2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
血液生化学的検査（20 日目）										
検査動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
総蛋白（g/L）	63.5	70.3	66.3	71.2	**66.7**	69.7	**58.2** t	**63.1** t	63.3 t	67.3 t
アルブミン（g/L）	42.2	50.3	42.7	50.0	42.9	49.0	**38.3** t	**41.9** t	40.9 t	45.4 t
A/G 比	1.99	2.53	**1.83**	2.41	**1.80** t	2.37	1.94	**1.99** t	1.84	2.08
カルシウム（mmol/L）	2.71	2.66	2.65	2.64	2.64	2.62	**2.49** t	**2.46** t	2.59 t	2.58 t
無機リン（mmol/L）	2.86	2.40	2.79	2.35	**2.70**	2.32	**2.25** t	**2.01** t	2.51 t	2.11
AST（U/L）	146	135	161	**162** t	**190** t	**181** t	**300** t	**255** t	211 t	205 t
ALT（U/L）	36	31	39	32	40	39 t	**83** t	**54** t	62	43
ALP（U/L）	194	100	186	106	189	118	179	113	179	112
総コレステロール（mmol/L）	2.26	2.37	2.28	2.28	2.11	2.13	**0.94** t	**1.63** t	1.86 t	1.79
トリグリセリド（mmol/L）	0.85	0.42	0.65	0.40	0.60	0.36	**0.50** t	0.34	0.53	0.29
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	BLL	BLL	BLL	BLL	BLL	+	+	+	BLL	BLL
血液生化学的検査（34 日目）										
検査動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：13	雌：14	雄：15	雌：15
ナトリウム（mmol/L）	147	146	147	147	147	147	149	147	147	146
カリウム（mmol/L）	5.52	4.98	5.45	4.99	5.20	5.00	5.35	4.73	5.26	4.92
クロール（mmol/L）	105	106	106	106	106	107	107	106	107	107
尿素窒素（mmol/L）	5.5	5.5	5.2	5.9	5.5	5.5	**9.2**	**10.3**	5.7	5.8
クレアチニン（μmol/L）	31	34	31	36	31	35	**43** t	**46** t	30 t	35
総蛋白（g/L）	61.6	66.8	63.6	67.8	61.6	63.4	**50.2** t	**55.4** t	55.8	60.8 t
アルブミン（g/L）	40.4	47.1	40.1	47.1	38.5	**43.4**	**31.5** t	**32.8** t	35.1	39.2 t
A/G 比	1.92	2.43	**1.72** t	2.30	**1.68** t	2.19	**1.71**	**1.49** t	1.71	1.83 t

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
血液生化学的検査（34 日目）										
検査動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：13	雌：14	雄：15	雌：15
カルシウム（mmol/L）	2.59	2.59	2.58	2.61	2.53	2.48	**2.36** t	**2.37** t	2.42	2.48
無機リン（mmol/L）	2.65	2.30	2.58	2.38	2.44	2.24	**2.18** t	**2.04**	2.32	2.11
AST（U/L）	132	134	132	134	174	156	**323** t	**360**	207 t	198
ALT（U/L）	31	35	31	34	**48** t	38	**95** t	**95**	56	48
ALP（U/L）	145	77	137	78	145	93	**101** t	86	121	79
総コレステロール（mmol/L）	1.98	2.11	1.92	2.04	1.82	2.00	**1.08** t	**0.97** t	1.54 t	1.56 t
トリグリセリド（mmol/L）	0.71	0.39	0.66	0.38	0.60	0.35	0.82	0.56	0.50 t	0.34 t
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	BLL	BLL	BLL	BLL	+	BLL	+	+	+	BLL
血液生化学的検査（43 日目）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
ナトリウム（mmol/L）	146	145	147	145	147	**146**	146	**146** t	147	146
総蛋白（g/L）	58.2	63.3	60.1	67.3	**62.6** t	62.1	53.4	**51.4** t	59.2	62.6 t
アルブミン（g/L）	39.0	45.8	39.1	49.6	41.0	44.2	35.0	**33.7** t	39.5	42.3 t
AST（U/L）	139	135	140	167	153	137	159	357	150	172
ALT（U/L）	31	29	36	36	31	36	67	99	32	34
ALP（U/L）	115	54	108	56	114	73	110	95	106	58
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	BLL	BLL	BLL	BLL	BLL	BLL	+	+	BLL	+

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
免疫原性（28 日目の抗体力価）										
検査動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：14	雌：15	雄：15	雌：15
陽性の動物数	0	0	13	12	4	3	1	1	9	7
臓器重量 – 絶対値（g）（34 日目）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
体重	484	278	480	270	**436** t	**247** t	**309** t	**214** t	382 t	240
副腎	0.073	0.071	0.07	0.067	0.065	**0.061** t	**0.053** t	**0.050** t	0.049	0.053
脳	2.11	1.94	2.10	1.97	2.05	1.91	**1.94** t	1.89	2.00	1.94
心臓	1.70	1.10	1.52	1.00	1.49	**0.95**	**1.07** t	**0.87**	1.35 t	0.89
腎臓	2.96	1.83	2.99	1.75	2.94	1.73	**2.38** t	2.02	2.80 t	1.82
肝臓	13.75	7.43	13.73	7.02	12.79	6.86	**10.74** t	7.33	11.47	7.30
肺（気管支含む）	1.78	1.30	1.71	1.29	1.70	1.23	**2.78**	1.75	1.83	1.36
下垂体	0.0129	0.0145	0.0128	0.0131	**0.0108** t	0.0132	**0.0067** t	**0.0104** t	0.0099 t	0.0121
前立腺	1.11	NA	1.11	NA	1.04	NA	**0.77** t	NA	1.05	NA
脾臓	0.90	0.57	0.95	0.58	**1.28** t	0.69	**1.41** t	**0.87**	1.40	0.81
臓器重量 – 絶対値（g）（43 日目）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
体重	501	293	490	287	458	266	286	**200** t	418	236
副腎	0.064	0.075	0.065	0.071	0.053	**0.060**	0.051	**0.046** t	0.046	0.040
心臓	1.59	1.07	1.64	1.08	1.42	1.02	1.64	**0.74** t	1.46	0.89
下垂体	0.0135	0.0165	0.0130	0.0141	0.0115	0.0142	0.0060	**0.0099** t	0.0098	0.0115
臓器重量 – 体重比（%）（34 日目）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
脳	0.44	0.70	0.44	0.74	0.47	0.77	**0.63** t	**0.90** t	0.52 t	0.81
腎臓	0.61	0.66	0.62	0.65	0.68	0.70	**0.77** t	**0.95** t	0.74	0.76 t
肝臓	2.84	2.66	2.85	2.60	2.93	2.78	**3.48** t	**3.40** t	3.00 t	3.03
肺（気管支含む）	0.36	0.47	0.36	0.48	0.39	0.50	**0.90** t	**0.79** t	0.48	0.57
下垂体	0.003	0.005	0.003	0.005	0.003	0.005	**0.002** t	0.005	0.003	0.005

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	−		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
臓器重量 – 体重比（%）（34 日目）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
脾臓	0.19	0.21	0.20	0.22	**0.30** t	**0.28** t	**0.46** t	**0.40** t	0.36	0.34
精巣	0.76	NA	0.74	NA	0.81	NA	**1.01** t	NA	0.94	NA
臓器重量 – 体重比（%）（43 日目）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
脳	0.44	0.66	0.44	0.67	0.47	0.74	0.72	**0.96** t	0.51	0.80 t
腎臓	0.62	0.66	0.61	0.65	0.61	0.71	0.69	**1.01**	0.68	0.74
肝臓	2.67	2.64	2.61	2.83	2.64	2.55	3.19	**3.34** t	2.74	2.71 t
肺（気管支含む）	0.37	0.47	0.37	0.46	0.37	0.47	1.42	**0.85**	0.51	0.61
臓器重量 – 脳重量比（%）（34 日目）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
副腎	3.48	3.69	3.34	3.39	3.17	**3.21**	**2.72**	**2.66** t	2.43	2.73
心臓	80.6	57.1	72.3	50.8	72.8	49.7	**55.6** t	**45.9**	67.5 t	45.9
腎臓	140.8	94.6	142.2	88.5	143.8	90.9	**124.0** t	107.1	140.6 t	94.1
肝臓	651	386	651	356	626	360	**557** t	388	575	377
肺（気管支含む）	84.1	67.5	81.0	65.6	83.2	64.6	**142.7**	**93.0** t	91.6	70.2
下垂体	0.613	0.748	0.608	0.664	**0.528** t	0.690	**0.349** t	**0.548** t	0.495 t	0.628
脾臓	42.7	29.6	45.4	29.7	**62.4** t	35.9	**72.8** t	**46.3**	70.3	41.8
臓器重量 – 脳重量比（%）（43 日目）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
副腎	2.94	3.85	3.06	3.73	2.51	**3.02**	2.50	**2.48** t	2.15	2.14
心臓	73.3	55.4	77.2	56.4	66.9	51.6	80.8	**39.1** t	69.0	47.5
下垂体	0.620	0.853	0.611	0.739	0.543	0.719	0.294	**0.523** t	0.465	0.609

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（主試験群）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
副腎										
暗赤色調／両側	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1
暗赤色調／右側	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣上体										
大型／右側	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
小型／左側	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
隆起部／薄茶色／尾部／左側／一ヵ所	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
ハーダー腺										
退色／両側	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓										
斑状	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓										
癒着／被膜（右に）／一ヵ所	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞／黒色／右側／一ヵ所	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞／左側／一ヵ所	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
暗赤色調／髄質／両側	1	0	1	0	1	1	2	6	1	2

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（主試験群 続き）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
腎臓（続き）										
陥凹／線形／左側／一ヵ所	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／両側／一ヵ所	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
陥凹／左側／少数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／左側／一ヵ所	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／右側／少数	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／右側／多数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
陥凹／右側／一ヵ所	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1
拡張／両側／腎盂	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0
退色斑／薄茶色／左側／一ヵ所	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
退色斑／薄茶色／右側／少数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
退色斑／薄茶色／右側／一ヵ所	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
退色／両側	0	0	0	0	0	1	4	6	1	1
退色巣／薄茶色／左／少数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
陥凹巣／両側／多数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸										
拡張／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸										
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
拡張／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
直腸										
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
拡張／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与（μg/kg/日）	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（主試験群 続き）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
肝臓										
暗色斑／黒色／外側左葉／線形／少数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
退色／全葉	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1
小葉構造明瞭／全葉	4	0	5	1	4	3	0	1	1	1
肺（気管支含む）										
暗色斑／黒色／右副葉／ 右後葉／少数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
暗調／全葉	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
暗調／桃色／全葉	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
暗色巣／黒色／全葉／多数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／暗調／全葉／多数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
退色斑／薄茶色／左葉／一ヵ所	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
硬結／全葉	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
下顎リンパ節										
暗色斑／赤色／右側／一ヵ所	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
暗赤色調／両側	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
暗赤色調／右側	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大型／両側	0	0	0	0	0	0	5	5	3	1
大型／右側	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
暗赤色巣／両側／多数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節										
大型	0	0	0	0	0	0	4	3	2	3

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（主試験群 続き）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
前立腺										
小型	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
腫瘤／薄茶色／硬結／境界明瞭	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
精嚢（凝固腺）										
小型／両側	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA
小型／右側	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
小腸，十二指腸										
暗色斑／赤色／粘膜／少数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
拡張／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
小腸，回腸										
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
拡張／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
小腸，空腸										
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
拡張／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓										
大型	0	0	0	0	2	0	3	2	5	0
隆起巣／薄茶色／多数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
小型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（主試験群 続き）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
胃										
暗色巣／黒色／腺胃／粘膜／少数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
退色／粘膜／腺胃	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
退色／粘膜／漿膜	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
隆起部／薄茶色／腺胃／少数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
拡張／全域／内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣										
大型／右側	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
小型／左側	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
胸腺										
暗色斑／桃色／少数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
暗色斑／桃色／右葉／一ヵ所	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
暗色斑／赤色／少数	1	0	3	0	0	0	0	0	0	1
暗色斑／赤色／多数	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0
暗色斑／赤色／一ヵ所	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
暗色斑／赤色／左葉／少数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
暗色斑／赤色／左葉／一ヵ所	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
暗色斑／赤色／右葉／少数	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0
暗色斑／赤色／右葉／一ヵ所	0	0	1	0	0	2	0	1	0	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（主試験群 続き）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
胸腺										
暗赤色調	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
暗赤色調／左葉	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
暗赤色調／右葉	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
暗赤色巣／多数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
暗赤色巣／右葉／多数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
小型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺，上皮小体										
退色／両側	0	0	0	0	0	0	3	5	1	1
肉眼検査（回復群）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
ハーダー腺										
退色／両側	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
ゼラチン状／両側	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
盲腸										
異物／緑色／内腔／多数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肥厚／壁	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
結腸										
肥厚／壁	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
直腸										
肥厚／壁	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓										
陥凹／左側／一ヵ所	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／右側／一ヵ所	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
緑色／両側	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
退色／両側	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（回復群）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
肝臓										
退色／全葉	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
小葉構造明瞭／全葉	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺（気管支含む）										
暗色／全葉	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
暗褐色巣／右後葉／少数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陥凹／茶色／左葉／右後葉／多数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
斑状／全葉	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
含気性／全葉	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
硬結／全葉	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下顎リンパ節										
大型，両側	0	0	0	0	0	0	2	3	2	3
腸間膜リンパ節										
大型	0	0	0	1	0	0	2	2	2	0
小腸，十二指腸										
肥厚／壁	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
小腸，回腸										
肥厚／壁	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
小腸，空腸										
肥厚／壁	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
脾臓										
大型	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
淡桃色斑／一ヵ所	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
小型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
奇形	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
肉眼検査（回復群 続き）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
胃										
暗赤色巣／腺胃／粘膜／多数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肥厚／壁／腺胃	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
胸腺										
暗色斑／赤色／右葉／一ヵ所	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
暗調／左葉	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
暗赤色調	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
暗赤色調／右葉	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
暗赤色巣／右葉／多数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
小型	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
甲状腺，上皮小体										
退色／両側	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける6週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するリンパ球あるいはリンパ球/好酸球浸潤の発生頻度										
病理組織学的検査（主試験群）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
腎臓	0	0	2	2	10	7	8	9	9	10
肺	0	0	0	0	7	1	8	9	9	6
肝臓	0	0	0	2	6	5	7	6	8	8
下顎リンパ節	0	0	0	0	2	3	8	9	9	6
腸間膜リンパ節	0	0	0	0	4	1	8	7	5	5
脾臓	0	0	1	2	8	7	8	8	9	10
胃	0	0	0	0	2	1	7	8	7	7
気管	0	0	0	0	3	2	8	9	4	4
精巣上体	0	NA	0	NA	9	NA	8	NA	9	NA
前立腺	0	NA	3	NA	10	NA	8	NA	6	NA
心臓	0	0	0	0	4	2	7	5	6	3
膵臓	0	0	0	0	2	3	8	4	7	4
唾液腺	0	0	0	0	4	4	7	6	2	2
皮膚	0	0	0	0	2	2	7	4	4	4
甲状腺	0	0	0	0	1	1	6	6	7	4
凝固腺	0	NA	0	NA	1	NA	6	NA	4	NA
精嚢	0	NA	0	NA	1	NA	5	NA	5	NA
眼	0	0	1	1	3	2	5	2	2	2
ハーダー腺	0	0	1	0	2	4	5	6	4	5
投与部位	0	0	1	0	2	1	4	6	6	3

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するリンパ球あるいはリンパ球/好酸球浸潤の発生頻度										
病理組織学的検査（主試験群 続き）										
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
十二指腸	0	0	0	0	0	0	6	4	1	4
空腸	0	0	0	0	0	0	4	2	0	1
回腸	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
盲腸	0	0	0	0	1	2	5	4	0	4
結腸	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0
直腸	0	0	0	2	2	1	3	3	0	3
舌	0	0	0	0	1	0	4	4	2	3
膀胱	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0
精巣	0	NA	0	NA	4	NA	3	NA	3	NA
脈絡叢	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1
食道	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	0	0	0	0	1	0	2	0	2	2
上皮小体	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
坐骨神経	0	0	0	0	2	0	2	0	3	0
骨格筋	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
副腎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	0
子宮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	0
膣	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するリンパ球あるいはリンパ球/好酸球浸潤の発生頻度										
病理組織学的検査（回復群）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌： 5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
腎臓	0	0	0	0	2	2	2	3	4	5
肺	0	0	0	0	0	0	2	3	3	3
肝臓	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3
下顎リンパ節	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0
腸間膜リンパ節	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
脾臓	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
胃	0	0	0	0	1	0	2	3	3	2
気管	0	0	0	0	0	0	2	0	1	2
精巣上体	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA	4	NA
前立腺	0	NA	3	NA	4	NA	2	NA	3	NA
心臓	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2
膵臓	0	0	0	0	1	0	2	2	1	1
唾液腺	0	0	0	0	0	1	2	2	3	3
皮膚	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3
甲状腺	0	0	0	0	0	0	2	2	1	4
凝固腺	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	2	NA
精嚢	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	2	NA
眼	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
ハーダー腺	0	0	0	0	1	1	1	3	0	2
投与部位	0	0	0	0	3	0	1	3	1	4

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質	－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するリンパ球あるいはリンパ球/好酸球浸潤の発生頻度										
病理組織学的検査（回復群 続き）										
検査動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
十二指腸	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
空腸	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
回腸	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
盲腸	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
結腸	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
直腸	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1
舌	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1
膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA
脈絡叢	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
食道	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
上皮小体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
坐骨神経	0	0	0	0	0	0	1	0	3	2
骨格筋	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
子宮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
膣	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質		―		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度											
病理組織学的検査（主試験群）											
検査動物数		雄：10	雌 10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
副腎											
空胞化，皮質	軽度	0	0	0	0	10	6	1	6	7	7
	中等度	0	0	0	0	0	0	7	3	3	1
出血	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	7	1	1	0
腎臓											
尿細管上皮細胞の再生											
	軽度	0	0	0	0	2	0	4	3	6	4
	中等度	0	0	0	0	0	0	4	6	0	1
鉱質沈着	軽度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
肝臓											
クッパー細胞の肥大											
	軽度	0	0	0	0	0	0	2	4	1	4
	中等度	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
肝細胞の単細胞壊死											
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
膵臓											
萎縮	軽度	0	0	0	0	0	0	1	3	0	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣											
精細管の萎縮	中等度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
精細管の拡張	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質		－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度											
病理組織学的検査（主試験群 続き）											
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9	雄：10	雌：10
精巣上体											
精子数減少	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
精子肉芽腫		0	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA
前立腺											
腺房萎縮	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	5	NA
	中等度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
精嚢											
分泌物減少	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
	中等度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA
皮膚											
びらん	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺											
炎症，慢性，限局性	軽度	2	0	0	0	0	0	3	2	3	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
骨髄											
顆粒球系造血亢進	軽度	0	0	0	0	2	1	3	5	2	3
	中等度	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
造血細胞減少	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
十二指腸											
びらん	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質		－	E7777	E7777	E7777	E7272
投与量(μg/kg/日)		0（対照群）	2	10	40	40
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度						
病理組織学的検査（主試験群 続き）						
検査動物数		雄：10 雌：10	雄：10 雌：10	雄：10 雌：10	雄：8 雌：9	雄：10 雌：10
脾臓						
リンパ球減少	中等度	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0
胸腺						
リンパ球減少	軽度	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0
	高度	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0
病理組織学的検査（回復群）						
検査動物数		雄：5 雌：5	雄：5 雌：5	雄：5 雌：5	雄：2 雌：3	雄：5 雌：5
副腎						
空胞化，皮質	軽度	0 0	0 0	4 0	2 3	5 3
出血	軽度	0 0	0 0	0 0	1 2	0 1
	中等度	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0
腎臓						
尿細管上皮細胞の再生						
	軽度	0 0	0 0	0 0	0 2	3 1
鉱質沈着	軽度	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1
肝臓						
クッパー細胞の肥大	軽度	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0
肝細胞の単細胞壊死						
	軽度	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
膵臓						
萎縮	中等度	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 6 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質		－		E7777		E7777		E7777		E7272	
投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		40		40	
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度											
病理組織学的検査（回復群 続き）											
検査動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
精巣											
精細管の萎縮	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精細管の拡張	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
前立腺											
腺房萎縮	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
精嚢											
分泌物減少	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
卵巣											
萎縮	軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
子宮											
萎縮	軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
膣											
上皮の萎縮	軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
皮膚											
びらん	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
肺											
炎症，慢性，限局性											
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける6週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777 (E7272)

被験物質		－	E7777	E7777	E7777	E7272
投与量(μg/kg/日)		0（対照群）	2	10	40	40
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度						
病理組織学的検査（回復群 続き）						
検査動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：2	雌：3	雄：5	雌：5
骨髄											
骨髄球系造血亢進	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
造血細胞減少	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓											
リンパ球減少	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺											
リンパ球減少	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下顎リンパ節											
リンパ球壊死	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準，NA＝ 該当せず。
Dunnettの多重比較検定において有意差の認められた変化を太字で表記。多重比較検定（Tukeyの検定）において2, 3, 4群は対照群，5群は4群との比較において有意差の認められた数値に‘t’の注記をつけた。
BLL＝定量下限（γ-グルタミルトランスフェラーゼの定量下限は＜3 U/L），“+”＝ γ-グルタミルトランスフェラーゼについて20日目は3群雌の1例，4群雄の3例，4群雌の4例，34日目は3群雄2例，4群雄11例，5群雄5例，4群雌12例，43日目は4群雄1例，4群雌2例，5群雌1例で定量化された。
a: 死亡及び瀕死は，E7777 高用量群（40 μg/kg/日）の雄5例，雌3例でのみでみられた。計画解剖群で観察された，投与に起因する一次的変化や関連する二次的変化が，死亡／瀕死動物においても同様に様々な臓器，組織で認められた。リンパ球あるいはリンパ球／好酸球の浸潤と実質臓器への急性影響に関連した初期の重度な全身性の反応が，死亡／瀕死に関連したと考えられた。この全身性反応の重症化による身体状態の悪化に伴い，骨髄の造血細胞減少，脾及び胸腺のリンパ球減少，下顎リンパ節のリンパ球壊死，ハーダー腺の分泌増加，卵巣及び子宮の萎縮，膣の粘液変性及び腎尿細管の空胞化が認められた。
b: 対照群は実測値を表記。投与群に関しては対照群からの変化率を%で表記。

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

種/系統： Rat/SD	**投与期間**： 89 日間（間歇投与）	試験番号： B[redacted]0280
投与開始時週齢： 8 週齢	**休薬期間**： 各投与サイクル後 9 日	CTD の場所： 4.2.3.2.9
投与開始日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）	**投与方法**： 静脈内	試験施設： [redacted]
NOAEL： ＜2 μg/kg/日	**媒体**： 注射用生理食塩水	GLP 適否： 適
特記事項： 7 サイクル投与（各サイクルは 5 日間投与後 9 日間休薬）		

群番号	1		2		3		4	
投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		20	
検査動物数（主試験群/TK 群）	雄：10 / 7	雌：10 / 7	雄：10 / 7	雌：10 / 7	雄：10 / 7	雌：10 / 7	雄：10 / 7	雌：10 / 7
TK：C_0（ng/mL）								
1 日目	NA	NA	34.3	34.5	224	286	551	579
29 日目	NA	NA	41.1	37.7	158	159	202	218
85 日目	NA	NA	47.4	52.8	NC	NC	NC	NC
TK：$AUC_{(0\text{-}5h)}$（ng·h/mL）								
1 日目	NA	NA	14.1	13.3	161	164	392	310
29 日目	NA	NA	21.7	14.4	84.9	66.3	57.4	94.7
85 日目	NA	NA	27.9	22.9	NC	NC	NC	NC
瀕死/死亡（主試験群/TK 群）	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 [a] / 1 [a]	0 / 0
特記すべき所見								
一般状態								
検査動物数（主試験群）	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
耳介の浮腫	0	0	0	0	3	4	6	2
歯の白色化	0	0	0	0	0	1	4	2
削痩	0	0	0	0	0	0	2	0
自発運動の低下	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		20	
体重（g）[b]									
検査動物数（主試験群）		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	6 日目	335.45	225.91	–1	–1	–3	0	**–5** t	–3
	15 日目	394.20	250.54	–2	–1	**–6** t	–3	**–11** t	–5
	20 日目	414.33	252.01	–2	–1	**–9** t	–4	**–17** t	**–8** t
	29 日目	459.04	263.57	–3	+1	**–11** t	–2	**–18** t	–5
	34 日目	474.61	265.70	–3	+1	**–11** t	–2	**–17** t	–4
	43 日目	495.65	277.36	–3	0	**–10** t	–2	**–16** t	–3
	48 日目	506.63	279.89	–4	+1	**–9** t	–1	**–16** t	–3
	57 日目	539.30	290.05	–3	+2	**–9** t	0	**–16** t	–1
	62 日目	548.28	291.79	–3	+2	**–9** t	+1	**–17** t	–1
	71 日目	570.66	299.49	–3	+2	**–8** t	+2	**–13** t	–2
	76 日目	577.81	300.39	–3	+2	**–9** t	+2	**–14** t	–2
	85 日目	595.39	308.34	–3	+3	**–8** t	+1	**–14** t	–2
	90 日目	599.09	308.51	–4	+2	**–9** t	+1	**–16** t	–2
	97 日目	597.78	307.57	–4	+3	–7	+2	**–16** t	0
摂餌量（g/例/日）[b]									
検査動物数（主試験群）		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	5 日目	28.85	18.63	**–10.2** t	+7.0	**–22.0** t	–8.5	**–30.2** t	–14.2
	14 日目	27.74	19.58	–3.2	–1.6	–6.2	–2.6	–8.0	–2.9
	19 日目	27.76	20.50	–5.6	–9.3	**–21.4** t	**–19.6** t	**–36.5** t	**–30.6** t
	28 日目	28.65	18.02	–5.8	+14.9	**–16.2** t	+4.4	–11.4	+3.9
	33 日目	28.51	19.79	–2.1	+1.1	–9.4	–3.4	**–14.0** t	+6.6
	42 日目	27.58	17.79	–2.2	+4.3	–7.6	+7.5	–6.7	+9.7
	47 日目	26.93	17.74	–4.8	+0.6	–6.0	+10.1	–9.4	+1.7
	56 日目	27.44	17.11	–0.7	+12.0	–3.3	+6.3	–4.5	+4.1
	61 日目	26.73	17.69	–1.9	+3.3	+0.9	+3.0	–13.2	+7.2

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		20	
摂餌量（g/例/日）[b]									
検査動物数（主試験群）		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
	70 日目	27.64	16.78	–1.8	–3.0	–2.9	+7.8	–6.1	–0.6
	75 日目	25.11	18.02	+2.1	–7.9	–0.4	+0.3	–12.7	–4.0
	84 日目	25.40	16.54	+0.8	+8.5	–3.6	+1.0	–8.4	+9.3
	89 日目	27.91	17.56	–4.5	–2.1	–4.9	–4.1	–24.8	+3.3
	96 日目	27.68	18.26	–0.4	+6.0	–4.4	–3.3	–12.3	+9.7
血液学的検査（35 日目）									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
白血球数（×10³/μL）		12.262	8.236	11.008	7.609	11.044	9.664	13.750 [c]	10.709
リンパ球数（×10³/μL）		10.093	6.764	9.116	6.616	9.138	7.985	11.144 [c]	8.960
好中球数（×10³/μL）		1.592	1.092	1.225	0.614	1.322	1.165	1.625 [c]	1.215
単球数（×10³/μL）		0.402	0.238	0.494	0.265	0.357	0.315	0.700 [c]	0.343
好塩基球数（×10³/μL）		0.006	0.005	0.006	0.002	0.016	0.011	0.046 [c]	0.009
血液学的検査（91 日目）									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
白血球数（×10³/μL）		11.897	7.857	11.096	7.070	11.332	7.324	14.550 [d]	8.160
好中球数（×10³/μL）		1.716	1.052	1.540	0.679	1.759	1.113	3.904 [d]	0.997
単球数（×10³/μL）		0.513	0.280	0.533	0.251	0.454	0.249	0.774 [d]	0.270
好酸球数（×10³/μL）		0.183	0.136	0.194	0.122	0.167	0.137	0.511 [d]	0.179
好塩基球数（×10³/μL）		0.010	0.004	0.013	**0.011** t	0.010	0.003	0.038 [d]	0.008
血小板数（×10³/μL）		1210.3	1242.5	1241.2	1253.9	1279.0	1092.1	1411.3 [e]	1144.8

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		20	
血液学的検査（98 日目）								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
血小板数（×10³/μL）	1211.9	1205.3	1155.3	1171.1	1216.9	1126.4	1426.6 [e]	1102.0
血液生化学的検査（91 日目）								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
AST（U/L）	84.7	99.0	81.2	102.0	95.9	101.1	104.6 [f]	91.4
ALT（U/L）	27.0	30.4	26.8	43.2	33.3	31.7	36.2 [f]	24.8
尿素窒素（mg/dL）	13.50	12.79	12.07	12.70	13.06	12.13	15.38 [f]	11.95
トリグリセリド（mg/dL）	69.5	18.0	54.6	26.7	51.4	**31.5** t	81.3 [f]	26.6
ナトリウム（mmol/L）	144.9	144.3	145.0	144.4	145.2	143.8	145.0 [f]	144.1
クロール（mmol/L）	104.1	104.2	104.7	105.5	104.3	105.0	105.0 [f]	105.3
血液生化学的検査（98 日目）								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
AST（U/L）	78.5	99.4	82.0	100.9	86.0	131.0	111.3 [f]	85.7
ALT（U/L）	26.0	31.0	28.9	43.9	29.9	57.8	44.6 [f]	25.5
尿素窒素（mg/dL）	12.90	15.33	12.90	15.09	14.07	15.67	20.44 [f]	15.83
トリグリセリド（mg/dL）	33.0	17.2	29.4	17.9	36.9	21.1	37.9 [f]	14.9
ナトリウム（mmol/L）	144.5	140.9	144.8	141.5	145.2	141.9	145.1 [f]	141.3
クロール（mmol/L）	104.2	103.9	105.0	105.4	105.1	105.7	104.7 [f]	104.8

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		20	
免疫原性（主試験群）									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
陽性の動物数									
	1 日目	NA	NA	0	0	0	0	0	0
	42 日目	NA	NA	5	2	10	10	9	10
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
	98 日目	NA	NA	5	4	10	10	8	10
免疫原性（TK 群）									
検査動物数		雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
陽性の動物数									
	1 日目	NA	NA	0	0	0	0	0	0
	28 日目	NA	NA	2	1	7	5	7	6
検査動物数		雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：6	雌：7
	84 日目	NA	NA	5	4	7	7	5	7
臓器重量 – 絶対値（g）									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
精巣		3.491	NA	3.511	NA	3.453	NA	**2.575** t [g]	NA

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量（μg/kg/日）	0（対照群）		2		10		20	
肉眼検査								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1) [h]	雌：10
胸腺								
小型	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0
切歯								
白色化	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0
肝臓								
白色点	0	0	0	0	0	0	1 (0)	0
腎臓								
退色	0	0	0	0	0	0	1 (0)	0
精巣								
小型	0	NA	0	NA	0	NA	5 (1)	NA
精巣上体								
小型	0	NA	0	NA	0	NA	5 (1)	NA
前立腺								
小型	0	NA	0	NA	0	NA	2 (1)	NA
精嚢								
小型	0	NA	0	NA	0	NA	2 (1)	NA

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		20	
肉眼検査								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1) [h]	雌：10
甲状腺								
大型	0	0	0	0	0	0	2 (0)	0
耳介								
腫脹	0	0	0	0	2	3	2 (0)	1
投与に起因するリンパ球あるいはリンパ球/好酸球浸潤の発生頻度 [j, k]								
病理組織学的検査								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1) [h]	雌：10
心臓	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
大動脈	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
下顎リンパ節	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
腸間膜リンパ節	0	0	0	NA	0	NA	2 (1)	0
気管	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
肺（気管支含む）	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
舌	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1
食道	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
胃	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1
十二指腸	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1
空腸	0	0	0	NA	0	NA	2 (1)	0
回腸	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
盲腸	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
結腸	0	0	0	NA	0	NA	2 (0)	0

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)	0（対照群）		2		10		20	
投与に起因するリンパ球あるいはリンパ球/好酸球浸潤の発生頻度[j,k]								
病理組織学的検査								
検査動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1)[h]	雌：10
肝臓	0	0	0	NA	0	NA	2 (0)	0
膵臓	0	0	0	NA	0	NA	2 (1)	0
顎下腺	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
舌下腺	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
切歯	0	0	0	NA	0	NA	2 (1)	0
臼歯	0	0	1	NA	3	NA	5 (1)	0
腎臓	0	0	0	0	0	0	2 (1)	1
精巣	0	NA	0	NA	0	NA	6 (0)	NA
精巣上体	0	NA	0	NA	0	NA	2 (1)	NA
前立腺	0	NA	0	NA	0	NA	3 (1)	NA
精嚢	0	NA	0	NA	0	NA	2 (1)	NA
凝固腺	0	NA	0	NA	0	NA	2 (1)	NA
甲状腺	0	0	0	NA	1	NA	2 (1)	0
脳	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
坐骨神経	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
ハーダー腺	0	0	0	NA	0	NA	2 (0)	0
大腿筋	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
皮膚	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
乳腺	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
耳介	0	0	0	0	0	0	2 (1)	2
投与部位（尾）	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		20	
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度[j, k]									
病理組織学的検査									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1)[h]	雌：10
胸腺									
萎縮	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
	軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
	中等度	0	0	0	NA	0	NA	0 (1)	0
脾臓									
白脾髄の萎縮	軽度	0	0	0	NA	0	NA	0 (1)	0
下顎リンパ節									
萎縮	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	0 (1)	0
骨髄（大腿骨）									
顆粒球系の造血増加	軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
	中等度	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
骨髄（胸骨）									
顆粒球／造血増加	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
	軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
回腸									
パイエル板の萎縮	軽度	0	0	0	NA	0	NA	0 (1)	0
切歯									
乳頭層の萎縮	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	2 (1)	0

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量(μg/kg/日)		0（対照群）		2		10		20	
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度 [j, k]									
病理組織学的検査									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1) [h]	雌：10
腎臓									
再生性尿細管	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (0)	0
精巣									
萎縮／精上皮	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0 (1)	NA
	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1 (0)	NA
	中等度	0	NA	0	NA	0	NA	4 (0)	NA
精巣上体									
萎縮／精巣上体管	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	3 (0)	NA
	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	2 (0)	NA
単細胞壊死／上皮細胞									
	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1 (0)	NA
	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	2 (0)	NA
前立腺									
萎縮／腺房	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	2 (0)	NA
	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0 (1)	NA
精嚢									
分泌物減少	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1 (0)	NA
	中等度	0	NA	0	NA	0	NA	1 (1)	NA

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

投与量（μg/kg/日）		0（対照群）		2		10		20	
投与に起因するその他の変化と一次的変化に付随する二次的変化の発生頻度									
病理組織学的検査									
検査動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9 (1) [h]	雌：10
凝固腺									
分泌物減少	ごく軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1 (0)	NA
	軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1 (1)	NA
下垂体									
前葉の好塩基性細胞肥大									
	中等度	0	0	0	NA	0	NA	2 (0)	0
副腎									
束状帯皮質細胞の肥大									
	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
束状帯皮質細胞の空胞化									
	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
	軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (0)	0
乳腺									
腺房の萎縮	ごく軽度	0	0	0	NA	0	NA	1 (1)	0
耳介									
耳介軟骨症	ごく軽度	0	0	0	0	2	1	2 (1)	0
	軽度	0	0	0	0	2	1	3 (0)	2
	中等度	0	0	0	0	0	2	1 (0)	0

GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準，NA＝ 該当せず，NC＝ 計算せず，SD＝Sprague Dawley，TK＝ トキシコキネティクス。
有意差の認められた変化を太字で表記。Dunnett の検定あるいは Steel の検定により，対照群との比較に有意差の認められた数値に‘t’の注記をつけた。
a: 雄 1 例（動物番号 10407）が 63 日目に，TK 群の雄 1 例（動物番号 20402）が 62 日目に瀕死解剖された。これらの動物は，解剖前に，重度の体重又は摂餌量の減少を伴う自発運動の低下，軟便，あるいは削痩を示した。
b: 対照群は実測値を表記。投与群に関しては対照群からの変化率を%で表記。
c: リンパ球，好中球，好塩基球，及び単球数の増加に伴う白血球の増加が，35 日目及び 63 日目（剖検の直前）に雄の瀕死解剖動物（動物番号 10407）で認められた。
d: 白血球の増加が雄 2 例（動物番号 10401 及び 10402）で認められ，91 日目に，好中球，好塩基球及び単球のいずれかが増加した。
e: 血小板数の増加が，91 日目と 98 日目に雄 1 例（動物番号 10402）で認められた。

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：E7777：ラットにおける 14 週間間歇反復投与毒性試験　　**被験物質**：E7777

f: AST，ALT，尿素窒素，トリグリセリド，ナトリウム及びあるいはクロールの増加を含む状態悪化に起因する二次的変化が，91 日目あるいは 98 日目の雄 2 例（動物番号 10401 及び 10402）に認められ，同様に，63 日目に瀕死解剖した動物（動物番号 10407）で，アルカリホスファターゼ，クレアチニン，グルコース，カリウムの増加が認められた。
g: 瀕死解剖した 1 例の雄(動物番号 10407)と同様に，精巣重量の低い個体が雄 4 例（動物番号 10401，10402，10406，10410）でみられた。
h: （）内は瀕死解剖した雄の 1 例についての所見を示す。
i: 瀕死解剖した 1 例の雄において，計画解剖動物と同様の次に示す変化がみられた：心臓，大動脈，腸間膜リンパ節，気管，肺（及び気管支），舌，胃，十二指腸，空腸，盲腸，膵臓，顎下腺，舌下腺，切歯， 臼歯，腎臓，精巣上体，前立腺，精嚢，凝固腺，甲状腺，脳，皮膚及び耳介におけるリンパ球又はリンパ球/好酸球浸潤。
j: 2 及び 10 µg/kg 投与群の雌動物においては，舌，胃，十二指腸，腎臓，耳介について病理組織学的検査を実施した。
k: 瀕死解剖した 1 例の雄（動物番号 10407）において，計画解剖動物と同様の変化が認められた。好酸球を伴うあるいは伴わないリンパ球浸潤に関連する，二次的変化が，切歯，腎臓，精巣，前立腺，精嚢，凝固腺，耳介，胸腺，脾臓，下顎リンパ節，回腸のパイエル板におけるリンパ球減少及び乳腺の小葉萎縮が認められ，これらはストレス又は一般状態の悪化に関連していた。副腎においては，空胞化も認められた。

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験
［参考資料］

被験物質：E7272

種/系統： サル/カニクイザル
投与期間： 15～44 日間（反復投与）
44 日間（間歇投与）
試験番号： [redacted]107, [redacted]117（TK）
投与開始時週齢： 不明
休薬期間（間歇投与）： 2 週間
CTD の場所： 4.2.3.2.11, 4.2.3.2.12
投与開始日： 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法： 静脈内
試験施設： [redacted]
NOAEL： ＜2.5 μg/kg/日
媒体： 注射用生理食塩水
GLP 適否： 適（[redacted]117 は非適）
特記事項： 2 サイクル投与（各サイクルは 15 日間投与後 2 週間休薬）

群番号	1A/B [a]		2		3		4A		4B		4C	
投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25		25		25	
							29 日間連投群		15 日間連投群		分割投与群	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
TK（Bioassay）												
C_{max}（U/mL）												
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 2	雄: 3	雌: 2	雄: 6				雌: 8	
1 日目	NA	NA	6918	6165	24449	23106	39978				52957	
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 4				雌: 7	
15 日目	NA	NA	3407	2610	16888	13020	28705				57853	
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 1	雄: 1				雌: 0	
29 日目	NA	NA	NA	NA	NA	22639	2359				NA	
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0				雌: 1	
44 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				14642	
AUC（U·min/mL）												
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 2	雄: 3	雌: 2	雄: 6				雌: 8	
1 日目	NA	NA	243286	291719	1294700	978078	2507075				2707924	
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 4				雌: 7	
15 日目	NA	NA	173378	184294	1149960	803796	2210642				2711695	

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群	25 15 日間連投群	25 分割投与群
TK（Bioassay）									
AUC（U·min/mL）									
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 1	雄: 1		雌: 0
29 日目	NA	NA	NA	NA	NA	403503	122682		NA
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0		雌: 1
44 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		914024
TK（ELISA）									
C_{max}（ng/mL）									
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 2	雄: 3	雌: 3	雄: 6		雌: 7
1 日目	NA	NA	51	44	259	257	381		464
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3		雌: 6
15 日目	NA	NA	49	41	280	196	397		415
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 2	雄: 2		雌: 2
29 日目	NA	NA	57	27	270	270	206		217
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 1		雌: 1
44 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	382		443
AUC（ng·min/mL）									
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 2	雄: 3	雌: 3	雄: 6		雌: 7
1 日目	NA	NA	2151	2434	13098	8257	20812		23130
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3		雌: 6
15 日目	NA	NA	2004	1960	17991	14211	32093		20021
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 2	雄: 2		雌: 2
29 日目	NA	NA	691	679	3502	7501	4906		8511
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 1		雌: 1
44 日目	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5507		9153

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25		25		25	
							29 日間連投群		15 日間連投群		分割投与群	
瀕死/死亡	0	0	1[b]	0	1[c]	0	0	1[d]	1[e]	0	0	3[e]
特記すべき所見（投与期間）												
一般状態・身体検査 [f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
削痩	0	1	0	0	0	1	3	2	1	1	1	3
活動性の低下	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0
下痢/軟便	0	0	0	1	0	1	2	2	1	1	1	3
血便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
食欲不振	1	0	1	0	0	1	3	2	1	0	0	2
脱水症	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
被毛粗剛	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	2	2
脾腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
リンパ節腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
衰弱	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
体重(kg)[f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
投与前	3.39	2.64	3.28	2.58	3.29	2.68	3.20	2.38	3.12	2.72	3.19	2.68
7 日目	3.53	2.63	3.22	2.50	**3.15**	**2.51**	**2.97**	**2.27**	**2.90**	**2.50**	**2.93**	**2.43**
14 日目	3.48	2.53	3.13	2.49	**3.10**	**2.33**	**2.63**	**2.04**	**2.63**	**2.29**	**2.67**	**2.23**
21-22 日目	3.47	2.54	3.21	2.55	**3.14**	**2.31**	**2.46**	**2.02**	NA	NA	**2.58**	**2.05**
28-29 日目	3.49	2.56	3.27	2.57	3.26	2.33	**2.41**	**2.03**	NA	NA	**2.69**	**2.13**
35 日目	3.49	2.48	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.85	2.06
43 日目	3.59	2.60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.02	2.38
血液学的検査[f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
白血球数（$\times 10^9$/L）												
投与前	18.53	19.87	24.80	17.50	20.70	24.13	22.60	22.10	14.50	10.90	18.60	13.08
7 日目	11.27	10.23	12.75	12.67	11.70	9.97	7.20	10.90	6.25	5.45	9.40	6.03
14 日目	9.23	10.60	8.30	12.00	7.00	6.30	7.10	8.25	11.85	7.60	7.40	9.13
21-22 日目	9.90	8.20	9.05	9.73	12.35	8.67	6.60	10.85	NA	NA	16.20	9.15
28-29 日目	14.40	13.50	15.90	13.70	12.60	13.17	10.10	17.65	NA	NA	13.60	9.95
35 日目	9.05	9.15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.75	9.75
43 日目	11.50	18.00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.00	11.00
リンパ球数（$\times 10^9$/L）												
投与前	3.84	4.91	5.87	3.90	4.95	2.95	4.44	3.96	3.55	4.80	2.59	3.10
7 日目	7.19	6.73	**3.18**	**3.93**	**2.17**	**2.61**	**1.38**	**2.34**	**1.02**	**1.32**	**1.78**	**1.04**
14 日目	5.75	7.74	**2.57**	**2.78**	**1.97**	**1.57**	**1.84**	**0.85**	**1.25**	**0.91**	**2.10**	**1.36**
21-22 日目	4.79	4.53	4.51	5.37	2.29	2.27	**1.46**	**2.31**	NA	NA	5.55	2.26
28-29 日目	5.45	5.83	4.28	4.68	3.78	3.69	4.07	5.11	NA	NA	5.40	4.30
35 日目	4.30	5.35	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.19	2.04
43 日目	4.34	5.15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.61	5.17

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
血液学的検査 [f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
赤血球数（$\times 10^{12}$/L）												
投与前	6.98	6.56	6.19	6.37	6.49	6.67	7.08	6.48	7.03	6.70	6.67	6.06
7 日目	6.13	6.32	5.45	5.57	6.00	5.88	6.93	5.56	6.23	6.10	6.50	5.32
14 日目	6.52	6.73	5.48	5.57	6.30	6.27	6.64	5.98	6.32	6.12	6.79	5.83
21-22 日目	6.20	6.22	5.42	5.46	6.27	5.81	5.42	5.12	NA	NA	5.93	5.68
28-29 日目	6.54	6.50	5.80	5.74	5.60	5.64	**4.56**	**5.48**	NA	NA	6.02	4.99
35 日目	6.23	5.84	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.68	4.67
43 日目	6.50	6.35	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.52	6.33
ヘモグロビン濃度（g/dL）												
投与前	12.67	11.07	12.85	12.40	13.45	13.03	12.67	11.40	12.00	11.50	12.55	11.00
7 日目	11.10	10.63	11.20	10.97	12.35	11.40	12.13	9.80	10.35	10.40	12.10	9.48
14 日目	11.70	11.30	11.25	11.00	12.80	12.07	11.53	10.35	10.25	10.30	12.05	10.03
21-22 日目	11.20	10.43	11.20	10.77	12.75	11.00	**9.30**	**8.60**	NA	NA	10.50	9.95
28-29 日目	11.87	10.97	11.90	11.40	11.50	10.77	**8.10**	**9.60**	NA	NA	10.90	8.55
35 日目	11.90	10.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.45	8.20
43 日目	12.20	10.95	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.90	11.70
ヘマトクリット値（%）												
投与前	39.10	35.57	38.85	38.20	40.60	40.40	39.33	36.30	38.05	37.30	38.25	34.68
7 日目	35.10	34.63	34.55	33.53	37.70	35.33	38.30	31.05	33.85	33.45	37.75	30.45
14 日目	37.63	37.47	34.95	33.90	39.60	37.40	35.47	32.85	33.70	33.40	38.95	32.20
21-22 日目	35.87	34.17	34.85	33.50	39.35	34.50	**29.03**	**28.45**	NA	NA	34.15	31.35
28-29 日目	38.03	35.97	37.45	35.63	35.25	33.73	**25.50**	**31.30**	NA	NA	35.75	28.35
35 日目	37.10	33.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33.75	26.50
43 日目	38.60	36.05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	38.85	37.00

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量 (μg/kg/日)	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
血液学的検査 [f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
網状赤血球（$\times 10^9$/L）												
投与前	51.17	100.70	105.90	51.87	65.20	42.77	47.30	71.65	41.60	54.35	50.50	37.78
7 日目	134.03	152.73	219.45	121.00	135.90	87.53	50.87	130.05	111.30	51.45	162.50	86.10
14 日目	125.00	112.17	127.50	93.17	85.20	72.00	26.40	62.65	49.10	91.20	77.35	30.37
21-22 日目	120.70	131.53	**269.25**	**243.70**	100.30	94.17	87.47	232.15	NA	NA	291.45	45.75
28-29 日目	72.07	113.10	152.30	124.83	151.55	153.00	162.93	282.90	NA	NA	123.85	130.35
35 日目	82.75	161.85	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	283.65	171.85
43 日目	51.75	111.75	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	115.15	31.70
血液生化学的検査 [f]												
AST（U/L）												
投与前	76.7	67.0	80.5	87.3	70.0	56.7	70.0	42.0	60.0	32.5	72.0	48.0
7 日目	39.7	35.0	39.5	38.3	**107.0**	**58.3**	**65.7**	**83.5**	**70.5**	**131.0**	**63.5**	**69.3**
14 日目	38.3	36.0	46.5	56.3	**92.0**	**70.0**	**72.3**	**67.0**	**82.5**	**107.0**	**62.0**	**98.0**
21-22 日目	32.7	30.7	40.5	38.7	**140.0**	**87.7**	**95.3**	**139.0**	NA	NA	49.0	82.5
28-29 日目	37.0	34.3	43.0	52.7	90.5	71.7	**147.0**	**94.5**	NA	NA	42.0	35.0
35 日目	22.5	24.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	56.5	39.0
43 日目	39.5	62.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	55.0	66.0
ALT（U/L）												
投与前	53.3	72.0	37.5	56.3	85.0	33.3	136.0	32.5	67.5	43.0	42.0	41.5
7 日目	53.7	69.7	46.0	57.3	172.0	91.3	**138.7**	**179.0**	**195.5**	**148.0**	**134.5**	**91.5**
14 日目	39.7	52.3	40.0	77.0	**222.0**	**107.0**	**145.0**	**178.5**	**221.5**	**141.0**	**111.0**	**128.7**
21-22 日目	51.3	52.7	41.5	70.7	**322.5**	**113.0**	125.7	169.5	NA	NA	100.5	73.5
28-29 日目	41.0	51.3	36.0	55.3	**185.0**	**91.0**	**143.7**	**154.0**	NA	NA	65.0	32.5
35 日目	32.0	68.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	63.0	31.0
43 日目	33.0	76.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	82.5	37.0

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
血液生化学的検査 [f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
LDH（U/L）												
投与前	1002.7	910.0	867.5	590.3	720.0	690.7	556.0	599.5	597.5	305.5	1406.0	484.0
7 日目	595.7	578.7	475.0	353.0	772.5	555.3	669.0	656.5	754.0	1291.5	675.0	686.5
14 日目	403.0	384.0	346.0	331.7	**678.0**	**570.7**	**772.0**	**666.5**	**1160.5**	**1053.0**	**800.0**	**854.7**
21-22 日目	291.7	394.3	496.0	404.0	**1106.5**	**800.3**	**1011.7**	**1093.5**	NA	NA	923.5	720.0
28-29 日目	428.7	500.0	479.5	414.7	**1188.0**	**838.7**	**963.7**	**1289.5**	NA	NA	708.5	381.5
35 日目	251.5	310.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1292.0	526.0
43 日目	492.5	622.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	937.0	757.0
総蛋白（g/dL）												
投与前	7.3	7.1	7.3	7.3	7.2	7.1	7.4	7.4	7.3	7.3	7.6	7.6
7 日目	7.3	7.3	7.3	7.4	7.4	7.5	7.7	7.4	7.3	7.9	8.2	7.7
14 日目	7.5	7.5	7.3	7.4	7.7	7.6	7.1	7.2	7.0	7.2	7.8	7.1
21-22 日目	7.6	7.6	7.6	7.5	**6.8**	**6.9**	**6.3**	**6.4**	NA	NA	7.8	7.4
28-29 日目	7.4	7.3	7.5	7.4	6.0	7.1	6.3	7.2	NA	NA	8.1	7.0
35 日目	7.5	7.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.5	6.7
43 日目	7.4	7.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.4	8.8
アルブミン（g/dL）												
投与前	4.3	3.9	4.0	4.1	3.8	4.0	4.0	3.8	4.3	4.0	4.3	4.0
7 日目	4.1	3.9	3.7	3.8	3.9	3.9	**3.6**	**3.4**	**3.8**	**3.9**	**3.9**	**3.6**
14 日目	4.2	4.0	3.6	4.0	**3.7**	**3.8**	**2.9**	**3.1**	**3.2**	**3.0**	**3.4**	**3.0**
21-22 日目	4.2	4.0	3.7	3.9	**3.4**	**3.4**	**2.1**	**2.3**	NA	NA	3.2	2.6
28-29 日目	4.2	4.0	3.8	4.0	**2.8**	**3.3**	**2.1**	**2.4**	NA	NA	3.6	2.6
35 日目	4.2	3.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.5	2.2
43 日目	4.3	4.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.6	3.2

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
血液生化学的検査 [f]												
検査動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
グロブリン（g/dL）												
投与前	3.0	3.1	3.3	3.2	3.4	3.1	3.4	3.6	3.0	3.3	3.3	3.6
7 日目	3.2	3.4	3.6	3.6	3.6	3.6	**4.1**	**4.0**	**3.6**	**4.1**	**4.3**	**4.2**
14 日目	3.4	3.5	3.7	3.4	4.0	3.8	**4.2**	**4.2**	**3.8**	**4.2**	**4.4**	**4.1**
21-22 日目	3.4	3.6	3.9	3.7	3.4	3.5	**4.2**	**4.2**	NA	NA	4.7	4.8
28-29 日目	3.2	3.3	3.7	3.4	3.2	3.7	**4.3**	**4.8**	NA	NA	4.5	4.4
35 日目	3.3	3.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.0	4.5
43 日目	3.1	3.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.8	5.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（U/L）												
投与前	126.3	74.0	89.0	74.0	111.0	77.7	129.3	73.0	88.0	71.5	103.0	61.0
7 日目	118.0	66.0	74.0	62.3	115.0	70.3	107.0	60.5	74.5	49.5	80.5	52.0
14 日目	113.0	63.0	70.0	66.0	107.0	67.3	84.3	54.0	77.0	52.0	62.0	47.3
21-22 日目	110.3	58.7	69.0	60.3	81.0	55.7	54.3	44.5	NA	NA	56.0	31.5
28-29 日目	109.0	67.3	62.0	58.3	55.5	65.0	149.0	44.0	NA	NA	61.0	35.5
35 日目	115.5	58.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	61.0	27.5
43 日目	105.5	53.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	75.0	31.0
カルシウム（mg/dL）												
投与前	9.5	9.4	9.5	9.7	9.4	9.7	9.0	8.8	9.0	9.3	9.6	9.5
7 日目	9.5	9.2	9.2	9.3	8.8	9.1	8.5	8.4	8.8	9.2	9.5	9.0
14 日目	9.8	9.6	9.2	9.2	**9.2**	**9.3**	**8.1**	**8.2**	**8.7**	**9.0**	**8.9**	**8.4**
21-22 日目	9.0	9.5	9.3	9.6	9.1	9.1	**8.2**	**8.5**	NA	NA	8.6	8.5
28-29 日目	9.5	9.5	9.5	9.6	8.5	9.0	**7.5**	**8.5**	NA	NA	9.3	8.9
35 日目	9.5	9.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.3	8.2
43 日目	9.7	9.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.3	9.5

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25		25		25	
							29 日間連投群		15 日間連投群		分割投与群	
免疫原性												
抗 DD 抗体 陽性動物数/検査動物数 [g]												
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/4
7 日目	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/4
14 日目	0/3	0/3	1/3	1/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/2	1/2	1/2	1/3
19 日目 [h]												1/1
21-22 日目	0/3	0/3	2/2	3/3	2/2	3/3	3/3	2/3	NA	NA	2/2	1/2
28-29 日目	0/3	0/3	2/2	3/3	2/2	3/3	3/3	2/2	NA	NA	2/2	1/2
35 日目	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	2/2
43 日目	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	1/1
抗 IL-2 抗体 陽性動物数/検査動物数 [g]												
投与前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/4
7 日目	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/4
14 日目	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/3
19 日目 [h]												0/1
21-22 日目	0/3	0/2	1/2	1/3	0/2	0/3	0/3	0/3	NA	NA	1/2	0/2
28-29 日目	0/3	0/3	1/2	2/3	0/2	1/3	0/3	2/2	NA	NA	1/2	0/2
35 日目	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2	0/2
43 日目	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	0/1
抗 DD 中和抗体 陽性動物数/検査動物数 [g]												
投与前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/4
7 日目	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	0/2	0/2	0/4
14 日目	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/2	0/3
19 日目 [h]												0/1

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
免疫原性												
抗 DD 中和抗体 陽性動物数/検査動物数 [g]												
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
21-22 日目	0/3	0/3	2/2	2/3	0/2	0/3	0/3	0/3	NA	NA	1/2	0/2
28-29 日目	0/3	0/3	2/2	3/3	2/2	2/3	2/3	2/2	NA	NA	1/2	0/2
35 日目	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2	0/2
43 日目	0/2	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/2	1/1
臓器重量 絶対値（g，16 日目）[f]												
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 1	雌: 2	雄: 0	雌: 0
脾臓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.15	7.46	NA	NA
胸腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.76	0.78	NA	NA
臓器重量 絶対値（g，29 又は 31 日目）[f]												
検査動物数	雄: 1	雌: 1	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0
脾臓	11.15	6.26	8.79	6.37	8.30	7.35	11.30	8.15	NA	NA	NA	NA
胸腺	1.86	4.26	2.59	2.69	**1.70***	**0.86***	**0.48***	**0.34***	NA	NA	NA	NA
臓器重量 絶対値（g，45 日目）[f]												
検査動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 1
脾臓	8.94	7.52	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.38	8.62
胸腺	3.24	2.93	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.87	0.47
臓器重量 脳重量比（g/g，16 日目）[f]												
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 1	雌: 2	雄: 0	雌: 0
脾臓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.29	0.12	NA	NA
胸腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	0.01	NA	NA

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25		25		25	
							29 日間連投群		15 日間連投群		分割投与群	
臓器重量 脳重量比（g/g，29 又は 31 日目）[f]												
検査動物数	雄: 1	雌: 1	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0
脾臓	0.17	0.09	0.14	0.11	0.13	0.13	0.16	0.14	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.03	0.06	0.04	0.05	**0.03***	**0.01***	**0.01***	**0.01***	NA	NA	NA	NA
臓器重量 脳重量比（g/g，45 日目）[f]												
検査動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 1
脾臓	0.14	0.13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.18	0.16
胸腺	0.05	0.05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	0.01
肉眼検査（16 日目）												
検査動物数	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 1	雌: 2	雄: 0	雌: 0
削痩	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	NA	NA
胸腺												
小型	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	NA	NA
脾臓												
大型	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	NA	NA
腎臓												
退色	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	NA	NA
肝臓												
退色	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	NA	NA

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
肉眼検査（29 又は 31 日目）												
検査動物数	雄: 1	雌: 1	雄: 2	雌: 3	雄: 2	雌: 3	雄: 3	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0
削痩	0	0	2	3	0	2	3	2	NA	NA	NA	NA
胸腺												
小型	0	0	0	0	1	2	1	2	NA	NA	NA	NA
リンパ節												
腫大	0	0	0	0	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA
脾臓												
白色斑／斑状	0	0	0	0	0	0	2	0	NA	NA	NA	NA
腎臓												
皮質退色	0	0	0	0	0	0	2	2	NA	NA	NA	NA
肉眼検査（45 日目）												
検査動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 1
削痩	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
胸腺												
小型	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
リンパ節												
腫大	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
肝臓												
退色	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25		25		25	
							29 日間連投群		15 日間連投群		分割投与群	
単核細胞/好酸球浸潤の発生率												
病理組織学的検査 [f]												
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
脳	0	0	0	0	1	0	2	1	1	1	0	2
副腎	0	0	1	0	1	2	3	2	0	0	2	3
腸間膜リンパ節	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1
心臓	1	1	1	1	2	3	2	3	1	0	1	1
肺	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0	0	1
肝臓	0	1	0	0	2	3	3	2	1	1	2	3
胆嚢	0	0	0 [i]	0	0 [i]	2	2	1	0	2	1	0
脾臓	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	2
膵臓	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
腎臓	1	0	2	0	2	3	2	2	1	1	1	1
膀胱	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
前立腺	0	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA
精嚢	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
坐骨神経	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
食道	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	0	1	0	1	2	1	1	1	0	1	1	2
大腿筋	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1
皮膚	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
下顎リンパ節	0	0	0	0	2	1	2	2	1	2	0	1
投与部位（左，伏在静脈）	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
投与部位（右，橈側皮静脈）	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0 [j]

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25		25		25	
							29 日間連投群		15 日間連投群		分割投与群	
単核細胞/好酸球浸潤の発生率（続き）												
病理組織学的検査 [f]												
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
鼠径部リンパ節	0	0	0	0	2	1	2	2	2	2	0	1
気管・気管支リンパ節	0 [k]	NA	NA	0 [i]	NA	1 [k]	1 [i]	NA	0	1 [k]	0	2 [j]
深鼠径リンパ節	NA	NA	NA	NA	1 [k]	NA	NA	1 [k]	NA	NA	NA	NA
縦隔リンパ節	NA	NA	NA	NA	NA	1 [k]	NA	NA	NA	NA	NA	NA
リンパ球枯渇												
病理組織学的検査 [f]												
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 4
脾臓	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
胸腺	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	4
下顎リンパ節	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
鼠径リンパ節	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
投与に起因するその他の変化の発生頻度												
病理組織学的検査 [f]												
肝臓												
肝細胞質空胞化	0	0	1	1	2	0	1	2	0	2	0	3
肝細胞壊死	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0
肝細胞単細胞性変性	0	0	0	0	1	0	1	2	0	1	0	2
クッパー細胞色素沈着	0	0	1	0	1	0	3	0	1	0	0	2
クッパー細胞肥大	0	0	0	0	2	0	3	1	0	0	0	2
血管炎	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量（μg/kg/日）	0 [a]		2.5		10		25 29 日間連投群		25 15 日間連投群		25 分割投与群	
投与に起因するその他の変化の発生頻度（続き）												
病理組織学的検査 [f]												
腎臓												
糸球体細胞数増加	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	2
脾臓												
赤脾髄血管内皮細胞過形成	0	0	0	0	2	1	2	3	2	2	1	2
精巣												
精細管の変性	0	NA	0	NA	1	NA	3	NA	1	NA	0	NA
骨髄												
過形成	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準，NA＝ 該当せず，SD = Sprague Dawley，TK＝ トキシコキネティクス，“—” ＝ 特記すべき所見なし。

一元配置分散分析の結果，有意差が認められ，その後多重比較検定（Dunnett’s t 検定）において対照群との比較において有意差の認められた数値を太字で表記した。統計学的な検出力を高めるため，群番号 1A と 1B は 1～29 日目まで，群番号 4A，4B，4C は 1～14 日目まで統合して統計処理を行い，雌雄あわせた結果で統計解析を実施した。対照群（44 日間連投群，群番号 1B）との比較により有意差が認められた数値に “*” の注記をつけた。

a: 対照群（群番号 1A：30 日間連投群［動物数 雌雄各 1 例］，群番号 1B：44 日間連投群［動物数 雌雄各 2 例］）。

b: 投与前から存在した脾膿瘍による敗血症で 18 日目に死亡したため，TK，免疫原性，病理組織学的評価以外の評価から除外（動物番号：F1733）。

c: 偶発的事故により 15 日目に死亡（動物番号：F1727）。

d: 投与とは関連のない原因（サイトメガロウイルス感染）により 27 日目に死亡したため，TK，免疫原性，病理組織学的評価以外の評価から除外（動物番号：F6825）。

e: 群番号 4B の雄 1 例（動物番号：F1731）を 15 日目，群番号 4C の雌 1 例（動物番号：F6620）を 19 日目に切迫屠殺した。また，群番号 4C の雌 2 例は 11 日（動物番号：F1720）と 42 日目（動物番号：F1741）に死亡した。これらの動物において剖検時に削痩，胸腺小型，又は脱水が見られ，病理組織学的検査では胸腺のリンパ球減少，脾臓やリンパ節での胚中心減少，肝の細胞質空胞化，腎尿細管の変性，副腎髄質等の臓器への単核細胞浸潤等の変化が認められた。なお，F1720 に関しては死亡前の糞便培養検査の結果，Shigella と Campylobacter が陽性であった。

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：E7272：サルにおける 2 週あるいは 4 週間反復投与及び間歇投与毒性試験　　**被験物質**：E7272

投与量 （μg/kg/日）	0 [a]	2.5	10	25 29 日間連投群	25 15 日間連投群	25 分割投与群

f: 薬剤性の死亡個体の変化を含む。
g: 抗 DD 抗体と抗 IL-2 抗体は抗体価 3（1：125）以上を陽性とした。抗 DD 中和抗体は測定下限である 0.02 NU/mL 以上の動物を陽性とした。
h: 瀕死動物のみ 19 日目に測定を実施した（動物番号 F6620）。
i: 観察動物数 2 例
j: 観察動物数 3 例
k: 観察動物数 1 例

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
ネズミチフス菌/TA100,TA1535, TA98,TA1537, 大腸菌/WP2 *uvrA*	in vitro	該当せず（プレート法, ±S9）	0, 0.9375, 1.875, 3.75, 7.5 15 µg/plate	該当せず	陰性	[redacted]110
チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞	in vitro（培地 [McCoy's 完全培地]）	4 時間（±S9）	0, 1, 2, 3 µg/mL	該当せず	陰性	[redacted]109

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

実施していない。

2.6.7.10 がん原性試験

がん原性試験は，ICH S9 ガイドラインにも記載されているように必要とされないことから，実施していない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

本剤の薬理作用として妊婦に対するリスクが明らかなため，生殖発生毒性試験は実施していない。

2.6.7.15 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施していないが，静脈内投与で実施した反復投与毒性試験において薬物性の重篤な刺激性は認められなかった。

2.6.7.16 光安全性試験

本剤はタンパク質であり，光吸収が光反応性を考慮すべき領域（290～700 nm）に入らないため，実施していない。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 免疫毒性試験

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（μg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
マウス /B6C3F$_1$	静脈内（リン酸緩衝生理食塩水）	10 日間	0, 36	- [a]: 5～10	無毒性量において免疫機能に及ぼす影響はみられなかった。	[redacted]020
マウス/ICR	静脈内（リン酸緩衝生理食塩水）	10 日間（半数の動物はジフテリア毒素を週 1 回 50 μg/動物を 3 回皮下投与し感作した）	0, 36, 106	雌: 10	感作していない高投与量群（106 μg/kg）においてのみ体重減少，AST，ALT 及び LDH の上昇，肝細胞壊死，尿細管壊死が認められた。感作した高投与量群では毒性が認められなかった。	[redacted]013
ラット/SD	静脈内（媒体 [b]）	3 又は 14 日間（一部の動物は E7272 を 1 日 1 回 50μg/動物を 4 日間皮下投与し感作した）	0（14 日間），25（14 日間），100（3 日間）	雌: 24	免疫動物では 1 日目から 5 日目の全例で投与直後に一過性の呼吸困難，チアノーゼ，よろめき歩行が認められたが 1 時間以内に完全に回復し，日を追うごとに症状は軽減した。また，免疫動物において，体重減少並びに肝及び腎における病理組織学的変化などの毒性は無処置動物より軽度であった。	[redacted]150

ICR = Institute of Cancer Research，SD = Sprague Dawley.
a: 報告書に性別の記載が無く，不明。
b: 21 mmol/L クエン酸ナトリウム，55 μmol/L EDTA，1% ポリソルベート 20.

2.6.7.17.2 毒性発現の機序に関する試験

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
ラット初代培養肝細胞，クッパー細胞，及び腎近位尿細管上皮細胞	in vitro（各培養液）	最長 48 時間	0.06~11529 ng/mL (1×10^{-12}~2×10^{-7} mol/L)	該当せず	いずれの細胞の細胞毒性も IL-2 による阻害を受けず，非特異的な細胞の飲食作用によると考えられた。E7272 はクッパー細胞においてサイトカイン放出を刺激しなかった。	■111
ヒト肝及び腎スライス	in vitro（培養液）	20 時間	0.06~576 ng/mL (1×10^{-12}~1×10^{-8} mol/L)	該当せず	毒性はみられなかった。	■068
ヒト初代培養細胞	in vitro（培養液）	20 時間	0.3~576 ng/mL (5×10^{-12}~1×10^{-8} mol/L)	該当せず	10 種類のヒト初代培養細胞で，576 ng/mL（E7272 の 25 μg/kg をラットあるいはサルに静脈内投与した際の最高血清中濃度に匹敵する）においても E7272 に感受性を示さなかった。	■066
ヒト初代培養血管内皮細胞	in vitro（培養液）	18～24 時間	0.6~5765 ng/mL (1×10^{-11}~1×10^{-7} mol/L)	該当せず	血管内皮細胞への直接的な影響は無いと考えられた。	■114
ラット/SD	静脈内（生理食塩液）	単回・10 日間（一部の動物は E7272 を 1 日 1 回 50μg/動物を 4 日間皮下投与し，免疫化した）	0, 25 μg/kg/日	雌:3	E7272 の単回投与後に，脾及び耳介では透過性指数が 20%~30%上昇し，腎の透過性が 20%低下した。E7272 の 10 日間投与では，耳介で 40%低下したが，その他の全ての組織で軽度の透過性指数の上昇がみられた。免疫化動物では，Day 1 及び 2 の投与直後に重篤な活動性の低下とチアノーゼが観察されたが，残りの投与期間では一般状態の変化はみられなかった。透過性指数は脾及び肺でわずかに上昇，腎臓でわずかに低下した。	■151

2.6.7.17.2 毒性発現の機序に関する試験（続き）

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（μg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
ラット/SD	静脈内（生理食塩液）	単回・10 日間	0, 50	雌: 5	E7272 の投与によって，TNF-α，IL-1β，あるいは IFNγ の血漿中レベルに明らかな変動はみられなかった。	[redacted]153

SD = Sprague Dawley.

2.6.7.17.3 不純物の毒性試験

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（μg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
ラット/SD	静脈内（生理食塩液）	10 日間	0, 75 (E7272, 有効成分*, 変化体J*, 変化体K* あるいは変化体L*)	雌：10	E7272 あるいは有効成分*を投与した群では，一般状態の悪化，体重減少，臨床検査値の変化（グルコース及びコレステロールの低下，並びに，BUN，クレアチニン，総ビリルビン，γ-GT，ALT 及び AST の増加），及び肝・腎における病理組織学的変化がみられた。これらの変化の程度は，両群で同等であった。 変化体A*を投与した群では，体重増加抑制のみがみられた。 E7272 の投与後にみられた毒性は，主に製剤の有効成分*含量に関連していると考えられた。変化体A*の血清中濃度は有効成分*と比べて低いことが明らかとなった。	[redacted]122
ラット/SD	静脈内（生理食塩液）	5 日間/3 週間の 2 サイクル	25 (E7272[a], 有効成分*, 変化体J*, 変化体K* あるいは変化体L*)	雌：10	E7272 投与後の 40 日目に，全てのラットで抗 DD 抗体が認められた。E7272 群では，中和抗体は認められなかったが，有効成分*群は，他の 4 群よりも抗 DD 中和抗体価が有意に高かった。	[redacted]092

DD = Denileukin diftitox, IFNγ = Interferon γ, IL-1β = Interleukin-1β, IL-2 = Interleukin-2, SD = Sprague Dawley, [redacted]= [redacted], TNF-α = Tumor necrosis factor-α.

a: E7272 にのみポリソルベート 20 が含まれており他の被験物質と異なるが，抗原性発現に及ぼす影響は明らかでない。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.4 その他の試験

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
マウス，ラットの脾Tリンパ球，サル，ヒトの末梢血Tリンパ球	in vitro（該当記載なし）	一晩[a]	0.006~576 ng/mL (1×10^{-13}~1×10^{-8} mol/L)	該当せず	IC50 はマウス，ラット，サル，ヒトにおいて 0.008～0.028 nmol/L であり，薬理作用の種差はほぼ無いと考えられた。	[redacted]032
ラット正常凍結組織（脾，肝，腎，肺，リンパ節，副腎）	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	リンパ球における強い陽性反応がみられ，細胞膜及び細胞突起部分に IL-2R が局在することが示唆された。また，IL-2R 発現リンパ球は，気管支関連リンパ組織，リンパ節，脾などのリンパ組織内及び辺縁，並びに，腎，肝の門脈域における炎症部位で明らかであった。	[redacted]130
ヒト正常凍結組織（脾，肝，腎，肺，リンパ節，副腎）	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	脾，リンパ節などのリンパ組織内のリンパ球，並びに，肝の門脈域及び肺の気管支周囲に正常でもみられる集簇したリンパ球において軽度から中等度の陽性反応がみられた。また，これらのリンパ球における陽性反応の分布から，IL-2R はリンパ球の細胞膜及び細胞の突起部分に局在することが示唆された。	[redacted]131
ラット/SD	静脈内（生理食塩水）	10 日間	0, 25, 75 µg/kg/日（E7272 及び 2 種類の[redacted][変化体H* 及び変化体C* 型]）	雌：10	E7272 と 2 種類の[redacted]に，軽度な毒性の差が認められたが，臨床上問題とならない程度であると考えられた。毒性は E7272 に比べ変化体H* 型は弱く，変化体C* は強かった。PK に差はなかった。	[redacted]162

a: 報告書に各細胞の具体的な処理時間の記載が無かった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.4 その他の試験

被験物質：E7272

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（μg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
マウス/ICR	静脈内（リン酸緩衝生理食塩水）	10 日間	0, 82 (E7272), 74 ($DA_{glu53}B_{389}IL\text{-}2$ [b]) 81 ($DAB_{389}IL\text{-}2_{\Delta 8\text{-}19}$ [c])	雌：10	E7272 群で体重減少，ALT の上昇，肝細胞壊死，腎尿細管壊死がみられた。構造変異体では，毒性は認められなかった。したがって E7272 による毒性の発現には，分子中の酵素活性及び IL-2R への結合領域の両方が必要であることが示唆された。	[redacted]016
ラット/SD	静脈内(生理食塩液)	10 日間	0, 50 (E7272), 200 ($DA_{glu53}B_{389}IL\text{-}2$ [b], $DAB_{389}IL\text{-}2_{\Delta 8\text{-}19}$ [c])	雌：10	E7272 による毒性は，ジフテリア毒素の酵素及び IL-2R 結合ドメインの両方が必要であることが示唆された。一方で，IL-2R への結合能を有さない構造変異体においても毒性が見られたことから，E7272 による毒性の一部には，非特異的な活性も関与すると考えられた。	[redacted]093
ラット/SD	静脈内(媒体 [a])	5 日間/週の 4 週間	0, 25 (E7272), 112($DAB_{389}IL\text{-}2_{\Delta 8\text{-}19}$ [c]), 170($DA_{glu53}B_{389}$ IL-2 [b])	雌：10	E7272 群において認められた毒性変化は，構造変異体では認められなかった。したがって，E7272 による毒性発現には，ジフテリア毒素の酵素及び IL-2R 結合ドメインの両方が，必要であることが確認された。	[redacted]131
ウサギ/NZW	静脈内(リン酸緩衝生理食塩水)	7 日間	0, 27 (1000 kU/kg/日)	雄：5	全身性並びに薬物投与に伴う毒性は両投与群で同様であった。高コレステロール食が E7272 投与による死亡や瀕死に顕著に影響を及ぼすことは無かった。	[redacted]068

ICR = Institute of Cancer Research, IL-2R : Interleukin 2 receptor, NZW = New Zealand white, SD = Sprague Dawley.
a: 20 mmol/L クエン酸ナトリウム，50 μmol/L EDTA，0.5% ポリソルベート 20.
b: DD の構造変異体で，分子中にジフテリア毒素部分の酵素活性を持たない。
c: DD の構造変異体で，IL-2R への結合能を有さない。