

オルプロリクス[®] 静注用 250
オルプロリクス[®] 静注用 500
オルプロリクス[®] 静注用 1000
オルプロリクス[®] 静注用 2000
オルプロリクス[®] 静注用 3000

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

目次

2.6.7	毒性試験概要表	3
2.6.7.1	毒性試験一覧表 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	4
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表	5
2.6.7.4	毒性試験： 使用したロット	6
2.6.7.5	単回投与毒性試験	7
2.6.7.6	反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験	8
2.6.7.7	反復投与毒性試験： 重要な試験	9
2.6.7.8	遺伝毒性試験： <i>in vitro</i>	15
2.6.7.9	遺伝毒性試験： <i>in vivo</i>	21
2.6.7.10	がん原性試験： 重要な試験以外の試験	22
2.6.7.11	がん原性試験	23
2.6.7.12	生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験	24
2.6.7.13	生殖発生毒性試験： 受胎能及び初期胚発生に関する試験	25
2.6.7.14	生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験	26
2.6.7.15	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	27
2.6.7.16	新生児を用いた試験	28
2.6.7.17	局所刺激性試験	29
2.6.7.18	その他の毒性試験： 血栓形成能（Wessler Strains Model）	30

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

一覧表

被験物質： rFIXFc

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	SD ラット	静脈内	5 又は 7 週間	25 及び 100 IU/kg	否	Syntonix ^a Waltham, MA	N-FIX-003	4.2.3.2.1
	カニクイザル	静脈内	8 週間	25、100 及び 500 IU/kg	否	■■■■, ■■	N-FIX-002A	4.2.3.2.2
	SD ラット	静脈内	4 週間	0、50、200 及び 1000 IU/kg	適	■■■■, ■■■■	N102010	4.2.3.2.3
	カニクイザル	静脈内	5 週間	0、50、200 及び 1000 IU/kg	適	■■■■, ■■■■	N102011	4.2.3.2.4
	カニクイザル	静脈内	27 週間	0、50、200 及び 1000 IU/kg	適	■■■■, ■■■■	N102015	4.2.3.2.6
遺伝毒性試験 ^b	細菌	プレート法	NA	10~ 1000 µg/plate	適	■■■■, ■■■■	P9273-95-04	4.2.3.3.1.1
	<i>In vitro</i> 染色体 異常	培養細胞	3~27 時間	0.1~500 µg/mL	適	■■■■, ■■■■	P9273-95-06	4.2.3.3.1.2
局所刺激性試験	NZW ウサギ	静脈内及び静脈 周囲	単回投与	0、110 及び 198 IU/kg	適	■■■■, ■■■■	ASL00018	4.2.3.6.1
その他の試験： 血栓形成能試験、 Wessler うっ血栓栓 症モデル	NZW ウサギ	静脈内	単回投与	50、200 及び 987 IU/kg	適	■■■■, ■■■■	N102013	4.2.3.7.7.1
	NZW ウサギ	静脈内	単回投与	50、200 及び 1000 IU/kg	適	■■■■, ■■■■	N102018B	4.2.3.7.7.2

a： 現 Biogen Idec

b： 試験は rFIXFc と同一のFc 領域アミノ酸配列を有するFc 融合タンパク質の Amevive® (alefacept) で実施

■■■■ = ■■■■■■■■■■、 NA = 該当せず、 ■■■■ = ■■■■■■■■■■、

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

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

被験物質：rFIXFc

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (IU/kg)	GLP 適用	試験番号
4 週間反復投与	SD ラット	静脈内	50、200 及び 1000	適	N102010
5 週間反復投与	カニクイザル	静脈内	50、200 及び 1000	適	N102011
27 週間反復投与	カニクイザル	静脈内	50、200 及び 1000	適	N102015

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

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表

被験物質 : rFIXFc

		AUC _{last} (hr·µg/mL)						
動物種	投与量 (IU/kg)	雄		雌		試験期間	GLP 適用	試験番号
		初回投与時	最終投与時	初回投与時	最終投与時			
SD ラット	50	134	123	102	80	4 週間	適	N102010
	200	437	340	328	190			
	1000	1520 ^a	1120	960 ^a	505			
カニクイザル	50	102	NA ^b	112	NA ^b	5 週間	適	N102011
	200	512	NA ^b	563	NA ^b			
	1000	2930	1977 ^c	2850	1312 ^c			
カニクイザル	50	161	102	175	67.3	27 週間	適	N102015
	200	836	450	859	434			
	1000	3540	1520	3430	1370			

a : 120 及び 144 時間後の血漿中濃度を除外 (生物学的に妥当でないため)

b : 動物は最終投与 24 時間後に屠殺

c : 回復動物 2 匹の平均値

AUC_{last} = 濃度 - 時間曲線下面積 (ラット 0 ~ 144 時間、サル 0 ~ 168 時間)、NA = 該当せず

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロロキス® 静注用

2.6.7.4 毒性試験：

使用したロット

被験物質： rFIXFc

ロット番号	純度 SEC (%)	比活性	試験番号	試験の種類
6B4E784C-9	-	47.7 IU/mg	N-FIX-003	ラット予備試験
6A/6D 031406	-	47.8 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
4F6C6D 040706	-	47.7 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
6B4E784C-9-042006	-	53.4 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
126E6F4G4I4J10-51206	-	51.8 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
6G6H6I6J6L-14 52506	-	56.4 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
070306 2G3A	-	50.0 IU/mg	N-FIX-003	ラット予備試験
2A2B2C2D	-	62.7 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
2G-3A 070506	-	50.0 IU/mg	N-FIX-002A	サル予備試験
NOT06-04	99%	59.7 IU/mg ^a	N102010	ラット 4 週間反復投与毒性試験
NOT06-02	97%	58.8 IU/mg ^b	N102011 ASL00018 N102013	サル 5 週間反復投与毒性試験 局所刺激性試験 血栓形成能試験 (Wessler うっ血血栓症モデル)
001/BVT/27	99.5%	58.3 IU/mg ^c	N102015	サル 27 週間反復投与毒性試験
VDS-VP-081053	99%	2830 IU/vial ^d	ASL00018 N102018B	局所刺激性試験 血栓形成能試験 (Wessler うっ血血栓症モデル)

a : 分析証明 (364 IU/mL 及び 6.1 mg/mL)

b : 分析証明 (470 IU/mL 及び 8.0 mg/mL)

c : 分析証明 (315 IU/mL 及び 5.4 mg/mL)

d : 分析証明 (566 IU/mL 及び 8.7 mg/mL)

SEC = size exclusion chromatography (サイズ排除クロマトグラフィー)

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.6 反復投与毒性試験：

重要な試験以外の試験

被験物質： rFIXFc

動物種／系統	投与方法 (溶媒／製剤)	投与期間	投与量 (IU/kg) ^a	性別及び 動物数／群	無毒性量 (IU/kg)	特記すべき所見	試験番号 (記載箇所)
SD ラット	静脈内投与 (リン酸緩衝生理食 塩水、凍結液剤)	5 又は 7 週間	25、100	rFIXFc (6B6c28 細胞) 25 及び 100 IU/kg : 6M rFIXFc (13.1c40 細胞) 100 IU/kg : 5M	NA ^b	反復投与後の忍容性良好 抗 rFIXFc 抗体産生 0.5 mg/kg (25 IU/kg) ; 6 匹中 3 匹 2 mg/kg (100 IU/kg) ; 11 匹中 9 匹	N-FIX-003 (4.2.3.2.1)
カニクイザル	静脈内投与 (リン酸緩衝生理食 塩水、凍結液剤)	8 週間	25、 100、500	反復投与予備試験 rFIXFc (6B6c28 細胞) 25 IU/kg : 1M/1F 100 IU/kg : 2M/1F 500 IU/kg : 1M/2F rFIXFc (13.1c40 細胞) 100 IU/kg : 3F 追加 PK 試験 rFIXFc (13.1c40 細胞) 100 IU/kg : 2M/2F	NA ^b	反復投与後の忍容性良好 25 IU/kg 群の 1 匹が早期死亡 (Day 21) ; 死因不明 抗 rFIXFc 抗体産生 ; 11 匹中 4 匹 消失半減期 : 平均値約 49 時間、個体 値 36.5 ~ 62.0 時間 (15 匹)	N-FIX-002A (4.2.3.2.2)

a : 名目投与量

b : 予備試験のため包括的毒性学的評価実施せず

F = 雌、M = 雄、NA = 該当せず

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロロクス® 静注用

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：

重要な試験

報告書の題名： Four-Week IV Dose Toxicity and PK Study of FIXFc in Rats Followed by a Four-Week Recovery Period

被験物質： rFIXFc

動物種/系統： SD ラット

投与期間： 4 週間 (計 8 回 投与)

試験番号： N102010

記載箇所： 4.2.3.2.3

投与開始時週齢： 10~11 週齢

休薬期間： 4 週間

GLP 適用： 適

初回投与年月日： 2007 年 1 月 15 及び 16 日

投与方法： 静脈内投与

溶媒/製剤： 10 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.1 % ポリソルベート 80、pH 8.0

特記事項： PK 及び抗体評価にサテライト動物 (雌雄各 15 匹/群) を使用

無毒性量： 1000 IU/kg

投与量 (IU/kg)、4 日ごと	0 (対照)		50		200		1000	
動物数	M : 15	F : 15	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 15	F : 15
トキシコキネティクス： AUC _{last} (初回投与) (hour·µg/mL)	0	0	134	102	437	328	1520 ^a	960 ^a
	トキシコキネティクス結果の詳細は 2.6.5 薬物動態試験概要表、表 2.6.5.4.A に記載							
特記すべき所見： ^b								
死亡または切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g) – 試験第 29 日	458	280	-	-	-	-	-	-
摂餌量 (g/day) – 試験第 29 日	23.7	18.2	-	-	-	-	-	-
一般状態	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
眼科的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
凝固系検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
尿検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
臓器重量 (絶対重量、% 体重、% 脳重量)	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
剖検	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験： N102010 (続き)

被験物質： rFIXFc

投与量 (IU/kg)、4日ごと	0 (対照)		50		200		1000	
動物数	M : 15	F : 15	M : 10	F : 10	M : 10	F : 10	M : 15	F : 15
抗体評価								
抗 rFIXFc 抗体 (発現動物数/評価動物数、いずれかの測定時点)	3/12	3/12	5/12	5/12	7/12	6/12	7/12	10/12
最終測定時抗体価 (全陽性試料)	<100 ~ 2,000	1000 ~ 10,000	100 ~ 10,000	400 ~ 4,000	<100 ~ 20,000	200 ~ 16,000	200 ~ 40,000	1000 ~ >80,000
特異抗体								
Fc	3/12	2/12	4/12	5/12	5/12	6/12	7/12	10/12
FIX 及び Fc	0/12	1/12	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12
rFIXFc	0/12	0/12	1/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12

a : 120 及び 144 時間後の血漿中濃度を除外 (生物学的に妥当でないため)

b : 対照群と比較して特記すべき所見 なし

AUC_{last} = 濃度 - 時間曲線下面積 (0~144 時間)、F = 雌、M = 雄、NA = 該当せず、WNL = 正常範囲内

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロロキス® 静注用

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

報告書の題名： Five-Week IV Dose Toxicity and PK Study of FIXFc in Cynomolgus Monkeys Followed by a Four-Week Recovery Period

被験物質： rFIXFc

動物種/系統： カニクイザル

投与期間： 5 週間（計 5 回 投与）

試験番号： N102011

記載箇所： 4.2.3.2.4

開始時年齢： 2～4 歳

休薬期間： 4 週間

GLP 適用： 適

初回投与年月日： 2007 年 1 月 17 及び 18 日

投与方法： 静脈内投与

溶媒/製剤： 10 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.1 % ポリソルベート 80、pH 8.0

特記事項： aPTT は投与 1 時間後に測定

無毒性量： 1000 IU/kg

投与量 (IU/kg)、週 1 回	0 (対照)		50		200		1000	
動物数	M : 5	F : 5	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 5	F : 5
トキシコキネティクス： AUC _{last} (初回投与時) (hour·µg/mL)	0	0	102	112	512	563	2930	2850
	トキシコキネティクス結果の詳細は 2.6.5 薬物動態試験概要表、表 2.6.5.4.B に記載							
特記すべき所見： ^a								
死亡または切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) – 試験第 30 日	3.1	2.7	-	-	-	-	-	-
摂餌量	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
一般状態	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
眼科的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
心電図	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
心拍数	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：

N102011 (続き)

被験物質： rFIXFc

投与量 (IU/kg)、週 1 回	0 (対照)		50		200		1000	
動物数	M : 5	F : 5	M : 3	F : 3	M : 3	F : 3	M : 5	F : 5
凝固系検査 -PT	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
aPTT	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
臓器重量 (絶対重量、% 体重、% 脳重量)	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
剖検	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
抗体評価								
抗 rFIXFc 抗体 (発現動物数/評価動物数、 いずれかの測定時点)	0/5	0/5	1/3	0/3	1/3	1/3	5/5	4/5
最終測定時抗体価 (全陽性試料)	NA	NA	1600	NA	800	1600	400 ~ 3200	400 ~ 3200
特異抗体								
Fc			1/3		0/3	1/3	2/5	1/5
FIX	NA	NA	0/3	NA	0/3	0/3	1/5	3/5
FIX 及び Fc			0/3		0/3	0/3	1/5	0/5
FIX:Fc ^b			0/3		1/3	0/3	1/5	1/5

a : 対照群と比較して特記すべき所見、b : “FIX:Fc” は “Indeterminate” を置き換えた
 F = 雌、M = 雄、NA = 該当せず、WNL = 正常範囲内、

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロロキス® 静注用

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：

報告書の題名： 27-Week IV Dose Toxicity and PK Study of FIXFc in Cynomolgus Monkeys Followed by a Four-Week Recovery Period

被験物質： rFIXFc

動物種/系統： カニクイザル

投与期間： 27 週間（計 27 回 投与）

試験番号： N102015

記載箇所： 4.2.3.2.6

開始時年齢： 2～4 歳

休薬期間： 4 週間

GLP 適用： 適

初回投与年月日： 2007 年 10 月 3 及び 4 日

投与方法： 静脈内投与

溶媒/製剤： 10 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.1% ポリソルベート 20、pH 7

特記事項： 血漿中 FIX 活性測定には改変 aPTT を使用

無毒性量： 1000 IU/kg

投与量 (IU/kg)、週 1 回	0 (対照)		50		200		1000	
動物数	M : 6	F : 6	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 6	F : 6
トキシコキネティクス： AUC _{last} (初回投与) (hour·µg/mL)	0	0	161	175	836	859	3540	3430
	トキシコキネティクス結果の詳細は 2.6.5 薬物動態試験概要表、2.6.5.4.C に記載							
特記すべき所見： ^a								
死亡または切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) – 試験第 183 日	2.9	2.9	-	-	-	-	-	-
摂餌量	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
一般状態 一過性過敏反応	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/6	0/6
眼科的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
心電図	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
心拍数	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
凝固系検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験： N102015 (続き)

被験物質： rFIXFc

投与量 (IU/kg)、週 1 回	0 (対照)		50		200		1000	
動物数	M : 6	F : 6	M : 4	F : 4	M : 4	F : 4	M : 6	F : 6
臓器重量 (絶対重量、% 体重、% 脳重量)	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
剖検	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	WNL	WNL	-	-	-	-	-	-
抗体評価								
抗 rFIXFc 抗体 (発現動物数/評価動物数、い ずれかの測定時点)	1/6	0/6	1/4	2/4	1/4	3/4	5/6	6/6
最終測定時抗体価 (全陽性試料)	200	NA	800~ 3200	200 ~ >1600	200 ~ >800	200 ~ 6400	200 ~ >12800	100 ~ >12800
特異抗体								
Fc	0/6	NA	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6	1/6
FIX	1/6		0/4	2/4	1/4	3/4	2/6	4/6
FIX 及び Fc	0/6		1/4	0/4	0/4	0/4	2/6	1/6
FIX 濃度 (modified aPTT) (%) (投与前/投与 1 時間後)								
試験第 1 日	97/84	94/82	97/156	95/165	104/372	119/414	95/1440	106/1340
試験第 29 日	89/77	86/72	81/136	80/146	88/334	107/356	57/1280	66/1350
試験第 92 日	64/73	68/90	68/147	62/110	75/388	84/274	79/1075	80/895
試験第 183 日	90/76	90/86	87/140	86/131	100/346	100/228	123/718	101/499
試験第 212 日 ^b	84	90	NA	NA	NA	NA	90	111

a : 対照群と比較して特記すべき所見なし、b : 剖検前

AUC_{last} = 濃度 - 時間曲線下面積 (0~168 hours)、F = 雌、M = 雄、NA = 該当せず、WNL = 正常範囲内

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.8 A 遺伝毒性試験：in vitro

報告書の題名：Evaluation of BG9273 in the Salmonella typhimurium/Escherichia coli Plate Incorporation Mutation Assay in the Presence and Absence of Aroclor-Induced Rat Liver S-9

被験物質：BG9273 (Amevive [alefacept])

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：1

試験番号：P9273-95-04

記載箇所：4.2.3.3.1.1

菌株：TA1535、TA1537、TA98、TA100 及び WP2uvrA

プレート数：3

GLP 適用：適

代謝活性化系：ラット肝 S9

分析細胞数/培養：NA

処理年月：1995年9月9日

溶媒：被験物質 = 生理食塩液、陽性対照 = 生理食塩液

処理：プレート法

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	試験菌株				
		復帰コロニー数 (平均値)				
代謝活性化なし	BG9273 (µg/plate)	TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2uvrA
	溶媒対照	22	13	23	132	18
	10	19	10	24	122	17
	50	20	12	27	122	18
	100	21	13	18	140	19
	500	18	10	18	121	15
	1000	21	8	21	118	15
	陽性対照 ^a	423	367	961	538	821

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.8 A 遺伝毒性試験 : *in vitro*

P9273-95-04 (続き)

報告書の題名 : Evaluation of BG9273 in the *Salmonella typhimurium*/*Escherichia coli* Plate Incorporation Mutation Assay in the Presence and Absence of Aroclor-Induced Rat Liver S-9

被験物質 : BG9273 (Amevive [alefacept])

代謝活性化	被験物質	試験菌株				
		復帰コロニー数 (平均値)				
代謝活性化あり	BG9273 (µg/plate)	TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2uvrA
	溶媒対照	12	11	33	115	19
	10	16	12	42	119	21
	50	18	9	39	115	20
	100	14	14	42	129	18
	500	15	14	35	131	14
	1000	17	10	33	134	18
	陽性対照 ^b	219	164	1057	1575	418

a : TA1535 及び TA100 = アジ化ナトリウム (1.0 µg/plate)、TA1537 = 9-アミノアクリジン (50 µg/plate)、TA98 = 2-ニトロフルオレン (5.0µg/plate)、WP2uvrA = メタンサルホン酸メチル (4000 µg/plate)

b : TA1535、TA1537、TA98 及び TA100 = 2-アミノアントラセン (1.25 µg/plate)、WP2uvrA = 2-アミノアントラセン (10 µg/plate)

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験 : *in vitro*

報告書の題名 : Test for BG9273 Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes With and Without Metabolic Activation

被験物質 : BG9273 (Amevive [alefacept])

試験の種類 : 染色体異常試験

独立して実施した試験数 : 代謝活性化なし 4、代謝活性化あり 2

試験番号 : P9273-95-06

記載箇所 : 4.2.3.3.1.2

系統 : ヒトリンパ球

プレート数 : 2

GLP 適用 : 適

代謝活性化系 : ラット肝 S9

分析細胞数/培養 : 100

処理年月日 : 1995 年 9 月 13 日

溶媒 : 被験物質= 生理食塩液、陽性対照=水

処理 : S9 非添加で 3 及び 27 時間処理、S9 添加で 3 時間処理

細胞毒性 : 1000 µg/mL で分裂指数減少 (代謝活性化あり及びなし)

遺伝毒性 : なし

代謝活性化	被験物質	結果		
		平均分裂指数	染色体異常数/細胞 (平均値)	染色体異常を有する細胞 (平均値)
代謝活性化なし	BG9273 (µg/mL)			
試験 1A (27 時間曝露、2 時間後に細胞収穫)	水	3.7%	0.00	0.0%
	生理食塩液	3.6%	0.00	0.0%
	10	3.2%	0.00	0.0%
	50	1.8%	分析せず	分析せず
	100	1.6%	0.01	1.0%
	500	1.2%	0.035	3.5%
	陽性対照 (MMC、0.2 µg/mL)	1.6%	0.885	47.0%

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験 : *in vitro*

P9273-95-06 (続き)

報告書の題名 : Test for BG9273 Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes With and Without Metabolic Activation

被験物質 : BG9273 (Amevive [alefacept])

代謝活性化	被験物質	結果		
		平均分裂指数	染色体異常数/細胞 (平均値)	染色体異常を有する細胞 (平均値)
代謝活性化なし	BG9273 ($\mu\text{g/mL}$)			
試験 1B (27 時間曝露、26 時間後に細胞収穫)	水	5.4%	0.005	0.5%
	生理食塩液	5.6%	0.00	0.0%
	10	4.2%	0.00	0.0%
	50	4.0%	分析せず	分析せず
	100	2.9%	0.01	1.0%
	500	2.1%	0.015	1.5%
	陽性対照 (MMC、0.2 $\mu\text{g/mL}$)	2.4%	0.38	32.5%
	試験 1C (3 時間曝露、27 時間後に細胞収穫)	水	3.1%	0.01
生理食塩液		3.1%	0.00	0.0%
10		3.0%	0.00	0.0%
50		2.8%	分析せず	分析せず
100		2.6%	0.01	1.0%
500		1.8%	0.02	1.5%
陽性対照 (MMC、0.2 $\mu\text{g/mL}$)		1.3%	0.27	21.5%

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験 : *in vitro*

P9273-95-06 (続き)

報告書の題名 : Test for BG9273 Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes With and Without Metabolic Activation

被験物質 : BG9273 (Amevive [alefacept])

代謝活性化	被験物質	結果		
代謝活性化なし	BG9273 ($\mu\text{g/mL}$)	平均分裂指数	染色体異常数/細胞 (平均値)	染色体異常を有する細胞 (平均値)
試験 1D (3 時間曝露、51 時間後に細胞収穫)	水	4.6%	0.005	0.5%
	生理食塩液	4.7%	0.005	0.5%
	10	4.4%	0.00	0.0%
	50	4.2%	not analyzed	not analyzed
	100	4.4%	0.02	1.5%
	500	2.4%	0.01	1.0%
	陽性対照 (MMC、0.2 $\mu\text{g/mL}$)	3.3%	0.025	2.5%
代謝活性化あり	BG9273 ($\mu\text{g/mL}$)	平均分裂指数	染色体異常数/細胞 (平均値)	染色体異常を有する細胞 (平均値)
試験 1E (3 時間曝露、26 時間後に細胞収穫)	水	3.2%	0.00	0.0%
	生理食塩液	2.8%	0.00	0.0%
	0.1	3.0%	0.00	0.0%
	5	2.7%	分析せず	分析せず
	50	2.7%	0.00	0.0%
	500	2.0%	0.01	1.0%
	陽性対照 (CP、10 $\mu\text{g/mL}$)	1.2%	0.51	35%

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験 : *in vitro*

P9273-95-06 (続き)

報告書の題名 : Test for BG9273 Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes With and Without Metabolic Activation

被験物質 : BG9273 (Amevive [alefacept])

代謝活性化	被験物質	結果		
		平均分裂指数	染色体異常数/細胞 (平均値)	染色体異常を有する細胞 (平均値)
代謝活性化あり	BG9273 (µg/mL)			
試験 1F (3 時間曝露、50 時間後に細胞収穫)	水	5.8%	0.00	0.0%
	生理食塩液	5.3%	0.00	0.0%
	0.1	5.0%	0.00	0.0%
	5	4.2%	分析せず	分析せず
	50	4.2%	0.00	0.0%
	500	3.2%	0.005	0.5%
	陽性 対照 (CP、20 µg/mL)	1.9%	0.35	26.5%

CP = cyclophosphamide (シクロフォスファミド)、MMC = mitomycin C (マイトマイシン C)

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.9 遺伝毒性試験 : *in vivo*

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.10 がん原性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.11 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.12 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 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表
オルプロリクス[®] 静注用

2.6.7.14 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 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.15 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 毒性試験概要表
オルプロリクス® 静注用

2.6.7.16 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロリクス® 静注用

2.6.7.17 局所刺激性試験

被験物質： rFIXFc

動物種/系統	投与方法 (製剤)	投与量 (IU/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	試験番号 (記載箇所)
NZW ウサギ	静脈内 及び静脈周 囲投与 (凍結乾燥剤 又は 凍結液剤)	凍結乾燥剤： 0 (右耳) 及び 198 (左耳) 凍結液剤： 0 (右耳) 及び 110 (左耳)	10 M/群	静脈内及び静脈周囲単回投与後の忍容性は 良好であった。 投与部位に所見はみられなかった。	ASL00018 (4.2.3.6.1)

M = 雄

2.6.7 毒性試験概要表
 オルプロロクス® 静注用

2.6.7.18 その他の毒性試験：血栓形成能（Wessler うっ血血栓症モデル）

被験物質： rFIXFc

動物種/系統	投与方法 (製剤)	投与期間	投与量 (IU/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	試験番号 (記載箇所)
NZW ウサギ	静脈内投与 (凍結液剤)	単回投与	50、200 及び 987	6M/群	生理食塩液及び BeneFIX と比較して血栓形成能の亢進はなかった。	N102013 (4.2.3.7.7.1)
NZW ウサギ	静脈内投与 (凍結乾燥剤)	単回投与	50、200 及び 1000	6M/群	生理食塩液及び溶媒と比較して血栓形成能の亢進はなかった。	N102018B (4.2.3.7.7.2)

M = 雄