2.6.7.13.3 ラット受胎能及び胚･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]	30	100	300
雌：評価動物数	20	20	20	20
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0
流・早産例数	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-
交配前体重（g）	282.9	283.3	281.7	284.8
帝王切開時体重（g）	450.3	433.1	442.0	445.7
摂餌量	-	-	-	-
性周期（日）	4.1	4.3	4.1	4.1
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
受胎率（%）	100	95	100	100
評価母体数	20	19	20	20
黄体数	17.2	16.7	16.7	16.7
着床数	16.7	16.0	16.4	16.5
着床率（%）	97.3	95.8	98.0	98.5
生存胎児数	15.3	14.8	15.1	15.6
胚・胎児死亡数	28	22	25	18
胚・胎児死亡率（%）	8.4	7.3	7.8	5.3

-：特記すべき所見なし

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

2.6.7.13.3 ラット受胎能及び胚･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]	30	100	300
胎児：評価胎児数	305	282	302	311
性比（♂ / ♀）	0.93	0.96	1.19	0.93
生存胎児重量（♂ / ♀、g）	4.03 / 3.80	3.93 / 3.66	3.97 / 3.67	3.92 / 3.71
胎盤重量（♂ / ♀、g）	0.47 / 0.46	0.46 / 0.43	0.48 / 0.48	0.47 / 0.45
外表異常				
臍帯ヘルニア	0	0	1	0
内臓検査：評価胎児数	148	0	0	152
内臓異常				
心室中隔欠損	3	NC	NC	0
右奇静脈遺残	0	NC	NC	2
肝臓の分葉異常	0	NC	NC	1
内臓変異				
胸腺頚部残留	5	NC	NC	8
腎盂拡張	0	NC	NC	1
尿管拡張	1	NC	NC	0
尿管蛇行	2	NC	NC	1
臍帯動脈左行	4	NC	NC	2
骨格検査：評価胎児数	157	0	0	159
骨格異常	0	NC	NC	0
骨格変異				
第 14 肋骨	13	NC	NC	13
胸椎椎体骨化核分離	1	NC	NC	0
頸肋骨	0	NC	NC	2
骨化進行度	-	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

2.6.7.13.4 ウサギ胚･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 FOR EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN RABBITS BY ORAL ADMINISTRATION　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 18 日　試験番号：[redacted]

動物種／系統：ウサギ（Kbl:NZW）　交尾成立日：妊娠 0 日　CTD における記載場所：〔4.2.3.5.2-6〕

投与開始週齢：18 週齢　帝王切開日：妊娠 28 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 サンプルは各群 5 例より採取し、AJM300 の各用量、非妊娠の 1 例を除く 4 例の妊娠動物の TK 測定値から TK パラメーターを算出した。

無毒性量：

母動物の一般毒性　：100 mg/kg/日

母動物の生殖機能　：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
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	3.1	77.6	114.4
妊娠 18 日	NC	4.6	252.0	76.1
HCA2969				
妊娠 6 日	NC	285.7	1148.3	4894.7
妊娠 18 日	NC	509.7	1907.0	2832.7
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）				
AJM300				
妊娠 6 日	NC	5.2	173.9	208.4
妊娠 18 日	NC	4.6	278.6	116.8
HCA2969				
妊娠 6 日	NC	407.2	2218.6	8256.9
妊娠 18 日	NC	968.9	3322.0	8865.8

NC：実施せず

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

2.6.7.13.4 ウサギ胚･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]	30	100	300
妊娠動物数：評価母体数	18	16	19	19
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0
流・早産例数	0	0	1[c]	1[d]
一般症状	-	-	-	排糞量の減少
投与終了時体重（kg）	3.66	3.65	3.58	3.58
帝王切開時体重（kg）	3.87	3.86	3.80	3.81
摂餌量（g）				
妊娠 6 日	144.1	146.5	144.1	144.7
妊娠 10 日	150.1	141.7	127.8*	122.6**
妊娠 12 日	143.1	138.2	127.4	125.2*
妊娠 18 日	142.7	146.9	132.9	131.5
血液学的検査（妊娠 19 日）				
赤血球数（$\times 10^4/\mu L$）	623	609	603	594*
総白血球数（$\times 10^2/\mu L$）	74	75	90*	151**
リンパ球比（%）	71.3	70.3	74.6	80.4*
偽好酸球比（%）	27.6	28.0	23.9	18.4*
解剖検査	-	-	-	-
評価母体数	18	16	18	18
黄体数	10.7	11.4	11.0	10.2
着床数	9.6	10.3	9.7	8.9
着床率（%）	89.3	90.5	87.1	89.4
生存胎児数	9.1	9.8	9.0	8.7
胚・胎児死亡数	8	8	12	4
胚・胎児死亡率（%）	4.9	4.9	7.1	2.0

-：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 あるいは 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：妊娠 26 日に流産した。一般症状の悪化を伴わず体重や摂餌量の低値を示さなかった。試験実施施設における流産の発生率（0～16.7%）の範囲内であった事から、偶発的変化と判断した
d：摂餌量の低値，体重及び排糞量の減少を示し、妊娠 22 日に流産した。血液学的検査では白血球数の高値が認められたほか、解剖検査では胃粘膜の暗赤色巣及び肝臓の白色化、胃及び肝臓の癒着、更に胆嚢の肥大がみられた

2.6.7.13.4 ウサギ胚･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]	30	100	300
胎児：評価胎児数	164	156	162	157
性比（♂ / ♀）	0.93	1.08	1.22	0.91
生存胎児重量（♂ / ♀、g）	34.43 / 33.92	34.53 / 32.35	32.40 / 31.39	33.13 / 32.92
胎盤重量（♂ / ♀、g）	3.11 / 3.02	3.45 / 3.04	3.11 / 2.99	3.32 / 3.23
外表異常	-	-	-	-
内臓異常				
右房室弁欠損	0	2	0	0
心室中隔欠損	0	0	1	0
動脈幹遺残	0	0	1	0
腎臓癒着	0	0	1	0
内臓変異				
胸腺頚部遺残	12	21	17	8
右冠状動脈口過剰	33	33	36	48
大動脈後尿管	2	1	2	2
尿管拡張	0	1	1	0
骨格異常				
胸骨格癒合	0	1	0	0
距骨欠損	0	1	0	0
骨格変異	-	-	-	-
骨化進行度	-	-	-	-

-：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

2.6.7.14 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

2.6.7.14.1 ラット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

報告書の題名：AJM300M1 製剤の生殖発生毒性試験「ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」

被験物質：AJM300M1 製剤

試験計画：ICH 4.1.2 試験　　投与期間：妊娠 7 日～授乳 20 日　　試験番号：[redacted]

動物種／系統：CD（SD）ラット　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載場所：〔4.2.3.5.3-1〕

交配時週齢：雄 12～13 週齢、雌 11～12 週齢　　媒体／投与形態：注射用水、懸濁液　　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　　同腹児数の調整：4 例／性／腹

特記事項：TK サンプルは TK サテライト群を設定し、AJM300 の各用量 5 例より採取した。

無毒性量：

母動物の一般毒性　：300 mg/kg/日超

母動物の生殖機能　：300 mg/kg/日超

F_1 出生児　　：300 mg/kg/日超

投与量[a]（mg/kg/日）	プラセボ[b]	30	100	300
母体：F_0 雌動物				
トキシコキネティクス				
C_{max}（ng/mL）				
AJM300				
妊娠 7 日	NC	127	341	603
妊娠 17 日	NC	199	378	558
HCA2969				
妊娠 7 日	NC	1577	3729	4313
妊娠 17 日	NC	1315	3123	3484
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）				
AJM300				
妊娠 7 日	NC	330	887	1816
妊娠 17 日	NC	470	1741	2513
HCA2969				
妊娠 7 日	NC	4189	12548	19205
妊娠 17 日	NC	4449	18904	21887

NC：実施せず

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

2.6.7.14.1 ラット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（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
F_0 雌：妊娠動物数	20	20	20	20
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-
哺育状態	-	-	-	-
体重（g）				
妊娠 20 日	420.8	423.9	416.3	411.3
授乳 21 日	348.5	348.3	346.9	342.7
摂餌量（g）				
妊娠 20 日	26.5	25.9	26.1	25.8
授乳 21 日	77.3	74.8	77.4	76.4
分娩成績				
出産率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠期間（日）	22.0	22.0	22.0	22.0
着床痕数	14.6	15.2	15.1	14.5
死産児率（%）	1.5	1.5	1.1	1.5
出生児数	13.4	14.2	14.0	13.1
出生率（%）	92.4	93.3	92.8	90.8
解剖検査	-	-	-	-
F_1 出生児：評価母体数	20	20	20	20
出生時における観察				
性比（♂ /（♂+♀））	0.45	0.50	0.50	0.52
体重（♂ / ♀、g）	6.7 / 6.3	6.6 / 6.2	6.5 / 6.2	6.5 / 6.1
外表異常	-	-	-	-
生存性				
生後 4 日生存率（%）	100.0	93.8*	99.0	99.0
生後 21 日離乳率（%）	100.0	95.0	100.0	99.4
生後 70 日体重（♂ / ♀、g）	427.2 / 267.8	423.3 / 257.5	430.6 / 268.3	418.3 / 259.4
外表分化	-	-	-	-
感覚・反射機能	-	-	-	-
離乳時解剖検査	-	-	-	-
行動検査	-	-	-	-

-：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 あるいは 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

2.6.7.14.1 ラット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（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
F_1 動物：評価動物数（♂ / ♀）	20 / 20	19 / 19	20 / 20	20 / 20
交配成績				
交尾までに要した日数	2.8	4.6	3.0	3.0
交尾率（%）	95.0	100.0	80.0	80.0
受胎率（%）	94.7	100.0	87.5	93.8
体重（g、F_1 母動物）				
妊娠 0 日	287.9	280.2	280.9	273.9
妊娠 14 日	363.9	351.7	351.1	345.7
解剖検査	-	-	-	-
組織検査[c]	-	-	-	-
F_1 雌：妊娠動物数	18	19	14	15
妊娠中期観察所見				
黄体数	15.9	14.5*	14.3*	14.8
着床数	15.4	14.2	13.3*	14.1*
着床率（%）	97.3	96.9	92.3	95.2
胚死亡率（%）	3.9	6.7	8.3	5.1
生存胚数	14.8	13.2*	12.2**	13.3

-：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 あるいは 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

c：雄動物全例の精巣及び精巣上体、不妊雌動物の卵巣、子宮及び膣について実施した

2.6.7.15 新生児を用いた試験

実施していない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

実施していない。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 抗原性試験

実施していない。

2.6.7.17.2 免疫毒性試験

2.6.7.17.2.1 ラットを用いたヒツジ赤血球（SRBC）に対する特異抗体産生能

被験物質：AJM300M1 製剤

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
CD（SD）ラット、雌雄各 10 例／群	強制経口（注射用水／懸濁液）	4 週間	0[b]、30、100、300、プラセボ[c]	死亡：認められず 一般症状、体重、血液学的検査、解剖検査：特記すべき所見なし 胸腺及び脾臓の重量：特記すべき所見なし 病理組織学的検査：30mg/kg/日以上の群で脾臓の辺縁帯における細胞数減少 AJM300 は SRBC に対する特異抗体産生能に影響を与えないと考えられた	適用	[redacted]	〔4.2.3.7.2-1〕

a：AJM300 換算
b：注射用水を投与した
c：高用量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

2.6.7.17.3 毒性発現の機序に関する試験

実施していない。

2.6.7.17.4 依存性試験

実施していない。

2.6.7.17.5 代謝物の毒性試験

2.6.7.17.5.1 マウス経口 2 週間反復投与トキシコキネティクス試験

被験物質：AJM300M1 製剤

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
ICR マウス、雌雄、3 例／時点/群／性（300 mg/kg 群は計 7 時点、600 mg/kg 群は計 10 時点を採血）	強制経口（注射用水／懸濁液）	2 週間	300、600（300×2 回）	死亡：認められず 一般症状：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.7.5-1〕

a：AJM300 換算

2.6.7.17.5.2 ラット経口 2 週間反復投与トキシコキネティクス試験

被験物質：AJM300M1 製剤

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
CD（SD）ラット、雌雄、3 例／時点／群／性（300 mg/kg 群は計 6 時点、600 mg/kg 群は計 9 時点を採血）	強制経口（注射用水／懸濁液）	2 週間	300、600（300×2 回）	死亡：認められず 一般症状：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.7.5-2〕

a：AJM300 換算

2.6.7.17.6　不純物の毒性試験

実施していない。

2.6.7.17.7　その他の試験

2.6.7.17.7.1　光毒性試験

実施していない。

2.6.7.17.7.2 新規添加剤の安全性評価

(1) 反復投与毒性試験

被験物質：メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）、投与期間・回復期間	投与量※（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
B6C3F$_1$ マウス、雌雄各 10 例／群	強制経口（注射用水／懸濁液）、投与期間：13 週間 回復期間：なし	MC ： 300 CCS ： [redacted]	死亡：認められず 一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、解剖検査、病理組織学的検査：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.4.1-1〕
CD（SD）ラット、雌雄各 10 例／群	強制経口（注射用水／懸濁液）、投与期間：13 週間 回復期間：なし	MC ： 300 CCS ： [redacted]	死亡：認められず 一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、解剖検査、病理組織学的検査：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.4.1-3〕
CD（SD）ラット、雌雄各 18 例／群	強制経口（注射用水／懸濁液）、投与期間：26 週間 回復期間：5 週間	MC ： 600（300×2 回） CCS ： [redacted]（[redacted]×2 回）	死亡：認められず 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、解剖検査、病理組織学的検査：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-3〕

※AJM300 の毒性試験において、対照群（注射用水を投与）とプラセボ群とで 2 群間比較を実施した試験について表記した。プラセボ群には各試験の AJM300 の高用量群と同じ量の MC 及び CCS を投与した。MC 及び CSS の投与量算出には、AJM300M1 製剤に含有される AJM300、MC 及び CSS の割合としてより正確な値である [redacted]：[redacted]：[redacted] を用いた。MC：メチルセルロース、CCS：クロスカルメロースナトリウム。

（1） 反復投与毒性試験（続き）

被験物質：メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）、投与期間・回復期間	投与量※（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
ビーグル犬、雌雄各 5 例／群	強制経口（ゼラチンカプセル）、投与期間：13 週間 回復期間：13 週間	MC ： 1000 CCS ： [redacted]	死亡：認められず 一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、解剖検査、病理組織学的検査：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-5〕
ビーグル犬、雌雄各 4 例／群	強制経口（ゼラチンカプセル）、投与期間：39 週間 回復期間：なし	MC ： 1000 CCS ： [redacted]	死亡：認められず 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、解剖検査、病理組織学的検査：特記すべき所見なし	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-6〕

※AJM300 の毒性試験において、対照群（注射用水を投与）とプラセボ群とで 2 群間比較を実施した試験について表記した。プラセボ群には各試験の AJM300 の高用量群と同じ量の MC 及び CCS を投与した。MC 及び CSS の投与量算出には、AJM300M1 製剤に含有される AJM300、MC 及び CSS の割合としてより正確な値である [redacted] : [redacted] : [redacted] を用いた。MC：メチルセルロース、CCS：クロスカルメロースナトリウム。

(2) 遺伝毒性試験

ラット小核試験

被験物質：メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）、投与期間・回復期間	投与量※（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
CD（SD）ラット、雄各 5 例／群	【陰性対照（被験物質）】 強制経口（注射用水／懸濁液）、 投与期間：2 日間 【陽性対照】 強制経口（注射用水）、 投与期間：2 日間	【被験物質】 MC　：　2000（1000×2 回） CCS　：　[redacted]（[redacted]×2 回） 【陽性対照】 シクロフォスファミド ：　20	MC 及び CCS 投与群の IMEs 及び MNIMEs 出現頻度は試験実施施設における背景データの変動範囲内であった。 一方、陽性対照群の IMEs の出現頻度は、MC 及び CCS 投与群と比較して有意に減少し、骨髄毒性を示した。また、陽性対照群の MNIMEs の出現頻度は MC 及び CCS 投与群と比較して有意に増加した。	適用	[redacted]	〔4.2.3.3.2-2〕

※ラット小核試験のプラセボ群（陰性対照）には AJM300 の高用量群と同じ量の MC 及び CCS を投与した。MC 及び CSS の投与量算出には、AJM300M1 製剤に含有される AJM300、MC 及び CSS の割合としてより正確な値である [redacted]：[redacted]：[redacted] を用いた。MC：メチルセルロース、CCS：クロスカルメロースナトリウム。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット胚・胎児発生に関する試験

被験物質：メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム

動物種／系統、性・動物数	投与方法（媒体／投与形態）、投与期間	投与量※（mg/kg/日）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載場所
CD（SD）ラット、交尾成立雌 10 例／群	強制経口（注射用水／懸濁）、投与期間：妊娠 7 日から 17 日	MC ： 300 CCS ： [redacted]	＜母動物の一般毒性＞ 死亡：認められず 一般症状、体重、摂餌量、解剖検査：特記すべき所見なし ＜母動物の生殖機能＞ 黄体数、着床数、着床率：特記すべき所見なし ＜胚・胎児発生＞ 胎盤、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、体重、生存胎児の外表異常、内臓異常、内臓変異、骨格異常、骨格変異、骨化進行度：特記すべき所見なし	非適用	[redacted]	〔4.2.3.5.2-3〕

※AJM300 の毒性試験において、対照群（注射用水を投与）とプラセボ群とで 2 群間比較を実施した試験について表記した。プラセボ群には AJM300 の高用量群と同じ量の MC 及び CCS を投与した。MC 及び CSS の投与量算出には、AJM300M1 製剤に含有される AJM300、MC 及び CSS の割合としてより正確な値である [redacted]：[redacted]：[redacted] を用いた。MC：メチルセルロース、CCS：クロスカルメロースナトリウム。