2.6.7.10.2 ラットを用いたがん原性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		0[b]（対照）		30		100		300		プラセボ[c]	
評価動物数		M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60
すべての腫瘍病変											
腹腔	線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	傍神経節腫（良性）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	中皮腫（悪性）	0	0	1	0	2	0	0	0	1	1
胸腔	癌肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	皮質腺腫	1	2	1	1	2	0	2	1	1	3
	傍神経節腫（良性）	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫（良性）	5	1	5	2	7	3	8	1	10	0
	複合型褐色細胞腫（良性）	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫（悪性）	2	0	2	1	1	0	4	0	2	1
	皮質癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
頭蓋骨	骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
大脳	顆粒細胞腫（良性）	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	星状膠細胞腫（悪性）	2	3	2	0	3	0	1	1	1	0
	混合膠腫（悪性）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
小脳	顆粒細胞腫（良性）	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性細網症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	星状膠細胞腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
陰核腺	腺腫		0		0		0		0		1
下腿	骨軟骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
耳	神経稜腫瘍（悪性）	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	神経鞘腫（良性）	0	0	1	0	0	0	2	0	1	1
	神経鞘腫（悪性）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

a：AJM300 換算
b：注射用水を投与した
c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.10.2 ラットを用いたがん原性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		0[b]（対照）		30		100		300		プラセボ[c]	
評価動物数		M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60
すべての腫瘍病変（続き）											
血液リンパ網内系	リンパ腫（悪性）	2	0	1	0	0	2	1	0	2	0
	組織球性肉腫	2	1	2	0	4	1	3	0	1	0
	顆粒性大リンパ球性白血病	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
	骨髄性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸	平滑筋腫	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
空腸	腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
回腸	平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
盲腸	平滑筋腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	脂肪腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	移行上皮癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	間葉性腫瘍（悪性）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	1	0	2	0	1	1	2	1	1	1
	胆管細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	クッパー細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	細気管支/肺胞上皮腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節	リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	腺腫	0	1	0	1	0	0	0	2	0	2
	線維腺腫	1	24	0	27	0	23	2	22	0[¥]	21
	腺癌	0	17	1	20	0	18	1	15	0	16
	混合腫（悪性）	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

[¥]：$p<0.025$（傾向検定；プラセボ群と比べて有意差あり、致死性+偶発 Peto 検定法）

a：AJM300 換算

b：注射用水を投与した

c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.10.2 ラットを用いたがん原性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		0[b]（対照）		30		100		300		プラセボ[c]	
評価動物数		M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60
すべての腫瘍病変（続き）											
口腔	扁平上皮癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼窩	横紋筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣	嚢胞状腺腫		0		0		1		0		0
	顆粒膜細胞腫（良性）		1		0		0		0		0
膵臓	腺房細胞腺腫	4	2	8	0	5	0	3	0	4	0
	島細胞腺腫	14	6	8	4	13	1	9	2	15	3
	腺房島細胞腺腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	島細胞癌	20	2	9	1	15	1	11	2	9	1
上皮小体	腺腫	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
下垂体	腺腫/前葉	39	41	31	51[#]	33	52[#]	37	43	33	44
	腺腫/中間葉	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	癌/前葉	1	7	1	1	1	1	1	3	1	2
包皮腺	癌	1		0		0		0		0	
前立腺	腺腫	0		1		0		0		0	
	腺癌	0		0		0		0		2	
	線維肉腫	0		0		0		1		0	
胃	カルチノイド（良性）	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下顎	肉腫 NOS	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

[#]：$p<0.05$（対照群と比べて有意差あり、致死性+偶発 Peto 検定法）

a：AJM300 換算

b：注射用水を投与した

c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.10.2 ラットを用いたがん原性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		0[b]（対照）		30		100		300		プラセボ[c]	
評価動物数		M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60	M：60	F：60
すべての腫瘍病変（続き）											
皮膚	基底細胞腫（良性）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫	2	1	4	0	2	0	2	0	3	0
	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	角化棘細胞腫	5	1	4	0	0	0	4	0	2	0
	脂肪腫	0	0	1	0	0	0	3	1	1	1
	扁平上皮乳頭腫	0	0	3	0	1	0	2	0	1	0
	線維脂肪腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	毛包腫（良性）	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管周皮腫（悪性）	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	脂肪肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	間葉腫（悪性）	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
甲状腺	C 細胞腺腫	3	5	4	3	4	6	5	3	10	9
	濾胞上皮細胞腺腫	1	0	0	2	2	0	1	1	2	0
	C 細胞癌	0	0	1	2	2	0	1	0	1	0
	濾胞上皮細胞癌	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
舌	顆粒細胞腫（良性）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮	顆粒細胞腫（良性）		4		4		1		0		2
	平滑筋腫		0		0		0		1		1
	子宮内膜間質ポリープ		9		4		2		9		4
	血管肉腫		0		0		1		0		0
	神経鞘腫（悪性）		1		1		1		0		0
膣	顆粒細胞腫（良性）		3		0		4		3		1
脊椎	神経鞘腫（悪性）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ジンバル腺	癌	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0

a：AJM300 換算　　b：注射用水を投与した

c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：AJM300M1 製剤

動物種／系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与期間	投与量[a] （mg/kg/日）	動物数/群	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
CD（SD）ラット	強制経口 （注射用水／懸濁液）	G7 から G17	0[b]、30、 100、300、 プラセボ[c]	交尾成立雌 各 10 例／群	特記すべき所見なし	[redacted]	〔4.2.3.5.2-3〕
NZW ウサギ	強制経口 （注射用水／懸濁液）	G6 から G18	0[b]、30、 100、300、 プラセボ[c]	交尾成立雌 各 6 例／群	300 mg/kg：白血球数高値、リンパ球比率の高値、偽好酸球比率の低値	[redacted]	〔4.2.3.5.2-5〕

G=妊娠日齢
a：AJM300 換算
b：注射用水を投与した
c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

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　マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験

報告書の題名：AJM300M1 製剤の生殖発生毒性試験「マウスを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」
被験物質：AJM300M1 製剤
試験計画：ICH 4.1.1 試験
投与期間：（雄）交配前 4 週間～解剖検査前日
（雌）交配前 2 週間～妊娠 6 日目
試験番号：[redacted]
動物種／系統：ICR マウス
群分け時週齢：雄：9 週齢、雌：10 週齢
交尾成立日：妊娠 0 日
CTD における記載場所：〔4.2.3.5.1-1〕
投与開始日：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
帝王切開日：妊娠 18 日
GLP 適用：適用
投与方法：強制経口
媒体／投与形態：注射用水、懸濁液

特記事項：
・TK サンプルは TK サテライト群を設定し、プラセボ群は 6 例、30、100 及び 300 mg/kg 群は 39 例、600 mg/kg 群は 57 例／性より採取した。
・内臓検査及び骨格検査については対照群と 600 mg/kg 群について実施した。

無毒性量：
親動物の一般毒性　：600 mg/kg/日超
親動物の生殖機能及び初期胚発生　：600 mg/kg/日超

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）
親動物：雄					
トキシコキネティクス					
C_{max}（ng/mL）					
AJM300					
Day 1	-	136	355	450	987
Day 28	-	119	398	626	827
HCA2969					
Day 1	-	2803	6835	8974	18478
Day 28	-	3729	7624	12807	19487
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）					
AJM300					
Day 1	-	171	628	1164	5121
Day 28	-	241	487	777	2642
HCA2969					
Day 1	-	7045	15671	34485	96086
Day 28	-	7556	17128	27138	67693

-：定量下限未満（投与後 0.5 時間のみ測定）
a：AJM300 換算
b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.12.1　　マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）
雄：評価動物数		25	25	25	25	25
死亡及び途中解剖動物数		0	0	0	0	0
一般症状		-	-	-	-	-
体重（g）						
Day 4		33.9	33.6	33.4	33.7	32.1**
Day 29		36.6	37.0	36.6	37.4	34.6*
Day 64		38.9	39.0	39.1	39.9	37.3
体重増加量（g）						
Day 1-8		1.6	1.8	1.7	1.9	-0.2**
Day 8-15		0.2	0.5	0.5	0.7	0.5
Day 43-64		1.4	1.4	1.3	1.7	1.8
摂餌量（g）						
Day 2		4.9	5.2	4.8	5.0	4.2
Day 26		5.3	5.3	5.5	5.5	5.3
解剖検査		-	-	-	-	-
器官重量						
精巣上体	絶対（mg）	117	115	113	115	108*
	相対（mg%）	300	295	290	290	289

-：特記すべき所見なし
*：p＜0.05、**：p＜0.01（プラセボ群 vs.被験物質投与群；Dunnett's test）
a：AJM300 換算
b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.12.1 マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）
親動物：雌					
トキシコキネティクス					
C_{max}（ng/mL）					
AJM300					
Day 1	-	393	339	492	759
Day 14	-	159	409	551	1398
HCA2969					
Day 1	-	7728	7825	14103	15719
Day 14	-	4429	13907	16991	21862
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）					
AJM300					
Day 1	-	595	1480	1936	3549
Day 14	-	221	706	1445	3722
HCA2969					
Day 1	-	13921	33703	73917	96864
Day 14	-	8759	27257	53489	89453

-：定量下限未満（投与後 0.5 時間のみ測定）

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメテルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.12.1　　マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）
雌：評価動物数	25	25	25	25	25
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0	0
流・早産例数	0	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-	-
交配前体重（Day 15、g）	27.9	27.9	28.2	28.2	27.3
交配前摂餌量（Day 12、g）	4.5	4.4	4.4	4.3	4.4
発情回数	2.8	3.0	2.9	2.8	2.4
交尾までに要した日数	3.0	2.4	2.9	2.8	3.1
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率（%）	92.0	92.0	100.0	96.0	84.0
妊娠動物数	23	23	25	24	21
妊娠時体重（g）					
妊娠 1 日	28.2	28.0	28.3	28.2	27.4
妊娠 6 日	31.5	31.2	31.3	31.1	30.1*
妊娠 18 日	59.7	57.8	60.0	58.8	58.5
妊娠時摂餌量（g）					
妊娠 6 日	6.2	5.9	6.1	5.9	5.4
妊娠 18 日	7.3	6.9	7.4	7.2	7.1
解剖検査	-	-	-	-	-
黄体数	14.6	14.0	14.5	14.8	14.0
着床数	13.3	12.4	13.7	13.0	13.0
着床率（%）	91.1	87.3	94.6	88.1	93.2
着床前死亡数	1.3	1.6	0.8	1.7	1.0
着床前死亡率（%）	8.9	12.7	5.4	11.9	6.8
生存胎児数	12.5	11.7	12.6	12.1	12.1
着床後死亡数	0.8	0.7	1.1	1.0	0.8
着床後死亡率（%）	6.9	9.7	8.6	7.2	6.5

-：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$（プラセボ群 vs.被験物質投与群；Dunnett's test）

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメテルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.12.1 マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）
胎児：評価胎児数	287	269	314	290	255
胎児重量（♂ / ♀、g）	1.48 / 1.43	1.49 / 1.43	1.47 / 1.43	1.47 / 1.42	1.46 / 1.41
胎盤重量（♂ / ♀、mg）	121 / 115	127 / 117	119 / 112	124 / 117	124 / 113
胎盤の形態	-	-	-	-	-
性比（♂ /（♂+♀））	0.48	0.50	0.49	0.54	0.53
外表異常					
外脳	1	1	0	0	0
眼瞼開存	1	1	0	0	0
口蓋裂	0	1	0	0	2
内臓検査：評価胎児数	138	0	0	0	123
内臓異常					
左心房小型	1	NC	NC	NC	1
内臓変異	0	NC	NC	NC	0
骨格検査：評価胎児数	149	0	0	0	132
骨格異常					
腰椎欠損	0	NC	NC	NC	2
口蓋骨欠損	0	NC	NC	NC	1
肋骨癒合	0	NC	NC	NC	1
頭蓋骨欠損	1	NC	NC	NC	0
骨格変異					
胸骨分節余剰骨化片	9	NC	NC	NC	6
胸骨分節糸状癒合	1	NC	NC	NC	1
完全過剰肋骨	21	NC	NC	NC	9
短小過剰肋骨	21	NC	NC	NC	18
頸肋	41	NC	NC	NC	35
骨化進行度	-	NC	NC	NC	-

-：特記すべき所見なし NC：実施せず

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 マウス胚･胎児発生に関する予備試験

報告書の題名：AJM300M1 製剤の生殖発生毒性試験「マウスを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験」
被験物質：AJM300M1 製剤
試験計画：ICH 4.1.3 試験
投与期間：妊娠 6 日～妊娠 15 日
試験番号：[redacted]
動物種／系統：ICR マウス
交尾成立日：妊娠 0 日
CTD における記載場所：〔4.2.3.5.2-1〕
交配開始週齢：雄 13 週齢、雌 12 週齢
帝王切開日：妊娠 18 日
GLP 適用：非適用
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
媒体／投与形態：注射用水、懸濁液
特記事項：
・TK サンプルは TK サテライト群を設定し、600mg/kg 群を除く AJM300 の各用量 18 例より採取した。
・AJM300 投与による胚・胎児発生に対する影響が 100 mg/kg より確認された。

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 (300×2 回)	プラセボ[c] (0×2 回)
母体：雌動物						
トキシコキネティクス						
C_{max}（ng/mL）						
AJM300（妊娠 6 日）	NC	339	419	785	NC	NC
HCA2969（妊娠 6 日）	NC	6310	14000	24600	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）						
AJM300（妊娠 6 日）	NC	163	630	2210	NC	NC
HCA2969（妊娠 6 日）	NC	10700	29500	73200	NC	NC
妊娠動物数	10	8	10	10	10	9
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0	0	0
流・早産例数	0	0	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-	-	-
投与終了時体重（g）	45.5	45.8	42.8	45.3	42.6	46.1
帝王切開時体重（g）	55.8	56.0	52.2	54.4	50.4	56.6
摂餌量（g）						
妊娠 15 日（投与終了時）	6.8	6.9	6.4	6.6	6.2	6.7
妊娠 18 日（帝王切開時）	7.5	6.9	7.3	6.8	6.4	7.2
解剖検査	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし NC：実施せず
a：AJM300 換算
b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した
c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を約 6 時間の間隔で 1 日 2 回投与した

2.6.7.13.1 マウス胚･胎児発生に関する予備試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）	プラセボ[c] （0×2 回）
妊娠動物数	10	8	10	10	10	9
黄体数	14.2	14.4	14.4	14.0	13.5	14.0
着床数	12.8	13.4	13.3	12.9	12.3	12.7
着床率（%）	90.6	93.1	92.6	92.1	91.2	90.3
着床前死亡数	1.4	1.0	1.1	1.1	1.2	1.3
着床前死亡率（%）	9.4	6.9	7.5	7.9	8.8	9.7
生存胎児数	12.4	12.0	10.2	11.3	9.8	12.2
着床後死亡数	0.4	1.4	3.1##	1.6	2.5	0.4
着床後死亡率（%）	3.1	10.0	24.7##	12.5	20.4	4.1
胎児：評価胎児数	124	96	102	113	98	110
胎児重量（♂ / ♀、g）	1.40 / 1.36	1.37 / 1.33	1.36 / 1.32	1.35 / 1.33	1.34 / 1.28*	1.43 / 1.35
胎盤重量（♂ / ♀、mg）	110 / 106	126 / 116	110 / 107	109 / 102	113 / 105	124 / 109
胎盤の形態	-	-	-	-	-	-
性比（♂ /（♂+♀））	0.52	0.54	0.56	0.49	0.50	0.57
外表異常						
外脳	0	1	0	0	0	1
眼瞼開存	0	1	0	0	0	0
口蓋裂	0	0	1	0	0	0
臍帯ヘルニア	0	0	0	1	0	0

-：特記すべき所見なし
*：p＜0.05（プラセボ[b]群 vs.被験物質投与群；Dunnett’s test）
##：p＜0.01（プラセボ[b]群 vs.被験物質投与群；Steel’s test）
a：AJM300 換算
b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した
c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を約 6 時間の間隔で 1 日 2 回投与した

2.6.7.13.1 マウス胚･胎児発生に関する予備試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300	600 （300×2 回）	プラセボ[c] （0×2 回）
内臓検査：評価胎児数	58	46	48	54	45	53
内臓異常（%）						
総異常胎児	3.7	3.9	17.2	36.8##	67.6##	0.0
心室中隔膜性部欠損	0.0	0.0	0.0	0.0	5.6	0.0
左心房小型	3.7	3.9	17.2	36.8##	67.6##	0.0
内臓変異	-	-	-	-	-	-
骨格検査：評価胎児数	66	50	54	59	53	57
骨格異常（%）						
総異常胎児	0.0	3.6	1.9	2.5	11.0	1.9
頭蓋骨欠損	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0	1.9
口蓋骨欠損	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0
腰椎欠損	0.0	1.8	0.0	2.5	6.3	0.0
胸骨分節癒合	0.0	0.0	0.0	0.0	4.6	0.0
肋軟骨癒合	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	0.0
骨格変異	-	-	-	-	-	-
骨化進行度	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし

##：$p < 0.01$（プラセボ[b]群 vs.被験物質投与群；Steel's test）

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

c：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を約 6 時間の間隔で 1 日 2 回投与した

2.6.7.13.2 マウス胚･胎児発生に関する試験

報告書の題名：AJM300M1 製剤の生殖発生毒性試験「マウスを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験」

被験物質：AJM300M1 製剤

試験計画：ICH 4.1.3 試験

投与期間：妊娠 6 日～妊娠 15 日

試験番号：[redacted]

動物種／系統：ICR マウス

交尾成立日：妊娠 0 日

CTD における記載場所：〔4.2.3.5.2-2〕

交配開始週齢：雄 13 週齢、雌 12 週齢

帝王切開日：妊娠 18 日

GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：強制経口

媒体／投与形態：注射用水、懸濁液

特記事項：TK サンプルは TK サテライト群を設定し、対照群は 6 例、12、60 及び 300 mg/kg 群は 39 例、600 mg/kg 群は 57 例より採取した。

無毒性量：

母動物　：600 mg/kg/日超

母動物の生殖機能　：600 mg/kg/日超

胚・胎児発生　：60 mg/kg/日

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	12	60	300	600 （300×2 回）
母体：雌動物					
トキシコキネティクス					
C_{max}（ng/mL）					
AJM300					
妊娠 6 日	-	111	228	437	802
妊娠 15 日	-	106	266	707	1208
HCA2969					
妊娠 6 日	-	3006	6588	14823	25238
妊娠 15 日	-	2488	6384	13680	23535
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）					
AJM300					
妊娠 6 日	-	318	296	1439	2848
妊娠 15 日	-	109	612	1642	4209
HCA2969					
妊娠 6 日	-	9026	14577	56683	108031
妊娠 15 日	-	3021	14135	35032	82325

-：定量下限未満（投与後 0.5 時間のみ測定）

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメテルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.13.2 マウス胚･胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	12	60	300	600 （300×2 回）
妊娠動物数	19	20	19	19	20
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0	0
流・早産例数	0	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-	-
投与終了時体重（g）	44.0	45.0	46.0	45.3	43.6
帝王切開時体重（g）	53.6	55.1	56.7	54.5	53.2
摂餌量（g）					
妊娠 15 日（投与終了時）	6.6	6.8	7.1	6.9	6.6
妊娠 18 日（帝王切開時）	7.3	7.1	7.7	7.1	6.8
解剖検査	-	-	-	-	-
黄体数	12.3	12.4	12.9	12.2	11.7
着床数	10.1	10.3	11.2	9.8	9.6
着床率（%）	76.6	80.8	85.0	78.6	79.8
着床前死亡数	2.3	2.1	1.7	2.3	2.1
着床前死亡率（%）	23.4	19.2	15.0	21.4	20.2
生存胎児数	9.4	9.9	10.7	9.4	8.5
着床後死亡数	0.7	0.5	0.5	0.5	1.2
着床後死亡率（%）	7.8	5.5	5.2	4.0	12.0

-：特記すべき所見なし

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメテルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.13.2 マウス胚･胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	12	60	300	600 （300×2 回）
胎児：評価胎児数	178	197	203	178	169
胎児重量（♂ / ♀、g）	1.47 / 1.39	1.51 / 1.42	1.44 / 1.39	1.41 / 1.37	1.38 / 1.36
胎盤重量（♂ / ♀、mg）	123 / 119	125 / 117	122 / 118	126 / 122	115 / 109
胎盤の形態	-	-	-	-	-
性比（♂ /（♂+♀））	0.50	0.49	0.51	0.51	0.52
外表異常					
外脳	0	1	0	1	0
眼瞼開存	0	0	0	1	0
臍帯ヘルニア	0	0	1	0	0
内臓検査：評価胎児数	83	94	97	84	80
内臓異常（%）					
総異常胎児	1.0	1.3	5.3	13.0	32.3$^{\#\#}$
左心房小型	0.0	1.3	2.6	13.0$^{\#}$	26.3$^{\#\#}$
腸短小（結腸）	1.0	0.0	0.0	0.0	7.5
腕頭動脈短小	0.0	0.0	2.6	0.0	0.0
腎臓欠損	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
尿管欠損	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
内臓変異	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし

$^{\#}$：$p<0.05$、$^{\#\#}$：$p<0.01$（プラセボ群 vs.被験物質投与群；Steel's test）

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.13.2 マウス胚･胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	12	60	300	600 (300×2)
骨格検査：評価胎児数	95	103	106	94	89
骨格異常（%）					
総異常胎児	0.0	3.1	2.0	4.3	5.0
頭蓋骨欠損	0.0	1.3	0.0	0.7	0.0
頸椎弓癒合	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0
腰椎欠損	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0
腰椎過剰	0.0	1.3	0.7	1.3	0.0
肋軟骨癒合	0.0	0.0	1.3	0.0	2.5
肋骨癒合	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0
胸骨分節癒合	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5
骨格変異（%）					
総変異胎児	65.5	38.2[#]	54.7	47.7	50.0
胸骨分節糸状癒合	1.3	0.8	1.6	3.8	7.3
胸骨分節配列異常	0.0	0.0	0.9	0.0	4.3
胸骨分節余剰骨化片	3.1	3.8	11.8	2.9	2.3
完全過剰肋骨	21.7	15.9	19.3	14.7	15.7
短小過剰肋骨	21.0	16.0	20.3	15.1	13.6
頸肋	38.5	15.0	12.6	24.8	27.1
骨化進行度	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし

[#]：p＜0.05（プラセボ群 vs.被験物質投与群；Steel's test）

a：AJM300 換算

b：300 mg/kg 群と同じ量のメテルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した

2.6.7.13.3 ラット受胎能及び胚･胎児発生に関する試験

報告書の題名：REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF AJM300M1 PREPARATION: STUDY OF FERTILITY AND EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN RATS BY ORAL ADMINISTRATION

被験物質：AJM300M1 製剤

試験計画：ICH 4.1.1＋ICH 4.1.3 試験

投与期間：　（雄）交配前 2 週間～解剖検査前日
　　（雌）交配前 2 週間～妊娠 17 日

試験番号：[redacted]

動物種／系統：CD（SD）ラット

投与開始週齢：雄 12 週齢、雌 11 週齢

交尾成立日：妊娠 0 日

CTD における記載場所：〔4.2.3.5.2-4〕

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

帝王切開日：妊娠 20 日

GLP 適用：適用

投与方法：強制経口

媒体／投与形態：注射用水、懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

親動物の一般毒性　：300 mg/kg/日超
親動物の生殖機能　：300 mg/kg/日超
胚･胎児発生　　：300 mg/kg/日超

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300
雄：評価動物数	20	20	20	20
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-
交配終了時体重（g）	510.0	512.7	516.5	521.7
摂餌量	-	-	-	-
解剖検査	-	-	-	-
交尾までに要した日数	2.8	2.6	3.1	2.5
交尾率（%）	100	100	100	100
授精率（%）	100	95	100	100
器官重量				
精巣（g、右 / 左）	1.61 / 1.61	1.66 / 1.65	1.64 / 1.64	1.60 / 1.61
精巣上体（mg、右 / 左）	592 / 575	589 / 586	586 / 573	591 / 586

- ：特記すべき所見なし
a：AJM300 換算
b：300 mg/kg 群と同じ量のメテルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを注射用水に懸濁させた液を投与した