イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

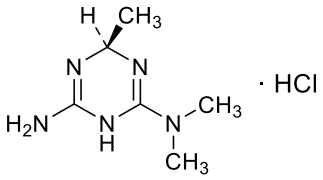
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6　毒性試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験.....9
2.6.6.3 反復投与毒性試験.....11
2.6.6.4 遺伝毒性試験 25
2.6.6.5 がん原性試験 27
2.6.6.6 生殖発生毒性試験.....32
2.6.6.7 局所刺激性試験 38
2.6.6.8 その他の毒性試験.....39
2.6.6.9 考察及び結論 46

【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
A/G 比	Albumin/Globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリ性ホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from zero time to 24 hours	投与後 0 から 24 時間の AUC
$AUC_{(0-24h)}$	AUC from zero time to 24 hours	投与後 0 から 24 時間の AUC
$AUC_{(1-24h)}$	AUC from 1 to 24 hours	投与後 1 から 24 時間の AUC
AUC_{24}	AUC from zero time to 24 hours	投与後 0 から 24 時間の AUC
$AUC_{(0-tlast)}$	AUC from zero time to last measurement	投与後 0 時間から最終測定時点の AUC
bid	Bis in die	1 日 2 回
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LD_{50}	Leathal dose by 50%	50%致死用量
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	No-obsrved-effect level	無影響量
S9	9000×g supernatant fraction	–
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
Tg	Transgenic	トランスジェニック
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.6.6.1　まとめ

2.6.6.1.1　毒性試験の概略

イメグリミンの非臨床安全性評価として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び皮膚感作性試験を適切なガイドラインに準拠して実施した。単回投与毒性試験は、投与経路を経口又は静脈内とし、ラット及びマウスを用いて実施した。反復投与毒性試験は、投与経路を経口とし、ラット及びイヌを用いて実施した。また、がん原性試験は、ラットを用いた 2 年間反復投与試験及び rasH2 遺伝子の Tg マウス（Tg-rasH2 マウス）を用いた 26 週間反復投与試験を実施した。

なお、イメグリミンのほかに不純物［鏡像異性体及び　　不純物A*　　）］の非臨床安全性試験［単回投与毒性試験（ 不純物A* のみ）、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験］を実施した。鏡像異性体はイメグリミン原薬中に規格上限 [redacted]%で含有される可能性があり（3.2.S.4.1 項参照）、イメグリミンの臨床適用用量は 2000 mg/日（1000 mg bid）を予定しているため、ヒトの 1 日摂取量は最大 [redacted]mg となる可能性がある。これは新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（医薬審発第 1216001 号、平成 14 年 12 月 16 日､以下 ICH Q3A ガイドラインと略する）における安全性確認が必要とされる閾値（0.15%又は 1 日摂取量 1.0 mg のどちらか低い方）を超えている。また、ヒト血漿中にも微量ながら検出されている 不純物A*　（2.6.4.9 項参照）は、イメグリミン原薬及び製剤中にそれぞれ規格上限 [redacted]%及び [redacted]%で含有される可能性があり（3.2.S.4.1 及び 3.2.P.5.1 項参照）、ヒトの 1 日摂取量はそれぞれ最大 [redacted]及び [redacted]mg となる可能性がある。これらは ICH Q3A ガイドラインにおける安全性確認が必要とされる閾値及び新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（医薬審発第 0624001 号、平成 15 年 6 月 24 日、以下 ICH Q3B ガイドラインと略する）における安全性確認が必要とされる閾値（0.2%あるいは 1 日総摂取量 3 mg のいずれか低い方）をいずれも超えている。このため、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに示された「安全性を確認するための追加の試験」に従い、鏡像異性体及び 不純物A*　のそれぞれを被験物質とした毒性試験を実施し、鏡像異性体及び 不純物A*　の安全性を評価した。

いずれの試験も GLP 基準を遵守し、イメグリミンの毒性評価に適切な試験方法で実施した。

イメグリミンの毒性試験一覧を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質
単回投与毒性試験 単回	経口及び静脈内	ラット及びマウス	イメグリミン
反復投与毒性試験 5 日	経口	イヌ	イメグリミン

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質
2 週	経口	イヌ、マウス	イメグリミン
1 ヵ月	経口	ラット及びイヌ	イメグリミン
3 ヵ月	経口	マウス、ラット及びイヌ	イメグリミン
6 ヵ月	経口	ラット	イメグリミン
12 ヵ月	経口	イヌ	イメグリミン
遺伝毒性試験			
細菌を用いる復帰突然変異試験	*In vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	イメグリミン
マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験	*In vitro*	L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞	イメグリミン
小核試験	経口	ラット	イメグリミン
がん原性試験			
4 週間用量設定試験	経口	マウス	イメグリミン
13 週間用量設定試験	経口	ラット	イメグリミン
26 週間	経口	マウス	イメグリミン
104 週間	経口	ラット	イメグリミン
生殖発生毒性試験			
受胎能及び初期胚発生に関する試験	経口	雌雄ラット	イメグリミン
胚・胎児発生に関する試験	経口	妊娠ラット及び妊娠ウサギ	イメグリミン
胚・胎児発生に関する追加試験（低用量）	経口	妊娠ラット	イメグリミン
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	経口	妊娠ラット	イメグリミン
局所刺激性試験			
眼一次刺激性試験	点眼	ウサギ	イメグリミン
皮膚一次刺激性試験	経皮	ウサギ	イメグリミン
その他毒性試験			
皮膚感作性試験	経口	マウス	イメグリミン
単回	経口	ラット	不純物A*
1 ヵ月	経口	ラット	鏡像異性体及び不純物A*
細菌を用いる復帰突然変異試験	*In vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	鏡像異性体及び不純物A*
マウスリンフォーマ Tk 試験	*In vitro*	L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞	鏡像異性体及び不純物A*

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質
小核試験	経口	ラット	鏡像異性体及び不純物A*

単回投与毒性試験では、ラットの経口投与試験で 3000 及び 4000 mg/kg 並びにマウスの経口投与試験で 4000 mg/kg の投与後に死亡が認められた。また、ラットの静脈内投与試験で 150 及び 200 mg/kg 並びにマウスの静脈内投与試験で 100～200 mg/kg の投与後に死亡が認められた。

反復投与毒性試験で、ラットを用いた試験では、1 日用量最大 250 mg/kg/日の 26 週間経口投与に忍容性を示したが、300 mg/kg/日では 13 週間投与で血清中肝逸脱酵素と血漿中乳酸値が高値を示した。300 mg/kg/日で認められた主な病理組織学的所見は腸間膜リンパ節、甲状腺及び副腎に関するもので、いずれも軽微であった。また、イヌでは、1 日用量最大 300 mg/kg/日の 52 週間経口投与に忍容性を示した。500 mg/kg/日では、消化器症状、流涎、縮瞳、羞明、瞬膜の突出並びに体重及び摂餌量の低値が観察された。機序検討試験における 1000 mg/kg/日のでイメグリミンによる顕著な血糖値低下及び乳酸濃度の上昇が見られた。これらの変化は機序検討試験において 50%グルコースと 0.9%生理食塩液の静脈内投与によって完全に回復した。

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験及びラットを用いる小核試験では、いずれも遺伝子突然変異性又は染色体異常誘発性は認められなかった。

がん原性試験では、ラットに 1 日最大 500 mg/kg/日、Tg-rasH2 マウスに 1 日最大 1500 mg/kg/日で投与したが、ラット及び Tg-rasH2 マウスともにイメグリミン投与に関連する発がんは認められなかった。

ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験では、雄ラットに 100～1000 mg/kg/日の用量で、雌ラットに 150～1500 mg/kg/日の用量で経口投与した結果、雌雄親動物の受胎能及び初期胚への影響は認められなかった。これらのことから、親動物の生殖能（初期胚発生も含む）に対する NOAEL は、雄で 1000 mg/kg/日、雌で 1500 mg/kg/日と判断された。

ラットの胚・胎児発生に関する試験（追加試験を含む）では、20～1500 mg/kg/日の用量で経口投与した結果、体重増加抑制などの母動物毒性が認められた 1500 mg/kg/日で胎児に体重低値及び舌骨を含む骨化遅延がみられたが、胚・胎児致死作用及び催奇形性はみられなかった。なお、同用量で認められた骨化遅延は胎児発育抑制に起因した変化と考えられた。これらのことから、胚・胎児の発生に対する NOAEL は 500 mg/kg/日と判断された。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、100～300 mg/kg/日の用量で経口投与した結果、体重減少などの母動物毒性が認められた 200 mg/kg/日で全胚吸収、生存胎児数の低値傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向及び胎児体重（平均値及び雄胎児）の低値傾向がみられたが、催奇形性はみられなかった。このことから、胚・胎児の発生に対する NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。

＊ 新薬情報提供時に置き換え

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、250～1000 mg/kg/日の用量で経口投与した結果、1000 mg/kg/日まで母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に対する影響は認められなかった。

局所刺激性試験では、ウサギにおける眼及び皮膚への刺激性を検討したが、いずれにおいても刺激性を有さないと判断された。また、マウスにおける皮膚感作性について検討したが、陰性であり、皮膚感作性を有さないと判断された。

なお、光化学的性質から光毒性ポテンシャルを有さないと判断されるため、光毒性評価を実施しなかった。

その他の毒性試験として、鏡像異性体の反復投与毒性及び遺伝毒性並びに 不純物A*　の単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性を検討した。

鏡像異性体の反復投与毒性試験は、1 日用量最大 1500 mg/kg/日でラットに 4 週間反復経口投与し評価した。死亡は認められず、血漿中乳酸が 150 及び 1500 mg/kg/日の投与で軽微な高値を示した。1500 mg/kg/日投与で体重の低値及び血清 ALT の高値並びに副腎及び甲状腺の軽微な病理組織学的影響が認められ、NOAEL は 500 mg/kg/日と判断された。また、遺伝毒性は細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ Tk 試験及びラットを用いる小核試験で評価し、いずれも遺伝子突然変異性又は染色体異常誘発性は認められなかった。

不純物A*　は、ラットの単回経口投与毒性試験で 2000 mg/kg の投与後に死亡が認められた。反復投与毒性試験は 1 日用量最大 450 mg/kg/日でラットに 4 週間反復経口投与し評価した。450 mg/kg/日の雌雄各 2 例が投与期間中に死亡又は切迫安楽死した。NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。150 mg/kg/日は多数の所見が認められたことからラットにおいて忍容性はないと判断されたが、所見はいずれも軽微であった。遺伝毒性は細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ Tk 試験及びラットを用いる小核試験で評価し、いずれも遺伝子突然変異性又は染色体異常誘発性は認められなかった。

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　マウスにおける単回経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.1.01）

イメグリミンをマウス（Crl:NMRI BR、投与開始時 5～6 週齢）に単回経口投与し、その毒性を評価した。1 群雌雄各 3 例を用いた。イメグリミンを媒体（注射用水）に懸濁させ 2000、3000 及び 4000 mg/kg の用量で 1 回、強制経口投与し、その後 14 日間の観察期間を設けて、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

4000 mg/kg 群の雄 2 例及び雌全例で死亡が認められた。死亡例の一般状態では運動失調、腹臥及び呼吸困難が認められ、剖検では胃及び空腸の拡張が認められた。

生存例の剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

一般状態では、3000 mg/kg 以上の群の雌雄で運動失調が認められ、4000 mg/kg の雌雄で腹臥及び呼吸困難が認められた。

体重では、2000 mg/kg 群の雌及び 3000 mg/kg 群の雌雄で投与 2 日に体重増加抑制が認められた。

以上のとおり、4000 mg/kg の雌雄で死亡が認められたため、LD_{50} 値は雌雄で 3564 mg/kg（3148～4035 mg/kg）、雄で 3658 mg/kg（2984～4486 mg/kg）、雌で 3469 mg/kg（2830～4252 mg/kg）と算出された。

2.6.6.2.2　マウスにおける単回静脈内投与毒性試験（資料番号：4.2.3.1.02）

イメグリミンをマウス（Crl:NMRI BR、投与開始時 5～6 週齢）に単回静脈内投与し、その毒性を評価した。イメグリミンを媒体（注射用水）に溶解させ 50、100、150 及び 200 mg/kg の用量で 1 回、静脈内投与した。50 mg/kg 群には 1 群雌 3 例、200 mg/kg 群には 1 群雄 3 例、100 及び 150 mg/kg 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。1 回投与後、14 日間の観察期間を設けて、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

体重及び剖検では、イメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

100 mg/kg 群の雌 1 例、150 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例並びに 200 mg/kg 群の雄全例で死亡が認められた。死亡例の一般状態では腹臥及び呼吸困難が認められた。

生存例の一般状態では、50 mg/kg 以上の群の雌及び 100 mg/kg 以上の群の雄で腹臥及び呼吸困難が認められた。50 mg/kg 以上の群の雌並びに 100 及び 150 mg/kg 群の雄で運動失調が認められ、150 mg/kg 群の雄で強直性間代性痙攣が認められた。

以上のとおり、100 mg/kg 群の雌、150 mg/kg 群の雌雄及び 200 mg/kg 群の雄で死亡が認められたため、LD_{50} 値は雌雄で 140 mg/kg（113～174 mg/kg）、雄で 156 mg/kg（121～199 mg/kg）、雌で 123 mg/kg（92～163 mg/kg）と算出された。

2.6.6.2.3　ラットにおける単回経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.1.03）

イメグリミンをラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 7～12 週齢）に単回経口投与し、その毒性を評価した。イメグリミンを媒体（注射用水）に懸濁させ 2000、3000、4000 及び 5000 mg/kg の用量で 1 回、強制経口投与した。2000 mg/kg 群は 1 群雌 3 例、5000 mg/kg

群は 1 群雄 3 例並びに 3000 及び 4000 mg/kg 群は 1 群雌雄各 3 例を用いた。1 回投与後に 14 日間の観察期間を設けて、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

体重及び生存例の剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

3000 mg/kg 群の雌 1 例及び 4000 mg/kg 群の雌 2 例で死亡が認められた。死亡例の一般状態では腹臥、運動失調及び呼吸困難が認められ、剖検では胃及び空腸の拡張が認められた。

生存例の一般状態では、3000 mg/kg 以上の群の雌雄で運動失調、4000 mg/kg 群の雄で鼻周囲血様物付着、4000 mg/kg 群の雌雄で呼吸困難及び 5000 mg/kg 群の雄で呼吸困難及び流涎が認められた。

以上のとおり、3000 mg/kg 以上の群の雌で死亡が認められたため、LD_{50} 値は雄で >5000 mg/kg、雌で 3499 mg/kg（2665～4593 mg/kg）と算出された。

2.6.6.2.4　ラットにおける単回静脈内投与毒性試験（資料番号：4.2.3.1.04）

イメグリミンをラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 7～12 週齢）に単回静脈内投与し、その毒性を評価した。1 群雌雄各 3 例を用いた。イメグリミンを媒体（注射用水）に溶解させ 100、150 及び 200 mg/kg の用量で 1 回、静脈内投与し、その後 14 日間の観察期間を設けて、一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。

体重及び剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

150 mg/kg 群の雌雄各 1 例及び 200 mg/kg 群の雌雄全例に死亡が認められた。死亡例の一般状態では、150 mg/kg 以上の群の雌雄で仰臥、腹臥又は側臥並びに呼吸困難、150 mg/kg 以上の群の雌及び 200 mg/kg 群の雄で強直性間代性痙攣が認められた。

生存例の一般状態では、100 mg/kg 群の雌で振戦、100 及び 150 mg/kg 群の雌雄で運動失調が認められた。また、100 mg/kg 以上の群の雌雄で呼吸困難が認められ、150 mg/kg 以上の群の雌雄で強直性間代性痙攣が認められた。

以上のとおり、150 mg/kg 以上の群の雌雄で死亡が認められたため、LD_{50} 値は雌雄で 156 mg/kg（130～186 mg/kg）、雌雄それぞれで 156 mg/kg（111～218 mg/kg）と算出された。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　マウスにおける 2 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.01）

イメグリミンをマウス（B6C3F1、投与開始時 12 週齢）に 2 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 6 例、TK 群には 1 群雌雄各 10 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 200、600 及び 1800 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液生化学的検査（乳酸）、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-1 に示す。

剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

死亡は 1800 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で認められた。このうち雌雄各 1 例では複数の器官に被験物質の誤投与によると考えられる炎症性変化が認められた。残りの雄 1 例では胃の糜爛が散在性に認められた。

一般状態観察では、1800 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で下痢及び側腹部の陥凹、雄 2 例で軟便並びに雄 1 例で自発運動の減少が認められた。

体重では、600 mg/kg/日以上の群の雌で軽微な高値が認められ、1800 mg/kg/日群の雌で投与期間終了時に体重増加量の軽微な高値が認められた。

血漿中乳酸は、600 mg/kg/日以上の群の雄及び 1800 mg/kg/日群の雌で軽微な高値が認められた。

器官重量では、600 mg/kg/日群の雄で脾臓の絶対及び相対重量の低値が認められた。また、1800 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な高値が認められ、同群の雄では脾臓の絶対及び相対重量の著明な高値が認められた。

病理組織学的検査では、1800 mg/kg/日群の雄 4 例、雌 6 例で細胞質の明瞭化を伴う肝細胞の肥大が認められた。この変化は細胞質内でのグリコーゲンの増加又は肝薬物代謝の活性化により生じたものと考えられ、明らかな毒性とは考えられなかった。一方、600 及び 1800 mg/kg/日群の雌各 2 例で胃底部粘膜下に軽微又は軽度な好中球浸潤が限局性に認められた。更に、1800 mg/kg/日群では、雄 1 例で胃底部粘膜下に軽微な好中球浸潤が散在性に認められ、雄 5 例及び雌 4 例では前胃の軽微な正常角化性過角化が認められた。これらの変化は高用量のイメグリミン投与による胃局所への刺激性を反映したものであり、明らかな毒性とは考えられなかった。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} は雌雄ともに用量との相関を下回る増加を示し、平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$は、雌雄ともに用量との相関を上回る増加を示した。200 mg/kg/日群における $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は、投与後 24 時間の血中濃度が検出限界以下であったため算出しなかった。

以上のとおり、600 mg/kg/日群で認められた変化のうち、血漿中乳酸の高値は軽微、かつ雄に限定されていたこと、脾臓の重量低値は病理組織学的変化を伴わず、かつ雄に限定されていたこと及び病理組織学的に認められた胃の炎症性変化は軽微又は軽度、かつ雌に限定されており、媒体対照群でも認められる程度の変化であったことから、NOAEL は 600 mg/kg/日と判断された。一方、1800 mg/kg/日群では、死亡及び一般状態の変化が両性に認められた

ため、忍容性がないと考えられた。

表 2.6.6.3-1　マウスにおける 2 週間反復経口投与時の TK

	雄		雌	
用量 （mg/kg/日）	C_{max} （ng/mL）	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ （ng·h/mL）	C_{max} （ng/mL）	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ （ng·h/mL）
200	5090	N.C.	5630	N.C.
600	11000	51800	15600	70300
1800	31300	242000	32200	263000

N.C.：算出せず

2.6.6.3.2　マウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.02）

イメグリミンをマウス（Crl:CD1(ICR)、投与開始時 9 週齢）に 13 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 15 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 100、300、600、900 及び 1200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-2 に示す。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検及び器官重量ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

死亡が 900 mg/kg/日群の雌 1 例及び 1200 mg/kg/日群の雌雄各 2 例で認められた。

血液生化学的検査では、1200 mg/kg/日群の雄で ALP の高値（媒体対照群に対して 2 倍）が認められ、同群の雌で T-Bil の高値（媒体対照群に対して 25%増）が認められた。

病理組織学的検査では、1200 mg/kg/日群の雄で副腎の皮質細胞の肥大及び雌雄で前胃の粘膜過形成／過角化が認められた。

TK では、曝露量に性差はなく、投与期間終了時の平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$は用量と相関して増加を示したが、平均 C_{max} は用量との相関を下回る増加を示した。

以上のとおり、NOAEL は 600 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-2　マウスにおける 13 週間反復経口投与時の TK

	雄		雌	
用量 （mg/kg/日）	C_{max} （μg/mL）	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ （μg·h/mL）	C_{max} （μg/mL）	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ （μg·h/mL）
100	2.00	8.15	2.31	10.9
300	4.49	21.6	6.55	30.1
600	9.29	61.9	10.7	79.9
900	10.9	83.0	10.5	77.8
1200	13.7	91.6	19.5	140

2.6.6.3.3　イヌにおける 2 週間反復漸増経口投与による忍容性試験（資料番号：4.2.3.2.03）

イメグリミンをイヌ（ビーグル犬、投与開始時 15 ヵ月齢）に 500 mg/kg/日以上の高用量で漸増投与した。投与 1 日は 500 mg/kg/日、投与 2 から 7 日は 1000 mg/kg/日、投与 8 から 14 日は 1500 mg/kg/日の用量で合計 2 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。1 群雌雄各 1 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）でイメグリミンを懸濁して 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、心電図検査（投与開始前並びに投与 2 週の投与前及び投与後 2 時間）、血圧測定（投与開始前並びに投与 2 週の投与前及び投与後 2 時間）、血液学的検査（雌雄：投与開始 5 日前及び投与 11 日、雄のみ：投与 8 日）、血液生化学的検査（雌雄：投与開始 5 日前及び投与 11 日、雄のみ：投与 8 日）、剖検、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定（雌雄：投与 3 及び 8 日、雄のみ：投与 12 日）を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-3 に示す。

摂餌量及び血液学的検査ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

死亡は雌で投与 12 日に認められた。

一般状態観察では、500 mg/kg/日以上の投与で雌雄ともに嘔吐、1000 mg/kg/日以上の投与で雌雄ともに流涎、自発運動減少、羞明及び下痢が認められた。1500 mg/kg/日投与では雌雄で体温の低値（最低 36°C、投与 8 日）、雄で腹臥が認められ、雌では運動失調及び振戦が認められた。

体重では、雌雄ともに 1500 mg/kg/日まで投与した後に軽微な低値（最大 6%）が認められた。

心電図検査では、雌で投与 2 週に心拍数の減少（34%）が認められた。

血液生化学的検査では、雌で投与 11 日にナトリウムの高値（3%）及びカリウムの低値（18%）が認められた。また、雄で投与 8 日に一過性のクロライドの高値（9%）が認められた。乳酸及びインスリンを含むその他の血液生化学パラメータにイメグリミン投与による影響は認められなかった。

剖検では、雌で小腸、腎臓、肝臓、肺及び胃粘膜のうっ血が認められた。

病理組織学的検査では、雌雄ともに肝臓のグリコーゲン枯渇が認められ、雌（死亡例）では腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び脾臓のリンパ濾胞の枯渇が認められた。

以上のとおり、500 mg/kg/日の経口投与はビーグル犬において忍容性があると考えられた。また、1000 mg/kg/日以上の投与では顕著な一般症状が雌雄ともに認められ、1500 mg/kg/日は最大耐量を超えると判断された。

表 2.6.6.3-3　イヌにおける 2 週間反復漸増経口投与時の TK

用量（mg/kg/日）	投与日数	雄		雌	
		C_{max}（μg/mL）	$AUC_{(0-24h)}$（μg·h/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{(0-24h)}$（μg·h/mL）
1000	3	51.5	234	166	838
1500	8	708	1830	130	898
1500	12	126	677	N.D.	N.D.

N.D.：測定せず。
測定実施日にいずれの群においても嘔吐が認められた

2.6.6.3.4　イヌにおける機序検討試験（資料番号：4.2.3.2.04）

雌雄各 3 匹/群のイヌ（ビーグル犬、投与開始時 10 ヵ月齢）に媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンの 600、800 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回、4 週間反復投与する計画で試験を実施した。しかし、600 及び 800 mg/kg/日群のそれぞれ雌 1 例で投与 2 日に死亡が、1000 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 5 日に状態悪化による切迫安楽死が発生したため、投与 6 日以降は全例の投与を取りやめ、計画していた眼科学的検査、対光反射、尿検査、心電図検査及び血圧測定を実施しなかった。1000 mg/kg/日群の雌 1 例（安楽死例）では投与 5 日の安楽死実施直前に血液学的検査及び血液生化学的検査を実施したが、他の動物ではこれらの検査も実施しなかった（上記投与 5 日までの試験を第一投与期間と定義する）。その後、第一投与期間の生存例を使用して、群を組み替えて死因を探索するための試験デザインに変更して試験を実施した。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、5 日間反復強制経口投与し、その毒性を評価した。媒体対照群には 1 群雌雄各 2 例及び 1000 mg/kg/日群には 1 群雌雄各 5 例を用い、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、体温測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した（この死因検討の 5 日間投与試験を第二投与期間と定義する）。TK 結果を表 2.6.6.3-4 に示す。

第一投与期間及び第二投与期間を通じて器官重量にはイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

第一投与期間において、死亡が 600 及び 800 mg/kg/日群のそれぞれ雌 1 例で投与 2 日に認められ、1000 mg/kg/日群の雌 1 例は症状の悪化により投与 5 日に切迫安楽死させた。死亡及び切迫安楽死例の剖検では、イメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

一般状態観察では、600 mg/kg/日以上の群で下痢、軟便、嘔吐、流涎及び羞明が認められた。また、800 mg/kg/日群の雌 1 例及び 1000 mg/kg/日群の雄全例で自発運動減少が認められ、1000 mg/kg/日群の雌 1 例（安楽死例）で投与 5 日に側臥が認められた。

体重では、600 mg/kg/日群の雄 1 例、800 mg/kg/日群の雌 1 例及び 1000 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 5 日に軽微な減少（最大 7%）が認められた。

摂餌量では、800 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 2 日に、1000 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 3～

5 日に減少（最大 73%）が認められた。

血液生化学的検査では、検査を実施した 1000 mg/kg/日群の雌 1 例（安楽死例）で投与 5 日（切迫安楽死直前）にグルコースの減少（86%）及び乳酸の増加（16 倍）が認められた。

病理組織学的検査は死亡及び切迫安楽死例でのみ実施したが、これらの例では肝臓中グリコーゲンの枯渇並びに大脳皮質のグリア細胞及び海馬の神経網の空胞化が認められた。

第二投与期間において、イメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態観察では、下痢、軟便、嘔吐、流涎及び羞明が認められた。個体によっては自発運動減少、側臥、歩行異常及び振戦が認められた。

体重では、雌雄各 1 例で投与 5 日に軽微な減少（最大 5%）が認められた。

摂餌量では、雌 1 例で投与 1 及び 5 日に、他の雌 1 例で投与 5 日にそれぞれ減少（最大 87%）が認められた。

体温測定では、雄 1 例で投与 3 日の投与後 3 時間に一過性の低値（最大 5%）が認められた。

血液学的検査では、雄 1 例で血小板数の顕著な低値（約 1/43 倍）が認められた。

血液生化学的検査では、雌雄各 1 例で対照群と比較してグルコースの減少（最大 1/4.5 倍）及び血中乳酸値の増加（最大 9.6 倍）が投与 3 又は 1 日に認められた。これらの変化は 50%ブドウ糖液及び 0.9%生理食塩液の静脈内投与後に回復した。また、1000 mg/kg/日群の雌 1 例で ALT 及び AST の軽微な高値（最大 2.5 倍）が認められた。インスリンを含むその他の血液生化学的パラメータに影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、3 例で肝臓中グリコーゲン量の枯渇が認められた。

以上のとおり、第一投与期間では 600 及び 800 mg/kg/日群で投与 2 日に死亡が認められ、1000 mg/kg/日群で投与 5 日に状態悪化による切迫安楽死が発生した。イメグリミン投与により 600 mg/kg/日以上の群で消化管への影響、流涎及び羞明、800 mg/kg/日以上の群で自発運動減少並びに 1000 mg/kg/日群で側臥が認められた。また、血中グルコース及び乳酸への顕著な影響が 1000 mg/kg/日群の雌 1 例（安楽死例）で投与 5 日に認められた。更に大脳皮質のグリア細胞及び海馬の神経網の空胞化が死亡例／切迫安楽死例に認められた。空胞化は低血糖に関連すると考えられ、最もエネルギー感受性の高い脳領域のエネルギー欠乏に起因したものと考えられた。そのため、空胞化は重度の低血糖の結果であり、イメグリミン投与の直接的な影響ではないと考えられた。

第二投与期間では、1000 mg/kg/日群で消化管への影響、流涎、羞明、自発運動減少、振戦、歩行異常及び側臥が認められた。また、経時的な乳酸の増加及び血糖の減少が認められ、両変化は 50%ブドウ糖液及び 0.9%生理食塩液の静脈内投与で完全に回復した。これらのことから、第一投与期間で認められた死亡はイメグリミンの過度な薬理作用による低血糖に起因した考えられ、直接的な毒性によるものではないと考えられた。

表 2.6.6.3-4　イヌにおける機序検討時の TK

用量（mg/kg/日）	投与日（日）	雄 平均 C_{max}（μg/mL）	雄 平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$（μg·h/mL）	雌 平均 C_{max}（μg/mL）	雌 平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$（μg·h/mL）
600	1	148	514	158	577
800	1	160	672	256	863
1000	1	163	521	153	490
1000	36	103	399	88.4	365
1000	40	74.7	279	91.8	404

2.6.6.3.5　ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.05）

イメグリミンをラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 9 週齢）に 4 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 150、500 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査（イムノフェノタイピングを含む）、血液生化学的検査（乳酸濃度測定を含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-5 に示す。

眼科学的検査、血液学的検査（イムノフェノタイピング含む）及び尿検査ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、150 mg/kg/日群の雌及び 500 mg/kg/日以上の群の雌雄で流涎及び敷材の掻き出しが認められた。

体重では、1500 mg/kg/日群の雄で投与 3 及び 4 週に有意な低値並びに投与期間を通じた体重増加量の低値が認められ、雌では投与 1 週に軽微な体重増加量の低値が認められた。

摂餌量では、1500 mg/kg/日群の雄で投与期間を通じて低値が認められ、雌では投与 1 週のみに低値が認められた。

血液生化学的検査では、150 mg/kg/日群の雄でカルシウムの低値並びに ALT 及び AST の高値が認められ、150 mg/kg/日以上の群の雌雄で用量依存的なクロライドの低値が認められた。500 mg/kg/日以上の群の雄でナトリウムの低値、雌で ALT の高値、雌雄で用量依存的な尿素窒素の低値が認められた。1500 mg/kg/日群の雄で無機リン及びカルシウムの高値並びに総たん白及び ALP の低値、雌でナトリウムの低値及び AST の高値、雌雄で乳酸及びトリグリセライドの高値が認められた。

剖検では、1500 mg/kg/日群の雌雄で小腸に水様性内容物の増加が認められたが、病理組織学的検査では変化は認められず、イメグリミンの浸透圧活性によるものと考えられた。

器官重量では、500 mg/kg/日群の雄及び 1500 mg/kg/日群の雌で肝臓の絶対重量の高値が認められ、500 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓の相対重量の高値が認められたが、いずれの群にも病理組織学的に肝臓に変化は認められなかった。また、500 mg/kg/日群の雌雄で副腎の

重量の高値傾向が認められた。1500 mg/kg/日群の雌で副腎、脾臓及び腎臓の絶対重量の高値、脾臓の相対重量の高値並びに雌雄で腎臓の相対重量の高値が認められた。

病理組織学的検査では、150 mg/kg/日群の雄で副腎の束状帯の過形成、雌で甲状腺の濾胞活性化が認められた。150 mg/kg/日以上の群の雌雄で腸間膜リンパ節の傍皮質のマクロファージ過形成及び類洞の組織球症が認められた。500 mg/kg/日以上の群の雄で腺胃の胃底粘膜下組織の好中球浸潤を伴う浮腫が認められ、雌雄で甲状腺の濾胞活性化が認められた。また、1500 mg/kg/日群の雄で腺胃の幽門粘膜下組織の浮腫が認められ、雌で腺胃の胃粘膜下組織の好中球浸潤を伴う浮腫、雌雄で副腎の束状帯の過形成が認められた。副腎の束状帯の過形成は同群で認められた副腎重量の高値と関連する変化と考えられた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{(1\text{-}24h)}$は用量との相関を下回る増加であった。TK パラメータに雌雄差は認められなかった。

以上のとおり、500 mg/kg/日以上の群で一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的、剖検、器官重量及び病理組織学的検査で影響が認められ、忍容性が認められなかったため、NOAEL は雌雄ともに 150 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-5　ラットにおける 4 週間反復経口投与時の TK

	雄		雌	
用量 （mg/kg/日）	平均 C_{max} （ng/mL）	平均 $AUC_{(1\text{-}24h)}$ （ng·hr/mL）	平均 C_{max} （ng/mL）	平均 $AUC_{(1\text{-}24h)}$ （ng·hr/mL）
150	5680	30000	6250	29200
500	18500	109000	18800	104000
1500	23500	260000	29800	295000

2.6.6.3.6　ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.06）

イメグリミンをラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 8 週齢）に 13 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 20 例、TK 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査（乳酸濃度測定を含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-6 に示す。

体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、剖検及び器官重量ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、流涎及び敷材の掻き出しが 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で認められた。

血液生化学的検査では、投与 5 週に 100 mg/kg/日以上の群の雄で無機リン及びグルコースの高値、300 mg/kg/日群の雄でカリウムの高値、雌でグルコースの高値及び雌雄で ALT の高

値が認められた。

投与 14 週に 30 mg/kg/日群の雄でグルコースの高値が認められ、30 mg/kg/日以上の群の雄で乳酸の高値が認められた。また、100 mg/kg/日群の雄でグルコースの高値が認められた。300 mg/kg/日群の雌で乳酸の高値、雌雄で ALT の高値が認められた。

病理組織学的検査では、100 mg/kg/日群の雄で腸間膜リンパ節の傍皮質のマクロファージ過形成、100 mg/kg/日以上の群の雌で甲状腺の濾胞活性化及び副腎の束状帯の肥大、300 mg/kg/日の雌雄で腸間膜リンパ節の傍皮質のマクロファージ過形成が認められた。腸間膜リンパ節への影響は過量投与によるストレスに起因した変化と考えられ、また、甲状腺及び副腎の所見は代謝活性化により生じたものと考えられたため、これらは毒性学的に意義のない変化と考えられた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} は、雌雄いずれにおいても用量との相関を下回る増加であった。平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ではおおむね用量に応じた増加が認められた。また、投与期間終了時の平均 C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$に明らかな性差は認められなかったが、100 mg/kg/日群の平均 C_{max} は雄よりも雌が僅かに高値を示した。

以上のとおり、300 mg/kg/日群で血液生化学的検査に影響が認められたため、NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-6　ラットにおける 13 週間反復経口投与時の TK

	雄		雌	
用量 （mg/kg/日）	平均 C_{max} （ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ （ng·hr/mL）	平均 C_{max} （ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ （ng·hr/mL）
30	1530	9020	1890	9460
100	3990	27300	4810	32000
300	8310	81400	9940	85500

2.6.6.3.7　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.07）

イメグリミンをラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 8 週齢）に 26 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価するとともに 8 週間の回復期間を設けて毒性の回復性を検討した。主群及び回復群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 40、100 及び 250 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査（乳酸濃度測定を含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査並びに血漿中イメグリミン濃度及び血漿中鏡像異性体濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-7 及び表 2.6.6.3-8 に示す。

眼科学的検査、血液学的検査、尿検査及び剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

投与期間又は回復期間に媒体対照群の雌 4 例、40 mg/kg/日群の雄 1 例、100 mg/kg/日群の

雌 1 例及び 250 mg/kg/日群の雌 1 例に死亡が認められた。6 例の死亡原因は血液採取に関連したものと考えられた。また、1 例の死亡原因は小脳で低頻度に認められる髄芽腫と考えられた。計画剖検例でも乳腺に腺がんが認められたが、これらは自然発生性の所見であり、イメグリミン投与に関連した死亡ではないと考えられた。

一般状態では、流涎及び敷材の掻き出しが 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で一過性に認められた。

体重では、投与 2 週から 14 週で 250 mg/kg/日群の雌で体重増加量の高値が認められた。

摂餌量では、投与 7 週に 100 mg/kg/日群の雌で高値が認められたが、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査では、投与 26 週及び休薬終了時で 40 mg/kg/日群の雄でナトリウムの軽微な高値が認められた。投与 13 週で 100 mg/kg/日以上の群の雌でカリウムの軽微な高値及び投与 26 週の 40 mg/kg/日群の雄でカリウムの軽微な高値が認められた。投与 26 週で 40 mg/kg/日以上の群の雄でカルシウムの軽微な高値が認められたが、休薬終了時に回復傾向が認められた。投与 4 週の 40 mg/kg/日以上の群の雌でグルコースの軽微な高値が認められ、投与 26 週で更なる高値が認められた。投与 4 週の 100 mg/kg/日以上の群の雄でクレアチニンの軽微な高値が認められ、投与 13 週の 40 及び 100 mg/kg/日群の雌でクレアチニンの軽微な低値が認められた。投与 13 週の 40 mg/kg/日以上の群の雌で乳酸の軽微な低値が認められたが、投与 26 週の 40 mg/kg/日群の雌で軽微な高値が認められた。投与 4 週の 250 mg/kg/日群の雌で ALP の軽微な高値が認められた。投与 4 週の 250 mg/kg/日群の雌雄で ALT の軽微な高値が認められ、投与 13 週で更に軽微な高値を示した。また、投与 13 週で 100 mg/kg/日群の雌雄でも軽微な高値が認められた。更に、投与 26 週で 100 mg/kg/日以上の群の雄でも軽微な高値が認められた。

器官重量では、100 mg/kg/日以上の群の雌で腎臓の相対重量の高値及び 250 mg/kg/日群の雌で腎臓の絶対重量の高値が認められたが、病理組織学的検査で影響は認められなかった。回復期間終了時に、40 mg/kg/日以上の群の雄で胸腺の絶対及び相対重量の低値が認められたが、軽微な変化であり、病理組織学的検査では明らかな影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、40 mg/kg/日以上の群の雌雄で腸間膜リンパ節の傍皮質のマクロファージ過形成が認められた。発現頻度と程度は 40 mg/kg/日群と 100 mg/kg/日群で同等であり、250 mg/kg/日群で僅かに上昇した。

回復期間では、病理組織学的検査で認められた腸間膜リンパ節の傍皮質のマクロファージ過形成が 100 mg/kg/日群の 2 例及び 250 mg/kg/日群の 1 例で認められたものの、発現頻度と程度は低下しており、回復傾向が認められた。そのほかに投与期間中に認められた変化はいずれも休薬により速やかに消失した。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} は、雌雄いずれにおいても用量との相関を下回る増加を示した。投与期間終了時の平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$は、雄においては用量比を下回るか、ほぼ用量に応じた増加を、雌においては用量に応じた増加を示した。イメグリミンと鏡像異性体の比率は一定であり、相互変換は認められなかった。

以上のとおり、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、器官重量及び病理組織学的検査で影響が認められたが、いずれも軽微であり、回復傾向も認められたため、NOAEL は 250 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-7　ラットにおける 26 週間反復経口投与時のイメグリミンの TK*

	雄		雌	
用量 (mg/kg/日)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)
40	1680	11700	1350	8870
100	4100	32900	3160	23300
250	6810	54200	9490	65800

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

表 2.6.6.3-8　ラットにおける 26 週間反復経口投与時の鏡像異性体の TK*

	雄		雌	
用量 (mg/kg/日)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)
40	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
100	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
250	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

2.6.6.3.8　イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.08）

イメグリミンをイヌ（ビーグル犬、投与開始時 9～10 ヵ月齢）に 4 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 20、100 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血圧測定、心電図検査、眼科学的検査、反射検査（瞳孔反射、眼瞼反射、膝蓋骨反射、屈筋反射及び肛門反射）、血液学的検査、血液生化学的検査（インスリン及び乳酸濃度測定含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-9 に示す。

血圧測定、心電図検査、眼科学的検査、反射検査、血液学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、100 mg/kg/日以上の群の雌雄で散発的な嘔吐、下痢、軟便及び流涎が認められた。これらの所見は 500 mg/kg/日群の雌雄では投与期間を通じてより高頻度に認められた。更に、500 mg/kg/日群の雌雄では縮瞳、羞明及び瞬膜の突出も認められた。これらの症状はおおむね 6 時間持続し、同日の最終観察時点でも認められることがあった。

体重では、500 mg/kg/日群の雌雄で投与 1 週に投与前値に比べて軽度な低値（3～9%）が

認められた。

摂餌量では、500 mg/kg/日群の雄 1 例（投与開始前値比 80%）及び雌全例（投与開始前値比 79%以下）で投与 1 週に中等度の低値が認められた。

血液生化学的検査では、500 mg/kg/日群の雌で投与 4 週にクロライドの軽微な低値（最大 8%）が認められた。

器官重量では、500 mg/kg/日群の雄で肝臓重量の軽微な高値が認められた。

TK では、雌雄ともに投与期間終了時におおよそ用量比を超えた平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-t} の増加が認められた。TK パラメータに雌雄差は認められなかった。

以上のとおり、100 mg/kg/日までのビーグル犬への 4 週間反復経口投与では、消化管症状の散発的な発現を除いて良好な忍容性が認めれられた。500 mg/kg/日では投与期間中に縮瞳、羞明及び流涎が認められ、消化管症状はより高頻度に認められた。500 mg/kg/日の雄で認められた肝臓重量の軽微な高値は病理組織学的な変化を伴わなかった。したがって、500 mg/kg/日の 4 週間反復経口投与で忍容性が認められなかったが、100 mg/kg/日ではわずかな症状所見が認められたもののその他の毒性所見は認められなかったため、NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-9　イヌにおける 4 週間反復経口投与時の TK

用量（mg/kg/日）	雄		雌	
	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0-24h)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0-24h)}$（ng·hr/mL）
20	3060	17500	2760	19400
100	22400	125000	22800	170000
500	99700[a]	546000[a]	149000	718000

a：1 例（動物番号 6137）は嘔吐のため集計から除外

2.6.6.3.9　イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.09）

イメグリミンをイヌ（ビーグル犬、投与開始時 20～22 週齢）に 13 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価するとともに毒性の回復性を検討した。主群には 1 群雌雄各 3 例、回復群には 1 群雌雄各 2 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 20、100 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、媒体対照及び 500 mg/kg/日群は 6 週間の回復期間を設け、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、血圧測定、血液学的検査、血液生化学的検査（インスリン及び乳酸濃度測定含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-10 に示す。

眼科学的検査、血圧測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、500 mg/kg/日群の雌雄で投与期間を通じて軟便、液状便又は粘液便の頻度

増加並びに流涎及び嘔吐の頻度増加が認められた。投与期間の最後の数週間には行動抑制及び瞬膜の突出も認められた。100 mg/kg/日群の雌雄では軟便、液状便又は粘液便の頻度増加が認められ、非常に低頻度ではあるが行動抑制が認められた。

体重では、500 mg/kg/日群の雌雄及び 100 mg/kg/日群の雌で投与開始後数週間に平均体重増加量の低値が認められた。

摂餌量では、500 mg/kg/日群の雌雄及び 100 mg/kg/日群の雌で投与期間を通じて低値が認められた。

心電図検査では、500 mg/kg/日群の雌雄で投与 13 週の投与後 2 時間に心拍数の軽微な減少が認められたが、他の心電図パラメータに影響は認められないことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。

回復期間では、投与期間中に認められたいずれの所見も速やかに消失し、イメグリミン投与による影響は認められなかった。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は 20～100 mg/kg/日では雌雄ともに用量比に応じた増加を、500 mg/kg/日では雌雄ともに用量比を上回る増加を示した。TK パラメータに雌雄差は認められなかった。

以上のとおり、100 mg/kg/日の雌雄では高頻度で便の性状の変化が認められたが、行動抑制の発現頻度は低く、雌では摂餌量及び体重への影響が認められたが、体重への影響は投与開始後の数週間のみであったことから、NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-10　イヌにおける 13 週間反復経口投与時の TK

	雄		雌	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）
20	3420	18500	3200	17000
100	16600	87900	16100	93600
500	143000	660000	109000	569000

2.6.6.3.10 イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.10）

イメグリミンをイヌ（ビーグル犬、投与開始時 10.5～11.5 ヵ月齢）に 52 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価するとともに毒性の回復性を検討した。主群には 1 群雌雄各 5 例、回復群には 1 群雌雄各 2 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、各群は 8 週間の回復期間を設け、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、心電図検査、血圧測定、眼科学的検査、反射検査、血液学的検査、血液生化学的検査（インスリン及び乳酸濃度測定含む）、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査並びに血漿中イメグリミン濃度及び血漿中鏡像異性体濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.3-11 及び表 2.6.6.3-12 に示す。なお、300 mg/kg/日群の雌 1 例は過度の症状発現のため、投与 75

～79 日（投与 11 及び 12 週）の間は投与を中断した。その後、この動物には投与 80 日（投与 12 週）に 150 mg/kg/日を投与し、投与 81 日（投与 12 週）以降、投与期間終了まで 300 mg/kg/日を投与した（途中休薬例）。

眼科学的検査、心電図検査、血圧測定、反射検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、100 mg/kg/日以上の群の雌雄で投与期間を通じて用量に応じた嘔吐及び流涎の頻度増加並びに軟便及び下痢（粘液便を伴う場合あり）が認められた。300 mg/kg/日群の雌 1 例（途中休薬例）では投与 75 日（投与 11 週）に行動抑制が認められ、同群の雌雄で投与期間中に羞明及び瞬膜の突出が認められた。

体重では、300 mg/kg/日群の雌雄数例で投与 1 週に、雌 1 例（途中休薬例）で投与 11 週に一過性の低値（最大−14%）が認められた。

摂餌量では、100 mg/kg/日以上の群の雌雄で投与 1 週に一過性の低値（最大−100%）が認められたが、これらの変化は 300 mg/kg/日群の雌 1 例（途中休薬例）で投与 11 週に認められた一過性の低値を除いて、いずれも投与 2 週以降は回復した。なお、30 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 39 週に一過性の低値が認められた。

血液学的検査では、300 mg/kg/日群の雌 2 例で赤血球数（最大+54%）、ヘモグロビン量（最大+46%）及びヘマトクリット値（最大+49%）の一過性の高値がそれぞれ投与 11（途中休薬例）又は 13 週に認められた。

血液生化学的検査では、300 mg/kg/日群の雌雄で、ナトリウム（最大+8%）及びクロライド（最大+9%）の高値が認められた。また 100 mg/kg/日群の雄 2 例及び 300 mg/kg/日群の雌 1 例（途中休薬例）で一過性のナトリウムの低値（最大−27%）が投与 5 又は 11 週にそれぞれ認められた。更に、300 mg/kg/日群の雌 1 例（途中休薬例）で投与 11 週にクロライドの一過性の低値（−7%）が認められ、同群の別の雌 1 例では投与 5 週にカリウムの一過性の低値（−27%）が認められた。そのほか、乳酸及びインスリンを含む血液生化学的検査項目にイメグリミン投与の影響は認められなかった。

回復期間では、投与期間中に認められたいずれの所見も速やかに消失し、イメグリミン投与による影響は認められなかった。

TK では、投与期間終了時の雄の平均 C_{max} では用量比に応じた増加を示した。雌の平均 C_{max} では、30～100 mg/kg/日では用量比を上回る増加を示し、100～300 mg/kg/日では用量に応じた増加を示した。投与期間終了時の雄では平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$の増加が用量に応じて認められた。雌では、平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$の増加が用量比を上回った。300 mg/kg/日群の雌の $AUC_{(0\text{-}24h)}$ が雄よりも約 2 倍高かったことを除いて性差は認められなかった。イメグリミンと鏡像異性体の比率は一定であり、相互変換は認められなかった。

以上のとおり、30～300 mg/kg/日のイメグリミン投与により、用量依存的な嘔吐及び流涎の頻度増加が認められた。300 mg/kg/日では、体重及び摂餌量の減少、羞明、瞬膜の突出並びに血中電解質濃度の変化が認められた。また、同群の雌 1 例（途中休薬例）で 12 ヵ月の

投与期間中、1 日だけ行動抑制が認められた。一過性の赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加が 300 mg/kg/日群の雌 2 例で認められ、嘔吐及び流涎の頻度増加に伴う脱水に関連した変化と考えられた。しかしながら、剖検及び病理組織学的検査では 30～300 mg/kg/日群で異常は認められなかった。また、投与期間中に認められたすべての所見は一過性であり、休薬後は速やかに消失した。以上のことから、NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.3-11　イヌにおける 52 週間反復経口投与時のイメグリミンの TK*

	雄		雌	
用量 (mg/kg/日)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·hr/mL)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·hr/mL)
30	5460	33000	3450	30000
100	22900	111000	18000	93400
300	50200	291000	72500	512000

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

表 2.6.6.3-12　イヌにおける 52 週間反復経口投与時の鏡像異性体の TK*

	雄		雌	
用量 (mg/kg/日)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·hr/mL)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·hr/mL)
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
100	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
300	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）（資料番号：4.2.3.3.1.01）

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株、並びに大腸菌（*Escherichia coli*）WP2*uvrA* 株の計 6 菌株を用いてイメグリミンの遺伝子突然変異誘発能を評価した。媒体には水を選択し、プレート法にて独立した 2 試行を実施した。実験 1 では S9 mix 非存在下及び存在下共に 5、15.8、50、158、500、1580 及び 5000 μg/plate の 7 用量で、実験 2 では S9 mix 非存在下及び存在下共に 50、158、500、1580 及び 5000 μg/plate の 5 用量で実施した。代謝活性化系として、実験 1 及び 2 でそれぞれ 10 及び 30%のラット肝 S9 が含まれる S9 mix を使用した。

いずれの試験用量でも S9 mix の非存在下及び存在下にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められず、再現性も確認された。また、いずれの試験用量でも生育阻害又は被験物質の析出はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではイメグリミンに遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.4.1.2　マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験（資料番号：4.2.3.3.1.02）

L5178Y/TK$^{+/-}$マウスリンパ腫細胞を用いて、ラット肝 S9 mix 存在下及び非存在下の短時間処理法（3 時間処理）及び S9 mix 非存在下の連続処理法（24 時間処理）により、イメグリミンの遺伝子突然変異誘発能を評価した。媒体には水を選択し、イメグリミンを 50.0、158、500、1580、2810 及び 5000 μg/mL の用量で添加した。代謝活性化系として、培養液中のラット肝 S9 の終濃度が 3 又は 1%となるよう S9 mix を添加した。

いずれの試験用量でも S9 mix の非存在下及び存在下にかかわらず、変異頻度の上昇は認められなかった。S9 mix 非存在下の連続処理法では 1580 μg/mL 以上の用量で細胞増殖抑制が認められた。短時間処理法では S9 mix 存在下及び非存在下ともに 5000 μg/mL の用量まで細胞増殖抑制は認められなかった。また、いずれの試験用量でも被験物質の析出はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではイメグリミンに遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.4.2　In Vivo 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　ラットを用いる小核試験（資料番号：4.2.3.3.2.01）

イメグリミンを雄ラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 6～10 週齢）に単回経口投与し、骨髄細胞での染色体異常誘発性を評価した。1 群 5 例を用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 200、633 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与し、投与後 24 時間で骨髄塗抹標本を作製した。2000 mg/kg 群については投与

後 24 時間に加え、48 時間でも骨髄塗抹標本を作製した。

いずれの被験物質投与群でも媒体対照群と比べ、有意な小核含有多染性赤血球の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではイメグリミンに染色体異常を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.5　がん原性試験

2.6.6.5.1　長期がん原性試験

2.6.6.5.1.1　ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）（資料番号：4.2.3.4.1.01）

がん原性試験の用量設定試験として、イメグリミンをラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 9 週齢）に 13 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 500、1000 及び 2000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度及び血漿中鏡像異性体濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.5-1 及び表 2.6.6.5-2 に示す。

剖検では、イメグリミン投与による影響は認められなかった。

500 mg/kg/日群の雌 1 例、2000 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例が死亡したが、500 mg/kg/日群の雌 1 例の死亡は採血操作によるものであり投与に関連しないと考えられた。その他の例の死亡原因は不明であった。

一般状態では、500 mg/kg/日以上の群の雌雄で流涎及び敷材の掻き出し 2000 mg/kg/日群の雌雄で側腹部の陥凹及び呼吸音が、同群の雌で立毛が認められた。また、1000 mg/kg/日以上の群の雄及び 2000 mg/kg/日群の雌雄で便異常が認められた。

体重では、1000 mg/kg/日以上の群の雄で体重及び体重増加量の低値が認められた（媒体対照群と比較して、投与 13 週の体重が 1000 mg/kg/日群で−13%及び 2000 mg/kg/日群で−29%、体重増加量が 1000 mg/kg/日群で−28%及び 2000 mg/kg/日群で−65%）。また、2000 mg/kg/日群の雌で体重増加量の低値傾向が認められた（媒体対照群と比較して、投与 13 週の体重増加量が−16%）。

摂餌量では、1000 及び 2000 mg/kg/日群の雄で低値が認められた。一方、1000 mg/kg/日群の雌で投与初期に一過性の低値が認められたものの、雌では概ね摂餌量に影響はないと考えられた。

血液生化学的検査では、500 mg/kg/日以上の群の雌雄でクロライド（500 mg/kg/日群の雌を除く）、無機リン及び総たん白の低値並びにトリグリセライド、乳酸及び ALT の高値が認められ、500 mg/kg/日以上の群の雌及び 1000 mg/kg/日以上の群の雄で総ビリルビン及びアルブミンの低値並びに AST の高値が認められた。

器官重量では、500 mg/kg/日以上の群の雄及び 1000 mg/kg/日以上の群の雌で肝臓重量の高値が、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で腎臓重量の高値、1000 mg/kg/日以上の群の雄及び 2000 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の低値及び副腎重量の高値が、2000 mg/kg/日群の雌雄で心臓重量の高値が認められた。

病理組織学的検査では、500 mg/kg/日以上の群の雌雄で腎臓の好塩基性尿細管、たん白円柱、又は皮質尿細管の拡張の発生例数の増加が認められた。また、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で副腎の束状帯の肥大、2000 mg/kg/日群の雌雄で小腸のび漫性粘膜肥大の発生例数の

増加、2000 mg/kg/日群の雌で甲状腺の濾胞上皮のび漫性肥大及び膣の粘膜の発情休止期の発生例数の増加が認められた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} は、雄では用量との相関を下回る増加を示し、雌の 500 mg/kg/日から 1000 mg/kg/日では用量との相関に応じた増加を、1000 mg/kg/日から 2000 mg/kg/日は、用量比を超えた増加を示した。投与期間終了時の平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雌雄いずれにおいても 500 mg/kg/日から 1000 mg/kg/日では、用量との相関を下回る増加を示し、1000 mg/kg/日から 2000 mg/kg/日では、用量比を上回る増加を示し、雌でその傾向が顕著であった。イメグリミンと鏡像異性体の比率は一定であり、相互変換は認められなかった。

以上のとおり、本試験では NOEL は認められず、1000 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低値並びに肝及び腎臓重量の増加及び腎臓の病理組織学的変化が認められ、500 mg/kg/日以上の群の雌雄で乳酸、ALT 及び AST（500 mg/kg/日の雄を除く）の高値が認められた。MTD は、体重増加抑制及び腎臓への影響を基に、500 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.5-1　ラットにおける 13 週間反復経口投与時のイメグリミンの TK*

	雄		雌	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）
500	11700	117000	11100	132000
1000	17100	183000	22400	240000
2000	23000	380000	65000	858000

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

表 2.6.6.5-2　ラットにおける 13 週間反復経口投与時の鏡像異性体の TK*

	雄		雌	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）
500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

2.6.6.5.1.2　ラットにおける 104 週間反復経口投与がん原性試験（資料番号：4.2.3.4.1.02）

がん原性試験として、イメグリミンをラット［Wistar rat; Crl:WI（GLX/BRL/Han）IGS BR0、投与開始時 6～7 週齢］に 104 週間反復経口投与し、そのがん原性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 57～66 例、TK 群には媒体対照、イメグリミン低及び中用量群には 1 群雌雄各 3 例を、イメグリミン高用量群には 1 群雌雄各 6 例を用いた。飲料水（陰性対照群）、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 125、250 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、生存率の算出、一般状態観察、

腫瘤触診、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.5-3 に示す。

生存率に、イメグリミン投与による影響は認められなかった。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、250 mg/kg/日以上の群の雌雄に流涎が認められた。

体重では、500 mg/kg/日群の雄で体重及び体重増加量の低値が認められた（陰性対照群と比較して、投与 104 週の体重が−8%、体重増加量が−11%）。

腫瘤触診、摂餌量、眼科学的検査及び血液学的検査に、イメグリミン投与に関連した変動はなかった。

血液生化学的検査では、250 mg/kg/日以上の群の雌雄で ALT の高値が認められた。

剖検では、125 mg/kg/日以上の群の雄で、腸間膜リンパ節の赤色又は黒色化、及び赤色又は黒色腫瘤の発生数の軽微な増加が認められた。

病理組織学的検査では、イメグリミン投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。

なお、500 mg/kg/日の群の雄で腸間膜リンパ節の血管腫（良性の血管系腫瘍）の発生率が、媒体対照群に比べて有意な高値を示したが、陰性対照群に比べて有意な変動は認められなかった。また、250 mg/kg/日以上の群の雄で腸間膜リンパ節の血管腫様過形成が認められ、250 mg/kg/日以上の群の雌雄で腸間膜リンパ節の洞内赤血球増加、500 mg/kg/日の雌雄で盲腸の粘膜肥大が認められた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} 及び AUC_{24} は雌では用量比に応じた増加を示したが、雄では用量比を下回る増加を示した。TK パラメータに雌雄差は認められなかった。

以上の結果より、イメグリミンはラットに発がん性を示さないと結論された。

表 2.6.6.5-3　ラットにおける 26 週間反復経口投与時のイメグリミンの TK

	雄		雌	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 AUC_{24}（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 AUC_{24}（ng·hr/mL）
125	6186	42140	6077	38940
250	11500	103500	10600	65420
500	13800	117800	20770	126200

2.6.6.5.2　短期又は中期がん原性試験

2.6.6.5.2.1　nonTg-rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）（資料番号：4.2.3.4.2.01）

がん原性試験の用量設定試験として、イメグリミンを CB6F1-nonTg-rasH2 マウス（投与開始時 7〜8 週齢）に 4 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 10 例（媒体対照群は雌雄各 2 例）を用いた。媒体

（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 500、1000 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.5-4 に示す。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態観察、体重及び摂餌量測定ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では、1500 mg/kg/日群の雌では白血球数、好中球数及びリンパ球数の高値が認められた。

血液生化学的検査では、1000 mg/kg/日以上の群の雄でトリグリセライドの低値が認められた

剖検では、1500 mg/kg/日群の雄で胸腺及び前立腺の小型が認められた。

器官重量では、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で胸腺の絶対及び相対重量の低値又は低値傾向並びに雄で前立腺及び精嚢の絶対及び相対重量の低値、雌で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められた。また、1500 mg/kg/日群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の低値が認められ、雌で卵巣の絶対及び相対重量の低値が認められた。

病理組織学的検査では、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で胸腺及び腸間膜リンパ節のリンパ組織萎縮が、1000 mg/kg/日以上の群の雌で肝臓のグリコーゲン増加、卵巣の黄体欠如及び膣の発情前期及び発情期の減少が、1000 mg/kg/日以上の群の雌及び 1500 mg/kg/日群の雄で前胃の過角化が、1000 mg/kg/日以上の群の雄で前立腺及び精嚢の内容物減少が認められた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は雌雄ともにおおむね用量比に応じた増加を示した。TK パラメータに雌雄差は認められなかった。

以上の結果より、NOAEL は 1500 mg/kg/日、NOEL は 500 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.5-4　non-Tg-rasH2 マウスにおける 4 週間反復投与時のイメグリミンの TK

	雄		雌	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）
500	11300	53000	13100	53800
1000	18600	118000	18900	141000
1500	30800	227000	26800	355000

2.6.6.5.2.2　Tg-rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験（資料番号：4.2.3.4.2.02）

がん原性試験として、イメグリミンを CB6F1-Tg-rasH2 マウス又は CB6F1-nonTg-rasH2 マウス（投与開始時 7～8 週齢）に 26 週間反復経口投与し、そのがん原性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 25 例の CB6F1-Tg-rasH2 マウスを用いた。TK 群に 1 群雄雌各

15 又は 16 例の CB6F1-nonTg-rasH2 マウスを用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 500、1000 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、生存率の算出、一般状態観察、腫瘤触診、体重測定、摂餌量測定、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.5-5 に示す。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。

生存率、一般状態観察、腫瘤触診、体重及び摂餌量測定ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

剖検では、1500 mg/kg/日群の雌雄で胆嚢の拡張が、また、1000 mg/kg/日以上の群の雌で子宮の小型が認められた。

器官重量では、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓の絶対又は相対重量の高値及び雌で卵巣の絶対又は相対重量の低値が認められた。

病理組織学的検査では、いずれの群にもイメグリミン投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。1000 mg/kg/日群の雄及び 1500 mg/kg/日群の雌雄で肝臓のグリコーゲン蓄積、喉頭の上皮過形成並びに前胃の過角化及び上皮の過形成が認められ、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で盲腸のび漫性過形成、雌で卵巣の黄体欠如の減少、子宮の萎縮及び腺の拡張の減少、膣の粘液変性の増加並びに発情期の減少、雄で胆嚢の拡張が認められた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は雌雄ともに用量比を上回る増加を示した。投与期間終了時の TK パラメータは、500 mg/kg/日群で雌が高値傾向を示したことを除き、性差は認められなかった。

以上の結果より、イメグリミンは Tg-rasH2 マウスに発がん性を示さないと結論された。

表 2.6.6.5-5　nonTg-rasH2 マウスにおける 25 週間反復投与時のイメグリミンの TK

	雄		雌	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 AUC_{24}（μg·h/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 AUC_{24}（μg·h/mL）
500	7841	48.2	9598	65.96
1000	16800	133.2	17500	151.1
1500	35530	243.7	34330	265.1

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

イメグリミンの生殖発生毒性試験として、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験、並びにラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験を実施した。

2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響（資料番号：4.2.3.5.1.01）

イメグリミンを雄ラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 7 週齢）に交配前 10 週間、交配期間（無処置雌と交配）を通して剖検前日までの約 6 週間経口投与し、雄親動物の生殖能（初期胚発生も含む）への影響を評価した。1 群 25 例を用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、生殖機能検査、剖検、器官重量測定（精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺）及び精子検査を実施した。なお、交尾成立した無処置雌は、妊娠 15 日に帝王切開を行った後、子宮内の観察を行った。

摂餌量及び剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にも死亡は認められなかった。一般状態観察では、300 及び 1000 mg/kg/日群で敷材の掻き出し及び流涎がみられたが、イメグリミンの刺激性に起因した変化と考えられた。また、1000 mg/kg/日群で体重、体重増加量及び最終体重の低値が認められた。器官重量では、いずれの投与群でも精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の絶対重量に変化はみられなかったが、1000 mg/kg 日群で最終体重の低値に起因した精巣、精巣上体及び精嚢の相対重量の高値が認められた。

いずれの群でも雄親動物の授胎能にイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。なお、性周期、交配所要日数、黄体数、着床数、着床前死亡率、着床後死亡率、生存胚数、吸収胚数及び死亡胚数にイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

以上のとおり、雄親動物の一般毒性学的 NOEL 及び生殖能に対する NOAEL はそれぞれ 100 及び 1000 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.1.2　受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響（資料番号：4.2.3.5.1.02）

イメグリミンを雌ラット（WIstar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 8 週齢）に交配前 2 週間、交配期間（無処置雄と交配）を通して妊娠 7 日まで経口投与し、雌親動物の生殖能（初期胚発生も含む）への影響を評価した。1 群 25 例を用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 150、500 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定及び生殖機能検査を実施した。なお、交尾成立した雌親動物は、妊娠 14～16 日に帝王切開及び剖検を行った後、子宮内の観察を行った。

剖検ではイメグリミン投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にも死亡は認められなかった。一般状態観察では、すべての投与群で敷材の掻き出し及び流涎がみられたが、イメグリミンの刺激性に起因した変化と考えられた。体重では、1500 mg/kg/日群の交配前期間に摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が認められた。摂水量では、500 及び 1500 mg/kg 日群で交配前期間を通じて用量依存的な高値が認められた。なお、150 mg/kg/日群では投与 7 日のみに摂水量の高値が認められた。

いずれの群でも性周期、交配所要日数、黄体数、着床数、着床前死亡率、着床後死亡率、生存胚数、吸収胚数及び死亡胚数にイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

以上のとおり、雌親動物の一般毒性学的 NOEL 及び生殖能に対する NOAEL はそれぞれ 150 及び 1500 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（資料番号：4.2.3.5.2.01）

イメグリミンを妊娠ラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 11～12 週齢）に妊娠 6 日から 17 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。1 群 21～24 例の妊娠ラットを用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 150、500 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。なお、母動物については、妊娠 20 日に帝王切開及び剖検を行った後、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。TK の成績を表 2.6.6.6-1 に示す。

母動物では、いずれの群にも死亡は認められなかった。一般状態観察では、すべての投与群で敷材の掻き出し又は流涎が用量依存的にみられたが、イメグリミンの刺激性に起因した変化と考えられた。また、1500 mg/kg/日群で妊娠 6 日から妊娠 20 日に摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が、投与期間を通じて摂水量の高値が認められた。更に同群では最終体重の低値もみられたが、妊娠子宮重量には変化は認められなかった。剖検ではイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

胎児では、いずれの群でも胎児体重の低値又は低値傾向がみられ、500 及び 1500 mg/kg/日群の値は用量非依存的であった。骨格検査では、500 及び 1500 mg/kg/日群で舌骨の骨化遅延が同程度の頻度でみられ、150 mg/kg/日群でも 1 胎児に舌骨の骨化遅延が認められた。また、いずれの群でも、その他の骨化に軽微な遅延が認められた。なお、これらの骨化遅延は発育抑制に起因した変化と考えられた。胎児体重を除く帝王切開所見、並びに胎児の外表及び内臓検査ではイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

TK では、おおむね用量比に応じて平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加し、反復投与により平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が認められた。

以上のとおり、胚・胎児に致死作用及び催奇形性はみられなかったものの、150 mg/kg/日以上で発育抑制が認められたことから、母動物の一般毒性学的な NOAEL は 500 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する NOAEL は 150 mg/kg/日未満と判断された。

表 2.6.6.6-1　妊娠ラットにおける妊娠 6 日及び 17 日の TK

用量（mg/kg/日）	妊娠 6 日		妊娠 17 日	
	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）
150	4290	38300	4440	46100
500	13000	96100	15100	145000
1500	23300	212000	27800	434000

2.6.6.6.2.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する追加試験（低用量）（資料番号：4.2.3.5.2.02）

先に実施したラット胚・胎児発生に関する試験（資料番号 : 4.2.3.5.2.01）で認められた胚・胎児発生に対する影響を精査するため、イメグリミンを妊娠ラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 11～12 週齢）に妊娠 6 日から 17 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。1 群 20～25 例（ただし、媒体対照群は 1 群 43 例）の妊娠ラットを用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 20、100 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定並びに血漿中イメグリミン濃度及び血漿中鏡像異性体測定を実施した。なお、母動物については、妊娠 20 日に帝王切開及び剖検を行った後、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。TK の成績を表 2.6.6.6-2 及び表 2.6.6.6-3 に示す。

母動物では、いずれの群にも死亡は認められなかった。一般状態観察では、100 及び 500 mg/kg/日群で敷材の掻き出し及び流涎がみられたが、イメグリミンの刺激性に起因した変化と考えられた。また、500 mg/kg/日群で投与期間を通じて摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が認められた。いずれの群でも摂水量及び剖検にイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

いずれの群でも帝王切開所見、並びに胎児の外表、内臓及び骨格検査ではイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

TK では、おおむね用量比に応じて平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は増加し、反復投与により平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は増加する傾向が認められた。イメグリミンと鏡像異性体の比率は一定であり、相互変換は認められなかった。

以上のとおり、500 mg/kg/日まで胚・胎児に致死作用、発育抑制及び催奇形性はみられず、母動物の一般毒性学的 NOAEL は 100 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する NOAEL は 500 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.6-2　妊娠ラットにおける妊娠 6 日及び 17 日のイメグリミンの TK*

用量 (mg/kg/日)	妊娠 6 日		妊娠 17 日	
	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)
20	909	3060	899	5380
100	3660	21700	2880	25500
500	9280	76600	12800	106000

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

表 2.6.6.6-3　妊娠ラットにおける妊娠 6 日及び 17 日の鏡像異性体の TK*

用量 (mg/kg/日)	妊娠 6 日		妊娠 17 日	
	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng·hr/mL)
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
100	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*：イメグリミンと鏡像異性体を分離測定した。

2.6.6.6.2.3　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（資料番号：4.2.3.5.2.03）

イメグリミンを妊娠ウサギ（Hsd:IfNZW、投与開始時 4～6 ヵ月齢）に妊娠 7 日から 19 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。1 群 20～23 例の妊娠ウサギを用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 100、200 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液生化学的検査及び血漿中イメグリミン濃度測定を実施した。なお、母動物については、妊娠 29 日に帝王切開及び剖検を行った後、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。TK の成績を表 2.6.6.6-4 に示す。

母動物では、300 mg/kg/日群の 2 例が妊娠 21 日又は 22 日に流産した。同群では、摂餌量の低値を伴う顕著な体重減少が認められたことから、妊娠 29 日までに全例を切迫殺した。媒体対照群及び 200 mg/kg/日群の各 1 例が妊娠 28 日又は妊娠 29 日に流産し、200 mg/kg/日群の他の 1 例では摂餌不良に起因した顕著な体重減少が認められたことから、妊娠 14 日に切迫殺した。なお、媒体対照群の 1 例は妊娠 14 日に死亡したが、投与過誤によるものと考えられた。その他の例では、いずれの群でも一般状態及び剖検にイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。また、200 mg/kg/日群で投与期間を通じて摂餌量の低値を伴う体重減少及び体重増加抑制がみられたが、100 mg/kg/日群ではイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。血液生化学的検査では、いずれの群でも電解質への影響は認められなかった。

胎児では、200 mg/kg/日群で 2 例に全胚吸収がみられ、生存胎児数の低値傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向が認められた。また、同群では雄胎児体重の低値及び平均胎児体重の低値傾向が認められた。なお、100 mg/kg/日群で胎盤重量の軽微な高値及び平均胎児体重の低

値傾向が認められたが、毒性学的意義はないと判断した。また、同群では着床数の低値傾向も認められたが、黄体数の低値に起因した変化であり、毒性学的意義はないと判断した。その他の帝王切開所見、並びに胎児の外表、内臓及び骨格検査ではイメグリミン投与に関連した影響は認められなかった。

TK では、妊娠 7 日目の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}t}$ はおおむね用量比に応じた増加を示し、妊娠 19 日目の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は用量比を上回る増加を示した。

以上のとおり、胎児に催奇形性はみられなかったものの、200 mg/kg/日で胚・胎児に致死作用及び発育抑制が認められたことから、母動物の一般毒性学的 NOAEL 及び胚・胎児発生に対する NOAEL はいずれも 100 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.6-4　妊娠ウサギにおける妊娠 7 日及び 19 日の TK

	妊娠 7 日		妊娠 19 日	
用量（mg/kg/日）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}tlast)}$（ng·hr/mL）
100	727	3940	858	5960
200	1110	7540	3080	34600
300	1820	18100	8100	114000

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験のための予備試験（資料番号：4.2.3.5.3.01）

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3.02）の投与量を設定するため、イメグリミンを妊娠ラット（Wistar rat; RjHan: WI、投与開始時 10～11 週齢）に妊娠 6 日から分娩後 21 日まで経口投与し、母動物の妊娠及び分娩、並びに出生児の成長に及ぼす影響を予備的に評価した。1 群 7 例の妊娠ラットを用い、媒体（0.25%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 250、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定を実施した。なお、母動物については自然分娩させ、分娩後 22 日（出生児は生後 22 日）に安楽死させた。

母動物では、いずれの群にも死亡は認められなかった。一般状態観察では、流涎が用量依存的にみられたが、イメグリミンの刺激性に起因した変化と考えられた。1000 mg/kg/日群で一過性の摂餌量の低値がみられたが、体重への影響は認められなかった。剖検、妊娠維持、並びに分娩及び哺育状態にイメグリミン投与の影響は認められなかった。

出生児では、いずれの群でも生後 21 日までの出生児の生存率、体重及び性比にイメグリミン投与の影響は認められなかった。

これらの所見に基づき、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の高用量には 1000 mg/kg/日が適切であると判断された。

2.6.6.6.3.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（資料番号：4.2.3.5.3.02）

イメグリミンを妊娠ラット（Wistar rat; RjHan: WI、投与開始時 10～11 週齢）に妊娠 6 日から離乳日の前日まで経口投与し、母動物の妊娠及び分娩、並びに出生児の成長に及ぼす影響を評価した。1 群 18～19 例の妊娠ラットを用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又はイメグリミンを 250、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定を実施した。なお、母動物については自然分娩させ、離乳日に安楽死させた。出生児については出生児数、性比、生存率、一般状態、体重、摂餌量、身体的発達、反射反応、性分化、運動機能、学習試験、性周期、生殖能の評価、並びに剖検を実施した。

母動物では、いずれの群にもイメグリミン投与に起因した死亡又は瀕死屠殺例は認められなかった。一般状態観察では、流涎が用量依存的にみられたが、イメグリミンの刺激性に起因した変化と考えられた。体重、摂餌量、剖検、妊娠維持、並びに分娩及び哺育状態にイメグリミン投与の影響は認められなかった。

出生児では、出生児数、性比、生存率、一般状態、体重、摂餌量、身体的発達、反射反応、性分化、運動機能、学習試験、性周期、生殖能及び剖検ではイメグリミン投与に起因した変化は認められなかった。

以上のとおり、母動物の一般毒性学的無毒性量、及び母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に対する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（資料番号：4.2.3.6.01）

OECD ガイドライン 404 に従い、0.5 g のイメグリミンを注射用水と混合して粘着布に広げ、雌 NZW ウサギ 3 例（Crl:KBL、投与開始時 13～31 週齢）の剃毛した背部正常皮膚に 4 時間単回貼付し、その皮膚刺激性を評価した。動物を 8 日間観察し、皮膚反応の観察、一般状態観察及び体重測定を実施した。粘着布の除去後 1、24、48 及び 72 時間に皮膚反応を観察してスコア化した。

いずれの動物においてもイメグリミン投与に関連した死亡並びに一般状態及び体重に異常は認められず、皮膚の異常を示した動物もいなかった。

以上のことから、EU Commission Directive 2001/59/EC に基づき、イメグリミンは皮膚刺激性物質に該当しないと判定された。

2.6.6.7.2　ウサギにおける眼一次刺激性試験（資料番号：4.2.3.6.02）

OECD ガイドライン 405 に従い、0.1 g のイメグリミンを雌 NZW ウサギ 3 例（Crl:KBL、投与開始時 15～32 週齢）の左眼の結膜嚢に適用し、その眼刺激性を評価した。動物を 8 日間観察し、眼反応の観察、一般状態観察及び体重測定を実施した。適用後 1、24、48 及び 72 時間に眼反応を観察してスコア化した。

いずれの動物においてもイメグリミン投与に関連した死亡並びに一般状態及び体重に異常は認められなかった。投与 3 日目まで結膜発赤（スコア 1）及び結膜水腫（スコア 1）が全例で認められ、うち 1 例では眼脂（スコア 1）と瞬膜の腫脹が認められ、投与 4 日以降では症状は消失した。

以上のことから、イメグリミンは一過性の眼刺激性を示した。EU Commission Directive 2001/59/EC に基づき、イメグリミンは眼刺激性物質に該当しないと判定された。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　光毒性試験

イメグリミンは 203 及び 240 nm に吸収極大を示し（2.3.S.3.1 項及び 3.2.S.3.1 項参照）、290～700 nm の波長の範囲では吸収は示さない。この光化学的性質に基づいて、イメグリミンは光毒性ポテンシャルを有さないと判断されたため、光毒性評価は実施しなかった。

2.6.6.8.2　抗原性試験

2.6.6.8.2.1　マウスにおける局所リンパ節試験（資料番号：4.2.3.7.1.01）

OECD ガイドライン 429 に従い、イメグリミンのマウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）を実施し、その皮膚感作性のポテンシャルを評価した。1 群雌各 4 例を用いた。マウス（CBA/CaOlaHsd）の両耳介背面皮膚に媒体（10%ジメチルスルホキシド溶液）又は 7.5、15.0 及び 27.3%（w/v）のイメグリミンを 25 µL/body の用量で 3 日間反復塗布した。初回塗布から 5 日後に[^{3}H]メチルチミジンを静脈内投与し、投与 5 時間後に安楽死させ、リンパ節を採取した。耳介リンパ節の放射能測定、投与部位である耳介の観察、全身の一般状態観察及び体重測定を実施した。

いずれの群にもイメグリミン投与に関連した死亡は認められなかった。耳介、一般状態及び体重に異常は認められなかった。皮膚の異常を示した動物はいなかった。採取したリンパ節に取り込まれた放射能の刺激性指数（Stimulation Index: SI）は 1.13～1.82 の範囲であり、イメグリミンは皮膚感作を誘発しないことが示された。

以上のとおり、イメグリミンは皮膚感作性を有しないと判断された。

2.6.6.8.3　不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインにおいて、安全性確認が必要とされる閾値（0.15%又は 1 日摂取量 1.0 mg のどちらか低い方）を超えてイメグリミン原薬に含有される可能性のある不純物として鏡像異性体及び 不純物A*　があり、規格上限はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%として管理される（3.2.S.4.1 項参照）。また、ICH Q3B ガイドラインにおける、安全性確認が必要とされる閾値（0.2%あるいは 1 日総摂取量 3 mg のいずれか低い方）を超えてイメグリミン製剤に含有される可能性のある不純物として 不純物A*　があり、規格上限は[redacted]%として管理される（3.2.P.5.1 項参照）。これらの原薬及び製剤規格の安全性を適切に評価するために、鏡像異性体のラット 4 週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験並びに 不純物A*　のラット単回投与毒性試験、ラット 4 週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

2.6.6.8.3.1　鏡像異性体の毒性試験

2.6.6.8.3.1.1　ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験（資料番号：4.2.3.7.6.01）

鏡像異性体をラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 9 週齢）に 4 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又は鏡像異性体

＊ 新薬情報提供時に置き換え

を 150、500 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査（血漿中乳酸濃度測定を含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中鏡像異性体濃度測定を実施した。TK の成績を表 2.6.6.8-1 に示す。

眼科学的検査、血液学的検査、尿検査及び剖検では鏡像異性体投与に関連した変化は認められなかった。

いずれの群にも鏡像異性体投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態では、150 mg/kg/日以上の群の雌雄で流涎及び敷材の掻き出しが認められた。また、150 mg/kg/日以上の群の雄及び 500 mg/kg/日以上の群の雌で呼吸音が認められ、500 mg/kg/日群の雌及び 1500 mg/kg/日群の雌雄で軟便及び無形便が認められた。

体重では、150 mg/kg/日以上の群の雌で投与期間を通じて体重増加量の高値が認められ、1500 mg/kg/日群の雄で投与期間を通じて体重の低値、投与 4 週に体重増加量の低値が認められた。

摂餌量では、1500 mg/kg/日群の雄で投与期間を通じて低値が認められた。

血液生化学的検査では、150 mg/kg/日群の雄でカリウム、総たん白、アルブミン、AST 及び ALP の高値、雌で無機リンの低値、雌雄でナトリウム及び乳酸の高値が認められた。150 mg/kg/日以上の群の雌でトリグリセライドの高値及び雌雄で用量依存的な ALT の高値が認められた。500 mg/kg/日群の雄で無機リンの高値並びにクロライド及びクレアチニンの低値、雌でカルシウムの高値が認められた。また、1500 mg/kg/日群の雄でカリウム及び ALP の高値、雌でコレステロールの低値並びに雌雄で A/G 比、AST 及び乳酸の高値が認められた。

器官重量では、1500 mg/kg/日群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、1500 mg/kg/日群の雄で肝臓、腎臓、精巣及び脳の相対重量の高値が認められたが、これらは体重の低値に関連したものと考えられた。

病理組織学的検査では、1500 mg/kg/日群の雄で副腎の束状帯の単細胞壊死を伴う変性が認められ、雌で副腎の束状帯の過形成が認められた。また媒体対照群を含めすべての雌雄で甲状腺の濾胞活性化が認められ、特に 500 mg/kg/日以上の群の雌雄で用量の増加に応じた程度と頻度の増加が認められた。

TK では、投与期間終了時の平均 C_{max} は、雌雄いずれにおいても 150 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日では用量との相関を下回る増加を示した。投与期間終了時の平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$は、雌の 500 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日で用量との相関に応じた増加を示し、雄の 500 mg/kg/日から 1500 mg/kg/日では用量との相関を下回る増加を示した。

以上のとおり、1500 mg/kg/日群では体重及び血液生化学的検査パラメータへの影響並びに病理組織学的検査で副腎に器質的変化が認められ、忍容性が認められなかったため、NOAEL は雌雄ともに 500 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.8-1　ラットにおける 4 週間反復経口投与時の TK

用量（mg/kg/日）	雄		雌	
	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）	平均 C_{max}（ng/mL）	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$（ng·hr/mL）
150	4700	34100	4340	34200
500	12400	116000	12100	111000
1500	20400	255000	21200	317000

2.6.6.8.3.1.2　細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）（資料番号：4.2.3.7.6.02）

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株、並びに大腸菌（*Escherichia coli*）WP2*uvrA* 株の計 6 菌株を用いて鏡像異性体の遺伝子突然変異誘発能を評価した。媒体には水を選択し、プレート法にて独立した 2 試行を実施した。実験 1 では S9 mix 非存在下及び存在下共に 5、15.8、50、158、500、1580 及び 5000 μg/plate の 7 用量で、実験 2 では S9 mix 非存在下及び存在下共に 50、158、500、1580 及び 5000 μg/plate の 5 用量で実施した。代謝活性化系として、実験 1 及び 2 でそれぞれ 10 及び 30%のラット肝 S9 が含まれる S9 mix を使用した。

いずれの試験用量でも S9 mix の非存在下及び存在下にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められず、再現性も確認された。また、いずれの試験用量でも生育阻害又は被験物質の析出はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では鏡像異性体に遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.8.3.1.3　マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験（資料番号：4.2.3.7.6.03）

L5178Y/$TK^{+/-}$マウスリンパ腫細胞を用いて、ラット肝 S9 mix 存在下及び非存在下の短時間処理法（3 時間処理）及び S9 mix 非存在下の連続処理法（24 時間処理）により、鏡像異性体の遺伝子突然変異誘発能を評価した。媒体には水を選択し、鏡像異性体を 50.0、158、500、1580 及び 5000 μg/mL の用量で添加した。代謝活性化系として、培養液中のラット肝 S9 の終濃度が 3 又は 1%となるよう S9 mix を添加した。

いずれの試験用量でも S9 mix の非存在下及び存在下にかかわらず、変異頻度の上昇は認められなかった。S9 mix 非存在下の連続処理法では 500 μg/mL 以上の用量で、S9 mix 存在下（3% S9）の短時間処理法では 1580 μg/mL 以上の用量で細胞増殖抑制が認められた。S9 mix 非存在下の短時間処理法及び S9 mix 存在下（1% S9）では 5000 μg/mL の用量まで細胞増殖抑制は認められなかった。いずれの試験用量でも被験物質の析出はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では鏡像異性体に遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.8.3.1.4　ラットを用いる小核試験（資料番号：4.2.3.7.6.04）

鏡像異性体を雄ラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 6～10 週齢）に単回経口投与し、骨髄細胞での染色体異常誘発性を評価した。1 群 5 例を用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又は鏡像異性体を 200、633 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与し、投与後 24 時間で骨髄塗抹標本を作製した。2000 mg/kg 群については投与後 24 時間に加え、48 時間でも骨髄塗抹標本を作製した。

いずれの被験物質投与群でも媒体対照群と比べ、有意な小核含有多染性赤血球の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下では鏡像異性体に染色体異常を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.8.3.2　不純物A*　の毒性試験

2.6.6.8.3.2.1　ラットにおける単回経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.7.5.01）

不純物A*　をラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 7～9 週齢）に単回経口投与し、その毒性を評価した。1 群雌雄各 3 例を用い、不純物A*　を雄は 2000 mg/kg、雌は 1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、投与後 14 日間観察した

生存例の剖検では不純物A*　投与に関連した変化は認められなかった。

2000 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例に死亡が認められた。死亡例の一般状態では、半眼、閉眼、流涎、腹臥、運動失調、呼吸困難及び異常発声が認められた。剖検では、消化管の水様物の貯留、肝臓の蒼白色及び胃粘膜の暗調が認められ、病理組織学的検査では、肝臓の門脈周囲性脂質症が認められた。

生存例の一般状態では、1000 mg/kg 以上の群の雌及び 2000 mg/kg 群の雄で半眼、閉眼、流涎、腹臥、運動失調及び呼吸困難が認められた。また、2000 mg/kg 群の雄で立毛、血涙、鼻周囲血様物付着及び赤色尿が認められた。

体重では、1000 mg/kg の雌で投与 2 日に軽微な体重増加抑制が認められ、2000 mg/kg 群の雌雄で投与 2 及び 4 日に体重増加抑制が認められ、同群の雌で投与 6 日に体重減少が認められた。

以上のとおり、2000 mg/kg の雌雄で死亡が認められたため、LD_{50} 値は雌雄で 1000～2000 mg/kg と推察された。

2.6.6.8.3.2.2　ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.7.5.02）

不純物A*　をラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 9 週齢）に 4 週間反復経口投与し、その毒性及び血漿中濃度を評価した。主群には 1 群雌雄各 10 例、TK 群には 1 群雌雄各 3 例を用いた。媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又は 不純物A* を 50、150 及び 450 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、強制経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査（血漿中乳酸濃度測定を含む）、尿検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査及び血漿中 不純物A*　濃度測定を

実施した。TK の成績を表 2.6.6.8-2 に示す。

眼科学的検査及び尿検査では不純物A*　投与に関連した変化は認められなかった。

450 mg/kg/日群の雌雄各 2 例で死亡又は切迫安楽死が認められた。これら個体の状態悪化を踏まえ、450 mg/kg 日群は投与 15 日以降の投与を中止し、剖検日まで飼育を継続した。

一般状態では、150 mg/kg/日以上の群の雄で流涎及び敷材の掻き出しが認められ、雌で流涎が認められた。また、450 mg/kg/日群の雄で軟便及び無形便、雌で敷材の掻き出し、呼吸困難、眼脂及び鼻汁が認められ、雌雄で自発運動減少、腹部膨満、体温低下、皮膚の褪色、半眼、腹臥及び側腹部の陥凹が認められた。

体重では、50 mg/kg/日以上の群の雌及び 150 mg/kg/日以上の群の雄で体重増加量の低値が認められ、450 mg/kg/日群の雄で投与期間を通じて体重の低値が認められた。

摂餌量では、150 mg/kg/日以上の群の雌雄で投与 1 週に低値が認められ、450 mg/kg/日群の雌雄で投与 2 週に低値が認められた。また、450 mg/kg/日では投与中止後の投与 3 及び 4 週に摂餌量の高値が認められた。

血液学的検査では、50 mg/kg/日群の雄で白血球数及びリンパ球の高値が認められた。

50 及び 150 mg/kg/日群の雌雄で好酸球及び単球の低値が認められ、150 mg/kg/日群の雄で好中球の低値が認められた。450 mg/kg/日群の雄で網状赤血球、好中球及び単球の高値並びに白血球数及びリンパ球の低値が認められ、雌雄で赤血球数及びヘマトクリット値の低値が認められた。

血液生化学的検査では、50 mg/kg/日群の雄で尿素窒素の高値が認められ、50 mg/kg/日以上の群の雄でコレステロール、乳酸及び A/G 比の高値が認められ、雌で無機リンの高値が認められた。150 mg/kg/日群の雄でアルブミンの高値、雌でクレアチニン及び総ビリルビンの低値、雌雄で ALT の高値が認められた。450 mg/kg/日群の雄でカルシウム及び尿素窒素の低値並びに ALP の高値、雌雄で総ビリルビンの低値が認められた。

剖検では、450 mg/kg/群の雄で精巣の軟調及び小型が認められた。

器官重量では、450 mg/kg/群の雄で精巣の相対及び絶対重量の低値が認められた。

病理組織学的検査では、450 mg/kg/日群の雄で精巣の精上皮の変性、精巣上体の管腔内の細胞残渣及び精子数減少が認められた。雄で下顎腺の分泌物減少が認められたが、一般状態の悪化による二次的な影響と考えられた。450 mg/kg/日群の雄で大腿骨骨髄及び胸骨骨髄の細胞数減少が認められ、雌で性周期の欠如及び膣上皮の粘液分泌が認められた。

50 mg/kg/日以上の群の雄で脾臓の黄金色の色素沈着増加が認められ、450 mg/kg/日群の雄で髄外造血が認められた。一方、雌では媒体対照群を含め用量相関性を伴わない脾臓の黄金色の色素沈着増加が認められた。150 mg/kg/日群又は 450 mg/kg/日群の雌雄の胃でびらん及び炎症に関連した所見が認められ（びらん/潰瘍、全層性炎症、粘膜下組織の浮腫/細胞浸潤又は漿膜炎）、これらは不純物A*　の局所刺激性を示唆するものと考えられた。

TK では、平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は用量との相関を下回る増加を示した。不純物A*の曝露に性差は認められなかった。

以上のとおり、450 mg/kg/日群で雌雄各 2 例に死亡又は切迫安楽死が認められ、また、

150 mg/kg/日群では軽微ではあるが一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び病理組織学的検査など、多項目にわたる影響が認められ、忍容性がないと考えられたため、NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6.8-2　ラットにおける 4 週間反復経口投与時の TK

用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·hr/mL)	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·hr/mL)
50	17400	82800	19100	50700
150	34200	155000	40600	168000
450	NE	NE	NE	NE

NE：評価せず

2.6.6.8.3.2.3　細菌を用いる復帰変異突然試験（Ames 試験）（資料番号：4.2.3.7.5.03）

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株、並びに大腸菌（*Escherichia coli*）WP2*uvrA* 株の計 6 菌株を用いて 不純物A*　の遺伝子突然変異誘発能を評価した。媒体には水を選択し、プレート法にて独立した 2 試行を実施した。実験 1 では S9 mix 非存在下及び存在下共に 4.45、14.1、44.5、141、445、1410 及び 4450 µg/plate の 7 用量で、実験 2 では S9 mix 非存在下及び存在下共に 44.5、141、445、1410 及び 4450 µg/plate の 5 用量で実施した。代謝活性化系として、実験 1 及び 2 でそれぞれ 10 及び 30%のラット肝 S9 が含まれる S9 mix を使用した。

いずれの試験用量でも S9 mix の非存在下及び存在下にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められず、再現性も確認された。また、いずれの試験用量でも生育阻害又は被験物質の析出はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では 不純物A*　に遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.8.3.2.4　マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験（資料番号：4.2.3.7.5.04）

L5178Y/TK$^{+/-}$マウスリンパ腫細胞を用いて、ラット肝 S9 mix 存在下及び非存在下の短時間処理法（3 時間処理）及び S9 mix 非存在下の連続処理法（24 時間処理）により、不純物A*の遺伝子突然変異誘発能を評価した。媒体には培養液を選択した。代謝活性化系として、培養液中のラット肝 S9 の終濃度が 3 又は 1%となるよう S9 mix を添加した。S9 mix 非存在下の連続処理法及び S9 mix 存在下（3% S9）の短時間処理法では 不純物A*　を 5.00、15.8、50.0、158 及び 500 µg/mL の用量で、S9 mix 非存在下の短時間処理法では 15.8、50.0、158、281 及び 500 µg/mL の用量で添加した。その結果、S9 mix 非存在下の連続処理法では細胞増殖抑制及び変異頻度の上昇が認められた。また、S9 mix 存在下の短時間処理法では最高用量でも細胞増殖抑制が認められなかった。これらのことから、用量を変更してこれらの処理法の追加試験を実施した。即ち、S9 mix 非存在下の連続処理法では 不純物A*　を 50.0、158、

281、500、889、1580 及び 5000 μg/mL の用量で、S9mix 存在下（1%S9）の短時間処理法では 281、500、889、1580 及び 5000 μg/mL の用量で添加した。

S9 mix 非存在下の連続処理法で過度の細胞増殖抑制がみられた用量でのみ、わずかな変異頻度の増加が認められた。短時間処理法では、いずれの試験用量でも S9 mix の非存在下及び存在下にかかわらず、変異頻度の上昇は認められなかった。S9 mix 非存在下の連続処理法では 281 μg/mL 以上の用量で、S9 mix 存在下（1% S9）の短時間処理法では 1580 μg/mL 以上の用量で細胞増殖抑制が認められた。S9 mix 非存在下の短時間処理法及び S9 mix 存在下（3% S9）では 500 μg/mL の用量まで細胞増殖抑制は認められなかった。いずれの試験用量でも被験物質の析出はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では 不純物A*　の弱い遺伝子突然変異誘発作用が示唆される結果が得られたが、過度の細胞増殖抑制がみられた用量のみでの変化であったため、生物学的意義は低いと考えられた。

2.6.6.8.3.2.5　ラットを用いる小核試験（資料番号：4.2.3.7.5.05）

不純物A*　を雄ラット（Wistar rat; HsdCpb:WU、投与開始時 6～10 週齢）に単回経口投与し、骨髄細胞での染色体異常誘発性を評価した。1 群 5 例を用い、媒体（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）又は 不純物A*　を 100、316 及び 1000 mg/kg の用量で強制経口投与し、投与後 24 時間で骨髄塗抹標本を作製した。1000 mg/kg 群については投与後 24 時間に加え、48 時間でも骨髄塗抹標本を作製した。

316 mg/kg 以上の群で下痢が、1000 mg/kg 群で呼吸困難、眼瞼下垂、腹臥及び軽度の体重減少が認められた。いずれの被験物質投与群でも媒体対照群と比べ、有意な小核含有多染性赤血球の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下では 不純物A*　に染色体異常を誘発する作用はないと判断された。

2.6.6.9　考察及び結論

イメグリミンの単回投与試験は、ラット及びマウスを用いて経口投与及び静脈内投与により実施した。その結果、概略の致死量は、ラットの経口投与で 3000 及び 4000 mg/kg、マウスの経口投与で 4000 mg/kg であり、ラットの静脈内投与で 150 及び 200 mg/kg、マウスの静脈内投与で 100～200 mg/kg であったことから、イメグリミンのラット及びマウスにおける単回経口投与及び単回静脈内投与での毒性ポテンシャルは低いと判断された。

イメグリミンの反復投与試験で、ラットでは最長 26 週間にわたって 250 mg/kg/日の経口投与に忍容性を示した。300 mg/kg/日では、13 週間の反復投与で、肝臓逸脱酵素と血漿中乳酸が高値を示した。主な病理組織学的所見は 300 mg/kg/日で腸間膜リンパ節、甲状腺及び副腎に認められ、いずれも過量投与によるストレス又は代謝活性化に起因した軽微な変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。がん原性試験の用量設定を目的として実施した 13 週間の反復投与試験で、病理組織学的に、500 mg/kg/日以上の群の雌雄で腎臓に好塩基性尿細管、たん白円柱、又は皮質尿細管の拡張の発生例数の増加、1000 mg/kg/日以上の群の雌雄で副腎の束状帯の肥大、2000 mg/kg/日群の雌雄で小腸のび漫性粘膜肥大、2000 mg/kg/日群の雌で甲状腺の濾胞上皮のび漫性肥大及び膣の粘膜の発情休止期の発生例数の増加が認められた。日本人単回及び反復投与試験（5.3.3.1.02 参照）における 2000 mg/日（1000 mg, bid）の 7 日間反復投与時のイメグリミン曝露量（C_{max}：1804.4 ng/mL、AUC：25250 ng･h/mL）に対するラット 26 週試験の NOAEL におけるマージンは、雄の C_{max} で 3.8 倍及び AUC で 2.2 倍並びに雌の C_{max} で 5.3 倍及び AUC で 2.6 倍であった。

イヌでは最大 52 週間で 300 mg/kg/日まで明らかな毒性兆候は認められなかった。500 mg/kg/日では、消化管症状、流涎、縮瞳、羞明及び瞬膜の突出、並びに体重及び摂餌量の減少が認められた。より高用量では、血糖の顕著な減少及び乳酸値の増加が認められ、イヌの機序検討試験では、いずれも 50%グルコース及び 0.9%塩化ナトリウム溶液の静脈内投与後に完全な回復性が示された。イヌ 52 週試験の NOAEL における臨床曝露量に対するマージンは、雄の C_{max} で 27.8 倍及び AUC で 11.5 倍並びに雌の C_{max} で 40.2 倍及び AUC で 20.3 倍であった。

ラット及びイヌともに重篤な毒性は認められず、すべての毒性兆候に回復性があり、イヌにおいては十分な安全域が認められた。

イメグリミンの遺伝毒性試験では、遺伝子突然変異を誘発する作用又は染色体異常誘発性を示さなかった。

イメグリミンのがん原性試験では、ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験で 500 mg/kg/日の用量までイメグリミン投与に起因した発がんは認められなかった。ラットの発がん NOAEL における臨床曝露量に対するマージンは雄の C_{max} で 7.7 倍及び AUC で 4.7 倍並びに雌の C_{max} で 11.5 倍及び AUC で 5.0 倍であった。また、Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験で 1500 mg/kg/日の用量までイメグリミン投与に起因した発がんは認められず、Tg-rasH2 マウスの発がん NOAEL における臨床曝露量に対するマージンは雄の C_{max} で 19.7 倍及び AUC で 9.7 倍並びに雌の C_{max} で 19.0 倍及び AUC で 10.5

倍であった。

イメグリミンのラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験では、雄親動物は1000 mg/kg/日の用量まで、雌親動物は 1500 mg/kg/日の用量まで初期胚発生を含む生殖能への影響は認められなかった。雌雄親動物での NOAEL における臨床曝露量に対するマージンは、雄の C_{max} で 7.8 倍及び AUC で 5.0 倍並びに雌の C_{max} で 15.2 倍及び AUC で 7.2 倍であった（ラット 4 週試験及びラット 13 週試験の曝露量を基に算出した）。

イメグリミンのラットの胚・胎児発生に関する試験では、母動物では 1500 mg/kg/日のみに体重増加抑制などの毒性がみられたものの、胎児では 150 mg/kg/日以上で体重の低値又は低値傾向及び舌骨の骨化遅延やその他の骨化に軽微な遅延が認められた。これらの骨化遅延は胎児体重の低値又は低値傾向に起因した変化と考えられるものの、その変化は 500 及び 1500 mg/kg/日で用量相関性は認められなかった。このため、500 mg/kg/日以下の用量で追加試験を実施したが、いずれの投与用量においても胎児体重や舌骨を含む骨化にイメグリミン投与による影響は認められなかった。したがって、胚・胎児の発生に対する NOAEL は 500 mg/kg/日と判断された。なお、1500 mg/kg/日まで胚・胎児致死作用及び催奇形性は認められなかった。

イメグリミンのウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、体重減少などの母動物毒性が認められた 200 mg/kg/日で全胚吸収、生存胎児数の低値傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向及び生存胎児体重（平均値及び雄胎児）の低値傾向がみられたが、催奇形性はみられなかった。このことから、胚・胎児の発生に対する NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。

イメグリミンのラットの胚・胎児の発生に対する NOAEL である 500 mg/kg/日における臨床曝露量に対するマージンは C_{max} で 7.1 倍及び AUC で 4.2 倍であり、ウサギの胚・胎児の発生に対する NOAEL である 100 mg/kg/日における臨床曝露量に対するマージンは C_{max} で 0.5 倍及び AUC で 0.2 倍であった。したがって、イメグリミンはラット及びウサギで催奇形性はなかったものの、胚／胎児致死作用又は胎児発育抑制がみられており、ウサギでの安全マージンは十分ではないと考えられた。更にイメグリミンは妊娠ラットで胎児に移行することが示唆されており（2.6.4.1.4.2 項参照）、妊婦における安全性は確立されていないことから、妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与を避けるべきであると考えられた。

イメグリミンのラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、1000 mg/kg/日まで母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に対する影響は認められなかった。

イメグリミンは皮膚局所及び眼の一次刺激性及び皮膚感作性を有さず、光毒性ポテンシャルも有さないと判断された。

鏡像異性体はイメグリミン原薬中の規格上限[redacted]%で管理され（3.2.S.4.1 項参照）、イメグリミンの臨床適用用量が 2000 mg/日（1000 mg bid）を予定していることから、イメグリミン原薬中に[redacted]%の鏡像異性体が含まれる場合、鏡像異性体の一日最大摂取量は [redacted] mg/日であり、ヒトの体重を 60 kg と仮定するとおよそ[redacted] mg/kg/日となる。これは ICH Q3A ガイドラ

インにおける安全性確認が必要とされる閾値（0.15%又は一日摂取量 1.0 mg のどちらか低い方）を超えてヒトに投与される可能性を示しており、イメグリミンの原薬規格の安全性を適切に評価するために ICH Q3A ガイドラインに従い鏡像異性体を被験物質とした遺伝毒性試験及びラット 4 週間反復投与毒性試験を実施した。

鏡像異性体を用いた毒性試験の結果から、鏡像異性体に遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する作用はないと考えられた。また、ラット 4 週間反復投与毒性試験は 150、500 及び 1500 mg/kg/日の投与量で評価され、NOAEL は 500 mg/kg/日と判断された。この NOAEL は、臨床適用予定用量における最大推定投与量（およそ [redacted] mg/kg/日）を大きく上回った。

不純物A*　はイメグリミン原薬中の規格上限 [redacted]%及びイメグリミン製剤中の規格上限 [redacted]%として管理され（3.2.S.4.1 及び 3.2.P.5.1 項参照）、イメグリミンの臨床適用用量が 2000 mg/日（1000 mg bid）を予定していることから、イメグリミン原薬中に [redacted]%の不純物A*　が含まれる場合、不純物A*　の一日摂取量は [redacted]mg/日であり、ヒトの体重を 60 kg と仮定するとおよそ [redacted] mg/kg/日となる。また、イメグリミン製剤中に [redacted]%の 不純物A*　が含まれる場合、不純物A*　の一日摂取量は [redacted]mg/日であり、ヒトの体重を 60 kg と仮定するとおよそ [redacted] mg/kg/日となる。これは ICH Q3A ガイドラインにおける安全性確認が必要とされる閾値（0.15%又は一日摂取量 1.0 mg のどちらか低い方）及び ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認が必要とされる閾値（0.2%あるいは 1 日総摂取量 3 mg のいずれか低い方）を超えてヒトに投与される可能性を示しており、イメグリミンの原薬及び製剤規格の安全性を適切に評価するために ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインに従い不純物A*　を被験物質とした遺伝毒性試験、ラット単回投与毒性試験及びラット 4 週間反復投与毒性試験を実施した。

不純物A*　を用いた毒性試験の結果から、不純物A*　に遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する作用はないと考えられ、ラット単回投与試験で LD_{50} 値は 1000～2000 mg/kg と推察された。また、ラット 4 週間反復投与毒性試験は 50、150 及び 450 mg/kg/日の投与量で評価され、NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。この NOAEL は、臨床適用予定用量における推定最大投与量（およそ [redacted] 又は [redacted]mg/kg/日）を大きく上回った。

以上のように、イメグリミン並びにその不純物である鏡像異性体及び 不純物A*　を用いた非臨床試験で認められた毒性はいずれも重篤なものではなく、回復性又は回復傾向が認められており、十分な安全域が確認された。そのため、これらの非臨床毒性試験結果は、イメグリミンをヒトに投与するときの安全性を支持するものと考えられた。

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
2.6.7　毒性試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表
2.6.7.1 毒性試験：一覧表.....5
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表.....14
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧.....18
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧.....40
2.6.7.5 単回投与毒性試験.....45
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験.....46
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験.....49
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験.....81
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験.....88
2.6.7.10 がん原性試験.....90
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験.....123
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験..124
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験.....130
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....140
2.6.7.15 新生児を用いた試験.....146
2.6.7.16 局所刺激性試験.....147
2.6.7.17 その他の毒性試験.....148

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
2-AA	2-aminoanthracene	2-アミノアントラセン
9-AA	9-aminoacridine	9-アミノアクリジン
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC	area under the plasma drug concentration time curve	濃度時間曲線下面積
B(a)P	benzo(a)pyrene	ベンゾ[a]ピレン
C_{max}	maximum measured plasma drug concentration	最高薬物濃度
Cl	chloride	クロライド
CUM	cumene hydroperoxide	クメンヒドロペルオキシド
DAUN	daunomycin	ダウノマイシン
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene	7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ENNG	N-ethyl-N′-nitro-N-nitroso-guanidine	N-エチル-N′-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
GD	gestation day	妊娠日
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
K	potassium	カリウム
LC	large colony	大コロニー
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節試験
MF	mutation frequency	突然変異体頻度
MNNCE	micronucleated normochromatic erythrocytes	小核を有する正染性赤血球
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
Na	sodium	ナトリウム
NQO	4-nitroquinoline N-oxide	4-ニトロキノリン N-オキシド
RS	relative survival	相対生存率
RTG	relative total growth	相対総増殖率

【一般的略号（続き）】

略号	省略しない表現	日本語
S9	9000×g supernatant fraction	―
SC	small colony	小コロニー
SD	standard deviation	標準偏差
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

表 2.6.7.1-1　一覧表

被験物質：イメグリミン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
単回投与毒性試験	マウス／Crl:NMRI BR	経口	単回	2000, 3000, 4000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1	4.2.3.1.01
	マウス／Crl:NMRI BR	静脈内	単回	雄：100, 150, 200 雌：50, 100, 150	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1	4.2.3.1.02
	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	単回	雄：3000, 4000, 5000 雌：2000, 3000, 4000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1	4.2.3.1.03
	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	静脈内	単回	100, 150, 200	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1	4.2.3.1.04

被験物質：イメグリミン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
反復投与毒性試験	マウス／B6C3F1	経口	2 週間	0, 200, 600, 1800	適			4.2.3.2	4.2.3.2.01
	マウス／Crl:CD1(ICR)	経口	13 週間	0, 100, 300, 600, 900, 1200	適			4.2.3.2	4.2.3.2.02
	イヌ／ビーグル	経口	2 週間	投与 1 日：500 投与 2-7 日：1000 投与 8-14 日：1500	適			4.2.3.2	4.2.3.2.03
	イヌ／ビーグル	経口	5 日間	0, 600, 800, 1000	適			4.2.3.2	4.2.3.2.04
	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	4 週間	0, 150, 500, 1500	適			4.2.3.2	4.2.3.2.05
	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	13 週間	0, 30, 100, 300	適			4.2.3.2	4.2.3.2.06
	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	26 週間	0, 40, 100, 250	適			4.2.3.2	4.2.3.2.07
	イヌ／ビーグル	経口	4 週間	0, 20, 100, 500	適			4.2.3.2	4.2.3.2.08
	イヌ／ビーグル	経口	13 週間	0, 20, 100, 500	適			4.2.3.2	4.2.3.2.09
	イヌ／ビーグル	経口	52 週間	0, 30, 100, 300	適			4.2.3.2	4.2.3.2.10

a：反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。雌雄で異なる場合は低い方の無毒性量を示す。

被験物質：イメグリミン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
In vitro 遺伝毒性試験									
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA102, TA1535, TA 1537） 大腸菌（WP2*uvrA*）	*In vitro*	非該当	0, 5~5000 µg/plate（実験 1） 0, 50~5000 µg/plate（実験 2）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3	4.2.3.3.1.01
マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験	L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞	*In vitro*	非該当	0, 158~5000 µg/mL（短時間処理） 0, 50~2810 µg/mL（連続処理）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3	4.2.3.3.1.02
In vivo 遺伝毒性試験									
小核試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	単回	0, 200, 633, 2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3	4.2.3.3.2.01

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
がん原性試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	13 週間	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.1.01
	ラット／Wstar rar; Crl:WI（GLX/BRL/Han）IGS BR0	経口	104 週間	0, 125, 250, 500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.1.02
	マウス／CB6F1-nonTg-rasH2	経口	4 週間	0, 500, 1000, 1500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.2.01
	マウス／CB6F1-Tg-rasH2	経口	26 週間	0, 500, 1000, 1500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.2.02

a：反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。雌雄で異なる場合は低い方の無毒性量を示す。

被験物質：イメグリミン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
生殖発生毒性試験									
雄受胎能試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	交配前 10 週～剖検前日（約 16 週間）	雄 0, 100, 300, 1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.1.01
雌受胎能試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	交配前 2 週～GD7	雌 0, 150, 500, 1500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.1.02
胚・胎児発生試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	GD6～GD17	雌 0, 150, 500, 1500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.2.01
	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	GD6～GD17	雌 0, 20, 100, 500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.2.02
	ウサギ／Hsd:IfNZW	経口	GD7～GD19	雌 0, 100, 200, 300	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.2.03
出生前及び出生後の発生試験	ラット／Wistar rat; RjHan:WI	経口	妊娠 6 日～分娩後 21 日	0, 250, 500, 1000	非適用	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.3.01
	ラット／Wistar rat; RjHan:WI	経口	妊娠 6 日～分娩後 21 日	0, 250, 500, 1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.3.02

a：反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示し、生殖発生毒性試験での下線は親動物又は胚/胎児/出生児の低い方の無毒性量を示す。雌雄で異なる場合は低い方の無毒性量を示す。

被験物質：イメグリミン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
局所刺激性試験									
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／Crl:KBL(NZW)	経皮	単回	0.5 g（各塗布部位）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6	4.2.3.6.01
眼一次刺激性試験	ウサギ／Crl:KBL(NZW)	点眼	単回	0.1 g（片眼）	適	[redacted]		4.2.3.6	4.2.3.6.02

被験物質：イメグリミン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
その他									
抗原性試験									
局所リンパ節試験	マウス／CBA/CaOlaHsd	局所	3 日間	0, 7.5, 15.0, 27.3% (w/v)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.1.01

被験物質：鏡像異性体

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
鏡像異性体の毒性試験									
反復投与毒性試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	4 週間	0, 150, 500, 1500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.6.01
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA102, TA1535, TA 1537） 大腸菌（WP2*uvrA*）	*In vitro*	非該当	0, 5~5000 µg/plate（実験 1） 0, 50~5000 µg/plate（実験 2）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.6.02
マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験	L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞	*In vitro*	非該当	0, 50~5000 µg/mL（短時間処理） 0, 158~5000 µg/mL（連続処理）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.6.03
小核試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	単回	0, 200, 633, 2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.6.04

a：反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。雌雄で異なる場合は低い方の無毒性量を示す。

被験物質：不純物A*

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Vol.	Section
不純物A*の毒性試験									
単回投与毒性試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	単回	雄 2000 雌 1000, 2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.5.01
反復投与毒性試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	4 週間	0, 50, 150, 450	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.5.02
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA102, TA1535, TA 1537） 大腸菌（WP2*uvrA*）	*In vitro*	非該当	0, 4.45~4450 µg/plate （実験 1） 0, 44.5~4450 µg/plate （実験 2）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.5.03
マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験	L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞	*In vitro*	非該当	0, 5~5000 µg/mL （短時間処理） 0, 5~5000 µg/mL （連続処理）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.5.04
小核試験	ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	単回	0, 100, 316, 1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.5.05

a：反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。雌雄で異なる場合は低い方の無毒性量を示す。

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7.2-1　トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：イメグリミン

試験の種類		試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	記載箇所	
							Vol.	Section
反復投与	マウス 2 週	B6C3F1	経口	0, 200, 600, 1800	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.01
	マウス 13 週	Crl:CD1(ICR)	経口	0, 100, 300, 600, 900, 1200	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.02
	イヌ 2 週	ビーグル	経口	投与 1 日：500 投与 2-7 日：1000 投与 8-14 日：1500	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.03
	イヌ 5 日	ビーグル	経口	0, 600, 800, 1000	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.04
	ラット 4 週	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 150, 500, 1500	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.05
	ラット 13 週	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 30, 100, 300	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.06
	ラット 26 週	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 40, 100, 250	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.07
	イヌ 4 週	ビーグル	経口	0, 20, 100, 500	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.08
	イヌ 13 週	ビーグル	経口	0, 20, 100, 500	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.09
	イヌ 52 週	ビーグル	経口	0, 30, 100, 300	適	[redacted]	4.2.3.2	4.2.3.2.10
がん原性	ラット 13 週	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.1.01
	ラット 104 週	Wstar rar; Crl:WI (GLX/BRL/Han) IGS BR0	経口	0, 125, 250, 500	適	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.1.02
	マウス 4 週	CB6F1-nonTg-rasH2	経口	0, 500, 1000, 1500	適	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.2.01
	マウス 26 週	CB6F1-Tg-rasH2	経口	0, 500, 1000, 1500	適	[redacted]	4.2.3.4	4.2.3.4.2.02

被験物質：イメグリミン

試験の種類		試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	記載箇所	
							Vol.	Section
生殖発生	ラット胚・胎児発生	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 150, 500, 1500	適	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.2.01
	ラット胚・胎児発生	HsdCpb:WU	経口	0, 20, 100, 500	適	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.2.02
	ウサギ胚・胎児発生	Hsd:IfNZW	経口	0, 100, 200, 300	適	[redacted]	4.2.3.5	4.2.3.5.2.03

被験物質：鏡像異性体

試験の種類		試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	記載箇所	
							Vol.	Section
反復投与	ラット 4 週	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 150, 500, 1500	適	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.6.01

被験物質：不純物A*

試験の種類		試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	記載箇所	
							Vol.	Section
反復投与	ラット 4 週	Wistar rat; HsdCpb:WU	経口	0, 50, 150, 450	適	[redacted]	4.2.3.7	4.2.3.7.5.02

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験成績の一覧（未変化体の C_{max}）

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	20	1 日目						2580	3000	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	20	1 日目						2500	2390	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	20	6 日目				909				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	20	17 日目				899				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	20	25 日目						3060	2760	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	20	13 週目						3420	3200	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	30	1 日目			1660	1780				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	30	1 日目						5200	4130	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	28 日目			1510	1450				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	30	91 日目			1530	1890				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	30	27 週目						5870	4070	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	52 週目						5460	3450	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	40	1 日目			1550	1900				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	13 週目			1830	1630				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	26 週目			1680	1350				[redacted]	4.2.3.2.07

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	100	1 日目	3050	4080						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	100	1 日目			3580	5290				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	100	1 日目			2890	3590				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目						20000	17100	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	100	1 日目						9990	8530	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	100	1 日目						25700	35700	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	6 日目				3660				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	7 日目					727			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	100	17 日目				2880				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	19 日目					858			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	100	25 日目						22400	22800	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	100	28 日目			3240	5240				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	100	91 日目			3990	4810				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	100	13 週目	2000	2310						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	100	13 週目			3250	3560				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	13 週目						16600	16100	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	100	26 週目			4100	3160				[redacted]	4.2.3.2.07

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	100	27 週目						19200	25600	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	52 週目						22900	18000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	125	1 日目			3604	4065				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	125	26 週目			6186	6077				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	150	1 日目			4250	5260				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	150	6 日目				4290				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	150	17 日目				4440				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	150	28 日目			5680	6250				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	200	1 日目	6690	5880						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	200	7 日目					1110			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	200	14 日目	5090	5630						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	200	19 日目					3080			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	250	1 日目			6040	6840				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	1 日目			12820	8712				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	250	13 週目			5250	8130				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	26 週目			6810	9490				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	26 週目			11500	10600				[redacted]	4.2.3.4.1.02

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	300	1 日目	5420	5680						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	300	1 日目			7790	9240				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	300	1 日目						89600	92000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	7 日目					1820			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	300	19 日目					8100			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	300	28 日目			9680	10700				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	300	91 日目			8310	9940				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	300	13 週目	4490	6550						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	300	27 週目						59700	78900	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	52 週目						50200	72500	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	500	1 日目	15900	21400						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	500	1 日目	12480	12880						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	500	1 日目			9880	13800				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	500	1 日目			10600	10900				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	500	1 日目			12230	8772				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	500	1 日目						136000	82300	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	500	1 日目						23000	33300	[redacted]	4.2.3.2.09

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	500	6 日目				13000				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	500	6 日目				9280				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	17 日目				15100				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	500	17 日目				12800				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	25 日目						99700	149000	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	500	28 日目	11300	13100						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	500	28 日目			18500	18800				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	500	13 週目			11700	11100				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	500	13 週目						143000	109000	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	500	172 日目	7841	9598						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	500	26 週目			13800	20770				[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	600	1 日目	16300	17700						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	600	1 日目	9110	5520						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	600	1 日目						148000	158000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	600	14 日目	11000	15600						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	600	13 週目	9290	10700						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	800	1 日目						160000	256000	[redacted]	4.2.3.2.04

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max}（ng/mL）							報告書番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	900	1 日目	7400	15000						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	900	13 週目	10900	10500						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	1000	1 日目	31800	28600						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1000	1 日目	19710	19770						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1000	1 日目			14100	13600				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	1 日目						163000	153000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	1000	3 日目						51500	166000	[redacted]	4.2.3.2.03
経口	1000	28 日目	18600	18900						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1000	36 日目						103000	88400	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	1000	40 日目						74700	91800	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	1000	13 週目			17100	22400				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	172 日目	16800	17500						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1200	1 日目	12800	17600						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	1200	13 週目	13700	19500						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	1500	1 日目	45100	43600						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1500	1 日目	25720	28130						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1500	1 日目			15700	27400				[redacted]	4.2.3.2.05

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	1500	6 日目				23300				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	1500	8 日目						708000	130000	[redacted]	4.2.3.2.03
経口	1500	12 日目						126000		[redacted]	4.2.3.2.03
経口	1500	17 日目				27800				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	1500	28 日目	30800	26800						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1500	28 日目			23500	29800				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	1500	172 日目	35530	34330						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1800	1 日目	27200	50400						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	1800	14 日目	31300	32200						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	2000	1 日目			77900	67400				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	2000	13 週目			23000	65000				[redacted]	4.2.3.4.1.01

表 2.6.7.3-2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（未変化体の AUC）

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	20	1 日目						13300	14300	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	20	1 日目						10700	11800	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	20	6 日目				3060				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	20	17 日目				5380				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	20	25 日目						17500	19400	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	20	13 週目						18500	17000	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	30	1 日目			8960	8530				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	30	1 日目						26200	22600	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	28 日目			10000	9510				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	30	91 日目			9020	9460				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	30	27 週目						35500	32300	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	52 週目						33000	30000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	40	1 日目			8080	8250				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	13 週目			16300	8850				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	26 週目			11700	8870				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目	9510	12500						[redacted]	4.2.3.2.02

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	100	1 日目			25600	27300				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	100	1 日目			22100	20900				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目						90100	93600	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	100	1 日目						40000	53000	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	100	1 日目						94300	134000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	6 日目				21700				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	7 日目					3940			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	100	17 日目				25500				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	19 日目					5960			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	100	25 日目						125000	170000	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	100	28 日目			24000	32300				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	100	91 日目			27300	32000				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	100	13 週目	8150	10900						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	100	13 週目			29700	16200				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	13 週目						87900	93600	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	100	26 週目			32900	23300				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	27 週目						104000	182000	[redacted]	4.2.3.2.10

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	100	52 週目						111000	93400	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	125	1 日目			18730	20390				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	125	26 週目			42140	38940				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	150	1 日目			30700	23800				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	150	6 日目				38300				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	150	17 日目				46100				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	150	28 日目			30000	29200				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	200	7 日目					7540			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	200	19 日目					34600			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	250	1 日目			47200	48300				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	1 日目			64210	37210				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	250	13 週目			58800	68800				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	26 週目			54200	65800				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	26 週目			103500	65420				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	300	1 日目	24800	26900						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	300	1 日目			73700	62700				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	300	1 日目						449000	513000	[redacted]	4.2.3.2.10

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	300	7 日目					18100			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	300	19 日目					114000			[redacted]	4.2.3.5.2.03
経口	300	28 日目			78200	83300				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	300	91 日目			81400	85500				[redacted]	4.2.3.2.06
経口	300	13 週目	21600	30100						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	300	27 週目						290000	593000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	52 週目						291000	512000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	500	1 日目	54100	65400						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	500	1 日目	45380	40730						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	500	1 日目			59300	53900				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	500	1 日目			93000	74700				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	500	1 日目			76270	59260				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	500	1 日目						537000	503000	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	500	1 日目						164000	189000	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	500	6 日目				96100				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	500	6 日目				76600				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	17 日目				145000				[redacted]	4.2.3.5.2.01

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	500	17 日目				106000				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	25 日目						546000	718000	[redacted]	4.2.3.2.08
経口	500	28 日目	53000	53800						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	500	28 日目			109000	104000				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	500	13 週目			117000	132000				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	500	13 週目						660000	569000	[redacted]	4.2.3.2.09
経口	500	172 日目	48200	65960						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	500	26 週目			117800	126200				[redacted]	4.2.3.4.1.02
経口	600	1 日目	57600	82700						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	600	1 日目	49300	39400						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	600	1 日目						514000	577000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	600	14 日目	51800	70300						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	600	13 週目	61900	79900						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	800	1 日目						672000	863000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	900	1 日目	50900	86500						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	900	13 週目	83000	77800						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	1000	1 日目	169000	82500						[redacted]	4.2.3.4.2.01

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	1000	1 日目	93590	83250						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1000	1 日目			126000	109000				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	1 日目						521000	490000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	1000	3 日目						234000	838000	[redacted]	4.2.3.2.03
経口	1000	28 日目	118000	141000						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1000	36 日目						399000	365000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	1000	40 日目						279000	404000	[redacted]	4.2.3.2.04
経口	1000	13 週目			183000	240000				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	172 日目	133200	151100						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1200	1 日目	87500	107000						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	1200	13 週目	91600	140000						[redacted]	4.2.3.2.02
経口	1500	1 日目	147000	150000						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1500	1 日目	116100	164600						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1500	1 日目			190000	181000				[redacted]	4.2.3.2.05
経口	1500	6 日目				212000				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	1500	8 日目						1830000	898000	[redacted]	4.2.3.2.03
経口	1500	12 日目						677000		[redacted]	4.2.3.2.03

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	未変化体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	1500	17 日目				434000				[redacted]	4.2.3.5.2.01
経口	1500	28 日目	227000	355000						[redacted]	4.2.3.4.2.01
経口	1500	28 日目			260000	295000				[redacted]	4.2.3.205
経口	1500	172 日目	243700	265100						[redacted]	4.2.3.4.2.02
経口	1800	1 日目	146000	202000						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	1800	14 日目	242000	263000						[redacted]	4.2.3.2.01
経口	2000	1 日目			341000	291000				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	2000	13 週目			380000	858000				[redacted]	4.2.3.4.1.01

表 2.6.7.3-3　トキシコキネティクス試験成績の一覧（鏡像異性体の C_{max}）

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	鏡像異性体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	20	6 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	20	17 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	30	1 日目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	27 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	52 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	40	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	26 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	6 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	17 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	26 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	27 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	52 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	鏡像異性体の C_{max} (ng/mL)							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	250	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	26 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	300	1 日目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	27 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	52 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	500	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	500	6 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	17 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	2000	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	2000	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01

被験物質：鏡像異性体

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	鏡像異性体の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	150	1 日目			5230	5350				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	150	28 日目			4700	4340				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	500	1 日目			8970	14700				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	500	28 日目			12400	12100				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	1500	1 日目			14300	13800				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	1500	28 日目			20400	21200				[redacted]	4.2.3.7.6.01

表 2.6.7.3-4　トキシコキネティクス試験成績の一覧（鏡像異性体の AUC）

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	鏡像異性体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	20	6 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	20	17 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	30	1 日目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	27 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	30	52 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	40	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	40	26 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	1 日目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	6 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	17 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	100	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	26 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	100	27 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	100	52 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10

被験物質：イメグリミン

投与方法	投与量 (mg/kg)	採血時の投与時点	鏡像異性体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	250	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	250	26 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.2.07
経口	300	1 日目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	27 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	300	52 週目						[redacted]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10
経口	500	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	500	6 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	17 日目				[redacted]				[redacted]	4.2.3.5.2.02
経口	500	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	1000	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	2000	1 日目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01
経口	2000	13 週目			[redacted]	[redacted]				[redacted]	4.2.3.4.1.01

被験物質：鏡像異性体

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	鏡像異性体の AUC（ng·h/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	150	1 日目			35100	32500				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	150	28 日目			34100	34200				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	500	1 日目			62100	81600				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	500	28 日目			116000	111000				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	1500	1 日目			146000	182000				[redacted]	4.2.3.7.6.01
経口	1500	28 日目			255000	317000				[redacted]	4.2.3.7.6.01

表 2.6.7.3-5　トキシコキネティクス試験成績の一覧（不純物A*の C_{max}）

被験物質：不純物A*

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	不純物A*の C_{max}（ng/mL）							試験番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	50	1 日目			14400	19000				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	50	15 日目			16800	19800				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	50	28 日目			17400	19100				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	150	1 日目			21200	23400				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	150	15 日目			31100	41300				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	150	28 日目			34200	40600				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	450	1 日目			33600	36300				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	450	15 日目			28800	44900				[redacted]	4.2.3.7.5.02

＊ 新薬情報提供時に置き換え

表 2.6.7.3-6　トキシコキネティクス試験成績の一覧（不純物A*の AUC）

被験物質：不純物A*

投与方法	投与量（mg/kg）	採血時の投与時点	不純物A* の AUC（ng·h/mL）							報告書番号	Section
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ			
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
経口	50	1 日目			88600	69700				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	50	15 日目			80400	71000				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	50	28 日目			82800	50700				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	150	1 日目			158000	161000				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	150	15 日目			169000	204000				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	150	28 日目			155000	168000				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	450	1 日目			285000	339000				[redacted]	4.2.3.7.5.02
経口	450	15 日目			330000	474000				[redacted]	4.2.3.7.5.02

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

表 2.6.7.4-1　使用ロット

被験物質：イメグリミン

ロット番号 申請規格：	純度 (%)	規格設定された不純物 [a] 鏡像異性体	試験番号	試験の種類
JP590B	99.67	－	[redacted]	マウス単回経口投与毒性試験
			[redacted]	マウス単回静脈内投与毒性試験
			[redacted]	ラット単回経口投与毒性試験
			[redacted]	ラット単回静脈内投与毒性試験
			[redacted]	復帰突然変異試験
PP001	100.0	－	[redacted]	ラット 4 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]	イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]	マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験
			[redacted]	ラット小核試験
			[redacted]	マウス皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）
			[redacted]	ウサギ眼一次刺激性試験
			[redacted]	ウサギ皮膚一次刺激性試験
	100.0 (99.4)	－	[redacted]	ラット 13 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]	ラット胚・胎児発生毒性試験

a：含有%

表 2.6.7.4-2　使用ロット

被験物質：イメグリミン

ロット番号 申請規格：	純度 （%）	規格設定された不純物 [a] 鏡像異性体（%）	試験番号	試験の種類
K34666824	100.0	－	[redacted]	イヌ機序検討試験
			[redacted]	イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]	雌ラット受胎能試験
	100.0	[redacted]	[redacted]	ラット 26 週間反復経口投与毒性試験
	99.9	[redacted]	[redacted]	ラット 13 週間反復経口投与毒性試験
	100.0	[redacted]		
	100.0	[redacted]	[redacted]	イヌ 2 週間反復漸増経口投与忍容性試験
			[redacted]	マウス 2 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]	ラット胚・胎児発生毒性試験（低用量）
			[redacted]	雄ラット受胎能試験
	99.94	－	[redacted]	イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験
	99.9	－	[redacted]	ウサギ胚・胎児発生毒性試験
22389C001	98.7	－	[redacted]	マウス 13 週間反復経口投与毒性試験

a：含有%

表 2.6.7.4-3　使用ロット

被験物質：イメグリミン

ロット番号 申請規格：	純度 （%）	規格設定された不純物 [a] 鏡像異性体（%）	試験番号	試験の種類
22389D001	98.7	－	[redacted]	マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）
			[redacted]	マウス 26 週間がん原性試験
			[redacted]	ラット 104 週間がん原性試験
			[redacted]	ラット出生前及び出生後の発生に関する予備試験
			[redacted]	ラット出生前及び出生後の発生に関する試験

a：含有%

表 2.6.7.4-4　使用ロット（鏡像異性体）

被験物質：鏡像異性体

ロット番号 申請規格：	純度 （%）	規格設定された不純物 [a]	試験番号	試験の種類
02511850002	100.7	－	[redacted]	ラット小核試験
	100.0	－	[redacted]	ラット 4 週間反復経口投与毒性試験
	99.1	－	[redacted]	マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験
JP592B	100.0	－	[redacted]	復帰突然変異試験

a：含有%

表 2.6.7.4-5　使用ロット（不純物A*）

被験物質：不純物A*

ロット番号 申請規格：	純度 (%)	規格設定された不純物 [a]	試験番号	試験の種類
06/DA/060.10	100.0	－	[redacted]	ラット単回経口投与毒性試験
			[redacted]	ラット 4 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]	ラット小核試験
			[redacted]	マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験
SBE04083-B	99.2	－	[redacted]	復帰突然変異試験

a：含有%

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.5　単回投与毒性試験

表 2.6.7.5-1　単回投与毒性試験

被験物質：イメグリミン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 Section
マウス／Crl:NMRI BR	強制経口（注射用水／懸濁液）	2000，3000，4000	雌雄 3 例/性/群	雌雄：3000	LD_{50} 雄：3658 雌：3469	≥3000 mg/kg：運動失調 4000 mg/kg：腹臥、呼吸困難、死亡並びに胃及び空腸の拡張	[redacted] 4.2.3.1.01
マウス／Crl:NMRI BR	静脈内（注射用水／溶液）	雄：100, 150, 200 雌：50, 100, 150	雌雄 3 例/性/群	雄：100 雌：50	LD_{50} 雄：156 雌：123	≥50 mg/kg：腹臥、運動失調及び呼吸困難 ≥100 mg/kg：死亡 150 mg/kg：強直性間代性痙攣	[redacted] 4.2.3.1.02
ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	強制経口（注射用水／懸濁液）	雄：3000, 4000, 5000 雌：2000, 3000, 4000	雌雄 3 例/性/群	雄：5000 雌：2000	LD_{50} 雄：>5000 雌：3499	≥3000 mg/kg：腹臥、運動失調、、胃及び空腸の拡張並びに死亡 4000 mg/kg：鼻周囲血様物付着 ≥4000 mg/kg：呼吸困難 5000 mg/kg：流涎	[redacted] 4.2.3.1.03
ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	静脈内（注射用水／溶液）	100，150，200	雌雄 3 例/性/群	雌雄：100	LD_{50} 雌雄：156	≥100 mg/kg：腹臥、運動失調、呼吸困難及び振戦 ≥150 mg/kg：死亡、仰臥又は側臥並びに強直性間代性痙攣	[redacted] 4.2.3.1.04

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.6-1　重要な試験以外の試験

被験物質：イメグリミン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 Section
マウス／B6C3F1	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液）	2 週間	0, 200, 600, 1800	雌雄 6 例/性/群	600	600 mg/kg：脾臓重量の低値 ≥600 mg/kg：体重増加、血漿中乳酸の上昇 1800 mg/kg：死亡、下痢、軟便、側腹部の陥凹、自発運動減少、体重増加量の高値並びに肝臓及び脾臓重量の高値 ＜病理組織学的検査＞ ≥600 mg/kg：胃底部粘膜下の好中球浸潤 1800 mg/kg：前胃の正常角化性過角化及び粘膜下の好中球浸潤並びに細胞質の明瞭化を伴う肝細胞肥大及びグリコーゲン増加	[redacted] 4.2.3.2.01
マウス／Crl:CD1(ICR)	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液）	13 週間	0, 100, 300, 600, 900, 1200	雌雄 10 例/性/群	600	≥900 mg/kg：死亡 1200 mg/kg：ALP 及び T-Bil の高値 ＜病理組織学的検査＞ 1200 mg/kg：副腎の皮質細胞肥大及び前胃の粘膜過形成／過角化	[redacted] 4.2.3.2.02

被験物質：イメグリミン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 Section
イヌ／ビーグル	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液）	2 週間	投与 1 日：500 投与 2-7 日：1000 投与 8-14 日：1500	雌雄 1 例/性	記載なし	≥500 mg/kg：嘔吐 ≥1000 mg/kg：流涎、自発運動減少、羞明及び下痢 1500 mg/kg：体温低値、腹臥、運動失調、振戦、死亡、体重低値、心拍数減少、Na 及び Cl 高値並びに K 低値 ＜剖検＞ 小腸、腎臓、肝臓、肺及び胃粘膜のうっ血（死亡例のみ） ＜病理組織学的検査＞ 肝臓のグリコーゲン枯渇並びに腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び脾臓のリンパ濾胞枯渇（死亡例のみ）	[redacted] 4.2.3.2.03
イヌ／ビーグル	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液）	5 日間	0, 600, 800, 1000	雌雄 3 例/性/群	記載なし	≥600 mg/kg：死亡、下痢、軟便、嘔吐、流涎、羞明及び体重減少 ≥800 mg/kg：自発運動減少及び摂餌量減少 1000 mg/kg：切迫安楽死、側臥、グルコース減少及び乳酸増加 ＜病理組織学的検査＞ ≥600 mg/kg：肝臓のグリコーゲン枯渇、大脳皮質のグリア細胞及び海馬の神経網の空胞化（死亡／切迫安楽死例のみ）	[redacted] 4.2.3.2.04

被験物質：イメグリミン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 Section
イヌ／ビーグル	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液）	5 日間	0, 1000	雌雄 0：2 例/性 1000：5 例/性	記載なし	1000 mg/kg：下痢、軟便、嘔吐、流涎、羞明、自発運動減少、側臥、歩行異常、振戦、体重減少、摂餌量減少、体温低値、血小板数低値、グルコース減少並びに血漿中乳酸値、ALT 及び AST 高値 ＜病理組織学的検査＞ 肝臓のグリコーゲン枯渇	[redacted] 4.2.3.2.04

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387008 - 4 Week Oral Toxicity Study in Rats　　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：9 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.2.05

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）、[redacted]日（雌）　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：血漿中乳酸濃度測定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、3 例/群/性）

無毒性量：雌雄とも 150 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		150		500		1500	
動物数	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）								
イメグリミン　投与 1 日	BLQ	BLQ	4250	5260	9880	13800	15700	27400
投与 28 日	BLQ	BLQ	5680	6250	18500	18800	23500	29800
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）								
イメグリミン　投与 1 日	N.C.	N.C.	30700	23800	59300	53900	190000	181000
投与 28 日	N.C.	N.C.	30000	29200	109000	104000	260000	295000
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見								
死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
体重（%）[a]	投与 3 週	321.9 g	198.8 g	0	+2	+3	+4	-8**	+5
	投与 4 週	338.9 g	204.8 g	0	0	+2	+2	-9**	+4
体重増加量（%）[a]	投与 1 週	39.8 g	7.6 g	+4	+3	+1	+13	-25*	-83*
	投与 2 週	71.5 g	16.3 g	+3	+12	+5	+16	-27**	-20
	投与 3 週	98.5 g	21.1 g	+1	+15	+6	+24	-29***	+11
	投与 4 週	115.6 g	27.0 g	+1	0	+4	+4	-30***	-1
摂餌量（%）[a]	投与 1 週	21.8 g	15.1 g	-2	0	0	+4	-12**	-11*
	投与 2 週	21.8 g	14.6 g	0	+1	+2	+8	-10*	0
	投与 3 週	22.7 g	14.6 g	-2	+1	+4	+5	-14**	+5
	投与 4 週	22.0 g	14.2 g	-4	-3	+2	+2	-8*	+2
一般状態									
流涎		0	0	0	4	8	8	10	10
敷材の掻き出し		0	0	0	2	9	10	9	10
眼科学的検査		―	―	／	／	／	／	―	―

―：特記すべき所見なし
／：データなし
*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（Dunnett 検定）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号. [redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		150		500		1500	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査（イムノフェノタイピング含む）	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査								
ナトリウム（mmol/L）	148.6	147.9	147.4	147.5	146.9##	146.7	147.2#	146.2##
カルシウム（mmol/L）	2.77	2.72	2.72#	2.72	2.80	2.75	2.84#	2.76
クロライド（mmol/L）	108.5	111.6	106.9#	109.4##	106.2##	109.0##	105.3###	108.1###
無機リン（mmol/L）	2.44	2.10	2.47	1.85	2.51	1.99	2.62#	1.97
尿素窒素（mmol/L）	5.5	6.3	5.5	6.0	4.5##	5.5#	4.1###	4.8###
トリグリセライド（mmol/L）	0.68	0.39	0.61	0.50	0.87	0.50	1.12#	0.70##
乳酸（mmol/L）	1.23	1.26	1.06	1.83	1.33	1.79	2.66###	3.73###
総たん白（g/L）	60.2	60.6	60.9	61.7	61.8	60.0	58.3##	57.4
ALT（U/L）	36	33	41##	34	68###	50###	94###	99###
AST（U/L）	88	99	108##	97	108##	103	126###	139###
ALP（U/L）	144	82	153	73	141	80	127#	93
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
最終体重（%）[a]		314 g	189 g	-3	-2	+3	+1	-13***	0
器官重量（%）[a]									
肝臓	絶対重量	11.0 g	5.7 g	-5	-5	+14*	+11	-5	+18***
	相対重量	3.5%	3.0%	-3	-3	+11**	+10**	+11**	+20***
副腎	絶対重量	0.056 g	0.064 g	+4	-3	+7	+9	+13	+31***
	相対重量	0.018%	0.034%	+6	0	+6	+9	+28***	+32***
腎臓	絶対重量	2.25 g	1.33 g	0	+2	+9	+4	-5	+11*
	相対重量	0.71%	0.71%	+3	+3	+8	+3	+11**	+10*
脾臓	絶対重量	0.57 g	0.36 g	-2	+6	0	+6	-14	+19**
	相対重量	0.18%	0.19%	0	+11	0	+5	0	+21**
剖検									
小腸	水様性内容物	0	0	0	0	0	0	10	2
病理組織学的検査									
腸間膜リンパ節	傍皮質のマクロファージ過形成	1	0	7	8	9	10	10	10
	類洞の組織球症	5	7	10	10	10	10	9	8

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（Dunnett 検定）

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査									
副腎	束状帯の過形成	0	0	1	0	0	0	2	5
甲状腺	濾胞活性化	10	6	10	8	10	8	10	10
腺胃	胃底粘膜下組織の好中球浸潤	0	0	0	0	1	0	3	3
	胃底粘膜下組織の浮腫	0	0	0	0	1	0	4	1
	幽門粘膜下組織の浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.2　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387008 - 13 Week Oral Toxicity Study in Rats　　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.2.06

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）、[redacted]日（雌）　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：血漿中乳酸濃度測定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、3 例/群/性）

無毒性量：雌雄とも 100 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	BLQ.	BLQ	1660	1780	3580	5290	7790	9240
	投与 28 日	BLQ	BLQ	1510	1450	3240	5240	9680	10700
	投与 91 日	BLQ	BLQ	1530	1890	3990	4810	8310	9940
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	N.C.	N.C.	8960	8530	25600	27300	73700	62700
	投与 28 日	N.C.	N.C.	10000	9510	24000	32300	78200	83300
	投与 91 日	N.C.	N.C.	9020	9460	27300	32000	81400	85500

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
体重増加量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態									
流涎		0	0	0	0	9	18	18	20
敷材の掻き出し		0	0	0	0	4	12	11	20
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
眼科学的検査		－	－	／	／	／	／	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査									
カリウム（mmol/L）	投与 5 週	4.82	4.73	4.86	4.73	4.99	4.68	5.22###	4.82
	投与 14 週	5.01	4.90	4.78	4.80	4.96	4.77	4.98	5.09

－：特記すべき所見なし
／：データなし
###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査									
無機リン（mmol/L）	投与 5 週	2.41	1.96	2.46	1.82	2.54#	1.86	2.63###	1.87
	投与 14 週	2.21	1.91	2.27	2.11	2.31	2.10	2.08	1.67
グルコース（mmol/L）	投与 5 週	4.5	4.2	4.7	4.3	4.9#	4.3	5.3##	5.0##
	投与 14 週	5.1	4.9	5.9#	5.3	6.3###	5.7#	5.3	4.7
乳酸（mmol/L）	投与 5 週	1.59	1.87	1.50	1.82	1.48	1.71	1.59	1.65
	投与 14 週	0.97	1.62	1.21#	1.57	1.47##	1.75	1.43###	2.19###
ALT（U/L）	投与 5 週	31	28	31	30	31	30	40#	35##
	投与 14 週	38	33	37	32	40	32	72###	50###
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
動物数		M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
最終体重（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
病理組織学的検査									
腸間膜リンパ節	傍皮質のマクロファージ過形成	0	0	0	0	5	0	17	11
甲状腺	濾胞活性化	2	0	3	0	5	2	4	5
副腎	束状帯の肥大	0	0	0	0	0	1	0	4

2.6.7.7.3　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387008 - 26 Week Oral Toxicity Study in Rats plus an 8 Week Recovery Period　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　投与期間：26 週間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 週齢　休薬期間：8 週間　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.2.07

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：血漿中乳酸濃度測定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、3 例/群/性）

無毒性量：雌雄とも 250 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	BLQ	BLQ	1550	1900	2890	3590	6040	6840
	投与 13 週	BLQ	BLQ	1830	1630	3250	3560	5250	8130
	投与 26 週	BLQ	BLQ	1680	1350	4100	3160	6810	9490
鏡像異性体	投与 1 日	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 13 週	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 26 週	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	N.C.	N.C.	8080	8250	22100	20900	47200	48300
	投与 13 週	N.C.	N.C.	16300	8850	29700	16200	58800	68800
	投与 26 週	N.C.	N.C.	11700	8870	32900	23300	54200	65800
鏡像異性体	投与 1 日	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 13 週	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 26 週	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
動物数		M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	4[a]	1[b]	0	0	1[a]	0	1[a]
体重（%）		—	—	—	—	—	—	—	—

N.C.：算出せず
—：特記すべき所見なし
a：採血操作による死亡（投与 87、178 又は 234 日）
b：死亡発見、小脳に髄芽腫あり（投与 144 日）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
体重増加量（%）[a]	投与 2 週	61.6 g	16.5 g	-11	+1	+6	+35	-7	+48**
	投与 3 週	83.5 g	25.3 g	-11	-6	-1	+22	-10	+33*
	投与 4 週	97.7 g	29.6 g	-10	-7	+1	+16	-8	+35**
	投与 5 週	113.2 g	39.8 g	-5	-4	+5	+18	-5	+24*
	投与 6 週	130.2 g	43.1 g	-7	-2	+2	+18	-6	+23*
	投与 7 週	148.0 g	51.0 g	-6	-7	+1	+12	-6	+16
	投与 8 週	156.0 g	55.9 g	-7	-7	+1	+10	-7	+21*
	投与 9 週	166.6 g	58.4 g	-6	-4	0	+11	-7	+21*
	投与 10 週	179.5 g	62.5 g	-6	-4	+1	+8	-7	+20*
	投与 11 週	186.0 g	66.4 g	-5	-6	+1	+7	-7	+19*
	投与 12 週	194.0 g	68.2 g	-5	-4	+2	+8	-7	+18*
	投与 13 週	197.9 g	67.6 g	-6	-2	+1	+10	-8	+16
	投与 14 週	206.4 g	71.5 g	-6	-5	+1	+9	-8	+16

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
摂餌量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態									
流涎		1	0	0	3	4	15	8	20
敷材の掻き出し		0	0	0	0	9	11	12	19
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：9	F：10	M：10	F：10
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査									
ナトリウム（mmol/L）	投与 4 週	147.8	147.6	148.5	147.7	148.4	147.6	148.2	147.6
	投与 13 週	147.2	146.5	148.1	146.0	147.9	145.3	147.7	145.7
	投与 26 週	148.2	148.5	149.5##	148.9	148.7	149.3	148.2	148.9

－：特記すべき所見なし

##：$p < 0.01$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査									
カリウム（mmol/L）	投与 4 週	4.90	4.85	4.97	4.97	5.14	5.12	5.13	5.06
	投与 13 週	5.21	4.55	5.17	4.72	5.09	4.83#	5.12	4.92#
	投与 26 週	5.47	5.05	5.13#	4.81	5.28	4.99	5.30	4.95
カルシウム（mmol/L）	投与 4 週	2.49	2.64	2.46	2.52	2.55#	2.65	2.54	2.69
	投与 13 週	2.68	2.61	2.71	2.62	2.69	2.61	2.73	2.68
	投与 26 週	2.63	2.71	2.80##	2.75	2.74#	2.73	2.75#	2.78
グルコース（mmol/L）	投与 4 週	5.1	4.3	5.1	4.9#	5.7	5.1#	5.9	5.1#
	投与 13 週	6.1	6.1	5.7	6.0	5.6	6.0	6.0	6.7
	投与 26 週	6.5	6.0	6.2	8.0###	6.6	7.7###	7.2	7.6###
クレアチニン（μmol/L）	投与 4 週	25	27	25	28	28##	26	32##	26
	投与 13 週	28	34	26	31#	28	31#	28	31
	投与 26 週	33	40	32	40	34	38	33	37
乳酸（mmol/L）	投与 4 週	1.91	1.87	1.72	1.66	1.70	1.64	1.75	1.64
	投与 13 週	1.27	1.62	1.10	1.37#	1.06	1.29#	1.12	1.37#
	投与 26 週	1.61	1.61	1.61	2.06#	1.54	1.92	1.86	1.80

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査									
ALP（U/L）	投与 4 週	148	73	153	84	155	85	145	89##
	投与 13 週	66	37	70	40	72	38	67	40
	投与 26 週	51	26	56	30	59	28	52	30
ALT（U/L）	投与 4 週	33	27	33	25	33	29	40#	33##
	投与 13 週	31	27	32	29	35#	31#	49###	39###
	投与 26 週	32	46	34	37	40###	39	57###	41
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
動物数		M：10	F：10	M：9	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
最終体重（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%）[a]									
腎臓	絶対重量	3.17 g	1.79 g	-3	+3	-2	+8	-8	+12*
	相対重量	0.61%	0.66%	+2	+6	+2	+11**	+3	+9*

－：特記すべき所見なし。
*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査									
腸間膜リンパ節	傍皮質のマクロファージ過形成	0	0	6[a]	5	5	4	7	10

－：特記すべき所見なし。
a：動物番号 28 の腸間膜リンパ節はスライド上に認められなかったため検査を実施せず、9 例中 6 例の変化である。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
回復性の評価： 評価動物数		M：10	F：7	M：10	F：10	M：10	F：9	M：10	F：9
体重（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
体重増加量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査									
ナトリウム（mmol/L）	回復 8 週	150.9	146.7	152.6##	145.0	152.2	146.5	151.9	145.9
カリウム（mmol/L）	回復 8 週	5.52	4.76	5.48	4.85	5.49	4.98	5.53	4.96
カルシウム（mmol/L）	回復 8 週	2.62	2.56	2.73##	2.53	2.68	2.56	2.71#	2.55
グルコース（mmol/L）	回復 8 週	7.6	6.5	7.4	6.3	8.0	6.7	8.3	7.2
クレアチニン（μmol/L）	回復 8 週	34	36	32	32#	35	33	34	34
乳酸（mmol/L）	回復 8 週	1.93	1.58	1.63	1.58	1.65	1.40	1.59	1.37
ALP（U/L）	回復 8 週	51	26	59	27	61#	25	53	28
ALT（U/L）	回復 8 週	38	43	41	58	42	53	40	51
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		100		250	
動物数		M：10	F：6	M：10	F：10	M：10	F：9	M：10	F：9
最終体重（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量（%）[a]									
腎臓	絶対重量	2.99 g	1.80 g	+5	+4	+3	+12	+3	+4
	相対重量	0.61%	0.69%	+3	+1	-3	+3	+2	-3
胸腺	絶対重量	0.36 g	0.22 g	-22**	-14	-22**	+27	-22*	+9
	相対重量	0.07%	0.08%	-14*	-13	-29**	+25	-14*	+13
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査									
腸間膜リンパ節	傍皮質のマクロファージ過形成	0	0	0	0	1	1	0	1

—：特記すべき所見なし。

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7.4　イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387008 – 4 Week Oral Toxicity Study in Beagle Dogs　　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]

試験開始月齢：9～10 ヵ月齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.2.08

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：反射検査、血漿中インスリン及び乳酸濃度測定

無毒性量：雌雄とも 100 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		100		500	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	BLQ	BLQ	2580	3000	20000	17100	136000	82300
	投与 25 日	BLQ	BLQ	3060	2760	22400	22800	99700 [b]	149000
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	N.C.	N.C.	13300	14300	90100	93600	537000	503000
	投与 25 日	N.C.	N.C.	17500	19400	125000	170000	546000 [b]	718000
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 週	8.7 kg	6.8 kg	+2	+6	0	0	−7	−6

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
b：1 例（動物番号 6137）は嘔吐のため集計から除外

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		100		500	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
体重増加量（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）[a]	投与 1 週	275 g	194 g	−3	+24	−16	−11	−57	−72
一般状態									
嘔吐		0	0	0	0	3	3	3	3
流涎		0	0	0	0	3	1	3	3
縮瞳		0	0	0	0	0	0	3	3
羞明		0	0	0	0	0	0	3	3
下痢		0	0	0	0	1	2	3	3
軟便		0	0	0	0	1	0	3	3
瞬膜突出		0	0	0	0	0	0	3	2
心電図検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血圧測定		—	—	—	—	—	—	—	—
反射検査		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		100		500	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
血液生化学的検査									
クロライド（mmol/L）	投与前 4 週	112.9	112.0	112.3	109.2	113.6	111.9	115.0	113.4
	投与 4 週	111.6	111.8	111.1	110.7	112.0	110.1	111.8	106.4
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量（%）[a]									
肝臓	絶対重量	311 g	284 g	+4	−3	−4	−7	+10	−6
	相対重量	3.62%	3.91%	−1	−5	−6	−7	+10	+4
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.7.5　イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387008: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study with a 6 Week Treatment-Free Period in the Dog

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：13 週間　　被験物質：イメグリミン

試験開始週齢：20～22 週齢　　休薬期間：6 週間　　試験番号：[redacted]

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口投与　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.2.09

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液　　GLP 適用：適

特記事項：血漿中乳酸及びインスリン濃度測定

無毒性量：雌雄とも 100 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		100		500	
動物数		M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	BLQ	BLQ	2500	2390	9990	8530	23000	33300
	投与 13 週	BLQ	BLQ	3420	3200	16600	16100	143000	109000
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	N.C.	N.C.	10700	11800	40000	53000	164000	189000
	投与 13 週	N.C.	N.C.	18500	17000	87900	93600	660000	569000
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 13 週	13.63 kg	12.46 kg	−1	−10	−4	−12	−2	−12

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		100		500	
動物数		M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
体重増加量（%）[a]	投与0～4週	1398.6 g	1582.4 g	−21	−22	−16	−47	−40	−67
	投与0～13週	3399.6 g	3830.6 g	3	−18	−3	−31	−10	−43
摂餌量（%）[a]	投与1週	2761 g/匹/週	2653 g/匹/週	−1	−4	−8	−13	−18	−33
	投与2週	2784 g/匹/週	2728 g/匹/週	−3	−9	−8	−19	−23	−34
	投与3週	2800 g/匹/週	2765 g/匹/週	0	−4	−2	−17	−2	−17
	投与4週	2800 g/匹/週	2768 g/匹/週	−2	−8	−7	−21	−15	−21
	投与5週	2800 g/匹/週	2740 g/匹/週	−2	−7	−13	−32	−20	−23
	投与6週	2800 g/匹/週	2790 g/匹/週	−1	−4	0	−11	−6	−18
	投与7週	2800 g/匹/週	2777 g/匹/週	−3	−2	−3	−22	−13	−20
	投与8週	2800 g/匹/週	2798 g/匹/週	0	−2	−2	−5	−12	−14
	投与9週	2760 g/匹/週	2800 g/匹/週	1	−4	0	−10	−9	−12
	投与10週	2800 g/匹/週	2784 g/匹/週	0	−1	0	−12	−4	−14
	投与11週	2800 g/匹/週	2787 g/匹/週	0	−1	0	−9	−11	−12
	投与12週	2800 g/匹/週	2723 g/匹/週	−1	−1	−1	−11	−15	−25
	投与13週	2800 g/匹/週	2625 g/匹/週	-2	−1	−6	−19	+10	−14

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）			0（対照）		20		100		500	
動物数			M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
一般状態										
軟便			4	2	2	2	3	3	5	5
液状便			2	0	3	1	3	3	5	5
粘液便			2	0	1	1	3	1	5	5
流涎			0	0	0	1	0	0	5	5
嘔吐			1	0	0	1	1	0	5	5
行動抑制			0	0	0	0	2	2	5	5
瞬膜突出			0	0	0	0	0	0	5	4
心電図検査										
心拍数（b/min）	投与 12 週	投与前	128	161	137	136	120	163	116	141
		投与後 2 時間	136	157	151	126	111	144	99	113
眼科学的検査			－	－	－	－	－	－	－	－
血圧測定			－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査			－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査			－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査			－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%）			－	－	－	－	－	－	－	－
剖検			－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		100		500	
動物数		M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
回復性の評価： 評価動物数		M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2
体重（%）[a]	回復 6 週	14.92 kg	12.87 kg					+2	0
体重増加量（%）[a]	回復 1～6 週	0.33 kg	0.13 kg					+179	+915
摂餌量（%）[a]	回復 6 週	2800 g/匹/週	2696 g/匹/週					0	+4
一般状態		－	－					－	－
心電図検査		－	－					－	－
眼科学的検査		－	－					－	－
血液学的検査		－	－					－	－
血液生化学的検査		－	－					－	－
尿検査		－	－					－	－
器官重量（%）		－	－					－	－
剖検		－	－					－	－
病理組織学的検査		－	－					－	－

－：特記すべき所見なし。
／：データなし
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.7.6　イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387008 – 12 Month Oral Toxicity Study with an 8 Week Recovery Period in Beagle Dogs

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：52 週間　　被験物質：イメグリミン

試験開始週齢：10.5～11.5 ヵ月齢　　休薬期間：8 週間　　試験番号：[redacted]

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口投与　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.2.10

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液　　GLP 適用：適

特記事項：反射検査、血漿中インスリン及び乳酸濃度測定

300 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 5248）は、過度の症状発現のため投与 75～79 日（投与 11 及び 12 週）の間は投与を中断した。その後、投与 80 日（投与 12 週）に 150 mg/kg/日を投与し、投与 81 日（投与 12 週）以降、投与期間終了まで 300 mg/kg/日を投与した。

無毒性量：雌雄とも 300 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	BLQ	BLQ	5200	4130	25700	35700	89600	92000
	投与 27 週	BLQ	BLQ	5870	4070	19200	25600	59700	78900
	投与 52 週	BLQ	BLQ	5460	3450	22900	18000	50200	72500
鏡像異性体	投与 1 日	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 27 週	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 52 週	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BLQ：定量下限未満

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	N.C.	N.C.	26200	22600	94300	134000	449000	513000
	投与 27 週	N.C.	N.C.	35500	32300	104000	182000	290000	593000
	投与 52 週	N.C.	N.C.	33000	30000	111000	93400	291000	512000
鏡像異性体	投与 1 日	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 27 週	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 52 週	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
動物数		M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 週	9.3 kg	7.2 kg	−1	0	−2	−4	−2	−4
	投与 11 週	9.9 kg	7.7 kg	−3	+5	0	+3	−4	−3
体重増加量（%）		−	−	−	−	−	−	−	−

N.C.：算出せず

−：特記すべき所見なし。

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5
摂餌量（%）[a]	投与 1 週	0.279 kg	0.218 kg	+2	−9	−20	−28*	−24	−59***
	投与 11 週	0.293 kg	0.257 kg	−1	−9	−5	−5	−1	−27
	投与 39 週	0.271 kg	0.223 kg	+1	−28	0	−16	−3	−3
一般状態									
嘔吐		1	1	1	0	5	5	5	5
流涎		0	0	0	0	3	4	5	5
羞明		0	0	0	0	0	0	3	5
下痢		0	0	0	0	2	2	4	5
軟便		0	0	0	0	2	1	5	5
粘液便		0	0	0	0	4	4	4	5
行動抑制		0	0	0	0	0	0	0	1
瞬膜突出		0	0	0	0	0	0	1	1
心電図検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血圧測定		—	—	—	—	—	—	—	—
反射検査		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。

*：$p < 0.05$、***：$p < 0.001$（Dunnett 検定）

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5
血液学的検査									
赤血球数（/pL）	投与前 3 週	6.79	7.40	6.90	7.02	7.18	6.75	6.80	6.83
	投与 13 週	7.26	7.88	7.50	7.39	7.98	7.33#	7.38	7.31
ヘモグロビン量（g/dL）	投与前 3 週	16.0	17.0	16.1	16.0	16.4	16.1	15.7	16.1
	投与 13 週	16.6	17.7	17.0	16.7	17.6	17.0	16.7	16.6
ヘマトクリット値（%）	投与前 3 週	43.7	46.5	43.8	44.3	45.0	43.9	43.6	43.7
	投与 13 週	46.6	50.0	47.2	47.0	49.4	48.0	46.7	46.7
血液生化学的検査									
ナトリウム（mmol/L）	投与前 3 週	148.1	151.7	148.9	149.6	148.8	149.0	149.1	150.4
	投与 5 週	144.2	148.7	145.7	149.0	142.7	148.6	148.0	158.0#
	投与 13 週	153.5	147.9	151.4	149.8	153.0	150.2	156.1	154.3#
	投与 27 週	149.7	150.5	149.1	152.5	150.3	151.5	153.3	155.8
	投与 52 週	148.0	148.5	148.3	149.6	148.3	149.6	150.8	154.2

－：特記すべき所見なし。

#：$p < 0.05$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5
血液生化学的検査									
クロライド（mmol/L）	投与前 3 週	113.7	115.3	115.2	113.7	114.2	113.1	113.6	113.5
	投与 5 週	109.2	112.0	111.2	110.2	109.6	111.1	112.7#	118.6#
	投与 13 週	112.3	112.1	113.2	111.9	112.1	111.3	113.9	113.0
	投与 27 週	113.5	113.1	114.2	112.1	112.9	111.5	113.8	113.7
	投与 52 週	114.1	114.2	114.3	112.5	112.8	112.9	114.1	114.3
カリウム（mmol/L）	投与前 3 週	4.87	4.59	4.77	4.69	4.64	4.55	4.72	4.55
	投与 5 週	4.45	4.31	4.58	4.36	4.21	4.20	4.34	3.90
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
器官重量（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。

#：$p < 0.05$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
回復性の評価： 評価動物数		M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2
体重（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
体重増加量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量（%）		－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態		－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
反射検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
赤血球数（/pL）	回復 8 週	7.27	7.62	7.25	6.90	7.54	7.03	7.16	6.84
ヘモグロビン量（g/dL）	回復 8 週	17.0	18.0	16.9	16.4	17.8	17.0	17.2	16.3
ヘマトクリット値（%）	回復 8 週	47.3	49.5	46.9	44.9	48.8	46.6	46.9	45.1
血液生化学的検査									
ナトリウム（mmol/L）	回復 8 週	148.8	150.7	147.8	149.1	149.0	152.2	148.4	150.1
クロライド（mmol/L）	回復 8 週	113.6	114.1	114.9	116.6	115.4	113.6	112.0	113.4
カリウム（mmol/L）	回復 8 週	4.43	4.71	4.31	4.89	4.61	4.32	4.49	4.17
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		300	
回復性の評価： 評価動物数	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2	M：2	F：2
器官重量（%）	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。