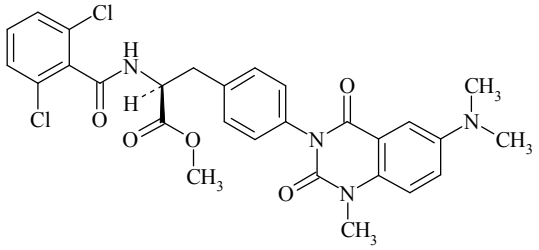
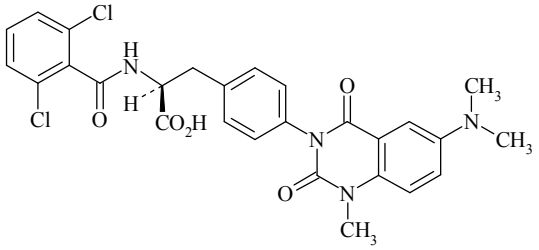
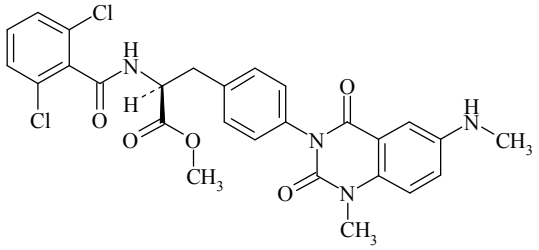
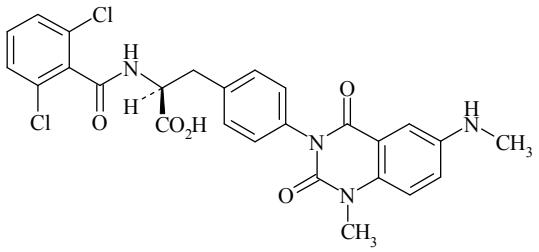
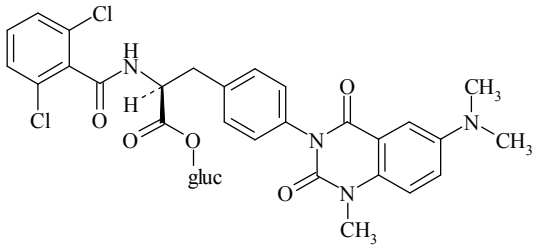
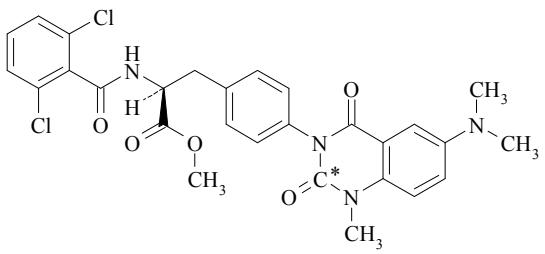
目　次

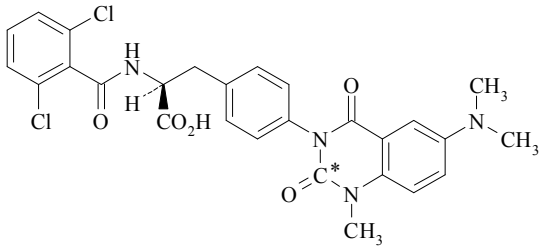
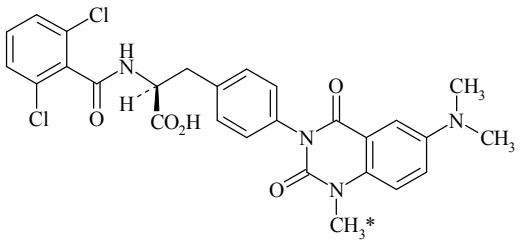
2.6.4　薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1　まとめ 5
2.6.4.2　分析法 8
2.6.4.3　吸収 10
2.6.4.4　分布 19
2.6.4.5　代謝 27
2.6.4.6　排泄 32
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 37
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 37
2.6.4.9　考察及び結論 37
2.6.4.10　図表 39

略号一覧

略号	内容
ABC	ATP binding cassette
AUC	Area under the concentration-time curve、血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability、バイオアベイラビリティ、生物学的利用率
Bcrp	Breast cancer resistance protein、乳癌耐性たん白
C_{max}	Maximum plasma concentration、最高血漿中濃度
CES	Carboxylesterase、カルボキシルエステラーゼ
CID	Collision-induced dissociation、衝突誘起解離
CL_{tot}	Total clearance、全身クリアランス
EHBR	Eisai Hyper-bilirubinemia Rat、先天性高ビリルビン血症ラット
eq.	equivalent、当量
HPLC	High performance liquid chromatography、高速液体クロマトグラフィー
iv	intravenous、静脈内投与
KO	Knock out、ノックアウト
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry、液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LSC	Liquid scintilation counter、液体シンチレーションカウンター
MRP2 / Mrp2	Multidrug resistance-associated protein 2、ABCC2/Abcc2、cMOAT
ND	Not detected、検出限界未満
Oatp1	Organic anion transporting polypeptide 1
Oatp4	Organic anion transporting polypeptide 4
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1、SLCO1B1、OATP2
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3、SLCO1B3、OATP8
po	per os、経口投与
RAD	Radiodetector、放射能連続検出器
$t_{1/2}$	Elimination half-life、血漿中濃度消失半減期
T_{max}	Time of maximum concentration、最高血漿中濃度到達時間
V_z	Volume of distribution、終末相分布容積
水解	加水分解

化合物一覧

化合物名	由来	構造式
AJM300	原薬	
HCA2969	活性代謝物（AJM300 のエステル加水分解体）	
HCA3053、M-I	代謝物（AJM300 の *N*-脱メチル体）	
HCA3047、M-II	代謝物（HCA3053 のエステル加水分解体）	
HCA2969-gluc	代謝物（HCA2969 のグルクロン酸抱合体）	 gluc: グルクロン酸
^{14}C-AJM300	原薬の ^{14}C 標識体	 *：^{14}C 標識位置

化合物名	由来	構造式
^{14}C-HCA2969	活性代謝物の ^{14}C 標識体	 *：^{14}C 標識位置
^{3}H-HCA2969	活性代謝物の ^{3}H 標識体	 *：^{3}H 標識位置

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

AJM300 の *in vivo* 薬物動態試験は、毒性試験及び薬効試験で使用した動物種であるラット（SD）及び毒性試験で使用した動物種であるイヌ（ビーグル）を用いて、臨床投与経路である経口投与又はバイオアベイラビリティ算出のための静脈内投与で行った。経口投与の投与媒体は、一部の毒性試験で使用された、ポリエチレングリコール 400：プロピレングリコール=1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2 又は 2.4 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液を、静脈内投与は、ポリエチレングリコール 400 を用い、投与形態は溶液とした。毒性試験及び薬効試験で使用された AJM300M1 製剤（AJM300、メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを[redacted]の割合で混合した固体分散化製剤）を用いる場合は、精製水を加えて懸濁液として経口投与した。*In vitro* 試験は、主としてラット、イヌ及びヒト由来の生体試料を用いて、血漿たん白結合率、薬物代謝及び薬物輸送を検討した。

被験物質は、AJM300 及びその活性代謝物である HCA2969、並びに放射性同位元素標識体（^{14}C-AJM300、^{14}C-HCA2969 及び ^{3}H-HCA2969）を用いた。一部の試験では、AJM300M1 製剤及び AJM300 錠を用いた。AJM300 投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物濃度は、血漿試料を固相抽出により除たん白処理し、液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS 法）により測定した。^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 投与後の生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより生体試料中の総放射能を測定して AJM300 濃度に換算することにより定量した。^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 投与後の生体試料中 AJM300 及び代謝物は、有機溶媒を用いて生体試料から放射能を抽出し、HPLC にて分離後、放射能連続検出器により各化合物の存在比を測定し、濃度に換算することにより定量した。代謝物の同定は LC-MS/MS を用いて、生体試料中の代謝物を代謝物標準品と比較することにより行った。

吸収

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに 1、3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与 0.25 時間後に C_{max} に達し、4.24～6.66 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血漿中放射能濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量にほぼ比例して増加した。

AJM300 を絶食下の雄性ラットに 3、10 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 AJM300 濃度は低レベルで検出された。血漿中には AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の速やかな生成が認められ、投与 0.25 時間後に C_{max}（1960、2640、4650 ng/mL）を示した後、1.68～5.98 時間の $t_{1/2}$ で減少した。HCA2969 の $AUC_{0\text{-}24h}$（1880、3520、10700 ng·h/mL）は投与量の増加に伴って増加した。HCA2969 を絶食下の雄性ラットに静脈内投与したときの血漿中 HCA2969 濃度は、0.93 時間の $t_{1/2}$ で減少した。

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性イヌに 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与 0.42～0.58 時間後に C_{max} を示し、3.80～4.51 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血漿中には HCA2969 が徐々に生成し、投与 1.00～1.33 時間後に C_{max} に到達した。血漿中濃度の C_{max}（AJM300：368、970、2753 ng/mL、HCA2969：183、713、1684 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}24h}$（AJM300：

373、1293、3190 ng·h/mL、HCA2969 : 542、2215、4818 ng·h/mL）は投与量にほぼ比例して増加し、HCA2969 の $t_{1/2}$（1.87～2.55 時間）は投与量によらずほぼ一定の値を示した。HCA2969 を静脈内投与したときの血漿中 HCA2969 濃度は、2.10 時間の $t_{1/2}$ で減少した。

AJM300 経口投与時と HCA2969 静脈内投与時の、HCA2969 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比から算出した HCA2969 の BA は、ラットでは 11.7%～20.1%、イヌでは 32.8%～43.8%であった。

AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 15 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、初回投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 48.6 ng/mL 及び 140 ng·h/mL、HCA2969 が 1740 ng/mL 及び 5730 ng·h/mL、最終投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 41.8 ng/mL 及び 141 ng·h/mL、HCA2969 が 1500 ng/mL 及び 5840 ng·h/mL であり、初回投与及び最終投与間で、ほぼ同様であった。^{14}C-AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、7 日目の血漿中放射能濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は 1 日目よりも低い傾向を示した。また、AJM300 を非絶食下の雄性イヌに 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、初回投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 1920 ng/mL 及び 4250 ng·h/mL、HCA2969 が 756 ng/mL 及び 2730 ng·h/mL、最終投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 3100 ng/mL 及び 6350 ng·h/mL、HCA2969 が 1570 ng/mL 及び 4620 ng·h/mL であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット及びイヌに、^{14}C-AJM300 を絶食下で単回経口投与したときの胆汁及び尿中放射能排泄率の和から、AJM300 の吸収率はラットでは 41%、イヌでは 46%と算出された。*In situ* ループ法によりラットにおける吸収部位を検討した結果、^{14}C-AJM300 の吸収部位は胃から結腸までの消化管の広い範囲に及ぶと考えられた。

AJM300 40 mg 錠を絶食下、食前又は食後に、雄性イヌに単回経口投与したときの T_{max} は、AJM300 及び HCA2969 共に絶食下及び食前投与に比べ食後投与において有意に延長した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれの投与条件においても有意差は認められなかった。したがって、食後投与においては、絶食下及び食前投与と比較し、AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度は、なだらかに上昇し消失するという特徴が認められた。

分布

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの大部分の組織中放射能濃度は、投与 1 時間後に最高濃度に到達し、血漿中放射能濃度の減少とともに速やかに減少した。消化管、腸間膜リンパ節、骨格筋及び精巣中放射能濃度は、投与 4 時間後まで高濃度を示したが、投与 24 時間後には最高濃度の 2%未満にまで減少した。投与 72 時間後には、大部分の組織中放射能濃度は検出限界未満にまで減少した。^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性有色ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフを作製した。投与 1 時間後、すべての組織中放射能濃度は最高濃度に到達したが、肝臓を除くすべての組織の放射能濃度は血液よりも低かった。投与 4 時間後、肝臓、腎臓及び肺を除くすべての組織の放射能濃度は血液よりも低かった。投与 24 時間後以降、すべての組織中放射能濃度は定量限界未満にまで減少した。^{14}C-AJM300 を 1 mg/kg の用量で絶食下の雄性イヌに単回経口投与したときの投与 24 時間後のす

べての組織中放射能濃度は、投与 30 分後の 15%以下にまで減少し、投与 168 時間後には、大部分の組織中放射能濃度は検出限界未満にまで減少した。

AJM300（0.9～9 μmol/L）の *in vitro* 血漿たん白結合率は、マウスで 99.3%～99.4%、ラットで 99.5%～99.6%、イヌで 99.5%～99.6%、ヒトで 99.2%～99.3%と高値を示した。HCA2969（3～30 μmol/L）の血漿たん白結合率は、マウスで 99.8%～99.9%、ラットで 99.6%～99.9%、イヌで 98.6%～98.7%、ヒトで 99.6%～99.7%であり、AJM300 とほぼ同様の値を示した。

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の血球移行率は、ラットでは投与 24 時間後まで 12.8%以下、イヌでは投与 8 時間後まで 0.0%であった。

^{14}C-AJM300 を妊娠 13 及び 18 日目ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの、投与 24 時間後までの胎児 1 匹あたりの放射能分布率は、投与量の 0.01%以下であった。

代謝

^{14}C-AJM300 又は AJM300 を雄性ラット及びイヌに投与したときの血漿中には AJM300 のほか、HCA2969、AJM300 の *N*-脱メチル体（HCA3053、M-I）、HCA3053 のエステル加水分解体（HCA3047、M-II）及び HCA2969 のグルクロン酸抱合体（HCA2969-gluc）の 4 種類の代謝物が検出･同定された。血漿中の AJM300 及びその代謝物について、ラットでは HCA2969 が、イヌでは AJM300 及び HCA2969 が大部分を占めていた。^{14}C-AJM300 をラット及びイヌに経口投与したときの胆汁中、糞中及び尿中では、排泄された放射能の大部分が HCA2969 であった。胆汁中、糞中及び尿中に排泄された放射能のうち、未変化体（AJM300）として排泄された量はわずかであった。

各種動物の肝ミクロソームを用いて、AJM300 から HCA2969 への水解活性を測定したところ、種差が認められ、ラット、ヒト、マウス、イヌの順に高値を示した。また、検討したすべての種で、有機リン系化合物であるジクロルボス及びカルボキシルエステラーゼ（CES）特異的な阻害剤であるビス-p-ニトロフェニルリン酸により、水解活性が阻害されたことから、肝ミクロソーム中の CES が AJM300 から HCA2969 への加水分解に関与していると考えられた。

AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 30、100 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したところ、肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

排泄

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラット及びイヌにそれぞれ 3 及び 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与 168 時間後までの糞中に、ラットで投与量の 82.8%、イヌで 90.4%と、大部分の放射能が排泄されたが、尿中への排泄量はラットでは投与量の 8.3%、イヌでは 6.6%と低値を示した。^{14}C-AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの最終投与 168 時間後までの糞中には、投与量の 94.0%、尿中には 0.9%の放射能が排泄された。屍体中の放射能残存率は投与量の 0.05%未満とわずかであり、反復投与においても投与された放射能のほとんどが体外に排泄された。絶食下の胆管カニュレーションを施した雄性ラット及びイヌに ^{14}C-AJM300 をそれぞれ 3 及び 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中放射能累積排泄率は、ラットでは投与量の 39.9%、イヌでは 40.7%であった。また、単

回静脈内投与では、投与 48 時間後までに、ラットで投与量の 92.3%、イヌで 77.5%の放射能が胆汁中に排泄された。以上のことから、ラット及びイヌ共に胆汁を介した糞中排泄が主たる排泄経路と考えられた。

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与 8 時間後までの胆汁を、別の雄性ラットの十二指腸内に投与した。このときの胆汁中と尿中の放射能累積排泄率の合計は、投与量の 10%未満と低値を示したことから、腸肝循環を介して再吸収される放射能は少ないと考えられた。

^{14}C-AJM300 を分娩後 9 日目の哺育中ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の約 10 倍高濃度で推移し、母体血漿より消失が緩慢である傾向が認められた。しかしながら、投与 24 時間後以降は母体血漿と同様の速度で消失することから、投与された放射能が長期にわたって乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた。

Mrp2（有機アニオン性化合物の肝細胞から胆汁中への排泄に関与する ATP 依存性の ABC トランスポーター）を欠損したラット（EHBR）に、^{14}C-HCA2969 を 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの胆汁中排泄は、正常ラットよりも遅延した。このことから、ラットにおける HCA2969 の排泄には少なくとも Mrp2 が関与していると考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非標識体

2.6.4.2.1.1 投与物質及び分析対象物質

非臨床試験で用いた、AJM300、代謝物（HCA2969、HCA3053、HCA3047 及び HCA2969-gluc）及び AJM300M1 製剤は、[redacted]にて合成された。

2.6.4.2.1.2 定量

ラット、マウス、ウサギ及びイヌ血漿中 AJM300 及び代謝物（HCA2969、HCA3053 及び HCA3047）の濃度は、血漿試料を固相抽出により除たん白処理し、LC-MS/MS 法を用いて測定した。本測定法は、定量範囲、精度及び真度についてバリデートされている〔2.6.5.2 項参照〕。また、各動物種の血漿試料中 AJM300 及び代謝物について、氷冷下で 4 時間、–80℃保存で 3 ヶ月以上の保存安定性を確認した。[redacted]については、血漿試料の測定及び保存に際し、[redacted]を血漿試料に添加することにより[redacted]を抑制し、安定化させた。[redacted]

ラット血漿中 HCA2969-gluc 濃度は、AJM300 及びほかの代謝物とは別途確立された次の方法により測定した。[redacted]添加後の血漿試料に、[redacted]を添加することにより[redacted]を安定化させ、有機溶媒による除たん白処理後、LC-MS/MS 法を用いて測定した。

2.6.4.2.2 標識体

2.6.4.2.2.1 被験物質

^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 はキナゾリン-2, 4-ジオン環の 2 位の炭素が ^{14}C で標識された化合物であり、その構造を図 2.6.4-1 に示した。いずれの標識化合物も[redacted]にて合成された。^{14}C-AJM300、^{14}C-HCA2969 及び ^{3}H-HCA2969 のロット番号、比放射能、放射化学的純度及び化学的純度を表 2.6.4-1 に示した。標識化合物については必要に応じ精製、比放射能調整を行い、吸収、分布、代謝及び排泄試験に使用した。

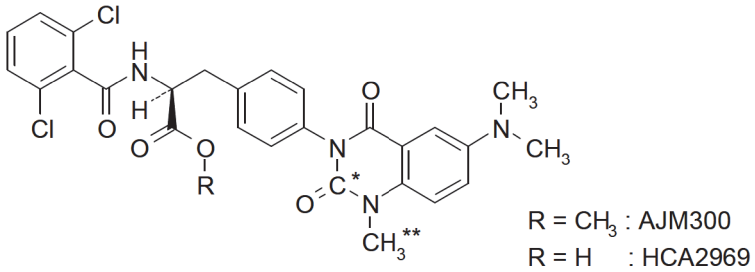


図 2.6.4-1 ^{14}C-AJM300、^{14}C-HCA2969 及び ^{3}H-HCA2969 の構造
（* : ^{14}C 標識位置、** : ^{3}H 標識位置）

表 2.6.4-1 試験に用いた放射性標識化合物の比放射能及び放射化学的純度

化合物名	ロット番号	比放射能 (MBq/mg)	放射化学的純度	記載箇所
^{14}C-AJM300	[redacted]	1.69 GBq/mmol, 2.97 MBq/mg	97.2%	〔4.2.2.2-1〕 〔4.2.2.3-1〕 〔4.2.2.5-1〕 〔4.2.2.5-3〕 〔4.2.2.5-5〕
	[redacted]	1.64 GBq/mmol, 2.89MBq/mg	98.6%	〔4.2.2.2-5〕 〔4.2.2.5-2〕
	[redacted]	1.64 GBq/mmol, 2.89MBq/mg	98.6%	〔4.2.2.4-5〕
	[redacted]	1.71 GBq/mmol, 3.01 MBq/mg	99.1%	〔4.2.2.2-3〕
	[redacted]	1.69 GBq/mmol, 2.97 MBq/mg	98.9%	〔4.2.2.3-3〕 〔4.2.2.3-5〕 〔4.2.2.5-4〕 〔4.2.2.5-6〕
	[redacted]	1.74 GBq/mmol, 3.06 MBq/mg	97.5%	〔4.2.2.3-2〕 〔4.2.2.3-4〕
^{14}C-HCA2969	[redacted]	1.69 GBq/mmol, 3.05 MBq/mg	98.0%	〔4.2.2.5-7〕 〔4.2.2.5-8〕 〔4.2.2.5-9〕 〔4.2.2.5-10〕
	[redacted]	1.74 GBq/mmol, 3.13 MBq/mg	98.7%	〔4.2.2.3-4〕
^{3}H-HCA2969	[redacted]	2.96 TBq/mmol	97.5%	〔4.2.2.5-11〕
	[redacted]	1.51 TBq/mmol, 2.72 GBq/mmol	95.9%	〔4.2.2.5-12〕 〔4.2.2.5-13〕

2.6.4.2.2.2 定量

^{14}C-AJM300、^{14}C-HCA2969 及び ^{3}H-HCA2969 投与後の生体試料中の放射能は、生体試料を可溶化した後、液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンター（LSC）にて測定した。

放射能の検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。得られた放射能濃度は、AJM300 当量に換算して表示した。また、^{14}C-AJM300 投与後の生体試料中の AJM300 及び代謝物は、有機溶媒を用いて生体試料から放射能を抽出し、HPLC にて分離後、放射能連続検出器（RAD）により各化合物の存在比を測定し、濃度に換算することにより定量した。HPLC-RAD 測定における AJM300 及び代謝物のピークの同定は、保持時間を標準品と比較することにより行った。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の吸収

2.6.4.3.1.1 ラット

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2〕

絶食下の雄性ラットに ^{14}C-AJM300 又は AJM300 を単回経口投与、若しくは ^{14}C-AJM300 又は HCA2969 を単回静脈内投与し、血漿中濃度推移から薬物動態パラメータを算出し、図 2.6.4-2、図 2.6.4-3 及び表 2.6.4-2 に示した。

^{14}C-AJM300 を経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与 0.25 時間後に C_{max} を示し、4.24～6.66 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血漿中放射能濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量にほぼ比例して増加した。^{14}C-AJM300 を静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は、2.27 時間の $t_{1/2}$ で減少した。AJM300 を経口投与したときの血漿中 AJM300 濃度は低濃度で推移した。血漿中には AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の速やかな生成が認められ、投与 0.25 時間後に C_{max} を示し、1.68～5.98 時間の $t_{1/2}$ で減少した。3～30 mg/kg の範囲で $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴って増加した。

HCA2969 を静脈内投与したときの血漿中 HCA2969 濃度は、0.93 時間の $t_{1/2}$ で減少した。CL_{tot} は 309 mL/h/kg、V_z は 410 mL/kg であった。AJM300 経口投与時と HCA2969 静脈内投与時の、HCA2969 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比から算出したバイオアベイラビリティ（BA）は、11.7%～20.1%であった。

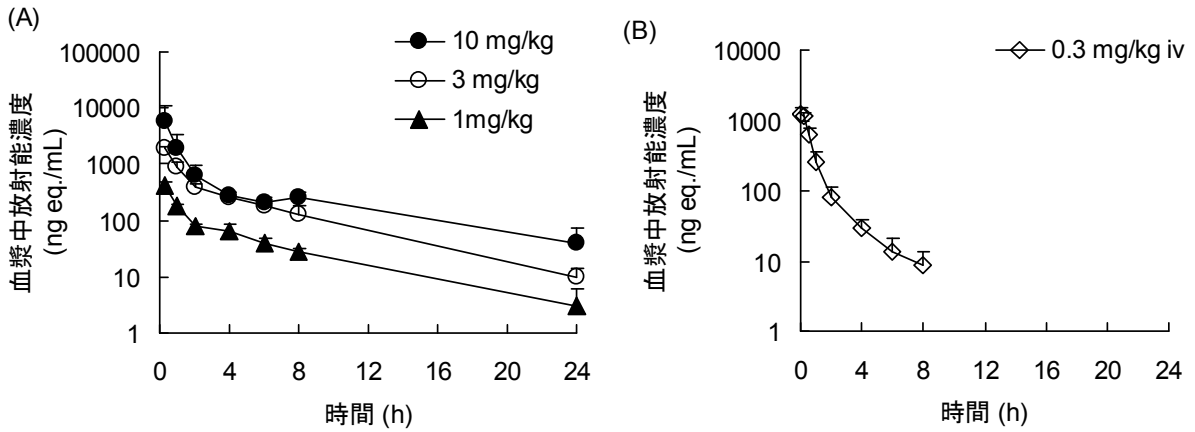


図 2.6.4-2 ^{14}C-AJM300 をラットに単回経口投与（A）及び静脈内投与（B）したときの血漿中放射能濃度推移 （3 例の平均値＋標準偏差）

〔資料番号：4.2.2.2-1〕の FIGURE Exp.3&4-1 及び FIGURE Exp.3&4-2 を一部改変

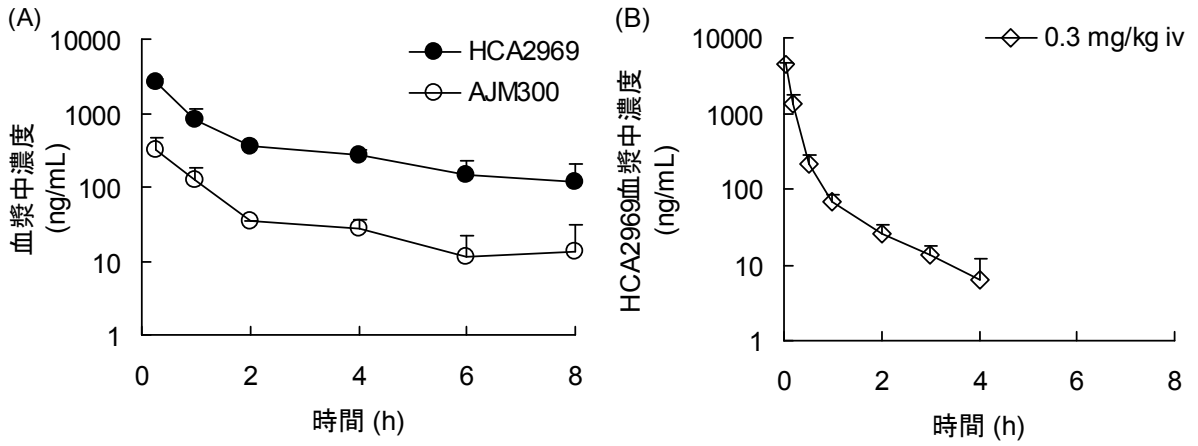


図 2.6.4-3　AJM300 をラットに 10 mg/kg の用量で単回経口投与（A）及び HCA2969 をラットに 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与（B）したときの AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度推移（3 例の平均値＋標準偏差）

〔資料番号：4.2.2.2-2〕の図 1 を一部改変

表 2.6.4-2　ラット単回投与時の血漿中濃度の各種薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng eq./mL) or (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL) or (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	CL_{tot} (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
(1) ^{14}C-AJM300 を投与したときの放射能									
po	1	420 ± 57	0.25 ± 0.00	878 ± 114	—	—	—	5.07 ± 1.12 a)	—
	3	1911 ± 107	0.25 ± 0.00	4461 ± 416	—	—	—	4.24 ± 0.60 a)	—
	10	5866 ± 4690	0.25 ± 0.00	9028 ± 4264	—	—	—	6.66 ± 3.90 a)	—
iv	0.3	—	—	1058 ± 291	—	—	—	2.27 ± 0.31 b)	—
(2)-1 AJM300 を投与したときの AJM300									
po	3	125 ± 52	0.25 ± 0.00	78.1 ± 28.0	—	—	—	—	—
	10	324 ± 145	0.25 ± 0.00	411 ± 83	—	—	—	—	—
	30	492 ± 304	0.25 ± 0.00	610 ± 177	—	—	—	—	—
(2)-2 AJM300 を投与したときの HCA2969									
po	3	1960 ± 870	0.25 ± 0.00	1880 ± 1000	1930 ± 1020	—	—	1.68 ± 0.31 a)	20.1
	10	2640 ± 300	0.25 ± 0.00	3520 ± 180	4660 ± 1440	—	—	4.73 ± 4.15 a)	14.5
	30	4650 ± 3090	0.25 ± 0.00	10700 ± 4400	11300 ± 4100	—	—	5.98 ± 4.07 c)	11.7
(3) HCA2969 を投与したときの HCA2969									
iv	0.3	—	—	973 ± 160	986 ± 163	309 ± 48	410 ± 33	0.930 ± 0.115 d)	—

3 例の平均値±標準偏差、－：算出せず

$AUC_{0\text{-}24h}$ は台形法で算出（24 時間以前の時点で定量限界未満になった場合は、定量値が得られた最終時点までの AUC）

BA （%） ＝ （$AUC_{0\text{-}inf,HCA2969}$/投与量）$_{AJM300po}$ / （$AUC_{0\text{-}inf,HCA2969}$/（投与量×AJM300/HCA2969 分子量比））$_{HCA2969iv}$ × 100

a) 投与後 2～8 又は 24 時間の血漿中濃度から算出した半減期

b) 投与後 4～8 時間の血漿中濃度から算出した半減期

c) 投与後 8 及び 24 時間の血漿中濃度から算出した半減期

d) 投与後 1～4 時間の血漿中濃度から算出した半減期

2.6.4.3.1.2　　イヌ

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.2.4-2〕

絶食下の雄性イヌに ^{14}C-AJM300 を単回経口投与、若しくは ^{14}C-AJM300 又は HCA2969 を単回静脈内投与し、血漿中濃度推移から薬物動態パラメータを算出し、図 2.6.4-4、図 2.6.4-5 及び表 2.6.4-3 に示した。

^{14}C-AJM300 を経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与 0.42～0.58 時間後に C_{max} を示し、3.80～4.51 時間の $t_{1/2}$ で減少した。投与直後の血漿中には、AJM300 が活性代謝物（HCA2969）と比べ高濃度で推移したが、投与 1 時間後以降は HCA2969 が AJM300 より高濃度で推移した。このように、HCA2969 は徐々に生成し、投与 1.00～1.33 時間後に C_{max} に到達した。AJM300 及び HCA2969 は血漿中放射能の主成分であり、これらの $AUC_{0\text{-}24\ h}$ は放射能の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ に対しそれぞれ 26%及び 45%を示した（投与量：1 mg/kg）。0.3～3 mg/kg の投与量範囲で AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ h}$ は投与量にほぼ比例して増加し、HCA2969 の $t_{1/2}$ は投与量によらずほぼ一定の値を示した。HCA2969 を静脈内投与したときの血漿中 HCA2969 濃度は、2.10 時間の $t_{1/2}$ で減少した。CL_{tot} は 177 mL/h/kg、V_z は 536 mL/kg であった。AJM300 経口投与時と HCA2969 静脈内投与時の、HCA2969 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比から算出した HCA2969 の BA は、32.8%～43.8%であった。

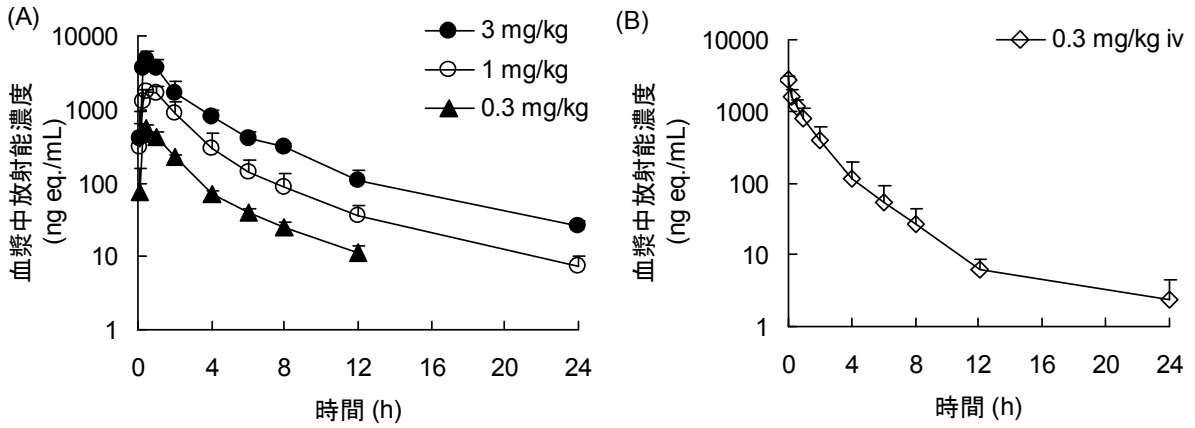


図 2.6.4-4　^{14}C-AJM300 をイヌに単回経口投与（A）及び静脈内投与（B）したときの血漿中放射能濃度推移　（3 例の平均値＋標準偏差）

〔資料番号：4.2.2.2-3〕の Fig. Exp.3 を一部改変

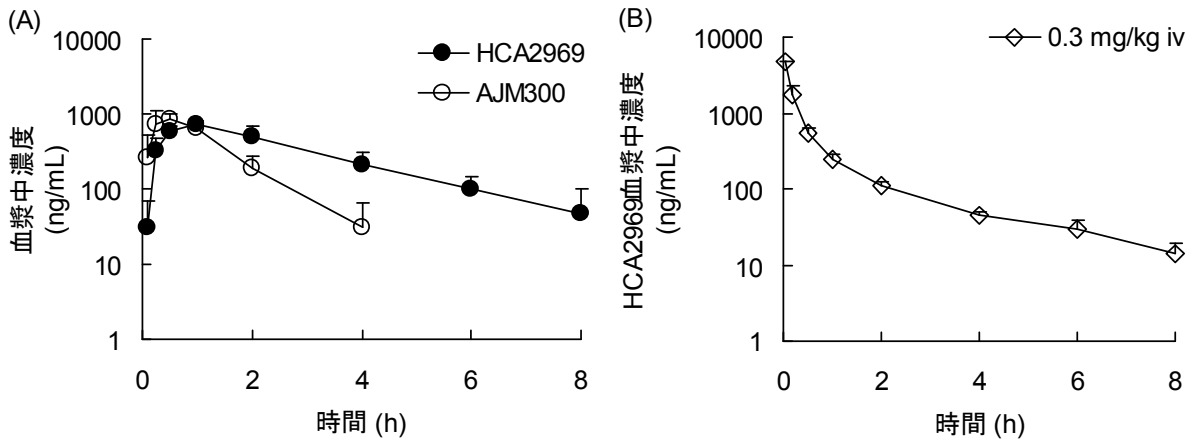


図 2.6.4-5　^{14}C-AJM300 をイヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与（A）及び HCA2969 を 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与（B）したときの AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度推移
（3 例の平均値＋標準偏差）

〔資料番号：4.2.2.2-4〕の FIGURE. Exp.3-2 及び〔資料番号：4.2.2.4-2〕の図 1 を一部改変

表 2.6.4-3　イヌ単回投与時の血漿中濃度の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng eq./mL) or (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL) or (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	CL_{tot} (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
(1) ^{14}C-AJM300 を投与したときの放射能									
po	0.3	564.1 ± 65.8	0.42 ± 0.14	1327 ± 114	—	—	—	3.80 [a] ± 1.57	—
	1	1822.0 ± 273.5	0.58 ± 0.38	5024 ± 1639	—	—	—	4.45 [a] ± 0.35	—
	3	4790.2 ± 1573.2	0.50 ± 0.00	12334 ± 1098	—	—	—	4.51 [a] ± 0.46	—
iv	0.3	—	—	2810 ± 1117	—	—	—	2.14 [b] ± 0.46	—
(2)-1 ^{14}C-AJM300 を投与したときの AJM300									
po	0.3	368 ± 93	0.33 ± 0.14	373 ± 76	435 ± 87	—	—	0.85 [c] ± 0.22	37.8 [f] ± 7.6
	1	970 ± 226	0.42 ± 0.14	1293 ± 380	1349 ± 385	—	—	0.63 [c] ± 0.22	35.2 [f] ± 10.0
	3	2753 ± 999	0.42 ± 0.14	3190 ± 245	3397 ± 156	—	—	1.24 [c] ± 0.83	29.5 [f] ± 1.4
iv	0.3	—	—	1113 ± 457	1150 ± 460	—	—	0.56 [d] ± 0.16	—
(2)-2 ^{14}C-AJM300 を投与したときの HCA2969									
po	0.3	183 ± 42	1.00 ± 0.00	542 ± 135	654 ± 151	—	—	2.30 [e] ± 1.11	39.5 [g] ± 9.1
	1	713 ± 113	1.00 ± 0.00	2215 ± 679	2415 ± 779	—	—	1.87 [e] ± 0.31	43.8 [g] ± 14.1
	3	1684 ± 416	1.33 ± 0.58	4818 ± 500	5427 ± 315	—	—	2.55 [e] ± 0.57	32.8 [g] ± 1.9
iv	0.3	427 ± 66	0.67 ± 0.29	1155 ± 520	1245 ± 559	—	—	1.72 [e] ± 0.27	—

表 2.6.4-3　イヌ単回投与時の血漿中濃度の薬物動態パラメータ（続き）

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	CL_{tot} (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
(3) HCA2969 を投与したときの HCA2969									
iv	0.3	—	—	1650 ± 90	1697 ± 96	177 ± 10	536 ± 141	2.10 [e)] ± 0.59	—

3 例の平均値±標準偏差、－：算出せず
$AUC_{0\text{-}24h}$ は台形法で算出（24 時間以前の時点で定量限界未満になった場合は、最終定量値が得られた時点までの AUC）
a) 投与後 6～12 時間又は 24 時間の血漿中濃度から算出した半減期
b) 投与後 4～12 時間の血漿中濃度から算出した半減期
c) 投与後 1～2 時間、4 時間又は 8 時間の血漿中濃度から算出した半減期
d) 投与後 0.5～2 時間又は 4 時間の血漿中濃度から算出した半減期
e) 投与後 2～4 時間、6 時間又は 8 時間の血漿中濃度から算出した半減期
f) BA（%）＝（$AUC_{0\text{-}inf,AJM300}$/投与量）$_{AJM300po}$ /（$AUC_{0\text{-}inf,AJM300}$/投与量）$_{AJM300iv}$ × 100 で算出
g) BA（%）＝（$AUC_{0\text{-}inf,HCA2969}$/投与量）$_{AJM300po}$ /（$AUC_{0\text{-}inf,HCA2969}$/（投与量×AJM300/HCA2969 分子量比））$_{HCA2969iv}$ × 100 で算出

2.6.4.3.2　反復投与後の吸収

2.6.4.3.2.1　ラット

（1）　血漿中 AJM300 及び HCA2969 濃度（TK 試験）

AJM300 を非絶食下の雌雄ラットに 15 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、雄性ラットにおける初回投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 48.6 ng/mL 及び 140 ng·h/mL、HCA2969 が 1740 ng/mL 及び 5730 ng·h/mL、最終投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 41.8 ng/mL 及び 141 ng·h/mL、HCA2969 が 1500 ng/mL 及び 5840 ng·h/mL であった。雌性ラットにおける初回投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 98.2 ng/mL 及び 229 ng·h/mL、HCA2969 が 827 ng/mL 及び 2610 ng·h/mL、最終投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 75.2 ng/mL 及び 240 ng·h/mL、HCA2969 が 1100 ng/mL 及び 3120 ng·h/mL であった。同時に実施された 30 及び 60 mg/kg 投与群も含めて、雌雄ラットにおいていずれの化合物についても、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に反復投与の明らかな影響は認められなかった〔2.6.7.7.2 項参照〕。

AJM300 を非絶食下の雌雄ラットに 60、250、1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間経口投与したとき、及び AJM300M1 製剤を非絶食下の雌雄ラットに 30、100、300、600 mg/kg の用量で 26 週間反復経口投与したとき、雌における AJM300 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は初回投与後、反復投与後、いずれにおいても雄と比べて若干高値を示す傾向にあった。また、AJM300、HCA2969 いずれにおいても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に反復投与の明らかな影響は認められなかった〔2.6.7.7.1、2.6.7.7.3 項参照〕。

（2）　血漿中放射能濃度

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-2〕

^{14}C-AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で、1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、血漿中濃度推移から薬物動態パラメータを算出し、表 2.6.4-4 に示した。

^{14}C-AJM300 を経口投与 7 日目の血漿中放射能濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は 1 日目よりも低い傾向を示したが、その理由の一つとして 7 日目における個体差によるものと考えられた。

表 2.6.4-4　^{14}C-AJM300 をラットに 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与回数	C_{max} (ng eq./mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL)
1	285± 110	1698± 259
7	97± 41	1285± 583

5 例の平均値±標準偏差
$AUC_{0\text{-}24h}$ は台形法で算出

2.6.4.3.2.2　　イヌ（TK 試験）

AJM300 を非絶食下の雌雄イヌに 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、雄性イヌにおける初回投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 1920 ng/mL 及び 4250 ng·h/mL、HCA2969 が 756 ng/mL 及び 2730 ng·h/mL、最終投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 3100 ng/mL 及び 6350 ng·h/mL、HCA2969 が 1570 ng/mL 及び 4620 ng·h/mL であった。雌性イヌにおける初回投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 3320 ng/mL 及び 5600 ng·h/mL、HCA2969 が 1080 ng/mL 及び 3740 ng·h/mL、最終投与日の血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、AJM300 が 2650 ng/mL 及び 5510 ng·h/mL、HCA2969 が 976 ng/mL 及び 4130 ng·h/mL であった。同時に実施された 100 及び 400 mg/kg 投与群も含めて、雌雄イヌにおいて AJM300 及び HCA2969 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に、投与期間の進行に伴う明らかな変化は認められなかった〔2.6.7.7.4 項参照〕。

AJM300M1 製剤を非絶食下の雌雄イヌに 100、300、1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間経口投与したとき、AJM300 及び HCA2969 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ について明確な性差は認められなかった。初回投与と比較して、反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に増加傾向が認められる群もあったが、個体差が大きく断定はできなかった〔2.6.7.7.5 項参照〕。

2.6.4.3.3　　吸収率

胆管カニュレーションを施した雄性ラット及びイヌに ^{14}C-AJM300 を絶食下で単回経口投与（投与量：ラット 3 mg/kg、イヌ 1 mg/kg）したときの胆汁中放射能排泄率及び尿中放射能排泄率の和（表 2.6.4-19、表 2.6.4-20 参照）から、吸収率はラットで 41%、イヌで 46%程度であり、動物種による大きな違いは認められなかった。

2.6.4.3.4　　吸収部位

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-5〕

In situ ループ法により、胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性ラットにおける AJM300 の吸収部位を検討した。^{14}C-AJM300 を消化管各部位のループ内に 2～3 mg/kg の用量で投与し、投与 8 時間後の各ループ内の残存放射能から吸収率を測定し、

表 2.6.4-5 に示した。その結果、AJM300 は胃から結腸までの消化管の広い範囲で吸収されると考えられた。

表 2.6.4-5　^{14}C-AJM300 をラット消化管ループ内に 2～3 mg/kg の用量で投与したときの投与 8 時間後までの消化管吸収率（%）

投与部位	消化管吸収率（% of dose）
胃	47.6± 11.0
十二指腸	26.1± 7.1
空腸	24.3± 11.7
回腸	33.2± 13.0
結腸	35.6± 30.4

3 例の平均値±標準偏差

2.6.4.3.5　AJM300 錠剤を用いたイヌにおける摂餌の影響

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-6〕

AJM300 40 mg 錠を絶食下、食前又は食後に、雄性イヌに単回経口投与し、血漿中濃度推移から薬物動態パラメータを算出し、

表 2.6.4-6 に示した。本検討は 2 例×3 回のクロスオーバー試験とした。

血漿中 AJM300 濃度は、絶食下投与では投与後速やかに上昇し、投与 15 又は 30 分後をピークとして速やかに消失した。食前投与でも絶食下と同様に投与後速やかに上昇したが、C_{max} 及び T_{max} はわずかではあるが低値及び遅延傾向を示した。食後投与では、絶食下及び食前投与と比較し、血漿中 AJM300 濃度はなだらかな上昇及び消失を示した。血漿中 HCA2969 の濃度は、血漿中 AJM300 濃度の推移を反映して変化した。

各薬物動態パラメータの解析において C_{max} は、AJM300 では絶食下、食前投与、食後投与の順で低下する傾向を示し、HCA2969 では、食前投与及び食後投与に比べ、絶食下投与において高値傾向が認められたが、いずれも個体間のばらつきが大きく有意差は認められず、明らかな摂餌の影響は認められなかった。T_{max} は、AJM300 及び HCA2969 共に絶食下及び食前投与に比べ食後投与において有意（$P<0.01$）に延長し、摂餌の影響が認められた。$AUC_{0\text{-}24h}$ は AJM300 では絶食下及び食後投与に比べ食前投与において低値傾向が認められ、HCA2969 では絶食下、食後投与、食前投与の順で低下する傾向を示したが、C_{max} と同様に有意差は認められなかった。

食後投与では、T_{max} は、AJM300 及び HCA2969 共に絶食下及び食前投与に比べ有意に延長した。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれの投与条件においても有意差は認められなかった。したがって、食後投与においては、絶食下及び食前投与と比較し、AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度は、なだらかに上昇し消失するという特徴が認められた。

表 2.6.4-6　AJM300 40 mg 錠をイヌに単回経口投与したときの各摂餌条件における AJM300 及び HCA2969 の薬物動態パラメータ

化合物	摂餌条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
AJM300	絶食下	4680± 3120	0.417± 0.129	6530± 3280
	食前	3140± 2630	0.708± 0.332	5020± 597
	食後	2140± 201	2.08± 1.11**	7040± 682
HCA2969	絶食下	2300± 1430	1.33± 0.516	8510± 4140
	食前	1220± 425	1.25± 0.612	4560± 673
	食後	1470± 534	3.33± 1.03**	6830± 2550

6 例の平均値±標準偏差
$AUC_{0\text{-}24h}$は台形法で算出（24 時間以前の時点で定量限界未満になった場合は、最終定量値が得られた時点までの AUC）
**: P<0.01 (Turkey's test); vs. T_{max}（絶食下、食前)
摂餌条件
絶食下：投与前日の午前中から絶食（20～24 時間）し、投与 8 時間後の採血終了時に給餌した。
食前：投与前日の午前中から絶食（20～24 時間）し、投与 10 分後に給餌した。
食後：投与前日の午前中から絶食（20～24 時間）し、投与当日に給餌し、給餌 45 分後から投与した。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織中放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラット単回経口投与

〔第 4 部資料番号：4.2.2.3-1〕

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与後の組織中放射能濃度を、表 2.6.4-7 に示した。大部分の組織中放射能濃度は投与 1 時間後（最初の組織試料採取時点）に最高濃度に到達し、血漿中放射能濃度の減少とともに速やかに減少した。消化管、腸間膜リンパ節、骨格筋及び精巣中放射能濃度は、投与 4 時間後まで高濃度を示したが、投与 24 時間後には最高濃度の 2%未満にまで減少した。また、投与 72 時間後には、大部分の組織中放射能濃度は検出限界未満にまで減少した。

表 2.6.4-7 ^{14}C-AJM300 を雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp））			
	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
血漿	886± 109 (1.00)	196± 66 (1.00)	2± 0 (1.00)	ND
血液	520± 67 (0.59)	117± 34 (0.60)	1± 0 (0.68)	ND
脳	28± 12 (0.03)	7± 1 (0.04)	ND	ND
下垂体	153± 75 (0.17)	23± 20 (0.12)	ND	ND
眼球	64± 19 (0.07)	23± 7 (0.12)	ND	ND
ハーダー腺	106± 26 (0.12)	29± 6 (0.16)	<0.5 (0.26)	ND
甲状腺	180± 66 (0.21)	45± 7 (0.24)	ND	ND
顎下腺	127± 7 (0.14)	32± 7 (0.17)	<0.5 (0.23)	<0.5 (N.C.)
胸腺	141± 28 (0.16)	36± 2 (0.20)	ND	ND
心臓	201± 27 (0.23)	53± 12 (0.29)	ND	ND
大動脈	629± 357 (0.73)	142± 26 (0.80)	ND	ND
肺	892± 306 (1.00)	108± 23 (0.57)	ND	ND
肝臓	2784± 760 (3.11)	750± 119 (4.01)	5± 3 (2.73)	ND
腎臓	792± 46 (0.90)	230± 39 (1.21)	2± 2 (1.37)	ND
副腎	153± 125 (0.17)	66± 16 (0.34)	ND	ND
脾臓	861± 360 (0.96)	309± 134 (1.64)	ND	ND
膵臓	4152± 2029 (4.65)	2934± 656 (16.10)	29± 28 (16.32)	ND
腸間膜リンパ節	6033± 1887 (6.72)	8021± 2323 (45.44)	35± 29 (20.42)	8± 9 (N.C.)
胃	16966± 767 (19.28)	9616± 4363 (48.81)	21± 19 (13.55)	13± 18 (N.C.)
十二指腸	4312± 1013 (4.91)	5115± 1913 (26.94)	20± 11 (11.69)	4± 2 (N.C.)
空腸	9846± 4359 (11.00)	7750± 2459 (42.45)	29± 14 (17.39)	9± 6 (N.C.)
回腸	10725± 5814 (11.71)	12967± 4307 (73.25)	50± 34 (30.05)	20± 23 (N.C.)
盲腸	2091± 531 (2.35)	10585± 1026 (57.66)	212± 130 (124.68)	65± 82 (N.C.)
結腸	3694± 896 (4.15)	8633± 3361 (49.17)	111± 70 (66.24)	38± 49 (N.C.)
骨格筋	55± 12 (0.06)	88± 112 (0.58)	ND	ND
脂肪	309± 421 (0.37)	156± 120 (0.97)	ND	ND
皮膚	148± 12 (0.17)	50± 7 (0.28)	ND	ND
骨髄	227± 19 (0.26)	82± 24 (0.42)	ND	ND
膀胱	1434± 971 (1.72)	336± 196 (1.98)	6± 3 (3.22)	ND

表 2.6.4-7　14C-AJM300 を雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度（続き）

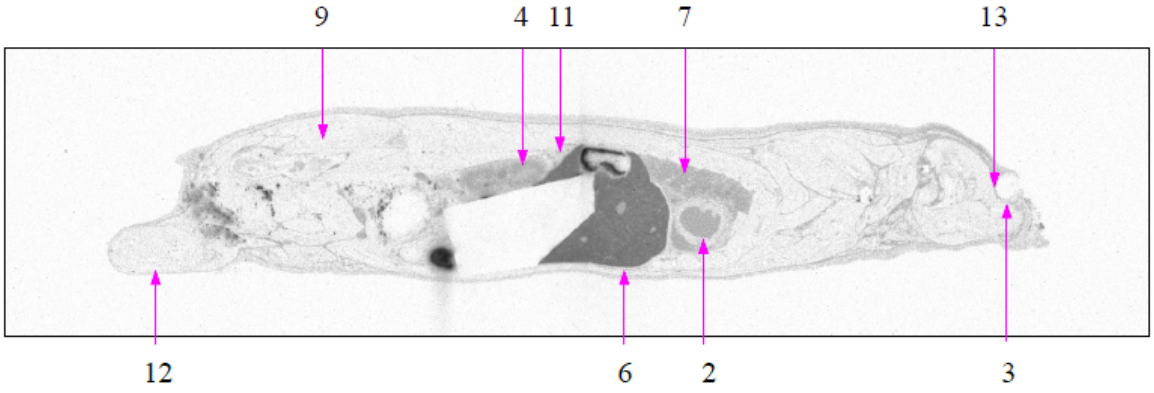
組織	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp））			
	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
精巣	227± 262 (0.27)	229± 323 (1.50)	ND	ND
精巣上体	150± 34 (0.17)	133± 33 (0.76)	1± 0 (0.31)	ND
精嚢	1204± 1094 (1.44)	586± 528 (3.44)	16± 17 (9.15)	1± 1 (N.C.)
前立腺	202± 109 (0.24)	190± 197 (1.12)	5± 4 (3.32)	ND
放射能残存率（% of dose）				
胃内容物	29.6± 12.7	5.4± 1.5	0.1± 0.2	<0.05
小腸内容物	20.9± 4.6	13.8± 2.2	<0.05	<0.05
大腸内容物	2.0± 0.5	40.5± 4.1	0.9± 0.8	0.2± 0.3

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満、N.C.：計算不能（Not calculated）
（ ）内は Kp 値：組織中濃度の対血漿中濃度比を表す

2.6.4.4.1.2　有色ラット単回経口投与

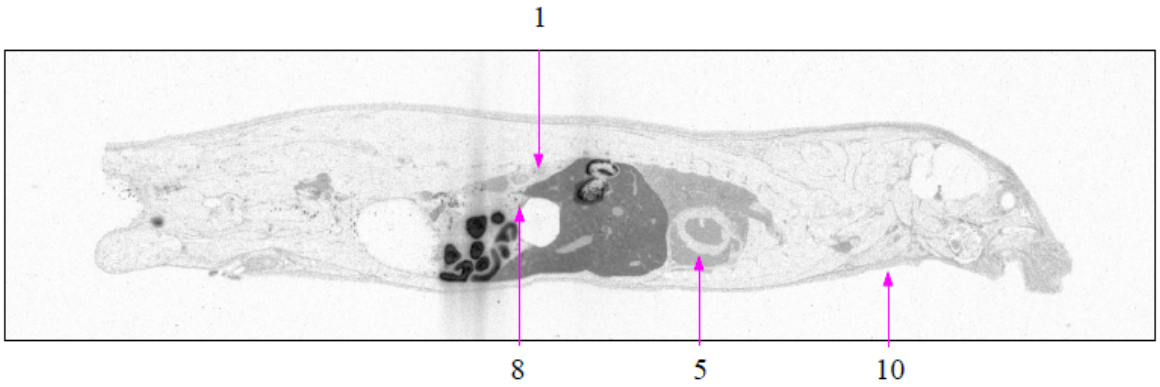
〔第 4 部資料番号：4.2.2.3-2〕

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性有色ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの定量的全身オートラジオグラムを図 2.6.4-6 及び図 2.6.4-7 に示した。投与 1 時間後、すべての組織中放射能濃度は最高濃度に到達したが、肝臓を除くすべての組織の放射能濃度は血液よりも低かった。投与 4 時間後、肝臓、腎臓及び肺を除くすべての組織の放射能濃度は血液よりも低かった。投与 24 時間後以降、すべての組織中放射能濃度は定量限界未満にまで減少した。



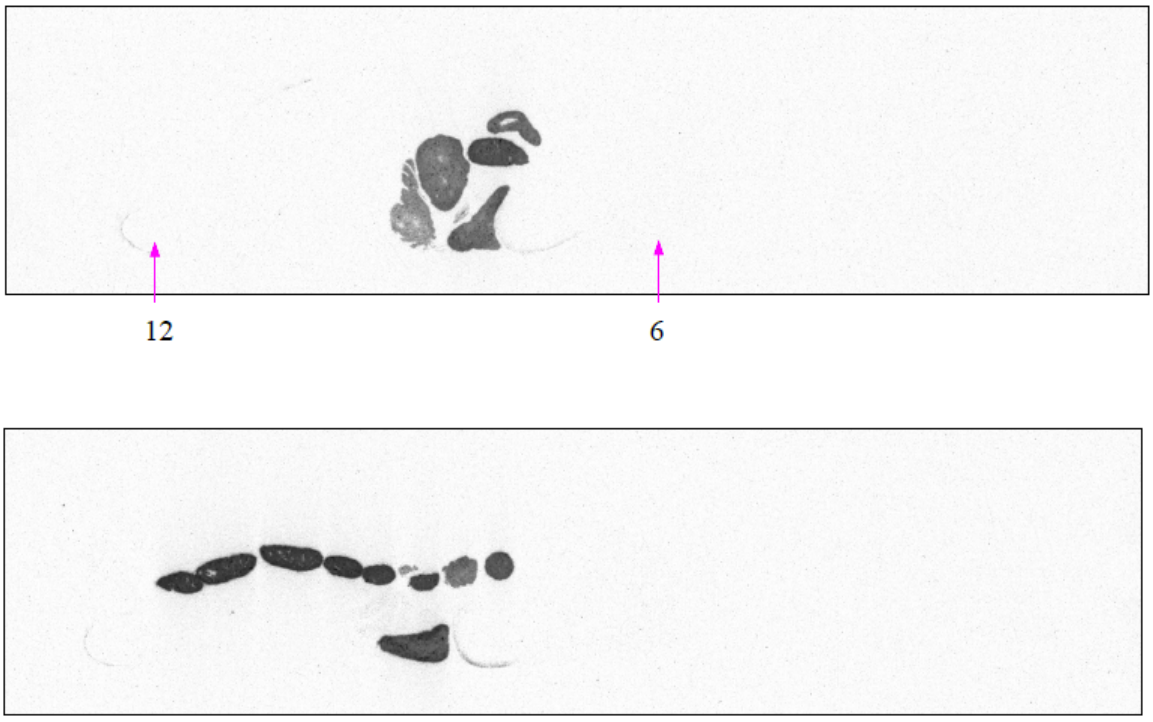
1. Adrenal gland
2. Blood
3. Eyeball
4. Kidney
5. Heart
6. Liver
7. Lung
8. Pancreas
9. Skeletal muscle
10. Skin (pigmented)
11. Spleen
12. Testis
13. Uveal tract

図 2.6.4-6　^{14}C-AJM300 を雄性有色ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与 1 時間後の定量的全身オートラジオグラム



1. Adrenal gland
2. Blood
3. Eyeball
4. Kidney
5. Heart
6. Liver
7. Lung
8. Pancreas
9. Skeletal muscle
10. Skin (pigmented)
11. Spleen
12. Testis
13. Uveal tract

図 2.6.4-6　14C-AJM300 を雄性有色ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与 1 時間後の定量的全身オートラジオグラム（続き）



1. Adrenal gland
2. Blood
3. Eyeball
4. Kidney
5. Heart
6. Liver
7. Lung
8. Pancreas
9. Skeletal muscle
10. Skin (pigmented)
11. Spleen
12. Testis
13. Uveal tract

図 2.6.4-7　^{14}C-AJM300 を雄性有色ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与 24 時間後の定量的全身オートラジオグラム

2.6.4.4.1.3 イヌ単回経口投与

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-3、4.2.2.3-3〕

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性イヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度を表 2.6.4-8 に示した。投与 30 分後の組織中放射能濃度は、胆嚢、肝臓及び腎臓で血漿中放射能濃度より 10.50～1.61 倍の高値を示したほかは、消化管を除いて、いずれも血漿より低い濃度を示した。特に、脳及び眼球への移行が低く、血漿中放射能濃度の 0.07 倍以下であった。各組織に移行した放射能は速やかに減少し、投与 24 時間後には、いずれも 30 分値の 15%以下にまで減少し、投与 168 時間後には、大部分の組織中放射能濃度は検出限界未満にまで減少した。

表 2.6.4-8 ^{14}C-AJM300 を雄性イヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 （ng eq./g or mL（Kp））					
	投与 30 分後		投与 24 時間後		投与 168 時間後	
血漿	885.7± 176.1	(1.00)	8.2± 5.2	(1.00)	1.6± 1.2	(1.00)
血液	473.5± 112.0	(0.53)	3.8± 3.8	(0.46)	1.0± 0.4	(0.63)
大脳	52.5± 9.5	(0.06)	ND		ND	
小脳	58.2± 14.5	(0.07)	ND		ND	
下垂体	240.8± 20.0	(0.27)	ND		ND	
眼球	28.4± 4.3	(0.03)	2.6± 0.3	(0.32)	0.5± 0.1	(0.31)
甲状腺	181.8± 31.4	(0.21)	3.1± 0.9	(0.38)	ND	
顎下腺	521.6± 268.1	(0.59)	1.0± 1.0	(0.12)	ND	
顎下リンパ節	337.4± 91.7	(0.38)	2.3± 1.3	(0.28)	－	
胸腺	332.1± 90.1	(0.37)	1.3± 1.2	(0.16)	ND	
心臓	226.9± 46.7	(0.26)	1.1± 0.3	(0.13)	ND	
肺	718.2± 172.0	(0.81)	7.9± 0.6	(0.96)	ND	
肝臓	4033.0± 1082.3	(4.55)	17.9± 5.8	(2.18)	1.2± 0.2	(0.75)
腎臓	1426.3± 142.8	(1.61)	5.1± 1.2	(0.62)	ND	
副腎	264.8± 43.9	(0.30)	0.7± 0.6	(0.09)	ND	
脾臓	343.4± 142.4	(0.39)	0.8± 0.8	(0.10)	ND	
膵臓	479.3± 122.7	(0.54)	53.7± 45.4	(6.55)	1.2± 1.0	(0.75)
脂肪	299.2± 112.3	(0.34)	1.5± 1.6	(0.18)	ND	
骨格筋	117.6± 25.2	(0.13)	0.7± 0.6	(0.09)	ND	
骨髄	250.0± 154.5	(0.28)	0.6± 0.6	(0.07)	ND	
腸間膜リンパ節	467.4± 80.5	(0.53)	2.5± 1.7	(0.30)	ND	
大動脈	172.2± 55.7	(0.19)	2.6± 1.2	(0.32)	ND	
大静脈	231.6± 64.5	(0.26)	3.1± 2.1	(0.38)	－	
皮膚	195.5± 24.8	(0.22)	7.9± 3.4	(0.96)	4.0± 3.9	(2.50)
精巣	146.2± 58.2	(0.17)	3.9± 1.9	(0.48)	ND	
精巣上体	165.6± 71.2	(0.19)	2.7± 1.4	(0.33)	ND	
前立腺	498.8± 51.8	(0.56)	2.5± 1.4	(0.30)	ND	
胃	11223.1± 1713.9	(12.67)	6.6± 5.4	(0.80)	ND	
十二指腸	935.6± 316.6	(1.06)	10.2± 7.2	(1.24)	ND*	
空腸	1500.9± 587.3	(1.69)	19.6± 9.1	(2.39)		
回腸	1338.1± 442.6	(1.51)	4.8± 2.1	(0.59)		
盲腸	1893.1± 1652.4	(2.14)	118.8± 96.6	(14.49)	ND**	
結腸	1004.4± 682.9	(1.13)	59.0± 23.4	(7.20)		
膀胱	254.1± 59.6	(0.29)	3.2± 1.8	(0.39)	ND	
胆嚢	9303.6± 4562.3	(10.50)	1426.4± 1141.6	(173.95)	1.1± 1.1	(0.69)

表 2.6.4-8　14C-AJM300 を雄性イヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度（続き）

組織	組織中放射能濃度　（ng eq./g or mL（Kp））		
	投与 30 分後	投与 24 時間後	投与 168 時間後
放射能残存率（% of dose）			
胃内容物	9.49± 2.30	0.03± 0.03	ND***
小腸内容物	25.09± 4.93	0.47± 0.29	
大腸内容物	4.23± 3.75	7.29± 10.15	

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満、－：試料採取せず
*：小腸として、**：大腸として、***：消化管内容物として
（ ）内は Kp 値：組織中濃度の対血漿中濃度比を表す

2.6.4.4.2　血漿たん白質との結合

〔第 4 部資料番号：4.2.2.3-4、4.2.2.2-3〕

^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 を用いて、*in vitro* でマウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿たん白質との結合率を超遠心法により測定し、表 2.6.4-9 に示した。AJM300 の血漿たん白結合率は、マウスで 99.3%～99.4%、ラットで 99.5%～99.6%、イヌで 99.5%～99.6%、ヒトで 99.2%～99.3%と高値を示した。HCA2969 の血漿たん白結合率は、マウスで 99.8%～99.9%、ラットで 99.6%～99.9%、イヌで 98.6%～98.7%、ヒトで 99.6%～99.7%であり、AJM300 と同様な値を示した。いずれの種でも、AJM300 は 0.9～9 μmol/L の範囲で、IICA2969 は 3～30 μmol/L の範囲で濃度依存性はほぼ認められなかった。

^{14}C-AJM300 を雄性イヌに単回経口投与（0.3～3 mg/kg）及び静脈内投与（0.3 mg/kg）したときの投与 2 時間後までの放射能の血漿たん白結合率はいずれの投与量においても 97.74%以上と高値を示し、*in vitro* 試験の結果との大きな差異は認められなかった。

表 2.6.4-9　^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 のマウス、ラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率（%）

化合物	添加濃度	マウス	ラット	イヌ	ヒト
^{14}C-AJM300	0.9 μmol/L	99.3± 0.1	99.6± 0.0	99.6± 0.1	99.3± 0.2
	3 μmol/L	99.4± 0.0	99.6± 0.1	99.5± 0.2	99.2± 0.2
	9 μmol/L	99.4± 0.0	99.5± 0.1	99.5± 0.1	99.2± 0.1
^{14}C-HCA2969	3 μmol/L	99.9± 0.1	99.6± 0.1	98.6± 0.3	99.6± 0.2
	9 μmol/L	99.9± 0.1	99.9± 0.1	98.6± 0.2	99.7± 0.1
	30 μmol/L	99.8± 0.0	99.6± 0.1	98.7± 0.2	99.7± 0.1

3 例の平均値±標準偏差、マウスは混合血漿を用いた 3 回の平均値±標準偏差
[redacted] 評価時の[redacted]については、血漿[redacted] μL に対し[redacted] mg/mL [redacted]を[redacted] μL 混合した血漿を用いた。

2.6.4.4.3　血球への移行

〔第 4 部資料番号：4.2.2.3-1、4.2.2.2-3〕

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg、及びイヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の血球移行率を測定したところ、ラットでは投与 24 時間後まで 12.8%以下、イヌでは投与 8 時間後まで 0.0%であった。AJM300 及びその代謝物は、ラットではわずかに血球に移行し、イヌでは血球には移行しなかった。

2.6.4.4.4 胎児への移行

〔第 4 部資料番号：4.2.2.3-5〕

^{14}C-AJM300 を妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの母動物及び胎児の組織中放射能濃度を表 2.6.4-10 及び表 2.6.4-11 にそれぞれ示した。妊娠 13 日目のラットに単回経口投与したときの胎児中放射能濃度は、投与 4 時間後までは母体血漿中放射能濃度の 0.05 倍以下で推移し、投与 24 時間後には検出限界未満となった。投与 4 時間後までの胎児 1 匹あたりの放射能分布率は投与量の 0.00%であった。また、母動物の組織中放射能濃度は、消化管を除くほとんどの組織で投与 15 分後に C_{max} を示し、血漿中放射能濃度に従って消失した。雌性ラット（母動物）の放射能分布は、雄性ラットと同様な傾向を示した（表 2.6.4-7 参照）。

妊娠 18 日目のラットに単回経口投与したときの胎児中放射能濃度は、投与 4 時間後までは母体血漿中放射能濃度の 0.29 倍以下で推移したが、投与 24 時間後には母体血漿中放射能濃度の 13.00 倍となった。妊娠 18 日目（周産期）における胎児中放射能濃度は、妊娠 13 日目（器官形成期）と比較して消失が遅延する傾向が認められたが、胎児 1 匹当たりの放射能分布率は、投与後 24 時間までは投与量の 0.01%以下であり、移行量はわずかであった。

表 2.6.4-10 ^{14}C-AJM300 を妊娠 13 日目のラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 （ng eq./g or mL（Kp））			
	投与 15 分後	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後
血漿	1833.3± 371.4 (1.00)	467.2± 234.1 (1.00)	55.1± 4.5 (1.00)	2.9± 1.3 (1.00)
血液	1035.4± 274.3 (0.56)	265.5± 126.0 (0.57)	29.3± 4.7 (0.53)	1.8± 0.5 (0.62)
脳	21.2± 5.8 (0.01)	6.3± 3.8 (0.01)	ND	1.3± 1.4 (0.45)
心臓	253.0± 30.6 (0.14)	97.6± 47.7 (0.21)	6.9± 0.8 (0.13)	ND
肺	1295.6± 707.1 (0.71)	628.3± 498.5 (1.34)	26.3± 2.1 (0.48)	ND
肝臓	11787.0± 1403.3 (6.43)	2914.5± 970.6 (6.24)	163.8± 52.1 (2.97)	3.9± 0.2 (1.34)
腎臓	1587.9± 227.7 (0.87)	345.0± 189.2 (0.74)	26.8± 9.0 (0.49)	2.0± 0.4 (0.69)
副腎	454.5± 147.8 (0.25)	106.4± 84.6 (0.23)	9.9± 2.8 (0.18)	ND
脾臓	398.7± 282.6 (0.22)	72.7± 35.9 (0.16)	10.6± 2.2 (0.19)	ND
膵臓	384.1± 163.4 (0.21)	62.1± 38.2 (0.13)	15.9± 16.9 (0.29)	0.4± 0.3 (0.14)
腸間膜リンパ節	746.8± 90.7 (0.41)	158.6± 75.5 (0.34)	37.9± 13.1 (0.69)	ND
子宮	333.6± 14.0 (0.18)	248.6± 87.3 (0.53)	40.4± 13.3 (0.73)	1.9± 0.4 (0.66)
卵巣	296.2± 29.8 (0.16)	138.0± 63.6 (0.30)	17.5± 5.1 (0.32)	ND
乳腺	252.3± 66.3 (0.14)	239.9± 94.6 (0.51)	95.1± 40.7 (1.73)	28.0± 13.7 (9.66)

表 2.6.4-10　14C-AJM300 を妊娠 13 日目のラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度（続き）

組織	組織中放射能濃度　（ng eq./g or mL（Kp））			
	投与 15 分後	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後
胃	11498.7± 5930.3 (6.27)	5644.6± 5479.8 (12.08)	692.5± 443.5 (12.57)	12.3± 10.2 (4.24)
十二指腸	16114.2± 15679.1 (8.79)	4526.4± 2294.9 (9.69)	140.6± 51.8 (2.55)	3.1± 3.2 (1.07)
空腸	6881.1± 1464.1 (3.75)	4175.5± 1465.2 (8.94)	288.6± 180.0 (5.24)	16.3± 8.9 (5.62)
回腸	3916.8± 2649.1 (2.14)	4276.9± 1960.1 (9.15)	3510.8± 1041.5 (63.72)	62.9± 56.8 (21.69)
盲腸	308.9± 131.9 (0.17)	442.6± 147.4 (0.95)	5457.9± 2245.9 (99.05)	120.6± 44.0 (41.59)
結腸	309.2± 181.1 (0.17)	207.3± 4.0 (0.44)	3264.2± 3911.8 (59.24)	85.5± 39.4 (29.48)
胎盤	271.1± 63.1 (0.15)	145.1± 45.4 (0.31)	36.7± 24.9 (0.67)	3.5± 0.5 (1.21)
羊膜	110.5± 36.3 (0.06)	96.3± 59.6 (0.21)	36.3± 21.9 (0.66)	4.3± 1.6 (1.48)
卵黄嚢液	2.8± 2.9 (0.00)	3.2± 2.8 (0.01)	1.3± 1.2 (0.02)	ND
胎児	12.9± 7.4 (0.01)	9.9± 4.5 (0.02)	2.7± 0.4 (0.05)	ND
放射能残存率（% of dose）				
胃内容物	11.65± 5.84	10.53± 6.81	0.36± 0.50	0.42± 0.30
小腸内容物	35.74± 11.32	49.18± 12.86	13.79± 5.89	0.47± 0.23
大腸内容物	0.03± 0.02	3.27± 4.89	67.63± 8.48	6.72± 1.70
胎児中分布	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	ND

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満
（ ）内は Kp 値：組織中濃度の対母体動物血漿中濃度比を表す

表 2.6.4-11　^{14}C-AJM300 を妊娠 18 日目のラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp））			
	投与 15 分後	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後
血漿	1624.3± 315.8 (1.00)	476.7± 77.4 (1.00)	85.2± 12.2 (1.00)	2.4± 0.8 (1.00)
血液	963.8± 160.3 (0.59)	281.0± 56.1 (0.59)	49.4± 8.2 (0.58)	ND
脳	18.1± 3.0 (0.01)	9.9± 1.6 (0.02)	1.1± 1.1 (0.01)	ND
心臓	244.3± 41.5 (0.15)	65.8± 19.3 (0.14)	11.9± 1.5 (0.14)	ND
肺	862.6± 656.9 (0.53)	856.7± 365.6 (1.80)	100.7± 85.9 (1.18)	ND
肝臓	11461.0± 1394.7 (7.06)	2422.4± 436.8 (5.08)	179.4± 58.5 (2.11)	5.3± 1.7 (2.21)
腎臓	1502.5± 276.7 (0.93)	267.2± 42.5 (0.56)	53.7± 38.7 (0.63)	2.0± 0.1 (0.83)
副腎	520.0± 118.7 (0.32)	92.8± 5.6 (0.19)	42.8± 46.1 (0.50)	ND
脾臓	316.7± 130.8 (0.19)	74.5± 5.0 (0.16)	16.3± 2.7 (0.19)	0.6± 0.5 (0.25)
膵臓	266.8± 36.2 (0.16)	127.2± 59.1 (0.27)	12.6± 1.8 (0.15)	ND
腸間膜リンパ節	635.6± 133.7 (0.39)	207.6± 11.7 (0.44)	76.3± 12.5 (0.90)	0.9± 0.8 (0.38)
子宮	294.3± 49.0 (0.18)	277.4± 108.1 (0.58)	68.1± 35.0 (0.80)	7.0± 1.9 (2.92)

表 2.6.4-11　14C-AJM300 を妊娠 18 日目のラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度（続き）

組織	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp））			
	投与 15 分後	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後
卵巣	296.2± 94.6 (0.18)	191.2± 64.1 (0.40)	33.2± 9.6 (0.39)	ND
乳腺	224.6± 26.8 (0.14)	414.1± 86.3 (0.87)	255.3± 106.0 (3.00)	149.6± 41.3 (62.33)
胃	21454.6± 7832.6 (13.21)	5847.0± 2637.8 (12.27)	361.4± 253.5 (4.24)	7.6± 2.5 (3.17)
十二指腸	17744.8± 11403.2 (10.92)	4954.4± 2695.5 (10.39)	786.0± 923.3 (9.23)	9.5± 8.2 (3.96)
空腸	3281.2± 2992.8 (2.02)	8237.4± 3481.2 (17.28)	1884.8± 1284.2 (22.12)	18.8± 10.7 (7.83)
回腸	3591.5± 691.4 (2.21)	7266.5± 2394.7 (15.24)	6392.0± 6235.3 (75.02)	44.7± 16.6 (18.63)
盲腸	264.7± 53.8 (0.16)	4723.4± 3683.0 (9.91)	5697.6± 3259.7 (66.87)	191.1± 91.7 (79.63)
結腸	246.5± 106.8 (0.15)	890.7± 552.8 (1.87)	3191.2± 2459.4 (37.46)	162.9± 89.6 (67.88)
胎盤	290.6± 51.8 (0.18)	163.3± 30.6 (0.34)	45.2± 16.3 (0.53)	15.3± 3.4 (6.38)
羊膜	74.6± 39.2 (0.05)	334.4± 114.2 (0.70)	383.5± 109.9 (4.50)	189.2± 28.5 (78.83)
羊水	ND	17.6± 20.8 (0.04)	1.7± 1.8 (0.02)	10.5± 3.3 (4.38)
胎児	14.7± 6.7 (0.01)	21.1± 7.6 (0.04)	24.3± 7.3 (0.29)	31.2± 10.0 (13.00)
胎児血液	18.1± 4.2 (0.01)	25.1± 4.5 (0.05)	26.2± 2.7 (0.31)	34.2± 12.5 (14.25)
胎児脳	6.6± 1.5 (0.00)	10.6± 2.5 (0.02)	5.4± 2.1 (0.06)	4.1± 0.6 (1.71)
胎児心臓	12.6± 4.9 (0.01)	16.4± 3.1 (0.03)	20.4± 0.8 (0.24)	14.6± 0.2 (6.08)
胎児肺	15.3± 4.9 (0.01)	24.6± 7.8 (0.05)	24.6± 4.0 (0.29)	24.9± 4.2 (10.38)
胎児肝臓	22.6± 9.2 (0.01)	26.7± 6.7 (0.06)	26.2± 4.0 (0.31)	24.8± 3.9 (10.33)
胎児腎臓	14.9± 2.1 (0.01)	20.1± 6.8 (0.04)	21.6± 4.6 (0.25)	24.3± 5.4 (10.13)
放射能残存率（% of dose）				
胃内容物	34.80± 13.22	4.33± 1.15	0.23± 0.02	0.12± 0.07
小腸内容物	26.13± 13.26	49.08± 11.38	26.57± 8.48	0.27± 0.11
大腸内容物	0.04± 0.02	14.85± 12.15	59.94± 6.43	10.83± 5.04
胎児中分布	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満
（ ）内は Kp 値：組織中濃度の対母体動物血漿中濃度比を表す

2.6.4.5　代謝

In vivo における代謝は、薬効及び毒性評価動物として使用されているラット及びイヌで検討した。*In vitro* における代謝は、マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した。各種試料中の AJM300 及び代謝物については HPLC-RAD 又は LC-MS/MS を用いて測定した。

2.6.4.5.1　推定代謝経路

In vivo 及び *in vitro* 代謝試験から AJM300 の代謝経路を図 2.6.4-8 のように推定した。

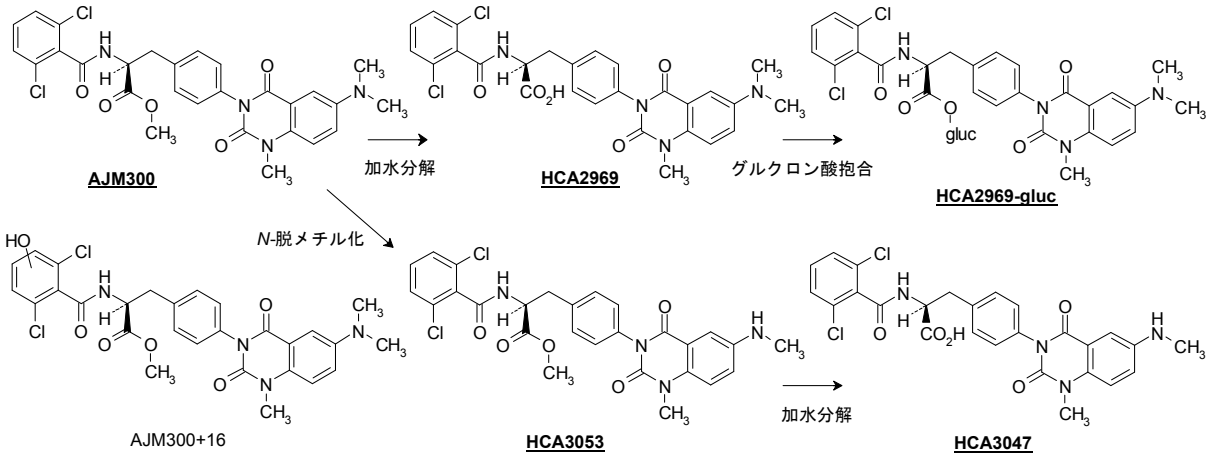


図 2.6.4-8　AJM300 の推定代謝経路

gluc：グルクロン酸

AJM300 は吸収された後、大部分が CES によるエステルの加水分解によって活性代謝物である HCA2969 に代謝される。さらにラット及びイヌでは、少量ではあるがカルボキシル基がグルクロン酸抱合される（HCA2969-gluc）。別の経路では、AJM300 のキナゾリンジオン環の 6 位の *N*-脱メチル体（HCA3053）、さらにエステルが加水分解された HCA3047 が生成する。そのほかにラット及びイヌ血漿中で質量数が「AJM300+16」の代謝物が認められた。

2.6.4.5.2　*In vitro* における代謝

2.6.4.5.2.1　AJM300 から HCA2969 への加水分解

〔第 4 部資料番号：4.2.2.4-5〕

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて、AJM300 から HCA2969 への水解活性を測定した。また、水解活性に対するエステラーゼ阻害剤の影響を検討した。水解活性には種差が認められ、ラット、ヒト、マウス、イヌの順に高値を示した。検討した 4 つのすべての種で、有機リン系化合物であるジクロルボス、カルボキシルエステラーゼ（CES）特異的な阻害剤であるビス-p-ニトロフェニルリン酸及びコリンエステラーゼ及び CES 阻害剤であるフッ化ナトリウムにより、水解活性は阻害された。そのほか、コリンエステラーゼ阻害剤であるエゼリン、アリルエステラーゼ阻害剤である 5, 5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)では水解活性の大きな低下は認められなかった。したがって、肝ミクロソーム中の CES が AJM300 から HCA2969 への加水分解に関与していると考えられた。

2.6.4.5.3　*In vivo* における代謝

2.6.4.5.3.1　ラットにおける代謝物の検索、同定及び定量

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.5-1、4.2.2.5-3、第 5 部資料番号：5.3.2.2-3〕

LC-MS/MS を用いて AJM300 投与後のラット血漿中の代謝物を検索した。検出された代謝物の保持時間及び CID スペクトルの主要フラグメントパターンを代謝物標準品と比較した結果、HCA2969、HCA3053、HCA3047 及び HCA2969-gluc が代謝物として同定された。そのほかに質量数が「AJM300+16」の代謝物が検出された。

AJM300M1 製剤（AJM300、メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムを[redacted]：[redacted]：[redacted]の割合で混合した固体分散化製剤）を絶食下の雄性ラットに AJM300 として 300 mg/kg の用量で経口投与したときの血漿中薬物濃度を LC-MS/MS により測定し、図 2.6.4-9 に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.6.4-12 に示した。血漿中の AJM300 由来の化合物の $AUC_{0\text{-}24h}$ は HCA2969 が最も高く、総 $AUC_{0\text{-}24h}$（AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 及び HCA2969-gluc の合計 $AUC_{0\text{-}24h}$）に対する $AUC_{0\text{-}24h}$ 比率は 81.4%であり、次いで HCA3047（12.0%）、AJM300（3.5%）、HCA2969-gluc（2.3%）、HCA3053（0.7%）の順に高かった。

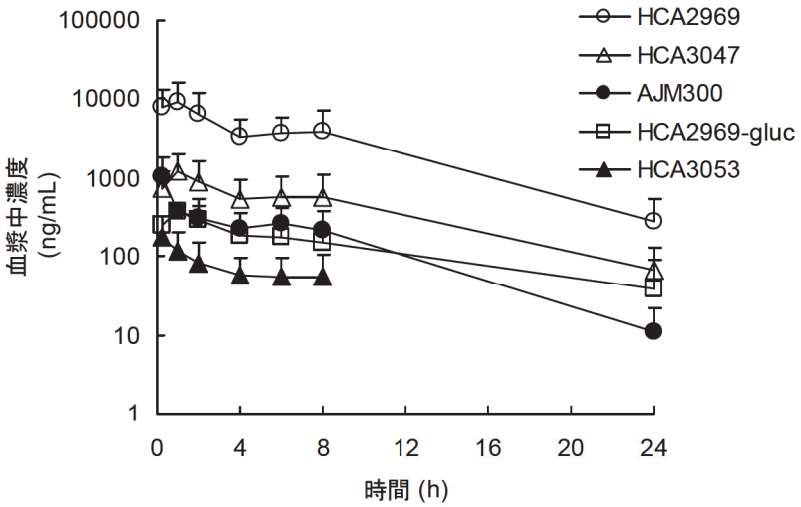


図 2.6.4-9　AJM300M1 製剤をラットに AJM300 として 300 mg/kg の用量で経口投与したときの AJM300 及びその代謝物の血漿中濃度推移　（3 例の平均値＋標準偏差）

表 2.6.4-12　AJM300M1 製剤をラットに AJM300 として 300 mg/kg の用量で経口投与したときの AJM300 及びその代謝物の薬物動態パラメータ

化合物	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
AJM300	0.25± 0.00	1060± 760	3290± 690	—
HCA2969	0.75± 0.43	9520± 6350	74000± 52900	5.73± 4.31
HCA3053	0.50± 0.43	179± 153	677± 390	—
HCA3047	1.00± 0.00	1200± 770	10600± 8300	—
HCA2969-gluc	1.00± 0.00	380± 104	2760± 810	—

3 例の平均値±標準偏差、－：算出せず
$AUC_{0\text{-}24h}$ は台形法で算出（24 時間以前の時点で定量限界未満になった場合は、最終定量値が得られた時点までの AUC）

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに投与したときの、AJM300 及び代謝物ごとの胆汁、糞及び尿中排泄率を測定し、表 2.6.4-13 に示した。^{14}C-AJM300 経口投与及び静脈内投与したときの胆汁中、糞中及び尿中では、排泄された放射能の大部分が HCA2969 であった。一方、胆汁中、糞中及び尿中に排泄された放射能のうち、未変化体（AJM300）として排泄された量はわずかであった。

表 2.6.4-13　ラット胆汁、糞及び尿中の代謝物排泄率

生体試料	投与経路（投与量）	投与後時間（h）	排泄された放射能（% of dose）*	AJM300 及び代謝物排泄率（% of dose）			
				AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047
胆汁	po (3 mg/kg)	0-48	39.9	1.1± 1.7	23.5± 4.8	0.2± 0.2	5.6± 1.1
	iv (0.3 mg/kg)	0-48	92.3	1.9± 1.4	79.2± 1.6	0.1± 0.1	4.7± 1.4
糞	po (3 mg/kg)	0-72	81.5	1.3± 0.4	62.5± 7.0	1.3± 0.2	15.1± 3.0
	iv (0.3 mg/kg)	0-72	93.9	ND	87.8± 5.2	ND	1.8± 3.1
尿	po (3 mg/kg)	0-72	6.8	ND	3.7± 3.4	ND	0.7± 0.8
	iv (0.3 mg/kg)	0-72	2.6	ND	ND	ND	ND

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満、*：2.6.4.6 排泄の項参照

2.6.4.5.3.2　イヌにおける代謝物の検索、同定及び定量

〔第 4 部資料番号：4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、第 5 部資料番号 5.3.2.2-3〕

ラットと同様に LC-MS/MS を用いて AJM300 投与後のイヌ血漿中の代謝物を検索した。検出された代謝物の保持時間及び CID スペクトルの主要フラグメントパターンを代謝物標準品と比較した結果、HCA2969、HCA3053、HCA3047 及び HCA2969-gluc が、代謝物として同定された。そのほかに質量数が「AJM300+16」の代謝物が検出された。

AJM300M1 製剤を絶食下の雄性イヌに AJM300 として 1 g/kg の用量で経口投与したときの血漿中薬物濃度を LC-MS/MS により測定し、図 2.6.4-10 に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.6.4-14 に示した。血漿中の AJM300 及びその代謝物の $AUC_{0\text{-}24h}$ は HCA2969 が最も高く、総 $AUC_{0\text{-}24h}$（AJM300、HCA2969、HCA3053 及び HCA3047 の合計 $AUC_{0\text{-}24h}$）に対する $AUC_{0\text{-}24h}$ 比率は 46.7%であり、次いで AJM300（45.4%）、HCA3047（5.5%）、HCA3053（2.4%）の順に高かった。なお、HCA2969-gluc については、測定法が確立されていなかったため、定量しなかった。

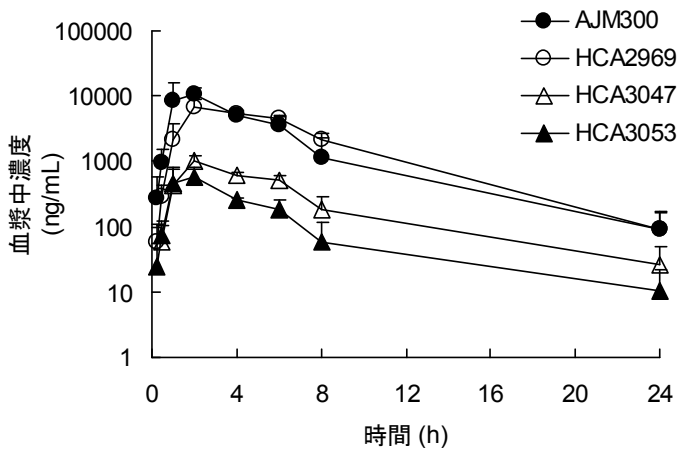


図 2.6.4-10　AJM300M1 製剤をイヌに AJM300 として 1 g/kg の用量で経口投与したときの AJM300 及びその代謝物の血漿中濃度推移　（3 例の平均値＋標準偏差）

〔第 4 部資料番号：4.2.2.4-2〕の図 1 を一部改変

表 2.6.4-14　AJM300M1 製剤をイヌに AJM300 として 1 g/kg の用量で経口投与したときの AJM300 及びその代謝物の薬物動態パラメータ

化合物	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
AJM300	1.67± 0.58	12700± 3300	51300± 12400	3.51± 0.76
HCA2969	2.67± 1.16	7180± 1530	51400± 2600	3.18± 0.77
HCA3053	1.33± 0.58	740± 118	2670± 820	－
HCA3047	2.00± 0.00	1010± 230	5910± 1180	－

3 例の平均値±標準偏差
$AUC_{0\text{-}24h}$は台形法で算出、－：算出せず

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性イヌに投与したときの、AJM300 及び代謝物ごとの胆汁、糞及び尿中排泄率を HPLC-RAD を用いて測定し、表 2.6.4-15 に示した。^{14}C-AJM300 経口投与及び静脈内投与したときの胆汁中、糞中及び尿中では、排泄された放射能の大部分が HCA2969 であった。一方、胆汁中、糞中及び尿中に排泄された放射能のうち、未変化体（AJM300）として排泄された量はわずかであった。また、ラットに比べて HCA3047 の排泄率が高値を示した。

表 2.6.4-15　イヌ胆汁、糞及び尿中の代謝物排泄率

生体試料	投与経路（投与量）	投与後時間（時間）	排泄された放射能*（% of dose）	AJM300 及び代謝物排泄率（% of dose）			
				AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047
胆汁	po（1 mg/kg）	0-48	40.7	0.4± 0.1	26.5± 2.8	0.1± 0.0	11.1± 1.6
	iv（0.3 mg/kg）	0-48	77.5	1.1± 0.0	60.0± 3.8	0.1± 0.1	14.9± 1.3
糞	po（1 mg/kg）	0-72	90.1	6.4± 10.0	59.6± 6.9	0.7± 0.3	21.2± 3.0
	iv（0.3 mg/kg）	0-72	89.4	ND	72.3± 0.6	0.2± 0.3	15.4± 1.3
尿	po（1 mg/kg）	0-72	6.4	<0.05	3.5± 0.6	0.1± 0.0	2.3± 0.2
	iv（0.3 mg/kg）	0-72	6.8	ND	4.7± 0.6	ND	1.8± 0.2

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満、*：2.6.4.6 排泄の項参照

2.6.4.5.4　生体内異性体変換

動物生体内における異性体変換は検討していないが、ヒト血漿試料の一部を用いて、AJM300 及び HCA2969 の光学異性体濃度を測定したところ、すべての試料で定量下限未満となり、生体内では光学異性体はほとんど生成しないと考えられた〔資料番号：5.3.2.2.4 参照〕。

2.6.4.5.5　薬物代謝酵素誘導

2.6.4.5.5.1　ラット肝薬物代謝酵素系への影響

〔第 4 部資料番号：4.2.2.4-6〕

AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 30、100 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、最終投与 24 時間後に体重、肝重量、ミクロソームたん白量、チトクローム P450 含量、チトクローム b5 含量及び各種薬物代謝酵素活性を測定した。その結果、AJM300 投与群は対照群と比較したとき、いずれの検討項目においても有意な差は認められず、AJM300 を反復投与することによるラット肝ミクロソーム中薬物代謝酵素の誘導及び阻害は認められなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 単回投与後の尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1 ラット

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-1〕

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中放射能累積排泄率を表 2.6.4-16 に示した。経口投与したときの投与 72 時間後までの糞中及び尿中には、それぞれ投与量の 81.5%及び 6.8%、投与 168 時間後までには 82.8%及び 8.3%と、大部分の放射能が排泄された。静脈内投与したときの投与 168 時間後までの糞中及び尿中には、それぞれ投与量の 94.5%及び 3.0%と、大部分の放射能が排泄された。経口及び静脈内投与共に主排泄経路は糞中であった。

表 2.6.4-16 ^{14}C-AJM300 をラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能累積排泄率（%）

時間 (h)	累積排泄率（% of dose）					
	経口投与			静脈内投与		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～8	1.5± 0.6	－	Not determined	2.0± 0.2	－	Not determined
0～24	2.4± 0.8	52.4± 14.6	54.8± 15.5	2.3± 0.3	65.3± 22.6	67.6± 22.4
0～48	4.9± 2.2	62.9± 17.2	67.9± 17.7	2.4± 0.4	90.4± 5.1	92.8± 5.0
0～72	6.8± 3.2	81.5± 9.5	88.3± 6.6	2.6± 0.6	93.9± 2.0	96.5± 2.2
0～96	7.8± 2.8	81.7± 9.4	89.6± 6.6	2.6± 0.6	93.9± 2.0	96.6± 2.2
0～120	8.1± 3.1	82.1± 9.1	90.2± 6.1	3.0 a)	94.4 a)	97.4 a)
0～144	8.2± 3.2	82.4± 8.9	90.5± 5.8	3.0 a)	94.4 a)	97.4 a)
0～168	8.3± 3.3	82.8± 8.5	91.1± 5.5	3.0 a)	94.5 a)	97.4 a)
ケージ洗浄（168 時間）		1.9± 1.3		0.1 a)		
屍体（168 時間）		ND		ND a)		

3 例の平均値±標準偏差、－：試料採取せず、ND：検出限界未満
a）2 例の平均値

2.6.4.6.1.2 イヌ

〔第 4 部資料番号：4.2.2.2-3〕

^{14}C-AJM300 を絶食下の雄性イヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中の累積放射能排泄率を表 2.6.4-17 に示した。経口投与したときの投与 48 時間後までの糞中及び尿中には、それぞれ投与量の 88.8%及び 6.3%、投与 168 時間後までには 90.4%及び 6.6%と、大部分の放射能が排泄された。静脈内投与したときの投与 168 時間後までの糞中及び尿中には、それぞれ投与量の 89.7%及び 7.0%と、大部分の放射能が排泄された。ラットと同様に、経口及び静脈内投与共に主排泄経路は糞中であった。

表 2.6.4-17　^{14}C-AJM300 をイヌに 1 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能累積排泄率（%）

時間 (h)	累積排泄率（% of dose）					
	経口投与			静脈内投与		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～8	4.6± 0.2	－	Not determined	5.7± 0.7	－	Not determined
0～24	6.0± 0.5	78.5± 4.6	84.5± 5.0	6.5± 0.5	53.1± 26.1	59.6± 25.9
0～48	6.3± 0.8	88.8± 1.4	95.1± 1.8	6.7± 0.6	88.7± 2.4	95.4± 2.0
0～72	6.4± 0.8	90.1± 1.8	96.4± 1.8	6.8± 0.6	89.4± 2.2	96.2± 1.8
0～96	6.5± 0.9	90.3± 1.7	96.8± 1.7	6.9± 0.7	89.6± 2.2	96.4± 1.8
0～120	6.5± 0.9	90.3± 1.7	96.8± 1.7	6.9± 0.6	89.7± 2.1	96.6± 1.7
0～144	6.6± 0.9	90.4± 1.7	97.0± 1.6	6.9± 0.7	89.7± 2.1	96.6± 1.7
0～168	6.6± 0.9	90.4± 1.7	97.0± 1.7	7.0± 0.7	89.7± 2.1	96.6± 1.7
ケージ洗浄（168 時間）	0.9 ± 0.6			0.4 ± 0.1		

3 例の平均値±標準偏差、－：試料採取せず

2.6.4.6.2　ラット反復投与後の尿糞中排泄

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-2〕

^{14}C-AJM300 を非絶食下の雄性ラットに 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの尿及び糞中の累積放射能排泄率を表 2.6.4-18 に示した。最終投与 48 時間後までの糞中には投与量の 93.1%と、大部分の放射能が排泄されたが、尿中への排泄量は 0.9%と、低値を示した。最終投与 168 時間後までの糞中及び尿中には、それぞれ投与量の 94.0%及び 0.9%の放射能が排泄された。屍体中の放射能残存率は投与量の 0.05%未満とわずかであり、反復投与においても投与された放射能は、そのほとんどが体外に排泄された。

表 2.6.4-18　^{14}C-AJM300 を雄性ラットに 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの総投与量に対する尿、糞及び合計の放射能累積排泄率（%）

時間	累積排泄率（% of dose）		
	尿	糞	尿+糞
初日投与 24 時間後	0.1± 0.0	9.6± 1.0	9.7± 1.0
2 日目投与 24 時間後	0.3± 0.1	23.5± 1.6	23.8± 1.6
3 日目投与 24 時間後	0.4± 0.1	38.4± 1.3	38.8± 1.3
4 日目投与 24 時間後	0.6± 0.1	50.4± 1.8	51.0± 1.8
5 日目投与 24 時間後	0.6± 0.1	63.8± 1.6	64.5± 1.5
6 日目投与 24 時間後	0.8± 0.2	77.5± 1.7	78.3± 1.8
7 日目投与 24 時間後	0.9± 0.2	88.4± 3.4	89.3± 3.4
7 日目投与 48 時間後	0.9± 0.2	93.1± 1.3	94.0± 1.4
7 日目投与 72 時間後	0.9± 0.2	93.9± 0.8	94.8± 0.9
7 日目投与 96 時間後	0.9± 0.2	93.9± 0.8	94.8± 0.9
7 日目投与 120 時間後	0.9± 0.2	93.9± 0.8	94.9± 0.9
7 日目投与 144 時間後	0.9± 0.2	94.0± 0.8	94.9± 0.9
7 日目投与 168 時間後	0.9± 0.2	94.0± 0.8	94.9± 0.9
ケージ洗浄液（7 日目投与 168 時間後）	<0.05		
屍体（7 日目投与 168 時間後）	<0.05		

5 例の平均値±標準偏差

2.6.4.6.3 単回投与後の胆汁中排泄

2.6.4.6.3.1 ラット

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-3〕

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性ラットに ^{14}C-AJM300 を 3 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの、胆汁中、糞中及び尿中放射能累積排泄率を表 2.6.4-19 に示した。経口投与及び静脈内投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中放射能累積排泄率は、投与量の 39.9%及び 92.3%であった。静脈内投与では、消化管内容物及び糞中に排泄された放射能量の合計は投与量の 3%未満と低かったことから、経口投与における消化管内容物及び糞中に排泄された放射能量の合計（約 51.5%）は、吸収されずに排泄された放射能量と考えられた。^{14}C-AJM300 の単回経口投与及び静脈内投与では、尿中に排泄された放射能量は投与量の 1.2%及び 3.3%と低値を示した。これらの結果より、ラットでは胆汁を介した糞中排泄が主たる排泄経路と考えられた。

表 2.6.4-19 胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C-AJM300 を 3 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、糞中及び尿中放射能累積排泄率（%）

時間 (h)	累積排泄率（% of dose）					
	po			iv		
	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿
0～0.5	－	－	－	32.4± 4.6	－	－
0～2	－	－	－	70.0± 4.1	－	－
0～4	20.2± 5.8	－	－	－	－	－
0～8	30.3± 8.4	－	－	－	－	－
0～24	37.5± 9.2	29.0± 9.7	0.9± 0.4	91.2± 4.5	2.0± 1.2	3.3± 1.9
0～48	39.9± 8.6	35.7± 13.1	1.2± 0.5	92.3± 4.2	2.7± 1.0	3.3± 1.9
消化管内容物（48h）		15.8± 22.2		0.1± 0.1		
屍体（48h）		0.6± 0.6		0.7± 0.7		

3 例の平均値±標準偏差、－：試料採取せず

2.6.4.6.3.2 イヌ

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-4〕

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性イヌに ^{14}C-AJM300 を 1 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの、胆汁中、糞中及び尿中放射能累積排泄率を表 2.6.4-20 に示した。経口投与及び静脈内投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中放射能累積排泄率は、投与量の 40.7%及び 77.5%であった。これらの結果から、ラットと同様に胆汁を介した糞中排泄が主たる排泄経路と考えられた。

表 2.6.4-20　胆管カニュレーションを施したイヌに ^{14}C-AJM300 を 1 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.3 mg/kg の用量で静脈内投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、糞中及び尿中放射能累積排泄率（%）

時間 (h)	累積排泄率（% of dose）					
	po			iv		
	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿
0～0.5	0.0± 0.0	－	－	0.0± 0.0	－	－
0～2	7.1± 8.8	－	－	35.7± 17.6	－	－
0～4	24.6± 9.1	－	－	62.7± 10.4	－	－
0～8	33.1± 3.3	－	3.9± 0.6	72.3± 7.2	－	3.3± 0.7
0～24	39.3± 4.8	43.4± 2.6	5.4± 1.1	76.8± 4.8	9.2± 0.5	4.5± 1.5
0～48	40.7± 6.0	48.2± 5.0	5.6± 1.2	77.5± 4.4	13.9± 4.3	4.6± 1.5
ケージ洗浄液（48h）		0.5± 0.1			0.2± 0.1	

3 例の平均値±標準偏差、－：試料採取せず

2.6.4.6.4　腸肝循環

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-5〕

2.6.4.6.3.1 項で得られた単回経口投与後の 8 時間後までの胆汁を、別の胆管カニュレーションを施した絶食下の雄性ラットに 1 mL/body の用量で十二指腸内に投与した。投与 48 時間後までの胆汁中及び尿中の放射能累積排泄率の合計は投与量の 10%未満と低値を示し、腸肝循環を介して再吸収される放射能は少ないと考えられた。

2.6.4.6.5　乳汁への移行

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-6〕

^{14}C-AJM300 を分娩後 9 日目の哺育中ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 15 分後に 329.3 ng eq./mL を示した後、1 時間後に最高濃度 345.1 ng eq./mL に達した。その後乳汁中放射能濃度は経時的に低下し、投与 48 時間後には最高濃度の 3%（9.4 ng eq./mL）にまで減少した。同時に測定した母体血漿中放射能濃度は、投与 15 分後に最高濃度 756.8 ng eq./mL を示した後、経時的に放射能濃度は低下し、投与 48 時間後には最高濃度の 0.1%（0.8 ng eq./mL）にまで減少した。

投与 1 時間後以降の乳汁中放射能濃度は、同時に測定した母体血漿中放射能濃度より高濃度で推移し、投与 4 時間後では母体血漿の 4.28 倍、8 時間では 5.30 倍、24 時間では 10.17 倍を示し、母体血漿より消失が緩慢である傾向が認められた。しかしながら、投与 24 時間後以降は母体血漿と平行に推移して消失することから、投与された放射能が長期にわたって乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.6.6　ラットの胆汁中排泄に関与するトランスポーター

2.6.4.6.6.1　EHBR を用いた検討

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-7、4.2.2.5-8、4.2.2.5-9、4.2.2.5-10〕

Mrp2（有機アニオン性化合物の肝細胞から胆汁への排泄に関与する ATP 依存性の ABC トランスポーター）が欠損したラット（EHBR）及び正常ラット（SD ラット）に胆管カニュレーションを施し、^{14}C-HCA2969 を 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁、尿及び糞中放射能累積排泄率を表 2.6.4-21 に示した。また、絶食下の EHBR 及び SD ラットに ^{14}C-HCA2969 を 0.3 mg/kg

の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4-22 に示した。投与 2 時間後までの胆汁中放射能排泄率は、SD ラットが 82.5%、EHBR が 47.3%であり、EHBR の胆汁中放射能排泄は、SD ラットよりも緩やかであった。また、EHBR の血漿中放射能濃度は SD ラットよりも高濃度で推移し、EHBR の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ は SD ラットの約 3 倍であった。以上の結果から、ラットにおける HCA2969 の胆汁中排泄には少なくとも Mrp2 が関与していると考えられた。

表 2.6.4-21　胆管カニュレーションを施した SD ラット及び EHBR に ^{14}C-HCA2969 を 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁、尿及び糞中放射能累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率（% of dose）					
	SD ラット			EHBR		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0～0.083	1.0± 0.6	－	－	0.1± 0.0	－	－
0～0.167	7.8± 2.9	－	－	1.1± 0.6	－	－
0～0.25	18.1± 6.5	－	－	3.5± 1.6	－	－
0～0.5	46.4± 11.9	－	－	16.2± 4.4	－	－
0～1	70.3± 11.1	－	－	34.4± 7.6	－	－
0～2	82.5± 6.8	－	－	47.3± 10.7	－	－
0～24	98.0± 2.0	2.3± 1.0	0.2± 0.2	89.8± 2.6	9.7± 1.6	0.2± 0.1
0～48	98.4± 2.0	2.3± 1.0	0.2± 0.1	91.5± 2.9 a)	9.1± 1.2 a)	0.4± 0.1 a)
消化管内容物（48h）		<0.05		<0.05		
屍体（48h）		0.6± 0.7		0.8± 0.7		

4 例の平均値±標準偏差、－：試料採取せず、
a) 3 例

表 2.6.4-22　SD ラット及び EHBR に ^{14}C-HCA2969 を 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

動物種	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq. ·h/mL)	$t_{1/2}$（h） a)
SD ラット	1285± 356	1.14± 0.14
EHBR	3970± 500	1.71± 0.14

4 例の平均値±標準偏差
$AUC_{0\text{-}24h}$ は台形法で算出（24 時間以前の時点で定量限界未満になった場合は、最終定量値が得られた時点までの AUC）
a) 投与後 1～4 時間までの血漿中濃度から算出

2.6.4.6.6.2　ラット肝有機アニオントランスポーターの関与

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-12（参考）、4.2.2.5-13（参考）〕

ラット肝有機アニオントランスポーターである rOatp1 及び rOatp4 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて ^{3}H-HCA2969 の関与を検討したところ、rOatp1 を介した取り込み量は 4.31± 1.93 pmol/oocyte（同一ロットのコントロール細胞への取り込み量は 0.06± 0.08）、rOatp4 を介した取り込み量は 0.92± 0.20 pmol/oocyte（同一ロットのコントロール細胞への取り込み量は 0.05± 0.01）であった。HCA2969 はこれらのトランスポーターの基質となることが示唆された。

2.6.4.6.7　トランスポーターの検討

〔第 4 部資料番号：4.2.2.5-11（参考）〕

マウスの ABC トランスポーターである Mdr 1a/b 及び Bcrp をノックアウト（KO）したマウスにおける HCA2969 の血漿中濃度及び組織内濃度を検討した。^{3}H-HCA2969 を非絶食下のこれらのマウスに 2 μg/kg の用量で静脈内投与したときの Mdr 1a/b KO マウスの血漿中濃度は、投与 3 時間後

まで FVB マウス（これらのトランスポーターが正常に機能している wild-type のマウス）よりも高く推移し、AUC は FVB マウスと比較して有意に高く、約 1.7 倍の値を示した。脳中濃度対血漿中濃度比は、FVB マウスと比較して有意に高かったが、その値は 1.3 程度であり、HCA2969 の脳への分布においては Mdr 1a/b の関与は少ないと考えられた。肝臓中濃度対血漿中濃度については、FVB マウスと比較して高い傾向を示したが、有意な差ではなかった。

Bcrp KO マウスの血漿中濃度は、FVB マウスとほぼ同様な推移を示した。AUC、脳中濃度対血漿中濃度比及び肝臓中濃度対血漿中濃度比は、FVB マウスと比較して有意な差は認められなかった。したがって、HCA2969 の脳及び肝臓への分布には Bcrp の関与はほとんどないと考えられた。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた検討のため、2.7.2　臨床薬理試験の項に記載した〔2.7.2.2.1.4 項参照〕。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験はなし。

2.6.4.9 考察及び結論

^{14}C-AJM300 をラットに 1、3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与 0.25 時間後に C_{max} を示し、4.24～6.66 時間の $t_{1/2}$ で減少した。また、^{14}C-AJM300 をイヌに 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与 0.42～0.58 時間後に C_{max} を示し、3.80～4.51 時間の $t_{1/2}$ で減少した。また、反復投与による明確な蓄積性は認められなかった。AJM300 経口投与時の HCA2969 の BA は、ラットで 11.7%～20.1%、イヌで 32.8%～43.8%と、イヌで高い傾向が認められた。

AJM300 をラット及びイヌに投与したときの AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度推移を検討したところ、AJM300 から HCA2969 への加水分解の程度に種差が認められた。AJM300 をラットに 3～30 mg/kg の用量で経口投与したときの AJM300 の変換率（AJM300 と HCA2969 の AUC の合計に対する HCA2969 の AUC の割合）は、90%～96%であった。同様に 0.3～3 mg/kg の用量におけるイヌの変換率は 59%～63%であり、ラットと比較して低値を示した。さらに国内第 I 相試験（AJM300/CP3 試験）における変換率は 82%～83%（ラット及びイヌの試験条件に近い条件として、空腹時単回投与、また、投与量は 240～480 mg を選択）と算出された。以上のように *in vivo* における変換率には種差が認められ、ラット、ヒト、イヌの順に高かった（表 2.6.4-23 参照）。一方、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において AJM300 から HCA2969 への加水分解を検討した結果、水解活性に種差が認められ、ラット、ヒト、イヌの順に高く *in vivo* の変換率の種差を反映しているものと考えられた。

表 2.6.4-23　AJM300 経口投与後の AJM300 及び HCA2969 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$、並びに変換率

動物種	投与量	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）		変換率（%）
		AJM300	HCA2969	
ラット	3 mg/kg	78.1	1880	96
	10 mg/kg	411	3520	90
	30 mg/kg	610	10700	95
イヌ	0.3 mg/kg	373	542	59
	1 mg/kg	1293	2215	63
	3 mg/kg	3190	4818	60
ヒト	240 mg	800.060	3938.697	83
	480 mg	1499.777	6612.392	82

$AUC_{0\text{-}24h}$は台形法で算出（24 時間以前の時点で定量限界未満になった場合は、最終定量値が得られた時点までの AUC）
変換率（%）= HCA2969 の AUC÷（AJM300 及び HCA2969 の AUC の合計）× 100

^{14}C-AJM300 をラットに経口投与したときの組織中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の減少とともに速やかに減少した。組織中放射能濃度は投与 24 時間後には最高濃度の 2%未満にまで減少し、投与 72 時間後にはほとんどの組織で検出限界未満にまで減少した。ラットと同様に、イヌにおいても組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度の減少とともに速やかに減少した。投与 24 時間後の組織中放射能濃度は、投与 30 分後の 15%以下にまで減少し、さらに、投与 168 時間後にはほとんどの組織で検出限界未満にまで減少した。以上のように、ラット及びイヌ共に組織に放射能が残留する傾向は認められなかった。また、脳中濃度の Kp 値は、ラットで 0.01～0.04、イヌで 0.06～0.07 であり、放射能の中枢組織への移行は低かった。

ラット及びイヌの排泄試験及び胆汁、糞及び尿中代謝物組成の結果から、ラット及びイヌにおける AJM300 の主排泄経路は、HCA2969 に代謝された後の胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。この HCA2969 の胆汁中排泄機構についてトランスポーターの関与を検討した。EHBR を用いた検討の結果、ラットにおける HCA2969 の胆汁中排泄には少なくとも Mrp2 が関与していると考えられた。また、ラットの肝有機アニオントランスポーターである Oatp1 及び Oatp4 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いた検討の結果、HCA2969 はこれらのトランスポーターを介して肝臓に取り込まれることが示唆されている。以上のことから、ラットにおいて AJM300 は HCA2969 に加水分解された後、少なくとも Oatp1 及び Oatp4 を介して血液中から肝細胞内に取り込まれ、Mrp2 を介して肝細胞内から胆汁中に排泄されると考えられた。^{14}C-AJM300 投与後のラットにおいて肝臓を始めとする組織に放射能が残留する傾向が認められなかったのは、このような能動輸送機構により HCA2969 が生体内から速やかに胆汁中排泄されることが理由の一つとして考えられる。ヒトにおいても、ラットと同様に肝トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2）による能動輸送機構の関与が示唆されており〔2.7.2.2.1 項参照〕、AJM300 の主排泄経路は HCA2969 の胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

ラット及びイヌにおける AJM300 の体内動態の概略を図 2.6.4-11 に示す。

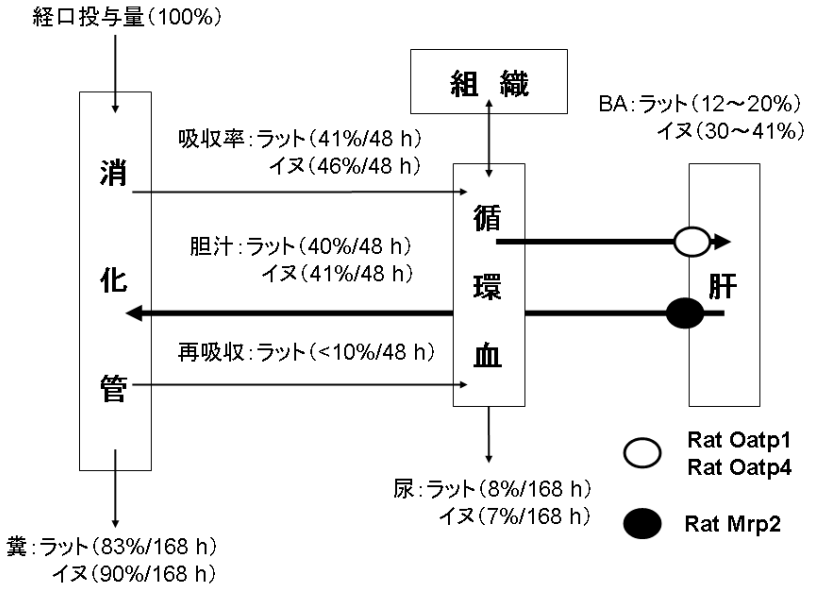


図 2.6.4-11　AJM300 の体内動態

以上のように、ラット、イヌ、及びヒトにおいて、AJM300 を経口投与後の AJM300 から HCA2969 への水解活性には種差が認められるものの、代謝物組成、組織内分布、排泄経路及び肝トランスポーターによる HCA2969 の胆汁中排泄機構については種によらず同様であると考えられる。

2.6.4.10　　図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

目　次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 11
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 17
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 18
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿たん白との結合 23
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 25
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 29
2.6.5.9　薬物動態試験：*In vivo* における代謝 30
2.6.5.10　薬物動態試験：*In vitro* における代謝試験 34
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 35
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 36
2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄 38
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 41
2.6.5.15　薬物動態試験：その他 47

略号一覧

略号	内容
5-ASA	5-Aminosalicylic acid、5-アミノサリチル酸
ABC	ATP binding cassette
AUC	Area under the concentration-time curve、血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability、バイオアベイラビリティ、生物学的利用率
BCRP	Breast cancer resistance protein、ABCG2、MXR
C_{max}	Maximum plasma concentration、最高血漿中濃度
CES1, CES2	Carboxylesterase 1, 2
CL_{tot}	Total clearance、全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450、チトクロム P450
EHBR	Eizai Hyper-bilirubinemia Rat、先天性高ビリルビン血症ラット
eq.	equivalent、当量
HPLC	High performance liquid chromatography、高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration required for 50％ inhibition、50％阻害濃度
K_i	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry、液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LSC	Liquid Scintillation Counter、液体シンチレーションカウンター
MDR1	Multidrug resistance 1、ABCB1、P 糖たん白質
MRP1	Multidrug resistance-associated protein 1、ABCC1
MRP2/Mrp2	Multidrug resistance-associated protein 2、ABCC2/Abcc2、cMOAT
MRP3	Multidrug resistance-associated protein 3、ABCC3
NAT	N-Acetyl-transferase：N-アセチル抱合酵素
ND	Not detected、検出限界未満
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide1B1、SLCO1B1、OATP2
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide1B3、SLCO1B3、OATP8
RAD	Radiodetector、放射能連続検出器
$t_{1/2}$	Elimination half-life、血漿中濃度消失半減期
T_{max}	Time of maximum concentration、最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP glucuronosyl transferase、UDP-グルクロン酸転移酵素、
V_z	Volume of distribution、終末相分布容積
水解	加水分解

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質もしくは分析対象	実施施設	試験番号	記載箇所
分析法						
血漿中濃度分析法バリデーション試験	ラット（SD）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-1〕
			AJM300、HCA2969、HCA3047	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-2〕 〔4.2.2.1-3〕
			AJM300、HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-4〕
			HCA2969-gluc	味の素製薬	AM[redacted]E-106	〔4.2.2.4-1〕
			AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 HCA2969-gluc	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-16〕
	イヌ（ビーグル）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-5〕 〔4.2.2.1-8〕
			AJM300、HCA2969、HCA3047	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-6〕 〔4.2.2.1-7〕
	マウス（BALB/cAnN）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-9〕
	マウス（B6C3F$_1$）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-10〕 〔4.2.2.1-11〕
	マウス（B6C3F$_1$）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-12〕
	マウス（ICR）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-13〕
			AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 HCA2969-gluc	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-17〕
	ウサギ（NZW）血漿	該当せず	AJM300、HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.1-14〕 〔4.2.2.1-15〕

[redacted] 味の素製薬：味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社） [redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質もしくは分析対象	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収						
ラット単回投与時の血漿中放射能濃度	ラット	経口投与：1、3、10 mg/kg 静脈内投与：0.3 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.2-1〕
ラット単回投与時の血漿中濃度	ラット	経口投与：3、10、30 mg/kg 静脈内投与：0.3 mg/kg	AJM300 HCA2969	味の素製薬	AM[redacted]E-105	〔4.2.2.2-2〕
イヌ単回投与時の血漿中放射能濃度	イヌ	経口投与：0.3、1、3 mg/kg 静脈内投与：0.3 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.2-3〕 〔4.2.2.2-4〕
吸収部位	ラット	消化管ループ内投与：2～3 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.2-5〕
ラット反復投与時の血漿中放射能濃度	ラット	経口投与：3 mg/kg、1 日 1 回 7 日間	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.5-2〕
摂餌の影響	イヌ	経口投与：40 mg	AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.2-6〕
分布						
ラット単回投与時の組織中放射能濃度及び血球移行率	ラット	経口投与：3 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.3-1〕
有色ラット単回投与時の組織中放射能濃度	有色ラット	経口投与：3 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.3-2〕
イヌ単回投与時の組織中放射能濃度及び血球移行率	イヌ	経口投与：1 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.3-3〕 〔4.2.2.2-3〕
血漿たん白結合	マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿	*In vitro* AJM300：　0.9～9 μmol/L HCA2969：　3～30 μmol/L	^{14}C-AJM300 ^{14}C-HCA2969	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.3-4〕
妊娠ラットにおける胎盤･胎児移行性	妊娠ラット	経口投与：3 mg/kg	^{14}C-AJM300	[redacted]	[redacted]	〔4.2.2.3-5〕
代謝						
血漿中代謝物組成	ラット	経口投与：AJM300 として 300 mg/kg	AJM300M1 製剤	味の素製薬	AM[redacted]E-105 AM[redacted]E-106	〔4.2.2.2-2〕 〔4.2.2.4-1〕
	イヌ	経口投与：AJM300 として 1 g/kg	AJM300M1 製剤	味の素製薬	AM[redacted]E-107	〔4.2.2.4-2〕

[redacted]　味の素製薬：味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社）[redacted]