ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

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

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
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 4
2.6.6.5. がん原性試験 4
2.6.6.6. 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7. 局所刺激性試験 4
2.6.6.7.1. ミニブタを用いた IgPro20 の局所刺激性試験 4
2.6.6.8. その他の毒性試験 7
2.6.6.9. 考察及び結論 7

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
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
ID	Intradermal route	皮内投与
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IM	Intramuscular route	筋肉内投与
SC	Subcutaneous route	皮下投与

2.6.6. 毒性試験の概要文

2.6.6.1.　まとめ

IgPro20 は 2013 年に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能又は効果で承認され、それ以降、ミニブタを用いた局所刺激性試験を GLP 適用下で実施したため、今回の一変申請資料に当該試験報告書を追加した。IgPro20 をミニブタに皮内投与、筋肉内投与及び皮下投与した際の局所刺激性について、海外で市販されている皮下注射用免疫グロブリン製剤の Beriglobin との比較により評価した。概して、IgPro20 投与に関連する局所反応は Beriglobin と類似していた。IgPro20 は Beriglobin（筋肉内及び皮下注射用の 16%免疫グロブリン製剤）と同様に、局所忍容性は良好であると考えられた（2.6.6.7.1、試験番号 43388 TAN）。

2.6.6.2.　単回投与毒性試験

該当試験なし

2.6.6.3.　反復投与毒性試験

該当試験なし

2.6.6.4.　遺伝毒性試験

該当試験なし

2.6.6.5.　がん原性試験

該当試験なし

2.6.6.6.　生殖発生毒性試験

該当試験なし

2.6.6.7.　局所刺激性試験

2.6.6.7.1.　ミニブタを用いた IgPro20 の局所刺激性試験

表 2.6.7－3、4.2.3.6.1 における試験報告書（試験番号 43388 TAN）

本試験にミニブタ（Göttingen minipig）を 8 例使用し（雌雄各 4 例）、2 群に割り付けた。試験に用いた投与経路のうち、皮下投与は IgPro20 の臨床投与経路のために設定し、皮内投与と筋肉内投与は誤投与の場合を想定して選択した。被験物質 IgPro20（ロット番号：[redacted]）及び対照物質 Beriglobin（ロット番号：[redacted]）の投与容量を調整し、免疫グロブリンとして同一量で投与した［IgPro20 の免疫グロブリン G（IgG）濃度：200 mg/mL、Beriglobin の IgG 濃度：160 mg/mL］。陰性対照として、生理食塩液を被験物質又は対照物質の場合と同一容量で投

与した。被験物質又は対照物質、及び陰性対照物質を表 2.6.6－1、表 2.6.6－2 及び図 2.6.6－1 に示すとおり、各動物の 6 ヵ所に投与した。

表 2.6.6－1　IgPro20 投与群への投与方法

投与群	1					
動物	雄 2 例、雌 2 例					
被験物質・溶媒対照	IgPro20 (200 mg/mL)			生理食塩液		
動物の左右側	左側			右側		
動物当たりの投与量	40 mg	600 mg	5000 mg	0	0	0
動物当たりの投与容量	200 µL	3 mL	25 mL	200 µL	3 mL	25 mL
体重当たりの投与量 [a]	3.33 mg/kg	50 mg/kg	417 mg/kg	0	0	0
投与速度	スローボーラス	スローボーラス	25 mL/h	スローボーラス	スローボーラス	25 mL/h
投与部位番号	1	2	3	4	5	6
投与経路	ID	IM	SC	ID	IM	SC

ID：皮内投与、IM：筋肉内投与、SC：皮下投与、　a：動物体重は 12 kg と想定

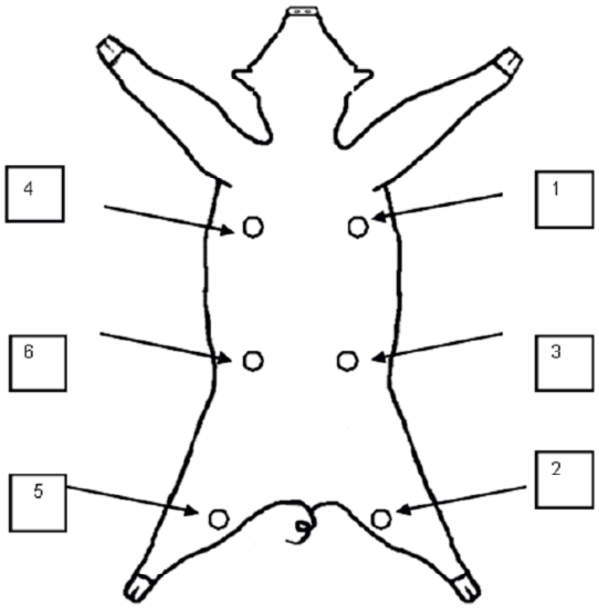
表 2.6.6－2　Beriglobin 投与群への投与方法

投与群	2					
動物	雄 2 例、雌 2 例					
対照物質・溶媒対照	Beriglobin (160 mg/mL)			生理食塩液		
動物の左右側	左側			右側		
動物当たりの投与量	40 mg	600 mg	5000 mg	0	0	0
動物当たりの投与容量	250 µL	3.75 mL	31.25 mL	250 µL	3.75 mL	31.25 mL
体重当たりの投与量 [a]	3.33 mg/kg	50 mg/kg	417 mg/kg	0	0	0
投与速度	スローボーラス	スローボーラス	25 mL/h	スローボーラス	スローボーラス	25 mL/h
投与部位番号	1	2	3	4	5	6
投与経路	ID	IM	SC	ID	IM	SC

ID：皮内投与、IM：筋肉内投与、SC：皮下投与、　a：動物体重は 12 kg と想定

図 2.6.6－1　動物の投与部位位置

動物の腹部側を示す



投与は 1 回投与とし、投与後 3 日間、動物を観察した（投与後 72 時間観察した後、4 日目に剖検）。観察期間中、動物の生死の確認を 1 日 2 回、一般状態の観察は 1 日に少なくとも 1 回行った。局所反応の評価のために投与部位の観察を詳細に行った。

体重は投与開始前、投与日及び剖検前にそれぞれ少なくとも 1 回測定し、摂餌量については 1 日 1 回確認した（記録せず）。

血液学的検査及び血液化学的検査は、投与前及び投与終了時に全動物について実施した。

剖検後、全動物の投与部位について肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。筋肉内投与部位に関しては、組織固定後、約 5 mm で切り出した 3 切片の標本を作製し、肉眼的観察及び病理組織学的変化を観察した。皮内及び皮下投与部位に関しては、各投与部位で 1 切片の標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

<u>結果</u>

IgPro20 投与による局所反応は、Beriglobin 投与による局所反応とよく類似しており、皮下投与による投与部位で、生理食塩液の皮下投与部位に比べて軽度から中等度の一過性の肥厚が約半数の動物に観察された。

投与後の血液学的及び血液化学的パラメータに関連する変化はみられなかった。

投与部位に認められた大部分の所見は投与手技に関連するものであった。病理組織学的検査では、皮内投与部位における Beriglobin 投与に関連する所見（単核球の浸潤及び線維過形成又は線維化）が認められた。筋肉内投与部位では、IgPro20 投与によるこれらの所見の出現頻度は Beriglobin 投与よりも僅かに高かった。皮下投与部位では、IgPro20 投与に関連した軽度の皮下浮腫又はコラーゲン分解を除き、被験物質及び対照物質投与による病変は認められなかった。

結論

一般状態の観察では、IgPro20 投与による局所反応は、Beriglobin 投与による局所反応によく類似しており、生理食塩液の投与部位と比較して、皮下投与による投与部位の軽度から中等度の一過性の肥厚が認められた。IgPro20 及び Beriglobin の皮内及び筋肉内投与では、投与に関連する局所反応は誘起されなかった。

病理組織学的検査では、皮内投与部位での Beriglobin 投与に関連した所見は単核球の浸潤及び線維過形成又は線維化に限定された。筋肉内投与部位では、IgPro20 投与によるこれらの所見の出現頻度は、観察した全切片でみると Beriglobin 投与よりも僅かに高かった（IgPro20 投与群で 4 例中 4 例、Beriglobin 投与群で 4 例中 2 例に所見あり）。皮下投与部位では、雄 2 例及び雌 1 例にみられた IgPro20 投与に関連する軽度の皮下浮腫又はコラーゲン分解を除き、被験物質及び対照物質投与による病変は観察されなかった。この所見は程度が弱く、溶媒の皮下投与部位でよく認められる所見であることから、毒性とは考えられなかった。

以上、総合的に評価すると、IgPro20 及び Beriglobin 投与に関連する変化は類似しており、両剤の局所忍容性は良好であった。

2.6.6.8.　その他の毒性試験

該当試験なし

2.6.6.9.　考察及び結論

考察及び結論は 2.6.6.7.1 に示した。

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

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

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.7. 毒性試験概要表 4
2.6.7.1. 毒性試験：一覧表 4
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 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 5
2.6.7.4. 毒性試験：被験物質一覧 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 7
2.6.7.7. 反復投与毒性試験：重要な試験 7
2.6.7.8. In Vitro 遺伝毒性試験 7
2.6.7.9. In Vivo 遺伝毒性試験 7
2.6.7.10. がん原性試験 7
2.6.7.11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 7
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 7
2.6.7.13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 7
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 7
2.6.7.15. 新生児を用いた試験 7
2.6.7.16. 局所刺激性試験 8
2.6.7.17. その他の毒性試験 10

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
bw	Body weight	体重
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
ID	Intradermal route	皮内投与
IM	Intramuscular route	筋肉内投与
SC	Subcutaneous route	皮下投与

2.6.7. 毒性試験概要表

2.6.7.1.　毒性試験：一覧表

表 2.6.7－1　毒性試験：一覧表

被験物質：IgPro20

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location	
								Vol.	Section
Local Tolerance	Minipig / Göttingen	SC, IM, ID	Single-dose (72-hour observation)	IgPro20 and Beriglobin: 417 (SC) 50 (IM) 3.33 (ID)	Yes	[redacted]	43388 TAN		4.2.3.6.1

SC: subcutaneous route; IM: intramuscular route; ID: intradermal route　　a: assuming animal body weight = 12 kg.

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

該当試験なし

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

該当試験データなし

2.6.7.4.　毒性試験：被験物質一覧

表 2.6.7－2　使用ロット

被験物質：IgPro20

Batch No.	Purity (%)	Study No.	Type of Study
[redacted]	99.2 (IgG)	43388 TAN	Local tolerance

2.6.7.5. 単回投与毒性試験

該当試験なし

2.6.7.6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当試験なし

2.6.7.7. 反復投与毒性試験：重要な試験

該当試験なし

2.6.7.8. In Vitro 遺伝毒性試験

該当試験なし

2.6.7.9. In Vivo 遺伝毒性試験

該当試験なし

2.6.7.10. がん原性試験

該当試験なし

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

該当試験なし

2.6.7.13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当試験なし

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

該当試験なし

2.6.7.15. 新生児を用いた試験

該当試験なし

2.6.7.16. 局所刺激性試験

表 2.6.7－3　局所刺激性試験

報告書標題：免疫グロブリン製剤をゲッチンゲンミニブタに皮内、筋肉内及び皮下投与した局所刺激性試験

被験物質：IgPro20

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Dose [a] (mg/kg bw)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study No. Location in CTD**
Minipig / Göttingen	SC, IM, ID	IgPro20 and Beriglobin: 417 (SC) 50 (IM) 3.33 (ID) Group 1: IgPro20 and Control 25 mL (SC) 3 mL (IM) 0.2 mL (ID) Group 2: Beriglobin and Control 31.25 mL (SC) 3.75 mL (IM) 0.25 mL (ID)	2/sex/group n=8	<u>IgPro20</u> SC: slight to moderate thickening; minimal to moderate degeneration/ regeneration of myofibers, infiltrate of mononuclear cells, hemorrhage and/or subcutaneous edema/collagen degradation associated with empty cavities and hypereosinophilic collagen fibers. IM: minimal or slight degeneration/regeneration of myofibers, infiltrate of mononuclear cells and/or hemorrhage; minimally higher incidence of the above findings than in saline. ID: no test article-related lesions. <u>Beriglobin</u> SC: slight to moderate thickening; minimal degeneration/regeneration of myofibers, infiltrate of mononuclear cells, hemorrhage and/or sero-cellular crust. IM: minimal or slight degeneration/regeneration of myofibers, infiltrate of mononuclear cells and/or hemorrhage; minimally higher incidence of the above findings than in saline. ID: minimal infiltrate of mononuclear cells (in subcutis perivascular location) and subcutaneous fibroplasia/fibrosis.	43388 TAN Section 4.2.3.6.1

SC: subcutaneous route; IM: intramuscular route; ID: intradermal rout　a: assuming animal body weight = 12 kg.

表 2.6.7－3　局所刺激性試験（続き）

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Dose [a] (mg/kg bw)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study No. Location in CTD**
Minipig / Göttingen	SC, IM, ID		2/sex/group n=8	Control (Isotonic saline) SC: minimal to slight degeneration/regeneration of myofibers, infiltrate of mononuclear cells, hemorrhage (up to moderate), sero-cellular crust, hyperkeratosis and/or erosion/ulcer (group 1 and 2). IM: minimal or slight degeneration/regeneration of myofibers, infiltrate of mononuclear cells, and/or hemorrhage (group 1 and 2). ID: minimal sero-cellular crust (group 1).	43388 TAN Section 4.2.3.6.1
Conclusion: The above-described findings were seen in isotonic saline injected sites with the exception of the subcutaneous edema/collagen degradation. It was considered that the lesions related to IgPro20 or Beriglobin were overall similar and locally well tolerated.					

SC: subcutaneous route; IM: intramuscular route; ID: intradermal route　a: assuming animal body weight = 12 kg.

2.6.7.17. その他の毒性試験

該当試験なし