目次

略語・略号一覧 2
試験製剤一覧 2
2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.6.1 新生児を用いた試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.8 その他の毒性試験 5
2.6.6.9 考察及び結論 5
2.6.6.10 参考文献 8

略語・略号一覧

略語･略号	内容
A/G 比	アルブミン・グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOT）
AUC_{0-24h}	血液中薬物濃度―時間曲線下面積（0-24 時間）
C_{max}	最高血液中濃度
GLP	Good Laboratory Practice

試験製剤一覧

製剤	使用された試験 （添付資料番号）	処方
Rapamune® Oral Solution*	幼若ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験　〈4.2.3.5.4-1〉	Polysorbate 80・Phosal®50PG 水溶液

*：1 mg/ml oral liquid of rapamycin,Pfizer Limited,USA

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

難治性リンパ管疾患を対象としたラパリムス®錠（本剤）の効能追加申請に際して、その対象が主に小児患者であることから、幼若ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で追加実施した（表 2.6.6-1）。

表 2.6.6-1 毒性試験の一覧

試験の種類	動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/day)	GLP	添付資料番号
新生児の試験	SD ラット (10 日齢)	経口・4 週	0、0.1、0.3、1.0	適用	<4.2.3.5.4-1>

幼若ラット（10 日齢）に、シロリムスの 0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day を 4 週間反復経口投与し、その毒性を検討した。その結果、0.1 mg/kg/day の雄及び 0.3 mg/kg/day 以上で体重の増加抑制及び摂餌量の低値がみられた。0.3 mg/kg/day の雌及び 1.0 mg/kg/day でリンパ球比の減少、好中球比の高値、1.0 mg/kg/day で非染色白血球比の低値がみられ、0.3 mg/kg/day 以上で、胸腺マクロファージの増加、1.0 mg/kg/day で胸腺重量の低値がみられた。生殖器では 0.3 mg/kg/day 以上の雄で精巣の重量低下、精細管の空胞化がみられ、雌では 0.3 mg/kg/day 以上で卵巣の重量低下、1.0 mg/kg/day で子宮の重量低下がみられた。0.3 mg/kg/day 以上の雄及び 1.0 mg/kg/day の雌で、生殖器の発育分化（包皮分離及び膣開口）の時期が遅延した。また、肺では 0.1 mg/kg/day 以上で肺胞マクロファージの集簇がみられた。これらのリンパ系組織・器官、生殖器及び肺に対する影響は成獣ラットでも同様に認められる変化であった。幼若ラットのみの変化としては、0.1 あるいは 0.3 mg/kg/day 以上で眼の水晶体で核を有する水晶体線維の増加、大腿骨の成長板の肥厚、関節軟骨の肥厚（雄）及び乳腺芽がみられた。いずれの所見も若齢動物で認められる発達途上の所見に類似しており、成長・発達の遅れによるものと推察された。

TK 測定では、用量増加に伴う全身曝露の上昇がみられ、反復投与後（投与 4 週間）の曝露量は投与 1 日の約 50%程度となった。性差はみられなかった。曝露量を成獣ラットと比較すると幼若ラットで高い傾向にあった。

以上の結果から、幼若ラットの 4 週間反復経口投与における無毒性量は、雌雄とも 0.1 mg/kg/day 未満と判断された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

新生児を用いた試験を除き、該当する試験を実施していない。

2.6.6.6.1 新生児を用いた試験

(1) 幼若ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号＜4.2.3.5.4-1＞

10 日齢のラット（SD 系、雌雄各 16 匹/群）に、シロリムスの 0（溶媒）、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day を 4 週間反復経口投与し、その毒性を検討した。

シロリムス投与に関連する死亡は認められなかった。0.1 mg/kg/day の雄及び 0.3 mg/kg/day 以上で体重の増加抑制及び摂餌量の低値がみられた。

血液学的検査では、1.0 mg/kg/day で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の高値が、血小板数及び白血球数の低値がみられた。0.3 mg/kg/day の雌及び 1.0 mg/kg/day で好中球比の高値及びリンパ球比の低値が、1.0 mg/kg/day で非染色白血球比の低値がみられた。また、0.3 mg/kg/day の雌及び 1.0 mg/kg/day で他の白血球百分比にも高値又は低値がみられた。

血液生化学的検査では、0.1 mg/kg/day 以上で AST、ALT の高値が、0.3 mg/kg/day 以上の雄又は雌でクレアチンキナーゼ、総コレステロール及びリン脂質の高値並びにアルブミン及び A/G 比の低値がみられた。1.0 mg/kg/day の雄又は雌でグルコースの高値並びに無機リン、カルシウム及びカリウムの低値がみられた。

尿検査では、0.3 mg/kg/day 以上でナトリウム（雌のみ）、カリウム及びクロールの低値並びにケトン体陽性例の増加傾向が認められた。

器官重量では、0.1 mg/kg/day の雄及び 0.3 mg/kg/day 以上で脾臓重量の低値、0.1 mg/kg/day 以上の雌及び 1.0 mg/kg/day の雄で下垂体重量の低値、0.1 mg/kg/day 以上で精巣上体、前立腺及び精嚢重量の低値、0.3 mg/kg/day 以上で精巣及び卵巣重量の低値、1.0 mg/kg/day で胸腺、及び子宮重量の低値がみられた。

病理組織学的検査では、0.1 mg/kg/day 以上で肺胞マクロファージの集簇、腎臓髄質の石灰化、副腎球状帯細胞の肥大、大腿骨の成長板の肥厚及び関節軟骨の肥厚（雄）がみられた。0.3 mg/kg/day 以上で、胸腺マクロファージの増加、精細管の空胞化、眼の水晶体では核を有する水晶体線維の増加、乳腺で乳腺芽が認められた。1.0 mg/kg/day では卵巣黄体の減少又は消失がみられた。

発達・機能検査では、0.3 mg/kg/day 以上で包皮分離及び 1.0 mg/kg/day で膣開口の遅延がみられた以外、外形の発育分化、行動検査、感覚機能検査、Open-field test 及び性周期に異常は認められなかった。

TK 測定では、投与 1 日及び投与 28 日とも用量増加に伴って全身曝露量の上昇が認められたが、投与 28 日の曝露量は投与 1 日の約 50%程度であった。全身曝露の状態に性差はみられなかった。

以上の結果から、幼若ラット（10 日齢）の 4 週間反復経口投与における無毒性量は、雌雄とも 0.1 mg/kg/day 未満と判断された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.9 考察及び結論

(1) 幼若ラットと成獣ラットの毒性所見の比較

幼若ラットと成獣ラット（3 ヵ月経口投与毒性試験[1)]）の毒性所見の一覧を表 2.6.6-2 に示した。両動物に共通する毒性所見には、リンパ系組織・器官、生殖器及び肺に対する影響がみられた。リンパ系組織・器官では、リンパ球比の減少、好中球比の高値がみられた。これらはシロリムスの過剰な免疫抑制作用により発現したものと考えられた。生殖器では精巣の重量低下、精細管の萎縮あるいは空胞化（幼若ラット投与試験）が認められ、雌では子宮あるいは卵巣の重量低下がみられた。また、肺では肺胞マクロファージの集簇がともに認められた。成獣動物においては心筋変性及び膵島細胞の空胞化がみられたが、幼若動物ではみられなかった。

幼若ラットのみの変化としては、眼の水晶体において核を有する水晶体線維の増加、大腿骨の成長板の肥厚、関節軟骨の肥厚及び乳腺において乳腺芽が認められた。ラットではこれらの器官は生後に掛けて形成されることが知られており、水晶体は胎生期に 1 次線維から水晶体核が形成され、その周囲に 2 次線維が形成される。線維細胞はその後脱核して高濃度のタンパク質を含むレンズとしての特性を有し[2)]、生後 21 日に組織学的成熟に達する[3)]。大腿骨の伸長は骨幹と骨端の境界に位置する成長板又は骨端軟骨板で起こり、性成熟とともに軟骨の分化が促進され、骨端軟骨組織が増殖・肥大化すると考えられる[4)]。また、乳腺は胎児期に表皮の一部が皮下に侵入して乳腺芽となり、性成熟まで未発達の乳管を形成する[5)]。このようにこれらの器官は動物の成長及び性成熟の発現とともに分化が促進される。雌雄の 0.3mg/kg/day 以上では体重の増加抑制及び生殖器の発達遅延がみられることから、これらの変化は成長抑制に伴う発達の抑制（又は遅延）であり、シロリムスの特異な毒性ではないと考えられた。その他、成獣ラットと比較し幼若ラットで増悪した変化は認められなかった。

(2) 幼若ラットと成獣ラットの全身曝露量の比較

幼若ラットと成獣ラット（12ヵ月経口投与毒性試験[2)]）の全身曝露量の比較を表 2.6.6-3 に示した。幼若ラットの 0.1 mg/kg/day・4 週間投与後の AUC_{0-24h} は 9.129（雄）、6.005（雌）ng・h/mL であったのに対し、成獣ラットの 0.2 mg/kg/day・3 週間投与後の AUC_{0-24h} は 17.9（雄）、7.9 （雌）ng･h/mL で、両者の曝露量に大差はなかった。しかし、0.3 及び 1.0 mg/kg/day 投与での曝露量は成獣ラットのそれぞれ 2～3 倍及び 3～4 倍となった。シロリムスは、ラット肝ミクロソームにおいて主にチトクローム P-450（CYP3A）によって代謝されると推察され、幼若動物では薬物代謝酵素の発現が成獣に比べて低いことが知られている。ラットの CYP3A は、出生後から 42 日齢の間に活性が上昇する[6)]ほか、3 週齢に比較して 12 週齢まで活性が上昇しその後低下する[7)]との報告がある。シロリムスの中・高用量群で曝露量が増加したのは、生後の発達過程において薬物代謝酵素活性の発現が低いために生じたものと推察された。幼若ラットにおける反復投与後（投与 4 週間）の曝露量が投与 1 日の約 50%程度であったのも、薬物代謝酵素の発現変動に起因していると考えられる。

なお、ヒト臨床推奨用量（0.04 mg/kg）での曝露量 120 ng･h/mL（ラパリムス錠 1 mg 初回申請資料）に対しては、幼若ラットの無毒性量（0.1 mg/kg/day 未満）での曝露量比は 1 倍未満であることから、本剤投与の副作用を最小限に抑えるために臨床症状、臨床検査などをモニタリングすることが望ましい。

表 2.6.6-2 幼若ラットと成獣ラットの経口投与毒性試験における主要所見の比較

	幼若ラット（1ヵ月投与）						成獣ラット（3ヵ月投与）					
投与量(mg/kg/day)	0.1		0.3		1.0		0.5		2.0		5.0	
動物数	♂16	♀16	♂16	♀16	♂16	♀16	♂20	♀20	♂20	♀20	♂20	♀20
死亡	－	－	－	－	－	－						
体重	↓	－	↓	↓	↓	↓	↓	－	↓	－	↓	↓
摂餌量	↓	－	↓	↓	↓	↓	－	－	↑	－	↑	－
眼科検査（白内障）	－	－	－	－	－	－	－	－	↑	－	↑	－
血液学的検査												
RBC･Hb･Ht	－	－	－	－	↑	↑	－	↑	↑	↑	↑	↑
WBC	－	－	－	－	↓	↓	－	－	－	－	－	－
好中球比	－	－	－	↑	↑	↑	↑	－	↑	↑	↑	↑
リンパ球比	－	－	－	↓	↓	↓	↓	－	↓	↓	↓	↓
PLT	－	－	－	－	↓	↓	－	－	－	－	－	－
生化学的検査												
GLU	－	－	－	－	↑	－	－	－	↑	↑	↑	↑
ALT	↑	↑	↑	↑	↑	↑	－	－	－	↑	↑	－
T-Chol	－	－	↑	↑	↑	↑	－	－	－	－	－	－
ALB	－	－	－	↓	↓	↓	↓	－	↓	－	↓	↓
器官重量　胸腺	－	－	－	－	↓	↓	－	－	－	－	－	－
精巣	－		↓		↓		－		↓		↓	
子宮		－		－		↓		↓		↓		↓
卵巣		－		↓		↓		－		↓		↓
病理組織学的検査												
胸腺ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ増加	－	－	↑	↑	↑	↑	－	－	－	－	－	－
精細管の萎縮[a]	－		↑		↑		－		↑		↑	
膵島細胞の空胞化	－	－	－	－	－	－	－	－	↑	－	↑	－
肺胞ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
心筋変性	－	－	－	－	－	－	↑	↑	↑	↑	↑	↑
腎臓髄質の石灰化	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
核を持つ水晶体線維	－	－	↑	↑	↑	↑	－	－	－	－	－	－
大腿骨成長板肥厚	↑	↑	↑	↑	↑	↑	－	－	－	－	－	－
乳腺芽		－		↑		↑		－		－		－
生殖器の発育分化												
雄の包皮分離	－		↓		↓		該当なし					
雌の膣開口		－		－		↓						

－：対照群に比し変化なし、↑：対照群に比し高値、↓：対照群に比し低値、a：幼若ラットでは空胞化

表 2.6.6-3 幼若ラットと成獣ラットの経口投与毒性試験における全身曝露量の比較

1日投与量 (mg/kg)	幼若ラット（投与開始：10日齢）								成獣ラット			
	初回投与時				4週間投与時							
	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.1	1.114	0.9022	18.26	15.83	0.6619	0.7823	9.129	6.005	−	−	−	−
0.2	−	−	−	−	−	−	−	−	0.9[1)] 0.6[2)]	0.7[1)] 0.5[2)]	17.9[1)] 10.7[2)]	7.9[1)] 7.1[2)]
0.3	9.179	9.553	69.69	69.13	1.690	1.973	33.39	33.01	−	−	−	−
0.65	−	−	−	−	−	−	−	−	2.7[1)] 1.5[2)]	1.9[1)] 1.4[2)]	40.1[1)] 22.2[2)]	25.1[1)] 16.7[2)]
1.0	16.90	16.10	256.1	252.2	6.797	7.219	131.7	136.2	−	−	−	−
2.0	−	−	−	−	−	−	−	−	6.2[1)] 5.6[2)]	7.1[1)] 6.7[2)]	101[1)] 49.2[2)]	71.5[1)] 57.1[2)]
6.0	−	−	−	−	−	−	−	−	28.7[1)] 21.7[3)]	26.9[1)] 27.4[3)]	430[1)] 277[3)]	304[1)] 281[3)]

1)：ラット12ヵ月経口毒性(3週時)、2)：ラット12ヵ月経口毒性(50週時)、3)：ラット12ヵ月経口毒性(41週時)、
ヒト単回経口（推奨用量2mg/day、0.04 mg/kg）：C_{max} 4.5 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ 120 ng·h/mL（台形公式から算出した AUC_{0-24h} は45 ng·h/mL）

2.6.6.10 参考文献

1 Rapamycin - three month oral (gavage) toxicity study with recovery - rat. 90069(GTR-19371), 19[redacted]; [redacted]社内資料
2 宇賀茂三,形態学的にみた白内障発症機序. 日本白内障学会誌 21:5-15, 2009.
3 Vrolyk V.et al. Neonatal and Juvenile Ocular Development in Sprague-Dawley Rats: A Histomorphological and Immunohistochemical Study. Vet Pathol.55:310-330.2018
4 上田晃三,他.骨の成長・発達.バイオメカニズム学会誌 32:57-60,2008
5 今岡達彦,他.乳腺の幹細胞系：細胞表面マーカーと細胞系譜追跡の研究から,乳癌基礎研究 25:15-25,2016
6 Zwart LD.et al. The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. Reprod Toxicol.26:220-230.2008
7 Yun KU.et al. Age-related changes in hepatic expression and activity of cytochrome P450 in male rats. Arch Toxicol.84:939-946.2010

目次

略語・略号一覧 2
2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験の一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧表 4
2.6.7.4 毒性試験に用いた被験物質の一覧表 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 5
2.6.7.6 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験） 5
2.6.7.7 反復投与毒性試験 5
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 5
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 5
2.6.7.10 がん原性試験 5
2.6.7.11 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験） 5
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 5
2.6.7.13 生殖発生毒性試験―胚・胎児発生に関する試験 5
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動物の機能に関する試験 5
2.6.7.15 新生児を用いた試験 6
2.6.7.15.1 幼若ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験 6
2.6.7.16 局所刺激性試験 10
2.6.7.17 その他の毒性試験 10

略語・略号一覧

略語･略号	内容
A/G 比	アルブミン・グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOT）
AUC_{0-24h}	血液中薬物濃度―時間曲線下面積（0-24 時間）
C_{max}	最高血液中濃度
GLP	Good Laboratory Practice

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験の一覧表

被験物質:シロリムス

試験の種類	動物種	投与経路・期間	投与量(mg/kg/day)	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
新生児の試験	Crl:CD(SD)ラット (10 日齢)	経口・4 週	0、0.1、0.3、1.0	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.4-1

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧

被験物質:シロリムス

試験の種類	動物種	投与経路・期間	投与量(mg/kg/day)	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
新生児の試験	Crl:CD(SD)ラット (10 日齢)	経口・4 週	0、0.1、0.3、1.0	適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.4-1

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧表

AUC_{0-24h}（ng・h/mL）

投与量 (mg/kg/day)	幼若ラット経口投与				成獣ラット経口投与 [1]				ヒト [2]
	雄		雌		雄		雌		
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Week 3	Week 50	Week 3	Week 50	Day 1
0.04	−	−	−	−	−	−	−	−	120(45)
0.1	18.26	9.129	15.83	6.005	−	−	−	−	−
0.2	−	−	−	−	17.9	10.7	7.9	7.1	−
0.3	69.69	33.39	69.13	33.01	−	−	−	−	−
0.65	−	−	−	−	40.1	22.2	25.1	16.7	−
1.0	256.1	131.7	252.2	136.2	−	−	−	−	−
2.0	−	−	−	−	101	49.2	71.5	57.1	−

1)ラット 12 ヵ月経口投与毒性試験(投与 3 週時及び 50 週時)
2)ヒト単回経口投与（用量 2 mg/day、0.04 mg/kg）：$AUC_{0-\infty}$：120 ng･h/mL（AUC_{0-24h}：45 ng･h/mL、台形公式から算出）

2.6.7.4 毒性試験に用いた被験物質の一覧表

ロット番号	純度(%) [b]			規格設定された不純物(%)	試験番号	試験の種類
	投与量(mg/kg)	投与液濃度(mg/mL)	測定濃度(mg/mL) 〈%〉			
NPWT[a]	0.1	0.02	0.01959 〈98.0〉	毒性試験で使用されたロットに含まれる不純物、類縁物質の含有量は得られていない。	[redacted]	幼若ラット 4 週間毒性試験
	0.3	0.06	0.06189 〈103.2〉			
	1.0	0.2	0.1798 〈89.9〉			

a：製剤を使用：Rapamune® Oral Solution(1mg/ml oral liquid of rapamycin),Pfizer Limited,USA
b：幼若ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験での投与液の濃度

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.6 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験）

該当する試験は実施していない。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.10 がん原性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験）

該当する試験は実施していない。

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

該当する試験は実施していない。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験—胚・胎児発生に関する試験

該当する試験は実施していない。

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動物の機能に関する試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 幼若ラットの4週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Four-week repeated oral dose toxicity study of NPC-12 in juvenile rats　　被験物質:シロリムス

動物種/系統/性：Crl:CD(SD)ラット雌雄	投与期間：4週間	試験番号：[redacted]
試験開始時週齢：10日齢	回復期間：なし	添付資料番号：4.2.3.5.4-1
特記事項：なし	投与方法:経口投与	GLP適用：適
無毒性量：雌雄とも0.1 mg/kg/day未満	溶媒/投与形態：Polysorbate 80-Phosal® 50PG水溶液	

投与量(mg/kg/day)		0(溶媒)		0.1		0.3		1.0	
動物数：4週投与(TK動物)		雄:16(8)	雌:16(8)	雄:16(32)	雌:16(32)	雄:16(32)	雌:16(32)	雄:16(32)	雌:16(32)
トキシコキネティクス									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	1.114	0.902	9.179	9.553	16.90	16.10
	Day 28	BLQ	BLQ	0.662	0.782	1.690	1.973	6.797	7.219
AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	18.26	15.83	69.69	69.13	256.1	252.2
	Day 28	BLQ	BLQ	9.129	6.005	33.39	33.01	131.7	136.2
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		1[a]	0	0	0	0	0	1[a]	0
一般状態		−	−	−	−	−	−	−	−
体重(g)	Day 7	45.6	43.3	44.1	43.4	43.7	42.3	40.6**	40.4
	Day 15	82	75	71**	73	67**	64**	58**	58**
	Day 28	199	158	180**	152	155**	133**	127**	110**
摂餌量(g/day)	Day 15	9.5	8.3	7.7**	8.5	6.6**	6.4**	6.3**	5.9**
	Day 28	21.7	17.3	20.8	16.7	17.9**	15.3**	15.1**	13.4**
眼科的検査		−	−	−	−	−	−	−	−

−：特記すべき変化なし、a：投与過誤による死亡、BLQ：測定限界(0.1 ng/mL)以下、**：$p<0.01$

2.6.7.15.1 幼若ラットの4週間反復経口投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量(mg/kg/day)		0(溶媒)		0.1		0.3		1.0	
	動物数：	雄:9	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10
血液学的検査									
赤血球数	($10^6/\mu L$)	6.43	6.88	6.46	7.01	6.67	7.02	7.10**	7.83**
ヘモグロビン濃度	(g/dL)	13.9	14.6	13.9	14.7	13.9	14.9	14.8**	16.0**
ヘマトクリット値	(%)	43.9	44.5	43.7	45.6	44.2	45.9	47.5**	49.9**
平均赤血球血色素量	(pg)	-	21.3	-	21.0	-	21.2	-	20.5*
平均赤血球血色素濃度	(g/dL)	-	32.9	-	32.2**	-	32.4	-	32.1**
血小板数	($10^3/\mu L$)	1362	1498	1384	1548	1364	1467	1134**	1146**
白血球数	($10^3/\mu L$)	7.91	10.22	8.21	10.65	6.93	9.45	4.52**	6.28**
好中球比	(%)	12.4	6.6	12.3	8.1	17.5	12.0**	20.7**	20.3**
リンパ球比	(%)	82.4	88.0	83.1	86.0	78.3	81.8*	75.2*	72.9**
単球比	(%)	-	2.9	-	3.8	-	4.1*	-	4.9**
好酸球比	(%)	-	0.9	-	0.7	-	0.5*	-	0.6*
好塩基球比	(%)	-	0.5	-	0.5	-	0.5	-	0.7**
非染色白血球比	(%)	1.0	1.2	1.0	1.0	0.7	1.0	0.5**	0.6**
活性化部分トロンボプラスチン時間	(s)	-	13.7	-	14.4	-	14.5*	-	15.0**
血液生化学的検査									
AST	(U/L)	84	75	100**	88*	103**	95**	114**	106**
ALT	(U/L)	41	30	48*	37*	46	39**	53**	45**
クレアチンキナーゼ	(U/L)	299	282	329	300	342	353*	355*	322
グルコース	(mg/dL)	91	-	108	-	107	-	114*	-
総コレステロール	(mg/dL)	70	63	81	70	86*	76*	99**	81**
リン脂質	(mg/dL)	106	-	118	-	124*	-	135**	-
無機リン	(mg/dL)	-	8.92	-	8.83	-	8.71	-	8.24*
カルシウム	(mg/dL)	10.11	10.33	10.11	10.58	9.93	10.20	9.68*	9.83**
カリウム	(mEq/L)	3.51	3.55	3.45	3.58	3.34	3.42	2.97**	2.95**
アルブミン	(g/dL)	2.00	2.16	2.03	2.16	1.97	2.05*	1.88**	1.91**
A/G 比		-	0.83	-	0.78	-	0.76*	-	0.74**

-：特記すべき変化なし、*：$p<0.05$、**：$p<0.01$

2.6.7.15.1 幼若ラットの4週間反復経口投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量(mg/kg/day)		0(溶媒)		0.1		0.3		1.0	
動物数：		雄:9	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10
尿検査									
ナトリウム	(mEq/day)	−	0.67	−	0.58	−	0.45**	−	0.54*
カリウム	(mEq/day)	1.75	1.57	1.74	1.41	1.27*	1.15**	1.26*	1.11**
クロール	(mEq/day)	1.22	1.13	1.23	1.00	0.90*	0.83**	0.96	0.76**
ケトン体	(陽性動物数)	1	0	1	1	3	3	1	3
剖検		−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量									
下垂体	(mg)	7	9	7	6**	5	5**	4**	5**
	(mg%)	3.7	6.1	4.1	4.4**	3.7	4.5**	3.7	4.7*
胸腺	(mg)	608	558	604	555	557	520	381**	292**
	(mg%)	334.2	390.9	372.2	392.6	397.8*	442.6	329.2	293.5**
脾臓	(g)	0.613	0.403	0.468**	0.373	0.367**	0.275**	0.285**	0.228**
	(%)	0.334	0.283	0.289*	0.264	0.261**	0.233**	0.245**	0.228**
精巣	(g)	1.59	NA	1.46	NA	1.26**	NA	0.85**	NA
	(%)	0.876	NA	0.907	NA	0.897	NA	0.729**	NA
精巣上体	(g)	0.25	NA	0.21*	NA	0.17**	NA	0.16**	NA
	(%)	0.138	NA	0.128	NA	0.118	NA	0.137	NA
前立腺	(g)	0.138	NA	0.095**	NA	0.074**	NA	0.052**	NA
	(%)	0.076	NA	0.059**	NA	0.052**	NA	0.045**	NA
精嚢	(g)	0.21	NA	0.16**	NA	0.12**	NA	0.11**	NA
	(%)	0.117	NA	0.100*	NA	0.086**	NA	0.093**	NA
卵巣	(mg)	NA	61	NA	62	NA	43**	NA	27**
	(mg%)	NA	43.2	NA	43.4	NA	36.2	NA	26.7**
子宮	(g)	NA	0.33	NA	0.24	NA	0.26	NA	0.13**
	(%)	NA	0.23	NA	0.17	NA	0.22	NA	0.13**

−：特記すべき変化なし、*：p＜0.05、**：p＜0.01、NA：該当なし

2.6.7.15.1 幼若ラットの4週間反復経口投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量(mg/kg/day)		0(溶媒)		0.1		0.3		1.0	
動物数：		雄:9	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10
病理組織学的検査									
胸腺	マクロファージの増加	2	0	1	0	3	3	9	8
肺	肺胞マクロファージの集簇	0	0	8	5	10	10	10	10
	限局性出血	0	0	0	1	2	0	2	2
腎臓	髄質の石灰化	0	0	6	4	9	9	6	7
副腎	球状帯細胞の肥大	0	0	2	0	6	4	10	9
精巣	精細管の空胞化	0	NA	0	NA	10	NA	10	NA
卵巣	黄体の減少/消失	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5
眼	核を持つ水晶体繊維の増加	0	0	0	0	6	7	10	9
大腿骨	成長板の肥厚	0	0	6	5	8	9	9	10
	関節軟骨の肥厚	0	0	4	0	7	0	3	3
乳腺	乳腺芽	NA	3	NA	5	NA	10	NA	10
発達・機能検査　　動物数：		雄:6	雌:6	雄:6	雌:6	雄:6	雌:6	雄:6	雌:6
外形の発育分化 切歯萌出、眼瞼開裂		－	－	－	－	－	－	－	－
初期行動検査 背面立ち直り反射、負の走地性 空中立ち直り反射		－	－	－	－	－	－	－	－
感覚機能検査 視覚性置き直し反応、耳介反射、 瞳孔反射、疼痛反応		－	－	－	－	－	－	－	－
Open-field test		－	－	－	－	－	－	－	－
生殖器の発育分化									
雄；包皮分離	（日）	40	NA	42	NA	45**	NA	50**	NA
雌；膣開口	（日）	NA	32	NA	33	NA	35	NA	37**
性周期（日）投与終了後2週間		NA	4.3	NA	4.1	NA	4.4	NA	4.4 [a]

－：特記すべき変化なし、**：$p<0.01$、NA：該当なし、a：動物数5

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当する試験は実施していない。