2.7.6.3　国内第 I 相試験（AJM300/CP3）

〔添付資料 5.3.3.1-3（評価）〕

健康成人男性志願者を対象として、AJM300 又はプラセボを、空腹時及び食後に単回経口投与し、AJM300 の 240、480 及び 960 mg の安全性を確認した。また、単回経口投与時の薬物動態、リンパ球数等の推移を指標とした薬力学的検討及び薬物動態に及ぼす食事の影響について併せて検討した。

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 の第 I 相単回経口投与試験（2）―健康成人男性を対象とした臨床薬理試験―
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、空腹時及び食後に単回経口投与し、AJM300 の 240 mg、480 mg、960 mg 投与時における安全性を確認する。また、単回経口投与時の薬物動態、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 （空腹時投与及び食後投与の 2 群 2 期クロスオーバー試験）
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： 1. 同意取得時、年齢 20 歳以上、40 歳未満の日本人の健康成人男性 2. BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 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 4. 文書により本人の同意が得られる者 除外基準： 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）の既往歴又は消化器（盲腸は除く）の手術歴を有する者 2. 胃腸疾患を合併する者 3. 薬物アレルギーの既往歴を有する者 4. CRP が施設基準値を逸脱する者 5. 感冒様症状のある者 6. 現喫煙者又は治験薬投与前 3 ヵ月以内に禁煙を始めた者 7. 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 8. HBs 抗原、抗 HCV 抗体、梅毒血清反応、抗 HIV-1、2 抗体が陽性の者 9. 治験薬投与前 28 日以内に他の処方薬を服用又は治験薬投与前 7 日以内に市販薬やビタミン剤を服用している者 10. 治験薬投与前 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 11. 献血又は出血により、治験薬投与前 1 ヵ月以内に 200 mL 以上若しくは 3 ヵ月以内に 400 mL 以上失血した者又は 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 12. 白血球数が 3000 /μL 以下、又は施設基準値の上限を超える者（第 1 期投与前日の検査結果を含む） 13. 神経症状（運動麻痺、視覚障害、失語、認知症症状、顔面神経麻痺等）を有する者 14. 治験薬投与前 1 年以内に重篤な感染症の既往を有する者（カリニ肺炎、サイトメガロウイルス等の日和見感染症を含む） 15. 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

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
被験者数	[計画時] 24 例 ステップ 1-1　AJM300　240 mg 投与 6 例、プラセボ投与 2 例 ステップ 1-2　AJM300　480 mg 投与 6 例、プラセボ投与 2 例 ステップ 2　　AJM300　960 mg 投与 6 例、プラセボ投与 2 例 [解析時] 24 例 ステップ 1-1　AJM300　240 mg 投与 6 例、プラセボ投与 2 例 ステップ 1-2　AJM300　480 mg 投与 6 例、プラセボ投与 2 例 ステップ 2　　AJM300　960 mg 投与 6 例、プラセボ投与 2 例 ※ステップ 1-2 で 1 例（480 mg）が中止基準に抵触し中止され（8 日目）、第 2 期（食後投与）は欠測となった。
使用薬剤	AJM300 120 mg 錠及びプラセボ錠
投与量・投与方法	各ステップとも A 班と B 班に分け、第 1 期投与日の朝、A 班は朝食摂取後、B 班は空腹時に AJM300 240 mg（ステップ 1-1）、480 mg（ステップ 1-2）、960 mg（ステップ 2）又はプラセボ錠を水 200 mL と共に単回経口投与。7 日の休薬期間をおいた後、第 2 期の投与日の朝、A 班は空腹時、B 班は朝食摂取後に、AJM300 錠又はプラセボ錠を単回経口投与。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.3-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.3-2 に示した。
評価項目	安全性： · 有害事象 · 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） · 生理学的検査（バイタルサイン、心電図） · 自覚症状、他覚所見 問診時に神経症状（運動麻痺、視覚障害、失語、認知症症状、顔面神経麻痺）を診断し、異常が認められた場合は「重要な有害事象」とする。 薬物濃度： 薬物動態の評価 1）薬物動態評価対象 AJM300、活性代謝物（HCA2969）及び主要代謝物（M-I、M-II） 2）薬物動態評価項目 C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、CL/F、Vd/F、MRT、CL_R、尿中薬物排泄量、尿中薬物排泄率 薬力学的評価及び PK/PD 解析： 1）薬力学的評価対象 総白血球数、各白血球数（リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数） 2）薬力学的評価項目 各白血球数、各白血球数変化量（投与前の同時刻の各白血球数との差）、各白血球数変化率（投与前の同時刻の各白血球数を分母）、各評価項目の一定値以上の持続時間。なお、各白血球数（総白血球数を除く）については総白血球数と各白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球及び好塩基球）の比率より算出する。
主な統計方法	薬物濃度： 薬物動態の評価 1）薬物動態の用量比例性の検討 薬物動態の各パラメータを算出し、C_{max} 及び AUC_{0-24} にて評価する。 被験者別にノンコンパートメントモデル解析により得られたパラメータを群別、食事の有無別に記述する。各パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、CL/F、Vd/F、MRT、CL_R、尿中薬物排泄量、尿中薬物排泄率）について線形性の確認を食事の有無別に行う。投与後 24 時間まで血漿中薬物濃度が定量できた被験者についてはその時点までの AUC_{0-24} を算出する。投与後 24 時間以前に定量限界未満となった被験者については最後に定量できた時点の、次の時点の血漿中薬物濃度をゼロとして AUC_{0-24} を算出する。 線形性の判定は C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、尿中薬物排泄量についてはパワーモデルにて行う。すなわち、投与量及び各パラメータを対数変換し、直線回帰を行い、そのパラメータの傾きの 95%信頼区間を推定し、それが 0.7～1.3 の範囲内にあるとき線形性があると判定する。T_{max} については Kruskal-Wallis 検定にて群間の不均衡を検討する。CL/F、MRT、CL_R 及び尿中薬物排泄率については分散分析にて判定を行う。検定は両側検定とし α=0.05（特に指定のない限り）で行い、p 値が 0.05 を下回ったときに線形性がないと判定する。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
主な統計方法	2）薬物動態への食事の影響の検討 薬物動態の各パラメータを算出し、C_{max} 及び AUC にて評価を行う。 被験者別にノンコンパートメントモデル解析により得られたパラメータを群別、食事の有無別に記述する。各パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、CL/F、Vd/F、MRT、CL_R、尿中薬物排泄量、尿中薬物排泄率）について食事の与える影響を群別に検討する。投与後 24 時間まで血漿中薬物濃度が定量できた被験者についてはその時点までの AUC_{0-24} を算出する。投与後 24 時間以前に定量限界未満となった被験者については最後に定量できた時点の、次の時点の血漿中薬物濃度をゼロとして AUC_{0-24} を算出する。 空腹投与時と食後投与時の各パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）の対数値の平均値の差及び差の 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が ln0.80～ln1.25 にあるとき、食事の影響はなかったと判断する。 さらに、全パラメータ（T_{max} を除く）については投与量、食事、時期、被験者を要因とした ANOVA を行い、食事の影響を検討する。T_{max} については 1 標本 Wilcoxon 検定にて食事の影響を検討する。 薬力学的評価及び PK/PD 解析 1）白血球の日内変動及び日内変動に対する食事の影響の検討 · 各被験者にて、投与前 1 日の各白血球数の経時変化を個人別、食事の有無別に図示する。 · 食事の有無別に投与前 1 日の各白血球数の平均値±SD の経時変化を図示する。 2）白血球の日内変動に与える AJM300 投与量の影響の検討 · 各被験者にて、投与後の各白血球数、各白血球数変化量（投与前の同時刻の各白血球数との差）、各白血球数変化率（投与前の同時刻の各白血球数を分母）、それぞれの経時変化を群別、個人別、食事の有無別に図示する。 · 群別、食事の有無別に投与後の各白血球数、各白血球数変化量（投与前の同時刻の各白血球数との差）、各白血球数変化率（投与前の同時刻の各白血球数を分母）、それぞれの平均値±SD の経時変化を図示し、プラセボ群を対照に t-検定を行う。 3）PK/PD 解析 · 各被験者にて、各薬物動態の評価対象の血漿中薬物濃度個別実測値と各被験者から得られた投与後の各白血球数、各白血球数変化量（投与前の同時刻の各白血球数との差）、各白血球数変化率（投与前の同時刻の各白血球数を分母）との関係を概観するための散布図を作成し、ヒステリシスカーブの検討及び E_{max} モデルを利用した IC_{50} の推定を行う。 4）各評価項目の一定値以上の持続時間の検討 · 各被験者にて、投与後の各白血球数、各白血球数変化量（投与前の同時刻の各白血球数との差）、各白血球数変化率（投与前の同時刻の各白血球数を分母）、それぞれについて一定値を上回る時間を群別、食事の有無別に要約統計量を算出するとともに、時間を縦軸、群を横軸とし、食事の有無別に散布図を作成し、対比係数の寄与率を検討する。同様に、群別ではなく、各薬物動態の評価対象の C_{max}、AUC 別に解析を行う。 5）白血球の日間変動及び日間変動に対する食事の影響の検討 · プラセボを投与された各被験者にて、投与前 1 日及び投与後 1 日の各白血球数の経時変化を個人別、食事の有無別に図示する。 · 食事の有無別に投与前 1 日及び投与後 1 日の各白血球数の平均値±SD の経時変化を図示する。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	最初の被験者の同意日：20[redacted]年[redacted]月 21 日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年[redacted]月 15 日

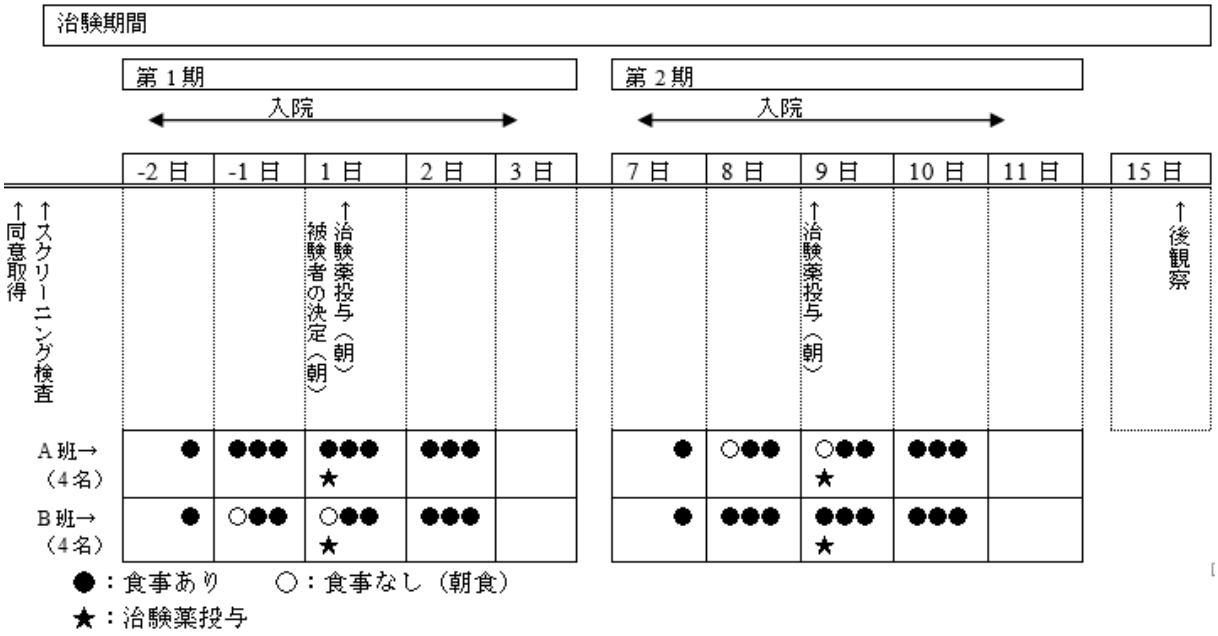


図 2.7.6.3-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.3-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

| 観察期 | | スクリーニング | 第1期 | | |

表 2.7.6.3-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール（続き）

観察期		第2期																																後観察日
経過日数		7日目⑨（入院日）	8日目（投与前日）												9日目（投与日）																10日目（投与1日後）				11日目（退院日）	15日目（事後検査）
時刻			8:00	9:00	9:15	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	24:00 (0:00)	投与前	8:00	9:00	9:15	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	24:00 (0:00)	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00	—
投与後時間			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	0	0.25	0.5	1	2	4	6	8	10	12	15	24	28	34	36	48	—
A班	投与																★																	
	食事	●							●			●										●			●			●	●	●				
B班	投与																★																	
	食事	●	●①						●			●				●①						●			●			●	●	●				
	同意取得																																	
	選択除外基準																																	
	背景調査	○③																																○③
	施設への入院	（入	←																													（退）		
	留置針			←																								→						
	免疫学的検査																																	
	アルコール	○																																
	薬物検査	○																																
	身長																																	
安全性	医師の診察	○		○											○					○	○	○		○		○		○				○	○	
	血圧・脈拍・体温	○													○					○	○							○				○	○	
	心電図	○													○					○	○							○				○	○	
	体重	○													○																	○	○	
	血液生化学的検査	○															○⑦											○				○	○	
	尿検査	○													○													○				○	○	
	血液学的検査	○		○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②			○⑦	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○②	○				○	○	
薬動態物	血漿中薬物濃度⑧																○⑦	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				○		
	尿中薬物排泄量														○		←					←→		←→		←→				④	→			
	併用薬剤の有無	←							⑪																								→	
	有害事象の有無⑫	←																															→	

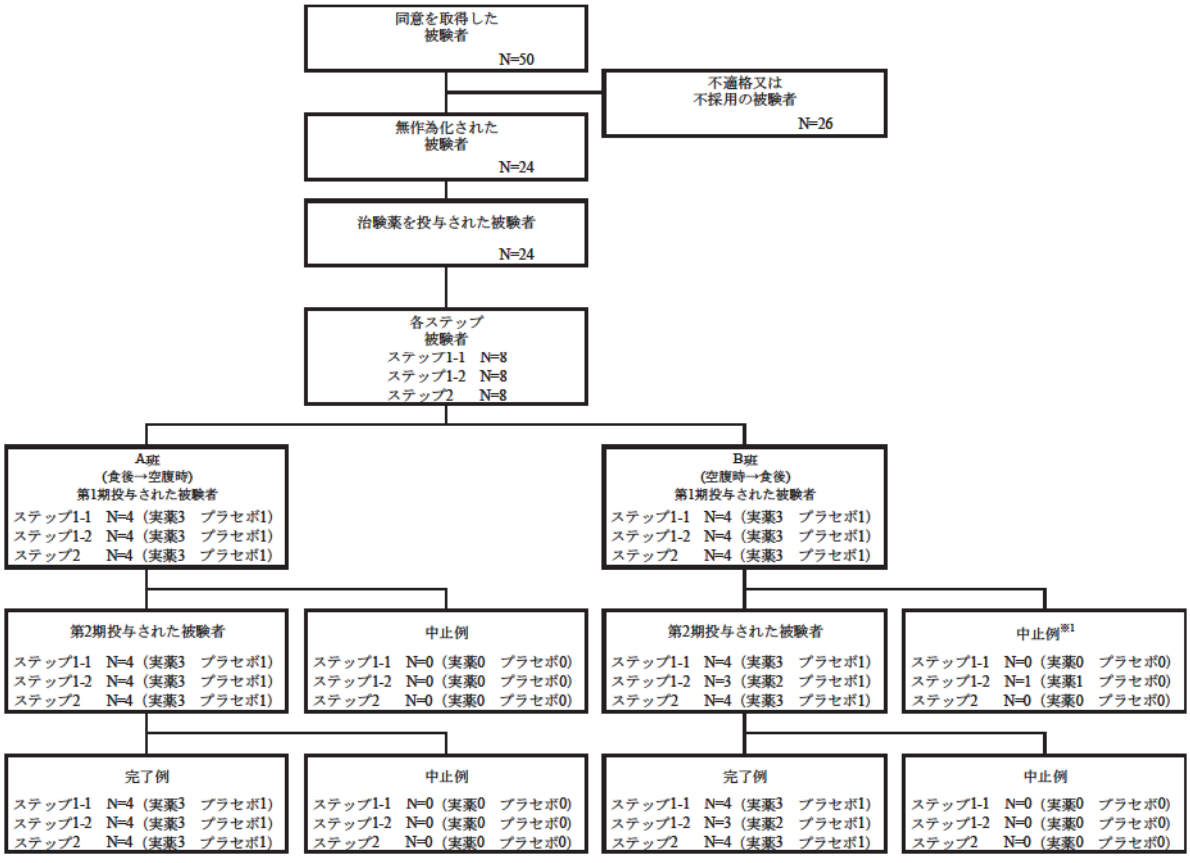
①食事時間は20分間を目処に、治験薬の投与30分前までに終える。
②総白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）のみ測定する。
③献血の状況（7日目、15日目）、他の治験への参加状況（7日目、15日目）、喫煙状況（7日目）を確認する。
④12-16時間、16-24時間、24-32時間、32-40時間、40-48時間の間隔に分けて蓄尿を実施する。
⑤継続的に遵守されていることを確認する。
⑥CRP値及び白血球数について確認し、最終的な適格性を判断する。
⑦投与直前に採血する。
⑧代謝物の検索も合わせて実施する。
⑨検査、食事に関する時刻の規定なし。
⑩治験薬投与前28日以内の処方薬、治験薬投与前7日以内の市販薬やビタミン剤の服用を調査する。
⑪1～15日の全期間を通して調査する。
⑫第1期の治験薬投与開始以降を有害事象として取り扱う。退院期間についても調査する。

2.7.6.3.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示した。

同意取得した 50 例のうち、24 例が無作為化され治験薬が投与された。各ステップに組み込まれた全被験者（各ステップ 8 例；計 24 例）に対して第 1 期の投与が行われた。ステップ 1-2 の 8 日目（第 2 期の投与前日）に 480 mg 群の 1 例が、中止基準「白血球数が 3000 /μL 以下になった場合」に該当し、治験を中止した。このため、例数はプラセボ群、240 mg 群、960 mg 群の空腹時投与及び食後投与並びに 480 mg 群の空腹時投与は各 6 例、480 mg 群の食後投与は 5 例となった。



中止例※1：ステップ1-2の被験者[redacted]は、第2期投与前日（8日目）に中止基準(白血球数が3000/μL以下)に該当したため治験を中止。

図 2.7.6.3-2　被験者の内訳

Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）図 10.1-1

(2)　解析対象集団の構成

治験薬が投与された 24 例すべてを薬物動態解析対象集団、薬力学的評価解析対象集団、PK/PD 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

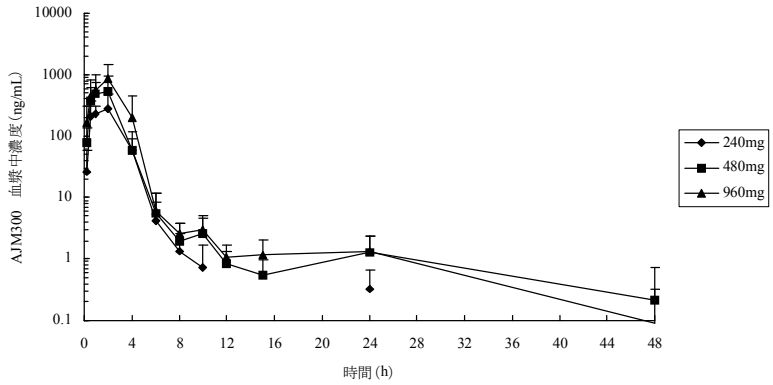
年齢は、プラセボ群 23.8±3.1 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、240 mg 群 26.5±6.7 歳、480 mg 群 23.8±4.3 歳及び 960 mg 群 23.8±2.3 歳であった。体重は、プラセボ群 60.40±7.13 kg、240 mg 群 64.58±6.58 kg、480 mg 群 59.85±5.19 kg 及び 960 mg 群 62.25±4.95 kg であった。

（4） 薬物動態

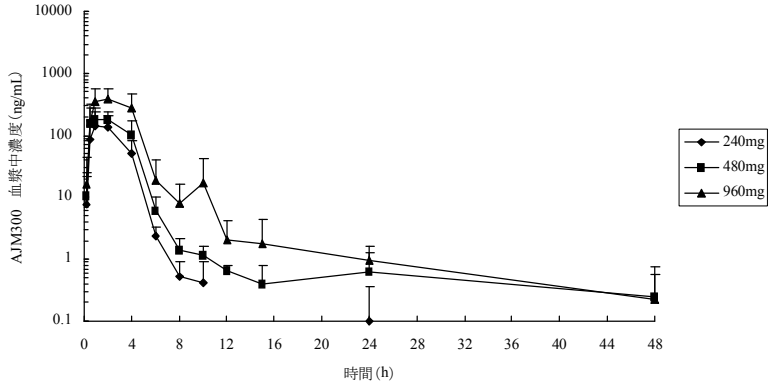
① 血漿中薬物濃度の推移

AJM300 の 240、480 及び 960 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した際の、AJM300 及び HCA2969 血漿中濃度の推移を図 2.7.6.3-3 に、血漿中 AJM300 及び HCA2969 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3-3、表 2.7.6.3-4 に示した。

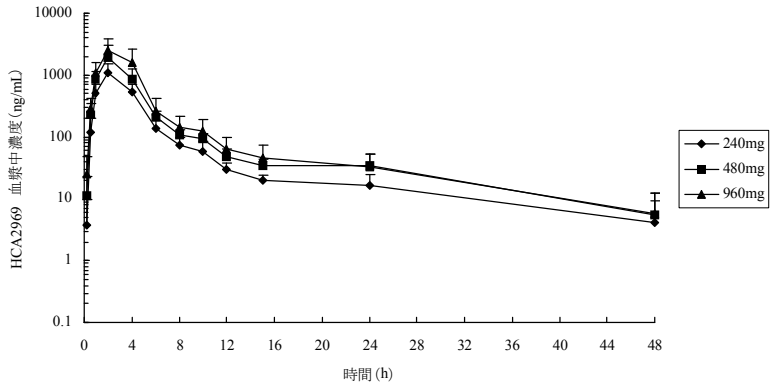
空腹時投与　AJM300



食後投与　AJM300



空腹時投与　HCA2969



食後投与　HCA2969

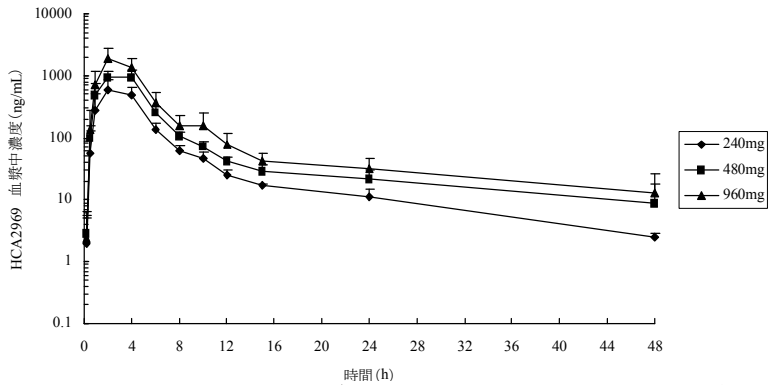


図 2.7.6.3-3　AJM300 及び HCA2969 の平均血漿中濃度推移

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 2.7.6.3-3　AJM300 の薬物動態パラメータ

AJM300			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)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	MRT_{last} (h)	MRT_{inf} (h)
240 mg 群	空腹時	例数	6	6	6	3	6	6	3	3	3	6	3
		平均値	329.50	800.060	799.465	742.089	1.42	0.721	22.736	388.526	17586.669	1.995	6.122
		標準偏差	189.64	431.078	430.863	363.140	0.66	0.129	25.460	207.839	25086.554	0.269	6.224
	食後	例数	6	6	6	2	6	5	2	2	2	6	2
		平均値	167.55	449.975	449.162	458.486	1.75	0.814	8.373	620.718	9515.369	2.288	3.357
		標準偏差	87.62	166.902	166.467	256.657	1.25	0.306	8.050	347.473	11405.750	0.556	1.394
480 mg 群	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	669.00	1499.777	1507.346	1545.422	1.67	0.639	17.226	426.395	10467.565	2.225	4.167
		標準偏差	335.69	800.669	797.397	798.585	0.52	0.173	11.878	314.394	9369.897	0.756	2.247
	食後	例数	5	5	5	4	5	3	4	4	4	5	4
		平均値	241.20	698.281	702.299	683.950	2.30	0.807	12.952	707.057	14107.220	2.865	5.943
		標準偏差	100.80	126.543	118.455	69.849	1.64	0.081	17.479	68.737	19902.396	1.195	6.449
960 mg 群	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	937.50	2373.381	2378.295	2424.918	1.67	0.593	20.208	592.999	12103.000	2.206	3.416
		標準偏差	570.23	1634.083	1632.439	1664.623	0.52	0.074	20.173	416.651	6223.378	0.333	1.581
	食後	例数	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
		平均値	541.33	1574.676	1577.973	1602.111	1.83	0.969	15.828	624.021	15997.204	3.073	4.072
		標準偏差	153.63	362.342	354.040	341.241	1.17	0.494	11.188	141.353	14134.851	0.691	0.906

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

表 2.7.6.3-4　HCA2969 の薬物動態パラメータ

HCA2969			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)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	MRT_{last} (h)	MRT_{inf} (h)	CL_R (L/h)	累積尿中薬物排泄率（%）
240 mg 群	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	1079.17	3938.697	4186.101	4307.609	2.00	1.390	12.688	59.649	1067.340	5.748	7.620	0.7739	1.3602
		標準偏差	454.55	1079.802	1075.527	1136.905	0.00	0.244	7.403	18.116	571.726	1.540	4.340	0.1239	0.3183
	食後	例数	6	6	6	6	6	3	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	652.50	2786.518	2948.458	2990.116	2.83	1.603	11.471	84.205	1395.630	6.098	6.944	1.0917	1.3547
		標準偏差	224.04	742.144	719.870	721.278	1.33	0.122	0.987	19.900	347.371	0.942	1.100	0.1144	0.2523
480 mg 群	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	1930.50	6612.392	7096.062	7287.019	2.00	1.345	12.884	70.976	1378.270	6.158	8.816	0.6819	0.9791
		標準偏差	1177.94	2594.189	2487.358	2361.058	0.00	0.301	11.555	19.041	1350.833	2.035	7.094	0.1516	0.1670
	食後	例数	5	5	5	5	5	2	5	5	5	5	5	5	5
		平均値	1140.00	4889.704	5256.496	5542.323	3.20	1.572	15.884	86.855	1943.761	6.526	10.278	1.0109	1.1319
		標準偏差	188.55	328.611	261.830	327.405	1.10	0.013	9.554	5.278	1082.452	1.219	5.876	0.1635	0.1733
960 mg 群	空腹時	例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	2557.00	9551.080	10026.200	10143.433	2.00	1.249	10.722	130.894	2065.282	5.368	6.194	0.6200	0.6126
		標準偏差	1321.52	5315.962	5451.194	5462.554	0.00	0.186	4.053	93.444	1773.416	1.051	2.000	0.1855	0.2782
	食後	例数	6	6	6	6	6	4	6	6	6	6	6	6	6
		平均値	2012.33	8077.531	8605.131	8998.016	2.67	1.969	15.572	119.385	2391.570	6.178	8.910	0.8417	0.7589
		標準偏差	933.53	2283.833	2529.633	2849.289	1.03	1.172	8.009	51.542	1049.829	0.802	3.666	0.2007	0.2824

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

② 薬物動態の線形性の検討

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の C_{max}、AUC_{0-24} について、パワーモデルにて線形性を検討した結果を表 2.7.6.3-5 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、線形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、線形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、いずれも線形性は認められず、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_{0-24} が 0.759 で、95%信頼区間は規定した範囲に含まれず、線形性は認められなかったが、C_{max}、AUC_{0-24} 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 については、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 2.7.6.3-6）。

AJM300 及び HCA2969 の $t_{1/2(Tmax-6)}$、$t_{1/2(terminal)}$、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 2.7.6.3-7 に示した。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。AJM300 については、$t_{1/2(Tmax-6)}$、$t_{1/2(terminal)}$、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。

表 2.7.6.3-5　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_{0-24}(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_{0-24}(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_{0-24}(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_{0-24}(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 2.7.6.3-6　Tmax 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 2.7.6.3-7　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。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

表 2.7.6.3-7　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。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

表 2.7.6.3-7　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。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

表 2.7.6.3-7　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　薬物動態への食事の影響の検討

血漿中 AJM300 及び HCA2969 の C_{max}、AUC_{inf} に対する食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.3-8 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 2.7.6.3-9）。

C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$t_{1/2(Tmax-6)}$、$t_{1/2(terminal)}$、CL/F、Vd/F、MRT_{last}、MRT_{inf}、CL_R、累積尿中薬物排泄量、累積尿中薬物排泄率の分散分析による食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.3-10 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、解析を行っていない。

AJM300 に関しては C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、$t_{1/2(Tmax-6)}$、MRT_{last}（それぞれ p=0.0017、0.0112、0.0114、0.0165、0.0040）に、HCA2969 に関しては C_{max}、Vd/F、MRT_{last}、MRT_{inf}、CL_R（それぞれ

p=0.0295、0.0131、0.0144、0.0316、0.0000）に有意差が認められた。いずれの化合物のいずれの用量でも、MRT_{last} は食後投与において空腹時に比し延長する傾向にあった。

表 2.7.6.3-8　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 2.7.6.3-9　T_{max} に対する食事の影響の検討

AJM300

パラメータ	投与量	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	空腹時投与	6	1.50	0.00	1.50	0.7500
		食後投与	6	1.50			
	480 mg	空腹時投与	6	2.00	0.00	2.00	0.6250
		食後投与	5	2.00			
	960 mg	空腹時投与	6	2.00	0.00	1.00	1.0000
		食後投与	6	1.50			

HCA2969

パラメータ	投与量	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	空腹時投与	6	2.00	1.00	4.00	0.2500
		食後投与	6	3.00			
	480 mg	空腹時投与	6	2.00	2.00	3.00	0.2500
		食後投与	5	4.00			
	960 mg	空腹時投与	6	2.00	0.00	1.50	0.5000
		食後投与	6	2.00			

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

表 2.7.6.3-10　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)	投与量	2	13.27	0.0005**
	食事	1	14.48	0.0017**
	時期	1	0.23	0.6378
	被験者	15	0.99	0.5079
	残差	15		
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	投与量	2	16.46	0.0002**
	食事	1	8.36	0.0112*
	時期	1	0.10	0.7558
	被験者	15	1.15	0.3959
	残差	15		
AUC_{last} (ng*h/mL)	投与量	2	16.46	0.0002**
	食事	1	8.31	0.0114*
	時期	1	0.10	0.7594
	被験者	15	1.12	0.4116
	残差	15		
AUC_{inf} (ng*h/mL)	投与量	2	11.85	0.0030**
	食事	1	4.86	0.0549
	時期	1	2.43	0.1533
	被験者	13	1.31	0.3492
	残差	9		
$t_{1/2\,(Tmax-6)}$ (h)	投与量	2	0.24	0.7919
	食事	1	7.98	0.0165*
	時期	1	2.35	0.1535
	被験者	15	1.36	0.3094
	残差	11		
$t_{1/2\,(terminal)}$ (h)	投与量	2	0.37	0.7013
	食事	1	1.05	0.3325
	時期	1	0.75	0.4080
	被験者	13	0.77	0.6753
	残差	9		
CL/F (L/h)	投与量	2	0.46	0.6477
	食事	1	4.86	0.0549
	時期	1	2.43	0.1533
	被験者	13	1.31	0.3492
	残差	9		
Vd/F (L)	投与量	2	0.85	0.4610
	食事	1	0.03	0.8756
	時期	1	2.56	0.1443
	被験者	13	1.46	0.2902
	残差	9		

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$。－: データなし。
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-7

表 2.7.6.3-10　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（続き）
（AJM300）

パラメータ	要因	自由度	分散分析	
			F 値	p 値
MRT_{last} (h)	投与量	2	3.26	0.0667
	食事	1	11.52	0.0040**
	時期	1	0.00	0.9890
	被験者	15	2.35	0.0540
	残差	15		
MRT_{inf} (h)	投与量	2	0.02	0.9799
	食事	1	0.09	0.7755
	時期	1	1.70	0.2250
	被験者	13	2.46	0.0902
	残差	9		
CL_R (L/h)	投与量	-	-	-
	食事	-	-	-
	時期	-	-	-
	被験者	-	-	-
	残差	-		
累積尿中薬物排泄量 (mg)	投与量	-	-	-
	食事	-	-	-
	時期	-	-	-
	被験者	-	-	-
	残差	-		
累積尿中薬物排泄率 (%)	投与量	-	-	-
	食事	-	-	-
	時期	-	-	-
	被験者	-	-	-
	残差	-		

*: 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

表 2.7.6.3-10　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（続き）
（HCA2969）

パラメータ	要因	自由度	分散分析	
			F 値	p 値
C_{max} (ng/mL)	投与量	2	10.96	0.0012**
	食事	1	5.79	0.0295*
	時期	1	0.02	0.8820
	被験者	15	0.93	0.5559
	残差	15		
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	投与量	2	20.51	0.0001**
	食事	1	3.75	0.0719
	時期	1	0.01	0.9104
	被験者	15	1.32	0.3009
	残差	15		
AUC_{last} (ng*h/mL)	投与量	2	21.74	0.0000**
	食事	1	3.87	0.0680
	時期	1	0.00	0.9896
	被験者	15	1.31	0.3031
	残差	15		
AUC_{inf} (ng*h/mL)	投与量	2	21.40	0.0000**
	食事	1	3.42	0.0842
	時期	1	0.02	0.8886
	被験者	15	1.26	0.3314
	残差	15		
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (h)	投与量	2	0.04	0.9644
	食事	1	4.10	0.0825
	時期	1	1.23	0.3032
	被験者	15	0.93	0.5736
	残差	7		
$t_{1/2(terminal)}$ (h)	投与量	2	0.07	0.9283
	食事	1	2.92	0.1081
	時期	1	3.85	0.0687
	被験者	15	2.97	0.0215*
	残差	15		
CL/F (L/h)	投与量	2	6.13	0.0113*
	食事	1	3.42	0.0842
	時期	1	0.02	0.8886
	被験者	15	1.26	0.3314
	残差	15		
Vd/F (L)	投与量	2	4.24	0.0347*
	食事	1	7.91	0.0131*
	時期	1	2.05	0.1724
	被験者	15	2.51	0.0425*
	残差	15		

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$。－: データなし。
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 11.4.1.1-7

表 2.7.6.3-10　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（続き）
（HCA2969）

パラメータ	要因	自由度	分散分析	
			F 値	p 値
MRT_{last} (h)	投与量	2	2.30	0.1346
	食事	1	7.65	0.0144*
	時期	1	3.81	0.0700
	被験者	15	3.67	0.0082**
	残差	15		
MRT_{inf} (h)	投与量	2	1.91	0.1828
	食事	1	5.62	0.0316*
	時期	1	4.99	0.0412*
	被験者	15	4.23	0.0041**
	残差	15		
CL_R (L/h)	投与量	2	14.24	0.0003**
	食事	1	69.56	0.0000**
	時期	1	0.51	0.4867
	被験者	15	5.20	0.0014**
	残差	15		
累積尿中薬物排泄量（mg）	投与量	2	11.33	0.0010**
	食事	1	1.17	0.2968
	時期	1	0.08	0.7859
	被験者	15	0.75	0.7113
	残差	15		
累積尿中薬物排泄率（%）	投与量	2	19.62	0.0001**
	食事	1	0.72	0.4102
	時期	1	0.05	0.8297
	被験者	15	0.85	0.6189
	残差	15		

*: 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

(5)　薬力学

①　薬力学的評価

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。

総白血球数の変化率はプラセボ群に比し、空腹時投与においては 240 mg 群で投与後 1、2、6～10 時間、480 mg 群で投与後 1、2、6～10 時間、960 mg 群で投与後 2～10 時間、食後投与においては 240 mg 群で投与後 2、6、8 時間、480 mg 群で投与後 0.5～8 時間、960 mg 群で投与後 1～8 時間で有意な増加が認められた。

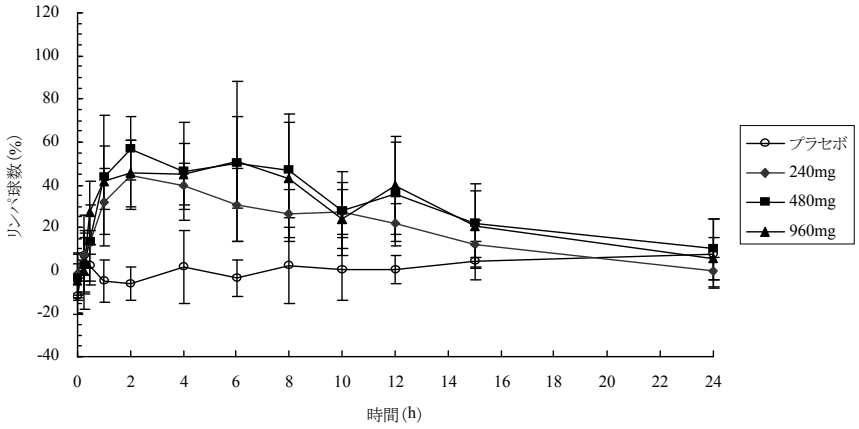
各白血球の検討で、α4 インテグリンの発現のない好中球は AJM300 投与による変化はほとんど認められなかった。α4 インテグリンの発現している他の白血球では、リンパ球が最も明確な変化を示した。リンパ球数の変化率はプラセボ群に比し、空腹時投与においては 240 mg 群で投与後 1～12 時間、480 mg 群で投与後 0.5～15 時間、960 mg 群で投与後 0.5～12 時間、食後投与においては 240 mg 群で投与後 0.5～8 時間、480 mg 群で投与後 0.25～8、15 時間、960 mg 群で投与後 1～8、15 時間で有意な増加が認められた（図 2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-11）。

単球、好酸球では増加は認められたものの、ばらつきが大きく、好酸球では必ずしも投与量に従った増加は認められなかった。一方、好塩基球では明確な増加は認められなかった。

なお、投与前 1 日の総白血球数及び各白血球数の日内変動及び日内変動に対する食事の影響には、一定の傾向は認められなかった。プラセボ群における総白血球数及び各白血球数の日間変動

（投与前 1 日及び投与後 1 日）及びそれに対する食事の影響にも、一定の傾向は認められなかった。

空腹時投与



食後投与

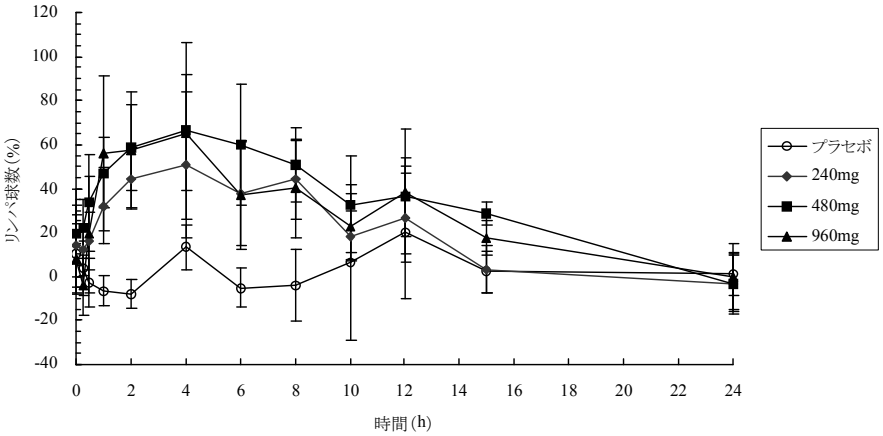


図 2.7.6.3-4　投与前値に対する末梢血中リンパ球変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）
平均値±標準偏差
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）図 11.4.1.2-1

表 2.7.6.3-11　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

血漿中 HCA2969 濃度と PD パラメータの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）の関係を検討した。各被験者の血漿中 HCA2969 濃度とリンパ球数の変化率の散布図から、ヒステリシスカーブを検討した結果を表 2.7.6.3-12 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 2.7.6.3-12　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
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 2.7.6.3-13）、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 2.7.6.3-13　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 2.7.6.3-14）。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 2.7.6.3-15）。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 2.7.6.3-16）。

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 2.7.6.3-14　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 2.7.6.3-15　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 2.7.6.3-16　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

(6) 安全性

1) 有害事象

治験薬との因果関係が、関連あるかもしれない、多分関連あり及び明らかに関連ありと判定されたものを副作用とした。

① 有害事象の要約

空腹時投与及び食後投与における有害事象の要約を表 2.7.6.3-17、表 2.7.6.3-18 に示した。

有害事象は空腹時投与では、240 mg 群で 1/6 例（16.7%）2 件、480 mg 群で 1/6 例（16.7%）1 件、食後投与では、480 mg 群で 1/5 例（20.0%）1 件、960 mg 群で 1/6 例（16.7%）1 件に認められた。副作用は空腹時投与では、240 mg 群で 1/6 例（16.7%）2 件、食後投与では、480 mg 群で 1/5 例（20.0%）1 件、960 mg 群で 1/6 例（16.7%）1 件であった。有害事象及び副作用の程度はいずれも軽度であり、用量に依存した発現率の増加は認められなかった。死亡、その他の重篤な有害事象、重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-17 有害事象の要約（空腹時投与）

	プラセボ群	240 mg 群	480 mg 群	960 mg 群
安全性評価対象例数	6	6	6	6
有害事象発現例数	0 (0.0) 0	1 (16.7) 2	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
副作用発現例数	0 (0.0) 0	1 (16.7) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重篤な有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重要な有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
有害事象による中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）件数
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 12.2.2-2

表 2.7.6.3-18 有害事象の要約（食後投与）

	プラセボ群	240 mg 群	480 mg 群	960 mg 群
安全性評価対象例数	6	6	5	6
有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	1 (16.7) 1
副作用発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (20.0) 1	1 (16.7) 1
重篤な有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重要な有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
有害事象による中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）件数
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 12.2.2-3

② 因果関係別有害事象

空腹時投与及び食後投与における有害事象を表 2.7.6.3-19 及び表 2.7.6.3-20 に示した。

有害事象は、空腹時投与では 240 mg 群で C－反応性蛋白増加が 1/6 例（16.7%）1 件、白血球数増加が 1/6 例（16.7%）1 件及び 480 mg 群で急性扁桃炎が 1/6 例（16.7%）1 件、食後投与では 480 mg 群で白血球数増加が 1/5 例（20.0%）1 件及び 960 mg 群で咽喉頭疼痛が 1/6 例（16.7%）1 件発現した。空腹時投与の 480 mg 群で認められた急性扁桃炎は治験薬との因果関係は否定され、それ以外の有害事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.3-19　有害事象（空腹時投与）

器官別大分類・症状	群	プラセボ群			240 mg 群			480 mg 群			960 mg 群			全体		
	解析対象例数	6 例			6 例			6 例			6 例			24 例		
		例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
何らかの有害事象		0	0.0	0	1	16.7	2	1	16.7	1	0	0.0	0	2	8.3	3
感染症および寄生虫症		0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	1	4.2	1
急性扁桃炎		0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	1	4.2	1
臨床検査		0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	2
C－反応性蛋白増加		0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1
白血球数増加		0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1

Dictionary：MedDRA/J Ver.10.1
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 12.2.2-4

表 2.7.6.3-20　有害事象（食後投与）

器官別大分類・症状	群	プラセボ群			240 mg 群			480 mg 群			960 mg 群			全体		
	解析対象例数	6 例			6 例			5 例			6 例			23 例		
		例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
何らかの有害事象		0	0.0	0	0	0.0	0	1	20.0	1	1	16.7	1	2	8.7	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	1	4.3	1
咽喉頭疼痛		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	1	4.3	1
臨床検査		0	0.0	0	0	0.0	0	1	20.0	1	0	0.0	0	1	4.3	1
白血球数増加		0	0.0	0	0	0.0	0	1	20.0	1	0	0.0	0	1	4.3	1

Dictionary：MedDRA/J Ver.10.1
Source：AJM300/CP3 総括報告書（5.3.3.1-3）表 12.2.2-5

2）　臨床検査、バイタルサイン

臨床検査値及び生理学的検査においては、治験薬の空腹時投与及び食後投与とも、いくつかの検査項目において、各測定時間の値と投与前値との 1 標本 t-検定により有意差が散見されたが、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与前後のクロス集計においても、各検査項目とも臨床的に問題となる変化はなかった。なお、安全性薬理試験成績を反映して実施した縮瞳・対光反応検査及び 12 誘導心電図検査の結果、異常は認められなかった。

2.7.6.3.3　結論

健康成人男性に対して AJM300 を空腹時及び食後に単回投与した結果、240 mg から 960 mg までの用量における忍容性は良好であった。

血漿中 HCA2969 濃度は、空腹時投与では用量比例性は認められず、960 mg では用量に比例した増加はみられなかった。一方、食後投与では用量比例性の判定基準には適合しなかったものの、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。食後投与では空腹時投与よりも血漿中 HCA2969 濃度は低下し、食事により吸収が抑制されることが示唆された。AJM300 投与により、リンパ球数が有意に増加したが、480 mg 以上の用量で変化率の頭打ちの傾向が示唆された。

2.7.6.4　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、480 mg、960 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し、安全性を検討した。また、併せて反復投与時の薬物動態及びリンパ球数等の推移を指標とした薬力学的検討を行った。

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 の第 I 相反復経口投与試験（2）―健康成人男性を対象とした臨床薬理試験―
治験の目的	健康成人男性志願者を対象として、AJM300 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、安全性を検討する。安全性が確認された後、AJM300 240 mg、480 mg、960 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し、安全性を検討する。また、併せて反復投与時の薬物動態及びリンパ球数等の推移を指標とした薬力学的検討を行う。
治験の種類	プラセボを対照とした無作為化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： ① 同意取得時、年齢 20 歳以上、40 歳未満の日本人の健康成人男性 ② BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 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 ④ 文書により本人の同意が得られる者 除外基準： 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）の既往歴又は消化器（虫垂は除く）の手術歴を有する者 ② 胃腸疾患を合併する者 ③ 薬物アレルギーの既往歴を有する者 ④ CRP が施設基準値を逸脱する者 ⑤ 感冒様症状のある者 ⑥ 現喫煙者又は治験薬投与前 3 ヵ月以内に禁煙を始めた者 ⑦ 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 ⑧ HBs 抗原、抗 HCV 抗体、梅毒血清反応、抗 HIV-1、2 抗体が陽性の者 ⑨ 治験薬投与前 28 日以内に他の処方薬を服用又は治験薬投与前 7 日以内に市販薬やビタミン剤を服用している者 ⑩ 治験薬投与前 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 ⑪ 献血又は出血により、治験薬投与前 1 ヵ月以内に 200 mL 以上若しくは 3 ヵ月以内に 400 mL 以上失血した者又は 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 ⑫ 白血球数が 4000 /μL 未満又は施設基準値の上限を超える者（投与開始前日の検査結果を含む） ⑬ 神経症状（運動麻痺、視覚障害、失語、認知症症状、顔面神経麻痺等）を有する者 ⑭ 治験薬投与前 1 年以内に重篤な感染症の既往を有する者（カリニ肺炎、サイトメガロウイルス等の日和見感染症を含む） ⑮ 抗 HTLV-1 抗体が陽性の者 ⑯ 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]　プラセボ群、AJM300 240 mg 群、480 mg 群、960 mg 群　それぞれ 6 例 [解析時]　プラセボ群 6 例、AJM300 240 mg 群 6 例、480 mg 群 5 例、960 mg 群 6 例

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
使用薬剤	AJM300 120 mg 錠及びプラセボ錠
投与量・投与方法	治験薬投与開始日（1 日目）は 1 日 3 回毎食後に、AJM300 240 mg（ステップ 1-1）、480 mg（ステップ 1-2）、960 mg（ステップ 2）又はプラセボ錠を水 200 mL と共に経口投与（1 日間投与）。3 日間（2、3、4 日目）休薬し、5 日目～10 日目は、1 日 3 回毎食後に、AJM300 錠又はプラセボ錠を経口投与（反復投与）。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.4-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.4-2 に示した。
評価項目	安全性： · 有害事象 · 臨床検査 · 生理学的検査 · 自覚症状、他覚所見 問診時に神経症状（運動麻痺、視覚障害、失語、認知症症状、顔面神経麻痺）を診断し、異常が認められた場合は「重要な有害事象」とする。 薬物濃度： · AJM300、活性代謝物（HCA2969）及び主要代謝物（M-I、M-II）の血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量 薬力学： 総白血球数及び白血球分画（好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数及び好塩基球数）
主な解析方法	薬物濃度： 薬物動態の評価 1）薬物動態の用量比例性の検討 薬物動態の各パラメータを算出し、$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-24h)}$及び AUC_{0-24} にて評価を行う。 被験者別にノンコンパートメントモデル解析により得られたパラメータを群別、測定日別に記述する。1 日目（1 日間投与）、10 日目（反復投与　第 6 日目）での各パラメータ（$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-5h)}$、$C_{max(5-11h)}$、$C_{max(11-24h)}$、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$T_{max(0-5h)}$、$T_{max(5-11h)}$ 、$T_{max(11-24h)}$、$t_{1/2(terminal)}$）、及び 8 日目（反復投与　第 4 日目）の各パラメータ（$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-5h)}$、$C_{max(5-11h)}$、$C_{max(11-24h)}$、AUC_{0-24}、AUC_{last}、$T_{max(0-5h)}$、$T_{max(5-11h)}$、$T_{max(11-24h)}$）について用量比例性の確認を行う。また、尿中排泄については 1 日目（1 日間投与）、7 日目（反復投与第 3 日目）及び 9 日目（反復投与　第 5 日目）での各パラメータ（尿中薬物排泄量、尿中薬物排泄率）について用量比例性の確認を行う。$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-5h)}$、$C_{max(5-11h)}$、$C_{max(11-24h)}$、AUC_{0-24}、AUC_{last}（以上 1 日目、8 日目及び 10 日目）、AUC_{inf}（1 日目及び 10 日目）、尿中薬物排泄量（1 日目、7 日目及び 9 日目）に関する用量比例性の判定は、パワーモデルにて行う。投与量及び各パラメータを対数変換し、直線回帰を行い、そのパラメータの傾きの 95%信頼区間を推定し、それが 0.7～1.3 の範囲内にあるとき用量比例性があると判定する。 $T_{max(0-5h)}$、$T_{max(5-11h)}$、$T_{max(11-24h)}$については Kruskal-Wallis 検定にて群間の不均衡を検討する。$t_{1/2(terminal)}$及び尿中薬物排泄率については分散分析にて判定を行う。検定は両側検定とし α=0.05（特に指定のない限り）で行い、p 値が 0.05 を下回ったときに用量比例性がないと判定する。 2）蓄積性及び定常状態の検討 C_{min} の経時的推移を検討し、定常状態の評価を行う。 薬物動態の各パラメータを算出し、$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-24h)}$及び AUC_{0-24} にて蓄積性の評価を行う。1 日目（1 日間投与）での各パラメータ（$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-5h)}$、$C_{max(5-11h)}$、$C_{max(11-24h)}$、AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$T_{max(0-5h)}$、$T_{max(5-11h)}$、$T_{max(11-24h)}$、$t_{1/2(terminal)}$）を基準とした解析を 8 日目（反復投与　第 4 日目）及び 10 日目（反復投与　第 6 日目）について実施し（以下のパラメータは 10 日目のみ：AUC_{inf}、$t_{1/2}$(terminal)）、蓄積性を検討する。また尿中排泄については 1 日目（1 日間投与）での各パラメータ（尿中薬物排泄量、尿中薬物排泄率）を基準とした解析を 7 日目（反復投与　第 3 日目）及び 9 日目（反復投与　第 5 日目）について実施し、蓄積性を検討する。1 日目のパラメータの対数値の差の平均値及びその 90%信頼区間を算出する。90%信頼区間の逆対数変換値が 0.80～1.25 にあるとき顕著な蓄積性はないと判定する。 薬力学的評価及び PK/PD 解析 1）白血球の日内及び日間変動 · 各被験者にて、投与前日（-1 日目）の各白血球数の経時変化を個人別に図示する。 · 投与前日（-1 日目）の各白血球数の平均±標準偏差の経時変化を図示する。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
主な解析方法	・　プラセボ群の、投与前日（-1 日目）、1 日目、8 日目及び 10 日目の各白血球数の経時変化を個人別に図示する。 2）白血球の日内変動に与える AJM300 投与量の影響の検討 ・　各被験者にて、1 日目、8 日目及び 10 日目の各白血球数、各白血球数変化量、各白血球数変化率、それぞれの経時変化を群別、個人別に図示する。 ・　各被験者にて、トラフ値として各日 8 時 30 分の各白血球数、各白血球数変化量、各白血球数変化率、それぞれの経時変化を群別、個人別に図示する。 ・　群別に 1 日目、8 日目及び 10 日目の各白血球数、各白血球数変化量、各白血球数変化率、それぞれの平均＋標準偏差の経時変化を図示し、プラセボ群を対照に t-検定を行う。 ・　群別にトラフ値として各日 8 時 30 分の各白血球数、各白血球数変化量、各白血球数変化率、それぞれの平均±標準偏差の経時変化を図示する。 3）PK/PD 解析 ・　各被験者にて、各薬物動態評価対象の血漿中薬物濃度個別実測値と各被験者から得られた 1 日目、8 日目及び 10 日目の各白血球数、各白血球数変化量、各白血球数変化率との関係を概観するための散布図を作成し、E_{max} モデルを用いた IC_{50} の推定を行う。 4）各白血球数変化率の一定値以上の持続時間の検討 ・　各白血球数変化率について群別に要約統計量を算出する。 ・　各白血球数変化率が一定値を上回る時間を縦軸、$C_{min(24h)}$、$C_{max(0-24h)}$、AUC_{0-24} を横軸とし散布図を評価日別に作成する。 ・　各被験者にて、各白血球数変化率が一定値を上回る時間を縦軸、群を横軸とし散布図を作成し、対比係数の寄与率を検討する。 ・　各白血球数変化率が一定値を上回る時間と、各薬物動態評価対象との関連を検討する。 ・　各白血球数の変化率が一定値を上回る時間の AUC、各白血球数の変化率の最大値に関しても、同様の検討を行う。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	最初の被験者の同意日：20[redacted] 年 [redacted] 月 11 日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 3 日

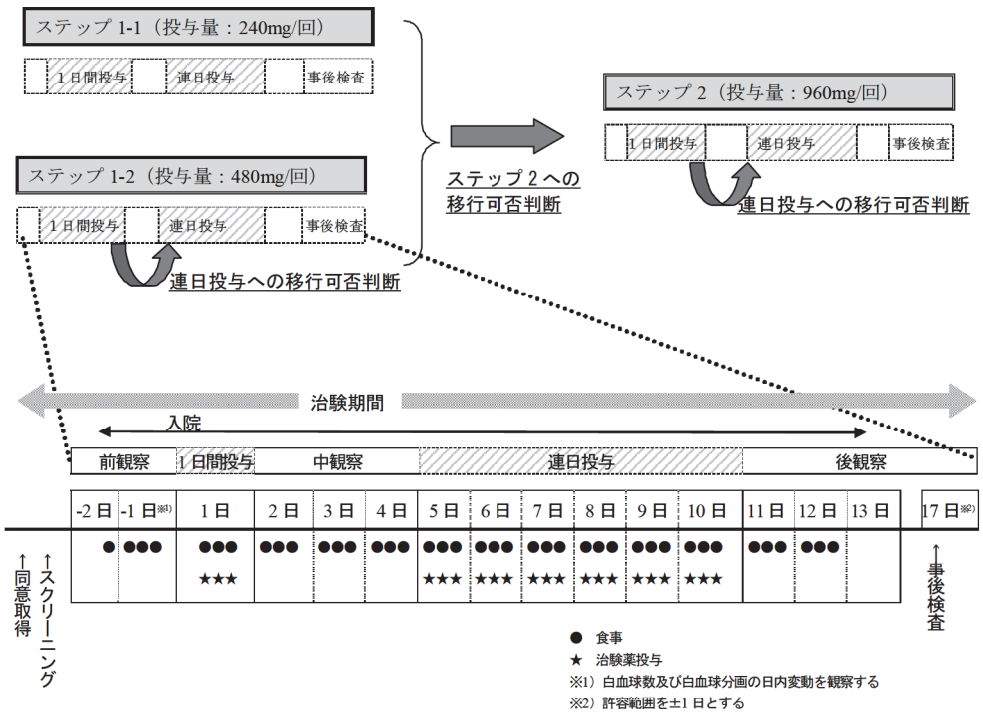
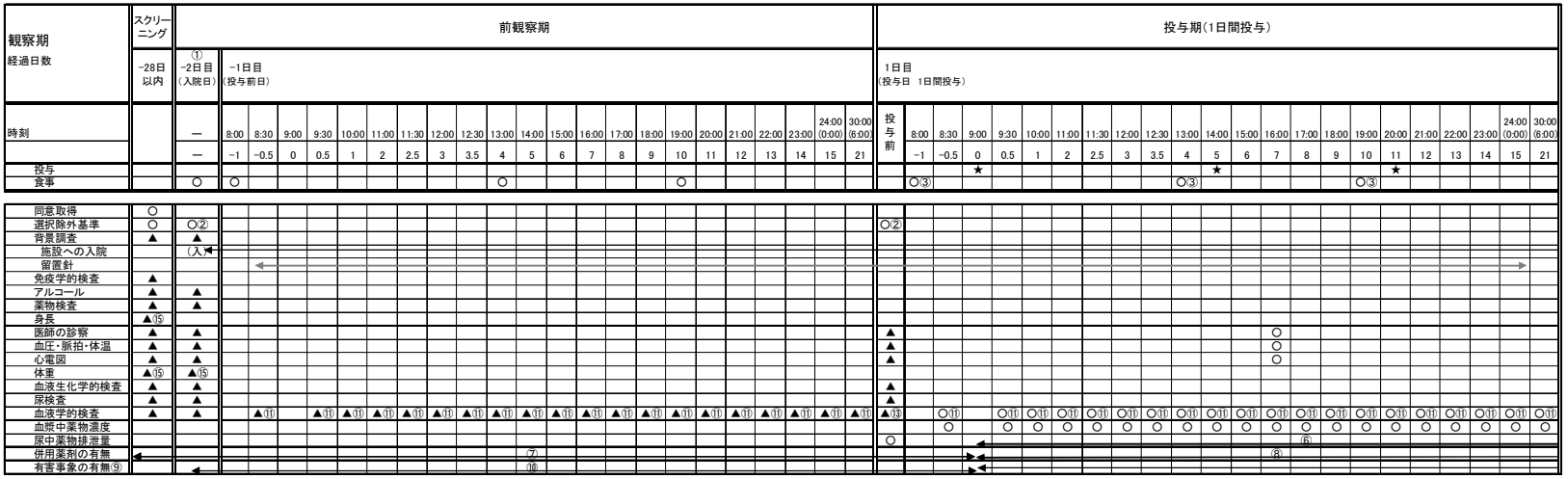


図 2.7.6.4-1　治験スケジュールの概要

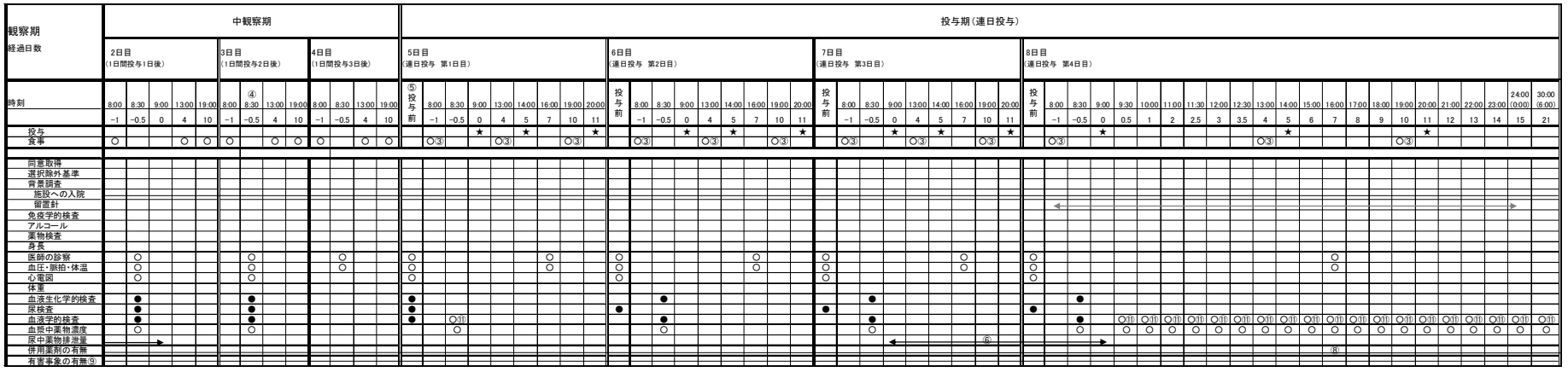
表 2.7.6.4-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

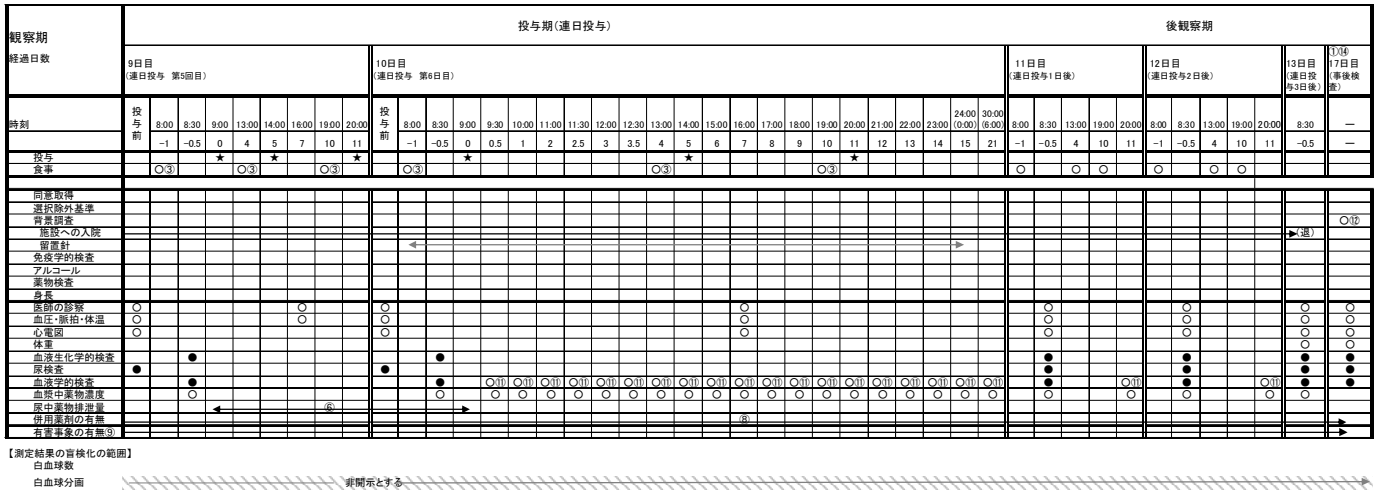


▲：適格性の確認のための調査
●：臨床検査値の異常値に対して有害事象判定を実施する項目（白血球数及び白血球分画は判定の対象としない）

①検査、食事に関する時刻の規定なし。
②継続的に遵守されていることを確認する。
③食事時間は20分を目処に、治験薬の投与30分前までに終える。
④当該ステップ全体の、連日投与への移行可否判断を行う（但し、ステップ1-1では行わない）。
⑤個々の症例毎に、連日投与への移行可否判断を行う。
⑥当日9:00-14:00、14:00-20:00、20:00-25:00、25:00-翌日9:00の間隔で蓄尿する.
⑦治験薬投与前28日以内の処方薬、治験薬投与前7日以内の市販薬やビタミン剤の服用を調査する。
⑧1-17日の全期間を通して調査する。
⑨治験薬の投与開始以降を有害事象として取り扱う。
⑩被験者にとって好ましくない事象の発現の有無を観察する。
⑪「白血球数」及び「白血球分画」のみ測定する。
⑫献血の状況、他の治験への参加状況のみ確認する。
⑬「白血球分画」は適格性の確認には用いない。
⑭±1日を許容範囲とする（事後検査は16日目又は18日目に実施することも可）。
⑮BMIを算出する（身長はスクリーニング検査時の値を使用する）。

表 2.7.6.4-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール（続き）





2.7.6.4.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 に示した。

同意取得した 78 例のうち、23 例が無作為化されステップ 1-1 に 8 例、ステップ 1-2 に 7 例及びステップ 2 に 8 例が組み込まれ治験薬が投与された。すべての被験者が治験を完了し、中止例はなかった。なお、ステップ 1-2 では、入院後、除外基準に抵触した被験者が発生し、予備被験者を含めても予定していた 8 名を確保できず、治験薬が投与された被験者数は 7 名となった。各群の被験者数はプラセボ群、240 mg 群、960 mg 群は各 6 例、480 mg 群は 5 例となった。

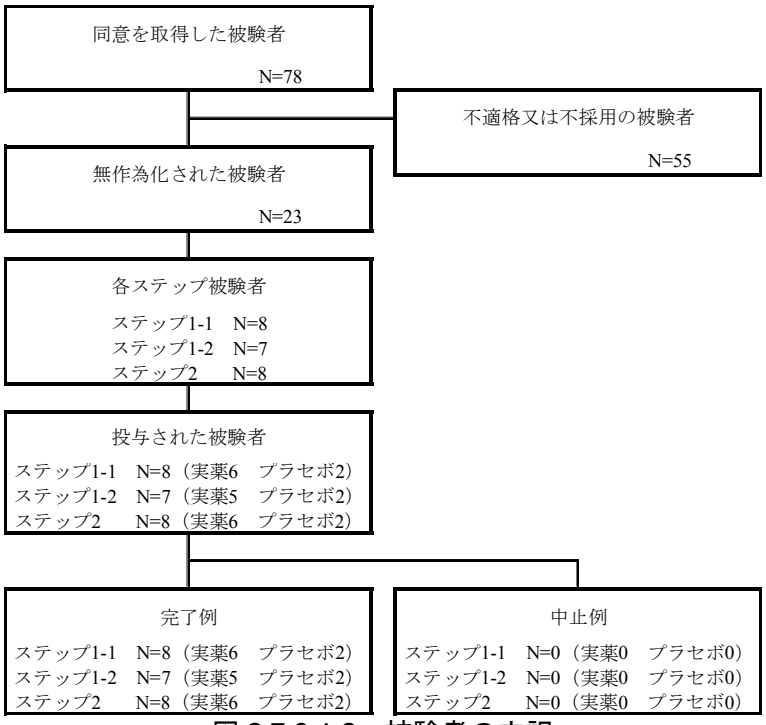


図 2.7.6.4-2　被験者の内訳

Source：AJM300/ CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 10.1-1

(2)　解析対象集団の構成

治験薬が投与された 23 例すべてを薬物動態解析対象集団、薬力学的評価解析対象集団、PK/PD 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、プラセボ群 23.7±2.4 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、240 mg 群 24.2±4.2 歳、480 mg 群 24.6±4.3 歳及び 960 mg 群 24.8±4.5 歳であった。体重は、プラセボ群 65.62±5.41 kg、240 mg 群 65.35±8.70 kg、480 mg 群 66.48±3.97 kg 及び 960 mg 群 59.98±7.26 kg であった。

(4) 薬物動態

① 薬物動態の用量比例性の検討

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 2.7.6.4-3 に、血漿中 AJM300 及び HCA2969 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-3、表 2.7.6.4-4 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。

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 2.7.6.4-5 に示した。

AJM300 については、10 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。$T_{max(0-24h)}$、$T_{max(0-5h)}$、$T_{max(5-11h)}$、$T_{max(11-24h)}$の Kruskal-Wallis 検定による群間不均衡の検討の結果、AJM300 及び HCA2969 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（表 2.7.6.4-6）。分散分析で、AJM300 では 10 日目の $C_{max(0-5h)}$、HCA2969 では 9 日目の尿中薬物排泄率、10 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 2.7.6.4-7、表 2.7.6.4-8）。

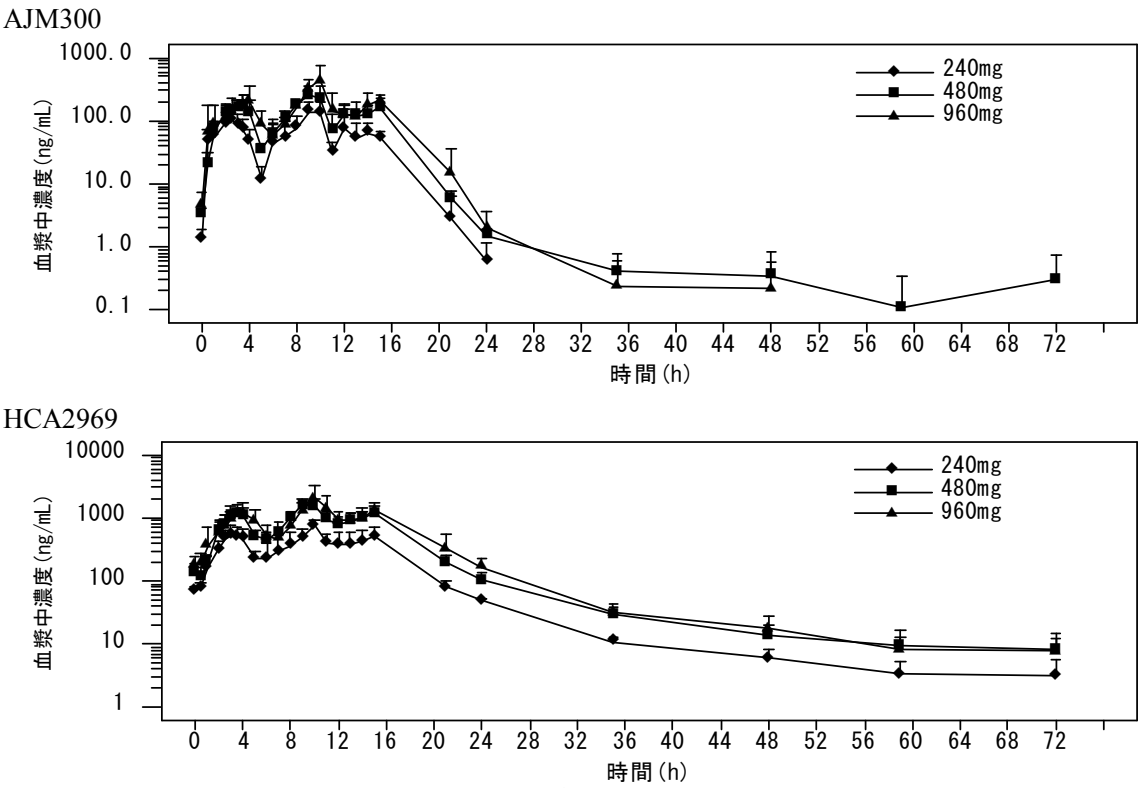


図 2.7.6.4-3　血漿中薬物濃度推移（10 日目：反復投与 6 日目）

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 2.7.6.4-3　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 2.7.6.4-4　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)	$C_{max\,(0\text{-}24h)}$ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)	$T_{max\,(0\text{-}24h)}$ (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

表 2.7.6.4-5　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	$C_{max\,(0\text{-}24h)}$ (ng/mL)	0.611	0.275	0.946
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL)	0.680	0.453	0.907
HCA2969	$C_{max\,(0\text{-}24h)}$ (ng/mL)	0.678	0.408	0.949
	$AUC_{0\text{-}24}$ (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 2.7.6.4-6　T_{max} の群間の不均衡の検討（AJM300、HCA2969）

AJM300

パラメータ	調査時期	投与量	例数	中央値	Kruskal-Wallis 検定	
					χ^2 値	p 値
T_{max} (0-24h)	1 日目	240 mg	6	10.00	5.75	0.0563
		480 mg	5	10.00		
		960 mg	6	6.00		
	10 日目	240 mg	6	10.00	3.57	0.1675
		480 mg	5	9.00		
		960 mg	6	10.00		
T_{max} (0-5h)	1 日目	240 mg	6	3.50	3.60	0.1650
		480 mg	5	4.00		
		960 mg	6	4.00		
	10 日目	240 mg	6	2.50	3.49	0.1743
		480 mg	5	2.50		
		960 mg	6	3.75		
T_{max} (5-11h)	1 日目	240 mg	6	9.00	2.29	0.3189
		480 mg	5	10.00		
		960 mg	6	9.50		
	10 日目	240 mg	6	9.50	1.33	0.5143
		480 mg	5	9.00		
		960 mg	6	9.50		
T_{max} (11-24h)	1 日目	240 mg	6	15.00	4.67	0.0966
		480 mg	5	13.00		
		960 mg	6	13.00		
	10 日目	240 mg	6	13.50	1.83	0.4011
		480 mg	5	15.00		
		960 mg	6	15.00		

*: p<0.05、**: p<0.01

HCA2969

パラメータ	調査時期	投与量	例数	中央値	Kruskal-Wallis 検定	
					χ^2 値	p 値
T_{max} (0-24h)	1 日目	240 mg	6	10.00	0.48	0.7857
		480 mg	5	10.00		
		960 mg	6	10.50		
	10 日目	240 mg	6	9.50	3.15	0.2071
		480 mg	5	9.00		
		960 mg	6	10.00		
T_{max} (0-5h)	1 日目	240 mg	6	4.00	2.04	0.3597
		480 mg	5	5.00		
		960 mg	6	4.50		
	10 日目	240 mg	6	3.00	1.91	0.3856
		480 mg	5	3.00		
		960 mg	6	4.00		
T_{max} (5-11h)	1 日目	240 mg	6	10.00	1.29	0.5240
		480 mg	5	10.00		
		960 mg	6	10.00		
	10 日目	240 mg	6	10.00	2.52	0.2838
		480 mg	5	9.00		
		960 mg	6	10.00		
T_{max} (11-24h)	1 日目	240 mg	6	14.00	1.99	0.3696
		480 mg	5	11.00		
		960 mg	6	11.00		
	10 日目	240 mg	6	14.50	0.66	0.7185
		480 mg	5	12.00		
		960 mg	6	15.00		

*: p<0.05、**: p<0.01

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

表 2.7.6.4-7　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	$C_{max(0\text{-}5h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.209	0.24	0.7931
		480 mg	5	0.241		
		960 mg	6	0.244		
	$C_{max(5\text{-}11h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.371	0.14	0.8672
		480 mg	5	0.449		
		960 mg	6	0.362		
	$C_{max(11\text{-}24h)}$ (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	$C_{max(0\text{-}5h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.520	5.19	0.0206*
		480 mg	5	0.419		
		960 mg	6	0.265		
	$C_{max(5\text{-}11h)}$ (ng/mL)	240 mg	6	0.760	2.50	0.1181
		480 mg	5	0.547		
		960 mg	6	0.434		
	$C_{max(11\text{-}24h)}$ (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）$C_{max(0\text{-}5h)}$、$C_{max(5\text{-}11h)}$、$C_{max(11\text{-}24h)}$については、投与量にて基準化を行な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 2.7.6.4-8　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な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

② 薬物動態の蓄積性及び定常状態の検討

AJM300 及び HCA2969 のトラフ値の推移を図 2.7.6.4-4 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_{0-24} 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 2.7.6.4-9 に示した。

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

HCA2969 については、240 mg 群では、$C_{min(24h)}$の 1 日目に対する比の平均は、8 日目は 1.095、10 日目は 0.900、AUC_{0-24} は 8 日目は 1.397、10 日目は 1.660 であった。480 mg 群では、$C_{min(24h)}$の 1 日目に対する比の平均は、8 日目は 1.260、10 日目は 1.045、AUC_{0-24} は 8 日目は 1.309、10 日目は 1.579 であった。960 mg 群では、$C_{min(24h)}$の 1 日目に対する比の平均は、8 日目は 0.970、10 日目は 0.948、AUC_{0-24} は 8 日目は 0.975、10 日目は 1.083 と比較的 1 に近かった。なお、10 日目の HCA2969 の $C_{min(24h)}$は、240 mg 群で 48.52±4.89 ng/mL、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 2.7.6.4-10）。

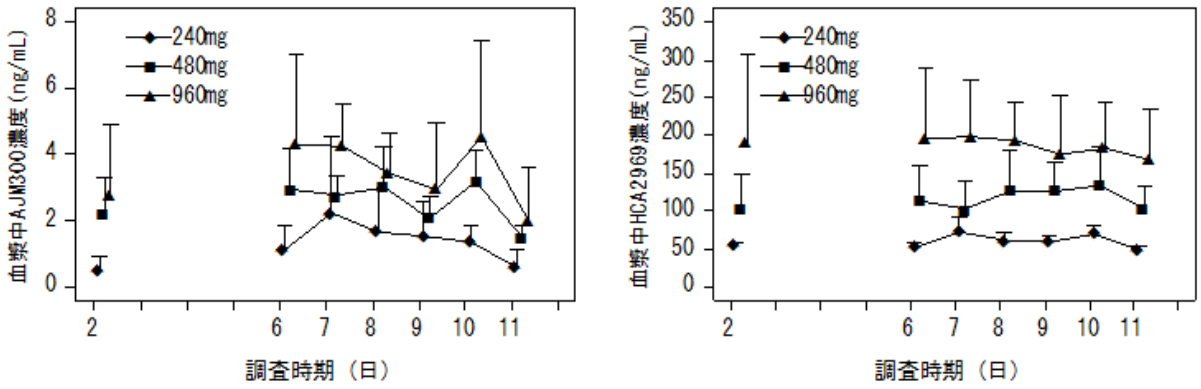


図 2.7.6.4-4 AJM300 及び HCA2969 のトラフ値の推移

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 2.7.6.4-9　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

表 2.7.6.4-10　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

(5)　薬力学

①　薬力学的評価（リンパ球数に対する AJM300 投与の影響）

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）を検討した結果を図 2.7.6.4-5 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 2.7.6.4-11）。

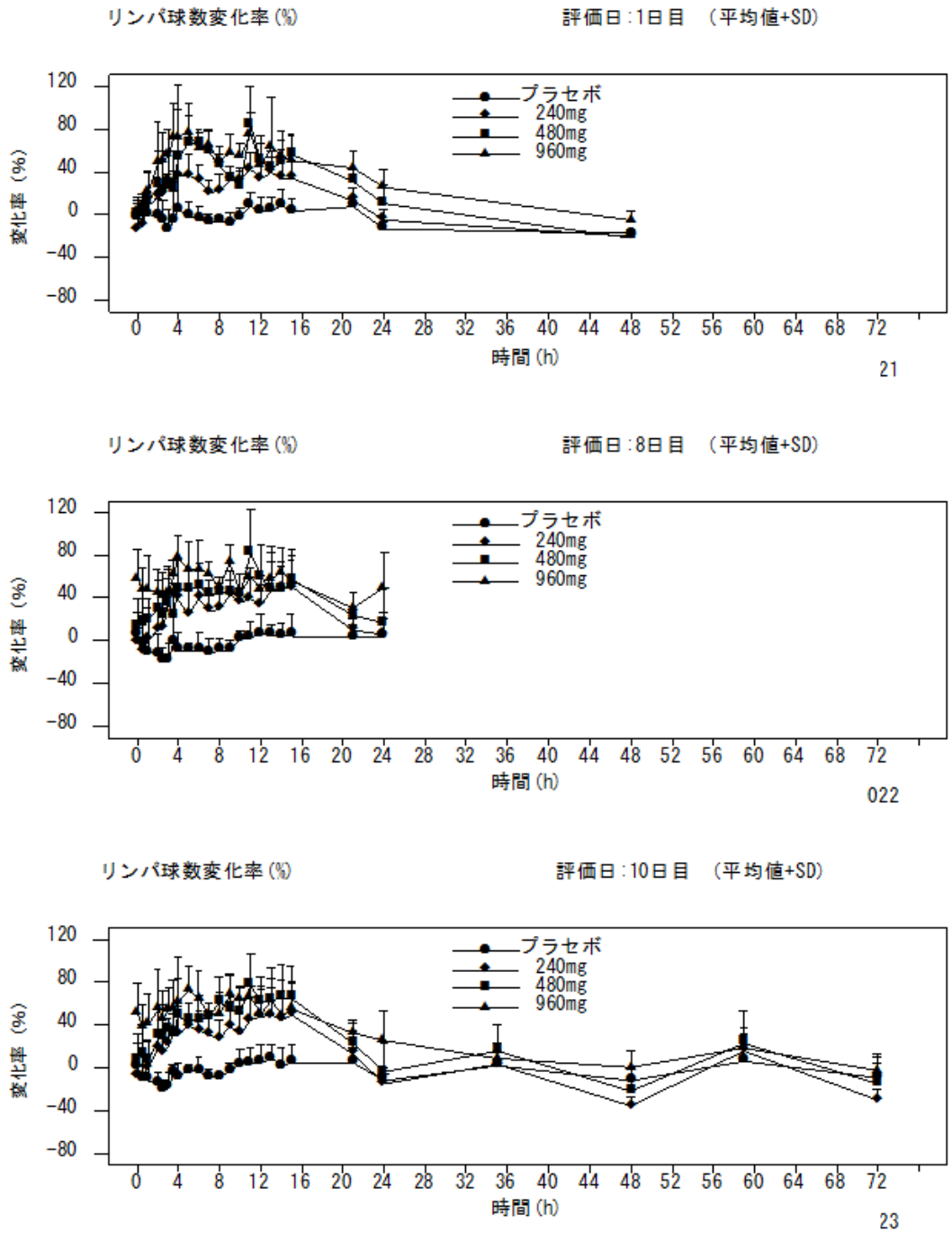


図 2.7.6.4-5　投与前値に対するリンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）

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 2.7.6.4-11　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）

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 2.7.6.4-6）。

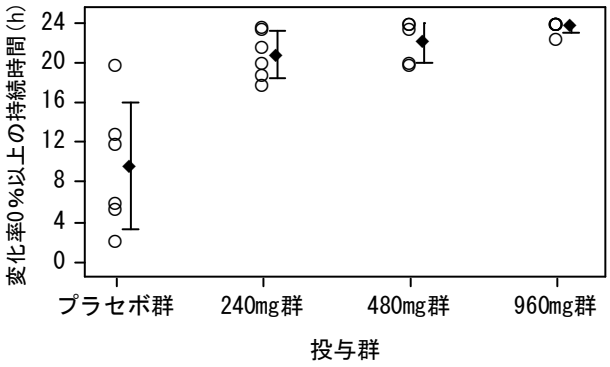


図 2.7.6.4-6　リンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）が 0%を上回る時間（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値±標準偏差
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.3-1

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）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 2.7.6.4-7）。

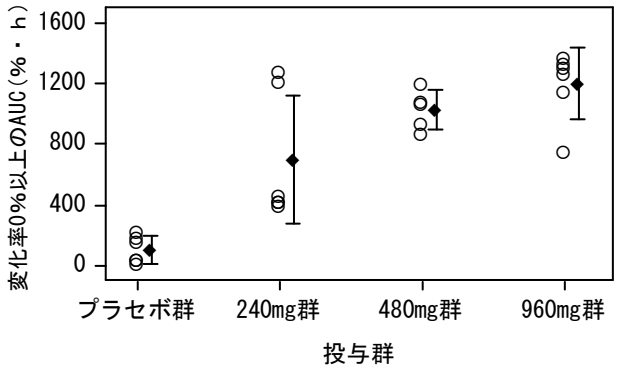


図 2.7.6.4-7　リンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）が 0%を上回る時間の AUC（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値±標準偏差
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.3-2

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 2.7.6.4-8）。

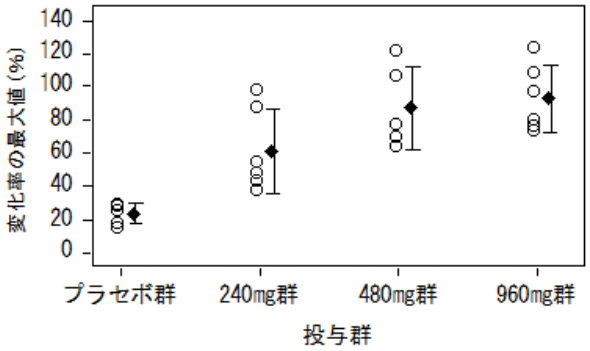


図 2.7.6.4-8　リンパ球数変化率（投与前の同時刻のリンパ球数を基準）の最大値（10 日目：反復投与 6 日目）

平均値±標準偏差
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）図 11.4.1.3-3

(6)　安全性

1)　有害事象

治験薬との因果関係が、関連あるかもしれない、多分関連あり及び明らかに関連ありと判定されたものを副作用とした。

①　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-12 に示した。

有害事象はプラセボ群で 1/6 例（16.7%）2 件、240 mg 群で 2/6 例（33.3%）4 件、480 mg 群で 1/5 例（20.0%）1 件、960 mg 群で 2/6 例（33.3%）2 件認められた。副作用はプラセボ群で 1/6 例（16.7%）2 件、240 mg 群で 1/6 例（16.7%）2 件、480 mg 群で 1/5 例（20.0%）1 件に認められた。有害事象及び副作用の程度はいずれも軽度であり、用量に依存した発現率の増加は認められなか

った。死亡、その他の重篤な有害事象、重要な有害事象（神経症状）及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-12　有害事象の要約

	プラセボ群	240 mg 群	480 mg 群	960 mg 群
安全性解析対象集団の例数	6	6	5	6
有害事象発現例数	1 (16.7) 2	2 (33.3) 4	1 (20.0) 1	2 (33.3) 2
副作用発現例数	1 (16.7) 2	1 (16.7) 2	1 (20.0) 1	0 (0.0) 0
重篤な有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
重要な有害事象発現例数	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
有害事象による中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）件数
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 12.2.2-2

② 因果関係別有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-14 に示した。

有害事象は、プラセボ群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1/6 例（16.7%）1 件、240 mg 群で白血球数増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加及び C-反応性蛋白増加がそれぞれ 1/6 例（16.7%）1 件、480 mg 群で白血球数増加が 1/5 例（20.0%）1 件、960 mg 群で頭痛及び悪心がそれぞれ 1/6 例（16.7%）1 件であった。240 mg 群で認められた血中ブドウ糖増加及び血中トリグリセリド増加、960 mg 群で認められた頭痛及び悪心は治験薬との因果関係は否定され、それ以外の有害事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.4-13　有害事象

器官別大分類・症状	群	プラセボ群			240 mg 群			480 mg 群			960 mg 群			全体		
	解析対象例数	6 例			6 例			5 例			6 例			23 例		
		例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
何らかの有害事象		1	16.7	2	2	33.3	4	1	20.0	1	2	33.3	2	6	26.1	9
神経系障害		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	1	4.3	1
頭痛		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	1	4.3	1
胃腸障害		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	1	4.3	1
悪心		0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	1	4.3	1
臨床検査		1	16.7	2	2	33.3	4	1	20.0	1	0	0.0	0	4	17.4	7
白血球数増加		0	0.0	0	1	16.7	1	1	20.0	1	0	0.0	0	2	8.7	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1
血中ブドウ糖増加		0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1
血中トリグリセリド増加		0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1
C-反応性蛋白増加		0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1

Dictionary：MedDRA/J Ver.10.1
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 12.2.2-3

表 2.7.6.4-14　副作用

器官別大分類・症状	群	プラセボ群			240 mg 群			480 mg 群			960 mg 群			全体		
	解析対象例数	6 例			6 例			5 例			6 例			23 例		
		例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
何らかの副作用		1	16.7	2	1	16.7	2	1	20.0	1	0	0.0	0	3	13.0	5
臨床検査		1	16.7	2	1	16.7	2	1	20.0	1	0	0.0	0	3	13.0	5
白血球数増加		0	0.0	0	1	16.7	1	1	20.0	1	0	0.0	0	2	8.7	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1
C-反応性蛋白増加		0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.3	1

因果関係の判断基準：因果関係が「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
Dictionary：MedDRA/J Ver.10.1
Source：AJM300/CP4 総括報告書（5.3.3.1-4）表 12.2.2-4

③　臨床検査、バイタルサイン

臨床検査値及び生理学的検査においては、いくつかの検査項目において、各測定時間の値と投与前値との 1 標本 t-検定により有意差が散見されたが、臨床的に問題となるような変化はみられなかった。また、クロス集計においても、各検査項目とも臨床的に問題となるような変化はなかった。安全性薬理試験成績を反映して実施した縮瞳・対光反応検査及び 12 誘導心電図検査の結果、異常は認められなかった。

2.7.6.4.3　結論

健康成人男性に対して AJM300 を 1 日 3 回 6 日間反復投与した結果、240 mg から 960 mg までの用量における忍容性は良好であった。

血漿中 HCA2969 の $C_{max(0\text{-}24h)}$及び $AUC_{0\text{-}24}$ の用量比例性は認められなかった。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ず、480 mg 以上の用量にて血漿中薬物濃度上昇が頭打ちとなる傾向が示唆された。HCA2969 の $C_{min(24h)}$及び $AUC_{0\text{-}24}$ に関し、目立った蓄積性は認められなかった。反復投与 6 日目の HCA2969 の $C_{min(24h)}$は 960 mg 群が 240 mg 及び 480 mg 群に比し高めに推移した。

AJM300 投与により、リンパ球数が有意に増加した。投与前に対する 10 日目（反復投与 6 日目）の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）が 0%を上回った時間の用量反応関係からは、240 mg 以上の用量で頭打ちとなり、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。リンパ球数の投与前日に対する変化率について、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。

2.7.6.5　国内臨床薬理試験（AJM300-CP9）

〔添付資料 5.3.3.1-5（評価）〕

健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、放射能の排泄経路と体内からの消失を検討した。

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

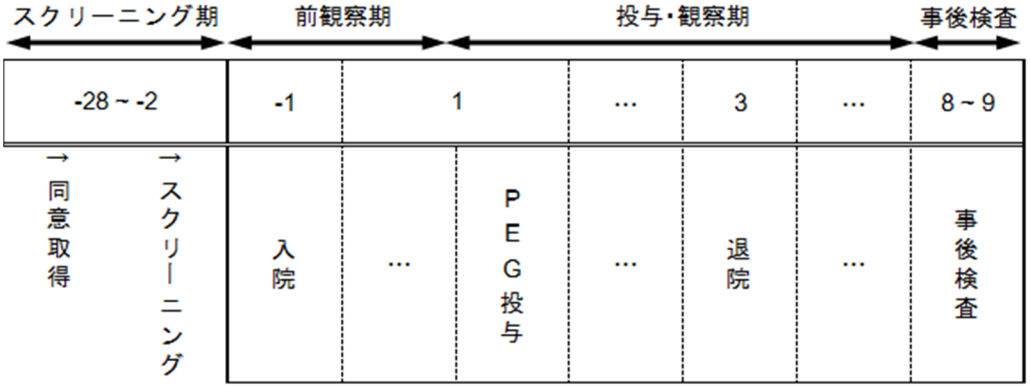
項目	内容
治験の標題	AJM300 ヒトマスバランス試験 ―健康成人男性を対象とした ^{14}C-AJM300 単回経口投与後の吸収、代謝、及び排泄について検討する臨床薬理試験―
治験の目的	＜主要目的＞ 日本人健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、放射能の排泄経路と体内からの消失を検討する。 ＜副次目的＞ ・日本人健康成人男性を対象として、ポリエチレングリコール（PEG）400 を空腹時に単回経口投与した際の、ヒトマスバランス試験に供する投与媒体としての適切性、安全性及び忍容性を評価する。 ・日本人健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、全血中及び血漿中放射能濃度推移を検討する。 ・日本人健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、AJM300 の血漿中及び尿中未変化体濃度推移、血漿中及び尿中代謝物濃度推移を検討する。 ・日本人健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、AJM300 の代謝物プロファイル（血漿中、尿中、糞中）を検討する。 ・日本人健康成人男性を対象として、^{14}C-AJM300 を空腹時に単回経口投与した際の、安全性及び忍容性を評価する。
治験の種類	単施設、非盲検、単回投与試験
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： (1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 46 歳未満の日本人男性。 (2)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者。 (3)　診察、バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査で、治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に問題となる異常が認められず、本治験への参加に問題がないと判定された者。 (4)　本人の自由意思により本治験参加に文書で同意し、かつ本治験における遵守事項を実施できる者。 除外基準： ＜パート 1、2 共通＞ (1)　治験参加に不適当と考えられる、心臓、肝臓、腎臓、肺、血液、消化管などに関する機能障害の既往歴、現病歴のある者。 (2)　^{14}C-AJM300 の吸収に影響を及ぼす恐れのある上部及び下部消化管障害の既往歴、現病歴のある者。 (3)　同意取得前 7 日間、又は入院前 7 日間にて、自発排便（下剤／浣腸又は摘便なしに発現する排便）が 1 回以上認められた日が 3 日以下の者。又は、入院前 7 日間に下痢をした者。 (4)　AJM300 又は投与媒体（PEG400）に対する過敏症を有する者。 (5)　スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原・抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）、C 型肝炎ウイルス抗体（HCV 抗体）、梅毒検査（RPR 法及び TP 抗体法）でいずれかの項目が陽性の者。 (6)　スクリーニング時において、薬物又はアルコールの依存若しくは乱用の既往歴がある者。 (7)　PEG400 又は ^{14}C-AJM300 の投与前 3 日以内にアルコールを摂取した者。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

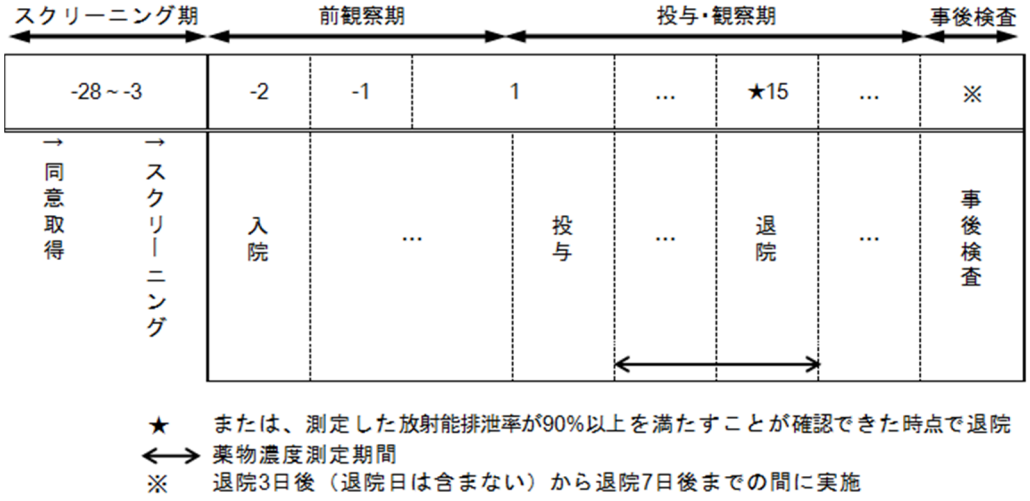
項目	内容
選択基準及び除外基準	(8)　過度の喫煙習慣のある者（1 日に 20 本を超えるタバコを喫煙する者）。 (9)　スクリーニング時又は前観察期において、尿中薬物検査が陽性の者。 (10) PEG400 又は ^{14}C-AJM300 の投与前 8 日以内に何らかの医薬品、ビタミン剤（サプリメントを含む）を使用した者。 (11) PEG400 又は ^{14}C-AJM300 の投与前 12 週間以内に 400 mL 以上の献血をした者、投与前 4 週間以内に 200 mL 以上の献血をした者、若しくは投与前 2 週間以内に成分献血をした者。 (12) 他の治験又は製造販売後臨床試験に現在参加している者。若しくは同意取得前 16 週以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加し、薬剤を使用した者（既承認薬の治験又は製造販売後臨床試験の場合、同意取得前 12 週以内）。 (13) 同意取得以降、事後検査完了までの期間を通じて医学的に適切な避妊の実施（コンドームの使用）に同意しない者。 (14) 同意取得以降、事後検査完了までの期間において、女性パートナーが妊娠を希望している者。 (15) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者。 ＜パート 2 のみ＞ (16) パート 1 に参加した被験者で PEG400 を経口投与した後、重篤な有害事象又は PEG400 との因果関係が否定できない有害事象が発現した者。若しくは治験責任医師又は治験分担医師が、パート 1 にて PEG400 の服用が困難と判断した者。 (17) 治験薬投与前 6 週間以内にニンニクを主な成分とするサプリメントを摂取した者。 (18) ^{14}C-AJM300 の投与前 8 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、及びそれらの成分（フラノクマリン類）を含有する食品を摂取した者。 (19) ^{14}C-AJM300 の投与前 15 日以内にセイヨウオトギリソウ及びそれらの成分を含有する食品を摂取した者。 (20) スクリーニング時、パート 2 の入院日（Day -2）及び投与日（Day 1）の検査で白血球数が 3000 /μL 以下の者。 (21) ^{14}C-AJM300 の投与前 1 年以内に、重篤な感染症の既往歴、現病歴を有する者（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス等の日和見感染症を含む）。 (22) 中枢性の神経症状（片麻痺／四肢麻痺、認知機能障害、失語、視覚異常、構音障害、嚥下障害、不随意運動、脳神経麻痺等）を有する者。 (23) ^{14}C-AJM300 の投与前 1 年以内に、放射性同位元素で標識された物質の投与、又は大量の放射能の曝露[注)] を受けた者。 (24) ^{14}C-AJM300 投与前 1 年以内に、職業的に放射線曝露を受けた者（原子力や放射能を取り扱う作業者等）。 注）：連続 X 線照射、CT 検査、胃バリウム検査、PET 検査等を指す。放射線曝露量が少量の検査及び単純 X 線検査（例：胸部、骨、歯科 X 線検査、飛行機搭乗時の X 線検査）等は該当しない。
被験者数	【計画時】 パート 1　18 例　（PEG400 投与量 6 mL　6 例、20 mL　6 例、60 mL　6 例） パート 2　 6 例　（^{14}C-AJM300 投与） 【解析時】 パート 1　12 例　（PEG400 投与量 6 mL　6 例、20 mL　6 例、60 mL 投与は実施せず） パート 2　 6 例　（^{14}C-AJM300 投与） 解析対象集団： パート 1　安全性解析対象集団：12 例（PEG400 投与量 6 mL　6 例、20 mL　6 例） パート 2　安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団：　6 例
使用薬剤	（1）パート 1 投与媒体：マクロゴール 400（PEG400） （2）パート 2 被験薬：AJM300、^{14}C-AJM300 投与媒体：マクロゴール 400（PEG400）
投与量・投与方法	（1）パート 1 PEG400 6 及び 20 mL を単回経口投与する。 （2）パート 2 ^{14}C-AJM300 PEG 溶液 20 mL（AJM300 70 mg、放射能量は約 1 MBq）を単回経口投与する。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.5-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.5-2 に示した。
評価項目	（1）パート 1、2 共通 ＜安全性＞ ・ 身体所見 ・ バイタルサイン ・ 心電図（標準 12 誘導心電図） ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査） ・ 有害事象（重篤及び非重篤を含む） （2）パート 2 ＜薬物動態＞ ・ ^{14}C 総放射能：全血中及び血漿中放射能濃度、尿中及び糞中放射能排泄率 ・ 血漿中薬物濃度：AJM300、AJM300 代謝物（HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc） ・ 尿中薬物濃度（排泄率）：AJM300、AJM300 代謝物（HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc） ・ 薬物動態パラメータ ・ 血漿中、尿中、糞中代謝物プロファイル
主な解析手法	薬物動態： 薬物動態の解析は、パート 2 のみで実施し、薬物動態解析対象集団を用いて実施する。なお、^{14}C-AJM300 投与時刻を 0 h とする。 各採取時点における尿中又は糞中放射能濃度から、尿中又は糞中放射能排泄量、尿中又は糞中放射能排泄率［投与量に対する排泄量の割合（% of dose）］及び採取時点までの累積尿中又は糞中放射能排泄量、累積尿中又は糞中放射能排泄率（% of dose）、総回収量（尿中及び糞中放射能排泄量の合算値）、総回収率（尿中及び糞中放射能排泄率の合算値）を求め、要約統計量を算出する。累積尿中放射能排泄率、累積糞中放射能排泄率及び総回収率についてはその推移図を作成する。全血中及び血漿中放射能濃度について採取時点ごとにそれぞれ要約統計量を算出し、濃度推移図を作成する。また、これら各濃度に基づき、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、k_{el} 及び $t_{1/2}$）を求め、それぞれ要約統計量を算出する。 各採取時点における尿量、尿中 AJM300 及びその代謝物の各濃度から、尿中排泄量、尿中排泄率［投与量に対する排泄量の割合（% of dose）］及び採取時点までの累積尿中排泄量、累積尿中排泄率（% of dose）を求め、要約統計量を算出する。なお、代謝物における尿中排泄率又は累積排泄率（% of dose）は、各代謝物の排泄量又は累積排泄量を mol 単位で算出し、AJM300 の投与量（mol 単位で算出）を除すことで算出する。 AJM300 及びその代謝物の各累積尿中排泄量を、AJM300 及びその代謝物の各 $AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ除した値を腎クリアランス CL_R として求め、要約統計量を算出する。 血漿中 AJM300 及びその代謝物の各濃度について採取時点ごとにそれぞれ要約統計量を算出し、濃度推移図を作成する。また、これら各濃度に基づき、薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F、V_d/F 及び $MRT_{0\text{-}inf}$）を求め、それぞれ要約統計量を算出する。さらに、血漿中放射能に対する既知代謝物の存在割合を明らかにするために、AJM300 及びその代謝物の各 $AUC_{0\text{-}inf}$（ただし代謝物については mol を単位として $AUC_{0\text{-}inf}$ を算出する）を、血漿中放射能濃度から得られた $AUC_{0\text{-}inf}$（代謝物を比較する際は血漿中放射能濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ を mol 単位として算出する）で除した比を、既知代謝物の血漿中の存在割合とし、要約統計量を算出する。 代謝物を確認するために、血漿については被験者全員を対象に適切な採取時間の試料をハミルトン法によって一定の割合で混合する。一方、尿、糞については適切な採取時間の試料を、試料に応じた容量比で混合する。得られたそれぞれの試料を液体クロマトグラフィで分画した後に放射能を測定し、AJM300 と既知代謝物、及び未知代謝物（検出された場合）の存在割合を算出する。 血漿中、尿中、糞中の AJM300 及びその代謝物の同定は、各標準物質の保持時間、分子量、分子式及びマススペクトラムを比較して行った。標準物質のない代謝物についてはマススペクトル解析により構造を推定する。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	最初の患者の同意日：2019 年 7 月 16 日 最後の患者の検査・観察終了日 2019 年 11 月 11 日



パート 1



パート 2

図 2.7.6.5-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.5-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

パート 1

	スクリーニング期	前観察期	投与・観察期				事後検査
日付	Day -28～-2	Day -1	Day 1		Day 2	Day 3④	Day 8～9
時刻（目安）	—	—	投与前	9:00	9:00	9:00	—
PEG400 投与後経過時間	—	—	—	0	24	48	—
同意取得	X						
適格性 （選択／除外基準の確認）	X	X	X				
背景調査	X	X	X				
免疫学的検査	X						
尿中薬物検査	X	X					
診察 （ ◀‥▶ の間も聴取）	X	X	X	◀‥‥▶	X	X	◀‥‥▶ X
バイタルサイン（身長）①	X						
バイタルサイン（体重）①	X	X					
バイタルサイン （身長、体重を除く）②	X	X	X		X	X	X
標準 12 誘導心電図③	X	X	X		X	X	
血液学的検査	X	X	X		X	X	X
血液生化学検査	X	X	X		X	X	X
尿検査	X	X	X		X	X	X
入院・退院		入院	◀—	—	—	—▶	退院
PEG400 投与				X			
便の状態		◀—	—	—	—	—▶	
有害事象の有無 （ ◀‥▶ の間も聴取）	◀‥‥‥

表 2.7.6.5-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール（続き）

パート 2

	スクリーニング期	前観察期		投与・観察期															事後検査
日付	Day -28～-3	Day -2	Day -1	Day 1									Day 2		Day 3	Day 4～14（24 時間ごと）	Day 15⑤		事後検査⑥
時刻（目安）				投与前	9:00	9:15	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	21:00	9:00	21:00	9:00	9:00	9:00		—
^{14}C-AJM300 投与後経過時間					0	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24	36	48	—	336		—
同意取得	X																			
適格性（選択／除外基準の確認）	X	X		X																
背景調査	X	X		X																
免疫学的検査	X																			
尿中薬物検査	X	X																		
診察（◀･･▶ の間も聴取）	X	X		X									X	X	X	X	X	X		X
バイタルサイン（身長）①	X																			
バイタルサイン（体重）①	X	X																		
バイタルサイン（身長、体重を除く）②	X	X		X										X		X	X	X		X
標準 12 誘導心電図③	X	X		X														X		
血液学的検査	X	X		X														X		X
血液生化学検査	X	X		X														X		X
尿検査	X	X		X														X		X
入院・退院		入院	◀														▶		退院⑤	
^{14}C-AJM300 投与					X															
薬物濃度測定（採血）（◀▶の間に 1 回採取）			◀	▶		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
薬物濃度測定（採尿）④（◀▶の間に 1 回採取）			◀	▶	4 時間ごと								12 時間ごと			24 時間ごと				
薬物濃度測定（採糞）④（◀▶の間に 1 回採取）		◀		▶	24 時間ごと															
有害事象の有無（◀･･▶の間も聴取）	◀			▶	◀															▶
併用薬の有無（◀･･▶の間も聴取）	◀			▶	◀															▶

食事と検査の時刻が重なる場合、食事の摂取前に検査を実施する。
①BMI を算出する。
②血圧及び脈拍数は、5 分間以上安静の後に臥位にて測定する。体温は腋窩にて測定する。
③標準 12 誘導心電図は、5 分間以上安静の後に測定する。
④治験薬投与前の採尿は Day -1 又は Day 1 起床時から治験薬投与まで、採糞は入院から治験薬投与までの間に 1 回行う。治験薬投与後の尿・糞検体は、退院時まですべて回収する。
⑤投与後 336 時間より前に本治験を中止した場合、又は投与後 168 時間以降に退院基準「^{14}C-AJM300 投与後の尿中+糞中放射能排泄率が 90%以上」を満たした場合、投与後 336 時間時点に規定した検査・観察を実施し、被験者の安全性を確認した上で退院させる（確認できた時点が投与後 168 時間より前の場合、投与後 168 時間までは検査・観察を継続する）。
⑥被験者の退院 3 日後以降（退院日は含まない）7 日後以内に実施する。

2.7.6.5.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　パート 1

パート 1 における被験者の内訳を図 2.7.6.5-2 に示した。

同意取得例数 56 例中 48 例が登録され、ステップ 1（PEG400 6 mL 投与）及びステップ 2（PEG400 20 mL 投与）において、PEG400 がそれぞれ 6 例に投与された。その結果、ステップ 1 では有害事象の発現はなく、ステップ 2 において口腔咽頭不快感等の有害事象が 6 例中 5 例に発現し、口腔咽頭不快感の 1 例の重症度は中等度であった。計画していたステップ 3（PEG400 60 mL 投与）への移行判断については、治験実施計画書のステップアップ中止基準には抵触しなかったが、ステップ 2 の 3 倍量を投与した際の安全性に懸念が生じるため、パート 1 はステップ 2 までで治験を終了した。ステップ 1 及びステップ 2 の治験中に中止例はなく、12 例全例が治験を完了した。

2)　パート 2

パート 2 における被験者の内訳を図 2.7.6.5-3 に示した。

なお、パート 1 のステップ 2 における PEG400 と関連がある有害事象は 6 例中 5 例（6 件）に発現し、その内容は、中等度の口腔咽頭不快感が 1 例、軽度の口腔咽頭不快感が 3 例、軽度の心窩部不快感が 1 例、軽度の腹痛が 1 例であった。中等度の 1 例以外はすべて軽度であり、中等度の口腔咽頭不快感の症例は水の追加摂取により症状は軽快した。すべての有害事象は発現後 1 時間以内に回復し、一過性のものであった。これらのことから、医学専門家、治験責任医師の見解を踏まえ、以下 3 つの対策により咽喉不快感の低減を図ることで PEG400 20 mL 投与は許容されるものと考え、パート 2 の PEG400 の投与容量を 20 mL とした。

- PEG400 投与直後の飲水量を 130 mL（30 mL×3 回、40 mL×1 回）から 190 mL（30 mL×3 回、100 mL×1 回）に増量する。
- PEG400 の喉への接触時間を減らすために、10 mL シリンジ 2 本を使用して投与したのを 20 mL シリンジ 1 本に変更する。
- 投与 2 時間前より飲水制限があることとエアコンの喉への影響を考え、投与前にうがいを実施する。

同意取得例数 14 例のうち 11 例が登録され、そのうち、6 例に ^{14}C-AJM300 が投与された。治験中に中止例はなく、6 例全例が治験を完了した。

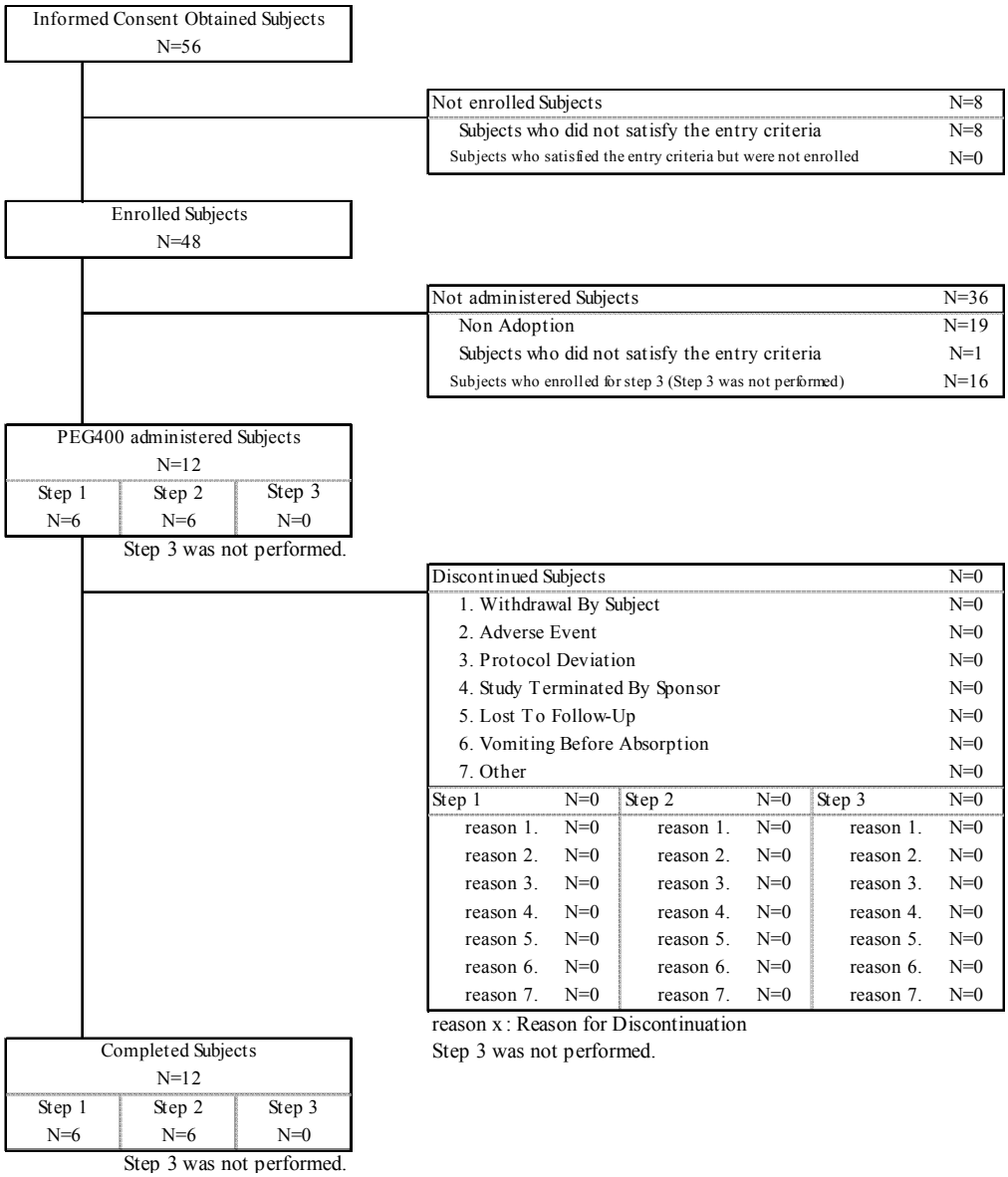


図 2.7.6.5-2　被験者の内訳（パート 1）

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）図 10.1-1

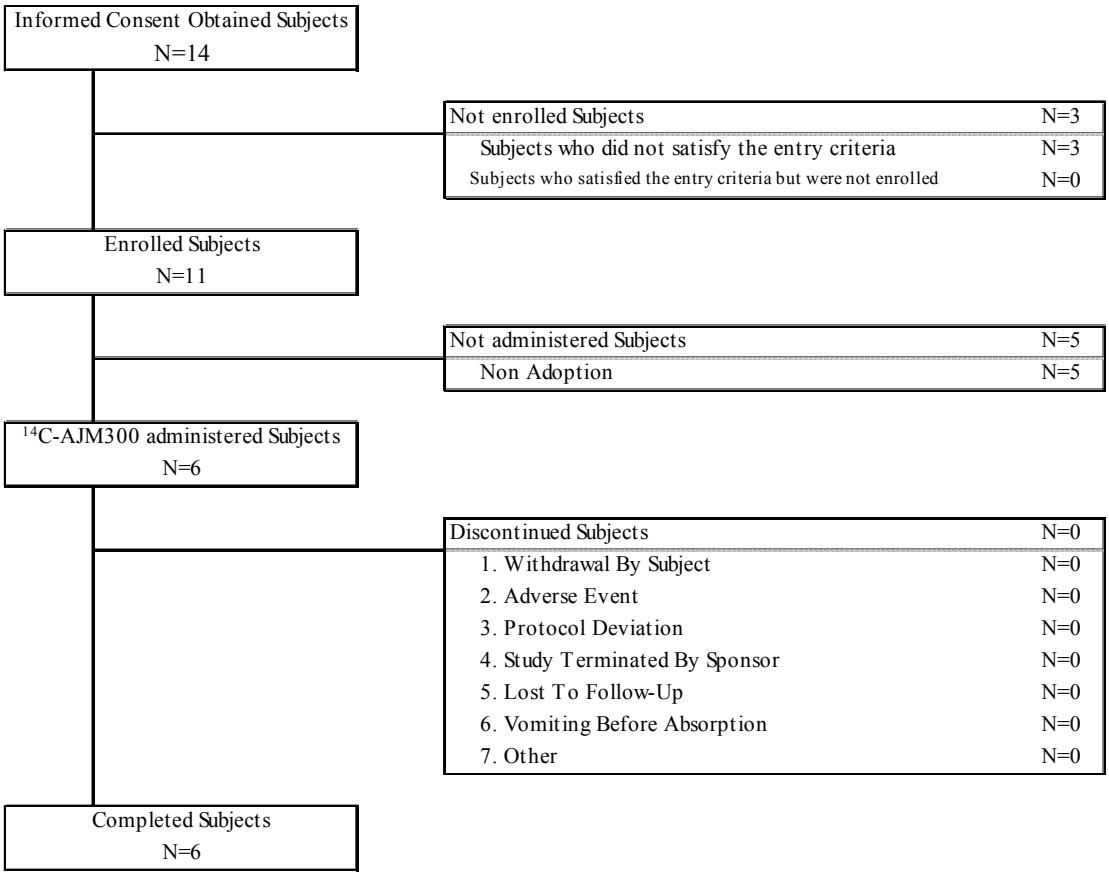


図 2.7.6.5-3　被験者の内訳（パート 2）

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）図 10.1-2

(2)　解析対象集団の構成

1)　パート 1

ステップ 1 及びステップ 2 の安全性解析対象集団はいずれも 6 例であった。

2)　パート 2

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はいずれも 6 例であった。

(3)　被験者背景

1)　パート 1

ステップ 1 の年齢は 26.8±4.4 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI は 22.30±1.98 kg/m^2 であった。

ステップ 2 の年齢は 29.2±7.6 歳、BMI は 21.28±1.65 kg/m^2 であった。

2)　パート 2

年齢は 31.5±8.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI は 22.72±1.65 kg/m^2 であった。

（4） 薬物動態

1） ^{14}C-AJM300 単回投与後の累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率

^{14}C-AJM300 単回投与後の累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率の推移を図 2.7.6.5-4、累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率の要約統計量を表 2.7.6.5-3 に示した。

放射能の総回収率は、投与後 48 時間までが 69.93%、投与後 72 時間までが 90.42%であり、投与後 72 時間までに放射能の大半が排泄された。投与後 168 時間における放射能の総回収率は 98.48%で、累積尿中放射能排泄率が 2.60%、累積糞中放射能排泄率が 95.67%であった。投与放射能のほとんどは糞中に排泄され、尿中への排泄は極めて少なかった。

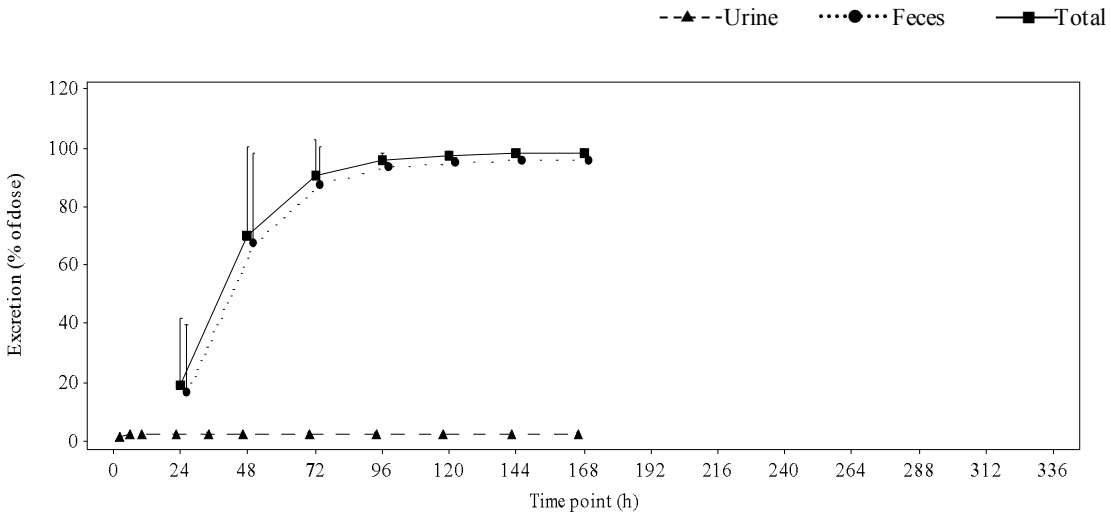


図 2.7.6.5-4 ^{14}C-AJM300 単回投与後の累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率の推移

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）図 11.4-1

表 2.7.6.5-3 ^{14}C-AJM300 単回投与後の累積尿中及び糞中放射能排泄率並びに総回収率の要約統計量

Parameter	Time point (h)	N	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max
Cumulative Urinary and Faecal Excretion of Radioactivity (% of dose)								
Urine	0-4	6	1.50	0.21	14.0	1.2	1.55	1.7
	0-8	6	2.05	0.31	15.0	1.7	2.00	2.5
	0-12	6	2.25	0.33	14.5	1.9	2.20	2.7
	0-24	6	2.43	0.39	16.2	2.0	2.40	3.0
	0-36	6	2.50	0.40	16.2	2.1	2.45	3.1
	0-48	6	2.55	0.38	15.0	2.1	2.55	3.1
	0-72	6	2.55	0.38	15.0	2.1	2.55	3.1
	0-96	6	2.57	0.40	15.5	2.1	2.55	3.1
	0-120	6	2.57	0.40	15.5	2.1	2.55	3.1
	0-144	5	2.60	0.44	16.8	2.1	2.70	3.1
	0-168	5	2.60	0.44	16.8	2.1	2.70	3.1
Feces	0-24	6	16.62	22.95	138.1	0.0	9.10	60.7
	0-48	6	67.40	30.53	45.3	18.2	83.50	89.7
	0-72	6	87.87	12.52	14.2	62.6	92.65	94.7
	0-96	6	93.42	1.71	1.8	91.4	93.35	95.9
	0-120	6	95.03	1.39	1.5	93.1	95.25	96.9
	0-144	4	96.03	0.90	0.9	95.2	95.80	97.3
	0-168	6	95.67	1.41	1.5	93.6	96.00	97.7
Total	0-24	6	19.07	22.74	119.3	2.2	11.75	62.8
	0-48	6	69.93	30.72	43.9	20.6	86.20	92.8
	0-72	6	90.42	12.76	14.1	64.7	95.20	97.8
	0-96	6	95.98	1.91	2.0	93.5	95.65	98.6
	0-120	6	97.62	1.47	1.5	96.0	97.40	99.6
	0-144	4	98.60	1.19	1.2	97.3	98.55	100.0
	0-168	5	98.48	1.45	1.5	96.5	98.30	100.4

Feces or Total : SubjectID=[redacted] Timepoint=0-144h : Because the sample of 120 to 144 h was not enough to prepare a homogenate, the 120 to 144 h sample was combined with 144 to 168 h sample.
Urine : SubjectID=[redacted],Timepoint=0-144h or later : Because the sample of 120-144 hours was leaked from collection bottle, the value was excluded from the summary statistics. The value was represented as low reliability value.
Source : AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-1

2） ^{14}C-AJM300 単回投与後の全血中及び血漿中放射能濃度

^{14}C-AJM300 単回投与後の全血中及び血漿中放射能濃度の推移を図 2.7.6.5-5、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-4 に示した。

^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中放射能の C_{max} は 1189.33±227.69 ng eq./mL（平均値±標準偏差、以下同様）、全血中では 678.33±129.62 ng eq./mL、血漿中放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ は 33268.917±14455.860 h･ng eq./mL、全血中では 19326.115±8829.395 h･ng eq./mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は全血中と比較して血漿中で高値を示したことから、赤血球への移行は少ないことが示唆された。全血中及び血漿中放射能の t_{max} の中央値は、ともに 0.50 h で同程度であった。血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 269.883±97.254 h、全血中では 198.190±42.298 h であり、$t_{1/2}$ は全血中と比較して血漿中が長かった。

なお、$AUC_{0\text{-inf}}$ については、$AUC_{0\text{-last}}$ が $AUC_{0\text{-inf}}$ の 80%未満であったため、統計解析計画書に従い $AUC_{0\text{-inf}}$ を欠測として扱った。この扱いに伴い、CL/F、Vd/F、$MRT_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ Blood/Plasma Ratio も欠測となった。

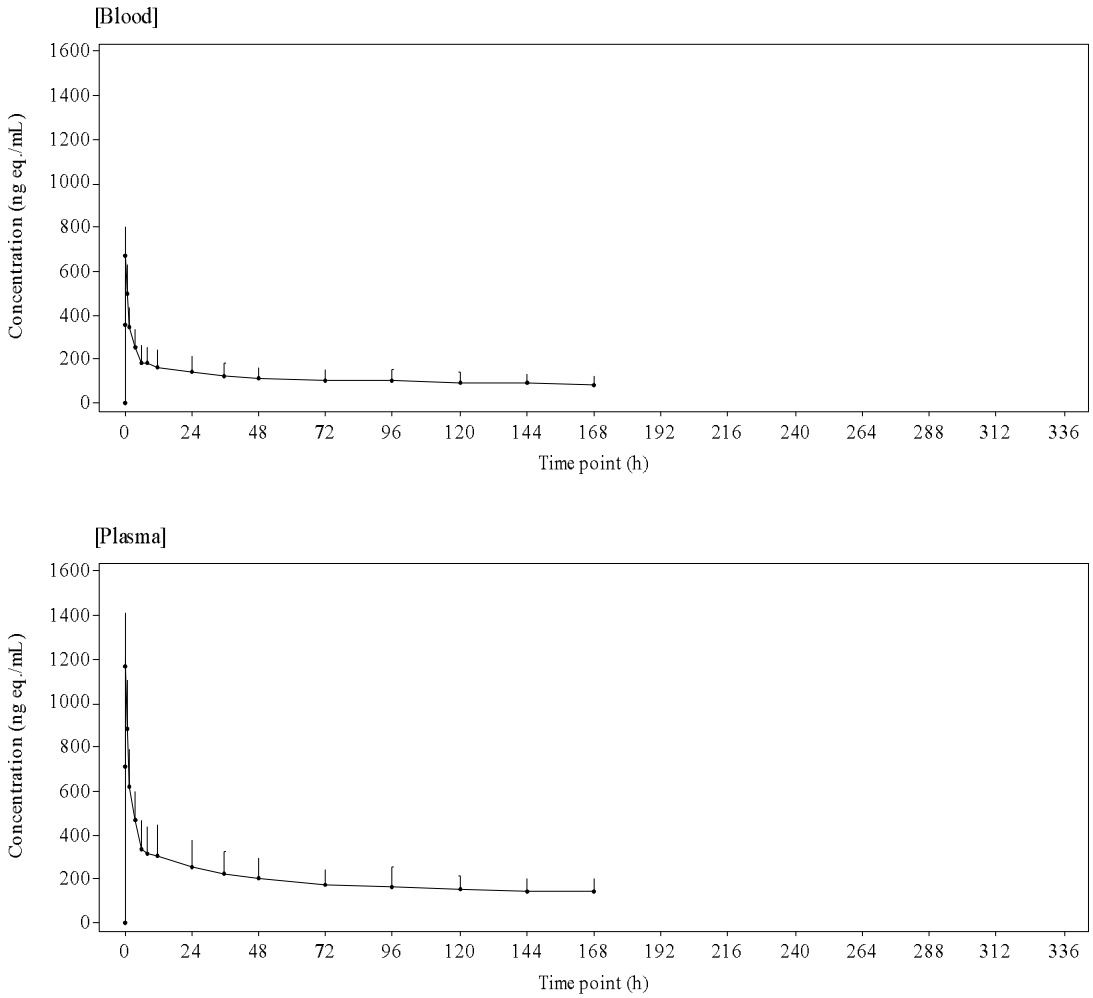


図 2.7.6.5-5 ^{14}C-AJM300 単回投与後の全血中及び血漿中放射能濃度の推移

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）図 11.4-2

表 2.7.6.5-4　^{14}C-AJM300 単回投与後の全血中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータの要約統計量

Pharmacokinetic Parameters		Blood	Plasma
C_{max} (ng eq./mL)	N	6	6
	Mean	678.33	1189.33
	SD	129.62	227.69
	CV	19.1	19.1
	Min	567.0	986.0
	Median	633.50	1130.00
	Max	932.0	1600.0
	Geometric Mean	669.38	1172.82
t_{max} (h)	N	6	6
	Mean	0.46	0.54
	SD	0.10	0.25
	CV	22.3	45.4
	Min	0.25	0.25
	Median	0.50	0.50
	Max	0.5	1.0
	Geometric Mean	0.45	0.50
$AUC_{0\text{-last}}$ (h･ng eq./mL)	N	6	6
	Mean	19326.115	33268.917
	SD	8829.395	14455.860
	CV	45.7	43.5
	Min	12146.05	21025.45
	Median	14473.330	25770.450
	Max	31850.00	54972.00
	Geometric Mean	17857.136	30974.764
k_{el} (/h)	N	6	6
	Mean	0.000	0.000
	SD	0.000	0.000
	CV	-	-
	Min	0.00	0.00
	Median	0.000	0.000
	Max	0.00	0.00
	Geometric Mean	-	-
$t_{1/2}$ (h)	N	6	6
	Mean	198.190	269.883
	SD	42.298	97.254
	CV	21.3	36.0
	Min	150.38	140.34
	Median	199.570	246.830
	Max	260.27	406.27
	Geometric Mean	194.423	254.746

k_{el} values were 0 for all subjects because they were rounded off to the second decimal place.
Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-2

3)　^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及びその代謝物

^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物濃度の推移を図 2.7.6.5-6、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-5 に示した。

^{14}C-AJM300 単回投与後の C_{max} は、AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc の順で、502.50±106.42 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、377.50±39.54 ng/mL、20.73±7.95 ng/mL、32.45±7.49 ng/mL、107.60±54.76 ng/mL であり、AJM300、HCA2969 の順で高かった。$AUC_{0\text{-last}}$ は同順で、337.607±100.170 h･ng/mL、1095.823±185.500 h･ng/mL、12.162±3.379 h･ng/mL、107.608±19.372 h･ng/mL、302.845±127.262 h･ng/mL であり、活性代謝物の HCA2969 が最も大きかった。t_{max} の中央値は同順で、0.50 h、1.00 h、0.50 h、1.00 h、1.00 h で、大きな違いはなかった。$t_{1/2}$ は AJM300、HCA2969、M-II、HCA2969-gluc の順で、0.628±0.130 h、6.017±1.504 h、2.588±0.564 h、2.102±1.052 h であり、HCA2969 の半減期が最も長かった。

なお、k_{el} は統計解析計画書において、消失相に定量限界以上の時点が 3 点未満の場合又は正の k_{el} が得られなかった場合は、k_{el} は欠測として扱うことと規定している。本治験では、M-I に関しては 6 例中 5 例の算出時点が 3 点未満であったため、k_{el} は欠測となった。この扱いに伴い、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F、$MRT_{0\text{-}inf}$ 及び CL_R も欠測となった。そのため、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F、$MRT_{0\text{-}inf}$ 及び CL_R の要約統計量は算出できなかった。

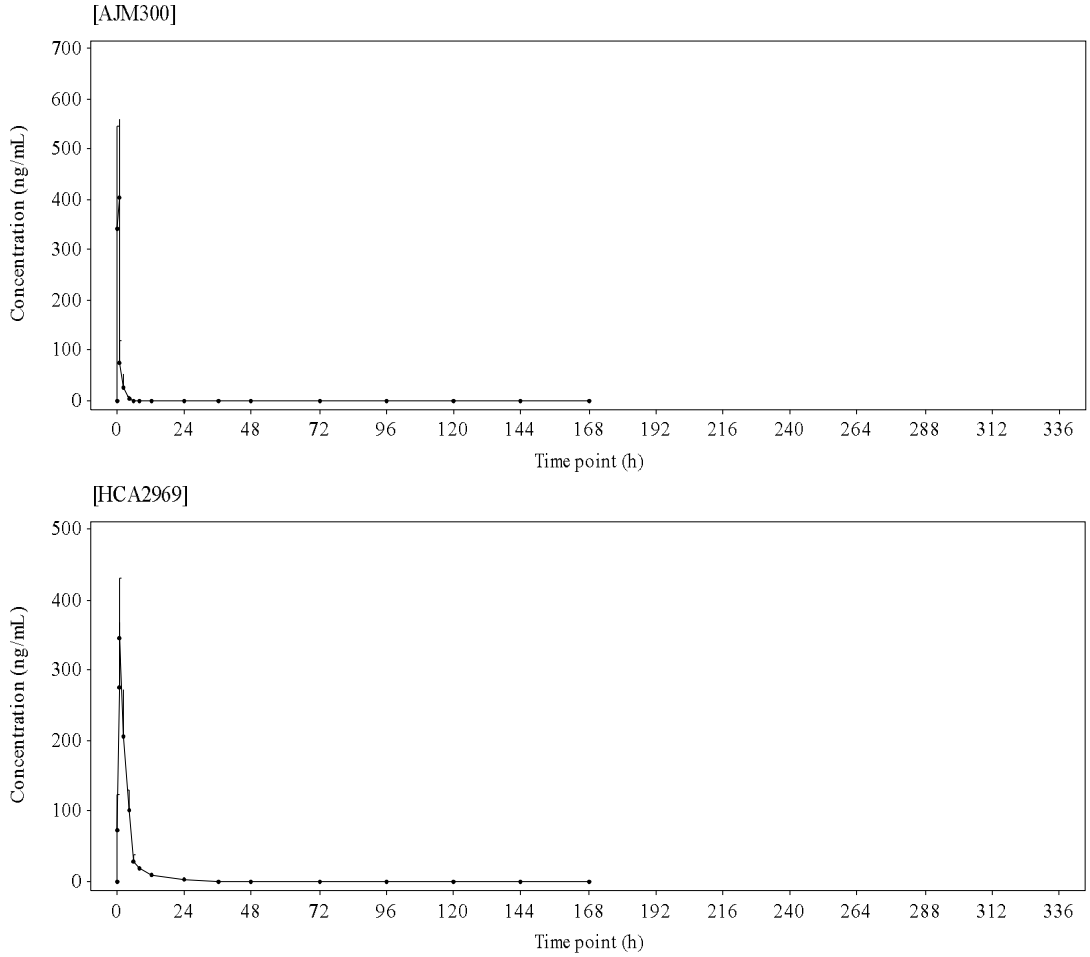


図 2.7.6.5-6　^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物濃度の推移

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）図 11.4-3

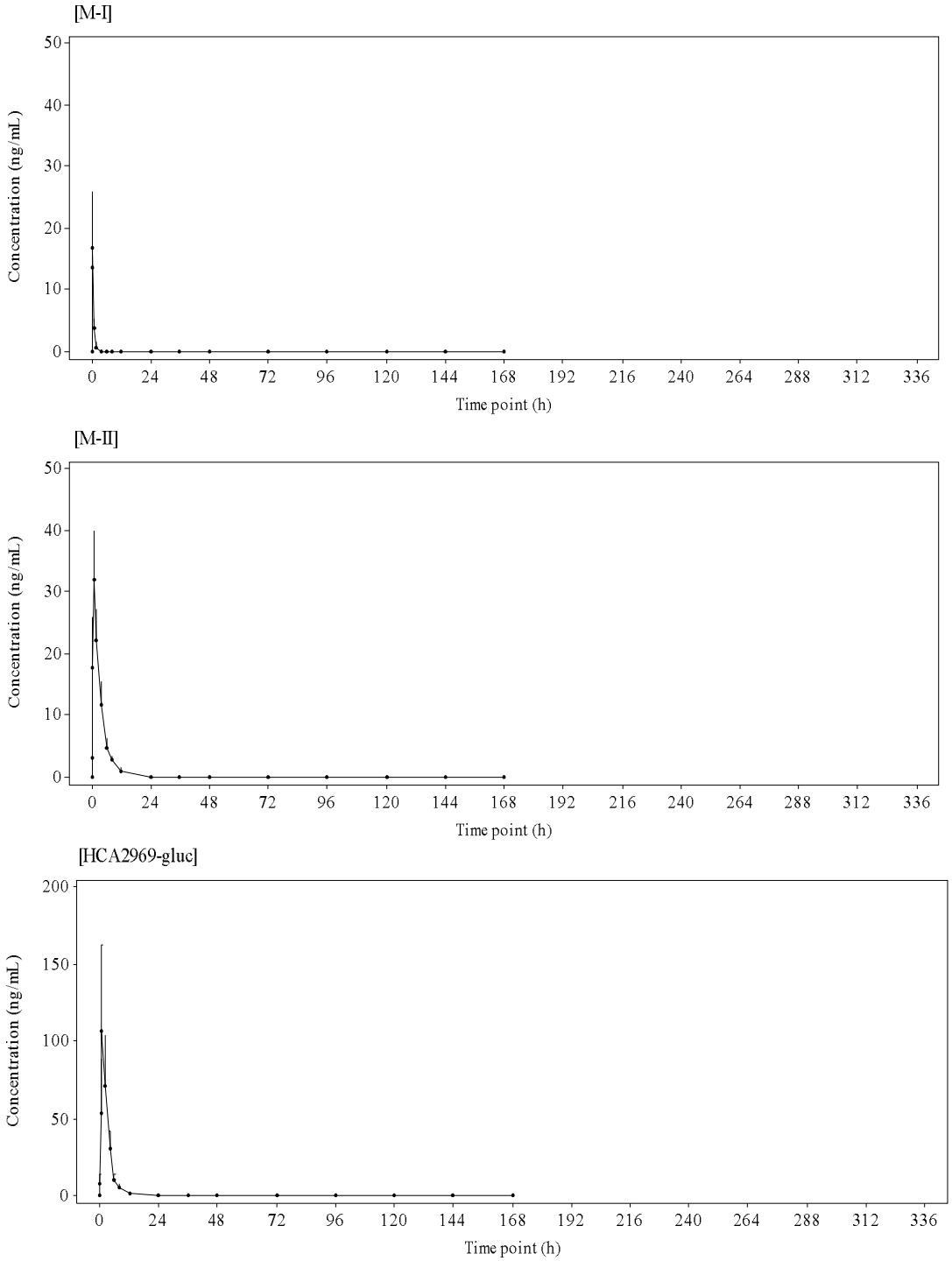


図 2.7.6.5-6　14C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物濃度の推移（続き）

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）図 11.4-3

表 2.7.6.5-5 ^{14}C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量

Pharmacokinetic Parameters		AJM300	HCA2969	M-I	M-II	HCA2969-gluc
C_{max} (ng/mL)	N	6	6	6	6	6
	Mean	502.50	377.50	20.73	32.45	107.60
	SD	106.42	39.54	7.95	7.49	54.76
	CV	21.2	10.5	38.3	23.1	50.9
	Min	325.0	321.0	12.0	24.1	55.3
	Median	525.00	387.00	21.20	33.45	94.85
	Max	616.0	428.0	33.1	44.8	188.0
	Geometric Mean	491.88	375.73	19.45	31.75	96.28
t_{max} (h)	N	6	6	6	6	6
	Mean	0.42	0.83	0.42	0.92	1.17
	SD	0.13	0.26	0.13	0.20	0.41
	CV	31.0	31.0	31.0	22.3	35.0
	Min	0.25	0.5	0.25	0.5	1.0
	Median	0.50	1.00	0.50	1.00	1.00
	Max	0.5	1.0	0.5	1.0	2.0
	Geometric Mean	0.40	0.79	0.40	0.89	1.12
$AUC_{0\text{-last}}$ (h･ng/mL)	N	6	6	6	6	6
	Mean	337.607	1095.823	12.162	107.608	302.845
	SD	100.170	185.500	3.379	19.372	127.262
	CV	29.7	16.9	27.8	18.0	42.0
	Min	212.08	878.29	8.70	80.31	184.08
	Median	370.655	1123.145	11.745	113.010	248.670
	Max	443.08	1369.43	17.59	127.27	509.20
	Geometric Mean	323.704	1082.672	11.791	106.055	283.186
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h･ng/mL)	N	6	6	1	6	6
	Mean	340.967	1118.140	-	111.895	314.015
	SD	103.150	195.524	-	19.676	129.562
	CV	30.3	17.5	-	17.6	41.3
	Min	213.19	883.17	-	84.79	197.99
	Median	371.805	1148.935	-	117.180	256.245
	Max	456.23	1383.23	-	132.61	524.06
	Geometric Mean	326.468	1103.582	-	110.363	294.495
$AUC_{0\text{-inf}}$/ Dose (h･ng/mL/mg)	N	6	6	1	6	6
	Mean	4.785	15.697	-	1.573	4.408
	SD	1.444	2.722	-	0.273	1.818
	CV	30.2	17.3	-	17.4	41.2
	Min	2.99	12.39	-	1.20	2.79
	Median	5.210	16.130	-	1.645	3.590
	Max	6.40	19.37	-	1.86	7.36
	Geometric Mean	4.583	15.496	-	1.552	4.135
k_{el} (/h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	1.140	0.122	-	0.282	0.390
	SD	0.218	0.027	-	0.074	0.149
	CV	19.1	22.3	-	26.3	38.1
	Min	0.81	0.08	-	0.21	0.18
	Median	1.130	0.130	-	0.260	0.445
	Max	1.38	0.15	-	0.42	0.54
	Geometric Mean	1.122	0.119	-	0.275	0.361
$t_{1/2}$ (h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	0.628	6.017	-	2.588	2.102
	SD	0.130	1.504	-	0.564	1.052
	CV	20.8	25.0	-	21.8	50.0
	Min	0.50	4.49	-	1.64	1.28
	Median	0.615	5.515	-	2.690	1.560
	Max	0.85	8.39	-	3.29	3.84
	Geometric Mean	0.618	5.870	-	2.530	1.918

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-3

表 2.7.6.5-5　14C-AJM300 単回投与後の血漿中 AJM300 及び代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（続き）

Pharmacokinetic Parameters		AJM300	HCA2969	M-I	M-II	HCA2969-gluc
CL/F (L/h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	228.805	63.787	-	622.450	328.520
	SD	79.865	11.455	-	118.422	110.610
	CV	34.9	18.0	-	19.0	33.7
	Min	156.19	50.35	-	511.91	174.60
	Median	192.635	60.540	-	578.175	357.790
	Max	334.25	78.74	-	795.08	460.08
	Geometric Mean	218.167	62.950	-	613.574	310.697
V_d/F (L)	N	6	6	1	6	6
	Mean	204.313	545.670	-	2316.450	1011.413
	SD	71.937	123.876	-	732.287	763.735
	CV	35.2	22.7	-	31.6	75.5
	Min	132.92	362.78	-	1763.16	481.54
	Median	179.590	559.740	-	2102.385	781.890
	Max	307.47	677.65	-	3779.47	2548.17
	Geometric Mean	194.453	533.041	-	2240.519	858.777
$MRT_{0\text{-inf}}$ (h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	0.742	4.130	-	3.518	2.998
	SD	0.229	1.012	-	0.538	0.662
	CV	30.9	24.5	-	15.3	22.1
	Min	0.49	2.76	-	2.61	2.06
	Median	0.695	4.030	-	3.695	3.005
	Max	1.02	5.46	-	4.12	4.10
	Geometric Mean	0.713	4.024	-	3.481	2.938
CL_R (L/h)	N	6	6	1	6	6
	Mean	5.753	1.668	-	16.723	6.638
	SD	1.507	0.203	-	2.516	2.544
	CV	26.2	12.1	-	15.0	38.3
	Min	4.36	1.41	-	13.66	3.76
	Median	4.950	1.730	-	16.355	6.785
	Max	7.87	1.90	-	20.22	9.92
	Geometric Mean	5.602	1.658	-	16.567	6.207

Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 11.4-3

4）　血漿中、尿中、糞中代謝物プロファイル

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後のサンプルからの放射能の回収率を表 2.7.6.5-6 に示した。

メタノール抽出後の血漿サンプルからの放射能の抽出率は 37.5%であった。尿と糞については、メタノール抽出後の放射能の抽出率はそれぞれ 99.9%と 98.4%であった。

表 2.7.6.5-6　^{14}C-AJM300 の単回経口投与後のサンプルからの放射能の回収率

		Recovery（%）of radioactivity			
Sample	Time (h)	Extraction	Reconstitution	Recovery[1)]	Column
Plasma	AUC_{0-24}	37.5	85.2	32.0	104.4
Urine	0–48	99.9	91.5	91.4	103.3
Feces	0–120	98.4	93.7	92.3	102.9

1): Recovery of radioactivity through sample processing（%）

Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3.1

①　血漿

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果を表 2.7.6.5-7 に示した。

AJM300 及び 7 つの定量可能な代謝物が、投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルのラジオクロマトグラムで検出された。HP08（AJM300）は、血漿中放射能の 4.1%を占めた。活性代謝物 HP07（HCA2969）は、13.5%を占める最も主要な成分であった。他の代謝物は 4.2%以下であった。

表 2.7.6.5-7　^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～24 時間のプール血漿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果

Peak name	% on HPLC	% of radioactivity in plasma	Concentration (ng eq./mL)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng eq.·h/mL)
HP01	3.2	1.0	3.640	87.360
HP02	3.9	1.2	4.368	104.832
HP03	9.8	3.1	11.28	270.720
HP04	2.2	0.7	2.548	61.152
HP05 (HCA2969-gluc)	13.1	4.2	15.29	366.960
HP06 (HCA3047)	6.9	2.2	8.008	192.192
HP07 (HCA2969)	42.3	13.5	49.14	1179.360
HP08 (AJM300)	12.7	4.1	14.92	358.080
Others	5.9	2.0	–	–
Recovery（%）	–	32.0	–	–
Total conc.	–	–	364.0	8736.000

–: Not applicable
Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3.2

② 尿

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～48 時間のプール尿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果を表 2.7.6.5-8 に示した。

投与後 0～48 時間のプール尿サンプルのラジオクロマトグラムでは、7 つの定量可能な代謝物が検出された。AJM300 はラジオクロマトグラム上で検出されなかった。活性代謝物 HU07（HCA2969）は、尿中放射能の 51.4%（投与量の 1.31%）を占める最も主要な成分であった。代謝物 HU06（HCA3047）は、11.2%（投与量の 0.29%）を占める成分として検出された。他の代謝物は、8.4%（投与量の 0.21%）以下であった。

表 2.7.6.5-8　^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～48 時間のプール尿サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果

Peak name	% on HPLC	% of radioactivity in urine	% of dose
HU01	3.1	2.8	0.07
HU02	2.1	1.9	0.05
HU03	2.0	1.8	0.05
HU04	9.2	8.4	0.21
HU05 (HCA2969-gluc)	7.5	6.9	0.18
HU06 (HCA3047)	12.3	11.2	0.29
HU07 (HCA2969)	56.2	51.4	1.31
Others	7.6	7.0	–
Recovery（%）	–	91.4	–
Excretion（%）	–	–	2.55

–: Not applicable
Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3.3

③ 糞

^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～120 時間のプール糞サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果を表 2.7.6.5-9 に示した。

投与後 0～120 時間のプール糞サンプルのラジオクロマトグラムでは、AJM300 と 4 つの定量可能な代謝物が検出された。HF05（AJM300）は糞中放射能の 2.4%を占めた（投与量の 2.28%）。活性代謝物 HF03（HCA2969）は、50.9%（投与量の 48.37%）を占める最も主要な成分であった。代謝物 HF02（HCA3047）は、23.3%（投与量の 22.14%）を占める主成分として検出された。他の代謝物は、6.3%（投与量の 5.99%）以下であった。

表 2.7.6.5-9 ^{14}C-AJM300 の単回経口投与後 0～120 時間のプール糞サンプルの AJM300 及びその代謝物の組成及び測定結果

Peak name	% on HPLC	%of radioactivity in feces	% of dose
HF01	2.4	2.2	2.09
HF02 (HCA3047)	25.2	23.3	22.14
HF03 (HCA2969)	55.2	50.9	48.37
HF04	6.8	6.3	5.99
HF05 (AJM300)	2.6	2.4	2.28
Others	7.8	7.2	–
Recovery （%）	–	92.3	–
Excretion（%）	–	–	95.03

–: Not applicable
Source：AJM300-CP9 総括報告書追補 1（5.3.3.1-5）表 3.4

(5) 安全性

安全性解析対象集団は、パート 1 がステップ 1 及びステップ 2 いずれも 6 例、パート 2 が 6 例であった。

1) 有害事象

① 有害事象の要約

パート 1 の有害事象の要約を表 2.7.6.5-10 に示した。

ステップ 1 では有害事象は認められなかった。

ステップ 2 の有害事象及び PEG400 との因果関係ありの有害事象の発現率は 83.3%（5/6 例）であった。

重篤な有害事象、重度の有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

パート 2 では有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-10 有害事象の要約（パート 1）

	Step 1 N=6		Step 2 N=6		Step 3 Not performed	
Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)	0	0	5 (83.3)	6	0	0
Related TEAE	0	0	5 (83.3)	6	0	0
Severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Important TEAE	0	0	0	0	0	0

例数（%）、件数
Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 12.2-1

② 因果関係別有害事象

パート 1 の有害事象及び PEG400 との因果関係ありの有害事象を表 2.7.6.5-11 に示した。

パート 1 のステップ 2 で発現した有害事象及び PEG400 との因果関係ありの有害事象は、Oropharyngeal discomfort【口腔咽頭不快感】66.7%（4/6 例）、abdominal pain【腹痛】及び Epigastric discomfort【心窩部不快感】各 16.7%（1/6 例）の 3 事象であった。

表 2.7.6.5-11 有害事象及び PEG400 との因果関係ありの有害事象（パート 1）

SOC PT	Step 1 N=6		Step 2 N=6		Step 3 Not performed	
	Related	All	Related	All	Related	All
Any TEAE	0	0	5 (83.3)	5 (83.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	4 (66.7)	4 (66.7)	0	0
Oropharyngeal discomfort	0	0	4 (66.7)	4 (66.7)	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Abdominal pain	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Epigastric discomfort	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0

例数（%）
Dictionary:MedDRA/J Ver.22.0
Source：AJM300-CP9 総括報告書（5.3.3.1-5）表 12.2-2

③ 有害事象の器官別大分類

パート 1 のステップ 2 で発現した有害事象及び PEG400 との因果関係ありの有害事象の SOC は、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders【呼吸器、胸郭および縦隔障害】66.7%（4/6 例）及び Gastrointestinal disordes【胃腸障害】16.7%（1/6 例）の 2 分類であった。

④ 程度別有害事象

パート 1 のステップ 2 において、重度な有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、Oropharyngeal discomfort【口腔咽頭不快感】が 1 例に認められ、PEG400 との因果関係ありと判定された。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

2） 臨床検査

① 臨床検査

パート 1 及びパート 2 のいずれの項目においても、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

② バイタルサイン及び心電図

パート 1 及びパート 2 のいずれの項目においても、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

健康成人男性を対象として、PEG400 20 mL にて調製した ^{14}C-AJM300 PEG 溶液 20 mL を 6 例に単回投与し、放射能の排泄経路（物質収支）と体内からの消失を検討した。その結果、^{14}C-AJM300 単回投与後 72 時間までに放射能の大半が排泄された。また、AJM300 に由来する放射能は主に糞中から速やかに排泄され、蓄積性は認められなかった。

AJM300 の代謝物プロファイルを検討した結果、AJM300 の代謝物が血漿成分と強く結合することが示唆された。AJM300 は血漿中及び糞中の微量成分であり、尿では検出されなかった。

HCA2969 は、血漿、尿及び糞における主要代謝物であった。未知の代謝物は主要な成分ではなかった。

安全性に関しては、AJM300 投与時に有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.6 [redacted]試験（[redacted]）

[redacted]の検討を行った。[redacted]を実施した。[redacted]実施した。

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要

[redacted]

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

[redacted]

表 2.7.6.6-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

[redacted]

2.7.6.6.2 試験成績

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]であった。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]に示した。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]であった。







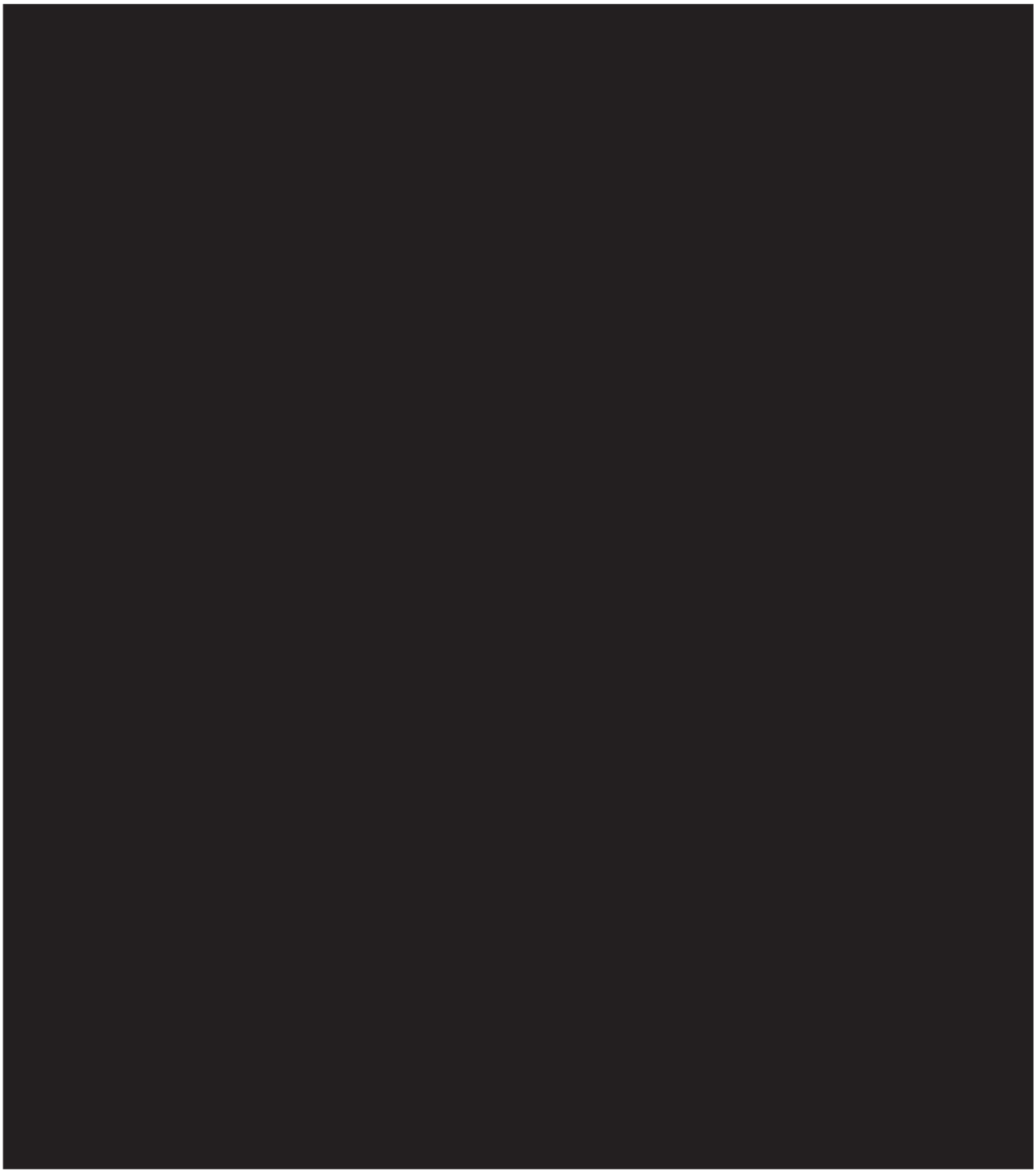




[redacted]

[redacted] に示した。

[redacted] であった。 [redacted]



2.7.6.6.3 結論

であった。

[redacted]

2.7.6.7　国内第 I 相試験（AJM300-CP10）

〔添付資料 5.3.3.3-1（評価）〕

日本人肝機能障害者を対象として、AJM300 を単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を日本人肝機能正常者と比較評価した。

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

	内容
治験の標題	AJM300 の肝機能障害者における薬物動態試験 ―肝機能障害者における AJM300 の安全性、忍容性及び薬物動態を肝機能正常者と比較する臨床薬理試験―
治験の目的	日本人肝機能障害者を対象に、AJM300 を単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を日本人肝機能正常者と比較評価する。
治験の種類	多施設共同、非盲検、臨床薬理試験
対象	日本人肝機能障害者、日本人肝機能正常者
選択基準及び除外基準	選択基準： ＜全被験者共通＞ 1. 性別不問、同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の日本人[注 1)]。 注 1）両親及び祖父母が日本人である者 2. スクリーニング時及び治験薬投与前日の検査で BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の者。 3. 本人の自由意思により本治験参加に文書で同意し、かつ本治験における遵守事項を実施できる者。 ＜肝機能正常者のみ＞ 4. スクリーニング時及び治験薬投与前日の臨床検査でアルカリフォスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）［グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］、アラニン・トランスアミナーゼ（ALT）［グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）及び総ビリルビンが基準値範囲内である者、又は基準値範囲外の場合、治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に問題となる異常ではないと判定された者。 5. 診察所見、バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査等で、治験責任医師又は治験分担医師により、臨床的に問題となる重大な異常が認められず、本治験への参加に問題がないと判定された者。 6. 本治験に登録された肝機能障害者と人口統計学的背景の近似する者（肝機能障害者群の年齢の平均値±10 歳、性別の割合及びスクリーニング時の BMI の平均値±20%）。 ＜肝機能障害者のみ＞ 7. 同意取得前に肝生検、腹腔鏡、画像診断等にて肝硬変と診断され、スクリーニング時に、Child-Pugh 分類 A 又は B に分類された者。 ・ 軽度肝機能障害者：Child-Pugh 分類 A（5～6 点） ・ 中等度肝機能障害者：Child-Pugh 分類 B（7～9 点） 8. 肝機能障害が安定した状態であることを、治験責任医師又は治験分担医師が判断できる者。 除外基準： ＜全被験者共通＞ 1. 肝臓の移植手術を受けたことがある者。 2. 肝臓の切除手術を受けたことがある者。ただし、核出術、部分切除、亜区域切除、又は区域切除は除く。 3. 薬物アレルギーの既往症を有する者。 4. 治験薬に対する過敏症を有する者。 5. スクリーニング時において、既往歴又は現病を有するために、治験責任医師又は治験分担医師により、本治験を安全に完了することが困難であると判断された者。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

	内容
選択基準及び除外基準	6. 治験参加に不適当と考えられる、心臓、肝臓、腎臓、肺、血液、消化管等に関する機能障害の既往歴、現病を有する者。 7. スクリーニング時の検査で推算糸球体濾過量（eGFR）が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の者。 8. 癌の既往を有する者。ただし、スクリーニング開始までの過去 1 年以上寛解状態にあり、治験期間中に再発がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者を除く。 9. スクリーニング時の結核検査（T-スポット：TB 検査又はクォンティフェロン：TB ゴールド検査）が陰性以外の者。ただし、判定保留又は判定不能例について、再検査の結果陰性となった場合は組み入れ可とする。 10. スクリーニング時の胸部 X 線検査で結核の既往を示す所見（石灰化した結節像、胸膜の癒痕像、肺尖部又は肺基部の肥厚）を認める者。ただし、スクリーニング前 6 ヵ月以内の胸部 X 線検査結果を用いることも可とする。 11. スクリーニング時の心電図検査において、460 ms を超える Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF 間隔）が繰り返し認められる者。 12. スクリーニング時において、コントロール不良の精神病性障害又は不安定再発性感情障害が認められる者又は過去約 2 年以内に自殺企図が認められる者。 13. スクリーニング時において、過去約 2 年以内に薬物の依存又は乱用の既往を有する者。 14. 治験期間中にアルコール摂取の制限ができない者。 15. スクリーニング時及び治験薬投与前日の尿中薬物検査・アルコール検査（尿中、血中、唾液中又は呼気中）が陽性である者（ただし、原疾患・合併症等の治療のために医師の処方に基づき使用中の薬剤による陽性は除く）。 16. 過度の喫煙習慣のある者（1 日に 20 本を超えるタバコを喫煙する者）。 17. 中枢性神経症状（片麻痺／四肢麻痺、認知機能障害、失語、視覚異常、構音障害、嚥下障害、不随意運動及び脳神経麻痺等）を有する者。 18. スクリーニング時及び治験薬投与前日の臨床検査で白血球数が 3000 /μL 以下の者。 19. 治験薬投与前 1 年以内に重篤な感染症の既往歴、現病を有する者（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス等の日和見感染症を含む）。 20. 治験薬投与前 8 日以内に、併用禁止薬・併用禁止療法に示す薬剤を使用した者、原疾患・合併症等の治療目的で使用している薬剤の用法用量を変更した者、又は新たに薬剤、ビタミン剤（サプリメントを含む）の使用、療法の施行を開始した者。 21. 治験薬投与前 8 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース及びそれらの成分を含有する食品を摂取した者。 22. 治験薬投与前 15 日以内にセイヨウオトギリソウ及びそれらの成分を含有する食品を摂取した者。 23. 治験薬投与 6 週間前以内にニンニクを主な成分とするサプリメントを摂取した者。 24. スクリーニング時に、治療以外の娯楽目的で向精神薬系の薬剤を使用している者。 25. 女性の場合には、スクリーニング時に授乳中である、又は妊娠している者［ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査で陽性が確認された者。スクリーニング時に陰性であっても、スクリーニングから治験薬投与までの間が 72 時間以上経過する場合には、再度検査を実施すること。ただし子宮摘出術後等、機能的に妊娠が不可能な場合は、妊娠検査は不要とする］。 26. 生殖能力のある男性及び妊娠する可能性のある女性の場合、本人及びパートナーが同意取得以降、後観察期完了までの期間を通じて医学的に適切な避妊方法[注 2)] を用いることに同意しない者。 注 2）コンドーム、避妊用スポンジ、避妊用フォーム、避妊用ゼリー、避妊用ペッサリー、避妊リング（IUD）の使用 27. 同意取得以降、後観察期完了までの期間において妊娠を希望している女性、又はパートナーが上記期間において妊娠を希望している男性。 28. 他の治験に現在参加している者又は同意取得前 4 ヵ月以内に他の治験に参加し治験薬又は治験機器を使用した者。 29. 過去に AJM300 の治験に登録された者。 30. 末梢静脈からの採血が困難な者。 31. 治験薬投与前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上の全血献血をした者、1 ヵ月以内に 200 mL 以上の全血献血をした者又は 2 週間以内に成分献血をした者。 32. 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験を実施するに当たり治験参加不適当と判断した者。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

	内容
選択基準及び除外基準	＜肝機能正常者＞ 33. スクリーニング時に HBs 抗原※、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV DNA、HCV 抗体、HCV RNA、梅毒定性：RPR※法、梅毒定性：TP※抗体法、HIV※抗原・抗体検査が陽性の者。 ※HBs 抗原：B 型肝炎ウイルス表面抗原、RPR：Serologic test for syphilis, rapid plasma reagin card agglutination test, qualitative、TP：Treponema pallidum、HIV：ヒト免疫不全ウイルス ＜肝機能障害者＞ 34. 侵襲的な治療が必要な腹水を有する者。 35. コントロール不良の肝性脳症を有する者。 36. 出血傾向を示す兆候（皮下出血、粘膜出血等）が認められる者、又はスクリーニング時及び治験薬投与前日の臨床検査で血小板数が 30000 /μL 未満の者。 37. 貧血を示す兆候（顔面蒼白、息切れ、動機等）が認められる者、又はスクリーニング時及び治験薬投与前日の臨床検査でヘモグロビン（Hb）が 7.0 g/dL 未満の者。 38. スクリーニング時に、HBs 抗原、HBV DNA、梅毒定性：RPR 法、梅毒定性：TP 抗体法、HIV 抗原・抗体検査が陽性の者。
被験者数	[計画時] 18 例（軽度肝機能障害者 6 例、中等度肝機能障害者 6 例、肝機能正常者 6 例） [解析時] 解析対象集団 PK 解析対象集団：14 例（軽度肝機能障害者 6 例、中等度肝機能障害者 2 例、肝機能正常者 6 例） 安全性解析対象集団：同上
使用薬剤	被験薬：AJM300 120 mg 錠 対照薬：なし
投与量・投与方法	AJM300 960 mg を治験薬投与日（Day 1）の朝の空腹時に単回経口投与する。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.7-1 に、ステップ移行の概要を図 2.7.6.7-2 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.7-2、表 2.7.6.7-3 に示した。 本治験はステップ 1～3 で構成され、ステップ 1 で軽度肝機能障害者 2 例に AJM300 を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を確認後、ステップ 2 へ移行し、軽度肝機能障害者 4 例及び中等度肝機能障害者 6 例を組み入れ、AJM300 を単回経口投与することとした。ステップ 3 では、ステップ 1 及び 2 で AJM300 が投与された肝機能障害者の被験者背景と近似する肝機能正常者 6 例を組み入れることとした。
評価項目	PK： ・ AJM300 及び代謝物（HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc）の血漿中薬物濃度、AJM300 及び HCA2969 の血漿中遊離型薬物濃度並びに各 PK パラメータ［C_{max}、AUC_{0-24h}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$ (terminal)、MRT_{0-t}、MRT_{0-T}、CL/F、Vd/F］※ ※C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、kel：消失速度係数、$t_{1/2}$：消失半減期、MRT：平均滞留時間、CL/F：吸収を伴う投与時の全身クリアランス、Vd/F：吸収を伴う投与時の分布容積 ・ AJM300 及び HCA2969 の血漿蛋白結合率 安全性： ・ バイタルサイン ・ 心電図（標準 12 誘導心電図） ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ 有害事象（重篤及び非重篤を含む）
主な解析手法	PK： PK の解析は PK 解析対象集団を対象とする。血漿中薬物濃度は、被験者群ごと及び規定時間ごとに要約統計量、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を算出する。また、血漿中薬物濃度推移図を作成する。PK パラメータは、被験者群ごとに要約統計量、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を算出する。AJM300 及び代謝物に関して、肝機能障害者の肝機能正常者に対する AUC0-t 及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比及び両側 90%信頼区間を肝機能障害の Child-Pugh 分類ごと又は病因ごとに算出する。また、その他の血漿中薬物濃度及び血漿中遊離型薬物濃度に基づく PK パラメータも同様に解析する。治験薬投与前日（Day -1）の AJM300 及び HCA2969 の血漿蛋白結合率（%）は、被験者群ごとに要約統計量を算出する。
治験責任医師	[redacted] 他　計 3 名
治験実施施設	[redacted] 他　計 3 施設