# シーブイーパック持続的血液浄化液

## 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）
## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
## 2.6.6 毒性試験の概要文

ニプロ株式会社

# 目次

2.6.6 毒性試験の概要文 ..... 4
2.6.6.1 まとめ ..... 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 ..... 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 ..... 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 ..... 5
2.6.6.5 がん原性試験 ..... 6
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 ..... 6
2.6.6.7 局所刺激性試験 ..... 6
2.6.6.8 その他の毒性試験 ..... 6
2.6.6.9 考察及び結論 ..... 7
2.6.6.10 図表 ..... 7

# 略号及び用語の定義一覧

| 略号・用語 | 定義 |
|---|---|
| NOAEL | Non Observed Adverse Effect Level，無毒性量 |
| SD | Sprague Dawley，Sprague-Dawley 系ラット |
| SPB-KT | サブパック血液ろ過用補充液-Bi（サブパック-Bi） |
| WBCRRD | シービーパック持続的血液浄化液 |

# 2.6.6 毒性試験の概要文

## 2.6.6.1 まとめ

WBCRRD の毒性評価として，ラット反復投与毒性試験，イヌ反復投与毒性試験及びウサギ血液を用いた溶血性試験を実施した．WBCRRD の非臨床毒性試験一覧を表 2.6.6.1-1 に示す．

表 2.6.6.1-1　WBCRRD の毒性試験一覧

| 試験系 | 投与期間 | 動物種/系統 | 投与経路 | 被験物質 | GLP | 試験番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 反復投与毒性試験 | 4 週間 | ラット/Crl:CD (SD) | 静脈内 | WBCRRD | 適用※ | [redacted] |
| | 4 週間+回復 4 週間 | イヌ/ビーグル | 静脈内 | WBCRRD | 適用※ | [redacted] |
| 溶血性試験 | 4 時間 | ウサギ血液 | *in vitro* | WBCRRD | 適用※ | [redacted] |
| 試験実施施設：[redacted]<br>被験物質の特性試験実施施設：[redacted] | | | | | | |

※被験物質特性試験の一部は GLP 非適用

## 2.6.6.2 単回投与毒性試験

反復投与毒性試験の最高用量として設定した 100 mL/kg の用量は，十分に単回投与毒性試験の最高用量に足りうることから，ラット及びイヌ反復投与毒性試験の高用量群（100 mL/kg）について，投与 1 日の一般状態観察に投与前，投与終了直後，投与終了から約 0.25，0.5，1，2，4 及び 6 時間後の時点を追加し実施した．いずれも WBCRRD 投与による症状はみられなかった．

## 2.6.6.3 反復投与毒性試験

### 2.6.6.3.1 ラット反復投与毒性試験

6 週齢の雌雄 SD ラットに陰性対照物質（リンゲル液，100 mL/kg）又は WBCRRD の 25，50 及び 100 mL/kg を 300 mL/kg/h（5 mL/kg/min）の速度で，1 日 1 回 4 週間静脈内投与した．各試験群には雌雄各 10 匹を用いた．毒性評価指標として，生死及び一般状態の観察，体重・摂餌量測定，眼科学検査，臨床検査（尿検査，血液学検査，凝固系検査及び血液化学検査）及び病理学検査（器官重量，剖検及び病理組織学検査）を行った．

WBCRRD 投与によると考えられる死亡は認められず，一般状態，体重，摂餌量，眼科学検査，臨床検査及び病理学検査において WBCRRD 投与による毒性変化はみられなかった．

なお，高用量群の雌 1 例が投与 13 日の投与後，保定器から取り出した際に死亡していた．投与前までの一般状態異常は認められず，剖検及び病理組織学検査でも死因となり得る変化はみられなかった．高用量群の生存動物では毒性変化はみられなかったこと及び死亡までの経緯から，被験液の大量投与による負荷に保定による過度の圧力が加わったことによる死亡の可能性が高く，投与操作に起因した事故死と判断した．その他，尿検査では，25 及び 50 mL/kg 群で陰性対照群と比べて尿量の減少並びにナトリウム，カリウム及び塩素の一日

排泄量の減少が雌雄に，タンパク質及びケトン体陽性例が雄にみられ，タンパク質及びケトン体陽性例は 25 mL/kg 群の雌にもみられた．更に，25 mL/kg 群の雄では浸透圧の増加もみられた．しかし，陰性対照群と 100 mL/kg 群ではこれらの項目で差はみられていないことから，上記の変化は 25 及び 50 mL/kg と陰性対照群及び 100 mL/kg 群で投与された水及び電解質の量の違いに起因するものであり，血漿中電解質及び腎臓の病理学検査でも WBCRRD 投与の影響はみられていないことから，毒性ではないと判断した．潜血陽性例及び尿沈渣中の赤血球の出現頻度及び程度の増加が雄の 50 mL/kg 以上の群にみられた．しかし，これらの変化の程度は雌の陰性対照群と同程度であること，膀胱では投与液の大量負荷によると考えられる粘膜の出血が陰性対照群及び 100 mL/kg 群で同程度にみられていることから，投与容量に起因した変化であり，毒性ではないと判断した．

なお，投与部位（尾）では，軽度な血栓，軽微な血管再疎通像，血管周囲の軽微な炎症細胞浸潤，軽微又は軽度な線維化及び軽微な出血のいずれかが雌雄の陰性対照群及び雌の 100 mL/kg 群にみられた．これらの変化は，血管ないしは血管周囲にみられたこと，WBCRRD 投与による増強はみられなかったことから，大量投与による物理的負荷に起因した変化であり，WBCRRD 投与に関連しない変化と判断した．また，膀胱では，軽微又は軽度な粘膜の出血が雌雄の陰性対照群及び 100 mL/kg 群にみられたが，WBCRRD 投与による病変の程度の増強はみられず，投与液の大量負荷による影響であり，WBCRRD 投与に関連しない変化と判断した．

以上のように，いずれの検査においても WBCRRD に起因した毒性変化は認められないことから，WBCRRD の無毒性量（NOAEL）は，雌雄ともに 100 mL/kg と結論した．

### 2.6.6.3.2 イヌ反復投与毒性試験

7 箇月齢の雌雄のイヌに WBCRRD の 25，50 及び 100 mL/kg の用量をそれぞれ 0.5，1 及び 2 時間の持続投与により 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した．陰性対照群にはリンゲル液を 100 mL/kg の用量で 2 時間持続静脈内投与した．4 週間投与後に剖検する主群として雌雄各 3 頭，4 週間休薬後に剖検する休薬群（陰性対照群及び高用量群）として雌雄各 2 頭を用いた．毒性評価指標として，生死及び一般状態の観察，体重・摂餌量・摂水量測定，眼科学検査，心電図検査，臨床検査（尿検査，血液学検査，凝固系検査及び血液化学検査）及び病理学検査（器官重量，剖検及び病理組織学検査）を実施した．

投与期間及び休薬期間を通して，いずれの投与群においても死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量，摂水量，眼科学検査，心電図検査，臨床検査及び病理学検査において WBCRRD 投与による毒性変化はみられなかった．

尿検査では，陰性対照群に比してナトリウム排泄量の減少が 100 mL/kg 群の雌及び塩素排泄量の減少が 25，50 及び 100 mL/kg 群の雌で認められた．しかしながら，血漿中電解質に変化がみられないこと，腎臓に病理組織学変化がみられないこと，また，投与液中のナトリウム及び塩素濃度はリンゲル液より WBCRRD の方が低いことから，これらは投与容量及び WBCRRD の組成に関連した変化と考えられた．また，陰性対照群に比して尿量の減少が 25 及び 50 mL/kg 群の雌，浸透圧の増加が 25 mL/kg 群の雄及び 50 mL/kg 群の雌で認められたが，これらは投与容量に関連した変化と考えられた．

以上のように，いずれの検査においても毒性変化は認められないことから，WBCRRD の NOAEL は，雌雄ともに 100 mL/kg と結論した．

### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，遺伝毒性試験は実施しなかった．

### 2.6.6.5　がん原性試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，がん原性試験は実施しなかった．

### 2.6.6.6　生殖発生毒性試験

有効成分が電解質及びブドウ糖といった生体構成成分であることから，生殖発生毒性試験は実施しなかった．

### 2.6.6.7　局所刺激性試験

#### 2.6.6.7.1　溶血性試験

WBCRRD の安全性確認の一環として，ウサギ血液に対する溶血性試験を実施した．

WBCRRD をウサギから得られた溶血していない脱線維血に直接接触させ，4 時間，37°C でインキュベートして得られた上清について，酸素化ヘモグロビンの極大吸収 576 nm における吸光度を指標として溶血性を判定した．陽性対照液は注射用水，陰性対照液は生理食塩液，対照液はリンゲル液を用いた．

$$\text{溶血率(\%)} = \frac{\text{（試験試料上清の吸光度）－（陰性対照液上清の平均吸光度）}}{\text{（陽性対照液の平均吸光度）－（陰性対照液上清の平均吸光度）}} \times 100$$

溶血性の判定は表 2.6.6.7-1 の判定表により行った．

表 2.6.6.7-1　溶血性判定表

| 溶血率（%） | グレード |
|---|---|
| 溶血率≦2 | 非溶血 |
| 2＜溶血率≦10 | 軽度の溶血性あり |
| 10＜溶血率≦20 | 中等度の溶血性あり |
| 20＜溶血率≦40 | 強い溶血性あり |
| 40＜溶血率 | 非常に強い溶血性あり |

リンゲル液及び WBCRRD の溶血率（平均値）は，いずれも 0%であり，いずれも非溶血と評価された．

以上の結果より，WBCRRD には溶血性はないと結論された．

### 2.6.6.8　その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施しなかった．

### 2.6.6.9 考察及び結論

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，WBCRRD 投与により明らかな毒性兆候は認められず，WBCRRD の NOAEL は，雌雄ともに100 mL/kg と結論した．また，ウサギ血液を用いた溶血性試験において，WBCRRD は溶血性を示さなかった．

以上の結果より，WBCRRD は安全性上の懸念が生じるリスクは低いと判断された．

### 2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した．

# シービーパック持続的血液浄化液

## 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）
## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
## 2.6.7 毒性試験概要表

ニプロ株式会社

# 目次

2.6.7 毒性試験概要表 ..... 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 ..... 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 ..... 3
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 ..... 3
2.6.7.4 毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧 ..... 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 ..... 4
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 4
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 ..... 5
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 ..... 11
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 ..... 11
2.6.7.10 がん原性試験 ..... 11
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 11
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 ..... 11
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ..... 11
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 ..... 11
2.6.7.15 新生児を用いた試験 ..... 11
2.6.7.16 局所刺激性試験 ..... 12
2.6.7.17 その他の毒性試験 ..... 12

# 2.6.7 毒性試験概要表

## 2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質： WBCRRD

| 試験の種類 | 動物種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量[a]（mg/kg） | GLP 適用 | 実施施設 | 報告書番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 反復投与毒性試験 | ラット／Crl:CD (SD) | 静脈内 | 4 週間 | 25，50，100 | 適用[b] | [redacted][c] | [redacted] | 4.2.3.2-1 |
| | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 4 週間+回復 4 週間 | 25，50，100 | 適用[b] | [redacted][c] | [redacted] | 4.2.3.2-2 |
| 局所刺激性試験 | ウサギ血液 | *in vitro* | 4 時間 | 10 mL／血液 0.2 mL | 適用[b] | [redacted][c] | [redacted] | 4.2.3.6-1 |

[a] 特に断りのない限り，反復投与毒性試験については，無毒性量（NOAEL）に下線を引く．

[b] 被験物質特性試験の一部は GLP 非適用

[c] 被験物質の特性試験実施施設：[redacted]

## 2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

該当資料なし．

## 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

該当資料なし．

## 2.6.7.4 毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧

表 2.6.7.4-1 使用ロット

被験物質： WBCRRD

| バッチ番号 | 純度（%） | | 報告書番号 | 試験の種類 |
|---|---|---|---|---|
| | A 液 | B 液 | | |
| 申請規格： | 塩素；0.3058~0.3380 w/v%<br>ナトリウム；0.3265~0.3608 w/v%<br>カリウム；0.01374~0.01519 w/v%<br>リン；0.007029~0.007769 w/v%<br>炭酸水素ナトリウム；0.4788~0.5292 w/v% | 塩素；0.4831~0.5340 w/v%<br>ナトリウム；0.2852~0.3152 w/v%<br>カリウム；0.01374~0.01519 w/v%<br>カルシウム；0.009899~0.010941 w/v%<br>マグネシウム；0.002540~0.002807 w/v%<br>ブドウ糖；0.2850~0.3150 w/v% | － | － |
| CR001 | 塩素：0.32134 w/v%<br>ナトリウム：0.34245 w/v%*<br>カリウム：0.014359 w/v%*<br>リン：0.0073994 w/v%<br>炭酸水素ナトリウム：0.49595 w/v% | 塩素：0.50713 w/v%<br>ナトリウム：0.29707 w/v%*<br>カリウム：0.014584 w/v%*<br>カルシウム：0.0103045 w/v%*<br>マグネシウム：0.0026593 w/v%*<br>ブドウ糖：0.29479 w/v%* | [redacted] | 反復投与毒性試験<br>反復投与毒性試験<br>局所刺激性試験 |

*非 GLP 下（信頼性基準）で実施された分析結果に基づく

## 2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし.

## 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし.

## 2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

**表 2.6.7.7-1　報告書番号 [redacted]**

報告書の題名：　WBCRRD：ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験

被験物質： WBCRRD

動物種／系統：ラット／Crl:CD (SD)
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：4 週間
休薬期間：なし
投与方法：静脈内
溶媒／投与形態：製剤

報告書番号：[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.2-1
GLP 適用：適

特記事項：FOB は安全性薬理に記載
無毒性量：100 mg/kg

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | |
| 死亡及び屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a] |
| 体重（g）投与終了時 | 342±37 | 216±18 | 354±39 | 208±11 | 348±29 | 209±15 | 351±23 | 209±10 |
| 摂餌量 | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 一般状態 | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 眼科学的検査 | － | － | － | － | － | － | － | － |

－　特記すべき所見なし.

[a] 投与 13 日の投与後．前日まで一般状態の異常はみられず，剖検及び病理組織学検査でも死因となり得る変化はみられなかったことから，投与操作に起因した事故死と判断した.

表 2.6.7.7-1　報告書番号 [redacted]（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| タンパク質（−/±/+） | 10/0/0 | 10/0/0 | 2/7/1 | 9/1/0 | 8/2/0 | 10/0/0 | 10/0/0 | 9/0/0 |
| ケトン体（−/±/+） | 10/0/0 | 10/0/0 | 2/7/1 | 9/1/0 | 9/1/0 | 10/0/0 | 10/0/0 | 9/0/0 |
| 潜血（−/±/+/++/+++） | 4/5/1/0/0 | 8/0/1/1/0 | 7/3/0/0/0 | 4/1/0/3/2 | 5/2/1/2/0 | 8/1/0/0/1 | 4/2/1/3/0 | 8/1/0/0/0 |
| 赤血球（−/±/+/++） | 9/0/1/0 | 9/0/0/1 | 10/0/0/0 | 10/0/0/0 | 8/0/0/2 | 10/0/0/0 | 9/0/0/1 | 9/0/0/0 |
| 尿量（mL/24 h） | 28.4±4.5 | 14.8±3.2 | 11.6±5.3** | 5.6±1.1** | 16.4±4.7** | 9.3±3.8** | 25.5±5.0 | 13.3±3.3 |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 1481±227 | 1824±309 | 1943±415* | 2036±466 | 1667±327 | 1759±443 | 1541±339 | 1804±461 |
| U-Na（mmol/24 h） | 6.2±0.9 | 3.6±0.9 | 2.6±0.9** | 1.2±0.2** | 4.0±0.8** | 1.8±0.5** | 5.9±1.4 | 3.0±0.7 |
| U-K（mmol/24 h） | 7.0±1.1 | 4.5±1.1 | 4.1±1.2** | 2.1±0.3** | 4.9±1.2** | 2.8±1.0* | 6.7±1.3 | 4.0±1.3 |
| U-Cl（mmol/24 h） | 7.3±0.9 | 4.2±0.9 | 3.6±1.2** | 1.6±0.2** | 4.6±0.9** | 2.2±0.6** | 6.4±1.5 | 3.3±1.0 |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 網赤血球数（$10^9$/L） | 220.8±29.2 | 230.8±51.3 | 247.4±63.3 | 214.7±23.9 | 288.0±58.1* | 205.7±31.2 | 242.3±42.2 | 214.9±43.4 |
| 凝固系検査 | − | − | − | − | − | − | − | − |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| トリグリセライド（mg/dL） | 34±12 | 30±13 | 41±6 | 26±13 | 33±11 | 25±13 | 49±18* | 26±8 |

− 特記すべき所見なし.

*p<0.05，**p<0.01，Dunnett Test Two-Side 又は Steel Test Two-Side

表 2.6.7.7-1　報告書番号 [redacted]（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 |
| 器官　重量 | | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 剖検所見 | | | | | | | | | |
| 腎臓　白色巣 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 肺（気管支）　暗赤色巣 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 病理組織学的検査[a] | | | | | | | | | |
| 投与部位（尾） | | | | | | | | | |
| 血栓 | 軽度 | 1 | 1 | | | | | 0 | 0 |
| 血管周囲の炎症細胞浸潤 | 軽微 | 2 | 0 | | | | | 0 | 1 |
| 線維化 | 軽微 | 1 | 4 | | | | | 0 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 1 | | | | | 0 | 2 |
| 出血 | 軽微 | 0 | 3 | | | | | 0 | 1 |
| 血管再疎通像 | 軽微 | 0 | 1 | | | | | 0 | 0 |
| 膀胱 | | | | | | | | | |
| 粘膜の出血 | 軽微 | 2 | 1 | | | | | 4 | 2 |
| | 軽度 | 0 | 1 | | | | | 0 | 0 |

－　特記すべき所見なし.

[a] 自然発生的にみられる変化を除く.

## 表 2.6.7.7-2　報告書番号 [redacted]

報告書の題名：　WBCRRD：イヌを用いた 4 週間反復持続静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質： WBCRRD

動物種／系統：イヌ／ビーグル
試験開始週齢：7 箇月齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：4 週間
休薬期間：4 週間
投与方法：静脈内
溶媒／投与形態：製剤

報告書番号：[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.2-2
GLP 適用：適

特記事項：心血管系及び呼吸器系に関する検査は安全性薬理に記載
無毒性量：100 mg/kg

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：5 | F：5 | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 | F：5 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | |
| 死亡及び屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重（kg）投与終了時 | 9.0±0.4 | 8.7±0.6 | 9.3±0.6 | 8.5±0.5 | 9.3±0.4 | 8.8±0.4 | 8.8±1.0 | 8.5±0.9 |
| 摂餌量 | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 摂水量 | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 投与 6 日　嘔吐 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 8 日　嘔吐 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 24 日　嘔吐 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼科学的検査[a] | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 心電図検査 | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| 尿量（mL） | 440±100 | 574±108 | 263±93 | 353±6** | 373±118 | 317±31** | 414±123 | 484±91 |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 876±175 | 846±197 | 1515±418* | 1177±67 | 1113±372 | 1314±207* | 1042±313 | 813±229 |
| U-Na（mmol/22 h） | 72.9±20.2 | 96.1±25.8 | 45.1±11.4 | 48.9±3.6 | 50.2±21.7 | 53.2±14.9 | 71.0±15.9 | 67.0±4.1* |
| U-Cl（mmol/22 h） | 84.4±24.7 | 119.3±34.5 | 57.8±3.7 | 66.5±3.9* | 59.1±23.2 | 71.7±23.6* | 76.2±15.7 | 73.0±10.4* |

－　特記すべき所見なし.

*p<0.05，**p<0.01，Dunnett Test Two-Side 又は Steel Test Two-Side

[a] 投与開始前から認められた所見は除く

表 2.6.7.7-2　報告書番号 [redacted]（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：5 | F：5 | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 | F：5 |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 好塩基球 | 0.5±0.0 | 0.3±0.1 | 0.3±0.1* | 0.5±0.1 | 0.7±0.3 | 0.5±0.2 | 0.4±0.1* | 0.5±0.2 |
| 凝固系検査 | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| アルブミン | 3.3±0.2 | 3.1±0.1 | 3.3±0.1 | 3.3±0.2 | 3.2±0.4 | 3.3±0.1 | 3.2±0.2 | 3.4±0.2* |
| 器官　重量（g） | | | | | | | | |
| 卵巣（絶対重量） | | 793±110 | | 751±88 | | 612±23 | | 559±108* |
| 精巣上体（相対重量） | 0.029±0.001 | | 0.023±0.002* | | 0.025±0.001 | | 0.025±0.004 | |
| 剖検所見 | | | | | | | | |
| 肺　白色巣 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺　暗赤色巣 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 病理組織学的検査 [a] | | | | | | | | |
| 投与部位（先端部から 10~20 mm の部位） | | | | | | | | |
| 血管内膜の増生　軽微 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 投与部位（カテーテル先端部） | | | | | | | | |
| 血栓　軽微 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| 血管内膜の増生　軽微 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 軽度 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |

－　特記すべき所見なし.

*p<0.05，Dunnett Test Two-Side 又は Steel Test Two-Side

[a] 自然発生的にみられる変化を除く.

表 2.6.7.7-2　報告書番号 [redacted]（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | M：5 | F：5 | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 | F：5 |
| 回復性の評価： | | | | | | | | | |
| 評価動物数 | | 2 | 2 | | | | | 2 | 2 |
| 凝固系検査 | | | | | | | | | |
| フィブリノーゲン（個別値） | | 269 / 236 | 218 / 282 | | | | | 299 / 296 | 214 / 598 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 投与部位 | | | | | | | | | |
| 血栓 | 軽微 | 1 | 0 | | | | | 0 | 1 |
| | 軽度 | 0 | 1 | | | | | 2 | 0 |
| 血管内膜の増生 | 軽微 | 1 | 2 | | | | | 0 | 2 |
| | 軽度 | 1 | 0 | | | | | 0 | 0 |

### 2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験

該当資料なし.

### 2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験

該当資料なし.

### 2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし.

### 2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし.

### 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

該当資料なし.

### 2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし.

### 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

該当資料なし.

### 2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし.

## 2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質： WBCRRD

| 動物種／系統 | 投与方法 | 投与量 | 性別及び一群の動物数 | 特記すべき所見 | 報告書番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| ウサギ | *in vitro* | 10 mL<br>／血液 0.2 mL | 3 | 溶血率<br>被験物質：0%<br>対照物質（リンゲル液）：0% | [redacted] |

## 2.6.7.17 その他の毒性試験

該当資料なし.