ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

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

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験 6
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験 6
2.6.6.1.3 遺伝毒性試験 7
2.6.6.1.4 がん原性試験 8
2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験 8
2.6.6.1.6 その他の試験 9
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.2.1 ラット単回経口投与試験 9
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.3.1 ラット 4 週間混餌投与試験 10
2.6.6.3.2 ラット 13 週間混餌投与試験 11
2.6.6.3.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験 12
2.6.6.3.4 イヌ 4 週間反復経口投与試験 13
2.6.6.3.5 イヌ 4 週間空腹時反復経口投与試験 13
2.6.6.3.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験 14
2.6.6.3.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験 15
2.6.6.4 遺伝毒性試験 16
2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 16
2.6.6.4.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 16
2.6.6.4.3 ラットの末梢血を用いた小核試験 16
2.6.6.4.4 ラットの胃及び十二指腸を用いたコメット試験 17
2.6.6.4.5 ラットの結腸を用いたコメット試験 17
2.6.6.5 がん原性試験 17
2.6.6.5.1 マウスがん原性用量設定試験 17
2.6.6.5.2 マウスがん原性試験 18
2.6.6.5.3 ラットがん原性試験 20
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 22
2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 22
2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 22
2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 23
2.6.6.6.4 ラット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 23
2.6.6.7 局所刺激性試験 24
2.6.6.8 その他の毒性試験 24
2.6.6.8.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験 24
2.6.6.8.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 25
2.6.6.8.3 PA21-2 のチャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 26
2.6.6.9 考察及び結論 26

2.6.6.10 図表 30
2.6.6.11 参考文献 31

毒性試験の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性型トロンボプラスチン時間
b.i.d	bis in die	1 日 2 回投与
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
PT	Prothrombin time	トロンボプラスチン時間
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

非臨床毒性試験には酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物である PA21 又は PA21 の[redacted]の[redacted]を[redacted]に[redacted] PA21-2 を用いて実施した。PA21 と PA21-2 の同等性に関しては，1) 両化合物のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験において，認められた所見の出現頻度又は程度は両化合物ともに同様であり，加えて投与後の体内動態に関連すると考えられる組織中鉄濃度及び鉄染色陽性所見にも顕著な差は認められなかったこと（CTD2.6.6.8.1 参照），2) 両化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異及び染色体異常）において，遺伝毒性は認められなかったこと（CTD2.6.6.8.2 及び 2.6.6.8.3 参照），3) PA21 を用いた海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A/5.3.5.1.3）及び PA21-2 を用いた海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）において，投与開始時から 2 週時までの 1000 mg/日投与時の血清リン濃度低下作用は同程度であったことより，PA21 と PA21-2 投与における生物学的特徴は同等であり，PA21 及び PA21-2 を用いた非臨床試験の評価結果に明らかな差異は生じないと判断した。なお，国内臨床試験で使用した治験薬及び申請製剤の原薬は PA21-2 を用いている。

主要な毒性試験は PA21 を用いて実施し，さらに PA21-2 については，*in vitro* 遺伝毒性試験及びラット 4 週間混餌投与試験にて，その毒性を評価した（表 2.6.6-1 参照）。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与方法	動物種	被験物質
単回投与毒性試験	経口	ラット	PA21
反復投与毒性試験			
4 週間	混餌	ラット	PA21
13 週間	混餌	ラット	PA21
26 週間及び 6 週間回復	混餌	ラット	PA21
4 週間	経口	イヌ	PA21
4 週間（空腹時投与）	経口	イヌ	PA21
13 週間	経口	イヌ	PA21
26 又は 39 週間及び 6 週間回復	経口	イヌ	PA21
遺伝毒性試験			
細菌を用いる復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌，大腸菌	PA21
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞株	PA21
末梢血を用いる小核試験	混餌	ラット	PA21
胃及び十二指腸を用いるコメット試験	経口	ラット	PA21
結腸を用いるコメット試験	経口	ラット	PA21
がん原性試験			
マウスがん原性試験の用量設定試験	混餌	マウス	PA21
マウスがん原性試験	混餌	マウス	PA21
ラットがん原性試験	混餌	ラット	PA21
生殖発生毒性試験			
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	ラット	PA21
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット，ウサギ	PA21
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	経口	ラット	PA21
その他の試験			
PA21 及び PA21-2 の 4 週間反復投与毒性比較試験	混餌	ラット	PA21 及び PA21-2
PA21-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌，大腸菌	PA21-2
PA21-2 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞株	PA21-2

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

2.6.6.1.1.1 ラット単回経口投与試験

投与量は 5000 mg/kg（1000 mg Fe/kg）とした。死亡は認められなかった。概略の致死量は 5000 mg/kg 超であった。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

2.6.6.1.2.1 ラット 4 週間混餌投与試験

投与量は 500, 1000, 2500 及び 4000 mg/kg/日（100, 200, 500 及び 800 mg Fe/kg/日）とし，4 週間混餌投与した。いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。2500 mg/kg/日以上で飼料効率の低値を伴う体重増加抑制が，4000 mg/kg/日で直腸粘膜過形成が認められたことから，無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.2.2 ラット 13 週間混餌投与試験

投与量は 300, 1000 及び 3000 mg/kg/日（60, 200,及び 600 mg Fe/kg/日）とし，13 週間混餌投与した。3000 mg/kg/日の雄 1 例を投与 8 週目に切迫屠殺した。1000 mg/kg/日以上で飼料効率の低値を伴う体重増加抑制が，3000 mg/kg/日で盲腸，結腸又は直腸の粘膜過形成及び膀胱移行上皮過形成が認められたことから，無毒性量は 300 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.2.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験

投与量は 200, 750 及び 2500 mg/kg/日（40, 150 及び 500 mg Fe/kg/日）とし，26 週間混餌投与した。750 mg/kg/日以上で盲腸，結腸又は直腸の粘膜過形成が認められたことから，無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。また，2500 mg/kg/日で膀胱に結石及び移行上皮過形成が認められた。なお，過剰な鉄負荷に起因した血中鉄濃度並びに肝臓及び脾臓の組織中鉄濃度を除き，回復性は概ね良好であった。

2.6.6.1.2.4 イヌ 4 週間反復経口投与試験

投与量は 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日（100, 200 及び 400 mg Fe/kg/日，1 回 250, 500 又は 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）とし，4 週間経口投与した。いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。PA21 の投与により，本薬に含まれる鉄に起因した所見が認められたが，毒性学的に問題となるものではなかったことから，無毒性量は 2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）と判断した。

2.6.6.1.2.5 イヌ 4 週間空腹時反復経口投与試験

PA21 の毒性発現に対する食餌の影響を検討するため，2000 mg/kg/日（400 mg Fe/kg/日，1 回 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）を空腹時（2 回目の投与後 3 時間まで給餌せず）にビーグル犬の雌雄に経口投与し，投与後直ちに給餌したイヌ 4 週間反復投与試験（表 2.6.7.7.4 参照）の結果と比較した。いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。嘔吐，並びに一部の個体で認められた胃腸管の内容物及び粘膜の鉄染色陽性所見以外は，投与後直ちに給餌した試験と概ね同等の変化が認められたことから，胃腸管内における食餌の有無による明らかな毒性発現の差はないと判断した。

2.6.6.1.2.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験

投与量は 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日（100, 200 及び 400 mg Fe/kg/日，1 回 250, 500 又は 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）とし，13 週間経口投与した。いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。PA21 の投与により，本薬に含まれる鉄に起因した所見が認められたが，毒性学的に問題となるものではなかったことから，無毒性量は 2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）と判断した。

2.6.6.1.2.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験

投与量は 200, 600 及び 2000 mg/kg/日（40, 120 及び 400 mg Fe/kg/日，1 回 100, 300 又は 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）とし，26 又は 39 週間経口投与した。いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。PA21 の投与により認められた所見は，総じて本薬のリン酸吸着に起因したリンの取り込み低下による生体内リン/カルシウム動態の変動に伴う変化，又は PA21 に含まれる鉄に起因する変化と考えられたが，毒性学的に問題となるものではなかったことから，無毒性量は 2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）と判断した。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

2.6.6.1.3.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌の TA98, TA1537, TA100 及び TA1535 株，並びに大腸菌の WP2*uvrA*(pKM101)株を用いて，プレート法及びプレインキュベーション法により，復帰突然変異試験を行った。その結果，いずれの菌株においても代謝活性化系の有無にかかわらず，用量の増加に伴った明らかな復帰変異コロニー数の増加は認められなかったことから，PA21 は遺伝子復帰突然変異誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.1.3.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 CHL/IU を用いて，短時間処理法の代謝活性化系の存在下と非存在下での染色体異常試験を行った。その結果，本薬の著しい沈殿を示す濃度においてのみ染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められたが，生物学的に意味のない変化であり，再試験では有意な増加が認められなかったことから，PA21 はほ乳類培養細胞に対して染色体異常誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.1.3.3 ラットの末梢血を用いた小核試験

200, 750 及び 2500 mg/kg/日（40, 150 及び 500 mg Fe/kg/日）をラットに 26 週間混餌投与した一般毒性試験の中で，投与 4 週目又は 24 週目に末梢血を採取し，網状赤血球における小核を有する頻度を求めた。PA21 はラットに対して染色体異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.1.3.4 ラットの胃及び十二指腸を用いたコメット試験

1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）をラットに 2 日間経口投与し，胃及び十二指腸における DNA 損傷を評価した。PA21 はラットの胃及び十二指腸に対して DNA 損傷誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.1.3.5 ラットの結腸を用いたコメット試験

1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）をラットに 2 日間経口投与し，結腸に

おける DNA 損傷を評価した。PA21 はラットの結腸に対して DNA 損傷誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.1.4 がん原性試験

2.6.6.1.4.1 マウスがん原性試験の用量設定試験

マウスがん原性試験の投与量を設定するため，2500, 5000 及び 10000 mg/kg/日（500, 1000 及び 2000 mg Fe/kg/日）をマウスに 13 週間混餌投与した。いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。2500 mg/kg/日以上で結腸又は直腸の粘膜過形成が，5000 mg/kg/日以上で前胃又は境界縁の上皮過形成が，10000 mg/kg/日で膀胱炎及び移行上皮過形成が認められた。全投薬群で大腸粘膜の過形成が認められたことから，無毒性量は求められなかった。

2.6.6.1.4.2 マウスがん原性試験

投与量は 1250, 2500 及び 5000 mg/kg/日（250, 500 及び 1000 mg Fe/kg/日）とし，雄は 101 週間，雌は 104 週間混餌投与した。腫瘍性病変として，結腸の腺癌及び腺腫がそれぞれ 2500 mg/kg/日及び 5000 mg/kg/日の雄の各 1 例に認められた。非腫瘍性病変として，全投薬群の雄雌で前胃上皮過形成並びに結腸及び盲腸の粘膜過形成又は憩室の発現頻度の増加が用量依存性に認められた。

2.6.6.1.4.3 ラットがん原性試験

投与量は 200, 750 及び 2500 mg/kg/日（40, 150 及び 500 mg Fe/kg/日）とし，雄は 103 週間，雌は 99 週間混餌投与した。腫瘍性病変として 2500 mg/kg/日の雄で甲状腺の C 細胞腺腫の増加が認められた。非腫瘍性病変として，2500 mg/kg/日の雌雄で十二指腸，盲腸，結腸又は直腸に粘膜過形成が認められた。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

2.6.6.1.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

投与量は 500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）とした。4000 mg/kg/日の雄で体重増加抑制が認められたことから，一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日であった。生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められなかったことから，無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

投与量は 500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）とした。4000 mg/kg/日において母動物に一過性の軽度な体重減少が認められたことから，母動物の一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。PA21 の投与による胚・胎児発生への影響は認められなかったことから，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。PA21 はラットに対し，催奇形性を示さないと判断した。

2.6.6.1.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

投与量は 250, 500 及び 1000 mg/kg/日（50, 100 及び 200 mg Fe/kg/日）とした。1000 mg/kg/日において，母動物に痩削，体重及び摂餌量の低値が認められた。また胎児体重及び胎盤重量の低値傾向及びこれを反映した骨化遅延児の高値傾向が認められた。したがって，母動物の一般

毒性学的無毒性量は 500 mg/kg/日，生殖機能に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日，胚・胎児発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日と判断した。PA21 はウサギに対し，催奇形性を示さないと判断した。

2.6.6.1.5.4 ラット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

投与量は 500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）とした。4000 mg/kg/日において，母動物の投与初期に軽度な体重増加抑制が認められたことから，母動物の一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。出生児並びに次世代の発生に対して影響は認められなかったことから，母動物の生殖機能及び出生児に対する無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.6 その他の試験

2.6.6.1.6.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験

PA21 と PA21-2 の毒性の比較を目的とするラット 4 週間混餌投与毒性比較試験を行った。PA21 及び PA21-2 の投与量は，それぞれ 1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）とし，4 週間混餌投与した。認められた所見の出現頻度又は程度は PA21 及び PA21-2 とも概ね同等であること，組織中鉄濃度及び鉄染色結果にも顕著な差は認められなかったことから，PA21 及び PA21-2 に毒性学的差異はないものと判断した。PA21 及び PA21-2 の各 4000 mg/kg/日で，飼料効率の低値を伴った体重増加抑制並びに盲腸及び直腸に粘膜過形成が認められたことから，PA21 及び PA21-2 の無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.6.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験

PA21-2 について，ネズミチフス菌の TA98, TA1537, TA100 及び TA1535 株，並びに大腸菌の WP2*uvrA*(pKM101) 株を用いて，プレート法及びプレインキュベーション法により，復帰突然変異試験を行った。PA21-2 は PA21 と同様に遺伝子復帰突然変異誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.1.6.3 PA21-2 のチャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験

PA21-2 について，チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 CHL/IU を用いて，短時間処理法の代謝活性化系の存在下と非存在下での染色体異常試験を行った。PA21-2 は PA21 と同様にほ乳類培養細胞に対して染色体異常誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回経口投与試験

添付資料　4.2.3.1.1

SD 系ラットの雌雄を用いて，単回経口投与を実施した（表 2.6.7.5.1 参照）。投与後の観察期間は 14 日間とした。

投与量は，通常選択される限界量 2000 mg/kg における全身曝露量が低いことが予想されたことから，5000 mg/kg（1000 mg Fe/kg）とした。

いずれの投薬群においても死亡は認められず，一般状態，体重及び剖検では PA21 の投与に起因する所見は認められなかった。

以上より，概略の致死量は雌雄とも 5000 mg/kg 超であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラット 4 週間混餌投与試験

添付資料　4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.3

SD 系ラットの雌雄を用いて，4 週間混餌投与した（表 2.6.7.7.1 参照）。

投与量は，ラット 2 週間混餌投与試験（表 2.6.7.6 参照）において 100000 ppm（平均被験物摂取量；雄：11827 mg/kg/日，雌：10634 mg/kg/日）で体重増加量及び飼料効率の顕著な低値が，50000 ppm（平均被験物摂取量；雄：5744 mg/kg/日，雌：5446 mg/kg/日）で体重増加量の低値が認められたことから，4000 mg/kg/日を最高用量とし，以下 2500，1000 及び 500 mg/kg/日（800, 500, 200 及び 100 mg Fe/kg/日）とした。

いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。

一般状態では，500 mg/kg/日以上の雌雄で本薬が含有する鉄の色調に起因する暗色便が認められ，これに伴い 1000 mg/kg/日以上の雌雄で尾部の褐色調汚染が，2500 mg/kg/日以上の雌雄で床敷の暗色調汚染が認められた。

摂餌量及び眼科学的検査では，PA21 の投与に起因する変化は認められなかった。

体重では，2500 mg/kg/日以上の雄及び 4000 mg/kg/日の雌で体重増加量の低値が認められ，飼料効率の低値傾向を伴っていた。

血液学的検査では，2500 mg/kg/日以上の雄でヘマトクリット値，ヘモグロビン量，MCH 及び MCV の高値又は高値傾向が認められた。

血液生化学検査では，500 mg/kg/日以上の雌並びに 500，1000 及び 2500 mg/kg/日の雄でリンの高値が，500 mg/kg/日以上の雄及び 4000 mg/kg/日の雌で尿素の高値が，500 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日以上の雄で ALP の高値が，2500 mg/kg/日以上の雄でカルシウム及び鉄の高値並びに総鉄結合能の低値又は低値傾向が，2500 mg/kg/日以上の雌及び 4000 mg/kg/日の雄でアルブミン及び A/G 比の低値又は低値傾向が，4000 mg/kg/日の雄でコレステロール及びリン脂質の高値が認められた。

尿検査では，500 mg/kg/日以上の雌雄でリンの低値又は低値傾向並びに pH の高値が，雄でケトン体の高値傾向が認められ，1000 mg/kg/日以上の雌雄でカルシウムの高値が，2500 mg/kg/日以上の雄並びに 4000 mg/kg/日の雌で尿量の低値が，2500 mg/kg/日以上の雄で尿蛋白の低値並びに尿比重の高値が，500 mg/kg/日以上の雄及び 4000 mg/kg/日の雌で尿色調の変化（濃黄色又は赤色）が，4000 mg/kg/日の雄で潜血陽性及び尿沈渣に赤血球が認められた。

組織中鉄濃度測定では，500 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓に，500 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日以上の雄で腎臓に，2500 mg/kg/日以上の雄で脾臓に高値が認められた。

器官重量では，2500 mg/kg/日以上の雄で副腎重量の高値が，4000 mg/kg/日の雌雄で腎臓重量の高値が認められた。

剖検では，500 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管に暗色内容物が認められた。

病理組織学的検査では，4000 mg/kg/日の雌雄で直腸に軽微な粘膜過形成が認められた。

鉄染色陽性所見が 500 mg/kg/日以上の十二指腸，結腸及び直腸粘膜上皮並びに粘膜固有層のマクロファージに認められた。また，1000 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日以上の雄で腎臓の尿細管上皮及び腸間膜リンパ節のマクロファージに，2500 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓の門脈周囲肝細胞，クッパー細胞又はマクロファージ並びに脾臓の実質に認められた。

本試験では，毒性所見に明らかな性差は認められなかった。

以上より，2500 mg/kg/日以上で飼料効率の低値を伴った体重増加量の低値が，4000 mg/kg/日で直腸における粘膜過形成が認められたことより，本試験における無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2 ラット 13 週間混餌投与試験

添付資料 4.2.3.2.4

SD 系ラットの雌雄を用いて，13 週間混餌投与した（表 2.6.7.7.2 参照）。

投与量は，ラット 4 週間混餌投与試験（表 2.6.7.7.1 参照）において 2500 mg/kg/日以上の雄及び 4000 mg/kg/日の雌で体重増加量の低値が認められたことから，3000 mg/kg/日を最高用量とし，以下 1000 及び 300 mg/kg/日（600, 200 及び 60 mg Fe/kg/日）とした。

3000 mg/kg/日の雄 1 例で，本薬投与に起因する尿量の低値及び尿中カルシウム排泄増加の影響と考えられる尿道閉塞による全身状態の悪化が認められたことから，投与 8 週目に切迫屠殺した。

一般状態では，300 mg/kg/日以上の雌雄で本薬が含有する鉄の色調に起因すると考えられる暗色便が認められ，これに伴い 1000 mg/kg/日以上の雌雄で尾部の暗色調汚染が認められた。

体重では，1000 mg/kg/日以上の雌及び 3000 mg/kg/日の雄で体重増加量の低値が認められ，飼料効率の低値又は低値傾向を伴っていた。

摂餌量及び眼科学的検査では，PA21 の投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査では，赤血球系パラメータの軽微な変動が散見されたものの，毒性学的に意義のある変動は認められなかった。

血液生化学検査では，300 mg/kg/日以上の雌でクロライドの高値が，3000 mg/kg/日の雄で ALP，尿素及び鉄の高値が認められた。1000 mg/kg/日の雄でリンの高値が認められたが，3000 mg/kg/日の雄では低値であった。

尿検査では，1000 mg/kg/日以上の雌雄でリンの低値又は低値傾向並びに pH の高値が，1000 mg/kg/日以上の雄で尿蛋白の低値又は低値傾向が，1000 mg/kg/日以上の雌及び 3000 mg/kg/日の雄で尿比重の高値が，3000 mg/kg/日の雌雄でカルシウムの高値並びに尿量の低値が認められた。

骨代謝回転マーカー測定では，血清オステオカルシンに変動は認められなかったが，3000 mg/kg/日の雄で尿中デオキシピリジノリン量の高値が認められた。

組織中鉄濃度測定では，300 mg/kg/日以上の雄及び 1000 mg/kg/日以上の雌で肝臓に，300 mg/kg/日以上の雌及び 3000 mg/kg/日の雄で脾臓に，3000 mg/kg/日の雌で腎臓に高値又は高値傾向が認められた。

器官重量では，3000 mg/kg/日の雄で胸腺重量の低値が認められた。

剖検では，300 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管に暗色内容物が，3000 mg/kg/日の雌雄で盲腸の肥厚が，300 mg/kg/日以上の雄及び 1000 mg/kg/日以上の雌で尾部の褐色調汚染が認められた。

病理組織学的検査では，3000 mg/kg/日の雄で盲腸及び直腸における軽微な粘膜過形成並びに膀胱における移行上皮過形成が，雌で結腸における軽微な粘膜過形成が認められた。

鉄染色陽性所見が 300 mg/kg/日以上の雌雄で，結腸及び直腸の粘膜固有層，肝臓，脾臓，腸間膜又は顎下リンパ節のマクロファージ及び結腸粘膜上皮に認められた。加えて 1000 mg/kg/

日以上では直腸粘膜上皮，3000 mg/kg/日では盲腸粘膜上皮に認められた。

以上より，1000 mg/kg/日以上で飼料効率の低値を伴った体重増加量の低値が，3000 mg/kg/日で盲腸及び結腸における粘膜過形成及び膀胱における移行上皮過形成がそれぞれ認められたことより，本試験における無毒性量は 300 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験

添付資料 4.2.3.2.5

SD 系ラットの雌雄を用いて，26 週間混餌投与した（表 2.6.7.7.3 参照）。

投与量は，ラット 13 週間混餌投与試験（表 2.6.7.7.2 参照）において 1000 mg/kg/日以上で飼料効率の低下を伴った体重増加抑制が認められ，3000 mg/kg/日の雄 1 例が死亡したことから，2500 mg/kg/日を最高用量とし，以下，750 及び 200 mg/kg/日（500, 150 及び 40 mg Fe/kg/日）とした。投与期間終了後，一部の動物について 6 週間の休薬期間を設けた。

投与に起因した死亡例は認められなかった。

一般状態では，全投薬群の雌雄で暗色便が，750 mg/kg/日以上で被毛及び尾部の褐色調汚染が認められた。

体重では，750 mg/kg/日以上の雄及び 2500 mg/kg/日の雌で体重増加量の低値が認められた。

摂餌量及び眼科学的検査では，PA21 の投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査では，200 mg/kg/日以上の雌雄で赤血球パラメータの変動が，2500 mg/kg/日の雄で PT の延長が，750 mg/kg/日以上の雄で APTT の延長が認められた。

血液生化学検査では，投与末期に 750 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日の雄で鉄の高値が，2500 mg/kg/日の雄で尿素，カリウム，カルシウム及びリンの高値が，2500 mg/kg/日の雌で ALP 及びカリウムの高値が，2500 mg/kg/日の雌雄でナトリウムの高値が認められた。投与 16 週目では，750 mg/kg/日以上の雄及び 2500 mg/kg/日の雌でリンの高値が認められた。

骨代謝回転マーカーでは，2500 mg/kg/日の雌雄で尿中デオキシピリジノリン及び血清オステオカルシンの高値が認められた。

尿検査では，750 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日の雄でリンの低値又は低値傾向が認められた。2500 mg/kg/日の雄で尿量及び尿蛋白の低値並びに尿比重の高値が，2500 mg/kg/日の雌雄で pH 及びカルシウムの高値が認められた。

組織中鉄濃度は，全投薬群の肝臓，750 mg/kg/日の雄及び 2500 mg/kg/日の雌雄の脾臓並びに 750 mg/kg/日以上の雌の腎臓で高値が認められた。

器官重量では，2500 mg/kg/日の雌の肝臓及び腎臓の低値並びに 2500 mg/kg/日の雄の胸腺，甲状腺及び腎臓の高値が認められた。

剖検では，750 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管における暗色内容物，盲腸の肥厚，750 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日の雄で結腸の肥厚並びに 750 mg/kg/日以上の雌雄で結腸の暗色化，2500 mg/kg/日の雄で膀胱における結石及び肥厚並びに尿管の拡張が認められた。

病理組織学的検査では，750 mg/kg/日以上の雄の結腸に粘膜過形成が認められ，2500 mg/kg/日の雄で盲腸粘膜下の浮腫，炎症及び粘膜過形成，直腸粘膜の過形成並びに膀胱に移行上皮過形成が認められた。また，2500 mg/kg/日の雌雄の脾臓に中等度以上のヘモジデリン沈着症が認められた。

鉄染色陽性所見が，200 mg/kg/日以上の雌雄の結腸及び脾臓（中等度以上）並びに雄の肝臓，

750 mg/kg/日以上の雄の十二指腸，2500 mg/kg/日の雌の肝臓並びに雌雄の腸間膜リンパ節，十二指腸，空腸，盲腸及び直腸に認められた。

休薬期間後では，2500 mg/kg/日の雌雄で血中鉄濃度及びカルシウムの高値，肝臓及び脾臓中鉄濃度の高値，結腸粘膜の過形成が認められ，肝臓，脾臓，胃腸管，腸間膜リンパ節が鉄染色に陽性であった。なお，投与期間中に認められた赤血球パラメータ，尿中リン及びカルシウムの変化並びに腸管及び膀胱の過形成病変は休薬により軽減又は消失したことから，回復性は良好であった。

以上より，750 mg/kg/日以上で，結腸における粘膜過形成が認められたことから，無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.4 イヌ 4 週間反復経口投与試験

添付資料 4.2.3.2.7

ビーグル犬の雌雄を用いて，4 週間反復経口投与した（表 2.6.7.7.4 参照）。

投与量は，イヌ 2 週間反復経口投与試験（表 2.6.7.6 参照）において最高用量の 2000 mg/kg/日でも毒性は認められなかったことから，2000 mg/kg/日を最高用量とし，以下，1000 及び 500 mg/kg/日（400，200 及び 100 mg Fe/kg/日，1 回 1000，500 又は 250 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）とした。

死亡例は認められなかった。

一般状態では，500 mg/kg/日以上で暗色便が認められた。

血液学的検査では，1000 mg/kg/日の雌 1 例及び 2000 mg/kg/日の雌雄に APTT の延長が認められたが，その程度は対照群と比較してわずかであった。

血液生化学検査では 2000 mg/kg/日の雌で鉄の高値が認められた。

尿検査では，2000 mg/kg/日の雌雄にリンの低値が認められたが，血液生化学検査では，リンの変動は認められなかった。

組織中鉄濃度では，1000 mg/kg/日以上の雌の腎臓で高値を認めたが，各個体の値は対照群の動物と顕著な差はなかったことから，本薬投与との関連はないと考えられた。

器官重量測定では，1000 mg/kg/日以上の雄の腎臓で低値又は低値傾向が認められ，2000 mg/kg/日の雌では副腎の高値が認められた。これらの変動は組織学的所見を伴っていないことから，毒性学的意義の乏しい所見と考えられた。

剖検では大腸に暗色内容物が認められた。

病理組織学的検査では，鉄染色陽性所見以外に投与に起因した所見は認められなかった。

鉄染色陽性所見が 500 mg/kg/日以上の雌雄の腸管内容物，胃，空腸，盲腸及び肝臓に，1000 mg/kg/日の雄の十二指腸及び雌の結腸に認められた。

以上より，毒性学的に問題となる所見は認められなかったことから，無毒性量は 2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）と判断した。

2.6.6.3.5 イヌ 4 週間空腹時反復経口投与試験

添付資料 4.2.3.2.8

PA21 の毒性所見の発現に対する食餌の影響を検討するため，ビーグル犬の雌雄を用いて，2000 mg/kg/日（400 mg Fe/kg/日，1 回 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）を空腹時（2 回目の投与後 3 時間まで給餌せず）に経口投与し，投与後直ちに給餌したイヌ 4 週間反復

経口投与試験（表 2.6.7.7.4 参照）の結果と比較した（表 2.6.7.7.5 参照）。

死亡例は認められなかった。

一般状態では，2000 mg/kg/日の雌雄で暗色便及び嘔吐が認められた。

尿検査では，2000 mg/kg/日の雌でリンの低値が認められた。

剖検では，2000 mg/kg/日の胃腸管で暗色又は暗色タール状内容物が認められた。

病理組織学的検査では，毒性学的に問題となる所見は認められなかった。

鉄染色陽性所見が，2000 mg/kg/日の雌雄の腸管内容物に認められ，また一部の個体の胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸又は直腸粘膜にも認められた。

以上より，本試験では，嘔吐，並びに一部の個体の胃腸管で認められた鉄染色陽性所見以外は，投与直後に給餌する条件で実施された試験と概ね同等の変化が認められたことから，胃腸管内における食餌の有無による明らかな毒性発現の差はないと判断した。

2.6.6.3.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験

添付資料 4.2.3.2.9

ビーグル犬の雌雄を用いて，13 週間反復経口投与した（表 2.6.7.7.6 参照）。

投与量は，イヌ 4 週間反復経口投与試験（表 2.6.7.7.4 参照）において最高用量の 2000 mg/kg/日まで毒性を示唆する所見が認められなかったことから，2000 mg/kg/日を最高用量とし，以下，1000 及び 500 mg/kg/日（400, 200 及び 100 mg Fe/kg/日，1 回 1000, 500 又は 250 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）とした。

死亡例は認められなかった。

一般状態では，500 mg/kg/日以上の雌雄で暗色便が認められた。

血液学的検査，眼科学的検査，心電図検査及び血圧検査では PA21 の投与に起因した所見は認められなかった。

尿検査では 500 mg/kg/日以上の雄及び 2000 mg/kg/日の雌でリンの低値又は低値傾向が認められた。また，2000 mg/kg/日の雌でクロライドの高値傾向が認められた。

血液生化学検査では，投与 6 週目にリンの高値又は高値傾向が 500 mg/kg/日以上の雌雄で認められたが，投与 13 週目では認められなかった。2000 mg/kg/日の雄でクレアチニンの高値傾向が認められたが，組織学的変化を伴わないことから，毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

骨代謝回転マーカー測定では，血清オステオカルシン及び血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチドを測定したが，毒性学的に問題となる変動は認められなかった。一方，尿中デオキシピリジノリン量は，500 mg/kg/日以上の雌，1000 mg/kg/日以上の雌雄で低値又は低値傾向が認められたが，PA21 投与による血中リンの減少により骨吸収が生じた場合は，尿中デオキシピリジノリンの増加が予想されることから，これらは毒性学的に問題とならない変動と考えられた。

組織中鉄濃度測定では，500 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓に高値又は高値傾向が認められた。

器官重量では，2000 mg/kg/日の雌雄で脾臓重量の高値傾向が認められたが，病理組織学的には赤脾髄への軽度の鉄沈着の増加が認められたのみであり，毒性学的に問題とならない変動と考えられた。

剖検では大腸の暗色内容物が 500 mg/kg/日の雌及び 1000 mg/kg/日以上の雌雄で認められた。

病理組織学的検査では毒性学的に問題となる所見は認められなかった。

鉄染色陽性所見が 500 mg/kg/日以上の雌雄の肝臓のクッパー細胞/マクロファージ，脾臓，胃粘膜並びに顎下及び腸間膜リンパ節のマクロファージに，1000 mg/kg/日以上の雌雄の十二指腸，空腸，結腸及び直腸粘膜表層上皮に散見された。

以上より，本試験では PA21 に含まれる鉄に起因する変化が散見されたが，毒性所見は 2000 mg/kg/日まで認められなかったことから，PA21 の無毒性量は 2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）と判断した。

2.6.6.3.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験

添付資料 4.2.3.2.10

ビーグル犬の雌雄を用いて，26 又は 39 週間反復経口投与した。（表 2.6.7.7.7 参照）

投与量は，イヌ 13 週間反復経口投与試験（表 2.6.7.7.6 参照）において最高用量の 2000 mg/kg/日まで毒性を示唆する所見が認められなかったことから，2000 mg/kg/日を最高用量とし，以下，600 及び 200 mg/kg/日（400, 120 及び 40 mg Fe/kg/日，1 回 1000, 300 又は 100 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日に 2 回投与）とした。

26 週間投与後に，対照群，600 及び 2000 mg/kg/日の雌雄各 3 例を剖検し，39 週間投与後には回復試験に供する対照群及び 2000 mg/kg/日の雌雄各 2 例を除き，全例を剖検した。

死亡例は認められなかった。

一般状態では，全投薬群で暗色便又は液状便が認められ，剖検では大腸の暗色内容物が認められた。

尿検査では，全投薬群の雌雄でリンの低値又は低値傾向が，2000 mg/kg/日でカルシウム及び pH の高値又は高値傾向が認められた。

血液生化学検査では 600 mg/kg/日以上の雄でリンの高値又は高値傾向が，2000 mg/kg/日の雄でカルシウムの高値が認められた。

組織中鉄濃度測定では，600 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓，腎臓及び脾臓の高値が認められた。

病理組織学的検査では，600 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓のクッパー細胞/マクロファージ及び脾臓のマクロファージにおける色素貪食像が認められた以外に，投与に起因した所見は認められなかった。

鉄染色陽性所見が 200 mg/kg/日以上の雌雄の胃，空腸，回腸及び直腸の粘膜固有層，脾臓，顎下リンパ節，腸間膜リンパ節のマクロファージに，600 mg/kg/日以上の雌雄では肝臓の肝細胞及びクッパー細胞/マクロファージ並びに十二指腸及び結腸のマクロファージ及び胃粘膜上皮に認められた。

回復性試験では，2000 mg/kg/日の雌雄で，組織中鉄濃度の高値及び鉄染色陽性所見が胃粘膜上皮及び肝細胞に加えて，胃，十二指腸，回腸及び直腸の粘膜固有層のマクロファージに認められたが，その他の所見の回復性は良好であった。

以上より，本試験で認められた主な所見は，総じて本薬のリン酸吸着に起因したリンの取り込みの低下による生体内リン/カルシウム動態の変動に伴う変化，又は PA21 に含まれる鉄に起因する変化と考えられ，毒性学的に問題とならない変化であったことから，無毒性量は 2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）と判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1.1

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA98, TA1537, TA100 及び TA1535 株，並びに大腸菌 (*Escherichia coli*) の WP2*uvrA*(pKM101) 株の計 5 菌株を用いて，復帰突然変異試験を実施した。1 用量あたり 3 枚のプレートを用いて独立した試験を 2 回（試験 1 及び試験 2）行った（表 2.6.7.8.1 参照）。

試験 1 では 5000 µg/plate を最高濃度とし，以下 1500, 500, 150, 50, 15 及び 5 µg/plate（1000, 300, 100, 30, 10, 3 及び 1 µg Fe/plate）の計 7 濃度で，プレート法を用いて代謝活性化系存在下及び非存在下について試験を行った。試験 2 では 5000 µg/plate を最高濃度に以下 1500, 500, 150 及び 50 µg/plate（1000, 300, 100, 30 及び 10 µg Fe/plate）の計 5 濃度でプレインキュベーション法を用いて代謝活性化系存在下及び非存在下について試験を行った。その結果，いずれの菌株においても代謝活性化系の有無にかかわらず，濃度の増加に伴った明らかな復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上より，本試験条件下において PA21 は遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.4.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験

添付資料 4.2.3.3.1.2

チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 CHL/IU を用いて，代謝活性化系の存在下及び非存在下の短時間処理法により染色体異常試験を 2 回実施した（試験 1 及び試験 2）（表 2.6.7.8.2 参照）。

試験 1 では，5000 µg/mL（1000 µg Fe/mL）を最高濃度とし，以下公比 2 で除して計 8 濃度を設定し，312.5, 1250 及び 5000 µg/mL（62.5, 250 及び 1000 µg Fe/mL）の計 3 濃度について染色体の観察を行った。試験 2 では，代謝活性化系非存在下においては，3500, 4500 及び 5000 µg/mL（700, 900 及び 1000 µg Fe/mL）の 3 濃度について，代謝活性化系存在下においては 2500, 3500 及び 5000 µg/mL（500, 700 及び 1000 µg Fe/mL）の 3 濃度についてそれぞれ染色体の観察を行った。

その結果，試験 1 では最高濃度の 5000 µg/mL で代謝活性化系の有無にかかわらず染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。しかしながら，それは著しい沈殿を示す濃度で認められており，PA21 による化学的な作用というよりもむしろ沈殿物による物理的な影響である可能性が考えられ，生物学的に意味が乏しいと判断した。試験 2 では代謝活性化系の有無にかかわらず染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

以上より，PA21 は，ほ乳類培養細胞に対して染色体異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.3 ラットの末梢血を用いた小核試験

添付資料 4.2.3.2.5

SD 系ラットの雌雄を用いて，200, 750 及び 2500 mg/kg/日（40, 150 及び 500 mg Fe/kg/日）を 26 週間混餌投与した一般毒性試験の中で，投与 4 週目又は 24 週目に末梢血を採取し，小核を有する網状赤血球の頻度を求めた（表 2.6.7.9.1 参照）。

その結果，投与 4 週目及び 24 週目共に，雌雄のいずれの投与群においても小核を有する網

状赤血球の出現頻度に増加は認められなかった。

以上より，PA21 の 2500 mg/kg/日までの混餌投与はラットに対して染色体異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.4 ラットの胃及び十二指腸を用いたコメット試験

添付資料 4.2.3.3.2.1

SD 系ラットの雄を用いて，1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）を 2 日間経口投与し，最終投与 3 時間後の胃及び十二指腸について DNA 損傷を評価した（表 2.6.7.9.2 参照）。

その結果，いずれの投与群においても胃及び十二指腸に対して DNA 損傷誘発性は認められなかった。

以上より，PA21 はラットの胃及び十二指腸に対して DNA 損傷を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.5 ラットの結腸を用いたコメット試験

添付資料 4.2.3.3.2.2

SD 系ラットの雄を用いて，1000 及び 4000 mg/kg/日（200 及び 800 mg Fe/kg/日）を 2 日間経口投与し，最終投与 3 時間後の結腸について DNA 損傷を評価した（表 2.6.7.9.3 参照）。

その結果，いずれの投与群においても結腸に対して DNA 損傷誘発性は認められなかった。

以上より，PA21 はラットの結腸に対して DNA 損傷を誘発しないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 マウスがん原性用量設定試験

添付資料 4.2.3.4.1.2

マウスがん原性試験の投与量を設定するため，ICR 系雌雄マウスを用いて 13 週間混餌投与した（表 2.6.7.10.2.1 参照）。

投与量は，マウス 2 週間混餌投与試験（表 2.6.7.10.1 参照）において，高用量の 100000 ppm（平均被験物摂取量；雄：19001 mg/kg/日，雌：19801 mg/kg/日）まで，毒性は認められなかったことから，10000 mg/kg/日を最高用量とし，以下，5000 及び 2500 mg/kg/日（2000，1000 及び 500 mg Fe/kg/日）とした。

死亡例は認められなかった。

一般状態では 2500 mg/kg/日以上の雌雄で暗色便が認められた。

摂餌量は 2500 mg/kg/日以上の雄及び 5000 mg/kg/日以上の雌で高値傾向を示したが，体重，飼料効率に顕著な影響は認められなかった。

血液学的検査では，ヘマトクリット値，ヘモグロビン量，赤血球数，MCV 又は MCH 等の赤血球パラメータの軽度な変動が 5000 mg/kg/日以上の雄及び 10000 mg/kg/日の雌に認められ，血小板数の高値又は高値傾向が 2500 mg/kg/日以上の雌雄で認められた。

血液生化学検査では，2500 mg/kg/日以上の雌雄でカリウムの高値又は高値傾向が認められた。また，2500 mg/kg/日以上の雄では総蛋白及びアルブミンの低値が，5000 mg/kg/日以上の雌雄で鉄の高値又は高値傾向が，10000 mg/kg/日の雌雄でカルシウムの高値が，雄でリン及び A/G 比の低値が，雌で ALP の高値が認められた。

尿検査では，5000 mg/kg/日以上の雄でリンの低値が，10000 mg/kg/日の雌雄でカルシウムの

高値及びリンの低値が，雌で尿量の減少傾向が認められた。

器官重量では，2500 mg/kg/日以上の雄で胸腺の低値が，5000 mg/kg/日以上の雄で腎臓及び肝臓の高値傾向が，10000 mg/kg/日の雄で脾臓の高値が認められた。

剖検では，2500 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管暗色内容物，胃腸管暗色化及び結腸の肥厚が，5000 mg/kg/日以上の雌雄で前胃の境界縁の肥厚が，10000 mg/kg/日の雌雄で前胃の肥厚及び脾臓肥大が，雄で膀胱に結石が認められた。

病理組織学的検査では，2500 mg/kg/日以上の雌雄で結腸又は直腸の粘膜過形成が，前胃又は境界縁上皮の過形成が 5000 mg/kg/日以上の雌雄で認められた。結腸で粘膜過形成が認められた個体では，粘膜固有層又は粘膜下組織に炎症細胞浸潤を伴うものも認められた。10000 mg/kg/日の雄で肝臓有糸分裂像増加，脾臓髄外造血亢進，膀胱炎及び移行上皮過形成が認められた。

鉄染色陽性所見が，全投薬群の肝臓，脾臓，腸間膜リンパ節，顎下リンパ節及び胃腸管の粘膜固有層に存在するマクロファージに認められ，加えて，肝臓の門脈周囲肝細胞，腎臓の尿細管上皮，胃，十二指腸，結腸及び直腸粘膜上皮に散見された。

膀胱炎及び移行上皮過形成は，本薬のリン酸吸着に起因するリンの取り込みの低下による生体内リン/カルシウム動態の変動に伴って，尿中カルシウム排泄が増加した結果として生じた結石の刺激によって誘発されたと推察され，ヒトへの外挿性はないものと考えられた。

以上より，全投薬群で結腸又は直腸に粘膜過形成が認められたことから無毒性量は求められなかった。前胃並びに結腸又は直腸粘膜の過形成は，本薬の大量経口投与による胃腸管への刺激に起因する変化と考えられた。

2.6.6.5.2 マウスがん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.3

ICR 系マウスの雌雄を用いて，雄は 101 週間，雌は 104 週間混餌投与した（表 2.6.7.10.2.2 参照）。

投与量はマウスがん原性用量設定試験（表 2.6.7.10.2.1 参照）において，10000 mg/kg/日で膀胱結石が認められ，長期にわたるがん原性試験での生存率に影響が懸念される変化と考えられたことから，本試験の高用量は 5000 mg/kg/日を設定し，以下，2500 及び 1250 mg/kg/日（1000, 500 及び 250 mg Fe/kg/日）とした。

投与期間中の死亡率は 2500 及び 5000 mg/kg/日の雄で対照群と比較し，やや高値傾向を示したが，概ね良好な忍容性が確認された。

一般状態では，1250 mg/kg/日以上の雌雄で暗色便が認められた。

体重，摂餌量，飼料効率並びに眼科学的検査で PA21 の投与に起因する異常は認められなかった。

血液学的検査では，全投薬群の雄で赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少が観察され，5000 mg/kg/日の雌雄で MCV の高値等，赤血球パラメータに変動が認められた。1250 mg/kg/日以上の雄及び 5000 mg/kg/日の雌で網状赤血球数の高値が認められた。

血液生化学検査では，1250 mg/kg/日以上の雌雄で，鉄の高値又は高値傾向が，5000 mg/kg/日の雌雄でリンの低値又は低値傾向が認められた。

尿検査では，1250 mg/kg/日以上の雄及び 2500 mg/kg/日以上の雌でカルシウムの高値が，

1250 mg/kg/日以上の雌でリンの低値が認められた。

骨代謝回転マーカー測定では，尿中デオキシピリジノリン量への影響は認められなかった。

組織中鉄濃度では 2500 mg/kg/日以上の雌で肝臓に，5000 mg/kg/日の雄で肝臓及び腎臓に高値又は高値傾向が認められた。

剖検では，1250 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管の暗色内容物，並びに腸間膜リンパ節の肥大及び嚢胞性肥大が認められた。2500 mg/kg/日以上の雄で膀胱結石が，5000 mg/kg/日の雌雄で前胃粗造化，結腸の嚢胞状領域，盲腸の嚢胞状領域，腫瘤又は隆起領域が認められた。

病理組織学的検査では，腫瘍性病変として，1250 mg/kg/日以上の雄及び 5000 mg/kg/日の雌で，背景値を超える結腸腺癌の発生が認められ，傾向検定では 1250 mg/kg/日以上の雄及び 5000 mg/kg/日の雌で有意な増加を示し，対照群と比較した発生率の有意な増加は 5000 mg/kg/日の雄で認められた。また，1250 mg/kg/日以上の雄及び 1250 mg/kg/日の雌で盲腸腺癌が，5000 mg/kg/日の雄で盲腸腺腫が認められた。非腫瘍性病変として，1250 mg/kg/日以上の雄及び 5000 mg/kg/日の雌で，結腸及び盲腸粘膜の過形成及び憩室/嚢胞/上皮過形成の増加が認められた。また，2500 mg/kg/日以上の雄で膀胱移行上皮の扁平上皮化生が認められ，5000 mg/kg/日の雄で膀胱移行上皮過形成が認められた。前胃及び胃境界縁の上皮過形成及び過角化は 5000 mg/kg/日の雄で増加した。5000 mg/kg/日の雄で脾臓の髄外造血が，1250 mg/kg/日以上の雄で腸間膜リンパ節のリンパ洞拡張が認められた。

鉄染色陽性所見が，1250 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管内容物，肝臓，脾臓，腸間膜リンパ節，顎下リンパ節又は胃腸管に認められた。

本試験報告書の最終化後に，本試験で認められた結腸及び盲腸の腫瘍性病変について，当該試験施設外の毒性病理学専門家による再評価が実施された。その結果，病理検査担当者によって「腺癌」と診断された腫瘍性病変のほとんどは，非腫瘍性病変である「憩室」と診断された。さらに，この再評価の妥当性について，本試験の病理検査担当者及び当該毒性病理学専門家を含む複数の毒性病理学専門家らによって構成された Pathology Working Group による評価が GLP に基づいて実施された。Pathology Working Group による診断では，腫瘍性病変は 2500 mg/kg/日の雄 1 例における結腸腺癌及び 5000 mg/kg/日の雄 1 例における結腸腺腫のみであり，それら以外は，憩室又は粘膜過形成と診断された。加えて，病理検査担当者によって「憩室/嚢胞/上皮過形成」と診断された病変の多くも「憩室」と診断された。本試験の結腸及び盲腸における腫瘍性病変及び憩室の発生数を，病理検査担当者，毒性病理学専門家及び Pathology Working Group の診断ごとに表 2.6.6-2 に示す。なお，Pathology Working Group では，2500 mg/kg/日の雄の結腸腺癌は中間用量の 1 例のみの発現であり，雌には認められず，また，盲腸では雌雄とも腺癌の発現が認められなかったことから，PA21 投与に起因した腫瘍性変化とする明確な根拠はないと判断された。さらに，5000 mg/kg/日の雄 1 例の腺腫についても，その組織学的特徴から PA21 の投与との関連性は乏しいと判断された。

以上より，マウスがん原性試験において胃腸管粘膜の増殖性病変が認められたが，難吸収性物質である PA21 を大量かつ長期に経口投与したことにより生じた胃腸管粘膜に対する慢性的な物理的刺激に起因するものと考えられた。

表 2.6.6-2　マウスがん原性試験の結腸及び盲腸における腫瘍性病変及び憩室の発現数（病理検査担当者，毒性病理学専門家及び Pathology Working Group による評価結果）

	雄				雌			
用量 (mg/kg/日)	0	1250	2500	5000	0	1250	2500	5000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
結腸								
腺癌（病理検査担当者）	1	3	5	9	0	0	0	3
腺癌（毒性病理学専門家）	0	0	3	1	0	0	0	0
腺癌（Pathology Working Group）	0	0	1	0	0	0	0	0
腺腫（Pathology Working Group）	0	0	0	1	0	0	0	0
憩室/嚢胞/上皮過形成（病理検査担当者）	2	1	3	6	0	0	2	4
憩室（毒性病理学専門家）	3	4	5	14	0	0	2	7
憩室（Pathology Working Group）	2	4	7	13	0	0	2	7
盲腸								
腺癌（病理検査担当者）	0	1	2	1	0	1	0	0
腺癌（毒性病理学専門家及び Pathology Working Group）	0	0	0	0	0	0	0	0
腺腫（病理検査担当者）	0	0	0	1	0	0	0	0
腺腫（毒性病理学専門家及び Pathology Working Group）	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室/嚢胞/上皮過形成（病理検査担当者）	0	3	4	12	0	0	0	3
憩室（毒性病理学専門家）	0	4	4	13	0	1	0	3
憩室（Pathology Working Group）	0	4	4	12	0	1	0	3

2.6.6.5.3　ラットがん原性試験

添付資料　4.2.3.4.1.4

SD 系ラットの雌雄を用いて，雄は 103 週間，雌は 99 週間混餌投与した（表 2.6.7.10.2.3 参照）。

投与量はラット 13 週混餌投与試験（表 2.6.7.7.2 参照）において，3000 mg/kg/日では体重増加抑制が認められるとともに，雄の 1 例に投与に起因した尿道閉塞による切迫屠殺が認められことから，本試験の高用量は 2500 mg/kg/日を設定し，以下，750 及び 200 mg/kg/日（500，150 及び 40 mg Fe/kg/日）とした。

死亡率では，本薬投与に起因した影響は認められなかった。

一般状態では，200 mg/kg/日以上の雌雄で暗色便が観察されるとともに，750 mg/kg/日以上の雌雄で尾の暗色調汚染が認められた。

体重では，2500 mg/kg/日の雌雄に増加抑制又はその傾向が認められた。摂餌量に変化は認められなかった。

血液学的検査では，750 mg/kg/日以上の雌雄に，毒性学的意義に乏しい軽微な赤血球系パラ

メータの変動が認められた。

血液生化学検査では，2500 mg/kg/日の雄で ALP の低値が，2500 mg/kg/日の雌雄で鉄の高値，尿素の高値又は高値傾向が認められた。2500 mg/kg/日の雌でリンの高値が認められた。

血清ビタミン分析では，2500 mg/kg/日の雌雄で 1, 25-dihydroxyvitamin D の高値が認められた。200 mg/kg/日以上の雌雄で 25-hydroxyvitamine D の低値又は低値傾向が認められた。

尿検査では，200 mg/kg/日以上の雄で尿蛋白の低値又は低値傾向が，750 mg/kg/日以上の雌で尿 pH の高値が認められた。200 mg/kg/日以上の雄及び 750 mg/kg/日以上の雌でリンの低値及びクロライドの高値が認められた。2500 mg/kg/日の雌雄でカルシウムの高値が認められた。750 mg/kg/日以上の雌及び 2500 mg/kg/日の雄でナトリウムの高値又は高値傾向が認められた。2500 mg/kg/日の雌でカリウムの低値が認められた。

骨代謝回転マーカー測定では，2500 mg/kg/日の雌雄で尿中デオキシピリジノリンの高値又は高値傾向が認められた。2500 mg/kg/日の雌で血清オステオカルシンの高値が認められた。

組織中鉄濃度測定では，750 mg/kg/日以上の雌雄で，肝臓，脾臓又は腎臓に高値が観察された。

剖検では，200 mg/kg/日以上の雌雄で胃腸管の暗色内容物並びに腸管の暗色化が，750 mg/kg/日以上の雌雄で腸間膜リンパ節の嚢胞形成が，2500 mg/kg/日の雌雄で盲腸と結腸の肥厚が認められた。

病理組織学的検査では，腫瘍性病変として 2500 mg/kg/日の雄で甲状腺の C 細胞腺腫の増加が認められた。本変化は本薬のリン酸吸着に起因するリンの取り込みの低下に伴って変動するリン/カルシウム動態に関連するホルモンの影響により，加齢性の腫瘍発生が増加したと推察された。これに関連した非腫瘍性の変化として，200 mg/kg/日以上の雌雄で C 細胞過形成の発生頻度が対照群に対して高く，2500 mg/kg/日の雌雄で上皮小体過形成の発生頻度が低かった。

その他，PA21 の投薬に関連した非腫瘍性病変として，2500 mg/kg/日の雌で十二指腸の粘膜過形成が，2500 mg/kg/日の雌雄で盲腸及び結腸粘膜の過形成及び粘膜下組織の炎症が観察され，さらに 750 mg/kg/日の雌の 1 例では結腸の粘膜下組織の炎症が認められた。また，2500 mg/kg/日の雌雄で直腸の粘膜過形成，粘膜下組織の浮腫及び炎症が散見された。腎臓では，200 mg/kg/日以上の雌で腎盂/腎乳頭上皮の過形成，鉱質沈着（皮髄境界部，乳頭/腎盂上皮及び腎乳頭）の発生率が減少し，2500 mg/kg/日の雄で腎盂炎及び腎盂周囲におけるリンパ球集簇の発生頻度と程度に増加が認められた。腸間膜リンパ節では，2500 mg/kg/日の雌雄で洞の拡張又は嚢胞化の発生頻度の増加が認められた。副腎では 750 mg/kg/日以上の雄及び 2500 mg/kg/日の雌で髄質の過形成の発生頻度が減少した。色素貪食マクロファージが 750 mg/kg/日以上の雌雄の肝臓，副腎，腸間膜及び腋窩リンパ節で，また，2500 mg/kg/日の雌雄の十二指腸，空腸，盲腸及び直腸で認められた。

鉄染色陽性所見が，200 mg/kg/日以上の雌雄で，肝臓，腎臓，脾臓，膵臓，副腎，腸間膜･顎下及び腋窩リンパ節，胃，小腸，大腸又は卵巣で認められた。

以上より，ラットがん原性試験において甲状腺の C 細胞腺腫の増加が認められたが，PA21 のリン酸吸着に起因したリンの取り込みの低下に伴う，長期間のリン/カルシウム代謝関連ホルモンの変動に起因する変化と考えられた。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.1.1

SD 系ラットを用いて，雄に対しては交配前 4 週間及び交配期間を通じて剖検まで，雌に対しては交配前 2 週間，交配中及び妊娠 7 日まで，500，1400 及び 4000 mg/kg/日（100，280 及び 800 mg Fe/kg/日）を連日経口投与した（表 2.6.7.12.1 参照）。

ラットの 4 週間混餌投与試験（最高用量：4000 mg/kg/日，表 2.6.7.7.1 参照）及び 13 週間混餌投与試験（最高用量：3000 mg/kg/日，表 2.6.7.7.2 参照）では，いずれも病理組織学的検査において生殖器官への明らかな変化は認められなかった。このことから，本試験の最高用量は 4000 mg/kg/日とし，500 mg/kg/日を最低用量とした。

雌雄ともに死亡は認められなかった。一般状態として暗色便が 500 mg/kg/日以上の雌雄で，小型便が 1400 mg/kg/日以上の雄でそれぞれ認められた。

体重増加量では，4000 mg/kg/日の雄で僅かな低値が認められたが，雌で影響は認められなかった。摂餌量では雌雄ともに PA21 の投与による影響は認められなかった。血中リンの高値が 4000 mg/kg/日の雄で認められたが，雌で変化はなかった。器官重量では，4000 mg/kg/日の雌雄で軽度な脾臓重量の高値が認められた。雄の生殖器官重量では PA21 の投与に起因した変化は認められなかった。剖検では胃腸管に暗色内容物が 500 mg/kg/日以上の雄で認められたが，雌で異常が認められなかった。本所見は，PA21 が胃腸管内に存在することに起因するものであり，毒性学的意義は乏しいと判断した。

性周期，交配所要日数，交尾率及び受（授）胎率において，PA21 の投与に起因すると考えられる変化は認められず，生殖機能に対する影響は認められなかった。また，初期胚発生に関して PA21 の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，雌雄 (F0) ともに PA21 の一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。F0 の生殖機能及び初期胚発生 (F1) に対する PA21 の無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2.2

SD 系ラットの母動物を用いて，妊娠 6～17 日に，500，1400 及び 4000 mg/kg/日（100，280 及び 800 mg Fe/kg/日）を連日経口投与した（表 2.6.7.13.1 参照）。

投与量は，用量設定試験（投与量：1000，2000 及び 4000 mg/kg/日，表 2.6.7.11 参照）において，4000 mg/kg/日においても母動物及び胚・胎児発生への影響は認められなかったことから，4000 mg/kg/日を最高用量とし，500 mg/kg/日を最低用量とした。

PA21 の投与に関連した母動物の死亡は認められなかった。一般状態では，500 mg/kg/日以上で暗色便が認められた。また，1400 mg/kg/日以上で小型便が認められた。母動物の体重増加量では，投与初期に 4000 mg/kg/日で軽度の低値が認められた。摂餌量に PA21 の投与に起因する影響は認められなかった。妊娠 17 日に測定した血中リンについて 1400 及び 4000 mg/kg/日で低値が認められた。妊娠 20 日に測定した母動物の肝臓中の鉄濃度は 1400 及び 4000 mg/kg/日で高値が認められた。胎児では，肝臓中の鉄濃度は 1400 及び 4000 mg/kg/日の雄児で高値が認められたが，腎臓及び脾臓中の鉄濃度は 500 mg/kg/日以上の雌雄で低値又は低値傾向が認められた。母動物の剖検所見に PA21 の投与に起因した変化は認められなかった。着床後の胚・胎

児死亡率において対照群（3.3%）と比較して 4000 mg/kg/日（8.0%）で僅かな高値が認められた。しかし，これは背景値（3.0～9.3%）の範囲内であり，400 mg/kg/日の 1 腹において吸収胚数が 6 個（着床後胚・胎児死亡率：46.2%）と高値であったことに起因すると考えられた。この腹を除く 4000 mg/kg/日の着床後胚・胎児死亡率（6.4%）に対照群と比較して有意差は認められなかった。さらに，吸収胚数に差は認められず，生存児数は全投薬群で同等であったことからも，4000 mg/kg/日で認められた着床後胚・胎児死亡率の高値は，毒性学的に意義のある変化とは判断しなかった。その他，PA21 の投与による胚・胎児発生への影響は認められず，催奇形作用も認められなかった。

以上，母動物 (F0) に対する PA21 の一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。母動物 (F0) の生殖機能及び胚・胎児発生 (F1) に対する PA21 の無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。PA21 はラットに対し，催奇形性を示さないと判断した。

2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2.5

New Zealand White 系ウサギの母動物を用いて，妊娠 6～19 日に，250, 500 及び 1000 mg/kg/日（50, 100 及び 200 mg Fe/kg/日）を連日経口投与した（表 2.6.7.13.2 参照）。

投与量は，用量設定試験（表 2.6.7.11 参照）の 300 mg/kg/日以上で，母動物に対して僅かな体重及び摂餌量の低値傾向が認められた。そのため，本試験における最高用量を 1000 mg/kg/日に設定し，以下公比 2 で除して中間用量を 500 mg/kg/日とし，250 mg/kg/日を最低用量とした。

母動物に死亡は認められなかったが，1000 mg/kg/日の 1 例が摂餌不良と継続した体重減少を示し，当該例を妊娠 21 日に安楽死させ剖検した。その結果，消化管に障害が認められた。

一般状態では，250 mg/kg/日以上で暗色便及び褐色尿が認められた。1000 mg/kg/日では削痩が認められ，体重増加量及び摂餌量の低値傾向が認められた。妊娠 19 日に測定した母動物の血中リンについて，1000 mg/kg/日で低値が認められた。妊娠 29 日に測定した母動物の肝臓中の鉄濃度は 1000 mg/kg/日で高値が認められた。一方，胎児の臓器中の鉄濃度に影響は認められなかった。母動物の剖検所見に PA21 の投与に関連する変化は認められなかった。胎児体重及び胎盤重量において 1000 mg/kg/日で低値傾向が認められた。これを反映し，骨化遅延児（骨端及び中手骨・指骨の未骨化）の高値傾向も認められた。その他，PA21 の投与による胚・胎児発生への影響は認められず，催奇形作用も認められなかった。

以上，母動物 (F0) に対する PA21 の一般毒性学的無毒性量は 500 mg/kg/日と判断した。母動物 (F0) の生殖機能に対する PA21 の無毒性量は 1000 mg/kg/日，胚・胎児発生 (F1) に対する PA21 の無毒性量は 500 mg/kg/日と判断した。PA21 はウサギに対し，催奇形性を示さないと判断した。

2.6.6.6.4 ラット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

添付資料 4.2.3.5.3.2

SD 系ラットの母動物を用いて，妊娠 6 日から授乳 20 日までに，500, 1400 及び 4000 mg/kg/日（100, 280 及び 800 mg Fe/kg/日）を連日経口投与した（表 2.6.7.14.1 参照）。

投与量は，用量設定試験（表 2.6.7.11 参照）において，2000 及び 4000 mg/kg/日において投与初期に母動物の体重に一過性の低値が認められたのみであったことから，本試験の最高用量

は 4000 mg/kg/日とし，500 mg/kg/日を最低用量とした。

母動物に死亡は認められなかった。

一般状態では，500 mg/kg/日以上で暗色便が認められた。母動物の体重又は体重増加量では，4000 mg/kg/日で初回投与後及び授乳期間に一過性の低値が認められた。母動物の摂餌量に PA21 の投与による影響は認められなかった。授乳 14 日に測定した母動物の血中リンについて，4000 mg/kg/日で低値傾向が認められた。母動物の分娩哺育への影響は認められなかった。母動物の剖検所見では，4000 mg/kg/日において盲腸内に暗色内容物が認められた。F1 動物の一般状態，体重，生存性，剖検所見，感覚機能，身体発達，運動機能，学習・記憶及び生殖機能並びに次世代 (F2) の発生に対して，PA21 の投与に起因した変化は認められなかった。

以上，母動物 (F0) に対する PA21 の一般毒性学的無毒性量は 1400 mg/kg/日と判断した。母動物 (F0) の生殖機能及び出生児 (F1) に対する PA21 の無毒性量は 4000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.7 局所刺激性試験

PA21 は臨床投与経路が経口であることから，局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

PA21 と PA21-2 の比較を目的としたラット 4 週間毒性比較検討試験並びに *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。

2.6.6.8.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験

添付資料　4.2.3.7.7.1

SD 系ラットの雌雄を用いて，PA21 と PA21-2 をそれぞれ 4 週間混餌投与し，両化合物の毒性を比較した（表 2.6.7.17.1 参照）。

両化合物の投与量は，ラット 4 週間混餌投与試験（表 2.6.7.7.1 参照）において最高用量である 4000 mg/kg/日の忍容性は良好であったこと，1000 mg/kg/日では投与に起因した顕著な変化を認めなかったことから，上記 2 用量（PA21 及び PA21-2 共に，200 及び 800 mg Fe/kg/日）を投与量とした。

いずれの投薬群においても死亡は認められなかった。

一般状態では，全投薬群で PA21 及び PA21-2 が含有する鉄の色調に起因した暗色便及び被毛汚染が認められた。

体重では，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雌雄で体重増加量の低値又は低値傾向が認められ，摂餌量及び飼料効率の低値又は低値傾向を伴っていた。

眼科学的検査では，PA21 及び PA21-2 ともに投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査では，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄で，ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の高値傾向又は高値が認められた。PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雌で，MCHC の高値及び網状赤血球数の低値が認められた。

血液生化学検査では，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雌雄で ALP の高値が，PA21 の 4000 mg/kg/日の雌雄及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄で鉄の高値が，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄及び PA21-2 の 1000 mg/kg/日の雄で尿素の高値が認められた。PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄でカルシウムの高値並びにカリウムの低値が，PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄でコレステロール及び中性脂肪の高値が認められた。

尿検査では，PA21 の 1000 mg/kg/日の雄及び 4000 mg/kg/日の雌雄並びに PA21-2 の 1000 mg/kg/日以上の雌雄で尿量の低値が認められた。また，全投薬群でカルシウムの高値又は高値傾向並びにリンの低値又は低値傾向が認められた。PA21 の 4000 mg/kg/日の雄及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雌雄ではカリウムの高値又は高値傾向並びにクロライドの低値が認められ，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄で尿比重及びケトン体の高値が認められた。PA21 の 1000 mg/kg/日以上の雌雄及び PA21-2 の 1000 mg/kg/日の雌及び 4000 mg/kg/日の雌雄で pH の高値が認められた。PA21 の 1000 mg/kg/日の雌及び 4000 mg/kg/日の雌雄並びに PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雌雄で尿蛋白の低値が認められた。

組織中鉄濃度は，PA21 及び PA21-2 の 1000 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓及び脾臓の高値又は高値傾向が認められた。PA21 の 1000 mg/kg/日以上の雌雄並びに PA21-2 の 1000 mg/kg/日の雌並びに 4000 mg/kg/日の雌雄の腎臓で高値及び高値傾向が認められた。

剖検では，全投薬群で胃腸管における暗色内容物及び結腸の暗色化が認められた。PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雌雄及び PA21-2 の 1000 mg/kg/日の雌雄で直腸の暗色化が認められた。尾部の暗色調汚染が PA21 の 1000 mg/kg/日以上の雌及び 4000 mg/kg/日の雄並びに PA21-2 の 1000 mg//kg/日以上の雄及び 4000 mg/kg/日の雌で認められた。

器官重量では，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄で脾臓の高値が，PA21 の 4000 mg/kg/日の雄で唾液腺の高値が，PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄で肝臓の高値が認められた。

病理組織学的検査では，PA21 及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄の盲腸粘膜及び PA21 の 4000 mg/kg/日の雌雄の直腸で軽微な粘膜過形成が認められた。

鉄染色陽性所見が，全投薬群の胃腸管全域における内容物，結腸の粘膜上皮，肝臓の門脈周囲肝細胞及びクッパー細胞/マクロファージ，並びに脾臓の赤脾髄，腸間膜リンパ節の傍皮質，十二指腸及び結腸の粘膜固有層のマクロファージで認められた。PA21 と PA21-2 の 4000 mg/kg/日では直腸及び盲腸の粘膜上皮，空腸及び直腸の粘膜固有層のマクロファージに認められた。PA21 の 1000 mg/kg/日以上の雄及び PA21-2 の 4000 mg/kg/日の雄では，腎臓の尿細管上皮に認められた。

以上より，認められた所見の出現頻度又は程度は PA21 及び PA21-2 とも概ね同等であること，組織中鉄濃度並びに鉄染色結果にも顕著な差は認められなかったことから，PA21 及び PA21-2 に毒性的差異はないものと判断し，無毒性量は PA21 及び PA21-2 ともに 1000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.8.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.7.7.2

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA98, TA1537, TA100 及び TA1535 株，並びに大腸菌 (*Escherichia coli*) の WP2*uvrA*(pKM101) 株の計 5 菌株を用いた復帰突然変異試験を実施した。1 用量あたり 3 枚のプレートを用いて独立した試験を 2 回（試験 1 及び試験 2）行った（表 2.6.7.17.2 参照）。

試験 1 では 5000 µg/plate を最高濃度とし，以下 1500, 500, 150, 50, 15 及び 5 µg/plate の計 7 濃度（1000, 300, 100, 30, 10, 3 及び 1 µg Fe/plate）で，プレート法を用いて代謝活性化系存在下及び非存在下について試験を行った。試験 2 では 5000 µg/plate を最高濃度に以下 1500, 500, 150 及び 50 µg/plate の計 5 濃度（1000, 300, 100, 30 及び 10 µg Fe/plate）でプレインキュベーション

法を用いて代謝活性化系存在下及び非存在下について試験を行った。その結果，いずれの菌株においても代謝活性化系の有無にかかわらず，明らかな復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上より，本試験条件下において PA21-2 は，遺伝子復帰突然変異誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.8.3 PA21-2 のチャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験

添付資料 4.2.3.7.7.3

チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 CHL/IU を用いて，代謝活性化系の存在下及び非存在下について，染色体異常試験を 2 回実施した（試験 1 及び試験 2）（表 2.6.7.17.3 参照）。

試験 1 では，代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 5000 μg/mL（1000 μg Fe/mL）を最高濃度とし，以下公比 2 で除して 8 濃度を設定し，3 時間処理後に 12 時間の回復時間を設けて，1250，2500 及び 5000 μg/mL の計 3 濃度（250，500 及び 1000 μg Fe/mL）について染色体の観察を行った。試験 2 では，代謝活性化系非存在下での 15 時間処理群については，3500，4500 及び 5000 μg/mL の 3 濃度（700，900 及び 1000 μg Fe/mL）について，代謝活性化系存在下で 3 時間処理後に 12 時間の回復時間を設けた群については，2500，3500 及び 5000 μg/mL（500，700 及び 1000 μg Fe/mL）の 3 濃度についてそれぞれ染色体の観察を行った。

その結果，試験 1 では代謝活性化系非存在下における最高濃度の 5000 μg/mL で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。しかしながら，その変化は著しい沈殿を示す濃度で認められており，PA21-2 による化学的な作用というよりもむしろ沈殿物による物理的な影響である可能性が考えられ，生物学的に意味が乏しいと判断した。試験 2 では代謝活性化系の有無にかかわらず染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

以上より，本試験条件下において PA21-2 は，ほ乳類培養細胞に対して染色体異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.9 考察及び結論

PA21 の非臨床毒性試験は，げっ歯類及び非げっ歯類を用いて，その毒性を検索するに十分な投与量を用いて GLP に則り実施した。投与経路は臨床投与経路に準じて，強制経口投与又は混餌投与で実施した。主要な毒性試験は PA21 を用いて実施し，PA21-2 については，*in vitro* 遺伝毒性試験及びラット 4 週間混餌投与毒性比較試験を実施し，PA21 と PA21-2 に毒性学的な差異はないことを確認した。

急性毒性はラット単回投与試験で検討され，5000 mg/kg までの忍容性が確認された。概略の致死量は 5000 mg/kg 超であり，最大臨床用量 3000 mg/日（PA21 として 15 g/日，体重 60 kg とすると 250 mg/kg/日）の 20 倍を超えると推察された。マウスでは，がん原性用量設定試験において，10000 mg/kg/日（最大臨床用量の 40 倍）を 13 週間投与しても忍容性は良好であった。非げっ歯類での単回投与毒性試験は実施しなかったが，イヌでは 2000 mg/kg/日（最大臨床用量の 8 倍）を 39 週間反復投与した試験においても良好な忍容性を示した。

反復投与試験はラット，マウス及びイヌを用いて実施し，がん原性試験はマウス及びラットを用いて実施した。飼料効率の低値を伴った体重増加抑制が，ラットの 26 週間混餌投与試験

では 750 mg/kg/日（最大臨床用量の 3 倍）以上で，ラットの 4 週間及び 13 週間混餌投与試験ではそれぞれ，2500 mg/kg/日以上及び 1000 mg/kg/日以上で認められ，無毒性量の根拠となった。一方，イヌでは 2000 mg/kg/日（最大臨床用量の 8 倍）まで体重に対する影響は認められなかった。これ以外の主な所見は PA21 のリン酸吸着に起因するリンの取り込み低下による生体内リン/カルシウム動態の変動に伴う変化，PA21 に含有される鉄に起因した変化並びにげっ歯類に認められた難吸収性の PA21 を大量に経口投与したことに伴う胃腸管の変化であった。反復投与試験及びがん原性試験で認められた主な所見を下表（表 2.6.6-3 参照）に分類した。

表 2.6.6-3　反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた主な所見

作用機序	主な所見	所見が認められた動物種
本薬の薬理学的作用によるリンの取り込み低下に起因した変化	血清リンの変動及びカルシウムの高値	ラット，マウス，イヌ
	尿中リン排泄の低値及びカルシウム排泄の高値	ラット，マウス，イヌ
	ALP の高値	ラット，マウス
	骨代謝回転マーカーの変動	ラット
	1,25-dihydroxyvitamin D の変動	ラット
	膀胱の移行上皮過形成及び膀胱結石	ラット，マウス
	腎臓の鉱質沈着の減少	ラット（雌）
	副腎の髄質過形成の減少	ラット（雄）
	甲状腺の C 細胞腺腫	ラット
本薬が含有する鉄に起因した変化	胃腸管暗色内容物，暗色便及び体表の暗色調汚染	ラット，マウス，イヌ
	血漿鉄の高値	ラット，マウス
	組織（肝，腎及び脾臓）中鉄濃度の高値	ラット，マウス，イヌ
	鉄染色陽性所見	ラット，マウス，イヌ
	赤血球系パラメータの軽微な変動	ラット，マウス
難吸収性の本薬の大量経口投与に起因した変化	胃腸管粘膜の増殖性病変	ラット，マウス
その他の変化	飼料効率の低値を伴った体重増加抑制	ラット

1)　本薬の薬理学的作用によるリンの取り込み低下に起因した変化

ラットでは，尿中リン排泄の顕著な減少が，4 週間混餌投与試験では 500 mg/kg/日（最大臨床用量の 2 倍）から認められ，血中カルシウムの高値，尿中カルシウム排泄の増加が 2500 mg/kg/日（最大臨床用量の 10 倍）から認められた。血中及び尿中カルシウムの変動は，13 週間混餌投与試験では 3000 mg/kg/日（最大臨床用量の 12 倍）で，26 週間混餌投与試験では 2500 mg/kg/日（最大臨床用量の 10 倍）で認められた。これらに加えて，4 週間混餌投与試験では骨代謝回転への影響を示唆する ALP の高値が 2500 mg/kg/日（最大臨床用量の 10 倍）から認められ，13 週間及び 26 週間混餌投与試験では ALP に加えて，骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン又は骨形成マーカーである血清オステオカルシンの高値が，それぞれの高用量群（3000 mg/kg/日及び 2500 mg/kg/日，それぞれ最大臨床用量の 12 倍及び 10 倍）で認められた。さらに，ラットのがん原性試験では血清中の 1,25-dihydroxyvitamin D の高値が認められた。イヌの反復投与試験では骨代謝回転マーカーに顕著な変化は認められなかったが，血中リンの高値，尿中リンの低値及びカルシウムの高値が認められた。これらの変化は，正常動物に生じた PA21 の薬理学的作用の過剰発現による血清リンの欠乏状態に対して，リン/カルシウム代謝の恒常性維持機能によって生じた代償性変化，すなわち骨からのリンの動員又は消化管からのリンの取り込み亢進 [1), 2)]に関連する変化と考えられた。なお，骨への器質的な影響

は，いずれの反復投与試験及びがん原性試験の病理組織学的検査においても認められていない。加えて，PA21 のいずれの国内臨床試験においても，血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度に臨床的に問題となる変動は認められなかった（CTD2.5.6.1 項参照）。従って，高リン血症を呈する慢性腎臓病患者においては，PA21 投与により血中リンの欠乏を生じる可能性が低いことから，それによる代償性変化が生じる可能性もまた低いと考えられた。

膀胱の移行上皮過形成又は結石が，ラットの 13 週間及び 26 週間混餌投与試験の高用量群（3000 mg/kg/日及び 2500 mg/kg/日，それぞれ最大臨床用量の 12 倍及び 10 倍），マウスの 13 週がん原性用量設定試験の 10000 mg/kg/日（最大臨床用量の 40 倍），マウスがん原性試験の 2500 mg/kg/日（最大臨床用慮の 10 倍）で認められた。本変化は，PA21 の薬理学的作用により尿中に過剰にカルシウムが排泄された結果として結石が形成され，膀胱粘膜に対し局所的かつ慢性的に物理的刺激を与えたものと考えられた。げっ歯類の膀胱粘膜は，物理的刺激に対して特に感受性が高いことが報告[3), 4)]されており，本所見はげっ歯類に発現しやすい所見であると考えられたが，ラット及びマウスのがん原性試験では膀胱腫瘍の発現は認められなかった。また，イヌの反復投与試験では，膀胱に異常所見は認められなかった。一方，ラットがん原性試験では，腎臓における鉱質沈着の減少並びに副腎の髄質過形成の減少が，750 mg/kg/日以上（最大臨床用量の 3 倍）で認められた。腎臓の鉱質沈着は，ラットの雌で自然発生性に認められる変化であり，食餌中のリン/カルシウムのバランスによって発現頻度に影響が生じることが報告[5), 6)]されている。また，副腎の髄質過形成は，加齢に伴ってラットに自然発生性に認められるとともに，体内のカルシウム動態によっても影響を受けることが報告[7)]されている。したがって，両変化はいずれも PA21 の薬理学的作用に伴う変化と考えられ，毒性学的な意義はないと判断した。

C 細胞腺腫の増加がラットがん原性試験の 2500 mg/kg/日（最大臨床用量の 10 倍）の雄の甲状腺で認められた。PA21 は遺伝毒性を有さないことから，本変化は，PA21 の薬理学的作用に起因したリンの取り込みの低下に伴い，リン/カルシウム代謝関連ホルモンであるカルシトニン及び PTH 分泌が長期にわたり影響を受けたことに関連した変化[8)]と推察された。これに関連した非腫瘍性の変化として，200 mg/kg/日以上の雌雄で C 細胞過形成の増加，2500 mg/kg/日の雌雄で上皮小体過形成の減少が認められた。ラットにおける C 細胞腺腫は加齢に伴って自然発生性に認められる加齢性の腫瘍[9)]である。また，マウスがん原性試験及びイヌの反復投与試験では，甲状腺 C 細胞及び上皮小体に関連した病理所見は認められていないことから，PA21 の投与に起因した本腫瘍の増加は好発種であるラットにおいてのみ認められた変化であり，ヒトへの外挿性は乏しいと考えられた。

以上より，膀胱移行上皮及び甲状腺 C 細胞において認められた変化はいずれもリン/カルシウム代謝変動に対する，ラットに発現しやすい変化であり，本薬の臨床使用において問題となる可能性は低いと考えられた。

2) 本薬が含有する鉄に起因した変化

PA21 が含有する鉄に関連して，ラット及びイヌの反復投与試験では，腸管内容物の暗色化，暗色便及びこれに伴った体表汚染が観察された。また，肝臓，腎臓又は脾臓の組織中鉄濃度の増加及び血漿鉄の高値が認められるとともに，鉄染色の陽性所見が胃腸管粘膜，肝臓，腎臓，

脾臓及びリンパ節の組織中マクロファージ又は実質細胞に認められたことから，PA21 の鉄がわずかに生体に取り込まれていることが示唆された。ただし，鉄の体内貯蔵臓器とされる肝臓，脾臓及び腎臓における鉄濃度の変動は軽微（概ね対照群に比して 2 倍以下）であり，鉄の吸収に伴った組織障害も認められなかった。赤血球系パラメータの軽微な変動がラット及びマウスの反復投与試験及びがん原性試験で散見されたが，本変化はわずかに吸収された PA21 の鉄により，ヘムの生合成と赤血球造血が促進したことに関連すると考えられた。いずれも軽微な変動であり，毒性学的に意義のない変化と判断した。

3) 難吸収性の本薬の大量経口投与に起因した変化

マウス及びラットの反復投与試験及びがん原性試験では，胃腸管粘膜の過形成が認められるとともに，粘膜固有層あるいは粘膜下組織に軽度の炎症性所見を示す個体が認められた。マウスの 13 週間がん原性用量設定試験では，結腸又は直腸の粘膜過形成が 2500 mg/kg/日（最大臨床用量の 10 倍）以上で，また前胃又は境界縁の過形成が 5000 mg/kg/日（最大臨床用量の 20 倍）以上で観察された。マウスのがん原性試験では，結腸及び盲腸粘膜の過形成が 1250 mg/kg/日（最大臨床用量の 5 倍）以上で，また前胃及び境界縁上皮過形成の増加が 5000 mg/kg/日（最大臨床用量の 20 倍）で認められた。ラットでは，大腸粘膜過形成が 4 週間混餌投与試験の 4000 mg/kg/日（最大臨床用量の 16 倍）以上，13 週間混餌投与試験の 3000 mg/kg/日（最大臨床用量の 12 倍）で認められ，26 週間混餌投与試験では 750 mg/kg/日（最大臨床用量の 3 倍）以上で認められたが，6 週間の休薬による回復性が確認されている。

PA21 の同効薬であるクエン酸第二鉄水和物は，消化管内でリン酸と結合し難溶性の沈殿を形成するが，同剤のラット反復投与試験では，結腸及び盲腸の粘膜肥厚が報告されている [10)]。また，難吸収性物質を含む炭酸ランタンのラット及びマウスの反復投与試験では，大腸粘膜の過形成は認められていないが，腺胃又は前胃に慢性的な炎症を伴った粘膜過形成が報告されている [11)]。したがって，PA21 のラット及びマウスの反復投与試験又はがん原性試験において観察された胃又は腸管粘膜の過形成もまた，難吸収性物質である PA21 を大量投与したことによる胃腸管粘膜への慢性的な物理的刺激に起因するものと考えられた。

また，マウスのがん原性試験では結腸及び盲腸における憩室の増加が 1250 mg/kg/日（最大臨床用量の 5 倍）以上で認められた。憩室の発生機序として，腸管内圧の上昇により拡張した腸陰窩が粘膜筋板を通して粘膜下層へ陥入すると考えられている。解剖学的にマウスの腸管筋層はヒトを含む他の動物種に比べて相対的に薄く，腸管内圧の変化等の物理的な粘膜刺激に対して，憩室の発現及びそれに伴った炎症を生じやすいことが報告 [12), 13)] されている。したがって，本試験で認められた憩室の増加は，上述のように難吸収性物質である PA21 の大量投与による慢性的な腸管内圧の上昇に関連すると推察された。

マウスがん原性試験では，GLP に基づいて実施された Pathology Working Group による再評価の結果，結腸の腺癌及び腺腫がそれぞれ 2500 mg/kg/日及び 5000 mg/kg/日の雄の各 1 例に認められた。Pathology Working Group では，これら腫瘍性病変は，組織学的特徴が憩室とは明らかに異なっていたこと，腺癌については 1 例のみであり，用量依存性がないことから，PA21 投与との関連性は乏しいと判断され，本試験において，雄マウスに対して明らかな腫瘍発生がなく，雌マウスでは腫瘍発生なしとの結論が示された。しかしながら，少数ではあるが腫瘍発

生が認められたこと，腫瘍性病変の組織学的特徴が常に発生母地と類似しているとは限らず，憩室との非類似性が投与との関連を直接否定するものではないと考えられること，前述のように，本試験で認められた粘膜上皮過形成の発現機序は，持続的な局所刺激による粘膜の軽微な障害と再生による粘膜細胞の増殖活性の亢進であること，腸管の粘膜上皮過形成は腺腫及び腺癌の前腫瘍性病変と考えられていること [15]等を考慮すると，本試験で認められた結腸腺癌及び腺腫の発生が PA21 投与と関連したものではないと断定することは困難であり，PA21 がマウスにおいてがん原性を有する可能性があることを完全には否定できないと考えられた。一方，マウスがん原性試験における結腸の腫瘍性病変に対する安全域は，投与量換算では最大臨床用量の 5 倍，結腸容積換算 [16) ,17)]では最大臨床用量の 15.9 倍であった。また，これら腫瘍性病変の発現機序は，PA21 の大量投与に伴う持続的な腸管粘膜に対する局所刺激によるものと考えられ，上述に示した安全域並びに，マウスとヒトの消化管構造の解剖学的差異による感受性の違いを考慮すると，PA21 の臨床使用において，ヒトで結腸腫瘍が誘発される可能性は低いと考えられた。

以上より，げっ歯類の胃腸管粘膜の軽度の炎症性所見，過形成及び憩室，並びに結腸の腫瘍性病変は，難吸収性物質である PA21 を大量に経口投与したことにより生じた胃腸管粘膜に対する慢性的な物理的刺激と腸管内圧の上昇に起因すると考えられた。なお，大腸の解剖学的特徴がよりヒトに近いとされるイヌ [14)]の 39 週間反復試験投与試験では，2000 mg/kg/日（最大臨床用量の 8 倍）においても胃腸管粘膜に過形成並びに憩室の形成は認められず，同効薬であるクエン酸第二鉄水和物及び炭酸ランタンそれぞれのイヌ毒性試験においても腸管の変化は報告されていない。したがって，胃腸管に認められた上記変化は胃腸管粘膜刺激に対して感受性が高いと考えられるげっ歯類に生じやすい変化であり，ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

上述した所見の回復性について，ラット 26 週間混餌投与試験及びイヌ 39 週間反復投与試験にて 6 週間の回復試験を設けることにより評価した結果，過剰な鉄負荷に起因する変化及び回復にある程度時間を要すると考えられる肝臓及び脾臓の組織中鉄濃度の高値又は鉄染色陽性所見を除き，ほとんどの所見の回復性は良好であった。

遺伝毒性試験では，ラットの消化管を用いたコメット試験を含む，一連の *in vivo* 及び *in vitro* 試験により評価され，いずれの試験においても遺伝子突然変異誘発性，染色体異常誘発性又は DNA 損傷誘発性は認められなかったことから，本薬がヒトに対して遺伝毒性を示す可能性は乏しいと考えられた。

生殖発生毒性試験では，ウサギでの胚・胎児発生試験において，胎盤重量及び胎児体重の低値傾向並びに胎児の骨化遅延が PA21 の 1000 mg/kg/日（最大臨床用量の 4 倍）で認められたため，胚・胎児発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日（最大臨床用量の 2 倍）と判断された。なお，ラットでは，より高用量の 4000 mg/kg/日でも生殖機能及び催奇形性を含む次世代発生への影響は認められなかった。

以上，毒性試験で認められたいずれの変化についても臨床上重篤な副作用として発現する可能性は低いことが示唆され，PA21 のヒトでの安全性に問題はないと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) Baxter J, Shimizu F, Takiguchi Y. Effect of iron Chitosan intake on the reduction of serum phosphorus in rats. J Pharm Pharmacol. 2000; 52: 863-74.

2) Jara A, Lee E, Stauber D, Moatamed F, Felsenfeld AJ, Kleeman CR. Phosphate deplation in the rat: Effect of bisphosphonates and the calcemic response to PTH. Kidney Int. 1999; 55: 1434-43.

3) Sakata T, Masui T, St John M, Cohen SM. Uracil-induced calculi and proliferative lesions of the mouse urinary bladder. Carcinogenesis. 1988; 9: 1271-76.

4) Cohen SM. Role of urinary physiology and chemistry in bladder carcinogenesis. Food and Chemical Toxicology 1995; 33: 715-30.

5) Clapp MJ, Wade JD, Samuels DM. Control of nephrocalcinosis by manipulating the calcium: phosphorus ratio in commercial rodent diets. Lab Anim. 1982, 16: 130-2.

6) Rao GN. Diet and kidney diseases in rats. Toxicol Pathol. 2002, 30: 651-6.

7) Tischler AS, Powers JF, Pignatello M, Tsokas P, Downing JC, McClain RM. Vitamin D3-induced proliferative lesions in the rat adrenal medulla. Toxicol Sci. 1999, 51: 9-18.

8) Capen CC, DeLellis RA, Yarrington JT. Endocrine system. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, editors. Handbook of toxicologic pathology (Volume 2). 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002. p.681-783.

9) Botts S, Jokinen MP, Isaacs KR, Meuten DJ, Tanaka N. Proliferative lesions of the thyroid and parathyroid glands, E-3. In: Guides for toxicologic pathology. Washington, DC: STP/ARP/AFIP; 1991. p.1-12.

10) リオナ®錠申請資料概要．毒性試験の概要文，2013 年，日本たばこ産業株式会社.

11) ホスレノール®チュアブル錠申請資料概要．毒性試験の概要文，2008 年，バイエル薬品株式会社.

12) Boivin GP, Washington K, Yang K, Ward JM, Pretlow TP, Russell R et.al. Pathology of mouse models of intestinal cancer: consensus report and recommendations. Gastroenterology. 2003, 124: 762-77.

13) Treuting, P. and Dintzis, S. Lower Gastrointestinal Tract. In: Treuting P. and Dintzis S, eds. Comparative Anatomy and Histology. A Mouse and Human Atlas. San Francisco: Academic Press; 2012. p.177-192.

14) Greaves P. Digestive System. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 3rd Ed., Amsterdam: Elsevier; 2007; p.334-456.

15) Malarkey D, Hoenerhoff M, Maronpot R. Carcinogenesis: Mechanisms and manifestations. Toxicologic pathology. San Francisco: Academic Press; 2013. p.107-146.

16) Casteleyn C, Rekecki A, Van der Aa A, Simoens P, Van den Broeck W. Surface area assessment of the murine intestinal tract as a prerequisite for oral dose translation from mouse to man. Lab Anim. 2010, 44: 176-183.

17) Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharm Drug Dispos. 1995, 16: 351-380.

ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7　毒性試験概要表

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 5
2.6.7.1 毒性試験一覧 5
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 7
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 7
2.6.7.4 毒性試験で使用した被験物質のロット一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 11
2.6.7.5.1 ラット単回投与試験 11
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 11
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 12
2.6.7.7.1 ラット 4 週間混餌投与試験 12
2.6.7.7.2 ラット 13 週間混餌投与試験 16
2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験 20
2.6.7.7.4 イヌ 4 週間反復経口投与試験 26
2.6.7.7.5 イヌ 4 週間空腹時反復経口投与試験 28
2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験 30
2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験 33
2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験 41
2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 41
2.6.7.8.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 44
2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験 46
2.6.7.9.1 ラットの末梢血を用いた小核試験 46
2.6.7.9.2 ラットの胃及び十二指腸を用いたコメット試験 47
2.6.7.9.3 ラットの結腸を用いたコメット試験 48
2.6.7.10 がん原性試験 49
2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験 49
2.6.7.10.2 がん原性試験：重要な試験 49
2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験 49
2.6.7.10.2.2 マウスがん原性試験 55
2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験 60
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 67
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 68
2.6.7.12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 68
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 71
2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 71
2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 74
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 77
2.6.7.14.1 ラット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 77

2.6.7.15 新生児を用いた試験 81
2.6.7.16 局所刺激性試験 81
2.6.7.17 その他の試験 82
2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験 82
2.6.7.17.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 88
2.6.7.17.3 PA21-2 のチャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 91

毒性試験の略号一覧表

略号	略していない表現	説明
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性型トロンボプラスチン時間
b.i.d	bis in die	1 日 2 回投与
Cr	Creatinine	クレアチニン
DPD	Deoxypyrodinoline	デオキシピリジノリン
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
PT	Prothrombin time	トロンボプラスチン時間
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧

一覧表

被験物質：PA21 及び PA21-2

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量又は濃度 a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
単回投与毒性試験	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	単回	5000 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]073[redacted]	4.2.3.1.1
反復投与毒性試験	ラット，Crl:CD(SD)	混餌	2 週間	25000, 50000, 100000 ppm	適外	[redacted]	[redacted]074[redacted]	4.2.3.2.1
		混餌	4 週間	500, 1000, 2500, 4000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]075[redacted] b)	4.2.3.2.2
		混餌	4 週間	1000, 4000 c) mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0117	4.2.3.7.7.1
		混餌	13 週間	300, 1000, 3000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0087[redacted]	4.2.3.2.4
		混餌	26 週間	200, 750, 2500 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0096[redacted]	4.2.3.2.5
	イヌ，ビーグル	カプセル	2 週間	2000 mg/kg/日	適外	[redacted]	[redacted]077[redacted]	4.2.3.2.6
		カプセル	4 週間	500, 1000, 2000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]084[redacted]	4.2.3.2.7
		カプセル	4 週間	2000 d) mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0109	4.2.3.2.8
		カプセル	13 週間	500, 1000, 2000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0088[redacted]	4.2.3.2.9
		カプセル	26 又は 39 週間	200, 600, 2000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0097[redacted]	4.2.3.2.10
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	–	5 – 5000 µg/plate	適	[redacted]	[redacted]078[redacted]	4.2.3.3.1.1
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	–	5 – 5000 µg/plate e)	適	[redacted]	[redacted]0119	4.2.3.7.7.2
	チャイニーズ・ハムスター培養細胞	*in vitro*	–	312.5 – 5000 µg/mL	適	[redacted]	[redacted]080[redacted]	4.2.3.3.1.2
	チャイニーズ・ハムスター培養細胞	*in vitro*	–	1250 – 5000 µg/mL e)	適	[redacted]	[redacted]0121	4.2.3.7.7.3
	ラット，Crl:CD(SD)	混餌	4 週及び 24 週間	200, 750, 2500 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0096[redacted] f)	4.2.3.2.5
	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	2 日間	1000, 4000 mg/kg/日	適	[redacted]	225/4	4.2.3.3.2.1
	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	2 日間	1000, 4000 mg/kg/日	適	[redacted]	225/6	4.2.3.3.2.2

a) 反復投与毒性試験の下線を施した投与量は，無毒性量 (NOAEL）を示す，b) 病理組織学的検査を別試験として追加実施した（[redacted]0110[redacted], Section 4.2.3.2.3）
c) PA21 と PA21-2 の毒性比較試験，PA21 又は PA21-2 を同用量投与した。得られた NOAEL は同用量であった，d) 食餌による影響を確認するため，摂餌 3 時間前に投与した
e) PA21-2 と PA21 の比較を目的に，PA21-2 で実施した，f) ラットの 26 週間混餌投与試験内で実施した

2.6.7.1 毒性試験一覧（続き）

一覧表

被験物質：PA21

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
がん原性用量設定試験	マウス，CD-1	混餌	2 週間	25000, 50000, 100000 ppm	適外	[redacted]	[redacted]0103[redacted]	4.2.3.4.1.1
	マウス，CD-1	混餌	13 週間	2500, 5000, 10000 mg/kg/日	適		[redacted]0105[redacted]	4.2.3.4.1.2
がん原性試験	マウス，CD-1	混餌	雄 101 週間 雌 104 週間	1250, 2500, 5000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0115	4.2.3.4.1.3
	ラット，Crl:CD(SD)	混餌	雄 103 週間 雌 99 週間	200, 750, 2500 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0104	4.2.3.4.1.4
生殖発生毒性試験	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	雌雄 a)	500, 1400, 4000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0098[redacted]	4.2.3.5.1.1
	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	雌：G6～G17 b)	1000, 2000, 4000 mg/kg/日	適外		[redacted]0091[redacted]	4.2.3.5.2.1
	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	雌：G6～G17 b)	500, 1400, 4000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0095[redacted]	4.2.3.5.2.2
	ウサギ，NZW	強制経口	2 週間	1000, 1500, 2000 mg/kg/日	適外	[redacted]	[redacted]0089[redacted]	4.2.3.5.2.3
	ウサギ，NZW	強制経口	雌：G6～G19 b)	300, 600, 900 mg/kg/日	適外		[redacted]0093[redacted]	4.2.3.5.2.4
	ウサギ，NZW	強制経口	雌：G6～G19 b)	250, 500, 1000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0092[redacted]	4.2.3.5.2.5
	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	雌：G6～L20 b)	2000, 4000 mg/kg/日	適外	[redacted]	[redacted]0107[redacted]	4.2.3.5.3.1
	ラット，Crl:CD(SD)	強制経口	雌：G6～L20 b)	500, 1400, 4000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0106	4.2.3.5.3.2

a) 雄：交配前 4 週間，雌：交配前 2 週間から妊娠 7 日目，b) G=妊娠日齢，L=授乳日齢

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 毒性試験で使用した被験物質のロット一覧

一覧表

被験物質：PA21

バッチ番号	[redacted]	純度及び特性						試験番号	試験の種類
		[redacted]							
申請規格:									
[redacted]								073[redacted]	ラット単回経口投与試験
								074[redacted]	ラット 2 週間混餌投与予備試験
								075[redacted]	ラット 4 週間混餌投与試験
								0087[redacted]	ラット 13 週間混餌投与試験
								0096[redacted]	ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験
								077[redacted]	イヌ 2 週間経口投与予備試験
								084[redacted]	イヌ 4 週間経口投与試験
								0097[redacted]	イヌ 26 又は 39 週間経口投与試験
								078[redacted]	細菌を用いる復帰突然変異試験
								080[redacted]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験
								0104	ラットがん原性試験
								0105[redacted]	マウスがん原性用量設定試験
								0089[redacted]	ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0109	イヌ 4 週間空腹時経口投与試験
								0097[redacted]	イヌ 26 又は 39 週間経口投与試験
								0104	ラットがん原性試験
								0092[redacted]	ウサギ胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.4 毒性試験で使用した被験物質のロット一覧（続き）

一覧表

被験物質：PA21

バッチ番号	[redacted]	純度及び特性						試験番号	試験の種類
		[redacted]							
申請規格:									
[redacted]								0087	ラット 13 週間混餌投与試験
								0096	ラット 26 週間混餌投与試験
								0088	イヌ 13 週間経口投与試験
								0097	イヌ 26 又は 39 週間経口投与試験
								0103	マウスがん原性用量設定予備試験
								0098	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
								0091	ラット胚胎児予備試験
								0095	ラット胚・胎児発生に関する試験
								0089	ウサギ胚・胎児予備試験（非妊娠）
								0093	ウサギ胚・胎児予備試験
								0107	ラット出生前・出生後予備試験
[redacted]								0117	PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験
								0115	マウスがん原性試験
								0104	ラットがん原性試験
[redacted]								225/4	ラットの胃及び十二指腸を用いるコメット試験
								225/5	ラットの結腸を用いるコメット試験
[redacted]								0115	マウスがん原性試験
								0104	ラットがん原性試験

2.6.7.4 毒性試験で使用した被験物質のロット一覧（続き）

一覧表

被験物質：PA21-2

バッチ番号	[redacted]	純度及び特性						試験番号	試験の種類
申請規格:									
[redacted]								[redacted]0117 [redacted]0119 0121	PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験 PA21-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 PA21-2 のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 ラット単回投与試験

報告書の題名：PA21: ACUTE ORAL TOXICITY STUDY TO THE RAT (HIGHEST NON-LETHAL/LOWEST LETHAL DOSE)
被験物質：PA21
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　投与期間：単回　　試験番号：[redacted]073[redacted]
試験開始日齢：47～51 日齢　　休薬期間：14 日間　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.1.1
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口（18.2 mL/kg，比重を 1.101 g/mL として補正）
溶媒/投与形態：1%メチルセルロース水溶液　　GLP 適用：適
特記事項：トキシコキネティクスは実施しなかった。
最大非致死量：5000 mg/kg　　概略の致死量：5000 mg/kg 超

投与量 (mg/kg) [鉄含量 (mg Fe/kg)]	5000 [1000]	
動物数	雄／5	雌／5
特記すべき所見		
死亡及び屠殺動物数	0	0
一般状態	–	–
体重増加量 a) (g)	87	44
剖検	–	–

体重増加量は平均値，–: 特記すべき所見なし，a) 投与日の投与前～休薬期間終了時

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：PA21

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [鉄含量]	性及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
ラット，Crl:CD(SD)	混餌	2 週間	25000, 50000, 100000 ppm [5000, 10000, 20000 ppm Fe]	雄 5 匹，雌 5 匹	100000 ppm（雄：11827 mg/kg/日，雌：10634 mg/kg/日）では，顕著な体重増加抑制及び飼料効率の低値が認められた。50000 ppm（雄：5744 mg/kg/日，雌：5446 mg/kg/日）で顕著な体重増加抑制が，25000 ppm（雄：2768 mg/kg/日，雌：2562 mg/kg/日）で軽微な体重増加抑制が投与 1 週目に認められた。	適外	[redacted]074[redacted]
イヌ，ビーグル	カプセル	2 週間	2000 (1000 b.i.d) mg/kg/日 [400 mgFe/kg/日]	雄 1 匹，雌 1 匹	毒性学的に問題となる所見は認められなかった。	適外	[redacted]077[redacted]

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 週間混餌投与試験

報告書の題名：PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS AMENDED FINAL REPORT 及び
PA21: ADDITIONAL PATHOLOGY INVESTIGATIONS TO A TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS

被験物質：PA21

動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]075[redacted] 及び [redacted]0110[redacted]

試験開始日齢：48～52 日齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.2 及び Section 4.2.3.2.3

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：混餌投与

溶媒/投与形態：混餌による経口投与　　GLP 適用：適

特記事項：1000 及び 2500 mg/kg/日群の直腸についての病理組織学的検査は追加試験（試験番号：[redacted]0110[redacted]）として実施した。

無毒性量：1000 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2500 [500]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
被験物質摂取量 （投与期間平均，mg/kg/日）			482	507	973	961	2478	2392	3887	4022
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
体重増加量 [a](g) [%][b]	151 ± 16.0	60 ± 10.0	147 ± 25.0 [-3]	60 ± 8.0 [±0]	152 ± 18.6 [+1]	58 ± 7.3 [-3]	123 ± 18.8* [-18]	51 ± 6.7 [-15]	106 ± 18.9** [-30]	47 ± 8.4** [-22]
摂餌量 [c]（g/動物/週） [%][b]	182	129 [d]	182 [±0]	127 [-2]	187 [+3]	122 [-5]	188 [+3]	121 [-6]	185 [+2]	128 [-1]
飼料効率 [c]（%）	20.7	10.5	20.2	11.9	20.3	11.9	16.4	10.6	14.4	9.3
一般状態										
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+
：尾部褐色調汚染	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
：床敷暗色調汚染	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり

a) 投与開始日～剖検前まで，b) 対照群に対する変化率，c) 投与 1～4 週の平均値，d) 投与 2～4 週の平均値

2.6.7.7.1 ラット 4 週間混餌投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2500 [500]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
血液学的検査										
検査動物数	9	10	10	10	10	8	10	9	10	10
ヘマトクリット (L/L)	0.442 ± 0.0097	0.427 ± 0.0168	0.444 ± 0.0120	0.424 ± 0.0179	0.441 ± 0.0171	0.412 ± 0.0134	0.458 ± 0.0157*	0.416 ± 0.0136	0.466 ± 0.0180**	0.422 ± 0.0250
ヘモグロビン (g/dL)	15.4 ± 0.27	15.2 ± 0.57	15.5 ± 0.38	14.9 ± 0.63	15.5 ± 0.65	14.7 ± 0.53	15.9 ± 0.53	14.8 ± 0.56	16.2 ± 0.72**	14.8 ± 0.78
MCH (pg)	19.9 ± 0.62	20.1 ± 0.66	20.3 ± 0.55	19.7 ± 0.74	19.9 ± 0.68	19.5 ± 0.49	20.5 ± 0.50*	19.7 ± 0.51	20.8 ± 0.81**	19.8 ± 0.79
MCV (fL)	57.0 ± 1.86	56.5 ± 1.73	58.1 ± 1.29	55.8 ± 2.16	56.8 ± 1.90	54.7 ± 1.27	59.2 ± 1.75*	55.5 ± 1.31	59.9 ± 2.57**	56.5 ± 2.39
血液生化学検査										
検査動物数	10	10 [b)]	10	10	10	10	10	10	10	10
リン (mmol/L)	2.60 ± 0.135	2.13 ± 0.111	3.02 ± 0.305**	2.38 ± 0.210*	3.41 ± 0.320**	2.48 ± 0.328**	3.02 ± 0.265**	2.95 ± 0.403**	2.61 ± 0.218	2.58 ± 0.259**
尿素 (mmol/L)	3.98 ± 0.523	5.76 ± 0.551	4.81 ± 0.504**	5.62 ± 0.651	4.85 ± 0.645**	5.39 ± 0.466	5.60 ± 0.821**	5.74 ± 0.731	5.50 ± 0.773**	6.37 ± 0.671*
カルシウム (mmol/L)	2.73 ± 0.072	2.78 ± 0.051	2.79 ± 0.025	2.76 ± 0.065	2.75 ± 0.069	2.73 ± 0.092	2.91 ± 0.087**	2.78 ± 0.081	3.07 ± 0.074**	2.77 ± 0.117
ALP (U/L)	192 ± 21.1	106 ± 13.3	173 ± 34.6	129 ± 21.8*	180 ± 14.3	128 ± 20.7*	211 ± 47.7	161 ± 22.7**	232 ± 59.9	208 ± 35.1**
鉄 (µmol/L)	38 ± 18.4	66 ± 20.8	58 ± 21.6	69 ± 18.6	38 ± 17.1	71 ± 14.2	60 ± 17.8*	67 ± 18.0	56 ± 12.2*	62 ± 21.1
総鉄結合能 (µmol/L)	91 ± 7.6	91 ± 9.0	92 ± 8.6	95 ± 11.1	93 ± 10.6	98 ± 7.1	84 ± 7.4	97 ± 8.8	82 ± 6.3*	95 ± 11.7
アルブミン (g/L)	30 ± 1.3	34 ± 1.8	30 ± 1.4	32 ± 1.8	31 ± 0.9	33 ± 2.6	29 ± 1.9	31 ± 1.9**	28 ± 1.2*	31 ± 1.5**
アルブミン/グロブリン比	0.93 ± 0.094	1.09 ± 0.079	0.99 ± 0.107	1.05 ± 0.150	1.04 ± 0.062	1.06 ± 0.124	0.91 ± 0.119	0.97 ± 0.114*	0.86 ± 0.084	0.98 ± 0.049*
コレステロール (mmol/L)	1.59 ± 0.262	2.02 ± 0.253	1.71 ± 0.277	2.03 ± 0.493	1.73 ± 0.213	1.95 ± 0.354	1.85 ± 0.410	2.01 ± 0.343	1.96 ± 0.289**	1.95 ± 0.395
リン脂質 (mmol/L)	1.32 ± 0.164	1.67 ± 0.226	1.42 ± 0.161	1.67 ± 0.317	1.41 ± 0.107	1.68 ± 0.176	1.44 ± 0.202	1.70 ± 0.196	1.52 ± 0.159**	1.65 ± 0.249
尿検査										
検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
尿量 (mL)	7.3 ± 2.15	3.2 ± 1.94	6.1 ± 1.72	3.7 ± 1.00	6.8 ± 3.14	3.1 ± 1.17	3.4 ± 1.36**	3.3 ± 0.98	2.5 ± 1.52**	1.9 ± 1.23*
pH	6.8 ± 0.27	6.4 ± 0.34	7.5 ± 0.46**	6.7 ± 0.38**	8.2 ± 0.39**	7.1 ± 0.72**	8.6 ± 0.26**	8.3 ± 0.38**	8.3 ± 0.69**	8.2 ± 0.33**
尿比重 (g/L)	1029 ± 4.3	1041 ± 15.3	1032 ± 3.7	1037 ± 7.3	1031 ± 8.0	1039 ± 9.6	1044 ± 12.3**	1036 ± 4.3	1052 ± 12.5**	1043 ± 8.2
ケトン体（軽度～高度） [a)]	0	0	5	0	5	0	9	0	5	0
尿色調変化（濃黄色又は赤色） [a)]	0	1	3	1	4	1	7	0	4	7
潜血陽性 [a)]	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
尿沈渣（赤血球） [a)]	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; $p<0.05$　**; $p<0.01$

a) 例数，b) 総鉄結合能の検査動物数は 9 例

2.6.7.7.1 ラット 4 週間混餌投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2500 [500]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
尿検査（続き） 検査動物数	10	8	10	10	10	10	10	10	10	7
リン (mmol/L)	71.8 ± 23.22	83.6 ± 24.04	25.5 ± 11.38	47.2 ± 27.79	7.3 ± 8.19**	38.0 ± 26.33**	0.4 ± 0.18**	0.7 ± 1.13**	0.5 ± 0.28**	0.9 ± 0.64**
カルシウム (mmol/L)	1.22 ± 0.270	1.96 ± 1.133	3.44 ± 1.563	2.77 ± 1.817	6.08 ± 3.141**	4.23 ± 2.532**	21.44 ± 2.609**	15.49 ± 4.415**	25.52 ± 3.059**	23.00 ± 3.914**
尿蛋白 (g/L)	0.76 ± 0.164	0.09 ± 0.038	0.69 ± 0.170	0.11 ± 0.084	0.62 ± 0.216	0.10 ± 0.067	0.24 ± 0.077**	0.03 ± 0.025	0.21 ± 0.282**	0.03 ± 0.070
組織中鉄濃度 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓 (mg/kg)	110 ± 25.4	306 ± 85.7	151 ± 25.1**	455 ± 90.5*	167 ± 40.1**	426 ± 73.6*	275 ± 86.3**	581 ± 121.4**	368 ± 125.3**	795 ± 189.8**
[%] [a)]			[+37]	[+49]	[+52]	[+39]	[+150]	[+90]	[+235]	[+160]
腎臓 (mg/kg)	51 ± 8.8	66 ± 12.4	59 ± 7.8	80 ± 8.2**	59 ± 10.8	84 ± 11.6**	72 ± 10.5**	84 ± 11.8**	77 ± 23.6**	91 ± 10.2**
[%] [a)]			[+16]	[+21]	[+16]	[+27]	[+41]	[+27]	[+51]	[+38]
脾臓 (mg/kg)	381 ± 75.3	1073 ± 520.7	544 ± 149.5	941 ± 267.4	548 ± 153.2	1011 ± 281.0	783 ± 257.5**	1104 ± 221.7	974 ± 236.2**	1181 ± 382.1
[%] [a)]			[+43]	[-12]	[+44]	[-6]	[+106]	[+3]	[+156]	[+10]
器官重量 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
絶対器官重量										
副腎 (g)	0.052 ± 0.008	0.056 ± 0.012	0.055 ± 0.005	0.057 ± 0.007	0.054 ± 0.006	0.059 ± 0.008	0.060 ± 0.016	0.057 ± 0.008	0.061 ± 0.010	0.056 ± 0.008
腎臓 (g)	2.48 ± 0.23	1.51 ± 0.19	2.46 ± 0.29	1.55 ± 0.11	2.49 ± 0.25	1.50 ± 0.16	2.41 ± 0.22	1.48 ± 0.12	2.70 ± 0.52	1.58 ± 0.16
補正器官重量 [b)]										
副腎 (g)	0.049	NC	0.054	NC	0.052	NC	0.060**	NC	0.65**	NC
腎臓 (g)	2.39	1.49	2.41	1.53	2.42	1.47	2.47	1.51	2.85**	1.62*
剖検所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃腸管 ：暗色内容物	0	1	7[$$]	6	9[$$]	9[$$]	9[$$]	9[$$]	9[$$]	9[$$]
病理組織学的検査 [c)] 検査動物数	10	10	0	0	10	10	10	10	10	10
直腸 ：粘膜過形成（軽微）	0	0	NE	NE	0	0	0	0	2	1

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: [$]; p<0.05　[$$]; p<0.01 ， NC: 算出せず，NE: 検索せず

a) 対照群に対する変化率，b) 最終体重で補正した平均器官重量，c) 1000 及び 2500 mg/kg/日の評価は[redacted]0110[redacted] にて GLP 適用下で実施した

2.6.7.7.1 ラット 4 週間混餌投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2500 [500]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
鉄染色陽性										
検査動物数	10	10	10 [a)]	10	10	10	10	10	10	10
肝臓										
：門脈周囲肝細胞	0	1	0	5	0	1	2	8$^{\$\$}$	4	10$^{\$\$}$
：クッパー細胞/マクロファージ	0	4	1	6	1	6	5$^{\$}$	8	8$^{\$\$}$	10$^{\$}$
脾臓										
：実質（中等度以上）	0	5	0	2	0	4	2	8	5	8
腎臓										
：尿細管上皮	0	2	0	1	1	6	3	6	3	9$^{\$\$}$
十二指腸										
：粘膜上皮	0	0	0	2	0	1	0	5$^{\$}$	1	4
：粘膜固有層マクロファージ	4	4	9	7	8	10$^{\$}$	9	9	10$^{\$}$	10$^{\$}$
空腸										
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	0	0	1	1	3	1	5$^{\$}$	6$^{\$}$
盲腸										
：粘膜上皮	0	0	0	0	1	1	6$^{\$}$	9$^{\$\$}$	2	8$^{\$\$}$
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	0	0	0	0	3	3	6$^{\$}$	7$^{\$\$}$
結腸										
：粘膜上皮	0	0	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
直腸										
：粘膜上皮	0	0	0	1	8$^{\$\$}$	5$^{\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	0	1	6$^{\$}$	2	9$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
腸間膜リンパ節										
：マクロファージ	1	1	1	3	2	7$^{\$}$	7$^{\$}$	6	8$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$ $^{\$\$}$; $p<0.01$

a) 直腸の検査動物数は 9 例

2.6.7.7.2 ラット 13 週間混餌投与試験

報告書の題名：PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 13 WEEKS AMENDED FINAL REPORT
被験物質：PA21
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]0087[redacted]
試験開始日齢：48～54 日齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.4
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：混餌投与
溶媒/投与形態：混餌による経口投与　　GLP 適用：適
特記事項：なし
無毒性量：300 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		300 [60]		1000 [200]		3000 [600]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
被験物質摂取量 （投与期間平均，mg/kg/日）			298	302	977	1026	2922	3063
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1 [a)]	0
体重増加量(g) [%][b)]	295 ± 40.8	128 ± 16.0	291 ± 41.2 [-1]	110 ± 21.1 [-14]	295 ± 33.6 [±0]	103 ± 31.1* [-20]	202 ± 32.7** [-32]	105 ± 16.4* [-18]
摂餌量 [c)]（g/動物/週） [%][b)]	202	146	199 [-1]	140 [-4]	202 [±0]	143 [-2]	193 [-4]	149 [+2]
飼料効率 [c)]（%）	11.2	6.7	11.3	6.0	11.3	5.5	8.1	5.4
一般状態								
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+
：尾部褐色調汚染	–	–	–	–	+	+	+	+
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査 検査動物数	9	10	10	10	9	9	8	10
網状赤血球 (%)	2.85 ± 0.789	1.90 ± 0.402	2.72 ± 0.666	1.78 ± 0.178	2.27 ± 0.425	1.75 ± 0.357	2.10 ± 0.369*	1.65 ± 0.346
MCH (pg)	18.0 ± 0.35	18.9 ± 0.25	17.8 ± 0.66	19.1 ± 0.48	18.2 ± 0.42	18.5 ± 0.32	18.8 ± 0.52**	19.2 ± 0.37
MCV (fL)	52.5 ± 1.29	53.7 ± 0.73	51.9 ± 1.79	54.4 ± 1.32	52.9 ± 0.97	53.6 ± 0.85	54.5 ± 1.16**	54.7 ± 1.04*
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	8.49 ± 0.276	7.97 ± 0.356	8.55 ± 0.291	7.89 ± 0.318	8.46 ± 0.247	8.13 ± 0.236	8.40 ± 0.344	7.67 ± 0.275*
好中球数 ($\times 10^{9}$/L)	1.54 ± 0.675	0.81 ± 0.413	2.02 ± 0.904	0.79 ± 0.425	3.05 ± 2.832	0.75 ± 0.296	1.41 ± 0.788	1.18 ± 0.317*

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; $p<0.05$　**; $p<0.01$，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり
a) 投与 8 週目に，投与に起因した尿道閉塞に伴う状態悪化のため切迫殺，b) 対照群に対する変化率，c) 投与 1～13 週目の平均

2.6.7.7.2 ラット 13 週間混餌投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		300 [60]		1000 [200]		3000 [600]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
血液生化学検査								
検査動物数	10	10	10	10	10 [a)]	10	9	10 [b)]
リン (mmol/L)	2.11 ± 0.142	1.78 ± 0.190	2.02 ± 0.134	1.76 ± 0.198	2.56 ± 0.450**	1.80 ± 0.167	1.87 ± 0.181*	1.81 ± 0.286
尿素 (mmol/L)	4.79 ± 0.987	4.97 ± 0.688	5.30 ± 0.764	5.89 ± 0.869	5.07 ± 1.317	5.55 ± 0.678	6.04 ± 0.700**	5.60 ± 0.887
ALP (U/L)	80 ± 17.5	47 ± 14.4	77 ± 11.7	48 ± 6.4	74 ± 19.9	50 ± 7.7	101 ± 15.1**	56 ± 13.9
鉄 (µmol/L)	44 ± 9.7	83 ± 11.0	47 ± 13.9	85 ± 8.0	50 ± 15.4	82 ± 8.4	71 ± 5.2**	84 ± 6.0
クロライド (mmol/L)	101 ± 4.7	99 ± 1.0	102 ± 3.0	102 ± 3.9*	98 ± 5.5	102 ± 2.6*	102 ± 3.4	103 ± 2.3**
カルシウム (mmol/L) [c)]	2.29 ± 0.114	2.65 ± 0.083	2.38 ± 0.075	2.71 ± 0.071	2.26 ± 0.130	2.64 ± 0.063	2.53 ± 0.092**	2.66 ± 0.096
カリウム (mmol/L) [c)]	4.4 ± 0.51	4.2 ± 0.51	4.2 ± 0.24	4.5 ± 0.43	5.1 ± 0.75**	4.2 ± 0.34	5.3 ± 0.53**	4.6 ± 0.36
ナトリウム (mmol/L) [c)]	145 ± 5.3	143 ± 2.2	147 ± 3.8	146 ± 4.0*	142 ± 7.8	146 ± 2.2*	145 ± 4.4	148 ± 2.9**
尿検査								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
尿量 (mL)	9.4 ± 2.33	5.7 ± 1.98	8.6 ± 3.64	4.8 ± 1.68	8.0 ± 2.76	4.3 ± 1.33	4.6 ± 2.31**	3.7 ± 1.75*
pH	7.3 ± 0.38	7.0 ± 0.31	7.6 ± 0.38	7.1 ± 0.50	8.3 ± 0.30**	7.5 ± 0.68*	8.5 ± 0.26**	8.3 ± 0.56**
比重 (g/L)	1032 ± 5.2	1031 ± 7.1	1037 ± 8.7	1037 ± 6.6	1035 ± 8.3	1038 ± 8.2*	1044 ± 9.2**	1041 ± 7.8**
リン (mmol/L)	37.8 ± 15.43	56.0 ± 19.49	41.5 ± 15.91	53.8 ± 23.32	5.8 ± 6.97**	30.9 ± 25.72	0.2 ± 0.12**	0.3 ± 0.13**
カルシウム (mmol/L)	1.04 ± 0.794	5.57 ± 2.927	0.79 ± 0.324	5.27 ± 3.201	1.53 ± 1.334	3.67 ± 2.103	20.37 ± 2.120**	15.55 ± 5.412**
尿蛋白 (g/L)	0.61 ± 0.161	0.02 ± 0.024	0.65 ± 0.282	0.02 ± 0.024	0.41 ± 0.176	0.02 ± 0.023	0.11 ± 0.070**	0.01 ± 0.032
骨代謝回転マーカー測定								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
血清オステオカルシン (ng/mL)	19.62 ± 2.92	17.28 ± 3.47	18.82 ± 1.96	18.34 ± 4.32	16.25 ± 4.81	12.69 ± 5.50*	19.11 ± 5.21	18.33 ± 2.89
尿中 DPD 量 (DPD/Cr:nM/mM) [d)]	112.47 ± 30.60	72.95 ± 30.79	102.46 ± 22.83	70.77 ± 16.88	97.60 ± 25.97	112.93 ± 115.19	171.78 ± 46.47*	92.40 ± 38.25
組織中鉄濃度								
検査動物数	10 [e)]	10	10	10	10	10	9	10
肝臓 (mg/kg) [%] [f)]	192 ± 45.4	423 ± 116.9	227 ± 23.6* [+18]	523 ± 70.7 [+24]	242 ± 52.8* [+26]	597 ± 261.5* [+41]	531 ± 111.9** [+177]	926 ± 369.0** [+119]
腎臓 (mg/kg) [%] [f)]	172 ± 102.5	116 ± 14.9	142 ± 90.5 [-17]	118 ± 16.5 [+2]	110 ± 55.2 [-36]	119 ± 18.4 [+3]	171 ± 46.2 [-1]	150 ± 18.3** [+29]
脾臓 (mg/kg) [%] [f)]	1774 ± 408.1	1763 ± 681.7	2051 ± 631.8 [+16]	2486 ± 589.8 [+41]	1961 ± 415.4 [+11]	2599 ± 933.9 [+47]	3612 ± 553.2** [+104]	3051 ± 1330.1** [+73]

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり

a) クロライド，カリウム及びナトリウムの検査動物数は 9 例，b) 尿素の検査動物数は 8 例，　c) サンプルの取り扱い失宜により信頼性に欠ける結果であり参考値として掲載

d) 尿中 DPD を尿中 Cr 濃度で補正した，e) 肝臓の検査動物数は 9 例，f) 対照群に対する変化率

2.6.7.7.2 ラット 13 週間混餌投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		300 [60]		1000 [200]		3000 [600]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
器官重量 検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
絶対器官重量								
胸腺 (g)	0.264 ± 0.0591	0.250 ± 0.0573	0.225 ± 0.0741	0.250 ± 0.0522	0.246 ± 0.0590	0.224 ± 0.0732	0.199 ± 0.0564*	0.255 ± 0.0435
剖検所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
胃腸管 ：暗色内容物	0	0	6$^{\$\$}$	3	9$^{\$\$}$	8$^{\$\$}$	8$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
尾部 ：褐色調汚染	0	0	3	0	9$^{\$\$}$	4$^{\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
盲腸 ：肥厚	0	0	0	0	0	0	1	1
病理組織学的検査 検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
盲腸 ：粘膜過形成（軽微）	0	0	0	0	0	0	3	0
結腸 ：粘膜過形成（軽微）	0	0	0	0	0	0	0	1
直腸 ：粘膜過形成（軽微）	0	0	0	0	0	0	2	0
検査動物数	10	10	NE	NE	NE	NE	9	10
膀胱 ：移行上皮過形成	0	0					1	0

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05，Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; p<0.05 $^{\$\$}$; p<0.01

2.6.7.7.2 ラット 13 週間混餌投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		300 [60]		1000 [200]		3000 [600]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
鉄染色陽性 検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
肝臓								
：門脈周囲肝細胞	0	2	0	0	0	2	2	7$
：クッパー細胞/マクロファージ（軽度以上）	2	0	6	1	2	0	9	1
脾臓								
：赤脾髄，中等度以上）	1	1	0	2	1	5	9	4
腸間膜リンパ節								
：マクロファージ（軽度以上）	0	0	2	4	4	3	5	6
顎下リンパ節								
：マクロファージ（軽度以上）	1	2	0	0	1	1	4	8
十二指腸								
：粘膜上皮	0	0	0	0	0	0	1	2
：粘膜固有層マクロファージ	3	6	9$$	10$	10$$	9	8$	10$
空腸								
：粘膜固有層マクロファージ	3	6	0	2	1	3	9$$	8
回腸								
：パイエル板マクロファージ	3	4	2	6	8$	2	6	10$$
盲腸								
：粘膜上皮	0	0	0	0	0	0	9$$	10$$
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	0	2	3	2	9$$	8$$
結腸								
：粘膜上皮	0	0	9$$	7$$	8$$	9$$	8$$	10$$
：粘膜固有層マクロファージ	1	0	9$$	7$$	10$$	9$$	8$$	10$$
直腸								
：粘膜上皮	0	0	0	0	7$$	4$	9$$	10$$
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	3	0	10$$	8$$	9$$	9$$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; p<0.05　$$; p<0.01

2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験

報告書の題名：PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 26 WEEKS FOLLOWED BY A 6 WEEK RECOVERY PERIOD AMENDED FINAL REPORT

被験物質：PA21
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　投与期間：26 週間　　試験番号：[redacted]0096[redacted]
試験開始週齢：7 週齢　　休薬期間：6 週間　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.5
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：混餌投与
溶媒/投与形態：混餌による経口投与　　GLP 適用：適
特記事項：なし
無毒性量：200 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／21	雌／21	雄／15	雌／15	雄／15	雌／15	雄／21	雌／21
被験物質摂取量 （投与期間平均，mg/kg/日）			199	199	751	759	2532	2595
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	1[a)]
体重増加量								
投与 0～1 週目 (g) [%] [b)]	58 ± 6.8	25 ± 3.8	54 ± 8.1 [-7]	27 ± 4.7 [+8]	52 ± 6.0* [-10]	25 ± 3.7 [±0]	40 ±6.2** [-31]	21 ± 5.1** [-16]
投与 0～26 週目 (g) [%] [b)]	421 ± 55.3	147 ± 23.1	410 ± 53.8 [-3]	152 ± 21.5 [+3]	422 ± 60.7 [±0]	156 ± 28.4 [+6]	360 ± 69.0** [-14]	133 ± 16.6 [-10]
摂餌量（g/動物/週） [%] [b)]	199	140	195 [-2]	134 [-4]	201 [+1]	140 [±0]	203 [+2]	145 [+4]
一般状態								
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+
：被毛褐色調汚染	–	–	–	+	+	+	+	+
：尾部褐色調汚染	–	–	–	–	+	+	+	+
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査								
検査動物数	21	21	14	15	14	15	21	20
赤血球 (10^{12}/L)	8.87 ± 0.660	7.73 ± 0.325	8.58 ± 0.438	7.94 ± 0.395	8.81 ± 0.356	7.79 ± 0.338	8.92 ± 0.433	8.25 ± 0.316**
ヘマトクリット (L/L)	0.424 ± 0.0308	0.390 ± 0.0141	0.423 ± 0.0202	0.399 ± 0.0207	0.438 ± 0.0125	0.399 ± 0.0144	0.460 ± 0.0196**	0.421 ± 0.0149**
ヘモグロビン (g/dL)	14.7 ± 1.16	14.2 ± 0.56	14.7 ± 0.64	14.2 ± 0.65	15.0 ± 0.43	14.2 ± 0.38	15.8 ± 0.77**	14.9 ± 0.51**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり，a) 投与 101 日目，自然発生性リンパ腫による死亡，　b) 対照群に対する変化率

2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／21	雌／21	雄／15	雌／15	雄／15	雌／15	雄／21	雌／21
血液学的検査（続き）								
検査動物数	21	21	14	15	14	15	21	20
MCV (fL)	47.9 ± 2.11	50.5 ± 1.31	49.3 ± 2.03*	50.2 ± 0.76	49.7 ± 1.41**	51.3 ± 1.25	51.6 ± 1.42**	51.1 ± 1.69
MCH (pg)	16.6 ± 0.88	18.3 ± 0.60	17.2 ± 0.63*	17.9 ± 0.34	17.1 ± 0.63*	18.2 ± 0.50	17.7 ± 0.56**	18.1 ± 0.63
MCHC (g/dL)	34.7 ± 0.75	36.3 ± 0.67	34.8 ± 0.75	35.6 ± 0.55*	34.3 ± 0.42	35.6 ± 0.47*	34.3 ± 0.54	35.4± 0.44*
検査動物数	21	20	13	15	13	15	21	20
PT (秒)	15.0 ± 1.05	15.5 ± 0.52	14.8 ± 1.14	15.3 ± 0.80	14.9 ± 0.93	15.2 ± 0.80	15.7 ± 0.93*	15.6 ± 0.64
APTT (秒)	17.2 ± 2.84	17.6 ± 1.44	18.4 ± 2.47	15.1 ± 2.10**	19.2 ± 2.94*	14.5 ± 2.66**	19.1 ± 1.88*	17.1 ± 1.67
血液生化学検査								
投与 16 週目／検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	14
ナトリウム (mmol/L)	141 ± 1.3	141 ± 1.0	141 ± 1.2	141 ± 0.8	140 ± 1.1	141 ± 0.8	141 ± 1.3	141 ± 1.2
カリウム (mmol/L)	4.8 ± 0.39	4.0 ± 0.31	5.0 ± 0.42	4.2 ± 0.49	5.2 ± 0.49	4.2 ± 0.75	4.8 ± 0.45	4.1 ± 0.39
カルシウム (mmol/L)	2.62 ± 0.046	2.69 ± 0.054	2.64 ± 0.059	2.63 ± 0.095	2.60 ± 0.059	2.67 ± 0.075	2.67 ± 0.084*	2.63 ± 0.084
リン (mmol/L)	2.15 ± 0.095	1.78 ± 0.203	2.13 ± 0.114	1.62 ± 0.138	2.31 ± 0.157*	1.66 ± 0.166	2.78 ± 0.345**	2.09 ± 0.262**
投与 26 週目／検査動物数	21	21	15	15	15	15	21	20
ALP (U/L)	64 ± 12.6	29 ± 8.8	62 ± 18.9	31 ± 9.2	62 ± 6.3	27 ± 8.1	73 ± 34.4	37 ± 12.0*
鉄 (µmol/L)	40 ± 9.6	75 ± 17.3	37 ± 6.3	73 ± 16.3	39 ± 6.2	87 ± 14.1*	66 ± 16.8**	96 ± 12.0**
尿素 (mmol/L)	5.08 ± 0.865	5.94 ± 1.101	4.96 ± 0.665	6.19 ± 1.105	5.11 ± 0.709	5.57 ± 0.738	6.71 ± 0.882**	6.48 ± 1.171
ナトリウム (mmol/L)	143 ± 3.9	147 ± 1.1	143 ± 4.5	148 ± 1.5	144 ± 1.2	148 ± 1.3	145 ± 1.5*	149 ± 1.7**
カリウム (mmol/L)	4.4 ± 0.53	3.7 ± 0.22	4.5 ± 0.44	3.7 ± 0.30	4.9 ± 0.46**	3.9 ± 0.25	4.3 ± 0.35	4.0 ± 0.26**
カルシウム (mmol/L)	2.69 ± 0.049	2.80 ± 0.122	2.68 ± 0.059	2.78 ± 0.073	2.64 ± 0.056	2.82 ± 0.091	2.79 ± 0.136*	2.81 ± 0.076
リン (mmol/L)	1.93 ± 0.130	1.60 ± 0.199	1.92 ± 0.157	1.44 ± 0.157	1.93 ± 0.147	1.45 ± 0.177	2.07 ± 0.282*	1.57 ± 0.233
尿検査								
検査動物数	21	21	15	15 [a)]	15 [b)]	15	21	20
尿量 (mL/9 時間)	7.8 ± 3.68	3.4 ± 1.55	8.0 ± 2.89	3.8 ± 1.81	7.4 ± 2.06	4.3 ± 2.01	4.8 ± 1.66**	3.4 ± 1.60
pH	8.1 ± 0.37	6.9 ± 0.84	8.0 ± 0.42	6.5 ± 0.42	8.1 ± 0.39	6.9 ± 0.80	8.5 ± 0.51**	8.1 ± 0.76**
比重 (g/L)	1034 ± 10.2	1037 ± 7.1	1033 ± 7.6	1035 ± 5.8	1034 ± 7.2	1036 ± 8.4	1044 ± 9.5**	1039 ± 9.4
尿蛋白 (g/L)	0.55 ± 0.268	0.02 ± 0.041	0.67 ± 0.286	0.01 ± 0.019	0.54 ± 0.159	0.04 ± 0.129	0.20 ± 0.407**	0.00 ± 0.009
カルシウム (mmol/L)	2.08 ± 1.225	7.82 ± 3.511	1.44 ± 0.925	6.31 ± 2.555	1.05 ± 0.507	5.79 ± 3.135	15.95 ± 7.340**	12.13 ± 5.156**
リン (mmol/L)	14.3 ± 10.91	54.6 ± 22.97	31.4 ± 14.98**	62.5 ± 24.68	13.7 ± 8.49	37.8 ± 35.30	0.4 ± 0.42**	5.5 ± 13.29**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; $p<0.05$　**; $p<0.01$

a) 尿蛋白，カルシウム及びリンの検査動物数は 14 例，b) 尿蛋白の検査動物数は 13 例

2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／21	雌／21	雄／15	雌／15	雄／15	雌／15	雄／21	雌／21
骨代謝回転マーカー測定 検査動物数	21 a)	21	15	15 b)	15	15	21	20
血清オステオカルシン (ng/mL)	13.36 ± 4.20	12.11 ± 2.96	13.03 ± 6.01	12.43 ± 2.70	10.54 ± 3.01	13.28 ± 2.21	16.62 ± 3.68*	14.85 ± 3.60*
尿中 DPD 量 (DPD/Cr:nM/mM) c)	40.86 ± 11.28	17.78 ± 6.72	49.67 ± 15.86	19.17 ± 5.38	41.48 ± 11.40	16.91 ± 4.49	96.65 ± 29.51*	30.38 ± 9.35*
組織中鉄濃度 検査動物数	15	15	15	15 d)	15	15	15	14
肝臓 (mg/kg) [%] e)	174 ± 44.3	438 ± 93.4	210 ± 43.5* [+21]	515 ± 112.7* [+18]	268 ± 60.5** [+54]	610 ± 112.1** [+39]	477 ± 106.4** [+174]	781 ± 213.1** [+78]
腎臓 (mg/kg) [%] e)	132 ± 76.1	120 ± 35.0	148 ± 97.4 [+12]	117 ± 25.8 [-2]	132 ± 57.3 [±0]	143 ± 27.4* [+19]	132 ± 41.1 [±0]	169 ± 25.1** [+41]
脾臓 (mg/kg) [%] e)	1902 ± 444.5	3186 ± 898.2	2354 ± 392.4* [+24]	3248 ± 629.9 [+2]	2698 ± 775.0** [+42]	3880 ± 896.3 [+22]	5937 ± 1425.2** [+212]	4365 ± 1216.3** [+37]
器官重量 検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	14
絶対器官重量								
胸腺 (g)	0.136 ± 0.0456	0.158 ± 0.0524	0.155 ± 0.0421	0.165 ± 0.0302	0.142 ± 0.0293	0.193 ± 0.0669	0.165 ± 0.0658	0.167 ± 0.0356
甲状腺（上皮小体含む）(g)	0.020 ± 0.0035	0.016 ± 0.0028	0.019 ± 0.0043	0.017 ± 0.0039	0.021 ± 0.0039	0.017 ± 0.0031	0.022 ± 0.0052	0.015 ± 0.0028
肝臓 (g)	20.44 ± 3.350	9.66 ± 1.009	19.38 ± 3.465	9.64 ± 0.843	18.25 ± 1.833	9.91 ± 1.180	17.03 ± 3.355	8.59 ± 0.625
腎臓 (g)	3.37 ± 0.316	1.92 ± 0.148	3.34 ± 0.345	1.94 ± 0.184	3.53 ± 0.261	1.98 ± 0.196	3.47 ± 0.455	1.71 ± 0.143
補正器官重量 f)								
胸腺 (g)	0.131	NC	0.153	NC	0.138	NC	0.177*	NC
甲状腺（上皮小体含む）(g)	0.020	0.016	0.019	0.017	0.020	0.017	0.024*	0.016
肝臓 (g)	19.61	9.67	19.08	9.56	17.52	9.73	18.88	8.86**
腎臓 (g)	3.31	1.92	3.32	1.93	3.47	1.95	3.61*	1.75**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; $p<0.05$ **; $p<0.01$， NC: 算出せず

a) 血清オステオカルシンの検査動物数は 20 例，b) 尿中 DPD 量の検査動物数は 14 例， c) 尿中 DPD を尿中 Cr 濃度で補正した，d) 脾臓の検査動物数は 14 例

e) 対照群に対する変化率，f) 最終体重で補正した平均器官重量

2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／21	雌／21	雄／15	雌／15	雄／15	雌／15	雄／21	雌／21
剖検所見								
検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	14
胃腸管								
：暗色内容物	0	1	8$^{\$\$}$	8$^{\$\$}$	14$^{\$\$}$	15$^{\$\$}$	15$^{\$\$}$	14$^{\$\$}$
盲腸								
：肥厚	0	0	0	0	1	1	7$^{\$\$}$	3
結腸								
：暗色化	0	0	0	0	2	6$^{\$\$}$	11$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$
：肥厚	0	1	0	0	0	1	5$^{\$}$	3
膀胱								
：結石	0	0	0	0	0	0	2	0
：肥厚	0	0	0	0	0	0	2	0
尿管								
：拡張	0	0	0	0	0	0	2	0
病理組織学的検査								
検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	14
盲腸								
：粘膜過形成	0	0	0	0	0	0	3	0
：粘膜下浮腫	0	0	0	0	0	0	3	0
：粘膜下組織炎	0	0	0	0	0	0	3	0
結腸								
：粘膜過形成	0	0	0	0	1	0	1	0
：色素貪食マクロファージ	0	0	1	0	3	8$^{\$\$}$	15$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$
直腸								
：粘膜過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱								
：移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	3	0
脾臓								
：ヘモジデリン沈着症（中等度以上）	0	2	0	0	0	1	7	6

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$ $^{\$\$}$; $p<0.01$, –: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／21	雌／21	雄／15	雌／15	雄／15	雌／15	雄／21	雌／21
鉄染色陽性								
検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	14
肝臓	7	8	13$	9	14$$	13	15$$	14$$
脾臓（中等度以上）	0	2	3	8	5	12	11	10
腸間膜リンパ節	10	13	12	14	14	14	15$	14
十二指腸	1	6	1	10	12$$	10	15$$	14$$
空腸	0	2	1	1	0	3	12$$	6
盲腸	0	0	0	0	0	2	7$$	6$$
結腸	0	2	11$$	9$	14$$	15$$	15$$	14$$
直腸	0	0	0	1	0	4$	15$$	13$$
回復性の評価								
評価動物数（回復期）	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
一般状態								
：被毛汚染	–	–					+	+
体重増加量 (g) [%][a)]	37 ± 18.5	25 ± 15.5	NE	NE	NE	NE	55 ± 27.6 [+49]	31 ± 15.2 [+24]
血液学的検査（回復期）								
検査動物数	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
MCV (fL)	49.5 ± 1.63	52.8 ± 1.35					51.3 ± 0.91*	52.6 ± 1.85
MCH (pg)	17.2 ± 0.57	18.7 ± 0.45					18.1 ± 0.50*	18.6 ± 0.69
血液生化学検査（回復期）								
検査動物数	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
鉄 (µmol/L)	35 ± 2.4	83 ± 16.0					41 ± 6.8*	70 ± 11.4
カルシウム (mmol/L)	2.60 ± 0.020	2.72 ± 0.048					2.65 ± 0.059*	2.66 ± 0.086
組織中鉄濃度（回復期）								
検査動物数	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
肝臓 (mg/kg)	182 ± 39.1	429 ± 127.5					415 ± 146.0**	565 ± 85.0
[%] [a)]							[+128]	[+32]
脾臓 (mg/kg)	1962 ± 642.4	2567 ± 698.4					5328 ± 2056.1**	4391 ± 1055.6**
[%] [a)]							[+172]	[+71]

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01，Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $$; p<0.01，NE: 検査動物なし

a) 対照群に対する変化率

2.6.7.7.3 ラット 26 週間混餌投与試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／21	雌／21	雄／15	雌／15	雄／15	雌／15	雄／21	雌／21
剖検所見（回復期）								
検査動物数	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
結腸								
：暗色化	0	0					3	0
病理組織学的検査（回復期）								
検査動物数	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
脾臓								
：ヘモジデリン沈着症	6	6					6	6
結腸								
：粘膜過形成	0	0					1	0
：色素貪食マクロファージ	0	0					$5^{\$\$}$	$5^{\$\$}$
鉄染色陽性（回復期）								
検査動物数	6	6	NE	NE	NE	NE	6	6
肝臓	3	5					6	5
脾臓	6	6					6	6
腸間膜リンパ節	2	6					$6^{\$}$	6
空腸	0	0					2	0
結腸	0	0					$5^{\$\$}$	$4^{\$}$
直腸	0	0					3	3
十二指腸	0	1					$6^{\$\$}$	$6^{\$}$

平均 ± 標準偏差，Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$ $^{\$\$}$; $p<0.01$，NE: 検査動物なし

2.6.7.7.4 イヌ 4 週間反復経口投与試験

報告書の題名：PA21: TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS AMENDED FINAL REPORT
被験物質：PA21
動物種/系統：イヌ，ビーグル　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]084[redacted]
試験開始週齢：18～22 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.7
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口投与
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル　　GLP 適用：適
特記事項：投与群には PA21 の 250, 500 又は 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回投与。対照群には空のカプセルを投与。
無毒性量：2000 mg/kg/日 （1000 mg/kg b.i.d）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2000 [400]	
動物数	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量 (kg) [%] a)	1.4 ± 0.06	0.8 ± 0.30	1.6 ± 0.10 [+14]	1.0 ± 0.40 [+25]	1.3 ± 0.21 [-7]	1.2 ± 0.15 [+50]	1.6 ± 0.38 [+14]	0.9 ± 0.20 [+13]
摂餌量 (g/動物/週) [%] a)	2741 ± 103.2	2454 ± 301.2	2752 ± 84.0 [±0]	2444 ± 319.1 [±0]	2764 ± 64.3 [+1]	2633 ± 113.1 [+7]	2800 ± 0.34 [+2]	2361 ± 166.2 [-4]
一般状態								
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+
眼科検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
APTT（秒）	27.1 ± 1.46	27.4 ± 1.61	29.1 ± 0.78	27.3 ± 2.28	26.8 ± 2.05	28.4 ± 3.40	31.0 ± 0.93**	30.0 ± 0.61
血液生化学検査 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
鉄 (µmol/L)	30 ± 10.3	25 ± 5.9	27 ± 12.3	23 ± 4.9	28 ± 5.6	20 ± 4.7	23 ± 7.0	45 ± 13.9*
リン (mmol/L)	2.00 ± 0.149	2.11 ± 0.231	2.11 ± 0.170	1.98 ± 0.307	2.24 ± 0.180	2.05 ± 0.262	2.04 ± 0.060	2.18 ± 0.290
尿検査 検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リン (mmol/L)	122.7 ± 16.26	105.3 ± 7.72	92.5 ± 45.35	90.2 ± 16.58	60.9 ± 37.04	91.7 ± 2.35	24.2 ± 21.80**	55.9 ± 15.23**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり
a) 対照群に対する変化率

2.6.7.7.4 イヌ 4 週間反復経口投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2000 [400]	
動物数	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3
組織中鉄濃度								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
腎臓 (mg/kg)	48.7 ± 8.0	38.3 ± 0.6	51.3 ± 11.2	38.7 ± 3.2	53.3 ± 11.0	51.7 ± 3.2*	50.7 ± 15.5	54.3 ± 8.3**
器官重量								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
絶対器官重量								
腎臓 (g)	56.1 ± 4.4	43.0 ± 4.2	51.8 ± 8.4	42.7 ± 7.2	49.0 ±10.0	43.5 ± 3.1	48.5 ±4.2	42.0 ±3.0
副腎 (g)	1.188 ± 0.188	0.982 ± 0.037	1.316 ± 0.273	1.298 ± 0.340	1.101 ± 0.129	1.186 ± 0.104	1.166 ± 0.053	1.330 ± 0.104
補正器官重量 [a)]								
腎臓 (g)	57.0	43.8	53.2	43.1	48.7	41.6	46.5*	42.6
副腎 (g)	NC	1.009	NC	1.310	NC	1.130	NC	1.347*
剖検								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
大腸 ：暗色内容物	0	0	3	3	3	3	3	3
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
鉄染色陽性								
検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓	2	0	2	0	1	3	2	2
脾臓	2	1	2	1	2	1	1	3
胃	0	0	1	0	0	1	0	0
十二指腸	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸	0	0	1	0	1	0	0	0
盲腸	0	0	0	2	0	1	0	0
結腸	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	2	0	1	0	1	1	1	1
胃腸管内容物	0	0	2	2	3	3	3	3

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，NC: 算出せず

a) 最終体重で補正した平均器官重量

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間空腹時反復経口投与試験

報告書の題名： PA21: BRIDGING TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO FASTED BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS
被験物質：PA21
動物種/系統：イヌ，ビーグル　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]0109
試験開始週齢：21～24 週　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.8
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口投与
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル　　GLP 適用：適
特記事項：投与群には PA21 の 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回投与。対照群には空のカプセルを投与。給餌は 2 回目の投与後 3 時間後に実施。
無毒性量：2000 mg/kg/日 （1000 mg/kg b.i.d）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2000 [400]	
動物数	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3
特記すべき所見				
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
体重増加量 a) (kg) [%] b)	1.1 ± 0.40	0.8 ± 0.25	1.4 ± 0.61 [+27]	1.1 ± 0.45 [+38]
摂餌量 a)（g/動物/週） [%] b)	2617 ± 172.9	2548 ± 273.5	2565 ± 211.2 [-2]	2374 ± 376.4 [-7]
一般状態				
：暗色便 ：嘔吐	– –	– –	+ +	+ +
眼科学的検査	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–
尿検査 検査動物数	3	3	3	3
リン (mmol/L)	57.82 ± 15.850	58.80 ± 2.327	65.89 ± 16.460	19.74 ± 3.186**
血液学的検査	–	–	–	–
血液生化学検査	–	–	–	–
組織中鉄濃度	–	–	–	–
剖検 検査動物数	3	3	3	3
胃腸管 ：暗色又は暗色タール状内容物	0	0	3	3

平均 ± 標準偏差，t 検定（vs 対照群）: **; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり，
a) 投与 0～4 週目，b) 対照群に対する変化率

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間空腹時反復経口投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2000 [400]	
動物数	雄／3	雌／3	雄／3	雌／3
病理組織学的検査	–	–	–	–
鉄染色陽性				
検査動物数	3	3	3	3
胃				
：腸管関連リンパ組織	3	1	0	2
：粘膜	0	0	3	3
十二指腸				
：内容物	0	0	1	0
：粘膜	0	0	1	1
空腸				
：内容物	0	0	1	1
：粘膜	0	0	0	1
回腸				
：粘膜	0	0	1	0
盲腸				
：腸管関連リンパ組織	0	0	1	2
：内容物	0	0	1	1
：粘膜	1	0	1	1
結腸				
：腸管関連リンパ組織	0	1	1	0
：内容物	0	0	2	3
：粘膜	0	1	0	1
直腸				
：腸管関連リンパ組織	1	0	1	1
：内容物	0	0	2	3
：粘膜	0	0	1	2

–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験

報告書の題名：PA21: TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 13 WEEKS AMENDED FINAL REPORT
被験物質：PA21
動物種/系統：イヌ，ビーグル　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]0088[redacted]
試験開始週齢：27～31 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.9
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）　　投与方法：経口投与
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）　　溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル
特記事項：投与群には PA21 の 250, 500 又は 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回投与した。対照群には空のカプセルを投与した。
無毒性量：2000 mg/kg/日（1000 mg/kg b.i.d）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2000 [400]	
動物数	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量（kg） [%]	1.5 ± 0.22	1.2 ± 0.83	1.3 ± 0.60 [-13]	1.3 ± 0.28 [+8]	1.1 ± 0.37 [-27]	0.8 ± 1.03 [-33]	1.6 ± 0.65 [+7]	1.3 ± 0.19 [+8]
摂餌量 (g/動物/週) [%]	2780 ± 44.5	2617 ± 168.2	2803 ± 0.3 [+1]	2714 ± 139.0 [+4]	2803 ± 0.4* [+1]	2766 ± 73.3 [+6]	2803 ± 0.6 [+1]	2591 ± 224.8 [-1]
一般状態								
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+
眼科検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血圧検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学検査 投与 6 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
リン (mmol/L) クレアチニン (μmol/L)	1.41 ±0.090 65 ± 8.4	1.49 ± 0.074 66 ± 3.8	1.77 ± 0.242* 67 ± 8.8	1.66 ± 0.171 68 ± 9.8	1.60 ± 0.082* 72 ± 6.6	1.49 ± 0.451 71 ± 14.5	1.80 ± 0.126** 78 ± 13.4	1.65 ± 0.248 71 ± 9.3
投与 13 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
リン (mmol/L) クレアチニン (μmol/L)	1.30 ± 0.105 66 ± 7.8	1.40 ± 0.140 67 ± 3.7	1.49 ± 0.341 67 ± 6.0	1.45 ± 0.125 65 ± 9.1	1.38 ± 0.152 70 ± 5.6	1.29 ± 0.527 72 ±16.1	1.52 ± 0.219 76 ± 11.3	1.44 ± 0.155 67 ± 10.2

平均 ± 標準偏差，多重比較検定: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2000 [400]	
動物数	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4
尿検査								
投与 6 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
リン (mmol/L)	141.4 ± 18.08	118.7 ± 48.22	111.7 ± 11.08*	124.2 ± 14.63	81.0 ± 25.16**	91.3 ±26.65	43.7 ±19.13**	61.7 ± 18.96*
クロライド (mmol/L)	211.1 ± 32.52	188.8 ± 71.17	202.4 ± 21.21	250.5 ± 48.27	237.9 ± 69.71	244.2 ± 56.03	245.1 ± 99.17	288.8 ± 17.77*
投与 13 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
リン (mmol/L)	135.4 ± 19.77	113.6 ± 51.39	117.8 ± 22.83	115.7 ± 22.56	54.2 ± 33.94**	130.4 ± 29.03	41.4 ± 32.58**	79.2 ± 17.76
クロライド (mmol/L)	188.1 ± 23.89	175.7 ± 66.56	211.3 ± 21.30	194.2 ± 85.43	180.1 ± 57.03	161.7 ± 102.61	196.1 ± 39.95	236.5 ± 39.07
骨代謝回転マーカー測定								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
血清オステオカルシン濃度 (ng/mL)	21.63 ± 5.03	18.34 ± 3.89	22.83 ± 5.40	19.54 ± 5.58	18.14 ± 2.90	16.68 ± 9.10	21.99 ± 7.21	17.25 ± 3.18
血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (pM)	6337.20 ± 1435.77	6708.16 ± 1241.48	7877.12 ± 1359.74	5755.34 ± 987.71	6804.55 ± 1407.00	7518.98 ± 2688.67	7083.37 ± 1541.10	8064.25 ± 3145.10
尿中 DPD 量 (DPD/Cr:nM/mM) [a)]	8.16 ± 2.15	9.71 ± 1.89	9.19 ± 3.46	5.46 ± 1.29*	4.97 ± 0.42	6.11 ± 1.26*	5.92 ± 0.50	4.44 ± 0.48*
組織中鉄濃度								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓 (mg/kg)	423 ± 95.4	308 ± 88.8	725 ± 112.7*	445 ± 134.8	595 ± 126.6*	580 ± 147.2	570 ± 81.3*	420 ± 149.0
器官重量								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓								
絶対器官重量 (g)	86.9 ± 15.22	101.9 ± 22.88	86.9 ± 22.71	87.6 ± 9.60	77.5 ± 10.50	94.3 ± 28.75	107.2 ± 12.69	118.2 ± 42.07
補正器官重量 (g) [b)]	NC	102.0	NC	85.6	NC	97.6	NC	117.0
剖検								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
大腸：暗色内容物	0	0	0	2	4	3	4	4
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，NC: 算出せず

a) 尿中 DPD を尿中 Cr 濃度で補正した，b) 最終体重にて補正した平均器官重量

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		500 [100]		1000 [200]		2000 [400]	
動物数	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4	雄／4	雌／4
鉄染色陽性 検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓 ：クッパー細胞／マクロファージ (軽度以上)	1	0	4	0	3	3	3	1
脾臓 ：赤脾髄	4	4	4	4	4	4	4	4
胃 ：粘膜	0	0	1	0	2	2	2	1
十二指腸 ：粘膜表層上皮	0	0	0	0	1	0	0	1
空腸 ：粘膜表層上皮	0	0	0	0	0	0	0	1
：内容物	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸 ：内容物	0	0	0	0	0	0	0	1
結腸 ：粘膜表層上皮	0	0	0	0	3	2	2	4
：内容物	0	0	2	0	4	2	1	4
直腸 ：粘膜表層上皮	0	0	0	0	4	2	3	1
：内容物	0	0	0	0	4	2	2	2
腸間膜リンパ節 ：マクロファージ	0	0	4	0	1	0	3	0
顎下リンパ節 ：マクロファージ	3	2	4	2	4	4	4	4

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験

報告書の題名： PA21: TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 26 OR 39 WEEKS FOLLOWED BY A 6 WEEK RECOVERY PERIODAMENDED FINAL REPORT

被験物質：PA21

動物種/系統：イヌ，ビーグル　　投与期間：26 又は 39 週間　　試験番号：[redacted]0097[redacted]

試験開始週齢：26～40 週齢　　休薬期間：6 週間　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.10

初回投与年月日：雄；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）　　投与方法：経口投与

雌；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）　　溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル　　GLP 適用：適

特記事項：投与群には PA21 の 100, 300 又は 1000 mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回投与した。対照群には空のカプセルを投与した。

無毒性量：2000 mg/kg/日 (1000 mg/kg b.i.d)

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
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								
投与期間 ：暗色便又は液状便	–	–	+	+	+	+	+	+
回復期間 [a] 暗色便又は液状便	–	–	NE	NE	NE	NE	–	–
体重 (kg)								
投与 26 週目 投与 39 週目 [b] 回復 6 週目 [a]	13.6 ± 1.15 13.3 ± 1.05 12.8	10.7 ± 1.37 10.8 ± 1.13 11.7	13.3 ± 0.88 13.3 ± 0.78 NE	11.1 ± 1.53 11.3 ± 1.28 NE	13.1 ± 0.75 13.5 ± 0.71 NE	10.1 ± 0.82 9.9 ± 0.60 NE	13.1 ± 1.44 14.0 ± 1.51 14.6	10.6 ± 1.21 10.7 ± 0.86 11.5
摂餌量（g/週）								
投与 26 週目 投与 39 週目 [b] 回復 6 週目 [a]	2794 ± 22.1 2808 ± 1.8 2806	2114 ± 514.6 2122 ± 471.5 2805	2802 ± 4.6 2807 ± 3.5 NE	2546 ± 207.7 2496 ± 291.6 NE	2615 ± 325.1 2678 ± 263.5 NE	2325 ± 356.9 2170 ± 465.7 NE	2553 ± 269.0 2800 ± 22.0 2743	2390 ± 364.6 1935 ± 456.5 2685
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血圧検査	–	–	–	–	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差（回復期間は平均のみ），–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり，NE: 検査動物なし

a) 各群 2 例の検査動物数，b) 検査動物数：6 例（対照群及び 2000 mg/kg/日群）又は 4 例（200 及び 600 mg/kg/日群）

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
尿検査								
投与 13 週目／検査動物数	9	9	4	4	7	7	9	9
pH	6.0 ± 0.45	5.4 ± 0.12	5.5 ± 0.14	5.6 ± 0.08	5.7 ± 0.47	5.3 ± 0.14	6.5 ± 0.64	6.4 ± 0.78**
リン (mmol/L)	129.0 ± 52.49	135.4 ± 35.65	133.4 ± 9.40	124.1 ± 7.02	84.9 ± 10.65	128.1 ± 20.87	29.4 ± 16.05**	37.6 ± 30.04**
カルシウム (mmol/L)	3.231 ± 1.1469	2.788 ± 0.5252	3.334 ± 1.7676	2.056 ± 0.7543	2.843 ± 0.8542	2.922 ± 0.7498	4.104 ± 2.2061	3.520 ± 1.2433
投与 26 週目／検査動物数	9	9	4	4	7	7	9	9
pH	6.0 ± 0.85	5.5 ± 0.15	5.6 ± 0.24	5.6 ± 0.10	5.7 ± 0.36	5.9 ± 0.58	6.3 ± 0.69	6.0 ± 0.81*
リン (mmol/L)	135.5 ± 69.69	132.1 ± 37.13	120.0 ± 30.30	107.3 ± 12.97	98.3 ± 32.65	89.6 ± 24.11*	52.5 ± 42.83**	64.7 ± 38.39**
カルシウム (mmol/L)	3.048 ± 0.9661	3.088 ± 1.0130	2.939 ± 0.6575	2.603 ± 0.5631	3.224 ± 1.1138	2.760 ± 0.9664	3.109 ± 0.7282	3.469 ± 2.6973
投与 39 週目／検査動物数	6	6	4	4	4	4	6	6
pH	5.8 ± 0.26	5.4 ± 0.17	5.6 ± 0.21	5.7 ± 0.56	6.1 ± 0.68	6.3 ± 0.78	6.2 ± 0.39	6.7 ± 0.76**
リン (mmol/L)	132.1 ± 28.46	112.1 ± 30.07	88.7 ± 23.05*	86.0 ± 42.27	81.1 ± 17.62**	90.3 ± 49.16	34.5 ± 30.04**	36.2 ± 41.41**
カルシウム (mmol/L)	3.404 ± 1.0293	2.698 ± 0.7704	3.581 ± 0.7370	2.484 ± 0.6148	2.695 ± 0.3134	2.464 ± 0.7654	3.000 ± 1.3744	3.219 ± 1.0789
回復 6 週目／検査動物数	2	2	NE	NE	NE	NE	2	2
pH	5.8	5.2					5.3	5.6
リン (mmol/L)	168.7	138.4					136.0	120.3
カルシウム (mmol/L)	1.895	3.061					3.117	2.523
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学検査								
投与 13 又は 14 週目／検査動物数	9	9	4	4	7	7	9	9
リン (mmol/L)	1.40 ± 0.138	1.38 ± 0.181	1.50 ± 0.236	1.46 ± 0.154	1.57 ± 0.185	1.37 ± 0.221	1.70 ± 0.196**	1.44 ± 0.160
カルシウム (mmol/L)	2.67 ± 0.077	2.67 ± 0.076	2.67 ± 0.053	2.74 ± 0.089	2.68 ± 0.037	2.71 ± 0.061	2.67 ± 0.026	2.64 ± 0.056
投与 26 週目／検査動物数	9	9	4	4	7	7	9	9
リン (mmol/L)	1.16 ± 0.120	1.15 ± 0.093	1.17 ± 0.097	0.92 ± 0.247	1.23 ± 0.158	1.09 ± 0.337	1.44 ± 0.135**	1.29 ± 0.192
カルシウム (mmol/L)	2.67 ± 0.091	2.66 ± 0.064	2.67 ± 0.085	2.66 ± 0.113	2.68 ± 0.060	2.67 ± 0.094	2.71 ± 0.057	2.67 ± 0.031

平均 ± 標準偏差（回復期間は平均のみ），多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，NE: 検査動物なし，–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
血液生化学検査（続き）								
投与 39 週目／検査動物数	6	6	4	4	4	4	6	6
リン (mmol/L)	1.14 ± 0.136	0.99 ± 0.292	1.11 ± 0.174	0.84 ± 0.385	1.30 ± 0.199	0.93 ± 0.337	1.43 ± 0.184*	1.08 ± 0.120
カルシウム (mmol/L)	2.69 ± 0.081	2.69 ± 0.064	2.70 ± 0.092	2.71 ± 0.051	2.74 ± 0.059	2.68 ± 0.154	2.81 ± 0.073*	2.67 ± 0.091
回復 6 週目／検査動物数	2	2	NE	NE	NE	NE	2	2
リン (mmol/L)	0.82	1.25					1.08	1.27
カルシウム (mmol/L)	2.55	2.70					2.60	2.70
組織中鉄濃度								
投与 26 週目／検査動物数	3	3	NE	NE	3	3	3	3
肝臓 (mg/kg)	390 ± 105.4	370 ± 85.4			703 ±363.5	480 ± 145.3	563 ± 280.2	683 ± 222.3
腎臓 (mg/kg)	48 ± 1.5	43 ± 2.1			58 ± 12.3	84 ± 48.5	60 ± 12.0	82 ± 13.3
脾臓 (mg/kg)	790 ± 121.2	650 ± 20.0			840 ± 65.6	860 ± 170.6	1023 ± 453.7	1063 ± 319.7
投与 39 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓 (mg/kg)	364 ± 101.6	428 ± 83.0	509 ± 171.4	575 ± 176.7	813 ± 269.9*	693 ± 194.7	778 ± 250.0*	1045 ± 357.1**
腎臓 (mg/kg)	51 ± 9.5	53 ± 5.2	59 ± 16.2	68 ± 20.1	70 ± 19.6	105 ± 52.0	76 ± 10.0*	115 ± 57.9
脾臓 (mg/kg)	770 ± 29.4	780 ± 242.8	860 ± 49.7	908 ± 168.2	953 ± 226.3	970 ± 205.4	1108 ± 504.1	1090 ± 111.7*
回復 6 週目／検査動物数	2	2	NE	NE	NE	NE	2	2
肝臓 (mg/kg)	325	370					1140	1460
腎臓 (mg/kg)	65	54					100	91
脾臓 (mg/kg)	735	645					1360	915
骨代謝回転マーカー	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差（回復期間は平均のみ），多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，NE: 検査動物なし，–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
剖検								
投与 26 週目／検査動物数	3	3	NE	NE	3	3	3	3
大腸： 暗色内容物	0	0			2	2	2	3
投与 39 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
大腸： 暗色内容物	0	0	0	2	4	4	4	4
回復 6 週目／検査動物数	2	2	NE	NE	NE	NE	2	2
大腸： 暗色内容物	0	0					0	0
病理組織学的検査								
投与 26 週目／検査動物数	3	3	NE	NE	3	3	3	3
肝臓 ：色素貪食クッパー細胞／マクロ ファージ	0	0			1	1	2	1
脾臓 ：色素貪食マクロファージ	1	1			2	2	1	3
投与 39 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓 ：色素貪食クッパー細胞／マクロファージ	0	1	0	1	3	2	3	3
脾臓 ：色素貪食マクロファージ	0	0	0	0	0	3	2	1
回復 6 週目／検査動物数	2	2	NE	NE	NE	NE	2	2
肝臓 ：色素貪食クッパー細胞／マクロファージ	0	0					1	2
脾臓 ：色素貪食マクロファージ	0	1					2	1

NE: 検査動物なし

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
鉄染色陽性所見								
投与 26 週目／検査動物数	3	3	NE	NE	3	3	3	3
肝臓								
：クッパー細胞／マクロファージ（軽度以上）	0	0			1	1	1	1
脾臓								
：マクロファージ（中等度以上）	0	0			0	1	1	2
顎下リンパ節								
：マクロファージ（軽度以上）	0	1			2	1	1	2
腸間膜リンパ節								
：マクロファージ	1	1			2	0	2	3
胃								
：内容物	0	0			0	0	0	2
：粘膜上皮	0	0			2	0	0	1
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	2	0			2	3	3	3
十二指腸								
：内容物	0	0			0	0	0	0
：マクロファージ（粘膜固有層又は粘膜下組織）	0	0			0	1	1	0
空腸								
：内容物	0	0			1	0	1	0
：マクロファージ（粘膜固有層）	0	0			1	0	0	0
回腸								
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	0	0			3	1	3	0
盲腸								
：内容物	0	0			1	0	0	0
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	2	1			3	1	3	3

NE: 検査動物なし

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
鉄染色陽性所見（続き）								
投与 26 週目／検査動物数（続き）	3	3	NE	NE	3	3	3	3
結腸								
：内容物	0	0			3	1	2	2
：マクロファージ（粘膜固有層又は粘膜下組織）	0	0			1	0	1	1
直腸								
：内容物	0	0			2	3	2	2
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	1	1			2	2	3	2
投与 39 週目／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓								
：肝細胞	0	0	0	0	0	1	0	4
：クッパー細胞／マクロファージ（軽度以上）	0	0	0	1	3	2	3	3
脾臓								
：マクロファージ（中等度以上）	0	0	0	1	2	0	2	1
顎下リンパ節								
：マクロファージ（中等度以上）	1	0	3	1	3	3	3	3
腸間膜リンパ節								
：マクロファージ	1	2	3	3	4	3	4	4
胃								
：内容物	0	0	1	0	0	1	1	1
：粘膜上皮	0	0	0	0	2	0	3	3
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	1	1	3	2	4	1	4	4
十二指腸								
：内容物	0	0	0	0	1	0	0	1
：マクロファージ（粘膜固有層又は関連リンパ節）	0	1	0	0	1	0	2	1

NE: 検査動物なし

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
鉄染色陽性所見（続き）								
投与 39 週目／検査動物数（続き）	4	4	4	4	4	4	4	4
空腸								
：内容物	0	0	0	0	0	1	0	1
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	0	0	0	1	0	1	1	3
回腸								
：内容物	0	0	0	1	0	0	2	1
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	2	1	2	2	3	2	4	3
盲腸								
：内容物	0	0	0	1	1	1	2	1
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	3	2	3	3	3	4	4	4
結腸								
：内容物	0	0	1	3	3	3	4	2
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	1	1	0	0	1	1	3	2
直腸								
：内容物	0	0	0	3	2	3	4	4
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	2	2	1	2	4	2	3	4

2.6.7.7.7 イヌ 26 又は 39 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		600 [120]		2000 [400]	
動物数	雄／9	雌／9	雄／4	雌／4	雄／7	雌／7	雄／9	雌／9
鉄染色陽性所見（続き）								
回復 6 週目／検査動物数	2	2	NE	NE	NE	NE	2	2
肝臓								
：肝細胞	0	0					1	0
：クッパー細胞／マクロファージ（軽度以上）	0	0					1	2
脾臓								
：マクロファージ（中等度以上）	0	0					2	0
顎下リンパ節								
：マクロファージ（軽度以上）	0	1					2	2
腸間膜リンパ節								
：マクロファージ	0	0					2	2
胃								
：粘膜上皮	0	0					2	2
：マクロファージ（粘膜固有層，粘膜下組織又は関連リンパ節）	1	0					2	2
十二指腸								
：マクロファージ（関連リンパ節）	0	0					1	0
回腸								
：内容物	0	0					0	0
：マクロファージ（粘膜下組織又は関連リンパ節）	0	0					0	2
盲腸								
：内容物	0	0					0	0
：マクロファージ（粘膜固有層又は関連リンパ節）	2	1					2	2
直腸								
：内容物	0	0					0	0
：マクロファージ（粘膜下組織又は関連リンパ節）	1	0					2	2

NE: 検査動物なし

2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名：PA21: BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST
被験物質：PA21
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：[redacted] 078[redacted]
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌　プレート数：3　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.3.1.1
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボン誘導したラット肝 S9, 7.1%　分析細胞数/培養：–
媒体：被験物質；1%メチルセルロース水溶液　陽性対照；ジメチルスルホキシド　GLP 適用：適
処理：試験 1;プレート法，試験 2;プレインキュベーション法　処理年月：[redacted] 年[redacted]～[redacted] 月
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
試験 1

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) [鉄含量 (μg Fe/plate)]	復帰変異コロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*(pKM101)	TA98	TA1537
代謝活性化なし	無処理	-	172	28	137	48	37
	媒体(1%MC)	0	167	21	143	55	43
	PA21	5 [1]	151	21	152	53	51
		15 [3]	137	18	158	55	41
		50 [10]	146	21	157	50	41
		150 [30]	152	22	163	54	40
		500 [100]	150	23	149	50	33
		1500 [300]	149	18	132	26	29
		5000 [1000]	167[P]	16[P]	125[P]	34[P]	22[P]
	SA	2	1008	1053	NT	NT	NT
	4NQO	2	NT	NT	3201	NT	NT
	2NF	2	NT	NT	NT	325	NT
	9AA	50	NT	NT	NT	NT	1302

1%MC: 1%メチルセルロース水溶液，SA: アジ化ナトリウム，4NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド，2NF: 2-ニトロフルオレン，9AA: 9-アミノアクリジン
P: 沈殿を認める，NT: 該当データなし

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験 1

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) [鉄含量 (μg Fe/plate)]	復帰変異コロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*(pKM101)	TA98	TA1537
代謝活性化あり	無処理	-	159	15	117	51	38
	媒体(1%MC)	0	185	24	104	54	44
	PA21	5 [1]	150	22	256	65	43
		15 [3]	166	17	230	57	44
		50 [10]	136	17	233	46	35
		150 [30]	155	21	231	49	35
		500 [100]	144	12	178	51	26
		1500 [300]	162	15	176	58	22
		5000 [1000]	163[P]	9[P]	158[P]	34[P]	25[P]
	2AA	5	1066	361	NT	NT	NT
		10	NT	NT	282	NT	NT
	BP	5	NT	NT	NT	154	141

1%MC: 1%メチルセルロース水溶液，2AA: 2-アミノアントラセン，BP: ベンゾ[a]ピレン
P: 沈殿を認める，NT: 該当データなし

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験 2

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) [鉄含量 (μg Fe/plate)]	復帰変異コロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*(pKM101)	TA98	TA1537
代謝活性化なし	無処理	-	174	17	113	38	26
	媒体(1%MC)	0	162	20	115	46	22
	PA21	50 [10]	160	15	108	47	28
		150 [30]	181	18	111	37	38
		500 [100]	176	18	116	49	26
		1500 [300]	151	18	110	46	29
		5000 [1000]	160[P]	15[P]	121[P]	41[P]	30[P]
	SA	2	1067	945	NT	NT	NT
	4NQO	2	NT	NT	1686	NT	NT
	2NF	2	NT	NT	NT	420	NT
	9AA	50	NT	NT	NT	NT	816
代謝活性化あり	無処理	-	189	22	160	48	44
	媒体(1%MC)	0	187	20	144	53	47
	PA21	50 [10]	168	21	184	41	40
		150 [30]	169	19	173	39	46
		500 [100]	194	22	145	38	48
		1500 [300]	167	16	177	51	48
		5000 [1000]	177[P]	18[P]	160[P]	39[P]	42[P]
	2AA	5	3011	486	NT	NT	NT
		10	NT	NT	412	NT	NT
	BP	5	NT	NT	NT	244	179

1%MC: 1%メチルセルロース水溶液，SA: アジ化ナトリウム，4NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド，2NF: 2-ニトロフルオレン，9AA: 9-アミノアクリジン
2AA: 2-アミノアントラセン，BP: ベンゾ[a]ピレン
P: 沈殿を認める，NT: 該当データなし

2.6.7.8.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験

報告書の題名：PA21: *IN VITRO* MAMMALIAN CHROMOSOME ABERRATION TEST IN CHL CELLS
被験物質：PA21
試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：[redacted] 080[redacted]
系統：チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞株 (CHL/IU)　プレート数：2　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.3.1.2
代謝活性化系：アロクロール 1254 で誘導したラット肝 S9　分析細胞数/培養：100
媒体：被験物質；1%メチルセルロース水溶液　陽性対照；滅菌水　GLP 適用：適
処理：代謝活性化系存在下又は非存在下で 3 時間処理後 12 時間の回復時間　処理年月：[redacted] 年[redacted]～[redacted] 月
細胞毒性：5000 µg/mL の代謝活性化系の存在下又は非存在下において細胞増殖率及び有糸分裂指数のわずかな減少
遺伝毒性：なし
試験 1

代謝活性化	処理時間	回復時間	被験物質	用量 (µg/mL) [鉄含量 (µg Fe/mL)]	細胞増殖率 （媒体対照に対する%）	有糸分裂指数 （媒体に対する%）	染色体構造異常細胞 出現頻度 (%)
代謝活性化あり	3 時間	12 時間	無処置	0	NC	NC	3.5
			媒体	0	100	100	2.0
			PA21	312.5[a] [62.5] 1250[a] [250] 5000[a] [1000]	82 74 93	82 73 48	4.0 3.5 8.0**
			CPA	5	86	38	25.5***
代謝活性化なし	3 時間	12 時間	無処置	0	NC	NC	3.0
			媒体	0	100	100	1.0
			PA21	312.5[a] [62.5] 1250[a] [250] 5000[a] [1000]	78 83 82	91 76 70	5.0 4.0 15.5***
			MMC	0.1	68	109	19.0***

Fisher の直接確率検定（媒体対照との比較）: **: p<0.01, ***: p<0.001
CPA: シクロホスファミド，MMC: マイトマイシン C，NC: 算出せず
a) 沈殿を認める

2.6.7.8.2 チャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験（続き）

試験 2

代謝活性化	処理時間	回復時間	被験物質	用量 (μg/mL) [鉄含量 (μg Fe/mL)]	細胞増殖率 （媒体対照に対する%）	有糸分裂指数 （媒体に対する%）	染色体構造異常細胞 出現頻度 (%)
代謝活性化あり	3 時間	12 時間	無処置	0	NC	NC	2.0
			媒体	0	100	100	2.0
			PA21	2500[a] [500] 3500[a] [700] 5000[a] [1000]	97 84 79	89 77 62	5.0 3.5 4.5
			CPA	5	64	61	20.5***
代謝活性化なし	3 時間	12 時間	無処置	0	NC	NC	0.0
			媒体	0	100	100	3.0
			PA21	3500[a] [700] 4500[a] [900] 5000[a] [1000]	97 106 102	99 93 87	5.5 4.5 6.5
			MMC	0.1	85	101	19.0***

Fisher の直接確率検定（媒体対照との比較）: ***: $p<0.001$

CPA: シクロホスファミド，MMC: マイトマイシン C，NC: 算出せず

a) 沈殿を認める

2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラットの末梢血を用いた小核試験

報告書の題名：PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 26 WEEKS FOLLOWED BY A 6 WEEK RECOVERY PERIOD
被験物質：PA21
試験の種類：ラット末梢血を用いる小核試験
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　評価時期：投与 4 週目及び 24 週目（陽性対照は 24 時間間隔で 2 回投与）　　試験番号：[redacted]0096[redacted]
試験開始週齢：42~48 日齢　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.2.5
投与方法：混餌投与（陽性対照物質については経口投与）
陰性対照物質：基礎飼料　　陽性対照物質：シクロホスファミド　　GLP 適用：適
評価した細胞：網状赤血球　　投与年月：[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
毒性/細胞毒性：750 mg/kg/日以上で体重低値
遺伝毒性：なし　　特記事項：なし
曝露証明：十分な全身曝露は認められず〔薬物動態の吸収の項を参照（^{59}Fe-PA21 を単回経口投与したラットでの血液中放射能濃度）〕

被験物質	投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	投与期間	動物数	小核を有する網状赤血球の出現頻度 (%)	全赤血球における網状赤血球比 (%)
陰性対照	0	4 週	雄／5	0.19	1.77
	0	4 週	雌／5	0.21	1.07
	0	24 週	雄／5	0.30	1.58
	0	24 週	雌／5	0.25	0.95
PA21	200 [40]	4 週	雄／5	0.21	2.30
	200 [40]	4 週	雌／5	0.31	1.07
	200 [40]	24 週	雄／5	0.29	1.53
	200 [40]	24 週	雌／5	0.18	1.12
	750 [150]	4 週	雄／5	0.18	1.81
	750 [150]	4 週	雌／5	0.19	1.31
	750 [150]	24 週	雄／5	0.31	1.31
	750 [150]	24 週	雌／5	0.23	1.15
	2500 [500]	4 週	雄／5	0.21	2.25
	2500 [500]	4 週	雌／5	0.17	1.13
	2500 [500]	24 週	雄／5	0.26	1.43
	2500 [500]	24 週	雌／5	0.20	0.99
シクロホスファミド	20	2 日	雄／5	4.53**	0.04**
	20	2 日	雌／5	3.99**	0.04**

並べ替え検定: **; p<0.01

2.6.7.9.2 ラットの胃及び十二指腸を用いたコメット試験

報告書の題名：Detection of DNA damage in the stomach and duodenum of treated rats using the Comet assay
被験物質：PA21
試験の種類：ラット胃及び十二指腸を用いるコメット試験
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　投与回数：2 回（24 時間間隔）　試験番号：225/4
試験開始週齢：7~8 週齢　性：雄　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.3.2.1
投与方法：経口投与
陰性対照物質：1%メチルセルロース水溶液　陽性対照物質：メタンスルホン酸エチル　GLP 適用：適
観察細胞数/動物：100　投与年月：[redacted] 年[redacted] 月
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし　特記事項：なし
曝露証明：試験実施可能な最大用量

被験物質	対象臓器	投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	投与回数 （回）	標本作製時期 （最終投与後）(hr)	動物数	テールモーメント （平均）	テールインテンシティ (平均)
媒体	胃	0	2	3	6	0.33	2.68
	十二指腸	0	2	3	6	0.45	2.87
PA21	胃	1000 [200]	2	3	6	0.27	2.61
		4000 [800]	2	3	6	0.28	2.73
	十二指腸	1000 [200]	2	3	6	0.27	2.05
		4000 [800]	2	3	6	0.25	2.04
メタンスルホン酸エチル	胃	250	1	3	6	2.42	9.73
	十二指腸	250	1	3	6	2.35	10.04

2.6.7.9.3 ラットの結腸を用いたコメット試験

報告書の題名：Detection of DNA damage in the colon of treated rats using the Comet assay
被験物質：PA21
試験の種類：ラット結腸を用いるコメット試験
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　投与回数：2 回（24 時間間隔）　　試験番号：225/6
試験開始週齢：7~8 週齢　　性：雄　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.3.2.2
投与方法：経口投与
陰性対照物質：1%メチルセルロース水溶液　　陽性対照物質：メタンスルホン酸エチル　　GLP 適用：適
観察細胞数/動物：100　　投与年月：[redacted] 年[redacted] 月
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし　　特記事項：なし
曝露証明：試験実施可能な最大用量

被験物質	対象臓器	投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	投与回数 （回）	標本作製時期 （最終投与後）(hr)	動物数	テールモーメント （平均）	テールインテンシティ (平均)
媒体	結腸	0	2	3	6	0.28	1.75
PA21	結腸	1000 [200] 4000 [800]	2 2	3 3	6 6	0.37 0.37	2.06 2.22
メタンスルホン酸エチル	結腸	250	1	3	6	1.99	7.72

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 がん原性試験：重要な試験以外の試験

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [鉄含量]	性及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
マウス, Crl:CD-1(ICR)	混餌投与	2 週間	25000, 50000, 100000 ppm [5000, 10000, 20000 ppm]	雄 5 匹 雌 5 匹	100000 ppm（雄：19001 mg/kg/日，雌：19801 mg/kg/日）まで，毒性を示唆する所見は認められなかった。	適外	[redacted]0103[redacted]

2.6.7.10.2 がん原性試験：重要な試験

2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験

報告書の題名：PA21: PRELIMINARY TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 13 WEEKS
被験物質：PA21
動物種/系統：マウス，Crl:CD-1 (ICR)　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]0105[redacted]
試験開始週齢：4-5 週齢　　休薬期間：該当せず　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.4.1.2
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：混餌
溶媒/投与形態：混餌による経口投与　　GLP 適用：適
特記事項：なし
無毒性量：2500 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2500 [500]		5000 [1000]		10000 [2000]	
動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
被験物質摂取量 （投与期間平均，mg/kg/日）			2653	2652	5418	5384	10663	10882
特記すべき所見								
一般状態								
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+
体重増加量 (g) [a)]	15.0 ± 2.53	8.7 ± 2.96	13.1 ± 2.89	10.6 ± 3.64	12.1 ± 3.50	9.6 ± 2.58	14.9 ± 3.19	9.8 ± 2.94
摂餌量 (g/動物/週) [b)]	39	39	43	38	47	42	46	43
飼料効率 (%) [b)]	3.3	2.3	2.8	2.5	2.3	2.1	2.7	2.0

平均 ± 標準偏差，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり
a) 投与 0～13 週目の増加量，b) 投与 1～12 週目の平均値

2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2500 [500]		5000 [1000]		10000 [2000]	
動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
血液学的検査								
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
赤血球数 ($\times10^{12}$/L)	9.45 ± 0.477	9.38 ± 0.577	8.96 ± 0.506	9.07 ± 0.290	9.02 ± 0.574	9.04 ± 0.400	8.79 ± 1.053*	8.69 ± 0.411**
ヘマトクリット (L/L)	0.459 ± 0.0212	0.475 ± 0.0254	0.449 ± 0.0198	0.457 ± 0.0124	0.463 ± 0.0205	0.463 ± 0.0157	0.462 ± 0.0362	0.455 ± 0.0184*
ヘモグロビン (g/dL)	14.4 ± 0.59	14.9 ± 0.74	14.0 ±0.62	14.3 ± 0.52	14.5 ± 0.87	14.7 ± 0.69	14.4 ± 1.58	14.4 ± 0.46*
網状赤血球 (%)	3.18 ± 0.647	3.73 ± 1.163	3.21 ±0.521	3.05 ± 1.023	3.36 ± 1.047	2.90 ± 1.134	5.15 ± 3.284**	4.04 ± 1.350
MCH (pg)	15.2 ± 0.55	15.9 ± 0.58	15.6 ± 0.51	15.8 ± 0.62	16.0 ± 0.62**	16.3 ± 0.41	16.5 ± 0.75**	16.6 ± 0.75*
MCV (fL)	48.7 ± 1.66	50.7 ± 1.47	50.1 ± 1.61	50.4 ± 1.62	51.4 ± 1.78**	51.3 ± 1.53	52.9 ± 4.11**	52.4 ± 2.06*
血小板数 ($\times10^{9}$/L)	1268 ± 234.3	1121 ± 157.5	1301 ± 240.2	1245 ± 111.8	1339 ±304.6	1378 ± 217.3**	1428 ± 147.2	1375 ± 231.7**
血液生化学検査								
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
ALP (U/L)	64 ± 33.1	61 ± 12.3	44 ± 11.0	60 ± 12.4	58 ± 32.3	72 ± 14.6	66 ±26.5	96 ± 27.0**
カリウム (mmol/L)	4.1 ± 0.61	3.8 ± 0.39	4.6 ± 0.50	4.3 ± 0.47*	4.5 ± 0.39	4.2 ± 0.54*	4.5 ± 0.54	4.3 ± 0.61*
カルシウム (mmol/L)	2.41 ± 0.141	2.33 ± 0.076	2.38 ± 0.070	2.38 ± 0.072	2.40 ± 0.163	2.38 ± 0.083	2.70 ± 0.187**	2.47 ± 0.102**
リン (mmol/L)	2.36 ± 0.476	1.82 ± 0.655	2.38 ± 0.630	1.80 ± 0.453	2.29 ± 0.709	2.23 ± 0.691	1.49 ± 0.632**	1.71 ± 0.783
総蛋白 (g/L)	57 ± 2.3	53 ± 3.1	54 ± 1.7*	53 ± 2.3	55 ± 2.2*	52 ± 3.0	53 ± 2.5**	53 ± 1.2
アルブミン (g/L)	32 ± 1.4	34 ± 2.5	30 ± 1.8*	33 ± 1.6	31 ± 1.6*	33 ± 2.2	29 ± 2.5**	34 ± 1.3
アルブミン/グロブリン比	1.33 ± 0.127	1.83 ± 0.205	1.27 ± 0.134	1.67 ± 0.123	1.24 ± 0.107	1.79 ± 0.154	1.21 ± 0.130*	1.76 ± 0.161
鉄 (µmol/L)	34 ± 6.0	38 ± 7.8	34 ± 7.7	39 ± 11.1	46 ± 15.4*	45 ± 12.7	59 ± 12.5**	55 ± 13.8**
尿検査								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
尿量 (mL)	2.1 ± 1.16	1.8 ± 0.82	2.8 ± 0.37	2.4 ± 2.84	2.9 ± 1.68	1.8 ± 0.80	2.6 ± 0.44	1.0 ± 0.43
検査動物数	3	3	4	2	3	1	3	1
カルシウム (mmol/L)	1.63 ± 0.275	0.68 ± 0.572	0.83 ± 0.498	1.06 ± 0.000	1.58 ± 0.806	2.29	6.88 ± 1.792**	10.59
リン (mmol/L)	4.4 ± 4.73	1.8 ± 1.04	3.0 ± 2.24	1.5 ± 1.70	0.8 ± 0.26	3.7	0.4 ± 0.44**	0.1

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01

2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2500 [500]		5000 [1000]		10000 [2000]	
動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
器官重量								
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
絶対器官重量 (g)								
胸腺	0.0353 ± 0.01377	0.0399 ± 0.01030	0.0249 ± 0.00791*	0.0369 ± 0.01180	0.0236 ± 0.00873*	0.0390 ± 0.00532	0.0275 ± 0.00764*	0.0391 ± 0.01139
脾臓	0.111 ± 0.0242	0.139 ± 0.0598	0.119 ± 0.0268	0.121 ± 0.0182	0.120 ± 0.0263	0.140 ± 0.0324	0.187 ± 0.0680	0.140 ± 0.0286
補正器官重量 [a] (g)								
腎臓	0.641	0.404	0.688	0.393	0.756*	0.396	0.731**	0.438
肝臓	1.952	1.569	1.935	1.549	2.184**	1.545	2.314**	1.799**
脾臓	0.106	NC	0.120	NC	0.121	NC	0.170**	NC
剖検								
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
胃								
：前胃の肥厚	0	0	1	0	0	0	4[$]	2
：境界縁の肥厚	0	0	0	0	3	1	5[$]	2
十二指腸								
：暗色化	0	0	0	0	0	1	1	3
空腸								
：暗色化	0	0	0	0	0	0	0	2
回腸/パイエル版								
：暗色化	0	0	0	0	0	1	0	1
結腸								
：肥厚	0	0	1	0	4[$]	1	4[$]	1
：暗色化	0	0	4[$]	5[$]	9[$$]	8[$$]	9[$$]	10[$$]
直腸								
：暗色化	0	0	1	0	0	0	2	3
胃腸管内腔								
：暗色内容物	0	0	11[$$]	12[$$]	12[$$]	10[$$]	12[$$]	12[$$]
脾臓								
：肥大	0	3	2	1	3	4	6[$$]	4
膀胱								
：結石	0	0	0	0	0	0	3	0

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01，Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: [$]; p<0.05, [$$]; p<0.01， NC: 算出せず

2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2500 [500]		5000 [1000]		10000 [2000]	
動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
病理組織学的検査 検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓								
：有糸分裂像の増加	0	0	1	0	3	0	6$^{\$\$}$	1
脾臓								
：髄外造血亢進（中等度）	0	3	1	3	0	5	4	5
胃								
：前胃上皮のび慢性過形成	1	1	1	1	1	5	5	7$^{\$}$
：前胃上皮の限局性過形成	0	0	0	0	1	2	1	0
：境界縁上皮の限局性過形成	0	0	0	0	1	0	7$^{\$\$}$	1
：境界縁上皮の限局性過角化	0	0	0	0	2	1	7$^{\$\$}$	1
結腸								
：粘膜過形成	0	0	2	4$^{\$}$	1	1	5$^{\$}$	4$^{\$}$
：粘膜固有層/粘膜下組織炎	0	0	2	1	0	0	0	1
直腸								
：粘膜過形成	0	0	0	0	2	0	9$^{\$\$}$	1
膀胱								
：膀胱炎	0	0	0	0	0	0	3	0
：移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	3	0

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$, $^{\$\$}$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2500 [500]		5000 [1000]		10000 [2000]	
動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
鉄染色陽性所見 検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓								
：小葉辺縁性肝細胞	0	0	2	1	8$^{\$\$}$	6$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$
：クッパー細胞/マクロファージ	3	4	9$^{\$}$	10$^{\$}$	10$^{\$\$}$	11$^{\$\$}$	11$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$
腎臓								
：尿細管上皮	0	1	0	1	0	6$^{\$}$	2	4
：限局性の領域	0	0	2	1	2	1	2	2
脾臓								
：マクロファージ（軽度）	1	5	2	5	3	4	7	7
顎下リンパ節								
：マクロファージ（軽度以上）	0	2	0	4	6	5	4	3
腸間膜リンパ節								
：マクロファージ（軽度以上）	0	0	0	0	2	3	6	4
胃								
：粘膜上皮	0	0	0	0	0	0	4$^{\$}$	0
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	0	3	0	1	0	3	6$^{\$\$}$	0
十二指腸								
：粘膜上皮	6	6	11$^{\$}$	8	10	12$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	7	7	12$^{\$}$	9	9	12$^{\$}$	12$^{\$}$	11
空腸								
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	0	0	0	0	2	2	5$^{\$}$	1

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$, $^{\$\$}$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.1 マウスがん原性用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		2500 [500]		5000 [1000]		10000 [2000]	
動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
鉄染色陽性所見（続き）								
回腸								
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	0	0	1	0	0	1	4$	1
盲腸								
：粘膜上皮	0	0	0	0	0	0	1	0
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	0	0	0	0	0	1	4$	3
結腸								
：粘膜上皮	2	0	2	3	8$	8$$	7$	9$$
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	5	3	9	4	9	11$$	8	10$$
直腸								
：粘膜上皮	0	0	0	0	0	1	9$$	3
：粘膜固有層/粘膜下組織のマクロファージ	0	0	0	3	6$$	11$$	12$$	12$$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; $p<0.05$, $$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.2 マウスがん原性試験

報告書の題名：PA21: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks
被験物質：PA21
動物種/系統：マウス，Crl:CD-1 (ICR)　投与期間：雄 101 週間，雌 104 週間　試験番号：[redacted]0115
試験開始週齢：6 週齢　休薬期間：該当せず　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.4.1.3
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：混餌
溶媒/投与形態：混餌による経口投与　GLP 適用：適
高用量の設定根拠：　マウス 13 週間がん原性用量設定試験（[redacted]0105[redacted]）において，10000 mg/kg/日で尿結石が認められた。本変化は，長期にわたるがん原性試験での生存率に影響が懸念される変化と考えられたことから，本試験の高用量は 5000 mg/kg/日と設定した。
特記事項：なし

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		1250 [250]		2500 [500]		5000 [1000]	
動物数	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60
被験物質摂取量 （投与期間平均 a)，mg/kg/日）			1254	1268	2533	2526	5149	5025
特記すべき所見								
死亡/瀕死による屠殺	39	37	35	31	43	40	45	29
最終剖検例数	21	23	25	29	17	20	15	31
生存率（%）	35	38	42	48	28	33	25	52
体重増加量 a) (g) [%] b)	24.2 ± 6.83	16.2 ± 6.41	21.7 ± 5.85 [-10]	18.9 ± 7.18 [+16]	25.7 ± 9.42 [+6]	17.8 ± 6.64 [+10]	26.6 ± 8.93 [+10]	20.6 ± 7.10* [+27]
摂餌量 a)（g/動物/週） [%] b)	41 ± 2.0	40 ± 2.7	43 ± 3.0 [+4]	40 ± 2.3 [±0]	43 ± 2.9 [+6]	39 ± 3.0 [-1]	43 ± 1.9 [+6]	40 ± 2.7 [±0]
一般状態								
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり
a) 雄：投与 0～100 週，雌：投与 0～104 週，b) 対照群に対する変化率

2.6.7.10.2.2 マウスがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		1250 [250]		2500 [500]		5000 [1000]	
動物数	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60
血液学的検査 a)								
検査動物数	21	21	24	25	15	17	15	30
赤血球 (10^{12}/L)	9.15 ± 1.343	8.38 ± 0.709	8.19 ± 1.495*	7.59 ± 1.253*	7.99 ± 0.772*	8.39 ± 0.646	7.98 ± 1.287*	7.89 ± 0.986
ヘマトクリット (L/L)	0.434 ± 0.0710	0.398 ± 0.0272	0.393 ± 0.0643*	0.374 ± 0.0546	0.393 ± 0.0310*	0.398 ± 0.0255	0.393 ± 0.0434*	0.389 ± 0.0367
ヘモグロビン (g/dL)	13.7 ± 2.05	12.4 ± 0.91	12.3 ± 2.39*	12.0 ± 1.70	12.3 ± 1.18*	12.7 ± 0.89	12.1 ± 1.54*	12.5 ± 1.56
MCV (fL)	47.4 ± 2.26	47.7 ± 2.89	48.3 ± 3.49	49.6 ± 4.73	49.2 ± 2.32	47.6 ± 2.29	49.9 ± 5.04*	49.6 ± 2.36*
MCH (pg)	15.0 ± 0.86	14.9 ± 1.16	15.0 ± 0.91	15.9 ± 1.43	15.4 ± 0.81	15.2 ± 0.88	15.3 ± 1.49	15.9 ± 0.69**
網状赤血球 (%)	3.04 ± 0.994	2.93 ± 0.765	4.94 ± 3.167**	4.73 ± 4.283	4.53 ± 1.793**	3.10 ± 0.738	7.48 ± 10.602**	4.44 ± 2.425*
血液生化学検査 a)								
検査動物数	20	20	20	20	16	20	15	20
リン (mmol/L)	1.90 ± 0.347	2.14 ± 0.384	2.01 ± 0.507	2.25 ± 0.514	1.85 ± 0.584	2.30 ± 0.536	1.46 ± 0.307**	1.81 ± 0.596
鉄 (µmol/L)	47 ± 14.4	39 ± 12.1	49 ± 20.2	44 ± 10.1	56 ± 21.0	45 ± 11.7	55 ± 18.0	54 ± 17.3**
尿検査 b)								
検査動物数	16	19	13	17	15	16	10	16
カルシウム (mmol/L)	1.25 ± 0.507	0.85 ± 0.724	1.18 ± 0.295	0.62 ± 0.261	1.98 ± 1.786	0.77 ± 0.494	2.94 ± 2.118*	1.67 ± 1.690
リン (mmol/L)	17.82 ± 9.544	16.66 ± 9.749	17.77 ± 7.102	20.07 ± 7.992	14.35 ± 12.323	15.83 ± 9.469	13.15 ± 7.931	8.76 ± 4.861**
骨代謝回転マーカー検査 b)								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
尿中 DPD 量 (DPD/Cr:nM/mM) a)	7.36 ± 7.09	13.47 ± 5.71	6.36 ± 1.99	10.41 ± 3.52	5.61 ± 2.39	15.18 ± 13.22	5.19 ± 2.06	12.63 ± 3.44
組織中鉄濃度								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	560 ± 295.9	617 ± 257.8	477 ± 347.4	728 ± 463.0	409 ± 256.1	870 ± 417.5	826 ± 535.6	1066 ± 534.0$
[%] d)			[-15]	[+18]	[-27]	[+41]	[+48]	[+73]
腎臓	132 ± 30.4	243 ± 87.6	137 ± 30.6	331 ± 250.3	130 ± 17.6	329 ± 162.1	162 ± 37.1$	256 ± 100.7
[%] d)			[+4]	[+36]	[-2]	[+35]	[+23]	[+5]
脾臓	1216 ± 432.8	1316 ± 972.7	986 ± 725.4	1448 ± 742.8	835 ± 450.9	1935 ± 1169.6	1051 ± 655.5	1710 ± 765.8
[%] d)			[-19]	[+10]	[-31]	[+47]	[-14]	[+30]

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01，Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; p<0.05

a) 雄：投与 100 週目，雌：投与 104 週目，b) 雄：投与 99 週目，雌：投与 100 週目，c) 尿中デオキシピリジノリン（DPD）を尿中クレアチニン（Cr）濃度で補正した

d) 対照群に対する変化率

2.6.7.10.2.2 マウスがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		1250 [250]		2500 [500]		5000 [1000]	
動物数	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60
剖検								
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
膀胱								
：結石	0	0	0	0	1	0	5$	0
腸間膜リンパ節								
：肥大	7	10	18$	10	14	14	21$$	23
：嚢胞性肥大	0	0	4	1	2	0	9$$	1
胃								
：前胃の粗造化	4	2	4	2	8	5	14$$	12$$
結腸								
：嚢胞状領域	1	0	4	0	5	2	10$$	4
：隆起領域	0	0	0	0	0	1	1	2
：肥厚	0	0	1	0	2	0	1	3
：腫瘤	1	0	1	0	1	2	3	2
盲腸								
：嚢胞状領域	0	0	4	0	4	0	6$	2
：隆起領域	0	0	4	0	1	0	3	5$
：肥厚	0	0	1	0	0	0	2	1
：腫瘤	0	0	1	1	1	0	6$	0
胃腸管内容物の暗色化	2	3	27$$	21$$	37$$	36$$	43$$	49$$
病理組織学的検査－腫瘍性								
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
結腸								
：腺癌 a)	(1), [0], {0}	(0), [0], {0}	(3), [0], {0}	(0), [0], {0}	(5) , [3], {1}	(0) , [0], {0}	(9*), [1], {0}	(3), [0], {0}
：腺腫 a)	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}
盲腸								
：腺癌 a)	(0), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(1), [NA], {NA}	(1), [NA], {NA}	(2), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(1), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; p<0.05, $$; p<0.01，NA: 所見に同意せず

a) ( )；Study pathologist の所見，［ ］；Reviewing pathologist の所見，{ }；Pathology working group の所見

2.6.7.10.2.2 マウスがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		1250 [250]		2500 [500]		5000 [1000]	
動物数	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60
病理組織学的検査－非腫瘍性 検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
膀胱								
：移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	5$	0
：移行上皮扁平上皮化成	0	0	0	0	1	0	1	0
脾臓								
：髄外造血	11	20	18	20	18	23	25$$	22
：色素貪食マクロ ファージ	6	10	7	11	12	20$	14$	17
腸間膜リンパ節								
：リンパ洞拡張/嚢胞化	0	1	8$$	1	5$	1	11$$	1
：形質細胞症	0	0	1	0	3	0	4	0
胃								
：前胃上皮過形成	3	0	1	0	3	2	9	3
：前胃過角化	3	1	1	4	5	4	12$	5
結腸								
：粘膜過形成	5	3	16$	5	22$$	6	25$$	21$$
：粘膜憩室/嚢胞/過形成 a)	(2), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(1), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(3), [NA], {NA}	(2), [NA], {NA}	(6), [NA], {NA}	(4), [NA], {NA}
：憩室 a)	[3], {2}	[0], {0}	[4], {4}	[0], {0}	[5], {7}	[2], {2}	[14], {13}	[7], {7}
盲腸								
：粘膜過形成	2	0	3	0	3	0	15$$	8$$
：粘膜憩室/嚢胞/過形成 a)	(0), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(3), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(4), [NA], {NA}	(0), [NA], {NA}	(12$$),[NA], {NA}	(3), [NA], {NA}
：憩室 a)	[0], {0}	[0], {0}	[4], {4}	[1], {1}	[4], {4}	[0], {0}	[13], {12}	[3], {3}
肝臓								
：色素貪食クッパー細胞	0	7	1	12	2	4	6$	12

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; p<0.05, $$; p<0.01，NA: 所見に同意せず

a) ( )；Study pathologist の所見，［ ］；Reviewing pathologist の所見，{ }；Pathology working group の所見

2.6.7.10.2.2 マウスがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		1250 [250]		2500 [500]		5000 [1000]	
動物数	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60	雄／60	雌／60
鉄染色陽性所見 検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓	23	32	35$^{\$}$	36	35$^{\$}$	41	45$^{\$\$}$	55$^{\$}$
脾臓（軽度以上）	8	7	8	10	14	18	15	17
腸間膜リンパ節	31	43	40	47	47$^{\$\$}$	50	53$^{\$\$}$	53$^{\$}$
顎下リンパ節	45	43	54$^{\$}$	50	52	50	50	53$^{\$}$
胃腸管内容物	0	0	47	44	56	51	56	56
十二指腸	32	29	40	41$^{\$\$}$	37	46$^{\$\$}$	39	48$^{\$\$}$
空腸	1	0	1	1	0	2	0	5$^{\$}$
盲腸	1	0	0	1	3	1	10$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$
結腸	2	3	10$^{\$}$	5	4	16$^{\$\$}$	18$^{\$\$}$	23$^{\$\$}$
直腸	0	1	1	8$^{\$}$	5$^{\$}$	11$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	35$^{\$\$}$
パイエル板	4	1	3	5	9	5	10	12$^{\$\$}$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$, $^{\$\$}$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験

報告書の題名：PA21: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD rats for 104 weeks
被験物質：PA21
動物種/系統：ラット，Crl:CD (SD)　　投与期間：雄 103 週間，雌 99 週間　　試験番号：[redacted]0104
試験開始週齢：5-6 週齢　　休薬期間：該当せず　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.4.1.4
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：混餌
溶媒/投与形態：混餌による経口投与　　GLP 適用：適
高用量の設定根拠： ラットの 26 週間混餌投与及び 6 週間回復試験（[redacted]0104）では，2500 mg/kg/日で腸管粘膜及び膀胱移行上皮過形成が認められたが，忍容性が認められたことから，本試験の高用量は 2500 mg/kg/日に設定した。
特記事項：なし。

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
被験物質摂取量 （投与期間平均 a)，mg/kg/日）			206	205	761	765	2542	2547
特記すべき所見								
死亡/瀕死による屠殺	46	46	42	38	36	46	40	39
最終剖検例数	19	19	23	27	29	19	25	26
生存率（%）	29	29	35	42	45	29	38	40
体重増加量 b)　（g） [%] c)	694 ± 135.3	369 ± 105.0	709 ± 122.2 [+2]	403 ± 78.2 [+9]	665 ± 115.1 [-4]	398 ± 124.0 [+8]	586 ± 121.3** [-16]	335 ± 86.2 [-9]
摂餌量 d)（g/動物/週） [%] c)	192	142	196 [+2]	141 [-1]	191 [-1]	143 [+1]	197 [+3]	139 [-2]
一般状態								
：暗色便 ：尾部暗色調汚染	– 3	– 0	+ 5	+ 0	+ 60	+ 10	+ 65	+ 65
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり
a) 雄：投与 0～99 週，雌：投与 0～103 週，b) 投与 0～88 週，c) 対照群に対する変化率，d) 投与 0～80 週の平均値

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
血液学的検査 [a)]								
検査動物数	21	18	24	24	30	20	25	24
赤血球 (10^{12}/L)	7.81 ± 1.264	7.79 ± 0.480	8.02 ± 0.784	7.39 ± 0.803	8.09 ± 0.499	6.95 ± 0.626**	8.29 ± 0.612	7.51 ± 0.623
ヘマトクリット (L/L)	0.409 ± 0.0539	0.422 ± 0.0278	0.421 ± 0.0346	0.411 ± 0.0332	0.427 ± 0.0182	0.385 ± 0.0284**	0.441 ±0.0298**	0.416 ± 0.0312
ヘモグロビン (g/dL)	13.9 ± 13.9	14.4 ± 0.93	14.4 ± 1.32	14.1 ± 1.32	14.8 ± 0.71	13.6 ± 1.03	15.3 ± 1.06**	14.5 ± 1.42
MCH (pg)	18.0 ± 2.09	18.5 ± 0.85	18.0 ± 0.78	19.2 ± 1.88	18.4 ± 0.99*	19.6 ± 1.03*	18.5 ± 0.68**	19.3 ± 1.19*
MCHC (g/dL)	34.0 ± 0.97	34.1 ± 0.92	34.2 ± 0.85	34.4 ± 0.92	34.8 ± 0.60**	35.2 ± 0.60**	34.7 ± 0.50**	34.8 ± 1.67**
MCV (fL)	52.9 ± 5.72	54.2 ± 1.75	52.6 ± 1.88	56.0 ± 5.28	52.8 ± 2.34	55.5 ± 2.60	53.2 ± 1.91*	55.5 ± 2.22
血液生化学検査 [a)]								
検査動物数	20	19	20	20	20	20	20	20
ALP (U/L)	56 ± 24.2	23 ± 8.6	54 ± 11.2	28 ± 16.7	52 ± 15.9	27 ± 12.6	45 ± 12.5*	24 ± 7.3
尿素 (mmol/L)	3.73 ± 1.255	4.84 ± 0.749	3.68 ± 1.616	4.92 ± 1.054	3.49 ± 0.907	4.95 ± 0.950	4.46 ± 1.115	6.49 ± 1.403**
リン (mmol/L)	1.47 ± 0.149	1.33 ± 0.153	1.46 ± 0.156	1.37 ± 0.162	1.48 ± 0.282	1.41 ± 0.203	1.44 ± 0.260	1.97 ± 0.339**
カルシウム (mmol/L)	2.69 ± 0.078	2.68 ± 0.117	2.69 ± 0.066	2.74 ± 0.097	2.68 ± 0.056	2.66 ± 0.106	2.73 ± 0.090	2.74 ± 0.091
鉄 (µmol/L)	40 ± 14.4	54 ± 11.5	40 ± 14.0	55 ± 16.9	39 ± 11.4	61 ± 19.7	61 ± 18.8**	72 ± 22.3**
尿検査 [a)]								
検査動物数	20 [b)]	19	20	20	20	20	19	20
尿量 (mL)	10.9 ± 4.99	10.5 ± 4.33	14.7 ± 4.80*	13.9 ± 3.30	14.5 ± 4.07*	11.4 ± 5.27	8.2 ± 3.38	9.8 ± 3.89
pH	8.2 ± 0.59	6.6 ± 0.54	8.1 ± 0.75	6.8 ± 0.47	7.9 ± 0.56	7.2 ± 0.79**	8.6 ± 0.45	8.1 ± 0.41**
蛋白 (g/L)	2.79 ± 3.117	0.33 ± 0.343	1.75 ± 1.955	1.02 ± 2.335	1.97 ± 1.502	0.20 ± 0.123	0.88 ± 1.247**	0.62 ± 1.110
ナトリウム (mmol/L)	49.8 ± 12.93	53.3 ± 12.82	57.9 ± 18.42	55.5 ± 8.89	55.2 ± 13.46	61.5 ± 20.40	68.4 ± 19.87**	68.7 ± 20.01*
カリウム (mmol/L)	128.1 ± 26.26	114.8 ± 22.14	122.9 ± 36.54	107.3 ± 13.79	101.1 ± 20.97*	108.7 ± 41.82	134.9 ± 41.97	84.9 ± 20.57**
クロライド (mmol/L)	36.9 ± 12.24	43.4 ± 13.84	53.2 ± 19.86*	43.3 ± 8.35	47.0 ± 17.96*	54.7 ± 21.67*	49.6 ± 21.51*	58.2 ± 15.34**
カルシウム (mmol/L)	3.43 ± 4.860	7.89 ± 3.927	3.95 ± 3.394	7.59 ± 2.875	2.70 ± 1.495	8.78 ± 4.112	17.69 ± 14.682**	13.42 ± 6.659**
リン (mmol/L)	28.25 ± 12.771	31.50 ± 12.087	20.82 ± 10.266*	28.43 ± 9.213	12.90 ± 10.563**	19.39 ± 15.726*	2.07 ± 8.441**	2.63 ± 5.686**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01

a) 雄：投与 103 週目，雌：投与 100 週目，b) pH，カルシウム及びリンの検査動物数は 18 例，蛋白の検査動物数は 19 例

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
血清ビタミン [a)]								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
ビタミン A (μg/mL)	0.161 ± 0.0313	0.150 ± 0.0356	0.137 ± 0.0324	0.123 ± 0.0319	0.138 ± 0.0261	0.142 ± 0.4085	0.121 ± 0.0558*	0.133 ± 0.0160
25-hydroxyvitamin D (ng/mL)	8.98 ± 1.09	8.62 ± 1.14	6.61 ± 1.28	6.71 ± 0.86	7.73 ± 0.98	5.75 ± 0.49 [¶]	4.54 ± 0.73 [¶]	6.75 ± 0.66
1.25-dihydroxyvitamin D (pmol/L)	49.81 ± 20.53	36.22 ± 14.87	33.33 ± 12.10	36.39 ± 19.16	49.77 ± 16.72	15.53 ± 5.68	547.09 ± 87.51 [¥]	275.47 ± 103.56
骨代謝回転マーカー測定 [a)]								
検査動物数	20	19	20	20	20	20	20 [c)]	20
尿中 DPD 量 (DPD/Cr:nM/mM) [b)]	41.73 ± 4.52 [c)]	21.19 ± 3.83	35.15 ± 2.64	19.02 ± 3.63	40.15 ± 4.08	13.91 ± 1.40	89.87 ± 10.44 [¥]	28.49 ± 5.18
血清オステオカルシン (ng/mL)	11.94 ± 0.77	8.87 ± 0.50	18.05 ± 2.82 [¥]	8.92 ± 0.52	11.63 ± 0.78	8.45 ± 0.45	11.67 ± 0.91	10.61 ± 0.55 [¶]
組織中鉄濃度 (mg/kg)								
検査動物数	19	10	20	10	20	10 [d)]	20	10
肝臓 (mg/kg)	322 ± 116.5	427 ± 119.6	348 ± 108.7	495 ± 131.0	423 ± 108.9*	786 ± 306.5**	780 ± 471.6**	1315 ± 807.5**
腎臓 (mg/kg)	231 ± 105.8	165 ± 35.4	229 ± 180.0	171 ± 36.7	202 ± 82.0	211 ± 71.9*	230 ± 65.9	315 ± 40.3**
脾臓 (mg/kg)	1961 ± 817.2	4444 ± 1370.8	2080 ± 1181.5	4327 ± 1902.3	3090 ± 1504.8*	5989 ± 2016.2	7310 ± 3202.8**	9301 ± 2008.3**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05 **; p<0.01，一元配置分散分析法（vs 対照群）: [¶]; p<0.05，Wilcoxon の順位和検定（vs 対照群）: [¥]; p<0.05

a) 雄：投与 103 週目，雌：投与 100 週目，b) 尿中デオキシピリジノリン（DPD）を尿中クレアチニン（Cr）濃度で補正した，c) 尿中 DPD の検査動物数は 19 例

d) 腎臓の検査動物数は 9 例

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
剖検								
検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
腸間膜リンパ節								
：嚢胞形成	0	0	0	0	2	2	14$^{\$\$}$	11$^{\$\$}$
胃								
：暗色内容物	3	0	5	8$^{\$\$}$	17$^{\$\$}$	13$^{\$\$}$	10$^{\$}$	19$^{\$\$}$
十二指腸								
：暗色内容物	2	1	4	4	8$^{\$}$	7$^{\$}$	8$^{\$}$	15$^{\$\$}$
空腸								
：暗色内容物	7	3	17$^{\$}$	22$^{\$\$}$	33$^{\$\$}$	30$^{\$\$}$	36$^{\$\$}$	37$^{\$\$}$
回腸/パイエル版								
：暗色内容物	5	2	27$^{\$\$}$	37$^{\$\$}$	42$^{\$\$}$	47$^{\$\$}$	47$^{\$\$}$	52$^{\$\$}$
：暗色化	0	2	1	1	5$^{\$}$	2	8$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$
盲腸								
：暗色内容物	4	3	41$^{\$\$}$	54$^{\$\$}$	56$^{\$\$}$	60$^{\$\$}$	58$^{\$\$}$	63$^{\$\$}$
：肥厚	2	0	3	1	5	1	15$^{\$\$}$	13$^{\$\$}$
：暗色化	0	1	2	1	5$^{\$}$	2	6$^{\$}$	5
結腸								
：暗色内容物	1	1	33$^{\$\$}$	42$^{\$\$}$	52$^{\$\$}$	48$^{\$\$}$	59$^{\$\$}$	57$^{\$\$}$
：肥厚	0	0	1	0	0	0	5$^{\$}$	9$^{\$\$}$
：暗色化	0	0	5$^{\$}$	8$^{\$\$}$	24$^{\$\$}$	28$^{\$\$}$	47$^{\$\$}$	40$^{\$\$}$
直腸								
：暗色内容物	0	1	33$^{\$\$}$	46$^{\$\$}$	51$^{\$\$}$	54$^{\$\$}$	52$^{\$\$}$	54$^{\$\$}$
：暗色化	0	0	0	1	4	3	9$^{\$\$}$	7$^{\$\$}$
病理組織学的検査－腫瘍性								
検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
甲状腺								
：C 細胞腺腫	6	9	10	6	10	7	14$^{\$}$	6

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$, $^{\$\$}$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
病理組織学的検査－非腫瘍性 検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
甲状腺								
：C-細胞過形成	4	9	8	14	10	16	11	11
上皮小体								
：過形成	8	2	9	5	5	2	1	0
肝臓								
：色素貪食マクロファージ	18	11	20	9	33$^{\$\$}$	30$^{\$\$}$	57$^{\$\$}$	45$^{\$\$}$
：肝細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	4
腎臓								
：皮質の色素沈着	7	5	7	3	6	3	13	16$^{\$\$}$
：皮髄境界部における鉱質沈着	0	41	0	34	0	9	0	1
：腎盂周囲のリンパ球集簇	6	4	5	2	7	3	12	5
：腎盂炎	6	2	2	5	4	5	12	1
脾臓								
：ヘモジデリン沈着	45	60	48	59	62$^{\$\$}$	64	62$^{\$\$}$	64
副腎								
：髄質過形成	19	8	11	13	8	10	2	1
：色素貪食マクロファージ	9	23	11	26	18$^{\$}$	31	24$^{\$\$}$	35$^{\$}$
腸間膜リンパ節								
：リンパ洞拡張/嚢胞化	13	3	11	4	13	0	17	12$^{\$}$
：色素貪食マクロファージ	13	18	21	28	39$^{\$\$}$	39$^{\$\$}$	56$^{\$\$}$	54$^{\$\$}$
腋窩リンパ節								
：色素貪食マクロファージ	5	11	5	17	7	25$^{\$\$}$	30$^{\$\$}$	42$^{\$\$}$
十二指腸								
：粘膜過形成	5	3	2	6	2	6	5	10$^{\$}$
：色素貪食マクロファージ	0	0	1	0	1	0	15$^{\$\$}$	14$^{\$\$}$
空腸								
：色素貪食マクロファージ	0	0	0	1	1	0	7$^{\$\$}$	3

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$, $^{\$\$}$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
病理組織学的検査－非腫瘍性（続き）								
盲腸								
：粘膜過形成	1	0	0	0	2	0	9$	8$$
：粘膜下組織炎	6	3	2	2	3	2	11	9
：色素貪食マクロファージ	0	0	0	0	0	0	21$$	6$
結腸								
：粘膜過形成	0	0	0	0	1	0	6$	8$$
：粘膜下組織炎	1	1	0	0	0	1	4	7$
直腸								
：粘膜過形成	0	0	0	0	0	0	3	4
：粘膜下浮腫	1	0	0	0	1	0	2	4
：粘膜下組織炎	0	0	0	2	0	0	2	3
：色素貪食マクロファージ	0	0	0	0	0	0	16$$	7$$
卵巣								
：色素沈着	-	13	-	12	-	13	-	21
尾								
：炎症	2	1	2	1	2	1	12	1
：毛包炎	1	0	2	0	0	0	5	0
：表皮過形成	1	0	2	0	0	0	7	0
：表皮潰瘍	1	0	1	0	1	0	7	1
：角化嚢胞	1	0	0	1	0	0	8	0

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; $p<0.05$, $$; $p<0.01$

2.6.7.10.2.3 ラットがん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日） [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）		200 [40]		750 [150]		2500 [500]	
動物数	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65	雄／65	雌／65
鉄染色陽性所見 検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
肝臓	37	29	45	41$^{\$}$	57$^{\$\$}$	45$^{\$\$}$	61$^{\$\$}$	60$^{\$\$}$
腎臓	37	14	40	16	42	26$^{\$}$	49$^{\$}$	54$^{\$\$}$
脾臓（高度以上）	2	6	3	11	7	27	29	33
腸間膜リンパ節	16	12	21	30$^{\$\$}$	41$^{\$\$}$	39$^{\$\$}$	59$^{\$\$}$	59$^{\$\$}$
顎下リンパ節	18	49	36$^{\$\$}$	50	39$^{\$\$}$	58$^{\$}$	56$^{\$\$}$	62$^{\$\$}$
十二指腸	1	1	8$^{\$}$	17$^{\$\$}$	15$^{\$\$}$	24$^{\$\$}$	47$^{\$\$}$	55$^{\$\$}$
空腸	1	3	4	9	6	17$^{\$\$}$	29$^{\$\$}$	33$^{\$\$}$
回腸	0	1	2	6	2	9$^{\$}$	19$^{\$\$}$	18$^{\$\$}$
盲腸	0	0	1	0	14$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	53$^{\$\$}$	47$^{\$\$}$
結腸	2	2	26$^{\$\$}$	33$^{\$\$}$	55$^{\$\$}$	59$^{\$\$}$	63$^{\$\$}$	63$^{\$\$}$
直腸	0	0	1	0	22$^{\$\$}$	20$^{\$\$}$	57$^{\$\$}$	55$^{\$\$}$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; $p<0.05$, $^{\$\$}$; $p<0.01$

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)	一群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
ラット, Crl:CD(SD)	強制経口投与 （1% メチルセルロース水溶液）	G6～G17	0, 1000, 2000, 4000 [0, 200, 400, 800]	妊娠雌 6 匹	全投薬群の母動物に暗色便が認められた。	適外	[redacted]0091[redacted]
ウサギ, NZW	強制経口投与 （1% メチルセルロース水溶液）	1500 mg/kg/日: 9 日間 2000 mg/kg/日: 5 日間 1000 mg/kg/日: 14 日間	1000, 1500, 2000 1000（追加） [200, 300, 400, 200（追加）]	非妊娠雌 3 匹	1500 及び 2000 mg/kg/日は著しい体重減少と摂餌不良により，投与をそれぞれ 9 及び 5 日間で終了した。1000 mg/kg/日は動物により影響が異なり，体重及び摂餌に低値が認められる個体もいれば，影響のない個体も認められた。	適外	[redacted]0089[redacted]
ウサギ, NZW	強制経口投与 （1% メチルセルロース水溶液）	G6～G19	0, 300, 600, 900 [0, 60, 120, 180]	妊娠雌 6 匹	全投薬群の母動物に体重及び摂餌量の低値傾向が認められた。	適外	[redacted]0093[redacted]
ラット, Crl:CD(SD)	強制経口投与 （1% メチルセルロース水溶液）	G6～L10	0, 2000, 4000 [0, 400, 800]	妊娠雌 8 匹	2000 及び 4000 mg/kg/日に暗色便及び軟便が認められた。投与初期の母動物の体重に一過性の低値が認められた。	適外	[redacted]0107[redacted]

G=妊娠日齢，L=授乳日齢

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

2.6.7.12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：PA21: FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT STUDY IN THE CD RAT BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION
被験物質：PA21
試験計画：ICH4.1.1 に適　　投与期間：雄: 交配前 4 週，交配期間中及び剖検まで（連日）　　試験番号：[redacted]0098[redacted]
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　雌: 交配前 2 週，交配中及び妊娠 7 日まで（連日）　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.5.1.1
試験開始週齢：雄：約 62 日齢，雌：約 66 日齢　　交尾成立日：Day 0　　GLP 適用：適
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　帝王切開日：G14
特記事項：なし　　投与方法：強制経口投与 (10 mL/kg)
溶媒/投与形態：1% メチルセルロース水溶液
無毒性量：F0 雄一般毒性：1400 mg/kg/日，F0 雌一般毒性：1400 mg/kg/日，F0 雌雄生殖機能：4000 mg/kg/日，F1 初期胚発生：4000 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
雄／評価動物数	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態				
：暗色便	–	+	+	+
：小型便	–	–	+	+
剖検				
胃腸管：暗色内容物	–	+	+	+
体重増加量				
投与 1～8 日 (g)	45 ± 6.7	40 ± 6.6	44 ± 8.7	37 ± 7.4**
[%][a)]		[-11]	[-2]	[-18]
投与 1～29 日 (g)	139 ± 18.4	136 ± 16.1	142 ± 23.6	128 ± 17.7
[%] [a)]		[-2]	[+2]	[-8]
摂餌量				
投与 25～28 日 (g/動物/日)	30 ± 1.6	30 ± 1.1	30 ± 1.1	30 ± 1.6
[%][a)]		[±0]	[±0]	[±0]
血液生化学検査（投与 26 日目）				
検査動物数	11	11	11	11
カルシウム (mmol/L)	2.62 ± 0.084	2.65 ± 0.070	2.64 ± 0.043	2.60 ± 0.081
リン (mmol/L)	2.63 ± 0.126	2.59 ± 0.187	2.65 ± 0.131	2.99 ± 0.305**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: **; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり，G=妊娠日齢，a) 対照群に対する変化率

2.6.7.12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
雄／評価動物数（続き）	22	22	22	22
器官重量 (g)				
脾臓	0.846 ± 0.1025	0.880 ± 0.0983	0.857 ± 0.1358	0.885 ± 0.1247
精巣	3.70 ± 0.254	3.66 ± 0.260	3.86 ± 0.444	3.71 ± 0.354
精巣上体	1.213 ± 0.0660	1.193 ± 0.1005	1.205 ± 0.0778	1.194 ± 0.0984
前立腺	1.110 ± 0.2588	1.104 ± 0.1823	1.106 ± 0.1951	1.108 ± 0.2226
精嚢	2.207 ± 0.4332	2.232 ± 0.5192	2.008 ± 0.2796	2.221 ± 0.3632
交尾動物数（交尾率%）	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)
授胎動物数（授胎率%）	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)
交配所要日数 (%) [a)]	100	100	100	100
雌／評価動物数	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態				
：暗色便	–	+	+	+
剖検	–	–	–	–
器官重量 (g)				
脾臓	0.726 ± 0.1131	0.791 ± 0.1101	0.781 ± 0.0961	0.807 ± 0.1215
体重増加量				
交配前（投与 1～15 日）(g) [%] [b)]	22 ± 12.6	24 ± 10.5 [+9]	24 ± 10.3 [+9]	21 ± 9.0 [-5]
妊娠時（妊娠 0～14 日）(g) [%] [b)]	78 ± 10.4	79 ± 8.5 [+1]	80 ± 7.4 [+3]	80 ± 9.3 [+3]
摂餌量				
交配前（投与 11～14 日）(g) [%] [b)]	20 ± 1.2	20 ± 1.8 [±0]	20 ± 1.2 [±0]	20 ± 1.1 [±0]
妊娠時（妊娠 4～7 日）(g) [%] [b)]	28 ± 2.3	29 ± 2.1 [+4]	28 ± 2.4 [±0]	28 ± 2.1 [±0]

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群），–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり

a) 交配開始から 4 日以内に交尾成立した割合を示す，b) 対照群に対する変化率

2.6.7.12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
雌／評価動物数（続き）	22	22	22	22
血液生化学検査（投与 12 日目） 検査動物数	11	11	11	11
カルシウム (mmol/L)	2.68 ± 0.065	2.64 ± 0.072	2.70 ± 0.065	2.70 ± 0.117
リン (mmol/L)	2.38 ± 0.150	2.29 ± 0.219	2.45 ± 0.163	2.41 ± 0.208
正常性周期動物数（正常動物率%）[a)]	22 (100)	22 (100)	21 (95)	22 (100)
交配所要日数 (%)[b)]	100	100	100	100
交尾動物数（交尾率%）	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)
妊娠動物数（受胎率%）	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)
黄体数	16.0 ± 2.24	16.5 ± 2.32	16.2 ± 2.24	15.8 ± 1.27
着床数	15.4 ± 1.89	15.8 ± 2.37	15.9 ± 2.10	15.6 ± 1.26
着床前胚死亡率 (%)[c)]	3.9 ± 8.3	4.8 ± 8.5	3.2 ± 4.8	2.3 ± 3.7
生存胚数	14.8 ± 2.09	14.8 ± 2.07	15.3 ± 2.14	14.1 ± 2.92
着床後胚死亡率 (%)[c)]	3.8 ± 6.4	6.0 ± 5.8	3.7 ± 5.1	9.5 ± 16.4[§]

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）

a) 正常性周期：4～5 日/周期，b) 交配開始から 4 日以内に交尾成立した割合を示す，c) Wald χ^2 検定（vs 対照群）：[§]; $p<0.05$

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：PA21: EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN CD RATS BY GAVAGE (ONCE DAILY) ADMINISTRATION
被験物質：PA21
試験計画：ICH4.1.3 に適　　投与期間：G6～G17（連日）　　試験番号：[redacted]0095[redacted]
交尾成立日：Day 0
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　帝王切開日：G20　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.5.2.2
試験開始週齢：12 週齢　　投与方法：強制経口投与 (10 mL/kg)　　GLP 適用：適
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　溶媒/投与形態：1% メチルセルロース水溶液
特記事項：なし
無毒性量：F0 雌一般毒性：1400 mg/kg/日，F0 雌生殖機能：4000 mg/kg/日，F1 胚・胎児：4000 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
母体／雌動物				
妊娠動物数	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	1[a)]
流産又は全胚吸収母動物	0	0	0	0
一般状態				
：暗色便 ：小型便	+ –	+ –	+ +	+ +
体重増加量 (G6～G18) (g) [%][b)]	79 ± 8.0	83 ± 11.1 [+5]	84 ± 10.2 [+6]	77 ± 9.1 [-3]
摂餌量 (G19) (g/動物/日) [%][b)]	31 ± 2.9	32 ± 3.2 [+3]	33 ± 4.0 [+7]	31 ± 2.9 [±0]
血液生化学検査 (G17) 評価母動物数	11	11	11	11
カルシウム (mmol/L) リン (mmol/L)	2.64 ± 0.063 1.84 ± 0.180	2.66 ± 0.094 1.70 ± 0.364	2.66 ± 0.057 1.52 ± 0.248**	2.64 ± 0.052 1.35 ± 0.244**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）： **; p<0.01，–: 特記すべき所見なし，G=妊娠日齢
a) 尾部外傷により安楽死 (G16)，b) 対照群に対する変化率

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
母体／雌動物（続き）				
妊娠動物数	22	22	22	22
組織中鉄濃度 (mg/kg), (G20)				
肝臓	91 ± 27.0	101 ± 20.1	137 ± 42.1*	193 ± 114.2**
腎臓	77 ± 20.9	78 ± 25.7	81 ± 14.1	75 ± 10.7
脾臓	1058 ± 159.7	1196 ± 358.2	1077 ± 210.6	1193 ± 277.3
剖検	–	–	–	–
黄体数	15.9 ± 2.22	15.9 ± 1.85	16.7 ± 2.25	16.0 ± 1.96
着床数	15.5 ± 1.92	15.2 ± 1.74	15.5 ± 2.02	15.3 ± 1.45
着床前胚死亡率 (%)[a)]	2.6 ± 4.4	5.4 ± 7.2	6.9 ± 11.2	3.8 ± 4.3
胎児				
評価母体数	22	22	22	21
生存胎児数	14.9 ± 1.63	14.5 ± 1.77	14.7 ± 1.78	14.1 ± 2.21
吸収胚数	0.5 ± 0.74	0.7 ± 0.88	1.0 ± 0.90	1.2 ± 1.50
着床後胚・胎児死亡率 (%)[a)]	3.3 ± 4.3	4.7 ± 5.6	5.3 ± 5.3	8.0 ± 10.8*
胎児の性比（%雄）[a)]	48.8	52.7	53.0	49.4
体重 (g)				
雄	3.78 ± 0.193	3.84 ± 0.211	3.81 ± 0.211	3.82 ± 0.284
雌	3.56 ± 0.188	3.57 ± 0.183	3.63 ± 0.215	3.56 ± 0.218
胎盤重量 (g)	0.55 ± 0.058	0.56 ± 0.050	0.57 ± 0.064	0.54 ± 0.055
組織中鉄濃度 (mg/kg)				
肝臓，雄	223 ± 51.5	239 ± 26.6	259 ± 21.7*	265 ± 31.1**
肝臓，雌	234 ± 32.0	245 ± 28.4	259 ± 28.8	254 ± 25.8
腎臓，雄及び雌	94 ± 53.9	47 ± 16.0*	33 ± 4.8**	35 ± 8.4**
脾臓，雄	240	170	170	130
脾臓，雌	220	140	160	140

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）： *; $p<0.05$, **; $p<0.01$

a) Wald χ^2 検定（vs 対照群）

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
胎児（続き）				
評価母体数	22	22	22	21
胎児の異常				
大奇形				
異常胎児数／観察数	1/328	4/318	1/323	0/296
異常胎児を有する母体数	1	3	1	0
小奇形（骨格）				
異常胎児数／観察数	11/162	6/155	7/164	8/148
異常胎児を有する母体数	6	6	4	6
小奇形（内臓）				
異常胎児数／観察数	30/165	31/159	31/158	29/148
異常胎児を有する母体数	17	18	15	13

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：PA21: EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN THE RABBIT BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION
被験物質：PA21
試験計画：ICH4.1.3 に適
投与期間：G6～G19（連日）
交尾成立日：Day 0
試験番号：[redacted]0092[redacted]
動物種/系統：ウサギ，NZW
帝王切開日：G29
CTD における記載箇所：Section 4.2.3.5.2.5
試験開始週齢：22～26 週齢
投与方法：強制経口投与 (5 mL/kg)
GLP 適用：適
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒/投与形態：1% メチルセルロース水溶液
特記事項：なし
無毒性量：F0 雌一般毒性：500 mg/kg/日，F0 雌生殖機能：1000 mg/kg/日，F1 胎児：500 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	250 [50]	500 [100]	1000 [200]
母体／雌動物				
妊娠動物数（評価動物数）	22	20	22	21
死亡及び瀕死屠殺動物数	1[a)]	0	0	1[b)]
流産又は全胚吸収母動物	1[c)]	0	0	0
一般状態				
：暗色便	–	+	+	+
：褐色尿	–	+	+	+
：乾草の摂取減少	–	–	–	+
：削痩	–	–	–	+
体重増加量 (G6～G19) (kg) [%][d)]	0.21 ± 0.072	0.24 ± 0.148 [+14]	0.26 ± 0.109 [+24]	0.12 ± 0.229 [-43]
摂餌量 (G19) (g/動物/日) [%][d)]	165 ± 47.7	158 ± 40.4 [-4]	146 ± 57.2 [-12]	120 ± 86.0 [-27]
血液生化学検査 (G19) 評価母動物数	11	10	11	10
カルシウム (mmol/L)	3.52 ± 0.131	3.49 ± 0.095	3.46 ± 0.175	3.49 ± 0.118
リン (mmol/L)	1.48 ± 0.220	1.45 ± 0.190	1.42 ± 0.202	1.26 ± 0.207*

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05，–: 特記すべき所見なし，G=妊娠日齢
a) 後肢異常により腰部損傷が疑われたため安楽死 (G28)，b):摂餌不良及び体重減少により安楽死 (G21)
c) 出血を認め，流産が疑われたため安楽死（G23：剖検の結果，全児が子宮内死亡），d) 対照群に対する変化率

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	250 [50]	500 [100]	1000 [200]
母体／雌動物（続き）				
妊娠動物数（評価動物数）	22	20	22	21
組織中鉄濃度 (mg/kg), (G29)				
肝臓	138.5	206.4	154.5	260.6**
腎臓	58.3	62.8	62.6	65.3
脾臓	359.5	372.3	320.5	575.9
剖検	–	–	–	–
黄体数 b)	11.0 ± 2.37	11.2 ± 1.64	11.0 ± 2.61	12.1 ± 2.27
着床数 b)	8.9 ± 2.98	10.1 ± 2.47	10.0 ± 2.49	10.8 ± 2.24*
着床前胚死亡率 (%) a)	18.6 ± 22.2	10.7 ± 13.6	8.3 ± 10.0*	10.5 ± 11.1
F1 胚・胎児				
評価母体数	20	20	22	20
生存胎児数	7.9 ± 2.85	9.3 ± 2.67	9.2 ± 2.24	9.6 ± 2.76
吸収胚数	1.0 ± 0.97	0.9 ± 0.93	0.8 ± 1.05	1.3 ± 2.40
着床後胚・胎児死亡率 (%) a)	12.1 ± 11.2	9.3 ± 10.2	7.5 ± 9.6	10.9 ± 17.5
胎児の性比（%雄） a)	51.9	55.3	46.1	47.1
胎児体重 (g)				
雄	40.6 ± 7.83	40.1± 5.38	39.4 ± 3.66	36.9 ± 3.74
雌	40.2 ± 8.99	38.6 ± 5.30	39.7 ± 4.34	36.2 ± 4.29
胎盤重量 (g)	5.8 ± 1.24	5.6 ± 0.86	5.6 ± 0.90	5.2 ± 0.93
組織中鉄濃度 (mg/kg)				
肝臓，雄	1184.0 ± 350.6	1094.0 ± 255.9	1163.6 ± 341.3	1237.0 ± 260.9
肝臓，雌	1231.7 ± 331.8	964.4 ± 209.9	1161.4 ± 334.1	1232.0 ± 310.4
腎臓，雄	43.2 ± 7.0	42.4 ± 5.0	40.5 ± 3.8	43.8 ± 7.1
腎臓，雌	43.7 ± 11.1	36.2 ± 4.1	42.3 ± 7.9	43.4 ± 7.9
脾臓，雄	152.5 ± 43.5	126.0 ± 11.4	140.0 ± 27.6	137.5 ± 12.6
脾臓，雌	130.0 ± 20.0	140.0 ± 14.1	137.6 ± 37.3	154.0 ± 18.2

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; $p<0.05$, **; $p<0.01$，–: 特記すべき所見なし，G=妊娠日齢

a) Wald χ^2 検定（vs 対照群）

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	250 [50]	500 [100]	1000 [200]
F1 胚・胎児（続き）				
評価母体数	20	20	22	20
胎児の異常：				
大奇形				
異常胎児数／観察数	11/157	3/185	7/202	6/191
異常胎児の母体数	7	3	4	2
小奇形（骨格）				
異常胎児数／観察数	22/146	14/182	17/195	23/185
異常胎児の母体数	13	9	12	12
小奇形（内臓）				
異常胎児数／観察数	14/146	22/182	17/195	7/185
異常胎児の母体数	8	11	10	5
骨化遅延				
骨端				
骨化遅延胎児数 ／観察数	7/146	3/182	3/195	9/185
骨化遅延胎児の母体数	4	2	3	6
中手骨・指骨				
骨化遅延胎児数 ／観察数	10/146	8/182	15/195	31/185
骨化遅延胎児の母体数	4	7	8	9

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

2.6.7.14.1 ラット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

報告書の題名：PA21: Pre- and Post-Natal Development Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration
被験物質：PA21
試験計画：ICH4.1.2 に適　　投与期間：G6～L20（連日）　　試験番号：[redacted]0106
交尾成立日：Day 0　　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.5.3.2
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　　投与方法：強制経口投与 (10 mL/kg)　　GLP 適用：適
試験開始週齢：約 11 週齢　　溶媒/投与形態：1% メチルセルロース水溶液
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　同腹児数の調整/非調整：5 匹/性/腹
特記事項：なし　　無毒性量：F0 雌一般毒性：1400 mg/kg/日，F0 雌生殖機能：4000 mg/kg/日，F1 出生児：4000 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
F0 雌				
妊娠動物数	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産又は全胚吸収母動物	0	1[a)]	0	0
一般状態				
：暗色便	–	+	+	+
剖検				
盲腸：暗色内容物	–	–	–	+
体重増加量				
妊娠時 (G6～G20) (g) [%][b)] 授乳時 (L1～L21) (g) [%][b)]	111 ± 23.6 39 ± 16.9	112 ± 15.4 [+1] 40 ± 15.1 [+3]	119 ± 12.5 [+7] 31 ± 12.6 [-21]	115 ± 11.5 [+4] 38 ± 12.4 [-3]
摂餌量				
妊娠時 (G18～19) (g/動物/日) [%][b)] 授乳時 (L18～20) (g/動物/日) [%][b)]	31 ± 3.1 92 ± 24.8	31 ± 3.5 [±0] 86 ± 11.1 [-7]	30 ± 3.5 [-3] 86 ± 6.5 [-7]	30 ± 2.6 [-3] 87 ± 7.2 [-5]

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群），–: 特記すべき所見なし，G=妊娠日齢，L=授乳日齢
a) 出生児を認めず（子宮内に着床痕 3 箇所），　b) 対照群に対する変化率

2.6.7.14.1 ラット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（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
F0 雌（続き）				
妊娠動物数	22	22	22	22
血液生化学 (L14) 評価母動物数	11	11	11	11
カルシウム (mmol/L)	2.79 ± 0.083	2.78± 0.128	2.87 ± 0.135	2.78 ± 0.142
リン (mmol/L)	0.85 ± 0.326	0.80 ± 0.410	0.89 ± 0.371	0.64 ± 0.206
妊娠期間	–	–	–	–
出産率 (%)	100	95	100	100
異常分娩	0	0	0	0
着床数	15.5 ± 1.6	15.3 ± 2.1	15.5 ± 2.5	16.1 ± 1.7
全出生児死亡母動物	1[a)]	0	0	0
F1 出生児（離乳前）				
評価母体数	21	21	22	22
総産児数/腹	15.0 ± 1.8	14.6 ± 2.3	14.7 ± 2.1	15.1 ± 1.8
生存出生児数/腹	14.7 ± 1.7	14.3 ± 2.3	14.4 ± 2.1	14.7 ± 1.8
出生率 (%)	96.0	95.2	95.1	93.0
生存出生児率 (%)[b)]	98.2	97.8	98.2	97.6
出生 4 日後生存率 (%)[b)]	99.7	99.0	99.4	98.7
離乳率 (%)	98.1	100.0	99.5	97.7
出生児体重 (g)				
1 日齢　雄	6.7 ± 0.6	6.8 ± 0.7	6.8 ± 0.5	6.8 ± 0.5
1 日齢　雌	6.4 ± 0.5	6.4 ± 0.6	6.3 ± 0.5	6.5 ± 0.5
21 日齢　雄	49.9 ± 5.2	49.1 ± 5.5	48.8 ± 3.5	47.7 ± 4.9
21 日齢　雌	48.1 ± 4.7	47.5 ± 4.6	47.2 ± 3.3	46.3 ± 3.8
出生児の性比（%雄）[c)]	52.3	46.5	49.7	49.4
出生児一般状態	–	–	–	–
出生児剖検	–	–	–	–
感覚機能	–	–	–	–

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群），–: 特記すべき所見なし，L=授乳日齢

a) 授乳 1 日，b) Fisher 直接確率検定（vs 対照群），c):Wald $\chi 2$ 検定（vs 対照群）

2.6.7.14.1 ラット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（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
F1 雄（離乳後）				
離乳後評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–
交配前体重増加量 （1～54 日齢）(g) [%][a)]	337 ± 49.6	321 ± 43.1 [-5]	324 ± 34.8 [-4]	310 ± 31.4* [-8]
陰茎亀頭と包皮の分離	–	–	–	–
運動機能	–	–	–	–
学習・記憶	–	–	–	–
交配所要日数 [b)]	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	20 (100.0)
交尾動物数（交尾率%）	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
授胎動物数（授胎率%）	20 (100.0)	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (100.0)

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; $p<0.05$，–: 特記すべき所見なし

a) 対照群に対する変化率，b) 交配開始から 4 日以内に交尾成立した動物数を示す

2.6.7.14.1 ラット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（続き）

投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]	0（対照）	500 [100]	1400 [280]	4000 [800]
F1 雌（離乳後）				
離乳後評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–
交配前体重増加量 （1～29 日齢）(g) [%] [a)]	112 ± 13.6	108 ± 11.7 [-4]	107 ± 14.8 [-5]	105 ± 13.8 [-6]
妊娠時体重増加量 (G0～14) (g) [%][a)]	85 ± 12.9	83 ± 12.1 [-2]	86 ± 7.0 [+1]	83 ± 12.0 [-2]
膣開口	–	–	–	–
運動機能	–	–	–	–
学習・記憶	–	–	–	–
交配所要日数 [b)]	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	20 (100.0)
交尾動物数（交尾率%）	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
妊娠動物数（受胎率%）	20 (100.0)	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
黄体数	16.8 ± 2.02	17.6 ± 2.76	17.1 ± 1.57	16.6 ± 2.70
着床数	15.7 ± 2.83	15.9 ± 2.46	15.9 ± 1.14	15.6 ± 3.59
着床前胚死亡率 (%)[c)]	7.4 ± 12.2	8.7 ± 10.7	7.1 ± 4.9	8.0 ± 16.5
F2 胚：				
生存胚数/腹	15.1 ± 2.99	15.5 ± 2.57	15.3± 1.38	14.8 ± 3.55
着床後胚死亡率 (%)[c)]	4.0 ± 6.27	2.6 ± 6.51	3.5 ± 3.88	4.6 ± 6.11

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群），–: 特記すべき所見なし

a) 対照群に対する変化率，b) 交配開始から 4 日以内に交尾成立した動物数を示す，c) Wald χ^2 検定（vs 対照群）

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17 その他の試験

2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験

報告書の題名：PA21 and PA21-2: Comparative Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 4 Weeks
被験物質：PA21 及び PA21-2
動物種/系統：ラット，Crl:CD(SD)　投与期間：4 週間　試験番号：[redacted]0117
試験開始週齢：6 週齢　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.7.7.1
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：混餌
溶媒/投与形態：混餌による経口投与　GLP 適用：適
特記事項：PA21-2 は PA21 に[redacted]の[redacted] を[redacted][redacted]に[redacted]もの
無毒性量：1000 mg/kg/日（PA21 及び PA21-2 とも）

2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験（続き）

被験物質	0（対照群）		PA21				PA21-2			
投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]			1000 [200]		4000 [800]		1000 [200]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
被験物質摂取量 （投与期間平均 a)，mg/kg/日）			1005	1079	4143	4263	1009	1048	4064	4200
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
体重増加量 (g) [%] b)	174 ± 23.9	60 ± 5.5	166 ± 21.4 [-5]	62 ± 8.1 [+3]	134 ± 16.7** [-23]	54 ± 6.2 [-10]	167 ± 19.1 [-4]	68 ± 6.2* [+13]	116 ± 21.1** # [-33]	46 ± 7.5** # [-23]
摂餌量 a)（g/動物/週） [%] b)	215	151	212 [-1]	150 [-1]	209 [-3]	146 [-3]	215 [±0]	147 [-3]	202 [-6]	140 [-7]
飼料効率 a) (%)	19.7	10.0	18.9	10.4	15.8	9.1	17.6	11.6	14.2	8.2
一般状態										
：暗色便	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+
：被毛汚染	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査										
検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	9	10	10
赤血球数 (10^{12}/L)	7.65 ± 0.419	7.56 ± 0.412	7.72 ± 0.552	7.80 ± 0.256	7.87 ± 0.292	7.60 ± 0.306	7.73 ± 0.319	7.58 ± 0.272	8.06 ± 0.409*	7.64 ± 0.390
ヘモグロビン (g/dL)	15.6 ± 0.84	14.8 ± 0.76	15.5 ± 0.79	15.0 ± 0.55	16.0 ± 0.57	14.9 ± 0.54	15.5 ± 0.45	14.8 ± 0.59	16.5 ± 0.65 **	15.1 ± 0.93
ヘマトクリット (L/L)	0.439 ± 0.0222	0.412 ± 0.0192	0.438 ± 0.0202	0.418 ± 0.0161	0.451 ± 0.0158	0.410 ± 0.0153	0.436 ± 0.0110	0.408 ± 0.0152	0.457 ± 0.0165 *	0.412 ± 0.0254
MCHC (g/dL)	35.5 ± 0.61	35.9 ± 0.44	35.4 ± 0.79	35.9 ± 0.46	35.5 ± 0.74	36.3 ± 0.70	35.5 ± 0.68	36.2 ± 0.66	36.1 ± 0.51	36.7 ± 0.44 **
網状赤血球 (%)	2.52 ± 0.563	2.65 ± 0.680	3.00 ± 0.713	2.39 ± 0.629	2.51 ± 0.375	2.12 ± 0.281	3.01 ± 0.663	2.61 ± 0.527	2.44 ± 0.470	2.02 ± 0.609*

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，(vs PA21 高用量群): #; p<0.05，–: 特記すべき所見なし，+: 所見あり

a) 投与 1～4 週目，b) 対照群に対する変化率

2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験（続き）

被験物質	0（対照群）		PA21				PA21-2			
投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]			1000 [200]		4000 [800]		1000 [200]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
血液生化学検査 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ALP (U/L)	159 ± 34.7	108 ± 15.4	175 ± 28.4	126 ± 33.8	232 ± 42.3**	158 ± 48.5**	181 ± 38.7	135 ± 35.2	263 ± 66.5 **	152 ± 37.0**
尿素 (mmol/L)	4.52 ± 0.502	6.02 ± 1.127	5.01 ± 0.451	6.22 ± 1.099	6.24 ± 1.029**	6.42 ± 0.856	5.19 ± 0.732*	6.14 ± 0.753	5.43 ± 0.687**$^{\#}$	7.17 ± 1.937*
コレステロール (mmol/L)	1.86 ± 0.386	2.07 ± 0.577	1.74 ± 0.353	1.93 ± 0.209	1.96 ± 0.237	1.95 ± 0.363	1.84 ± 0.311	2.12 ± 0.381	2.21 ± 0.276*	1.99 ± 0.318
中性脂肪 (mmol/L)	0.87 ± 0.173	0.56 ± 0.170	0.79 ± 0.359	0.51 ± 0.126	0.74 ± 0.135	0.59 ± 0.171	0.92 ± 0.258	0.62 ± 0.168	1.12 ± 0.384$^{\#\#}$	0.63 ± 0.329
カリウム (mmol/L)	4.5 ± 0.42	4.2 ± 0.24	4.4 ± 0.43	4.0 ± 0.29	4.1 ± 0.23**	4.0 ± 0.18	4.6 ± 0.46	4.2 ± 0.48	3.9 ± 0.29**	4.0 ± 0.39
カルシウム (mmol/L)	2.73 ± 0.099	2.77 ± 0.076	2.68 ± 0.097	2.73 ± 0.062	2.92 ± 0.070**	2.83 ± 0.064	2.70 ± 0.057	2.70 ± 0.069	3.00 ± 0.136**	2.75 ± 0.112$^{\#}$
鉄 (μmol/L)	35 ± 10.0	67 ± 10.1	35 ± 7.9	72 ± 12.5	65 ± 8.4**	77 ± 5.0*	34 ± 5.9	75 ± 11.2	68 ± 9.8**	71 ± 7.1
尿検査 検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	9
尿量 (mL/9 時間)	9.1 ± 2.01	4.4 ± 1.25	6.1 ± 1.69**	4.8 ± 1.46	3.7 ± 1.45**	2.7 ± 1.36**	5.9 ± 1.65**	3.1 ± 1.12*$^{\#\#}$	3.4 ± 1.48**	2.5 ± 0.89**
pH	7.8 ± 0.65	6.7 ± 0.30	8.3 ± 0.42*	7.5 ± 0.71**	8.6 ± 0.23**	7.8 ± 0.75**	8.1 ± 0.50	7.2 ± 0.61*	8.4 ± 0.38*	8.7 ± 0.27**$^{\#\#}$
比重 (g/L)	1028 ± 4.5	1040 ± 10.0	1034 ± 5.8	1033 ± 4.8	1053 ± 14.3**	1051 ± 17.2	1035 ± 6.0	1044 ± 13.0†	1049 ± 18.8**	1041 ± 4.9
尿色調変化 [a)] （濃黄色）	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0
ケトン体 [a)] （中等度）	0	0	1	0	5	0	0	0	3	0
検査動物数	10	10	10	10	10	7	10	9	10	8
尿蛋白 (g/L)	0.69 ± 0.241	0.17 ± 0.021	0.64 ± 0.243	0.13 ± 0.034**	0.27 ± 0.053**	0.13 ± 0.029**	0.72 ± 0.207	0.15 ± 0.033	0.29 ± 0.074**	0.11 ± 0.020**
ナトリウム (mmol/L)	52.7± 12.53	68.6 ± 29.11	52.9 ± 11.33	53.8 ± 17.91	98.8 ± 35.78**	79.7 ± 25.47	53.3 ± 22.37	77.4 ± 33.85	69.8 ± 23.21$^{\#}$	78.4 ± 36.41
カリウム (mmol/L)	190.7 ± 37.61	211.9 ± 53.59	223.2 ± 63.86	183.5 ± 32.94	259.4 ± 75.24*	192.0 ± 37.37	233.1 ± 50.46	207.1 ± 32.36	252.4 ± 97.85	187.3 ± 61.72
クロライド (mmol/L)	61.3 ± 16.35	62.4 ± 23.54	59.2 ± 17.13	59.8 ± 20.72	35.0 ± 8.97**	50.6 ± 23.58	58.3 ± 19.68	62.6 ± 20.29	41.1 ± 24.61*	36.3 ± 13.50*
カルシウム (mmol/L)	1.01 ± 0.758	1.58 ± 0.520	3.10 ± 2.397**	2.58 ± 2.452	26.38 ± 11.186**	16.86 ± 10.555**	1.99 ± 1.714	1.62 ± 0.933	32.73 ± 9.327**	17.75 ± 8.420**
リン (mmol/L)	42.34 ± 18.285	73.23 ± 26.989	13.35 ± 8.809**	39.75 ± 19.780*	0.35 ± 0.227**	0.96 ± 0.927**	28.25 ± 21.032$^{\#}$	50.04 ± 12.357	0.37 ± 0.226**	0.61 ± 0.668**

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，t 検定（PA21 群 vs PA21-2 群）:$^{\#}$; p<0.05　$^{\#\#}$; p<0.01，順位和検定（PA21 群 vs PA21-2 群）: †; p<0.05

2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験（続き）

被験物質	0（対照群）		PA21				PA21-2			
投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]			1000 [200]		4000 [800]		1000 [200]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
組織中鉄濃度 検査動物数	10	10 [b)]	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓 (mg/kg) [%] [a)]	134 ± 30.7	392 ± 82.8	155 ± 41.7 [+16]	462 ± 127.1 [+18]	296 ± 78.2** [+121]	883 ± 238.9** [+125]	155 ± 26.4 [+16]	500 ± 152.0 [+28]	331 ± 80.8** [+147]	850 ± 367.6** [+117]
腎臓 (mg/kg) [%] [a)]	74 ± 16.1	75 ± 15.3	98 ± 46.4 [+32]	87 ± 14.7 [+16]	86 ± 24.9 [+16]	99 ± 11.2** [+32]	65 ± 8.4 [-12]	92 ± 25.1* [+23]	123 ± 98.0 [+66]	96 ± 15.5* [+28]
脾臓 (mg/kg) [%] [a)]	441 ± 88.5	914 ± 270.4	761 ± 271.6** [+73]	1026 ± 304.3 [+12]	887 ± 238.9** [+101]	1378 ± 284.1** [+51]	752 ± 371.9** [+71]	1101 ± 279.8 [+20]	1283 ± 383.6**[#] [+191]	1107 ± 283.1[#] [+21]
器官重量 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
絶対器官重量										
肝臓 (g)	16.232 ± 1.7112	7.796 ± 0.9616	15.790 ± 1.6034	8.598 ± 1.1411	14.481 ± 1.6327	7.652 ± 0.8135	15.795 ± 1.2542	8.419 ± 0.6205	14.474 ± 1.9494	7.469 ± 0.8284
唾液腺 (g)	0.674 ± 0.0852	0.446 ± 0.0430	0.704 ± 0.0680	0.448 ± 0.0170	0.695 ± 0.0577	0.444 ± 0.0502	0.709 ± 0.0599	0.449 ± 0.0326	0.660 ± 0.0940	0.437 ± 0.0464
脾臓 (g)	0.679 ± 0.0766	0.551 ± 0.1024	0.691 ± 0.1186	0.553 ± 0.0844	0.742 ± 0.1466	0.543 ± 0.0790	0.744 ± 0.0581	0.569 ± 0.0814	0.666 ± 0.1115	0.503 ± 0.0525
補正器官重量 [c)]										
肝臓 (g)	14.868	7.759	15.205	8.388	15.546	7.759	14.922	7.728[#]	16.232*	8.301
唾液腺 (g)	0.638	0.445	0.689	0.443	0.723*	0.447	0.686	0.433	0.705	0.456
脾臓 (g)	0.624	0.548	0.668	0.538	0.785**	0.551	0.709	0.517	0.737*	0.566

平均 ± 標準偏差，多重比較検定（vs 対照群）: *; p<0.05　**; p<0.01，t 検定（PA21 群 vs PA21-2 群）:[#]; p<0.05　[##]; p<0.01

a) 対照群に対する変化率，b) 腎臓と脾臓の検査動物数は 9 例，c) 最終体重で補正した平均器官重量

2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験（続き）

被験物質	0（対照群）		PA21				PA21-2			
投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]			1000 [200]		4000 [800]		1000 [200]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
剖検所見										
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃腸管：暗色内容物	0	0	10$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$
結腸：暗色化	0	0	2	4$^{\$}$	10$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	2	8$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
直腸：暗色化	0	0	0	0	4$^{\$}$	7$^{\$\$}$	1	1	4$^{\$}$	7$^{\$\$}$
尾部：褐色調汚染	0	0	0	2	7$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	7$^{\$\$\ \#\#}$	0	7$^{\$\$}$	8$^{\$\$}$
病理組織学的検査										
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
盲腸：粘膜過形成（軽微）	0	0	0	0	1	0	0	0	4$^{\$}$	0
直腸：粘膜過形成（軽微）	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
鉄染色陽性										
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓										
：門脈周囲肝細胞	0	1	0	8$^{\$\$}$	4$^{\$}$	10$^{\$\$}$	0	6$^{\$}$	6$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
：クッパー細胞/マクロファージ	1	2	2	7$^{\$}$	8$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	3	8$^{\$}$	10$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$
腎臓										
：尿細管上皮	0	0	1	0	2	0	0	0	2	0
脾臓										
：赤脾臓マクロファージ（高度）	0	0	0	2	3	7	1	4	4	6
十二指腸										
：内容物	0	0	2	2	3	3	2	5$^{\$}$	3	4$^{\$}$
：粘膜固有層マクロファージ	2	1	8$^{\$}$	8$^{\$\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	7$^{\$}$	9$^{\$\$}$	10$^{\$\$}$	8$^{\$\$}$
空腸										
：内容物	0	0	0	0	1	3	0	0	1	2
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	2	0	4$^{\$}$	3	0	0	2	2
回腸										
：内容物	0	0	1	0	0	5$^{\$}$	1	2	7$^{\$\$\ \#\#}$	8$^{\$\$}$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $^{\$}$; p<0.05　$^{\$\$}$; p<0.01，t 検定（PA21 群 vs PA21-2 群）: $^{\#\#}$; p<0.01

2.6.7.17.1 PA21 及び PA21-2 のラット 4 週間混餌投与毒性比較試験（続き）

被験物質	0（対照群）		PA21				PA21-2			
投与量 (mg/kg/日) [鉄含量 (mg Fe/kg/日)]			1000 [200]		4000 [800]		1000 [200]		4000 [800]	
動物数	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10	雄／10	雌／10
鉄染色陽性（続き）										
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
盲腸										
：内容物	0	0	4$	2	9$$	6$$	6$$	5$	9$$	6$$
：粘膜上皮	0	0	0	0	9$$	7$$	0	0	10$$	10$$
結腸										
：内容物	0	0	3	2	7$$	6$$	2	3	7$$	5$
：粘膜上皮	0	0	10$$	10$$	10$$	10$$	10$$	9$$	10$$	10$$
：粘膜固有層マクロファージ	1	0	10$$	10$$	10$$	10$$	10$$	9$$	10$$	10$$
直腸										
：内容物	0	0	1	1	9$$	4$	1	0	7$$	5$
：粘膜上皮	0	0	0	3	10$$	10$$	0	0	10$$	10$$
：粘膜固有層マクロファージ	0	0	1	2	9$$	10$$	0	0	10$$	9$$
腸間膜リンパ節										
：傍皮質マクロファージ	0	0	2	8$$	7$$	5$	4$	6$$	10$$	9$$

Fisher の直接確率検定（vs 対照群）: $; $p<0.05$　$$; $p<0.01$

2.6.7.17.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名：PA21-2: Bacterial Reverse Mutation Test
被験物質：PA21-2

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：[redacted] 0119
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数：3	CTD における記載箇所：Section 4.2.3.7.7.2
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボン誘導したラット肝 S9, 7.1%		分析細胞数/培養：–
媒体：被験物質；1%メチルセルロース水溶液	陽性対照；ジメチルスホキシド	GLP 適用：適
処理：試験 1；プレート法，試験 2；プレインキュベーション法		処理年月：[redacted] 年[redacted]～[redacted] 月
細胞毒性：なし	遺伝毒性：なし	

2.6.7.17.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験 1

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) [鉄含量 (μg Fe/plate)]	復帰変異コロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*(pKM101)	TA98	TA1537
代謝活性化なし	無処理	-	178	25	165	41	14
	媒体(1%MC)	0	159	24	159	40	13
	PA21-2	5 [1]	177	25	154	42	17
		15 [3]	167	23	110	43	12
		50 [10]	186	25	136	38	15
		150 [30]	167	27	164	37	12
		500 [100]	187	33	142	40	9
		1500 [300]	158	32	145	38	12
		5000 [1000]	163	33	161	42	9
	SA	2	881	1418	NT	NT	NT
	4NQO	2	NT	NT	2663	NT	NT
	2NF	2	NT	NT	NT	268	NT
	9AA	50	NT	NT	NT	NT	431
代謝活性化あり	無処理	-	196	26	204	58	31
	媒体(1%MC)	0	208	25	194	60	29
	PA21-2	5 [1]	212	19	153	55	30
		15 [3]	176	20	179	50	28
		50 [10]	196	26	195	53	27
		150 [30]	204	24	212	60	28
		500 [100]	219	29	224	54	22
		1500 [300]	224	23	197	56	20
		5000 [1000]	194	24	204	52	20
	2AA	5	4562	239	NT	NT	NT
		10	NT	NT	802	NT	NT
	BP	5	NT	NT	NT	325	153

1%MC: 1%メチルセルロース水溶液，SA: アジ化ナトリウム，4NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド，2NF: 2-ニトロフルオレン，9AA: 9-アミノアクリジン
2AA: 2-アミノアントラセン，BP: ベンゾ[a]ピレン
NT: 該当データなし

2.6.7.17.2 PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験 2

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) [鉄含量 (μg Fe/plate)]	復帰変異コロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*(pKM101)	TA98	TA1537
代謝活性化なし	無処理	-	145	16	136	25	8
	媒体(1%MC)	0	147	16	124	26	5
	PA21-2	50 [10]	146	19	120	26	10
		150 [30]	141	18	135	24	9
		500 [100]	130	15	137	22	8
		1500 [300]	130	17	96	22	7
		5000 [1000]	134	13	104	26	7
	SA	2	636	955	NT	NT	NT
	4NQO	2	NT	NT	1254	NT	NT
	2NF	2	NT	NT	NT	272	NT
	9AA	50	NT	NT	NT	NT	431
代謝活性化あり	無処理	-	151	18	154	40	22
	媒体(1%MC)	0	177	16	164	37	27
	PA21-2	50 [10]	186	18	169	34	25
		150 [30]	197	20	133	45	21
		500 [100]	177	17	155	43	26
		1500 [300]	157	18	144	40	25
		5000 [100]	166	15	147	31	22
	2AA	5	3271	381	NT	NT	NT
		10	NT	NT	890	NT	NT
	BP	5	NT	NT	NT	226	113

1%MC: 1%メチルセルロース水溶液，SA: アジ化ナトリウム，4NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド，2NF: 2-ニトロフルオレン，9AA: 9-アミノアクリジン
2AA: 2-アミノアントラセン，BP: ベンゾ[a]ピレン
NT: 該当データなし

2.6.7.17.3 PA21-2 のチャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験

報告書の題名：PA21-2: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test In CHL Cells
被験物質：PA21-2
試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：[redacted] 0121
系統：チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞株 (CHL/IU)　プレート数：2　CTD における記載箇所：Section 4.2.3.7.7.3
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボン誘導したラット肝 S9　分析細胞数/培養：100
媒体：被験物質；1%メチルセルロース水溶液　陽性対照；滅菌水　GLP 適用：適
処理：試験 1；3 時間処理後 12 時間の回復時間，試験 2；代謝活性化系存在下；3 時間処理後 12 時間の回復時間，代謝活性化系非存在下；15 時間処理
処理年月：[redacted] 年[redacted]～[redacted] 月
細胞毒性：5000 μg/mL の代謝活性化系の存在下又は非存在下において細胞増殖率のわずかな減少
遺伝毒性：なし
試験 1

代謝活性化	処理時間	回復時間	被験物質	用量 (μg/mL) [鉄含量 (μg Fe/mL)]	細胞増殖率 （媒体対照に対する%）	染色体構造異常細胞 出現頻度 (%)	染色体数的異常細胞 出現頻度 (%)
代謝活性化あり	3 時間	12 時間	媒体	0	100	1.5	0.5
			PA21-2	1250 [a] [250] 2500 [a] [500] 5000 [a] [1000]	102 102 101	3.5 3.0 3.5	2.0 0.5 0.5
			CPA	5	87	34.0***	0.5
代謝活性化なし	3 時間	12 時間	媒体	0	100	1.5	0.5
			PA21-2	1250 [a] [250] 2500 [a] [500] 5000 [a] [1000]	99 95 74	5.0 3.0 6.0**	0.5 1.5 1.5
			MMC	0.1	86	25.0***	0.5

Fisher の直接確率検定（媒体対照との比較）: **: p<0.01, ***: p<0.001
CPA: シクロホスファミド，MMC: マイトマイシン C
a) 沈殿を認める

2.6.7.17.3 PA21-2 のチャイニーズ･ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験（続き）

試験 2

代謝活性化	処理時間	回復時間	被験物質	用量 (μg/mL) [鉄含量 (μg Fe/mL)]	細胞増殖率 （媒体対照に対する%）	染色体構造異常細胞 出現頻度 (%)	染色体数的異常細胞 出現頻度 (%)
代謝活性化あり	3 時間	12 時間	媒体	0	100	3.0	1.5
			PA21-2	2500 [a] [500] 3500 [a] [700] 5000[a], [1000]	95 82 71	5.5 4.0 5.5	3.5 2.5 3.0
			CPA	5	74	40.0***	3.0
代謝活性化なし	15 時間	0 時間	媒体	0	100	1.5	1.0
			PA21-2	3500 [a] [700] 4500 [a] [900] 5000[a] [1000]	78 69 76	2.5 2.4 3.5	6.0** 4.0** 6.5**
			MMC	0.1	61	67.5***	2.0

Fisher の直接確率検定（媒体対照との比較）: **: p<0.01, ***: p<0.001
CPA: シクロホスファミド，MMC: マイトマイシン C
a) 沈殿を認める