フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.6　毒性試験の概要文

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ (表 2.6.7.1 及び 2.6.7.2) 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.2.1 マウス急性静脈内投与毒性試験 (試験番号 : VFR 035/003710/AC、表 2.6.7.3) 6
2.6.6.2.2 NMRI マウスにおける静脈内投与毒性及び組織毒性試験 (試験番号 : SR-1026/E01 (参考資料) 、表 2.6.7.3) 6
2.6.6.2.3 ラット急性静脈内投与毒性試験 (試験番号 : VFR 034/003711/AC、表 2.6.7.3) 6
2.6.6.2.4 ラット単回静脈内持続注入毒性試験 (試験番号 : VFR 033/000038、表 2.6.7.3) 7
2.6.6.2.5 イヌ単回静脈内持続注入毒性試験 (試験番号 : VFR 032/000037、表 2.6.7.3) 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.1 ラット 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (試験番号 : VFR 042/993363、表 2.6.7.5.1) 7
2.6.6.3.2 ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (試験番号 : VFR 071/043284、表 2.6.7.5.2) 8
2.6.6.3.3 ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (試験番号 : VFR 072/052022、表 2.6.7.5.3) 9
2.6.6.3.4 イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (試験番号 : VFR 041/993362、表 2.6.7.5.4) 9
2.6.6.3.5 イヌ 2 週間反復筋肉内投与毒性予備試験 (連日投与) (試験番号 : VFR 056/030032 (参考資料)) 10
2.6.6.3.6 イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与) (試験番号 : VFR 057/033436、表 2.6.7.5.5) 10
2.6.6.3.7 イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回) (試験番号 : VFR 070/042337、表 2.6.7.5.6) 11
2.6.6.4 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号 : VFR 029/985223、表 2.6.7.6.1) 11
2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 (試験番号 : VFR 028/992094、表 2.6.7.6.2) 12
2.6.6.4.3 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験 (試験番号 : VFR 030/992265、表 2.6.7.6.3) 12

2.6.6.4.4 マウスを用いる小核試験 (試験番号：VFR 031/992700、表 2.6.7.7.1) 12
2.6.6.5 がん原性試験 13
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 13
2.6.6.6.1 ラットを用いた静脈内持続注入投与による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR 050/004685、表 2.6.7.8.1) 13
2.6.6.6.2 ラット及びウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚･胎児発生への影響に関する予備試験 (試験番号：VFR 045/000011 及び VFR 046/000041 (いずれも参考資料) 、表 2.6.7.9.1 及び表 2.6.7.9.3) 14
2.6.6.6.3 ラットを用いた静脈内持続注入投与による胚･胎児発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR 048/002163、表 2.6.7.9.2) 14
2.6.6.6.4 ウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚･胎児発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR 049/004349、表 2.6.7.9.4) 15
2.6.6.6.5 ラットを用いた静脈内持続注入投与による出生前及び出生後の発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR 052/013368、表 2.6.7.10.1) 16
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.7.1 ウサギにおける静脈内投与による刺激性試験 (試験番号：VFR 063/032140) 、動脈内投与による刺激性試験 (試験番号：VFR 054/032138) 及び静脈周囲投与による刺激性試験 (試験番号：VFR 055/032139、表 2.6.7.11) 17
2.6.6.7.2 ブタにおける吸収、変色及び局所刺激性試験 (試験番号：SR-1076/E01 (参考資料) 、表 2.6.7.11) 17
2.6.6.7.3 ブタにおける単回筋肉内投与後の鉄の筋肉残留 (試験番号：SR-1089-01/E01 (参考資料) 、表 2.6.7.11) 17
2.6.6.7.4 ブタにおける各種鉄剤の単回筋肉内投与後の鉄の筋肉残留 (試験番号：SR-1091-01/E01 (参考資料) 、表 2.6.7.11) 17
2.6.6.7.5 Prieur らの方法による血液適合性試験 (試験番号：VFR 065/033243、表 2.6.7.11) 18
2.6.6.8 その他の毒性試験 18
2.6.6.9 考察及び結論 18
2.6.6.10 参考文献 22

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ (表 2.6.7.1 及び 2.6.7.2)

全ての非臨床安全性試験は ICH ガイドラインに従って実施した。多くの試験はカルボキシマルトース第二鉄の予定臨床投与経路である静脈内投与で実施し、いくつかの試験は臨床投与の可能性を考慮して、筋肉内投与で実施した。本剤の毒性試験として、げっ歯類における単回投与 (急性) 毒性試験、ラット及びイヌにおける反復投与 (13 及び 26 週) 毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験の全プログラム、ウサギにおける局所刺激性試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。また、本剤の抗デキストラン抗体との交差反応性をモルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー試験で評価した。がん原性試験は実施しなかった。実施した試験を表 2.6.7.1 に示す。

本剤の静脈内投与に伴う急性毒性は低かった。ラット及びマウスにおける最大非致死量は鉄 1,000 mg/kg を超えており、静脈内持続注入による 1 回あたりの最大臨床用量の 109.9 倍であった。マウスにおける病理組織学的検討では、鉄 250 mg/kg の単回静脈内投与は毒性兆候を示さなかった。また、鉄は肝臓及び脾臓の実質細胞ではほとんど染色されず、主に細網内皮細胞で染色された。想定臨床投与方法に関連して、ラット及びイヌでは最大鉄 240 mg/kg で単回静脈内持続注入 (1 時間) を行ったが、忍容性は良好であった。しかし、これらの単回持続注入試験では、高用量 (鉄 120 及び 240 mg/kg) の投与に伴って、鉄過剰の結果と考えられる肝機能に対する影響が認められた。以上の結果から、鉄 90 mg/kg/週をラット及びイヌにおける 13 週間反復投与毒性試験の高用量に設定し、1 時間静脈内持続注入 (週 1 回) によって投与した。

ラット及びイヌにおける静脈内持続注入による反復投与毒性試験では、慢性的な鉄過剰に伴うと考えられる影響が認められた。ラット及びイヌのいずれにおいても、鉄 30 及び 90 mg/kg/週の投与によって毒性が発現した。主に肝臓の機能変化や病理組織学的変化が認められ、イヌでは肝臓の病理組織学的変化として血管周囲の線維化も認められた。また、鉄 30 及び 90 mg/kg/週の投与によって、赤血球パラメータも減少した。イヌにおいて本剤の心血管系パラメータ (QT 間隔を含む) に対する影響は認められなかった。本剤は、イヌでは局所刺激性を示さなかった。ラットでは投与部位の変化が認められたが、保定及び持続注入方法との関連性が考えられ、毒性学的に重要な所見とは考えられなかった。ラット及びイヌにおける 13 週間毒性試験の無毒性量は、投与方法が異なる (週 1 回の持続注入又は週 3 回の急速注入) 場合であっても、鉄 9 mg/kg/週であった。また、26 週間毒性試験の無毒性量は、ラットでは鉄 3 mg/kg/週、イヌでは鉄 9 mg/kg/週であり、本剤の最大臨床用量 (鉄 9.1 mg/kg/週) と比較してほぼ同様又は低値であったが、毒性試験は正常で十分な鉄を保持する動物を用いて実施されており、本剤で認められた全ての変化は鉄過剰動物で認められる変化についての報告と同様であった。したがって、本剤が補充療法 (貧血の程度及び体内貯蔵鉄の推定量から患者の必要量に合わせて正確な量の鉄を投与する) としてのみ使用されることを踏まえると、反復投与毒性試験

の結果に基づく安全域の不足についての懸念はないと考えられた。鉄過剰及び毒性発現の危険性は投与された総鉄用量に関連しており、本剤由来の鉄の効率的な取り込み及び体内からの低いクリアランスを考慮すると、懸念事項とは考えられなかった。ラット及びイヌ 13 週間毒性試験において無毒性量で投与された総鉄用量は鉄 117 mg/kg (鉄 9 mg/kg/週の 13 回投与) であり、臨床において一連の治療の際に投与される最大総鉄用量は鉄 27.3 mg/kg であることから、13 週間静脈内投与毒性試験における無毒性量と臨床の総暴露量の間に 4.3 倍の安全域が認められる。さらに、ラット及びイヌにおける静脈内急速注入毒性試験 (3 回/週投与) をラットでは 13 及び 26 週間、イヌでは 26 週間毒性試験として実施した。イヌ 26 週間毒性試験では 13 週間中間剖検群を設け、ラット及びイヌ 26 週間毒性試験では 6 週間回復群を設けた。ラット 13 週間及びイヌ 26 週間静脈内急速注入試験における無毒性量は鉄 9 mg/kg/週 (26 週間の総鉄用量 234 mg/kg に相当) であり、臨床曝露量である鉄 27.3 mg/kg に対して 8.6 倍の安全域が認められた。ラットにおける 26 週間毒性試験では雄の鉄 9 mg/kg/週投与群で赤血球数が減少し、無毒性量は雄及び雌でそれぞれ鉄 3 及び 9 mg/kg/週であり、感受性の高い性の所見に基づいた無毒性量は鉄 3 mg/kg/週であった。

組織中鉄濃度の観点から反復投与毒性試験の安全域を評価すると、肝臓中鉄濃度については、有害作用を認めることなく対照群の 20 倍まで増加を示すことがあり、また対照群の 13 ~ 50 倍に達するまで鉄過剰毒性は認められなかった。ラット及びイヌ 26 週間毒性試験における本剤誘発性の鉄過剰の影響は、6 週間の回復期間後においてもほとんど回復が認められなかったが、鉄過剰の影響とその経過については報告されているものと同様であり、正常で十分な鉄を保持する動物の体内貯蔵鉄の緩徐な代謝回転に伴った変化と考えられる。

将来的に本剤が筋肉内投与される可能性を考慮して、イヌ 13 週間筋肉内投与毒性試験を実施した。イヌ 2 週間筋肉内投与毒性試験 (予備試験) では、鉄 12 mg/kg の連日投与によって注射部位の炎症、線維化及び再生が認められたものの、他の毒性所見は観察されなかったことから、13 週間筋肉内投与毒性試験における高用量として鉄 10 mg/kg/日を設定した。

遺伝毒性試験として、3 つの *in vitro* 試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験 (マウスを用いる小核試験) を実施したが、本剤は遺伝毒性を示さなかった。本剤の遺伝毒性試験の結果、無害な分解産物へと素早く分解する本剤の特徴、そして補充療法としての使用を踏まえて、がん原性試験は実施しなかった。

ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験では、本剤に特異的な有害作用は認められなかった。発生 (胚・胎児) 毒性試験では、本剤を投与された母動物の胎児で骨格形態の軽度な異常が認められたが、これらは母動物に対する毒性及び鉄過剰の二次的影響と考えられ、他の鉄複合体で報告されている変化と同様であった。したがって、これらの動物試験では本剤に特異的な催奇形性はないと考えられた。ラットにおける受胎能及び初期胚発生試験では、最大臨床用量 (1 週間) の 9.9 倍の投与量 (鉄 30 mg/kg を 3 回/週) においても、繁殖又は交尾能力に影響を及ぼさなかった。ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では、投与に関連した所見としては、高用量 (鉄 18 mg/kg/日) を投与された母動物の F_1 出生児におい

て、生後初期数日の体重増加量がわずかに減少したのみであった。この所見は母動物の体重増加及び摂餌量のわずかな減少に伴う二次的影響と考えられ、本剤の出生児に対する特異的影響ではなかった。また、本試験における高用量（鉄 18 mg/kg/日; 鉄 126 mg/kg/週）は最大臨床用量（1 週間）の 13.8 倍に相当し、出生前及び出生後の発生に関する試験での生殖パラメータについての無毒性量であると考えられた。

局所刺激性試験として、ウサギにおける試験を静脈内投与で実施し、偶発的な誤投与を考慮し、静脈周囲及び動脈内投与についても検討した。いずれの試験においても、投与部位の変化の範囲及び発生率は、生理食塩液を投与した対照群と同様であった。また、ブタ（4 日齢）における筋肉内投与による局所刺激性試験を、本剤の 10 w/v%投与液（臨床使用予定の 5%投与液よりも濃い）を用いて実施した。このブタ局所刺激モデルを用いて、本剤 16 ロットの影響について検討したが、注射に対する局所反応は認められず、投与液の忍容性は良好であった。さらに、ブタを用いた試験を 2 試験実施し、単回筋肉内投与後の鉄の筋肉への残留を測定した。最初の試験では、本剤の鉄 50 mg/kg の投与に伴う筋肉への残留を定性的に検査し、2 番目の試験では鉄 100 mg 当量の本剤、[redacted]、[redacted] 又は [redacted] を右後肢に注射後、鉄の筋肉への残留を定量的に比較した。いずれの試験においても、鉄製剤の注射の忍容性は良好であった。投与後 7 日の剖検では、注射部位における鉄の残留物が認められた。2 番目の試験では、投与された鉄の 85～96%が注射部位から消失していた。*In vitro* 血液適合性試験では、本剤投与液は血球及び血漿に対して有害作用を示さなかった。

また、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験を行った。当試験では、ウサギで作製した抗デキストラン抗体を含む免疫血清を投与したモルモットを用いて、本剤の PCA 反応惹起能について検討した。デキストランの投与では明確な陽性反応が認められたが、本剤では認められなかった。本剤は抗デキストラン抗体と交差反応性を示さず、デキストラン鉄に感作された患者にも投与可能であると考えられる。本剤の構造及び分解産物は、それ自体が免疫原性を示す可能性は低く、デキストラン鉄と比較して、本剤の使用中に免疫反応が起こる可能性は低いと考えられる。

非経口鉄補充療法として本剤をヒトで使用するにあたり、安全性試験を通して、十分なリスク評価が行われた。反復投与毒性試験で認められた主な有害作用は、動物における慢性的な鉄過剰の影響として予測可能であり、予期しない所見は認められなかった。本剤は遺伝毒性を示さず、良好な生殖発生毒性プロファイルを有し、予定投与経路や予想外の投与経路での投与時も、動物における忍容性は良好であった。本剤は、抗デキストラン抗体と交差反応性を示さず、免疫反応を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ラット及びマウスにおける急性静脈内投与毒性試験と、ラット及びイヌにおける単回静脈内持続注入毒性試験を実施した。静脈内投与の方法は、ヒトでの予定投与経路とした。なお、これらの試験では循環鉄レベルは評価していない。

2.6.6.2.1 マウス急性静脈内投与毒性試験（ 試験番号：VFR 035/003710/AC、表 2.6.7.3 ）

本試験では、各群雌雄各 5 例のマウスに本剤を鉄 1,000 及び 2,000 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。これら単回投与量は、ヒトにおける週あたりの最大投与量である鉄 9.1 mg/kg のそれぞれ 109.9 倍及び 219.8 倍である。鉄 2,000 mg/kg の投与によって、雄 3 例と雌 2 例で投与後に一般状態が悪化し、投与後 3 日での死亡前において体重減少が認められた。これら死亡例の肉眼的検査では、組織の大半で広範なうっ血が認められた。鉄 2,000 mg/kg 投与群の生存例及び鉄 1,000 mg/kg 投与群の全例では一般状態の悪化は認められず、体重増加を示した。剖検時、鉄 2,000 mg/kg 投与群の雄 2 例中 2 例と雌 3 例中 2 例、鉄 1,000 mg/kg 投与群の雄 5 例中 4 例と雌 5 例中 5 例で脾臓の大型化が認められた。したがって、マウスにおける本剤の静脈内急速注入による最大非致死量は、鉄 1,000 mg/kg と考えられた。

2.6.6.2.2 NMRI マウスにおける静脈内投与毒性及び組織毒性試験（ 試験番号：SR-1026/E01（ 参考資料 ）、表 2.6.7.3 ）

本試験では、各群雄 5 例の NMRI マウスを用いて、本剤の 14 ロットをそれぞれ評価した。鉄 250 mg/kg の単回静脈内投与後 4 日間、体重変化を含む一般状態を観察した。剖検後、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、胃及び腸の組織切片を作製し、鉄沈着の範囲及び密度を評価するためにプルシアンブルー及び Kernechtred/ 硫酸アルミニウム染色を行った。結果として、マウスの一般状態及び体重に対する影響は認められなかった。また、組織学的検討によって、多くの鉄が肝臓及び脾臓に分布すること、他器官における鉄沈着は少ないことが示された。いずれの評価器官においても壊死及び組織障害は認められず、ごく少量の鉄が細網内皮系外の実質組織に認められた。本試験では、鉄の組織分布結果から、本剤が安全な非経口鉄剤であることが示された。

2.6.6.2.3 ラット急性静脈内投与毒性試験（ 試験番号：VFR 034/003711/AC、表 2.6.7.3 ）

本試験では、雌雄各 5 例のラットに本剤を鉄 1,000 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。本投与量は、ヒトにおける週あたりの最大投与量である鉄 9.1 mg/kg の 109.9 倍であり、動物に投与しうる最大量と考えられた。投与後、全例で四肢及び肢端の腫脹及び暗調化が認められたが、投与後 3 日までに回復した。剖検時、雄 5 例中 5 例と雌 5 例中 4 例で脾臓の大型化が認められた。したがって、ラットにおける本剤の静脈内急速注入による最大非致死量は、鉄 1,000 mg/kg と考えられた。

2.6.6.2.4 ラット単回静脈内持続注入毒性試験 (試験番号：VFR 033/000038、表 2.6.7.3)

本試験では、各群雌雄各 3 例のラットに本剤を 60、120 及び 240 mg/kg の用量で、1 時間かけて静脈内持続注入した。投与後の観察期間は 7 日とした。死亡例及び一般状態の悪化は認められず、体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。投与後、全例で血中トランスアミナーゼ、特に ALT の軽微な上昇が認められ、雄の鉄 120 及び 240 mg/kg 投与群で顕著であった。剖検時、鉄 240 mg/kg 投与群の全例で膵臓の褐変が認められた。鉄 240 mg/kg のラットにおける忍容性は良好であったが、鉄の蓄積及び過剰の可能性から、反復静脈内持続注入の投与には不適と考えられた。鉄 60 及び 120 mg/kg 投与群における変化は軽微であり、鉄 90 mg/kg を 13 週間反復投与毒性試験の高用量に設定した。

2.6.6.2.5 イヌ単回静脈内持続注入毒性試験 (試験番号：VFR 032/000037、表 2.6.7.3)

本試験では、各群雌雄各 1 例のイヌに本剤を 60、120 及び 240 mg/kg の用量で、1 時間かけて静脈内持続注入した。投与後の観察期間は 7 日とした。死亡例は認められず、体重、摂餌量、心電図及び血圧に対する影響は認められなかった。全例で血中トランスアミナーゼの軽微な上昇が認められ、アルカリホスファターゼの上昇も同様に認められた。雌雄で鉄 240 mg/kg の投与に伴う APTT の著明な延長が認められたが、他の投与群では認められなかった。剖検時、鉄 240 mg/kg 投与群の雌雄及び鉄 120 mg/kg 投与群の雌でリンパ節の暗調化が認められた。鉄 240 mg/kg のイヌにおける忍容性は良好であったが、鉄の蓄積及び過剰の可能性から、反復静脈内持続注入の投与には不適と考えられた。鉄 60 及び 120 mg/kg 投与群における変化は軽微であり、鉄 90 mg/kg を 13 週間反復投与毒性試験の高用量に設定した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

SD ラット及びビーグル犬における反復投与毒性試験を実施した。これら試験では、血液生化学検査において循環鉄濃度及び総鉄結合能の評価を含めて実施し、本剤の暴露について検討した。イヌを用いた試験及びラットを用いたいくつかの試験では、本剤の反復投与に伴う鉄曝露の指標として、組織中鉄濃度を試験終了時に評価した。

2.6.6.3.1 ラット 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (試験番号：VFR 042/993363、表 2.6.7.5.1)

本試験では、本剤の反復投与に伴う毒性を評価するために、各群雌雄 10 例の SD ラットに、1 週間に 1 回、鉄 9、30 及び 90 mg/kg/週の用量で、1 時間かけて静脈内持続注入した。鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群の雄で体重増加の減少が認められた。投与に伴う一般状態の変化はなく、死亡例も認められなかった。投与に関連した変化が、鉄沈着の結果としてすべての投与量

で認められ、鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群では脾臓の大型化及び尾 (投与部位) を含む様々な器官及び組織の変色が認められた。この変色は、主に肝臓、脾臓、腎臓及びリンパ節における鉄含有色素沈着として組織学的にも認められた。多くの組織では、色素はマクロファージや血管内皮に限局してごく軽度又は軽度に認められ、他の細胞では病理組織学的な変化は認められなかった。これらの所見の発生率や程度には投与量との関係性が認められ、投与量の増加に伴って影響を受ける組織は増加した。その他にも、全身的な鉄過剰及び特定の組織における鉄の蓄積に伴うと考えられる多くの変化が認められ、特に用量相関的な血漿中鉄濃度の増加に関連していると考えられた。すべての投与群において肝臓及び脾臓重量の増加が認められ、鉄 90 mg/kg/週投与群では腎臓及び肺重量の増加も認められた。血液生化学検査において、特に鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群では投与に関連した血漿中鉄濃度の増加が認められた。しかし、これらの個体の総鉄結合能 (トランスフェリン [鉄輸送タンパク] の間接的な測定) は、鉄 90 mg/kg/週投与群におけるわずかな増加を除いて、対照群と同等であった。グロブリン分画、アルカリホスファターゼ及びトランスアミナーゼ活性、ビリルビン及び尿素の増加が、鉄 90 mg/kg/週投与群では軽度に、鉄 30 mg/kg/週投与群ではごく軽度に認められ、それらの変化は肝臓及び腎臓の病理組織学的変化と関連していると考えられた。加えて、赤血球系のパラメータの用量相関的な減少が、鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群の雄で認められた。本試験において、鉄 30 及び 90 mg/kg/週の用量では鉄過剰の結果として肝臓、脾臓及び腎臓における毒性学的に重要な変化が認められたため、無毒性量は鉄 9 mg/kg/週であると考えられた。

2.6.6.3.2 ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (試験番号 : VFR 071/043284、表 2.6.7.5.2)

本試験では、本剤の反復投与に伴う毒性を評価するために、各群雌雄 10 例の SD ラットに、1 週間に 3 回、鉄 1、3、10 及び 30 mg/kg (鉄 3、9、30 及び 90 mg/kg/週) の用量で 13 週間静脈内急速注入した。さらに、各群雌雄 10 例のラットに、1 週間に 3 回、鉄 3、10 及び 30 mg/kg の用量で 4 週間投与し、T 細胞依存性抗原 (ヒツジ赤血球 [SRBC]) 誘導性の体液性応答に及ぼす本剤の影響について検討した。鉄 9、30 及び 90 mg/kg/週投与群では体重増加が減少し、鉄 90 mg/kg/週投与群では投与に関連した摂餌量に対する影響も認められた。死亡例及び投与に伴う一般状態の変化は認められなかった。赤血球産生の減少が、鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群の末梢血で認められた。血中トランスアミナーゼ値の上昇が鉄 90 mg/kg/週投与群の雌雄及び鉄 30 mg/kg/週投与群の数例の雄で見られ、腎機能障害を示唆する所見 (雌における尿量増加及び尿比重低下、雄における血中尿素の増加) が鉄 90 mg/kg/週投与群で認められた。病理組織学的検討において、鉄の蓄積が実質細胞 (肝臓、腎臓及び副腎) 及び多くの組織のマクロファージでごく軽度又は軽度に認められた。また、リンパ組織や骨髄に免疫毒性を示唆する組織学的な所見は観察されず、プラーク形成試験においても投与による影響は認められなかった。本試験において、鉄 30 及び 90 mg/kg/週の用量では肝臓及び腎臓に対する影響が認められたため、無毒性量は鉄 9 mg/kg/週であると考えられた。

2.6.6.3.3　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (試験番号：VFR 072/052022、表 2.6.7.5.3)

本試験では、本剤の反復投与に伴う毒性を評価するために、各群雌雄 15 例の SD ラットに、1 週間に 3 回、鉄 1、3 及び 10 mg/kg (鉄 3、9 及び 30 mg/kg/週) の用量で 26 週間静脈内急速注入した。さらに、対照群及び高用量群については、26 週間の投与期間後の 6 週間の回復期間のために各群雌雄 6 例を割り当てた。本剤の静脈内急速注入のラットにおける忍容性は良好であった。投与に関連しない死亡が、試験期間中に 3 例 (対照群の雄 2 例、鉄 30 mg/kg/週投与群の雄 1 例) で認められた。摂餌量減少に伴う体重増加の減少が鉄 30 mg/kg/週投与群に認められた。投与終了時の臨床検査において、鉄 30 mg/kg/週投与群の雌雄で赤血球系パラメータが減少し、アルカリホスファターゼ、血中トランスアミナーゼ値 (雄のみ) 及び血中尿素の上昇、また、いくつかの血漿電解質異常も併せて認められた。鉄 9 mg/kg/週投与群の雄では赤血球数の減少 (MCV 及び MCH の高値を伴う) が見られた。病理組織学的検討では、鉄の蓄積が実質細胞 (肝臓、腎臓、脾臓及び副腎) 及び多くの組織のマクロファージでごく軽度又は軽度に見られた。鉄 30 mg/kg/週投与群で見られた所見については、6 週間の休薬による回復性はごく軽度か又はあまり認められなかった。以上のことから、無毒性量は雄が鉄 3 mg/kg/週、雌が鉄 9 mg/kg/週と考えられたが、感受性の高い性に基づき、総合的な無毒性量は鉄 3 mg/kg/週であると考えられた。

2.6.6.3.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (試験番号：VFR 041/993362、表 2.6.7.5.4)

本試験では、本剤の反復投与に伴う毒性を評価するために、各群雌雄 4 例のビーグル犬に、1 週間に 1 回、鉄 9、30 及び 90 mg/kg/週の用量で 1 時間かけて静脈内持続注入した。投与に伴う反応や一般状態の悪化を示唆すると考えられる体重又は摂餌量の変動は認められなかった。しかし、眼及び歯茎の黄変が鉄 90 mg/kg/週投与群で認められ、投与に関連して一過性の液状便の発生頻度も増加した。これらの所見は、鉄沈着の結果としてすべての投与量で認められる、投与に関連した変化 (鉄 90 mg/kg/週投与群における肝臓の肥大や、様々な器官や組織の変色) を示唆する所見と考えられる。器官や組織の変色は、組織学的には主に肝臓、脾臓及び腎臓における鉄含有色素の沈着として認められた。多くの組織では、色素はマクロファージや血管内皮に限局して認められ、他の細胞では病理組織学的変化は認められなかった。これらの所見の発生率や程度には投与量との関係性が認められ、投与量の増加に伴って影響を受ける組織は増加した。さらに、髄外造血が全投与群の肝臓及び脾臓で見られ、血管周囲の線維化が鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群の雌雄の肝臓で見られた。また、肝細胞壊死が鉄 90 mg/kg/週投与群の雄 1 例で認められた。肝臓における病理組織学的変化に関連して、用量相関的な肝重量の増加が雌雄で認められた。血中アルブミン又は総蛋白の軽度の低下が鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群において認められたが、非特異的な肝あるいは腎機能の変化を示唆している可能性がある。また、鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群では予想していた血漿中鉄濃度の増加を示し、併せて総鉄

結合能 (トランスフェリン [鉄輸送タンパク] の間接的な測定) は低下した。投与終了時における肝臓、脾臓及び腎臓中の鉄濃度については、これらすべての組織中の鉄含有量の増加に明らかな用量関係性が認められ、増加の程度は肝臓で最も顕著であった。高用量群 (鉄 90 mg/kg/週投与群) における肝臓中鉄濃度は対照群の約 60 倍であり、本剤の反復投与によって著しい鉄過剰が引き起こされていたと考えられた。非再生性貧血が、雄では鉄 30 及び 90 mg/kg/週投与群で、雌では鉄 90 mg/kg/週投与群のみで認められた。APTT の延長が鉄 90 mg/kg/週投与群の雌雄及び鉄 30 mg/kg/週投与群の雄で認められ、肝臓における病理変化との関連性が考えられた。本試験において、鉄 30 及び 90 mg/kg/週の用量では鉄過剰の結果として肝臓、脾臓及び腎臓において毒性学的に重要な変化が認められたため、無毒性量は鉄 9 mg/kg/週であると考えられた。

2.6.6.3.5 イヌ 2 週間反復筋肉内投与毒性予備試験 (連日投与) (試験番号 : VFR 056/030032 (参考資料))

本試験では、各群雌雄 1 例のビーグル犬に、本剤を鉄 3、6 及び 12 mg/kg/日の用量で 14 日間、後肢及び前肢の筋肉内に投与した。投与容量が注射部位に及ぼす影響を評価するために、被験物質を両前肢及び左後肢に順番に部位を変えて投与し、溶媒は 3 日ごとに右後肢に投与した。必要な投与量となるように、本剤 (鉄 50 mg/mL) を 0.06、0.12 及び 0.24 mL/kg の容量で投与した。本試験における投与の影響は、注射部位に限定された。イヌに鉄 12 mg/kg/日の投与液を全量投与することが困難な場合があり、製剤ではなく、投与容量の多さに起因していると考えられた。試験期間を通して、注射部位に限定した腫脹が散発的に認められた。投与終了時、注射部位の病理組織学的検査ではすべての投与レベルにおいて炎症性細胞の浸潤及び筋肉の線維化又は再生が認められ、媒体の投与部位においてもより小さな範囲で認められた。これらの変化は、投与方法や投与容量の多さに起因していると考えられるが、鉄 6 及び 12 mg/kg/日の投与用量では筋間質の壊死が本剤を投与した前肢の注射部位で認められた。以上の結果から、本試験の無毒性量は鉄 3 mg/kg/日であると考えられた。引き続き実施したイヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験では、鉄 1.25、5 及び 10 mg/kg/日を投与用量に設定し、注射部位で見られる投与外傷に関連した変化のリスクを低減するために、注射部位は、左後肢、右後肢、左右前肢 (前肢については左右の筋肉内に分割して投与) の 3 箇所とし、3 日ごとに各部位に投与されるように、毎日、順に部位を変更した。

2.6.6.3.6 イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与) (試験番号 : VFR 057/033436、表 2.6.7.5.5)

本試験では、各群雌雄 4 例のビーグル犬に、鉄 1.25、5 及び 10 mg/kg/日の用量で、左右前肢 (各前肢に半量ずつ投与) 及び左右後肢の 3 つの部位に順番に、毎日投与した。投与容量は、対照群、鉄 1.25、5 及び 10 mg/kg/日投与群でそれぞれ 0.20、0.025、0.10 及び 0.20 mL/kg/日とした。前肢における投与容量の増加が投与自体に及ぼす影響は限定的であり、いずれの投与群においても予定投与量の少なくとも 95%が投与された。注射部位、主に前肢において、軽度な

腫脹及び痂疲形成が鉄 5 及び 10 mg/kg/日投与群で投与期間中に認められた。体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血圧、血液学的検査及び尿検査において、被験物質の影響は認められなかった。血液検査において、13 週間反復投与後の鉄 5 及び 10 mg/kg/日投与群の雌雄で予想していた血漿中鉄濃度の増加が認められ、雄では総鉄結合能の減少も併せて認められた。投与終了時における肝臓、脾臓及び腎臓中の鉄濃度については、組織中の鉄含有量の増加に明らかな用量関係性が認められ、その増加の程度は肝臓で最も顕著であった。病理組織学的検査では毒性学的変化は認められなかったが、鉄 5 及び 10 mg/kg/日投与群の多くの個体で、肝臓、腎臓、脾臓及びリンパ節における鉄の沈着が用量相関的に増加した。無毒性量は鉄 10 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.3.7 イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回) (試験番号：VFR 070/042337、表 2.6.7.5.6)

各群雌雄 7 例のビーグル犬に、鉄 3、9 及び 30 mg/kg/週の用量で、週に 3 回、静脈内に急速注入した。各群雌雄 3 例については中間試験として投与 13 週に屠殺し、残りの雌雄 4 例については 26 週まで投与試験を継続した。これに加え、対照群及び高用量群に雌雄各 2 例を設け、回復性を評価するために 26 週投与後に 6 週間の無処置期間を設定した。死亡例は認められず、体重、摂餌量、血圧測定、眼科学検査、心電図検査及び全身的な検査においても、投与に関連した変化は認められなかった。26 週間の投与後の鉄 30 mg/kg/週投与群の組織中鉄濃度は、肝臓では対照群の 50 倍程度まで増加した。肝臓の髄外造血の発生頻度及び程度の増加は、26 週間の投与後の鉄 30 mg/kg/週投与群の動物の末梢血における赤血球系パラメータの減少に対する適応反応と考えられた。加えて、同投与群では軽度の肝機能障害 (アルブミン及びコレステロール合成の減少) も認められた。造血及び肝機能に対する影響に基づき、無毒性量は鉄 9 mg/kg/週と考えられた。6 週間の回復期間後において、これらの影響の回復性はほとんど認められなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

本剤の変異原性及び染色体異常誘発性を評価するため、一連の遺伝毒性試験を GLP 基準で実施した。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号：VFR 029/985223、表 2.6.7.6.1)

本剤の細菌を用いる復帰突然変異試験を、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) (TA1535、TA1537、TA98、TA100) 4 試験菌株と大腸菌 (*Escherichia coli*) (CM891) を用いて実施した。全ての菌株において代謝活性化系 (Aroclor 誘導ラット肝 S9 画分、10%) の存在下及び非存在下で実施した。適切な陽性対照を試験菌株ごとに用い、被験物質の最高濃度は

ICH ガイドラインに準拠して 5,000 µg/プレートとした。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関わらず、本剤の細胞毒性及び非変異原性は認められなかった。

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験（試験番号：VFR 028/992094、表 2.6.7.6.2）

哺乳類細胞を用いる *in vitro* の本試験系では、ヒト末梢血リンパ球培養細胞の染色体異常を評価した。試験は代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9 画分、10%）の存在下及び非存在下で実施し、試験濃度を 1,250、2,500 及び 5,000 µg/mL として分裂中期像を観察した。本剤は、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの濃度においても、溶媒対照と比較して統計学的に有意な分裂中期の染色体異常発現率の増加を示さず、倍数体細胞の割合の有意な増加も認められなかった。哺乳類細胞を用いる *in vitro* 試験系において、本剤は染色体異常を示さないと判断した。

2.6.6.4.3 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験（試験番号：VFR 030/992265、表 2.6.7.6.3）

哺乳類細胞を用いる *in vitro* の本試験系では、マウスリンパ腫細胞 L5178Y のサブクローンを用いて、ヘテロ接合型であるチミジンキナーゼ遺伝子座（TK+/-）がチミジンキナーゼ欠損遺伝子型（TK-/-）に変異する正突然変異の検出及び定量を行った。代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9 画分、5%）の存在下及び非存在下で 2 試験を溶媒対照及び陽性対照と併せて、5,000 µg/mL までの濃度で実施した。本剤の 625 µg/mL 以上の濃度において、S9mix 非存在下及び存在下で細胞毒性が認められ、溶媒対照と比較して、変異体頻度の有意な増加も併せて認められた。しかし、これらの変異体頻度の変動は、陽性対照で認められた変動との比較から、生物学的意義は乏しいと考えられた。したがって、本剤はチミジンキナーゼ遺伝子における正突然変異を誘発せず、変異原性はないと考えられた。

2.6.6.4.4 マウスを用いる小核試験（試験番号：VFR 031/992700、表 2.6.7.7.1）

本試験では、マウスの骨髄細胞における本剤の小核の誘発性を評価した。マウスに鉄 125、250 及び 500 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した。溶媒対照群には、0.9%塩化ナトリウム溶液を静脈内投与し、陽性対照群にはマイトマイシン C 12 mg/kg を経口投与した。その結果、本剤投与群では、いずれの採取時間（投与後 24 及び 48 時間）においても、小核を有する幼若赤血球の出現頻度の有意な増加は認められず、投与後の幼若赤血球の割合の有意な減少も認められなかった。なお、陽性対照群ではいずれの指標についても有意な変化が認められた。以上の結果から、本剤は投与可能な最大量を静脈内投与した場合であっても、本試験条件において染色体異常及び骨髄細胞毒性を示さないと判断した。

2.6.6.5　がん原性試験

試験を実施していない。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

静脈内投与によってラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を行った。本剤は、受胎能及び初期胚発生、胚胎児発生、又は出生前及び出生後の発生に有害作用を示さなかった。投与に関連した変化として、本剤を投与した母動物の胎児における軽度の構造変化又は逸脱 (主に骨格) が胚・胎児毒性試験で認められた。しかし、これらの変化は、一般に胎児骨格の成熟過程における一時的な遅延と見なされ、不可逆的な異常である可能性は低く、概して母動物に毒性を示す投与量で認められた。見られた胎児の変化の種類は、他の非経口鉄製剤の文献報告と同様であった。ラットでは、受胎能及び一般的な生殖発生毒性又は出生前後の毒性試験において、生殖のパラメータに及ぼす本剤の特異的影響はなかった。

これらの試験は全て静脈内投与によって実施し、どの時点においても循環血液中の鉄濃度評価のための採血は行わなかった。ラットで行った胎盤及び乳汁移行性試験 (試験番号：VFR 062/033271 及び SR1077/E01) のデータは、乳汁を介して新生児に本剤からの鉄が低濃度移行することを示している。妊娠 12 日におけるラットへの本剤の静脈内投与 (試験番号：VFR 062/033271) では、胎児及び胎盤の放射能濃度は投与後 72 時間まで低く推移し、投与後 7 日の摘出時には、投与量の約 9%が胎児に残っていた。鉄当量として表される胎児の放射能濃度は他の生殖器官の濃度と同様であったが、胎盤における濃度と比較すると低値であり、鉄過剰から胎児を保護する胎盤のバリア機能が示唆された。標識鉄の乳汁中濃度は、分娩後 7 日における母動物への投与後 24 時間でのみ血漿中濃度を超えていた。その後、乳汁中鉄濃度は急速に低下し、投与後 240 時間には検出できなくなった。2 つ目の試験 (試験番号：SR1077/E01) では、分娩日に[^{59}Fe]カルボキシマルトース第二鉄を投与したラットから採取した乳汁において、投与した鉄の 1%未満が 28 日間にわたって検出された。

2.6.6.6.1　ラットを用いた静脈内持続注入投与による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験 (試験番号：VFR 050/004685、表 2.6.7.8.1)

ラットを用いた本受胎能試験では、雌雄ラットに 1 週間に 3 回、鉄 3、9 及び 30 mg/kg/回の用量の本剤を 6 mL/kg の投与容量で 1 時間かけて静脈内持続注入した。試験は 2 期に分けて実施し、それぞれの期で雄については、交配前の 4 週間、交配期間中の 2 週間、さらに第 1 期では交配後の 1～2 週間、第 2 期では交配後の 4 週間投与した。雌については、交配前の 2 週間、交配期間中の 2 週間、さらに交配後の 2 週間 (妊娠期間) のうち最初の 1 週間投与し、子宮内の検査のために交配後 14 日で剖検した。鉄 30 mg/kg/回投与群の雄では、体重増加抑制が見られ、この投与群の交配前の雌についても同様であった。本所見と関連して、この群の雄では

摂餌量が減少していた。軽度の体重減少がこの群の雌で妊娠 3 及び 7 日に認められ、同様に摂餌量の有意な減少が認められた。発情周期、交尾能及び受胎能への本剤の投与による影響はなかった。加えて、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数並びに着床前及び着床後胚損失率によって評価される初期胚発生についても、投与による影響はないと考えられた。精子運動性の試験では投与に関連した変化は認められず、器官重量及び剖検所見にも生殖器への影響は認められなかったが、雄及び妊娠した雌で、鉄過剰によって組織に鉄が沈着したことによる色素沈着と考えられる様々な組織の橙変が、高頻度に認められた。本試験の無毒性量は、親動物については鉄 9 mg/kg/回と考えられ、交尾能、受胎能及び初期胚発生については鉄 30 mg/kg/回と考えられた。

2.6.6.6.2 ラット及びウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する予備試験（ 試験番号：VFR 045/000011 及び VFR 046/000041（ いずれも参考資料 ）、表 2.6.7.9.1 及び 表 2.6.7.9.3)

ラットを用いた胚・胎児毒性予備試験では、交配日を含み交配後 6～17 日まで、鉄 9、30 及び 90 mg/kg/日の用量を 6 mL/kg の投与容量で 1 時間かけて静脈内持続注入し、子宮内の評価及び胎児の検査のために交配後 20 日に解剖した。鉄 90 mg/kg/日投与群では、顕著な一般状態の変化並びに体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、ラットを用いた胚・胎児毒性の本試験で使用することは不適当と考えられた。鉄 30 mg/kg/日投与群では、母動物の毒性として体重増加抑制及び摂餌量のわずかな減少が認められたが、胎児のパラメータ及び胎児重量に対して明らかな影響を及ぼさなかったため、本試験の適切な高用量であると考えられた。鉄 9 mg/kg/日投与群では、対照群と比較してわずかに低い体重増加量を示した。

ウサギを用いた胚・胎児毒性予備試験では、交配後 6 ～ 19 日まで、鉄 9、30 及び 90 mg/kg/日の用量を 6 mL/kg の投与容量で 1 時間かけて静脈内持続注入した。雌は子宮内の評価及び胎児の検査のために交配後 29 日に解剖した。鉄 90 mg/kg/日投与群では、顕著な母動物の毒性として、主に摂餌量及び体重増加量の重度の減少が認められたため、この群の全生存動物を妊娠 16 又は 17 日に切迫屠殺した。剖検では、全ての着床胚の吸収が見られ、脾臓、肝臓及び腎臓の腫脹又は大型化が認められた。鉄 30 mg/kg/日投与群では、鉄 90 mg/kg/日投与群で認められた毒性と同じ母動物の毒性が、程度は軽いものの同様に認められたが、鉄 9 mg/kg/日投与群では、顕著な一般状態の変化あるいは母動物の体重増加又は摂餌量に対する明らかな有害作用は認められなかった。したがって、本試験の高用量は鉄 9 及び 30 mg/kg/日の間が適切であり、最初の高用量として鉄 18 mg/kg/日を選択した。

2.6.6.6.3 ラットを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験（ 試験番号：VFR 048/002163、表 2.6.7.9.2)

ラットを用いた本発生毒性試験では、交配後 6～17 日に、鉄 3、9 及び 30 mg/kg/日の用量の本剤を 6 mL/kg の投与容量で 1 時間かけて静脈内持続注入し、交配後 20 日に子宮内の評価及

び胎児の検査のために剖検した。試験期間中、母動物に死亡例は見られず、妊娠 20 日には全ての雌が生存児を妊娠していた。鉄 30 mg/kg/日投与群では、母動物毒性として体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。剖検では、いくつかの器官において、組織への鉄の沈着によると考えられる橙変又は褐変が見られた。少数の胎児では詳細な骨格検査において肋骨の肥厚又は弯曲が見られたが、胚･胎児の生存又は成長への投与による有害作用はなかった。鉄 9 mg/kg/日投与群では、程度は軽いものの同様の変化が認められたが、本用量は胎児肋骨の形態への有害作用を示さなかった。母動物 2 例におけるリンパ節の橙変を除いて、鉄 3 mg/kg/日投与群では投与による有害作用はなかった。以上より、無毒性量は母動物の毒性については鉄 3 mg/kg/日であり、胚・胎児発生については鉄 9 mg/kg/日であると考えられた。

2.6.6.6.4　ウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験（ 試験番号：VFR 049/004349、表 2.6.7.9.4 ）

ウサギを用いた本発生毒性試験では、交配後 6 ~ 19 日に、鉄 4.5、9、13.5 及び 18 mg/kg/日の用量の本剤を 6 mL/kg の投与容量で 1 時間かけて静脈内持続注入し、交配後 29 日に子宮内の評価及び胎児の検査のために剖検した。試験は 2 期に分けて実施し、第 1 期では鉄 18 mg/kg/日投与群において 2 例の死亡及び 1 例の流産が発現したが、これらの動物では体重増加量及び摂餌量の減少が認められており、母動物毒性が原因であると考えられた。剖検では、組織の橙変又は褐変が観察され、組織における鉄の沈着が示唆された。胚・胎児発生への影響として、着床前胚損失率の増加とその結果生じる平均着床数及び生存胎児数の減少が認められた。3 例の胎児に、剖検でドーム頭及び両側前肢又は四肢の屈曲が見られたが、胎児の頭部及び骨格の詳細な検査はこの用量では行わなかった。鉄 13.5 mg/kg/日投与群では、摂餌量減少が見られた母動物で 2 例の流産及び 2 例の死亡が認められ、剖検所見は鉄 18 mg/kg/日投与群で見られたものに類似していた。胚・胎児の生存又は成長への影響はなかったが、2 例の胎児には、ドーム頭及び顕著な水頭症又は水頭症が疑われる所見が見られ、加えて、対照群との比較で、頭蓋中央の不完全骨化、大泉門の大型化、趾骨の未骨化及び頸肋を伴う胎児の増加が認められた。鉄 9 mg/kg/日投与群では、唯一の母動物の所見として様々な組織における鉄の沈着が認められた。胚・胎児の生存又は成長への影響はなかったが、1 例の胎児にはドーム頭が見られ、趾骨の未骨化を伴う胎児の増加が見られた。鉄 4.5 mg/kg/日投与群では、唯一の所見として趾骨の未骨化を伴う胎児の増加が見られたが、試験実施施設の背景データを参照すると、鉄 4.5 mg/kg/日投与群での本所見の発生率は対照群の報告値の範囲内であり、そのため、本所見は投与との関連が不明確で毒性学的意義はないと考えられた。以上より、本試験条件における母動物の無毒性量は鉄 9 mg/kg/日であると判断した。鉄 9 mg/kg/日投与群の 1 例の胎児には、中等度のドーム頭が見られたが、より高い用量での所見を考慮すると、本所見は投与によるものと考えられた。本所見から鉄 9 mg/kg/日を胚・胎児発生の無毒性量とは判断せず、胚・胎児発生の無毒性量は鉄 4.5 mg/kg/日であると判断した。

2.6.6.6.5　ラットを用いた静脈内持続注入投与による出生前及び出生後の発生への影響に関する試験（ 試験番号：VFR 052/013368、表 2.6.7.10.1 ）

ラットを用いた本出生前・後試験では、各群 22 例の成熟雌ラットに、本剤を 6 mL/kg の投与容量で 1 時間かけて静脈内持続注入した。雌ラットには、交配後 6 ~ 19 日、さらに授乳 1、4、7、10 及び 14 日に投与した。投与量は鉄 3、9 及び 18 mg/kg/日であり、対照群には溶媒のみ (滅菌生理食塩液) を投与した。雌ラットは自然分娩させ離乳まで出生児に授乳させた。F_1 出生児は本剤を直接投与されることはなく、母動物から子宮内で又は乳汁を介して曝露された。F_1 出生児は離乳前及び後に、機能及び行動検査に供した。可能な場合は、各 F_1 同腹児から雌雄各 1 例を選んで成熟するまで飼育し、9 週齢となった後に交配させて F_1 世代の生殖機能を検討した。F_1 雌には自然分娩させ、F_2 出生児を 10 日齢まで哺育させた。どの用量においても F_0 雌は死亡又は一般状態の変化を示さなかったが、鉄 18 mg/kg/日投与群では、対照群と比較して、妊娠 6 ~ 10 日までの間の体重増加抑制、妊娠 6 ~ 9 日まで及び授乳 1 ~ 3 日までの間の摂餌量低下が認められた。同様に、摂餌量の減少が授乳 1 ~ 3 日までの間に、鉄 9 mg/kg/日投与群の雌で認められたが、鉄 3 mg/kg/日投与群では同様の影響はなかった。加えて、F_0 雌では様々な組織において、橙変の投与用量に伴う増加が剖検時に認められた。鉄 18 mg/kg/日投与群では、F_1 出生児における唯一の影響として、1 ~ 10 日齢までの雌の出生児の体重増加抑制 (対照群より 12%低値) が認められた。10 ~ 28 日齢までの出生児の体重増加あるいは 4 週齢の F_1 世代から選抜した出生児の最終時までの体重増加は、対照群と同等であった。全ての用量で、出生前及び出生後の F_1 出生児の生存率 (平均着床数及び同腹新生児数、並びに出生児生存指数により判断される) 、1 日齢の出生児体重、及び選抜された F_1 雌雄の行動、性成熟、生殖機能又は剖検所見への投与の影響はなかった。F_2 出生児のパラメータ及び剖検所見も、全ての群で同様であった。結論として、母動物の無毒性量は、鉄 9 mg/kg/日であり、鉄 9 mg/kg/日が出生児の発生と生殖能の無影響量と考えられた。

2.6.6.7　局所刺激性試験

ウサギにおける静脈内局所刺激性試験を実施した。誤投与、偶発的な意図しない注射、及び投与に伴うカテーテル留置時の患者の潜在的危険性を評価するため、ウサギにおける動脈内投与及び静脈周囲投与による局所刺激性試験 2 試験を別途実施した。本剤の静脈内投与時の評価を目的としたウサギにおける局所刺激性試験 3 試験に加えて、筋肉内投与時の吸収及び局所刺激性を評価するため、生後 1 ~ 4 日のブタを用いた試験を実施した。これらのブタで認められる自然発生性の鉄欠乏状態は、ヒトの鉄欠乏時に一般的に認められる状態に相当すると考えられている。また、本モデルにおける吸収性試験は、製剤の品質に起因した注射部位における着色のリスク評価に適していると考えられた。

2.6.6.7.1 ウサギにおける静脈内投与による刺激性試験（試験番号：VFR 063/032140）、動脈内投与による刺激性試験（試験番号：VFR 054/032138）及び静脈周囲投与による刺激性試験（試験番号：VFR 055/032139、表 2.6.7.11）

3 試験での投与は右耳に投与することによって行い、投与容量は静脈内投与及び動脈内投与では 0.5 mL、静脈周囲投与では 0.2 mL とした。いずれの試験においても、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄製剤を用いた。各個体の左耳に生理食塩液を同様に投与し、対照とした。単回投与後、いずれの個体も 5 日目に致死せしめて評価した。観察期を通して、いずれの個体においても投与部位周囲の皮膚反応は認められなかった。また、本剤の投与に関連した、投与部位における肉眼的及び顕微鏡的所見も認められなかった。

2.6.6.7.2 ブタにおける吸収、変色及び局所刺激性試験（試験番号：SR-1076/E01（参考資料）、表 2.6.7.11）

ブタ 1 例あたり鉄 200 mg（本剤の 10%溶液［鉄 100 mg/mL］）の筋肉内投与後、注射部位における局所反応は認められず、着色もほとんど認められなかった。これらのことから、投与液は試験期間中に投与部位から吸収され、筋肉内投与の忍容性は良好であることが示唆された。

2.6.6.7.3 ブタにおける単回筋肉内投与後の鉄の筋肉残留（試験番号：SR-1089-01/E01（参考資料）、表 2.6.7.11）

1 例のブタに本剤を 50 mg/kg の用量で、右大腿後部に単回筋肉内投与した。注射部位におけるわずかな青変は、投与後 24 時間ではほとんど認められなかった。投与後 168 時間に剖検し、注射部位の組織学的検討を行った。その結果、Perls 染色において鉄の残留を示す典型的な青染色を認めた。なお、壊死は認められなかった。

2.6.6.7.4 ブタにおける各種鉄剤の単回筋肉内投与後の鉄の筋肉残留（試験番号：SR-1091-01/E01（参考資料）、表 2.6.7.11）

2 例のブタに本剤、[redacted]、[redacted] 又は [redacted] をそれぞれ鉄として 100 mg 当量で、右後肢に単回筋肉内投与した。有害反応は認められなかったが、[redacted] 投与群では注射部位において表面の変色が認められた。各個体は投与後 7 日に剖検した。全例で、注射部位の皮下における橙変又は褐変が顕著であった。組織に残留した鉄の定量を行った結果、平均鉄レベルは [redacted] で 2.5 及び 4.4 mg 鉄、[redacted] で 3.0 及び 7.8 mg 鉄、本剤で 8.3 及び 15.0 mg 鉄、[redacted] で 1.7 及び 29.2 mg 鉄であった。以上のことから、投与後 7 日間で投与量の約 85～96%が注射部位から消失することが示された。

2.6.6.7.5 Prieur らの方法による血液適合性試験（ 試験番号:VFR 065/033243、表 2.6.7.11 ）

本試験は、本剤の溶血を引き起こす可能性及び血漿適合性を評価するために実施した。注射用水中 5 w/v%鉄の濃度において、溶血や血漿の有害反応は認められなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

ウサギを用いた抗原性試験を実施し、モルモットの受身皮膚アナフィラキシー（ PCA ）反応によって、本剤の抗デキストラン抗体との交差反応性を評価した（ 試験番号：VFR 043/003504、表 2.6.7.12 ）。1 群 8 例のウサギを、ウシ血清アルブミン（ BSA ）を用いて調製したデキストラン（ 分子量約 10,000 ）結合物で免疫化した。結合物を 0.5 mg/kg の用量で 1 週目及び 5 週目に注射することによって免疫化し、1 週目の投与は完全フロイントアジュバントと共に行い、5 週目は不完全フロイントアジュバントを使用した。9 週目に血液試料を採取後、血清を調製し、希釈血清を用いて Dunkin-Hartley モルモットにおける PCA 反応試験を実施した。ウサギ血清の 4 倍希釈系列の希釈液をモルモットの剃毛された背部に皮内投与し、3 時間後に、デキストラン（ 分子量 65,500 ）を個体あたり 50 µg 含んだ 0.5 mL のエバンスブルーを静脈内投与した。皮内注射部位はエバンスブルーの漏出について検査し、スコア化した。良好な PCA 陽性反応を示したウサギ血清を用いて、モルモットに鉄 50 mg/mL の製剤を 3 mL/kg の用量で投与した場合の本剤に対する反応性について検討した。結果として、デキストランは 64 ～ 4,096 倍の範囲で希釈したウサギ血清と共に投与したモルモットにおいて PCA 反応を惹起したのに対して、ウサギ血清注射後 3 時間において、本剤は PCA 反応を示さなかった。以上の結果から、本剤は抗デキストラン抗体と交差反応性を示さず、デキストラン鉄に感作された患者に対する本剤の投与に伴う免疫反応の惹起のリスクは小さいと考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

本剤について、非臨床安全性試験を ICH ガイドラインに従って実施した。全ての重要な試験は GLP 基準に準拠して実施した。本剤は静脈内投与により鉄欠乏の治療のための補充療法で使用される予定である。多くの患者で治療期間は数週間と考えられるが、慢性腎不全においては、さらに長期又は間欠的に使用（ エリスロポエチンの併用も考えられる ）されることも想定される。臨床でのこの使用方法を反映し、急性、反復投与（ 13 及び 26 週 ）、生殖発生、遺伝毒性及び局所刺激性の各試験を実施した。本剤の抗デキストラン抗体との交差反応性も、デキストラン鉄に感作されている患者に本剤が投与される可能性を考慮して評価した。これらの非臨床安全性試験により、本剤の臨床使用時の安全性リスクは十分に評価できると考えられた。本剤は補充療法に使用され、かつ動物及び患者における全ての毒性作用は鉄過剰の結果であると考えられるため、13 及び 26 週間の反復投与毒性試験は、本剤の毒性学的プロファイル

を明らかにするには十分であると考えられた。以上の理由に加え、カルボキシマルトース第二鉄複合体の特性から、さらに長期間の毒性試験及びがん原性試験は必要ないと考えられた。ICH ガイドラインでは、補充療法に用いる製品について、それらの試験を要求していない。また、遺伝毒性試験又は 13 及び 26 週間反復投与毒性試験において、発がん性について懸念させるような結果は認められなかった。全ての毒性試験が、正常かつ健康であり、鉄過剰の影響がすぐに現れる十分な鉄を保持する動物を用いて実施されたことには注意が必要である。このことは、患者が鉄欠乏状態で、投与量を患者ごとにヘモグロビン量と体重に応じて算出する本剤の臨床での使用状況とは、明らかに大きく異なっている。臨床使用時にこの方法に従うならば、鉄過剰は発生しないと考えられる。つまり、本剤に関して深刻な過量投与が起こらない限り、非臨床安全性試験における所見は患者と直接的には関連性がない。従来型の新規医薬品の場合とは異なり、非臨床安全性試験から導かれる見掛け上の安全域をリスク評価に使用することは適切ではないと考えられる。

毒性試験における主な所見は以下のとおりであった。

- マウス及びラットにおける急性毒性試験では、臨床での本剤の最大静脈内投与量の 109.9 倍の投与量においても良好な忍容性が認められ、唯一の反応として、鉄 1,000 mg/kg の投与後数時間で一過性の一般状態の変化が見られた。脾臓の大型化が本剤の単回投与後 14 日の剖検時に認められたが、これは細網内皮系による過剰な鉄の効率的な除去及び貯蔵のためであり、急性の鉄過剰における典型的な所見である。マウスへの低用量の単回静脈内投与（鉄 250 mg/kg）では、投与に対する一般状態の変化は見られず、投与 4 日後の組織学的検査では鉄は主に肝臓と脾臓で認められた。ほぼ全ての鉄がこれらの器官の細網内皮系細胞内に局在し、実質細胞内にはほとんど認められず、壊死も認められなかった。これは他の強固な非経口鉄複合体（デキストラン鉄又はデキストリン鉄）をマウスに投与した際に急性期に認められる所見のパターンと同様である（1）。主に細網内皮系の細胞内で、トランスフェリン又はフェリチンのような鉄結合タンパクと結合した状態で保持される限り、鉄の毒性は比較的弱い。これらの機構が飽和し、鉄（特に遊離した鉄）が実質組織に蓄積した時にのみ、組織障害及び毒性が発現する（2）。ラット及びイヌにおける単回静脈内持続注入（1 時間）試験では、鉄 240 mg/kg までの単回持続注入の忍容性は良好であったが、本用量では、毒性を引き起こすような過剰な鉄に肝実質が曝露されたと考えられる肝機能障害の兆候（血中トランスアミナーゼの上昇）が認められた。以上の所見より、その後のラット及びイヌにおける反復投与毒性試験では、週あたりの最大用量を鉄 90 mg/kg/週までとし、1 時間静脈内持続注入（週 1 回）によって投与した。頻回投与するような試験、すなわち、連日の筋肉内投与（イヌ）又は週 3 回の静脈内急速注入（ラット及びイヌ）のような試験では、高用量として鉄 30 mg/kg/週を用いた。
- ラット及びイヌにおける反復投与（13 及び 26 週）毒性試験では、鉄 30 及び 90 mg/kg/週の用量（本剤の最大臨床投与量（1 週間）の 3.3 及び 9.9 倍）で、鉄過剰に関連する

毒性が明らかに認められた。ラットではこれらの用量で体重増加量と摂餌量が減少し、ラット及びイヌともに赤血球パラメータの減少が観察された。肝臓はラット及びイヌともに標的臓器であり、血中酵素活性（ALT、AST 及び ALP）の変化が認められた。病理組織学的検査では、ラット及びイヌともに瀰漫性の鉄沈着がいくつかの組織に見られ、イヌでは肝臓の毒性変化（鉄 90 mg/kg/週での血管周囲線維化、肝細胞壊死（1 例））が 13 週間毒性試験の 1 試験で観察された。これらの試験の最終時の組織中鉄濃度測定では、特に肝臓において高度な鉄の蓄積が見られ、高い投与量（鉄 90 mg/kg/週）では対照群の動物より 60 倍高い濃度を示した。これらの所見は、主な臨床所見として肝線維化及び肝硬変が認められるヒトでの鉄過剰における毒性パターンと基本的に同じである。実験的に鉄過剰を引き起こした動物実験では、心臓、膵臓及び脾臓などの器官でも変化が見られたが、主に肝臓で変化（鉄沈着症と呼ばれる）が認められた（3）。ラット及びイヌにおけるこれらの 13 及び 26 週間毒性試験での本剤についての所見は、既承認の非経口鉄製剤であるスクロース鉄について行われた同様の試験で認められたものとほぼ同じである（4、5）。これらの試験における本剤の無毒性量は、13 週間ではラット及びイヌともに鉄 9 mg/kg/週であり、26 週間では鉄 9 mg/kg/週（イヌ）及び鉄 3 mg/kg/週（ラット）であった。すでに述べたように、高い投与量（鉄 30 及び 90 mg/kg/週）で観察された全ての変化は、動物での鉄過剰の影響として多数報告されている。したがって、本剤による治療において、投与が慎重になされ、鉄過剰を回避するために治療への反応を注意深くモニターするのであれば、これらの試験から算出される本剤の安全域が見掛け上不足していても（無毒性量を最大臨床投与量の鉄 9.1 mg/kg/週と比較した時）、毒性学的懸念はほとんどないと考えられる。13 及び 26 週間毒性試験において無毒性量で動物に投与した総鉄投与量（13 週間毒性試験は鉄 117 mg/kg、26 週間毒性試験は鉄 78 又は 234 mg/kg）は、臨床での一連の治療期間に投与されることが想定される最大鉄投与量（鉄 27.3 mg/kg）の 2.9～8.6 倍である。毒性と鉄過剰の程度は、本剤からの鉄の効率的な取り込みとその緩やかな全身クリアランスから、総鉄投与量と強い関連性があると考えられる。これを踏まえて、13 及び 26 週間毒性試験の無毒性量で投与した総鉄投与量を臨床での予想最大総鉄投与量と比較すると、本剤は 2.9～8.6 倍の安全域を有している。安全域が肝臓の鉄濃度から算出されるなら、対照群の肝臓中鉄濃度と比較して 20 倍まで増加しても明確な有害作用は認められず、鉄過剰による毒性兆候が認められるには対照群と比較して 13～50 倍の増加が必要であると判断される。反復投与毒性試験で動物に認められた変化の多くは、過剰な鉄が利用されれば可逆性を示すと考えられるが、ラットやイヌでそれが起こるには 6 週間という期間は不十分であると推察された。本剤の毒性学的プロファイルに関して、さらに長期間の反復投与毒性試験が追加の有益な情報をもたらすとは考えられず、13 及び 26 週の試験期間はリスク評価が目的であれば十分であると考えられた。静脈内投与が出来ない場合に筋肉内投与される可能性もあるため、イヌにおける 13 週間筋肉内投与毒性試験を、鉄 1.25、5 及び 10 mg/kg/日の用量で行った。静脈内投与試験と同様に、鉄の蓄積が肝臓、腎臓、脾臓、副腎及びリンパ節に見られたが、

静脈内投与試験とは異なり、鉄過剰の毒性兆候（すなわち、肝臓又は腎臓の機能障害）は認められなかった。その無毒性量は鉄 10 mg/kg/日（鉄 70 mg/kg/週）であった。

- 安全性薬理試験において本剤は心血管作用を示さず（QT 間隔への影響を含む）、中枢神経系、呼吸系又は腎/泌尿器系に対するいかなる影響も認められなかった。
- 本剤は、*in vitro* 又は *in vivo* 試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。
- ラット及びウサギにおける発生毒性試験において、本剤に特異的な有害作用は観察されなかった。ラット及びウサギともに、いくつかの骨格異常が本剤を投与された母動物の胎児で増加したが、これについては、明らかな母動物毒性及び鉄過剰を引き起こす用量でほぼ認められた。観察された変化の種類（例えば、ラット胎児における肋骨の肥厚又は弯曲、ウサギにおける趾骨の未骨化）は、おおむね骨格の成熟過程の一時的な障害と考えられた。また、これらは、げっ歯類の胚・胎児毒性試験において、母動物の毒性投与量レベルで一般的に報告されている所見である（6、7）。加えて、同様の所見が、他の非経口鉄製剤である鉄-ポリ（ソルビトール-グルコン酸）複合体で報告されている（8）。
- ラットを用いて行った試験では、受胎能、初期胚発生又は出生前及び出生後の発生に及ぼす影響は観察されなかった。大量の鉄の本剤から乳汁への直接的移行はラットでは認められなかった。さらに、放射性鉄の胎児濃度は、鉄過剰から胎児組織を保護する胎盤のバリア機能を示唆するように、母動物の胎盤での濃度より低値であった。したがって、妊娠又は授乳中の雌への本剤の投与に関して、許容できないようなリスクを示唆する情報は、非臨床試験では認められなかった。しかし、臨床試験のデータは少ないため、他の非経口鉄製剤での推奨と同様に、妊娠又は授乳中の女性への投与の有益性については、全ての潜在的リスクを考慮して慎重に考える必要がある。
- 局所刺激性試験では、本剤の臨床処方について予定投与経路（静脈内及び筋肉内）でも、偶発的な曝露経路（静脈周囲又は動脈内）でも、忍容性は良好であることが示された。
- 本剤は抗デキストラン抗体との交差反応性を示さないため、深刻な免疫学的反応のリスクを伴わずに、デキストラン鉄に感作された患者に安全に投与できると考えられる。本剤の糖質成分の特性及び無害な分解産物への分解により、デキストラン鉄と比較して免疫原性は大きく低下していると考えられる。

以上のとおり、本剤の毒性学的プロファイルは、非経口鉄製剤としてほぼ予想されるものである。非臨床安全性試験で認められた全ての結果は、健康な動物における鉄過剰と関連していると考えられ、認められている所見及び各試験から算出される全ての安全域に関して、臨床使用時の状況はあまり反映していないと考えられる。本剤を投与される各患者において、必要な鉄投与量の算出は慎重に行われるべきであり、鉄過剰発現を防止するために、治療に対する反応を慎重にモニターするべきである。これらの措置が講じられるならば、本剤は効果的で安全な非経口鉄製剤になると推察される。実施された非臨床試験の結果から、鉄欠乏の治療のために本剤を使用することは問題ないと考えられる。

2.6.6.10 参考文献

1. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. Arzneim Forsch Drug Res. 1992;42:1439-1452.
2. Britton RS, Tavill AS, Bacon BR. Mechanisms of iron toxicity. In: Brock JH, et al, editors. Iron metabolism in health and disease. London: W.B Saunders Company Ltd; 1994. p.311-351.
3. Whittaker P, Hines FA, Robl MG, Dunkel VC. Histopathological evaluation of liver, pancreas, spleen, and heart from iron-overloaded Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 1996;24:558-563.
4. Toxicity study by intravenous infusion administration to CD rats for 13 weeks. [redacted]
5. Toxicity study by intravenous infusion administration to beagle dogs for 13 weeks. [redacted]
6. Khera KS. Maternal toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. Teratology. 1985;31:129-153.
7. Nishimura M, Iizuka M, Iwaki S, Kast A. Repairability of drug-induced “wavy ribs” in rat offspring. Arzneim Forsch Drug Res. 1982;32:1518-1522.
8. Flodh H, Magnusson G, Malmfors T. Teratological, peri- and postnatal studies on Ferastral®, an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex. Scand J Haematol, 1977;Suppl 32:69-86.

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.6.7　毒性試験の概要表

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 毒性試験：原薬 8
2.6.7.3 単回投与毒性試験 11
2.6.7.4 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 14
2.6.7.5 反復投与毒性試験：重要な試験 15
2.6.7.5.1 ラット 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) 15
2.6.7.5.2 ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) 22
2.6.7.5.3 ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) 28
2.6.7.5.4 イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) 38
2.6.7.5.5 イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与) 44
2.6.7.5.6 イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) 47
2.6.7.6 *In vitro* 遺伝毒性試験 55
2.6.7.6.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) 55
2.6.7.6.2 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 60
2.6.7.6.3 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験 63
2.6.7.7 *In vivo* 遺伝毒性試験 66
2.6.7.7.1 マウスを用いる小核試験 66
2.6.7.8 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
2.6.7.8.1 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
2.6.7.9 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験 72
2.6.7.9.1 ラット胚・胎児発生に関する予備試験 72

2.6.7.9.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 75
2.6.7.9.3 ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験 78
2.6.7.9.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 82
2.6.7.10 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 86
2.6.7.10.1 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 86
2.6.7.11 局所刺激性試験 92
2.6.7.12 その他の毒性試験 95

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

表 2.6.7.1　毒性試験: 一覧表 (1/5)　　被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

試験の種類	動物種/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)
単回投与毒性試験	マウス/ICR	静脈内	単回	鉄 1000、2000 mg/kg	適	[redacted]	VFR035/003710/AC	4.2.3.1
	ラット/SD	静脈内	単回	鉄 1000 mg/kg	適	[redacted]	VFR034/003711/AC	4.2.3.1
	ラット/SD	静脈内持続注入	1 時間	鉄 60、120、240 mg/kg	適	[redacted]	VFR033/000038	4.2.3.1
	イヌ/ビーグル	静脈内持続注入	1 時間	鉄 60、120、240 mg/kg	適	[redacted]	VFR032/000037	4.2.3.1
	マウス/NMRI	静脈内	単回	鉄 250 mg/kg	非	Vifor International Inc	SR-1026/E01	4.2.3.1
反復投与毒性試験	ラット/SD	静脈内持続注入	13 週間 (1 時間/週)	鉄 9、30、90 mg/kg/週	適	[redacted]	VFR042/993363	4.2.3.2
	ラット/SD	静脈内	13 週間	鉄 3、9、30、90 mg/kg/週	適	[redacted]	VFR071/043284	4.2.3.2
	ラット/SD	静脈内	26 週間	鉄 3、9、30 mg/kg/週	適	[redacted]	VFR072/052022	4.2.3.2 4.2.3.7.1

反復投与試験での下線は無毒性量を示す。

表 2.6.7.1　毒性試験: 一覧表 (2/5) (続き)

試験の種類	動物種/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)
反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	静脈内持続注入	13 週間 (1 時間/週)	鉄 9、30、90 mg/kg/週	適	[redacted]	VFR041/993362	4.2.3.2
	イヌ/ビーグル	筋肉内	2 週間	鉄 3、6、12 mg/kg/日	非	[redacted]	VFR056/030032	4.2.3.2
	イヌ/ビーグル	筋肉内	13 週間	鉄 1.25、5、10 mg/kg/日	適	[redacted]	VFR057/033436	4.2.3.2
	イヌ/ビーグル	静脈内	26 週間	鉄 3、9、30 mg/kg/週	適	[redacted]	VFR070/042337	4.2.3.2
遺伝毒性試験	細菌を用いる復帰突然変異試験	*In vitro*	NA	鉄 5 ~ 5000 µg/plate	適	[redacted]	VFR029/985223	4.2.3.3.1
	哺乳類細胞を用いる染色体異常試験	*In vitro*	NA	鉄 1250 ~ 5000 µg/mL	適	[redacted]	VFR028/992094	4.2.3.3.1
	哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験	*In vitro*	NA	鉄 78.125 ~ 5000 µg/mL	適	[redacted]	VFR030/992265	4.2.3.3.1
	マウス小核試験	静脈内	単回	鉄 125、250、500 mg/kg	適	[redacted]	VFR031/992700	4.2.3.3.2
がん原性試験	実施せず							

NA 非該当。

反復投与試験での下線は無毒性量を示す。

表 2.6.7.1　毒性試験: 一覧表 (3/5) (続き)

試験の種類	動物種/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)
生殖発生毒性試験	ラット/SD	静脈内持続注入(1 時間)	交配前 4 (雄) 又は 2 (雌) 週間は 3 回/週; 交配期間及び交配後 0 又は 1、3 及び 7 日	鉄 3、9、30 mg/kg/回	適	[redacted]	VFR050/004685	4.2.3.5.1
	ラット/SD	静脈内持続注入(1 時間)	妊娠 6 ~17 日に毎日	鉄 9、30、90 mg/kg/日	非	[redacted]	VFR045/000011	4.2.3.5.2
	ラット/SD	静脈内持続注入(1 時間)	妊娠 6 ~17 日に毎日	鉄 3、9、30 mg/kg/日	適	[redacted]	VFR048/002163	4.2.3.5.2
	ウサギ/New Zealand White	静脈内持続注入(1 時間)	妊娠 6 ~19 日に毎日	鉄 9、30、90 mg/kg/日	非	[redacted]	VFR046/000041	4.2.3.5.2
	ウサギ/New Zealand White	静脈内持続注入(1 時間)	妊娠 6 ~19 日に毎日	鉄 4.5、9、13.5、18 mg/kg/日	適	[redacted]	VFR049/004349	4.2.3.5.2
	ラット/SD	静脈内持続注入(1 時間)	妊娠 6 ~19 日に毎日及び授乳 1、4、7、10 及び 14 日	鉄 3、9、18 mg/kg/日	適	[redacted]	VFR052/013368	4.2.3.5.3

表 2.6.7.1　毒性試験: 一覧表 (4/5) (続き)

試験の種類	動物種/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)
局所刺激性試験	ウサギ /New Zealand White	静脈内	単回	0.5 mL の鉄 50 mg/mL 液	適	[redacted]	VFR063 /032140	4.2.3.6
	ウサギ /New Zealand White	静脈周囲	単回	0.2 mL の鉄 50 mg/mL 液	適	[redacted]	VFR055 /032139	4.2.3.6
	ウサギ /New Zealand White	動脈内	単回	0.5 mL の鉄 50 mg/mL 液	適	[redacted]	VFR054 /032138	4.2.3.6
	ブタ (1 ~4 日齢)	筋肉内	単回	2.0 mL の鉄 10 w/v%液	非	Vifor International Inc	SR-1076 /E01	4.2.3.6
	ブタ	筋肉内	単回	1.5 mL のカルボキシマルトース第二鉄	非	Vifor International Inc	SR-1089-01 /E01	4.2.3.6
	ブタ	筋肉内	単回	鉄 100 mg/ブタ鉄製剤	非	Vifor International Inc	SR-1091-01 /E01	4.2.3.6
血液適合性試験	血液	*In vitro*	1 分間	0.5、1.25 mL のカルボキシマルトース第二鉄	適	[redacted]	VFR065 /033243	4.2.3.6

表 2.6.7.1　毒性試験: 一覧表 (5/5) (続き)

その他の毒性試験

試験の種類	動物種/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)
デキストラン抗原性予備試験 (受身皮膚アナフィラキシー)	モルモット /Dunkin Hartley	静脈内	単回 (challenge)	3.0 mL/kg 鉄 50 mg/mL 液	適	[redacted]	VFR037 /992308	-
デキストラン抗原性試験 (受身皮膚アナフィラキシー)	モルモット /Dunkin Hartley	静脈内	単回 (challenge)	3.0 mL/kg 鉄 50 mg/mL 液	適	[redacted]	VFR043 /003504	4.2.3.7.1

2.6.7.2 毒性試験：原薬

表 2.6.7.2 毒性試験: 原薬 (1/3) 被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

ロット番号	濃度 (鉄 w/v%)	評価濃度 (鉄 w/v%)	特定の不純物 (脚注参照)						試験番号	試験の種類
			A	B	C	D	E	F		
	申請規格	4.75 ~5.25 又は 9.5 ~ 10.5	≥2.0	[redacted]						
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]					VFR029/985223	細菌を用いる復帰突然変異試験
		4.8	2.2	[redacted]					VFR028/992094	哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験
		4.8	2.2	[redacted]					VFR030/992265	哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験
		4.8	2.2	[redacted]					VFR031/992700	マウスを用いる小核試験
[redacted]	10%溶液	10.1	-	[redacted]					VFR035/003710/AC	マウス急性静脈内投与毒性試験
		10.1	-	[redacted]					VFR034/003711/AC	ラット急性静脈内投与毒性試験
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]					VFR033/000038	ラット単回静脈内持続注入毒性試験 (7 日間観察)
[redacted]	5%溶液	4.95	>2.0	[redacted]					VFR071/043284	ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与)
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]					VFR042/993363	ラット 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与)

A=採取容量 (mL)、B=[redacted]、C=[redacted]、D=[redacted]、E=[redacted]、F=[redacted]。

表 2.6.7.2　毒性試験: 原薬 (2/3) (続き)

ロット番号	濃度 (鉄 w/v%)	評価濃度 (鉄 w/v%)	特定の不純物 (脚注参照)						試験番号	試験の種類
			A	B	C	D	E	F		
	申請規格	4.75 ~5.25 又は 9.5 ~ 10.5	≥2.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	5%溶液	4.95	>2.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR072/052022	ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与)
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR032/000037	イヌ単回静脈内持続注入毒性試験 (7 日間観察)
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR056/030032	イヌ 2 週間反復筋肉内投与毒性予備試験 (連日投与)
[redacted]	5%溶液	4.95	>2.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR057/033436	イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与)
[redacted]	5%溶液	4.95	>2.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR070/42337	イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回)
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR041/993362	イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与)
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR050/004685	ラットを用いた静脈内持続注入投与による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR045/000011	ラットを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する予備試験

A=採取容量 (mL)、B=[redacted] 、C=[redacted] 、D=[redacted] 、E=[redacted] 、F=[redacted] 。

表 2.6.7.2　毒性試験: 原薬 (3/3) (続き)

ロット番号	濃度 (鉄 w/v%)	評価濃度 (鉄 w/v%)	特定の不純物 (脚注参照)						試験番号	試験の種類
			A	B	C	D	E	F		
	申請規格	4.75 ~5.25 又は 9.5 ~ 10.5	≥2.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	5%溶液	4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR048/002163	ラットを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR046/000041	ウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する予備試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR049/004349	ウサギを用いた静脈内持続注入投与による胚・胎児発生への影響に関する試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR052/013368	ラットを用いた静脈内持続注入投与による出生前及び出生後の発生への影響に関する試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR063/032140	ウサギにおける静脈内投与による刺激性試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR055/032139	ウサギにおける静脈周囲投与による刺激性試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR054/032138	ウサギにおける動脈内投与による刺激性試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR065/033243	血液適合性試験
		4.8	2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VFR043/003504	デキストラン抗原性試験

A=採取容量 (mL) 、B=[redacted] 、C=[redacted] 、D=[redacted] 、E=[redacted] 、F=[redacted] 。

2.6.7.3 単回投与毒性試験

表 2.6.7.3 マウス、ラット及びイヌにおける急性静脈内投与毒性試験 (1/3) 被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与液)	投与量 (鉄 mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (鉄 mg/kg)	概略の致死量 (鉄 mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
マウス/ICR	静脈内 [a] (0.9% NaCl/鉄 10 w/v%溶液)	1000 2000	雄性 5 例 雌性 5 例	1000	< 2000	鉄 2000 mg/kg: 雄 3 例と雌 2 例で投与後 3 日以内に死亡 (一般状態の悪化及び体重減少を伴う) 、雄 2 例と雌 2 例で脾臓の大型化 (試験終了時、Day 15) 鉄 1000 mg/kg: 死亡例及び一般状態の悪化例なし、雄 4 例と雌 5 例で脾臓の大型化 (試験終了時、Day 15)	VFR035/003710/AC
ラット/SD	静脈内 [a] (0.9% NaCl/鉄 10 w/v%溶液)	1000	雄性 5 例 雌性 5 例	1000	> 1000	全例で立毛、四肢の腫脹、肢端の暗調化·腫脹 雄 5 例と雌 4 例で脾臓の大型化 (試験終了時、Day 15)	VFR034/003711/AC

[a] 50%カルボキシマルトース第二鉄 (鉄 10 w/v%溶液、0.9% NaCl に溶解) を 2 mL/分で投与した (投与容量: 20 mL/kg 体重) 。

表 2.6.7.3　マウス、ラット及びイヌにおける急性静脈内投与毒性試験 (2/3) (続き)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与液)	投与量 (鉄 mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (鉄 mg/kg)	概略の致死量 (鉄 mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット/SD	静脈内持続注入[b] (1 時間) (鉄 5 w/v%溶液)	60 120 240	雄 3 例 雌 3 例	240	> 240	死亡例、投与に関連した一般状態の変化、体重及び摂餌量に対する影響なし 鉄 240 mg/kg: 血中 ALT 及び AST の上昇、総タンパク及びグロブリンの増加、血中電解質の変動、総白血球数及び好中球の軽度増加、膵臓の褐変 (試験終了時、Day 7) 鉄 120 mg/kg: 血中 ALT の上昇 (雄性) 、AST の上昇 (雄 1 例) 、総白血球数及び好中球の軽度増加 鉄 60 mg/kg: 異常なし	VFR033/000038
イヌ/ビーグル	静脈内持続注入[b] (1 時間) (鉄 5 w/v%溶液)	60 120 240	雄 1 例 雌 1 例	240	> 240	死亡例、体重、摂餌量、心電図、血圧に対する影響なし 鉄 240 mg/kg: 血中 ALT、AST 及び ALP の軽微上昇、APTT の延長、血中電解質の変動、総白血球数の軽度増加、リンパ節の暗調化 (試験終了時、Day 7) 鉄 120 mg/kg: 血中 ALT、AST 及び ALP の軽微上昇、総白血球数の軽度増加、リンパ節の暗調化 (雌性、試験終了時、Day 7) 鉄 60 mg/kg: 血中 ALT、AST 及び ALP の軽微上昇、総白血球数の軽度増加 (雌性)	VFR032/000037

[b] 投与溶液 (7.5、15 及び 30 mg/mL) は、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) を 0.9% NaCl で希釈調製した。1 時間の持続注入を行い、投与量として鉄 60、120 及び 240 mg/kg となるように、投与容量は 8 mL/kg/時間とした。

表 2.6.7.3　マウス、ラット及びイヌにおける急性静脈内投与毒性試験 (3/3) (続き)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与液)	投与量 (鉄 mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (鉄 mg/kg)	概略の致死量 (鉄 mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
マウス/NMRI	静脈内 (0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液)	250 [c]	雄 5 例	250	NA	投与後反応を示唆する一般状態の変化なし、正常範囲内の体重増加 (全例)、組織学的検討 (投与後 4 日) における肝臓及び脾臓での鉄の分布 (他器官では低沈着)、壊死の所見なし、主に細網内皮系における鉄沈着	SR-1026/E01 (参考資料)

NA 非該当。

[c] 投与容量: 0.10 mL/20 g 体重。

2.6.7.4 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.4 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験 被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与液)	投与量 (鉄 mg/kg、14 日間)	性別及び動物数/群	無毒性量 (鉄 mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
イヌ/ビーグル	筋肉内[a] (0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液)	3 6 12	雄 1 例 雌 1 例	3	注射部位における炎症、線維化、再生 鉄 6 mg/kg/日及び 12 mg/kg/日: 投与容量に関連した変化と考えられる間質の壊死 13 週間反復投与毒性試験の投与量の選択: 鉄 1.25、5 及び 10 mg/kg/日	VFR056/030032 (参考資料)

[a] 被験物質は 5%溶液を、投与量として鉄 3、6 及び 12 mg/kg となるように、投与容量をそれぞれ 0.06、0.12 及び 0.24 mL/kg として投与した。

2.6.7.5 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.5.1 ラット 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与)

報告書の題名: Iron dextrin complex toxicity study by intravenous infusion administration to CD rats for 13 weeks
被験物質: カルボキシマルトース第二鉄
動物種/系統: ラット/SD
投与期間: 13 週間
試験番号: VFR042/993363
試験開始週齢: 約 7 週齢
休薬期間: なし
CTD における記載箇所: 4.2.3.2
初回投与年月日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法[a]: 週 1 回 1 時間静脈内持続注入
GLP 適用: 適
特記事項: なし
溶媒/投与液: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液
無毒性量: 鉄 9 mg/kg/週

表 2.6.7.5.1 ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (1/7)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
トキシコキネティクス	(血液生化学の項を参照)							
特記すべき所見 死亡あるいは切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] 投与溶液 (鉄 1.5、5 及び 15 mg/mL) は、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) を 0.9% NaCl で希釈調製した。1 時間の持続注入を行い、投与量として鉄 9、30 及び 90 mg/kg となるように、投与容量は 6 mL/kg/時間とした。

表 2.6.7.5.1　ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (2/7) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
特記すべき所見								
体重増加量 (%) [b]	254 g	92 g	-3	+2	-19**	-3	-38**	-10
摂餌量 1 ~ 13 週 (%) [b]	2441 g	1712 g	+3	0	-6	+1	-9	-7
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態								
脱毛	0/10	5/10	7/10	2/10	6/10	5/10	5/10	5/10
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

**p<0.01 (Williams' test) 。

NA 非該当。

[b] 投与終了時。対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

表 2.6.7.5.1　ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (3/7) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
血液学検査 (6 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.482	0.435	0.463	0.438	0.490	0.429	0.487	0.435
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	8.65	7.91	8.44	8.02	8.76	7.73	8.51	7.97
平均赤血球血色素量 (pg)	18.9	19.2	18.7	19.0	19.2	19.4	19.8**	19.2
平均赤血球容積 (fL)	55.7	54.9	54.8	54.7	55.9	55.4	57.2*	54.6
リンパ球数 ($\times 10^{9}$/L)	12.92	6.02	12.11	7.59	11.80	6.06	12.37	7.12
血液学検査 (13 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.475	0.434	0.459	0.434	0.474	0.435	0.454**	0.432
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	8.96	7.87	8.63*	7.97	8.55*	7.90	8.18**	7.84
平均赤血球血色素量 (pg)	18.1	19.1	18.2	19.1	19.5**	19.4	19.4**	19.2
平均赤血球容積 (fL)	53.0	55.2	53.3	54.4	55.5**	55.1	55.5**	55.1
リンパ球数 ($\times 10^{9}$/L)	10.17	4.94	8.83	5.59	9.15	6.09	11.02	8.23**

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.1　　ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (4/7) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
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 (6 週)								
鉄 (μmol/L)	34	55	33	50	70**	76**	80**	79**
TIBC (μmol/L)	92	88	91	92	83	87	88	83
総タンパク (g/L)	66	67	66	69	65	68	70**	68
アルブミン (g/L)	34	37	32*	37	32*	35	33*	35
アルブミン/グロブリン比	1.07	1.21	0.95**	1.18	0.98**	1.10**	0.87**	1.07**
ALP (U/L)	352	274	302	284	373	280	522**	365**
ALT (U/L)	46	43	45	36**	45	34**	54*	33**
AST (U/L)	72	80	73	70	71	69	91	64**
コレステロール (mmol/L)	1.58	1.62	1.67	1.61	2.06*	1.70	2.93**	2.66**
中性脂肪 (mmol/L)	0.77	0.45	0.75	0.41	1.13**	0.41	1.07**	0.60

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Shirley's test) 。

表 2.6.7.5.1　　ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (5/7) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
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 (13 週)								
鉄 (μmol/L)	33	62	41	75**	79**	88**	99**	89**
TIBC (μmol/L)	89	95	90	104	84	100	113**	104*
総タンパク (g/L)	70	73	71	76	71	74	77**	76
アルブミン (g/L)	35	42	34	43	34	40	36	39*
アルブミン/グロブリン比	1.02	1.33	0.94*	1.31	0.92*	1.15**	0.91**	1.07**
ALP (U/L)	231	142	206	149	278	187*	410**	298**
ALT (U/L)	46	38	48	38	116	33	335**	57**
AST (U/L)	79	82	96	82	177	77	426**	122**
コレステロール (mmol/L)	1.56	1.85	1.86	1.97	2.68**	2.43*	3.03**	3.20**
中性脂肪 (mmol/L)	0.63	0.43	0.64	0.45	0.86	0.47	0.68	0.63**

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Shirley's test) 。

表 2.6.7.5.1　　ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (6/7) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
尿検査 (6 週)								
尿量 (mL)	6.9	2.4	7.1	3.0	5.3	3.2	4.7*	3.3
ナトリウム (mmol)	0.42	0.18	0.31	0.17	0.25*	0.16	0.23*	0.14
カリウム (mmol)	0.98	0.50	1.11	0.51	0.90	0.53	0.68*	0.42
塩素 (mmol)	0.58	0.21	0.47	0.21	0.42	0.23	0.29**	0.19
尿検査 (13 週)								
尿量 (mL)	7.3	3.6	7.7	3.5	6.7	4.1	5.4	3.8
ナトリウム (mmol)	0.55	0.28	0.47	0.25	0.37*	0.24	0.27**	0.20
カリウム (mmol)	1.07	0.71	1.21	0.69	1.02	0.72	0.74**	0.56
塩素 (mmol)	0.66	0.35	0.66	0.32	0.51	0.35	0.38**	0.27

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.1　　ラット 13 週間静脈内持続注入投与毒性試験 (週 1 回投与) (7/7) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
器官重量 [c]								
最終体重 (g)	473.1	265.3	474.7	270.0	426.6	269.3	393.0	248.1
肝臓 (g)	18.67	11.70	23.09**	11.40	20.66**	12.88*	22.33**	13.60**
脾臓 (g)	0.689	0.510	0.804*	0.591	0.964**	0.772**	1.121**	0.852**
腎臓 (g)	3.19	2.08	3.34	2.08	3.05	2.31	3.10	2.11
肺及び気管支 (g)	1.528	1.232	1.644	1.212	1.626**	1.340	1.590**	1.320
剖検所見								
脾臓の大型化	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	1/10	4/10	4/10
組織変色 (暗調化、黄変、褐変)	-	-	-	-	+	+	+	+
病理組織学的検査								
肝臓								
クッパー細胞、類洞壁/貪食細胞、肝細胞の褐色色素沈着	1/10	1/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
脾臓　褐色色素沈着 (被膜内)	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	7/10	10/10	10/10
腎臓								
糸球体メサンギウム細胞、尿細管上皮細胞、マクロファージの褐色色素沈着	1/10	1/10	6/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10

- 所見なし、+ 所見あり。　*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

[c] 絶対重量を示す。統計学的処理は、共変量である最終体重で補正した重量について実施。

2.6.7.5.2　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与)

報告書の題名: VIT-45 toxicity study by intravenous (bolus) administration to CD rats three times per week for 13 weeks

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ラット/SD

投与期間: 13 週間

試験番号: VFR071/043284

試験開始週齢: 約 7 週齢

休薬期間: なし

CTD における記載箇所: 4.2.3.2

初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法[a]: 週 3 回静脈内急速注入

GLP 適用: 適

特記事項: なし

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: 鉄 9 mg/kg/週

表 2.6.7.5.2　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (1/6)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
免疫毒性試験[b] 投与量 (鉄 mg/kg/週) / 動物数	0 (対照) /雌雄各 10 ; 9/雌雄各 10 ; 30/雌雄各 10 ; 90/雌雄各 10 ; 0 (シクロホスファミド) /雌雄各 5									
組織中鉄濃度 (μg/g 組織、毒性試験動物)										
肝臓	184.0	344.0	417.0	573.0**	1145.0**	1536.0**	4129.0**	4841.0**	10105.0**	11720.0**
腎臓	146.0	168.0	167.0	170.0	167.8	203.0**	245.6**	304.0**	431.1**	507.0**
脾臓	1097.0	1930.0	3272.0**	3990.0**	6008.0**	7164.0**	8617.0**	8276.0**	13922.2**	12760.0**

** p<0.01 (Williams' test / Shirley's test) 。

[a] 投与溶液は、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) を 0.9% NaCl で希釈調製した。投与速度は 1 例あたり 1.5 mL/分とし、投与容量は 5 mL/kg とした。

[b] リンパ組織及び骨髄の検査、プラーク形成試験のいずれにおいても免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 2.6.7.5.2　　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (2/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
特記すべき所見										
死亡あるいは切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量 (%) [c]	283 g	100.6 g	+8	+2	-13*	-3	-20**	-14	-47**	-33**
摂餌量 1 ~ 13 週 (%) [c]	190 g	128 g	0	+5	-7	+2	-5	-2	-22	-11
摂水量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NA 非該当。

- 特記すべき所見なし。

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

[c] 投与終了時。対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

表 2.6.7.5.2　　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (3/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
血液学検査 (13 週)										
ヘマトクリット (L/L)	0.436	0.410	0.424	0.405	0.431	0.403	0.442	0.402	0.438	0.399
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	8.00	7.44	8.03	7.30	7.87	7.16	7.78	7.06*	7.50**	6.79**
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	14.9	14.3	14.3	14.0	14.8	14.1	15.3	13.9	15.1	13.7*
平均赤血球容積 (fL)	54.5	55.2	52.9	55.4	54.8	56.4	56.8**	57.0*	58.4**	58.8**
網赤血球 (%)	3.27	2.89	3.59	3.13	3.34	3.23	3.28	3.60*	3.91	4.73**
血小板数 ($\times 10^{9}$/L)	1016	987	1125	972	1113	997	1136	1128*	1187	1320**
白血球数 ($\times 10^{9}$/L)	12.77	8.60	12.35	8.36	12.00	9.13	13.96	9.37	15.25	13.96**

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.2　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (4/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30		90	
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 (13 週)										
鉄 (μmol/L)	34	58	26	53	40	64	62*	90**	108**	110**
TIBC (μmol/L)	113	123	110	122	110	114	116	119	138**	126
総タンパク (g/L)	71	75	69	72	71	72	74*	73	79**	75
アルブミン (g/L)	29	34	28	32	30	32	29	32	31	32
アルブミン/グロブリン比	0.71	0.83	0.69	0.78	0.74	0.80	0.66	0.77	0.65	0.74
ALP (U/L)	95	46	89	51	92	51	107	59	130**	89**
ALT (U/L)	44	35	39	52	38	31	60	36	256**	100**
AST (U/L)	79	79	74	95	66	71	94	75	307**	237**
尿素 (mmol/L)	5.42	6.32	5.32	6.80	4.96	6.19	5.18	5.84	6.38	6.62
クレアチニン (μmol/L)	52	64	53	63	53	59	52	57**	56	51**
コレステロール (mmol/L)	1.79	2.24	1.82	2.14	2.18	2.06	3.03**	2.84	3.78**	3.90**
中性脂肪 (mmol/L)	0.65	0.38	0.71	0.37	0.94*	0.44	0.89	0.46	0.53	0.67**
ナトリウム (mmol/L)	149	145	147*	145	147*	146	146**	145	146**	143**
カリウム (mmol/L)	4.5	4.1	5.4	3.9	4.6	3.7	5.1*	3.6*	5.2*	4.6*

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Shirley's test / Dunnett's test / Steel's test) 。

表 2.6.7.5.2　　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (5/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30		90	
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 (13 週)										
尿量 (mL)	7.2	2.4	6.6	3.5	6.6	2.4	5.6	2.9	6.4	3.8*
ナトリウム (mmol)	93.0	86.9	84.1	110.6	84.3	84.1	66.6**	84.1	72.7**	68.1
カリウム (mmol)	156.2	195.0	159.3	171.8	148.7	182.2	139.4	176.6	131.6	115.4**
塩素 (mmol)	83.1	75.8	74.9	77.2	84.4	69.0	61.0**	75.1	59.9**	45.5*
器官重量 [d]										
最終体重 (g)	504.3	267.1	480.8	271.3	465.7	267.7	445.0	253.0	373.6	237.3
肝臓 (g)	17.22	10.35	19.21*	10.88	19.29*	10.99	23.42**	12.20**	28.07**	17.29**
脾臓 (g)	0.751	0.514	0.895*	0.608*	0.945**	0.647**	1.057**	0.746**	1.322**	0.951**
腎臓 (g)	3.29	2.00	3.42	2.09	3.46	2.05	3.66*	2.08	3.74*	2.01

[d] 体重で補正した重量を示す。統計学的処理は、共変量である最終体重で補正した重量について実施。

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.2　　ラット 13 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (6/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30		90	
動物数	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10	雄; 10	雌; 10
病理組織学的検査										
肝臓										
クッパー細胞の褐色色素沈着	0/10	0/10	1/10	3/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
脾臓										
被膜の褐色色素沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10	9/10
腎臓										
糸球体メサンギウム細胞の褐色色素沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10	8/10
皮質尿細管上皮の褐色色素沈着	0/10	0/10	1/10	1/10	0/10	2/10	0/10	4/10	0/10	6/10
副腎										
マクロファージの褐色色素沈着	0/10	2/10	0/10	1/10	0/10	4/10	9/10	10/10	10/10	10/10
球状帯細胞の褐色色素沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	10/10	10/10

2.6.7.5.3　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与)

報告書の題名: VIT-45 chronic toxicity study by intravenous (bolus) administration to CD rats three times per week for 26 weeks followed by a 6 week recovery period

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ラット/SD

投与期間: 26 週間

試験番号: VFR072/052022

試験開始週齢: 約 7 週齢

休薬期間: 6 週間

CTD における記載箇所: 4.2.3.2/ 4.2.3.7.1

初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法[a]: 週 3 回静脈内急速注入

特記事項: なし

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

GLP 適用: 適

無毒性量: 雄 鉄 3 mg/kg/週、雌 9 mg/kg/週

表 2.6.7.5.3　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (1/10)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群[#]	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
組織中鉄濃度 (26 週) (μg/g 組織、毒性試験動物)								
肝臓	184.0	489.0	796.3*	1071**	2461**	2811**	8886**	9840**
腎臓	117.6	138.7	142.6	166.0**	162.0*	234.0*	334.6**	423.3**
脾臓	1391	2061	4746**	5457**	7820**	7126**	11627**	11408**

* p<0.05、** p<0.01 (Williams' test / Shirley's test) 。

[a] 投与溶液は、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) を 0.9% NaCl で希釈調製した。投与速度は 1 例あたり 2 mL/分とし、投与容量は 5 mL/kg とした。

[#] 回復期間の最終日に、回復群の全ての動物に鉄 1 mg/kg を再度投与したが、過敏反応を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (2/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
組織中鉄濃度 (6 週間回復後)								
(μg/g 組織、毒性試験動物)								
肝臓	288.0	647.0	-	-	-	-	7712**	8423**
腎臓	144.4	150.0	-	-	-	-	371.7**	395.0**
脾臓	1904	2518	-	-	-	-	13117**	9585**
特記すべき所見								
死亡あるいは切迫屠殺	2	0	0	0	0	0	1	0
体重増加量 (%) [b]	366	141	-9	-7	-3	-11*	-23**	-26**
27 ~ 32 週 (%)	56	15					-38	+13
摂餌量 1 ~ 26 週 (%) [b]	208	150	-2	-6	-1	-3	-6*	-10**
27 ~ 32 週 (%)	211	146					-9	-2
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

* p<0.05、** p<0.01 (Williams' test / Student's t-test) 。

[b] 投与終了時。対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (3/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
血液学検査 (26 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.442	0.427	0.433	0.415	0.431	0.429	0.443	0.402**
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	8.51	7.59	8.21*	7.32	7.93**	7.40	7.72**	6.97**
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	15.0	14.8	14.5	14.2	14.6	14.6	15.3	13.7**
平均赤血球容積 (fL)	52.0	56.3	52.8	56.8	54.3**	58.0*	57.4**	57.7*
血小板数 ($\times 10^{9}$/L)	1044	966	1087	1019	1102	1029	1114	1093*
好酸球数 ($\times 10^{9}$/L)	0.16	0.12	0.12	0.08*	0.17	0.14	0.22*	0.22**
血液学検査 (6 週間回復後)								
ヘマトクリット (L/L)	0.454	0.437	-	-	-	-	0.451	0.411*
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	8.84	7.72	-	-	-	-	7.74**	7.11**
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	15.6	15.1	-	-	-	-	15.6	14.4
平均赤血球容積 (fL)	51.3	56.7	-	-	-	-	58.4**	57.8
血小板数 ($\times 10^{9}$/L)	1041	907	-	-	-	-	1075	949
好酸球数 ($\times 10^{9}$/L)	0.14	0.11	-	-	-	-	0.20	0.13

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Shirley's test / Dunnett's test / Student's t-test) 。

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (4/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
血液生化学検査 (26 週)								
鉄 (μmol/L)	35	66	32	77*	37	84**	98**	117**
TIBC (μmol/L)	101	112	101	108	107	106	107	115
総タンパク (g/L)	70	73	70	75	73**	74	76**	75*
アルブミン (g/L)	28	33	30**	36**	29*	35*	28	32
アルブミン/グロブリン比	0.66	0.82	0.74**	0.93**	0.66	0.93**	0.58**	0.73**
ALP (U/L)	73	38	73	37	79	40	107**	66**
ALT (U/L)	63	82	44	67	55	52	384**	100
AST (U/L)	100	129	69	127	88	97	578**	199**
ビリルビン (μmol/L)	2	2	2	2	2	2	3**	3**
尿素 (mmol/L)	4.60	6.05	4.93	6.79	5.31**	6.55	5.82**	6.93**
クレアチニン (μmol/L)	49	57	50	60	55**	59	52**	56
コレステロール (mmol/L)	1.97	2.60	1.90	2.45	2.64**	2.79	3.66**	3.79**
中性脂肪 (mmol/L)	1.15	0.54	1.02	0.61	1.26	0.69	0.64**	0.60*
カルシウム (mmol/L)	2.74	2.77	2.73	2.83	2.79	2.78	2.84**	2.86**

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Shirley's test / Dunnett's test) 。

表 2.6.7.5.3　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (5/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
血液生化学検査 (6 週間回復後)								
鉄 (μmol/L)	36	90	-	-	-	-	90**	118**
TIBC (μmol/L)	115	119	-	-	-	-	117	133**
総タンパク (g/L)	72	75	-	-	-	-	74	75
アルブミン (g/L)	29	38	-	-	-	-	28	32**
アルブミン/グロブリン比	0.67	1.00	-	-	-	-	0.62	0.76**
ALP (U/L)	70	33	-	-	-	-	91*	47*
ALT (U/L)	54	85	-	-	-	-	211**	175
AST (U/L)	74	148	-	-	-	-	302**	290
ビリルビン (μmol/L)	2	3	-	-	-	-	3**	3
尿素 (mmol/L)	4.47	5.42	-	-	-	-	5.55	6.66**
クレアチニン (μmol/L)	47	56	-	-	-	-	56*	57
コレステロール (mmol/L)	1.78	2.17	-	-	-	-	3.87**	3.41**
中性脂肪 (mmol/L)	1.25	0.71	-	-	-	-	1.01	0.62
カルシウム (mmol/L)	2.87	2.92	-	-	-	-	2.90	2.90

*p<0.05、**p<0.01 (Student's t-test) 。

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (6/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
尿検査 (26 週)								
尿量 (mL)	10.9	4.5	11.3	4.1	12.5	4.5	9.0	4.3
ナトリウム (mmol)	0.99	0.28	0.86	0.23	1.06	0.25	0.61**	0.26
カリウム (mmol)	5.59	0.79	5.51	0.69	5.80	0.72	4.48*	0.62*
塩素 (mmol)	0.79	0.22	0.84	0.17	0.83	0.20	0.50**	0.19
尿検査 (6 週間回復後)								
尿量 (mL)	10.1	4.1	-	-	-	-	8.1	6.1
ナトリウム (mmol)	0.95	0.32	-	-	-	-	0.46*	0.46
カリウム (mmol)	1.29	0.85	-	-	-	-	1.12	0.87
塩素 (mmol)	0.63	0.34	-	-	-	-	0.30	0.42

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Student's t-test) 。

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (7/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
器官重量 (26 週) [d]								
最終体重 (g)	615.2	320.3	568.8	308.0	594.1	302.2	512.1**	284.9**
肝臓 (g)	18.95	9.62	20.41	10.11	23.12**	11.82**	28.85**	15.54**
脾臓 (g)	0.847	0.578	0.967*	0.591	1.133**	0.678*	1.540**	0.901**
腎臓 (g)	3.51	2.09	3.80	2.01	3.72	2.13	4.10**	2.16
副腎 (g)	0.061	0.071	0.055	0.068	0.053*	0.071	0.049**	0.062*
器官重量 (6 週間回復後)								
最終体重 (g)	648.3	324.3	-	-	-	-	579.3	295.3
肝臓 (g)	20.59	9.98	-	-	-	-	29.20*	16.50*
脾臓 (g)	0.857	0.586[e]	-	-	-	-	1.526**	0.927**[e]
腎臓 (g)	3.60	2.24[e]	-	-	-	-	4.7	2.29[e]
副腎 (g)	0.055	0.072[e]	-	-	-	-	0.044*	0.062[e]

[d] 体重で補正した重量を示す。統計学的処理は、共変量である最終体重で補正した重量について実施。

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test / Student's t-test) 。

[e] 絶対重量を示す。

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (8/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
病理組織学的検査 (26 週)								
肝臓								
クッパー細胞の褐色色素沈着	0	0	15	15	15	15	14	15
脾臓								
赤脾髄の褐色色素沈着	14	15	15	15	15	14	13	15
被膜の褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓								
糸球体メサンギウム細胞の褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	11	5
皮質尿細管上皮の褐色色素沈着	0	0	4	10	4	14	5	14
副腎								
マクロファージの褐色色素沈着	2	9	0	6	12	13	14	15
球状帯細胞の褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	14	15
リンパ節: マクロファージの褐色色素沈着								
下顎リンパ節	2	2	1	2	15	15	14	15
腸間膜リンパ節	0	0	15	15	15	15	14	15
膵リンパ節	2	0	2	3	8	14	14	14
腰部リンパ節	0	0	1	1	4	8	12	15

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (9/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
投与部位 (尾):								
マクロファージの褐色色素沈着	0	0	2	0	1	0	4	0
血管周囲の炎症性細胞浸潤	2	1	2	0	1	6	6	7
病理組織学的検査 (6 週間回復後)								
肝臓								
クッパー細胞の褐色色素沈着	0	0	-	-	-	-	6	6
脾臓								
赤脾髄の褐色色素沈着	5	6	-	-	-	-	6	6
被膜の褐色色素沈着	0	0	-	-	-	-	0	1
腎臓								
糸球体メサンギウム細胞の褐色色素沈着	0	0	-	-	-	-	6	4
皮質尿細管上皮の褐色色素沈着	1	2	-	-	-	-	2	6
副腎								
マクロファージの褐色色素沈着	2	4	-	-	-	-	6	6
球状帯細胞の褐色色素沈着	0	0	-	-	-	-	6	6

表 2.6.7.5.3　　ラット 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (10/10) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15	雄; 15	雌; 15
回復群	雄; 6	雌; 6	-	-	-	-	雄; 6	雌; 6
リンパ節: マクロファージの褐色色素沈着								
下顎リンパ節	0	3	-	-	-	-	6	6
腸間膜リンパ節	0	1	-	-	-	-	6	6
膵リンパ節	0	0	-	-	-	-	5	6
腰部リンパ節	0	0	-	-	-	-	6	6
投与部位 (尾):								
血管周囲の炎症性細胞浸潤	0	0	-	-	-	-	0	1

2.6.7.5.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与)

報告書の題名: Iron dextrin complex toxicity study by intravenous infusion administration to beagle dogs for 13 weeks

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: イヌ/ビーグル

投与期間: 13 週間

試験番号: VFR041/993362

試験開始週齢: 21 ~ 26 週齢

休薬期間: なし

CTD における記載箇所: 4.2.3.2

初回投与年月日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法[a]: 週 1 回 1 時間持続注入

GLP 適用: 適

特記事項: なし

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: 9 mg/kg/週

表 2.6.7.5.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (1/6)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4
組織中鉄濃度 (μg/g 組織)								
肝臓	218	234[Δ]	2743	2538	6330	6968	13725	14228
腎臓	52	37[Δ]	70	63	120	132	501	420
脾臓	567	697[Θ]	919	907	1618	2070	6995	5803

[Δ] n=3、[Θ] n=2。

[a] 投与溶液として、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) を 0.9% NaCl で希釈し、鉄 1.5、5 及び 15 mg/mL 投与液を調製した。鉄 9、30 及び 90 mg/kg/週の投与量とするために、各濃度、6 mL/kg/時間の投与容量、投与速度で 1 時間持続注入した。

表 2.6.7.5.4　　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (2/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
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								
死亡あるいは切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量 (%) [b]	2.8 kg	2.4 kg	-14	-21	-18	0	-18	-8
摂餌量 1 ~ 13 週 (%) [b]	2769 g	2633 g	0	+2	+1	+3	-1	+2
一般状態								
黄色変色　眼/歯茎	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4
一過性の水様便	0/4	1/4	0/4	2/4	4/4	3/4	4/4	4/4
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

[b] 投与終了時。対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

表 2.6.7.5.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (3/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4
血液学検査 (6 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.395	0.388	0.398	0.398	0.369*	0.396	0.356**	0.396
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	13.1	12.9	13.3	13.2	12.3	13.2	11.9*	13.4
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	6.00	6.03	6.10	6.04	5.62*	5.92	5.41**	5.99
APTT (sec)	19.1	20.9	19.7	20.3	21.9	20.5	22.6*	23.0
血液学検査 (13 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.446	0.410	0.423	0.417	0.373**	0.437	0.349**	0.370*
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	14.7	13.4	14.0	13.8	12.4**	14.5	11.6**	12.2*
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	6.74	6.29	6.44	6.31	5.57**	6.47	5.18**	5.31**
APTT (sec)	20.9	22.4	21.6	22.6	24.2*	23.7	30.7**	27.8**

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (4/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4
血液生化学検査 (6 週)								
鉄 (μmol/L)	28	30	19	28	33	13	58**	55**
TIBC (μmol/L)	73	84	73	77	71	65**	63*	64**
総タンパク (g/L)	55	54	56	54	53	54	54	52
アルブミン (g/L)	27	27	25	26	23*	26	22**	25
アルブミン/グロブリン比	0.96	1.03	0.81	1.01	0.76	0.93	0.67*	0.91
血液生化学検査 (13 週)								
鉄 (μmol/L)	28	33	26	29	37*	39	64**	59**
TIBC (μmol/L)	70	84	75	74	67	67**	65	65**
総タンパク (g/L)	55	54	53	51	52	52	50*	48**
アルブミン (g/L)	27	27	26	25	25	28	23**	23*
アルブミン/グロブリン比	0.94	1.04	0.96	0.99	0.91	1.12	0.86	0.91

*p<0.05、**p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (5/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [c]								
最終体重 (kg)	12.900	10.725	12.250	9.975	11.925	10.875	12.300	10.625
肝臓 (g)	380	341	427	369	570**	461**	796**	660**
肉眼所見								
肝臓　肥大	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	2/4	4/4	4/4
リンパ節								
暗調化	0/4	0/4	0/4	2/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Cisternal リンパ節の大型化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4
消化管								
黄変/暗調化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	4/4	4/4
全身								
組織の黄変	-	-	-	-	-	-	+	+

- 所見なし、+ 所見あり。

**p<0.01 (Williams' test) 。

[c] 絶対重量を示す。統計学的処理は、共変量である最終体重で補正した重量について実施。

表 2.6.7.5.4　イヌ 13 週間静脈内持続注入毒性試験 (週 1 回投与) (6/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/週)	0 (対照)		9		30		90	
動物数	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4	雄; 4	雌; 4
病理組織学的検査								
肝臓								
褐色色素沈着 (クッパー細胞、類洞壁/貪食細胞、肝細胞)	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
髄外造血	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
肝細胞壊死	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
血管周囲の線維化増加	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	4/4	4/4	4/4
脾臓								
マクロファージの褐色色素沈着	0/4	0/4	0/4	1/4	4/4	4/4	4/4	4/4
髄外造血	0/4	0/4	0/4	1/4	4/4	1/4	4/4	4/4
腎臓								
褐色色素沈着 (糸球体メサンギウム細胞、間質細胞)	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4

2.6.7.5.5　イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与)

報告書の題名: VIT-45 toxicity study by daily intramuscular administration to beagle dogs for 13 weeks
被験物質: カルボキシマルトース第二鉄
動物種/系統: イヌ/ビーグル
投与期間: 13 週間
試験番号: VFR057/033436
試験開始週齢: 20～24 週
休薬期間: なし
CTD の記載箇所: 4.2.3.2
初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法: 筋肉内注射を毎日
GLP 適用: 適
特記事項: なし
溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液
無毒性量: 鉄 10 mg/kg/日

表 2.6.7.5.5　イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与) (1/3)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1.25		5.0		10.0	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
組織中鉄濃度 (鉄 mg/kg 組織)								
肝臓	281.0	317.2	2112.5**	1703.8**	6317.5**	6296.2**	10085.0**	11150.0**
腎臓	49.50	56.00	82.75**	76.75*	105.75**	125.25**	157.75**	196.00**
脾臓	642.3	703.5	1017.8	824.0	1407.5**	1605.0**	2465.0**	2866.3**
特記すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量 (kg)	2.7	2.4	2.6	2.5	2.8	2.0	2.8	2.7
摂餌量 (%) [a]	2649	2636	+4.3	-3.7	+4.9	-8.3	+1.9	±0

* $p<0.05$、** $p<0.01$ (Williams' test) 。

[a] 投与終了時。対照群は群平均を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

表 2.6.7.5.5　イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与) (2/3) (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1.25		5.0		10.0	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
一般状態	注射部位: 鉄 5 及び 10 mg/kg/日で、わずかな腫脹及び痂皮形成							
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査 (13 週)								
鉄 (μmol/L)	32	31	32	28	41	41	51**	58**
TIBC (μmol/L)	77	78	71	68	68	70	63**	68
総タンパク (g/L)	52	53	48**	46*	48**	49*	48**	48*
アルブミン (g/L)	25	26	25	22	22**	25	22**	23
アルブミン/グロブリン比	0.95	0.97	1.03	0.89	0.85	0.99	0.82*	0.91
コレステロール (mmol/L)	3.91	3.48	3.43	3.07	3.19	2.84*	3.09*	2.91*
器官重量 [b]								
肝臓 (g)	345	309	366	342	454**	358*	523**	444**

- 特記すべき所見なし。　* p<0.05、** p<0.01 (Williams' test / Shirley's test) 。

[b] 雄は共変量である最終体重で補正した重量とその統計解析結果を示す。雌は絶対重量を示す。

表 2.6.7.5.5　イヌ 13 週間反復筋肉内投与毒性試験 (連日投与) (3/3) (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1.25		5.0		10.0	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
病理組織学的検査								
肝臓								
クッパー細胞の褐色色素沈着	0	0	4	4	4	4	4	4
脾臓								
マクロファージの褐色色素沈着	0	1	4	3	4	4	4	4
腎臓								
糸球体メサンギウム細胞の褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	2	4
副腎								
髄質の褐色色素沈着	0	1	2	1	3	2	3	4
腸間膜リンパ節								
マクロファージの褐色色素沈着	0	0	0	0	3	2	4	4

2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与)

報告書の題名: VIT-45 chronic toxicity study by intravenous (bolus) administration to beagle dogs three times per week for 26 weeks followed by a 6 week recovery period

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: イヌ/ビーグル

投与期間: 26 週間

試験番号: VFR070/042337

試験開始週齢: 24 ~ 29 週

休薬期間: 6 週間

CTD の記載箇所: 4.2.3.2

初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法: 週 3 回静脈内急速注入

GLP 適用: 適

特記事項: なし

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: 鉄 9 mg/kg/週

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (1/8)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
組織中鉄濃度 (13 週) (鉄 mg/kg 組織)								
肝臓	190.0	246.7	1260.7**	1228.3**	3380.0**	3070.0**	8850.0**	7536.7**
腎臓	47.0	49.7	52.7	65.3	81.3*	73.3*	150.0**	172.3**
脾臓	583.3	596.7	645.0	673.3	896.7**	853.3	2180.0**	2846.7**

* p<0.05、** p<0.01 (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (2/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
組織中鉄濃度 (26 週) (鉄 mg/kg 組織)								
肝臓	283.8	312.5	2165.0**	1930.0**	5555.0**	5560.0**	14437.5**	12975.0**
腎臓	44.5	51.3	65.8**	76.5	93.5**	105.5**	223.8**	235.0**
脾臓	620.0	728.8	952.5*	782.5	1830.0**	2210.0*	4193.8**	5062.5**
特記すべき所見								
死亡又は切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量 (kg) (13 週)	1.8	2.3	2.1	2.1	2.3	1.5	1.2	1.9
体重増加量 (kg) (26 週)	2.5	2.5	2.1	2.3	2.2	2.2	1.9	2.0
体重増加量 (kg) (6 週間回復後)	0.2	0.3	-	-	-	-	0.3	0.2
摂餌量 (%) [a] (13 週)	2776	2495	+0.4	+2.0	-0.1	-0.2	+1.1	+0.6
摂餌量 (%) [a] (26 週)	2804	2671	±0	+0.9	±0	-2.6	-0.4	-1.1
摂餌量 (%) [a] (6 週間回復後)	2801	2659	-	-	-	-	±0	+2.1

* $p<0.05$、** $p<0.01$ (Williams' test) 。

[a] 投与終了時又は回復期間終了時。対照群は群平均を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (3/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 (13 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.400	0.459	0.391	0.469	0.417	0.452	0.421	0.418
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	13.5	15.3	13.3	15.6	13.9	15.0	14.0	14.2
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	5.91	6.71	5.79	6.62	6.17	6.42	5.98	6.11
網赤血球 (%)	0.50	0.53	0.60	0.81	0.62	0.68	0.48	0.45
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	22.9	22.9	22.9	23.6	22.5	23.3	23.5	23.2
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (g/dL)	33.8	33.5	33.9	33.3	33.3	33.1	33.4	33.9
血小板数 ($\times 10^{9}$/L)	236	306	292	296	249	305	324	344
APTT (sec)	23.9	24.2	25.3	24.4	25.0	24.9	24.1	27.0

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (4/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
血液学的検査 (26 週)								
ヘマトクリット (L/L)	0.447	0.446	0.416	0.455	0.425	0.426	0.380**	0.420
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	15.1	15.5	14.1	15.7	14.5	14.4	12.8**	14.1*
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	6.41	6.45	5.91	6.50	6.00	6.06	5.27**	5.82**
網赤血球 (%)	0.50	0.52	0.45	0.56	0.58	0.39	0.35**	0.34
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	23.5	24.0	23.9	24.1	24.2	23.9	24.3*	24.3
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (g/dL)	33.7	34.7	34.0	34.4	34.1	33.9*	33.7	33.6**
血小板数 ($\times 10^{9}$/L)	230	249	267	329	312**	305	335**	373**
APTT (sec)	24.6	25.6	25.0	25.5	26.2	27.0	29.0**	30.2**

* $p<0.05$、** $p<0.01$ (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (5/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
血液生化学検査 (13 週)								
鉄 (μmol/L)	24	34	26	29	28	31	35*	37
TIBC (μmol/L)	75	94	74	91	76	226	70	135
総タンパク (g/L)	58	55	53**	54	53**	52	54**	51
アルブミン (g/L)	23	28	25	27	21	26*	20	24**
アルブミン/グロブリン比	0.69	1.00	0.86	0.99	0.68	0.97	0.60	0.89
クレアチニン (μmol/L)	68	71	72	69	68	71	68	66
コレステロール (mmol/L)	3.28	3.54	3.17	3.79	2.87	3.19	3.11	3.26
塩素 (mmol/L)	110	111	112	113	112	112	112	111
ナトリウム (mmol/L)	146	151	146	151	146	150	146	151

* $p<0.05$、** $p<0.01$ (Williams' test) 。

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (6/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
血液生化学検査 (26 週)								
鉄 (μmol/L)	29	35	30	38	29	34	51**	56**
TIBC (μmol/L)	79	82	75	82	74	80	67**	73*
総タンパク (g/L)	57	58	54*	56	55*	54**	50**	50**
アルブミン (g/L)	29	32	28	28	25**	26**	25**	26**
アルブミン/グロブリン比	1.05	1.20	1.07	1.05	0.85	0.96	0.99	1.07
クレアチニン (μmol/L)	75	66	71	69	65*	66	62**	60**
コレステロール (mmol/L)	3.43	4.31	3.31	3.93	2.93*	3.58	2.87*	2.66**
塩素 (mmol/L)	116	115	116	115	115	117	116	117*
ナトリウム (mmol/L)	146	146	146	147	146	148	146	147
器官重量 (13 週) [b]								
肝臓 (g)	347	285	357	321	379	356	518**	469**
器官重量 (26 週) [b]								
肝臓 (g)	351	326	438**	366	501**	410**	659**	603**

* p<0.05、** p<0.01 (Williams' test) 。

[b] 雌雄ともに共変量である最終体重で補正した重量とその統計解析結果を示す。

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (7/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
器官重量 (6 週間回復後) [c]								
肝臓 (g)	357	354	-	-	-	-	811	598
	336	387	-	-	-	-	672	754
病理組織学的検査 (13 週)								
肝臓								
クッパー細胞の褐色色素沈着	0	0	3	3	3	3	3	3
脾臓								
マクロファージの褐色色素沈着	0	1	1	0	2	2	3	3

[c] 絶対重量を示す。

表 2.6.7.5.6　イヌ 26 週間静脈内急速注入毒性試験 (週 3 回投与) (8/8) (続き)

投与量 (mg/kg/週)	0 (対照)		3		9		30	
動物数 (13 週解剖)	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
動物数 (26 週解剖)	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
動物数 (26 週間投与+6 週間回復)	雄: 2	雌: 2	-	-	-	-	雄: 2	雌: 2
病理組織学的検査 (26 週)								
肝臓								
クッパー細胞の褐色色素沈着	0	0	4	4	4	4	4	4
脾臓								
マクロファージの褐色色素沈着	1	4	4	4	4	4	4	4
腎臓								
糸球体メサンギウム細胞の褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	3	1
病理組織学的検査 (6 週間回復後)								
肝臓								
肝細胞の巣状壊死 (軽度)	0	0					1	0
クッパー細胞の褐色色素沈着	0	0					2	2
脾臓								
マクロファージの褐色色素沈着	1	1					2	2
腎臓								
糸球体メサンギウム細胞の褐色色素沈着	0	0					2	2

2.6.7.6 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.6.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名:	Fe dextrinate bacterial mutation assay			被験物質:	カルボキシマルトース第二鉄
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:	VFR029/985223
菌株:	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537 TA98、TA100	プレート数:	3	CTD の記載箇所:	4.2.3.3.1
	大腸菌 CM891	分析細胞数/培養:	NA	GLP 適用:	適
代謝活性化系:	Aroclor 誘導ラット肝臓 S9、10%			処理年月:	19[redacted]年[redacted]月
溶媒:	被験物質 DMSO、陽性対照物質 DMSO			製剤濃度:	鉄50 mg/mL (5 w/v%)
処理:	S9添加又は非添加の被験液を25 mL 最小寒天培地を含むペトリ皿に重層し、37ºC で約72時間培養した。				
細胞毒性:	全ての試験菌株及び代謝活性化条件において、被験物質5,000 µg/プレートまで認められなかった。				
遺伝毒性:	なし				

NA 非該当。

表 2.6.7.6.1　細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) (1/4)

アッセイ#1

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均±SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	CM891
活性化なし	DMSO	溶媒	16±4	11±3	21±2	125±7	238±17
	カルボキシマルトース第二鉄 #	5	13±2	10±1	24±6	107±7	208±17
		15	14±6	10±2	21±1	112±9	211±16
		50	15±2	13±3	23±1	115±25	188±14
		150	10±2	10±2	24±1	112±11	200±11
		500	15±6	9±2	26±3	106±6	240±11
		1500	14±4	10±1	22±1	132±2	237±10
		5000	11±3	12±4	23±5	138±4	224±17
	ENNG	2	X	X	X	X	1804±49
		3	X	X	X	434±18	X
		5	180±12	X	X	X	X
	NF	1	X	X	179±8	X	X
	9 AC	30	X	115±8	X	X	X

X 実施せず。

SD 標準偏差。

鉄 μg として表示。

ENNG: *N*-Ethyl-*N*′-nitro-*N*-nitrosoguanidine、NF: 2-Nitrofluorene、9 AC: 9-Aminoacridine。

表 2.6.7.6.1　細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) (2/4) (続き)

アッセイ#1

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均±SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	CM891
活性化あり	DMSO	溶媒	18±1	11±2	25±3	106±5	235±14
	カルボキシマルトース第二鉄 #	5	12±1	11±1	22±6	99±5	197±16
		15	14±1	10±1	23±3	86±6	205±16
		50	14±4	10±0	22±2	108±8	197±5
		150	15±2	9±2	26±1	90±9	226±6
		500	14±2	8±2	26±3	99±10	229±9
		1500	14±4	12±5	30±5	95±5	244±8
		5000	16±3	11±2	24±1	111±4	220±18
	AA	2	245±16	X	X	X	X
		10	X	X	X	X	1986±4
	B[a]P	5	X	45±3	171±5	592±12	X

X 実施せず。

SD 標準偏差。

鉄 μg として表示。

AA: 2-Aminoanthracene、B[a]P: Benzo[a]pyrene。

表 2.6.7.6.1　細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) (3/4) (続き)

アッセイ#2

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均±SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	CM891
活性化なし	DMSO	溶媒	17±6	9±4	25±5	142±18	200±19
	カルボキシマルトース第二鉄 #	50	15±2	7±3	21±2	134±25	189±16
		150	11±3	7±3	19±2	145±8	207±21
		500	15±4	9±4	20±2	124±13	189±9
		1500	10±5	9±6	18±4	138±11	198±18
		5000	11±2	9±3	24±1	135±17	164±4
	ENNG	2	X	X	X	X	1694±25
		3	X	X	X	414±7	X
		5	106±9	X	X	X	X
	NF	1	X	X	158±21	X	X
	9 AC	30	X	82±4	X	X	X

X 実施せず。

SD 標準偏差。

鉄 μg として表示。

ENNG: *N*-Ethyl-*N*′-nitro-*N*-nitrosoguanidine、NF: 2-Nitrofluorene、9 AC: 9-Aminoacridine。

表 2.6.7.6.1　細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) (4/4) (続き)

アッセイ#2

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均±SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	CM891
活性化あり	DMSO	溶媒	18±3	11±3	31±5	113±11	208±3
	カルボキシマルトース第二鉄 #	50	16±2	11±3	22±3	103±13	202±11
		150	18±4	11±2	26±4	100±7	213±10
		500	16±2	10±3	25±2	103±5	183±13
		1500	15±6	8±2	26±6	120±17	206±10
		5000	13±2	10±4	25±3	130±10	181±14
	AA	2	116±5	X	X	X	X
		10	X	X	X	X	1786±38
	B[a]P	5	X	48±7	156±20	780±17	X

X 実施せず。

SD 標準偏差。

鉄 μg として表示。

AA: 2-Aminoanthracene、B[a]P: Benzo[a]pyrene。

統計学的有意差なし p>0.05。

2.6.7.6.2　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験

報告書の題名:	Fe dextrinate *in vitro* mammalian chromosome aberration test in human lymphocytes			被験物質:	カルボキシマルトース第二鉄
試験の種類:	*In vitro* 染色体異常試験	独立して実施した試験数:	2	試験番号:	VFR028/992094
細胞株:	初代培養ヒトリンパ球	プレート数:	2	CTD の記載箇所:	4.2.3.3.1
		分析細胞数/培養:	1000	GLP 適用:	適
代謝活性化系:	Aroclor 誘導ラット肝臓 S9、10%			処理年月:	19[redacted]年[redacted]月
溶媒:	被験物質 滅菌脱イオン水、陽性対照物質 滅菌脱イオン水			製剤濃度:	鉄50 mg/mL (5 w/v%)

処理: 試験1では S9存在下又は非存在下での3時間処理後18時間回復培養。試験2では S9非存在下での21時間連続処理。

細胞毒性: S9存在下及び非存在下ともに分裂指数の低下は認められなかった。溶媒対照と比較して分裂中期細胞中の倍数性細胞数の有意な増加は認められなかった。

遺伝毒性: S9存在下及び非存在下で、染色体異常を有する細胞の出現率を溶媒対照と比較した時、統計学的に有意な増加は全ての用量で認められなかった。

表 2.6.7.6.2　　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 (1/2)

アッセイ#1

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/mL)	細胞毒性[a] (% of control)	構造異常細胞出現頻度 (%)		倍数性細胞出現頻度 (%)
				ギャップ含まず	ギャップ含む	
活性化なし	水	0	100	0.0	0.5	0.0
	カルボキシマルトース第二鉄 #	1250	80	0.0	0.0	X
		2500	82	0.5	1.0	X
		5000	87	0.5	0.5	0.1
	マイトマイシンC	0.8	X	21.0***	21.0***	X
活性化あり	水	0	100	0.5	1.0	0.2
	カルボキシマルトース第二鉄 #	1250	127	0.0	0.0	X
		2500	108	0.5	0.5	X
		5000	102	0.5	0.5	0.1
	シクロホスファミド	30	X	20.0***	21.0***	X

X 解析なし。

*** $p<0.001$ (Fisher's test) 。

[a] 分裂指数に基づく。

鉄 μg として表示。

表 2.6.7.6.2　　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 (2/2) (続き)

アッセイ#2

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量 (μg/mL)	細胞毒性[a] (% of control)	構造異常細胞出現頻度 (%)		倍数性細胞出現頻度 (%)
				ギャップ含まず	ギャップ含む	
活性化なし	水	0	100	0.0	0.0	0.2
	カルボキシマルトース第二鉄 #	1250	105	0.0	0.0	X
		2500	88	0.0	0.0	X
		5000	84	0.0	0.0	0.1
	マイトマイシンC	0.8	X	19.0***	19.0***	X
活性化あり	水	0	100	0.0	1.0	0.1
	カルボキシマルトース第二鉄 #	1250	85	0.0	0.0	X
		2500	99	0.5	1.0	X
		5000	88	0.0	0.5	0.0
	シクロホスファミド	30	X	22.0***	22.0***	X

X 解析なし。

*** $p<0.001$ (Fisher's test) 。

[a] 分裂指数に基づく。

鉄 μg として表示。

2.6.7.6.3　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験

報告書の題名:	Fe dextrinate *in vitro* mammalian cell mutation assay			被験物質:	カルボキシマルトース第二鉄
試験の種類:	*In vitro* 遺伝子突然変異試験	独立して実施した試験数:	2	試験番号:	VFR030/992265
細胞株:	マウスリンパ腫細胞L5178Y	プレート数:	2	CTD の記載箇所:	4.2.3.3.1
		分析細胞数/培養:	NA	GLP 適用:	適
代謝活性化系:	Aroclor 誘導ラット肝臓 S9、5%			処理年月:	19[redacted]年[redacted]月
溶媒:	被験物質 滅菌脱イオン水、陽性対照物質 DMSO			製剤濃度:	鉄50 mg/mL (5 w/v%)

処理: 試験1ではS9存在下又は非存在下での3時間処理。試験2ではS9非存在下での24時間連続処理。
S9添加又は非添加の被験液を25 mL最小寒天培地を含むペトリ皿に重層し、37ºCで約72時間培養した。

細胞毒性: 細胞毒性は全ての濃度で観察された (S9非存在下の両試験。S9存在下の試験では比較的軽度。) が、用量依存性はなかった。

遺伝毒性: S9存在下及び非存在下ともに突然変異は誘発されなかった。

NA 非該当。

表 2.6.7.6.3　　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験 (1/2)

代謝活性化	被験物質	濃度 又は 用量 (μg/mL)	アッセイ#1			アッセイ#2		
			Day 0 細胞生存率 (%)	細胞毒性 (Day 2 コロニー形成率 % of control)	突然変異頻度 (/10^6コロニー形成細胞)	Day 0 細胞生存率 (%)	細胞毒性 (Day 2 コロニー形成率 % of control)	突然変異頻度 (/10^6コロニー形成細胞)
活性化 なし	水	0	100	100	0.000281	100	100	0.000111
	カルボキシマルトース第二鉄 #	78.125	X	X	X	77	X	X
		156.25	86	X	X	70	X	X
		312.50	67	X	X	58	76	0.000207
		625.00	76	87	0.000290	40	50	0.000152
		1250.00	73	114	0.000232	27	64	0.000240**
		2500.00	77	92	0.000373	4	36	0.000434**
		5000.00	25	111	0.000312	X	X	X
	MMS	10	75	63	0.001414**	20	32	0.002028**

X 解析なし。

** $p<0.01$ (Dunnett's test) 。

鉄 μg として表示。

MMS: Methyl methanesulphonate。

表 2.6.7.6.3　　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 突然変異試験 (2/2) (続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 又は 用量 (μg/mL)	アッセイ#1			アッセイ#2		
			Day 0 細胞生存率 (%)	細胞毒性 (Day 2 コロニー形成率 % of control)	突然変異頻度 (/10^6コロニー形成細胞)	Day 0 細胞生存率 (%)	細胞毒性 (Day 2 コロニー形成率 % of control)	突然変異頻度 (/10^6コロニー形成細胞)
活性化 あり	水	0	100	100	0.000358	100	100	0.000155
	カルボキシマルトース第二鉄 #	156.25	76	X	X	73	X	X
		312.50	86	X	X	50	X	X
		625.00	77	107	0.000368	50	63	0.000218
		1250.00	67	95	0.000413	32	87	0.000129
		2500.00	75	90	0.000481	53	83	0.000162
		5000.00	86	115	0.000307	62	82	0.000144
	MC	2.5	71	71	0.001750**	21	50	0.001600**

X 解析なし。

** $p<0.01$ (Dunnett's test) 。

鉄 μg として表示。

MC: 20-Methylcholanthrene。

2.6.7.7 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.7.1 マウスを用いる小核試験

報告書の題名:	Fe dextrinate mouse micronucleus test			被験物質:	カルボキシマルトース第二鉄
試験の種類:	骨髄細胞を用いた小核試験	投与回数:	1	試験番号:	VFR031/992700
動物種/系統:	CD-1 スイス起源の非近交系アルビノマウス	採材時間:	投与後 24 及び 48 時間	CTD の記載箇所:	4.2.3.3.2
				GLP 適用:	適
週齢:	6 ~ 8 週齢	投与方法:	静脈内	投与年月:	19[redacted]年[redacted]月及び[redacted]月
評価した細胞:	多染性赤血球				
分析細胞数/動物:	2000 個				
特記事項:	なし	溶媒/投与形態:	0.9% NaCl	製剤濃度:	鉄 50 mg/mL (5 w/v%)

毒性/細胞毒性: 死亡、一般状態の異常なし/骨髄細胞毒性なし

遺伝毒性: 小核を有する幼若赤血球の出現頻度の有意な増加及び幼若赤血球の割合の有意な減少は認められず、染色体損傷は誘発されなかった。

表 2.6.7.7.1　　マウスを用いる小核試験

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	採材時間 24時間			採材時間 48時間		
			% ie/ (ie+me)	mie 発生率 (平均)	mme 発生率 (総数)	% ie/ (ie+me)	mie 発生率 (平均)	mme 発生率 (総数)
溶媒対照	0	10M 10F	44	1.7	2.0	46	1.2	1.4
カルボキシマルトース第二鉄 #	125	5M 5F	43	1.6	3.4	X	X	X
	250	5M 5F	44	1.1	1.4	X	X	X
	500	10M 10F	42	2.4	2.6	45	1.8	1.3
マイトマイシンC	12	5M 5F	39**	105.1**	4.2	X	X	X

X 実施せず。

** p<0.001 パーミュテーション解析に基づいた適切なノンパラメトリック法 (片側検定) 。

鉄 mg として表示。

% ie/ (ie+me) 幼若赤血球の割合。

mie 幼若赤血球 2000 個中に観察された小核細胞数。

mme 成熟赤血球 2000 個中に観察された小核細胞数。

2.6.7.8 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

2.6.7.8.1 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: Iron dextrin complex study of effects on fertility and early embryonic development to implantation in CD rats by intravenous infusion administration

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ラット/SD

投与期間: 3 回/週。交配前 4 週間 (雄) 又は 2 週間 (雌) 、交配期間及び交配後 0 又は 1、3 及び 7 日。

試験番号: VFR050/004685

試験開始週齢: 9 ~ 10 週 (雄)
10 ~ 11 週 (雌)

CTD の記載箇所: 4.2.3.5.1

GLP 適用: 適

初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雄)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雌)

交尾成立日: Day 0

帝王切開日: 妊娠 14 日

投与方法[a]: 週 3 回 1 時間静脈内持続注入

特記事項: 2 期 (I 及び II) に分けて試験を実施した。

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: F_0 雄: 鉄 9 mg/kg/回はわずかな毒性を示し、鉄 30 mg/kg/回では交尾能への影響はなかった。
F_0 雌: 鉄 9 mg/kg/回はわずかな毒性を示し、鉄 30 mg/kg/回では交尾能及び受胎能への影響はなかった。
F_1 胎児: 鉄 30 mg /kg/回では初期胚発生への影響はなかった。

表 2.6.7.8.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (1/4)

投与量 (鉄 mg/kg/回)		0 (対照)	3	9	30
雄	トキシコキネティクス	X	X	X	X
	動物数	22	22	22	22
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	1

X 測定なし。 [a] 鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) 溶液を 0.9% NaCl で希釈し、鉄 0.5、1.5 及び 5 mg/mL 投与溶液を調製した。

表 2.6.7.8.1　　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/回)		0 (対照)	3	9	30
雄	一般状態	-	-	-	-
	投与期間 44 日の体重 (%) [b]	478 (g)	+2.3	+1.5	-14.4
	1 ~ 4 週の摂餌量 (g/rat/日) [c]	31	31	32	28
	交尾動物数	22	21[Δ]	22	22
	授胎動物数	22	21[Δ]	22	22
	器官重量 [d]				
	最終体重 (g)	500.7	510.4	499.8	415.0**
	精巣 (g)	3.695	3.829	3.695	3.522**
	精巣上体 (g)	1.2206	1.2403	1.1895	1.1380**
	前立腺 (g)	0.7150	0.6970	0.6545	0.4880
	精嚢 (g)	2.4175	2.1585*	2.1344*	1.5840**
	剖検所見				
	肝臓/肝葉の腫脹	0/22	0/22	2/22	6/22
	脾臓の腫脹	0/22	0/22	2/22	7/22
	リンパ節の緑変	0/22	0/22	2/22	2/22
	様々な器官の橙変	0/22	0/22	7/22	19/22

* p<0.05、** p<0.01 (Williams' test / Shirley's test) 。　- 特記すべき所見なし。

[Δ] 1 匹の雄で交配が確認されなかったため、計算から除外した。

[b] 44 日の投与期間後。対照群については群平均を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

[c] 交配前の 4 週投与期間の群平均値。

[d] 絶対重量を示す。統計学的処理は、共変量である最終体重で補正した重量について実施。

表 2.6.7.8.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (3/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/回)		0 (対照)	3	9	30
雄	精子検査 (II 期のみ)				
	運動精子率 (%)	88	X	X	85
	前進運動精子率 (%)	35	X	X	37
雌	トキシコキネティクス	X	X	X	X
	動物数	22	22	22	22
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	交配前の体重 (%) [e]	261	0	+2.7	-1.1
	妊娠時の体重 (%) [e]	332	-1.8	+0.3	-2.7
	交配前の摂餌量 (g/rat/日) [f]	22	22	22	21
	妊娠時の摂餌量 (g/rat/日) [f]	29	29	29	28
	性周期				
	正常な 4 又は 5 日周期	21	19	18	22
	不規則な周期	0	1	2	0
	発情期の延長	0	1	0	0
	無発情	1	1	2	0

X 測定なし。　- 特記すべき所見なし。

[e] 交配前又は妊娠期間の最終時。対照群は群平均を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

[f] 交配前の 2 週投与期間又は 13 日妊娠期間の群平均値。

表 2.6.7.8.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/回)		0 (対照)	3	9	30
雌	交配までの日数				
	1 ~ 4	22	21	20	22
	5 ~ 8	0	1	1	0
	9 ~ 12	0	0	1	0
	精子が確認された雌動物数	22	22	22	22
	妊娠動物数	22	22	22	22
	流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
	平均黄体数	16.0	16.1	15.4	15.9
	平均着床数	15.7	15.1	14.6	14.7
	平均着床前死亡率 (%)	4.1	7.1	5.5	6.7
	平均生存胚数	14.7	14.2	13.7	14.2
	平均吸収胚数	1.0	0.9	0.9	0.5
	死亡胚数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率 (%)	6.1	6.2	7.2	3.7
	器官重量 [g]				
	最終体重 (g)	327.9	321.6	329.7	318.8
	卵巣 (g)	0.124	0.118	0.118	0.118
	剖検所見				
	様々な器官の橙変	0/22	4/22	13/22	16/22

[g] 絶対重量を示す。

2.6.7.9　生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.9.1　ラット胚・胎児発生に関する予備試験

報告書の題名: Iron dextrin complex preliminary study of embryo-fetal toxicity in the CD rat by intravenous infusion administration

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ラット/SD

投与期間: 妊娠 6 ~ 17 日

試験番号: VFR045/000011 (参考資料)

試験開始週齢: 10 ~ 11 週

交尾成立日: Day 0

初回投与年月日: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

帝王切開日: 妊娠 20 日

CTD の記載箇所: 4.2.3.5.2

特記事項: なし

投与方法[a]: 1 時間静脈内持続注入を毎日

GLP 適用: 非

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: F_0 雌: 鉄 30 mg /kg/日は母体毒性の忍容量と考えられるが、無毒性量は設定できなかった。

F_1 胎児: 鉄 9 mg/kg/日。結論として明確ではないが、鉄 30 又は 90 mg/kg/日で肋骨の形態異常の可能性あり。

表 2.6.7.9.1　ラット胚・胎児発生に関する予備試験 (1/3)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90
母動物	トキシコキネティクス	X	X	X	X
	交配動物数	6	6	6	6
	妊娠動物数	6	6	6	6
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
	流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0

X 測定なし。 [a] 鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) 溶液を 0.9% NaCl で希釈し、鉄 1.5、5 及び 15 mg/mL の投与溶液を調製した。鉄 9、30 及び 90 mg/kg の投与量とするために、各濃度、6 mL/kg/時間の投与容量、投与速度で 1 時間持続注入した。

各群少数例のため、統計学的解析は実施しなかった。

表 2.6.7.9.1　　ラット胚・胎児発生に関する予備試験 (2/3) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90
母動物	一般状態 (頻度/動物数)				
	蒼白	0/6	0/6	1/6	4/6
	体温低下	0/6	0/6	0/6	4/6
	後肢の潰瘍	0/6	0/6	0/6	2/6
	体重 (%) [b]				
	妊娠 20 日	399 (g)	-4.3	-5.8	-9.3
	摂餌量 (g/動物/日) [c]				
	妊娠 0 ~ 19 日	30	29	29	26
	剖検所見				
	様々な組織の橙変又は黄変	0/6	1/6	4/6	6/6
	平均黄体数	15.3	15.2	15.2	15.0
	平均着床数	15.2	14.8	15.5	13.8
	平均着床前死亡率 (%) /動物	2.9	4.9	1.1	8.4
胎児	評価母体数	6	6	6	6
	生存胎児数/腹	15.2	13.2	13.7	12.5
	平均吸収胚数	0.0	1.7	1.8	1.3
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率 (%)	0.0	11.4	12.8	15.1

[b] 20 日の投与又は妊娠期間後。対照群については群平均を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

[c] 20 日の投与又は妊娠期間中の群平均値。

各群少数例のため、統計学的解析は実施しなかった。

表 2.6.7.9.1　　ラット胚・胎児発生に関する予備試験 (3/3) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90
胎児	平均胎児体重/腹 (g)	56.75	49.58	47.83	42.43
	平均胎児体重 (g)	3.74	3.75	3.47	3.38
	胎児の性比 (%雄)	50.4	52.3	46.8	49.7
	胎盤重量 (g)	0.56	0.56	0.50	0.72
	胎児の異常				
	外表所見	-	-	-	-
	内臓異常	-	-	-	-
	骨格異常 (胎児/腹)				
	肋骨異常	0/0	1/1	6/1	9/2

- 特記すべき所見なし。

各群少数例のため、統計学的解析は実施しなかった。

2.6.7.9.2　ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: Iron dextrin complex study of effects on embryo-fetal toxicity in rats by intravenous infusion administration

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ラット/SD

投与期間: 妊娠 6 ~ 17 日

試験番号: VFR048/002163

試験開始週齢: 10 ~ 11 週

交尾成立日: Day 0

CTD の記載箇所: 4.2.3.5.2

初回投与年月日: I 期 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

帝王切開日: 妊娠 20 日

GLP 適用: 適

II 期 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法[a]: 1 時間静脈内持続注入を毎日

特記事項: 2 期 (I 及び II) に分けて試験を実施した。

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: F_0 雌: 鉄 3 mg /kg/日

F_1 胎児: 鉄 9 mg /kg/日

表 2.6.7.9.2　ラット胚・胎児発生に関する試験 (1/3)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	30
母動物	トキシコキネティクス	X	X	X	X
	交配動物数	22	22	22	22
	妊娠動物数	22	22	22	22
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
	流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
	一般状態 (頻度/動物数)	-	-	-	-

X 測定なし。 - 特記すべき所見なし。 [a] 鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) 溶液を 0.9% NaCl で希釈し、鉄 0.5、1.5 及び 5 mg/mL の投与溶液を調製した。鉄 3、9 及び 30 mg/kg の投与量とするために、各濃度、6 mL/kg/時間の投与容量、投与速度で 1 時間持続注入した。

表 2.6.7.9.2　ラット胚・胎児発生に関する試験 (2/3) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	30
母動物	体重 (%) [b]				
	妊娠 17 日	336 (g)	+0.9	±0	-3.9
	妊娠 20 日	378 (g)	+1.6	+0.5	-2.4
	摂餌量 (g/動物/日) [c]				
	妊娠 6 ~ 17 日	29	29	28	25**
	妊娠 18 ~ 19 日	29	30	29	28
	剖検所見				
	様々な組織の橙変又は褐変	0/22	2/22	14/22	22/22
	肝小葉構造明瞭化	0/22	0/22	5/22	6/22
	肝腫大又は大型化	0/22	0/22	1/22	4/22
	リンパ節明瞭化	0/22	1/22	5/22	7/22
	平均黄体数	14.2	14.8	15.1	15.9**
	平均着床数	13.6	14.5	14.6	15.3
	平均着床前死亡率 (%) /動物	6.7	4.0	4.4	5.2
胎児	評価母体数	22	22	22	22
	生存胎児数/腹	12.9	13.6	13.8	14.4
	平均吸収胚数	0.8	0.9	0.9	0.9
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率 (%)	5.3	5.7	5.8	5.7

** p<0.01 (Williams' test) 。　[b] 対照群については群平均体重を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

[c] 群平均値。

表 2.6.7.9.2　　ラット胚・胎児発生に関する試験 (3/3) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	30
胎児	平均胎児体重/腹 (g)	48.36	51.24	51.44	53.03
	平均胎児体重 (g)	3.79	3.76	3.75	3.69
	胎児の性比 (%雄)	51.5	51.2	49.1	48.0
	胎盤重量 (g)	0.57	0.55	0.53	0.51**
	胎児の異常				
	外表所見	-	-	-	-
	内臓異常	-	-	-	-
	骨格異常 (胎児/腹)				
	肋骨の肥厚、弯曲又は不規則骨化	0/0	1/1	0/0	9/5

- 特記すべき所見なし。

** $p<0.01$ (Williams' test) 。

2.6.7.9.3　ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験

報告書の題名: Iron dextrin complex preliminary study of embryo-fetal toxicity in the rabbit by intravenous infusion administration

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ウサギ/New Zealand White

投与期間: 妊娠 6 ~ 19 日

試験番号: VFR046/000041 (参考資料)

試験開始週齢: 18 ~ 26 週齢

交尾成立日: Day 0

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2

初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

帝王切開日: 妊娠 29 日

GLP 適用: 非

特記事項: なし

投与方法[a]: 1 時間静脈内持続注入を毎日

溶媒/投与形態: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

無毒性量: F_0 雌: 鉄 9 mg/kg/日は母体毒性の忍容量と考えられるが、無毒性量は設定できなかった。

F_1 胎児: 鉄 9 mg/kg/日

表 2.6.7.9.3　ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験 (1/4)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90#
母動物	トキシコキネティクス	X	X	X	X
	交配動物数	6	6	6	6
	妊娠動物数	6	5	6	6
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	1	6
	流産又は全胚吸収母体数	0	0	3	X

X 測定なし。　# 全ての雌動物は妊娠 17 日までに死亡又は切迫屠殺した。

[a] 鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) 溶液は、0.9% NaCl で希釈し、鉄 1.5、5 及び 15 mg/mL 投与液調製した。1 時間の持続注入を行い、投与量として鉄 9、30 及び 90 mg/kg となるように、投与容量は 6 mL/kg/時間とした。

表 2.6.7.9.3　　ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験 (2/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90#
母動物	一般状態 (頻度/動物数)				
	結膜及び眼瞼　茶色	0/6	0/6	6/6	6/6
	虹彩　暗色	0/6	0/6	0/6	6/6
	口唇　茶色	0/6	0/6	0/6	6/6
	糞塊の減少	0/6	3/6	6/6	5/6
	耳介　黒色/茶色	0/6	3/6	6/6	5/6
	体重 (%) [b]				
	妊娠 17 日	4.44 (kg)	+0.9	-0.7	-14.4
	妊娠 19 日	4.45 (kg)	+0.4	-1.3	X
	妊娠 29 日	4.67 (kg)	-0.6	-3.0	X
	摂餌量 (g/動物/日) [c]				
	妊娠 6 ~ 16 日	197	175	149	68
	妊娠 6 ~ 19 日	199	181	137	X
	妊娠 6 ~ 28 日	190	174	142	X

X 測定なし。　# 全ての雌動物は妊娠 17 日までに死亡又は切迫屠殺した。

[b] 対照群は平均値を示す。被験物質投与群は対照群との差を%で示す。統計学的処理は実測値について実施。

[c] 群平均。

各群少数例のため、統計学的解析は実施しなかった。

表 2.6.7.9.3　　ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験 (3/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90#
母動物	剖検所見				
	様々な組織の橙変	0/6	0/6	3/6	6/6
	脾臓　腫大/大型化	0/6	2/6	5/6	6/6
	腎臓　大型化	0/6	0/6	1/6	5/6
	肝臓　腫大/大型化/小葉構造	0/6	0/6	5/6	5/6
	明瞭化				
	副腎　暗色	0/6	0/6	0/6	5/6
	盲腸　液状内容物	0/6	1/6	1/6	3/6
	平均黄体数	11.5	10.2	13.3	10.7
	平均着床数	8.5	8.6	11.0	7.5
	平均着床前死亡率 (%) /動物	26.2	16.2	16.0	28.2
胎児	評価母体数	6	5	3	6
	生存胎児数/腹	7.5	8.0	8.3	0.0
	平均吸収胚数	1.0	0.6	2.7	7.5
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	X
	平均着床後死亡率 (%)	9.6	5.5	23.8	100.0
	平均胎児体重/腹 (g)	339.8	337.6	243.3	X
	平均胎児体重 (g)	46.0	42.7	29.1	X

X 測定なし。　# 全ての雌動物は妊娠 17 日までに死亡又は切迫屠殺した。

表 2.6.7.9.3　ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験 (4/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	9	30	90#
胎児	胎児の性比 (%雄)	56.8	47.7	52.8	X
	胎盤重量 (g)	6.2	6.0	5.6	X
	胎児の異常				
	外表異常	-	-	-	X
	内臓異常 (胎児/腹)				
	ドーム頭	0/0	0/0	10/2	X/X
	水頭症	0/0	0/0	5/2	X/X
	大泉門/小泉門の拡張	0/0	0/0	7/1	X/X
	頭蓋腔内の脳欠損	0/0	0/0	5/2	X/X
	頭蓋骨変形 (菲薄化)	0/0	0/0	7/1	X/X
	鼻前頭部の狭窄	0/0	0/0	9/2	X/X
	口蓋裂	0/0	0/0	7/1	X/X
	無気肺	0/0	0/0	12/2	X/X
	胸郭/胸骨の変形	0/0	0/0	9/2	X/X
	前肢弯曲/下方への屈曲	0/0	0/0	10/2	X/X
	後肢回転異常/後肢 (踵近く) 弯曲	0/0	0/0	9/2	X/X
	骨格異常 (胎児/腹)				
	趾骨不完全骨化	1/1	8/3	X/X	X/X

X 測定なし。　# 全ての雌動物は妊娠 17 日までに死亡又は切迫屠殺した。

2.6.7.9.4　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名:	Iron dextrin complex study of effects on embryo-fetal toxicity in the rabbit by intravenous infusion administration			被験物質:	カルボキシマルトース第二鉄
動物種/系統:	ウサギ/New Zealand White	投与期間:	妊娠 6 ~ 19 日	試験番号:	VFR049/004349
試験開始週齢:	18 ~ 26 週齢	交尾成立日:	Day 0	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.2
初回投与年月日:	I 期 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 II 期 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 及び[redacted] 月[redacted] 日	帝王切開日:	妊娠 29 日	GLP 適用:	適
特記事項:	2 期 (I 及び II) に分けて試験を実施した。	投与方法 [a]:	1 時間静脈内持続注入を毎日		
		溶媒/投与形態:	0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液		
無毒性量:	F_0 雌: 鉄 9 mg/kg/日 F_1 胎児: 鉄 4.5 mg/kg/日				

表 2.6.7.9.4　　ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (1/4)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	4.5	9	13.5	18#
母動物	トキシコキネティクス	X	X	X	X	X
	交配動物数	22	22	22	22	10
	妊娠動物数	22	16	19	16	7

X 測定なし。

[a] 鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5 w/v%) 溶液は、0.9% NaCl で希釈し、鉄 0.75、1.5、2.25 及び 3 mg/mL 投与液を調製した。1 時間の持続注入を行い、投与量として鉄 4.5、9、13.5 及び 18 mg/kg となるように、投与容量は 6 mL/kg/時間とした。

重篤な毒性のため、II 期において鉄 18 mg/kg の用量は実施しなかった。

表 2.6.7.9.4　　ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (2/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	4.5	9	13.5	18#
母動物	死亡又は切迫屠殺数	0	2[Δ]	0	2	2[Δ]
	流産又は全胚吸収母体数	0	1	1	2	1
	一般状態 (頻度/動物数)					
	眼瞼　橙色/茶色	0/22	0/22	0/22	0/22	10/10
	虹彩/眼　暗色	0/22	1/22	0/22	0/22	4/10
	口唇/耳介　茶色/暗色	0/22	0/22	9/22	10/22	7/10
	体重 (%) [b]					
	妊娠 19 日	4.80 (kg)	+2.9	+2.1	+1.9	-1.5
	妊娠 29 日	4.95 (kg)	+3.6	+3.0	+1.4	-2.6
	摂餌量 (g/動物/日) [c]					
	妊娠 6 ~ 19 日	187	175	172	180	166
	妊娠 6 ~ 28 日	170	164	162	159	151

[Δ] 子宮内容物の検査により 1 匹の雌動物における全胚吸収を確認。

[b] 対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

[c] 群平均値。

重篤な毒性が発現したため、II 期において鉄 18 mg/kg を設定しなかった。

表 2.6.7.9.4　　ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (3/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	4.5	9	13.5	18#
母動物	剖検所見					
	各組織の橙変色	0/22	0/22	7/22	22/22	9/10
	肝臓　小葉構造明瞭化	1/22	0/22	1/22	6/22	3/10
	平均黄体数	12.5	13.1	11.6	12.1	12.1
	平均着床数	10.1	11.5	9.6	10.6	8.4
	平均着床前死亡率 (%) /動物	18.1	13.1	16.3	12.2	32.7
胎児	評価母体数	22	16	19	16	7
	生存胎児数/腹	8.2	9.6	8.3	9.2	6.9
	平均吸収胚数	1.9	1.9	1.3	1.4	1.6
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0	0
	平均着床後死亡率 (%)	17.4	15.0	14.0	13.7	17.0
	平均胎児体重/腹 (g)	332.9	389.4	354.9	357.1	261.6
	平均胎児体重 (g)	41.4	40.9	43.9	38.6	40.0
	胎児の性比 (%雄)	52.4	51.9	46.8	44.9	42.3
	胎盤重量 (g)	5.9	5.7	6.4	5.8	6.8

重篤な毒性が発現したため、II 期において鉄 18 mg/kg を設定しなかった。

表 2.6.7.9.4　　ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4/4) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	4.5	9	13.5	18#
胎児	胎児の異常					
	外表異常	-	-	-	-	-
	内臓異常 (胎児/腹)					
	ドーム頭	0/0	0/0	1/1	3/3	3/1
	水頭症	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0
	大泉門の拡張	0/0	1/1	1/1	7/4	X
	前肢弯曲	0/0	0/0	0/0	1/1	5/2
	後肢回転異常	0/0	0/0	0/0	1/1	3/1
	骨格異常 (胎児/腹)					
	頚肋	0/0	0/0	1/1	5/2	X
	趾骨不完全骨化	2/2	10/5	24/6	22/6	X
	頭蓋骨中央不完全骨化	0/0	0/0	0/0	3/2	X

- 特記すべき所見なし。　X 測定なし。

重篤な毒性が発現したため、II 期において鉄 18 mg/kg を設定しなかった。

2.6.7.10 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

2.6.7.10.1 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: Iron dextrin complex study of effects on pre- and post-natal development in CD Rats by intravenous infusion administration

被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統: ラット/SD

投与期間: 妊娠後 6 日から 19 日 (毎日) 、授乳 1、4、7、10 及び 14 日

試験番号: VFR052/013368

試験開始週齢: 11 ~ 13 週

交尾成立日: Day 0

CTD の記載箇所: 4.2.3.5.3

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与方法 [a]: 各日 1 時間静脈内持続注入

GLP 適用: 適

特記事項: なし

溶媒/投与液: 0.9% NaCl/鉄 5 w/v%溶液

同腹児数の調整/非調整: F_1 及び F_2 同腹児を 10 匹/同腹児へ生後 4 日に調整 (雌雄同数、5 例/性まで)

無毒性量: F_0 雌; 鉄 9 mg/kg/日 (母動物の無毒性量)

F_1 及び F_2 雌雄; 鉄 18 mg/kg/日 (F_1 及び F_2 出生児の無毒性量)

F_1 雌出生児の 1 ~ 10 日齢における体重増加量は対照群より低かったため、鉄 18 mg/kg/日は出生児の無影響量ではないと考えられる。鉄 9 mg/kg/日の影響はわずかであり、無影響量は鉄 9 mg/kg/日と考えられる。

表 2.6.7.10.1 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 (1/6)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	18
F_0 雌	トキシコキネティクス	X	X	X	X

X 測定なし。

[a] 投与溶液 (0.5、1.5 及び 3 mg/mL) は、鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄 (5w/v%) を 0.9% NaCl で希釈調製した。1 時間の持続注入を行い、投与量として鉄 3、9 及び 18 mg/kg となるように、投与容量は 6 mL/kg/時間とした。

表 2.6.7.10.1　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 (2/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	18
F_0 雌	交尾動物数	22	22	22	22
	妊娠動物数	22	22[d]	22[e]	22
	死亡又は切迫屠殺数	0	1	1	0
	流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	妊娠期体重 (妊娠 20 日、%) [b]	408 (g)	-2.2	-2.5	-3.9
	授乳期体重 (授乳 21 日、%) [b]	350 (g)	-0.6	-2.0	-1.1
	妊娠期摂餌量 (%) [c]	180 (g)	-1.7	-1.7	-5.6
	授乳期摂餌量 (%) [c]	419 (g)	-2.1	-6.2	-4.5
	平均妊娠期間 (日)	22.1	22.3	22.1	22.2
	剖検所見	0/22	5/22	12/22	12/22
	様々な組織の橙変	0	0	0	0
	異常分娩	0	0	0	0

- 特記すべき所見なし。

[b] 対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

[c] 対照群は期間中の総量平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

[d] 妊娠期間は 21 例を対象として算出 (1 例; 交尾後 22 日に動物福祉の観点から屠殺) 。

[e] 妊娠期間は 21 例を対象として算出 (1 例; 分娩が不完全であった) 。

表 2.6.7.10.1　　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 (3/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	18
F_1 出生児	評価母体数	22	21	20	22
(離乳前)	出生児数 (総数)	333	326	302	325
	生存出生児 (%)	99.5	98.9	99.1	100
	生後 4 日生存数 (調整前/調整後)	326/220	314/210	280/192	316/220
	生後 28 日生存数 (調整後)	216	194	191	218
	全同腹児死亡母体数	0	0	0	0
	出生児体重増加量 (雄/雌) (g)				
	生後 1 ~ 4 日 (調整前)	2.5/2.4	2.3/2.3	2.1/2.1	2.2/2.0
	生後 4 ~ 28 日 (調整後)	76.5/71.3	74.4/69.3	72.3/66.9	74.1/67.4
	出生児性比 (生後 1 日、%雄)	52.0	53.4	48.8	49.3
	出生児一般状態 (平均日齢)				
	面正向反射 (達成日齢)	4.9	5.0	5.4	5.4
	空中落下正向反射 (達成日齢)	15.2	15.3	15.5	15.6
	瞳孔反射 (成功率、%)	100.0	98.9	100.0	99.1
	驚愕反応 (成功率、%)	100.0	100.0	100.0	100.0
	出生児剖検所見 (離乳前)	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

表 2.6.7.10.1　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 (4/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	18
F_1 雄 (離乳後)	評価動物数/腹	20	20	20	20
	死亡又は切迫屠殺数	1#	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	体重 (生後 12 週、%) [b]	541 (g)	+0.2	-4.4	+0.7
	交尾前摂餌量 (%)	X	X	X	X
	包皮分離 (日齢)	44.1	44.9	45.0	45.2
	神経筋機能 (加速式ロータロッド)	-	-	-	-
	運動機能	-	-	-	-
	学習及び記憶 (モーリスの水迷路試験)	-	-	-	-
	交尾動物数	20	20	20	20
	授胎動物数	20	19	19	20

- 特記すべき所見なし。

X 評価なし。

生後 12 週最終時。

[b] 対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

表 2.6.7.10.1　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 (5/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	18
F_1 雌 (離乳後)	評価動物数/腹	20	20	20	20
	死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	交尾前体重 (生後 6 週、%) [b]	259 (g)	+1.5	-1.9	-2.7
	妊娠期体重 (妊娠 21 日、%) [b]	439 (g)	+2.3	+0.5	-1.6
	授乳期体重 (授乳 10 日、%) [b]	364 (g)	-0.3	-1.9	-3.8
	交尾前摂餌量 (%)	X	X	X	X
	膣開口までの平均日齢 (日)	34.0	34.4	34.5	34.2
	神経筋機能 (加速式ロータロッド)	-	-	-	-
	運動機能	-	-	-	-
	学習及び記憶 (モーリスの水迷路試験)	-	-	-	-
	精子が確認された動物数	20	20	20	20
	妊娠動物数	20	19	19	20
	平均妊娠期間 (日)	22.2	22.3	22.3	22.3
	異常分娩	0	0	0	0

- 特記すべき所見なし。

X 評価なし。

[b] 対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群との差を%で示す。

表 2.6.7.10.1　　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 (6/6) (続き)

投与量 (鉄 mg/kg/日)		0 (対照)	3	9	18
F_2 出生児	評価母動物数	19	19	19	20
	出生児数 (総数)	288	276	270	276
	生存出生児 (%)	99.6	100	98.0	99.3
	生後 4 日生存数 (調整前/調整後)	263/190	268/188	253/188	270/200
	生後 10 日生存数 (調整後)	179	180	182	199
	出生児体重増加量 (雄/雌) (g)				
	生後 1 ~ 4 日 (調整前)	2.4/2.3	2.4/2.2	2.1/2.1	2.6/2.6
	生後 4 ~ 10 日 (調整後)	11.5/11.2	11.4/11.0	11.8/11.2	12.0/11.4
	出生児性比 (生後 1 日、%雄)	53.8	47.1	51.8	52.4
	出生児一般状態	-	-	-	-
	出生児剖検所見	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

2.6.7.11 局所刺激性試験

表 2.6.7.11 局所刺激性試験 (1/3) 被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
ウサギ/ New Zealand White	静脈内 (右側耳静脈)	0.5 mL (鉄 50 mg/mL 溶液)	雄性 3 例 雌性 3 例	対照: いずれの個体も反対側の耳静脈に生理食塩液を同様に投与 評価: 注射後 5 日における注射部位を評価 所見: 投与に関連した肉眼的及び顕微鏡的変化なし	VFR063/ 032140
ウサギ/ New Zealand White	静脈周囲 (右側耳静脈)	0.2 mL (鉄 50 mg/mL 溶液)	雄性 4 例	対照: いずれの個体も反対側の耳静脈に生理食塩液を同様に投与 評価: 注射後 5 日における注射部位を評価 所見: 投与に関連した肉眼的及び顕微鏡的変化なし	VFR055/ 032139
ウサギ/ New Zealand White	動脈内 (右側耳介動脈)	0.5 mL (鉄 50 mg/mL 溶液)	雄性 4 例	対照: いずれの個体も反対側の耳動脈に生理食塩液を同様に投与 評価: 注射後 5 日における注射部位を評価 所見: 投与に関連した肉眼的及び顕微鏡的変化なし	VFR054/ 032138
ブタ (1 ~ 4 日齢)	筋肉内	2.0 mL (鉄 10 w/v%溶液)	5 例	評価: Schmitz らの方法 (1976) [1] による鉄沈着部位の染色及び局所刺激性 所見: 注射部位における局所反応及び明確な染色なし	SR-1076/ E01 (参考資料)

[1] Schmitz, H., Schaub, E. and Müller, A., Intramuscular Iron Therapy, Schweizer Archiv. für Tierheilkunde, 1976; 118(10): 441-479.

表 2.6.7.11　局所刺激性試験 (2/3) (続き)

動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
ブタ/2696/PH	筋肉内	1.5 mL、単回投与 (カルボキシマルトース第二鉄 [鉄 75 mg 当量])	1 例	所見: 投与後 7 日における注射部位 (後肢筋肉) の局所性の赤~褐色の着色 組織学的検討: 筋肉周囲の鉄残留	SR-1089-01/E01 (参考資料)
ブタ/*sus scrofa domestica*	筋肉内	鉄 100 mg/ブタ、単回投与 (カルボキシマルトース第二鉄、[redacted]、[redacted] 又は [redacted])	2 例	所見: 投与後 7 日における注射部位 (後肢筋肉) の褐~橙変 平均残留鉄: [redacted] で鉄 2.5 及び 4.4 mg [redacted] で鉄 3.0 及び 7.8 mg、カルボキシマルトース第二鉄で鉄 8.3 及び 15.0 mg、[redacted] で鉄 1.7 及び 29.2 mg いずれの製剤も忍容性は良好であった。	SR-1091-01/E01 (参考資料)

表 2.6.7.11　局所刺激性試験 (3/3) (続き)

血液適合性試験: Prieur らの方法 (試験番号: VFR065/033243)

検討項目	試験方法	特記すべき所見
溶血反応	5 人の被験者から血液を採取した。各サンプルは以下のように 4 つに分割した。 1) 血液 5 mL + カルボキシマルトース第二鉄 1.25 mL 2) 血液 5 mL + 血漿 1.25 mL 3) 血液 5 mL + 15%サポニン生理食塩液 1.25 mL 4) 血液 5 mL + 生理食塩液 1.25 mL 全ての試験管を 37ºC で 1 分間インキュベートし、遠心分離後、上清中のヘモグロビン量を測定した。	鉄 5 w/v%のカルボキシマルトース第二鉄製剤について、溶血性及び血漿への有害反応は認められなかった。
血漿適合性	各被験者の血液サンプルを用いて、血漿 5 mL を 0.5 mL のカルボキシマルトース第二鉄製剤又は生理食塩液に添加した。全ての試験管を室温で 1 分間インキュベート後、凝集、沈殿、凝固について試験した。	

2.6.7.12 その他の毒性試験

表 2.6.7.12　抗原性試験 (受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 法)　被験物質: カルボキシマルトース第二鉄

動物種/系統	投与方法	投与量	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ウサギ/New Zealand White、モルモット /Dunkin Hartley	ウサギ: デキストラン-BSA 結合物の足蹠部及び筋肉内注射によって免疫化 モルモット: (受身皮膚アナフィラキシー反応) 免疫化されたウサギ血清の皮内投与 3 時間後にカルボキシマルトース第二鉄をエバンスブルーと共に静脈内投与	鉄 50 mg/mL のカルボキシマルトース第二鉄を 3 mL/kg で投与	3 匹の被験モルモット/ウサギ血清 /投与物質	モルモットへのデキストラン投与は明確な PCA 反応を示した。抗デキストランウサギ血清を投与されたモルモットにカルボキシマルトース第二鉄を投与しても、反応は認められなかった。カルボキシマルトース第二鉄は抗デキストラン抗体と交差反応性を示さない。	VFR043/ 003504#

本試験は、デキストランに感作されたモルモットにおけるカルボキシマルトース第二鉄及びデキストランに対するアナフィラキシー反応の予備試験 (VFR037/992308) に続いて実施された。予備試験では、デキストラン単独、又はデキストランとアジュバントに感作された動物において、デキストランに対する反応性は認められなかった。予備試験では感作は成立していないと考えられ、デキストラン処置動物を用いて本剤の影響は評価できなかったため、予備試験の詳細は記載しない。