2.6.5.13.2　　イヌにおける単回投与後の累積排泄

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/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	1 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	4.6± 0.2	－	NC	5.7± 0.7	－	NC
0-24 時間	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 時間	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 時間	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 時間	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 時間	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 時間	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 時間	6.6± 0.9	90.4± 1.7	97.0± 1.7	7.0± 0.7	89.7± 2.1	96.6± 1.7
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
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

2.6.5.13.3 ラットにおける反復投与後の累積排泄

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/5		
給餌	非絶食		
投与方法	反復経口		
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
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		
試験番号	[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.5-2〕		

5 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 モルとなるように塩酸を添加した AJM300 の可溶化液

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

2.6.5.14.1 ラットにおける単回投与後の胆汁中排泄

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	胆汁	試料	尿	糞	胆汁
0-4 時間	―	―	20.2± 5.8	0-0.5 時間	―	―	32.4± 4.6
0-8 時間	―	―	30.3± 8.4	0-2 時間	―	―	70.0± 4.1
0-24 時間	0.9± 0.4	29.0± 9.7	37.5± 9.2	0-24 時間	3.3± 1.9	2.0± 1.2	91.2± 4.5
0-48 時間	1.2± 0.5	35.7± 13.1	39.9± 8.6	0-48 時間	3.3± 1.9	2.7± 1.0	92.3± 4.2
消化管内容物（48 時間）	15.8± 22.2			0.1± 0.1			
屍体（48 時間）	0.6± 0.6			0.7± 0.7			
試験番号	[redacted]						
記載箇所	〔4.2.2.5-3〕						

3 例の平均値±標準偏差、―：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

2.6.5.14.2　　イヌにおける単回投与後の胆汁中排泄

被験物質：^{14}C-AJM300

動物種	イヌ（ビーグル）10～11 月齢					
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	1 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	胆汁	尿	糞	胆汁
0-0.5 時間	－	－	0.0± 0.0	－	－	0.0± 0.0
0-2 時間	－	－	7.1± 8.8	－	－	35.7± 17.6
0-4 時間	－	－	24.6± 9.1	－	－	62.7± 10.4
0-8 時間	3.9± 0.6	－	33.1± 3.3	3.3± 0.7	－	72.3± 7.2
0-24 時間	5.4± 1.1	43.4± 2.6	39.3± 4.8	4.5± 1.5	9.2± 0.5	76.8± 4.8
0-48 時間	5.6± 1.2	48.2± 5.0	40.7± 6.0	4.6± 1.5	13.9± 4.3	77.5± 4.4
ケージ洗浄液（48 時間）	0.5± 0.1			0.2± 0.1		
試験番号	[redacted]					
記載箇所	〔4.2.2.5-4〕					

3 例の平均値±標準偏差、－：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

追記：試料採取時間は、0-0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間であるが、表では 2.6.5.14.1 ラットにおける単回投与後の胆汁中排泄の採取時間に合わせて抜粋して記載した。

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

2.6.5.14.3 ラットにおける腸肝循環

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/3		
給餌	絶食		
投与方法	単回十二指腸内投与		
投与量	^{14}C-AJM300 経口投与 8 時間後までの胆汁試料 1 mL [a)]		
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	胆汁
0-4 時間	－	－	2.1± 1.4
0-8 時間	－	－	3.9± 1.3
0-24 時間	0.9± 0.4	66.0± 11.9	6.1± 1.4
0-48 時間	3.5± 4.7	77.5± 4.7	6.2± 1.5
消化管内容物（48 時間）	7.5± 6.6		
屍体（48 時間）	ND		
試験番号	[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.5-5〕		

3 例の平均値±標準偏差、ND：検出限界未満、－：試料採取せず

a) 試験番号：[redacted] にて得られた胆汁を使用

2.6.5.14.4　　胆汁排泄機構（その１）

被験物質：^{14}C-HCA2969

動物種	ラット（SD）7 週齢、	ラット（EHBR）6 週齢
性別（雄/雌）/動物数	雄/4	雄/4
給餌	絶食	
投与方法	静脈内投与	
溶媒/投与形態	PEG/溶液	
投与量	0.3 mg/kg	
測定対象	^{14}C（総放射能）	
定量法	LSC	
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL)	1285± 356	3970± 500
$t_{1/2}$ (h) [a)]	1.14± 0.14	1.71± 0.14
試験番号	[redacted]	[redacted]
記載箇所	〔4.2.2.5-7〕	〔4.2.2.5-8〕

4 例の平均値±標準偏差
PEG：ポリエチレングリコール 400
a) 投与後 1～4 時間までの血漿中濃度から算出

2.6.5.14.5 胆汁排泄機構（その 2）

被験物質：^{14}C-HCA2969

動物種	ラット（SD）7 週齢			ラット（EHBR）7 週齢		
性別（雄/雌）/動物数	雄/8（n=4/group）					
給餌	絶食					
投与方法	静脈内投与					
溶媒/投与形態	PEG/溶液					
投与量	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	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-0.083 時間	1.0± 0.6	—	—	0.1± 0.0	—	—
0-0.167 時間	7.8± 2.9	—	—	1.1± 0.6	—	—
0-0.25 時間	18.1± 6.5	—	—	3.5± 1.6	—	—
0-0.5 時間	46.4± 11.9	—	—	16.2± 4.4	—	—
0-1 時間	70.3± 11.1	—	—	34.4± 7.6	—	—
0-2 時間	82.5± 6.8	—	—	47.3± 10.7	—	—
0-24 時間	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 時間	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（48 時間）	<0.05			<0.05 a)		
屍体（48 時間）	0.6± 0.7			0.8± 0.7 a)		
試験番号	[redacted]			[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.5-9〕			〔4.2.2.5-10〕		

4 例の平均値±標準偏差、—：試料採取せず
PEG：ポリエチレングリコール 400
a) 3 例

2.6.5.14.6　　胆汁排泄機構（その３）

被験物質：^{3}H-HCA2969

試験系	有機アニオントランスポーター（rOatp1, OATP1B1 及び OATP1B3）強制発現アフリカツメガエル卵母細胞		
方法	rOatp1, OATP1B1 及び OATP1B3 強制発現アフリカツメガエル卵母細胞を用いて、^{3}H-HCA2969（1 μmol/L）の取り込み量を液体シンチレーション法で測定した。		
反応条件	室温、2 時間		
基質（濃度）	^{3}H-HCA2969（1 μmol/L）		
トランスポーター	rOatp1	OATP1B1	OATP1B3
取り込み量（pmol/oocyte）	4.31± 1.93	0.15± 0.07	0.17± 0.07
同一ロットのコントロール細胞への取り込み量（pmol/oocyte）	0.06± 0.08	0.01± 0.02	0.06± 0.08
試験番号	[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.5-12〕（参考資料）		

3 例（コントロール細胞は 5 例）の平均値±標準偏差

2.6.5.14.7　　胆汁排泄機構（その４）

被験物質：^{3}H-HCA2969

試験系	有機アニオントランスポーター（rOatp4, OATP1B3*1 及び OATP1B3*2）強制発現アフリカツメガエル卵母細胞		
方法	rOatp4, OATP1B3*1 及び OATP1B3*2 強制発現アフリカツメガエル卵母細胞を用いて、^{3}H-HCA2969（1 μmol/L）の取り込み量を液体シンチレーション法で測定した。		
反応条件	室温、2 時間		
基質（濃度）	^{3}H-HCA2969（1 μmol/L）		
トランスポーター	rOatp4	OATP1B3*1	OATP1B3*2
取り込み量（pmol/oocyte）	0.92± 0.20	1.70± 0.17	0.67± 0.17
同一ロットのコントロール細胞への取り込み量（pmol/oocyte）	0.05± 0.01	0.05± 0.01	0.05± 0.01
試験番号	[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.5-13〕（参考資料）		

5 の平均値±標準偏差

2.6.5.14.8　　トランスポーター検討

被験物質：^{3}H-HCA2969

動物種	FVB マウス 9 週齢、Mdr 1a/b ノックアウトマウス 9 週齢、Bcrp ノックアウトマウス 9 週齢		
性別（雄/雌）/動物数	雄/12（n=4/マウス種類）		
給餌	非絶食		
投与方法	静脈内投与		
溶媒/投与形態	40%エタノール水溶液		
投与量	2 μg/kg		
試料	血漿、脳及び肝臓		
測定対象	^{14}C（総放射能）		
測定方法	LSC		
薬物動態パラメータ			
マウス種類	FVB マウス	Mdr 1a/b ノックアウトマウス	Bcrp ノックアウトマウス
投与 4 時間後の血漿中濃度 (pg eq./mL)	220.7± 10.3	162.7± 27.8	211.3± 15.3
投与 4 時間後の脳中濃度 (pg eq./g)	33.5± 1.1	30.8± 8.7	35.1± 1.4
投与 4 時間後の肝臓中濃度 (pg eq./g)	174.6± 8.7	184.3± 49.2	183.2± 36.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg eq.·h/mL)	1624± 143	2773± 789*	1740± 192^{ns}
脳中濃度対血漿中濃度比	0.15± 0.01	0.19± 0.02*	0.17± 0.01^{ns}
肝臓中濃度対血漿中濃度比	0.79± 0.03	1.15± 0.34^{NS}	0.87± 0.15^{ns}
試験番号	[redacted]		
記載箇所	〔4.2.2.5-11〕（参考資料）		

4 例の平均値±標準偏差
FVB マウスに対する t 検定　*: $p<0.05$, ns: $p\geq0.05$
FVB マウスに対する Aspin-Welcn の t 検定　NS: $p\geq0.05$

2.6.5.15　　薬物動態試験：その他

該当する試験はなし。