2.6.4 薬物動態試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 24
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 29
2.6.4.6 排泄 34
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 36
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 40
2.6.4.9 考察及び結論 41
2.6.4.10 図表 43
2.6.4.11 参考文献 43

表

表 2.6.4.1-1 非臨床薬物動態試験の概要 7
表 2.6.4.3.1.1-1 マウスにカルフィルゾミブを 5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4.3.1.2-1 ラットにカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4.3.1.2-2 ラットにカルフィルゾミブを単回静脈内急速及び持続投与したときの薬物動態パラメータ 13
表 2.6.4.3.1.3-1 サルにカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4.3.2.1-1 ラットにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ 16
表 2.6.4.3.2.2-1 妊娠ラットにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ 18
表 2.6.4.3.2.3-1 サルにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ 20
表 2.6.4.4.1-1 ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの組織中放射能濃度 25

表 2.6.4.4.1-2　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の割合 27
表 2.6.4.5.3-1　NADPH 添加／非添加肝ミクロソーム及び肝サイトゾルにおけるカルフィルゾミブの固有クリアランス 32
表 2.6.4.5.4-1　肝細胞懸濁液中で認められた ^{3}H-カルフィルゾミブの代謝物 33
表 2.6.4.5.5-1　ヒト肝細胞懸濁液中で認められたカルフィルゾミブの代謝物 34
表 2.6.4.6.1-1　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを静脈内急速投与後 168 時間までの尿，糞及び呼気中への総放射能（揮発性放射能含む）の累積排泄率 35
表 2.6.4.6.2-1　胆管カニューレを施したラットにカルフィルゾミブを静脈内急速投与後の胆汁及び尿中排泄 35
表 2.6.4.7.1-1　カルフィルゾミブの CYP 阻害作用 36
表 2.6.4.7.3-1　カルフィルゾミブの経細胞輸送に対する P-gp 阻害剤の影響 37
表 2.6.4.8.1-1　ラットに異なる製剤のカルフィルゾミブを 2 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ 41

図

図 2.6.4.2.1-1　^{3}H-カルフィルゾミブの構造式 9
図 2.6.4.3.1.1-1　マウスにカルフィルゾミブを 5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移 10
図 2.6.4.3.1.2-1　ラットにカルフィルゾミブを 2，4.5 及び 9 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移 11
図 2.6.4.3.1.2-2　ラットにカルフィルゾミブを 8 mg/kg で単回静脈内急速及び持続投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移 13
図 2.6.4.5.1-1　カルフィルゾミブの推定代謝経路 30
図 2.6.4.5.2-1　ラット血液及び組織ホモジネートにおけるカルフィルゾミブの消失及び代謝物の生成 31
図 2.6.4.8.1-1　ラットに異なる製剤のカルフィルゾミブを 2 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移 40

2.6.4 薬物動態試験の概要文

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
^{3}H	トリチウム
α_1-AGP	α_1-酸性糖タンパク質
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	投与後 24 時間までの AUC
AUCinf	投与後無限大時間まで外挿した AUC
AUCinf/D	投与後無限大時間まで外挿し投与量で調整した AUC
AUClast	投与後定量可能最終時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein
C0	時間 0 における血漿中濃度の外挿値
CL	クリアランス
CLint	固有クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CPT-B1	BCRP 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞
CPT-P1	P-gp 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞
Css	定常状態における血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
Ki	阻害定数
K_I	最大不活性化速度の 1/2 の不活性化をもたらす濃度
k_{inact}	最大不活性化速度定数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LSC	液体シンチレーションカウンター
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MRTinf	無限大時間まで外挿した平均滞留時間
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P-gp	P-糖タンパク質
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィ
Radio-HPLC	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague Dawley
T1/2	消失半減期
T1/2（α）	多相性消失過程における α 相の半減期
T1/2（β）	多相性消失過程における β 相の半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vss	定常状態での分布容積

2.6.4.1 まとめ

有効性薬理試験及び毒性試験と同種同系統のマウス（BALB/c 系），ラット（SD 系）及びサル（カニクイザル）を用いて，カルフィルゾミブ又は ^{3}H-カルフィルゾミブの薬物動態を臨床投与経路と同じ静脈内投与で評価した．また，ラット，サル及びヒトでの血漿タンパク結合並びに *in vitro* での代謝を検討した．生体試料中放射能濃度の分析には LSC を，試料中放射能の組成分析には radio-HPLC を用いた．血漿中カルフィルゾミブ濃度の分析には LC/MS/MS を，組織分布試験の分析には QWBA を用いた．

2.6.4.1.1 吸収

マウス，ラット及びサルに単回静脈内急速投与したとき，カルフィルゾミブは血漿中から速やかに消失し，T1/2 は全動物種で概ね 20 分未満であった．ラットに 8 mg/kg を 30 分間静脈内持続投与したとき，血漿中カルフィルゾミブ濃度は 15 分以内に定常状態に達した．このときの Cmax（1.55 μmol/L）は，8 mg/kg を静脈内急速投与したときの投与直後（0.1 分）における血漿中濃度（42.94 μmol/L）の約 28 分の 1 であった．AUC 及び T1/2 は両投与法間で同程度であった．

ラット及びサルに反復静脈内急速投与したとき，カルフィルゾミブは単回投与と同様に血漿中から速やかに消失した．ラットでは 1～4 mg/kg でカルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は投与量に応じて増加した．サルでは 0.5～2 mg/kg でカルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は投与量比未満の増加を示した．いずれの動物種においても，血漿中濃度推移に蓄積性及び性差は認められなかった．

2.6.4.1.2 分布

ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，放射能は広範な組織分布を示し，多くの組織で血漿に対する濃度比は 1 を超えたが，脳内への移行性は他の組織と比較して低かった．カルフィルゾミブ（0.4 及び 4 μmol/L）の血漿タンパク結合率は，ラットで 97.6 及び 96.6%，サルで 94.4 及び 94.4%，ヒトで 97.3 及び 96.9%であった．ヒト血漿における主結合タンパクは HSA であった．妊娠ラットにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，カルフィルゾミブの胎児への移行性は低いことが示唆された．

2.6.4.1.3 代謝

カルフィルゾミブは *in vitro* においてラットの血液中並びに肝，肺及び腎ホモジネート中で速やかに代謝され，主代謝物はペプチド結合の加水分解により生じる M14 及び M15 であった．ラット，サル及びヒトの肝細胞では，エポキシドの加水分解により生じる M16 が

主代謝物として検出され，ヒト特異的な代謝物は認められなかった．カルフィルゾミブはCYP の基質であったが，ヒト肝細胞においてカルフィルゾミブの代謝に対する CYP の寄与はわずかであった．

ラット及びサルにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したとき，血漿中の主代謝物はM14 及び M16 であり，カルフィルゾミブは主にペプチド結合及びエポキシドの加水分解によって代謝されると考えられた．

2.6.4.1.4 排泄

ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，投与後 168 時間までに投与放射能量の 12.0%が尿中に，16.7%が糞中に，4.69%が呼気中に排泄され，51.2%が屍骸中に残存した．

ラットにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，投与後 24 時間までのカルフィルゾミブ，M14，M15 及び M16 の胆汁及び尿中への総排泄率は 56.7%であった．カルフィルゾミブの排泄率は 1%未満であり，M14 及び M15 が胆汁及び尿中の主な代謝物であった．

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームにおいて，カルフィルゾミブ（10 μmol/L）は CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害しなかったが，CYP3A4/5 を競合的（Ki 値：1.7 μmol/L）及び時間依存的に阻害した．カルフィルゾミブ（2.5 μmol/L）は CYP1A2 及びCYP3A4 を誘導しなかった．また，カルフィルゾミブは P-gp の基質であり，3 μmol/L の濃度において P-gp の輸送活性を 25%，BCRP の輸送活性を 22.9%阻害した．

非臨床薬物動態試験の概要を表 2.6.4.1-1 に示す．

表 2.6.4.1-1　非臨床薬物動態試験の概要

CTD 記載箇所	試験系	投与経路／用量，又は添加濃度	試験目的
吸収			
［4.2.2.2-1］	雌 BALB/c 系マウス	静脈内急速／5 mg/kg	マウスにおけるカルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-2］	雄 SD 系ラット	静脈内急速／ 2，4.5，9 mg/kg	ラットにおける単回静脈内急速投与毒性試験で，カルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-3］	雄 SD 系ラット	静脈内急速／ 2，4，8 mg/kg， 静脈内持続／8 mg/kg	ラットに単回静脈内急速投与及び静脈内持続投与したときのカルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-4］	雄カニクイザル	静脈内急速／ 1，2，4 mg/kg	サルに単回静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-5］	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速／ 0.5，1，2，4，6 mg/kg	ラットにおける 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験で，カルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-6］	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速／ 1，2，4 mg/kg	ラットにおける 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験で，カルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-7］	雌 SD 系ラット	静脈内急速／ 0.5，1，2 mg/kg	ラットにおける胚・胎児発生に関する静脈内投与毒性試験で，妊娠ラットにおけるカルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-8］	雌雄カニクイザル	静脈内急速／ 0.5，1，2 mg/kg	サルにおける 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験で，カルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
［4.2.2.2-9］	雌雄カニクイザル	静脈内急速／ 0.5，1，2 mg/kg	サルにおける 9 カ月間反復静脈内投与毒性試験で，カルフィルゾミブの薬物動態を検討する．
分布			
［4.2.2.3-1］	雄 SD 系ラット	静脈内急速／2 mg/kg	ラットにおける ^{3}H-カルフィルゾミブの組織分布を検討する．
［4.2.2.3-2］	ラット，サル及びヒト血漿	0.4，4 μmol/L	平衡透析法を用いて，ラット，サル及びヒトにおけるカルフィルゾミブの *in vitro* 血漿タンパク結合を検討する．
［4.2.2.3-3］	HSA 及びヒト α_1-AGP 溶液並びにラット，サル及びヒト血液	0.4～10 μmol/L	ヒト血漿中主結合タンパクを明らかにする．ラット，サル及びヒトの血球移行を検討する．
［4.2.2.3-4］	妊娠 SD 系ラット	静脈内急速／2 mg/kg	妊娠 6 日から 17 日まで反復投与後，母体及び胎児の血液を採取する．
［4.2.2.3-5］	妊娠 SD 系ラット母体及び胎児血液	－	母体及び胎児の血中プロテアソーム活性を評価する．
代謝			
［4.2.2.4-1］	SD 系ラット血漿，尿及び胆汁，カニクイザル血漿	静脈内急速／ ラット血漿： 1，2，4 mg/kg， ラットの尿及び胆汁： 2 mg/kg， サル血漿： 0.5，1，2 mg/kg	ラット及びサルにおけるカルフィルゾミブの代謝を検討する．

表 2.6.4.1-1　非臨床薬物動態試験の概要（続き）

報告書番号	試験系	投与経路／用量， 又は添加濃度	試験目的
代謝			
［4.2.2.4-2］	ラット血液及び組織ホモジネート（肝臓，肺及び腎臓）	1 μg/mL （1.4 μmol/L）	ラットの血液及び組織ホモジネートにおけるカルフィルゾミブの *in vitro* 代謝を検討する．
［4.2.2.4-3］	マウス，ラット，サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝サイトゾル	1 μmol/L	マウス，ラット，サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝サイトゾルにおけるカルフィルゾミブの *in vitro* 代謝速度を評価する．
［4.2.2.4-4］	ラット，サル及びヒト凍結肝細胞	3，10 μmol/L	ラット，サル及びヒトの肝細胞による ^{3}H-カルフィルゾミブの代謝を検討する．
［5.3.2.2-5］	ヒト凍結肝細胞	1，10 μmol/L	ヒト肝細胞において CYP 阻害剤がカルフィルゾミブの代謝に及ぼす影響を検討し，カルフィルゾミブの代謝物を検索する．
排泄			
［4.2.2.3-1］	雄 SD 系ラット	静脈内急速／2 mg/kg	ラットにおける ^{3}H-カルフィルゾミブの尿及び糞中排泄を検討する．
［4.2.2.5-1］	雄 SD 系ラット	静脈内急速／2 mg/kg	ラットにおける ^{3}H-カルフィルゾミブの尿，糞及び呼気中排泄を検討する．
［4.2.2.5-2］	雄 SD 系ラット（胆管カニューレ）	静脈内急速／2 mg/kg	ラットにおけるカルフィルゾミブ及び代謝物の胆汁及び尿中排泄を検討する．
薬物相互作用			
［5.3.2.2-3］	ヒト肝ミクロソーム	0.01～10 μmol/L	CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対するカルフィルゾミブの阻害作用を検討する．
［5.3.2.2-4］	ヒト肝細胞	0.1～2.5 μmol/L	CYP1A2 及び CYP3A4 に対するカルフィルゾミブの誘導作用を検討する．
［5.3.2.3-1］	Caco-2 細胞	基質：0.1～3 μmol/L 阻害：10 μmol/L	カルフィルゾミブが P-gp の基質又は阻害剤となるかを検討する．
［5.3.2.3-2］	CPT-B1，CPT-P1 細胞	0.3～3 μmol/L	カルフィルゾミブが BCRP の基質又は阻害剤となるかを検討する．
［4.2.2.6-1］	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速／ 2，4，6 mg/kg	カルフィルゾミブがラット肝ミクロソームの薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討する．
［4.2.2.6-2］	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速／ 1，2，4 mg/kg	カルフィルゾミブがラット肝臓の CYP1A，CYP2B，CYP2C，CYP3A 及び CYP4A の活性及び mRNA 量に及ぼす影響を検討する．
［4.2.2.6-3］	雌雄カニクイザル	静脈内急速／ 0.5，1，2 mg/kg	カルフィルゾミブがサル肝ミクロソームの薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討する．
［4.2.2.6-4］	雌雄カニクイザル	静脈内急速／ 0.5，1，2 mg/kg	カルフィルゾミブがサル肝臓の CYP1A，CYP2C 及び CYP3A の活性，並びに CYP1A1 及び CYP3A8 の mRNA 量に及ぼす影響を検討する．
その他			
［4.2.2.7-1］	雄 SD 系ラット	静脈内急速／2 mg/kg	カルフィルゾミブの凍結製剤と凍結乾燥製剤の薬物動態を比較する．

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質

薬物動態試験では，フェニルアラニン部位を ^{3}H で標識したカルフィルゾミブ（以下，^{3}H-カルフィルゾミブ）及び非標識カルフィルゾミブを用いた．^{3}H-カルフィルゾミブは [redacted] 又は [redacted] で，カルフィルゾミブはオニキス社で合成した．^{3}H-カルフィルゾミブの比放射能は 12 及び 21 Ci/mmol，放射化学的純度は 95.9%以上であった．

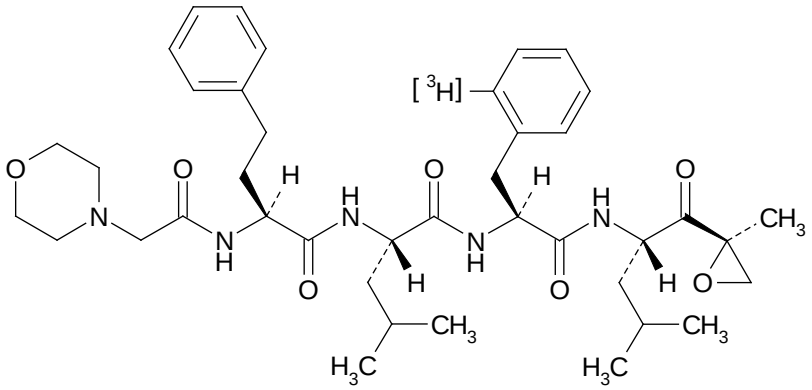


図 2.6.4.2.1-1 ^{3}H-カルフィルゾミブの構造式

2.6.4.2.2 標識化合物を用いた試験の分析法

生体試料中の放射能濃度は LSC で分析し，組織分布試験における放射能濃度はバイオイメージングアナライザーによる QWBA で分析した．代謝物の組成分析には radio-HPLC を，構造推定には LC/MS/MS を用いた．

2.6.4.2.3 非標識化合物を用いた試験の分析法

カルフィルゾミブ並びにその代謝物 M14，M15 及び M16 の分析には LC/MS/MS を用いた．非 GLP 試験では簡易的なバリデーションにより選択性，真度，精度及び安定性等を確認した分析法を，GLP 試験では FDA ガイダンス [1)] に準拠したバリデーションを実施した分析法を用いた．

2.6.4.2.3.1 非 GLP 試験における血漿中カルフィルゾミブ濃度分析法

［4.2.2.2-2，4.2.2.2-4，4.2.2.2-5，4.2.2.2-8］

トキシコキネティクスの非 GLP 試験においては簡易的なバリデーションで選択性，真度及び精度を確認した LC/MS/MS 法によりラット及びサル血漿中カルフィルゾミブ濃度を分

析した．血漿中カルフィルゾミブの定量範囲は 1～1000 ng/mL であり，定量下限を 1 ng/mL に設定した．

2.6.4.2.3.2 GLP 試験における血漿中カルフィルゾミブ濃度分析法

［4.2.2.1-1，4.2.2.1-2］

GLP 試験においてはバリデーションを実施した LC/MS/MS 法によりラット及びサルの血漿中カルフィルゾミブ及びその代謝物（M14，M15 及び M16）濃度を分析した．内標準物質としてカルフィルゾミブ及びその代謝物の重水素体を用いた．本分析法による定量範囲は，すべての分析対象において 0.500～500 ng/mL であった．

本分析法は，選択性，直線性，真度，精度，再現性，マトリックスの影響，再注入時の安定性及び血漿中安定性に関するすべてのバリデーション基準を満たした．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中濃度

2.6.4.3.1.1 マウス

［4.2.2.2-1］

マウス（雌 3 例／時点）にカルフィルゾミブを 5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.1-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した．

血漿中カルフィルゾミブ濃度は速やかに低下し，T1/2 は 19 分であった．CL は 94 mL/min/kg であり，Vss は 0.39 L/kg であった．

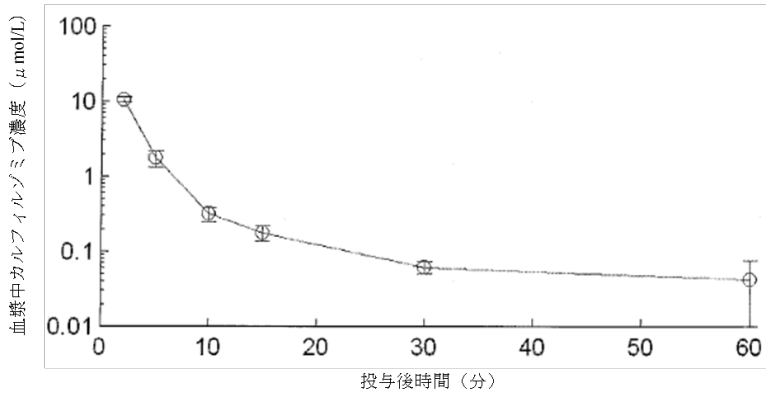


図 2.6.4.3.1.1-1 マウスにカルフィルゾミブを 5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す．
定量下限：1.4 nmo/L（1 ng/mL）

表 2.6.4.3.1.1-1　マウスにカルフィルゾミブを 5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ

Cmax（μmol/L）	10.4
T1/2（min）	19
MRTinf（min）	4
AUClast（μmol·min/L）	72.4
AUCinf（μmol·min/L）	73.6
CL（mL/min/kg）	94
Vss（L/kg）	0.39

データは各時点 3 例の平均血漿中濃度から算出した値を示す.
カルフィルゾミブの分子量：719.91

2.6.4.3.1.2　　ラット

1）　静脈内急速投与

［4.2.2.2-2］

ラット（雄 3 例／群）にカルフィルゾミブを 2，4.5 及び 9 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.2-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法及び 2-コンパートメント法により算出した.

カルフィルゾミブの血漿中濃度推移は 2 相性であり，2-コンパートメントモデルで推定した T1/2（α）は 1.4～2.5 分，T1/2（β）は 11～23 分であった．検討した投与量範囲（2～9 mg/kg）において，カルフィルゾミブの AUC は投与量比未満の増加を示した.

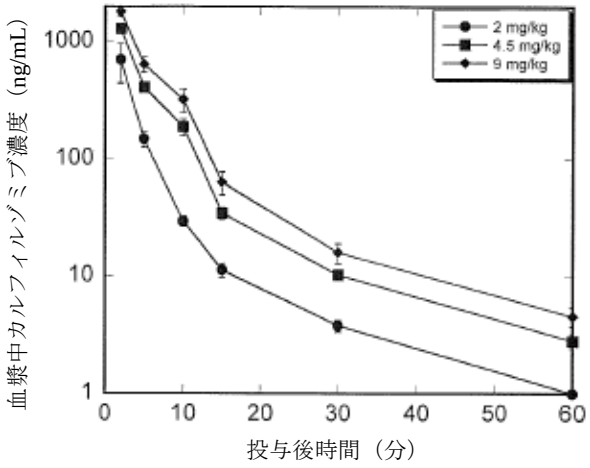


図 2.6.4.3.1.2-1　ラットにカルフィルゾミブを 2，4.5 及び 9 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移
データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す.
定量下限：1 ng/mL

表 2.6.4.3.1.2-1　ラットにカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	2 mg/kg	**4.5 mg/kg**	**9 mg/kg**
T1/2（min）[a]	11.8±1.2	12.5±0.6	23.3±2.0
C0（ng/mL）[a]	2522±1487	2899±98	3887±523
AUCinf（ng·min/mL）[a]	5479±2449	9573±495	14060±1891
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）[a]	2740±1224	2127±110	1562±210
CL（mL/min/kg）[a]	439±171	471±25	652±86
Vss（mL/kg）[a]	1537±983	2128±95	3695±432
T1/2（α）（min）[b]	1.4±0.2	2.3±0.08	2.5±0.2
T1/2（β）（min）[b]	11±1	18±2	23±2

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す.
a：ノンコンパートメント法より算出した.
b：2-コンパートメント法より算出した.

2）　静脈内急速及び持続投与

［4.2.2.2-3］

ラット（雄 3～5 例／群）にカルフィルゾミブを 2，4 及び 8 mg/kg で単回静脈内急速投与及び 8 mg/kg で静脈内持続投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.2-2 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した.

いずれの投与量においても，血漿中カルフィルゾミブ濃度は単回静脈内急速投与後，速やかに低下し，T1/2 は 17 分以下であった．カルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は，2～4 mg/kg では投与量に比例して増加し，8 mg/kg では投与量比未満の増加を示した．8 mg/kg で初回採血を 0.1 分又は 2 分に実施したとき，0.1 分での Cmax 及び AUC は 2 分のときと比較してそれぞれ約 28 倍及び約 3 倍であった．血漿中カルフィルゾミブ濃度は速やかに減少し，投与後 2 分の血漿中濃度は投与直後の濃度の約 4%であった．Cmax 及び AUC を正確に評価するには，早い時点での採血が重要であることが示された.

8 mg/kg を 30 分間かけて静脈内持続投与したとき，血漿中カルフィルゾミブ濃度は概ね 15 分以内に定常状態に達し，Cmax は 1.55 μmol/L であった．この値は，単回静脈内急速投与時に得られた CL から予想された定常状態血漿中濃度（Css＝1.25 μmol/L）に近かった．また，同一投与量で静脈内急速投与したときと比較して，Cmax は 28 分の 1 であり，AUC，CL 及び T1/2 は同程度であった.

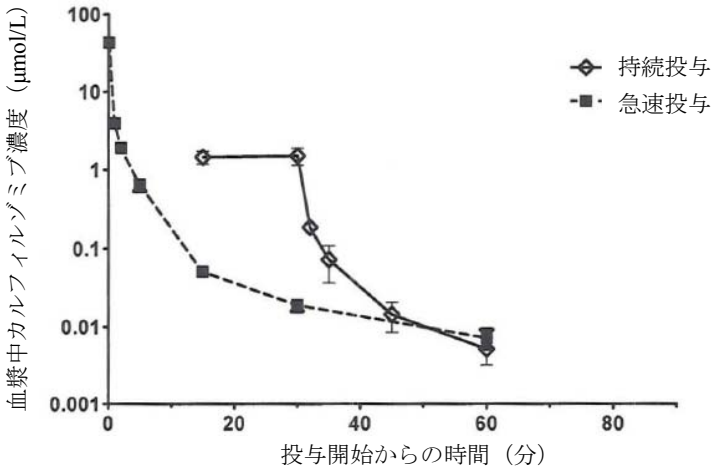


図 2.6.4.3.1.2-2　ラットにカルフィルゾミブを 8 mg/kg で単回静脈内急速及び持続投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移

データは 5 例（急速投与）又は 3 例（持続投与）の平均値±標準偏差を示す.
定量下限：0.0028 μ mol/L（2 ng/mL）

表 2.6.4.3.1.2-2　ラットにカルフィルゾミブを単回静脈内急速及び持続投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	急速投与				持続投与
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg
初回採血時点（min）	0.1	0.1	0.1	2	15
T1/2（min）	5±0	17±9	17±3	6±4	10±6
Tmax（min）	0.1	0.1	0.1	2	25±9
Cmax（μ mol/L）	16.40±4.50	39.93±3.24	42.94±4.45	1.56±0.09	1.55±0.37
C0（μ mol/L）	19.30±5.22	46.12±4.02	49.45±4.66	2.55±0.22	-
AUClast（μ mol·min/L）	12.6±2.9	28.5±1.8	37.6±2.8	12.5±0.9	35.8±7.3
AUCinf（μ mol·min/L）	12.7±2.9	28.6±1.8	37.8±2.8	12.5±0.8	35.9±7.2
AUCinf/D（μ mol·min·kg/L/μ mol）	4.56±1.05	5.14±0.31	3.39±0.25	1.13±0.07	3.22±0.66
CL（mL/min/kg）	229±55	195±12	296±22	890±56	319±66
Vss（L/kg）	0.27±0.10	0.28±0.09	0.62±0.12	4.0±0.68	2.0±0.5

データは各群 3～5 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.4.3.1.3　　サル

［4.2.2.2-4］

毒性試験における用量設定試験［2.6.6.2.3］で，サル（雄 3 例／群）にカルフィルゾミブを 1，2 及び 4 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.3-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法及び 2-コンパートメント法により算出した.

いずれの投与量においても，血漿中カルフィルゾミブ濃度は速やかに低下し，T1/2 は約 7 分であった．検討した投与量範囲（1～4 mg/kg）において，カルフィルゾミブの AUC は概ね投与量に比例して増加した．

表 2.6.4.3.1.3-1　サルにカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	1 mg/kg	**2 mg/kg**	**4 mg/kg**
T1/2（min）[a]	6.9±0.7	7.5±0.0	7.2±0.3
Cmax（ng/mL）[a]	789±421	1350±792	2235±725
AUCinf（ng·min/mL）[a]	5335±2637	12657±8214	22039±4261
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）[a]	5335±2637	6328±4107	5510±1066
CL（mL/min/kg）[a]	234±97	286±296	187±39
Vss（mL/kg）[a]	914±615	1058±1559	257±142
T1/2（α）（min）[b]	1.3±0.2	0.8±0.3	0.7±0.1
T1/2（β）（min）[b]	8.0±1.7	7.7±0.2	8.1±1.7

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す．
a ノンコンパートメント法により算出した．
b 2-コンパートメント法により算出した．

2.6.4.3.2　反復投与後の血漿中濃度

2.6.4.3.2.1　ラット

［4.2.2.2-5，4.2.2.2-6］

ラットにおける 1 カ月間静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.4］で，血漿中カルフィルゾミブ濃度を分析した．ラット（雌雄各 8 例／群）にカルフィルゾミブを 0.5，1，2，4 及び 6 mg/kg で反復静脈内急速投与（5 日間の連日投与後，9 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，2 回繰り返し）した．いずれの投与量においても投与後 24 時間の血漿中カルフィルゾミブ濃度は定量下限未満であった．投与後 15 分の血漿中カルフィルゾミブ濃度は，投与量に応じて増加し，性差はなかった．投与 19 日目において，投与前の血漿中カルフィルゾミブ濃度は定量下限未満であったことから，反復投与によりカルフィルゾミブは蓄積しないことが示された．

更に，ラットにおける 6 カ月間静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.5］で，カルフィルゾミブの薬物動態を評価した．ラット（雌雄各 8 例／群）にカルフィルゾミブを 1，2 及び 4 mg/kg で反復静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目）の 3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，6 回繰り返し）したときのカルフィルゾミブ及びその代謝物（M14，M15 及び M16）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2.1-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した．

いずれの投与量においても，カルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は投与 1 日目と比較して投与 57 日目で概して大きかった．142 日目では，Cmax 及び AUC が 57 日目と比較して同程度かやや小さかった．カルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は，雌雄共に投与量に応じて増加したが，57 日目の雄 1～2 mg/kg で投与量比を上回る増加であり，142 日目の雄 2～4 mg/kg では投与量比を下回る増加であった．いずれの投与量においても，カルフィルゾミブの Cmax 及び AUC に性差はなかった．

3 種類の代謝物はいずれもカルフィルゾミブの投与後速やかに生成し，それらの Tmax は 5～15 分であり，Cmax 及び AUC はカルフィルゾミブの投与量に応じて増加した．M14 の Cmax 及び AUC は代謝物の中で最も大きかった．M14 及び M16 の Cmax 及び AUC に性差はなく，M15 の Cmax 及び AUC は雄と比較して雌で小さかった．カルフィルゾミブを反復投与したとき，M14（雌雄）及び M15（雌）の Cmax 及び AUC は大きく変化せず，M15（雄）及び M16（雌雄）の Cmax 及び AUC はわずかに増加した．

表 2.6.4.3.2.1-1　ラットにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg/kg			2 mg/kg			4 mg/kg		
	1 日	57 日	142 日	1 日	57 日	142 日	1 日	57 日	142 日
カルフィルゾミブ（雄）									
C0（ng/mL）	527	528	966	1319	3050	2301	3024	4847	1921
Cmax（ng/mL）	146	173	258	341	678	519	809	1169	729
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	2637	2980	4741	6360	13350	10215	14728	22277	12262
AUCinf（ng·min/mL）	2646	3004	4770	6376	13375	10250	14817	22365	12393
CL（mL/min/kg）	378	333	210	314	150	195	270	179	323
Vss（L/kg）	1.57	1.82	0.92	1.24	0.46	0.67	1.12	0.65	2.11
T1/2（min）	11	12	13	10	11	12	13	12	12
カルフィルゾミブ（雌）									
C0（ng/mL）	489	953	908	1081	2069	2116	2915	3244	2171
Cmax（ng/mL）	128	212	204	278	471	466	721	981	636
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	2311	4211	4027	5178	9230	9281	13599	17041	11318
AUCinf（ng·min/mL）	2342	4229	4045	5202	9259	9311	13647	17377	11414
CL（mL/min/kg）	427	236	247	384	216	215	293	230	350
Vss（L/kg）	1.51	0.84	0.88	1.57	0.74	0.72	1.09	1.4	1.75
T1/2（min）	8	13	13	12	12	12	12	31	13
M14（雄）									
Cmax（ng/mL）	157	183	213	336	434	432	792	893	939
Tmax（min）	15	15	5	15	5	15	15	5	15
AUClast（ng·min/mL）	5812	8135	8183	13448	17910	18218	32393	36955	41760
AUCinf（ng·min/mL）	7992	11693	11186	18215	24436	24417	51720	48039	61789
T1/2（min）	29	33	30	29	30	29	39	27	35
M14（雌）									
Cmax（ng/mL）	180	219	218	371	448	479	810	774	867
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	15	5
AUClast（ng·min/mL）	5827	7830	7600	13628	17513	16960	28730	31133	33148
AUCinf（ng·min/mL）	7150	10499	9611	19230	23927	22267	38194	41734	44524
T1/2（min）	24	29	26	32	30	28	29	28	29

データは各時点 2～4 例の平均血漿中濃度から算出した値を示す.

表 2.6.4.3.2.1-1　ラットにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ（続き）

薬物動態パラメータ	1 mg/kg			2 mg/kg			4 mg/kg		
	1 日	57 日	142 日	1 日	57 日	142 日	1 日	57 日	142 日
M15（雄）									
Cmax（ng/mL）	55.5	66.5	108	129	217	196	309	393	412
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	999	1580	1942	2493	4206	3903	6310	9187	8664
AUCinf（ng·min/mL）	1011	1627	1988	2528	4297	4004	6447	9646	8857
T1/2（min）	9	11	11	9	10	11	10	13	11
M15（雌）									
Cmax（ng/mL）	44.1	57.8	55.6	96.8	116	132	260	193	243
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	569	965	943	1651	2179	2283	4247	3908	4957
AUCinf（ng·min/mL）	621	985	964	1685	2244	2340	4300	3989	5062
T1/2（min）	8	11	11	11	12	11	9	10	10
M16（雄）									
Cmax（ng/mL）	62.2	119	156	133	301	282	271	549	437
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	821	1807	2203	2001	4213	4003	4005	7539	7080
AUCinf（ng·min/mL）	862	1831	2231	2012	4244	4047	4038	7582	7183
T1/2（min）	6	10	10	8	9	9	8	8	10
M16（雌）									
Cmax（ng/mL）	77.5	132	120	151	257	273	319	443	339
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	854	1688	1487	2042	3448	3426	4310	5572	4619
AUCinf（ng·min/mL）	910	1704	1505	2060	3490	3460	4332	5618	4660
T1/2（min）	8	9	10	9	10	9	8	9	9

データは各時点 2～4 例の平均血漿中濃度から算出した値を示す.

2.6.4.3.2.2　　妊娠ラット

［4.2.2.2-7］

ラットにおける胚・胎児発生に関する静脈内投与毒性試験［2.6.6.6.2.2］でカルフィルゾミブの薬物動態を評価した．妊娠ラット（6 例／群）にカルフィルゾミブを 0.5，1 及び 2 mg/kg で妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及びその代謝物（M14，M15 及び M16）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2.2-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した.

カルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は，0.5～1 mg/kg で投与量に概ね比例して増加したが，2 mg/kg では投与量に比例した増加は認められなかった．0.5～1 mg/kg において Cmax 及び AUC は妊娠 6 日目と 17 日目で差はなかったが，2 mg/kg では妊娠 6 日目と比較して 17 日目で低下した．3 種類の代謝物の Cmax 及び AUC は，概ねカルフィルゾミブの投与量に比例して増加した．M14 の Cmax 及び AUC は代謝物の中で最も大きかった．M14 及び M15 の Cmax 及び AUC は，いずれの投与量においても，妊娠 6 日目と 17 日目の間で同程度であった．M16 の Cmax 及び AUC は，いずれの投与量においても，妊娠 6 日目と比較して 17 日目で低下した．

表 2.6.4.3.2.2-1　妊娠ラットにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.5 mg/kg		1 mg/kg		2 mg/kg	
	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目
カルフィルゾミブ						
C0（ng/mL）	393	381	502	639	3122	888
Cmax（ng/mL）	95.1	85.5	170	173	536	246
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	1778	1657	2860	3141	12296	4474
AUCinf（ng·min/mL）	1799	1675	2892	3157	13200	4509
CL（mL/min/kg）	278	298	346	317	152	444
Vss（L/kg）	0.9	0.9	1.9	1.3	2.1	2.1
T1/2（min）	9	9	14	12	71	14
M14						
Cmax（ng/mL）	95.6	103	183	188	347	464
Tmax（min）	5	5	5	15	5	5
AUClast（ng·min/mL）	2945	3723	5847	7177	11677	14495
AUCinf（ng·min/mL）	4875	4911	8862	10231	14755	18064
T1/2（min）	43	28	39	31	27	25
M15						
Cmax（ng/mL）	28.0	26.7	52.4	50.7	112	109
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	356	442	735	919	1476	1671
AUCinf（ng·min/mL）	372	455	777	949	1521	1696
T1/2（min）	16	12	15	11	14	10
M16						
Cmax（ng/mL）	59.8	40.9	107	60.0	227	119
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	689	446	1381	829	2538	1432
AUCinf（ng·min/mL）	723	471	1430	839	2603	1442
T1/2（min）	17	6	11	9	14	9

データは各時点 3 例の平均血漿中濃度から算出した値を示す.

2.6.4.3.2.3 サル

［4.2.2.2-8，4.2.2.2-9］

サルにおける 1 カ月間静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.7］で，血漿中カルフィルゾミブ濃度を分析した．サル（雌雄各 5 例／群）にカルフィルゾミブを 0.5，1 及び 2 mg/kg で反復静脈内急速投与（5 日間の連日投与後，9 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，2 回繰り返し）した．いずれの投与量においても 15 日目の投与前及び投与後 24 時間の血漿中カルフィルゾミブ濃度は定量下限未満であったことから，反復投与によりカルフィルゾミブは蓄積しないことが示された．

更に，サルにおける 9 カ月間静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.8］で，カルフィルゾミブの薬物動態を評価した．サル（雌雄各 4～6 例／群）にカルフィルゾミブを 0.5，1 及び 2 mg/kg で静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目）の 3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，9 回繰り返し）したときのカルフィルゾミブ及びその代謝物（M14，M15 及び M16）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2.3-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した．

いずれの投与量においても，血漿中カルフィルゾミブ濃度は投与後速やかに低下し，T1/2 は 11～15 分であった．投与 225 日目（9 サイクル目の第 1 投与日）と投与 1 日目の AUC は同程度であり，蓄積しないことが示された．カルフィルゾミブの Cmax 及び AUC は投与量比未満の増加を示し，雌雄で同程度であった．

3 種類の代謝物はいずれもカルフィルゾミブを投与後速やかに生成し，そられの Tmax は 5～19 分であった．代謝物の Cmax は M16 が最も高く，次いで M14，M15 の順に高かった．AUC は M16 と M14 で同程度であり，M15 ではそれらより小さかった．代謝物の T1/2 はいずれも約 10～60 分であった．これらの代謝物の Cmax 及び AUC はカルフィルゾミブの投与量に応じて増加し，性差はなかった．いずれの薬物動態パラメータも反復投与によって大きく変化しなかった．

表 2.6.4.3.2.3-1　サルにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
カルフィルゾミブ（雄）												
C0（ng/mL）	70.1±9.2	70.3±14.5	68.4±15.2	74.5±5.7	111±18	102±17	112±14	133±36	202±74	165±41	143±35	158±16
Cmax（ng/mL）	41.2±5.0	41.4±5.9	41.1±7.3	43.1±4.6	62.3±8.4	58.9±9.6	61.4±8.7	66.8±12.2	103±37	87.1±15.4	76.7±22.7	85.0±7.1
Tmax（min）	5±0	5±0	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	5±1	5±0	6±1	5±0
AUClast（ng·min/mL）	785±90	779±89	830±153	804±99	1163±134	1122±183	1241±129	1237±199	1934±555	1581±245	1572±323	1624±180
AUCinf（ng·min/mL）	800±93	792±87	848±158	820±101	1186±134	1146±185	1277±128	1273±203	1974±565	1653±273	1644±349	1694±186
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	1599±186	1584±173	1696±315	1640±202	1186±134	1146±185	1277±128	1273±203	987±282	827±136	822±175	847±93
AUC24h（ng·min/mL）	800±93	792±87	848±158	820±101	1186±134	1146±185	1277±128	1273±203	1974±565	1653±273	1644±349	1693±186
CL（mL/min/kg）	632±79	637±74	603±98	616±70	851±93	889±133	789±85	801±128	1085±317	1242±239	1268±295	1192±131
Vss（L/kg）	7.4±0.9	7.3±1.5	7.6±1.2	6.9±0.6	9.8±1.6	10.7±1.8	10.2±1.7	9.6±2.2	12.2±4.0	14.8±3.0	18.0±3.8	16.2±1.8
T1/2（min）	11±1	11±1	12±0	11±0	12±0	12±0	13±1	14±1	12±1	13±1	15±1	15±1
カルフィルゾミブ（雌）												
C0（ng/mL）	80.3±5.8	82.8±10.0	74.5±15.6	83.4±24.4	92.0±5.9	87.4±15.7	106±22	110±23	151±57	221±126	142±53	209±58
Cmax（ng/mL）	45.7±5.3	48.5±4.2	46.8±7.2	47.5±9.4	51.6±5.6	52.3±7.8	60.9±14.2	69.1±8.6	86.9±24.1	107±34	81.6±29.3	114±26
Tmax（min）	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	6±2	5±0	5±0	5±0	6±2	5±0
AUClast（ng·min/mL）	890±74	918±69	942±136	886±148	1047±41	1009±123	1236±132	1449±453	1692±380	2015±515	1741±376	2129±414
AUCinf（ng·min/mL）	912±75	937±75	975±153	903±149	1074±41	1033±122	1281±124	1485±470	1755±380	2081±526	1827±392	2202±419
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	1824±149	1873±150	1949±307	1806±298	1074±41	1033±122	1281±124	1485±470	877±190	1041±263	914±196	1101±209
AUC24h（ng·min/mL）	912±75	937±75	975±153	903±149	1074±41	1033±122	1281±124	1485±470	1755±380	2081±526	1827±392	2202±419
CL（mL/min/kg）	551±44	536±42	522±77	566±96	933±37	979±121	786±73	716±181	1181±230	1010±234	1135±239	935±177
Vss（L/kg）	6.7±1.0	6.3±0.6	7.1±1.1	6.5±1.5	12.0±0.7	12.3±2.4	10.8±2.8	8.7±1.3	16.7±4.9	12.9±5.0	17.7±4.7	12.0±3.4
T1/2（min）	12±2	11±1	13±2	11±1	13±1	12±1	14±2	12±1	14±2	15±3	15±2	14±2

データは各群 4～6 例の平均値±標準偏差を示す.

表 2.6.4.3.2.3-1　サルにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ（続き）

薬物動態パラメータ	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
M14（雄）												
Cmax（ng/mL）	82.1±17.1	108±13	98.3±13.2	113±20	170±11	186±13	166±34	175±15	343±80	375±40	395±72	456±87
Tmax（min）	15±0	15±0	15±1	14±1	15±0	19±7	15±1	14±1	15±1	15±0	17±6	14±1
AUClast（ng·min/mL）	3648±362	4387±405	4184±432	4943±613	7231±553	7959±766	7212±912	7769±1165	14213±2999	14988±1382	17253±3754	19454±4138
AUCinf（ng·min/mL）	5993±560	6614±331	6565±846	10621±2707	10092±1109	12067±2170	12382±1702	15016±4173	20780±4814	23476±2693	32240±13876	34537±10093
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	11986±1120	13227±662	13131±1692	21241±5415	10092±1109	12067±2170	12382±1702	15016±4173	10390±2407	11738±1346	16120±6938	17268±5046
AUC24h（ng·min/mL）	5995±562	6614±331	6569±851	10622±2708	10096±1111	12073±2175	12387±1704	15009±4166	20785±4818	23477±2690	32261±13913	34544±10099
T1/2（min）	43±13	35±8	38±5	62±32	31±6	36±8	45±15	53±16	34±6	37±4	49±18	45±9
M14（雌）												
Cmax（ng/mL）	72.3±15.9	97.5±24.6	103±31	98.9±18.5	129±2	180±25	158±13	183±35	305±51	420±80	364±112	417±111
Tmax（min）	19±8	15±0	15±2	13±1	17±10	15±0	16±2	14±1	15±0	16±1	14±3	15±1
AUClast（ng·min/mL）	3133±796	4289±1010	4225±1227	3957±907	5497±812	7285±1071	6600±167	7305±1249	13867±3121	17424±4752	16245±5530	18119±6078
AUCinf（ng·min/mL）	4817±1250	6369±2055	6580±2121	6757±1750	8075±1964	9873±1535	11778±1793	11694±2851	24002±10329	31298±21487	28400±9104	31864±15275
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	9633±2500	12738±4109	13159±4243	13515±3499	8075±1964	9873±1535	11778±1793	11694±2851	12001±5165	15649±10744	14200±4552	15932±7637
AUC24h（ng·min/mL）	4818±1253	6372±2056	6579±2122	6756±1752	8077±1967	9874±1536	11777±1792	11690±2846	24013±10338	31306±21507	28405±9113	31873±15302
T1/2（min）	37±4	34±6	36±9	42±10	35±8	29±2	45±11	38±6	43±15	41±23	46±6	43±10

データは各群 4～6 例の平均値±標準偏差を示す.

表 2.6.4.3.2.3-1　サルにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ（続き）

薬物動態パラメータ	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
	M15（雄）											
Cmax（ng/mL）	29.1±6.6	31.6±5.6	31.2±3.0	35.1±9.0	42.9±5.7	47.7±3.6	48.3±9.6	45.9±5.8	87.4±15.0	83.6±17.0	102±25	106±19
Tmax（min）	8±5	8±5	8±5	10±6	10±6	5±0	6±1	9±5	11±5	8±5	6±1	12±4
AUClast（ng·min/mL）	942±229	1071±221	1085±69	1216±281	1537±256	1660±276	1591±368	1623±353	3030±731	2781±595	3392±1509	3603±811
AUCinf（ng·min/mL）	1095±241	1217±230	1268±76	1555±210	1714±306	1853±402	1830±405	1962±540	3410±988	3099±726	4080±2024	4194±1081
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	2190±481	2435±461	2537±153	3109±420	1714±306	1853±402	1830±405	1962±540	1705±494	1549±363	2040±1012	2097±540
AUC24h（ng·min/mL）	1095±241	1217±230	1269±77	1554±210	1714±306	1853±402	1830±405	1962±540	3410±988	3099±726	4080±2025	4194±1081
T1/2（min）	21±3	19±2	21±2	26±8	17±3	17±4	19±3	22±4	17±3	16±2	21±4	20±2
	M15（雌）											
Cmax（ng/mL）	19.5±5.1	25.6±3.1	27.9±7.6	26.0±2.5	31.9±6.0	39.5±6.7	34.6±5.5	42.4±10.3	70.1±11.6	83.6±16.5	91.3±24.4	88.5±14.8
Tmax（min）	8±5	8±5	12±5	7±4	12±12	5±0	13±6	8±6	14±4	8±5	10±5	9±6
AUClast（ng·min/mL）	647±172	859±157	912±314	778±163	1121±203	1391±232	1246±257	1375±359	2556±462	2800±287	2934±756	3006±700
AUCinf（ng·min/mL）	739±204	950±195	1043±374	911±194	1311±288	1511±269	1550±276	1616±450	2985±532	3148±440	3468±919	3473±905
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	1478±408	1900±390	2086±749	1823±388	1311±288	1511±269	1550±276	1616±450	1492±266	1574±220	1734±460	1736±453
AUC24h（ng·min/mL）	739±204	950±195	1043±374	911±194	1311±288	1511±269	1550±277	1615±450	2985±533	3148±440	3468±919	3473±905
T1/2（min）	19±1	17±2	18±2	20±2	21±6	15±1	23±5	20±2	20±5	17±5	21±1	19±2

データは各群 4～6 例の平均値±標準偏差を示す.

表 2.6.4.3.2.3-1　サルにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び代謝物の薬物動態パラメータ（続き）

薬物動態パラメータ	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
M16（雄）												
Cmax（ng/mL）	210±35	218±19	223±58	276±76	396±52	418±46	384±51	507±87	807±218	777±204	706±275	849±194
Tmax（min）	5±0	5±0	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	5±1	5±0	6±1	5±0
AUClast（ng·min/mL）	3168±465	3124±347	3487±877	4020±1316	6016±892	6145±1037	5957±1056	7185±1551	12593±3489	11589±3580	11709±5638	13161±4340
AUCinf（ng·min/mL）	3239±492	3173±356	3566±907	4148±1381	6111±922	6243±1104	6095±1094	7339±1632	12816±3647	11765±3684	12077±5949	13471±4583
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	6478±984	6346±712	7132±1814	8296±2763	6111±922	6243±1104	6095±1094	7339±1632	6408±1824	5883±1842	6039±2975	6736±2292
AUC24h（ng·min/mL）	3239±492	3173±356	3566±907	4148±1381	6111±922	6243±1104	6095±1094	7339±1632	12816±3647	11765±3684	12077±5949	13471±4583
T1/2（min）	11±1	10±0	11±1	12±1	10±0	10±1	11±1	11±1	10±1	9±1	11±1	11±1
M16（雌）												
Cmax（ng/mL）	178±19	195±28	187±55	207±37	322±76	366±62	348±124	464±65	682±59	788±154	620±200	781±110
Tmax（min）	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	6±2	5±0	5±0	5±0	6±2	5±0
AUClast（ng·min/mL）	2742±375	2898±434	3133±855	2882±405	5137±1117	5738±1006	5582±1436	6788±1316	10771±1492	11604±1945	10119±2748	12051±1955
AUCinf（ng·min/mL）	2809±400	2938±449	3212±888	2942±424	5253±1165	5816±1031	5729±1418	6940±1383	10971±1552	11732±1971	10400±2849	12285±2051
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	5618±800	5876±898	6424±1776	5885±849	5253±1165	5816±1031	5729±1418	6940±1383	5485±776	5866±985	5200±1424	6143±1026
AUC24h（ng·min/mL）	2809±400	2938±449	3212±888	2943±424	5253±1165	5816±1031	5729±1418	6940±1383	10971±1553	11732±1971	10400±2849	12285±2051
T1/2（min）	11±1	9±0	11±0	11±1	11±2	9±1	11±1	11±1	10±1	9±0	11±1	10±1

データは各群 4～6 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットにおける組織分布

［4.2.2.3-1］

ラット（雄 1 例／時点）に ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの組織中放射能濃度を表 2.6.4.4.1-1 に，血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の割合を表 2.6.4.4.1-2 に示した．

投与後の放射能は広範囲の組織に分布し，ほぼすべての組織で放射能濃度は投与後 24 時間までに最高値を示した．投与後 0.5 時間に高い放射能濃度が認められた組織は，消化管内容物，尿及び胆汁を除くと，濃度が高い順に膵臓，膀胱，胃粘膜であり，その濃度は 10700～15800 ng eq./g であった．投与後 24 時間に高い放射能濃度が認められた組織は，下垂体，骨髄，甲状腺，肺，小腸，脾臓，副腎，眼窩外涙腺，松果体，肝臓であり，その濃度は 5650～7820 ng eq./g であった．投与放射能量に占める割合が高い組織は，肝臓（4.45～18.0%），筋肉（28.1～44.0%），皮膚（7.10～15.2%），小腸（0.966～9.23%）であった．組織／血漿中放射能濃度比はほとんどの組織で 1.0 を上回ったが，脳及び脊髄では多くの時点で 1.0 未満であった．また，ほとんどの組織で，投与後 168 時間まで放射能が認められた．

血液を赤血球と血漿に分離し，それぞれにトリクロロ酢酸を添加して生じた沈殿には，投与後 0.5 時間で 89.4%（赤血球）及び 48.8%（血漿），投与後 72 時間で 52.6%（赤血球）及び 70.7%（血漿）の放射能が認められ，^{3}H-カルフィルゾミブ由来の放射能が赤血球及び血漿成分に結合した可能性が示された．

血漿中の放射能に占めるトリチウム水の割合は，投与後 0.083 時間に 7.61%，投与後 24 時間で 15.42%，投与後 168 時間に 45.24%であり，投与後の時間経過に伴い増加した．尿でも同様の傾向が認められた．したがって，組織中放射能の一部はトリチウム水に由来するものと考えられた．

表 2.6.4.4.1-1　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g）				
	0.5 時間	**6 時間**	**24 時間**	**72 時間**	**168 時間**
血漿	940	1870	1370	1050	573
小脳	752	963	1160	1070	1020
大脳	895	901	1100	976	995
脳脊髄液	3360	1770	3650	ND	ND
脊髄	638	430	860	708	716
脊髄（灰白質）	1110	723	1100	935	891
脊髄（白質）	BLQ	BLQ	BLQ	514	410
延髄	663	818	1000	734	828
嗅葉	842	766	1170	1020	1060
松果体	5160	4700	5920	2590	NR
下垂体	9050	8330	7820	5610	3020
眼球	711	464	704	625	550
水晶体	393	BLQ	824	563	714
眼窩内涙腺	6260	4700	4150	2300	NR
眼窩外涙腺	6900	5170	6080	2750	1460
ハーダー氏腺	1760	2100	2370	1890	1090
鼻甲介	1640	2570	1750	1230	1050
唾液腺	7080	5170	3850	2640	1360
甲状腺	2260	6910	7400	3260	2530
胸腺	3170	3160	4920	3130	1680
心筋	3530	3430	4430	2870	2240
肺	6840	6830	7350	3600	1930
横隔膜	1870	1880	2450	1660	1210
肝臓	7800	5090	5650	3570	1900
腎臓	6280	5650	5350	4080	1950
腎皮質	6100	5570	5360	4040	1860
腎髄質	6590	5770	5190	3990	2080
副腎	5020	4920	6470	2600	1140
脾臓	5290	6080	6630	4960	1790
膵臓	15800	3820	3050	1840	1190
胆汁	25900	ND	ND	ND	ND
脂肪（腹部）	BLQ	BLQ	BLQ	356	BLQ
脂肪（褐色）	1830	1690	2060	1690	823
筋肉	1500	1530	2090	1440	1330
骨	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	5430	7520	7790	3210	1060
骨膜	1850	2500	1750	1450	949
皮膚	1140	1400	1270	1050	647

データは 1 例の値を示す.
BLQ：定量下限（351 ng eq./g）未満
ND：検出されず.
NR：評価せず.

表 2.6.4.4.1-1　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの組織中放射能濃度（続き）

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g）				
	0.5 時間	**6 時間**	**24 時間**	**72 時間**	**168 時間**
リンパ節	3150	3140	2920	2310	1080
精巣	804	896	1090	1010	742
精嚢	2330	2220	5020	2970	3510
精巣上体	845	1060	855	636	495
包皮腺	1100	2660	2080	1290	919
前立腺	3220	3640	3750	1970	1230
膀胱	12200	952	1560	1200	510
尿	40800	1790	508	639	BLQ
食道	1780	1900	3100	2220	1340
食道内容物	BLQ	859	BLQ	536	BLQ
胃	6210	6620	4940	2630	1220
胃粘膜	10700	9160	5470	3440	1610
胃内容物	8570	485	BLQ	BLQ	BLQ
小腸	9170	7720	6640	2560	945
小腸内容物	12300	5340	1520	BLQ	BLQ
盲腸	4250	12500	4180	2160	1040
盲腸内容物	BLQ	15200	2920	BLQ	BLQ
大腸	3320	4180	3650	2430	937
大腸内容物	BLQ	32000	6680	412	BLQ

データは 1 例の値を示す.
BLQ：定量下限（351 ng eq./g）未満

表 2.6.4.4.1-2　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の割合

組織／臓器	組織／血漿中放射能濃度比				
	0.5 時間	**6 時間**	**24 時間**	**72 時間**	**168 時間**
小脳	0.800	0.515	0.847	1.02	1.78
大脳	0.952	0.482	0.803	0.930	1.74
脳脊髄液	3.57	0.947	2.66	NA	NA
脊髄	0.679	0.230	0.628	0.674	1.25
脊髄（灰白質）	1.18	0.387	0.803	0.890	1.55
脊髄（白質）	NA	NA	NA	0.490	0.716
延髄	0.705	0.437	0.730	0.699	1.45
嗅葉	0.896	0.410	0.854	0.971	1.85
松果体	5.49	2.51	4.32	2.47	NA
下垂体	9.63	4.45	5.71	5.34	5.27
眼球	0.756	0.248	0.514	0.595	0.96
水晶体	0.418	NA	0.601	0.536	1.25
眼窩内涙腺	6.66	2.51	3.03	2.19	NA
眼窩外涙腺	7.34	2.76	4.44	2.62	2.55
ハーダー氏腺	1.87	1.12	1.73	1.80	1.90
鼻甲介	1.74	1.37	1.28	1.17	1.83
唾液腺	7.53	2.76	2.81	2.51	2.37
甲状腺	2.40	3.70	5.40	3.10	4.42
胸腺	3.37	1.69	3.59	2.98	2.93
心筋	3.76	1.83	3.23	2.73	3.91
肺	7.28	3.65	5.36	3.43	3.37
横隔膜	1.99	1.01	1.79	1.58	2.11
肝臓	8.30	2.72	4.12	3.40	3.32
腎臓	6.68	3.02	3.91	3.89	3.4
腎皮質	6.49	2.98	3.91	3.85	3.25
腎髄質	7.01	3.09	3.79	3.8	3.63
副腎	5.34	2.63	4.72	2.48	1.99
脾臓	5.63	3.25	4.84	4.72	3.12
膵臓	16.8	2.04	2.23	1.75	2.08
胆汁	27.6	NA	NA	NA	NA
脂肪（腹部）	NA	NA	NA	0.339	NA
脂肪（褐色）	1.95	0.904	1.50	1.61	1.44
筋肉	1.60	0.818	1.53	1.37	2.32
骨	NA	NA	NA	NA	NA
骨髄	5.78	4.02	5.69	3.06	1.85
骨膜	1.97	1.34	1.28	1.38	1.66
皮膚	1.21	0.749	0.927	1.00	1.13

NA：該当せず.

表 2.6.4.4.1-2　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の割合（続き）

組織／臓器	組織／血漿中放射能濃度比				
	0.5 時間	**6 時間**	**24 時間**	**72 時間**	**168 時間**
リンパ節	3.35	1.68	2.13	2.20	1.88
精巣	0.855	0.479	0.796	0.962	1.29
精嚢	2.48	1.19	3.66	2.83	6.13
精巣上体	0.899	0.567	0.624	0.606	0.864
包皮腺	1.17	1.42	1.52	1.23	1.60
前立腺	3.43	1.95	2.74	1.88	2.15
膀胱	13.0	0.509	1.14	1.14	0.890
尿	43.4	0.957	0.371	0.609	NA
食道	1.89	1.02	2.26	2.11	2.34
食道内容物	NA	0.459	NA	0.51	NA
胃	6.61	3.54	3.61	2.50	2.13
胃粘膜	11.4	4.90	3.99	3.28	2.81
胃内容物	9.12	0.259	NA	NA	NA
小腸	9.76	4.13	4.85	2.44	1.65
小腸内容物	13.1	2.86	1.11	NA	NA
盲腸	4.52	6.68	3.05	2.06	1.82
盲腸内容物	NA	8.13	2.13	NA	NA
大腸	3.53	2.24	2.66	2.31	1.64
大腸内容物	NA	17.1	4.88	0.392	NA

NA：該当せず.

2.6.4.4.2　*In vitro* における血漿タンパク結合

［4.2.2.3-2，4.2.2.3-3］

平衡透析法により測定したカルフィルゾミブ 0.4 及び 4 μmol/L の血漿タンパク結合率は，それぞれラットで 97.6 及び 96.6%，サルで 94.4 及び 94.4%，ヒトで 97.3 及び 96.9%であり，いずれの種においても結合率はカルフィルゾミブ濃度によらず一定であった．HSA への結合率は 90.64～94.59%，ヒト α_1-AGP への結合率は 40.42～48.21%であり，血漿タンパク結合率に近い結合率を示した HSA が主結合タンパクと考えられた.

2.6.4.4.3　*In vitro* における血球移行

［4.2.2.3-3］

カルフィルゾミブ（0.4～10 μmol/L）の *in vitro* での血液／血漿中濃度比は，ラットで 0.861～1.01，サルで 0.622～0.857 及びヒトで 0.408～0.621 であり，いずれの種においても濃度比は 0.4～10 μmol/L の濃度範囲で同程度であった.

2.6.4.4.4 ラットにおける胎児移行性

［4.2.2.3-4，4.2.2.3-5］

妊娠ラット（4 例／群）に，妊娠 6 日から 17 日までカルフィルゾミブを 2 mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回反復静脈内急速投与した．最終投与後 1 時間の母体及び胎児血液中におけるプロテアソーム活性の阻害作用を検討することにより，カルフィルゾミブの胎児移行性を評価した．

カルフィルゾミブ投与群の母体血液中のプロテアソーム活性は，媒体投与群に比べて低く，プロテアソーム活性の阻害が確認された．一方，胎児血液中のプロテアソーム活性は，カルフィルゾミブ投与群と媒体投与群で同程度であり，プロテアソーム活性の阻害は確認されなかったことから，カルフィルゾミブは胎児の血液中へ移行しないことが示唆された．

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 ラット及びサルにおける *in vivo* 代謝

［4.2.2.4-1］

ラット及びサルにカルフィルゾミブを静脈内急速投与し，ラットの血漿（投与後 1 時間まで），胆汁（投与後 0～4 及び 4～8 時間）及び尿（投与後 0～4，4～8 及び 8～24 時間），並びにサルの血漿（投与後 1 時間まで）中の代謝物を LC/MS/MS で分析した．

ラット及びサルの血漿中で最も多い代謝物は，ペプチド結合の加水分解により生成する M14 とエポキシドの加水分解により生成する M16 であった．ラットの尿及び胆汁中には M14 が最も多く認められた．投与後 0～4 時間のラットの胆汁中には M16 も多く認められた．ペプチド結合の加水分解による代謝物の 1 つである M11 の存在量は，尿及び胆汁中で未変化体に対して 1%未満であった．カルフィルゾミブの主要な推定代謝経路を図 2.6.4.5.1-1 に示した．

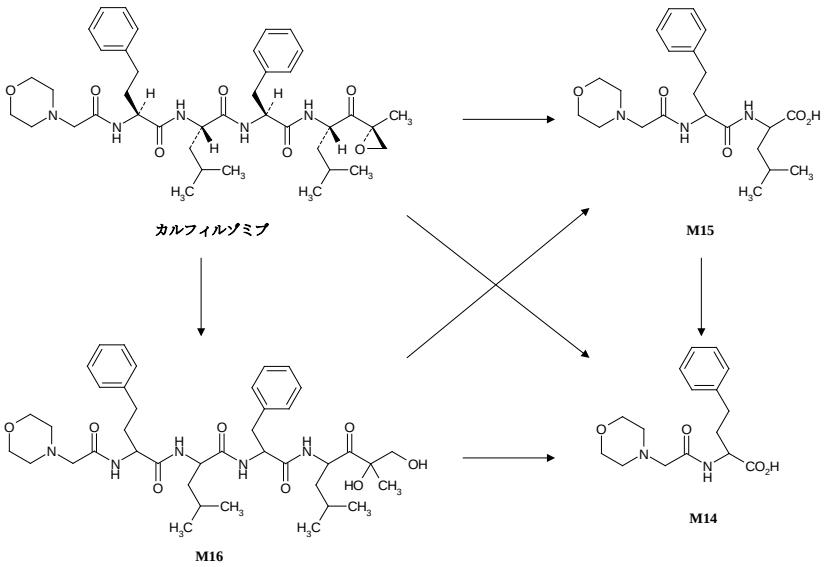


図 2.6.4.5.1-1　カルフィルゾミブの推定代謝経路

2.6.4.5.2　　ラット血液及び組織ホモジネートにおける *in vitro* 代謝

［4.2.2.4-2］

ラットの血液及び組織のホモジネート（肝，肺及び腎）におけるカルフィルゾミブ（1μg/mL）の代謝及び 3 種類の主代謝物（M14，M15 及び M16）の生成を評価した．その結果を図 2.6.4.5.2-1 に示した．

血液及び組織中カルフィルゾミブは速やかに代謝され，T1/2 は血液で 39 分，肝で 4 分，肺で 18 分，腎で 4 分であった．いずれの試料においてもカルフィルゾミブのペプチド結合の加水分解によって M14 及び M15 が生成した．M14 は M15 より多く生成し，エポキシドの加水分解により生成する M16 の生成はごくわずかであった．

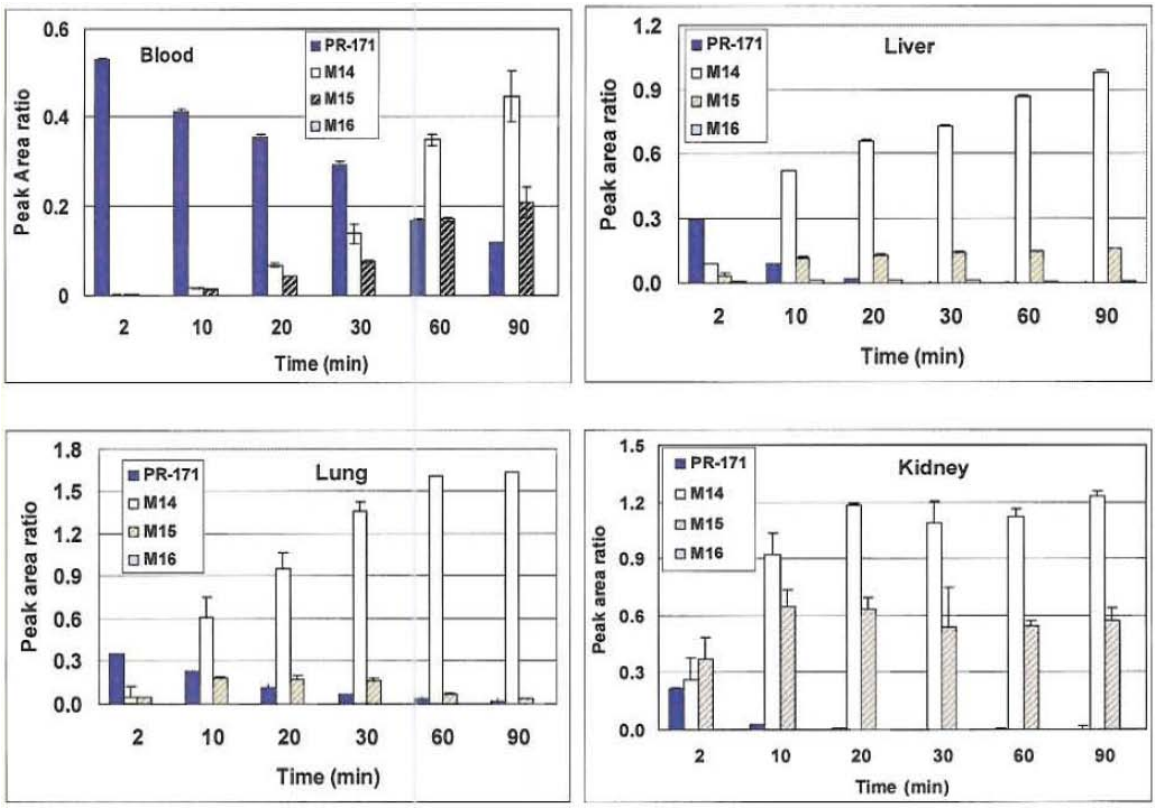


図 2.6.4.5.2-1　ラット血液及び組織ホモジネートにおけるカルフィルゾミブの消失及び代謝物の生成

血液は 3 例，ホモジネートは 2 例で検討した．
Peak are ratio：内標準物質に対するカルフィルゾミブ及び代謝物のピーク面積比
PR-171：カルフィルゾミブ

2.6.4.5.3　　肝ミクロソーム及び肝サイトゾル中における *in vitro* 代謝

［4.2.2.4-3］

マウス，ラット，サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝サイトゾルを用いて，カルフィルゾミブ（1 μmol/L）の代謝速度を評価したときの CLint を表 2.6.4.5.3-1 に示した．

NADPH を添加した肝ミクロソーム中でインキュベーションしたときの CLint と各動物種の肝血流量から算出したカルフィルゾミブの *in vitro* 肝抽出率は，マウスで 0.98，ラットで 0.94，サルで 0.82，ヒトで 0.93 であり，いずれの動物種も肝での抽出率が高いことが示された．マウス，ラット及びヒトでは，NADPH 非添加肝ミクロソームにおける CLint は NADPH 添加肝ミクロソームにおける CLint の 20 分の 1 未満であり，肝サイトゾルにおける CLint と同程度であった．肝ミクロソームにおけるカルフィルゾミブの代謝には主に CYP が関与すること，並びにカルフィルゾミブは肝ミクロソーム及び肝サイトゾル中で CYP を介さない代謝も受けることが示唆された．サルでは，NADPH 非添加肝ミクロソームにおける CLint は，NADPH 添加肝ミクロソームにおける CLint の約 2 分の 1 であった．他の種と比較

してサルでは，CYP を介さない代謝の寄与が大きく，エポキシドの加水分解体であるジオール体（M16）の生成が多かった．

表 2.6.4.5.3-1　NADPH 添加／非添加肝ミクロソーム及び肝サイトゾルにおけるカルフィルゾミブの固有クリアランス

	CLint（μL/min/mg protein）			
	マウス	ラット	サル	ヒト
NADPH 添加 肝ミクロソーム	989	499	138	302
NADPH 非添加 肝ミクロソーム	0.70	5.6	69	14
補酵素を含まない 肝サイトゾル	0.68	3.7	5.3	4.0

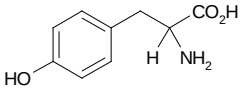
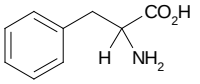
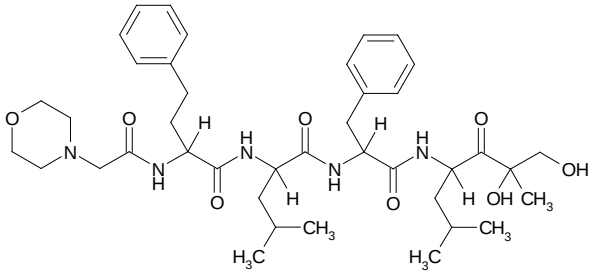
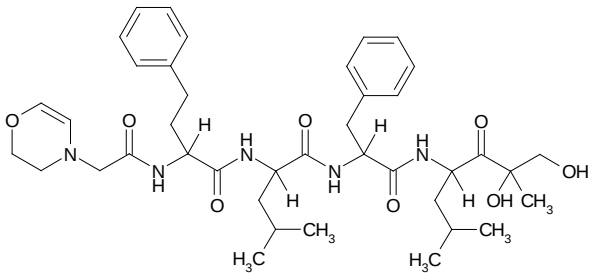
2.6.4.5.4　　肝細胞における *in vitro* 代謝

［4.2.2.4-4］

ラット，サル及びヒト肝細胞懸濁液（0.75×10^6 cells/mL）中で生成した ^{3}H-カルフィルゾミブ（3 及び 10 μmol/L）の代謝物を radio-HPLC 及び LC/MS/MS で分析し，推定構造を表 2.6.4.5.4-1 に示した．なお，ラット，サル及びヒトにカルフィルゾミブを投与したときに血漿中で確認された 3 種の代謝物（M14，M15 及び M16）のうちの M14 及び M15 は，^{3}H 標識が脱離した代謝物であるため，本試験では検出されない．

いずれの種においても主に 6 種の代謝物が認められた．^{3}H-カルフィルゾミブはジオール体（M16）に代謝され，更にモルホリノ環が不飽和化したジオール体（M6）も認められた．また，^{3}H-カルフィルゾミブは，天然に存在するアミノ酸であるチロシン及びフェニルアラニンに代謝された．^{3}H-カルフィルゾミブの代謝は種間及び ^{3}H-カルフィルゾミブ濃度間で類似しており，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった．

表 2.6.4.5.4-1　肝細胞懸濁液中で認められた ^{3}H-カルフィルゾミブの代謝物

代謝物	$[M+H]^+$	推定構造
M1 （チロシン）	182	
M2 （フェニルアラニン）	166	
M3	未確認	構造未確認
M4	319.2	構造未確認
M16 （M5）	738.2	
M6	736.4	

$[M+H]^+$ プロトン化した分子イオンを示す.
本試験の最終報告書では M16 を M5 と表記している.

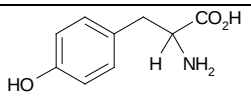
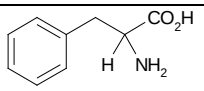
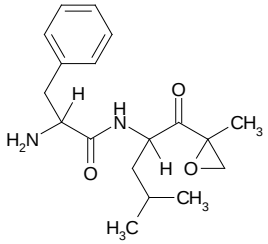
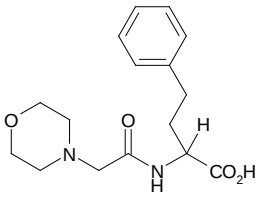
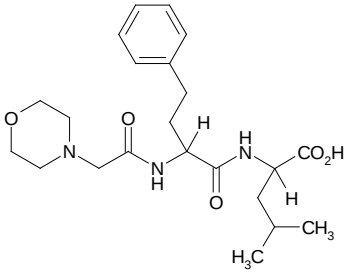
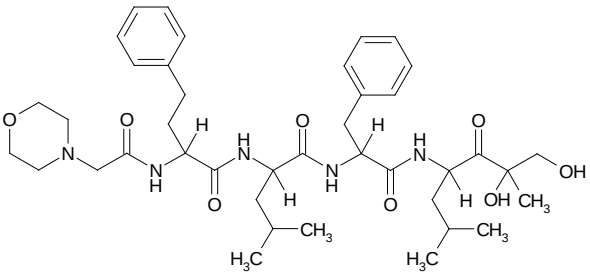
2.6.4.5.5　　ヒト肝細胞におけるカルフィルゾミブの代謝及び CYP の関与

［5.3.2.2-5］

カルフィルゾミブ（1 μ mol/L）を各 CYP 分子種の阻害剤存在下及び非存在下のヒト肝細胞懸濁液（0.5×10^6 cells/mL）中でインキュベーションすることにより，カルフィルゾミブの代謝における CYP の寄与を検討した．また，カルフィルゾミブ（10 μ mol/L）をヒト肝細胞懸濁液（1×10^6 cells/mL）中でインキュベーションしたのちに生成した代謝物の推定構造を表 2.6.4.5.5-1 に示した.

CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤は，カルフィルゾミブの消失速度にほとんど影響を及ぼさなかった．また，ペプチド結合及びエポキシドの加水分解による代謝物以外の代謝物はほとんど検出されなかった．したがって，カルフィルゾミブの肝代謝における CYP の関与は少ないと考えられた.

表 2.6.4.5.5-1　ヒト肝細胞懸濁液中で認められたカルフィルゾミブの代謝物

代謝物	$[M+H]^+$	推定構造
M5 （チロシン）	182	
M7 （フェニルアラニン）	166	
M11	319	
M14	307	
M15	420	
M16	738	

$[M+H]^+$ プロトン化した分子イオンを示す.

2.6.4.6　　排泄

2.6.4.6.1　　ラットにおける尿，糞及び呼気中排泄

［4.2.2.3-1，4.2.2.5-1］

ラット（雄 4 例）に ^{3}H-カルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときの放射能の尿，糞及び呼気中排泄率を表 2.6.4.6.1-1 に示した．なお，ラット分布試験［4.2.2.3-1］において尿及び糞中への排泄率も検討したが，投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の

排泄率は，合わせて 32.1%であった．その後，呼気中排泄率及び屍骸中残存率を加えて再検討し，本項にはその結果を示した．

投与後 168 時間までに投与放射能量の 12.0%が尿中に，16.7%が糞中に，4.69%が呼気中に排泄され，51.2%が屍骸中に残存した．放射能の総回収率は，86.4%であった．投与後 168 時間までに尿及び糞中に排泄された放射能に占める揮発性放射能の割合はそれぞれ 76.9 及び 5.53%であった．

表 2.6.4.6.1-1　ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを静脈内急速投与後 168 時間までの尿，糞及び呼気中への総放射能（揮発性放射能含む）の累積排泄率

投与量 (mg/kg)	累積排泄率 (% of dose)			屍骸中残存率 (% of dose)	ケージ洗浄液 (% of dose)	ケージふき取り (% of dose)
	尿	糞	呼気			
2	12.0	16.7	4.69	51.2	1.603	0.100

データは 4 例の平均値を示す.

2.6.4.6.2　　胆管カニューレを施したラットにおける胆汁及び尿中排泄

［4.2.2.5-2］

胆管カニューレを施したラット（雄 5 例）にカルフィルゾミブを 2 mg/kg で静脈内急速投与したときのカルフィルゾミブ及び主代謝物の胆汁及び尿中排泄率を表 2.6.4.6.2-1 に示した.

表 2.6.4.6.2-1　胆管カニューレを施したラットにカルフィルゾミブを静脈内急速投与後の胆汁及び尿中排泄

定量対象	時間 (h)	胆汁 (% of dose)	時間 (h)	尿 (% of dose)
カルフィルゾミブ	0～4	0.0170±0.0187	0～4	0.0315±0.0210
	4～8	BLQ	4～24	0.00781±0.00743
	0～8	0.0170±0.0187	0～24	0.0393±0.0257
M14	0～4	12.9±2.3	0～4	18.6±10.6
	4～8	0.230±0.108	4～24	7.15±2.26
	0～8	13.1±2.3	0～24	25.7±11.6
M15	0～4	14.7±2.1	0～4	0.164±0.127
	4～8	0.0756±0.0556	4～24	0.0724±0.0338
	0～8	14.7±2.1	0～24	0.236±0.156
M16	0～4	2.64±3.09	0～4	0.127±0.100
	4～8	0.0132±0.0098	4～24	0.0367±0.0449
	0～8	2.65±3.10	0～24	0.164±0.135
合計	0～8	30.5±4.6	0～24	26.2±11.9

データは 5 例の平均値±標準偏差を示す.
BLQ：定量下限（2 ng/mL）未満

胆汁及び尿中へ排泄されたカルフィルゾミブは投与量の 1%未満であった．分析したすべての代謝物（M14，M15 及び M16）が胆汁及び尿中で検出され，胆汁中では M14 及び M15 が，尿中では M14 が最も多かった．カルフィルゾミブ及び代謝物の胆汁中排泄率は投与量の 30.5%，尿中排泄率は投与量の 26.2%であり，投与後 24 時間で合計 56.7%であった．

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 阻害作用

［5.3.2.2-3］

ヒト肝ミクロソームでの CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の酵素活性に対するカルフィルゾミブ（0.01～10 μmol/L）の阻害作用を検討した．その結果を表 2.6.4.7.1-1 に示した．カルフィルゾミブは CYP3A4/5（ミダゾラム 1′-水酸化活性）を競合阻害し，Ki 値は 1.7 μmol/L であった．カルフィルゾミブはその他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6）を阻害しなかった．

カルフィルゾミブは CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化活性及びミダゾラム 1′-水酸化活性）に対して時間依存的な阻害作用を示した．テストステロン 6β-水酸化活性及びミダゾラム 1′-水酸化活性に対する K_I値はいずれも約 11 μmol/L であり，テストステロン 6β-水酸化活性に対する k_{inact}値は 0.09 min^{-1}，ミダゾラム 1′-水酸化活性に対する k_{inact}値は 0.10 min^{-1} であった．カルフィルゾミブはその他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6）に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった．

表 2.6.4.7.1-1 カルフィルゾミブの CYP 阻害作用

分子種	代謝反応	直接阻害		時間依存的阻害
		0 分 [a]		30 分 [a]
		IC_{50}（μmol/L）	Ki（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>10	-	>10
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱アルキル化	>10	-	>10
CYP2C9	ジクロフェナク 4′-水酸化	>10	-	>10
CYP2C19	(*S*)-メフェニトイン 4′-水酸化	>10	-	>10
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	>10	-	>10
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	>10	-	0.97
CYP3A4/5	ミダゾラム 1′-水酸化	1.6	1.7	0.49

データは各濃度 2 例の平均値より算出した値を示す．
a プレインキュベーション時間

2.6.4.7.2 CYP 誘導作用

［5.3.2.2-4］

ヒト新鮮肝細胞（3 例）をカルフィルゾミブ（0.1～2.5 μ mol/L）存在下で培養し，CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素活性より誘導作用を評価した.

カルフィルゾミブは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった.

2.6.4.7.3 P-gp に対する基質及び阻害作用

［5.3.2.3-1］

Caco-2 細胞を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，カルフィルゾミブの P-gp に対する基質性及び阻害作用の有無を検討した．カルフィルゾミブの透過係数比（透過係数比＝側底膜側から頂端膜側への透過係数／頂端膜側から側底膜側への透過係数）を表 2.6.4.7.3-1 に示した.

Caco-2 細胞におけるカルフィルゾミブ（0.1～3 μ mol/L）の透過係数比は 6.3～28.6 であった．カルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）の透過係数比は，P-gp 阻害薬であるシクロスポリン A（10 μ mol/L）の存在下で 12.5 から 1.4 に，ケトコナゾール（10 μ mol/L）の存在下で 28.6 から 3.8 に低下し，カルフィルゾミブは P-gp の基質であった.

カルフィルゾミブ（3 μ mol/L）は Caco-2 細胞における P-gp 基質（ジゴキシン）の排出輸送を 25%阻害した．陽性対照であるシクロスポリン A（10 μ mol/L）及びケトコナゾール（10 μ mol/L）はジゴキシンの排出輸送をほぼ完全に阻害した.

表 2.6.4.7.3-1 カルフィルゾミブの経細胞輸送に対する P-gp 阻害剤の影響

阻害剤	阻害剤濃度（μ mol/L）	透過速度（×10^{-6} cm/s）		透過係数比
		A→B	B→A	（B→A）/（A→B）
シクロスポリン A	0	1.8±0.3	22.6±7.3	12.5
	10	5.4±0.6	7.5±1.2	1.4
ケトコナゾール	0	1.7±0.4	49.7±5.6	28.6
	10	4.4±1.2	16.6±1.1	3.8

データは各 3 例の平均値±標準偏差を示す.
A→B：頂端膜側から側底膜側への透過係数
B→A：側底膜側から頂端膜側への透過係数

2.6.4.7.4 BCRP に対する基質性及び阻害作用

［5.3.2.3-2］

Caco-2 細胞及び BCRP 又は P-gp 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞（CPT-B1 又は CPT-P1 細胞）を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，カルフィルゾミブの BCRP に対する基質性及び阻害作用の有無を検討した.

カルフィルゾミブ（0.3～3μmol/L）の透過係数比は Caco-2 細胞で 5.76～9.34，CPT-B1 細胞で 31.3 であった．透過係数比の比（Caco-2/CPT-B1）は 2 未満であり，カルフィルゾミブは BCRP の基質ではなかった．

カルフィルゾミブ（3μmol/L）は CPT-P1 細胞における BCRP 基質（クラドリビン）の排出輸送を 22.9%阻害した．陽性対照である Ko143（10μmol/L）は 98.4%阻害した．

2.6.4.7.5 ラットに反復静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中 CYP 含量及び酵素活性

［4.2.2.6-1］

ラットにおける 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.4］で採取した肝臓を用いて，カルフィルゾミブが肝ミクロソームのタンパク質量及び CYP 含量，並びに CYP1A，CYP2C，CYP3A 及び CYP2D の酵素活性に及ぼす影響を評価した．

ラット（雌雄各 8 例／群）にカルフィルゾミブを 2，4 及び 6 mg/kg で静脈内急速投与（5 日間の連日投与後，9 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，2 回繰り返し）した．19 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 1 時間）に雌雄各 4 例／群（対照群及び 2 mg/kg 群のみ）から肝臓を採取し，20 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 24 時間）に全投与群の雌 3～5 例／群及び雄 4～6 例／群から肝臓を採取した．4 及び 6 mg/kg 群では死亡率が高く，20 日目のみ肝臓を採取した．カルフィルゾミブ投与群の肝ミクロソームタンパク質量及び CYP 含量，並びに CYP1A 及び CYP2D の酵素活性は，対照群に対して顕著な差はなかった．カルフィルゾミブ投与群の CYP2C 活性は，対照群に対して雄では低下，雌では増加する傾向が認められた．CYP3A 活性は雄で投与量依存的に低下した（2，4 及び 6 mg/kg 群でそれぞれ対照群の 67，41 及び 16%）．雌での低下はわずかで，投与量に応じた低下は認められなかった（2，4 及び 6 mg/kg 群でそれぞれ対照群の 65，73 及び 73%）．

2.6.4.7.6 ラットに反復静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中 CYP 活性及び mRNA 発現量

［4.2.2.6-2］

ラットにおける 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.5］で採取した肝臓を用いて，カルフィルゾミブが肝ミクロソームの CYP 活性及び mRNA 発現量に及ぼす影響を評価した．

ラット（雌雄 3 又は 5 例／群）にカルフィルゾミブを 1，2 及び 4 mg/kg で反復静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目）の 3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，6 回繰り返し）し，158 日目（最終投与後 24 時間）に肝臓を採取した．

カルフィルゾミブ投与群の雌雄の CYP1A 活性，並びに雌の CYP2B，CYP2C，CYP3A 及び CYP4A 活性とそれぞれの mRNA 発現量は，対照群に対して顕著な差はなかった．一方，各投与群の雄の CYP2B，CYP2C 及び CYP3A 活性と mRNA 発現量は対照群に対して低下し，CYP4A 活性と mRNA 発現量はわずかに上昇した．雌雄ともに 4 mg/kg 投与群において，肝 CYP 含量の減少が認められた．

2.6.4.7.7 サルに反復静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中 CYP 含量及び酵素活性

［4.2.2.6-3］

サルにおける 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.7］で採取した肝臓を用いて，カルフィルゾミブが肝ミクロソームのタンパク質量及び CYP 含量，並びに CYP1A，CYP2C 及び CYP3A の酵素活性に及ぼす影響を評価した．

サル（雌雄各 5 例／群）にカルフィルゾミブを 0.5，1 及び 2 mg/kg で静脈内急速投与（5 日間連日投与した後，9 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，2 回繰り返し）した．2 mg/kg 群では死亡率が高かったことから，2 サイクル目の投与を行わず，29 日目（2 サイクル目終了翌日）に雌雄各 2 例から肝臓を採取した．その他の群では，20 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 24 時間）に雌雄各 3 例／群及び 29 日目に雌雄各 2 例／群から肝臓を採取した．

肝ミクロソームタンパク質量は，20 日目に 1 mg/kg 群の雄で対照群の 212%であったことを除いて，対照群の 2 倍以内であった．20 日目に 1 mg/kg 群の雄で CYP 含量が減少した（対照群の 48%）．カルフィルゾミブ投与群の CYP2C 及び CYP3A 活性は，対照群に対して顕著な差はなかった．また，カルフィルゾミブ投与群の CYP1A 活性は，20 日目において対照群に対して顕著な差はなく，29 日目に低下する傾向が認められた．0.5，1 及び 2 mg/kg 群の CYP1A 活性は，雄でそれぞれ対照群の 77，28 及び 46%であり，雌でそれぞれ対照群の 45，54 及び 41%であった．

2.6.4.7.8 サルに反復静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中 CYP 活性及び mRNA 発現量

［4.2.2.6-4］

サルにおける 9 カ月間反復静脈内投与毒性試験［2.6.6.3.8］で採取した肝臓を用いて，カルフィルゾミブが肝ミクロソームの CYP 活性及び mRNA 発現量に及ぼす影響を評価した．

サル（雌雄各 3 又は 4 例／群）にカルフィルゾミブを 0.5，1 及び 2 mg/kg で静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目），3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルと

して，9 回繰り返し）した．241 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 24 時間）に肝臓を採取した．

カルフィルゾミブ投与群の雄の CYP1A 活性，雌の CYP2C 活性，及び雌雄の CYP3A 活性は，対照群に対して顕著な差はなかった．一方，カルフィルゾミブ投与群の雌の CYP1A 活性は対照群に対して低下し，雄の CYP2C 活性は上昇した．また，雌では肝 CYP 含量の投与量に応じた減少が認められた．

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 ラットにおける凍結製剤及び凍結乾燥製剤の吸収比較

［4.2.2.7-1］

凍結した製剤と凍結乾燥した製剤のラットにおける薬物動態を評価した．ラット（雄 5 例／群）にカルフィルゾミブの凍結製剤又は凍結乾燥製剤（滅菌注射用水に溶解）を 2 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4.8.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.8.1-1 に示した．薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した．

凍結製剤及び凍結乾燥製剤間で，平均血漿中濃度推移に差はなく，AUC，CL，Vss，MRTinf 及び T1/2 は同程度であった．

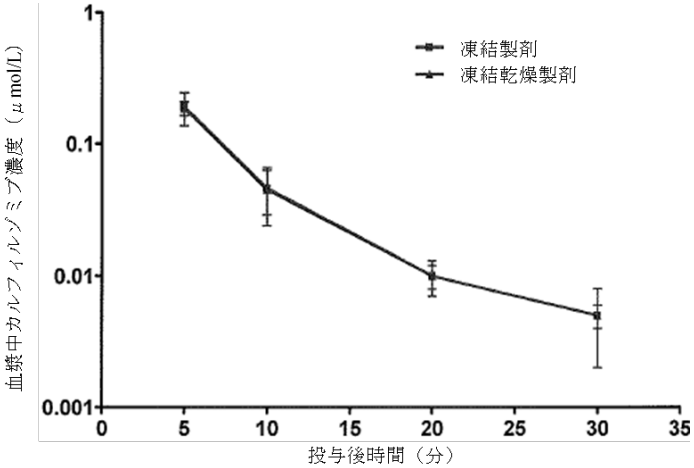


図 2.6.4.8.1-1 ラットに異なる製剤のカルフィルゾミブを 2 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度推移

データは各群 5 例の平均値±標準偏差を示す．
定量下限：4.2 nmol/L（3.0 ng/mL）

表 2.6.4.8.1-1　ラットに異なる製剤のカルフィルゾミブを 2 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	凍結製剤	凍結乾燥製剤
Cmax（μmol/L）	0.19±0.05	0.19±0.02
T1/2（min）	6.9±2.7	7.8±1.4
MRTinf（min）	3.5±1.0	3.4±0.8
AUClast（μmol·min/L）	3.36±0.97	3.48±0.57
AUCinf（μmol·min/L）	3.43±0.99	3.54±0.58
CL（mL/min/kg）	855±196	804±136
Vss（L/kg）	3.1±1.2	2.8±1.1

データは各群 5 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.4.9　　考察及び結論

マウス，ラット及びサルにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，カルフィルゾミブは血漿中から速やかに消失し，T1/2 は概ね 20 分未満であった．CL はマウスでは肝血流量[2)]と同程度で，ラット及びサルではそれを上回った．ヒトに 20 又は 27 mg/m^{2}で投与したときの血漿中カルフィルゾミブの CL は約 100 L/h［2.7.2.2.2.1］であり，血液／血漿中濃度比は 0.408～0.621 であったことから，血液中カルフィルゾミブの CL は肝血流（75 L/h，体重 60 kg における推定値）[2)]を超える．ヒトでは，ラット及びサルと同様に肝外消失が関与すると考えられた.

ラットにカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与したとき，2～9 mg/kg で AUC は投与量比未満の増加を示したが，投与量比との乖離は小さかった．サルにカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与したとき，1～4 mg/kg で AUC は投与量に概ね比例して増加した.

ラットにカルフィルゾミブを反復静脈内急速投与したとき，投与日間で血漿中カルフィルゾミブ濃度に変動は認められたが，蓄積性を示す結果ではなかった．また，いずれの投与日においても血漿中カルフィルゾミブ濃度は投与後速やかに低下し，反復投与による T1/2 の変動は認められなかった．ラット及びサルに反復投与したときの代謝物（M14，M15 及び M16）の薬物動態は初回投与時と一致していた．以上のことから，ラット，サルともにカルフィルゾミブの反復投与による薬物動態への影響はないと考えられた.

同投与量の静脈内急速投与と静脈内持続投与（30 分間持続投与）の薬物動態パラメータを比較すると，AUC は同程度であったが，Cmax は静脈内急速投与で 28 倍高かった．ラットに同一の投与量でカルフィルゾミブを静脈内急速投与及び静脈内持続投与したとき，プロテアソーム活性の阻害作用は同程度であった［2.6.2.2.3.2］．一方，毒性試験において，静脈内急速投与時の死亡率は静脈内持続投与より高かった［2.6.6.2.2］．したがって，薬理作用は投与量又は AUC に依存し，急性毒性は投与量及び AUC 以外に Cmax も関与して発現すると考えられた.

ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，多くの組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度を超え，組織移行性は良好であった．この結果は各組織における薬力学の結果［2.6.2.2.3.2］と一致し，多くの組織（脾臓，肺臓，心臓，副腎及び肝臓など）においてプロテアソーム活性の阻害が認められた．また，カルフィルゾミブの薬力学的反応は血液を除く検討したすべての組織で 72 時間以内に消失した［2.6.2.2.3.2］ものの，ほとんどの組織で投与後 168 時間まで放射能が認められた．^{3}H-カルフィルゾミブの標識部位はフェニルアラニン上にあり，カルフィルゾミブの代謝によって ^{3}H-フェニルアラニンが生成する．この天然アミノ酸及びその代謝物が組織内へ取り込まれるか，生成したトリチウム水が残留することにより，組織中放射能が長時間維持されている可能性が考えられた．脳及び脊髄中放射能濃度は，血漿中放射能濃度に対して概ね 1 未満の比で検出されたものの，薬力学の結果では脳のプロテアソーム阻害活性は認められなかった．中枢に移行した放射能は主に代謝物由来であると考えられた．

カルフィルゾミブは CYP の基質であるが，肝細胞での代謝には主にペプチド結合及びエポキシドの加水分解が関与していると考えられた．ペプチド結合の加水分解後，更にフェニルアラニンやチロシンなどのアミノ酸まで代謝されると推察される．^{3}H-カルフィルゾミブを添加したラット，サル及びヒト肝細胞懸濁液中では，アミノ酸を含む 6 種の代謝物が生成し，ヒト特異的な代謝物はなかった．

ラット，サル及びヒト［2.7.2.2.1.7］における血漿中の主要な代謝物は，ペプチド結合が加水分解した M14 及びエポキシドが加水分解した M16 であった．ラット胆汁及び尿においては M14 及び M15 が主に認められた．また，ヒト肝細胞中ではエポキシドの加水分解による代謝物 M16 が主に認められた．これら代謝物にプロテアソーム阻害活性はなかった [3)]．カルフィルゾミブのペプチド結合及びエポキシドの加水分解に関わる酵素として，ペプチダーゼ及びエポキシドヒドロラーゼが考えられた．これら酵素に関連する薬物動態学的相互作用の報告はない．

ラットに ^{3}H-カルフィルゾミブを静脈内急速投与したとき，投与後 168 時間までに投与放射能量の 12.0%が尿中に，16.7%が糞中に，4.69%が呼気中に排泄され，51.2%が屍骸中に残存した．屍骸中への残存は，代謝物である ^{3}H-フェニルアラニン及びその代謝物として体内に取り込まれるか，トリチウム水として残留するためと考えられた．胆汁及び尿中への未変化体の排泄率は 1%未満であり，カルフィルゾミブは代謝されたのちに排泄された．また，トリチウム水や ^{3}H 標識を持った揮発性の代謝物が呼気中に排泄されると推察された．

カルフィルゾミブは *in vitro* においてヒト CYP3A4/5 に対して競合的及び時間依存的阻害作用を示し，競合阻害の Ki 値は 1.7 μmol/L であった．また，カルフィルゾミブはヒト肝細胞を用いた検討で CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった．6 カ月間又は 9 カ月間反復投与

したラット又はサルから採取した肝臓では，CYP 活性の誘導はほとんど認められず，CYP 含量の低下が認められた．カルフィルゾミブをヒトに 27 mg/m^{2}で投与したときの Cmax は 2300 ng/mL（3.19 μmol/L）［2.7.2.2.2.1］であり Ki 値を超えた．しかし，タンパク結合率は 96.9～97.3%であり，カルフィルゾミブは血漿中から速やかに消失することを考慮すると，臨床において薬物動態学的な相互作用が生じる可能性は低い．実際に，CYP3A4/5 の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験（PX-171-008）の結果，カルフィルゾミブはミダゾラムの Cmax 及び AUCinf に影響を与えなかったことから，カルフィルゾミブは臨床的に意味のある CYP3A4/5 阻害作用を示さないと考えられた［2.7.2.2.2.10］．

カルフィルゾミブは P-gp 及び BCRP に対して阻害作用を示したものの，3 μmol/L における阻害率はそれぞれ 25 及び 22.9%であった．カルフィルゾミブの P-gp 及び BCRP に対する阻害率は，CYP3A4 に対する阻害率よりも低く，カルフィルゾミブは静脈内投与され，かつ速やかに血漿中から消失することを考慮すると，臨床で P-gp 及び BCRP 阻害の影響が生じる可能性は極めて低いと考えられた．

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した．

2.6.4.11 参考文献

1） Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, FDA, May 2001

2） Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10:1093-95.

3） Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011;39:1873-82.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 8
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 12
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 25
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 35
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 37
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 38
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 39
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 42
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 49
2.6.5.12 薬物動態試験：排泄 50
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：胆汁中 52
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用 53
2.6.5.15 薬物動態試験：その他 66

2.6.5 薬物動態試験の概要表

本稿で使用した用語及び略号を表 2.6.5-1 に示す.

表 2.6.5-1 用語及び略号一覧

用語又は略号	内容又は日本語名称
^{3}H	トリチウム
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	投与後無限大時間まで外挿した AUC
AUCinf/D	投与後無限大時間まで外挿し投与量で調整した AUC
AUClast	投与後定量可能最終時点までの AUC
BLQ	定量下限未満
C0	時間 0 における血漿中濃度の外挿値
CL	クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CPT-B1	BCRP 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞
CPT-P1	P-gp 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞
CTD	コモンテクニカルドキュメント
DMSO	ジメチルスルホキシド
HP-β-CD	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
IC_{50}	50%阻害濃度
Ki	阻害定数
K_I	最大不活性化速度の 1/2 の不活性化をもたらす濃度
k_{inact}	最大不活性化速度定数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LLOQ	定量下限
LSC	液体シンチレーションカウンター
MRTinf	無限大時間まで外挿した平均滞留時間
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PK	薬物動態
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SBECD	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム
T1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vss	定常状態での分布容積

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：カルフィルゾミブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
分析					
濃度分析法バリデーション	ラット血漿	－	[redacted]	TR-0231-171	［4.2.2.1-1］
濃度分析法バリデーション	サル血漿	－	[redacted]	TR-0233-171	［4.2.2.1-2］
血漿中濃度分析	ラット血漿／6 カ月間反復	－	[redacted]	TR-0234-171	［4.2.2.1-3］
血漿中濃度分析（クロマトグラム）	ラット血漿／6 カ月間反復	－	[redacted]	TR-0236-171	［4.2.2.1-4］
血漿中濃度分析	ラット血漿／妊娠	－	[redacted]	TR-0230-171	［4.2.2.1-5］
血漿中濃度分析（クロマトグラム）	ラット血漿／妊娠	－	[redacted]	TR-0229-171	［4.2.2.1-6］
血漿中濃度分析	サル血漿／9 カ月間反復	－	[redacted]	TR-0235-171	［4.2.2.1-7］
血漿中濃度分析（クロマトグラム）	サル血漿／9 カ月間反復	－	[redacted]	TR-0237-171	［4.2.2.1-8］
吸収					
単回投与	雌 BALB/c 系マウス	静脈内急速	Proteolix, Inc.	TR-0053-171	［4.2.2.2-1］
単回投与	雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0010-171	［4.2.2.2-2］
単回投与	雄 SD 系ラット	静脈内急速 静脈内持続	Onyx Therapeutics, Inc.	TR-0383-171	［4.2.2.2-3］
単回投与	雄カニクイザル	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0012-171	［4.2.2.2-4］
反復投与	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0016-171	［4.2.2.2-5］
反復投与	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0251-171	［4.2.2.2-6］
反復投与	雌 SD 系妊娠ラット	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0250-171	［4.2.2.2-7］
反復投与	雌雄カニクイザル	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0019-171	［4.2.2.2-8］
反復投与	雌雄カニクイザル	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0252-171	［4.2.2.2-9］

a 薬物動態及びトキシコキネティクスの解析は Proteolix, Inc，Onyx Pharmaceutcials, Inc.又は Onyx Therapeutics, Inc.で実施した.

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
分布					
臓器分布（QWBA）	雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	TR-0041-171	［4.2.2.3-1］
血漿タンパク結合	ラット，サル及びヒト血漿	*In Vitro*	Onyx Pharmaceuticals, Inc.	TR-0457-171	［4.2.2.3-2］
主結合タンパク及び血球移行	HSA，AGP 並びにラット，サル及びヒト血液	*In Vitro*	[redacted]	[redacted]4008	［4.2.2.3-3］
胎児プロテアソーム活性（試料採取）	妊娠 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	[redacted]6936[redacted]	［4.2.2.3-4］
胎児プロテアソーム活性（活性測定）	妊娠 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	[redacted]19514	［4.2.2.3-5］
代謝					
代謝（*in vivo*）	雌雄 SD 系ラット及び雌雄カニクイザル	静脈内急速	[redacted]	TR-0271-171	［4.2.2.4-1］
血液中及び組織ホモジネート中における代謝	ラットの血液及び組織ホモジネート	*In Vitro*	Proteolix, Inc.	TR-0184-171	［4.2.2.4-2］
代謝安定性	ヒト，サル，ラット及びマウスの肝ミクロソーム並びに肝サイトゾル	*In Vitro*	Proteolix, Inc.	TR-0033-171	［4.2.2.4-3］
肝細胞における代謝	ラット，サル及びヒト肝細胞	*In Vitro*	[redacted]	TR-0040-171	［4.2.2.4-4］
CYP 分子種の推定	ヒト肝細胞	*In Vitro*	Proteolix, Inc.	TR-0212-171	［5.3.2.2-5］
排泄					
排泄（尿及び糞）	雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	TR-0041-171	［4.2.2.3-1］
排泄（尿及び糞）	雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	[redacted]4011	［4.2.2.5-1］
排泄（胆汁及び尿）	雄 SD 系ラット	静脈内急速	Onyx Pharmaceuticals, Inc.	TR-0294-171	［4.2.2.5-2］

2.6.5.1　　薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
薬物相互作用					
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In Vitro*	[redacted]	TR-0081-171	［5.3.2.2-3］
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*In Vitro*	[redacted]	TR-0086-171	［5.3.2.2-4］
P-gp	Caco-2 細胞単層膜系	*In Vitro*	[redacted]	TR-0087-171	［5.3.2.3-1］
BCRP	CPT-B1，CPT-P1 細胞	*In Vitro*	[redacted]	TR-0625-171	［5.3.2.3-2］
CYP 発現量	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	TR-0042-171	［4.2.2.6-1］
CYP 発現量	雌雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted]	TR-0196-171	［4.2.2.6-2］
CYP 発現量	雌雄カニクイザル	静脈内急速	[redacted]	TR-0043-171	［4.2.2.6-3］
CYP 発現量	雌雄カニクイザル	静脈内急速	[redacted]	TR-0197-171	［4.2.2.6-4］
その他の薬物動態試験					
製剤の違いが PK に及ぼす影響	雄 SD 系ラット	静脈内急速	[redacted][a]	TR-0079-171	［4.2.2.7-1］

a 薬物動態及びトキシコキネティクスの解析は Proteolix, Inc で実施した.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

動物種／試料	分析対象物質	検量線範囲	定量法	分析方法	特記事項	報告書番号	CTD における記載箇所
ラット血漿（ヘパリンリチウム）	カルフィルゾミブ，M14（*不純物Ⅱ），M15（*不純物Ⅰ），M16（*不純物Ⅳ）	0.5～500 ng/mL	LC/MS/MS	各化合物の重水素化体を内部標準物質として用いた．分析対象物質及び内部標準物質は，ラット血漿 50μL からタンパク質沈殿により抽出した．その後，上澄液を希釈し，分析した．	キャリーオーバー及びマトリクス効果は認められなかった．すべての分析対象物質について，分析単位内及び分析単位間の真度は，判定基準を満たし±15%以内（LLOQ で±20%以内）であった．また，すべての分析対象物質について分析単位内及び分析単位間の精度は，判定基準を満たし 15%以下（LLOQ で 20%以下）であった．LLOQ は 0.500 ng/mL であった． すべての分析対象物質について，ラット血漿中（ヘパリンリチウム）で最長 458 日間の安定性（-70℃）を確認した． 分析法の変更（ヘパリンナトリウムからヘパリンリチウムへの抗凝固剤の変更，分析バイアルの変更，並びにクロマトグラフィーによる分離の改善）のためのパーシャルバリデーションについて，判定基準を満たした．	TR-0231-171	［4.2.2.1-1］
サル血漿（ヘパリンナトリウム）	カルフィルゾミブ，M14（*不純物Ⅱ），M15（*不純物Ⅰ），M16（*不純物Ⅳ）	0.5～500 ng/mL	LC/MS/MS	各化合物の重水素化体を内部標準物質として用いた．分析対象物質及び内部標準物質は，サル血漿 50μL からタンパク質沈殿により抽出した．その後，上澄液を希釈し，分析した．	キャリーオーバー及びマトリクス効果は認められなかった．すべての分析対象物質について，分析単位内及び分析単位間の真度は，判定基準を満たし±15%以内（LLOQ で±20%以内）であった．また，すべての分析対象物質について，分析単位内及び分析単位間の精度は，判定基準を満たし 15%以下（LLOQ で 20%以下）であった．LLOQ は 0.500 ng/mL であった． すべての分析対象物質について，サル血漿中（ヘパリンナトリウム）で最長 608 日間の安定性（-70℃）を確認した． ラット血漿試料の分析法を基本として，パーシャルバリデーションを実施した．分析法の変更（分析バイアルの変更及びクロマトグラフィーによる分離の改善）のためのパーシャルバリデーションについて，判定基準を満たした．	TR-0233-171	［4.2.2.1-2］

＊新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 マウス

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	マウス
性別（雄／雌）／動物数	雌／各時点 3 例
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液
投与方法	静脈内急速投与
投与量（mg/kg）	5
試料	血漿（投与前，投与後 2，5，10，20，30 及び 60 分）
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ
定量法	LC/MS/MS
PK パラメータ[a]：	
Cmax（μmol/L）	10.4
T1/2（min）	19
MRTinf（min）	4
AUClast（μmol·min/L）	72.4
AUCinf（μmol·min/L）	73.6
CL（mL/min/kg）	94
Vss（L/kg）	0.39
試験番号	TR-0053-171
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-1］

a 各時点 3 例の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した.

2.6.5.3.2 ラット（急速投与）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	ラット		
性別（雄／雌）／動物数	雄／各群 3 例		
給餌	絶食		
溶媒／投与形態	50 mmol/L クエン酸ナトリウム（pH 3.5）に溶解した 5 w/v% HP-β-CD／溶液		
投与方法	静脈内急速投与		
投与量（mg/kg）	2，4.5 又は 9		
試料	血漿（投与前，投与後 2，5，10，15，30，60 及び 120 分）		
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ		
定量法	LC/MS/MS		
PK パラメータ[a]：	2 mg/kg	4.5 mg/kg	9 mg/kg
初回採血時点（min）	2	2	2
T1/2（min）[b]	11.8±1.2	12.5±0.6	23.3±2.0
C0（ng/mL）[b]	2522±1487	2899±98	3887±523
AUCinf（ng·min/mL）[b]	5479±2449	9573±495	14060±1891
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）[b]	2740±1224	2127±110	1562±210
CL（mL/min/kg）[b]	439±171	471±25	652±86
Vss（mL/kg）[b]	1537±983	2128±95	3695±432
T1/2（α）（min）[c]	1.4±0.2	2.3±0.08	2.5±0.2
T1/2（β）（min）[c]	11±1	18±2	23±2
試験番号	TR-0010-171		
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-2］		

a データは平均値±標準偏差を示す.
b ノンコンパートメント法より算出した.
c 2-コンパートメント法より算出した.

2.6.5.3.3 ラット（急速及び持続投与）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	ラット				
性別（雄／雌）／動物数	雄／各群 3～5 例				
給餌	非絶食				
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液				
投与方法	静脈内急速投与又は 30 分間静脈内持続投与				
投与量（mg/kg）	2，4 又は 8				
試料	血漿（静脈内急速投与では投与前，投与後 0.1，1，2，5，15，30 及び 60 分，又は投与前，投与後 2，5，15，30，60 及び 120 分．静脈内持続投与では投与前，投与開始後 15，30，32，35，45，60，90 及び 150 分）				
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ				
定量法	LC/MS/MS				
PK パラメータ[a]：	静脈内急速投与				静脈内持続投与
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg
初回採血時点（min）	0.1	0.1	0.1	2	15
T1/2（min）	5±0	17±9	17±3	6±4	10±6
Tmax（min）	0.1	0.1	0.1	2	25±9
Cmax（μmol/L）	16.40±4.50	39.93±3.24	42.94±4.45	1.56±0.09	1.55±0.37
C0（μmol/L）	19.30±5.22	46.12±4.02	49.45±4.66	2.55±0.22	-
AUClast（μmol·min/L）	12.6±2.9	28.5±1.8	37.6±2.8	12.5±0.9	35.8±7.3
AUCinf（μmol·min/L）	12.7±2.9	28.6±1.8	37.8±2.8	12.5±0.8	35.9±7.2
AUCinf/D（μmol·min·kg/L/μmol）	4.56±1.05	5.14±0.31	3.39±0.25	1.13±0.07	3.22±0.66
CL（mL/min/kg）	229±55	195±12	296±22	890±56	319±66
Vss（L/kg）	0.27±0.10	0.28±0.09	0.62±0.12	4.0±0.68	2.0±0.5
試験番号	TR-0383-171				
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-3］				

a データは平均値±標準偏差を示す．ノンコンパートメント法より算出した．

2.6.5.3.4 サル

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	サル		
性別（雄／雌）／動物数	雄／各群 3 例		
給餌	絶食		
溶媒／投与形態	50 mmol/L クエン酸ナトリウム（pH 3.5）に溶解した 5 w/v% HP-β-CD／溶液		
投与方法	静脈内急速投与		
投与量（mg/kg）	1，2 又は 4		
試料	血漿（投与前，投与後 2，5，10，20，30 及び 60 分）		
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ		
定量法	LC/MS/MS		
PK パラメータ[a]：	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg
Cmax（ng/mL）[b]	789±421	1350±792	2235±725
T1/2（min）[b]	6.9±0.7	7.5±0.0	7.2±0.3
AUCinf（ng·min/mL）[b]	5335±2637	12657±8214	22039±4261
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）[b]	5335±2637	6328±4107	5510±1066
CL（mL/min/kg）[b]	234±97	286±296	187±39
Vss（mL/kg）[b]	914±615	1058±1559	257±142
T1/2（α）（min）[c]	1.3±0.2	0.8±0.3	0.7±0.1
T1/2（β）（min）[c]	8.0±1.7	7.7±0.2	8.1±1.7
試験番号	TR-0012-171		
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-4］		

a データは平均値±標準偏差を示す.
b ノンコンパートメント法より算出した.
c 2-コンパートメント法より算出した.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラット（1 カ月間）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	ラット									
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各群 8 例									
給餌	非絶食									
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸ナトリウム（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液									
投与方法	静脈内急速投与（5 日間の連日投与後，9 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，2 回繰り返し）									
投与期間	1 カ月（計 10 回投与）									
投与量（mg/kg）	0.5，1，2，4 又は 6									
試料	血漿（投与前，投与後 15 分，1 時間及び 24 時間）									
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ									
定量法	LC/MS/MS									
血漿中濃度（ng/mL）[a]：	0.5 mg/kg		1 mg/kg		2 mg/kg		4 mg/kg		6 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目（初回投与）										
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15 分	2±0.3	2±0.3	4±0.8	5±1.1	21±5.3	20±6.2	59±21.1	40±3.5	74±17.1	52±12.1
1 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1±0.1	1[b]	2±0.3	2±0.1	4±0.7	3±0.6
24 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
19 日目（2 サイクル目の最終投与）										
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15 分	3±0.5	2±0.3	6±0.8	6±2.9	10±2.0	8±0.5	17±0.9	13±1.2	19±2.2	18±1.6
1 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1±0.6	1±0.2	3±0.2	2±0.4	4±1.1	3±0.0
24 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
試験番号	TR-0016-171				CTD における記載箇所		［4.2.2.2-5］			

追記：試料を採取した 1 カ月間反復投与毒性試験のデザインについては，［4.2.3.2-4］に詳細を記載している．採血回数が少なく，カルフィルゾミブの消失速度が速やかであったため，薬物動態パラメータは算出しなかった．

a データは平均値±標準偏差を示す．b 1 例の値（3 例は BLQ）．

2.6.5.4.2　　ラット（6 カ月間）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	ラット								
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各群 8 例								
給餌	非絶食								
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液								
投与方法	静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目），3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，6 回繰り返し）								
投与期間	6 カ月（計 36 回投与）								
投与量（mg/kg）	1，2 又は 4								
試料	血漿（投与前，投与後 5，15，30 及び 60 分）								
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ，M14（*不純物H），M15（*不純物I）及び M16（*不純物A）								
定量法	LC/MS/MS								
PK パラメータ[a]：	1 mg/kg			2 mg/kg			4 mg/kg		
	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目
カルフィルゾミブ（雄）									
C0（ng/mL）	527	528	966	1319	3050	2301	3024	4847	1921
Cmax（ng/mL）	146	173	258	341	678	519	809	1169	729
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	2637	2980	4741	6360	13350	10215	14728	22277	12262
AUCinf（ng·min/mL）	2646	3004	4770	6376	13375	10250	14817	22365	12393
CL（mL/min/kg）	378	333	210	314	150	195	270	179	323
Vss（L/kg）	1.57	1.82	0.92	1.24	0.46	0.67	1.12	0.65	2.11
T1/2（min）	11	12	13	10	11	12	13	12	12
試験番号	TR-0251-171								
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-6］								

a 各時点の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した.

2.6.5.4.2　　ラット（6 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ[a]：	1 mg/kg			2 mg/kg			4 mg/kg		
	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目
カルフィルゾミブ（雌）									
C0（ng/mL）	489	953	908	1081	2069	2116	2915	3244	2171
Cmax（ng/mL）	128	212	204	278	471	466	721	981	636
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	2311	4211	4027	5178	9230	9281	13599	17041	11318
AUCinf（ng·min/mL）	2342	4229	4045	5202	9259	9311	13647	17377	11414
CL（mL/min/kg）	427	236	247	384	216	215	293	230	350
Vss（L/kg）	1.51	0.84	0.88	1.57	0.74	0.72	1.09	1.4	1.75
T1/2（min）	8	13	13	12	12	12	12	31	13
M14（雄）									
Cmax（ng/mL）	157	183	213	336	434	432	792	893	939
Tmax（min）	15	15	5	15	5	15	15	5	15
AUClast（ng·min/mL）	5812	8135	8183	13448	17910	18218	32393	36955	41760
AUCinf（ng·min/mL）	7992	11693	11186	18215	24436	24417	51720	48039	61789
T1/2（min）	29	33	30	29	30	29	39	27	35
M14（雌）									
Cmax（ng/mL）	180	219	218	371	448	479	810	774	867
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	15	5
AUClast（ng·min/mL）	5827	7830	7600	13628	17513	16960	28730	31133	33148
AUCinf（ng·min/mL）	7150	10499	9611	19230	23927	22267	38194	41734	44524
T1/2（min）	24	29	26	32	30	28	29	28	29
試験番号	TR-0251-171								
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-6］								

a 各時点の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した.

2.6.5.4.2　　ラット（6 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ[a]：	1 mg/kg			2 mg/kg			4 mg/kg		
	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目
M15（雄）									
Cmax（ng/mL）	55.5	66.5	108	129	217	196	309	393	412
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	999	1580	1942	2493	4206	3903	6310	9187	8664
AUCinf（ng·min/mL）	1011	1627	1988	2528	4297	4004	6447	9646	8857
T1/2（min）	9	11	11	9	10	11	10	13	11
M15（雌）									
Cmax（ng/mL）	44.1	57.8	55.6	96.8	116	132	260	193	243
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	569	965	943	1651	2179	2283	4247	3908	4957
AUCinf（ng·min/mL）	621	985	964	1685	2244	2340	4300	3989	5062
T1/2（min）	8	11	11	11	12	11	9	10	10
M16（雄）									
Cmax（ng/mL）	62.2	119	156	133	301	282	271	549	437
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	821	1807	2203	2001	4213	4003	4005	7539	7080
AUCinf（ng·min/mL）	862	1831	2231	2012	4244	4047	4038	7582	7183
T1/2（min）	6	10	10	8	9	9	8	8	10
試験番号	TR-0251-171								
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-6］								

a 各時点の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した.

2.6.5.4.2　　ラット（6 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ[a]：	1 mg/kg			2 mg/kg			4 mg/kg		
	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目	1 日目	57 日目	142 日目
M16（雌）									
Cmax（ng/mL）	77.5	132	120	151	257	273	319	443	339
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	854	1688	1487	2042	3448	3426	4310	5572	4619
AUCinf（ng·min/mL）	910	1704	1505	2060	3490	3460	4332	5618	4660
T1/2（min）	8	9	10	9	10	9	8	9	9
試験番号	TR-0251-171								
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-6］								

追記：試料を採取した 6 カ月間反復投与毒性試験のデザインについては，［4.2.3.2-5］に詳細を記載している．

a 各時点の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した．

2.6.5.4.3 ラット（妊娠）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	ラット（妊娠）					
性別（雄／雌）／動物数	雌／各群 6 例					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸ナトリウム（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液					
投与方法	静脈内急速投与（妊娠 6～17 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，計 12 回投与）					
投与量（mg/kg）	0.5，1 又は 2					
試料	血漿（投与前，投与後 5，15，30 及び 60 分）					
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ，M14（*不純物H），M15（*不純物I）及び M16（*不純物A）					
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ[a]：	0.5 mg/kg		1 mg/kg		2 mg/kg	
	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目
	カルフィルゾミブ					
C0（ng/mL）	393	381	502	639	3122	888
Cmax（ng/mL）	95.1	85.5	170	173	536	246
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	1778	1657	2860	3141	12296	4474
AUCinf（ng·min/mL）	1799	1675	2892	3157	13200	4509
CL（mL/min/kg）	278	298	346	317	152	444
Vss（L/kg）	0.9	0.9	1.9	1.3	2.1	2.1
T1/2（min）	9	9	14	12	71	14
試験番号	TR-0250-171					
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-7］					

a 各時点の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した.

2.6.5.4.3　　ラット（妊娠）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ[a]：	0.5 mg/kg		1 mg/kg		2 mg/kg	
	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目	妊娠 6 日目	妊娠 17 日目
M14						
Cmax（ng/mL）	95.6	103	183	188	347	464
Tmax（min）	5	5	5	15	5	5
AUClast（ng·min/mL）	2945	3723	5847	7177	11677	14495
AUCinf（ng·min/mL）	4875	4911	8862	10231	14755	18064
T1/2（min）	43	28	39	31	27	25
M15						
Cmax（ng/mL）	28.0	26.7	52.4	50.7	112	109
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	356	442	735	919	1476	1671
AUCinf（ng·min/mL）	372	455	777	949	1521	1696
T1/2（min）	16	12	15	11	14	10
M16						
Cmax（ng/mL）	59.8	40.9	107	60.0	227	119
Tmax（min）	5	5	5	5	5	5
AUClast（ng·min/mL）	689	446	1381	829	2538	1432
AUCinf（ng·min/mL）	723	471	1430	839	2603	1442
T1/2（min）	17	6	11	9	14	9
試験番号	TR-0250-171					
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-7］					

追記：試料を採取した胚・胎児発生に関する毒性試験のデザインについては，［4.2.3.5.2-2］に詳細を記載している．

a 各時点の平均血漿中濃度を用いてノンコンパートメント法より算出した．

2.6.5.4.4　　サル（1 カ月間）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	サル					
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各群 5 例					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸ナトリウム（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液					
投与方法	静脈内急速投与（5 日間の連日投与後，9 日間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，2 回繰り返し）					
投与期間	1 カ月（計 10 回投与）					
投与量（mg/kg）	0.5，1 又は 2					
試料	血漿（投与前，投与後 15 分，1 時間及び 24 時間）					
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ					
定量法	LC/MS/MS					
血漿中濃度（ng/mL）[a]：	0.5 mg/kg		1 mg/kg		2 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目						
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15 分	9±5.5	11±2.8	10±1.4	5±3.8	18±10.3	15±3.0
1 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2±0.5	12[b]
24 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15 日目						
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	c	c
15 分	10±1.2	9±0.9	11±3.7	4±2.4	c	c
1 時間	BLQ	BLQ	3±1.4	BLQ	c	c
24 時間	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	c	c
試験番号	TR-0019-171					
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-8］					

追記：試料を採取した 1 カ月間反復投与毒性試験については，［4.2.3.2-7］に詳細を記載している．採血回数が少なく，カルフィルゾミブの消失速度が速やかであったため，薬物動態パラメータは算出しなかった．

a データは平均値±標準偏差を示す．b 1 例の値（4 例は BLQ）．c 2 mg/kg 群では，15～19 日目は投与しなかった．

2.6.5.4.5　　サル（9 カ月間）

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	サル
性別（雄／雌）／動物数	雌雄／各群 4～6 例
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸緩衝液（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液
投与方法	静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目），3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，9 回繰り返し）
投与期間	9 カ月（計 54 回投与）
投与量（mg/kg）	0.5，1 又は 2
試料	血漿（投与前，投与後 5，15，30 及び 60 分）
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ，M14（*不純物H），M15（*不純物I）及び M16（*不純物A）
定量法	LC/MS/MS
試験番号	TR-0252-171
CTD における記載箇所	［4.2.2.2-9］

＊新薬情報提供時に置換えた

2.6.5.4.5　　サル（9 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ：	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
カルフィルゾミブ（雄）												
C0（ng/mL）	70.1±9.2	70.3±14.5	68.4±15.2	74.5±5.7	111±18	102±17	112±14	133±36	202±74	165±41	143±35	158±16
Cmax（ng/mL）	41.2±5.0	41.4±5.9	41.1±7.3	43.1±4.6	62.3±8.4	58.9±9.6	61.4±8.7	66.8±12.2	103±37	87.1±15.4	76.7±22.7	85.0±7.1
Tmax（min）	5±0	5±0	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	5±1	5±0	6±1	5±0
AUClast（ng·min/mL）	785±90	779±89	830±153	804±99	1163±134	1122±183	1241±129	1237±199	1934±555	1581±245	1572±323	1624±180
AUCinf（ng·min/mL）	800±93	792±87	848±158	820±101	1186±134	1146±185	1277±128	1273±203	1974±565	1653±273	1644±349	1694±186
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	1599±186	1584±173	1696±315	1640±202	1186±134	1146±185	1277±128	1273±203	987±282	827±136	822±175	847±93
AUC24h（ng·min/mL）	800±93	792±87	848±158	820±101	1186±134	1146±185	1277±128	1273±203	1974±565	1653±273	1644±349	1693±186
CL（mL/min/kg）	632±79	637±74	603±98	616±70	851±93	889±133	789±85	801±128	1085±317	1242±239	1268±295	1192±131
Vss（L/kg）	7.4±0.9	7.3±1.5	7.6±1.2	6.9±0.6	9.8±1.6	10.7±1.8	10.2±1.7	9.6±2.2	12.2±4.0	14.8±3.0	18.0±3.8	16.2±1.8
T1/2（min）	11±1	11±1	12±0	11±0	12±0	12±0	13±1	14±1	12±1	13±1	15±1	15±1
カルフィルゾミブ（雌）												
C0（ng/mL）	80.3±5.8	82.8±10.0	74.5±15.6	83.4±24.4	92.0±5.9	87.4±15.7	106±22	110±23	151±57	221±126	142±53	209±58
Cmax（ng/mL）	45.7±5.3	48.5±4.2	46.8±7.2	47.5±9.4	51.6±5.6	52.3±7.8	60.9±14.2	69.1±8.6	86.9±24.1	107±34	81.6±29.3	114±26
Tmax（min）	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	6±2	5±0	5±0	5±0	6±2	5±0
AUClast（ng·min/mL）	890±74	918±69	942±136	886±148	1047±41	1009±123	1236±132	1449±453	1692±380	2015±515	1741±376	2129±414
AUCinf（ng·min/mL）	912±75	937±75	975±153	903±149	1074±41	1033±122	1281±124	1485±470	1755±380	2081±526	1827±392	2202±419
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	1824±149	1873±150	1949±307	1806±298	1074±41	1033±122	1281±124	1485±470	877±190	1041±263	914±196	1101±209
AUC24h（ng·min/mL）	912±75	937±75	975±153	903±149	1074±41	1033±122	1281±124	1485±470	1755±380	2081±526	1827±392	2202±419
CL（mL/min/kg）	551±44	536±42	522±77	566±96	933±37	979±121	786±73	716±181	1181±230	1010±234	1135±239	935±177
Vss（L/kg）	6.7±1.0	6.3±0.6	7.1±1.1	6.5±1.5	12.0±0.7	12.3±2.4	10.8±2.8	8.7±1.3	16.7±4.9	12.9±5.0	17.7±4.7	12.0±3.4
T1/2（min）	12±2	11±1	13±2	11±1	13±1	12±1	14±2	12±1	14±2	15±3	15±2	14±2

データは平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.4.5　　サル（9 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ：	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
M14（雄）												
Cmax（ng/mL）	82.1±17.1	108±13	98.3±13.2	113±20	170±11	186±13	166±34	175±15	343±80	375±40	395±72	456±87
Tmax（min）	15±0	15±0	15±1	14±1	15±0	19±7	15±1	14±1	15±1	15±0	17±6	14±1
AUClast（ng·min/mL）	3648±362	4387±405	4184±432	4943±613	7231±553	7959±766	7212±912	7769±1165	14213±2999	14988±1382	17253±3754	19454±4138
AUCinf（ng·min/mL）	5993±560	6614±331	6565±846	10621±2707	10092±1109	12067±2170	12382±1702	15016±4173	20780±4814	23476±2693	32240±13876	34537±10093
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	11986±1120	13227±662	13131±1692	21241±5415	10092±1109	12067±2170	12382±1702	15016±4173	10390±2407	11738±1346	16120±6938	17268±5046
AUC24h（ng·min/mL）	5995±562	6614±331	6569±851	10622±2708	10096±1111	12073±2175	12387±1704	15009±4166	20785±4818	23477±2690	32261±13913	34544±10099
T1/2（min）	43±13	35±8	38±5	62±32	31±6	36±8	45±15	53±16	34±6	37±4	49±18	45±9
M14（雌）												
Cmax（ng/mL）	72.3±15.9	97.5±24.6	103±31	98.9±18.5	129±2	180±25	158±13	183±35	305±51	420±80	364±112	417±111
Tmax（min）	19±8	15±0	15±2	13±1	17±10	15±0	16±2	14±1	15±0	16±1	14±3	15±1
AUClast（ng·min/mL）	3133±796	4289±1010	4225±1227	3957±907	5497±812	7285±1071	6600±167	7305±1249	13867±3121	17424±4752	16245±5530	18119±6078
AUCinf（ng·min/mL）	4817±1250	6369±2055	6580±2121	6757±1750	8075±1964	9873±1535	11778±1793	11694±2851	24002±10329	31298±21487	28400±9104	31864±15275
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	9633±2500	12738±4109	13159±4243	13515±3499	8075±1964	9873±1535	11778±1793	11694±2851	12001±5165	15649±10744	14200±4552	15932±7637
AUC24h（ng·min/mL）	4818±1253	6372±2056	6579±2122	6756±1752	8077±1967	9874±1536	11777±1792	11690±2846	24013±10338	31306±21507	28405±9113	31873±15302
T1/2（min）	37±4	34±6	36±9	42±10	35±8	29±2	45±11	38±6	43±15	41±23	46±6	43±10

データは平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.4.5 サル（9 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ：	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
M15（雄）												
Cmax（ng/mL）	29.1±6.6	31.6±5.6	31.2±3.0	35.1±9.0	42.9±5.7	47.7±3.6	48.3±9.6	45.9±5.8	87.4±15.0	83.6±17.0	102±25	106±19
Tmax（min）	8±5	8±5	8±5	10±6	10±6	5±0	6±1	9±5	11±5	8±5	6±1	12±4
AUClast（ng·min/mL）	942±229	1071±221	1085±69	1216±281	1537±256	1660±276	1591±368	1623±353	3030±731	2781±595	3392±1509	3603±811
AUCinf（ng·min/mL）	1095±241	1217±230	1268±76	1555±210	1714±306	1853±402	1830±405	1962±540	3410±988	3099±726	4080±2024	4194±1081
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	2190±481	2435±461	2537±153	3109±420	1714±306	1853±402	1830±405	1962±540	1705±494	1549±363	2040±1012	2097±540
AUC24h（ng·min/mL）	1095±241	1217±230	1269±77	1554±210	1714±306	1853±402	1830±405	1962±540	3410±988	3099±726	4080±2025	4194±1081
T1/2（min）	21±3	19±2	21±2	26±8	17±3	17±4	19±3	22±4	17±3	16±2	21±4	20±2
M15（雌）												
Cmax（ng/mL）	19.5±5.1	25.6±3.1	27.9±7.6	26.0±2.5	31.9±6.0	39.5±6.7	34.6±5.5	42.4±10.3	70.1±11.6	83.6±16.5	91.3±24.4	88.5±14.8
Tmax（min）	8±5	8±5	12±5	7±4	12±12	5±0	13±6	8±6	14±4	8±5	10±5	9±6
AUClast（ng·min/mL）	647±172	859±157	912±314	778±163	1121±203	1391±232	1246±257	1375±359	2556±462	2800±287	2934±756	3006±700
AUCinf（ng·min/mL）	739±204	950±195	1043±374	911±194	1311±288	1511±269	1550±276	1616±450	2985±532	3148±440	3468±919	3473±905
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	1478±408	1900±390	2086±749	1823±388	1311±288	1511±269	1550±276	1616±450	1492±266	1574±220	1734±460	1736±453
AUC24h（ng·min/mL）	739±204	950±195	1043±374	911±194	1311±288	1511±269	1550±277	1615±450	2985±533	3148±440	3468±919	3473±905
T1/2（min）	19±1	17±2	18±2	20±2	21±6	15±1	23±5	20±2	20±5	17±5	21±1	19±2

データは平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.4.5　　サル（9 カ月間）（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ

PK パラメータ：	0.5 mg/kg				1 mg/kg				2 mg/kg			
	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日	1 日	57 日	141 日	225 日
M16（雄）												
Cmax（ng/mL）	210±35	218±19	223±58	276±76	396±52	418±46	384±51	507±87	807±218	777±204	706±275	849±194
Tmax（min）	5±0	5±0	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	5±1	5±0	6±1	5±0
AUClast（ng·min/mL）	3168±465	3124±347	3487±877	4020±1316	6016±892	6145±1037	5957±1056	7185±1551	12593±3489	11589±3580	11709±5638	13161±4340
AUCinf（ng·min/mL）	3239±492	3173±356	3566±907	4148±1381	6111±922	6243±1104	6095±1094	7339±1632	12816±3647	11765±3684	12077±5949	13471±4583
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	6478±984	6346±712	7132±1814	8296±2763	6111±922	6243±1104	6095±1094	7339±1632	6408±1824	5883±1842	6039±2975	6736±2292
AUC24h（ng·min/mL）	3239±492	3173±356	3566±907	4148±1381	6111±922	6243±1104	6095±1094	7339±1632	12816±3647	11765±3684	12077±5949	13471±4583
T1/2（min）	11±1	10±0	11±1	12±1	10±0	10±1	11±1	11±1	10±1	9±1	11±1	11±1
M16（雌）												
Cmax（ng/mL）	178±19	195±28	187±55	207±37	322±76	366±62	348±124	464±65	682±59	788±154	620±200	781±110
Tmax（min）	5±1	5±0	5±0	5±0	6±1	5±0	6±2	5±0	5±0	5±0	6±2	5±0
AUClast（ng·min/mL）	2742±375	2898±434	3133±855	2882±405	5137±1117	5738±1006	5582±1436	6788±1316	10771±1492	11604±1945	10119±2748	12051±1955
AUCinf（ng·min/mL）	2809±400	2938±449	3212±888	2942±424	5253±1165	5816±1031	5729±1418	6940±1383	10971±1552	11732±1971	10400±2849	12285±2051
AUCinf/D（ng·min·kg/mL/mg）	5618±800	5876±898	6424±1776	5885±849	5253±1165	5816±1031	5729±1418	6940±1383	5485±776	5866±985	5200±1424	6143±1026
AUC24h（ng·min/mL）	2809±400	2938±449	3212±888	2943±424	5253±1165	5816±1031	5729±1418	6940±1383	10971±1553	11732±1971	10400±2849	12285±2051
T1/2（min）	11±1	9±0	11±0	11±1	11±2	9±1	11±1	11±1	10±1	9±0	11±1	10±1

追記：試料を採取した 9 カ月間反復投与毒性試験のデザインについては，［4.2.3.2-8］に詳細を記載している．
データは平均値±標準偏差を示す．

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

動物種：ラット 性別（雄／雌）／動物数：雄／5 給餌：非絶食 投与方法：静脈内急速投与	溶媒／投与形態：10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液 投与量（mg/kg）：2 放射性核種：^{3}H	比放射能：12 Ci/mmol 定量（対象）物質／定量法：放射能／QWBA 時点：投与後 0.5，6，24，72 及び 168 時間（1 例／時点）

組織／臓器	放射能量（% of dose）				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
小脳	0.0385	0.0496	0.0601	0.0554	0.0531
大脳	0.165	0.167	0.205	0.182	0.186
脳脊髄液	0.123	0.0651	0.135	NC	NC
脊髄	0.0584	0.0396	0.0795	0.0655	0.0666
脊髄（灰白質）	0.102	0.0665	0.102	0.0865	0.0828
脊髄（白質）	NC	NC	NC	0.0475	0.0381
延髄	0.0273	0.0338	0.0416	0.0305	0.0346
嗅葉	0.00844	0.00772	0.0118	0.0103	0.0108
松果体	NC	NC	NC	NC	NC
下垂体	0.0118	0.0110	0.0103	0.00742	0.00401
眼球	0.0305	0.0200	0.0305	0.0270	0.0239
水晶体	0.00216	NC	0.00457	0.00312	0.00398
眼窩内涙腺	NC	NC	NC	NC	NC
眼窩外涙腺	NC	NC	NC	NC	NC
ハーダー氏腺	0.0735	0.0882	0.100	0.0798	0.0463
鼻甲介	NC	NC	NC	NC	NC

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
NC：算出せず（放射能が定量下限未満であった，又は採取した切片に組織がなく，投与量に対する割合が算出できなかった）.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	放射能量（% of dose）				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
唾液腺	0.677	0.497	0.372	0.255	0.132
甲状腺	0.00583	0.0179	0.0193	0.00850	0.00663
胸腺	0.283	0.283	0.444	0.282	0.152
心筋	0.522	0.510	0.661	0.429	0.336
肺	1.50	1.51	1.63	0.799	0.431
横隔膜	NC	NC	NC	NC	NC
肝臓	18.0	11.8	13.2	8.32	4.45
腎臓	2.44	2.20	2.10	1.60	0.769
腎皮質	2.37	2.17	2.10	1.58	0.733
腎髄質	2.56	2.25	2.03	1.56	0.820
副腎	0.0411	0.0405	0.0535	0.0215	0.00948
脾臓	0.637	0.736	0.806	0.603	0.219
膵臓	2.54	0.617	0.495	0.299	0.194
胆汁	NC	NC	NC	NC	NC
脂肪（腹部）	NC	NC	NC	1.19	NC
脂肪（褐色）	0.109	0.101	0.124	0.102	0.0497
筋肉	31.2	32.0	44.0	30.3	28.1
骨	NC	NC	NC	NC	NC
骨髄	0.870	1.21	1.26	0.519	0.172
骨膜	NC	NC	NC	NC	NC
皮膚	12.3	15.2	13.9	11.5	7.10

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
NC：算出せず（放射能が定量下限未満であった，あるいは採取した切片に組織がなく，投与量に対する割合が算出できなかった．）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	放射能量（% of dose）				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
リンパ節	0.519	0.520	0.486	0.384	0.181
精巣	0.379	0.425	0.519	0.481	0.355
精嚢	0.168	0.161	0.367	0.217	0.258
精巣上体	0.0601	0.0758	0.0615	0.0457	0.0358
包皮腺	0.0238	0.0579	0.0455	0.0282	0.0202
前立腺	0.119	0.135	0.140	0.0735	0.0461
膀胱	0.173	0.0136	0.0224	0.0172	0.00735
尿	NC	NC	NC	NC	NC
食道	NC	NC	NC	NC	NC
食道内容物	NC	NC	NC	NC	NC
胃	1.46	1.57	1.17	0.625	0.291
胃粘膜	NC	NC	NC	NC	NC
胃内容物	10.4	0.591	NC	NC	NC
小腸	9.23	7.81	6.75	2.60	0.966
小腸内容物	11.5	5.01	1.43	NC	NC
盲腸	0.708	2.09	0.703	0.363	0.176
盲腸内容物	NC	15.9	3.08	NC	NC
大腸	1.05	1.33	1.17	0.776	0.301
大腸内容物	NC	16.3	3.43	0.211	NC
計	112	124	103	65.7	46.9

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
NC：算出せず（放射能が定量下限未満であった，あるいは採取した切片に組織がなく，投与量に対する割合が算出できなかった．）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	放射能濃度（ng eq./g）				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	940	1870	1370	1050	573
小脳	752	963	1160	1070	1020
大脳	895	901	1100	976	995
脳脊髄液	3360	1770	3650	ND	ND
脊髄	638	430	860	708	716
脊髄（灰白質）	1110	723	1100	935	891
脊髄（白質）	BLQ	BLQ	BLQ	514	410
延髄	663	818	1000	734	828
嗅葉	842	766	1170	1020	1060
松果体	5160	4700	5920	2590	NR
下垂体	9050	8330	7820	5610	3020
眼球	711	464	704	625	550
水晶体	393	BLQ	824	563	714
眼窩内涙腺	6260	4700	4150	2300	NR
眼窩外涙腺	6900	5170	6080	2750	1460
ハーダー氏腺	1760	2100	2370	1890	1090
鼻甲介	1640	2570	1750	1230	1050
唾液腺	7080	5170	3850	2640	1360
甲状腺	2260	6910	7400	3260	2530
胸腺	3170	3160	4920	3130	1680
心筋	3530	3430	4430	2870	2240

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
BLQ：定量下限未満（< 351 ng eq./g），ND：検出されず（組織の形状がバックグラウンド又は周囲の組織から識別不能），NR：評価せず（切片に組織が存在しない）

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	放射能濃度（ng eq./g）				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
肺	6840	6830	7350	3600	1930
横隔膜	1870	1880	2450	1660	1210
肝臓	7800	5090	5650	3570	1900
腎臓	6280	5650	5350	4080	1950
腎皮質	6100	5570	5360	4040	1860
腎髄質	6590	5770	5190	3990	2080
副腎	5020	4920	6470	2600	1140
脾臓	5290	6080	6630	4960	1790
膵臓	15800	3820	3050	1840	1190
胆汁	25900	ND	ND	ND	ND
脂肪（腹部）	BLQ	BLQ	BLQ	356	BLQ
脂肪（褐色）	1830	1690	2060	1690	823
筋肉	1500	1530	2090	1440	1330
骨	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	5430	7520	7790	3210	1060
骨膜	1850	2500	1750	1450	949
皮膚	1140	1400	1270	1050	647
リンパ節	3150	3140	2920	2310	1080
精巣	804	896	1090	1010	742

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
BLQ：定量下限未満（< 351 ng eq./g），ND：検出されず（組織の形状がバックグラウンド又は周囲の組織から識別不能）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	放射能濃度（ng eq./g）				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
精嚢	2330	2220	5020	2970	3510
精巣上体	845	1060	855	636	495
包皮腺	1100	2660	2080	1290	919
前立腺	3220	3640	3750	1970	1230
膀胱	12200	952	1560	1200	510
尿	40800	1790	508	639	BLQ
食道	1780	1900	3100	2220	1340
食道内容物	BLQ	859	BLQ	536	BLQ
胃	6210	6620	4940	2630	1220
胃粘膜	10700	9160	5470	3440	1610
胃内容物	8570	485	BLQ	BLQ	BLQ
小腸	9170	7720	6640	2560	945
小腸内容物	12300	5340	1520	BLQ	BLQ
盲腸	4250	12500	4180	2160	1040
盲腸内容物	BLQ	15200	2920	BLQ	BLQ
大腸	3320	4180	3650	2430	937
大腸内容物	BLQ	32000	6680	412	BLQ

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
BLQ：定量下限未満（< 351 ng eq./g）

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	組織／血漿中放射能濃度比				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
小脳	0.800	0.515	0.847	1.02	1.78
大脳	0.952	0.482	0.803	0.930	1.74
脳脊髄液	3.57	0.947	2.66	NA	NA
脊髄	0.679	0.230	0.628	0.674	1.25
脊髄（灰白質）	1.18	0.387	0.803	0.890	1.55
脊髄（白質）	NA	NA	NA	0.490	0.716
延髄	0.705	0.437	0.730	0.699	1.45
嗅葉	0.896	0.410	0.854	0.971	1.85
松果体	5.49	2.51	4.32	2.47	NA
下垂体	9.63	4.45	5.71	5.34	5.27
眼球	0.756	0.248	0.514	0.595	0.96
水晶体	0.418	NA	0.601	0.536	1.25
眼窩内涙腺	6.66	2.51	3.03	2.19	NA
眼窩外涙腺	7.34	2.76	4.44	2.62	2.55
ハーダー氏腺	1.87	1.12	1.73	1.80	1.90
鼻甲介	1.74	1.37	1.28	1.17	1.83
唾液腺	7.53	2.76	2.81	2.51	2.37
甲状腺	2.40	3.70	5.40	3.10	4.42
胸腺	3.37	1.69	3.59	2.98	2.93
心筋	3.76	1.83	3.23	2.73	3.91
肺	7.28	3.65	5.36	3.43	3.37

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
NA：該当せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	組織／血漿中放射能濃度比				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
横隔膜	1.99	1.01	1.79	1.58	2.11
肝臓	8.30	2.72	4.12	3.40	3.32
腎臓	6.68	3.02	3.91	3.89	3.4
腎皮質	6.49	2.98	3.91	3.85	3.25
腎髄質	7.01	3.09	3.79	3.8	3.63
副腎	5.34	2.63	4.72	2.48	1.99
脾臓	5.63	3.25	4.84	4.72	3.12
膵臓	16.8	2.04	2.23	1.75	2.08
胆汁	27.6	NA	NA	NA	NA
脂肪（腹部）	NA	NA	NA	0.339	NA
脂肪（褐色）	1.95	0.904	1.50	1.61	1.44
筋肉	1.60	0.818	1.53	1.37	2.32
骨	NA	NA	NA	NA	NA
骨髄	5.78	4.02	5.69	3.06	1.85
骨膜	1.97	1.34	1.28	1.38	1.66
皮膚	1.21	0.749	0.927	1.00	1.13
リンパ節	3.35	1.68	2.13	2.20	1.88
精巣	0.855	0.479	0.796	0.962	1.29
精嚢	2.48	1.19	3.66	2.83	6.13
精巣上体	0.899	0.567	0.624	0.606	0.864
包皮腺	1.17	1.42	1.52	1.23	1.60

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
NA：該当せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	組織／血漿中放射能濃度比				
	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
前立腺	3.43	1.95	2.74	1.88	2.15
膀胱	13.0	0.509	1.14	1.14	0.890
尿	43.4	0.957	0.371	0.609	NA
食道	1.89	1.02	2.26	2.11	2.34
食道内容物	NA	0.459	NA	0.51	NA
胃	6.61	3.54	3.61	2.50	2.13
胃粘膜	11.4	4.90	3.99	3.28	2.81
胃内容物	9.12	0.259	NA	NA	NA
小腸	9.76	4.13	4.85	2.44	1.65
小腸内容物	13.1	2.86	1.11	NA	NA
盲腸	4.52	6.68	3.05	2.06	1.82
盲腸内容物	NA	8.13	2.13	NA	NA
大腸	3.53	2.24	2.66	2.31	1.64
大腸内容物	NA	17.1	4.88	0.392	NA

1 時点あたり 1 例のデータを示す.
NA：該当せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

被験物質：^{3}H-カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

組織／臓器	放射能濃度（ng eq./g）[a]						
	0.083 時間	0.25 時間	0.5 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿（乾燥前）	2890	1000	921	1840	1410	1016	543
血漿（乾燥後）	2670	906	796	1680	1195	717	296
トリチウム水の割合（%）	7.61	9.40	13.53	8.64	15.42	29.32	45.24
	トリクロロ酢酸添加による沈殿に含まれる放射能の割合（%）[b]						
赤血球	NE	NE	89.4	NE	NE	52.6	NE
血漿	NE	NE	48.8	NE	NE	70.7	NE

NE：評価せず
a 0.083 及び 0.25 時間（各 1 例）を除き，1 時点あたり 2 例の平均値を示す.
b 血液を赤血球と血漿に分離し，それぞれにトリクロロ酢酸を添加して生じた沈殿中の放射能を測定して算出した.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

2.6.5.6.1 血漿タンパク結合

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-2］
試験番号：TR-0457-171

試験系：カルフィルゾミブをラット，サル及びヒト血漿に添加し，37℃で 6 時間インキュベーションした．平衡透析によりタンパク結合率を評価し，分析には LC/MS/MS を用いた．

動物種	化合物	試験濃度（μmol/L）	結合率（%）		カルフィルゾミブの残存率（%）（血漿中の安定性）
ラット	カルフィルゾミブ	0.4	97.6±0.1	97.1[b]	89.8
		4	96.6±0.1		95.6
サル	カルフィルゾミブ	0.4	94.4±0.6	94.4[b]	92.3
		4	94.4±0.6		102.8
ヒト	カルフィルゾミブ	0.4	97.3±0.3	97.1[b]	107.5
		4	96.9±0.1		100.4
	ワルファリン[a]	5	99.2±0.0	99.2	NE

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す．
NE：評価せず
a 陽性対照物質
b 0.4 及び 4 μmol/L の平均値

2.6.5.6.2 主結合タンパク

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-3］
試験番号：[redacted]4008

試験系：カルフィルゾミブをヒト血漿，ヒト血清アルブミン溶液及びヒトα_1-酸性糖タンパク溶液に添加し，37℃で 6 時間インキュベーションした．平衡透析によりタンパク結合率を評価し，分析には LC/MS/MS を用いた．

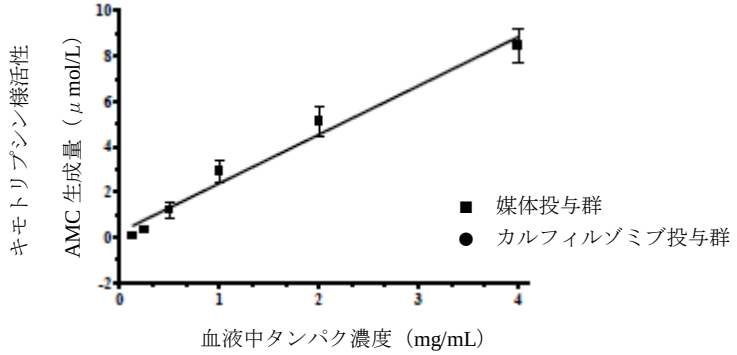
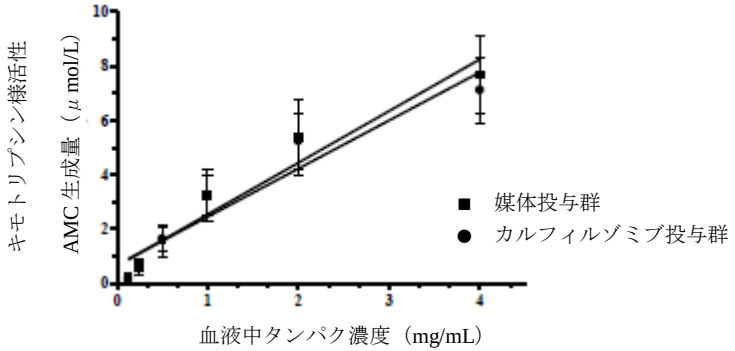
試験濃度（μ mol/L）	結合率（%）		
	ヒト血漿	ヒト血清アルブミン（45 mg/mL）	ヒトα_1-酸性糖タンパク（1 mg/mL）
0.4	96.29±0.17	94.59±1.14	43.80±5.29
1	96.26±0.19	94.06±1.02	46.43±6.43
4	96.15±0.43	91.47±1.47	48.21±5.03
7	96.28±0.42	93.75±0.90	41.88±4.56
10	95.97±0.35	90.64±1.41	40.42±2.99

データは各群 6 例の平均値±標準偏差を示す．

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-4］，［4.2.2.3-5］
試験番号：[redacted]6936[redacted]，[redacted]19514

動物種	ラット（妊娠）
性別（雄／雌）／動物数	雌／各群 4 例
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液
投与方法	静脈内急速投与（妊娠 6～17 日にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，計 12 回投与）
投与量（mg/kg）	2
試料	母体及び胎児血液（最終回投与後 1 時間）
測定法	母体及び胎児血液中のプロテアソームのキモトリプシン様活性を蛍光プロテアソーム基質を用いて評価した.
血液中プロテアソーム活性	

母体血液	胎児血液
	
カルフィルゾミブ投与群はいずれも定量下限（0.0625 μmol/L）未満であった.	

追記：母体血液ではカルフィルゾミブ投与群で活性は阻害されていたが，胎児血液では阻害は認められなかった.
データは平均値±標準偏差を示す.
授乳動物における試験は実施しなかった.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-3］
試験番号：[redacted]4008

試験系：カルフィルゾミブを各種血液に添加し，37℃で 45 分間インキュベーションした．血液及び血漿中カルフィルゾミブ濃度を分析することにより，血液／血漿中濃度比を評価した．分析には LC/MS/MS を用いた．

試験濃度（μmol/L）	血液／血漿中濃度比		
	ラット[a]	サル[a]	ヒト[b]
0.4	0.977	0.857	0.455～0.562
1	1.01	0.821	0.435～0.583
4	0.911	0.716	0.408～0.582
7	0.893	0.653	0.451～0.560
10	0.861	0.622	0.443～0.621

a 3 例以上から血液を採取したのちにプールして評価した．
b 3 例の血液を用いて個体ごとに評価した．

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-1］
試験番号：TR-0271-171

性別（雄／雌）／動物数			雌雄／16（ラット血漿），雄／5（ラット尿及び胆汁），雌雄／8～12（サル血漿）										
給餌			非絶食										
溶媒／投与形態			10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液										
投与方法			静脈内急速投与										
投与量（mg/kg）			1，2 及び 4（ラット血漿），2（ラット胆汁及び尿），0.5，1 及び 2（サル血漿）										
動物種	試料	時点（h）	相対的存在量（%）[a]										
			カルフィルゾミブ	M2	M6	M7	M8	M9	M10	M13	M14	M15	M16
ラット（1 mg/kg）	血漿	0.08	100.0	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	22.3	BLQ	6.9
		0.25	12.6	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	20.1	BLQ	3.2
		0.5	7.9	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	14.6	BLQ	1.0
		1	1.7	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	7.0	ND	BLQ
ラット（2 mg/kg）	血漿	0.08	100.0	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	49.7	BLQ	18.7
		0.25	30.8	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	42.9	BLQ	7.8
		0.5	14.8	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	28.1	BLQ	2.2
		1	3.4	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	13.3	ND	0.2
ラット（4 mg/kg）	血漿	0.08	100.0	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	31.2	BLQ	17.2
		0.25	24.3	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	29.1	BLQ	5.8
		0.5	13.4	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	24.2	BLQ	1.9
		1	3.4	BLQ	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	11.9	BLQ	0.1

BLQ：約 0.5 ng/mL（0.08 時間におけるラット血漿中カルフィルゾミブ濃度の約 0.1%に相当する）未満，ND：検出されず
0.08 時間におけるラット血漿中カルフィルゾミブ濃度は，1 mg/kg で 354.1 ng/mL，2 mg/kg で 375.3 ng/mL，4 mg/kg で 820.6 ng/mL に相当する．
a LC/MS/MS 分析における相対的存在量（%）＝カルフィルゾミブ又は代謝物のピーク面積／0.08 時間におけるカルフィルゾミブのピーク面積×100

2.6.5.9　　**薬物動態試験：代謝：*In vivo*（続き）**

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-1］
試験番号：TR-0271-171

動物種	試料	時点（h）	相対的存在量（%）[a]										
			カルフィルゾミブ	M2	M6	M7	M8	M9	M10	M13	M14	M15	M16
サル（0.5 mg/kg）	血漿	0.08	100.0	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	37.8	BLQ	85.2
		0.25	39.9	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	0.7	50.3	BLQ	34.6
		0.5	19.1	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	36.7	BLQ	11.1
		1	8.6	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	26.0	BLQ	2.3
サル（1 mg/kg）	血漿	0.08	100.0	BLQ	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	37.3	BLQ	113.5
		0.25	51.9	BLQ	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	56.4	BLQ	38.9
		0.5	18.5	ND	ND	ND	ND	BLQ	ND	BLQ	40.6	BLQ	10.8
		1	8.4	BLQ	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	22.3	ND	1.6
サル（2 mg/kg）	血漿	0.08	100.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	47.8	BLQ	119.1
		0.25	63.0	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	78.9	BLQ	59.0
		0.5	36.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	63.6	BLQ	16.7
		1	16.6	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	37.1	BLQ	2.7

BLQ：約 0.5 ng/mL（0.08 時間におけるサル血漿中カルフィルゾミブ濃度の約 0.3～0.6%に相当する）未満，ND：検出されず
0.08 時間におけるサル血漿中カルフィルゾミブ濃度は，0.5 mg/kg で 86.7 ng/mL，1 mg/kg で 141.5 ng/mL，2 mg/kg で 199.3 ng/mL に相当する．
a LC/MS/MS 分析における相対的存在量（%）＝カルフィルゾミブ又は代謝物のピーク面積／0.08 時間におけるカルフィルゾミブのピーク面積×100

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-1］
試験番号：TR-0271-171

動物種	投与量	未変化体及び代謝物	相対的存在量（%）[b]				
			尿			胆汁	
			0～4 時間	4～8 時間	8～24 時間	0～4 時間	4～8 時間
ラット	2 mg/kg	カルフィルゾミブ	100[c]	30.7	9.85	100[d]	1.96
		M2	0.03	0.03	0.09	0.61	0.42
		M6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
		M8	1.22	1.23	0.54	0.08	0.04
		M9	0.44	0.90	0.68	0.01	BLQ
		M10	1.90	2.85	2.45	0.06	0.01
		M11	0.13	0.07	0.03	BLQ	0.01
		M12	3.17	3.10	3.47	0.30	0.86
		M13	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
		M14	1328.9	1348.3	BLQ	1327.1	113.4
		M15	2.05	0.48	0.06	3.05	0.35
		M16	145.4	42.9	BLQ	1008.7	8.95
		M18	5.89	0.47	0.03	281.8	1.84
		M19	0.07	0.01	0.01	104.46	1.45
		M20	3.50	0.14	BLQ	120.86	0.44
		M24	0.12	BLQ	BLQ	4.26	BLQ

BLQ：ラットの尿及び胆汁では約 1.5 ng/mL 未満
b LC/MS/MS 分析における相対的存在量（%）＝カルフィルゾミブ又は代謝物のピーク面積／0～4 時間におけるカルフィルゾミブのピーク面積×100
c 0～4 時間のラット尿中カルフィルゾミブ濃度は約 229 ng/mL
d 0～4 時間のラット胆汁試料中カルフィルゾミブ濃度は約 75 ng/mL

追記：ラットの血漿は，ラットを用いた毒性試験［4.2.3.2-5］でカルフィルゾミブを 6 サイクルにわたって投与して採取した．サルの血漿は，サルを用いた毒性試験［4.2.3.2-8］でカルフィルゾミブを 9 サイクルにわたって投与して採取した．週 2 回（週の 1 及び 2 日目），3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとした．ラットの尿及び胆汁は，ラットを用いた排泄試験［4.2.2.5-2］でカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与して採取した．

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10.1 ラット組織ホモジネート

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-2］
試験番号：TR-0184-171

試験系：ラットから採取した血液並びに肝臓，肺及び腎臓組織ホモジネートにおけるカルフィルゾミブの消失を評価した．定量対象はカルフィルゾミブ，M14，M15 及び M16 とし，分析には LC/MS/MS を用いた．	
	半減期（分）
血液	39
肝臓	4
肺	18
腎臓	4

追記：カルフィルゾミブの最終濃度は 1 μg/mL とした．ラットの血液並びに肝臓，肺及び腎臓ホモジネート中でカルフィルゾミブは速やかに代謝された．すべての試料で M14 及び M15 が生成し，M15 よりも M14 が多く，M16 の生成はわずかであった．

2.6.5.10.2 ミクロソーム及びサイトゾル

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-3］
試験番号：TR-0033-171

試験系：マウス，ラット，サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝サイトゾルを NADPH の存在下又は非存在下でカルフィルゾミブとともにインキュベーションし，カルフィルゾミブの代謝安定性を評価した．分析には LC/MS/MS を用いた．				
	固有クリアランス（CLint，μL/min/mg protein）			
	マウス	ラット	サル	ヒト
NADPH 添加肝ミクロソーム	989	499	138	302
NADPH 非添加肝ミクロソーム	0.70	5.6	69	14
補酵素非添加肝サイトゾル	0.68	3.7	5.3	4.0
	NADPH 添加肝ミクロソームから算出した *in vitro* 肝除去率			
in vitro 肝除去率	0.98	0.94	0.82	0.93

追記：カルフィルゾミブの最終濃度は 1μmol/L とした．NADPH 添加のミクロソームでは，タンパク質濃度をラット及びマウスで 0.5 mg/mL，サルで 4 mg/mL，ヒトで 1 mg/mL とした．NADPH 非添加のミクロソームでは，全動物種についてタンパク質濃度を 4 mg/mL とした．サイトゾルは NADPH 非添加でインキュベーションした．サイトゾルタンパク質濃度はサルで 10 mg/mL，マウス，ラット及びヒトで 4 mg/mL とした．

2.6.5.10.3 肝細胞

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-4］
試験番号：TR-0040-171

試験系：ラット，サル及びヒトの初代培養肝細胞におけるカルフィルゾミブの代謝を評価した．肝細胞懸濁液（0.75×10^6 cells/mL）を ^{3}H-カルフィルゾミブ（3 及び 10 μmol/L）とともに 37℃で 30，60 及び 120 分間インキュベーションした．Radio-HPLC 分析により認められた未変化体及び代謝物ピークの構造を LC/MS/MS により推定した．

	% in sample[a]					
インキュベーション時間：	30 分		60 分		120 分	
濃度：	3 μmol/L	10 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L
ラット肝細胞						
^{3}H-カルフィルゾミブ	1.67	3.63	2.47	0.70	1.85[b]	1.09[b]
M1（チロシン）	ND	2.70	2.80	5.75	6.65	3.65
M2（フェニルアラニン）	7.00	6.62	9.54	9.19	10.00	7.19
M3	3.18	4.97	4.52	7.30	6.94	10.45
M4	22.05	23.24	24.57	25.53	23.79	33.37
M16	22.82	31.17	6.45	23.43	6.30	8.46
M6	7.46	5.56	5.34	6.66	1.12[b]	4.87
サル肝細胞						
^{3}H-カルフィルゾミブ	5.35	6.43	6.42	6.81	6.95	9.16
M1（チロシン）	0.96	ND	1.49	ND	1.52	1.20
M2（フェニルアラニン）	4.40	2.53	7.49	3.11	10.96	3.05
M3	1.40	1.51	1.62	2.03	2.37	1.42
M4	8.19	7.44	11.81	8.79	6.79	10.25
M16	34.31	54.47	14.95	42.29	4.11	30.75
M6	7.51	8.22	6.07	10.59	ND	10.25

ここで割り付けた代謝物番号は，M16 を除き他項で使用した代謝物番号と一致していない．
ND：検出されず．
a 2 例の平均値を示す．
b 1 例の値を示す．一方の値は ND．

2.6.5.10.3　　肝細胞（続き）

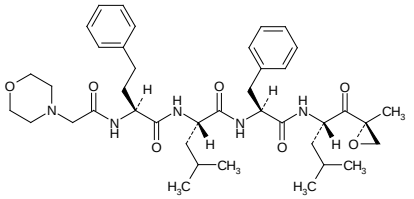
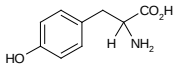
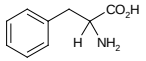
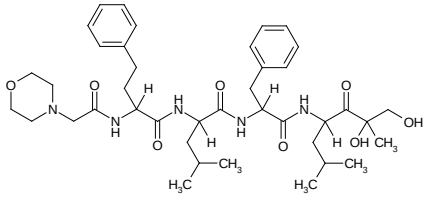
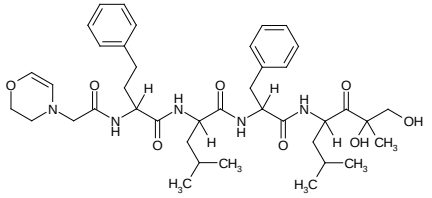
被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-4］
試験番号：TR-0040-171

	% in sample [a]					
インキュベーション時間：	30 分		60 分		120 分	
濃度：	3 μ mol/L	10 μ mol/L	3 μ mol/L	10 μ mol/L	3 μ mol/L	10 μ mol/L
ヒト肝細胞						
^{3}H-カルフィルゾミブ	5.34	4.91	2.83	4.61	2.77	1.67
M1（チロシン）	ND	0.90 [b]	1.14	1.10 [b]	1.96	1.77 [b]
M2（フェニルアラニン）	7.94	9.41	12.96	10.99	15.73	13.03
M3	2.34	3.11	2.91	4.14	4.82	5.90
M4	6.46	7.08	10.18	12.83	18.29	16.93
M16	69.33	68.09	55.29	57.96	35.02	48.53
M6	2.17	1.46	2.95	1.19 [b]	5.05	3.70 [b]

ここで割り付けた代謝物番号は，M16 を除き他項で使用した番号と一致していない.
ND：検出されず.
a 2 例の平均値を示す.
b 1 例の値を示す．一方の値は ND.

2.6.5.10.3　　肝細胞（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-4］
試験番号：TR-0040-171

成分	$[M+H]^+$	推定構造
未変化体 （カルフィルゾミブ）	720.5	
M1 （チロシン）	182	
M2 （フェニルアラニン）	166	
M3	未確認	構造未確認
M4	319.2	構造未確認
M16	738.2	
M6	736.4	

ここで割り付けた代謝物番号は，M16 を除き他項で使用した番号と一致していない.

2.6.5.10.4 CYP 分子種推定

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.2-5］
試験番号：TR-0212-171

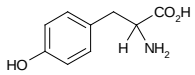
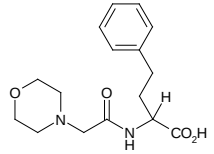
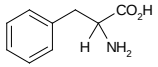
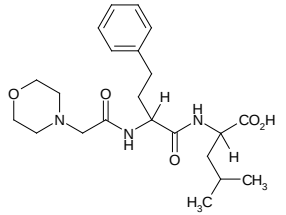
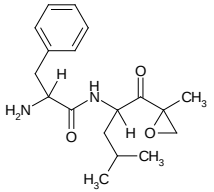
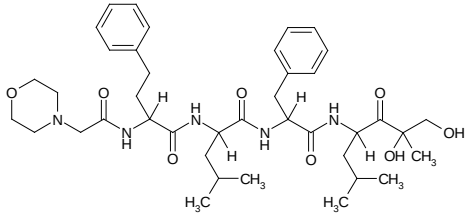
試験系：CYP 阻害剤の存在下及び非存在下で，ヒト肝細胞におけるカルフィルゾミブの消失速度を算出した．陽性対照には各 CYP のプローブ基質を用いて評価した．分析には LC/MS/MS を用いた．

阻害剤	CYP 分子種	カルフィルゾミブの代謝速度定数（min^{-1}）		プローブ基質の代謝に対する阻害	
		阻害剤非存在下	阻害剤存在下	代謝プローブ基質	阻害率（%）
フラフィリン（30 μ mol/L）	CYP1A2	0.015±0.0003	0.016±0.002	フェナセチン	79
モンテルカスト（30 μ mol/L）	CYP2C8	0.018±0.001	0.014±0.001	アモジアキン	83
スルファフェナゾール（10 μ mol/L）	CYP2C9	0.0097±0.0015	0.0073±0.0012	ジクロフェナク	75
(+)-*N*-3-ベンジルニルバノール（10 μ mol/L）	CYP2C19	0.013±0.0004	0.016±0.002	メフェニトイン	78
キニジン（10 μ mol/L）	CYP2D6	0.0093±0.0001	0.013±0.001	デキストロメトルファン	97
ケトコナゾール（10 μ mol/L）	CYP3A	0.010±0.002	0.012±0.002	ミダゾラム	91

代謝速度定数は 3 例の平均値±標準偏差を示す．
追記：カルフィルゾミブの最終濃度は 1 μ mol/L とした．

2.6.5.10.4 CYP 分子種推定（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.2-5］
試験番号：TR-0212-171

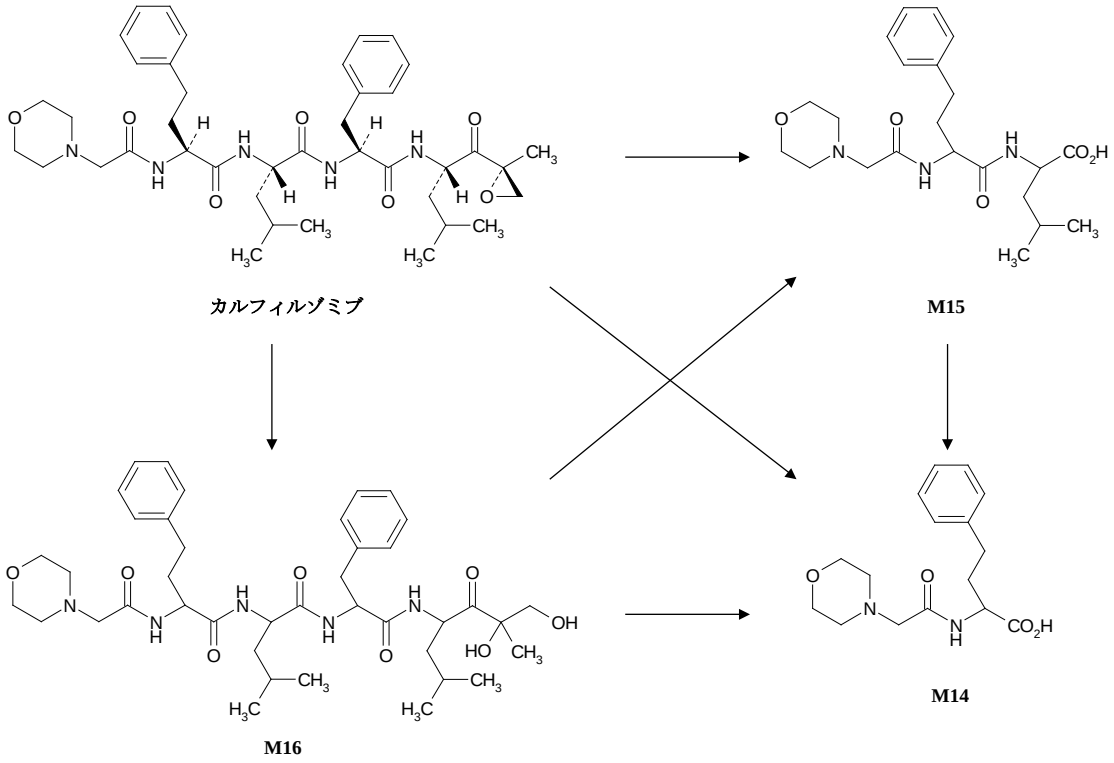
代謝物	$[M+H]^+$	推定構造	代謝物	$[M+H]^+$	推定構造
M5 （チロシン）	182		M14	307	
M7 （フェニルアラニン）	166		M15	420	
M11	319		M16	738	

$[M+H]^+$ プロトン化した分子イオンを示す.

2.6.5.11　　薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-1］，［4.2.2.4-4］，［5.3.2.2-5］
試験番号：TR-0271-171，TR-0040-171，TR-0212-171

カルフィルゾミブの主な推定代謝経路を以下に示す.



2.6.5.12　　薬物動態試験：排泄

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：TR-0041-171

動物種	ラット			
性別（雄／雌）／動物数	雄／2			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v％ SBECD／溶液			
投与方法	静脈内急速投与			
投与量（mg/kg）	2			
放射性核種	^{3}H			
比放射能	12 Ci/mmol			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
	％ of dose			トリチウム水の割合（％）
時間（h）	尿	糞	計	尿
0–8	4.50	6.70	—	5.03
8–24	3.89		—	11.4
24–48	1.87	7.78	—	33.6
48–72	0.99	1.35	—	56.3
72–96	0.92	0.70	—	62.5
96–120	0.83	0.56	—	71.7
120–144	0.62	0.51	—	74.2
144–168	0.52	0.36	—	73.8
0–168	14.1	18.0	32.1	—

データは 2 例の平均値を示す.
ケージ洗浄液中の残存率（168 時間）は 0.51％ of dose，ケージ拭き取り液中の残存率（168 時間）は 0.15％ of dose であった.
1 例について屍体中の放射能を測定し，残存率（168 時間）は 44.2％ of dose であった.

2.6.5.12　　薬物動態試験：排泄（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.5-1］
試験番号：[redacted]4011

動物種	ラット			
性別（雄／雌）／動物数	雄／4			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液			
投与方法	静脈内急速投与			
投与量（mg/kg）	2			
放射性核種	^{3}H			
比放射能	21 Ci/mmol			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
	% of dose		トリチウム水の割合（%）	
時間（h）	尿	糞	尿	糞
0–8	3.39±1.77	9.05±1.65	25.0±50.0	0.280±0.407
8–24	3.77±1.13		1.11±1.25	
24–48	1.48±0.326	4.20±0.791	19.6±8.76	0.131±0.202
48–72	0.680±0.0780	1.37±0.106	46.9±6.27	5.97±2.07
72–96	0.718±0. 159	0.859±0.0754	65.7±5.38	12.3±7.76
96–120	0.650±0.141	0.545±0.0518	73.7±5.35	11.4±5.59
120–144	0.711±0.0709	0.390±0.0182	78.8±3.24	10.8±7.36
144–168	0.588±0.0926	0.336±0.0420	76.9±3.57	5.53±4.52
0–168	12.0±1.97	16.7±2.07	—	—

データは 4 例の平均値±標準偏差を示す.
呼気中への排泄率（168 時間）は 4.69% of dose であった．ケージ洗浄液中の残存率（168 時間）は 1.603% of dose，ケージ拭き取り液中の残存率（168 時間）は 0.100% of dose であった．屍体中の放射能の残存率（168 時間）は 51.2% of dose であった.

2.6.5.13　　薬物動態試験：排泄：胆汁中

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.5-2］
試験番号：TR-0294-171

動物種	胆管カニューレ挿入ラット			
性別（雄／雌）／動物数	雄／5			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液			
投与方法	静脈内急速投与			
投与量（mg/kg）	2			
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ，M14（*不純物H），M15（*不純物I）及び M16（*不純物A）			
定量法	LC/MS/MS			
定量（対象）物質	時間（h）	% of dose（胆汁）	時間（h）	% of dose（尿）
カルフィルゾミブ	0–4	0.0170±0.0187	0–4	0.0315±0.0210
	4–8	BLQ	4–24	0.00781±0.00743
	0–8	0.0170±0.0187	0–24	0.0393±0.0257
M14	0–4	12.9±2.3	0–4	18.6±10.6
	4–8	0.230±0.108	4–24	7.15±2.26
	0–8	13.1±2.3	0–24	25.7±11.6
M15	0–4	14.7±2.1	0–4	0.164±0.127
	4–8	0.0756±0.0556	4–24	0.0724±0.0338
	0–8	14.7±2.1	0–24	0.236±0.156
M16	0–4	2.64±3.09	0–4	0.127±0.100
	4–8	0.0132±0.0098	4–24	0.0367±0.0449
	0–8	2.65±3.10	0–24	0.164±0.135
計	0–8	30.5±4.6	0–24	26.2±11.9

データは 5 例の平均値±標準偏差を示す．BLQ：定量下限は 2.00 ng/mL.
3 群（5 例／群）のラットにカルフィルゾミブ 2 mg/kg を静脈内急速投与した．すべての群で，投与後 0～4 時間，4～8 時間及び 8～24 時間に尿を採取し，胆管カニューレを挿入したラット（A 群及び C 群）から投与後 0～4 時間及び 4～8 時間の胆汁を採取した．C 群の尿中及び胆汁中排泄の結果のみ表に示す．すべての群で採血し，血漿中カルフィルゾミブ濃度を分析したが，結果はここに示していない．

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.14.1 ヒト CYP に対する阻害

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.2-3］
試験番号：TR-0081-171

試験の種類：カルフィルゾミブの CYP 阻害作用の評価

方法：ヒト肝ミクロソームを用いてカルフィルゾミブの CYP に対する阻害作用を評価した．プールしたヒト肝ミクロソーム（16 名）において，0.01～10 μmol/L のカルフィルゾミブ存在下で，6 種の CYP に対する阻害作用を評価した．分析には LC/MS/MS 法を用いた．

分子種	代謝反応	直接的阻害			時間依存的阻害		
		プレインキュベーション 0 min			プレインキュベーション 30 min		時間依存的阻害 [b]
		IC_{50}（μmol/L）	10 μmol/L での阻害（%）[a]	Ki（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	10 μmol/L での阻害（%）[a]	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	> 10	12	ND	> 10	NA	なし
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱アルキル化	> 10	0.74	ND	> 10	NA	なし
CYP2C9	ジクロフェナク 4′-水酸化	> 10	16	ND	> 10	10	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4′-水酸化	> 10	26	ND	> 10	16	なし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	> 10	21	ND	> 10	3.2	なし
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 10	32	ND	0.97	81	あり [d]
CYP3A4/5	ミダゾラム 1′-水酸化	1.6	80	1.7 [c]	0.49	90	あり [e]

NA：該当せず．評価したカルフィルゾミブの最高濃度（10 μmol/L）での代謝速度が対照の代謝速度を上回ったため，数値が得られなかった．
ND：算出せず．
各被験物質濃度につき，試料 2 点から得られた阻害率の平均値を用いて，IC_{50} 値を算出した．
a 次式及び被験物質の最高濃度でのデータにより阻害率（%）を算出した．阻害率（%）＝100（%）－溶媒対照に対する代謝物生成の割合（%）
b 時間依存的阻害は，プレインキュベーション有無における IC_{50} とカルフィルゾミブ 10 μmol/L での阻害率（%）の比較及び IC_{50} プロットの目視により確認した．
c 阻害の種類は競合的阻害であった．
d プレインキュベーションによる阻害率の上昇は NADPH 依存的であり，K_I 値は 11 μmol/L，k_{inact} 値は 0.09 min^{-1} であった．
e プレインキュベーションによる阻害率の上昇は NADPH 依存的であり，K_I 値は 11 μmol/L，k_{inact} 値は 0.10 min^{-1} であった．

2.6.5.14.2 薬物代謝酵素の誘導

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.2-4］
試験番号：TR-0086-171

試験の種類：カルフィルゾミブの CYP 誘導作用の評価

方法：ヒト新鮮肝細胞をカルフィルゾミブの存在下で培養し，CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素活性を測定することにより誘導作用を評価した．分析には LC/MS/MS 法を用いた．CYP3A4 については RT-PCR 法を用いて mRNA 発現量も測定した．

ドナー	CYP1A2 によるフェナセチン *O*-脱エチル化活性に及ぼすカルフィルゾミブの影響（CYP1A2）				CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化活性に及ぼすカルフィルゾミブの影響（CYP3A4）			
	処理（μmol/L）	活性（pmol/mg/min）	誘導倍率	陽性対照に対する誘導率*（%）	処理（μmol/L）	活性（pmol/mg/min）	誘導倍率	陽性対照に対する誘導率*（%）
HH241	—	—	—	—	0（DMSO）	28±1.4	—	—
	—	—	—	—	0.1	25±3.0	0.87±0.10	NA
	—	—	—	—	0.5	24±0.65	0.85±0.023	NA
	—	—	—	—	2.5	16±4.5	0.55±0.16	NA
	—	—	—	—	20μmol/L RIF	1407±194	50±6.8	—
HH247	0（DMSO）	5.0±0.44	—	—	0（DMSO）	69±21	—	—
	0.1	7.1±0.42	1.4±0.080	2.7	0.1	37±15	0.53±0.22	NA
	0.5	5.7±1.7	1.1±0.34	0.91	0.5	13±1.8	0.19±0.026	NA
	2.5	< LLOQ	—	—	2.5	2.7±0.42	0.039±0.0061	NA
	20μmol/L BNF	82±4.5	16±0.89	—	20μmol/L RIF	1206±129	17±1.9	—
HH249	0（DMSO）	5.7±0.62	—	—	0（DMSO）	55±6.8	—	—
	0.1	4.2±0.77	0.73±0.13	NA	0.1	45±4.9	0.81±0.089	NA
	0.5	3.3±0.69	0.57±0.12	NA	0.5	13±1.4	0.23±0.025	NA
	2.5	< LLOQ	—	—	2.5	3.8±0.52	0.068±0.0094	NA
	20μmol/L BNF	52±10	9.2±1.8	—	20μmol/L RIF	777±117	14±2.1	—
HH255	0（DMSO）	8.6±1.3	—	—	—	—	—	—
	0.1	8.6±0.20	0.99±0.023	NA	—	—	—	—
	0.5	8.5±0.77	0.99±0.090	NA	—	—	—	—
	2.5	6.6±0.32	0.76±0.037	NA	—	—	—	—
	20μmol/L BNF	410±37	47±4.2	—	—	—	—	—

2.6.5.14.2　　薬物代謝酵素の誘導（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.2-4］
試験番号：TR-0086-171

ヒト肝細胞における CYP3A4 mRNA 発現に及ぼすカルフィルゾミブの影響		
ドナー	処理（μmol/L）	誘導倍率
HH241	0（DMSO）	—
	0.1	1.7±1.2
	0.5	0.44±0.099
	2.5	0.045±0.0055
	20（RIF，陽性対照）	397±59
HH247	0（DMSO）	—
	0.1	0.58±0.079
	0.5	0.13±0.047
	2.5	0.034±0.009
	20（RIF，陽性対照）	16±10
HH249	0（DMSO）	—
	0.1	0.50±0.10
	0.5	0.072±0.0033
	2.5	0.004±0.0015
	20（RIF，陽性対照）	13±4.1

データは各群 3 ウェルの平均値±標準偏差を示す.
NA：該当せず，LLOQ：定量下限（1 ウェル当たりのタンパク質量を 0.3 mg とした場合，0.84 pmol/mg/min の代謝活性に相当する 0.076 μmol/L），BNF：β-ナフトフラボン，RIF：リファンピシン
*陽性対照に対する誘導率（%）＝（カルフィルゾミブ処理時の酵素活性－DMSO 処理時の酵素活性）／（陽性対照処理時の酵素活性－DMSO 処理時の酵素活性）× 100．カルフィルゾミブ処理時の酵素活性が溶媒対照処理時よりも低い場合は，上記を適用しなかった.

2.6.5.14.3 P-gp に関する検討

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.3-1］
試験番号：TR-0087-171

試験の種類：カルフィルゾミブの P-gp による輸送活性及び P-gp に対する阻害作用の評価						
方法：Caco-2 細胞を用いた双方向性の経細胞輸送試験よりカルフィルゾミブの P-gp に対する基質性及び阻害作用を評価した.						
基質 （濃度）	阻害剤 （濃度）	A→B 方向		B→A 方向		透過係数比
		透過係数 （×10^{-6} cm/s）	回収率（%）	透過係数 （×10^{-6} cm/s）	回収率（%）	
Caco-2 細胞におけるカルフィルゾミブ及びジゴキシンの透過性及び回収						
カルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）	-	7.0±3.8	47.3±4.3	62.8±6.0	89.2±2.8	9.0
カルフィルゾミブ（1 μ mol/L）	-	3.6±0.6	36.9±9.0	51.8±6.5	63.5±12.7	14.5
カルフィルゾミブ（3 μ mol/L）	-	4.4±0.4	33.4±4.2	28.1±3.4	45.3±3.3	6.3
ジゴキシン（10 μ mol/L）	-	0.7±0.1	83.9±4.6	12.7±2.4	89.1±4.0	17.0
P-gp 阻害剤添加及び非添加の Caco-2 細胞におけるカルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）及びジゴキシンの透過性及び回収						
カルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）	-	1.7±0.4	66.1±5.2	49.7±5.6	96.6±5.0	28.6
カルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）	ケトコナゾール（10 μ mol/L）	4.4±1.2	46.1±1.8	16.6±1.1	51.2±4.6	3.8
ジゴキシン（10 μ mol/L）	-	0.5±0.1	73.7±5.2	10.5±1.5	83.2±3.9	21.1
ジゴキシン（10 μ mol/L）	ケトコナゾール（10 μ mol/L）	2.8±0.2	80.9±5.4	3.8±0.5	87.5±5.4	1.4
カルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）	-	1.8±0.3	31.9±6.4	22.6±7.3	24.0±3.6	12.5
カルフィルゾミブ（0.1 μ mol/L）	シクロスポリン A（10 μ mol/L）	5.4±0.6	35.4±1.8	7.5±1.2	71.7±8.2	1.4
ジゴキシン（10 μ mol/L）	-	1.0±0.1	88.0±5.5	12.9±1.3	88.4±2.6	12.8
ジゴキシン（10 μ mol/L）	シクロスポリン A（10 μ mol/L）	3.5±0.4	99.5±4.0	3.9±0.5	98.1±2.7	1.1
Caco-2 細胞におけるジゴキシンの透過性及び回収						
ジゴキシン（10 μ mol/L）	-	0.7±0.1	83.9±4.6	12.7±2.4	89.1±4.0	17.0
ジゴキシン（10 μ mol/L）	カルフィルゾミブ（3 μ mol/L）	0.8±0.1	86.4±5.1	10.5±2.1	98.0±5.9	13.1
ジゴキシン（10 μ mol/L）	シクロスポリン A（10 μ mol/L）	3.2±0.5	88.8±5.9	3.6±0.0	104±4.2	1.1
ジゴキシン（10 μ mol/L）	ケトコナゾール（10 μ mol/L）	3.1±0.5	86.7±5.2	2.9±0.2	95.6±2.8	0.9

透過係数比を除き，データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
A：頂端膜側，B：側底膜側

2.6.5.14.4 BCRP に関する検討

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［5.3.2.3-2］
試験番号：TR-0625-171

試験の種類：カルフィルゾミブの BCRP による輸送活性及び BCRP に対する阻害作用の評価						
方法：Caco-2 細胞及び BCRP 又は P-gp 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞（CPT-B1 又は CPT-P1 細胞）を用いた双方向性の経細胞輸送試験よりカルフィルゾミブの BCRP に対する基質性及び阻害作用を評価した.						
基質（濃度）	阻害剤（濃度）	A→B 方向		B→A 方向		透過係数比
		透過係数（$\times 10^{-6}$ cm/s）	回収率（%）	透過係数（$\times 10^{-6}$ cm/s）	回収率（%）	
Caco-2 細胞におけるカルフィルゾミブの透過性及び回収						
カルフィルゾミブ（0.3 μ mol/L）	-	6.47±0.85	41.6±1.1	37.3±15	38.9±2.5	5.76
カルフィルゾミブ（1 μ mol/L）	-	5.29±0.40	39.7±2.5	46.7±3.4	66.9±3.9	8.84
カルフィルゾミブ（3 μ mol/L）	-	6.77±1.2	48.6±3.0	63.3±6.6	67.8±2.2	9.34
CPT-B1 細胞におけるカルフィルゾミブの透過性及び回収						
カルフィルゾミブ（1 μ mol/L）	-	0.965±0.25	47.0±1.3	30.2±6.5	81.9±5.0	31.3
CPT-P1 細胞におけるクラドリビンの透過性及び回収						
クラドリビン（10 μ mol/L）	-	0.519±0.11	84.5±2.2	8.26±1.1	94.0±2.0	15.9
クラドリビン（10 μ mol/L）	カルフィルゾミブ（3 μ mol/L）	0.606±0.13	88.1±3.0	7.58±0.33	88.4±0.84	12.5
クラドリビン（10 μ mol/L）	Ko143（10 μ mol/L）	0.627±0.17	84.0±4.2	0.774±0.03	88.9±3.2	1.23

透過係数比を除き，データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
A：頂端膜側，B：側底膜側

2.6.5.14.5 ラットの CYP 発現量

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-1］
試験番号：TR-0042-171

試験の種類：ラットにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中タンパク質量及び CYP 含量，並びに CYP1A，CYP2C，CYP3A 及び CYP2D の活性を評価した．肝臓は 1 カ月間反復投与毒性試験［4.2.3.2-4］で採取した．

方法：カルフィルゾミブを 0，2，4 及び 6 mg/kg で 1～5 日目及び 15～19 日目に静脈内急速投与したラットから肝臓を採取した（19 日目及び 20 日目）．肝臓を性別及び投与量ごとにプールし，ミクロソームを調製した．
ミクロソーム中タンパク質量，CYP 含量及び CYP 活性を測定した．CYP 活性の測定では以下の活性を評価した．
CYP1A：7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化（EROD），CYP2C：テストステロン 2α-水酸化，CYP3A：テストステロン 6β-水酸化，CYP2D：3-[2-(*N*,*N*-ジエチル-*N*-メチルアミノ)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン *O*-脱アルキル化（AMMC）

投与量（mg/kg）	0		2		4[a]		6[a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝ミクロソームタンパク質量及び CYP 含量（括弧内は対照群に対する割合）								
19 日目								
タンパク質（mg/g liver）	7.83	9.06	10.1（129%）	6.33（70%）	NA	NA	NA	NA
CYP（nmol/mg protein）	1.115	0.868	1.044（94%）	0.841（97%）	NA	NA	NA	NA
CYP（nmol/g liver）	8.73	7.87	10.5（120%）	5.32（68%）	NA	NA	NA	NA
20 日目								
タンパク質（mg/g liver）	7.53	7.32	10.7（142%）	6.42（88%）	8.56（114%）	5.00（68%）	6.55（87%）	4.64（63%）
CYP（nmol/mg protein）	1.286	0.813	1.088（85%）	0.758（93%）	0.698（54%）	0.852（105%）	0.819（64%）	0.709（87%）
CYP（nmol/g liver）	9.68	5.95	11.6（120%）	4.87（82%）	5.97（62%）	4.26（72%）	5.36（55%）	3.29（55%）

NA：該当せず
データは各時点のプール試料を 2 回測定した平均値を示す．
a 死亡率が高かったため，20 日目のみ肝臓を採取した．

2.6.5.14.5　　ラットの CYP 発現量（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-1］
試験番号：TR-0042-171

投与量（mg/kg）	0		2		4[a]		6[a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
CYP1A 活性（括弧内は対照に対する割合）								
19 日目								
nmol/min/mg protein	0.263	0.358	0.318（121%）	0.298（83%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	0.236	0.412	0.305（129%）	0.355（86%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/g liver	2.06	3.24	3.22（156%）	1.89（58%）	NA	NA	NA	NA
20 日目								
nmol/min/mg protein	0.424	0.345	0.304（72%）	0.253（73%）	0.309（73%）	0.308（89%）	0.326（77%）	0.248（72%）
nmol/min/nmol CYP	0.330	0.424	0.280（85%）	0.334（79%）	0.443（134%）	0.361（85%）	0.398（121%）	0.350（83%）
nmol/min/g liver	3.19	2.52	3.25（102%）	1.63（65%）	2.65（83%）	1.54（61%）	2.13（67%）	1.15（46%）
CYP2C 活性（括弧内は対照に対する割合）								
19 日目								
nmol/min/mg protein	3.38	0.073	1.51（45%）	0.039（53%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	3.03	0.084	1.45（48%）	0.046（55%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/g liver	26.4	0.661	15.3（58%）	0.245（37%）	NA	NA	NA	NA
20 日目								
nmol/min/mg protein	3.44	0.029	1.74（51%）	0.081（279%）	0.524（15%）	0.086（297%）	0.194（6%）	0.025（86%）
nmol/min/nmol CYP	2.67	0.036	1.60（60%）	0.107（297%）	0.750（28%）	0.101（281%）	0.237（9%）	0.036（100%）
nmol/min/g liver	25.9	0.212	18.6（72%）	0.518（244%）	4.48（17%）	0.429（202%）	1.27（5%）	0.117（55%）

NA：該当せず
データは各時点のプール試料を 2 回測定した平均値を示す.
a 死亡率が高かったため，20 日目のみ肝臓を採取した.

2.6.5.14.5　　ラットの CYP 発現量（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-1］
試験番号：TR-0042-171

投与量（mg/kg）	0		2		4 [a]		6 [a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
CYP3A 活性（括弧内は対照に対する割合）								
19 日目								
nmol/min/mg protein	1.15	0.118	1.10（96%）	0.107（91%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	1.03	0.136	1.05（102%）	0.127（93%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/g liver	9.03	1.07	11.1（123%）	0.674（63%）	NA	NA	NA	NA
20 日目								
nmol/min/mg protein	1.41	0.143	0.949（67%）	0.093（65%）	0.580（41%）	0.105（73%）	0.227（16%）	0.104（73%）
nmol/min/nmol CYP	1.09	0.176	0.872（80%）	0.123（70%）	0.831（76%）	0.124（70%）	0.278（26%）	0.146（83%）
nmol/min/g liver	10.6	1.05	10.2（96%）	0.597（57%）	4.96（47%）	0.526（50%）	1.49（14%）	0.481（46%）
CYP2D 活性（括弧内は対照に対する割合）								
19 日目								
nmol/min/mg protein	0.258	0.175	0.241（93%）	0.163（93%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	0.288	0.152	0.251（87%）	0.137（90%）	NA	NA	NA	NA
nmol/min/g liver	2.52	1.20	2.65（105%）	0.728（61%）	NA	NA	NA	NA
20 日目								
nmol/min/mg protein	0.256	0.140	0.223（87%）	0.149（106%）	0.154（60%）	0.180（129%）	0.184（72%）	0.142（101%）
nmol/min/nmol CYP	0.329	0.114	0.242（74%）	0.113（99%）	0.107（33%）	0.153（134%）	0.151（46%）	0.101（89%）
nmol/min/g liver	3.19	0.678	2.82（88%）	0.551（81%）	0.641（20%）	0.652（96%）	0.810（25%）	0.331（49%）

NA：該当せず
データは各時点のプール試料を 2 回測定した平均値を示す.
a 死亡率が高かったため，20 日目のみ肝臓を採取した.

2.6.5.14.6　　ラットの CYP 発現量

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-2］
試験番号：TR-0196-171

試験の種類：ラットにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中 CYP 活性及び mRNA 発現量を評価した．肝臓は 6 カ月間静脈内投与毒性試験［4.2.3.2-5］で採取した．

方法：ラットにカルフィルゾミブ（0，1，2 及び 4 mg/kg）を 6 カ月間静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目），3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとし，6 回繰り返し）した．158 日目（最終投与後 24 時間）に採取した肝臓を用いてミクロソームを調製し，CYP 活性及び mRNA 発現量を測定した．CYP 活性は，プローブ基質から生成する代謝物を LC/MS/MS 又は蛍光マイクロプレートリーダー（レゾルフィンの定量）を用いて測定することにより評価した．
mRNA 発現量は，分子種特異的プライマー／プローブペア（TaqMan®）を用いた RT-PCR により測定した．mRNA 量は，溶媒対照における mRNA 量に対する相対倍率として表示した．CYP 活性の評価に使用したプローブ基質（濃度）及びマーカー代謝物は以下の通りである．

CYP1A：7-エトキシレゾルフィン（10 μmol/L）及びレゾルフィン，CYP2B：7-ペントキシレゾルフィン（10 μmol/L）及びレゾルフィン，CYP2C：テストステロン（200 μmol/L）及び 16α-ヒドロキシテストステロン，CYP3A：テストステロン（200 μmol/L）及び 6β-ヒドロキシテストステロン，CYP4A：ラウリン酸（40 μmol/L）及び 12-ヒドロキシドデカン酸

投与量（mg/kg）	0		1		2		4	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
CYP 活性（pmol/min/mg）								
CYP1A	113±7	102±3	85.6±5.2*	117±3*	117±8	109±4	78.5±2.9*	98.1±6.2
CYP2B	12.5±0.7	7.26±0.21	10.6±0.5	7.67±0.20	15.2±1.0*	7.85±0.15	7.45±0.33*	6.83±0.36
CYP2C	2770±180	132±8	1250±90*	178±15*	2020±110*	144±5	785±186*	101±10
CYP3A	2630±280	64.2±4.4	1930±170	66.3±7.2	3210±290	82.6±6.9	500±137*	62.0±5.8
CYP4A	1.40±0.07	1.05±0.03	1.22±0.08	1.16±0.06	1.90±0.08*	1.25±0.10	1.73±0.10*	1.02±0.05
mRNA 発現量の平均倍率								
CYP1A1	1.40±0.47	1.15±0.19	3.27±0.93	1.14±0.34	4.60±1.50	8.67±3.91*	7.07±1.98*	4.53±0.87*
CYP2B1/2	1.29±0.23	1.40±0.26	0.210±0.068*	2.82±0.80	0.335±0.099*	5.78±1.52*	0.254±0.067*	2.80±0.60
CYP2C11	1.16±0.17	1.32±0.27	0.450±0.078*	2.56±0.88	0.305±0.053*	1.85±0.43	0.128±0.045*	1.55±0.20
CYP3A1	1.03±0.08	1.37±0.26	0.571±0.028	0.479±0.152*[a]	0.494±0.189*[a]	0.806±0.023	0.111±0.025*[a]	0.470±0.073*[a]
CYP4A1	1.09±0.14	1.04±0.07	0.690±0.098*[a]	0.699±0.143*	0.266±0.013*[a]	26.1±2.9*	18.8±0.7*[a]	15.5±1.0*
CYP 含量（nmol/g liver）								
CYP 合計	16.7±1.0	10.4±0.5	13.0±0.5*[a]	11.7±0.4	13.2±0.8*[a]	10.8±0.6	5.45±0.46*[a]	6.69±0.50*[a]
ミクロソーム収量（mg/g liver）								
ミクロソーム収量	22.4±2.8	18.8±1.9	22.9±1.3	18.4±1.5	18.7±1.0	19.4±0.6	16.5±1.8	14.8±1.8

データは 3～5 例の平均値±標準誤差を示す．* p≦0.05：両側 Dunnett 検定（対照群との統計的差），a Anderson-Darling 検定では，データの分散は正規分布ではなかったため，これらの統計的有意性は正確ではない可能性がある．

2.6.5.14.7 サルの CYP 発現量

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-3］
試験番号：TR-0043-171

試験の種類：サルにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中タンパク質量及び CYP 含量，並びに CYP1A，CYP2C 及び CYP3A の活性を評価した．肝臓は，1 カ月間反復投与毒性試験で採取した［4.2.3.2-7］．

方法：カニクイザルにカルフィルゾミブを 0，0.5，1 mg/kg（1～5 日目及び 15～19 日目に投与）及び 2 mg/kg（死亡率が高かったため 1～5 日目のみ投与）で静脈内急速投与した．0，0.5 及び 1 mg/kg 群では 20 日目及び 29 日目に，2 mg/kg 群では 29 日目に肝臓を採取した．肝臓を性別及び投与量ごとにプールし，ミクロソームを調製した．
ミクロソーム中タンパク質量，CYP 含量及び CYP 活性を測定した．CYP 活性の測定では以下の活性を評価した．
CYP1A：7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化（EROD），CYP2C：テストステロン 2α-水酸化，CYP3A：テストステロン 6β-水酸化

投与量（mg/kg）	0		0.5		1		2[a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝ミクロソームタンパク質量及び CYP 含量（括弧内は対照に対する割合）								
20 日目								
タンパク質（mg/g liver）	6.33	8.77	8.64（136%）	12.3（140%）	13.4（212%）	9.01（103%）	NA	NA
CYP（nmol/mg protein）	2.44	1.68	1.68（69%）	1.31（78%）	1.17（48%）	1.70（101%）	NA	NA
CYP（nmol/g liver）	15.4	14.7	14.5（94%）	16.1（110%）	15.6（101%）	15.3（104%）	NA	NA
29 日目								
タンパク質（mg/g liver）	10.0	14.3	14.6（146%）	10.6（74%）	6.43（64%）	8.76（61%）	11.5（115%）	10.2（71%）
CYP（nmol/mg protein）	1.36	1.50	1.46（107%）	1.24（83%）	1.36（100%）	1.41（94%）	1.64（121%）	1.61（107%）
CYP（nmol/g liver）	13.6	21.4	21.3（157%）	13.2（62%）	8.80（65%）	12.4（58%）	18.9（139%）	16.4（77%）

NA：該当せず
データは各時点のプール試料を 2 回測定した平均値を示す．
a 死亡率が高かったため，29 日目のみ肝臓を採取した．

2.6.5.14.7　　サルの CYP 発現量（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-3］
試験番号：TR-0043-171

投与量（mg/kg）	0		0.5		1		2[a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
CYP1A 活性（括弧内は対照に対する割合）								
20 日目								
nmol/min/mg protein	0.974	0.992	0.998（102%）	0.721（73%）	1.40（144%）	1.12（113%）	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	0.399	0.592	0.595（149%）	0.551（93%）	1.20（301%）	0.659（111%）	NA	NA
nmol/min/g liver	6.16	8.70	8.62（140%）	8.87（102%）	18.8（305%）	10.1（116%）	NA	NA
29 日目								
nmol/min/mg protein	0.913	1.69	0.699（77%）	0.755（45%）	0.252（28%）	0.921（54%）	0.419（46%）	0.691（41%）
nmol/min/nmol CYP	0.670	1.13	0.480（72%）	0.608（54%）	0.185（28%）	0.652（58%）	0.255（38%）	0.429（38%）
nmol/min/g liver	9.13	24.1	10.2（112%）	8.00（33%）	1.62（18%）	8.07（33%）	4.82（53%）	7.05（29%）
CYP2C 活性（括弧内は対照に対する割合）								
20 日目								
nmol/min/mg protein	0.777	0.622	0.595（77%）	0.524（84%）	0.530（68%）	0.648（104%）	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	0.319	0.371	0.355（111%）	0.401（108%）	0.455（143%）	0.381（103%）	NA	NA
nmol/min/g liver	4.92	5.46	5.14（104%）	6.45（118%）	7.10（144%）	5.84（107%）	NA	NA
29 日目								
nmol/min/mg protein	0.514	0.595	0.546（106%）	0.670（113%）	0.615（120%）	0.477（80%）	0.484（94%）	0.606（102%）
nmol/min/nmol CYP	0.377	0.398	0.375（99%）	0.540（136%）	0.451（120%）	0.338（85%）	0.295（78%）	0.376（94%）
nmol/min/g liver	5.14	8.51	7.97（155%）	7.11（84%）	3.95（77%）	4.18（49%）	5.57（108%）	6.18（73%）

NA：該当せず
データは各時点のプール試料を 2 回測定した平均値を示す.
a 死亡率が高かったため，29 日目のみ肝臓を採取した.

2.6.5.14.7　　サルの CYP 発現量（続き）

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-3］
試験番号：TR-0043-171

投与量（mg/kg）	0		0.5		1		2[a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
CYP3A 活性（括弧内は対照に対する割合）								
20 日目								
nmol/min/mg protein	3.67	2.85	2.73（74%）	2.57（90%）	2.49（68%）	3.12（109%）	NA	NA
nmol/min/nmol CYP	1.50	1.70	1.63（109%）	1.97（116%）	2.14（143%）	1.83（108%）	NA	NA
nmol/min/g liver	23.2	25.0	23.6（102%）	31.6（126%）	33.4（144%）	28.1（112%）	NA	NA
29 日目								
nmol/min/mg protein	2.25	2.87	2.32（103%）	3.51（122%）	2.94（131%）	2.12（74%）	2.26（100%）	3.03（106%）
nmol/min/nmol CYP	1.65	1.92	1.59（96%）	2.83（147%）	2.16（131%）	1.50（78%）	1.37（83%）	1.88（98%）
nmol/min/g liver	22.5	41.1	33.8（150%）	37.2（91%）	18.9（84%）	18.6（45%）	26.0（116%）	30.9（75%）

NA：該当せず
データは各時点のプール試料を 2 回測定した平均値を示す.
a 死亡率が高かったため，29 日目のみ肝臓を採取した.

2.6.5.14.8 サルの CYP 発現量

被験物質：カルフィルゾミブ
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-4］
試験番号：TR-0197-171

試験の種類：カニクイザルにカルフィルゾミブを静脈内急速投与したときの肝ミクロソーム中 CYP 活性及び mRNA 発現量を評価した．肝臓は 9 カ月間静脈内投与毒性試験［4.2.3.2-8］で採取した．

方法：カニクイザルにカルフィルゾミブ（0，0.5，1 及び 2 mg/kg）を 9 カ月間静脈内急速投与（週 2 回（週の 1 及び 2 日目），3 週間投与後，1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして，9 回繰り返し）した．241 日目（最終投与後 24 時間）に採取した肝臓を用いてミクロソームを調製し，CYP 活性及び mRNA 発現量を測定した．CYP 活性は，プローブ基質から生成する代謝物を LC/MS/MS 又は蛍光マイクロプレートリーダー（レゾルフィンの定量）を用いて測定することにより評価した．
mRNA 発現量は，分子種特異的プライマー／プローブペア（TaqMan®）を用いた RT-PCR により測定した．mRNA 発現量は，溶媒対照における mRNA 発現量に対する相対倍率として表示した．CYP 活性の評価に使用したプローブ基質（濃度）及びマーカー代謝物は以下の通りである．

CYP1A：7-エトキシレゾルフィン（10 μmol/L）及びレゾルフィン，CYP2C：*S*-メフェニトイン（200 μmol/L）及び 4′-ヒドロキシメフェニトイン
CYP3A：テストステロン（200 μmol/L）及び 6β-ヒドロキシテストステロン

投与量（mg/kg）	0		0.5		1		2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
CYP 活性（pmol/min/mg）								
CYP1A	176±14	312±45	191±7	260±24	197±17	121±6*	172±33	119±10*
CYP2C	237±26	246±14	245±12	296±33	351±47*	396±55	257±25	190±31
CYP3A	9070±400	10700±500	9760±230	8530±220*	10700±600*	8730±450*	12400±700*	9610±170
mRNA 発現量の平均倍率								
CYP1A1	1.15±0.33	1.07±0.18	2.16±0.42	1.42±0.24	1.57±0.42	0.814±0.175	0.329±0.298*	0.630±0.231
CYP3A8	1.22±0.38	1.14±0.24	0.950±0.334	1.03±0.17	0.931±0.350	0.937±0.240	0.180±0.282*	0.273±0.070*
CYP 含量（nmol/g liver）								
CYP 合計	22.2±1.1	24.5±1.0	21.9±1.0	20.6±1.6*	18.0±0.8*	20.1±1.2*	19.3±1.7	17.3±0.5*
ミクロソーム収量（mg/g liver）								
ミクロソーム収量	20.0±2.2	20.4±2.2	21.9±1.8	19.7±1.9	19.1±1.1	22.2±1.4	17.6±1.5	17.4±1.1

データは 3～4 例の平均値±標準誤差を示す．
* p≦0.05：両側 Dunnett 検定（対照群との統計的差）

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

被験物質：カルフィルゾミブ

動物種	ラット	
性別（雄／雌）／動物数	雄／各群 5 例	
給餌	非絶食	
溶媒／投与形態	10 mmol/L クエン酸（pH 3.5）に溶解した 10 w/v% SBECD／溶液	
投与方法	静脈内急速投与	
投与量（mg/kg）	2	
試料	血漿（投与前，投与後 5，10，20，30，60 及び 120 分）	
定量（対象）物質	カルフィルゾミブ	
定量法	LC/MS/MS	
PK パラメータ[a]：	凍結製剤	凍結乾燥製剤
Cmax（μmol/L）	0.19±0.05	0.19±0.02
T1/2（min）	6.9±2.7	7.8±1.4
MRTinf（min）	3.5±1.0	3.4±0.8
AUClast（μmol·min/L）	3.36±0.97	3.48±0.57
AUCinf（μmol·min/L）	3.43±0.99	3.54±0.58
CL（mL/min/kg）	855±196	804±136
Vss（L/kg）	3.1±1.2	2.8±1.1
試験番号	TR-0079-171	
CTD における記載箇所	［4.2.2.7-1］	

追記：凍結製剤と凍結乾燥製剤のラットにおける薬物動態パラメータを比較した．

a データは平均値±標準偏差を示す．ノンコンパートメント法より算出した．