目次

2.6.6 毒性試験の概要文 2
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.2.1 サルの単回静脈内投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.1 反復投与毒性試験(重要な試験以外の試験) 7
2.6.6.3.1.1 サルの 6 週間皮下投与毒性試験（予備試験） 7
2.6.6.3.2 反復投与毒性試験(重要な試験) 8
2.6.6.3.2.1 サルの 2 週間静脈内投与毒性試験（2 週間回復群を含む） 8
2.6.6.3.2.2 サルの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験（2 週間回復群を含む） 8
2.6.6.3.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験（12 週間回復群を含む） 9
2.6.6.3.2.4 サルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 12
2.6.6.5 がん原性試験 12
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 13
2.6.6.6.1 生殖発生毒性試験(重要な試験以外の試験) 13
2.6.6.6.1.1 ウサギの 2 週間皮下投与による用量設定試験（Ⅰ） 13
2.6.6.6.1.2 ウサギの 2 週間皮下投与による用量設定試験（Ⅱ） 13
2.6.6.6.1.3 妊娠ウサギの皮下投与による用量設定試験（Ⅰ） 13
2.6.6.6.1.4 妊娠ウサギの皮下投与による用量設定試験（Ⅱ） 14
2.6.6.6.2 生殖発生毒性試験(重要な試験) 15
2.6.6.6.2.1 ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 15
2.6.6.6.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験 15
2.6.6.6.2.3 ウサギの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 16
2.6.6.7 局所刺激性試験 17
2.6.6.8 その他の毒性試験 18
2.6.6.9 考察 18
2.6.6.10 図表 19
2.6.6.11 参考文献一覧 19

2.6.6 毒性試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1　用語及び略号一覧

略語・略号	内容
A/G	アルブミン・グロブリン比
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
$AUC_{24\ h}$	血液中薬物濃度―時間曲線下面積（0-24 時間）
C_{max}	最高血漿中濃度
Ca	カルシウム
FOB	機能観察総合評価法
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
GM-CSF	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子
Hb	ヘモグロビン濃度
Ht	ヘマトクリット値
ICH	医薬品規制調和国際会議
M/E 比	骨髄球系 - 赤芽球系比
NZW	ニュージーランド ホワイト種
RBC	赤血球数
TK	トキシコキネティクス

2.6.6.1 まとめ

サルグラモスチムの安全性を評価するため、サルを用いた単回静脈内投与毒性試験、反復投与毒性試験及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を医薬品毒性試験法ガイドラインに準拠して実施した。投与経路は臨床適用経路である吸入投与のほか、代替投与として主に皮下投与を用いた。用量設定試験の一部を除くすべての試験はGLPに準拠して実施した。

なお、がん原性試験及び遺伝毒性試験は、本薬がバイオテクノロジー応用医薬品であることから実施しなかった。毒性試験の一覧を表 2.6.6-2 に示した。

本試験成績のうちサルを用いた6ヵ間反復吸入投与毒性試験は新潟大学で、他はすべて海外で実施されたものである。

表 2.6.6-2　サルグラモスチムの毒性試験一覧

試験の種類	動物種（試験系）	投与経路	投与期間	投与量（μg /kg/day）	GLP適用	添付資料番号
単回投与	サル	静注	単回	0, 300	適	＜4.2.3.1-1＞
反復投与	サル	静注	2週間、回復14日間	0, 1, 10. 100	適	＜4.2.3.2-1＞
		皮下	1ヵ月間、回復14日間	0, 20, 200	適	＜4.2.3.2-2＞
		皮下	6週間(予備試験)	0, 20, 63, 200	適	＜4.2.3.2-3＞
		皮下	6週間、回復12週間	0, 20, 63, 200	適	＜4.2.3.2-4＞
		吸入	26週間間歇(1週間反復投与・1週間休薬)	0, 5, 100, 500	適	＜4.2.3.2-5＞
遺伝毒性（実施せず）						
がん原性（実施せず）						
生殖毒性用量設定	ウサギ（非妊娠）	皮下	2週間	0, 20, 60, 110, 200	非	＜4.2.3.5.2-1 参＞
	ウサギ（非妊娠）	皮下	2週間	0, 50, 200, 400	非	＜4.2.3.5.2-2 参＞
	ウサギ（妊娠）	皮下	A）妊娠 6-19 日 B）妊娠 19 日-分娩 0 日	A）0, 25, 200, 400 B）0, 25, 100, 200	適	＜4.2.3.5.2-3＞
	ウサギ（妊娠）	皮下	A）交配 6 日前-妊娠 6 日 B）妊娠 6-18 日 C）妊娠 17-28 日	0, 50, 200, 400	非	＜4.2.3.5.2-4 参＞
生殖毒性	ウサギ受胎能/初期胚発生	皮下	交配 6日前-妊娠 7日	0, 25, 70, 200	適	＜4.2.3.5.1-1＞
	ウサギ胚・胎児発生	皮下	A）妊娠 6-19 日 B）妊娠 19-28 日	0, 25, 70, 200	適	＜4.2.3.5.2-5＞
	ウサギ出生前後の発生、母体機能	皮下	A）妊娠 6-19 日 B）妊娠 19 日-分娩 0 日 C）授乳 1-14 日	0, 25, 70, 200	適	＜4.2.3.5.3-1＞
局所刺激性（実施せず）						
その他　（実施せず）						

単回投与毒性

カニクイザルに、サルグラモスチムの 300 μg/kg を静脈内投与した結果、死亡はみられなかった。雌 1/2 例に脾臓の腫大及び盲腸・回腸・結腸の膨隆が認められた以外に異常はなく、静脈内投与における概略致死量は 300 μg/kg 以上であった。

反復投与毒性

カニクイザルを用いて静脈内、皮下及び吸入投与による反復投与毒性試験を実施した。

2 週間反復静脈内投与では、100 μg/kg/day で白血球系パラメータ（白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数）の高値が認められた。剖検では 10 μg/kg/day 以上で脾臓の腫大及び脾臓重量の高値（又は高値傾向）がみられ、病理組織学的検査で脾臓の組織球の増殖が認められた。その他、100 μg/kg/day で骨髄増生、精巣上体の細胞浸潤が認められた。2 週間の回復群では雌で骨髄 M/E 比の低値傾向及び骨髄増生が認められた以外に異常はなく、無毒性量は雌雄とも 10 μg/kg/day と判断した。

1 ヵ月間反復皮下投与では、投与部位の浮腫が 20 μg/kg/day 以上で認められた。200 μg/kg/day で白血球系パラメータの高値傾向及び赤血球系パラメータ（赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度）の低値傾向が認められた。血液生化学的検査では 200 μg/kg/day でアルブミン及び A/G 比の低値傾向、グロブリンの高値傾向がみられた。また、200 μg/kg/day で脾臓の大型化、胸腺の小型化、投与部位の暗色化及び硬化が観察され、脾臓の実重量及び相対重量が高値傾向にあった。病理組織学的検査では 200 μg/kg/day で骨髄の増生及び胸腺の萎縮が認められた。2 週間の回復群では投与部位の浮腫が休薬 1 週間で消失し、貧血傾向は回復に転じた。胸腺の萎縮以外に異常はなく、概ね回復傾向にあった。無毒性量は、雌雄とも 20 μg/kg/day と判断した。

6 週間反復皮下投与では、200 μg/kg/day の雄 1 例及び雌 2 例を瀕死期殺した。途中と殺例の剖検では、心膜嚢及び関節の漿液貯留、脾臓の肥大、各種リンパ節の肥大、投与部位及びその皮下組織に膿瘍及び痂疲が認められた。病理組織学的検査では各種臓器における炎症性細胞浸潤及びリンパ様細胞浸潤並びにそれに関連した炎症性変化が認められた。計画殺例では、63 μg/kg/day 以上の一般状態としてリンパ節の腫大及び投与部位（皮膚）の潮紅・浮腫・痂疲形成が認められた。摂餌量は 63 μg/kg/day 以上の雄、体重は 200 μg/kg/day の雄で低値傾向にあった。血液検査では 20 μg/kg/day 以上で白血球系パラメータ及び血小板の高値傾向が投与 2 週を最高にみられたが、多くは投与末期に減少した。血液生化学的検査では 20 μg/kg/day 以上でグロブリンの高値、アルブミン及び A/G 比の低値傾向がみられた。器官重量では 63 μg/kg/day 以上で脾臓の実重量及び相対重量の高値がみられた。病理組織学的検査では、炎症性細胞浸潤が肝臓、心臓、肺、膀胱、精巣、精巣上体、皮膚、脈絡叢（大脳）、気管及び下顎腺に観察された。また、リンパ様細胞浸潤が腎臓、食道、下顎腺、甲状腺、副甲状腺、下垂体、副腎、膵臓、精巣上体及び大脳に認められたほか、リンパ組織の過形成が腸間膜リンパ節、下顎リンパ節などに認められた。

12 週間の休薬後の回復群では、各種臓器における炎症細胞浸潤及びリンパ組織の過形成などの変化が認められたが、所見の重症度と発生率は休薬後に減少し、回復性を示した。無毒性量は、雌雄とも 20 μg/kg/day 未満と判断した。

26 週間間歇吸入投与では、1 週間連日投与後に 1 週間休薬を設けるサイクルで、26 週間吸入投与した。死亡はなかった。血液検査では、100 又は 500 μg/kg/day で、投与開始時に白血球パラメータの高値（又は高値傾向）がみられたが、投与 92 日及び 176 日には、いずれの変化もほとんどみられなかった。骨髄検査では 500 μg/kg/day の雄で好塩基球比の高値がみられた。剖検では 5 μg/kg/day 以上で、抗 GM-CSF 抗体産生による影響と考えられる肺門及び気管リンパ節の大型化が認められた。病理組織学的検査では 5 μg/kg/day 以上で気管支関連リンパ組織の増加、肺門及び気管リンパ節の過形成が認められた。

サルグラモスチムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は、5 μg/kg/day では定量限界未満であったが、100 及び 500 μg/kg/day では用量の増加に伴って上昇し、明らかな性差はみられなかった。反復投与後（投与 91 日・175 日）では、ほとんどの動物の血中濃度は、定量限界未満であった。抗 GM-CSF 抗体産生はすべての薬物投与群に認められ、投与期間を通してみると投与 84 日・182 日で高値傾向がみられ、曝露量との相関が認められた。このためサルグラモスチム投与による明らかな毒性は認められず、無毒性量は雌雄とも 500 μg/kg/day と判断した。

遺伝毒性

該当する試験を実施していない。

がん原性

該当する試験を実施していない。

生殖発生毒性

ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、200 μg/kg/day で母動物 1 例が死亡した。体重及び摂餌量が 70 μg/kg/day 以上で低値（又は低値傾向）を示し、200 μg/kg/day で排便が減少した。血液学的検査では、25 μg/kg/day 以上で白血球数の高値、200 μg/kg/day で好中球数・単球数の高値、リンパ球数の低値がみられたほか、血小板数の高値、網状赤血球数の低値又は高値、赤血球数の低値がみられた。初期胚に対しては 200 μg/kg/day で着床数の低値傾向がみられたほか、初期吸収胚数・着床前死亡率・着床後死亡率の高値（又は高値傾向）がみられた。無毒性量は、雌親動物の一般毒性に対しては 25 μg/kg/day、生殖能及び初期胚発生に対しては 70 μg/kg/day と判断した。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では薬物投与期間を 2 群（妊娠 6～19 日投与及び妊娠 19～28 日投与）に分けて実施した。妊娠 6～19 日投与では、薬物投与に起因した母動物の死亡はなかった。200 μg/kg /day では流産が 1 例、全胚吸収を有する母動物が 1 例みられた。70 μg/kg/day 以上で母動物の摂餌量が低値（又は低値傾向）となり、200 μg/kg/day で体重の低値がみられ、排便が減少した。血液学的検査では 200 μg/kg/day で白血球数・好中球数・単球数の高値（又は高値傾向）、血小板数・網状赤血球数の高値、赤血球数の低値傾向がみられた。F1 胎児に対しては 200 μg/kg/day で早期吸収胚数及び着床前・着床後死亡数の増加がみられた。胎児の形態検査では 200 μg/kg/day で髄膜ヘルニア、小眼球症又は無眼球症、腎無形成、水頭症、脊椎異常、椎体異常、肋軟骨異常、胸骨分節の癒合がそれぞれ 1 例に認められたが、

試験実施施設における背景データの範囲内であることから、サルグラモスチムに起因するものとは考えられなかった。

妊娠19～28日投与では、200 μg/kg/dayで2例の母動物が死亡した。流産が200 μg/kg/dayで5例、25 μg/kg/dayで1例認められ、200 μg/kg /dayでは妊娠29日での分娩が3例、非妊娠動物が1例みられた。70 μg/kg/day以上で母動物の摂餌量の低値及び体重の低値（又は低値傾向）がみられ、排便が減少した。その他、200 μg/kg/dayで白血球数・好中球比・単球比の高値（又は高値傾向）、リンパ球比の低値、網状赤血球数の高値、70 μg/kg/day以上で血小板数の高値及び赤血球数の低値がみられた。F1胎児では200 μg/kg/dayで妊娠母動物の減少により総胎児数が低値となった。胎児体重が70 μg/kg/day以上で、胎盤重量が200 μg/kg/dayで低値であった。胎児の形態検査では70 μg/kg/dayで耳介の矮小（又は欠損）、眼瞼開裂、四肢の過伸展、肋軟骨の異常が各1例に認められたが、いずれも用量関係はなく、試験実施施設における背景データの範囲内であったことから、サルグラモスチムに起因するものとは考えられなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性に対しては25 μg/kg/day未満、胎児の発生に対しては25 μg/kg/dayと判断した。

ウサギの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では、薬物投与期間を3群（妊娠6～19日投与、妊娠19日～分娩0日投与及び授乳1～14日）に分けて実施した。妊娠6日～19日投与では、薬物投与に起因した母動物の死亡はなかった。また、200 μg/kg/dayでは摂餌量が低値となり、排便が減少した。また、200 μg/kg/dayでは流産が1例、全胚吸収を有する母動物が1例、分娩時に全胎児死亡を有する母動物が2例みられた。F1出生児では、200 μg/kg/dayで出生児数・生存出生児数の低値傾向がみられたが、出生後の生存率、発育分化などには差はなかった。

妊娠19日～分娩0日投与では、母動物の死亡が200 μg/kg/dayの妊娠23日に1例、流産2例のうち1例にみられた。70 μg/kg/day以上で妊娠期間中の摂餌量及び体重が低値となり排便が減少したが、授乳期間中には差がなかった。F1出生児では、200 μg/kg /dayの生後1日の体重が低値となった以外、異常はなかった。

授乳1日～14日投与では、200 μg/kg/dayの母動物1例を授乳6日に瀕死期殺した。70 μg/kg/day以上で授乳期間中の摂餌量が低値となり、排便が減少した。全胎児死亡を有する母動物数が25 μg/kg/day以上で少数例にみられた。F1出生児では、出生児数、生存出生児数及び授乳期間中の生存率には差はなかった。無毒性量は、母動物・F1新生児の一般毒性に対しては25 μg/kg/day未満、F1出生児の生殖能に対しては200 μg/kg/day、F2胚・胎児の発達に対しては200 μg /kg/dayと判断した。

局所刺激性

該当する試験を実施していない。

その他の毒性

該当する試験を実施していない。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 サルの単回静脈内投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.1-1＞

カニクイザル（雌雄各群 2 匹）に、サルグラモスチムの 0、300 μg/kg を静脈内投与し、急性毒性を検討した。投与後 15 日間、一般状態、体重などを観察し剖検した。

雌雄とも死亡はなかった。投与 15 日の剖検で、300 μg/kg 群の雌 1/2 例に脾臓の腫大（実重量、相対重量の増加）及び盲腸・回腸・結腸の膨隆が認められた以外、一般状態、体重、体温、眼科学的検査、身体検査、血液学的検査に異常はなかった。

以上の結果より、サルグラモスチムの静脈内投与における概略致死量は 300 μg/kg 以上であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 反復投与毒性試験(重要な試験以外の試験)

2.6.6.3.1.1 サルの 6 週間皮下投与毒性試験（予備試験）

＜添付資料：4.2.3.2-3＞

カニクイザル（雌雄各群 1 匹、雄: 60-71 ヵ月齢、雌：54-82 ヵ月齢）にサルグラモスチムの 0、20、63、200　μg/kg/day を 6 週間反復皮下投与し、その毒性を予備的に検討した。また、全身的暴露（TK）及び抗薬物抗体産生について評価した。

63 μg/kg/day の雌 1 例を投与 23 日に瀕死期殺した。剖検では肝臓・腎臓・脾臓・心臓の肥大、各種臓器の出血、胸腺の小型化、腋窩・腸骨リンパ節の肥大が認められた。病理組織学的検査では心血管・リンパ・造血系臓器における炎症、造血像、心筋変性、類繊維素壊死、髄外造血、肥大などのほか、腎臓・尿管系の出血、虚血性梗塞、各種臓器の細胞浸潤が認められた。

計画殺例では 20 μg/kg/day 以上でリンパ節の腫大、皮膚の潮紅、下痢が認められ、63 μg/kg/day 以上で投与部位の潮紅、腫脹、硬結、痂疲が認められた。20 μg/kg/day 以上で白血球系パラメータ（白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数）及び血小板の高値傾向がみられ、63 μg/kg/day 以上でグロブリンの高値傾向、アルブミン及び A/G 比の低値傾向がみられた。剖検では 20 μg/kg/day 以上の雄で脾臓の陥凹が、63 μg/kg/day 以上でリンパ節の腫脹、赤色化、投与部位の腫脹・赤色化が認められた。病理組織学的検査では 20 μg/kg/day 以上で心血管系・リンパ造血系臓器でリンパ球・顆粒球の増加、造血像、骨髄の過形成及び肥大、各種リンパ節での顕著なリンパ球の増加、胸腺の萎縮が認められた。各種臓器・組織の実質で細胞浸潤が観察され、腎臓ではリンパ球浸潤のほか、200 μg/kg/day で軽度の壊死後の尿細管再生が認められた。肺では好酸球性炎症を含む慢性炎症、肝臓では多巣性慢性炎症などが観察された。投与部位では 20 μg/kg/day 以上の深部皮下組織で出血、化膿性炎症、石灰化及び壊死が認められた。

サルグラモスチムの曝露量（C_{max}及びAUC_{last}）は、投与量にほぼ相関して確認された。

反復投与後の曝露量は、初回投与に比して投与終了時（42 日）で低値傾向がみられ、低値を示した個体では抗 GM-CSF 抗体が検出された。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、雌雄とも 20 μg/kg/day 未満と判断した。

2.6.6.3.2 反復投与毒性試験(重要な試験)

2.6.6.3.2.1 サルの 2 週間静脈内投与毒性試験（2 週間回復群を含む）

＜添付資料：4.2.3.2-1＞

カニクイザル（雌雄各群 3 匹、young adult）にサルグラモスチムの 0、1、10、100 μg/kg/day を 2 週間反復静脈内投与し、その毒性及び 2 週間休薬による回復性を検討した。

いずれの投与群においても死亡はみられず、一般状態、体重、外貌所見、眼科学的検査、体温において毒性を示唆する変化はなかった。

血液検査では 100 μg/kg/day で白血球系パラメータ（白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数）の高値が、雌で骨髄 M/E 比の高値がみられた。生化学検査では 100 μg/kg/day の雄でアルブミン及びカルシウムの低値がみられた。剖検では対照群を含む 10 μg/kg/day 以上で脾臓の腫大が認められ、脾臓重量が 100 μg/kg/day の雄で高値であった。病理組織学的検査では雄の 1 μg/kg/day 以上、雌の 10 μg/kg/day 以上で脾臓の組織球の増殖が、100 μg/kg/day では骨髄増生、精巣上体の細胞浸潤が認められた。

2 週間の回復群では 100 μg/kg/day の雌で骨髄 M/E 比の低値傾向及び骨髄増生が認められた以外に異常はなかった。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、雌雄とも 10 μg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.2.2 サルの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験（2 週間回復群を含む）

＜添付資料：4.2.3.2-2＞

カニクイザル（雌雄各群 3 匹、young adult）にサルグラモスチムの 0、20、200 μg/kg/day を 1 ヵ月間反復皮下投与し、その毒性及び 2 週間休薬による回復性について検討した。

いずれの投与群においても死亡はみられず、一般状態、体重、眼科学的検査、体温において毒性を示唆する変化は認められなかった。

投与部位の腫脹が 20 μg/kg/day 以上で認められた。血液検査では 200 μg/kg/day で白血球系パラメータ（白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数）の高値傾向及び赤血球系パラメータ（赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度）の低値傾向がみられた。血液生化学的検査では 200 μg/kg/day でアルブミン及び A/G 比の低値傾向、グロブリンの高値傾向がみられた。剖検では 200 μg/kg/day で脾臓の大型化、胸腺の小型化、投与部位の暗色化及び硬化が観察された。器官重量では 200 μg/kg/day で脾臓の実重量及び

相対重量の高値傾向がみられた。病理組織学的検査では 200 μg/kg/day で骨髄の増生及び胸腺の萎縮が認められた。

2 週間の回復群では 200 μg/kg/day で認められた投与部位の腫脹が休薬期間では消失し、貧血傾向は回復に転じた。その他、200 μg/kg/day で胸腺の萎縮が認められた以外に異常はなく、概ね回復傾向にあった。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、雌雄とも 20 μg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験（12 週間回復群を含む）

＜添付資料：4.2.3.2-4＞

カニクイザル（雌雄各群 4 匹、雄：47-68 ヵ月、雌：41-75 ヵ月）にサルグラモスチムの 0、20、63、200 μg/kg/day を 6 週間反復皮下投与し、その毒性及び 12 週間休薬による回復性について検討した。また、全身的暴露（TK）及び抗薬物抗体産生について評価した。

200 μg/kg/day の雄 1 例が投与 14 日に、雌 2 例が投与 16 日、18 日に摂餌量の減少、自発運動の低下、投与部位の腫脹・硬結・痂疲などを呈して衰弱したため瀕死期殺した。

一般状態では 20 μg/kg/day 以上でリンパ節の腫大及び投与部位（皮膚）の潮紅・腫脹・痂疲形成が認められた。摂餌量は 63 μg/kg/day 以上の雄、体重は 200 μg/kg/day の雄でそれぞれ低値傾向がみられた。性周期（雌）、精巣の生検及び容積検査、精子数検査、血圧、心電図、眼科学的検査には異常なかった。

血液検査では 20 μg/kg/day 以上で白血球系パラメータ（白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・大型非染色細胞数）及び血小板数の高値が投与 2 週で最大となり、投与末期では多くが減少傾向を示した。

血液生化学的検査では 20 μg/kg/day 以上でグロブリンの高値、アルブミン及び A/G 比の低値がみられた。Ca の低値が 63 μg/kg/day 以上の雌に、活性化部分トロンボプラスチン時間の高値が 200 μg/kg/day の雄にみられた。

剖検では、死亡例に心膜嚢の漿液貯留、皮膚及びその皮下組織の膿瘍及び痂疲、投与部位の膿瘍様損傷、脾臓の肥大、各種リンパ節の肥大、関節に漿液貯留が認められた。計画殺例では、投与部位の腫脹が対照群を含む薬物投与群に、肝臓の線維性被覆が 63 μg/kg/day 以上に認められた。脾臓の肥大、リンパ節の肥大が 20 μg/kg/day 以上の雄又は雌で認められたが、各薬物投与群とも少数例で、一定の用量関係はなかった。器官重量では 63 μg/kg/day 以上で脾臓の実重量及び相対重量の高値がみられた。

病理組織学的検査のうち、瀕死期殺された 200 μg/kg/day（雄 1 例、雌 2 例）の死亡例では、脾臓のリンパ組織の過形成が観察された。大腿骨及び胸骨の骨髄病変では、主に骨髄の過形成のほか、雌では胸骨の骨髄腔にびまん性骨髄萎縮及び限局性線維症が観察された。その他、限局性/多発性の炎症性細胞浸潤が肝臓、心臓（心室と心房）、肺、精巣上体、皮膚、脈絡叢（大脳）と気管を含む複数の臓器で観察された。 投与部を含む皮膚では化膿及び化膿性炎症、痂疲形成、潰瘍及び壊死が観察され、肉眼的所見と相関していた。雌では、血栓症と線維

症も皮膚に認められた。また、多くの臓器で炎症細胞が観察され、炎症性変化として心膜炎、滑膜炎、心筋変性と肺出血が認められた。リンパ球浸潤の増加は、腎臓、膵臓、甲状腺、副腎皮質及び髄質に認められ、びまん性肥大が副腎皮質に認められた。リンパ組織の過形成及び顆粒球増加症が腸骨リンパ節などに認められた。投与部位では、化膿性肉芽腫性炎症が認められた。

計画殺例では、20 μg/kg/day 以上で脾臓のリンパ組織の過形成及び大腿骨・胸骨の骨髄の過形成が認められた。また、限局性/多巣性炎症細胞浸潤が肝臓、心臓、肺、膀胱、精巣、精巣上体、皮膚、脈絡叢（大脳）、気管及び下顎腺を含む複数の臓器で観察された。一般的に炎症性浸潤物は肝臓で認められ、小さな膿瘍を伴う例もあった。また、リンパ球浸潤が観察された臓器には、腎臓、食道、下顎腺、甲状腺、副甲状腺、下垂体、副腎、膵臓、精巣上体及び大脳が含まれた。諸種のリンパ節におけるリンパ組織の過形成が 63 μg/kg/day の雄及び 200 μg/kg/day で認められた。また、気管及び食道においてもリンパ組織の過形成が 63 μg/kg/day 以上で認められた。投与部位の病変は主に深部皮下にあり、出血、炎症性細胞浸潤、化膿性肉芽腫性炎症、壊死などが対照群を含む薬物投与群に認められた。

12 週間の休薬後の回復群では、脾臓の実重量及び相対重量の高値がみられたほかは以下に記す病理組織学的検査を除いて特記すべき変化はなかった。病理組織学的所見として、脾臓、気管、食道、舌、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節にリンパ組織の過形成が薬物投与群の一部に認められた。骨髄の軽度の過形成が雄の大腿骨に認められ、胸骨の骨髄萎縮は 63 μg/kg/day の雌に認められた。その他、軽度の炎症性細胞浸潤が肝臓、心臓（心房）、気管、精巣上体、皮膚、脈絡叢（大脳）及び下垂体に、リンパ球浸潤が腎臓、食道、膵臓、下垂体、甲状腺、精巣上体、小脳及び副腎髄質認められた。このように各種臓器における炎症性細胞浸潤及びリンパ組織の過形成などの変化が認められたが、所見の重症度と発生率は投与終了時の病変と比較した場合、休薬後に減少し回復性を示した。

サルグラモスチムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、雌動物のみの測定であったが、投与量にほぼ相関して確認された。反復投与後の曝露量は、63 μg/kg/day 以下では差異はなかったが、200 μg/kg/day では初回投与に比して投与 42 日で低値傾向を示した。また、抗 GM-CSF 抗体は 20 μg/kg/day 以上で検出された。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、雌雄とも 20 μg/kg/day 未満と判断した。

2.6.6.3.2.4 サルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-5＞

カニクイザル（雌雄各群 3 匹、雄：3 歳、雌：3～4 歳）に、サルグラモスチムの 0、5、100、500 μg/kg/day を 1 週間連日投与後に 1 週間休薬を設けるサイクルで、26 週間ネブライザーを用いて吸入投与し、その毒性及び全身的曝露について検討した。

いずれの投与群においても死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量、心電図検査、血圧、眼科学的検査、尿検査及び器官重量において毒性を示唆する変化はなかった。

血液検査では、投与 8 日の 100 又は 500 μg/kg/day の雌雄で、白血球数、好中球数及び比、単球数、好酸球数及び比、好塩基球数、大型非染色細胞数及び比、並びに C 反応性蛋白の有意な高値（又は高値傾向）がみられたが、投与 92 日及び 176 日には、いずれの変化もほとんどなかった。骨髄検査では 500 μg/kg/day の雄で好塩基球比の高値がみられた。

剖検では 5 μg/kg/day 以上で肺門及び気管リンパ節の大型化が認められ、病理組織学的検査では 5 μg/kg/day 以上で気管支関連リンパ組織の増加、肺門及び気管リンパ節の過形成が認められた。これらの変化は抗 GM-CSF 抗体濃度の高い動物にみられることから、抗薬物抗体産生に関する免疫応答が関与している可能性が考えられた。

サルグラモスチムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は、5 μg/kg/day の投与 1 日では定量限界未満(7.86 pg/mL)であったが、100 及び 500 μg/kg/day では用量の増加に伴って上昇し、明らかな性差はみられなかった。投与 91 日及び 175 日では、ほとんどの動物の血中濃度は、定量限界未満であった。抗 GM-CSF 抗体産生はすべての薬物投与群で投与 28 日、84 日、182 日にみられ、投与期間を通してみると 84 日、182 日で高値傾向がみられ、曝露量との相関がみられた。

以上の通り、薬理作用と考えられる変化として、投与開始時には 100 又は 500 μg/kg/day の雌雄に白血球系細胞及び C 反応性蛋白の高値がみられたが、投与 92 日にはほとんどみられなくなり、抗 GM-CSF 抗体産生による影響と考えられた。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は雌雄とも 500 μg/kg/day と判断した。

剖検所見として肺門及び気管リンパ節の大型化が、病理組織学的所見として気管支関連リンパ節増加、肺門及び気管リンパ節の過形成が認められた。これらの所見はサル 6 週間皮下投与毒性試験（TXST20050052）の各種のリンパ系器官におけるリンパ組織の過形成と対応するものと考えられる。サル 6 週間皮下投与毒性試験でみられたこれらの所見を休薬 12 週後の所見と対比して表 2.6.6-3 に示した。

その結果、投与終了時にみられた脾臓及び腸骨リンパ節の重量の高値並びに剖検でみられたリンパ節及び腸骨リンパ節の肥大は休薬 12 週後に回復を示した。また、病理組織学的所見での気管・脾臓・腸骨リンパ節・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の過形成についても回復又は回復性が認められた。これらの所見から、本試験で認められた気管支関連リンパ組織の増加、肺門リンパ節及び気管リンパ節の大型化並びにリンパ組織の増加は回復性を示すものと考えられる。

表 2.6.6-3 サル 6 週間皮下投与毒性試験におけるリンパ系器官への影響
＜投与終了時、休薬終了時の比較＞　（試験番号：[redacted]）

	投与 6 週間終了時						休薬 12 週間終了時					
投与量(μg/kg/day)	20		63		200		20		63		200	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
死亡数	−	−	−	−	1	2	−	−	−	−	−	−
器官重量												
脾臓	−	−	↑	↑	↑	↑	−	−	−	−	−	−
腸骨リンパ節	−	−	−	↑	↑	↑	−	−	−	−	−	−
剖検												
リンパ節の肥大	−	−	1/4	−	1/3	−	−	−	−	−	−	−
腸骨リンパ節の肥大	−	−	1/4	−	1/3	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査												
リンパ組織過形成												
気管	−	−	−	3/4	−	−	−	1/3	−	−	−	1/3
脾臓	4/4	4/4	4/4	4/4	3/3	2/2	1/3	−	−	3/3	3/3	3/3
腸骨リンパ節	−	−	1/2	−	1/1	−	−	−	−	−	−	−
腸間膜リンパ節	−	−	−	−	1/3	1/2	−	−	1/3	−	−	−
下顎リンパ節	−	−	−	−	2/3	2/2	1/3	1/3	2/3	1/3	−	1/3

−：特記すべき所見なし、↑：高値

2.6.6.4 遺伝毒性試験

サルグラモスチムはバイオテクノロジー応用医薬品であり、一般的に遺伝毒性を惹起する懸念は低いと考えられるため、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」に基づき、サルグラモスチムの遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

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」、ICH S1A ガイドライン「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」に基づき、サルグラモスチムのがん原性試験は実施しなかった。なお、サルにおける 26 週間間歇吸入投与毒性試験で、がん原性を示唆する増殖性の変化はなかった。

本剤のカニクイザルを用いた 26 週間間歇吸入毒性試験では、投与経路の所属リンパ節に限定してリンパ系細胞の過形成が認められた。これらの変化は雄動物では抗薬物抗体濃度の高い動物で認められていることから、抗薬物抗体に関わる変化であると考えられている（雌では明らかではなかった）。一方、サル 6 週間皮下投与毒性試験では、本剤の薬理効果によると考えられる脾臓及び他のリンパ系器官でのリンパ組織の過形成並びに脾臓とリンパ節の重量の増加がみられた。これらの所見は休薬 12 週後には回復又は回復傾向が認められた。また、両試験ともがん原性を示唆する前がん病変などは認められなかった。本剤は投与後ペプチド及びアミノ酸に代謝分解されることが一般的に知られていることから、DNA あるいは染色体成分に直接相互作用することは考え難い。また、GM-CSF のがん原性に関して文献調査を実施したが、抗

腫瘍効果についての報告はあるものの、がん原性については見出し得なかった。以上を勘案すると本剤のがん原性の懸念は少ないものと考えられる。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 生殖発生毒性試験(重要な試験以外の試験)

2.6.6.6.1.1 ウサギの 2 週間皮下投与による用量設定試験（Ⅰ）

＜添付資料：4.2.3.5.2-1 参＞

NZW 系ウサギ（非妊娠雌各群 3 匹、体重 3～4kg）にサルグラモスチムの 0、20、60、110、200 μg/kg/day を 2 週間反復皮下投与し、ウサギに対する毒性について検討した。

110 μg/kg/day 以上で摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制がわずかにみられた。 さらに、20 μg/kg/day 以上で好酸球及び大型非染色細胞数の高値を含む白血球数の高値がみられたが、用量依存性はなかった。妊娠ウサギの母体毒性の把握には、200 μg/kg/day までの用量が適切であると考えられた。

2.6.6.6.1.2 ウサギの 2 週間皮下投与による用量設定試験（Ⅱ）

＜添付資料：4.2.3.5.2-2 参＞

NZW 系ウサギ（非妊娠雌各群 3 匹、体重 3.2-4.2kg）にサルグラモスチムの 0、50、200、400 μg/kg/day を 2 週間反復皮下投与し、ウサギに対する毒性について検討した。いずれの用量群にも死亡はなかった。200 μg/kg/day 以上で体重増加の抑制と摂餌量の低値が、400 μg/kg/day では排便の減少が一過性にみられた。また、赤血球系のパラメータの低値傾向がみられ、網状赤血球数が投与初期に低値となったが末期には増加した。白血球細胞数には著変はなかったが、大型非染色細胞数に高値がみられた。

2.6.6.6.1.3 妊娠ウサギの皮下投与による用量設定試験（Ⅰ）

＜添付資料：4.2.3.5.2-3＞

NZW 系ウサギ［妊娠雌各群 5 匹及び 3 匹（TK サテライト群）、体重 3.0-4.2 kg］にサルグラモスチムを反復皮下投与し、母動物及び胎児発生に対する影響ついて検討した。 投与時期及び投与量は以下とした。

A 群：妊娠 6～19 日投与：0、25、200、400 μg/kg/day、

B 群：妊娠 19 日～分娩 0 日：0、25、100、200 μg/kg/day

A 群（妊娠 6～19 日投与）では、400 μg/kg/day の 3/8 例に死亡または瀕死期殺がみられた。

25 μg/kg/day 以上で体重及び摂餌量の低値がみられ、200 μg/kg/day 以上で排便の減少、吸収胚数の増加、白血球系パラメータ（好中球数・リンパ球数・単球数）の高値、赤血球系パラメータ（赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグリビン濃度）の低値、網状赤血球数、血小板

数の低値又は高値がみられた。また、200 μg/kg/day では流産（1 例）、臍帯ヘルニア（1 胎児）が認められた。

B 群（妊娠 19 日～分娩日投与）では、25 μg/kg/day 以上で好酸球数の高値が、100 μg/kg/day 以上で体重及び摂餌量の低値、好中球数・単球数の高値がみられた。200 μg/kg/day では死亡（1/8 例）及び流産（1/8 例）が認められ、死亡児 1 例に胃穿孔が認められた。また、排便の減少、白血球系パラメータ（好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数）の高値、網状赤血球数及び血小板数の高値がみられた。

A、B 群とも曝露量は用量増加に伴って増加し、反復投与後（A 群：妊娠 19 日、B 群：分娩 0 日）の曝露量は、初回投与に比して減少した。

以上の結果より、ウサギの生殖毒性試験の投与量は 25、70、200 μg/kg/day が適切と考えられた。

2.6.6.6.1.4 妊娠ウサギの皮下投与による用量設定試験（Ⅱ）

＜添付資料：4.2.3.5.2-4 参＞

NZW 系ウサギ（妊娠雌、17-20 週齢）にサルグラモスチムの 0、50、200、400 μg/kg/day を A 群：交配前 6 日～妊娠 6 日（各投与量ごとに 9 匹）、B 群：妊娠 6～18 日（各投与量ごとに 6 匹）、C 群：妊娠 17～28 日（各投与量ごとに 6 匹）に皮下投与し、母動物及び胎児発生に対する影響について検討した。

流産が A 群（交配前 6 日～妊娠 6 日投与）の 400 μg/kg/day に 1 例、B 群（妊娠 6～18 日投与）の 50 及び 400 μg/kg/day に各 1 例、C 群（妊娠 17～28 日投与）の 200 及び 400 μg/kg/day にそれぞれ 1 例及び 2 例みられた。A 群では 400 μg/kg/day の 2/9 例で交配が成立せず、1/7 例で不妊がみられた。50 及び 200 μg/kg/day の不妊はそれぞれ 2/9 例であった。さらに着床前胚死亡数が 50 及び 400 μg/kg/day でわずかに増加した。B 群では 200 μg/kg/day 以上で着床後胚死亡数の増加が、C 群では 200 μg/kg/day 以上で初期吸収胚数及び後期吸収胚数の増加がみられた。

帝王切開時の胎児検査では、一腹あたりの生存胎児数の減少及び胎児体重の高値が A 群の 50 及び 400 μg/kg/day、B 群の 200 及び 400 μg/kg/day でみられた。C 群では胎児体重の低値が 200 及び 400 μg/kg/day でみられた。母体の剖検及び胎児の外形異常はいずれの投与群にもなかった。

A、B 及び C 群の曝露量は用量増加に伴って増加した。反復投与後の曝露量は、初回投与に比して顕著に減少した。

以上、400 μg/kg/day では母体毒性及び胚胎児毒性が明らかで、200 μg/kg/day でも同様の結果が得られた。50 μg/kg/day では、母体毒性及び胚胎児毒性ともほとんどないと考えられた。

2.6.6.6.2 生殖発生毒性試験(重要な試験)

本剤のサル6週間皮下投与毒性試験（20、63、200μg/kg/day）の病理組織学的所見では、炎症性細胞浸潤が63μg/kg/dayの精巣及び20、63μg/kg/dayの精巣上体に認められた。精巣上体では対照群を含む全投与群でリンパ球浸潤が認められた。しかし、投与2週、4週、16週（休薬期間）に実施した精巣の生検による精子の成熟、精巣の容積、精子数検査では異常がなかったことから、本剤の雄性生殖器への影響（受胎能を含む）は少ないものと考えられる。

なお、GM-CSFの精巣関門通過能に関しては、マウスに^{125}I-GM-CSFを静注した場合の通過性が認められている[1)]。

2.6.6.6.2.1 ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

＜添付資料：4.2.3.5.1-1＞

NZW系ウサギ（雌20匹/群、体重3.0-4.2 kg）に、サルグラモスチムの0、25、70、200 μg/kg/dayを交配前6日～妊娠7日まで皮下投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響及び全身的曝露について検討した。

200 μg/kg/dayで1例に死亡がみられた。体重及び摂餌量が70 μg/kg/day以上で低値又は低値傾向を示し、200 μg/kg/dayで排便の減少がみられたが、妊娠率、一般状態には特記すべき変化はなかった。妊娠0日及び妊娠7日での血液学的検査では、25 μg/kg/day以上で白血球数の高値、200 μg/kg/dayで好中球数、単球数の高値、リンパ球数の低値、血小板数の高値、網状赤血球数の低値又は高値、赤血球数の低値がみられた。母動物の剖検では変化は認められなかった。

200 μg/kg/dayで着床数の低値傾向がみられたほか、初期吸収胚数、着床前死亡率、着床後死亡率に高値あるいは高値傾向がみられた。胎児の死亡率に変化はなかった。

曝露量は用量増加に伴って増加した。反復投与後の曝露量は、初回投与に比して顕著に減少し、投与終了時（妊娠7日目）の曝露量は約10分の1であった。抗GM-CSF抗体及び中和抗体の陽性数がサルグラモスチム投与各群に3～4例みられた。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、雌親動物の一般毒性に対しては25 μg/kg/day、生殖能及び初期胚発生に対しては70 μg/kg/dayと判断した。

2.6.6.6.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験

＜添付資料：4.2.3.5.2-5＞

NZW系ウサギ（雌20匹/群、A群の200 μg/kg/dayのみ25匹/群、体重2.9-4.3 kg）に、サルグラモスチムの0、25、70、200 μg/kg/dayを妊娠6～19日（A群）、妊娠19～28日（B群）に皮下投与し、母動物及び胚･胎児の発生に及ぼす影響及び全身的曝露について検討した。

A群（妊娠6～19日投与）では、薬物投与に起因した死亡はなかった。70 μg/kg/dayで1例が衰弱したため瀕死期殺したが、薬物投与との関連はないと判断した。

排便の減少が 25 μg/kg/day 以上でみられ、特に 200 μg/kg/day で頻度が増加した。また、200 μg/kg /day では流産が 1 例、全胚吸収を有する母動物が 1 例みられたが、非妊娠動物数及び生存胎児を有する母動物数に群間の差異はなかった。

母動物では 70 μg/kg/day 以上で摂餌量が低値（又は低値傾向）となり、200 μg/kg/day で体重が低値であった。血液学的検査では 200 μg/kg/day で白血球数・好中球数・単球数の高値（又は高値傾向）、血小板数・網状赤血球数の高値、赤血球数の低値傾向がみられた。剖検では異常はなかった。

胎児への影響では 200 μg/kg/day で早期吸収胚数及び着床前・着床後死亡数の増加がみられたが、胎児体重、性比、胎盤重量には異常はなかった。胎児の形態検査では 200 μg/kg/day で髄膜ヘルニア、小眼球症又は無眼球症が各 1 例、腎無形成、水頭症が各 1 例、脊椎異常、椎体異常、肋軟骨異常、胸骨分節の癒合がそれぞれ 1 例に認められた。これらの奇形はいずれも試験実施施設における背景データの範囲内であったことから、サルグラモスチムに起因するものとは考えられなかった。

B 群（妊娠 19～28 日投与）では、200 μg/kg/day で 2 例が死亡した。排便の減少が対照群を含む 25 μg/kg/day 以上でみられ、200 μg/kg/day で頻度が増加した。また、流産が 200 μg/kg /day で 5 例、25 μg/kg/day で 1 例みられ、200 μg/kg /day では妊娠 29 日に 3 例が分娩したほか、非妊娠動物が 1 例みられた。

母動物では 70 μg/kg/day 以上で摂餌量の低値及び体重の低値（又は低値傾向）がみられた。

血液学的検査では 200 μg/kg/day で白血球数、好中球比、単球比の高値（又は高値傾向）、リンパ球比の低値、網状赤血球数の高値、70 μg/kg/day 以上で血小板数の高値及び赤血球数の低値がみられた。剖検では異常はなかった。

胎児への影響としては 200 μg/kg/day で妊娠母動物数が減少したため総胎児数が低値であったが、吸収胚数及び着床前・着床後死亡数に群間の統計的な差はなかった。胎児体重が 70 μg/kg/day 以上で、胎盤重量が 200 μg/kg/day で低値であった。性比に異常はなかった。

胎児の形態検査では 70 μg/kg/day で耳介の矮小（又は欠損）、眼瞼開裂、四肢の過伸展、肋軟骨の異常が各 1 例に認められた。これらの奇形はいずれも用量関係はなく、試験実施施設における背景データの範囲内であったことから、サルグラモスチムに起因するものとは考えられなかった。

A 群（妊娠 6～19 日投与）における曝露量は用量増加に伴って増加した。反復投与後（妊娠 19 日）の曝露量は、初回投与に比して顕著に減少した。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、雌親動物の一般毒性に対しては 25 μg/kg/day 未満、胎児の発生に対しては 25 μg/kg/day と判断した。

2.6.6.6.2.3 ウサギの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

＜添付資料：4.2.3.5.3-1＞

NZW 系ウサギ（雌 10 匹/群、A 群及び B 群の 200 μg/kg/day のみ 15 匹/群、体重 2.9-4.8 kg）に、サルグラモスチムの 0、25、70、200 μg/kg/day を A 群：妊娠 6～19 日、B 群：妊娠 19 日～分娩 0 日、C 群：授乳 1～14 日に皮下投与し、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に及ぼす影響について検討した。

A 群（妊娠 6 日～19 日投与）では、薬物投与に起因した死亡はなかった。70 μg/kg/day で 1 例が授乳 10～14 日に顕著な体重、摂餌量の低値を呈し授乳 14 日に死亡したが、薬物投与との関連はないと判断した。排便の減少が対照群を含む 25 μg/kg/day 以上でみられ、200 μg/kg /day では高頻度に観察された。200 μg/kg/day では妊娠期間中の摂餌量が低値となり、流産が 1 例、全胚吸収を有する母動物が 1 例、分娩時に全胎児死亡を有する母動物が 2 例みられた。妊娠期間、剖検では異常はなかった。

F1 出生児では、200 μg/kg/day で出生児数及び生存出生児数の低値傾向がみられたが、出生後の生存率には差はなく、授乳期間中の体重増加にも差はなかった。また、発育分化［包皮分離及び膣開口の時期、自発運動検査（FOB)］、一般状態に異常はなかった。また、離乳後の体重増加、血液学的検査、生殖能力、剖検、帝王切開検査及び F2 胎児の外表検査に異常はなかった。

B 群（妊娠 19 日～分娩 0 日投与）では、200 μg/kg/day で 1 例が妊娠 23 日に、1 例が流産の後に死亡した。流産は 2 例にみられた。排便の減少が対照群を含む 25 μg/kg/day 以上でみられ、200 μg/kg /day では高頻度に観察された。70 μg/kg/day 以上で妊娠期間中の摂餌量及び体重が低値となったが、授乳期間中には差がなかった。また、妊娠期間、剖検には異常はなかった。

F1 出生児では、出生児数、生存出生児数及び出生後の生存率には差はなかった。200 μg/kg /day で生後 1 日の体重に低値がみられたが、その後の授乳期間中の体重には差はなかった。また、発育分化［包皮分離及び膣開口の時期、自発運動検査（FOB)］、一般状態に異常はなかった。離乳後の体重増加、血液学的検査、生殖能力、剖検、帝王切開検査及び F2 胎児の外表検査に異常はなかった。

C 群（授乳 1 日～14 日投与）では、200 μg/kg/day の 1 例を授乳 6 日に瀕死期殺した。排便の減少が 25 μg/kg/day 以上でみられ、200 μg/kg /day では高頻度に観察された。全胎児死亡を有する動物が 25 μg/kg/day 以上に少数みられた。70 μg/kg/day 以上で授乳期間中の摂餌量及び体重が低値となったが、剖検では異常はなかった。出生児では、出生児数、生存出生児数及び授乳期間中の生存率には差はなかった。

以上の結果より、本試験におけるサルグラモスチムの無毒性量は、母動物及び新生児の一般毒性に対しては 25 μg/kg/day 未満、出生児の生殖能に対しては 200 μg/kg/day、F2 胚・胎児に対しては 200 μg/kg/day と判断した。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当する試験を実施していない。

カニクイザル 26 週間間歇吸入投与毒性試験において、投与経路の所属リンパ節にリンパ系細胞の過形成がみられたが、明らかな炎症性変化はみられないこと及び抗薬物抗体産生に関する免疫応答の関与が疑われることから、局所刺激性の可能性は低いと考えられる。

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当する試験を実施していない。

2.6.6.9 考察

1)反復投与毒性試験でみられた主な変化について

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験として、静脈内投与 2 週間、皮下投与 1 ヵ月・6 週間、吸入投与 26 週間間歇試験を実施した。

静脈内投与及び皮下投与のすべての試験でサルグラモスチムの薬理作用である顆粒球造血の亢進による好中球数・好酸球数の高値、これに伴う白血球数の高値及び高値傾向が認められた。病理組織学的検査では脾臓の組織球増殖、骨髄の増生、肝臓及び精巣上体の細胞浸潤が認められたほか、6 週間皮下投与では炎症性細胞浸潤が肝臓、心臓、肺、膀胱、精巣、精巣上体、皮膚、脈絡叢（大脳）、気管及び下顎腺に観察された。また、リンパ様細胞浸潤が腎臓、食道、下顎腺、甲状腺、副甲状腺、下垂体、副腎、膵臓、精巣上体及び大脳に認められたほか、リンパ組織の過形成が腸間膜リンパ節、下顎リンパ節などに認められた。以上の変化はいずれもサルグラモスチムの薬理作用に起因すると考えられ、投与量の増加に伴い、変化の程度が増大した。死亡例として、6 週間反復皮下投与試験の 200 μg/kg/day で雄 1 例及び雌 2 例が摂餌量の減少、自発運動の低下などを呈したため瀕死期殺した。剖検で心膜嚢及び関節の漿液貯留、脾臓の肥大、各種リンパ節の肥大、投与部位及びその皮下組織に膿瘍及び痂疲が認められた。病理組織学的検査では計画殺例と同様に各種臓器に炎症性細胞浸潤及びリンパ様細胞浸潤並びにそれに関連した炎症性変化が認められた。なお、静脈内投与及び皮下投与で認められた変化は、休薬により回復又は回復傾向を示した。

26 週間間歇吸入投与試験では、500 μg/kg/day で白血球パラメータの高値又は高値傾向及び骨髄の好塩基球比の高値（雄）がみられた。また、病理組織学的検査では気管支関連リンパ組織の増加、肺門及び気管リンパ節の過形成が認められたのみであった。これらの変化は皮下及び静脈内投与でみられた各種のリンパ系器官におけるリンパ組織の過形成に対応する変化と考えられた。吸入投与試験では、曝露量($AUC_{0\text{-}last}$)が皮下及び静脈内投与に比べ極めて低値であったことから、全身性の変化を惹起することはなく、投与経路の所属リンパ節に限局したものと考えられた。

2) 各毒性試験における無毒性量と臨床用量での最高血中濃度の比較

サルを用いた 6 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量は 20 μg/kg/day 未満、26 週間間歇吸入投与毒性試験の無毒性量は 500 μg/kg/day であり、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での母動物の一般毒性に対する無毒性量は 25 μg/kg/day 未満であった。各毒性試験の

無毒性量における最高血中濃度(C_{max})は、健康成人を対象とした臨床試験（臨床推奨用量の単回投与）における C_{max} と比較して 346～2582 倍高く、臨床推奨用量には十分な安全域が確保されていると判断された。なお、投与終了時における C_{max} は、抗 GM-CSF 抗体産生の影響のため個体差が大きく、適切な評価は困難であった。自己免疫性肺胞蛋白症患者では血液中に抗 GM-CSF 自己抗体が存在するため、循環血中に移行したサルグラモスチムは速やかに中和抗体と複合体を形成すると考えられることから<CTD2.7.2.2.1>、安全域が問題になることは少ないと考えられる（表 2.6.6-3）。

表 2.6.6-4　各毒性試験における無毒性量と臨床用量の最高血中濃度(C_{max})の比較

試験		無毒性量（μg/kg）	無毒性量の C_{max} (pg/mL)		臨床用量[a]に対する C_{max} 比	
			初回投与時	投与終了時	初回投与時	投与終了時
サル 6 週間皮下(予備)[b]	雄	20*	4660	24.4	545	2.9
	雌		5780	37700	676	4409
サル 6 週間皮下[c]	雌	20*	13700	10000	1602	1170
ウサギ胚/胎児皮下[d]	雌	25	22075	3615	2582	423
サル 26 週間間歇吸入[e]	雄	500	2960	6.1	346	0.7
	雌		3300	BLQ	386	N/A

a:健常成人に 500μg/body 単回吸入投与時の C_{max} (8.55 pg/mL)を基準とした、b：サル 6 週間皮下投与毒性試験（予備）（[redacted]）、c：サル 6 週間皮下投与毒性試験（[redacted]）、d：ウサギ胚・胎児発生に関する試験の妊娠 6～19 日投与（[redacted]）、e：サル 26 週間間歇吸入投与毒性試験（[redacted]）、BLQ：定量下限未満、N/A：該当なし
*：無毒性量は 20μg/kg 未満

3) がん原性について

本剤のサルの 6 週間皮下投与毒性試験では、本剤の薬理作用によると考えられる脾臓及びリンパ系器官でのリンパ組織の過形成が認められ、脾臓の重量の増加がみられた。これらの所見は休薬 12 週後には回復又は回復傾向が認められた。また、サルの 26 週間間歇吸入毒性試験では、皮下投与毒性試験に対応する変化として投与経路の所属リンパ節にリンパ系細胞の過形成が認められた。両試験ともがん原性を示唆する前がん病変などは認められなかった。本剤は投与後ペプチド及びアミノ酸に代謝分解されることが一般的に知られていることから、DNA あるいは染色体成分に直接相互作用することは考え難い。また、GM-CSF は抗腫瘍作用を示すとの報告[2,3,4]がある。以上より、本剤のがん原性の懸念は低いものと考えられる。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献一覧

1) McLay RN, Banks WA, Kastin AJ. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor crosses the blood-testis barrier in mice. Biol Reprod. 1997;57(4):822-6.

2) Dinc S.et al.,Long Term Administration of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Decreases Development of 1-2 Dimethylhydrazine-Induced Colon Cancer in Rats. Journal of Surgical Oncology 2007;95:12-21
3) Eubank TD.et al.,Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhibits Breast Cancer Growth and Metastasis by Invoking an Anti-Angiogenic Program in Tumor-Educated Macrophages.Cancer Res 2009;69:2133-2140.
4) Jean WC. et al.,Effects of combined granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2, and interleukin-12 based immunotherapy against intracranial glioma in the rat. J.Neurooncol.2004;66:39-49.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験の一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧表 5
2.6.7.4 毒性試験に用いた被験物質の一覧表 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.5.1 サルの単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験 9
2.6.7.6.1 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験） 9
2.6.7.6.1.1 サルの 6 週間皮下投与毒性試験（予備試験） 9
2.6.7.6.2 反復投与毒性試験（重要な試験） 10
2.6.7.6.2.1 サルの 2 週間静脈内投与毒性試験 10
2.6.7.6.2.2 サルの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験 12
2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験 15
2.6.7.6.2.4 サルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験 23
2.6.7.7 In vitro 遺伝毒性試験 25
2.6.7.8 In vivo 遺伝毒性試験 25
2.6.7.9 がん原性試験 25
2.6.7.10 生殖発生毒性試験 26
2.6.7.10.1 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験） 26
2.6.7.10.1.1 ウサギの 2 週間皮下投与用量設定試験（Ⅰ） 26
2.6.7.10.1.2 ウサギの 2 週間皮下投与用量設定試験（Ⅱ） 26
2.6.7.10.1.3 妊娠ウサギの皮下投与用量設定試験（Ⅰ） 27
2.6.7.10.1.4 妊娠ウサギの皮下投与用量設定試験（Ⅱ） 28
2.6.7.10.2 生殖発生毒性試験（重要な試験） 29
2.6.7.10.2.1 ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 29
2.6.7.10.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験 31
2.6.7.10.2.3 ウサギの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 35
2.6.7.11 新生児を用いた試験 40
2.6.7.12 局所刺激性試験 40
2.6.7.13 その他の試験 40

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験の一覧表

被験物質：サルグラモスチム

試験の種類	動物種		投与経路・期間	投与量（μg/kg/day）	GLP	試験施設	試験番号	添付資料番号
単回投与毒性	サル	静注	単回	0, 300	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.1-1>
反復投与毒性	サル	静注	2週（回復2週）	0, 1, 10, 100	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.2-1>
	サル	皮下	1ヵ月（回復2週）	0, 20, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.2-2>
	サル	皮下	6週（予備試験・TK）	0, 20, 63, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.2-3>
	サル	皮下	6週（回復12週・TK）	0, 20, 63, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.2-4>
	サル	吸入	26週間歇（TK）	0, 5, 100, 500	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.2-5>
遺伝毒性	（実施せず）							
がん原性	（実施せず）							
生殖発生毒性	ウサギ（用量設定Ⅰ）	皮下	2週間	0, 20, 60, 110, 200	非	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.2-1 参>
	ウサギ（用量設定Ⅱ）	皮下	2週間	0, 50, 200, 400	非	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.2-2 参>
	妊娠ウサギ（用量設定Ⅰ）	皮下	A）妊娠 6-19 日 B）妊娠 19 日-分娩 0 日	A）0, 25, 200, 400 B）0, 25, 100, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.2-3>
	妊娠ウサギ（用量設定Ⅱ）	皮下	A）交配 6 日前-妊娠 6 日（TK） B）妊娠 6-18日（TK） C）妊娠 17-28日（TK）	0, 50, 200, 400	非	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.2-4 参>
	ウサギ受胎能・初期胚発生	皮下	交配 6日前-妊娠 7日（TK）	0, 25, 70, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.1-1>
	ウサギ胚・胎児発生	皮下	A）妊娠 6-19 日（TK） B）妊娠 19-28 日	0, 25, 70, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.2-5>
	ウサギ出生前後の発生・母体機能	皮下	A）妊娠 6-19 日 B）妊娠 19 日-分娩 0 日 C）授乳 1-14 日	0, 25, 70, 200	適	[redacted]	[redacted]	<4.2.3.5.3-1>
刺激性	（実施せず）							
その他	（実施せず）							

[redacted]; [redacted], USA、[redacted]; [redacted], Germany、[redacted]; [redacted], Germany、[redacted]; [redacted]、[redacted]; [redacted], France、[redacted]; [redacted], USA

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：サルグラモスチム

試験の種類	動物種	投与経路・期間	投与量（μg/kg/day）	GLP 適用	実施場所（報告年）	試験番号	添付資料
反復投与毒性	サル	皮下・6 週(予備試験)	20, 63, 200	適用	[redacted] (2006)	[redacted]	<4.2.3.2-3>
	サル	皮下・6 週	20, 63, 200	適用	[redacted] (2010)	[redacted]	<4.2.3.2-4>
	サル	吸入・26 週間間歇	5, 100, 500	適用	[redacted] (2016)	[redacted]	<4.2.3.2-5>
生殖発生毒性	ウサギ受胎能・初期胚発生	皮下・ 交配 6 日前-妊娠 7 日	25, 70, 200	適用	[redacted] (2010)	[redacted]	<4.2.3.5.1-1>
	ウサギ胚・胎児発生	皮下・ 妊娠 6-19 日	25, 70, 200	適用	[redacted] (2010)	[redacted]	<4.2.3.5.2-5>

[redacted]; [redacted] Germany、[redacted]; [redacted] Germany、[redacted]; [redacted]、[redacted]; [redacted] USA

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質：サルグラモスチム

投与量（μg/kg/day）		曝露量（AUC_{last}：pg・h/mL）							
		サル						ウサギ	
		皮下・6週(予備試験)[a]		皮下・6週[b]		吸入・26週[c]		皮下・受胎能/初期胚発生[d]	皮下・胚/胎児発生[e]
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌
初回投与日	5	－	－	－	－	N/C	N/C	－	－
	20	42723	32198	N/A	49000	－	－	－	－
	25	－	－	－	－	－	－	54209	73350
	63	223632	150448	N/A	124000	－	－	－	－
	70	－	－	－	－	－	－	147453	216372
	100	－	－	－	－	1060	639	－	－
	200	704413	686367	N/A	388000	－	－	540094	519436
	500	－	－	－	－	9750	14100	－	－
投与終了日	5	－	－	－	－	N/C	N/C	－	－
	20	82.8	198530	N/A	46500	－	－	－	－
	25	－	－	－	－	－	－	3735	12491
	63	47751	N/A	N/A	159000	－	－	－	－
	70	－	－	－	－	－	－	20171	18810
	100	－	－	－	－	N/C	258	－	－
	200	14852	560584	N/A	265000	－	－	41252	19435
	500	－	－	－	－	59.0	N/C	－	－

a：サルの6週間皮下投与毒性試験（予備）（[redacted]）、b：サルの6週間皮下投与毒性試験（[redacted]）、c：サルの26週間間歇吸入投与毒性試験（[redacted]）、d：ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（[redacted]）、e：ウサギの胚・胎児発生に関する試験（妊娠6日～19日投与）（[redacted]）、BLQ：定量下限未満、N/A：該当なし、N/C：算出不可

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧表　（続き）

被験物質：サルグラモスチム

投与量（μg/kg/day）		曝露量（C_{max}：pg/mL）							
		サル						ウサギ	
		皮下・6週(予備試験)[a]		皮下・6週[b]		吸入・26週[c]		皮下・受胎能/初期胚発生[d]	皮下・胚/胎児発生[e]
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌
初回投与日	5	-	-	-	-	BLQ	BLQ	-	-
	20	4660	5780	N/A	13700	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	21000	22075
	63	39100	24100	N/A	21200	-	-	-	-
	70	-	-	-	-	-	-	51100	50825
	100	-	-	-	-	384	200	-	-
	200	123000	93900	N/A	64200	-	-	114575	106867
	500	-	-	-	-	2960	3300	-	-
投与終了日	5	-	-	-	-	BLQ	BLQ	-	-
	20	24.4	37700	N/A	10000	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	2281	3615
	63	7950	N/A	N/A	18300	-	-	-	-
	70	-	-	-	-	-	-	6775	6242
	100	-	-	-	-	BLQ	26.2	-	-
	200	11100	75200	N/A	46600	-	-	11415	8467
	500	-	-	-	-	6.1	BLQ	-	-

a：サルの6週間皮下投与毒性試験（予備）（[redacted]）、b：サルの6週間皮下投与毒性試験（[redacted]）、c：サルの26週間間歇吸入投与毒性試験（[redacted]）、d：ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（[redacted]）、e：ウサギの胚・胎児発生に関する試験（妊娠6日～19日投与）（[redacted]）、BLQ：定量下限未満、N/A：該当なし

2.6.7.4 毒性試験に用いた被験物質の一覧表

被験物質：サルグラモスチム

ロット番号	タンパク質濃度		試験番号	試験の種類
	判定基準	実測値		
AG-542-01			[redacted]	サルの単回投与毒性試験
			[redacted]	サルの 2 週間静脈内投与毒性試験
A6-542-01			[redacted]	サルの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験
B06162*			[redacted]	サルの 6 週間皮下投与毒性試験（予備試験）
B07084			[redacted]	サルの 6 週間皮下投与毒性試験
			[redacted]	ウサギの 2 週間皮下投与用量設定試験（Ⅰ）
			[redacted]	ウサギの 2 週間皮下投与用量設定試験（Ⅱ）
			[redacted]	妊娠ウサギの皮下投与用量設定試験（Ⅱ）
B09237	450-550 μg/mL	525 μg/mL	[redacted]	ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
			[redacted]	ウサギの胚・胎児発生に関する試験
			[redacted]	ウサギの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
B09253			[redacted]	妊娠ウサギの皮下投与用量設定試験（Ⅰ）
B17866	2.7-3.3 mg/mL	2.93 mg/mL	[redacted]	サルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験

＊：投与 1 日はロット N0864A01、投与 2 日はロット N0864B01 を使用

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 サルの単回投与毒性試験

報告書の題名：Acute intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys

被験物質：サルグラモスチム

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与量 (μg/kg)	動物数/群	最大非致死量 (μg/kg)	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 添付資料
サル	静注	0、300	雌雄各2	>300	300μg/kg群の雌1例に脾臓の腫大（実重量、相対重量の増加）及び盲腸・回腸・結腸の膨隆がみられた。 その他、一般状態、体重、体温、眼科学的検査、身体検査、血液学的検査に異常はなかった。	適	[redacted] ＜4.2.3.1-1＞

2.6.7.6 反復投与毒性試験

2.6.7.6.1 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験）

2.6.7.6.1.1 サルの 6 週間皮下投与毒性試験（予備試験）

報告書の題名：Orientating systemic toxicity study of sargramostim (ZK 250224) in monkeys (M/F) after daily subcutaneous administration over 42 days

被験物質：サルグラモスチム

動物種／系統	投与方法（媒体／形態）	投与期間 投与量	動物数／群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 添付資料
カニクイザル 雄：60-71 ヵ月齢、 雌：54-82 ヵ月月齢	皮下投与 （媒体*に溶解）	42 日間 0, 20, 63, 200 μg/kg/day	雌雄 各 1	死亡例；63；雌 1 匹（投与 23 日）瀕死期殺 剖検：肝臓・腎臓・脾臓・心臓の肥大、各種臓器の出血、胸腺の小型化、腋窩・腸骨リンパ節の肥大、 病理組織学的検査；心血管・リンパ・造血系臓器における炎症、造血像、心筋変性、類繊維素壊死、髄外造血、肥大など。 計画殺例；≧20；リンパ節の腫大、皮膚の潮紅、下痢、白血球系パラメータ及び血小板の高値、心血管系・リンパ造血系臓器でリンパ球・顆粒球の増加、造血像、骨髄の過形成及び肥大、各種リンパ節での顕著なリンパ球の増加、胸腺の萎縮、各種臓器・組織の実質で細胞浸潤、肺・肝臓の慢性炎症、投与部位の出血、化膿性炎症、石灰化及び壊死、 ≧63；投与部位の潮紅・浮腫、硬結、痂疲、グロブリンの高値、アルブミン及び A/G 比の低値、リンパ節の腫脹・赤色化、200；尿細管の軽度壊死後の再生、 サルグラモスチムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、投与量にほぼ相関して確認された。無毒性量は 20μg/kg/day 未満。	適	[redacted] ＜4.2.3.2-3＞

*組成：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Tromethamine, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 5.5mM EDTA ad 1 mL aqua p.i.

2.6.7.6.2 反復投与毒性試験（重要な試験）

2.6.7.6.2.1 サルの 2 週間静脈内投与毒性試験

報告書の題名：14-Day subacute intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 14-day recovery period

被験物質：サルグラモスチム

動物種/系統/性：カニクイザル/雌雄　　投与期間：14 日間　　試験番号：[redacted]

試験開始月齢：young adult　　休薬期間：14 日間　　添付資料：＜4.2.3.2-1＞

初回投与年月：[redacted]年[redacted]月　　投与方法：静脈内投与　　GLP 適用：適

特記事項：なし　　溶媒/投与形態：0.9%生理食塩液

無毒性量：10μg/kg/day

投与量(μg/kg/day)	対照		1		10		100	
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	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
外貌所見	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
体温	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査								
白血球数($10^3/\mu L$)	6.5	5.1	8.3	5.0	11.8	10.4	73.9*	48.1*
好中球数（分葉核球）($10^3/\mu L$)	3.0	2.4	4.3	1.5	4.2	3.5	31.8*	24.8*
好酸球数($10^3/\mu L$)	0.3	0.2	0.7	0.1	1.3	1.0*	18.0*	9.8*
好塩基球数($10^3/\mu L$)	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	1.7*	3.4
リンパ球数($10^3/\mu L$)	3.2	2.2	3.2	3.4	6.2	5.7	17.6*	8.7*
骨髄 M/E 比	0.79	0.83	0.82	0.63	0.72	1.13	1.05	1.40*
血液生化学的検査								
アルブミン(g/dL)	4.4	－	4.3	－	4.5	－	3.6*	－
カルシウム(mg/dL)	9.3	－	9.2	－	9.1	－	8.7	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、＊：P＜0.05（Dunnett 法）

2.6.7.6.2.1 サルの 2 週間静脈内投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）	対照		1		10		100	
動物数	雄 2	雌 2	雄 2	雌 2	雄 2	雌 2	雄 2	雌 2
剖検								
脾臓の腫大（顆粒状斑）	0	1	0	0	2	2	2	1
精巣の小型化	0	N/A	1	N/A	2	N/A	1	N/A
器官重量								
脾臓　実重量(g)	5.1	10.8	4.2	6.1	6.7	12.3	22.0↑	10.7
相対重量(%)	0.19	0.43	0.17	0.25	0.26	0.51	0.90↑	0.47
病理組織学的検査								
脾臓の組織球増殖	0	0	2	1	2	2	2	2
肝臓の類洞の細胞浸潤	0	2	1	1	1	2	2	2
骨髄増生	0	0	0	0	0	0	2	2
精巣上体の細胞浸潤	0	N/A	2	N/A	2	N/A	2	N/A

【回復期間終了時】

投与量（μg/kg/day）	対照		1		10		100	
動物数	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1
死亡	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態・体重	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
骨髄 M/E 比	－	－	－	－	－	－	－	↓
剖検・器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査								
骨髄増生	0	0	0	0	0	0	0	1

－：特記すべき所見なし、N/A：該当なし、↑：高値、↓：低値

2.6.7.6.2.2 サルの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験

報告書の題名：30-Day repeated dose subcutaneous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 14-day recovery period

被験物質：サルグラモスチム

動物種/系統/性：カニクイザル/雌雄　　投与期間：30 日間　　試験番号：[redacted]

試験開始月齢：young adult　　休薬期間：14 日間　　添付資料：＜4.2.3.2-2＞

初回投与年月：[redacted]年[redacted]月　　投与方法：皮下投与　　GLP 適用：適

特記事項：なし　　溶媒/投与形態：0.9%生理食塩液

無毒性量: 20μg/kg/day

投与量(μg/kg/day)	対照		20		200	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
特記すべき所見						
死亡	0	0	0	0	0	0
一般状態　投与部位の腫脹	0	0	3～0	3～0	3～0	3～0
体重	－	－	－	－	－	－
外貌所見	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－
体温	－	－	－	－	－	－
血液学的検査						
白血球数($10^3/\mu L$)	12.4	5.0	8.9	16.2	34.5	14.1
好中球数（分葉核球）($10^3/\mu L$)	7.6	1.5	1.8	6.2	10.7	7.2
好酸球数($10^3/\mu L$)	0.0	0.1	0.2	1.8	4.1	0.1
好塩基球数($10^3/\mu L$)	0.0	0.0	0.0	0.2	1.7	0.0
リンパ球数($10^3/\mu L$)	4.6	3.4	6.6	7.8	16.9	5.9
赤血球数($10^6/\mu L$)	5.55	4.99	5.03	5.06	3.64	4.47
Ht(%)	33.7	31.9	32.2	29.3	23.7	28.2
Hb(g/dL)	9.6	9.7	9.2	8.7	7.1	7.8
血液生化学的検査						
アルブミン(g/dL)	4.3	4.4	4.5	3.7	3.3	2.8
グロブリン(g/dL)	3.2	3.2	3.3	3.7	4.8	5.1
A/G 比	1.34	1.37	1.36	1.08	0.69	0.55
尿検査	—	—	—	—	—	—

－：特記すべき所見なし

2.6.7.6.2.2 サルの１ヵ月間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量(μg/kg/day)		対照		20		200	
動物数		雄 2	雌 2	雄 2	雌 2	雄 2	雌 2
剖検							
脾臓	大型化	0	0	0	0	1	1
胸腺	小型化	0	0	0	0	0	1
投与部位	暗色化	0	0	1	0	1	1
	硬化	0	0	0	0	0	1
器官重量							
脾臓	実重量(g)	6.3	6.9	6.3	4.7	12.8	11.7
	相対重量(%)	0.25	0.28	0.24	0.19	0.55	0.57
病理組織学的検査							
骨髄	骨髄増生	0	0	0	0	2	1
胸腺	萎縮	0	0	0	0	2	1

2.6.7.6.2.2 サルの１ヵ月間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

【回復期間終了時】

投与量(μg/kg/day)		対照		20		200	
動物数		雄 1	雌 1	雄 1	雌 1	雄 1	雌 1
死亡		0	0	0	0	0	0
一般状態	投与部位の腫脹	－	－	－	－	－	－
体重		－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－
体温		－	－	－	－	－	－
血液学的検査							
赤血球数(10^6/μL)		6.48	5.63	5.87	6.10	4.91	6.14
Ht(%)		39.5	36.1	38.4	35.7	32.2	38.7
Hb(g/dL)		11.5	11.1	11.1	10.6	9.6	10.9
血液生化学的検査		－	－	－	－	－	－
尿検査		－	－	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－
器官重量							
脾臓	実重量(g)	8.2	4.6	5.3	13.0	8.7	5.4
	相対重量(%)	0.27	0.17	0.17	0.48	0.29	0.27
病理組織学的検査							
胸腺	萎縮	0	0	0	0	1	1

－：特記すべき所見なし

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験

報告書の題名：Systemic toxicity study with sargramostim in Cynomolgus monkeys (M+F) after daily s.c.application over ca. 6 weeks and a recovery period of about 12 weeks

被験物質：サルグラモスチム

動物種/系統/性：カニクイザル/雌雄
試験開始月齢：雄: 47-68 ヵ月、雌：41-75 ヵ月
初回投与年月：[redacted]年[redacted]月(雌)、同[redacted]月 (雄)
特記事項：なし
無毒性量: 20 μg/ kg/day 未満

投与期間：6 週間
休薬期間： 12 週間
投与方法：皮下投与
溶媒/投与形態：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Tromethamine, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 5.5mM EDTA ad 1 mL aqua p.i.

試験番号：[redacted]
添付資料：<4.2.3.2-4>
GLP 適用：適

投与量(μg/kg/day)		対照		20		63		200	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
TK C_{max} (ng/mL)	1 日	N/A	BQL	N/A	13.7[a]	N/A	21.2[a]	N/A	64.2[a]
	42 日	N/A	BQL	N/A	10.0[a]	N/A	18.3[a]	N/A	46.6[a]
AUC_{last} (ng・h/mL)	1 日	N/A	N/A	N/A	49.0[a]	N/A	124[a]	N/A	388[a]
	42 日	N/A	N/A	N/A	46.5[a]	N/A	159[a]	N/A	265[a]
特記すべき所見									
死亡(瀕死期殺;時期)		0	0	0	0	0	0	(1;day14)	(2;day16, 18)
一般状態									
リンパ節の腫大、痂疲形成		−	−	＋	＋	＋	＋	＋	＋
皮膚の潮紅、腫脹		−	−	−	−	＋	＋	＋	＋
皮膚の膿疱		−	−	−	−	−	＋	−	＋
自発性低下、衰弱、腫脹、膿瘍		−	−	−	−	−	−	＋	＋
摂餌量(g/day)[b] 投与終了日		144.3	94.3	+3.5	+11.7	−7.4	+16.0	−4.2	+22.2
体重 (kg) [b]投与終了日		4.79	2.67	−2.7	+2.6	+7.9	+7.5	−10.2	+6.4
生殖能力									
性周期 (雌)		N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A	−
精巣生検		−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A
精巣の容積検査		−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A
精子数検査		−	N/A	−	N/A	−	N/A	−	N/A

−：特記すべき所見なし、N/A：該当なし、a：n=7、b：投与群は対照群との差の%

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）	対照		20		63		200	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
血圧	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査（投与 43 日）								
白血球数（$10^3/\mu L$）	13.504	15.676	20.769	24.120	19.414	47.779	21.862	17.038
好中球数（$10^3/\mu L$）	6.537	8.436	8.597	9.279	4.990	29.270	5.680	9.152
リンパ球数（$10^3/\mu L$）	6.207	6.419	8.056	7.376	6.987	9.216	7.656	6.788
単球数（$10^3/\mu L$）	0.517	0.473	0.631	0.916	0.395	0.904	0.302	0.396
好酸球数（$10^3/\mu L$）	0.107	0.207	3.134	6.193	0.390	7.554	0.534	0.502
好塩基球数（$10^3/\mu L$）	0.076	0.073	0.179	0.169	0.092	1.156	0.098	0.100
大型非染色細胞数（$10^3/\mu L$）	0.059	0.061	0.174	0.189	0.090	0.633	0.283	0.098
血小板数（$10^3/\mu L$）	420.7	488.6	369.7	548.9	373.9	392.9	464.7	483.0
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査（投与 39 日）								
アルブミン（%）	60.91	60.24	57.39	55.64	52.83**	54.86	53.00**	53.78
αグロブリン（%）	12.93	14.96	13.16	16.06	13.11	15.30	14.70	14.88
βグロブリン（%）	15.71	12.10	14.49	11.91	16.57	16.31	16.72	13.38
γグロブリン（%）	10.44	12.70	14.97*	16.39*	17.49**	13.53	15.58**	17.96**
A/G 比	1.573	1.520	1.360	1.273	1.151**	1.257	1.133**	1.180
Ca（mmol/L）	2.656	2.686	2.530	2.599	2.504	2.553*	2.517	2.618
APTT（s）	21.01	20.14	22.31	21.14	22.77	21.61	23.12*	20.12
抗 GM-CSF 抗体　投与前値	0	0	0	0	0	0	0	0
（$\mu g/mL \times 10^6$）　投与 3 週	0	0	0.063	0.044	0.401	0.482	0.801	1.517
投与 6 週	0	0	0.379	0.216	1.057	1.404	1.059	2.596
投与 7 週　（休薬）	0	0	0.390	0.093	0.948	1.851	1.147	1.599
投与 19 週（休薬）	0	0	0.042	0.006	0.086	0.083	0.095	0.062

－：特記すべき所見なし、*：P＜0.05、**：P＜0.01（Dunnett 法）

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）		対照		20		63		200	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
抗 GM-CSF 中和抗体検出数（検出数/動物数）		－	－	6/7	5/7	6/7	5/7	6/6	5/5
剖検								（死亡 1）	（死亡 2）
心臓	心膜嚢の漿液貯留	/	/	/	/	/	/	(1/1)	(2/2)
死　皮膚・皮下組織	膿瘍、痂疲	/	/	/	/	/	/	(1/1)	(2/2)
亡　投与部位	膿瘍様損傷	/	/	/	/	/	/	－	(2/2)
例　脾臓	肥大	/	/	/	/	/	/	(1/1)	(2/2)
腸骨・下顎・腸間膜	リンパ節の肥大	/	/	/	/	/	/	(1/1)	(1/2)
関節	漿液貯留	/	/	/	/	/	/	(1/1)	(1/2)
肝臓	線維性被覆	－	－	－	－	1/4	1/4	1/3	－
生　投与部位	腫脹	－	1/4	1/4	1/4	－	1/4	－	2/2
存　脾臓	肥大	－	－	－	1/4	1/4	1/4	－	－
例　リンパ節	肥大	－	－	－	－	1/4	－	1/3	－
器官重量									
脾臓　(g)		4.46	3.08	6.85	5.11	17.27**	6.96**	6.64	6.28
脾臓　(%)		0.092	0.120	0.146	0.203	0.389**	0.280*	0.160	0.214
病理組織学的検査									
肝臓	炎症性細胞浸潤	1/4	－	2/4	4/4	4/4	4/4	2/3(1/1)	1/2(2/2)
	肝周囲炎	－	－	－	－	1/4	1/4	1/3	－
	膿瘍	－	－	－	－	1/4	－	－	－
腎臓	リンパ球浸潤	2/4	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4	3/3(1/1)	2/2(2/2)
膀胱	炎症性細胞浸潤	－	－	－	1/4	－	1/4	－	－
心臓	炎症性細胞浸潤	－	－	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3(1/1)	1/2(2/2)
	心膜炎	－	－	－	－	－	－	－ (1/1)	－ (1/2)
	心筋変性	－	－	1/4	1/4	－	－	－ (1/1)	1/2 (1/2)
	心房の炎症性細胞浸潤	－	－	－	2/4	1/4	2/4	1/3	1/2(2/2)
	心房の心膜炎	－	－	－	－	－	－	－ (1/1)	1/2

－：特記すべき所見なし、/：該当なし、()：死亡例、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）		対照		20		63		200	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
病理組織学的検査									
肺	炎症性細胞浸潤	－	－	1/4	1/4	2/4	3/4	2/3(1/1)	－(2/2)
	胸膜炎	－	－	1/4	－	3/4	－	－	－
	出血	－	－	－	－	－	－	－(1/1)	－(1/2)
気管	リンパ組織過形成	－	－	－	－	－	3/4	－	－
	炎症性細胞浸潤	－	1/4	1/4	－	－	1/4	－	－(2/2)
食道	リンパ球浸潤	－	－	1/4	－	－	－	－	－
	リンパ組織過形成	－	－	－	－	1/4	1/4	－	1/2
下顎腺	リンパ球浸潤	－	－	－	1/4	－	1/4	1/3	－
	炎症性細胞浸潤	－	－	－	－	1/4	－	－	－
膵臓	リンパ球浸潤	1/4	－	－	－	1/4	2/4	2/3(1/1)	－
下垂体	リンパ球浸潤	－	－	－	－	1/4	－	－	－
甲状腺	リンパ球浸潤	1/4	－	3/4	－	3/4	1/4	1/3(1/1)	－
	コロイド減少	－	1/4	4/4	－	4/4	－	3/3(1/1)	－
副甲状腺	リンパ球浸潤	－	－	－	－	－	－	2/3	－
副腎（皮質）	び漫性肥大	－	－	－	－	－	2/4	－	1/2(2/2)
	リンパ球浸潤	－	－	－	－	－	2/4	－	－(2/2)
	造血	－	－	－	－	－	－	－(1/1)	－
副腎（髄質）	リンパ球浸潤	－	－	1/4	1/4	－	2/4	－	2/2(2/2)
精巣	炎症性細胞浸潤	－	/	－	/	2/4	/	－	/
精巣上体	リンパ球浸潤	1/4	/	3/4	/	3/4	/	3/3	/
	炎症性細胞浸潤	－	/	1/4	/	2/4	/	－(1/1)	/
	精子減少	－	/	－	/	1/4	/	－(1/1)	/
皮膚・皮下組織	痂疲、潰瘍、壊死	－	1/4	－	－	－	－	－(1/1)	－(2/2)
	炎症性細胞浸潤	－	－	－	1/4	－	1/4	－	－
	化膿性肉芽腫性炎	－	－	－	－	－	－	1/3(1/1)	－(1/2)
	化膿性炎	－	－	－	－	－	－	－	－(2/2)
	血栓	－	－	－	－	－	－	－	－(1/2)
	線維症	－	－	－	1/4	－	－	－	－(1/2)

－：特記すべき所見なし、（ ）：死亡例

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）		対照		20		63		200	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
病理組織学的検査									
胸腺	萎縮	3/4	－	2/4	－	2/4	－	3/3	－（1/2）
脾臓	リンパ組織過形成	－	－	4/4	4/4	4/4	4/4	3/3(1/1)	2/2(2/2)
	リンパ減少	－	－	－	－	1/4	1/4	－（1/1）	－（2/2）
	脾周囲炎	－	－	－	－	1/4	－	－	－
腸骨リンパ節	顆粒球増加症	－	－	－	－	1/4	－	－（1/1）	－（1/2）
	リンパ組織過形成	－	－	－	－	1/4	－	1/3（1/1）	－（1/2）
腸間膜リンパ節	リンパ組織過形成	－	－	－	－	－	－	1/3	1/2
	顆粒球増加症	－	－	1/4	－	－	－	2/3	－
下顎リンパ節	リンパ組織過形成	－	1/4	－	－	－	－	2/3	2/2
リンパ節	リンパ組織過形成	－	－	－	－	1/4	－	－	－（2/2）
	組織球症	－	－	－	－	1/4	－	－	－（2/2）
	顆粒球増加症	－	－	－	－	1/4	－	－	－（2/2）
骨髄（胸骨）	萎縮	－	－	－	－	－	1/4	－	－（1/2）
	過形成	－	－	1/4	1/4	1/4	－	－（1/1）	2/2(1/2)
	線維症	－	－	－	1/4	－	－	－	－（1/2）
骨髄（大腿骨）	過形成	－	－	2/4	3/4	2/4	3/4	2/3(1/1)	1/2(2/2)
	線維症	－	－	－	－	1/4	－	－	－
関節	滑膜炎	－	－	－	－	－	－	－（1/1）	－（1/2）
大脳（脈絡叢）	炎症性細胞浸潤	－	－	－	1/4	－	－	1/3(1/1)	－（2/2）
	リンパ球浸潤	－	－	－	－	－	－	1/3	－
投与部位　（右）	炎症性細胞浸潤	4/4	4/4	3/4	2/4	3/4	1/4	1/3	1/2
	化膿性肉芽腫性炎	－	－	1/4	1/4	1/4	3/4	2/3(1/1)	1/2(2/2)
	出血	3/4	2/4	3/4	－	2/4	3/4	1/3(1/1)	1/2
	壊死	1/4	2/4	3/4	－	1/4	1/4	1/3(1/1)	1/2
	色素沈着	－	－	－	1/4	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、（ ）：死亡例

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）		対照		20		63		200	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
病理組織学的検査									
投与部位　（左）	炎症性細胞浸潤	2/4	2/4	1/4	2/4	2/4	－	3/3	－
	化膿性肉芽腫性炎	－	1/4	2/4	2/4	2/4	4/4	－	2/2(2/2)
	出血	1/4	3/4	3/4	－	3/4	2/4	1/3(1/1)	1/2
	壊死	1/4	2/4	2/4	2/4	－	4/4	1/3(1/1)	1/2
	繊維症	－	1/4	－	－	－	－	－	－

【回復期間終了時】

投与量（μg/kg/day）	対照		20		63		200	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
死亡/瀕死期殺	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重（休薬 28 日）	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
生殖能力	－	－	－	－	－	－	－	－
血圧	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検								
肺の白色変性	－	－	－	－	－	1/3	－	－
脾臓　線維性被覆	－	－	－	－	－	－	－	1/3
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
脾臓（g）	5.24	2.22	5.43	2.37	5.67	5.13*	8.35**	3.82
脾臓（%）	0.114	0.081	0.122	0.086	0.101	0.163	0.182*	0.144

－：特記すべき所見なし、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

【回復期間終了時】

投与量（μg/kg/day）		対照		20		63		200	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
病理組織学的検査									
肝臓	炎症性細胞浸潤	－	1/3	－	－	2/3	2/3	－	－
腎臓	リンパ球浸潤	2/3	3/3	3/3	1/3	1/3	1/3	3/3	3/3
心臓	心房の炎症性細胞浸潤	－	－	－	－	－	1/3	－	－
肺	微小肉芽腫	1/3	2/3	3/3	2/3	3/3	2/3	3/3	2/3
	胸膜炎	－	－	1/3	－	－	－	2/3	－
気管	リンパ組織過形成	－	－	－	1/3	－	－	－	1/3
	炎症性細胞浸潤	－	－	－	－	－	2/3	－	－
食道	リンパ球浸潤	－	1/3	－	－	1/3	－	1/3	－
	リンパ組織過形成	－	－	1/3	－	－	－	－	－
舌	リンパ組織過形成	－	－	1/3	－	－	－	1/3	－
下顎腺	リンパ球浸潤	2/3	－	2/3	－	3/3	－	3/3	－
膵臓	リンパ球浸潤	－	－	－	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3
下垂体	リンパ球浸潤	－	－	1/3	－	－	－	－	－
	炎症性細胞浸潤	－	－	－	－	－	－	1/3	－
甲状腺	リンパ球浸潤	－	－	2/3	－	1/3	－	2/3	1/3
	コロイド減少	－	－	1/3	－	－	－	－	－
副腎髄質	リンパ球浸潤	－	－	－	1/3	－	1/3	－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.6.2.3 サルの 6 週間皮下投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

【回復期間終了時】

投与量（μg/kg/day）		対照		20		63		200	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
病理組織学的検査									
精巣上体	リンパ球浸潤	−	−	2/3	−	1/3	−	2/3	−
	炎症性細胞浸潤	−	−	−	−	1/3	−	−	−
皮膚	炎症性細胞浸潤	−	−	−	−	−	−	1/3	−
脾臓	リンパ組織過形成	−	−	1/3	−	−	3/3	3/3	3/3
	脾周囲炎	−	−	−	−	−	−	−	1/3
腸間膜リンパ節	リンパ組織過形成	−	−	−	−	1/3	−	−	−
下顎リンパ節	リンパ組織過形成	−	−	1/3	1/3	2/3	1/3	−	1/3
	組織球症	−	−	3/3	1/3	1/3	1/3	3/3	1/3
骨髄（胸骨）	びまん性萎縮	−	−	−	−	−	1/3	−	−
骨髄（大腿骨）	過形成	−	−	−	−	1/3	−	1/3	−
大脳	リンパ球浸潤	−	1/3	−	−	−	−	1/3	−
	炎症性細胞浸潤	−	−	−	−	−	−	1/3	−
小脳	リンパ球浸潤	−	−	−	−	−	−	−	1/3
投与部位　右	炎症性細胞浸潤	−	1/3	−	3/3	2/3	−	1/3	2/3
	色素沈着	1/3	2/3	−	−	−	−	1/3	3/3
投与部位　左	炎症性細胞浸潤	−	−	2/3	−	2/3	1/3	2/3	2/3
	色素沈着	−	−	−	−	−	−	1/3	3/3

−：特記すべき所見なし

2.6.7.6.2.4 サルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験

報告書の題名：Sargramostim のカニクイザルにおける 26 週間間歇吸入投与毒性試験　　被験物質：サルグラモスチム

動物種/系統/性：カニクイザル/雌雄
試験開始月齢：雄:3 歳、雌:3～4 歳
初回投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月
特記事項：なし
無毒性量：500μg/kg/day

投与期間：26 週間間歇(1 週間投与後 1 週間休薬)
休薬期間： なし
投与方法：吸入投与
溶媒/投与形態：1L 中に Tris(pH 7.4) 1.2g, Mannitol 40g 及び Sucrose 10g を含む溶液

試験番号：[redacted]
添付資料：＜4.2.3.2-5＞
GLP 適用：適

投与量μg/kg/day		対照		5		100		500	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
TK C_{max} (pg/mL)	1 日	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	384	200	2960	3300
	91 日	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	48.0	BLQ	BLQ
	175 日	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	26.2	6.10	BLQ
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg・h/mL)	1 日	N/A	N/A	N/A	N/A	1060	639	9750	14100
	91 日	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	337	N/A	N/A
	175 日	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	258	59.0	N/A
死亡・一般状態		－	－	－	－	－	－	－	－
体重・摂餌量		－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血圧		－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
白血球数 ($10^3/\mu L$)	8 日	9.96	7.70	9.21	7.72	11.03	9.14	18.67**	24.54**
	176 日	10.59	7.88	8.88	7.45	12.10	10.49	8.87	6.08
リンパ球比 (%)	8 日	56.4	62.5	65.2	61.4	41.7	55.1	22.9*	15.1**
	176 日	60.1	57.1	69.3	53.2	62.4	53.0	60.8	57.3
好中球比 (%)	8 日	36.6	28.3	27.9	31.4	45.4	31.8	63.5*	69.6**
	176 日	33.5	35.2	24.2	40.9	27.7	36.2	31.9	34.7
単球比 (%)	8 日	3.7	4.7	3.3	3.1	3.7	4.4	3.6	3.2
	176 日	3.3	4.4	4.2	3.2	4.0	5.0	4.3	4.4

－：特記すべき所見なし、BLQ：定量下限未満 (7.86 pg/mL)、N/A：該当なし、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)

2.6.7.6.2.4 サルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量μg/kg/day		対照		5		100		500	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
血液学的検査									
好酸球比（%）	8 日	2.1	3.4	2.8	3.1	7.7	7.2	8.3*	9.9
	176 日	2.1	2.1	1.3	1.9	4.8	4.2*	1.8	2.6
好塩基球比（%）	8 日	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5
	176 日	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.4	0.2	0.2
大型非染色細胞比（%）	8 日	0.8	0.7	0.5	0.8	1.1	1.2	1.3	1.7
	176 日	0.8	1.0	0.8	0.6	0.9	1.3	1.0	0.9
血液生化学的検査									
C 反応性蛋白（mg/dL）	8 日	0.15	0.05	0.07	0.04	0.17	0.14	0.44	0.37**
	176 日	0.31	0.14	0.12	0.05	0.12	0.28	0.20	0.11
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
骨髄検査									
好塩基球比(%)		0.4	0.5	0.4	0.3	0.1	0.5	0.9*	0.2
剖検									
肺門及び気管リンパ節の大型化		－	－	1/3	－	3/3	1/3	1/3	1/3
器官重量									
卵巣	(mg)	/	309	/	370	/	3643[a]	/	368
	(mg%)	/	9.62	/	11.34	/	116.20	/	11.05
病理組織学的検査									
気管支関連リンパ組織の増加		－	－	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	3/3
肺門及び気管リンパ節の過形成		－	－	1/3	1/3	3/3	2/3	1/3	－
抗薬物抗体測定（μg/mL）									
	投与前	0.000	0.172	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.150
	28 日	0.150	0.172	2.377	0.318	37.416	21.375	24.267	45.821
	84 日	0.143	0.028	16.053	17.909	41.337	20.314	41.009	88.889
	182 日	0.050	0.000	23.032	22.615	61.025	36.614	47.258	128.659

－：特記すべき所見なし、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)、/：該当なし、a：1 例の右卵巣に嚢胞あり

2.6.7.7 In vitro 遺伝毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.8 In vivo 遺伝毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.9 がん原性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.10 生殖発生毒性試験

2.6.7.10.1 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験）

2.6.7.10.1.1 ウサギの 2 週間皮下投与用量設定試験（Ⅰ）

報告書の題名：Determination of the maximum tolerated dose by the subcutaneous route in the non-pregnant rabbit

被験物質：サルグラモスチム

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（μg/kg/day）	動物数／群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 添付資料番号
ウサギ／NZW 体重 3～4 kg	皮下投与（媒体*）	14 日間	0, 20, 60, 110, 200	雌 3	110 μg/kg/day 以上で摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制がわずかにみられた。 さらに、20 μg/kg/day から好酸球及び大型非染色細胞数の増加を含む白血球数の増加がみられたが、用量依存性はなかった。妊娠ウサギの母体毒性の把握には、200 μg/kg/day までの用量が適切であると考えられた。	否	[redacted] ＜4.2.3.5.2-1 参＞

*組成：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Tromethamol, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 1.9 mg EDTA ad 1 mL Aqua p.i.

2.6.7.10.1.2 ウサギの 2 週間皮下投与用量設定試験（Ⅱ）

報告書の題名：Determination of the maximum tolerated dose by the subcutaneous route over 14-days in the non-pregnant rabbit

被験物質：サルグラモスチム

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（μg/kg/day）	動物数／群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 添付資料番号
ウサギ／NZW 体重 3.2～4.2 kg	皮下投与（媒体*）	14 日間	0, 50, 200, 400	雌 3	いずれの用量群にも死亡はなかった。200 μg/kg/day 以上で体重増加の抑制と摂餌量の低値が、400 μg/kg/day では排便の減少が一過性にみられた。また、赤血球系パラメータの減少傾向がみられ、網状赤血球数が投与初期	否	[redacted] ＜4.2.3.5.2-2 参＞

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（μg/kg/day）	動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号 添付資料番号
					に減少、末期には増加した。白血球数には著変はなかったが、大型非染色細胞数の増加がみられた。		

*組成：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Trometamol, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 1.9 mg EDTA sodium and 1 mL sterile water for injection USP.

2.6.7.10.1.3 妊娠ウサギの皮下投与用量設定試験（Ⅰ）

報告書の題名：A dose range-finding study for effects on embryo/fetal development and early postnatal survival in rabbits

被験物質：サルグラモスチム

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（μg/kg/day）	動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号 添付資料番号
ウサギ／NZW（妊娠）体重3.0-4.2 kg	皮下投与（媒体*）	A群：妊娠6-19日 B群：妊娠19日－分娩日	A群：0, 25, 200, 400 B群：0, 25, 100, 200	A,B群とも雌 5[a]+3[b]	A群：≧25：妊娠6-9日の体重の低値、摂餌量の低値 200：流産（1例）、臍帯ヘルニア（1胎児） ≧200：排便の減少、吸収胚数の増加、白血球系（好中球、リンパ球、単球）の高値、赤血球系（RBC、Hb、Ht）の低値、網状赤血球、血小板の低値又は高値、 400：3/8例の死亡または瀕死期殺、 B群：≧25：好酸球数の増加、 ≧100：体重及び摂餌量の低値、好中球・単球の高値 200：1/8例の死亡及び1/8例の流産、排便の減少、白血球系（好中球、リンパ球、単球、好酸球）の高値、網状赤血球、血小板の高値、死亡児1例に胃穿孔、 A及びB群の曝露量は用量増加に伴って増加した。反復投与後の曝露量は、初回投与に比して減少した。	適	[redacted] <4.2.3.5.2-3>

*組成：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Trometamol, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 1.9 mg EDTA sodium and 1 mL sterile water for injection USP.
a：主試験群、b：TKサテライト群

2.6.7.10.1.4 妊娠ウサギの皮下投与用量設定試験（Ⅱ）

報告書の題名：Dose range-finding fertility and embryo-/fetotoxicity study by the subcutaneous route in the rabbit

被験物質：サルグラモスチム

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（μg/kg/day）	動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号 添付資料番号
ウサギ／NZW（妊娠/17-20週齢）体重；2.6-4.0kg	皮下投与（媒体*）	A群：交配前6日-妊娠6日 B群：妊娠6-18日 C群：妊娠17-28日	A,B,C群とも 0,50,200,400	A群：雌9 B,C群：雌6	流産が、A群400μg/kgに1例、B群50、400 μg/kgに各1例、C群200、400μg/kgにそれぞれ1例、2例みられた。 A群では、400μg/kg の2/9例に交配が成立せず、不妊が1/7例みられた。50、200 μg/kgでも不妊がそれぞれ2/9例あった。着床前胚死亡が50、400 μg/kgでわずかに増加した。 B群の200、400 μg/kgでは着床後胚死亡が増加した。 C群の200、400 μg/kgでは早期吸収胚及び後期吸収胚が増加した。一腹あたりの生存胎児数の減少及び胎児体重の高値がA群の50、400 μg/kg、B群の200、400 μg/kgでみられた。C群では胎児体重の低値が200、400μg/kgでみられた。 A、B、C群とも曝露量は用量増加に伴って増加し、反復投与後の曝露量は、初回投与に比して顕著に減少した。	否	[redacted] ＜4.2.3.5.2-4参＞

*組成：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Tromethamine, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 5.5 mM EDTA ad 1 mL Aqua p.i.

2.6.7.10.2 生殖発生毒性試験（重要な試験）

2.6.7.10.2.1 ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：A study of fertility and early embryonic development to implantation in female rabbits　　被験物質：サルグラモスチム

試験計画：ICH4.1.1に準拠：適
動物種/系統/性：ウサギ／Hra:NZW(SPF)/雌
試験開始時体重：3.0-4.2 kg
初回投与年月：[redacted]年[redacted]月
特記事項：なし
無毒性量：雌親動物；25μg/kg/day、生殖能及び初期胚発生；70μg/kg/day

投与期間：雌；交配前6日～妊娠7日
交尾成立日：妊娠0日
帝王切開日：妊娠21日
投与方法：皮下投与
溶媒/投与形態：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Trometamol, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 1.9 mg EDTA sodium per 1 mL sterile water for injection USP.

試験番号：[redacted]
添付資料：＜4.2.3.5.1-1＞

GLP適用：適

投与量(μg/kg/day)		対照	25	70	200
動物数		雌4	雌4	雌4	雌4
TK C_{max} (pg/mL)	投与開始日	BLQ	21000	51100	114575
	妊娠7日	BLQ	2281	6775	11415
AUC_{last} (pg・h /mL)	投与開始日	N/A	54209	147453	540094
	妊娠7日	N/A	3735	20171	41252
動物数		雌20	雌20	雌20	雌20
特記すべき所見					
死亡/瀕死期殺		0	0	0	1
妊娠率（%）		95.0	85.0	95.0	89.5
一般状態		-	-	-	排便減少
体重(g)[a]	交配前日	3636	-1.2	-2.2	-9.8**
	妊娠21日	4218	-3.4	-2.8	-8.9**
摂餌量(g/animal/day)[a]	交配前	194	-4.1	-13.9	-47.9**
	妊娠0-8日	208	-7.7	-11.5	-33.7**
	妊娠8-21日	203	-3.9	-1.0	+1.0

－：特記すべき所見なし、BLQ：定量下限未満（2.00 pg/mL）、N/A：該当なし、a：投与群は対照群との差の%、**：P＜0.01(Dunnett法)

2.6.7.10.2.1 ウサギの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）		対照	25	70	200
動物数		雌 20	雌 20	雌 20	雌 20
血液学的検査					
白血球数（10^3/μL）	妊娠 0 日	7.79	10.34**	10.07**	11.37**
	妊娠 7 日	－	－	－	－
好中球比（%）	妊娠 0 日	18.3	14.7	20.6	28.1**
	妊娠 7 日	19.4	16.5	20.7	25.9**
単球比（%）	妊娠 0 日	1.3	1.9	2.2	3.8**
	妊娠 7 日	1.2	1.2	1.2	2.4**
リンパ球比（%）	妊娠 0 日	73.8	75.8	68.5	61.2**
	妊娠 7 日	72.3	76.9	73.1	67.2*
血小板数（10^3/μL）	妊娠 0 日	－	－	－	－
	妊娠 7 日	487	582	628**	733**
網状赤血球数（10^3/μL）	妊娠 0 日	182.2	201.7	171.3	125.7**
	妊娠 7 日	210.5	252.6	238.7	331.3**
赤血球数（10^6/μL）	妊娠 0 日	－	－	－	－
	妊娠 7 日	5.84	5.55*	5.48*	5.31**
抗薬物抗体の陽性数		－	3	4	3
中和抗体の陽性数		－	3	3	3
剖検		－	－	－	－
妊娠動物数（妊娠率%）		19/20(95.0)	17/20(85.0)	19/20(95.0)	17/19(89.5)
平均黄体数		10.5	8.9	8.7	10.1
平均着床数		8.6[a]	6.5*	6.4*	6.0**
胎児の生存率（%）		97.2	90.3	89.8	85.5
胎児の死亡率（%）		0.0	0.0	0.0	0.0
早期吸収胚数（%）		1.8	8.8	8.8	13.1
後期吸収胚数（%）		1.1	0.8	1.4	1.5
総吸収胚（%）		2.8	9.7	10.2	14.5
着床前死亡率（%）		15.8	26.1	19.2	38.1*
着床後死亡率（%）		2.8	9.7	10.2	14.5

－：特記すべき所見なし、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)、a：対照群値（8.6）は試験施設の背景データ 6.9(5.1-8.5)）に比べて高いため、200μg/kg/day に低値傾向があるとした。

2.6.7.10.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Study for effects on embryo/fetal development in rabbits　　被験物質：サルグラモスチム

試験計画：ICH4.1.3に準拠：適
動物種/系統/性：ウサギ／Hra:NZW(SPF)/雌
試験開始時体重；A群（妊娠6～19日投与）；2936-4268 g
B群（妊娠19～28日投与）；3013-4320 g
初回投与年月：[redacted]年[redacted]月
特記事項：なし
無毒性量:一般毒性;<25μg/kg/day、胎児発生;25μg/kg/day

投与期間：A群；妊娠6～19日、B群；妊娠19～28日
交尾成立日：妊娠0日
帝王切開日：妊娠29日
投与方法：皮下投与
溶媒/投与形態：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Trometamol, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 1.9 mg EDTA sodium and 1 mL sterile water for injection USP.

試験番号：[redacted]
添付資料：<4.2.3.5.2-5>
GLP適用：適

投与量(μg/kg/day)		対照	25	70	200
動物数		雌4	雌4	雌4	雌4
TK C_{max} (pg/mL)	妊娠6日	BLQ	22075	50825	106867
	妊娠19日	BLQ	3615	6242	8467
AUC_{last} (pg・h /mL)	妊娠6日	N/A	73350	216372	519436
	妊娠19日	N/A	12491	18810	19435
A群（妊娠6日～19日投与） 動物数		雌20	雌20	雌20	雌25[a]
死亡動物数		0	0	1[b]	0
一般状態 排便の減少（所見数/動物数）		0/0	4/2	7/4	95/19
流産		0	0	0	1
非妊娠動物数		1	3	1	0
全胚吸収動物数		0	0	0	1
生存胎児を有する動物数		19	17	18	23

BLQ：定量下限未満（2.00 pg/mL）、N/A：該当なし、a：着床後死亡率が高いと予測されるため増数した、b：薬物投与の影響でないと判断した。

2.6.7.10.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量(μg/kg/day)		対照	25	70	200
動物数		雌 20	雌 20	雌 20	雌 25[a]
摂餌量(g/animal/day)[b]	妊娠 6-20 日	200	-5.0	-11.5	-34.0**
体重(g)[b]	妊娠 19 日	3994	-3.9	-3.9	-8.7**
	妊娠 29 日	4106	-3.0	-1.6	-4.0
血液学的検査	妊娠 19 日				
白血球数(10^3/μL)		8.19	7.64	7.28	9.18
リンパ球比（%）		72.1	73.8	70.5	64.7*
好中球比（%）		19.0	18.7	21.9	27.1**
単球比（%）		2.1	1.6	1.7	2.8
血小板数(10^3/μL)		506	527	619	637*
網状赤血球数(10^3/μL)		292.4	303.1	313.0	370.5**
赤血球数(10^6/μL)		5.45	5.60	5.30	5.19
剖検		－	－	－	－
胎児検査					
生存胎児数（%）		99.1	94.7	97.5	90.6
死亡胎児数（%）		0.0	0.0	0.0	0.0
吸収胚数（%）	早期	0.6	5.3	1.8	9.4
	後期	0.3	0.0	0.7	0.0
平均着床数		9.2	8.8	8.6	8.1
平均黄体数		9.5	9.1	9.1	8.8
着床前死亡数（%）		3.6	3.3	4.9	7.8
着床後死亡数（%）		0.9	5.3	2.5	9.4
平均胎児体重(g)		44.1	44.0	43.9	45.2
性比（雄/雌）		49.0/51.0	47.7/52.3	54.9/45.1	46.8/53.2
胎盤重量(g)		5.15	5.23	5.41	5.54

－：特記すべき所見なし、a：着床後死亡率が高いと予測されるため増数した、b：投与群は対照群との差の%、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)

2.6.7.10.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）		対照	25	70	200
動物数		雌 20	雌 20	雌 20	雌 25[a]
胎児検査	検査数	172	142	151	176
外表検査	髄膜ヘルニア	－	－	－	1
	髄膜脳瘤	－	1	－	－
	小眼球症又は無眼球症	－	－	－	1
内臓検査	総動脈幹遺残症	－	－	1	－
	腎無形成	－	－	－	1
	水頭症	－	1	－	1
骨格検査	脊椎異常（肋骨異常を伴う場合あり）	－	1	2	1
	椎体異常	－	－	－	1
	肋軟骨異常	－	－	－	1
	胸骨分節の癒合	－	－	－	1
B 群（妊娠 19 日～28 日投与）	動物数	雌 20	雌 20	雌 20	雌 20
死亡動物数		0	0	0	2
一般状態	排便の減少（所見数/動物数）	3/2	17/8	63/18	131/20
	流産	0	1	0	5
	妊娠 29 日に分娩	0	0	0	3
非妊娠動物数		0	0	0	1
全胚吸収動物数		0	0	0	0
生存胎児を有する動物数		20	19	20	9
摂餌量(g/animal/day)[b]	妊娠 19-29 日	136	-15.4	-30.9**	-70.6**
体重(g)[b]	妊娠 29 日	4017	-1.4	-4.9	-16.4**
血液学的検査（妊娠 28 日）					
白血球数($10^3/\mu L$)		5.86	5.11	6.23	8.67**
好中球比（%）		23.4	19.5	17.9*	27.4
単球比（%）		2.1	2.4	3.7	4.3*
リンパ球比（%）		68.2	68.9	70.3	59.8*
血小板数($10^3/\mu L$)		393	512*	605**	648**
網状赤血球比（%）		2.1	2.2	2.4	3.9**
赤血球数($10^6/\mu L$)		5.62	5.34	5.18**	4.85**

－：特記すべき所見なし、a：着床後死亡率が高いと予測されるため増数した、b：投与群は対照群との差の%、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)

2.6.7.10.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量(μg/kg/day)		対照	25	70	200
動物数		雌 20	雌 20	雌 20	雌 20
剖検		－	－	－	－
胎児検査					
生存胎児数（%）		95.8	95.8	93.0	87.8
死亡胎児数（%）		0.5	0.0	0.0	0.0
吸収胚数（%）	早期	3.1	3.7	2.8	3.6
	後期	0.6	0.4	4.2	8.6
着床前死亡数（%）		10.0	8.7	6.7	7.6
着床後死亡数（%）		4.2	4.2	7.0	12.2
平均着床数		8.1	9.0	8.6	8.1
平均黄体数		9.0	9.8	9.1	8.8
平均胎児体重(g)		45.0	41.8	40.1**	30.3**
性比（雄/雌）		46.5/53.5	52.8/47.2	51.1/48.9	45.8/54.2
胎盤重量(g)		5.22	5.23	5.27	4.77
検査数		153	164	159	65
外表検査	耳介の矮小又は欠損	－	－	1	－
	眼瞼開裂	－	－	1	－
	四肢の過伸展	－	－	1	－
内臓検査	肺葉無形成	－	2	－	－
	大動脈瘤	－	1	－	－
	肺動脈幹狭窄	－	1	－	－
骨格検査	肋軟骨の異常	－	－	1	－

－：特記すべき所見なし、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett 法)

2.6.7.10.2.3 ウサギの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

報告書の題名：A study of the effects of ZK 250224 on pre- and postnatal development, including maternal function in rabbits

被験物質：サルグラモスチム

試験計画：ICH4.1.2に準拠：適
動物種/系統/性：ウサギ／Hra:NZW(SPF)/雌
試験開始時体重：
A群（妊娠6～19日投与）；2913 g-4803 g
B群（妊娠19～分娩日投与）；3408 g-4799 g
C群（授乳1～14日投与）；2983 g-4620 g
初回投与年月：[redacted]年[redacted]月
特記事項：なし
無毒性量：母動物・F_1新生児の一般毒性：<25μg/kg/day、F_1出生児の生殖能：200μg/kg/day、F_2胚・胎児の発達：200μg/kg/day

投与期間：A群；妊娠6～19日
B群；妊娠19～分娩0日
C群；授乳1～14日
交尾成立日：妊娠0日
分娩完了日：分娩0日(生後0日)
投与方法：皮下投与
溶媒/投与形態：40 mg Mannitol, 10 mg Sucrose, 1.2 mg Trometamol, 11.5 mg Benzyl Alcohol, 1.9 mg EDTA sodium and 1 mL sterile water for injection USP.

試験番号：[redacted]
添付資料：<4.2.3.5.3-1>

GLP適用：適

投与量(μg/kg/day)		対照	25	70	200
A群（妊娠6日～19日投与）	動物数	雌10	雌10	雌10	雌15
F0雌					
死亡動物数		0	0	1	0
一般状態	排便の減少（所見数/動物数）	7/3	3/2	8/5	34/11
	流産	0	0	0	1
非妊娠動物数		0	2	2	1
全胚吸収動物数		0	0	0	1
分娩数	全胎児死亡を有する動物数	0	0	0	2
	生存胎児を有する動物数	10	8	8	10
摂餌量	妊娠期間	－	－	－	↓（妊娠6-20日）
	授乳期間	－	－	－	－
体重	妊娠期間	－	－	－	↓（投与初期）
	授乳期間	－	－	－	－
妊娠期間（日）		31.8	31.8	31.8	32.0
剖検		－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、↓：減少

2.6.7.10.2.3 ウサギの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　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）			対照	25	70	200
A群（妊娠6日～19日投与）		動物数	雌 10	雌 10	雌 10	雌 15
F1児						
出生児数			10.8	9.9	9.5	8.6
生存出生児数			10.7	9.8	9.1	8.1
性比	雄の比率（%）		44.4	51.1	51.0	52.3
生存率（%）	生後0日～42日		73.4	77.6	77.6	73.1
体重（g）	生後1日	雄	65.4	69.7	71.1	75.3
		雌	60.5	65.0	60.7	71.1
	生後14日	雄	214.7	229.1	231.6	240.9
		雌	225.3	217.7	217.1	254.4
	生後28日	雄	550.4	559.2	530.5	588.0
		雌	558.2	536.7	532.6	607.3
	生後42日	雄	1191.0	1196.4	1151.2	1263.3
		雌	1215.5	1190.8	1129.1	1269.9
発育分化	包皮分離（生後日）		70.9	71.1	69.1	72.2
	膣開口（生後日）		38.6	38.4	37.2	38.1
	自発運動検査（FOB）		－	－	－	－
一般状態	－		－	－	－	－
体重（g）	生後49日～生後224日	雄	－	－	－	－
	生後49日～生後189日	雌	－	－	－	－
血液学的検査		雄	－	－	－	－
		雌	－	－	－	－
生殖能力			－	－	－	－
剖検			－	－	－	－
帝王切開検査			－	－	－	－
F2胎児の外表検査			－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.10.2.3 ウサギの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　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）			対照	25	70	200
B群（妊娠19日～分娩日投与）　動物数			雌 10	雌 10	雌 10	雌 15
F0 雌						
死亡動物数			0	0	0	2[a]
一般状態	排便の減少（所見数/動物数）		3/1	5/3	11/6	74/14
	流産		0	0	0	2[a]
非妊娠動物数			0	0	2	1
全胚吸収動物数			1	0	1	0
分娩数	全胎児死亡を有する動物数		2	5	3	3
	生存胎児を有する動物数		7	5	4	8
摂餌量(g/animal/day)	妊娠期間		209	167*	144**	92**
	授乳期間		－	－	－	－
体重(g)	妊娠29日		4294	4202	4170	3808*
	授乳期間		－	－	－	－
妊娠期間（日）			31.6	31.8	31.6	31.2
剖検			－	－	－	－
F1 児						
出生児数			9.3	10.1	9.9	10.0
生存出生児数			8.3	7.3	8.1	8.9
性比	雄の比率（%）		41.5	36.2	52.8	57.8
生存率（%）	生後0日～42日		60.9	35.9	36.7	44.6
体重（g）	生後1日	雄	69.3	60.1	60.6	47.6**
		雌	67.3	63.6	58.3	47.0*
	生後14日	雄	244.5	219.1	212.1	212.1
		雌	241.4	210.5	224.8	197.7
	生後28日	雄	558.6	515.8	499.4	497.0
		雌	545.6	523.5	551.8	469.0
	生後42日	雄	1241.1	1186.3	1192.6	1132.1
		雌	1198.3	1196.5	1242.3	1132.8

－：特記すべき所見なし、a：1例流産後死亡、*：P＜0.05、**：P＜0.01(Dunnett法)

2.6.7.10.2.3 ウサギの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　　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）			対照	25	70	200
B群（妊娠19日～分娩日投与）　動物数			雌10	雌10	雌10	雌15
F1児						
発育分化	包皮分離（生後日）		72.4	74.8	72,6	77.6
	膣開口（生後日）		38.7	40.1	47.5	37.3
	自発運動検査（FOB）		－	－	－	－
一般状態			－	－	－	－
生殖能力			－	－	－	－
体重	生後49日～生後224日	雄	－	－	－	－
	生後49日～生後196日	雌	－	－	－	－
血液学的検査			－	－	－	－
剖検			－	－	－	－
帝王切開検査			－	－	－	－
F2胎児の外表検査			－	－	－	－
C群（授乳1日～14日投与）　動物数			雌10	雌10	雌10	雌10
F0雌						
死亡/瀕死期殺動物数			0	0	0	2[a]
一般状態	排便の減少（所見数/動物数）		0/0	2/2	4/1	12/7
	流産		0	0	0	0
分娩数	全胎児死亡を有する動物数		0	1	2	3
	生存胎児を有する動物数		10	9	8	7
摂餌量	授乳期間		－	－	↓（授乳1-10日）	↓（授乳1-10日）
体重	授乳期間		－	－	↓（授乳1-14日）	↓（授乳1-14日）
剖検			－	－	－	－
F1児						
出生児数			10.7	12.0	9.2	10.6
生存出生児数			10.2	11.4	8.6	9.9
性比	雄の比率（%）		42.4	62.5*	52.5	53.4
生存率（%）	生後0日～42日		75.0	52.2	59.3	45.7

－：特記すべき所見なし、a：うち1例は心臓周囲の炎症等により授乳40日（投与終了26日後）に死亡したため薬物起因性と判断しなかった。↓：減少、＊：P＜0.05(Dunnett法)

2.6.7.10.2.3 ウサギの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　試験番号：[redacted]（続き）

投与量（μg/kg/day）			対照	25	70	200
C群（授乳1日～14日投与）　動物数			雌 10	雌 10	雌 10	雌 10
F1児						
体重（g）	生後1日	雄	65.9	63.6	70.4	67.8
		雌	62.6	55.5	66.4	69.2
	生後14日	雄	229.1	220.6	258.3	197.9
		雌	242.2	208.2	236.6	213.5
	生後28日	雄	533.9	530.2	628.8	523.9
		雌	564.7	481.0	603.1	553.3
	生後42日	雄	1213.4	1193.0	1338.1	1148.1
		雌	1256.5	1108.3	1302.9	1209.6
発育分化	包皮分離（生後日）		76.8	73.8	73.5	72.8
	膣開口（生後日）		38.8	38.9	37.9	37.8
	自発運動検査（FOB）		－	－	－	－
一般状態			－	－	－	－
生殖能力			－	－	－	－
体重	生後49日～生後231日	雄	－	－	－	－
	生後49日～生後196日	雌	－	－	－	－
血液学的検査			－	－	－	－
剖検			－	－	－	－
帝王切開検査			－	－	－	－
F2胎児の外表検査			－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.11 新生児を用いた試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.12 局所刺激性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.7.13 その他の試験

該当する試験は実施していない。