1） 反復投与毒性試験

① マウス経口 13 週間反復投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.6、第 4 部資料番号：4.2.3.4.1-1〕

雌雄各 10 例の B6C3F$_1$ マウスに注射用水に懸濁した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それぞれ 300 mg/kg 及び [redacted] mg/kg の用量で 1 日 1 回投与した。対照群には注射用水を同様に投与した。

両群において死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、解剖検査及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった。

以上より、メチルセルロースの無毒性量は 300 mg/kg/day 超と考えられた。

② ラット経口 13 週間反復投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.6、第 4 部資料番号：4.2.3.4.1-3〕

雌雄各 10 例の SD ラットに注射用水に懸濁した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それぞれ 300 mg/kg 及び [redacted] mg/kg の用量で 1 日 1 回、13 週間強制経口投与した。対照群には注射用水を同様に投与した。

両群において死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量、解剖検査及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった。

血液学的検査において、雌でプロトロンビン時間の延長が認められた。血液生化学的検査において雄で Na の高値、雌で総たん白質の低値が認められた。また、器官重量において、雌で脳の絶対重量の高値、雄で甲状腺の相対重量の低値及び卵巣の相対重量の高値が認められた。いずれの変化もその程度は軽微であり、病理組織学的検査に影響がないことから、毒性学的意義はないものと判断した。

以上より、メチルセルロースの無毒性量は 300 mg/kg/day 超と考えられた。

③ ラット経口 26 週間反復投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.7.3、第 4 部資料番号：4.2.3.2-3〕

雌雄各 18 例の SD ラットに注射用水に懸濁した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それぞれ 300 mg/kg/回及び [redacted] mg/kg/回の用量で 1 日 2 回（メチルセルロース：600 mg/kg/day、クロスカルメロースナトリウム：[redacted] mg/kg/day）、26 週間強制経口投与した。対照群には注射用水を同様に投与した。さらに、各 18 例中の 6 例について、投与後 5 週間休薬させ回復性を検討した。

両群において死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、解剖検査及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった。

尿検査において、雄で尿中 Na 及び Cl の高値が認められた。しかしながら、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において腎臓の異常は認められず、毒性学的意義はないものと判断した。

以上より、メチルセルロースの無毒性量は 600 mg/kg/day 超と考えられた。

④ イヌ経口 13 週間反復投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.7.5、第 4 部資料番号：4.2.3.2-5〕

雌雄各 5 例のビーグル犬にゼラチンカプセルに充填した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それぞれ 1000 mg/kg 及び[redacted] mg/kg の用量で 1 日 1 回、13 週間強制経口投与した。対照群にはカプセルのみを同様に投与した。各群 5 例中 2 例について、投与後 13 週間休薬させ回復性を検討した。

両群において死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、解剖検査及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった。

以上より、メチルセルロースの無毒性量は 1000 mg/kg/day 超と考えられた。

⑤　イヌ経口 39 週間反復投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.7.6、第 4 部資料番号：4.2.3.2-6〕

雌雄各 4 例のビーグル犬にゼラチンカプセルに充填した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それぞれ 1000 mg/kg 及び[redacted] mg/kg の用量で 1 日 1 回、39 週間強制経口投与した。対照群にはカプセルのみを同様に投与した。

両群において死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、解剖検査及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった。

以上より、メチルセルロースの無毒性量は 1000 mg/kg/day 超と考えられた。

2）　遺伝毒性試験

①　ラット小核試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.9.2、第 4 部資料番号：4.2.3.3.2-2〕

1 群 5 例の雄の SD ラットに注射用水に懸濁した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 1 日 2 回投与した。1 回投与の用量はそれぞれ 1000 mg/kg 及び[redacted] mg/kg とし、4 時間の間隔で 2 回目を投与した。投与は 2 日間行った。陽性対照群にはシクロフォスファミド 20 mg/kg を 1 日 1 回投与した。最終投与後 24 時間に骨髄細胞を採取し、小核をもつ幼若赤血球（MNIMEs）の出現数及び出現頻度を評価した。

メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム投与群の IMEs 及び MNIMEs 出現頻度は試験実施施設における背景データの変動範囲内であった。一方、陽性対照群の IMEs の出現頻度は、メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム投与群と比較して有意に減少し、骨髄毒性を示した。また、陽性対照群の MNIMEs の出現頻度はメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム投与群と比較して有意に増加した。

以上の結果から、メチルセルロースにはラット骨髄細胞に対する小核誘発性がないものと判断した。

3）　生殖発生毒性試験

①　ラット胚・胎児発生に関する試験

〔概要表番号：2.6.7.17.7.2 及び 2.6.7.11、第 4 部資料番号：4.2.3.5.2-3〕

1 群 10 例の妊娠した SD ラットに注射用水に懸濁した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それぞれ 300 mg/kg 及び[redacted] mg/kg の用量で、着床から硬口蓋閉鎖時期に当たる

妊娠 7 日より 17 日まで、1 日 1 回投与した。対照群には注射用水を同様に投与した。母動物は妊娠 20 日に解剖検査及び帝王切開を実施した。

母動物の一般毒性について、いずれの動物にも死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量及び解剖検査において投与と関連する変化は認められなかった。

母動物の生殖機能について、黄体数、着床数、着床率及び胎盤において投与の影響はなかった。

胚･胎児の発生に及ぼす影響について、胚･胎児死亡率、生存胎児数、体重、性比及び生存胎児の外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進行度において投与の影響はなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性、生殖機能及び胚・胎児発生に対するメチルセルロースの無毒性量はいずれも 300 mg/kg/day 超と考えられた。

4） その他の試験

その他、AJM300M1 製剤を投与したがん原性試験（2.6.6.5 参照）及び生殖発生毒性試験（2.6.6.6 参照）において、プラセボ群として高用量群と同じ量のメチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウムが投与されているが、投与による影響は確認されていない。

（2） メチルセルロースの安全性

メチルセルロースの安全性については、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議において、食品添加物としての安全性が評価されている。JECFA の評価について以下にまとめた。また、JECFA の評価結果において、メチルセルロースの ADI（一日最大許容摂取量）は特定しない（not specified）とされている（JECFA；687、Modified celluloses）[1)]。

1） 単回投与毒性試験 [1)]

LD_{50} 値に関する報告はなかった。イヌにおいて、メチルセルロースの 0.7%～2.8%生理食塩水溶液を 40 mL/body で静脈内投与した試験において、24 時間以内に中等度の貧血、白血球減少及び沈降速度の上昇が認められたことが報告されている[2)]。ウサギにおいて、メチルセルロースの 1%溶液を 10～100 mg/kg の用量で静脈内投与した試験において、血圧、呼吸に異常は認められなかったことが報告されている。

2） 反復投与毒性試験

① ラット 90 日間混餌試験 [1)]

1 群雌雄各 10 例の SD ラットにメチルセルロースを最大で 10%まで含む飼料を 90 日間混餌投与した試験が報告されている。当該試験において、10%群の雄で体重の軽微な低値が認められたが、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、解剖検査及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった[3)]。

② イヌ 1 ヵ月投与試験 [1)]

2 例のイヌを用いてメチルセルロースを 1 ヵ月間、漸増投与（用量：2 から 100 g/body）した試験が報告されている。当該試験において、影響は認められなかった[4)]。

3） 遺伝毒性試験

① 細菌を用いる復帰突然変異試験 [1)]

メチルセルロースの復帰突然変異誘発性について、ネズミチフス菌の TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株を用いた試験が報告されている。70 mg/plate を最高濃度とした試験において、-S9mix（代謝活性化なし）法及び+S9mix（代謝活性化あり）法いずれにおいても陰性であった [5) 6)]。

② ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 [1)]

メチルセルロースの染色体異常誘発性について、チャイニーズハムスターの線維芽細胞を用いた試験が報告されている。4.0 mg/mL を最高濃度とした試験において、陰性であった [6)]。

4） がん原性試験 [1)]

1 群雌雄各 30 例の SD ラットにメチルセルロースを 1 及び 5%含む飼料を 2 年間混餌投与した試験が報告されている。当該試験において、腫瘍の発生率の上昇は認められなかった [3)]。

5） 生殖発生毒性試験

① マウス胚・胎児発生に関する試験 [1)]

1 群 20 から 22 例の妊娠マウスにコーンオイルに懸濁したメチルセルロースを 16、74、345 及び 1600 mg/kg の用量で、妊娠 6 日より 15 日まで、1 日 1 回投与し、母動物を妊娠 17 日に帝王切開をした試験が報告されている。当該試験では、345 mg/kg の用量までメチルセルロース投与の影響はなかったが、1600 mg/kg 群において、母動物の死亡率の増加及び生存母動物の妊娠率の低下が認められた。また、吸収胚の増加、生存胎児数の減少及び成長遅延が認められたが、催奇形性は認められなかった。

② ラット胚・胎児発生に関する試験 [1)]

1 群 20 から 25 例の妊娠ラットにコーンオイルに懸濁したメチルセルロースを 13、51、285 及び 1320 mg/kg の用量で、妊娠 6 日より 15 日まで、1 日 1 回投与し、母動物を妊娠 20 日に帝王切開した試験が報告されている。当該試験において、母動物の体重、死亡率及び解剖検査にメチルセルロース投与の影響はなかった。また、着床率、胎児生存率、胎児死亡率及び吸収胚率は正常範囲内であった。高用量群の胎児の椎骨に過剰な骨化中心が認められた以外、胎児体重、外表検査、内臓検査及び骨格検査にメチルセルロース投与の影響はなかった。

③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [1)]

1 群 10 から 17 例の妊娠ウサギにコーンオイルに懸濁したメチルセルロースを 7、32、148 及び 685 mg/kg の用量で、妊娠 6 日より 18 日まで、1 日 1 回投与し、母動物を妊娠 29 日に帝王切開をした試験が報告されている。当該試験では、高用量を投与した母動物において、死亡率の増加と生存母動物の受胎率の低下が認められたが、体重や解剖検査にメチルセルロース投与の影響は認められなかった。黄体数、着床率、胎児生存率、胎児死亡率及び吸収胚率は正常範囲内であった。胎児体重、外表検査、内臓検査及び骨格検査にメチルセルロース投与の影響はなかった。

(3) まとめ

医薬品添加物としての使用実績量を超えるメチルセルロースについて、実施した安全性試験の結果や文献情報から、AJM300 の用法・用量に従った最大臨床用量をヒトに経口投与した場合においても、安全性上の問題はないと考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

AJM300 の非臨床安全性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験等を実施し、毒性を評価した。観察された主要な所見をまとめ、それらについて考察する。

2.6.6.9.1 単回経口投与毒性

ラット及びイヌを用いて実施した結果、ラットの概略の致死量は 1000 mg/kg 超、イヌの概略の致死量は 800 mg/kg（400 mg/kg×2 回）超であった。これらの試験において、ラットでは AJM300 投与の影響は認められなかったが、イヌでは 800 mg/kg 群で嘔吐回数の増加と、雌で投与翌日の体重減少が認められた。

2.6.6.9.2 反復経口投与毒性

ラット及びイヌを用いて実施し、ラットには最大 600 mg/kg/day の用量を最長 26 週間、イヌには最大 1000 mg/kg/day の用量を最長 39 週間、それぞれ経口投与した。いずれの試験においても AJM300 投与による毒性は認められず、各試験の無毒性量はラット（26 週間）で 600 mg/kg/day 超、イヌ（39 週間）で 1000 mg/kg/day 超であった。本無毒性量における AJM300（未変化体）と AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の安全域について表 2.6.6-8 に示した。

表 2.6.6-8 反復投与毒性試験の無毒性量における全身曝露量に基づく AJM300 及び HCA2969 の安全域

試験種類		性	無毒性量（mg/kg/day）	AUC※1（ng·h/mL）	安全域	C_{max}（ng/mL）	安全域
ラット 26 週間経口投与毒性試験	AJM300	雄	≥600（300×2）	5120	1.5	1155	1.4
		雌	≥600（300×2）	10112	2.9	2030	2.4
	HCA2969	雄	≥600（300×2）	51368	2.3	8550	2.7
		雌	≥600（300×2）	71680	3.2	11587	3.7
イヌ 39 週間経口投与毒性試験	AJM300	雄	≥1000	77236	22.3	8282	9.8
		雌	≥1000	56408	16.3	6552	7.8
	HCA2969	雄	≥1000	35726	1.6	3473	1.1
		雌	≥1000	27039	1.2	2579	0.8

ラットは投与 26 週目、イヌは投与 39 週目の曝露量を記載。
※1：イヌの AUC は 0 から 24 時間、ラットの AUC は 0 から 28 時間にて算出。
安全域は AJM300 の薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕の 960 mg/回（1 日 3 回）、14 日間反復投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$（AJM300：3458.9 ng·h/mL、HCA2969：22165.5 ng·h/mL）及び C_{max}（AJM300：841.4 ng/mL，HCA2969：3143 ng/mL）より算出。

反復投与毒性試験の無毒性量における血漿中 AUC は最大臨床用量（960 mg/回、1 日 3 回）の血漿中 AUC を超えており、AJM300 ではラットで 1.5～2.9 倍、イヌで 16.3～22.3 倍の安全域が、HCA2969 ではラットで 2.3～3.2 倍、イヌで 1.2～1.6 倍の安全域が確保されている。

反復経口投与毒性試験では AJM300 投与の影響として、リンパ球数の高値、脾臓の辺縁帯における細胞数減少及び白脾髄（辺縁帯を除く）細胞成分の増加が認められた。白脾髄（辺縁帯を除

く）細胞成分の増加の発生機序は明らかでないが、リンパ球数の高値及び脾臓の辺縁帯における細胞数減少については、AJM300 の薬理試験において、リンパ球ホーミングの阻害〔2.6.2.2.3.1 及び 2.6.2.2.3.2 参照〕及び、ホーミング阻害を示す用量範囲における末梢血中のリンパ球数の増加が確認されている〔2.6.2.2.3.3 及び 2.6.2.2.3.4 参照〕ことから、AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の薬理作用である α4 インテグリン阻害作用と関連した変化と考えられる。これらの変化は、休薬により回復もしくは回復傾向を示すと共に、がん原性試験においてリンパ造血器系腫瘍の発生や免疫学的異常を示唆する病変の発生がなく、免疫毒性試験においても AJM300 は SRBC に対する特異抗体産生能に影響を与えなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

2.6.6.9.3　遺伝毒性

標準的な遺伝毒性試験バッテリーを実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.9.4　がん原性

104 週間経口投与によるがん原性試験を、マウス及びラットを用いて実施した結果、AJM300 投与によるがん原性は最高用量とした 300 mg/kg/day まで認められなかった。がん原性試験の無毒性量における AJM300（未変化体）と AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の安全域について表 2.6.6-9 に示した。

表 2.6.6-9　がん原性試験の無毒性量における全身曝露量に基づく AJM300 及び HCA2969 の安全域

試験種類		性	無毒性量（mg/kg/day）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	安全域	C_{max}（ng/mL）	安全域
マウス がん原性試験	AJM300	雄	≥300	2024	0.6	1234	1.5
		雌	≥300	4279	1.2	1894	2.3
	HCA2969	雄	≥300	40735	1.8	18072	5.7
		雌	≥300	79929	3.6	23353	7.4
ラット がん原性試験	AJM300	雄	≥300	1130	0.3	170	0.2
		雌	≥300	6355	1.8	1351	1.6
	HCA2969	雄	≥300	50645	2.3	5836	1.9
		雌	≥300	72284	3.3	10760	3.4

マウス及びラット共に投与 12 ヵ月目の曝露量を記載。
安全域は AJM300 の薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕の 960 mg/回（1 日 3 回）、14 日間反復投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$（AJM300：3458.9 ng·h/mL、HCA2969：22165.5 ng·h/mL）及び C_{max}（AJM300：841.4 ng/mL，HCA2969：3143 ng/mL）より算出。

マウス及びラット共に活性代謝物である HCA2969 の AUC は最大臨床用量（960 mg/回、1 日 3 回）における HCA2969 の AUC を超えており、マウスで 1.8～3.6 倍、ラットで 2.3～3.3 倍の安全域が確保されている。一方、AJM300 の AUC はマウス及びラット共に雄で低く、最大臨床用量における AJM300 の AUC を超えなかったが、AJM300 の薬理活性は HCA2969 の 73.4 倍弱く（ヒト α4β1 インテグリン発現細胞と VCAM-1/Fc との結合に対する AJM300 及び HCA2969 の 50%阻害

濃度は、それぞれ 470±150 nmol/L 及び 6.4±2.7 nmol/L）〔2.6.2.2.5.1 参照〕、マウスがん原性試験における AJM300 の血漿中 AUC は、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 24 年 8 月 16 日事務連絡）において、代謝物の毒性の特徴づけが十分になされていると考えられるヒトの曝露量の 50%以上の曝露を超えている。また、AJM300 に遺伝毒性は見られず、最大臨床用量における AJM300 及び HCA2969 の AUC を超えて実施されたラット 26 週間反復試験において、AJM300 投与による毒性は認められなかったことからも、安全性上の問題はないと考えられた。

2.6.6.9.5　生殖発生毒性

生殖発生毒性試験では、当初、ラット及びウサギを用いた試験において AJM300 投与による催奇形性は認められておらず、胚･胎児発生に対する無毒性量は 300 mg/kg 超であることが確認されていた。しかしながら、AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の薬理作用である α4 インテグリン阻害作用に起因した催奇形性が ES 細胞を用いた検討[7),8)]や同様の薬理作用を持つ類薬で報告[9),10),11)]されていたことから、より高曝露条件での評価が可能であったマウスを選択し、生殖発生毒性試験を追加実施した。その結果、マウスの胚･胎児発生に関する試験では、母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 600 mg/kg 超であったが、胚・胎児発生に及ぼす影響が予備試験では 100 mg/kg 以上、本試験では 300 mg/kg 以上の投与群で認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量は、本試験の結果から 60 mg/kg/day であると考えられた。生殖発生毒性試験の無毒性量における AJM300（未変化体）と AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の安全域について表 2.6.6-10 に示した。

認められた影響は、着床後死亡数及び着床後死亡率の高値とこれに伴う生存胎児数の低値、左心房小型の出現率の高値、胸骨分節糸状癒合の出現率の高値、腸短小（結腸）の出現率の高値及び胸骨分節配列異常の出現率の高値であり、これらは前述の同様の薬理作用を持つ類薬の報告[9),10),11)]とほぼ一致しており、AJM300 の活性代謝物である HCA2969 の薬理作用である α4 インテグリン阻害作用による催奇形性を裏付ける結果であると考えられた。マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、AJM300 投与による毒性変化は認められず、親動物の一般毒性、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 600 mg/kg/day 超と考えられた。なお、600 mg/kg 群の胎児の内臓及び骨格検査を実施したところ、胚･胎児発生に関する試験で観察された変化は認められなかった。以上の結果から、HCA2969 の催奇形性作用については器官形成期における曝露が大きく関与しているものと推察された。

表 2.6.6-10　生殖発生毒性試験の無毒性量における全身曝露量に基づく AJM300 及び HCA2969 の安全域

試験種類		性	無毒性量 (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	安全域	C_{max} (ng/mL)	安全域
マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験※1	AJM300	雄	≥600	2642	0.8	827	1.0
		雌	≥600	3722	1.1	1398	1.7
	HCA2969	雄	≥600	67693	3.1	19487	6.2
		雌	≥600	89453	4.0	21862	7.0
ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験※2	AJM300	雄	≥300	2142	0.6	633	0.8
		雌	≥300	2513	0.7	558	0.7
	HCA2969	雄	≥300	39041	1.8	5223	1.7
		雌	≥300	21887	1.0	3484	1.1
マウス胚・胎児発生に関する試験※3	AJM300	雌	60※6	612	0.2	266	0.3
			≥600※7	4209	1.2	1208	1.4
	HCA2969	雌	60※6	14135	0.6	6384	2.0
			≥600※7	82325	3.7	23535	7.5
ウサギ胚・胎児に関する試験※4	AJM300	雌	100※8	278.6	0.08	252.0	0.3
			≥300※9	116.8	0.03	76.1	0.09
	HCA2969	雌	100※8	3322.0	0.1	1907.0	0.6
			≥300※9	8865.8	0.4	2832.7	0.9
ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験※5	AJM300	雌	≥300	2513	0.7	558	0.7
	HCA2969	雌	≥300	21887	1.0	3484	1.1

※1：雄は投与 4 週目、雌は投与 2 週目の曝露量を記載。
※2：ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では曝露量を測定していない。雄についてはラット 26 週間経口投与毒性試験の投与 13 週目の曝露量を、雌についてはラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の妊娠 17 日目の曝露量を記載。
※3：妊娠 15 日目の曝露量を記載。※4：妊娠 18 日目の曝露量を記載。※5：妊娠 17 日目の曝露量を記載。
※6：胚・胎児発生に対する無毒性量。※7：母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量。
※8：母動物の一般毒性に対する無毒性量。※9：胚・胎児発生及び母動物の生殖機能に対する無毒性量。
安全域は AJM300 の薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕の 960 mg/回（1 日 3 回）、14 日間反復投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$（AJM300：3458.9 ng·h/mL、HCA2969：22165.5 ng·h/mL）及び C_{max}（AJM300：841.4 ng/mL，HCA2969：3143 ng/mL）より算出。

HCA2969 と同様の薬理作用を持つ類薬による催奇形性はマウスのほか、ラット、ウサギでも報告されている[9),10),11)]が、上述したとおり、AJM300 の投与によりラットやウサギでは見られなかった催奇形性がマウスにおいて観察されたことから、AJM300 の活性代謝物である HCA2969 に対するマウスの感受性について考察した。ラット、ウサギ及びマウスの胚･胎児発生に関する試験で得られた無毒性量と催奇形性が認められた用量における血漿中 HCA2969 濃度の AUC を表 2.6.6-11 に示した。マウスで催奇形性が認められた用量における血漿中 HCA2969 濃度の AUC はラット及びウサギの無毒性量の AUC よりも高値を示した。一方、無毒性量の AUC はマウス、ラット及びウサギでほぼ同等であった。また、以上の結果より、マウスでのみ催奇形性が認められた理由は、α4 インテグリン阻害作用を持つ HCA2969 がマウスでより高曝露であったためであり、感受性の種差に起因するものではないと推察された。

表 2.6.6-11　胚･胎児発生に関する試験における血漿中 HCA2969 濃度の AUC 比較

	動物種	用量 (mg/kg)	血漿中 HCA2969 濃度の AUC	
			初回投与時	最終投与時
無毒性量	ウサギ	300	8256.9	8865.8
	ラット	300	19205	21887
	マウス	60	14557	14135
催奇形性が認められた用量	マウス	100	29500	NC
		300	56683	35032

AUC 単位：ng·h/mL
NC：実施せず

2.6.6.9.6　代謝物の毒性試験

ヒトにおける AJM300 の主要代謝物は HCA2969、M-I、M-II 及び HCA2969-gluc である。HCA2969 に関しては AJM300 の主要毒性試験において十分に曝露が確認されており、その安全性が評価されている。M-I、M-II 及び HCA2969-gluc に関しては、別途実施したラット及びマウスに 300 及び 600 mg/kg を投与したトキシコキネティクス試験において血漿中濃度を測定した。その結果、いずれの代謝物もヒトの血漿中 AUC の 50%とほぼ同等もしくはそれ以上であった。毒性評価において、300 mg/kg はラットの生殖発生毒性試験並びにラット及びマウスのがん原性試験における最高用量、600 mg/kg はラット 26 週間反復試験及びマウス生殖発生毒性試験における最高用量である。このことから、M-I、M-II 及び HCA2969-gluc の毒性の特徴づけは、実施した AJM300 の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験で少なくとも 1 種の動物で十分になされていると考えた。

2.6.6.9.7　不純物の毒性試験

安全性の確認が必要とされる閾値以上の規格値が設定されている不純物は、類縁物質C※、HCA2969 及び M-I であった。HCA2969 及び M-I は、それぞれ AJM300 の代謝物であり、いずれも毒性試験で評価されている。また、毒性試験に用いた原薬中に含まれる類縁物質C※ 量から求めた類縁物質C※ の無毒性量は、規格値の上限（[redacted]%）まで原薬に含まれると仮定した場合のヒトの推定類縁物質C※ 曝露量以上であった。以上から、不純物の安全性については実施した毒性試験において評価されていると判断した。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.9.8　新規添加剤の安全性評価

医薬品添加物としての使用前例を超えるメチルセルロースの投与量について、実施した安全性試験の結果及びJECFAによる評価結果から、AJM300の用法・用量に従った最大臨床用量（メチルセルロースを1日最大[redacted] mg、[redacted] mg/kg/day）服用することによる安全性上の問題はないと考えられた。

2.6.6.9.9　結論

AJM300の最大臨床用量において、予測不可能で重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられたが、生殖発生毒性試験の結果を考慮して、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けるべきであると考えられた。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に示した。

2.6.6.11 文献

1) [JECFA; 687] Modified celluloses. The 35th meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Food Additives Series 26.

2) Hueper WC. Reactions of the blood and organs of dogs after intravenous injections of solutions of methyl celluloses of graded molecular weights. Am.J.Pathol. 1944; 20:737-71.

3) McCollister SB, Kociba RJ, McCollister DD. Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. Fd Cosmet Toxicol. 1973;11:943-53.

4) Bauer RO. Methyl cellulose: its laxative action and effects of chronic feeding on growth and reproduction. Fed.Proc. 1945;4:112.

5) Blevins RD, Taylor DE. Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the Salmonella/microsome test. J.Environ.Sci.Health. 1982;A17(2):217-39.

6) Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol. 1984;22(8):623-36.

7) Gurtner GC, Davis V, Li H, McCoy MJ, Sharpe A, Cybulsky MI. Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. Genes Dev. 1995;9:1-14.

8) Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Cell adhesion events mediated by α4 integrins are essential in placental and cardiac development. Development 1995;121:549-60.

9) Crofts F, Pino M, DeLise B, Guittin P, Barbellion S, Brunel P, et al. Different embryo-fetal toxicity effects for three VLA-4 antagonists. Birth Defects Res B. 2004;71:55-68.

10) Crofts F, Rohatagi S, Pino M, DeLise B, Zhang J, Nguyen M, et al. Critical period for a teratogenic VLA-4 antagonist: Developmental effects and comparison of embryo drug concentrations of teratogenic and non-teratogenic VLA-4 antagonists. Birth Defects Res B. 2004;71:69-79.

11) Spence S, Vetter C, Hagmann WK, Van Riper G, Williams H, Mumford RA, et al. Effects of VLA-4 antagonists in rat whole embryo culture. Teratology. 2002;65:26-37.

目　次

2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験一覧表 3
2.6.7.2　トキシコキネティクス試験一覧表 7
2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績一覧表 8
2.6.7.4　毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表 12
2.6.7.5　単回投与毒性試験 14
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 15
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 16
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 29
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 36
2.6.7.10　がん原性試験 38
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 49
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 50
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験 55
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 68
2.6.7.15　新生児を用いた試験 71
2.6.7.16　局所刺激性試験 71
2.6.7.17　その他の毒性試験 71

略号一覧

略号	内容
AUC	濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高濃度
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
SRBC	Sheep red blood cells、ヒツジ赤血球
TK	トキシコキネティクス

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

試験の種類	被験物質	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	AJM300	CD（SD）ラット	強制経口	-	250、500、1000	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.1-1〕
	AJM300	ビーグル犬	強制経口	-	200、400、800（400×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.1-2〕
反復投与毒性試験	AJM300	CD（SD）ラット	強制経口	4 週間	60、250、1000	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-1〕
	AJM300	CD（SD）ラット	強制経口	4 週間	15、30、60	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-2〕
	AJM300M1 製剤	CD（SD）ラット	強制経口	26 週間	30、100、300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-3〕
	AJM300	ビーグル犬	強制経口	4 週間	25、100、400	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-4〕
	AJM300M1 製剤	ビーグル犬	強制経口	13 週間	100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-5〕
	AJM300M1 製剤	ビーグル犬	強制経口	39 週間	30、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-6〕

a：AJM300 換算

[redacted]

2.6.7.1 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

試験の種類	被験物質	動物種 及び系統	投与方法	投与 期間	投与量[a]（mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝 毒性試験	AJM300	*S. typhimurium*	*in vitro*	-	TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株 2.4-78 μg/plate（-S9mix 法） TA98、TA1535 及び TA1537 株 39-1250 μg/plate（+S9mix 法） TA100 株 10-313 μg/plate（+S9mix 法）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.1-1〕
		E. coli	*in vitro*	-	313-5000 μg/plate（-S9mix 及び+S9mix 法）				
	AJM300	チャイニーズ ハムスター 肺由来線維芽細胞 （CHL/IU 細胞）	*in vitro*	-	短時間処理法： 20-100 μg/mL（-S9mix 法） 75-600 μg/mL（+S9mix 法） 連続処理法： 30-120 μg/mL（24h 法） 20-80 μg/mL（48h 法）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.1-2〕
	AJM300M1 製剤	CD（SD）ラット	強制経口	2 日間	75、150、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.2-1〕
	AJM300M1 製剤	CD（SD）ラット	強制経口	2 日間	500、1000、2000 （1000×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.2-2〕

a：AJM300 換算

[redacted]

2.6.7.1 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
がん原性試験	B6C3F$_1$ マウス	強制経口	13 週間	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.4.1-1〕
	B6C3F$_1$ マウス	強制経口	24 ヵ月間	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.4.1-2〕
	CD（SD）ラット	強制経口	13 週間	10、30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.4.1-3〕
	CD（SD）ラット	強制経口	24 ヵ月間	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.4.1-4〕
生殖発生毒性試験	ICR マウス	強制経口	d	30、100、300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.1-1〕
	ICR マウス[b]	強制経口	G6-G15[e]	30、100、300、600（300×2 回）	非適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-1〕
	ICR マウス	強制経口	G6-G15[e]	12、60、300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-2〕
	CD（SD）ラット	強制経口	G7-G17[b]	30、100、300	非適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-3〕
	CD（SD）ラット	強制経口	c	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-4〕
	NZW ウサギ	強制経口	G6-G18[e]	30、100、300	非適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-5〕
	NZW ウサギ	強制経口	G6-G18[e]	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-6〕
	CD（SD）ラット	強制経口	G7-L20[e]	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.3-1〕
免疫毒性試験	CD（SD）ラット	強制経口	4 週間	30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.2-1〕
TK 試験（代謝物測定）	ICR マウス	強制経口	2 週間	300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.5-1〕
	CD（SD）ラット	強制経口	2 週間	300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.5-2〕

a：AJM300 換算　　b：予備試験　　c：雄－交配前 2 週間～解剖検査前日まで、雌－交配前 2 週間から妊娠 17 日まで

d：雄－交配前 4 週間～解剖検査前日まで、雌－交配前 2 週間から妊娠 6 日まで　　e：G=妊娠日齢、L=授乳日齢

[redacted]

2.6.7.1 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：メチルセルロース及びクロスカルメロースナトリウム

試験の種類※1	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量※2（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	$B6C3F_1$ マウス	強制経口	13 週間	MC : 300 CCS : [redacted]	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.4.1-1〕
	CD（SD）ラット	強制経口	13 週間	MC : 300 CCS : [redacted]	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.4.1-3〕
	CD（SD）ラット	強制経口	26 週間	MC : 600（300×2 回） CCS : [redacted]（[redacted]×2 回）	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-3〕
	ビーグル犬	強制経口	13 週間	MC : 1000 CCS : [redacted]	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-5〕
	ビーグル犬	強制経口	39 週間	MC : 1000 CCS : [redacted]	適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-6〕
生殖発生毒性試験	CD（SD）ラット	強制経口	G7-G17[b]	MC : 300 CCS : [redacted]	非適用	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-3〕

※1：AJM300 の毒性試験において、対照群（注射用水を投与）とプラセボ群とで 2 群間あるいは多重比較を実施した試験について表記

※2：プラセボ群には各試験の AJM300 の高用量群と同じ量の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投与（AJM300：MC：CCS=[redacted]：[redacted]：[redacted]）

MC：メチルセルロース、CCS：クロスカルメロースナトリウム

[redacted]

b：G=妊娠日齢

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

試験の種類	被験物質	試験系	投与方法	投与量[a]（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
4 週間毒性試験	AJM300	ラット	強制経口	60、250、1000	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-1〕
4 週間毒性試験（低用量）	AJM300	ラット	強制経口	15、30、60	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-2〕
26 週間毒性試験	AJM300M1 製剤	ラット	強制経口	30、100、300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-3〕
4 週間毒性試験	AJM300	イヌ	強制経口	25、100、400	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-4〕
13 週間毒性試験	AJM300M1 製剤	イヌ	強制経口	100、300、1000	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-5〕
39 週間毒性試験	AJM300M1 製剤	イヌ	強制経口	30、100、300、1000	適用	[redacted]	〔4.2.3.2-6〕
13 週間毒性試験（がん原性予備試験）	AJM300M1 製剤	マウス	強制経口	30、100、300	適用	[redacted]	〔4.2.3.4.1-1〕
がん原性試験	AJM300M1 製剤	マウス	強制経口	30、100、300	適用	[redacted]	〔4.2.3.4.1-2〕
13 週間毒性試験（がん原性予備試験）	AJM300M1 製剤	ラット	強制経口	10、30、100、300	適用	[redacted]	〔4.2.3.4.1-3〕
がん原性試験	AJM300M1 製剤	ラット	強制経口	30、100、300	適用	[redacted]	〔4.2.3.4.1-4〕
受胎能及び初期胚発生に関する試験	AJM300M1 製剤	マウス	強制経口	30、100、300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	〔4.2.3.5.1-1〕
胚・胎児発生に関する予備試験	AJM300M1 製剤	マウス	強制経口	30、100、300、600（300×2 回）	非適用	[redacted]	〔4.2.3.5.2-1〕
胚・胎児発生に関する試験	AJM300M1 製剤	マウス	強制経口	12、60、300、600（300×2 回）	適用	[redacted]	〔4.2.3.5.2-2〕
胚・胎児発生に関する試験	AJM300M1 製剤	ウサギ	強制経口	30、100、300	適用	[redacted]	〔4.2.3.5.2-4〕
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	AJM300M1 製剤	ラット	強制経口	30、100、300	適用	[redacted]	〔4.2.3.5.3-1〕

a：AJM300 換算

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

2.6.7.3.1 血漿中 AJM300 濃度

(1) 最高濃度（C_{max}、ng/mL）

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

1 日 投与量[※1] (mg/kg)	マウス				ラット				イヌ				妊娠動物		ヒト
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雌		
	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	G6-7[i]	G15-18[i]	定常 状態
2880 mg[※2]															841.4[o]
10					20.9[be]	47.8[be]	53.9[be]	162[be]							
12													111[bn]	106[bn]	
15					48.6[ad]	41.8[ad]	98.2[ad]	75.2[ad]							
25									1920[ac]	3100[ac]	3320[ac]	2650[ac]			
30	470[be] 298[bh] 136[bk]	513[be] 185[bh] 119[bk]	413[be] 445[bh] 393[bk]	618[be] 616[bh] 159[bk]	46.4[ad] 74.5[be] 53[bf] 60[bh]	139[ad] 57.5[be] 82[bf] 208[bh]	199[ad] 107[be] 101[bf] 115[bh]	232[ad] 450[be] 166[bf] 515[bh]	2422[bg]	4068[bg]	2145[bg]	4176[bg]	127[bl] 3.1[bm] 6.71[bjm] 339[bjn]	199[bl] 4.6[bm] 4.28[bjm] NC[bjn]	
60					129[ac] 199[ad]	178[ac] 136[ad]	270[ac] 150[ad]	398[ac] 221[ad]					228[bn]	266[bn]	
100	968[be] 999[bh] 355[bk]	993[be] 769[bh] 398[bk]	1720[be] 1142[bh] 339[bk]	1480[be] 1084[bh] 409[bk]	139[be] 186[bf] 149[bh]	233[be] 347[bf] 180[bh]	228[be] 318[bf] 118[bh]	740[be] 1159[bf] 806[bh]	3850[ac] 4353[be] 6405[bg]	7540[ac] 4250[be] 3396[bg]	6310[ac] 2127[be] 4019[bg]	6330[ac] 4933[be] 4123[bg]	341[bl] 77.6[bm] 55.3[bjm] 419[bjn]	378[bl] 252.0[bm] 106[bjm] NC[bjn]	
250					364[ac]	401[ac]	487[ac]	636[ac]							
300	1370[be] 1298[bh] 450[bk]	1080[be] 1234[bh] 626[bk]	2020[be] 1614[bh] 492[bk]	2370[be] 1894[bh] 551[bk]	365[be] 294[bf] 369[bh]	655[be] 489[bf] 170[bh]	245[be] 948[bf] 503[bh]	716[be] 3982[bf] 1351[bh]	8210[be] 6897[bg]	10703[be] 7737[bg]	8700[be] 6857[bg]	13823[be] 7991[bg]	603[bl] 114.4[bm] 477[bjm] 785[bjn] 437[bn]	558[bl] 76.1[bm] 102[bjm] NC[bjn] 707[bn]	
400									6240[ac]	7560[ac]	4520[ac]	8730[ac]			
600	987[bk]	827[bk]	759[bk]	1398[bk]	562[bf]	1155[bf]	1041[bf]	2030[bf]					802[bn]	1208[bn]	
1000					439[ac]	639[ac]	1230[ac]	1220[ac]	10220[be] 9689[bg]	14572[be] 8282[bg]	11852[be] 8428[bg]	14716[be] 6552[bg]			

※1：AJM300 換算　　※2：960 mg/回（1 日 3 回）

a：被験物質は AJM300　b：被験物質は AJM300M1 製剤　c：4 週間毒性試験　d：4 週間毒性試験（低用量）　e：13 週間毒性試験

f：26 週間毒性試験　g：39 週間毒性試験　h：がん原性試験　i：G=妊娠日齢　j：非 GLP 試験

k：生殖発生毒性試験（l：ラット、m：ウサギ、n：マウス）　o：薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕　NC：実施せず

2.6.7.3.1 血漿中 AJM300 濃度（続き）

(2) 時間曲線下面積（AUC、ng·h/mL）

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

1 日 投与量※1 (mg/kg)	マウス				ラット				イヌ				妊娠動物		ヒト
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雌		
	投与初日	定常状態	投与初日	定常状態	投与初日	定常状態	投与初日	定常状態	投与初日	定常状態	投与初日	定常状態	G6-7[i]	G15-18[i]	定常状態
2880 mg※2															3458.9[o]
10					70.8[be]	71.1[be]	175[be]	225[be]							
12													318[bn]	109[bn]	
15					140[ad]	141[ad]	229[ad]	240[ad]							
25									4250[ac]	6350[ac]	5600[ac]	5510[ac]			
30	622[be] 262[bh] 171[bk]	429[be] 201[bh] 241[bk]	653[be] 417[bh] 595[bk]	657[be] 463[bh] 221[bk]	261[ad] 441[be] 174[bf] 307[bh]	248[ad] 227[be] 308[bf] 767[bh]	615[ad] 493[be] 269[bf] 307[bh]	620[ad] 767[be] 453[bf] 1666[bh]	5972[bg]	12952[bg]	5852[bg]	11806[bg]	330[bl] 5.2[bm] 7.35[bjm] 163[bjn]	470[bl] 4.6[bm] 5.58[bjm] NC[bjn]	
60					438[ac] 748[ad]	723[ac] 537[ad]	963[ac] 673[ad]	1700[ac] 626[ad]					296[bn]	612[bn]	
100	2130[be] 1152[bh] 628[bk]	1460[be] 833[bh] 487[bk]	2560[be] 1870[bh] 1480[bk]	3330[be] 1647[bh] 706[bk]	963[be] 930[bf] 827[bh]	611[be] 793[bf] 982[bh]	2560[be] 1136[bf] 459[bh]	1310[be] 2978[bf] 2366[bh]	10300[ac] 16055[be] 17920[bg]	16300[ac] 11433[be] 13669[bg]	11200[ac] 7458[be] 11364[bg]	17300[ac] 12674[be] 16552[bg]	887[bl] 173.9[bm] 63.4[bjm] 630[bjn]	1741[bl] 278.6[bm] 101[bjm] NC[bjn]	
250					1100[ac]	947[ac]	1490[ac]	3750[ac]							
300	3220[be] 2497[bh] 1164[bk]	5200[be] 2024[bh] 777[bk]	7040[be] 4446[bh] 1936[bk]	5970[be] 4279[bh] 1445[bk]	2220[be] 1489[bf] 1881[bh]	1730[be] 1954[bf] 1130[bh]	1910[be] 3476[bf] 2848[bh]	2080[be] 8398[bf] 6355[bh]	34878[be] 45091[bg]	41928[be] 35867[bg]	30995[be] 19898[bg]	41840[be] 36117[bg]	1816[bl] 208.4[bm] 2210[bjn] 1439[bn]	2513[bl] 116.8[bm] NC[bjn] 1642[bn]	
400									24300[ac]	27700[ac]	14000[ac]	29000[ac]			
600	5121[bk]	2642[bk]	3549[bk]	3722[bk]	2735[bl]	5120[bl]	5175[bl]	10112[bl]					2848[bn]	4209[bn]	
1000					1600[ac]	1470[ac]	3440[ac]	4790[ac]	77406[be] 87550[bg]	91016[be] 77236[bg]	90809[be] 70274[bg]	91212[be] 56408[bg]			

※1：AJM300 換算　　※2：960 mg/回（1 日 3 回）

a：被験物質は AJM300　b：被験物質は AJM300M1 製剤　　c：4 週間毒性試験　　d：4 週間毒性試験（低用量）　　e：13 週間毒性試験

f：26 週間毒性試験　　g：39 週間毒性試験　　h：がん原性試験　　i：G=妊娠日齢　　j：非 GLP 試験

k：生殖発生毒性試験（l：ラット、m：ウサギ、n：マウス）　　o：薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕　NC：実施せず

2.6.7.3.2 血漿中 HCA2969 濃度

(1) 最高濃度（C_{max}、ng/mL）

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

1 日 投与量[※1] (mg/kg)	マウス				ラット				イヌ				妊娠動物		ヒト
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雌		
	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	G6-7[i]	G15-18[i]	定常 状態
2880 mg[※2]															3143[o]
10					547[be]	1130[be]	510[be]	1080[be]							
12													3006[bn]	2488[bn]	
15					1740[ad]	1500[ad]	827[ad]	1100[ad]							
25									756[ac]	1570[ac]	1080[ac]	976[ac]			
30	4890[be] 5205[bh] 2803[bk]	4670[be] 3908[bh] 3729[bk]	7550[be] 5850[bh] 7728[bk]	9150[be] 9403[bh] 4429[bk]	1590[ad] 1070[be] 1779[bf] 935[bh]	2530[ad] 1560[be] 2765[bf] 5185[bh]	1200[ad] 720[be] 1841[bf] 1388[bh]	1580[ad] 2620[be] 2241[bf] 4945[bh]	2262[bg]	1824[bg]	1416[bg]	1620[bg]	1577[bl] 285.7[bm] 413[bjm] 6310[bjn]	1315[bl] 509.7[bm] 526[bjm] NC[bjn]	
60					1890[ac] 1880[ad]	2590[ac] 2480[ad]	3100[ac] 2450[ad]	1970[ac] 3180[ad]					6588[bn]	6384[bn]	
100	11100[be] 11220[bh] 6835[bk]	10200[be] 16102[bh] 7624[bk]	17800[be] 11921[bh] 7825[bk]	20800[be] 15015[bh] 13907[bk]	2250[be] 2633[bf] 2567[bh]	3140[be] 6069[bf] 4265[bh]	1440[be] 1617[bf] 1691[bh]	3510[be] 5252[bf] 6762[bh]	2110[ac] 2797[be] 4403[bg]	4150[ac] 3405[be] 2701[bg]	3110[ac] 1397[be] 2731[bg]	3350[ac] 2387[be] 1953[bg]	3729[bl] 1148.3[bm] 2200[bjm] 14000[bjn]	3123[bl] 1907.0[bm] 2730[bjm] NC[bjn]	
250					4320[ac]	4220[ac]	3240[ac]	3870[ac]							
300	16300[be] 18059[bh] 8974[bk]	14800[be] 18072[bh] 12807[bk]	28700[be] 21734[bh] 14103[bk]	29900[be] 23353[bh] 16991[bk]	4750[be] 3825[bf] 4667[bh]	5830[be] 7504[bf] 5836[bh]	2470[be] 3652[bf] 6199[bh]	4350[be] 11230[bf] 10760[bh]	3273[be] 4013[bg]	5907[be] 4221[bg]	4193[be] 4340[bg]	6127[be] 3590[bg]	4313[bl] 4894.7[bm] 5340[bjm] 24600[bjn] 14823[bn]	3484[bl] 2832.7[bm] 4920[bjm] NC[bjn] 13680[bn]	
400									2200[ac]	3390[ac]	2090[ac]	5490[ac]			
600	18478[bk]	19487[bk]	15719[bk]	21862[bk]	5416[bf]	8550[bf]	7164[bf]	11587[bf]					25238[bn]	23535[bn]	
1000					6030[ac]	6050[ac]	5410[ac]	5600[ac]	4824[be] 5930[bg]	5946[be] 3473[bg]	5384[be] 3910[bg]	7474[be] 2579[bg]			

HCA2969 は AJM300 の活性代謝物

※1：AJM300 換算　　※2：960 mg/回（1 日 3 回）

a：被験物質は AJM300　b：被験物質は AJM300M1 製剤　　c：4 週間毒性試験　　d：4 週間毒性試験（低用量）　　e：13 週間毒性試験

f：26 週間毒性試験　　g：39 週間毒性試験　　h：がん原性試験　　i：G=妊娠日齢　　j：非 GLP 試験

k：生殖発生毒性試験（l：ラット、m：ウサギ、n：マウス）　　o：薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕　NC：実施せず

2.6.7.3.2 血漿中 HCA2969 濃度（続き）

（2） 時間曲線下面積（AUC、ng･h/mL）

被験物質：AJM300 又は AJM300M1 製剤

1 日 投与量※1 (mg/kg)	マウス				ラット				イヌ				妊娠動物		ヒト
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雌		
	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	投与 初日	定常 状態	G6-7[i]	G15-18[i]	定常 状態
2880 mg※2															22165.5[o]
10					2340[be]	2320[be]	2100[be]	2350[be]							
12													9026[bn]	3021[bn]	
15					5730[ad]	5840[ad]	2610[ad]	3120[ad]							
25									2730[ac]	4620[ac]	3740[ac]	4130[ac]			
30	9140[be] 5972[bh] 7045[bk]	6450[be] 5580[bh] 7556[bk]	14000[be] 8538[bh] 13921[bk]	12000[be] 10747[bh] 8759[bk]	7070[ad] 7710[be] 8707[bf] 6293[bh]	7220[ad] 6810[be] 12824[bf] 21594[bh]	6220[ad] 4170[be] 5467[bf] 4245[bh]	6620[ad] 4130[be] 8485[bf] 16634[bh]	6321[bg]	6777[bg]	4157[bg]	6803[bg]	4189[bl] 407.2[bm] 471[bjm] 10700[bjn]	4449[bl] 968.9[bm] 801[bjm] NC[bjn]	
60					10800[ac] 11400[ad]	12200[ac] 10300[ad]	10400[ac] 10300[ad]	9760[ac] 10800[ad]					14577[bn]	14135[bn]	
100	26800[be] 17463[bh] 15671[bk]	17500[be] 22424[bh] 17128[bk]	43100[be] 29271[bh] 33703[bk]	48500[be] 27727[bh] 27257[bk]	16000[be] 19189[bf] 18986[bh]	13200[be] 19622[bf] 30414[bh]	15600[be] 9481[bf] 6974[bh]	8730[be] 20001[bf] 35576[bh]	7630[ac] 9995[be] 11881[bg]	13900[ac] 8366[be] 11798[bg]	8970[ac] 4577[be] 7368[bg]	12100[ac] 7148[be] 9914[bg]	12548[bl] 2218.6[bm] 2930[bjm] 29500[bjn]	18904[bl] 3322.0[bm] 5520[bjm] NC[bjn]	
250					22400[ac]	20500[ac]	18500[ac]	22500[ac]							
300	43900[be] 39452[bh] 34485[bk]	54700[be] 40735[bh] 27138[bk]	105000[be] 70272[bh] 73917[bk]	83400[be] 79929[bh] 53489[bk]	36500[be] 31590[bf] 36576[bh]	30500[be] 41389[bf] 50645[bh]	21500[be] 17480[bf] 43598[bh]	21800[be] 35170[bf] 72284[bh]	15942[be] 26076[bg]	23552[be] 22829[bg]	15256[be] 12881[bg]	20488[be] 17483[bg]	19205[bl] 8256.9[bm] 8390[bjm] 73200[bjn] 56683[bn]	21887[bl] 8865.8[bm] 10900[bjm] NC[bjn] 35032[bn]	
400									14000[ac]	28400[ac]	10800[ac]	25500[ac]			
600	96086[bk]	67693[bk]	96864[bk]	89453[bk]	37884[bf]	51368[bf]	43544[bf]	71680[bf]					108031[bn]	82325[bn]	
1000					39000[ac]	32300[ac]	29000[ac]	27100[ac]	36797[be] 45868[bg]	45897[be] 35726[bg]	41288[be] 36882[bg]	41094[be] 27039[bg]			

HCA2969 は AJM300 の活性代謝物

※1：AJM300 換算　　※2：960 mg/回（1 日 3 回）

a：被験物質は AJM300　b：被験物質は AJM300M1 製剤　　c：4 週間毒性試験　　d：4 週間毒性試験（低用量）　　e：13 週間毒性試験

f：26 週間毒性試験　　g：39 週間毒性試験　　h：がん原性試験　　i：G=妊娠日齢　　j：非 GLP 試験

k：生殖発生毒性試験（l：ラット、m：ウサギ、n：マウス）　　o：薬物相互作用試験（AJM300/CP7）〔記載箇所 2.7.6.8〕　NC：実施せず

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表

2.6.7.4.1 AJM300 一覧表

ロット番号	含量（%）	類縁物質の量（%）					試験番号	試験の種類
		類縁物質C※	HCA2969	HCA3053	その他	総量		
AJM02-1-1	100.4	<0.03	<0.03	0.06	<0.03	0.06	[redacted]	ラット単回経口投与試験
							[redacted]	イヌ単回経口投与試験
AJM02-1-2	100.0	0.04	<0.03	0.07	0.04	0.15	[redacted]	ラット 4 週間経口投与試験
							[redacted]	ラット 4 週間経口投与試験（低用量）
							[redacted]	AMES 試験
							[redacted]	染色体異常試験
AJM02-2	100.3	0.05	<0.03	0.11	0.03	0.18	[redacted]	イヌ 4 週間経口投与試験

a：類縁物質C※

※新薬承認情報提供時に置き換え