2.6.7.4.2 AJM300M1 製剤一覧表

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		
FC41006BRCB[b]	[redacted]	0.12	<0.03	0.12	<0.03	0.25	[redacted]	イヌ 13 週間経口投与試験
								ラット小核試験（高用量）
								ラット生殖試験（ICH 4.1.2）
								ラットがん原性試験
								マウスがん原性試験
FC41006BRCB[c]	[redacted]	0.16	<0.03	0.13	<0.03	0.29		マウス生殖予備試験（ICH 4.1.3）
								マウス生殖試験（ICH 4.1.1）
								マウス生殖試験（ICH 4.1.3）
FC3312BRCB	[redacted]	0.10	<0.03	0.08	<0.03	0.18		ラットがん原性試験
								マウスがん原性試験
FC3312ARCB	[redacted]	0.09	<0.03	0.06	<0.03	0.15		ラットがん原性試験
								マウスがん原性試験
FTC26263RCRB	[redacted]	0.14	<0.03	0.09	<0.03	0.23		ラット 13 週間経口投与試験
								マウス 13 週間経口投与試験
								ラット免疫毒性試験
FC2926BRCB	[redacted]	0.08	<0.03	0.06	<0.03	0.15		ラット小核試験
								ラット 26 週間経口投与試験
								イヌ 39 週間経口投与試験
								ラット生殖試験（ICH 4.1.1＋ICH 4.1.3）
								ウサギ生殖試験（ICH 4.1.3）
FTC2716BRCRB	[redacted]	0.14	<0.03	0.11	<0.03	0.24		イヌ 39 週間経口投与試験
FC80509RCB	[redacted]	0.03	<0.03	0.35	<0.03	0.41		マウス 2 週間経口投与 TK 測定試験
								ラット 2 週間経口投与 TK 測定試験

a：類縁物質C※

b：1 回目の特性試験成績を元に GLP 試験を実施した

c：2 回目の特性試験成績を元に GLP 試験を実施した

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：AJM300

動物種／系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	最大非 致死量 （mg/kg）	概略の 致死量 （mg/kg）	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
CD（SD） ラット	強制経口 （PEG/PG･塩酸 [a]）	0[b]、 250、 500、 1000、 無処置	雌雄 各 4 例／群	1000	>1000	媒体：便性状の変化（Day 2） 250 mg/kg 以上：便性状の変化（Day 2-3） 500 mg/kg：軟便（Day 1）	[redacted]	〔4.2.3.1-1〕
ビーグル犬	強制経口 （PEG/PG･塩酸 [a]）	0[b]（0×2 回）[c]、 200、 400、 800（400×2 回）[c]	雌雄 各 1 例／群	800	>800	媒体：嘔吐 200 mg/kg 以上：嘔吐 800 mg/kg：嘔吐回数の増加 800 mg/kg（♀）：体重減少（Day 2）	[redacted]	〔4.2.3.1-2〕

a：ポリエチレングリコール（PEG）400 とプロピレングリコール（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：高用量群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した
c：1 日 2 回投与し、2 回目の投与は 1 回目の投与の 6 時間後に実施した

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：AJM300M1 製剤

動物種／系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与 期間	投与量※ （mg/kg/日）	性別及び 動物数/群	無毒性量 （mg/kg/日）	特記すべき所見 [d]	試験 番号	記載箇所
B6C3F$_1$ マウス [a]	強制経口 （注射用水／懸濁液）	13 週間	0[b]、30、 100、300、 プラセボ [c]	雌雄 各 10 例／群	>300	100 mg/kg 以上： 辺縁帯細胞数減少（脾臓） 30 mg/kg 以上（♀）：白血球数高値 100 mg/kg 以上（♀）：リンパ球比率高値 300 mg/kg（♂）： リンパ球比率高値、白血球数高値	[redacted]	〔4.2.3.4.1-1〕
CD（SD）ラット [a]	強制経口 （注射用水／懸濁液）	13 週間	0[b]、10、30、 100、300、 プラセボ [c]	雌雄 各 10 例／群	>300	30 mg/kg 以上： 辺縁帯細胞数減少（脾臓）	[redacted]	〔4.2.3.4.1-3〕

※AJM300 換算
a：がん原性予備試験
b：注射用水を投与した
c：注射用水に懸濁した高用量群と同じ比率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した
d：認められた変化は AJM300 の薬理作用メカニズムである α4 インテグリン阻害作用に関連した変化と考え、毒性とは判断しなかった

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 ラット経口 4 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：AJM300 のラットを用いた 4 週間経口反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験
被験物質：AJM300
動物種／系統：CD（SD）ラット
投与期間：4 週間
試験番号：[redacted]
投与開始週齢：6 週齢
休薬期間：2 週間
CTD における記載場所：〔4.2.3.2-1〕
投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適用
媒体／投与形態：PEG/PG･塩酸[a]、溶液
特記事項：
・TK サンプルは TK サテライト群を設定し、AJM300 の各用量 12 例／性より採取した。
・対照群と 1000 mg/kg 群では、回復性を検討するため、投与後 2 週間休薬させる動物を雌雄各 6 例設けた。
無毒性量：1000 mg/kg/日超

投与量（mg/kg/日）	0[b]（対照）		60		250		1000	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス								
C_{max}（ng/mL）								
AJM300								
Day 1	NC	NC	129	270	364	487	439	1230
Day 28	NC	NC	178	398	401	636	639	1220
HCA2969								
Day 1	NC	NC	1890	3100	4320	3240	6030	5410
Day 28	NC	NC	2590	1970	4220	3870	6050	5600
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）								
AJM300								
Day 1	NC	NC	438	963	1100	1490	1600	3440
Day 28	NC	NC	723	1700	947	3750	1470	4790
HCA2969								
Day 1	NC	NC	10800	10400	22400	18500	39000	29000
Day 28	NC	NC	12200	9760	20500	22500	32300	27100

NC：実施せず
a：ポリエチレングリコール（PEG）400 とプロピレングリコール（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：1000 mg/kg 群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した

2.6.7.7.1 ラット経口 4 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：AJM300　　試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0[b]（対照）		60		250		1000	
動物数	M：16	F：16	M：10	F：10	M：10	F：10	M：16	F：16
特記すべき所見								
死亡及び途中解剖動物数	2[c]	1[c]	0	0	0	0	0	0
一般症状								
肛門周囲の汚れ	2	2	0	0	0	0	0	0
口周囲の汚れ	0	1	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	1	0	0	0	0	0	0
ラッセル音	2	0	0	0	0	0	1	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数	M：9	F：9	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見								
血液学的検査								
総白血球数（$\times 10^3/mm^3$）	9.12	7.34	11.95	9.11	13.08*	11.11*	13.95**	10.14
リンパ球数（$\times 10^3/mm^3$）	7.65	6.22	10.03	7.81	11.38*	9.83*	12.09*	8.79
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査								
Cl（mEq/day）	0.70	0.48	0.29**	0.29*	0.38**	0.32	1.16*	0.88**
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見								
解剖検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
脾臓：辺縁帯細胞数減少（軽微または軽度）	0	0	4	1	8	5	10	5
回復性の評価								
評価動物数	M：5	F：6	M：0	F：0	M：0	F：0	M：6	F：6
特記すべき所見	-	-	NC	NC	NC	NC	-	-

-：特記すべき所見なし NC：実施せず

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（対照群 vs.被験物質投与群；Dunnett's test あるいは Steel's test）

b：1000 mg/kg 群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した

c：媒体投与の影響による死亡（Day 5；♂、Day 25；♀）、投与過誤による死亡（Day 21；♂）

2.6.7.7.2 ラット経口 4 週間反復投与毒性試験（低用量）

報告書の題名：AJM300 のラットを用いた 4 週間経口反復投与毒性試験（低用量）
被験物質：AJM300
動物種／系統：CD（SD）ラット
投与期間：4 週間
試験番号：[redacted]
投与開始週齢：6 週齢
休薬期間：なし
CTD における記載場所：〔4.2.3.2-2〕
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適用
媒体／投与形態：PEG/PG･塩酸[a]、溶液
特記事項：
・TK サンプルは TK サテライト群を設定し、AJM300 の各用量 4 例／性より採取した。
・ラット経口 4 週間反復投与毒性試験（2.6.7.7.1 参照）の低用量である 60 mg/kg において、本薬の薬理作用と関連した変化と考えられる脾臓の辺縁帯における細胞数減少が認められたため、無影響量について確認することとした。
無影響量：15 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg/日）	0[b]（対照）		15		30		60	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス								
C_{max}（ng/mL）								
AJM300								
Day 1	NC	NC	48.6	98.2	46.4	199	199	150
Day 28	NC	NC	41.8	75.2	139	232	136	221
HCA2969								
Day 1	NC	NC	1740	827	1590	1200	1880	2450
Day 28	NC	NC	1500	1100	2530	1580	2480	3180
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）								
AJM300								
Day 1	NC	NC	140	229	261	615	748	673
Day 28	NC	NC	141	240	248	620	537	626
HCA2969								
Day 1	NC	NC	5730	2610	7070	6220	11400	10300
Day 28	NC	NC	5840	3120	7220	6620	10300	10800

NC：実施せず
a：ポリエチレングリコール（PEG）400 とプロピレングリコール（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：60 mg/kg 群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した

2.6.7.7.2 ラット経口 4 週間反復投与毒性試験（低用量）（続き）

被験物質：AJM300　　試験番号 [redacted]

投与量（mg/kg/日）	0[b]（対照）		15		30		60	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見								
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0	0	1[c]	0	0
一般症状	-	-	-	-	-	-	-	-
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底検査	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：9	M：10	F：10
特記すべき所見								
血液学的検査								
総白血球数 （$\times 10^3/mm^3$）	9.63	8.36	10.45	7.70	11.39	6.83	13.87**	8.62
好中球数 （$\times 10^3/mm^3$）	1.10	0.92	1.52	0.81	1.24	0.75	1.52*	1.01
リンパ球数 （$\times 10^3/mm^3$）	7.93	7.03	8.30	6.51	9.49	5.70	11.49**	7.12
好酸球数 （$\times 10^3/mm^3$）	0.08	0.09	0.08	0.07	0.07	0.08	0.13*	0.10
好塩基球数 （$\times 10^3/mm^3$）	0.05	0.04	0.06	0.04	0.07	0.03	0.11*	0.04
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
解剖検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
脾臓：辺縁帯細胞数減少（軽微）	0	0	1	0	7	1	8	2

-：特記すべき所見なし、

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（対照群 vs.被験物質投与群；Dunnett's test あるいは Steel's test）

b：60 mg/kg 群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した

c：テフロン製フレキシブルゾンデを偶発的に飲み込み、摘出不可能であったことから安楽殺した

2.6.7.7.3 ラット経口 26 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：A 26-week oral toxicity study of AJM300M1 preparation in rats with a recovery period of 5 weeks
動物種／系統：CD（SD）ラット　　投与期間：26 週間
投与開始週齢：6 週齢　　休薬期間：5 週間
投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口
媒体／投与形態：注射用水、懸濁液
特記事項：
・TK サンプルは TK サテライト群を設定し、AJM300 の各用量 4 例／性より採取した。
・投与可能最大量が 300 mg/kg となったが、できる限り用量を高めるために、300 mg/kg を 4 時間の間隔で 2 回投与する 600 mg/kg/日を最高用量に設定した。
・対照群、プラセボ群、300 及び 600 mg/kg 群では、回復性を検討するため、投与後 5 週間休薬させる動物を雌雄各 6 例設けた。
無影響量：600 mg/kg/日超

被験物質：AJM300M1 製剤
試験番号：[redacted]
CTD における記載場所：〔4.2.3.2-3〕
GLP 適用：適用

投与量[a]（mg/kg/日）	0[b]（対照）		30		100		300		600（300×2 回）		プラセボ[c]（0×2 回）	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス												
C_{max}（ng/mL）												
AJM300												
初回	NC	NC	53	101	186	318	294	948	562	1041	NC	NC
第 13 週	NC	NC	59	272	238	822	633	2324	621	1702	NC	NC
第 26 週	NC	NC	82	166	347	1159	489	3982	1155	2030	NC	NC
HCA2969												
初回	NC	NC	1779	1841	2633	1617	3825	3652	5416	7164	NC	NC
第 13 週	NC	NC	2304	3065	3072	3684	5223	6200	5858	8354	NC	NC
第 26 週	NC	NC	2765	2241	6069	5252	7504	11230	8550	11587	NC	NC
AUC（ng･h/mL）[d]												
AJM300												
初回	NC	NC	174	269	930	1136	1489	3476	2735	5175	NC	NC
第 13 週	NC	NC	226	664	965	2397	2142	7432	2562	6399	NC	NC
第 26 週	NC	NC	308	453	793	2978	1954	8398	5120	10112	NC	NC
HCA2969												
初回	NC	NC	8707	5467	19189	9481	31590	17480	37884	43544	NC	NC
第 13 週	NC	NC	9260	9185	20119	16277	39041	28289	39779	48782	NC	NC
第 26 週	NC	NC	12824	8485	19622	20001	41389	35170	51368	71680	NC	NC

NC：実施せず　　a：AJM300 換算　　b：注射用水を投与した
c：300 mg/kg 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注射用水に懸濁させた液を 4 時間の間隔で 1 日 2 回投与した
d：30、100 及び 300 mg/kg 群は $AUC_{0\text{-}24h}$ を、600 mg/kg 群は $AUC_{0\text{-}28h}$ を算出した

2.6.7.7.3 ラット経口 26 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	0[b]（対照）		30		100		300		600（300×2 回）		プラセボ[c]（0×2 回）	
動物数	M：18	F：18	M：12	F：12	M：12	F：12	M：18	F：18	M：18	F：18	M：18	F：18
特記すべき所見												
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重（g）、第 26 週	645	355	658	332	651	356	653	345	643	350	631	344
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査（6 ヵ月）												
重量オスモル濃度（mOsm/kg）	1814	1392	1837	1384	1613	1439	1952	1503	1650$^{\#}$	1391	1834	1234
Na（mmol/24h）	1.71	1.27	1.93	1.20	1.82	1.18	1.71	1.14	2.15*	1.37	2.38**	1.37
Cl（mmol/24h）	2.45	1.73	2.64	1.72	2.59	1.66	2.27	1.59	2.67	1.73	2.98*	1.79
評価動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
特記すべき所見												
血液学的検査												
総白血球数（$\times 10^2/\mu L$）	103	57	110	66	151**	91*	172**	79	185$^{**\#\#}$	96$^{**\#\#}$	90	60
リンパ球比率（%）	79.4	79.0	83.7	82.7	86.5*	85.8*	88.0**	84.3	87.9**	84.7	84.0	83.8
リンパ球数（$\times 10^2/\mu L$）	81.8	45.1	92.0	55.2	132.0*	78.8**	152.9**	67.8	162.8$^{**\#\#}$	82.1$^{*\#\#}$	75.6	50.4
分葉核好中球比率（%）	19.0	18.7	14.8	15.3	12.0*	12.9*	10.7**	14.1	10.9**	13.3	14.3	14.6
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
解剖検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査												
脾臓：辺縁帯細胞数減少												
（軽微）	0	0	11	3	10	8	3	9	3	3	0	0
（軽度）	0	0	0	0	2	0	7	0	7	9	0	0
（中等度）	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
脾臓：白脾髄細胞成分増加[d]（軽微）	0	0	2	0	6	0	7	0	9	1	0	0

-：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（対照群 vs.被験物質投与群及びプラセボ群；Dunnett's test あるいは Steel's test）

$^{\#}$：$p<0.05$、$^{\#\#}$：$p<0.01$（プラセボ群 vs.600 mg/kg 群；Student または Aspin-Welch の t 検定）

a：AJM300 換算

b：注射用水を投与した

c：300 mg/kg 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注射用水に懸濁させた液を 4 時間の間隔で 1 日 2 回投与した

d：辺縁帯を除く細胞成分の増加

2.6.7.7.3 ラット経口 26 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）	0[b]（対照）		30		100		300		600（300×2 回）		プラセボ[c]（0×2 回）	
回復性の評価												
評価動物数	M：6	F：6	M：0	F：0	M：0	F：0	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
死亡及び途中解剖動物数	0	0	NC	NC	NC	NC	0	0	0	0	0	0
尿検査												
重量オスモル濃度（mOsm/kg）	2227	1201	NC	NC	NC	NC	2013	1415	1836*##	1501	2163	1338
血液学的検査												
総白血球数（×10^2/μL）	94	55	NC	NC	NC	NC	98	51	104	53	101	54
リンパ球比率（%）	75.2	75.8	NC	NC	NC	NC	82.2	81.2	84.3*	82.3	78.6	74.6
病理組織学的検査												
脾臓：辺縁帯細胞数減少（軽微）	0	0	NC	NC	NC	NC	0	0	3	0	0	0
脾臓：白脾髄細胞成分増加[d]	0	0	NC	NC	NC	NC	0	0	0	0	0	0

NC：実施せず
*：$p < 0.05$（対照群 vs.被験物質投与群及びプラセボ群；Dunnett's test あるいは Steel's test）
##：$p < 0.01$（プラセボ群 vs.600 mg/kg 群；Student または Aspin-Welch の t 検定）
a：AJM300 換算
b：注射用水を投与した
c：300 mg/kg 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注射用水に懸濁させた液を 4 時間の間隔で 1 日 2 回投与した
d：辺縁帯を除く細胞成分の増加

2.6.7.7.4 イヌ経口 4 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：AJM300 のビーグル犬を用いた 2 週間回復性試験を含む 4 週間反復経口投与毒性試験
被験物質：AJM300
動物種／系統：イヌ/HRA ビーグル
投与期間：4 週間
試験番号：[redacted]
投与開始月齢：6 ヵ月齢
休薬期間：2 週間
CTD における記載場所：〔4.2.3.2-4〕
投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適用
媒体／投与形態：PEG/PG･塩酸[a]、溶液
特記事項：
・対照群及び 400 mg/kg 群では、回復性を検討するため、投与後 2 週間休薬させる動物を雌雄各 2 例設けた。
・TK サンプルは被験物質投与群の全個体より採取した。
・高用量には、イヌ経口単回投与毒性試験の結果を考慮し、技術的に投与可能な最大量である 400 mg/kg/日を設定した。
無毒性量：400 mg/kg/日超

投与量（mg/kg/日）	0[b]（対照）		25		100		400	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス								
C_{max}（ng/mL）								
AJM300								
Day 1	NC	NC	1920	3320	3850	6310	6240	4520
Day 28	NC	NC	3100	2650	7540	6330	7560	8730
HCA2969								
Day 1	NC	NC	756	1080	2110	3110	2200	2090
Day 28	NC	NC	1570	976	4150	3350	3390	5490
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）								
AJM300								
Day 1	NC	NC	4250	5600	10300	11200	24300	14000
Day 28	NC	NC	6350	5510	16300	17300	27700	29000
HCA2969								
Day 1	NC	NC	2730	3740	7630	8970	14000	10800
Day 28	NC	NC	4620	4130	13900	12100	28400	25500

NC：実施せず
a：ポリエチレングリコール（PEG）400 とプロピレングリコール（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：400 mg/kg 群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した

2.6.7.7.4 イヌ経口 4 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：AJM300　　試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0[b]（対照）		25		100		400	
動物数	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
特記すべき所見								
死亡及び途中解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状								
嘔吐	5	5	3	2	3	1	5	5
流涎	2	1	0	0	0	0	1	3
便性状の異常[c]	4	4	2	2	3	3	5	5
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								
潜血反応陽性	2	1	0	0	0	1	1	1
ケトン体陽性	0	1	0	0	1	0	1	1
ビリルビン陽性	1	1	0	1	2	0	4	1
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
解剖検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価								
評価動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2
特記すべき所見	-	-	NC	NC	NC	NC	-	-

-：特記すべき所見なし NC：実施せず

b：400 mg/kg 群と同じ濃度となるように塩酸を添加した PEG/PG・塩酸液を投与した

c：軟便、水様便、粘性便、褐色便等

2.6.7.7.5　イヌ経口 13 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：AJM300M1 製剤のビーグル犬を用いた 13 週間回復性試験を含む 13 週間反復経口投与毒性試験　　被験物質：AJM300M1 製剤
動物種／系統：イヌ/HRA ビーグル　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]
投与開始月齢：6 ヵ月齢　　休薬期間：13 週間　　CTD における記載場所：〔4.2.3.2-5〕
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：強制経口　　GLP 適用：適用
媒体／投与形態：ゼラチンカプセル
特記事項：
・対照群、プラセボ群及び 1000 mg/kg 群では、回復性を検討するため、投与後 13 週間休薬させる動物を雌雄各 2 例設けた。
・TK サンプルは被験物質投与群の全個体より採取した。
無毒性量：1000 mg/kg/日超

投与量[a]（mg/kg/日）	0[b]（対照）		100		300		1000		プラセボ[c]	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス										
C_{max}（ng/mL）										
AJM300										
初回	NC	NC	4353	2127	8210	8700	10220	11852	NC	NC
第 13 週	NC	NC	4250	4933	10703	13823	14572	14716	NC	NC
HCA2969										
初回	NC	NC	2797	1397	3273	4193	4824	5384	NC	NC
第 13 週	NC	NC	3405	2387	5907	6127	5946	7474	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）										
AJM300										
初回	NC	NC	16055	7458	34878	30995	77406	90809	NC	NC
第 13 週	NC	NC	11433	12674	41928	41840	91016	91212	NC	NC
HCA2969										
初回	NC	NC	9995	4577	15942	15256	36797	41288	NC	NC
第 13 週	NC	NC	8366	7148	23552	20488	45897	41094	NC	NC

NC：実施せず
a：AJM300 換算
b：高用量群と同数の空カプセルを投与した
c：1000 mg/kg 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カプセル投与した

2.6.7.7.5 イヌ経口 13 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		0[b]（対照）		100		300		1000		プラセボ[c]	
動物数		M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5	M：5	F：5
特記すべき所見											
死亡及び途中解剖動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状											
嘔吐		1	3	2	2	3	3	5	3	3	4
便中の被験物質様物質		0	0	2	2	3	3	5	5	0	1[d]
体重（kg）、第 13 週		9.9	8.7	10.0	8.5	9.3	8.4	9.5	8.2	9.8	8.7
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数		M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5	M：5	F：5
特記すべき所見											
血液学的検査											
リンパ球比率（%）	第 7 週	37.5	32.7	39.0	33.5	24.5	32.8	40.8	48.7**	31.4	31.3
	第 13 週	40.5	36.1	49.2	43.8	31.8	42.0	40.8	44.8	35.3	40.1
リンパ球数（$\times 10^2/\mu L$）	第 7 週	41.0	32.5	36.9	38.4	28.0	38.0	56.3	66.3**	32.2	33.0
	第 13 週	44.7	39.2	50.8	48.1	37.5	47.7	52.1	54.4	37.4	38.0
分葉核好中球比率（%）	第 7 週	57.6	62.9	57.7	61.7	71.7	63.2	54.3	47.5**	64.5	63.8
	第 13 週	55.3	59.1	45.8	51.3	64.0	52.3	55.7	51.7	60.1	54.9
血液生化学的検査（第 7、13 週）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査											
ナトリウム（mmol/22h）	第 7 週	7.7	11.4	17.5	11.5	6.6	6.5	8.3	8.2	11.3	10.9
	第 12 週	10.5	5.4	7.4	6.1	3.6**	4.0	4.3**	11.4	10.9	5.4
評価動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
特記すべき所見											
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
解剖検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査											
肝臓：　中心静脈周囲細胞浸潤（軽微）		0	0	0	0	0	1	3	2	0	0
回復性の評価											
評価動物数		M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2	M：2	F：2
特記すべき所見		-	-	NC	NC	NC	NC	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし NC：実施せず　　**：$p < 0.01$（対照群 vs.被験物質投与群；Dunnett's test あるいは Steel's test）

a：AJM300 換算　　b：高用量群と同数の空カプセルを投与した　　c：1000 mg/kg 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カプセル投与した

d：対照物質様物を含む便

2.6.7.7.6　イヌ経口 39 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：A 39-week repeated dose oral toxicity study of AJM300M1 preparation in beagle dogs
被験物質：AJM300M1 製剤
動物種／系統：イヌ/HRA ビーグル
投与期間：39 週間
試験番号：[redacted]
投与開始月齢：6 ヵ月齢
休薬期間：なし
CTD における記載場所：〔4.2.3.2-6〕
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適用
媒体／投与形態：ゼラチンカプセル
特記事項：TK サンプルは被験物質投与群の全個体より採取した。
無毒性量：1000 mg/kg/日超

投与量[a]（mg/kg/日）	0[b]（対照）		30		100		300		1000		プラセボ[c]	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス												
C_{max}（ng/mL）												
AJM300												
初回	NC	NC	2422	2145	6405	4019	6897	6857	9689	8428	NC	NC
第 13 週	NC	NC	3117	1668	2988	3359	7942	7438	18150	7317	NC	NC
第 26 週	NC	NC	4672	2181	8200	4607	8141	8202	15220	10304	NC	NC
第 39 週	NC	NC	4068	4176	3396	4123	7737	7991	8282	6552	NC	NC
HCA2969												
初回	NC	NC	2262	1416	4403	2731	4013	4340	5930	3910	NC	NC
第 13 週	NC	NC	2261	1337	2109	2408	7611	4474	10229	2780	NC	NC
第 26 週	NC	NC	2446	1007	4388	2602	3106	3837	8623	3854	NC	NC
第 39 週	NC	NC	1824	1620	2701	1953	4221	3590	3473	2579	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）												
AJM300												
初回	NC	NC	5972	5852	17920	11364	45091	19898	87550	70274	NC	NC
第 13 週	NC	NC	7127	6232	9655	9012	28520	33223	89721	78520	NC	NC
第 26 週	NC	NC	10927	5580	18315	13817	46453	43809	93081	69966	NC	NC
第 39 週	NC	NC	12952	11806	13669	16552	35867	36117	77236	56408	NC	NC
HCA2969												
初回	NC	NC	6321	4157	11881	7368	26076	12881	45868	36882	NC	NC
第 13 週	NC	NC	5949	5999	7289	7769	24120	15695	46407	31114	NC	NC
第 26 週	NC	NC	6551	3466	11280	8977	19369	18968	46782	35270	NC	NC
第 39 週	NC	NC	6777	6803	11798	9914	22829	17483	35726	27039	NC	NC

NC.：実施せず
a：AJM300 換算　　b：高用量群と同数の空カプセルを投与した　　c：1000 mg/kg 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カプセル投与した

2.6.7.7.6 イヌ経口 39 週間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：AJM300M1 製剤　　試験番号：[redacted]

投与量[a]（mg/kg/日）		0[b]（対照）		30		100		300		1000		プラセボ[c]	
動物数		M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
特記すべき所見													
死亡及び途中解剖動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般症状													
嘔吐		3	3	1	2	2	4	4	4	4	4	3	4
便中の被験物質様物質		0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	0	0
体重（kg）、第 39 週		9.9	9.5	10.3	9.6	10.3	9.7	10.6	8.3	10.2	9.0	9.6	9.2
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査（第 19、38 週）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査（第 19、38 週）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査（第 13、26、39 週）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査													
グルコース（mg/dL）	第 13 週	96	92	97	95	97	92	94	93	95	88	95	97
	第 26 週	98	98	100	96	100	102	97	95	95	85*	98	102
	第 39 週	92	94	97	92	98	96	96	98	92	85*	93	95
尿検査（第 13、26、39 週）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
解剖検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査													
肝臓：中心静脈周囲細胞浸潤	（軽微）	0	0	0	1	1	0	1	2	3	4	0	0
	（軽度）	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0

-：特記すべき所見なし　*：$p<0.05$（対照群 vs.被験物質投与群；Dunnett's test あるいは Steel's test）

a：AJM300 換算

b：高用量群と同数の空カプセルを投与した

c：1000 mg/kg 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カプセル投与した