

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（その1）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	試験系	投与方法	試験施設	試験番号	CTD項目番号
吸収					
単回投与；血漿中未変化体濃度	ラット	静脈内	[REDACTED]	104	4.2.2.2.1
単回投与；血漿中放射能濃度	サル	静脈内	[REDACTED]	116	4.2.2.2.2
反復投与；血漿中未変化体濃度	妊娠ラット	静脈内	MPI	RPT-00041	4.2.2.2.3
反復投与；血漿中未変化体濃度	ラット	静脈内	MPI	RPT-00144	4.2.2.2.4
反復投与；血漿中未変化体濃度	妊娠ウサギ	静脈内	MPI	RPT-00122	4.2.2.2.5
反復投与；血漿中未変化体濃度	サル	静脈内	MPI	RPT-00039	4.2.2.2.6
分布					
単回投与；組織内放射能濃度	マウス	静脈内	MPI	RPT-00124	4.2.2.3.1
単回投与；QWBA (L-フェニルアラニン標識体)	ラット	静脈内	[REDACTED]	233/1	4.2.2.3.2
単回投与；QWBA 及び摘出法(カルボニル標識体)	ラット	静脈内	[REDACTED]	800	4.2.2.3.3
反復投与；組織内放射能及び未変化体濃度	ラット	静脈内	[REDACTED]	FK5285	4.2.2.3.4
単回投与；摘出法(L-フェニルアラニン標識体)	サル	静脈内	[REDACTED]	116	4.2.2.3.5
単回投与；QWBA 及び摘出法(カルボニル標識体)	サル	静脈内	[REDACTED]	888	4.2.2.3.6
血漿蛋白結合	ラット, イヌ及びサル	In vitro	Janssen	FK5396	4.2.2.3.7
血漿蛋白結合	ラット, サル及びヒト	In vitro	[REDACTED]	101	4.2.2.3.8
血球移行性	ラット及びサル	In vitro	MPI	RPT-00097	4.2.2.3.9
血球移行性	ヒト	In vitro	MPI	RPT-00024	4.2.2.3.10
血球移行性	ラット	静脈内	[REDACTED]	800	4.2.2.3.3
血球移行性; ex vivo	ラット	静脈内	MPI	RPT-00207	4.2.2.3.11
血球移行性; 未変化体	サル	静脈内	MPI	RPT-00250	4.2.2.3.12
血球移行性; 放射能	サル	静脈内	[REDACTED]	888	4.2.2.3.6

QWBA: 定量的全身オートラジオグラフィ , [REDACTED], MPI : Millennium Pharmaceuticals Inc. , [REDACTED] , [REDACTED] ,
[REDACTED] , Janssen : Janssen Pharmaceutica N.V.

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（その2）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	試験系	投与方法	試験機関	試験番号	CTD項目番号
代謝					
<i>In vitro</i> 代謝	マウス及びヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00012	4.2.2.4.1
<i>In vitro</i> 代謝	ラット	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00009	4.2.2.4.2
<i>In vitro</i> 代謝	ヒト肝及び発現系ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00033	4.2.2.4.3
代謝に関する CYP 分子種の同定	ヒト発現系ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00011	4.2.2.4.4
代謝に関する CYP 分子種の同定	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00246	4.2.2.4.5
代謝に関する CYP 分子種の同定	ヒト肝及び発現系ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00196	4.2.2.4.6
血漿中代謝物	ラット	静脈内	MPI	RPT-00099	4.2.2.4.7
血球中代謝物	ラット	静脈内	MPI	RPT-00207	4.2.2.4.8
尿中代謝物	ラット	静脈内	MPI	RPT-00099	4.2.2.4.7
胆汁中代謝物	ラット	静脈内	MPI	RPT-00009	4.2.2.4.2
組織内放射能に対する未変化体 AUC(0→72)比	ラット	静脈内	[REDACTED]	FK5285	4.2.2.4.9
血漿中代謝物	サル	静脈内	MPI	RPT-00119	4.2.2.4.10
尿糞中代謝物	サル	静脈内	MPI	RPT-00119	4.2.2.4.10
脳内代謝物	サル	静脈内	MPI	RPT-00181	4.2.2.4.11
組織内代謝物	サル	静脈内	MPI	RPT-00206	4.2.2.4.12
血漿中代謝物	ヒト	静脈内	MPI	RPT-00114	4.2.2.4.13
酵素阻害；未変化体	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00135	4.2.2.4.14
酵素阻害；代謝物	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00224	4.2.2.4.15
酵素阻害； mechanism-based inhibition の検討	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00251	4.2.2.4.16
酵素誘導	初代培養ヒト肝細胞	<i>In vitro</i>	MPI	RPT-00021	4.2.2.4.17
酵素誘導； <i>ex vivo</i>	ラット	静脈内	MPI	RPT-00223	4.2.2.4.18

MPI : Millennium Pharmaceuticals Inc., [REDACTED]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（その3）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	試験系	投与方法	試験機関	試験番号	CTD項目番号
排泄					
単回投与；尿糞中排泄（L-フェニルアラニン標識体）	ラット	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]114	4.2.2.5.1
単回投与；尿糞中排泄（カルボニル標識体）	ラット	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]800	4.2.2.5.2
単回投与；尿糞中排泄（L-フェニルアラニン標識体）	サル	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]116	4.2.2.5.3
単回投与；尿糞中排泄（カルボニル標識体）	サル	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]888	4.2.2.5.4
単回投与；胆汁中排泄（L-フェニルアラニン標識体）	ラット	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]114	4.2.2.5.1
単回投与；胆汁中排泄（カルボニル標識体）	ラット	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]800	4.2.2.5.2
単回投与；胆汁中排泄（L-フェニルアラニン標識体）	サル	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]116	4.2.2.5.3
薬物動態学的薬物相互作用					
Caco-2 単層膜に対する透過性	Caco-2 単層膜	In vitro	MPI	RPT-00013	4.2.2.6.1
トランスポーターを介する相互作用	Caco-2 単層膜	In vitro	MPI	RPT-00226	4.2.2.6.2
その他の薬物動態試験					
薬力学；プロテアソーム活性（ChT）	ラット	静脈内	[REDACTED]	9500 [REDACTED]	4.2.2.7.1
薬力学；プロテアソーム活性（ChT）	妊娠ラット	静脈内	MPI	RPT-00017	4.2.2.7.2
薬力学；プロテアソーム活性（ChT）	サル	静脈内	[REDACTED]	[REDACTED]109	4.2.2.7.3
薬力学；プロテアソーム活性（ChT : T 比）	ラット	静脈内	MPI	RPT-00088	4.2.2.7.4
薬力学；プロテアソーム活性（ChT : T 比）	妊娠ウサギ	静脈内	MPI	RPT-00138	4.2.2.7.5
薬力学；プロテアソーム活性（ChT : T 比）	サル	静脈内	MPI	RPT-00250	4.2.2.7.6
薬力学；プロテアソーム活性（ChT : T 比）	サル	静脈内	MPI	RPT-00039	4.2.2.7.7

ChT：キモトリプシン様活性，T：トリプシン様活性

[REDACTED], [REDACTED], MPI : Millennium Pharmaceuticals Inc., [REDACTED]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質 : Bortezomib

動物種	方法	内部標準 ^a	前処理	定量範囲 (ng/mL)	室内再現真度 (%)	室内再現精度 (%)	報告書番号	CTD 項目番号
ラット/サル	LC/MS/MS	[REDACTED]	SPE	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] 100A	4.2.2.1.1
ラット	LC/MS/MS	[REDACTED]	PPT	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] 02003 [REDACTED]	4.2.2.1.2
ウサギ	LC/MS/MS	[REDACTED]	PPT	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] 02124 [REDACTED]	4.2.2.1.3
サル	LC/MS/MS	[REDACTED]	SPE	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] 100B	4.2.2.1.4
サル	LC/MS/MS	[REDACTED]	PPT	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] 02043 [REDACTED]	4.2.2.1.5

[REDACTED] : ボルテゾミブの構造類似体
 SPE : 固相抽出 , PPT : アセトニトリル沈殿

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（その1）

被験物質：Bortezomib

動物種	ラット (Sprague-Dawley)											
動物数/性別 (M/F)	2 ~ 3M/2 ~ 3F (/測定時点)											
摂餌条件	摂餌											
溶媒/投与形態	生理食塩液-2%エタノール-0.1%アスコルビン酸											
投与方法	静脈内											
投与量 (mg/kg)	0.03 , 0.1 , 0.3											
試料	血漿 , 血液											
測定対象物質	ボルテゾミブ											
定量	LC/MS											
薬物動態パラメータ												
	血漿						血液					
投与量 (mg/kg)	0.03		0.1		0.3		0.03		0.1		0.3	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
例数	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2	3	3
C _{0.167h} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	51.8	36.9	NC	NC	NC	NC	22.7	19.1
AUC(0→t) (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	14.0	12.9	NC	NC	NC	NC	18.6	17.7
試験番号又は報告書番号	[REDACTED] 104											
CTDにおける記載箇所	4.2.2.2.1											

薬物動態パラメータは、n=2~3の平均値から算出した。

NC：血漿中濃度が定量下限(2.5 ng/mL)未満のため、算出できず。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（その2）

被験物質：Bortezomib

動物種	サル(カニクイザル)	
処置	未処置	胆管カニュレーション
動物数/性別 (M/F)	2M	2M
摂餌条件	摂餌	
溶媒/投与形態	生理食塩液	
投与方法	静脈内	
投与量 (mg/kg)	0.2	
試料	血漿	
測定対象物質	¹⁴ C(放射能)	
比放射能	27.4 μCi/mg	
定量	LSC	
薬物動態パラメータ		
t _{1/2} (h)	137 ^{a)}	
CL (g/h/kg)	16.50 ± 9.91	
V _z (g/kg)	3181 ± 688	
AUC (μg·h/g)	14.2 ± 9.22	
試験番号又は報告書番号	■■■116	
CTD における記載箇所	4.2.2.2.2	

L-フェニルアラニンの9個の炭素全てを¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

胆管カニュレーションの有無で血漿中放射能濃度推移に違いはみられなかったため、合算して算出した。

薬物動態パラメータは、平均値 ± 標準偏差、n=4

a) : 調和平均

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（その1）

被験物質：Bortezomib

動物種	ラット (Sprague-Dawley)								
動物数/性別 (M/F)	3M/3F								
摂餌条件	摂餌								
溶媒/投与形態	生理食塩液								
投与方法	静脈内 ^{a)}								
投与量 (mg/kg)	0.05, 0.1, 0.2 ^{b)}								
試料	血漿								
測定対象物質	ボルテゾミブ								
定量	LC/MS/MS								
薬物動態パラメータ									
投与量 (mg/kg)	0.05			0.1			0.15/0.2 ^{b)}		
試験日 (w)	1	14	26	1	14	26	1	14	26
C _{0.5 h} (ng/mL)	1.49	5.41	4.72	3.34	10.7	10.9	8.85	17.2	22.6
C ₀ (ng/mL)	1.84	7.14	5.80	5.52	15.1	11.5	13.3	30.5	38.1
AUC(0→24) (ng·h/mL)	14.5	84.6	84.7	27.4	145	134	65.3	137	163
AUC(0→24)/dose (ng·h/mL/(mg/kg))	290	1690	1690	274	1450	1340	327	685	817
試験番号又は報告書番号	RPT-00144								
CTD における記載箇所	4.2.2.2.4								

薬物動態パラメータには、性差は認められなかったため、雌雄のデータを合算し平均値、n=6として算出した。

t_{1/2}は、採血時点が少なかったため、算出できなかった。

a) : 2回/週の投与を2週間+1週間休薬を1サイクルとし、合計9サイクル

b) : 2サイクル目から0.15 mg/kgに減量した。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（その2）

被験物質：Bortezomib

動物種	サル(カニクイザル)					
動物数/性別 (M/F)	3又は6M/3又は6F					
摂餌条件	摂餌					
溶媒/投与形態	生理食塩液					
投与方法	静脈内 ^{a)}					
投与量 (mg/kg)	0.05, 0.075, 0.1					
試料	血漿					
測定対象物質	ボルテゾミブ					
定量	LC/MS/MS					
薬物動態パラメータ						
投与量 (mg/kg)	0.05		0.075		0.1	
例数	3M/3F		3M/3F		6M/6F	
試験日 (w)	1	5	1	5	1	5
C ₀ (ng/mL)	25.4 ± 10.9	45.3 ± 7.9	40.5 ± 9.54	82.3 ± 16.6	80.6 ± 25.1	138 ± 51.4
V _z (L/kg)	13.7 ± 3.69	15.1 ± 3.27	22.2 ± 4.88	11.7 ± 3.22	17.6 ± 5.59	10.5 ± 2.72
CL (L/h/kg)	3.57 ± 0.829	0.841 ± 0.19	1.9 ± 1.09	0.676 ± 0.191	1.74 ± 0.522	0.778 ± 0.214
t _{1/2} (h)	2.65 ± 0.236	12.9 ± 2.92	9.91 ± 3.86	12.4 ± 3.64	7.78 ± 3.16	9.68 ± 2.59
AUC(0→24) (ng·h /mL)	12.3 ± 2.69	45.1 ± 7.73	34.6 ± 10.4	82.9 ± 15.2	51.3 ± 10.6	111 ± 29.5
AUC (ng·h /mL)	14.5 ± 2.71	62.3 ± 15.5	47 ± 17	117 ± 25.4	61.3 ± 14	140 ± 45.2
AUC(0→24)/dose (ng·h /mL/(mg/kg))	246 ± 53.8	902 ± 155	462 ± 139	1110 ± 203	513 ± 106	1110 ± 296
試験番号又は報告書番号	RPT-00039					
CTD における記載箇所	4.2.2.2.6					

薬物動態パラメータには、性差は認められなかつたため、雌雄のデータを合算し平均値 ± 標準偏差、n=5 ~ 12 として算出した。

a) : 2回/週の投与を2週間 + 1週間休薬を1サイクルとし、合計13サイクル。

(次頁に続く)

2.6.5.4 反復投与後の吸収(その2: 続き)

被験物質: Bortezomib

動物種	サル(カニクイザル)					
動物数/性別(M/F)	3又は6M/3又は6F					
摂餌条件	摂餌					
溶媒/投与形態	生理食塩液					
投与方法	静脈内 ^{a)}					
投与量(mg/kg)	0.05, 0.075, 0.1					
試料	血漿					
測定対象物質	ボルテゾミブ					
定量	LC/MS/MS					
薬物動態パラメータ						
投与量(mg/kg)	0.05		0.075		0.1	
例数	3M/3F		3M/2F		5M/4F	
試験日(w)	37	38	37	38	37	38
C ₀ (ng/mL)	49.4 ± 9.18	48.2 ± 12.4	56.7 ± 18.7	73.5 ± 13.6	81.7 ± 12.4	116 ± 14.5
V _z (L/kg)	26 ± 12.8	26.4 ± 5.68	49.5 ± 10.2	26.5 ± 9.42	53 ± 18.9	31.7 ± 6.75
CL(L/h/kg)	0.644 ± 0.479	0.429 ± 0.207	0.309 ± 0.109	0.388 ± 0.054	0.395 ± 0.129	0.423 ± 0.102
t _{1/2} (h)	47.9 ± 43.9	55 ± 30.8	130 ± 77.2	46.7 ± 12	95.3 ± 28.4	53.4 ± 11.7
AUC(0→24)(ng·h /mL)	38.5 ± 5.56	45.4 ± 10.9	58.4 ± 13.8	74.9 ± 17.8	72.8 ± 13.8	92.3 ± 14.3
AUC(ng·h /mL)	116 ± 64.6	156 ± 104	278 ± 133	196 ± 30.1	285 ± 117	248 ± 55
AUC(0→24)/dose(ng·h /mL/(mg/kg))	770 ± 111	909 ± 218	778 ± 180	999 ± 237	728 ± 138	922 ± 143
試験番号又は報告書番号	RPT-00039					
CTDにおける記載箇所	4.2.2.2.6					

薬物動態パラメータには、性差は認められなかつたため、雌雄のデータを合算し平均値 ± 標準偏差、n=5 ~ 12として算出した。

a) : 2回/週の投与を2週間 + 1週間休薬を1サイクルとし、合計13サイクル。

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その1）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：	233/1	CTDにおける記載箇所：4.2.2.3.2		
動物種	ラット (Sprague-Dawley)				
動物数/性別 (M/F)	5M (1匹/測定時点)				
摂餌条件	摂餌				
溶媒/投与形態	生理食塩液				
投与方法	静脈内				
投与量 (mg/kg)	約 0.3				
放射性核種	¹⁴ C (放射能)				
比放射能	1.01 MBq/mg				
定量	イメージングアナライザー				
試料採取時点 (h)	0.167, 1, 3, 6, 24				
組織/器官	組織内放射能濃度 (μg eq./g)				
時間 (h)	0.167	1	3	6	24
副腎	1.40	1.55	1.68	1.38	0.69
血液	0.33	0.15	0.19	0.16	0.20
骨髄	0.37	0.36	0.54	0.39	0.25
脳	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
褐色脂肪	0.36	0.26	0.20	0.22	0.17
腎臓	1.16	0.72	0.73	0.57	0.39
涙腺	0.39	0.42	0.50	0.40	0.30
肝臓	0.96	0.63	0.65	0.51	0.51
肺	0.51	0.28	0.26	0.23	0.25
心筋	0.43	0.30	0.35	0.25	0.18
脾臓	0.61	0.55	0.61	0.52	0.39
唾液腺	0.50	0.56	0.63	0.45	0.43
筋肉	0.23	0.15	0.17	0.16	0.15
脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脾臓	0.81	0.83	0.74	NR	0.80
精巣	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
胸腺	0.16	0.15	0.23	0.21	0.24
甲状腺	0.69	0.43	0.47	0.42	0.28

L-フェニルアラニンのフェニル基の炭素全てを¹⁴C 標識した¹⁴C-ボルテゾミブを投与した。

BQL : <0.1 μg eq./g , NR : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし , 組織内放射能濃度は , n=1 の値

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その2）

被験物質：Bortezomib

動物種		試験番号又は報告書番号 : █ 800	CTDにおける記載箇所 : 4.2.2.3.3		
動物数/性別 (M/F)		ラット (Sprague-Dawley)			
摂餌条件		4M (1匹/測定時点)			
溶媒/投与形態		生理食塩液-5%エタノール			
投与方法		静脈内			
投与量 (mg/kg)		0.25			
放射性核種		¹⁴ C (放射能)			
比放射能		67.8 μCi/mg			
定量		イメージングアナライザー			
試料採取時点 (h)		1, 24, 48, 72			
組織/器官		組織内放射能濃度 (μg eq./g)			
時間 (h)		1	24	48	72
血管・リンパ系	血液	0.121	0.093	0.079	0.065
	リンパ節	0.334	0.418	0.406	0.368
	胸管	0.018	0.132	0.016	BQL
排泄・代謝系	腎臓	0.650	0.280	0.248	0.204
	腎皮質	0.688	0.303	0.262	0.221
	腎髄質	0.428	0.196	0.176	0.112
	尿	0.635	0.043	0.040	0.022
	肝臓	0.630	0.545	0.377	0.330
	胆汁	NR	0.221	0.492	0.104
中枢神経系	小脳	BQL	BQL	BQL	BQL
	大脳	BQL	BQL	BQL	BQL
	髓質	BQL	BQL	BQL	BQL
	脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL
	松果体	NR	0.294	0.223	0.167
	脈絡叢	0.257	0.102	0.102	0.065
	脳脊髄液	BQL	BQL	BQL	BQL

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

BQL : < 0.014 μg eq./g, NR : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし

組織内放射能濃度は, n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その2：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
時間 (h)		1	24	48	72
内分泌系	副腎	0.775	0.660	0.454	0.324
	下垂体	0.591	0.370	0.251	0.220
	胸腺	0.152	0.169	0.170	0.136
	甲状腺	0.501	0.290	0.197	0.148
分泌系	ハーダー腺	0.262	0.192	0.163	0.127
	眼窩外涙腺	0.246	0.188	0.200	0.118
	眼窩内涙腺	0.245	0.224	0.184	0.124
	唾液腺	0.363	0.270	0.200	0.156
脂肪	褐色脂肪	0.131	0.129	0.077	0.045
	白色脂肪	0.015	BQL	BQL	BQL
	皮下脂肪	0.075	0.097	0.087	0.045
皮膚	皮膚	0.079	0.088	0.069	0.061
生殖腺	尿道球腺	0.588	0.199	0.238	0.150
	精巣上体	0.086	0.077	0.045	0.055
	包皮腺	0.173	0.083	0.183	NR
	前立腺	0.120	0.122	0.136	0.069
	精巣	0.018	0.024	0.022	0.014
	精囊	0.043	0.032	0.041	0.038
筋肉	筋肉	0.079	0.067	0.046	0.041
	心筋	0.296	0.120	0.096	0.075
	横隔膜筋	0.225	0.100	0.073	0.063
非分類	骨	0.022	0.016	BQL	BQL
	骨髄	0.318	0.252	0.177	0.134
	骨膜	0.141	0.108	0.073	0.061
	切歯髄	0.261	0.212	0.108	0.137
	肺	0.267	0.204	0.126	0.132
	脾臓	0.330	0.193	0.146	0.107
	脾臓	0.720	0.601	0.513	0.418

カルボニル基を ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。BQL : < 0.014 $\mu\text{g eq./g}$, NR : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし

組織内放射能濃度は, n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その2：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
時間 (h)		1	24	48	72
非分類	鼻甲介	0.141	0.123	0.063	0.077
	気管	0.162	0.141	0.184	0.073
	膀胱	0.086	0.058	0.059	0.027
消化管	食道	0.123	0.096	0.074	0.063
	食道内容物	0.049	0.029	0.037	0.015
	胃粘膜	0.679	0.112	0.134	0.103
	胃	0.126	0.062	0.067	0.048
	胃内容物	0.099	0.079	BQL	BQL
	小腸	0.715	0.327	0.196	0.110
	小腸内容物	1.231	0.223	0.068	0.035
	盲腸	0.561	NR	0.218	0.136
	盲腸内容物	0.106	NR	0.060	0.030
	大腸	0.434	0.287	0.236	0.149
眼	大腸内容物	0.046	0.891	0.123	0.070
	眼 網膜/脈絡膜	0.016 0.134	0.027 0.120	0.027 0.081	BQL 0.045

カルボニル基を ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。BQL : < 0.014 $\mu\text{g eq./g}$, NR : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし

組織内放射能濃度は, n=1 の値

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その3）

被験物質：Bortezomib

動物種	ラット (Sprague-Dawley)	試験番号又は報告書番号 : 800	CTDにおける記載箇所 : 4.2.2.3.3		
動物数/性別 (M/F)	12M (3 匹/測定時点)				
摂餌条件	摂餌				
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール				
投与方法	静脈内				
投与量 (mg/kg)	0.25				
放射性核種	¹⁴ C (放射能)				
比放射能	67.8 μCi/mg				
定量	LSC				
試料採取時点 (h)	1 , 24 , 48 , 72				
組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)				
時間 (h)		1	24	48	72
血管・リンパ系	血液	0.151	0.092	0.084	0.094
	血漿	0.018	0.005	0.005	0.007
	リンパ節	0.396	0.452	0.483	0.485
排泄・代謝系	腎臓	0.816	0.355	0.291	0.274
	肝臓	0.209	0.131	0.107	0.126
生殖腺	精巣	0.023	0.024	0.024	0.027
筋肉	心筋	0.315	0.148	0.106	0.101
非分類	骨髄	0.465	0.284	0.218	0.182
	肺	0.533	0.300	0.252	0.243
消化管	胃	0.339	0.138	0.109	0.107
	小腸	0.184	0.056	0.033	0.032
	上部消化管内容物	0.465	0.035	0.011	0.008
	盲腸	0.350	0.215	0.150	0.139
	大腸	0.302	0.201	0.154	0.137
	下部消化管内容物	0.027	0.109	0.022	0.035
眼	眼	0.042	0.026	0.022	0.020

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

LSC : 液体シンチレーションカウンター

組織内放射能濃度は、平均値、n=3

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その4）

被験物質：Bortezomib

動物種		試験番号又は報告書番号 : █ 800	CTDにおける記載箇所 : 4.2.2.3.3		
動物数/性別 (M/F)		ラット (Sprague-Dawley)			
摂餌条件		12M (3匹/測定時点)			
溶媒/投与形態		生理食塩液-5%エタノール			
投与方法		静脈内			
投与量 (mg/kg)		0.25			
放射性核種		¹⁴ C (放射能)			
比放射能		67.8 μCi/mg			
定量		LSC			
試料採取時点 (h)		1, 24, 48, 72			
組織/器官		組織/血漿中放射能濃度比			
時間 (h)		1	24	48	72
血管・リンパ系	血液	8.39	18.40	16.80	13.43
	リンパ節	22.00	90.40	96.60	69.29
排泄・代謝系	腎臓	45.33	71.00	58.20	39.14
	肝臓	11.61	26.20	21.40	18.00
生殖腺	精巣	1.28	4.80	4.80	3.86
筋肉	心筋	17.50	29.60	21.20	14.43
非分類	骨髄	25.83	56.80	43.60	26.00
	肺	29.61	60.00	50.40	34.71
消化管	胃	18.83	27.60	21.80	15.29
	小腸	10.22	11.20	6.60	4.57
	上部消化管内容物	25.83	7.00	2.20	1.14
	盲腸	19.44	43.00	30.00	19.86
	大腸	16.78	40.20	30.80	19.57
	下部消化管内容物	1.50	21.80	4.40	5.00
眼	眼	2.33	5.20	4.40	2.86

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

LSC : 液体シンチレーションカウンター

組織/血漿中放射能濃度比は, n=3 の平均値から算出

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その5）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285		CTDにおける記載箇所：4.2.2.3.4			
動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
動物数/性別 (M/F)	12M (3 匹/測定時点)					
摂餌条件	摂餌					
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール					
投与方法	静脈内					
投与量 (mg/kg)	0.2					
放射性核種	¹⁴ C (放射能)					
比放射能	5.44 MBq/mg					
定量	LSC					
試料採取時点 (h)	1回投与後 0.167, 3, 24, 72					
組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)及び薬物動態パラメータ					
時間 (h)	0.167	3	24	72	AUC(0→72) (μg eq·h/g)	T/B AUC(0→72)比
血液	0.1579	0.1174	0.0816	0.0689	6.0834	1.00
血漿	0.0634	0.0077	0.0059	0.0060	0.5140	0.08
骨髄	0.3131	0.3480	0.2606	0.1308	16.3497	2.69
小脳	0.0104	0.0054	0.0046	0.0033	0.3134	0.05
大脳	0.0066	0.0037	0.0032	0.0025	0.2240	0.04
脳髄質	0.0074	0.0049	0.0034	0.0032	0.2618	0.04
横隔膜	0.1659	0.1467	0.0864	0.0574	6.2495	1.03
心臓	0.2406	0.2030	0.1113	0.0723	8.1913	1.35
腎臓	0.7363	0.5213	0.3140	0.2018	22.5930	3.71
肝臓	0.7751	0.6247	0.4552	0.3370	32.1560	5.29
肺	0.4334	0.2996	0.2131	0.1476	14.9541	2.46
筋肉	0.1005	0.1119	0.0688	0.0513	5.0305	0.83
坐骨神経	0.0855	0.0431	0.0298	0.0223	2.1813	0.36
脊髄	0.0091	0.0059	0.0044	0.0034	0.3144	0.05
胃粘膜	0.2425	0.2239	0.1173	0.0741	8.6592	1.42
小腸粘膜	0.3324	0.3655	0.2015	0.1050	13.9061	2.29
大腸粘膜	0.1967	0.2594	0.1848	0.0847	11.4402	1.88

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。T/B AUC 比：血液に対する組織（血漿）の AUC(0→72)比，LSC：液体シンチレーションカウンター
組織内放射能濃度及び薬物動態パラメータは、平均値，n=3

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その6）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285			CTDにおける記載箇所：4.2.2.3.4		
動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
動物数/性別 (M/F)	12M (3 匹/測定時点)					
摂餌条件	摂餌					
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール					
投与方法	静脈内					
投与量 (mg/kg)	0.2					
放射性核種	¹⁴ C (放射能)					
比放射能	5.44 MBq/mg					
定量	LSC					
試料採取時点 (h)	4回投与後 0.167, 3, 24, 72					
組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)及び薬物動態パラメータ					
時間 (h)	0.167	3	24	72	AUC(0→72) (μg eq.·h/g)	T/B AUC(0→72)比
血液	0.2697	0.1913	0.1540	0.1290	11.0763	1.00
血漿	0.0886	0.0163	0.0150	0.0121	1.1136	0.10
骨髄	0.6108	0.5504	0.4167	0.2274	26.7849	2.42
小脳	0.0187	0.0126	0.0098	0.0081	0.7079	0.06
大脳	0.0153	0.0103	0.0086	0.0063	0.5901	0.05
脳髄質	0.0197	0.0137	0.0111	0.0094	0.7978	0.07
横隔膜	0.2893	0.2017	0.1346	0.0813	9.2719	0.84
心臓	0.3988	0.2599	0.1582	0.1040	11.4546	1.03
腎臓	1.1995	0.7633	0.4565	0.3062	33.4325	3.02
肝臓	1.4830	1.0406	0.7304	0.5611	52.8840	4.77
肺	0.7821	0.4225	0.3264	0.2329	22.8389	2.06
筋肉	0.2157	0.1670	0.1262	0.0801	8.4837	0.77
坐骨神経	0.0855	0.0608	0.0520	0.0355	3.4702	0.31
脊髄	0.0167	0.0113	0.0104	0.0099	0.7573	0.07
胃粘膜	0.4114	0.3053	0.2010	0.1259	13.9873	1.26
小腸粘膜	0.9259	0.7354	0.2631	0.1369	21.3394	1.93
大腸粘膜	0.4108	0.3617	0.2446	0.1646	17.1061	1.54

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。T/B AUC(0→72)比：血液に対する組織（血漿）のAUC(0→72)比，LSC：液体シンチレーションカウンター組織内放射能濃度及び薬物動態パラメータは、平均値，n=3

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その7）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285	CTDにおける記載箇所：4.2.2.3.4	
動物種	ラット (Sprague-Dawley)		
動物数/性別 (M/F)	9M (3匹/測定時点)		
摂餌条件	摂餌		
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール		
投与方法	静脈内		
投与量 (mg/kg)	0.2		
放射性核種	¹⁴ C (放射能)		
比放射能	5.44 MBq/mg		
定量	LSC		
試料採取時点 (h)	1, 3 及び 4 回投与後 24		
組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)		
投与回数	1回	3回	4回
血液	0.0816	0.1324	0.1540
血漿	0.0059	0.0124	0.0150
骨髄	0.2606	0.3657	0.4167
小脳	0.0046	0.0075	0.0098
大脳	0.0032	0.0062	0.0086
脳髄質	0.0034	0.0089	0.0111
横隔膜	0.0864	0.1220	0.1346
心臓	0.1113	0.1464	0.1582
腎臓	0.3140	0.4583	0.4565
肝臓	0.4552	0.7295	0.7304
肺	0.2131	0.2818	0.3264
筋肉	0.0688	0.1148	0.1262
坐骨神経	0.0298	0.0554	0.0520
脊髄	0.0044	0.0092	0.0104
胃粘膜	0.1173	0.1886	0.2010
小腸粘膜	0.2015	0.2520	0.2631
大腸粘膜	0.1848	0.2408	0.2446

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。LSC：液体シンチレーションカウンター

組織内放射能濃度は、平均値、n=3

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その8）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285		CTDにおける記載箇所：4.2.2.3.4				
動物種	ラット (Sprague-Dawley)						
動物数/性別 (M/F)	12M (3匹/測定時点)						
摂餌条件	摂餌						
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール						
投与方法	静脈内						
投与量 (mg/kg)	0.2						
放射性核種	¹⁴ C (放射能)						
比放射能	5.44 MBq/mg						
定量	LC/MS/MS						
試料採取時点 (h)	1回投与後 0.167, 3, 24, 72						
組織/器官	組織内未変化体濃度(μg/g)及び薬物動態パラメータ						
時間 (h)	0.167	3	24	72	AUC(0→72) (μg·h/g)	T/B AUC(0→72)比	UD/TR AUC(0→72)比
血液	0.1587	0.1350	0.1010	0.0818	7.2726	1.00	1.20
血漿	0.0415	0.0042 ^{b)}	0.0050	0.0059	0.4107	0.06	0.80
小脳	0.0066	0.0041	0.0052	0.0030	0.3046	0.04	0.97
大脳	0.0043	0.0032	0.0023	0.0021	0.1762	0.02	0.79
脳髄質	0.0041	0.0026	0.0022	0.0022	0.1652	0.02	0.63
心臓	0.2180	0.2007	0.1133	0.0693	8.1190	1.12	0.99
肝臓	0.2893	0.2980	0.1587	0.1543	13.0084	1.79	0.40
筋肉	0.0904	0.1047	0.0653	0.0514	4.8263	0.66	0.96
下垂体 ^{a)}	0.2420	0.3560	0.3180	0.2490	21.4774	2.95	-
脊髄	0.0041	0.0036	0.0030	0.0030	0.2232	0.03	0.71

カルボニル基を¹⁴C標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

T/B AUC(0→72)比：血液に対する組織（血漿）のAUC(0→72)比，UD/TR AUC(0→72)比：放射能に対する未変化体のAUC(0→72)比

- : 適用外

組織内未変化体濃度及び薬物動態パラメータは、平均値、n=3

a) : 3匹をプールして測定，b) : n=2

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その9）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285			CTDにおける記載箇所：4.2.2.3.4			
動物種	ラット (Sprague-Dawley)						
動物数/性別 (M/F)	12M (3匹/測定時点)						
摂餌条件	摂餌						
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール						
投与方法	静脈内						
投与量 (mg/kg)	0.2						
放射性核種	¹⁴ C (放射能)						
比放射能	5.44 MBq/mg						
定量	LC/MS/MS						
試料採取時点 (h)	4回投与後 0.167, 3, 24, 72						
組織/器官	組織内未変化体濃度(μg/g)及び薬物動態パラメータ						
時間 (h)	0.167	3	24	72	AUC(0→72) (μg·h/g)	T/B AUC(0→72)比	UD/TR AUC(0→72)比
血液	0.2850	0.2033	0.1760	0.1490	12.4914	1.00	1.13
血漿	0.0691	0.0143	0.0148	0.0127	1.0757	0.09	0.97
小脳	0.0134	0.0099	0.0089	0.0066	0.5992	0.05	0.85
大脳	0.0092	0.0073	0.0067	0.0069	0.4959	0.04	0.84
脳髄質	0.0100	0.0096	0.0086	0.0079	0.6148	0.05	0.77
心臓	0.3850	0.1664	0.1597	0.1057	10.4723	0.84	0.91
肝臓	0.3753	0.2270	0.1610	0.1402	12.1187	0.97	0.23
筋肉	0.1907	0.1457	0.1163	0.0800	7.8876	0.63	0.93
下垂体 ^{a)}	0.2380	0.2480	0.4590	0.2530	24.7319	1.98	-
脊髄	0.0122	0.0099	0.0107	0.0081	0.6973	0.06	0.92

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

T/B AUC(0→72)比：血液に対する組織（血漿）のAUC(0→72)比，UD/TR AUC(0→72)比：放射能に対する未変化体のAUC(0→72)比

- : 適用外

組織内未変化体濃度及び薬物動態パラメータは、平均値、n=3

a) : 3匹をプールして測定

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 10）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285	CTD における記載箇所：4.2.2.3.4	
動物種	ラット (Sprague-Dawley)		
動物数/性別 (M/F)	9M (3 匹/測定時点)		
摂餌条件	摂餌		
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール		
投与方法	静脈内		
投与量 (mg/kg)	0.2		
放射性核種	¹⁴ C (放射能)		
比放射能	5.44 MBq/mg		
定量	LC/MS/MS		
試料採取時点 (h)	1 , 3 及び 4 回投与後 24		
組織/器官	組織内未変化体濃度(μg/g)		
投与回数	1 回	3 回	4 回
血液	0.1010	0.1557	0.1760
血漿	0.0050	0.0123	0.0148
小脳	0.0052	0.0058	0.0089
大脳	0.0023	0.0056	0.0067
脳髄質	0.0022	0.0070	0.0086
心臓	0.1133	0.1540	0.1597
肝臓	0.1587	0.2210	0.1610
筋肉	0.0653	0.1117	0.1163
下垂体 ^{a)}	0.3180	0.2010	0.4590
脊髄	0.0030	0.0080	0.0107

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

組織内未変化体濃度は、平均値、n=3

a) : 3 匹をプールして測定

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 11）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号：FK5285		CTD における記載箇所：4.2.2.3.4			
動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
動物数/性別 (M/F)	6M (1 匹/測定時点)					
摂餌条件	摂餌					
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール					
投与方法	静脈内					
投与量 (mg/kg)	0.2					
放射性核種	¹⁴ C (放射能)					
比放射能	5.44 MBq/mg					
定量	イメージングアナライザー					
試料採取時点 (h)	1 回投与後 3 及び 24 , 3 回投与後 24 , 4 回投与後 3 , 24 及び 72					
組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)					
投与回数	1	3	24	3	24	72
時間 (h)	3	24	24	3	24	72
血液	0.1294	0.0777	0.1582	0.2269	0.1578	0.1165
骨髄	0.3012	0.1676	0.3720	0.4722	0.4135	0.1664
小脳	BQL	BQL	0.0102	0.0098	BQL	BQL
大脳	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脳髄質	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脈絡叢	0.0605	0.0279	0.0758	0.1130	0.1101	0.0617
横隔膜	0.1787	0.1130	0.1598	0.2856	0.1548	0.1217
腎臓 (皮質)	0.5399	0.3288	0.4374	0.7727	0.4492	0.4388
腎臓 (髓質)	0.2466	0.1916	0.2098	0.4015	0.2175	0.1628
大腸粘膜	0.2880	0.2236	0.3292	0.6212	0.3702	0.1851
肝臓	0.4064	0.3380	0.6467	0.8214	0.6926	0.4958
肺	0.2373	0.1436	0.2591	0.3860	0.2738	0.2164
リンパ節 (下顎)	0.2620	0.2456	0.7086	0.6039	0.6463	0.6549
リンパ節 (腸管)	0.5558	0.3883	0.6888	0.9766	0.6257	0.7784

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。BQL : <0.008 ~ 0.012 μg eq./g

組織内放射能濃度は、n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 11：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)					
	1	3	24	3	24	72
投与回数						
時間 (h)	3	24	24	3	24	72
筋肉	0.1352	0.0780	0.1303	0.1820	0.1276	0.1042
心筋	0.2145	0.1115	0.1714	0.2789	0.1667	0.1133
下垂体	0.1990	0.1886	0.3983	0.4746	0.3781	0.2441
小腸粘膜	0.4509	0.2853	0.3341	0.5236	0.3357	0.1579
坐骨神経	0.1226	0.0765	0.0646	0.1517	BQL	NS
脊髄	BQL	0.0111	0.0128	0.0153	BQL	BQL
脾臓	0.6129	0.5487	0.7859	0.9461	0.9233	0.7073
胃粘膜（胃底）	0.3007	0.1760	0.2709	0.5710	0.2722	0.1772
胃粘膜（胃底以外）	0.1175	0.0917	0.1858	0.1564	0.1269	0.1525

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。BQL : <0.008 ~ 0.012 μg eq./g

NS : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし

組織内放射能濃度は、n=1 の値

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 12）

被験物質：Bortezomib

動物種	試験番号又は報告書番号 : █ 116	CTDにおける記載箇所 : 4.2.2.3.5	
動物数/性別 (M/F)		サル(カニクイザル)	
摂餌条件		2M 絶食	
溶媒/投与形態		生理食塩液	
投与方法		静脈内	
投与量 (mg/kg)		0.2	
放射性核種		¹⁴ C (放射能)	
比放射能		27.4 μCi/mg	
定量		LSC	
試料採取時点 (h)		120	
組織/器官	組織内放射能濃度 (ng eq./g)	組織/血漿中放射能濃度比	%投与量
副腎	211	5.63	0.02
血液	88.2	2.35	-
骨	1.48	0.037	<0.005
骨髄	92.4	2.46	0.01
脳	28.6	0.766	0.31
脂肪(腹腔内)	29.3	0.795	0.04
腎臓	388	10.3	0.77
肝臓	420	11.2	5.64
筋肉	97.6	2.60	0.61
血漿	37.6	1.00	-
前立腺	83.7	2.27	0.05
小腸(遠位)	153	4.07	0.13
小腸(近位)	129	3.45	0.02
脾臓	518	13.8	0.43

L-フェニルアラニンの9個の炭素全てを¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

LSC: 液体シンチレーションカウンター

- : 算出せず

値は、平均値、n=2

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 13）

被験物質：Bortezomib

動物種		試験番号又は報告書番号 : █ 888	CTDにおける記載箇所 : 4.2.2.3.6		
動物数/性別 (M/F)		サル (カニクイザル)			
摂餌条件		4M (1匹/測定時点)			
溶媒/投与形態		摂餌			
投与方法		生理食塩液-5%エタノール			
投与量 (mg/kg)		静脈内			
放射性核種		0.2			
比放射能		¹⁴ C (放射能)			
定量		69.2 μCi/mg			
試料採取時点 (h)		イメージングアナライザー			
組織/器官		1, 24, 72, 144			
時間 (h)		組織内放射能濃度 (μg eq./g)			
血管・リンパ系	血液 リンパ節	0.168 0.325	0.111 0.326	0.074 0.327	0.054 0.298
排泄・代謝系	胆汁 腎臓 肝臓 腎皮質 腎髓質 尿	3.397 1.202 0.964 1.221 0.926 5.532	0.617 0.395 0.399 0.423 0.267 0.191	0.266 0.219 0.324 0.235 0.146 0.178	0.148 0.185 0.187 0.191 0.118 0.032
中枢神経系	小脳 脳脊髄液 大脳 脈絡叢 髓質 脊髄	BQL BQL BQL 0.279 BQL BQL	BQL BQL BQL 0.140 BQL BQL	BQL BQL BQL 0.079 BQL BQL	BQL BQL BQL 0.061 BQL BQL
内分泌系	副腎 下垂体 胸腺 甲状腺	0.840 0.594 0.201 0.242	0.264 0.291 0.242 0.118	0.133 0.211 0.208 0.092	0.090 0.149 0.297 0.082

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

BQL : < 0.014 μg eq./g, 組織内放射能濃度は, n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その13：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
時間 (h)		1	24	72	144
分泌系	涙腺	0.244	0.116	0.080	0.069
	耳下腺	0.335	0.315	0.141	0.108
	唾液腺	0.413	0.261	0.176	0.129
脂肪	脂肪（腹腔内）	0.044	0.015	BQL	BQL
	褐色脂肪	0.294	0.103	0.073	0.044
	脂肪（生殖器）	0.022	BQL	BQL	BQL
皮膚	皮膚	0.067	0.033	0.027	0.022
生殖腺	精巣上体	0.054	0.042	0.047	0.033
	前立腺	NR	NR	0.110	0.076
	精嚢	0.124	0.104	0.063	0.085
	精巣	0.095	0.078	0.046	0.053
筋肉	横隔膜筋	0.208	0.108	0.067	0.054
	筋肉	0.155	0.099	0.064	0.059
	心筋	0.359	0.167	0.106	0.086
	舌	0.176	0.116	0.067	0.051
非分類	大動脈	0.118	0.058	0.035	0.034
	骨	0.016	0.018	BQL	BQL
	骨髄	0.375	0.179	0.129	0.088
	軟骨（関節）	0.029	BQL	BQL	BQL
	軟骨（肋骨）	0.015	BQL	BQL	BQL
	軟骨（硝子）	0.120	0.058	0.040	0.046
	胆嚢	0.561	0.159	0.086	0.026
	肺	0.229	0.170	0.115	0.101
	鼻甲介	0.120	0.093	0.056	0.015
	臍臍	0.554	0.259	0.168	0.123
	脾臍	0.724	0.478	0.400	0.376
	滑液	0.057	BQL	BQL	BQL
	気管	0.326	0.218	0.186	0.103
	膀胱	0.094	0.053	0.076	0.086

カルボニル基を ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。BQL : < 0.014 $\mu\text{g eq./g}$, NR : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし

組織内放射能濃度は, n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 13：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
時間 (h)		1	24	72	144
消化管	食道内容物	0.081	0.014	0.068	0.022
	食道	0.305	0.143	0.116	0.053
	胃粘膜	0.727	0.329	0.294	0.213
	大腸内容物	BQL	2.050	0.192	0.063
	大腸	0.372	0.254	0.149	0.112
	小腸内容物	3.447	0.153	0.067	0.080
	小腸	0.622	0.549	0.311	0.165
	胃内容物	0.459	BQL	BQL	BQL
	胃	0.144	0.090	0.077	0.063
眼	房水	BQL	BQL	BQL	BQL
	毛様体/突起	0.449	0.181	0.124	0.132
	角膜	BQL	BQL	BQL	BQL
	眼	0.026	0.015	BQL	BQL
	虹彩	0.024	0.035	0.051	0.035
	視神経	0.016	BQL	BQL	BQL
	網膜/脈絡膜	0.152	0.091	0.061	0.075
	強膜	0.020	0.037	0.025	BQL
	硝子体	BQL	BQL	BQL	BQL

カルボニル基を ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。BQL : < 0.014 $\mu\text{g eq./g}$

組織内放射能濃度は, n=1 の値

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 14）

被験物質：Bortezomib

試験番号又は報告書番号：	888	CTDにおける記載箇所：	4.2.2.3.6					
動物種	サル（カニクイザル）							
動物数/性別（M/F）	4M（1匹/測定時点）							
摂餌条件	摂餌							
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール							
投与方法	静脈内							
投与量（mg/kg）	0.2							
放射性核種	¹⁴ C（放射能）							
比放射能	69.2 μCi/mg							
定量	イメージングアナライザー							
試料採取時点（h）	1, 24, 72, 144							
組織/器官	組織/血漿中放射能濃度比							
時間（h）	1	24	72	144				
血管・リンパ系	血液 リンパ節	3.360 6.500	15.857 46.571	10.571 46.714	18.000 99.333			
排泄・代謝系	胆汁 腎臓 肝臓 腎皮質 腎髓質 尿	67.940 24.040 19.280 24.420 18.520 110.640	88.143 56.429 57.000 60.429 38.143 27.286	38.000 31.286 46.286 33.571 20.857 25.429	49.333 61.667 62.333 63.667 39.333 10.667			
中枢神経系	小脳 脳脊髄液 大脳 脈絡叢 髓質 脊髄	- 0.760 - 5.580 - -	- 3.857 - 20.000 - -	- - - 11.286 - -	- - - 20.333 - -			
内分泌系	副腎 下垂体	16.800 11.880	37.714 41.571	19.000 30.143	30.000 49.667			

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。-：算出せず。組織/血漿中放射能濃度比は、n=1の値

血漿中放射能濃度は、血液を採取後、血漿を分離して、LSCにより算出した（n=1）。血漿中放射能濃度は、投与後1, 24, 72及び144時間で、それぞれ0.050, 0.007, 0.007及び0.003 μg eq./g

（次頁に続く）

被験物質 : Bortezomib

組織/器官		組織/血漿中放射能濃度比			
時間 (h)		1	24	72	144
分泌系	胸腺	4.020	34.571	29.714	99.000
	甲状腺	4.840	16.857	13.143	27.333
	涙腺	4.880	16.571	11.429	23.000
	耳下腺	6.700	45.000	20.143	36.000
	唾液腺	8.260	37.286	25.143	43.000
脂肪	脂肪(腹腔内)	0.880	2.143	-	-
	褐色脂肪	5.880	14.714	10.429	14.667
	脂肪(生殖器)	0.440	-	-	-
皮膚	皮膚	1.340	4.714	3.857	7.333
生殖腺	精巣上体	1.080	6.000	6.714	11.000
	前立腺	-	-	15.714	25.333
	精囊	2.480	14.857	9.000	28.333
	精巣	1.900	11.143	6.571	17.667
筋肉	横隔膜筋	4.160	15.429	9.571	18.000
	筋肉	3.100	14.143	9.143	19.667
	心筋	7.180	23.857	15.143	28.667
	舌	3.520	16.571	9.571	17.000
非分類	大動脈	2.360	8.286	5.000	11.333
	骨	0.320	2.571	-	-
	骨髄	7.500	25.571	18.429	29.333
	軟骨(関節)	0.580	-	-	-
	軟骨(肋骨)	0.300	-	-	-
	軟骨(硝子)	2.400	8.286	5.714	15.333
	胆嚢	11.220	22.714	12.286	8.667
	肺	4.580	24.286	16.429	33.667
	鼻甲介	2.400	13.286	8.000	5.000
	膵臓	11.080	37.000	24.000	41.000

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。- : 算出せず。組織/血漿中放射能濃度比は, n=1 の値

血漿中放射能濃度は, 血液を採取後, 血漿を分離して, LSC により算出した (n=1)。血漿中放射能濃度は, 投与後 1, 24, 72 及び 144 時間で, それぞれ 0.050, 0.007, 0.007 及び 0.003 µg eq./g

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 14：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織/血漿中放射能濃度比			
時間 (h)		1	24	72	144
非分類	脾臓	14.480	68.286	57.143	125.333
	滑液	1.140	-	-	-
	気管	6.520	31.143	26.571	34.333
	膀胱	1.880	7.571	10.857	28.667
消化管	食道内容物	1.620	2.000	9.714	7.333
	食道	6.100	20.429	16.571	17.667
	胃粘膜	14.540	47.000	42.000	71.000
	大腸内容物	-	292.857	27.429	21.000
	大腸	7.440	36.286	21.286	37.333
	小腸内容物	68.940	21.857	9.571	26.667
	小腸	12.440	78.429	44.429	55.000
	胃内容物	9.180	-	-	-
	胃	2.880	12.857	11.000	21.000
眼	房水	-	-	-	-
	毛様体/突起	8.980	25.857	17.714	44.000
	角膜	-	-	-	-
	眼	0.520	2.143	-	-
	虹彩	0.480	5.000	7.286	11.667
	視神経	0.320	-	-	-
	網膜/脈絡膜	3.040	13.000	8.714	25.000
	強膜	0.400	5.286	3.571	-
	硝子体	-	-	-	-

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

- : 算出せず、組織/血漿中放射能濃度比は、n=1 の値

血漿中放射能濃度は、血液を採取後、血漿を分離して、LSC により算出した (n=1)。血漿中放射能濃度は、投与後 1, 24, 72 及び 144 時間で、それぞれ 0.050, 0.007, 0.007 及び 0.003 µg eq./g

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 15）

被験物質：Bortezomib

		試験番号又は報告書番号 :	888	CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.6	
動物種		サル（カニクイザル）			
動物数/性別 (M/F)		4F (1匹/測定時点)			
摂餌条件		摂餌			
溶媒/投与形態		生理食塩液-5%エタノール			
投与方法		静脈内			
投与量 (mg/kg)		0.2			
放射性核種		¹⁴ C (放射能)			
比放射能		69.2 μCi/mg			
定量		イメージングアナライザー			
試料採取時点 (h)		1, 24, 72, 144			
組織/器官		組織内放射能濃度 (μg eq./g)			
時間 (h)		1	24	72	144
血管・リンパ系	血液	0.176	0.106	0.071	0.073
	リンパ節	0.352	0.327	0.257	0.318
排泄・代謝系	胆汁	7.387	1.704	0.229	0.162
	腎臓	0.988	0.323	0.288	0.193
	肝臓	0.899	0.376	0.328	0.148
	腎皮質	1.070	0.336	0.311	0.201
	腎髄質	0.648	0.237	0.161	0.139
	尿	24.846	0.713	0.072	0.025
中枢神経系	小脳	BQL	BQL	BQL	BQL
	脳脊髄液	BQL	BQL	BQL	BQL
	大脑	BQL	BQL	BQL	BQL
	脈絡叢	0.219	0.144	0.095	0.078
	髄質	BQL	BQL	BQL	BQL
	脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL
内分泌系	副腎	0.708	0.254	0.131	0.113
	下垂体	0.498	0.231	0.211	0.194
	胸腺	0.204	0.218	0.179	0.283
	甲状腺	0.184	0.122	0.056	0.062

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

BQL : < 0.014 μg eq./g, 組織内放射能濃度は, n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その15：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
時間 (h)		1	24	72	144
分泌系	涙腺	0.249	0.101	0.077	0.071
	耳下腺	0.300	0.191	0.125	0.120
	唾液腺	0.436	0.254	0.152	0.148
脂肪	脂肪（腹腔内）	0.027	BQL	BQL	0.015
	褐色脂肪	0.218	0.100	0.040	0.058
	脂肪（生殖器）	0.022	0.020	0.017	BQL
皮膚	皮膚	0.049	0.031	0.024	0.022
生殖腺	卵巣	0.114	NR	NR	NR
	子宮	0.108	0.203	0.100	0.130
筋肉	横隔膜筋	0.170	0.094	0.066	0.058
	筋肉	0.139	0.095	0.064	0.061
	心筋	0.322	0.166	0.098	0.089
	舌	0.224	0.085	0.066	0.060
非分類	大動脈	0.131	0.060	0.035	0.046
	骨	0.017	0.014	0.050	BQL
	骨髄	0.255	0.176	0.039	0.108
	軟骨（関節）	0.038	0.018	BQL	BQL
	軟骨（肋骨）	0.025	BQL	BQL	BQL
	軟骨（硝子）	0.069	0.041	0.041	0.040
	胆嚢	0.474	0.186	0.057	0.137
	肺	0.245	0.161	0.107	0.111
	鼻甲介	0.023	0.062	0.018	0.030
	脾臓	0.455	0.273	0.166	0.140
	脾臓	0.685	0.433	0.339	0.445
	滑液	0.032	0.016	BQL	BQL
	気管	0.086	0.108	0.135	0.146
	膀胱	0.103	0.088	0.047	0.083

カルボニル基を ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。BQL : < 0.014 $\mu\text{g eq./g}$, NR : 切片中に組織が含まれなかつたため値なし

組織内放射能濃度は, n=1 の値

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 15：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
時間 (h)		1	24	72	144
消化管	食道内容物	0.084	0.021	0.015	0.033
	食道	0.226	0.108	0.076	0.081
	胃粘膜	0.622	0.333	0.196	0.161
	大腸内容物	0.045	0.762	0.280	0.054
	大腸	0.358	0.236	0.117	0.125
	小腸内容物	6.283	0.184	0.047	0.018
	小腸	0.918	0.449	0.239	0.182
	胃内容物	0.514	BQL	BQL	BQL
	胃	0.130	0.083	0.057	0.068
眼	房水	BQL	BQL	BQL	BQL
	毛様体/突起	0.386	0.178	0.089	0.106
	角膜	0.019	BQL	BQL	BQL
	眼	0.023	BQL	BQL	0.015
	虹彩	0.136	0.065	0.030	0.045
	視神経	BQL	BQL	BQL	BQL
	網膜/脈絡膜	0.169	0.086	0.049	0.077
	強膜	0.041	0.034	0.026	0.015
	硝子体	BQL	BQL	BQL	BQL

カルボニル基を ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。BQL : < 0.014 $\mu\text{g eq./g}$

組織内放射能濃度は、n=1 の値

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 16）

被験物質：Bortezomib

		試験番号又は報告書番号 :	888	CTDにおける記載箇所 : 4.2.2.3.6	
動物種			サル(カニクイザル)		
動物数/性別 (M/F)			4F (1匹/測定時点)		
摂餌条件			摂餌		
溶媒/投与形態			生理食塩液-5%エタノール		
投与方法			静脈内		
投与量 (mg/kg)			0.2		
放射性核種			¹⁴ C (放射能)		
比放射能			69.2 μCi/mg		
定量			イメージングアナライザー		
試料採取時点 (h)			1, 24, 72, 144		
組織/器官			組織/血漿中放射能濃度比		
時間 (h)		1	24	72	144
血管・リンパ系	血液	2.750	11.778	14.200	18.250
	リンパ節	5.500	36.333	51.400	79.500
排泄・代謝系	胆汁	115.422	189.333	45.800	40.500
	腎臓	15.438	35.889	57.600	48.250
	肝臓	14.047	41.778	65.600	37.000
	腎皮質	16.719	37.333	62.200	50.250
	腎髄質	10.125	26.333	32.200	34.750
	尿	388.219	79.222	14.400	6.250
中枢神経系	小脳	-	-	-	-
	脳脊髄液	-	-	-	-
	大脳	-	-	-	-
	脈絡叢	3.422	16.000	19.000	19.500
	髄質	-	-	-	-
	脊髄	-	-	-	-
内分泌系	副腎	11.063	28.222	26.200	28.250
	下垂体	7.781	25.667	42.200	48.500
	胸腺	3.188	24.222	35.800	70.750
	甲状腺	2.875	13.556	11.200	15.500

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。- : 算出せず、組織/血漿中放射能濃度比は、n=1の値

血漿中放射能濃度は、血液を採取後、血漿を分離して、LSCにより算出した(n=1)。血漿中放射能濃度は、投与後1, 24, 72及び144時間で、それぞれ0.064, 0.009, 0.005及び0.004 μg eq./g

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その16：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織/血漿中放射能濃度比			
時間 (h)		1	24	72	144
分泌系	涙腺	3.891	11.222	15.400	17.750
	耳下腺	4.688	21.222	25.000	30.000
	唾液腺	6.813	28.222	30.400	37.000
脂肪	脂肪（腹腔内）	0.422	-	-	3.750
	褐色脂肪	3.406	11.111	8.000	14.500
	脂肪（生殖器）	0.344	2.222	3.400	-
皮膚	皮膚	0.766	3.444	4.800	5.500
生殖腺	卵巣	1.781	-	-	-
	子宮	1.688	22.556	20.000	32.500
筋肉	横隔膜筋	2.656	10.444	13.200	14.500
	筋肉	2.172	10.556	12.800	15.250
	心筋	5.031	18.444	19.600	22.250
	舌	3.500	9.444	13.200	15.000
非分類	大動脈	2.047	6.667	7.000	11.500
	骨	0.266	1.556	10.000	-
	骨髄	3.984	19.556	7.800	27.000
	軟骨（関節）	0.594	2.000	-	-
	軟骨（肋骨）	0.391	-	-	-
	軟骨（硝子）	1.078	4.556	8.200	10.000
	胆嚢	7.406	20.667	11.400	34.250
	肺	3.828	17.889	21.400	27.750
	鼻甲介	0.359	6.889	3.600	7.500
	脾臓	7.109	30.333	33.200	35.000
	脾臓	10.703	48.111	67.800	111.250
	滑液	0.500	1.778	-	-
	気管	1.344	12.000	27.000	36.500
	膀胱	1.609	9.778	9.400	20.750

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。- : 算出せず、組織/血漿中放射能濃度比は、n=1 の値

血漿中放射能濃度は、血液を採取後、血漿を分離して、LSC により算出した (n=1)。血漿中放射能濃度は、投与後 1, 24, 72 及び 144 時間で、それぞれ 0.064, 0.009, 0.005 及び 0.004 µg eq./g

(次頁に続く)

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その16：続き）

被験物質：Bortezomib

組織/器官		組織/血漿中放射能濃度比			
時間 (h)		1	24	72	144
消化管	食道内容物	1.313	2.333	3.000	8.250
	食道	3.531	12.000	15.200	20.250
	胃粘膜	9.719	37.000	39.200	40.250
	大腸内容物	0.703	84.667	56.000	13.500
	大腸	5.594	26.222	23.400	31.250
	小腸内容物	98.172	20.444	9.400	4.500
	小腸	14.344	49.889	47.800	45.500
	胃内容物	8.031	-	-	-
	胃	2.031	9.222	11.400	17.000
眼	房水	-	-	-	-
	毛様体/突起	6.031	19.778	17.800	26.500
	角膜	0.297	-	-	-
	眼	0.359	-	-	3.750
	虹彩	2.125	7.222	6.000	11.250
	視神経	-	-	-	-
	網膜/脈絡膜	2.641	9.556	9.800	19.250
	強膜	0.641	3.778	5.200	3.750
硝子体					

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。- : 算出せず

組織/血漿中放射能濃度比は、n=1 の値

血漿中放射能濃度は、血液を採取後、血漿を分離して、LSCにより算出した(n=1)。血漿中放射能濃度は、投与後1, 24, 72及び144時間で、それぞれ0.064, 0.009, 0.005及び0.004 μg eq./g

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（その 17）

被験物質：Bortezomib

	試験番号又は報告書番号 :	888	CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.6
動物種	サル(カニクイザル)		
動物数/性別 (M/F)	1M, 1F		
摂餌条件	摂餌		
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール		
投与方法	静脈内		
投与量 (mg/kg)	0.2		
放射性核種	¹⁴ C (放射能)		
比放射能	69.2 μCi/mg		
定量	LSC		
試料採取時点 (h)	144		
組織/器官	組織内放射能濃度 (μg eq./g)		
	M	F	
心臓	0.072	0.077	
腎臓	0.273	0.267	
肝臓	0.348	0.423	
肺	0.165	0.162	
脾臓	0.116	0.133	

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

LSC : 液体シンチレーションカウンター

組織内放射能濃度は, n=1 の値

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合（その1）

被験物質：Bortezomib

試験系	<i>In vitro</i>	
測定対象物質、測定系及び方法	ラット (Sprague-Dawley), イヌ (beagle) 及びサル (カニクイザル) 血漿にボルテゾミブを添加し, 限外ろ過装置を 37 ℃で約 10 分間遠心し, 液中のボルテゾミブ濃度を LS/MS/MS で測定して, 血漿蛋白結合率を測定した。	
動物種	濃度 (μg/mL)	結合率 (%)
ラット	0.01	86.9 ± 1.1
	0.03	87.4 ± 1.0
	0.1	86.9 ± 0.7
	0.3	87.0 ± 0.7
	1	80.8 ± 1.6
イヌ	0.01	84.4 ± 1.0
	0.03	83.6 ± 1.0
	0.1	82.8 ± 2.8
	0.3	82.2 ± 1.2
	1	80.2 ± 0.5
サル	0.01	78.6 ± 2.1
	0.03	82.1 ± 5.2
	0.1	81.3 ± 2.4
	0.3	84.8 ± 1.5
	1	77.2 ± 1.3
試験番号又は報告書番号	FK5396	
CTD における記載箇所	4.2.2.3.7	

結合率は, 平均値 ± 標準偏差, n=3

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合（その2）

被験物質：Bortezomib

試験系	<i>In vitro</i>	
測定対象物質、測定系及び方法	ラット（系統不明）、サル（系統不明）及びヒト血漿に ^{14}C -ボルテゾミブを添加し、限外ろ過装置を 37 で約 15 分間遠心し、ろ液中の放射能を LSC で測定して、血漿蛋白結合率を測定した。	
動物種	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	結合率 (%)
ラット	0.01	81.6 ± 11.7
	0.03	86.1 ± 0.00
	0.1	85.3 ± 3.32
	0.3	87.3 ± 0.819
	1	83.9 ± 0.153
サル	0.01	67.2 ± 8.47
	0.03	72.7 ± 0.404
	0.1	73.8 ± 1.92
	0.3	74.8 ± 0.300
	1	73.3 ± 0.208
ヒト	0.01	78.9 ± 2.49
	0.03	80.6 ± 0.656
	0.1	85.7 ± 1.57
	0.3	85.4 ± 0.451
	1	84.0 ± 0.0577
試験番号又は報告書番号	[REDACTED] 101	
CTD における記載箇所	4.2.2.3.8	

L-フェニルアラニンの 9 個の炭素全てを ^{14}C -標識した ^{14}C -ボルテゾミブを用いた。結合率は、平均値 \pm 標準偏差、n=3限外ろ過装置に ^{14}C -ボルテゾミブのリン酸緩衝生理食塩液を添加したときの回収率は 96.7% ~ 104%

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物を用いた試験（その1）

被験物質：Bortezomib

動物種	ラット (Sprague-Dawley)				
妊娠日数/動物数	妊娠 6 及び 17 日/測定時 3F				
溶媒/投与形態	生理食塩液				
投与方法	静脈内				
投与量 (mg/kg)	0.05 , 0.1 , 0.15 , 0.2				
測定対象物質	ボルテゾミブ				
定量	LC/MS/MS				
母動物における薬物動態パラメータ	妊娠 6 日				妊娠 17 日
投与量 (mg/kg)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.05
C _{0.5 h} (ng/mL)	2.60	5.94	11.5	20.7	6.63
C ₀ (ng/mL)	3.71	8.80	21.9	47.6	9.27
AUC(0→24) (ng· h /mL)	20.5	40.4	80.8	192	98.7
試験番号又は報告書番号	RPT-00041				
CTD における記載箇所	4.2.2.2.3				

妊娠動物に対し、妊娠第6日から17日まで12日間、1日1回ボルテゾミブを静脈内投与した。

薬物動態パラメータはn=3の血漿中濃度の平均値から算出した。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物を用いた試験（その2）

被験物質：Bortezomib

動物種	ウサギ (New Zealand White)							
妊娠日数/動物数	妊娠 7 及び 19 日/測定時 3F 又は 5F							
溶媒/投与形態	D-マンニトール-生理食塩液							
投与方法	静脈内							
投与量 (mg/kg)	0.01, 0.025, 0.04, 0.05							
測定物質	ボルテゾミブ							
定量	LC/MS/MS							
母動物における薬物動態パラメータ	妊娠 7 日			妊娠 19 日				
投与量 (mg/kg)	0.025	0.04	0.05	0.01	0.025	0.04	0.05	0.05 ^{a)}
C _{0.5h} (ng/mL)	1.27	1.91	1.89	1.62	6.16	6.96	6.51	22.6 ^{b)}
AUC(0→24) (ng·h/mL)	9.09	19.9	6.89	30.8	98.2	131	114	120
試験番号又は報告書番号	RPT-00122							
CTD における記載箇所	4.2.2.2.5							

妊娠 7 日から 19 日まで 13 日間，ボルテゾミブを 1 日 1 回静脈内投与した。

C_{0.5h} は平均値，n=5，AUC(0~24)は平均血漿中濃度から算出した値

- : 血漿中濃度が全て定量下限未満 (■ ng/mL) であったため，算出できず。

a) : 投与後 0~1 時間の採血ポイントを増やしたサテライト群 (n=3) のデータを含めた。

b) : C_{0.083h} , n=3

妊娠 7 日の 0.01 mg/kg は，血漿中濃度が定量下限未満 (■ ng/mL) のため算出できず。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験：血球移行（その1）

被験物質：Bortezomib

試験系	<i>In vitro</i>		
試料	ラット（Sprague-Dawley）、サル（カニクイザル）及びヒト血液		
方法	¹⁴ C-ボルテゾミブ（10 μmol/L）をラット、サル及びヒトの血液と37℃で60分間インキュベートした。LSCにより ¹⁴ C-ボルテゾミブの血漿中及び赤血球中放射能濃度を測定した。試料容量の補正には ³ H-H ₂ Oを用いた。		
動物種	ラット	サル	ヒト
放射性核種		¹⁴ C（放射能）	
比放射能		68 μCi/mg	
定量		LSC	
血漿/血球中濃度比	1.43 ± 0.04	1.15 ± 0.06	1.21 ± 0.15
試験番号又は報告書番号	RPT-00097		RPT-00024
CTDにおける記載箇所	4.2.2.3.9		4.2.2.3.10

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。血漿/血球中濃度比は、血漿中のボルテゾミブ/H₂Oの平均値を赤血球中のボルテゾミブ/H₂Oの平均値で除して算出した。

血漿/血球中濃度比は、平均値±標準偏差、n=3

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験：血球移行（その2）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ラットにおける <i>ex vivo</i> での血漿、血球及びそれらの沈渣中放射能		
方法	ラット (Sprague-Dawley) に ^{14}C -ボルテゾミブ 0.4 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿及び血球中放射能濃度並びに血漿及び血球にアセトニトリルを添加したときのそれぞれの沈渣に含まれる放射能（それぞれ PF 沈渣及び CF 沈渣）を LSC により測定した。		
結果			
時間 (h)	CF/PF 比	CF 中総放射能に対する CF 沈渣の割合 (%)	PF 中総放射能に対する PF 沈渣の割合 (%)
0.16	6	5	11
0.16	4	9	8
1	10	9	6
1	11	5	18
6	11	7	46
6	5	14	23
24	9	9	31
24	8	10	31
試験番号又は報告書番号	RPT-00207		
CTD における記載箇所	4.2.2.3.11		

値は、n=1 の個別値

CF : 血球画分、PF : 血漿画分

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験：血球移行（その3）

被験物質：Bortezomib

動物種	サル(カニクイザル)				
動物数/性別 (M/F)	3M				
摂餌条件	摂餌				
溶媒/投与形態	生理食塩液				
投与方法	静脈内				
投与量 (mg/kg)	0.1				
試料	血漿、血球及び血液				
測定対象物質	ボルテゾミブ				
定量	LC/MS/MS				
薬物動態パラメータ					
試験日 (d)	1	4	8	11	
血漿	C ₀ (ng/mL) t _{1/2} (h) AUC(0→t) (ng·h/mL) CL (L/h/kg)	67.6 ± 19.7 59.8 ± 49.1 128±77.5 0.714 ± 0.475	260 ± 270 41.1 ± 13.8 200±85.2 0.424 ± 0.189	101 ± 37.2 62.6 ± 18.4 150±30.8 0.462 ± 0.159	439 ± 616 52.3 ± 16.8 319±240 0.306 ± 0.151
血球	C ₀ (ng/mL) t _{1/2} (h) AUC(0→t) (ng·h/mL) CL (L/h/kg)	46.5 357 ± 269 2420±456 0.00692 ± 0.0036	82.7 ± 26.0 182 ± 87.8 3230±372 0.00798 ± 0.00313	60.3 ± 14.6 277 ± 71.0 2310±171 0.00716 ± 0.00122	109 ± 110 142 2550±167 0.0116
血液	C ₀ (ng/mL) t _{1/2} (h) AUC(0→t) (ng·h/mL) CL (L/h/kg)	49.8 ± 11.0 263 ± 198 1420±330 0.0154 ± 0.00864	76.7 ± 28.0 213 ± 136 1410±236 0.0165 ± 0.00881	67.9 ± 18.8 187 1380±174 0.0153	316 ± 423 353 ± 158 1520±233 0.0106 ± 0.00676
試験番号又は報告書番号	RPT-00250				
CTDにおける記載箇所	4.2.2.3.12				

薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差, n=3 又は平均値, n=2

2.6.5.9 薬物動態試験 : *In vivo* における代謝

被験物質 : Bortezomib

動物数/性別 (M/F)	ラット (Sprague-Dawley) 4M	サル (カニクイザル) 1M/1F	進行癌患者 8 名	
溶媒/投与形態	生理食塩液-2% DMSO	生理食塩液		
投与方法	静脈内			
投与量	2 mg/kg	0.2 mg/kg	1.6 ~ 2 mg/m ²	
放射性核種	¹⁴ C (放射能)		適用せず	
比放射能	68.0 µCi/mg	69.2 µCi/mg	適用せず	
	推定血漿中濃度 (pg/mL)			
代謝物	ラット (血漿 , 投与後 30 分)	サル (血漿 , 投与後 60 分)	ヒト (血漿 , 投与後 10 分)	ヒト (血漿 , 投与後 30 分)
ボルテゾミブ	180000	4500	29700	9630
M1	13000	700	1900	1200
M2	5800	630	3400	3700
M3	6900	500	630	470
M4	33000	3300	1500	1700
M5	970	810	530	580
M6	600	510	740	1000
M7	1200	310	190	180
M8	89	44	110	170
M23	45	18	89	73
M24	LOD	LOD	64	55
M25	260	LOD	LOD	LOD
M26	1000	68	LOD	LOD
M27	110	LOD	LOD	LOD
M28	110	LOD	LOD	LOD
M29	-	320	110	170
M30	-	120	430	480
M31	850	-	-	-
M32	1400	-	-	-
試験番号又は報告書番号	RPT-00099	RPT-00119	RPT-00114	
CTD における記載箇所	4.2.2.4.7	4.2.2.4.10	4.2.2.4.13	

カルボニル基を ¹⁴C-標識した ¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。血漿中濃度は、プールした試料から算出した。

LOD : 検出下限未満 (目視により判断)

- : 適用外

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vitro* における代謝 (その 1)

被験物質 : Bortezomib

試験系	マウス及びヒト肝ミクロソーム			
方法	マウス(細胞不明) 又はヒト肝ミクロソーム(0.5 mg/mL)に NADPH 生成系を添加し , ボルテゾミブ(5 μmol/L)を 50 mmol/L リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中で 37℃, 0, 15 及び 30 分間インキュベーションし , 基質の残存率から代謝安定性を評価した。陽性対照としてベラパミル及びプロプラノロールを用いた。			
	残存率(%)			
	マウス肝ミクロソーム		ヒト肝ミクロソーム	
インキュベーション時間 (min)	15	30	15	30
化合物				
ボルテゾミブ	44.1	16.8	80.6	62.7
ベラパミル	27.7	7.3	74.4	38.6
プロプラノロール	60.3	38.1	96.3	77.8
試験番号又は報告書番号	RPT-00012			
CTD における記載箇所	4.2.2.4.1			

残存率は , 平均値 , n=2

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vitro* における代謝 (その 2)

被験物質 : Bortezomib

試験系	ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト組み換え型 CYP1A2 , CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6 及び CYP3A4					
方法	ヒト肝ミクロソーム(1 mg/mL)又は発現系ヒト CYP1A2 , CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6 及び CYP3A4 (25 pmol/mL)に NADPH 生成系を添加し, ボルテゾミブ(25 μmol/L)をそれぞれ 0.1 mol/L リン酸緩衝液(pH 7.4)及び 0.1 mol/L Tris 緩衝液(pH 7.4)中で 37℃, 60 分間インキュベーションし, 生成する代謝物を測定して, 代謝に関与する CYP 分子種を推定した。					
	代謝物の合計に対する割合 (%)					
試料	M1/M2	M3	M4	M5/M6	M7	M8
ミクロソーム	43	11	4	25	10	7
CYP1A2	85	11	0	<1	4	0
CYP2C9	81	10	0	4	5	0
CYP2C19	58	8	0	10	24	0
CYP2D6	86	6	0	1	7	0
CYP3A4	76	13	0	4	6	0
試験番号又は報告書番号	RPT-00033					
CTD における記載箇所	4.2.2.4.3					

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vitro* における代謝 (その 3)

被験物質 : Bortezomib

試験系	発現系ヒト CYP1A2 , CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6 及び CYP3A4				
方法	発現系ヒト CYP 分子種(Supersome , 25 pmol)に NADPH 生成系を添加し , ボルテゾミブ(200 μmol/L)を NADPH 存在下又は非存在下 0.1 mol/L tris 緩衝液(pH 7.4)中で 37 , 0 , 15 , 30 , 45 及び 60 分間インキュベーションし , 残存率から代謝に関する CYP 分子種を推定した。				
	残存率 (%)				
CYP 分子種	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
インキュベーション時間 (min)	NADPH 添加				
0	99.33 ± 8.5	100 ± 6.01	100 ± 5.13	100 ± 3.61	100 ± 1.87
15	89.42 ± 1.17	88.92 ± 4.34	89.84 ± 3.06	87.37 ± 17.84	71.17 ± 3.29
30	86.84 ± 6.4	83.98 ± 13.81	82.14 ± 7.94	66.89 ± 2.59	55.3 ± 1.48
45	84.8 ± 7.33	85.09 ± 6.87	76.47 ± 5.89	59.58 ± 4.87	46.5 ± 1.99
60	76.92 ± 3.07	79.62 ± 5.87	66.68 ± 3.72	49.55 ± 7.12	38.76 ± 1.52
	NADPH 非添加				
0	99.67 ± 7.64	100 ± 8.8	100 ± 4.03	100 ± 2.4	100 ± 4.23
15	98.94 ± 6.77	97.51 ± 4.37	93.04 ± 8.08	88.52 ± 16.57	99.8 ± 2.17
30	97.01 ± 2.37	104.13 ± 6.05	94.06 ± 7.23	91.64 ± 4.62	100 ± 2.13
45	101.04 ± 8.35	101.36 ± 6.44	90.51 ± 8.76	92.7 ± 14.62	99.67 ± 3.82
60	103.55 ± 6.48	94.54 ± 0.76	98.35 ± 7.91	89.2 ± 14.47	98.49 ± 3.93
試験番号又は報告書番号	RPT-00011				
CTD における記載箇所	4.2.2.4.4				

残存率は , 平均値 ± 標準偏差 , n=3

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vitro* における代謝 (その4)

被験物質 : Bortezomib

試験系	ヒト肝ミクロソーム				
方法	ヒト肝ミクロソーム(0.5 mg/mL)に NADPH 生成系を添加し, ボルテゾミブ(2 μmol/L)をモノクローナル抗体存在下又は非存在下 0.1 mol/L リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中で 37 °C, 15 分間インキュベーションし, 代謝の最大阻害率から代謝に関与する CYP 分子種を推定した。				
	代謝の最大阻害率(%)				
添加したモノクローナル抗体	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
ボルテゾミブ	18.0	5.4	23.0	6.6	79.0
フェナセチン	80	-	-	-	-
トルブタミド	-	65	-	-	-
S-Mephenytoin	-	-	96	-	-
デキストロメトルファン	-	-	-	90	-
テストステロン	-	-	-	-	87
試験番号又は報告書番号	RPT-00246				
CTD における記載箇所	4.2.2.4.5				

- : 検討せず

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vitro* における代謝 (その 5)

被験物質 : Bortezomib

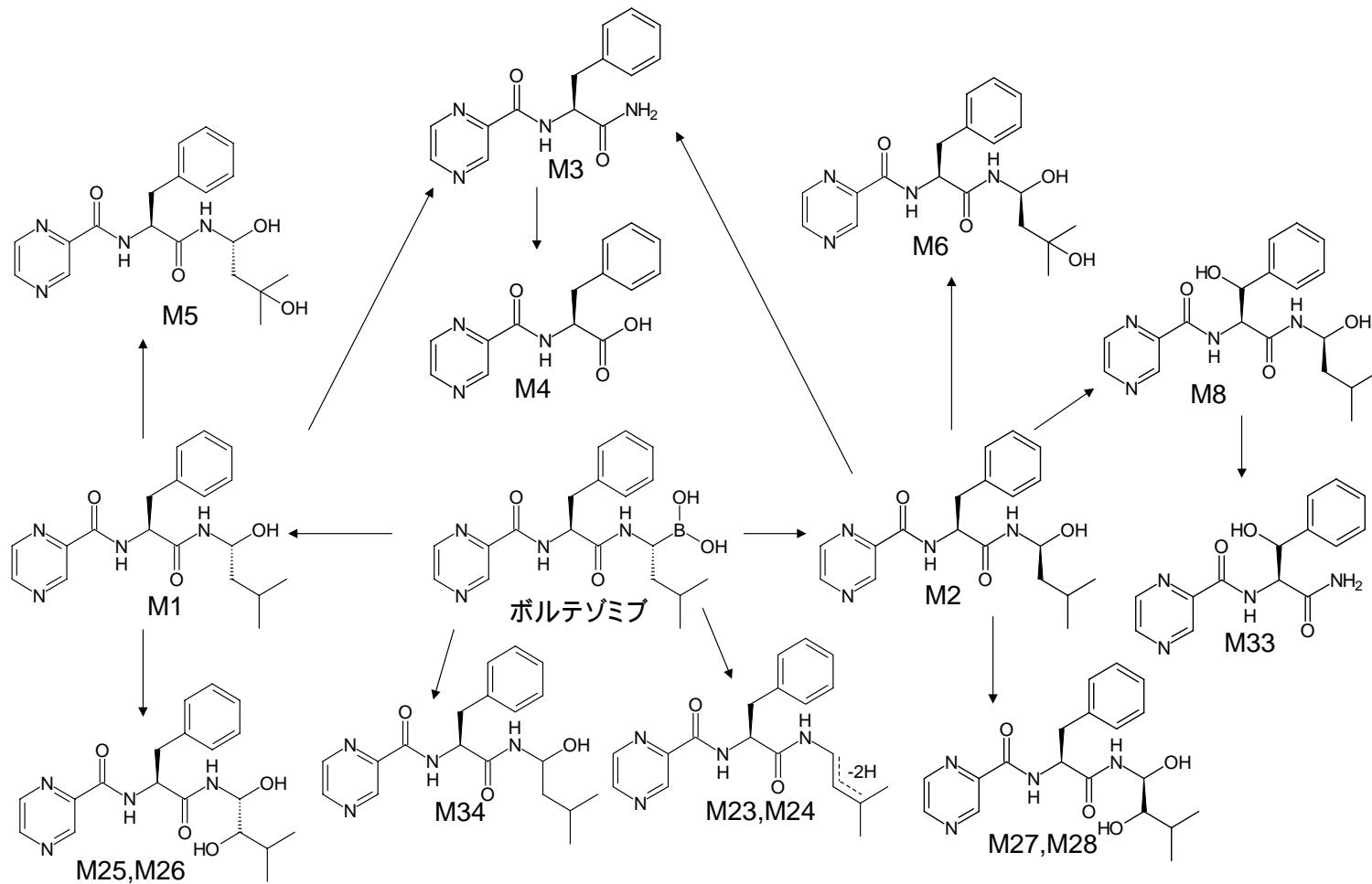
試験系	ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト組み換え型 CYP1A2 , CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6 及び CYP3A4				
方法	ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト CYP 分子種と各 CYP 分子種に特異的な基質を用いた結果から , relative activity factor (RAF) を算出し , ボルテゾミブの代謝に対する各 CYP 分子種の寄与率を算出した。				
CYP 分子種	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
RAF	0.628	0.753	0.411	0.202	0.576
CL _{int} (pmol/min/10 pmol)	0.74	0.07	3.21	1.54	2.92
寄与率 (%)	10.5	1.2	30.1	7.1	38.4
試験番号又は報告書番号	RPT-00196				
CTD における記載箇所	4.2.2.4.6				

$$\text{RAF} = (\text{ヒト肝ミクロソームにおける } V_{\max}/K_m) / (\text{発現系 CYP における } V_{\max}/K_m)$$

CL_{int} : 固有クリアランス

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：Bortezomib



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（その1）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ヒト肝細胞を用いたボルテゾミブのチトクロム P450 誘導能		
方法	初代培養ヒト肝細胞にボルテゾミブ (2.5 ~ 50 μmol/L) を 48 時間インキュベーションし、肝細胞中の CYP1A2 及び CYP3A4 活性を、それぞれエトキシレゾルフィン O-脱メチル化及びミダゾラム 1-水酸化により測定した。CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導の陽性対照として、オメプラゾール(50 μmol/L)及びリファンピシン(25 μmol/L)を用いた。		
ヒト肝 #1			
CYP1A2 活性 (対照に対する%)		CYP3A4 活性 (対照に対する%)	
50 μmol/L オメプラゾール	890	25 μmol/L リファンピシン	3632
2.5 μmol/L ボルテゾミブ	150	2.5 μmol/L ボルテゾミブ	30
5.0 μmol/L ボルテゾミブ	160	5.0 μmol/L ボルテゾミブ	15
10.0 μmol/L ボルテゾミブ	180	10.0 μmol/L ボルテゾミブ	10
25.0 μmol/L ボルテゾミブ	200	25.0 μmol/L ボルテゾミブ	4
50.0 μmol/L ボルテゾミブ	200	50.0 μmol/L ボルテゾミブ	2
ヒト肝 #2			
CYP1A2 活性 (対照に対する%)		CYP3A4 活性 (対照に対する%)	
50 μmol/L オメプラゾール	500	25 μmol/L リファンピシン	270
2.5 μmol/L ボルテゾミブ	115	2.5 μmol/L ボルテゾミブ	35
5.0 μmol/L ボルテゾミブ	125	5.0 μmol/L ボルテゾミブ	25
10.0 μmol/L ボルテゾミブ	135	10.0 μmol/L ボルテゾミブ	20
25.0 μmol/L ボルテゾミブ	135	25.0 μmol/L ボルテゾミブ	10
50.0 μmol/L ボルテゾミブ	160	50.0 μmol/L ボルテゾミブ	3
試験番号又は報告書番号	RPT-00021		
CTD における記載箇所	4.2.2.4.17		

値は、n=3 の平均値

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（その2）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ヒト肝ミクロソームを用いたボルテゾミブのCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4に対する阻害能					
方法	ヒト肝ミクロソームにボルテゾミブ(0.000508 ~ 30 μmol/L)を添加し CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 に特異的な基質の代謝に対する IC ₅₀ を算出し、各 CYP 分子種に対する阻害能を評価した。					
IC ₅₀ (μmol/L)						
CYP 分子種	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4
基質	フェナセチン	トルブタミド	S-Mephenytoin	デキストロメトルファン	ミダゾラム	テストステロン
化合物						
ボルテゾミブ	>30	>30	18	>30	>30	>30
CYP 分子種に特異的な阻害剤						
Furafylline	3.2	-	-	-	-	-
Sulfaphenazole	-	0.17	-	-	-	-
オメプラゾール	-	-	3.3	-	-	-
キニジン	-	-	-	0.09	-	-
ケトコナゾール	-	-	-	-	0.6	0.5
試験番号又は報告書番号	RPT-00135					
CTD における記載箇所	4.2.2.4.14					

- : 検討せず

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（その3）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ヒト肝ミクロソームを用いたボルテゾミブのCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4に対する阻害能					
方法	ヒト肝ミクロソームにボルテゾミブの代謝物M1, M2, M3及びM4(0.000508~30 μmol/L)を添加しCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4に特異的な基質の代謝に対するIC ₅₀ を算出し, 各CYP分子種に対する阻害能を評価した。					
	IC ₅₀ (μmol/L)					
CYP分子種	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4
基質	フェナセチン	トルブタミド	S-Mephenytoin	デキストロメトルファン	ミダゾラム	テストステロン
代謝物						
M1	>30	11.5	10.0	>30	>30	>30
M2	>30	>30	13.2	>30	>30	>30
M3	>30	>30	>30	>30	>30	>30
M4	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP分子種に特異的な阻害剤						
Furafylline	6.7	-	-	-	-	-
Sulfaphenazole	-	0.15	-	-	-	-
オメプラゾール	-	-	5.8	-	-	-
キニジン	-	-	-	0.11	-	-
ケトコナゾール	-	-	-	-	0.1	0.15
試験番号又は報告書番号	RPT-00224					
CTDにおける記載箇所	4.2.2.4.15					

- : 検討せず

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（その4）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ヒト肝ミクロソームを用いた CYP3A4 に対する mechanism-based inhibition の検討		
方法	ヒト肝ミクロソームに NADPH 存在又は非存在下、ボルテゾミブ（1～30 μmol/L）を添加し最長30 分間プレインキュベーションした後、テストステロン 6β-水酸化活性に及ぼす影響を検討した。		
化合物	CYP3A4 活性（対照群の値に対する%）		
インキュベーション時間 (min)	0	15	30
	NADPH 添加		
1 μmol/L ボルテゾミブ	105 ± 16	93.4 ± 2.1	80.9 ± 4.7
10 μmol/L ボルテゾミブ	94.7 ± 11	83.5 ± 3.3	82.0 ± 2.4
30 μmol/L ボルテゾミブ	91.2 ± 4.4	74.8 ± 1.0	72.0 ± 0.6
10 μmol/L Troleandomycin	80.4 ± 7.9	13.1 ± 0.3	9.34 ± 0.50
	NADPH 非添加		
1 μmol/L ボルテゾミブ	101 ± 5.0	98.2 ± 2.6	87.2 ± 4.1
10 μmol/L ボルテゾミブ	85.9 ± 1.7	98.1 ± 6.8	88.9 ± 4.6
30 μmol/L ボルテゾミブ	80.1 ± 2.5	90.8 ± 4.9	85.3 ± 5.7
10 μmol/L Troleandomycin	89.6 ± 2.5	92.4 ± 4.0	97.1 ± 6.4
試験番号又は報告書番号	RPT-00251		
CTD における記載箇所	4.2.2.4.16		

CYP3A4 活性は、平均値 ± 標準偏差、n=3

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（その5）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ラットにおける <i>ex vivo</i> での酵素誘導/阻害	
方法	雌ラット (Sprague-Dawley) にボルテゾミブ 0.15 mg/kg を試験 1, 4, 8 及び 12 日目に静脈内投与し、最終投与後 24 時間に肝臓を摘出し、ミクロソームを調製して、蛋白含量、CYP 分子種に特異的な基質を用いて、酵素活性を測定した。対照群には溶媒であるマンニトール/生理食塩液を投与した。	
測定項目	対照群	ボルテゾミブ
肝重量 (g) ^{a)}	10.2 ± 0.8	13.8 ± 1.4
CYP 含量 (nmol/mg 蛋白)	0.614 ± 0.026	0.503 ± 0.100
CYP2B1/2 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	97.5 ± 9.5	96.9 ± 12.8
CYP3A1/2 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	217 ± 92	167 ± 65
CYP4A1/3 活性 (nmol/min/mg 蛋白)	1.29 ± 0.24	1.42 ± 0.38
パルミトイル CoA β-酸化活性 (nmol/min/mg 蛋白)	1.57 ± 0.43	2.57 ± 1.04
CYP2B1/2 発現量 ($\times 10^3$)	1.49 ± 0.08	1.23 ± 0.16
CYP3A1/2 発現量 ($\times 10^3$)	1.64 ± 0.04	0.969 ± 0.339
CYP4A1/3 発現量 ($\times 10^3$)	2.24 ± 0.58	1.93 ± 0.38
試験番号又は報告書番号	RPT-00223	
CTD における記載箇所	4.2.2.4.18	

測定項目は、平均値 ± 標準偏差、n=3

a)：平均値 ± 標準偏差、n=6

CYP 発現量の単位は、arbitrary optical density units

2.6.5.13 薬物動態試験：尿糞中排泄（その1）

被験物質：Bortezomib

動物種	ラット (Sprague-Dawley) ^{a)}			ラット (Sprague-Dawley) ^{b)}			サル (カニクイザル) ^{c)}								
動物数/性別 (M/F)	4M			3M			2M								
摂餌条件	摂餌														
溶媒/投与形態	生理食塩液			生理食塩液-5%エタノール			生理食塩液								
投与方法	静脈内														
投与量 (mg/kg)	0.2			0.25			0.2								
測定対象物質	¹⁴ C (放射能)														
定量	LSC														
結果	放射能排泄率 (%投与量)														
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計						
時間 (h)	0 ~ 4	2.26	25.1	2.26	8.22	1.14	9.36	5.09	5.09						
	4 ~ 8	2.20		2.20				4.23	4.23						
	8 ~ 12	1.75		1.75	4.01	19.11	4.01	1.10	1.10						
	12 ~ 24	2.38		27.5	4.08		23.2	1.77	3.67						
	24 ~ 48	1.55		8.90	3.26	15.36	18.62	2.88	3.81						
	48 ~ 72	0.90		4.02	1.53	3.00	4.53	2.61	3.60						
	72 ~ 96	0.67		3.28	-	-	-	1.84	2.48						
	96 ~ 120	0.55		2.78	-	-	-	1.18	1.80						
	合計	12.3		52.7	21.1	38.6	59.7	20.7	28.8						
試験番号又は報告書番号	■114			■800			■116								
CTD における記載箇所	4.2.2.5.1			4.2.2.5.2			4.2.2.5.3								

放射能排泄率は、平均値、n=2~4

- : 採取又は実施せず

a) : L-フェニルアラニンの9個の炭素全てを¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。ケージ洗浄液: 0.57%，拭取り紙: 0.83%，カーカス: 37.0%，合計: 91.1%b) : カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。ケージ洗浄液: 0.60%，呼気: 6.12%，摘出した組織: 15.42%，カーカス: 21.12%，合計: 103%c) : L-フェニルアラニンの9個の炭素全てを¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。ケージ洗浄液: 4.44%，拭取り紙: 0.98%，合計: 34.2%

2.6.5.13 薬物動態試験：尿糞中排泄（その2）

被験物質：Bortezomib

動物種	サル(カニクイザル)									
	1M		1F							
動物数/性別 (M/F)	1M 1F									
摂餌条件	摂食									
溶媒/投与形態	生理食塩液-5%エタノール									
投与方法	静脈内									
投与量 (mg/kg)	0.2									
測定対象物質	¹⁴ C (放射能)									
定量	LSC									
結果	放射能排泄率 (%投与量)									
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計				
時間 (h)										
0 ~ 24	17.77	0.43	18.20	3.07	3.37	6.44				
24 ~ 48	3.06	5.27	8.33	2.44	5.90	8.34				
48 ~ 72	1.78	3.96	5.74	1.57	2.41	3.98				
72 ~ 96	1.02	1.66	2.68	1.20	1.56	2.76				
96 ~ 120	0.86	0.89	1.75	1.31	1.02	2.33				
120 ~ 144	0.85	0.75	1.60	1.00	0.68	1.68				
ケージ洗浄液	-	-	11.11	-	-	15.07				
消化管	-	-	3.16	-	-	3.76				
心臓	-	-	0.15	-	-	0.10				
腎臓	-	-	0.65	-	-	0.49				
肝臓	-	-	4.12	-	-	3.27				
肺	-	-	0.49	-	-	0.35				
脾臓	-	-	0.10	-	-	0.07				
カーカス	-	-	21.52	-	-	16.40				
合計	-	-	79.6	-	-	65.0				
試験番号又は報告書番号	■ 888									
CTDにおける記載箇所	4.2.2.5.4									

カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。

- : 採取せず

値は、個別値、n=1

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁排泄

被験物質：Bortezomib

動物種	ラット (Sprague-Dawley) ^{a)}				ラット (Sprague-Dawley) ^{b)}				サル (カニクイザル) ^{c)}											
動物数/性別 (M/F)	3M				4M				2M											
摂餌条件	摂餌																			
溶媒/投与形態	生理食塩液				生理食塩液-5%エタノール				生理食塩液											
投与方法	静脈内																			
投与量 (mg/kg)	0.2				0.25				0.2											
測定対象物質	¹⁴ C (放射能)																			
定量	LSC																			
結果	放射能排泄率 (%投与量)																			
排泄経路	尿	糞	胆汁	合計	尿	糞	胆汁	合計	尿	糞	胆汁	合計								
時間 (h)	0 ~ 2	{3.35}	2.14	10.2	10.2	-	-	16.32	16.3	{5.68}	5.44	5.44								
	2 ~ 4			5.93	9.28	-	-	2.55	2.55		4.40	10.1								
	4 ~ 8	3.79		3.50	7.29	9.74	1.98	3.74	15.5	3.31	0.06	1.40	4.71							
	8 ~ 12	0.97		1.74	2.71	1.57	{3.27}	2.15	3.72	1.86		0.34	2.20							
	12 ~ 24	2.25		1.27	5.66	1.89		3.59	8.75	2.84	1.03	3.93								
	24 ~ 48	1.68	4.38	1.20	7.26	1.98	2.25	4.35	8.58	2.48	1.50	4.55								
	48 ~ 72	1.11	2.12	0.97	4.20	0.99	0.24	2.41	3.64	2.01	1.02	4.03								
	72 ~ 96	-	-	-	-	-	-	-	-	1.47	0.89	1.01								
	96 ~ 120	-	-	-	-	-	-	-	-	1.51	0.45	0.62								
	合計	13.1	8.64	24.8	46.5	16.2	7.75	35.1	59.0	21.2	3.00	16.7								
試験番号	114				800				116											
CTD 項目番号	4.2.2.5.1				4.2.2.5.2				4.2.2.5.3											

- : 採取又は実施せず

放射能排泄率は、平均値、n=2~4

a) : L-フェニルアラニンの9個の炭素全てを¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。ケージ洗浄液：0.96%，拭取り紙：0.23%，カーカス：42.8%，合計：90.5%b) : カルボニル基を¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。ケージ洗浄液：0.54%，呼気：1.20%，カーカス：32.33%，合計：93.1%c) : L-フェニルアラニンの9個の炭素全てを¹⁴C-標識した¹⁴C-ボルテゾミブを用いた。ケージ洗浄液：3.91%，拭取り紙：0.72%，合計：45.5%

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（その1）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ボルテゾミブの Caco-2 単層膜に対する透過性			
方法	Caco-2 細胞を Transwell プレートに増殖させ、ボルテゾミブ頂側膜側から側底膜側 A→B) 及び側底膜側から頂側膜側 (B → A) へ透過速度を検討した。			
化合物	見かけの透過係数 P_{app} (nm/s)			
	A	B	A/A	B 比
ボルテゾミブ	291.73	382.29		1.31
プロプラノロール	647.3	554.1		0.86
Lucifer Yellow	<20	<20		1
試験番号又は報告書番号	RPT-00013			
CTD における記載箇所	4.2.2.6.1			

見かけの透過係数は、2回の実験から算出

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（その2）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	ボルテゾミブの Caco-2 単層膜を用いたトランスポーター介する相互作用			
化合物	阻害剤	見かけの透過係数 P_{app} (nm/s)		B/A B 比
		A	B	
0.5 $\mu\text{mol/L}$ ボルテゾミブ	なし	7.3 ± 0.8	12.6 ± 1.9	1.7
	+ 50 $\mu\text{mol/L}$ MK571	11.4 ± 2.6	7.5 ± 2.1	0.7
	+ 2 $\mu\text{mol/L}$ GF918	11.2 ± 1.4	8.6 ± 0.6	0.8
	+ 5 $\mu\text{mol/L}$ EDTA	9.8 ± 1.6	10.6 ± 0.8	0.8
	+ 10 $\mu\text{mol/L}$ NaN_3	10.0 ± 1.9	9.0 ± 0.9	0.9
0.5 $\mu\text{mol/L}$ ビンプラスチン ^{a)}	なし	0.15 ± 0.14	3.89 ± 0.13	25.9
	+ 50 $\mu\text{mol/L}$ MK571	0.58 ± 0.33	2.23 ± 0.39	3.8
	+ 2 $\mu\text{mol/L}$ GF918	0.39 ± 0.09	1.88 ± 0.63	4.8
	+ 50 $\mu\text{mol/L}$ シクロスボリン A	0.91 ± 0.06	1.27 ± 0.09	1.4
	+ 100 $\mu\text{mol/L}$ ボルテゾミブ	0.38 ± 0.12	1.57 ± 0.16	4.1
0.5 $\mu\text{mol/L}$ ビンプラスチン ^{a)}	なし	0.12 ± 0.07	5.36 ± 0.14	45.6
	+ 1 $\mu\text{mol/L}$ ボルテゾミブ	0.12 ± 0.04	4.43 ± 0.55	37.9
	+ 100 $\mu\text{mol/L}$ ボルテゾミブ	0.21 ± 0.03	2.67 ± 0.05	12.8
	+ 2 $\mu\text{mol/L}$ GF918	0.26 ± 0.04	3.25 ± 0.22	12.6
	+ 50 $\mu\text{mol/L}$ MK571	0.37 ± 0.05	3.01 ± 0.23	8.1
試験番号又は報告書番号	RPT-00226			
CTD における記載箇所	4.2.2.6.2			

見かけの透過係数は、平均値 ± 標準誤差、n=3； B/A B 比は n=3 の平均値

a) : 2 回の別の実験でのデータ

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：薬力学（その1）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	キモトリプシン様活性によるプロテアソーム阻害活性				
方法	雌雄ラット（Sprague-Dawley）にボルテゾミブ 0.1, 0.2 及び 0.25 mg/kg を試験 1, 5, 8 及び 12 日目に静脈内投与した。試験 1 及び 8 日目では投与後約 1 時間、試験 5 及び 12 日目では投与前約 1 時間、試験 12 日目の投与後約 96 時間（試験 16 日目）に採血して、網状赤血球中の ChT を測定して 20S プロテアソームに対する阻害能を検討した。				
性別	試験日 (d)	プロテアソーム活性（対照群の値に対する%）			
		投与量 (mg/kg)			
雄	0	100	63.5	20.3	13.1
	5	100	101.9	74.1	75.8
	8	100	17.6	8.5	5.3
	12	100	106.5	95.5	74.4
	16	100	90.8	56.8	69.0
雌	1	100	50.7	29.2	26.6
	5	100	110.8	130.1	102.2
	8	100	29.5	8.8	5.3
	12	100	67.3	48.8	41.6
	16	100	105.9	51.7	66.5
試験番号又は報告書番号	9500 [REDACTED]				
CTD における記載箇所	4.2.2.7.1				

プロテアソーム活性は、n=3 の平均値

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：薬力学（その2）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	キモトリプシン様活性によるプロテアソーム阻害活性					
方法	妊娠6日のラット（Sprague-Dawley）に、妊娠6日から17日まで、ボルテゾミブ0.05, 0.1, 0.15及び0.2 mg/kgを1日1回静脈内投与し、妊娠6日及び17日における母動物の血液中ChTを測定して20Sプロテアソームに対する阻害能を検討した。					
試験日	時間 (h)	プロテアソーム活性（対照群の値に対する%）				
		投与量 (mg/kg)	0	0.05	0.1	0.15
妊娠6日	投与前	100	104	121	95	86
	0.5	100	34	27	19	15
	1	100	43	30	20	18
	6	100	130	98	92	74
	24	100	103	74	63	50
妊娠17日	投与前	100	64	-	-	-
	0.5	100	18	-	-	-
	1	100	29	-	-	-
	6	100	43	-	-	-
	24	100	65	-	-	-
試験番号又は報告書番号	RPT-00017					
CTDにおける記載箇所	4.2.2.7.2					

- : 死亡又は1例のみのデータしか得られなかつたためデータなし

プロテアソーム活性は, n=3 の平均値

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：薬力学（その3）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	キモトリプシン様活性：トリプシン様活性比によるプロテアソーム阻害活性								
方法	雌雄ラット（Sprague-Dawley）に3週間を1サイクル（2週間にわたり週2回投与した後，1週間の休薬期間を設定）としてボルテゾミブ0.05, 0.1及び0.2 mg/kgを9サイクル（26週間）静脈内投与したときの1, 14及び26週目目の血液中のChT:T比から20Sプロテアソーム活性を評価した。								
試験日 (w)	時間 (h)	プロテアソーム活性（対照群の値に対する%）							
		投与量 (mg/kg)		0		0.05		0.1	
性別		M	F	M	F	M	F	M	F
1	投与前	100	100	122	113	132	116	127	115
	0.5	100	100	58	50	36	27	22	21
	1	100	100	49	44	42	31	23	24
	6	100	100	56	64	49	48	40	34
	24	100	100	75	66	68	59	56	49
	48	100	100	75	81	63	64	50	69
	72	100	100	87	86	78	77	64	67
14	投与前	100	100	55	62	47	57	49	50
	0.5	100	100	26	25	10	16	9	13
	1	100	100	23	19	10	12	11	9
	6	100	100	29	33	19	23	13	16
	24	100	100	61	46	37	39	34	28
	48	100	100	85	61	51	48	44	44
	72	100	100	61	67	44	57	44	46
26	投与前	100	100	66	64	79	73	70	74
	0.5	100	100	22	33	17	20	13	26
	1	100	100	25	28	19	16	17	15
	6	100	100	42	43	35	32	26	27
	24	100	100	64	47	50	51	51	40
	48	100	100	71	61	63	53	63	56
	72	100	100	71	80	71	72	68	60
試験番号又は報告書番号		RPT-00088							
CTDにおける記載箇所		4.2.2.7.4							

a) : 毒性のため，2サイクル目から投与量を0.15 mg/kgに減量した。

プロテアソーム活性は，n=3の平均値

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：薬力学（その4）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	キモトリプシン様活性：トリプシン様活性比によるプロテアソーム阻害活性					
方法	妊娠7日のウサギ（New Zealand White）に、妊娠7日から19日までボルテゾミブ0.01, 0.025, 0.04及び0.05mg/kgを1日1回静脈内投与し、血液中のChT:T比から20Sプロテアソーム活性を評価した。					
試験日	時間 (h)	プロテアソーム活性（対照群の値に対する%）				
		投与量 (mg/kg)				
		0	0.01	0.025	0.04	0.05
妊娠7日	投与前	100	89	74	91	95
	0.5	100	61	40	32	30
	1	100	58	43	34	32
	6	100	65	52	50	45
	24	100	61	55	61	57
妊娠19日	投与前	100	45	35	35	34
	0.5	100	49	24	19	18
	1	100	45	25	19	16
	6	100	59	39	35	29
	24	100	69	46	52	50
試験番号又は報告書番号		RPT-00138				
CTDにおける記載箇所		4.2.2.7.5				

プロテアソーム活性は、n=5の平均値

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：薬力学（その5）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	キモトリプシン様活性：トリプシン様活性比によるプロテアソーム阻害活性				
方法	妊娠7日のウサギ（New Zealand White）に、妊娠7日から19日までボルテゾミブ 0.05 mg/kg を1日1回静脈内投与し、妊娠19日の母動物及び胎児血液中の ChT : T 比から 20S プロテアソーム活性を評価した。				
	時間 (min)	プロテアソーム活性（対照群の値に対する%）		投与量 (mg/kg)	
		投与量 (mg/kg)			
		0	0.05		
母動物	5	100	18		
	10	100	21		
	15	100	18		
	30	100	17		
	60	100	15		
胎児	60	100	63		
試験番号又は報告書番号	RPT-00138				
CTDにおける記載箇所	4.2.2.7.5				

プロテアソーム活性は、n=3 の平均値

2.6.5.16 薬物動態試験：その他：薬力学（その6）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	キモトリプシン様活性：トリプシン様活性比によるプロテアソーム阻害活性								
方法	雌雄サル（カニクイザル）に3週間を1サイクル（2週間にわたり週2回投与した後、1週間の休薬期間を設定）としてボルテゾミブ0.05, 0.075及び0.1mg/kgを13サイクル（38週間）静脈内投与したときの1, 5, 37及び38週目目の血液中のChT:T比から20Sプロテアソーム活性を評価した。								
		プロテアソーム活性（対照群の値に対する%）							
		第1週				第5週			
時間(h)	投与量(mg/kg)	0	0.05	0.075	0.1	0	0.05	0.075	0.1
投与前		100	104	109	99	100	55	69	70
0.17		100	30	19	14	100	16	15	13
0.5		100	35	25	18	100	17	13	11
1		100	36	23	20	100	15	13	14
6		100	55	47	47	100	27	31	36
24		100	93	83	67	100	54	63	64
48		100	89	87	82	100	62	72	89
72		100	119	101	92	100	66	74	76
		第37週				第38週			
時間(h)	投与量(mg/kg)	0	0.05	0.075	0.1	0	0.05	0.075	0.1
投与前		100	75	81	75	100	68	82	70
0.17		100	25	17	13	100	23	18	15
0.5		100	23	20	11	100	23	22	13
1		100	26	17	13	100	27	19	13
6		100	44	40	33	100	40	43	33
24		100	60	56	51	100	58	57	47
48		100	68	71	62	100	57	56	53
72		100	68	80	67	100	70	69	60
試験番号又は報告書番号	RPT-00039								
CTDにおける記載箇所	4.2.2.7.7								

0.05及び0.075mg/kgプロテアソーム活性は、n=6の平均値、0.1mg/kgのプロテアソーム活性は、n=12の平均値（雌雄の値を合算）