2.6.5.5.2 有色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（Iar: Long Evans）7 週齢					
性別（雄/雌）/動物数	雄/6（n=1/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	定量的全身オートラジオグラフィー					
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	投与 168 時間後	投与 336 時間後
組織中放射能濃度（ng eq. of AJM300/g tissue（Tissue-to-blood Radioactivity Concentration Ratio））						
血液	747.2 (1.00)	48.0 (1.00)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
眼球	19.7 (0.03)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
ブドウ膜	278.5 (0.37)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
心臓	183.5 (0.25)	8.5 (0.18)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
肺	629.2 (0.84)	58.6 (1.22)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
肝臓	5051.0 (6.76)	224.9 (4.69)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
腎臓	630.3 (0.84)	72.5 (1.51)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
副腎	329.9 (0.44)	21.3 (0.44)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
脾臓	282.9 (0.38)	13.9 (0.29)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
膵臓	291.7 (0.39)	21.3 (0.44)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
骨格筋	86.3 (0.12)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
有色部皮膚	222.8 (0.30)	46.9 (0.98)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
精巣	79.7 (0.11)	12.8 (0.27)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
試験番号	[redacted]					
記載箇所	〔4.2.2.3-2〕					

BLQ：定量下限未満（8.5 ng eq. of AJM300/g tissue）、NS：特定不能（Not specified）、NC：計算不能（Not calculated）
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

2.6.5.5.3　　イヌ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	イヌ（ビーグル）10～13 月齢		
性別（雄/雌）/動物数	雄/9（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	1 mg/kg		
測定対象	^{14}C（総放射能）		
測定方法	LSC		
測定時点	投与 30 分後	投与 24 時間後	投与 168 時間後
組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp））			
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

2.6.5.5.3 イヌ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 30 分後	投与 24 時間後	投与 168 時間後
組織中放射能濃度（ng eq./g or mL（Kp））			
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)
放射能残存率（投与量に対する%）			
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	
試験番号	[redacted]		[redacted]
記載箇所	〔4.2.2.3-3〕		〔4.2.2.2-3〕

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

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たん白との結合

2.6.5.6.1 各動物種における血漿たん白結合率

被験物質：^{14}C-AJM300、^{14}C-HCA2969

試験系/試験法	*In vitro*/超遠心法			
試料	雄性マウス、ラット、イヌ及び男性ヒト血漿			
測定対象	^{14}C（総放射能）			
測定方法	LSC			
動物種	マウス	ラット	イヌ	ヒト
結合率（%）				
添加濃度/被験物質	^{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
添加濃度/被験物質	^{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
試験番号	[redacted]			
記載箇所	〔4.2.2.3-4〕			

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。

2.6.5.6.2 *In vivo* における血漿たん白結合率

被験物質：^{14}C-AJM300

試験系/試験法	*In vivo*/超遠心法			
試料	^{14}C-AJM300 投与後雄性イヌ（ビーグル）血漿			
測定対象	^{14}C（総放射能）			
測定方法	LSC			
投与方法	経口投与			静脈内投与
投与量（mg/kg）	0.3	1	3	0.3
投与後時間/結合率（%）				
2 min	—	—	—	99.74± 0.05
5 min	98.51 a)	99.67 a)	99.72 a)	—
30 min	98.34± 0.53	99.08± 0.13	98.73± 0.12	99.58± 0.08
2 h	98.01± 0.26	98.88± 0.61	97.74± 0.02	99.53± 0.10
試験番号	[redacted]			
記載箇所	〔4.2.2.2-3〕			

3 例の平均値±標準偏差、—：試料採取せず

a) n=1

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎児への移行

被験物質：^{14}C-AJM300

動物種	妊娠ラット（SD）入荷時 9 週齢							
妊娠日数/動物数	13 日目/12（n=3/group）				18 日目/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（投与後）	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)								
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)	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	1035.4± 274.3 (0.56)	265.5± 126.0 (0.57)	29.3± 4.7 (0.53)	1.8± 0.5 (0.62)	963.8± 160.3 (0.59)	281.0± 56.1 (0.59)	49.4± 8.2 (0.58)	ND
脳	21.2± 5.8 (0.01)	6.3± 3.8 (0.01)	ND	1.3± 1.4 (0.45)	18.1± 3.0 (0.01)	9.9± 1.6 (0.02)	1.1± 1.1 (0.01)	ND
心臓	253.0± 30.6 (0.14)	97.6± 47.7 (0.21)	6.9± 0.8 (0.13)	ND	244.3± 41.5 (0.15)	65.8± 19.3 (0.14)	11.9± 1.5 (0.14)	ND
肺	1295.6± 707.1 (0.71)	628.3± 498.5 (1.34)	26.3± 2.1 (0.48)	ND	862.6± 656.9 (0.53)	856.7± 365.6 (1.80)	100.7± 85.9 (1.18)	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)	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	1587.9± 227.7 (0.87)	345.0± 189.2 (0.74)	26.8± 9.0 (0.49)	2.0± 0.4 (0.69)	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	454.5± 147.8 (0.25)	106.4± 84.6 (0.23)	9.9± 2.8 (0.18)	ND	520.0± 118.7 (0.32)	92.8± 5.6 (0.19)	42.8± 46.1 (0.50)	ND
脾臓	398.7± 282.6 (0.22)	72.7± 35.9 (0.16)	10.6± 2.2 (0.19)	ND	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	384.1± 163.4 (0.21)	62.1± 38.2 (0.13)	15.9± 16.9 (0.29)	0.4± 0.3 (0.14)	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	746.8± 90.7 (0.41)	158.6± 75.5 (0.34)	37.9± 13.1 (0.69)	ND	635.6± 133.7 (0.39)	207.6± 11.7 (0.44)	76.3± 12.5 (0.90)	0.9± 0.8 (0.38)

2.6.5.7.1 胎児への移行（続き）

測定時点（投与後）	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)								
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)	294.3± 49.0 (0.18)	277.4± 108.1 (0.58)	68.1± 35.0 (0.80)	7.0± 1.9 (2.92)
卵巣	296.2± 29.8 (0.16)	138.0± 63.6 (0.30)	17.5± 5.1 (0.32)	ND	296.2± 94.6 (0.18)	191.2± 64.1 (0.40)	33.2± 9.6 (0.39)	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)	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	11498.7± 5930.3 (6.27)	5644.6± 5479.8 (12.08)	692.5± 443.5 (12.57)	12.3± 10.2 (4.24)	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	16114.2± 15679.1 (8.79)	4526.4± 2294.9 (9.69)	140.6± 51.8 (2.55)	3.1± 3.2 (1.07)	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	6881.1± 1464.1 (3.75)	4175.5± 1465.2 (8.94)	288.6± 180.0 (5.24)	16.3± 8.9 (5.62)	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	3916.8± 2649.1 (2.14)	4276.9± 1960.1 (9.15)	3510.8± 1041.5 (63.72)	62.9± 56.8 (21.69)	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	308.9± 131.9 (0.17)	442.6± 147.4 (0.95)	5457.9± 2245.9 (99.05)	120.6± 44.0 (41.59)	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	309.2± 181.1 (0.17)	207.3± 4.0 (0.44)	3264.2± 3911.8 (59.24)	85.5± 39.4 (29.48)	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	271.1± 63.1 (0.15)	145.1± 45.4 (0.31)	36.7± 24.9 (0.67)	3.5± 0.5 (1.21)	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	110.5± 36.3 (0.06)	96.3± 59.6 (0.21)	36.3± 21.9 (0.66)	4.3± 1.6 (1.48)	74.6± 39.2 (0.05)	334.4± 114.2 (0.70)	383.5± 109.9 (4.50)	189.2± 28.5 (78.83)
卵黄嚢液	2.8± 2.9 (0.00)	3.2± 2.8 (0.01)	1.3± 1.2 (0.02)	ND	—	—	—	—
羊水	—	—	—	—	ND	17.6± 20.8 (0.04)	1.7± 1.8 (0.02)	10.5± 3.3 (4.38)
胎児	12.9± 7.4 (0.01)	9.9± 4.5 (0.02)	2.7± 0.4 (0.05)	ND	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)

2.6.5.7.1 胎児への移行（続き）

測定時点（投与後）	15 分	1 時間	4 時間	24 時間	15 分	1 時間	4 時間	24 時間
組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)								
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（投与量に対する%）								
胃内容物	11.65± 5.84	10.53± 6.81	0.36± 0.50	0.42± 0.30	34.80± 13.22	4.33± 1.15	0.23± 0.02	0.12± 0.07
小腸内容物	35.74± 11.32	49.18± 12.86	13.79± 5.89	0.47± 0.23	26.13± 13.26	49.08± 11.38	26.57± 8.48	0.27± 0.11
大腸内容物	0.03± 0.02	3.27± 4.89	67.63± 8.48	6.72± 1.70	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	ND	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00
試験番号	[redacted]							
記載箇所	〔4.2.2.3-5〕							

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満、－：該当なし
( ) 内の値は組織中濃度の対母体動物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 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

2.6.5.7.2 乳汁への移行

被験物質：^{14}C-AJM300

動物種	分娩後 9 日目の哺育中ラット（SD）	
動物数	3	
給餌	非絶食	
投与方法	経口投与	
投与量	3 mg/kg	
溶媒/投与形態	PEG: PG・塩酸 a)/溶液	
測定対象	^{14}C（総放射能）	
測定法	LSC	
放射能濃度（ng eq./mL）		
試料	乳汁	血漿
15 分	329.3± 234.2 (0.44)	756.8± 133.7
1 時間	345.1± 214.5 (2.28)	151.2± 82.3
4 時間	262.5± 151.3 (4.28)	61.4± 13.3
8 時間	215.7± 159.1 (5.30)	40.7± 5.8
24 時間	64.1± 34.8 (10.17)	6.3± 3.1
48 時間	9.4± 11.7 (11.75)	0.8± 0.7
試験番号	[redacted]	
記載箇所	〔4.2.2.5-6〕	

3 例の平均値±標準偏差
( )内の値は乳汁/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 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行率

被験物質：^{14}C-AJM300

動物種	ラット（SD）、7 週齢				イヌ（ビーグル）、12～13 月齢		
性別（雄/雌）/動物数	雄/12（n=3/group）				雄/3		
給餌	絶食				絶食		
投与方法	単回経口投与				単回経口投与		
溶媒/投与形態	PEG: PG· 塩酸 a)/溶液				PEG: PG· 塩酸 b)/溶液		
投与量	3 mg/kg				1 mg/kg		
測定対象	^{14}C（総放射能）				^{14}C（総放射能）		
測定方法	LSC				LSC		
試料	血液及び血漿				血液及び血漿		
測定時点	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間	15 分	4 時間	8 時間
血球移行率（%）	2.8± 4.8	2.9± 4.2	12.8± 11.4	N.C.	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
試験番号	[redacted]				[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.3-1〕				〔4.2.2.2-3〕		

3 例の平均値±標準偏差
N.C.：計算不能（Not calculated）。血液及び血漿中放射能濃度が検出限界未満であった。
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
b) 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

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

2.6.5.9.1 ラットにおける血漿中代謝物

被験物質：AJM300M1 製剤

動物種	ラット（SD）7 週齢				
性別（雄/雌）/動物数	雄/3				
給餌	絶食				
投与方法	経口投与				
溶媒/投与形態	精製水/懸濁液				
投与量	AJM300 として 300 mg/kg				
測定試料	血漿				
測定対象	AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047	HCA2969-gluc
測定方法	LC-MS/MS				
薬物動態パラメータ					
C_{max} (ng/mL)	1060± 760	9520± 6350	179± 153	1200± 770	380± 104
T_{max} (h)	0.25± 0.00	0.75± 0.43	0.50± 0.43	1.00± 0.00	1.00± 0.00
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	3290± 690	74000± 52900	677± 390	10600± 8300	2760± 810
$t_{1/2}$ (h)	－	5.73± 4.31	－	－	－
試験番号	AM[redacted]E-105、AM[redacted]E-106[a)]				
記載箇所	〔4.2.2.2-2〕、〔4.2.2.4-1〕[a)]				

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) HCA2969-gluc の定量のみ実施

2.6.5.9.2　　イヌにおける血漿中代謝物

被験物質：AJM300M1 製剤、HCA2969

動物種	イヌ（ビーグル）6 月齢				
性別（雄/雌）/動物数	雄/3				
給餌	絶食				
被験物質	AJM300M1 製剤				HCA2969
投与方法	経口投与				静脈内投与
溶媒/投与形態	精製水/懸濁液				PEG/溶液
投与量	AJM300 として 1 g/kg				0.3 mg/kg
測定試料	血漿				
測定対象	AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047	HCA2969
測定方法	LC-MS/MS				
薬物動態パラメータ					
C_{max} (ng/mL)	12700± 3300	7180± 1530	740± 118	1010± 230	－
T_{max} (h)	1.67± 0.58	2.67± 1.16	1.33± 0.58	2.00± 0.00	－
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	51300± 12400	51400± 2600	2670± 820	5910± 1180	1650± 90
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	－	51900± 2900	－	－	1700± 100
$t_{1/2}$ (h) (算出時間)	3.51± 0.76 (6-24 h)	3.18± 0.77 (6-24 h)	－	－	2.37± 0.79 (4-8 h)
CL_{tot} (mL/h/kg)	－	－	－	－	177± 10
V_z (mL/kg)	－	－	－	－	601± 191
試験番号	AM[redacted]E-107				
記載箇所	〔4.2.2.4-2〕				

3 例の平均値±標準偏差、－：算出せず

PEG：ポリエチレングリコール 400

$AUC_{0\text{-}24h}$ 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）

2.6.5.9.3 ラットにおける胆汁、糞及び尿中代謝物

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	単回経口					単回静脈内				
溶媒/投与形態	PEG: PG· 塩酸 a)/溶液					PEG/溶液				
投与量	3 mg/kg					0.3 mg/kg				
測定方法	HPLC-RAD									
試料	試料採取時間	投与量に対する％									
		AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047	Unknown	AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047	Unknown
胆汁	0-48 h	1.1± 1.7	23.5± 4.8	0.2± 0.2	5.6± 1.1	9.5± 3.4	1.9± 1.4	79.2± 1.6	0.1± 0.1	4.7± 1.4	6.4± 0.4
糞	0-72 h	1.3± 0.4	62.5± 7.0	1.3± 0.2	15.1± 3.0	1.2± 0.1	ND	87.8± 5.2	ND	1.8± 3.1	4.2± 3.1
尿	0-72 h	ND	3.7± 3.4	ND	0.7± 0.8	2.3± 1.0	ND	ND	ND	ND	2.6± 0.6
試験番号	[redacted]、[redacted])									
記載箇所	〔4.2.2.5-1〕、〔4.2.2.5-3〕 b)									

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満
HPLC-RAD：放射能検出高速液体クロマトグラフィー
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：尿糞については 168 時間まで試料を採取し測定しているが、72 時間以降は排泄量がほとんど増加しなかったため、ここには 72 時間までを記載した。
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
b) 胆汁排泄の結果のみを抜粋

2.6.5.9.4 イヌにおける胆汁、糞及び尿中代謝物

被験物質：^{14}C-AJM300

試験材料	2.6.5.12.2 イヌにおける単回投与後の累積排泄で得られた尿糞及び 2.6.5.13.2 イヌにおける単回投与後の胆汁中非泄で得られた胆汁									
投与方法	単回経口					単回静脈内				
溶媒/投与形態	PEG: PG· 塩酸 a)/溶液					PEG/溶液				
投与量	1 mg/kg					0.3 mg/kg				
測定方法	HPLC-RAD									
試料	試料採取時間	投与量に対する%									
		AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047	Unknown	AJM300	HCA2969	HCA3053	HCA3047	Unknown
胆汁	0-48 h	0.4± 0.1	26.5± 2.8	0.1± 0.0	11.1± 1.6	2.5± 1.9	1.1± 0.0	60.0± 3.8	0.1± 0.1	14.9± 1.3	1.5± 0.3
糞	0-72 h	6.4± 10.0	59.6± 6.9	0.7± 0.3	21.2± 3.0	2.1± 1.7	ND	72.3± 0.6	0.2± 0.3	15.4± 1.3	1.5± 0.6
尿	0-72 h	<0.05	3.5± 0.6	0.1± 0.0	2.3± 0.2	0.5± 0.3	ND	4.7± 0.6	ND	1.8± 0.2	0.3± 0.1
試験番号	[redacted]、[redacted])										
記載箇所	〔4.2.2.4-3〕、〔4.2.2.4-4〕 b)										

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満
HPLC-RAD：放射能検出高速液体クロマトグラフィー
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：尿糞については 168 時間まで試料を採取し測定しているが、72 時間以降は排泄量がほとんど増加しなかったため、ここには 72 時間までを記載した。
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) 胆汁排泄の結果のみを抜粋

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vitro* における代謝試験

2.6.5.10.1 代謝酵素

被験物質：^{14}C-AJM300

試験系	マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソーム			
試験内容	肝ミクロソームにおける AJM300 から HCA2969 への加水分解活性に対するエステラーゼ阻害剤の影響			
基質	^{14}C-AJM300			
基質濃度	10 μmol/L			
肝ミクロソーム	マウス	ラット	イヌ	ヒト
たん白濃度	0.2 mg/mL	0.04 mg/mL	1 mg/mL	0.1 mg/mL
反応条件	37°C、10 分	37°C、10 分	37°C、20 分	37°C、10 分
HCA2969 生成速度（pmol/min/mg protein）				
阻害剤なし	426	4568	41	968
コントロール 1	459	4628	42	931
コントロール 2	396	4481	37	883
ジクロルボス	ND	ND	ND	ND
エゼリン	147 (37)	1666 (37)	16 (44)	594 (67)
BNPP	ND	ND	ND	ND
DTNB	362 (91)	3636 (81)	26 (71)	920 (104)
フッ化ナトリウム	ND	ND	7 (17)	ND
試験番号	[redacted]			
記載箇所	〔4.2.2.4-5〕			

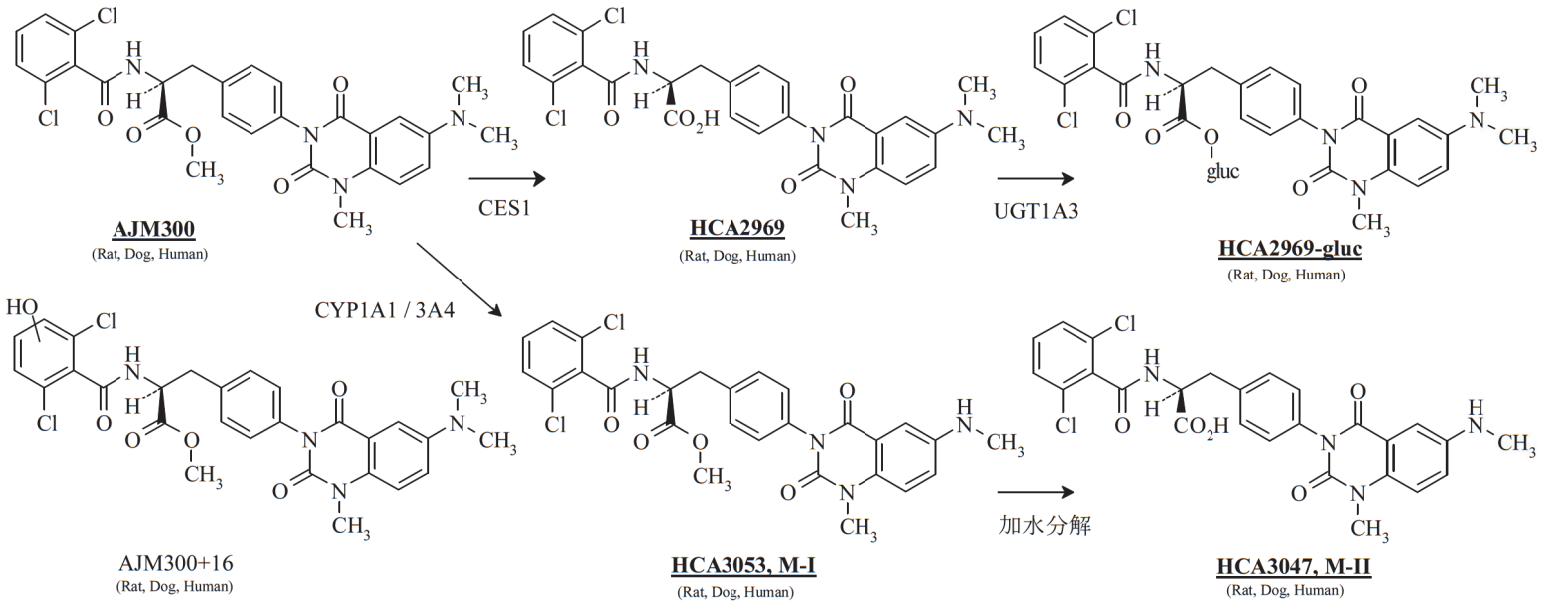
2 回の平均値、ND：検出限界未満

BNPP: ビス-p-ニトロフェニルリン酸、DTNB: 5, 5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)、コントロール 1 ：ジクロルボスの溶媒を添加したもの、コントロール 2 ：エゼリン、BNPP、DTNB の溶媒を添加したもの

（ ）内の値はコントロールに対する％を示す

追記：ジクロルボス、エゼリン、BNPP 及び DTNB の阻害剤濃度は 1 mmol/L、フッ化ナトリウムの阻害剤濃度は 0.1 mmol/L とした。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

方法	ラットに AJM300M1 製剤を AJM300 として 300 mg/kg で経口投与したときの血漿、イヌに AJM300M1 製剤を AJM300 として 1 g/kg で経口投与したときの血漿及びヒトに AJM300 錠を 480 又は 960 mg 経口投与したときの血漿中代謝物について、LC-MS/MS を用いて、代謝物標品と比較検討した。ヒト尿中の代謝物は、AJM300 錠を 480 mg 経口投与したときの尿を LC-MS/MS を用いて、代謝物標品と比較検討した。
結果	いずれの動物種の血漿中にも、AJM300、HCA2969、HCA3053、HCA3047 及び HCA2969-gluc が認められ、代謝物標準品と比較することで同定された。これらのほかに、質量数が AJM300+16 の 3 つのシグナルがいずれの動物種の血漿で認められ、その構造は、ジクロロベンゼン環が水酸化された代謝物であることが示唆された。ヒト尿中には、HCA2969、HCA3053、HCA3047 及び HCA2969-gluc が認められた。推定代謝経路を以下に示す。
代謝経路	 gluc：グルクロン酸
試験番号	[redacted]、[redacted]、AM[redacted]E-101
記載箇所	〔5.3.2.2-1〕、〔5.3.2.2-2〕、〔5.3.2.2-3〕

3 つの試験結果から代謝経路を推定

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

2.6.5.12.1 ラットにおける薬物代謝酵素の誘導

被験物質：AJM300

動物種	ラット（SD）7 週齢				
性別（雄/雌）/動物数	雄/3～5				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG: PG: 塩酸 [a]/溶液				水溶液
投与薬物	溶媒のみ	AJM300			フェノバルビタール
投与方法	反復経口投与				
投与回数	1 日 1 回 14 日間				1 日 1 回 7 日間
投与量	該当せず	30 mg/kg	100 mg/kg [b]	300 mg/kg	80 mg/kg
試料	肝臓				
測定時点	最終投与 24 時間後				
誘導パラメータ					
体重 (g)	340± 21 (1.00)	325± 20 (0.96)	340± 28 (1.00)	351± 19 (1.03)	347± 26 (1.02)
肝臓重量 (g)	13.9± 1.6 (1.00)	12.8± 1.4 (0.92)	14.3± 2.0 (1.03)	15.2± 1.9 (1.09)	16.7± 1.0* (1.20)
肝臓重量/体重 （%）	4.09± 0.26 (1.00)	3.93± 0.23 (0.96)	4.20± 0.33 (1.03)	4.32± 0.32 (1.06)	4.83± 0.18*** (1.18)
ミクロソームたん白量 (mg/g 肝臓)	33.7± 1.0 (1.00)	32.4± 0.8 (0.96)	33.7± 3.0 (1.00)	32.7± 3.3 (0.97)	42.9± 2.5*** (1.27)
チトクローム P450 含量 (nmol/mg protein)	0.657± 0.070 (1.00)	0.670± 0.072 (1.02)	0.641± 0.035 (0.98)	0.659± 0.045 (1.00)	1.43± 0.21*** (2.18)
チトクローム b5 含量 (nmol/mg protein)	0.441± 0.045 (1.00)	0.450± 0.024 (1.02)	0.446± 0.023 (1.01)	0.404± 0.061 (0.92)	0.580± 0.051** (1.32)
アミノピリン N-脱メチル化酵素活性 (nmol/min/mg protein)	12.3± 0.6 (1.00)	13.2± 1.4 (1.07)	13.3± 2.4 (1.08)	12.3± 1.6 (1.00)	25.4± 4.6*** (2.07)
アニリン水酸化酵素活性 (nmol/min/mg protein)	0.521± 0.058 (1.00)	0.610± 0.081 (1.17)	0.598± 0.060 (1.15)	0.548± 0.052 (1.05)	1.01± 0.13*** (1.94)
7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素 活性(nmol/min/mg protein)	0.870± 0.103 (1.00)	0.892± 0.117 (1.03)	0.931± 0.173 (1.07)	0.773± 0.160 (0.89)	3.09± 0.31*** (3.55)
テストステロン 6β-水酸化酵素活性 (nmol/min/mg protein)	2.42± 0.43 (1.00)	2.24± 0.60 (0.93)	2.28± 0.33 (0.94)	2.01± 1.02 (0.83)	7.40± 2.54** (3.06)

2.6.5.12.1　　ラットにおける薬物代謝酵素の誘導（続き）

投与薬物	溶媒のみ	AJM300			フェノバルビタール
投与方法	反復経口投与				
投与回数	1 日 1 回 14 日間				1 日 1 回 7 日間
投与量	該当せず	30 mg/kg	100 mg/kg [b)]	300 mg/kg	80 mg/kg
誘導パラメータ					
NADPH チトクローム C 還元酵素活性 (nmol/min/mg protein)	106± 13 (1.00)	116± 19 (1.09)	119± 29 (1.12)	98.5± 10.4 (0.93)	184± 18*** (1.74)
UDP グルクロン酸転移酵素活性 (nmol/min/mg protein)	0.888± 0.195 (1.00)	0.732± 0.162 (0.82)	0.822± 0.410 (0.93)	0.743± 0.102 (0.84)	1.94± 0.32*** (2.18)
p-ニトロフェニルアセテート脱アセチル化酵素活性 (μmol/min/mg protein)	3.85± 0.64 (1.00)	4.12± 0.25 (1.07)	3.60± 0.54 (0.94)	3.83± 0.28 (0.99)	4.69± 0.98 (1.22)
検定方法	―	Dunnett	Dunnett	Dunnett	溶媒投与群に対する Student's t-test
試験番号	[redacted]				
記載箇所	〔4.2.2.4-6〕				

5 例の平均値±標準偏差、ー：該当せず
( )内の値は溶媒投与群に対する比を示す。
溶媒投与群に対する有意差（*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001）
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) n=3

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1 ラットにおける単回投与後の累積排泄

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/6（n=3/group）					
給餌	絶食					
投与方法	単回経口			単回静脈内		
溶媒/投与形態	PEG: PG· 塩酸 a)/溶液			PEG/溶液		
投与量	3 mg/kg			0.3 mg/kg		
測定対象	^{14}C（総放射能）					
定量法	LSC					
累積排泄率	投与量に対する%					
試料	尿	糞	尿+糞	尿	糞	尿+糞
0-8 時間	1.5± 0.6	－	Not determined	2.0± 0.2	－	Not determined
0-24 時間	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 時間	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 時間	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 時間	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 時間	8.1± 3.1	82.1± 9.1	90.2± 6.1	3.0 b)	94.4 b)	97.4 b)
0-144 時間	8.2± 3.2	82.4± 8.9	90.5± 5.8	3.0 b)	94.4 b)	97.4 b)
0-168 時間	8.3± 3.3	82.8± 8.5	91.1± 5.5	3.0 b)	94.5 b)	97.4 b)
ケージ洗浄液（168 時間）	1.9± 1.3			0.1 b)		
屍体（168 時間）	ND			ND b)		
試験番号	[redacted]					
記載箇所	〔4.2.2.5-1〕					

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