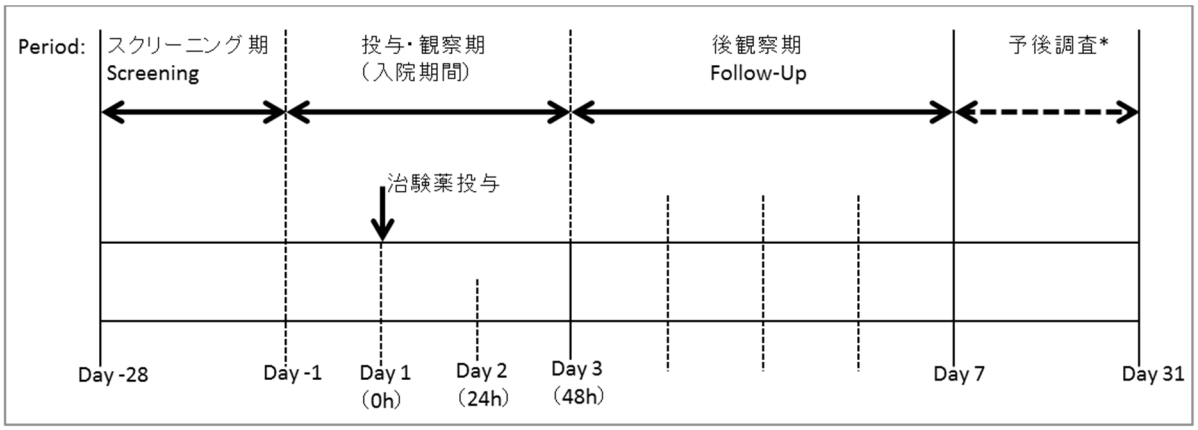
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

	内容
治験実施期間	最初の患者の同意日：2019 年 11 月 20 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2020 年 10 月 30 日



※ステップ 1 及び 2 では、スクリーニング時に HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか一つでも陽性で、HBV DNA が陰性の場合、又は HCV 抗体、HCV RNA のいずれか一つでも陽性の場合は、予後調査を実施する。

図 2.7.6.7-1　治験スケジュールの概要

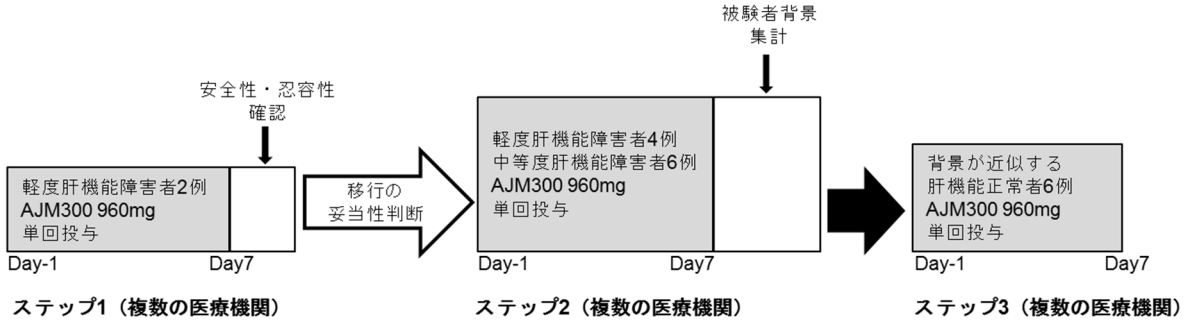


図 2.7.6.7-2　ステップ移行の概要

表 2.7.6.7-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール（各ステップ共通）

期	スクリーニング期	投与・観察期															後観察期
日付	Day -28 ～-2	Day -1	Day 1										Day 2			Day 3	Day 7⑧
時刻（目安）			投与前	9:00	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	9:00	
投与後経過時間（h）				0	0.5	1	2	4	6	8	10	12	24	28	34	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（下記を除く）	X	X	X														
体重、身長、BMI①	X	X															
Child-Pugh 分類	X																
生年月日、同意取得時年齢、人種、性別、eGFR	X																
胸部 X 線検査	X																
免疫学的検査	X																
尿中薬物検査、アルコール検査	X	X															
妊娠検査（女性のみ）	X⑥	X⑥⑦															X⑥
診察（◀‥▶ の間も聴取）	X	X	X									X	X			X	X
バイタルサイン②	X	X	X				X	X					X			X	X
標準 12 誘導心電図③	X	X	X				X	X					X			X	X
臨床検査	X	X	X										X			X	X
来院・入院・退院	来院	入院	◀												▶	退院	来院
AJM300 投与				X													
食事④		夕食						昼食			夕食		朝食	昼食	夕食		
薬物濃度測定（採血）⑤		X		X	X	X	X	X	X	X		X	X			X	
有害事象の有無（◀‥▶ の間も聴取）	◀	▶	◀													▶	◀ ▶
併用薬、併用療法の有無（◀‥▶ の間も聴取）	◀	▶	◀													▶	◀ ▶

①身長はスクリーニング時のみ測定した。スクリーニング時の身長を用い BMI を算出した。
②血圧及び脈拍数は、5 分間以上安静後に仰臥位にて測定した。体温は腋窩にて測定した。
③標準 12 誘導心電図は、5 分以上安静後に仰臥位にて測定した。
④Day -1 の夕食は、治験薬投与予定時刻 10 時間前までに終えることとした。検査と食事が重なるポイントは、食事の前に検査した。食事は常識的な速度で 20 分を目処に食べ終えるものとした。
⑤各時点の採血時刻の許容範囲は、次のとおりとした。Day -1（血漿蛋白結合率測定用）：食事前、Day 1（投与後 0 時間）：起床時から治験薬投与時刻以前、Day 1（投与後 0.5 時間）～Day 1（投与後 12 時間）：治験薬投与時刻からそれぞれの経過時刻の ±5 分以内、Day 2（投与後 24 時間）、Day 3（投与後 48 時間）：治験薬投与時刻からそれぞれの経過時刻の ± 10 分以内
⑥妊娠検査は女性のみ実施した。ただし子宮摘出術後等、機能的に妊娠が不可能な場合は検査不要とすることとした。
⑦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 時間以上経過した場合、再度検査を実施することとした。
⑧許容範囲は＋7 日とした。

表 2.7.6.7-3　観察、検査及び調査項目のスケジュール（予後調査）

期		予後調査①
日付		Day 31②
時刻（目安）		
投与後経過時間（h）		
同意取得		
適格性（選択／除外基準の確認）		
背景調査（下記を除く）		
体重、身長、BMI		
Child-Pugh 分類		
生年月日、同意取得時年齢、人種、性別、eGFR		
胸部 X 線検査		
免疫学的検査③		X
尿中薬物検査、アルコール検査		
妊娠検査（女性のみ）		
診察④		X
バイタルサイン		
標準 12 誘導心電図		
臨床検査⑤		X
来院・入院・退院		来院
AJM300 投与		
食事		
薬物濃度測定（採血）		
有害事象の有無 （後観察期から予後調査の間も聴取）		X
併用薬、併用療法の有無		

①ステップ 1 及び 2 のスクリーニング時に、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか一つでも陽性で、HBV DNA が陰性の場合、又は HCV 抗体、HCV RNA のいずれか一つでも陽性の場合は、予後調査を実施することとした。
②許容範囲は＋14 日とした。
③免疫学的検査（HBV DNA、HCV RNA）を実施した。HBV DNA 検査は、スクリーニング時に、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか一つでも陽性で、HBV DNA が陰性の場合に実施することとした。HCV RNA 検査は、スクリーニング時に、HCV 抗体、HCV RNA のいずれか一つでも陽性の場合に実施することとした。
④自覚症状及び他覚所見を調査した。
⑤AST（GOT）及び ALT（GPT）を測定した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.7-3 に示した。

同意取得例 34 例のうち 14 例が適格性基準を満たして治験に組み入れられ、14 例全例が計画どおり治験薬の単回投与を受け、治験を完了した。その内訳は、肝機能正常者が 6 例、軽度肝機能障害者が 6 例、中等度肝機能障害者が 2 例であった。治験中に中止例はなかった。

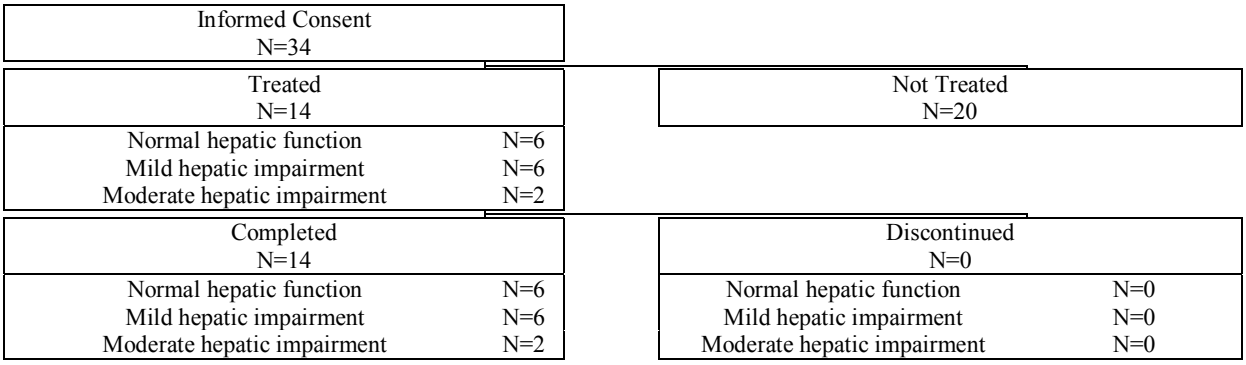


図 2.7.6.7-3 被験者の内訳

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 10.1-1

2.7.6.7.2.2 解析対象集団の構成

安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団は、いずれも肝機能正常者が 6 例、軽度肝機能障害者が 6 例及び中等度肝機能障害者が 2 例の合計 14 例であった。

2.7.6.7.2.3 被験者背景

肝機能正常者（N=6）の年齢は 65.0±9.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI は 23.15±2.48 kg/m^2 であった。

軽度肝機能障害者（N=6）の年齢は 68.5±2.3 歳、BMI は 21.17±2.50 kg/m^2 であった。

中等度肝機能障害者の平均年齢は 56.5 歳（範囲：54～59 歳）、平均 BMI は 24.85 kg/m^2（範囲：22.1～27.6 kg/m^2）であった。

3 つの投与群（肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者）間で年齢、体重、身長及び BMI、並びに他のベースライン特性は類似していた。肝機能正常者の半数及び軽度肝機能障害者の全例が 65 歳以上であった。肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者での男女比は、それぞれ男性 4 例 versus (vs) 女性 2 例、男性 5 例 vs 女性 1 例及び男性 1 例 vs 女性 1 例であり、肝機能正常者と肝機能障害者の性別の割合は類似していた。

肝機能障害者における病因は、アルコール性肝炎 4 例、ウイルス性肝炎 3 例及び胆汁うっ滞型 1 例であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例は中等度肝機能障害者に含まれており、原疾患は原発性胆汁性胆管炎であった。

2.7.6.7.2.4　薬物動態

（1）　血漿中濃度

1）　AJM300

960 mg の AJM300 を単回投与したときの AJM300 の血漿中濃度推移は、肝機能正常者と軽度肝機能障害者で類似していた。概して、ピーク濃度時点付近の平均血漿中 AJM300 濃度は肝機能正常者と軽度肝機能障害者で同程度であった。一方、中等度肝機能障害者では顕著に高かったが（図 2.7.6.7-4）、中等度肝機能障害者 2 例のうち、胆汁うっ滞型被験者 1 例は軽度肝機能障害者よりも血漿中 AJM300 濃度は顕著に高く、別の 1 例のアルコール性肝炎被験者は、軽度肝機能障害者における血漿中 AJM300 濃度の最大値付近の値を示していた。

いずれの被験者においても、投与後 8 時間までの AJM300 の消失は速やかであった（図 2.7.6.7-5）。AJM300 の消失パターンは軽度肝機能障害者及び肝機能正常者で類似し、投与後 4 時間から 8 時間までの平均血漿中 AJM300 濃度は、片対数プロットではほぼ平行して減少した。投与後 4 時間から 8 時間までの平均血漿中 AJM300 濃度は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で若干高く、中等度肝機能障害者で高かった（胆汁うっ滞型被験者 1 例がアルコール性肝炎被験者より高かった）。

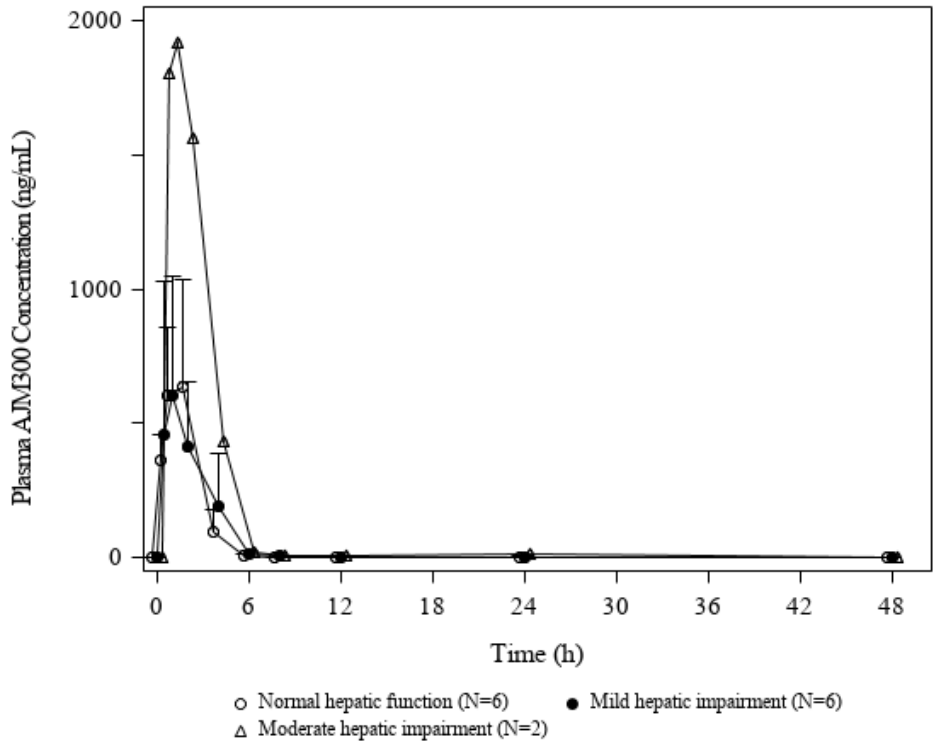


図 2.7.6.7-4　血漿中 AJM300 濃度 - 時間曲線（PK Analysis Set）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-1

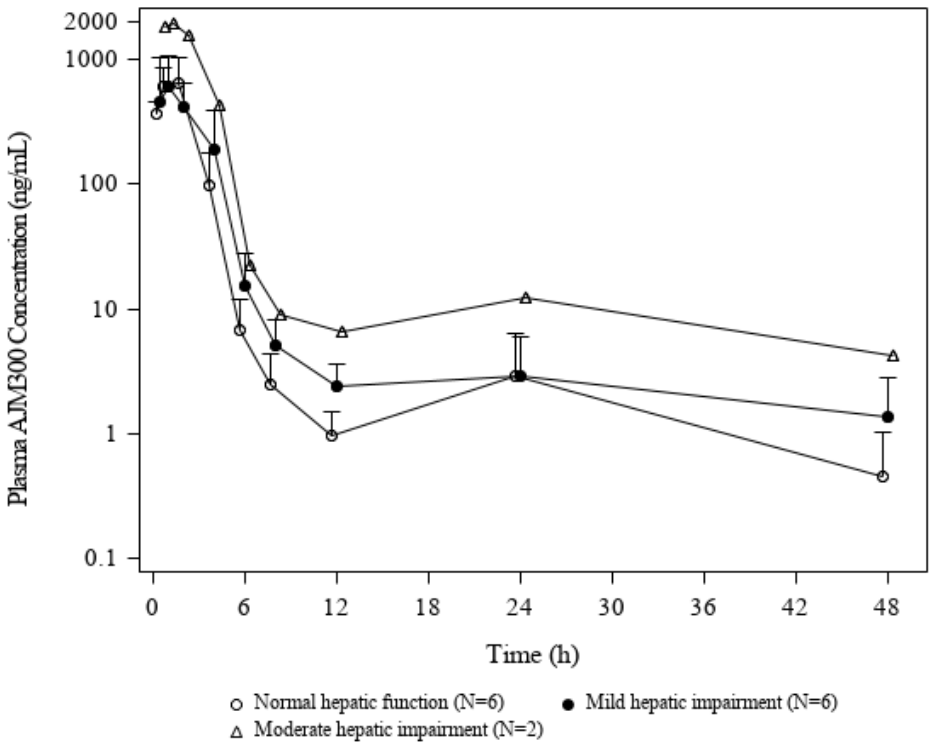


図 2.7.6.7-5　血漿中 AJM300 濃度 - 時間曲線（片対数プロット）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-2

2） HCA2969

960 mg の AJM300 を単回投与したときの HCA2969 の血漿中濃度の推移は、肝機能正常者と軽度肝機能障害者で類似していた。概して、ピーク濃度時点付近の平均血漿中 HCA2969 濃度は、肝機能正常者と軽度肝機能障害者で同程度か、軽度肝機能障害者で若干高かった（図 2.7.6.7-6）。中等度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較して平均血漿中 HCA2969 濃度は高かった。中等度肝機能障害者 2 例のうち、胆汁うっ滞型被験者 1 例は軽度肝機能障害者よりも血漿中 HCA2969 濃度は顕著に高かったが、アルコール性肝炎被験者 1 例では、軽度肝機能障害者の平均血漿中 HCA2969 濃度よりも若干高い程度であった。

肝機能正常者及び肝機能障害者の全例で、投与後 48 時間まで血漿中 HCA2969 濃度は測定可能［LLOQ：0.5 ng/mL］であった。ピーク濃度以降、投与後 12 時間までの HCA2969 の消失は、肝機能正常者と比較して肝機能障害者で若干緩やかであったが、投与後 12 時間以降の HCA2969 の消失パターンは肝機能正常者と肝機能障害者で類似し、片対数プロットで示した平均血漿中 HCA2969 濃度はほぼ平行して減少した（図 2.7.6.7-7）。投与後 12 時間以降の血漿中 HCA2969 濃度は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で若干高く、中等度肝機能障害者で高かった（胆汁うっ滞型被験者 1 例がアルコール性肝炎被験者より高かった）（図 2.7.6.7-6、図 2.7.6.7-7）。

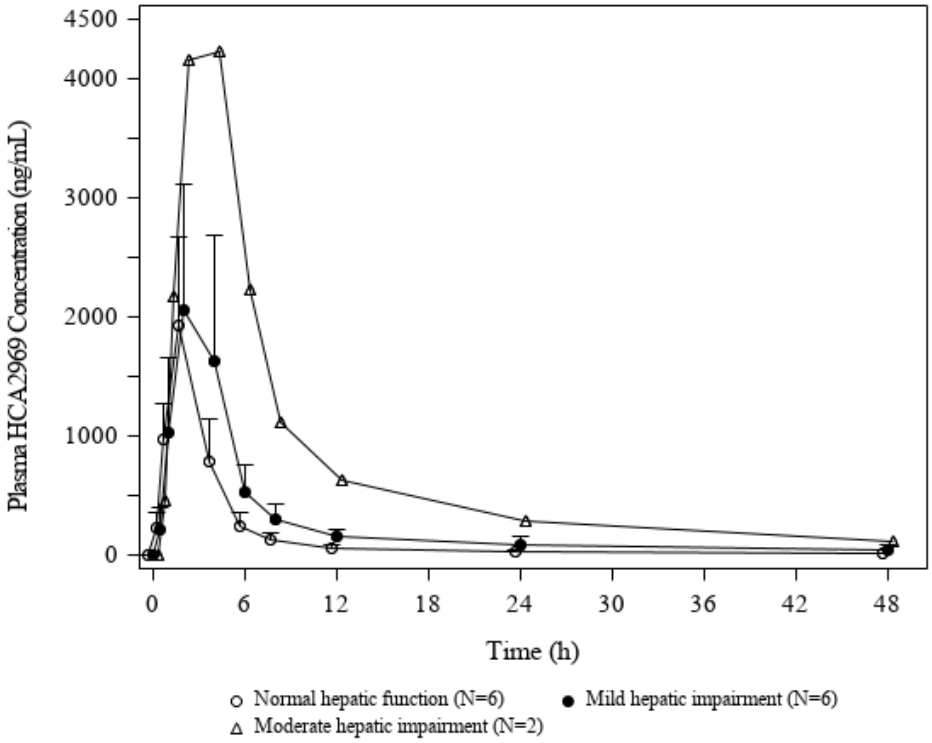


図 2.7.6.7-6　血漿中 HCA2969 濃度 - 時間曲線（PK Analysis Set）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-3

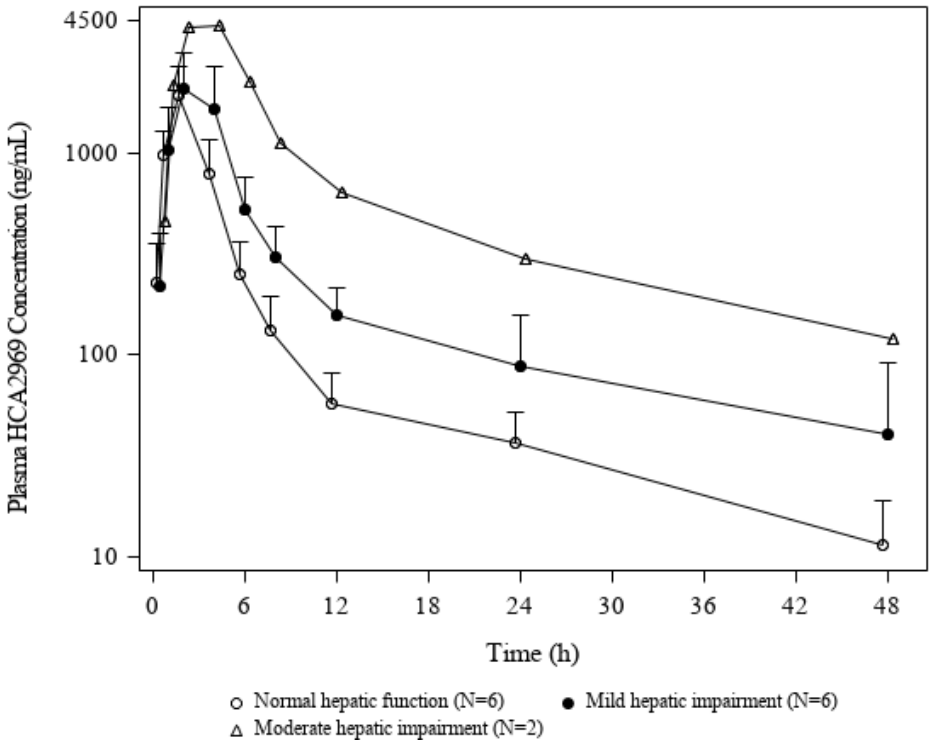


図 2.7.6.7-7　血漿中 HCA2969 濃度 - 時間曲線（片対数プロット）

平均＋標準偏差
The error bars of figure in Moderate hepatic impairment group are not presented because Moderate hepatic impairment group has only two subjects.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-4

（2）　薬物動態パラメータ

1）　AJM300

960 mg の AJM300 を単回経口投与したとき、AJM300 は速やかに吸収された。AJM300 の T_{max}（中央値）は、肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者で同程度（中央値は 0.75～1.50 時間）であった（表 2.7.6.7-4）。

AJM300 の C_{max}（平均値）は、肝機能正常者（803 ng/mL）と比較して、軽度肝機能障害者（652 ng/mL）で約 0.81 倍と低く、中等度肝機能障害者（1930 ng/mL）で約 2.4 倍であった。AJM300 の $AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者（1860 ng·h/mL）と比較して軽度肝機能障害者（1810 ng·h/mL）で同程度であったが、中等度肝機能障害者（5920 ng·h/mL）では約 3.2 倍であった（表 2.7.6.7-4）。中等度肝機能障害者 2 例のうち、アルコール性肝炎被験者 1 例の C_{max}（1360 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}t}$（3610 ng·h/mL）は軽度肝機能障害者における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の最大値とほぼ同程度であったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例の C_{max}（2500 ng/mL）は他の被験者と比較して高く、$AUC_{0\text{-}t}$（8230 ng·h/mL）は顕著に高かった。

2）　HCA2969

960 mg の AJM300 を単回経口投与したとき、HCA2969 は最初の測定時点である投与後 0.5 時間に血中に認められ、HCA2969 の T_{max}（中央値）は、肝機能正常者、軽度肝機能障害者、及び中等度肝機能障害者で同程度（中央値：2.0～3.0 時間）であった（表 2.7.6.7-5）。

HCA2969 の C_{max}（平均値）は、肝機能正常者（1950 ng/mL）と比較して軽度肝機能障害者（2170 ng/mL）で約 1.1 倍、中等度肝機能障害者（4320 ng/mL）で約 2.2 倍であった。HCA2969 の $AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者（7460 ng·h/mL）と比較して軽度肝機能障害者（12500 ng·h/mL）で約 1.7 倍、中等度肝機能障害者（36200 ng·h/mL）で約 4.8 倍であった（表 2.7.6.7-5）。中等度肝機能障害者 2 例のうち、アルコール性肝炎被験者 1 例の C_{max}（2340 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}t}$（15700 ng·h/mL）は軽度肝機能障害者における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の範囲内にあったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例の C_{max}（6290 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}t}$（56700 ng·h/mL）は他の被験者と比較して顕著に高かった。

軽度肝機能障害者の 1 例（被験者番号[redacted]）で、$AUC_{0\text{-}\infty}$ の外挿部分が $AUC_{0\text{-}\infty}$ 全体に占める割合（AUC_%extrap）が 30.4%と、あらかじめ規定した 20%を超えたため、$AUC_{0\text{-}\infty}$、CL/F、$MRT_{0\text{-}\infty}$ 及び Vd/F は要約統計量から除外した。本被験者の $t_{1/2}$ は 38.4 h であり、全被験者中最も長かった。肝機能正常者の平均 $t_{1/2}$（11.1 h）と比較して軽度肝機能障害者の平均 $t_{1/2}$（15.9 h）が遅延しているようにみえるが、上述の消失の遅かった 1 例の $t_{1/2}$（38.4 h）を除外すると、明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.7-4　血漿中 AJM300 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	Normal hepatic function										
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	803 (336)	1830 (724)	1860 (737)	1890 (757)	-	0.104 (0.0908)	33.9 (47.4)	2.46 (0.679)	4.93 (3.64)	596 (275)	24300 (30600)
Median	744	1850	1920	1930	1.50	0.0987	7.90	2.25	3.27	512	7240
Min, Max	417, 1270	906, 2740	906, 2750	913, 2870	1.00, 2.00	0.00584, 0.211	3.28, 119	1.91, 3.77	2.15, 10.8	335, 1050	1950, 69500
Geometric Mean	743	1700	1720	1750	-	0.0536	12.9	2.40	3.98	548	10200
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	472, 1170	1080, 2680	1090, 2730	1100, 2780	-	0.0107, 0.270	2.57, 65.0	1.86, 3.09	1.90, 8.34	345, 870	2110, 49500
	Mild hepatic impairment										
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	652 (510)	1760 (1200)	1810 (1200)	1840 (1210)	-	0.0886 (0.0523)	12.9 (11.5)	3.36 (1.53)	4.50 (2.91)	830 (671)	10700 (5440)
Median	453	1400	1500	1550	1.00	0.0999	7.03	2.60	3.45	619	11500
Min, Max	160, 1540	463, 3370	463, 3390	467, 3390	0.50, 2.00	0.0208, 0.157	4.40, 33.3	2.25, 6.10	2.68, 10.2	283, 2060	2380, 17500
Geometric Mean	506	1420	1460	1480	-	0.0714	9.71	3.12	3.95	647	9070
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	220, 1160	640, 3140	656, 3240	666, 3300	-	0.0309, 0.165	4.21, 22.4	2.06, 4.74	2.29, 6.82	291, 1440	4240, 19400
	Moderate hepatic impairment										
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	1930 (NC)	5730 (NC)	5920 (NC)	5930 (NC)	-	0.166 (NC)	5.15 (NC)	2.86 (NC)	2.98 (NC)	191 (NC)	1180 (NC)
Median	1930	5730	5920	5930	0.75	0.166	5.15	2.86	2.98	191	1180
Min, Max	1360, 2500	3610, 7860	3610, 8230	3610, 8260	0.50, 1.00	0.0940, 0.237	2.92, 7.38	2.18, 3.55	2.21, 3.75	116, 266	1120, 1240
Geometric Mean	1840	5330	5450	5460	-	0.149	4.64	2.78	2.88	176	1180
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-1

表 2.7.6.7-5　血漿中 HCA2969 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	kel (1/h)	$t_{1/2}$ (terminal) (h)	$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
Normal hepatic function											
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	1950 (718)	6880 (2240)	7460 (2250)	7630 (2240)	-	0.0660 (0.0179)	11.1 (2.92)	6.47 (0.972)	7.78 (1.62)	135 (39.3)	2170 (701)
Median	1950	6620	7060	7240	2.00	0.0623	11.2	6.54	7.82	134	2510
Min, Max	1080, 2830	4170, 10700	4780, 11300	4830, 11300	1.00, 2.00	0.0447, 0.0939	7.38, 15.5	5.27, 7.63	5.69, 9.63	84.8, 199	903, 2710
Geometric Mean	1830	6600	7200	7360	-	0.0641	10.8	6.41	7.64	130	2030
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	1210, 2760	4730, 9210	5290, 9790	5420, 10000	-	0.0484, 0.0849	8.16, 14.3	5.46, 7.52	6.10, 9.57	96.0, 177	1300, 3180
Mild hepatic impairment											
n	6	6	6	5	6	6	6	6	5	5	5
Mean (SD)	2170 (971)	11000 (4850)	12500 (5470)	11900 (5660)	-	0.0683 (0.0450)	15.9 (12.4)	8.60 (3.02)	9.63 (4.20)	96.1 (43.7)	1330 (509)
Median	2030	10800	12000	12700	2.00	0.0561	12.6	8.41	8.78	75.4	1170
Min, Max	970, 3830	5420, 18900	6470, 20000	6480, 20500	2.00, 4.00	0.0181, 0.124	5.58, 38.4	5.51, 13.5	5.58, 16.6	46.9, 148	965, 2230
Geometric Mean	1990	10100	11500	10900	-	0.0553	12.5	8.18	9.00	88.0	1270
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	1230, 3220	6270, 16300	7090, 18700	6030, 19700	-	0.0252, 0.121	5.71, 27.5	5.71, 11.7	5.46, 14.8	48.7, 159	851, 1900
Moderate hepatic impairment											
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	4320 (NC)	31200 (NC)	36200 (NC)	39000 (NC)	-	0.0660 (NC)	12.4 (NC)	8.95 (NC)	11.8 (NC)	38.1 (NC)	523 (NC)
Median	4320	31200	36200	39000	3.00	0.0660	12.4	8.95	11.8	38.1	523
Min, Max	2340, 6290	14500, 48000	15700, 56700	15800, 62200	2.00, 4.00	0.0403, 0.0918	7.55, 17.2	7.23, 10.7	7.56, 16.1	15.4, 60.8	383, 663
Geometric Mean	3840	26400	29800	31300	-	0.0608	11.4	8.78	11.0	30.6	504
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-2

(3) 蛋白結合率の影響

肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者における AJM300 及び HCA2969 の血漿中濃度に対する蛋白結合率の影響を検討した。被験者別の血漿蛋白結合率より算出した肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者における AJM300 の遊離型分率（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 0.92±0.26%（N=6）、1.49±0.83%（N=6）及び 0.41%（N=2、0.40%及び 0.41%）であり、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で約 1.5 倍であり、中等度肝機能障害者では半分程度であった。また、HCA2969 の遊離型分率は、それぞれ 0.36±0.10%（N=6）、0.61±0.42%（N=6）及び 0.20%（N=2、0.18%及び 0.21%）であり、軽度肝機能障害者でばらつきが大きいが、肝機能正常者と比較して約 1.7 倍であり、中等度肝機能障害者では逆に低かった。肝機能障害の重症度に伴って AJM300 及び HCA2969 遊離型分率の明らかな上昇は認められなかった。

In vitro 遊離型分率で補正した血漿中の遊離型 AJM300 及び遊離型 HCA2969 の PK パラメータを表 2.7.6.7-6、表 2.7.6.7-7 に示した。

遊離型 AJM300 の $_{u}C_{max}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 0.99 倍及び約 1.1 倍であった。遊離型 AJM300 の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.5 倍であった。軽度肝機能障害者の $_{u}C_{max}$ 及び $_{u}AUC_{0\text{-}t}$ は、肝機能正常者の値と顕著な差はなかった。中等度肝機能障害者の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$ が肝機能正常者と比較して約 1.5 倍であったのは、胆汁うっ滞型被験者 1 例で高い AJM300 濃度が認められたことに起因すると考えられる。

遊離型 HCA2969 の $_{u}C_{max}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 1.6 倍及び約 1.3 倍であった。遊離型 HCA2969 の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者でそれぞれ約 2.5 倍及び約 2.9 倍であった。中等度肝機能障害者の $_{u}AUC_{0\text{-}t}$ が肝機能正常者と比較して高かったのは、胆汁うっ滞型被験者 1 例で顕著に高い HCA2969 濃度が認められたことに起因すると考えられる。

表 2.7.6.7-6　血漿中遊離型 AJM300 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	Normal hepatic function				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	6	6	6
Mean (SD)	6.94 (2.44)	16.3 (5.67)	16.6 (5.83)	67400 (35300)	2550000 (3080000)
Median	6.27	17.0	17.1	57100	901000
Min, Max	4.58, 10.4	6.97, 22.6	7.03, 23.5	40800, 137000	219000, 6990000
Geometric Mean	6.60	15.3	15.6	61700	1150000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	4.59, 9.48	9.76, 24.0	9.89, 24.5	39200, 97100	251000, 5280000
	Mild hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	6	6	6
Mean (SD)	6.86 (3.10)	19.1 (6.24)	19.5 (6.66)	54600 (18800)	830000 (525000)
Median	6.48	19.2	19.3	52500	603000
Min, Max	3.65, 12.2	12.7, 25.6	12.8, 27.2	35300, 74800	457000, 1810000
Geometric Mean	6.32	18.2	18.5	51800	726000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	3.99, 10.0	12.8, 26.0	12.8, 26.8	35800, 75100	415000, 1270000

	Moderate hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	2	2	2	2	2
Mean (SD)	7.85 (NC)	24.1 (NC)	24.2 (NC)	47400 (NC)	291000 (NC)
Median	7.85	24.1	24.2	47400	291000
Min, Max	5.44, 10.3	14.4, 33.7	14.4, 33.9	28400, 66500	280000, 302000
Geometric Mean	7.47	22.1	22.1	43400	291000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-6

表 2.7.6.7-7　血漿中遊離型 HCA2969 の薬物動態パラメータの要約統計量（PK Analysis Set）

	Normal hepatic function				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	6	6	6
Mean (SD)	6.70 (2.26)	25.8 (5.74)	26.4 (5.96)	37900 (8170)	602000 (176000)
Median	6.17	24.3	24.9	38600	594000
Min, Max	4.32, 10.8	19.1, 35.1	19.3, 35.7	26900, 49700	396000, 824000
Geometric Mean	6.42	25.3	25.8	37200	580000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	4.62, 8.93	20.1, 31.7	20.5, 32.6	29500, 46900	423000, 796000
	Mild hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	6	6	5	5	5
Mean (SD)	10.6 (3.89)	64.8 (36.5)	53.6 (20.4)	19600 (5630)	337000 (208000)
Median	9.61	46.4	45.9	20900	343000
Min, Max	6.89, 16.8	36.0, 129	36.9, 88.8	10800, 26000	87100, 544000
Geometric Mean	10.0	57.9	51.0	18800	272000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	6.89, 14.5	34.4, 97.6	33.7, 77.2	12400, 28500	102000, 728000
	Moderate hepatic impairment				
	$_{u}C_{max}$ (ng/mL)	$_{u}AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$_{u}AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$_{u}CL/F$ (L/h)	$_{u}Vd/F$ (L)
n	2	2	2	2	2
Mean (SD)	8.71 (NC)	73.7 (NC)	79.5 (NC)	20600 (NC)	275000 (NC)
Median	8.71	73.7	79.5	20600	275000
Min, Max	4.21, 13.2	28.2, 119	28.4, 131	7360, 33800	182000, 368000
Geometric Mean	7.46	58.0	60.9	15800	259000
95%CI of Geometric Mean (Lower, Upper)	NC	NC	NC	NC	NC

NC = Not Calculated
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-7

（4） 肝機能正常者と肝機能障害者の比較

1） AJM300

AJM300 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を表 2.7.6.7-8 に示した。また、遊離型 AJM300 の PK パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.7-9 に示した。結果は以下のとおりであった。

- AJM300 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に関する比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 0.681（90% CI：0.349～1.33）及び 0.846（0.441～1.62）であった。
- 遊離型 AJM300 の $_{u}C_{max}$ 及び $_{u}AUC_{0-t}$ に関する比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 0.958（90%CI：0.633～1.45）及び 1.19（0.794～1.78）であった。

なお、中等度肝機能障害者と肝機能正常者における PK パラメータの比の点推定値及び両側 90% CI に関しては、組み入れられた中等度肝機能障害者が 2 例のため、統計解析計画書に従って参考値とした。

表 2.7.6.7-8　血漿中 AJM300 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
C_{max}	12	0.681	0.349, 1.33
AUC_{0-t}	12	0.846	0.441, 1.62
AUC_{0-24h}	12	0.834	0.437, 1.59
$AUC_{0-\infty}$	12	0.846	0.441, 1.62
kel	12	1.33	0.369, 4.80
$t_{1/2}$ (terminal)	12	0.751	0.208, 2.71
MRT_{0-t}	12	1.30	0.923, 1.84
$MRT_{0-\infty}$	12	0.993	0.519, 1.90
CL/F	12	1.18	0.615, 2.27
Vd/F	12	0.888	0.258, 3.05
PK Parameter	n	Hodges-Lehman estimate	90%CI (Lower, Upper)
T_{max}	12	-0.25	-1.00, 0.00

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-8

表 2.7.6.7-9　血漿中遊離型 AJM300 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
${}_uC_{max}$	12	0.958	0.633, 1.45
${}_uAUC_{0-t}$	12	1.19	0.794, 1.78
${}_uAUC_{0-\infty}$	12	1.19	0.788, 1.80
${}_uCL/F$	12	0.840	0.556, 1.27
${}_uVd/F$	12	0.631	0.201, 1.98

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-9

2）　HCA2969

HCA2969 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.7-10 に示した。また、遊離型 HCA2969 の PK パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.7-11 に示した。結果は以下のとおりであった。

- HCA2969 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に関する比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.09（90% CI：0.695～1.70）及び 1.60（1.07～2.40）であった。
- 遊離型 HCA2969 の ${}_uC_{max}$ 及び ${}_uAUC_{0-t}$ に関する比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.56（90%CI：1.10～2.21）及び 2.29（1.54～3.43）であった。

なお、中等度肝機能障害者と肝機能正常者における PK パラメータの比の点推定値及び両側 90% CI に関しては、組み入れられた中等度肝機能障害者が 2 例のため、統計解析計画書に従って参考値とした。

表 2.7.6.7-10　血漿中 HCA2969 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
C_{max}	12	1.09	0.695, 1.70
AUC_{0-t}	12	1.60	1.07, 2.40
AUC_{0-24h}	12	1.53	1.02, 2.31
$AUC_{0-\infty}$	11	1.48	0.966, 2.27
kel	12	0.862	0.478, 1.55
$t_{1/2}$ (terminal)	12	1.16	0.643, 2.09
MRT_{0-t}	12	1.28	0.967, 1.69
$MRT_{0-\infty}$	11	1.18	0.833, 1.67
CL/F	11	0.675	0.440, 1.03
Vd/F	11	0.626	0.409, 0.958
PK Parameter	n	Hodges-Lehman estimate	90%CI (Lower, Upper)
T_{max}	12	0.00	0.00, 1.00

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-10

表 2.7.6.7-11　血漿中遊離型 HCA2969 の薬物動態パラメータに関する比（軽度肝機能障害者／肝機能正常者）の点推定値及び両側 90%CI（PK Analysis Set）

		Ratio of Least squeres Geometric mean (Mild hepatic impairment / Normal hepatic function)	
PK Parameter	n	estimate	90%CI (Lower, Upper)
${}_uC_{max}$	12	1.56	1.10, 2.21
${}_uAUC_{0-t}$	12	2.29	1.54, 3.43
${}_uAUC_{0-\infty}$	11	1.98	1.45, 2.69
${}_uCL/F$	11	0.506	0.372, 0.688
${}_uVd/F$	11	0.469	0.248, 0.887

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-11

（5）　Child-Pugh 分類（軽度・中等度）別の比較

肝機能障害者の AJM300 及び遊離型 AJM300、並びに HCA2969 及び遊離型 HCA2969 について、Child-Pugh 分類（軽度・中等度）別に、C_{max}、AUC_{0-t}（遊離型では ${}_uC_{max}$、${}_uAUC_{0-t}$）が肝機能正常者の幾何平均値と比較して 2 倍以上 3 倍未満、3 倍以上 5 倍未満、5 倍以上となった例数及び割合を表 2.7.6.7-12 に示した。中等度肝機能障害者のうち胆汁うっ滞型被験者 1 例で、曝露量が顕著に高かった。

表 2.7.6.7-12　AJM300 及び HCA2969 の曝露量パラメータの Child-Pugh 分類（軽度・中等度）別の比較（PK Analysis Set）

Number of Subject （%）

AJM300 / Free AJM300		Mild hepatic impairment				Moderate hepatic impairment			
PK Parameter	N	<= 2 times, 3 times <	<= 3 times, 5 times <	5 times <=	N	<= 2 times, 3 times <	<= 3 times, 5 times <	5 times <=
C_{max}	6	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
AUC_{0-t}	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
$AUC_{0-\infty}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
${}_uC_{max}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-t}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-\infty}$	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number of Subject （%）

HCA2969 / Free HCA2969		Mild hepatic impairment				Moderate hepatic impairment			
PK Parameter	N	<= 2 times, 3 times <	<= 3 times, 5 times <	5 times <=	N	<= 2 times, 3 times <	<= 3 times, 5 times <	5 times <=
C_{max}	6	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
AUC_{0-t}	6	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
$AUC_{0-\infty}$	5	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
${}_uC_{max}$	6	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-t}$	6	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
${}_uAUC_{0-\infty}$	5	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

Categorized based on the ratio of individual PK Parameter of Subjects with hepatic impariement to Geometric mean of PK parameter of Subjcts with normal hepatic function.
Percentages for each PK parameter are based on the total number of subjects with non-missing values within the subject group.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 11.5-12

(6) 病因別の比較

AJM300 及び HCA2969 の C_{max} 並びに AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値について、ウイルス性肝炎被験者／肝機能正常者、アルコール性肝炎被験者／肝機能正常者、胆汁うっ滞型被験者／肝機能正常者の比の点推定値及び両側 90%CI は以下のとおりであった。

- AJM300 の C_{max} の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 0.724（90%CI：0.391～1.34）、0.833（0.344～2.02）及び 3.36（1.31～8.64）であった。AUC_{0-t} の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.14（90%CI：0.627～2.09）、0.846（0.363～1.97）及び 4.77（1.83～12.4）であった。
- 遊離型 AJM300 の ${}_uC_{max}$ の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 0.821（90%CI：0.508～1.33）、1.04（0.653～1.64）及び 1.55（0.733～3.29）であった。${}_uAUC_{0-t}$ の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.30（90%CI：0.745～2.26）、1.05（0.664～1.67）及び 2.20（0.868～5.60）であった。
- HCA2969 の C_{max} の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.36（90%CI：0.805～2.30）、0.955（0.587～1.55）及び 3.44（1.47～8.05）であった。AUC_{0-t} の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 2.21（90%CI：1.49～3.28）、1.35（0.886～2.07）及び 7.88（4.16～14.9）であった。
- 遊離型 HCA2969 の ${}_uC_{max}$ の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.47（90%CI：0.885～2.43）、1.31（0.819～2.11）及び 2.06（1.04～4.07）であった。${}_uAUC_{0-t}$ の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 2.38（90%CI：1.39～4.09）、1.86（1.24～2.79）及び 4.72（2.95～7.55）であった。

アルコール性肝炎被験者及びウイルス性肝炎被験者では、AJM300 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は肝機能正常者と顕著な差は認められなかったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例では、AJM300 の C_{max} は肝機能正常者の約 3 倍、AUC_{0-t} は約 5 倍と顕著に高かった。HCA2969 については、アルコール性肝炎被験者の C_{max} 及び AUC_{0-t} は肝機能正常者と顕著な差は認められなかったが、ウイルス性肝炎被験者では、AUC_{0-t} が肝機能正常者と比較して約 2 倍であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例では、肝機能正常者と比較して C_{max} は約 3 倍、AUC_{0-t} は約 8 倍と、顕著に高値であった。

アルコール性肝炎被験者及びウイルス性肝炎被験者では、遊離型 AJM300 の ${}_uC_{max}$ 及び ${}_uAUC_{0-t}$ は肝機能正常者と顕著な差は認められなかったが、胆汁うっ滞型被験者 1 例では遊離型 AJM300 の ${}_uC_{max}$ 及び ${}_uAUC_{0-t}$ は肝機能正常者と比較して約 2 倍であった。遊離型 HCA2969 では、肝機能正常者と比較してアルコール性肝炎被験者及びウイルス性肝炎被験者の ${}_uC_{max}$ は約 1.3 倍及び約 1.5 倍であり、${}_uAUC_{0-t}$ は約 1.9 倍及び約 2.4 倍であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例では、${}_uC_{max}$ は約 2 倍、${}_uAUC_{0-t}$ は約 5 倍であった。

(7) AJM300 及び HCA2969 の曝露量と臨床検査値

AJM300 の C_{max} 及び AUC_{0-t} と血清アルブミン、血小板数又は総ビリルビンとの散布図を図 2.7.6.7-8、図 2.7.6.7-10、図 2.7.6.7-12 に、HCA2969 の C_{max} 及び AUC_{0-t} と血清アルブミン、血小板数又は総ビリルビンとの散布図を図 2.7.6.7-9、図 2.7.6.7-11、図 2.7.6.7-13 に示した。

1） アルブミン

Day -1 におけるアルブミンの血清中濃度は 1 例を除いて 3.5 g/dL 以上であり（図 2.7.6.7-8）、中等度肝機能障害者のうち胆汁うっ滞型被験者 1 例では低値（3.22 g/dL）を示した。

本治験では、Child-Pugh 分類で 2 点に相当する血清アルブミン濃度（2.8～3.5 g/dL）を有する被験者が少なかったため、十分な評価ができなかった。

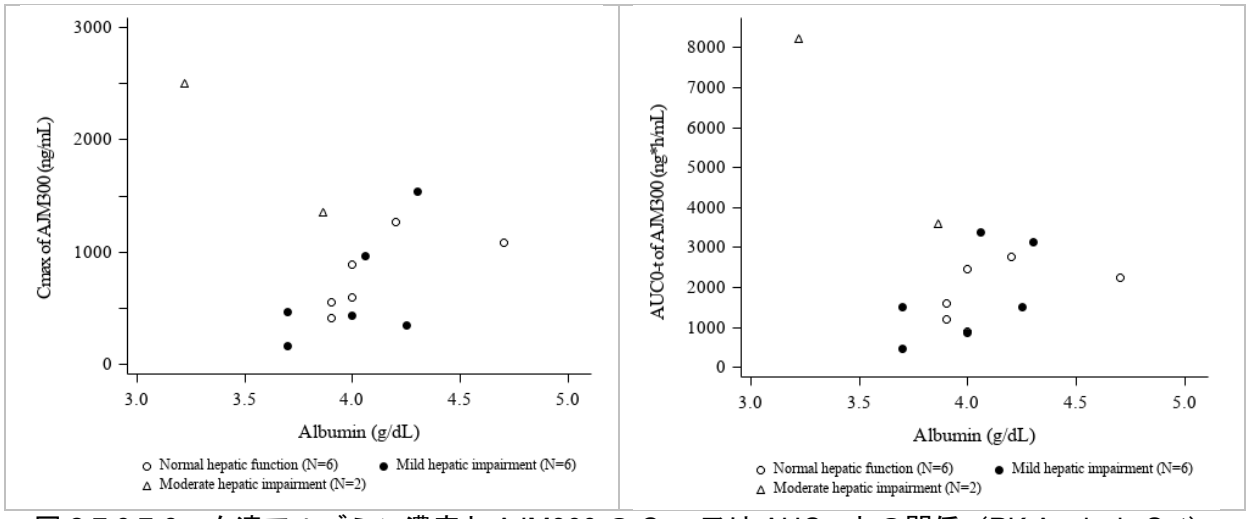


図 2.7.6.7-8　血清アルブミン濃度と AJM300 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-11

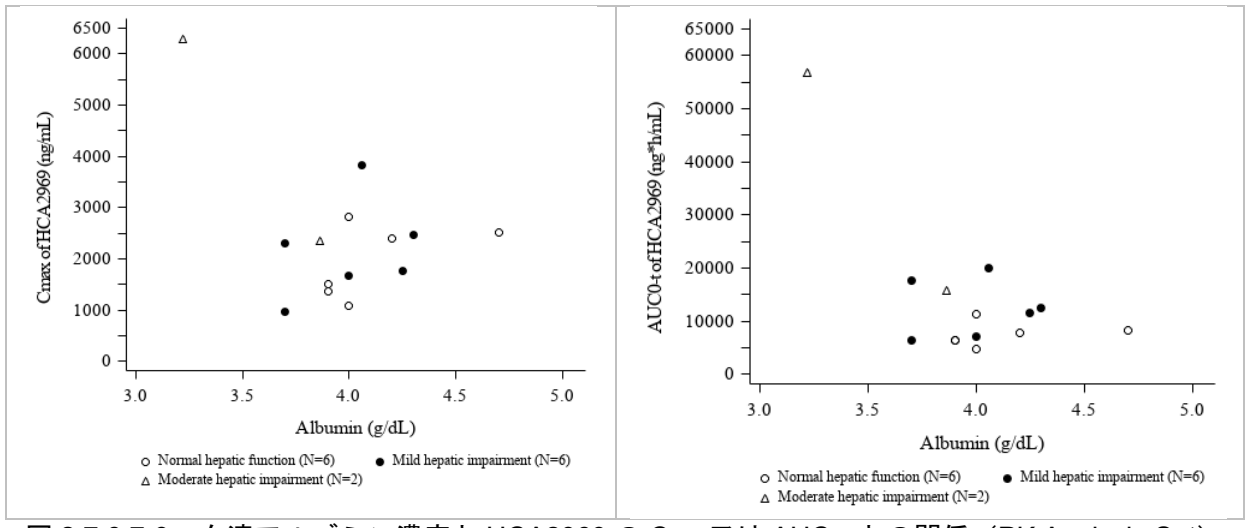


図 2.7.6.7-9　血清アルブミン濃度と HCA2969 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-12

2） 血小板

血小板減少は、慢性肝疾患の進展度評価において重要な指標である。血小板は門脈血流量を反映するパラメータであり、慢性肝炎から肝硬変に進行すると、肝硬変の合併症である門脈圧亢進に伴い血小板が低下する。Day -1 では、軽度肝機能障害者 1 例及び中等度肝機能障害者 1 例を除き、血小板数は 10 万/μL 以上であった。

本治験では肝硬変の指標である血小板数 10 万/μL 未満の患者が少なかったため、慢性肝疾患が進展した肝機能障害者における評価が十分にできなかった。

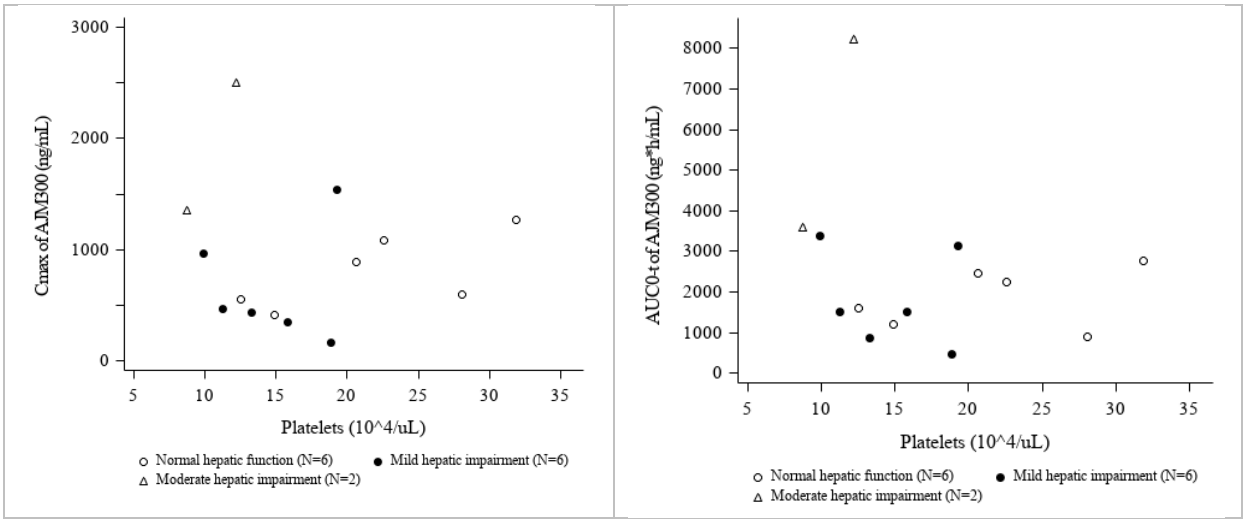


図 2.7.6.7-10　血小板数と AJM300 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-13

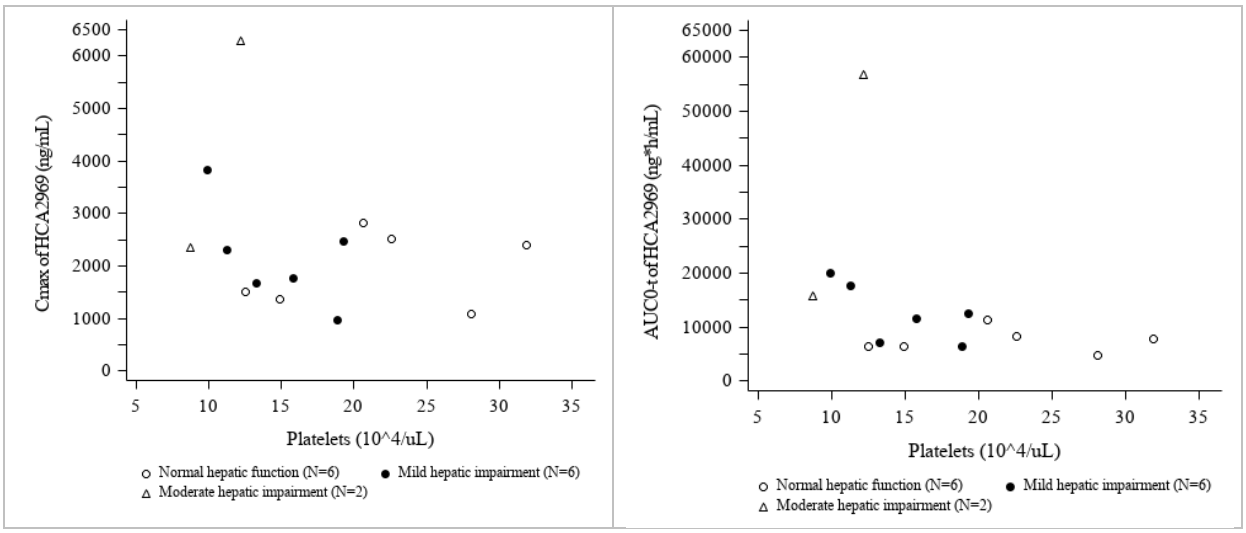


図 2.7.6.7-11　血小板数と HCA2969 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-14

3）　総ビリルビン

Day -1 では総ビリルビン濃度が 1.2 mg/dL を超えた被験者は、軽度肝機能障害者 2 例及び中等度肝機能障害者 2 例であった。胆汁うっ滞型被験者 1 例の総ビリルビン濃度は顕著に高値（4.18 mg/dL）であった。

総ビリルビンの血清中濃度と HCA2969 の AUC_{0-t} との間には正の相関の傾向が認められた（図 2.7.6.7-13）。しかし、本治験では、Child-Pugh 分類で 2 点に相当する総ビリルビン濃度（2.0～3.0 mg/dL）を有する被験者がいなかったため、十分な評価ができなかった。

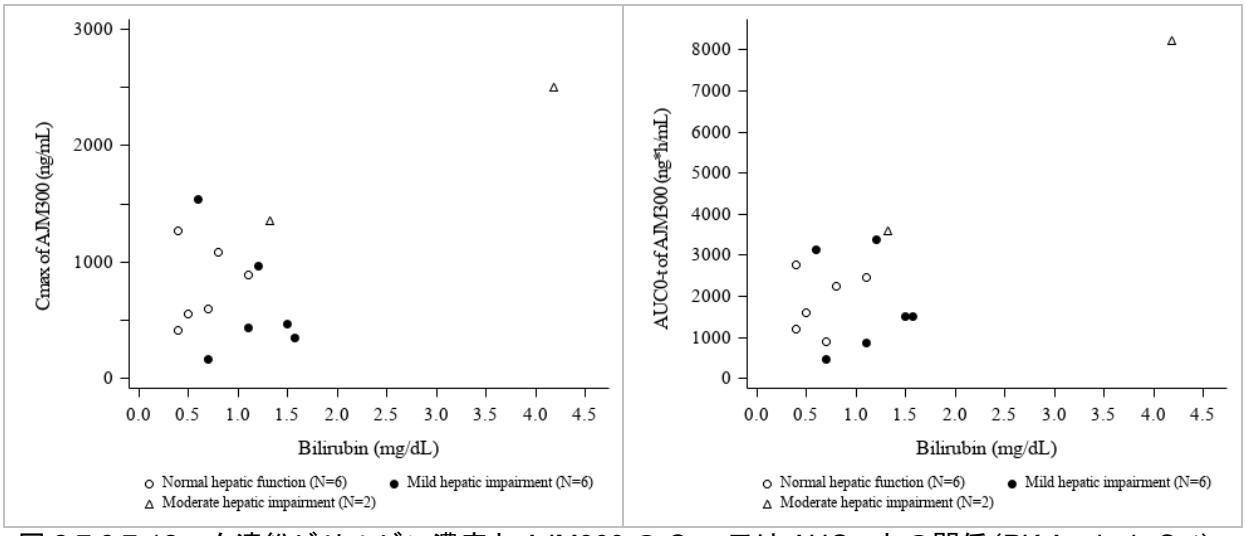


図 2.7.6.7-12　血清総ビリルビン濃度と AJM300 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-15

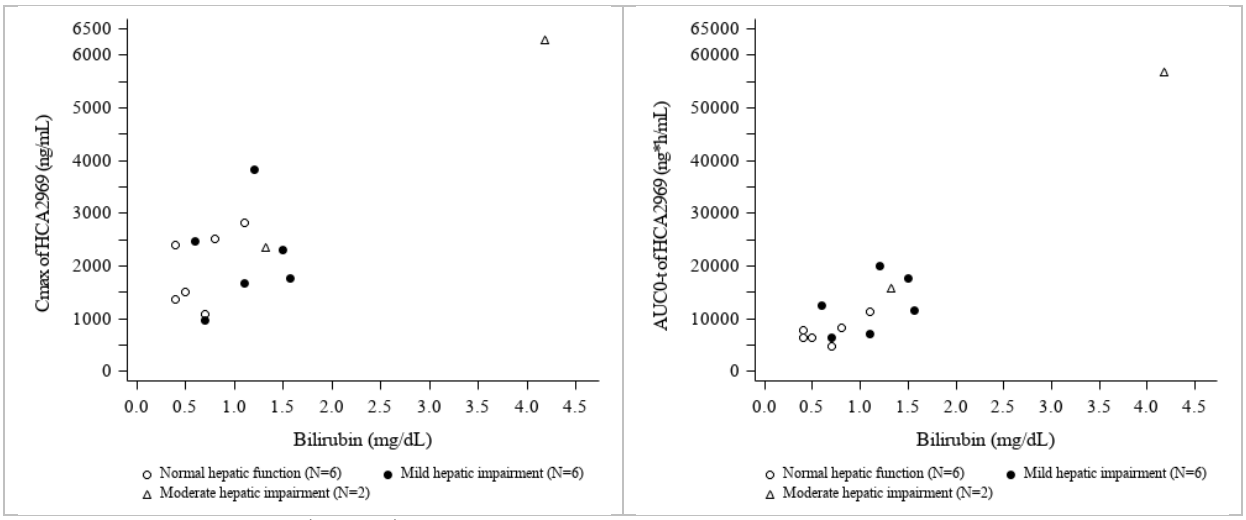


図 2.7.6.7-13　血清総ビリルビン濃度と HCA2969 の C_{max} 又は AUC_{0-t} との関係（PK Analysis Set）

Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）図 11.5-16

2.7.6.7.2.5　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の要約

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、重度な有害事象及び重要な有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った有害事象もなかった。全投与群で発現した有害事象は腹痛、上腹部痛及び熱感［各 7.1%（1/14 例）］であった。

2)　因果関係別有害事象

有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象を表 2.7.6.7-13、表 2.7.6.7-14 に示した。

有害事象の発現割合は、軽度肝機能障害者 33.3%（2/6 例）と肝機能正常者 16.7%（1/6 例）で大きな差はなかった。中等度肝機能障害者では有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、軽度肝機能障害者 33.3%（2/6 例）と肝機能正常者 16.7%（1/6 例）で大きな差はなかった。発現した有害事象は、肝機能正常者で abdominal pain【腹痛】16.7%（1/6 例）、軽度肝機能障害者で abdominal pain upper【上腹部痛】16.7%（1/6 例）及び feeling hot【熱感】16.7%（1/6 例）であった。

表 2.7.6.7-13　有害事象（Safety Analysis Set）

Number of Subject　(%)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Normal hepatic function (N=6)	Mild hepatic impairment (N=6)	Moderate hepatic impairment (N=2)
Subjects with any TEAE	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Feeling hot	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

Dictionary：MedDRA Version 22.0
Percentages are based on the total number of subjects within safety analysis set in the relevant subject group.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 12.2-1

表 2.7.6.7-14　治験薬と関連ありの有害事象（Safety Analysis Set）

Number of Subject　(%)

MedDRA System Organ Class	Normal hepatic function (N=6)		Mild hepatic impairment (N=6)		Moderate hepatic impairment (N=2)	
Preferred Term	Related	All	Related	All	Related	All
Subjects with any TEAE	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Feeling hot	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Dictionary：MedDRA Version 22.0
Percentages are based on the total number of subjects within safety analysis set in the relevant subject group.
Source：AJM300-CP10 総括報告書（5.3.3.3-1）表 12.2-2

3） 有害事象の器官別大分類

有害事象の発現が認められた SOC は、gastrointestinal disordes【胃腸障害】と general disorders and administration site conditions【一般・全身障害および投与部位の状態】の 2 分類であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現が認められた SOC は、gastrointestinal disordes【胃腸障害】と general disorders and administration site conditions【一般・全身障害および投与部位の状態】の 2 分類であった。

4） 程度別有害事象

いずれの投与群においても重度の有害事象及び中等度の有害事象は認められなかった。

有害事象はいずれも軽度と判定された。その内訳は、肝機能正常者における abdominal pain【腹痛】16.7%（1/6 例）、軽度肝機能障害者における abdominal pain upper【上腹部痛】16.7%（1/6 例）及び feeling hot【熱感】16.7%（1/6 例）であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

(2) 臨床検査

肝機能正常者及び軽度肝機能障害者では、ベースラインと比較し、Day 2 において白血球数の増加傾向が認められた。この変化は AJM300 の作用機序に基づくものと考えられた。肝機能検査値（AST 及び ALT 等）を含むその他の項目においては、各投与群において明らかなベースラインからの変動は認められなかった。

(3) バイタルサイン及び心電図

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温とも、いずれの投与群においても臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。心電図について、臨床的に問題となるような異常は認められず、有害事象として報告された心電図所見はなかった。

2.7.6.7.2.6 結論

- 960 mg の AJM300 を空腹時に単回経口投与したときの忍容性は、軽度肝機能障害者 6 例及び肝機能正常者 6 例で良好であった。中等度肝機能障害者は、組み入れられた 2 例について安全性に問題は認められなかった。
- 軽度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較して HCA2969 の AUC_{0-t} は約 1.6 倍であった。遊離型 HCA2969 の $_{u}C_{max}$ 及び $_{u}AUC_{0-t}$ の幾何平均値はそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.3 倍であった。軽度肝機能障害者への投与は注意する必要があると考えられた。
- 中等度肝機能障害者は 2 例と少数であり、AJM300 の薬物動態に関して明確な結論を導くことができなかった。胆汁うっ滞型を含む中等度肝機能障害者への投与は軽度肝機能障害者と同様に注意する必要があると考えられた。

2.7.6.8　国内薬物相互作用試験（1）（AJM300/CP7）

〔添付資料 5.3.3.4-1（評価）〕

日本人健康成人男性を対象に、AJM300 反復経口投与後、AJM300 及び被相互作用薬（ミダゾラム経口投与剤、プレドニゾロン経口投与剤、アトルバスタチン経口投与剤及びミダゾラム注射剤）を空腹時に単回投与し、AJM300 の CYP3A4 阻害作用が被相互作用薬の体内動態及び安全性に与える影響を検討した。また、AJM300 の 14 日間反復投与時の薬物動態及び安全性についても併せて検討した。

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 薬物相互作用試験（1） ―健康成人男性を対象としたミダゾラム経口投与剤、プレドニゾロン経口投与剤、アトルバスタチン経口投与剤及びミダゾラム注射剤との併用臨床薬理試験―
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に、AJM300 反復経口投与後、AJM300 及び被相互作用薬（ミダゾラム経口投与剤、プレドニゾロン経口投与剤、アトルバスタチン経口投与剤及びミダゾラム注射剤）を空腹時に単回投与し、AJM300 の CYP3A4 阻害作用が被相互作用薬の体内動態及び安全性に与える影響を検討する。また、AJM300 の 14 日間反復投与時の薬物動態及び安全性についても併せて検討する。
治験の種類	反復投与無作為化非盲検薬物相互作用試験
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 歳未満の日本人健康成人男性 ②BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 ③診察所見、生理学的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 ④自主的に治験への参加を希望した者で、同意能力を有し、本人による治験参加の同意が文書で得られた者 除外基準： 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上部消化管障害の既往歴、現病歴のある者 ③薬物アレルギーの既往歴のある者 ④HBs 抗原、HCV 抗体、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 ⑤薬物中毒、アルコール中毒の既往歴、現病歴のある者 ⑥治験薬投与開始前 3 日以内にアルコールを摂取した者 ⑦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） ⑧治験薬投与開始前 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 ⑨治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた者 ⑩治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上の献血をした者、1 ヵ月以内に 200 mL 以上の献血をした者又は 2 週間以内に成分献血をした者 ⑪治験薬投与開始前 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 ⑫治験薬投与開始前 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

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
	⑬スクリーニング時及び入院日（シークエンス 1～4：-2 日目、シークエンス 5：-1 日目）の検査で白血球数が 4000 /μL 以下の者 ⑭治験薬投与開始前 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） ⑮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 ⑯MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP（経口投与）を用いたシークエンスの参加被験者については、MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP の現行添付文書にて MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP の投与が禁忌と定められている者、ミダゾラム（静脈内投与）を用いたシークエンスの参加被験者については、ミダゾラムの現行添付文書にてミダゾラムの投与が禁忌と定められている者、また、プレドニゾロンを用いたシークエンスの参加被験者については、プレドニゾロンの現行添付文書にてプレドニゾロンの投与が禁忌と定められている者、また、アトルバスタチンを用いたシークエンスの参加被験者については、アトルバスタチンの現行添付文書でアトルバスタチンの投与が禁忌と定められている者（各現行添付文書は別添を参照） ⑰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]88 名　ミダゾラム経口投与併用群　20 名 プレドニゾロン経口投与併用群　20 名 アトルバスタチン経口投与併用群　20 名 ミダゾラム静脈内投与併用群　20 名 AJM300 単独投与群　8 名 [解析時]薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団：88 名 ミダゾラム経口投与併用群　20 名 プレドニゾロン経口投与併用群　20 名 アトルバスタチン経口投与併用群　20 名 ミダゾラム静脈内投与併用群　20 名 AJM300 単独投与群　8 名
使用薬剤	·被験薬：AJM300 120 mg 錠 ·被相互作用薬： MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP 2 mg of midazolam/mL（以下、MDZ 2 mgS と略）：1 mL 中にミダゾラムとして 2 mg 含有する プレドニン 5 mg 錠（以下、PSL 5 mg 錠と略）：1 錠中にプレドニゾロンとして 5 mg 含有する リピトール 10 mg 錠（以下、ATV 10 mg 錠と略）：1 錠中に日局アトルバスタチンカルシウム水和物として 10.84 mg（アトルバスタチンとして 10 mg）を含有する ドルミカム注射液 10 mg（以下、MDZ 10 mgI と略）：無色アンプル 1 管 2 mL 中にミダゾラムとして 10 mg 含有する [選定理由] 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）　事務連絡　平成 26 年 7 月 8 日」では CYP3A4 の典型的基質としてミダゾラムが挙げられており、また潰瘍性大腸炎患者にて大腸内視鏡検査を実施する際、ミダゾラム静脈内投与が併用される場合があるため、ミダゾラムを経口投与及び静脈内投与した場合について相互作用を検討することとした。また、上記ガイドラインに CYP3A4 の代謝の寄与が中程度の基質としてアトルバスタチンが挙げられているため検討することとした。プレドニゾロンは潰瘍性大腸炎の治療に多用されている薬剤であり、臨床現場にて AJM300 と併用される可能性が高いため検討することとした。
投与量・投与方法	健康成人男性に試験-1 日目にミダゾラム（経口）、プレドニゾロン（経口）、アトルバスタチン（経口）及びミダゾラム（静脈内）を単回投与した後、試験 1～14 日目に AJM300 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与し、試験 7 日目及び 14 日目にはミダゾラム（経口）、プレドニゾロン（経口）、アトルバスタチン（経口）及びミダゾラム（静脈内）を単回併用投与する。また、AJM300 反復投与終了後、14 日目（試験 28 日目）及び、28 日目（試験 42 日目）に、ミダゾラム（経口）、プレドニゾロン（経口）、アトルバスタチン（経口）及びミダゾラム（静脈内）を単回投与した。また AJM300 単独投与の薬物動態パラメータを把握するために、試験 1～14 日目に AJM300 960 mg を 1 日 3 回反復経口投与する。

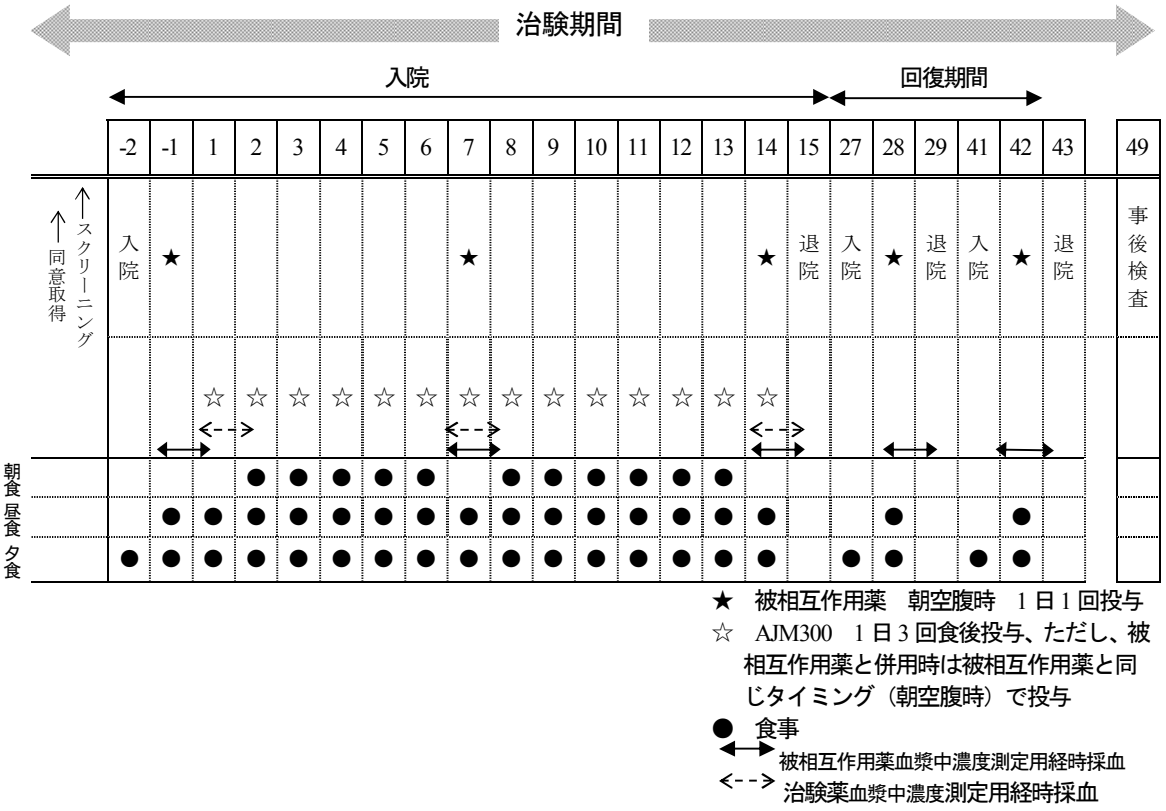
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>
<table>
<tr><th>シークエンス</th><th>治験薬</th><th>被相互作用薬</th><th></th></tr>
<tr><td>1</td><td>AJM300　960 mg /1 回（tid）</td><td>ミダゾラム経口投与 5 mg/1 回（qd）</td><td>（20 名）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>AJM300　960 mg /1 回（tid）</td><td>プレドニゾロン経口投与 5 mg/1 回（qd）</td><td>（20 名）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>AJM300　960 mg /1 回（tid）</td><td>アトルバスタチン経口投与 10 mg/1 回（qd）</td><td>（20 名）</td></tr>
<tr><td>4</td><td>AJM300　960 mg /1 回（tid）</td><td>ミダゾラム静脈内投与 0.017 mg/kg/1 回（qd）</td><td>（20 名）</td></tr>
<tr><td>5</td><td>AJM300　960 mg /1 回（tid）</td><td>—</td><td>（8 名）</td></tr>
</table>
·被験薬：シークエンス 1～5
AJM300 120 mg 錠 1 回 8 錠を 1 日 3 回 14 日間反復経口投与する。経時採血実施日朝のみ、空腹時投与とし、それ以外は毎食 30 分後投与とする。

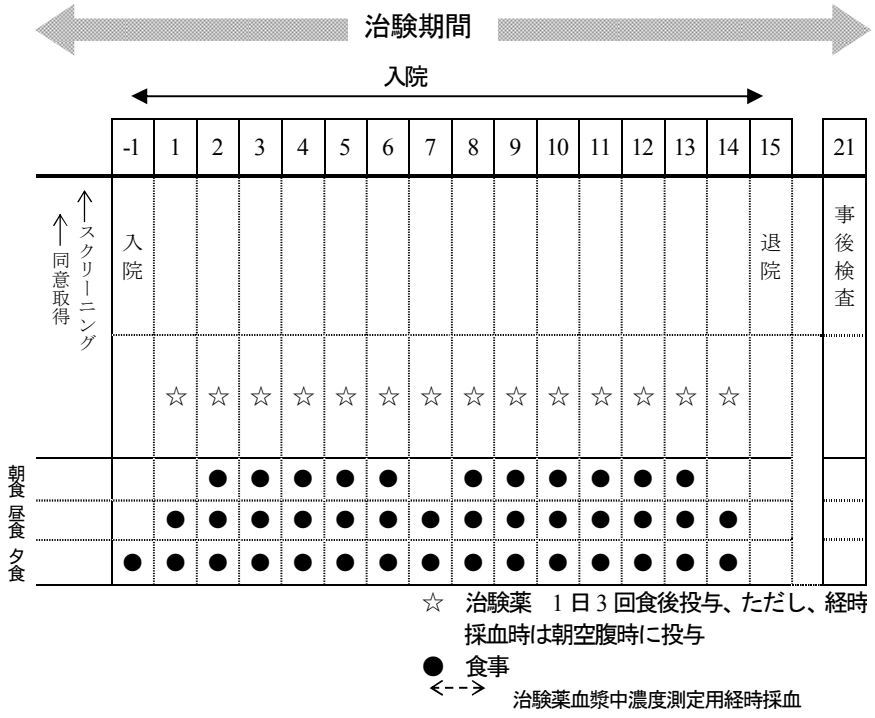
·被相互作用薬：
シークエンス 1（ミダゾラム経口投与併用群）
治験薬投与前日に単独で MDZ 2 mgS　2.5 mL/回を 1 日 1 回朝空腹時経口投与する。併用投与期の各投与日は治験薬と同時に MDZ 2 mgS　2.5 mL/回を 1 日 1 回朝空腹時経口投与する。
シークエンス 2（プレドニゾロン経口投与併用群）
治験薬投与前日に単独で PSL 5 mg 錠 1 回 1 錠を 1 日 1 回朝空腹時経口投与する。併用投与期の各投与日は治験薬と同時に PSL 5 mg 錠 1 回 1 錠を 1 日 1 回朝空腹時経口投与する。
シークエンス 3（アトルバスタチン経口投与併用群）
治験薬投与前日に単独で ATV 10 mg 錠 1 回 1 錠を 1 日 1 回朝空腹時経口投与する。併用投与期の各投与日は治験薬と同時に ATV 10 mg 錠 1 回 1 錠を 1 日 1 回朝空腹時経口投与する。
シークエンス 4（ミダゾラム静脈内投与併用群）
治験薬投与前日に単独で MDZ 10 mgI　0.0034 mL/kg を 1 日 1 回朝空腹時静脈内投与した。併用投与期の各投与日は治験薬投与 2 時間後に MDZ 10 mgI　0.0034 mL/kg を 1 日 1 回朝空腹時静脈内投与する。
</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.8-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.8-2 に示した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
薬物動態：
血漿中薬物濃度
· AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc
· ミダゾラム
· プレドニゾロン
· アトルバスタチン
安全性：
· 診察
· バイタルサイン
· 心電図（12 誘導心電図）
· 血液学的検査
· 血液生化学的検査
· 尿検査
· 有害事象
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な解析手法</td><td>
薬物動態：
(1)　薬物動態に関する評価項目
　血漿中治験薬濃度：AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc
　血漿中被相互作用薬濃度：ミダゾラム（経口、静脈内）、プレドニゾロン、アトルバスタチン
(2)　薬物動態パラメータ
　治験薬又は被相互作用薬が投与された被験者について、以下のパラメータをノンコンパートメント解析で算出する。解析で使用する「時間」について、治験薬は「各日内経過時間」、被相互作用薬は「被相互作用薬；各投与後経過時間」で表記する。なお、治験薬の C_{min} に関しては「翌日の 0h」をその日の「24h」として解析に供した（例；2d 0h は 1d 24h とみなす）。
·血漿中治験薬濃度
<table>
<tr><td>1d、7d、14d</td><td>C_{max}(0-24h)、C_{max}(0-5h)、C_{max}(5-11h) 、C_{max}(11-24h)、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、T_{max} (0-24h)、T_{max} (0-5h)、T_{max} (5-11h) 、T_{max} (11-24h)、$t_{1/2}$(terminal)</td></tr>
<tr><td>1d～14d</td><td>C_{min}(24h)</td></tr>
</table>
·血漿中被相互作用薬濃度（ミダゾラム、プレドニゾロン、アトルバスタチン経口投与時）
<table>
<tr><td>-1d、7d、14d、28d、42d</td><td>C_{min}(24h)、C_{max}、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、T_{max} 、$t_{1/2}$、kel、$MRT_{(0-t)}$、$MRT_{(0-\infty)}$、Vd/F、CL/F</td></tr>
</table>
·血漿中被相互作用薬濃度（ミダゾラム静脈内投与時）
<table>
<tr><td>-1d、7d、14d、28d、42d</td><td>C_{min}(24h)、C_0、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$t_{1/2}$、kel、$MRT_{(0-t)}$、$MRT_{(0-\infty)}$、Vd、CL</td></tr>
</table>
(3)　血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの要約
　血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータについて、要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出する。
(4)　薬物動態パラメータの統計解析
1)　相互作用の有無の判定
　各被相互作用薬について、治験薬との併用時・併用後（7d、14d、28d、42d）の、併用前（-1d）に対する、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、の幾何平均比の 90%信頼区間を算出する。14d の両パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、薬物動態学的な相互作用は無いと判断する。また、参考パラメータについても同様の解析を実施する。
2)　治験薬曝露状況の確認
　血漿中治験薬濃度の各評価項目について、各被相互作用薬併用群の、AJM300 単独投与群に対する、同日の薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間を算出する。
3)　治験薬反復投与時の蓄積性検討
　血漿中治験薬濃度の各評価項目について、血漿中治験薬濃度から算出された薬物動態パラメータから累積係数及び蓄積係数を算出する。また、反復投与後（2d～14d）の初回投与時（1d）に対する薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間を算出する。
</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>実施実施施設</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月 5 日（最初の患者の同意日）～20[redacted]年[redacted]月 1 日（最後の患者の検査・観察終了日）</td></tr>
</table>



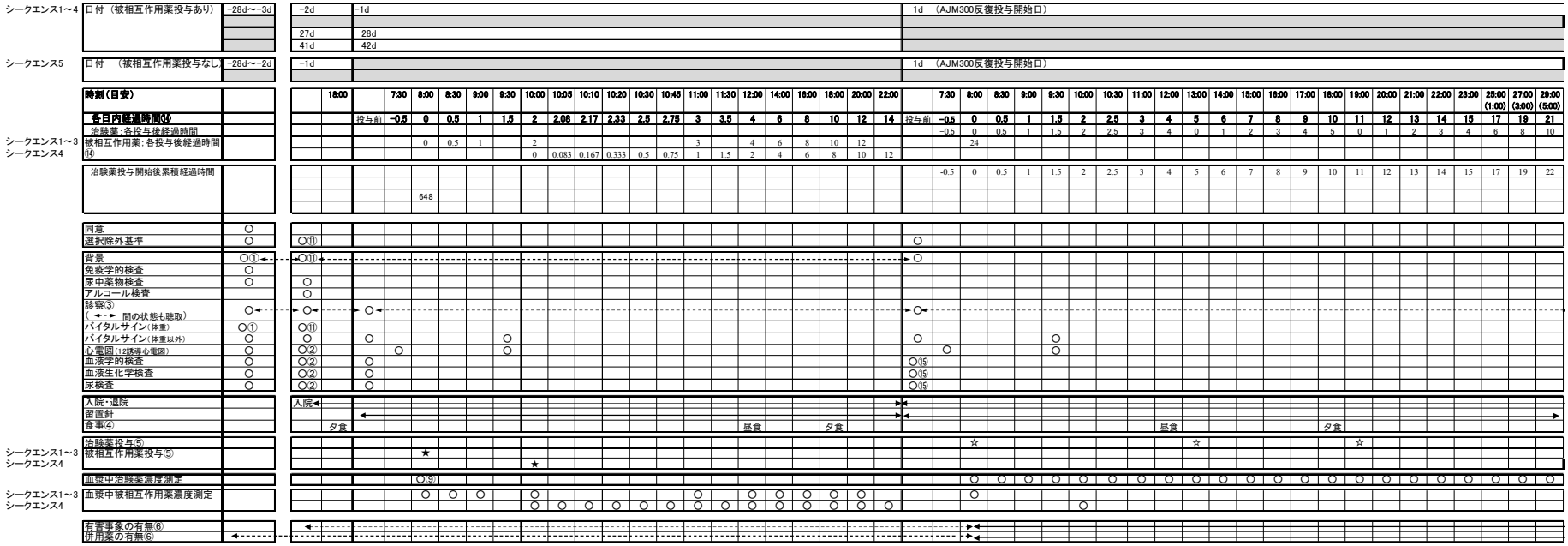
シークエンス 1～4 の概要



シークエンス 5 の概要

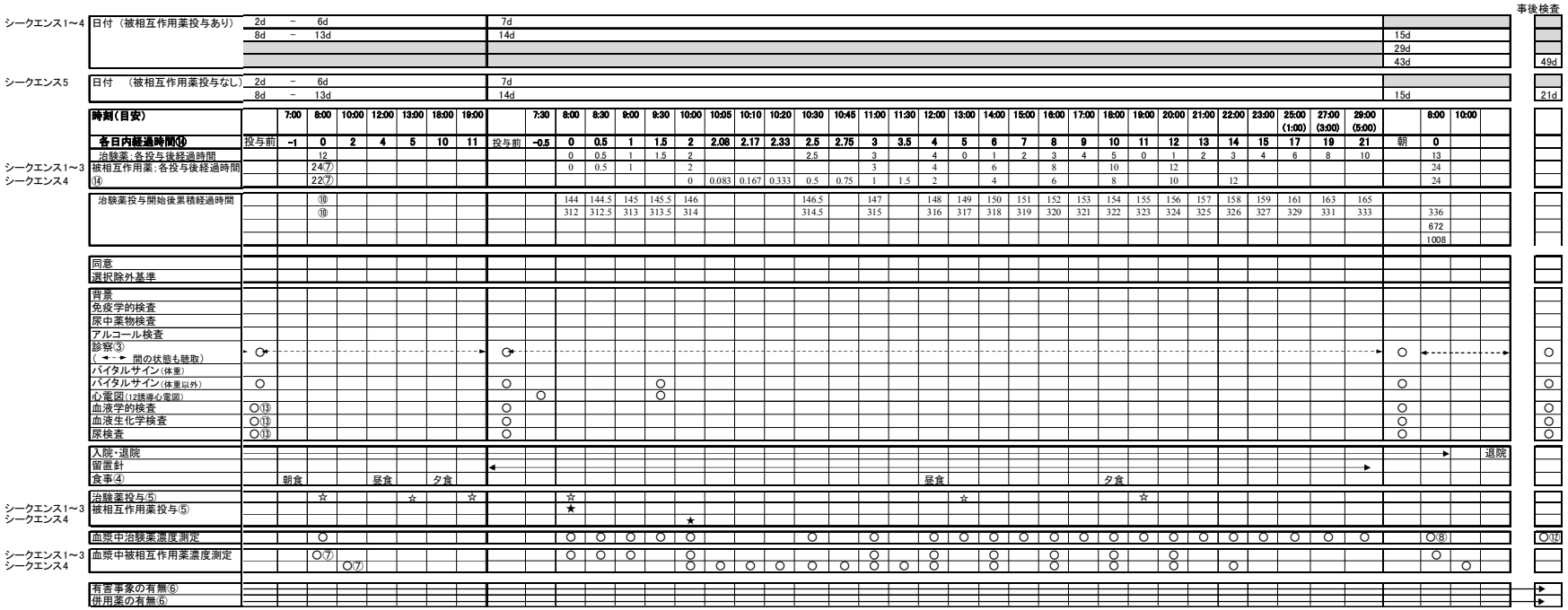
図 2.7.6.8-1 治験スケジュールの概要

表 2.7.6.8-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール



①BMIを算出する。
②27日目及び41日目は実施しない。
③前回実施以降の症状の有無についても聴取する。
④他の検査と食事が重なるポイントは、食事の前に検査を実施する。食事は常識的な速度で20分を目処に食べ終えるものとし、治験薬の服薬（被相互作用薬単独投与日は1日目の治験薬投与予定時刻）30分前までに終わらせておく。
⑤治験薬又は被相互作用薬の投与と採血が重なっているポイントは、被験者ごとに定める「定刻」に投与を行い、採血は投与の前に実施する。
⑥有害事象及び併用薬はPK評価開始日（1日目）の治験薬投与開始以降に発現した事象／投薬した薬剤とする。ただし、観察はPK評価開始前から行う。
⑦8日目のみ測定
⑧15日目のみ測定
⑨シークエンス1-4の28日目のみ
⑩ 2d：24h、3d：48h、4d：72h、5d：96h、8d：168h、9d：192h、10h：216h、11d：240h、12d：264h、13d：288h、13d：312h
⑪治験薬投与開始前のみ実施
⑫シークエンス5の21日目のみ測定
⑬2日目及び8日目のみ測定
⑭小数点以下の-0.5hは-30min、0.5hは30min、0.08hと0.083hは5min、0.17hと0.167hは10min、0.33hと0.333hは20min、0.75hは45minを示す
⑮シークエンス5のみ測定

表 2.7.6.8-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール（続き）

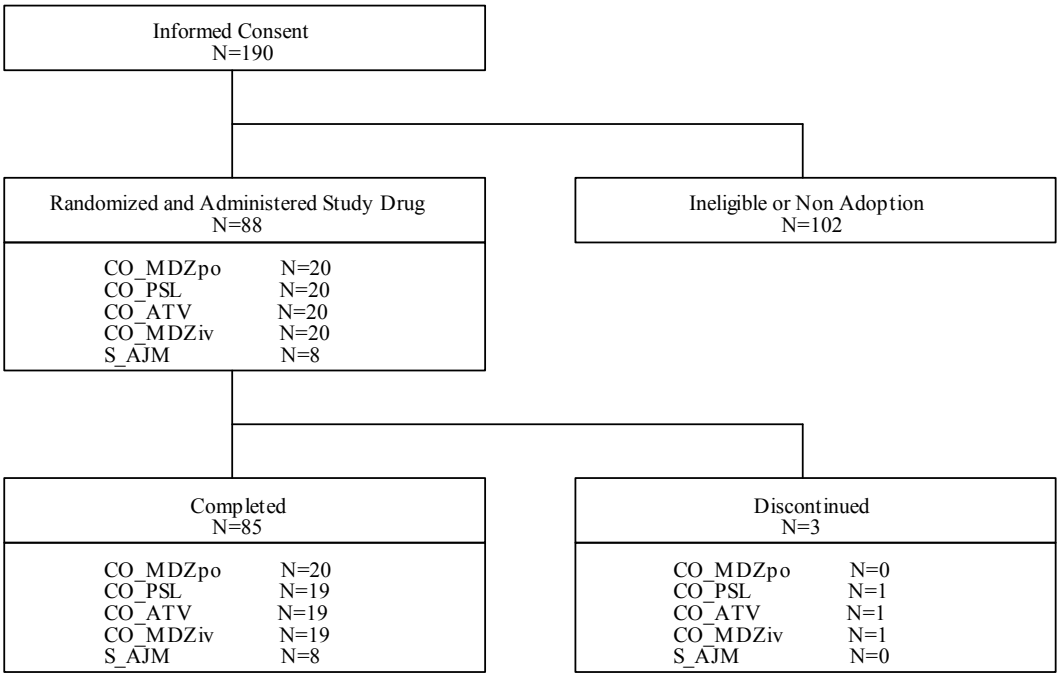


2.7.6.8.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-2 に示した。

同意取得例 190 例のうち、不適格又は不採用例は 102 例で、88 例の被験者を割付（無作為化）し治験薬が投与された。治験薬投与例数 88 例の内訳は、ミダゾラム経口投与併用群、プレドニゾロン経口投与併用群、アトルバスタチン経口投与併用群、ミダゾラム静脈内投与併用群で各 20 例、AJM300 単独投与群で 8 例であった。治験薬投与開始後に 3 例が治験薬の投薬を中止し、治験薬投与完了例は 85 例であった。2 例（プレドニゾロン経口投与併用群：上気道感染 1 例、アトルバスタチン経口投与併用群：インフルエンザ 1 例）が有害事象の発現により中止した。また 1 例（ミダゾラム静脈内投与併用群）が被験者の都合により中止した。



CO_MDZpo：ミダゾラム経口投与併用群
CO_PSL　：プレドニゾロン経口投与併用群
CO_ATV　：アトルバスタチン経口投与併用群
CO_MDZiv：ミダゾラム静脈内投与併用群
S_AJM　：AJM300 単独投与群

図 2.7.6.8-2　被験者の内訳

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 10.1-1

(2)　解析対象集団の構成

治験薬が投与された 88 例すべてを薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団に採用し、解析から除外した被験者はいなかった。

(3)　被験者背景

年齢は、ミダゾラム経口投与併用群 27.8±7.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、プレドニゾロン経口投与併用群 26.3±8.5 歳、アトルバスタチン経口投与併用群 26.0±6.3 歳、ミダゾラム静

脈内投与併用群 32.8±7.5 歳、AJM300 単独投与群 32.8±6.6 歳であった。体重は、ミダゾラム経口投与併用群 63.53±6.88 kg、プレドニゾロン経口投与併用群 60.16±7.15 kg、アトルバスタチン経口投与併用群 62.73±6.27 kg、ミダゾラム静脈内投与併用群 64.35±6.49 kg、AJM300 単独投与群 62.10±5.09 kg であった。

(4) 薬物動態

1) 被相互作用薬

被相互作用薬ごとの血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6.8-3 に、血漿中薬物濃度の要約統計量(C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）を表 2.7.6.8-3 に、薬物相互作用の検討結果を表 2.7.6.8-4 に示した。

① 薬物相互作用の有無の判定

AJM300 反復投与 14 日目に、CYP3A4 の阻害による薬物動態学的相互作用を受けやすい典型的な基質薬であるミダゾラムを経口併用投与したときのミダゾラム単独投与に対するミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比（90%信頼区間、以下同様）は、それぞれ 1.856（1.636～2.106）及び 3.071（2.812～3.354）で、幾何平均の比の 90%信頼区間が規定した範囲（0.80～1.25）に含まれなかったことから、AJM300 はミダゾラム（経口投与）の薬物動態に影響を及ぼし、ミダゾラムの曝露は併用により AUC が 3 倍程度上昇すると推定された。AJM300 のミダゾラム経口併用投与時の CYP3A4 の阻害の強度は、平成 30 年 7 月 23 日に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より発出された「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」で“中程度の阻害薬”に該当した。

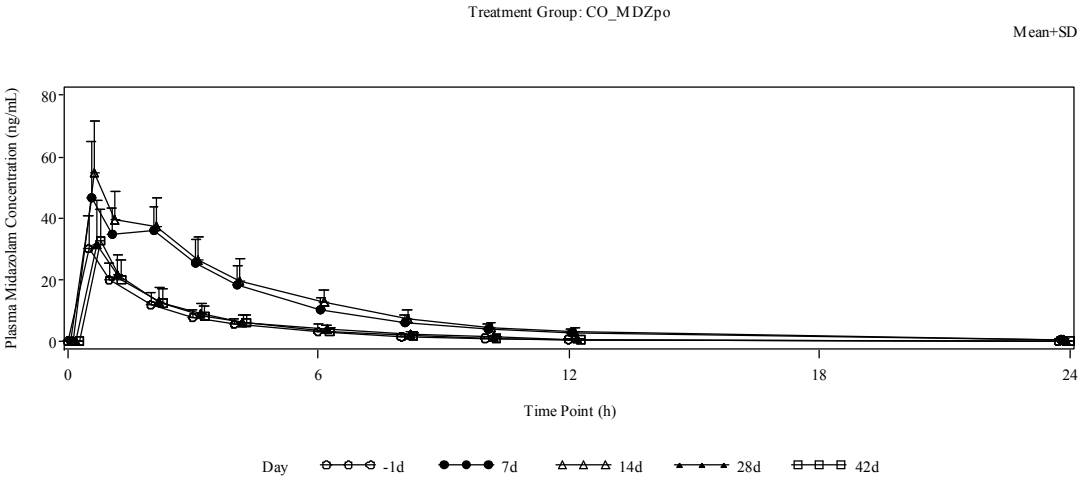
AJM300 反復投与 14 日目に、CYP3A4 の阻害による薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬であるアトルバスタチンを経口併用投与したときのアトルバスタチン単独投与に対するアトルバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比は、それぞれ 1.238（1.010～1.517）、2.100（1.969～2.240）で、幾何平均の比の 90%信頼区間が規定した範囲（0.80～1.25）に含まれなかったことから、AJM300 はアトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼし、アトルバスタチンの曝露は併用により AUC が 2 倍程度上昇すると推定された。曝露上昇の程度はミダゾラム経口併用投与時よりも小さく、CYP3A4 の阻害の受けやすさを反映したと推察された。

AJM300 反復投与 14 日目に、CYP3A4 が代謝酵素の 1 つであり、また IBD の治療によく用いられる薬剤であるプレドニゾロンを経口併用投与したときのプレドニゾロン単独投与に対するプレドニゾロンの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比は、それぞれ 0.890（0.839～0.945）及び 1.112（1.075～1.151）であり、いずれも幾何平均の比の 90%信頼区間が規定した範囲内（0.80～1.25）に含まれたことから、AJM300 はプレゾニドロンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

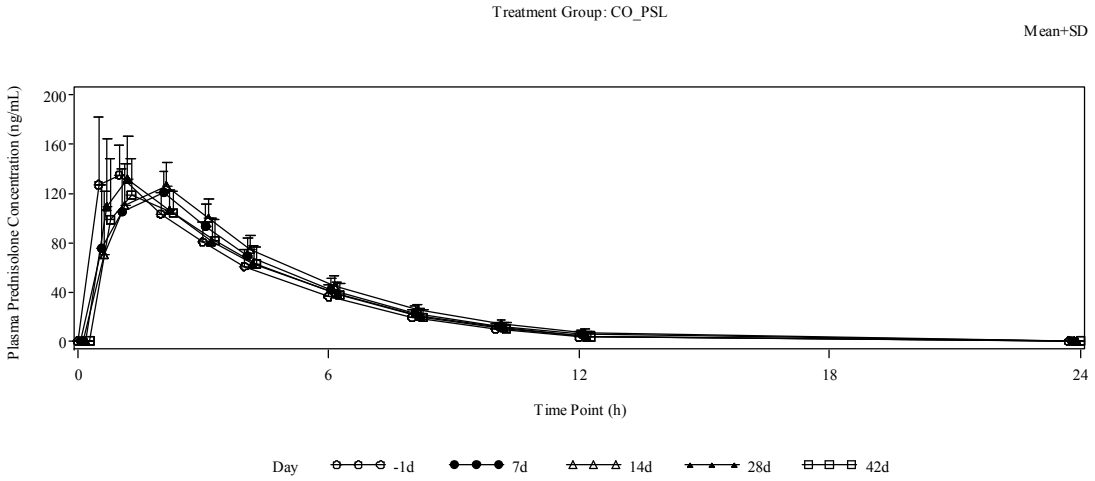
AJM300 反復投与 14 日目に、ミダゾラムを本邦で用いられている投与経路である静脈内投与で併用したときのミダゾラム単独静脈内投与に対するミダゾラムの $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比は、1.532（1.428～1.644）で、幾何平均の比の 90%信頼区間が規定した範囲（0.80～1.25）に含まれなかったことから、AJM300 はミダゾラム（静脈内投与）の薬物動態に影響を及ぼすと考えられた。ただし、その相互作用はミダゾラムの経口投与よりも低い値を示した。これは、ミダゾラムを静脈内投与した場合は、消化管に存在する CYP3A4 の影響を受けないためと推察された。

② AJM300 反復投与後の CYP3A4 への影響

AJM300 反復投与終了後 14 日目にミダゾラム（経口投与及び静脈内投与）を投与すると、ミダゾラム単独投与に対する C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも規定した範囲内（0.80～1.25）に含まれた。同様に AJM300 反復投与終了後 14 日目のアトルバスタチン経口投与におけるアトルバスタチン単独投与に対する C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、規定した範囲（0.80～1.25）をわずかに外れたが、$AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、AJM300 反復投与終了後 14 日目には、AJM300 による CYP3A4 阻害の影響は、ほぼ消失することが示唆された。



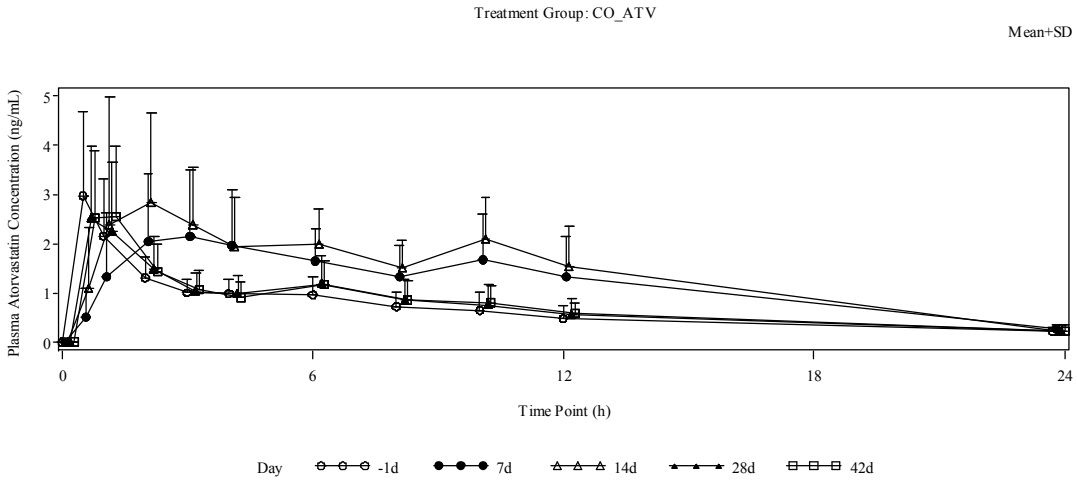
血漿中ミダゾラム濃度（経口投与）



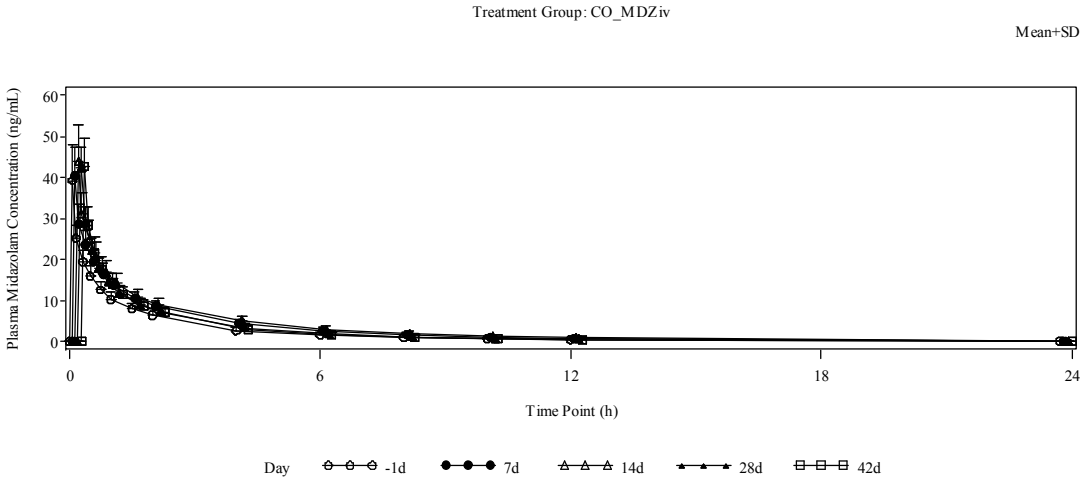
血漿中プレドニゾロン濃度

図 2.7.6.8-3　血漿中被相互作用薬濃度の推移（実数スケール）

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 11.4-1



血漿中アトルバスタチン濃度



血漿中ミダゾラム濃度（静脈内投与）

図 2.7.6.8-3　血漿中被相互作用薬濃度の推移（実数スケール）（続き）

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 11.4-1

表 2.7.6.8-3　血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）

Item	Parameter	Statistics	-1d	7d	14d	28d	42d
Midazolam (Oral)	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	20
		Mean	30.851859	50.514319	56.583319	33.712570	33.275641
		SD	9.827886	14.073224	14.376810	11.492632	9.482441
		Geometric Mean	29.562289	48.643049	54.876933	31.887516	32.094546
		95%CI Lower	25.767480	42.552217	48.715911	27.143990	28.227511
		95%CI Upper	33.915965	55.605710	61.817130	37.459994	36.491347
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	Mean	74.5	198.7	225.1	83.9	80.1
		SD	21.9	52.2	50.0	26.1	23.8
		Geometric Mean	71.6	192.9	219.9	80.0	77.0
		95%CI Lower	62.5	171.9	198.3	68.8	67.2
		95%CI Upper	82.0	216.4	243.9	93.1	88.1
Prednisolone	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	19
		Mean	156.096	134.586	138.049	149.999	134.393
		SD	28.685	21.315	19.717	28.551	21.189
		Geometric Mean	153.632	133.090	136.774	147.590	132.801
		95%CI Lower	141.013	123.990	128.188	135.509	122.999
		95%CI Upper	167.380	142.859	145.934	160.747	143.384
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	Mean	571.6	591.9	631.0	571.9	553.2
		SD	98.1	76.4	77.9	96.5	92.8
		Geometric Mean	562.7	586.7	625.9	563.8	545.6
		95%CI Lower	515.5	549.7	587.9	519.2	502.2
		95%CI Upper	614.2	626.3	666.4	612.2	592.8
Atorvastatin	C_{max} (ng/mL)	N	20	19	19	19	19
		Mean	3.248943	3.101545	4.013915	3.330109	3.204445
		SD	1.517420	1.384417	2.412424	1.421550	1.492295
		Geometric Mean	2.891357	2.847343	3.542882	3.040315	2.910171
		95%CI Lower	2.276570	2.330301	2.811761	2.451156	2.343305
		95%CI Upper	3.672167	3.479103	4.464111	3.771084	3.614166
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	Mean	16.1	28.2	33.8	17.9	18.2
		SD	6.2	12.1	13.8	6.8	6.2
		Geometric Mean	15.2	26.4	31.7	17.0	17.4
		95%CI Lower	13.1	22.3	26.8	14.5	15.0
		95%CI Upper	17.7	31.3	37.6	19.9	20.0
Midazolam (Intravenous)	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	19	19	19	19
		Mean	48.8	67.4	73.7	56.0	53.5
		SD	12.1	13.6	14.5	12.3	11.6
		Geometric Mean	47.5	66.0	72.4	54.7	52.2
		95%CI Lower	42.6	59.7	66.0	49.2	46.6
		95%CI Upper	52.9	73.1	79.3	60.8	58.5

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-1

表 2.7.6.8-4　薬物相互作用の検討結果

－ミダゾラム（経口投与）－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Midazolam (Oral)	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	20	20	20	20
		Logarithmic Mean	4.271	5.262	5.393	4.382	4.343
		Logarithmic SD	0.289	0.246	0.221	0.323	0.290
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	2.693	3.071	1.117	1.075
		90%CI Lower of Ratio	---	2.466	2.812	1.023	0.984
		90%CI Upper of Ratio	---	2.941	3.354	1.220	1.174
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.0400	0.1778
	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	20
		Logarithmic Mean	3.386	3.885	4.005	3.462	3.469
		Logarithmic SD	0.294	0.286	0.254	0.344	0.274
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.645	1.856	1.079	1.086
		90%CI Lower of Ratio	---	1.450	1.636	0.951	0.957
		90%CI Upper of Ratio	---	1.867	2.106	1.224	1.232
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.3214	0.2820

－アトルバスタチン－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Atorvastatin	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	19	19	19	19
		Logarithmic Mean	2.723	3.274	3.457	2.833	2.854
		Logarithmic SD	0.322	0.352	0.354	0.323	0.296
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.748	2.100	1.125	1.149
		90%CI Lower of Ratio	---	1.639	1.969	1.055	1.077
		90%CI Upper of Ratio	---	1.865	2.240	1.200	1.225
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.0033	0.0006
	C_{max} (ng/mL)	N	20	19	19	19	19
		Logarithmic Mean	1.062	1.046	1.265	1.112	1.068
		Logarithmic SD	0.511	0.416	0.480	0.447	0.449
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	0.995	1.238	1.062	1.017
		90%CI Lower of Ratio	---	0.811	1.010	0.866	0.829
		90%CI Upper of Ratio	---	1.219	1.517	1.302	1.246
		p-value	---	0.9651	0.0853	0.6236	0.8932

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-2

表 2.7.6.8-4　薬物相互作用の検討結果（続き）

－プレドニゾロン－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Prednisolone	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	20	20	20	19
		Logarithmic Mean	6.333	6.375	6.439	6.335	6.302
		Logarithmic SD	0.187	0.139	0.134	0.176	0.172
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.043	1.112	1.002	0.976
		90%CI Lower of Ratio	---	1.007	1.075	0.968	0.942
		90%CI Upper of Ratio	---	1.079	1.151	1.037	1.011
		p-value	---	0.0471	<.0001	0.9269	0.2537
	C_{max} (ng/mL)	N	20	20	20	20	19
		Logarithmic Mean	5.035	4.891	4.918	4.994	4.889
		Logarithmic SD	0.183	0.151	0.139	0.182	0.159
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	0.866	0.890	0.961	0.867
		90%CI Lower of Ratio	---	0.816	0.839	0.905	0.816
		90%CI Upper of Ratio	---	0.919	0.945	1.019	0.921
		p-value	---	0.0001	0.0017	0.2643	0.0002

－ミダゾラム静脈内投与－

Item	Parameter		-1d	7d	14d	28d	42d
Midazolam (Intravenous)	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	19	19	19	19
		Logarithmic Mean	3.861	4.190	4.282	4.002	3.955
		Logarithmic SD	0.230	0.211	0.191	0.219	0.236
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion	---	1.398	1.532	1.158	1.105
		90%CI Lower of Ratio	---	1.303	1.428	1.079	1.030
		90%CI Upper of Ratio	---	1.500	1.644	1.242	1.185
		p-value	---	<.0001	<.0001	0.0009	0.0207

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-2

2）　AJM300 及びその代謝物

AJM300及びHCA2969について、各投与群の血漿中薬物濃度の推移（実数スケール）を図2.7.6.8-4及び図 2.7.6.8-5 に、AJM300 及びその代謝物について、血漿中薬物濃度の要約統計量を表 2.7.6.8-5 に示した。

AJM300 単独投与群における投与日ごとの血漿中 AJM300 濃度は、1 日 3 回の投与に応じた三峰性のパターンを示し、C_{max}(0-24h)は、1 日目 1878±962.9 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、7 日目 712.5±307.2 ng/mL、14 日目 841.4±491.4 ng/mL であった。$AUC_{(0-24)}$は、1 日目 6744.3±3296.0 ng*h/mL、7 日目 3675.4±1560.4 ng*h/mL、14 日目 3458.9±880.8 ng*h/mL であった。T_{max}(0-24h)の中央値（Min - Max、以下同様）は、1 日目 1.500（0.50 - 4.00）h、7 日目 1.500（0.50 - 10.00）h、14 日目 1.250（0.50 - 13.00）h であった。

血漿中 HCA2969 濃度も 1 日 3 回の投与に応じた三峰性のパターンを示し、C_{max}(0-24h)は、1 日目 3829±2025 ng/mL、7 日目 2683±964.1 ng/mL、14 日目 3143±1124 ng/mL であった。$AUC_{(0-24)}$は、1 日目 26814.0±10317.8 ng*h/mL、7 日目 22257.4±5749.4 ng*h/mL、14 日目 22165.5±3576.1

ng*h/mL であった。T_{max}(0-24h)は、1 日目 2.500（1.00 – 15.00）h、7 日目 6.250（2.00 – 17.00）h、14 日目 1.750（1.50 – 17.00）h であった。

いずれの投与群においても AJM300、HCA2969、M-II 及び HCA2969-gluc のトラフ値はほぼ一定値を示し、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。

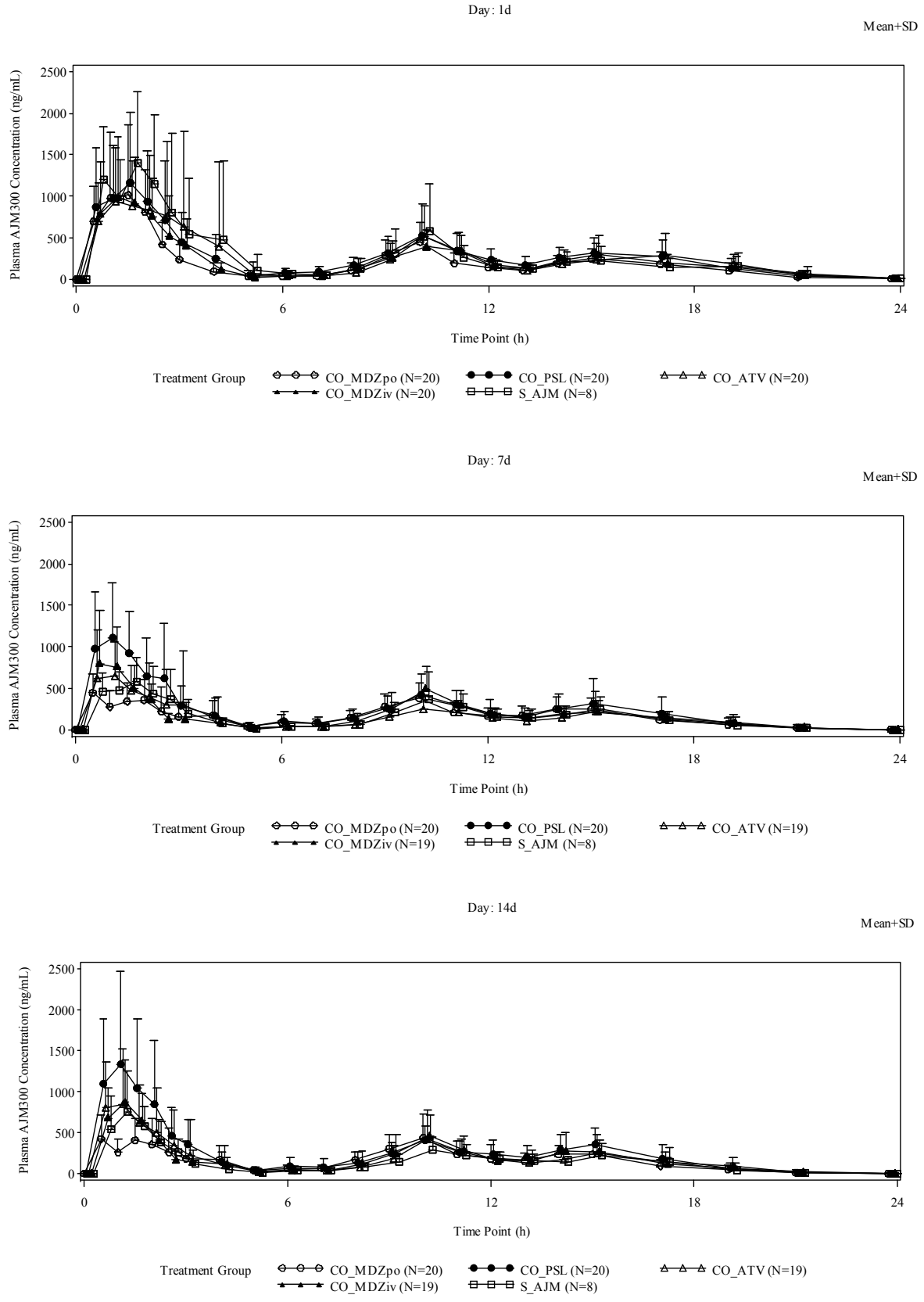


図 2.7.6.8-4　各投与群の血漿中薬物濃度の推移（実数スケール）　AJM300

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）図 11.4-2

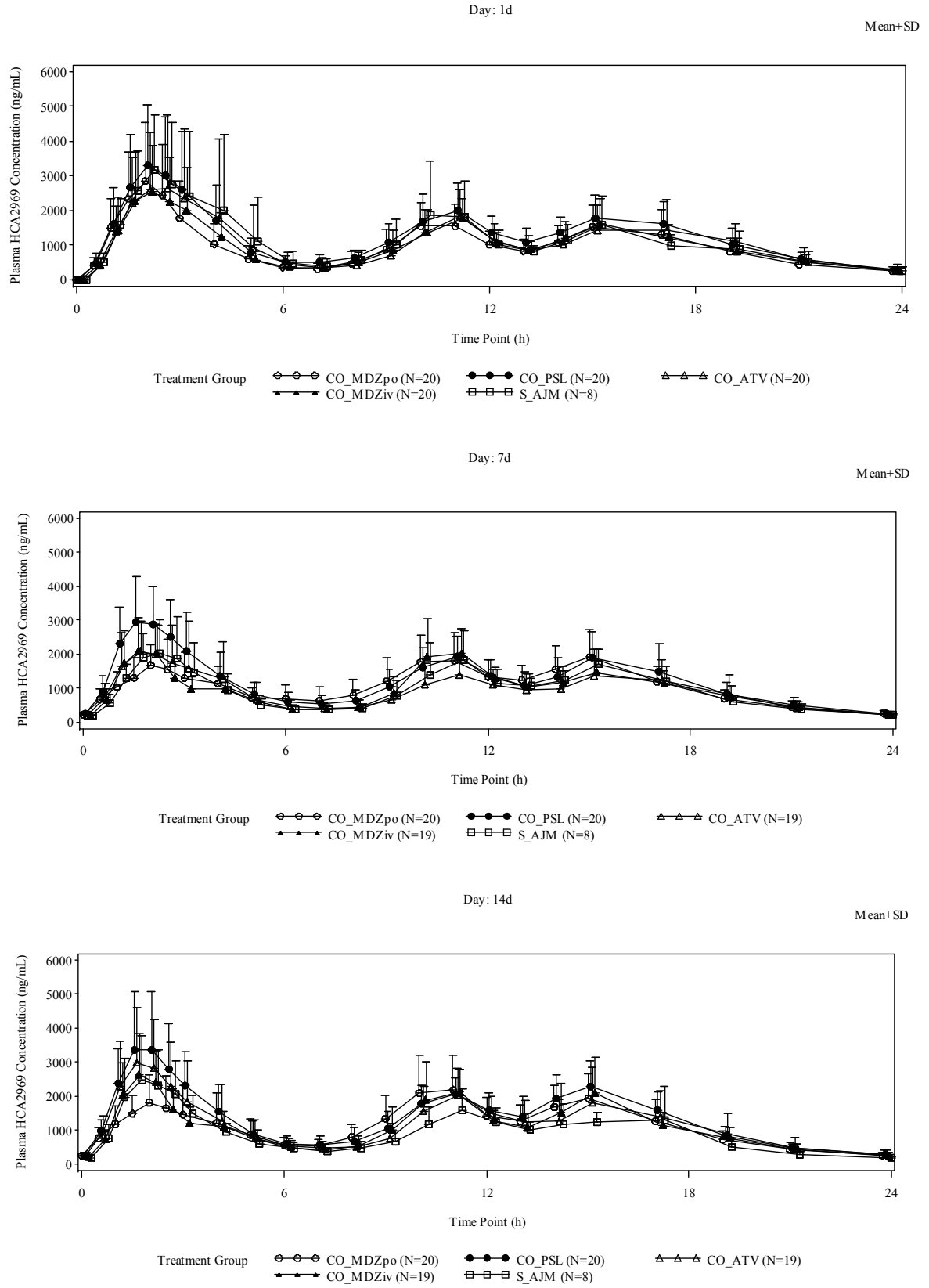


図 2.7.6.8-5　各投与群の血漿中薬物濃度の推移（実数スケール）　HCA2969

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）F14.2.1-2

表 2.7.6.8-5　血漿中薬物濃度の要約統計量

－AJM300－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
C_{max}(0-24h) (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	1218	1517	1412	1224	1878
		SD	810.0	868.8	1071	775.5	962.9
		CV	66.5	57.3	75.8	63.4	51.3
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	659.4	1404	958.8	1036	712.5
		SD	241.9	703.3	701.7	552.4	307.2
		CV	36.7	50.1	73.2	53.3	43.1
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	714.8	1512	1092	1032	841.4
		SD	304.0	1061	691.2	437.6	491.4
		CV	42.5	70.2	63.3	42.4	58.4
$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	4851.1	6560.4	6106.8	5439.2	6744.3
		SD	1832.1	2623.2	3671.7	1771.6	3296.0
		CV	37.8	40.0	60.1	32.6	48.9
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3732.0	5598.4	3592.1	4065.1	3675.4
		SD	1057.1	2590.7	1879.6	1112.2	1560.4
		CV	28.3	46.3	52.3	27.4	42.5
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3725.5	5861.0	4250.2	4213.7	3458.9
		SD	1157.8	2976.7	2219.5	1026.9	880.8
		CV	31.1	50.8	52.2	24.4	25.5
T_{max}(0-24h) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	2.175	2.600	2.475	3.813	1.750
		SD	3.058	2.669	2.688	4.612	1.069
		CV	140.6	102.6	108.6	121.0	61.1
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	4.575	1.600	1.654	2.838	2.375
		SD	5.009	1.847	2.351	3.845	3.148
		CV	109.5	115.4	142.2	135.5	132.6
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	5.050	2.175	2.526	3.263	2.688
		SD	4.645	3.473	3.364	4.344	4.208
		CV	92.0	159.7	133.2	133.1	156.6
$t_{1/2}$(terminal) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	1.211	1.090	1.138	1.299	1.131
		SD	0.410	0.195	0.396	0.447	0.302
		CV	33.9	17.9	34.8	34.4	26.7
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1.357	1.243	1.214	1.159	1.299
		SD	0.542	0.361	0.505	0.315	0.371
		CV	39.9	29.0	41.6	27.2	28.6
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1.372	1.237	1.372	1.291	1.159
		SD	0.356	0.290	0.485	0.288	0.147
		CV	25.9	23.5	35.4	22.3	12.7

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 11.4-3

表 2.7.6.8-5　血漿中薬物濃度の要約統計量（続き）

－HCA2969－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
C_{max}(0-24h) (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	3119	3779	3515	3090	3829
		SD	1518	1802	2483	1145	2025
		CV	48.7	47.7	70.6	37.1	52.9
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2519	3477	2675	2682	2683
		SD	927.3	1189	1278	1073	964.1
		CV	36.8	34.2	47.8	40.0	35.9
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2856	3889	3517	3349	3143
		SD	1095	1526	1405	1171	1124
		CV	38.3	39.2	39.9	35.0	35.8
$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	23462.8	29759.1	25972.4	24032.0	26814.0
		SD	8170.7	7992.1	11362.3	6088.4	10317.8
		CV	34.8	26.9	43.7	25.3	38.5
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	25015.7	28641.7	22096.4	22896.8	22257.4
		SD	6330.5	7160.9	8031.0	5159.8	5749.4
		CV	25.3	25.0	36.3	22.5	25.8
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	26766.5	32076.9	27818.7	26123.5	22165.5
		SD	7673.3	7521.1	10382.8	5533.1	3576.1
		CV	28.7	23.4	37.3	21.2	16.1
T_{max}(0-24h) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	3.221	4.242	4.513	5.988	4.813
		SD	3.818	3.967	4.180	5.689	5.014
		CV	118.5	93.5	92.6	95.0	104.2
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	8.667	4.321	5.145	6.632	7.677
		SD	5.360	5.201	4.673	5.274	6.324
		CV	61.8	120.4	90.8	79.5	82.4
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	7.583	4.196	3.671	6.737	5.188
		SD	4.691	4.722	3.749	5.797	6.425
		CV	61.9	112.5	102.1	86.1	123.9
$t_{1/2}$(terminal) (h)	1d	N	20	20	20	19	8
		Mean	2.561	2.379	2.422	2.639	2.838
		SD	0.788	0.423	0.628	0.652	1.116
		CV	30.8	17.8	25.9	24.7	39.3
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3.054	2.668	2.684	2.732	2.751
		SD	0.698	0.554	0.776	0.885	0.573
		CV	22.8	20.7	28.9	32.4	20.8
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	11.214	7.820	6.361	7.935	19.987
		SD	14.155	11.013	9.930	11.768	2.677
		CV	126.2	140.8	156.1	148.3	13.4

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1） T14.2.2-1

表 2.7.6.8-5　血漿中薬物濃度の要約統計量（続き）

－M-I－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
C_{max}(0-24h) (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	48.31	55.30	47.90	43.61	45.75
		SD	19.03	22.87	20.25	20.83	16.32
		CV	39.4	41.4	42.3	47.8	35.7
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	25.53	41.56	32.54	33.10	21.64
		SD	7.526	17.30	16.12	12.27	4.213
		CV	29.5	41.6	49.5	37.1	19.5
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	22.59	35.98	28.07	29.34	22.71
		SD	6.826	17.77	13.02	8.644	6.191
		CV	30.2	49.4	46.4	29.5	27.3
$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	261.9	312.0	261.4	235.8	249.4
		SD	84.2	109.4	87.8	60.0	62.8
		CV	32.1	35.1	33.6	25.4	25.2
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	188.4	253.0	182.0	192.2	162.1
		SD	57.5	130.4	62.4	51.7	31.3
		CV	30.5	51.6	34.3	26.9	19.3
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	154.5	230.0	158.0	171.1	132.1
		SD	36.4	108.4	48.3	35.3	17.6
		CV	23.5	47.1	30.6	20.6	13.4
T_{max}(0-24h) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	2.396	1.200	2.796	2.946	1.125
		SD	3.695	0.616	3.916	4.691	0.443
		CV	154.2	51.3	140.1	159.2	39.4
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	8.775	3.321	3.864	5.070	6.875
		SD	6.457	4.734	5.332	5.806	6.140
		CV	73.6	142.6	138.0	114.5	89.3
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	8.446	4.375	3.000	5.526	7.250
		SD	6.345	5.858	4.726	6.217	6.740
		CV	75.1	133.9	157.5	112.5	93.0
$t_{1/2}$(terminal) (h)	1d	N	20	19	20	20	8
		Mean	1.607	1.324	1.632	1.795	1.421
		SD	0.790	0.392	1.017	0.868	0.587
		CV	49.1	29.6	62.3	48.4	41.3
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1.429	1.455	1.673	1.337	1.232
		SD	0.674	0.512	0.591	0.416	0.455
		CV	47.2	35.2	35.3	31.1	36.9
	14d	N	20	20	19	19	7
		Mean	1.538	1.309	1.696	1.309	1.467
		SD	0.838	0.517	1.281	0.393	0.657
		CV	54.5	39.5	75.5	30.0	44.8

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1） T14.2.2-1

表 2.7.6.8-5　血漿中薬物濃度の要約統計量（続き）

－M-II－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
C_{max}(0-24h) (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	261.5	300.6	260.4	216.8	251.0
		SD	97.66	100.8	117.5	69.54	90.30
		CV	37.3	33.5	45.1	32.1	36.0
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	179.7	219.8	169.9	150.1	163.9
		SD	61.48	61.71	56.80	45.00	49.71
		CV	34.2	28.1	33.4	30.0	30.3
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	183.4	220.2	172.8	158.5	150.8
		SD	59.33	67.48	58.64	45.05	48.93
		CV	32.3	30.6	33.9	28.4	32.4
$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	2426.6	2945.3	2430.8	2022.8	2268.3
		SD	887.5	756.7	756.6	589.7	591.2
		CV	36.6	25.7	31.1	29.2	26.1
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2015.8	2275.5	1796.5	1591.1	1564.4
		SD	620.8	587.5	581.0	378.6	309.6
		CV	30.8	25.8	32.3	23.8	19.8
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1933.2	2264.4	1792.7	1573.4	1322.0
		SD	483.1	575.5	595.0	405.2	175.5
		CV	25.0	25.4	33.2	25.8	13.3
T_{max}(0-24h) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	3.742	6.467	6.663	6.613	7.000
		SD	4.138	5.917	6.329	5.975	6.840
		CV	110.6	91.5	95.0	90.4	97.7
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	11.333	10.113	9.601	8.579	11.115
		SD	5.325	6.418	6.996	5.768	5.885
		CV	47.0	63.5	72.9	67.2	52.9
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	12.888	10.392	8.987	9.202	9.865
		SD	3.485	6.018	6.412	5.592	7.053
		CV	27.0	57.9	71.3	60.8	71.5
$t_{1/2}$(terminal) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	3.425	2.719	2.775	3.042	2.781
		SD	2.420	0.568	0.850	0.818	0.659
		CV	70.7	20.9	30.6	26.9	23.7
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3.166	2.989	3.101	3.002	2.974
		SD	0.482	0.509	0.857	0.636	0.562
		CV	15.2	17.0	27.6	21.2	18.9
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	3.276	3.178	3.314	3.052	3.179
		SD	0.677	0.572	0.742	0.543	0.582
		CV	20.7	18.0	22.4	17.8	18.3

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1） T14.2.2-1

表 2.7.6.8-5　血漿中薬物濃度の要約統計量（続き）

－HCA2969-gluc－

Parameter	Time Point	Statistics	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
C_{max}(0-24h) (ng/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	1204	1225	1420	1120	1053
		SD	418.6	500.3	561.0	502.6	364.9
		CV	34.8	40.8	39.5	44.9	34.7
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1194	1205	1348	1023	990.1
		SD	443.4	428.0	467.7	412.8	278.0
		CV	37.1	35.5	34.7	40.4	28.1
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	1130	1327	1311	1189	1185
		SD	472.7	532.5	440.8	436.2	278.6
		CV	41.9	40.1	33.6	36.7	23.5
$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	10860.9	12023.9	12630.2	9373.0	9500.8
		SD	4143.8	4682.6	5097.5	4280.6	2843.4
		CV	38.2	38.9	40.4	45.7	29.9
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	11377.7	10463.6	11255.3	8175.7	8814.2
		SD	3727.2	3936.1	4002.6	2638.7	1894.4
		CV	32.8	37.6	35.6	32.3	21.5
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	10211.7	10849.9	10513.9	9513.7	8843.5
		SD	3814.3	3280.0	3525.0	3039.4	2295.0
		CV	37.4	30.2	33.5	31.9	26.0
T_{max}(0-24h) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	5.421	6.871	7.458	6.292	8.177
		SD	5.437	6.311	6.192	6.208	6.563
		CV	100.3	91.9	83.0	98.7	80.3
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	10.267	7.071	4.702	6.671	9.802
		SD	5.740	6.181	5.175	5.828	6.544
		CV	55.9	87.4	110.1	87.4	66.8
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	10.467	5.271	3.627	7.373	5.125
		SD	4.929	5.579	4.541	5.950	6.468
		CV	47.1	105.8	125.2	80.7	126.2
$t_{1/2}$(terminal) (h)	1d	N	20	20	20	20	8
		Mean	2.158	1.877	2.048	2.066	2.158
		SD	0.611	0.390	0.855	0.423	0.725
		CV	28.3	20.8	41.8	20.5	33.6
	7d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2.127	1.981	2.051	2.319	2.319
		SD	0.327	0.358	0.566	0.918	0.588
		CV	15.4	18.1	27.6	39.6	25.4
	14d	N	20	20	19	19	8
		Mean	2.485	2.213	2.237	2.244	2.199
		SD	0.600	0.418	0.786	0.501	0.666
		CV	24.1	18.9	35.1	22.3	30.3

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1） T14.2.2-1

(5) 安全性

1) 有害事象

① 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8-6 に示した。

有害事象の発現例数は、ミダゾラム経口投与併用群で 17/20 例（85.0%）、プレドニゾロン経口投与併用群で 5/20 例（25.0%）、アトルバスタチン経口投与併用群で 1/20 例（5.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群で 16/20 例（80.0%）、AJM300 単独投与群で 2/8 例（25.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数は、ミダゾラム経口投与併用群で 17/20 例（85.0%）、プレドニゾロン経口投与併用群で 0/20 例、アトルバスタチン経口投与併用群で 0/20 例、ミダゾラム静脈内投与併用群で 15/20 例（75.0%）、AJM300 単独投与群で 0/8 例であった。

中止に至った有害事象は、プレドニゾロン経口投与併用群で 1/20 例（5.0%）、アトルバスタチン経口投与併用群で 1/20 例（5.0%）であった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.8-6 有害事象の要約

Number of Subject(%)

Item	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
Number of Subject (N)	20	20	20	20	8
Adverse Events	17(85.0)	5(25.0)	1(5.0)	16(80.0)	2(25.0)
Adverse Events Related to Study Drug	17(85.0)	0(0.0)	0(0.0)	15(75.0)	0(0.0)
Adverse Events Related to VICTIM	17(85.0)	0(0.0)	0(0.0)	15(75.0)	---
Death	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Serious Adverse Events	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0(0.0)	1(5.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
Significant Adverse Events	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）

Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 12.2-1

② 因果関係別有害事象

有害事象を表 2.7.6.8-7 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.8-8 に示した。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、Somnolence【傾眠】〔ミダゾラム経口投与併用群 17/20 例（85.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群 15/20 例（75.0%）〕及び Upper respiratory tract infection【上気道感染】〔プレドニゾロン経口投与併用群 3/20 例（15.0%）〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Somnolence【傾眠】〔ミダゾラム経口投与併用群 17/20 例（85.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群 15/20 例（75.0%）〕及び Herpes zoster【帯状疱疹】〔ミダゾラム経口投与併用群 1/20 例（5.0%）〕であった。

プレドニゾロン経口投与併用群及びアトルバスタチン経口投与併用群において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められず、今回用いた被相互作用薬の用法・用量において、AJM300 との併用時の忍容性は許容できるものと考えられた。

治験薬との因果関係は否定できないが被相互作用薬との因果関係が否定できる有害事象は、Herpes zoster【帯状疱疹】〔ミダゾラム経口投与併用群 1/20 例（5.0%）〕であった。

なお、ミダゾラムを併用（経口・静脈内投与）した群において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率が、AJM300 単独投与群及び他の被相互作用薬の併用投与群に比べ高かった主な原因は、ミダゾラムを併用（経口・静脈内投与）した群でのみ認められた Somnolence【傾眠】〔ミダゾラム経口投与併用群 17/20 例（85.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群 15/20 例（75.0%）〕の発現によるもので、いずれも被相互作用薬（ミダゾラム）との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.8-7　有害事象

SOC　PT	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
Number of Subject (N)	20	20	20	20	8
Total	17(85.0)	5(25.0)	1(5.0)	16(80.0)	2(25.0)
Infections and infestations	1(5.0)	4(20.0)	1(5.0)	2(10.0)	1(12.5)
Upper respiratory tract infection	0	3(15.0)	0	1(5.0)	1(12.5)
Herpes zoster	1(5.0)	0	0	0	0
Influenza	0	0	1(5.0)	0	0
Nasopharyngitis	0	1(5.0)	0	0	0
Otitis externa	0	0	0	1(5.0)	0
Nervous system disorders	17(85.0)	0	0	15(75.0)	0
Somnolence	17(85.0)	0	0	15(75.0)	0
Gastrointestinal disorders	0	1(5.0)	0	0	0
Dental caries	0	1(5.0)	0	0	0
Investigations	1(5.0)	0	0	2(10.0)	1(12.5)
Blood creatine phosphokinase increased	1(5.0)	0	0	1(5.0)	0
C-reactive protein increased	0	0	0	1(5.0)	1(12.5)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1(5.0)	0	0	0
Upper limb fracture	0	1(5.0)	0	0	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 12.2-2

表 2.7.6.8-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

SOC　PT	CO_MDZpo	CO_PSL	CO_ATV	CO_MDZiv	S_AJM
Number of Subject (N)	20	20	20	20	8
Total	17(85.0)	0	0	15(75.0)	0
Infections and infestations	1(5.0)	0	0	0	0
Herpes zoster	1(5.0)	0	0	0	0
Nervous system disorders	17(85.0)	0	0	15(75.0)	0
Somnolence	17(85.0)	0	0	15(75.0)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJM300/CP7 総括報告書（5.3.3.4-1）表 12.2-3

③　有害事象の器官別大分類

いずれかの投与群で 2 例以上の有害事象が発現した器官別大分類は、Nervous system disorders【神経系障害】〔ミダゾラム経口投与併用群 17/20 例（85.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群 15/20 例（75.0%）〕、Infections and infestations【感染症および寄生虫症】〔プレドニゾロン経口投与併用群 4/20 例（20.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群 2/20 例（10.0%）〕及び Investigations【臨床検査】〔ミダゾラム静脈内投与併用群 2/20 例（10.0%）〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Nervous system disorders【神経系障害】〔ミダゾラム経口投与併用群 17/20 例（85.0%）、ミダゾラム静脈内投与併用群 15/20 例（75.0%）〕及び Infections and infestations【感染症および寄生虫症】〔ミダゾラム経口投与併用群 1/20 例（5.0%）〕であった。

④　程度別有害事象

重度の有害事象はなかった。中等度と判断された有害事象は、プレドニゾロン経口投与併用群の Upper limb fracture【上肢骨折】1 例及びアトルバスタチン経口投与併用群の Influenza【インフルエンザ】1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち、Influenza【インフルエンザ】は治験薬の投与が中止された。いずれの事象も追跡調査で回復〔Influenza【インフルエンザ】〕、軽快〔Upper limb fracture【上肢骨折】〕が確認された。その他の有害事象はいずれも軽度の事象であり、回復が確認された。

⑤　投与中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、プレドニゾロン経口投与併用群の Upper respiratory tract infection【上気道感染】1 例及びアトルバスタチン経口投与併用群の Influenza【インフルエンザ】1 例であった。これらの有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定され、いずれの事象も非重篤であった。なお、いずれの事象も中止後に行われた追跡調査で回復が確認された。

治療薬との因果関係が否定できない中止に至った有害事象は認められなかった。

2）　臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査（比重）は、各項目とも臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。

3） バイタルサイン及び心電図

臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。

2.7.6.8.3 結論

- AJM300 の CYP3A4 に対する阻害作用は「中程度の阻害薬」に該当し、ヒトの消化管及び肝の CYP3A4 を阻害することが示唆された。
- AJM300 の CYP3A4 に対する阻害作用は投与終了後 14 日目にはほぼ消失すると推察された。
- AJM300 との併用は CYP3A4 で代謝される薬剤の作用を増強する可能性が示唆された。
- 今回用いた被相互作用薬の用法・用量において、AJM300 との併用時の忍容性は許容できるものと考えられた。
- AJM300 960 mg を 1 日 3 回 14 日間投与した時の忍容性は良好であった。また、AJM300 及びその代謝物のトラフ値は、いずれの投与群においてもほぼ一定値を示し、蓄積性は認められなかった。

2.7.6.9　国内薬物相互作用試験（2）（AJM300/CP8）

〔添付資料 5.3.3.4-2（評価）〕

日本人健康成人男性を対象に、AJM300（被相互作用薬）単独、又は AJM300 とリファンピシン（相互作用薬）の併用で空腹時に単回経口投与し、リファンピシンの有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用が AJM300 の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討した。

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 薬物相互作用試験（2） ―健康成人男性を対象としたリファンピシンとの併用臨床薬理試験―
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に、AJM300（被相互作用薬）単独、又は AJM300 とリファンピシン（相互作用薬）の併用で空腹時に単回経口投与し、リファンピシンの有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用が AJM300 の薬物動態（PK）及び安全性に及ぼす影響を検討する。
治験の種類	単回投与無作為化非盲検薬物相互作用試験
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 診察所見、バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査で、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 ④ 自主的に治験への参加を希望した者で、同意能力を有し、本人による治験参加の同意が文書で得られた者 除外基準： 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 上部消化管障害の既往歴、現病歴のある者 ③ 薬物アレルギーの既往歴のある者 ④ HBs 抗原、HCV 抗体、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 ⑤ 薬物中毒、アルコール中毒の既往歴、現病歴のある者 ⑥ 第 1 期の治験薬投与前 3 日以内にアルコールを摂取した者 ⑦ 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） ⑧ 第 1 期の治験薬投与前 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 ⑨ 第 1 期の治験薬投与前 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 ⑩ 第 1 期の治験薬投与前 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 ⑪ 第 1 期の治験薬投与前 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 ⑫ 第 1 期の治験薬投与前 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 ⑬ スクリーニング時及び第 1 期の入院日（-1 日目）の検査で白血球数が 4000 /μL 以下の者 ⑭ 第 1 期の治験薬投与前 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）

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択基準及び除外基準</td><td>⑮　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
⑯　リファンピシン（リファジンカプセル 150 mg）の現行添付文書でリファンピシンの投与が禁忌と定められている者（現行添付文書は別添を参照）
⑰　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</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>[計画時]　20 名
[解析時]　薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団：20 名
（AJM300 単独投与群 20 名、リファンピシン併用投与群 20 名）</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>·被験薬：AJM300 120 mg 錠
·相互作用薬：リファジンカプセル 150 mg。1 カプセル中に日本薬局方リファンピシン 150 mg（力価）を含有する、キャップが青色不透明、ボディーが赤色不透明のカプセル剤。
[選定理由]
「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）　事務連絡　平成 26 年 7 月 8 日」では、被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である場合、リファンピシン又はシクロスポリンを阻害薬として用い、臨床での薬物相互作用試験の実施を考慮することとされている。シクロスポリンは臨床血中濃度で消化管の P-糖蛋白質（以下 P-gp）を阻害することが報告されている。AJM300 は P-gp の基質である可能性が示唆されているため、本治験では OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤としてリファンピシンを用いることとした。また、臨床薬物相互作用試験で使用する阻害薬の用量は、薬物相互作用を示す可能性を最大化する用量とすべきであり、承認されている最大用量と最短投与間隔を用いることとされている。したがって、本治験でのリファンピシンの用量は 600 mg と設定した。</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>各ステップとも以下の表に従い、AJM300 単独、又は AJM300 とリファンピシンの併用で空腹時に単回経口投与する。治験は、ステップ 1 から開始し、安全性の確認と薬物動態の評価を行いながら、順次、ステップ 2 及びステップ 3 に移行する。
<table>
<tr><th rowspan="2">シークエンス</th><th rowspan="2">第 1 期</th><th rowspan="2">第 2 期</th><th colspan="3">例数</th></tr>
<tr><th>ステップ 1</th><th>ステップ 2</th><th>ステップ 3</th></tr>
<tr><td>A</td><td>AJM300 960 mg 及び
リファンピシン 600 mg の
単回経口投与※1</td><td>AJM300 960 mg
単回経口投与※2</td><td>1 例</td><td>2 例</td><td>7 例</td></tr>
<tr><td>B</td><td>AJM300 960 mg
単回経口投与</td><td>AJM300 960 mg 及び
リファンピシン 600 mg の
単回経口投与</td><td>1 例</td><td>2 例</td><td>7 例</td></tr>
</table>
※1：AJM300 960 mg 及びリファンピシン 600 mg を併用で朝の空腹時に単回経口投与する。
※2：AJM300 960 mg を単独で朝の空腹時に単回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.9-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.9-2 に示した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態：
血漿中薬物濃度
·　AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc
安全性：
·　診察
·　バイタルサイン
·　心電図（12 誘導心電図）
·　血液学的検査
·　血液生化学的検査
·　尿検査
·　有害事象</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な解析手法</td><td>
薬物動態：
39.　薬物動態に関する評価項目
血漿中薬物濃度：AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc
40. 薬物動態パラメータ
AJM300 の単独又は AJM300 とリファンピシンの併用により AJM300 が投与された被験者の血漿中薬物濃度データに基づき、AJM300、HCA2969、M-I、M-II 及び HCA2969-gluc のそれぞれについて、以下の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析で算出する。解析で使用する「時間」は、「AJM300 投与後経過時間」で標記する。
薬物動態パラメータ
C_{max}、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-inf)}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$、$MRT_{(0-t)}$、$MRT_{(0-inf)}$、CL/F、Vd/F
41. 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの要約
AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、AJM300 単独投与時及び AJM300 とリファンピシン併用投与時の投与群ごと（以下「投与群ごと」と略す）に要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出する。
42. 薬物動態パラメータの統計解析
1. 相互作用の有無の判定
AJM300 及び HCA2969 について、AJM300 単独投与時に対する AJM300 とリファンピシン併用投与時の $AUC_{(0-t)}$、C_{max} の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出する。両パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、薬物動態学的な相互作用はないと判断する。また、下表に示す参考パラメータについても同様の解析を実施する。ただし、T_{max} については、ノンパラメトリック検定を実施する。
解析対象（相互作用の有無の判定）
<table>
<tr><td>評価項目</td><td>AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc</td></tr>
<tr><td>パラメータ</td><td>【判定パラメータ】
HCA2969：$AUC_{(0-24)}$、C_{max}
【参考パラメータ】
AJM300：C_{max}、T_{max}、kel、$t_{1/2}$、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、
$AUC_{(0-\infty)}$、$MRT_{(0-t)}$、$MRT_{(0-\infty)}$、CL/F、Vd/F
HCA2969：T_{max}、kel、$t_{1/2}$、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$MRT_{(0-t)}$、$MRT_{(0-\infty)}$
M-I、M-II、HCA2969-gluc：T_{max}、C_{max}、kel、$t_{1/2}$、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、
$MRT_{(0-t)}$、$MRT_{(0-\infty)}$</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月 20 日（最初の患者の同意日）～20[redacted]年[redacted]月 15 日（最後の患者の検査・観察終了日）</td></tr>
</table>

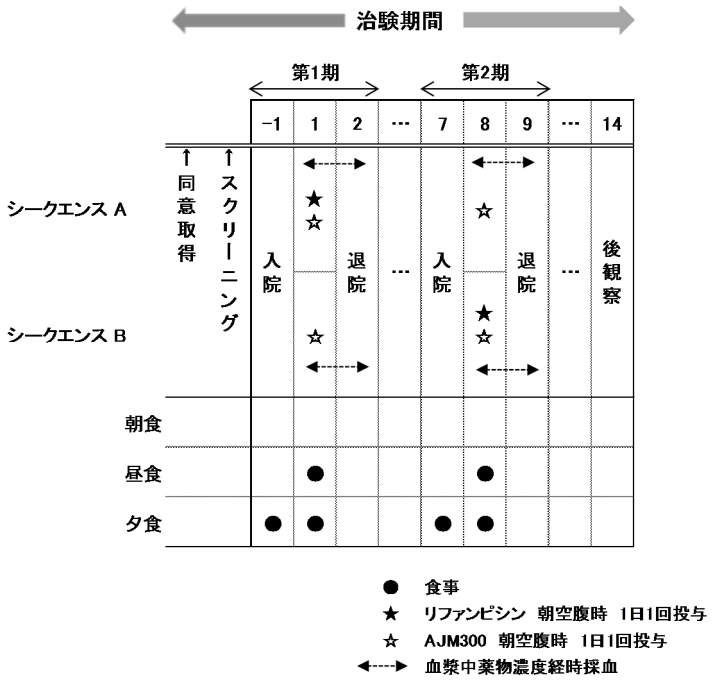


図 2.7.6.9-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.9-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

日付　【第1期】	−28d～−2d	−1d【−1d】	1d【1d】											2d【2d】		後観察
【第2期】		7d【−1d】	8d【1d】											9d【2d】		14d【7d】
時刻（目安）		18:00		8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	23:00	8:00	
各日内経過時間(h)①			投与前	0	0.5	1	1.5	2	4	6	8	10	12	15	朝	0	
AJM300投与後経過時間(h)		(144)		0	0.5	1	1.5	2	4	6	8	10	12	15		24	144
リファンピシン投与後経過時間(h)		(144)		0	0.5	1	1.5	2	4	6	8	10	12	15		24	144
同意取得	○															
適格性（選択除外基準）	○	○⑧	○⑨													
背景調査	○⑦	○⑧	○⑨													
免疫学的検査	○															
尿中薬物検査	○	○														
アルコール検査		○														
診察② （◄--►間の状態も聴取）	○◄	○◄	►○◄											► ○ ◄	►	○
バイタルサイン（体重）	○⑦	○														
バイタルサイン（体重以外）	○	○					○							○		○
心電図（12誘導心電図）	○	○					○							○		○
血液学的検査	○	○												○		○
血液生化学的検査	○	○												○		○
尿検査	○	○												○		○
入院・退院		入院◄													►退院	
留置針			◄											►		
食事③		夕食							昼食			夕食				
AJM300投与④				☆												
リファンピシン投与⑤				★												
血漿中薬物濃度		○⑩		○⑪	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の有無⑥ （◄--►間の状態も聴取）		◄	◄	◄												►
併用薬の有無⑥ （◄--►間の状態も聴取）	◄	◄	◄	◄												►

【】：各投与期ごとの投与日からの起算日
①小数点以下の0.5hは30minを示す。
②第1期退院から第2期入院時までの症状の有無についても聴取する。
③他の検査と食事が重なるポイントは、食事の前に検査を実施する。食事は常識的な速度で20分を目処に食べ終えるものとする。
④第1期及び第2期の両方で投与。
⑤シークエンスAでは第1期にのみ投与、シークエンスBでは第2期にのみ投与。
⑥有害事象及び併用薬は、第1期の治験薬投与後に発現した事象／併用した薬剤とする。ただし、観察は第1期治験薬投与前から行う。
⑦BMI、クレアチニンクリアランスを算出する。
⑧第1期の治験薬投与前日（−1d）のみ実施。
⑨第1期の治験薬投与1日目（1d）のみ実施。
⑩第1期の治験薬投与7日目（第2期の治験薬投与前日）のみ実施。
⑪起床時から治験薬投与前までに採血する。

2.7.6.9.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9-2 に示した。

同意を取得した 66 例のうち、不適格又は不採用となった 46 例を除く 20 例に対し、シークエンス A に 10 例、シークエンス B に 10 例を割付（無作為化）した。これらの 20 例が第 1 期及び第 2 期で治験薬を投与された。治験薬投与開始前中止例及び治験薬投与後の中止例はなく、全例が治験を完了した。したがって、第 1 期、第 2 期を併合したのべ被験者数は、AJM300 単独投与で 20 例、リファンピシン併用投与で 20 例であった。

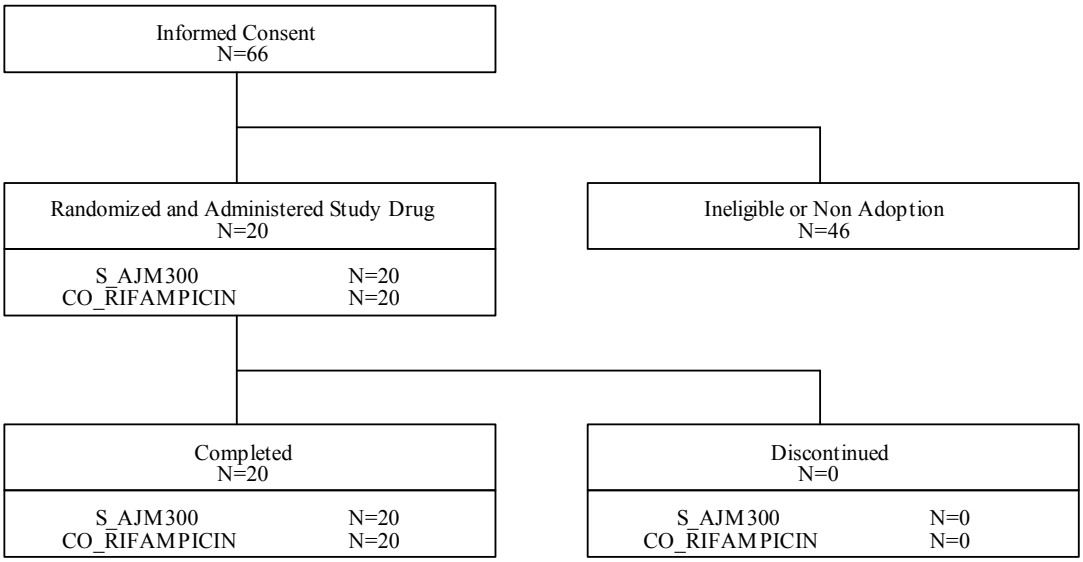


図 2.7.6.9-2　被験者の内訳

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）図 10.1-1

(2)　解析対象集団の構成

治験薬が 1 回以上投与された 20 例すべてを薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団に採用し、解析から除外した被験者はいなかった。

(3)　被験者背景

年齢は、シークエンス A 29.6±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、シークエンス B 25.8±6.7 歳であった。体重は、シークエンス A 64.36±8.21 kg、シークエンス B 64.07±4.46 kg であった。

(4)　薬物動態

AJM300 及び HCA2969 の血漿中薬物濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.9-3、図 2.7.6.9-4 に、血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）をそれぞれ表 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-4 に、薬物相互作用の検討結果をそれぞれ表 2.7.6.9-5、表 2.7.6.9-6 に示した。

AJM300 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比（併用投与/単独投与）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、薬物動態学的な相互作用はないと判断した。

AJM300 単独投与及びリファンピシン併用投与における血漿中 AJM300 濃度の C_{max} は、それぞれ 1048±846.8 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び 1974±1152 ng/mL で、また $AUC_{(0-t)}$ は、それぞれ 2583.0±1522.9 ng*h/mL 及び 5087.8±2626.0 ng*h/mL であり、いずれもリファンピシン併用投与により約 2 倍に増加した。

血漿中 AJM300 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比（90%信頼区間、以下同様）は、それぞれ 2.079（1.543～2.802）及び 2.024（1.532～2.673）であり、いずれも幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれなかったため、AJM300 はリファンピシンによる薬物動態的な相互作用を受けると判断した。

AJM300 単独投与及びリファンピシン併用投与における血漿中 HCA2969 濃度の C_{max} は、それぞれ 2620±1843 ng/mL 及び 11720±6098 ng/mL であり、リファンピシン併用投与により約 4.5 倍に増加した。また、$AUC_{(0-t)}$は、それぞれ 9849.9±4580.6 ng*h/mL 及び 55046.0±23427.8 ng*h/mL であり、リファンピシン併用投与により約 5.6 倍に増加した。

血漿中 HCA2969 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均の比は、それぞれ 4.783（3.641～6.285）及び 5.585（4.595～6.787）であり、いずれも幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれなかったため、HCA2969 はリファンピシンによる薬物動態的な相互作用を受けると判断した。

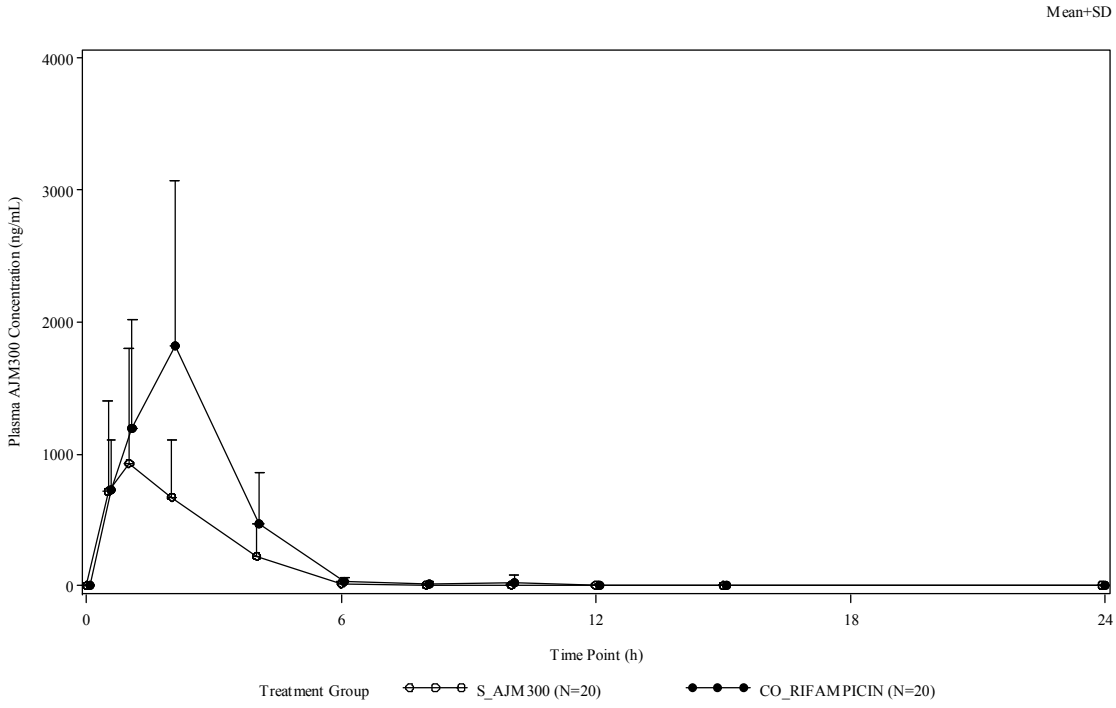


図 2.7.6.9-3　血漿中薬物濃度の推移図　AJM300

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）図 11.4-1

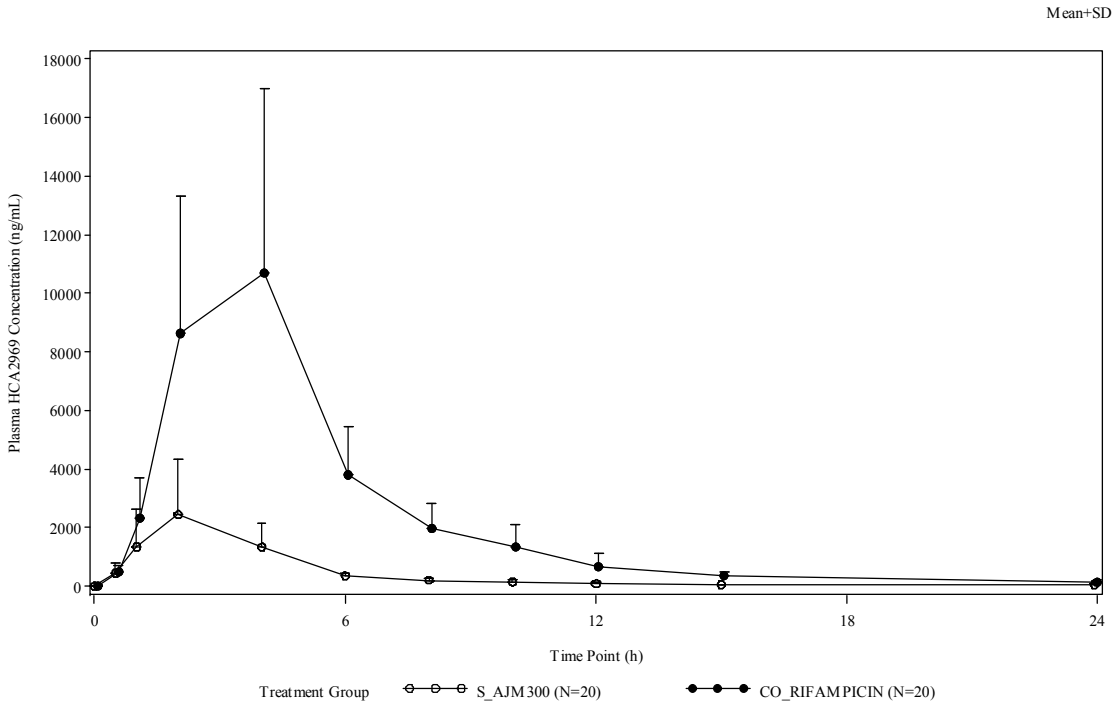


図 2.7.6.9-4　血漿中薬物濃度の推移図　HCA2969

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）図 11.4-1

表 2.7.6.9-3　血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）　AJM300

Item	Parameter	Statistics	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
AJM300	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Mean	1048	1974
		SD	846.8	1152
		CV	80.8	58.4
		Max	3180	4760
		Q3	1485	2620
		Median	709.5	1620
		Q1	453.0	1220
		Min	290	398
		Geometric Mean	803.4	1670
		95%CI Lower	572.7	1253
		95%CI Upper	1127	2227
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	20
		Mean	2583.0	5087.8
		SD	1522.9	2626.0
		CV	59.0	51.6
		Max	5939	11680
		Q3	3598.8	6449.0
		Median	2170.5	4794.2
		Q1	1303.0	3354.9
		Min	875	1286
		Geometric Mean	2199.1	4450.1
		95%CI Lower	1674.1	3432.7
		95%CI Upper	2888.7	5769.1

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-1

表 2.7.6.9-4　血漿中薬物濃度の要約統計量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$）　HCA2969

Item	Parameter	Statistics	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
HCA2969	C_{max}	N	20	20
	(ng/mL)	Mean	2620	11720
		SD	1843	6098
		CV	70.3	52.0
		Max	8270	30400
		Q3	3290	13600
		Median	1935	10600
		Q1	1350	7560
		Min	642	2650
		Geometric Mean	2170	10380
		95%CI Lower	1630	8133
		95%CI Upper	2889	13250
	$AUC_{(0-t)}$	N	20	20
	(ng*h/mL)	Mean	9849.9	55046.0
		SD	4580.6	23427.8
		CV	46.5	42.6
		Max	23858	118323
		Q3	11159.9	63841.8
		Median	8414.1	51594.0
		Q1	6921.0	41346.2
		Min	4311	20719
		Geometric Mean	9051.3	50548.0
		95%CI Lower	7477.7	41286.2
		95%CI Upper	10956.1	61887.5

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-1

表 2.7.6.9-5　薬物相互作用の検討結果　AJM300

Item	Parameter		S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
AJM300	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	6.689	7.421
		Logarithmic SD	0.723	0.615
		Estimates of Difference (Treatment Group)		0.732
		Standard Error of Difference		0.172
		90%CI Lower of Difference		0.434
		90%CI Upper of Difference		1.030
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		2.079
		90%CI Lower of Ratio		1.543
		90%CI Upper of Ratio		2.802
		p-value (Treatment Group)		0.0005
		p-value (Sequence)		0.6964
		p-value (Period)		0.4460
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	7.696	8.401
		Logarithmic SD	0.583	0.555
		Estimates of Difference (Treatment Group)		0.705
		Standard Error of Difference		0.161
		90%CI Lower of Difference		0.426
		90%CI Upper of Difference		0.983
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		2.024
		90%CI Lower of Ratio		1.532
		90%CI Upper of Ratio		2.673
		p-value (Treatment Group)		0.0004
		p-value (Sequence)		0.4883
		p-value (Period)		0.5260

Log_e(Pharmacokinetic Parameter)=μ+Treatment Group+Sequence+Period+Subject+ε

Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-2

表 2.7.6.9-6　薬物相互作用の検討結果　HCA2969

Item	Parameter		S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
HCA2969	C_{max} (ng/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	7.683	9.248
		Logarithmic SD	0.612	0.521
		Estimates of Difference (Treatment Group)		1.565
		Standard Error of Difference		0.157
		90%CI Lower of Difference		1.292
		90%CI Upper of Difference		1.838
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		4.783
		90%CI Lower of Ratio		3.641
		90%CI Upper of Ratio		6.285
		p-value (Treatment Group)		<.0001
		p-value (Sequence)		0.9357
		p-value (Period)		0.3568
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	N	20	20
		Logarithmic Mean	9.111	10.831
		Logarithmic SD	0.408	0.432
		Estimates of Difference (Treatment Group)		1.720
		Standard Error of Difference		0.112
		90%CI Lower of Difference		1.525
		90%CI Upper of Difference		1.915
		Estimates of Ratio after Inverse Logarithmic Conversion (Treatment Group)		5.585
		90%CI Lower of Ratio		4.595
		90%CI Upper of Ratio		6.787
		p-value (Treatment Group)		<.0001
		p-value (Sequence)		0.6548
		p-value (Period)		0.2907

Log_e(Pharmacokinetic Parameter)=μ+Treatment Group+Sequence+Period+Subject+ε
Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 11.4-2

（5） 安全性

1） 有害事象

① 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-7 に示した。

有害事象の発現例数は、AJM300 単独投与群で 1/20 例（5.0%）、リファンピシン併用投与群で 5/20 例（25.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数は、AJM300 単独投与群で 1/20 例（5.0%）、リファンピシン併用投与群で 1/20 例（5.0%）であった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-7　有害事象の要約

Item	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
Number of Subject (N)	20	20
Adverse Events	1(5.0)	5(25.0)
Adverse Events Related to Study Drug	1(5.0)	1(5.0)
Adverse Events Related to Rifampicin	---	2(10.0)
Death	0(0.0)	0(0.0)
Serious Adverse Events	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0(0.0)	0(0.0)
Significant Adverse Events	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 12.2-1

② 因果関係別有害事象

有害事象を表2.7.6.9-8に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表2.7.6.9-9に示した。

いずれかの投与群で発現した有害事象は、AJM300 単独投与群で Nausea【悪心】1/20 例（5.0%）、リファンピシン併用投与群で Blood bilirubin increased【血中ビリルビン増加】2/20 例（10.0%）、C-reactive protein increased【C-反応性蛋白増加】2/20 例（10.0%）及び Viral upper respiratory tract infection【ウイルス性上気道感染】1/20 例（5.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、AJM300 単独投与群で Nausea【悪心】1/20 例（5.0%）、リファンピシン併用投与群で Viral upper respiratory tract infection【ウイルス性上気道感染】1/20 例（5.0%）であった。

リファンピシン併用投与群で相互作用薬との因果関係が否定できない有害事象は、Blood bilirubin increased【血中ビリルビン増加】2/20 例（10.0%）であった。

表 2.7.6.9-8　有害事象

SOC　PT	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
Number of Subject (N)	20	20
Total	1(5.0)	5(25.0)
Infections and infestations	0	1(5.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	1(5.0)
Gastrointestinal disorders	1(5.0)	0
Nausea	1(5.0)	0
Investigations	0	4(20.0)
Blood bilirubin increased	0	2(10.0)
C-reactive protein increased	0	2(10.0)

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.20.0
Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 12.2-2

表 2.7.6.9-9　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

SOC　PT	S_AJM300	CO_RIFAMPICIN
Number of Subject (N)	20	20
Total	1(5.0)	1(5.0)
Infections and infestations	0	1(5.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	1(5.0)
Gastrointestinal disorders	1(5.0)	0
Nausea	1(5.0)	0

例数（%）
Dictionary：MedDRA/J Ver.20.0
Source：AJM300/CP8 総括報告書（5.3.3.4-2）表 12.2-3

③　有害事象の器官別大分類

いずれかの投与群で発現した有害事象の器官別大分類は、AJM300 単独投与群で Gastrointestinal disorders【胃腸障害】1/20 例（5.0%）であり、リファンピシン併用投与群で Investigations【臨床検査】4/20 例（20.0%）及び Infections and infestations【感染症および寄生虫症】1/20 例（5.0%）であった。

いずれかの投与群で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類は、AJM300 単独投与群で Gastrointestinal disorders【胃腸障害】1/20 例（5.0%）であり、リファンピシン併用投与群で Infections and infestations【感染症および寄生虫症】1/20 例（5.0%）であった。

リファンピシン併用投与群で発現した相互作用薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類は、Investigations【臨床検査】2/20 例（10.0%）であった。

④　程度別有害事象

いずれの投与群においても発現した有害事象はすべて軽度であり、中等度及び重度の事象は認められなかった。

2）　臨床検査

リファンピシン併用投与群の総ビリルビンは、スクリーニング時 0.87±0.31（0.80） mg/dL【平均値±標準偏差（中央値）、以下同様】、治験薬投与 1 日前 0.88±0.24（0.85） mg/dL、投与後 2 日目 1.75±0.47（1.65） mg/dL 及び投与後 7 日目 0.66±0.18（0.60） mg/dL で、投与後 2 日目に増加が認められたが、7 日目には投与前値となった。この一過的な上昇は、リファンピシンの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用に基づく変化と考えられた。その他の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3）　バイタルサイン及び心電図

臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。

2.7.6.9.3　結論

- OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を有する薬剤と AJM300 の併用は、血中 HCA2969 の曝露量を増加させ、AJM300 の薬理作用を増強させる可能性が示唆された。
- 今回検討した用法・用量において、AJM300 とリファンピシンの併用時の忍容性は許容できるものと考えられた。

2.7.6.10 国内第 I 相試験（AJM300/CP6）

〔添付資料 5.3.4.1-1（評価）〕

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

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	AJM300 QT/QTc 評価試験 ―健康成人男女を対象とした AJM300 及び MFLX 投与による QT/QTc 間隔の検討―
治験の目的	日本人健康成人男女を対象に、AJM300、プラセボを空腹時に単回経口投与し、MFLX を陽性対照薬として、AJM300 の 480 mg、960 mg 及び MFLX 400 mg の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を二重盲検比較試験にて確認する。また、薬物動態及び安全性についても併せて検討する。
治験の種類	単回投与 無作為化二重盲検 プラセボ対照 実薬比較対照 4 群 4 期クロスオーバー試験
対象	日本人健康成人男性及び女性
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 歳未満の日本人健康成人男性及び女性 2.BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 3.診察所見、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ず、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加に問題がないと判定された者 4.自主的に治験への参加を希望した者で、同意能力を有し、本人による治験参加の同意が文書で得られた者 除外基準： 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.上部消化管障害の既往歴、現病歴のある者 3.薬物アレルギーの既往歴のある者 4.HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、HIV 抗原・抗体検査が陽性の者 5.薬物中毒、アルコール中毒の既往歴、現病歴のある者 6.治験薬投与開始前 2 日以内にアルコールを摂取した者 7.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） 8.治験薬投与開始前 7 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 9.治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた者 10.男性で治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、女性で治験薬投与開始前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の献血をした者、1 ヵ月以内に 200 mL 以上の献血をした者、若しくは 2 週間以内に成分献血をした者 11.治験薬投与開始前 7 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 12.治験薬投与開始前 14 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 13.妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、治験期間中に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊に合意できない女性（女性については妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） 14.スクリーニング時及び第 1 期の入院日（-2 日目）の検査で白血球数が 4000 /μL 以下の者 15.治験薬投与開始前 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）

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択基準及び除外基準</td><td>16.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
17.血清クレアチニン値が施設基準値を逸脱する者
18.先天性 QT 延長症候群の家族歴、水泳中に失神発作を起こした経験、又は何らかの失神若しくは意識消失の既往歴がある者
19.てんかんなどの痙攣性疾患の既往歴、現病歴を有する者
20.スクリーニング時及び第 1 期の入院日（-2 日目）の検査で脈拍数が 40 拍／分未満又は 100 拍／分以上の者
21.血清中カルシウム、カリウム、マグネシウム、無機リン濃度の異常を認める者
22.スクリーニング時の心電図の調査により、QT 間隔の著明な延長、又は QTcF 間隔の 3 回連続測定における平均値が＞450 msec（心電計固有の機械読み取り値）の者
23.スクリーニング時の心電図の調査により、QT 間隔測定に不適切な心電図波形形状を認める者
24.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</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>［計画時］48 例（男性：24 例、女性：24 例）
［解析時］48 例（男性：24 例、女性：24 例）</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>AJM300 治験薬 120 mg 錠
AJM300 治験薬 120 mg 錠プラセボ（外観（形状、色等）及びにおい等で AJM300 治験薬 120 mg 錠と識別困難）
MFLX 塩酸塩錠 400 mg
陽性対照薬である MFLX の盲検化のために、「MFLX 400 mg 錠」又は「AJM300 プラセボ錠（MFLX 400 mg 錠と外観は異なるが、重量及び形状は類似している）」をサイズ 00 号の不透明なゼラチンカプセルに封入して用いる。</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>以下の組み合わせの治験薬を、空腹時に 1 日 1 回単回経口投与する。クロスオーバーにて、4 つの Treatment（AJM300 480 mg、AJM300 960 mg、MFLX、プラセボ）を同一被験者に実施する。

<table>
<tr><th rowspan="2">Treatment</th><th colspan="4">投与量</th><th rowspan="2">例数</th></tr>
<tr><th>AJM300
120 mg 錠</th><th>AJM300
プラセボ錠</th><th>MFLX 400 mg 錠
（カプセル入り※）</th><th>AJM300 プラセボ錠
（カプセル入り※）</th></tr>
<tr><td>AJM300
480 mg</td><td>4 錠</td><td>4 錠</td><td>－</td><td>1 錠</td><td rowspan="4">48 例（4 群 4 期クロスオーバー）</td></tr>
<tr><td>AJM300
960 mg</td><td>8 錠</td><td>－</td><td>－</td><td>1 錠</td></tr>
<tr><td>MFLX</td><td>－</td><td>8 錠</td><td>1 錠</td><td>－</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>－</td><td>8 錠</td><td>－</td><td>1 錠</td></tr>
</table>
※サイズ 00 号の不透明なゼラチンカプセルに封入する。

全 4 シークエンスの Williams design とし、各シークエンスに 12 例（男性 6 例、女性 6 例）を組み込む。以下に、Williams design の一例を示す。

<table>
<tr><th>シークエンス</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th><th>第 4 期</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>1</td><td>AJM300
480 mg</td><td>プラセボ</td><td>AJM300　960 mg</td><td>MFLX</td><td>12 例</td></tr>
<tr><td>2</td><td>AJM300
960 mg</td><td>AJM300　480 mg</td><td>MFLX</td><td>プラセボ</td><td>12 例</td></tr>
<tr><td>3</td><td>MFLX</td><td>AJM300　960 mg</td><td>プラセボ</td><td>AJM300　480 mg</td><td>12 例</td></tr>
<tr><td>4</td><td>プラセボ</td><td>MFLX</td><td>AJM300　480 mg</td><td>AJM300　960 mg</td><td>12 例</td></tr>
</table>

被験薬投与量
AJM300 の投与量－反応関係を明らかにするため、1 回あたりの予想臨床投与量である 480 mg に加え、それを超える曝露が期待される 960 mg を投与し、QT／QTc 間隔延長を検討することとした。なお、「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―（治験実施計画書番号：AJM300/CP3）」にて、480 mg から 960 mg へ投与量を増加しても、C_{max}、AUC の曝露の増加は投与量比より低いことが明らかとなっており、投与量－反応関係を検討する上で、960 mg を超えた投与量を用いる意義は低いと判断し、960 mg を上限の投与量とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
投与量・投与方法	陽性対照薬投与量 陽性対照を投与することにより、QT/QTc 延長の検出能力を示すことができる。海外では、陽性対照として MFLX 400mg／回は汎用され、かつ安全性上の懸念が非常に少ない薬物として認知されており、本治験でも MFLX を採用した。MFLX は ΔΔQTcF 間隔を 11.1 msec（両側 90%信頼区間：7.5, 14.7）延長し、ガイドラインの要求を満たす薬剤であることが示されている。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.10-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.10-2 に示した。
評価項目	薬力学： ・心電図 薬物動態： ・血漿中薬物濃度（AJM300、HCA2969、M-I、M-II、MFLX） ・代謝物の検索（参考評価）AJM300 の未知の代謝物（HCA2969-gluc を含む） PK/PD： ・心電図 ・血漿中薬物濃度（AJM300、HCA2969、M-I、M-II、MFLX） 安全性： ・診察 ・バイタルサイン ・心電図 ・血液学的検査 ・血液生化学的検査 ・尿検査 ・有害事象
主な解析手法	薬力学： 1.　薬力学パラメータ ・心電図間隔（QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、QTcI 間隔、QTcSS 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔）及び心拍数 ・各期投与日の 0 時間の心電図間隔をベースラインとし、QT 間隔及び QTc 間隔についてベースラインとの差（変化量）を算出する（ΔQT 間隔、ΔQTcB 間隔、ΔQTcF 間隔、ΔQTcI 間隔、ΔQTcSS 間隔） ・AJM300 及び MFLX 投与時の ΔQT 間隔及び ΔQTc 間隔とプラセボ投与時の各時点の ΔQT 間隔及び ΔQTc 間隔の差を算出する（ΔΔQT 間隔、ΔΔQTcB 間隔、ΔΔQTcF 間隔、ΔΔQTcI 間隔、ΔΔQTcSS 間隔） ※：QTc 間隔：QT 間隔を RR 間隔にて補正したもの。本治験では以下の補正方法を用いる。 QTcB 間隔：Bazett 補正法　$QTcB = QT/RR^{0.5}$ QTcF 間隔：Fridericia 補正法　$QTcF = QT/RR^{0.33}$ QTcI 間隔：$QTcI = QT/RR^{B}$: $lnQT = lnA + B \cdot lnRR$ 被験者ごとに B を求め、補正を行う。 QTcSS 間隔：$QTcSS = QT/RR^{B}$: $lnQT = lnA + B \cdot lnRR$ B は QTcI で求めた被験者ごとの中央値を用いる。 2.　薬力学パラメータの要約 薬力学パラメータの時点ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出する。 3.　薬力学パラメータの統計解析 QTc 間隔及び QT 間隔は算出値を用いて、以下の統計解析を行う。 主解析 各時点の ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間を、MFLX については両側 90%信頼区間を治験薬別に算出する。 副解析 ・各時点の ΔΔQTc 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を性別に算出する。 ・中心傾向の解析として、各被験者の T_{max} と同じ時点での ΔΔQTc 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を治験薬別、及び治験薬別・性別に算出する。 ・中心傾向の解析として、各時点での ΔΔQTc 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を治験薬別及び治験薬別・性別に算出する。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
主な解析手法	・カテゴリカル解析として QTc 間隔の投与後の値が＞450 msec、＞480 msec、＞500 msec のカテゴリ及び ΔQTc 間隔の絶対値が＞30 msec、＞60 msec のカテゴリに該当した被験者数及び割合を治験薬別及び治験薬別・性別に算出する。 ・QTc 間隔及び心拍数の平均値の経時推移図を治験薬別及び治験薬別・性別に作成する。 ・ΔQTc 間隔の平均値の経時推移図を治験薬別及び治験薬別・性別に作成する。 ・ΔΔQTc 間隔の平均値の経時推移図を治験薬別及び治験薬別・性別に作成する。 ・T_{max} における ΔQTc 間隔について、投与順序、時期、薬剤を固定効果、被験者を変量効果、投与前日の T_{max} と同時刻の ΔQTc 間隔、性別を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより ΔΔQTc 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を算出する。同時に、性別の効果、時期効果及び持ち越し効果について確認する。 ・以下、QT 間隔についても QTc 間隔と同様に解析する。 a. 各時点の ΔΔQT 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を治験薬別・性別に算出する。 b. 中心傾向の解析として、各被験者の T_{max} と同じ時点での ΔΔQT 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を治験薬別及び治験薬別・性別に算出する。 c. 中心傾向の解析として、各時点での ΔΔQT 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を治験薬別及び治験薬別・性別に算出する。 d. カテゴリカル解析として QT 間隔の投与後の値が＞450 msec、＞480 msec、＞500 msec のカテゴリ及び ΔQT 間隔の絶対値が＞30 msec、＞60 msec のカテゴリに該当した被験者数及び割合を治験薬別及び治験薬別・性別に算出する。 e. QT 間隔及び心拍数の平均値の経時推移図を治験薬別及び治験薬別・性別に作成する。 f. ΔQT 間隔の平均値の経時推移図を治験薬別及び治験薬別・性別に作成する。 g. ΔΔQT 間隔の平均値の経時推移図を治験薬別及び治験薬別・性別に作成する。 h. T_{max} における ΔQT 間隔について、投与順序、時期、薬剤を固定効果、被験者を変量効果、投与前日の T_{max} と同時刻の ΔQT 間隔、性別を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより ΔΔQT 間隔の点推定値及び AJM300 については片側 95%信頼区間の上限値を、MFLX については両側 90%信頼区間を算出する。同時に、性別の効果、時期効果及び持ち越し効果について確認する。 ※：治験薬別とは ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔では、AJM300 480 mg、AJM300 960 mg、MFLX の解析を行う。 それ以外では、AJM300 480 mg、AJM300 960 mg、MFLX 及びプラセボの解析を行う。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	最初の患者の同意日：20[redacted]年[redacted]月 17 日 最後の患者の検査・観察終了日：20[redacted]年[redacted]月 9 日

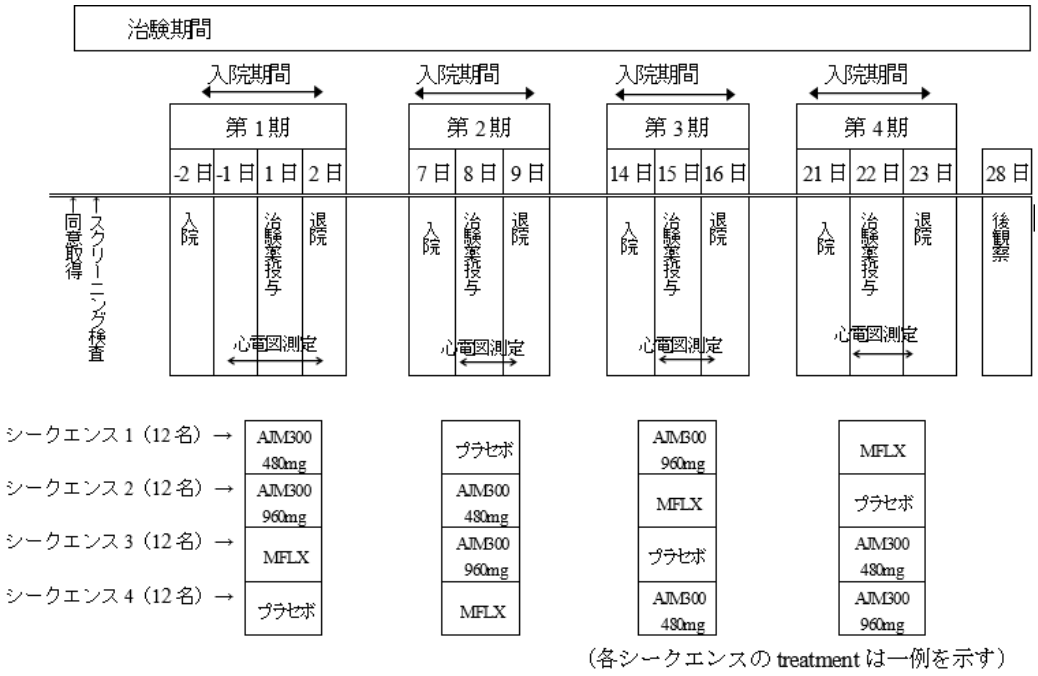


図 2.7.6.10-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.10-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

	スクリーニング																										後観察
日付 【1期】	−28d	−2d 【−2d】		−1d 【−1d】										1d 【1d】											2d 【2d】			
【2期】	～−3d	7d 【−1d】												8d 【1d】											9d 【2d】			
【3期】		14d 【−1d】												15d 【1d】											16d 【2d】			
【4期】		21d 【−1d】												22d 【1d】											23d 【2d】			28d
時刻(目安)			19:00	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00		9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00		9:00		
各日内経過時間				0	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	朝食前	0		
投与後経過時間															0	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12		24		
同意	○																											
選択除外基準	○	○①												○①														
背景	○	○①																										
免疫学的検査	○																											
尿中薬物検査/妊娠検査②	○	○																										
アルコール検査		○																										
診察③ （◄--► 間の状態も聴取）	○	○												○											○			○
バイタルサイン	○④	○																							○			○
血液学的検査	○	○																								○		○
血液生化学検査	○	○																								○		○
尿検査	○	○																							○			○
入院・退院		入院 ◄																								► 退院		
食事⑤			夕食						昼食			夕食								昼食			夕食			朝食		
治験薬投与															★⑥													
心電図⑥⑧	○	○		○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦		○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦	○⑦		○⑦		○
血漿中薬物濃度測定⑧														○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		
有害事象の有無		◄																									►	
併用薬の有無	◄																										►	

①第1期のみ実施する。
②妊娠検査は女性のみ実施する。
③前回実施以降の症状の有無についても聴取する。
④BMIを算出する。
⑤他の検査と食事が重なるポイントは、食事の前に検査を実施する。
⑥治験薬投与と心電図が重なるポイントは、心電図の測定を先に実施する。
⑦心電図解析機関にて心電図の解析を実施する。
⑧心電図と血漿中薬物濃度の測定が重なるポイントでは、心電図の測定を先に実施する。

2.7.6.10.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-2 に示した。

48 例が無作為化され、治験薬が投与された。第 1 期の治験薬投与終了後に 3 例【MFLX 投与 2 例、プラセボ投与 1 例】、第 2 期の治験薬投与終了後に 1 例（MFLX 投与）が治験を中止し、44 例が第 4 期までのすべての治験薬を投与した。第 4 期の治験薬投与終了後に 1 例（AJM300 960 mg 投与）が治験を中止し、43 例が治験を完了した。

同意取得例数
N=99

不適格または不採用例数
N=51

無作為化例数
N=48

治験薬投与例数		治験薬投与後中止例数	休薬例数	治験当該期完了例数
N=48				
第1期	N=48	N=3※	-	N=45
第2期	N=45	N=1	N=0	N=44
第3期	N=44	N=0	N=0	N=44
第4期	N=44	N=1	-	N=43

シークエンス	期	治験薬	治験薬投与例数	治験薬投与後中止例数	休薬例数	治験当該期完了例数
1	第1期	プラセボ	N=12	N=1	-	N=11
	第2期	AJM300 480mg	N=11	N=0	N=0	N=11
	第3期	MFLX	N=11	N=0	N=0	N=11
	第4期	AJM300 960mg	N=11	N=1	-	N=10
2	第1期	AJM300 480mg	N=12	N=0	-	N=12
	第2期	AJM300 960mg	N=12	N=0	N=0	N=12
	第3期	プラセボ	N=12	N=0	N=0	N=12
	第4期	MFLX	N=12	N=0	-	N=12
3	第1期	AJM300 960mg	N=12	N=0	-	N=12
	第2期	MFLX	N=12	N=1	N=0	N=11
	第3期	AJM300 480mg	N=11	N=0	N=0	N=11
	第4期	プラセボ	N=11	N=0	-	N=11
4	第1期	MFLX	N=12	N=2※	-	N=10
	第2期	プラセボ	N=10	N=0	N=0	N=10
	第3期	AJM300 960mg	N=10	N=0	N=0	N=10
	第4期	AJM300 480mg	N=10	N=0	-	N=10

治験薬投与完了例数
N=44

※第 2 期入院時検査で中止基準に該当した 1 例を含む

図 2.7.6.10-2 被験者の内訳

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 10.1-1

(2) 解析対象集団の構成

治験薬が投与された 48 例がすべての解析対象集団（安全性解析対象集団、薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び PK／PD 解析対象集団）に採用された。各治験薬が投与された症例数は、AJM300 480 mg 投与 44 例、AJM300 960 mg 投与 45 例、MFLX 投与 47 例、プラセボ投与 45 例であった。

(3) 被験者背景

年齢は、男性 33.0±8.5 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、女性 33.7±8.7 歳であったが、年齢構成において、女性は 30 歳以上 40 歳未満の比率が 16.7%（4/24 例）と低く、40 歳以上 46 歳未満の比率が 41.7%（10/24 例）と高い傾向にあった。体重は、男性 63.35±5.76 kg、女性 52.84±4.56 kg であった。BMI は、男性 21.46±1.59 kg/m^2、女性 21.35±1.42 kg/m^2 であり、ほぼ同じであった。

(4) 薬力学

1) 薬力学パラメータ

① 主解析

AJM300 の 480 mg、960 mg、MFLX を単回経口投与したときの ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間（AJM300 は片側 95%信頼区間の上限値、MFLX は両側 90%信頼区間）を表 2.7.6.10-3 に示した。

AJM300 480 mg 投与及び 960 mg 投与における ΔΔQTcF 間隔の点推定値の最大値はそれぞれ -0.6 msec（8 時間：投与後経過時間、以下同様）、1.2 msec（8 時間）であり、片側 95%信頼区間の上限値の最大値はそれぞれ 2.2 msec（8 及び 10 時間）、4.1 msec（6 時間）であった。AJM300 投与においては、ΔΔQTcF 間隔の片側 95%信頼区間の上限値の最大値はいずれも 10 msec を下回り、AJM300 は QTcF 間隔に影響しないことが示された。

一方、MFLX 投与における ΔΔQTcF 間隔の点推定値の最大値は 12.1 msec（2 時間）であった。両側 90%信頼区間の下限値の最大値は 9.2 msec（2 時間）であり、MFLX 投与後 0.5 時間から 10 時間まで両側 90%信頼区間の下限値は 5 msec 以上で推移した。このことから、陽性対照薬の MFLX は QTcF 間隔を 5 msec 以上延長させることが示された。

表 2.7.6.10-3　ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間

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

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

②　中心傾向の解析

各被験者の T_{max} と同じ時点での ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間（AJM300 は片側 95%信頼区間の上限値、MFLX は両側 90%信頼区間）を治験薬別に算出し、中心傾向について検討した結果を表 2.7.6.10-4 に示した。

AJM300 480 mg 投与及び 960 mg 投与における T_{max} と同じ時点での ΔΔQTcF 間隔の点推定値はそれぞれ-2.2 msec、0.3 msec であった。95%信頼区間の上限値はそれぞれ 0.8 msec、2.8 msec であ

り、いずれも 10 msec を下回った。一方、MFLX 投与における ΔΔQTcF 間隔の点推定値は 12.8 msec であった。両側 90%信頼区間の下限値は 10.1 msec であり、5 msec 以上を示した。

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

表 2.7.6.10-4　T_{max} と同じ時点での ΔΔQTcF 間隔の点推定値及び信頼区間

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

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

③　カテゴリカル解析

QTcF 間隔の投与後のそれぞれの値が＞450 msec、＞480 msec、＞500 msec のカテゴリ、及び ΔQTcF 間隔の絶対値が＞30 msec、＞60 msec のカテゴリに該当した被験者数及び割合を治験薬別に検討した結果を表 2.7.6.10-5、表 2.7.6.10-6 に示した。

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

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

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

表 2.7.6.10-5　QTcF 間隔のカテゴリカル解析

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

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

表 2.7.6.10-6　ΔQTcF 間隔のカテゴリカル解析

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

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

(5)　薬物動態

1)　薬物動態パラメータ

AJM300 の 480 mg、960 mg、MFLX を単回経口投与したときの AJM300、HCA2969、M-I、M-II、HCA2969-gluc 及び MFLX の血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6.10-3、図 2.7.6.10-4、図 2.7.6.10-5、図 2.7.6.10-6、図 2.7.6.10-7、図 2.7.6.10-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7、表 2.7.6.10-8、表 2.7.6.10-9、表 2.7.6.10-10 に示した。

男女の体格差を考慮し、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}については体表面積及び体重による補正を行った。なお、本治験開始後に HCA2969-gluc の血漿中での保存安定期間が見直され、35 日間となった。このため、測定日に採血後 35 日を経過している検体の測定を行わなかったため、HCA2969-gluc については測定時点で血漿中での安定性が確認されている 770 検体の測定データを用いて薬物動態を検討した。

AJM300 の C_{max} は、AJM300 480 mg 投与 472.577±281.760 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、AJM300 960 mg 投与 607.402±388.274 ng/mL であった。体重補正した C_{max} は、AJM300 480 mg 投与の男性 22.247±15.158 μg/mL·kg、AJM300 480 mg 投与の女性 32.237±13.688 μg/mL·kg、AJM300 960 mg 投与の男性 29.891±22.274 μg/mL·kg、AJM300 960 mg 投与の女性 39.112±18.916 μg/mL·kg

であり、体重補正した女性の C_{max} は男性に比べ約 1.3～1.4 倍であった。体表面積補正した C_{max} もほぼ同様の結果であった。AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与 1072.371±643.587 ng･hr/mL、AJM300 960 mg 投与 1630.180±1142.787 ng･hr/mL であった。体重補正した AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与の男性 49.201±36.566 μg･hr/mL･kg、AJM300 480 mg 投与の女性 74.068±27.108μg･hr/mL･kg、AJM300 960 mg 投与の男性 78.222±63.669 μg･hr/mL･kg、AJM300 960 mg 投与の女性 106.990±59.933 μg･hr/mL･kg であり、体重補正した女性の AUC_{last} は男性に比べ約 1.4～1.5 倍であった。体表面積補正した AUC_{last} もほぼ同様の結果であった。

HCA2969 の C_{max} は、AJM300 480 mg 投与 1459.372±744.451 ng/mL、AJM300 960 mg 投与 2143.911±1002.945 ng/mL であった。体重補正した C_{max} は、AJM300 480 mg 投与の男性 70.253±36.150 μg/mL･kg、AJM300 480 mg 投与の女性 98.115±37.680 μg/mL･kg、AJM300 960 mg 投与の男性 112.608±50.700 μg/mL･kg、AJM300 960 mg 投与の女性 132.839±58.198 μg/mL･kg であり、体重補正した女性の C_{max} は男性に比べ約 1.2～1.4 倍であった。体表面積補正した C_{max} もほぼ同様の結果であった。AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与 5280.014±2250.263 ng･hr/mL、AJM300 960 mg 投与 8002.352±3493.033 ng･hr/mL であった。体重補正した AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与の男性 267.105±106.832 μg･hr/mL･kg、AJM300 480 mg 投与の女性 345.057±123.354 μg･hr/mL･kg、AJM300 960 mg 投与の男性 421.893±178.742 μg･hr/mL･kg、AJM300 960 mg 投与の女性 494.699±200.802 μg･hr/mL･kg であり、体重補正した女性の AUC_{last} は男性に比べ約 1.2～1.3 倍であった。体表面積補正した AUC_{last} もほぼ同様の結果であった。

M-I の C_{max} は、AJM300 480 mg 投与 31.249±24.935 ng/mL、AJM300 960 mg 投与 33.372±23.092 ng/mL であった。AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与 63.698±53.690 ng･hr/mL、AJM300 960 mg 投与 78.877±61.592 ng･hr/mL であった。

M-II の C_{max} は、AJM300 480 mg 投与 142.395±73.950 ng/mL、AJM300 960 mg 投与 173.393±75.557 ng/mL であった。AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与 580.799±281.319 ng･hr/mL、AJM300 960 mg 投与 740.019±331.964 ng･hr/mL であった。

HCA2969-gluc の C_{max} は、AJM300 480 mg 投与 571.343±361.403 ng/mL、AJM300 960 mg 投与 787.629±385.452 ng/mL であった。AUC_{last} は、AJM300 480 mg 投与 1685.757±912.757 ng･hr/mL、AJM300 960 mg 投与 2661.212±1268.631 ng･hr/mL であった。

MFLX の C_{max} は、3806.087±951.848 ng/mL であった。体重補正した C_{max} は、男性 203.438±38.615 μg/mL･kg、女性 233.125±42.929 μg/mL･kg であり、体重補正した女性の C_{max} は男性に比べ約 1.1 倍であった。体表面積補正した C_{max} もほぼ同様の結果であった。AUC_{last} は、42561.348±8859.628 ng･hr/mL であった。体重補正した AUC_{last} は、男性 2303.163±295.161 μg･hr/mL･kg、女性 2580.949±365.776 μg･hr/mL･kg であり、体重補正した女性の AUC_{last} は男性に比べ約 1.1 倍であった。体表面積補正した AUC_{last} もほぼ同様の結果であった。

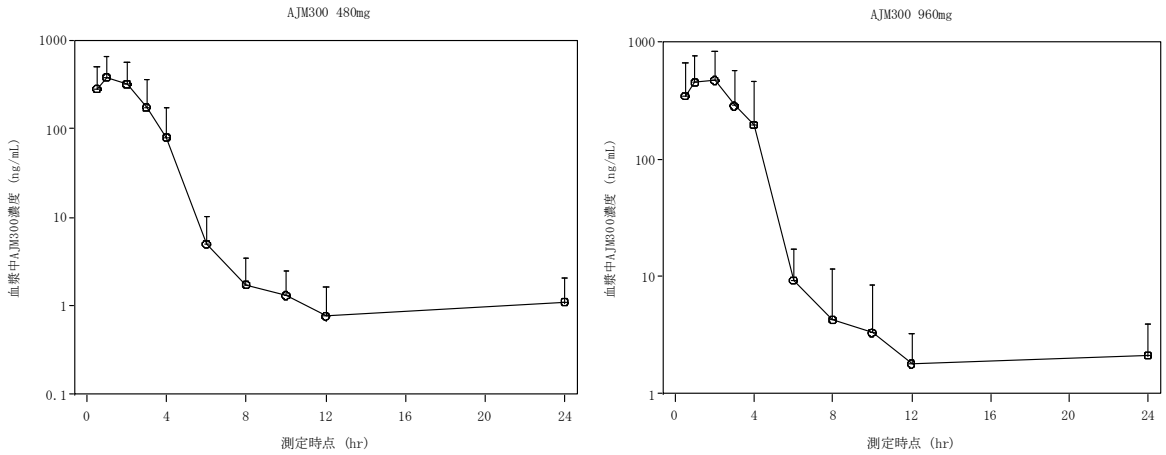


図 2.7.6.10-3　血漿中 AJM300 濃度推移（常用対数スケール）

平均値＋標準偏差

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

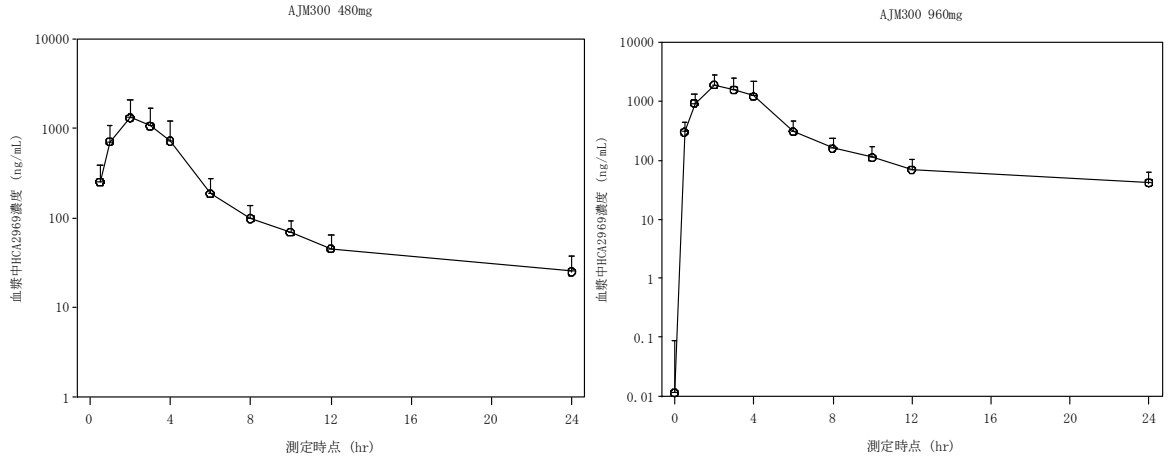


図 2.7.6.10-4　血漿中 HCA2969 濃度推移（常用対数スケール）

平均値＋標準偏差

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

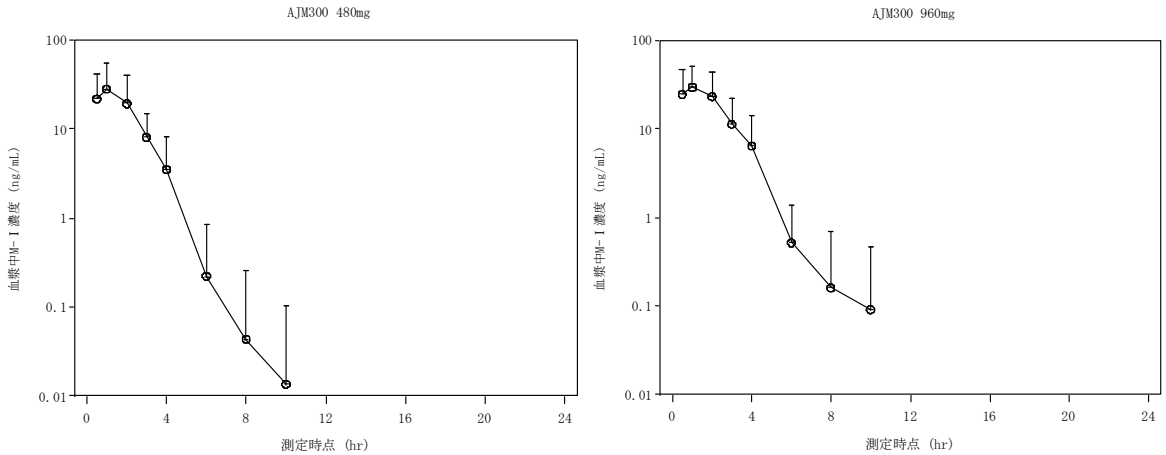


図 2.7.6.10-5　血漿中 M-I 濃度推移（常用対数スケール）

平均値＋標準偏差

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

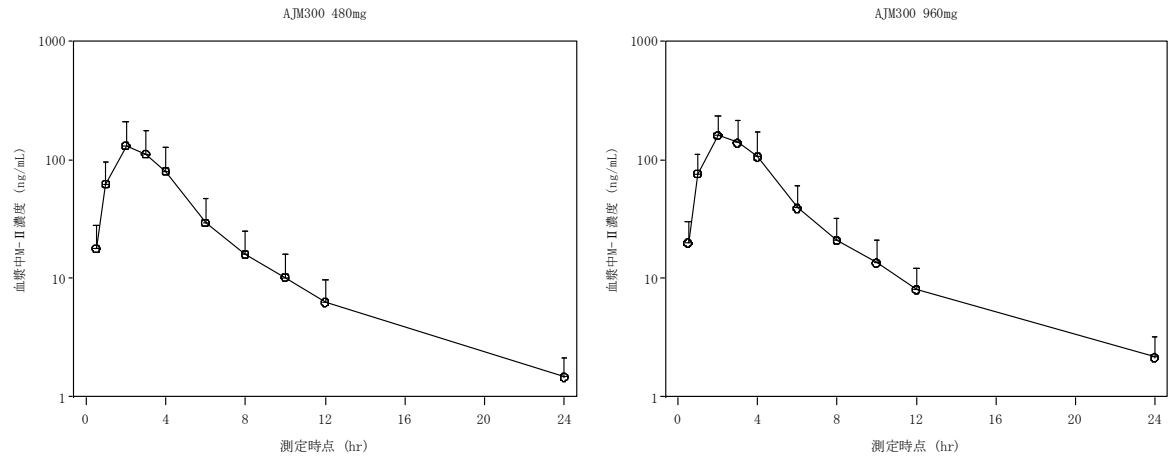


図 2.7.6.10-6　血漿中 M-II 濃度推移（常用対数スケール）

平均値＋標準偏差

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

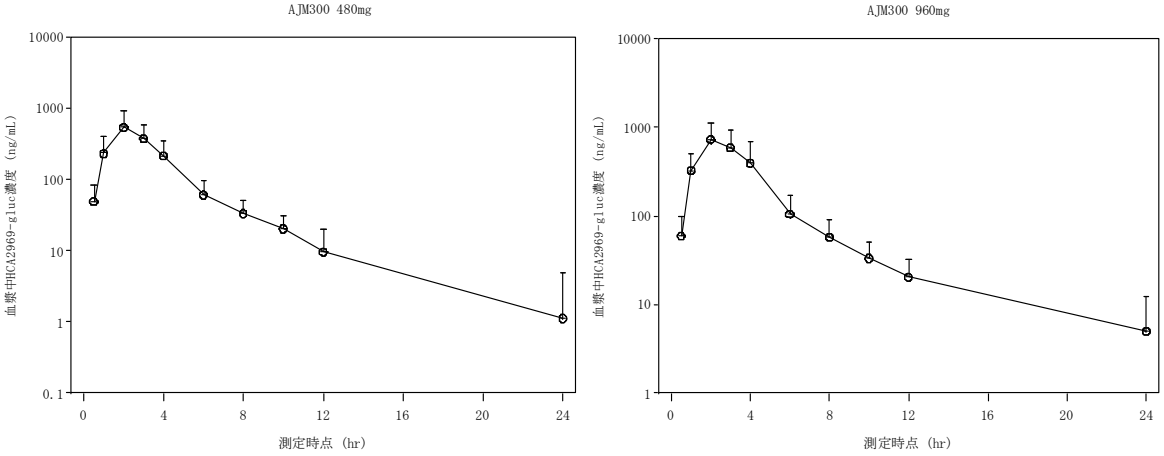


図 2.7.6.10-7　血漿中 HCA2969-gluc 濃度推移（常用対数スケール）

平均値＋標準偏差

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

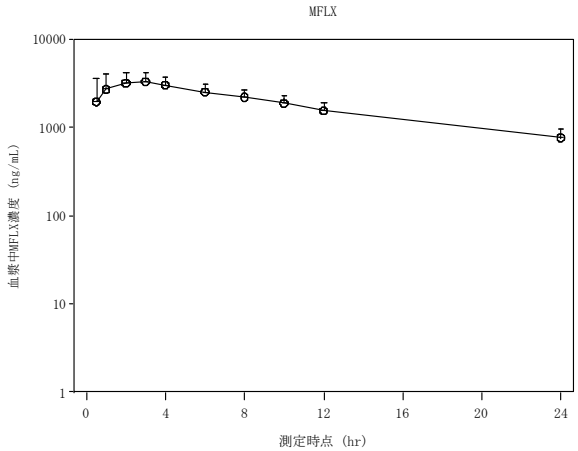


図 2.7.6.10-8　血漿中 MFLX 濃度推移（常用対数スケール）

平均値＋標準偏差

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

表 2.7.6.10-7　薬物動態パラメータ

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

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

表 2.7.6.10-8　薬物動態パラメータ（男性）

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

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

表 2.7.6.10-9　薬物動態パラメータ（女性）

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

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

表 2.7.6.10-10　HCA2969-gluc の薬物動態パラメータ

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

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

2）　薬物動態パラメータの用量比例性

AJM300 480 mg 及び 960 mg を投与した際の C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT_{last}、$t_{1/2(Tmax-6)}$、$t_{1/2(terminal)}$、体表面積補正した C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び体重補正した C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} についてパワーモデルを用いて線形性を検討した結果を表 2.7.6.10-11、表 2.7.6.10-12、表 2.7.6.10-13 に示した。

AJM300 の傾きの点推定値は C_{max} が 0.322（0.070～0.574：95%信頼区間、以下同様）、AUC_{last} が 0.532（0.300～0.764）であった。HCA2969 の傾きの点推定値は C_{max} が 0.551（0.329～0.774）、AUC_{last} が 0.561（0.405～0.716）であった。M-I の傾きの点推定値は C_{max} が 0.150（-0.055～0.356）、AUC_{last} が 0.353（0.134～0.572）であった。M-II の傾きの点推定値は C_{max} が 0.316（0.103～0.529）、AUC_{last} が 0.344（0.161～0.527）であった。HCA2969-gluc の傾きの点推定値は C_{max} が 0.531（0.230～0.832）、AUC_{last} が 0.635（0.382～0.887）であった。

いずれも血漿中薬物濃度の増加比は投与量の増加比よりも小さいことが示された。

表 2.7.6.10-11　AJM300、HCA2969 の薬物動態パラメータの用量比例性の検討

AJM300

パラメータ	検定統計量	p値
T_{max} (hr)	1746.00	0.1495

T_{max}：Wilcoxonの順位和検定

パラメータ	要因	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.322	0.125	0.070	0.574
	α	4.004	0.821	2.348	5.659
C_{max} (体表面積補正) ($ng/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.321	0.125	0.069	0.573
	α	4.521	0.820	2.867	6.174
C_{max} (体重補正) (ng/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.320	0.125	0.068	0.572
	α	1.164	0.820	-0.489	2.817
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.532	0.115	0.300	0.764
	α	3.514	0.758	1.986	5.041
AUC_{last} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.531	0.115	0.299	0.763
	α	4.029	0.757	2.504	5.554
AUC_{last} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.531	0.115	0.299	0.763
	α	0.670	0.756	-0.854	2.194
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.522	0.110	0.300	0.744
	α	3.606	0.725	2.143	5.068
AUC_{inf} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.522	0.110	0.300	0.743
	α	4.121	0.724	2.661	5.580
AUC_{inf} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.521	0.110	0.299	0.743
	α	0.762	0.724	-0.697	2.221
kel (1/hr)	解析対象例数	45			
	β	-0.425	0.260	-0.948	0.098
	α	0.669	1.698	-2.751	4.089
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.181	0.050	0.081	0.281
	α	-0.339	0.327	-0.998	0.320
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.096	0.065	-0.035	0.227
	α	-1.079	0.425	-1.936	-0.222
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.425	0.260	-0.098	0.948
	α	-1.035	1.698	-4.456	2.385

log（薬物動態パラメータ）＝α＋βlog（投与量）＋被験者＋ε

HCA2969

パラメータ	検定統計量	p値
T_{max} (hr)	1927.00	0.8895

T_{max}：Wilcoxonの順位和検定

パラメータ	要因	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.551	0.110	0.329	0.774
	α	3.757	0.725	2.295	5.219
C_{max} (体表面積補正) ($ng/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.550	0.110	0.327	0.772
	α	4.280	0.723	2.822	5.738
C_{max} (体重補正) (ng/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.548	0.110	0.326	0.771
	α	0.925	0.723	-0.532	2.382
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.561	0.077	0.405	0.716
	α	5.035	0.507	4.013	6.057
AUC_{last} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.559	0.077	0.404	0.714
	α	5.554	0.506	4.535	6.574
AUC_{last} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.559	0.077	0.404	0.714
	α	2.197	0.505	1.179	3.216
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.561	0.069	0.422	0.700
	α	5.119	0.454	4.204	6.033
AUC_{inf} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.560	0.069	0.421	0.699
	α	5.637	0.453	4.725	6.549
AUC_{inf} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.559	0.069	0.421	0.698
	α	2.279	0.452	1.368	3.191
kel (1/hr)	解析対象例数	45			
	β	0.071	0.111	-0.152	0.294
	α	-3.008	0.724	-4.468	-1.549
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.050	0.041	-0.032	0.132
	α	1.209	0.266	0.672	1.746
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.063	0.056	-0.049	0.176
	α	-0.170	0.363	-0.903	0.563
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	-0.071	0.111	-0.294	0.152
	α	2.642	0.724	1.183	4.101

log（薬物動態パラメータ）＝α＋βlog（投与量）＋被験者＋ε

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 11.4.1.2-3、表 11.4.1.2-4

表 2.7.6.10-12　M-I、M-II の薬物動態パラメータの用量比例性の検討

M-I

パラメータ	検定統計量	p値
T_{max} (hr)	1818.50	0.3932

T_{max}：Wilcoxonの順位和検定

パラメータ	要因	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.150	0.102	-0.055	0.356
	α	2.329	0.670	0.978	3.680
C_{max} (体表面積補正) ($ng/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.148	0.102	-0.057	0.353
	α	2.854	0.670	1.505	4.204
C_{max} (体重補正) (ng/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.147	0.102	-0.058	0.352
	α	-0.500	0.670	-1.850	0.849
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.353	0.109	0.134	0.572
	α	1.765	0.714	0.326	3.204
AUC_{last} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.351	0.108	0.133	0.570
	α	2.288	0.713	0.851	3.726
AUC_{last} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.350	0.108	0.132	0.569
	α	-1.067	0.713	-2.504	0.369
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.351	0.110	0.130	0.572
	α	1.840	0.720	0.387	3.292
AUC_{inf} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.348	0.109	0.127	0.569
	α	2.371	0.718	0.922	3.820
AUC_{inf} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.346	0.109	0.126	0.567
	α	-0.981	0.718	-2.429	0.467
kel (1/hr)	解析対象例数	45			
	β	-0.143	0.107	-0.358	0.072
	α	0.821	0.698	-0.585	2.227
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.156	0.058	0.039	0.273
	α	-0.490	0.381	-1.257	0.277
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.123	0.111	-0.101	0.346
	α	-1.095	0.724	-2.556	0.366
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.143	0.107	-0.072	0.358
	α	-1.188	0.698	-2.594	0.219

log（薬物動態パラメータ）＝α＋βlog（投与量）＋被験者＋ε

M-II

パラメータ	検定統計量	p値
T_{max} (hr)	2004.00	0.3784

T_{max}：Wilcoxonの順位和検定

パラメータ	要因	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.316	0.106	0.103	0.529
	α	2.881	0.693	1.485	4.278
C_{max} (体表面積補正) ($ng/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.313	0.105	0.100	0.525
	α	3.413	0.692	2.019	4.807
C_{max} (体重補正) (ng/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.311	0.105	0.099	0.524
	α	0.060	0.691	-1.333	1.453
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.344	0.091	0.161	0.527
	α	4.140	0.595	2.942	5.339
AUC_{last} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.341	0.090	0.159	0.524
	α	4.669	0.594	3.472	5.866
AUC_{last} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.340	0.090	0.158	0.522
	α	1.315	0.594	0.119	2.512
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	45			
	β	0.346	0.089	0.166	0.526
	α	4.152	0.587	2.969	5.336
AUC_{inf} (体表面積補正) ($ng \cdot hr/mL \cdot m^2$)	解析対象例数	45			
	β	0.343	0.089	0.164	0.523
	α	4.681	0.586	3.500	5.863
AUC_{inf} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	45			
	β	0.342	0.089	0.162	0.522
	α	1.327	0.586	0.146	2.508
kel (1/hr)	解析対象例数	45			
	β	-0.053	0.064	-0.182	0.075
	α	-1.706	0.416	-2.544	-0.867
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.026	0.024	-0.022	0.075
	α	1.376	0.158	1.057	1.695
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.052	0.043	-0.035	0.138
	α	0.116	0.280	-0.454	0.685
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	45			
	β	0.053	0.064	-0.075	0.182
	α	1.339	0.416	0.500	2.178

log（薬物動態パラメータ）＝α＋βlog（投与量）＋被験者＋ε

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 14.2-8

表 2.7.6.10-13　HCA2969-gluc の薬物動態パラメータの用量比例性の検討

HCA2969-gluc

パラメータ	検定統計量	p値
T_{max} (hr)	1217.50	0.7612

T_{max}：Wilcoxonの順位和検定

パラメータ	要因	推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限値	上限値
C_{max} (ng/mL)	解析対象例数	44			
	β	0.531	0.147	0.230	0.832
	α	2.876	0.966	0.907	4.845
C_{max} (体表面積補正) (ng/mL･m^2)	解析対象例数	44			
	β	0.517	0.147	0.217	0.818
	α	3.475	0.965	1.508	5.443
C_{max} (体重補正) (ng/mL･kg)	解析対象例数	44			
	β	0.516	0.148	0.214	0.817
	α	0.123	0.966	-1.848	2.094
AUC_{last} (ng･hr/mL)	解析対象例数	44			
	β	0.635	0.123	0.382	0.887
	α	3.368	0.810	1.714	5.022
AUC_{last} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	44			
	β	0.625	0.123	0.373	0.877
	α	3.941	0.808	2.291	5.592
AUC_{last} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	44			
	β	0.624	0.123	0.372	0.876
	α	0.588	0.808	-1.063	2.238
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	解析対象例数	44			
	β	0.629	0.120	0.383	0.875
	α	3.460	0.788	1.849	5.070
AUC_{inf} (体表面積補正) (ng･hr/mL･m^2)	解析対象例数	44			
	β	0.619	0.120	0.374	0.865
	α	4.034	0.786	2.427	5.641
AUC_{inf} (体重補正) (ng･hr/mL･kg)	解析対象例数	44			
	β	0.618	0.120	0.373	0.863
	α	0.681	0.786	-0.926	2.288
kel (1/hr)	解析対象例数	44			
	β	-0.460	0.207	-0.880	-0.039
	α	1.372	1.355	-1.374	4.118
MRT_{last} (hr)	解析対象例数	44			
	β	0.172	0.048	0.074	0.269
	α	0.158	0.314	-0.480	0.795
$t_{1/2(Tmax-6)}$ (hr)	解析対象例数	43			
	β	0.020	0.071	-0.125	0.165
	α	0.030	0.461	-0.916	0.975
$t_{1/2(terminal)}$ (hr)	解析対象例数	44			
	β	0.460	0.207	0.039	0.880
	α	-1.738	1.355	-4.484	1.008

log（薬物動態パラメータ）＝α＋βlog（投与量）＋被験者＋ε

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 14.2-8

3） PK/PD 解析

血漿中 AJM300 濃度と ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の関係を図 2.7.6.10-9 に、血漿中 MFLX 濃度と ΔΔQTc 間隔及び ΔΔQT 間隔の関係を図 2.7.6.10-10 に示した。

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

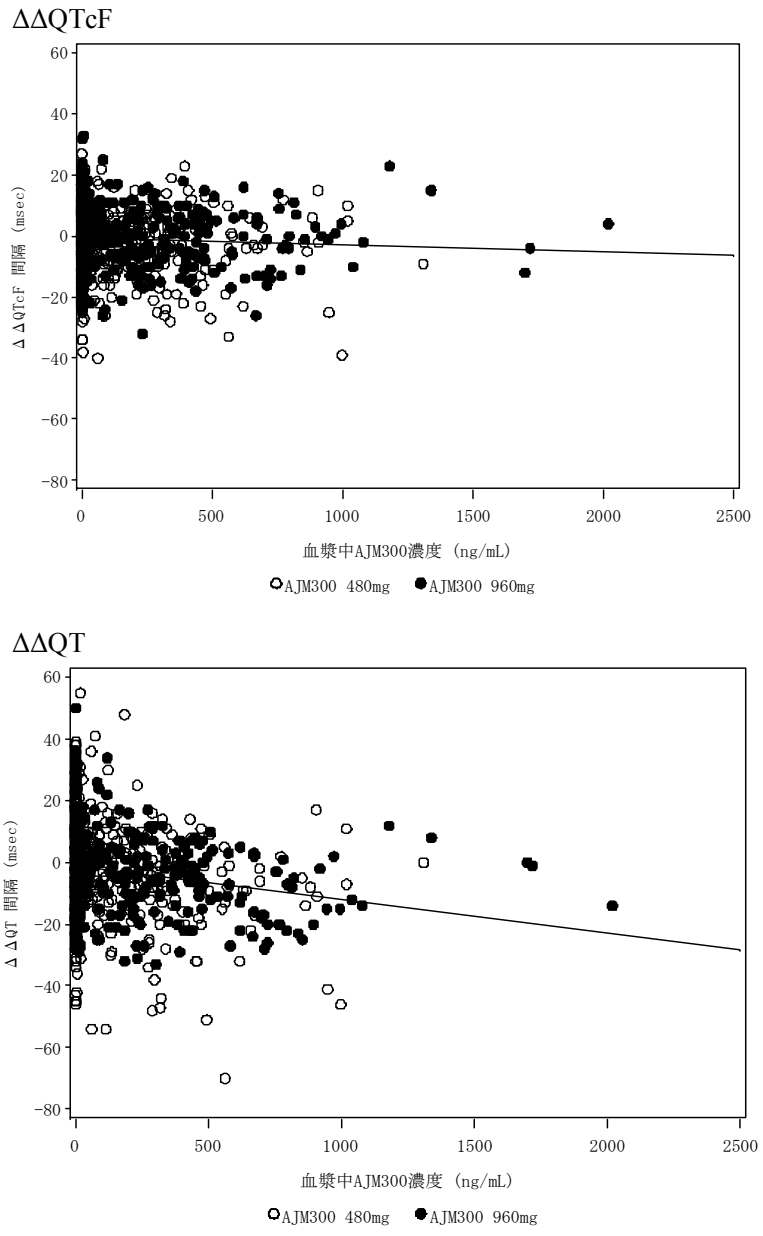


図 2.7.6.10-9　血漿中 AJM300 濃度とΔΔQTc 間隔及びΔΔQT 間隔

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

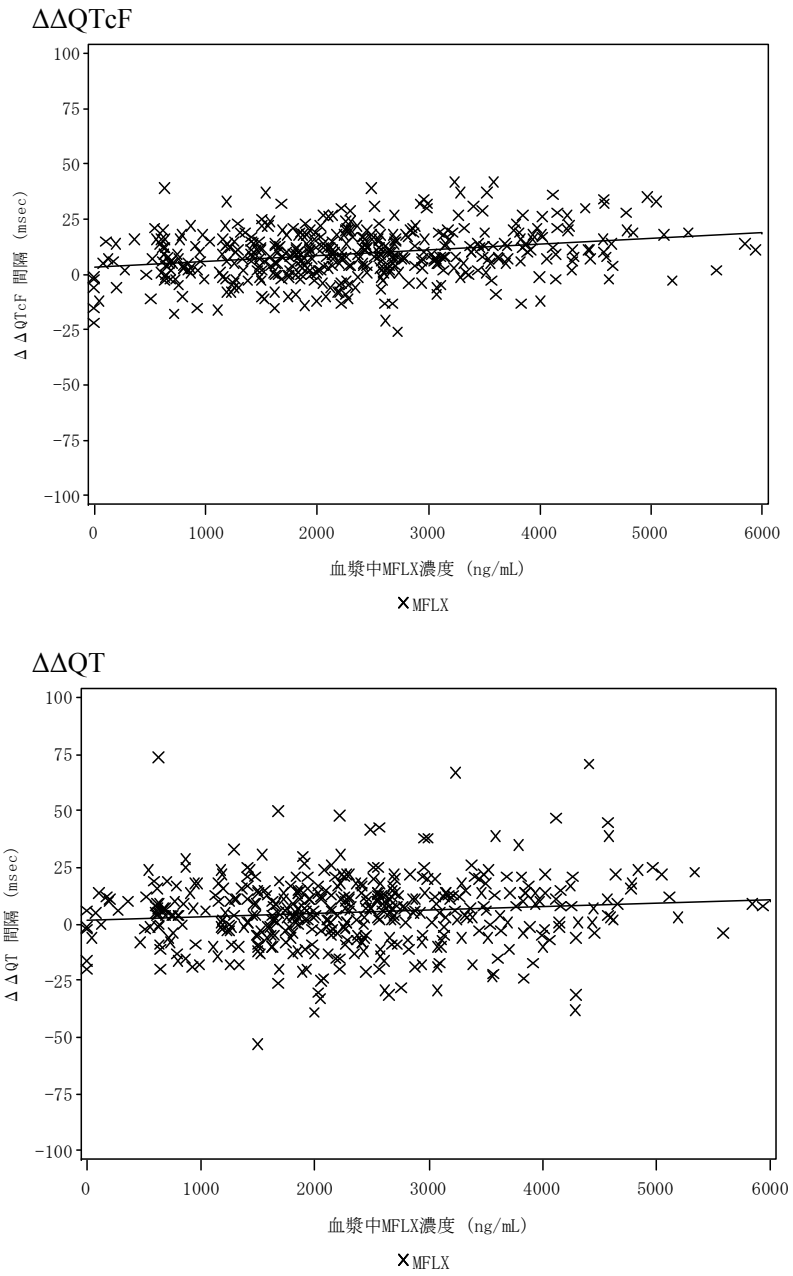


図 2.7.6.10-10　血漿中 MFLX 濃度とΔΔQTc 間隔及びΔΔQT 間隔

Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）図 11.4.1.3-2

(6)　安全性

1)　有害事象

①　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.10-14 に示した。

治験薬が投与された 48 例を安全性解析対象集団としたが、1 回目の治験薬投与以降に 5 例の中止があったため、AJM300 480 mg 投与時評価例は 44 例、AJM300 960 mg 投与時評価例は 45 例、MFLX 投与時評価例は 47 例、プラセボ投与時評価例は 45 例となった。

有害事象発現率は、AJM300 480 mg 投与 6.8%（3/44 例）、AJM300 960 mg 投与 11.1%（5/45 例）、MFLX 投与 14.9%（7/47 例）、プラセボ投与 8.9%（4/45 例）であり、MFLX 投与後の有害事象発現率がやや高かった。また、AJM300 960 mg 投与は AJM300 480 mg 投与に比べ有害事象発現率がやや高い傾向が認められたが、発現した有害事象はいずれも軽度であり、臨床的に問題となる事象ではなかった。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象（副作用）の発現率は、AJM300 480 mg 投与 2.3%（1/44 例）、AJM300 960 mg 投与 4.4%（2/45 例）、MFLX 投与 10.6%（5/47 例）、プラセボ投与 4.4%（2/45 例）であり、MFLX 投与後の発現率がやや高かった。

重篤な有害事象は MFLX 投与のみで認められ、その発現率は 4.3%（2/47 例）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

重度な有害事象は MFLX 投与のみで認められ、その発現率は 2.1%（1/47 例）であった。認められた重度な有害事象は重篤な有害事象であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MFLX 投与 4.3%（2/47 例）、プラセボ投与 2.2%（1/45 例）であり、AJM300 480 mg 投与及び AJM300 960 mg 投与では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本治験においては、死亡及び重要な有害事象として定義した神経症状は認められなかった。

表 2.7.6.10-14　有害事象の要約

	AJM300 480 mg	AJM300 960 mg	MFLX	プラセボ
解析対象例数	44	45	47	45
有害事象	3(6.8)	5(11.1)	7(14.9)	4(8.9)
治験薬との因果関係が関連ありの有害事象	1(2.3)	2(4.4)	5(10.6)	2(4.4)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	2(4.3)	0
重度な有害事象	0	0	1(2.1)	0
重要な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2(4.3)	1(2.2)

例数（%）
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 12.2.1-1

②　因果関係別有害事象

治験薬との因果関係別有害事象を表 2.7.6.10-15 に示した。

AJM300 480 mg 投与で認められた有害事象は、腹部不快感、嘔吐、そう痒症及び血中尿酸増加〔いずれも 2.3%（1/44 例）〕であり、AJM300 960 mg 投与で認められた有害事象は、鼻炎 4.4%（2/45 例）及び腹部不快感、口内炎、湿疹、膣分泌物〔いずれも 2.2%（1/45 例）〕であった。AJM300 480 mg 投与と AJM300 960 mg 投与で共通に認められた有害事象は腹部不快感であったが、AJM300 960 mg 投与で発現率が高まる傾向は認められなかった。また、AJM300 960 mg 投与のみで鼻炎が 2 例（4.4%）に認められたが、いずれも軽度であり臨床的に問題となるものではなかった。MFLX 投与で認められた有害事象は、アナフィラキシー様反応、コリン作動性症候群、腹部不快感、腹痛、血中尿酸増加、心電図 QT 延長、白血球数増加及び擦過傷〔いずれも 2.1%（1/47 例）〕であった。プラセボ投与で認められた有害事象は、頭痛、錯感覚、腹痛及び裂肛〔いずれ

も 2.2%（1/45 例）〕であった。いずれの治験薬投与においても発現頻度の高い有害事象はなかった。

副作用は、AJM300 480 mg 投与で腹部不快感及び嘔吐〔いずれも 2.3%（1/44 例）〕、AJM300 960 mg 投与で鼻炎、腹部不快感及び口内炎〔いずれも 2.2%（1/45 例）〕、MFLX 投与でアナフィラキシー様反応、コリン作動性症候群、腹部不快感、腹痛、心電図 QT 延長及び白血球数増加〔いずれも 2.1%（1/47 例）〕、プラセボ投与で頭痛及び腹痛〔いずれも 2.2%（1/45 例）〕であった。

表 2.7.6.10-15　治験薬との因果関係別有害事象

		AJM300 480 mg		AJM300 960 mg		MFLX		プラセボ	
解析対象例数		44		45		47		45	
SOC	PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
総数		3(6.8)	1(2.3)	5(11.1)	2(4.4)	7(14.9)	5(10.6)	4(8.9)	2(4.4)
感染症および寄生虫症		0	0	2(4.4)	1(2.2)	0	0	0	0
	鼻炎	0	0	2(4.4)	1(2.2)	0	0	0	0
免疫系障害		0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0
	アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0
神経系障害		0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	2(4.4)	1(2.2)
	コリン作動性症候群	0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0
	頭痛	0	0	0	0	0	0	1(2.2)	1(2.2)
	錯感覚	0	0	0	0	0	0	1(2.2)	0
胃腸障害		1(2.3)	1(2.3)	2(4.4)	2(4.4)	2(4.3)	2(4.3)	2(4.4)	1(2.2)
	腹部不快感	1(2.3)	1(2.3)	1(2.2)	1(2.2)	1(2.1)	1(2.1)	0	0
	口内炎	0	0	1(2.2)	1(2.2)	0	0	0	0
	腹痛	0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	1(2.2)	1(2.2)
	裂肛	0	0	0	0	0	0	1(2.2)	0
	嘔吐	1(2.3)	1(2.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1(2.3)	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
	湿疹	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
	そう痒症	1(2.3)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
	膣分泌物	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
臨床検査		1(2.3)	0	0	0	3(6.4)	2(4.3)	0	0
	血中尿酸増加	1(2.3)	0	0	0	1(2.1)	0	0	0
	心電図 QT 延長	0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0
	白血球数増加	0	0	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症		0	0	0	0	1(2.1)	0	0	0
	擦過傷	0	0	0	0	1(2.1)	0	0	0

例数（%）
Dictionary:MedDRA/J Ver.13.0
因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 12.2.2-1

③　有害事象の器官別大分類

いずれかの治験薬投与で 2 例以上の有害事象が発現した器官別大分類は、感染症および寄生虫症（AJM300 960 mg 投与 4.4%、他の治験薬投与 0.0%）、神経系障害（プラセボ投与 4.4%、MFLX 投与 2.1%、AJM300 480 mg 及び 960 mg 投与 0.0%）、胃腸障害（AJM300 480 mg 投与 2.3%、AJM300

960 mg 投与 4.4%、MFLX 投与 4.3%、プラセボ投与 4.4%）、臨床検査（AJM300 480 mg 投与 2.3%、MFLX 投与 6.4%、AJM300 960 mg 及びプラセボ投与 0.0%）であり、いずれの治験薬投与においても胃腸障害の有害事象が認められた。

いずれかの治験薬投与で 2 例以上に発現した副作用の器官別大分類は、胃腸障害（AJM300 480 mg 投与 2.3%、AJM300 960 mg 投与 4.4%、MFLX 投与 4.3%、プラセボ投与 2.2%）及び臨床検査（MFLX 投与 4.3%、他の治験薬投与 0.0%）であった。

④　程度別有害事象

MFLX 投与において、重度な有害事象として腹痛 2.1%（1/47 例）、中等度の有害事象としてアナフィラキシー様反応 2.1%（1/47 例）が認められ、いずれも治験薬との因果関係が関連ありと判定された。これらは MFLX の副作用として報告されている有害事象であった。AJM300 480 mg 投与、AJM300 960 mg 投与及びプラセボ投与においては重度及び中等度の有害事象は認められなかった。その他の有害事象はいずれも軽度の有害事象であった。

⑤　重篤な有害事象

死亡例はなかった。治験期間中に見られた死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6.10-16 に示した。

重篤な有害事象は、MFLX 投与でアナフィラキシー様反応 2.1%（1/47 例）及び腹痛 2.1%（1/47 例）がみられ、治験薬との因果関係はいずれも関連ありと判定された。AJM300 480 mg 投与、AJM300 960 mg 投与及びプラセボ投与においては重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.10-16　重篤な有害事象

治験薬	被験者識別コード	性	年齢（歳）	有害事象（PT）	投与からの発現時間（時間）	程度	治験薬との因果関係	処置	
								治験薬	その他
MFLX	[redacted]	女	3[redacted]	腹痛	29.8	重度	あり	中止	あり
MFLX	[redacted]	女	2[redacted]	アナフィラキシー様反応	0.3	中等度	あり	中止	あり

Dictionary:MedDRA/J Ver.13.0
因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source：AJM300/CP6 総括報告書（5.3.4.1-1）表 12.3.1.2-1

2 例の重篤な有害事象の詳細について、以下に記載した。

被験者識別コード：[redacted]
事象名：腹痛（症例報告書の記載：腹痛）
有害事象発現前直近の投与薬剤：MFLX
治験薬との因果関係：あり
性別・年齢：女・3[redacted]歳
合併症：左卵巣嚢腫
既往症：肺炎、子宮筋腫（子宮全摘出）
期・投与日：第 1 期・20[redacted]年[redacted]月 13 日
発現日：2日目※
回復日：3日目※

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を治験薬投与開始日からの日数に置き換えた。

有害事象発現時の併用薬剤：なし

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/13	第 1 期の服薬終了
2日目※	第 1 期の退院後、左下腹部痛が出現
3日目※	近医受診。CT にて左卵巣 4 cm 大に腫脹をみとめる。
	臨床検査：白血球数 9300 /μL、CRP 定量 0.01 mg/dL、腫瘍マーカー正常域
	左卵巣嚢腫疑、茎捻転疑にて入院となる。
	付属器炎の疑いもありペントシリンを点滴静脈内投与する。
4日目※	本人と連絡をとり治験中止
	臨床検査：白血球数 5900 /μL、CRP 定量 0.03 mg/dL
	左下腹部痛は消失
5日目※	退院
	＜入院中の治療内容＞
	（注射）ペントシリン 1 g／回　DIV　1 日 2 回　20[redacted]/15～[redacted]/16
	（外用）ボルタレン坐薬 50 mg／回　頓用　20[redacted]/15～[redacted]/15
23日目※	本治験で規定される中止時検査を施行
	臨床検査、バイタルサイン、心電図、自他覚所見：臨床上に問題となる所見はなし。

治験担当医師は本事象について、「現時点では本事象の発現の原因は不明であり、治験薬投与が本事象の発現に関与した可能性は否定できない。」とコメントしている。本事象は入院加療により発現日翌日に回復した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

本症例は第 1 期の治験薬投与後に腹痛を発現し、入院に至った症例である。

盲検下において、治験責任医師は「本事象の発現の原因は不明であり治験薬投与が本事象の発現に関与した可能性は否定できない」とされたが、開鍵後、治験薬は陽性対照薬であるモキシフロキサシンであることが判明した。本症例は第 1 期で治験を中止しており、AJM300 は投与されていないため、AJM300 と本事象との関連性は「なし」と判断する。

被験者識別コード：[redacted]

事象名：アナフィラキシー様反応（症例報告書の記載：アナフィラキシー様反応）

有害事象発現前直近の投与薬剤：MFLX

治験薬との因果関係：あり

性別・年齢：女・2[redacted] 歳

合併症：花粉症

既往症：なし

期・投与期間：第 2 期・20[redacted] 年[redacted] 月 20 日

発現日：1日目※

回復日：1日目※

有害事象発現時の併用薬剤：なし

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を治験薬投与開始日からの日数に置き換えた。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/20	09:40　第 2 期の治験薬を内服
	10:00　気分不快をみとめる。
	10:10　頻脈（心拍　120 拍／分）、両手のしびれをみとめる。下肢挙上とする。
	10:11　血圧　68／29、97（収縮期血圧（mmHg）／拡張期血圧（mmHg）、脈拍数（／分）；以下同）
	10:13　血圧　75／35、78
	10:15　血圧　88／41、91
	10:18　血圧　99／50、90
	10:26　頭痛、全身紅斑（顔面紅潮）をみとめる。
	10:29　血圧　106／48、67、下肢フラットとする（下肢挙上を解除）。
	11:55　セレスタミン配合錠（ベタメタゾン 0.25 mg、d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg）1 錠内服
	12:00　頭痛、全身紅斑、両手しびれは消失。ラクテック（乳酸リンゲル液）点滴静注開始（アナフィラキシー後の循環動態の改善のため）
	13:01　上腹部不快感をみとめる。
	13:25　ガスター注（ファモチジン 20 mg/管）20 mg を側管より静脈内投与
	15:05　ラクテック点滴静注終了
	16:30　気分不快、上腹部不快感は消失
	20:00　アレグラ錠 60 mg（塩酸フェキソフェナジン）、1 錠内服（遅発性アナフィラキシー様反応による紅斑の予防投与）
2日目※	臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、心電図、バイタルサイン、自他覚所見：いずれも異常所見なし。
	退院

治験担当医師は本事象について、「治験薬服用後の時間経過より因果関係ありと判断した。」とコメントしている。

本事象の発現日（20[redacted] 年[redacted]月 20 日）にエマージェンシー・キーを開封し、有害事象発現前直近に投与された治験薬は MFLX であることを確認した。本事象は加療により発現日当日に回復した。

また、本事象の発現日に白血球数増加（9700 /μL）が認められ、治験薬との因果関係がある有害事象と判定されたが、発現日翌日に回復（7700 /μL）した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

本症例は第 2 期の治験薬投与直後にアナフィラキシー様反応を発現し、入院に至った症例である。事象発現日当日に開鍵し、第 1 期に投与された治験薬は AJM300 960 mg、第 2 期に投与された治験薬は陽性対照薬である MFLX であることが判明した。第 1 期の AJM300 960 mg 投与時は特に異常はなく、第 2 期の MFLX 投与直後に事象を発現したことから、当該事象は MFLX によるものであり、AJM300 と本事象との関連性は「なし」と判断する。

⑥　投与中止を引き起こした有害事象

投与中止を引き起こした有害事象を表 2.7.6.10-17 に示した。

投与中止を引き起こした有害事象は、MFLX 投与 4.3%（2/47 例）、プラセボ投与 2.2%（1/45 例）にみられた。これらのうち、MFLX 投与で認められた腹痛とアナフィラキシー様反応は治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象である。また、プラセボ投与で認められた裂肛は、軽度であり偶発的な事象と判定された。

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を治験薬投与開始日からの日数に置き換えた。