

毒性試験

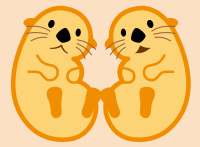
1. 単回投与毒性試験(ラット)²⁰⁾

本剤の単回投与毒性は、独立した試験は実施せず、ラット4週間反復投与毒性試験における初回投与翌日までの一般状態の観察結果に基づき評価した。

動物種、性、動物数(n/群)	投与経路	投与量	概略の致死量
SDラット、雌雄各10又は15	静脈内	0、1、30 μ g/kg	>30 μ g/kg
SDラット、雌雄各10又は15	皮下	0、1、100 μ g/kg	>100 μ g/kg

2. 反復投与毒性試験(ラット)²⁰⁾

投与期間、動物種、性、動物数(n/群)	投与経路	投与量、投与頻度	無毒性量	主な所見
4週間、SDラット、雌雄各10又は15	静脈内	0、1、30 μ g/kg 週3回	-	薬理作用(赤血球造血)による変化とその過剰発現による二次的变化が認められた。 <ul style="list-style-type: none"> ・$\geq 1\mu$g/kg: 全身の発赤、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・網赤血球数・総ビリルビン高値、グルコース・総コレステロール低値等 ・30μg/kg: 円背位・歩行異常・立毛・後肢腫脹・赤色尿、摂餌量の低値を伴った体重及び体重増加率の低値、AST高値、骨髄の赤芽球系細胞の増加、脾臓・肝臓の髄外造血亢進、骨髄の線維化、大脳・心臓(弁)・肺・腎臓・顎下腺・投与部位の血栓形成又は梗塞、胃のびらん/潰瘍及び炎症性細胞浸潤、胸腺の萎縮/退縮、脾臓のリンパ球減少等
回復期(2週間)、SDラット、雌雄各5 ※30 μ g/kg群のみ				・30 μ g/kg: 薬理作用(赤血球造血)の過剰発現による多血症に起因した心臓の弁血栓症と考えられる死亡が1例認められた。休業期間終了時においても種々の変化が認められたが、投与期間中又は終了時に認められた変化の多くは回復性が認められた。



投与期間、動物種、性、動物数(n/群)	投与経路	投与量、投与頻度	無毒性量	主な所見
4週間、SDラット、雌雄各10又は15	皮下	0.1、100 μg/kg 週3回	1 μg/kg	薬理作用（赤血球造血）による変化とその過剰発現による二次的変化が認められた。 ・ ≥1 μg/kg：全身の発赤、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・網赤血球数・総ビリルビン高値、総コレステロール低値、骨髄の赤芽球系細胞及び巨核球の増加、脾臓の髄外造血亢進及び巨核球の増加 等 ・ 100 μg/kg：円背位、摂餌量の低値を伴った体重及び体重増加率の低値、AST・カリウム高値、グルコース低値、肝臓の髄外造血亢進、骨髄の線維化及びヘモジデリン沈着、心臓（弁）の血栓形成、胃のびらん及び炎症性細胞浸潤、回腸・盲腸の潰瘍（一部の例で回腸の腹膜炎を伴う）、胸腺の萎縮/退縮、精囊の萎縮 等
回復期（2週間）、SDラット、雌雄各5 ※ 100 μg/kg 群のみ				・ 100 μg/kg：休薬期間終了時においても種々の変化が認められたが、血液生化学的検査所見、骨髄、脾臓及び肝臓における造血亢進を示す病理組織学的変化などは回復性が認められた。

3. 局所刺激性試験（ラット、ウサギ）²⁰⁾

静脈内投与時の投与部位に対する局所刺激性は、ラットを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験で実施した投与部位の肉眼的観察（剖検）及び病理組織学的検査により評価した。また、皮下投与時の投与部位に対する局所刺激性は、ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験及びウサギを用いた局所刺激性試験により評価した。

その結果、静脈内及び皮下投与のいずれにおいても投与部位に対する局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。