目次

略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.2.1 マウス単回投与毒性試験 5
2.6.6.2.2 ラット単回投与毒性試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 7
2.6.6.4 遺伝毒性試験 7
2.6.6.4.1 IGI, 10%のネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験 7
2.6.6.5 がん原性試験 7
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 8
2.6.6.7 局所刺激性試験 8
2.6.6.7.1 TAK-664 を用いた試験 8
2.6.6.7.2 IGI, 10%を用いた試験 10
2.6.6.8 その他の毒性試験 11
2.6.6.9 考察及び結論 11
2.6.6.10 図表 12
2.6.6.11 参考文献一覧 12

表

表 2.6.6.1-1 IGI, 10%の毒性試験 4
表 2.6.6.1-2 TAK-664 の毒性試験 4

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
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
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
IGI, 16%	Immune Globulin Infusion (Human), 16% Solution	注入用免疫グロブリン（ヒト）16%溶液
TAK-664	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液
NMRI	Naval Medical Research Institute	—
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（TAK-664）は、原発性免疫不全症候群の治療薬として武田薬品工業株式会社（以前はシャイアー社、バクスアルタ社又はバクスター社）により開発された。TAK-664 はヒト血漿から精製した内因性のヒト IgG を有効成分とする製剤であり、当社の免疫グロブリン製剤である注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）[1]を基に、皮下投与時の投与容量を減じることが可能な高濃縮製剤を供給する目的で開発された。

TAK-664 の製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等である。また、TAK-664 は IGI, 10%と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を維持している。したがって、IGI, 10%で得られた非臨床データは TAK-664 の評価に利用可能であり、IGI, 10%については、各種動物モデルを用いた広範な毒性試験を実施していることから、TAK-664 を用いて全ての毒性試験を繰り返して実施する必要はないと考えられた。そのため、製剤の高濃度化により生じ得る懸念に関する試験に限り TAK-664 を用いて実施した。特記しない限り、IGI, 10%及び TAK-664 の投与量は IgG 量で示した。

IGI, 10%の安全性プロファイルはマウス、ラット及びウサギを用いて検討した（表 2.6.6.1-1）。一部の試験では IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）である GAMMAGARD S/D[2]及び／又は他のヒト IgG 液体製剤である Gamimune N 10%[3]を比較対照として使用した。マウス及びラットに IGI, 10%を静脈内投与した単回投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。細菌を用いた復帰突然変異試験において、IGI, 10%により閾値（対照群の変異コロニー数に対して 1.67～2.5 倍）を超える突然変異頻度の増加は示されなかった。ウサギを用いた局所刺激性試験において、IGI, 10%を皮下投与後に一般状態の変化は認められず、投与部位に局所刺激性を示す所見は認められなかった。別途実施したウサギを用いた局所刺激性試験において、IGI, 10%を静脈内、動脈内及び静脈周囲投与したとき、良好な忍容性が示された。

TAK-664 は IGI, 10%と同様の安全性プロファイルを有すると予想されることから、TAK-664 を用いた毒性試験としては局所刺激性試験のみを実施した（表 2.6.6.1-2）。これらの試験では、IGI, 10%の評価で用いたのと同じ動物種であるウサギを用い、投与経路は予定臨床投与経路である皮下投与とした。TAK-664 を皮下投与したとき、投与部位に局所刺激性を示す所見は認められなかった。また、ユカタンミニブタに TAK-664 を皮下投与して局所刺激性試験を実施した結果、忍容性は良好であった。

TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、外来分子を標的とした補充療法として使用されること、また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験には異種タンパク質

[1] IGI, 10%は、KIOVIG又はGAMMAGARD LIQUIDとして海外でのみ販売されている。

[2] 日本では、ガンマガード静注用2.5gが1986年から、ガンマガード静注用5gが2019年から販売され、ガンマガード静注用2.5gは2020年に承認整理された。

[3] 注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液はBayer Corporation USの商標であり、海外でのみ承認されている。

に対する抗体産生リスクがあることから、反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。

表 2.6.6.1-1 IGI, 10%の毒性試験

試験の種類	表題	試験番号	投与経路及び投与量又は投与容量	GLP
単回投与毒性試験(a)	Determination of Acute Toxicity in Mice after Intravenous Administration of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution	PV0330101	静脈内：2500、5000及び 10000 mg/kg	適用
単回投与毒性試験	Determination of Acute Toxicity in Mice after Intravenous Administration of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution	WA01/04	静脈内：2500、5000及び 10000 mg/kg	非適用
単回投与毒性試験(a)	Determination of Acute Toxicity in Rats after Intravenous Administration of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution	PV0340101	静脈内：2000 mg/kg	適用
遺伝毒性試験	Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution: Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Test	[redacted]-UL-0159	In vitro: 10 mg/plate	適用
局所刺激性試験	Preclinical studies on the subcutaneous application of GAMMAGARD LIQUID after HYLENEX pretreatment: Local tolerance in the rabbit	AU0206W01	皮下：500 mg/kg (5 mL/kg)	非適用
局所刺激性試験(b)	Investigation on Local Tolerance of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution in Rabbits	PV0350101	静脈内、動脈内及び静脈周囲：それぞれ 10 mL、10 mL 及び 0.5 mL	適用

Gamimune N 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、GAMMAGARD LIQUID：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、GAMMAGARD S/D：IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、HYLENEX：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液

(a) GAMMAGARD S/D を比較対照として使用した。

(b) GAMMAGARD S/D 及び Gamimune N 10%を比較対照として使用した。

表 2.6.6.1-2 TAK-664 の毒性試験

試験の種類	表題	試験番号	投与経路及び投与量又は投与容量	GLP
局所刺激性試験	Investigation of Local Tolerance of SUBQ NG 20% in Rabbits	PV2330801	皮下：500 mg/kg (2.5 mL/kg)	適用
局所刺激性試験	Investigation of Local Tolerance of SUBQ NG 20% in Combination with rHuPH20 Gen 2 in Rabbits	PV2340801	皮下：500 mg/kg (2.5 mL/kg)	適用
局所刺激性試験	Effects of rHuPH20 Gen II as Co-Formulation with 10% and 20% Gammagard Liquid (GGL) in Yucatan Mini Pigs	R08155	皮下：50 mL	非適用

Gammagard Liquid：注入用免疫グロブリン（ヒト）溶液、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、rHuPH20 (Gen 2/II)：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SUBQ NG 20%：TAK-664

2.6.6.2 単回投与毒性試験

TAK-664 を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。IGI, 10%の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラット単回投与毒性試験を実施した。

2.6.6.2.1 マウス単回投与毒性試験

2.6.6.2.1.1 IGI, 10%のマウス単回静脈内投与毒性試験

（試験番号 PV0330101、添付資料番号 4.2.3.1-1、評価資料）

本試験において、3 ロットの IGI, 10%を評価した。2 ロットの GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）を比較対照として使用した。Naval Medical Research Institute（NMRI）マウス（雌雄各 5 匹／群）に 2500、5000 及び 10000 mg/kg の IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D をそれぞれ 25、50 及び 100 mL/kg の容量（投与可能最大容量）で単回静脈内投与した。陰性対照群には IGI, 10%の製剤緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液：25、50 及び 100 mL/kg）又は生理食塩液（100 mL/kg）を投与した。行動変化を含む一般状態について動物を 14 日間観察した。全身の健康状態を示す指標として Day 0、7 及び 14 に体重を測定し、死亡数を記録した。観察期間終了時に生存動物を安楽殺し、剖検した。

投与に関連した死亡率は、IGI, 10% 10000 mg/kg 群で約 7%（2/30 匹）並びに GAMMAGARD S/D 10000 mg/kg 及び 5000 mg/kg 群でそれぞれ 100%（20/20 匹）及び 40%（8/20 匹）であった。また、IGI, 10% 5000 mg/kg 群の雌 1 匹が Day 6 に機械的損傷により死亡したが、投与との関連はないと判断された。

生存マウスでは、呼吸困難及び／又は行動性低下が IGI, 10% 10000 mg/kg 群で約 57%（16/28 匹）及び GAMMAGARD S/D 5000 mg/kg 群で 50%（6/12 匹）に認められた。IGI, 10%投与動物の体重増加量は、3 用量群全てにおいて生理食塩液投与群とほぼ同じかわずかに高かった。

肉眼的病理所見（容量過負荷を示唆）は、IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D の投与中又は投与後に死亡したマウスのみに認められた。これらの動物の主な死因は急性心不全であり、心臓拡張、肺浮腫、腹腔内出血及び肝破裂が認められた。これらの所見はマウスに大容量の投与液を急速に投与することによる心機能低下に関連すると考えられた。

この他、肺出血が計画殺動物のみに観察され、安楽殺方法（炭酸ガス吸入）に関連した所見と考えられた。

以上より、マウスにおける IGI, 10%の概略の致死量は 10000 mg/kg であり、無毒性量（NOAEL）は 5000 mg/kg であった。

2.6.6.2.1.2 IGI, 10%のマウス単回静脈内投与毒性試験（探索的フォローアップ試験）

（試験番号 WA01/04、添付資料番号 4.2.3.1-2、参考資料）

PV0330101 試験（2.6.6.2.1.1 項）で認められた肺出血の原因を検討するため、NMRI マウスを用いた探索的フォローアップ試験を実施した。肺出血は安楽殺時の麻酔方法に起因すると考えられたため、本試験では動物を炭酸ガス吸入又はペントバルビタール過量投与により安楽殺し、特定器官（肺、腎臓及び心臓）の病理組織学的検査を実施した。

IGI, 10% 2500、5000 及び 10000 mg/kg（それぞれ 25、50 及び 100 mL/kg）又は同容量の製剤緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液）をマウスに単回静脈内投与した。その後、マウスを 14 日間観察し、炭酸ガス吸入又はペントバルビタール過量投与により安楽殺した。各用量及び

安楽殺方法につき雌雄各 5 匹を用いた。剖検時に各動物の肺、心臓及び腎臓を摘出し、病理組織学的検査を実施した。

観察期間中に死亡は認められなかった。最高用量（10000 mg/kg）群及び対応する製剤緩衝液対照群（100 mL/kg）では、呼吸困難及び／又は行動性低下が認められ、容量過負荷を示唆する所見と考えられた。

剖検時の肉眼的病理所見は、炭酸ガス吸入により安楽殺された動物の一部で認められた肺出血のみであり、投与液（IGI, 10%又は製剤緩衝液）及び投与量とは無関係に認められた。

病理組織学的検査において、肺、心臓及び腎臓に投与に関連した所見は認められなかった。全ての病理組織学的所見は、投与に関連しない偶発的で非特異的な炎症性若しくは変性性変化又は安楽殺時の死戦期事象であった。安楽殺時の死戦期事象として、肺胞出血がマウスの20%～30%で認められた。炭酸ガス吸入により安楽殺されたマウスにおける肺胞出血の発生率（30%～40%）は、ペントバルビタール過量投与により安楽殺されたマウス（10%～20%）よりも高かった。これらの結果は、炭酸ガス吸入で安楽殺したラットの病理組織学的検査において肺に浮腫及び出血が認められることを示した公表文献データと一致している[1]。

以上のように、2500、5000 及び 10000 mg/kg の IGI, 10%単回静脈内投与により、肺、心臓及び腎臓に投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。安楽殺時の死戦期事象として肺胞出血が認められた。最高用量（10000 mg/kg）群において、呼吸困難及び／又は行動性低下が認められた。したがって、IGI, 10%の概略の致死量は 10000 mg/kg 超であり、NOAEL は 5000 mg/kg であった。

2.6.6.2.2 ラット単回投与毒性試験

2.6.6.2.2.1 IGI, 10%のラット単回静脈内投与毒性試験

（試験番号 PV0340101、添付資料番号 4.2.3.1-3、評価資料）

本試験において、3 ロットの IGI, 10%を評価した。2 ロットの GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）を比較対照として使用した。Sprague Dawley ラット（雌雄各 5 匹／群）に、2000 mg/kg の IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D を、陰性対照として IGI, 10%の製剤緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液）又は生理食塩液を、20 mL/kg の容量（急速静脈内投与可能最大容量）で単回静脈内投与した。

行動変化を含む一般状態について、動物を 14 日間観察した。全身の健康状態を示す指標として Day 0、7 及び 14 に体重を測定した。観察期間終了時に炭酸ガス吸入により生存動物を安楽殺し、剖検した。

全動物が試験期間を通して生存した。急性毒性を示す一般状態所見として、行動性低下及び／又は呼吸困難が、GAMMAGARD S/D 投与動物のみで観察された。IGI, 10%投与後 2 週間の体重増加量に生理食塩液投与群と比較して統計学的有意差は認められなかった。剖検により、いずれの投与群においても投与に関連した所見は認められなかった。肺出血が群間で等しく散見されたが、当該所見は炭酸ガス吸入で安楽殺した動物でしばしば観察され、投与とは関連しないと考えられた。同施設で実施した先行試験において生理食塩液を投与した対照群のラット 200 匹の 51.5%で同様の所見が観察された（未公表データ）。

以上より、IGI, 10%の概略の致死量は 2000 mg/kg 超であり、NOAEL は 2000 mg/kg であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた反復投与毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、外来性分子（即ち、細菌、ウイルスなど）を標的とするモノクローナル抗体や抗体様タンパク質については、適切な 1 種の動物種を用いた短期の安全性試験を実施することが考えられるとされている。これに従い、げっ歯類を用いて IGI, 10%の単回投与毒性試験を実施した（2.6.6.2 項）。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。
TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用されることから、臨床使用において反復投与による安全性の懸念は生じないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、長期使用時の安全性が示されている。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた標準的な遺伝毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、医薬品について通常実施される遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオテクノロジー応用医薬品に対しては適切ではなく必要とされない。内因性ヒト免疫グロブリンの補充療法において遺伝毒性作用の発現は予想されない。しかし、残留溶媒及び添加物による潜在的影響を検討するため、IGI, 10%を用いて in vitro 復帰突然変異試験のみを実施した。

2.6.6.4.1 IGI, 10%のネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験

（試験番号 [redacted]-UL-0159、添付資料番号 4.2.3.3.1-1、参考資料）

ネズミチフス菌株 TA97a、TA98、TA100、TA102 及び TA1535 を用いて、1.2～100 µL/plate（0.12～10 mg/plate）の IGI, 10%を代謝活性化系（S9-mix）の存在下又は非存在下でプレート法により試験した。いずれの濃度においても毒性は認められず、被験物質の析出もみられなかった。100 µL/plate（10 mg/plate）の用量まで、閾値（対照群の変異コロニー数に対して、TA98 及び TA1535 株では 2.5 倍、TA97a、TA100 及び TA102 株では 1.67 倍）を超える突然変異頻度の増加は認められなかった。代謝活性化は試験結果に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、IGI, 10%は変異原性を示さないと考えられた。

2.6.6.5 がん原性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いたがん原性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従うと、バイオテクノロジー応用医薬品に標準的ながん原性バイオアッセイを適用することは一般的に適切ではない。TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用される。TAK-664 は細菌やウイルスなどの外来分子を標的とすることから、がん原性の懸念は生じない。ICH S6（R1）ガイドラインによると、がん原性の懸念が示唆されない場合は、がん原性試験の実施は推奨されない。また、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（平成 20 年 11 月 27 日薬食審査発第 1127001 号）」に基づくと、内因性物質を補充療法として適用する場合、特に既に同様の医薬品で臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般

に必要ではないとされている。免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、がん原性の懸念は示されていない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づくと、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とするバイオ医薬品については、生殖発生毒性試験の実施は一般に想定されない。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とすることから、生殖発生に影響を及ぼす懸念はないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、生殖能、妊娠又は胎児及び新生児に対する有害な影響は示唆されていない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 TAK-664 を用いた試験

2.6.6.7.1.1 TAK-664 のウサギ皮下投与局所刺激性試験

（試験番号 PV2330801、添付資料番号 4.2.3.6-1、評価資料）
（試験番号 PV2340801、添付資料番号 4.2.3.6-2、評価資料）

New Zealand White ウサギに TAK-664 を皮下投与したときの局所刺激性を 2 試験で評価した。

第 1 の試験では、3 ロットの TAK-664 を生理食塩液（陰性対照）と比較した（PV2330801 試験）。各群 4 匹（雄雌各 2 匹／群、計 12 匹）のウサギの右側腹部皮下に TAK-664 を 500 mg/kg（2.5 mL/kg）の用量で急速投与した。同容量の生理食塩液を各動物の左側腹部に同様に投与した。

動物の行動及び投与部位について、投与後 30 分間、その後は投与 6 時間後まで間欠的に、更には約 24 時間後（安楽殺前）に観察した。また、剖検後、投与部位の中心及び周辺組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与動物においても、観察期間中に行動変化はみられなかった。投与部位の観察により TAK-664 に関連した所見は認められなかったが、剖検によりすべての動物の右側腹部皮下に少量のゲル様物質が認められた。当該所見は生理食塩液投与部位には認められなかった。

病理組織学的検査において、TAK-664 投与側の皮下組織に軽微から中等度の偽好酸球及び組織球性炎症が認められ、TAK-664 に関連した所見と考えられた。また、TAK-664 投与側の皮下組織に軽微から中等度の好酸性非晶質物質が認められた。このタンパク質様物質は被験物質（TAK-664）と考えられた。これらの所見は投与部位の周辺に比べて中心でわずかに顕著であり、所見の程度にロット間差は認められなかった。生理食塩液投与側の皮下組織にも、皮下投与手技に起因した軽微な炎症（偽好酸球及び組織球性）が低頻度で認められた。

以上より、ウサギに単回皮下投与したとき、TAK-664 は軽微から中等度の皮下炎症反応を誘発したが、忍容性は良好であった。本試験で認められた所見は、IGI, 10%を 500 mg/kg の

用量で皮下投与したときの結果（2.6.6.7.2.1 項）と類似しており、ヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。ヒト IgG 中にはガラクトース α1,3 残基に対する抗体が存在することから[2]、ウサギのガラクトシルエピトープに対する直接的な免疫反応及び炎症反応を生じさせた可能性がある[3]。

第 2 の試験では、ウサギに TAK-664 を単独又は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20：浸透促進剤）との併用により皮下投与し、局所刺激性を検討した（PV2340801 試験）。本承認申請では rHuPH20 を併用した TAK-664 の臨床使用は意図していないため、TAK-664 の単独皮下投与に関してのみを以下に要約する。4 匹（雌雄各 2 匹）のウサギの右側腹部に TAK-664 を 500 mg/kg（2.5 mL/kg）の用量で皮下投与した。陰性対照として、同容量の生理食塩液を各動物の左側腹部に同様に投与した。動物の行動及び投与部位について、投与後 30 分間、その後は投与 6 時間後まで間欠的に、更には約 24 時間後（安楽殺前）に観察した。また、剖検後、投与部位の中心及び周辺組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

投与直後及び 24 時間の観察期間中に行動変化及び被験物質に関連した投与部位変化はみられなかった。剖検により、右側腹部に皮下組織の肥厚及びその内部のゲル状化が認められた。これらの変化は生理食塩液投与部位にはみられなかった。

病理組織学的検査により、皮下組織に軽微な浮腫を伴う軽微から中等度の偽好酸球及び組織球性の炎症が認められ、TAK-664 に関連した変化と考えられた。また、TAK-664 投与側皮下組織には、軽微から中程度の好酸性非晶質物質が認められた。このタンパク質様物質は被験物質（TAK-664）と考えられた。生理食塩液投与側皮下組織にも、皮下投与に起因する軽微な炎症（偽好酸球及び組織球性）が低頻度で認められた。

以上より、TAK-664 の忍容性は良好であった。TAK-664 の単回皮下投与後に皮下組織に認められた軽微から中等度の炎症反応は、ヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられ、モデル特異的な所見であり、臨床において局所刺激性と関連する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.7.1.2 TAK-664 及び IGI, 10%のユカタンミニブタ皮下投与局所刺激性試験

（試験番号 R08155、添付資料番号 4.2.3.6-3、参考資料）

ユカタンミニブタに TAK-664 又は IGI, 10%を皮下投与し、局所刺激性を評価した。TAK-664 及び IGI, 10%はそれぞれ 50 mL 及び 100 mL の容量で麻酔下の雄ブタ（各群 3 匹）の背部に投与した。本試験では IGI, 10%又は TAK-664 と rHuPH20 との併用投与の有用性を検討するために、IGI, 10%及び TAK-664 をそれぞれ単独又は rHuPH20 との併用により皮下投与した。本承認申請では rHuPH20 を併用した TAK-664 の臨床使用は意図していないため、IGI, 10%又は TAK-664 の単独皮下投与に関してのみを以下に要約する。

投与後、紅斑、浮腫及び皮膚硬化等の投与部位所見について評価した。血液を採取し、血液学的検査（全血球計算）及びヒト IgG 濃度の測定を実施した。投与 3 日後の試験終了時に全てのミニブタを安楽殺し、投与部位及び対照部位（非投与部位）から皮膚を採取して病理組織学的検査を実施した。

投与 30 分後の血液学的検査において、いずれの動物にも TAK-664 に関連した変化は認められなかった。

TAK-664 及び IGI, 10%の投与 3 日後、全てのミニブタで血漿中 IgG 濃度の上昇が認められ、IgG 皮下投与後の全身曝露が確認された。

試験期間を通じて全てのミニブタの一般状態に変化は認められなかった。投与約 6 時間後に、TAK-664 又は IGI, 10%の投与部位はわずかにピンク色を呈した。投与 24 時間後には、全動物で投与部位に異常は認められなかった。

投与 3 日後の剖検時に採取した皮膚標本に肉眼的異常はみられなかった。

被験物質に関連した病理組織学的所見として、TAK-664 投与群では、皮下組織に軽微な炎症性細胞浸潤及び軽微から軽度の浮腫が 3/3 匹に認められた。IGI, 10%投与群では、皮下組織に軽微から軽度の炎症性細胞浸潤、浮腫及び出血が 3/3 匹に認められた。

以上のように、炎症性細胞浸潤及び浮腫が TAK-664 及び IGI, 10%の皮下投与後に同程度に認められた。TAK-664 皮下投与後に皮下出血は観察されなかった。病理組織学的所見に基づくと、ユカタンミニブタへの TAK-664 及び IGI, 10%の皮下投与は、忍容性が同程度に良好であった。

2.6.6.7.2 IGI, 10%を用いた試験

2.6.6.7.2.1 IGI, 10%のウサギ反復皮下投与局所刺激性試験

（試験番号 AU0206W01、添付資料番号 4.2.3.6-4、参考資料）

New Zealand White ウサギに IGI, 10%を反復皮下投与したときの局所刺激性を評価した。本試験では、IGI, 10%と rHuPH20 との併用投与の有用性を検討するために、rHuPH20（0.1 又は 1 mL/kg）の前投与に続いて IGI, 10%を皮下投与した。本承認申請では rHuPH20 を併用した TAK-664 の臨床使用は意図していないため、IGI, 10%単独皮下投与に関する概要のみを以下に要約する。

ウサギの右側腹部皮下に生理食塩液（0.1 又は 1 mL/kg）を前投与し、続いて 500 mg/kg（5 mL/kg）の IGI, 10%を投与した。7 日間間隔で 1、2 又は 3 回皮下投与し、各投与レジメンの時点ごとに 4 匹（雌雄各 2 匹）を用いた。陰性対照動物には、1 mL/kg の生理食塩液を左側腹部皮下に前投与し、続いて生理食塩液（5 mL/kg）を投与した。

行動の変化及び投与部位の局所刺激性について、各投与後及び 1 日 1 回以上評価した。最終投与 24 時間後に動物を安楽殺し、剖検した。また、投与部位の中心及び周辺組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

生理食塩液前投与後の IGI, 10%投与により、行動に変化は認められず、投与部位に刺激性変化は認められなかった。剖検により、投与部位の皮下組織にゲル状化を伴う肥厚及び所属リンパ節の腫大が、2 回以上の反復投与後に認められた。投与部位の病理組織学的検査により、全ての動物で軽微～重度の炎症反応（炎症性細胞浸潤）が投与部位の中心及び／又は周辺に認められた。これらの所見の程度は反復投与により増強した。陰性対照（生理食塩液のみ投与）では異常は認められないか、又は軽微な炎症が投与部位の中心に低頻度に認められた。

反復投与後の炎症反応は、局所リンパ節の顕著な腫大を特徴とするヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられる。ヒト IgG 中にはガラクトース α1,3 残基に対する抗体が存在することから[2]、ウサギのガラクトシルエピトープに対する直接的な免疫反応及び炎症反応を生じさせた可能性がある[3]。なお、IGI, 10%製剤の低 pH（pH 4.6～5.1）による何らかの

影響が炎症反応に関与している可能性が考えられたが、異なる pH（pH 4.7 及び pH 7.0）の皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%溶液（IGI, 16%）を 1 週間間隔で 3 回ウサギに皮下投与した別の局所刺激性試験において、いずれの pH の IGI, 16%投与でも炎症反応が誘発されたことから[4]、pH の影響は否定されている。

2.6.6.7.2.2 IGI, 10%のウサギ静脈内、動脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験
（試験番号 PV0350101、添付資料番号 4.2.3.6-5、評価資料）

本試験において、New Zealand White ウサギに 3 ロットの IGI, 10%を静脈内、動脈内又は静脈周囲投与し、局所刺激性を評価した。比較対照として各 1 ロットの GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）及び Gamimune N 10%（IGI, 10%と同程度に低い pH のヒト IgG 液体製剤）を同様に投与した。陰性対照群には IGI, 10%の製剤緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液）を投与した。ウサギ（雌雄各 2 匹／群）の右耳に各投与液を動脈内（10 mL）、静脈内（10 mL）又は静脈周囲（0.5 mL）投与した。また、同容量の生理食塩液を各動物の左耳に同様に投与した。

動物の行動及び投与部位について、投与後 30 分間及び投与 6 時間後までは間欠的に、その後は投与 24、48 及び 72 時間後に観察した。また、投与部位の病理組織学的検査を実施した。

観察期間中、動物の行動に異常はみられなかった。

検討した免疫グロブリン製剤は全て類似する結果を示した。一般状態観察において、静脈内投与では投与部位に所見はみられなかったが、動脈内及び静脈周囲投与では軽微な刺激性変化がみられた。病理組織学的検査において、血管内皮損傷及び／又は血管周囲の炎症が認められ、概して動脈内及び静脈周囲投与で認められた一般状態観察所見を反映していた。

以上より、IGI, 10%の忍容性は良好であり、静脈内、動脈内又は静脈周囲投与による局所忍容性は GAMMAGARD S/D 及び Gamimune N 10%と少なくとも同程度に良好と考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いたその他の毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

TAK-664 を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。IGI, 10%の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラット単回投与毒性試験を実施した。マウス及びラットに IGI, 10%を静脈内投与した単回投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。IGI, 10%の概略の致死量及び NOAEL はマウスでそれぞれ 10000 mg/kg 及び 5000 mg/kg、ラットでそれぞれ 2000 mg/kg 超及び 2000 mg/kg であった。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、IGI, 10%に遺伝毒性の懸念は示されなかった。

TAK-664 に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的としているため、TAK-664 の作用機序から反復投与による安全性の懸念はなく、がん原性又は生殖発生に影響を及ぼす懸念もないと考えられる。

ウサギ及びユカタンミニブタに TAK-664 又は IGI, 10%を皮下投与した局所刺激性試験において、忍容性は良好であった。一般状態観察において、いずれの動物種でも行動の異常は認

められなかった。ウサギに TAK-664 又は IGI, 10%を単回又は反復皮下投与後の皮下組織に軽微から重度の炎症反応が認められたが、これはヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。ユカタンミニブタへの TAK-664 又は IGI, 10%の皮下投与により、皮下組織に炎症性細胞浸潤及び浮腫が同程度に認められた。TAK-664 皮下投与後に皮下出血は観察されなかった。また、ウサギを用いた IGI, 10%の静脈内、動脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験においても良好な忍容性が示された。

以上の非臨床安全性評価に基づき、TAK-664 の臨床使用において安全性の懸念は特段ないと考えられる。

2.6.6.10 図表

本文中の適切な箇所に示した。

2.6.6.11 参考文献一覧

[1] Danneman PJ, Stein S, Walschaw SO. Humane and practical implications of using carbon dioxide mixed with oxygen for anesthesia or euthanasia of rats. Lab Anim Sci. 1997;47 (4):376-85.

[2] Hamadeh RM, Jarvis GA, Galili U, Mandrell RE, Zhou P, Griffiss JM. Human natural anti-Gal IgG regulates alternative complement pathway activation on bacterial surfaces. J Clin Invest. 1992;89(4):1223-35.

[3] Galili U, Macher BA, Buehler J, Shohet SB. Human natural anti-α-galactosyl IgG. II. The specific recognition of α (1→3)-linked galactose residues. J Exp Med. 1985;162(2):573-82.

[4] Nonclinical Study AU0206W02: Investigation on Local Tolerance of Gammagard Liquid (16%) preparations after subcutaneous application in rabbits: Influence of the formulation pH on Local Tolerance after repeated bolus administration. [redacted]. 20[redacted]

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 4
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧 5
2.6.7.5 単回投与毒性試験 6
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 7
2.6.7.7 反復投与毒性試験 8
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 9
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 12
2.6.7.10 がん原性試験 13
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験 14
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 15
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 16
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 18
2.6.7.16 局所刺激性試験 19
2.6.7.17 その他の毒性試験 20

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Type of Study/ Species/Strain	Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)[a]	GLP[b]	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity								
Mice/NMRI	IGI, 10%	intravenous	single dose	2500, 5000, 10000	Yes	[redacted][c]	PV0330101	4.2.3.1-1
Mice/NMRI	IGI, 10%	intravenous	single dose	2500, 5000, 10000	No	[redacted][c]	WA01/04	4.2.3.1-2
Rat /Sprague Dawley	IGI, 10%	intravenous	single dose	2000	Yes	[redacted][c]	PV0340101	4.2.3.1-3
Repeat-Dose Toxicity								
not conducted								
Genotoxicity								
S. typhimurium	IGI, 10%	in vitro	single dose	1.2, 3.7, 11, 33 or 100 µL per plate	Yes	[redacted][d]	[redacted]- UL-0159	4.2.3.3.1-1
Carcinogenicity								
not conducted								
Reproduction Toxicity								
not conducted								
Local Tolerance								
Rabbits /NZW	TAK-664	subcutaneous	single dose	500 (2.5 mL/kg)	Yes	[redacted][c]	PV2330801	4.2.3.6-1
Rabbits /NZW	TAK-664	subcutaneous	single dose	500 (2.5 mL/kg)	Yes	[redacted][c]	PV2340801	4.2.3.6-2
Yucatan Minipig	TAK-664	subcutaneous	single dose	50 mLper animal	No	[redacted][e]	R08155	4.2.3.6-3
Rabbits /NZW	IGI, 10%	subcutaneous	single dose	500 (5 mL/kg)	No	[redacted][c]	AU0206W01	4.2.3.6-4
Rabbits /NZW	IGI, 10%	intravenous intraarterial paravenous	single dose	10 mL per animal 10 mL per animal 0.5 mL per animal	Yes	[redacted][c]	PV0350101	4.2.3.6-5
Other Toxicity Studies								
not conducted								

GLP = Good Laboratory Practice; IgG = Immunoglobulin G; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; NMRI = Naval Medical Research Institute; NOAEL = No observed adverse effect level; NZW = New Zealand White; TAK-664 = Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution; US = United State

a Unless otherwise specified, as the dose of IgG. For Single-Dose Toxicity, the highest NOAEL is underlined.

b Indicates study report includes a GLP compliance statement.

c [redacted], Austria

d [redacted], Austria

e [redacted], US

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

試験は実施しなかった。

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

試験は実施しなかった。

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

Test Article	Batch No.	Purity (%)	Study Number	Type of Study
	Proposed Specification	IgG	-	-
IGI, 10%	[redacted][a]	[redacted]	PV0330101 PV0340101 PV0350101 [redacted]-UL-0159	Single-Dose Toxicity in Mice Single-Dose Toxicity in Rats Local Tolerance in Rabbit Ames Test
	[redacted][a]	[redacted]	PV0330101 PV0340101 PV0350101	Single-Dose Toxicity in Mice Single-Dose Toxicity in Rats Local Tolerance in Rabbit
	[redacted][a]	[redacted]	PV0330101 PV0340101 PV0350101	Single-Dose Toxicity in Mice Single-Dose Toxicity in Rats Local Tolerance in Rabbit
TAK-664	[redacted]	[redacted]	PV2330801 PV2340801	Local Tolerance in Rabbit Local Tolerance in Rabbit
	[redacted]	[redacted]	PV2330801	Local Tolerance in Rabbit
	[redacted]	[redacted]	PV2330801	Local Tolerance in Rabbit

IgG = Immunoglobulin G; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; TAK-664 = Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution

a These are the lot numbers for [redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Species / Strain	Method of Administration	Test Article	Doses (mg/kg)[a]	Gender and No. per Group	No Observed Adverse Effect Level (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number/ Location in CTD
Mouse/ NMRI	Intravenous	IGI, 10%	2500, 5000, 10000	M5/F5[b]	5000	10000	Behavioral depression, dyspnea, mortality (M2) related to the injection of high volumes of test item as a bolus into mice whose cardiac functions are failing were observed at the highest dose.	PV0330101/ 4.2.3.1-1
Mouse/ NMRI	intravenous	IGI, 10%	2500, 5000, 10000	M5/F5	5000	> 10000	Behavioral depression and dyspnea were observed at the highest dose.	WA01/04/ 4.2.3.1-2
Rat/ Sprague Dawley	intravenous	IGI, 10%	2000	M5/F5	2000	> 2000	none	PV0340101/ 4.2.3.1-3

F = Female; IgG = Immunoglobulin G; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; M = Male; NMRI = Naval Medical Research Institute

a As the dose of IgG

b 1/5 female in the 5000 mg/kg group died from a mechanical injury on day 6.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

試験は実施しなかった。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

試験は実施しなかった。

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

Test Article: IGI, 10%		
Report Title: Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution: Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Test		Study No. [redacted]-UL-0159
Test for Induction of: Reverse Mutations in Bacterial Cells	No. of Independent Assays: 2	Location in CTD: Section 4.2.3.3.1-1
Strains: S. typhimurium TA97a, TA98, TA100, TA102 and TA1535	No. of Replicate Cultures: 3 (test substance/positive control), 6 (5% glucose)	GLP Compliance: yes
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	No. of Cells Analyzed/Cultured: -	
Vehicle for Test Article: 5% Glucose	Vehicle for Positive Controls: DMSO and/or water	
Treatment: Plate incorporation for 48 h		Date of Treatment: [redacted]/[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µL/plate)	Assay No. 1: Revertant Colony Counts (means ± SD)				
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535
Without Activation	5% Glucose	100	102.8 ± 11.8	7.7 ± 2.3	100.5 ± 13.5	158.8 ± 9.1	10.3 ± 2.5
	IGI, 10%	100	90.7 ± 18.0	7.0 ± 1.7	63.7 ± 2.3	146.3 ± 4.6	9.0 ± 1.7
		33	81.7 ± 7.5	9.7 ± 2.9	55.0 ± 9.2	154.3 ± 14.4	8.7 ± 1.2
		11	96.0 ± 18.5	9.0 ± 1.7	65.0 ± 3.6	145.7 ± 14.8	7.0 ± 1.7
		3.7	87.0 ± 2.6	11.3 ± 3.8	81.0 ± 4.6	167.0 ± 6.6	9.0 ± 2.0
		1.2	93.0 ± 6.2	9.7 ± 2.1	63.7 ± 11.6	169.3 ± 12.1	10.7 ± 2.5
	4NOPD	10 µg/plate	501.0 ± 95.1*	-	-	-	-
	2NF	2 µg/plate	-	183.3 ± 12.3*	-	-	-
	SA	2 µg/plate	-	-	521.3 ± 74.4*	-	-
		1 µg/plate	-	-	-	-	206.3 ± 22.5*
	t-BHPO	50 µg/plate	-	-	-	431.3 ± 16.0*	-
With Activation	5% Glucose	100	123.7 ± 7.0	13.2 ± 3.3	104.5 ± 8.2	237.3 ± 10.9	13.3 ± 3.2
	IGI, 10%	100	135.7 ± 17.2	14.7 ± 1.2	103.3 ± 5.9	214.3 ± 11.6	7.0 ± 0.0
		33	132.7 ± 6.5	13.3 ± 3.5	92.3 ± 11.2	229.7 ± 26.6	9.7 ± 4.7
		11	119.3 ± 4.0	16.0 ± 4.0	84.7 ± 20.8	218.0 ± 15.1	10.0 ± 1.7
		3.7	130.7 ± 4.0	16.0 ± 3.6	96.0 ± 15.6	226.7 ± 17.6	11.3 ± 2.1
		1.2	119.3 ± 12.1	13.0 ± 3.6	95.7 ± 3.1	234.7 ± 13.6	13.3 ± 2.3
	DMBA	10 µg/plate	549.0 ± 58.4*	-	-	-	-
	2AA	1 µg/plate	-	393.7 ± 41.3*	-	-	-
		2 µg/plate	-	-	1600.7 ± 74.3*	-	189.3 ± 15.5*
	DHA	50 µg/plate	-	-	-	822.0 ± 40.7*	-

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µL/plate)	Assay No 2: Revertant Colony Counts (means ± SD)				
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535
Without Activation	5% Glucose	100	95.2 ± 17.8	9.2 ± 1.5	77.0 ± 12.9	112.3 ± 25.1	17.5 ± 2.9
	IGI, 10%	100	99.7 ± 17.7	8.7 ± 1.5	64.0 ± 1.7	122.7 ± 24.7	18.0 ±3.0
		33	99.0 ± 7.2	6.7 ± 4.0	48.3 ± 6.4	97.3 ± 43.7	21.0 ± 2.0
		11	82.0 ± 1.7	9.7 ± 2.5	52.3 ± 2.1	141.3 ± 2.1	17.0 ± 2.6
		3.7	80.7 ± 20.8	9.3 ± 4.9	65.3 ± 15.0	108.7 ± 6.0	12.3 ± 2.5
		1.2	93.7 ± 12.7	6.7 ± 3.1	56.3 ± 11.7	134.7 ± 29.8	11.7 ± 2.1
	4NOPD	10 µg/plate	592.3 ± 62.1*	-	-	-	-
	2NF	2 µg/plate	-	232.7 ± 19.6*	-	-	-
	SA	2 µg/plate	-	-	246.0 ± 28.6*	-	-
		1 µg/plate	-	-	-	-	143.3 ± 54.3*
	t-BHPO	50 µg/plate	-	-	-	288.0 ± 33.6*	-
With Activation	5% Glucose	100	103.2 ± 9.0	12.3 ± 2.5	80.0 ± 13.5	233.2 ± 23.9	16.7 ± 5.0
	IGI, 10%	100	88.3 ± 12.7	15.3 ± 3.5	74.7 ± 4.6	204.7 ± 26.6	14.7 ± 4.5
		33	119.0 ± 15.0	14.0 ± 2.0	83.3 ± 11.9	229.0 ± 25.9	21.3 ± 2.1
		11	110.0 ± 20.0	14.7 ± 3.2	71.3 ± 11.2	232.3 ± 4.6	15.3 ± 5.9
		3.7	120.0 ± 12.5	11.3 ± 2.5	65.7 ± 5.9	231.7 ± 5.0	15.3 ± 0.6
		1.2	95.0 ± 14.0	13.0 ± 1.7	69.0 ± 10.6	207.3 ± 32.9	17.0 ± 5.0
	DMBA	10 µg/plate	844.0 ± 5.6*	-	-	-	-
	2AA	1 µg/plate	-	388.3 ± 72.8*	-	-	-
		2 µg/plate	-	-	2050.7 ± 66.0*	-	166.3 ± 45.0*
	DHA	50 µg/plate	-	-	-	810.0 ± 85.4*	-

2AA = 2-Amino-anthracene; 4NOPD = 4-Nitro-o-phenylene-diamine; DHA = 1,8-Dihydroxy-anthraquinone; DMBA = 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene; DMSO = Dimethylsulfoxide; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; NF = 2-Nitro-fluorene; SA = Sodium azide; t-BHPO = t-Butyl-hydroxyperoxide

* positive result; i.e. at least the 2.5-fold of the amount of the spontaneous revertants for the strains TA98 and TA1535, and the at least 1.67-fold for the strains TA97a, TA100 and TA102

-: not applicable

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

試験は実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

試験は実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験 ： 予備試験

試験は実施しなかった。

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

試験は実施しなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験は実施しなかった。

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

試験は実施しなかった。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

試験は実施しなかった。

2.6.7.16 局所刺激性試験

Species / Strain	Test Article	Method of Administration	Dose (mg/kg)[a]	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Study Number/Location in CTD
Rabbit/NZW	TAK-664	subcutaneous	500 (2.5 mL/kg)	M2/F2	minimal to moderate subcutaneous inflammatory reaction	PV2330801/ 4.2.3.6-1
Rabbit/NZW	TAK-664	subcutaneous	500 (2.5 mL/kg)	M2/F2	minimal to moderate subcutaneous inflammatory reaction with minimal edema	PV2340801/ 4.2.3.6-2
Yucatan Minipig	TAK-664	subcutaneous	50 mL per animal	M3	minimal to mild subcutaneous findings: mixed leukocyte inflammation and edema	R08155/ 4.2.3.6-3
Rabbit/NZW	IGI, 10%	subcutaneous	500 (5 mL/kg)	M2/F2	questionable to severe subcutaneous inflammatory reaction after single or repeated application of IGI, 10%	AU0206W01/ 4.2.3.6-4
Rabbit/NZW	IGI, 10%	intravenous intra-arterial paravenous	10 mL per animal 10 mL per animal 0.5 mL per animal	M2/F2	excellently tolerated after intravenous infusion, slight irritation after intra-arterial or paravenous administration	PV0350101/ 4.2.3.6-5

F = Female; IgG = Immunoglobulin G; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; M = Male; NZW=New Zealand White; TAK-664 = Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution

a Unless otherwise specified, as the dose of IgG.

2.6.7.17 その他の毒性試験

試験は実施しなかった。