イムルリオ錠 200mg

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.1.1　主要な試験 2
2.6.4.2　分析法 2
2.6.4.2.1　イムルネストラントの分析方法 2
2.6.4.2.2　放射性標識イムルネストラント 3
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　単回投与薬物動態試験 3
2.6.4.3.1.1　マウスにおける薬物動態 3
2.6.4.3.1.2　ラットにおける薬物動態 4
2.6.4.3.1.3　サルにおける薬物動態 5
2.6.4.3.2　反復投与時のトキシコキネティクス 6
2.6.4.3.2.1　ラットに反復投与時のトキシコキネティクス 6
2.6.4.3.2.2　サルに反復投与時のトキシコキネティクス 11
2.6.4.4　分布 13
2.6.4.4.1　ラットでの組織分布 13
2.6.4.4.2　マウスでのイムルネストラントの脳、肝臓及び脾臓組織分布 14
2.6.4.4.3　タンパク結合 15
2.6.4.5　代謝 15
2.6.4.5.1　In vitro 代謝 15
2.6.4.5.2　In vivo 代謝 16
2.6.4.5.2.1　ラットでの In vivo 代謝 18
2.6.4.5.3　ラット、サル、及びヒトにおける代謝物の相対的曝露量 19
2.6.4.6　排泄 20
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 21
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 21
2.6.4.9　考察及び結論 22
2.6.4.10　図表 22
2.6.4.11　参考文献 22

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

マウス、ラット、又はサルを用いた複数の単回投与試験及び反復投与試験においてイムルネストラントを静脈内又は経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）並びにトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価するとともに、吸収、分布、代謝、及び排泄（absorption, distribution, metabolism and excretion：ADME）を評価した。

イムルネストラントの投与には、大部分の試験でトシル酸塩（LY3484356 tosylate 又は LSN3513322）を使用したが、一部の試験では遊離塩基を使用し、該当する項に記載した。用量及び血漿中濃度は全て遊離塩基当量で記載した。試験結果の概要は以下のとおりである。

- CD-1 マウス及びカニクイザルを用いてイムルネストラントを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 8%～44%の範囲であった。両動物種でのイムルネストラントのクリアランスは肝血流量より低値を示し、低～中等度であった。
- ラット及びサルを用いた反復投与 TK 試験で曝露量は用量増加に伴って増加したが、増加の程度に必ずしも用量比例性は認められなかった。また、両動物種の曝露量に概して性差は見られなかった。試験を通して、ラット及びサルに反復投与しても概ね蓄積は認められなかった。
- マウスを用いた試験でイムルネストラントは血液脳関門を通過した。
- ラットに[^{14}C]イムルネストラントを投与した組織分布試験でイムルネストラント由来放射能は組織に広範に分布した。高い放射能濃度が認められた組織は、消化管、肝臓、及び肺であった。雌雄ラットの眼及びぶどう膜（T_{max} は 24～120 時間）、並びに雄ラットのハーダー腺及び生殖組織（精巣上体、包皮腺、精巣、T_{max} は 24～48 時間）を除くすべての組織で T_{max} は 8 時間以下であった。ぶどう膜を除き、組織中放射能濃度は投与 336 時間後には概して定量限界未満になった。ぶどう膜では投与 672 時間後の試験終了時まで高濃度の放射能が残存していた。組織分布に性差は見られなかった。
- マウス、ラット、イヌ、及びサルでのイムルネストラントの in vitro 血漿タンパク結合率は 99.8%以上であり、イムルネストラントのタンパク結合率は高いことが示された。
- マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト肝細胞を用いた in vitro 代謝試験から、イムルネストラントの主要代謝経路は直接的グルクロン酸抱合及び硫酸抱合であり、副次的に酸化的代謝が寄与していることが示唆された。
- ラットに[^{14}C]イムルネストラントを 30 又は 100 mg/kg の用量で単回経口投与し in vivo 代謝を評価した試験において、血漿、脳組織、糞、及び胆汁検体の分析により、未変化体及び 6 種類の代謝物が同定された。これらの代謝物には、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、及び 4 種類の微量酸化的代謝物が含まれていた。
- ヒト検体の分析でラット及びサルと同じ代謝物が検出されたことから、毒性試験に使用した動物は、ヒトと同じ主要代謝物の曝露を受けたことが示唆された。
- ラットに[^{14}C]イムルネストラントを投与したときの放射能の排泄経路から、主要排泄経路は胆汁又は糞中排泄であることが示された。

2.6.4.1.1　主要な試験

イムルネストラントの主要な試験を表 2.6.4-1 に、各試験の詳細なデータは概要表 2.6.5 又は 2.6.7 に示す。ヒト由来試料を用いた代謝試験並びにタンパク結合等の検討結果については CTD 第 2.7.2.2.1 項に記載する。

表 2.6.4-1.　ADME 試験の概要

試験の種類	動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	報告書番号
吸収				
単回投与 PK 試験	CD-1 マウス	経口	10	MACC18_8387847
		静脈内	1	
単回投与 PK 試験	Sprague Dawley ラット、Long Evans ラット	経口	100	00353512
単回投与 PK 試験	カニクイザル	経口	30	PAAI19_8406400
		静脈内	0.5	
4 週間反復投与 TK 試験	Sprague Dawley ラット	経口	30、100、300	8002568
3 ヵ月間反復投与 TK 試験	Sprague Dawley ラット	経口	10、30、150	8003221
6 ヵ月間反復投与 TK 試験	Sprague Dawley ラット	経口	10、30、60、150	8003353
4 週間反復投与 TK 試験	カニクイザル	経口	30、150、600	8002569
3 ヵ月間反復投与 TK 試験	カニクイザル	経口	15、100、600	8003147
反復投与 TK 試験（ラット遺伝毒性試験のための確認 TK 試験）	Sprague Dawley ラット	経口	500、1000、2000	8451175
反復投与 TK 試験（胚・胎児発生に関する試験）	Sprague Dawley ラット	経口	0.3、3.0、30	9001840
光毒性試験	Long Evans ラット	経口	5、60、1000	20405711
分布				
単回投与分布試験	CD-1 マウス	静脈内	1	MTVE18_8396397
QWBA 試験	Sprague Dawley ラット、Long Evans ラット	経口	100	00353512
タンパク結合試験	CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル	In vitro	NA	LY3484356_fu
代謝				
単回投与 PK 試験	Sprague Dawley ラット	経口	30、100	353512ME
In vivo 代謝試験	Sprague Dawley ラット、カニクイザル	経口(ex vivo)	NA	J2J-MC-JZLA-clinmet
In vitro 代謝及び in vivo 代謝予備試験	Sprague Dawley ラット、カニクイザル	経口	1、10、30、300、1000	LY3484356PrelimMetab
		静脈内	0.5、1	
排泄				
単回投与排泄試験	Sprague Dawley ラット、Long Evans ラット	経口	100	00353512

略号：NA = 該当なし、PK = 薬物動態、TK = トキシコキネティクス

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　イムルネストラントの分析方法

報告書 8404120（4.2.2.1.1）
報告書 8404121（4.2.2.1.2）

GLP を適用して実施したラット又はサルを用いた毒性試験における血漿中イムルネストラント濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometric：LC-MS/MS）法により測定した。内標準物質として重水素標識イ

ムルネストラントを使用した。ラット及びサル血漿のイムルネストラント分析法のバリデーション範囲、精度及び真度、並びに安定性データを

表 2.6.4-2 に示す。開発初期の薬物動態試験での生体試料分析については適格性を確認した LC-MS/MS 法を使用した。分析法の詳細は、各試験の報告書内に記載した。

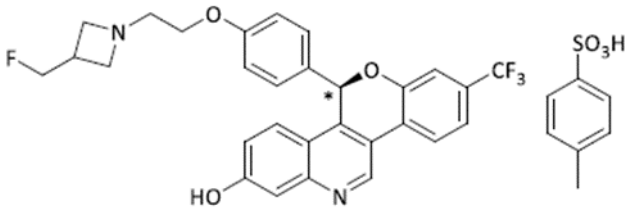
表 2.6.4-2.　イムルネストラントの分析法バリデーション

報告書番号 分析法の種類	対象となる試験	定量対象物質	バリデーション範囲 (ng/mL)	精度 (%RSD)	真度 (%RE)	安定性データ
ラット血漿						
8404120 LC-MS/MS	00353512 8002568 8003221 8003353 8451175 9001840 20405711	イムルネストラント	1.00～1000	1.5～6.9	-5.6～-1.3	氷浴上で 24 時間 -10°C～-30°C 並びに-60°C～-80°C で凍結融解 5 回 -10°C～-30°C 並びに-60°C～-80°C で 187 日
サル血漿						
8404121 LC-MS/MS	8002569 8003147	イムルネストラント	1.00～1000	1.6～7.0	-6.6～-1.6	氷浴上で 24 時間 -10°C～-30°C 並びに-60°C～-80°C で凍結融解 5 回 -10°C～-30°C 並びに-60°C～-80°C で 182 日

略号：LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析

2.6.4.2.2　放射性標識イムルネストラント

ラットを用いたマスバランス試験及び代謝試験では、[^{14}C]イムルネストラント（トシル酸塩）を用いた。放射化学的純度は 99.9%以上であった。[^{14}C]イムルネストラントの標識位置を図 2.6.4-1 に示す。



*：[^{14}C] 標識位置

図 2.6.4-1.　[^{14}C]イムルネストラントの構造

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与薬物動態試験

マウス、ラット、及びサルを用いて単回投与試験を実施し、イムルネストラントの吸収及び PK を評価した。特に記載のない場合、動物への投与はイムルネストラントトシル酸塩を用いた。

2.6.4.3.1.1　マウスにおける薬物動態

報告書 MACC18_8387847（4.2.2.2.1）、概要表 2.6.5.3-2

非絶食の雄 CD-1 マウスを用いてイムルネストラント（遊離塩基）を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの PK パラメータ及び経口投与時のバイオア

ベイラビリティを評価した。血液検体は乾燥血液スポット（dried blood spot：DBS）カードを用いて採取し、採取時点は以下のとおりとした。

- 静脈内投与：投与 0.08、0.25、0.75、2、4、8、24、48、72、及び 96 時間後
- 経口投与：投与 0.25、0.5、0.75、2、4、8、24、48、72、及び 96 時間後

イムルネストラントの血中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。マウスにイムルネストラントを投与したときの PK パラメータの要約を表 2.6.4-3 に示し、詳細を概要表 2.6.5.3-2 に示す。

表 2.6.4-3. 雄 CD-1 マウスにイムルネストラントを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血中 PK パラメータ（平均値 ± SD）

投与経路：	静脈内	経口
用量 (mg/kg)：	1	10
パラメータ N：	3	4
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	5150 ± 316	24000 ± 2630
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	5220 ± 264	24900 ± 3550
CL (mL/min/kg)	3.19 ± 0.162	NC
$T_{1/2}$ (hr)	20.5 ± 0.839	22.2 ± 8.84
バイオアベイラビリティ (%)	NC	44.2 ± 4.83

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血中濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血中濃度 - 時間曲線下面積、CL = クリアランス、N = 動物数、NC = 算出せず、SD = 標準偏差、$T_{1/2}$ = 消失半減期

2.6.4.3.1.2 ラットにおける薬物動態

報告書 00353512（4.2.2.3.2）、概要表 2.6.5.3-1

雌雄の Sprague Dawley ラットを用いてイムルネストラントの PK を評価した。ラット（雌雄各 3 例/時点）に[^{14}C]イムルネストラントを 100 mg/kg（150 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、及び 120 時間後に血液検体を採取した。血漿及び全血中の放射能濃度は液体シンチレーション計数（liquid scintillation counting：LSC）法により測定し、血漿中のイムルネストラント濃度は LC-MS/MS 法により測定した。イムルネストラントは、投与 0.25～120 時間後の血漿中で定量でき、投与 0.25～48 時間後の血漿中から[^{14}C]イムルネストラント関連放射能が定量された。全血及び血漿中放射能、並びに血漿中イムルネストラントの PK パラメータを表 2.6.4-4 及び概要表 2.6.5.3-1 に示す。ラット血漿中イムルネストラントの AUC はラット血漿中総放射能 AUC の約 66%～77%を占めていた。イムルネストラントの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）は総放射能曝露量に比べて低く、血中代謝物の存在が示唆された。また、$AUC_{0\text{-}t}$ に基づく全血／血漿中放射能曝露量比は 1 を超えていたことから、全血から血漿を除去した後の血液細胞画分に放射能が残存していることが示された。血漿中放射能及び血漿中イムルネストラント曝露量に明白な性差は認められなかった。

表 2.6.4-4.　ラットに[14C]イムルネストラントを単回経口投与したときのイムルネストラント及び放射能の PK パラメータ

		全血中放射能		血漿中放射能		血漿中イムルネストラント	
パラメータ	性：	雄	雌	雄	雌	雄	雌
AUC_{0-t} (ng eq•hr/g 又は ng•hr/mL)[a]		53500	47700	48700	35100	32500	27100
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hr/g 又は ng•hr/mL)		54900	48500	49600	41000	32600	27200
C_{max} (ng eq/g 又は ng/mL)		3120	2550	3530	2450	1890	1520
T_{max} (hr)		2	4	2	4	2	4
$T_{1/2}$ (hr)		20.1	15.3	7.36[b]	8.17[b]	20.7	15.2

略号：AUC_{0-t} = 0 時間から t までの濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、$T_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高濃度到達時間

[a]　AUC_{0-t} に関して、血漿中放射能の場合は t = 24 時間（雌）又は t = 48 時間（雄）、全血中放射能（雌）の場合は t ＝96 時間、全血中放射能（雄）及び血漿中イムルネストラントの場合は t = 120 時間である。

[b]　消失相が確定されていないため、計算値は注意して解釈する必要がある。

データは各時点 3 例から求めた Composite PK パラメータを示す。

2.6.4.3.1.3　サルにおける薬物動態

報告書 PAAI19_8406400（4.2.2.2.2）、概要表 2.6.5.3-3

クロスオーバー試験デザインを用いて、雌雄の絶食カニクイザル（雌雄各 2 例）にイムルネストラント（遊離塩基又はトシル酸塩）を 0.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの PK パラメータ及び経口投与時のバイオアベイラビリティを評価した。各投与の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。血液検体の採取時点は以下のとおりとした。

- 静脈内投与：投与 0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、及び 72 時間後
- 経口投与：投与 0（投与前）、0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、及び 72 時間後

イムルネストラントの血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。イムルネストラントトシル酸塩を投与したときの血漿中 PK パラメータの要約を表 2.6.4-5 に、イムルネストラント遊離塩基及びトシル酸塩を投与したときの血漿中 PK パラメータの詳細を概要表 2.6.5.3-3 に示す。

単回静脈内投与したときの PK パラメータ

イムルネストラントの血漿クリアランス平均値は肝血流量より低値を示した。消失半減期（half-life：$T_{1/2}$）は平均で約 8 時間であった。

単回経口投与したときの PK パラメータ

イムルネストラントは緩徐に吸収され、最高濃度到達時間（time to reach maximum concentration：T_{max}）は平均で 8 時間であった。経口投与時のバイオアベイラビリティは低かった。

表 2.6.4-5. 雌雄サルにイムルネストラントトシル酸塩を 0.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの PK パラメータ （平均値 ± SD）

	投与経路：	静脈内	経口
	用量 (mg/kg)：	0.5	30
パラメータ	N：	4[a]	4[a]
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)		354 ± 31.8	1800 ± 378
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)		354 ± 31.8	1820 ± 376
CL (mL/min/kg)		23.7 ± 2.23	NA
$T_{1/2}$（hr）		8.33 ± 1.33	10.6 ± 1.51
バイオアベイラビリティ(%)		NA	8.41 ± 1.35

略号：$AUC_{0\text{-}72hr}$ = 0 時間から 72 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積、CL = クリアランス、N = 動物数、NA = 該当なし、SD = 標準偏差、$T_{1/2}$ = 消失半減期
[a] 雌雄各 2 例。

2.6.4.3.2 反復投与時のトキシコキネティクス

ラット及びサルを用いて反復投与毒性試験を実施し、イムルネストラントの TK を評価した。動物への投与はイムルネストラントトシル酸塩を用いた。雌雄別の TK パラメータはそれぞれの概要表に記載した。

2.6.4.3.2.1 ラットに反復投与時のトキシコキネティクス

報告書 8002568（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7-1
報告書 8003221（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7-2
報告書 8003353（4.2.3.2.4）、概要表 2.6.7.7-3
報告書 9001840（4.2.3.5.2.1）、概要表 2.6.7.13-1
報告書 8451175（4.2.3.3.2.3）、概要表 2.6.7.9-3
報告書 20405711（4.2.3.7.7.4）

ラット 4 週間試験

雌雄のラット（雌雄各 3 例/時点）にイムルネストラントを 30、100、及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回反復投与した試験で、1 及び 28 日目にイムルネストラントの TK を評価した（8002568 試験）。血液検体の採取時点は以下のとおりとし、イムルネストラントの血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。

- 1 日目：投与 0.5、1、2、4、8、及び 24 時間後
- 28 日目：投与 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、120、及び 144 時間後

TK パラメータの要約は表 2.6.4-6 に、雌雄別を含む詳細は概要表 2.6.7.7-1 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、T_{max} は概して 4 又は 8 時間であった。

全身曝露量

1 日目の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、用量増加に伴い用量比は下回って増加した。28 日目の全身曝露量については、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量に比例して増加したが、$AUC_{0\text{-}144hr}$ では用量比を上回って増加した。

性差

1 及び 28 日目の曝露量に明白で一貫した性差は認められなかった。

蓄積比

1 日目と比較して 28 日目に顕著な蓄積は認められなかったが（2 倍未満）、例外として 300 mg/kg 群の雄の AUC に基づく蓄積比は 2.59 であった。

表 2.6.4-6. 雌雄ラットにイムルネストラントを 28 日間 1 日 1 回経口投与したときの Composite TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	**30**	**100**	**300**
1 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	11300 ± 758	30800 ± 1610	52000 ± 3370
C_{max} (ng/mL)	752 ± 127	1900 ± 506	2540 ± 897
T_{max} (hr)	4	4	24
28 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	13600 ± 735	38300 ± 3000	101000 ± 5330
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng•hr/mL)	18000 ± 969	53300 ± 3890	267000 ± 33700
C_{max} (ng/mL)	926 ± 145	2180 ± 697	4850 ± 2080
T_{max} (hr)	4	8	4

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}144hr}$ = 0 時間から 144 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（28 日目のみ）、C_{max} = 最高濃度、T_{max} = 最高濃度到達時間

[a] パラメータは雌雄各 3 例/時点から推定したが、例外として、300 mg/kg 群雄の 28 日目の投与 48 及び 120 時間後は 2 例/時点から推定した。要約した曝露量パラメータ（1 及び 28 日目の C_{max} 値は平均値± 標準偏差、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 値及び $AUC_{0\text{-}144hr}$ 値は± 標準誤差）を示す。

ラット 3 ヵ月間試験

雌雄の Sprague Dawley ラット（雌雄各 3 例/時点）にイムルネストラントを 10、30、及び 150 mg/kg の用量で 3 ヵ月間（91 日間）1 日 1 回強制経口投与し、TK を評価した（8003221 試験）。血液検体の採取時点は以下のとおりとし、イムルネストラントの血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。

- 1 日目：投与 0.5、1、2、4、8、12、及び 24 時間後
- 91 日目：投与 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、及び 144 時間後

TK パラメータの要約は表 2.6.4-7 に、雌雄別を含む詳細は概要表 2.6.7.7-2 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、1 日目の T_{max} は 2～12 時間であり、91 日目は 4～12 時間であった。

全身曝露量

雌雄ラットでの 1 及び 91 日目の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、10 mg/kg から 150 mg/kg の用量増加に伴い、概して用量比は下回って増加した。

性差

全用量を通して、1 及び 91 日目の全身曝露量は雌雄で類似していた（差が 2 倍未満）。

蓄積比

1 日目と比較して 91 日目に顕著な蓄積は見られず、蓄積比は雄で 1.73～1.87、雌で 1.22～1.52 であった。

表 2.6.4-7. 雌雄ラットにイムルネストラントを 3 ヵ月間 1 日 1 回経口投与したときの Composite TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	**10**	**30**	**150**
1 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	4440 ± 206	14800 ± 766	50300 ± 2660
C_{max} (ng/mL)	303 ± 64.7	1160 ± 260	3160 ± 557
T_{max} (hr)	4	4	12
91 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	7350	22700	80700
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng•hr/mL)	9900 ± 366	32900 ± 2380	152000 ± 9540
C_{max} (ng/mL)	411 ± 84.9	1320 ± 320	4440 ± 840
T_{max} (hr)	8	4	12

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}144hr}$ = 0 時間から 144 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（91 日目のみ）、C_{max} = 最高濃度、N = 動物数、T_{max} = 最高濃度到達時間

[a] パラメータは雌雄各 3 例/時点から推定した。要約した曝露量パラメータ（C_{max} 値は平均値± 標準偏差、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 値及び $AUC_{0\text{-}144hr}$ 値は± 標準誤差）を示す。

ラット 6 ヵ月間試験

雌雄の Sprague Dawley ラット（雌雄各 2 又は 3 例/時点）にイムルネストラントを 10、30、60、及び 150 mg/kg の用量で 6 ヵ月間（182 日間）1 日 1 回強制経口投与し、TK を評価した（8003353 試験）。血液検体の採取時点は以下のとおりとし、イムルネストラントの血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。

- 1 日目：投与 0.5、1、2、4、8、12、及び 24 時間後
- 182 日目：投与 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、及び 144 時間後

TK パラメータの要約は表 2.6.4-8 に、雌雄別を含む詳細は概要表 2.6.7.7-3 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、1 及び 182 日目の T_{max} は 4 又は 8 時間であった。

全身曝露量

雌雄ラットでの 1 及び 182 日目の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、10 mg/kg から 150 mg/kg の用量増加に伴い、概して用量比は下回って増加した。

性差

全用量を通して、1 及び 182 日目の全身曝露量は雌雄で類似していた（差が 2 倍未満）。

蓄積比

1 日目と比較して 182 日目に軽度の蓄積が認められ、蓄積比は 1.95～2.42 の範囲であった。

表 2.6.4-8.　雌雄ラットにイムルネストラントを 6 ヵ月間 1 日 1 回経口投与したときの Composite TK パラメータ

	用量 (mg/kg)			
パラメータ [a]	**10**	**30**	**60**	**150**
1 日目				
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	3950 ± 204	10100 ± 417	21700 ± 1990	35200 ± 2370
C_{max} (ng/mL)	264 ± 107	653 ± 139	1630 ± 1430	1890 ± 363
T_{max} (hr)	4	8	4	8
182 日目				
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	9570 ± 476	23900 ± 1290	42400 ± 2630	72200 ± 6200
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng•hr/mL)	13200 ± 681	36000 ± 2280	65900 ± 3740	140000 ± 14400
C_{max} (ng/mL)	606 ± 120	1430 ± 374	2420 ± 1230	4240 ± 1220
T_{max} (hr)	4	8	4	8

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}144hr}$ = 0 時間から 144 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（182 日目のみ）、C_{max} = 最高濃度、T_{max} = 最高濃度到達時間

[a]　パラメータは雌雄各 2 又は 3 例/時点から推定した。要約した曝露量パラメータ（C_{max} 値は平均値± 標準偏差、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 値及び $AUC_{0\text{-}144hr}$ 値は± 標準誤差）を示す。

妊娠ラットにおける TK

拡充型胚・胎児発生に関する予備試験では、妊娠ラットにイムルネストラントを 0.3、3、又は 30 mg/kg の用量で妊娠 6 日から妊娠 17 日まで 1 日 1 回経口投与し、胚・胎児発生に対する影響を評価した（9001840 試験）。血液検体の採取時点は以下のとおりとし、イムルネストラントの血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。

- 妊娠 6 日：投与 0.5、1、2、4、8、及び 24 時間後
- 妊娠 17 日：投与 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、及び 24 時間後

TK パラメータの要約は表 2.6.4-9 に、詳細は概要表 2.6.7.13-1 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、妊娠 6 及び 17 日の T_{max} 値は 8 時間であった。

全身曝露量

妊娠 6 及び 17 日の全身曝露量は、0.3 mg/kg から 30 mg/kg の用量増加に比例して増加した。

蓄積比

妊娠 6 日に比べて妊娠 17 日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は高値を示したが、3 mg/kg 群で蓄積比が 2.23 であったことを除いて、概して顕著な蓄積は認められなかった（2 倍未満）。

表 2.6.4-9. 雌ラットにイムルネストラントを妊娠 6 日から妊娠 17 日まで 1 日 1 回経口投与したときの Composite TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	0.3	3	30
妊娠 6 日			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	96.3 ± 3.76	977 ± 47.3	11000 ± 345
C_{max} (ng/mL)	6.42 ± 0.520	66.9 ± 8.12	709 ± 61.9
T_{max} (hr)	8	8	8
妊娠 17 日			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	180 ± 16.7	2180 ± 222	15600 ± 977
C_{max} (ng/mL)	9.25 ± 1.95	116 ± 41.4	902 ± 187
T_{max} (hr)	8	8	8

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、T_{max} = 最高濃度到達時間
[a] パラメータは各時点 4 例から推定したが、例外として、0.3 mg/kg 群の妊娠 6 日の投与 0.5 及び 4 時間後、並びに妊娠 17 日の投与 0.5、2、及び 4 時間後は 3 例から推定した。要約した曝露量パラメータ（C_{max} 値は平均値± 標準偏差、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は± 標準誤差）を示す。

ラット遺伝毒性試験のための確認 TK 試験

雌雄のラットを用いた GLP 非適用の反復投与試験においてイムルネストラントの TK を評価した（8451175 試験）。ラット（雌雄各 2 又は 3 例）にはイムルネストラントを 500、1000、及び 2000 mg/kg の用量で 2 日間、1 日 1 回投与した。初回投与の 4、8、及び 24 時間後並びに 2 回目投与の 4、8、及び 24 時間後に血液検体を採取し、イムルネストラントの血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。TK パラメータの要約を表 2.6.4-10 に、雌雄別を含む詳細を概要表 2.6.7.9-3 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、1 日目の T_{max} は 8～24 時間、2 日目は 4～24 時間であった。

全身曝露量

1 及び 2 日目の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、全用量を通して類似していた（差が 2 倍未満）。

性差

全用量を通して、1 及び 2 日目の全身曝露量は雌雄で類似していた（差が 2 倍未満）。

蓄積比

1 日目と比較して 2 日目に顕著な蓄積は認められず、蓄積比は 1.03～1.65 の範囲であった。

表 2.6.4-10. 雌雄ラットにイムルネストラントを 2 日間 1 日 1 回経口投与したときの TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	500	1000	2000
1 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	73600 ± 14600	71600 ± 8240	80300 ± 12100
C_{max} (ng/mL)	4940 ± 897	4300 ± 581	5050 ± 1150
T_{max} (hr)	24.0 ± 0.00	24.0 ± 0.00	21.3 ± 6.53
2 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	118000 ± 21400	118000 ± 9450	114000 ± 26200
C_{max} (ng/mL)	5550 ± 1070	5420 ± 447	5150 ± 1230
T_{max} (hr)	12.8 ± 10.4	12.7 ± 8.91	18.7 ± 8.26

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、T_{max} = 最高濃度到達時間
[a] パラメータは雌雄各 3 例/時点から推定したが、例外として、500 mg/kg 群雌の 1 及び 2 日目は 2 例から推定した。要約した曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 値及び C_{max} 値は平均値± 標準偏差）を示す。

ラット光毒性試験

雌 Long Evans ラットを用いた GLP 適用反復投与試験において、イムルネストラントの TK を評価した（20405711 試験）。ラット（各 3 例/群）にはイムルネストラントを 5、60、又は 1000 mg/kg の用量で 4 日間 1 日 1 回投与した。4 日目の投与 2、4、及び 8 時間後に血液検体を採取し、イムルネストラントの血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。TK パラメータの詳細を表 2.6.4-11 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収された。4 日目の T_{max} 値は、5 及び 60 mg/kg 群では 2 時間、1000 mg/kg 群では 4 時間であった。

全身曝露量

4 日目の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8hr}$）は、5～1000 mg/kg の用量で、用量の増加に伴い用量比は下回って増加した。

表 2.6.4-11. 雌 Long Evans ラットにイムルネストラントを 4 日間 1 日 1 回経口投与したときの TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	5	60	1000
4 日目			
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng•hr/mL)	901 ± 156	9620 ± 697	37600 ± 4950
C_{max} (ng/mL)	151 ± 20.1	1540 ± 177	5100 ± 667
T_{max} [b] (hr)	2.00 (2.00 – 2.00)	2.00 (2.00 – 2.00)	4.00 (2.00 – 4.00)

略号：$AUC_{0\text{-}8hr}$ = 0 時間から 8 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、T_{max} = 最高濃度到達時間
[a] パラメータは 1 群 3 例から推定した。要約した曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}8hr}$ 及び C_{max} は、平均値± 標準偏差）を示す。
[b] 中央値（最小値-最大値）

2.6.4.3.2.2 サルに反復投与時のトキシコキネティクス

報告書 8002569（4.2.3.2.6）、概要表 2.6.7.7-4
報告書 8003147（4.2.3.2.7）、概要表 2.6.7.7-5

サル 4 週間試験

雌雄のカニクイザル（雌雄各 3 例）にイムルネストラントを 30、150、及び 600 mg/kg の用量で 4 週間（28 日間）1 日 1 回強制経口投与し、TK を評価した（8002569 試験）。血液検体の採取時点は以下のとおりとし、イムルネストラントの血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。

- 1 日目：投与 0.5、1、2、4、8、12、及び 24 時間後
- 28 日目：投与 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、12、及び 24 時間後

TK パラメータの要約は表 2.6.4-12 に、雌雄別を含む詳細は概要表 2.6.7.7-4 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、1 日目の T_{max} は 4～12 時間、28 日目は 0～8 時間であった。なお、28 日目の T_{max} 0 時間は、27 日目投与の 24 時間後に相当する。

全身曝露量

1 及び 28 日目の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、検討した用量範囲を通して、用量増加に伴い用量比は下回って増加した。

性差

1 及び 28 日目の曝露量に明白で一貫した性差は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 個別値は概して雌雄で重なっていた。

蓄積比

全用量群の雌並びに 150 及び 600 mg/kg 群の雄では、1 日目と比較して 28 日目に顕著な蓄積は概して認められなかった（2 倍未満）。30 mg/kg 群の雄には、1 日目と比較して 28 日目に曝露量の増加が認められ、蓄積比は 2.27 であった。

表 2.6.4-12. 雌雄サルにイムルネストラントを 4 週間 1 日 1 回経口投与したときの TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	**30 (N=6)**	**150 (N=6)**	**600 (N=5) [b]**
1 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	1810 ± 707	5260 ± 1970	11900 ± 2010
C_{max} (ng/mL)	112 ± 50.6	349 ± 131	725 ± 115
T_{max} (hr)	5.33 ± 2.07	6.67 ± 2.07	8.67 ± 1.63
28 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	2750 ± 1110	6480 ± 2060	12700 ± 1480
C_{max} (ng/mL)	181 ± 88.9	407 ± 150	893 ± 183
T_{max} (hr)	3.33 ± 1.03	4.33 ± 1.97	1.20 ± 1.79

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、N = 動物数、T_{max} = 最高濃度到達時間

[a] パラメータは雌雄各 3 例から推定した。平均値 ± 標準偏差として示す。

[b] 28 日目の投与過誤により雄動物番号 4003 を群の要約から除外したため、28 日目の動物数は雌雄合計で 5 例である。

サル 3 ヵ月間試験

雌雄のカニクイザルにイムルネストラントを 15、100、及び 600 mg/kg の用量で 3 ヵ月間 1 日 1 回強制経口投与した（8003147 試験）。血液検体（雌雄各 4 例）の採取時点は以下のとおりとし、イムルネストラントの血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。

- 1 日目：投与 0.5、1、2、4、8、12、及び 24 時間後
- 105 日目：投与 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、12、及び 24 時間後

TK パラメータの要約は表 2.6.4-13 に、雌雄別を含む詳細は概要表 2.6.7.7-5 に示す。

吸収

イムルネストラントは緩徐に吸収され、検討した用量範囲を通して、1 日目の T_{max} は 2～24 時間、105 日目は 0～12 時間であった。なお、105 日目の T_{max} 0 時間は、104 日目の投与の 24 時間後に相当する。

全身曝露量

雌雄ともに、全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、検討した用量範囲を通して、用量増加に伴い用量比は下回って増加した。

性差

1 及び 105 日目の曝露量に明白な性差は認められなかった（差が 2 倍未満）。

蓄積比

概して 1 日目と比較して 105 日目の曝露量は増加し、蓄積比の個別値にばらつきが認められた。用量全体を通して、雌雄での蓄積比は 1.79～3.43 の範囲であった。

表 2.6.4-13. 雌雄サルにイムルネストラントを 3 ヵ月間 1 日 1 回経口投与したときの TK パラメータ

	用量 (mg/kg)		
パラメータ [a]	**15 (N=8)**	**100 (N=8[b])**	**600 (N=8)**
1 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	1070 ± 391	3420 ± 2030	12800 ± 8910
C_{max} (ng/mL)	68.4 ± 32.6	191 ± 97.9	759 ± 491
T_{max} (hr)	3.75 ± 2.71	5.75 ± 4.33	11.0 ± 8.94
105 日目			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	1800 ± 488	6840 ± 2590	25800 ± 14200
C_{max} (ng/mL)	117 ± 33.4	389 ± 148	1400 ± 782
T_{max} (hr)	2.75 ± 2.49	5.14 ± 1.95	6.50 ± 5.10

略号：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、N = 動物数、T_{max} = 最高濃度到達時間

a パラメータは雌雄各 4 例から推定した。平均値 ± 標準偏差として示す。

b 1 日目のみ。105 日目は雄 1 例を除外した。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットでの組織分布

報告書 00353512（4.2.2.3.2）、概要表 2.6.5.5-1

雌雄有色ラット（Long Evans）に[^{14}C]イムルネストラントを 100 mg/kg（200 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー（quantitative whole-body autoradiographic：QWBA）法を用いて、イムルネストラント由来放射能の組織分布を評価した。定量下限（lower limit of quantitation：LLOQ）は 1739 ng eq/g であった。イムルネストラントは広範に分布し、高い放射能濃度が認められた組織は、消化管、肝臓、及び肺であった（概要表 2.6.5.5-1）。

吸収

以下を除き、T_{max} はすべての組織で 8 時間以下であった。

- 眼及びぶどう膜：雄 24 時間、雌 120 時間
- ハーダー腺：雄 24 時間
- 雄の生殖組織：精巣上体 24 時間、包皮腺 48 時間、精巣 24 時間

有色組織

ぶどう膜での C_{max} は雄で 256000 ng eq/g、雌で 217000 ng eq/g であり、投与 672 時間後の試験終了時まで高濃度の放射能が残存していた。

中枢神経系組織

中枢神経系（central nervous system：CNS）では、脳及び脊髄に低濃度の[^{14}C]イムルネストラント由来放射能（14700 ng eq/g 以下）が認められた。脳での C_{max} は雄で 12700 ng eq/g、雌で 13600 ng eq/g であった。脊髄での C_{max} は雄で 10300 ng eq/g、雌で 13600 ng eq/g であった。雌雄ともに、放射能濃度は投与 48 時間後までに定量限界未満（below the quantitation limit：BQL）になった。

雄性生殖組織

精巣に低濃度の[^{14}C]イムルネストラント由来放射能（14700 ng eq/g 以下）が認められ、C_{max} は 12400 ng eq/g であった。放射能濃度は投与 120 時間後までに BQL になった。

雌性生殖組織

雌性生殖系での C_{max} は、卵巣で 129000 ng eq/g、子宮で 54900 ng eq/g であった。[^{14}C]イムルネストラント由来放射能濃度は卵巣では投与 72 時間後までに、子宮では投与 120 時間後までに BQL になった。

全血／血漿中濃度比

全血／血漿中濃度比は、雄で 1.10、雌で 1.36 であった。

2.6.4.4.2　マウスでのイムルネストラントの脳、肝臓及び脾臓組織分布

報告書 MTVE18_8396397（4.2.2.3.1）、概要表 2.6.5.5-2

非絶食下の雄 CD-1 マウス（3 例/時点）にイムルネストラント（遊離塩基）を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、脳、肝臓、及び脾臓への分布を検討した。投与 0.5 及び 2 時間後に血液（血

漿）及び組織（脳、肝臓、及び脾臓）を採取し、血漿及び組織中のイムルネストラント濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。非結合型イムルネストラントの血漿中濃度に対する組織中濃度（脳、肝臓、及び脾臓）の比（Kp_{uu}）を要約して表 2.6.4-14 に、血漿又は組織中の平均濃度は概要表 2.6.5.5-2 に示す。

表 2.6.4-14. 雄マウスに 1 mg/kg のイムルネストラントを単回静脈内投与したときの組織／血漿中濃度比（Kp_{uu}）

時間 (hr)	生体試料：	脳／血漿	肝臓／血漿	脾臓／血漿
0.5		0.117 ± 0.035	2.967 ± 1.1044	1.28 ± 0.5393
2		0.209 ± 0.068	3.333 ± 0.679	1.749 ± 0.3925

略号：Kp_{uu} = 組織中非結合型濃度／血漿中非結合型濃度
データは平均値±標準偏差で示す（N=3）。

この結果から、イムルネストラントは血液脳関門を通過するものの、能動的排出メカニズムが存在する可能性があることが示唆された。

2.6.4.4.3 タンパク結合

報告書 LY3484356_fu（5.3.2.1）、概要表 2.6.5.6-1

イムルネストラントの in vitro でのマウス、ラット、イヌ、及びサル血漿中タンパク結合率は平衡透析法を用いて評価した。血漿 100 µL（N=3/検体）にイムルネストラントを 1 µM の濃度となるように添加した。検討した動物種を通してイムルネストラントの血漿タンパク結合率は平均で 99.83%～99.93%の範囲であった（表 2.6.4-15）。平衡透析法でのイムルネストラントの平均回収率は、検討したすべて動物種の血漿検体で 93%以上であった。

表 2.6.4-15. イムルネストラントの血漿タンパク結合率

動物種	結合率 (%)	平均回収率 (%)
マウス	99.83 ± 0.04	93.1
ラット[a]	99.90[b]	106.6
イヌ[a]	99.93 ± 0.04	97.9
サル[a]	99.92 ± 0.03	100

略号：N = 繰り返し回数
[a] 再現性不良。
[b] 標準偏差は算出せず（N=2）。
データは平均値±標準偏差を示す（N=2 又は 3）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro 代謝

報告書 LY3484356PrelimMetab（5.3.2.2）、概要表 2.6.5.10-1

マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて、イムルネストラントの in vitro 代謝を評価した。ヒト試料で同定された代謝物の詳細については CTD 第 2.7.2.2.1.2 項に示す。各動物種について in vitro で特定された代謝物を概要表 2.6.5.10-1 に示す。

ミクロソーム

肝ミクロソームとともにイムルネストラントを 2 μM の濃度で、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：NADPH）存在下においてインキュベートしたときの代謝回転は低く、検討した動物種全体を通して生成された酸化的代謝物は微量であった。ウリジン二リン酸グルクロン酸（uridine diphosphate glucuronic acid：UDPGA）存在下では、検討したすべての動物種で主要代謝物としてグルクロン酸抱合体（M1）が特定された。

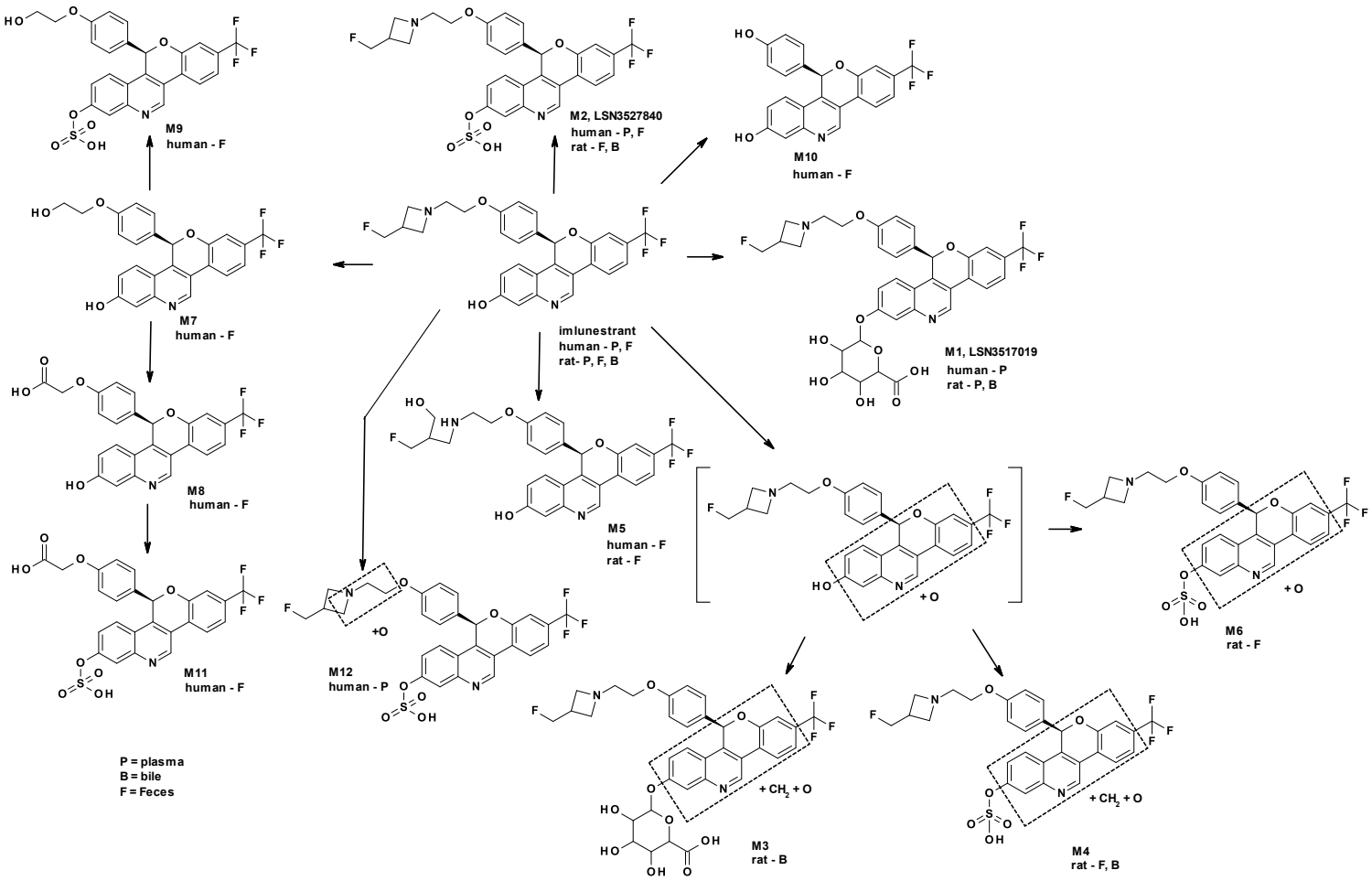
肝細胞

マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト肝細胞とともにイムルネストラントを 2 μM の濃度でインキュベートしたとき、主要代謝物として硫酸抱合体（M2）及びグルクロン酸抱合体（M1）が特定された。

以上の結果から、in vitro での動物及びヒトの主要生体内変換経路はグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であることが示された。ヒトで認められた in vitro 代謝物はすべて毒性試験に用いた動物種（ラット、サル、又は両方）でも認められた。

2.6.4.5.2　In vivo 代謝

雌雄ラットに[^{14}C]イムルネストラントを経口投与し、イムルネストラントの in vivo 代謝について検討した（報告書 353512ME）。また、ラット及びサルを用いた 4 週間毒性試験由来試料、並びに J2J-MC-JZLA 試験由来ヒト試料を使用し、ヒトで同定された代謝物について、ラット及びサルにおける相対的曝露量を評価した（報告書 J2J-MC-JZLA clinmet）。ラット及びヒトでのイムルネストラントの推定主要代謝経路を図 2.6.4-2 に示す。



P = 血漿、B = 胆汁、F = 糞、human = ヒト、rat = ラット、imlunestrant = イムルネストラント

図 2.6.4-2.　ラット及びヒトでのイムルネストラントの推定代謝経路

2.6.4.5.2.1 ラットでの In vivo 代謝

報告書 353512ME（4.2.2.4.1）、概要表 2.6.5.9-1

雌雄 Sprague Dawley ラット（無処置）及び雄の胆管カニュレーション処置（bile duct-cannulated：BDC）ラットに[^{14}C]イムルネストラントを単回経口投与し、血漿、脳組織、糞、及び胆汁試料の放射能プロファイリング並びにイムルネストラント及び代謝物の定量を行った。代謝物は精密な質量分析（LC-MS 及び LC-MS/MS）法を用いて同定し、イムルネストラントのグルクロン酸抱合体（M1）及び硫酸抱合体（M2）は、既知の標準品と比較した。同定された代謝物の投与量に対する割合を概要表 2.6.5.9-1 に示す。

ラット血漿中代謝物プロファイリング

[^{14}C]イムルネストラントを 100 mg/kg の用量で経口投与した無処置ラットから血漿を採取し、雌雄別に血漿検体をプールし（雌雄各 3 例/時点）、投与後 2 時間及び 12 時間のプール血漿試料、並びにハミルトンプール法(Hamilton et al. 1981; Hop et al. 1998)を用いた投与 0～24 時間の AUC プール血漿試料を調製した。放射能プロファイルにより、これらの検体からイムルネストラント（未変化体）及び 1 種類の代謝物（M1）が同定された。代謝物 M1 はイムルネストラントのフェノール部位への直接的グルクロン酸抱合体であり、標準品を用いてその構造を確認した。

雄ラットの血漿検体プロファイリングでは、

- 血漿中総放射能に占める未変化体の割合は 81.9%～94.6%であった。
- 血漿中総放射能に占める代謝物 M1 の割合は 5.4%～18.1%であった。

雌ラットの血漿検体プロファイリングでは、

- 血漿中総放射能に占める未変化体の割合は 81.1%～96.8%であった。
- 血漿中総放射能に占める代謝物 M1 の割合は 3.2%～18.9%であった。

雌雄の血漿検体放射能プロファイルは同様であり、雌雄のいずれにおいても

- 未変化体が血漿中の主成分であった。
- M1 が血漿中の主要代謝物であった。

これ以外に血漿中総放射能の 1%以上を占める代謝物は認められなかった。

ラット排泄物中代謝物プロファイリング

以下のラットから排泄物を採取した。

- [^{14}C]イムルネストラントを 30 mg/kg の用量で経口投与した無処置ラット
- [^{14}C]イムルネストラントを 100 mg/kg の用量で経口投与した BDC ラット

雌雄の無処置ラット由来の糞検体

雌雄各 4 例から採取した投与 0～72 時間後の糞検体を雌雄別にプールした。糞検体の放射能プロファイルから、イムルネストラント及び 4 種類の代謝物を同定及び定量した。代謝物の排泄率は雌雄でわずかに差が認められ、イムルネストラントの排泄率（対投与放射能%）は雄で 86%、雌で 95%であった。

糞検体の放射能プロファイリングにより、以下の代謝物が定量された。

- 雄で 4 種類の代謝物（M2、M4、M5、M6）

- 雌で 1 種類の代謝物（M5）

雌雄の無処置ラット由来の糞中代謝物に関して、

- 雄での M2 の排泄率（対投与放射能%）は 9.4%であった。
- M4、M5、及び M6 の排泄率（対投与放射能%）はいずれも 1.5%未満であった。

M2 はイムルネストラントの硫酸抱合体であり、標準品によりその構造を確認した。M4 はモノオキシメチル化硫酸抱合体、M5 は H_2O 付加体（中間体アルデヒドからアルコールへの還元を伴うアゼチジン環の酸化的開環体であることが示唆される）、M6 はイムルネストラントのモノオキシ硫酸抱合体である。

雄 BDC ラット由来の糞検体

雄 4 例から採取した投与 0～48 時間後の糞検体をプールした。糞検体の放射能プロファイリングから、イムルネストラント及び 1 種類の代謝物を同定及び定量した。イムルネストラント及び代謝物 M5 の排泄率（対投与放射能%）はそれぞれ 47.8%及び 0.2%であった。

雄 BDC ラット由来の胆汁検体

雄 4 例から採取した投与 0～48 時間後の胆汁検体をプールした。胆汁検体の放射能プロファイリングから、微量のイムルネストラント（投与放射能の 0.5%）及び 4 種類の代謝物が明らかになった。胆汁中に認められた代謝物は以下のとおり。

- イムルネストラントのグルクロン酸抱合体（M1、投与量の 43%）
- イムルネストラントの硫酸抱合体（M2、投与量の 5%）
- モノオキシメチル化グルクロン酸抱合体（M3、投与量の 1%）
- モノオキシメチル化硫酸抱合体（M4、投与量の 1%）

雄 BDC ラットの胆汁中には M1 が存在するが、雄無処置ラットの糞中には M1 が存在しなかったことから、糞中に排泄される前に、M1 は消化管内で加水分解されてイムルネストラントに戻ることが示唆された。このことは、雄 BDC ラットの胆汁中には投与量の 43%に相当する M1 が認められたものの、糞中には M1 が認められなかったことからも裏付けられた。M1 と同様に、モノオキシメチル化グルクロン酸抱合体である M3 も雄 BDC ラットの胆汁中のみで認められ、雄無処置ラット及び雄 BDC ラットの糞中には認められなかった。

雌雄の無処置ラット由来の脳組織中代謝物プロファイリング

[^{14}C]イムルネストラントを 100 mg/kg の用量で経口投与した雌雄の無処置ラット由来の脳組織検体を、雌雄別に各 3 例からプールし、1 時間、8 時間、及び $AUC_{0\text{-}8hr}$ プール検体を調製した。雌雄共にラット脳組織抽出物から検出された放射性成分はイムルネストラントのみであった。

2.6.4.5.3　ラット、サル、及びヒトにおける代謝物の相対的曝露量

報告書 J2J-MC-JZLA clinmet（5.3.2.2）、概要表 2.6.5.9-2

ヒト血漿中代謝物プロファイリング

イムルネストラントを 200 mg/日の用量で 28 日間 1 日 1 回経口投与した患者由来のヒト血漿試料を使用し、ハミルトンプール法を用いて、1 及び 15 日目の投与 0～24 時間の AUC プール血漿

試料を調製した（J2J-MC-JZLA 試験からの血漿試料）。同じ被験者由来の 1 及び 15 日目の投与後 4 時間のプール血漿試料も調製した。ヒト血漿中のイムルネストラント及び代謝物は精密な質量分析（LC-MS 及び LC-MS/MS）法を用いて同定した。

ヒト血漿の初期プロファイリングから、イムルネストラント及び 2 種類の代謝物（M1 及び M2）が検出された。1 及び 15 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ プール試料と投与後 4 時間のプール試料の血漿プロファイルは類似しており、グルクロン酸抱合体（M1）及びイムルネストラントが主要成分であった。

相対的曝露量比（動物／ヒト）

ヒト代謝物が特定されたため、臨床試験及び毒性試験において採取した血漿試料中の代謝物（M1 及び M2）の相対的曝露量比を算出した。臨床試験（J2J-MC-JZLA 試験）から得られた 15 日目のハミルトンプール法による $AUC_{0\text{-}24hr}$ プール血漿中の代謝物濃度と、雄又は雌の Sprague Dawley ラット（300 mg/kg/日）及びカニクイザル（600 mg/kg/日）の 4 週間反復投与毒性試験（8002568 試験及び 8002569 試験）における 28 日目のハミルトンプール法による $AUC_{0\text{-}24hr}$ プール血漿中の代謝物濃度とを比較した。動物種間での検体マトリックスの差を最小限にするため、ヒト試料にはラット又はサル対照血漿（雌雄混合）、ラット及びサル試料にはヒト対照血漿（男女混合）を 1：1 の比率で混合しマトリックス間の補正を行った(Ma et al. 2010; Gao et al. 2010)。混合生体試料の分析には LC-MS 法を用いた。内標準物質として安定放射性同位体標識イムルネストラントを使用し、各試料中の内標準物質に対する定量対象物質のピーク面積比をもとに、動物とヒトの間での相対的曝露量比を算出した。

ラットでは硫酸抱合体（M2）の相対的曝露量比に性差が認められたが、その他の相対的曝露量比はラット及びサルの雌雄で類似していた（表 2.6.4-16）。代謝物 M1 の相対的曝露量比は雌雄ラット及びサルで 2 倍以上、代謝物 M2 の相対的曝露量比は雌雄サルのみで 2 倍以上であった。以上、毒性試験での定常状態における血漿中代謝物の相対的曝露量比から、ラットでは代謝物 M1、サルでは代謝物 M1 及び M2 について十分な曝露量比が得られた。

表 2.6.4-16. ラット又はサル血漿中代謝物のヒト血漿中代謝物に対する相対的曝露量比

	曝露量比（動物／ヒト）			
代謝物	雄ラット	雌ラット	雄サル	雌サル
M1	5.40	4.82	3.01	4.20
M2	0.95	0.03	3.58	2.62

2.6.4.6 排泄

報告書 00353512（4.2.2.3.2）、概要表 2.6.5.13-1

無処置ラット及び BDC ラットを用いて[^{14}C]イムルネストラント由来放射能の排泄経路を評価した。雌雄の無処置ラット（雌雄各 4 例）に[^{14}C]イムルネストラントを 30 mg/kg（150 µCi/kg）の用量で単回経口投与した。また、雄 BDC ラット（4 例）に[^{14}C]イムルネストラントを 100 mg/kg（150 µCi/kg）の用量で単回経口投与した。ラット 4 週間反復投与試験における単回及び反復経口投与後の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、30～100 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加したことから、30 及び 100 mg/kg 両用量での消失経路は一貫していると考えられた。

検体採取及び分析

検体採取時点は表 2.6.4-17 に示した。尿及び胆汁（BDC ラットのみ）は氷浴上で採取した。尿及び糞の最終採取後、エタノール：1%リン酸三ナトリウム水溶液（1：1）でケージを洗浄し、ケージをスポンジで拭き取り、分析に供した。検体中の総放射能量は LSC 法により測定した。

表 2.6.4-17.　ラットに[^{14}C]イムルネストラントを投与した後の検体採取時点

生体試料	無処置ラット	BDC ラット
尿	投与 0～6、6～12、及び 12～24 時間後、並びにその後 24 時間ごと投与 120 時間後まで	
胆汁	NA	投与 0～6、6～12、及び 12～24 時間後、並びにその後 24 時間ごと投与 120 時間後まで
糞	投与 0～24 時間後、及びその後 24 時間ごと投与 120 時間後まで	

略号：BDC = 胆管カニュレーション処置、NA = 該当なし

排泄データを表 2.6.4-18 及び概要表 2.6.5.13-1 に示す。

雌雄の無処置ラットでの回収率

無処置ラットでの投与 120 時間後までの総放射能回収率は、雌雄共に平均 102%以上であり類似していた。[^{14}C]イムルネストラントの主要排泄経路は糞中排泄であり、尿中排泄率は 1%未満であった。

雄 BDC ラットでの回収率

BDC ラットでの投与 120 時間後までの総回収率は平均で 104.0%であった。投与した放射能は主に糞及び胆汁中に排泄され、尿中排泄率は極わずかであった。胆汁中及び尿中排泄率の合計から、経口投与量の少なくとも 52%が吸収されたことが示された。

表 2.6.4-18.　無処置ラット及び BDC ラットに[^{14}C]イムルネストラントを単回経口投与した後の放射能回収率（%）

動物種 投与量 N 生体試料	無処置雄ラット 30 mg/kg 4	無処置雌ラット 30 mg/kg 4	BDC 雄ラット 100 mg/kg 4
尿	0.25 ± 0.05	0.28 ± 0.19	0.23 ± 0.12
糞	101.7 ± 3.35	97.3 ± 7.50	50.3 ± 10.9
胆汁	NA	NA	52.7 ± 8.60
その他 [a]	0.60	4.61	0.59
合計	102.5 ± 3.22	102.1 ± 4.26	104.00 ± 2.64

略号：BDC = 胆管カニュレーション処置、N = 動物数、NA = 該当なし
[a]　ケージすすぎ液、ケージ洗浄液、及びケージ拭き取りスポンジ
データは平均値±標準偏差を示す。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

動物を用いた薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

疾患モデルを用いた非臨床 PK 試験は実施しなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

単回投与及び反復投与試験でマウス、ラット、及びサルにイムルネストラントを静脈内及び経口投与し、イムルネストラントの PK 及び TK を評価するとともに、ADME 特性を評価した。すべての動物種でイムルネストラントは緩徐に吸収された。ラットに最長 6 ヵ月間、サルに最長 3 ヵ月間にわたりイムルネストラントを反復投与したとき、全身曝露量は概ね用量増加に伴って増加したが、増加の程度に必ずしも用量比例性は認められなかった。試験間の相互解析から、両動物種にイムルネストラントを反復投与しても動物種及び用量全体を通して蓄積に一貫性は認められず、概ね蓄積しないことが示された。また、妊娠ラットでも同様の傾向が認められた。概して曝露量に性差は認められなかった。

マウス、ラット、イヌ、及びサルでのイムルネストラントの血漿タンパク結合率は高かった（99.8%以上）。マウスにおいてイムルネストラントは血液脳関門を通過することが明らかになった。ラットに投与したイムルネストラントは組織に広範に分布した。イムルネストラントはメラニン含有組織に高濃度で分布した。光毒性については、CTD 第 2.6.6.8 項で考察する。

マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒト肝細胞を用いた in vitro 代謝試験から、イムルネストラントの主要代謝経路はフェノール部位での直接的グルクロン酸抱合及び硫酸抱合であり、副次的に酸化的代謝が寄与していることが示唆され、非臨床試験動物種に投与したイムルネストラントは主に代謝により消失することが示唆された。

ラット（無処置及び BDC）に[^{14}C]イムルネストラントを単回経口投与したときの in vivo 代謝試験において、血漿、脳組織、糞、又は胆汁検体中から未変化体及び 6 種類の代謝物（グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、及び 4 種類の酸化的代謝物）が同定された。雄 BDC ラットの胆汁中にグルクロン酸抱合体が存在し、無処置雄ラットの糞中にはグルクロン酸抱合体が存在しなかったことから、糞中に排泄される前に、グルクロン酸抱合体は消化管内で加水分解されてイムルネストラントに戻ることが示唆された。ヒト血漿中主要代謝物が毒性試験動物種であるラット及びサルのいずれにおいても確認され、毒性試験の定常状態における血漿中代謝物の曝露量はヒトにおける代謝物曝露量をカバーしていたことから、代謝物の安全性が毒性試験において適切に評価されたことが裏付けられた。

ラットを用いて[^{14}C]イムルネストラント由来放射能の排泄経路を評価した結果、主要排泄経路は胆汁又は糞中を介する経路（50%以上）であることが示された。投与した放射能は完全に回収され、雌雄の無処置ラットで総放射能回収率は類似していた。BDC ラットでの胆汁及び尿中排泄率の合計から、経口投与量の少なくとも 52%が吸収されたことが示された。

以上より、毒性試験で用いた動物種であるラット及びサルでのイムルネストラントの非臨床薬物動態特性について、適切な評価が行われたと考える。

2.6.4.10　図表

図表は適切な項に提示する。

2.6.4.11　参考文献

Gao H, Deng S, Obach RS. A Simple Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method to Determine Relative Plasma Exposures of Drug Metabolites across Species for Metabolite Safety Assessments. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38:2147.

Hamilton R, Garnett WR, and Kline BJ. Determination of Mean Valproic Acid Serum Level by Assay of a Single Pooled Sample. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 29(3):408.

Hop CECA, Wang Z, Chen Q, and Kwei G. Plasma Pooling Methods to Increase Throughput for In Vivo Pharmacokinetic Screening. *J Pharm Sciences.* 1998; 87(7):901.

Ma S, Li Z, Lee K, Chowdhury KS. Determination of Exposure Multiples of Human Metabolites for MIST Assessment in Preclinical Safety Species without Using Reference Standards or Radiolabeled Compounds. *Chem Res Tox.* 2010; 23:1871.

イムルリオ錠 200mg

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2. Analytical Methods and Validation Reports 3
2.6.5.3. Absorption after Single-Dose Administration 4
2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses 8
2.6.5.5. Organ Distribution 9
2.6.5.6. Plasma Protein Binding 18
2.6.5.7. Studies in Pregnant or Nursing Animals 19
2.6.5.8. Other Distribution Studies 19
2.6.5.9. Metabolism In Vivo 20
2.6.5.10. Metabolism In Vitro 23
2.6.5.11. Proposed Metabolic Pathways for Rat and Human 24
2.6.5.12. Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 25
2.6.5.13. Excretion 25
2.6.5.14. Drug-Drug Interactions 26
2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies 26

2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary

Note: Imlunestrant may also be referred to as LY3484356 or LY3484356 tosylate in the tables and study reports.

2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview

Table 2.6.5.1–1. Overview of Pharmacokinetics Studies

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	CTD Section
Absorption					
Single-dose pharmacokinetics	mice	IV, Oral	[redacted]a [redacted] USA	MACC18_8387847	4.2.2.2.1
Single-dose pharmacokinetics	rats	Oral	[redacted] USA	00353512	4.2.2.3.2
Single-dose pharmacokinetics	monkeys	IV, Oral	[redacted]a [redacted] USA	PAAI19_8406400	4.2.2.2.2
Distribution					
Brain, liver, and spleen distribution	mice	IV	[redacted]a [redacted] USA	MTVE18_8396397	4.2.2.3.1
QWBA	rats	Oral	[redacted] USA	00353512	4.2.2.3.2
Plasma protein binding	mouse, rat, dog, monkey, human	NA	[redacted] USA	LY3484356_fu	5.3.2.1.1

(continued)

Table 2.6.5.1–1. Overview of Pharmacokinetics Studies (Concluded)

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	CTD Section
Metabolism					
In vivo metabolism, ^{14}C in plasma	rats	Oral	[redacted] USA	353512ME	4.2.2.4.1
In vivo metabolism	rats, monkeys, humans	Oral	[redacted] USA	J2J-MC-JZLA clinmet	5.3.2.2.2
In vitro and in vivo metabolism	mice, rats, dogs, monkeys, humans	IV, Oral	[redacted] USA	LY3484356PrelimMetab	5.3.2.2.1
Excretion					
Single-dose excretion	rats	Oral	[redacted] USA	00353512	4.2.2.3.2
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Not applicable					
Other Studies					
Not applicable					

Abbreviations: ID = identification; IV = intravenous; NA = not applicable; QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

[a] Formerly known as [redacted]

2.6.5.2. Analytical Methods and Validation Reports

See Section 2.6.4 (Pharmacokinetics Written Summary).

2.6.5.3. Absorption after Single-Dose Administration

Table 2.6.5.3–1. Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Rat Following Administration of Imlunestrant

Document ID:	00353512					
Study Title:	A Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism and Elimination Study of [^{14}C]LY3484356 following a Single Oral (Gavage) Administration of [^{14}C]LY3484356 Tosylate to Male and Female Sprague Dawley and Long Evans Rats					
Species / Strain:	Rat / Sprague Dawley					
Sex / Number of animals:	Male and female / 3/sex/time point					
Feeding condition:	Fasted					
Vehicle/Formulation:	1% Hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in purified water					
Salt Form:	Tosylate					
Isomeric/Racemic mixture (if applicable):	NA					
Radionuclide:	^{14}C					
Sample:	Blood, Plasma					
Assay:	LSC and LC-MS/MS / 8404120					
Dose:	100 mg/kg / 150 µCi/kg					
Route:	Oral					
	Composite Pharmacokinetics					
	Male			Female		
	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	Plasma	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	Plasma
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng equiv•hr/g or ng•hr/mL)	53500[a]	48700	32500[a]	47700[b]	35100[c]	27100[a]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng equiv•hr/g or ng•hr/mL)	54900	49600	32600	48500	41000	27200
C_{max} (ng equiv/g or ng/mL)	3120	3530	1890	2550	2450	1520
T_{max} (hr)	2	2	2	4	4	4
$T_{1/2}$ (hr)	20.1	7.36[d]	20.7	15.3	8.17[d]	15.2
Blood:Plasma	1.10	NA	NA	1.36	NA	NA

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}48hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 48 hours postdose; $AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 96 hours postdose; $AUC_{0\text{-}120hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 120 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\infty}$= area under the concentration curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; equiv = equivalents; LSC = liquid scintillation counting; NA = not applicable; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time of C_{max}.

[a] $AUC_{0\text{-}120hr}$.

[b] $AUC_{0\text{-}96hr}$.

[c] $AUC_{0\text{-}24hr}$.

[d] Calculated values but should be interpreted with caution due to an undefined elimination phase.

Table 2.6.5.3–2. Absorption After a Single-Dose in Mice

Study Title: Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of LY3484356 in Mice
Sample: K_2EDTA dried blood
Document ID: MACC18_8387847
Analyte: Imlunestrant
Species / Strain: Mouse / CD-1
Vehicle / Formulation:
IV: 20% captisol (w/v) in 25 mM sodium phosphate ($NaPO_4$) buffer, pH 2
Oral gavage: 1% hydroxyethylcellulose (w/v) / 0.25% polysorbate 80 (v/v) / 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in purified water (probe sonicate)
Salt Form: NA
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA
Sex / Number of animals: Male / 4 / group / time point
Route: IV, Oral
Feeding condition: Fed
Dose: IV 1 mg/kg Oral 10 mg/kg
Assay: LC-MS/MS

Mean ± SD PK parameters

	IV[a]	Oral
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	5150 ± 316	24000 ± 2630
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	5220 ± 264	24900 ± 3550
C_{max} (ng/mL)	NC	1010 ± 61.4
CL (mL/min/kg)	3.19 ± 0.162	NC
C_0 (ng/mL)	600 ± 102	NC
T_{max} (hr)	NC	3.50 ± 1.00
$T_{1/2}$ (hr)	20.5 ± 0.839	22.2 ± 8.84
Vd_{ss} (L/kg)	3.89 ± 0.583	NC
Bioavailability (%)	NC	44.2 ± 4.83

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 96 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the concentration curve from time 0 to infinity; C_0 = concentration extrapolated to time 0 hour; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; N = number of animals; NA = not applicable; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time of C_{max}; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state.

a N=3.

Table 2.6.5.3–3. Absorption After a Single-Dose in Monkeys

Study Title: Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of LY3484356 in Monkeys

Sample: Plasma　　Document ID: PAAI19_8406400

Analyte: Imlunestrant

Species / Strain: Monkey / Cynomolgus

Vehicle / Formulation:
IV: 20% Captisol (w/v) in 25 mM sodium phosphate ($NaPO_4$) buffer, pH 2
PO: 500 mM Phosphate Buffer, pH2
Salt Form: Tosylate
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA

Sex / Number of animals:
Male and Female / 2/sex/group/time point

Route: IV / Oral Gavage

Feeding condition: Fasted

Dose: IV: 0.5 mg/kg　　Oral: 30 mg/kg
Assay: LC-MS/MS

Mean ± SD PK parameters for free base administration

	IV	Oral
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)	529 ± 193	4710 ± 2250
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	529 ± 193	4820 ± 2330
C_{max} (ng/mL)	NA	175 ± 53.0
CL (mL/min/kg)	17.3 ± 5.75	NA
C_0 (ng/mL)	122 ±37.2	NA
T_{max} (hr)	NA	8.00 ± 3.27
$T_{1/2}$ (hr)	7.53 ± 0.554	12.2 ± 2.87
Vd_{ss} (L/kg)	8.85 ± 1.80	NA
Bioavailability (%)	NA	14.9 ± 3.75

(continued)

Table 2.6.5.3–3. Absorption After a Single-Dose in Monkeys (Concluded)

Mean ± SD PK parameters for tosylate administration

	IV	Oral
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)	354 ± 31.8	1800 ± 378
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	354 ± 31.8	1820 ± 376
C_{max} (ng/mL)	NA	68.3 ± 15.4
CL (mL/min/kg)	23.7 ± 2.23	NA
C_0 (ng/mL)	68.2 ± 54.3	NA
T_{max} (hr)	NA	8.00 ± 3.27
$T_{1/2}$ (hr)	8.33 ± 1.33	10.6 ± 1.51
Vd_{ss} (L/kg)	12.1 ± 1.16	NA
Bioavailability (%)	NA	8.41 ± 1.35

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}72hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 72 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the concentration curve from time 0 to infinity; C_0 = concentration extrapolated to time 0 hour; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time of C_{max}; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state.

2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses

See Section 2.6.7 (Toxicology Tabulated Summary).

2.6.5.5. Organ Distribution

Table 2.6.5.5–1. Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats

Study title: A Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism and Elimination Study of [^{14}C]LY3484356 following a Single Oral (Gavage) Administration of [^{14}C]LY3484356 Tosylate to Male and Female Sprague Dawley and Long Evans Rats (PK/Excretion/QWBA Section)

Species/Strain: Rat / Long Evans
Sex/Number of animals: Male and Female / 1/sex /time point
Feeding condition: Fasted
Vehicle / Formulation: 1% Hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% Polysorbate 80 (w/v), 0.05% Antifoam 1510-US (v/v) in purified water

Radionuclide: ^{14}C
Specific activity: 55.5 µCi/mg
Sampling time: 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 120, 168, 336, 504, 672 hours postdose
Dose: 100 mg/kg

Document ID: 00353512

Salt Form: Tosylate
Route: Oral Gavage

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA
Assay / Method: QWBA/LSC

	PK Parameters				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng equiv•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng equiv•hr/g)	C_{max} (ng equiv/g)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Males					
Adrenal gland	3620000	3680000	230000	4	11.2
Bone (femur)	356000	NC	23600	8	NC
Bone marrow (femur)	1950000	1980000	85800	4	11.3
Brain medulla	221000	NC	12600	8	NC
Brain (whole)	217000	NC	12700	8	NC
Cecum (contents)	22800000	22800000	1320000	1	13.2
Cecum (wall)	6270000	6360000	425000	8	7.10
Cerebellum	193000	NC	11400	8	NC
Cerebrum	209000	NC	12200	8	NC
Epididymis	981000	NR	18800	24	NR
Eye (lens)	NC	NC	NC	NC	NC
Eye (whole)	22800000	NR	51000	48	NR
Fat (brown)	1180000	1210000	74200	2	8.88
Fat (yellow)	140000	170000	12500	2	9.45

(continued)

Table 2.6.5.5-1.　Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Continued)

	PK Parameters				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng equiv•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng equiv•hr/g)	C_{max} (ng equiv/g)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Males					
Harderian gland	23600000	24200000	167000	24	112
Kidney	1870000	1920000	104000	2	9.62
Kidney (cortex)	2070000	2130000	115000	2	9.73
Kidney (medulla)	1480000	1520000	75900	2	9.66
Large intestine (contents)	37100000	37200000	1320000	1	14.3
Large intestine (wall)	4670000	NR	246000	2	NR
Liver	3660000	3780000	260000	2	13.7
Lung	8400000	8490000	381000	4	10.1
Lymph nodes (cervical)	1770000	1800000	91000	4	8.35
Muscle (femoral)	660000	NR	50400	4	NR
Myocardium	1360000	1380000	69800	2	8.99
Pancreas	3090000	3190000	149000	4	13.6
Pituitary gland	3290000	3390000	134000	4	14.4
Plasma	34800	42900	3620	2	9.6
Preputial gland	6620000	NR	128000	48	NR
Prostate	876000	963000	45400	4	14.5
Salivary gland	1920000	1960000	95400	4	8.92
Seminal vesicle	146000	166000	17300	2	7.29
Skin (non-pigmented)	371000	NC	22100	8	NC
Skin (pigmented)	378000	NR	25500	4	NR
Small intestine (contents)	12500000	12600000	1320000	1	9.28
Small intestine (wall)	4320000	4350000	447000	2	6.57
Spinal cord	192000	NC	10300	8	NC
Spleen	3910000	3960000	166000	4	16.8
Stomach (contents)	7140000	7280000	1320000	1	3.94
Stomach (wall)	944000	1010000	105000	4	5.58
Testes	677000	NR	12400	24	NR

(continued)

Table 2.6.5.5-1. Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Continued)

	PK Parameters				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng equiv•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng equiv•hr/g)	C_{max} (ng equiv/g)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Males					
Thymus	1590000	1690000	65300	8	11.3
Thyroid gland	3180000	3260000	170000	8	8.61
Urinary bladder	231000	266000	23300	4	7.51
Urine	19200	NC	8090	4	NC
Uveal tract	75900000	NR	256000	24	NR
Whole blood	44400	46200	2810	2	10.5
Females					
Adrenal gland	4100000	4170000	264000	8	7.83
Bone (femur)	315000	331000	26100	4	5.34
Bone marrow (femur)	1360000	1430000	92000	4	10.3
Brain medulla	222000	NC	14700	8	NC
Brain (whole)	210000	NC	13600	8	NC
Cecum (contents)	25800000	26000000	1320000	2	10.4
Cecum (wall)	2100000	2120000	366000	4	6.25
Cerebellum	190000	212000	12200	4	7.27
Cerebrum	206000	NC	13700	8	NC
Eye (lens)	NC	NC	NC	NC	NC
Eye (whole)	20900000	NR	45600	120	NR
Fat (brown)	1140000	1160000	146000	2	7.46
Fat (yellow)	73800	NC	12600	4	NC
Harderian gland	15900000	16300000	122000	8	98.4
Kidney	1890000	1920000	156000	4	7.54
Kidney (cortex)	2110000	2140000	180000	4	7.48
Kidney (medulla)	1690000	1720000	157000	4	7.45
Large intestine (contents)	29400000	29400000	1320000	2	12.3
Large intestine (wall)	1790000	1810000	126000	4	7.23
Liver	3320000	3380000	351000	2	7.62

(continued)

Table 2.6.5.5-1. Organ Distribution: Single Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Continued)

	PK Parameters				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng equiv•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng equiv•hr/g)	C_{max} (ng equiv/g)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Females					
Lung	8900000	8940000	604000	4	9.0
Lymph nodes (cervicle)	1700000	1740000	111000	4	8.05
Muscle (femoral)	601000	629000	43800	4	5.30
Myocardium	1480000	1500000	115000	2	7.41
Ovaries	2040000	2090000	129000	8	8.13
Pancreas	3270000	3300000	186000	4	10.7
Pituitary gland	2260000	2420000	171000	4	10.8
Plasma	30700	32000	4020	2	5.14
Salivary gland	1760000	1800000	127000	4	8.09
Skin (non-pigmented)	556000	NC	40000	8	NC
Skin (pigmented)	436000	456000	35200	4	5.21
Small intestine (contents)	11900000	12000000	1320000	1	7.82
Small intestine (wall)	2050000	2090000	343000	1	7.42
Spinal cord	150000	NR	13600	4	NR
Spleen	3740000	NR	199000	4	NR
Stomach (contents)	6234200	6330000	1320000	2	1.21
Stomach (wall)	663000	682000	45900	4	4.66
Thymus	1430000	1500000	72500	8	9.96
Thyroid gland	1310000	1350000	87800	4	9.01
Urinary bladder	173000	NC	35200	8	NC
Urine	185000	NC	67400	8	NC
Uterus	867000	1020000	54900	4	26.6
Uveal tract	104000000	NR	217000	120	NR
Whole blood	32500	34000	2780	2	9.31

(continued)

Table 2.6.5.5-1. Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Continued)

	Concentrations (ng equiv/g)											
Tissues/organs	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr	336 hr	504 hr	672 hr
Males												
Adrenal gland	80931	140321	230495[a]	139065[a]	51055[a]	7409[a]	3862[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Bone marrow (femur)	24698	66723	85755[a]	73472[a]	35830[a]	3859[a]	1786[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Bone (femur)	4614	19752	23145	23554	2042	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Brain (whole)	2021	5072	11195	12655	5934	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Cecum (contents)	AQL[a]	AQL[a]	AQL[a]	720143[a]	286814[a]	74414[a]	19833[a]	3260[a]	BQL	NC	NC	NC
Cecum (wall)	18052	18284	205929	425370[a]	62805[a]	8200[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Cerebellum	1785	4902	10702	11405	4765	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Cerebrum	BQL	4182	10522	12155	6159	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Epididymis	1815	6473	7139	14123	18843[a]	11680[a]	12478[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Eye (lens)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Eye (whole)	2799	7943	16215	49054	50109	51041[a]	39008[a]	37324[a]	26898[a]	35713[a]	35270[a]	24061[a]
Fat (brown)	23838	74156[a]	56627[a]	53607[a]	15829[a]	1958[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Fat (yellow)	5212	12532[a]	8119[a]	7373[a]	2216[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Harderian gland	5851	23687	56578	119063	167480	131638	58722	126328	1895	30751[a]	10857[a]	3860[a]
Kidney	47780	104222[a]	84553[a]	81691[a]	27465[a]	3687[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Kidney (cortex)	53448	114757[a]	97699[a]	91596[a]	29234[a]	4364[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Kidney (medulla)	38763	75947[a]	60654[a]	63917[a]	23785[a]	2664[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Large intestine (contents)	AQL[a]	AQL[a]	AQL[a]	1120030[a]	683324[a]	153200[a]	32875[a]	5438[a]	BQL	NC	NC	NC
Large intestine (wall)	88899	245573[a]	153436[a]	33556[a]	153530[a]	11723[a]	5505[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Liver	229055	260047[a]	142263[a]	150947[a]	31936[a]	16134[a]	6365[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Lung	70346	164563	381032[a]	335948[a]	165870[a]	8053[a]	5896[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Lymph node (cervical)	13385	37148	91044[a]	74442[a]	32899[a]	2340[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Medulla	1765	4355	12522	12609	6185	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Muscle (femoral)	15582	48989	50402[a]	31368[a]	13292[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Myocardium	40417	69801[a]	61485[a]	61919[a]	19140[a]	2061[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Pancreas	37535	125398	148534[a]	115696[a]	47250[a]	10800[a]	5109[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Pituitary gland	20306	67858	133921[a]	112410[a]	56752[a]	18595[a]	4882[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Preputial gland	8049	35764	78536	81190	96612[a]	127643[a]	4721[a]	3194[a]	8052[a]	BQL	NC	NC
Prostate	6387	21839	45371[a]	22523[a]	21228[a]	4209[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Salivary gland	20708	58584	95362[a]	84493[a]	31850[a]	3248[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC

(continued)

Table 2.6.5.5-1. Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Continued)

	Concentrations (ng equiv/g)											
Tissues/organs	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr	336 hr	504 hr	672 hr
Males												
Seminal vesicle	4155	17275[a]	11733[a]	6585[a]	1903[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Skin (pigmented)	5642	16366	25463[a]	21639[a]	6883[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Skin (unpigmented)	4928	14647	21050	22110	7420	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Small intestine (contents)	AQL[a]	AQL[a]	1040371[a]	218580[a]	176925[a]	11215[a]	8858[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Small intestine (wall)	294742	447198[a]	445108[a]	127789[a]	34919[a]	3323[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Spinal cord	2039	4130	6208	10287	7754	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Spleen	68672	153468	165772[a]	157699[a]	55478[a]	9757[a]	4088[a]	1924[a]	BQL	NC	NC	NC
Stomach (contents)	AQL[a]	AQL[a]	769539[a]	134062[a]	24679[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Stomach (wall)	10568	78033	104857[a]	43962[a]	7720[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Testes	BQL	2769	6769	9007	12397[a]	9748[a]	6753[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Thymus	7200	21431	50199	65275[a]	34016[a]	5869[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Thyroid gland	72548	156118	87880	169737[a]	41447[a]	6668[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Urinary bladder	2198	12906	23328[a]	11322[a]	3273[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Urine	2898	5451	8087	BQL	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Uveal tract	13541	35235	89834	157615	255696[a]	231246[a]	221452[a]	145113[a]	92840[a]	72116[a]	97034[a]	118446[a]
Females												
Adrenal gland	84145	217195	231258	263863[a]	14088[a]	6326[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Bone marrow (femur)	4551	82790	91973[a]	63503[a]	12879[a]	4882[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Bone (femur)	3951	18199	26140[a]	18920[a]	2077[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Brain (whole)	2665	9008	12417	13640	2519	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Cecum (contents)	1293615	AQL[a]	AQL[a]	AQL[a]	156672[a]	89238[a]	12362[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Cecum (wall)	52200	33819	365722[a]	71271[a]	8399[a]	1867[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Cerebellum	2869	8489	12223[a]	12172[a]	2057[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Cerebrum	2349	8324	11835	13725	2605	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Eye (lens)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Eye (whole)	BQL	11752	15699	34312	35064	43160	38998	45617[a]	33153[a]	26020[a]	28805[a]	27793[a]
Fat (brown)	46019	145664[a]	73864[a]	52313[a]	5634[a]	1860[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Fat (yellow)	BQL	11855	12636	9072	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Harderian gland	6386	51803	49916	122019[a]	37725[a]	100794[a]	80830[a]	51566[a]	36041[a]	10435[a]	2720[a]	BQL
Kidney	51687	140682	156125[a]	91223[a]	10658[a]	2768[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC

(continued)

Table 2.6.5.5-1. Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Continued)

	Concentrations (ng equiv/g)											
Tissues/organs	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr	336 hr	504 hr	672 hr
Females												
Kidney (cortex)	54849	145523	180059[a]	103083[a]	11421[a]	3083[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Kidney (medulla)	45611	135217	156963[a]	75215[a]	9549[a]	2442[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Large intestine (contents)	1957	AQL[a]	AQL[a]	AQL[a]	298605[a]	148255[a]	19361[a]	2149[a]	BQL	NC	NC	NC
Large intestine (wall)	20138	79298	126170[a]	106751[a]	8754[a]	2240[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Liver	205197	351222[a]	231866[a]	156621[a]	12564[a]	6006[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Lung	112063	219996	604181[a]	454776[a]	84311[a]	15192[a]	3500[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Lymph node (cervical)	18054	60865	111242[a]	93775[a]	14375[a]	2840[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Medulla	2697	8989	12316	14706	2758	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Muscle (femoral)	BQL	41381	43761[a]	37849[a]	3626[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Myocardium	60921	114861[a]	103483[a]	74194[a]	8502[a]	1883[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Ovary	7004	81550	105810	128577[a]	13331[a]	3796[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Pancreas	30730	148168	185994[a]	155544[a]	28753[a]	12832[a]	2019[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Pituitary gland	28671	9409	170905[a]	116742[a]	20754[a]	10386[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Salivary gland	29527	92550	126601[a]	89709[a]	13923[a]	3084[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Skin (pigmented)	BQL	17081	35206[a]	28278[a]	2730[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Skin (unpigmented)	5740	18406	32727	40022	3011	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Small intestine (contents)	AQL[a]	AQL[a]	AQL[a]	342950[a]	34529[a]	22968[a]	2222[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Small intestine (wall)	342773[a]	139143[a]	197825[a]	71003[a]	7297[a]	3917[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Spinal cord	1846	6531	13550[a]	6931[a]	3506[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Spleen	9894	185871	198597[a]	195517[a]	24055[a]	8678[a]	2213[a]	1768[a]	1858[a]	BQL	NC	NC
Stomach (contents)	198215	AQL[a]	AQL[a]	53651[a]	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Stomach (wall)	4030	35297	45937[a]	44600[a]	2828[a]	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Thymus	10456	38927	69607	72547[a]	18929[a]	4358[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Thyroid gland	63538	60313	87839[a]	57688[a]	14035[a]	2909[a]	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Urinary bladder	5524	18242	23282	35213	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Urine	5630	15521	6941	67384	BQL	BQL	BQL	NC	NC	NC	NC	NC
Uterus	15552	40351	54870	10595	14321[a]	7698[a]	4098[a]	BQL	NC	NC	NC	NC
Uveal tract	3408	58752	28186	210742	184754	194753	178416	216786 [a]	181993[a]	118627[a]	131652[a]	178531[a]

(continued)

Table 2.6.5.5-1.　Organ Distribution: Single-Dose Study in Male and Female Pigmented Rats (Concluded)

Abbreviations: AQL= above quantitation limit (1317490 ng equiv/g); AUC_{0-t} = area under the concentration curve from time 0 to the last quantifiable time point; $AUC_{0-\infty}$= area under the concentration curve from time 0 to infinity; BQL = below quantitation limit; C_{max} = maximum observed concentration; equiv = equivalents; LSC = liquid scintillation counting; NA = not applicable; NC = not calculable (PK parameters) or not collected (concentrations); NR = not reportable due to R squared <0.8 or $AUC_{0-\infty}$>20%; PK = pharmacokinetic; QWBA = quantitative whole body autoradiography; T_{max}= time of C_{max}; $T_{1/2}$ = half-life.

[a] Used in the calculation of Lambda Z.

Table 2.6.5.5–2. Organ Distribution: Single-Dose Study in CD-1 Mice

Study Title: Brain, Liver, and Spleen Tissue Distribution of LY3484356 in Mice

Species/Strain: Mouse / CD-1
Sex/Number of animals: Male / 3 / group / time point
Fed/Fasted: Fed
Vehicle / Formulation: 20% Captisol (w/v) in 25 mM sodium phosphate ($NaPO_4$) buffer, pH 2
Salt Form: NA
Route: IV

Radionuclide: NA
Specific activity: NA
Sampling time: 0.5 and 2 hours
Dose: 1 mg/kg
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA
Assay / Method: LC-MS/MS

Document ID: MTVE18_8396397

	Imlunestrant Concentration (mean ± SD)	
Time (hr)	0.5	2
Plasma (ng/mL)	161 ± 46.2	102 ± 12.8
Brain (ng/g)	213 ± 27.5	249 ± 46.9
Liver (ng/g)	5300 ± 188	4000 ± 271
Spleen (ng/g)	2260 ± 248	2100 ± 240
	Kp_{uu} (mean ± SD)	
Time (hr)	0.5	2
Brain : Plasma	0.117 ± 0.035	0.209 ± 0.068
Liver : Plasma	2.97 ± 1.10	3.33 ± 0.679
Spleen : Plasma	1.28 ± 0.539	1.75 ± 0.393

Abbreviations: IV = intravenous; Kp_{uu} = unbound tissue to plasma ratio; NA = not applicable; SD = standard deviation.

2.6.5.6. Plasma Protein Binding

Table 2.6.5.6–1. Plasma Protein Binding in Species Matrix

Study Title: In Vitro Protein Binding of LY3484356 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma; Human Liver Microsomes; Human Alpha-1-Acid Glycoprotein; and Glycoprotein; and Human Serum Albumin

Study system: In Vitro　　Document ID: LY3484356_fu

Analyte: Imlunestrant

Methods: Equilibrium Dialysis, LC-MS/MS

	Protein Binding (N = 3)	
Sample Matrix	Mean Fraction Bound ± SD %	Mean Recovery %
Mouse Plasma	99.8 ± 0.04	93.1
Rat Plasma	99.9 ± NC[a]	107
Dog Plasma	99.9 ± 0.04	97.9
Monkey Plasma	99.9 ± 0.03	100
Human Plasma	99.9 ± NC [a]	108
AAG, 0.05%	89.6 ± 0.03	21.0
AAG, 0.2%	97.0 ± NC [a]	32.0
HSA, 4%	99.8 ± 0.09	80.0
Human Liver Microsomes	99.8 ± NC [a]	88.9

Abbreviations: AAG = human alpha-1-acid glycoprotein; HSA = human serum albumin; LC-MS/MS = high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection; N = number of replicates; NC = not calculated; SD = standard deviation.

[a] N = 2.

2.6.5.7. Studies in Pregnant or Nursing Animals

Not applicable.

2.6.5.8. Other Distribution Studies

Not applicable.

2.6.5.9. Metabolism In Vivo

Table 2.6.5.9–1. Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat

Study Title: Metabolite Profiling in Selected Rat Plasma, Brain, Feces, and Bile Samples after a Single 100 or 30 mg/kg Oral Gavage Dose of [^{14}C]LY3484356 Tosylate

Test compound: Imlunestrant mono-tosylate, [^{14}C]-LY3484356 mono-tosylate　　Document ID: 353512ME

Sex / Number of animals: Male and female / Group 1: 3/sex, Group 2: 2 males, Group 4: 4 males, Group 6: 4/sex

Feeding condition: Fasted

Vehicle/Formulation: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in purified water

Route: Oral gavage

Dose: Groups 1 and 4: 100 mg/kg, Group 6: 30 mg/kg

Peak	Proposed Metabolite Identification	Plasma	Brain	Feces	Bile
P	Parent	X	X	X	X
M1	Parent + glucuronide	X			X
M2	Parent + sulfate			X	X
M3	Parent + O +CH_2 + glucuronide				X
M4	Parent + O + CH_2 + sulfate			X	X
M5	Parent + H_2O			X	
M6	Parent + O + sulfate			X	

		% Radioactivity in Plasma					
Peak	Proposed Metabolite Identification	Male			Female		
		2 hr	12 hr	AUC_{0-24hr}	2 hr	12 hr	AUC_{0-24hr}
P	Parent	81.9	94.6	90.6	81.1	96.8	92.4
M1	Parent + glucuronide	18.1	5.4	9.4	18.9	3.2	7.6
Total % Identified		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Total ng-equiv/g		3530	1580	2030	2130	1500	1460

(continued)

Table 2.6.5.9–1. Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat (Concluded)

Peak	Proposed Metabolite Identification	Mean % of Dose Excreted in Feces from Intact Rats	
		Male	Female
P	Parent	86.0	94.8
M2	Parent + sulfate	9.4	NQ
M4	Parent + O + CH_2 + sulfate	1.4	NQ
M5	Parent + H_2O	1.0	0.8
M6	Parent + O + sulfate	1.0	NQ
Total % Identified		98.8	95.6
Amount Excreted		100.0	96.0

Peak	Proposed Metabolite Identification	% Radioactivity in Brain					
		Male			Female		
		1 hr	8 hr	AUC_{0-8hr}	1 hr	8 hr	AUC_{0-8hr}
P	Parent	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Total % Identified		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

		% Dose Excreted from BDC Rats	
Peak	Proposed Metabolite Identification	Bile	Feces
P	Parent	0.5	47.8
M1	Parent + glucuronide	43.4	NQ
M2	Parent + sulfate	5.0	NQ
M3	Parent + O + CH_2 + glucuronide	1.3	NQ
M4	Parent + O + CH_2 + sulfate	0.7	NQ
M5	Parent + H_2O	NQ	0.2
Total % Identified		50.9	48.0
Amount Excreted		51.7	48.0

Abbreviations: AUC_{0-8hr} = area under the concentration curve from time 0 to 8 hours postdose; AUC_{0-24hr} = area under the concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; equiv = equivalents; NQ = not quantifiable (<15 cpm in peak height); X = metabolite was detected above the quantitation limits.

Table 2.6.5.9–2. Metabolism In Vivo: Identified Metabolites and Relative Plasma Exposure of Metabolites in Rat or Monkey to Human

Study Title: Qualitative Metabolite Profiling of LY3484356 in Human Plasma and Relative Exposure Determination for Identified Metabolites of LY3484356 in Matrix-Normalized Rat, Monkey, and Human Plasma Samples

Test compound: Imlunestrant	Route: Oral	Document ID: J2J-MC-JZLA clinmet
Dose (JZLA patients): 200 mg	Sample: Plasma	
Dose Frequency: Daily	Sex: Male and female	

Peak	$[M + H]^+$	Proposed Metabolite Identification	Human[a]	Rat[b]	Monkey[c]
P	525	Parent	X	X	X
M1	701	Parent + glucuronide	X	X	X
M2	605	Parent + sulfate	X	X[d]	X

	Exposure Multiple (Animal/Human)			
Peak	Male Rat	Female Rat	Male Monkey	Female Monkey
M1	5.40	4.82	3.01	4.20
M2	0.95	0.03	3.58	2.62

Abbreviations: X = metabolite was detected at 2% of the parent LC/MS peak area.

[a] From Study J2J-MC-JZLA (200 mg, Days 1 and 15).

[b] From Study 8002568 (300 mg/kg group on Day 28).

[c] From Study 8002569 (600 mg/kg group on Day 28).

[d] Detected at trace levels in rat plasma samples (<1% relative abundance of largest drug-related peak).

2.6.5.10. Metabolism In Vitro

Table 2.6.5.10–1. Metabolism In Vitro: Identified and Tentatively Identified Metabolites In Vitro and In Vivo

Study Title: Preliminary Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of LY3484356 Document ID: LY3484356PrelimMetab

Test compound: Imlunestrant

Peak	Tentative Metabolite Identification	Liver Microsomes					Intestine Microsomes			Hepatocytes					In Vivo Rat			In Vivo Monkey
		M	R	D	NP	H	M	R	H	M	R	D	NP	H	Plasma	Urine	Bile	Plasma
Imlunestrant	Parent (P)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
A	P + O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
B (M2)	P + sulfate (LSN3527840)									X	X	X	X	X	X	X	X	X
C (M1)	P + glucuronide (LSN3517019)	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
D	P + O + CH_2											X	X	X		X	X	
E	P – F + OH												X	X		X	X	
F	P + O + 2 H	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X		X	X	
G	Isomer of parent																X	
H	N-dealkylation	X	X	X	X	X	X	X	X						X			X
I	P + O + O	X	X	X	X	X	X	X	X									
J	P + O + O - 2 H	X	X	X	X													
K	Oxidative deamination										X		X	X				
L	P + O + glucuronide										X	X	X	X				X
M	P + O + CH_2										X	X	X	X				
N	P - F + H – glucuronide														X			X
O	N-dealkylation + glucuronide																	X
Q	P + O + glucuronide																	X
R	P – F + H														X			

Abbreviations: D = dog; H = human; M = mouse; NP = nonhuman primate; R = rat; UDGPA = uridine diphosphate glucuronic acid.

[a] In the presence of UDGPA.

2.6.5.11. Proposed Metabolic Pathways for Rat and Human

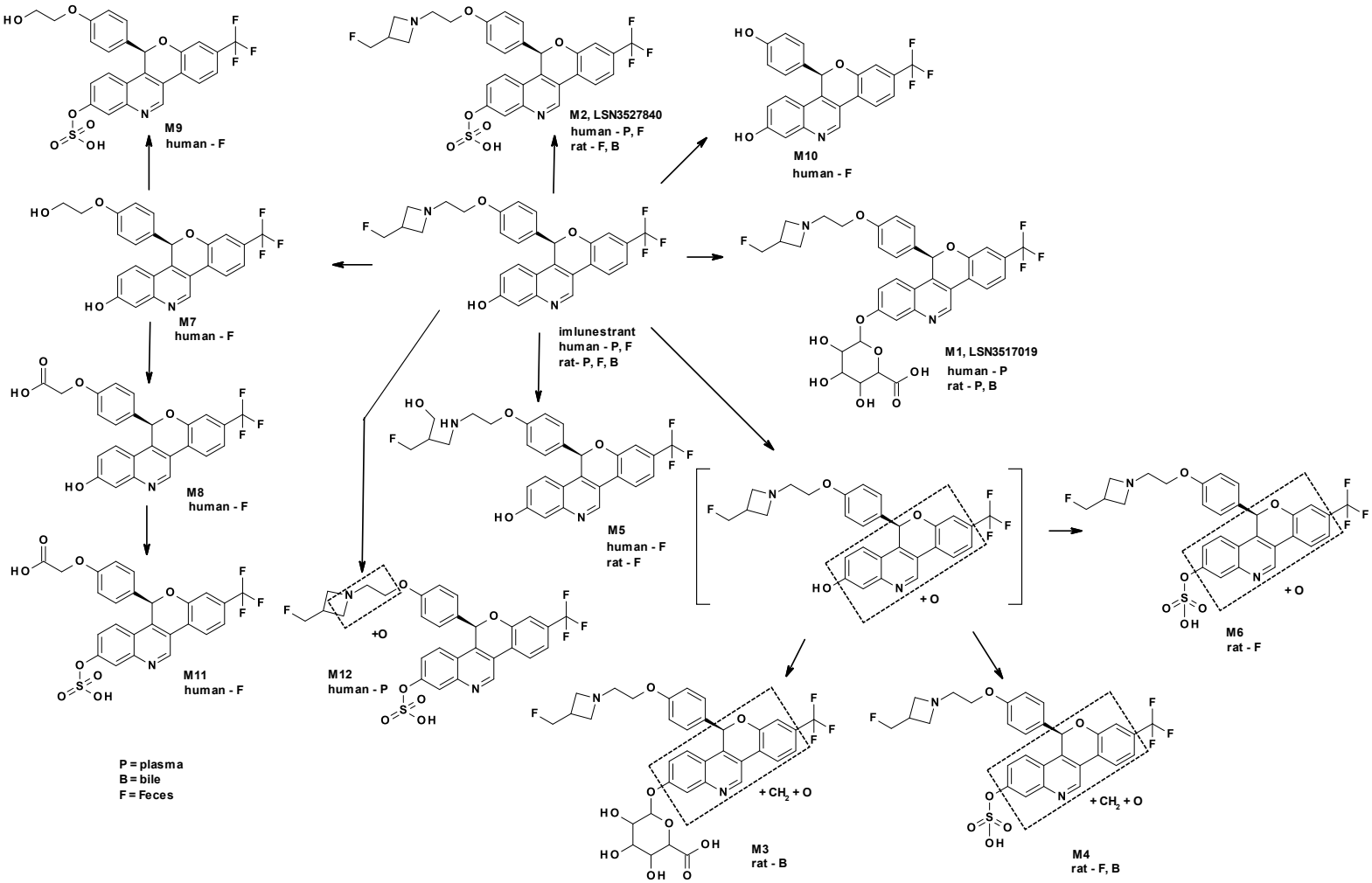


Figure 2.6.5.11-1. Proposed metabolic pathways of imlunestrant in rats and humans.

2.6.5.12. Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes

Not applicable.

2.6.5.13. Excretion

Table 2.6.5.13–1. Excretion into Bile, Urine, and Feces from Rats

Document ID:	00353512		
Study Title:	A Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism and Elimination Study of [^{14}C]LY3484356 following a Single Oral (Gavage) Administration of [^{14}C]LY3484356 Tosylate to Male and Female Sprague Dawley and Long Evans Rats		
Species / Strain:	Rat / Sprague Dawley		
Sex/ Number of animals:	Male and Female / 4 animals / sex / group		
Feeding condition:	Fasted		
Vehicle/Formulation:	1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in purified water		
Radionuclide:	^{14}C		
Dose:	30 or 100 mg/kg		
Assay:	LSC		
Route:	Oral		
	Mean ± SD % Recovery of Dose Excreted		
Sex	Male		Female
Excretion route	Intact	BDC	Intact
Bile	NA	52.7 ± 8.60	NA
Urine	0.25 ± 0.05	0.23 ± 0.12	0.28 ± 0.19
Feces	102 ± 3.35	50.3 ± 10.9	97.3 ± 7.50
Other[a]	0.60	0.59	4.61
Total	103 ± 3.22	104 ± 2.64	102 ± 4.26

Abbreviations: BDC = bile-duct-cannulated; LSC = liquid scintillation counting; NA = not applicable; SD = standard deviation.

[a] Cage rinse, cage wash, and cage wipe.

2.6.5.14. Drug-Drug Interactions

Not applicable.

2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies

Not applicable.