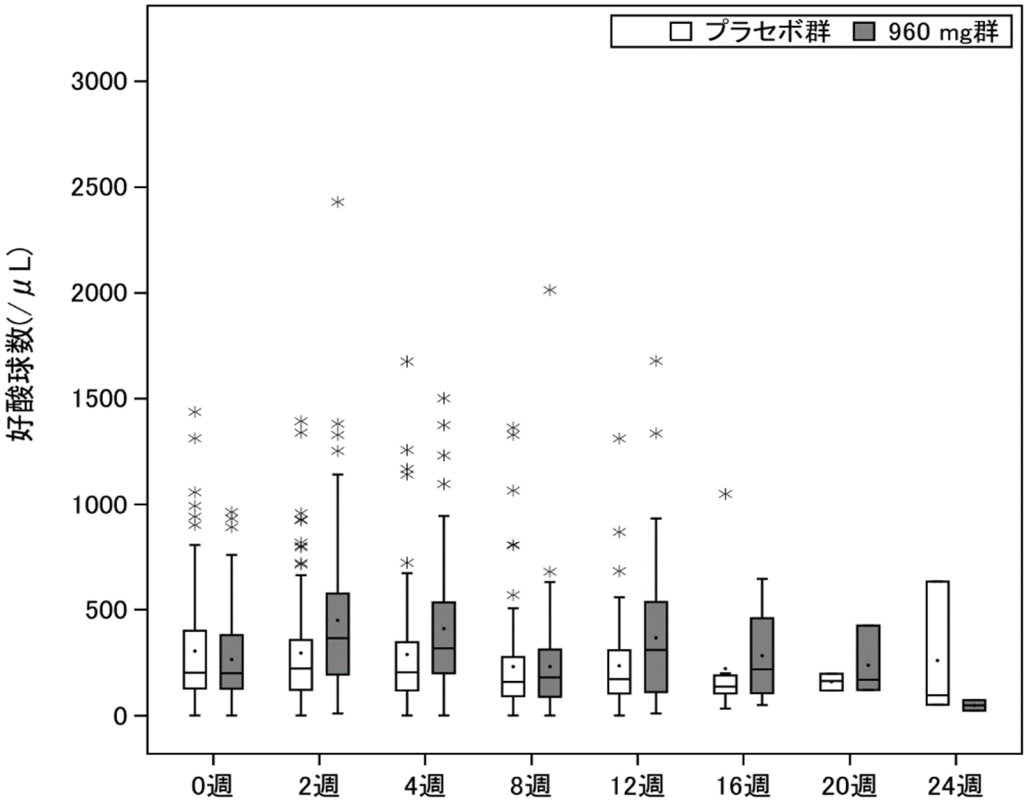


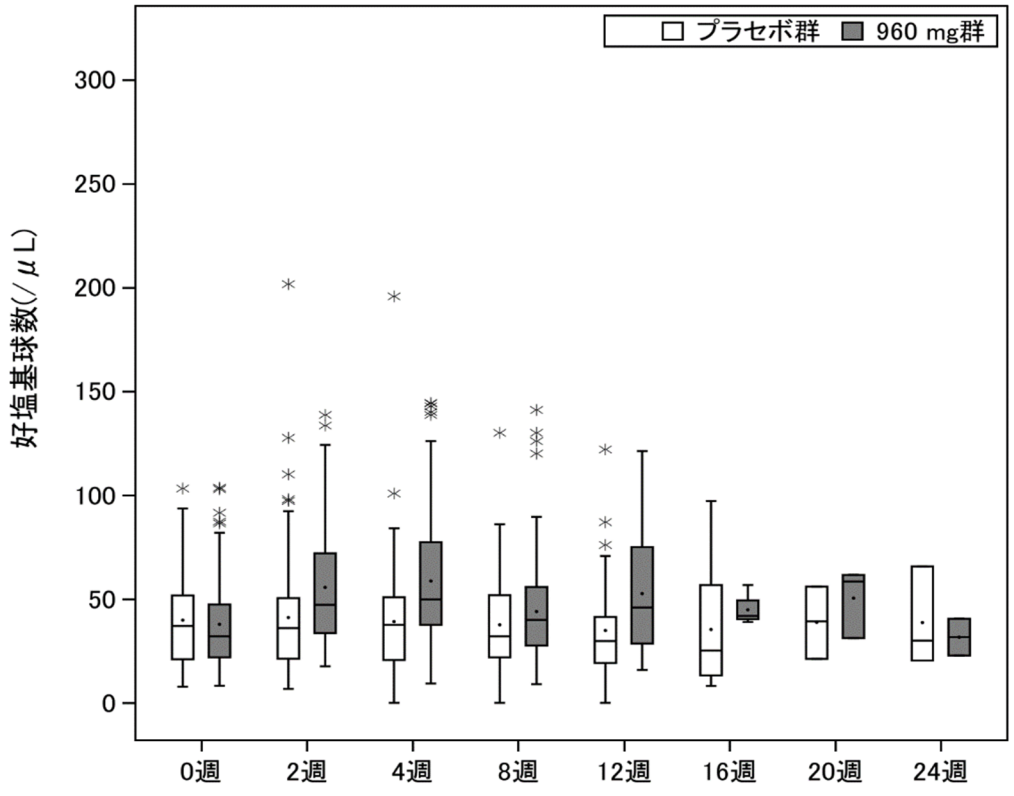
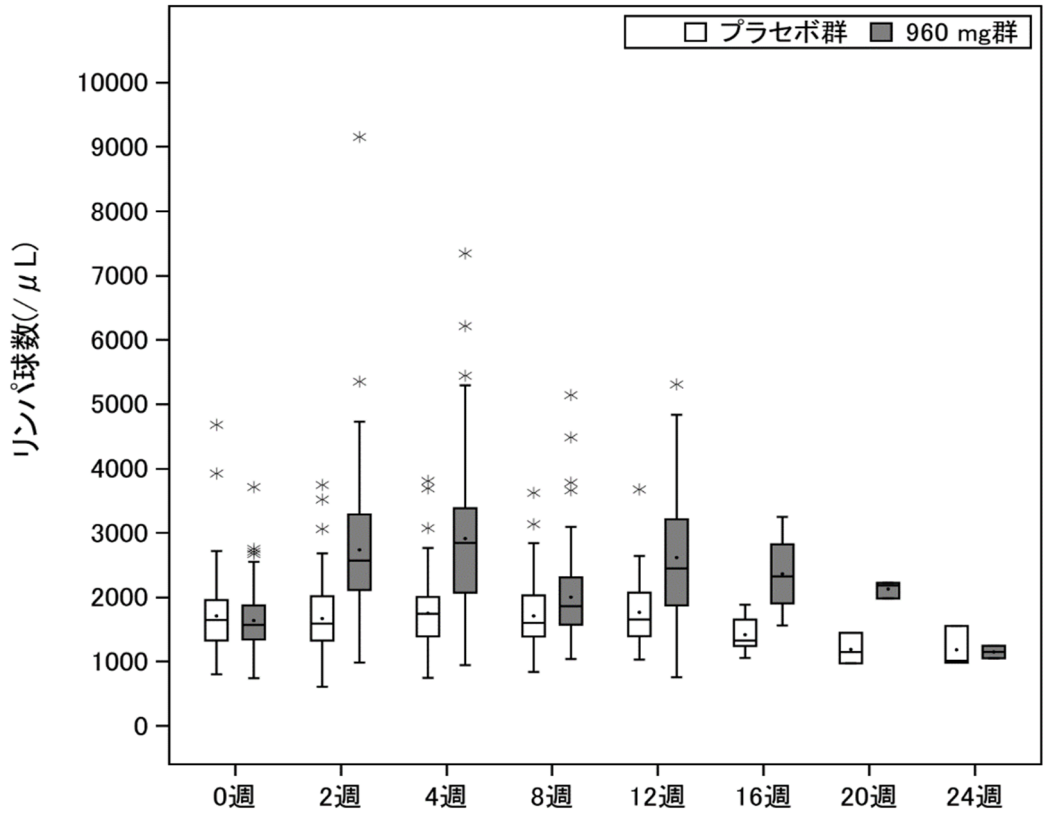




図 2.7.4.7-1　白血球数及び白血球分画の推移【第 III 相試験（AJM300/CT3）】（続き）



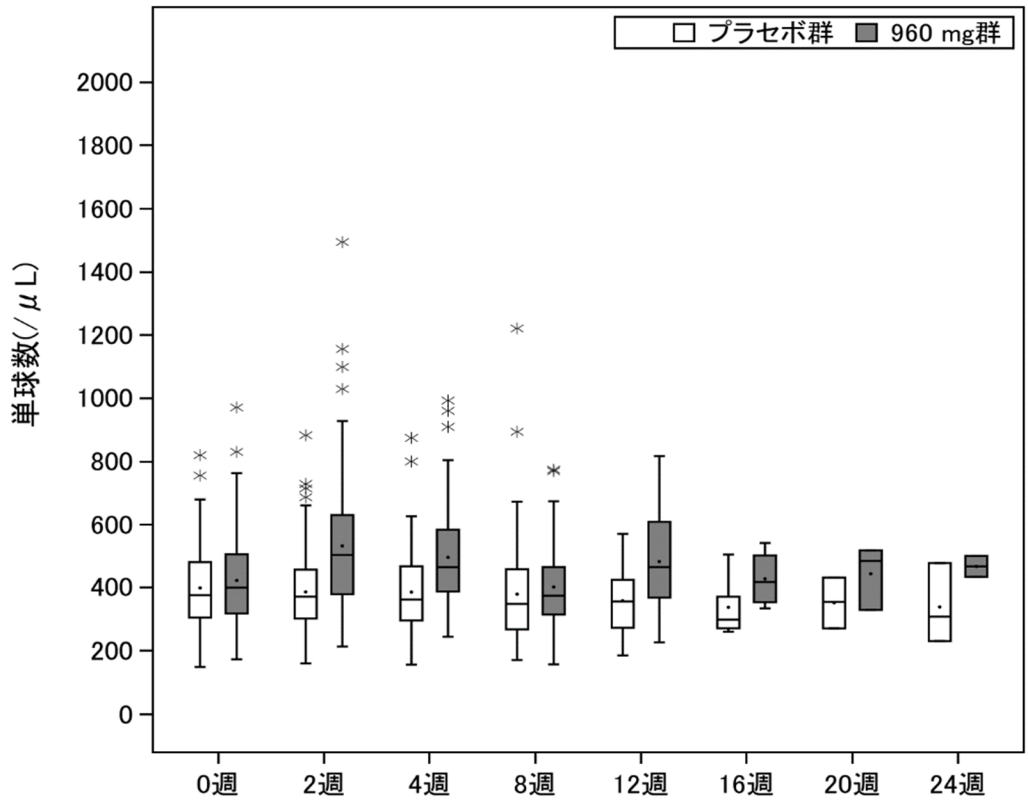




図 2.7.4.7-1　白血球数及び白血球分画の推移【第 III 相試験（AJM300/CT3）】（続き）

## 2.7.5 参考文献


1) Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol Exp Ther. 1994; 270: 414-23.

2) Thomsen R, Rasmussen HB, Linnet K; INDICES Consortium. In vitro drug metabolism by human carboxylesterase 1: focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors. Drug Metab Dispos. 2014; 42: 126-33.

3) Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. Gut. 2001; 48: 571-7. Review.

4) Press AG, Hauptmann IA, Hauptmann L, Fuchs B, Fuchs M, Ewe K, Ramadori G. Gastrointestinal pH profiles in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 673-8. Erratum in: Aliment Pharmacol Ther. 2007; 15; 25: 1001.

5) Mao J, Johnson TR, Shen Z, Yamazaki S. Prediction of crizotinib-midazolam interaction using the Simcyp population-based simulator: comparison of CYP3A time-dependent inhibition between human liver microsomes versus hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2013; 41: 343-52.

6) Estrada-Rodgers L, Levy GN, Weber WW. Substrate selectivity of mouse N-acetyltransferases 1, 2, and 3 expressed in COS-1 cells. Drug Metab Dispos. 1998; 26: 502-5.

7) Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M, La Du BN. Current progress on esterases: from molecular structure to function. Drug Metab Dispos. 2002; 30: 488-93.

8) Guidance for Industry, Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. February 2012.

9) Maeda K, Ieiri I, Yasuda K, Fujino A, Fujiwara H, Otsubo K, et al. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79: 427-39.

10) 前田和哉･杉山雄一. トランスポーターの遺伝子多型が臨床薬物動態･薬効に与える影響.: 杉山雄一, 金井好克編.「最新トランスポーター研究 2009」.株式会社メディカルドゥ; 2009. P.150-62.

11) Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. Pharmacogenet Genomics. 2005; 15: 513-22.

12） Matsushima S, Maeda K, Kondo C, Hirano M, Sasaki M, Suzuki H, et al. Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected madin-darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/breast cancer resistance protein. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 314: 1059-67.

13） Williams ET, Carlson JE, Lai WG, Wong YN, Yoshimura T, Critchley DJ, et al. Investigation of the metabolism of rufinamide and its interaction with valproate. Drug Metab Lett. 2011; 5: 280-9.

14） Parker RB, Hu ZY, Meibohm B, Laizure SC. Effects of Alcohol on Human Carboxylesterase Drug Metabolism. Clin Pharmacokinet. 2015; 54: 627-38.

15） Walles M, Brown AP, Zimmerlin A, End P. New Perspectives on Drug-Induced Liver Injury Risk Assessment of Acyl Glucuronides. Chem. Res. Toxicol. 2020; 33: 1551-60

16） Bradshaw PR, Athersuch TJ, Stachulski AV, Wilson ID. Acyl glucuronide reactivity in perspective. Drug Discov Today. 2020; 25: 1639-50.

17） 潰瘍性大腸炎治療指針（2017 年 1 月改訂版）

18） Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. J Gastroenterol. 2014; 49:283–94.

19） Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. COATED ORAL 5-AMINOSALICYLIC ACID THERAPY FOR MILDLY TO MODERATELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS. A Randomized Study. N Engl J Med. 1987; 317:1625-9.

20） Rutgeerts P, Sandoborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2005; 353:2462-76.

21） Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011; 60:780-7.

22） Vermeire S, Ghosh S, Panes J, Dahlerup JF, Luegering A, Sirotiakova J, et al. The mucosal addressin cell adhesion molecule antibody PF-00547,659 in ulcerative colitis: a randomised study. Gut. 2011; 60:1068-75.

23） Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Jan; 7:15-29.

24） EMEA CHMP. GUIDELINE ON THE DEVELOPMENT OF NEW MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS (2008.1.24)

25） Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A Meta-Analysis of the Placebo-Rates of Remission and Response in Clinical Trials of Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2007; 132:516-26.

26） Parikh A, Leach T, Xu J, Feagan BG. Long-Term Clinical Experienced With Vedolizumab in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis. CCFA. 2011; P-37.

27） Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2005; 353: 369-74.

28） Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. N Engl J Med. 2005; 353: 375-81.

# 目　次

2.7.6　個々の試験のまとめ ..... 4
2.7.6.1　国内第 I 相試験（AJM-101） ..... 6
2.7.6.2　国内第 I 相試験（AJM-102） ..... 19
2.7.6.3　国内第 I 相試験（AJM300/CP3） ..... 30
2.7.6.4　国内第 I 相試験（AJM300/CP4） ..... 60
2.7.6.5　国内臨床薬理試験（AJM300-CP9） ..... 79
2.7.6.6　[redacted]試験（[redacted]） ..... 100
2.7.6.7　国内第 I 相試験（AJM300-CP10） ..... 110
2.7.6.8　国内薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7） ..... 136
2.7.6.9　国内薬物相互作用試験（2）（AJM300/CP8） ..... 162
2.7.6.10　国内第 I 相試験（AJM300/CP6） ..... 175
2.7.6.11　国内第 II 相試験（AJM300/ET2） ..... 203
2.7.6.12　国内第 II 相試験（AJM300/ET3） ..... 233
2.7.6.13　国内第 III 相試験（AJM300/CT2） ..... 260
2.7.6.14　国内第 III 相試験（AJM300/CT3） ..... 333
2.7.6.15　[redacted]試験（[redacted]） ..... 426
2.7.6.16　[redacted]試験（[redacted]） ..... 449

# 略号一覧

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| 5-ASA | 5-アミノサリチル酸 |
| Ae | 尿中薬物排泄量 |
| AJM300 | カロテグラストメチル |
| ALP | アルカリフォスファターゼ |
| ALT（GPT） | アラニン・トランスアミナーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ） |
| ANOVA | 一元配置分散分析 |
| AST（GOT） | アスパラギン酸トランスアミナーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ） |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ | 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ | 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{last}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}t}$ | 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 |
| BMI | Body mass index |
| BUN | 尿素窒素 |
| CAI | Clinical Activity Index |
| CDAI | クローン病活動指数 |
| CES | カルボキシルエステラーゼ |
| CI | 信頼区間 |
| CK（CPK） | クレアチン・ホスホキナーゼ |
| $CL_R$ | 腎クリアランス |
| CL/F | 見かけ上の全身クリアランス |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| $C_{min(24h)}$ | 1 回目投与後 24 時間値 |
| CRP | C-反応性蛋白質 |
| CYP | チトクロム P450 |
| eGFR | 推算糸球体濾過量 |
| $E_{max}$ | 最大効果観測値 |
| ESR | 血沈 |
| FAS | Full Analysis Set |
| FDA | 米国食品医薬品局 |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| γ-GTP | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| HBs | B 型肝炎表面抗原 |
| HCA2969 | AJM300 の活性代謝物 |
| HCA2969-gluc | HCA2969 のグルクロン酸抱合体 |
| HCA3047 | AJM300 の活性代謝物 |
| HCG | ヒト繊毛性ゴナドトロピン |
| HCV | C 型肝炎ウイルス |
| HIV | ヒト免疫不全ウイルス |
| HTLV-1 | human T-cell leukemia virus type 1：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 |
| IBD | 炎症性腸疾患 |
| IBDQ | 炎症性腸疾患の QOL 尺度 |
| $IC_{50}$ | 50%阻害濃度 |

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| IOIBD | International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| LLQ | 定量下限 |
| LOCF | Last observation carried forward |
| M-I | AJM300 の N-脱メチル体 |
| M-II | AJM300 の N-脱メチル体及び加水分解体 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| MFLX | モキシフロキサシン |
| MRT | 平均滞留時間 |
| $MRT_{inf}$、 $MRT_{0\text{-}inf}$ | 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 |
| NC | not calculated |
| NOS | not otherwise specified：他に特定されない |
| OATP | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| PEG | ポリエチレングリコール |
| P-gp | P-糖たん白質 |
| PML | 進行性多巣性白質脳症 |
| PPS | Per Protocol Set |
| PT | 基本語（MedDRA） |
| QOL | Quality of Life |
| QTcF 間隔 | Fridericia 法で補正した QTc 間隔 |
| Ra | 直腸上部 |
| Rb | 直腸下部 |
| Rs | 直腸 S 状部 |
| S | S 状結腸 |
| SASP | サラゾスルファピリジン |
| SOC | 器官別大分類（MedDRA） |
| initial $t_{1/2}$ | 見かけ上の血漿初期消失半減期 |
| $t_{1/2(terminal)}$、 terminal $t_{1/2}$ | 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 |
| $t_{lag}$ | 血漿中薬物が最初に検出された時点までの時間 |
| $T_{max}$、 $t_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| 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 |
| 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 |
| Vd/F | 見かけ上の分布容積 |
| WBC | 白血球 |

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請のために実施した臨床試験を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

| 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（記載がある場合を除き経口投与） | 例数 | 投与期間 | 資料番号【資料区分】 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内第 I 相試験（AJM-101） | 二重盲検 | 安全性<br>薬物動態<br>食事の影響 | 健康成人男性（日本人） | 被験薬（AJM300）：<br>40、80、160、320 mg<br>（80 mg はクロスオーバー）<br>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<br>薬物動態<br>薬力学 | 健康成人男性（日本人） | 被験薬（AJM300）：<br>320 mg×3／日<br>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<br>薬物動態<br>食事の影響<br>薬力学 | 健康成人男性（日本人） | 被験薬（AJM300）：<br>240、480、960 mg（クロスオーバー）<br>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<br>薬物動態<br>薬力学 | 健康成人男性（日本人） | 被験薬（AJM300）：<br>240、480、960 mg×3／日<br>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<br>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】 |
| [redacted]試験（[redacted]） | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]例<br>[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<br>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<br>安全性 | 健康成人男性（日本人） | 被験薬（AJM300）：<br>960 mg×3／日<br>被相互作用薬（ミダゾラム経口投与）：5 mg<br>被相互作用薬（プレドニゾロン）：5 mg<br>被相互作用薬（アトルバスタチン）：10 mg<br>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<br>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<br>安全性 | 健康成人男性（日本人） | 被験薬（AJM300）：<br>960 mg<br>相互作用薬（リファンピシン）：600 mg | 20 例 | 被験薬：単回<br>相互作用薬：単回（合計 2 回） | 〔5.3.3.4-2〕【評価資料】 |

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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（記載がある場合を除き経口投与） | 例数 | 投与期間 | 資料番号【資料区分】 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内第 I 相試験（AJM300/CP6） | 二重盲検 | 薬力学（QT/QTc）<br>薬物動態<br>安全性 | 健康成人男女（日本人） | 被験薬（AJM300）：480、960 mg<br>対照薬（プラセボ）<br>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 II 相試験（AJM300/ET2） | 二重盲検 | 有効性<br>安全性 | 活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人） | 被験薬（AJM300）：480 mg×3／日<br>対照薬（プラセボ） | 46 例 | 8 週 | 〔5.3.5.1-1〕【評価資料】 |
| 国内第 II 相試験（AJM300/ET3） | 二重盲検 | 有効性<br>安全性 | 活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人） | 被験薬（AJM300）：960 mg×3／日<br>対照薬（プラセボ） | 102 例 | 8 週 | 〔5.3.5.1-2〕【評価資料】 |
| 国内第 III 相試験（AJM300/CT2） | 二重盲検 | 有効性<br>安全性<br>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<br>対照薬（プラセボ） | 165 例 | 初回投与期：8 週※<br>再投与期：8 週※ | 〔5.3.5.1-3〕【評価資料】 |
| 国内第 III 相試験（AJM300/CT3） | 二重盲検 | 有効性<br>安全性 | 活動期潰瘍性大腸炎患者（日本人） | 被験薬（AJM300）：960 mg×3／日<br>対照薬（プラセボ） | 203 例 | 初回投与期：8 週※<br>再投与期：8 週※ | 〔5.3.5.1-4〕【評価資料】 |
| [redacted]試験（[redacted]） | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] 例 | [redacted] 週 | 〔5.3.5.4-1〕【参考資料】 |
| [redacted]試験（[redacted]） | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] 例 | [redacted] 週 | 〔5.3.5.4-2〕【参考資料】 |

※継続投与移行時は最大 24 週

### 2.7.6.1　国内第 I 相試験（AJM-101）

〔添付資料 5.3.3.1-1（評価）〕

健康成人男性志願者を対象として、AJM300 単回経口投与時の安全性及び忍容性について確認し、単回投与時の薬物動態、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響について併せて検討した。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して解析した。

#### 2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | AJM300 第 I 相単回経口投与試験－健康成人男性を対象とした二重盲検群間比較による臨床薬理試験－ |
| 治験の目的 | 健康成人男性志願者を対象として、AJM300 又はプラセボを単回経口投与し、安全性及び忍容性を確認する。また、単回投与時の薬物動態、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響について併せて検討する。 |
| 治験の種類 | プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験 |
| 対象 | 日本人健康成人男性 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準：<br>1. 同意取得時、年齢 20 歳以上、55 歳以下の日本人の健康成人男性<br>2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上、25.0 kg/m$^2$ 未満の者<br>3. 診察時の所見、生理学的検査及び臨床検査で、臨床的に問題となる異常が認められない者 なお、検査項目の施設基準値を逸脱した場合、治験責任医師又は治験分担医師が治験に参加する上で問題がないと判断した者<br>4. 文書により本人の同意が得られる者<br>除外基準：<br>1. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に著しい影響を及ぼす可能性のある疾患（肝機能異常を伴う肝疾患、腎機能異常、尿閉）の既往歴又は消化管又は胆道系の手術歴を有する者<br>2. 胃腸疾患を合併する者<br>3. 薬物アレルギーの既往歴を有する者<br>4. 現喫煙者又は禁煙を始めてから 3 ヵ月以内の者<br>5. 薬物依存、アルコール依存の既往歴又は現病歴を有する者<br>6. HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1、2 抗体検査又は梅毒検査で血清反応が陽性の者<br>7. 投与前 28 日以内に他の処方薬を服用又は投与前 3 日以内に市販薬やビタミン剤を服用している者<br>8. 投与開始前 4 ヵ月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた者<br>9. 献血又は出血により、治験薬投与前 1 ヵ月以内に 200 mL 以上又は 3 ヵ月以内に 400 mL 以上失血した者若しくは 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血又は血小板成分採血）を実施した者<br>10. 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験を実施するにあたり治験参加不適当と判断した者 |
| 被験者数 | [計画時]32 例（各ステップ AJM300 6 例及びプラセボ 2 例の計 8 例で 4 ステップ。ステップ 2-1 とステップ 2-2 は同一被験者。）<br>[解析時] 32 例（各ステップ AJM300 6 例及びプラセボ 2 例の計 8 例） |
| 使用薬剤 | AJM300 40 mg 錠及びプラセボ錠 |
| 投与量・投与方法 | 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）又はプラセボを空腹時に水 150 mL と共に単回経口投与。<br>ステップ 2-2：AJM300 80 mg 又はプラセボを朝食後 30 分に水 150 mL と共に単回経口投与。 |
| 治験スケジュール | 「各ステップの概要」を表 2.7.6.1-2 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.1-3 に示した。 |

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目 | 安全性：<br>· 自覚症状、他覚所見<br>· 血液学的検査<br>· 血液生化学的検査<br>· 尿検査<br>· 血圧・脈拍数、体温、体重<br>· 心電図<br>薬物動態：<br>血漿中濃度及び尿中排泄濃度<br>· AJM300、活性代謝物（HCA2969）及び主要代謝物（M-I、M-II） |
| 主な解析方法 | 薬物動態：<br>薬物動態解析対象集団は AJM300 の投与を受けた被験者で、なおかつ主要薬物濃度を測定できた被験者を含む集団とする。<br>なお、欠測データは特に補完せず、「欠測」として扱う。また、薬物の血漿中濃度の基本統計量を計算する際、ある時点でデータ数の 50%未満の値が定量下限（LLQ）未満の血漿中濃度は 0 と置き換える。一方、データ数の 50%以上の値が LLQ 未満の血漿中濃度の場合はその時点の基本統計量を算出しない。<br>＜評価項目＞<br>(1)AJM300 の未変化体、活性代謝物（HCA2969）及び主要代謝物（M-I、M-II）の血漿中濃度<br>(2)AJM300 の未変化体、活性代謝物（HCA2969）及び主要代謝物（M-I、M-II）の尿中濃度<br>AJM300、HCA2969 及び主要代謝物の薬物動態パラメータと血漿中濃度をリスト並びに要約する。そのときの基本統計量は幾何平均、算術平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び観測数とする。$t_{max}$ と $t_{lag}$ については幾何平均統計量を求めない。<br>AJM300、HCA2969、主要代謝物の幾何平均及び個別の血漿濃度－時間曲線を元尺度並びに片対数尺度の両スケールで示す。<br>AJM300、HCA2969、主要代謝物の尿量及び尿中濃度並びに名義上の採血時間からの逸脱をリストする。<br>追加解析として白血球分画、特にリンパ球数の変動について検討する。<br>本治験の主目的は安全性の確認として実施したが、活性代謝物（HCA2969）の血漿中濃度が十分上昇することが判明したため、本薬物の薬理作用発現を確認する意味から、リンパ球、他の変化について追加解析を実施した。なお、白血球分画の変動が変動した被験者のうち、被験者番号[redacted] と [redacted] は感冒様症状を示したことから、それがリンパ球数、他に影響すると考えられたため 2 例を除外した解析も行った。 |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施施設 | [redacted] |
| 治験実施期間 | 第 1 症例の同意取得日：20[redacted]年[redacted]月 17 日<br>最終症例の最終検査（観察）日：20[redacted]年[redacted]月 16 日 |

表 2.7.6.1-2　各ステップの概要

| ステップ | 1 | 2-1 | 2-2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量<br>錠数 | 40 mg<br>1 錠 | 80 mg<br>2 錠 | | 160 mg<br>4 錠 | 320 mg<br>8 錠 |
| 被験者数<br>（A：実薬）<br>（P：プラセボ） | 8 例<br>（A：6 例）<br>（P：2 例） | 8 例<br>（A：6 例）<br>（P：2 例） | 8 例<br>（A：6 例）<br>（P：2 例） | 8 例<br>（A：6 例）<br>（P：2 例） | 8 例<br>（A：6 例）<br>（P：2 例） |
| 投与方法<br>投与時期 | 空腹時 | | 朝食後 | 空腹時 | |
| | 空腹時；　朝 9 時に単回経口投与<br>朝食後；　朝食後 30 分に単回経口投与 | | | | |

表 2.7.6.1-3　観察、検査及び調査項目のスケジュール

| 実施時期 / 項目 | スクリーニング、1ヶ月以内 | 入院日 1日前 | 1日目 投与前 | 0分 | 15分 | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 10時間 | 12時間 | 2日目 24時間 | 28時間 | 34時間 | 36時間 | 3日目 48時間 | 1) 7日目 144時間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択／除外 | ○ | ○2) | ○2) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 施設への入院 | | ← | | | | | | | | | | | | | | | | → | |
| 投与 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | ○ | ○3) | | | | | | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者背景 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝炎/HIV/梅毒スクリーニング | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アルコール/薬物検査 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ＜安全性＞ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | | | ← | | | | | | | | | | | | | | | → |
| 診察 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | | | | ○ | ○ |
| 血圧・脈拍・体温 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | | | | ○ | ○ |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ |
| 心電図 | ○ | | ○ | | | | ○ | | ○ | | | | ○ | ○ | | | | ○ | ○6) |
| 血液学的検査 | ○ | | ○7) | | | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | | | | ○ | ○6) |
| 血液生化学的検査 | ○ | ○5) | ○ | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | ○6) |
| 尿検査 | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | ○6) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ＜薬物動態＞ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液採取 | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | |
| 尿採取 | | | ○ | ← | | | | | → | ← | → | ← | → | ← | | 4) | | → | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬 | | | ← | | | | | | | | | | | | | | | → | |

1) ステップ 2-2 では、ステップ 2-1 の第 7 日が入院日となる。
2) 選択基準を満たし、及び除外基準が継続的に遵守されていることだけを確認。
3) ステップ 2-2 のみ、服薬 30 分前までに朝食を摂る。
4) 蓄尿は、12-16 時間、16-24 時間、24-32 時間、32-40 時間、40-48 時間の間隔に分けて実施する。
5) CRP のみ実施する。ステップ 2-2 では評価を実施しない。
6) ステップ 2-1 では評価を実施しない。
7) 投与直前に実施。

### 2.7.6.1.2　試験成績

#### (1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

ステップ 1 では 19 例、ステップ 2 では 14 例、ステップ 3 では 15 例、ステップ 4 では 18 例から同意取得の上スクリーニングし、各ステップ 8 例を無作為化割付けした。

なお、いずれのステップも予備被験者は治験に参加せず、治験薬を投与された被験者は各ステップ 8 例（AJM300 投与：6 例、プラセボ投与：2 例）であった。各ステップとも中止・脱落例はなく、割り付けられた 8 例が全例試験を完了した。

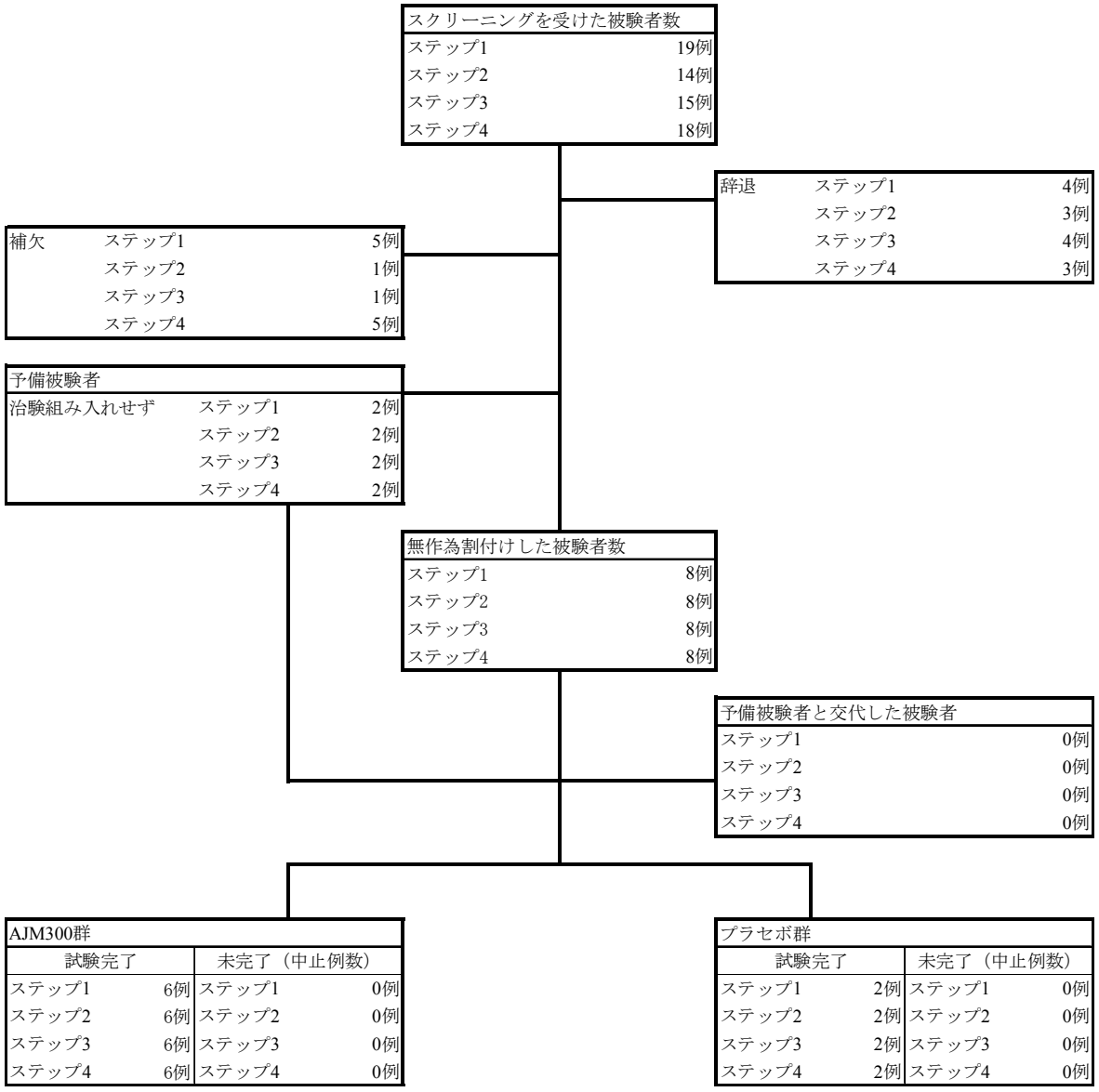



図 2.7.6.1-1　被験者の内訳

Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）図 1

### (2) 解析対象集団の構成

治験薬が投与された 32 例すべてを薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団に採用し、解析から除外した被験者はいなかった。

### (3) 被験者背景

年齢は、40 mg 群 22.2±1.7 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、80 mg 群 22.2±1.3 歳、160 mg 群 21.2±0.8 歳、320 mg 群 21.8±1.8 歳及びプラセボ群 21.8±1.4 歳であった。体重は、40 mg 群 63.50±5.78 kg、80 mg 群 60.88±3.93 kg、160 mg 群 63.53±4.85 kg、320 mg 群 63.85±5.95 kg 及びプラセボ群 60.94±3.09 kg であった。

### (4) 薬物動態

尿中 AJM300 及び M-I 濃度は、本治験後に実施した「AJM300 の第 I 相単回経口投与試験（2）（AJM300/CP3）」にて再測定時に再現性が認められず、AJM300/CP3 の治験総括報告書では、参考値扱いとされた。本治験では尿中 AJM300 及び M-I 濃度を AJM300/CP3 と同一測定法を用いて測定していることから、当該尿中濃度に関するデータは参考値として取り扱った。

#### 1) 薬物動態の用量比例性の検討

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の濃度推移を図 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に示した。AJM300 の 40、80、160 及び 320 mg を健康成人男性に空腹時に単回経口投与したとき、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。パワーモデルを仮定した回帰分析の結果（表 2.7.6.1-5）、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。

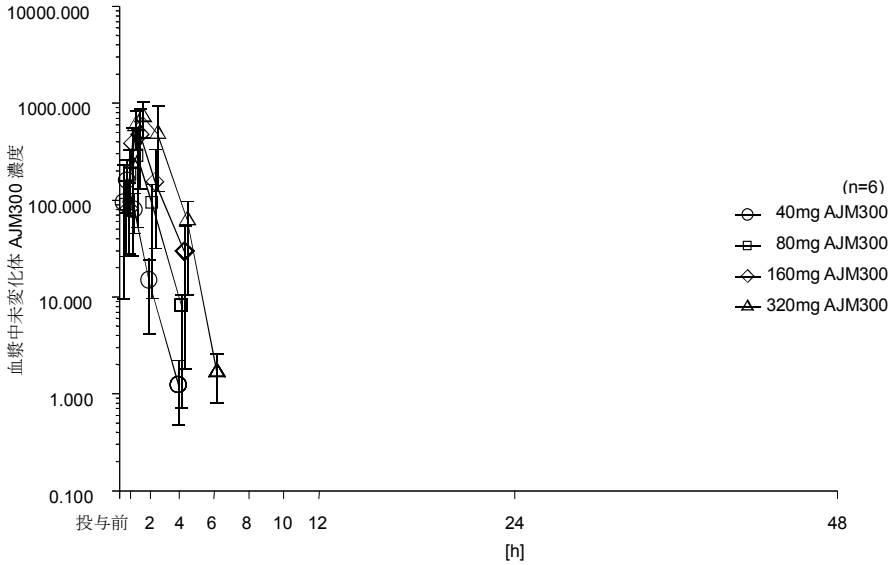



**図 2.7.6.1-2 AJM300 を健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中 AJM300 濃度推移（片対数尺度）**

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

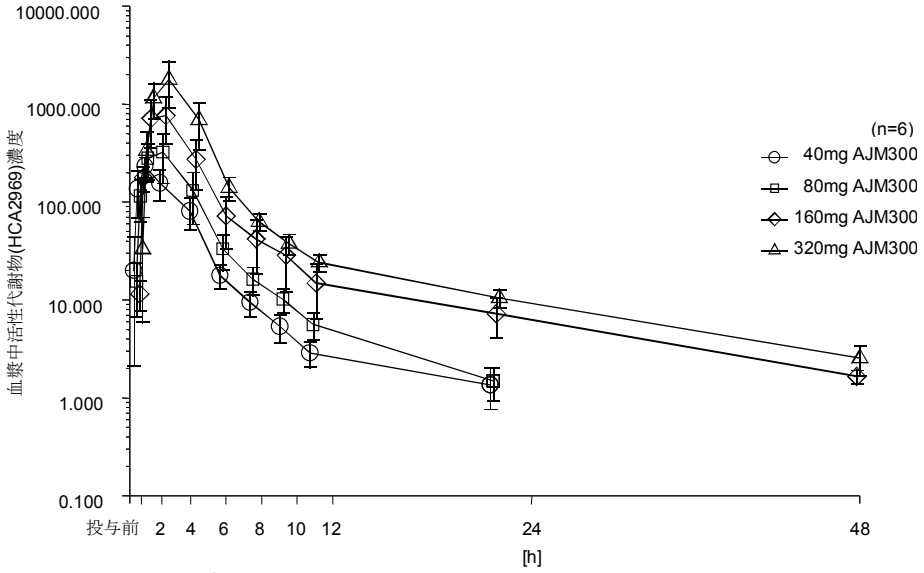



図 2.7.6.1-3　AJM300 を健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中 HCA2969 濃度推移（片対数尺度）

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

表 2.7.6.1-4　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

表 2.7.6.1-5　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

### 2）　薬物動態への食事の影響の検討

空腹時投与と食後投与の血漿中 AJM300 及び HCA2969 濃度推移を図 2.7.6.1-4、図 2.7.6.1-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に、$AUC_{(0\text{-}tz)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び $C_{max}$ の食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.1-6 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、食事により吸収が抑制される可能性が示唆された。

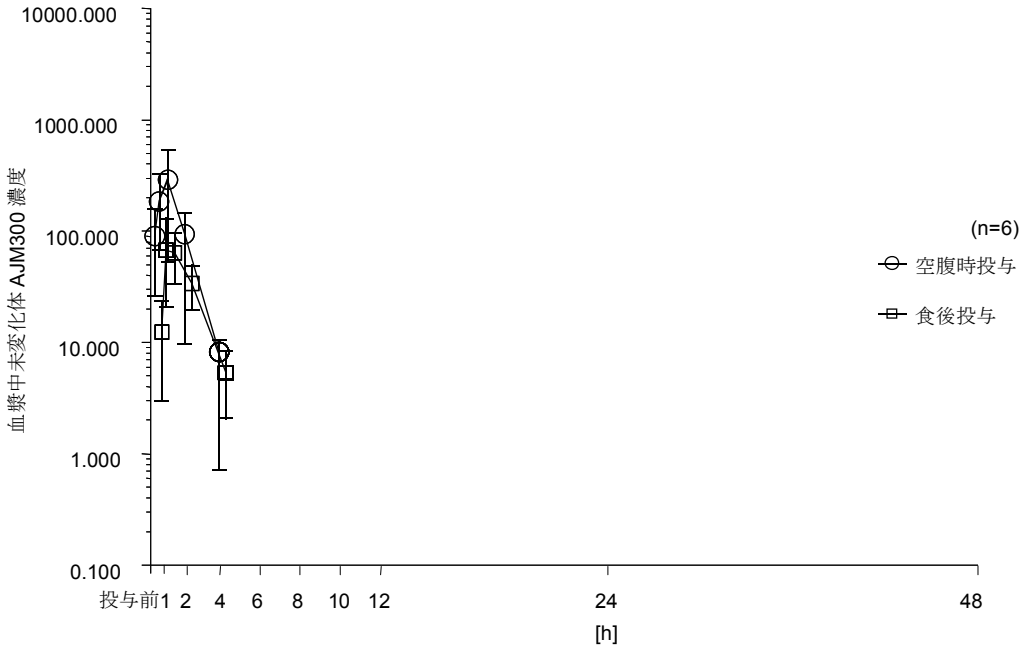



図 2.7.6.1-4　AJM300 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AJM300 濃度推移（片対数尺度）

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

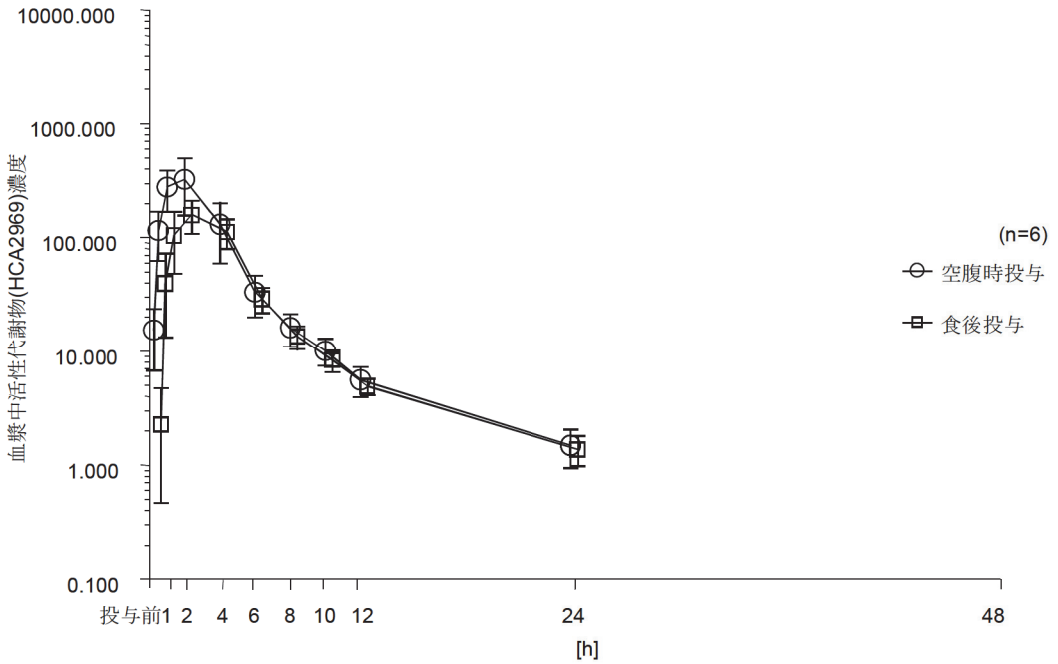



図 2.7.6.1-5　AJM300 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 HCA2969 濃度推移（片対数尺度）

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 2.7.6.1-6　$AUC_{(0-tz)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$C_{max}$ 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 | $AUC_{(0-tz)}$（ng･h/mL） | 0.44 | 0.17～1.13 |
| | $AUC_{(0-\infty)}$（ng･h/mL） | 0.44 | 0.15～1.26 |
| | $C_{max}$（ng/mL） | 0.33 | 0.13～0.86 |
| HCA2969 | $AUC_{(0-tz)}$（ng･h/mL） | 0.64 | 0.40～1.04 |
| | $AUC_{(0-\infty)}$（ng･h/mL） | 0.65 | 0.41～1.04 |
| | $C_{max}$（ng/mL） | 0.46 | 0.26～0.81 |
| M-I | $AUC_{(0-tz)}$（ng･h/mL） | 0.85 | 0.43～1.66 |
| | $AUC_{(0-\infty)}$（ng･h/mL） | 0.85 | 0.11～6.36 |
| | $C_{max}$（ng/mL） | 0.76 | 0.50～1.14 |
| M-II | $AUC_{(0-tz)}$（ng･h/mL） | 0.79 | 0.55～1.14 |
| | $AUC_{(0-\infty)}$（ng･h/mL） | 0.78 | 0.54～1.13 |
| | $C_{max}$（ng/mL） | 0.71 | 0.50～1.01 |

*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

### (5)　薬力学

薬理作用の検討として、リンパ球数の変化について追加解析を実施した。

リンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0-tz)}$を図 2.7.6.1-6、図 2.7.6.1-7 に示した（空腹時投与）。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、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）。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、プラセボ群との間に有意差が認められた。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（被験者番号[redacted]、[redacted]）の値の影響と考えられた。

そのため、160 mg 群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）を除いたリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0-tz)}$について検討した（空腹時投与）。その結果、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。

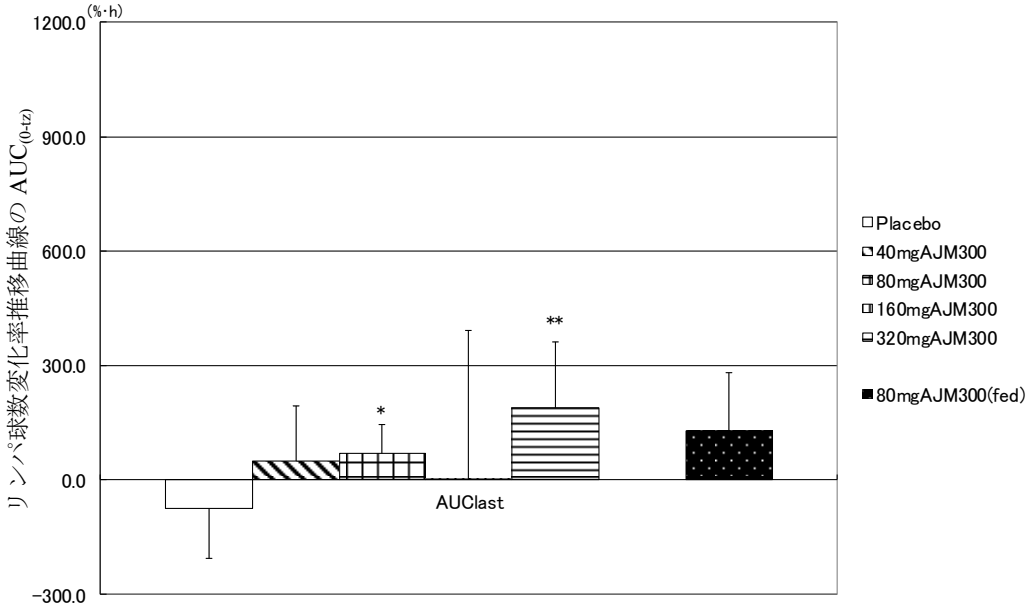



図 2.7.6.1-6　投与前値（投与前 0.5 時間）を基準値とした場合のリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0\text{-}tz)}$

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

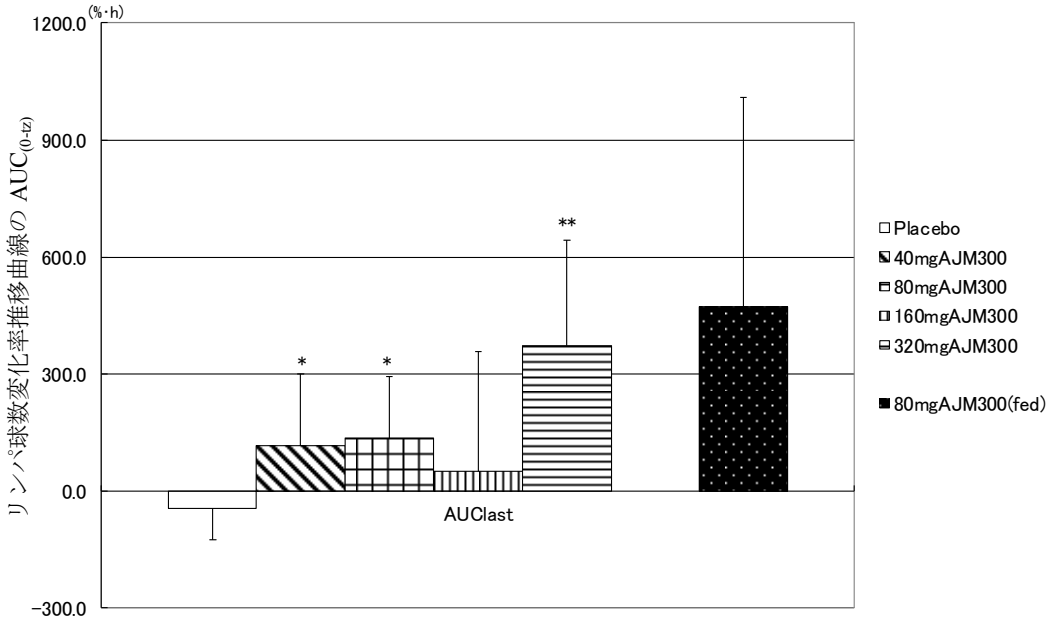



図 2.7.6.1-7　投与後 48 時間値を基準値とした場合のリンパ球数変化率推移曲線の $AUC_{(0\text{-}tz)}$

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 時間とした場合を図 2.7.6.1-8 に示した。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（2 標本 t-検定、有意水準 5%。以下同様）。ベースラインを投与後 48 時間とした場合を図 2.7.6.1-9 に示した。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（被験者番号[redacted]、[redacted]）を除いてリンパ球数変化率推移を解析すると、ベースラインを投与前 0.5 時間とした場合には、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 時間とした場合には、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。

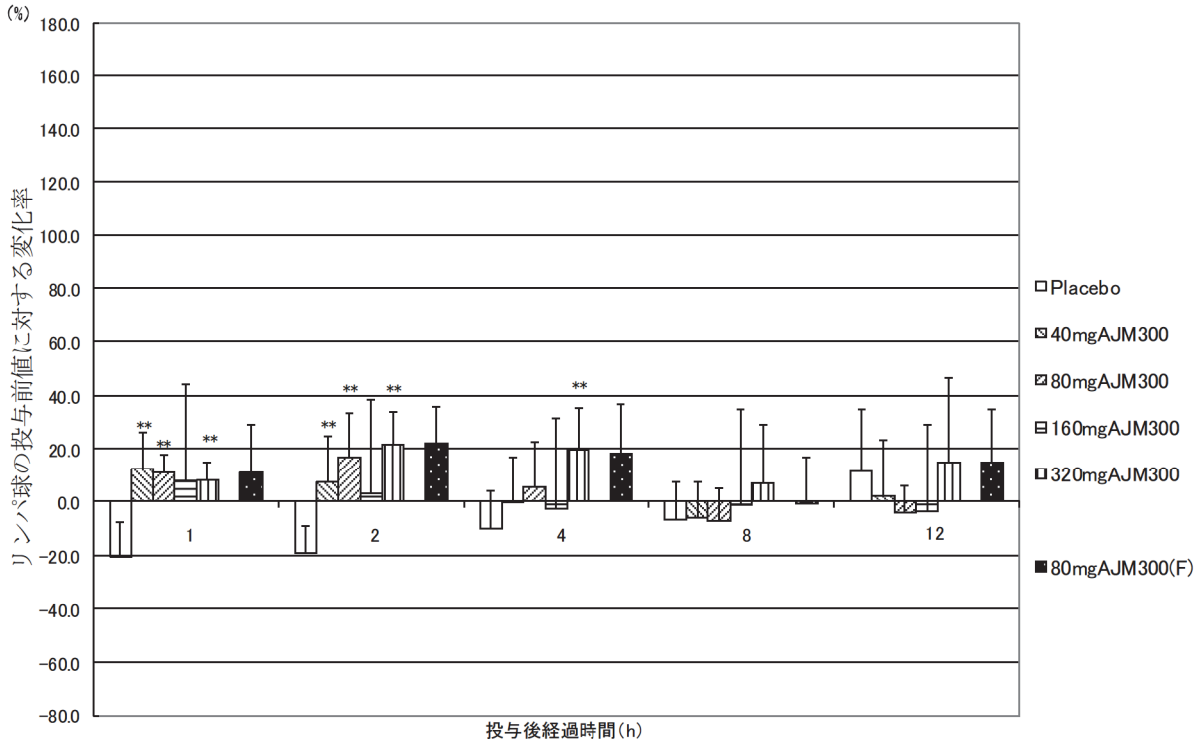



図 2.7.6.1-8　投与前値（投与前 0.5 時間）に対するリンパ球変化率

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

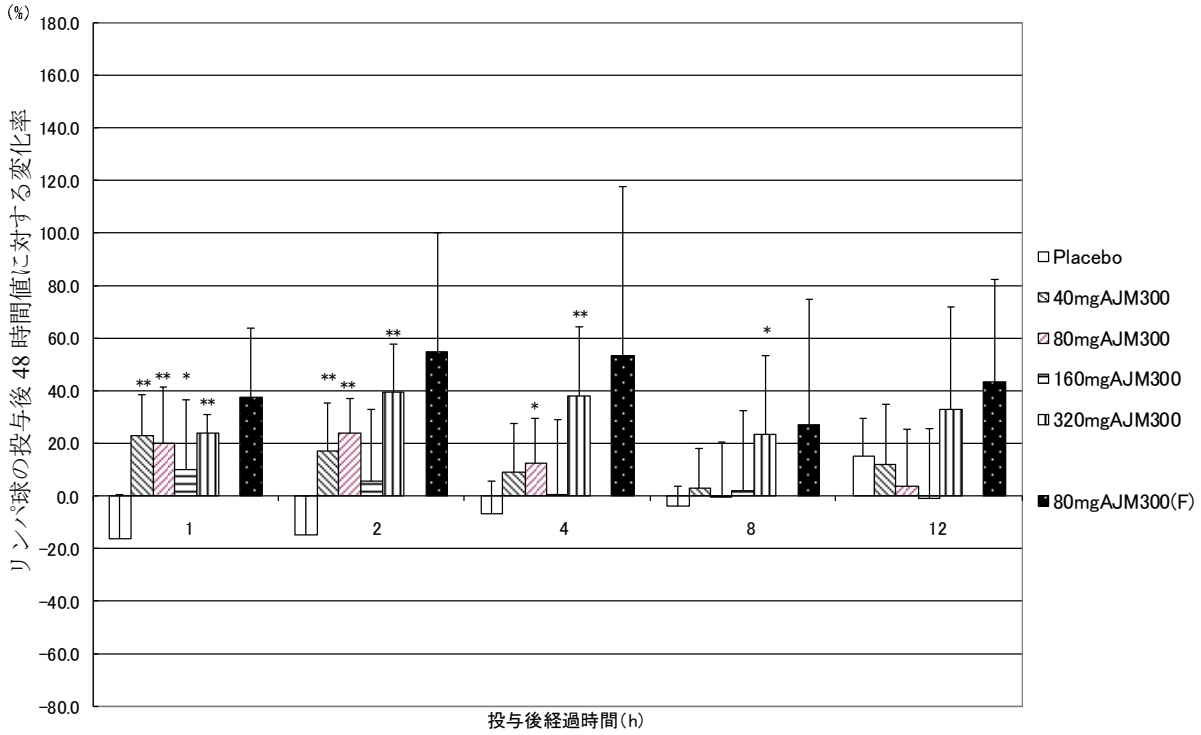



図 2.7.6.1-9　投与後 48 時間値に対するリンパ球変化率

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

## (6)　安全性

### 1)　有害事象

#### ①　有害事象の要約

有害事象一覧を表 2.7.6.1-7 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象、重要な有害事象、中止を引き起こした有害事象は認められなかった。

有害事象は、発熱が 160 mg 群に 1 例 1 件、C-反応性蛋白増加が 80 mg 群（食後投与）に 1 例 1 件、160 mg 群 2 例 2 件及びプラセボ群に 1 例 1 件発現した。程度はいずれの有害事象もすべて軽度であり、未処置にて消失が確認された。これらの有害事象と用量との間に関連は認められなかった。また、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関係なし」であった。

表 2.7.6.1-7　有害事象一覧

| 投与群 | 投与間比較 | | | | | | | | | | 食事の影響 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | placebo (n=8) | | 40mg (n=6) | | 80mg (n=6) | | 160mg (n=6) | | 320mg (n=6) | | 食後投与 80mg (n=6) | | 空腹時投与 80mg (n=6) | | 食後投与 Placebo (n=2) | | 空腹時投与 Placebo (n=2) | |
| 因果関係 | R | NR | R | NR | R | NR | R | NR | R | NR | R | NR | R | NR | R | NR | R | NR |
| 合計 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 発熱 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | 1 | | | | | | 2 | | | | 1 | | | | | | |

因果関係：①関係なし、②関係あるかもしれない、③多分関係あり、④明らかに関係ありの内、NR（①）と R（②～④）で分類して表記した。
食事の影響の空腹時投与の値は投与間比較の値と重複している。
ずべての有害事象は軽度
Dictionary:MedDRA/J Ver.6.1
Source：AJM-101 総括報告書（5.3.3.1-1）表 13、表 14

### 2)　臨床検査、バイタルサイン

特記すべき変動は認められなかった。

### 2.7.6.1.3　結論

健康成人男性を対象として、AJM300 40～320 mg を単回経口投与し、安全性、薬物動態、食事の影響、薬力学を検討した。

発現した有害事象はすべて軽度であり、重篤な有害事象は認められず、安全性に問題はないと判断された。

血漿中 HCA2969 濃度の $C_{max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}tz)}$ より、用量比例性が示唆された。また、食事により吸収が抑制される可能性が示唆された。薬力学の検討で、AJM300 投与によりリンパ球数が増加する傾向が認められた。

### 2.7.6.2 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、安全性について検討した。1 日間投与にて安全性を確認した後、AJM300 320 mg 又はプラセボを 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。

#### 2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | AJM300 第 I 相反復経口投与試験 |
| 治験の目的 | 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、安全性について検討する。安全性を確認した後、AJM300 320 mg 又はプラセボを 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する。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する。 |
| 治験の種類 | プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験 |
| 対象 | 日本人健康成人男性志願者 |
| 選択基準及び除外基準 | 選択基準：<br>1. 同意取得時、年齢 20 歳以上、55 歳以下の日本人の健康成人男性<br>2. BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上、25.0 kg/m$^2$ 未満の者<br>3. 診察時の所見、生理学的検査及び臨床検査で、臨床的に問題となる異常が認められない者。なお、検査項目の施設基準値を逸脱した場合、治験責任医師又は治験分担医師が治験に参加する上で問題がないと判断した者<br>4. 文書により本人の同意が得られる者<br>除外基準：<br>1. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に著しい影響を及ぼす可能性のある疾患（肝機能異常を伴う肝疾患、腎機能異常、尿閉）の既往歴若しくは合併症又は消化管若しくは胆道系の手術歴を有する者<br>2. 胃腸疾患を合併する者<br>3. 薬物アレルギーの既往歴を有する者<br>4. 現喫煙者又は禁煙を始めてから 3 ヵ月以内の者<br>5. 薬物依存、アルコール依存の既往歴又は現病歴を有する者<br>6. HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1、2 抗体検査又は梅毒検査で血清反応が陽性の者<br>7. 投与前 28 日以内に他の処方薬を服用又は投与前 3 日以内に市販薬やビタミン剤を服用している者<br>8. 投与開始前 4 ヵ月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた者<br>9. 献血又は出血により、治験薬投与前 1 ヵ月以内に 200 mL 以上又は 3 ヵ月以内に 400 mL 以上失血した者若しくは 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血又は血小板成分採血）を実施した者<br>10. 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験を実施するにあたり治験参加不適当と判断した者 |
| 被験者数 | [計画時] 12 例（AJM300 群 8 例及びプラセボ群 4 例）<br>[解析時] 12 例（AJM300 群 8 例及びプラセボ群 4 例） |
| 使用薬剤 | AJM300 40 mg 錠及びプラセボ錠 |
| 投与量・投与方法 | AJM300 320 mg（40 mg×8 錠）又はプラセボを試験開始 1 日目、4～8 日目は 1 日 3 回　朝食、昼食及び夕食摂取後に、試験開始 9 日目は 1 日 1 回　朝食摂取後に水 150 mL とともに経口投与する。1 日間投与後、2 日間休薬し、6 日間投与。合計 7 日間投与。 |
| 治験スケジュール | 「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.2-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.2-2 に示した。 |

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目 | 安全性：<br>· 自覚症状、他覚所見<br>· 血液学的検査<br>· 血液生化学的検査<br>· 尿検査<br>· 血圧・脈拍数、体温、体重<br>· 心電図<br>薬物動態：<br>· 血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量【AJM300、活性代謝物（HCA2969）及び主要代謝物（M-I、M-II）】<br>薬力学：<br>· 総白血球数<br>· 白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球及び好塩基球）<br>· リンパ球サブセット（T 細胞、B 細胞及び α4 インテグリン陽性細胞） |
| 主な解析方法 | 薬物動態：<br>薬物動態解析対象集団は治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者で、かつ主要薬物濃度を測定できた被験者を含む集団とする。<br>AJM300、HCA2969 及び主要代謝物の薬物動態パラメータと血漿中濃度をリスト及び要約する。そのときの基本統計量は幾何平均値、算術平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び観測数とする。$t_{max}$ と $t_{lag}$ については幾何平均値統計量を求めない。<br>AJM300、HCA2969 及び主要代謝物の幾何平均値及び個別の血漿濃度－時間曲線を元尺度及び片対数尺度の両スケールで示す。 |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施施設 | [redacted] |
| 治験実施期間 | 第 1 症例の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月 22 日<br>最終症例の最終検査（観察）日：20[redacted] 年[redacted] 月 30 日 |

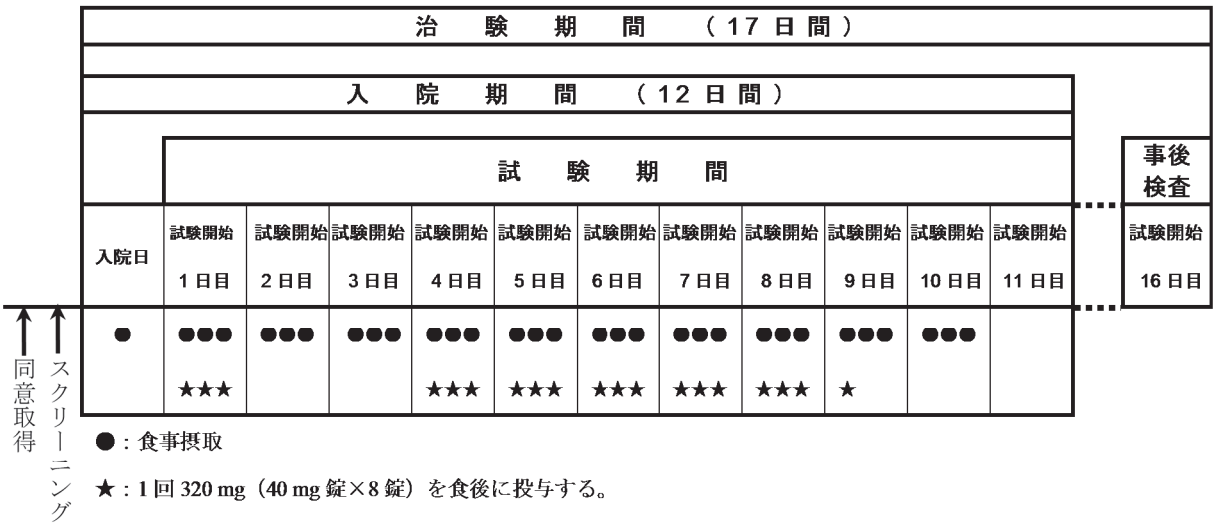



図 2.7.6.2-1　治験スケジュールの概要

## 表 2.7.6.2-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

| 試験日 | スクリーニング | 入院日 | 試験開始1日目[5] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 試験開始2日目 | | | | | 試験開始3日目 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時刻 | | | 投与前 | 投与直前 | 9 | 9:15 | 9:30 | 10 | 11 | 13 | 14 | 14:15 | 14:30 | 15 | 16 | 18 | 19 | 20 | 20:15 | 20:30 | 21 | 22 | 24 | 25 | 8 | 9 | 13 | 19 | 20 | 9 | 13 | 19 |
| 投与後時間 | | | | | 0 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 5 | 5.25 | 5.5 | 6 | 7 | 9 | 10 | 11 | 11.25 | 11.50 | 12 | 13 | 15 | 16 | 23 | 24 | 28 | 34 | 35 | 48 | 52 | 58 |
| 選択／除外 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与 | | | | | ★ | | | | | | ★ | | | | | | | ★ | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | | ● | | | | | | | ● | | | | | | | ● | | | | | | | ● | | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 肝炎ウイルス検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アルコール系物質検査 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【安全性】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医師の診察 | ○[2] | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○[2] | | | | | | | ○[2] | | | ○ | | | | ○ | | |
| 血圧・脈拍数・体温 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | ○ | | |
| 心電図 | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | |
| 体重 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | |
| 血液学的検査 | ○ | | ○ | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | | | ○ | | |
| 血液生化学的検査 | ○ | ○[3] | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | |
| 尿検査 | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | |
| 【薬物動態】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血中濃度 | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | |
| 採尿/蓄尿 | | | ○ | | ←4)→ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リンパ球表面マーカー | | | | ○ | | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 試験日 | 試験開始4日目 | | | | | | | | | 試験開始5日目 | | | | | | | | | 試験開始6日目 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時刻 | 投与前 | 投与直前 | 9 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 | 22 | 投与前 | 投与直前 | 9 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 | 22 | 投与前 | 投与直前 | 9 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 | 22 |
| 投与後時間 | | | 0 | 4 | 5 | 7 | 10 | 11 | 13 | | | 0 | 4 | 5 | 7 | 10 | 11 | 13 | | | 0 | 4 | 5 | 7 | 10 | 11 | 13 |
| 投与 | | | ★ | | ★ | | | ★ | | | | ★ | | ★ | | | ★ | | | | ★ | | ★ | | | ★ | |
| 食事 | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | |
| 【安全性】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医師の診察 | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ |
| 血圧・脈拍・体温 | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ |
| 心電図 | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液学的検査 | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 血液生化学的検査 | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 尿検査 | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | |
| 【薬物動態】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血中濃度 | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 蓄尿 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ←4)→ | | | | | | |
| リンパ球表面マーカー | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 試験日 | 試験開始7日目[5] | | | | | | | | | 試験開始8日目 | | | | | | | | | 試験開始9日目[5] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時刻 | 投与前 | 投与直前 | 9 | 9:15 | 9:30 | 10 | 11 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 | 22 | 投与前 | 投与直前 | 9 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 | 22 | 投与前 | 投与直前 | 9 | 9:15 | 9:30 | 10 | 11 | 13 | 14 | 19 | 21 |
| 投与後時間 | | | 0 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 5 | 7 | 10 | 11 | 13 | | | 0 | 4 | 5 | 7 | 10 | 11 | 13 | | | 0 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 5 | 10 | 12 |
| 投与 | | | ★ | | | | | | ★ | | | ★ | | | | ★ | | ★ | | | ★ | | | | ★ | | | | | | | |
| 食事 | ● | | | | | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | | ● | |
| 【安全性】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医師の診察 | ○ | | | | | | | | | ○ | | | ○ | ○ | | | | | | ○ | | ○ | ○[2] | | | | | | | | | ○[2] |
| 血圧・脈拍数・体温 | ○ | | | | | | | | | ○ | | | ○ | ○ | | | | | | ○ | | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ |
| 心電図 | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ |
| 体重 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | |
| 血液学的検査 | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | |
| 尿検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | | |
| 【薬物動態】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血中濃度 | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 蓄尿 | ←→ | | | | | | | | | | | | | | | ←4)→ | | | | | | | | | ←→ | | | | | | | | |
| リンパ球表面マーカー | | ○ | | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | | | | |

| 試験日 | 試験開始10日目 | | | | 試験開始11日目 | 事後検査[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 時刻 | 9 | 13 | 19 | 22 | 9 | |
| 投与後時間 | 24 | 28 | 34 | 37 | 48 | |
| 投与 | | | | | | |
| 食事 | ● | ● | ● | | | |
| 【安全性】 | | | | | | |
| 医師の診察 | ○ | | | | ○[2] | ○ |
| 血圧・脈拍数・体温 | ○ | | | | ○ | ○ |
| 心電図 | ○ | | | | ○ | ○ |
| 体重 | ○ | | | | | ○ |
| 血液学的検査 | ○ | | | ○ | ○ | ○ |
| 血液生化学的検査 | ○ | | | | ○ | ○ |
| 尿検査 | ○ | | | | ○ | ○ |
| 【薬物動態】 | | | | | | |
| 血中濃度 | ○ | | | ○ | | |
| 蓄尿 | | | | | | |
| リンパ球表面マーカー | | | | | | |

1) 投与終了 7 日目（6、8 日目も可）に事後検査を実施する。
2) 縮瞳・対光反応検査も実施する。
3) CRP のみ実施する。
4) 試験開始 1、6、8 日目に 8 時間の蓄尿を連続 3 回（24 時間）実施する。
5) 留置針を設置する。

### 2.7.6.2.2　試験成績

#### (1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に示した。

21 例をスクリーニングし、12 例を無作為割付けした。

なお、予備被験者は治験に参加せず、治験薬を投与された被験者は 12 例（AJM300 投与 : 8 例、プラセボ投与 : 4 例)であった。中止・脱落例はなく、割り付けられた 12 例が全例試験を完了した。

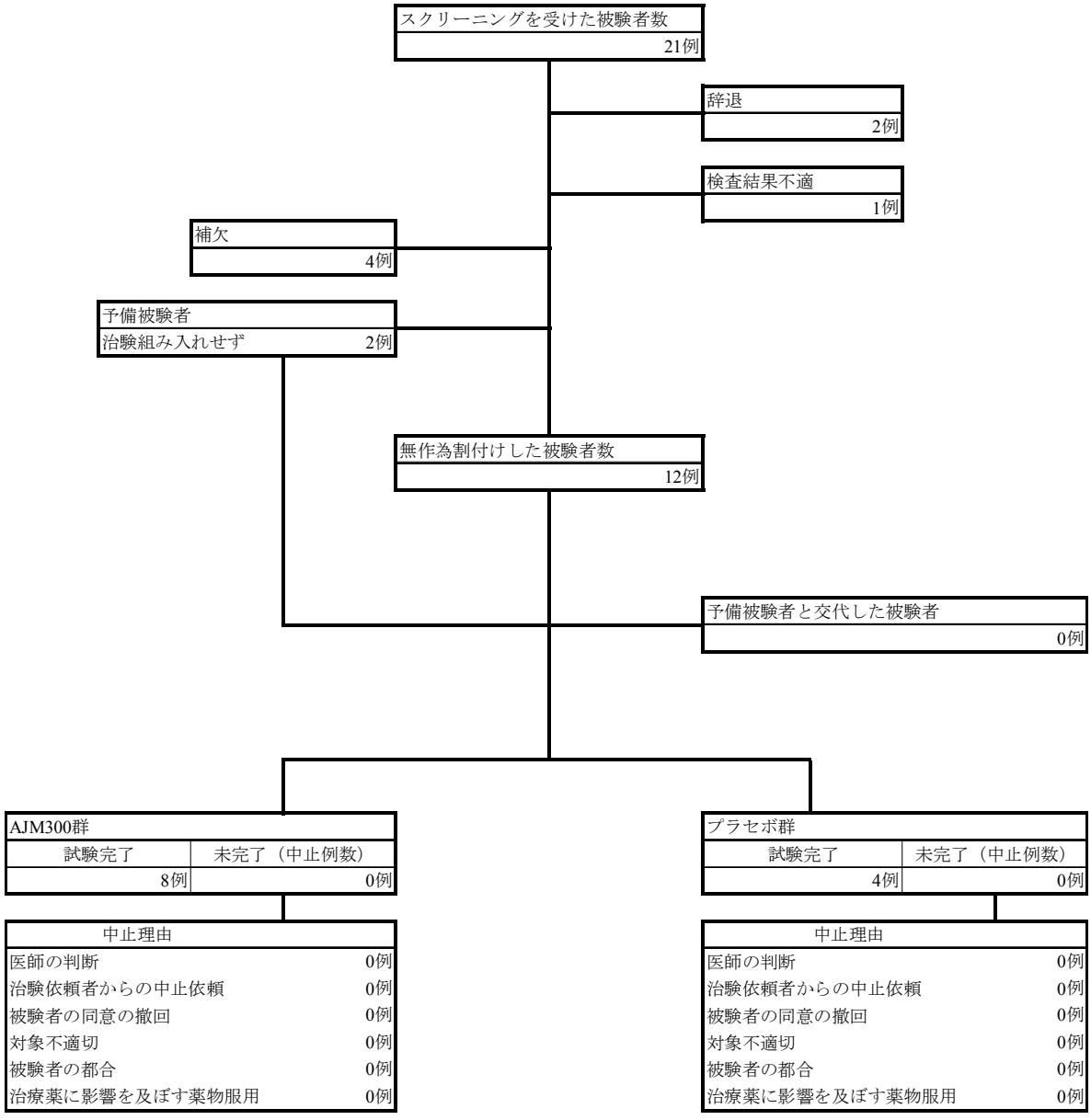



図 2.7.6.2-2　被験者の内訳

Source : AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）図 1

### (2) 解析対象集団の構成

治験薬が投与された 12 例すべてを薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団に採用し、解析から除外した被験者はいなかった。

### (3) 被験者背景

年齢は、AJM300 群 23.4±2.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及びプラセボ群 21.5±1.0 歳であった。体重は、AJM300 群 64.23±5.61 kg 及びプラセボ群 57.53±4.34 kg であった。

### (4) 薬物動態

AJM300 320 mg（40 mg×8 錠）又はプラセボを試験開始 1 日目、4～8 日目は 1 日 3 回（朝食、昼食及び夕食摂取後）に、試験開始 9 日目は 1 日 1 回（朝食摂取後）に投与した。

尿中 AJM300 及び M-I 濃度は、本治験後に実施した「AJM300 の第 I 相単回経口投与試験（2）（AJM300/CP3）」にて再測定時に再現性が認められず、AJM300/CP3 の治験総括報告書では、参考値扱いとされた。本治験では尿中 AJM300 及び M-I 濃度を AJM300/CP3 と同一測定法を用いて測定していることから、当該尿中濃度に関するデータは参考値として取り扱った。

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の推移を図 2.7.6.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

#### 1) 血漿中 AJM300 濃度の薬物動態パラメータ

各投与日の 1 回目投与後から 2 回目投与までの $AUC_{(0\text{-}tz)(0\text{-}5h)}$の平均値±標準偏差は、1 日目：693.076±279.065 ng*h/mL、7 日目：726.572±227.254 ng*h/mL 及び 9 日目：698.462±196.510 ng*h/mL と、1 日目、7 日目及び 9 日目はほぼ一定であった。$C_{max}$ の平均値±標準偏差は、1 日目$_{(0\text{-}5h)}$：323.900±158.727 ng/mL、7 日目$_{(0\text{-}5h)}$：274.000±94.250 ng/mL 及び 9 日目$_{(0\text{-}24h)}$：292.125±64.268 ng/mL であり、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）の平均値±標準偏差は、5 日目：0.994±0.664 ng/mL、6 日目：0.650±0.676 ng/mL、7 日目：1.730±0.976 ng/mL、8 日目：1.008±0.969 ng/mL 及び 9 日目：1.396±0.756 ng/mL と変動し、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。

#### 2) 血漿中 HCA2969 濃度の薬物動態パラメータ

各投与日の 1 回目投与後から 2 回目投与までの $AUC_{(0\text{-}tz)(0\text{-}5h)}$の平均値±標準偏差は、1 日目：3021.231±1556.660 ng*h/mL、7 日目：4084.345±1400.181 ng*h/mL 及び 9 日目：3693.284±1664.999 ng*h/mL と、1 日目、7 日目及び 9 日目はほぼ一定であった。$C_{max}$ の平均値±標準偏差は、1 日目$_{(0\text{-}5h)}$：1102.875±514.261 ng/mL、7 日目$_{(0\text{-}5h)}$：1416.000±559.619 ng/mL 及び 9 日目$_{(0\text{-}24h)}$：1257.625±457.154 ng/mL と、1 日目と比較して 7 日目及び 9 日目は若干の増加傾向を示したが、7 日目と 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）の平均値±標準偏差は、5 日目：88.725±46.324 ng/mL、6 日目：84.675±35.115 ng/mL、7 日目：110.663±31.643 ng/mL、8 日目：81.300±38.510 ng/mL 及び 9 日目：105.175±56.776 ng/mL と変動は認められず、7 日目以降（反復投与開始 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、HCA2969 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。

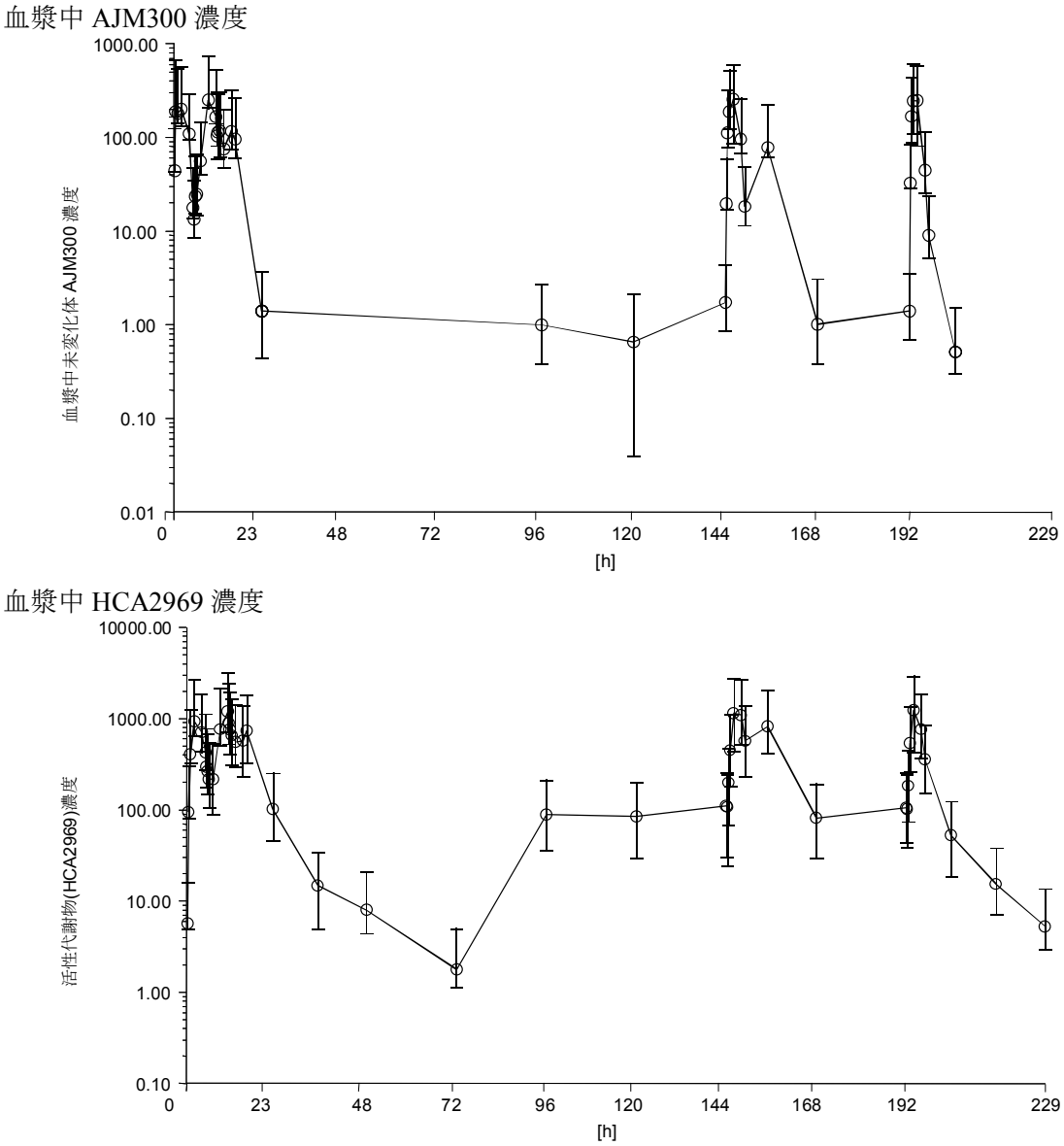



図 2.7.6.2-3　血漿中薬物濃度の推移

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 2.7.6.2-3　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

## (5) 薬力学

### 1) 白血球数及びリンパ球数（追加解析）

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 2.7.6.2-4、図 2.7.6.2-5 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、AJM300 群では、1、7 及び 9 日目でいずれも白血球数変化率が有意に増加した。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。CRP が上昇した 3 例を除いた結果でも同様な結果であった。

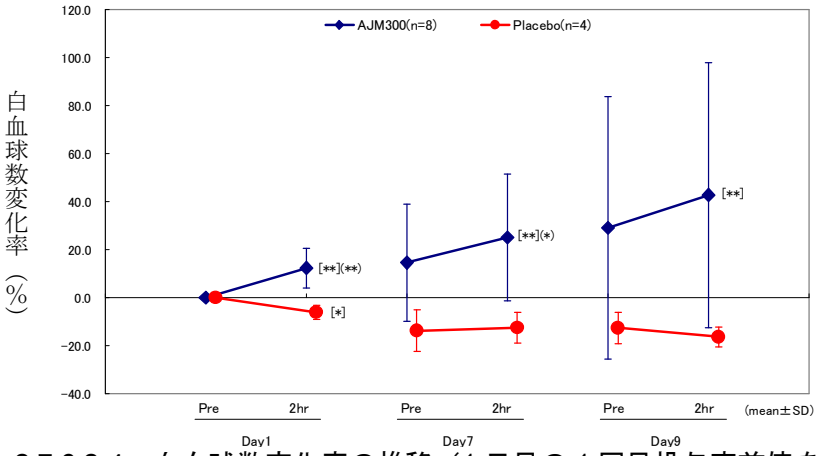



図 2.7.6.2-4 白血球数変化率の推移（1 日目の 1 回目投与直前値を基準）

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

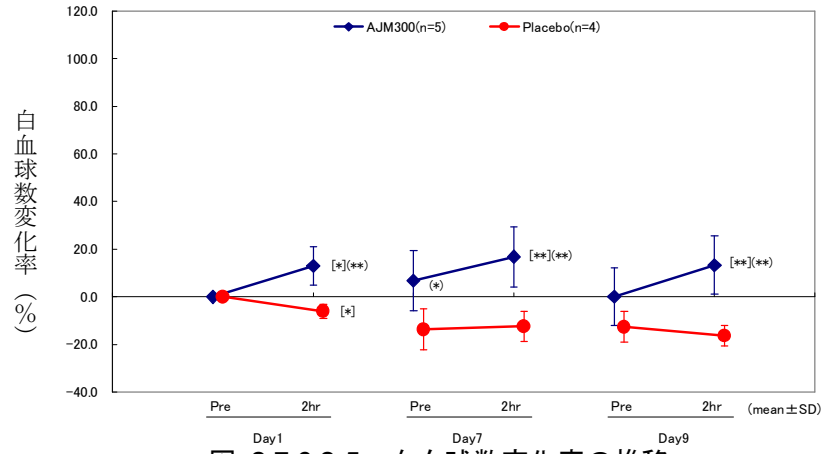



図 2.7.6.2-5 白血球数変化率の推移
（1 日目の 1 回目投与直前値を基準、「CRP 上昇」3 例を除く）

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 6

リンパ球数の 1 日目の 1 回目投与直前値に対する変化率の推移を図 2.7.6.2-6、図 2.7.6.2-7 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、AJM300 群では、1、7 及び 9 日目いずれもリンパ球数変化率が有意に増加した。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。CRP が上昇した 3 例を除いた結果でも、同様な結果であった。

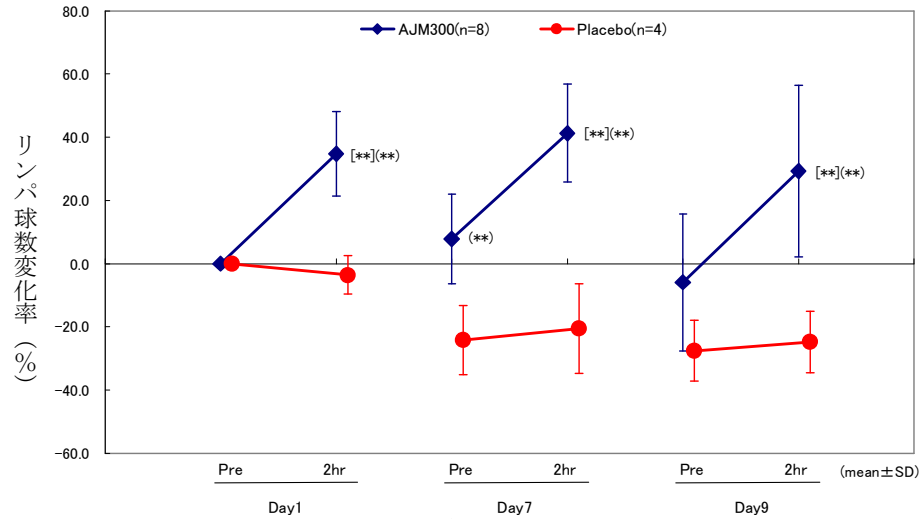



図 2.7.6.2-6　リンパ球数変化率の推移（1 日目の 1 回目投与直前値を基準）

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

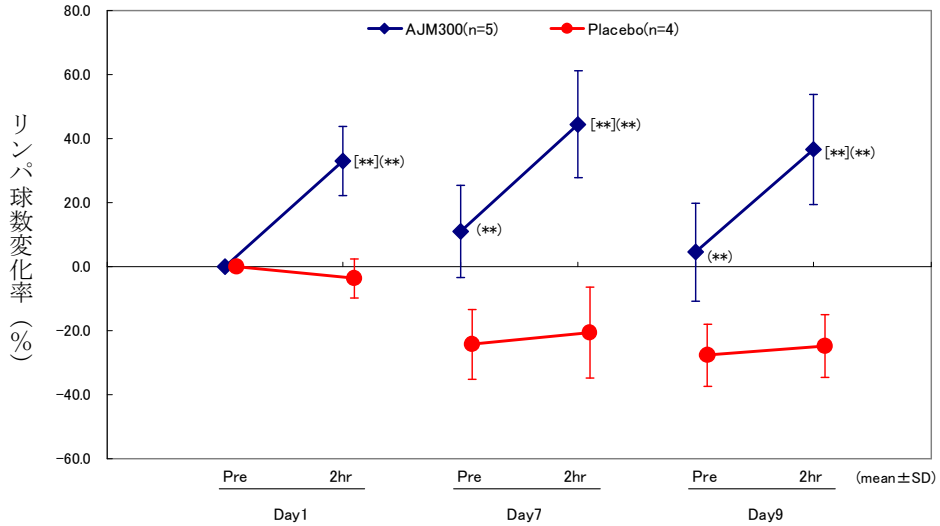



図 2.7.6.2-7　リンパ球数変化率の推移
（1 日目の 1 回目投与直前値を基準、「CRP 上昇」3 例を除く）

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 14

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 2.7.6.2-8、図 2.7.6.2-9 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、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。CRP が上昇した 3 例を除いた結果でも、同様な結果であった。

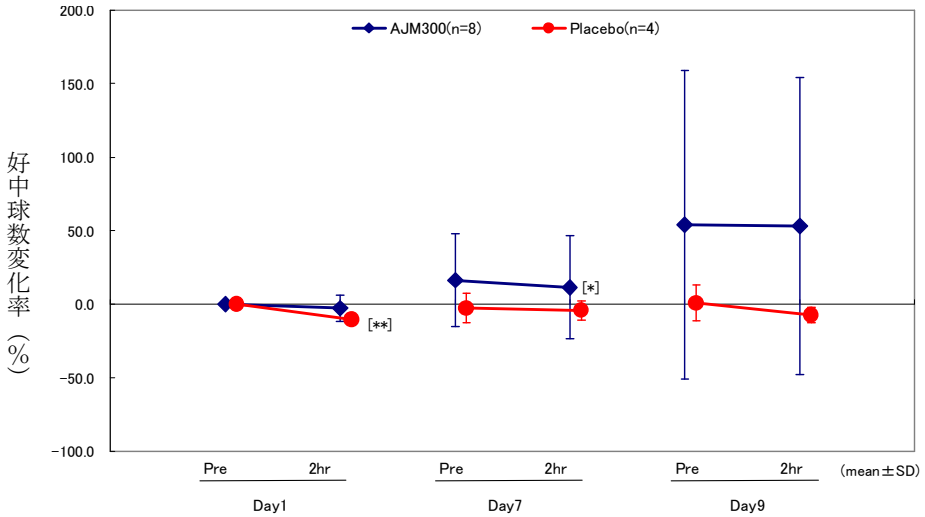



**図 2.7.6.2-8　好中球数変化率の推移（1 日目の 1 回目投与直前値を基準）**

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

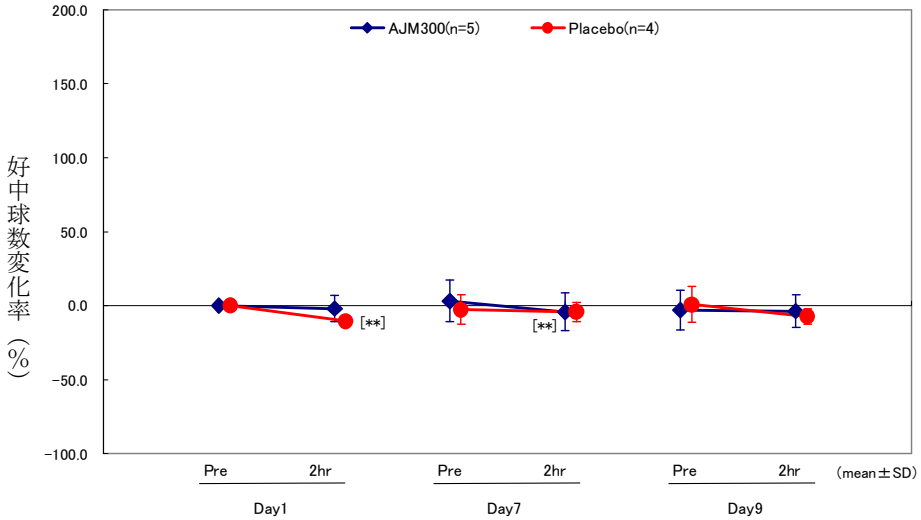



**図 2.7.6.2-9　好中球数変化率の推移**
**（1 日目の 1 回目投与直前値を基準、「CRP 上昇」3 例を除く）**

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 8

α4 インテグリンはリンパ球、好酸球、単球、好塩基球に発現し、好中球には発現していないとされている。リンパ球数に認められた変化は、AJM300 の薬理作用発現を示唆するものであった。

## (6) 安全性

### 1) 有害事象

#### ① 有害事象の要約

有害事象一覧を表 2.7.6.2-4 に示した。

いずれの群においても死亡、その他の重篤な有害事象、重要な有害事象、中止を引き起こした有害事象は認められなかった。

プラセボ群で有害事象は認められなかった。AJM300 群で認められた有害事象は、咽喉頭疼痛及び C-反応性蛋白増加が 3 例 3 件、咳嗽及び白血球数増加が 1 例 1 件であった。程度はいずれの有害事象も軽度であり、未処置にて消失が確認された。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表 2.7.6.2-4 有害事象一覧

| 投与群 | 被験者識別番号 | 有害事象名 | 程度 | 重篤度 | 発現時期 | 処置 | 転帰 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AJM300 群 | [redacted] | 咽喉頭疼痛 | 軽度 | 非重篤 | 5 日目～10 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| | | 咳嗽 | 軽度 | 非重篤 | 5 日目～11 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| | | C-反応性蛋白増加 | 軽度 | 非重篤 | 3 日目～4 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| AJM300 群 | [redacted] | 咽喉頭疼痛 | 軽度 | 非重篤 | 7 日目～16 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| | | 白血球数増加 | 軽度 | 非重篤 | 8 日目～10 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| | | C-反応性蛋白増加 | 軽度 | 非重篤 | 9 日目～16 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| AJM300 群 | [redacted] | 咽喉頭疼痛 | 軽度 | 非重篤 | 10 日目～11 日目 | なし | 消失 | 関連なし |
| | | C-反応性蛋白増加 | 軽度 | 非重篤 | 10 日目～16 日目 | なし | 消失 | 関連なし |

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の 4 分類で評価され、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」及び判定が不可能な場合に、副作用として集計した。
Dictionary：MedDRA/J Ver.6.1
Source：AJM-102 総括報告書（5.3.3.1-2）表 12、（5.3.7.1-2）16.2.7 被験者ごとの有害事象一覧表

### 2) 臨床検査、バイタルサイン

特記すべき変動は認められなかった。

### 2.7.6.2.3 結論

健康成人男性志願者を対象として、AJM300 320 mg を 1 日 3 回 5 日間反復経口投与し、安全性及び薬物動態を検討した。

発現した有害事象はすべて軽度であり、重篤な有害事象は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

血漿中 AJM300 濃度及び HCA2969 濃度は、$AUC_{(0\text{-}tz)}$及び $C_{max}$ などの主要なパラメータから、5 日間反復投与を行っても変化は認められず、蓄積性もないと判断された。

α4 インテグリンはリンパ球、好酸球、単球、好塩基球に発現し、好中球には発現していないとされている。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。