

**乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
ラビピュール筋注用**

**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

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

目次

| | |
|---|----|
| 目次 | 2 |
| 略号表 | 3 |
| 用語の説明 | 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 (4.2.3.1.1 : 501464 試験) | 6 |
| 2.6.6.3 反復投与毒性試験 | 7 |
| 2.6.6.4 遺伝毒性試験 | 8 |
| 2.6.6.5 がん原性試験 | 9 |
| 2.6.6.6 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1.1 : P130649 試験、4.2.3.5.2.1 : P130649 試験、4.2.3.5.3.1 : P130649 試験、4.2.3.5.1.2 : P130647 試験) | 9 |
| 2.6.6.7 局所刺激性試験 | 10 |
| 2.6.6.8 考察及び結論 | 10 |
| 2.6.6.9 図表 | 11 |

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

略号表

| 略号 | 省略しない表記 | 日本語表記 |
|-----|---------------------------|------------------------|
| CTD | Common Technical Document | コモンテクニカルドキュメント |
| 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 |
| SD | Sprague Dawley rat | スプラグドーリー系ラット |

用語の説明

| 用語 | 説明 |
|-------------|--------------------------|
| Flury LEP 株 | ニワトリ胚初代培養細胞に馴化した狂犬病ウイルス。 |

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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

本剤の安全性を評価するために単回投与毒性試験（局所刺激性の評価を含む）、反復投与毒性試験（局所累積刺激性の評価を含む）及び生殖発生毒性試験をいずれも GLP 適合で実施した（表 2.6.6.1-1）。これらの試験項目は「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」において要求されている評価項目を満たしている。

試験の動物種には本剤に含有される抗原に対する感受性を有する動物種の中からワクチンの毒性試験で汎用されているウサギ（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験）及びラット（反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験）を選択した。なお、本剤の毒性試験の中で採取した血清を用いて、本剤の投与により抗体が産生されることをウサギ反復投与毒性試験、ラット反復投与毒性試験及びラット生殖発生毒性試験の中で確認した（非 GLP）。

いずれの試験にも抗原量が 2.5 IU 以上の製剤を使用した。投与量は「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」を参考に、ウサギの試験では臨床での 1 回接種量と同じ 1.0 mL/body とし、ラットの試験では筋肉内に投与可能な 0.2 mL/body とした。本剤は臨床では成人に 1.0 mL/dose 接種され、この接種量は本剤が適用される成人の標準的な体重（約 60 kg）を基に換算すると 0.017 mL/kg に相当する。このため、ウサギ単回投与毒性試験及びウサギ反復投与毒性試験の投与量 1.0 mL/body はウサギの体重（約 3 kg）当たりに換算すると 0.33 mL/kg になり、これは成人への接種量の約 19 倍に相当する。同様に、ラット反復投与毒性試験の投与量 0.2 mL/body はラットの体重（雄で約 400 g まで）当たりに換算すると 0.50 mL/kg になり、成人への接種量の約 29 倍に相当する。また、ラット生殖発生毒性試験では雌性生殖能を評価し、妊娠ラットの体重（約 400 g）当たりに換算すると 0.50 mL/kg になり、これは成人女性の 8 割以上が含まれる体重幅の最小体重を約 45 kg とすると成人女性への接種量（0.022 mL/kg）の約 23 倍に相当する。なお、Zagreb 法で初回投与時に 2 mL/body 投与する場合には体重換算で 0.033 mL/kg となるため、各試験の投与量の体重換算比は上述の半分になる。また、本剤は臨床で間歇筋肉内接種されることを考慮し、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験とともに間歇筋肉内投与とした。反復投与毒性試験では、本剤は臨床で曝露後免疫スケジュールにおいて 4~6 回筋肉内接種されるため、同一部位への 6 回筋肉内投与で評価し、局所累積刺激性も評価した。

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

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム

| 試験の種類及び期間 | 投与経路 | 動物種 | CTD 記載箇所 |
|---|------|-----|---|
| 単回投与毒性 | | | |
| 単回投与毒性試験 | 筋肉内 | ウサギ | 4.2.3.1.1 |
| 反復投与毒性 | | | |
| 6週間間歇反復投与毒性試験及び2週間回復性試験 | 筋肉内 | ウサギ | 4.2.3.2.1 |
| 4週間間歇反復投与毒性試験及び4週間回復性試験 | 筋肉内 | ラット | 4.2.3.2.2 |
| 生殖発生毒性 | | | |
| 雌受胎能、胚・胎児発生及び出生前及び出生後の発生 並びに母体の機能の評価 | 筋肉内 | ラット | 4.2.3.5.1.1 4.2.3.5.2.1 4.2.3.5.3.1 |
| 雄性生殖能 | 筋肉内 | ウサギ | 4.2.3.5.1.2 |

(1) 単回投与毒性試験

ウサギに本剤の 1.0 mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量) を単回筋肉内投与 (左右の大腿部に 0.5 mL/site) し、投与後 2 及び 14 日目に剖検した。その結果、本剤の筋肉内投与による概略の致死量は 1.0 mL/body 超であった。一般状態、投与部位の観察、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、血液生化学的検査及び器官重量では雌雄とともに本剤の投与に起因した変化は認められなかった。血液学的検査では投与後 2 日目にフィブリノゲンの高値が見られたが、投与後 14 日目には回復した。病理組織学的検査では投与後 2 日目には投与部位の筋炎及び炎症性細胞浸潤が見られたが、投与後 14 日目には回復傾向が見られた。これらの変化以外に全身性の毒性変化は見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ウサギ反復投与毒性試験

ウサギに本剤の 1.0 mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量) を 1 週間間隔で 5 回投与し、5 回目投与 2 週後に更に 1 回の計 6 回筋肉内投与した。陰性対照として生理食塩液を同様に筋肉内投与した。最終投与後 2 日目の剖検では異常は認められず、病理組織学的検査では雌雄とともに投与部位にリンパ球及び偽好酸球の浸潤が見られた。一般状態、体重、摂餌量、体温、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量では雌雄とともに本剤の投与に起因した変化は認められなかった。2 週間の休薬期間終了後には、本剤の投与部位の病理組織学的変化は継続していたが、投与期間終了時に比べ、程度及び発生率共に回復傾向を示した。これらの投与局所反応は不活化ワクチン投与で予測される変化であることより、無毒性量は 1.0 mL/body (予定臨床用量と同じ) と判断した。

2) ラット反復投与毒性試験

ラットに本剤の 0.2 mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 29 倍量) を 0、3、7、14、21、28 日の計 6 回筋肉内投与 (左右の大腿部に 0.1 mL/site) した。陰性対照として生理食塩液を同様

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

に筋肉内投与した。最終投与後 2 日目の剖検では異常は認められず、病理組織学的検査では雌雄ともに投与部位にごく軽度から軽度のリンパ球及び組織球の浸潤が見られた。また、所属リンパ節（鼠径、膝窩）において免疫反応に起因したリンパ濾胞の過形成が見られた。一般状態、投与部位の観察、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量では雌雄ともに本剤の投与に起因した変化は認められなかった。4 週間の休薬期間終了後には、投与部位及びリンパ節の変化は回復傾向を示した。これらの投与局所反応及び投与に起因する免疫反応はいずれもワクチン投与で予測される変化であることより、無毒性量は 0.2 mL/body と判断した。

(3) 生殖発生毒性試験

雌性生殖能の評価としてラットに本剤の 0.2 mL/body(体重換算で予定臨床用量の約 23 倍量)を、交配前 28、14 日及び妊娠 0、6、12、17 日、哺育 7 日に大腿部筋肉内に投与した（合計 7 回）。陰性対照として生理食塩液を同様に筋肉内投与した。妊娠 20 日目に帝王切開して胎児を検査した結果、催奇形性は認められなかった。また、一部の母動物を哺育 21 日目まで飼育して剖検した結果、母体機能への影響は認められず、これらの母動物の出生児の身体的発達及び行動機能等について評価した結果、出生児の発達への影響は認められなかった。

また、雄性生殖能についてはウサギ反復投与毒性試験の中で評価した。性成熟した雄性動物を用いて、生殖器を病理検査した。6 週間間歇投与した最終投与後 2 日目及び 2 週目に剖検し、精巣、精巣上体、前立腺及び精囊について病理検査を実施した。その結果、各器官の剖検、器官重量及び病理組織検査に異常は見られず、雄性生殖器への影響を懸念する所見は認められなかった。

(4) 局所刺激性試験

筋肉内投与時の刺激性を上記のウサギ単回投与毒性試験及びウサギ反復投与毒性試験により検討した。

単回投与毒性試験では、本剤の 1.0 mL/body（予定臨床用量）をウサギの左右の大腿部に 0.5 mL/site ずつ 1 回投与し、投与後 2 及び 14 日目に解剖して投与部筋肉の変化を肉眼的及び病理組織学的に評価した。その結果、投与後 2 日目に筋炎、炎症性細胞浸潤及び出血が見られたが、投与後 14 日目には回復傾向が見られた。

反復投与毒性試験では、本剤の 1.0 mL/body（予定臨床用量）をウサギの左の大腿部の同一部位に 1 週間間隔で 5 回投与し、5 回目投与 2 週後に更に 1 回の計 6 回筋肉内投与した。最終投与後 2 及び 14 日目に解剖して投与部筋肉の変化を肉眼的及び病理組織学的に評価した。その結果、本剤では最終投与後 2 日目に軽度の炎症性細胞浸潤が見られた。最終投与後 14 日目でも炎症性細胞浸潤は持続していたが、変化の程度や発生率は軽減傾向にあった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1 : 501464 試験）

本剤の 1 mL/body（体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量）を 1 群雌雄各 4 匹のニュージーランドホワイトウサギ（試験開始時：約 3 箇月齢）の左右の大腿部に 0.5 mL/site ずつ単回筋肉内投与した。陰性対照として溶媒の 0.5 mL/body を片側の大腿部に筋肉内投与した。投与後 14 日

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

間の観察期間中、一般状態観察、投与部位の観察、体重測定、摂餌量測定、体温測定、眼科的検査、血液学的検査及び血液生化学的検査を経時的に実施した。各群雌雄各 2 匹を投与後 2 及び 14 日目にそれぞれ剖検し、器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。

一般状態観察、投与部位の観察、体重測定、摂餌量測定、体温測定、眼科的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量測定に本剤による影響は見られなかった。血液学的検査では投与後 2 日目にフィブリノゲンの高値が見られたが、投与後 14 日目には回復した。病理組織学的検査では投与後 2 日目に投与部位の筋炎、炎症性細胞浸潤及び出血が見られたが、投与後 14 日目には回復傾向が見られ、その他の器官・組織に本剤の影響はなかった。

以上のように本剤投与による投与局所反応及び投与局所反応に起因すると考えられる変化が認められたが、いずれも不活化ワクチン投与で予測される変化であり、全身性の毒性変化は見られなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

(1) ウサギ 6 週間間歇筋肉内投与及び 2 週間回復性試験 (4.2.3.2.1 : P130647 試験)

本剤の 1 mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量) を 1 群雌雄各 10 匹の日本白色種ウサギ (試験開始時 : 16 週齢) の大腿部に 6 週間間歇筋肉内投与した。本剤は臨床で間歇投与されるため、本試験でも間歇投与とし、1 週間間隔で 5 回投与し、5 回目投与 2 週後に更に 1 回の計 6 回筋肉内投与した。陰性対照として生理食塩液を本剤と同様に筋肉内投与した。投与期間中、一般状態観察、投与部位の観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、及び血液生化学的検査を経時的に実施した。各群雌雄 5 匹を最終投与後 2 日目に剖検し、器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。各群雌雄各 5 匹は回復群として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査を実施し、2 週間の休薬期間後に剖検して器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。トキシコキネティクスは実施しなかった。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量において、本剤による影響は見られなかった。また、本剤の投与局所の観察では各投与日の翌日に投与部位の皮下に鬱血が雌雄共に散見されたが、投与 4 日後には完全に消失した。この鬱血は最終投与後 2 日目の剖検により皮下出血であることを確認した。最終投与後 2 日目の剖検では、投与部位以外の全身の諸器官に本剤による影響は見られなかった。病理組織学的検査では、雌雄共に本剤の投与部筋肉内にリンパ球及び偽好酸球などの炎症性細胞浸潤が見られた。

休薬期間終了後では、投与期間終了時に見られた本剤の投与部位の病理組織学的変化は継続していたが、投与期間終了時に比べ、程度及び発生率共に回復傾向を示した。それ以外の検査項目に本剤の投与に起因した変化は認められなかった。

以上のように本剤では投与局所反応が見られたが、いずれの変化もワクチン投与で予測されるものであり、これらの変化以外に全身性の毒性変化は見られなかったため、本試験条件下での本剤の無毒性量は 1.0 mL/body と判断した。なお、ウサギへの 1.0 mL/body 投与は体重換算で 0.33 mL/kg (体重約 3.0 kg のウサギに 1.0 mL 投与) に当たり、ヒトの接種量 0.017 mL/kg (体重 60 kg の成人に 1.0 mL 投与) の約 19 倍量に相当する。

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

また、本剤を投与した雌雄のウサギについて投与期間終了時及び休薬期間終了時に採血して本剤に対する抗体検査を非 GLP で実施した結果、いずれの個体においても投与前に比べて抗体価の上昇が見られ、ウサギは動物種として適切であったと考えられた。

(2) ラット 4 週間間歇筋肉内投与及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.2 : P150001 試験)

本剤の 0.2 mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 29 倍量) を 1 群雌雄各 15 匹の SD ラット (試験開始時 : 5 週齢) の大腿部に 4 週間間歇筋肉内投与 (左右の大腿部に 0.1 mL/site) した。本剤は臨床で間歇投与されるため、本試験でも間歇投与とし、0、3、7、14、21、28 日の計 6 回筋肉内投与した。陰性対照として生理食塩液を本剤と同様に筋肉内投与した。投与期間中、一般状態観察、投与部位の観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査を経時的に実施した。各群雌雄 10 匹を最終投与後 2 日目に剖検し、器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。各群雌雄各 5 匹は回復群として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施し、4 週間の休薬期間後に剖検して器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。トキシコキネティクスは実施しなかった。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量において、本剤による影響は見られなかった。最終投与後 2 日日の剖検では、投与部位を含む全身の諸器官に異常は見られなかった。病理組織学的検査では、雌雄ともに投与部位にごく軽度から軽度のリンパ球及び組織球の浸潤が見られた。また、所属リンパ節 (鼠径、膝窩) において免疫反応に起因したリンパ濾胞の過形成が見られた。

休薬期間終了後では、投与期間終了時に見られた本剤の投与部位及びリンパ節の病理組織学的变化は継続していたが、投与期間終了時に比べ、程度及び発生率共に回復傾向を示した。それ以外の検査項目に本剤の投与に起因した変化は認められなかった。

以上のように本剤では投与局所反応及び投与に起因する免疫反応が見られたが、いずれの変化もワクチン投与で予測されるものであり、これらの変化以外に全身性の毒性変化は見られなかったため、本試験条件下での本剤の無毒性量は 0.2 mL/body と判断した。なお、ラットへの 0.2 mL/body 投与は体重換算で約 0.50 mL/kg (雄で体重約 400 g まで) に当たり、ヒトの接種量 0.017 mL/kg (体重 60 kg の成人に 1.0 mL 投与) の約 29 倍量に相当する。

また、本剤を投与した雌雄のラットについて投与期間終了時及び休薬期間終了時に採血して本剤に対する抗体検査を非 GLP で実施した結果、いずれの個体においても投与前に比べて抗体価の上昇が見られ、ラットは動物種として適切であったと考えられた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

本剤の有効成分は不活化した狂犬病ウイルス (Flury LEP 株) 抗原を精製して界面活性剤処理して得たタンパク質である。このような不活化された抗原タンパク質が DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考え難いため、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、有効成分に対する遺伝毒性試験の必要性は低いと判断し、試験は実施しなかった。

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

2.6.6.5 がん原性試験

反復投与毒性試験では、投与部位の局所反応以外に本剤による器質的変化は見られず、がん原性が懸念される所見はなかった。また、本剤の用法は投与回数が限定されていることも考慮し、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、がん原性試験は必要ないと判断し、実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1.1 : P130649 試験、4.2.3.5.2.1 : P130649 試験、4.2.3.5.3.1 : P130649 試験、4.2.3.5.1.2 : P130647 試験)

雌受胎能、胚・胎児発生及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能について、1つの試験で評価した。0.2 mL/body (体重換算で予定臨床用量の約23倍量) の本剤を48匹のSDラット(試験開始時:6週齢)に交配前28、14日及び妊娠0、6、12、17日、哺育7日に大腿部筋肉内に投与した(合計7回、ただし哺育7日の投与は自然分娩群のみ実施)。投与は左右の大腿部筋肉の同一部位に各0.1 mLずつ計0.2 mL/body投与した。陰性対照として生理食塩液0.2 mL/bodyを本剤と同様に筋肉内投与した。妊娠20日に各群24匹の母動物を帝王切開し(帝王切開群)、胎児検査及び肉眼的な胎盤観察を実施した。母動物については、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、性周期、交尾行動(交尾率)、交尾所要日数、受胎率、黄体数、着床数及び着床前・後胚死亡率を評価した。胎児については、胎児数、胎児重量、性比、外表検査、骨格検査及び内臓検査を実施した。

各群残り24匹の母動物は哺育21日に剖検した(自然分娩群)。母動物については、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、妊娠期間、分娩時の状態及び出産率を評価した。出生児は、一般状態観察、出生児数、体重測定、身体的発達(耳介展開、毛生、切歯萌出、眼瞼開存)、行動機能検査(面正向反射、同側屈曲反射、視覚性踏み直し反射)を実施し、出生率、4日生存率及び離乳率を算出し、21日齢で剖検した。

妊娠20日に剖検した帝王切開群では、本剤の投与において母動物の一般状態、体重、摂餌量、性周期、交尾行動、交尾所要日数、受胎率、黄体数、着床数、着床前・後胚死亡率、胎盤観察に異常は見られなかった。また、胎児についても胎児数、胎児重量、性比、外表検査、骨格検査及び内臓検査に異常は見られず、催奇形性は認められなかった。

哺育21日に剖検した自然分娩群では本剤の投与において、母動物の一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、分娩時の状態、出産率及び剖検に異常は見られなかった。出生児についても、一般状態、出生児数、体重、身体的発達及び行動機能検査に異常は見られなかった。

以上のことより、母動物の一般毒性学的無毒性量及び母動物の機能に対する無毒性量、胚・胎児に対する無毒性量並びに出生児に対する無毒性量はいずれも0.2 mL/body(体重換算で予定臨床用量の約23倍量)と判断した。

なお、本剤を投与した母動物、胎児及び出生児について剖検時に採血して本剤に対する抗体検査を非GLPで実施した結果、いずれの個体においても抗体価の上昇が見られ、ラットは試験動物として適切であったと考えられた。

また、雄性生殖能についてはウサギ反復投与毒性試験の中で評価した。性成熟した雄性動物を用いて、生殖器を病理検査した。6週間間歇投与した最終投与後2日目及び2週目に剖検し、精巣、精巣上体、前立腺及び精囊について病理検査を実施した。その結果、各器官の剖検、器

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

官重量及び病理組織検査に異常は見られず、雄性生殖器への影響を懸念する所見は認められなかつた。

2.6.6.7 局所刺激性試験

(1) 単回投与による筋肉局所刺激性試験 (4.2.3.6.1 : 501464 試験)

本剤を1群雌雄各4匹のニュージーランドホワイトウサギ(試験開始時:約3箇月齢)の左右の大腿部に0.5mL/siteずつ単回筋肉内投与した。陰性対照として溶媒の0.5mL/siteを片側の大腿部に筋肉内投与した。各群雌雄各2匹を投与後2日目及び14日目に安楽殺し、投与部筋肉の変化を肉眼的及び病理組織学的に評価した。

その結果、投与後2及び14日目ともに本剤による肉眼的変化は見られなかつた。病理組織学的検査では投与後2日目に筋炎(ごく軽度～軽度)、炎症性細胞浸潤(軽度)及び出血(ごく軽度～中等度)が見られた。投与後14日目には筋炎は消失し、炎症性細胞浸潤及び出血は見られたが、いずれも回復傾向が見られ、本剤投与による強い変化は見られなかつた。

(2) 反復投与による筋肉局所累積刺激性試験 (4.2.3.6.2 : P130647 試験)

本剤の1mL/siteを1群雌雄各10匹の日本白色種ウサギ(試験開始時:16週齢)の大腿部に6週間間歇筋肉内投与した。本剤は臨床で間歇投与されるため、本試験でも間歇投与とし、1週間間隔で5回投与し、5回目投与2週後に更に1回の計6回筋肉内投与した。陰性対照として生理食塩液を本剤と同様に筋肉内投与した。最終投与後2及び14日目に各群雌雄各5匹ずつ安楽殺し、投与部位及び近傍のリンパ節(腸骨リンパ節、膝窩リンパ節、鼠径リンパ節)を肉眼的及び病理組織学的に評価した。

投与部位の評価では、最終投与後2日目の剖検において、本剤の雄1例に投与部位の筋肉に暗赤色斑が見られたが、陰性対照群でも同様の変化が見られたことより、注射による物理的な影響と判断した。雌雄共に本剤の投与部筋肉内にリンパ球及び偽好酸球などの炎症性細胞浸潤が見られたが、最終投与後14日目にはその変化は回復傾向にあつた。一方、近傍のリンパ節の評価では雌雄ともに陰性対照群との差は認められなかつた。

2.6.6.8 考察及び結論

本剤の安全性を評価するために単回投与毒性試験(局所刺激性の評価を含む)、反復投与毒性試験(局所累積刺激性の評価を含む)及び生殖発生毒性試験をいずれもGLP適合で実施した。

本剤の毒性試験ではウサギ単回投与毒性試験及びウサギ6週間間歇反復投与毒性試験で1.0mL/body(体重換算で予定臨床用量の約19倍量)を、ラット4週間間歇反復投与毒性試験で0.2mL/body(体重換算で予定臨床用量の約29倍量)を筋肉内投与したが、いずれの試験でも投与部位の局所反応若しくは投与局所反応に起因する変化以外、本剤の毒性を示唆する所見は見られず、単回投与及び反復投与のいずれにおいても変化の回復性が伺えた。投与部位の局所反応については、ウサギ単回投与毒性試験及びウサギ反復投与毒性試験(同一部位への反復筋肉内投与)で検討した結果、投与部位に炎症性細胞浸潤を主徴とする局所反応が見られたが、単回投与では強い変化ではなく、同一部位への反復投与でも軽度な炎症性細胞浸潤は見られたが局所反応の明らかな増強はなかつた。生殖発生毒性試験ではラットに0.2mL/body(体重換算で

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

予定臨床用量の約23倍量)を筋肉内投与し、雌受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能について評価したが、異常は見られなかった。また、ウサギ反復投与毒性試験の中で雄性生殖能についても評価したが、異常は見られなかった。

以上の本剤の毒性試験の結果より、本剤は投与局所反応及び投与局所反応に起因すると考えられる変化が認められるものの、今回実施した試験の投与用量の範囲では毒性は示さないと考えた。実際に臨床試験でも主な副作用は投与局所反応であり、非臨床試験に立ち戻って毒性を再度検討すべき副作用はなかった。このため、本剤を予定された用法・用量の範囲で臨床使用する限りでは、安全性上の問題はなく、惹起される投与局所の反応も許容されるものと考えた。

2.6.6.9 図表

本文中の該当箇所に記載した。

**乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
ラビピュール筋注用**

**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

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

目次

| | |
|--|----|
| 目次 | 2 |
| 略号表 | 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 | 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 | 4 |
| 2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧 | 5 |
| 2.6.7.5 単回投与毒性試験 | 5 |
| 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 | 5 |
| 2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 | 6 |
| 2.6.7.7.1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 | 6 |
| 2.6.7.7.2 ラット 4 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 | 8 |
| 2.6.7.8 <i>In Vitro</i> 遺伝毒性試験 | 9 |
| 2.6.7.9 <i>In Vivo</i> 遺伝毒性試験 | 9 |
| 2.6.7.10 がん原性試験 | 9 |
| 2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 | 9 |
| 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 | 10 |
| 2.6.7.12.1 雌受胎能、胚・胎児発生、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 | 10 |
| 2.6.7.12.2 雄性生殖能に関する試験 | 15 |
| 2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 | 17 |
| 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 | 17 |
| 2.6.7.15 新生児を用いた試験 | 17 |
| 2.6.7.16 局所刺激性試験 | 17 |
| 2.6.7.17 その他の毒性試験 | 17 |

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

略号表

| 略号 | 省略しない表記 | 日本語表記 |
|-----|---------------------------|------------------------|
| CTD | Common Technical Document | コモンテクニカルドキュメント |
| 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 |
| SD | Sprague Dawley rat | スプラグドーリー系ラット |
| TK | Toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| NA | Not Applicable | 該当なし |

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

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧表

被験物質：KD-357

| 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 | CTD記載箇所 |
|----------|------------------|------|-------------|------------------------------|-------|--------------------------|---------|---|
| 単回投与毒性試験 | ウサギ/ニュージーランドホワイト | 筋肉内 | 単回 | 1.0 mL/body | 適 | [REDACTED] | 501464 | 4.2.3.1.1 |
| 反復投与毒性試験 | ウサギ/日本白色種 | 筋肉内 | 6週間 (間歇) | <u>1.0</u> <u>mL/body</u> | 適 | [REDACTED] [REDACTED] | P130647 | 4.2.3.2.1 |
| | ラット/SD | 筋肉内 | 4週間 (間歇) | <u>0.2</u> <u>mL/body</u> | 適 | [REDACTED] [REDACTED] | P150001 | 4.2.3.2.2 |
| 生殖発生毒性試験 | ラット/SD | 筋肉内 | | <u>0.2</u> <u>mL/body</u> | 適 | [REDACTED] [REDACTED] | P130649 | 4.2.3.5.1.1 4.2.3.5.2.1 4.2.3.5.3.1 |

下線は無毒性量

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

該当なし。

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

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧

表 2.6.7.4-1 被験物質一覧表（ロット毎）

被験物質：KD-357

| 製造番号 | 含量 | 試験番号 | 試験の種類 |
|---------|---|-------------------------------|---|
| 288011 | 狂犬病 Lower fiducial limit(>= 25%) : 2 IU/dose Estimated potency : 6 IU/dose Upper fiducial limit(<= 400%) : 18 IU/dose | 501464 | ウサギ単回投与毒性試験 |
| 522011A | 狂犬病 Lower fiducial limit(>= 25%) : 2.9 IU/dose Estimated potency : 5.3 IU/dose Upper fiducial limit(<= 400%) : 9.8 IU/dose | P130647 P150001 P130649 | ウサギ反復投与毒性試験 ラット反復投与毒性試験 ラット生殖発生毒性試験 |

2.6.7.5 単回投与毒性試験

表 2.6.7.5-1 単回毒性試験一覧表

被験物質：KD-357

| 動物種 /系統 | 投与 方法 | 投与量 | 性別及び一 群の動物数 | 最大非致 死量 | 概略の致 死量 | 特記すべき所見 | 試験番号 |
|--------------------------|----------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------------------|--------|
| ウサギ/ニュー ジーランドホ ワイト | 筋肉内 | 1.0 mL/b ody | 雌雄各 4 匹 | 1.0 mL/b ody | >1.0 mL/ body | 投与部位の筋炎、 炎症性細胞浸潤 及び出血 | 501464 |

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

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

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験

報告書の表題 : Six-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rabbits

Followed by a 2-Week Recovery Period

被験物質 : KD-357

動物種/系統 : ウサギ/日本白色種 投与期間 : 6 週間 試験番号 : P130647

試験開始週齢 : 16 週齢 休薬期間 : 2 週間 CTD 記載箇所 : 4.2.3.2.1

初回投与年月日 : 2013 年 11 月 13 日 投与方法 : 筋肉内 GLP 適用 : 適

溶媒/投与形態 : 水溶液

特記事項 : 投与は間歇投与 (1 週間に 1 回の頻度で 5 回、更に 2 週間後に 1 回の合計 6 回投与)
TK は実施せず

無毒性量 : 1 mL/body

表 2.6.7.7.1-1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 (1/2)

| 投与量 (mL/body) | 1.0 (対照 : 生理食塩液) | | 1.0 (KD-357) | |
|--------------------|------------------|--------|--------------|--------|
| 動物数 | M : 10 | F : 10 | M : 10 | F : 10 |
| 体温 | — | — | — | — |
| <u>特記すべき所見</u> | | | | |
| 死亡及び屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 | — | — | — | — |
| 摂餌量 | — | — | — | — |
| 一般状態 | — | — | — | — |
| 投与部位 (鬱血) [a] | 0 | 0 | 7 | 4 |
| 眼科的検査 | — | — | — | — |
| 血液学的検査 | — | — | — | — |
| 血液生化学的検査 | — | — | — | — |
| 尿検査 | — | — | — | — |
| 器官重量 | — | — | — | — |
| 剖検 | | | | |
| 検査例数 (最終投与後 2 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 暗赤色斑 (筋肉内) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 検査例数 (最終投与後 14 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | — | — | — | — |

— 特記すべき所見なし

[a] 剖検により皮下出血であることを確認した。

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

表 2.6.7.7.1-1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 (2/2)

| 投与量 (mL/body) | 1.0 (対照 : 生理食塩液) | | 1.0 (KD-357) | |
|--------------------|------------------|--------|--------------|--------|
| 動物数 | M : 10 | F : 10 | M : 10 | F : 10 |
| 病理組織学的検査 [b] | | | | |
| 検査例数 (最終投与後 2 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 投与部位 (大腿部筋肉) | | | | |
| 組織球浸潤 | 4 (±) | 5 (±) | 5 (±) | 5 (±) |
| リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 5 (+) | 5 (+) |
| 偽好酸球浸潤 | 0 | 0 | 4 (±) 1 (+) | 5 (±) |
| 出血 | 2 (±) | 4 (±) | 2 (±) | 2 (±) |
| 検査例数 (最終投与後 14 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 投与部位 (大腿部筋肉) | | | | |
| 組織球浸潤 | 0 | 0 | 2 (±) | 1 (±) |
| リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 5 (±) | 5 (±) |
| 偽好酸球浸潤 | 0 | 0 | 5 (±) | 3 (±) |

[b] 変化の程度 ± ごく軽度、+ 軽度、++ 中等度、+++ 重度

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

2.6.7.7.2 ラット 4 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験

報告書の表題 : Four-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period

被験物質 : KD-357

動物種/系統 : ラット/SD 投与期間 : 4 週間 試験番号 : P150001

試験開始週齢 : 5 週齢 休薬期間 : 4 週間 CTD 記載箇所 : 4.2.3.2.2

初回投与年月日 : 2015 年 2 月 4 日 投与方法 : 筋肉内 GLP 適用 : 適

溶媒/投与形態 : 水溶液

特記事項 : 投与は間歇投与 (0、3、7、14、21、28 日目の合計 6 回投与)

TK は実施せず

無毒性量 : 0.2 mL/body

表 2.6.7.7.2-1 ラット 4 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 (1/2)

| 投与量 (mL/body) | 0.2 (対照 : 生理食塩液) | | 0.2 (KD-357) | |
|----------------|------------------|--------|--------------|--------|
| 動物数 | M : 15 | F : 15 | M : 15 | F : 15 |
| <u>特記すべき所見</u> | | | | |
| 死亡及び屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 | — | — | — | — |
| 摂餌量 | — | — | — | — |
| 一般状態 | — | — | — | — |
| 投与部位 | — | — | — | — |
| 眼科的検査 | — | — | — | — |
| 血液学的検査 | — | — | — | — |
| 血液生化学的検査 | — | — | — | — |
| 尿検査 | — | — | — | — |
| 器官重量 | — | — | — | — |
| 剖検 | — | — | — | — |

— 特記すべき所見なし

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

表 2.6.7.7.2-1 ラット 4 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 (2/2)

| 投与量 (mL/body) | 0.2 (対照 : 生理食塩液) | | 0.2 (KD-357) | |
|---------------------|------------------|--------|--------------|-------------|
| 動物数 | M : 15 | F : 15 | M : 15 | F : 15 |
| 病理組織学的検査 [a] | | | | |
| 検査例数 (最終投与後 2 日目) | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 投与部位 (大腿部筋肉) | | | | |
| 組織球浸潤 | 2 (±) | 5 (±) | 4 (±) 4 (+) | 6 (±) 3 (+) |
| リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 6 (±) 4 (+) | 6 (±) 4 (+) |
| 鼠径リンパ節 | | | | |
| リンパ濾胞の過形成 | 0 | 0 | 6 (±) | 6 (±) |
| 膝窩リンパ節 | | | | |
| リンパ濾胞の過形成 | 0 | 0 | 1 (±) | 0 |
| 検査例数 (最終投与後 28 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 投与部位 (大腿部筋肉) | | | | |
| 組織球浸潤 | 3 (±) | 3 (±) | 3 (±) | 3 (±) |
| リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 (±) |
| 鼠径リンパ節 | | | | |
| リンパ濾胞の過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 (±) |

[a] 変化の程度 ± ごく軽度、+ 軽度、++ 中等度、+++ 重度

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験 : 重要な試験以外の試験

該当なし。

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

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 雌受胎能、胚・胎児発生、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

報告書の表題 : Study of the Effects of KD-357 on Fertility, Embryo-Fetal Development and Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function by Intermittent Intramuscular Injection in Rats

被験物質 : KD-357

動物種/系統 : ラット/SD 投与期間 : 交配前 28,14 日 試験番号 : P130649

妊娠 0,6,12,17 日

哺育 7 日

試験開始週齢 : 6 週齢 休薬期間 : 設定せず CTD 記載箇所 : 4.2.3.5.1.1
4.2.3.5.2.1

4.2.3.5.3.1

初回投与年月日 : 2013 年 12 月 10 日 投与方法 : 筋肉内 GLP 適用 : 適
溶媒/投与形態 : 水溶液

特記事項 : TK は実施せず

無毒性量 : 0.2 mL/body

表 2.6.7.12.1-1 生殖発生毒性試験：雌受胎能、胚・胎児発生、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 (1/5)

| 交配前期間検査 | | | |
|---------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 投与量 (mL/body) | | 0.2 (対照 : 生理食塩液) | 0.2 (KD-357) |
| 動物数 (雌) | | 48 | 48 |
| 一般状態 | 異常なし (例数) | 48 | 48 |
| 体重(g) | 投与開始 1 日 投与開始 15 日 投与開始 29 日 | 217.97 258.16 276.52 | 218.03 258.46 275.25 |
| 摂餌量(g/day) | 投与開始 1 日 投与開始 15 日 投与開始 29 日 | 18.94 21.34 19.16 | 18.58 21.11 18.41 |
| 性周期検査 | 発情周期 (日) 発情回数 (回) | 4.125 3.417 | 4.208 3.458 |
| 生殖能力検査 | 交尾所要日数 (日) 交尾率(%) 受胎率(%) | 2.1 100.0 100.0 | 2.8 ^[a] 100.0 100.0 |

[a] Student's t test or Welch test : p<0.05

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

表 2.6.7.12.1-1 生殖発生毒性試験：雌受胎能、胚・胎児発生、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 (2/5)

| 妊娠期間及び帝王切開時の検査 | | | | |
|----------------|---|---|------|--|
| 投与量 (mL/body) | | 0.2 (対照：生理食塩液) | | 0.2 (KD-357) |
| 動物区分 | | 帝王切開 | 自然分娩 | 帝王切開 |
| 交尾成立動物数 | | 24 | 24 | 24 |
| 妊娠動物数 | | 24 | 24 | 24 |
| 一般状態 | 異常なし (例数) | 24 | 24 | 24 |
| 体重(g) | 妊娠 0 日 妊娠 6 日 妊娠 12 日 妊娠 17 日 妊娠 20 日 | 278.15 309.43 339.37 378.62 425.79 | | 282.79 313.29 341.97 384.81 433.50 |
| 摂餌量(g/day) | 妊娠 6 日 妊娠 12 日 妊娠 17 日 妊娠 20 日 | 22.69 24.21 25.85 25.42 | | 23.23 24.56 26.37 25.60 |
| 剖検所見 | 異常なし (例数) | 24 | | 24 |
| 帝王切開 | 黄体数 着床数 着床前胚死亡率(%) 着床後胚死亡率(%) 早期吸收胚率(%) 後期吸收胚率(%) 生存胎児数 性比 生存胎児体重 g (雄) 生存胎児体重 g (雌) | 15.42 14.38 6.39 9.42 9.42 0.00 13.08 0.83 3.624 3.432 | | 16.29 15.46 4.50 9.55 9.31 0.25 13.92 1.21 ^[b] 3.577 3.363 |
| 胎盤所見 | 異常なし (例数) | 24 | | 24 |

[b] Chi-Square Test : p<0.05

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

表 2.6.7.12.1-1 生殖発生毒性試験：雌受胎能、胚・胎児発生、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 (3/5)

| 胎児の検査 | | | |
|---------------------|---|--|--|
| 投与量 (mL/body) | | 0.2 (対照：生理食塩液) | 0.2 (KD-357) |
| 検査胎児数 | | 314 | 334 |
| 外表検査 | 索状尾および 鎖肛の合併 (例数) | 0 | 1 |
| 骨格検査 ^[a] | 頸椎弓癒合 7腰椎 完全過剰肋骨 短小過剰肋骨 波状肋骨 胸骨非対称 胸骨二分骨化 胸骨分節裂 胸椎体二分骨化 | 0.00 0.00 1.12 (2) 10.06 (15) 0.00 1.12 (2) 1.12 (2) 0.00 0.52 (1) | 0.60 (1) 0.52 (1) 5.56 (4) 4.79 (9) 0.69 (1) 2.23 (4) 2.41 (4) 0.52 (1) 1.29 (2) |
| 骨化進行度 | 胸骨数 仙尾椎体数 仙尾椎弓数 (右) 仙尾椎弓数 (左) | 5.782 7.860 5.893 5.912 | 5.652 7.822 5.769 5.752 ^[c] |
| 内臓検査 ^[d] | 腎孟拡張 心室中隔欠損 尿管拡張 胸腺頸部遺残 | 0.00 0.00 3.29 (6) 1.88 (3) | 0.52 (1) 0.98 (2) 3.98 (7) 2.75 (5) |

[c] Wilcoxon's rank sum test : p<0.01

[d] 異常が認められた胎児の発現率。 () 内は発現胎児数。

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

表 2.6.7.12.1-1 生殖発生毒性試験：雌受胎能、胚・胎児発生、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 (4/5)

| 分娩・哺育期間中の検査（母動物） | | | |
|------------------|----------------------|----------------|--------------|
| 投与量 (mL/body) | | 0.2 (対照：生理食塩液) | 0.2 (KD-357) |
| 分娩動物数 | | 24 | 24 |
| 分娩成績 | 妊娠期間 (日) | 22.13 | 22.38 |
| | 着床数 (離乳剖検時検査) | 14.63 | 15.17 |
| | 出産率(%) | 100.0 | 100.0 |
| | 分娩異常 (例数) | 0 | 0 |
| 一般状態 | 異常なし (例数) | 24 | 24 |
| 体重(g) | 哺育 0 日 | 324.96 | 325.53 |
| | 哺育 7 日 | 355.98 | 355.12 |
| | 哺育 14 日 | 355.43 | 357.60 |
| | 哺育 21 日 | 334.13 | 334.08 |
| 摂餌量(g/day) | 哺育 1 日 | 20.10 | 21.74 |
| | 哺育 7 日 | 48.83 | 47.87 |
| | 哺育 14 日 | 59.97 | 62.37 |
| | 哺育 21 日 | 78.12 | 79.43 |
| 剖検所見 | 異常なし (例数) | 23 | 24 |
| | 腎孟拡張 (片側性) | 1 | 0 |
| F1 児の検査 | | | |
| 分娩時観察 | 出生時生存児数 (一腹当りの児数) | 336(14.0) | 341(14.2) |
| | 出生時死亡児数 | 0 | 3 |
| | 出生率(%) | 95.737 | 94.117 |
| | 性比 | 1.007 | 0.952 |
| | 外表異常児の出現率(%) | 0.0 | 0.0 |
| 生存率 | 4 日生存率(%) | 97.482 | 98.489 |
| | 離乳率(%) | 100.0 | 99.479 |

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

表 2.6.7.12.1-1 生殖発生毒性試験：雌受胎能、胚・胎児発生、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 (5/5)

| F1 児の検査 | | | | | |
|---------------|---------------------|----------------|--------|----------------------|-------------------------------|
| 投与量 (mL/body) | | 0.2 (対照：生理食塩液) | | 0.2 (KD-357) | |
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 児数調整後の児動物数 | | 97 | 94 | 89 | 102 |
| 一般状態 | 異常なし (例数) | 97 | 94 | 89 | 101 (1 例死亡) ^[e] |
| 体重(g) | 生後 0 日 (同腹児の平均値) | 6.565 | 6.25 | 6.889 ^[f] | 6.526 |
| | 生後 4 日 | 11.387 | 10.883 | 11.563 | 11.172 |
| | 生後 7 日 | 19.302 | 18.633 | 19.483 | 18.942 |
| | 生後 14 日 | 40.755 | 39.549 | 40.677 | 39.498 |
| | 生後 21 日 | 64.595 | 62.883 | 65.335 | 63.415 |
| 身体的発達 | 耳介展開 (生後 4 日の完成率%) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| | 毛生 (生後 8 日の完成率%) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| | 切歯萌出 (生後 12 日の完成率%) | 98.958 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| | 眼瞼開存 (生後 15 日の完成率%) | 98.958 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| | | | | | |
| 行動機能検査 | 面正向反射 (生後 6 日) | 100.0 | 97.917 | 100.0 | 100.0 |
| | 同側屈曲反射 (生後 5 日) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| | 視覚性踏み直し反射 (生後 16 日) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 剖検所見 | 異常なし (例数) | 97 | 93 | 89 | 100 |
| | 腎盂拡張 (片側性) | 0 | 1 | 0 | 1 |

[e] 生後 10 日に死亡。ケージ内に存在せず母動物による食殺と判断された。対照群でもしばしば見られることがあり被験物質投与に起因するものではないと考えられた。

[f] Student's t test or Welch test : p<0.05

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

2.6.7.12.2 雄性生殖能に関する試験

「2.6.7.7.1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験」の中で評価した。

報告書の表題 : Six-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rabbits

Followed by a 2-Week Recovery Period

被験物質 : KD-357

動物種/系統 : ウサギ/日本白色種 投与期間 : 6 週間 試験番号 : P130647

試験開始週齢 : 16 週齢 休薬期間 : 2 週間 CTD 記載箇所 : 4.2.3.5.1.2

初回投与年月日 : 2013 年 11 月 13 日 投与方法 : 筋肉内 GLP 適用 : 適

溶媒/投与形態 : 水溶液

特記事項 : 投与は間歇投与 (1 週間に 1 回の頻度で 5 回、更に 2 週間後に 1 回の合計 6 回投与)
TK は実施せず

無毒性量 : 1 mL/body

表 2.6.7.12.2-1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 (1/2)

| 投与量 (mL/body) | 1.0 (対照 : 生理食塩液) | | 1.0 (KD-357) | |
|--------------------|------------------|--------|--------------|--------|
| 動物数 | M : 10 | F : 10 | M : 10 | F : 10 |
| <u>特記すべき所見</u> | | | | |
| 死亡及び屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 | — | — | — | — |
| 摂餌量 | — | — | — | — |
| 一般状態 | — | — | — | — |
| 投与部位 (鬱血) [a] | 0 | 0 | 7 | 4 |
| <u>器官重量</u> | | | | |
| 検査例数 (最終投与後 2 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 精巣 | — | NA | — | NA |
| 精巣上体 | — | NA | — | NA |
| 検査例数 (最終投与後 14 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 精巣 | — | NA | — | NA |
| 精巣上体 | — | NA | — | NA |

NA 該当せず

— 特記すべき所見なし

[a] 剖検により皮下出血であることを確認した。

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

表 2.6.7.12.2-1 ウサギ 6 週間間歇反復筋肉内投与毒性試験 (2/2)

| 投与量 (mL/body) | 1.0 (対照 : 生理食塩液) | | 1.0 (KD-357) | |
|--------------------|------------------|--------|--------------|--------|
| 動物数 | M : 10 | F : 10 | M : 10 | F : 10 |
| 剖検 | | | | |
| 検査例数 (最終投与後 2 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 精巣 | — | NA | — | NA |
| 精巣上体 | — | NA | — | NA |
| 前立腺 | — | NA | — | NA |
| 精嚢 | — | NA | — | NA |
| 検査例数 (最終投与後 14 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 精巣 | — | NA | — | NA |
| 精巣上体 | — | NA | — | NA |
| 前立腺 | — | NA | — | NA |
| 精嚢 | — | NA | — | NA |
| 病理組織学的検査 | | | | |
| 検査例数 (最終投与後 2 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 精巣 | — | NA | — | NA |
| 精巣上体 | — | NA | — | NA |
| 前立腺 | — | NA | — | NA |
| 精嚢 | — | NA | — | NA |
| 検査例数 (最終投与後 14 日目) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 精巣 | — | NA | — | NA |
| 精巣上体 | — | NA | — | NA |
| 前立腺 | — | NA | — | NA |
| 精嚢 | — | NA | — | NA |

NA 該当せず

— 特記すべき所見なし

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

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

「2.6.7.12.1 雌受胎能、胚・胎児発生、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」として実施した。

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

「2.6.7.12.1 雌受胎能、胚・胎児発生、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」として実施した。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験

表 2.6.7.16-1 局所刺激性試験一覧表

被験物質：KD-357

| 動物種/系統 | 投与物質 | 投与方法 | 投与回数 | 投与量 (mL/site) | 性別及び一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号 |
|----------------------------------|-----------------------|------|------|---------------|--------------|---------------------------------|---------|
| ウサギ/ ニュー ジーラ ンドホ ワイト | KD-357 陰性対照（媒体） | 筋肉内 | 単回 | 0.5 | 雌雄 各 4 匹 | 投与部位の 筋炎、炎症性 細胞浸潤及 び出血 | 501464 |
| ウサギ/ 日本白 色種 | KD-357 陰性対照（生理食塩液） | 筋肉内 | 6 回 | 1.0 | 雌雄 各 10 匹 | 投与部位の 炎症性細胞 浸潤 | P130647 |

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当なし。