 回 4 時間、尾静脈内に持続静脈内投与された。その結果、母ラットでは、中及び高用量群において投与局所に刺激性による障害性の変化が認められ、一過性に体重増加抑制 (妊娠 6~8 日) がみられたものの妊娠、分娩、哺育能に影響はなく、F1 児の離乳前発達 (身体及び行動発達)、離乳後の長期発育、性成熟、行動・学習能、生殖能及び F2 児の出生前及び出生後 (出生後 14 日まで) の発達・発育にも影響は認められなかったことが報告されている。本被験物質の投与は、同様の試験の一般的な投与期間と比較すると分娩前後の 2-3 日間 (妊娠 20~22 日) 及び分娩後 2, 3, 5, 6, 8, 9 日と 11~21 日にかけての投与が欠落しているが、いったん全身曝露された鉄は短期間には体外に排泄されないことを考慮すると、Venofer<sup>®</sup>を投与された母ラットにおける鉄過剰の状態は、試験期間中概ね持続していたと考えられる。

JTT-751 投与後のラットにおける鉄の吸収率は不明であるが、クエン酸第一鉄ナトリウム (フェロミア<sup>®</sup>) に関する下記インタビューフォーム情報 (第 6 版 2009 年 7 月改訂) に記載のある 0.75 mg Fe/kg 投与時の吸収率 60%をそのまま用いて計算すると、JTT-751 の推定最大臨床用量

(6 g/day) を経口投与したときに吸収される鉄量は、注射用量に換算すると約 15 mg Fe/kg/day に相当し、Venofer<sup>®</sup>の最高用量 13 mg Fe/kg/day に近接した量となる。したがって、上記 Venofe<sup>®</sup>試験と同一の試験条件において JTT-751 の推定最大臨床用量相当量を母ラットに経口投与したとしても、出生後の発生及び母体の機能に関し重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

以上のように、類縁鉄化合物の非臨床試験情報を参考すると、鉄の経口吸収性が他の鉄化合物と比較して同等かそれ以下と考えられる JTT-751 を推定最大臨床用量である 6 g/day (ヒト体重を 60 kg として 100 mg/kg/day ; 約 25 mg Fe/kg/day) まで経口投与しても、鉄の全身曝露によって生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えられた。しかしながら JTT-751 の妊婦、産婦及び授乳婦に関する使用経験、臨床情報はない。このため、JTT-751 を妊婦、産婦及び授乳婦に投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与されるべきであり、この旨は添付文書等において注意喚起することとする。

フェロミア<sup>®</sup>インタビューフォーム 抜粋

VII. 薬物動態に関する項目 3. 吸収、

〈参考〉<sup>59</sup>Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム 7.5 mg/kg (<sup>59</sup>Fe として 0.75 mg/kg) をラットに経口投与した後の出納試験成績として、本薬は約 60% 吸収されたと推定される。

新生児を用いた試験、局所刺激性試験及びその他の試験

該当なし。

添加物の安全性評価

本剤には、使用前例を超える添加物として、添加物1\*

及び添加物2\*

の 2

種が含まれる。

両添加物の安全性情報を調査した結果、本剤の推定最大臨床用量 (24錠/日) から算出される 1日最大摂取量 (それぞれ ■ mg 及び ■ mg) において安全と判断した。

2.6.6.11 図表

文章中に記載した。

2.6.6.12 参考文献

- 1) Code of Federal Regulations Title.21, part 184.1298. (CTD4.3.1-16)
- 2) Organisation for Economic Co-Operation and Development. 2001. Citric acid - CAS No. 77-92-9. SIDS Initial Assessment Report for 11th SIAM (CTD4.3.1-10)
- 3) 製品安全データシート, くえん酸鉄 (III) n 水和物, MSDS No. 19507, ナカライトスク株式会社 (CTD4.3.1-17)
- 4) Mandella, R. C., KRX0502 (Ferric Citrate): An Escalating Dose/Maximum Tolerated Dose Oral Toxicity Study in Dogs (non-GLP), 2007, Huntingdon Life Sciences Inc. Study No, 07-3274 (CTD4.3.1-18)
- 5) Bianchini F., Caderni G., Dolara P., Tanagnelli E., Nuclear aberrations and micronuclei induction in the digestive tract of mice treated with different iron salts. J Appl Toxicol. 1988 Jun;8 (3):179-83. (CTD4.3.1-19)
- 6) NIER 2004f Iron dichloride; Induction of Mironuclei in the Bone Marrow of Treated Mice (Study No.S787). "Tested by LG Life Science/Toxicology Center." Organisation for Economic Co-Operation and Development. 2004. Iron dichloride - CAS No. 7758-94-3. SIDS Initial Assessment Report for 19th SIAM (CTD4.3.1-20)
- 7) フェリセルツ<sup>®</sup>散 20% 医薬品インタビューフォーム, 第 7 版 2010 年 3 月改訂 (CTD4.3.1-13)
- 8) インクレミン<sup>®</sup>シロップ 5% 医薬品インタビューフォーム, 第 7 版 2008 年 12 月改訂 (CTD4.3.1-14)
- 9) [REDACTED]
- 10) [REDACTED] (CTD4.3.2-31)
- 10) [REDACTED] (CTD4.3.2-32)

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

2.6.7 毒性試験の概要表

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

(クエン酸第二鉄水和物)

第2部 CTDの概要(サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

## 目次

2.6.7 毒性試験の概要表 .....	3
2.6.7.1 毒性試験一覧表 .....	3
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 .....	12
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表 .....	12
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧表 .....	13
2.6.7.5 単回投与毒性試験 .....	14
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 .....	14
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 .....	15
2.6.7.8 <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験 .....	62
2.6.7.9 <i>In vivo</i> 遺伝毒性試験 .....	62
2.6.7.10 がん原性試験 .....	63
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する試験 .....	64
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 .....	65
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 .....	66
2.6.7.14 新生児を用いた試験 .....	66
2.6.7.15 局所刺激性試験 .....	66
2.6.7.16 その他の毒性試験 .....	66

## 2.6.7 毒性試験の概要表

## 2.6.7.1 毒性試験一覧表

## 毒性試験一覧表

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 <sup>1</sup> (mg/kg)	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
単回投与毒性試験	--	--	--	--	--	--	実施せず	--
反復投与毒性試験								
SD ラット (雄雌)	JTT-751	混餌	4 週	0, 500, 2000, <u>3500</u>	非適用	[REDACTED]	[REDACTED]-2965	4.2.3.2-1
	JTT-751	混餌	13 週	0, 500, 1400, <u>2800</u>	適用	[REDACTED]	[REDACTED]-2038	4.2.3.2-2
	JTT-751	混餌	32 週	0, 500, 1400, <u>2800</u>	適用	[REDACTED]	[REDACTED]-2120	4.2.3.2-3
ビーグル犬 (雄雌)	JTT-751	混餌	4 週	500 mg/kg, QD <u>500 mg/kg, BID</u> (±MC, 25 mg/kg BID), <u>1000 mg/kg, QD</u>	非適用	[REDACTED]	[REDACTED]-3186	4.2.3.2-4
	JTT-751	混餌	16 週	0, 500, <u>1200</u> , 2800	適用	[REDACTED]	[REDACTED]-3296	4.2.3.2-5
	JTT-751	混餌	42 週	0, <u>400</u> , 1000, 2000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]-3386	4.2.3.2-6

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 <sup>1</sup> (mg/kg)	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
<b>遺伝毒性試験</b>								
<i>In vitro</i> 復帰突然変異試験 Salmonella typhimurium and Escherichia coli	クエン酸 第二鉄	<i>In vitro</i>	--	S9 mix (+/-): ~25 mg/mL	非適用	--	(トキシコロジ ーフォーラム, 1983 ; 6 (6): 671-678)	4.2.3.3.1-1
染色体異常試験 チャイニーズハムスター 肺由来纖維芽細胞		<i>In vitro</i>	--	~0.5 mg/mL	非適用	--		
<i>In vivo</i> 小核試験 ddY 系マウス	硫酸第一鉄  塩化第一鉄 ・六水和物 塩化第二鉄 硫酸第一鉄 ・七水和物	腹腔内 投与  経口投与  腹腔内 投与	単回／ 4 日間 (1 日 1 回)  2 日間	0, 150／50  0, 12.5, 25, 50	非適用  適用	--  --	(トキシコロジ ーフォーラム, 1983 ; 6 (6): 671-678)  (OECD : SIDS Initial Assessment Report for SIAM 24, Paris, France, 17-20 April 2007)	4.2.3.3.2-1  4.2.3.3.2-2

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 <sup>1</sup> (mg/kg)	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
がん原性試験 B6C3F1 マウス (雄雌)	クエン酸第二 鉄	飲水投与	13 週 96 週	(0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1% solution) 雄: 100, 220 雌: 70, 160 (0.06 or 0.12% solution) (0.12, 0.25, 0.5, 1, 2% solution) 雄: 170, 319 雌: 188, 336 (0.25 or 0.5% solution)	非適用	-- --	(Food Chem Toxicol. 1994; 32 (6): 493-498)	4.2.3.4.1-1 4.2.3.4.1-1
F344 系ラット (雄雌)	塩化第二鉄 ・六水和物	飲水投与	13 週 104 週	(0.12, 0.25, 0.5, 1, 2% solution) 雄: 170, 319 雌: 188, 336 (0.25 or 0.5% solution)	非適用	-- --	(Food Chem Toxicol. 1992; 30(10): 837-842.)	4.2.3.4.1-2 4.2.3.4.1-2
鉄の全身曝露 JTT-751 と塩化第二鉄の比較 F344 系ラット (雄)	JTT-751 塩化第二鉄 ・六水和物	経口投与	7 日	285 319 (共に鉄として 65.9)	非適用	JT 安全性 研究所	■091	4.2.3.4.1-3

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 <sup>1</sup> (mg/kg)	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
<b>生殖発生毒性試験</b> 受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響 - 反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 SD ラット (雌雄) 鉄の全身曝露 JTT-751 と硫酸第一鉄の比較 SD ラット (雌)	硫酸第一鉄・七水和物 JTT-751 硫酸第一鉄・七水和物	経口投与 経口投与	交配前 14 日から哺育 5 日 7 日	0, 30, 100, 300, <u>1000</u> 260 300 (共に鉄として 60) 0, 125, 250, <u>500</u>	適用 非適用 適用	-- JT 安全性 研究所 --	(厚生労働省 (2003) 化学物 質毒性試験報 告 vol.10, P355-387) ■090	4.2.3.5.1-1 4.2.3.5.1-2
受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響 - 反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 SD 系ラット (雌雄)	塩化第一鉄	経口投与	交配前 14 日から哺育 4 日				(OECD : SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19, Berlin, Germany, 19-22 October 2004)	4.2.3.5.1-3
胚・胎児発生への影響 ウサギ (雌)	クエン酸第一 鉄ナトリウム	経口投与	妊娠 6 日 から 18 日	0, 100, 300, <u>1000</u>	非適用	--	(基礎と臨床, 1988; 22(14): 203-212)	4.2.3.5.2-1
鉄の全身曝露 JTT-751 とクエン酸第一鉄ナ トリウムの比較 日本白色種ウサギ (雌)	JTT-751 クエン酸第一 鉄ナトリウム	経口投与	7 日	134 300 (共に鉄として 31)	非適用	JT 安全性 研究所	■086	4.2.3.5.2-2

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 (mg/kg) <sup>1</sup>	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
出生前及び出生後の発生並び に母体機能への影響	Venofer <sup>®</sup> (Iron Sucrose Injection), 20 mg iron/mL	静脈内投 与	妊娠 6 日 から 19 日及び分 娩後 1, 4, 7 及び 10 日 (1 日 1 回 4 時間)	0, 1.5, 4.5, <u>13</u> (mg Fe/kg/日)	適用	--	Pharmacology Review(s), in FDA Approval Package for Venofer (Iron Sucrose) Injection, Application No.: 21-135,	4.2.3.5.3-1
新生児を用いた試験	--	--	--	--	--	--	該当なし	--
局所刺激性試験	--	--	--	--	--	--	該当なし	--

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 (mg/kg) <sup>1</sup>	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
その他の試験 添加物の安全性評価： 添加物1 <sup>*</sup> の評価								
単回投与毒性試験 Wistar 系ラット (雄雌)	添加物1 <sup>*</sup>	経口投与	単回	2000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-1
反復投与毒性試験 Wistar 系ラット (雄雌)	添加物1 <sup>*</sup>	飲水投与	3 カ月	58, 299, <u>1611</u> (雄) 78, 365, <u>2191</u> (雌)	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-2
ビーグル犬 (雄雌)	添加物1 <sup>*</sup>	混餌／飲水投与	9 カ月	77, 257, <u>783</u> (雄) 82, 271, <u>811</u> (雌)	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-3
生殖発生毒性試験 親動物の受胎能及び母動物の機能並びに胚の出生前／出生後発生に及ぼす影響に関する併合毒性試験								
Wistar 系ラット (雄雌)	添加物1 <sup>*</sup>	経口投与	脚注 1	100, 300, <u>1000</u>	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-4
出生前発達毒性試験試験 Wistar 系ラット (雌)	添加物1 <sup>*</sup>	経口投与	G6 – G15	100, 300, <u>1000</u>	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-5
ヒマラヤウサギ (雌)	添加物1 <sup>*</sup>	経口投与	G6 – G19	100, 300, <u>1000</u>	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-6

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

脚注 1: F0 雄 : 6 週間 (交配前 4 週間～交配期間終了まで), F0 雌 : 9 週間 (交配前 2 週間～授乳 21 日まで), F1 動物 : 無処置

F0 = 親動物, F1 = 第一世代, G = 妊娠日;

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 (mg/kg) <sup>1</sup>	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
遺伝毒性試験 <i>In vitro</i> 復帰突然変異試験 Salmonella typhimurium and Escherichia coli	添加物 <sup>1*</sup>	<i>In vitro</i>	--	S9 mix (+/-): ~5000 µg/plate	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-7
マウスリンフォーマ試験 <i>In vivo</i> 小核試験 NMRI マウス (雄)	添加物 <sup>1*</sup>	<i>In vitro</i>	--	S9 mix (+/-): ~5000 µg/mL	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-8
局所刺激性試験 眼粘膜刺激性試験 ニュージーランド・ホワイ ト種ウサギ	添加物 <sup>1*</sup>	腹腔内 投与	2回 24時間 間隔	500, 1000, 2000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-9
皮膚刺激性試験 ニュージーランド・ホワイ ト種ウサギ	添加物 <sup>1*</sup>	点眼投与	単回	23 mg / 0.1 mL	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-10
葉物動態試験 Wistar 系ラット (雄雌)	<sup>14</sup> C- 添加物 <sup>1*</sup>	皮膚塗布	単回	0.5 g	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-11
		経口投与	単回	10, 1000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-12

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 (mg/kg) <sup>1</sup>	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
添加物2* の評価 単回投与毒性試験 SD 系ラット (雄雌)	添加物2* 平均重合 度 1340 添加物2* 平均重合 度 500	経口投与 経口投与	単回 単回	2000 2000	適用 適用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	4.3.2-13 4.3.2-14
反復投与毒性試験 SD 系ラット (雄雌)	添加物2* 平均重合 度 1340	経口投与 経口投与	2 週 13 週	250, 500, <u>1000</u> 250, 500, <u>1000</u>	適用 適用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	4.3.2-15 4.3.2-16
ビーグル犬 (雄雌)	添加物2* 平均重合 度 1340	経口投与	2 週	500	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-17
遺伝毒性試験 <i>In vitro</i> 復帰突然変異試験 Salmonella typhimurium and Escherichia coli	添加物2* 平均重合 度 1340	<i>In vitro</i>	--	S9 mix (+/-): ~5000 µg/plate	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-18
染色体異常試験 ヒトリンパ球	添加物2* 平均重合 度 1340	<i>In vitro</i>	--	S9 mix (+/-): ~5000 µg/mL	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-19
<i>In vivo</i> 小核試験 CD-1 マウス (雄)	添加物2* 平均重合 度 1340	経口投与	単回	500, 1000, 2000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-20

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

## 毒性試験一覧表 (続き)

試験の種類 ／動物種／系統／性別	被験物質	投与 方法	投与 期間	投与量 (mg/kg) <sup>1</sup>	GLP 適用 <sup>2</sup>	実施施設	試験番号 (参照文献)	CTD Module 番号
局所刺激性試験 眼粘膜刺激性試験 ニュージーランド・ホワイ ト種ウサギ	添加物 <sup>2*</sup> 平均重合 度 500	点眼投与	単回	0.037 g / 0.1 mL	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-21
皮膚刺激性試験 ニュージーランド・ホワイ ト種ウサギ	添加物 <sup>2*</sup> 平均重合 度 500	皮膚塗布	単回	0.5 g	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-22
皮膚感作性試験 CBA/CA マウス	添加物 <sup>2*</sup> 平均重合 度 1340	耳介塗布	3 日	2.5, 5, 10%w/v 25 µL	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-23
葉物動態試験 SD 系ラット (雄雌)	<sup>14</sup> C-添加物 <sup>2*</sup> 平均重 合度 1340 <sup>14</sup> C-添加物 <sup>2*</sup> 平均重 合度 500	経口投与	単回	1000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-24
SD 系ラット (雄, 非妊娠及び妊娠雌)	<sup>14</sup> C-添加物 <sup>2*</sup> 平均重 合度 1340	経口投与	単回	1000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-25
SD 系ラット (雄雌)	<sup>14</sup> C-添加物 <sup>2*</sup> 平均重 合度 1340	経口投与	単回	1000	適用	[REDACTED]	[REDACTED]	4.3.2-26

1: 別途、特に記述がない限り、下線を引いた投与量は無毒性量であることを示す。

2: GLP 適用状況を示した。

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

## 2.6.7 毒性試験の概要表

### 2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

該当なし。

### 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表

該当なし。

## 2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧表

## 被験物質一覧表

被験物質：JTT-751

被験物質/ バッチ番号	鉄含量 <sup>e</sup> (%)	規格設定された不純物 <sup>f</sup> （申請規格）					検出されたその他不純物 <sup>f</sup> (%)					試験番号	試験の種類		
		重金属 (ppm)	類縁物質 (%)				残留溶媒; (%)								
			分解物 1												
申請規格															
Lot- <sup>a</sup>												-2965	ラット 4 週間反復経口投与毒性試験		
												-3186	イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験		
												-2038	ラット 13 週間反復経口投与毒性試験		
												-3296	イヌ 16 週間反復経口投与毒性試験		
Lot- <sup>b</sup>												-2120	ラット 32 週間反復経口投与毒性試験		
Lot- <sup>c</sup>												-3386	イヌ 42 週間反復経口投与毒性試験		
Lot- <sup>d</sup>															
Lot- <sup>e</sup>												091	参照鉄化合物との鉄曝露比較試験		
												086			
												090			

NA : 該当なし ; NE : 測定せず

a Lot-<sup>a</sup> と同一b Lot-<sup>b</sup> と同一c Lot-<sup>c</sup> と同一d Lot-<sup>d</sup> と同一

e 試験実施時の成績値を記載

f CTD3.2.S.4.4 (ロット分析一覧) より引用

2.6.7.5 単回投与毒性試験

最大耐用量で反復投与毒性試験を実施したため、実施せず。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

## 2.6.7.7 (1) ラット 4 週間混餌投与毒性試験

被験物質：JTT-751

報告書の題名：KRX 0502 (FERRIC CITRATE): A 28-DAY ORAL (DIETARY) RANGE-FINDING TOXICITY STUDY IN RATS (NON-GLP)		試験番号：■-2965
動物種/系統：SD ラット	投与期間：28 日間	CTD Module 番号：4.2.3.2-1
投与開始週齢：6 週齢	休薬期間： 設定せず	GLP 適用： 非適用
初回投与年月日：■ 年 ■ 月 ■ 日	投与方法：混餌による経口投与	
溶媒／投与形態：混餌による経口投与		
特記事項：眼科学的検査なし		
無毒性量: 3500 mg/kg/日		

投与量： (mg/kg/日)	0 (対照)		500		2000		3500	
性別 (M / F) : 動物数	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
設定投与量に対する被験物質の 平均摂取割合 (%)	—	—	103	100	104	102	105	102
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 (g)	—	—	—	—	—	—	—	—
累積体重増加量 (g)	28 日目	176.2	87.4	167.7	85.8	157.7	80.6	145.5
摂餌量 (g)	4 週目	70.7	94.5	70.4	79.0	76.7*	84.7	85.3**
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)		14.7	14.6	15.3	14.7	15.0	15.2	15.6**
赤血球数 ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )		7.66	7.28	7.80	7.35	7.72	7.67*	7.69
MCV (fL)		55.1	56.2	55.8	55.9	54.8	54.4*	56.5
MCH (pg)		19.3	20.0	19.7	20.0	19.5	19.8	20.3*
MCHC (g/dL)		35.0	35.7	35.2	35.9	35.6	36.5**	36.0**
単球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )		0.18	0.07	0.23	0.11	0.12	0.18**	0.21
M: 雄, F: 雌 / —: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01 (対照群に対して)								

## 2.6.7.7 (1) ラット 4 週間混餌投与毒性試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		2000		3500	
性別 (M / F) : 動物数	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
血液生化学的検査								
BUN (mg/dL)	11	12	11	10	12	11	15**	13
総コレステロール (mg/dL)	41	41	51	59	48	56	58*	55
カリウム (mEq/L)	4.9	4.5	5.0	4.5	4.6	4.5	4.4*	4.5
クロール (mEq/L)	103	104	102	102	102	101*	102	102*
カルシウム (mg/dL)	10.3	9.9	10.3	10.3	10.3	10.4	9.6**	9.8
血清リン (mg/dL)	8.7	8.1	8.4	8.1	10.8**	9.7**	11.6**	11.1**
フェリチン (ng/mL)	319.00	317.80	297.60	268.20	325.20	307.40	346.75	337.20
血清鉄 (μg/dL)	184	260	194	306	157	228	135	195
TIBC (μg/dL)	438	431	414	399	393	419	401	390
TSAT (%) <sup>1</sup>	42.0	60.3	46.9	76.7	39.9	54.4	33.7	50.0
UIBC (μg/dL)	254.00	171.60	220.40	92.80	236.20	191.60	266.25	195.20
尿検査								
カルシウム排泄量 (mg/日)	0.2	0.2	0.2	0.2	1.5**	0.7**	2.5**	2.9**
リン排泄量 (mg/日)	11.3	8.9	7.5	7.7	0.7**	1.9**	0.1**	0.2**
pH	6.9	6.8	7.2	6.8	8.0 ≥ 9.0 <sup>§</sup>	7.6**	8.5 ≥ 9.0 <sup>§</sup>	8.5 ≥ 9.0 <sup>§</sup>
部検 (黒色物質観察例数)								
回腸	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸	0	0	5	5	5	5	5	5
大腸	0	0	2	1	2	3	1	4
下部大腸／直腸	0	0	2	1	2	1	0	3

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

1: 血清鉄 (平均値) ÷ TIBC (平均値) × 100 として算出

§: 2000 mg/kg/日 (雄) 8.0 (N = 1), 8.5 (N = 1), ≥ 9.0 (N = 3)

3500 mg/kg/日 (雄) 8.5 (N = 4), ≥ 9.0 (N = 1)

3500 mg/kg/日 (雌) 8.5 (N = 1), ≥ 9.0 (N = 4)

## 2.6.7.7 (1) ラット 4 週間混餌投与毒性試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)		500		2000		3500	
性別 (M / F) : 動物数		M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
臓器重量									
前立腺	実重量 (g)	0.6330	NA	0.6955	NA	0.8062*	NA	0.7273	NA
甲状腺 / 副甲状腺	実重量 (g) 相対重量 (g/100 g 最終体重)	0.0262 0.0074	0.0187 0.0086	0.0308 0.0089	0.0233 0.0108	0.0254 0.0076	0.0231 0.0110*	0.0267 0.0080	0.0229 0.0113*
病理組織学的検査 (黒色粒子観察例数)									
十二指腸	極軽度	0	0	1	1	1	0	0	0
	合計	0	0	1	1	1	0	0	0
空腸	極軽度	0	0	1	2	2	1	1	1
	軽度	0	0	2	1	0	0	0	0
	合計	0	0	3	3	2	1	1	0
	中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
回腸	極軽度	0	0	0	2	2	3	2	3
	軽度	0	0	2	3	1	1	1	0
	中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	合計	0	0	3	5	3	4	3	3
盲腸	極軽度	0	0	0	1	0	1	3	1
	軽度	0	0	2	2	4	2	0	1
	中等度	0	0	3	2	1	1	2	3
	合計	0	0	5	5	5	4	5	5
大腸	極軽度	0	0	5	2	3	3	3	3
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
	合計	0	0	5	3	3	4	3	3
下部大腸／直腸	極軽度	0	0	2	2	2	3	1	5
	軽度	0	0	1	2	1	1	0	0
	合計	0	0	3	4	3	4	1	5

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験

被験物質 : JTT-751

試験番号 : ■-2038

報告書の題名 : KRX 0502 (FERRIC CITRATE): A 90-DAY ORAL (DIETARY) TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 30-DAY RECOVERY PERIOD			
動物種/系統 : SD ラット		投与期間 : 13 週間 (90 日間)	
投与開始週齢 : 6 週齢		休薬期間 : 1 カ月間 (30 日間)	
初回投与年月日 : ■ 年 ■ 月 ■ 日		投与方法 : 混餌による経口投与	
溶媒/投与形態 : 混餌による経口投与			
特記事項 : --			

無毒性量: 2800 mg/kg/日

投与量 : (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1400		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 5	F: 5			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
設定投与量に対する被験物質の平均摂取割合 (%)	-	-	98.4	98.0	96.6	97.5	97.8	98.6
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	1	0	1	0	0	0
一般状態	-	-	黒色便	黒色便	黒色便	黒色便	黒色便	黒色便
体重 (g)	-	-	-	-	-	-	-	-
累積体重増加量 (g)	第 13 週	339.9	141.7	345.7	148.6	332.1	141.7	301.5
	回復 1 カ月	382.6	168.2	NA	NA	370.7	183.0	355.5
摂餌量 (g/kg 体重/日)	第 13 週	38.4	46.5	40.1	49.3*	41.7**	51.3**	46.6**
	回復 1 カ月	44.1	51.3	NA	NA	43.8	54.1	47.3*
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1400		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 5	F: 5			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)	第 13 週 回復 1 カ月	14.7 15.4	14.7 13.7	14.8 NA	14.5 NA	15.1 15.3	15.2 14.9**	16.1** 15.5
ヘマトクリット (%)	第 13 週 回復 1 カ月	42.7 45.6	42.4 40.0	42.5 NA	42.0 NA	43.7 45.5	43.5 43.6*	45.8** 45.9
赤血球数 ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	第 13 週 回復 1 カ月	8.27 8.95	7.86 7.36	7.94 NA	7.71 NA	8.10 8.72	8.18 7.83	8.33 8.55
網状赤血球 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	第 13 週 回復 1 カ月	159.8 175.5	137.8 185.6	273.4 NA	159.8 NA	176.0 182.7	159.2 182.9	225.0** 176.6
血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 回復 1 カ月	1030 1064	1022 1161	1116 NA	1105 NA	1140 1054	1139 1147	1141 1072
MCV (fL)	第 13 週 回復 1 カ月	51.7 51.0	53.9 54.4	53.9 NA	54.5 NA	54.0 52.1	53.2 55.6	55.1** 53.7*
MCH (pg)	第 13 週 回復 1 カ月	17.8 17.2	18.7 18.6	18.7** NA	18.8 NA	18.7** 17.5	18.6 19.0	19.4** 18.1*
MCHC (g/dL)	第 13 週 回復 1 カ月	34.4 33.8	34.7 34.3	34.6 NA	34.6 NA	34.6 33.7	34.9 34.2	35.2** 33.7
白血球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 回復 1 カ月	9.10 9.05	7.10 5.89	10.12 NA	7.48 NA	8.90 10.32	8.82 8.10	9.93 9.15
好中球 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 回復 1 カ月	1.43 1.63	0.61 0.99	1.61 NA	0.63 NA	1.36 1.32	0.92 1.04	2.28** 1.04
好酸球 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 回復 1 カ月	0.15 0.14	0.10 0.08	0.15 NA	0.11 NA	0.17 0.15	0.13 0.10	0.56* 0.27**

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1400		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 5	F: 5			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
血液凝固系検査								
プロトロンビン時間 (秒) 回復 1 カ月	第 13 週 15.5 16.5	15.0 14.7	15.0 NA	15.3 NA	14.7** 16.5	14.9 15.4**	14.6** 16.1	15.1 14.4
血液生化学的検査								
AST (U/L) 回復 1 カ月	第 13 週 97 97	124 118	99 NA	96* NA	93 88	93* 112	88 105	88* 102
ALT (U/L) 回復 1 カ月	第 13 週 36 31	48 40	34 NA	31* NA	31 34	28** 41	27** 35	25** 43
アルブミン (g/dL) 回復 1 カ月	第 13 週 3.4 3.3	3.8 3.8	3.3 NA	3.7 NA	3.3 3.2	3.5* 3.6	3.3 3.2	3.4** 3.9
血清リン (mg/dL) 回復 1 カ月	第 13 週 6.0 7.1	7.0 6.0	6.8* NA	6.8 NA	7.1* 6.5	7.5 6.5	6.6* 6.6	8.5** 6.1
血清鉄 (μg/dL) 回復 1 カ月	第 13 週 165 133	344 290	183 NA	347 NA	156 131	344 305	233** 121	364 306
フェリチン (ng/mL) 回復 1 カ月	第 13 週 490 535	464 504	492 NA	484 NA	517 446	545 374	696** 545	587 514
TSAT (%) <sup>1</sup> 回復 1 カ月	第 13 週 30 26	70 60	35 NA	69 NA	30 28	75 65	54** 28	81 64
TIBC (μg/dL) 回復 1 カ月	第 13 週 542 520	500 483	532 NA	508 NA	511 480	466 475	446** 441*	450* 485
UIBC (μg/dL) 回復 1 カ月	第 13 週 376 387	156 193	349 NA	161 NA	356 349	121 170	212** 320	87 178
PTH (pg/dL) 回復 1 カ月	第 13 週 120 159	180 183	125 NA	215 NA	112 123	225 168	71* 157	143 172

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

1: 血清鉄 (平均値) ÷ TIBC (平均値) × 100 として算出

## 2.6.7.7 (2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量： (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1400		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 5	F: 5			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
尿検査								
pH <sup>§</sup> (pH $\geq$ 9.0 の数)	第 13 週 回復 1 カ月	7.1 6.8 (0)	6.5 6.4 (0)	7.4 NA (0)	6.7 NA (0)	7.9* 6.6 (3)	7.0** 6.3 (0)	8.5 6.8 (9) (0) (4)
カルシウム (mg/dL)	第 13 週 回復 1 カ月	2.1 4.1	6.1 11.0	3.1 NA	8.3 NA	7.7* 2.4	8.1 4.6	50.0** 1.7 41.0** 7.5
リン (mg/dL)	第 13 週 回復 1 カ月	102.1 123.4	122.4 101.3	64.7 NA	116.2 NA	40.3* 122.5	61.8* 132.7	1.1** 93.4 2.0** 152.3
部検：投与期間終了時 (観察例数)								
空腸：黒色粒状物質	0	0	1	0	0	0	0	1
回腸：黒色粒状物質	1	0	4	0	1	0	1	2
盲腸：黒色粒状物質	0	0	9	10	9	9	9	9
結腸：黒色粒状物質	0	0	2	4	0	1	0	1
下部結腸／直腸：黒色粒状物質	0	0	1	4	0	1	0	2
部検：回復試験終了時	—	—	—	—	—	—	—	—
臓器重量	第 13 週 回復 1 カ月	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p  $\leq$  0.05, \*\* p  $\leq$  0.01 (対照群に対して)§: pH $\geq$ 9.0 を除き算出した。

## 2.6.7.7 (2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1400				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 10		F: 10		M: 10		F: 10		M: 10		F: 10		M: 10		F: 10	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 5		F: 5		NA		NA		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5	
病理組織学的検査		13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復
盲腸																	
粘膜肥厚	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	1	4	0	0	0	6	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	0	2	1	4	0	3	1
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	1	6	1	7	0	9	1
粘膜上皮細胞の好塩基性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	0	0	0	2	0	4	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	1	0	0	0	2	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	5	0	1	0	2	0	7	0
	炎症性細胞浸潤	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	1	0	1
結腸	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	0	1	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	5	0	2	0
色素貪食マクロファージ	極軽度	0	0	0	0	1	NA	2	NA	2	1	4	1	1	0	3	1
	軽度	0	0	0	0	1	NA	0	NA	7	4	1	4	5	5	7	4
	合計	0	0	0	0	2	NA	2	NA	9	5	5	5	6	5	10	5
杯細胞過形成／腺サイズの増加	極軽度	0	0	0	0	2	NA	0	NA	3	2	0	0	2	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	0	0	0	4	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	2	NA	0	NA	6	2	0	0	10	0	0	0

M: 雄, F: 雌 / NA: 該当なし

## 2.6.7.7 (2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1400				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 10		F: 10		M: 10		F: 10		M: 10		F: 10		M: 10		F: 10	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 5		F: 5						M: 5		F: 5		M: 5		F: 5	
結腸		13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復
粘膜上皮細胞の好塩基性変化	極軽度	1	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	1	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	1	0	0	0
炎症性細胞浸潤	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	1	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	2	0	1	0
ブルシアンブルー染色陽性観察例		13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復	13 週	回復
肝臓	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	2	0	6	3	4	4
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	1	5	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	2	0	8	4	10	4
脾臓	極軽度	0	0	0	0	2	NA	0	NA	2	0	0	0	1	1	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	0	0	0	1	2	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	0	0	0	4	1	0	0
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	0	0	0
	合計	0	0	0	0	2	NA	0	NA	7	0	0	0	9	4	0	0
腎臓	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	1	0	0	6	1	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	1	0	0	4	1	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	2	0	0	10	2	0	0
腸間膜リンパ節	極軽度	0	0	1	0	1	NA	0	NA	1	0	0	2	3	3	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	0	0
	合計	0	0	1	0	1	NA	0	NA	1	0	0	2	5	3	1	0

M: 雄, F: 雌 / NA: 該当なし

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験

被験物質 : JTT-751

試験番号 : ■-2120

報告書の題名 : JTT-751 (FERRIC CITRATE): A 32-WEEK ORAL (DIETARY) TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD			
動物種/系統 : SD ラット		投与期間 : 32 週間	
投与開始週齢 : 7 週齢		休薬期間 : 1 カ月間 (30 日間)	
初回投与年月日 : ■ 年 ■ 月 ■ 日		投与方法 : 混餌による経口投与	
溶媒/投与形態 : 混餌による経口投与			
特記事項 : --			

無毒性量: 2800 mg/kg/日

投与量 : (mg/kg/日)		0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800	
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)		M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)		M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
設定投与量に対する被験物質の 平均摂取割合 (%)	~6 週 7~32 週	— —	— —	101.2 102.3	98.5 102.7	98.3 102.4	102.0 105.0	100.3 105.0	102.2 101.8
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	2	0	1	0
一般状態		—	—	黒色便	黒色便 軟便 肛門生殖器周囲被毛の汚染	黒色便 軟便	黒色便 軟便 肛門生殖器周囲被毛の汚染	黒色便 軟便	黒色便 軟便
体重 (g)		—	—	—	—	—	—	—	—
累積体重増加量 (g)	第 32 週	503.7	168.4	460.8*	202.8	434.6***	178.8	414.9***	177.3
	回復 1 カ月	477.2	177.7	468.5	212.9	454.7	170.6	431.2	177.2
摂餌量 (g/kg 体重/日)	第 13 週	28.8	18.3	29.3	19.1	29.7	19.8*	29.7	19.9*
	第 32 週	26.0	16.7	26.4	18.3	27.9	19.1**	28.8**	20.6***
	回復 1 カ月	29.3	21.1	29.6	21.7	30.9	21.6	31.1	22.7
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験（続き）

投与量： (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800	
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)	第 13 週	15.7	15.0	15.7	15.0	15.9	15.3	15.8
	第 33 週	14.5	13.8	14.6	14.1	14.3	14.2	15.0
	回復 1 カ月	14.9	14.2	14.1	14.7	15.0	14.2	16.0
ヘマトクリット (%)	第 13 週	48.8	46.1	49.3	46.4	49.6	47.1	48.7
	第 33 週	45.5	41.9	45.5	43.0	44.2	43.2	45.4
	回復 1 カ月	47.3	44.0	45.1	45.2	47.2	43.8	49.8
赤血球数 ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	第 13 週	8.97	8.37	9.15	8.43	8.90	8.47	8.74
	第 33 週	8.47	7.48	8.61	7.79	7.92	7.72	8.14
	回復 1 カ月	8.96	7.84	8.38	8.17	8.53	7.71	9.30
網状赤血球 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	第 13 週	201.7	164.2	183.8	159.3	199.9	167.7	208.5
	第 33 週	218.5	167.2	191.9	138.3	268.5	132.8	230.9
	回復 1 カ月	159.5	139.5	212.6	142.1	168.1	122.9	130.9
血小板 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週	1077	1048	1122	977	1165	1105	1157
	第 33 週	1170	1061	1263	1047	1317*	1093	1364**
	回復 1 カ月	1174	907	1369	1075**	1300	1137***	1295
MPV (fL)	第 13 週	7.1	7.4	7.3	7.7*	7.8***	8.0***	8.3***
	第 33 週	7.2	7.5	7.2	7.8*	7.6***	8.1***	8.3***
	回復 1 カ月	7.2	7.5	7.6	7.6	7.8*	7.9*	8.2***
MCV (fL)	第 13 週	54.5	55.1	53.9	55.1	55.7*	55.6	55.8*
	第 33 週	53.8	56.1	52.9	55.2	55.9**	56.0	55.9**
	回復 1 カ月	52.8	56.2	54.0	55.4	55.4	56.8	53.6
MCH (pg)	第 13 週	17.5	17.9	17.1	17.8	17.8	18.1	18.1**
	第 33 週	17.1	18.5	16.9	18.2	18.1***	18.4	18.4***
	回復 1 カ月	16.7	18.1	16.8	18.0	17.6	18.5	17.2

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800	
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
MCHC (g/dL)	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	32.1 31.8 31.5	32.4 32.9 32.3	31.8 32.0 31.2	32.3 32.9 32.5	32.0 32.9 31.8	32.5 33.0*** 32.5*	32.2 32.0 32.0
RDW (%)	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	12.7 13.4 13.3	11.0 11.0 11.0	12.6 13.1 13.2	11.0 10.8 10.8	12.7 12.9 13.0	11.1 10.9 10.7	13.1 12.2* 10.7*** 11.5*** 11.1** 10.5
白血球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	13.21 10.02 8.85	7.61 4.55 4.98	11.65 9.09 13.51	7.45 5.68 3.66	13.01 9.91 11.29	8.61 5.52 4.92	10.99* 8.79 8.59 7.38 6.52** 5.07
好中球 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	1.79 1.93 1.35	0.80 0.64 0.70	1.42 1.88 2.76	0.97 0.88* 0.66	1.63 1.85 2.55	1.02 0.92** 0.67	1.48 1.79 1.56 0.90 1.33*** 0.65
単球 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	0.44 0.42 0.32	0.18 0.15 0.20	0.32 0.41 0.69	0.16 0.20 0.15	0.41 0.31 0.48	0.19 0.17 0.16	0.27*** 0.28* 0.39 0.19 0.20 0.16
好酸球 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	0.20 0.18 0.17	0.10 0.07 0.09	0.18 0.18 0.16	0.11 0.09 0.07	0.19 0.26 0.20	0.13 0.14*** 0.08	0.35 0.49*** 0.19 0.17 0.34*** 0.11
好塩基球 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	第 13 週 第 33 週 回復 1 カ月	0.04 0.04 0.02	0.02 0.02 0.01	0.04 0.03 0.06	0.02 0.02 0.01	0.04 0.03 0.03	0.02 0.01* 0.01	0.03 0.02** 0.02 0.02 0.01* 0.01
血液凝固系検査								
プロトロンビン時間 (秒)	第 33 週 回復 1 カ月	15.7 16.5	15.3 15.4	15.8 15.8	14.8* 14.8	16.0 15.2	14.5*** 15.0	15.9 15.8 14.6*** 14.8

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験（続き）

投与量： (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800		
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)	M: 15	F:15	M: 15	F:15	M: 15	F:15	M: 15	F:15	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)	M: 5	F:5	M: 5	F:5	M: 5	F:5	M: 5	F:5	
血液生化学的検査									
ALT (U/L)	第 13 週	34	28	35	49	33	34	29	23***
	第 33 週	62	53	93	54	47	56	38	32*
	回復 1 カ月	38	52	36	45	27	59	43	56
血清リン (mg/dL)	第 13 週	6.9	5.6	7.3**	6.3**	7.7***	6.7***	9.7***	8.8***
	第 33 週	5.7	5.1	6.3*	5.8	6.6***	5.5	8.3***	6.0
	回復 1 カ月	5.9	5.3	6.7	5.4	5.8	5.3	6.4	5.7
血清鉄 (μg/dL)	第 13 週	145	382	148	382	188*	414	208**	321*
	第 33 週	128	333	135	364	151	388	167**	394*
	回復 1 カ月	122	279	93	244	101	341	138	332
フェリチン (ng/mL)	第 13 週	343	413	415	459	439	532*	548***	624***
	第 33 週	556	597	665	583	672	705	936***	751*
	回復 1 カ月	600	377	555	446	703	754**	687	705**
TSAT (%) <sup>1</sup>	第 13 週	28	76	30	75	39**	81	43***	67
	第 33 週	27	67	28	77	32	77	34	82**
	回復 1 カ月	23	57	20	47	22	70	26	61
TIBC (μg/dL)	第 13 週	513	505	507	515	484	509	484	473
	第 33 週	491	502	490	475	487	502	515	482
	回復 1 カ月	530	491	495	519	472	494	543	552*
UIBC (μg/dL)	第 13 週	368	123	358	132	295**	95	276***	152
	第 33 週	363	169	355	111*	337	114*	348	88**
	回復 1 カ月	408	212	402	275	371	152	405	221
PTH (pg/dL)	第 13 週	723	564	720	625	686	595	477	457
	第 33 週	532	405	376	306	324	385	210**	488
	回復 1 カ月	354	403	807	345	422	394	382	349

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

1: 血清鉄 (平均値) ÷ TIBC (平均値) × 100 として算出した。

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800	
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
尿検査								
pH <sup>§</sup>	第 13 週	6.9 (0)	6.6 (0)	7.3* (0)	7.0 (0)	7.6*** (3)	7.2** (0)	7.8*** (6)
		6.6 (0)	6.1 (0)	7.0 (0)	6.3 (0)	6.9 (0)	6.7*** (0)	7.7*** (3)
	回復 1 カ月	6.6 (0)	6.3 (0)	6.6 (0)	6.3 (0)	6.8 (0)	6.4 (0)	6.6 (0)
カルシウム (mg/dL)	第 13 週	4.1	7.3	3.6	9.2	5.0	7.6	29.4***
	第 33 週	4.6	20.7	4.6	17.9	6.1	12.8	45.0***
	回復 1 カ月	9.6	14.8	14.4	18.4	8.0	16.8	6.6
リン (mg/dL)	第 13 週	135.6	136.4	106.2	113.9	56.6***	56.2***	11.6***
	第 33 週	172.4	170.9	145.3	153.6	119.4**	112.5**	2.9***
	回復 1 カ月	210.7	129.1	174.9	119.8	182.8	205.2	134.4
カルシウム / クレアチニン比	第 13 週	0.04	0.12	0.03	0.12	0.05	0.16	0.23***
	第 33 週	0.03	0.21	0.03	0.20	0.04	0.19	0.18***
	回復 1 カ月	0.05	0.23	0.11	0.29	0.07	0.24	0.06
リン / クレアチニン比	第 13 週	1.35	2.11	1.10**	1.59***	0.52***	1.16***	0.11***
	第 33 週	1.20	1.71	1.07	1.74	0.70***	1.73	0.01***
	回復 1 カ月	1.17	1.75	1.23	1.96	1.51	2.19	1.38

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

§: pH ≥ 9.0 を除き算出した。

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800	
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)		M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)		M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
部検: 投与期間終了時 (観察例数)									
胃: 黒色粒状物質		1	0	0	1	0	0	3	0
十二指腸: 黒色粒状物質		0	0	2	0	0	0	1	0
空腸: 黒色粒状物質		0	0	2	1	0	1	1	2
回腸: 黒色粒状物質		1	0	1	1	0	2	1	2
盲腸: 黒色粒状物質		1	0	14	15	11	14	13	10
結腸: 黒色粒状物質		0	0	2	1	1	0	1	0
下部結腸/直腸: 黒色粒状物質		0	1	0	0	1	0	1	0
部検: 回復試験終了時		—	—	—	—	—	—	—	—
臓器重量									
脳	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	2.2399 2.1948	1.9720 2.0392	2.1985 2.2308	2.0111 2.0669	2.2613 2.1577	1.9725 2.0571	2.1886 2.1694
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	0.3283 0.3282	0.6653 0.6388	0.3464 0.3408	0.6002 0.5951	0.3748** 0.3336	0.6350 0.6600	0.3622** 0.3449
脾臓	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	0.9396 0.8873	0.5128 0.5051	0.9258 1.5655	0.5301 0.5302	0.9681 1.0135	0.5044 0.5525	1.0311 1.0286
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	0.1377 0.1309	0.1711 0.1578	0.1460 0.2458	0.1564 0.1516	0.1604* 0.1567	0.1622 0.1730	0.1697*** 0.1626
	相対重量 (g/100g 脳)	第 33 週 回復 1 カ月	42.0306 40.5618	26.1094 24.7723	42.1478 71.4901	26.3607 25.6829	43.0681 47.1672	25.6039 26.9191	47.1570* 47.3357

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)		500		1000 / 1400		2000 / 2800	
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)			M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
肝臓	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	16.4738 15.9071	7.3807 8.0210	15.3443 25.9303	8.2943 8.5417	14.3053** 17.1477	8.0948 8.6164	14.5826** 15.9455	8.5127* 8.6184
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	2.4063 2.3629	2.4582 2.4907	2.4160 4.0412	2.4407 2.4354	2.3504 2.6445	2.5852* 2.7490	2.3966 2.5357	2.8117** 2.6894
	相対重量 (g/100g 脳)	第 33 週 回復 1 カ月	736.4591 724.7777	375.3164 394.3910	698.4094 1185.4762	413.9130 413.8271	634.8261* 798.5637	411.9891 420.2326	667.3503* 735.4003	433.3411* 424.9879
精巣上体	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	1.7055 1.9041	NA NA	1.6821 1.6822	NA NA	1.6998 1.8539	NA NA	1.7356 1.6540*	NA NA
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	0.2492 0.2824	NA NA	0.2652 0.2564	NA NA	0.2797* 0.2871	NA NA	0.2870** 0.2630	NA NA
	相対重量 (g/100g 脳)	第 33 週 回復 1 カ月	76.2473 87.1771	NA NA	76.7840 75.5322	NA NA	75.2495 86.2187	NA NA	79.4244 76.2215	NA NA
前立腺 /精囊	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	3.2204 3.8205	NA NA	3.1611 3.3612	NA NA	3.3604 3.4062	NA NA	3.3529 3.6129	NA NA
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	0.4702 0.5725	NA NA	0.4988 0.5055	NA NA	0.5567* 0.5268	NA NA	0.5550* 0.5739	NA NA
	相対重量 (g/100g 脳)	第 33 週 回復 1 カ月	144.1325 175.0739	NA NA	144.0965 150.9663	NA NA	148.7735 157.5869	NA NA	152.9457 166.5401	NA NA

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)		500			1000 / 1400			2000 / 2800		
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)			M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)			M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	
精巢	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	3.6741 3.7953	NA NA	3.5220 3.7954	NA NA	3.7937 3.6918	NA NA	3.8203 3.8150	NA NA			
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	0.5374 0.5635	NA NA	0.5546 0.5751	NA NA	0.6273** 0.5724	NA NA	0.6298** 0.6055	NA NA			
	相対重量 (g/100g 脳)	第 33 週 回復 1 カ月	164.5972 173.6155	NA NA	160.7023 169.8684	NA NA	167.6040 171.6501	NA NA	174.6656 175.9586	NA NA			
甲状腺 /副甲状腺	絶対重量 (g)	第 33 週 回復 1 カ月	0.0296 0.0382	0.0254 0.0245	0.0316 0.0359	0.0280 0.0298	0.0316 0.0412	0.0297** 0.0273	0.0338 0.0279	0.0311*** 0.0280			
	相対重量 (g/100g 体重)	第 33 週 回復 1 カ月	0.0043 0.0057	0.0085 0.0076	0.0050 0.0055	0.0084 0.0086	0.0052* 0.0063	0.0095 0.0086	0.0056*** 0.0045	0.0104** 0.0087			
	相対重量 (g/100g 脳)	第 33 週 回復 1 カ月	1.3224 1.7359	1.2908 1.2030	1.4410 1.6146	1.3932 1.4428	1.3978 1.8881	1.5086** 1.3344	1.5450* 1.2911	1.5826*** 1.3803			
病理組織学的検査			32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	
褐色色素発現例数													
肝臓	極軽度	2	0	0	0	1	1	1	0	6	3	2	1
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
	合計	2	0	0	0	1	2	1	0	7	3	2	1
脾臓	極軽度	5	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0
	軽度	10	4	4	1	6	1	6	3	1	3	4	1
	中等度	0	1	11	4	7	2	9	1	13	2	11	4
	高度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	12
	合計	15	5	15	5	15	4	15	5	15	5	15	5

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1000 / 1400				2000 / 2800			
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5	
褐色色素発現例数		32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復
腎臓	極軽度	3	0	4	1	3	1	10	3	2	4	10	0	9	5	13	2
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	合計	3	0	4	1	3	2	10	3	2	4	10	0	10	5	14	2
結腸																	
褐色色素貪食 マクロファージ集簇の増加	極軽度	0	0	0	0	5	2	7	1	2	2	2	0	2	0	5	0
	軽度	0	0	0	0	7	3	6	2	11	2	12	2	7	3	7	5
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	6	2	3	0
	合計	0	0	0	0	12	5	13	3	14	5	14	4	15	5	15	5
炎症性細胞浸潤	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	6	0	8	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	5	0
	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	5	0	7	0	13	1
杯細胞増加	極軽度	0	0	0	0	0	1	4	3	1	1	4	1	2	1	3	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	4	0	3	2
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	8	0
	合計	0	0	0	0	0	1	4	4	1	1	9	1	8	1	14	3
粘膜肥厚	極軽度	0	0	0	0	2	0	0	0	3	2	0	0	5	1	3	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	3	1	3	2	6	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	3	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	合計	0	0	0	0	2	0	0	0	9	3	6	1	10	3	12	2

M: 雄, F: 雌

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1000 / 1400				2000 / 2800			
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5	
結腸		32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復
外筋層肥厚	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	1	
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	1	
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0	4	2	
腸間膜リンパ節																	
褐色色素貪食 マクロファージ集簇の増加	極軽度	0	0	0	0	4	2	7	2	4	0	2	0	5	2	8	0
	軽度	0	0	0	0	1	1	3	1	2	2	1	0	4	0	6	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	4	3	4	3	0	5
	合計	0	0	0	0	5	3	11	3	9	3	7	3	13	5	14	5
リンパ球の増加	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	3	1	3	0	4	4	6	1	3	1	6	4
	中等度	0	0	0	0	3	2	2	0	1	0	1	2	0	1	0	0
	合計	0	0	0	0	6	3	5	0	5	4	7	3	3	2	7	4
洞拡張	極軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
合計		0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	4	0	0	1	4	3

M: 雄, F: 雌

## 2.6.7.7 (3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1000 / 1400				2000 / 2800			
性別 (M / F) : 動物数 (32 週間投与群)		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15		M: 15		F: 15	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日間回復群)		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5		M: 5		F: 5	
縦隔リンパ節		32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復	32 週	回復
褐色色素貪食 マクロファージ集簇の増加	極軽度	1	1	0	2	2	1	5	2	9	3	3	1	8	2	7	0
	軽度	0	1	1	2	1	0	2	3	1	0	9	3	2	2	4	3
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	2	2
	合計	1	2	1	4	3	1	7	5	11	3	12	4	12	5	13	5
洞組織球の色素沈着	極軽度	1	0	3	0	3	0	3	1	3	2	5	1	3	0	5	1
	軽度	0	0	2	2	0	0	1	2	2	0	4	3	1	0	5	3
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
	合計	1	0	5	2	3	0	4	3	6	2	9	4	5	0	11	4
卵巣																	
褐色色素貪食 マクロファージ集簇の増加	極軽度	NA	NA	1	0	NA	NA	0	2	NA	NA	3	1	NA	NA	6	2
	合計	NA	NA	1	0	NA	NA	0	2	NA	NA	3	1	NA	NA	6	2

M: 雄, F: 雌 / NA: 該当なし

## 2.6.7.7 (4) イヌ 4 週間混餌投与毒性試験

被験物質 : JTT-751

報告書の題名 : KRX0502(FERRIC CITRATE): A 28-DAY ORAL RANGE-FINDING TOXICITY STUDY IN DOGS(NON-GLP)		試験番号 : █-3186
動物種/系統 : ビーグル犬	投与期間 : 28 日間	CTD Module 番号 : 4.2.3.2-4
初回投与月齢 : 5.5-6 カ月齢	休薬期間 : 設定せず	GLP 適用 : 非適用
初回投与日 : █ 年 █ 月 █ 日	投与方法 : 混餌による経口投与	
溶媒/投与形態: : 混餌による経口投与		
特記事項 : 眼科学的検査なし		
無毒性量: 1000 mg/kg / 日 (雌雄)		

投与量 : (mg/kg/日)		0 (対照)		500 QD		500 BID		1000 QD		500 BID + MC		
性別 (M / F) : 動物数		M: 1	F: 1	M: 2	F: 2							
設定投与量に対する被験物質の平均摂取割合 (%)	平均	1~7 日目	-	100	100	~100	100	~100	94	100	81	
		8~11 日目						85	87	100	88	
		12~28 日目						~100	~100	100	~100	
特記すべき所見												
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
一般状態		泥状便 水様便	水様便	泥状便 水様便 暗色便 血便								
体重 (kg)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
累積体重増加量 <sup>1</sup> (kg)	第 1 週	-0.3	-0.3	-0.5 -0.5	-0.6 -0.4	-0.5 -0.5	-0.7 -0.8	-0.6 -0.6	-0.7 -0.3	-0.3 -0.5	-0.6 -0.4	
	第 4 週	0.7	0.6	0.5 0.5	-0.1 0.2	0.3 0.2	0.1 -0.6	0.2 0.2	-0.5 0.5	0.7 0.5	0.1 0.5	
血液学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

MC: メチルセルロース

1: 個体別の値を示した。

§: Day 2~6 まで 2 回目の投与せず

## 2.6.7.7 (4) イヌ 4 週間混餌投与毒性試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500 QD		500 BID		1000 QD		500 BID + MC	
性別 (M / F) : 動物数	M: 1	F: 1	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
血液生化学的検査										
ナトリウム <sup>1</sup> (mEq/L)	投与前 第 4 週	142	145	147	145	144	144	145	144	146
				143	146	145	147	144	143	146
クロール <sup>1</sup> (mEq/L)	投与前 第 4 週	144	153	167	146	155	150	156	150	150
				156	156	157	147	153	149	146
カルシウム <sup>1</sup> (mg/dL)	投与前 第 4 週	108	110	109	110	109	109	108	109	111
				108	108	111	112	109	107	110
血清リン <sup>1</sup> (mg/dL)	投与前 第 4 週	112	116	128	113	119	115	120	116	114
				119	116	119	114	117	114	114
フェリチン <sup>1</sup> (ng/mL)	投与前 第 4 週	11.0	10.7	11.0	11.0	10.9	11.4	11.2	10.9	11.0
				10.8	11.2	13.0	10.8	11.3	11.5	11.4
血清鉄 <sup>1</sup> (μg/dL)	投与前 第 4 週	10.8	11.2	13.0	10.8	11.3	11.5	11.7	11.5	10.7
				12.2	12.1	11.9	10.5	12.0	11.1	11.2
TIBC <sup>1</sup> (μg/dL)	投与前 第 4 週	6.5	5.7	5.3	5.2	6.1	6.2	6.4	5.1	5.7
				6.4	6.8	6.1	5.3	6.2	6.1	5.8
		5.6	5.8	6.8	6.5	7.2	6.4	7.3	5.5	6.6
				6.5	5.8	5.9	6.6	6.8	5.5	6.1
		103.00	83.00	123.00	92.00	117.00	73.00	82.00	126.00	64.00
				81.00	86.00	67.00	146.00	115.00	134.00	93.00
		143.00	98.00	163.00	114.00	201.00	113.00	124.00	163.00	89.00
				129.00	124.00	123.00	149.00	154.00	175.00	134.00
		75	125	218	195	127	115	107	127	76
				145	122	93	121	119	116	73
		108	130	160	133	100	75	70	100	111
				114	158	82	84	59	75	103
		342	358	370	290	363	388	427	383	367
				403	399	298	296	395	308	362
		419	372	375	287	337	369	381	318	362
				377	406	321	261	349	296	304
										310

MC: メチルセルロース

1: 個体別の値を示した。

## 2.6.7.7 (4) イヌ 4 週間混餌投与毒性試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500 QD		500 BID		1000 QD		500 BID + MC	
性別 (M / F) : 動物数	M: 1	F: 1	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
TSAT <sup>1, 2</sup> (%)	投与前	21.93	34.92	58.92	67.24	34.99	29.64	25.06	33.16	20.99
				35.98	30.58	31.21	40.88	30.13	37.66	19.59
UIBC <sup>1</sup> (μg/dL)	投与前	267.00	233.00	152.00	95.00	236.00	273.00	320.00	256.00	286.00
				258.00	277.00	205.00	175.00	276.00	192.00	312.00
UIBC <sup>1</sup> (μg/dL)	第 4 週	311.00	242.00	215.00	154.00	237.00	294.00	311.00	218.00	227.00
				263.00	248.00	239.00	177.00	290.00	221.00	216.00
尿検査										
リン排泄量 <sup>1</sup> (mg/日)	投与前	91.3	25.6	25.0	69.8	61.8	176.8	139.1	125.5	67.2
				20.4	7.7	106.1	66.7	24.3	13.2	120.9
pH <sup>1</sup>	第 4 週	123.7	17.3	110.5	43.6	4.4	0.8	4.5	17.3	0.3
				1.6	4.9	0.5	23.2	5.0	60.0	4.6
pH <sup>1</sup>	第 4 週	5.0	5.5	7.0	6.0	6.0	5.0	6.0	6.0	1.7
				6.0	6.5	5.0	6.0	5.0	5.5	39.0
部検 (黒色粒状物質観察例数)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
臓器重量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

MC: メチルセルロース

M: 雄, F: 雌 / —: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

1: 個体別の値を示した。

2: 血清鉄 ÷ TIBC × 100 として算出した。

## 2.6.7.7 (4) イヌ 4 週間混餌投与毒性試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)		500 QD		500 BID		1000 QD		500 BID + MC	
性別 (M / F) : 動物数		M: 1	F: 1	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
病理組織学的検査 (黒色粒状物質の所見)											
盲腸	極軽度	0	0	1	1	1	2	2	0	1	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	1	2	1	2	2	0	2	1
大腸	極軽度	0	0	1	2	2	1	1	1	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	合計	0	0	1	2	2	2	1	1	1	2
回腸-盲腸接合部	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部大腸／直腸	極軽度	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	合計	0	0	1	1	1	2	1	0	2	0

MC: メチルセルロース

M: 雄, F: 雌

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験

被験物質 : JTT-751

報告書の題名 : KRX 0502 (FERRIC CITRATE): A 16-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 30-DAY RECOVERY PERIOD		試験番号 : █-3296
動物種/系統 : ビーグル犬	投与期間 : 16 週間	CTD Module 番号 : 4.2.3.2-5
初回投与月齢 : 5-6 カ月齢	休薬期間 : 1 カ月間 (30 日間)	GLP 適用 : 適用
初回投与日 : █ 年 █ 月 █ 日	投与方法 : 混餌による経口投与	
溶媒/投与形態 : 混餌による経口投与		
特記事項 : --		

無毒性量: 1200 mg/kg / 日(雌雄)

投与量 : (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1200		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 2	F: 2	NA	NA	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
設定投与量に対する被験物質の平均摂取割合 (%)	–	–	99.2	99.2	99.7	99.8	93.4	97.2
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	暗色便 赤色漏出物 歯の変色	暗色便	暗色便 赤色漏出物 水様便 歯の変色 歯の変色	暗色便 赤色漏出物 水様便 歯の変色 歯の変色	暗色便 赤色漏出物 水様便 歯の変色 歯の変色	暗色便 赤色漏出物 水様便 歯の変色 歯の変色
回復 1 カ月	–	–	NA	NA	–	–	–	–
体重増加量 (kg)	第 16 週 回復 1 カ月	2.1 2.0	1.9 2.2	2.9 NA	2.4 NA	2.6 3.1	2.4 2.7	1.4 2.1
摂餌量 (g/日)	第 16 週 回復 1 カ月	332.8 263.9	332.7 263.2	338.8 NA	339.2 NA	345.6 263.6	345.8** 263.7	286.7 261.4
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

M: 雄, F: 雌 / –: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量 : (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1200		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 2	F: 2	NA	NA	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	13.1 15.2 15.4	14.4 15.3 15.1	12.9 15.8 NA	14.4 15.8 NA	13.2 14.8 14.8	13.8 15.7 16.3	12.6 15.1 14.7
ヘマトクリット (%)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	39.8 45.3 45.4	44.1 45.5 43.6	39.6 46.8 NA	43.9 46.8 NA	40.8 44.0 42.7	42.1 46.1 46.5	38.5 44.9 42.3
赤血球数 ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	5.89 6.78 6.91	6.40 6.82 6.63	5.89 6.86 NA	6.21 6.78 NA	5.87 6.36 6.31	6.18 6.91 7.20	5.69 6.53 6.23
血小板 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	376 347 416	400 338 333	381 322 NA	401 338 NA	403 360 371	393 319 325	432 423 390
Men Platelet Volume (fL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	13.2 11.8 10.8	13.9 11.9 10.9	13.3 12.1 NA	14.2 11.7 NA	14.1 12.0 12.3	15.0 15.5** 12.3	14.1 11.8 11.3
MCV (fL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	67.6 66.9 65.7	68.9 66.8 65.6	67.3 68.2 NA	70.7 69.1 NA	69.6 69.3* 67.7	68.2 66.9 64.7	67.8 68.8* 67.9
MCH (pg)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	22.2 22.4 22.3	22.6 22.5 22.8	22.0 23.0 NA	23.2 23.2 NA	22.6 23.3 23.5	22.4 22.7 22.7	22.1 23.1 23.5
RDW (%)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	13.5 13.0 13.6	13.0 12.7 13.3	13.3 12.7 NA	12.8 12.5 NA	13.6 13.2 NA	13.1 12.7 12.9	13.4 13.1 13.2

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1200		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 2	F: 2	NA	NA	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
血液凝固系検査								
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (秒)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	19.2 17.7 17.9	17.4 18.0 16.4	19.6 18.0 NA	18.0 19.5 NA	17.6 18.4 17.2	18.6 19.0 22.3	17.9 22.7** 20.8
18.0 24.2** 21.9								
血液生化学的検査								
AST (U/L)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	28 33 34	35 38 37	33 39 NA	35 38 NA	34 37 32	34 34 30	35 94** 33
60** 40								
ALT (U/L)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	27 32 33	22 28 32	29 37 NA	30 31 NA	28 34 37	27 29 30	25 114** 36
28 76** 50								
ALP (U/L)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	114 72 49	116 70 52	128 89 NA	137 66 NA	106 68 54	164 86 92	130 197** 83
123 199** 75								
コレステロール (mg/dL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	154 191 143	160 194 147	161 196 NA	133 181 NA	159 189 200	164 215 226	151 144* 173
129 126** 134								
トリグリセリド (mg/dL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	45 36 33	49 40 30	57 44 NA	51 36 NA	44 45 36	56 49 72	56 58** 53
51 57 68								
総タンパク (g/dL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	4.9 5.4 5.3	5.4 5.6 5.3	5.1 5.6 NA	5.1 5.5 NA	5.1 5.2 5.6	5.1 5.2 5.6	4.9 4.4** 5.0
5.0* 4.5** 4.9								
アルブミン (g/dL)	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	2.7 2.9 2.7	3.1 3.1 3.0	2.9 3.0 NA	3.1 3.0 NA	2.8 2.8 2.9	3.0 2.9 3.1	2.7 2.1** 2.5
3.0 2.2** 2.6								

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1200		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 2	F: 2	NA	NA	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
カルシウム (mg/dL)	投与前	10.9	11.0	10.9	11.1	10.9	11.0	10.8
	第 16 週	10.9	11.0	11.1	11.2	10.9	11.0	10.3**
	回復 1 カ月	10.7	11.0	NA	NA	10.9	11.0	10.7
血清鉄 (μg/dL)	投与前	113	173	170	164	115	179	128
	第 16 週	179	263	195	174*	113	137**	381**
	回復 1 カ月	144	237	NA	NA	88	124	201
フェリチン (ng/mL)	投与前	167	163	166	184	170	152	186
	第 16 週	165	176	219	215	271*	235*	2553**
	回復 1 カ月	183	198	NA	NA	250	300	1620
TSAT (%)	投与前	32	49	47	47	34	50	39
	第 16 週	47	72	51	50**	38	43**	54
	回復 1 カ月	38	71	NA	NA	25	32	53
TIBC (μg/dL)	投与前	352	352	359	346	341	357	329
	第 16 週	381	367	386	345	300**	319	327
	回復 1 カ月	373	336	NA	NA	355	391	380
UIBC (μg/dL)	投与前	239	179	189	183	226	177	201
	第 16 週	202	104	191	171**	187	182**	149
	回復 1 カ月	229	99	NA	NA	267	267	179
尿検査								
カルシウム (mg/dL)	投与前	9.1	14.7	12.4	10.5	14.5	12.2	20.4*
	第 16 週	5.3	8.8	6.2	8.9	8.4	17.0*	18.6**
	回復 1 カ月	6.9	7.1	NA	NA	3.0	2.8	5.3
リン (mg/dL)	投与前	185.8	370.4	270.7	337.8	316.7	345.6	306.9
	第 16 週	258.4	389.4	161.6	185.6*	223.4	275.2*	124.0*
	回復 1 カ月	157.7	464.6	NA	NA	180.0	249.4	297.3

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量 : (mg/kg/日)	0 (対照)		500		1200		2800	
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)	M: 2	F: 2	NA	NA	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
カルシウム/クレアチニン比	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	0.09 0.04 0.07	0.10 0.05 0.03	0.11 0.05 NA	0.08 0.09 NA	0.10 0.05 0.02	0.08 0.09 0.01	0.16* 0.12** 0.03
無機リン/クレアチニン比	投与前 第 16 週 回復 1 カ月	1.82 2.02 1.08	2.49 2.27 1.89	2.45 1.38 NA	2.52 1.77 NA	2.30 1.41 1.11	2.24 1.36* 0.97	2.44 0.72** 1.87
剖検所見								
腹水	第 16 週 回復 1 カ月	0 0	0 0	0 NA	0 NA	0 0	0 0	2 0
浮腫 (臍臍)	第 16 週 回復 1 カ月	0 0	0 0	0 NA	0 NA	0 0	0 0	1 0
黒色粒状物質 (大腸)	第 16 週 回復 1 カ月	0 0	0 0	2 NA	3 NA	3 0	3 0	3 0
臓器重量								
肝臓 (g)	第 16 週 回復 1 カ月	258.163 293.995	274.057 264.510	299.509 NA	285.663 NA	341.003 330.226	272.848 337.124	392.433 432.261
胸腺 (g)	第 16 週 回復 1 カ月	10.969 10.961	9.009 7.607	9.301 NA	10.983 NA	9.640 8.421	9.660 11.299	3.961** 6.279
脾臓 (g)	第 16 週 回復 1 カ月	138.633 112.786	113.255 151.378	136.481 NA	114.380 NA	127.379 142.853	135.420 178.684	92.443* 136.662
心臓 (g)	第 16 週 回復 1 カ月	72.594 76.113	70.859 78.218	76.200 NA	75.232 NA	77.891 76.786	67.957 71.177	56.959** 72.336
前立腺 (g)	第 16 週 回復 1 カ月	5.959 7.259	NA NA	5.557 NA	NA NA	5.608 7.788	NA NA	2.376* 5.212
精巣上体 (g)	第 16 週 回復 1 カ月	3.467 3.123	NA NA	3.283 NA	NA NA	3.601 3.591	NA NA	2.246* 4.167

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1200				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 2		F: 2		NA		NA		M: 2		F: 2		M: 2		F: 2	
病理組織学的検査																	
食道		16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	4	2	1	2
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	4	2	3	2
好塩基性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	2	1	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	2	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	4	2	3	0
糜爛, 上皮過形成	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	0	2	0
上皮下裂溝形成	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	0
炎症性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	1	1	1
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	1	2	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	2	3	1
胃																	
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	1	1	0	2	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	0	4	1
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	1	1	4	2	4	2

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1200				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 2		F: 2		NA		NA		M: 2		F: 2		M: 2		F: 2	
胃		16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復
好塩基性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	2	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	2	1
糜爛, 炎症性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
小腸																	
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	1	2	0	2	0	2	1
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	2	1
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	1	2	0	4	0	4	2
好塩基性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	4	0	1	0	2	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	1	0	2	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	0	4	0	3	0	4	0
大腸																	
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	1	1	0	4	2	2	1
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	2	1
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	1	1	0	4	2	4	2
好塩基性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	0	2	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	2	0	3	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	3	0	2	0	3	0	3	0

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1200				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 2		F: 2		NA		NA		M: 2		F: 2		M: 2		F: 2	
大腸		16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復
炎症性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	2	0	2	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	1	0	0	0	2	0	3	0
杯細胞減少	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	2	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	3	0
糜爛	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓																	
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	1	NA	0	NA	2	0	3	2	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	2	0	0	0	0	1	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	2	1	1
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	2	1
	合計	0	0	0	0	1	NA	0	NA	4	2	3	2	4	2	4	2
慢性炎症巣	極軽度	0	0	0	0	1	NA	2	NA	4	2	1	1	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	1	0	0	1	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	2	2	1
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	1
	合計	0	0	0	0	1	NA	2	NA	4	2	1	2	4	2	4	2
細胆管増生	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	1	1	1
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	1	2	1
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	3	2	4	2

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1200				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 2		F: 2		NA		NA		M: 2		F: 2		M: 2		F: 2	
胆嚢		16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復
炎症性変化	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	0	0
水腫	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	1	0
杯細胞過形成	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	0	0
リンパ組織過形成	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	0	0
リンパ節																	
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	1	NA	3	NA	2	2	3	2	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	2	0	0	0	0	0	1	0
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	0	2	0
	高度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	2	1	2
	合計	0	0	0	0	1	NA	3	NA	4	2	3	2	4	2	4	2

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (5) イヌ 16 週間混餌投与毒性試験及び 1 カ月回復試験 (続き)

投与量： (mg/kg/日)		0 (対照)				500				1200				2800			
性別 (M / F) : 動物数 (90 日投与群)		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4	
性別 (M / F) : 動物数 (30 日回復群)		M: 2		F: 2		NA		NA		M: 2		F: 2		M: 2		F: 2	
脾臓		16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復	16 週	回復
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	1	NA	2	NA	4	2	1	1	2	2	4	2
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	1	NA	2	NA	4	2	1	1	3	2	4	2
腎臓																	
褐色色素貯留	極軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	1	2	0
	軽度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	2	1	2	2
	中等度	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	0	0	0	4	2	4	2

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験

被験物質 : JTT-751

報告書の題名 : JTT-751 (FERRIC CITRATE): A 42-WEEK ORAL (DIETARY) TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 60-DAY RECOVERY PERIOD		試験番号 : █ -3386
動物種/系統 : ビーグル犬	投与期間 : 42 週間	CTD Module 番号 : 4.2.3.2-6
初回投与月齢 : 6-7 カ月齢	休薬期間 : 2 カ月間 (60 日間)	GLP 適用 : 適用
初回投与日 : █ 年 █ 月 █ 日	投与方法 : 混餌による経口投与	
溶媒/投与形態 : 混餌による経口投与		
特記事項 : --		

無毒性量: 400 mg/kg/日 (雌雄)

投与量 : (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
設定投与量に対する被験物質の 平均摂取割合 (%) (8~42 週の平均)	-	-	98.9	99.0	98.8	99.2	98.1	98.9
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
一般状態	軟便 水様便 変色便	軟便 水様便 変色便 歯の着色	軟便 水様便 暗色便 変色便 歯の着色 歯石	軟便 水様便 赤色漏出物 暗色便 変色便 歯の着色 歯石	軟便 水様便 赤色漏出物 暗色便 変色便 歯の着色 歯石	軟便 水様便 赤色漏出物 暗色便 変色便 歯の着色 歯石	軟便 水様便 赤色漏出物 暗色便 変色便 歯の着色 歯石	軟便 水様便 赤色漏出物 暗色便 変色便 歯の着色 歯石
投与期間中								
回復 2 カ月	-	-	歯の着色, 歯石	歯の着色, 歯石	歯の着色, 歯石	歯の着色, 歯石	歯の着色, 歯石	歯の着色, 歯石
体重増加量 (kg)	110 日目 201 日目 292 日目 回復 2 カ月	1.9 2.2 2.9 2.8	1.6 1.9 2.5 1.8	2.1 2.7 3.4 3.0	1.5 1.9 2.6 2.1	1.3 1.5 2.2 2.2	2.4 2.7 3.3 3.3	1.4 1.3 1.2** 1.5
M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01, *** p ≤ 0.001 (対照群に対して)								

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F:4	M:4	F:4	M: 4	F:4	M: 4	F:4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3
摂餌量 (g/日)	投与前	224.4	258.5	259.7	261.4	256.9	258.5	262.1
	第 16 週	302.6	302.5	305.6*	305.0**	309.3***	311.1***	318.6***
	第 29 週	310.7	309.1	308.0	308.4	313.4*	314.5***	321.1***
	第 42 週	312.8	312.2	313.1	314.3	320.5***	320.8***	329.3***
	回復 2 カ月	269.3	269.1	268.2	267.5	266.2*	266.9	267.0*
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)	投与前	14.4	14.0	13.6	13.4	13.5	13.5	14.6
	第 16 週	15.5	14.3	14.0*	14.1	13.2**	14.2	15.1
	第 29 週	15.6	15.0	15.0	14.8	13.7**	14.8	15.1
	第 42 週	16.0	15.5	15.8	14.7	14.5	15.7	15.1
	回復 2 カ月	16.1	16.4	14.9*	15.1	13.8**	15.4	13.6***
ヘマトクリット (%)	投与前	43.9	43.3	41.6	41.7	41.5	42.0	43.8
	第 16 週	49.0	46.4	45.3	45.5	41.8**	44.9	47.3
	第 29 週	48.8	47.1	47.1	46.2	42.8*	46.6	46.3*
	第 42 週	48.3	47.0	47.7	44.2	43.6*	47.1	45.1*
	回復 2 カ月	47.4	48.9	44.3	45.0	40.2**	45.5	40.4**
赤血球数 ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	投与前	6.45	6.28	6.09	6.12	6.16	6.17	6.49
	第 16 週	6.91	6.48	6.32	6.39	5.94**	6.43	6.68
	第 29 週	6.99	6.69	6.68	6.53	6.18*	6.69	6.62*
	第 42 週	7.03	6.79	6.92	6.39	6.41	6.92	6.50
	回復 2 カ月	7.02	7.09	6.49	6.48	5.93**	6.92	5.81**

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F:4	M:4	F:4	M: 4	F:4	M: 4	F:4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3
網状赤血球数 ( $\times 10^9/L$ )	投与前	37.5	57.1	39.4	45.2	36.9	55.1	43.8
	第 16 週	58.7	55.5	40.9	43.2	30.1	31.7**	45.0
	第 29 週	48.5	50.0	34.8**	40.5	26.4***	35.8	24.8***
	第 42 週	39.4	37.6	29.3	29.2	25.7*	29.5	21.7*
	回復 2 カ月	27.4	32.9	22.0	36.0	22.0	36.5	16.6
血小板数 ( $\times 10^3/\mu L$ )	投与前	311	345	335	319	309	269	305
	第 16 週	304	343	334	340	327	325	328
	第 29 週	303	355	321	342	335	375	348
	第 42 週	283	319	295	314	312	340	330
	回復 2 カ月	248	282	281	344	319	343	328
MPV (fL)	投与前	14.1	14.2	13.0	13.8	14.2	13.3	13.9
	第 16 週	13.9	14.4	12.8	13.1	13.5	12.8	14.0
	第 29 週	12.3	13.1	11.5	12.6	11.9	12.5	11.7
	第 42 週	13.9	14.1	13.8	13.4	14.6	14.2	13.5
	回復 2 カ月	11.6	11.4	10.9	10.5	11.6	11.5	10.9
MCV (fL)	投与前	68.1	69.0	68.4	68.3	67.4	68.1	67.5
	第 16 週	70.8	71.7	71.6	71.3	70.5	69.8	70.9
	第 29 週	69.8	70.4	70.6	70.8	69.2	69.7	70.1
	第 42 週	68.7	69.2	69.0	69.3	68.1	68.1	69.3
	回復 2 カ月	67.5	68.9	68.3	69.7	67.9	65.8	69.5
MCH (pg)	投与前	22.3	22.3	22.3	22.0	22.0	21.9	22.4
	第 16 週	22.4	22.1	22.2	22.1	22.2	22.1	22.6
	第 29 週	22.3	22.5	22.4	22.7	22.2	22.2	22.8
	第 42 週	22.8	22.8	22.9	23.1	22.6	22.7	23.2
	回復 2 カ月	22.9	23.1	23.0	23.5	23.3	22.2	23.6

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
MCHC (g/dL)	投与前	32.8	32.3	32.6	32.2	32.7	32.1	33.2
	第 16 週	31.7	30.8	31.0	31.0	31.5	31.7*	31.9
	第 29 週	31.9	31.9	31.8	32.1	32.1	31.8	32.5***
	第 42 週	33.2	32.9	33.2	33.3	33.2	33.3	33.5
	回復 2 カ月	34.0	33.5	33.7	33.7	34.2	33.8	34.2
RDW (%)	投与前	12.3	11.9	12.1	12.2	12.3	12.0	12.2
	第 16 週	12.4	12.1	12.0	12.1	12.1	12.0	12.6
	第 29 週	12.6	12.3	12.0*	12.3	12.4	12.4	12.5
	第 42 週	12.6	12.2	12.1**	12.2	12.6	12.8	12.6
	回復 2 カ月	12.5	12.2	12.1	12.8	12.3	12.5	13.3**
白血球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前	8.89	9.36	10.06	9.75	10.61	10.75	9.21
	第 16 週	8.69	10.12	11.64	11.08	11.08	12.58	9.39
	第 29 週	8.97	9.77	10.10	9.55	9.84	11.37	10.18
	第 42 週	9.06	9.81	10.26	8.85	10.79	10.80	9.48
	回復 2 カ月	7.78	8.21	9.86	11.06	9.67	11.99	9.77
好中球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前	4.86	5.59	5.72	6.04	6.18	6.17	5.33
	第 16 週	4.98	6.18	7.40	7.39	7.08	7.66	5.47
	第 29 週	5.37	5.99	6.41	6.03	5.94	6.69	5.97
	第 42 週	5.31	5.93	6.85	5.67	6.50	6.40	5.39
	回復 2 カ月	5.33	4.81	6.36	7.65	6.29	7.62	5.46
リンパ球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前	2.87	2.77	2.91	2.82	3.30	3.48	2.77
	第 16 週	2.78	3.04	3.17	2.79	3.05	3.64	2.97
	第 29 週	2.67	2.92	2.79	2.67	2.92	3.54	3.21
	第 42 週	2.72	2.78	2.51	2.46	3.30	3.39	3.17
	回復 2 カ月	1.67	2.47	2.50	2.33	2.49	2.88	3.17**

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F:4	M:4	F:4	M: 4	F:4	M: 4	F:4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3
単球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前	0.65	0.53	0.73	0.42	0.66	0.56	0.58
	第 16 週	0.53	0.48	0.68	0.46	0.57	0.64	0.55
	第 29 週	0.48	0.43	0.49	0.39	0.48	0.58	0.54
	第 42 週	0.48	0.45	0.49	0.33	0.46	0.46	0.48
	回復 2 カ月	0.38	0.35	0.37	0.44	0.34	0.53	0.45
好酸球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前	0.32	0.33	0.54	0.31	0.34	0.34	0.36
	第 16 週	0.24	0.28	0.23	0.25	0.26	0.40	0.24
	第 29 週	0.29	0.30	0.24	0.29	0.34	0.35	0.29
	第 42 週	0.39	0.52	0.27	0.25*	0.37	0.34*	0.33
	回復 2 カ月	0.31	0.44	0.56	0.52	0.46	0.83	0.55
好塩基球数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	投与前	0.11	0.09	0.09	0.09	0.07	0.11	0.10
	第 16 週	0.11	0.08	0.09	0.11	0.09	0.14	0.10
	第 29 週	0.08	0.07	0.09	0.10	0.07	0.10	0.09
	第 42 週	0.09	0.07	0.09	0.08	0.09	0.12	0.09
	回復 2 カ月	0.07	0.09	0.06	0.07	0.06	0.08	0.06
血液凝固系検査								
プロトロンビン時間 (秒)	投与前	6.5	6.7	6.6	6.8	6.6	6.7	6.7
	第 16 週	6.9	6.9	6.8	6.9	6.7	6.6*	6.8
	第 29 週	6.8	6.9	6.8	7.0	6.6	6.8	7.0
	第 42 週	7.0	6.8	6.6	6.8	6.5	6.6	6.8
	回復 2 カ月	6.7	6.8	6.5	6.8	6.3*	6.5	6.7
活性化部分トロンボ	投与前	17.0	17.4	17.7	17.0	18.5	17.6	17.4
	プラスチン時間 (秒)	18.9	20.4	18.0	19.5	19.5	20.1	24.8***
	第 16 週	16.5	18.5	16.5	18.0	19.1*	20.2	22.7*
	第 29 週	16.8	19.3	15.5	17.8	19.7	19.8	22.4**
	第 42 週	14.5	17.1	13.5	16.3	18.8*	18.3	25.4***
	回復 2 カ月							21.0*

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
血液生化学的検査								
ALT (U/L)	投与前	26	26	27	32	30*	28	31*
	第 16 週	32	31	35	34	39	31	46*
	第 29 週	34	30	34	34	44	35	76***
	第 42 週	24	22	29	24	44**	29*	62***
	回復 2 カ月	28	29	30	30	37	23	35
ALP (U/L)	投与前	94	97	133	96	88	84	100
	第 16 週	59	61	101	83	94	47	81
	第 29 週	51	55	75	66	76	44	92**
	第 42 週	53	58	78*	82	83*	51	99***
	回復 2 カ月	64	48	75	64	78	41	68
トリグリセリド (mg/dL)	投与前	42	38	47	43	41	44	41
	第 16 週	37	33	29	38	27	42	44
	第 29 週	41	41	32	40	32	45	47
	第 42 週	47	49	34	42	42	60	63*
	回復 2 カ月	30	44	38	41	44	43	48**
総タンパク (g/dL)	投与前	5.3	5.4	5.3	5.4	5.4	5.2	5.5
	第 16 週	5.4	5.3	5.3	5.5	5.2	5.1	5.2
	第 29 週	5.5	5.6	5.7	5.7	5.4	5.4*	5.1**
	第 42 週	5.5	5.6	5.8	5.7	5.4	5.5	5.1**
	回復 2 カ月	5.6	5.8	5.9	5.9	5.5	5.6	5.2*
アルブミン (g/dL)	投与前	3.1	3.2	3.0	3.2	3.1	3.0	3.2
	第 16 週	3.2	3.2	3.1	3.2	3.0*	3.1	3.0*
	第 29 週	3.3	3.3	3.3	3.3	3.0**	3.2	2.8***
	第 42 週	3.3	3.3	3.3	3.2	2.9***	3.2	2.7***
	回復 2 カ月	3.4	3.4	3.2	3.3	3.0	3.3	2.7***

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F:4	M:4	F:4	M: 4	F:4	M: 4	F:4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3
カルシウム (mg/dL)	投与前	11.0	11.0	10.8	10.9	11.2	11.2	11.2
	第 16 週	10.8	10.8	10.6	10.7	10.8	10.8	10.8
	第 29 週	10.4	10.5	10.2	10.5	10.3	10.6	10.3
	第 42 週	10.6	10.6	10.6	10.6	10.5	11.0	10.5
	回復 2 カ月	10.2	10.6	10.2	10.2	10.3	10.7	10.1
血清リン (mg/dL)	投与前	6.0	5.8	6.2	5.6	5.9	6.2	5.7
	第 16 週	4.9	4.8	5.0	4.8	4.8	4.6	4.6
	第 29 週	4.1	4.4	4.5	4.3	4.1	4.0	3.7*
	第 42 週	3.9	4.0	4.0	4.0	3.7	3.6	3.6
	回復 2 カ月	3.5	3.9	3.8	3.6	3.9	3.7	3.3
血清鉄 (μg/dL)	投与前	146	133	154	144	147	127	175
	第 16 週	173	215	124*	173	88***	99**	167
	第 29 週	203	238	168	159	101***	119**	306***
	第 42 週	255	258	127	170	140	170	341**
	回復 2 カ月	217	265	237	194	185	123	303
フェリチン (ng/mL)	投与前	195	170	195	173	181	191	180
	第 16 週	227	207	251	233	275	262	440***
	第 29 週	254	249	274	283	317	381**	1812***
	第 42 週	205	194	267	235*	373**	388***	2842***
	回復 2 カ月	190	198	203	251	315	251	1727***
TSAT (%)	投与前	39	37	42	39	42	36	45
	第 16 週	44	57	34	43	27**	27**	48
	第 29 週	51	59	46	44	31	31***	83***
	第 42 週	64	63	34	42	42	41	94**
	回復 2 カ月	55	68	66	53	56	33	90

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)	0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)	M: 4	F:4	M:4	F:4	M: 4	F:4	M: 4	F:4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3
TIBC (μg/dL)	投与前	377	354	367	372	360	369	386
	第 16 週	394	382	369	404	333*	363	350*
	第 29 週	393	400	369	361	332	360	372
	第 42 週	400	412	383	408	339*	394	365*
	回復 2 カ月	397	383	358	370	339	381	343
UIBC (μg/dL)	投与前	230	221	214	228	213	242	211
	第 16 週	221	167	245	230	245	264	184
	第 29 週	191	162	201	202	231	240	66***
	第 42 週	144	154	255	237	199	223	20**
	回復 2 カ月	180	118	121	176	154	258	39
尿検査								
カルシウム (mg/dL)	投与前	9.0	12.1	6.2	19.7	12.6	18.5	8.1
	第 16 週	10.9	10.1	7.5	10.1	10.7	9.5	11.5
	第 29 週	7.5	7.5	6.3	8.1	11.1	10.1	11.4
	第 42 週	8.7	14.4	8.7	12.9	10.2	15.5	11.5
	回復 2 カ月	6.1	18.1	15.0	22.3	15.8	19.6	9.9
リン (mg/dL)	投与前	339.4	413.1	262.7	519.6	306.1	428.0	505.7
	第 16 週	323.9	394.4	221.9	332.4	274.4	176.9**	275.8
	第 29 週	312.0	232.1	194.0	298.5	193.2	194.6	222.7
	第 42 週	416.6	410.7	314.0	327.4	197.8**	319.3	153.2**
	回復 2 カ月	420.2	479.2	310.1	599.5	469.5	560.9	419.6
カルシウム / クレアチニン比	投与前	0.06	0.06	0.06	0.09	0.09	0.10	0.04
	第 16 週	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07	0.06	0.06
	第 29 週	0.04	0.06	0.05	0.06	0.11	0.07	0.06
	第 42 週	0.05	0.08	0.05	0.09	0.08*	0.09	0.08*
	回復 2 カ月	0.03	0.08	0.11	0.10	0.09	0.09	0.06

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)			M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)			M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
リン/ クレアチニン比	投与前	1.84	1.99	2.24	2.35	2.14	2.33	2.42	2.42	
	第 16 週	1.97	2.24	1.63	2.19	1.68	1.02**	1.45	1.57**	
	第 29 週	1.77	1.83	1.48	1.92	1.66	1.19	1.11	1.39	
	第 42 週	1.95	2.50	1.81	2.13	1.52	1.83*	1.03**	1.45***	
	回復 2 カ月	2.00	2.17	2.25	2.39	2.82	2.14	2.24	2.46	
剖検所見			42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復
肝臓	褐色化	0	0	0	0	0	0	4	0	3
	腫大	0	0	0	0	0	0	2	2	1
	硬化	0	0	0	0	0	0	3	0	1
胆嚢			黒色粒状物質	0	0	0	0	0	0	1
大腸			黒色化	0	0	0	0	0	0	1
回腸 -盲腸接合部	黒色化	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸管膜	褐色/赤色化	0	0	0	0	0	1	2	3
リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	縦隔	褐色/赤色化	0	0	0	0	0	1	1	1
リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節, その他 <sup>a</sup>	褐色/赤色化	0	0	0	0	0	4	1	4
	腫大	0	0	0	0	0	0	2	0	3
臓器重量										
脳	絶対重量 (g)	第 42 週	80.142	68.360	78.657	78.902	78.255	73.891	75.334	72.454
		回復 2 カ月	79.059	73.104	77.489	71.722	82.519	76.699	74.926	72.246
	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週	0.721	0.679	0.649	0.759	0.739	0.700	0.786	0.894**
		回復 2 カ月	0.749	0.795	0.725	0.799	0.800	0.750	0.815	0.848

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

a: 膝, 腸骨又は顎下リンパ節

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)			M: 4	F:4	M:4	F:4	M: 4	F:4	M: 4	F:4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)			M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3	M: 3	F:3
下垂体	絶対重量 (g)	第 42 週	0.042	0.061	0.056	0.058	0.073*	0.068	0.062*	0.063
		回復 2 カ月	0.054	0.070	0.057	0.066	0.072	0.062	0.061	0.070
	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週	0.000	0.001	0.000	0.001	0.001*	0.001	0.001*	0.001
		回復 2 カ月	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	相対重量 (g/100g 脳)	第 42 週	0.053	0.090	0.071	0.074	0.093*	0.092	0.082*	0.086
		回復 2 カ月	0.068	0.096	0.073	0.093	0.088	0.080	0.082	0.097
胸腺	絶対重量 (g)	第 42 週	12.323	9.286	11.341	10.321	6.547	11.018	3.552*	4.132
		回復 2 カ月	3.781	7.438	5.321	7.949	4.916	6.118	6.124	3.743
	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週	0.105	0.091	0.092	0.098	0.062*	0.104	0.036**	0.050
		回復 2 カ月	0.034	0.078	0.047	0.090	0.048	0.059	0.067*	0.044
	相対重量 (g/100g 脳)	第 42 週	15.502	13.585	14.488	13.183	8.439	14.724	4.739*	5.613*
		回復 2 カ月	4.876	10.065	6.833	10.895	5.982	7.942	8.254	5.183
心臓	絶対重量 (g)	第 42 週	98.264	78.094	99.871	85.034	90.272	74.635	79.572**	71.432
		回復 2 カ月	99.101	75.385	92.973	79.376	94.533	80.184	72.961**	74.595
	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週	0.876	0.773	0.823	0.819	0.853	0.693	0.831	0.879
		回復 2 カ月	0.939	0.822	0.875	0.875	0.915	0.784	0.793	0.875
	相対重量 (g/100g 脳)	第 42 週	122.752	114.011	127.077	107.574	115.779	100.445	105.797*	98.539
		回復 2 カ月	125.271	103.336	119.956	111.634	115.264	104.454	97.284*	104.102
腎臓	絶対重量 (g)	第 42 週	52.346	44.585	63.791	45.858	51.630	45.392	54.169	38.371
		回復 2 カ月	53.426	41.865	61.694	40.042	52.887	41.116	50.190	43.796
	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週	0.469	0.444	0.526	0.441	0.487	0.424	0.560	0.474
		回復 2 カ月	0.505	0.455	0.586	0.441	0.512	0.397	0.546	0.516
	相対重量 (g/100g 脳)	第 42 週	65.368	65.641	81.520	58.191	66.144	61.184	72.421	53.077**
		回復 2 カ月	67.630	57.359	79.750	56.328	64.426	53.513	67.417	61.226

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)		400		1000		2000	
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)			M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)			M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
肝臓	絶対重量 (g)	第 42 週 回復 2 カ月	333.464	300.351	332.217	292.742	387.953	379.271	557.075***	442.812**
			304.281	272.113	288.870	253.240	444.744**	335.870	530.805***	508.299**
	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週 回復 2 カ月	2.949	2.978	2.742	2.804	3.662*	3.488	5.667***	5.485***
精巣上体	相対重量 (g/100g 脳)	第 42 週 回復 2 カ月	417.137	443.959	422.940	370.865	495.391	506.924	748.048***	614.846**
			385.733	373.979	373.073	355.122	542.405*	438.660	708.987***	710.747**
	絶対重量 (g)	第 42 週 回復 2 カ月	4.474	NA	4.957	NA	3.841	NA	3.082*	NA
病理組織学的検査	相対重量 (g/100g 体重)	第 42 週 回復 2 カ月	0.040	NA	0.041	NA	0.036	NA	0.032	NA
	相対重量 (g/100g 脳)	第 42 週 回復 2 カ月	5.595	NA	6.320	NA	4.880	NA	4.108*	NA
			4.910	NA	5.873	NA	4.600	NA	5.214	NA
病理組織学的検査			42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復
肝臓	褐色色素沈着 (肝細胞, クッパー細胞及びマクロファージ)	極軽度	0	0	0	0	2	2	4	3
		軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	3	1
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	3	3	4	3
	慢性炎症巣	軽度	0	0	0	0	0	0	3	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	4	3

M: 雄, F: 雌 / -: 特記すべき所見なし / NA: 該当なし / 統計学的有意差: \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001 (対照群に対して)

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)				400				1000				2000			
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)			M: 4		F:4		M:4		F:4		M: 4		F:4		M: 4		F:4	
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)			M: 3		F:3		M: 3		F:3		M: 3		F:3		M: 3		F:3	
			42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復
肝臓	細胆管の増生	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	3	1	1	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	1
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	3	4	3	4	3
	線維化	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	2
腎臓	褐色色素沈着 (皮質尿細管)	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2	0	0	3
胃	褐色色素沈着	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小腸	褐色色素沈着	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	3	3	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	3	3	0	0
	好塩基性変化 (粘膜固有層結合組織)	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

M: 雄, F: 雌

## 2.6.7.7 (6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 カ月回復試験 (続き)

投与量: (mg/kg/日)			0 (対照)				400				1000				2000			
性別 (M / F) : 動物数 (42 週間投与群)			M: 4		F:4		M:4		F:4		M: 4		F:4		M: 4		F:4	
性別 (M / F) : 動物数 (60 日間回復群)			M: 3		F:3		M: 3		F:3		M: 3		F:3		M: 3		F:3	
			42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復	42 週	回復
大腸/直腸 /回腸-盲 腸接合部	褐色色素沈着	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	4	1	2	3	4	3
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	4	1	4	3	4	3
	好塩基性変化 (粘膜固有層結合 組織)	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	褐色色素沈着 (マクロファージ)	極軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4	3	3	3	2	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		合計	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	4	3	4	3	3	3
骨髄	褐色色素沈着 (マクロファージ)	極軽度	0	0	0	0	0	0	0	4	1	4	2	2	1	2	2	2
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	2	2	1
		合計	0	0	0	0	0	0	0	4	3	4	2	4	3	4	3	3
リンパ節	褐色色素沈着 (マクロファージ)	極軽度	0	0	0	0	2	0	3	1	0	2	0	2	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	4	3
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		合計	0	0	0	0	2	0	3	1	4	3	4	3	4	3	4	3

M: 雄, F: 雌

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

## 2.6.7 毒性試験の概要表

### 2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

被験物質：クエン酸第二鉄

毒性試験の概要文, 2.6.6.4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験の項, 参照

### 2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

被験物質：硫酸第一鉄, 塩化第一鉄, 塩化第二鉄・六水和物, 硫酸第一鉄・七水和物

毒性試験の概要文, 2.6.6.4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験の項, 参照

## 2.6.7.10 がん原性試験

被験物質：クエン酸第二鉄、塩化第二鉄・六水和物

毒性試験の概要文、2.6.6.5 がん原性試験の項、参照。

## 塩化第二鉄六水和物との鉄暴露量比較

被験物質：JTT-751 及び塩化第二鉄・六水和物

CTD Module 番号	4.2.3.4.1-3	
試験番号	■091	
動物種	ラット (Fischer 系)	
性別、例数	雄、5	
摂餌条件	非絶食	
投与物質	JTT-751	塩化第二鉄・六水和物
投与形態	注射用水：懸濁	注射用水：溶解
投与方法 (投与容量 : mL/kg)	経口投与 : 7 日間反復 (5)	経口投与 : 7 日間反復 (5)
投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg Fe/kg))	285 (65.9)	319 (65.9)
定量 (対象) 物質/定量法	血清鉄 (AUC <sub>0-24hr</sub> ) 及び肝臓中の非ヘム鉄含量/Nitroso-PSAP 法	
結果		
試験結果は概要文に同じ。		

## 2.6.7.11 生殖発生毒性試験:受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する試験

被験物質：硫酸第一鉄・七水和物、塩化第一鉄

毒性試験の概要文、2.6.6.6.1 受胎能並びに出生前及び出生後の発生と母体の機能に関する影響の項、参照

## 硫酸第一鉄七水和物との鉄暴露量比較

被験物質：JTT-751 及び硫酸第一鉄・七水和物

CTD Module 番号	4.2.3.5.1-2	
試験番号	■090	
動物種	ラット (SD)	
性別、例数	雌、5	
摂餌条件	非絶食	
投与物質	JTT-751	硫酸第一鉄・七水和物
投与形態	注射用水：懸濁	注射用水：懸濁
投与方法 (投与容量：mL/kg)	経口投与：7日間反復 (5)	経口投与：7日間反復 (5)
投与用量 (mg/kg) (鉄換算量 (mg Fe/kg))	260 (60)	300 (60)
定量 (対象) 物質／定量法	血清鉄 (AUC <sub>0-24hr</sub> ) 及び肝臓中の非ヘム鉄含量／Nitroso-PSAP 法	
結果		
試験結果は概要文に同じ。		

## 2.6.7.12 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

被験物質：クエン酸第一鉄ナトリウム

毒性試験の概要文、2.6.6.6.2 胚・胎児発生への影響の項、参照

## クエン酸第一鉄ナトリウムとの鉄暴露量比較

被験物質：JTT-751 及びクエン酸第一鉄ナトリウム

CTD Module 番号	4.2.3.5.2-2	
試験番号	■086	
動物種	ウサギ（日本白色種）	
性別、例数	雌、3	
摂餌条件	非絶食	
投与物質	JTT-751	クエン酸第一鉄ナトリウム
投与形態	0.5% MC 水溶液：懸濁	0.5% MC 水溶液：懸濁
投与方法（投与容量：mL/kg）	経口投与：7日間反復（10）	経口投与：7日間反復（10）
投与用量（mg/kg） (鉄換算量 (mg Fe/kg))	134 (31)	300 (31)
定量（対象）物質／定量法	血清鉄（AUC <sub>0-24hr</sub> ）及び肝臓中の非ヘム鉄含量／Nitroso-PSAP 法	
結果		
試験結果は概要文に同じ。		

リオナ<sup>®</sup>錠 250mg

## 2.6.7 毒性試験の概要表

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

被験物質：Venofer<sup>®</sup> (Iron Sucrose) Injection

毒性試験の概要文、2.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響の項、参照

### 2.6.7.14 新生児を用いた試験

該当なし。

### 2.6.7.15 局所刺激性試験

該当なし。

### 2.6.7.16 その他の毒性試験

抗原性試験、依存性試験：該当なし。

添加物の安全性評価：

被験物質：[REDACTED]

被験物質：[REDACTED]

毒性試験の概要文、2.6.9.2 添加物の安全性評価の項、参照