目次

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 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.5 がん原性試験 14
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 14
2.6.6.7 局所刺激性試験 18
2.6.6.8 その他の毒性試験 19
2.6.6.9 考察及び結論 23
2.6.6.10 図表 26
2.6.6.11 参考文献 26

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
α-GST	α-glutathione S-transferase：α-グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	active systemic anaphylaxis：全身性アナフィラキシー
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration－time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}t}$ は時間 0 から t（hr）までの AUC
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HED	human equivalent dose：ヒト等価用量
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocytes：小核を有する多染性赤血球
μ-GST	μ-glutathione S-transferase：μ-グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
NCE	normochromatic erythrocytes：正染性赤血球
NOAEL	no-observed adverse effect level：無毒性量
PCA	passive cutaneous anaphylaxis：受身皮内アナフィラキシー
PCE	polychromatic erythrocytes：多染性赤血球
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
8-MOP	8-methoxypsoralen：8-メトキシソラレン

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 について、新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請に必要な毒性試験として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験及び光安全性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。なお、局所刺激性試験は独立した試験を実施せず、反復投与毒性試験の一部を用いて評価を行った。がん原性試験は実施しなかった。単回投与毒性試験及び抗原性試験では、デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 の他、ABT-870 の構成成分であるデキストラン又はオリゴ糖、並びに既存の鉄製剤について試験を実施した。

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、抗原性試験における一部の試験を除いて、いずれも医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

表 2.6.6.1-1 デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 の毒性試験プログラム一覧

試験の種類	投与経路・期間	動物種	被験物質	GLP 適用	試験番号
単回投与毒性試験					
	静脈内・単回	マウス	ABT-870	不適	[redacted]01-140
	静脈内・単回	マウス	ABT-870	不適	[redacted]01-162
	静脈内・単回	マウス	ABT-870	適	[redacted]-5379
	静脈内・単回	ラット	ABT-870	適	[redacted]-5319
	静脈内・単回	ラット	ABT-870、スクロース鉄、塩化第二鉄	不適	[redacted]03-120
	静脈内・単回	ラット	ABT-870、塩化第二鉄	不適	[redacted]03-129
	静脈内・単回・漸増	イヌ	ABT-870	不適	[redacted]01-126
反復投与毒性試験					
	静脈内・5 回 [a]	ラット	ABT-870	不適	[redacted]01-127
	静脈内・週 3 回 4 週間	ラット	ABT-870	適	[redacted]-5320
	静脈内・週 3 回 2 週間	イヌ	ABT-870	不適	[redacted]03-143
	静脈内・週 3 回 4 週間	イヌ	ABT-870	適	[redacted]-2693
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	ABT-870	適	[redacted]01-141
染色体異常試験	*in vitro*	培養ヒト末梢血リンパ球	ABT-870	適	[redacted]01-142
小核試験	静脈内・単回	マウス	ABT-870	適	[redacted]01-143
生殖発生毒性試験					
受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験	静脈内・1 日 1 回 雄：63～64 日間 雌：32～44 日間	ラット	デルイソマルトース第二鉄	適	[redacted]-103501
胚・胎児発生に関する試験	静脈内・1 日 1 回・GD 7～20	ウサギ	デルイソマルトース第二鉄	適	[redacted]-103502
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	静脈内・1 日 1 回・GD 7～分娩及び週 3 回・分娩～LD 20	ラット	デルイソマルトース第二鉄	適	TX10972

GD：妊娠日齢、LD：授乳日齢

a：単回投与時の毒性評価についても実施した。

表 2.6.6.1-1 デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 の毒性試験プログラム一覧（続き）

試験の種類	投与経路・期間	動物種	被験物質	GLP 適用	試験番号
その他の毒性試験 抗原性試験					
	腹腔内・単回	ラット	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン、デキストラン	適	[redacted]99-180
	腹腔内・単回	ラット	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン、デキストラン	不適 [a]	[redacted]00-111
	後肢足底部へ注入・単回	ラット	デルイソマルトース第二鉄、低分子デキストラン鉄、スクロース鉄、カルボキシマルトース鉄	不適	2243
	静脈内・単回	モルモット	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン、デキストラン	不適 [b]	[redacted]99-181
	静脈内・単回	ヘアレスモルモット	ABT-870、オリゴデキストラン、オリゴ糖、デキストラン鉄、グルコン酸鉄、デキストラン	不適	[redacted]00-212
	静脈内・単回	ヘアレスモルモット	ABT-870、オリゴデキストラン、スクロース鉄、デキストラン鉄、グルコン酸鉄、デキストラン	不適 [a]	[redacted]01-158
	感作：腹腔内・6回 惹起：静脈内・単回	ヘアレスモルモット	ABT-870	不適 [a]	[redacted]01-157
光安全性試験	静脈内・単回	ラット	デルイソマルトース第二鉄	適	TX10947

a：試験は GLP に則って実施されたものの、試験実施施設の GLP 適合証明書が入手できず GLP 不適とした。
b：試験は概ね GLP に則って実施されたものの、被験物質の特性検査が行われていない等、一部 GLP を満たさない事項があり GLP 不適とした。

（1） 単回投与毒性試験

マウスに ABT-870 を静脈内投与した際の概略の致死量は 125 mg Fe/kg であり、死亡又は安楽死処置動物では体重の減少、便量の減少並びに肝臓の斑状あるいは顕著な小葉構造が認められた。

ラットに ABT-870 を静脈内投与した際の概略の致死量は 250 mg Fe/kg 超であり、活動性の低下、黒色軟便、赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、顔面及び鼻口部の腫脹、尾の打撲傷、皮膚及び口部の暗色化、粗毛が認められた。なお、ラット反復静脈内投与による用量設定試験（2.6.6.3.1 項参照）の単回静脈内投与群における最高用量 1000 mg Fe/kg でも死亡は認められなかった。

イヌに ABT-870 を静脈内投与した際の概略の致死量は 400 mg Fe/kg 超であり、前肢、口及び耳の赤色/黄色化並びに流涎が認められたが、明確な毒性兆候は認められなかった。

（2） 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて ABT-870 を最長 4 週間まで静脈内投与して評価した。

1） ラット反復投与毒性試験

ABT-870 の 5 回反復静脈内投与毒性試験（用量：15.625、31.25、62.5、125 及び 250 mg Fe/kg、1 回あたり 48 時間以上の間隔を空け投与）において、ABT-870 投与に起因した死亡は認められなかった。15.625 mg Fe/kg 以上の投与群で赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、前肢の脱毛、尾の打撲傷並びに投与期間中の体重の減少が認められ、無毒性量（NOAEL）は 15.625 mg Fe/kg 未満と判断した。ABT-870 の 4 週間反復静脈内投与毒性試験（用量：0、5、20 及び 80 mg Fe/kg、週 3 回投与）において、5 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値、摂餌量の減少、肝臓のクッパー細胞の過形成及び褐色色素沈着並びに多くの器官又は組織において変色が認められ、20 mg Fe/kg 以上ではコレステロールの増加、肝細胞の褐色色素沈着、脾臓における赤血球系髄外造血の亢進、精巣の多核巨細胞、投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死が認められた。また、80 mg Fe/kg では貧血、好中球数、単球数、ALT、AST、ALP 及びビリルビンの増加並びに精巣の精細管上皮細胞及び精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺及び精嚢のびまん性の萎縮が認められた。以上より、5 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値が認められたことから NOAEL は 5 mg Fe/kg 未満と判断した。

2） イヌ反復投与毒性試験

ABT-870 の 2 週間反復静脈内投与毒性試験（用量：50 mg Fe/kg、週 3 回投与）において、歯肉及び鼻の一過性の紅斑、暗褐色尿、心臓、腎臓、肝臓の血管周囲及び間質食細胞における暗色色素沈着が認められたが、忍容性のある変化であった。ABT-870 の 4 週間反復静脈内投与毒性試験（用量：0、5、20 及び 80 mg Fe/kg、週 3 回投与）において、ABT-870 投与に起因した肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞の色素沈着、クッパー細胞の過形成及び褐色色素沈着が認められ、その他、多くの器官・組織で変色、褐色色素貪食マクロファージ又は組織への色素沈着が認められた。これらの変化は ABT-870 の鉄成分に起因する適応性変化であり、明らかな毒性変化ではないと考えられたことから、NOAEL は 80 mg Fe/kg と判断した。

（3） 遺伝毒性試験

ABT-870 の *in vitro* 試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験のいずれも陰性であった。また、ABT-870 の *in vivo* 試験としてマウス骨髄を用いる小核試験を実施した結果、陰性であった。

（4） 生殖発生毒性試験

1） 受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験

デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた試験（用量：雄 0、2、6、19 mg Fe/kg、雌 0、3、11、32 mg Fe/kg）では、交配前から受胎、受胎から着床、器官形成期までを含む投与期間を設定し、胚・胎児発生を含めた評価を実施した。雄の 6 mg Fe/kg 以上の投与群、雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値が認められ、胚・胎児の発生では雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で肩甲骨及び肋骨の弯曲が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生はいずれの用量においても異常は認められなかった。以上より、親動物の全身毒性に対する NOAEL は雄で 2 mg Fe/kg、雌で

3 mg Fe/kg、受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は雄で 19 mg Fe/kg、雌で 32 mg Fe/kg、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg Fe/kg と判断した。

2） 胚・胎児発生に関する試験

デルイソマルトース第二鉄のウサギを用いた試験（用量:0、11、25、43 mg Fe/kg）では、43 mg Fe/kg 投与群において投与期間中に母動物の摂餌量の低値、便量の減少、体重増加量の低値が認められ、また、早産又は流産が認められた。胚・胎児発生では、25 mg Fe/kg 以上の投与群で胎児体重の低値、43 mg Fe/kg 投与群で着床後死亡率の増加が認められた。また、25 mg Fe/kg 以上の投与群で外表及び内臓の奇形が認められ、43 mg Fe/kg 投与群で骨格奇形が認められた。以上より、母動物の全身毒性及び生殖機能に対する NOAEL は 25 mg Fe/kg、胚・胎児発生に対する NOAEL は 11 mg Fe/kg と判断した。

3） 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

デルイソマルトース第二鉄の妊娠ラットを用いた試験（用量：0、3、11、32 mg Fe/kg）では、32 mg Fe/kg 投与群において一過性の顔面及び肢の腫脹、摂餌量の減少及び体重の増加抑制が認められた。出生児では 32 mg Fe/kg 投与群において体重の低値が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児に対する NOAEL は 11 mg Fe/kg であると判断した。

（5） 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施せず、ABT-870 のラット 4 週間反復投与毒性試験及びイヌ 4 週間反復静脈内投与試験の一部として評価した。イヌでは局所刺激性を示唆する変化は認められなかったが、ラットでは 20 mg Fe/kg 以上の投与群（投与液濃度はいずれも 50 mg Fe/mL）で ABT-870 投与に起因したと考えられる投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死、出血、線維化、炎症、毛幹の肉芽腫及び内膜増生が認められたことから、ABT-870 は 50 mg Fe/mL の濃度以上で局所刺激性を示すと判断した。

（6） その他の毒性試験

1） 抗原性試験

ABT-870 又はデルイソマルトース第二鉄、ABT-870 の構成成分であるデキストラン又はオリゴ糖、並びに既存の鉄製剤（LMWID*、 IS* 及び FCM* ）について、ラット及びモルモットを用いてアナフィラキシー反応誘発作用及び浮腫誘発作用を検討した。ABT-870 はアナフィラキシー誘発性が認められ、反応性はオリゴデキストランより高く、デキストラン鉄及びデキストランより低かった。また、デルイソマルトース第二鉄の浮腫誘発作用はデキストラン及び既存の鉄製剤である LMWID* 及び IS* に比べて低く、一方で FCM* よりは高かった。

2） 光安全性試験

デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた *in vivo* 光安全性試験において、光毒性は認められなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス単回静脈内投与による予備試験（1）（試験番号[redacted]01-140、資料番号4.2.3.1-1、参考資料）

1 群あたり各 2 例の雄性 ICR マウスに ABT-870 を 250、500、1000 及び 2000 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与した。投与容量は 5、10、20 及び 40 mL/kg であり、投与速度は約 2 mL/分であった。

250 mg Fe/kg を投与した 1 例を除き、すべての動物が死亡した。

以上より、マウスに ABT-870 を単回静脈内投与した際の概略の致死量は、250 mg Fe/kg 未満と判断した。

2.6.6.2.2 マウス単回静脈内投与による予備試験（2）（試験番号[redacted]01-162、資料番号4.2.3.1-2、参考資料）

1 群あたり各 2～4 例の雄性 ICR マウスに ABT-870 を 62.5、125 及び 250 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与した。用量はマウス単回静脈内投与による予備試験（1）（試験番号[redacted]01-140、資料番号 4.2.3.1-1）の結果に基づいて選択した。投与容量は 1.25、2.5 及び 5 mL/kg であり、投与速度は約 2 mL/分であった。

250 mg Fe/kg 投与群では 4 例中 3 例、125 mg Fe/kg 投与群では 4 例中 1 例が投与後に死亡した。62.5 mg Fe/kg 投与群ではすべての動物が生存した。

以上より、マウスに ABT-870 を単回静脈内投与した際の概略の致死量は、125 mg Fe/kg と判断した。

2.6.6.2.3 マウス単回静脈内投与毒性試験（試験番号[redacted]-5379、資料番号 4.2.3.1-3、評価資料）

1 群あたり雌雄各 5 例の CD-1 マウスに ABT-870 を 0（対照群）、20、80、125 及び 250 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与し、14 日間観察した後、剖検した。投与容量は 0.4、1.6、2.5 及び 5.0 mL/kg であり、投与速度は約 1 mL/分であった。対照群には 5%ブドウ糖液（5.0 mL/kg）を投与した。

250 mg Fe/kg 投与群の 4 例及び 125 mg Fe/kg 投与群の 2 例が死亡又は瀕死状態となり、安楽死処置した。両群の雄 1 匹は、それぞれ 3 日目と 2 日目に死亡しているのが発見され、残り 4 例［125 mg Fe/kg の雌 1 例（3 日目）、250 mg Fe/kg の雄 2 例（2 日目及び 3 日目）、250 mg Fe/kg の雌 1 例（3 日目）］は、状態悪化のため安楽死処置を行った。早期に安楽死処置した全ての動物で、肝臓の斑状あるいは顕著な小葉構造が認められた。これらの変化は、14 日間の観察期間終了時に解剖したいずれの動物にも認められなかった。体重測定では、投与初期に 250 mg Fe/kg 投与群の雌雄でわずかな減少が認められた。投与 3 日目又は 4 日目に、125 及び 250 mg Fe/kg 投与群において便量の減少を示す動物がわずかに増加した。その他、対照群を含む全ての投与群で皮膚あるいは眼の変色等の一般状態の変化が認められたが、偶発的なものと考えられた。

以上より、マウスに ABT-870 を単回静脈内投与した結果、125 mg Fe/kg 以上で死亡例又は瀕死例が認められ、肝臓への影響が示唆された。80 mg Fe/kg 以下では、投与による影響は認められなかった。概略の致死量は 125 mg Fe/kg と判断した。

2.6.6.2.4 ラット単回静脈内投与毒性試験（試験番号[redacted]-5319、資料番号 4.2.3.1-4、評価資料）

1 群当たり雌雄各 5 例の SD ラットに ABT-870 を 0（対照群）、20、80、125 及び 250 mg Fe/kg の用量で、1 mL/分の速度で単回静脈内投与し、14 日間観察した後、剖検した。対照群には 5%ブドウ糖液を投与した。

試験中に死亡動物は認められなかった。すべての投与群の動物で褐色尿が認められたが、対照群では認められなかった。この尿の変色は、ABT-870 に含まれる鉄の影響である可能性が高いと考えられた。体重に異常は認められなかった。剖検では、ABT-870 投与の各用量群においてリンパ節の黄色/褐色/赤色化が認められた。また、250 mg Fe/kg 投与群において、前立腺の褐色化及び精巣の暗色化が認められた。種々の組織における変色は ABT-870 に含まれる鉄の沈着によるものと考えられ、毒性ではないと判断した。

以上より、ラットに ABT-870 を単回静脈内投与した結果、明白な毒性徴候を引き起こさず、概略の致死量は 250 mg Fe/kg 超と判断した。

2.6.6.2.5 ラット単回静脈内投与による ABT-870、 IS* 及び塩化第二鉄の毒性比較試験（試験番号[redacted]03-120、資料番号 4.2.3.1-5、参考資料）

ABT-870、スクロース鉄（ IS* ）と塩化第二鉄をラットに単回静脈内投与した際の、尿中への総鉄排泄量及び腎機能への影響を比較検討した。1 群当たり各 4 例の雄性 SD ラットに ABT-870 を 0.7、2.9 mg Fe/kg、 IS* を 0.7、2.9 mg Fe/kg、塩化第二鉄を 0.7 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与した。馴化期間及び単回投与後 1 日間、生死確認及び一般状態観察を行った。体重は、投与前に 1 回測定した。代謝ケージを用いて、絶食下、氷冷条件下で投与後 0～8 時間及び 8～24 時間の尿を採取し、尿中に含まれる鉄濃度、α-GST（近位及び遠位尿細管障害マーカー）、μ-GST（遠位尿細管障害マーカー）を測定した。

投与後 24 時間まで死亡例は認められなかった。尿中総鉄排泄量は塩化第二鉄投与群 3 例の投与後 8～24 時間を除き全例で認められ、最初の 8 時間で排泄量の多くが占められた。 IS* 及び塩化第二鉄投与群と比較して、ABT-870 投与群では総鉄排泄量が増加した。全群において、尿中 α-GST 及び μ-GST 濃度に変化は認められなかった。

以上より、ABT-870 投与群では IS* 及び塩化第二鉄投与群と比較して、総鉄排泄量が増加した。一方で、尿中の腎障害マーカーは変化を示さず、総鉄排泄量の増加は腎障害に関連しないものと考えられた。

2.6.6.2.6 ラット単回静脈内投与による ABT-870 と塩化第二鉄との毒性比較試験（試験番号[redacted]03-129、資料番号 4.2.3.1-6、参考資料）

ABT-870 と塩化第二鉄をラットに単回静脈内投与した時の毒性を比較検討した。1 群当たり各 10 例の雄性 SD ラットに ABT-870 を 0（対照群）、14.2、71、142 mg Fe/kg 及び塩化第二鉄を 10.7 mg Fe/kg（26.8 mg Fe/kg より減量）の用量で単回静脈内投与し、8 日間観察した後、剖検した。対照群には 5%ブドウ糖液を投与した。投与は約 1 分間かけて行い、投与容量は 2.84 mL/kg であ

った。塩化第二鉄投与群では、26.8 mg Fe/kg を 2 例に投与したところ何れも死亡が認められたため、無処置ラット 2 例を追加して投与量を 10.7 mg Fe/kg に減量した。

対照群及び ABT-870 投与群で死亡例は認められなかった。塩化第二鉄投与群では、1 日目までに尾部の注射部位に関連する重度の挫傷又は腫脹が発現したため、尾部が壊死する可能性が高いと判断し、同群の全動物を 1 日目に安楽死処置したため、剖検による評価は行わなかった。

一般状態観察では、ABT-870 投与群に変化は認められなかった。血液学的検査、血液化学的検査、尿検査では、ABT-870 投与群、対照群ともに有意な変化は認められなかった。対照群と ABT-870 の 142 mg Fe/kg 投与群との間で、尿中 α-GST 又は μ-GST 濃度に有意差は認められなかった。

剖検では、14.2 mg Fe/kg 以上の投与群の数例の内側腸骨リンパ節及び 142 mg Fe/kg 投与群 2 例の腸間膜リンパ節に褐色化が認められた。病理組織学的検査の結果、この肉眼的所見は髄洞のマクロファージにおける鉄色素の蓄積（血鉄症）に関連した変化であった。142 mg Fe/kg 投与群の腎臓では、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色で鉄色素は確認されなかったものの、鉄の特殊染色（Gomori's Prussian Blue 法）により、尿細管上皮細胞にごく少量の鉄色素が観察された。この鉄色素の蓄積は変性性変化と関連したものではなかった。対照群では鉄染色は陰性であった。電子顕微鏡下の観察では、対照群と比較して 142 mg Fe/kg 投与群の腎皮質に構造的変化は認められなかった。

以上より、ラットに ABT-870 を 14.2、71 及び 142 mg Fe/kg 投与した結果、毒性変化は認められず、概略の致死量は 142 mg Fe/kg 超と判断した。なお、塩化第二鉄を投与したラットでは、26.8 mg Fe/kg で死亡が認められ、10.7 mg Fe/kg で投与部位に重度の変化が認められたため安楽死処置に至った。

2.6.6.2.7 イヌ単回静脈内投与による用量設定試験（試験番号 ■01-126、資料番号 4.2.3.1-7、参考資料）

雌雄各 1 例のビーグル犬に ABT-870 を静脈内投与により単回漸増投与した。投与速度は約 2 mL/分とした。初回投与量は 50 mg Fe/kg とし、以降、100、200 及び 400 mg Fe/kg と用量を漸増しながら投与した。単回投与後、次の投与までに 48 時間以上の休薬期間を設け、投与を実施した。最終投与後 5 日間観察し、剖検した。

一般状態観察では、400 mg Fe/kg 投与時に投与 2 日後まで、雌雄イヌの前肢、口及び耳の赤色/黄色化、雌イヌの流涎が観察された。体重測定では、用量依存的な変化は認められなかった。剖検では、肉眼的変化は認められなかった。

以上より、イヌに ABT-870 を 400 mg Fe/kg の用量まで単回漸増投与した結果、明確な毒性は認められず、本試験条件下における概略の致死量は 400 mg Fe/kg 超と判断した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラット反復静脈内投与による用量設定試験（試験番号[redacted]01-127、資料番号 4.2.3.2-1、参考資料）

ラットに ABT-870 を 1 回あたり 48 時間以上の間隔を空け 5 回反復静脈内投与した際、並びに単回静脈内投与した際の毒性を比較検討し、ラット反復投与毒性試験の用量設定を行うことを目的に試験を実施した。雄性 SD ラットに ABT-870 を 48 時間以上の投与間隔を空け 5 回静脈内投与（15.625、31.25、62.5、125 及び 250 mg Fe/kg、n=3、最終投与後 7 日間観察）するとともに、単回静脈内投与（500 及び 1000 mg Fe/kg、n=2、単回投与後 4 日間観察）した時の毒性を評価した。投与は外側尾静脈から、約 2 mL/分の速度で低速静注とした。

投与期間中、単回投与群の 1000 mg Fe/kg 投与群の雄 1 例が保定具内で死亡したが、動物の保定操作に起因した死亡例であり、ABT-870 投与に関連しないものと判断した。その他いずれの投与群においても、ABT-870 投与に関連した死亡は認められなかった。

反復投与群の一般状態観察では、15.625 mg Fe/kg 以上の投与群で、赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹（投与期間中）、前肢の脱毛及び尾部の打撲傷が認められた。62.5 mg Fe/kg 以上の投与群では、足部の暗色化（最終投与後の回復期間中）及び口部の暗色化が認められた。125 mg Fe/kg 以上の投与群では、顔面及び鼻口部の腫脹並びに皮膚の暗色化が認められた。

単回投与群の一般状態観察では、500 mg Fe/kg 以上の投与群で、赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、顔面及び鼻口部の腫脹、尾の打撲傷、皮膚及び口部の暗色化、粗毛が認められた。1000 mg Fe/kg 投与群では活動性の低下及び黒色軟便が認められた。

体重測定では、反復投与群の全群で投与期間中、用量依存的な体重減少が認められたが、7 日間の観察/回復期間終了時には体重増加が認められた。単回投与群の全群では、投与 4 日後に用量依存的な体重減少が認められた。

以上より、ラットに ABT-870 を 5 回反復静脈内投与した際の NOAEL は 15.625 mg Fe/kg 未満と判断した。また、ラットに ABT-870 を単回静脈内投与した際の概略の致死量は 1000 mg Fe/kg 超と判断した。

2.6.6.3.2 ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（試験番号[redacted]-5320、資料番号 4.2.3.2-2、評価資料）

1 群あたり雌雄各 10 例の SD ラットに ABT-870 を低速静脈内投与により週 3 回、4 週間反復投与した。投与用量は、用量設定試験（試験番号 [redacted]01-127、資料番号 4.2.3.2-1）の結果に基づき、0（対照群）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量を設定した。対照群には 5%ブドウ糖液を投与し、対照群及び ABT-870 投与群とも投与速度は約 1 mL/分とした。

いずれの投与群においても、ABT-870 投与に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。体重測定では、5 mg Fe/kg 以上の投与群の雌雄で用量依存的な体重の低値が認められた。摂餌量測定では、5 mg Fe/kg 以上の投与群の雄で減少が認められた。血液学的検査では、80 mg Fe/kg 投与群で白血球系パラメータの増加が認められ、特に好中球数及び単球数が増加していた。関連して、5 mg Fe/kg 以上の投与群で鉄色素貪食マクロファージが認められており、ABT-870 の鉄成分を除去する際の貪食活性の増加に伴う変化であると考えられた。また、80 mg Fe/kg 投与群の雌

雄で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。血液生化学的検査では、20 mg Fe/kg 以上の投与群でコレステロールの増加、80 mg Fe/kg 投与群で ALT、AST、ALP、ビリルビンの増加が認められ、肝臓の組織変化に伴う二次的な変化であると考えられた。5 mg Fe/kg 以上の投与群では用量依存的な鉄量の増加が認められた。

剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査では、肝臓において、5 mg Fe/kg 以上の投与群でクッパー細胞の過形成及び褐色色素沈着が、20 mg Fe/kg 以上の投与群で肝細胞の褐色色素沈着が認められた。同群では用量依存的な肝臓重量の増加も認められた。

多数臓器において、5 mg Fe/kg 以上の投与群で変色が認められ、80 mg Fe/kg 投与群では褐色色素貪食マクロファージ或いは組織への色素沈着が認められた。組織への沈着も認められ、その大部分は間質又は髄洞リンパ節での変化であり、明らかな変性性変化は観察されなかった。5 及び 20 mg Fe/kg 投与群では、色素沈着が認められた器官、組織の数は 80 mg Fe/kg 投与群と比較して少なく、リンパ組織で最も多く認められた。沈着した色素は Perl's Prussian blue 法により Fe (III)を含むことが確認された（2.6.6.3.4 項参照）。これら色素沈着は、肝臓、肺、心臓、腎臓、副腎、膵臓、気管、胸腺、脾臓、リンパ節（下顎部、腸間膜、縦隔部、膵、腸骨、頚部、気管支、腋窩、腎、膝窩、仙骨、鼠径、肝）、舌、食道、腺胃、前胃、十二指腸、結腸、盲腸、直腸、空腸、回腸、唾液腺、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮頸部、子宮、膣、眼球、下垂体、甲状腺、上皮小体、乳腺、脳、坐骨神経、投与部位で認められた。

脾臓において、20 mg Fe/kg 以上の投与群で赤血球系髄外造血の亢進が、80 mg Fe/kg 投与群でうっ血、脾臓重量の増加が認められた。これら変化は、赤血球（ヘマトクリット及びヘモグロビン）の減少に伴う代償性変化として、赤血球のターンオーバーが促進、ビリルビンが上昇したことに関連したものと考えられた。

雄の生殖器において、80 mg Fe/kg 投与群で前立腺及び精嚢重量の減少、精嚢の小型化、精巣精細管上皮細胞の変性および多核巨細胞、精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺及び精嚢のびまん性の萎縮が認められた。多核巨細胞は 20 mg Fe/kg 投与群でも認められた。これら変化の機序は不明であるものの、ABT-870 投与に起因した変化であると判断した。

投与部位において、20 mg Fe/kg 以上の投与群で投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死、出血、線維化、炎症及び毛幹の肉芽腫が、80 mg Fe/kg 投与群で内膜増生が認められた。これら変化は投与に起因した変化であると考えられた。

以上より、ABT-870 をラットに 4 週間反復静脈内投与した結果、5 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値が認められたことから NOAEL は 5 mg Fe/kg 未満と判断した。

2.6.6.3.3 イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験（試験番号 ■03-143、資料番号 4.2.3.2-3、参考資料）

雌雄各 2 例のビーグル犬に ABT-870 を 50 mg Fe/kg の用量で週 3 回の頻度で 2 週間（計 6 回）、低速ボーラス投与（1 mL/分未満）し、忍容性を評価した。

ABT-870 投与に起因した死亡例及び瀕死例は認められなかった。一般状態観察では、投与直後に歯肉及び鼻の一過性の紅斑（1～2 分）が認められたほか、投与 9 日目に血液及び蛋白を含む暗褐色尿が 1 例で認められた。同動物では最終投与の翌日（投与 13 日目）の剖検時に膀胱内におい

て同様の暗褐色尿が認められたものの、その他に肉眼的異常は認められなかった。胆嚢、心臓、腎臓、肝臓及び尿道を採取して実施した病理組織学的検査では、心臓、腎臓及び肝臓において血管周囲及び間質食細胞に暗色色素沈着が認められた。鉄の蓄積に起因した変化と考えられたが、腎臓において暗褐色尿との関連を示唆する異常は認められなかった。その他の動物に異常は認められなかった。

以上より、ビーグル犬に ABT-870 を 50 mg Fe/kg の用量で 2 週間反復静脈内投与した結果、忍容性が確認された。

2.6.6.3.4 イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験（試験番号 [redacted]-2693、資料番号 4.2.3.2-4、評価資料）

1 群あたり雌雄各 3 例のビーグル犬に ABT-870 を 0（対照群）、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量で低速静脈内投与により週 3 回、4 週間反復投与した。対照群には 5%ブドウ糖液を投与し、投与速度は 1 mL/分とした。

投与期間中、ABT-870 投与に起因した死亡例及び瀕死例は認められなかった。

一般状態観察では、80 mg Fe/kg 投与群で飼育ケージに設置したトレイ上に褐色の液体又は乾燥物の発現頻度の増加が認められた。また、80 mg Fe/kg 投与群の雄で摂餌量の僅かな低値が認められたが、体重に異常は認められなかった。血液学的検査、心電図に異常は認められなかった。血液生化学的検査では、80 mg Fe/kg 投与群の雌雄で血中鉄濃度、ALP、AST、中性脂肪の高値が認められた。同群の雄では γ-GT の高値が、雌では血清アルブミンの低値が認められた。

眼科学的検査では、80 mg Fe/kg 投与群の雌雄全例で投与 4 週目に結膜の黄色化が片側又は両側性に認められた。結膜の黄色化は一般的に黄疸発症時に認められるが、本試験における変化は結膜内の色素沈着が原因である可能性が考えられた。

鉄含有化合物である ABT-870 の投与により、肉眼的及び組織学的に多くの組織で変色が認められた。80 mg Fe/kg 投与群では、多くの器官・組織で褐色色素貪食マクロファージ又は組織への褐色色素沈着が確認され、リンパ節では髄洞間質への色素沈着が認められたが、明らかな変性性変化を伴わなかった。これら色素沈着は、肝臓、胆嚢、肺、心臓、腎臓、副腎、膵臓、胸腺、脾臓、リンパ節（下顎部、腸間膜、縦隔部、膵、腸骨、頚部、気管支、腋窩、腎、膝窩、仙骨、鼠径、咽頭後）、口腔、舌、食道、胃（胃底部、幽門部）、十二指腸、結腸、盲腸、直腸、空腸、回腸、唾液腺、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮頸部、子宮、膣、眼球、下垂体、甲状腺、上皮小体、脳、大動脈、投与部位で認められた。褐色色素沈着に関連した組織変化の発現頻度は、80 mg Fe/kg 投与群に比べて 20 mg Fe/kg 投与群では少なかったが、リンパ組織では顕著に変化が見られた。5 mg Fe/kg 投与群では、肝臓のみで影響が認められた。沈着した色素は Perl's Prussian blue 法により Fe(III)を含むことが確認された。肝臓への影響としては、5 mg Fe/kg 以上の投与群でクッパー細胞の過形成及び褐色色素が認められ、20 及び 80 mg Fe/kg 投与群では小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞の色素沈着が認められた。また、肝臓重量の増加が 5 mg Fe/kg より認められ、褐色色素沈着、クッパー細胞の過形成及び肝細胞肥大に関連した変化と考えられた。肝臓重量の増加は 5 及び 20 mg Fe/kg 投与群では僅かであり統計学的に有意ではなかったものの、80 mg Fe/kg 投与群では有意に増加した。投与部位では間質マクロファージあるいは静脈並びに静脈周囲に褐色

色素の沈着が認められたが、ABT-870 の鉄成分に起因する変化と考えられた。投与部位の変性又は再生像が対照群を含む全群で認められ、80 mg Fe/kg 投与群ではより高頻度に認められたが、投与操作に伴う外傷と一致しており、投与操作に起因する変化と考えられた。なお、これらの変化は ABT-870 の鉄成分に起因する適応性変化であり、明らかな毒性変化ではないと考えられた。

以上、ABT-870 をイヌに 4 週間反復静脈内投与した結果、ABT-870 の鉄成分に起因する変化として 5 mg Fe/kg 以上で組織の変色及びクッパー細胞の過形成が認められ、NOEL は 5 mg Fe/kg 未満であると判断した。また、ABT-870 の鉄成分には関連しない変化として、明らかな毒性変化は認められなかったことから NOAEL は 80 mg Fe/kg であると判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での *In Vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号[redacted]01-141、資料番号 4.2.3.3.1-1、評価資料）

4 種類のネズミチフス菌（TA100、TA98、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、プレート法により、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ABT-870 の遺伝子突然変異誘発性の有無を評価した。溶媒対照と比較して、復帰変異コロニー数が 2 倍以上（TA100、TA98 及び WP2*uvrA*）あるいは 3 倍以上（TA1535 及び TA1537）増加し、用量依存性が認められる場合を陽性とした。

TA100 及び WP2*uvrA* を用いた用量設定試験の結果を基に、試験用量は ABT-870 を 100、333、1000、3330 及び 5000 µg/plate（鉄として 20.1、66.9、201、669 及び 1005 µg Fe/plate）の計 5 用量に設定した。試験は同用量で 2 回実施した。

その結果、ABT-870 は全ての菌株において、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。よって、ABT-870 は遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での *In Vitro* 試験

2.6.6.4.2.1 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（試験番号[redacted]01-142、資料番号 4.2.3.3.1-2、評価資料）

培養ヒト末梢血リンパ球に、ABT-870 を代謝活性化系の非存在下及び存在下で 3 時間、並びに代謝活性化系の非存在下で 22 時間処理し、染色体異常誘発性の有無を評価した。

用量設定試験の結果を基に、試験用量は ABT-870 を 313～5000 µg/mL（鉄として 62.9～1005 µg Fe/mL）（代謝活性化系非存在下）並びに 625～5000 µg/mL（鉄として 126～1005 µg Fe/mL）（代謝活性化系存在下）に設定し、1250、2500 及び 5000 µg/mL の 3 用量に関して、1 用量当たり 200 個の細胞について観察を行った。

その結果、ABT-870 は代謝活性化の有無にかかわらず、染色体構造異常、倍数性異常、核内倍加を有する細胞の割合を有意に増加させなかった。

以上の結果より、ABT-870 は染色体異常誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.4.3 哺乳動物系での *In Vivo* 試験

2.6.6.4.3.1 マウス骨髄を用いる小核試験（試験番号[redacted]01-143、資料番号 4.2.3.3.2-1、評価資料）

1 群あたり各 12 例の雄 CD-1 マウスに ABT-870 を 0（対照群）、500、1000 及び 2000 mg/kg（鉄として 101、201、402 mg Fe/mL）の用量で単回静脈内投与した。投与量は、用量設定試験で雌雄 3 例中各 1 例が死亡した 2000 mg/kg を最高用量として、以下、公比的に設定した。各投与群について、投与 24 時間後及び 48 時間後に動物を解剖し、各 5 例ずつ骨髄標本観察を実施した。

2000 mg/kg 投与群において、投与 24 時間後に 1 例、投与 48 時間後に 1 例の死亡が認められた。一般状態観察では、2000 mg/kg 投与群において、ABT-870 投与に起因する一般状態の悪化（自発運動低下、呼吸困難等）が認められた。

ABT-870 を投与したいずれの群においても、NCE に対する PCE の比率の有意な減少は認められず、ABT-870 は骨髄毒性を示さないと考えられた。また、投与 48 時間後に骨髄を採取した 2000 mg/kg 投与群では MNPCE の有意な増加が認められたが、増加の程度は小さく背景変化の範囲内であること、死亡及び一般状態の顕著な悪化を伴う用量においてのみ認められる変化であること、*in vitro* 遺伝毒性試験において陰性の結果を示したことから、ABT-870 が小核誘発性を示すものではないと考えられた。

以上の結果より、ABT-870 は小核誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

デルイソマルトース第二鉄のがん原性試験は実施していない。本薬は遺伝毒性を示さず、また非遺伝毒性的機序による発がん性は本薬の臨床投与期間として想定される 2 週間以内で発現することは考えにくいことから、がん原性試験は不要と判断した。なお、ラット及びイヌを用いた最長 4 週間の反復投与毒性試験では増殖性変化は認められていない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 ラット受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験（試験番号[redacted]-103501、資料番号 4.2.3.5.1-1、評価資料）

ラットの交配前から受胎、受胎から着床、器官形成期までの生殖過程におけるデルイソマルトース第二鉄の影響を評価した。1 群あたり雌雄各 25 例の SD ラットにデルイソマルトース第二鉄を雄で 0（対照群）、2、6 及び 19 mg Fe/kg 、雌で 0（対照群）、3、11 及び 32 mg Fe/kg の用量で静脈内投与した。雄には交配前に 28 日間連日投与し、解剖前日までの交配期間を通して計 63～64 日、雌には交配前の 14 日間、交配期間及び妊娠 17 日まで計 32～44 日の間、1 日 1 回投与した。なお、交尾が認められなかった雌には解剖前日まで計 35 回投与した。また、TK 測定のため各時間点に雌雄各 4 例を別途設定した。雄動物は交配期間終了時、雌動物は妊娠 18 日目に剖検に供した。

投与期間中、雄の 2 mg Fe/kg 投与群で 1 例が試験 48 日目に死亡した。死亡例の死因は不明であったが、高用量では死亡が認められなかったことから、デルイソマルトース第二鉄の投与に起因する変化ではないと判断した。そのほかの動物に死亡例は認められなかった。

親動物の一般状態観察では、雄の 19 mg Fe/kg 投与群及び雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で投与期間中、毎日、投与 1 時間後に鼻周囲の赤色物質を認める動物数が増加した。また、試験初週の投与 1 時間後に雌の 3 及び 11 mg Fe/kg 投与群で各 1 例ずつ、雌の 32 mg Fe/kg 投与群の 16 例で顔面及び/又は前肢の腫脹、雄の 19 mg Fe/kg 投与群の 1 例で鼻の腫脹が観察された。これら変化は一過性の所見であり、毒性ではないと判断した。体重測定では、雄の 6 mg Fe/kg 以上の投与群で体重の低値並びに体重の増加抑制が、交配前、交配後の投与期間を通じて認められた。これら体重の変化は摂餌量の減少を伴って認められた。また、雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群でも体重の低値並びに体重の増加抑制が交配前期間に認められた。同群では試験 14～27 日目において摂餌量の減少も認められた。妊娠期間中に、11 mg Fe/kg 以上の投与群で摂餌量の減少を伴う体重の低値が、32 mg Fe/kg 投与群で体重の増加抑制が認められた。投与期間終了後（妊娠 18～20 日）の摂餌量に変化は認められなかった。

受胎能について、交配率、受胎率、性周期、交配成立までの期間にデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかった。また、雄の精巣及び精巣上体尾部の平均精子数、精子産生率、運動性、形態にデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかった。

剖検では、雄の 19 mg Fe/kg 投与群の 24 例で全身の黄色化、雌の 32 mg Fe/kg 投与群の 2 例で乳腺の黄色化が認められた。黄色化はデルイソマルトース第二鉄中に含まれる鉄成分に起因する二次的な変化であると考えられた。雄の 19 mg Fe/kg 投与群及び雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で下顎部/腋窩部リンパ節の暗赤色化又は腫大が認められた。器官重量測定では、雄の 19 mg Fe/kg 投与群で対照群と比較して、精巣上体尾部、精巣上体、下垂体、精巣の絶対重量の低値が認められ、雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群で下垂体の絶対又は相対重量の低値が認められた。これら臓器重量の低値は体重減少に伴う二次的な変化であると考えられた。

雌親動物を帝王切開した結果、生存胎児数、平均胎児重量、胎児性比、平均着床痕数、着床前死亡率、着床後死亡率、吸収胚数及び死亡胎児数について、デルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかった。デルイソマルトース第二鉄投与に関連すると考えられる奇形は認められなかった。一方、11 mg Fe/kg 以上の投与群の胎児で肋骨の弯曲が、32 mg Fe/kg 投与群の胎児で肩甲骨の弯曲が認められた。これら変化は骨格の発達遅延を示唆しており、出生後の成長過程では回復性が見込めるものの [1,2,3]、投与に起因した毒性であると判断した。

TK 測定では、血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は、全群ほぼ全ての血清採取時点で定量下限未満（< 5.60 μg/mL）であり、TK パラメータの算出はできなかった（2.6.4.3.2 項参照）。

以上より、親動物では雄の 6 mg Fe/kg 以上の投与群並びに雌の 11 mg Fe/kg 以上の投与群において交配前投与期間中に体重及び摂餌量の低値が認められ、雌の 32 mg Fe/kg 投与群では妊娠期間中も同変化が認められたことから、親動物の全身毒性に対する NOAEL は雄で 2 mg Fe/kg、雌で 3 mg Fe/kg と判断した。生殖機能にはデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかったことから、親動物の生殖機能に対する NOAEL は雄で 19 mg Fe/kg、雌で 32 mg Fe/kg と判断した。胚・胎児発生において、デルイソマルトース第二鉄投与に起因した奇形及び外表又は

内臓の発達遅延は認められなかったが、骨格の発達遅延を示唆する変化として、肩甲骨の弯曲及び肋骨の弯曲が 11 mg Fe/kg 以上の投与群の胎児で認められたことから、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg Fe/kg と判断した。

2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（試験番号[redacted]-103502、資料番号 4.2.3.5.2-1、評価資料）

1 群あたり各 22 例の妊娠 New Zealand White ウサギにデルイソマルトース第二鉄を 0（対照群）、11、25 及び 43 mg Fe/kg の用量で妊娠 7 日から妊娠 20 日まで耳介静脈より 1 日 1 回、反復投与した。また、TK 測定のため各時間点に各 4 例を別途設定した。妊娠 29 日に生存雌動物を帝王切開した。

投与期間中、43 mg Fe/kg 投与群の 2 例が妊娠 19 日及び妊娠 23 日にそれぞれ死亡又は安楽死処置となった。また、43 mg Fe/kg/日投与群で妊娠 23～28 日の間に 5 例が流産し、妊娠 29 日の剖検前に 1 例が早産した。流産した 5 例ではすべて、早期又は後期吸収胚が認められた。早期死亡、流産及び早産はデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化と考えられた。さらに、11 及び 25 mg Fe/kg 投与群の各 1 例がそれぞれ妊娠 24 日及び 22 日に流産したが、試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、11 及び 25 mg Fe/kg 群の流産はデルイソマルトース第二鉄の投与に起因しない変化であると判断した。

一般状態観察では、43 mg Fe/kg 投与群で便量の減少が認められた。体重測定では、43 mg Fe/kg 投与群において妊娠 13 日～21 日に体重減少が認められ、投与期間中（妊娠 7 日～21 日）の体重増加量は、対照群と比較して有意に低値であった。摂餌量測定では、妊娠 13 日～24 日に 43 mg Fe/kg 投与群で有意な低値が認められた。また、摂餌量の低値が体重の増加抑制と相関して認められた。

剖検では、43 mg Fe/kg 投与群の平均妊娠子宮重量は対照群と比較して有意に低かった。しかし、43 mg Fe/kg 投与群では剖検時の体重に変化は認められなかったことから、生存胎児数の減少及び平均胎児重量の低値が、妊娠子宮重量の低値に寄与したと考えられた。さらに、43 mg Fe/kg 投与群の剖検前に死亡、流産又は出産した全ての動物は、同群の他の動物よりも体重減少又は体重の増加抑制の程度が大きかった。したがって、43 mg Fe/kg 投与群での体重増加抑制は、直接的な母体毒性によるものではないと考えられた。妊娠 29 日の計画剖検時、流産/早産した計画外剖検時において、卵巣、副腎、乳腺、脂肪組織、羊膜嚢、脾臓、胸腺、下顎唾液腺、羊水、眼球、投与部位及び子宮の黄色化、褐色化並びに暗赤色化が、全てのデルイソマルトース第二鉄投与群で観察された。これらの変色は鉄投与による二次的な変化であり、毒性学的意義は低いと判断した。

胎児検査では、25 mg Fe/kg 以上の投与群で平均胎児重量の低値、43 mg Fe/kg 投与群で着床後胚死亡率の高値、平均生存胎児数の減少が認められた。さらに、43 mg Fe/kg 投与群で流産又は出産した全ての母動物には、主として後期吸収胚及び早期吸収胚が認められた。胎児検査で認められた変化は、デルイソマルトース第二鉄投与に起因すると考えられ、毒性と判断した。

胎児異常の評価（外表、内臓、骨格）では、25 mg Fe/kg 以上の投与群で多数の奇形が認められた。外表奇形として、25 mg Fe/kg 以上の投与群でドーム頭、胸部領域の縮小、手根又は足根弯曲、口蓋裂、小舌症、骨盤領域の縮小及び高アーチ状口蓋が認められた。内臓奇形として、25 mg Fe/kg

以上の投与群の各母動物の少なくとも 1 例の胎児において、脳の小型化及び気管軟骨帯の欠損、43 mg Fe/kg 投与群で水頭症、前庭肺動脈幹が認められた。水頭症の発現は、外表奇形のドーム頭の発現と相関していた。骨格奇形として、43 mg Fe/kg 投与群で頭蓋骨奇形（大泉門の大型化）、胸骨分節の未骨化（第 5 分節及び／又は第 6 分節の未骨化）及び舌骨体及び／又は舌骨弓の未骨化の比率の増加が認められた。これらの骨格変異は、胎児体重が減少したことによる二次的な変化であり、デルイソマルトース第二鉄投与に関連する変化であると考えられた。

TK 測定では、11 mg Fe/kg 投与群において、血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は投与初日の投与 0.25～3 時間後に検出可能であった。しかし、それ以外の検体では定量下限未満（＜2.80 µg/mL）であった。投与最終日には、11 mg Fe/kg 投与群の投与後 0.25 及び 0.5 時間の 3 例を除き、ほとんどの採血時点において定量下限未満であった。血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は、投与初日では 11～43 mg Fe/kg の範囲で、投与最終日では 25 及び 43 mg Fe/kg の範囲で用量に比例して増加した。消失相は投与初日、投与終了日のいずれにおいても全群の半減期又は体内動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）を決定するには不十分であった。血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は投与終了翌日の胎児において全ての投与群で定量下限未満であった（2.6.4.3.3 項参照）。

以上より、母体毒性は 43 mg Fe/kg 投与群に限定されており、この用量群の雌数例で死亡、流産及び早産が増加した。したがって、デルイソマルトース第二鉄を静脈内投与した際の母動物の全身毒性及び生殖機能に対する NOAEL は 25 mg Fe/kg と判断した。43 mg Fe/kg 投与群では、平均着床後死亡率の高値、平均生存胎児数及び平均生存胎児比率の低値が認められ、平均胎児体重が低値であった。また、25 mg Fe/kg 以上の投与群では胎児奇形が、43 mg Fe/kg 投与群では骨格変異が認められ、いずれもデルイソマルトース第二鉄と関連のある変化と考えられた。したがって、胚・胎児発生に対する NOAEL は 11 mg Fe/kg と判断した。

2.6.6.6.3 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

2.6.6.6.3.1 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（試験番号 TX10972、資料番号 4.2.3.5.3-1、評価資料）

1 群あたり各 20 例の妊娠 SD ラットにデルイソマルトース第二鉄を 0（対照群）、3、11 及び 32 mg Fe/kg の用量で妊娠 7 日から分娩まで 1 日 1 回、その後授乳 20 日まで週 3 回、反復静脈内投与した。TK 測定のため各 10 例を別途設定した。

投与期間中、母動物の死亡及び流産は認められず、瀕死期安楽死処置も行われなかった。

一般状態観察では、32 mg Fe/kg 投与群で妊娠期間中に一過性の顔面及び四肢の腫脹が認められた。体重測定では、32 mg Fe/kg 投与群で妊娠期間中に摂餌量の減少を伴う、体重の低値傾向及び体重の増加抑制が認められた。同群の授乳期間中には体重の低値が認められたものの、摂餌量に変化は認められず、体重増加量は高値を示した。剖検ではデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかった。分娩までの妊娠期間、妊娠動物数、分娩が認められた動物数、平均着床数、平均出生児数についてはデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかった。

出生児においては、32 mg Fe/kg 投与群で出生後 10 日～17 日に体重の低値が認められた。授乳期間中の 32 mg Fe/kg 投与群の母動物において体重の低値が認められたことから、乳汁分泌量が減

少したことが出生児の低体重の原因と考えられた。外表分化及び機能発達検査では、11 mg Fe/kg 以上の投与群の雌雄で出生後 14 日時点の眼瞼開裂が認められた動物の比率の低値が認められた。しかし、他の外表分化又は機能発達に変化が認められなかったこと、試験実施施設における背景データの範囲内であったこと及び出生後 16 日に全ての出生児で眼瞼開裂が完了していたことから、毒性学的意義の低い変化であると考えられた。

その他、出生児における平均生存動物数、平均生存率、平均生存出生児率、性比、外表検査、平均出生後 4 日生存率、平均離乳時生存率、一般状態、剖検、外生殖器の分化、行動、学習機能及び生殖機能にデルイソマルトース第二鉄投与に起因した変化は認められなかった。

TK 測定では、投与初日及び投与最終日のいずれも投与量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ の増加が認められたが、投与最終日の雌の 32 mg Fe/kg/日投与群のみ用量比を超えた $AUC_{0\text{-}12hr}$ の増加が認められた。T_{max} は全てのデルイソマルトース第二鉄投与群で投与後 0.3 時間であった。また、反復投与による TK パラメータの変化は認められなかった。

以上より、デルイソマルトース第二鉄を静脈内投与した際の母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児に対する NOAEL は 11 mg Fe/kg であると判断した。

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

該当試験なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ラット 4 週間反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]-5320、資料番号 4.2.3.2-2）及びイヌ 4 週間反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]-2693、資料番号 4.2.3.2-4）において、一般状態観察、投与部位の病理解剖学的検査及び病理組織学的検査の一部として、局所刺激性の評価を行った。

1 群雌雄各 10 例の SD ラットに ABT-870 を 0、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量（投与液濃度はいずれも 50 mg Fe/mL）で低速静脈内投与により、週 3 回、4 週間反復投与した。20 mg Fe/kg 以上の投与群で投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死、出血、線維化、炎症及び毛幹の肉芽腫が、80 mg Fe/kg 投与群で内膜増生が認められた。これら変化は投与に起因した変化であると考えられた。

1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に ABT-870 を 0、5、20 及び 80 mg Fe/kg の用量（投与液濃度はいずれも 50 mg Fe/mL）で低速静脈内投与により週 3 回、4 週間反復投与した。20 mg Fe/kg 以上の投与群で投与部位の静脈並びに静脈周囲に、80mg Fe/kg 投与群で投与部位の間質マクロファージに褐色色素の沈着が認められたが、ABT-870 の鉄成分に起因する変化と考えられた。投与部位の変性又は再生像が対照群を含む全群で認められ、80 mg Fe/kg 投与群ではより高頻度に認められたが、投与操作に伴う外傷と一致しており、投与操作に起因する変化と考えられた。

以上の結果より、ABT-870 は 50 mg Fe/mL 以上の濃度で局所刺激性を示すと判断した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験

ABT-870 と類縁鉄製剤並びに糖成分のアナフィラキシー誘発性を比較検討するため、ラット及びモルモットを用いた各種試験を実施した（表 2.6.6.8.1-1）。

表 2.6.6.8.1-1 抗原性試験一覧

試験番号	動物種	評価項目	被験物質	投与量 (mg/kg)[a] 投与経路	GLP 適用
[redacted]99-180	ラット/SD	全身性アナフィラキシー反応	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン、デキストラン	145～500 腹腔内	適
[redacted]00-111	ラット/SD	全身性アナフィラキシー反応	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン、デキストラン	500 腹腔内	不適 [b]
2243	ラット/SD	浮腫誘発作用	デルイソマルトース第二鉄、低分子デキストラン鉄、スクロース鉄、カルボキシマルトース鉄	2%鉄溶液（0.1 mL） 後肢足底部へ注入	不適
[redacted]99-181	モルモット/HA	受身皮内アナフィラキシー反応	ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン、デキストラン	450～605 静脈内	不適 [c]
[redacted]00-212	モルモット/ヘアレス	受身皮内アナフィラキシー反応	ABT-870、オリゴデキストラン、オリゴ糖、デキストラン鉄、グルコン酸鉄、デキストラン	450～654 静脈内	不適
[redacted]01-158	モルモット/ヘアレス	受身皮内アナフィラキシー反応	ABT-870、オリゴデキストラン、スクロース鉄、デキストラン鉄、グルコン酸鉄、デキストラン	351～2352 静脈内	不適 [b]
[redacted]01-157	モルモット/ヘアレス	全身性アナフィラキシー反応	ABT-870	40～60 静脈内	不適 [b]

a：デキストラン又はオリゴ糖としての投与量
b：試験は GLP に則って実施されたものの、試験実施施設の GLP 適合証明書が入手できず GLP 不適とした。
c：試験は概ね GLP に則って実施されたものの、被験物質の特性検査が行われていない等、一部 GLP を満たさない事項があり GLP 不適とした。

2.6.6.8.1.1 ラット全身性アナフィラキシー反応試験（1）（試験番号[redacted]99-180、資料番号4.2.3.7.1-1、評価資料）

ABT-870 及びデキストラン鉄と、その構成成分であるオリゴデキストラン及びデキストランの抗原性を比較するため、ラットにおけるアナフィラキシー反応の誘発性を評価した。

1 群当たり雌雄各 5 例の SD ラットに、ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン及びデキストラン（分子量＞60,000）を単回腹腔内投与した。対照群には生理食塩液を投与した。投与量は、デキストラン又はオリゴ糖として、ABT-870 は 145 mg/kg、デキストラン鉄は 181 mg/kg、オリゴデキストラン及びデキストランは 500 mg/kg とした。被験物質の投与後にエバンスブルー色素を静脈内投与し、血管からの色素漏出を評価した。

対照群では、色素投与後 0.25 時間から 4 時間以内に軽度のアナフィラキシー様反応が雄 1 例で認められた。ABT-870、オリゴデキストラン及びデキストラン鉄の各投与群におけるアナフィラキシー様反応の発現状況は群間で類似しており、主に軽度であったが、ABT-870 及びデキストラン鉄の投与群の各雌 1 例で中等度の反応が認められた。これらの投与群におけるアナフィラキシー様反応の発現時間は、オリゴデキストラン投与群で色素投与後 0.25 及び 1 時間であったが、ABT-870 及びデキストラン鉄投与群で色素投与後 4 時間まで持続した。ABT-870 及びデキストラン鉄投与群では、それぞれ雌 2 例及び雌 1 例で四肢の腫脹が認められた。一方で、デキストラン投与群では、鼻及び四肢の腫脹、活動亢進などのアナフィラキシー反応が全例で明確に観察され、雄では中等度から重度で、雌では軽度から重度であった。

以上、各製剤投与後に認められたアナフィラキシー様反応について、オリゴデキストランでは軽度であったのに対し、ABT-870 及びデキストラン鉄では軽度から中等度であり、またデキストランでは軽度から重度であった。投与量に差があるため、アナフィラキシー反応を誘発する可能性について明確な比較はできなかった。

2.6.6.8.1.2 ラット全身性アナフィラキシー反応試験（2）（試験番号[redacted]00-111、資料番号4.2.3.7.1-2、参考資料）

ラット全身性アナフィラキシー反応試験（1）（試験番号[redacted]99-180）では、4 種類のデキストラン又はオリゴ糖製剤におけるアナフィラキシー反応の誘発性を検討したが、投与量に差があり、各成分の比較評価が行えなかった。本検討では、デキストラン又はオリゴ糖としての投与量を統一し、ラットにおけるアナフィラキシー反応の誘発性を評価した。

1 群当たり雌雄各 5 例の SD ラットに、ABT-870、デキストラン鉄、オリゴデキストラン及びデキストラン（分子量＞60,000）をデキストラン又はオリゴ糖として 500 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した。対照群には生理食塩液を投与した。被験物質の投与後に、エバンスブルー色素を静脈内投与し、血管からの色素漏出を評価した。ラットにおけるアナフィラキシー反応誘発性は、オリゴデキストランが最も低く、デキストランが最も高いと考えられ、デキストラン鉄と ABT-870 はその中間に位置すると考えられた。

2.6.6.8.1.3 ラット足浮腫容積の測定（試験番号 2243、資料番号 4.2.3.7.1-3、参考資料）

鉄製剤であるデルイソマルトース第二鉄、低分子デキストラン鉄（LMWID*）、スクロース鉄（ IS* ）及びカルボキシマルトース鉄（ FCM* ）のラットにおける足浮腫容積の増加に対する影響を比較検討した。

1 群当たり各 10 例の雄性 SD ラットにデルイソマルトース第二鉄、LMWID*、 IS* 及び FCM* を鉄濃度 2%として、0.1 mL ずつ右後肢足底部に単回投与し（2 mg Fe/例に相当）、右後肢容積を測定した。陰性対照群には生理食塩液、陽性対照群にはデキストラン 70 を 0.1 mL 投与した。

ラットにおける足容積の増加を測定した結果、 FCM* が最も小さく、デキストラン並びに LMWID* 及び IS* が最も大きかった。デルイソマルトース第二鉄は LMWID* より足容積の増加が小さく、抗原性が軽減したことが示唆された。

2.6.6.8.1.4 モルモット受身皮内アナフィラキシー反応試験（1）（試験番号 [redacted]99-181、資料番号 4.2.3.7.1-4、参考資料）

ABT-870、オリゴデキストラン、デキストラン鉄及びデキストラン（分子量＞60,000）のモルモットにおける受身皮内アナフィラキシー（PCA）反応を比較検討した。

1 群あたり各 5 例の雄性 HA モルモットにウサギデキストラン抗血清を皮内投与し、約 4～4.5 時間後に生理食塩液又は被験物質を単回静脈内投与した。投与量はデキストランとして、ABT-870、オリゴデキストラン及びデキストランは 450 mg/kg、デキストラン鉄は 605 mg/kg とした。被験物質の投与後、エバンスブルー色素を静脈内投与し、血管からの色素漏出を評価した。

ウサギデキストラン抗血清に対する PCA 反応は、すべての被験物質投与群で観察された。ウサギデキストラン抗血清に対する反応性は、デキストラン（分子量＞60,000）、デキストラン鉄、ABT-870、オリゴデキストランの順に高かった。

2.6.6.8.1.5 モルモット受身皮内アナフィラキシー反応試験（2）（試験番号 [redacted]00-212、資料番号 4.2.3.7.1-5、参考資料）

ABT-870、オリゴ糖、グルコン酸鉄、オリゴデキストラン、デキストラン鉄及びデキストラン（分子量＞60,000）のモルモットにおける PCA 反応を比較検討した。

1 群あたり各 5 例の雄性ヘアレスモルモットにウサギデキストラン抗血清を皮内投与し、約 4.25～4.75 時間後に生理食塩液又は被験物質を単回静脈内投与した。投与量はデキストラン又はオリゴ糖として、ABT-870 は 477 mg/kg、デキストラン鉄は 654 mg/kg、その他は 450 mg/kg とした。グルコン酸鉄の糖換算の投与量は不明であり、鉄投与量として 155 mg Fe/kg を投与した。被験物質の投与後、エバンスブルー色素を静脈内投与し、血管からの色素漏出を評価した。

ウサギデキストラン抗血清に対するモルモット PCA 反応は、偶発的と考えられる対照群の 2 例の反応を含め、すべての被験物質投与群で観察された。PCA 反応の発現率及び重症度は、生理食塩液、グルコン酸鉄及びオリゴデキストランが最も低く、オリゴ糖及び ABT-870 がわずかに高く、デキストラン鉄が高く、デキストラン（分子量＞60,000）が最も高かった。

2.6.6.8.1.6 モルモット受身皮内アナフィラキシー反応試験（3）（試験番号[redacted]01-158、資料番号 4.2.3.7.1-6、参考資料）

ABT-870、オリゴデキストラン、スクロース鉄、デキストラン鉄、グルコン酸鉄及びデキストラン（分子量＞60,000）のモルモットにおける PCA 反応を比較検討した。

1 群当たり各 6 例の雄性ヘアレスモルモットにウサギデキストラン抗血清を皮内投与し、約 4.5～5.5 時間後に生食塩液又は被験物質を単回静脈内投与した。投与量はデキストラン又はオリゴ糖として、ABT-870 は 351 mg/kg、スクロース鉄は 2108 mg/kg、デキストラン鉄は 576 mg/kg、グルコン酸鉄は 2352 mg/kg、その他は 450 mg/kg とした。被験物質の投与後、エバンスブルー色素を静脈内投与し、色素漏出を評価した。すべての被験物質投与群で PCA 反応が認められた。オリゴデキストラン投与群でも PCA 反応を示したが、デキストラン及び鉄含有被験物質の投与群との反応と比較して著しく軽度であった。ABT-870 投与群では、オリゴデキストラン投与群よりも強い PCA 反応を示したが、その他の投与群で観察された反応よりも軽度であった。

以上、ABT-870 はモルモットにおいて、ウサギデキストラン抗血清に対する中等度の PCA 反応を示した。

2.6.6.8.1.7 モルモット全身性アナフィラキシー反応試験（試験番号[redacted]01-157、資料番号 4.2.3.7.1-7、参考資料）

モルモットにおける ABT-870 の全身性アナフィラキシー（ASA）反応を検討した。

雄性ヘアレスモルモットに生理食塩液（n=5）、卵白アルブミン（n=5）及び ABT-870（n=10）を、週 3 回で 2 週間の間、計 6 回腹腔内へ感作投与した。ABT-870 の投与用量はオリゴ糖として 40～60 mg/kg（鉄として 25 mg Fe/例）とした。最終投与 2 週間後に、生理食塩液及び ABT-870 の感作投与群には ABT-870 を、卵白アルブミンの感作投与群には卵白アルブミンを感作投与と同用量で静脈内へ単回惹起投与し、生死及び一般状態を観察した。いずれの投与群においても、感作投与後に一般状態の変化は認められなかった。生理食塩液を感作投与し ABT-870 を惹起投与した群、又は ABT-870 を感作、惹起投与した群では、惹起投与後 1 時間、24 時間のいずれも変化は観察されなかった。卵白アルブミンを感作、惹起投与した群では、惹起投与後に、引っかき傷、呼吸困難、不安定歩行、運動失調、活動亢進、チアノーゼ及び虚脱が認められた。また、3/5 例に痙攣が認められ、同動物のうち 2 例が死亡した。観察された全ての変化は、惹起投与後 1 時間以内に限定された。同群の生存例では、惹起投与後 24 時間の観察期間に変化は認められなかった。

以上より、ABT-870 はモルモットにおいて ASA 反応を示さなかった。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

該当試験なし。

2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験

該当試験なし。

2.6.6.8.4 依存性試験

該当試験なし。

2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験

該当試験なし。

2.6.6.8.6 不純物の毒性試験

該当試験なし。

2.6.6.8.7 その他の試験

2.6.6.8.7.1 ラット光安全性試験（試験番号 TX10947、資料番号 4.2.3.7.7-1、評価資料）

1 群あたり各 5 例の雄性 Crl:CD（SD）ラットにデルイソマルトース第二鉄を鉄として 0（対照群）、100、300 及び 1000 mg Fe/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 2 分後から約 60 分間人工光（300～780 nm、約 10 J/cm^2）を照射した。陽性対照群には、8-メトキシソラレン（8-MOP）20 mg/kg を単回経口投与し、投与 30 分後からデルイソマルトース第二鉄投与群と同様の条件で人工光を照射した。光照射前、光照射終了後約 30 分、投与後 1、2 及び 3 日に耳介及び背部皮膚の肉眼的観察を、投与後 3 日に眼球/視神経、背部皮膚、耳介を採取して病理組織学的検査を行った。

1000 mg Fe/kg 投与群では投与に起因して 1 例が光照射中に死亡したため、未投薬動物に対する 1000 mg Fe/kg の投与を中止し、新たに 500 mg Fe/kg 投与群を設定した。

一般状態及び皮膚反応検査では 100、300 及び 500 mg Fe/kg 投与群において、光照射終了後から腫脹、皮膚の色調異常（暗赤色）及び浮腫が認められたが、デルイソマルトース第二鉄を投与した非光照射群においても同様の所見が同程度に認められたことから、これらの所見はデルイソマルトース第二鉄投与による光毒性に関連した変化ではないと考えられた。病理組織学的検査では、100、300 及び 500 mg Fe/kg 投与群において網膜の外顆粒層の変性/萎縮、杆体錐体層の変性が認められたが、対照群においても同様の変化が同程度に認められたことから、これらの所見はデルイソマルトース第二鉄投与による光毒性に関連した変化ではないと考えられた。その他の検査では、デルイソマルトース第二鉄の投与に起因した変化は認められなかった。

TK 測定では、投与量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ の増加が認められた。T_{max} は投与後 0.3～0.4 時間であり、光照射時におけるデルイソマルトース第二鉄の十分な全身曝露が確認された。

陽性対照の 8-MOP では光毒性陽性を示す皮膚反応（紅斑、浮腫）及び角膜混濁が認められた。

以上、デルイソマルトース第二鉄を 500 mg Fe/kg まで単回静脈内投与し、人工光照射処置した結果、一般状態、皮膚反応及び眼の病理学的検査において光毒性を示唆する所見は認められなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

デルイソマルトース第二鉄の毒性評価のために、デルイソマルトース第二鉄又は ABT-870 による単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験及び光

安全性試験を実施した。局所刺激性試験は独立した試験を実施せず、反復投与毒性試験の一部を用いて評価を行った。

（1） 単回投与毒性試験

ABT-870 の単回静脈内投与時の概略の致死量はマウスで 125 mg Fe/kg、ラットで 250 mg Fe/kg 超、イヌで 400 mg Fe/kg 超と判断した。なお、ラットは反復静脈内投与による用量設定試験（2.6.6.3.1 項参照）の単回静脈内投与群における最高用量 1000 mg Fe/kg でも死亡は認められなかった。これらの単回投与毒性試験において、イヌでは毒性兆候は認められず、マウスでは投与後早期に瀕死期安楽死処置した動物で肝臓の斑状あるいは顕著な小葉構造が認められ、肝臓への影響が示唆された。ラットでは、活動性の低下、体重減少、黒色軟便、赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、顔面及び鼻口部の腫脹、尾の打撲傷、皮膚及び口部の暗色化、粗毛が認められた。ラットの複数の組織で変色が認められたが、ABT-870 に含まれる鉄成分の沈着によるものと考えられ、毒性学的意義は低いと判断した。

（2） 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験では、ABT-870 の NOAEL はラット 4 週間反復静脈内投与試験で 5 mg Fe/kg 未満、イヌ 4 週間反復静脈内投与試験で 80 mg Fe/kg であった。ラットでは体重の低値、摂餌量の減少、赤褐色尿、足部の暗色化及び腫脹、前肢の脱毛、尾部の打撲傷、貧血、好中球数、単球数、ALT、AST、ALP、コレステロール及びビリルビンの増加、肝細胞の褐色色素沈着、クッパー細胞の過形成及び褐色色素沈着並びに多くの器官又は組織における変色、脾臓の赤血球系髄外造血の亢進、精巣の精細管上皮細胞の変性及び多核巨細胞、精巣上体の生殖細胞の変性、前立腺及び精嚢のびまん性の萎縮並びに投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死が認められた。多くの器官又は組織における変色は ABT-870 に由来する鉄の沈着に起因した変化であり、また、肝臓の変化は ABT-870 の鉄成分に起因する適応性変化であり、明らかな毒性変化ではないと考えられた。脾臓で赤血球系髄外造血の亢進、うっ血、脾臓重量の増加が認められたが、赤血球（ヘモグロビン及びヘマトクリット）の減少に伴う代償性変化として、赤血球のターンオーバーが促進、ビリルビンが上昇したことに関連した変化と考えられた。赤血球パラメータの変動は静脈内投与による鉄複合体の治療効果に反する所見とも考えられるが、類似した所見が本薬以外の静脈内投与鉄複合体（Ferinject）の毒性試験においても認められている [4)]。イヌでは歯肉及び鼻の紅斑が認められたが、一過性の変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。また、暗褐色尿が認められたが腎臓又はその他泌尿器系器官には関連を示唆する異常は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。その他、肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝細胞の色素沈着、クッパー細胞の過形成及び褐色色素並びに多くの器官・組織で変色、褐色色素貪食マクロファージ又は組織への色素沈着が認められたが、ABT-870 に由来する鉄の沈着又は適応性の変化であることから毒性学的意義の低い変化と考えられた。

（3） 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、ABT-870 の細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄を用いる小核試験のいずれも陰性を示し、遺伝毒性を示さないと判断した。

（4） 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験では、デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験で親動物に鼻周囲の赤色物質、鼻、顔面及び前肢の腫脹及び体重の低値が認められ、胎児では肩甲骨及び肋骨の弯曲が認められた。デルイソマルトース第二鉄のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では母動物の摂餌量の低値、便量の減少、体重増加量の低値及び早産又は流産が認められ、着床後死亡率の増加が認められた。また、胎児では外表、内臓及び骨格の奇形が認められた。デルイソマルトース第二鉄のラットを用いた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では母動物で一過性の顔面及び四肢の腫脹、摂餌量の減少及び体重の増加抑制が認められ、母体の体重低値に伴う乳汁量の減少に起因したと考えられる出生児の体重の低値が認められたが、母動物の生殖機能及び出生児の発達にはデルイソマルトース第二鉄投与の影響は認められなかった。また、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で認められた胎児の骨格変異又は奇形について、体表面積で補正したヒト等価用量（HED）と臨床最大投与量との比較に基づく安全域は、ラットの NOAEL に対しては 0.4 倍、ウサギの NOAEL に対しては 1.4 倍であった（表 2.6.6.9-1）。これら試験では十分な鉄を保持する正常かつ健康な動物を用いて実施されたことから母動物は鉄過剰状態にあったと考えられ、これら胎児の骨格変異又は奇形は、母動物での鉄過剰により発生した母動物毒性に伴う二次的影響と考えられた。臨床使用では、鉄欠乏患者に不足分の鉄を補給し、鉄過剰とならないように投与することから、臨床使用時における鉄過剰に起因する胎児の骨格変異又は奇形の発現リスクは低いものと判断した。

表 2.6.6.9-1 胎児の骨格変異又は奇形に対する NOAEL と臨床最大投与量との比較

動物種 /試験	NOAEL （mg Fe/kg/日）	NOAEL における総投与量 （mg Fe/kg）	HED （mg Fe/kg）[a]	安全域[b]	
				HED 換算なし	HED 換算あり
ラット /胚・胎児発生試験	3	96[c]	15.5	2.7	0.4
ウサギ /胚・胎児発生試験	11	154[d]	49.7	4.3	1.4

a：体表面積で補正して算出（換算係数：ラットは 6.2、ウサギは 3.1）[5)]
b：臨床最大投与量を 35.7 mg Fe/kg として算出。国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験及び NS32-P3-02 試験）における患者の体重平均値（NS32-P3-01 試験：56.29 kg、NS32-P3-02 試験：56.36 kg、2.7.3.3.1.2 項参照）を参考に、臨床において予定される鉄としての最大投与量 2000 mg を体重 56 kg で換算した投与量を用いた。
c：雌性ラットに交配前の 14 日間、交配期間及び妊娠 17 日まで最短 32 日間反復投与した際の総投与量
d：妊娠ウサギに妊娠 7 日から妊娠 20 日まで 14 日間反復投与した際の総投与量

（5） 局所刺激性試験

局所刺激性の評価では、ラット 4 週間反復投与毒性試験において投与部位の静脈並びに静脈周囲の壊死、出血、線維化、炎症、毛幹の肉芽腫及び内膜増生が認められたことから、ABT-870 は局所刺激性を示すと判断した。

（6） その他の毒性試験

1） 抗原性試験

抗原性試験では、ABT-870 のアナフィラキシー誘発性はオリゴデキストランより高く、デキストラン鉄及びデキストランより低かった。また、デルイソマルトース第二鉄の足浮腫の容積変化を既存の鉄製剤と比較した結果、低分子デキストラン鉄（LMWID*）及びスクロース鉄（ IS* ）より低く、カルボキシマルトース鉄（ FCM* ）より高かった。高分子量及び低分子量のデキストラン鉄製剤では、アナフィラキシー反応及び用量依存性の副作用が認められているが [6]、デルイソマルトース第二鉄は既存の鉄製剤と比較して抗原性は低いものと考えられた。

2） 光安全性試験

光安全性試験では、デルイソマルトース第二鉄はラットに光毒性を示唆する変化を誘発しなかった。

（7） 総括

非臨床安全性試験結果の多くは早期開発製剤である ABT-870 を用いた試験から得られたものである。デルイソマルトース第二鉄と ABT-870 は、いずれも Dextran 1（USP、Ph.Eur.）に由来する高分子を含有しており、構成オリゴ糖であるイソマルトシドの平均分子量はいずれも 1000 Da であることから、同等の化合物と考えられる。しかし、デルイソマルトース第二鉄は、糖質基質中に強く結合した鉄を含有する安定製剤であり [7]、一方で ABT-870 はデルイソマルトース第二鉄よりも鉄を遊離し易いことから、ABT-870 はデルイソマルトース第二鉄と比較して遊離鉄による影響が強く認められると考えられる。そのため、デルイソマルトース第二鉄を用いて同一の試験を実施した場合に追加情報が得られる可能性は低く、ABT-870 の非臨床安全性試験から得られた結果からデルイソマルトース第二鉄の安全性を評価することは妥当であると判断した。

以上、一連の毒性試験を通じ、デルイソマルトース第二鉄は鉄過剰に伴う種々の毒性変化を示した。それらは非経口鉄製剤としてほぼ予想される変化であるものの、臨床使用時には鉄過剰となるリスクは低いと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1. Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol . 2007;80:473-96. ＜資料番号 4.3-20＞

2. Kimmel CA, Garry MR, DeSesso JM. Relationship between bent long bones, bent scapulae, and wavy ribs: malformations or variations?. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol . 2014;101:379-92. ＜資料番号 4.3-21＞

3. De Schaepdrijver L, Delille P, Geys H, Boehringer-Shahidi C, Vanhove C. In vivo longitudinal micro-CT study of bent long limb bones in rat offspring. Reprod Toxicol. 2014;46:91-7. ＜資料番号 4.3-22＞

4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [Homepage on Internet]. フェインジェクト静注 500 mg 申請資料概要. 非臨床概要(3)毒性. 平成 31 年 1 月承認. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190314002/index.html ＜資料番号 4.3-23＞

5. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healt [homepage on the Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [update July 2005]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers ＜資料番号 4.3-24＞

6. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3631-40. ＜資料番号 4.3-25＞

7. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, Nawroth T, Schünemann V, Kolb U, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:480-91. ＜資料番号 4.3-1＞

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティスク試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 11
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 22
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 27
2.6.7.10 がん原性試験 29
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 29
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 30
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 41
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 48
2.6.7.15 新生児を用いた試験 55
2.6.7.16 局所刺激試験 55
2.6.7.17 その他の毒性試験 56
2.6.7.18 参考文献 63

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

一覧表（1/3）

被験物質：ABT-870, ferric derisomaltose

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg Fe/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
単回投与毒性試験	マウス ICR	静脈内	—	250, 500, 1000, 2000	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-140	4.2.3.1-1（参考資料）
	マウス ICR	静脈内	—	62.5, 125, 250	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-162	4.2.3.1-2（参考資料）
	マウス CD-1	静脈内	—	0, 20, 80, 125, 250	適	[redacted]（カナダ）	[redacted]-5379	4.2.3.1-3（評価資料）
	ラット SD	静脈内	—	0, 20, 80, 125, 250	適	[redacted]（カナダ）	[redacted]-5319	4.2.3.1-4（評価資料）
	ラット SD	静脈内	—	0.7, 2.9	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]03-120	4.2.3.1-5（参考資料）
	ラット SD	静脈内	—	0, 14.2, 71, 142	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]03-129	4.2.3.1-6（参考資料）
	イヌ ビーグル	静脈内（漸増投与）	—	50, 100, 200, 400	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-126	4.2.3.1-7（参考資料）
反復投与毒性試験	ラット SD	静脈内 週3回	5回	15.625, 31.25, 62.5, 125, 250	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-127	4.2.3.2-1（参考資料）
		静脈内	単回	500, 1000				
	ラット SD	静脈内 週3回	4週間	0, 5, 20, 80	適	[redacted]（カナダ）	[redacted]-5320	4.2.3.2-2（評価資料）
	イヌ ビーグル	静脈内 週3回	2週間	50	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]03-143	4.2.3.2-3（参考資料）
	イヌ ビーグル	静脈内 週3回	4週間	0, 5, 20, 80	適	[redacted]（カナダ）	[redacted]-2693	4.2.3.2-4（評価資料）

生殖発生毒性試験、抗原性試験（足浮腫試験）、光安全性試験は ferric derisomaltose を投与。その他は、ABT-870 を投与。

[redacted]：現[redacted]

一覧表（2/3）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg Fe/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	—	100～5000 µg/plate (20.1～1005 µg Fe/plate)	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-141	4.2.3.3.1-1（評価資料）
	培養ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	—	313～5000 µg/mL (62.9～1005 µg Fe/plate)	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-142	4.2.3.3.1-2（評価資料）
	マウス CD-1	静脈内	単回	0, 500, 1000, 2000 mg/kg (0, 101, 201, 402 mg Fe/kg)	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-143	4.2.3.3.2-1（評価資料）
生殖発生毒性試験	ラット SD	静脈内 1日1回	雄：63～64日間（交配前28日～交配～解剖前日） 雌：32～44日間（交配前14日～交配～妊娠17日まで）	雄：0, 2, 6, 19 雌：0, 3, 11, 32	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]-103501	4.2.3.5.1-1（評価資料）
	ウサギ New Zealand White	静脈内 1日1回	妊娠 7～20日	0, 11, 25, 43	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]-103502	4.2.3.5.2-1（評価資料）
	ラット SD	静脈内 1日1回又は週3回	妊娠7日～分娩（1日1回）、分娩～授乳20日（週3回）	0, 3, 11, 32	適	[redacted]	TX10972	4.2.3.5.3-1（評価資料）

生殖発生毒性試験、抗原性試験（足浮腫試験）、光安全性試験は ferric derisomaltose を投与。その他は、ABT-870 を投与。

[redacted]：現[redacted]

a：鉄またはオリゴ糖としての用量を示す。

一覧表（3/3）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg Fe/kg）[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
その他の毒性試験 －抗原性試験	ラット SD	腹腔内	単回	0, 145	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]99-180	4.2.3.7.1-1 （評価資料）
	ラット SD	腹腔内	単回	0, 500	不適[b]	[redacted]（アメリカ）	[redacted]00-111	4.2.3.7.1-2 （参考資料）
	ラット SD	後肢足底部	単回	0, 2 mg Fe (0.1 mL)	不適	[redacted]（デンマーク）	2243	4.2.3.7.1-3 （参考資料）
	モルモット HA	静脈内	単回	0, 450	不適[c]	[redacted]（アメリカ）	[redacted]99-181	4.2.3.7.1-4 （参考資料）
	モルモット ヘアレス	静脈内	単回	0, 477	不適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]00-212	4.2.3.7.1-5 （参考資料）
	モルモット ヘアレス	静脈内	単回	0, 351	不適[b]	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-158	4.2.3.7.1-6 （参考資料）
	モルモット ヘアレス	感作：腹腔内（週 3 回） 惹起：静脈内	感作：6 回 惹起：単回	25 mg Fe/body	不適[b]	[redacted]（アメリカ）	[redacted]01-157	4.2.3.7.1-7 （参考資料）
その他の毒性試験 －光安全性試験	ラット SD	静脈内	単回	0, 100, 300, 1000/500[d]	適	[redacted]	TX10947	4.2.3.7.7-1 （評価資料）

生殖発生毒性試験、抗原性試験（足浮腫試験）、光安全性試験は ferric derisomaltose を投与。その他は、ABT-870 を投与。
局所刺激性試験は独立した試験は実施せず、反復投与毒性試験の一部として評価した。
[redacted]：現[redacted]
a：鉄またはオリゴ糖としての用量を示す。
b：試験は GLP に則って実施されたものの、試験実施施設の GLP 適合証明書が入手できず GLP 不適とした。
c：試験は概ね GLP に則って実施されたものの、被験物質の特性検査が行われていない等、一部 GLP を満たさない事項があり GLP 不適とした。
d：1000 mg Fe/kg 投与群では投与に起因して 1 例が光照射中に死亡したため、未投薬動物に対する 1000 mg Fe/kg の投与を中止し、新たに 500 mg Fe/kg 投与群を設定した。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティスク試験の一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ferric derisomaltose

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg Fe/kg）	GLP適用	試験番号	CTD記載箇所
ラット受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験	ラット SD	静脈内	雄：0, 2, 6, 19 雌：0, 3, 11, 32	適	[redacted]-103501	4.2.3.5.1-1 （評価資料）
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	ウサギ New Zealand White	静脈内	0, 11, 25, 43	適	[redacted]-103502	4.2.3.5.2-1 （評価資料）
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	ラット SD	静脈内	0, 3, 11, 32	適	TX10972	4.2.3.5.3-1 （評価資料）
ラット光安全性試験	ラット SD	静脈内	0, 100, 300, 1000	適	TX10947	4.2.3.7.7-1 （評価資料）

ラット受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）については血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は測定したが、多くの測定時点で定量下限（5.60 µg/mL）未満であったため、パラメータを算出しなかった。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

ラット及びウサギにおける C_{max} (μg/mL)及び AUC (μg·hr/mL)

被験物質：ferric derisomaltose

投与量 (mg Fe/kg)	C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL) [a]	
	ラット	ウサギ	ラット	ウサギ
3	68.04 (GD7) [b] 52.02 (LD20) [b]		214.7 (GD7) [b] 157.9 (LD20) [b]	
11	234.2 (GD7) [b] 208.7 (LD20) [b]	5.66 (GD7) [c] NR (GD20) [c]	995.4 (GD7) [b] 873.4 (LD20) [b]	8.66 (GD7) [c] NR (GD20) [c]
25		9.04 (GD7) [c] 7.62 (GD20) [c]		40.3 (GD7) [c] 40.2 (GD20) [c]
32	636.7 (GD7) [b] 625.9 (LD20) [b]		3124 (GD7) [b] 3546 (LD20) [b]	
43		15.8 (GD7) [c] 21.5 (GD20) [c]		95.3 (GD7) [c] 198 (GD20) [c]
100	1558 [d]		9545 [d]	
300	3769 [d]		27850 [d]	
1000/500 [e]	5947 [d]		46640 [d]	

ラット受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）については血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度は測定したが、多くの測定時点で定量下限（5.60 μg/mL）未満であったため、パラメータを算出しなかった。
NR：多くの測定時点で定量下限（2.80 μg/mL）未満であったため、パラメータを算出しなかった。
GD：妊娠日齢、LD：授乳日齢
a：ラットは $AUC_{0\text{-}12hr}$、ウサギは AUC_{last}
b：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（4.2.3.5.3-1）における血漿中総鉄濃度より算出
c：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-1）における血清中 Fe^{2+}/Fe^{3+}濃度より算出
d：ラット光安全性試験（4.2.3.7.7-1）における血漿中総鉄濃度より算出
e：1000 mg Fe/kg 投与群では投与に起因して 1 例が光照射中に死亡したため、未投薬動物に対する 1000 mg Fe/kg の投与を中止し、新たに 500 mg Fe/kg 投与群を設定した。

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

使用ロット

被験物質：ferric derisomaltose

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物（w/v%）			試験番号	試験の種類
		塩化物	[redacted]鉄	[redacted]		
申請規格[a]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
153199[c]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]-103501 [redacted]-103502	ラット受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験
Lot 2[d]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TX10972 TX10947	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 ラット光安全性試験

a：3.2.P.5.1 参照
b：鉄の表示量 10 w/v%に対する定量値
c：4.2.3.5.1-.1、4.2.3.5.2-.1 参照
d：4.2.3.5.3-.1、4.2.3.7.7-.1 参照

2.6.7.5 単回投与毒性試験

（1/2）

被験物質：ABT-870

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg Fe/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg Fe/kg）	概略の致死量（mg Fe/kg）	特記すべき所見（mg Fe/kg）	試験番号（CTD 記載箇所）
Mouse ICR	IV	250, 500, 1000, 2000	M:2	—	< 250	≧250: Died (250: 1/2, 500: 2/2, 1000: 2/2, 2000: 2/2)	[redacted]01-140（4.2.3.1-1、参考資料）
Mouse ICR	IV	62.5, 125, 250	M:2 or 4	62.5	125	≧125: Died (125: 1/4, 250: 3/4)	[redacted]01-162（4.2.3.1-2、参考資料）
Mouse CD-1	IV (5% dextrose)	0, 20, 80, 125, 250	M:5, F:5	80	125	≧125: Died or moribund were euthanized (125: 2 animals, 250: 4 animals), mottling and lobular pattern of liver, reduced fecal output 250: Transient decrease in body weight	[redacted]-5379（4.2.3.1-3、評価資料）
Rat SD	IV (5% dextrose)	0, 20, 80, 125, 250	M:5, F:5	250	> 250	≧20: Brown discoloration of the urine, yellow/brown/red discoloration of lymph nodes 250: Discolored prostate/testes	[redacted]-5319（4.2.3.1-4、評価資料）
Rat SD	IV (5% dextrose)	ABT-870: 0.7, 2.9 IS* : 0.7, 2.9 Ferric chloride: 0.7	M:4	ABT-870: 2.9 IS* : 2.9 Ferric chloride: 0.7	ABT-870: > 2.9 IS* : > 2.9 Ferric chloride: >0.7	Increase iron excretion in ABT-870 administration at both dosages compared to the same dose of IS* (49% and 161% greater at 0.7 and 2.9 mg Fe/kg, respectively) and $FeCl_3$ (246% greater)	[redacted]03-120（4.2.3.1-5、参考資料）

M: male, F: female, IV: intravenous
—: Not defined

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（2/2）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg Fe/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg Fe/kg）	概略の致死量（mg Fe/kg）	特記すべき所見（mg Fe/kg）	試験番号（CTD 記載箇所）
Rat SD	IV (5% dextrose)	ABT-870: 0, 14.2, 71, 142 Ferric chloride: 26.8/10.7 [a]	M:10 [a]	ABT-870: 142 Ferric chloride: －	ABT-870: >142 Ferric chloride: <10.7	ABT-870 ≧14.2: Brown discoloration corresponded to hemosiderosis in the medial iliac lymph nodes 142: Brown discoloration corresponded to hemosiderosis in the mesenteric lymph nodes, minimal amounts of iron pigment at occasional tubular epithelial cells in kidneys when a special iron stain was used (Gomori´s Prussian Blue: Berlin Blue). Ferric chloride 10.7: Moribund were euthanized (10/10), bruising and swelling at the injection site 26.8: Died (2/2)	[redacted]03-129 （4.2.3.1-6、参考資料）
Dog Beagle	IV	50, 100, 200, 400 (Dose escalation)	M:1, F:1	400	> 400	400: Red/ yellowish discoloration of the forepaws, mouth and ears, increased salivation	[redacted]01-126 （4.2.3.1-7、参考資料）

M: male, F: female, IV: intravenous

－: Not defined

a: Two rats which received ferric chloride at 26.8 mg Fe/kg died immediately after dosing. The remaining eight rats in this dose group and two replacement rats were dosed at 10.7 mg Fe/kg.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

重要な試験以外の試験

被験物質：ABT-870

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg Fe/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg Fe/kg）	特記すべき所見	試験番号（CTD 記載箇所）
Rat SD	IV	5 times	15.625, 31.25, 62.5, 125, 250	M:3	< 15.625	≧15.625: Reddish brown urine, swollen dark feet, alopecia of the forepaws, bruised tails ≧62.5: Dark colored feet and dark colored mouth ≧125: Swollen face and muzzle, dark colored skin	[redacted]01-127（4.2.3.2-1、参考資料）
	IV	Single	500, 1000	M:2	—	≧500: Reddish brown urine, swollen dark feet, swollen face and muzzle, bruised tail, dark colored skin, dark colored mouth and rough coat 1000: Decreased activity and black moist stool	
Dog Beagle	IV	2 weeks (3 times/week)	50	M:2, F:2	—	50: erythema of the gingiva and muzzle, dark amber colored urine, blood and protein urine, dark pigment in perivascular and interstitial phagocytic cells in heart, kidney, and/or liver tissues	[redacted]03-143（4.2.3.2-3、参考資料）

M: Male, F: Female, IV: Intravenous
—: Not defined

2.6.7.7　　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　　反復投与毒性試験（ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験）

報告書の題名：Iron oligosaccharide: a 4-week intravenous injection toxicity study in sprague-dawley rats

被験物質：ABT-870

動物種/系統：	Rat/ SD	投与期間：	4 Weeks	試験番号：	[redacted]-5320
投与開始週齢：	7 Weeks	休薬期間：	-	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-2
初回投与年月日：	[redacted], 20[redacted]	投与方法：	IV (1 mL/min) 3 times/week	GLP 適用：	Yes
		溶媒/投与形態：	5% dextrose		
特記事項：	-				
無毒性量：	Not defined (<5 mg Fe/kg)				

IV: Intravenous

（1/6）

Dose (mg Fe/kg)	0（Control）		5		20		80	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight [g (% difference)] [a]	390	243	-6.4*	-8.6*	-13.6*	-8.6*	-17.2*	-14.4*
Food Consumption [g/week (% difference)] [b]	181	122	-9.4*	-5.7	-14.9*	+0.8	-18.8*	-9.8
Clinical Observations (No. of Animals Concerned)								
Brown discoloration of the urine	2	1	7	7	10	10	10	10
Ophthalmoscopy	—	—	—	—	—	—	—	—

M: Male, F: Female, –: No noteworthy findings
*: p<0.05 vs control using Dunnett's test by group means.
a: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
b: At day 22-28 of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Dose (mg Fe/kg)	0 (Control)		5		20		80	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Hematology								
White blood cell (10^9/L)	8.04	6.46	8.20	6.68	8.24	7.76	10.09	8.10
Red blood cell (10^{12}/L)	8.32	7.89	8.13	7.85	8.31	7.89	7.92	7.58
Hemoglobin (g/L)	161	156	160	155	165	156	157	147*
Hematocrit(L/L)	0.46	0.43	0.45	0.42	0.47	0.43	0.44	0.40#
Neutrophil (10^9/L)	0.77	0.53	0.68	0.47	0.91	0.92	1.53#	1.03#
Lymphocyte (10^9/L)	6.83	5.61	7.22	5.90	6.99	6.47	8.00	6.66
Monocyte (10^9/L)	0.13	0.11	0.10	0.11	0.13	0.15	0.25*	0.20#
Blood Coagulation	—	—	—	—	—	—	—	—
Blood Chemistry								
Alanine aminotransferase (IU/L)	74	28	43	22	28	32	266	135#
Aspartate aminotransferase (IU/L)	144	113	96	115	77#	102	376	259#
Alkaline phosphatase (IU/L)	173	97	165	104	155	115	216*	124
Cholesterol (mmol/L)	1.6	1.8	1.9	2.2	2.6#	2.3	3.6#	2.9*
Bilirubin (μmol/L)	1.5	1.2	2.3	2.7	1.5	3.3#	3.4#	3.5#
Iron (μmol/L)	35.9	59.6	71.5*	85.9	81.5*	92.0#	110.7*	100.6#
Urinalysis	—	—	—	—	—	—	—	—
Terminal Necropsy								
Number Evaluated	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Organ Weights [g (% difference)] [a]								
Liver	10.090	6.147	+12.0#	+12.6*	+14.9#	+15.5*	+37.0#	+37.1*
Spleen	0.653	0.485	+17.0	+10.1	+14.9	+10.5	+37.7#	+20.6
Prostate	0.922	NA	-12.8	NA	-18.5	NA	-27.2*	NA
Seminal vesicles	0.726	NA	-13.6	NA	-34.2*	NA	-34.0*	NA

M: Male, F: Female, NA: No data, –: No noteworthy findings

*: $p<0.05$ vs control using Dunnett's test by group means.

#: $p<0.05$ vs control using Dunn's test by group means.

a: For controls, group absolute means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Dose (mg Fe/kg)	0（Control）		5		20		80	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Gross Pathology								
Whole body								
Dark discoloration	0	0	0	1	5	4	9	9
Lymph node (mesenteric)								
Dark area	0	0	0	3	3	1	0	1
Dark discoloration	0	0	6	6	7	8	7	9
Dark focus	0	0	2	0	0	0	0	0
Enlargement	0	0	0	0	0	0	1	1
Lymph node (mandibular)								
Dark area	0	0	3	3	6	5	1	3
Dark discoloration	0	0	1	3	1	6	9	7
Dark focus	0	1	5	2	1	0	0	0
Enlargement	0	0	0	2	1	2	3	1
Liver								
Enlargement	0	0	0	0	0	0	4	1
Histopathology								
Mandibular lymph node (Number examined)	M:10	F:10	M:8	F:8	M:9	F:10	M:10	F:10
Pigment, brown, macrophage [a]	0	0	8	8	9	10	10	10
Minimal	0	0	8	5	2	0	0	0
Slight	0	0	0	3	7	8	3	3
Moderate	0	0	0	0	0	2	7	7

M: Male, F: Female, NA: No data

a: Brown pigment in macrophages was also seen in the adrenal gland, heart, kidney, lung, lymph node (mesenteric, mediatric, pancreatic, sacral, iliac, cervical, bronchial, axiliary, renal, inguinal and popliteal), ovary, pituitary gland, prostate, duodenum, non-glandular stomach, thyroid gland and tongue at 5 mg/kg and in the other majority of the tissues examined at 20 mg/kg and above (the data is shown in the study report).

Dose (mg Fe/kg)	0（Control）		5		20		80	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Liver (Number examined)	M:10	F:10	NA	F:1	M:5	F:4	M:10	F:10
Hyperplasia/pigment, brown, Kupffer cells	0	0		1	5	4	10	10
Slight	0	0		1	0	0	0	0
Moderate	0	0		0	5	4	0	0
Marked	0	0		0	0	0	10	10
Pigment, brown, hepatocellular [a]	0	0		0	2	4	10	10
Minimal	0	0		0	2	4	10	0
Slight	0	0		0	0	0	0	10
Spleen (Number examined)	M:10	F:10	NA	F:1	M:5	F:4	M:10	F:10
Haematopoiesis, extramedullary, erythroid	0	0		0	0	1	4	5
Minimal	0	0		0	0	1	4	4
Slight	0	0		0	0	0	0	1
Congestion, red pulp	0	0		0	0	0	3	4
Minimal	0	0		0	0	0	2	4
Slight	0	0		0	0	0	1	0
Pigment, brown [a]	0	1		1	5	4	10	10
Minimal	0	1		0	1	0	0	0
Slight	0	0		1	1	0	1	0
Moderate	0	0		0	3	4	9	10

M: Male, F: Female, NA: No data

a: Brown pigment was also seen in the eye and inject site at 5 mg/kg and above (the data is shown in the study report).

Dose (mg Fe/kg)	0（Control）		5		20		80	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Injection sites (Number examined)	M:10	F:10	NA	F:2	M:5	F:5	M:10	F:10
Haemorrhage, venous/perivenous	0	0		0	3	0	5	4
Minimal	0	0		0	3	0	5	3
Slight	0	0		0	0	0	0	1
Inflammation, mononuclear cell, perivascular	0	1		1	1	4	6	6
Minimal	0	1		1	1	4	6	5
Slight	0	0		0	0	0	0	1
Necrosis, venous/perivenous	0	0		0	1	0	1	3
Minimal	0	0		0	1	0	1	3
Fibroplasia, venous/perivenous	0	0		0	1	0	5	3
Minimal	0	0		0	1	0	5	1
Slight	0	0		0	0	0	0	2
Macrophages, foamy, venous/perivenous	0	0		0	2	3	9	10
Minimal	0	0		0	2	3	7	9
Slight	0	0		0	0	0	2	1
Inflammation, granulomatous, perivenous	0	0		0	1	1	0	1
Minimal	0	0		0	1	0	0	1
Slight	0	0		0	0	1	0	0
Granuloma, hair shaft	3	3		0	2	2	5	6
Minimal	3	3		0	1	2	4	5
Slight	0	0		0	1	0	1	1
Pigment, brown [a]	0	0		1	0	0	0	0
Minimal	0	0		1	0	0	0	0

M: Male, F: Female, NA: No data

a: Brown pigment was also seen in the eye and inject site at 5 mg/kg and above (the data is shown in the study report).

Dose (mg Fe/kg)	0（Control）		5		20		80	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Intimal proliferation, venous	2	0		1	1	1	3	4
Minimal	2	0		1	1	1	2	2
Slight	0	0		0	0	0	0	1
Moderate	0	0		0	0	0	1	1
Epididymides (Number examined)	M:10	NA	NA	NA	M:5	NA	M:10	NA
Degenerate germ cells	0				0		2	
Minimal	0				0		2	
Prostate (Number examined)	M:10	NA	NA	NA	M:5	NA	M:10	NA
Atrophy, diffuse	0				0		2	
Minimal	0				0		2	
Seminal vesicles (Number examined)	M:10	NA	NA	NA	M:5	NA	M:10	NA
Atrophy, diffuse	0				0		2	
Minimal	0				0		2	
Testes (Number examined)	M:10	NA	NA	NA	M:5	NA	M:10	NA
Degeneration, seminiferous epithelium, bilateral	0				0		7	
Minimal	0				0		6	
Slight	0				0		1	
Multinucleated germ cells	0				1		3	
Minimal	0				1		3	

M: Male, F: Female, NA: No data

2.6.7.7.2　反復投与毒性試験（イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験）

報告書の題名：Iron oligosaccharide: a 4-week intravenous injection toxicity study in beagle dogs

被験物質：ABT-870

動物種/系統：	Dog/ Beagle	投与期間：	4 weeks	試験番号：	[redacted]-2693
投与開始月齢：	Approximately 6 months	休薬期間：	-	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-4
初回投与年月日：	[redacted], 20[redacted]	投与方法：	IV (1 mL/min) 3 times/week	GLP 適用：	Yes
		溶媒/投与形態：	5% dextrose		
特記事項：	-				
無毒性量：	NOEL: <5 mg Fe/kg, NOAEL: 80 mg Fe/kg				

IV: Intravenous, NOEL: No observed effect level, NOAEL: No observed adverse effect level

（1/5）

Dose (mg Fe/kg)	0 (Control)		5		20		80	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Noteworthy Findings: Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight [kg (% difference)] [a] Week 4	8.6	7.6	+5.8	-1.3	+10.5	+14.5	±0.0	+3.9
Food Consumption [g (% difference), total duration] [a]	9623	8584	+2.8	+1.0	+2.8	+6.9	-7.7	-2.0
Food Consumption [g (% difference)] [a] Week 4	2418	2236	+9.3	-1.2	+3.9	+6.1	-12.7	-7.6
Clinical Observations (No. of Animals Concerned) Brown-liquid and/or dry brown material on the tray	0	0	0	0	0	0	2	0

M: Male, F: Female

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Dose (mg Fe/kg)	0 (Control)		5		20		80	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Ophthalmoscopy								
Conjunctival yellow coloration	0	0	0	0	0	0	3	3
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Mean corpuscular volume (fL)								
Day 14	64.6	65.9	64.3	64.7	66.4	63.8	66.3	65.6
Day 28	64.4	66.4	63.9	64.3	66.7	64.8	67.7 *	66.1
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/L)								
Day 14	338	339	345	343	338	348	346 *	340
Day 28	335	334	338	337	332	337	338	338
Coagulation								
Prothrombin time (sec.) Day 14	6.1	6.2	6.4	6.2	6.2	6.3	6.2	6.3
Day 28	6.5	6.9	7.4	6.6	6.5	7.0	7.2	6.5
Activated partial thromboplastin time (sec.) Day 14	9.8	11.3	9.7	11.6	10.2	11.8	11.2	9.9
Day 28	10.7	9.9	8.6	11.4	9.4	10.2	12.0	11.4
Blood Chemistry								
Iron (μmol/L) Day 14	30	32	16	17	16	18	37	31
Day 28	26	25	13	14	21	21	65 *	50
Alkaline phosphatase (IU/L) Day 14	85	78	89	73	71	79	126	97
Day 28	86	77	93	76	74	82	188 *	135
Aspartate aminotransferase (IU/L)								
Day 14	38	37	36	37	41	39	50	55 *
Day 28	37	37	37	36	40	38	59 *	59

M: Male, F: Female, -: No noteworthy findings
*: $p<0.05$ vs control using Dunnett's test by group means.

(3/5)

Dose (mg Fe/kg)		0 (Control)		5		20		80	
Number of Animals		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Triglyceride (mmol/L)	Day 14	0.28	0.39	0.36	0.25	0.34	0.27	0.42	0.40
	Day 28	0.19	0.31	0.27	0.17	0.31	0.28	0.54 #	0.43
Albumin (g/L)	Day 14	33	34	34	34	35	36	32	32
	Day 28	33	34	33	35	33	35	30	29 *
γ-Glutamyl transferase (IU/L)									
	Day 14	2	2	3	2	2	2	3	2
	Day 28	2	3	1	2	1	2	5 *	3
Phosphorus (mmol/L)	Day 14	1.71	1.81	1.66	1.63	1.68	1.57	1.89	1.76
	Day 28	1.61	1.78	1.60	1.55 *	1.70	1.56 *	1.65	1.84
Urinalysis									
Specific gravity	Day 14	1.065	1.069	1.052	1.057	1.047 *	1.056	1.051 *	1.045 *
	Day 28	1.060	1.064	1.065	1.055	1.048	1.059	1.060	1.046
Volume (mL)	Day 14	115	102	140	116	111	106	147	174
	Day 28	123	89	127	140	163	108	127	136
Terminal Necropsy:									
Number Evaluated		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Organ Weights									
Liver, absolute [g (% difference)] [a]		272.4	217.0	+14.0	+22.5	+28.2 *	+41.5	+72.5 *	+94.4 *
relative		3.1664	2.8756	+8.2	+22.0	+16.5	+22.6	+73.8	+86.4 *
[% of body weight (% difference)] [a]									
Prostate, absolute [g (% difference)] [a]		1.89	NA	+71.4	NA	+176.7	NA	-34.4	NA
relative		0.0219	NA	+63.5	NA	+153.9	NA	-34.2	NA
[% of body weight (% difference)] [a]									
Testes, absolute [g (% difference)] [a]		12.16	NA	+25.4 *	NA	-3.2	NA	-12.3	NA
relative		0.1416	NA	+18.7	NA	-11.9	NA	-12.1	NA
[% of body weight (% difference)] [a]									

M: Male, F: Female, NA: Not data

#: $p<0.05$ vs control using Dunn's test by group means, *: $p<0.05$ vs control using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

(4/5)

Dose (mg Fe/kg)	0 (Control)		5		20		80	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Kidney, absolute [g (% difference)] [a]	56.3	38.3	-20.6	+6.8	-13.9	+24.8	-17.2	+16.2
relative	0.6552	0.5078	-24.8 *	+6.6	-21.8 *	+7.6	-17.3	+11.7
[% of body weight (% difference)] [a]								
Gross Pathology								
Enlarged lymph nodes	0	0	0	0	1	1	1	1
Dark discoloration in several area (e.g. lymph nodes, oral cavity, tongue, esophagus)	0	0	0	2	3	3	3	3
Histopathology [b]								
Lymphoid node, mandibular								
Pigment, brown, macrophage, sinuses [c]								
Slight	0	0	0	0	0	2	0	0
Moderate	0	0	0	0	3	1	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	3	3
Total	0	0	0	0	3	3	3	3
Spleen								
Pigment, deposition, brown [d]								
Minimal	0	1	0	1	3	1	1	0
Slight	0	0	0	1	0	2	2	3
Total	0	1	0	2	3	3	3	3

M: Male, F: Female

*: $p<0.05$ vs control using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b: Degenerative changes and repair were found at the injection sites at all groups including control group. These changes were consistent with the trauma of the dosing procedure (the data is shown in the study report).

c: Brown pigment in macrophages was also seen in the adrenal glands, heart, spleen and mesenteric lymph nodes at 20 mg/kg and in the majority of the tissues examined, especially lymphoid tissues at 80 mg/kg (the data is shown in the study report).

d: Brown pigment deposition was also seen in the venous/perivenous tissue of injection site at 20 mg/kg (the data is shown in the study report).

Dose (mg Fe/kg)	0 (Control)		5		20		80	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Liver								
Hypertrophy, hepatocellular, centrilobular								
Minimal	0	0	0	0	3	0	2	3
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Total	0	0	0	0	3	0	3	3
Pigment, brown, hepatocellular, diffuse								
Minimal	0	0	0	0	3	3	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	3	2
Total	0	0	0	0	3	3	3	3
Hyperplasia/pigment, brown, Kupffer cells								
Minimal	0	0	3	3	0	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	3	3	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	3	3
Total	0	0	3	3	3	3	3	3

M: Male, F: Female

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：*Salmonella - Escherichia Coli* / mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay with iron oligosaccharide

被験物質：ABT-870

試験の種類：	Reverse mutation assay	独立して実施した試験数：	2	試験番号：	[redacted]01-141
菌株：	*Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, A1537), *Escherichia coli* (WP2*uvrA*)	プレート数：	3	CTD における記載箇所：	4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：	S9 mix (Rat liver S9)			GLP 適用：	Yes
溶媒：	Water			処理年月：	[redacted]20[redacted] – [redacted]20[redacted]
処理：	the plate incorporation methodology, 48 hours				

特記事項：In the dose range finding assay, ABT-870 was treated with 100-5000 µg/plate. No cytotoxicity was observed with either tester strain in the presence or absence of S9 mix up to 5000 µg/plate and the highest dose level in the mutagenicity assay was selected 5000 µg/plate.

細胞毒性：None

遺伝毒性：None

（1/2）

Initial Assay								
Metabolic Activation	Test Article	Dose		Number of revertants (mean number of colonies/plate)				
		Iron Oligo(μg/plate)	Iron (μg Fe/plate) [a]	TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
Without S9 mix	Negative Control	0	0	94	15	16	16	10
	ABT-870	100	20.1	85	13	15	18	8
		333	66.9	107	10	21	14	7
		1000	201	93	10	18	23	11
		3330	669	103	16	25	22	6
		5000	1005	88	14	17	17	8
	Positive Control [b]	-	-	1073	696	147	215	757
With S9 mix	Negative Control	0	0	115	16	21	25	8
	ABT-870	100	20.1	99	10	17	31	8
		333	66.9	120	14	21	26	9
		1000	201	121	14	21	30	9
		3330	669	122	14	20	28	7
		5000	1005	126	13	21	35	11
	Positive Control [c]	-	-	996	172	522	421	167

Iron Oligo: Iron Oligosaccharide

a: 20.1% (w/w) Iron content in Iron Oligosaccharide.

b:

TA100	Sodium azide	2.0 μg/plate
TA1535	Sodium azide	2.0 μg/plate
WP2*uvrA*	4-nitroquinolone-N-oxide	1.0 μg/plate
TA98	2-nitrofluorence	1.0 μg/plate
TA1537	ICR-191	2.0 μg/plate

c:

TA100	2-aminoanthracene	2.5 μg/plate
TA1535	2-aminoanthracene	2.5 μg/plate
WP2*uvrA*	2-aminoanthracene	25.0 μg/plate
TA98	Benzo[a]pyrene	2.5 μg/plate
TA1537	2-aminoanthracene	2.5 μg/plate

（2/2）

Confirmatory Assay								
Metabolic Activation	Test Article	Dose		Number of revertants (mean number of colonies/plate)				
		Iron Oligo(μg/plate)	Iron (μg Fe/plate) [a]	TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
Without S9 mix	Negative Control	0	0	105	13	19	15	7
	ABT-870	100	20.1	92	16	13	14	9
		333	66.9	96	11	17	17	5
		1000	201	92	12	15	19	7
		3330	669	99	13	21	19	8
		5000	1005	94	15	26	19	9
	Positive Control [b]	-	-	1082	848	127	261	698
With S9 mix	Negative Control	0	0	106	16	21	35	6
	ABT-870	100	20.1	106	9	20	27	10
		333	66.9	110	12	18	31	11
		1000	201	104	14	13	26	8
		3330	669	97	9	18	30	10
		5000	1005	114	14	26	25	9
	Positive Control [c]	-	-	832	139	526	393	146

Iron Oligo: Iron Oligosaccharide

a: 20.1% (w/w) Iron content in Iron Oligosaccharide.

b:

TA100	Sodium azide	2.0 μg/plate
TA1535	Sodium azide	2.0 μg/plate
WP2*uvrA*	4-nitroquinolone-N-oxide	1.0 μg/plate
TA98	2-nitrofluorence	1.0 μg/plate
TA1537	ICR-191	2.0 μg/plate

c:

TA100	2-aminoanthracene	2.5 μg/plate
TA1535	2-aminoanthracene	2.5 μg/plate
WP2*uvrA*	2-aminoanthracene	25.0 μg/plate
TA98	Benzo[a]pyrene	2.5 μg/plate
TA1537	2-aminoanthracene	2.5 μg/plate

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：Chromosomal aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes with iron oligosaccharide

被験物質：ABT-870

試験の種類：	Chromosomal aberrations in human lymphocytes	独立して実施した試験数：	1	試験番号：	[redacted]01-142
細胞：	human peripheral blood lymphocytes	プレート数：	2	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-2
代謝活性化系：	S9 mix (Rat liver S9)	分析細胞数：	200 (test compound and vehicle control; 100 (positive control)	GLP 適用：	Yes
溶媒：	Water			試験期間：	[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]

処理：3 and 22 hours without metabolic activation, 3 hours with metabolic activation

特記事項：In the initial assay, ABT-870 was treated with 412, 588, 840 and 1200 µg/mL. No reduction was observed in the mitotic index up to 1200 µg/mL, and the highest dose level was selected 5000 µg/plate in the confirmatory assay.

細胞毒性：None

遺伝毒性：None

Confirmatory Chromosomal Aberrations Assay								
Metabolic Activation	Test Article	Dose		Treatment Time (hr)	Mitotic Index Reduction [b] (%)	Incidence of Structural aberrant cells [c] (%)	Incidence of Polyploid cells (%)	Incidence of Endoreduplicated cells (%)
		Iron Oligo (μg/mL)	Iron (μg Fe/mL) [a]					
Without S9 mix	Negative Control	0	0	3.0	0	0.5	1.0	0.0
	ABT-870	1250	251		0	0.0	0.0	0.0
		2500	502		0	0.5	0.5	0.0
		5000	1005		14	1.0	0.0	0.0
	Positive Control [d]	-	-		n.d.	45.0 *	0.0	0.0
Without S9 mix	Negative Control	0	0	22.0	0	0.0	0.0	0.0
	ABT-870	1250	251		36	1.5	0.0	0.0
		2500	502		12	0.5	0.0	0.0
		5000	1005		0	1.0	0.0	0.0
	Positive Control [e]	-	-		n.d.	30.0 *	0.0	0.0
With S9 mix	Negative Control	0	0	3.0	0	1.5	0.0	0.0
	ABT-870	1250	251		0	0.0	0.0	0.0
		2500	502		2	0.0	0.0	0.0
		5000	1005		28	0.5	0.0	0.0
	Positive Control [f]	-	-		n.d.	32.0 *	0.0	0.0

Iron Oligo: Iron Oligosaccharide, n.d.: not determined

*: $p<0.01$ vs Negative Control

a: 20.1% (w/w) Iron content in Iron Oligosaccharide.

b: Comparison with Negative Control.

c: Gaps are not included.

d: Mitomycin C, 1.0 μg/mL

e: Mitomycin C, 0.3 μg/mL

f: Cyclophosphamide, 25.0 μg/mL

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 マウス骨髄を用いる小核試験

報告書の題名：*In vivo* mouse micronucleus assay with iron oligosaccharide

被験物質：ABT-870

試験方法：	Mouse bone marrow micronucleus assay	処理計画：	Single	試験番号：	[redacted]01-143
動物種/系統：	Mouse/ CD-1	計測時間：	24 and 48 hours	CTD における記載箇所：	4.2.3.3.2-1
週齢：	Approximately 8 weeks	投与方法：	IV (test article), PO (positive control)	GLP 適用：	Yes
溶媒/投与形態：	Saline (test article), Water (positive control)			投与年月：	[redacted]20[redacted]
分析細胞数/動物：	≧2000: PCEs (micronucleus), ≧500: Erythrocytes (bone marrow toxicity)				
特記事項：	In the dose range-finding assay, 1 male and 1 female at 2000 mg/kg died. Based on these data and the ICH limit dose recommendation of 2000 mg/kg, this dose was selected as the high dose for the micronucleus assay. In the micronucleus assay, no bone marrow toxicity was observed. A statistically significant increase in micronuclei was observed in mice treated with 2000 mg/kg at 48-hour euthanasia. This increase was considered to be a chance factor unrelated to treatment because a) the magnitude of increase was small, b) was within historical control range of the testing laboratory and published literature, and c) was seen only at a toxic dose. Thus, iron oligosaccharide is not considered to be genotoxic in the mouse bone marrow micronucleus assay.				
毒性/細胞毒性：	In the micronucleus assay, 2000 mg/kg ABT-870 caused mortality in 1 animal on Day 1 and 1 animal on Day 2. Adverse clinical signs were also noted at this dose on Day 2.				
遺伝毒性：	None				
曝露証明：	None				

IV: Intravenous, PO: Per os, PCE: Polychromatic erythrocyte

Dose (mg/kg)	Dose		No. of animals/group	MNPCEs (%, Mean ± SE)	PCE/NCE (%, Mean ± SE)
	Iron Oligo (mg/kg)	Iron (mg Fe/kg) [a]			
24hr					
Negative Control (saline)	0	0	M:6	0.03 ± 0.01	0.40 ± 0.04
ABT-870	500	101	M:6	0.05 ± 0.02	0.49 ± 0.06
	1000	201	M:6	0.08 ± 0.03	0.49 ± 0.04
	2000	402	M:5 [b]	0.13 ± 0.04	0.47 ± 0.06
Positive Control [c]	-	-	M:6	2.77 ± 0.22*	0.61 ± 0.04
48 hr					
Negative Control (saline)	0	0	M:6	0.04 ± 0.02 [d]	0.52 ± 0.07 [d]
ABT-870	500	101	M:6	0.05 ± 0.03	0.62 ± 0.06
	1000	201	M:6	0.09 ± 0.03	0.32 ± 0.06
	2000	402	M:5 [b]	0.13 ± 0.03* [d]	0.51 ± 0.03 [d]

M: Male, PCE: Polychromatic erythrocyte, MNPCE: Micronucleated PCE, NCE: Normochromatic Erythrocytes, Iron Oligo: Iron Oligosaccharide

*: $p<0.01$ vs Negative Control.

a: 20.1% (w/w) Iron content in Iron Oligosaccharide.

b: 6 animals dosed, 5 evaluated for induction of micronuclei in bone marrow; at high dose 24 and 48hr, 1/6 animals died.

c: Cyclophosphamide, 80 mg/kg

d: MNPCEs and PCE/NCE data are expressed based upon a total of 4000 PCE (for micronucleus frequency) and at least 1000 erythrocytes (for PCE: NCE ratio) per animal.

2.6.7.10 がん原性試験

デルイソマルトース第二鉄のがん原性試験は実施していない。

本薬は遺伝毒性を示さず、また非遺伝毒性的機序による発がん性は本薬の臨床投与期間である 2 週間以内で発現することは考えにくいことから、がん原性試験は不要と判断した。なお、ラット及びイヌを用いた最長 4 週間の反復投与毒性試験では増殖性変化は認められていない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当試験なし。

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

2.6.7.12.1　ラット受胎能、着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：An intravenous (bolus) study of the effects of iron isomaltoside solution on fertility and embryo-fetal development in rats

被験物質：ferric derisomaltose

試験計画：	Conforms to ICH S5(R2) Section 4.1.1 and Section 4.1.3	投与期間：	M: 63-64 doses (28 days prior to mating- mating period- prior to necropsy)	試験番号：	[redacted]-103501
動物種/系統：	Rat/ SD				
投与開始週齢：	M: 9 weeks F: 11 weeks		F: 32-44 doses (14 days prior to mating- mating period- GD 17)	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.1-1
初回投与年月日：	[redacted] 20[redacted]	交尾成立日：	GD 0	GLP 適用：	Yes
		帝王切開日：	GD 20		
		投与方法：	IV (bolus), once daily		
		溶媒/投与形態：	0.9% sodium chloride (saline)		

特記事項：Toxicokinetic evaluation was performed in 4 rats/sex/group at each blood sampling points.

無毒性量：F_0 Male: 2 mg Fe/kg (systemic toxicity), 19 mg Fe/kg (reproductive toxicity)

F_0 Female: 3 mg Fe/kg (systemic toxicity), 32 mg Fe/kg (reproductive toxicity)

F_1 Litters: 3 mg Fe/kg

M: Male, F: Female, GD: Gestation day, IV: Intravenous

F0 Parental animal									
Group		Male				Female			
		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Toxicokinetics									
Mean Fe^{2+}/Fe^{3+} concentrations (μg/mL)[a]									
Dose initiation period	0 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ
	0.25 hr	NA	4.27	BLQ	4.87	NA	BLQ	BLQ	7.36†2
	0.5 hr	NA	BLQ	BLQ	1.80	NA	BLQ	BLQ	8.02
	1 hr	NA	BLQ	BLQ	3.50	NA	BLQ	1.68	3.39†2
	1.5 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	3.11
	3 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ†2
	12 hr	NA	BLQ†3	BLQ†3	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ
Dose end period	0 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ
	0.25 hr	NA	BLQ	BLQ	3.03	NA	BLQ	BLQ	3.09†2
	0.5 hr	NA	BLQ	BLQ	2.56	NA	BLQ	BLQ	BLQ
	1 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ†2
	1.5 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ
	3 hr	NA	BLQ	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	BLQ†2
	12 hr	NA	BLQ†3	BLQ	BLQ	NA	7.00	BLQ	BLQ
Animals/Group		25	25	25	25	25	25	25	25
No. Evaluated		25	25	25	25	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund		0	1	0	0	0	0	0	0

NA: Not applicable, BLQ: Below limit of quantitation (<5.60 μg/mL)

a: N = 4, except where indicated with †N

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Clinical Observations (total occurrence/ No. of animals)								
Impaired use of right limb	0/0	0/0	11/1	0/0	-	-	-	-
Hair loss dorsal head	0/0	0/0	11/1	0/0	-	-	-	-
Hair loss forelimb	99/3	222/6	176/6	219/6	143/7	187/8	157/6	116/5
Hair loss hindlimb	-	-	-	-	0/0	0/0	0/0	35/1
Hair loss ventral trunk	0/0	13/2	17/1	13/1	0/0	0/0	0/0	44/2
Hair loss Rump	-	-	-	-	0/0	0/0	0/0	8/1
Laceration tail	-	-	-	-	0/0	0/0	8/1	0/0
Impaired use of left hind limb	0/0	0/0	0/0	1/1	-	-	-	-
Dried red material around right eye	16/2	17/1	0/0	1/1	-	-	-	-
Red discharge right eye	1/1	2/1	0/0	1/1	-	-	-	-
Dried red material around nose	16/4	10/6	5/4	57/13	2/1	10/5	5/4	13/7
1 hour post dosing	15/7	11/7	15/11	35/11	4/4	6/5	10/8	9/8
Clear discharge right eye	1/1	1/1	0/0	0/0	-	-	-	-
Soft Feces	1/1	1/1	0/0	0/0	-	-	-	-
Scabbing Dorsal head	0/0	0/0	12/1	0/0	-	-	-	-
Scabbing forelimb	0/0	10/1	9/1	12/2	2/1	12/2	1/1	1/1
Dried yellow material Ventral Trunk	-	-	-	-	0/0	0/0	1/1	0/0
Dried yellow material Urogenital Area	0/0	0/0	0/0	8/2	0/0	0/0	2/1	0/0
Scabbing facial area	3/1	0/0	0/0	5/1	-	-	-	-
Scabbing base of tail	0/0	0/0	0/0	3/1	-	-	-	-
Dried red material around mouth	0/0	0/0	0/0	3/1	-	-	-	-
Swollen left forelimb	-	-	-	-	0/0	0/0	0/0	17/16
Swollen right forelimb	-	-	-	-	0/0	1/1	1/1	15/15

-: No noteworthy findings

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Swollen facial area	-	-	-	-	0/0	0/0	0/0	2/2
Swollen around nose	0/0	0/0	0/0	1/1	-	-	-	-
Necropsy Observations								
No significant changes observed – all examined tissue	24	23	22	1	23	23	20	15
Whole Body								
Discoloration, Yellow	0	1	1	24	0	0	0	0
Testis								
Discoloration, Yellow	0	0	1	0	-	-	-	-
Lymph Node								
Enlarged	0	0	0	1	0	0	0	2
Discoloration, Dark Red	0	0	0	1	0	0	4	6
Mammary Gland								
Discoloration, Yellow	-	-	-	-	0	0	0	2
Organ Weight								
Absolute [g (% difference)] [a]								
Cauda epidid (Left)	-	-	-	-	-	-	-	-
Cauda epidid (Right)	0.2911	+1.9	+4.4	-11.8**	-	-	-	-
Testis (Left)	1.77	+1.1	-1.1	-11.3**	-	-	-	-
Testis (Right)	1.77	+2.8	-0.6	-13.0**	-	-	-	-
Epididymis (Left)	0.64	+3.1	+3.1	-9.4**	-	-	-	-
Epididymis (Right)	0.67	+1.5	+1.5	-11.9**	-	-	-	-
Pituitary Gland	0.0155	-0.6	-6.5	-21.3**	0.0154	-3.9	-11.7*	-16.2**

-: No noteworthy findings

**: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Relative [g/100 g final body weight (% difference)][a]								
Brain	0.412	+2.4	+11.7**	+23.3**	-	-	-	-
Cauda epidid (Left)	0.057	+5.3	+17.5**	+15.8**	-	-	-	-
Cauda epidid (Right)	0.057	+5.3	+17.5**	+12.3*	-	-	-	-
Testis (Left)	0.348	+3.7	+10.9**	+12.6**	-	-	-	-
Testis (Right)	0.348	+5.2	+11.8**	+10.9**	-	-	-	-
Epididymis (Left)	0.125	+6.4	+16.8**	+16.0**	-	-	-	-
Epididymis (Right)	0.131	+4.6	+14.5**	+12.2**	-	-	-	-
Pituitary Gland [g/100 g brain weight (% difference)]	0.739	-0.5	-5.8	-18.5**	0.812	-5.0	-11.7*	-16.4**
Body Weight [g (% difference)][a]								
Day 0	312	-0.3	-0.3	-2.2	NA	NA	NA	NA
Day 3	327	0.0	-1.8	-5.2**	NA	NA	NA	NA
Day 4	NA	NA	NA	NA	215	-0.5	-3.7	-1.9
Day 7	341	+0.3	-3.2	-6.5**	220	+0.5	-0.5	0.0
Day 10	358	0.0	-4.7*	-9.5**	226	-1.3	-1.3	-0.4
Day 14 [b]	376	-0.8	-6.4**	-11.7**	235	-1.7	-2.1	0.0
Day 17	388	-0.5	-5.7**	-13.4**	239	-2.5	-3.8	-4.6
Day 21	406	-0.5	-7.4**	-15.0**	243	-2.5	-4.5	-4.9*
Day 24	414	-0.7	-7.7**	-15.9**	244	-1.2	-4.5	-5.3*
Day 27	428	-0.7	-8.4**	-16.8**	250	-2.4	-6.0*	-6.4**

-: No noteworthy findings, NA: Not applicable

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b: Dosing initiated on Day 14 for females.

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Day 31	431	-0.5	-8.4**	-18.1**	NA	NA	NA	NA
Day 35	449	-0.7	-7.8**	-17.4**	NA	NA	NA	NA
Day 38	457	-0.4	-8.1**	-17.5**	NA	NA	NA	NA
Day 42	469	-0.9	-9.0**	-19.0**	NA	NA	NA	NA
Day 45	476	-1.3	-10.1**	-19.7**	NA	NA	NA	NA
Day 49	482	-0.6	-9.8**	-19.5**	NA	NA	NA	NA
Day 52	488	-0.8	-9.4**	-19.7**	NA	NA	NA	NA
Day 56	498	-1.4	-9.6**	-20.5**	NA	NA	NA	NA
Day 59	506	-2.0	-10.3**	-21.1**	NA	NA	NA	NA
Day 63	509	-1.8	-10.0**	-21.0**	NA	NA	NA	NA
Body Weight [g (% difference)][a] Maternal Generation								
GD 0	NA	NA	NA	NA	250	-2.4	-4.8	-8.0**
GD 3	NA	NA	NA	NA	266	-3.4	-5.6*	-9.4**
GD 6	NA	NA	NA	NA	275	-3.3	-5.5*	-9.5**
GD 9	NA	NA	NA	NA	285	-3.9	-6.0**	-10.9**
GD 12	NA	NA	NA	NA	301	-3.7	-5.6*	-9.6**
GD 15	NA	NA	NA	NA	318	-3.5	-6.3**	-11.0**
GD 18 [b]	NA	NA	NA	NA	355	-2.5	-4.5	-9.3**
GD 20	NA	NA	NA	NA	389	-2.1	-3.9	-8.7**

NA: Not applicable

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b: Dose administration ended on GD 17.

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Body Weight gain [g (% difference)][a]								
Day 0-27	116	-1.7	-30.2**	-56.0**	NA	NA	NA	NA
Day 0-63	197	-4.1	-25.4**	-50.8**	NA	NA	NA	NA
Day 14-27	NA	NA	NA	NA	15	-13.3	-66.7**	-106.7**
GD 0-18	NA	NA	NA	NA	105	-2.9	-3.8	-11.4**
GD 6-9	NA	NA	NA	NA	10	-20.0	-10.0	-50.0**
GD 12-15	NA	NA	NA	NA	17	0.0	-17.6	-35.3**
Food Consumption [g/animal/day (% difference)][a]								
Day 0-3	27	0.0	-7.4	-14.8**	NA	NA	NA	NA
Day 3-7	28	-3.6	-10.7**	-17.9**	NA	NA	NA	NA
Day 7-10	27	0.0	-11.1**	-22.2**	NA	NA	NA	NA
Day 10-14	27	-3.7	-14.8**	-18.5**	NA	NA	NA	NA
Day 14-17	27	-3.7	-11.1**	-22.2**	NA	NA	NA	NA
Day 17-21	28	-3.6	-10.7**	-25.0**	NA	NA	NA	NA
Day 21-24	27	0.0	-11.1**	-18.5**	NA	NA	NA	NA
Day 24-27	28	0.0	-10.7**	-25.0**	NA	NA	NA	NA
Day 42-45	27	-3.7	-7.4**	-22.2**	NA	NA	NA	NA
Day 45-49	27	0.0	-11.1**	-22.2**	NA	NA	NA	NA
Day 49-52	27	0.0	-3.7	-18.5**	NA	NA	NA	NA
Day 52-56	27	0.0	-7.4**	-22.2**	NA	NA	NA	NA
Day 56-59	28	-7.1	-10.7**	-21.4**	NA	NA	NA	NA
Day 59-63	27	-3.7	-11.1**	-22.2**	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable,

**: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Premating Food Consumption [g/animal/day (% difference)][a]								
Day 4-7	NA	NA	NA	NA	18	0.0	0.0	+5.6
Day 7-10	NA	NA	NA	NA	19	0.0	0.0	+5.3
Day 10-14[b]	NA	NA	NA	NA	19	0.0	0.0	-5.3
Day 14[b] -17	NA	NA	NA	NA	18	0.0	-5.6*	-16.7**
Day 17-21	NA	NA	NA	NA	19	-5.3	-15.8**	-15.8**
Day 21-24	NA	NA	NA	NA	19	-5.3	-21.1**	-21.1**
Day 24-27	NA	NA	NA	NA	19	-5.3	-15.8**	-10.5**
Gestation Food Consumption [g/animal/day (% difference)][a]								
GD 0-3	NA	NA	NA	NA	21	-4.8	-9.5*	-14.3**
GD 3-6	NA	NA	NA	NA	22	-4.5	-13.6**	-22.7**
GD 6-9	NA	NA	NA	NA	22	0.0	-9.1**	-18.2**
GD 9-12	NA	NA	NA	NA	23	-4.3	-8.7**	-17.4**
GD 12-15	NA	NA	NA	NA	23	0.0	-4.3	-13.0**
GD 15-18[c]	NA	NA	NA	NA	26	-3.8	-3.8	-11.5**
GD 18-20 (post treatment period)	NA	NA	NA	NA	26	3.8	0.0	0.0
GD 0-18 (gestation treatment period)	NA	NA	NA	NA	23	-4.3	-8.7**	-17.4**

NA: Not applicable

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b: Dosing initiated on Day 14 for females.

c: Dose administration ended on GD 17.

F0 Parental animal								
Group	Male				Female			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)	0 (control)	2	6	19	0 (control)	3	11	32
Reproductive performance								
Mean Estrous Cycle Length (days)	NA	NA	NA	NA	4.1	4.1	4.1	4.0
Mean No. Days Prior to Mating	NA	NA	NA	NA	2.5	2.8	4.3*	2.9
No. of Males that Mated	24	24	22	25	NA	NA	NA	NA
No. of Fertile Males	24	24	22	23	NA	NA	NA	NA
No. of Females Sperm-Positive	NA	NA	NA	NA	24	25	25	25
No. of Pregnant Females	NA	NA	NA	NA	25	25	25	23
Spermatogenic Evaluation								
Mean testicular sperm numbers (10^6/g)	105.3	102.3	104.2	99.8	NA	NA	NA	NA
Sperm production rate (10^6/g/day)	17.3	16.8	17.1	16.4	NA	NA	NA	NA
Motility (%)	83	86	83	85	NA	NA	NA	NA
Morphology normal (%)	99.7	99.7	99.4	99.6	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test.

F1 Embryo and fetus				
Group	Group 1 (control)	Group 2	Group 3	Group 4
Necropsy				
Corpora Lutea (Mean No.)	15.4	14.9	14.8	14.2
Implantation sites (Mean No.)	14.2	14.4	13.8	13.6
Preimplantation Loss (% per litter)	7.5	3.1	5.7	3.8
Live Conceptuses (% per litter)	95.1	96.9	96.4	94.5
Total Resorptions (% per litter)	4.9	3.1	3.6	5.5
No. Dead Conceptusues	0	0	0	0
Post implantation Loss (% per litter)	4.9	3.1	3.6	5.5
Males (%)	50.7	52.7	48.7	53.0
Females (%)	49.3	47.3	51.3	47.0
Fetal Weight [g (% difference)] [a]	3.9	+2.6	0.0	0.0
Malformations (Fetus)				
Number examined Viscerally	323	350	333	295
Renal papilla(e) not developed and/ or distended ureter(s)	1	1	1	3
Hemmorrhagic ring around the iris	1	0	0	0
Kidney(s) – small	0	1	0	0
Spleen – Pale	0	2	0	0
Major blood vessel variation	0	0	1	0
Number Examined Skeletally	323	350	333	295
Cervical centrum #1 Ossified	89	97	81	65
14^{th} Rudimentary rib(s)	40	43	33	25
Sternebra(e) #5 and/or #6 unossified	13	26	26	30
Bent Rib(s)	1	4	16	22
Reduced Ossification of the skull	1	0	1	2
Reduced Ossification of the rib(s)	0	1	0	2
Reduced Ossification of the vertebral arches	1	1	1	2
Sternebra(e) malaligned (slight or moderate)	3	5	2	1

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

F1 Embryo and fetus				
Group	Group 1 (control)	Group 2	Group 3	Group 4
Hyoid Unossified	8	9	9	7
7^{th} Cervical Rib(s)	1	4	1	10
25 Presacral vertebrae	0	3	0	4
Reduced ossification of the 13^{th} rib(s)	3	2	0	1
14^{th} full rib(s)	0	0	1	2
Pubis unossified	0	0	0	1
Sternebra(e) #1, #2, #3 and/or #4 unossified	0	0	1	1
Bent Scapula(e)	0	0	0	2

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：An intravenous (bolus) study of the effects of iron isomaltoside solution on embryo/fetal development in rabbits

被験物質：ferric derisomaltose

試験計画：	Conforms to ICH S5(R2) Section 4.1.3	投与期間：	GD 7-20	試験番号：	[redacted]-103502
動物種/系統：	Rabbit/New Zealand White (Pregnant)	交尾成立日：	GD 0	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.2-1
交配時月齢：	5.5 - 7 months	帝王切開日：	GD 29	GLP 適用：	Yes
初回投与年月日：	[redacted] 20[redacted]	投与方法：	IV (bolus), once daily		
		溶媒/投与形態：	0.9% sodium chloride (saline)		

特記事項：　Toxicokinetic evaluation was performed in 4 rabbits/group at each blood sampling points.
In the 43 mg/kg only 11 litters with viable fetuses available for evaluation; thus, the 16 litters recommended by the ICH S5(R2) Section 4.1.3 was partially incompatible.

無毒性量：　F0 Females: 25 mg/kg
F1 Litters: 11 mg/kg

GD: Gestation day, IV: Intravenous

(1/6)

Group			Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)			0 (control)	11	25	43
F0 Female	Animals/Group		22	22	22	22
	Toxicokinetics [a]					
	GD 7	AUC_{last} (μg·hr/mL)	NA	8.66	40.3	95.3†3
		C_0 (μg /mL)	NA	4.37	7.72	14.8†3
		C_{max} (μg /mL)	NA	5.66	9.04	15.8
	GD 20	AUC_{last} (μg·hr/mL)	NA	NR	40.2	198†3
		C_0 (μg /mL)	NA	NR	6.73	20.5†3
		C_{max} (μg /mL)	NA	NR	7.62	21.5
	Accumulation Ratio		NA	NR	1.7	2.1†3
	No. Pregnant		22	22	22	22
	No. Died (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	No. Euthanized (%)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	No. Aborted (%)		0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	6 (27.3)
	Body Weight [g (% difference)] [b]					
	Day 7		3384	-0.2	+0.2	+0.5
	Day 20 [c]		3671	-0.6	-0.8	-4.7
	Day 29		3809	-1.9	-1.9	-2.9
	Body Weight gain [g (% difference)] [b]					
	Day 7-21		317	-11.4	-12.6	-68.8**
	Day 13-21		178	-20.8	-27.0	-120.2**
	Day 21-29		108	-44.4	-48.1	+11.1
	Food Consumption [g/animal/day (% difference)] [b]					
	Day 13-14		145	-5.5	-4.8	-26.9*
	Day 14-15		152	+1.3	-7.9	-36.8**
	Day 15-16		157	-0.6	-9.6	-42.7**

NA: Not applicable, NR: Not reportable, C_0: The initial concentration of the analyte in serum extrapolated back to Time 0

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: N=4, except where indicated with †N

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c: At end of dosing period.

(2/6)

Group		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	11	25	43
F0 Female	Day 16-17	163	-1.2	-15.3	-49.7**
	Day 17-18	163	-0.6	-20.9*	-53.4**
	Day 18-19	160	-1.2	-21.9*	-55.6**
	Day 19-20	156	-10.3	-24.4*	-55.8**
	Day 20-21	169	-20.1	-21.9	-50.9**
	Day 21-24	139	-20.9	-22.3*	-24.5*
	Day 13-21	158	-5.1	-15.8	-44.9**
	Day 7-21	161	-3.7	-10.6	-27.3**
	Day 21-29	114	-16.7	-18.4	-11.4
	Clinical Observations				
	(Total Occurrence/ No. of Animals)				
	Disposition				
	Found Dead	0/0	0/0	0/0	1/1
	Sent to Necropsy in Extremis	0/0	0/0	0/0	1/1
	Aborted	0/0	1/1	1/1	5/5
	Schedules Euthanasia; GD 29	22/22	21/21	21/21	14/14
	Delivered	0/0	0/0	0/0	1/1
	Body/ Integument				
	Hair Loss Urogenital Area	0/0	0/0	4/1	7/1
	Hair Loss Forelimb	10/4	6/3	0/0	0/0
	Thin	0/0	0/0	0/0	3/1
	Hair Loss Hindlimb	0/0	0/0	2/1	0/0
	Eyes/ Ears/Nose				
	Clear Discharge Left Eye	3/1	3/2	0/0	0/0
	Scabbing Around Ear(s)	0/0	3/1	0/0	0/0
	Wet White Discharge Left Eye	0/0	0/0	1/1	0/0
	Clear Nasal Discharge	0/0	0/0	7/2	0/0
	Red Discharge Left Eye	0/0	1/1	0/0	0/0

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

（3/6）

Group		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	11	25	43
F0 Female	Excreta				
	Decreased Defecation	1/1	4/2	6/3	67/12
	Soft Feces	2/2	1/1	3/2	7/3
	Red Material on Cage Floor	0/0	0/0	1/1	2/2
	Red Vaginal Discharge	0/0	0/0	1/1	0/0
	Food/Water				
	Scabbing Dorsal trunk	6/1	0/0	0/0	0/0
	Dried Brown Material Anogenital Area	0/0	0/0	0/0	2/1
	Dried Red Material Urogenital Area	0/0	0/0	0/0	2/1
	Wet Red Material Urogenital Area	0/0	0/0	0/0	2/1
	Acutes				
	Swollen Urogenital Area	0/0	0/0	6/1	0/0
	Eyes/ Ears/ Nose				
	Wet White discharge Left Eye	0/0	0/0	0/0	2/2
	Wet White Discharge Right Eye	0/0	0/0	0/0	2/2
	Time of Dose				
	Dosed Outside of Vein	0/0	0/0	1/1	0/0
	Necropsy Observations				
	No. Animals	22	21	21	14
	No Significant Changes Observed	12	7	5	1
	Nongravid – ammonium sulfide negative	1	1	1	2
	Found Dead	0	0	0	1
	Gravid uterine weight (g)	483.9	496.6	471.5	354.3**

**: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

(4/6)

Group		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	11	25	43
F0 Female	Skin: Matting, Brown	1	0	0	0
	Skin: Matting, Red	0	0	1	1
	Heart: Enlarged	0	0	0	1
	Liver: Swollen	0	0	0	1
	Vagina: Contents, Dark red	1	0	0	1
	Kidneys: Pale	0	0	0	1
	Kidneys: Cyst(s)	0	0	0	1
	Thoracic Cavity: contents, red fluid	0	0	0	2
	Euthanized in Extremis	0	0	0	1
	Ovaries: Discoloration, Yellow	0	1	10	12
	Adrenal Glands: Discoloration, Yellow	0	2	3	5
	Kidneys: Discoloration, Dark Red	0	0	0	1
	Uterus: Discoloration, Brown	0	0	1	9
	Aborted	0	1	1	5
	Umbilical Hernia	0	0	1	0
	Stomach: Area(s), Dark Red	0	0	0	1
	Injection Site: Discoloration, Dark Red	0	0	0	2
	Mammary Gland: discoloration, Yellow	0	0	9	9
	Oviducts: Cyst(s)	6	6	6	2
	Adipose Tissue: Discoloration, Yellow	0	2	7	8
	Amniotic Sac: Discoloration, Yellow	0	5	12	8
	Spleen: Accessory	4	9	3	4
	Uterus: Discoloration, Dark Red	1	0	0	0
	Spleen: Discoloration, Yellow	0	0	0	3
	Skin: Scabbing	1	0	0	0
	Thymus: Discoloration, Yellow	0	0	0	1
	Amniotic Sac: Discoloration, Dark Red	1	0	0	1
	Amniotic Fluid: Dark Red	0	0	0	2
	Ovaries: Cyst(s)	3	0	0	0

(5/6)

Group		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	11	25	43
	Gallbladder: Small	0	0	1	0
	Mandibular Salivary Glands: Discoloration, Yellow	0	0	0	1
	Spleen: Swollen	0	1	0	0
	Delivered	0	0	0	1
	Amniotic Fluid: Discoloration, Yellow	0	0	0	1
	Eyes: Discoloration, Yellow	0	0	0	2
F1 Fetus	No. Gravid Females	21	20	20	11
	Mean No. Corpora Lutea	10.2	10.8	10.6	10.2
	Mean No. Implantation Sites	9.3	9.6	9.9	9.0
	Mean % Preimplantation Loss (per litter)	9.2	10.4	5.6	11.0
	No. Live Fetuses	181	184	181	75
	Mean No. Live Fetuses	8.6	9.2	9.1	6.3*
	Mean % Live Fetuses	91.0	96.4	92.2	69.6
	No. Dead Conceptusues	0	0	0	4
	Mean % Total Resorption (per litter)	9.0	3.6	7.8	26.5
	Mean % Postimplantation Loss (per litter)	9.0	3.6	7.8	30.4
	Mean Male Fetal weights (g)	41.8	39.0	35.4**	31.6**
	Mean Female Fetal weights (g)	40.7	38.7	35.2**	28.8**
	Mean Combined Fetal weights (g)	41.4	38.8	35.5**	30.2**
	Mean % Fetal sex ratio (Males, per litter)	45.7	46.7	50.4	49.3
	No. Fetal Anomalies (% per litter)				
	Gross External				
	Domed Head	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (8.8)	25 (32.1)*
	Narrow Pectoral Region	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.9)	17 (22.6)
	Carpal and/or Tarsal Flexure	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	10 (14.2)
	Cleft Palate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	9 (13.1)
	Omphalocele	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

(6/6)

Group		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	11	25	43
F1 Fetus	Microglossia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	12 (15.4)
	Narrow Pelvic Region	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	15 (19.5)
	Palate High Arched	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.8)
	Visceral				
	Hydrocephaly	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (10.9)	29 (41.1)**
	Brain – Small	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	9 (10.7)
	Lungs – Lobular Agenesis	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Interventricular Septal Defect	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Trachea – Cartilaginous Bands Absent	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.1)
	Vestigial Pulmonary Trunk	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Skeletal				
	Skull Anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.1)
	Sternebra(e) Malaligned (severe)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Rib Anomaly	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Sternebrae Fused	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Costal Cartilage Anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
	Sternebra(e) (No.5 and/or No.6 Unossified)	29 (14.9)	16 (8.5)	19 (10.0)	18 (31.9)
	Hyoid body and/or arches unossified	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (11.1)
	Total Affected Fetuses with Malformations				
	External	1 (0.4)	1 (0.6)	17 (9.3)	28 (36.5)*
	Soft Tissue	5 (2.4)	1 (0.6)	20 (10.9)	29 (41.1)*
	Skeletal	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (4.2)
	Combined	7 (3.3)	3 (1.6)	21 (11.3)	30 (42.2)**

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

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

2.6.7.14.1　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名：A study for effects of NS-32 (FDI-4001) administered intravenously on pre- and postnatal development including maternal function in rats

被験物質：ferric derisomaltose

試験計画：	Conforms to ICH S5(R2) Section 4.1.2	投与期間：	GD 7 – LD 20	試験番号：	TX10972
動物種/系統：	Rat/SD	交尾成立日：	GD 0	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.3-1
投与開始週齢：	12-13 Weeks	投与方法：	IV, once daily (from GD 7 to the initiation of delivery), 3 times weekly (until LD 20)	GLP 適用：	Yes
初回投与年月日：	[redacted] 20[redacted]			溶媒/投与形態：	Saline
特記事項：	Toxicokinetic evaluation was performed in 10 rats/group.				
無毒性量：	F0 Females: 11 mg/kg (systemic and reproductive toxicity) F1 Males and Females: 11 mg/kg	同腹児数の調整/非調整：	On day 4 after birth, 4 males and 4 females were randomly selected from each litter.		

GD: Gestation day, LD: Lactation day, IV: Intravenously

(1/6)

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (Control)	3	11	32
F0 Female	Toxicokinetics				
	GD 7				
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (μg・hr/mL)	NA	214.7	995.4	3124
	C_{max} (μg/mL)	NA	68.04	234.2	636.7
	T_{max} (hr)	NA	0.3	0.3	0.3
	LD 20				
	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (μg・hr/mL)	NA	157.9	873.4	3546
	C_{max} (μg/mL)	NA	52.02	208.7	625.9
	T_{max} (hr)	NA	0.3	0.3	0.3
	No. Pregnant	20	20	17 [b]	20
	No. Died (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No. Euthanized (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No. Aborted (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Clinical Observations (Gestation period)				
	Swelling (face)	0/20	0/20	0/17	3/20
	Swelling (limbs)	0/20	0/20	0/17	19/20
	Clinical Observations (Lactation period)	-	-	-	-
	Body Weight [g (% difference)] [a]				
	GD 0	264.9	-0.1	+0.3	-0.1
	GD 7	305.0	+1.0	+0.2	+0.9
	GD 12	324.5	+1.4	-1.2	-3.0
	GD 18	374.3	+0.3	-0.3	-4.3
	GD 20	405.1	-0.2	-0.3	-4.8

GD: Gestation day, LD: Lactation day, NA: Not applicable, -: No noteworthy findings
a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
b: 20 females were assigned to group 3, and 17 females were confirmed to have been pregnant.

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	3	11	32
F0 Female	LD 0	316.2	-0.0	-3.9	-6.2
	LD 4	329.7	-0.2	-5.7	-9.3**
	LD 7	335.9	+0.1	-5.6	-7.9**
	LD 10	347.6	+0.6	-4.2	-7.5**
	LD 14	356.2	+0.1	-3.5	-8.1**
	LD 17	358.4	-0.5	-3.5	-7.2*
	LD 21	338.7	+0.5	-0.8	-3.3
	Body Weight Gain [g (% difference)][a]				
	GD 7-12	19.5	+7.2	-23.6	-64.1**
	GD 7-18	69.3	-2.7	-2.6	-27.3**
	GD 0-20	140.2	-0.3	-1.4	-13.6**
	LD 0-21	22.5	+7.6	+42.7	+36.9
	LD 14-21	-17.5	-6.9	-56.0	-101.1**
	Food Consumption [g/animal/day (% difference)][a]				
	GD 7-8	20.9	+1.9	-3.8	-13.4 **
	GD 8-9	22.1	+3.6	-10.0	-24.9 **
	GD 10-11	21.6	+0.5	-5.1	-20.8 **
	GD 14-15	22.7	-3.1	-8.8	-16.3 **
	GD 16-17	24.6	-2.4	-3.7	-9.8 *
	GD 18-19	25.3	-5.1	-2.4	-10.3 **
	LD 4-5	41.6	+2.4	0.0	-12.7
	LD 20-21	71.1	+10.1	+5.8	+3.4
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Gestation period	21.76	21.93	21.53	21.85

GD: Gestation day, LD: Lactation day, -: No noteworthy findings

*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: $p<0.01$ vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

(3/6)

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	3	11	32
F1 Fetus	Effects on F1 Pups up to Weaning				
	At Birth				
	Pregnant animal	20	20	17	20
	Delivery animal	19	20	17	20
	Number of Implantation	14.7	13.9	15.2	14.5
	Number of Born	13.4	12.4	14.4	13.1
	Number of Live	13.3	12.3	14.4	13.1
	Live Birth Index (%)	89.87	88.01	94.83	90.17
	Viability Index (%)	98.74	99.06	100.00	99.67
	Sex Ratio (Male/Total)	0.53	0.50	0.46	0.46
	External Findings	-	-	-	-
	LD 4				
	Number of Live	12.5	11.9	14.1*	12.5
	Viability Index (%)	94.43	96.94	98.46	96.18
	Sex Ratio (Male/Total)	0.51	0.49	0.46	0.47
	Clinical Signs	-	-	-	-
	At Weaning				
	Number of Live	7.6	7.9	7.6	7.9
	Weaning Index (%)	95.39	98.75	95.59	98.75
	Sex Ratio (Male/Total)	0.50	0.50	0.47	0.48
	Clinical Signs	-	-	-	-

LD: Lactation day, -: No noteworthy findings
*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test.

(4/6)

			Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)			0 (control)	3	11	32
F1 Fetus	Body Weight [g (% difference)][a]					
	LD 0 (M/F)		6.76/6.39	+5.5/+5.2	-0.7/-1.6	-2.2/-1.4
	LD 10 (M/F)		23.06/21.86	+4.6/+5.7	-0.5/-0.5	-7.6*/-6.9
	LD 14 (M/F)		33.72/32.34	+1.7/+2.5	-1.2/-2.0	-10.0**/-9.7**
	LD 17 (M/F)		42.39/40.39	+0.0/+1.3	-1.9/-2.2	-10.1**/-9.4**
	LD 21 (M/F)		56.59/53.77	+1.0/+3.3	+0.3/+0.6	-6.8/-5.7
	Effects on F1 Pups up to Weaning					
	Physical development					
	Pinna detachment	Day 4 (%, M/F)	100.0/98.3	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Incisor eruption	Day 11 (%, M/F)	66.5/53.4	55.1/53.3	56.9/52.1	43.8/44.6
		Day 13 (%, M/F)	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Eyelids opening	Day 14 (%, M/F)	67.1/65.4	53.2/66.8	27.4**/34.4*	39.6/34.3*
		Day 16 (%, M/F)	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	98.8/100.0
	Functional development					
	Righting reflex	Day 1 (%, M/F)	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Negative geotaxis	Day 5 (M/F)	1.37/1.13	1.33/1.23	1.18/1.24	1.23/1.30
		Day 10 (M/F)	3.37/3.36	3.45/3.40	3.38/3.44	3.48/3.60
		Day 15 (M/F)	4.00/4.00	4.00/4.00	4.00/4.00	4.00/4.00
	Pupillary reflex	Day 20 (%, M/F)	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Preyer reflex	Day 20 (%, M/F)	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Pain response	Day 20 (%, M/F)	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Necropsy		-	-	-	-

LD: Lactation day, -: No noteworthy findings

*: p<0.05 vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means, **: p<0.01 vs control (Group 1) using Dunnett's test by group means.

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

(5/6)

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	3	11	32
F1 Neonatal	Effects on F1 Pups after Weaning				
	Body Weight [g (% difference)][a]				
	For the reproductive performance				
	At necropsy (M/F)	620.7/411.0 [b]	+1.6/ NA	-2.1/-2.2 [b]	-7.1*/-17.5 [b]
	For the behavioral and learning examinations				
	Day 42 (M/F)	234.4/175.6	+2.0/+3.4	-1.8/-1.5	-4.6/-6.4*
	Day 56 (M/F)	361.0/233.4	+1.7/+3.5	-1.1/-0.7	-3.5/-7.0*
	Day 70 (M/F)	460.9/272.9	+0.3/+3.1	-0.8/+0.4	-3.6/7.0*
	Morphological differentiation of external genitalia				
	Cleavage of the balano-preputial gland				
	Day 45 (%)	55.3	60.0	44.1	50.0
	Day 60 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
	Vaginal opening Day 35 (%)	81.6	87.5	82.4	82.5
	Day 40 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
	Open field test	-	-	-	-
	Water maze test	-	-	-	-

-: No noteworthy findings, NA: not applicable
*: $p<0.05$ vs control (Group 1) using Dunnett's test.
a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
b: N=1

(6/6)

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose (mg Fe/kg)		0 (control)	3	11	32
F1 Neonatal	Effects on F1 Pups after Weaning				
	Mating performance				
	Number of pairs used for mating	19	20	17	20
	Number of pairs with successful copulation	18	20	16	19
	Copulation rate (%)	94.7	100.0	94.1	95.0
	Mean copulatory interval (days)	4.6	4.6	2.6	3.3
	Number of fertile pairs	17	19	15	17
	Fertility rate (%)	94.4	95.0	93.8	89.5
	Clinical signs of dams (F1)	-	-	-	-
	Body Weight of dams (F1) [g (% difference)] [a]				
	GD 0	307.9	+4.7	-3.4	-4.4
	GD 7	340.7	+4.8	-4.3	-5.3
	GD 15	385.8	+4.6	-4.0	-4.6
F1 Dam	Number of corpora lutea	14.4	14.6	14.1	14.8
	Number of implantations	13.8	14.3	13.3	14.5
	Implantation rate (%)	95.6	97.6	92.8	97.9
	Preimplantation loss rate (%)	4.4	2.5	7.2	2.1
	Number of postimplantation losses	0.4	0.5	0.6	1.4
	Postimplantation loss rate (%)	2.8	3.6	4.5	8.6
	Number of live embryos	13.4	13.8	12.7	13.1
	Embryonic viability rate (%)	97.2	96.4	95.5	91.4
	Necropsy	-	-	-	-

GD: Gestation day, -: No noteworthy findings

a: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当試験なし。

2.6.7.16 局所刺激試験

被験物質：ferric derisomaltose

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 （mg Fe/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 （CTD 記載箇所）
Rat/SD	IV, 3 times/week (5% dextrose)	4 weeks	0, 5, 20, 80	M:10, F:10	Injection sites ≧20: venous/perivenous necrosis, hemorrhage, fibrosis, inflammation, hair shaft granuloma 80: intimal proliferation	[redacted]-5320 （4.2.3.2-2、評価資料）
Dog/Beagle	IV, 3 times/week (5% dextrose)	4 weeks	0, 5, 20, 80	M:3, F:3	Injection sites ≧0: Degenerative changes and repair ≧20: Brown pigment deposition 80: interstitial macrophages with brown pigment	[redacted]-2693 （4.2.3.2-4、評価資料）

Local tolerance studies were not conducted in animals. However, the injection site was evaluated in several repeat dose studies.
M: Male, F: Female

2.6.7.17　その他の毒性試験

被験物質：ABT-870, ferric derisomaltose

抗原性試験						
動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg）[a]	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 （CTD 記載箇所）
Rat SD	IP	Single	0: Saline 145: ABT-870 500: Oligo-dextran 181: Iron dextran 500: Dextran	M:5, F:5	Comparisons of anaphylactoid reactions: Comparisons between test materials could not be made due to the large differences in doses administered.	[redacted]99-180 （4.2.3.7.1-1、評価資料）
Rat SD	IP	Single	0: Saline 500: ABT-870, Oligo-dextran, Iron dextran, Dextran	M:5, F:5	Comparisons of anaphylactoid reactions: Oligo-dextran < iron dextran and ABT-870 < dextran	[redacted]00-111 （4.2.3.7.1-2、参考資料）

M: Male, F; Female, IP: Intraperitoneal
a: Dose of dextran or oligosaccharide

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）[a]</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所</th></tr>
<tr><td>Rat
SD</td><td>Injection into the plantar tissue of the right hind paw</td><td>Single</td><td>0: Saline
2 mg Fe (0.1 mL):
Iron isomaltoside,
Low MW Dextran (LMWID*),
Iron sucrose (IS*),
Iron carboxymaltose (FCM*),
Dextran 70</td><td>M:10</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">Group (N=10)</th><th colspan="4">Paw volume increase (% predose)[b]</th></tr>
<tr><th colspan="2">At 2h post</th><th colspan="2">At 3h post dose</th></tr>
<tr><th>Right</th><th>Left [c]</th><th>Right</th><th>Left [c]</th></tr>
<tr><td>Saline</td><td>7
(7.3)</td><td>0.01
(2.26)</td><td>6
(6.2)</td><td>-0.5
(1.78)</td></tr>
<tr><td>Iron isomaltoside</td><td>34
(10.5)</td><td>-0.6
(1.84)</td><td>33
(11.4)</td><td>0.8
(1.92)</td></tr>
<tr><td>Low MW dextran</td><td>42
(19.0)</td><td>0.2
(3.60)</td><td>61
(15.4)</td><td>0.7
(2.51)</td></tr>
<tr><td>Iron sucrose</td><td>65
(10.4)</td><td>-1.00
(2.197)</td><td>61.76
(16.287)</td><td>-1.06
(2.537)</td></tr>
<tr><td>Iron carboxymaltose</td><td>19
(3.8)</td><td>-0.2
(2.76)</td><td>21
(5.0)</td><td>-0.6
(2.21)</td></tr>
<tr><td>Dextran 70</td><td>69
(9.5)</td><td>0.3
(2.01)</td><td>75
(15.1)</td><td>1.0
(2.79)</td></tr>
</table>
</td><td>2243
（4.2.3.7.1-3、参考資料）</td></tr>
</table>

M: Male, iron isomaltoside = ferric derisomaltose

a: Dose of dextran or oligosaccharide

b: Data show mean (SD)

c: Left paw kept stable as a non-injected control.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）[a]</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td>Guinea pig
HA</td><td>IV</td><td>Single</td><td>0: Saline
450: ABT-870, Oligo-dextran, Dextran (MW >60,000)
605: Iron dextran</td><td>M:5</td><td>
<table>
<tr><th colspan="7">Incidence of PCA reactions at each serum dilutions</th></tr>
<tr><th>Group (N=5)</th><th>1:1</th><th>1:4</th><th>1:16</th><th>1:64</th><th>1:256</th><th>1:1024</th></tr>
<tr><td>Saline</td><td>1[b]</td><td>1[b]</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Oligo-dextran</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Iron dextran</td><td>4</td><td>5</td><td>4</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>ABT-870</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Dextran (MW >60,000)</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]99-181
（4.2.3.7.1-4、参考資料）</td></tr>
</table>

M: Male, IV: Intravenous, NA: Not applicable, PCA: Passive Cutaneous Anaphylaxis

a: Dose of dextran or oligosaccharide

b: Considered to be incidental (cause unknown).

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）[a]</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td>Guinea pig
Hairless</td><td>IV</td><td>Single</td><td>0: Saline
450: Oligo-dextran, Oligosaccharide, Dextran (MW>60,000)
477: ABT-870
654: Iron dextran
155 mg Fe/kg: Sodium ferric gluconate</td><td>M:5</td><td>
<table>
<tr><th colspan="4">Summary of PCA reactions</th></tr>
<tr><th>Group (N=5)</th><th>Incidence [b]</th><th>Severity [c]</th><th>Grade</th></tr>
<tr><td>Saline</td><td>2/5</td><td>5.2</td><td>1+</td></tr>
<tr><td>Sodium ferric gluconate</td><td>2/5</td><td>6.6</td><td>1+</td></tr>
<tr><td>Oligo-dextran</td><td>4/5</td><td>9.2</td><td>1+</td></tr>
<tr><td>Oligosaccharide</td><td>5/5</td><td>10.4</td><td>2+</td></tr>
<tr><td>ABT-870</td><td>4/5</td><td>10.6</td><td>2+</td></tr>
<tr><td>Iron dextran</td><td>5/5</td><td>18.2</td><td>3+</td></tr>
<tr><td>Dextran (MW>60,000)</td><td>5/5</td><td>22.2</td><td>4+</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]00-212
（4.2.3.7.1-5、参考資料）</td></tr>
</table>

M: Male, IV: Intravenous

a: Dose of dextran or oligosaccharide except for sodium ferric gluconate.

b: Number of animals noted with PCA reactions / Number of animals treated in the group.

c: Largest mean diameter of reaction noted for a test material at any dilution injection site.

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）[a]</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td>Guinea pig
Hairless</td><td>IV</td><td>Single</td><td>0: Saline
351: ABT-870
450:Oligo-dextran, Dextran (MW>60,000)
576: Iron dextran
2108: Iron sucrose
2352: Sodium ferric gluconate</td><td>M:6</td><td>
<table>
<tr><th colspan="4">Summary of PCA reactions</th></tr>
<tr><th>Group (N=6)</th><th>Incidence [b]</th><th>Severity [c]</th><th>Grade</th></tr>
<tr><td>Saline</td><td>0/0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Oligo-dextran</td><td>4/6</td><td>7</td><td>1+</td></tr>
<tr><td>ABT-870</td><td>6/6</td><td>14</td><td>2+</td></tr>
<tr><td>Iron sucrose</td><td>6/6</td><td>19</td><td>3+</td></tr>
<tr><td>Iron dextran</td><td>6/6</td><td>18</td><td>3+</td></tr>
<tr><td>Sodium ferric gluconate</td><td>6/6</td><td>17</td><td>3+</td></tr>
<tr><td>Dextran (MW>60,000)</td><td>6/6</td><td>22</td><td>4+</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]01-158
（4.2.3.7.1-6、参考資料）</td></tr>
</table>

M: Male, IV: Intravenous

a: Dose of dextran or oligosaccharide

b: Number of animals noted with PCA reactions / Number of animals treated in the group.

c: Largest mean diameter of reaction noted for a test material at any dilution injection site.

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>性別及び一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td>Guinea pig
Hairless</td><td>Sensitization: IP
Challenge: IV</td><td>Sensitization: 3 times/week over 2 weeks
Challenge:Single</td><td>25 mg Fe/body: Iron Oligosaccharide</td><td>M:5,10</td><td>
<table>
<tr><th colspan="5">Systemic Anaphylactic Reactions [a,b]</th></tr>
<tr><th>Reaction</th><th>Grade of Reaction</th><th>Negative Control [c]</th><th>Positive Control [d]</th><th>ABT-870</th></tr>
<tr><td>No reaction</td><td>-</td><td>5/5</td><td>0/5</td><td>10/10</td></tr>
<tr><td>Scratching</td><td>+</td><td>0/5</td><td>3/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Increased activity</td><td>+</td><td>0/5</td><td>2/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Cyanosis, mild</td><td>+</td><td>0/5</td><td>1/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Dyspnea</td><td>++</td><td>0/5</td><td>3/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Unsteady gait</td><td>++</td><td>0/5</td><td>3/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Cyanosis, severe</td><td>++</td><td>0/5</td><td>1/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Ataxia</td><td>+++</td><td>0/5</td><td>2/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Convulsions</td><td>+++</td><td>0/5</td><td>3/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Prostration</td><td>+++</td><td>0/5</td><td>1/5</td><td>0/10</td></tr>
<tr><td>Death from Shock</td><td>++++</td><td>0/5</td><td>2/5</td><td>0/10</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]01-157（4.2.3.7.1-7、参考資料）</td></tr>
</table>

M: Male, IP: Intraperitoneal, IV: Intravenous

a: Reactions observed in animals within 60min after challenge injection. No signs seen in animals at 24 hr post-challenge injection.

b: Number of animals observed with sign / Number of animals in the group.

c: Animals given 0.9% sodium chloride for injection at sensitization and iron oligosaccharide at challenge.

d: Animals given ovalbumin for injection at sensitization and ovalbumin at challenge.

<table>
<tr><td colspan="7">光安全性試験</td></tr>
<tr><td>動物種／系統</td><td>投与方法</td><td>投与期間</td><td>投与量
（mg Fe/kg）[a]</td><td>性別及び
一群の動物数</td><td>特記すべき所見</td><td>試験番号
（CTD 記載箇所）</td></tr>
<tr><td>Rat
SD</td><td>IV</td><td>Single</td><td>0, 100, 300,
1000/500[b]</td><td>M: 5</td><td>No test article-related clinical signs or skin reactions and ocular microscopic findings indicative of phototoxicity.
1000: dead
≧100: slight swelling, abnormal skin color (dark red), very slight edema

Toxicokinetics:
<table>
<tr><td>Dose
(mg/kg)</td><td>t_{max}
(hr)</td><td>C_{max}
(μg/mL)</td><td>$AUC_{0\text{-}12hr}$
(μg･hr/mL)</td></tr>
<tr><td>0</td><td>NC</td><td>NC</td><td>NC</td></tr>
<tr><td>100</td><td>0.4</td><td>1558</td><td>9545</td></tr>
<tr><td>300</td><td>0.3</td><td>3769</td><td>27850</td></tr>
<tr><td>1000/500[b]</td><td>0.4</td><td>5947</td><td>46640</td></tr>
</table></td><td>TX10947
（4.2.3.7.7-1、
評価資料）</td></tr>
</table>

M: Male, IV: Intravenous, NC: Not calculated

a: Dose of dextran or oligosaccharide

b: In the 1000 mg Fe/kg group, 1 of 2 animals died during artificial solar light irradiation, therefore the administration to the other 3 animals in this group was discontinued, and the 500 mg Fe/kg group was set.

2.6.7.18 参考文献

該当なし。