## 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 生体試料中代謝物組成 | ラット尿及び糞 | 経口投与： 3 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-1〕 |
| | ラット胆汁 | 経口投与： 3 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-3〕 |
| | イヌ尿及び糞 | 経口投与： 1 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.4-3〕 |
| | イヌ胆汁 | 経口投与： 1 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.4-4〕 |
| 代謝酵素の同定 | マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソーム | *In vitro*：10 μmol/L | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.4-5〕 |
| 代謝物の検索及び同定 | ラット血漿 | 経口投与：AJM300 として 300 mg/kg | AJM300M1 製剤 | 味の素製薬 | AM[redacted]E-101 | 〔5.3.2.2-3〕 |
| | イヌ血漿 | 経口投与：AJM300 として 1 g/kg | | | | |
| | ヒト血漿 | 経口投与：960 mg | AJM300 錠 | | | |
| 肝薬物代謝酵素の誘導 | ラット | 経口投与：30、100、300 mg/kg、1 日 1 回 14 日間 | AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.4-6〕 |

[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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 排泄 | | | | | | |
| ラット単回投与後の尿糞中排泄 | ラット | 経口投与：3 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-1〕 |
| イヌ単回投与後の尿糞中排泄 | イヌ | 経口投与：1 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.2-3〕 |
| ラット反復投与時の尿糞中排泄 | 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〕 |
| ラット単回投与後の胆汁中排泄 | ラット | 経口投与：3 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-3〕 |
| イヌ単回投与後の胆汁中排泄 | イヌ | 経口投与：1 mg/kg<br>静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-4〕 |
| ラット単回投与後の腸肝循環 | ラット | ラットに被験物質を投与後の胆汁を十二指腸内投与：<br>1 mL/body | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-5〕 |
| 哺乳ラット単回経口投与時の乳汁移行性 | 哺育ラット | 経口投与：3 mg/kg | $^{14}$C-AJM300 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-6〕 |
| 正常ラットにおける HCA2969 静脈内投与時の血漿中動態及び胆汁排泄 | ラット | 静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-HCA2969 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-7〕<br>〔4.2.2.5-9〕 |
| EHBR における HCA2969 静脈内投与時の血漿中動態及び胆汁排泄 | EHBR | 静脈内投与：0.3 mg/kg | $^{14}$C-HCA2969 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-8〕<br>〔4.2.2.5-10〕 |
| ラット有機アニオントランスポーター評価 | rOatp1, OATP1B1, OATP1B3 発現 oocytes | *In vitro*： 1 μmol/L | $^{3}$H-HCA2969 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-12〕 |
| | rOatp4, OATP1B3*1, OATP1B3*2 発現 oocytes | *In vitro*： 1 μmol/L | $^{3}$H-HCA2969 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-13〕 |
| Mdr 1a/b ノックアウトマウス、Bcrp ノックアウトマウスにおける血漿中濃度推移及び組織内分布 | FVB マウス<br>Mdr 1a/b ノックアウトマウス<br>Bcrp ノックアウトマウス | 静脈内投与：2 μg/kg | $^{3}$H-HCA2969 | [redacted] | [redacted] | 〔4.2.2.5-11〕 |

[redacted]

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

| 動物種（系統） | ラット（SD） | | | | ラット（SD） | | | ラット（SD） | | ラット（SD） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| サンプル | 血漿 | | | | 血漿 | | | 血漿 | | 血漿 |
| 分析機器 | LC-MS/MS | | | | LC-MS/MS | | | LC-MS/MS | | LC-MS/MS |
| 分析対象 | AJM300 | HCA2969 | HCA3053 | HCA3047 | AJM300 | HCA2969 | HCA3047 | AJM300 | HCA2969 | HCA2969-gluc |
| 範囲（ng/mL） | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 2～500 | 2～500 | 2～500 | 3.00～500 | 3.00～500 | 10.0～2500 |
| 真度：（Bias） | | | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | 7.6～12.6 | 2.5～13.4 | 4.2～12.4 | 1.3～10.2 | 1.8～9.9 | 4.0～6.7 | 0.7～11.1 | -11.7～2.5 | -8.0～1.0 | 0～9[a)] |
| 日間変動（%） | 6.2～7.6 | 5.0～7.0 | 5.2～12.1 | 3.3～5.5 | -1.7～7.5 | 1.3～3.5 | 2.0～7.0 | -2.8～1.0 | 1.8～5.3 | 1～3[a)] |
| 精度： | | | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | 3.6～6.9 | 3.6～6.1 | 2.9～5.4 | 3.1～3.8 | 2.4～3.1 | 2.5～3.2 | 0.8～5.7 | 2.0～6.0 | 1.1～3.5 | 3～8 |
| 日間変動（%） | 4.3～6.7 | 6.1～8.6 | 4.4～5.4 | 3.9～7.4 | 3.1～4.0 | 3.1～5.8 | 6.9～8.2 | 3.0～4.4 | 1.9～4.1 | 6～11 |
| 短期保存安定性 | 4 時間（氷冷下） | | | | 4 時間（室温） | | | —[a)] | | 2 時間（氷冷下） |
| 凍結融解安定性 | 3 サイクル | | | | 2 サイクル | | | —[a)] | | 1 サイクル |
| 長期保存安定性 | 91 日（-80℃） | | | | 182 日（-80℃）[c)] | | | —[b)] | | 2 日（-80℃） |
| 試験番号 | [redacted] | | | | [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] | | | [redacted]、[redacted] | | AM[redacted]E-106 |
| 対象となる試験 | AM[redacted]E-105 | | | | | | | | | AM[redacted]E-106 |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.1-1〕 | | | | 〔4.2.2.1-2〕、〔4.2.2.1-3〕[c)] | | | 〔4.2.2.1-4〕 | | 〔4.2.2.4-1〕 |

a) ラット血漿中 AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 濃度分析法バリデーション試験〔4.2.2.1-1 参照〕により、4 時間（氷冷下）及び凍結融解 3 サイクルの安定性を保証
b) LC-MS/MS によるラット血漿中 AJM300、HCA2969、HCA3047 の保存安定性試験〔4.2.2.1-3 参照〕により、182 日（-80℃）の安定性を保証
c) 長期保存安定性試験のみ
追記：真度は理論値を 0 とした時の誤差で表示した

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

| 動物種（系統） | イヌ（ビーグル） | | | | イヌ（ビーグル）[a] | | イヌ（ビーグル）[c] | | マウス（BALB/cAnN） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| サンプル | 血漿 | | | | 血漿 | | 血漿 | | 血漿 | |
| 分析機器 | LC-MS/MS | | | | LC-MS/MS | | LC-MS/MS | | LC-MS/MS | |
| 分析対象 | AJM300 | HCA2969 | HCA3053 | HCA3047 | HCA3053 | HCA3047 | AJM300 | HCA2969 | AJM300 | HCA2969 |
| 範囲（ng/mL） | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 3.0～500.0 | 2～500 | 2～500 | 3.0-500.0 | 3.0-500.0 |
| 真度：（Bias） | | | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | 0.0～6.0 | 3.5～4.8 | 8.7～13.8 | 3.3～9.0 | -6.1～-2.5 | -7.5～6.3 | -2.1～1.0 | 2.2～2.7 | 8.6～13.6 | 4.9～13.5 |
| 日間変動（%） | 3.4～6.4 | 1.8～7.9 | 6.6～11.6 | -0.5～6.7 | —[b] | —[b] | -3.4～1.1 | 1.4～3.0 | —[d] | —[d] |
| 精度： | | | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | 1.9～8.5 | 2.1～6.0 | 1.9～10.8 | 3.2～8.1 | 6.2～8.7 | 4.6～5.8 | 1.2～3.1 | 1.0～4.5 | 6.3～8.7 | 3.1～11.6 |
| 日間変動（%） | 2.6～7.2 | 2.7～8.0 | 4.8～6.8 | 4.5～5.9 | —[b] | —[b] | 2.0～2.6 | 2.0～2.9 | —[d] | —[d] |
| 短期保存安定性 | 4 時間（氷冷下） | | | | —[b] | | 4 時間（氷冷下） | | —[d] | |
| 凍結融解安定性 | 3 サイクル | 3 サイクル | 2 サイクル | 3 サイクル | | | 2 サイクル | | | |
| 長期保存安定性 | 96 日（-80℃） | | | | | | 179 日（-80℃）[e] | | | |
| 試験番号 | [redacted] | | | | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | |
| 対象となる試験 | AM[redacted]E-107 | | | | AM[redacted]E-107 | | | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.1-5〕 | | | | 〔4.2.2.1-8〕 | | 〔4.2.2.1-6〕、〔4.2.2.1-7〕[e] | | 〔4.2.2.1-9〕 | |

a) イヌ血漿中 AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 濃度分析法におけるバリデーション試験〔4.2.2.1-5 参照〕において、AJM300 及び HCA2969 は既にバリデーションされていることから、HCA3053 及び HCA3047 についてバリデーションを実施

b) イヌ血漿中 AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 濃度分析法におけるバリデーション試験〔4.2.2.1-5 参照〕の改良分析法のため、Partial Validation 試験とし、当該項目は実施せず

c) HCA3047 については、凍結融解の安定性が確保できなかったため、測定対象から除外

d) LC-MS/MS によるマウス血漿中 AJM300、HCA2969 濃度測定法バリデーション試験〔4.2.2.1-10 参照〕と同様の分析方法のため、パーシャルバリデーション試験とし、当該項目は実施せず

e) 長期保存安定性試験のみ

追記：真度は理論値を 0 とした時の誤差で表示した

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

| 動物種（系統） | マウス（B6C3F$_1$） | | マウス（B6C3F$_1$） | | マウス（ICR） | | ウサギ（NZW） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| サンプル | 血漿 | | 血漿 | | 血漿 | | 血漿 | |
| 分析機器 | LC-MS/MS | | LC-MS/MS | | LC-MS/MS | | LC-MS/MS | |
| 分析対象 | AJM300 | HCA2969 | AJM300 | HCA2969 | AJM300 | HCA2969 | AJM300 | HCA2969 |
| 範囲（ng/mL） | 4～1000 | 4～1000 | 6.00～1000 | 6.00～1000 | 6.00～1000 | 6.00～1000 | 2～500 | 2～500 |
| 真度：（Bias） | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | -3.6～1.4 | -2.1～2.6 | 1.9～9.0 | 4.0～8.7 | -0.3～1.0 | -1.0～0.0 | 2.5～3.7 | 1.8～3.4 |
| 日間変動（%） | -4.2～0.1 | -2.0～0.8 | 4.3～7.5 | 6.0～8.1 | —[c] | —[c] | 2.7～4.3 | 3.4～5.4 |
| 精度： | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | 1.1 | 1.2～2.0 | 2.6～6.5 | 1.0～3.8 | 1.0～2.0 | 0.6～1.0 | 2.2～3.5 | 1.6～3.2 |
| 日間変動（%） | 1.2～1.3 | 2.1～2.5 | 2.2～4.7 | 2.4～2.8 | —[c] | —[c] | 2.1～3.2 | 2.5～4.1 |
| 短期保存安定性 | 4時間（氷冷下） | | —[a] | | —[a] | | 4時間（氷冷下） | |
| 凍結融解安定性 | 3サイクル | | —[a] | | 3サイクル[a] | | 3サイクル | |
| 長期保存安定性 | 179日（-80℃）[d] | | —[b] | | —[b] | | 182日（-80℃）[e] | |
| 試験番号 | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | |
| 対象となる試験 | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.1-10〕、〔4.2.2.1-11〕[d] | | 〔4.2.2.1-12〕 | | 〔4.2.2.1-13〕 | | 〔4.2.2.1-14〕、〔4.2.2.1-15〕[e] | |

a) LC-MS/MS によるマウス血漿中 AJM300、HCA2969 濃度測定法バリデーション試験〔4.2.2.1-10 参照〕により、4時間（氷冷下）及び凍結融解 3 サイクルの安定性を保証
b) LC-MS/MS によるマウス血漿中 AJM300、HCA2969 の保存安定性試験〔4.2.2.1-11 参照〕により、179 日（-80℃）の安定性を保証
c) LC-MS/MS によるマウス血漿中 AJM300、HCA2969 濃度測定法バリデーション試験〔4.2.2.1-10 参照〕及び LC-MS/MS によるマウス血漿中 AJM300 及び HCA2969 濃度測定法のパーシャルバリデーション〔4.2.2.1-12 参照〕の B6C3F$_1$ から ICR への系統変更のため、パーシャルバリデーション試験とし、当該項目は実施せず
d), e) 長期保存安定性試験のみ
追記：真度は理論値を 0 とした時の誤差で表示した

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

| 動物種（系統） | ラット（SD） | | | | | マウス（ICR） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| サンプル | 血漿 | | | | | 血漿 | | | | |
| 分析機器 | LC-MS/MS | | | | | LC-MS/MS | | | | |
| 分析対象 | AJM300 | HCA2969 | HCA3053 | HCA3047 | HCA2969-gluc | AJM300 | HCA2969 | HCA3053 | HCA3047 | HCA2969-gluc |
| 範囲（ng/mL） | 2.00～2000 | 2.00～2000 | 2.00～2000 | 2.00～2000 | 10.0～2500 | 2.00～2000 | 2.00～2000 | 2.00～2000 | 2.00～2000 | 10.0～2500 |
| 真度：（Bias） | | | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | -14～11 | -15～16 | -8～20 | -7～3 | -18～14 | -11～4 | -17～4 | -14～3 | -13～7 | -10～3 |
| 日間変動（%） | -7～0 | -6～0 | -4～3 | -2～-1 | -12～6 | -9～-1 | -11～-1 | -8～1 | -5～0 | -6～-1 |
| 精度： | | | | | | | | | | |
| 日内変動（%） | 0～11 | 1～13 | 2～9 | 1～13 | 1～16 | 1～6 | 1～12 | 1～9 | 1～17 | 1～10 |
| 日間変動（%） | 2～12 | 4～18 | 3～13 | 3～9 | 7～12 | 4～6 | 5～12 | 4～9 | 4～14 | 4～9 |
| 短期保存安定性<br>凍結融解安定性<br>長期保存安定性 | 6 時間（氷冷下）<br>6 サイクル<br>93 日（-15℃以下） | | | | | 6 時間（氷冷下）<br>6 サイクル<br>92 日（-15℃以下） | | | | |
| 試験番号 | [redacted] | | | | | [redacted] | | | | |
| 対象となる試験 | [redacted] | | | | | [redacted] | | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.1-16〕 | | | | | 〔4.2.2.1-17〕 | | | | |

追記：真度は理論値を 0 とした時の誤差で表示した

## 2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

### 2.6.5.3.1 ラット単回投与時の血漿中濃度（その 1）

被験物質：$^{14}$C-AJM300

| 動物種 | ラット（SD）7 週齢 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/12（n=3/group） | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | |
| 投与方法 | 経口投与 | | | 静脈内投与 |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 a)/溶液 | | | PEG/溶液 |
| 投与量 | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 0.3 mg/kg |
| 測定試料 | 血漿 | | | |
| 測定対象 | $^{14}$C（総放射能） | | | |
| 測定方法 | LSC | | | |
| 薬物動態パラメータ | | | | |
| $C_{max}$ (ng eq./mL) | 420± 57 | 1911± 107 | 5866± 4690 | — |
| $T_{max}$ (h) | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | — |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL) | 878± 114 | 4461± 416 | 9028± 4264 | 1058± 291 |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | 0.74± 0.12<br>($T_{max}$-2 h) | 0.77± 0.05<br>($T_{max}$-2 h) | 0.63± 0.19<br>($T_{max}$-2 h) | 0.48± 0.03<br>(10 min-2 h) |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | 5.07± 1.12<br>(2-8 or 24 h) | 4.24± 0.60<br>(2-8 or 24 h) | 6.66± 3.90<br>(2-8 or 24 h) | 2.27±0.31<br>(4-8 h) |
| 試験番号 | [redacted] | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.2-1〕 | | | |

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）

PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール

a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2.4 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

## 2.6.5.3.2　　ラット単回投与時の血漿中濃度（その 2）

被験物質：AJM300、HCA2969

| 動物種 | ラット（SD）7～8 週齢 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/12（n=3/group） | | | | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | | | | |
| 被験物質 | AJM300 | | | | | | HCA2969 |
| 投与方法 | 経口投与 | | | | | | 静脈内投与 |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 [a)]/溶液 | | | | | | PEG/溶液 |
| 投与量 | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 30 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 30 mg/kg | 0.3 mg/kg |
| 測定試料 | 血漿 | | | | | | |
| 測定対象 | AJM300 | | | HCA2969 | | | |
| 測定方法 | LC-MS/MS | | | | | | |
| 薬物動態パラメータ | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 125± 52 | 324± 145 | 492± 304 | 1960± 870 | 2640± 300 | 4650± 3090 | － |
| $T_{max}$ (h) | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | 0.25± 0.00 | － |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 78.1± 28.0 | 411± 83 | 610± 177 | 1880± 1000 | 3520± 180 | 10700± 4400 | 973± 160 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL) | － | － | － | 1930± 1020 | 4660±1440 | 11300± 4100 | 986± 163 |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | － | － | － | 1.68± 0.31<br>(2-8 h) | 4.73± 4.15<br>(2-8 h) | 5.98± 4.07<br>(8-24 h) | 0.930± 0.115<br>(1-4 h) |
| $CL_{tot}$ (mL/h/kg) | － | － | － | － | － | － | 309± 48 |
| $V_z$ (mL/kg) | － | － | － | － | － | － | 410± 33 |
| BA (%) | － | － | － | 20.1 | 14.5 | 11.7 | － |
| 試験番号 | AM[redacted]E-105 | | | | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.2-2〕 | | | | | | |

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）

PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール

追記：同試験で実施されている AJM300M1 製剤 300 mg/kg 投与群の結果は、2.6.5.9.1 ラットにおける血漿中代謝物に記載

a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

## 2.6.5.3.3　　イヌ単回投与時の血漿中濃度（その１）

被験物質：$^{14}$C-AJM300

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 動物種 | イヌ（ビーグル）12～13 月齢 | | | |
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/12（n=3/group） | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | |
| 投与方法 | 経口投与 | | | 静脈内投与 |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 a)/溶液 | | | PEG/溶液 |
| 投与量 | 0.3 mg/kg | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 0.3 mg/kg |
| 測定試料 | 血漿 | | | |
| 測定対象 | $^{14}$C（総放射能） | | | |
| 測定方法 | LSC | | | |
| 薬物動態パラメータ | | | | |
| $C_{max}$ (ng eq./mL) | 564.1± 65.8 | 1822.0± 273.5 | 4790.2± 1573.2 | － |
| $T_{max}$ (h) | 0.42± 0.14 | 0.58± 0.38 | 0.50± 0.00 | － |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL) | 1327± 114 | 5024± 1639 | 12334± 1098 | 2810± 1117 |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | 1.19± 0.04<br>($T_{max}$-4 h) | 1.24± 0.19<br>($T_{max}$-4 h) | 1.41± 0.20<br>($T_{max}$-4 h) | 0.88± 0.26<br>(10 min-2 h) |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | 3.80± 1.57<br>(6-12 or 24 h) | 4.45± 0.35<br>(6-24 h) | 4.51± 0.46<br>(6-24 h) | 2.14± 0.46<br>(4-12 h) |
| 試験番号 | [redacted] | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.2-3〕 | | | |

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）

PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール

a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

## 2.6.5.3.4　　イヌ単回投与時の血漿中濃度（その２）

被験物質：$^{14}$C-AJM300

| 試験材料 | 2.6.5.2.3 イヌ単回投与時の血漿中濃度（その１）で得られたイヌ血漿 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与方法 | 経口投与 | | | | | | 静脈内投与 | |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 a)/溶液 | | | | | | PEG/溶液 | |
| 投与量 | 0.3 mg/kg | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 0.3 mg/kg | 1 mg/kg | 3 mg/kg | 0.3 mg/kg | |
| 測定試料 | 血漿 | | | | | | | |
| 測定対象 | AJM300 | | | HCA2969 | | | AJM300 | HCA2969 |
| 測定方法 | HPLC-RAD | | | | | | | |
| 薬物動態パラメータ | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 368± 93 | 970± 226 | 2753± 999 | 183± 42 | 713± 113 | 1684± 416 | — | 427± 66 |
| $T_{max}$ (h) | 0.33± 0.14 | 0.42± 0.14 | 0.42± 0.14 | 1.00± 0.00 | 1.00± 0.00 | 1.33± 0.58 | — | 0.67± 0.29 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 373± 76 | 1293± 380 | 3190± 245 | 542± 135 | 2215± 679 | 4818± 500 | 1113± 457 | 1155± 520 |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | 0.64± 0.05<br>($T_{max}$-2 h) | 0.66± 0.14<br>($T_{max}$-2 h) | 0.57± 0.22<br>($T_{max}$-2 h) | — | — | — | 0.52± 0.16<br>(10 min-2 or 4 h) | — |
| $t_{1/2}$ (h)<br>（算出時間） | N.C. | N.C. | 5.38 b)<br>(4-8 h) | 2.14± 0.84<br>($T_{max}$-4 or 6 or 8 h) | 1.84± 0.36<br>($T_{max}$-4 or 6 or 8 h) | 2.19± 0.39<br>($T_{max}$-4 or 6 or 8 h) | — | 1.61± 0.38<br>($T_{max}$-6 or 8 h) |
| 試験番号 | [redacted] | | | | | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.2-4〕 | | | | | | | |

3 例の平均値±標準偏差、N.C.：計算不能（Not calculated）、－：算出せず、HPLC-RAD：放射能検出高速液体クロマトグラフィー
$AUC_{0\text{-}24h}$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）
PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール
a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液
b) 1 例のみ

### 2.6.5.3.5 吸収部位

被験物質：$^{14}$C-AJM300

| | |
|---|---|
| 動物種 | ラット（SD）7～8 週齢 |
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/15（n=3/group） |
| 給餌 | 絶食 |
| 投与方法 | 消化管ループ内 |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 a)/溶液 |
| 投与量 | 2～3 mg/kg |
| 試料 | 消化管内容物 |
| 測定対象 | $^{14}$C（総放射能） |
| 測定方法 | LSC |
| 投与 8 時間後までの消化管吸収率（%） | |
| 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 |
| 試験番号 | [redacted] |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.2-5〕 |

3 例の平均値±標準偏差

PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール

a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2.4 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

## 2.6.5.3.6 摂餌の影響

被験物質：AJM300 40 mg 錠

| 動物種 | イヌ（ビーグル）14～15 月齢 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/6（n=6/group、2 例×3 回のクロスオーバー試験） | | | | | |
| 給餌 | 絶食、投与前、投与後 | | | | | |
| 投与方法 | 経口投与 | | | | | |
| 投与量 | 40 mg 錠/匹 | | | | | |
| 測定試料 | 血漿 | | | | | |
| 投与条件 | 絶食下 | | 食前 | | 食後 | |
| 測定対象 | AJM300 | HCA2969 | AJM300 | HCA2969 | AJM300 | HCA2969 |
| 測定方法 | LC-MS/MS | | | | | |
| 薬物動態パラメータ | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4680± 3120 | 2300± 1430 | 3140± 2630 | 1220± 425 | 2140± 201 | 1470± 534 |
| $T_{max}$ (h) | 0.417± 0.129 | 1.33± 0.516 | 0.708± 0.332 | 1.25± 0.612 | 2.08± 1.11** | 3.33± 1.03** |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | 6530± 3280 | 8510± 4140 | 5020± 597 | 4560± 673 | 7040± 682 | 6830± 2550 |
| 試験番号 | [redacted] ([redacted]) | | | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.2-6〕 | | | | | |

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。

## 2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

### 2.6.5.4.1 ラット反復経口投与時の血漿中濃度

被験物質：$^{14}$C-AJM300

| | | |
|---|---|---|
| 動物種 | ラット（SD）7 週齢 | |
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/5 | |
| 給餌 | 非絶食 | |
| 投与方法 | 反復経口投与 | |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 a)/溶液 | |
| 投与量 | 3 mg/kg、1 日 1 回 7 日間 | |
| 測定試料 | 血漿 | |
| 測定対象 | $^{14}$C（総放射能） | |
| 測定方法 | LSC | |
| 薬物動態パラメータ | | |
| 投与日数 | 初日 | 7 日目 |
| $C_{max}$ (ng eq./mL) | 285± 110 | 97± 41 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL) | 1698± 259 | 1285± 583 |
| 試験番号 | [redacted] | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.5-2〕 | |

5 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）

PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール

a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

## 2.6.5.5 薬物動態試験：分布

### 2.6.5.5.1 ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度

被験物質：$^{14}$C-AJM300

| 動物種 | ラット（SD）7 週齢 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 性別（雄/雌）/動物数 | 雄/12（n=3/group） | | | |
| 給餌 | 絶食 | | | |
| 投与方法 | 経口投与 | | | |
| 溶媒/投与形態 | PEG: PG· 塩酸 a)/溶液 | | | |
| 投与量 | 3 mg/kg | | | |
| 測定対象 | $^{14}$C（総放射能） | | | |
| 測定方法 | LSC | | | |
| 測定時点 | 投与 1 時間後 | 投与 4 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 72 時間後 |
| 組織中放射能濃度 （ng eq./g or mL（Kp）） | | | | |
| 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.) |

### 2.6.5.5.1 ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度（続き）

| 測定時点 | 投与 1 時間後 | 投与 4 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 72 時間後 |
|---|---|---|---|---|
| 組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp）） | | | | |
| 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 |
| 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（投与量に対する%） | | | | |
| 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 |
| 試験番号 | [redacted] | | | |
| 記載箇所 | 〔4.2.2.3-1〕 | | | |

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）
( ) 内の値は組織中濃度の対血漿中濃度比を示す
PEG：ポリエチレングリコール 400、PG：プロピレングリコール
a) PEG と PG の容量比およそ 1：1 の混合液に AJM300 の 1 モルに対して 2.4 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液