ネキソブリッド外用ゲル５ｇ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、科研製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

科研製薬株式会社

目次

略号一覧----2
用語の定義----2
CTD 第 2 部表記と第 4 部表記の対応 ----2
1. まとめ----3
1.1 単回投与毒性試験----3
1.2 反復投与毒性試験----4
1.3 遺伝毒性試験----4
1.4 生殖発生毒性試験----4
1.5 局所刺激性試験----4
2. 単回投与毒性試験 ----5
2.1 ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験 ----5
2.2 ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験 ----5
2.3 ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験 ----6
3. 反復投与毒性試験 ----6
3.1 ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 ----6
3.2 幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 ----7
4. 遺伝毒性試験 ----8
4.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験----8
4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 ----8
4.1.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験----8
4.2 *In Vivo* 遺伝毒性試験 ----9
4.2.1 マウスを用いた小核試験 ----9
5. がん原性試験 ----9
6. 生殖発生毒性試験 ----9
6.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 ----9
6.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 ----10
7. 局所刺激性試験 ----11
7.1 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法） ----11
7.2 ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験 ----11
8. その他の毒性試験 ----12
9. 考察及び結論 ----12
9.1 単回投与毒性及び反復投与毒性（一般毒性） ----12
9.2 遺伝毒性----13
9.3 生殖発生毒性----13
9.4 局所刺激性----14
10. 参考文献 ----14

図表リスト

Table 1 毒性試験プログラム ----3

略号一覧

略号	省略していない表現
APTT	Activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの AUC
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
Fbg	Fibrinogen（フィブリノーゲン）
FCA	Freund’ s complete adjuvant（フロイント完全アジュバント）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
NZW 系ウサギ	New Zealand White（ニュージーランドホワイト）系ウサギ
PBS	Phosphate buffered saline（リン酸緩衝生理食塩液）
PrT	Prothrombin time（プロトロンビン時間）
SD 系ラット	Sprague Dawley 系ラット
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌）
TBSA	Total body surface area（全体表面積）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
V_z	Distribution volume（分布容積）

用語の定義

用語	定義
KMW-1	有効成分、被験物質名
KMW-1 凍結乾燥品	KMW-1 の凍結乾燥品
KMW-1 製剤	KMW-1 凍結乾燥品を KMW-1 混合用ゲルに混合した製剤
KMW-1 混合用ゲル	KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲル
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を表す単位

CTD 第 2 部表記と第 4 部表記の対応

第 2 部での表記	第 4 部での表記
KMW-1	Debrase
	Debrase powder
KMW-1 凍結乾燥品	Debrase powder
KMW-1 製剤	Debrase
	Debrase (diluted in Debrase gel)
	Debrase gel
	Debrase gel formulation
KMW-1 混合用ゲル	Control gel
	Debrase gel
	Gel
	Gel hydrating carrier
	Gel vehicle
	Hydrating gel
	Vehicle gel

1. まとめ

KMW-1 は、パイナップルの茎より抽出されるタンパク質分解酵素の混合物であり、臨床では KMW-1 凍結乾燥品を KMW-1 混合用ゲルと混合して調製した KMW-1 製剤を、熱傷部位への単回局所投与により適用する。KMW-1 の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。すべての試験は、ICH ガイドラインに従い GLP を遵守して実施された。KMW-1 製剤の臨床適用経路は熱傷部位への局所投与であることから、一般毒性試験及び局所刺激性試験には、他の動物種に比べてヒトと皮膚構造が類似したミニブタ（家畜ブタを含む）[1), 2)]を使用した。また、一般毒性試験では臨床適用経路である経皮投与及び十分な全身曝露が得られる投与経路である静脈内投与により評価した。生殖発生毒性試験では、静脈内投与により評価した。局所刺激性試験では、皮膚感作性及び刺激性を経皮投与により評価した。毒性試験の一覧を以下に示す（Table 1）。

Table 1　毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路、期間	動物種等	被験物質	GLP 適用	資料番号
単回投与毒性試験					
	静脈内、単回	ミニブタ	KMW-1	適	4.2.3.1-1
	静脈内（持続約 2 時間）、単回	ミニブタ	KMW-1	適	4.2.3.1-2
	経皮（熱傷部位へ閉塞塗布）、4 時間 2 回	家畜ブタ（ブタ熱傷治癒モデル）	KMW-1 製剤	適／参考	4.2.3.1-3
反復投与毒性試験					
	静脈内、2 週間（計 6 回）（回復 2 週間）	ミニブタ	KMW-1	適	4.2.3.2-1
	静脈内、2 週間（計 5 回）（回復 2 週間）	幼若家畜ブタ	KMW-1	適	4.2.3.2-2
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験	*in vitro*	*S. typhimurium*	KMW-1	適	4.2.3.3.1-1
染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズハムスターV79 細胞	KMW-1	適	4.2.3.3.1-2
小核試験	経口、単回	マウス	KMW-1	適	4.2.3.3.2-1
生殖発生毒性試験					
胚・胎児発生に関する試験	静脈内（持続約 15 分）、妊娠 7～17 日	ラット	KMW-1	適	4.2.3.5.2-1
	静脈内（持続 15 分以上）、妊娠 7～19 日	ウサギ	KMW-1	適	4.2.3.5.2-2
局所刺激性試験					
皮膚感作性試験	Maximization 法 感作：皮内（1 回目） 経皮（2 回目）（48 時間 閉塞塗布） 誘発：経皮（24 時間 閉塞塗布）	モルモット	KMW-1 製剤	適	4.2.3.6-1
皮膚刺激性試験	経皮（8 時間 半閉塞塗布）、1 週間（健常皮膚：計 3 回、損傷皮膚：単回）（回復 1 週間）	ミニブタ	KMW-1 製剤	適	4.2.3.6-2

1.1　単回投与毒性試験

ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験では、KMW-1 24 mg/kg で活動性低下、身ぶるい、少量便及び摂餌量減少が認められた。単回静脈内投与における概略の致死量は 24 mg/kg 超と推定された。

ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験では、KMW-1 96 mg/kg で死亡が認められ

た。単回静脈内持続投与における概略の致死量は 96 mg/kg と推定された。

ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、KMW-1 に関連した毒性変化は認められず、熱傷部位への KMW-1 製剤塗布により毒性学的変化は生じないと考えられた。

1.2 反復投与毒性試験

ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、最低用量の KMW-1 4 mg/kg/day で痙攣、活動性低下、呼吸困難及び摂餌量減少等の一般状態変化が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、最低用量の KMW-1 4 mg/kg/day で痙攣、全身又は顔面等の皮膚の発赤、活動性低下及び呼吸困難等の一般状態変化、APTT 及び PrT の延長が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で、KMW-1 に遺伝毒性は認められなかった。

1.4 生殖発生毒性試験

ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験では、母動物に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は 4 mg/kg/day と推定された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対する無毒性量は 0.01 mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/day と推定された。

1.5 局所刺激性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、30% KMW-1 製剤の皮膚感作性は陰性であった。

ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験では、健常皮膚における 10、20 及び 30% KMW-1 製剤の忍容性は良好であった。健常皮膚で皮膚刺激及び関連する皮膚の病理学的変化が認められたが、用量との関連性は認められなかった。損傷皮膚における KMW-1 製剤の忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が観察された。

2. 単回投与毒性試験

2.1 ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験

資料番号 4.2.3.1-1

1. 試験方法

約 13 週齢の Göttingen 系雌雄ミニブタ（3 例/性別/群）に、生理食塩液（媒体対照）又は KMW-1（4、12 及び 24 mg/kg）を 2 mL/kg の投与容量で単回静脈内投与した。投与後 14 日間の観察を行った。また、トキシコキネティクスの採血を投与 72 時間後まで実施した。

2. 試験成績

死亡した動物は認められなかった。

24 mg/kg 群では活動性低下、身ぶるい、少量便及び摂餌量減少が認められた。これらの変化は、投与後 6 日目まで継続した。4 及び 12 mg/kg 群では KMW-1 に関連した一般状態変化は認められなかった。媒体対照群を含むすべての群で、投与部位に痂皮、紅斑、変色又は腫脹が認められ、投与に起因した変化と考えられた。体重、体重増加量、血液学検査、血液凝固検査、血液生化学検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査では、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。

KMW-1 の C_{max} 及び AUC_{last} はおおよそ用量の増加に応じて増加した。$t_{1/2}$ は 12.6～15.4 時間であった。トキシコキネティクスのパラメータに性差はみられなかった。

以上の結果より、KMW-1 単回静脈内投与での概略の致死量は 24 mg/kg 超と推定された。

2.2 ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験

資料番号 4.2.3.1-2

1. 試験方法

約 16 週齢の Göttingen 系雌雄ミニブタ（1 例/性別/群）に、PBS（媒体対照）又は KMW-1（24、48 及び 96 mg/kg）を 2 mL/kg の投与容量で単回静脈内持続投与（約 2 時間かけて投与）した。投与後 7 日間の観察を行った。また、血清中 KMW-1 濃度測定のための採血を投与開始 0.5 時間後に実施した。

2. 試験成績

96 mg/kg 群では、皮膚の変色、眼及び鼻孔からの赤色物の滲出、喘ぎ呼吸、吐き気、嘔吐及び振戦が認められた。雌雄ともに投与開始約 1 時間 15 分後に投与を中止し、投与中止の更に約 1 時間 15 分後に雄では死亡が認められ、雌を安楽死処置した。剖検では、雄で心臓、肝臓、肺、胃、胸腺及び膀胱のゼラチン状物質の付着、雌で肺の変色及び胃の暗赤色領域が認められ、病理組織学的検査では、雄で心臓、肝臓、肺、胃及び膀胱の出血、雌で心臓の出血及び肺のうっ血が認められた。死亡又は瀕死に至った原因は、全身性出血と判定された。その他の動物は剖検日まで生存した。

24 及び 48 mg/kg 群では、KMW-1 に関連した一般状態変化は認められなかった。媒体対照群を含むすべての群で投与日に摂餌量の減少が認められたが、以降は順調に推移した。摂餌量の減少は KMW-1 に関連した変化ではなく、投与手技によるものと考えられた。24 及び 48 mg/kg 群では、投与翌日に血液凝固パラメータ（APTT 及び PrT）がわずかに延長したが、投与 7 日後に投与前と同程度となった。48 mg/kg 群では、投与終了約 2 時間後に軽微な体温の上昇が認められたが、投与 7 日後に投与前と同程度となった。病理組織学的検査では、24 mg/kg 群の雌雄及び 48 mg/kg 群の雄で肺動脈又は細動脈の血栓が認められたが、KMW-1 との関連性は不明であった。24 及び 48 mg/kg 群の体重、体重増加量、呼吸数、血

液学検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び器官重量に、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。

血清中 KMW-1 濃度測定では、投与開始 0.5 時間後の KMW-1 濃度は、用量の増加に応じて増加した。血液凝固異常のため、その後の採血は実施しなかった。

以上の結果より、KMW-1 単回静脈内持続投与での概略の致死量は 96 mg/kg と推定された。

2.3 ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験

資料番号 4.2.3.1-3

1. 試験方法

約 8 週齢の家畜ブタの背部（約 6%～12%TBSA の領域）に、麻酔下で放射熱発生装置を用いて熱傷を作製した。対照群、媒体対照群及び KMW-1 群を設定した。対照群（2 例/性別）では、標準治療として、熱傷部位を接線方向に切除（接線切除）後にスルファジアジン銀処置を行った。媒体対照群（雄 3 例、雌 1 例）には、熱傷部位への KMW-1 混合用ゲルの 4 時間閉塞塗布を 2 回実施し、対照群と同様に接線切除及びスルファジアジン銀処置を行った。KMW-1 群（2 例/性別）では、熱傷部位への KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲル 49.5 g と KMW-1 凍結乾燥品 4.95 g を混合したもの）の 4 時間閉塞塗布を 2 回実施し、スルファジアジン銀処置を行った。投与量は KMW-1 を 15～18.5 mg/cm^2 とした。投与後、2 週間の観察及びスルファジアジン銀処置を行った。

2. 試験成績

死亡した動物は認められなかった。

観察期間終了時に創傷治癒が確認された領域の割合は、熱傷部位に対して対照群、媒体対照群及び KMW-1 群でそれぞれ 22.7%、48.8%及び 68.4%であった。痂皮の密着性に群間差はみられず、すべての群で局所感染症、有害作用及び創傷の増悪は認められなかった。

一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査で、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、熱傷部位への KMW-1 製剤塗布により、毒性学的変化は生じないと考えられた。

3. 反復投与毒性試験

3.1 ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-1

1. 試験方法

17～19 週齢の Göttingen 系雌雄ミニブタ（4 例/性別/群）に、生理食塩液（媒体対照）又は KMW-1（4、8 及び 12 mg/kg/day）を週 3 回 2 週間（投与 1、3、6、8、10 及び 13 日）、2 mL/kg の投与容量で静脈内投与した。回復性試験として媒体対照群及び 12 mg/kg/day 群では 2 週間の休薬期間を設けた（2 例/性別/群）。また、トキシコキネティクスの採血を投与 1 及び 13 日に実施した。

2. 試験成績

8 mg/kg/day 群の雌 1 例は、痙攣、活動性低下及びチアノーゼを示して瀕死状態となったため、投与 13 日に安楽死処置した。その他の動物は剖検日まで生存した。

KMW-1 群では、痙攣、活動性低下、呼吸困難、流涎、脱糞及び摂餌量減少の一般状態変

化が認められたが、明確な用量反応性を示さなかった。これらの所見は 5 回目の投与（投与 10 日）以降の主に投与日に認められた。

器官重量では、心臓の相対重量の増加（12 mg/kg/day 群の雄）及び胸腺の絶対重量及び相対重量の減少（8 及び 12 mg/kg/day 群の雄）が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、KMW-1 群で心臓、肺、胃、膀胱、胆嚢、投与部位及び皮下に出血に関連した変化が認められた。加えて、病理組織学的検査では、膵臓の腺房変性及び単細胞壊死、胸腺の皮質内のリンパ球減少が認められた。

器官重量、剖検及び病理組織学的検査で認められた大半の所見は回復期間終了時に消失したが、軽微な胆嚢の出血及び胸腺皮質内のリンパ球減少は回復期間終了時にも認められた。

体重、血液学検査、血液凝固検査、血液生化学検査、眼科的検査及び心電図検査では、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。

投与 1 及び 13 日の KMW-1 の C_{max} 及び AUC_{last} はおおよそ用量の増加に応じて増加した。性差はみられなかった。C_{max} 及び AUC_{last} は、投与 1 日と比較して投与 13 日でおおむね高値を示した。$t_{1/2}$ は投与 1 及び 13 日でそれぞれ 4.3～4.9 時間及び 4.5～4.9 時間であった。

最低用量の 4 mg/kg/day で痙攣、活動性低下、呼吸困難及び摂餌量減少等の一般状態変化が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

3.2　幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-2

1.　試験方法

4～5 週齢の幼若家畜ブタ（ヨークシャー交配種）（4 例/性別/群）に、生理食塩液（媒体対照）又は KMW-1（4、8 及び 12 mg/kg/day）を 2 週間で計 5 回（投与 1、3、6、8 及び 10 日）、2 mL/kg の投与容量で静脈内投与した。回復性試験として媒体対照群及び 12 mg/kg/day 群では 2 週間の休薬期間を設けた（2 例/性別/群）。また、トキシコキネティクスの採血を投与 1 及び 8 日に実施した。

2.　試験成績

死亡した動物は認められなかった。

5 回目（投与 10 日）の投与において、各群雌雄 2 例ずつに投与を実施した結果、すべての KMW-1 群で痙攣、全身又は顔面等の皮膚の発赤、活動性低下、呼吸困難及び運動失調の一般状態変化が認められた。KMW-1 群の残りの個体（2～4 例/性別/群）への 5 回目の投与は中止した。

血液凝固検査では、投与 1 及び 8 日において、APTT 及び PrT の延長がすべての KMW-1 群で認められた。8 及び 12 mg/kg/day 群では、Fbg の減少が認められた。これらの変化は、両日とも投与 2 及び 24 時間後に顕著で、投与後 48 時間後に概ね回復した。また、投与 1 日と比較して投与 8 日に顕著となる傾向が示された。

剖検では、4 及び 8 mg/kg/day 群で肺及び気管支リンパ節に出血に関連した変化が認められた。病理組織学的検査では、媒体対照群を含むすべての群で胆嚢、肺、膵臓、腎臓、回腸又は膀胱に出血が認められた。変化は回復期間終了時に消失したため、可逆性変化と考えられた。KMW-1 群で認められた出血性変化は、血液凝固検査の結果（APTT 及び PrT の延長、Fbg の減少）と関連した変化と考えられた。

体重、眼科的検査、心電図検査、血液学検査、血液生化学検査及び器官重量では KMW-1

に関連した変化は認められなかった。

投与 1 及び 8 日の KMW-1 の C_{max} 及び AUC_{last} は用量に応じて増加した。C_{max} 及び AUC_{last} は投与 1 日と比較して投与 8 日でやや高値を示した。$t_{1/2}$ は投与 1 及び 8 日でそれぞれ 3.8～4.2 時間及び 4.3～5.4 時間であった。トキシコキネティクスのパラメータに性差はみられなかった。

最低用量の 4 mg/kg/day で痙攣、全身又は顔面等の皮膚の発赤、活動性低下及び呼吸困難等の一般状態変化、APTT 及び PrT の延長が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

4. 遺伝毒性試験

4.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験

4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

資料番号 4.2.3.3.1-1

1. 試験方法

KMW-1 の *in vitro* での遺伝子突然変異誘発性の有無を、ネズミチフス菌の TA100、TA1535、TA102、TA98 及び TA1537 を用いて、代謝活性化系非存在下及び存在下の条件で評価した。試験はプレート法及びプレインキュベーション法で実施した。プレート法では、すべての菌株で 5000 µg/plate を最高用量とし、2500、1000、316.2、100、31.6、10.0、3.16 及び 1.0 µg/plate の最大 9 用量を設定した。プレインキュベーション法では、すべての菌株で 5000 µg/plate を最高用量とし、2500、1000、316.2、100 及び 31.6 µg/plate の 6 用量を設定した。

2. 試験成績

KMW-1 処理では、いずれの試験法及び菌株でも代謝活性化の有無に関わらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。したがって、KMW-1 の遺伝子突然変異誘発性を陰性と判断した。

4.1.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験

資料番号 4.2.3.3.1-2

1. 試験方法

KMW-1 の *in vitro* での染色体異常誘発性の有無を、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いて評価した。実験は 2 回行い、1 回目の実験では 4 時間処理（代謝活性化系非存在下及び存在下）を行った。処理濃度は、代謝活性化系非存在下では、50 µg/mL を最高用量とし、15.8、1.58、0.158 及び 0.0158 µg/mL の 5 用量を設定した。代謝活性化系存在下では、80 µg/mL を最高用量として 60 及び 40 µg/mL の 3 用量を設定した。2 回目の実験では 4 時間処理（代謝活性化系存在下）及び 20 時間処理（代謝活性化系非存在下）を行った。処理濃度は、4 時間処理では、100 µg/mL を最高用量とし、50 及び 25 µg/mL の 3 用量を設定した。20 時間処理では、50 µg/mL を最高用量とし、15.8、5.0、1.58 及び 0.50 µg/mL の 5 用量を設定した。それぞれの試験系及び処理濃度で、200 個の分裂中期細胞での染色体の構造異常及び数的異常の有無を検査した。

2. 試験成績

すべての条件で染色体構造異常及び数的異常細胞の出現頻度の増加は認められなかった。したがって、KMW-1 の染色体異常誘発性を陰性と判断した。

4.2 *In Vivo* 遺伝毒性試験

4.2.1 マウスを用いた小核試験

資料番号 4.2.3.3.2-1

1. 試験方法

KMW-1 の *in vivo* での染色体異常誘発性の有無を、マウス骨髄細胞の染色体異常誘発性を指標として評価した。NMRI 系雌雄マウス（5 例/性別/群、2000 mg/kg 群のみ 10 例/性別/群）に、蒸留水（媒体対照）、KMW-1（500、1000 及び 2000 mg/kg）を単回経口投与（10 mL/kg）又はシクロホスファミド（40 mg/kg）を単回腹腔内投与（10 mL/kg）した。全群の投与 24 時間後及び 2000 mg/kg 群の投与 48 時間後に骨髄塗抹標本を作製し、個体当たり 2000 個の多染性赤血球に対して小核の有無を検索した。

2. 試験成績

一般状態観察では、最高用量の 2000 mg/kg 群において毒性兆候は認められなかった。小核含有細胞の観察では、2000 mg/kg 群の雌を除いて、いずれの投与量でも媒体対照群に対し有意な小核出現頻度の増加は認められなかった。2000 mg/kg 群の雌では、媒体対照群と比較して投与 24 時間後に有意な小核出現頻度の増加が認められたが、媒体対照群の背景データの範囲内でありかつ媒体対照群の小核出現頻度が低値であったことから、生物学的意義はないと判断した。シクロホスファミド群では、有意な小核出現頻度の増加が認められた。

以上の結果から、マウス骨髄細胞に対する KMW-1 の染色体異常誘発性を陰性と判断した。

5. がん原性試験

KMW-1 は、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において遺伝毒性を有しないことが示されている。また、臨床使用における曝露期間が短いことから、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」（ICH S1A）を考慮して、がん原性試験を実施しなかった。

6. 生殖発生毒性試験

KMW-1 は、一般的なタンパク質と同様に、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解され、消失すると考えられる（2.6.4.6）。ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験では雌雄の生殖器への影響は認められなかった。また胚・胎児発生に関する試験（6.1 及び 6.2）では、ラットで 4 mg/kg/day、ウサギで 0.1 mg/kg/day まで胎児の生存、発育、形態形成への影響は認められなかった。更に、医師の管理下で単回投与される臨床での使用状況を考慮すると、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び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を実施する意義は低いと考えられた。

以上から、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び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を実施しなかった。

6.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.2-1

1. 試験方法

11 週齢の SD 系雌ラット（25 例/群）に、生理食塩液（媒体対照）又は KMW-1（1、4 及び 8 mg/kg/day）を妊娠 7～17 日に 1 日 1 回、2 mL/kg の投与容量で静脈内持続投与（約 15

分かけて投与）した。生存例は妊娠 21 日に帝王切開検査及び胎児検査を実施した。また、トキシコキネティクスのためのサテライト群として 6 例/群に投与し、妊娠 7 及び 17 日に採血した（3 例/群/時点）。

追加試験として 11 週齢の SD 系雌ラット（25 例/群）を用い、生理食塩液（媒体対照）又は KMW-1（0.5 mg/kg/day）を投与し、KMW-1 の生殖発生毒性を評価した。また、トキシコキネティクスの採血を妊娠 7 及び 17 日に行った。

2. 試験成績

8 mg/kg/day 群では、投与部位に過度の刺激（腫脹及び変色）が認められたため、妊娠 8～10 日に毒性評価群の全例、妊娠 11 日にサテライト群の全例を安楽死処置した。また、0.5 mg/kg/day 群の毒性評価群の 1 例を偶発的な尾部の欠落のため、4 mg/kg/day 群の毒性評価群の 1 例及びサテライト群の 1 例を一般状態の悪化又は投与部位に過度の刺激が認められたため安楽死処置した。その他に、媒体対照群の毒性評価群の 1 例及びサテライト群の 3 例、1 mg/kg/day 群の毒性評価群の 2 例、4 mg/kg/day 群の毒性評価群の 3 例及びサテライト群の 2 例並びに 8 mg/kg/day 群の毒性評価群の 1 例で死亡が認められた。投与期間中及び死亡後の評価からは 1、4 及び 8 mg/kg/day 群の死亡の原因は不明であった。

4 及び 8 mg/kg/day 群では投与部位の腫脹及び変色、また 4 mg/kg/day 群では投与部位の痂皮、尾先端部の欠損、腹部被毛の汚れ、粗毛、活動性低下及び低姿勢が認められた。4 及び 8 mg/kg/day 群で一般状態変化が認められた動物数は、媒体対照群と比較して有意に増加した。8 mg/kg/day 群では、体重増加量及び摂餌量の一時的な減少が認められた。1 mg/kg/day 群では体重増加量、4 mg/kg/day 群では体重増加量及び摂餌量の一時的な減少が認められたが、いずれも媒体対照群との有意差は認められなかった。また、1 mg/kg/day 群の 1 例で早産が認められたが、媒体対照群の 3 例でも早産が認められており KMW-1 との関連は不明であった。妊娠 21 日の剖検、1 及び 4 mg/kg/day 群の帝王切開検査及び胎児検査では、KMW-1 に関連する変化は認められなかった。

追加試験で評価した 0.5 mg/kg/day 群では、すべての評価項目で KMW-1 に関連する変化は認められなかった。

妊娠 7 及び 17 日の KMW-1 の C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に応じて増加した。0.5、1 及び 4 mg/kg/day 群の C_{max} 及び AUC_{last} は、おおむね妊娠 7 日と比較して妊娠 17 日で低値であった。妊娠 7 及び 17 日の $t_{1/2}$ は 9.4～12.3 時間及び 0.99～2.9 時間であった。

以上の結果から、母動物に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は 4 mg/kg/day と推定された。

6.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.2-2

1. 試験方法

5～7 ヵ月齢の NZW 系雌ウサギ（20 例/群）に、生理食塩液（媒体対照）又は KMW-1（0.01、0.05 及び 0.1 mg/kg/day）を妊娠 7～19 日に 1 日 1 回、2 mL/kg の投与容量で静脈内持続投与（15 分以上かけて投与）した。妊娠 29 日に帝王切開検査及び胎児検査を実施した。また、トキシコキネティクスの採血を妊娠 7 及び 19 日に行った（3 例/群）。

2. 試験成績

0.05 mg/kg/day 群の 1 例を、一般状態の悪化のため妊娠 11 日に安楽死処置した。0.1 mg/kg/day 群の 1 例で妊娠 13 日に死亡が認められた。死亡の原因は明らかでないが、中

用量及び高用量群で認められたため、これらは KMW-1 に関連する変化と判断した。

媒体対照群を含むすべての群で投与部位の腫脹、変色が認められ、投与に起因した変化と考えられた。また、媒体対照群及び KMW-1 群で背部の痂皮、擦過傷、潰瘍及び変色が認められた。0.1 mg/kg/day 群では、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。妊娠 29 日の剖検、帝王切開検査及び胎児検査では、KMW-1 に関連する変化は認められなかった。

妊娠 7 及び 19 日の KMW-1 の C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に応じて増加した。0.05 及び 0.1 mg/kg/day 群の C_{max} 及び AUC_{last} は、妊娠 7 日と比較して妊娠 19 日で低値であった。妊娠 7 及び 19 日の $t_{1/2}$ は 1.7～8.9 時間及び 1 時間未満であった。

以上の結果から、母動物に対する無毒性量は 0.01 mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/day と推定された。

7. 局所刺激性試験

7.1 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）

資料番号 4.2.3.6-1

1. 試験方法

Hsd PoC: DH 系雌モルモットを用いて Maximization 法により皮膚感作性を評価した。媒体対照群（5 例）及び KMW-1 群（10 例）を設け、媒体対照群は KMW-1 混合用ゲル、KMW-1 群は 0.1% KMW-1 製剤を FCA と共に肩部にそれぞれ 0.1 mL 皮内投与した（一次感作）。一次感作の 7 日後に、媒体対照群は KMW-1 混合用ゲル、KMW-1 群は 30% KMW-1 製剤を背部に 0.5 mL の容量で 48 時間閉塞塗布した（二次感作）。二次感作の 13 日後に、媒体対照群及び KMW-1 群に KMW-1 混合用ゲル及び 30% KMW-1 製剤を左右の側腹部にそれぞれ 0.5 mL の容量で 24 時間閉塞塗布した（誘発）。誘発投与終了後 24 時間、48 時間及び 72 時間に皮膚観察を行った。

2. 試験成績

媒体対照群及び KMW-1 群のすべての個体及び時点で皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、30% KMW-1 製剤の皮膚感作性を陰性と判断した。

7.2 ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験

資料番号 4.2.3.6-2

1. 試験方法

約 5 ヵ月齢の Gottingen 系雌雄ミニブタに、10%（1 例/性別）、20%（1 例/性別）及び 30%（3 例/性別）KMW-1 製剤を 1 週間経皮投与した（投与 1、4 及び 7 日）。

各個体に投与部位を 9 ヵ所（健常皮膚 6 ヵ所、損傷皮膚 3 ヵ所）作製し、投与 1 日に KMW-1 混合用ゲルを健常皮膚 3 ヵ所、KMW-1 製剤を健常皮膚 3 ヵ所及び損傷皮膚 3 ヵ所に投与した（5 g/約 25 cm^2/約 0.5%TBSA/部位）。損傷皮膚に重度の刺激が認められたため、投与 4 及び 7 日は健常皮膚のみに KMW-1 混合用ゲル及び KMW-1 製剤を投与した。投与は半閉塞塗布により 1 日あたり 8 時間実施した。30% KMW-1 製剤群は、1 週間の休薬期間を設けた（1 例/性別）。皮膚刺激性の観察に加えて、皮膚の病理学的検査（剖検及び病理組織学的検査）、主要器官の重量測定及び臨床検査（血液学検査、血液凝固検査及び血液生化学検査）を実施した。

2. 試験成績

死亡した動物は認められなかった。

投与 1 日に、損傷皮膚への 20 及び 30% KMW-1 製剤の投与により、投与に用いたガーゼの緊張や動きを軽減しようとする姿勢及び歩行の変化が認められたことから、顕著な疼痛を示したと考えられた。30% KMW-1 製剤群の雌雄に、活動性の低下、運動失調及び皮膚の冷感、20% KMW-1 製剤群の雌に運動失調が認められ、鎮痛剤のブプレノルフィン投与により軽減した。これらは損傷皮膚での疼痛に関連した所見であり、KMW-1 製剤の直接的影響ではないと考えられた。

KMW-1 混合用ゲルを投与した健常皮膚では、投与期間中にごく軽微な紅斑が散見された。最終投与翌日にはごく軽微～明らかな紅斑が認められたが、休薬開始から数日以内に消失した。KMW-1 製剤を投与した健常皮膚では、投与 2 日から投与 7 日までごく軽微～明らかな紅斑が継続的に認められたが、用量との関連性は認められなかった。紅斑は休薬開始から数日以内に消失した。KMW-1 製剤を投与した損傷皮膚では明らか～重度の紅斑が認められ、重度の紅斑は 30% KMW-1 製剤群に認められた。紅斑は投与中止後 1 週間以内に徐々に回復した。投与期間中、体重減少が認められた。体重減少量は、すべての KMW-1 製剤群で同等であった。休薬により、体重は試験開始前の値まで回復した。

最終投与翌日の剖検では、KMW-1 製剤を投与した健常皮膚に、軽度～中等度の擦過傷及び痂皮が認められた。KMW-1 製剤を投与した損傷皮膚では、10% KMW-1 製剤群の雄及び 20 及び 30% KMW-1 製剤群の雌雄に軽度の落屑が認められた。加えて、10% KMW-1 製剤群の雌には軽度の擦過傷及び痂皮が認められた。健常皮膚、損傷皮膚ともに所見の程度に用量との関連性は認められなかった。

病理組織学的検査では、KMW-1 混合用ゲルを投与した健常皮膚に背景病変又は KMW-1 混合用ゲルに起因したと考えられる軽微な漿液・細胞性の痂皮が認められた。KMW-1 製剤を投与した健常皮膚ではびらん及び潰瘍が認められ、20 及び 30% KMW-1 製剤群でわずかに高いグレードを示した。また、健常皮膚では漿液・細胞性の痂皮が認められ、剖検における擦過傷及び痂皮との関連性が認められた。KMW-1 製剤を投与した損傷皮膚ではびらん及び潰瘍がまれに認められた。また、損傷皮膚では漿液・細胞性の痂皮が認められ、剖検における落屑、擦過傷及び痂皮との関連性が認められた。休薬により、KMW-1 製剤を投与した健常皮膚は雌雄で、損傷皮膚では雌で、びらん及び潰瘍の回復性が認められた。

器官重量測定、血液学検査、血液凝固検査及び血液生化学検査では KMW-1 に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、健常皮膚における 10、20 及び 30% KMW-1 製剤の忍容性は良好であった。健常皮膚で皮膚刺激及び関連する皮膚の病理学的変化が認められたが、用量との関連性は認められなかった。損傷皮膚における KMW-1 製剤の忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が認められた。

8. その他の毒性試験

該当する資料はない。

9. 考察及び結論

9.1 単回投与毒性及び反復投与毒性（一般毒性）

ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験では、24 mg/kg で活動性低下及び身ぶるい等が認められた。4 及び 12 mg/kg では KMW-1 に関連した変化は認められず、12 mg/kg まで忍容性は良好であった。ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験では、96 mg/kg で

全身性出血による死亡、24 及び 48 mg/kg で投与翌日に APTT 及び PrT のわずかな延長が認められた。

ミニブタ及び幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験では、最低用量の 4 mg/kg/day で投与 5 回目（投与 10 日）に痙攣、活動性低下及び呼吸困難等が認められ、無毒性量を求めることはできなかった。また、幼若家畜ブタを用いた試験では、4 mg/kg/day から APTT 及び PrT の延長、8 及び 12 mg/kg/day では Fbg の減少が認められ、単回投与毒性試験と同様、血液凝固へ影響する可能性が示された。本所見は投与 1 回目（投与 1 日）と比較して、投与 4 回目（投与 8 日）に顕著となる傾向があり、反復投与による変化の増強が示唆された。病理学的検査では複数臓器に上記の血液凝固パラメータの変化と関連すると考えられる出血が認められたが、2 週間の回復期間後に消失し、休薬による回復性が認められた。

ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、臨床適用濃度と同濃度の KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲルと KMW-1 凍結乾燥品を 10:1 の割合で混合したもの）を、最大 9%TBSA の熱傷部位に KMW-1 として 15～18.5 mg/cm^2 の用量で 4 時間 2 回閉塞塗布した。その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査で、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。なお、本試験の用法及び用量は臨床試験と同等であった［海外第 III 相検証的試験（2.7.6.4）及び国内第 III 相試験（2.7.6.9）の投与条件：最大 15%TBSA（1 回当たり）、20 mg/cm^2（1%TBSA = 100 cm^2 換算）、1 回 4 時間最大 2 回塗布］。また、ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験においても、臨床適用濃度の約 3 倍濃度の KMW-1 製剤（30% KMW-1 製剤）を、約 75 cm^2（約 2%TBSA、約 25 cm^2／投与部位、3 ヵ所）の損傷皮膚に KMW-1 として 60 mg/cm^2 の用量で、8 時間の半閉塞塗布した結果、皮膚刺激に起因したと考えられる変化以外に、臨床検査（血液学検査、血液凝固検査及び血液生化学検査）で、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。以上から、臨床と同等の用法及び用量での熱傷部位への塗布又は臨床適用を上回る濃度の製剤の損傷皮膚への塗布により、皮膚刺激に起因したと考えられる変化以外に全身毒性の徴候は認められなかった。したがって、単回及び反復静脈内投与毒性試験で認められた変化（活動性低下、身ぶるい、痙攣及び呼吸困難等の一般状態変化、血液凝固パラメータへの影響及び出血傾向）は、タンパク質分解酵素活性を有する KMW-1 を血管内に大量投与したことに起因すると推察された。以上のことから、静脈内投与で認められた毒性所見は臨床使用条件下でのリスクを示唆するものではないと考えられた。

9.2 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験のいずれにおいても、KMW-1 に遺伝毒性は認められなかった。

9.3 生殖発生毒性

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、静脈内投与により 1、4 及び 8 mg/kg/day で一般状態の悪化又は投与部位の過度の刺激による安楽死処置及び原因不明の死亡が認められた。さらに、4 mg/kg/day で活動性低下等の一般状態変化、4 及び 8 mg/kg/day で投与部位の変化が認められ、母動物に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/day と推定されたが、胚・胎児発生への影響は 4 mg/kg/day まで認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する

試験では、静脈内投与により 0.05 及び 0.1 mg/kg/day で一般状態の悪化による安楽死処置及び原因不明の死亡、0.1 mg/kg/day で体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、母動物に対する無毒性量は 0.01 mg/kg/day と推定されたが、0.1 mg/kg/day まで胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上から、ラット及びウサギ共に KMW-1 に関連した母動物の明らかな毒性所見が認められたが、本条件下において胚・胎児発生への影響は認められなかった。

9.4 局所刺激性

ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、ブタ熱傷治癒モデルへの KMW-1 製剤の閉塞塗布により、局所毒性は認められなかったことから、臨床使用において、熱傷部位への塗布により局所毒性が認められる懸念は低いと考えられた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、30% KMW-1 製剤に皮膚感作性は認められなかった。また、皮膚反応は認められず、健常皮膚における忍容性は良好であった。ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験では、健常皮膚における 10、20 及び 30% KMW-1 製剤の忍容性は良好であった。損傷皮膚における KMW-1 製剤の忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が認められた。以上のことから、臨床使用における皮膚感作性の懸念及び健常皮膚での刺激性の懸念は低いと考えられた。一方、損傷皮膚への付着により疼痛が認められる可能性があるが、医師の管理下での臨床使用を想定していることから、リスク管理が可能と考えられた。

10. 参考文献

1) Eggleston TA, Roach WP, Mitchell MA, Smith K, Oler D, Johnson TE. Comparison of two porcine (Sus scrofa domestica) skin models for in vivo near-infrared laser exposure. Comp Med. 2000; 50:391-397.
2) Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. Vet Pathol. 2012; 49: 344-356.

目次

1. 毒性試験：一覧表 ----2
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 ----3
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
4. 毒性試験：被験物質一覧 ----6
5. 単回投与毒性試験 ----7
5.1 ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験 ----7
5.2 ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験 ----9
5.3 ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験 ----12
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 ----13
7. 反復投与毒性試験：重要な試験 ----14
7.1 ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 ----14
7.2 幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 ----19
8. *In Vitro* 遺伝毒性試験 ----24
8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 ----24
8.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験 ----27
9. *In Vivo* 遺伝毒性試験 ----30
9.1 マウスを用いた小核試験 ----30
10. がん原性試験 ----31
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ----31
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 ----31
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ----32
13.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 ----32
13.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 ----35
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 ----38
15. 新生児を用いた試験 ----38
16. 局所刺激性試験 ----39
17. その他の毒性試験 ----40

1. 毒性試験：一覧表

被験物質：KMW-1

試験の種類	動物種／系統	投与方法	処理／投与期間	投与量 a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	静脈内	単回	4、12、24 mg/kg	適	[redacted]	20002067	4.2.3.1-1
	ミニブタ／Göttingen	静脈内（持続約 2 時間）	単回	24、48、96 mg/kg	適	[redacted]	20006035	4.2.3.1-2
	家畜ブタ（ブタ熱傷治癒モデル）	経皮（熱傷部位へ閉塞塗布）	4 時間 2 回	約 6%～12%TBSA の領域に 15～18.5 mg/cm^2	適／参考	[redacted]	20-6-0125-02	4.2.3.1-3
反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	静脈内	2 週間（計 6 回）（回復 2 週間）	4、8、12 mg/kg/day	適	[redacted]	20002068	4.2.3.2-1
	幼若家畜ブタ／ヨークシャー交配種	静脈内	2 週間（計 5 回）（回復 2 週間）	4、8、12 mg/kg/day	適	[redacted]	1990-003	4.2.3.2-2
遺伝毒性試験	*S. typhimurium*	*in vitro*	48 時間以上	1～5000 µg/plate（プレート法、代謝活性化系の非存在下／存在下） 31.6～5000 µg/plate（プレインキュベーション法、代謝活性化系の非存在下／存在下）	適	[redacted]	[redacted]0994	4.2.3.3.1-1
	チャイニーズハムスターV79 細胞	*in vitro*	4 時間	0.0158～50 µg/mL（代謝活性化系の非存在下） 40～80 µg/mL（代謝活性化系の存在下） 25～100 µg/mL（代謝活性化系の存在下）	適	[redacted]	[redacted]1083	4.2.3.3.1-2
			20 時間	0.50～50 µg/mL（代謝活性化系の非存在下）				
	マウス／NMRI	経口	単回	500、1000、2000 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]0911	4.2.3.3.2-1
生殖発生毒性試験	ラット／SD	静脈内（持続約 15 分）	妊娠 7～17 日	0.5、1、4、8 mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]00002	4.2.3.5.2-1
	ウサギ／NZW	静脈内（持続 15 分以上）	妊娠 7～19 日	0.01、0.05、0.1 mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]00004	4.2.3.5.2-2
局所刺激性試験	モルモット／Hsd PoC: DH	感作：皮内及び経皮（48 時間 閉塞塗布） 誘発：経皮（24 時間 閉塞塗布）	Maximization 法 感作：2 回 誘発：1 回	一次感作（0.1 mL/部位）：媒体、0.1% 二次感作（0.5 mL/部位）：媒体、30% 誘発（0.5 mL/部位）：媒体、30%	適	[redacted]	[redacted]1095	4.2.3.6-1
	ミニブタ／Gottingen	経皮（8 時間 半閉塞塗布）	1 週間（計 3 回）（回復 1 週間）	10、20、30%	適	[redacted]	1990-001	4.2.3.6-2

a) 反復投与毒性試験では無毒性量は算出できなかった

[redacted]

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：KMW-1

試験の種類	動物種	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験	ミニブタ	静脈内	4、12、24 mg/kg	適	20002067	4.2.3.1-1
単回投与毒性試験	ミニブタ	静脈内（持続約 2 時間）	24、48、96 mg/kg	適	20006035	4.2.3.1-2
反復投与毒性試験	ミニブタ	静脈内	4、8、12 mg/kg/day	適	20002068	4.2.3.2-1
反復投与毒性試験	幼若家畜ブタ	静脈内	4、8、12 mg/kg/day	適	1990-003	4.2.3.2-2
胚・胎児発生に関する試験	ラット	静脈内（持続約 15 分）	0.5、1、4、8 mg/kg/day	適	[redacted]00002	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ	静脈内（持続 15 分以上）	0.01、0.05、0.1 mg/kg/day	適	[redacted]00004	4.2.3.5.2-2

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

被験物質：KMW-1

単回投与後の C_{max}（ng/mL）及び AUC_{last}（ng·h/mL）

投与量 (mg/kg/day)	ラット		ウサギ		ミニブタ			
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{last} (ng·h/mL)	
	雌		雌		雄	雌	雄	雌
0.01			32.7[a)]	55.3[a)]				
0.05			200[a)]	424[a)]				
0.1			405[a)]	960[a)]				
0.5	770[b)]	3430[b)]						
1	1060[b)]	4590[b)]						
4	12800[b)]	25900[b)]			10300[c)] 10800[d)] 12100[e)]	14900[c)] 13200[d)] 11900[e)]	23800[c)] 14900[d)] 18600[e)]	24000[c)] 16200[d)] 17200[e)]
8	23900[b)]	52200[b)]			49500[d)] 26400[e)]	33700[d)] 25600[e)]	55700[d)] 40000[e)]	47700[d)] 40300[e)]
12					37800[c)] 45300[d)] 42100[e)]	41400[c)] 41500[d)] 31700[e)]	73000[c)] 74900[d)] 69400[e)]	76900[c)] 64900[d)] 54200[e)]
24					44500[c)] 43500[f)]	38500[c)] 25400[f)]	164000[c)]	188000[c)]
48					66600[f)]	63900[f)]		
96						126000[f)]		

a) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（妊娠 7 日）
b) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（妊娠 7 日）
c) ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験
d) ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験（投与 1 日）
e) 幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験（投与 1 日）
f) ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験［投与開始 0.5 時間後の血清中濃度（ng/mL）を表示、その後の採血は実施しなかった］

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（続き）

被験物質：KMW-1

反復投与後の C_{max}（ng/mL）及び AUC_{last}（ng·h/mL）

投与量 (mg/kg/day)	ラット		ウサギ		ミニブタ			
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{last} (ng·h/mL)	
	雌		雌		雄	雌	雄	雌
0.05			133[b)]	134[b)]				
0.1			272[b)]	277[b)]				
0.5	317[a)]	502[a)]						
1	1350[a)]	2180[a)]						
4	4110[a)]	16500[a)]			21200[c)] 13800[d)]	23500[c)] 14400[d)]	39100[c)] 23100[d)]	39900[c)] 22000[d)]
8					44700[c)] 27300[d)]	43600[c)] 28100[d)]	95000[c)] 46100[d)]	69600[c)] 55200[d)]
12					56200[c)] 49200[d)]	61600[c)] 40300[d)]	135000[c)] 103000[d)]	125000[c)] 89000[d)]

a) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（妊娠 17 日、投与 11 日目）
b) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（妊娠 19 日、投与 13 日目）
c) ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験（投与 13 日、投与 6 回目）
d) 幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験（投与 8 日、投与 4 回目）

4. 毒性試験：被験物質一覧

被験物質：KMW-1

ロット番号	被験物質の特性					試験番号	試験の種類	資料番号
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]1095	モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）	4.2.3.6-1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]0994	細菌を用いた復帰突然変異試験	4.2.3.3.1-1
						20-6-0125-02	ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験	4.2.3.1-3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]1083	チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験	4.2.3.3.1-2
						20-6-0125-02	ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験	4.2.3.1-3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]0911	マウスを用いた小核試験	4.2.3.3.2-1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]00002	ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-1
						[redacted]00004	ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20002067	ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験	4.2.3.1-1
						20002068	ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験	4.2.3.2-1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20006035	ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験	4.2.3.1-2
						1990-003	幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験	4.2.3.2-2
						1990-001	ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験	4.2.3.6-2
						1990-001	ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験	4.2.3.6-2

－：データなし

a): [redacted]、b): [redacted]、c): [redacted]、d): [redacted]、
e): [redacted]

5. 単回投与毒性試験

5.1 ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験

報告書の表題： A Single Dose Toxicity Study of Debrase Powder Administered Intravenously to Minipigs with a 14-Day Observation Period

被験物質：KMW-1

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen
試験開始週齢：13 週齢
投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：単回投与
観察期間：14 日間
投与方法：静脈内投与（2 mL/kg）
媒体／投与形態：生理食塩液／溶液

試験番号：20002067
CTD における資料番号：4.2.3.1-1
GLP 適用：適

特記事項：トキシコキネティクス評価として、KMW-1 の血清中濃度を測定した。

最大非致死量：24 mg/kg
概略の致死量：＞24 mg/kg

投与量（mg/kg）	0（媒体対照）		4		12		24	
動物数（トキシコキネティクス）[a]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
KMW-1[b]								
$t_{1/2}$（h）	N.C.	N.C.	15.2	13.4	15.1	15.4	12.6	12.6
C_{max}（ng/mL）[c]	N.C.	N.C.	10300	14900	37800	41400	44500	38500
AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	N.C.	23800	24000	73000	76900	164000	188000
V_z（mL/kg）	N.C.	N.C.	3650	3160	3580	3650	2840	2380

a) 各採血時点の動物数、b) 平均値、c) 測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた
N.C.：算出せず

（続く）

5.1　ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験　試験番号：20002067（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg）	0（媒体対照）		4		12		24	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 [a)]								
活動性低下	0	0	0	0	0	0	3	3
身ぶるい	0	0	0	0	0	0	1	0
少量便	0	0	0	0	0	0	1	2
摂餌量減少	0	0	0	0	0	0	2	3
投与部位								
痂皮	0	3	2	1	1	3	0	0
紅斑	0	3	1	2	2	3	3	2
変色	2	0	0	2	0	0	3	2
腫脹	1	2	2	2	2	3	2	3
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
体重増加量	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液凝固検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし
a) 発現例数

5.2　ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験

報告書の表題：　A 7-Day Study of Debrase Powder by Intravenous Infusion in Minipigs

被験物質：KMW-1

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen
試験開始週齢：16 週齢
投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：単回投与
観察期間：7 日間
投与方法：静脈内持続投与
（2 mL/kg、約 2 時間かけて投与）
媒体／投与形態：PBS／溶液

試験番号：20006035
CTD における資料番号：4.2.3.1-2
GLP 適用：適

特記事項：血清中 KMW-1 濃度測定のための採血を投与開始 0.5 時間後に実施した。血液凝固異常のため、その後の採血は中止した。
概略の致死量：96 mg/kg

投与量（mg/kg）	0（媒体対照）		24		48		96	
動物数 a)	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
KMW-1 の血清中濃度 投与開始 0.5 時間後（ng/mL）	N.C.	N.C.	43500	25400	66600	63900	N.S.	126000

a) 採血時点の動物数
N.C.：算出せず、N.S.：サンプルなし

（続く）

5.2　ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験　試験番号：20006035（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg）	0（媒体対照）		24		48		96	
動物数	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1[a), b)]	1[a), c)]
一般状態[d)]								
皮膚の変色[e)]	0	0	0	0	0	0	1	1
眼及び鼻孔からの赤色物の滲出	0	0	0	0	0	0	1	0
喘ぎ呼吸	0	0	0	0	0	0	1	0
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1
振戦	0	0	0	0	0	0	0	1
摂餌量減少（投与日）	0	1	1	1	1	1	N.A.	N.A.
体重	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.
体重増加量	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.
体温（°C）								
投与前	39.0	38.7	38.6	38.9	38.6	38.8	38.8	38.8
投与終了約 2 時間後[f)]	-0.1	0.1	-0.6	0.1	1.1	0.8	N.A.	N.A.
投与 7 日後[f)]	-1.5	-0.1	-0.2	0.3	0.2	0.0	N.A.	N.A.
呼吸数	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.

－：特記すべき所見なし、N.A.：該当なし
a) 投与開始約 1 時間 15 分後に投与中止、b) 投与中止約 1 時間 15 分後に死亡、c) 投与中止約 1 時間 15 分後に安楽死処置、d) 発現例数、e) 投与部位を除く、f) 投与前との差を表示

（続く）

5.2　ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験　試験番号：20006035（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg）	0（媒体対照）		24		48		96	
動物数	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
血液学検査	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.
血液凝固検査 [a)]								
APTT（秒）投与前	17.10	15.10	-32%	+3%	-15%	+2%	-9%	-27%
投与 1 日後	16.10	15.60	+12%	+1%	+24%	+28%	N.A.	N.A.
投与 7 日後	13.90	13.80	-15%	-12%	0%	-7%	N.A.	N.A.
PrT（秒）　投与前	13.40	13.70	-2%	-2%	+4%	+2%	+7%	-15%
投与 1 日後	13.40	14.30	+35%	+15%	+30%	+15%	N.A.	N.A.
投与 7 日後	12.90	13.20	0%	-1%	+4%	0%	N.A.	N.A.
血液生化学検査	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.
尿検査	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.
剖検	－	－	－	－	－	－	心臓、肝臓、肺、胃、胸腺、膀胱、：ゼラチン状物質の付着	肺：変色（赤色） 胃：暗赤色領域
器官重量	－	－	－	－	－	－	N.A.	N.A.
病理組織学的検査	－	－	肺：肺動脈、細動脈；血栓	肺：細動脈；血栓	肺：細動脈；血栓	－	心臓、肝臓、肺、胃、膀胱：出血	心臓：出血 肺：うっ血

－：特記すべき所見なし、N.A.：該当なし
a) 媒体対照群との差を%で表示

5.3　ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験

報告書の表題：Acute Dermal Toxicity Study of “Debrase” in the Burn Wound Healing Pig Model

被験物質：KMW-1
試験番号：20-6-0125-02
CTD における資料番号：4.2.3.1-3
GLP 適用：適／参考

動物種／系統：家畜ブタ（ブタ熱傷治癒モデル）
試験開始週齢：約 8 週齢
実験開始年月：20[redacted]年[redacted]月

投与期間：1 日（4 時間塗布を 2 回）
観察期間：2 週間
投与方法：経皮投与（熱傷部位へ閉塞塗布）
熱傷部位（%TBSA）：対照群；約 6～10、媒体対照群；約 9～12、KMW-1 製剤群；約 7～9
媒体／投与形態：KMW-1 混合用ゲル／ゲル

特記事項：すべての群で局所感染症、有害作用及び創傷の増悪は認められなかった。

群	対照		媒体対照		KMW-1 製剤 [a)]	
処置／投与量	標準治療 （熱傷部位を接線切除＋SSD 処置）		KMW-1 混合用ゲル ＋標準治療 （熱傷部位を接線切除＋SSD 処置） ／0 mg/cm^2（媒体対照）		KMW-1 製剤 ＋SSD 処置 ／15～18.5 mg/cm^2	
動物数	雄：2	雌：2	雄：3	雌：1	雄：2	雌：2
特記すべき所見 死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0
熱傷部位に対する創傷治癒領域の割合	22.7%		48.8%		68.4%	
一般状態	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－
血液学検査	－	－	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、SSD：スルファジアジン銀、a) KMW-1 混合用ゲル 49.5 g と KMW-1 凍結乾燥品 4.95 g を混合したもの

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する資料はない。

7. 反復投与毒性試験：重要な試験

7.1 ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

報告書の表題： A 2-Week Toxicity Study of Debrase Powder Administered Intravenously to Minipigs with a 2-Week Recovery Period

被験物質：KMW-1

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen

投与期間：週 3 回 2 週間（計 6 回）
（投与 1、3、6、8、10 及び 13 日）

試験番号：20002068

試験開始週齢：17～19 週齢

休薬期間：2 週間

CTD における資料番号：4.2.3.2-1

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与方法：静脈内投与（2 mL/kg）

GLP 適用：適

媒体／投与形態：生理食塩液／溶液

特記事項：トキシコキネティクス評価として、KMW-1 の血清中濃度を測定した。

無毒性量：算出不可

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		4		8		12	
動物数（トキシコキネティクス）[a]		雄：6	雌：6	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
KMW-1[b]									
投与 1 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	N.C.	4.9	4.9	4.4	4.7	4.3	4.3
	C_{max}（ng/mL）[c]	N.C.	N.C.	10800	13200	49500	33700	45300	41500
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	N.C.	14900	16200	55700	47700	74900	64900
	V_z（mL/kg）	N.C.	N.C.	1900	1770	1050	1170	999	1160
投与 13 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	N.C.	4.9	4.8	4.7	4.7[d]	4.7	4.5
	C_{max}（ng/mL）[c]	N.C.	N.C.	21200	23500	44700	43600[d]	56200	61600
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	N.C.	39100	39900	95000	69600[d]	135000	125000
	V_z（mL/kg）	N.C.	N.C.	758	695	611	791[d]	614	628

a) 各採血時点の動物数、b) 平均値、c) 測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた、d) n = 3
N.C.：算出せず

（続く）

7.1　ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号：20002068（続き）投与期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4		8		12	
動物数 （反復投与＋回復性）	雄：4 + 2	雌：4 + 2	雄：4 + 0	雌：4 + 0	雄：4 + 0	雌：4 + 0	雄：4 + 2	雌：4 + 2
特記すべき所見 死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
一般状態 [a), b)]								
痙攣	0	0	2	2	0	2	2	3
活動性低下	0	0	4	3	3	2	3	3
呼吸困難	0	0	1	1	1	2	2	1
流涎	0	0	4	1	2	2	4	5
脱糞	0	0	0	0	0	1	0	1
摂餌量減少	0	0	2	2	2	2	1	3
チアノーゼ	0	0	0	0	0	1	0	0
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液凝固検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし
a) 発現例数、b) 5 回目の投与（投与 10 日）以降の主に投与日に発現

（続く）

7.1　ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号：20002068（続き）投与期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4		8		12	
動物数 （反復投与）	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
剖検 [a)]								
胆嚢								
出血	0	0	2	1	1	2	2	0
心臓								
出血	0	0	0	0	0	1	1	0
肺								
出血	0	1	3	2	2	2	3	1
胃								
出血	0	0	2	0	2	1	1	1
膀胱								
出血	0	0	1	1	1	1	2	1
投与部位								
出血	2	1	1	2	2	2	1	0
皮下								
出血	0	0	1	1	0	1	1	1
器官重量 [b)]								
心臓　相対重量 [c)]	0.501	－	+2.7%	－	-0.7%	－	+12.7%*	－
胸腺　絶対重量（g）	24.40	－	-20.3%	－	-39.5%*	－	-35.9%*	－
相対重量 [c)]	0.197	－	-14.7%	－	-37.6%*	－	-33.7%*	－

－：特記すべき所見なし
a) 発現例数、b) 媒体対照群との差を%で表示、c) 体重で補正した重量
ANOVA/Dunnett 検定：*p < 0.05（媒体対照群との比較）

（続く）

7.1　ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号：20002068（続き）投与期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4		8		12	
動物数 （反復投与）	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査 a)								
胆嚢								
出血	0	0	3	1	0	1	3	1
心臓								
出血	0	0	2	2	0	1	1	3
肺								
出血	0	1	2	1	0	1	2	1
胃								
出血	0	0	2	0	0	0	1	1
膀胱								
出血	0	0	2	1	0	1	2	2
皮膚								
出血	0	0	0	1	0	1	0	1
尿管								
出血	0	0	0	1	0	0	2	0
膵臓								
腺房変性	0	0	0	1	0	0	2	1
単細胞壊死	0	0	0	1	0	0	2	1
胸腺								
出血	0	0	0	0	0	1	1	0
皮質内のリンパ球減少	0	0	0	0	0	1	2	1

a) 発現例数

（続く）

7.1　ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号：20002068（続き）回復期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		12	
動物数（回復性）	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見 死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－
体重	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－
血液学検査	－	－	－	－
血液凝固検査	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－
病理組織学的検査 a) 胆嚢 出血 胸腺 出血 皮質内のリンパ球減少	 0 0 0	 0 0 0	 1 1 2	 0 0 1

－：特記すべき所見なし
a) 発現例数

7.2　幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

報告書の表題：Debrase Powder: A 2-Week Intravenous Toxicity Study in Juvenile Farm Pigs with a 2-Week Recovery Period

被験物質：KMW-1

動物種／系統：幼若家畜ブタ／ヨークシャー交配種

投与期間：2 週間（計 5 回）（投与 1、3、6、8 及び 10 日）

試験番号：1990-003

CTD における資料番号：4.2.3.2-2

試験開始週齢：4～5 週齢

休薬期間：2 週間

GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：静脈内投与（2 mL/kg）

媒体／投与形態：生理食塩液／溶液

特記事項：トキシコキネティクス評価として、KMW-1 の血清中濃度を測定した。
5 回目の投与は 2 例/性別/群に実施した。

無毒性量：算出不可

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		4		8		12	
動物数（トキシコキネティクス）[a]		雄：6	雌：6	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
KMW-1[b]									
投与 1 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	N.C.	3.8	4.0	4.0	4.0	3.9	4.2
	C_{max}（ng/mL）[c]	N.C.	N.C.	12100	11900	26400	25600	42100	31700
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	N.C.	18600	17200	40000	40300	69400	54200
	V_z（mL/kg）	N.C.	N.C.	1210	1350	1180	1170	975	1380
投与 8 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	N.C.	4.6	5.4	4.6	4.3	4.8	4.5
	C_{max}（ng/mL）[c]	N.C.	N.C.	13800	14400	27300	28100	49200	40300
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	N.C.	23100	22000	46100	55200	103000	89000
	V_z（mL/kg）	N.C.	N.C.	1140	1390	1160	909	790	951

a) 各採血時点の動物数、b) 平均値、c) 測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた
N.C.：算出せず

（続く）

7.2　幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号 1990-003（続き）投与期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4		8		12	
動物数 （反復投与＋回復性）	雄：4 + 2	雌：4 + 2	雄：4 + 0	雌：4 + 0	雄：4 + 0	雌：4 + 0	雄：4 + 2	雌：4 + 2
特記すべき所見 死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 [a)]								
痙攣	0	0	1	0	1	0	2	1
皮膚の発赤	0	0	2	1	2	0	2	2
活動性低下	0	0	0	1	0	1	1	2
呼吸困難	0	0	1	1	1	2	1	2
運動失調	0	0	0	1	0	2	1	1
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし
a) 投与 10 日の発現例数

（続く）

7.2　幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号 1990-003（続き）投与期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4		8		12	
動物数 （反復投与＋回復性）	雄：4 + 2	雌：4 + 2	雄：4 + 0	雌：4 + 0	雄：4 + 0	雌：4 + 0	雄：4 + 2	雌：4 + 2
血液凝固検査 [a]								
APTT（秒）投与 1 日　投与 2 時間後	12.65	12.45	+38%	+43%	+43%*	+73%	+130%**	+133%**
投与 24 時間後	12.30[b]	12.13[c]	+38%	+33%	+59%**	+73%**	+92%**	+78%**
投与 48 時間後	11.75	12.03	—	—	—	—	+37%*	—
投与 8 日　投与 2 時間後	12.13	12.08	+41%	+39%**	+82%	+136%	+406%**	+328%**
投与 24 時間後	11.80	11.25	+35%	+36%	+19%	+72%*	+53%	+52%
投与 48 時間後	10.60[d]	11.90[b]	—	—	—	—	—	—
PrT（秒）投与 1 日　投与 2 時間後	12.58	12.27	—	+8%	+7%	+17%**	+31%**	+26%**
投与 24 時間後	12.48[b]	12.33[c]	—	—	+9%	+13%**	+19%**	+14%**
投与 48 時間後	12.52	12.07	—	+5%*	—	+7%**	—	+6%**
投与 8 日　投与 2 時間後	12.42	11.95	+7%**	+11%	+26%	+57%	+98%**	+109%**
投与 24 時間後	12.18	11.88	+8%	+10%	+12%*	+18%**	+15%**	+17%**
投与 48 時間後	12.37[d]	12.18[b]	—	+6%	—	+14%**	—	+6%
Fbg（mg/dL）投与 1 日　投与 2 時間後	171.5	176.7	-36%*	—	-17%	-29%	-44%**	-29%
投与 24 時間後	195.6[b]	183.5[c]	—	—	-22%	-22%*	-37%**	-16%
投与 48 時間後	196.5	193.0	—	—	-12%	-20%	-19%	-14%
投与 8 日　投与 2 時間後	205.7	206.5	-15%	—	-53%	-67%	BL	-43%
投与 24 時間後	223.3	204.8	—	—	-11%	-36%	-53%	-28%
投与 48 時間後	209.0[d]	178.2[b]	—	—	—	-28%	-36%	—

－：毒性学的意義のある変化なし、BL：測定限界未満
a) 媒体対照群との差を%で表示。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）、b) n = 5、c) n = 4、d) n = 3
ANOVA/Dunnett 検定又は Welch's t 検定：*p < 0.05、**p < 0.01（媒体対照群との比較）

（続く）

7.2　幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験　試験番号 1990-003（続き）投与期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4		8		12	
動物数 （反復投与）	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
剖検 [a)]								
肺								
出血	0	0	1	0	0	2	0	0
気管支リンパ節								
出血	0	0	0	0	0	1	0	0
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査 [a)]								
胆嚢								
出血	2	3	0	2	2	1	1	2
肺								
出血	0	1	1	1	0	2	0	1
膵臓								
出血	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓								
出血	0	1	0	0	0	0	0	1
回腸								
出血	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱								
出血	0	0	0	0	0	1	0	0

－：特記すべき所見なし
a) 発現例数

（続く）

7.2　幼若家畜ブタを用いた2週間静脈内投与毒性試験及び2週間回復性試験　試験番号 1990-003（続き）回復期間

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		12	
動物数（回復性）	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見 死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－
体重	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－
血液学検査	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

8. *In Vitro* 遺伝毒性試験

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の表題：Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium*) with Debrase

被験物質：KMW-1

菌株：*S. typhimurium*（TA100、TA1535、TA102、TA98、TA1537）　　試験番号：[redacted]0994

独立して実施した試験数：2　　プレート数：3 枚/用量　　CTD における資料番号：4.2.3.3.1-1

代謝活性化系：Phenobarbital 及び β-Naphtoflavone で誘導したラット肝 S9　　GLP 適用：適

媒体：被験物質；蒸留水　　実験開始日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

陽性対照物質［4-nitro-o-phenylene-diamine（4-NOPD）、2-aminoanthracene（2-AA）］；dimethyl sulfoxide（DMSO）

［sodium azide（NaN_3）、methyl methane sulfonate （MMS）］；蒸留水

陽性対照物質：S9 −；NaN_3、4-NOPD、MMS、S9 +；2-AA

処理：プレート法、48 時間以上培養

プレインキュベーション法（37°C、1 時間）、48 時間以上培養

細胞毒性：プレート法

S9 −；TA100 の 100～5000 µg/plate、TA1535 及び TA1537 の 5000 µg/plate、TA98 の 1000～5000 µg/plate

S9 +；TA100 の 1000～5000 µg/plate、TA98 の 2500～5000 µg/plate

プレインキュベーション法

S9 −；TA100 及び TA102 の 1000～5000 µg/plate、TA1535 及び TA98 の 2500～5000 µg/plate、TA1537 の 316.2～5000 µg/plate

S9 +；TA100、TA1535 及び TA102 の 1000～5000 µg/plate、TA98 及び TA1537 の 316.2～5000 µg/plate

特記事項：なし

遺伝毒性：なし

（続く）

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 試験番号：[redacted]0994（続き）

被験物質：KMW-1

細菌を用いた復帰突然変異試験成績

試験方法		プレート法					
試験物質		用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数 a)/ plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
代謝活性化系の非存在下	媒体対照 b)	0	147 ± 19	11 ± 0、11 ± 5 c)	373 ± 17	27 ± 1	9 ±2、10 ± 1 c)
	KMW-1	1.0	N.A.	15 ± 6	361 ± 17	N.A.	11 ± 5
		3.16	83 ± 15	13 ± 4	417 ± 25	20 ± 5	5 ± 4
		10.0	77 ± 6	12 ± 2	415 ± 25	18 ± 4	9 ± 6
		31.6	74 ± 3	12 ± 3	422 ± 13	30 ± 14	6 ± 3
		100	65 ± 4 d)	13 ± 2	411 ± 22	20 ± 4	9 ± 5
		316.2	47 ± 13 d)	12 ± 2	249 ± 61	25 ± 4	8 ± 3
		1000	5 ± 3 d)	14 ± 3	419 ± 15	19 ± 17 d)	9 ± 2
		2500	1 ± 1 d)	16 ± 6 c)	301 ± 53	26 ± 5 d)	4 ± 2 c)
		5000	0 ± 0 d)	9 ± 5 c), d)	208 ± 26	20 ± 6 d)	1 ± 2 c), d)
	陽性対照	名称	NaN_3	NaN_3	MMS	4-NOPD	4-NOPD
		用量（μg/plate）	10	10	1 e)	10	40
		コロニー数	969 ± 588	952 ± 74、1144 ± 39 c)	1248 ± 143	733 ± 49	95 ± 8、112 ± 6 c)
代謝活性化系の存在下	媒体対照 b)	0	129 ± 9	8 ± 2	430 ± 23	27 ± 6	6 ± 4
	KMW-1	1.0	N.A.	N.A.	345 ± 34	N.A.	N.A.
		3.16	99 ± 45	N.A.	378 ± 4	20 ± 9	N.A.
		10.0	128 ± 8	N.A.	389 ± 24	24 ± 2	N.A.
		31.6	143 ± 15	12 ± 3	419 ± 69	22 ± 2	8 ± 3
		100	146 ± 1	12 ± 3	440 ± 30	24 ± 1	10 ± 5
		316.2	134 ± 25	10 ± 2	433 ± 63	25 ± 1	10 ± 4
		1000	164 ± 7 d)	12 ± 1	256 ± 12	24 ± 2	10 ± 4
		2500	109 ± 17 d)	10 ± 4	226 ± 2	23 ± 8 d)	9 ± 4
		5000	64 ± 11 d)	8 ± 3	153 ± 83	26 ± 7 d)	6 ± 3
	陽性対照	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		用量（μg/plate）	2.5	2.5	10	2.5	2.5
		コロニー数	2074 ± 158	125 ± 20	949 ± 127	1736 ± 337	72 ± 12

a) 3 枚のプレートのコロニー数の平均 ± 標準偏差、b) 蒸留水、c) 追加試験結果、d) KMW-1 処理による生育阻害が認められた、e) μL/plate
N.A.：該当なし、NaN_3: sodium azide, MMS: methyl methane sulfonate, 4-NOPD: 4-nitro-o-phenylene-diamine, 2-AA: 2-aminoanthracene

（続く）

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 試験番号：[redacted]0994（続き）

被験物質：KMW-1

細菌を用いた復帰突然変異試験成績

試験方法		プレインキュベーション法					
試験物質		用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数 a)/ plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
代謝活性化系の非存在下	媒体対照 b)	0	128 ± 22	13 ± 7	373 ± 15	20 ± 3	8 ± 3
	KMW-1	31.6	160 ± 14	12 ± 4	320 ± 27	22 ± 1	8 ± 3
		100	178 ± 8	12 ± 2	355 ± 48	22 ± 6	11 ± 4
		316.2	203 ± 22	19 ± 3	403 ± 33	21 ± 6	10 ± 5 c)
		1000	154 ± 16 c)	13 ± 4	323 ± 27 c)	27 ± 3	5 ± 1 c)
		2500	125 ± 9 c)	10 ± 2 c)	215 ± 109 c)	8 ± 1 c)	2 ± 1 c)
		5000	92 ± 41 c)	9 ± 4 c)	171 ± 45 c)	7 ± 2 c)	1 ± 0 c)
	陽性対照	名称	NaN_3	NaN_3	MMS	4-NOPD	4-NOPD
		用量（μg/plate）	10	10	1 d)	10	40
		コロニー数	802 ± 87	870 ± 56	2518 ± 24	1055 ± 169	134 ± 3
代謝活性化系の存在下	媒体対照 b)	0	130 ± 15	9 ± 4	328 ± 23	24 ± 9	5 ± 1
	KMW-1	31.6	136 ± 12	6 ± 2	386 ± 17	21 ± 5	4 ± 2
		100	151 ± 14	14 ±3	379 ± 25	21 ± 5	7 ± 3
		316.2	150 ± 6	16 ± 6	142 ± 26	20 ± 10 c)	5 ± 2 c)
		1000	160 ± 3 c)	16 ± 3 c)	74 ± 3 c)	22 ± 1 c)	3 ± 1 c)
		2500	156 ± 5 c)	9 ± 3 c)	107 ± 19 c)	21 ± 6 c)	5 ± 2 c)
		5000	89 ± 15 c)	3 ± 2 c)	90 ± 19 c)	11 ± 2 c)	2 ± 1 c)
	陽性対照	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		用量（μg/plate）	2.5	2.5	10	2.5	2.5
		コロニー数	1695 ± 283	180 ± 18	677 ± 21	1293 ± 240	202 ± 42

a) 3 枚のプレートのコロニー数 ± 標準偏差、b) 蒸留水、c) KMW-1 処理による生育阻害が認められた、d) μL/plate
NaN_3: sodium azide, MMS: methyl methane sulfonate, 4-NOPD: 4-nitro-o-phenylene-diamine, 2-AA: 2-aminoanthracene

8.2　チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験

報告書の表題：*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 cells with Debrase

被験物質：KMW-1
試験番号：[redacted]1083
CTD における資料番号：4.2.3.3.1-2
GLP 適用：適
実験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

細胞：チャイニーズハムスターV79 細胞
独立して実施した試験数：2　　培養数/用量：2
代謝活性化系：Phenobarbital 及び β-Naphtoflavone で誘導したラット肝 S9
分析細胞（分裂中期細胞）数/用量：200 個
媒体：被験物質；Cell culture medium、陽性対照物質；Nutrient medium
陽性対照物質：S9 −；エチルメタンスルホネート
S9 +；シクロホスファミド
薬物処理条件：1 回目；4 時間処理（S9 −、S9 +）
2 回目；4 時間処理（S9 +）、20 時間処理（S9 −）
細胞毒性：1 回目、4 時間処理；0.158～50 μg/mL（S9 −）、60～80 μg/mL（S9 +）
2 回目、4 時間処理；100 μg/mL、20 時間処理；15.8～50 μg/mL
特記事項：なし
遺伝毒性：なし

（続く）

8.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験 試験番号：[redacted]1083（続き）

被験物質：KMW-1

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験成績（1 回目）

使用細胞			チャイニーズハムスターV79 細胞						
陽性対照物質			エチルメタンスルホネート（代謝活性化系の非存在下） シクロホスファミド（代謝活性化系の存在下）						
試験群構成			媒体対照 a)	陽性対照	KMW-1				
4時間処理法	用量（μg/mL）		0	900	0.0158	0.158	1.58	15.8	50 c)
	代謝活性化系の非存在下	染色体構造異常細胞の出現頻度（%）	2.0	13.0	1.5	1.5	2.7 b)	3.0	N.A.
		染色体数的異常細胞の出現頻度（%）	1.5	7.0	1.5	1.5	1.0	1.5	N.A.
	用量（μg/mL）		0	0.83	40	60	80		
	代謝活性化系の存在下	染色体構造異常細胞の出現頻度（%）	2.5	12.0	2.0	2.0	3.5		
		染色体数的異常細胞の出現頻度（%）	1.5	2.0	1.0	3.5	1.5		

a) Cell culture medium、b) 分析細胞数：150 個、c) 被験物質処理終了後、評価可能な細胞が認められなかった
N.A.：該当なし

（続く）

8.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験　試験番号：[redacted]1083（続き）

被験物質：KMW-1

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験成績（2 回目）

使用細胞			チャイニーズハムスターV79 細胞						
陽性対照物質			エチルメタンスルホネート（代謝活性化系の非存在下） シクロホスファミド（代謝活性化系の存在下）						
試験群構成			媒体対照 a)	陽性対照	KMW-1				
4 時間処理法	用量（μg/mL）		0	0.83	25	50	100		
	代謝活性化系の存在下	染色体構造異常細胞の出現頻度（%）	1.5	9.0	1.5	1.5	1.5		
		染色体数的異常細胞の出現頻度（%）	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
20 時間処理法	用量（μg/mL）		0	600	0.50	1.58	5.0	15.8 b)	50 b)
	代謝活性化系の非存在下	染色体構造異常細胞の出現頻度（%）	1.0	19.5	1.5	3.0	0.0	N.A.	N.A.
		染色体数的異常細胞の出現頻度（%）	0.5	0.0	3.5	3.0	0.0	N.A.	N.A.

a) Cell culture medium、b) 被験物質処理終了後、評価可能な細胞が認められなかった
N.A.：該当なし

9. *In Vivo* 遺伝毒性試験

9.1 マウスを用いた小核試験

報告書の表題：Mammalian Micronucleus Test of Murine Bone Marrow Cells with DEBRASE

被験物質：KMW-1
動物種／系統：マウス／NMRI　　標本作製時間：投与 24 及び 48 時間後　　試験番号：[redacted]0911
週齢：7 週齢以上　　投与方法：単回経口投与（10 mL/kg）　　CTD における資料番号：4.2.3.3.2-1
陽性対照物質：シクロホスファミド　　単回腹腔内投与（10 mL/kg、陽性対照）　　GLP 適用：適
評価した細胞：多染性赤血球　　分析細胞数/動物：2000 個　　実験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
媒体：被験物質；蒸留水、陽性対照物質；生理食塩液
特記事項：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：媒体対照群と比較して雄の 500 mg/kg 群及び 2000 mg/kg 群（投与 24 時間後）、雌の 500 mg/kg 群で総赤血球に対する多染性赤血球の割合の軽微な増加

マウスを用いた小核試験成績

群		媒体対照		陽性対照		KMW-1					
投与量（mg/kg）		0		40		500		1000		2000	
使用動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
小核を有する多染性赤血球の出現数（多染性赤血球 2000 個当たり）[a]	投与 24 時間後	4.0 ± 2.3	1.4 ± 1.5	50.2 ± 14.5	40.6 ± 16.3	3.4 ± 4.0	3.4 ± 1.5	6.6 ± 1.5	3.2 ± 2.4	5.4 ± 3.8	5.2 ± 2.5
	投与 48 時間後									6.2 ± 2.7	5.2 ± 3.1
小核出現頻度（%）[b]	投与 24 時間後	0.20	0.07	2.51*	2.03*	0.17	0.17	0.33	0.16	0.27	0.26*[c]
	投与 48 時間後									0.31	0.26
総赤血球に対する多染性赤血球の相対比[b]	投与 24 時間後	0.62	0.68	0.75	0.67	0.70	0.73	0.64	0.66	0.75	0.59
	投与 48 時間後									0.68	0.65

一般状態観察では、最高用量の 2000 mg/kg 群において毒性兆候は認められなかった
a) 平均 ± 標準偏差、b) 平均値、c) 媒体対照群の背景データの範囲内でありかつ媒体対照群の小核出現頻度が低値であったことから、生物学的意義はないと判断した
Mann-Whitney の検定：*$p < 0.05$（媒体対照との比較）

10. がん原性試験

該当する資料はない。

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する資料はない。

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

該当する資料はない。

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

13.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

報告書の表題：Intravenous Developmental Toxicity Study of Debrase Powder in Rats

被験物質：KMW-1

試験計画：ICH S5 4.1.3 準拠　　投与期間：妊娠 7～17 日　　試験番号：[redacted]00002

動物種／系統：ラット／SD　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　CTD における資料番号：4.2.3.5.2-1

試験開始週齢：11 週齢　　帝王切開日：妊娠 21 日　　GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：静脈内持続投与（2 mL/kg 、約 15 分かけて投与）

媒体／投与形態：生理食塩液／溶液

特記事項：トキシコキネティクス評価として、KMW-1 の血清中濃度を測定した。

無毒性量：F_0 雌：0.5 mg/kg/day、F_1 胎児：4 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	0.5	1	4	8
動物数（トキシコキネティクス）[a]		3[b]／3[c]	3[b], [c]	3	3	3[b]
死亡動物数		3／0[c]	0	0	2	0
瀕死屠殺動物数		0／0[c]	0	0	1	6[d]
KMW-1[e]						
妊娠 7 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	9.5	12.3	9.4	9.5
	C_{max}（ng/mL）[f]	N.C.	770	1060	12800	23900
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	3430	4590	25900	52200
	V_z（mL/kg）	N.C.	1740	3030	1820	1800
妊娠 17 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	0.99	1.8	2.9[g]	N.A.
	C_{max}（ng/mL）[f]	N.C.	317	1350	4110[g]	N.A.
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	502	2180	16500[g]	N.A.
	V_z（mL/kg）	N.C.	1350	1160	1030[g]	N.A.

a) 各採血時点の動物数、サテライト群として 6 例/群に投与、b) 採血動物の妊娠不成立により一部時点 n = 2、c) 追加試験の例数を表示、d) 妊娠 11 日に全例安楽死処置、e) 平均値、f) 測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた、g) 死亡又は途中屠殺のため一部時点 n = 1 又は n =2
N.C.：算出せず、N.A.：該当なし

（続く）

13.1　　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験　試験番号：[redacted]00002（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）			0（媒体対照）	0.5	1	4	8
母動物／雌動物	動物数（妊娠動物数）		25（24）／25（25）[a]	25（25）[a]	25（23）	25（23）	25（25）
	死亡動物数		1／0[a]	0	2	3	1
	瀕死屠殺動物数		0／0[a]	1	0	1	24[b]
	流産あるいは全胚吸収母体数		0／0[a]	0	0	0	N.A.
	早産母体数		3／0[a]	0	1	0	N.A.
	一般状態[c]						
	投与部位						
	腫脹		0／0[a]	0	0	11[##]	8[##]
	変色		0／0[a]	0	1	22[##]	25[##]
	痂皮		0／0[a]	0	0	6[##]	0
	尾先端部の欠損		0／0[a]	0	0	9[##]	0
	腹部被毛の汚れ		0／0[a]	0	0	11[##]	0
	粗毛		0／0[a]	0	1	7[##]	0
	活動性低下		0／0[a]	0	0	5[##]	0
	低姿勢		0／0[a]	0	0	4[##]	0
	体重増加量（g）	妊娠 7～8 日	-1.9／-1.8[a]	0.0	-0.4	-2.8	-12.3[**]
		妊娠 12～15 日	19.2[d]／17.6[a]	16.4[e]	17.0[f]	13.9[g]	N.A.
		妊娠 7～18 日	71.4[d]／71.8[a]	70.4[e]	65.4[f]	67.8[h]	N.A.
	摂餌量（g）	妊娠 7～10 日	20.0[d]／22.8[a]	22.8	20.5[f]	19.7[g]	16.9[**i]
		妊娠 12～15 日	24.2[d]／25.2[a]	24.5[d]	23.4[f]	22.4[j]	N.A.
		妊娠 7～18 日	23.0[d]／24.5[a]	23.9[k]	23.1[f]	22.0[h]	N.A.

N.A.：該当なし
a) 追加試験の例数又は結果を表示、b) 妊娠 8～10 日に全例安楽死処置、c) 発現例数、d) n = 23、e) n = 24、f) n = 21、g) n = 20、h) n = 19、i) n = 11、j) n = 18、k) n = 22
分散検定：##p ≤ 0.01（媒体対照群との比較）、Dunnett 検定：**p ≤ 0.01（媒体対照群との比較）、

（続く）

13.1　　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験　試験番号：[redacted]00002（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	0.5	1	4	8
母動物／雌動物	動物数（妊娠動物数）	25（24）／25（25）[a)]	25（25）	25（23）	25（23）	25（25）
	剖検	－	－	－	－	－
	平均黄体数	17.0／16.6[a)]	16.1	16.1	15.7	N.A.
	平均着床数	15.3／15.4[a)]	15.0	15.0	15.0	N.A.
胎児	評価母体数	20／25[a)]	24	20	19	0
	平均生存胎児数	14.6／14.6[a)]	14.2	14.2	14.7	N.A.
	平均吸収胚数	0.7／0.8[a)]	0.8	0.8	0.3	N.A.
	死亡胎児数	0／0[a)]	0	0	0	N.A.
	平均胎児体重（g）	5.49／5.51[a)]	5.49	5.50	5.45	N.A.
	胎児の性比（%雄）	52.4／52.1[a)]	52.6	49.4	47.4	N.A.
	外表・内臓・骨格異常	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、N.A.：該当なし
a) 追加試験の例数又は結果を表示

13.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

報告書の表題：Intravenous Developmental Toxicity Study of Debrase Powder in Rabbits

被験物質：KMW-1

試験計画：ICH S5 4.1.3 準拠　　投与期間：妊娠 7～19 日　　試験番号：[redacted]00004

動物種／系統：ウサギ／New Zealand White　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　CTD における資料番号：4.2.3.5.2-2

試験開始週齢：5～7 ヵ月齢　　帝王切開日：妊娠 29 日　　GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：静脈内持続投与（2 mL/kg 、15 分以上かけて投与）

媒体／投与形態：生理食塩液／溶液

特記事項：トキシコキネティクス評価として、KMW-1 の血清中濃度を測定した。

無毒性量：F_0 雌：0.01 mg/kg/day、F_1 胎児：0.1 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	0.01	0.05	0.1
動物数（トキシコキネティクス）[a]		3	3	3	3
KMW-1[b]					
妊娠 7 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	1.7[c]	7.5	8.9
	C_{max}（ng/mL）[d]	N.C.	32.7	200	405
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	55.3	424	960
	V_z（mL/kg）	N.C.	365[c]	1090	1230
妊娠 19 日	$t_{1/2}$（h）	N.C.	N.C.	0.97[e]	0.79[c]
	C_{max}（ng/mL）[d]	N.C.	N.C.	133	272
	AUC_{last}（ng·h/mL）	N.C.	N.C.	134	277
	V_z（mL/kg）	N.C.	N.C.	308[e]	333[c]

a) 各採血時点の動物数、b) 平均値、c) n = 2、d) 測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた、e) n = 1
N.C.：算出せず

（続く）

13.2　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験　試験番号：[redacted]00004（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	0.01	0.05	0.1
母動物／雌動物	動物数（妊娠動物数）	20（18）	20（19）	20（16）	20（20）
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	1[a)]	1[b)]
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
	一般状態[c)]				
	投与部位				
	腫脹	2	6	1	3
	変色	3	2	4	3
	背部又は前肢				
	痂皮	1	1	1	2
	背部				
	擦過傷	0	0	0	2
	潰瘍	1	0	0	1
	体重増加量（kg）　妊娠 7～20 日	0.24	0.18	0.22[d)]	0.15[e)]
	摂餌量（g）　妊娠 7～20 日	154.0	145.9	153.6[d)]	139.9[e)]
	剖検	－	－	－	－
	平均黄体数	7.8	7.2	8.7[d)]	8.0[e)]
	平均着床数	7.8	7.0	8.1[d)]	7.8[e)]
	平均着床前死亡率（%）	0.0	1.3	6.2[d)]	3.1[e)]

－：特記すべき所見なし
a) 妊娠 11 日に安楽死処置、b) 妊娠 13 日に死亡、c) 発現例数、d) n = 15、e) n = 19

（続く）

13.2　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験　試験番号：[redacted]00004（続き）

被験物質：KMW-1

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	0.01	0.05	0.1
胎児	評価母体数	18	19	15	19
	平均生存胎児数	7.8	6.9	7.4	7.7
	平均吸収胚数	0.0	0.2	0.7	0.1
	死亡胎児数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	0.0	2.2	8.7	1.4
	平均胎児体重（g）	43.82	41.57	41.72	42.81
	胎児の性比（%雄）	51.4	52.5	57.7	43.0
	外表・内臓・骨格異常	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

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

該当する資料はない。

15. 新生児を用いた試験

該当する資料はない。

16. 局所刺激性試験

被験物質：KMW-1

動物種／系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	資料番号
モルモット／ Hsd PoC: DH	感作：皮内、経皮（48 時間 閉塞塗布） 誘発：経皮（24 時間 閉塞塗布） （KMW-1 混合用ゲル／ゲル）	Maximization 法 一次感作（0.1 mL/部位）：媒体、0.1% 二次感作（0.5 mL/部位）：媒体、30% 誘発（0.5 mL/部位）：媒体、30%	雌 媒体：5 例/群 30%：10 例/群	30% KMW-1 製剤の皮膚感作性を陰性と判断した。	[redacted]1095	4.2.3.6-1
ミニブタ／ Gottingen	経皮（8 時間 半閉塞塗布） 1 週間（健常皮膚：投与 1、4、7 日、損傷皮膚：投与 1 日）（回復 1 週間） （KMW-1 混合用ゲル／ゲル）	10、20、30%（5 g/部位）	雌雄 10、20%：1 例/群 30%：3 例/群	KMW-1 製剤の健常皮膚に対する忍容性は良好であった。損傷皮膚に対する忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が認められた。	1990-001	4.2.3.6-2

17. その他の毒性試験

該当する資料はない