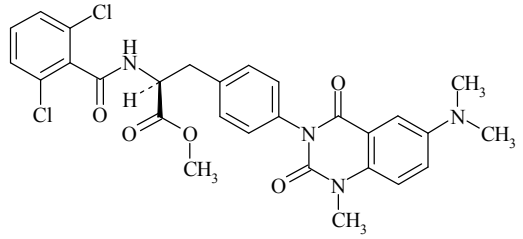
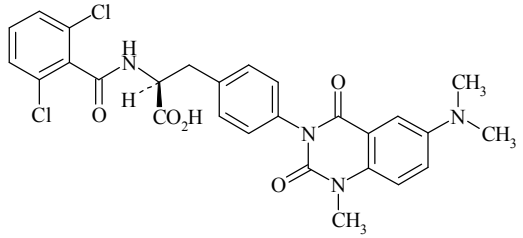
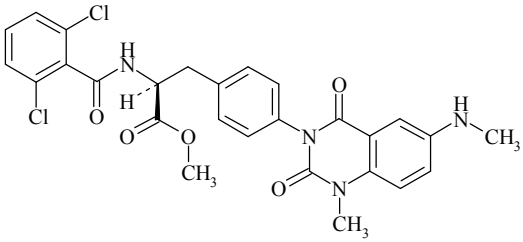
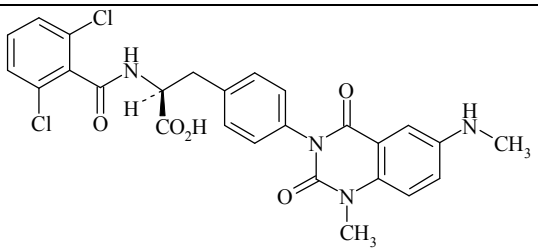
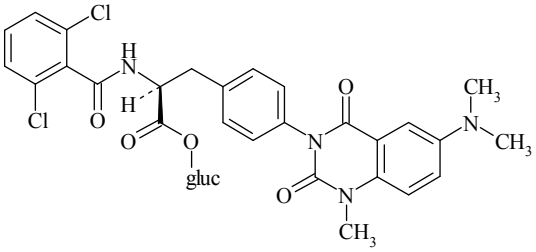
目　次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4　付録 16

略号一覧

略号	内容
AJM300	カロテグラストメチル
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf} 、$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last} 、AUC_{0-tz}	0 時間から最終定量時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
CL_R	腎クリアランス
CL/F	見かけ上の全身クリアランス
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
MRT	平均滞留時間
MRT_{inf}	0 時間から無限時間までの平均滞留時間
MRT_{last}	0 時間から最終定量時間までの平均滞留時間
$t_{1/2(terminal)}$	見かけ上の血漿終末消失半減期
$t_{1/2(Tmax-6)}$	T_{max} から投与開始 6 時間後までの消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
Vd/F	見かけ上の分布容積

化合物一覧

化合物名	由来	構造式
AJM300	原薬	
HCA2969	活性代謝物（AJM300 のエステル加水分解体）	
M-I、HCA3053	代謝物（AJM300 の *N*-脱メチル体）	
M-II、HCA3047	代謝物（HCA3053 のエステル加水分解体）	
HCA2969-gluc	代謝物（HCA2969 のグルクロン酸抱合体）	 gluc: グルクロン酸

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本項では、製剤開発過程の概観、生物薬剤学試験の概観（食事の影響試験）、分析法の概観をまとめた。

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

AJM300 の申請製剤は、AJM300 を 120 mg 含有するフィルムコーティング錠である。臨床試験と用いた製剤を表 2.7.1.1-1 に、臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の成分及び分量を表 2.7.1.1-2 に示した。

[redacted]試験（[redacted]、参考資料）では、[redacted] 錠及び[redacted] 錠を用い、[redacted] の用量の投与を行った。国内第 I 相試験（AJM-101、AJM-102）では 40 mg 錠を用い 40～320 mg の用量の投与を、[redacted]を対象とした[redacted]試験（[redacted]）では[redacted] 錠及び[redacted] 錠を用い[redacted] の用量の投与を行った。用量の増加に伴い、国内第 I 相試験（AJM300/CP3、AJM300/CP4、AJM300/CP6）、国内薬物相互作用試験（AJM300/CP7、AJM300/CP8）、肝機能障害者及び肝機能正常者を対象とした国内臨床薬理試験（AJM300-CP10）、[redacted]を対象とした[redacted]試験（[redacted]）、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 II 試験（AJM300/ET2、AJM300/ET3）及び国内第 III 試験（AJM300/CT2、AJM300/CT3）では、120 mg 錠（申請製剤）を用い、240～960 mg の用量の投与を行った。

表 2.7.1.1-1　臨床試験と用いた製剤

製剤	対象	試験の目的	用量	試験区分 （試験番号） 【資料の扱い】
[redacted]錠 [redacted]錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]試験 （[redacted]） 【参考資料】
40 mg 錠	健康成人男性 （日本人）	安全性、薬物動態、食事の影響	40、80、160、320 mg プラセボ	国内第 I 相試験 （AJM-101） 【評価資料】
		安全性、薬物動態、薬力学	320 mg×3／日 プラセボ	国内第 I 相試験 （AJM-102） 【評価資料】
[redacted]錠 [redacted]錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]試験 （[redacted]） 【参考資料】
120 mg 錠	健康成人男性 （日本人）	安全性、薬物動態、食事の影響、薬力学	240、480、960 mg プラセボ	国内第 I 相試験 （AJM300/CP3） 【評価資料】
		安全性、薬物動態、薬力学	240、480、960 mg×3／日 プラセボ	国内第 I 相試験 （AJM300/CP4） 【評価資料】
	健康成人男女 （日本人）	薬力学（QT/QTc）、薬物動態、安全性	480、960 mg プラセボ （モキシフロキサシン 400 mg）	国内第 I 相試験 （AJM300/CP6） 【評価資料】
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]試験 （[redacted]） 【参考資料】
	健康成人男性 （日本人）	薬物動態、安全性	960 mg×3／日 （ミダゾラム経口投与：5 mg、プレドニゾロン：5 mg、アトルバスタチン：10 mg、ミダゾラム静脈内投与：0.017 mg／kg）	国内薬物相互作用試験 （1） （AJM300/CP7） 【評価資料】
	健康成人男性 （日本人）	薬物動態、安全性	960 mg （リファンピシン経口投与：600 mg）	国内薬物相互作用試験 （2） （AJM300/CP8） 【評価資料】
	活動期潰瘍性大腸炎患者 （日本人）	有効性、安全性	480 mg×3／日 プラセボ	国内第 II 相試験 （AJM300/ET2） 【評価資料】
	活動期潰瘍性大腸炎患者 （日本人）	有効性、安全性	960 mg×3／日 プラセボ	国内第 II 相試験 （AJM300/ET3） 【評価資料】
	活動期潰瘍性大腸炎患者 （日本人）	有効性、安全性、薬物動態	960 mg×3／日 プラセボ	国内第 III 相試験 （AJM300/CT2） 【評価資料】
	活動期潰瘍性大腸炎患者 （日本人）	有効性、安全性	960 mg×3／日 プラセボ	国内第 III 相試験 （AJM300/CT3） 【評価資料】
	肝機能障害者及び肝機能正常者（日本人）	薬物動態、安全性	960 mg	国内臨床薬理試験 （AJM300-CP10） 【評価資料】
原薬及び ^{14}C-AJM300	健康成人男性 （日本人）	薬物動態、安全性	^{14}C-AJM300 PEG 溶液：20 mL （AJM300 70 mg、放射能量は約 1 MBq）	国内マスバランス試験 （AJM300-CP9） 【評価資料】

表 2.7.1.1-2　臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の成分及び分量

配合目的	規格	成分名	配合量	
			40 mg 錠	120 mg 錠
有効成分	[redacted]	カロテグラストメチル	40 mg	120 mg
[redacted]	[redacted]	クロスポビドン[redacted]	−	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	クロスカルメロースナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	部分アルファー化デンプン	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	結晶セルロース[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	メチルセルロース[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	D-マンニトール	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	ステアリン酸マグネシウム	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	ヒプロメロース[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	マクロゴール 6000	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	酸化チタン	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	タルク	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	−
合計			[redacted] mg	[redacted] mg
容器及び施栓系			PTP[redacted]／アルミニウム袋[redacted]	PTP[redacted]／アルミニウム袋[redacted]
申請製剤				○

[redacted]

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の概観

本剤の開発にて実施した、食事の影響を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-3 に示した。これらの試験では日本人又は[redacted]を対象に AJM300 を単回投与した。

表 2.7.1.1-3　食事の影響試験一覧表

試験区分（試験番号）	試験デザイン	試験の目的	対象	被験薬、対照薬 用法・用量	例数	投与期間	資料番号【資料の扱い】
[redacted]試験（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]例	[redacted]	〔5.3.3.1-6〕【参考資料】
				[redacted]	[redacted]例	[redacted]	
国内第 I 相試験（AJM-101）	二重盲検	安全性、薬物動態、食事の影響	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：40、80、160、320 mg（80 mg はクロスオーバー） 対照薬（プラセボ）	32 例	単回（80 mg は合計 2 回）	〔5.3.3.1-1〕【評価資料】
国内第 I 相試験（AJM300/CP3）	二重盲検	安全性、薬物動態、食事の影響、薬力学	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：240、480、960 mg（クロスオーバー） 対照薬（プラセボ）	24 例	単回（合計 2 回）	〔5.3.3.1-3〕【評価資料】

2.7.1.1.3　分析法の概観

2.7.1.1.3.1　ヒト生体試料中薬物濃度測定法

ヒトにおける血漿中及び尿中の未変化体及び代謝物（HCA2969、M-I、M-II 及び HCA2969 グルクロン酸抱合体）の濃度測定は、血漿、尿サンプルを有機溶媒による除たん白、又は固相抽出し、LC-MS/MS 法を用いて実施した。血漿中の[redacted]を測定対象とした分析法では[redacted]を安定化するために、血漿サンプルに[redacted]を添加した。各測定法は分析バリデーション試験を実施して妥当性を検証した（表 2.7.1.1-4、表 2.7.1.1-5、表 2.7.1.1-6、表 2.7.1.1-7、表 2.7.1.1-8）。

なお、[redacted]、AJM-101、AJM-102 及び AJM300/CP3 試験の尿中 AJM300 及び M-I 濃度は、サンプル前処置の影響により、再現性が得られず、不採用又は参考データとした。後日、前処理時の溶出溶媒を[redacted]から[redacted]に変更することで測定法を改良し、改めてバリデーション試験を実施した後に、AJM300/CP4 試験に適用した。

ヒト血漿中における AJM300 光学異性体及び HCA2969 光学異性体の濃度測定はキラルカラムを用いた LC-MS/MS 法を用いて実施した。

表 2.7.1.1-4　分析バリデーション（血漿（１））

サンプル	血漿 a)				血漿		血漿
実施施設	[redacted]				[redacted]		味の素製薬
分析機器	LC-MS/MS				LC-MS/MS		LC-MS/MS
分析対象	AJM300	HCA2969	M-II	M-I	AJM300 光学異性体	HCA2969 光学異性体	HCA2969-gluc
範囲 (ng/mL)	0.5～500				3.00～100		10.0～2000
真度 (Bias) 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 7.0～14.0 8.0～12.0	 3.7～13.9 8.0～9.9	 -2.7～15.0 8.0～11.0	 3.5～14.2 6.3～9.2	 0～1 -2～-1	 -5～-3 -3～1	 -3～4 -4～-1
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 0.5～2.5 1.8～2.3	 1.4～5.4 3.9～5.4	 1.2～8.3 2.3～9.1	 1.7～4.9 4.0～4.6	 2～4 2～6	 1～5 3～6	 4～11 4～7
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	4 時間（氷冷下） 3 サイクル 190 日（-20℃）、741 日（-65℃）				—b) —b) —c)		4 時間（氷冷下） 3 サイクル 21 日（-20℃）、 35 日（-80℃）
記載箇所	〔5.3.1.4-1〕、〔5.3.1.4-2〕、〔5.3.1.4-3〕				〔5.3.1.4-8〕		〔5.3.1.4-9〕、 〔5.3.1.4-10〕

a) 機器間差バリデーションの試験〔5.3.1.4-7、5.3.1.4-12、5.3.1.4-13 参照〕及び追加バリデーション試験〔5.3.1.4-14 参照〕。を実施。
b) LC-MS/MS によるヒト血漿中 AJM300、HCA2969、M-II 及び M-I 濃度測定法バリデーション試験〔5.3.1.4-1 参照〕の結果より安定性を推定。
c) ヒト血漿中 AJM300、HCA2969、M-II 及び M-I の保存安定性試験〔5.3.1.4-2 参照〕の結果より安定性を推定。

表 2.7.1.1-5　分析バリデーション（血漿（2））

サンプル	血漿	血漿 b)				
実施施設	[redacted]	[redacted]				
分析機器	LC-MS/MS	LC-MS/MS				
分析対象	HCA2969-gluc	AJM300	HCA2969	M-II	M-I	HCA2969-gluc
範囲 (ng/mL)	10～2000	0.500～500				2.00～500
真度 (Bias) 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 -14.0～17.0 3.0～11.9	 -12～8 -3～6	 -16～8 -6～6	 -19～7 -4～3	 -17～9 -4～5	 -12～9 -5～4
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 2.9～15.6 5.3～15.3	 0～5 3～8	 1～11 3～11	 2～11 3～13	 1～7 4～11	 1～7 7～9
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	—a) 4 サイクル（-65℃） 66 日（-15℃以下）	4 時間（氷冷下） 5 サイクル AJM300、HCA2969、HCA2969-gluc は 91 日、M-I、M-II は 57 日（-65℃以下）				
記載箇所	〔5.3.1.4-15〕、〔5.3.1.4-16〕	〔5.3.1.4-11〕				

a) 〔5.3.1.4-9〕にて評価済みであるため、当該項目は実施せず。
b) 機器間差バリデーションを同試験内で実施。

表 2.7.1.1-6　分析バリデーション（血漿（3））

サンプル	血漿				
実施施設	[redacted]				
分析機器	LC-MS/MS				
分析対象	AJM300	HCA2969	M-II	M-I	HCA2969-gluc
範囲 (ng/mL)	0.500～500				2.00～500
真度 (Bias) 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 -19.0～7.4 -3.0～0.0	 -12.8～11.8 -0.8～3.0	 -11.8～10.4 -3.4～3.4	 -6.8～17.2 0.0～5.6	 -10.5～13.8 -6.8～3.2
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 1.3～13.6 1.8～13.2	 1.4～14.8 2.3～12.2	 1.2～14.7 2.9～12.8	 1.7～11.5 2.8～12.5	 1.7～11.9 7.9～9.1
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	4 時間（氷冷下） —a) —a)				
記載箇所	〔5.3.1.4-17〕				

a) 〔5.3.1.4-11〕にて評価済みであるため、当該項目は実施せず。

表 2.7.1.1-7　分析バリデーション（尿（1））

サンプル	尿 [a]				尿			
実施施設	[redacted]				[redacted]			
分析機器	LC-MS/MS				LC-MS/MS			
分析対象	AJM300	HCA2969	M-II	M-I	AJM300	HCA2969	M-II	M-I
範囲 (ng/mL)	2.11～526				2.11～526			
真度 (Bias) 日内変動 (%) 日間変動 (%)	-1.9～10.6 -0.2～8.5	0.9～9.3 3.5～7.2	-2.6～8.3 0.2～6.8	-6.0～11.4 -2.1～7.4	-1.9～12.5 — [b]	-5.7～4.6 — [b]	4.4～10.0 — [b]	-5.9～6.3 — [b]
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	1.1～3.5 2.7～3.4	1.4～3.5 2.6～2.7	1.8～4.9 3.4～3.7	1.6～5.0 3.3～4.4	1.5～9.1 — [b]	1.9～6.2 — [b]	1.9～3.8 — [b]	2.1～4.5 — [b]
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	4 時間（氷冷下） 3 サイクル 92 日（-20℃）				— [b] — [b] — [b]			
記載箇所	〔5.3.1.4-4〕、〔5.3.1.4-6〕				〔5.3.1.4-5〕			

a) 機器間差バリデーションの試験結果〔5.3.1.4-7 参照〕。
b) LC-MS/MS によるヒト尿中 AJM300、HCA2969、M-II 及び M-I 濃度測定法バリデーション試験〔5.3.1.4-4 参照〕における固相抽出の溶出溶媒を[redacted]から[redacted]へ変更した改良法のため、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。

表 2.7.1.1-8　分析バリデーション（尿（2））

サンプル	尿				尿
実施施設	[redacted]				[redacted]
分析機器	LC-MS/MS				LC-MS/MS
分析対象	AJM300	HCA2969	M-II	M-I	HCA2969-gluc
範囲 (ng/mL)	2.11～526				2.11～526
真度 (Bias) 日内変動 (%) 日間変動 (%)	-15.0～5.1 -10.7～-0.6	-7.8～10.8 -6.2～7.0	-2.9～6.6 -1.2～3.0	0.7～16.1 2.6～9.0	-8.6～13.3 -2.4～6.2
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	1.0～7.6 3.9～6.9	0.5～6.1 3.1～6.5	1.4～7.5 2.9～6.3	0.9～12.4 2.0～8.7	1.5～6.9 5.3～5.8
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	4 時間（氷冷下） — [a] — [b]				4 時間（氷冷下） 5 サイクル 89 日（-20℃以下）
記載箇所	〔5.3.1.4-18〕				〔5.3.1.4-19〕

a) 〔5.3.1.4-4〕にて評価済みであるため、当該項目は実施せず。
b) 〔5.3.1.4-6〕にて評価済みであるため、当該項目は実施せず。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

日本人を対象として薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した国内第 I 相試験（AJM-101）及び国内第 I 相試験（AJM300/CP3）の試験結果を示した。

2.7.1.2.1　国内第 I 相試験（AJM-101）

健康成人男性を対象として、AJM300 単回経口投与時の薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

AJM300 40 mg（ステップ 1）、80 mg（ステップ 2-1）、160 mg（ステップ 3）、320 mg（ステップ 4）又はプラセボを、各ステップとも AJM300 を 6 例及びプラセボを 2 例に空腹時に単回経口投与した。ステップ 2-2 として、ステップ 2-1 と同一被験者に対し AJM300 80 mg を 6 例及びプラセボを 2 例に朝食後 30 分に単回経口投与した（クロスオーバー）。本項では、食事の影響についてのみ記載した。

AJM300 80 mg を空腹時及び食後単回投与時の血漿中 AJM300 及び HCA2969 の濃度推移を図 2.7.1.2-1、図 2.7.1.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に、$AUC_{(0\text{-}tz)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} の食事に対する影響を検討した結果を表 2.7.1.2-2 に示した。

食後投与時の AJM300 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$はそれぞれ空腹時の 33%及び 44%、HCA2969 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$はそれぞれ空腹時の 46%及び 64%であり、HCA2969 では T_{max} が空腹時投与時 1.41 h（幾何平均、以下同様）、食後投与時 2.24 h と延長する傾向も認められ、食事により AJM300 及び HCA2969 の吸収が抑制されることが示唆された。

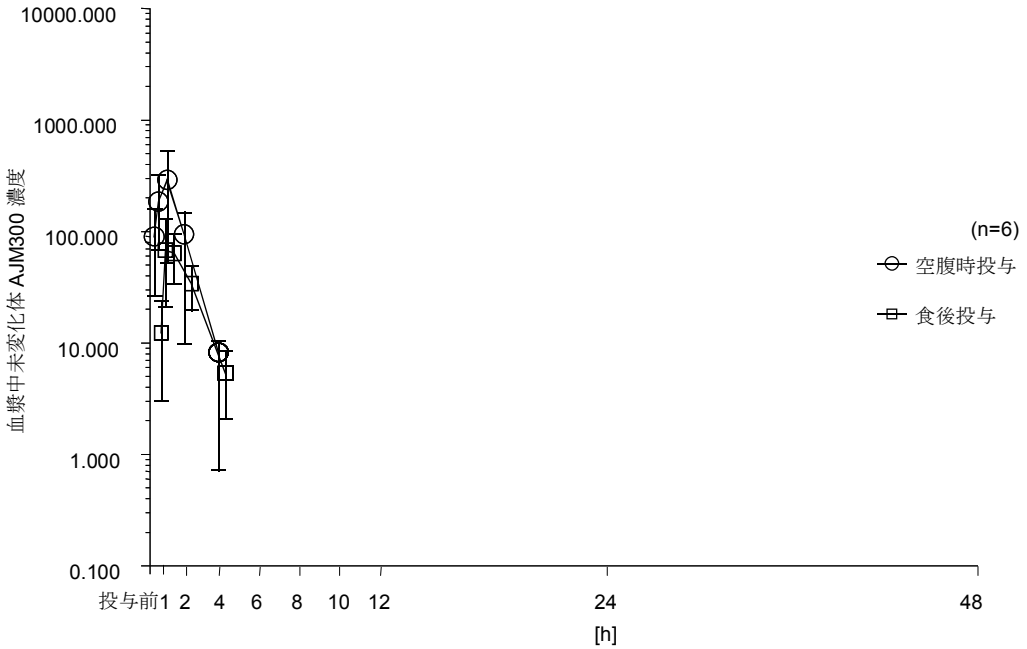


図 2.7.1.2-1　AJM300 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AJM300 濃度推移（片対数尺度）

ng/mL、平均値±標準偏差
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 8

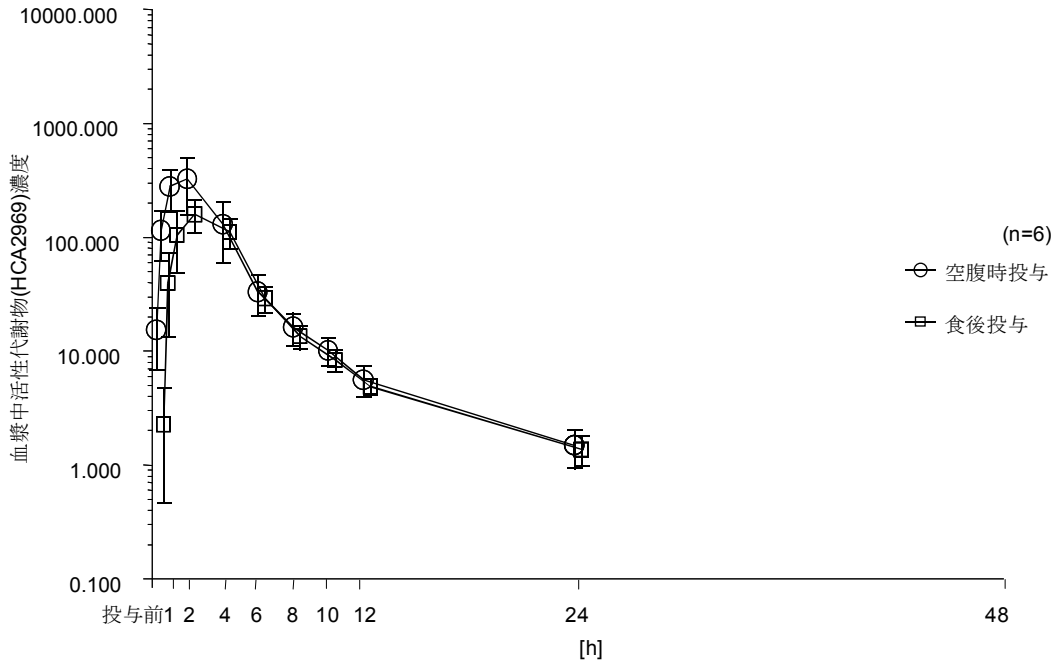


図 2.7.1.2-2　AJM300 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 HCA2969 濃度推移（片対数尺度）

ng/mL、平均値±標準偏差
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 9

表 2.7.1.2-1　AJM300 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	用量	投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}tz)}$ (ng･h/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng･h/mL)
AJM300	80 mg	空腹時	6	321.050±317.056	465.313±532.646	466.352±532.333
	80 mg	食後	6	82.183±34.456	135.619±39.858	137.742±43.982
HCA2969	80 mg	空腹時	6	382.000±198.769	1183.730±570.096	1192.447±569.271
	80 mg	食後	6	164.317±46.388	713.219±157.604	726.140±147.295

平均値±標準偏差
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）表 10

表 2.7.1.2-2　$AUC_{(0\text{-}tz)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、C_{max} に対する食事の影響の検討

測定項目	パラメータ	比（食後/空腹時）*1	95%信頼区間*2
AJM300	$AUC_{(0\text{-}tz)}$（ng･h/mL）	0.44	0.17～1.13
	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$（ng･h/mL）	0.44	0.15～1.26
	C_{max}（ng/mL）	0.33	0.13～0.86
HCA2969	$AUC_{(0\text{-}tz)}$（ng･h/mL）	0.64	0.40～1.04
	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$（ng･h/mL）	0.65	0.41～1.04
	C_{max}（ng/mL）	0.46	0.26～0.81

*1：差の逆対数変換値、*2：比の 95%信頼区間
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11、15.2.1 薬物動態データ　表 5.9.5

2.7.1.2.2　国内第 I 相試験（AJM300/CP3）

健康成人男性を対象として、AJM300 単回経口投与時の薬物動態、薬物動態に及ぼす食事の影響及び薬力学的作用を空腹時及び食後投与の 2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。

AJM300 240 mg（ステップ 1-1）、480 mg（ステップ 1-2）、960 mg（ステップ 2）又はプラセボを､各ステップとも AJM300 を 6 例及びプラセボを 2 例に空腹時並びに食後単回経口投与した。

なお、480 mg の空腹時投与期で 1 例が治験を中止し、480 mg の食後投与は 5 例となった。本項では、食事の影響についてのみ記載した。

AJM300 の 240、480 及び 960 mg を空腹時又は食後単回経口投与時の血漿中 AJM300 及び HCA2969 の濃度推移を図 2.7.1.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に、C_{max} 及び AUC_{inf} に対する食事の影響を検討した結果を表 2.7.1.2-4 に示した。

AJM300 については、各群における空腹時投与に対する食後投与の比の平均は C_{max} が 240 mg 群で 0.519、480 mg 群で 0.317 及び 960 mg 群で 0.662、AUC_{inf} が 240 mg 群で算出されず、480 mg 群で 0.455 及び 960 mg 群で 0.791 であり、90%信頼区間はいずれのパラメータも規定した範囲（0.80～1.25）に含まれず、食後投与では空腹時投与よりも AJM300 の血漿中濃度は低下することが示された。

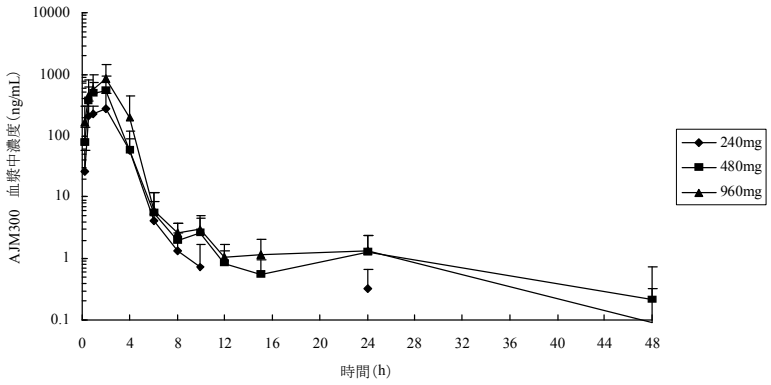
HCA2969 については、空腹時投与に対する食後投与の比の平均は C_{max} が 240 mg 群で 0.620、480 mg 群で 0.585 及び 960 mg 群で 0.815、AUC_{inf} が 240 mg 群で 0.700、480 mg 群で 0.750 及び 960 mg 群で 0.976 であったが、90%信頼区間は規定した範囲に含まれず、食後投与では空腹時投与よりも HCA2969 の血漿中濃度は低下することが示唆された。

T_{max} は 1 標本 Wilcoxon 検定にていずれの化合物でも有意差はなく食事の影響は認められなかった（
表 2.7.1.2-5）。

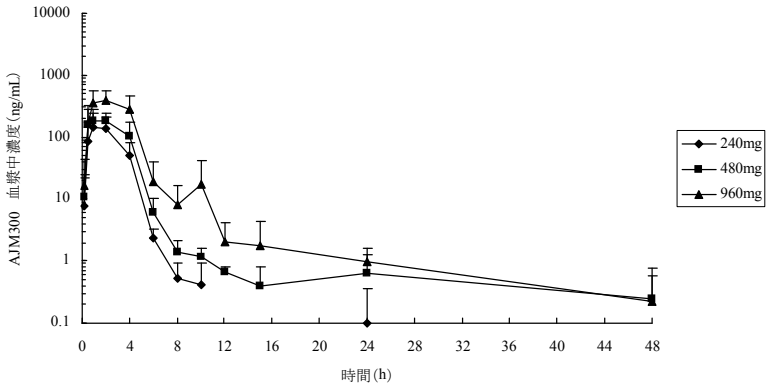
分散分析による薬物動態パラメータに対する食事の影響の検討結果を表 2.7.1.2-6 に示した。なお、AJM300 の CL_R、累積尿中薬物排泄量、累積尿中薬物排泄率は値を不採用又は参考としたため、解析していない。

AJM300 については C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$、AUC_{last}、$t_{1/2(Tmax\text{-}6)}$、MRT_{last} に、HCA2969 については C_{max}、Vd/F、MRT_{last}、MRT_{inf}、CL_R に有意差があり食事の影響が認められた。

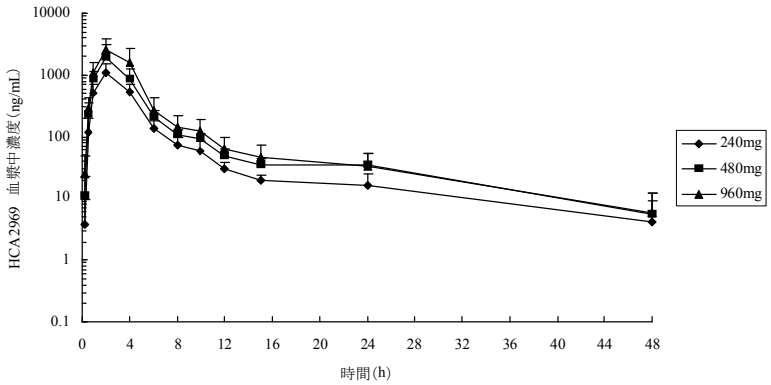
空腹時投与　AJM300



食後投与　AJM300



空腹時投与　HCA2969



食後投与　HCA2969

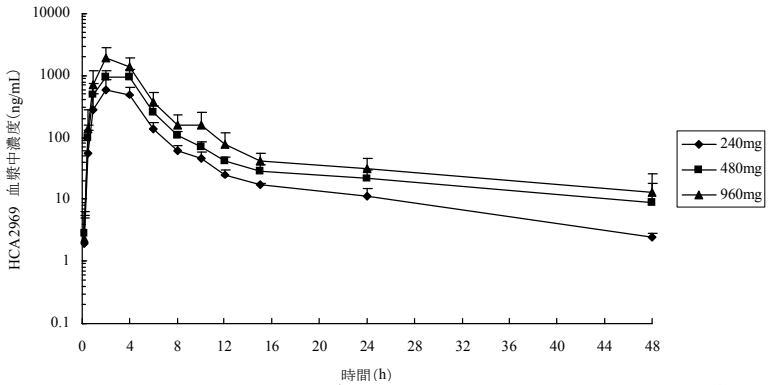


図 2.7.1.2-3　AJM300 及び HCA2969 の平均血漿中濃度推移

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）図 11.4.1.1-1

表 2.7.1.2-3　AJM300 及び HCA2969 の薬物動態パラメータ

AJM300

用量			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2\,(Tmax-6)}$ (h)	$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)
240 mg	空腹時	例数	6	6	6	3	6	6	3
		平均値	329.50	800.060	799.465	742.089	1.42	0.721	22.736
		標準偏差	189.64	431.078	430.863	363.140	0.66	0.129	25.460
	食後	例数	6	6	6	2	6	5	2
		平均値	167.55	449.975	449.162	458.486	1.75	0.814	8.373
		標準偏差	87.62	166.902	166.467	256.657	1.25	0.306	8.050
480 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	669.00	1499.777	1507.346	1545.422	1.67	0.639	17.226
		標準偏差	335.69	800.669	797.397	798.585	0.52	0.173	11.878
	食後	例数	5	5	5	4	5	3	4
		平均値	241.20	698.281	702.299	683.950	2.30	0.807	12.952
		標準偏差	100.80	126.543	118.455	69.849	1.64	0.081	17.479
960 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	937.50	2373.381	2378.295	2424.918	1.67	0.593	20.208
		標準偏差	570.23	1634.083	1632.439	1664.623	0.52	0.074	20.173
	食後	例数	6	6	6	6	6	5	6
		平均値	541.33	1574.676	1577.973	1602.111	1.83	0.969	15.828
		標準偏差	153.63	362.342	354.040	341.241	1.17	0.494	11.188

HCA2969

用量			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2\,(Tmax-6)}$ (h)	$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)
240 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	1079.17	3938.697	4186.101	4307.609	2.00	1.390	12.688
		標準偏差	454.55	1079.802	1075.527	1136.905	0.00	0.244	7.403
	食後	例数	6	6	6	6	6	3	6
		平均値	652.50	2786.518	2948.458	2990.116	2.83	1.603	11.471
		標準偏差	224.04	742.144	719.870	721.278	1.33	0.122	0.987
480 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	1930.50	6612.392	7096.062	7287.019	2.00	1.345	12.884
		標準偏差	1177.94	2594.189	2487.358	2361.058	0.00	0.301	11.555
	食後	例数	5	5	5	5	5	2	5
		平均値	1140.00	4889.704	5256.496	5542.323	3.20	1.572	15.884
		標準偏差	188.55	328.611	261.830	327.405	1.10	0.013	9.554
960 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	2557.00	9551.080	10026.200	10143.433	2.00	1.249	10.722
		標準偏差	1321.52	5315.962	5451.194	5462.554	0.00	0.186	4.053
	食後	例数	6	6	6	6	6	4	6
		平均値	2012.33	8077.531	8605.131	8998.016	2.67	1.969	15.572
		標準偏差	933.53	2283.833	2529.633	2849.289	1.03	1.172	8.009

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-1

表 2.7.1.2-4　C_{max} 及び AUC_{inf} に対する食事の影響の検討

	用量	パラメータ	例数	比の平均	90%信頼区間
AJM300	240 mg	C_{max} (ng/mL)	6	0.519	0.269～1.002
		AUC_{inf}(ng*h/mL)	1	NC	NC
	480 mg	C_{max} (ng/mL)	5	0.317	0.238～0.423
		AUC_{inf}(ng*h/mL)	4	0.455	0.309～0.671
	960 mg	C_{max} (ng/mL)	6	0.662	0.320～1.370
		AUC_{inf}(ng*h/mL)	6	0.791	0.401～1.559
HCA2969	240 mg	C_{max} (ng/mL)	6	0.620	0.368～1.043
		AUC_{inf}(ng*h/mL)	6	0.700	0.496～0.988
	480 mg	C_{max} (ng/mL)	5	0.585	0.351～0.976
		AUC_{inf}(ng*h/mL)	5	0.750	0.541～1.040
	960 mg	C_{max} (ng/mL)	6	0.815	0.409～1.626
		AUC_{inf}(ng*h/mL)	6	0.976	0.594～1.605

比：　空腹投与時に対する食後投与時の比
NC：Not Calculated
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-5、追加解析

表 2.7.1.2-5　T_{max} に対する食事の影響の検討

AJM300

パラメータ	用量	投与方法	例数	中央値	中央値の差	1 標本 Wilcoxon 検定	
						Z 値	p 値
T_{max} (h)	240 mg	空腹時	6	1.50	0.00	1.50	0.7500
		食後	6	1.50			
	480 mg	空腹時	6	2.00	0.00	2.00	0.6250
		食後	5	2.00			
	960 mg	空腹時	6	2.00	0.00	1.00	1.0000
		食後	6	1.50			

HCA2969

パラメータ	用量	投与方法	例数	中央値	中央値の差	1 標本 Wilcoxon 検定	
						Z 値	p 値
T_{max} (h)	240 mg	空腹時	6	2.00	1.00	4.00	0.2500
		食後	6	3.00			
	480 mg	空腹時	6	2.00	2.00	3.00	0.2500
		食後	5	4.00			
	960 mg	空腹時	6	2.00	0.00	1.50	0.5000
		食後	6	2.00			

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-6

表 2.7.1.2-6　分散分析による薬物動態パラメータに対する食事の影響の検討

AJM300

パラメータ		要因	自由度	分散分析	
				F 値	p 値
C_{max}	(ng/mL)	食事	1	14.48	0.0017**
AUC_{0-24}	(ng*h/mL)	食事	1	8.36	0.0112*
AUC_{last}	(ng*h/mL)	食事	1	8.31	0.0114*
AUC_{inf}	(ng*h/mL)	食事	1	4.86	0.0549
$t_{1/2(Tmax-6)}$	(h)	食事	1	7.98	0.0165*
$t_{1/2(terminal)}$	(h)	食事	1	1.05	0.3325
CL/F	(L/h)	食事	1	4.86	0.0549
Vd/F	(L)	食事	1	0.03	0.8756
MRT_{last}	(h)	食事	1	11.52	0.0040**
MRT_{inf}	(h)	食事	1	0.09	0.7755
CL_R	(L/h)	食事	-	-	-
累積尿中薬物排泄量	(mg)	食事	-	-	-
累積尿中薬物排泄率	(%)	食事	-	-	-

HCA2969

パラメータ		要因	自由度	分散分析	
				F 値	p 値
C_{max}	(ng/mL)	食事	1	5.79	0.0295*
AUC_{0-24}	(ng*h/mL)	食事	1	3.75	0.0719
AUC_{last}	(ng*h/mL)	食事	1	3.87	0.068
AUC_{inf}	(ng*h/mL)	食事	1	3.42	0.0842
$t_{1/2(Tmax-6)}$	(h)	食事	1	4.10	0.0825
$t_{1/2(terminal)}$	(h)	食事	1	2.92	0.1081
CL/F	(L/h)	食事	1	3.42	0.0842
Vd/F	(L)	食事	1	7.91	0.0131*
MRT_{last}	(h)	食事	1	7.65	0.0144*
MRT_{inf}	(h)	食事	1	5.62	0.0316*
CL_R	(L/h)	食事	1	69.56	0.0000**
累積尿中薬物排泄量	(mg)	食事	1	1.17	0.2968
累積尿中薬物排泄率	(%)	食事	1	0.72	0.4102

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$。－: データなし。

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-7

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

日本人の健康成人男性を対象として、AJM300 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。AJM300 80 mg～960 mg の用量の範囲で、血漿中 AJM300 並びに HCA2969 の C_{max} 及び AUC（$AUC_{(0-tz)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、AUC_{0-24}）は、食後投与では空腹時投与よりも低下することが示唆された。

2.7.1.4　付録

該当なし。

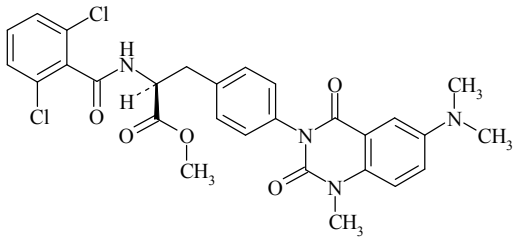
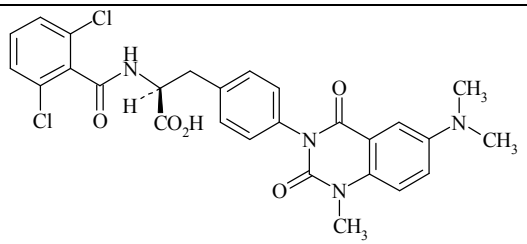
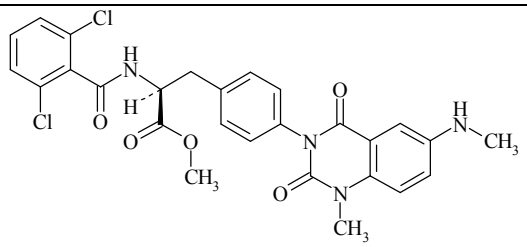
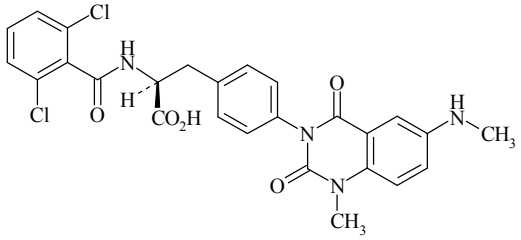
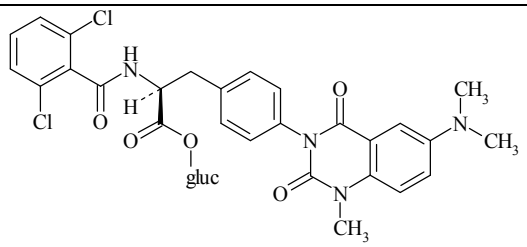
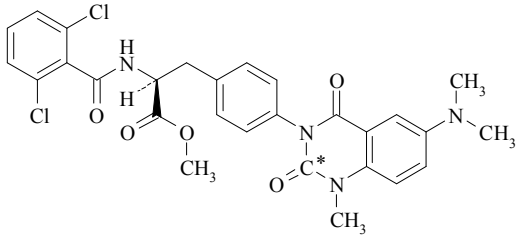
目　次

2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 105
2.7.2.4　特別な試験 111
2.7.2.5　付録 111

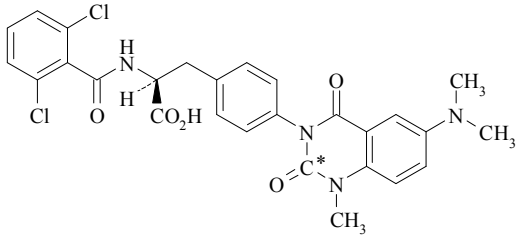
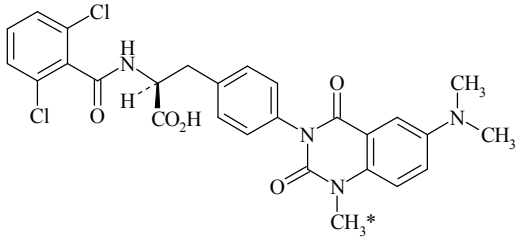
略号一覧

略号	内容
5-ASA	5-アミノサリチル酸
α1-AGP	α1-酸性糖たん白質
AJM300	カロテグラストメチル
A→B	Apical side to Basal side、頂端膜側から基底膜側
B→A	Basal side to Apical side、基底膜側から頂端膜側
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性たん白質
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来細胞株
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
CES	カルボキシルエステラーゼ
CID	衝突誘起解離
CYP	チトクロム P450
f_u	非結合型分率
HSA	ヒト血清アルブミン
[I]	非結合型最高血漿中濃度
$[I]_g$	消化管内の最高濃度
IC_{50}	50%阻害濃度
IgG	ヒトγ-グロブリン
K_i	阻害定数
K_m	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
MATE	H+/有機カチオンアンチポーター
MDR1	P 糖たん白質
MFLX	モキシフロキサシン
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MRP	多剤耐性関連たん白質
NAT	N-アセチル抱合酵素
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
$t_{1/2(terminal)}$	見かけ上の血漿終末消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TDI	時間依存的阻害
TQT	QT/QTc 評価試験
uAUC	血漿中遊離型薬物濃度の血漿中濃度－時間曲線下面積
uCL/F	血漿中遊離型薬物濃度の吸収を伴う投与時の見かけ上の全身クリアランス
uC_{max}	血漿中遊離型薬物濃度の最高血漿中濃度
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
uVd/F	血漿中遊離型薬物濃度の吸収を伴う投与時の見かけ上の分布容積

化合物一覧

化合物名	由来	構造式
AJM300	原薬	
HCA2969	活性代謝物（AJM300 のエステル加水分解体）	
M-I、HCA3053	代謝物（AJM300 の *N*-脱メチル体）	
M-II、HCA3047	代謝物（HCA3053 のエステル加水分解体）	
HCA2969-gluc	代謝物（HCA2969 のグルクロン酸抱合体）	 gluc: グルクロン酸
^{14}C-AJM300	原薬の ^{14}C 標識体	 *：^{14}C 標識位置

化合物一覧（続き）

化合物名	由来	構造式
^{14}C-HCA2969	活性代謝物の ^{14}C 標識体	 *：^{14}C 標識位置
^{3}H-HCA2969	活性代謝物の ^{3}H 標識体	 *：^{3}H 標識位置

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概観

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

In vitro 試験により、AJM300 及びその活性代謝物である HCA2969 の膜透過性、血漿たん白結合、代謝プロファイル、代謝酵素の同定について検討した。また、血漿たん白結合、カルボキシルエステラーゼ（CES）、チトクロム P450（CYP）、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）及び N-アセチル抱合酵素（NAT）を介する薬物相互作用について検討した。さらに、吸収、肝臓及び腎臓におけるトランスポーターに関して、基質となる可能性及び薬物相互作用について検討した。

AJM300 及び HCA2969 の吸収に関わる膜透過性について、ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2 細胞）を用いて検討した。

AJM300 及び HCA2969 の血漿たん白結合について、血漿たん白結合率の測定、主要結合たん白の推定、併用薬との血漿たん白結合の置換を介する影響を検討した。

AJM300 及び HCA2969 の代謝について、第 I 相試験で得られた血漿及び尿試料の一部を用いて代謝プロファイルを検討した。また、ヒト CES、CYP、UGT 発現系ミクロソーム及び肝ミクロソームを用いて、代謝酵素の同定を行った。

AJM300 及び HCA2969 の CES1、CYP、UGT、NAT を介する薬物相互作用について、肝ミクロソーム及び小腸サイトソルを用いて検討した。

AJM300 及び HCA2969 の CYP 誘導作用について、初代培養肝細胞を用いて検討した。

AJM300 及び HCA2969 の MDR1 に対する基質性／阻害作用の検討、breast cancer resistance protein（BCRP）に対する基質性／阻害作用の検討、organic anion transporting polypeptide（OATP）に対する基質性／阻害作用の検討、multidrug resistance-associated protein（MRP）に対する基質性／阻害作用の検討、organic anion transporter（OAT）に対する阻害作用の検討、organic cation transporter（OCT）に対する阻害作用の検討、multidrug and toxin extrusion transporter（MATE）に対する阻害作用の検討を実施した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	試験内容	ヒト試料	記載箇所
膜透過性	細胞膜透過性	Caco-2 細胞	〔5.3.2.3-1〕
血漿たん白結合	血漿たん白結合率	血漿	〔4.2.2.3-4〕
	結合たん白種	血漿たん白成分	〔5.3.2.1-1〕
代謝プロファイル	血漿中代謝物検索	血漿	〔5.3.2.2-1〕
	尿中代謝物検索	尿	〔5.3.2.2-2〕
	血漿中代謝物同定	血漿	〔5.3.2.2-3〕
	血漿中光学異性体測定	血漿	〔5.3.2.2-4〕
代謝酵素の同定	加水分解酵素の同定	肝ミクロソーム CES 発現系ミクロソーム	〔4.2.2.4-5〕 〔5.3.2.2-5〕
	P450 分子種の関与	CYP 発現系ミクロソーム	〔5.3.2.2-6〕
	代謝固有クリアランス	肝ミクロソーム	〔5.3.2.2-7〕
	UGT 分子種の同定	UGT 発現系ミクロソーム	〔5.3.2.2-8〕
薬物相互作用 （血漿たん白結合）	血漿たん白結合率に与える併用薬の影響／併用薬の血漿たん白結合率に与える影響	血漿	〔5.3.2.1-2〕 〔5.3.2.1-3〕 〔5.3.2.1-4〕
薬物相互作用 （CES1）	AJM300 の加水分解に与える併用薬の影響	肝ミクロソーム	〔5.3.2.2-9〕
	Enalapril の加水分解に与える影響	肝ミクロソーム	〔5.3.2.2-10〕
薬物相互作用 （CYP）	CYP 阻害作用 ・競合阻害 ・時間依存的阻害	肝ミクロソーム	〔5.3.2.2-11〕 〔5.3.2.2-12〕 〔5.3.2.2-13〕 〔5.3.2.2-14〕
	CYP 誘導作用	肝細胞	〔5.3.2.2-15〕
薬物相互作用 （UGT）	HCA2969 のグルクロン酸抱合に与える影響	肝ミクロソーム	〔5.3.2.2-16〕
	併用薬のグルクロン酸抱合に与える影響	肝ミクロソーム	〔5.3.2.2-17〕
薬物相互作用 （NAT）	5-ASA のアセチル抱合に与える影響	小腸サイトソル	〔5.3.2.2-18〕
トランスポーター検討	MDR1 の基質性／阻害作用	MDR1 発現細胞	〔5.3.2.3-1〕
	BCRP の基質性／阻害作用	BCRP 発現細胞	〔5.3.2.3-2〕 〔5.3.2.3-3〕
	HCA2969 の OATP1B1、OATP1B3 の基質性	OATP1B1、OATP1B3 発現 oocytes	〔5.3.2.3-4〕 〔5.3.2.3-8（参考）〕
	OATP1B1、OATP1B3 の阻害作用	OATP1B1、OATP1B3 発現細胞	〔5.3.2.3-5〕 〔5.3.2.3-7〕
	HCA2969 の MRP の基質性／阻害作用	MRP1、MRP2、MRP3 発現 Sf9 昆虫細胞膜小胞 OATP1B1-MRP2 発現細胞	〔5.3.2.3-6〕 〔5.3.2.3-9（参考）〕
	OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K の阻害作用	OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 発現細胞	〔5.3.2.3-7〕

Caco-2 細胞：ヒト結腸癌由来細胞、oocytes：アフリカツメガエル卵母細胞

2.7.2.1.2　臨床試験の概観

本項では、国内第 I 相試験（AJM-101、AJM-102、AJM300/CP3、AJM300/CP4、AJM300/CP6）、国内薬物相互作用試験（AJM300/CP7、AJM300/CP8）、国内マスバランス試験（AJM300-CP9）、国内臨床薬理試験（AJM300-CP10）及び国内第 III 相試験（AJM300/CT2）を評価資料とし、[redacted]試験（[redacted]）を参考資料として以下の点について評価した。試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。

1. 薬物濃度
   ① 単回経口投与（評価資料：AJM-101、AJM300/CP3、参考資料：[redacted]）
   ② 反復経口投与（評価資料：AJM-102、AJM300/CP4）
   ③ 潰瘍性大腸炎患者への投与（評価資料：AJM300/CT2）
2. 薬力学的評価
   ① 血漿中リンパ球推移（評価資料：AJM-101、AJM-102、AJM300/CP3、AJM300/CP4、参考資料：[redacted]）
   ② TQT 試験（評価資料：AJM300/CP6）
3. ヒトマスバランス（評価資料：AJM300-CP9）
4. 薬物相互作用（評価資料：AJM300/CP7、AJM300/CP8）
5. 肝機能障害者への投与（評価資料：AJM300-CP10）

表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学評価に用いた臨床試験

試験区分（試験番号）	試験デザイン	試験の目的	対象	被験薬、対照薬 用法・用量	例数	投与期間	資料番号【資料の扱い】
国内第 I 相試験（AJM-101）	二重盲検	安全性 薬物動態 食事の影響	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：40、80、160、320 mg（80 mg はクロスオーバー） 対照薬（プラセボ）	32 例	単回（80 mg は合計 2 回）	〔5.3.3.1-1〕【評価資料】
国内第 I 相試験（AJM-102）	二重盲検	安全性 薬物動態 薬力学	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：320 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	12 例	合計 7 日	〔5.3.3.1-2〕【評価資料】
国内第 I 相試験（AJM300/CP3）	二重盲検	安全性 薬物動態 食事の影響 薬力学	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：240、480、960 mg（クロスオーバー） 対照薬（プラセボ）	24 例	単回（合計 2 回）	〔5.3.3.1-3〕【評価資料】
国内第 I 相試験（AJM300/CP4）	二重盲検	安全性 薬物動態 薬力学	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）：240、480、960 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	23 例	合計 7 日	〔5.3.3.1-4〕【評価資料】
国内マスバランス試験（AJM300-CP9）	非盲検	薬物動態 安全性	健康成人男性（日本人）	被験薬（^{14}C-AJM300 PEG 溶液、AJM300）：20 mL（AJM300 70 mg、放射能量は約 1 MBq）	18 例	単回	〔5.3.3.1-5〕【評価資料】

表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学評価に用いた臨床試験（続き）

試験区分 （試験番号）	試験デザイン	試験の目的	対象	被験薬、対照薬 用法・用量	例数	投与期間	資料番号 【資料の扱い】
[redacted]試験 （[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]例 [redacted]例	[redacted]	〔5.3.3.1-6〕 【参考資料】
国内臨床薬理試験 （AJM300 -CP10）	非盲検	薬物動態 安全性	肝機能障害者及び肝機能正常者（日本人）	被験薬（AJM300）：960 mg	14 例	単回	〔5.3.3.3-1〕 【評価資料】
国内薬物相互作用試験（1） （AJM300/CP7）	非盲検	薬物動態 安全性	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg×3/日 被相互作用薬（ミダゾラム経口投与）：5 mg 被相互作用薬（プレドニゾロン）：5 mg 被相互作用薬（アトルバスタチン）：10 mg 被相互作用薬（ミダゾラム静脈内投与）：0.017 mg/kg	88 例	被験薬：14 日 被相互作用薬：単回（合計 5 回）	〔5.3.3.4-1〕 【評価資料】
国内薬物相互作用試験（2） （AJM300/CP8）	非盲検	薬物動態 安全性	健康成人男性（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg 相互作用薬（リファンピシン経口投与）：600 mg	20 例	被験薬：単回 相互作用薬： 単回（合計 2 回）	〔5.3.3.4-2〕 【評価資料】
国内第 I 相試験 （AJM300/CP6）	二重盲検	薬力学 （QT/QTc） 薬物動態 安全性	健康成人男女（日本人）	被験薬（AJM300）： 480、960 mg 対照薬（プラセボ） 陽性対照薬（モキシフロキサシン）：400 mg	48 例	単回（合計 4 回）	〔5.3.4.1-1〕 【評価資料】
国内第 III 相試験 （AJM300/CT2）	二重盲検	有効性 安全性 薬物動態	活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人）	被験薬（AJM300）： 960 mg×3/日 対照薬（プラセボ）	165 例	初回投与期：8 週※ 再投与期：8 週※	〔5.3.5.1-3〕 【評価資料】

※継続投与移行時は最大 24 週

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　膜透過性

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-1〕

AJM300 及び HCA2969 の膜透過性及び双方向透過性について、Caco-2 細胞単層膜を用いて評価した。AJM300（30 μmol/L）の、頂端膜側（apical side：A）から基底膜側（basal side：B）への見かけの透過係数は 3.00～3.37×10^{-6} cm/sec であり、高膜透過性化合物である propranolol（10 μmol/L、3.11～9.72×10^{-6} cm/sec）とほぼ同程度であった。この結果から、AJM300 は膜透過性の高い化合物であると考えられた。一方、HCA2969（30 μmol/L）では、A→B 方向への測定値が定量下限未満となり評価できなかったが、B→A 方向への見かけの透過係数は 0.244～0.619 ×10^{-6} cm/sec と、低膜透過性化合物である mannitol（1 μmol/L、0.368～0.540 ×10^{-6} cm/sec）と同程度であった。この結果から、HCA2969 は膜透過性の低い化合物であると考えられた。

2.7.2.2.1.2　血漿たん白結合

〔第 4 部資料番号：4.2.2.3-4、第 5 部資料番号：5.3.2.1-1〕

^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969 のヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率を、超遠心法により測定した。AJM300（0.9～9 μmol/L）及び HCA2969（3～30 μmol/L）の血漿たん白結合率は、それぞれ 99.2%～99.3%及び 99.6%～99.7%であり、検討した濃度範囲においてほぼ濃度依存性はなかった。

^{14}C-AJM300 及び ^{14}C-HCA2969（それぞれ 500 ng/mL）のヒト血漿たん白成分との結合率を、超遠心法により測定した。AJM300 の結合率はヒト血清アルブミン（HSA）で 91.84%、ヒト γ-グロブリン（IgG）で 19.52%、ヒト α1-酸性糖たん白質（α1-AGP）で 90.80%であった。また、HCA2969 の結合率は HSA で 94.16%、IgG で 22.63%、α1-AGP では 42.66%であった。

2.7.2.2.1.3　代謝

(1)　代謝プロファイル

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-4〕

国内第 I 相試験（試験番号：AJM300/CP3）で採取されたヒト血漿及び尿試料の一部を用い、LC-MS/MS により AJM300 の代謝物の検索を行った。その結果、ヒト血漿中には、HCA2969、M-I 及び M-II 以外に、質量数が「AJM300+16」の代謝物及び HCA2969 のグルクロン酸抱合体（HCA2969-gluc）が、尿中には HCA2969、M-I 及び M-II が認められた。「AJM300+16」の代謝物はジクロロベンゼン環が水酸化された構造であることが示唆された。M-I については、*in vitro* 代謝試験で AJM300 から代謝により生成することは確認されているものの（(2) 参照）、製剤中の不純物としても存在している。なお、ヒト血漿中の HCA2969、M-I、M-II 及び HCA2969-gluc は、保持時間及び衝突誘起解離（CID）スペクトルの主要フラグメントパターンを代謝物標準品と比較することにより同定された。また、血漿試料の一部を用いて AJM300 及び HCA2969 の光学異性体濃度を測定した結果、定量下限未満であり、生体内では光学異性体はほとんど生成しないと考えられた。

(2) 代謝酵素の同定

〔第 4 部資料番号：4.2.2.4-5、第 5 部資料番号：5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7、5.3.2.2-8〕

ヒト肝ミクロソームを用い、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を検討した。有機リン系化合物である dichlorvos 及びカルボキシルエステラーゼ（CES）特異的な阻害剤である bis(4-nitrophenyl) phosphate により、AJM300（10 μmol/L）から HCA2969 への加水分解活性は阻害された。さらに、ヒト CES1 及び CES2 発現系ミクロソームを用いて、AJM300（10 μmol/L）から HCA2969 への加水分解活性を測定した結果、CES2 の加水分解活性（0.0113 nmol/min/mg protein、単位は以下同様）は、CES を発現していないコントロールミクロソームと同程度（0.0114）であったのに対し、CES1 ではコントロールミクロソームよりも約 14 倍の高活性（0.157）を示したことから、AJM300 は大部分が CES1 により加水分解されると考えられた。

ヒト CYP 発現系ミクロソーム（1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9*1、2C19、2D6*1、2E1、3A4、4A11）を用い、^{14}C-AJM300（10 μmol/L）の代謝物の生成を、高速液体クロマトグラフィーに接続した放射能連続検出器により測定した結果、^{14}C-AJM300 から ^{14}C-HCA2969 への加水分解活性は、いずれのヒト CYP 分子種においても低値を示し、AJM300 から HCA2969 への加水分解活性に対する、CYP の寄与は低いと考えられた。また、AJM300 から M-I への代謝（*N*-脱メチル化）には、検討したヒト CYP 分子種のうち、主に CYP1A1 及び 3A4 の関与が認められた。一方、^{14}C-HCA2969（10 μmol/L）は CYP でほとんど代謝されなかった。

以上の結果及び CYP3A が肝臓のすべての CYP の中で最も高い発現量を示すことから [1)]、AJM300 は肝ミクロソームにおいて主に CES1 及び CYP3A4 による一次代謝によりそれぞれ HCA2969 及び M-I へと代謝され、さらに M-I は M-II へと代謝されると考えられる。ヒト肝ミクロソームを用いて、AJM300（3 μmol/L）から HCA2969 及び AJM300（3 μmol/L）から M-I + M-II への固有クリアランスを算出したところ、HCA2969 への代謝及び M-I + M-II への代謝の割合はそれぞれ 73%及び 27%であった。AJM300 の QT/QTc 評価試験（AJM300/CP6）において AJM300 を 960 mg 単回経口投与したときの AUC の平均値の総 AUC に対する割合は、AJM300（12.8%）、HCA2969（64.3%）、M-I（0.6%）、M-II（6.1%）、HCA2969-gluc（16.2%）であり、*in vivo* における M-I + M-II の割合は 6.7%と低値を示した。以上の結果を考え合わせると、ヒトにおいては AJM300 の HCA2969 への加水分解代謝が主に寄与しており、AJM300 は CYP の基質であるがその寄与は小さいと考えられた。

ヒト UGT 発現ミクロソーム（1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15、2B17）を用いて、HCA2969（10 及び 100 μmol/L）から HCA2969-gluc へのグルクロン酸抱合代謝に関与する UGT 分子種を検討したところ、主に UGT1A3 の関与が認められた。

2.7.2.2.1.4 薬物相互作用

(1) 血漿たん白結合

〔第 5 部資料番号：5.3.2.1-2、5.3.2.1-3、5.3.2.1-4〕

AJM300 及び HCA2969 において、両化合物のヒト血漿たん白結合率に与える併用薬の影響を検討した。併用薬には、血漿たん白結合率が高い化合物である、warfarin（2、20 μmol/L）、diazepam（1.5、15 μmol/L）、digitoxin（0.05、0.5 μmol/L）及び propranolol（0.2、2 μmol/L）を用いた。検

討の結果、AJM300 及び HCA2969 の非結合型分率は、いずれの併用薬によっても影響を受けなかった。また、AJM300 及び HCA2969 の *in vitro* ヒト血漿たん白結合率は 99%以上と高値であるため（2.7.2.2.1.2 参照）、両化合物が併用薬のヒト血漿たん白結合率に及ぼす影響を検討した（AJM300：300、3000 ng/mL、HCA2969：2000、20000 ng/mL）。併用薬には、ヒト血漿アルブミン分子上の結合サイトが明らかな化合物として warfarin、diazepam 及び digoxin を、また主に α1-AGP と結合する化合物として propranolol を用いた。その結果、AJM300 及び HCA2969 はいずれの化合物の非結合型分率にも影響を与えなかった。したがって、血漿たん白結合の競合に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

（2） CES1

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-9、5.3.2.2-10〕

AJM300（10 μmol/L）から HCA2969 の加水分解に併用薬が及ぼす影響を検討した。予想される併用薬として、5- aminosalicylic acid（5-ASA）、sulfasalazine、prednisolone、metronidazole、6-mercaptopurine（以上、100 及び 1000 μmol/L）、ciprofloxacin（10 及び 100 μmol/L）及び cyclosporin A（3 及び 30 μmol/L）を選択した。各併用薬存在下、ヒト肝ミクロソームにおける AJM300 から HCA2969 の生成を測定した結果、いずれの併用薬存在下においても 50%以上の生成阻害は認められなかったことから、これらの併用薬は AJM300 から HCA2969 への加水分解にほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

AJM300 は主に CES1 を介して HCA2969 に加水分解されることから（2.7.2.2.1.3（2）参照）、ヒト肝ミクロソームを用いて、CES1 を介した enalapril から enalaprilat への加水分解 [2)] に及ぼす影響を検討した。その結果、enalapril（50 μmol/L）から enalaprilat への加水分解に対する AJM300 及び HCA2969 の IC_{50} 値はそれぞれ 50 μmol/L（試験実施可能な最高濃度）及び 1000 μmol/L を超え、ほとんど影響を及ぼさなかった。

（3） CYP

1） 競合阻害

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-11、5.3.2.2-12、5.3.2.2-13〕

AJM300（2～50 μmol/L）及び HCA2969（0.1～1000 μmol/L）が各種ヒト CYP 分子種（1A、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11）の典型的基質の代謝に与える影響について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験にて検討した。CYP3A4 以外の分子種による代謝においては、AJM300 の IC_{50} 値はいずれも 50 μmol/L を超えた。AJM300 は CYP3A4 による典型的基質 midazolam の代謝反応を競合的に阻害し、その阻害定数（K_i）は 5.10 μmol/L であった。一方、HCA2969 では、いずれの分子種による代謝においても IC_{50} 値は 1000 μmol/L を超えた。

AJM300 について臨床（投与量：960 mg）における CYP3A4 阻害作用の可能性を検討するために、平成 30 年 7 月 23 日に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より発出された「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（以下、薬物相互作用ガイドラインと略す）に従って、R 値（$1 + [I] / K_i$）を算出した。960 mg を反復投与時の AJM300 の最高血漿中濃度（501.17 ng/mL = 0.88 μmol/L（AJM300 の分子量：569.44））に、たん白非結合率=1%（*in vitro* ヒト血漿たん白結合率≧99%（2.7.2.2.1.2 参照））を乗じた[I]を使用すると、R 値=1.00 であった。

CYP3A4 は消化管にも高発現しており、全身血中と同様に評価を行った。消化管の最高濃度$[I]_g$として投与量／250 mL を用いることが推奨されているが、AJM300 は水に対して極めて溶けにくいことから、$[I]_g$として最大溶解度を用いることとした。潰瘍性大腸炎及びクローン病患者における消化管の pH は、小腸では 5.9～8.3、大腸では 4.7～7.5（計 76 例、病態が著しく重篤な患者 3 例を除く）であり、健康成人の消化管の pH と大きく変わらないことが報告されている[3),4)]。Britton-Robinson 緩衝液（pH6.0）における AJM300 の最大溶解度は 0.24 μg/mL（= 0.42 μmol/L（AJM300 の分子量：569.44））〔2.3.S.1.3.2 参照〕であり、それを$[I]_g$としたときの R 値は 1.08 程度であった。

以上のように AJM300 の全身血及び消化管の R 値がそれぞれカットオフ基準（1.02 及び 11）を下回ったことから、CYP3A4 の基質の代謝を競合阻害する可能性はほとんどないと考えられた。

2） 時間依存的阻害

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-14〕

AJM300（2～50 μmol/L）をヒト肝ミクロソームと共にインキュベーションし、CYP3A4 酵素活性（midazolam 1'-hydroxylation）に対する時間依存的阻害（TDI）作用について評価した。ヒト肝ミクロソームを用いた時間依存的阻害作用を検討した結果、IC_{50}値はプレインキュベーション 0 分で 3.20 μmol/L、30 分で 1.11 μmol/L であった。IC_{50}値のシフトが認められたことから、AJM300 は時間依存的阻害作用を示した。また、阻害様式（可逆／不可逆）を平衡透析を用いて評価した結果、不可逆的であることが明確に否定できなかったため、AJM300 のk_{inact}値（最大不活化速度定数）及びK_I値（最大不活化速度定数の 50%の速度をもたらす濃度）を検討した結果、それぞれ 0.0357 min^{-1}及び 6.39 μmol/L であった。薬物相互作用ガイドラインに従って、TDI の阻害作用の可能性を評価した。TDI における R 値は$(k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$、ただし$k_{obs}$（見かけの不活性化速度定数）$=k_{inact} \times 50 \times [I] / (K_I+50 \times [I])$、又は、$k_{obs}=k_{inact} \times 0.1 \times [I]_g / (K_I+0.1 \times [I]_g)$であり、$k_{deg}$（CYP3A4 の分解速度定数）は、肝臓では 0.019 h^{-1}、消化管では 0.030 h^{-1}を用いた[5)]。[I]：非結合型最高血漿中濃度、又は、$[I]_g$：消化管内の最高濃度（＝Britton-Robinson 緩衝液（pH6.0）における AJM300 の最大溶解度（0.42 μmol/L））とした。その結果、全身血中における R 値は 8.26、消化管における R 値は 1.47 と算出された。以上のように AJM300 の全身血中の R 値がカットオフ基準（1.25）を下回らなかったことから、AJM300 が CYP3A4 の基質の代謝を時間依存的に阻害する可能性は否定できない。

3） 酵素誘導

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-15〕

ヒト凍結肝細胞（3 例）を用い、ヒト肝薬物代謝酵素（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA の変化から AJM300（0.2～20 μmol/L）及び HCA2969（0.5～50 μmol/L）の酵素誘導作用を検討した。AJM300 及び HCA2969 の曝露により CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA は大きく変化せず、使用した 3 例の細胞で同様の結果を示した。AJM300 及び HCA2969 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する酵素誘導作用はないものと考えられた。

（4） UGT

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-16、5.3.2.2-17〕

HCA2969 の UGT 代謝に対し、併用薬（5-ASA 及び prednisolone）が薬物相互作用を起こす可能性を評価した。HCA2969（反応液中濃度：60 μmol/L）をウリジン二リン酸グルクロン酸存在下、ヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした際の UGT 代謝活性値に基づいて各併用薬の阻害率を算出した。その結果、併用薬非存在下での HCA2969 の UGT 代謝活性に対する 5-ASA（50 及び 500 μmol/L）存在下での阻害率はそれぞれ 0.1%及び-8.1%、prednisolone（2 及び 20 μmol/L）存在下では-1.6%及び 5.2%であり、HCA2969 の UGT 代謝活性に対する各併用薬の影響は認められなかった。HCA2969 は UGT1A3 により HCA2969-gluc へ代謝されることから、ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1、1A3、2B7 を介した典型基質のグルクロン酸抱合への影響を検討した。UGT1A1 は 17β-estradiol から estradiol 3-(β-D-glucuronide)への代謝、UGT1A3 は chenodeoxycholic acid から chenodeoxycholic acid 24*O*-glucuronide への代謝、UGT2B7 は morphine から morphine 3-β-D-glucuronide への代謝活性を指標とした。その結果、HCA2969 は UGT1A1 を阻害したものの、IC_{50} 値は 210 μmol/L と高値を示した。一方、UGT1A3 及び UGT2B7 にはほとんど阻害作用を示さなかった。

（5） NAT

〔第 5 部資料番号：5.3.2.2-18〕

AJM300 は 5-ASA との併用が予想されることから、ヒト小腸サイトソルを用いて、N－アセチルトランスフェラーゼ（NAT）を介した 5-ASA から N-acetyl-5-ASA への代謝[6]に及ぼす影響を検討した。その結果、AJM300 は 5-ASA の代謝にほとんど影響を及ぼさなかった。一方、HCA2969 は 5-ASA の代謝を阻害し、そのみかけの阻害定数（K_i 値）は 48.0 μmol/L であった。しかしながら、AJM300 から HCA2969 への加水分解に関与する CES1 は消化管にほとんど発現しておらず[7]、AJM300 から HCA2969 への代謝は肝臓が主であると考えられることから、HCA2969 が消化管粘膜で 5-ASA の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.5 吸収に関わるトランスポーターに関する検討

（1） MDR1 に対する AJM300 及び HCA2969 の基質性の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-1〕

AJM300 及び HCA2969 の膜透過過程における MDR1 の関与を明らかにするため、MDR1 発現細胞（ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞の apical side に MDR1 を発現させた細胞）の単層膜を介した薬物の双方向性の経細胞輸送試験を実施した。薬物（AJM300：3 μmol/L、HCA2969：30 μmol/L）を apical side 又は basal side に添加し、37℃で所定時間インキュベーションした後、basal side 又は apical side の透過量を測定した。薬物相互作用ガイドラインに従って、MDR1 を介した輸送の指標：Net ER（Net Efflux ratio, corrected cleared volume ratio）を算出した。その結果、AJM300 の Net ER は約 3 となり、digoxin（MDR1 の典型的な基質、Net ER：17～25）と比較して明確ではないものの、MDR1 の弱い基質として認識される可能性が示された。しかしながら、陰性対照の mannitol でさえ Net ER は 0.7～2.0 であった。一方、HCA2969 の MDR1 発現細胞での ER（Efflux ratio）はコントロール細胞と同程度であり、透過性には MDR1 の関与は認められなかった。また、Caco-2 細胞を用いた検討における AJM300 の ER は 0.9～1.0 であった。さらに、臨床において digoxin の薬物動態に及ぼす MDR1 阻害薬併用の影響については、AUC 比で 1.6～2.6 倍との報告もある[8]。

これらのことを考え合わせると、AJM300 及び HCA2969 が MDR1 の基質となり、併用薬による MDR1 阻害に基づく薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。

(2) MDR1 に対する AJM300 及び HCA2969 の阻害作用の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-1〕

MDR1 発現細胞を用い、MDR1 を介した digoxin 輸送に対する AJM300 及び HCA2969 の影響を検討した（digoxin：1 μmol/L、AJM300 及び HCA2969：2～50 μmol/L、37℃で 2 時間インキュベーションした）。その結果、AJM300 は MDR1 による digoxin の輸送を阻害する可能性が示された（IC_{50}:11.9 μmol/L）。一方、HCA2969 は MDR1 による digoxin の輸送に対し阻害作用を示さないと考えられた（IC_{50} 値＞50 μmol/L）。薬物相互作用ガイドラインに従って、消化管における阻害の可能性を$[I]_g/IC_{50}$ 値で評価した。CYP 阻害と同様に AJM300 の溶解度（Britton-Robinson 緩衝液の pH4～8）を考慮すると$[I]_g$ =0.39～0.83 μmol/L となり、MDR1 における$[I]_g/IC_{50}$ 値は 0.03～0.07 と算出され、カットオフ基準（10）を下回った。したがって、AJM300 及び HCA2969 が併用薬に対して MDR1 を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

(3) BCRP に対する AJM300 及び HCA2969 の基質性の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-2〕

AJM300 及び HCA2969 の膜透過過程における BCRP の関与を明らかにするため、BCRP 発現細胞（ヒト BCRP cDNA を含むベクターを導入した LLC-PK1 細胞）を用いて AJM300 及び HCA2969 輸送における BCRP の関与について検討を行った。AJM300：3 μmol/L、HCA2969：30 μmol/L を apical side 又は basal side に添加し、37℃で所定時間インキュベーションした後、basal side 又は apical side の透過量を測定し、BCRP を介した輸送の指標：Net ER（Net Efflux ratio, Corrected P_{app} ratio）を算出した。その結果、AJM300 及び HCA2969 の Net ER は 1.2 及び 1.5 であり、カットオフ基準（2）を下回ったことから、AJM300 及び HCA2969 は BCRP の基質ではないと考えられた。

(4) BCRP に対する AJM300 及び HCA2969 の阻害作用の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-3〕

BCRP 発現 LLC-PK1 細胞を用いて、BCRP の典型的基質の輸送に対する AJM300（2～50 μmol/L）及び HCA2969（2～50 μmol/L）の阻害作用を検討した。その結果、AJM300 については濃度依存的な阻害作用が認められ、IC_{50} 値は 9.63 μmol/L と算出された。一方、HCA2969 については最高濃度 50 μmol/L においても阻害作用は認められなかった。薬物相互作用ガイドラインに従って、AJM300 の消化管における BCRP 阻害の可能性を$[I]_g/IC_{50}$ 値で評価した。MDR1 阻害と同様に AJM300 の溶解度（Britton-Robinson 緩衝液の pH4～8）を考慮すると$[I]_g$ =0.39～0.83 μmol/L となり、BCRP における$[I]_g/IC_{50}$ 値は 0.04～0.09 と算出され、カットオフ基準（10）を下回った。したがって、AJM300 及び HCA2969 が併用薬に対して BCRP を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.6　肝臓におけるトランスポーターに関する検討

（1）　OATP に対する HCA2969 の基質性の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-4、5.3.2.3-8（参考）〕

ヒト肝有機アニオントランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 をそれぞれ発現させたアフリカツメガエル卵母細胞への ^{3}H-HCA2969（1～100 μmol/L）の取り込みを検討した。いずれの細胞においても HCA2969 の取り込みは Michaelis-Menten 式に従う飽和性を示し、K_m 値は OATP1B1 及び OATP1B3 について、それぞれ 4.38 μmol/L 及び 12.10 μmol/L であった。したがって、HCA2969 のヒト肝臓への取り込み過程に OATP1B1 及び OATP1B3 が関与していると考えられ、併用薬により薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を受ける可能性は否定できない。

また、OATP1B1 には遺伝多型の存在が報告されていることから [9),10)]、OATP1B1 の遺伝多型が HCA2969 の薬物動態に与える影響について *in vitro* で検討した。その結果、OATP1B1 変異体における HCA2969 の取り込み活性は、最大で野生型の 1/2 程度まで低下したが、OATP1B1 の代表的な基質である pravastatin（1/5 倍）及び estrone-3-sulfate（1/3 倍）よりも変異による取り込み活性低下の影響は小さかった [11)]。

（2）　OATP に対する AJM300 及び HCA2969 の阻害作用の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-5、5.3.2.3-7〕

OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送に対する AJM300（1～50 μmol/L）及び HCA2969（1～50 μmol/L）の阻害作用を検討した。その結果、AJM300 の 30 及び 50 μmol/L の添加では、被験物質の析出が認められたため、IC_{50} 値の算出には用いなかったが、AJM300 の OATP1B1 に対する阻害作用が認められた（IC_{50}: >10 μmol/L）。HCA2969 についても OATP1B1 に対する阻害作用が認められた（IC_{50} 値：4.08 μmol/L）。一方、OATP1B3 に対しては AJM300 では阻害は認められず、HCA2969 の IC_{50} 値は 50 μmol/L を超えた。

OATP1B1 の阻害の可能性について、薬物相互作用ガイドラインに従って、「$1 + f_{u,b} \cdot I_{inlet,max} / K_i$」値で評価した。AJM300 及び HCA2969 の *in vitro* ヒト血漿たん白結合率は 99%以上と高値であり（2.7.2.2.1.2 参照）、偽陰性な予測を避けるため、たん白非結合率を 1%と仮定した。また、阻害作用の検討に用いた OATP1B1 の典型基質 estradiol 17-β-glucuronide の濃度は 0.05 μmol/L であり、K_m 値（OATP1B1: 2.5～8.3 μmol/L）よりも十分に小さい線形領域での評価となり、K_i=IC_{50} とした。AJM300 を 960 mg 反復経口投与したときの $f_{u,b} \cdot I_{inlet,max}$（血中たん白非結合型薬物分率×肝臓入り口での血液中での推定最大薬物濃度）は 0.390 μmol/L であり、IC_{50} を 10 μmol/L とすると、「$1 + f_{u,b} \cdot I_{inlet,max} / K_i$」値は 1.04 と算出された。一方、低膜透過性化合物である HCA2969 の消化管からの吸収は無視できる程度であり、$I_{inlet,max}$ は AJM300 を 960 mg 反復投与したときの HCA2969 の最高血漿中濃度（2246.67 ng/mL）＝4.05 μmol/L（HCA2969 の分子量：555.41）程度と推定された。$f_{u,b} \cdot I_{inlet,max}$ は 0.0405 μmol/L であり、IC_{50} を 4.08 μmol/L とすると、「$1 + f_{u,b} \cdot I_{inlet,max} / K_i$」値は 1.01 と算出された。

以上のように、AJM300 及び HCA2969 共に「$1 + f_{u,b} \cdot I_{inlet,max} / K_i$」値はカットオフ基準（1.1）を下回ったことから、併用薬に対して OATP1B1 及び OATP1B3 を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

(3) MRP に対する HCA2969 の基質性及び阻害作用の検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-6、5.3.2.3-9（参考）〕

MRP1、MRP2 及び MRP3 をそれぞれ発現させた Sf9 昆虫細胞膜小胞への典型的基質の取り込みに対する HCA2969 の阻害作用（0.1～1000 µmol/L）を検討した結果、MRP1 及び MRP3 の IC_{50} 値は 100 µmol/L を超えたものの、MRP2 の IC_{50} 値は 35.6 µmol/L であった。

OATP1B1 及び MRP2 を同時に発現させた培養細胞（ダブルトランスフェクタント）を用いた経細胞輸送試験においては、HCA2969 の basal side から apical side への方向性のある輸送が認められ、その透過クリアランスは、コントロール細胞及びそれぞれのトランスポーターの単独発現細胞と比較して高かった。

2.7.2.2.1.7 腎臓におけるトランスポーターに関する検討

〔第 5 部資料番号：5.3.2.3-7〕

OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送に対する AJM300 及び HCA2969 の阻害作用を検討した。その結果、AJM300 については、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して濃度依存的な阻害作用が認められ、IC_{50} 値はそれぞれ 4.07、4.23、6.85 µmol/L と算出された。一方、HCA2969 については、OAT3 に対して濃度依存的な阻害作用が認められ、IC_{50} 値は 8.77 µmol/L と算出された。薬物相互作用ガイドラインに従って、腎臓における阻害の可能性を「1 +Unbound C_{max}（最高血漿中濃度の非結合型濃度）/K_i」値で評価した。阻害作用の検討に用いた各トランスポーターの濃度は K_m 値よりも十分に小さい線形領域での評価であり、K_i=IC_{50} とした。AJM300 を 960 mg 反復投与した時の AJM300 の最高血漿中濃度（501.17 ng/mL）に、たん白非結合率（1%、*in vitro* ヒト血漿たん白結合率≧99%（2.7.2.2.1.2 参照））を乗じた Unbound C_{max} は 0.00880 µmol/L であり、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する「1 +Unbound C_{max}/K_i」値はいずれも 1.01 未満であった。AJM300 を 960 mg 反復投与したときの HCA2969 の最高血漿中濃度（2246.67 ng/mL）に、たん白非結合率（1%、*in vitro* ヒト血漿たん白結合率≧99%（2.7.2.2.1.2 参照））を乗じた Unbound C_{max} は 0.0405 µmol/L であり、OAT3 に対する「1 +Unbound C_{max}/K_i」値は 1.01 未満であった。

以上のように、AJM300 及び HCA2969 の「1 +Unbound C_{max}/K_i」値は共に 1.01 未満であり、カットオフ基準（1.1 及び 1.02）を下回ったことから、AJM300 及び HCA2969 が併用薬に対して OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.2　臨床試験

（1）　国内第 I 相試験（AJM-101）

〔添付資料 5.3.3.1-1（評価）〕

健康成人男性を対象として、AJM300 単回経口投与時の薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。また、薬力学的パラメータであるリンパ球数の変動等につき追加解析した。

AJM300 40 mg（ステップ 1）、80 mg（ステップ 2-1）、160 mg（ステップ 3）、320 mg（ステップ 4）又はプラセボを、各ステップとも AJM300 を 6 例及びプラセボを 2 例に空腹時に単回経口投与した。ステップ 2-2 では、ステップ 2-1 と同じ被験者に対し AJM300 80 mg を 6 例及びプラセボを 2 例に朝食後 30 分に単回経口投与した。

1）　単回投与時の薬物動態

AJM300 の 40、80、160 及び 320 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中 AJM300 及び HCA2969 濃度推移を図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

血漿中 AJM300 濃度及び HCA2969 濃度はそれぞれ投与量に従って増加した。

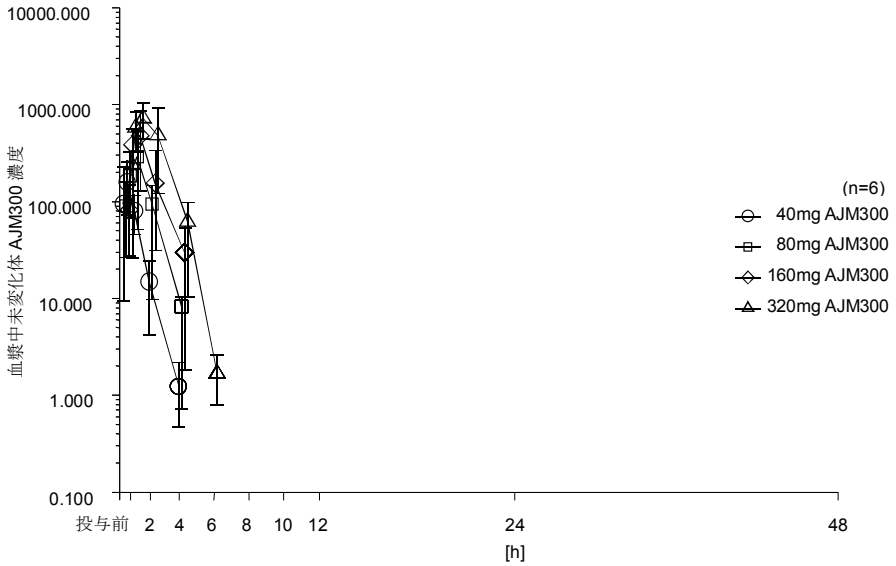


図 2.7.2.2-1　AJM300 を健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中 AJM300 濃度推移（片対数スケール）

ng/mL、平均値±標準偏差
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 3

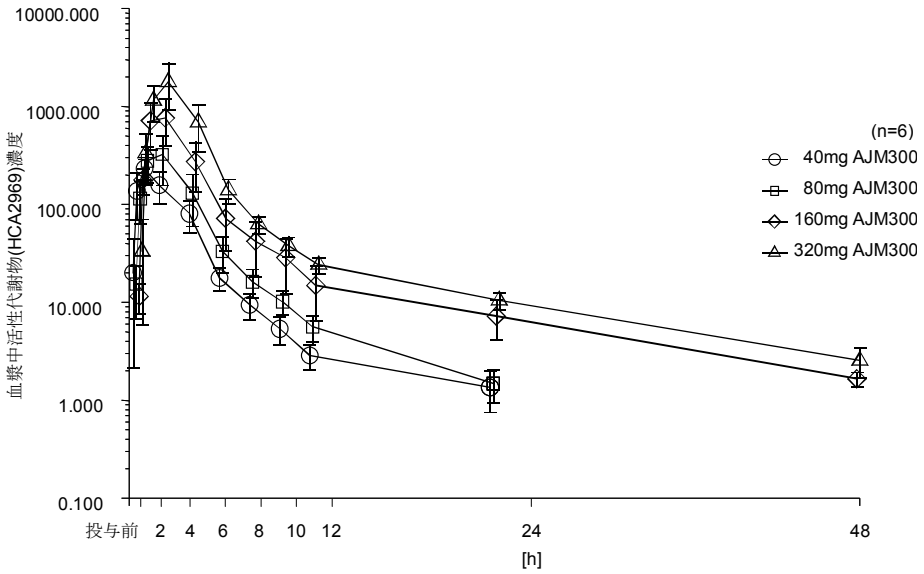


図 2.7.2.2-2　AJM300 を健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中 HCA2969 濃度推移（片対数スケール）

ng/mL、平均値±標準偏差
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 4

表 2.7.2.2-1　AJM300 を健康成人男性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	用量	投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}tz)}$ (ng･h/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2(terminal)}$ (h)
AJM300	40 mg	空腹時	6	183.250±72.137	0.54±0.25	166.742±66.033	167.987±65.808	NC
	80 mg	空腹時	6	321.050±317.056	0.75±0.27	465.313±532.646	466.352±532.333	NC
	160 mg	空腹時	6	544.833±394.585	0.92±0.58	837.544±439.093	839.669±440.306	3.205±0.231 a)
	320 mg	空腹時	6	796.333±275.425	1.08±0.74	1680.185±780.988	1681.808±780.402	13.807 b)
	80 mg	食後	6	82.183±34.456	0.92±0.58	135.619±39.858	137.742±43.982	NC
HCA2969	40 mg	空腹時	6	238.000±59.195	1.17±0.41	727.151±184.040	736.772±183.093	7.651±3.539
	80 mg	空腹時	6	382.000±198.769	1.50±0.55	1183.730±570.096	1192.447±569.271	6.097±1.991
	160 mg	空腹時	6	869.167±252.851	1.67±0.52	2840.768±919.298	2875.156±906.262	10.614±3.049
	320 mg	空腹時	6	1860.000±847.774	2.17±0.98	5940.046±1977.689	5982.971±1986.087	9.351±0.948
	80 mg	食後	6	164.317±46.388	2.33±0.82	713.219±157.604	726.140±147.295	7.124±4.350
M-I	40 mg	空腹時	6	12.260±5.485	0.50±0.27	8.444±4.378	15.510±4.922	NC
	80 mg	空腹時	6	16.000±5.688	0.75±0.27	19.974±13.328	24.165±15.443	NC
	160 mg	空腹時	6	28.417±13.791	0.58±0.20	34.306±9.994	32.917±9.344	NC
	320 mg	空腹時	6	47.833±19.028	0.75±0.27	86.656±48.391	91.805±48.877	NC
	80 mg	食後	6	12.005±3.924	0.92±0.58	15.511±5.611	16.324±4.862	NC
M-II	40 mg	空腹時	6	24.417±8.774	1.33±0.52	84.527±20.198	86.971±20.070	NC
	80 mg	空腹時	6	33.383±11.862	1.50±0.55	131.762±50.966	139.089±53.299	NC
	160 mg	空腹時	6	67.333±25.855	1.83±0.41	265.406±70.656	271.088±72.229	NC
	320 mg	空腹時	6	156.683±70.924	2.00±0.00	595.431±205.678	602.731±206.366	NC
	80 mg	食後	6	23.433±5.539	2.00±0.00	101.075±22.515	105.331±24.452	NC

平均値±標準偏差

a)　n=2、b)　n=1、NC　not calculated

Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）表 6、表 10、15.2.1 薬物動態データ　表 5.9.2

2） 薬物動態の用量比例性の検討

パワーモデルを仮定した回帰分析の結果（表 2.7.2.2-2）、血漿中 HCA2969 濃度の薬物動態パラメータについては、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$の回帰係数の点推定値は 1 に近く、用量比例性が示唆された。

表 2.7.2.2-2 薬物動態パラメータ 用量比例性の検討（回帰パラメータ推定値）

	パラメータ	回帰係数	
		最小 2 乗推定値	95%信頼区間（log）
AJM300	$AUC_{(0\text{-}tz)}$（ng･h/mL）	1.105	0.745～1.465
	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$（ng･h/mL）	1.102	0.743～1.461
	C_{max}（ng/mL）	0.746	0.404～1.087
HCA2969	$AUC_{(0\text{-}tz)}$（ng･h/mL）	1.029	0.823～1.235
	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$（ng･h/mL）	1.027	0.823～1.230
	C_{max}（ng/mL）	0.986	0.761～1.210
	A_e（ng）	1.008	0.845～1.171
M-I	$AUC_{(0\text{-}tz)}$（ng･h/mL）	1.101	0.841～1.361
	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$（ng･h/mL）	0.832	0.526～1.138
	C_{max}（ng/mL）	0.680	0.443～0.917
M-II	$AUC_{(0\text{-}tz)}$（ng･h/mL）	0.934	0.762～1.107
	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$（ng･h/mL）	0.922	0.752～1.092
	C_{max}（ng/mL）	0.886	0.677～1.096
	A_e（ng）	1.016	0.866～1.166

Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）表 8、15.2.1 薬物動態データ 表 5.9.3

3） 食事の影響

AJM300 80 mg 食後投与時の AJM300 及び HCA2969 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$はいずれも空腹時投与に比し低下した。AJM300 及び HCA2969 は、食事により吸収が抑制されることが示唆された〔2.7.1.2.1 参照〕。

4） 薬力学（リンパ球数）

AJM300 の 40、80、160 及び 320 mg を空腹時に単回経口投与した際のリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0\text{-}tz)}$について、ベースラインを投与前 0.5 時間及び投与後 48 時間とした場合の結果を、それぞれ図 2.7.2.2-3、図 2.7.2.2-4 に示した。ベースラインを投与前 0.5 時間とした場合には、80 mg 群と 320 mg 群で、ベースラインを投与後 48 時間とした場合には、40 mg 群、80 mg 群及び 320 mg 群でプラセボ群との間で有意差が認められた（2 標本 t 検定、有意水準 5%。以下同様）。用量依存的な傾向は認められなかったが、有害事象として C-反応性蛋白増加を認めた 160 mg 群の 2 例の値の影響と考えられた。160 mg 群の 2 例を除いたリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0\text{-}tz)}$について検討した結果、ベースラインを投与前 0.5 時間とした場合には、80 mg 以上の用量で、プラセボ群との間で有意差が認められ、リンパ球数は用量の増加に従って増加する傾向を示した。また、ベースラインを投与後 48 時間とした場合には、40 mg 以上の用量で、プラセボ群との間に有意差が認められた。

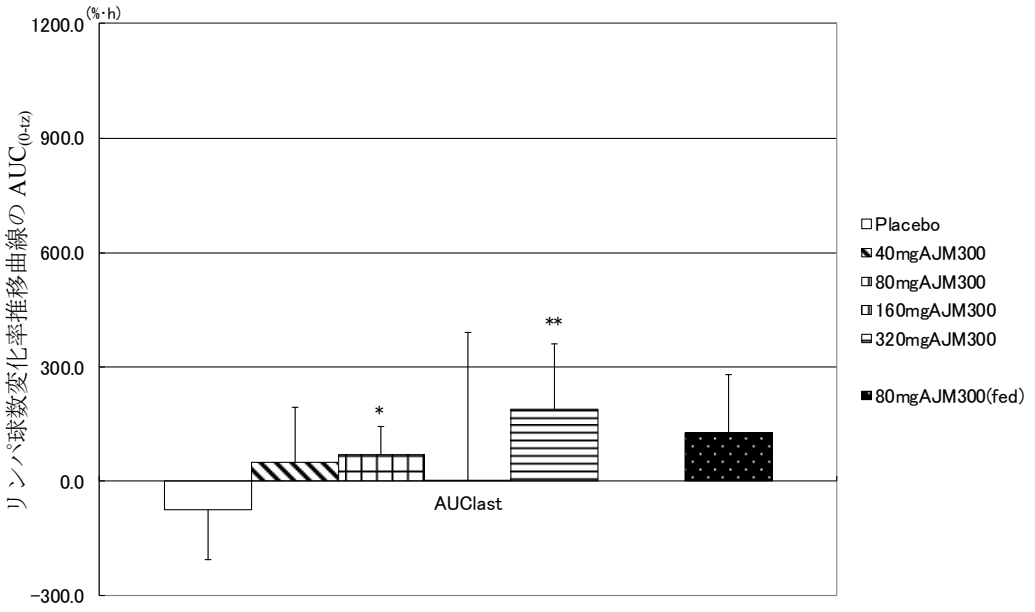


図 2.7.2.2-3　投与前値（投与前 0.5 時間）を基準値とした場合のリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0\text{-}tz)}$

平均値±標準偏差
絶食条件下でのプラセボ群と各投与群との対応のない t 検定を行った（*:p<0.05,　**:p<0.01）
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 10

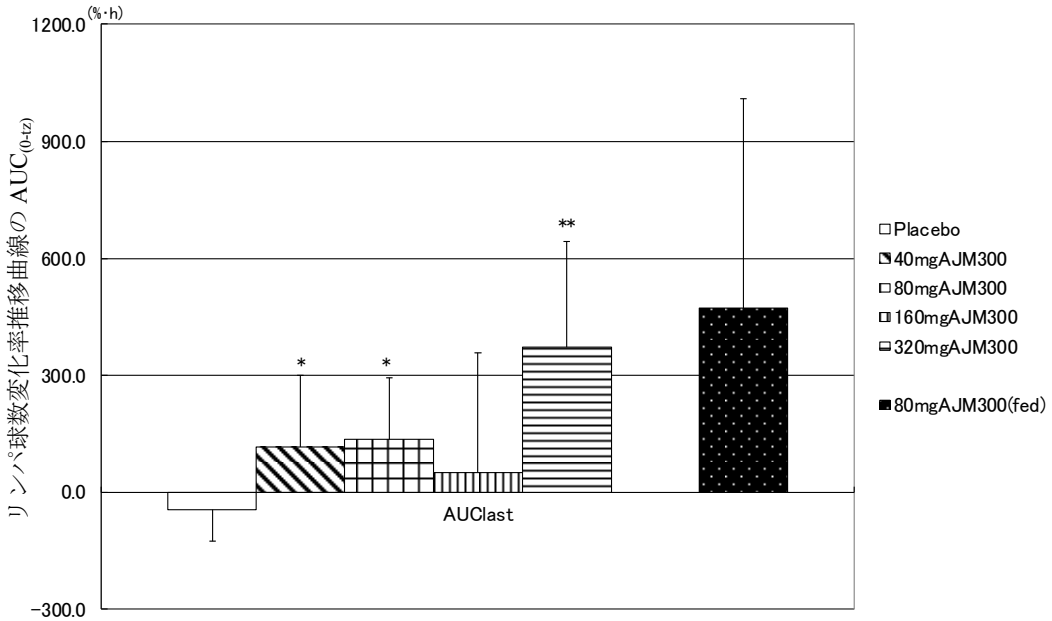


図 2.7.2.2-4　投与後 48 時間値を基準値とした場合のリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0\text{-}tz)}$

平均値±標準偏差
絶食条件下でのプラセボ群と各投与群との対応のない t 検定を行った（*:p<0.05,　**:p<0.01）
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11

リンパ球数変化率推移について、ベースラインを投与前 0.5 時間及び投与後 48 時間とした場合の結果をそれぞれ図 2.7.2.2-5、図 2.7.2.2-6 に示した。ベースラインを投与前 0.5 時間とした場合、40 mg 群、80 mg 群及び 320 mg 群で、投与後 1 時間、2 時間、4 時間（320 mg 群のみ）にプラセボ群との間で有意差が認められた。ベースラインを投与後 48 時間とした場合、40 mg 以上のすべての用量で、投与後 1 時間、2 時間（160 mg 群を除く）、4 時間（80 mg 群、320 mg 群のみ）、8

時間（320 mg 群のみ）にプラセボ群との間で有意差が認められた。有害事象として C-反応性蛋白増加を認めた 160 mg 群の 2 例を除いてリンパ球数変化率推移を検討した結果、ベースラインを投与前 0.5 時間とした場合、40 mg 以上のすべての用量で、投与後 1 時間、2 時間、4 時間（320 mg 群のみ）にプラセボ群との間で有意差が認められた。ベースラインを投与後 48 時間とした場合、40 mg 以上のすべての用量で、投与後 1 時間、2 時間、4 時間（80 mg 群、320 mg 群のみ）、8 時間（320 mg 群のみ）にプラセボ群との間で有意差が認められた。

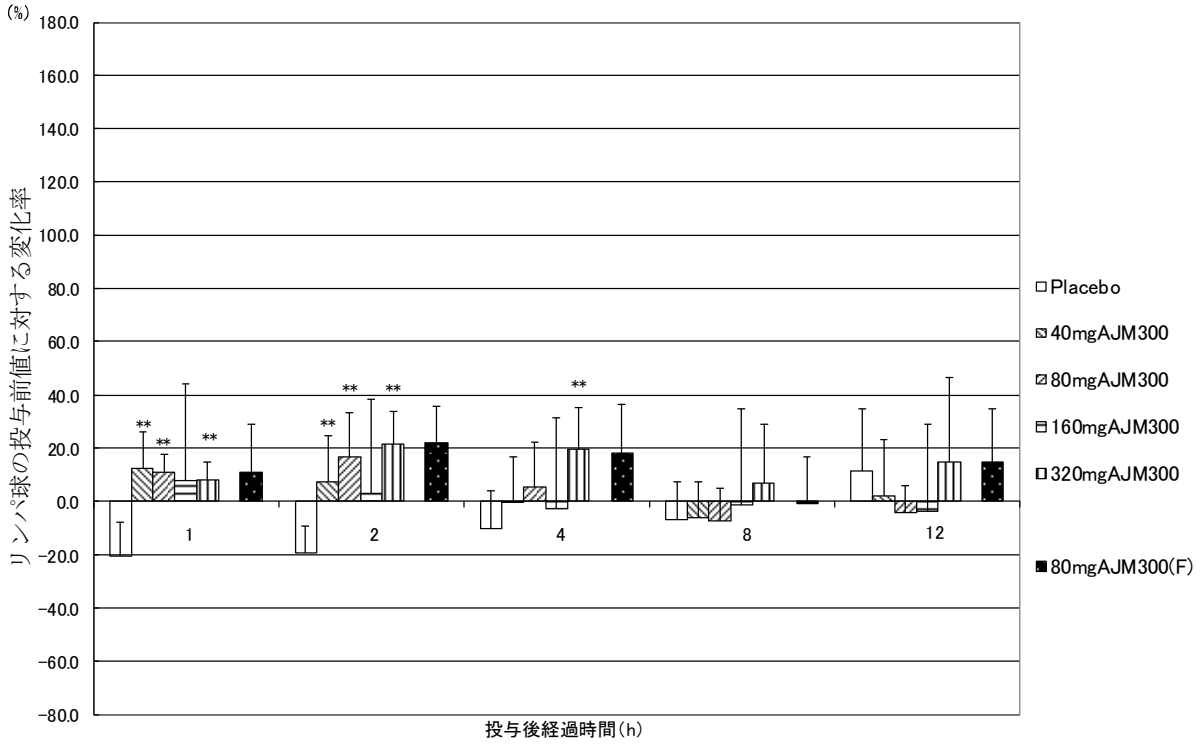


図 2.7.2.2-5　投与前値（投与前 0.5 時間）に対するリンパ球変化率

平均値±標準偏差
各群：n=6、placebo 群のみ n=8
絶食条件下でのプラセボ群と各投与群との対応のない t 検定を行った（**:p<0.01）
80 mgAJM300(F)：80 mg 食後投与群は食事条件が異なるため placebo 群との検定は実施しなかった。
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14

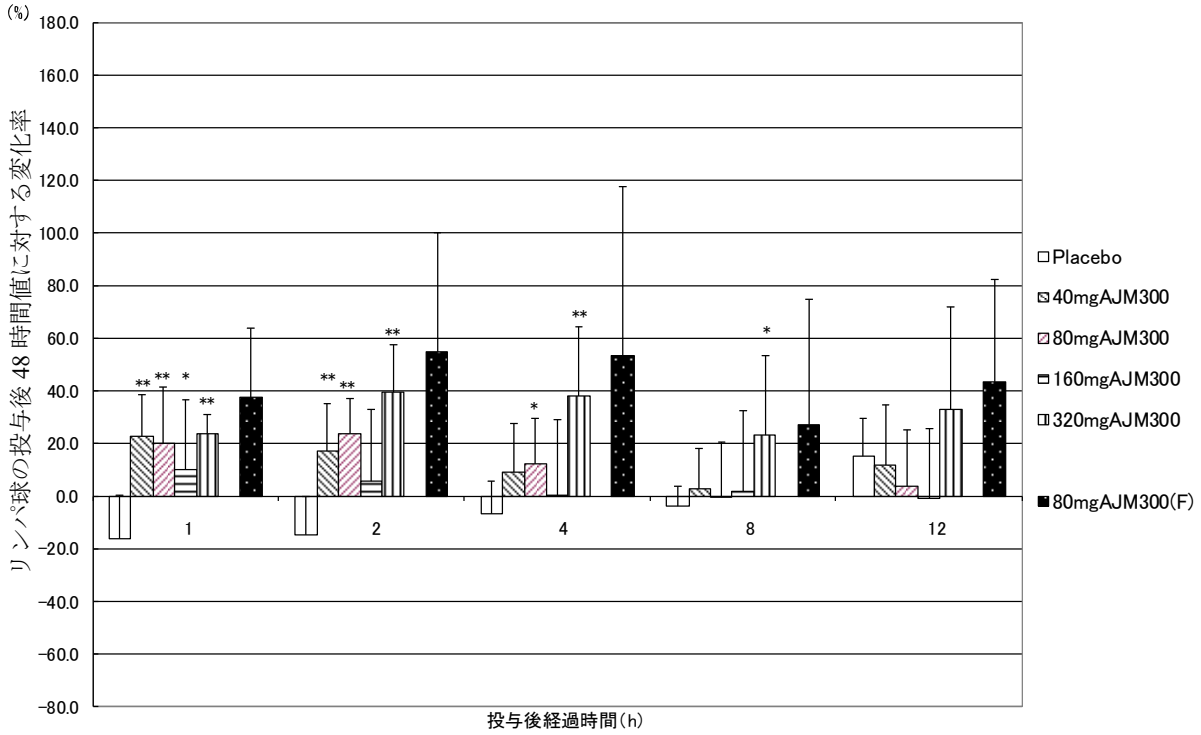


図 2.7.2.2-6　投与後 48 時間値に対するリンパ球変化率

平均値±標準偏差
各群：n=6、placebo 群のみ n=8
絶食条件下でのプラセボ群と各投与群との対応のない t 検定を行った（*:p<0.05,　**:p<0.01）
80 mgAJM300(F)：80 mg 食後投与群は食事条件が異なるため placebo 群との検定は実施しなかった。
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 15

（2）　国内第 I 相試験（AJM-102）

〔添付資料 5.3.3.1-2（評価）〕

健康成人男性志願者を対象として AJM300 320 mg 又はプラセボを 1 日 3 回（1 日間）経口投与し、安全性を検討した。1 日間投与にて安全性を確認した後、AJM300 320 mg（8 例）又はプラセボ（4 例）を 6 日間反復経口投与し、6 日間反復投与時の安全性及び薬物動態について検討した。また、リンパ球数の変動を指標に薬力学的検討を探索的に実施した。

1）　反復投与時の薬物動態

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の推移を図 2.7.2.2-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。AJM300 及び HCA2969 の各投与日 1 回目投与後から 2 回目投与までの $AUC_{(0\text{-}tz)(0\text{-}5h)}$ 及び C_{max} は、1 日目、7 日目及び 9 日目はほぼ一定であった。トラフ値（1 回目の投与直前値）は、7 日目以降（反復投与 4 日目以降）、定常状態と考えられる値を示した。

以上、$AUC_{(0\text{-}tz)}$、C_{max} などの主要なパラメータから、AJM300 の体内動態は AJM300 の 1 日 3 回食後、320 mg の 5 日間反復投与では変化がなく、体内に蓄積する傾向は認められなかった。

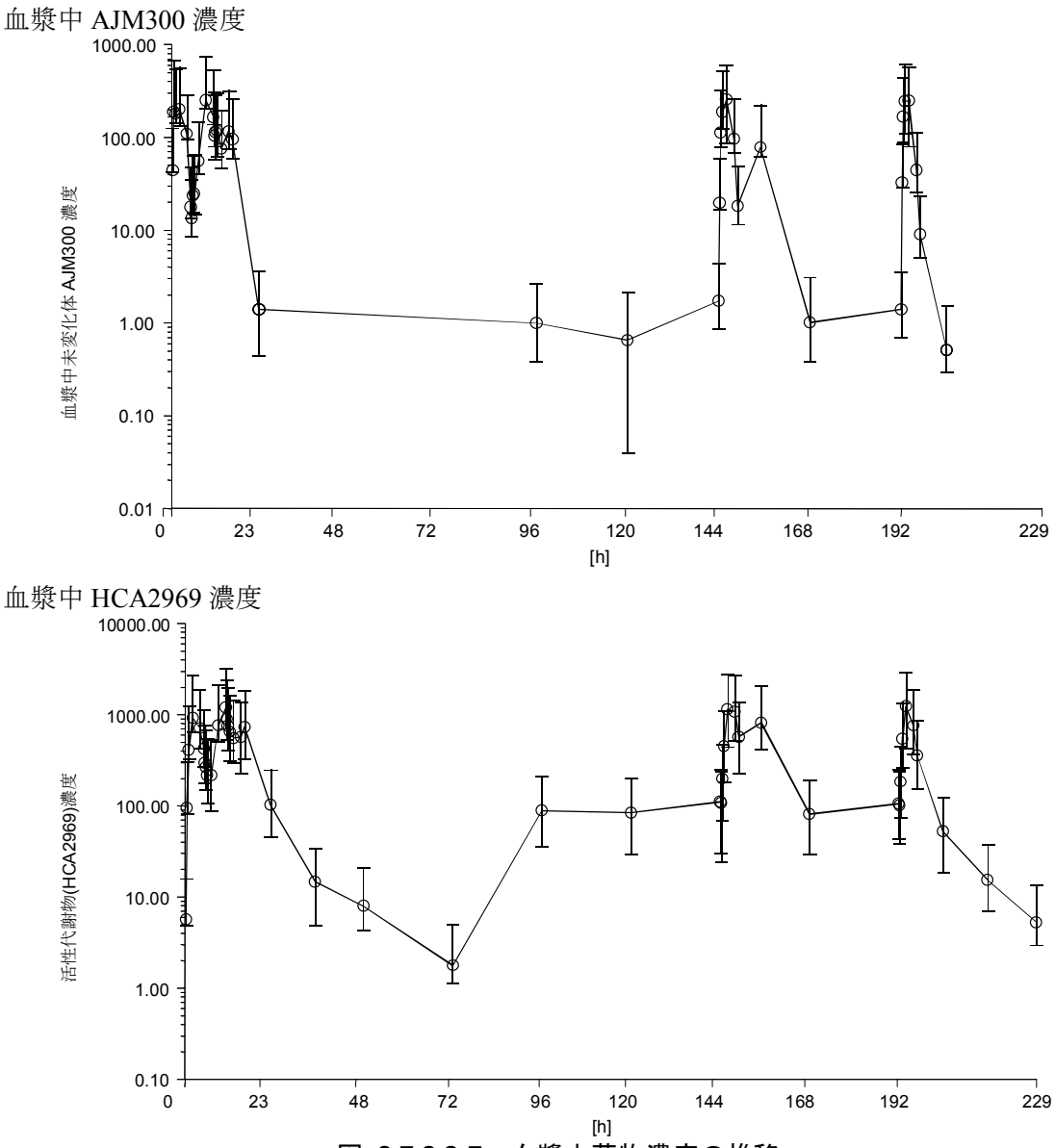


図 2.7.2.2-7　血漿中薬物濃度の推移

ng/mL、平均値±標準偏差
1 日目、4 日目～8 日目は、AJM300　320 mg を 1 日 3 回毎食後投与（0、5、11h）。9 日目は、1 日 1 回朝食後に投与（0h）。
Source：AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）図 3、図 4

表 2.7.2.2-3　薬物動態パラメータ

	用量	時期	例数	Trough (ng/mL)	時間	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}tz)}$ (ng･h/mL)	$AUC_{(0\text{-}tz)(0\text{-}5h)}$ (ng･h/mL)
AJM300	320 mg	1 日目	8		0～5h	323.900±158.727	1.94±1.02	2319.496±904.878 [a)]	693.076±279.065
			8		5～11h	345.250±214.513	4.25±1.28		
			8		11～23h	229.200±121.917	1.44±1.72		
		5 日目	8	0.994±0.664					
		6 日目	8	0.650±0.676					
		7 日目	8	1.730±0.976	0～5h	274.000±94.250	2.00±0.93	1458.554±932.131 [b)]	726.572±227.254
		8 日目	8	1.008±0.969					
		9 日目	8	1.396±0.756	0～24h	292.125±64.268	1.63±0.52	719.352±194.423 [b)]	698.462±196.510
HCA2969	320 mg	1 日目	8		0～5h	1102.875±514.261	2.75±1.04	12603.522±5048.560 [a)]	3021.231±1556.660
			8		5～11h	1376.625±533.843	5.50±0.93		
			8		11～23h	1274.625±628.249	0.91±1.79		
		5 日目	8	88.725±46.324					
		6 日目	8	84.675±35.115					
		7 日目	8	110.663±31.643	0～5h	1416.000±559.619	3.00±1.07	14108.920±7035.723 [b)]	4084.345±1400.181
		8 日目	8	81.300±38.510					
		9 日目	8	105.175±56.776	0～24h	1257.625±457.154	2.25±0.71	5533.278±2558.485 [b)]	3693.284±1664.999
M-I	320 mg	1 日目	8		0～5h	31.473±20.487	1.69±1.19	158.506±60.221 [a)]	67.713±29.224
			8		5～11h	23.534±15.862	4.50±1.41		
			8		11～23h	17.321±16.903	2.00±2.07		
		5 日目	8	-					
		6 日目	8	-					
		7 日目	8	-	0～5h	21.313±8.096	1.56±0.62	85.468±24.805 [b)]	53.461±15.826
		8 日目	8	-					
		9 日目	8	-	0～24h	29.588±7.135	1.63±0.52	68.724±14.016 [b)]	68.724±14.016
M-II	320 mg	1 日目	8		0～5h	124.413±61.741	2.88±1.25	1487.014±735.741 [a)]	361.255±202.920
			8		5～11h	149.988±74.384	5.50±0.93		
			8		11～23h	144.700±80.102	0.88±1.81		
		5 日目	8	11.603±5.275					
		6 日目	8	11.090±4.372					
		7 日目	8	18.700±5.992	0～5h	124.525±53.288	3.00±1.07	1582.738±621.179 [b)]	379.518±134.529
		8 日目	8	11.893±5.793					
		9 日目	8	13.989±7.562	0～24h	134.888±44.560	2.25±0.71	644.258±259.120 [b)]	405.788±156.442

平均値±標準偏差、a)　0～23h、b)　0～24h、
1 日目、4 日目～8 日目は、AJM300　320 mg を 1 日 3 回毎食後投与（0、5、11h）。9 日目は、1 日 1 回朝食後に投与（0h）。
Trough：当日の 1 回目の投与直前値（トラフ値）
Source：AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）表 9、表 10、15.2.1 薬物動態データ　表 5.9.2

2） 薬力学（白血球数及びリンパ球数）

薬理作用発現を確認するために、白血球数及びリンパ球数の推移を検討した。α4 インテグリンを発現していないとされる、好中球数の推移も検討した。なお、有害事象として C-反応性蛋白増加が認められた症例が 3 例存在したため、この 3 例を除いた集団でも解析した。

白血球数、リンパ球数及び好中球数の 1 日目の 1 回目投与直前値に対する変化率の推移を図 2.7.2.2-8、図 2.7.2.2-9、図 2.7.2.2-10 に示した。

投与群ごとに各日投与直前値と投与後 2 時間値で対応のある t 検定を行った結果、白血球数変化率は AJM300 群では、1、7 及び 9 日目でいずれも有意に増加し、プラセボ群では 1 日目のみ白血球数変化率が有意に減少したが、わずかな差であった。リンパ球数変化率は AJM300 群では、1、7 及び 9 日目いずれも有意に増加し、プラセボ群では、1、7 及び 9 日目いずれも有意な差がなかった。好中球数変化率は AJM300 群では 7 日目、プラセボ群では 1 日目に有意な減少が認められたが、わずかな差であった。白血球数、リンパ球数及び好中球数変化率のこれらの結果は CRP が上昇した 3 例を除いても同様であった。

リンパ球数に認められた変化は、HCA2969 の α4 インテグリン阻害作用の結果として、リンパ球の組織への移動阻害又は組織からの遊離が生じ、血液中での増加が認められたものと推察された。

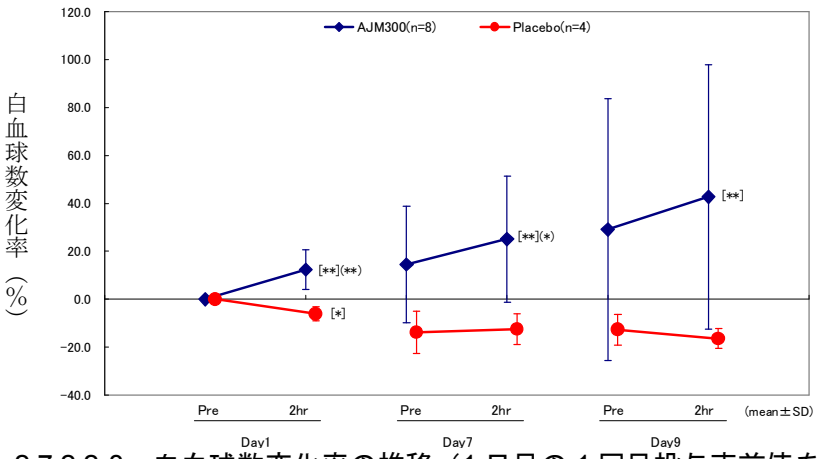


図 2.7.2.2-8 白血球数変化率の推移（1 日目の 1 回目投与直前値を基準）

平均値±標準偏差
投与群ごとに各日投与直前値と投与後 2 時間値で対応のある t 検定を行った [*]：p<0.05 [**]：p<0.01
各日投与直前値と投与後 2 時間値の AJM300 投与群とプラセボ群との対応のない t 検定を行った (*)：p<0.05 (**)：p<0.01
Source：AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）図 5

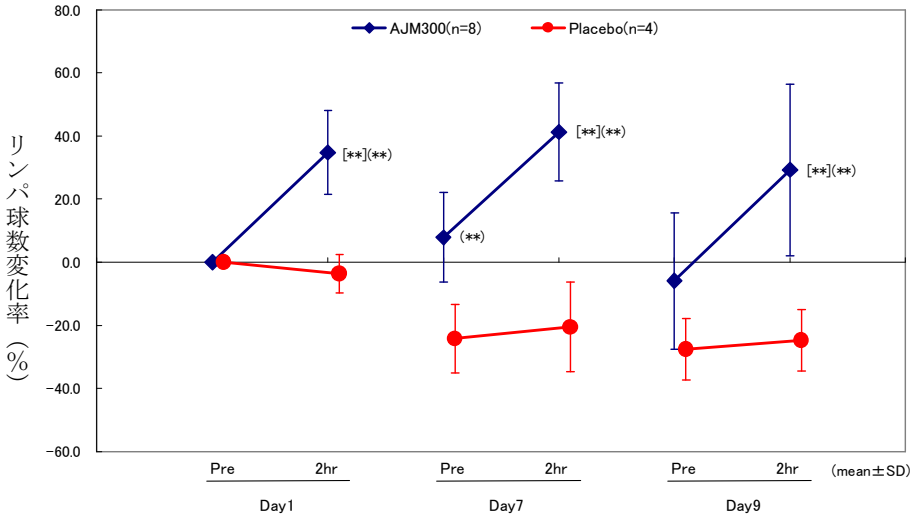


図 2.7.2.2-9　リンパ球数変化率の推移（1 日目の 1 回目投与直前値を基準）

平均値±標準偏差
投与群ごとに各日投与直前値と投与後 2 時間値で対応のある t 検定を行った　[*]：p<0.05　[**]：p<0.01
各日投与直前値と投与後 2 時間値の AJM300 投与群とプラセボ群との対応のない t 検定を行った　(*)：p<0.05　(**)：p<0.01
Source：AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）図 13

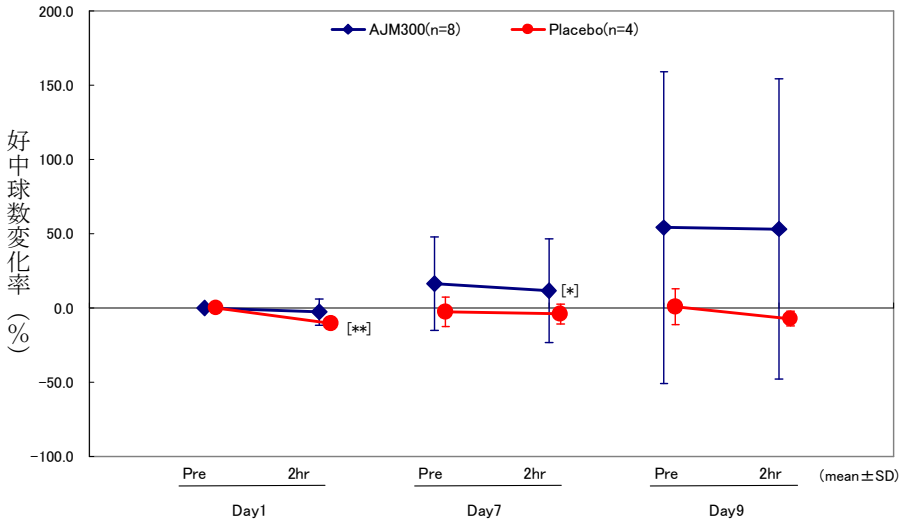


図 2.7.2.2-10　好中球数変化率の推移（1 日目の 1 回目投与直前値を基準）

平均値±標準偏差
投与群ごとに各日投与直前値と投与後 2 時間値で対応のある t 検定を行った　[*]：p<0.05　[**]：p<0.01
各日投与直前値と投与後 2 時間値の AJM300 投与群とプラセボ群との対応のない t 検定を行った　(*)：p<0.05　(**)：p<0.01
Source：AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）図 7

（3）　国内第 I 相試験（AJM300/CP3）

〔添付資料 5.3.3.1-3（評価）〕

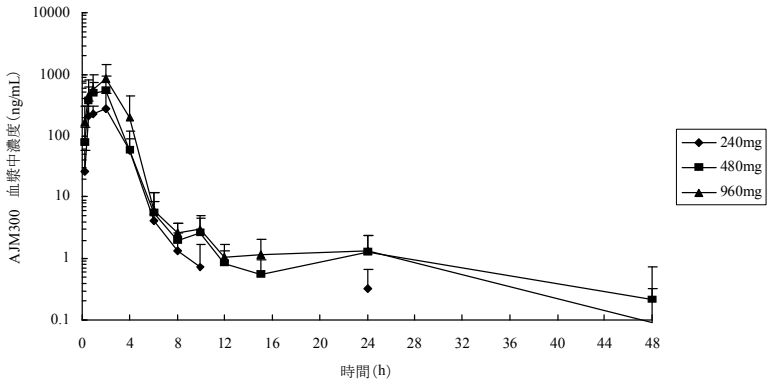
健康成人男性を対象として、AJM300 単回経口投与時の薬物動態、薬物動態に及ぼす食事の影響及び薬力学的作用を空腹時及び食後投与の 2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。

AJM300 240 mg（ステップ 1-1）、480 mg（ステップ 1-2）、960 mg（ステップ 2）又はプラセボを、各ステップとも AJM300 を 6 例及びプラセボを 2 例に空腹時及び食後単回経口投与した。なお、480 mg の空腹時投与期で 1 例が治験を中止され、480 mg の食後投与は 5 例となった。

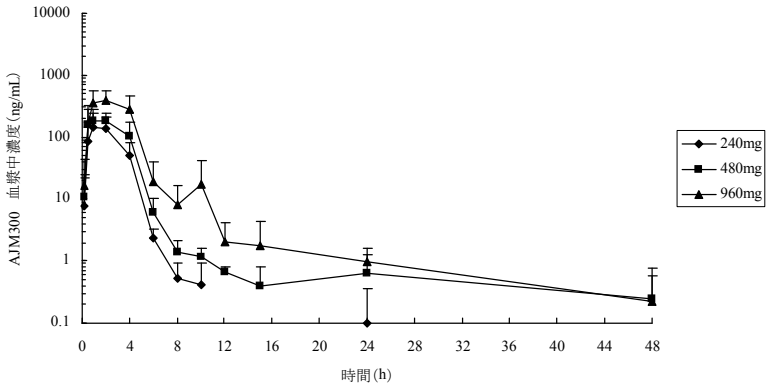
1） 単回投与時の薬物動態

AJM300 の 240、480 及び 960 mg を空腹時又は食後単回経口投与時の血漿中 AJM300 及び HCA2969 の濃度推移を図 2.7.2.2-11 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

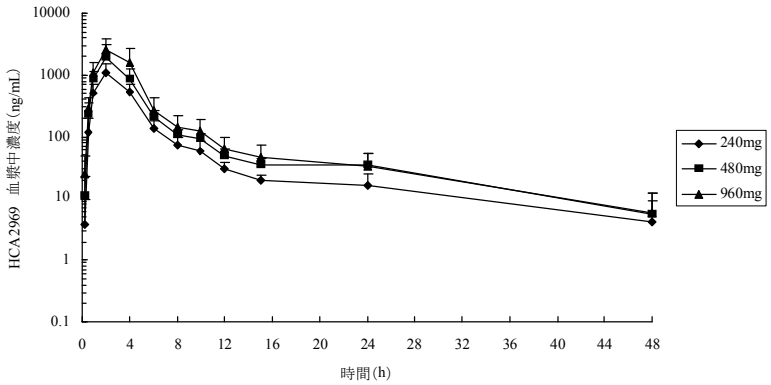
空腹時投与　AJM300



食後投与　AJM300



空腹時投与　HCA2969



食後投与　HCA2969

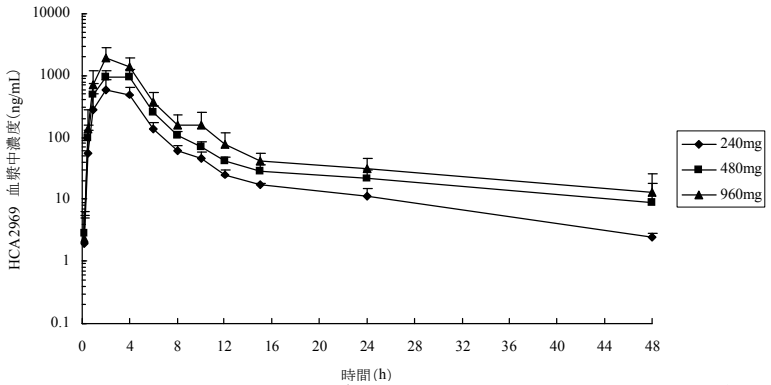


図 2.7.2.2-11　AJM300 及び HCA2969 の平均血漿中濃度推移

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）図 11.4.1.1-1

表 2.7.2.2-4　AJM300 及び HCA2969 の薬物動態パラメータ

AJM300

用量			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2\,(Tmax-6)}$ (h)	$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)
240 mg	空腹時	例数	6	6	6	3	6	6	3
		平均値	329.50	800.060	799.465	742.089	1.42	0.721	22.736
		標準偏差	189.64	431.078	430.863	363.140	0.66	0.129	25.460
	食後	例数	6	6	6	2	6	5	2
		平均値	167.55	449.975	449.162	458.486	1.75	0.814	8.373
		標準偏差	87.62	166.902	166.467	256.657	1.25	0.306	8.050
480 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	669.00	1499.777	1507.346	1545.422	1.67	0.639	17.226
		標準偏差	335.69	800.669	797.397	798.585	0.52	0.173	11.878
	食後	例数	5	5	5	4	5	3	4
		平均値	241.20	698.281	702.299	683.950	2.30	0.807	12.952
		標準偏差	100.80	126.543	118.455	69.849	1.64	0.081	17.479
960 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	937.50	2373.381	2378.295	2424.918	1.67	0.593	20.208
		標準偏差	570.23	1634.083	1632.439	1664.623	0.52	0.074	20.173
	食後	例数	6	6	6	6	6	5	6
		平均値	541.33	1574.676	1577.973	1602.111	1.83	0.969	15.828
		標準偏差	153.63	362.342	354.040	341.241	1.17	0.494	11.188

HCA2969

用量			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2\,(Tmax-6)}$ (h)	$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)
240 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	1079.17	3938.697	4186.101	4307.609	2.00	1.390	12.688
		標準偏差	454.55	1079.802	1075.527	1136.905	0.00	0.244	7.403
	食後	例数	6	6	6	6	6	3	6
		平均値	652.50	2786.518	2948.458	2990.116	2.83	1.603	11.471
		標準偏差	224.04	742.144	719.870	721.278	1.33	0.122	0.987
480 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	1930.50	6612.392	7096.062	7287.019	2.00	1.345	12.884
		標準偏差	1177.94	2594.189	2487.358	2361.058	0.00	0.301	11.555
	食後	例数	5	5	5	5	5	2	5
		平均値	1140.00	4889.704	5256.496	5542.323	3.20	1.572	15.884
		標準偏差	188.55	328.611	261.830	327.405	1.10	0.013	9.554
960 mg	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	2557.00	9551.080	10026.200	10143.433	2.00	1.249	10.722
		標準偏差	1321.52	5315.962	5451.194	5462.554	0.00	0.186	4.053
	食後	例数	6	6	6	6	6	4	6
		平均値	2012.33	8077.531	8605.131	8998.016	2.67	1.969	15.572
		標準偏差	933.53	2283.833	2529.633	2849.289	1.03	1.172	8.009

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-1

2）　薬物動態の用量比例性の検討

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の C_{max}、AUC_{0-24} について、パワーモデルにて用量比例性を検討した結果を表 2.7.2.2-5 に示した。

AJM300 については、空腹時投与での傾きの点推定値は C_{max} が 0.735、AUC_{0-24} が 0.756 で、95%信頼区間はいずれも規定した範囲（0.7～1.3）に含まれず、用量比例性は認められなかった。食後投与での傾きの点推定値は C_{max} が 0.910、AUC_{0-24} が 0.929 で、95%信頼区間はいずれも規定した範囲に含まれず、用量比例性は認められなかった。

HCA2969 については、空腹時投与での傾きの点推定値は C_{max} が 0.568、AUC_{0-24} が 0.553 で、95%信頼区間はいずれも規定した範囲（0.7～1.3）に含まれず、用量比例性は認められなかった。最高用量の 960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。一方、食後投与での傾きの点推定値は

C_{max} が 0.765、$AUC_{0\text{-}24}$ が 0.759 で、95%信頼区間は規定した範囲に含まれず、用量比例性は認められなかったが、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ とも空腹時投与に比し用量に比例して増加する傾向がみられた。

T_{max} の Kruskal-Wallis 検定による群間不均衡の検討の結果、AJM300 及び HCA2969 について、空腹時投与、食後投与ともに群間の不均衡は認められなかった（表 2.7.2.2-6）。

AJM300 及び HCA2969 の $t_{1/2(Tmax\text{-}6)}$、$t_{1/2(terminal)}$、CL/F、Vd/F、MRT_{last}、MRT_{inf}、CL_R、累積尿中薬物排泄率の分散分析の結果を表 2.7.2.2-7 に示した。AJM300 については、$t_{1/2(Tmax\text{-}6)}$、$t_{1/2(terminal)}$、CL/F、Vd/F、MRT_{last}、MRT_{inf} で、空腹時投与、食後投与ともに群間で有意な差は認められなかった。HCA2969 については、空腹時投与及び食後投与の累積尿中薬物排泄率で有意な差が認められ（それぞれ p=0.0007、0.0030）、用量が増加するとともに値が減少した。その他の項目では有意な差は認められなかった。なお、AJM300 の CL_R、累積尿中薬物排泄量は値を不採用又は参考としたため、解析を行っていない。

表 2.7.2.2-5　パワーモデルによる薬物動態パラメータの線形性の検討

空腹時投与　AJM300			
パラメータ	b の推定値	b の 95%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}(ng/mL)	0.735	0.198	1.272
$AUC_{0\text{-}24}$(ng･h/mL)	0.756	0.177	1.335
AUC_{last}(ng･h/mL)	0.759	0.179	1.338
AUC_{inf}(ng･h/mL)	0.744	0.072	1.415
累積尿中薬物排泄量（mg）	-	-	-
食後投与　AJM300			
パラメータ	b の推定値	b の 95%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}(ng/mL)	0.910	0.518	1.303
$AUC_{0\text{-}24}$(ng･h/mL)	0.929	0.674	1.185
AUC_{last}(ng･h/mL)	0.933	0.683	1.183
AUC_{inf}(ng･h/mL)	1.001	0.671	1.330
累積尿中薬物排泄量（mg）	-	-	-
空腹時投与　HCA2969			
パラメータ	b の推定値	b の 95%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}(ng/mL)	0.568	0.099	1.036
$AUC_{0\text{-}24}$(ng･h/mL)	0.553	0.156	0.949
AUC_{last}(ng･h/mL)	0.546	0.164	0.928
AUC_{inf}(ng･h/mL)	0.536	0.158	0.914
累積尿中薬物排泄量（mg）	0.364	0.050	0.679
食後投与　HCA2969			
パラメータ	b の推定値	b の 95%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}(ng/mL)	0.765	0.422	1.108
$AUC_{0\text{-}24}$(ng･h/mL)	0.759	0.538	0.980
AUC_{last}(ng･h/mL)	0.759	0.539	0.978
AUC_{inf}(ng･h/mL)	0.776	0.545	1.007
累積尿中薬物排泄量（mg）	0.555	0.336	0.774

b：パワーモデルによる回帰分析の傾き。－: データなし。
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-2

表 2.7.2.2-6　T_{max}の群間の不均衡の検討

AJM300

食事条件	投与量	例数	中央値	Kruskal-Wallis 検定	
				χ^2 値	p 値
空腹時投与	240 mg	6	1.50	0.76	0.6832
	480 mg	6	2.00		
	960 mg	6	2.00		
食後投与	240 mg	6	1.50	0.25	0.8824
	480 mg	5	2.00		
	960 mg	6	1.50		

HCA2969

食事条件	投与量	例数	中央値	Kruskal-Wallis 検定	
				χ^2 値	p 値
空腹時投与	240 mg	6	2.00	0.00	1.0000
	480 mg	6	2.00		
	960 mg	6	2.00		
食後投与	240 mg	6	3.00	0.64	0.7256
	480 mg	5	4.00		
	960 mg	6	2.00		

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-3

表 2.7.2.2-7　分散分析による薬物動態パラメータの線形性の検討

（空腹時投与　AJM300）

パラメータ	投与量	例数	平均値	分散分析	
				F 値	p 値
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (h)	240 mg	6	0.709	1.32	0.2969
	480 mg	6	0.620		
	960 mg	6	0.589		
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	240 mg	3	14.946	0.03	0.9684
	480 mg	6	12.475		
	960 mg	6	12.535		
CL/F (L/h)	240 mg	3	353.470	0.41	0.6739
	480 mg	6	356.876		
	960 mg	6	483.586		
Vd/F (L)	240 mg	3	7621.935	0.09	0.9177
	480 mg	6	6422.822		
	960 mg	6	8745.389		
MRT_{last} (h)	240 mg	6	1.982	0.38	0.6878
	480 mg	6	2.139		
	960 mg	6	2.185		
MRT_{inf} (h)	240 mg	3	4.388	0.30	0.7473
	480 mg	6	3.634		
	960 mg	6	3.137		
CL_R (L/h)	240 mg	-	-	-	-
	480 mg	-	-		
	960 mg	-	-		
累積尿中薬物排泄率（%）	240 mg	-	-	-	-
	480 mg	-	-		
	960 mg	-	-		

累積尿中薬物排泄率以外の平均値は幾何平均値を示した。－: データなし。

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-4

表 2.7.2.2-7　分散分析による薬物動態パラメータの線形性の検討（続き）

（食後投与　AJM300）

パラメータ	投与量	例数	平均値	分散分析	
				F 値	p 値
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (h)	240 mg	5	0.778	0.24	0.7932
	480 mg	3	0.804		
	960 mg	5	0.895		
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	240 mg	2	6.140	0.48	0.6314
	480 mg	4	6.911		
	960 mg	6	12.002		
CL/F (L/h)	240 mg	2	570.019	0.54	0.6002
	480 mg	4	704.469		
	960 mg	6	611.231		
Vd/F (L)	240 mg	2	5049.423	0.31	0.7406
	480 mg	4	7023.916		
	960 mg	6	10584.031		
MRT_{last} (h)	240 mg	6	2.227	1.53	0.2500
	480 mg	5	2.683		
	960 mg	6	3.006		
MRT_{inf} (h)	240 mg	2	3.209	0.14	0.8752
	480 mg	4	4.117		
	960 mg	6	3.987		
CL_R (L/h)	240 mg	-	-	-	-
	480 mg	-	-		
	960 mg	-	-		
累積尿中薬物排泄率（%）	240 mg	-	-	-	-
	480 mg	-	-		
	960 mg	-	-		

累積尿中薬物排泄率以外の平均値は幾何平均値を示した。－: データなし。
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-4

表 2.7.2.2-7　分散分析による薬物動態パラメータの線形性の検討（続き）

（空腹時投与　HCA2969）

パラメータ	投与量	例数	平均値	分散分析	
				F 値	p 値
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (h)	240 mg	6	1.372	0.49	0.6231
	480 mg	6	1.318		
	960 mg	6	1.237		
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	240 mg	6	11.279	0.07	0.9298
	480 mg	6	10.397		
	960 mg	6	10.103		
CL/F (L/h)	240 mg	6	57.556	3.49	0.0568
	480 mg	6	68.537		
	960 mg	6	109.503		
Vd/F (L)	240 mg	6	936.561	0.96	0.4047
	480 mg	6	1028.087		
	960 mg	6	1596.024		
MRT_{last} (h)	240 mg	6	5.565	0.22	0.8028
	480 mg	6	5.880		
	960 mg	6	5.277		
MRT_{inf} (h)	240 mg	6	6.783	0.23	0.7979
	480 mg	6	7.221		
	960 mg	6	5.948		
CL_R (L/h)	240 mg	6	0.766	1.58	0.2382
	480 mg	6	0.667		
	960 mg	6	0.595		
累積尿中薬物排泄率（%）	240 mg	6	1.360	12.18	0.0007**
	480 mg	6	0.979		
	960 mg	6	0.613		

**: $p<0.01$。累積尿中薬物排泄率以外の平均値は幾何平均値を示した。－: データなし。
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-4

表 2.7.2.2-7　分散分析による薬物動態パラメータの線形性の検討（続き）

（食後投与　HCA2969）

パラメータ	投与量	例数	平均値	分散分析	
				F 値	p 値
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (h)	240 mg	3	1.600	0.08	0.9235
	480 mg	2	1.572		
	960 mg	4	1.757		
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	240 mg	6	11.435	0.27	0.7674
	480 mg	5	13.725		
	960 mg	6	13.634		
CL/F (L/h)	240 mg	6	82.225	2.34	0.1330
	480 mg	5	86.730		
	960 mg	6	112.184		
Vd/F (L)	240 mg	6	1356.447	1.93	0.1816
	480 mg	5	1717.313		
	960 mg	6	2206.685		
MRT_{last} (h)	240 mg	6	6.035	0.25	0.7841
	480 mg	5	6.440		
	960 mg	6	6.134		
MRT_{inf} (h)	240 mg	6	6.866	0.79	0.4738
	480 mg	5	9.091		
	960 mg	6	8.347		
CL_R (L/h)	240 mg	6	1.087	3.53	0.0573
	480 mg	5	1.000		
	960 mg	6	0.820		
累積尿中薬物排泄率（%）	240 mg	6	1.355	9.07	0.0030**
	480 mg	5	1.132		
	960 mg	6	0.759		

**: p<0.01。累積尿中薬物排泄率以外の平均値は幾何平均値を示した。 ー: データなし。

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-4

3)　食事の影響

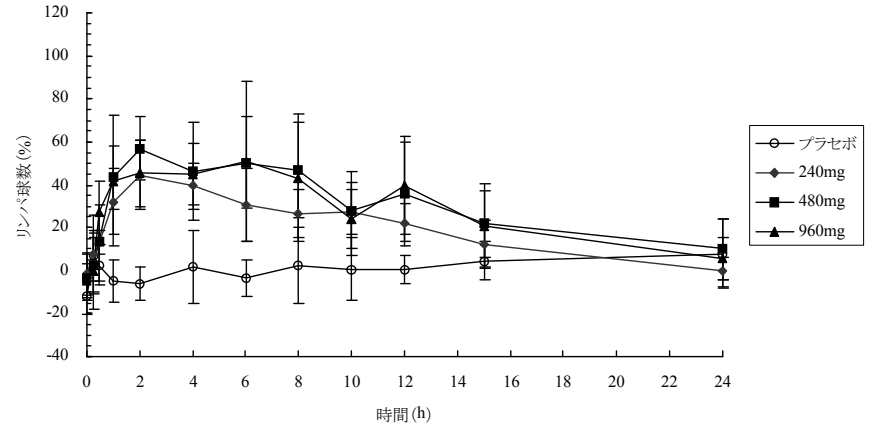
AJM300 240、480 及び 960 mg 食後投与時の AJM300 及び HCA2969 の C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれも空腹時投与に比し低下した。AJM300 及び HCA2969 は、食事により吸収が抑制されることが示唆された〔2.7.1.2.2 参照〕。

4)　薬力学（リンパ球数）

①　リンパ球数の変化率

総白血球数及び各白血球数について、投与前日に対する投与日の変化率（投与前日の同時刻の各白血球数を分母、差を分子として算出）を検討した。各白血球の検討で、α4 インテグリンを発現しない好中球は AJM300 投与による変化はほとんど認められず、α4 インテグリンを発現する他の白血球では、リンパ球が最も明確な変化を示した。リンパ球数の変化率はプラセボ群に比し、空腹時投与では 240 mg 群で投与後 1～12 時間、480 mg 群で投与後 0.5～15 時間、960 mg 群で投与後 0.5～12 時間、食後投与では 240 mg 群で投与後 0.5～8 時間、480 mg 群で投与後 0.25～8、15 時間、960 mg 群で投与後 1～8、15 時間で有意な増加が認められた（図 2.7.2.2-12、表 2.7.2.2-8）。

空腹時投与



食後投与

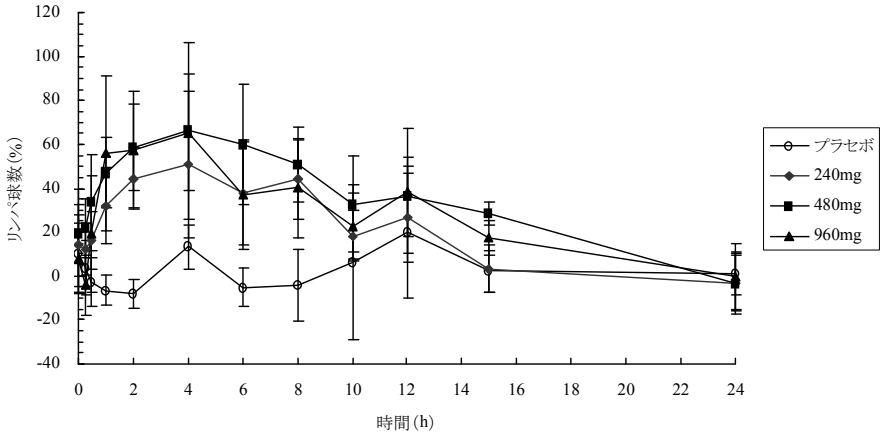


図 2.7.2.2-12　投与前値に対する末梢血中リンパ球変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）

平均値±標準偏差

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）図 11.4.1.2-1

表 2.7.2.2-8　リンパ球数の変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）

空腹時投与								
投与量（mg）	時間（h）	平均値	標準偏差	p 値	時間（h）	平均値	標準偏差	p 値
プラセボ	0	-11.93	8.59	—	6	-3.61	8.56	—
240		-1.55	9.95	0.0816		30.61	16.75	0.0012**
480		-3.29	10.81	0.1560		50.34	21.19	0.0002**
960		-4.93	7.75	0.1692		50.47	37.23	0.0060**
プラセボ	0.25	6.97	11.73	—	8	2.35	17.52	—
240		7.63	18.42	0.9421		26.54	11.00	0.0169*
480		2.58	12.86	0.5506		46.64	22.23	0.0033**
960		-0.13	17.44	0.4276		43.21	29.58	0.0155*
プラセボ	0.5	2.74	9.48	—	10	0.74	14.78	—
240		12.94	17.71	0.2420		27.06	10.40	0.0051**
480		13.43	5.52	0.0383*		28.21	17.71	0.0154*
960		27.13	14.74	0.0067**		23.83	16.98	0.0308*
プラセボ	1	-4.54	9.73	—	12	0.34	6.50	—
240		32.05	15.29	0.0006**		22.09	8.85	0.0007**
480		43.30	14.97	0.0001**		36.00	24.10	0.0057**
960		41.70	30.42	0.0053**		39.49	22.73	0.0023**
プラセボ	2	-6.07	8.00	—	15	4.57	8.73	—
240		44.34	16.06	0.0000**		12.27	10.78	0.2039
480		56.83	14.68	0.0000**		21.95	15.29	0.0362*
960		45.38	15.26	0.0000**		20.61	19.45	0.0951
プラセボ	4	1.78	16.73	—	24	8.00	16.18	—
240		39.39	10.92	0.0010**		-0.46	6.89	0.2656
480		46.21	22.70	0.0032**		10.04	14.01	0.8199
960		45.01	14.31	0.0007**		5.41	9.78	0.7439

食後投与								
投与量（mg）	時間（h）	平均値	標準偏差	p 値	時間（h）	平均値	標準偏差	p 値
プラセボ	0	10.54	17.62	—	6	-5.24	8.67	—
240		13.98	18.66	0.7491		37.98	23.68	0.0018**
480		19.63	19.73	0.4401		59.84	27.66	0.0004**
960		7.89	15.93	0.7902		36.74	24.70	0.0028**
プラセボ	0.25	3.77	12.62	—	8	-3.83	16.34	—
240		12.31	11.87	0.2551		43.95	18.22	0.0007**
480		21.92	13.45	0.0464*		50.92	17.08	0.0004**
960		-3.97	13.53	0.3295		40.05	22.58	0.0032**
プラセボ	0.5	-2.56	11.20	—	10	6.24	35.17	—
240		16.35	13.17	0.0231*		18.26	11.35	0.4441
480		33.67	21.82	0.0060**		32.62	21.77	0.1799
960		19.18	26.57	0.0944		22.89	15.04	0.3114
プラセボ	1	-6.53	6.90	—	12	20.16	30.25	—
240		32.05	17.47	0.0005**		26.67	20.18	0.6700
480		47.12	15.84	0.0000**		36.14	18.22	0.3294
960		56.05	35.01	0.0016**		38.54	28.51	0.3040
プラセボ	2	-7.84	6.56	—	15	2.23	9.38	—
240		44.55	13.74	0.0000**		3.38	10.66	0.8467
480		58.80	19.55	0.0000**		28.55	5.11	0.0003**
960		57.60	26.56	0.0002**		17.18	7.87	0.0136*
プラセボ	4	13.38	10.13	—	24	1.11	9.45	—
240		50.90	33.31	0.0247*		-3.17	14.09	0.5510
480		66.14	40.38	0.0124*		-3.11	12.60	0.5414
960		65.39	26.21	0.0011**		-0.04	15.07	0.8780

*: p<0.05、**: p<0.01。p 値はプラセボ群との t 検定結果
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.2-1

② PK/PD 解析

各被験者の血漿中 HCA2969 濃度とリンパ球数の変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）の散布図から、ヒステリシスカーブを検討した結果を表 2.7.2.2-9 に示した。

左回りのヒステリシスカーブとなる例が比較的多く、血漿中 HCA2969 濃度上昇と共にリンパ球数が上昇し、血漿中 HCA2969 濃度低下後もリンパ球数上昇が維持される傾向が示唆された。

表 2.7.2.2-9　血漿中 HCA2969 濃度とリンパ球数の変化率との関係（ヒステリシスカーブ）

投与量	食事条件	被験者識別コード	左回り	直線	右回り	不明
240 mg	空腹時投与	[redacted]	○			
		[redacted]	○			
		[redacted]	○			
		[redacted]		○		
		[redacted]				○
		[redacted]				○
		計	3	1	0	2
	食後投与	[redacted]	○			
		[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]			○	
		[redacted]				○
		[redacted]	○			
		計	3	0	1	2

投与量	食事条件	被験者識別コード	左回り	直線	右回り	不明
480 mg	空腹時投与	[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]	○			
		[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]				○
		計	3	0	0	3
	食後投与	[redacted]	○			
		[redacted]	○			
		[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]	○			
		[redacted]	-	-	-	-
		計	4	0	0	1

投与量	食事条件	被験者識別コード	左回り	直線	右回り	不明
960 mg	空腹時投与	[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]				○
		[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]		○		
		計	2	1	0	3
	食後投与	[redacted]				○
		[redacted]	○			
		[redacted]				○
		[redacted]				○
		[redacted]		○		
		[redacted]		○		
		計	1	2	0	3

※　-：データなし

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.3-1

血漿中 HCA2969 濃度の個別実測値及び薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）と各被験者のリンパ球数の変化量及び変化率との関係について、E_{max} モデルを利用し IC_{50} を推定したところ（表 2.7.2.2-10）、個別の血漿中 HCA2969 濃度とリンパ球数の変化量の関係から、IC_{50} は 95.1 ng/mL（空腹時投与）、68.8 ng/mL（食後投与）、個別の血漿中 HCA2969 濃度とリンパ球数の変化率の関係から、IC_{50} は 99.8 ng/mL（空腹時投与）、65.8 ng/mL（食後投与）と推定された。また、HCA2969 の個別の C_{max} とリンパ球数の変化量の最大値から、IC_{50} は 796.5 ng/mL（空腹時投与）、104.1 ng/mL（食後投与）、HCA2969 の個別の C_{max} とリンパ球数の変化率の最大値から、IC_{50} は 565.7 ng/mL（空腹時投与）、208.8 ng/mL（食後投与）と推定された。HCA2969 の個別の AUC_{0-24} とリンパ球数の変化量の面積から得られた IC_{50} は、8196.4 ng･h/mL（空腹時投与）、7479.2 ng･h/mL（食後投与）、HCA2969 の個別の AUC_{0-24} とリンパ球数の変化率の面積から得られた IC_{50} は、4673.7 ng･h/mL（空腹時投与）、7276.3 ng･h/mL（食後投与）と推定された。

表 2.7.2.2-10　E_{max} モデルによる IC_{50} の推定

PK パラメータ	PD パラメータ	食事条件	パラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
						下限	上限
個別 HCA2969 濃度	リンパ球数変化量	空腹時投与	E_{max} (/μL)	1182.1	77.9	1028.3	1335.9
			IC_{50} (ng/mL)	95.1	20.3	55.1	135.1
			残差（標準偏差）	377.6	—	—	—
		食後投与	E_{max} (/μL)	915.6	55.5	806.2	1025.0
			IC_{50} (ng/mL)	68.8	15.1	39.0	98.7
			残差（標準偏差）	339.5	—	—	—
	リンパ球数変化率	空腹時投与	E_{max} （%）	65.4	4.4	56.8	74.1
			IC_{50} (ng/mL)	99.8	21.4	57.6	142.0
			残差（標準偏差）	20.8	—	—	—
		食後投与	E_{max} （%）	49.0	3.0	43.1	54.9
			IC_{50} (ng/mL)	65.8	14.8	36.6	94.9
			残差（標準偏差）	18.6	—	—	—
HCA2969 C_{max}	リンパ球数変化量の最大値	空腹時投与	E_{max} (/μL)	2242.7	486.8	1205.1	3280.3
			IC_{50} (ng/mL)	796.5	440.0	-141.3	1734.2
			残差（標準偏差）	371.6	—	—	—
		食後投与	E_{max} (/μL)	1157.4	153.0	833.0	1481.8
			IC_{50} (ng/mL)	104.1	177.0	-271.0	479.2
			残差（標準偏差）	280.5	—	—	—
	リンパ球数変化率の最大値	空腹時投与	E_{max} （%）	112.5	21.7	66.3	158.7
			IC_{50} (ng/mL)	565.7	329.3	-136.2	1267.6
			残差（標準偏差）	20.3	—	—	—
		食後投与	E_{max} （%）	70.6	10.9	47.6	93.6
			IC_{50} (ng/mL)	208.8	234.1	-287.4	705.1
			残差（標準偏差）	17.8	—	—	—
HCA2969 AUC_{0-24}	リンパ球数変化量の面積	空腹時投与	E_{max} (h/μL)	32940.1	16484.9	-2196.4	68076.7
			IC_{50} (ng･h/mL)	8196.4	7127.9	-6996.3	23389.0
			残差（標準偏差）	4728.5	—	—	—
		食後投与	E_{max} (h/μL)	26706.7	8419.2	8858.8	44554.6
			IC_{50} (ng･h/mL)	7479.2	4651.6	-2381.7	17340.1
			残差（標準偏差）	4055.8	—	—	—
	リンパ球数変化率の面積	空腹時投与	E_{max} (%･h)	1288.4	564.8	84.6	2492.1
			IC_{50} (ng･h/mL)	4673.7	4461.0	-4834.6	14182.0
			残差（標準偏差）	286.2	—	—	—
		食後投与	E_{max} (%･h)	1397.7	409.9	528.8	2266.6
			IC_{50} (ng･h/mL)	7276.3	4255.1	-1744.0	16296.7
			残差（標準偏差）	202.3	—	—	—

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.3-2、表 11.4.1.3-3

投与前の同時刻のリンパ球数を基準としたリンパ球数の変化率が 0%を上回った時間とその用量反応関係を検討した結果、最も寄与率が高い対比係数は、空腹時投与では（-3 1 1 1）、食後投与では（-5 -1 3 3）であった（表 2.7.2.2-11）。リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間の AUC とその用量反応関係を検討した結果、最も寄与率が高い対比係数は、空腹時投与、食後投与いずれでも（-5 -1 3 3）であった（表 2.7.2.2-12）。リンパ球数の変化率の最大値と用量反応関係を検討した結果、最も寄与率が高い対比係数は、空腹時投与、食後投与いずれでも（-5 -1 3 3）であった（表 2.7.2.2-13）。

以上の結果より、リンパ球数の増加は 480 mg 以上の用量で頭打ちとなることが示唆された。

表 2.7.2.2-11　リンパ球数の変化率が一定値を上回る時間の用量反応関係

食事条件	一定値（%）	投与量（mg）	平均値	対比係数									
				(-3 -1 1 3)		(-3 1 1 1)		(-5 -1 3 3)		(-1 -1 -1 3)		(-3 -3 1 5)	
				寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値
空腹時	0	プラセボ	12.33	61.2	0.0040**	98.0	0.0005**	82.2	0.0012**	8.1	0.2519	28.9	0.0372*
		240	21.30										
		480	22.87										
		960	21.59										
食後	0	プラセボ	13.08	82.2	0.0010**	91.5	0.0006**	95.3	0.0005**	19.5	0.0736	52.3	0.0059**
		240	19.39										
		480	22.44										
		960	22.10										

*: p<0.05、**: p<0.01

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.3-5

表 2.7.2.2-12　各被験者においてリンパ球数の変化率が一定値を上回った時間の AUC の用量反応関係

食事条件	一定値（%）	投与量（mg）	平均値	対比係数									
				(-3 -1 1 3)		(-3 1 1 1)		(-5 -1 3 3)		(-1 -1 -1 3)		(-3 -3 1 5)	
				寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値
空腹時	0	プラセボ	124.481	82.6	0.0001**	84.0	0.0000**	98.5	0.0000**	19.8	0.0211*	55.7	0.0004**
		240	481.405										
		480	735.928										
		960	696.797										
食後	0	プラセボ	150.325	75.2	0.0008**	84.7	0.0005**	96.4	0.0002**	10.9	0.1476	47.5	0.0052**
		240	516.030										
		480	820.646										
		960	682.852										

*: p<0.05、**: p<0.01

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.3-7

表 2.7.2.2-13　各被験者におけるリンパ球数の変化率の最大値の用量反応関係

食事条件	投与量（mg）	平均値	対比係数									
			(-3 -1 1 3)		(-3 1 1 1)		(-5 -1 3 3)		(-1 -1 -1 3)		(-3 -3 1 5)	
			寄与率 (%)	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値	寄与率（%）	p 値
空腹時	プラセボ	21.37	79.0	0.0000**	84.7	0.0000**	97.5	0.0000**	16.3	0.0220*	51.5	0.0003**
	240	49.69										
	480	69.74										
	960	64.48										
食後	プラセボ	41.57	83.9	0.0156*	84.0	0.0155*	98.9	0.0095**	18.5	0.2271	57.3	0.0408*
	240	62.70										
	480	79.96										
	960	76.14										

*: p<0.05、**: p<0.01

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.3-9

（4） 国内第 I 相試験（AJM300/CP4）

〔添付資料 5.3.3.1-4（評価）〕

健康成人男性志願者を対象として AJM300 240 mg、480 mg、960 mg 又はプラセボを 1 日 3 回（1 日間）経口投与し、安全性を検討した。安全性が確認された後、AJM300 240 mg（6 例）、480 mg（5 例）、960 mg（6 例）又はプラセボ（6 例）を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し、反復投与時の薬物動態、リンパ球数等の推移を指標とした薬力学的検討及び安全性を検討した。

1） 反復投与時の薬物動態

AJM300 の 240、480 及び 960 mg を 1 日 3 回食後に反復経口投与した際の AJM300 及び HCA2969 血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-13 に、血漿中 AJM300 及び HCA2969 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-14、表 2.7.2.2-15 に示した。

血漿中 AJM300 濃度及び HCA2969 濃度は用量に従って増加した。

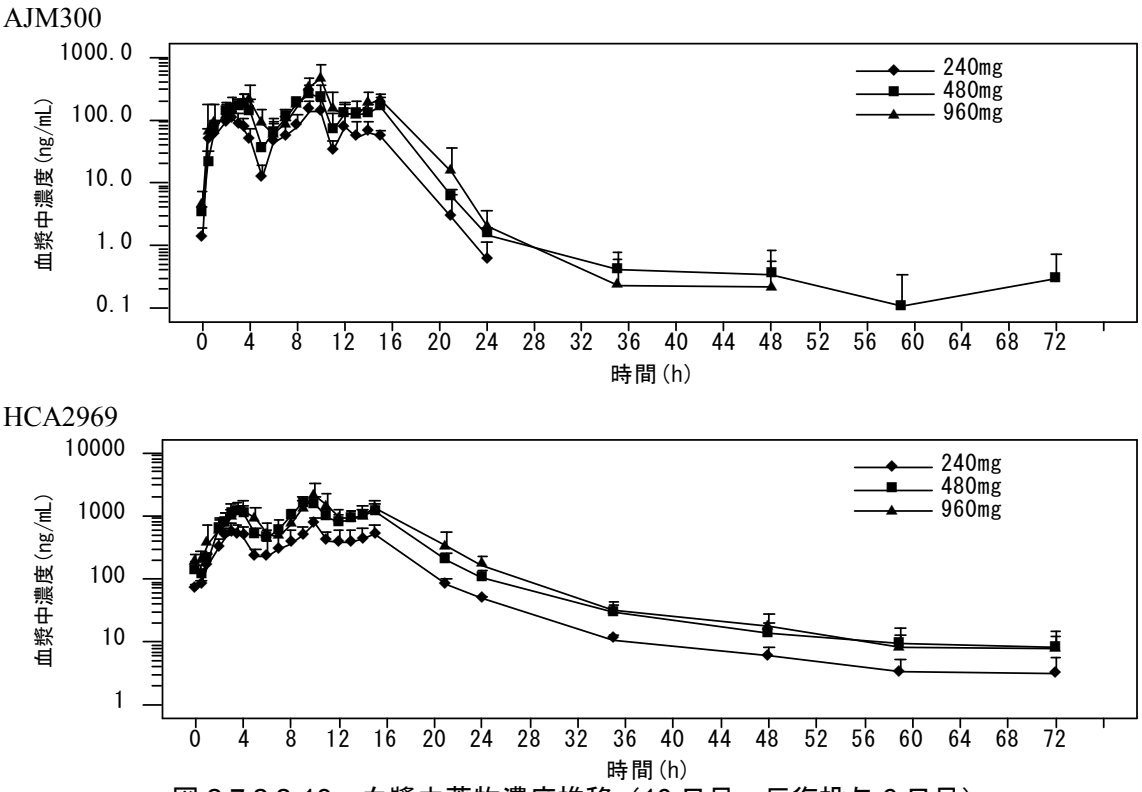


図 2.7.2.2-13 血漿中薬物濃度推移（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.1-1

表 2.7.2.2-14　AJM300 反復投与時の薬物動態パラメータ（AJM300）

群	時期		$C_{min(24h)}$ (ng/mL)	$C_{max(0-24h)}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	$T_{max(0-24h)}$ (h)	$t_{1/2(terminal)}$ (h)	CL_R (L/h)
240 mg 群	1 日目	例数	6	6	6	6	3	6
		平均値	0.49	121.90	755.325	10.17	1.431	0.003
		標準偏差	0.43	72.71	310.803	3.76	0.140	0.005
	8 日目	例数	6	6	6	6		
		平均値	1.53	169.47	1093.704	8.83		
		標準偏差	1.04	101.49	439.057	0.75		
	10 日目	例数	6	6	6	6	4	
		平均値	0.60	195.00	1186.946	10.00	1.446	
		標準偏差	0.52	40.03	176.069	1.10	0.141	
480 mg 群	1 日目	例数	5	5	5	5	5	5
		平均値	2.19	292.20	1667.257	11.40	6.006	0.007
		標準偏差	1.10	257.31	559.659	1.95	6.644	0.004
	8 日目	例数	5	5	5	5		
		平均値	2.08	243.60	1952.992	11.80		
		標準偏差	0.64	43.44	417.515	2.49		
	10 日目	例数	5	5	5	5	5	
		平均値	1.49	278.20	2408.003	7.70	24.826	
		標準偏差	0.36	87.51	617.912	2.99	46.142	
960 mg 群	1 日目	例数	6	6	6	6	6	6
		平均値	2.77	527.33	3134.355	6.50	3.976	0.007
		標準偏差	2.11	551.13	1307.136	3.21	5.868	0.005
	8 日目	例数	6	6	6	6		
		平均値	2.94	380.67	2729.231	9.50		
		標準偏差	1.99	225.21	818.893	4.72		
	10 日目	例数	6	6	6	6	6	
		平均値	2.00	501.17	3120.622	9.33	5.604	
		標準偏差	1.57	269.59	788.252	3.56	8.237	

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-1

表 2.7.2.2-15　AJM300 反復投与時の薬物動態パラメータ（HCA2969）

群	時期		$C_{min(24h)}$ (ng/mL)	$C_{max(0-24h)}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	$T_{max(0-24h)}$ (h)	$t_{1/2(terminal)}$ (h)	CL_R (L/h)
240 mg 群	1 日目	例数	6	6	6	6	6	6
		平均値	53.98	465.50	4709.990	9.25	6.540	1.139
		標準偏差	5.98	200.11	1591.890	3.52	3.083	0.118
	8 日目	例数	6	6	6	6		
		平均値	59.12	660.00	6475.608	12.33		
		標準偏差	6.84	151.65	1756.502	2.94		
	10 日目	例数	6	6	6	6	6	
		平均値	48.52	824.17	7660.100	8.17	18.320	
		標準偏差	4.89	129.86	1916.430	2.79	12.436	
480 mg 群	1 日目	例数	5	5	5	5	5	5
		平均値	103.38	1251.00	11312.817	10.00	8.864	1.032
		標準偏差	45.51	612.71	3602.995	2.55	4.066	0.248
	8 日目	例数	5	5	5	5		
		平均値	126.04	1550.00	14553.030	11.40		
		標準偏差	38.57	325.81	3372.947	2.07		
	10 日目	例数	5	5	5	5	5	
		平均値	103.72	1732.00	17457.260	9.40	26.867	
		標準偏差	29.33	354.43	3476.977	0.55	23.958	
960 mg 群	1 日目	例数	6	6	6	6	6	6
		平均値	191.97	1989.17	18978.423	9.58	9.561	0.959
		標準偏差	115.43	1104.53	7684.069	3.07	4.107	0.114
	8 日目	例数	6	6	6	6		
		平均値	175.37	1773.33	17632.588	10.67		
		標準偏差	76.28	461.07	4133.103	3.88		
	10 日目	例数	6	6	6	6	6	
		平均値	168.67	2246.67	19790.208	10.00	14.074	
		標準偏差	64.95	1018.56	5600.689	0.63	7.897	

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-1

2） 薬物動態の用量比例性の検討

AJM300 及び HCA2969 の $C_{max(0-24h)}$、AUC_{0-24} について、パワーモデルにて用量比例性を検討した結果を表 2.7.2.2-16 に示した。

AJM300 については、10 日目（反復投与 6 日目）の $C_{max(0-24h)}$の傾きの点推定値は 0.611、AUC_{0-24} は 0.680 で、用量比例性は認められなかった。10 日目（反復投与 6 日目）の AUC_{0-24} の 480 mg 群／240 mg 群比は約 2.0、960 mg 群／480 mg 群比は約 1.3 であり、480 mg では用量に比例した増加が認められたが、最高用量の 960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。

HCA2969 については、10 日目（反復投与 6 日目）の $C_{max(0-24h)}$の点推定値は 0.678、AUC_{0-24} は 0.678 で、用量比例性は認められなかった。10 日目（反復投与 6 日目）の $C_{max(0-24h)}$の 480 mg 群／240 mg 群比は約 2.1、960 mg 群／480 mg 群比は約 1.3、10 日目（反復投与 6 日目）の AUC_{0-24} の 480 mg 群／240 mg 群比は約 2.3、960 mg 群／480 mg 群比は約 1.1 であり、480 mg では用量に比例した増加が認められたが、最高用量の 960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。なお、10 日目（反復投与 6 日目）の HCA2969 の $C_{min(24h)}$は、240 mg 群で 48.52±4.89 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、480 mg 群で 103.72±29.33 ng/mL、960 mg 群で 168.67±64.95 ng/mL であり、960 mg 群が 240 mg 及び 480 mg 群に比し高めに推移した（表 2.7.2.2-17）。AJM300 及び HCA2969 の $T_{max(0-24h)}$、$T_{max(0-5h)}$、$T_{max(5-11h)}$、$T_{max(11-24h)}$は、いずれの時期においても群間の不均衡は認められなかった。分散分析で、AJM300 では 10 日目（反復投与 6 日目）の $C_{max(0-5h)}$、HCA2969 では 9 日目（反復投与 5 日目）の尿中薬物排泄率、10 日目（反復投与 6 日目）の $C_{max(0-5h)}$、$C_{max(5-11h)}$で群間で有意な差が認められた（表 2.7.2.2-18、表 2.7.2.2-19）。

表 2.7.2.2-16　パワーモデルによる薬物動態パラメータの用量比例性の検討

（10 日目：反復投与 6 日目）

化合物	パラメータ	b の推定値	b の 95%信頼区間	
			下限	上限
AJM300	$C_{max\ (0-24h)}$ (ng/mL)	0.611	0.275	0.946
	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	0.680	0.453	0.907
HCA2969	$C_{max\ (0-24h)}$ (ng/mL)	0.678	0.408	0.949
	AUC_{0-24} (ng･h/mL)	0.678	0.413	0.942

b：パワーモデルによる回帰分析の傾き

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-3

表 2.7.2.2-17　10 日目（反復投与 6 日目）HCA2969 の $C_{min\ (24h)}$

投与量	例数	$C_{min\ (24h)}$ (ng/mL)	
		平均値	標準偏差
240 mg	6	48.52	4.89
480 mg	5	103.72	29.33
960 mg	6	168.67	64.95

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-1

表 2.7.2.2-18　分散分析による薬物動態パラメータの用量比例性の検討（AJM300）

調査時期	パラメータ	投与量	例数	平均値[注)]	分散分析	
					F 値	p 値
1 日目	$C_{max(0-5h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.209	0.24	0.7931
		480 mg	5	0.241		
		960 mg	6	0.244		
	$C_{max(5-11h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.371	0.14	0.8672
		480 mg	5	0.449		
		960 mg	6	0.362		
	$C_{max(11-24h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.318	0.38	0.6885
		480 mg	5	0.275		
		960 mg	6	0.250		
	$t_{1/2(terminal)}$ (h)	240 mg	3	1.426	0.83	0.4634
		480 mg	5	3.498		
		960 mg	6	2.270		
	CL_R (L/h)	240 mg	3	0.003	0.56	0.5885
		480 mg	5	0.006		
		960 mg	6	0.005		
	尿中薬物排泄率（%）	240 mg	3	0.00	1.86	0.1928
		480 mg	5	0.00		
		960 mg	6	0.00		
9 日目	尿中薬物排泄率（%）	240 mg	6	0.00	0.03	0.9723
		480 mg	5	0.00		
		960 mg	6	0.00		
10 日目	$C_{max(0-5h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.520	5.19	0.0206*
		480 mg	5	0.419		
		960 mg	6	0.265		
	$C_{max(5-11h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.760	2.50	0.1181
		480 mg	5	0.547		
		960 mg	6	0.434		
	$C_{max(11-24h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.386	1.83	0.1972
		480 mg	5	0.366		
		960 mg	6	0.260		
	$t_{1/2(terminal)}$ (h)	240 mg	4	1.441	1.33	0.3008
		480 mg	5	5.948		
		960 mg	6	2.880		

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$。平均値は幾何平均値を示した。
注）$C_{max(0-5h)}$、$C_{max(5-11h)}$、$C_{max(11-24h)}$については、投与量にて基準化を行った平均値を示した。
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-5

表 2.7.2.2-19　分散分析による薬物動態パラメータの用量比例性の検討（HCA2969）

調査時期	パラメータ	投与量	例数	平均値[注)]	分散分析	
					F 値	p 値
1 日目	$C_{max\,(0\text{-}5h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	1.118	0.41	0.6696
		480 mg	5	1.356		
		960 mg	6	1.221		
	$C_{max\,(5\text{-}11h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	1.575	0.60	0.5631
		480 mg	5	2.168		
		960 mg	6	1.563		
	$C_{max\,(11\text{-}24h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	1.533	0.71	0.5106
		480 mg	5	2.173		
		960 mg	6	1.713		
	$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)	240 mg	6	6.111	1.30	0.3038
		480 mg	5	8.100		
		960 mg	6	8.903		
	CL_R (L/h)	240 mg	6	1.134	1.60	0.2366
		480 mg	5	1.005		
		960 mg	6	0.953		
	尿中薬物排泄率（%）	240 mg	6	0.73	0.88	0.4351
		480 mg	5	0.78		
		960 mg	6	0.60		
9 日目	尿中薬物排泄率（%）	240 mg	6	0.95	8.60	0.0037**
		480 mg	5	0.80		
		960 mg	6	0.52		
10 日目	$C_{max\,(0\text{-}5h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	2.358	7.83	0.0052**
		480 mg	5	2.645		
		960 mg	6	1.380		
	$C_{max\,(5\text{-}11h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	3.381	5.07	0.0221*
		480 mg	5	3.537		
		960 mg	6	2.176		
	$C_{max\,(11\text{-}24h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	2.511	3.41	0.0623
		480 mg	5	2.489		
		960 mg	6	1.642		
	$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)	240 mg	6	15.718	0.71	0.5080
		480 mg	5	20.044		
		960 mg	6	12.668		

*: p<0.05、**: p<0.01。平均値は幾何平均値を示した。

注）$C_{max(0\text{-}5h)}$、$C_{max(5\text{-}11h)}$、$C_{max(11\text{-}24h)}$については、投与量にて基準化を行った平均値を示した。

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-5

3）　蓄積性の検討

AJM300 及び HCA2969 のトラフ値の推移を図 2.7.2.2-14 に示した。

血漿中 AJM300 及び HCA2969 濃度の 6 日目（反復投与 2 日目）以降のトラフ値はいずれの投与量においてもほぼ一定値を示し、反復投与 2 日目において定常状態に達していることが示唆された。

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の $C_{min(24h)}$（1 回目投与後 24 時間値）、$AUC_{0\text{-}24}$ について 1 日目に対する比の平均を用いて蓄積性を検討した結果を表 2.7.2.2-20 に示した。8 日目及び 10 日目はそれぞれ反復投与 4 日目、反復投与 6 日目を示す。

AJM300 については、$C_{min(24h)}$及び $AUC_{0\text{-}24}$ の 1 日目に対する比の平均は、240 mg 群の $C_{min(24h)}$ は、8 日目 1.916、10 日目 1.218、$AUC_{0\text{-}24}$ は 8 日目 1.448、10 日目 1.679 であった。480 mg 群の $C_{min(24h)}$ は、8 日目 1.003、10 日目 0.727、$AUC_{0\text{-}24}$ は 8 日目 1.200、10 日目 1.465、960 mg 群の $C_{min(24h)}$は 8 日目 1.050、10 日目 0.705、$AUC_{0\text{-}24}$ は 8 日目 0.904、10 日目 1.039 であった。

HCA2969 については、$C_{min(24h)}$及び AUC_{0-24} の 1 日目に対する比の平均は、240 mg 群の $C_{min(24h)}$ は、8 日目 1.095、10 日目 0.900、AUC_{0-24} は 8 日目 1.397、10 日目 1.660 であった。480 mg 群の $C_{min(24h)}$ は、8 日目 1.260、10 日目 1.045、AUC_{0-24} は 8 日目 1.309、10 日目 1.579 であった。960 mg 群の $C_{min(24h)}$ は、8 日目 0.970、10 日目 0.948、AUC_{0-24} は 8 日目 0.975、10 日目 1.083 と比較的 1 に近かった。

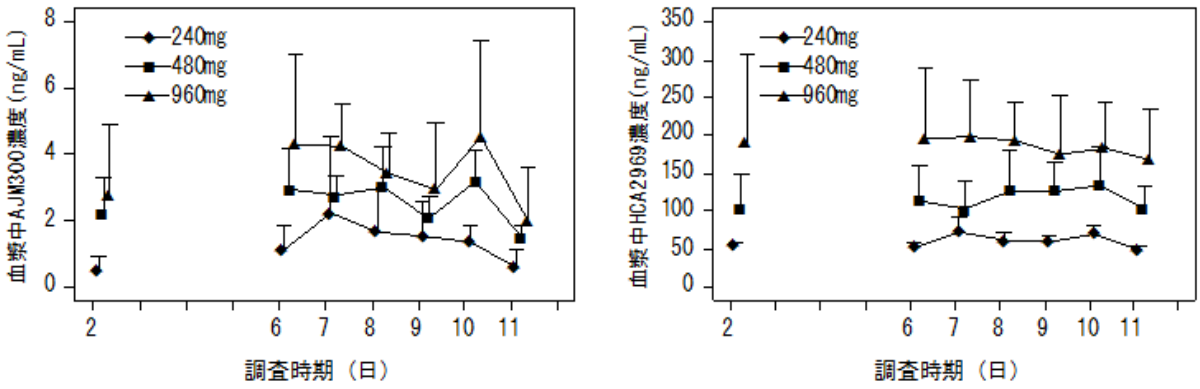


図 2.7.2.2-14　AJM300 及び HCA2969 のトラフ値の推移

平均値＋標準偏差
1 日目、5 日目～10 日目に、1 日 3 回毎食後投与（0、5、11h）
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.1-2

表 2.7.2.2-20　蓄積性の検討

AJM300

投与量	調査時期	パラメータ	例数	比の平均	90%信頼区間	
					下限	上限
240 mg	8 日目	$C_{min\,(24h)}$	4	1.916	0.890	4.122
		AUC_{0-24}	6	1.448	1.054	1.989
	10 日目	$C_{min\,(24h)}$	4	1.218	0.589	2.522
		AUC_{0-24}	6	1.679	1.298	2.171
480 mg	8 日目	$C_{min\,(24h)}$	5	1.003	0.727	1.383
		AUC_{0-24}	5	1.200	1.013	1.421
	10 日目	$C_{min\,(24h)}$	5	0.727	0.512	1.031
		AUC_{0-24}	5	1.465	1.166	1.841
960 mg	8 日目	$C_{min\,(24h)}$	6	1.050	0.617	1.787
		AUC_{0-24}	6	0.904	0.728	1.124
	10 日目	$C_{min\,(24h)}$	6	0.705	0.555	0.895
		AUC_{0-24}	6	1.039	0.746	1.446

HCA2969

投与量	調査時期	パラメータ	例数	比の平均	90%信頼区間	
					下限	上限
240 mg	8 日目	$C_{min\,(24h)}$	6	1.095	0.941	1.273
		AUC_{0-24}	6	1.397	1.123	1.737
	10 日目	$C_{min\,(24h)}$	6	0.900	0.782	1.035
		AUC_{0-24}	6	1.660	1.321	2.085
480 mg	8 日目	$C_{min\,(24h)}$	5	1.260	0.985	1.611
		AUC_{0-24}	5	1.309	1.101	1.555
	10 日目	$C_{min\,(24h)}$	5	1.045	0.850	1.284
		AUC_{0-24}	5	1.579	1.229	2.028
960 mg	8 日目	$C_{min\,(24h)}$	6	0.970	0.721	1.306
		AUC_{0-24}	6	0.975	0.819	1.161
	10 日目	$C_{min\,(24h)}$	6	0.948	0.779	1.153
		AUC_{0-24}	6	1.083	0.925	1.268

比の平均：1 日目のパラメータに対するそれぞれの日の比の平均

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.1-6

4)　薬力学（リンパ球数）

①　リンパ球数の変化率

リンパ球数の AJM300 投与前日に対する投与日の変化率（投与前日の同時刻のリンパ球数を分母、差を分子として算出）を図 2.7.2.2-15 に示した。

プラセボ群に比し、240 mg 群で 1 日目 2.5～3.5、5～13 及び 15 時間、8 日目 2～15 時間、10 日目 2～15 時間、480 mg 群で 1 日目 3 及び 5～15 時間、2 日目 0 時間、8 日目 1～3 及び 4～15 時間、10 日目 2～15 時間、960 mg 群で 1 日目 2～21 時間、2 日目 0 時間、3 日目 0 時間、8 日目 0～21 時間、9 日目 0 時間、10 日目 0～21 時間、11 日目 0 時間で有意な増加が認められ、240 mg 群 12 日目 0 時間、13 日目 0 時間で有意な減少が認められた。反復投与最終日である 10 日目の翌日のトラフに相当する 11 日目 0 時間にて、プラセボ群に比し有意な増加を認めたのは 960 mg 群のみであった（表 2.7.2.2-21）。

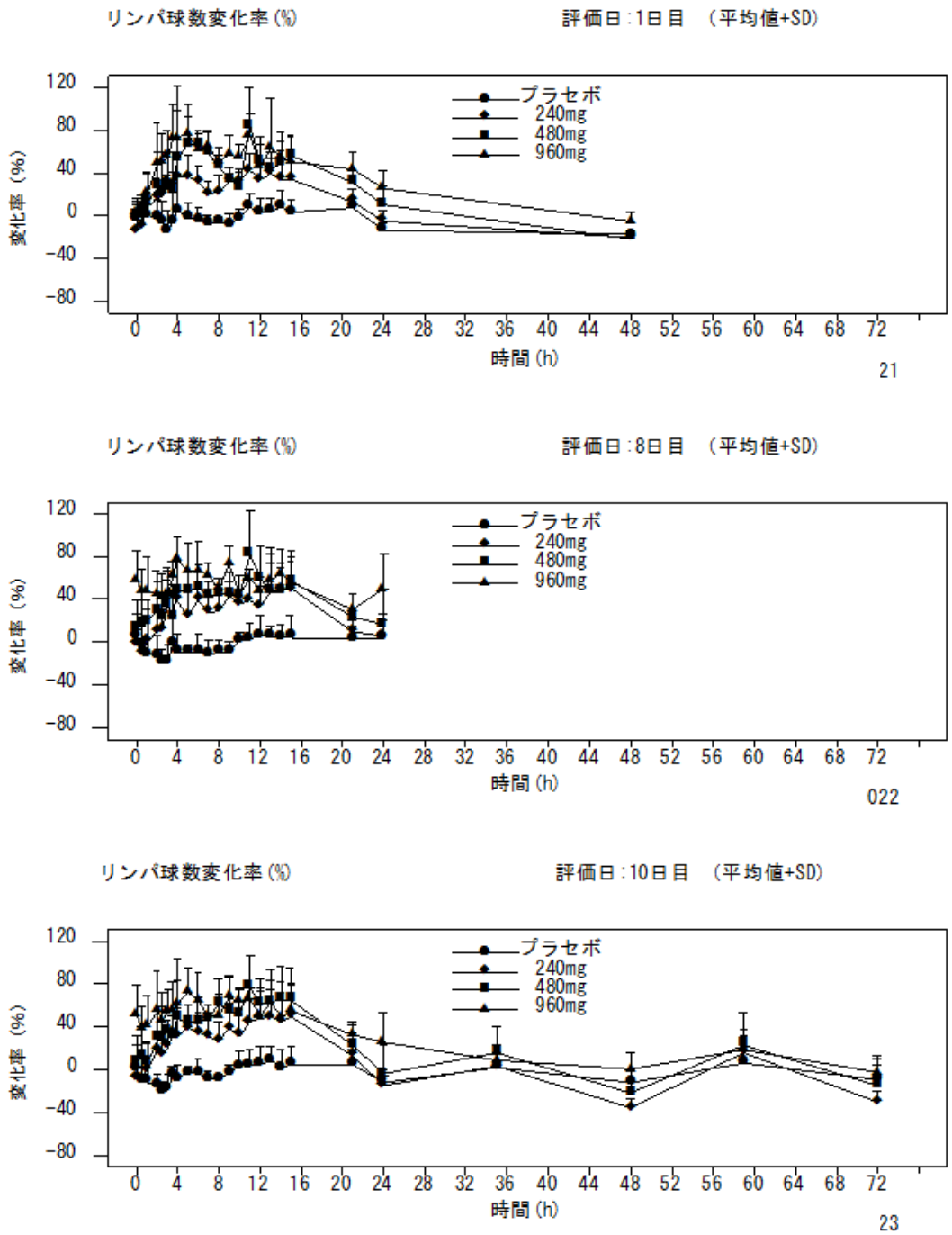


図 2.7.2.2-15　投与前値に対するリンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）

1 日目、5 日目～10 日目に、1 日 3 回毎食後投与（0、5、11h）

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.2-1

表 2.7.2.2-21　11 日目 0 時間での投与前値に対するリンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）

投与量	例数	平均値	標準偏差	p 値
プラセボ	6	-11.28	11.90	—
240 mg	6	-14.98	9.86	0.5708
480 mg	5	-3.72	26.68	0.5452
960 mg	6	25.18	27.63	0.0141*

*: p<0.05。プラセボ群との t 検定結果

1 日目、5 日目～10 日目に、1 日 3 回毎食後投与（0、5、11h）

Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 11.4.1.2-1

② PK/PD 解析（IC_{50} の推定）

血漿中 HCA2969 濃度の個別実測値とリンパ球数の変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）との関係について、E_{max} モデルを利用し IC_{50} の推定を行った結果、1 日目 337.5 ng/mL、8 日目 215.0 ng/mL、10 日目 422.7 ng/mL であった。血漿中 HCA2969 濃度の個別の $C_{max(0\text{-}24h)}$ とリンパ球数の変化率の最大値との関係から得られた IC_{50} は、1 日目 577.3 ng/mL、8 日目 179.4 ng/mL、10 日目 557.0 ng/mL であった。

③ PK/PD 解析（リンパ球数変化率の一定値以上の持続時間の検討）

リンパ球数の変化率は、投与前の同時刻のリンパ球数を基準とした。

リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間とその用量反応関係を投与 10 日目（反復投与 6 日目）で検討した結果、最も寄与率が高いのは対比係数（-3 1 1 1）であった（図 2.7.2.2-16）。

リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間の AUC とその用量反応関係を投与 10 日目（反復投与 6 日目）で検討した結果、最も寄与率が高いのは対比係数（-5 -1 3 3）であった（図 2.7.2.2-17）。

リンパ球数の変化率の最大値とその用量反応関係を投与 10 日目（反復投与 6 日目）で検討した結果、最も寄与率が高いのは対比係数（-5 -1 3 3）であった（図 2.7.2.2-18）。

リンパ球数の変化率が 0%を上回った時間の AUC の用量反応関係及びリンパ球数の変化率の最大値とその用量反応関係から、リンパ球数の増加は 480 mg 以上の用量で頭打ちとなることが示唆された。

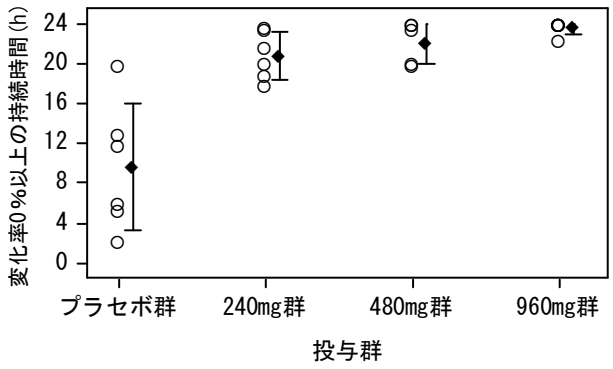


図 2.7.2.2-16 リンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）が 0%を上回る時間（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値±標準偏差
○：被験者ごとの算出値
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.3-1

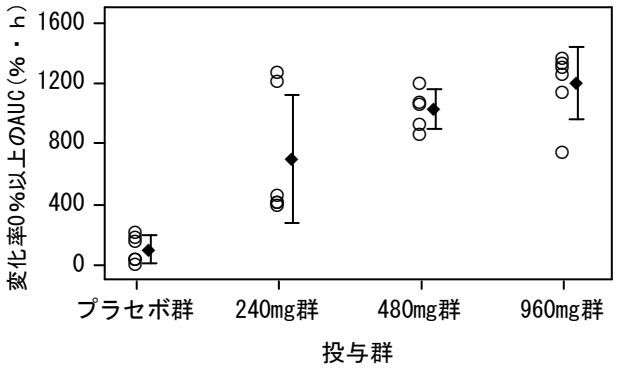


図 2.7.2.2-17　リンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）が 0%を上回る時間の AUC（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値±標準偏差
○：被験者ごとの算出値
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.3-2

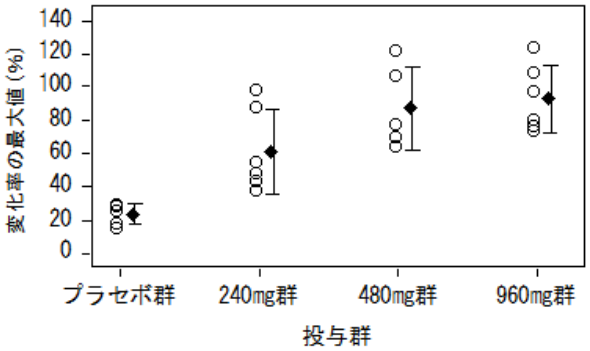


図 2.7.2.2-18　リンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）の最大値（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値±標準偏差
○：被験者ごとの算出値
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.3-3

（5）　国内第 I 相試験（AJM300/CP6）

〔添付資料 5.3.4.1-1（評価）〕

日本人健康成人男女を対象に、AJM300、プラセボを空腹時に単回経口投与し、モキシフロキサシン（以下、MFLX）を陽性対照薬として、AJM300 の 480、960 mg 及び MFLX 400 mg の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を二重盲検比較試験にて確認した。また、薬物動態及び安全性についても併せて検討した。4 群 4 期のクロスオーバーにて、AJM300 480 mg（44 例）、960 mg（45 例）、MFLX（47 例）及びプラセボ（45 例）を空腹時単回経口投与した。

1）　薬力学

AJM300 の 480、960 mg、MFLX を単回経口投与したときの ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間（AJM300 は片側 95%信頼区間の上限値、MFLX は両側 90%信頼区間）を表 2.7.2.2-22 に示した。

AJM300 480 mg 投与及び 960 mg 投与における ΔΔQTcF 間隔の点推定値の最大値はそれぞれ -0.6 msec（8 時間：投与後経過時間、以下同様）、1.2 msec（8 時間）であり、片側 95%信頼区間の上限値の最大値はそれぞれ 2.2 msec（8 及び 10 時間）、4.1 msec（6 時間）であった。AJM300

投与においては、ΔΔQTcF 間隔の片側 95%信頼区間の上限値の最大値はいずれも 10 msec を下回り、AJM300 は QTcF 間隔に影響しないことが示された。一方、MFLX 投与で、ΔΔQTcF 間隔の点推定値の最大値は 12.1 msec（2 時間）であった。両側 90%信頼区間の下限値の最大値は 9.2 msec（2 時間）であり、MFLX 投与後 0.5 時間から 10 時間まで両側 90%信頼区間の下限値は 5 msec 以上で推移した。このことから、陽性対照薬の MFLX は QTcF 間隔を 5 msec 以上延長させることが示された。

表 2.7.2.2-22　ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間

測定時点（hr）	点推定値と信頼区間	AJM300 480 mg	AJM300 960 mg	MFLX
0.5	解析対象例数	43	43	43
	点推定値	-1.5	0.0	8.9
	信頼区間上限値[*1)]	1.7	2.5	12.0
	信頼区間下限値	-	-	5.7
1	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-4.4	-4.0	8.8
	信頼区間上限値[*1)]	-1.6	-1.5	11.8
	信頼区間下限値	-	-	5.8
2	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-1.7	-0.5	12.1
	信頼区間上限値[*1)]	1.0	1.7	14.9
	信頼区間下限値	-	-	9.2
3	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-1.6	0.1	11.9
	信頼区間上限値[*1)]	1.3	2.6	14.6
	信頼区間下限値	-	-	9.1
4	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-1.1	0.9	11.0
	信頼区間上限値[*1)]	2.0	3.8	13.9
	信頼区間下限値	-	-	8.2
6	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-1.8	1.0	8.4
	信頼区間上限値[*1)]	1.3	4.1	11.6
	信頼区間下限値	-	-	5.2
8	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-0.6	1.2	9.7
	信頼区間上限値[*1)]	2.2	3.4	12.3
	信頼区間下限値	-	-	7.0
10	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-1.0	-0.3	7.9
	信頼区間上限値[*1)]	2.2	2.3	10.8
	信頼区間下限値	-	-	5.0
12	解析対象例数	42	43	43
	点推定値	-1.6	-1.4	6.6
	信頼区間上限値[*1)]	1.9	1.5	9.4
	信頼区間下限値	-	-	3.8
24	解析対象例数	42	42	43
	点推定値	-1.3	-0.7	7.2
	信頼区間上限値[*1)]	1.5	1.7	9.9
	信頼区間下限値	-	-	4.5

*1)　AJM300：片側 95%信頼区間、MFLX：両側 90%信頼区間
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.1.1-1

各被験者の T_{max} と同じ時点での ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間（AJM300 は片側 95%信頼区間の上限値、MFLX は両側 90%信頼区間）を治験薬別に算出し、中心傾向について検討した結果を表 2.7.2.2-23 に示した。

AJM300 480 mg 及び 960 mg 投与で、T_{max} と同じ時点での ΔΔQTcF 間隔の点推定値はそれぞれ -2.2 msec、0.3 msec であった。95%信頼区間の上限値はそれぞれ 0.8 msec、2.8 msec であり、いずれも 10 msec を下回った。一方、MFLX 投与で、ΔΔQTcF 間隔の点推定値は 12.8 msec であった。両側 90%信頼区間の下限値は 10.1 msec であり、5 msec 以上を示した。

T_{max} における ΔΔQTc 間隔・ΔΔQT 間隔について、シークエンス、時期、薬剤を固定効果、被験者を変量効果、T_{max} と同時刻の投与前日の ΔQTc 間隔・ΔQT 間隔、性別を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルによる検討においても、AJM300 は QTc 間隔及び QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-23　T_{max} と同じ時点での ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間

点推定値と信頼区間	AJM300 480 mg	AJM300 960 mg	MFLX
解析対象例数	42	43	43
点推定値	-2.2	0.3	12.8
信頼区間上限値*[1)]	0.8	2.8	15.6
信頼区間下限値	-	-	10.1

*1)　AJM300：片側 95%信頼区間、MFLX：両側 90%信頼区間
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.1.2-1

QTcF 間隔の投与後のそれぞれの値が＞450 msec、＞480 msec、＞500 msec のカテゴリ及び ΔQTcF 間隔の絶対値が＞30 msec、＞60 msec のカテゴリに該当した被験者数及び割合を治験薬別に検討した結果を表 2.7.2.2-24、表 2.7.2.2-25 に示した。

カテゴリカル解析において、基準を超えた症例数は MFLX 投与に多い傾向が認められた。

治験薬投与後に QTcF 間隔が 480 msec を超えた症例はいずれの治験薬投与においても認められなかった。450 msec を超えた症例は、AJM300 480 mg 投与 4.5%（2/44 例）、AJM300 960 mg 投与 2.2%（1/45 例）、MFLX 投与 10.6%（5/47 例）であり、プラセボ投与では 450 msec を超えた症例はなかった。男性で 450 msec を超えた症例は、AJM300 480 mg 投与 4.3%（1/23 例）、女性で 450 msec を超えた症例は、AJM300 480 mg 投与 4.8%（1/21 例）、AJM300 960 mg 投与 4.5%（1/22 例）、MFLX 投与 21.7%（5/23 例）であり、450 msec を超えた症例は女性に多い傾向が認められた。また、450 msec を超えた症例の治験薬投与前の QTcF 間隔は、AJM300 480 mg 投与で 445～448 msec、AJM300 960 mg 投与で 439 msec、MFLX 投与で 422～443 msec であり、治験薬投与前の QTcF 間隔が比較的長い症例の QTcF 間隔が 450 msec を超える傾向にあった。

治験薬投与後に ΔQTcF 間隔が 60 msec を超えた症例はいずれの治験薬投与においても認められなかった。30 msec を超えた症例は AJM300 投与及びプラセボ投与では認められず、MFLX 投与で 8.5%（4/47 例）に認められた。MFLX 投与で ΔQTcF 間隔が 30 msec を超えた症例の男女別の内訳は、男性 4.2%（1/24 例）、女性 13.0%（3/23 例）であった。

表 2.7.2.2-24　QTcF 間隔のカテゴリカル解析

	測定時点 (hr)	カテゴリ分類	AJM300 480 mg	AJM300 960 mg	MFLX	プラセボ
全体	全時点	≦450 msec	42/44(95.5)	44/45(97.8)	42/47(89.4)	45/45(100.0)
		450 msec＜ ～ ≦480 msec	2/44(4.5)	1/45(2.2)	5/47(10.6)	0/45(0.0)
		480 msec＜ ～ ≦500 msec	0/44(0.0)	0/45(0.0)	0/47(0.0)	0/45(0.0)
		500 msec＜	0/44(0.0)	0/45(0.0)	0/47(0.0)	0/45(0.0)
男性	全時点	≦450 msec	22/23(95.7)	23/23(100.0)	24/24(100.0)	23/23(100.0)
		450 msec＜ ～ ≦480 msec	1/23(4.3)	0/23(0.0)	0/24(0.0)	0/23(0.0)
		480 msec＜ ～ ≦500 msec	0/23(0.0)	0/23(0.0)	0/24(0.0)	0/23(0.0)
		500 msec＜	0/23(0.0)	0/23(0.0)	0/24(0.0)	0/23(0.0)
女性	全時点	≦450 msec	20/21(95.2)	21/22(95.5)	18/23(78.3)	22/22(100.0)
		450 msec＜ ～ ≦480 msec	1/21(4.8)	1/22(4.5)	5/23(21.7)	0/22(0.0)
		480 msec＜ ～ ≦500 msec	0/21(0.0)	0/22(0.0)	0/23(0.0)	0/22(0.0)
		500 msec＜	0/21(0.0)	0/22(0.0)	0/23(0.0)	0/22(0.0)

例数/解析対象例数（%）
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.1.2-3、表 14.2-4

表 2.7.2.2-25　ΔQTcF 間隔のカテゴリカル解析

	測定時点 (hr)	カテゴリ分類	AJM300 480 mg	AJM300 960 mg	MFLX	プラセボ
全体	全時点	≦30 msec	44/44(100.0)	45/45(100.0)	43/47(91.5)	44/44(100.0)
		30 msec＜ ～ ≦60 msec	0/44(0.0)	0/45(0.0)	4/47(8.5)	0/44(0.0)
		60 msec＜	0/44(0.0)	0/45(0.0)	0/47(0.0)	0/44(0.0)
男性	全時点	≦30 msec	23/23(100.0)	23/23(100.0)	23/24(95.8)	22/22(100.0)
		30 msec＜ ～ ≦60 msec	0/23(0.0)	0/23(0.0)	1/24(4.2)	0/22(0.0)
		60 msec＜	0/23(0.0)	0/23(0.0)	0/24(0.0)	0/22(0.0)
女性	全時点	≦30 msec	21/21(100.0)	22/22(100.0)	20/23(87.0)	22/22(100.0)
		30 msec＜ ～ ≦60 msec	0/21(0.0)	0/22(0.0)	3/23(13.0)	0/22(0.0)
		60 msec＜	0/21(0.0)	0/22(0.0)	0/23(0.0)	0/22(0.0)

例数/解析対象例数（%）
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.1.2-4、表 14.2-5

2)　薬物動態

①　薬物動態パラメータ

AJM300 の 480、960 mg、MFLX を単回経口投与したときの AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc 及び MFLX の血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.2.2-19、図 2.7.2.2-20、図 2.7.2.2-21、図 2.7.2.2-22、図 2.7.2.2-23、図 2.7.2.2-24 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-26、表 2.7.2.2-27、表 2.7.2.2-28、表 2.7.2.2-29 に示した。

男女の体格差を考慮し、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}は体重及び体表面積にて補正した。いずれの治験薬でのいずれのパラメータも体重補正した結果と体表面積補正した結果は同様であった。なお、本治験開始後に HCA2969-gluc の血漿中での保存安定期間が見直され、35 日間となった。このため、測定日が採血後 35 日以内の 770 検体の測定データを用いて薬物動態を検討した。

AJM300 の C_{max} は、480 mg 投与 472.577±281.760 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、960 mg 投与 607.402±388.274 ng/mL であった。体重補正した C_{max} は、480 mg 及び 960 mg 投与のいずれも、女性が男性に比べ約 1.3～1.4 倍であった。AUC_{last} は、480 mg 投与 1072.371±643.587 ng･hr/mL、960 mg 投与 1630.180±1142.787 ng･hr/mL であった。体重補正した AUC_{last} は、480 mg 及び 960 mg 投与のいずれも、女性が男性に比べ約 1.4～1.5 倍であった。

HCA2969 の C_{max} は、480 mg 投与 1459.372±744.451 ng/mL、960 mg 投与 2143.911±1002.945 ng/mL であった。体重補正した C_{max} は、480 mg 及び 960 mg 投与のいずれも、女性が男性に比べ約 1.2～1.4 倍であった。AUC_{last} は、480 mg 投与 5280.014±2250.263 ng･hr/mL、960 mg 投与 8002.352±3493.033 ng･hr/mL であった。体重補正した AUC_{last} は、480 mg 及び 960 mg 投与のいずれも、女性が男性に比べ約 1.2～1.3 倍であった。

MFLX の C_{max} は、3806.087±951.848 ng/mL であった。体重補正した C_{max} は、女性が男性に比べ約 1.1 倍であった。AUC_{last} は、42561.348±8859.628 ng･hr/mL であった。体重補正した AUC_{last} は、女性が男性に比べ比べ約 1.1 倍であった。

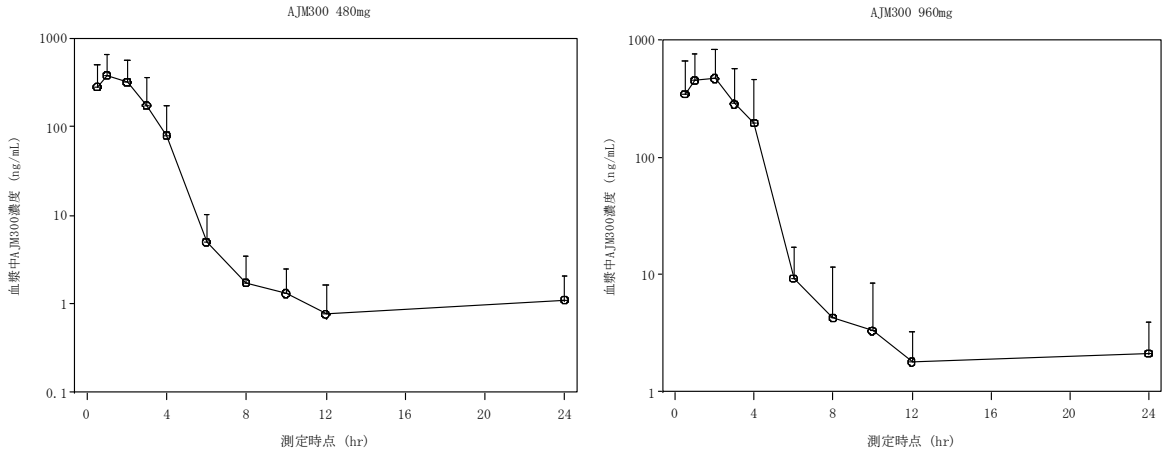


図 2.7.2.2-19　血漿中 AJM300 濃度推移（片対数スケール）

平均値＋標準偏差
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.2-1

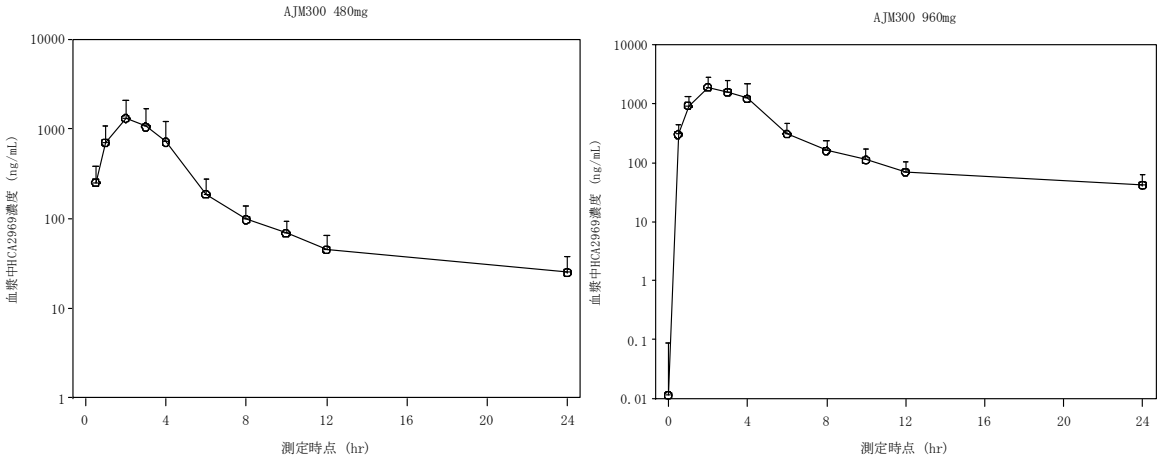


図 2.7.2.2-20　血漿中 HCA2969 濃度推移（片対数スケール）

平均値＋標準偏差
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.2-2

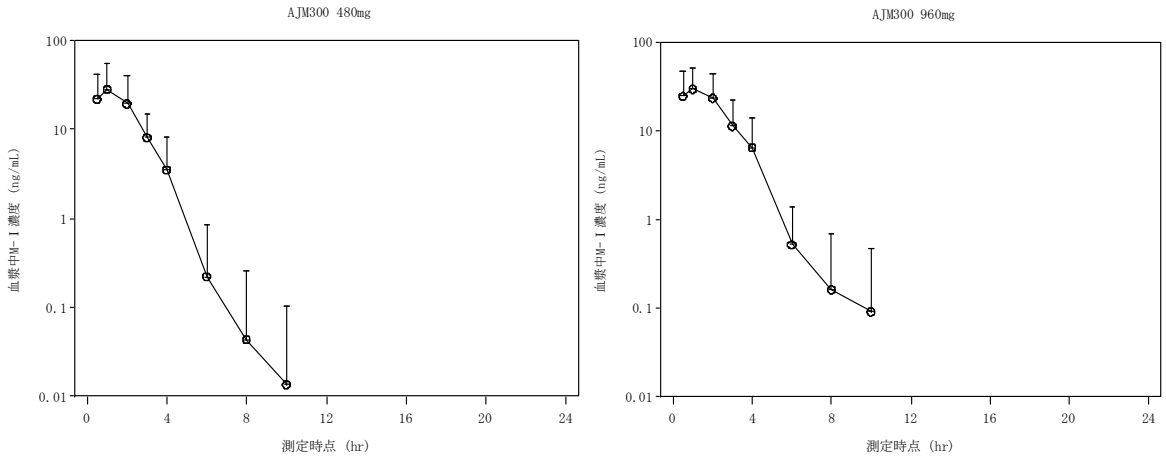


図 2.7.2.2-21　血漿中 M-I 濃度推移（片対数スケール）

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.2-3

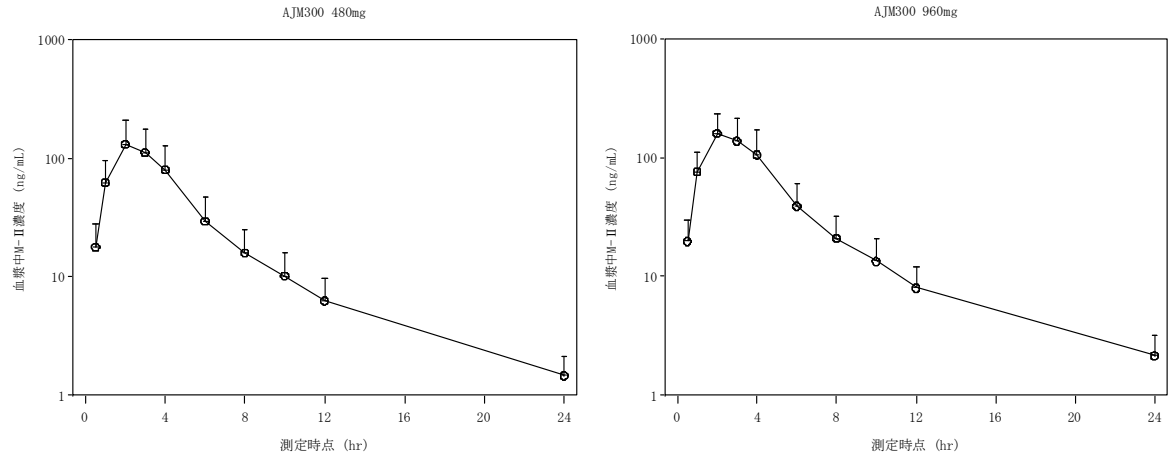


図 2.7.2.2-22　血漿中 M-II 濃度推移（片対数スケール）

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.2-4

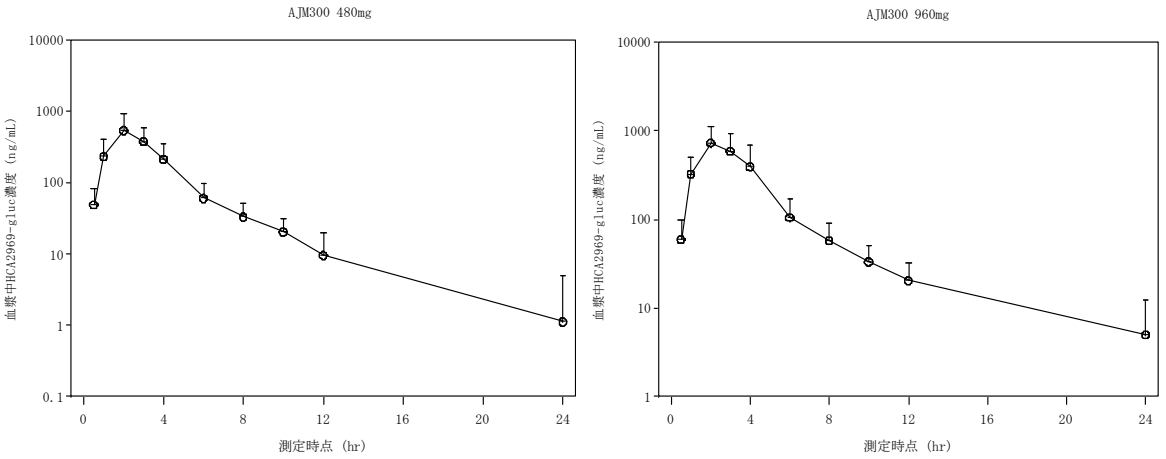


図 2.7.2.2-23　血漿中 HCA2969-gluc 濃度推移（片対数スケール）

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.2-5

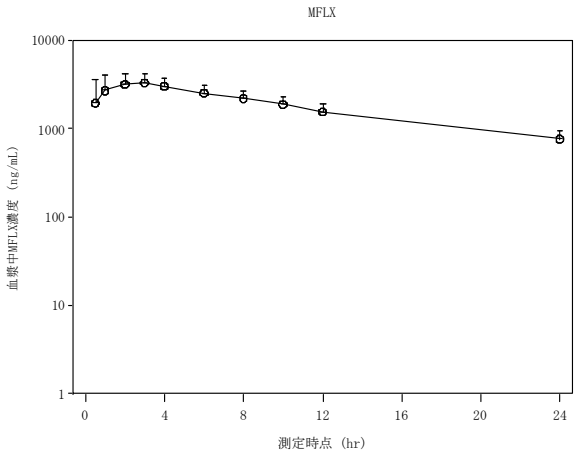


図 2.7.2.2-24　血漿中 MFLX 濃度推移（片対数スケール）

平均値＋標準偏差

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.2-6

表 2.7.2.2-26　薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	AJM300 480mg				AJM300 960mg				MFLX
		AJM300	HCA2969	M-Ⅰ	M-Ⅱ	AJM300	HCA2969	M-Ⅰ	M-Ⅱ	
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	472.577	1459.372	31.249	142.395	607.402	2143.911	33.372	173.393	3806.087
	標準偏差	281.760	744.451	24.935	73.950	388.274	1002.945	23.092	75.557	951.848
C_{max} (体表面積補正) (ng/mL･m^2)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	778.148	2408.447	52.134	238.218	998.101	3545.709	55.655	290.074	6283.209
	標準偏差	447.759	1161.416	41.884	125.539	624.744	1610.592	39.184	129.207	1278.776
C_{max} (体重補正) (μg/mL･kg)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	26.894	83.212	1.806	8.258	34.399	122.499	1.926	10.057	217.636
	標準偏差	15.183	39.045	1.409	4.293	20.989	54.830	1.317	4.484	42.976
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	1072.371	5280.014	63.698	580.799	1630.180	8002.352	78.877	740.019	42561.348
	標準偏差	643.587	2250.263	53.690	281.319	1142.787	3493.033	61.592	331.964	8859.628
AUC_{last} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	1763.426	8760.882	106.022	972.873	2680.223	13242.570	131.479	1238.336	70307.431
	標準偏差	1031.829	3559.576	90.303	478.511	1859.376	5625.508	104.081	568.008	10726.488
AUC_{last} (体重補正) (μg･hr/mL･kg)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	60.767	303.362	3.663	33.735	92.286	457.487	4.542	42.927	2436.017
	標準偏差	34.501	120.040	3.024	16.248	62.871	191.241	3.498	19.651	355.875
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	44	45	46
	平均値	1090.494	5670.251	67.138	592.874	1662.442	8634.380	83.352	758.071	54975.911
	標準偏差	639.898	2225.320	54.285	282.152	1165.859	3553.452	61.292	335.567	11608.151
AUC_{inf} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	44	45	46
	平均値	1794.249	9418.636	111.838	993.324	2733.870	14276.674	139.132	1268.690	91027.720
	標準偏差	1024.386	3503.930	91.384	480.203	1899.499	5673.887	104.032	575.391	15431.624
AUC_{inf} (体重補正) (μg･hr/mL･kg)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	44	45	46
	平均値	61.836	326.286	3.862	34.449	94.119	492.940	4.812	43.980	3153.614
	標準偏差	34.218	118.329	3.057	16.305	64.136	191.829	3.509	19.931	508.970
T_{max} (hr)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	1.516	2.352	1.213	2.469	1.794	2.406	1.384	2.383	2.463
	標準偏差	0.972	0.638	0.745	0.663	0.998	0.802	0.872	0.739	1.330
kel (1/hr)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	44	45	46
	平均値	0.272	0.082	1.023	0.135	0.129	0.087	0.933	0.129	0.065
	標準偏差	0.377	0.031	0.392	0.034	0.096	0.033	0.377	0.027	0.012
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	45	45	46
	平均値	2.270	4.661	1.668	4.716	2.535	4.780	1.861	4.777	8.968
	標準偏差	0.651	0.965	0.515	0.723	0.599	0.783	0.555	0.580	0.627
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	41	42	40	40	42	39	43	40	38
	平均値	0.640	1.272	0.769	1.588	0.680	1.331	0.861	1.604	7.061
	標準偏差	0.184	0.242	0.360	0.398	0.201	0.306	0.513	0.328	3.263
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	43	43	43	43	45	45	44	45	46
	平均値	7.602	9.725	0.817	5.448	7.962	9.565	0.913	5.624	11.117
	標準偏差	6.821	3.944	0.425	1.320	5.449	5.795	0.545	1.194	2.404

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.2-1

表 2.7.2.2-27　薬物動態パラメータ（男性）

パラメータ	要約統計量	AJM300 480mg				AJM300 960mg				MFLX
		AJM300	HCA2969	M-Ⅰ	M-Ⅱ	AJM300	HCA2969	M-Ⅰ	M-Ⅱ	
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	360.209	1122.609	30.821	134.330	488.526	1807.652	34.763	172.796	3233.333
	標準偏差	269.082	603.150	32.134	83.818	403.035	867.719	30.380	78.200	673.361
C_{max} (体表面積補正) (ng/mL･m^2)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	635.636	1995.774	54.297	238.275	859.179	3207.541	61.221	306.964	5765.386
	標準偏差	452.968	1044.001	54.156	144.250	676.335	1493.193	51.217	134.960	1167.589
C_{max} (体重補正) (μg/mL･kg)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	22.247	70.253	1.897	8.363	29.891	112.608	2.140	10.803	203.438
	標準偏差	15.158	36.150	1.804	4.901	22.274	50.700	1.706	4.694	38.615
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	802.712	4257.140	60.285	549.794	1279.840	6764.889	79.494	733.053	36623.533
	標準偏差	659.767	1817.477	69.730	315.262	1149.936	3156.552	79.100	359.680	5808.728
AUC_{last} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	1411.760	7580.391	105.787	974.585	2249.633	12016.833	139.700	1302.365	65217.856
	標準偏差	1104.383	3118.655	117.445	536.421	1928.215	5361.090	133.133	615.968	9056.767
AUC_{last} (体重補正) (μg･hr/mL･kg)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	49.201	267.105	3.677	34.161	78.222	421.893	4.867	45.785	2303.163
	標準偏差	36.566	106.832	3.899	17.839	63.669	178.742	4.424	21.084	295.161
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	22	23	24
	平均値	823.707	4622.355	64.073	562.556	1315.640	7268.326	85.212	751.304	49346.497
	標準偏差	657.687	1752.084	70.706	316.906	1200.680	3158.996	79.584	365.326	9359.155
AUC_{inf} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	22	23	24
	平均値	1449.365	8238.694	112.483	997.598	2312.174	12915.967	150.359	1335.267	87857.745
	標準偏差	1099.059	3018.866	119.031	539.168	2012.879	5359.622	134.256	627.023	15092.608
AUC_{inf} (体重補正) (μg･hr/mL･kg)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	22	23	24
	平均値	50.514	290.376	3.909	34.978	80.387	453.603	5.251	46.955	3100.347
	標準偏差	36.328	103.791	3.948	17.925	66.436	178.324	4.474	21.515	486.828
T_{max} (hr)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	1.224	2.267	1.028	2.441	1.767	2.398	1.376	2.354	2.363
	標準偏差	0.717	0.600	0.464	0.583	1.136	0.832	1.007	0.765	1.187
kel (1/hr)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	22	23	24
	平均値	0.268	0.083	1.029	0.127	0.141	0.089	0.998	0.130	0.059
	標準偏差	0.397	0.029	0.391	0.027	0.121	0.029	0.415	0.023	0.010
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	23	23	24
	平均値	2.290	4.928	1.525	4.794	2.549	4.937	1.835	4.804	9.174
	標準偏差	0.690	1.046	0.369	0.672	0.587	0.822	0.548	0.555	0.506
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	23	23	23	22	21	20	21	21	19
	平均値	0.700	1.308	0.808	1.554	0.751	1.387	0.871	1.630	7.738
	標準偏差	0.208	0.269	0.425	0.285	0.238	0.320	0.670	0.312	4.152
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	23	23	23	23	23	23	22	23	24
	平均値	8.848	9.380	0.808	5.704	8.464	8.540	0.881	5.519	12.106
	標準偏差	8.366	3.583	0.425	1.342	6.534	2.838	0.654	1.131	2.621

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 14.2-7

表 2.7.2.2-28　薬物動態パラメータ（女性）

パラメータ	要約統計量	AJM300 480mg				AJM300 960mg				MFLX
		AJM300	HCA2969	M-Ⅰ	M-Ⅱ	AJM300	HCA2969	M-Ⅰ	M-Ⅱ	
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	601.800	1846.650	31.742	151.670	731.682	2495.455	31.918	174.018	4430.909
	標準偏差	242.469	713.229	13.353	61.517	337.698	1032.232	12.084	74.527	812.995
C_{max} (体表面積補正) (ng/mL･m^2)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	942.037	2883.021	49.646	238.153	1143.337	3899.248	49.836	272.417	6848.107
	標準偏差	390.831	1129.819	21.675	103.655	543.448	1686.141	19.987	123.525	1170.597
C_{max} (体重補正) (μg/mL･kg)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	32.237	98.115	1.702	8.138	39.112	132.839	1.702	9.277	233.125
	標準偏差	13.688	37.680	0.775	3.593	18.916	58.198	0.696	4.218	42.929
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	1382.478	6456.319	67.623	616.456	1996.444	9296.062	78.231	747.301	49038.963
	標準偏差	471.524	2155.357	26.679	239.494	1037.312	3419.906	37.321	308.636	6855.107
AUC_{last} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	2167.841	10118.445	106.291	970.905	3130.384	14524.021	122.884	1171.397	75859.695
	標準偏差	787.007	3622.160	45.328	415.887	1712.717	5729.822	63.068	518.964	9737.300
AUC_{last} (体重補正) (μg･hr/mL･kg)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	74.068	345.057	3.646	33.246	106.990	494.699	4.203	39.939	2580.949
	標準偏差	27.108	123.354	1.618	14.649	59.933	200.802	2.215	18.030	365.776
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	1397.299	6875.332	70.663	627.741	2025.007	10062.528	81.493	765.146	61117.091
	標準偏差	468.029	2129.371	26.478	239.375	1033.528	3438.256	36.762	309.860	10820.567
AUC_{inf} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	2190.866	10775.569	111.096	988.408	3174.735	15699.231	127.904	1199.087	94485.874
	標準偏差	781.938	3600.516	45.314	416.036	1707.870	5762.870	62.224	521.412	15388.176
AUC_{inf} (体重補正) (μg･hr/mL･kg)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	74.856	367.582	3.807	33.842	108.474	534.065	4.373	40.870	3211.724
	標準偏差	26.954	122.971	1.616	14.661	59.767	200.802	2.187	18.097	537.359
T_{max} (hr)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	1.851	2.450	1.426	2.500	1.823	2.414	1.392	2.414	2.573
	標準偏差	1.128	0.681	0.943	0.759	0.855	0.790	0.729	0.727	1.492
kel (1/hr)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	0.277	0.081	1.018	0.143	0.116	0.084	0.868	0.127	0.071
	標準偏差	0.363	0.035	0.403	0.040	0.059	0.037	0.332	0.031	0.011
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	2.246	4.354	1.833	4.627	2.521	4.617	1.888	4.749	8.743
	標準偏差	0.620	0.779	0.613	0.786	0.626	0.723	0.573	0.617	0.678
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	18	19	17	18	21	19	22	19	19
	平均値	0.563	1.228	0.716	1.629	0.609	1.271	0.851	1.574	6.384
	標準偏差	0.110	0.204	0.250	0.510	0.124	0.288	0.313	0.350	1.916
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	20	20	20	20	22	22	22	22	22
	平均値	6.170	10.123	0.826	5.155	7.437	10.636	0.945	5.734	10.037
	標準偏差	4.214	4.382	0.436	1.263	4.112	7.718	0.424	1.273	1.587

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 14.2-7

表 2.7.2.2-29　HCA2969-gluc の薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	AJM300 480mg			AJM300 960mg		
		HCA2969-gluc					
		全体	男性	女性	全体	男性	女性
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	571.343	451.421	713.750	787.629	784.941	790.167
	標準偏差	361.403	323.421	361.503	385.452	465.473	305.306
C_{max} (体表面積補正) ($ng/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	950.810	811.602	1116.118	1300.550	1386.255	1219.607
	標準偏差	579.022	578.436	552.030	654.106	810.279	472.753
C_{max} (体重補正) (μg/mL·kg)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	33.037	28.897	37.952	45.040	48.748	41.538
	標準偏差	20.213	21.028	18.654	23.179	28.905	16.169
AUC_{last} (ng·hr/mL)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	1685.757	1420.931	2000.239	2661.212	2601.385	2717.716
	標準偏差	912.757	948.040	784.572	1268.631	1409.386	1158.604
AUC_{last} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	2818.568	2550.677	3136.689	4386.885	4603.350	4182.446
	標準偏差	1490.721	1670.390	1220.657	2102.844	2448.023	1764.227
AUC_{last} (体重補正) (μg·hr/mL·kg)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	98.070	90.662	106.866	151.984	162.043	142.485
	標準偏差	52.396	59.943	41.941	74.252	86.975	60.914
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	1767.324	1507.098	2076.342	2788.601	2747.151	2827.748
	標準偏差	919.629	968.946	776.337	1306.572	1468.000	1175.866
AUC_{inf} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	2958.511	2708.479	3255.424	4600.618	4865.756	4350.211
	標準偏差	1505.270	1711.027	1203.969	2173.906	2551.681	1785.208
AUC_{inf} (体重補正) (μg·hr/mL·kg)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	103.008	96.328	110.940	159.510	171.485	148.200
	標準偏差	53.114	61.589	41.462	77.117	91.084	61.700
T_{max} (hr)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	2.336	2.313	2.363	2.450	2.462	2.439
	標準偏差	0.458	0.452	0.479	0.736	0.795	0.698
kel (1/hr)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	0.273	0.272	0.273	0.208	0.209	0.207
	標準偏差	0.151	0.167	0.135	0.121	0.143	0.099
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	3.429	3.451	3.402	3.868	3.970	3.771
	標準偏差	0.615	0.544	0.707	0.784	0.882	0.689
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	35	19	16	31	15	16
	平均値	1.201	1.193	1.210	1.190	1.203	1.178
	標準偏差	0.332	0.234	0.428	0.247	0.292	0.205
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	35	19	16	35	17	18
	平均値	3.743	3.951	3.496	5.484	6.236	4.774
	標準偏差	3.295	3.398	3.262	4.504	5.363	3.521

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.2-2

②　薬物動態パラメータの用量比例性

AJM300 480 mg 及び 960 mg を投与した際の C_{max}、AUC_{last} について、パワーモデルを用いて線形性を検討した。

AJM300 の傾きの点推定値は C_{max} が 0.322（0.070～0.574：95%信頼区間、以下同様）、AUC_{last} が 0.532（0.300～0.764）であった。HCA2969 の傾きの点推定値は C_{max} が 0.551（0.329～0.774）、AUC_{last} が 0.561（0.405～0.716）であった。

いずれも血漿中薬物濃度の増加比は投与量の増加比よりも小さいことが示された。

③　PK/PD 解析

血漿中 AJM300 濃度、血漿中 MFLX 濃度と ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の関係を図 2.7.2.2-25、図 2.7.2.2-26 に示した。

血漿中 AJM300 濃度の上昇に伴う ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の延長は認められなかった。血漿中 HCA2969、M-I、M-II 及び HCA2969-gluc 濃度と ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の関係も同様であった。血漿中 MFLX 濃度の上昇に伴う ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の延長が認められた。

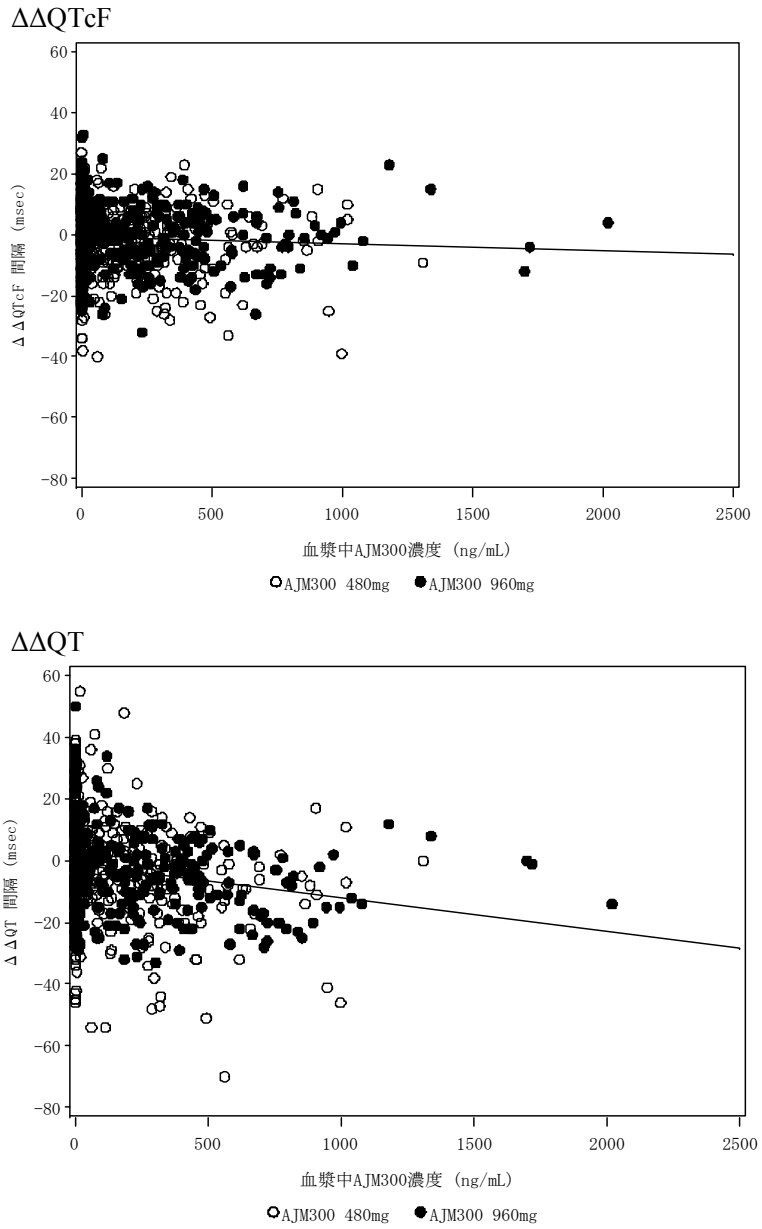


図 2.7.2.2-25　血漿中 AJM300 濃度とΔΔQTc 間隔及びΔΔQT 間隔

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.3-1