イメグリミン塩酸塩

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

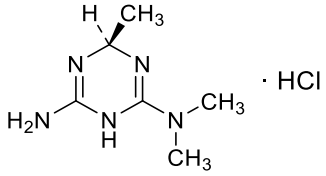
大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.4.1 まとめ....7
2.6.4.1.1 薬物動態試験の概要....7
2.6.4.1.2 分析法....9
2.6.4.1.3 吸収....9
2.6.4.1.4 分布....9
2.6.4.1.5 代謝....10
2.6.4.1.6 排泄....12
2.6.4.1.7 薬物動態学的相互作用....13
2.6.4.2 分析法....14
2.6.4.2.1 [^{14}C]標識体....14
2.6.4.2.2 非標識体....14
2.6.4.3 吸収....15
2.6.4.3.1 マウスに投与後の血漿中濃度推移（資料 4.2.2.2.01 試験番号[redacted]）....15
2.6.4.3.2 ラットに投与後の血漿中濃度推移（資料 4.2.2.2.02 試験番号[redacted]）....15
2.6.4.3.3 イヌに投与後の血漿中濃度推移(資料 4.2.2.2.03 試験番号[redacted]、資料 4.2.2.2.04 試験番号[redacted]）....16
2.6.4.3.4 サルに投与後の血漿中濃度推移（資料 4.2.2.2.05 試験番号[redacted]）....17
2.6.4.4 分布....17
2.6.4.4.1 組織中放射能濃度....17
2.6.4.4.2 たん白結合及び血球移行（資料 4.2.2.3.03 試験番号[redacted]、資料 4.2.2.3.04 試験番号[redacted] 参考資料）....18
2.6.4.5 代謝....19
2.6.4.5.1 推定代謝経路....19
2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝....20
2.6.4.5.3 *in vivo* 代謝....20
2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導（資料 5.3.2.2.01 試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.02 試験番号[redacted] 参考資料、5.3.2.2.03 試験番号[redacted] 参考資料）....23
2.6.4.5.5 薬物代謝酵素の阻害（資料 5.3.2.2.04 試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.05 試験番号[redacted] 参考資料）....24
2.6.4.6 排泄....24

2.6.4.6.1 マウスに投与後の糞尿中排泄（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]）
.....24
2.6.4.6.2 ラットに投与後の糞尿中排泄(資料 4.2.2.4.03　試験番号[redacted] 参考資料）.....24
2.6.4.6.3 イヌに投与後の糞尿中排泄（資料 4.2.2.2.03　試験番号[redacted]）24
2.6.4.6.4 ラット乳汁中への排泄（資料 4.2.2.5.01　試験番号[redacted]）.....24
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....25
2.6.4.7.1 Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送及び P-gp 発現細胞を用いた阻害評価（資料 5.3.2.2.06　試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.08　試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.07　試験番号[redacted]）.....25
2.6.4.7.2 トランスポーターOCT、OAT 及び MATE への親和性検討（資料 5.3.2.2.09 試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.11　試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.08 試験番号[redacted]）.....25
2.6.4.7.3 P-gp 以外の各種トランスポーターに対する阻害作用（資料 5.3.2.2.08　試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.10　試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.11　試験番号[redacted]、資料 5.3.2.2.07　試験番号[redacted]）
.....26
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....26
2.6.4.9 考察及び結論.....26
2.6.4.10 図表.....33

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
イメグリミン	一般名： イメグリミン塩酸塩 化学名： (6*R*)-N^2,N^2,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride 化学式（分子量）： $C_6H_{13}N_5$・HCl（191.66） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma drug concentration time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CL	Clearance	クリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	Maximum measured plasma drug or metabolite concentration	薬物又は代謝物の最高血漿中濃度
cpm	Count per minute	--
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DI	Direct inhibition	可逆的阻害
F	--	生物学的利用率
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Hsd Win: NMRI	Harlan sprague dawley winkelmann: naval medical research institute	--
IC_{50}	Half-maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
K_i	Kinetic inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
MPP^+	N-Methyl-4-phenylpyridinium	--
mRNA	Messenger ribonucleic acid	--
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	--
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験

略号	省略しない表現	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
S9	Supernatant fraction after 9000×g centrifugation	--
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
TDI	Time-dependent inhibition	反応時間依存的阻害
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.6.4.1　まとめ

2.6.4.1.1　薬物動態試験の概要

イメグリミンの動物での体内動態を検討する目的で、Hsd Win: NMRI マウス（以下マウスとする）、Wistar ラット（以下ラットとする）、Lister-Hooded ラット（以下有色ラットとする）、ビーグル犬（以下イヌとする）及びカニクイザル（以下サルとする）に非標識イメグリミン又は[^{14}C]標識イメグリミンを経口投与（投与媒体 : 生理食塩水若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液）又は静脈内投与（投与媒体 : 生理食塩水）して、吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。*In vivo* 代謝に関しては、イメグリミンをヒトに投与した際のデータも用いて考察した。また、ヒト試料（血漿、血液、肝細胞、各種臓器ミクロソーム又は S9）、ヒト-トランスポーター発現細胞又は Caco-2 細胞を用いて、たん白結合、血球移行性、代謝安定性、CYP 誘導、CYP 阻害、膜透過やトランスポーター基質及びトランスポーター阻害を *in vitro* 系で検討した。実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4.1.1-1 に示す。

表 2.6.4.1.1-1　イメグリミン薬物動態試験の一覧

項目	試験系	投与経路	投与量	評価項目
吸収	マウス	静脈内	5 mg/kg	血漿中放射能濃度 血漿中未変化体濃度
		経口	5, 100 mg/kg	
	ラット	静脈内	5 mg/kg	血漿中放射能濃度 血漿中未変化体濃度
		経口	5, 100 mg/kg	
	イヌ	静脈内	5 mg/kg	血漿中放射能濃度 血漿中未変化体濃度
		経口	5 mg/kg	
	サル	静脈内	5 mg/kg	血漿中未変化体濃度
		経口	5 mg/kg	
分布	ラット （白色、有色）	静脈内	5 mg/kg	組織中放射能濃度
		経口	5 mg/kg	
	妊娠ラット	経口	100 mg/kg	組織、胎児中放射能濃度
	各種動物血漿		0.2-20 μg/mL	たん白結合、血球移行
代謝	ラット及びヒトの各種臓器ミクロソーム又は S9		1-100 μmol/L	代謝安定性
	各種動物肝細胞		1-100 μmol/L	代謝安定性
	マウス	経口	100 mg/kg	血漿、尿、糞中代謝物分析
	ラット	経口	5, 100 mg/kg	血漿、尿、糞中代謝物分析
	イヌ	経口	100 mg/kg	血漿、尿、糞中代謝物分析
	ヒト肝細胞		20-120 μmol/L	ヒト CYP 誘導
	ヒト肝ミクロソーム		0.1-6000 μmol/L	ヒト CYP 阻害
排泄	マウス	静脈内	5 mg/kg	放射能の尿糞中排泄
		経口	5, 100 mg/kg	
	ラット	静脈内	5 mg/kg	放射能の尿糞中排泄
		経口	5 mg/kg	
	イヌ	静脈内	5 mg/kg	放射能の尿糞中排泄
		経口	5, 100 mg/kg	
	授乳中ラット	経口	5 mg/kg	放射能の乳汁中排泄
DDI	P-gp, BCRP, OCT1/2, OAT1/3, MATE1/2-K			トランスポーター親和性
	P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OCT1/2, OAT1/3, MATE1/2-K			トランスポーター阻害

2.6.4.1.2　分析法

[^{14}C]標識イメグリミンを用いた試験での試料中放射能濃度は、LSC 法にて測定した。非標識体を用いた試験では、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中のイメグリミン濃度を、バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。一部の TK 試験では、イメグリミン（R 体）と鏡像異性体（S 体）を分離測定した。

2.6.4.1.3　吸収

雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 又は 100 mg/kg で単回経口投与した。5 mg/kg で経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度は、雌雄マウスで 0.5～1 時間後に t_{max} を示し、雄性マウスで 421 ng eq./mL 及び 403 ng/mL、雌性マウスで 301 ng eq./mL 及び 253 ng/mL の C_{max} に到達した。5 mg/kg で経口投与後の生物学的利用率は、雄性マウスで 65.6%、雌性マウスで 49.0%であった。5 mg/kg 及び 100 mg/kg で経口投与後の吸収率は、それぞれ雄性マウスで 62%及び 50%、雌性マウスで 71%及び 51%であった。経口投与後のイメグリミンの薬物動態に、明確な性差は認められなかった。

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 又は 100 mg/kg で単回経口投与した。5 mg/kg で経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度は、1～2 時間後に t_{max} を示し、それぞれ 576 ng eq./mL 及び 362 ng/mL の C_{max} に到達した。5 mg/kg で経口投与後の生物学的利用率は、48%であった。5 mg/kg 及び 100 mg/kg で経口投与後の吸収率は、それぞれ 55%及び 80%であった。

絶食下雌性イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与した。経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度は、1～2 時間後に t_{max} を示し、それぞれ 1650 ng eq./mL 及び 1530 ng/mL の C_{max} に到達した。生物学的利用率及び吸収率は、それぞれ 76%及び 82%であった。

非絶食下雌性イヌにイメグリミン 5 mg/kg を単回経口投与した。未変化体濃度は、3.0 時間後に t_{max} を示し、904 ng/mL の C_{max} に到達した。生物学的利用率は、69%であった。

雌性サルにイメグリミン 5 mg/kg を単回経口投与した。未変化体濃度は、7.33 時間後に t_{max} を示し、172 ng/mL の C_{max} に到達した。生物学的利用率は、26.0%であった。

2.6.4.1.4　分布

2.6.4.1.4.1　ラットへ投与後の組織中放射能濃度

雌雄白色ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中放射能濃度を測定した。経口投与後 1 時間では、血液中濃度より高い組織が多く認められ、消化管以外では、特に肝臓、腎臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、

唾液腺、褐色脂肪、舌上皮及び外側鼻腺中の濃度が血液中濃度の 2～7 倍高かった。投与後 24 時間では、ほとんどの組織で低値若しくは定量下限未満であった。

雌雄有色ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中放射能濃度を測定した。メラニン含有組織であるぶどう膜中の投与後 1 時間の濃度は、血液中濃度の 2.6～4.0 倍であり、白色ラットに静脈内投与したときの値（1.1～1.2 倍）よりも高値であった。皮膚中濃度は、有色素部と無色素部で差は認められなかった。投与後 24 時間では投与後 1 時間から減少し、ぶどう膜中濃度は投与後 1 時間の 5～19%、皮膚有色素部中濃度は定量下限未満であった。

2.6.4.1.4.2　妊娠ラットへ投与後の組織中放射能濃度（胎盤通過性）

妊娠 18 日目の雌性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定することにより胎盤通過性を検討した。経口投与後 1、6、24 時間の胎児中に放射能は認められたものの、その濃度は、母動物の血漿中放射濃度に比べて低かった（8～70%）。また、投与後 6 時間以降では、母動物の血漿中放射濃度の減少に伴い、胎児中放射能濃度は減少した。

2.6.4.1.4.3　たん白結合及び血球移行

[^{14}C]標識イメグリミンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に添加し（0.2、2 及び 20 μg/mL）、血漿中たん白結合率を平衡透析法で測定した。各種血漿中たん白結合率は、マウスで 3.19～9.1%、ラットで 3.26～8.3%、ウサギで 4.85～5.85%、イヌで 1.11～6.8%、サルで 2.13～5.84%及びヒトで 1.20～6.4%と、いずれの動物種でも低値であった。

[^{14}C]標識イメグリミンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血液に添加し（0.2 及び 20 μg/mL）、放射能の血球移行率を検討した。各種血球／血漿中濃度比は、マウスで 0.77～0.84、ラットで 0.98～1.12、ウサギで 0.86～0.95、イヌで 0.22～0.31、サルで 1.03～1.12 及びヒトで 0.42～0.53 であった。

2.6.4.1.5　代謝

経口投与後に体内に吸収されたイメグリミンは、大部分が未変化体のまま尿中へ排泄されるが、一部は代謝を受ける。イメグリミンは、酸化的芳香族化によって EMD 90076 へ、N-脱メチル化によって EMD 647302 へそれぞれ代謝される。EMD 90076 は、N-脱メチル化によって EMD 601811 及び EMD 27355 へ代謝される。EMD 647302 は、酸化的芳香族化によって EMD 601811 へ代謝されるか、又は N-メチル基の酸化を受け M155-3 へ、若しくは N-脱メチル化によって M127 へ代謝される。

2.6.4.1.5.1　*in vitro* 代謝

[^{14}C]標識イメグリミン（1、10 及び 100 μmol/L）をラット及びヒトの各生体試料（肝、肺、

腎、小腸のミクロソーム並びに S9）と 60 分間インキュベーションし、代謝物の生成を検討した。反応液を Radio-HPLC で分析した結果、ラジオクロマトグラム上に代謝物ピークは認められず、イメグリミンはいずれの酵素源でも代謝を受けなかった。

[^{14}C]標識イメグリミン（1、10 及び 100 μmol/L）を各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びサル）及びヒトの肝細胞と 24 時間インキュベーションして代謝を検討した。インキュベーション後のイメグリミン残存率は、マウスで 88.1～90.4%、ラットで 72.7～90.32%、ウサギで検出限界未満～1.5%、ミニブタで 63.8～93.3%、イヌで 53.1～60.05%、サルで 88.7～90.64%、ヒトで 90.0～94.30%であり、ウサギを除いて安定であった。ヒトで生成したすべての代謝物は、少なくとも一つ以上の動物種で生成しており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。

2.6.4.1.5.2　*in vivo* 代謝

雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。血漿中の主放射能成分は、未変化体（血漿中総放射能 AUC の 95～97%）であった。血漿中の代謝物としては、EMD 601811、EMD 647302 及び EMD 90076 が検出されたが、その濃度はいずれも低値であった。投与後 0～120 時間の尿中及び糞中では、いずれも未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 52～61%及び 36～42%）であった。

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、血漿中の代謝物組成を検討した。主放射能成分は、未変化体（血漿中総放射能 AUC の 69%）であった。血漿中の主要な代謝物として、EMD 601811 及び EMD 647302 が認められ、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 13%及び 3%であった。その他の血漿中代謝物としては、投与後 8 時間の時点のみ EMD 27355 及び M155-3 がわずかに検出された。

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与後 48 時間までの尿中及び糞中では、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 32%及び 50%）であった。

雌性イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。血漿中の主放射能成分は、未変化体（血漿中総放射能 AUC の 86%）であった。血漿中の主要な代謝物は EMD 647302 であり、血漿中総放射能 AUC の 10%であった。その他の血漿中代謝物としては、投与後 6 時間の時点のみ EMD 27355 がわずかに検出された。投与後 0～48 時間の尿中及び糞中では、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 43.0%及び 32.7%）であった。

2.6.4.1.5.3　生体内での異性体変換に関する検討

ラットの 26 週間毒性試験（2.6.6.3.7）及びイヌの 52 週間毒性試験（2.6.6.3.10）にて、イメグリミンを経口投与したときのイメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）の血漿中濃度をそれぞれ分離測定し（TK 評価）、生体内の異性体変換を検討した。いずれの動物種で

も、総 AUC [イメグリミン（R 体）+鏡像異性体（S 体）] に占める鏡像異性体（S 体）の割合は [redacted]%であり、投与した原薬中に含まれる鏡像異性体（S 体）の割合（[redacted]%）と同様であった。また、臨床試験（2.7.2.2.2.1.3）でもイメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）のヒト血漿中濃度をそれぞれ分離測定し、生体内の異性体変換を検討した。ヒトの総 AUC に占める鏡像異性体（S 体）の割合（[redacted]%）は、投与した原薬中に含まれる鏡像異性体（S 体）の割合（[redacted]%）と同様であった。以上のことから、イメグリミンは、動物及びヒトの生体内で異性体変換しないことが示唆された。

2.6.4.1.5.4　薬物代謝酵素の誘導

イメグリミン（20、60 及び 120 µmol/L）を含む培養液を 24 時間ごとに交換しながらヒト凍結肝細胞と 48 時間インキュベーションし、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定した。いずれの分子種でも、コントロールに対する増加は、1.8 倍以下であった。同じ濃度範囲で、ヒト新鮮肝細胞又は凍結肝細胞と 72～96 時間インキュベーションし、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性を測定した。200 µmol/L の濃度では細胞毒性が認められため、誘導能の評価は行わなかった。いずれの分子種でも、コントロール酵素活性に対する増加は、1.2 倍以下であった。

2.6.4.1.5.5　薬物代謝酵素の阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、イメグリミンのヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5）に対する可逆的阻害及び反応時間依存的阻害作用を検討した。イメグリミンは、評価した最高濃度（CYP2A6 及び CYP2E1：100 µmol/L、CYP3A4/5：6000 µmol/L、その他 CYP：1000 µmol/L）でいずれの分子種に対しても顕著な影響を与えず、50%以上の阻害作用は認められなかった。

2.6.4.1.6　排泄

2.6.4.1.6.1　動物に投与後の糞尿排泄

雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 又は 100 mg/kg で単回経口投与したときの糞尿中放射能を測定した。投与後 120 時間までに 48.4～62.1%の放射能量が尿中に、35.6～41.7%の放射能量が糞中にそれぞれ排泄された。

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したときの糞尿中放射能を測定した。投与後 120 時間までに 38.23%の放射能量が尿中に、52.21%の放射能量が糞中にそれぞれ排泄された。

雌性イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 又は 100 mg/kg で単回経口投与したときの糞尿中放射能を測定した。投与後 120 時間までに 76.6 及び 55.1%の放射能量が尿中に、15.6 及び 33.0%の放射能量が糞中にそれぞれ排泄された。

マウス、ラット及びイヌにそれぞれ[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 120 時間までに放射能は主に尿中に排泄され（75.2～95.2%）、一部（1.0～14.2%）が糞中へ排泄された。

2.6.4.1.6.2　ラット乳汁中への排泄

授乳期ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与し、乳汁中への放射能の移行を検討した。乳汁中放射能濃度は、投与後 4 時間に最大値 935 ng eq./mL（血漿中放射能濃度の 3.06 倍）に達し、以後、血漿中放射能濃度の減少に伴い低下した。乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間を除く 24 時間までの全時点で血漿中放射能濃度よりも高く、放射能 AUC の乳汁/血漿比は、2.06 であった。投与後 2 時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は、87.6%と高かった。

2.6.4.1.7　薬物動態学的相互作用

2.6.4.1.7.1　Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送及び P-gp 発現細胞を用いた阻害評価

Caco-2 細胞を用いてイメグリミンの経細胞輸送への P-gp 及び BCRP の関与を検討した結果、イメグリミンは P-gp 及び BCRP の基質ではないと考えられた。また、Caco-2 細胞又は P-gp 発現細胞を用いて検討した結果、イメグリミン（0.1～3000 μmol/L）は、P-gp によるジゴキシン輸送活性を阻害しなかった。

2.6.4.1.7.2　トランスポーターOCT、OAT 及び MATE への親和性検討

ヒト OCT1 発現細胞を用いて、イメグリミンの細胞内取り込みへの OCT1 の関与を検討した。イメグリミンは OCT1 の基質となり、その細胞内取り込みの K_m、V_{max}、及び CL_{int} はそれぞれ 1130 μmol/L、16500 pmol/mg protein/min、及び 14.6 μL/mg protein/min であった。

ヒト OCT2 発現細胞を用いて、イメグリミンの細胞内取り込みへの OCT2 の関与を検討した。イメグリミンは OCT2 の基質となり、その細胞内取り込みの K_m、V_{max}、及び CL_{int} はそれぞれ 41.1 μmol/L、1490 pmol/mg protein/min、及び 36 μL/mg protein/min であった。

ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いて、イメグリミンの細胞内取り込みへの各種トランスポーターの関与を検討した結果、イメグリミンは、MATE1 及び MATE2-K の基質であり、OAT1 及び OAT3 の基質ではないと考えられた。

2.6.4.1.7.3　P-gp 以外の各種トランスポーターに対する阻害作用

ヒト BCRP 発現膜ベシクルを用いて、BCRP の典型的基質の取り込みに対するイメグリミン（300 及び 3000 μmol/L）の阻害作用を検討した結果、イメグリミンは、BCRP による輸送活性を阻害しなかった。

ヒト OCT1 及び OCT2 発現細胞を用いて、OCT1 及び OCT2 の典型的基質の取り込みに対するイメグリミンの阻害作用を検討した。イメグリミンは典型基質のヒト OCT1 及び OCT2

発現細胞内への取り込みを阻害し、その K_i 値若しくは IC_{50} 値はそれぞれ 154 及び 146 μmol/L であった。

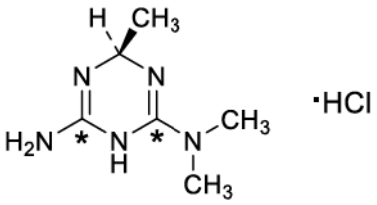
ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質の取り込みに対するイメグリミンの阻害作用を検討した。イメグリミンは、MATE1 の典型的基質の MATE1 発現細胞への取り込みを阻害し、その IC_{50} 値は 19.24 μmol/L であった。その他の MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 のトランスポーターに対しては、イメグリミン（評価した最高濃度：1000 μmol/L）は、これらを阻害しなかった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　[^{14}C]標識体

[^{14}C]標識イメグリミン（図 2.6.4.2.1-1）は、放射化学的純度が 95%以上、比放射能が 17.06～21.4 MBq/mg のものを用いた。試料中放射能濃度は、LSC 法にて測定した。定量下限は、バックグラウンドの 2 倍又は 3～6 例のブランク試料の平均カウントに、その標準偏差の 2 倍を加えた値とした。放射能濃度は、試料 1 mL 又は 1 g 当たりのイメグリミンの当量（ng eq./g 又は ng eq./mL）として表示した。

図 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]標識イメグリミンの構造式（＊：標識位置）



2.6.4.2.2　非標識体

2.6.4.2.2.1　被験物質

非標識のイメグリミンは、[redacted]、[redacted]又は[redacted]で製造されたものを使用した。

2.6.4.2.2.2　定量分析法（資料：4.2.2.1.01、4.2.2.1.02、4.2.2.1.03、4.2.2.1.04、4.2.2.1.05、4.2.2.1.06、4.2.2.1.07、4.2.2.1.08、4.2.2.1.09、4.2.2.1.10、4.2.2.1.11、4.2.2.1.12）

非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス（TK）試験を実施するために、LC-MS/MS を用いてマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中のイメグリミン濃度測定法を確立し、バリデーション試験を実施した（表 2.6.5.2-1）。定量範囲は、固相抽出法では 10～10000 ng/mL であった。一部の TK 試験では、イメグリミン（R 体）と鏡像異性体（S 体）を分離測定し

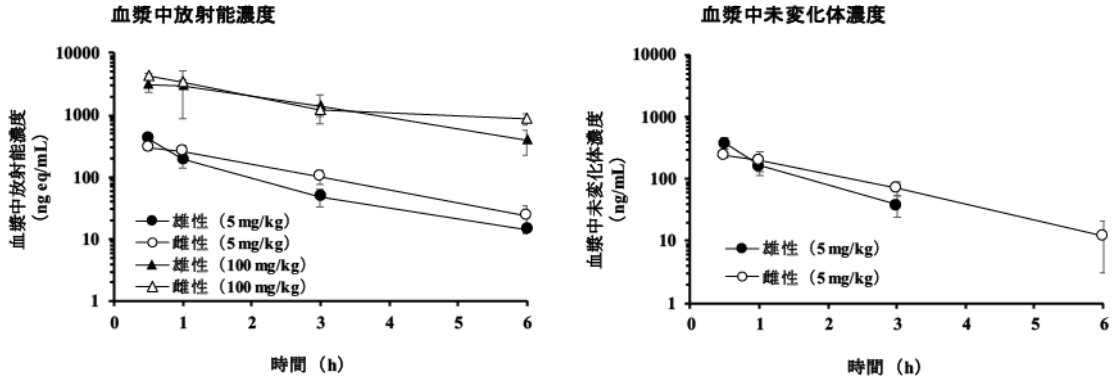
た。また、原薬中の不純物A*　　の血漿中濃度測定法も確立した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　マウスに投与後の血漿中濃度推移（資料：4.2.2.2.01）

雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを5 mg/kg で単回静脈内及び経口投与又は100 mg/kg で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.5.3-1 に示した。静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の半減期は、雄性マウスで 1.08 時間及び雌性マウスで 1.17 時間であった。5 mg/kg で経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度は、雌雄マウスで 0.5～1 時間後に t_{max} を示し、雄性マウスで 421 ng eq./mL 及び 403 ng/mL、雌性マウスで 301 ng eq./mL 及び 253 ng/mL の C_{max} に到達した（図 2.6.4.3.1-1）。5 mg/kg で経口投与後の生物学的利用率は、雄性マウスで 65.6%、雌性マウスで 49.0%であった。5 mg/kg 及び 100 mg/kg で経口投与後の吸収率は、それぞれ雄性マウスで 62%及び 50%、雌性マウスで 71%及び 51%であった。また、静脈内及び経口投与後のイメグリミンの薬物動態に、明確な性差は認められなかった。

図 2.6.4.3.1-1　雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 及び 100 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度又は血漿中未変化体濃度推移（平均値 ± 標準偏差、n = 4）

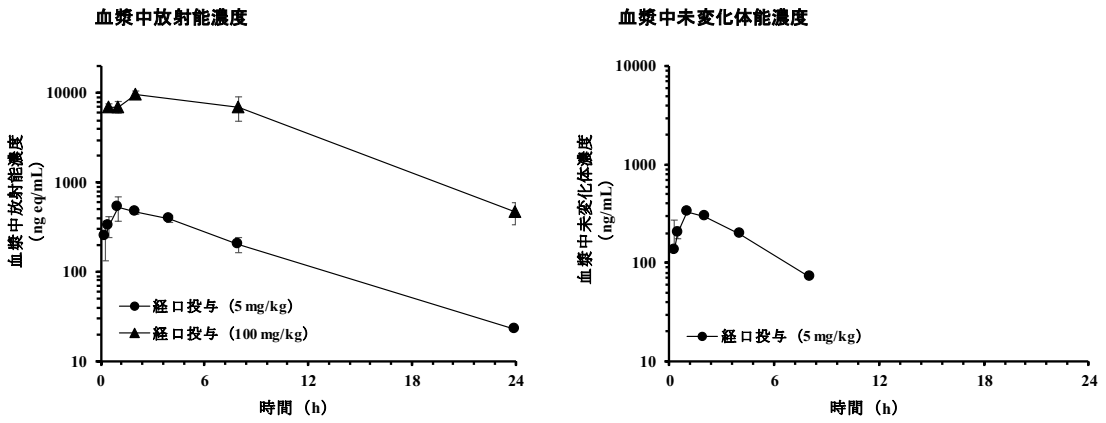


2.6.4.3.2　ラットに投与後の血漿中濃度推移（資料：4.2.2.2.02）

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを5 mg/kg で単回静脈内及び経口投与又は100 mg/kg で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.5.3-2 に示した。静脈内投与したときの血漿中放射能濃度の半減期は、0.6 時間であった。5 mg/kg で経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度は、1～2 時間後に t_{max} を示し、それぞれ 576 ng eq./mL 及び 362 ng/mL の C_{max} に到達した（図 2.6.4.3.2-1）。5 mg/kg で経口投与後の生物学的利用率は、48%であった。5 mg/kg 及び 100 mg/kg で経口投与後の吸収率は、それぞれ 55%及び 80%であった。

＊ 新薬情報提供時に置き換え

図 2.6.4.3.2-1　雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 及び 100 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度又は血漿中未変化体濃度推移（平均値 ± 標準偏差、n = 4）

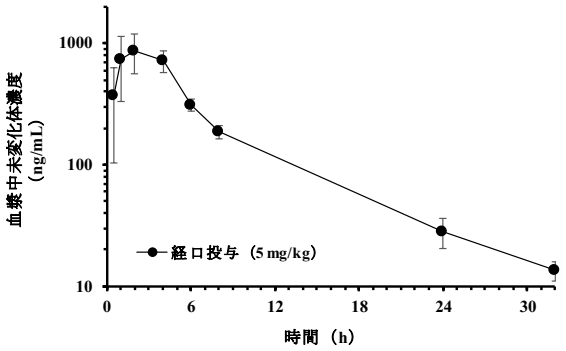


2.6.4.3.3　イヌに投与後の血漿中濃度推移（資料：4.2.2.2.03、4.2.2.2.04）

絶食下雌性イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.5.3-3 に示した。静脈内投与したときの血漿中放射能濃度及び未変化体濃度の半減期は、それぞれ 6.90 及び 5.76 時間であった。未変化体濃度推移からモーメント解析にて算出した定常状態での分布容積及びクリアランスは、それぞれ 1.95 L/kg 及び 0.646 L/h/kg であった。5 mg/kg で経口投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度は、1～2 時間後に t_{max} を示し、それぞれ 1650 ng eq./mL 及び 1530 ng/mL の C_{max} に到達した。5 mg/kg で経口投与後の生物学的利用率及び吸収率は、それぞれ 76%及び 82%であった。

非絶食下雌性イヌにイメグリミン 5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.5.3-4 に示した。静脈内投与したときの未変化体濃度の半減期は、7.52 時間であった。未変化体濃度推移からモーメント解析にて算出した定常状態での分布容積及びクリアランスは、それぞれ 2.70 L/kg 及び 0.60 L/h/kg であった。5 mg/kg で経口投与後の未変化体濃度は、3.0 時間後に t_{max} を示し、904 ng/mL の C_{max} に到達した（図 2.6.4.3.3-1）。生物学的利用率は、69%であった。絶食下投与での生物学的利用率（76%）と同程度であったことから、吸収における食餌の影響は小さいと考えられた。

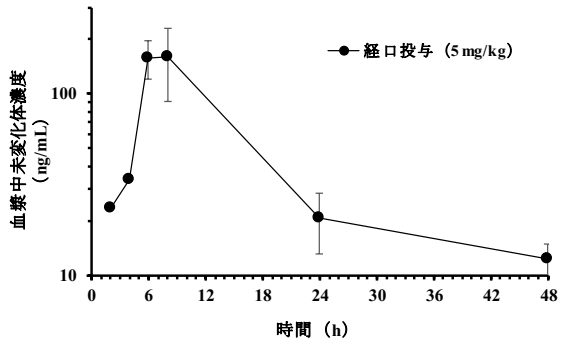
図 2.6.4.3.3-1　雌性イヌにイメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値 ± 標準偏差、n = 4）



2.6.4.3.4　サルに投与後の血漿中濃度推移（資料：4.2.2.2.05）

雌性サルにイメグリミン 5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.5.3-5 に示した。未変化体濃度推移からモーメント解析にて算出した定常状態での分布容積及びクリアランスは、それぞれ 1.17 L/kg 及び 0.642 L/h/kg であった。5 mg/kg で経口投与後の未変化体濃度は、7.33 時間後に t_{max} を示し、172 ng/mL の C_{max} に到達した（図 2.6.4.3.4-1）。生物学的利用率は、26.0%であった。

図 2.6.4.3.4-1　雌性サルにイメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値 ± 標準偏差、n = 3）



2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織中放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラットへ投与後の組織中放射能濃度（資料：4.2.2.3.01）

雌雄白色ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口若しくは静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中放射能濃度を測定した。

経口投与後 1 時間では、血液中濃度より高い組織が多く認められ、消化管以外では、特に

肝臓、腎臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、唾液腺、褐色脂肪、舌上皮及び外側鼻腺中の濃度が血液中濃度の 2～7 倍高かった。白色脂肪、精巣、精嚢、中枢神経系及び水晶体の放射能濃度は、比較的低値を示した。投与後 24 時間では、ほとんどの組織で低値若しくは定量下限未満であった。静脈内投与後の組織分布は、経口投与時と同様の傾向を示した（表 2.6.5.4-1）。

2.6.4.4.1.2　有色ラットへ投与後の組織中放射能濃度（資料：4.2.2.3.01）

雌雄有色ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中放射能濃度を測定した。

メラニン含有組織であるぶどう膜中の投与後 1 時間の濃度は、血液中濃度の 2.6～4.0 倍であり、白色ラットに静脈内投与したときの値（1.1～1.2 倍）よりも高値であった。皮膚中濃度は、有色素部と無色素部で差は認められなかった。投与後 24 時間では投与後 1 時間から減少し、ぶどう膜中濃度は投与後 1 時間の 5～19%、皮膚有色素部中濃度は定量下限未満であった（表 2.6.5.4-1）。

2.6.4.4.1.3　妊娠ラットへ投与後の組織中放射能濃度（胎盤通過性）（資料：4.2.2.3.02）

妊娠 18 日目の雌性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定することで胎盤通過性を検討した。

経口投与後 1、6、24 時間の胎児中に放射能は認められたものの、その濃度は、母動物の血漿中放射濃度に比べて低かった（8～70%）。また、投与後 6 時間以降では、母動物の血漿中放射濃度の減少に伴い、胎児中放射能濃度は減少した（表 2.6.5.4-2）。

2.6.4.4.2　たん白結合及び血球移行（資料：4.2.2.3.03、4.2.2.3.04）

[^{14}C]標識イメグリミンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に添加し（0.2、2 及び 20 μg/mL）、血漿中たん白結合率を平衡透析法で測定した。各種血漿中たん白結合率は、マウスで 3.19～9.1%、ラットで 3.26～8.3%、ウサギで 4.85～5.85%、イヌで 1.11～6.8%、サルで 2.13～5.84%及びヒトで 1.20～6.4%と、いずれの動物種でも低値であった（表 2.6.5.5-1、表 2.6.5.5-2）。

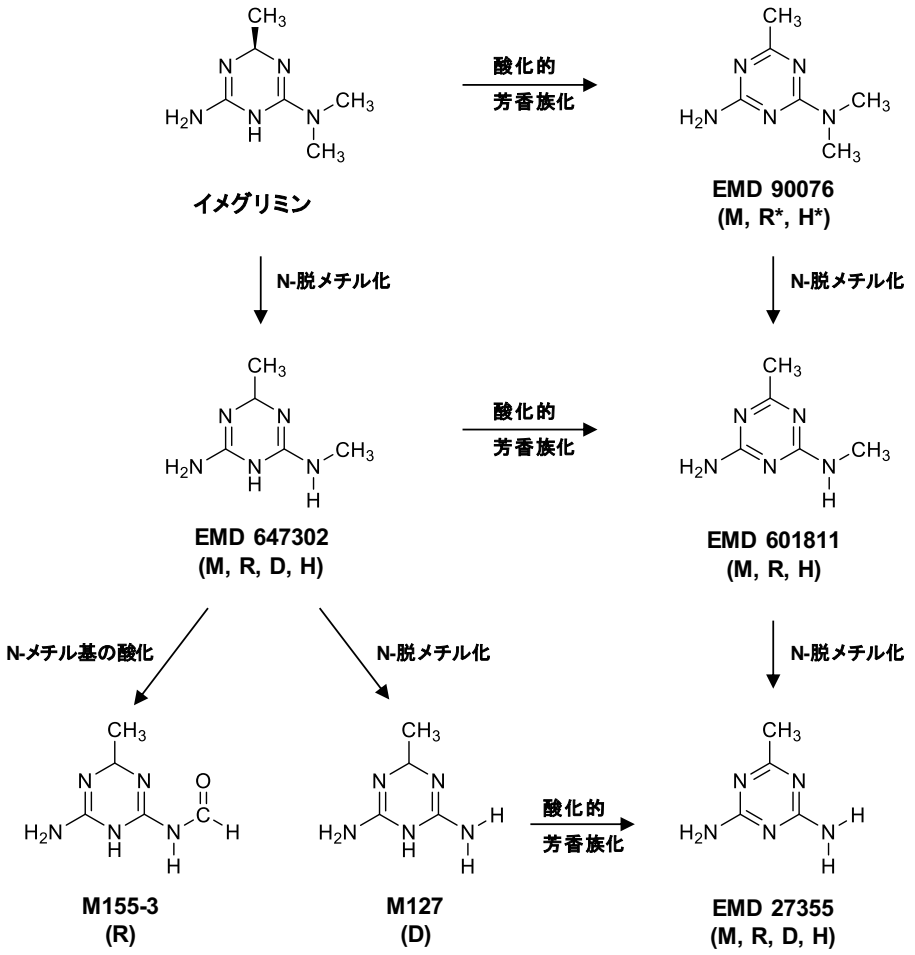
[^{14}C]標識イメグリミンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血液に添加し（0.2 及び 20 μg/mL）、放射能の血球移行率を検討した（表 2.6.5.5-3）。各種血球／血漿中濃度比は、マウスで 0.77～0.84、ラットで 0.98～1.12、ウサギで 0.86～0.95、イヌで 0.22～0.31、サルで 1.03～1.12 及びヒトで 0.42～0.53 であった。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　推定代謝経路

経口投与後に体内に吸収されたイメグリミンは、大部分が未変化体のまま尿中へ排泄されるが、一部は代謝を受ける。各種動物及びヒトでのイメグリミンの推定代謝経路を図 2.6.4.5.1-1 に示す。イメグリミンは、酸化的芳香族化によって EMD 90076 へ、N-脱メチル化によって EMD 647302 へそれぞれ代謝される。EMD 90076 は、N-脱メチル化によって EMD 601811 及び EMD 27355 へ代謝される。EMD 647302 は、酸化的芳香族化によって EMD 601811 へ代謝されるか、又は N-メチル基の酸化を受け M155-3 へ、若しくは N-脱メチル化によって M127 へ代謝される。

図 2.6.4.5.1-1　　イメグリミンの推定代謝経路



M：マウス、R：ラット、D：イヌ、H：ヒト
*：Radio-HPLC では検出されず、LC-MS/MS 分析で検出された。

2.6.4.5.2　*In vitro* 代謝

2.6.4.5.2.1　ラット及びヒト生体試料での *in vitro* 代謝（資料：4.2.2.4.01）

[^{14}C]標識イメグリミン（1、10 及び 100 µmol/L）をラット及びヒトの各生体試料（肝、肺、腎、小腸のミクロソーム並びに S9）と 60 分間インキュベーションし、代謝物の生成を検討した。反応液を Radio-HPLC で分析した結果、ラジオクロマトグラム上に代謝物ピークは認められず、イメグリミンはいずれの酵素源でも代謝を受けなかった（表 2.6.5.6-1）。

2.6.4.5.2.2　各種動物肝細胞での *in vitro* 代謝（資料：4.2.2.4.02）

[^{14}C]標識イメグリミン（1、10 及び 100 µmol/L）を各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びサル）及びヒトの肝細胞と 24 時間インキュベーションし、Radio-HPLC 及び LC-MS/MS を用いて代謝を検討した（表 2.6.5.6-2）。インキュベーション後のイメグリミン残存率は、マウスで 88.1～90.4%、ラットで 72.7～90.32%、ウサギで検出限界未満～1.5%、ミニブタで 63.8～93.3%、イヌで 53.1～60.05%、サルで 88.7～90.64%、ヒトで 90.0～94.30%であり、ウサギを除いて安定であった。代謝物としては、EMD 27355、M127、M141-1（N-脱メチル化）、EMD 601811、EMD 602796（酸化的芳香族化、脱メチル化及び N-酸化）、M141-2（構造不明）、EMD 90076 及び M155-1（構造不明）が検出された。ヒトで生成したすべての代謝物は、少なくとも一つ以上の動物種で生成しており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった（表 2.6.4.5.2-1）。

表 2.6.4.5.2-1　肝細胞でのイメグリミン代謝の種差比較

成分名	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ミニブタ	サル	ヒト
EMD 27355 M127[a)]	--	--	+++	+	--	--	--
M141-1	+	+	++	++	+	+	+
EMD 601811	+	+	+	+	--	+	+
EMD 602796 M141-2 [a)]	+	+	++	+	--	+	+
イメグリミン	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++
EMD 90076 M155-1 [a)]	+	+	--	+	+	+	+

Radio-HPLC 分析で、主要（+++）、中程度（++）、微量（+）、検出できず（--）
[a)]：ピーク分離できず

2.6.4.5.3　*in vivo* 代謝

2.6.4.5.3.1　マウスに投与後の *in vivo* 代謝（資料：4.2.2.2.01）

雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、代謝物組成を検討し

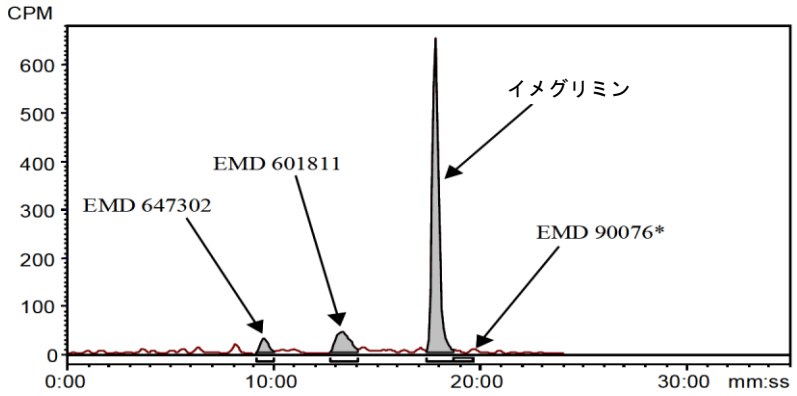
た。血漿中の主放射能成分は、未変化体（血漿中総放射能 AUC の 95～97%）であった。血漿中の代謝物としては、EMD 601811、EMD 647302 及び EMD 90076 が検出されたが、その濃度はいずれも低値であった（表 2.6.5.7-1）。投与後 0～120 時間の尿中では、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 52～61%）であった。尿中の代謝物としては、EMD 647302、EMD 27355、及び EMD 601811 が検出され、それぞれ投与した総放射能量の 3%、1%未満、及び 1%未満であった。尿中の EMD 90076 は、LC-MS/MS 分析でのみ検出された。投与後 0～120 時間の糞中では、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 36～42%）であった。糞中の代謝物としては、EMD 90076 及び EMD 647302 が検出された。糞中の EMD 90076 は、雄では投与した総放射能量の 1%未満で検出され、雌では LC-MS/MS 分析でのみ検出された。EMD 647302 は、雌雄共に LC-MS/MS 分析でのみ検出された（表 2.6.5.7-2）。

2.6.4.5.3.2　ラットに投与後の *in vivo* 代謝（資料：4.2.2.2.02、4.2.2.4.03）

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、血漿中の代謝物組成を検討した。主放射能成分は未変化体（血漿中総放射能 AUC の 69%）であった。血漿中の主要な代謝物として、EMD 601811 及び EMD 647302 が認められ、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 13%及び 3%であった。その他の血漿中代謝物としては、投与後 8 時間の時点のみ EMD 27355 及び M155-3 がわずかに検出された（表 2.6.5.7-3）。Radio-HPLC 分析でのラット血漿の代表的な radio-HPLC クロマトグラムを図 2.6.4.5-2 に示す。

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内及び単回経口投与し、投与後 48 時間までの尿及び糞中の代謝物組成を検討した。静脈内投与後の尿及び糞中では、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 76%及び 2%）であった。経口投与後の尿及び糞中でも、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 32%及び 50%）であった。尿中では少量の代謝物が検出された一方、糞中ではほとんど検出されなかった（表 2.6.5.7-4）。

図 2.6.4.5-2　ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で経口投与後 2 時間の血漿の radio-HPLC クロマトグラム



*：Radio-HPLC では検出されず、LC-MS/MS 分析で検出された

2.6.4.5.3.3　イヌに投与後の *in vivo* 代謝（資料：4.2.2.2.03）

雌性イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 100 mg/kg で単回経口投与し、代謝物組成を検討した。血漿中の主放射能成分は、未変化体（血漿中総放射能 AUC の 86%）であった。血漿中の主要な代謝物は EMD 647302 であり、血漿中総放射能 AUC の 10%であった。その他の血漿中代謝物としては、投与後 6 時間の時点のみ EMD 27355 がわずかに検出された（表 2.6.5.7-5）。投与後 0～48 時間の尿中では、未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 43.0%）であった。尿中の代謝物としては、EMD 647302、M127、及び EMD 27355 が検出され、それぞれ投与した総放射能量の 7.9%、1.7%、及び 1.1%であった。投与後 0～48 時間の糞中でも未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 32.7%）であった。糞中の代謝物としては、EMD 647302 が検出され、投与した総放射能量の 0.1%であった。（表 2.6.5.7-6）。

2.6.4.5.3.4　生体内での異性体変換に関する検討

ラットの 26 週間毒性試験（2.6.6.3.7）及びイヌの 52 週間毒性試験（2.6.6.3.10）にて、イメグリミンを経口投与したときのイメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）の血漿中濃度をそれぞれ分離測定し（TK 評価）、生体内の異性体変換を検討した（図 2.6.4.5-3 の A 及び B）。いずれの動物種でも、総 AUC［イメグリミン（R 体）+鏡像異性体（S 体）］に占める鏡像異性体（S 体）の割合は [redacted]%であり、投与した原薬中に含まれる鏡像異性体（S 体）の割合（[redacted]%）と同様であった（表 2.6.4.5.3-1）。その他の動物試験（ラット 13 週毒性試験：2.6.6.5.1.1、ラット胚・胎児毒性試験：2.6.6.6.2.2）でも、同様の結果であった。また、臨床試験（2.7.2.2.2.1.3、海外マスバランス PK 試験）でも動物試験と同様に、イメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）のヒト血漿中濃度をそれぞれ分離測定し、生体内の異性体変換を検討した（図 2.6.4.5-3 の C）。ヒトの総 AUC に占める鏡像異性体（S 体）の割合（[redacted]%）は、投与した原薬中に含まれる鏡像異性体（S 体）の割合（[redacted]%）と同様であった（表 2.6.4.5.3-1）。別の臨床試験（2.7.2.2.2.2.1、海外グルコースクランプ・OGTT 試験）でも、同様の結果であった。以上のことから、イメグリミンは、動物及びヒトの生体内で異性体変換しないことが示唆された。

図 2.6.4.5-3　各種雄性動物又はヒトにイメグリミンを経口投与した時のイメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）の血漿中濃度推移（動物は 3 例の、ヒトは 6 例の平均値 ± 標準偏差）

（A）：イメグリミン塩酸塩を雄性ラットに 250 mg/kgで反復経口投与　　（B）：イメグリミン塩酸塩を雄性イヌに 300 mg/kgで反復経口投与　　（C）：イメグリミン塩酸塩をヒトに 1000 mgで単回経口投与



表 2.6.4.5.3-1　各種雄性動物又はヒトにイメグリミンを経口投与したときのイメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）の曝露

動物種	投与量（期間）	AUC [1]（ng·h/mL）		総 AUC に占める鏡像異性体の割合 [2]	原薬中の鏡像異性体の割合
ラット [3]	250 mg/kg [4]（26 週）	イメグリミン(R 体)	54200	[redacted]%	[redacted]%
		鏡像異性体（S 体）	[redacted]		
イヌ [5]	300 mg/kg [4]（52 週）	イメグリミン(R 体)	291000	[redacted]%	
		鏡像異性体（S 体）	[redacted]		
ヒト [6]	1000 mg [7]（単回）	イメグリミン(R 体)	12604	[redacted]%	[redacted]%
		鏡像異性体（S 体）	[redacted]		

1)：動物は $AUC_{0\text{-}tlast}$ の平均値（3 例）、ヒトは $AUC_{0\text{-}\infty}$ の（幾何）平均値（6 例）。
2)：鏡像異性体（S 体）／ [イメグリミン（R 体）+鏡像異性体（S 体）]×100
3)：ラット 26 週間毒性試験、雄ラットのデータ（2.6.6.3.7）
4)：その反復毒性試験での NOAEL
5)：イヌ 52 週間毒性試験、雄イヌのデータ（2.6.6.3.10）
6)：海外マスバランス PK 試験（2.7.2.2.2.1.3）、白人健康成人男性
7)：非標識イメグリミンに極少量の[^{14}C]標識イメグリミンを混合して投与した。

2.6.4.5.4　薬物代謝酵素の誘導（資料：5.3.2.2.01、5.3.2.2.02、5.3.2.2.03）

イメグリミン（20、60 及び 120 µmol/L）を含む培養液を 24 時間ごとに交換しながらヒト凍結肝細胞と 48 時間インキュベーションし、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定した。いずれの分子種でも、コントロールに対する増加は、1.8 倍以下であった（表 2.6.5.8-1）。同じ濃度範囲で、ヒト新鮮肝細胞又は凍結肝細胞と 72～96 時間インキュベーションし、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性を測定し

た。200 μmol/L の濃度では細胞毒性が認められため、誘導能の評価は行わなかった。いずれの分子種でも、コントロール酵素活性に対する増加は、1.2 倍以下であった（表 2.6.5.8-2 及び表 2.6.5.8-3）。

2.6.4.5.5　薬物代謝酵素の阻害（資料：5.3.2.2.04、5.3.2.2.05）

ヒト肝ミクロソームを用いて、イメグリミンのヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5）に対する可逆的阻害及び反応時間依存的阻害作用を検討した。イメグリミンは、評価した最高濃度（CYP2A6 及び CYP2E1：100 μmol/L、CYP3A4/5：6000 μmol/L、その他 CYP：1000 μmol/L）でいずれの分子種に対しても顕著な影響を与えず、50%以上の阻害作用は認められなかった。（表 2.6.5.8-4 及び表 2.6.5.8-5）。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　マウスに投与後の糞尿中排泄（資料：4.2.2.2.01）

雌雄マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内及び経口投与又は 100 mg/kg で単回経口投与したときの尿及び糞中への累積放射能排泄率を表 2.6.5.9-1 に示した。単回静脈内投与後 120 時間までに 75.2～77.6%の放射能量が尿中に排泄され、13.0～14.2%の放射能量が糞中に排泄された。単回経口投与後 120 時間までに 48.4～62.1%の放射能量が尿中に排泄され、35.6～41.7%の放射能量が糞中に排泄された。

2.6.4.6.2　ラットに投与後の糞尿中排泄（資料：4.2.2.4.03）

雄性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内投与及び経口投与したときの尿及び糞中への累積放射能排泄率を表 2.6.5.9-2 に示した。単回静脈内投与後 120 時間までに 90.33%の放射能量が尿中に排泄され、3.17%の放射能量が糞中に排泄された。単回経口投与後 120 時間までに 38.23%の放射能量が尿中に排泄され、52.21%の放射能量が糞中に排泄された。

2.6.4.6.3　イヌに投与後の糞尿中排泄（資料：4.2.2.2.03）

雌性イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内及び経口投与又は 100 mg/kg で単回経口投与したときの尿及び糞中への累積放射能排泄率を表 2.6.5.9-3 に示した。単回静脈内投与後 120 時間までに 95.2%の放射能量が尿中に排泄され、1.0%の放射能量が糞中に排泄された。5 mg/kg 及び 100 mg/kg を単回経口投与後 120 時間までに 76.6 及び 55.1%の放射能量が尿中に排泄され、15.6 及び 33.0%の放射能量が糞中に排泄された。

2.6.4.6.4　ラット乳汁中への排泄（資料：4.2.2.5.01）

授乳期ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与し、乳汁中への放射能の移行を検討した。

乳汁中放射能濃度は、投与後 4 時間に最大値 935 ng eq./mL（血漿中放射能濃度の 3.06 倍）に達し、以後、血漿中放射能濃度の減少に伴い低下した。乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間を除く 24 時間までの全時点で血漿中放射能濃度よりも高く、放射能 AUC の乳汁/血漿比は 2.06 であった。投与後 2 時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は、87.6%と高かった（表 2.6.5.9-4）。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送及び P-gp 発現細胞を用いた阻害評価（資料：5.3.2.2.06、5.3.2.2.08、5.3.2.2.07）

Caco-2 細胞を用いてイメグリミンの経細胞輸送への P-gp 及び BCRP の関与を検討した。イメグリミンの Caco-2 細胞での透過係数の比（basal 側から apical 側への透過係数）/（apical 側から basal 側への透過係数）は、「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（平成 30 年 7 月 23 日　薬生薬審発 0723 第 6 号）」（以下「相互作用ガイドライン」とする）で提唱されている 2 を下回ったことから、イメグリミンは P-gp 及び BCRP の基質ではないと考えられた（表 2.6.5.10-1 及び表 2.6.5.10-3）。また、P-gp の典型的基質であるジゴキシンの Caco-2 細胞での透過係数の比は、イメグリミンの添加（0.1～1000 μmol/L）により変化せず阻害は認められなかった（表 2.6.5.10-1）。P-gp 発現細胞を用いて、更に高濃度のイメグリミン（1000～3000 μmol/L）がジゴキシン膜透過に及ぼす影響を検討したが、阻害は認められなかった（表 2.6.5.10-2）。

Caco-2 細胞でのイメグリミン（1～3000 μmol/L）の透過係数の比は、0.131～0.817 であったことから、apical 側から basal 側への能動的な輸送が関与していることが示唆された。また、この apical 側から basal 側への透過は、OCT 阻害剤である Decynium により阻害される傾向（25%阻害）が認められたことから、OCT が能動的輸送の一部に関与している可能性が示唆された（表 2.6.5.10-1）。

2.6.4.7.2　トランスポーターOCT、OAT 及び MATE への親和性検討（資料：5.3.2.2.09、5.3.2.2.11、5.3.2.2.08）

ヒト OCT1 発現細胞を用いて、イメグリミンの細胞内取り込みへの OCT1 の関与を検討した。イメグリミンは OCT1 の基質となり、その細胞内取り込みの K_m、V_{max}、及び CL_{int} はそれぞれ 1130 μmol/L、16500 pmol/mg protein/min、及び 14.6 μL/mg protein/min であった（表 2.6.5.10-5）。

ヒト OCT2 発現細胞を用いて、イメグリミンの細胞内取り込みへの OCT2 の関与を検討した。イメグリミンは OCT2 の基質となり、その細胞内取り込みの K_m、V_{max}、及び CL_{int} はそれぞれ 41.1 μmol/L、1490 pmol/mg protein/min、及び 36 μL/mg protein/min であった（表 2.6.5.10-7）。

ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いて、イメグリミンの細胞内取り込みへの各種トランスポーターの関与を検討した。発現細胞のコントロール細胞に対す

る取り込み速度の比は、MATE1 及び MATE2-K では「相互作用ガイドライン」で提唱されている 2 以上であったのに対し、OAT1 及び OAT3 では 2 未満であった。また、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞内への取り込みは、それぞれ典型的 MATE1 及び MATE2-K 阻害剤であるピリメタミンにより阻害された。以上のことから、イメグリミンは MATE1 及び MATE2-K の基質であり、OAT1 及び OAT3 の基質ではないと考えられた（表 2.6.5.10-8）。

2.6.4.7.3　P-gp 以外の各種トランスポーターに対する阻害作用（資料：5.3.2.2.08、5.3.2.2.10、5.3.2.2.11、5.3.2.2.07）

ヒト BCRP 発現膜ベシクルを用いて、BCRP の典型的基質である[^{3}H]標識エストロン-3-硫酸の取り込みに対するイメグリミン（300 及び 3000 μmol/L）の阻害作用を検討した。エストロン-3-硫酸のベシクルへの取り込みに対して、イメグリミンによる阻害は認められなかった（表 2.6.5.10-4）。

ヒト OCT1 及び OCT2 発現細胞を用いて、OCT1 及び OCT2 の典型的基質である[^{3}H]標識 MPP^+の取り込みに対するイメグリミンの阻害作用を検討した。イメグリミンは、MPP^+のヒト OCT1 及び OCT2 発現細胞内への取り込みを阻害し、その K_i 値若しくは IC_{50} 値はそれぞれ 154 及び 146 μmol/L であった（表 2.6.5.10-6 及び表 2.6.5.10-7）。

ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質の取り込みに対するイメグリミンの阻害作用を検討した。イメグリミンは、MATE1 の典型的基質である[^{14}C]標識メトホルミンの MATE1 発現細胞への取り込みを阻害し、その IC_{50} 値は 19.24 μmol/L であった。その他の各種トランスポーターの典型的基質の MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞への取り込みに対して、イメグリミン（評価した最高濃度：1000 μmol/L）による 50%以上の阻害作用は認められなかった（表 2.6.5.10-9）。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する非臨床薬物動態試験は、実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

イメグリミンの動物での体内動態を検討する目的で、マウス、ラット、イヌ及びサルに非標識イメグリミン又は[^{14}C]標識イメグリミンを経口又は静脈内投与して（投与媒体：生理食塩水）、吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。*In vivo* 代謝に関しては、イメグリミンをヒトに投与した際のデータも用いて考察した。また、ヒト試料（血漿、血液、肝細胞、各種臓器ミクロソーム又は S9）、ヒト-トランスポーター発現細胞又は Caco-2 細胞を用いて、たん白結合、血球移行性、代謝安定性、CYP 誘導、CYP 阻害、膜透過やトランスポーター基質及びトランスポーター阻害を *in vitro* 系で検討した。

マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したときの吸収率は 62～71%、

生物学的利用率は 49.0～65.6%であった。また経口投与後のイメグリミンのマウス薬物動態に、明確な性差は認められなかった。ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したときの吸収率は 55%、生物学的利用率は 48%であった。イヌに[^{14}C]標識又は非標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したときの吸収率は 82%、生物学的利用率は 69～76%であった。サルにイメグリミン 5 mg/kg を単回経口投与したときの生物学的利用率は、26.0%であった。イメグリミンの消化管からの吸収率及び生物学的利用率は、比較的良好であった。

ラットに[^{14}C]標識イメグリミン（5 mg/kg）を単回経口投与後 1 時間で、消化管以外では、特に肝臓、腎臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、唾液腺、褐色脂肪、舌上皮及び外側鼻腺中の濃度が血液中濃度の 2～7 倍高かった。経口投与後 24 時間では、ほとんどの組織で低値若しくは定量下限未満であり、イメグリミンの組織への残留性は低いと考えられた。有色ラットを用いた検討より、イメグリミンは、メラニン含有組織に弱い結合性を有することが示唆された。

妊娠 18 日目の雌性ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを単回経口投与したとき、胎児中に放射能は認められたものの、その濃度は、母動物の血漿中放射濃度に比べて低かった（8～70%）。

[^{14}C]標識イメグリミン（0.2、2 及び 20 µg/mL）をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に添加したときのたん白結合率は、いずれも 9.1%以下と低値であった。イメグリミンの非結合型分率（0.91～0.99）に、明確な種差及び濃度依存性は認められなかった。

経口投与後に体内に吸収されたイメグリミンは、大部分が未変化体のまま尿中へ排泄されるが、一部は代謝を受け、酸化的芳香族化によって EMD 90076 へ、N-脱メチル化によって EMD 647302 へそれぞれ代謝される。EMD 90076 は、N-脱メチル化によって EMD 601811 及び EMD 27355 へ代謝される。EMD 647302 は、酸化的芳香族化によって EMD 601811 へ代謝されるか、又は N-メチル基の酸化を受け M155-3 へ、若しくは N-脱メチル化によって M127 へ代謝される。

[^{14}C]標識イメグリミンは、ラット及びヒトの各生体試料（肝、肺、腎、小腸のミクロソーム並びに S9）のいずれの酵素源でも代謝を受けなかった。[^{14}C]標識イメグリミンを各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びサル）及びヒトの肝細胞とインキュベーションした結果、イメグリミン残存率は、ウサギを除いて、53.1～94.30%であり安定であった。ヒトで生成したすべての代謝物は、少なくとも一種以上の動物種で生成しており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]標識イメグリミンを単回経口投与したときの血漿中総放射能 AUC に対する代謝物の割合を表 2.6.4.7.3-1 に示す。いずれの動物種でも、代謝物の割合は低値（検出されず～13%）であり、未変化体が主放射能成分（69～97%）であった。

代謝の種差を考察する目的で、以下にヒトでの *in vivo* 代謝を要約する。ヒトに[^{14}C]標識

イメグリミンを 1000 mg で単回経口投与したとき（2.7.2.2.1.2、海外マスバランス PK 試験）、血漿中の主放射能成分は、動物と同様に未変化体（血漿中総放射能 AUC の 93%）であった（表 2.6.4.7.3-1）。血漿中の主要な代謝物として、EMD 601811 及び EMD 27355 が認められ、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 5%及び 2%であった。Radio-HPLC 分析したときのヒト血漿の代表的なクロマトグラムを図 2.6.4.9-1 に示す。ヒト血漿中で同定されたすべての代謝物は、少なくとも一種以上の動物種で検出されており、*in vitro* 代謝と同様に *in vivo* でもヒトに特有な代謝物は認められなかった。更に、ヒトで血漿中の総放射線 AUC の 10%「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、ICH M3 （R2）」を超える代謝物は認められなかったことから（表 2.6.4.7.3-1）、ヒト代謝物の非臨床安全性評価は不要と判断された。

図 2.6.4.9-1　ヒトに[^{14}C]標識イメグリミンを 1000 mg で経口投与後 6 時間の血漿の radio-HPLC クロマトグラム

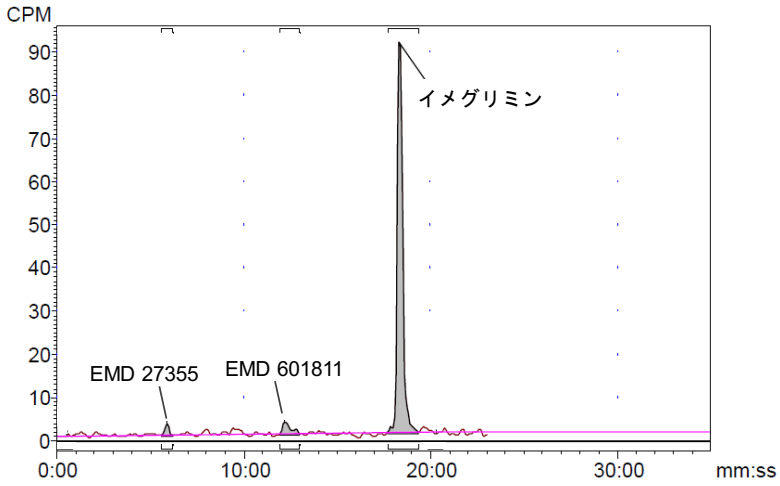


表 2.6.4.7.3-1　[^{14}C]標識イメグリミンを各種動物又はヒトに経口投与後の血漿中総放射能 AUC に対する各代謝物の割合

	マウス [1] (100 mg/kg 単回)	ラット [2] (100 mg/kg 単回)	イヌ [3] (100 mg/kg 単回)	ヒト [4] (1000 mg 単回)
EMD 27355	--	NC	NC	2%
M155-3	--	NC	--	--
EMD 647302	NC	3.3%	10%	--
EMD 601811	NC	13%	--	5%
イメグリミン	95～97%	69%	86%	93%
EMD90076	NC	-- [5]	--	-- [5]

1)：表 2.6.5.7-1 より
2)：表 2.6.5.7-3 より
3)：表 2.6.5.7-5 より
4)：[^{14}C]標識体を用いた海外マスバランス PK 試験（2.7.2.2.1.2）
5)：LC-MS/MS で検出された（4.2.2.2.02、5.3.2.3.01）
NC：算出せず、--：Radio-HPLC で検出されず

マウス（100 mg/kg）、ラット（5 mg/kg）及びイヌ（100 mg/kg）に[^{14}C]標識イメグリミンを単回経口投与後の尿中及び糞中では、いずれの動物種でも未変化体が主放射能成分（投与した総放射能量の 32～61%及び 32.7～50%）であった。ヒトでは、投与後 144 時間までに投与した総放射能量の 99.3%が尿中又は糞中へ排泄された。尿中へは 43.9%の放射能が排泄され、その内訳は未変化体が 42.7%、EMD 647302 が 0.7%、EMD 27355 が 0.3%、未同定の代謝物が 0.1%であり、大部分が未変化体であった。糞中へは 55.4%の放射能が排泄され、すべて未変化体であった。

以上のことから、動物及びヒトで、経口投与後に体内に吸収されたイメグリミンは、一部は代謝されるが、主に未変化体として尿中へ排泄されることが示唆された。

ラット及びイヌの一部の反復毒性試験にて、イメグリミンを経口投与したときのイメグリミン（R 体）又は鏡像異性体（S 体）の血漿中濃度をそれぞれ分離測定し（TK 評価）、生体内の異性体変換を検討した。いずれの動物種でも、総 AUC［イメグリミン（R 体）+鏡像異性体（S 体）］に占める鏡像異性体（S 体）の割合は、投与した原薬中に含まれる鏡像異性体（S 体）の割合と同様であった。また、一部の臨床試験で同じように検討したところ、総 AUC に占める鏡像異性体（S 体）の割合は、投与した原薬中に含まれる鏡像異性体（S 体）の割合と同様であった。以上のことから、イメグリミンは、動物及びヒトの生体内で異性体変換しないことが示唆された。

ヒト肝細胞を用いた検討で、イメグリミンによる CYP の mRNA 発現量（CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4）及び酵素活性（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5）のコントロールに対

する増加は、1.8 倍以下であった。「相互作用ガイドライン」で提唱されている 2 倍を下回ったことから、イメグリミンは、評価が可能であった 120 μmol/L までこれら CYP に対する誘導能はないことが示唆された。この濃度 120 μmol/L は、臨床用量（1000 mg）での C_{max}（1804.4 ng/mL＝9.4 μmol/L、2.7.2.2.2.1.1）より約 13 倍高いことから、臨床でイメグリミンによる CYP 誘導が生じる可能性は低いと推察された。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、イメグリミンは、各種CYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5）に対して顕著な影響を与えず、評価した最高濃度（CYP3A4/5：6000 μmol/L、その他 CYP：1000 μmol/L）で 50%以上の阻害作用は認められなかった。薬物動態学的相互作用のリスクについて、「相互作用ガイドライン」でのカットオフ基準を用いて考察した。カットオフ値（CYP3A4/5：4174 μmol/L、その他 CYP：940 μmol/L）よりも高濃度で 50%以上の阻害が認められなかったことから、臨床で CYP 阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

マウスに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 又は 100 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに 48.4～62.1%の放射能量が尿中に、35.6～41.7%の放射能量が糞中にそれぞれ排泄された。ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに 38.23%の放射能量が尿中に、52.21%の放射能量が糞中にそれぞれ排泄された。イヌに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg 及び 100 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに 76.6 及び 55.1%の放射能量が尿中に、15.6 及び 33.0%の放射能量が糞中にそれぞれ排泄された。各種動物の経口投与時（5 mg/kg）の吸収率は、マウスで 62～71%、ラットで 55%、イヌで 82%であったことから、経口投与後に糞中へ排泄された放射能の大部分は、未吸収の[^{14}C]標識イメグリミンに由来すると推察された。
マウス、ラット及びイヌにそれぞれ[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 120 時間までに 75.2～95.2%の放射能量が尿中に、1.0～14.2%の放射能量が糞中へそれぞれ排泄された。静脈内投与後に糞中へ排泄された放射能は、胆汁排泄に由来すると推察された。

授乳期ラットに[^{14}C]標識イメグリミンを 5 mg/kg で単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間を除く 24 時間までの全時点で血漿中放射能濃度よりも高く、放射能 AUC の乳汁/血漿比は 2.06 であった。投与後 2 時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は、87.6%と高かった。

ヒト-トランスポーター発現細胞又は Caco-2 細胞を用いて、各種トランスポーターへの親和性につい検討した。イメグリミンは、P-gp、BCRP、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であることが明らかとなった。OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型的阻害薬であるシメチジンを用いた臨床相互作用試験では、非併用時

と比較してシメチジン併用時にイメグリミンの曝露量が増加したが、その程度はC_{max}で1.34倍、AUC_{last}で1.27倍であり、臨床的に意義のある増加ではないと考えられた（2.7.2.2.2.4.2.2、2.7.2.3.5.2.3）。

各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K）の活性に対するイメグリミンの影響を検討した結果、OCT1、OCT2及びMATE1の活性に対しては50%以上の阻害作用を示し、そのIC_{50}若しくはK_i値はそれぞれ154、146及び19.24 μmol/Lであった。その他のトランスポーターに対しては、検討した濃度範囲で50%以上の阻害は認められなかった。薬物動態学的相互作用のリスクについて、「相互作用ガイドライン」でのカットオフ基準を用いて考察した（表 2.6.4.7.3-2）。P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2及びMATE2-Kでは、各種カットオフ値よりも高濃度で 50%以上の阻害が認められなかったことから、臨床でこれらのトランスポーター阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。MATE1に対する阻害に関しては、IC_{50}（19.24 μmol/L）はカットオフ値を超えず、ガイドライン上、臨床相互作用試験が必要と判定された。しかし、MATE1の典型基質であるメトホルミンを用いた臨床相互作用試験では、イメグリミンはメトホルミンの全身曝露量に影響を与えず、臨床用量（1000 mg）でMATE1を阻害する可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.2.4.2.1、2.7.2.3.5.2.3）。

OCT1に対する阻害のリスク評価の指針はガイドラインには記載されていないが、そのK_i値（154 μmol/L）は臨床用量（1000 mg）でのC_{max}（1804.4 ng/mL＝9.4 μmol/L、2.7.2.2.2.1.1）より約16倍高いことから、臨床でイメグリミンによるOCT1阻害が生じる可能性は低いと推察された。

表 2.6.4.7.3-2　ガイドラインに基づくトランスポーター阻害による薬物動態学的相互作用のリスク評価

トランスポーター	局在又は機能	IC_{50} (μmol/L)	カットオフ値（μmol/L）			
			小腸	取り込み系	排泄系 1	排泄系 2
			0.1×[I]	$10\times[I]_{u,\ inlet,\ max}$	$10\times C_{max,\ free}$	$50\times C_{max,\ free}$
P-gp	小腸	> 3000	2087	--	--	--
BCRP	小腸	> 3000	2087	--	--	--
OATP1B1/3	肝取り込み	> 1000	--	158	--	--
OAT1/3	腎排泄	> 1000	--	--	94	--
OCT2	腎排泄	146	--	--	94	--
MATE1	腎排泄	19.24	--	--	--	470
MATE2-K	腎排泄	> 1000	--	--	--	470

カットオフ値：ガイドライン「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（平成 30 年、薬生薬審発 0723 第 6 号）」で提唱されている基準を、IC_{50} と比較できる値（濃度）に換算した。IC_{50} がカットオフ値を超えた場合は、臨床薬物相互作用試験は不要とされる。

$C_{max,\ total}$：ヒトに 1000 mg で 1 日 2 回投与した時の定常状態での C_{max}、総濃度（結合型 + 非結合型）、1804.4 ng/mL= 9.4 μmol/L（分子量 191.66）（2.7.2.2.2.1.1、日本人反復投与試験）

$C_{max,\ free}$：ヒトに 1000 mg で 1 日 2 回投与した時の定常状態での C_{max}、非結合型濃度、9.4 μmol/L（血漿中非結合型分率は 0.94～0.99 であるが、安全サイドに立ち 1 とする）

[I]：臨床用量（1000 mg）/ 250 mL = 20870 μmol/L

$[I]_{u,\ inlet,\ max}$：門脈血液中最高濃度（非結合型）、$f_{u,b}\times(C_{max,b}+F_a\times F_g\times k_a\times Dose/Q_H)$ = 15.8 μmol/L

$f_{u,b}$：血液中非結合型分率= f_u（血漿中非結合型分率、0.94～0.99 であるが安全サイドに立ち 1 とする、表 2.6.5.5-1、表 2.6.5.5-2）÷ R_b（血液-血漿中濃度比、0.53、表 2.6.5.5-3）

$C_{max,b}$：ヒトに 1000 mg で 1 日 2 回投与した時の定常状態での C_{max}、血液中総濃度、5.0 μmol/L＝9.4 μmol/L × 0.53（R_b）

F_a：ヒトでの消化管吸収率、[^{14}C]標識体を用いた海外マスバランス PK 試験（2.7.2.2.2.1.3）での尿中総放射能排泄率（43.9%）

F_g：ヒトでの吸収後に門脈血に到達する割合、安全サイドに立ち 1 とする。

k_a：ヒトでの吸収速度定数、0.144 hr^{-1}（2.7.2.3.2、母集団薬物動態解析）

Dose：1000 mg（分子量 191.66）

Q_H：ヒトの肝血流速度、97 L/hr、「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、（平成 30 年、薬生薬審発 0723 第 6 号）」

--：適応なし

以上の非臨床薬物動態試験の結果から、動物に経口投与後、イメグリミンは速やかに体内に吸収され、全身に速やかに分布して、一部は代謝（酸化的芳香族化、N-脱メチル化）されるが、主に未変化体として尿中へ排泄されることが明らかとなった。消化管からの吸収率は比較的良好（50～82%）であり、代謝的にも安定であることから生物学的利用率も比較的良好（26.0～76%）であった。ヒトに[^{14}C]標識イメグリミンを経口投与したときの *in vivo* 代謝評価でも、動物と同様にイメグリミンはほとんど代謝を受けず、血漿中及び尿中の主放射能成分は未変化体であった。また、イメグリミンは、動物及びヒトの生体内で異性体変換しな

いことが示唆された。イメグリミンは、P-gp、BCRP、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であることが明らかとなった。イメグリミンの CYP に対する誘導能及び阻害能、又はトランスポーターに対する阻害能は弱く、臨床で相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な箇所に掲載した。

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

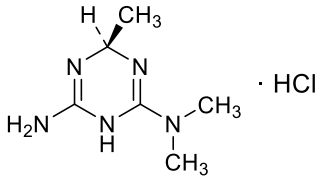
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 6
2.6.5.2 分析法 11
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 12
2.6.5.4 薬物動態試験：組織内分布 18
2.6.5.5 薬物動態試験：たん白結合及び血球移行 33
2.6.5.6 薬物動態試験：*in vitro* 代謝 36
2.6.5.7 薬物動態試験：*in vivo* 代謝 56
2.6.5.8 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 63
2.6.5.9 薬物動態試験：排泄 73
2.6.5.10 薬物動態試験：薬物動態学的相互作用 78
2.6.5.11 薬物動態試験：その他 102

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
イメグリミン	一般名： イメグリミン 化学名： (6*R*)-N^2,N^2,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride 化学式（分子量）： $C_6H_{13}N_5$・HCl（191.66） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma drug concentration time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	--
CL	Clearance	クリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	Maximum measured plasma drug or metabolite concentration	薬物又は代謝物の最高血漿中濃度
cpm	Count per minute	--
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DI	Direct inhibition	可逆的阻害
F	--	生物学的利用率
FR	Flux ratio	--
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Hsd Win: NMRI	Harlan sprague dawley winkelmann: naval medical research institute	--
IC_{50}	Half-maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
K_i	Kkinetic inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
MPP^+	N-Methyl-4-phenylpyridinium	--
mRNA	Messenger ribonucleic acid	--
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	--
NFR	Net flux ratio	--
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験

略号	省略しない表現	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
S9	Supernatant fraction after 9000×g centrifugation	--
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
TDI	Time-dependent inhibition	反応時間依存的阻害
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1-1　一覧表

被験物質：イメグリミン、[^{14}C]標識イメグリミン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
分析法						
マウス血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン）	マウス	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.01
ラット血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン）	ラット	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.02
ウサギ血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン）	ウサギ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.03
イヌ血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン）	イヌ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.04
サル血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン）	サル	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.1.05
イヌ血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン高濃度）	イヌ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.1.06
マウス血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン（R 体）、鏡像異性体（S 体））	マウス	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.07
ラット血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン（R 体）、鏡像異性体（S 体））	ラット	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.08
イヌ血漿中濃度測定法バリデーション（イメグリミン（R 体）、鏡像異性体（S 体））	イヌ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.09

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
ラット血漿中濃度測定法バリデーション、血漿中凍結保存安定性（　不純物A*　）	ラット	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.1.10
各種動物、血漿中凍結保存安定性（イメグリミン）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.11
各種動物、血漿中凍結保存安定性（イメグリミン（R 体）、鏡像異性体（S 体））	マウス、ラット、イヌ	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.1.12
吸収						
マウス単回投与：血漿中放射能並びに未変化体濃度	マウス	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.01
ラット単回投与：血漿中放射能並びに未変化体濃度	ラット	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.02
イヌ単回投与：血漿中放射能並びに未変化体濃度	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.03
イヌ単回投与：血漿中未変化体濃度	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.04
サル単回投与：血漿中未変化体濃度	サル	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.05
分布						
ラット単回投与：組織中放射能濃度	ラット（白色及び有色）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.3.01
ラット単回投与：胎盤通過性	ラット	経口	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.3.02
血漿中たん白結合	マウス、ラット、イヌ及びヒト	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.3.03

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
血漿中たん白結合（2）及び血球移行	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.3.04
代謝						
In vitro 代謝（1）	ヒト及びラットのミクロソーム並びに S9（肝臓、肺、腎臓及び小腸）	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.4.01
In vitro 代謝（2）	マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、イヌ、サル及びヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.4.02
In vivo 代謝：マウス単回投与（血漿、尿及び糞中代謝物）	マウス	経口	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.01
In vivo 代謝：ラット単回投与（血漿中代謝物）	ラット	経口	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.02
In vivo 代謝：ラット単回投与（尿及び糞中代謝物）	ラット	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.4.03
In vivo 代謝：イヌ単回投与（血漿、尿及び糞中代謝物）	イヌ	経口	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.03
ヒト CYP 誘導（1）	ヒト凍結肝細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.01
ヒト CYP 誘導（2）	ヒト新鮮肝細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	5.3.2.2.02
ヒト CYP 誘導（3）	ヒト凍結肝細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	5.3.2.2.03
ヒト CYP 阻害（1）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.04

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
ヒト CYP 阻害（2）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	5.3.2.2.05
排泄						
マウス単回投与：糞尿中排泄	マウス	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.01
ラット単回投与：糞尿中排泄	ラット	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.4.03
イヌ単回投与：糞尿中排泄	イヌ	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.03
ラット単回投与：乳汁中排泄	ラット	経口	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.5.01
薬物相互作用						
経細胞輸送及び P-gp 阻害	Caco-2 細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.06
P-gp 阻害（2）	ヒト P-gp 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.07
・P-gp、BCRP：親和性 ・BCRP：阻害 ・MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3：親和性及び阻害 ・OATP1B1、OATP1B3：阻害	・Caco-2 細胞 ・ヒト BCRP 発現膜ベシクル ・ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.08
OCT1：親和性	ヒト OCT1 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.09
OCT1：阻害	ヒト OCT1 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.10
OCT2：親和性及び阻害	ヒト OCT2 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.11

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
OATP1B1、OATP1B3：阻害（2）	ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.07

2.6.5.2　分析法

表 2.6.5.2-1　イメグリミン、鏡像異性体（S 体）及び　　不純物A*　　の血漿中濃度測定法

被験物質：イメグリミン、鏡像異性体（S 体）及び不純物A*

測定対象	動物種	試料	前処理法	測定法	定量範囲	試験番号	CTD における記載箇所
イメグリミン	マウス	血漿	固相抽出法	LC-MS/MS 法	10-10000 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.01
	ラット					[redacted]	4.2.2.1.02
	ウサギ					[redacted]	4.2.2.1.03
	イヌ					[redacted]	4.2.2.1.04
	サル					[redacted]	4.2.2.1.05
	イヌ		サンプル希釈		3-1000 μg/mL	[redacted]	4.2.2.1.06
イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）	マウス		固相抽出法		イメグリミン（R 体）：10-10000 ng/mL 鏡像異性体（S 体）：[redacted] ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.07
	ラット					[redacted]	4.2.2.1.08
	イヌ					[redacted]	4.2.2.1.09
不純物A*	ラット		除タンパク		5-5000 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1.10

凍結保存安定性の報告書
・イメグリミン：資料 4.2.2.1.11　試験番号[redacted]（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）
・イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）：資料 4.2.2.1.12　試験番号[redacted]（マウス、ラット及びイヌ）
・不純物A*　　：資料 4.2.2.1.10　[redacted]（ラット）

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5.3-1　マウス単回投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度推移

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	マウス／Hsd Win：NMRI
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／4／時点
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、100 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC、LC-MS/MS

投与群	性別	C_{max}[a)] (ng eq./mL 又は ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	$t_{1/2}$[a)] (h)	$AUC_{0\text{-}6h}$[a)] (ng eq.·h/mL 又は ng·h/mL)	吸収率 (%)	F (%)
【放射能濃度】							
5 mg/kg 静脈内	雄	1060	--	1.08	887	--	--
	雌	1570	--	1.17	1010	--	--
5 mg/kg 経口	雄	421	0.5	--	546	62[b)]	--
	雌	301	0.5-1	--	712	71[b)]	--
100 mg/kg 経口	雄	3120	0.5-1	--	8910	50[c)]	--
	雌	4200	0.5	--	10300	51[c)]	--

投与群	性別	C_{max}[a)] （ng eq./mL 又は ng/mL）	t_{max}[a)] （h）	$t_{1/2}$[a)] （h）	$AUC_{0\text{-}6h}$[a)] （ng eq.·h/mL 又は ng·h/mL）	吸収率 （%）	F （%）
【未変化体濃度】							
5 mg/kg 静脈内	雄	1070	--	--	791	--	--
	雌	1640	--	--	1220	--	--
5 mg/kg 経口	雄	403	0.5	--	519	--	65.6[b)]
	雌	253	0.5	1.22	598	--	49.0[b)]

a)：各時点 4 例の平均値の血漿中濃度推移から算出
b)：（経口投与後 $AUC_{0\text{-}6h}$）／（静脈内投与後 $AUC_{0\text{-}6h}$）より算出
c)：（経口投与後 $AUC_{0\text{-}6h}$/投与量）／（静脈内投与後 $AUC_{0\text{-}6h}$/投与量）より算出
--：適用せず

表 2.6.5.3-2　ラット単回投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度推移

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.02

動物種	ラット／Wistar
性別（雄/雌）／動物数	雄／4／時点
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、100 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC、LC-MS/MS

投与群	C_{max}[a)] (ng eq./mL 又は ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	$t_{1/2}$[a)] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$[a)] (ng eq.·h/mL 又は ng·h/mL)	吸収率 (%)	F (%)
【放射能濃度】						
5 mg/kg 静脈内	--	--	0.6	6270	--	--
5 mg/kg 経口	576	1-2[b)]	--	3470	55[c)]	--
100 mg/kg 経口	9760	2-8[b)]	--	101000	80[c)]	--
【未変化体濃度】						
5 mg/kg 静脈内	--	--	--	3920	--	--
5 mg/kg 経口	362	1-2[b)]	--	1860	--	48[c)]

各投与群 8 匹を 4 匹ずつ 2 群に分け、交互に採血した。

a)：4 つの血漿中濃度推移の平均値

b)：4 例の範囲

c)：（経口投与後 $AUC_{0\text{-}24h}$/投与量）／（静脈内投与後 $AUC_{0\text{-}24h}$/投与量）より算出

--：適用せず

表 2.6.5.3-3　イヌ単回投与後の血漿中放射能及び未変化体濃度推移

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.03

動物種	イヌ／ビーグル
性別（雄/雌）／動物数	雌／3／投与群
投与媒体	生理食塩水
投与量（フリー体として）、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、絶食
測定法	LSC、LC-MS/MS

投与群	C_{max} (ng eq./mL 又は ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL 又は ng·h/mL)	吸収率 (%)	F (%)
【放射能濃度】								
5 mg/kg 静脈内	--	--	6.90	0.507	2.36	11800	--	--
5 mg/kg 経口	1650	1-2[a)]	--	--	--	9790	82[b)]	--
【未変化体濃度】								
5 mg/kg 静脈内	--	--	5.76	0.646	1.95	9630	--	--
5 mg/kg 経口	1530	1-2[a)]	--	--	--	7400	--	76[b)]

3 例より経時的に採血し、個体ごとに血漿中濃度推移を得た。値は 3 例の平均値。

a)：3 例の範囲

b)：（経口投与後 AUC_{0-t}/投与量）／（静脈内投与後 AUC_{0-t}/投与量）より算出

--：適用せず

表 2.6.5.3-4　イヌ単回投与後の血漿中未変化体濃度推移

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.04

動物種	イヌ／ビーグル
性別（雄/雌）／動物数	雌／4／投与群
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、非絶食
測定法	LC-MS/MS

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	F (%)
5 mg/kg 静脈内	--	--	7.52	0.60	2.70	8578	--
5 mg/kg 経口	904	3.0	--	--	--	5808	69[a)]

4 例より経時的に採血し、個体ごとに血漿中濃度推移を得た。値は 4 例の平均値。

a)：（経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ /投与量）／（静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ /投与量）より算出

--：適用せず

表 2.6.5.3-5　サル単回投与後の血漿中未変化体濃度推移

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.05

動物種	サル／カニクイ
性別（雄/雌）／動物数	雌／3／投与群
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、非絶食
測定法	LC-MS/MS

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	F (%)
5 mg/kg 静脈内	--	--	0.642	1.17	8320	--
5 mg/kg 経口	172	7.33	--	--	2040	26.0[a)]

3 例より経時的に採血し、個体ごとに血漿中濃度推移を得た。値は 3 例の平均値。

a)：（経口投与後の $AUC_{0\text{-}t}$/投与量）／（静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}t}$/投与量）より算出

--：適用せず

2.6.5.4　薬物動態試験：組織内分布

表 2.6.5.4-1　ラット単回投与後の組織中放射能濃度

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.3.01

動物種	白色ラット／Wistar 及び有色ラット／Lister-Hooded
性別（雄/雌）／動物数	雄及び雌／1／時点
給餌	非絶食
投与媒体	生理食塩水
投与方法	経口（単回）及び静脈内（単回）、有色ラットは静脈内投与のみ
投与量	5 mg/kg
測定対象	^{14}C（放射能）
測定法	定量的全身オートラジオグラフィー

【白色ラット：経口投与】

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）					
	雄			雌		
	1 時間	6 時間	24 時間	1 時間	6 時間	24 時間
血液	677 (1.00)	190 (1.00)	BLQ	551 (1.00)	165 (1.00)	BLQ
大動脈	897 (1.33)	272 (1.43)	BLQ	852 (1.55)	209 (1.26)	BLQ
顎下リンパ節	688 (1.02)	298 (1.57)	BLQ	609 (1.10)	226 (1.36)	BLQ
腎臓皮質	3980 (5.88)	495 (2.60)	92 (NC)	3220 (5.85)	462 (2.79)	BLQ
腎臓髄質	3210 (4.75)	550 (2.89)	94 (NC)	3870 (7.02)	653 (3.95)	BLQ
肝臓	4120 (6.09)	587 (3.09)	67 (NC)	2640 (4.78)	306 (1.85)	BLQ
脳	162 (0.239)	103 (0.540)	BLQ	143 (0.259)	86 (0.518)	BLQ
脈絡叢	235 (0.347)	139 (0.733)	BLQ	255 (0.463)	105 (0.635)	BLQ
髄膜	312 (0.461)	214 (1.12)	BLQ	268 (0.486)	BLQ	BLQ
松果体	548 (0.810)	272 (1.43)	BLQ	518 (0.940)	231 (1.40)	BLQ
脊髄	117 (0.173)	85 (0.447)	BLQ	108 (0.195)	70 (0.426)	BLQ
副腎皮質	648 (0.958)	152 (0.801)	BLQ	499 (0.906)	135 (0.814)	BLQ
副腎髄質	782 (1.16)	306 (1.61)	189 (NC)	586 (1.06)	290 (1.76)	82 (NC)
下垂体	661 (0.977)	510 (2.68)	125 (NC)	403 (0.730)	364 (2.20)	BLQ
胸腺	922 (1.36)	723 (3.80)	BLQ	714 (1.30)	583 (3.53)	BLQ
甲状腺	780 (1.15)	458 (2.41)	75 (NC)	874 (1.58)	481 (2.91)	64 (NC)

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）					
	雄			雌		
	1 時間	6 時間	24 時間	1 時間	6 時間	24 時間
眼窩外涙腺	2080 (3.08)	2090 (11.0)	720 (NC)	NS	1160 (7.02)	BLQ
ハーダー腺	438 (0.647)	367 (1.93)	BLQ	403 (0.730)	396 (2.39)	BLQ
眼窩内涙腺	759 (1.12)	1980 (10.4)	555 (NC)	1370 (2.48)	458 (2.77)	521 (NC)
唾液腺	1920 (2.84)	774 (4.07)	109 (NC)	2190 (3.97)	885 (5.36)	86 (NC)
褐色脂肪	1560 (2.30)	285 (1.50)	BLQ	1880 (3.41)	211 (1.28)	BLQ
腎周囲脂肪	174 (0.257)	BLQ	BLQ	137 (0.248)	BLQ	BLQ
鼠径部脂肪	74 (0.110)	BLQ	BLQ	88 (0.159)	BLQ	BLQ
尿道球腺	NS	432 (2.27)	89 (NC)	--	--	--
凝固腺	NS	1970 (10.4)	NS	--	--	--
精巣上体	242 (0.358)	NS	BLQ	--	--	--
包皮腺	NS	218 (1.15)	1810 (NC)	--	--	--
前立腺	NS	241 (1.27)	BLQ	--	--	--
精嚢	195 (0.288)	183 (0.963)	BLQ	--	--	--
精巣	228 (0.337)	185 (0.975)	BLQ	--	--	--
陰核	--	--	--	NS	3530 (21.3)	1650 (NC)
卵巣	--	--	--	485 (0.880)	172 (1.04)	BLQ

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）					
	雄			雌		
	1 時間	6 時間	24 時間	1 時間	6 時間	24 時間
子宮	--	--	--	594 (1.08)	NS	BLQ
筋肉	300 (0.443)	210 (1.11)	BLQ	229 (0.415)	227 (1.37)	BLQ
心筋	973 (1.44)	749 (3.94)	BLQ	813 (1.48)	475 (2.87)	BLQ
舌	439 (0.649)	198 (1.04)	BLQ	451 (0.818)	209 (1.26)	BLQ
水晶体	114 (0.168)	114 (0.599)	BLQ	114 (0.206)	92 (0.555)	BLQ
ぶどう膜	712 (1.05)	169 (0.888)	BLQ	580 (1.05)	194 (1.17)	BLQ
皮膚（無色素部）	536 (0.792)	165 (0.870)	70 (NC)	411 (0.745)	143 (0.864)	BLQ
皮膚（有色素部）	--	--	--	--	--	--
骨髄	548 (0.810)	374 (1.97)	BLQ	430 (0.779)	108 (0.654)	BLQ
舌上皮	2820 (4.17)	377 (1.98)	BLQ	1030 (1.88)	237 (1.44)	BLQ
肺	919 (1.36)	272 (1.43)	BLQ	739 (1.34)	156 (0.943)	BLQ
鼻粘膜	723 (1.07)	349 (1.84)	124 (NC)	652 (1.18)	302 (1.83)	103 (NC)
膵臓	587 (0.867)	421 (2.22)	63 (NC)	489 (0.887)	322 (1.95)	BLQ
歯根膜	336 (0.497)	104 (0.550)	BLQ	316 (0.574)	92 (0.554)	BLQ
脾臓	543 (0.803)	243 (1.28)	BLQ	574 (1.04)	260 (1.57)	BLQ
外側鼻腺	NS	5110 (26.9)	2280 (NC)	3230 (5.85)	4530 (27.4)	1770 (NC)

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）					
	雄			雌		
	1 時間	6 時間	24 時間	1 時間	6 時間	24 時間
歯髄	332 (0.490)	576 (3.03)	BLQ	584 (1.06)	377 (2.28)	BLQ
食道（壁）	796 (1.18)	629 (3.31)	BLQ	1370 (2.49)	438 (2.65)	BLQ
胃粘膜（胃底部）	13300[a)] (19.6)	734 (3.86)	90 (NC)	885 (1.61)	424 (2.56)	BLQ
胃粘膜（胃底部以外）	7240[a)] (10.7)	440 (2.32)	65 (NC)	3940[a)] (7.15)	583 (3.53)	BLQ
小腸粘膜	40600[a)] (60.1)	579 (3.04)	BLQ	10800[a)] (19.6)	679 (4.11)	BLQ
盲腸粘膜	1720 (2.54)	287 (1.51)	BLQ	1500 (2.72)	9870[a)] (59.7)	BLQ
大腸粘膜	1990 (2.94)	764 (4.02)	BLQ	1330 (2.42)	1070 (6.47)	468 (NC)
直腸粘膜	NS	660 (3.47)	BLQ	927 (1.68)	342 (2.07)	BLQ

値は各時点 1 例の値
--：該当せず
BLQ：定量下限（60 ng eq./g）未満
NC：血液中濃度が定量下限未満のため計算せず
NS：切片上に組織採取できず
a)：隣接する消化管内容物中の高レベル放射能による影響を受けた。

【白色ラット：静脈内投与】

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
血液	1300 (1.00)	BLQ	923 (1.00)	BLQ
大動脈	2180 (1.68)	BLQ	1680 (1.82)	BLQ
顎下リンパ節	1990 (1.53)	BLQ	1640 (1.77)	BLQ
腎臓皮質	3570 (2.75)	177 (NC)	1760 (1.91)	226 (NC)
腎臓髄質	5180 (3.99)	BLQ	5210 (5.65)	61 (NC)
肝臓	5490 (4.23)	85 (NC)	2950 (3.19)	87 (NC)
脳	234 (0.180)	BLQ	163 (0.176)	BLQ
脈絡叢	1780 (1.37)	BLQ	621 (0.673)	BLQ
髄膜	579 (0.445)	BLQ	956 (1.04)	BLQ
松果体	2680 (2.06)	BLQ	1960 (2.12)	BLQ
脊髄	192 (0.148)	BLQ	140 (0.152)	BLQ
副腎皮質	1550 (1.19)	BLQ	842 (0.912)	BLQ
副腎髄質	2060 (1.59)	390 (NC)	1330 (1.44)	BLQ
下垂体	2030 (1.56)	495 (NC)	1510 (1.64)	NS
胸腺	3740 (2.88)	BLQ	3300 (3.58)	66 (NC)
甲状腺	2910 (2.24)	112 (NC)	2650 (2.87)	67 (NC)

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
眼窩外涙腺	6190 (4.77)	979 (NC)	NS	NS
ハーダー腺	1450 (1.12)	BLQ	1650 (1.78)	78 (NC)
眼窩内涙腺	5370 (4.13)	854 (NC)	2680 (2.91)	NS
唾液腺	8050 (6.20)	117 (NC)	5270 (5.70)	88 (NC)
褐色脂肪	5860 (4.51)	77 (NC)	3540 (3.83)	BLQ
腎周囲脂肪	276 (0.213)	BLQ	237 (0.257)	BLQ
鼠径部脂肪	342 (0.264)	BLQ	243 (0.263)	BLQ
尿道球腺	5000 (3.85)	76 (NC)	--	--
凝固腺	71300 (54.9)	1520 (NC)	--	--
精巣上体	1310 (1.01)	BLQ	--	--
包皮腺	4950 (3.81)	3200 (NC)	--	--
前立腺	1670 (1.29)	BLQ	--	--
精嚢	544 (0.419)	BLQ	--	--
精巣	731 (0.563)	BLQ	--	--
陰核	--	--	NS	2960 (NC)
卵巣	--	--	1050 (1.14)	BLQ

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
子宮	--	--	991 (1.07)	BLQ
筋肉	1080 (0.833)	77 (NC)	764 (0.827)	75 (NC)
心筋	4420 (3.40)	BLQ	3520 (3.81)	BLQ
舌	1770 (1.36)	BLQ	1060 (1.14)	BLQ
水晶体	157 (0.121)	BLQ	262 (0.284)	BLQ
ぶどう膜	1430 (1.10)	BLQ	1060 (1.15)	BLQ
皮膚（無色素部）	1080 (0.829)	BLQ	626 (0.678)	BLQ
皮膚（有色素部）	--	--	--	--
骨髄	2600 (2.00)	BLQ	2120 (2.29)	BLQ
舌上皮	3270 (2.51)	BLQ	1830 (1.99)	69 (NC)
肺	3200 (2.47)	BLQ	1870 (2.02)	BLQ
鼻粘膜	1640 (1.27)	108 (NC)	1460 (1.58)	67 (NC)
膵臓	2370 (1.83)	BLQ	1310 (1.42)	BLQ
歯根膜	952 (0.733)	BLQ	1420 (1.53)	BLQ
脾臓	1350 (1.04)	77 (NC)	1020 (1.10)	87 (NC)
外側鼻腺	11500 (8.89)	3990 (NC)	7830 (8.49)	1710 (NC)

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
歯髄	4850　(3.74)	BLQ	2440　(2.64)	BLQ
食道（壁）	3550　(2.73)	BLQ	1930　(2.09)	BLQ
胃粘膜（胃底部）	3140　(2.42)	BLQ	1580　(1.71)	BLQ
胃粘膜（胃底部以外）	2210　(1.70)	BLQ	1140　(1.24)	BLQ
小腸粘膜	7130[a)]　(5.49)	BLQ	9990[a)]　(10.8)	403　(NC)
盲腸粘膜	3590　(2.76)	BLQ	1920　(2.08)	BLQ
大腸粘膜	2350　(1.81)	237　(NC)	2030　(2.20)	298　(NC)
直腸粘膜	3890　(3.00)	64　(NC)	NS	NS

値は各時点 1 例の値
--：該当せず
BLQ：定量下限（60 ng eq./g）未満
NC：血液中濃度が定量下限未満のため計算せず
a)：隣接する消化管内容物中の高レベル放射能による影響を受けた。

【有色ラット：静脈内投与】

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
血液	577 (1.00)	BLQ	1110 (1.00)	BLQ
大動脈	1050 (1.82)	BLQ	1510 (1.36)	BLQ
顎下リンパ節	1060 (1.84)	BLQ	1400 (1.27)	BLQ
腎臓皮質	2020 (3.50)	94 (NC)	4550 (4.10)	125 (NC)
腎臓髄質	2470 (4.29)	BLQ	4510 (4.07)	BLQ
肝臓	2640 (4.57)	65 (NC)	3920 (3.53)	BLQ
脳	203 (0.352)	BLQ	269 (0.243)	BLQ
脈絡叢	447 (0.775)	BLQ	577 (0.520)	BLQ
髄膜	468 (0.810)	BLQ	669 (0.603)	BLQ
松果体	1850 (3.21)	BLQ	1720 (1.55)	BLQ
脊髄	133 (0.231)	BLQ	229 (0.206)	BLQ
副腎皮質	579 (1.00)	BLQ	802 (0.722)	BLQ
副腎髄質	1000 (1.74)	204 (NC)	1380 (1.25)	162 (NC)
下垂体	1180 (2.04)	125 (NC)	1980 (1.79)	105 (NC)
胸腺	2770 (4.80)	BLQ	3330 (3.00)	BLQ
甲状腺	2690 (4.65)	BLQ	4000 (3.60)	97 (NC)

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
眼窩外涙腺	5740 (9.95)	608 (NC)	NS	NS
ハーダー腺	858 (1.49)	64 (NC)	1280 (1.16)	BLQ
眼窩内涙腺	4300 (7.46)	772 (NC)	4320 (3.89)	433 (NC)
唾液腺	5230 (9.06)	86 (NC)	8140 (7.34)	BLQ
褐色脂肪	2520 (4.37)	BLQ	5280 (4.75)	70 (NC)
腎周囲脂肪	120 (0.209)	BLQ	205 (0.185)	BLQ
鼠径部脂肪	108 (0.188)	BLQ	195 (0.176)	BLQ
尿道球腺	2600 (4.50)	76 (NC)	--	--
凝固腺	16400 (28.4)	981 (NC)	--	--
精巣上体	626 (1.08)	BLQ	--	--
包皮腺	3590 (6.21)	2620 (NC)	--	--
前立腺	649 (1.12)	BLQ	--	--
精嚢	217 (0.376)	BLQ	--	--
精巣	603 (1.04)	BLQ	--	--
陰核	--	--	14000 (12.6)	1270 (NC)
卵巣	--	--	1280 (1.15)	BLQ

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
子宮	--	--	1900 (1.71)	BLQ
筋肉	606 (1.05)	87 (NC)	747 (0.673)	80 (NC)
心筋	2360 (4.08)	BLQ	4080 (3.68)	BLQ
舌	1050 (1.82)	BLQ	1140 (1.03)	BLQ
水晶体	236 (0.409)	BLQ	87 (0.078)	BLQ
ぶどう膜	2330 (4.03)	451 (NC)	2870 (2.58)	131 (NC)
皮膚（無色素部）	390 (0.675)	BLQ	1150 (1.04)	BLQ
皮膚（有色素部）	673 (1.17)	BLQ	1220 (1.10)	BLQ
骨髄	1790 (3.10)	BLQ	3130 (2.82)	BLQ
舌上皮	7710 (13.4)	BLQ	2510 (2.26)	BLQ
肺	1150 (1.99)	BLQ	2710 (2.44)	BLQ
鼻粘膜	1610 (2.79)	98 (NC)	1060 (0.959)	BLQ
膵臓	1110 (1.92)	BLQ	1640 (1.48)	BLQ
歯根膜	673 (1.17)	BLQ	855 (0.770)	BLQ
脾臓	757 (1.31)	BLQ	1110 (1.00)	BLQ
外側鼻腺	4780 (8.27)	2720 (NC)	3060 (2.76)	809 (NC)

組織	組織中放射能濃度 ng eq./g（組織/血液中濃度比）			
	雄		雌	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
歯髄	1390 (2.41)	BLQ	1670 (1.50)	BLQ
食道（壁）	4570 (7.91)	BLQ	1450 (1.30)	BLQ
胃粘膜（胃底部）	1630[a)] (2.83)	111 (NC)	2400 (2.16)	BLQ
胃粘膜（胃底部以外）	754 (1.31)	BLQ	2630 (2.37)	68 (NC)
小腸粘膜	3850[a)] (6.67)	124 (NC)	3370 (3.04)	BLQ
盲腸粘膜	1400 (2.42)	BLQ	2930 (2.64)	BLQ
大腸粘膜	2210 (3.82)	BLQ	2810 (2.53)	BLQ
直腸粘膜	2380 (4.12)	86 (NC)	2810 (2.53)	BLQ

値は各時点 1 例の値
--：該当せず
BLQ：定量下限（60 ng eq./g）未満
NC：血液中濃度が定量下限未満のため計算せず
a)：隣接する消化管内容物中の高レベル放射能による影響を受けた。

表 2.6.5.4-2　ラット胎盤通過性

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.3.02

動物種	ラット（妊娠 18 日）／Wistar
性別（雄/雌）／動物数	雌／3／時点
給餌	非絶食
投与媒体	生理食塩水
投与方法	経口（単回）
投与量	100 mg/kg
測定対象	^{14}C（放射能）
測定法	LSC

組織	組織中濃度 ng eq./mL or g（組織/母動物血漿中濃度比）		
	投与後の時間		
	1 時間	6 時間	24 時間
血漿	7040（1.00）	2670（1.00）	263（1.00）
肝臓	51300（7.29）	19000（7.12）	2580（9.81）
腎臓	66400（9.43）	24800（9.29）	2330（8.86）
筋肉	2130（0.30）	3640（1.36）	1610（6.12）
乳腺	3240（0.46）	3130（1.17）	307（1.17）[a)]
子宮	5190（0.74）	5810（2.18）	820（3.12）

組織	組織中濃度 ng eq./mL or g（組織/母動物血漿中濃度比）		
	投与後の時間		
	1 時間	6 時間	24 時間
羊水	981（0.14）	976（0.37）	243（0.92）
胎盤	4620（0.66）	3760（1.41）	651（2.48）
胎児	579（0.08）	799（0.30）	185（0.70）

値は 3 例の平均値
a)：2 例の平均値

2.6.5.5　薬物動態試験：たん白結合及び血球移行

表 2.6.5.5-1　*in vitro* たん白結合

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.3.03

試験系	*In vitro* 平衡透析法
透析条件	37℃、6 時間
測定対象	^{14}C（放射能）
測定法	LSC

血漿	たん白結合率（%）		
	0.2 μg/mL	2 μg/mL	20 μg/mL
マウス血漿	9.1 ± 1.2	8.1 ± 1.7	6.2 ± 0.9
ラット血漿	8.3 ± 4.2	5.9 ± 1.7	4.8 ± 1.2
イヌ血漿	6.8 ± 0.6	6.1 ± 1.5	5.7 ± 0.9
ヒト血漿	5.3 ± 1.4	5.5 ± 1.2	6.4 ± 1.7

3 個体以上を混合したプール血漿を使用
値は 3 回測定の平均値±標準偏差

表 2.6.5.5-2　*in vitro* たん白結合（2）

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.3.04

試験系	*In vitro* 平衡透析法
透析条件	37℃、4 時間
測定対象	^{14}C（放射能）
測定法	LSC

血漿	たん白結合率（%）		
	0.2 μg/mL	2 μg/mL	20 μg/mL
マウス血漿	7.62 ± 2.31	3.94 ± 2.20	3.19 ± 1.31
ラット血漿	7.38 ± 0.80	4.58 ± 1.27	3.26 ± 0.40
ウサギ血漿	4.85 ± 2.03	5.31 ± 1.64	5.85 ± 2.64
イヌ血漿	3.71 ± 3.31[a)]	2.65 ± 0.94 [a)]	1.11 ± 1.47
サル血漿	5.84 ± 3.10	3.11 ± 2.46	2.13 ± 2.29
ヒト血漿	2.48 ± 1.32	1.20 ± 0.70	4.06 ± 0.39

3 個体以上を混合したプール血漿を使用
値は 4 回測定の平均値±標準偏差
a)：3 回測定の平均値±標準偏差

表 2.6.5.5-3　*in vitro* 血球移行

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.3.04

試験系	*In vitro*
インキュベーション条件	37℃、4 時間
測定対象	^{14}C（放射能）
測定法	LSC

血液	血球／血漿中濃度比	
	0.2 μg/mL	20 μg/mL
マウス血液 a)	0.77 ± 0.15	0.84 ± 0.07
ラット血液 a)	0.98 ± 0.16	1.12 ± 0.13
ウサギ血液 a)	0.86 ± 0.05	0.95 ± 0.11
イヌ血液 b)	0.31 ± 0.09	0.22 ± 0.07
サル血液 c)	1.12 ± 0.19	1.03 ± 0.20
ヒト血液 c)	0.53 ± 0.12	0.42 ± 0.11

a)：3 個体以上の血液を混合したプール血液を使用
b)：2 個体の血液を別々に使用
c)：3 個体の血液を別々に使用
各血液につき 4 回測定を実施。値は平均値±標準偏差。

2.6.5.6　薬物動態試験：*in vitro* 代謝

表 2.6.5.6-1　肝、肺、腎、小腸のミクロソーム並びに S9 における *in vitro* 代謝

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.4.01

被験物質濃度	1、10、100 μmol/L
動物種	ラット、ヒト
酵素源（たん白濃度）	肝臓、肺、腎臓、小腸のミクロソーム（0.5 mg protein/mL）並びに S9（1 mg protein/mL）
インキュベーション時間	15、30、60 分
測定法	Radio-HPLC

【結果】: 反応液を Radio-HPLC で分析した結果、ラジオクロマトグラム上に代謝物ピークは認められず、イメグリミンはいずれの酵素源によっても代謝を受けなかった。

表 2.6.5.6-2 肝細胞における *in vitro* 代謝

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.4.02

被験物質濃度	1、10、100 µmol/L。ただし 1 µmol/L はミニブタおよびラット代謝物分析（2）のみ実施。
動物種	マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、イヌ、サル、ヒト
酵素源	肝細胞
インキュベーション時間	24 時間（ヒトドナーNo.1 のみ 23 時間）
測定法	Radio-HPLC、LC-MS/MS

【マウス肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 µmol/L		100 µmol/L	
	肝細胞あり [a)]	肝細胞なし [b)]	肝細胞あり [a)]	肝細胞なし [b)]
8.0	--	--	0.3	0.5
13.8	2.1	--	4.0	0.5
16.0	2.6	--	2.7	--
16.5	0.8	--	0.9	--
17.6	0.3	--	0.6	--
（イメグリミン）	90.4	90.9	88.1	91.5
20.5	0.7	6.5	0.5	6.1
21.3	0.1	--	0.2	--

a)：3 例の平均値　b)：2 例の平均値　　--：検出されず

【マウス肝細胞】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	14.06-14.22	4.52	0.60
M139（EMD601811）	16.14	2.47	--
未同定	16.42	0.61	--
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.22	1.84[a)]	--
イメグリミン	18.06-18.08	89.74	93.33
EMD90076、M155-1	19.46-19.52	0.82[a)]	6.07[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【ラット肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析（1）

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)
7.8	0.2	0.3	0.5	0.1
13.6	2.1	--	2.1	0.8
14.3	0.4	--	--	--
15.8	0.9	--	0.3	--
16.9	0.3	--	0.3	--
17.7	0.7	--	0.1	--
（イメグリミン）	89.0	92.9	90.0	91.9
20.6	4.6	6.0	3.7	5.1
22.5	--	--	0.5	--

a)：3 例の平均値
b)：2 例の平均値
--：検出されず

【ラット肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析（2）

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）					
	1 μmol/L		10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり	肝細胞なし	肝細胞あり	肝細胞なし	肝細胞あり	肝細胞なし
13.6	17.7	--	15.3	--	5.8	--
14.3	--	--	--	--	0.7	--
（イメグリミン）	72.7	98.7	78.5	97.7	89.6	96.9
20.6	7.6	--	4.3	2.0	1.9	2.6
22.5	1.5	--	0.8	--	1.5	--

値は 2 例の平均値
-- : 検出されず

【ラット肝細胞】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	14.20-14.22	2.64	1.08
M139（EMD601811）	16.40	1.24	--
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.22	1.06[a)]	--
イメグリミン	18.06-18.08	90.32	93.80
EMD90076、M155-1	19.44-19.46	4.00[a)]	5.12[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【ウサギ肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)
7.8	0.5	--	0.8	--
9.2	67.2	--	59.2	--
12.0	1.7	--	1.5	--
13.6	8.9	0.8	13.9	--
15.9	9.6	--	12.5	--
18.0	6.7	--	6.3	--
（イメグリミン）	0.4	91.6	1.5	91.8
20.6	1.0	5.8	0.9	5.8
21.8	--	--	0.6	--

a)：3 例の平均値
b)：2 例の平均値
--：検出されず

【ウサギ肝細胞】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
未同定	3.42	7.08	--
未同定	8.12	1.06	--
M125（EMD27355）、M127	9.24	52.09[a)]	--
未同定	11.50	2.09	--
M141-1	14.36	11.57	--
未同定	15.30	1.81	--
M139（EMD601811）	16.54	6.82	--
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.22	17.48[a)]	--
イメグリミン	18.14	--	93.56
EMD90076、M155-1	19.56	--	6.44[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【ミニブタ肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）					
	1 μmol/L		10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり	肝細胞なし	肝細胞あり	肝細胞なし	肝細胞あり	肝細胞なし
8.2	22.3	23.5	2.0	3.4	2.7	4.8
14.7	1.4	--	3.8	--	5.9	--
15.3	1.1	--	1.4	--	--	--
17.9	1.5	0.8	--	1.0	0.3	--
（イメグリミン）	63.8	69.0	82.6	89.1	84.6	88.3
20.7	0.7	2.4	2.6	3.0	2.7	3.0
21.3	0.6	--	--	--	--	--

値は 2 例の平均値
--：検出されず

【ミニブタ肝細胞】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	13.34	5.6	--
イメグリミン	18.10-19.16	93.3	99.3
EMD90076、M155-1	19.52-20.52	1.2[a)]	0.7[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【イヌ肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)
7.6	--	0.2	0.3	--
9.6	2.5	--	2.7	--
14.1	27.5	1.1	24.3	0.9
16.7	4.9	--	4.1	--
17.0	2.5	--	2.5	--
18.3	4.9	--	3.2	0.3
（イメグリミン）	53.1	89.0	59.0	89.0
21.0	1.1	6.3	0.5	6.1

a)：3 例の平均値
b)：2 例の平均値
--：検出されず

【イヌ肝細胞】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 µmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M125（EMD27355）、M127	9.30	2.67[a)]	--
M141-1	14.36	21.91	--
未同定	15.40	1.95	--
M139（EMD601811）	16.46	3.22	--
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.18	8.88[a)]	--
イメグリミン	18.14-18.18	60.05	93.24
EMD90076、M155-1	19.56-19.58	1.33[a)]	6.76[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【サル肝細胞】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)
14.3	1.8	--	2.8	0.7
16.5	3.1	--	3.6	--
17.4	0.9	--	0.6	--
19.3	1.2	--	1.5	--
（イメグリミン）	89.8	90.5	88.7	90.1
20.3	--	0.9	0.4	0.3
21.3	0.5	6.3	--	5.5

a)：3 例の平均値
b)：2 例の平均値
--：検出されず

【サル肝細胞】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	14.18	2.92	0.87
M139（EMD601811）	16.14	3.67	--
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.22	1.99[a)]	--
イメグリミン	18.06-18.08	90.64	93.34
EMD90076、M155-1	19.44-19.50	0.79[a)]	5.79[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【ヒト肝細胞ドナーNo.1】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)	肝細胞あり a)	肝細胞なし b)
12.9	0.3	--	0.8	--
15.5	1.2	--	1.1	--
（イメグリミン）	93.7	93.2	94.0	93.7
19.8	0.7	--	--	--
20.6	2.7	5.7	2.7	5.0

a)：3 例の平均値
b)：2 例の平均値
--：検出されず

【ヒト肝細胞ドナーNo.1】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	14.14	1.07	--
M139（EMD601811）	16.22	1.25	--
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.34	1.24[a)]	--
イメグリミン	18.08	93.13	93.68
EMD90076、M155-1	19.44-19.48	3.31[a)]	5.60[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【ヒト肝細胞ドナーNo.2】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり	肝細胞なし	肝細胞あり	肝細胞なし
7.8	--	--	0.4	--
15.9	1.1	0.9	0.9	0.8
18.1	1.9	0.4	2.2	--
（イメグリミン）	91.3	89.3	90.2	90.3
21.0	3.6	5.6	4.2	5.6

値は 2 例の平均値
--：検出されず

【ヒト肝細胞ドナーNo.2】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 µmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	14.04-14.18	1.00	0.78
M139（EMD601811）	16.32	0.74	--
イメグリミン	18.08-18.10.	94.02	94.24
EMD90076、M155-1	19.44-19.48	4.24[a)]	4.98[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

【ヒト肝細胞ドナーNo.3】Radio-HPLC による代謝物分析

各ピークの HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）			
	10 μmol/L		100 μmol/L	
	肝細胞あり	肝細胞なし	肝細胞あり	肝細胞なし
7.8	0.4	--	0.6	--
15.9	1.1	0.7	1.0	1.0
17.1	0.8	--	0.8	--
18.1	1.1	--	1.5	--
（イメグリミン）	90.0	89.6	90.3	90.1
21.0	4.0	6.0	3.6	5.5

値は 2 例の平均値
--：検出されず

【ヒト肝細胞ドナーNo.3】LC-MS/MS による構造推定

成分名	HPLC 保持時間（分）	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
		100 μmol/L	
		肝細胞あり	肝細胞なし
M141-1	14.16	0.88	0.72
M155-2（EMD602796）、M141-2	17.30	0.95[a)]	--
イメグリミン	18.10	94.30	94.02
EMD90076、M155-1	19.44-19.46	3.88[a)]	5.27[a)]

値は 1 例の値
--：検出されず
a)：ピーク分離できず

2.6.5.7　薬物動態試験：*in vivo* 代謝

表 2.6.5.7-1　マウス血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	マウス／Hsd Win：NMRI
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／4／時点
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	100 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

成分	血漿中濃度（ng eq./mL）											
	雄						雌					
	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）	0.5 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	AUC_{0-t}（ng eq.·h/mL）
総放射能 a)	3120	2990	1410	396	BLQ	8910 (100%)b)	4200	3400	1210	870	BLQ	10300 (100%)b)
EMD647302	125	179	--	--	--	NC	147	160	--	--	--	NC
EMD601811	--	60	--	--	--	NC	--	--	--	--	--	NC
イメグリミン	2802	2751	1410	396	--	8488 (95%)b)	3965	3240	1210	870	--	10000 (97%)b)
EMD90076	--	--	--	--	--	NC	88	--	--	--	--	NC

a)：各時点別々の 4 例の平均値　b)：括弧内は総放射能 AUC に対する割合

代謝物分析は各時点 4 例をプールした血漿を分析した。

BLQ：LSC 測定で放射能定量下限未満

--：検出されず

NC：算出せず

表 2.6.5.7-2　マウス糞尿中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	マウス／Hsd Win：NMRI
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／3
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	100 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

成分	投与量に対する割合（% of dose）			
	雄		雌	
	尿（0-120 時間）	糞（0-120 時間）	尿（0-120 時間）	糞（0-120 時間）
総放射能 a)	64.9	36.0	56.7	41.7
EMD27355	0.02	--	0.56	--
EMD647302	2.87	√	2.76	√
EMD601811	0.35	--	0.43	--
イメグリミン	60.7	35.6	52.1	41.7
EMD90076	√	0.35	√	√
未同定代謝物	0.93	--	0.81	--

a)：値は 3 例の平均値

代謝物分析は 3 例をプールした試料を分析した。

√：LC-MS/MS 分析でのみ検出された

--：検出されず

表 2.6.5.7-3　ラット血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.02

動物種	ラット／Wistar
性別（雄/雌）／動物数	雄／4／時点
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	100 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

成分	血漿中濃度（ng eq./mL）					AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	総放射能 AUC に対する割合
	0.5 時間	1 時間	2 時間	8 時間	24 時間		
総放射能 a)	6910	7000	9700	7010	462	102000	100%
EMD27355	--	--	--	561	--	NC	NC
M155-3	--	--	--	343	--	NC	NC
EMD647302	269	399	543	372	--	3420	3.3%
EMD601811	878	714	1970	1640	--	12800	13%
イメグリミン	5100	5890	7190	4090	462	70200	69%

a)：各時点 4 例の平均値

代謝物分析は各時点 4 例をプールした血漿を分析した。

--：検出されず

NC：算出せず

表 2.6.5.7-4　ラット糞尿中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.4.03

動物種	ラット／Wistar
性別（雄/雌）／動物数	雄／4／投与群
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、非絶食
測定法	LSC、radio-HPLC

成分	HPLC 保持時間（分）	投与量に対する割合（% of dose）												
		静脈内（5 mg/kg）						経口（5 mg/kg）						
		尿			糞 [a)]		糞尿合計	尿			糞			糞尿合計
		0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-48 時間	0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-48 時間
総放射能 [b)]		65.78	13.48	6.14	1.44	1.02	87.86	28.65	7.06	1.46	14.34	35.02	2.45	88.98
M1	6.3-6.8	--	0.19	0.06	--	--	0.25	0.20	0.08	0.05	√	√	--	0.33
M1a	7.0	--	--	--	--	--	--	--	0.04	--	--	--	--	0.04
M2	8.5-9.6	--	0.16	0.03	√	√	0.19	0.14	0.32	0.07	--	--	--	0.53
M3	9.9-11.1	5.01	1.26	0.56	--	--	6.83	2.55	0.67	0.13	--	√	--	3.35
M4	11.5-12.5	--	--	--	√	--	√	0.08	0.05	√	--	--	--	0.14

成分	HPLC 保持時間（分）	投与量に対する割合（% of dose）												
		静脈内（5 mg/kg）						経口（5 mg/kg）						
		尿			糞 a)		糞尿合計	尿			糞			糞尿合計
		0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-48 時間	0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-48 時間
M5	12.8-12.9	--	--	--	--	--	--	0.17	0.13	--	--	--	--	0.30
M6	15.1	--	--	--	--	--	--	--	--	0.03	--	--	--	0.03
M7	18.1-18.4	0.16	√	√	--	--	0.16	--	--	--	--	--	--	--
イメグリミン	18.5-19.1	58.36	11.81	5.38	1.39	0.99	77.93	25.02	5.68	1.14	14.12	33.64	2.42	82.02
M9	19.8-20.7	0.15	√	√	√	√	0.15	0.10	--	--	--	0.24	√	0.34
M9a	20.6-20.7	--	--	--	√	√	√	--	--	--	--	--	--	--
M9b	21.3	--	--	--	√	--	√	--	--	--	--	--	--	--
M9c	21.6	--	--	--	√	--	√	--	--	--	--	--	--	--
M9d	28.8	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	√	--	√
M9e	41.3-41.5	--	--	--	√	√	√	--	--	--	--	--	--	--

a)：静脈内投与後 0-8 時間の糞試料は分析せず
b)：値は平均値（静脈内投与：3 例、経口投与：4 例）
代謝物分析は各時点のプール試料（静脈内投与：3 例をプール、経口投与：4 例をプール）を分析した。
--：検出されず
√：ラジオクロマトグラムにおいてピークとして検出されたが、放射能検出限界未満であった。

表 2.6.5.7-5　イヌ血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.03

動物種	イヌ／ビーグル
性別（雄/雌）／動物数	雌／3
投与媒体	0.25% hydroxypropyl methyl cellulose 水溶液
投与量（フリー体として）、投与方法、給餌	100 mg/kg：単回経口、絶食
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

成分	血漿中濃度（ng eq./mL）				$AUC_{0\text{-}6h}$ （ng eq.·h/mL）	総放射能 AUC に対する割合
	0.25 時間	1 時間	2 時間	6 時間		
総放射能 a)	6919	26348	25942	10756	108480	100%
EMD27355	--	--	--	1324	NC	NC
EMD647302	--	1112	2169	2244	11023	10%
イメグリミン	6919	25236	23773	7188	92882	86%

a)：各時点 3 例の平均値（フリー体としての濃度）

代謝物分析は各時点 3 例をプールした血漿を分析した。

--：検出されず

NC：算出せず

表 2.6.5.7-6　イヌ糞尿中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.03

動物種	イヌ／ビーグル
性別（雄/雌）／動物数	雌／3
投与媒体	0.25% hydroxypropyl methyl cellulose 水溶液
投与量（フリー体として）、投与方法、給餌	100 mg/kg：単回経口、絶食
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

成分	投与量に対する割合（% of dose）							
	尿				糞			
	0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-48 時間	0-8 時間	8-24 時間	24-48 時間	0-48 時間
M127	--	1.2	0.5	1.7	--	--	--	--
EMD27355	0.6	0.5	--	1.1	--	--	--	--
EMD647302	2.9	4.1	0.9	7.9	--	--	0.1	0.1
イメグリミン	20.1	19.4	3.5	43.0	20.4 a)	18.0	1.1	32.7

代謝物分析は各時点 3 例をプールした試料を分析した。

a)：2 例の平均値

--：検出されず

2.6.5.8　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

表 2.6.5.8-1　ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導（1）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.01

被験物質濃度	20、60、120 μmol/L
試験系	ヒト凍結肝細胞
試験方法	ヒト凍結肝細胞をイメグリミン又は陽性対照を含む培養液と 48 時間インキュベーションした（培養液は、24 時間ごとに交換した）。インキュベーション後、肝細胞の CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導能を測定し、誘導倍率とともに陽性対照における誘導率との比較（% of positive control）を算出した。
陽性対照	オメプラゾール（50 μmol/L）、フェノバルビタール（2000 μmol/L）、リファンピシン（25 μmol/L）

CYP 分子種	肝細胞 ロット番号	mRNA 誘導率（fold mRNA）			陽性対照に対する誘導率比（% of positive control）		
		イメグリミン（μmol/L）			イメグリミン（μmol/L）		
		20	60	120	20	60	120
CYP1A2	VKB	0.93	1.2	1.3	-0.21	0.49	1.1
	RDF	1.0	1.2	1.2	0.28	1.4	1.6
	THM	1.2	1.5	1.8	1.9	4.4	6.9
CYP2B6	VKB	0.89	0.89	0.74	-2.1	-2.1	-4.8
	RDF	0.93	0.87	0.70	-0.66	-1.2	-2.8
	THM	0.97	0.87	0.76	-0.46	-2.0	-3.4

CYP 分子種	肝細胞 ロット番号	mRNA 誘導率（fold mRNA）			陽性対照に対する誘導率比（% of positive control）		
		イメグリミン（μmol/L）			イメグリミン（μmol/L）		
		20	60	120	20	60	120
CYP3A4	VKB	0.98	1.0	0.97	-0.075	0.18	-0.12
	RDF	0.97	0.82	0.55	-0.055	-0.39	-0.99
	THM	1.1	1.2	1.0	0.30	0.45	0.021

3 回測定の平均値を算出した。

表 2.6.5.8-2　ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導（2）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.02

被験物質濃度	20、60、120 μmol/L
試験系	ヒト新鮮肝細胞
試験方法	ヒト新鮮肝細胞をイメグリミン又は陽性対照を含む培養液と 72 時間（CYP1A2 及び CYP3A4/5）又は 96 時間（CYP2C9 及び CYP2C19）インキュベーションした（培養液は、24 時間ごとに交換した）。インキュベーション後、肝細胞の各 CYP 酵素活性を測定し、コントロール（イメグリミン、陽性対照ともに存在しない条件）の酵素活性に対する比を算出した。
陽性対照	CYP1A2：3-メチルコラントレン（2.5 μmol/L）。CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5：リファンピシン（50 μmol/L）。

CYP 分子種	酵素活性	肝細胞 ロット番号	コントロール酵素活性に対する比				
			イメグリミン（μmol/L）				陽性対照
			0（コントロール）	20	60	120	
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	HEP200095	1.0	1.1	1.0	1.0	33
		HEP200097	1.0	1.0	1.1	1.2	29
		HEP200098	1.0	1.1	1.1	0.9	44
CYP2C9	トルブタミド メチル基水酸化	HEP200095	1.0	0.8	0.9	0.9	2.7
		HEP200097	1.0	1.0	1.0	0.8	3.6
		HEP200098	1.0	0.9	0.8	0.9	3.7

CYP 分子種	酵素活性	肝細胞 ロット番号	コントロール酵素活性に対する比				
			イメグリミン（μmol/L）				陽性対照
			0（コントロール）	20	60	120	
CYP2C19	S-メフェニトイン 水酸化	HEP200095	1.0	0.6	0.9	0.8	3.8
		HEP200114	1.0	1.1	<0.8	1.0	4.9
		HEP200117	1.0	0.8	0.8	0.9	2.9
CYP3A4/5	ニフェジピン 酸化	HEP200095	1.0	1.0	1.1	1.0	3.6
		HEP200097	1.0	0.9	0.9	0.8	5.0
		HEP200098	1.0	1.0	0.8	0.5	4.9

酵素活性は 7-8 回測定（コントロール）、4 回測定（イメグリミン及び陽性対照）の平均値を算出した。

表 2.6.5.8-3　ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導（3）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.03

被験物質濃度	20、60、120 μmol/L
試験系	ヒト凍結肝細胞
試験方法	ヒト凍結肝細胞をイメグリミン又は陽性対照を含む培養液と 72 時間インキュベーションした（培養液は、24 時間ごとに交換した）。インキュベーション後、肝細胞の CYP2B6 酵素活性を測定し、コントロール（イメグリミン、陽性対照ともに存在しない条件）の酵素活性に対する比を算出した。
陽性対照	フェノバルビタール（1000 μmol/L）

CYP 分子種	酵素活性	肝細胞 ロット番号	コントロール酵素活性に対する比				
			イメグリミン（μmol/L）				陽性対照
			0（コントロール）	20	60	120	
CYP2B6	ブプロピオン 水酸化	HU8196	1.00	0.997	1.06	1.09	7.40
		HU8210	1.00	1.00	1.05	1.17	4.84
		HU8219	1.00	1.05	1.05	1.09	3.40

酵素活性は 3 回測定の平均値を算出した。

表 2.6.5.8-4　ヒト CYP 阻害（1）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.04

被験物質濃度	CYP3A4 以外の CYP 分子種：200-1000 μmol/L CYP3A4：1000-6000 μmol/L	
試験系	ヒト肝ミクロソーム	
試験方法	可逆的阻害（Direct inhibition、DI）：イメグリミン又は典型的阻害剤存在下、各 CYP 分子種の基質をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下反応させ、酵素活性を測定した。コントロール（イメグリミン、典型的阻害剤ともに存在しない条件）の酵素活性に対する残存活性を算出した。 反応時間依存的阻害（Time-dependent inhibition、TDI）：イメグリミン又は典型的阻害剤をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下 30 分間プレインキュベーション後、各 CYP 分子種の基質添加により反応を開始し、酵素活性を測定した。コントロール（イメグリミン、典型的阻害剤ともに存在しない条件）の酵素活性に対する残存活性を算出した。	
DI の典型的阻害剤	CYP1A2：α-ナフトフラボン（0.2 μmol/L） CYP2C8：モンテルカスト（1 μmol/L） CYP2C19：トラニルシプロミン（25 μmol/L） CYP3A4：ケトコナゾール（0.5 μmol/L）	CYP2B6：チクロピジン（1 μmol/L） CYP2C9：スルファフェナゾール（5 μmol/L） CYP2D6：キニジン（1 μmol/L）
TDI の典型的阻害剤	CYP1A2：フラフィリン（0.3 μmol/L） CYP2C8：ゲムフィブロジル 1-*O*-β-グルクロニド（10 μmol/L） CYP2C19：*S*-フルオキセチン（10 μmol/L） CYP3A4：ベラパミル（10 μmol/L）	CYP2B6：チクロピジン（0.1 μmol/L） CYP2C9：チエニル酸（1 μmol/L） CYP2D6：パロキセチン（0.3 μmol/L）

CYP 分子種	酵素反応	試験 方法	イメグリミン（μmol/L）						イメグリミン IC_{50} （μmol/L）	典型的阻害剤	
			0 (Control)	200	500	1000	3000	6000		DI	TDI
			残存活性（% of Control）							残存活性 (% of Control)	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	DI	100	91.7	85.3	74.7	--	--	>1000	7.0	81.7
		TDI	100	95.0	92.4	84.7	--	--	>1000	--	42.9
CYP2B6	ブプロピオン 水酸化	DI	100	95.7	97.3	95.2	--	--	>1000	16.1	66.0
		TDI	100	100.7	99.3	96.4	--	--	>1000	--	35.1
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	DI	100	98.1	100.9	97.2	--	--	>1000	15.2	86.1
		TDI	100	119.9	114.1	114.5	--	--	>1000	--	43.8
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	DI	100	97.3	99.0	96.7	--	--	>1000	13.3	72.4
		TDI	100	97.5	97.1	96.6	--	--	>1000	--	21.8
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	DI	100	96.2	94.1	91.9	--	--	>1000	16.3	68.2
		TDI	100	92.7	91.5	88.3	--	--	>1000	--	17.0
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	DI	100	92.9	87.9	84.2	--	--	>1000	17.9	75.5
		TDI	100	95.9	91.7	86.2	--	--	>1000	--	35.5
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	DI	100	--	--	89.2	81.4	67.9	>6000	7.2	61.4
		TDI	100	--	--	93.1	77.9	67.9	>6000	--	17.7
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	DI	100	--	--	90.3	77.8	61.1	>6000	6.5	54.5
		TDI	100	--	--	96.4	78.5	62.8	>6000	--	12.6

残存活性は 2 回測定の平均値を算出した。　--：適用せず

表 2.6.5.8-5　ヒト CYP 阻害（2）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.05

被験物質濃度	0.1-100 μmol/L
試験系	ヒト肝ミクロソーム
試験方法	可逆的阻害（Direct inhibition、DI）：イメグリミン又は典型的阻害剤存在下、各 CYP 分子種の基質をヒト肝ミクロソームと NADPH 生成条件下で反応させ、酵素活性を測定した。コントロール（イメグリミン、典型的阻害剤ともに存在しない条件）の酵素活性に対する残存活性を算出した。 反応時間依存的阻害（Time-dependent inhibition、TDI）：イメグリミン又は典型的阻害剤をヒト肝ミクロソームと NADPH 生成条件下で 30 分間プレインキュベーション後、各 CYP 分子種の基質添加により反応を開始し、酵素活性を測定した。コントロール（イメグリミン、典型的阻害剤ともに存在しない条件）の酵素活性に対する残存活性を算出した。
DI の典型的阻害剤	CYP1A2：α-ナフトフラボン（0.5 μmol/L）　CYP2A6：ニコチン（300 μmol/L） CYP2C8：ケルセチン（20 μmol/L）　CYP2C9：スルファフェナゾール（2 μmol/L） CYP2C19：モダフィニル（250 μmol/L）　CYP2D6：キニジン（0.5 μmol/L） CYP2E1：4-メチルピラゾール（15 μmol/L） CYP3A4/5：ケトコナゾール（0.15 μmol/L：テストステロン及びニフェジピン、0.075 μmol/L：ミダゾラム）
TDI の典型的阻害剤	CYP1A2：フラフィリン（1 μmol/L）　CYP2A6：8-メトキシプソラレン（0.05 μmol/L） CYP2C8：1-アミノベンゾトリアゾール（1000 μmol/L）　CYP2C9：チエニル酸（0.25 μmol/L） CYP2C19：チクロピジン（0.75 μmol/L）　CYP2D6：メトクロプラミド（20 μmol/L） CYP2E1：3-アミノ-1,2,4-トリアゾール（10000 μmol/L） CYP3A4/5：トロレアンドマイシン（25 μmol/L：テストステロン、7.5 μmol/L：ミダゾラム、20 μmol/L：ニフェジピン）

CYP 分子種	酵素反応	試験方法	残存活性（% of Control）								イメグリミン IC_{50} （μmol/L）
			イメグリミン（μmol/L）								
			0 (Control)	0.1	0.3	1	3	10	30	100	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	DI	100	103	114	108	114	112	111	108	>100
		TDI	100	96.0	106	103	106	102	102	103	>100
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	DI	100	104	111	110	108	109	102	107	>100
		TDI	100	102	107	110	108	108	100	110	>100
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	DI	100	138	136	144	150	142	149	151	>100
		TDI	100	91.4	88.9	98.0	104	97.4	98.0	106	>100
CYP2C9	ジクロフェナク 4’-水酸化	DI	100	101	113	111	111	109	109	108	>100
		TDI	100	106	116	114	115	113	118	117	>100
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4’-水酸化	DI	100	99.0	109	104	102	104	110	109	>100
		TDI	100	92.1	98.8	95.6	95.8	92.1	99.6	99.7	>100
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	DI	100	92.4	102	99.5	99.4	97.7	98.7	103	>100
		TDI	100	93.1	102	99.2	99.2	99.4	102	112	>100
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	DI	100	94.7	101	97.7	98.5	99.5	98.6	98.3	>100
		TDI	100	95.6	101	101	102	98.6	98.4	103	>100
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	DI	100	106	110	109	106	111	114	107	>100
		TDI	100	98.6	99.4	101	96.6	106	100	98.0	>100

CYP 分子種	酵素反応	試験方法	残存活性（% of Control） イメグリミン（μmol/L）								イメグリミン IC_{50} （μmol/L）
			0 (Control)	0.1	0.3	1	3	10	30	100	
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	DI	100	77.3	72.4	84.7	78.8	79.5	78.8	87.4	>100
		TDI	100	67.1	64.1	78.2	73.1	68.9	68.9	79.3	>100
CYP3A4/5	ニフェジピン 酸化	DI	100	103	111	110	114	112	110	113	>100
		TDI	100	92.1	97.0	93.0	96.1	94.9	87.9	90.5	>100

残存活性は 2 回測定の平均値を算出した。
DI 及び TDI の各種典型的阻害剤により、各種酵素活性は十分に阻害され、試験系の妥当性が確認された。

2.6.5.9　薬物動態試験：排泄

表 2.6.5.9-1　マウス糞尿中排泄

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	マウス／Hsd Win：NMRI
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／3／投与群
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、100 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC

採取区間	投与放射能に対する排泄率（% of dose）											
	静脈内（5 mg/kg）				経口（5 mg/kg）				経口（100 mg/kg）			
	雄		雌		雄		雌		雄 a)		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-24 時間	66.7	11.2	59.6	9.76	40.2	31.2	54.1	34.4	47.8	36.4	49.3	40.4
0-120 時間	77.6	13.0	75.2	14.2	48.4	38.4	62.1	35.6	54.7	38.2	56.7	41.7
0-120 時間糞尿合計	90.6		89.4		86.8		97.7		92.8		98.6	

値は 3 例の平均値

a)：2 例の平均値

表 2.6.5.9-2　ラット糞尿中排泄

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.4.03

動物種	ラット／Wistar
性別（雄/雌）／動物数	雄／4／投与群
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、非絶食
測定法	LSC

採取区間	投与放射能に対する排泄率（% of dose）							
	静脈内 a)（5 mg/kg）				経口（5 mg/kg）			
	尿	糞	屍体	ケージ洗浄	尿	糞	屍体	ケージ洗浄
0-8 時間	65.79	0.01	--	--	28.65	14.34	--	--
8-24 時間	13.48	1.44	--	--	7.06	35.01	--	--
24-48 時間	6.14	1.02	--	--	1.46	2.46	--	--
48-72 時間	2.03	0.22	--	--	0.51	0.26	--	--
72-96 時間	2.34	0.34	--	--	0.29	0.08	--	--
96-120 時間	0.55	0.14	--	--	0.27	0.05	--	--
0-120 時間	90.33	3.17	0.65	1.73	38.23	52.21	0.35	1.40
総合計	95.89				92.20			

値は 4 例の平均値。　a)：3 例の平均値。

--：適用せず

表 2.6.5.9-3　イヌ糞尿中排泄

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：4.2.2.2.03

動物種	イヌ／ビーグル
性別（雄/雌）／動物数	雌／3／投与群
投与媒体	生理食塩水（5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口）、 0.25% hydroxypropyl methyl cellulose 水溶液（100 mg/kg：単回経口）
投与量（フリー体として）、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回静脈内及び単回経口、100 mg/kg：単回経口、絶食
測定法	LSC

採取区間	投与放射能に対する排泄率（% of dose）											
	静脈内（5 mg/kg）				経口（5 mg/kg）				経口（100 mg/kg）			
	尿	糞	洗浄液	合計	尿	糞	洗浄液	合計	尿	糞	洗浄液	合計
0-8 時間	70.5	(試料なし)	--	70.5	40.1	2.1	--	41.5	23.6	13.6	--	37.2
0-24 時間	90.8	0.6	2.3	93.7	71.5	14.0	6.1	91.6	48.7	31.6	6.7	87.0
0-48 時間	94.2	0.9	2.4	97.5	75.7	15.6	6.4	97.6	53.5	32.8	7.4	93.7
0-72 時間	95.0	1.0	2.4	98.4	76.3	15.6	6.5	98.4	54.6	32.9	7.7	95.2
0-96 時間	95.2	1.0	2.5	98.6	76.5	15.6	6.5	98.6	54.9	33.0	7.8	95.7
0-120 時間	95.2	1.0	2.5	98.7	76.6	15.6	6.6	98.7	55.1	33.0	7.9	96.0

値は 3 例の平均値

--：適用せず

表 2.6.5.9-4　ラット乳汁中への排泄

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.5.01

動物種	ラット／Wistar
性別（雄/雌）／動物数	雌（授乳中、分娩後 12 日）／4 匹：放射能濃度推移、4 匹：代謝物組成
投与媒体	生理食塩水
投与量、投与方法、給餌	5 mg/kg：単回経口、非絶食
測定法	LSC、LC-MS/MS

【放射能濃度推移：血漿及び乳汁】

	放射能濃度（ng eq./mL）					C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·h/mL)
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間				
血漿	468	508	309	125	19.4	514	1.8	5.26	3240
乳汁	285	638	935	355	29.1	935	4.0	4.13	6640
乳汁/血漿比	0.62	1.28	3.06	2.83	1.50	--	--	--	2.06

値は 4 例の平均値

--：適用せず

【代謝物組成：血漿及び乳汁】

成分	ラジオクロマトグラム上の総放射能に対する各ピークの割合（%）	
	血漿（投与後 2 時間）	乳汁（投与後 2 時間）
EMD647302	5.9	2.9
EMD601811	8.5	2.7
イメグリミン	68.8	87.6
EMD90076	5.5	2.7
未同定代謝物	11.3	4.1

代謝物分析は 4 例をプールした試料を分析した。

2.6.5.10 薬物動態試験：薬物動態学的相互作用

表 2.6.5.10-1　Caco-2 細胞を用いた経細胞輸送検討及び P-gp に対する阻害

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン及びイメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.06

試験系	Caco-2 細胞
被験物質濃度	経細胞輸送検討：1-1000 μmol/L、P-gp 阻害：0.1-1000 μmol/L
インキュベーション時間	0.5、1、2 及び 4 時間
分析方法	LSC
試験方法	経細胞輸送検討：トランスウェルに培養した Caco-2 細胞に、apical 側又は basal 側からイメグリミンを添加し、インキュベーション後の細胞透過量を測定した。OCT 阻害剤（Decynium）の影響を評価した。 P-gp 阻害：典型的基質ジゴキシンを用い、P-gp 活性に対するイメグリミンの影響を評価した。

【経細胞輸送検討–1】

評価化合物	濃度（μmol/L）	透過係数（×10^{-6} cm/sec）		透過係数の比 [a)]
		apical 側から basal 側	basal 側から apical 側	
[^{14}C]標識イメグリミン	1	3.81	0.500	0.131
	3	5.09	0.910	0.179
	10	3.72	0.536	0.144
	30	3.41	0.752	0.221
	100	1.57	0.461	0.294
	300	1.06	0.547	0.514
	1000	0.486	0.397	0.817

評価化合物	濃度（μmol/L）	透過係数（$\times10^{-6}$ cm/sec）		透過係数の比 a)
		apical 側から basal 側	basal 側から apical 側	
[^{3}H]標識ジゴキシン（P-gp 基質）	5	0.567b)	12.9b)	22.8b)
		0.772b)	12.4b)	16.0b)

値は 3 回測定の平均値
a)：透過係数の比=（basal 側から apical 側への透過係数）／（apical 側から basal 側への透過係数）
b)：1 回測定の値

【経細胞輸送検討–2】

評価化合物	濃度（μmol/L）	OCT 阻害剤 Decynium（μmol/L）	透過速度 T_R（pmol/h/cm^2）			OCT 阻害剤による Net 値の阻害率
			apical 側から basal 側 T_R(A-B)	basal 側から apical 側 T_R(B-A)	Net 値 T_R(B-A)−T_R(A-B)	
[^{14}C]標識イメグリミン	10	--	111a)	23.0a)	−88.0a)	--
		2	91.7	25.7	−66.0	25.0%
[^{3}H]標識ジゴキシン（P-gp 基質）	5	--	15.3a)	161a)	146a)	--
		2	17.1	152	135	7.41%

値は 2 回測定の平均値
--：適用せず
a)：1 回測定の値

【P-gp 阻害】（典型的基質：5 μmol/L　[^{3}H]標識ジゴキシン）

評価化合物	濃度（μmol/L）	透過速度 T_R（pmol/h/cm^2）				IC_{50}
		apical 側から basal 側 T_R(A-B)	basal 側から apical 側 T_R(B-A)	Net 値 T_R(B-A)−T_R(A-B)	Net 値の阻害率	
イメグリミン	0 (Control)	19.8[a)]	134[a)]	114[a)]	--	>1000 μmol/L
	0.1	22.6	141	118	−3.68%	
	1	22.3	137	115	−0.438%	
	10	20.6	140	119	−4.55%	
	100	22.3	151	129	−12.7%	
	1000	19.3	138	119	−3.94%	
ケトコナゾール（P-gp 阻害剤）	10	70.2[b)]	53.0[b)]	−17.2[b)]	115%[b)]	--

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：2 回測定の平均値
b)：1 回測定の値

表 2.6.5.10-2　P-gp 阻害（2）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.07

試験系	P-gp 発現細胞およびコントロール細胞
被験物質濃度	1000、2000 及び 3000 μmol/L
インキュベーション時間	イメグリミン及びジゴキシン（P-gp 基質）：2 時間
分析方法	LC-MS/MS、LSC
試験方法	トランスウェルに培養した P-gp 細胞及びコントロール細胞に、イメグリミン存在下／非存在下（コントロール）で apical 側又は basal 側から典型基質（[^{3}H]標識ジゴキシン）を添加した。インキュベーション後の細胞透過量を測定し、[^{3}H]標識ジゴキシンの輸送に対するイメグリミンの影響を検討した。

評価化合物	濃度（mmol/L）	P-gp 発現細胞			コントロール細胞			P-gp 発現細胞の FR／コントロール細胞の FR（NFR）	評価化合物非添加時の NFR に対する割合（% of comtrol）
		透過係数 P_{app} a)		透過係数比（FR） b)	透過係数 P_{app} a)		透過係数比（FR） b)		
		$P_{app(A-B)}$	$P_{app(B-A)}$		$P_{app(B-A)}$	$P_{app(B-A)}$			
コントロール	0	0.535	13.0	24.3	2.21	5.04	2.28	10.7	100.0
イメグリミン	1000	0.560	12.4	22.1	1.98	4.64	2.34	9.44	87.0
	2000	0.609	11.9	19.5	1.97	4.82	2.45	7.96	71.8
	3000	0.527	12.8	24.3	2.02	4.98	2.47	9.84	91.9
ベラパミル（P-gp 阻害剤）	30	2.55	7.72	3.03	2.91	2.93	1.01	3.00	20.6

値は 3 回測定の平均値

a)：透過係数（$\times 10^{-6}$ cm/S）＝（細胞透過量）／（インキュベーション時間）／（透過膜の面積）／（初期濃度）

b)：透過係数比＝（basal 側から apical 側への透過係数）／（apical 側から basal 側への透過係数

表 2.6.5.10-3　P-gp 及び BCRP への親和性

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.08

試験系	Caco-2 細胞
被験物質濃度	3000 µmol/L
インキュベーション時間	イメグリミン及びジゴキシン（P-gp 基質）：2 時間 エストロン-3-硫酸（BCRP 基質）：1 時間
分析方法	LC-MS/MS、LSC
試験方法	トランスウェルに培養した Caco-2 細胞に、apical 側又は basal 側から被験物質を添加し、インキュベーション後の細胞透過量を測定した。P-gp 阻害剤（PSC833）及び BCRP 阻害剤（ノボビオシン）の影響を評価した。

【P-gp 及び BCRP への親和性】

評価化合物	濃度（μmol/L）	典型的阻害剤	透過係数（×10^{-6} cm/sec）[a)]		透過係数の比 [b)]
			apical 側から basal 側	basal 側から apical 側	
イメグリミン	3000	--	1.62	1.24	0.76
		PSC833（P-gp 阻害剤）10 μmol/L	1.52	1.44	0.95
		ノボビオシン（BCRP 阻害剤）30 μmol/L	1.44	0.91	0.63
ジゴキシン（P-gp 基質）	5	--	1.23	21.65	17.56
		PSC833（P-gp 阻害剤）10 μmol/L	6.84	5.62	0.82
エストロン-3-硫酸（BCRP 基質）	0.2	--	3.89	20.39	5.25
		ノボビオシン（BCRP 阻害剤）30 μmol/L	4.80	2.75	0.57

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：透過係数=（細胞透過量）/（インキュベーション時間）/（透過膜の面積）/（初期濃度）
b)：透過係数の比=（basal 側から apical 側への透過係数）/（apical 側から basal 側への透過係数）

表 2.6.5.10-4　BCRP に対する阻害

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.08

試験系	ヒト-トランスポーター発現膜ベシクル
被験物質濃度	300、3000 µmol/L
分析方法	LSC
試験方法	放射性同位元素で標識した典型的基質を用いて、膜ベシクルへの基質取り込み（トランスポーター活性）に対するイメグリミンの影響を評価した。

【BCRP に対する阻害】（典型的基質：1 µmol/L　[^{3}H]標識エストロン-3-硫酸、インキュベーション時間：1 分）

評価化合物	濃度（µmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み速度 a)		IC_{50}
		取り込み速度（pmol/mg protein/min）	評価化合物非添加時に対する割合（% of control）	
イメグリミン	0	930.31	100	>3000 µmol/L
	300	865.68	93.05	
	3000	899.66	96.71	
Ko134（BCRP 阻害剤）	0	793.76	100	--
	1	7.82	0.99	

値は 3 回測定の平均値

--：該当なし

a)：（ATP 存在下での基質取り込み速度）－（AMP 存在下での基質取り込み速度）

表 2.6.5.10-5　OCT1 への親和性

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.09

試験系	ヒト OCT1 発現細胞
被験物質濃度	イメグリミン：10-3000 μmol/L
インキュベーション時間	イメグリミン：2 分
分析方法	LSC
試験方法	ヒト OCT1 発現細胞並びにコントロール細胞に放射性同位元素で標識したメグリミンを添加し、インキュベーション後に細胞内に取り込まれた量を測定した。細胞内取り込みにおける K_m 及び V_{max} を算出した。

パラメーター	イメグリミン
K_m（μmol/L）	1130
V_{max}（pmol/mg protein/min）	16500
CL_{int}（μL/mg protein/min）	14.6

K_m 及び V_{max} は各添加濃度につき 3 回測定の結果より算出した。

表 2.6.5.10-6　OCT1 に対する阻害

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.10

試験系	ヒト OCT1 発現細胞、コントロール細胞
インキュベーション時間	2 分
分析方法	LSC
試験方法	放射性同位元素で標識した OCT1 の典型的基質を用いて、ヒト OCT1 発現細胞への基質取り込み（トランスポーター活性）に対するイメグリミン及びメトホルミンの影響を評価した。

【OCT1 に対する阻害】典型的基質：0.1 μmol/L　[^{3}H]標識 MPP^+（N-Methyl-4-phenylpyridinium）

評価化合物	K_i（μmol/L）
イメグリミン	154（110、197）[a)]
メトホルミン	1080
β-エストラジオール（OCT1 阻害剤）	10.8
キニジン（OCT1 阻害剤）	43.3（15.7、70.9）[a)]
Decynium-22（OCT1 阻害剤）	1.39

a)：2 回の実験の平均値、括弧内は各実験の値

表 2.6.5.10-7　OCT2 への親和性及び阻害

被験物質：[^{14}C]標識イメグリミン、イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.11

試験系	ヒト OCT2 発現細胞、コントロール細胞
インキュベーション時間	2 分
分析方法	LSC
試験方法	親和性：ヒト OCT2 発現細胞並びにコントロール細胞にイメグリミン又はメトホルミンを添加し、インキュベーション後に細胞内に取り込まれた量を測定した。細胞内取り込みにおける K_m 及び V_{max} を算出した。 阻害：放射性同位元素で標識した OCT2 の典型的基質を用いて、ヒト OCT2 発現細胞への基質取り込み（トランスポーター活性）に対するイメグリミン及びメトホルミンの影響を評価した。

【OCT2 への親和性】

パラメーター	イメグリミン	メトホルミン
K_m（μmol/L）	41.1	373
V_{max}（pmol/mg protein/min）	1490	7390
CL_{int}（μL/mg protein/min）	36	20

値は 2 回の実験の平均値

【OCT2 に対する阻害】

基質	阻害作用	
	評価化合物	IC_{50}（μmol/L）
[^{3}H]標識 MPP^{+}（N-Methyl-4-phenylpyridinium）0.1 μmol/L	イメグリミン	146（140、152）a)
	メトホルミン	524（450、597）a)
	β-エストラジオール	>30
	キニジン（OCT2 阻害剤）	48.2
	Decynium-22（OCT2 阻害剤）	0.16
[^{14}C]標識イメグリミン　5 μmol/L	シメチジン	210

a)：2 回の実験の平均値、括弧内は各実験の値

表 2.6.5.10-8　MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 への親和性

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.08

試験系	ヒト-トランスポーター発現細胞、コントロール細胞
被験物質濃度	100、1000 µmol/L
分析方法	LC-MS/MS、LSC
試験方法	トランスポーター発現細胞及びコントロール細胞にイメグリミンを添加し、インキュベーション後に細胞内に取り込まれた量を測定した。トランスポーターの関与が示唆された場合には、典型的阻害剤の影響を評価した。

【MATE1 への親和性–1】

評価化合物	濃度（µmol/L）	インキュベーション時間（分）	典型的 MATE1 阻害剤（ピリメタミン）	細胞への取り込み（pmol/mg protein）		発現細胞のコントロール細胞に対する比
				コントロール細胞	MATE1 発現細胞	
イメグリミン	100	2	--	53.09	183.08	3.45
		20	--	350.50	2178.30	6.21
	1000	2	--	1059.62	1197.61	1.13
		20	--	3299.53	4722.00	1.43
典型基質						
[^{14}C]標識メトホルミン	10	15	--	23.00[a)]	339.00[a)]	14.74
			1 µmol/L	18.33[a)]	40.33[a)]	2.20

値は 3 回測定の平均値

--：適用せず

a)：細胞取り込みは放射能のカウント（cpm）

【MATE1 への親和性–2】（イメグリミン取り込みにおける典型的阻害剤の影響）

評価化合物	濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（分）	典型的 MATE1 阻害剤（ピリメタミン）	細胞への取り込み（pmol/mg protein）		発現細胞のコントロール細胞に対する比
				コントロール細胞	MATE1 発現細胞	
イメグリミン	100	20	--	1553.08	7911.16	5.09
			1 μmol/L	1953.27	2327.54	1.19
典型基質						
[^{14}C]標識メトホルミン	10	15	--	40.33[a)]	503.67[a)]	12.49
			1 μmol/L	58.67[a)]	52.00[a)]	0.89

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：細胞取り込みは放射能のカウント（cpm）

【MATE2-K への親和性–1】

評価化合物	濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（分）	典型的 MATE2-K 阻害剤（ピリメタミン）	細胞への取り込み（pmol/mg protein）		発現細胞のコントロール細胞に対する比
				コントロール細胞	MATE2-K 発現細胞	
イメグリミン	100	2	--	54.41	571.31	10.50
		20	--	233.63	1818.13	7.78
	1000	2	--	935.06	4153.26	4.44
		20	--	2136.78	6719.97	3.14
典型基質						
[^{14}C]標識メトホルミン	10	15	--	21.00[a)]	269.67[a)]	12.84
			10 μmol/L	21.33[a)]	33.67[a)]	1.58

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：細胞取り込みは放射能のカウント（cpm）

【MATE2-K への親和性–2】（イメグリミン取り込みにおける典型的阻害剤の影響）

評価化合物	濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（分）	典型的 MATE2-K 阻害剤（ピリメタミン）	細胞への取り込み（pmol/mg protein）		発現細胞のコントロール細胞に対する比
				コントロール細胞	MATE2-K 発現細胞	
イメグリミン	100	2	--	350.71	3569.95	10.18
			10 μmol/L	467.97	882.68	1.89
典型基質						
[^{14}C]標識メトホルミン	10	15	--	26.33[a)]	617.67[a)]	23.46
			10 μmol/L	24.33[a)]	63.67[a)]	2.62

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：細胞取り込みは放射能のカウント（cpm）

【OAT1 への親和性】

評価化合物	濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（分）	典型的 OAT1 阻害剤（ベンズブロマロン）	細胞への取り込み（pmol/mg protein）		発現細胞のコントロール細胞に対する比
				コントロール細胞	OAT1 発現細胞	
イメグリミン	100	2	--	193.26	119.75	0.62
		20	--	288.65	359.23	1.24
	1000	2	--	841.07	1473.99	1.75
		20	--	1930.18	2496.93	1.29
典型基質						
[^{3}H]標識 *p*-アミノ馬尿酸	5	2	--	25.00[a)]	2480.67[a)]	99.23
			300 μmol/L	28.33[a)]	71.00[a)]	2.51

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：細胞取り込みは放射能のカウント（cpm）

【OAT3 への親和性】

評価化合物	濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（分）	典型的 OAT3 阻害剤（プロベネシド）	細胞への取り込み（pmol/mg protein）		発現細胞のコントロール細胞に対する比
				コントロール細胞	OAT3 発現細胞	
イメグリミン	100	2	--	29.90	25.32	0.85
		20	--	806.63	855.53	1.06
	1000	2	--	1147.84	1816.08	1.58
		20	--	4723.57	7058.62	1.49
典型基質						
[^{3}H]標識エストロン-3-硫酸	1	1	--	60.67[a)]	4081.67[a)]	67.28
			500 μmol/L	59.00[a)]	206.33[a)]	3.50

値は 3 回測定の平均値
--：適用せず
a)：細胞取り込みは放射能のカウント（cpm）

表 2.6.5.10-9　MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.08

試験系	ヒト-トランスポーター発現細胞、コントロール細胞
被験物質濃度	100、1000 µmol/L（MATE1 は 1.37-1000 µmol/L についても検討）
分析方法	LSC
試験方法	放射性同位元素で標識した典型的基質を用いて、トランスポーター発現細胞への基質取り込み（トランスポーター活性）に対するイメグリミンの影響を評価した。

【MATE1 に対する阻害–1】（典型的基質：10 µmol/L [^{14}C]標識メトホルミン、インキュベーション時間：15 分）

評価化合物	濃度（µmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)	
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）
イメグリミン	0 (Control)	289.67	100
	100	93.00	32.11
	1000	9.33	3.22
ピリメタミン（典型的阻害剤）	0 (Control)	261.67	100
	1	14.33	5.48

値は 3 回測定の平均値

a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）－（コントロール細胞における基質取り込み量）

【MATE1 に対する阻害–2】（典型的基質：10 μmol/L [^{14}C]標識メトホルミン、インキュベーション時間：15 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)		IC_{50}
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）	
イメグリミン	0 (Control)	496.67	100	19.24 μmol/L
	1.37	475.00	95.64	
	4.12	439.00	88.39	
	12.35	335.33	67.52	
	37.04	151.33	30.47	
	111.11	119.33	24.03	
	333.33	50.33	10.13	
	1000	14.00	2.82	
ピリメタミン（典型的阻害剤）	0 (Control)	463.33	100	--
	1	−6.67	−1.44	

値は 3 回測定の平均値

--：該当なし

a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）−（コントロール細胞における基質取り込み量）

【MATE2-K に対する阻害】（典型的基質：10 μmol/L [^{14}C]標識メトホルミン、インキュベーション時間：15 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)		IC_{50}
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）	
イメグリミン	0 (Control)	302.67	100	>1000 μmol/L
	100	182.00	60.13	
	1000	186.33	61.56	
ピリメタミン（典型的阻害剤）	0 (Control)	310.67	100	--
	10	8.00	2.58	

値は 3 回測定の平均値

--：該当なし

a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）－（コントロール細胞における基質取り込み量）

【OAT1 に対する阻害】（典型的基質：5 μmol/L [^{3}H]標識 *p*-アミノ馬尿酸、インキュベーション時間：2 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)		IC_{50}
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）	
イメグリミン	0 (Control)	2823.33	100	>1000 μmol/L
	100	2786.33	98.69	
	1000	2659.33	94.19	
ベンズブロマロン（典型的阻害剤）	0 (Control)	2455.67	100	--
	300	42.67	1.74	

値は 3 回測定の平均値、--：該当なし
a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）－（コントロール細胞における基質取り込み量）

【OAT3 に対する阻害】（典型的基質：1 μmol/L [^{3}H]標識エストロン-3-硫酸、インキュベーション時間：1 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)		IC_{50}
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）	
イメグリミン	0 (Control)	3484.33	100	>1000 μmol/L
	100	3145.33	90.27	
	1000	3160.33	90.70	
プロベネシド（典型的阻害剤）	0 (Control)	4021.00	100	--
	500	147.33	3.66	

値は 3 回測定の平均値、--：該当なし
a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）－（コントロール細胞における基質取り込み量）

【OATP1B1 に対する阻害】（典型的基質：1 μmol/L [^{3}H]標識エストラジオール-17-β-グルクロニド、インキュベーション時間：3 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)		IC_{50}
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）	
イメグリミン	0 (Control)	2899.00	100	>1000 μmol/L
	100	3067.00	105.80	
	1000	2987.00	103.04	
リファンピシン（典型的阻害剤）	0 (Control)	2818.67	100	--
	50	45.67	1.62	

値は 3 回測定の平均値、--：該当なし
a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）−（コントロール細胞における基質取り込み量）

【OATP1B3 に対する阻害】（典型的基質：0.1 μmol/L [^{3}H]標識コレシストキニンオクタペプチド、インキュベーション時間：2 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)		IC_{50}
		基質放射能のカウント（cpm）	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）	
イメグリミン	0 (Control)	611.67	100	>1000 μmol/L
	100	619.00	101.20	
	1000	616.67	100.82	
リファンピシン（典型的阻害剤）	0 (Control)	619.33	100	--
	50	−6.00	−0.97	

値は 3 回測定の平均値、--：該当なし
a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）−（コントロール細胞における基質取り込み量）

表 2.6.5.10-10　OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害（2）

被験物質：イメグリミン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.07

試験系	ヒト-トランスポーター発現細胞、コントロール細胞
被験物質濃度	100、1000 μmol/L
分析方法	LSC
試験方法	放射性同位元素で標識した典型的基質を用いて、プレインキュベーション 30 分実施下でのトランスポーター発現細胞への基質取り込み（トランスポーター活性）に対するイメグリミンの影響を評価した。

【OATP1B1 に対する阻害】（典型的基質：0.05 μmol/L [^{3}H]標識エストラジオール-17-β-グルクロニド、プレインキュベーション時間：30 分、インキュベーション時間：2 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)	
		基質取り込み量 (pmol/mg protein)	評価化合物非添加時に対する割合 (% of comtrol)
コントロール	0 (Control)	1.95	100.0
イメグリミン	100	1.82	93.3
	1000	1.84	94.4
シクロスポリン A（典型的阻害剤）	1	0.0460	2.4

値は 3 回測定の平均値

a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）－（コントロール細胞における基質取り込み量）

【OATP1B3 に対する阻害】（典型的基質：0.05 μmol/L [^{3}H]標識エストラジオール-17-β-グルクロニド、プレインキュベーション時間：30 分、インキュベーション時間：2 分）

評価化合物	濃度（μmol/L）	トランスポーターによる基質取り込み量 a)	
		基質取り込み量 (pmol/mg protein)	評価化合物非添加時に対する割合（% of comtrol）
コントロール	0 (Control)	0.719	100.0
イメグリミン	100	0.745	103.6
	1000	0.737	102.5
シクロスポリン A（典型的阻害剤）	1	0	0.0

値は 3 回測定の平均値

a)：（トランスポーター発現細胞における基質取り込み量）－（コントロール細胞における基質取り込み量）

2.6.5.11 薬物動態試験：その他

該当する試験なし