目次

略号一覧表 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体） 8
2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取 9
2.6.4.2.3 定量法 9
2.6.4.2.4 非標識体 9
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.3.1 イキサゾミブの血漿中濃度及びバイオアベイラビリティ 9
2.6.4.3.2 イキサゾミブの Caco-2 細胞透過性 12
2.6.4.3.3 反復投与後のイキサゾミブの血漿中濃度 12
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度及び全身オートラジオグラフィー 13
2.6.4.4.2 血漿蛋白質との結合 20
2.6.4.4.3 血球への分配 22
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 23
2.6.4.5.1 代謝物及び推定代謝経路の同定 23
2.6.4.5.2 生体試料中の代謝物の量及び代謝物プロファイル 25
2.6.4.5.3 in vitro 肝クリアランス 28
2.6.4.5.4 CYP 分子種同定及び寄与 28
2.6.4.5.5 CYP 分子種の誘導及び阻害 30
2.6.4.6 排泄 31
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 32
2.6.4.7.1 CYP 分子種による薬物間相互作用の可能性 32
2.6.4.7.2 イキサゾミブのヒト肝細胞への取り込み 33
2.6.4.7.3 イキサゾミブの P-gp に対する阻害効果 33
2.6.4.7.4 イキサゾミブの BCRP に対する阻害効果 34
2.6.4.7.5 イキサゾミブの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用 35
2.6.4.7.6 イキサゾミブの血球移行に対するカルフィルゾミブの影響 36
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 36
2.6.4.9 考察及び結論 36
2.6.4.10 図表 37
2.6.4.11 参考文献一覧 37

表

表 2.6.4.3-1　イキサゾミブ又はイキサゾミブクエン酸エステルを絶食下のラット及びイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中イキサゾミブの薬物動態パラメータ 10
表 2.6.4.3-2　[^{14}C]イキサゾミブの Caco-2 細胞透過性 12
表 2.6.4.4-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度 14
表 2.6.4.4-2　[^{14}C]イキサゾミブを白色ラットに単回静脈内投与したときの放射能の組織内濃度 19
表 2.6.4.4-3　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを白色ラットに単回静脈内投与したときの放射能の背根神経節の組織内濃度 20
表 2.6.4.4-4　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを添加したときの放射能のマウス、ラット、イヌ、ヒトにおける血漿蛋白結合（in vitro） 21
表 2.6.4.4-5　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを添加したときの放射能のマウス、ラット、イヌ、ヒトにおける血球移行（in vitro） 22
表 2.6.4.4-6　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの放射能の血液、血漿中濃度 23
表 2.6.4.5-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの血漿中組成 26
表 2.6.4.5-2　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成 27
表 2.6.4.5-3　肝ミクロソームで代謝させたときのイキサゾミブの in vitro での固有クリアランス、肝クリアランス及び肝抽出率の値 28
表 2.6.4.5-4　コントロールミクロソーム及び CYP 発現ミクロソーム ([redacted]) でのイキサゾミブの代謝速度 29
表 2.6.4.5-5　CYP 分子種のイキサゾミブの肝代謝への寄与率 30
表 2.6.4.6-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの尿、糞、胆汁への排泄 32
表 2.6.4.7-1　イキサゾミブの P-gp に対する阻害効果 34
表 2.6.4.7-2　BCRP 発現細胞の[^{3}H]プラゾシン輸送に及ぼすイキサゾミブの阻害効果 35
表 2.6.4.7-3　イキサゾミブの取り込みトランスポーターに対する阻害効果 35

図

図 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルの構造式 8
図 2.6.4.2.1-2　[^{14}C]イキサゾミブの構造式 8
図 2.6.4.3-1　イキサゾミブをラット及びイヌに単回経口投与したときのイキサゾミブの血漿中濃度 11
図 2.6.4.4-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 15

図 2.6.4.4-2　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 16
図 2.6.4.4-3　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 17
図 2.6.4.4-4　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 18
図 2.6.4.5-1　マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームで代謝させたときのイキサゾミブの推定代謝経路及び CYP 分子種のマッピング 24
図 2.6.4.5-2　ラット及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞中で認められたイキサゾミブの推定代謝物 25

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
<LLOQ	below the lower limit of quantitation	定量下限値未満
%CV	percent coefficient of variation	変動係数
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ACN	acetonitrile	アセトニトリル
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{48}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 48 hours	投与後 0～48 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	breast cancer resistance protein
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的 DNA
CL_h	hepatic clearance	肝クリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
E_h	hepatic extraction ratio	肝抽出率
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLM	human liver microsome	ヒト肝ミクロソーム
HP-β-CD	hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	concentration producing 50% inhibition	50%阻害濃度
IV	intravenous(ly)	静脈内
K_i	dissociation constant	阻害定数
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LC/UV/MS	liquid chromatography/ultraviolet/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／紫外線検出／質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
NADPH	beta-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate reduced form	β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2′-リン酸，還元型
OAT	organic anion transporter	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter	organic cation transporter
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	oral(ly)	経口
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間（C_{max} 到達時間）
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限値

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

項　目		成　績		備　考
		ラット	イ　ヌ	
吸収	血漿中濃度：単回			・被験物質：イキサゾミブ ・投与量：0.8 mg/kg（ラット）、0.2 mg/kg（イヌ） ・F：AUC（PO/IV）比 ・線形性：ラット、イヌともに概ね用量比に応じた増加又は投与量比を下回る増加 ・中程度の膜透過性 ・P-gp の基質
	t_{max}（hr）	0.57±0.36	0.42±0.14	
	C_{max}（ng/mL）	59.1±21.7	235±27.4	
	$t_{1/2}$（hr）	20±9.4	-[1)]	
	AUC_{24}（ng·hr/mL）	358±67.5	744±323	
	F（%）	41.1	72.2	
分布	組織内濃度：単回	膀胱＞小腸＞肝臓＞盲腸＞副腎＞腎皮質＞大腸＞腎髄質＞脾臓＞胃粘膜＞唾液腺＞甲状腺＞下垂体＞骨髄＞膵臓＞心臓＞リンパ節＞食道＞褐色脂肪＞血液＞肺＞ハーダー腺＞胸腺＞口腔粘膜＞血漿	---[2)]	・被験物質：[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル ・投与量(イキサゾミブクエン酸エステル換算値）：0.6 mg/kg ・組織内放射能濃度の最大値が血漿中放射能濃度の最大値より高い組織 ・残留性：なし ・メラニン親和性：低い
	蛋白結合（%）in vitro	86.7-89.9%	81.9-83.3%	・マウス：82.7-86.3% ・ヒト：93.9-94.4%
	血球移行（%）in vitro	45.6-90.4%	53.6-91.6%	・マウス：60.5-92.0% ・ヒト：42.8-82.4%
代謝	血漿中組成（%）	[0-24 時間]	[0-24 時間]	・被験物質：[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル ・投与量：0.8 mg/kg（ラット、イキサゾミブクエン酸エステル換算値）、0.15 mg/kg（イヌ、イキサゾミブ換算値）
	イキサゾミブ	47.6	58.2	
	In vitro CYP 阻害	IC_{50} > 30 μmol/L		
	In vitro CYP 誘導	誘導作用なし（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5）		
排泄	排泄率（% of dose）	[0－240 時間]	[0－168 時間]	・被験物質：[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル ・投与量：0.8 mg/kg（ラット、イキサゾミブクエン酸エステル換算値）、0.15 mg/kg（イヌ、イキサゾミブ換算値） ・胆汁：胆管ろう形成ラット、0-72 時間の値
	尿	26.42	35.0	
	糞	60.22	36.7	
	胆汁	22.33	---[2)]	
薬物動態学的相互作用		・OATP1B1、OATP1B3 の基質ではない。 ・トランスポーター阻害作用なし（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）。		

1）計算せず；2）検討せず

イキサゾミブは、経口投与可能な20Sプロテアソーム阻害薬である。イキサゾミブは、20Sプロテアソームのβ5サブユニットに対して選択的な阻害作用を及ぼし、強力な可逆的阻害作用をもたらす。

本概要文で述べた試験は、放射能で標識したイキサゾミブクエン酸エステル（[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル）又は[^{14}C]イキサゾミブ並びに非標識のイキサゾミブクエン酸エステル又はイキサゾミブを用いて実施した。イキサゾミブは薬理活性を有するボロン酸体であり、イキサゾミブクエン酸エステルはイキサゾミブのクエン酸エステル型プロドラッグである。イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌ及びヒト血漿に添加（最終濃度29 μmol/L以下）したとき、検出限界を1.94 nmol/Lに設定したLC/MS/MS法にてイキサゾミブクエン酸エステルが検出されなかったことから、イキサゾミブクエン酸エステルはin vitro血漿中で速やかにイキサゾミブに加水分解されることが示された。さらに水溶液中でもイキサゾミブクエン酸エステルからイキサゾミブへ加水分解されることが示された（Section 3.2.S.3.1）。このため、特に断らない限り、本概要文中のすべての投与量、濃度及び薬物動態パラメータは、イキサゾミブ換算値で表記した。イキサゾミブの製造販売承認申請に際し、実施した薬物動態試験の一覧を概要表 2.6.5.1 に要約する。

ラット及びイヌにイキサゾミブを経口投与又は静脈内投与し、イキサゾミブの薬物動態を評価した。経口投与後の吸収はラット及びイヌともに速やかであり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はそれぞれ0.57及び0.42時間であった。イキサゾミブを静脈内投与及び経口投与した後のイキサゾミブの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）から算出したラット及びイヌにおける経口バイオアベイラビリティ（F）は、それぞれ41.1%及び72.2%であった。Caco-2細胞を用いた検討から、イキサゾミブはP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示唆された。また、イキサゾミブは中程度の膜透過性を有した。イキサゾミブの血中動態に及ぼす反復投与の影響については、ラット及びイヌを用いたイキサゾミブクエン酸エステル又はイキサゾミブの反復経口投与毒性試験で得られたトキシコキネティクス（TK）のデータを用いて評価した。これらのTK試験では、最高血漿中濃度（C_{max}）及びAUCは、概ね用量比に応じて増加するか又は用量比よりも低い増加を示した。また、反復投与後に血漿中C_{max}及びAUCがやや増加する傾向が認められ、曝露量に明らかな性差は認められなかった（Section 2.6.6.1.1）。

有色ラットに[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを単回経口投与したところ、放射能は全身に広く分布し、投与後672時間までにほぼ消失すると考えられた。白色ラットに[^{14}C]イキサゾミブを単回静脈内投与した場合にも同様に、放射能は全身に広く分布した。有色ラットと白色ラットにおける血液中及び眼球内の放射能濃度を比較した結果、イキサゾミブ及びその由来成分のメラニン親和性は低いと考えられた。In vitro試験におけるイキサゾミブのマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿蛋白結合率は81.9～94.4%であり、中程度から高値を示した。またイキサゾミブはヒト血漿中で主にヒト血清アルブミン（HSA）に結合すると考えられた。In vitro試験におけるイキサゾミブのマウス、ラット、イヌ及びヒト血液中での血球移行率は0.01から0.1 μg/mLの濃度範囲では高かったが、0.1から1 μg/mLの濃度範囲では血球移行率に濃度依存的な減少が認められた。

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを経口投与したラット及びイヌ血漿中の主成分はイキサゾミブであった。また、投与されたイキサゾミブクエン酸エステルの一部はイキサゾミブ

として排泄されるものの、大部分はイキサゾミブからさらに代謝された後に排泄されるものと考えられた。

ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いた試験で認められたすべての代謝物は、ラット及びイヌの肝ミクロソームでの試験でも認められ、毒性試験にラット及びイヌを用いた妥当性が支持された。肝ミクロソームを用いて測定したイキサゾミブの代謝クリアランスは、マウスでは高値を示したが、それ以外の試験動物種ではいずれも低から中程度であった。イキサゾミブの主な代謝経路は、脱ホウ素化、酸化、*N*-脱アルキル化、及び脱水素反応であった。0.1 μmol/L及び0.5 μmol/Lイキサゾミブをチトクローム P450（CYP）発現ミクロソーム及びCYPが発現していないコントロールミクロソームを用いて同一蛋白量で反応させると、イキサゾミブの消失速度と代謝物の生成速度は両ミクロソームで同程度であったことから、イキサゾミブの消失には主にCYP以外の蛋白が関与すると考えられた。一方、10 μmol/Lイキサゾミブを代謝させると7種類の主要なヒトCYP分子種の寄与率は、CYP3A4（42.3%）、1A2（26.1%）、2B6（16.0%）、2C8（6.0%）、2D6（4.8%）、2C19（4.8%）、2C9（<1%）であった。以上の結果から、イキサゾミブは、複数のCYP分子種及びCYP以外の蛋白によって代謝されたが、臨床用量における血漿中濃度付近ではイキサゾミブの消失には主にCYP以外の蛋白が関与しており、各種CYP選択的阻害剤によるCYPを介した薬物間相互作用の影響は最小限であると考えられる。

ヒト肝細胞を用いたCYP誘導試験においてイキサゾミブクエン酸エステルを最大5000 ng/mL（9.67 μmol/L）まで曝露させたが、活性又はウェスタンブロット法で測定した蛋白量評価においてCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5誘導作用は認められなかった。イキサゾミブは、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A4/5活性を時間依存的及び可逆的に阻害しなかった[50%阻害濃度（IC_{50}）> 30 μmol/L、推定阻害定数（K_i）> 15 μmol/L]。以上の結果からイキサゾミブがCYP誘導作用又は阻害作用を介して薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラットに経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞であり、投与後240時間までに投与量の26.42%が尿中に、60.22%が糞中に排泄された。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを胆管ろう形成ラットに経口投与したとき、吸収されたイキサゾミブ及び由来成分は尿中及び胆汁中に同程度排泄されると考えられた。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをイヌに経口投与したところ、放射能は尿中及び糞中に同程度排泄されることが示された。

ヒト肝細胞を用いた検討から、イキサゾミブはorganic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1及びOATP1B3の基質でないことが示唆された。Caco-2細胞及びトランスポーター発現細胞を用いて検討したところ、イキサゾミブは、100 μmol/LまでP-gp及びbreast cancer resistance protein（BCRP）の輸送活性を、10 μmol/LまでOATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter (OAT) 1、OAT3、organic cation transporter (OCT) 2、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1及びMATE2-Kの輸送活性をほとんど阻害しなかった。以上の結果からイキサゾミブが検討したトランスポーターの基質及び阻害を介して薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質（標識体及び非標識体）

：添付資料番号 4.2.2.1-1（参考）

放射能で標識したイキサゾミブクエン酸エステル（[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル）及び[^{14}C]イキサゾミブ並びに非標識のイキサゾミブクエン酸エステル及びイキサゾミブを用いた。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル及び[^{14}C]イキサゾミブの構造式並びに ^{14}C 標識位置を図 2.6.4.2.1-1 及び図 2.6.4.2.1-2 に示す。

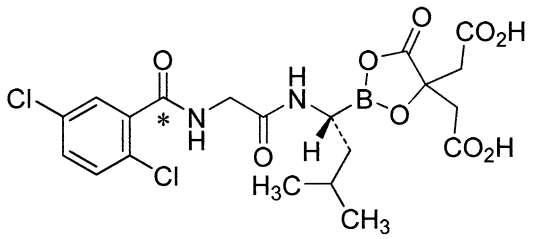


図 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルの構造式

（* : ^{14}C の標識位置）

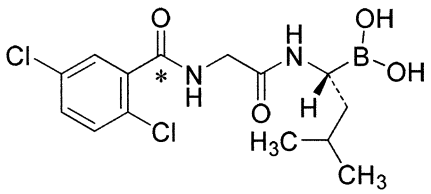


図 2.6.4.2.1-2　[^{14}C]イキサゾミブの構造式

（* : ^{14}C の標識位置）

ラット（Sprague-Dawley）、イヌ（ビーグル）及びヒトの血漿に最終濃度 25 μmol/L 及び 29 μmol/L にてイキサゾミブクエン酸エステルを添加し、in vitro 血漿中でのイキサゾミブクエン酸エステルの安定性を LC/MS/MS 法にて確認した（概要表 2.6.5.2；添付資料番号 4.2.2.1-1）。本方法では検出限界を 1.94 nmol/L に設定したが、イキサゾミブクエン酸エステルを添加したいずれの血漿試料からもイキサゾミブクエン酸エステルは検出されず、イキサゾミブのピークが検出された。以上より、イキサゾミブクエン酸エステルは血漿中で速やかにイキサゾミブに変換されることが示唆されため、生体マトリックス及び溶液中イキサゾミブを定量する分析方法を構築した。

非臨床試験の生体試料中イキサゾミブの定量に用いた分析用標準品は、イキサゾミブのボロキシン、遊離酸及びオリゴマー体の混合物であったが、本標準品が 100%遊離ボロン酸で構成されていると仮定して濃度測定を実施した。しかしながら、ボロキシン、遊離酸及びオリゴマー体の本標準品の純度への影響は最大で 5.3%と見積もられたことから、非臨床試験の生体試料中薬物濃度分析結果に顕著な影響を与えないと考えられる。

2.6.4.2.2 投与方法及び試料採取

非標識及び放射能で標識したイキサゾミブクエン酸エステル及びイキサゾミブをラット及びイヌに投与した後に血液、組織及び排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを用いた試験では、1%プロピレングリコール含有[redacted]に溶解又は懸濁させてラット及びイヌに経口投与するか、又は[redacted]としてラットに静脈内投与した。非標識のイキサゾミブクエン酸エステルはカプセル製剤としてイヌに経口投与した。イキサゾミブ及び[^{14}C]イキサゾミブは10%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液としてラットに経口又は静脈内投与するか、又はイヌに投与するときには1%プロピレングリコール含有[redacted]に溶解した後に[redacted]で希釈して経口又は静脈内投与した。イキサゾミブクエン酸エステル及び[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを用いた際の投与量並びに生体試料中放射能及び代謝物の濃度は、特に断らない限りイキサゾミブ換算値として記した。

2.6.4.2.3 定量法

2.6.4.2.3.1 標識体

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを投与したラット及びイヌの血中及び排泄動態試験における生体試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル又は[^{14}C]イキサゾミブを投与したラット組織分布試験における組織内放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィー法を用い、一部の試料についてはLSCでも測定した。ラット及びイヌにおける生体試料及びin vitro試験での反応溶液中におけるイキサゾミブ及び代謝物濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いるか、又は分画したHPLC溶出液をLSCを用いて測定した。イキサゾミブ及び代謝物の構造解析は、LC/MS/MS法を用いて実施した。

2.6.4.2.4 非標識体

ラットにおける非臨床薬物動態試験（概要表2.6.5.3；添付資料番号4.2.2.2-1）では、クオリフィケーションを実施したLC/MS/MS法（概要表2.6.5.2；添付資料番号4.2.2.1-2）を用いて血漿中イキサゾミブ濃度を測定した（LLOQ、2.00 ng/mL）。また、イヌにおける非臨床薬物動態試験（概要表2.6.5.3；添付資料番号4.2.2.2-2及び4.2.2.2-3）では、バリデーション済みのLC/MS/MS法（概要表2.6.5.2；添付資料番号4.2.2.1-3）から検量線を修正した方法を用いて血漿中イキサゾミブ濃度を測定した（LLOQ、1.00 ng/mL）。ラット及びイヌ血漿中イキサゾミブは-70°C保存にて、それぞれ54日間、351日間安定であった（概要表2.6.5.2；添付資料番号4.2.2.1-3及び4.2.2.1-4）

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 イキサゾミブの血漿中濃度及びバイオアベイラビリティ

：添付資料番号4.2.2.2-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）

イキサゾミブをラットに0.8 mg/kgの用量で経口投与したとき、イキサゾミブの血漿中濃度は0.57時間で最大値（C_{max}；59.1 ng/mL）に達し、その後は半減期（$t_{1/2}$）20時間で低下し

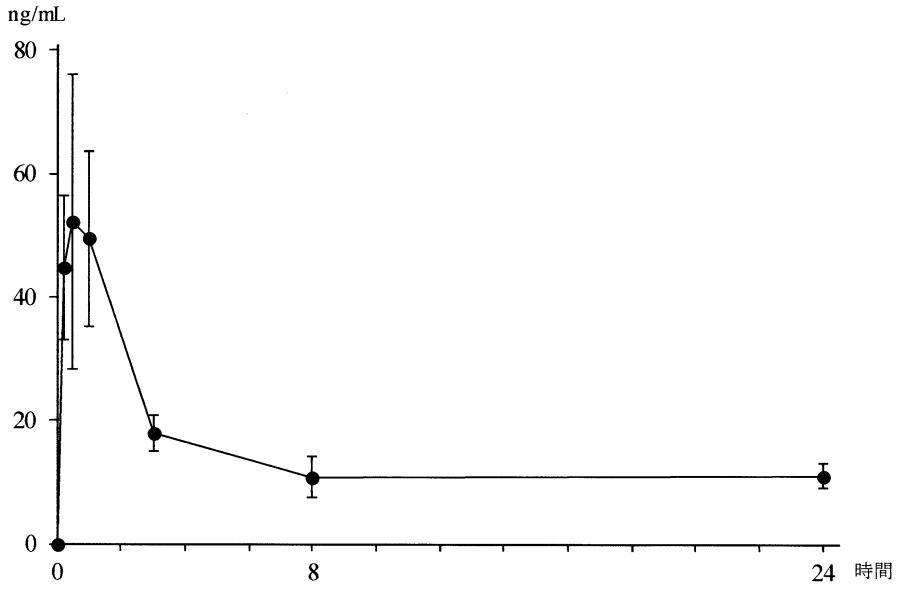
た。0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24}）は 358 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3-1、図 2.6.4.3-1）（概要表 2.6.5.3.1；添付資料番号 4.2.2.2-1）。イキサゾミブをイヌに 0.2 mg/kg の用量で経口投与したとき、イキサゾミブの血漿中濃度は 0.42 時間で C_{max}（235 ng/mL）に達した後に低下した。AUC_{48} は 1140 ng·hr/mL であった（表 2.6.4.3-1、図 2.6.4.3-1）（概要表 2.6.5.3.1；添付資料番号 4.2.2.2-2）。経口及び静脈内投与した際のイキサゾミブの AUC 比から算出したラット及びイヌのバイオアベイラビリティ（F）はそれぞれ 41.1%及び 72.2%であった。イキサゾミブクエン酸エステルをカプセル製剤としてイヌに 0.145 mg/kg の用量で経口投与したときのイキサゾミブの血漿中濃度は 1.0 時間で C_{max}（279 ng/mL）に達した後に低下した。AUC_{24} は 973 ng·h/mL であった。このときの血漿中イキサゾミブの AUC_{24} とイヌにイキサゾミブを静脈内投与したときの血漿中イキサゾミブの AUC_{24} の比より算出した見かけの F は 130.3%であった（表 2.6.4.3-1）（概要表 2.6.5.3.1；添付資料番号 4.2.2.2-3）。

表 2.6.4.3-1　イキサゾミブ又はイキサゾミブクエン酸エステルを絶食下のラット及びイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中イキサゾミブの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{24} (ng·hr/mL)	AUC_{48} (ng·hr/mL)	F[1] (%)
ラット	経口	0.8	0.57 ± 0.36	59.1 ± 21.7	20 ± 9.4	358 ± 67.5	-	41.1
	静脈内	0.3	-	167 ± 43.6[3]	32 ± 7.9	327 ± 79	-	-
イヌ	経口	0.2	0.42 ± 0.14	235 ± 27.4	-	744 ± 323	1140 ± 438	72.2
	経口[4]	0.145[5]	1.0 ± 0.7	279 ± 149	-	973 ± 241	-	130.3[2]
	静脈内	0.2	-	935 ± 249[3]	-	1030 ± 261	1580 ± 411	-

出典：添付資料番号 4.2.2.2-1、-2、-3
平均値±標準偏差（ラット経口：n=6、ラット静脈内：n=4、イヌ経口、静脈内：n=6、
イヌ経口イキサゾミブクエン酸エステルカプセル：n=4）
-、計算せず
1) ($AUC_{経口}$/投与量$_{経口}$)/($AUC_{静脈内}$/投与量$_{静脈内}$)×100；AUC としてラットは AUC_{24}、イヌは AUC_{48}
2) イヌにイキサゾミブを静脈内投与したときに対するイキサゾミブクエン酸エステルを経口投与したときのみかけの F；AUC として AUC_{24}
3) C_{5min}
4) イキサゾミブクエン酸エステルをカプセル製剤にて投与
5) イキサゾミブ換算値

ラット



イヌ

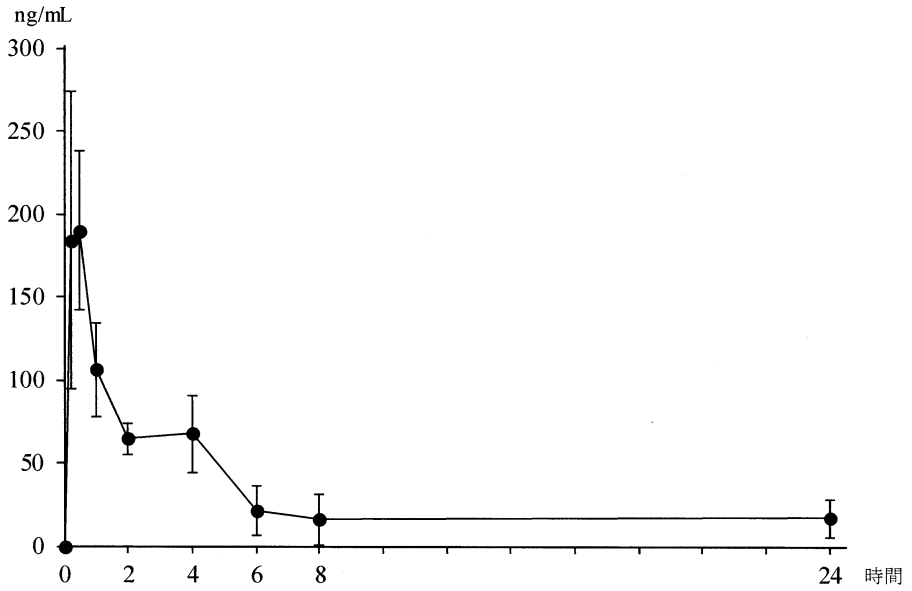


図 2.6.4.3-1　イキサゾミブをラット及びイヌに単回経口投与したときのイキサゾミブの血漿中濃度

出典：添付資料番号 4.2.2.2-1、-2
投与量、ラット：0.8 mg/kg、イヌ：0.2 mg/kg；平均値±標準偏差、ラット：n=6、イヌ：n=6、イヌの投与後 1 および 24 時間は n=5

2.6.4.3.2 イキサゾミブの Caco-2 細胞透過性

：添付資料番号 4.2.2.2-4（評価）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル及びトランスウェル上で培養した Caco-2 細胞を用いて、[^{14}C]イキサゾミブ（30 μmol/L）の頂端膜（apical（A））側から基底膜（basal（B））側及び B 側から A 側への輸送について検討し、透過係数（Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec））及び Papp 比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）により評価した（表 2.6.4.3-2）（概要表 2.6.5.3.2；添付資料番号 4.2.2.2-4）。対照として、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である[^{3}H]ジゴキシン、breast cancer resistance protein（BCRP）の基質である[^{3}H]エストロン-3-硫酸、高透過性化合物の[^{3}H]プロプラノロール及び低透過性化合物の[^{3}H]アテノロールを用いた。イキサゾミブの Papp 比は 2.4 であり、P-gp 阻害剤であるキニジン又は P-gp 及び BCRP を阻害する GF120918 存在下でそれぞれ 1.4 及び 1.1 まで低下したことから、イキサゾミブは P-gp の基質となることが示唆された。また、GF120918 存在下でのイキサゾミブの A 側から B 側への Papp 値から、本薬の膜透過性は中程度であると考えられた。

表 2.6.4.3-2　[^{14}C]イキサゾミブの Caco-2 細胞透過性

化合物	濃度（μmol/L）	阻害剤		Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Papp比
		化合物	濃度（μmol/L）	Apical側からbasal側	Basal側からapical側	
[^{14}C]イキサゾミブ	30	-	-	5.19 ± 0.12	12.4 ± 0.5	2.4
		キニジン	30	6.93 ± 0.18	9.73 ± 0.16	1.4
		Ko143	0.3	5.90 ± 0.11	11.8 ± 0.2	2.0
		GF120918	10	7.98 ± 0.33	8.58 ± 0.27	1.1
[^{3}H]ジゴキシン	3	-	-	0.581 ± 0.064	10.8 ± 0.7	18.6
[^{3}H]エストロン-3-硫酸	0.1	-	-	1.83 ± 0.25	25.8 ± 0.5	14.1
[^{3}H]アテノロール	10	-	-	0.617 ± 0.053	0.812 ± 0.028	1.3
[^{3}H]プロプラノロール	10	-	-	27.6 ± 1.2	33.5 ± 1.2	1.2

出典：添付資料番号 4.2.2.2-4
平均値±標準偏差（n=3）；Caco-2 細胞は 37°C でインキュベート；-、阻害剤非添加

2.6.4.3.3 反復投与後のイキサゾミブの血漿中濃度

ラット及びイヌを用いたイキサゾミブ又はイキサゾミブクエン酸エステルの反復経口投与毒性試験を実施し、トキシコキネティクスの結果を評価した。これらの試験において、血漿中イキサゾミブの C_{max} 及び AUC はほぼ用量比に応じて増加するか又は用量比よりも低い増加を示した。また、反復投与後に血漿中 C_{max} 及び AUC がやや増加する傾向が認められ、曝露量に明らかな性差は認められなかった（Section 2.6.6.1.1）。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 臓器・組織内濃度及び全身オートラジオグラフィー

：添付資料番号 4.2.2.3-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与し、投与後 0.5、1、4、12、24、72、168、336 及び 672 時間における放射能の組織内濃度推移を調べた（表 2.6.4.4-1、図 2.6.4.4-1、図 2.6.4.4-2、図 2.6.4.4-3、図 2.6.4.4-4）（概要表 2.6.5.5.1；添付資料番号 4.2.2.3-1）。放射能は全身に広く分布し、多くの組織において組織内の放射能濃度は投与後 0.5 から 4 時間で最大値を示した。血液及び血漿中の総放射能濃度はいずれも投与後 0.5 時間で最大値を示し、それぞれ 0.439 μg equiv/g 及び 0.250 μg equiv/g であった。組織内放射能濃度の最大値が血漿中放射能濃度の最大値よりも高かった組織は、膀胱、小腸、肝臓、盲腸、副腎、腎皮質、大腸、腎髄質、脾臓、胃粘膜、唾液腺、甲状腺、下垂体、骨髄、膵臓、心臓、リンパ節、食道、褐色脂肪、血液、肺、ハーダー腺、胸腺及び口腔粘膜であった。投与後 672 時間においても多くの組織で微量の放射能が残存していたものの、[^{14}C]イキサゾミブ及びその由来成分は投与後 672 時間までにほぼ消失すると考えられた。

[^{14}C]イキサゾミブ又は[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを白色ラットに単回静脈内投与し、放射能の組織内濃度推移を調べた（表 2.6.4.4-2、表 2.6.4.4-3）（概要表 2.6.5.5.2 及び 2.6.5.5.3；添付資料番号 4.2.2.3-2、-3）。放射能は全身に広く分布し、多くの組織において組織内の放射能濃度は、投与後 10 分から 8 時間で最大値を示した。血液中の放射能濃度は投与後 10 分で最大値を示し、0.404 μg equiv/g であった。組織内放射能濃度の最大値が血液中放射能濃度の最大値よりも高かった組織は副腎、肝臓、腎皮質、小腸、盲腸、腎髄質、下垂体、脾臓、甲状腺、唾液腺、胃粘膜、リンパ節、大腸、骨髄、膵臓、褐色脂肪、膀胱、心臓及びハーダー腺であり、背根神経節内にも血液中と同程度の放射能が認められた。

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの血液中及び眼球（ブドウ膜）内の放射能濃度と、[^{14}C]イキサゾミブを白色ラットに単回静脈内投与したときのそれらの放射能濃度を比較した。両ラットにおいて放射能の血液中及び眼球内濃度は概ね同程度であり、眼球内の放射能濃度は血液中放射能濃度の低下に伴って低下した。これらの結果から、イキサゾミブ及びその由来成分のメラニン親和性は低いと考えられた（表 2.6.4.4-1、表 2.6.4.4-2）（概要表 2.6.5.5.1 及び 2.6.5.5.2；添付資料番号 4.2.2.3-1、-2）。

表 2.6.4.4-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度

組織	放射能濃度（μg/g、イキサゾミブクエン酸エステル換算値）								
	30分	1時間	4時間	12時間	24時間	72時間	168時間	336時間	672時間
血漿	0.250	0.182	0.104	0.037	0.027	0.008	0.004	0.002	<LLOQ
血液	0.439	0.387	0.315	0.123	0.126	0.086	0.060	0.013	0.009
大脳	0.013	0.011	0.010	0.004	0.004	0.003	0.007	<LLOQ	<LLOQ
小脳	0.019	0.016	0.010	0.004	0.005	<LLOQ	0.007	<LLOQ	<LLOQ
延髄	0.013	0.011	0.010	0.004	0.003	<LLOQ	0.007	<LLOQ	<LLOQ
脊髄	0.015	0.014	0.011	0.006	0.004	<LLOQ	0.006	<LLOQ	<LLOQ
下垂体	0.478	0.606	0.757	0.411	0.372	0.265	0.221	0.107	0.048
眼球（レンズ）	0.003	0.003	0.005	0.003	<LLOQ	0.003	0.003	<LLOQ	<LLOQ
眼球（ブドウ膜）	0.152	0.187	0.180	0.088	0.077	0.037	0.025	0.008	0.010
ハーダー腺	0.267	0.299	0.354	0.211	0.227	0.156	0.055	0.019	0.009
唾液腺	0.930	0.761	0.650	0.374	0.286	0.163	0.121	0.040	0.024
甲状腺	0.902	0.681	0.728	0.342	0.321	0.168	0.148	0.041	0.017
胸腺	0.206	0.234	0.280	0.224	0.217	0.253	0.290	0.109	0.069
心臓	0.602	0.504	0.407	0.178	0.125	0.068	0.052	0.027	0.007
肺	0.433	0.430	0.381	0.367	0.192	0.153	0.073	0.060	0.022
肝臓	3.115	2.084	1.630	0.720	0.542	0.305	0.197	0.109	0.036
胆汁	11.968	3.541	1.405	0.349	0.301	0.074	0.056	<LLOQ	<LLOQ
脾臓	1.185	1.157	1.182	0.851	0.855	0.631	0.350	0.285	0.157
膵臓	0.689	0.678	0.599	0.306	0.221	0.099	0.031	0.016	0.006
副腎	2.019	2.043	2.678	1.659	0.738	0.559	0.262	0.154	0.083
腎皮質	2.397	1.307	1.164	0.480	0.442	0.247	0.072	0.034	0.017
腎髄質	1.577	1.237	0.961	0.429	0.406	0.247	0.089	0.034	0.019
精巣上体	0.097	0.131	0.148	0.095	0.089	0.087	0.075	0.047	0.055
精巣	0.036	0.045	0.059	0.040	0.041	0.049	0.032	0.028	0.025
精嚢	0.098	0.091	0.109	0.087	0.038	0.012	0.015	0.006	0.004
前立腺	0.151	0.164	0.113	0.135	0.118	0.074	0.062	0.023	0.013
骨格筋	0.155	0.200	0.187	0.113	0.080	0.044	0.013	0.007	0.003
皮膚（白色）	0.142	0.147	0.144	0.077	0.070	0.070	0.024	0.014	0.004
皮膚（有色）	0.152	0.169	0.156	0.101	0.078	0.078	0.030	0.019	0.008
白色脂肪	0.094	0.078	0.072	0.026	0.025	0.015	<LLOQ	0.004	<LLOQ
褐色脂肪	0.359	0.450	0.369	0.157	0.114	0.071	0.035	0.011	0.006
乳腺領域	0.106	0.115	0.110	0.088	0.042	0.055	0.027	0.021	0.009
骨	0.030	0.025	0.024	0.017	0.010	0.006	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
骨髄	0.470	0.742	0.703	0.423	0.364	0.224	0.081	0.036	0.016
リンパ節	0.217	0.374	0.516	0.417	0.529	0.526	0.530	0.218	0.144
背根神経節	0.126	0.113	0.124	0.071	0.068	0.039	0.028	0.005	<LLOQ
坐骨神経	0.146	0.025	-	0.021	0.010	0.009	0.006	0.006	0.005
膀胱	0.241	0.359	4.412	0.292	0.601	0.031	0.029	<LLOQ	0.020
膀胱内容物	0.906	3.740	12.121	0.966	0.374	0.059	0.017	0.003	<LLOQ
口腔粘膜	0.172	0.264	0.220	0.148	0.099	0.069	0.039	0.021	0.007
食道	0.486	0.269	0.220	0.107	0.082	0.046	0.035	0.006	<LLOQ
胃粘膜	1.162	1.049	0.930	0.351	0.297	0.123	0.068	0.019	0.010
胃内容物	53.311[1)]	29.035	8.431	2.928	1.536	<LLOQ	0.003	<LLOQ	<LLOQ
小腸	4.384	3.351	1.573	1.059	1.180	0.335	0.169	0.043	0.037
小腸内容物	31.608	57.895[1)]	7.383	1.609	1.375	0.072	0.017	0.005	<LLOQ
盲腸	0.778	0.994	2.804	1.084	0.982	0.239	0.087	0.052	0.013
盲腸内容物	0.043	0.386	31.471	9.366	2.638	0.069	0.018	0.004	<LLOQ
大腸	0.493	0.557	0.541	1.778	0.506	0.078	0.123	0.024	0.009
大腸内容物	0.025	0.013	-	11.521	5.532	0.233	0.064	0.008	0.003

出典：添付資料番号 4.2.2.3-1
投与量、イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.6 mg/kg ; <LLOQ：定量下限値未満 ; -：検出せず
1) 定量上限値超過

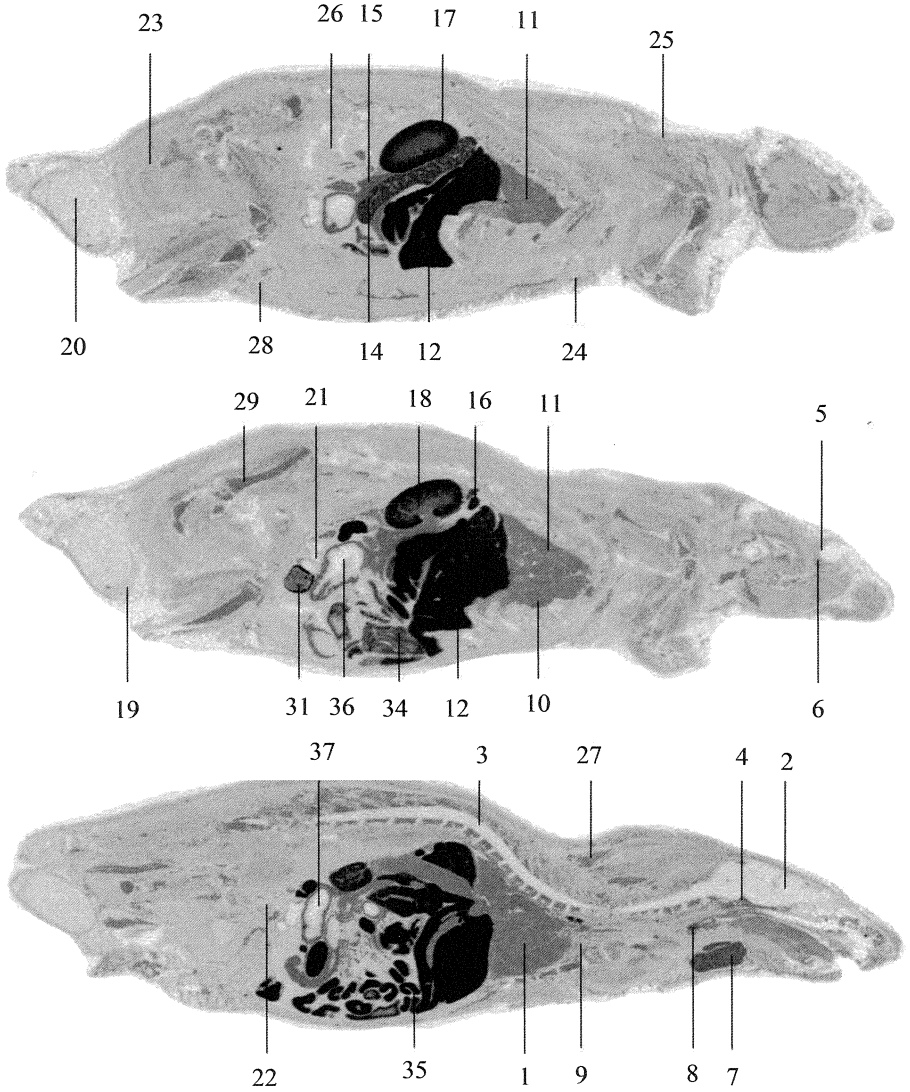


図 2.6.4.4-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

出典：添付資料番号 4.2.2.3-1
投与量、イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.6 mg/kg；投与後 30 分

1. 血液
2. 脳
3. 脊髄
4. 下垂体
5. 眼球（ブドウ膜）
6. ハーダー腺
7. 唾液腺
8. 甲状腺
9. 胸腺
10. 心臓
11. 肺
12. 肝臓
13. 胆汁
14. 脾臓
15. 膵臓
16. 副腎
17. 腎皮質
18. 腎髄質
19. 精巣上体
20. 精巣
21. 精嚢
22. 前立腺
23. 骨格筋
24. 皮膚（白色）
25. 皮膚（有色）
26. 白色脂肪
27. 褐色脂肪
28. 乳腺領域
29. 骨髄
30. リンパ節
31. 膀胱内容物
32. 胃粘膜
33. 胃内容物
34. 小腸
35. 小腸内容物
36. 盲腸内容物
37. 大腸内容物

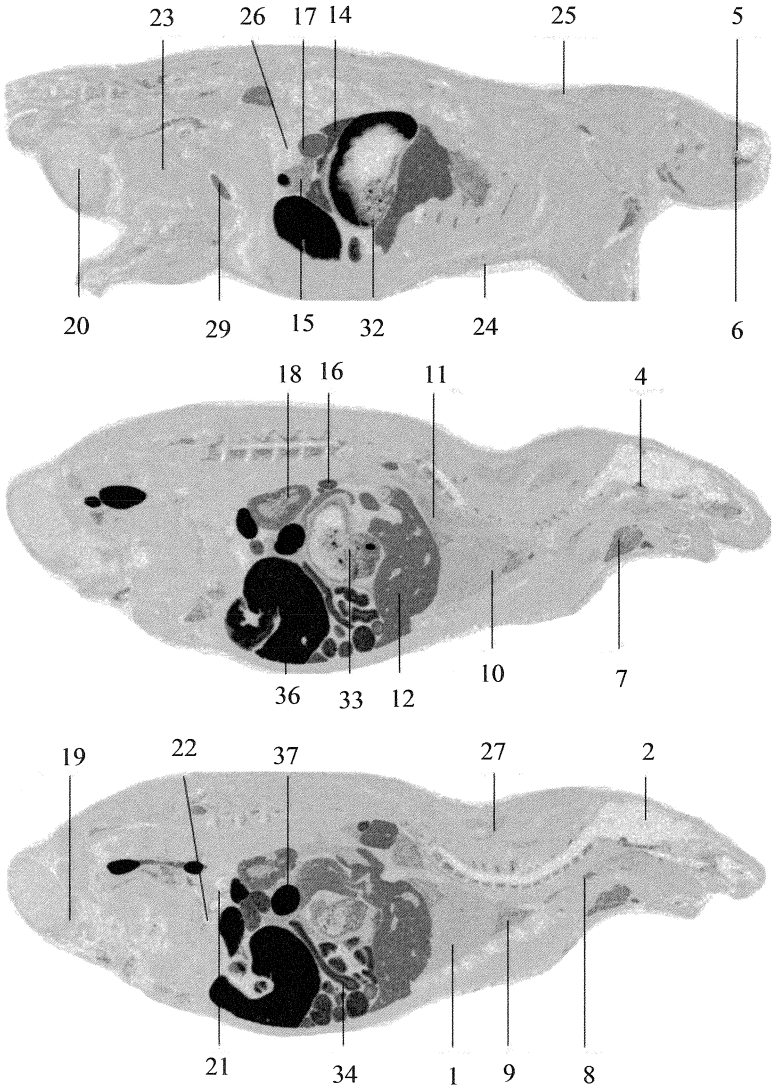


図 2.6.4.4-2　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

出典：添付資料番号 4.2.2.3-1
投与量、イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.6 mg/kg；投与後 24 時間

1. 血液
2. 脳
3. 脊髄
4. 下垂体
5. 眼球（ブドウ膜）
6. ハーダー腺
7. 唾液腺
8. 甲状腺
9. 胸腺
10. 心臓
11. 肺
12. 肝臓
13. 胆汁
14. 脾臓
15. 膵臓
16. 副腎
17. 腎皮質
18. 腎髄質
19. 精巣上体
20. 精巣
21. 精嚢
22. 前立腺
23. 骨格筋
24. 皮膚（白色）
25. 皮膚（有色）
26. 白色脂肪
27. 褐色脂肪
28. 乳腺領域
29. 骨髄
30. リンパ節
31. 膀胱内容物
32. 胃粘膜
33. 胃内容物
34. 小腸
35. 小腸内容物
36. 盲腸内容物
37. 大腸内容物

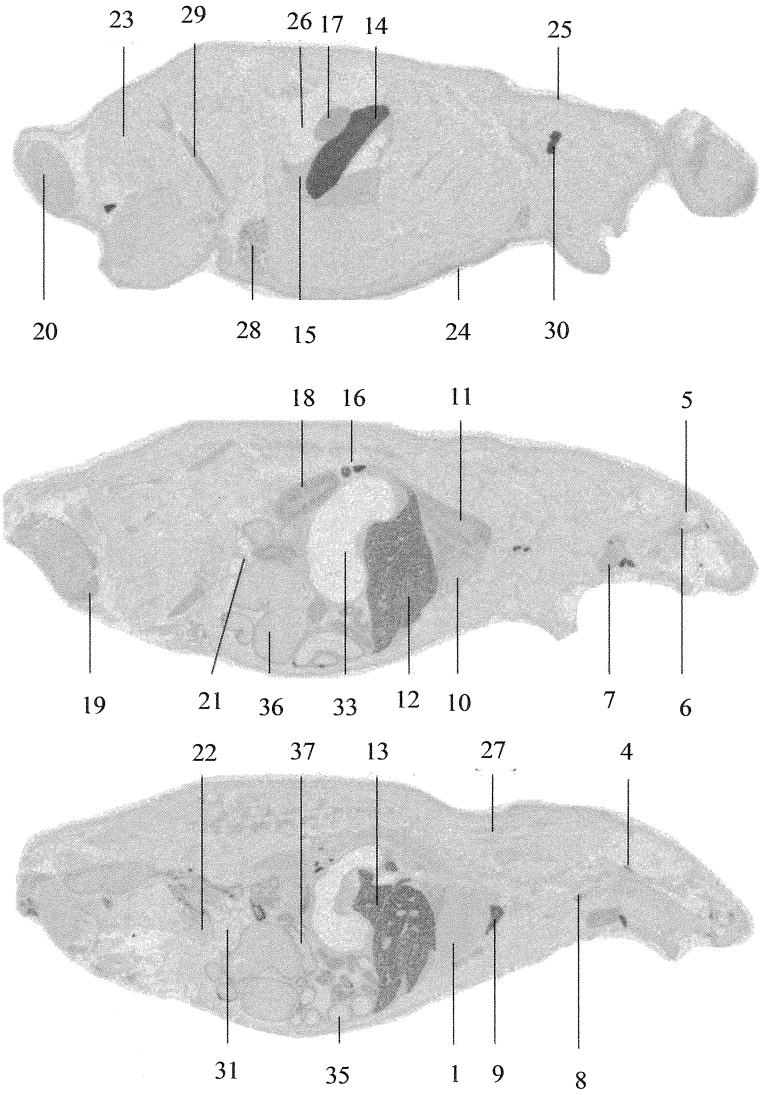


図 2.6.4.4-3　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

出典：添付資料番号 4.2.2.3-1
投与量、イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.6 mg/kg；投与後 168 時間

1. 血液
2. 脳
3. 脊髄
4. 下垂体
5. 眼球（ブドウ膜）
6. ハーダー腺
7. 唾液腺
8. 甲状腺
9. 胸腺
10. 心臓
11. 肺
12. 肝臓
13. 胆汁
14. 脾臓
15. 膵臓
16. 副腎
17. 腎皮質
18. 腎髄質
19. 精巣上体
20. 精巣
21. 精嚢
22. 前立腺
23. 骨格筋
24. 皮膚（白色）
25. 皮膚（有色）
26. 白色脂肪
27. 褐色脂肪
28. 乳腺領域
29. 骨髄
30. リンパ節
31. 膀胱内容物
32. 胃粘膜
33. 胃内容物
34. 小腸
35. 小腸内容物
36. 盲腸内容物
37. 大腸内容物

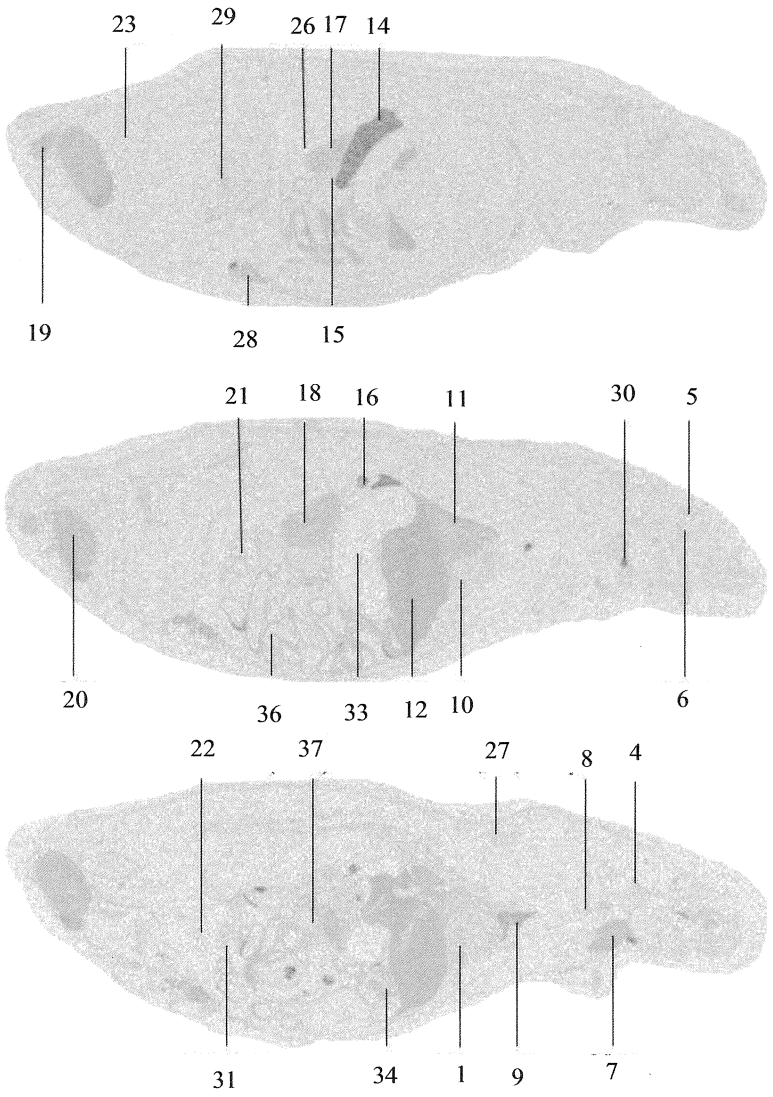


図 2.6.4.4-4 [^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを有色ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

出典：添付資料番号 4.2.2.3-1
投与量、イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.6 mg/kg；投与後 672 時間

1. 血液
2. 脳
3. 脊髄
4. 下垂体
5. 眼球（ブドウ膜）
6. ハーダー腺
7. 唾液腺
8. 甲状腺
9. 胸腺
10. 心臓
11. 肺
12. 肝臓
13. 胆汁
14. 脾臓
15. 膵臓
16. 副腎
17. 腎皮質
18. 腎髄質
19. 精巣上体
20. 精巣
21. 精嚢
22. 前立腺
23. 骨格筋
24. 皮膚（白色）
25. 皮膚（有色）
26. 白色脂肪
27. 褐色脂肪
28. 乳腺領域
29. 骨髄
30. リンパ節
31. 膀胱内容物
32. 胃粘膜
33. 胃内容物
34. 小腸
35. 小腸内容物
36. 盲腸内容物
37. 大腸内容物

表 2.6.4.4-2　[^{14}C]イキサゾミブを白色ラットに単回静脈内投与したときの放射能の組織内濃度

組織	放射能濃度（μg/g、イキサゾミブ換算値）					
	10分	1時間	3時間	8時間	24時間	72時間
血液	0.404	0.300	0.191	0.181	0.123	0.069
大脳	0.022	0.014	0.007	0.006	<LLOQ	0.006
小脳	0.024	0.017	0.007	0.008	<LLOQ	0.006
延髄	0.023	0.015	0.008	0.007	<LLOQ	0.008
脊髄	0.027	0.017	0.009	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
下垂体	0.653	0.989	0.623	0.584	0.485	0.257
眼球（レンズ）	<LLOQ	0.006	0.008	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
眼球（ブドウ膜）	0.152	0.139	0.090	0.067	0.038	0.025
鼻甲介	0.147	0.190	0.095	0.074	0.033	0.038
ハーダー腺	0.350	0.473	0.349	0.411	0.273	0.163
唾液腺	0.602	0.855	0.529	0.397	0.326	0.150
甲状腺	0.906	0.804	0.731	0.509	0.356	0.180
胸腺	0.171	0.207	0.206	0.231	0.307	0.329
心臓	0.536	0.454	0.324	0.220	0.141	0.042
肺	0.389	0.362	0.301	0.292	0.144	0.098
肝臓	1.095	1.453	0.953	0.842	0.570	0.167
脾臓	0.520	0.980	0.977	0.870	0.676	0.421
膵臓	0.629	0.550	0.573	0.442	0.233	0.062
副腎	1.221	2.247	2.424	1.586	0.974	0.315
腎皮質	1.266	1.245	0.895	0.571	0.498	0.181
腎髄質	0.697	1.038	0.705	0.422	0.307	0.150
精巣上体	0.173	0.132	0.158	0.141	0.093	0.146
精巣	0.032	0.044	0.052	0.056	0.045	0.057
精嚢	0.047	0.091	0.076	0.114	0.046	0.011
前立腺	0.392	0.399	0.368	0.368	0.172	0.093
骨格筋	0.189	0.246	0.200	0.169	0.088	0.023
皮膚（白色）	0.169	0.165	0.135	0.123	0.111	0.043
白色脂肪	<LLOQ	0.035	0.029	0.039	0.022	0.009
褐色脂肪	0.420	0.597	0.334	0.323	0.170	0.060
骨	0.014	0.017	0.006	0.011	0.012	<LLOQ
骨髄	0.517	0.601	0.630	0.594	0.343	0.133
リンパ節	0.314	0.533	0.643	0.774	0.720	0.453
背根神経	<LLOQ	0.011	0.013	0.014	0.017	0.029
坐骨神経	0.025	0.037	0.032	0.022	0.012	<LLOQ
膀胱	0.159	0.108	0.204	0.367	0.584	0.013
膀胱内容物	0.229	4.761	2.185	1.895	0.036	0.041
胃粘膜	0.813	0.831	0.714	0.557	0.228	0.068
胃内容物	<LLOQ	<LLOQ	0.016	0.080	0.079	<LLOQ
小腸	0.679	1.065	1.162	0.927	0.471	0.260
小腸内容物	0.085	0.323	7.285	3.769	0.253	0.052
盲腸	0.550	0.846	0.213	1.070	0.536	0.155
盲腸内容物	0.024	0.080	2.525	3.585	0.819	0.056
大腸	0.674	0.402	0.678	0.588	0.457	0.163
大腸内容物	0.015	<LLOQ	0.179	5.141	0.258	0.105

出典：添付資料番号 4.2.2.3-2
投与量、イキサゾミブとして 0.3 mg/kg ; <LLOQ：定量下限値未満

表 2.6.4.4-3　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを白色ラットに単回静脈内投与したときの放射能の背根神経節の組織内濃度

組織	定量法	放射能濃度（μg/g、イキサゾミブ換算値）					
		1時間	24時間	72時間	120時間	168時間	312時間
血液	QWBA	0.270	0.089	0.051	0.045	0.038	0.025
	LSC	0.272	0.101	0.063	0.041	0.031	0.019
背根神経節	QWBA	0.244	0.092	0.058	0.034	0.041	0.010
	LSC	0.267	0.121	0.058	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

出典：添付資料番号 4.2.2.3-3
投与量、イキサゾミブとして 0.3 mg/kg；<LLOQ：定量下限値未満
QWBA：定量的全身オートラジオグラフィー法
LSC：液体シンチレーションカウント法

2.6.4.4.2 血漿蛋白質との結合

：添付資料番号 4.2.2.3-4（評価）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを in vitro で、マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿並びに 4%ヒト血清アルブミン（HSA）溶液、0.05%α_1酸性糖蛋白質（AGP）溶液及び 4%HSA/0.05%AGP 混液に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を調べた（イキサゾミとして 0.05、0.5 及び 5 μg/mL）（表 2.6.4.4-4）（概要表 2.6.5.6；添付資料番号 4.2.2.3-4）。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける放射能の血漿蛋白結合率はそれぞれ 82.7～86.3%、86.7～89.9%、81.9～83.3%及び 93.9～94.4%であり、いずれの動物種においても検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。また、イキサゾミブ及びその由来成分はヒト血清アルブミン（HSA）に対して主に結合することが明らかとなった。

表 2.6.4.4-4　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを添加したときの放射能のマウス、ラット、イヌ、ヒトにおける血漿蛋白結合（in vitro）

動物種	血漿中濃度 (μg/mL) [1)]	結合率 (%)
マウス	0.05	86.3
	0.5	86.1
	5	82.7
ラット	0.05	89.8
	0.5	89.9
	5	86.7
イヌ	0.05	83.2
	0.5	83.3
	5	81.9
ヒト	0.05	94.3
	0.5	94.4
	5	93.9
4% HSA溶液	0.05	91.3
	0.5	91.3
	5	92.1
0.05% AGP溶液	0.05	29.2
	0.5	27.4
	5	24.6
0.05% AGP/ 4% HSA混合溶液	0.05	91.7
	0.5	91.1
	5	92.2

出典：添付資料番号 4.2.2.3-4
限外ろ過法； 3 回測定の平均値
1) イキサゾミブ換算値
HSA：ヒト血清アルブミン
AGP：α_1 酸性糖蛋白質

2.6.4.4.3 血球への分配

：添付資料番号 4.2.2.3-5（評価）、-6（評価）、-7（評価）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをマウス、ラット、イヌ及びヒトの血液に添加した際の血球移行率をヘマトクリット法により検討した（イキサゾミブとして 0.01、0.1 及び 1 μg/mL）（表 2.6.4.4-5）（概要表 2.6.5.8.1：添付資料番号 4.2.2.3-5）。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける放射能の血球移行率はそれぞれ 60.5～92.0%、45.6～90.4%、53.6～91.6%及び 42.8～82.4%であった。いずれの動物種でも 0.01 から 0.1 μg/mL の濃度範囲では放射能の血球移行率に明らかな濃度依存性は認められなかったが、0.1 から 1 μg/mL の濃度範囲ではイキサゾミブ及びその由来成分の血球移行率に濃度依存的な減少が認められた。

表 2.6.4.4-5　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを添加したときの放射能のマウス、ラット、イヌ、ヒトにおける血球移行（in vitro）

動物種	濃度 (μg/mL) [1)]	移行率 (%)
マウス	0.01	92.0
	0.1	91.3
	1	60.5
ラット	0.01	90.4
	0.1	87.2
	1	45.6
イヌ	0.01	91.6
	0.1	91.1
	1	53.6
ヒト	0.01	82.4
	0.1	77.8
	1	42.8

出典：添付資料番号 4.2.2.3-5
ヘマトクリット法；3 回測定の平均値
1) イキサゾミブ換算値

ラット及びイヌに[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを経口投与したときの血液中及び血漿中放射能濃度を検討した（表 2.6.4.4-6）（概要表 2.6.5.8.1；添付資料番号 4.2.2.3-6、-7）。いずれの時点においてもラット及びイヌの血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かったことから、イキサゾミブ及びその由来成分は血球に移行することが示された。

表 2.6.4.4-6　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの放射能の血液、血漿中濃度

動物種	投与後の時間 (hr)	濃　度 (ng/mL) 1)	
		血液	血漿
ラット	0.5	184 ± 68	75 ± 29
	1	270 ± 96	114 ± 52
	2	256 ± 164	105 ± 68
	4	180 ± 27	77 ± 10
	6	197 ± 75	86 ± 62
	8	150 ± 21	47 ± 9
	24	130 ± 23	34 ± 8
イヌ	0.5	191 ± 53	108 ± 79
	2	157 ± 19	50 ± 13
	8	149 ± 17	53 ± 3
	24	110 ± 8	26 ± 1
	48	82 ± 7	16 ± 3
	96	58 ± 6	10 ± 1
	168	41 ± 5	7 ± 1

出典：添付資料番号 4.2.2.3-6、-7
投与量、ラット：イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.8 mg/kg、イヌ：イキサゾミブとして 0.15 mg/kg
平均値±標準偏差（ラット：n=3、イヌ：n=4）
1) ラットはイキサゾミブクエン酸エステル換算値、イヌはイキサゾミブ換算値

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 代謝物及び推定代謝経路の同定

：添付資料番号 4.2.2.4-1（評価）、-2（参考）、-3（参考）

雄マウス、雌雄ラット、雄イヌ、雄サル及びヒト（男性及び女性のプール）の肝ミクロソーム（蛋白濃度、1 mg/mL）を用いて[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル（50 μmol/L）を代謝させたとき、NADPH 産生系存在下において M1（ヘミアミナール体）、M2（M1 の酸化代謝物）、M3（*N*-脱アルキル化体）、M12（アミド加水分解体）、M20（ジクロロベンズアミド）、イキサゾミブの脱水素化体及び構造未同定代謝物である UK-1 の 7 種の代謝物が認められた（概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-1）。すべての動物種において主代謝物は M1

であった。HLM に特異的な代謝物は見られなかった。NADPH 産生系の非存在下では、すべての動物種において、M1、M3、M12 及び M20 の生成量は対照試料と比べてわずかに増加した。

別途実施した非標識体を用いた試験では、雄 CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒト（男性及び女性のプール）由来の肝ミクロソーム（1 mg/mL）を用いてイキサゾミブ（50 μmol/L）を代謝させると、7 種類の主要な代謝物が認められた。^{14}C 標識体を用いた試験と同様に in vitro 試験ではヒトに特異的な代謝物は認められなかった（図 2.6.4.5-1）（概要表 2.6.5.10 及び 2.6.5.11；添付資料番号 4.2.2.4-2）。イキサゾミブの生体内での主代謝経路として、イキサゾミブから M1 への酸化的脱ホウ素化がすべての動物種で主に認められた。これ以外の酸化経路は、M1 の酸化による M2 の生成、*N*-脱アルキル化による M3 の生成、脱ホウ素化及びイソペンチル部分の酸化による M4 の生成、イソペンチル部分の酸化による M5 の生成、M2 又は M4 の酸化による M6 の生成並びに脱ホウ素化及びイソペンチル部分の脱水素化による M7 の生成であった。

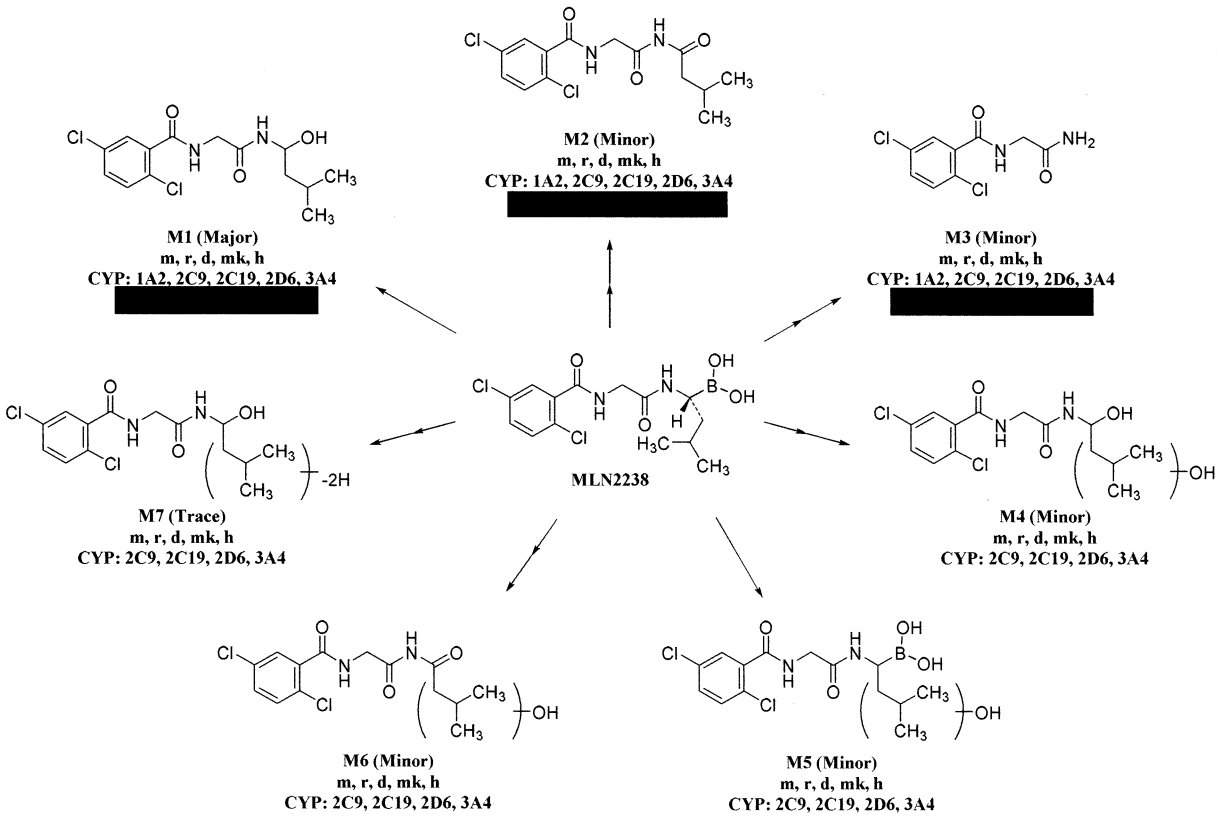


図 2.6.4.5-1　マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームで代謝させたときのイキサゾミブの推定代謝経路及び CYP 分子種のマッピング

出典：添付資料番号 4.2.2.4-2
CYP＝チトクローム P450；d＝イヌ；h＝ヒト；m＝マウス；mk＝サル；M（x）＝代謝物（番号）；r＝ラット
イキサゾミブの代謝に寄与する CYP 分子種、[redacted]をそれぞれの代謝物の構造式の下に記載

さらに、[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル[10 μmol/L（ラット及びヒト）並びに 100 μmol/L（ラットのみ）]を用い、ラット及びヒトの肝ミクロソーム（1 mg/mL）、ラット

及びヒトの凍結肝細胞（生細胞数 1×10^6 個/mL）による in vitro 代謝を評価した（図 2.6.4.5-2；概要表 2.6.5.11；添付資料番号 4.2.2.4-3）。ラット及びヒトの肝ミクロソームにおいて、イキサゾミブクエン酸エステルがほぼ瞬時にイキサゾミブに変換されることが示された。ラット肝ミクロソーム抽出物中で、M1、M3、M8（イキサゾミブの脱水素化体）、M12、M15（構造不明）及び M16（構造不明）が主要な代謝物であることが明らかになったが、M9（イキサゾミブの脱水素化体）、M10（イキサゾミブの脱水素化体）、M11（グルタチオン抱合体）、M17（構造不明）、M18（構造不明）、M19（構造不明）及び M20 もわずかに検出された。ラット肝細胞で代謝させると、M1、M3 及び M8 が主代謝物で、M9、M10、M11 はいずれも比較的少量の代謝物であることが確認された。HLM で代謝させると主代謝物は M1 で、次に M3 が続き、一方 M2、M8、M12、M15、M19 及び M20 はいずれも低値であった。またヒト肝細胞で代謝させると M1 及び M3 が主代謝物であり、M8 は少量であった

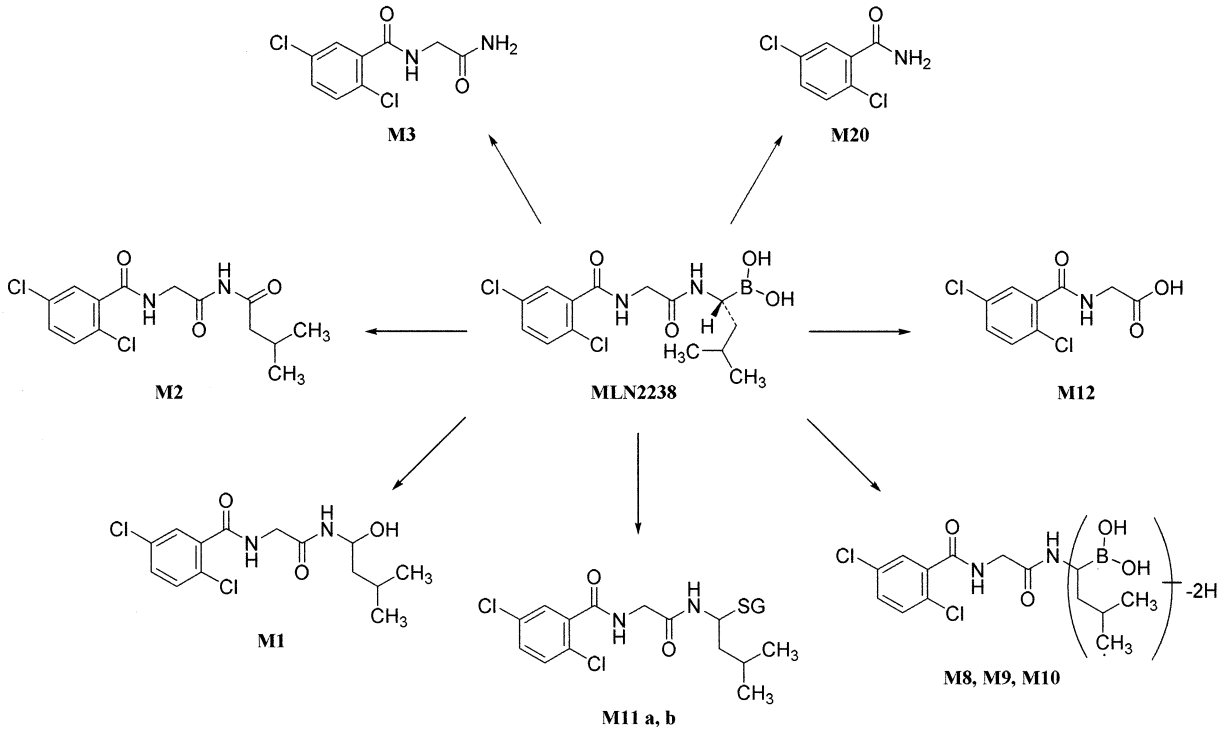


図 2.6.4.5-2　ラット及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞中で認められたイキサゾミブの推定代謝物

出典：添付資料番号 4.2.2.4-3
M（x）＝代謝物（番号）
M13～M19 の代謝物の構造式は暫定的であったため上図には記載していない

2.6.4.5.2 生体試料中の代謝物の量及び代謝物プロファイル

2.6.4.5.2.1 血漿中代謝物

：添付資料番号 4.2.2.3-6（評価）、4.2.2.4-4（評価）、-3（参考）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを単回経口投与したラット及びイヌの血漿中放射能成分を調べた（表 2.6.4.5-1）（概要表 2.6.5.9；添付資料番号 4.2.2.3-6、4.2.2.4-4）。ラット及びイヌ血漿中の主成分はイキサゾミブであり、放射能の AUC_{24} に対するイキサゾミブの比はそ

れぞれ47.6%及び58.2%であった。また、ラット血漿中ではイキサゾミブに次いでM10、M14、M8、M12、M1、M13及びM9が認められ、それらのAUC比はそれぞれ24.2%、11.4%、6.3%、4.5%、2.2%、1.9%及び1.9%であった。

臨床試験においてイキサゾミブクエン酸エステルを1、4、8及び11日目に2 mg/m^{2}の用量で経口投与したときの投与後1及び11日目の投与後0～8時間に採取した血漿試料をプールして代謝物を調べた（概要表2.6.5.9；添付資料番号4.2.2.4-3）。ヒト血漿中の主成分としてイキサゾミブが認められた。代謝物ではM8がイキサゾミブの10%程度検出された。ラット血漿、ヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞中で認められた他の代謝物は、ヒト血漿中には検出されなかった。

表2.6.4.5-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの血漿中組成

動物種	化合物	AUC_{24} (ng·hr/mL) [1)]
ラット	イキサゾミブ	544.8　(47.6)
	M1	25.5　(2.2)
	M8	72.5　(6.3)
	M9	21.6　(1.9)
	M10	276.4　(24.2)
	M12	51.4　(4.5)
	M13	21.8　(1.9)
	M14	130.0　(11.4)
イヌ	イキサゾミブ	615　(58.2)
	その他	442　(41.8)

出典：添付資料番号4.2.2.3-6、4.2.2.4-4
投与量、ラット：イキサゾミブクエン酸エステルとして0.8 mg/kg、イヌ：イキサゾミブとして0.15 mg/kg
プール試料の値（ラット：ハミルトンプール法（n=8）3回分、イヌ：n=4）
（ ）内の値は放射能に対する%
1) ラットはイキサゾミブクエン酸エステル換算値、イヌはイキサゾミブ換算値

2.6.4.5.2.2 尿、糞及び胆汁中代謝物

：添付資料番号4.2.2.3-6（評価）、4.2.2.4-5（評価）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット及びイヌに単回経口投与したときの排泄物中の代謝物組成を調べた（表2.6.4.5-2）（概要表2.6.5.9；添付資料番号4.2.2.3-6、4.2.2.4-5）。

ラット尿中ではM12、M8、M13が主に認められた一方で、イキサゾミブの排泄率は低く、投与後48時間までの尿中排泄率は投与量の0.8%未満であった。ラット胆汁中ではイキサゾミブは微量であり、大部分は未同定代謝物であった。ラット糞中では投与後48時間までに投与量の26.8%のイキサゾミブが排泄された他、M20及びM12が検出された。イヌ尿及び糞中では大部分が代謝物であり、投与後120時間までのイキサゾミブの尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の1.0%及び7.8%であった。これらのことから、いずれの動物種においても投与されたイキサゾミブクエン酸エステルの一部はイキサゾミブとして排泄されるものの、大部分はイキサゾミブからさらに代謝された後に排泄されると考えられた。

表2.6.4.5-2　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成

動物種	試料	化合物	代謝物組成（投与量に対する%）		
ラット	尿		0-6時間	6-24時間	24-48時間
		イキサゾミブ	<0.1 (<1.0)	0.4 (4.9)	0.3 (7.4)
		M1	0.5 (8.5)	0.7 (8.5)	0.3 (6.1)
		M8	1.2 (19.6)	1.9 (24.7)	0.7 (18.1)
		M10	0.3 (5.1)	- (-)	0.4 (8.9)
		M12	1.7 (27.4)	1.7 (21.5)	0.8 (19.3)
		M13	2.5 (39.4)	0.7 (9.4)	0.3 (7.4)
		M20	- (-)	1.9 (24.8)	1.0 (24.8)
		その他	- (-)	0.5 (6.2)	0.3 (8.0)
	糞		0-24時間		24-48時間
		イキサゾミブ	9.2 (38.2)		17.6 (71.3)
		M12	2.2 (9.3)		2.4 (9.8)
		M20	9.9 (41.1)		2.8 (11.2)
		その他	2.7 (11.4)		1.9 (7.6)
	胆汁[1)]		0-6時間	6-24時間	24-48時間
		M8	2.1 (16.2)	0.9 (21.0)	0.6 (17.4)
		M11	1.7 (13.3)	0.6 (13.5)	0.4 (11.3)
		その他	9.0 (70.5)	2.9 (65.5)	2.3 (71.7)
イヌ	尿		0-120時間		
		イキサゾミブ	1.0 (3.1)		
		その他	31.0 (96.9)		
	糞		0-120時間		
		イキサゾミブ	7.8 (23.9)		
		その他	24.8 (76.1)		

出典：添付資料番号4.2.2.3-6、4.2.2.4-5
投与量、ラット：イキサゾミブクエン酸エステルとして0.8 mg/kg、イヌ：イキサゾミブとして0.15 mg/kg
プール試料の値（ラット：n=3、イヌ：n=4）；（ ） 内は放射能に対する%
-、検出せず；---、微量のため定量せず
1) 胆管ろう形成ラット

2.6.4.5.3 in vitro 肝クリアランス

：添付資料番号 4.2.2.4-6（参考）

ICR/CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒト（男性及び女性のプール）の肝ミクロソーム（0.5 mg/mL）を用いて、イキサゾミブ（2 μmol/L）の in vitro における代謝を経時的に評価した（概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-6）。イキサゾミブのクリアランスはイヌでは低く、ラット、サル及びヒトでは中程度で、マウスでは高かった。イキサゾミブの固有クリアランス（CL_{int}）、肝クリアランス（CL_h）及び肝抽出率（E_h）の値を表 2.6.4.5-3 に示す。

表 2.6.4.5-3　肝ミクロソームで代謝させたときのイキサゾミブの in vitro での固有クリアランス、肝クリアランス及び肝抽出率の値

動物種	CL_{int}[a] (L/hr/kg)	CL_h[b] (L/hr/kg)	Q[c] (L/hr/kg)	E_h[d]
マウス	13.7	3.87	5.4	0.717
ラット	5.52	2.07	3.3	0.626
イヌ	0.802	0.564	1.9	0.297
サル	2.98	1.39	2.6	0.534
ヒト	0.917	0.520	1.2	0.433

出典：添付資料番号 4.2.2.4-6

CL_h = 肝クリアランス；CL_{int} = 固有クリアランス；E_h = 肝抽出率；Q = 肝血流量

a 固有クリアランスの算出式：CL_{int} = [0.693/消失半減期 ($t_{1/2}$) in vitro] × [インキュベーション体積(mL)/肝ミクロソーム(mg)]× (肝ミクロソーム 45 mg/肝臓重量 1g) × [肝臓 X(g)/体重 1 kg]、ただし、各動物種、すなわち、ヒト、イヌ、サル、ラット及びマウスに対する倍率 X[肝臓重量(g)/ 体重 1 kg]は、それぞれ 20、25、30、45 及び 87.5 g/kg とした[1]及び[2]

b 肝クリアランスの算出式：$CL_h = Q \times CL_{int}/Q + CL_{int}$

c [1]から数値を引用した

d 肝抽出率の算出式：$E_h = CL_h \div Q$

2.6.4.5.4 CYP 分子種同定及び寄与

：添付資料番号 4.2.2.4-7（評価）、-2（参考）、-8（参考）、-9（参考）

種々のヒト CYP 発現ミクロソーム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4、各 100 pmol P450/mL）で[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル（50 μmol/L）を代謝させ、代謝に関与する CYP 分子種の同定試験を HPLC-オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて実施した（概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-7）。イキサゾミブはコントロールを含むすべてのヒト CYP 発現ミクロソームにより代謝された。主代謝物として M1 がすべてのミクロソームで認められ、他の代謝物も微量ながら生成された。M12 及び UK-1 は主に CYP2C19 によって生成され、M2 は主に CYP3A4 により生成された。M3、M20 及びイキサゾミブの脱水素化体はすべてのヒト CYP 発現ミクロソームによって生成された。

別途、非標識体を用いた試験では、イキサゾミブ（50 μmol/L）は、5 種類の主要な CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4、～100 pmol P450/mL）並びに[redacted]コントロールミクロソームによって大部分が代謝されて M1 になったが、M2 及び M3 への代謝も認められた（概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-2）。CYP1A2 を除き、試験したすべての CYP 分子種で、上記の酸化代謝物以外に

M4、M5、M6 及び M7 も検出された。イキサゾミブの代謝に関与する CYP 分子種の概要を図 2.6.4.5-1 に示す。

7 種のヒト CYP 発現ミクロソーム（[redacted]）を用い、イキサゾミブの代謝に関与する各 CYP の寄与率を算出した（概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-8）。肝ミクロソームあたりの寄与率を算出するために abundance factor を用いた。10 μmol/L イキサゾミブでは CYP3A4 が主代謝酵素であり、次いで CYP1A2 及び CYP2B6 が関与していた。7 分子種の寄与率は、3A4（42.3%）、1A2（26.1%）、2B6（16.0%）、2C8（6.0%）、2D6（4.8%）、2C19（4.8%）及び 2C9（< 1%）であった。0.1 μmol/L 及び 0.5 μmol/L イキサゾミブで同様の評価を行うと、コントロールミクロソームと CYP 発現ミクロソームにおいて測定可能な代謝物の生成速度及びイキサゾミブの消失速度はほとんど差はなかった。これらの結果より、イキサゾミブは複数の CYP 分子種及び CYP 以外の蛋白によって代謝されたが、臨床用量での血漿中濃度付近において、イキサゾミブの代謝には主に CYP 以外の蛋白が関与し、CYP 分子種が関与しないと考えられた（表 2.6.4.5-4）。したがって、臨床用量での血漿中濃度付近において、CYP 阻害によりイキサゾミブの血漿中濃度が変化する可能性はないと考えられる。

表 2.6.4.5-4　コントロールミクロソーム及び CYP 発現ミクロソーム（[redacted]）でのイキサゾミブの代謝速度

イキサゾミブの最終濃度	0.1 μmol/L	0.5 μmol/L	10 μmol/L
コントロール及びヒト CYP 発現ミクロソーム	v (pmol/min/pmol)		
10 mmol/L りん酸緩衝液	0.11	0.23	0.00
コントロール	0.24	0.31	7.28
コントロール（[redacted]）	0.08	0.25	4.58
CYP1A2	0.14	0.40	13.06
CYP2B6	0.13	0.58	16.72
CYP2C8	0.13	0.39	8.40
CYP2C9	0.14	0.20	2.54
CYP2C19	0.14	0.01	11.96
CYP2D6	0.13	0.27	11.25
CYP3A4	0.12	0.40	11.71

出展：添付資料番号 4.2.2.4-8
CYP = チトクローム P450、v = 代謝速度

別途、HLM（0.5 mg/mL）を用い、CYP 分子種に対する選択的な阻害薬及び[^{14}C]イキサゾミブ（10 μmol/L）と 37°C でインキュベートし、イキサゾミブの代謝に関与する CYP 分子種の寄与率を算出した結果（概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-9）、イキサゾミブの代謝には主に CYP3A4 が関与し、次いで CYP1A2、2D6 及び 2C9 であることが示された。CYP2C19 の寄与率は極わずかであった（表 2.6.4.5-5）。これらの結果は、CYP 発現ミクロソームで実施した試験結果と同様の結果であった。

表 2.6.4.5-5　CYP 分子種のイキサゾミブの肝代謝への寄与率

CYP 分子種	寄与率 [a]
CYP1A2	30.7
CYP2C9	12.1
CYP2C19	< 1
CYP2D6	14.7
CYP3A4	34.2

出典：添付資料番号 4.2.2.4-9
CYP = チトクローム P450
a CYP 分子種の選択的基質を最大限阻害可能な濃度に阻害薬の濃度を設定して、イキサゾミブの代謝に関与する CYP 分子種の寄与率を算出した

2.6.4.5.5 CYP 分子種の誘導及び阻害

2.6.4.5.5.1 CYP 分子種の誘導

：添付資料番号 4.2.2.4-10（評価）

イキサゾミブクエン酸エステルによる CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 活性の誘導について、GLP 非準拠下で、各分子種の活性評価（CYP1A2 についてはフェナセチン *O*-脱アルキル化活性、CYP2B6 についてはブプロピオン水酸化活性及び CYP3A4/5 についてはテストステロン 6β-水酸化活性によって測定）及びウェスタンブロット法で測定した CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の蛋白量の評価を行った（概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-10）。ヒト肝細胞を最大 5000 ng/mL（9.67 μmol/L）のイキサゾミブクエン酸エステルで曝露すると、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 活性はそれぞれ 60%、67%及び 73%低下し、それに対応して各 CYP 分子種の蛋白量も減少した。一方、ヒト肝細胞を各 CYP 分子種の陽性対照であるオメプラゾール（1A2）、フェノバルビタール（2B6）及びリファンピシン（3A4/5）で曝露すると、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 活性がそれぞれ想定される程度に増加し、各 CYP 分子種の蛋白量も同様に増加した。イキサゾミブクエン酸エステルによる CYP 分子種の活性及び蛋白量の減少の原因は不明であるが、細胞膜に対する傷害性に起因した乳酸脱水素酵素（LDH）活性上昇がイキサゾミブクエン酸エステルの濃度依存的に認められていることから、ヒト培養肝細胞のイキサゾミブクエン酸エステルとの長時間の曝露に伴う細胞毒性による可能性が考えられる。

2.6.4.5.5.2 CYP 分子種に対する可逆的阻害

：添付資料番号 4.2.2.4-11（評価）、-6（参考）、-12（参考）

イキサゾミブの CYP 活性に対する可逆的阻害作用を評価するために、HLM（0.25 mg/mL、[redacted]人分のプール）を、見かけのミカエリス定数（K_m）濃度付近の CYP 特異的標準基質とともにインキュベートした。種々の濃度（最高濃度 30 μmol/L）のイキサゾミブ及び既知の CYP 阻害薬の存在下又は非存在下で実施した結果、イキサゾミブによる CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5 活性に対する直接阻害作用はほとんど又は全く見られなかった。これらの分子種の 50%阻害濃度（IC_{50}）は、評価した最高濃度である 30 μmol/L 以上であった（概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-11）。イキサゾミブの CYP 分子種に対する阻害作用が競合阻害であると仮定すると、阻害定数（K_i）は 15 μmol/L 以上と想定される。別途実施した in vitro 試験でもこれらと同様の結果が得られた（概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-12）。

2.6.4.5.5.3 CYP 分子種に対する時間依存的な阻害作用

：添付資料番号 4.2.2.4-11（評価）、-6（参考）、-12（参考）

最大 30 μmol/L のイキサゾミブについて、CYP 活性に対する時間依存的な阻害作用を評価した。イキサゾミブを NADPH 存在下で HLM とともに 30 分間プレインキュベートし、プレインキュベーションなし、又は NADPH 非存在下でイキサゾミブをプレインキュベートした試験と比較した結果、イキサゾミブは、7 種類の CYP 分子種の酵素活性の時間依存的、濃度依存的、又は NADPH 依存的な低下を引き起こさなかった（概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-11）。これらの結果は別途実施した試験結果（概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-12）と一致していた。

2.6.4.6 排泄

：添付資料番号 4.2.2.3-6（評価）、-7（評価）

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット及びイヌに経口投与し、放射能の尿及び糞中への排泄を調べた。ラットについては胆汁中への排泄も調べた（表 2.6.4.6-1）（概要表 2.6.5.13 及び 2.6.5.14；添付資料番号 4.2.2.3-6、-7）。ラットにおいては、投与後 240 時間までに投与放射能の 26.42%が尿中に、60.22%が糞中に排泄された。このことから、イキサゾミブ及びその由来成分はラットにおいて主に糞中に排泄されることが示された。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを胆管ろう形成ラットに経口投与すると、放射能は投与後 72 時間までに投与量の 20.40%が尿中に、22.33%が胆汁中に排泄された。このことから、ラットにおいて吸収されたイキサゾミブ及びその由来成分は、尿及び胆汁中に同程度排泄されると考えられた。[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをイヌに経口投与したところ、投与後 168 時間までに投与放射能の 35.0%が尿中に、36.7%が糞中に排泄された。このことから、イキサゾミブ及びその由来成分はイヌにおいて尿及び糞中に同程度排泄されることが示された。

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルをラット、イヌに単回経口投与したときの尿、糞、胆汁への排泄

動　物	時間 (hr)	累積排泄率（投与量に対する%）				
		尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液	総排泄率
ラット	6	6.32 ± 2.23	---	---	---	-
	24	14.14 ± 6.51	24.10 ± 13.32	---	---	38.23 ± 11.86
	48	18.24 ± 7.67	48.76 ± 16.36	---	---	67.00 ± 8.79
	72	20.75 ± 8.74	53.03 ± 15.08	---	---	73.78 ± 6.34
	96	22.46 ± 10.13	55.07 ± 14.90	---	---	77.52 ± 4.79
	120	23.63 ± 10.87	56.66 ± 14.40	---	---	80.29 ± 3.65
	144	24.44 ± 11.38	57.75 ± 14.00	---	---	82.19 ± 2.81
	168	25.18 ± 11.93	58.55 ± 13.91	---	---	84.22 ± 1.72
	192	25.63 ± 12.12	59.15 ± 13.82	---	---	84.78 ± 2.01
	216	26.05 ± 12.38	59.65 ± 13.70	---	---	85.70 ± 1.70
	240	26.42 ± 12.56	60.22 ± 13.03	---	0.56 ± 0.69	87.20 ± 1.19
ラット[1)]	6	2.03 ± 1.22	---	12.76 ± 8.30	---	-
	24	9.44 ± 2.52	7.72 ± 6.33	17.27 ± 10.15	---	34.42 ± 6.93
	48	15.97 ± 2.88	24.35 ± 0.87	20.46 ± 9.44	---	60.78 ± 11.46
	72	20.40 ± 1.96	35.41 ± 8.41	22.33 ± 8.43	2.57 ± 1.94	80.70 ± 4.90
イ　ヌ	24	16.1 ± 1.7	13.1 ± 4.5	---	---	29.2 ± 5.8
	48	22.9 ± 1.9	22.2 ± 4.3	---	---	45.1 ± 5.7
	72	27.1 ± 2.1	26.5 ± 3.8	---	---	53.5 ± 5.5
	96	29.9 ± 2.1	29.8 ± 3.7	---	---	59.6 ± 5.4
	120	32.0 ± 2.2	32.6 ± 2.9	---	---	64.6 ± 4.7
	144	33.6 ± 2.3	35.1 ± 2.7	---	---	68.7 ± 4.6
	168	35.0 ± 2.3	36.7 ± 2.5	---	---	71.7 ± 4.5

出典：添付資料番号 4.2.2.3-6、4.2.2.3-7
投与量、ラット: イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.8 mg/kg、イヌ：イキサゾミブとして 0.15 mg/kg
平均値±標準偏差（ラット：n=3、イヌ：n=4）；---、測定せず；-、計算せず
1) 胆管ろう形成ラット

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 分子種による薬物間相互作用の可能性

：添付資料番号 4.2.2.4-8（参考）、-10（評価）、-11（評価）

イキサゾミブをヒトに 4.0 mg 投与したときの血漿中濃度付近の 0.1 μmol/L において、イキサゾミブの消失には CYP 以外の蛋白が関与していると考えられる（2.6.4.5.4、概要表 2.6.5.10；添付資料番号 4.2.2.4-8）。そのため、臨床濃度付近では選択的 CYP 阻害剤による CYP を介した薬物間相互作用は最小限であると考えられる。

ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験についてイキサゾミブクエン酸エステルを最大 5000 ng/mL（9.67 μmol/L）まで曝露した場合でも、活性又はウェスタンブロット法で評価した蛋白量評価において、イキサゾミブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 誘導作用を有しないと考えられた（2.6.4.5.5.1、概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-10）。イキサゾミブは

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5（IC_{50} > 30 μmol/L、K_i 推定値 > 15 μmol/L）を時間依存的又は可逆的に阻害しない（2.6.4.5.5.2 及び 2.6.4.5.5.3、概要表 2.6.5.12；添付資料番号 4.2.2.4-11）。以上の結果から、イキサゾミブが CYP 分子種の誘導又は阻害を介した薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.7.2 イキサゾミブのヒト肝細胞への取り込み

：添付資料番号 4.2.2.6-1（評価）

イキサゾミブの肝臓への取り込みに関わるトランスポーターを検討するために、[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステル及び 3 ロットのヒト肝細胞を用いて取り込みを検討した（概要表 2.6.5.15.1；添付資料番号 4.2.2.6-1）。イキサゾミブ（1 μmol/L）の取り込みは organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1、OATP1B3 及び sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) の阻害剤であるシクロスポリン A（10 μmol/L）存在下でコントロールに対して 97.9 ± 1.5%（平均値±標準偏差）であり、ほとんど阻害されなかった。したがって、イキサゾミブは OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.3 イキサゾミブの P-gp に対する阻害効果

：添付資料番号 4.2.2.6-2（評価）

イキサゾミブの P-gp 阻害作用を調べるために、イキサゾミブクエン酸エステルを添加したときの P-gp 基質である[^{3}H]ジゴキシンの Caco-2 細胞透過性への影響を検討した（表 2.6.4.7-1）（概要表 2.6.5.15.2；添付資料番号 4.2.2.6-2）。Caco-2 細胞をトランスウェル上で培養し、[^{3}H]ジゴキシン（3 μmol/L）の A 側から B 側及び B 側から A 側への輸送に及ぼすイキサゾミブ（0、1、3、10、30 及び 100 μmol/L）の影響を調べ、Papp（×10^{-6} cm/sec）及び Papp 比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）により評価した。輸送試験開始から 2 時間における A 側から B 側への Papp 値は各濃度でそれぞれ 0.564、0.602、0.627、0.657、0.694 及び 0.706 であった。一方、B 側から A 側への Papp 値は各濃度でそれぞれ 12.8、12.5、12.9、12.8、12.5 及び 12.8 であった。Papp 比は各濃度でそれぞれ 22.7、20.8、20.6、19.5、18.0 及び 18.1 とイキサゾミブの濃度上昇に伴いほとんど変化しなかったことから、イキサゾミブは 100 μmol/L まで P-gp の輸送活性を阻害しないと考えられた。

表 2.6.4.7-1　イキサゾミブの P-gp に対する阻害効果

化合物	濃度 (μmol/L)	Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec）		Papp比	コントロールに対する%[1)]
		Apical側からbasal側	Basal側からapical側		
イキサゾミブ	0	0.564 ± 0.031	12.8 ± 0.7	22.7	100.0
	1	0.602 ± 0.074	12.5 ± 0.6	20.8	91.2
	3	0.627 ± 0.006	12.9 ± 0.8	20.6	90.3
	10	0.657 ± 0.061	12.8 ± 0.2	19.5	85.3
	30	0.694 ± 0.051	12.5 ± 0.4	18.0	78.3
	100	0.706 ± 0.016	12.8 ± 0.7	18.1	78.8
キニジン	30	3.87 ± 0.12	5.67 ± 0.12	1.5	2.3

出典：添付資料番号 4.2.2.6-2
[^{3}H]ジゴキシン濃度、3 μmol/L；平均値±標準偏差（n=3）
Caco-2 細胞は 37°C でインキュベート
1) 化合物非添加に対する%

2.6.4.7.4 イキサゾミブの BCRP に対する阻害効果

：添付資料番号 4.2.2.6-3（評価）

イキサゾミブの BCRP 阻害作用を調べるために、イキサゾミブクエン酸エステルを添加したときの BCRP 基質である[^{3}H]プラゾシンの BCRP 発現細胞透過性への影響を検討した（表 2.6.4.7-2）（概要表 2.6.5.15.3；添付資料番号 4.2.2.6-3）。BCRP 発現細胞をトランスウェル上で培養し、[^{3}H]プラゾシン（0.01 μmol/L）の A 側から B 側及び B 側から A 側への輸送に及ぼすイキサゾミブクエン酸エステル（0、1、3、10、30 及び 100 μmol/L）の影響を調べ、Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec）、Papp 比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）及び対照細胞の Papp 比で補正した Papp 比により評価した。補正 Papp 比は各濃度でそれぞれ 14.3、12.1、10.9、12.0、12.9 及び 9.1 であった。イキサゾミブは 100 μmol/L まで BCRP の輸送活性をほとんど阻害しないと考えられた。

表 2.6.4.7-2　BCRP 発現細胞の[^{3}H]プラゾシン輸送に及ぼすイキサゾミブの阻害効果

化合物	濃度 (μmol/L)	Papp (×10^{-6} cm/sec)		Papp比	補正 Papp比[1)]	コントロールに対する%[2)]
		Apical側からbasal側	Basal側からapical側			
イキサゾミブ	0	8.27 ± 1.26	107 ± 5	12.9	14.3	100.0
	1	9.66 ± 1.35	117 ± 7	12.1	12.1	83.5
	3	9.39 ± 0.65	102 ± 8	10.9	10.9	74.4
	10	9.24 ± 0.82	111 ± 3	12.0	12.0	82.7
	30	9.06 ± 0.66	117 ± 6	12.9	12.9	89.5
	100	10.7 ± 1.6	107 ± 9	10.0	9.1	60.9
Ko143	1	48.6 ± 4.0	52.3 ± 1.7	1.1	1.1	0.8

出典：添付資料番号 4.2.2.6-3
[^{3}H]プラゾシン濃度、0.01 μmol/L；平均値±標準偏差（n=3）；BCRP 発現細胞は 37°C でインキュベート
1) 対照細胞の Papp 比（0.9～1.1）で補正した値
2) 化合物非添加に対する%

2.6.4.7.5 イキサゾミブの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用

：添付資料番号 4.2.2.6-3（評価）

OATP 1B1 及び 1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性に対するイキサゾミブの阻害作用を調べるために、イキサゾミブクエン酸エステル及びトランスポーター発現細胞を用いて検討した（表 2.6.4.7-3）（概要表 2.6.5.15.3；添付資料番号 4.2.2.6-3）。その結果、イキサゾミブは、10 μmol/L まで OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害しなかった。

表 2.6.4.7-3　イキサゾミブの取り込みトランスポーターに対する阻害効果

化合物	濃度 (μmol/L)	コントロールに対する%[1)]						
		OATP1B1	OATP1B3	OAT1	OAT3	OCT2	MATE1	MATE2-K
イキサゾミブ	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	0.1	110.0	94.2	84.1	84.4	89.9	103.1	93.5
	0.3	109.8	109.6	94.7	80.4	90.6	101.2	99.2
	1	112.3	96.9	92.1	91.9	94.7	108.4	89.7
	3	99.9	111.2	96.0	78.0	88.4	104.7	72.3
	10	110.7	99.1	83.6	83.7	90.0	101.4	77.9
陽性対照[2)]	-[2)]	8.2	3.8	6.4	10.6	3.7	10.4	0.0

出典：添付資料番号 4.2.2.6-3
基質：OATP1B1 および OATP1B3 は[^{3}H]E217βG（50 nmol/L）、OAT1 は[^{3}H]パラアミノ馬尿酸（1 μmol/L）、
OAT3 は[^{3}H]エストロン-3-硫酸（50 nmol/L）、OCT2、MATE1 および MATE2-K は[^{14}C]メトフォルミン（10 μmol/L）
1) 化合物非添加に対する割合
2) OATP1B1 および OATP1B3 はリファンピシン（10 μmol/L）、OAT1 および OAT3 はプロベネシド（100 μmol/L）、
OCT2 はキニジン（300 μmol/L）、MATE1 はシメチジン（10 μmol/L）、MATE2-K はシメチジン（100 μmol/L）

2.6.4.7.6 イキサゾミブの血球移行に対するカルフィルゾミブの影響

：添付資料番号 4.2.2.6-4（参考）

カルフィルゾミブによるプロテアソーム阻害がイキサゾミブの血球移行率に及ぼす影響を評価するため、ヒト全血とともにカルフィルゾミブ（最終濃度 0～10 μmol/L）をプレインキュベートした後にイキサゾミブクエン酸エステル（最終濃度 10、50 及び 500 ng/mL）を添加し、さらに 37°C で 30 分及び 60 分インキュベートしたときの血漿中イキサゾミブ濃度を測定した（概要表 2.6.5.15.4；添付資料番号 4.2.2.6-4）。その結果、カルフィルゾミブ及びイキサゾミブの濃度に関わらず、血漿中イキサゾミブの濃度は概ね一定であった。これらの結果より、イキサゾミブの血球への分配にカルフィルゾミブは影響を及ぼさないことが示された。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

イキサゾミブクエン酸エステルを血漿に添加すると、速やかにイキサゾミブに加水分解されることが in vitro 試験で示された。

イキサゾミブのラット及びイヌにおける経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 41.1%及び 72.2%であった。Caco-2 細胞を用いた検討から、イキサゾミブは P-gp の基質であることが示唆された。また、イキサゾミブは中程度の膜透過性を有した。イキサゾミブ又はイキサゾミブクエン酸エステルを反復投与したときの薬物動態は概ね線形であり、反復投与によりやや増加する傾向が認められた。イキサゾミブ及びその由来成分はラット組織中に広範に分布した。マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中での蛋白結合率は 81.9～94.4%と中程度から高値を示し、ヒト血漿中ではおもに HSA に結合することが明らかとなった。またマウス、ラット、イヌ及びヒト血液中での血球移行率は高く、高濃度では移行率の減少が認められた。

イキサゾミブクエン酸エステルをラット及びイヌに経口投与したときの血漿中の主成分はイキサゾミブであった。また投与されたイキサゾミブクエン酸エステルの一部はイキサゾミブとして排泄されるものの、大部分はイキサゾミブからさらに代謝された後に排泄されると考えられた。

イキサゾミブのヒト生体試料を用いた in vitro 試験では、臨床血漿中濃度付近（0.1 μmol/L）において、CYP 以外の蛋白が関与する消失が認められ、主にこれらがイキサゾミブの代謝に関与していると考えられた。7 種の CYP 発現ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験で、イキサゾミブ（10 μmol/L）の代謝には主に CYP3A4 や CYP1A2 が関与していると考えられた。

イキサゾミブは CYP1A2、2B6、3A4/5 活性をいずれも誘導せず、また CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4/5 のいずれに対しても、時間依存的にも可逆的にも活性を阻害しなかった。

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを経口投与したときの放射能の主排泄経路はラットにおいては糞であり、イヌでは尿中及び糞中に同程度排泄された。

ヒト肝細胞を用いた検討から、イキサゾミブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示唆された。Caco-2 細胞及びトランスポーター発現細胞を用いて検討したところ、イキサ

ゾミブは、100 μmol/L までP-gp及びBCRPの輸送活性を、10 μmol/L までOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及びMATE2-K の輸送活性をほとんど阻害しなかった。

以上より、非臨床薬物動物試験の結果、イキサゾミブは容認可能な薬物動態プロファイルを有することが明らかとなった。ラット及びイヌにおけるイキサゾミブの経口バイオアベイラビリティはそれぞれ41.1%及び72.2%であった。またラット及びイヌに投与されたイキサゾミブクエン酸エステルの大部分はイキサゾミブからさらに代謝された後に排泄されると考えられた。CYP 基質、個々の選択的CYP 阻害薬、トランスポーター基質又はトランスポーター阻害薬とイキサゾミブとの薬物間相互作用のリスクは低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] Davies B, Morris T. Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095.

[2] Lin JH, Chiba M, Balani SK, Chen I-W, Kwei GY-S, Vastag KJ, et al. Drug Metab Dispos. 1996;24(10):1111-1120

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 7
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 9
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 10
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 17
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 18
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 19
2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝 21
2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝 24
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 34
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 36
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 46
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 47
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 48
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 53

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1 Pharmacokinetics Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.	Classification
Detection of ixazomib citrate in plasma	Sprague-Dawley rat, beagle dog, and human plasma	In vitro	Millennium	4.2.2.1-1	Reference
LC/MS/MS method qualification for ixazomib	Mouse (pooled), Sprague-Dawley rat, and beagle dog plasma and whole blood	In vitro	Millennium	4.2.2.1-2	Reference
Method validation and stability for ixazomib	Sprague-Dawley and pooled rat plasma	In vitro	[redacted]	4.2.2.1-4	Reference
	Beagle dog plasma	In vitro	[redacted]	4.2.2.1-3	Reference
Absorption after a single dose	Sprague-Dawley rats	PO, IV	Millennium	4.2.2.2-1	Reference
	Beagle dogs	PO, IV	[redacted]	4.2.2.2-2	Reference
		PO	[redacted]	4.2.2.2-3	Reference
Cellular permeability	Caco-2 cells	In vitro	[redacted]	4.2.2.2-4	Pivotal
Tissue distribution	Long-Evans rats	PO	[redacted]	4.2.2.3-1	Pivotal
	Sprague-Dawley rats	IV	[redacted]	4.2.2.3-2 4.2.2.3-3	Pivotal Pivotal
Plasma protein binding	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, and human plasma; human serum albumin and human plasma proteins	In vitro	[redacted]	4.2.2.3-4	Pivotal
Red blood cell partitioning	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, and human whole blood	In vitro	[redacted]	4.2.2.3-5	Pivotal
	Sprague-Dawley rats	In vivo (PO)	[redacted]	4.2.2.3-6	Pivotal
	Beagle dogs	In vivo (PO)	[redacted]	4.2.2.3-7	Pivotal

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

2.6.5.1 Pharmacokinetics Overview (continued)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.	Classification
In vitro metabolic profiling and possible metabolic pathways	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human liver microsomes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-2	Reference
	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human liver microsomes	In vitro	[redacted]	4.2.2.4-1	Pivotal
	Sprague-Dawley rat and human liver microsomes and cryopreserved hepatocytes	In vitro	[redacted]	4.2.2.4-3	Reference
In vivo metabolic profiling and quantification in plasma, urine, bile, and feces	Sprague-Dawley rats	PO	[redacted]	4.2.2.3-6	Pivotal
	Beagle dogs	PO	[redacted]	4.2.2.4-4 4.2.2.4-5	Pivotal Pivotal
	Humans	PO	[redacted]	4.2.2.4-3	Reference
Interspecies comparison of hepatic metabolism	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human liver microsomes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-6	Reference
In vitro CYP isozyme mapping	cDNA-expressed CYP isozymes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-2	Reference
		In vitro	[redacted]	4.2.2.4-7	Pivotal
Relative metabolic contributions of CYP isozymes	Human liver microsomes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-9	Reference
	cDNA-expressed CYP isozymes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-8	Reference
CYP isozyme induction potential by ixazomib citrate	Cultured human hepatocytes	In vitro	[redacted]	4.2.2.4-10	Pivotal

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

2.6.5.1 Pharmacokinetics Overview (continued)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.	Classification
CYP isozyme inhibition potential by ixazomib	Human liver microsomes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-11 4.2.2.4-6 4.2.2.4-12	Pivotal Reference Reference
Potential time-dependent inhibition of CYP isozymes by ixazomib	Human liver microsomes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-11 4.2.2.4-6 4.2.2.4-12	Pivotal Reference Reference
Excretion in urine, bile, and/or feces after a single dose	Sprague-Dawley rats	PO	[redacted]	4.2.2.3-6	Pivotal
	Beagle dogs	PO	[redacted]	4.2.2.3-7	Pivotal
CYP isozyme-based DDI potential	cDNA-expressed CYP isozymes	In vitro	Millenium	4.2.2.4-8	Reference
	Cultured human hepatocytes	In vitro	[redacted]	4.2.2.4-10	Pivotal
	Human liver microsomes	In vitro	Millennium	4.2.2.4-11 4.2.2.4-6 4.2.2.4-12	Pivotal Reference Reference
Uptake into hepatocytes	Cryo-preserved human hepatocytes.	In vitro	[redacted]	4.2.2.6-1	Pivotal
DDI potential as an inhibitor of [^{3}H]Digoxin cellular transport	Caco-2 cells	In vitro	[redacted]	4.2.2.6-2	Pivotal
DDI potential as an inhibitor of transporters	OCT2, OAT1/3, and OATP1B1/1B3, MATE1/2K and BCRP -expressing cells	In vitro	[redacted]	4.2.2.6-3	Pivotal
DDI potential with carfilzomib	Human whole blood	In vitro	Millennium	4.2.2.6-4	Reference

cDNA = complementary deoxyribonucleic acid; [redacted] USA); CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; [redacted] USA); IV = intravenous(ly); LC/MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion transporters; Millennium = Millennium Pharmaceuticals, Inc (Cambridge, MA, USA); [redacted] Japan); OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; PK = pharmacokinetic(s); PO = oral(ly); [redacted] USA); QWBA = quantitative whole-body autoradiography; [redacted] Japan); [redacted] USA); [redacted] Japan); [redacted] USA).

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2 Analytical Method and Validation

Test Article: Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.1-1

Type of Study	In vitro evaluation of stability of ixazomib citrate
Test System	Sprague-Dawley rat, beagle dog, and human plasma
Method	Evaluation of stability of ixazomib citrate in plasma after extraction and reconstitution of supernatant with ACN. Reconstituted samples were analyzed using LC/MS/MS with a flow injection method.
Test Article	Ixazomib citrate
Method of Detection	LC/MS/MS with a flow injection method
Final Concentration	25 and 29 µmol/L
Compounds	Observation
Ixazomib citrate	No peak observed
Ixazomib	Major peak observed

ACN: acetonitrile.

Additional information: This method could detect ixazomib citrate at concentrations as low as 1.94 nmol/L in an ACN solution.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation (continued)

Method of Detection	Matrix	Analyte	Range	Intra- and Inter-assay		Report No.
				Accuracy (%Bias)	Precision (%CV)	
LC/MS/MS	Sprague-Dawley rat plasma(K_2EDTA)	Ixazomib	2.00 to 100 ng/mL	-4.3 to -3.3	4.8 to 18.3[a]	4.2.2.1-2
	Sprague-Dawley rat plasma (K_2EDTA)	Ixazomib	2.00 to 500 ng/mL	-15.1 to 17.5[b]	1.8 to 5.3[b]	4.2.2.1-4
	Beagle dog plasma (K_2EDTA)	Ixazomib	2.00 to 500 ng/mL	-9.3 to 7.5	0.9 to 6.7	4.2.2.1.3

a Value reflects the precision calculated with results from the failed quality control (QC) samples included.

b The values were as a result of only intra-assay.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

2.6.5.3.1 Bioavailability

Test Article: Ixazomib or ixazomib citrate

Species	Sprague-Dawley rats	Beagle dogs		Human
Sex (M/F)/Number of Animals	M/6	M/3, F/3	M/4	14
Feeding Condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Administration Article	Ixazomib	Ixazomib	Ixazomib citrate	Ixazomib citrate
Vehicle/Formulation	10% HP-β-CD in deionized water/solution	1% propylene glycol in [redacted] diluted with saline	Powder-in-capsule	Capsule
Method of Administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral capsule	Oral
Dose	0.8 mg/kg	0.2 mg/kg	0.145 mg/kg as ixazomib	4 mg/man as ixazomib
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Ixazomib	Ixazomib	Ixazomib	Ixazomib
Method of Detection	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK Parameters:				
t_{max} (hr)	0.57	0.42	1.0	1.25
C_{max} (ng/mL)	59.1	235	279	71.9
AUC_{24}(ng·hr/mL)	358	744	973	1330[c]
AUC_{48} (ng·hr/mL)	N/A	1140	N/A	NC
$t_{1/2}$ (hr)	20	NC	NC	NC
F (%)	41.1[a]	72.2[a]	130.3[b]	NC
Report No.	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	4.2.2.2-3	5.3.1.1-1

HP-β-CD: Hydroxypropyl beta cyclodextrin. NC: Not calculated. N/A: Not applicable.

a F value was calculated using the values of AUC_{24} for rats and AUC_{48} for dogs after oral and intravenous (IV) administration (IV doses: 0.3 mg/kg for rats, 0.2 mg/kg for dogs).

b Apparent F value was calculated using the value of AUC_{24} after oral administration of ixazomib citrate and IV administration of ixazomib (IV dose in dog:0.2 mg/kg).

c AUC_{216}.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose (continued)

2.6.5.3.2 Caco-2 cell permeability

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.2-4

Type of Study	In vitro cellular permeability and efflux transporter mapping in Caco-2 cells			
Test System	Caco-2 cells			
Test Article	[^{14}C]Ixazomib citrate			
Concentration of Test Article	30 µmol/L			
Control Substance (Concentration)	[^{3}H]Digoxin (3 µmol/L), [^{3}H]Estrone-3-sulfate (0.1 µmol/L), [^{3}H]Atenolol (10 µmol/L), [^{3}H]Propranolol (10 µmol/L)			
Inhibitor	Quinidine (for P-gp), GF120918 (for P-gp and BCRP), Ko143 (for BCRP)			
Measurement Object	Total radioactivity			
Method of Detection	LSC			
Test Compounds	Concentration (µmol/L)	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Papp Ratio
		Apical to Basal	Basal to Apical	
[^{14}C]Ixazomib[a]	30	5.19	12.4	2.4
[^{14}C]Ixazomib[a] + Quinidine	30 + 30	6.93	9.73	1.4
[^{14}C]Ixazomib[a] + Ko143	30 + 0.3	5.90	11.8	2.0
[^{14}C]Ixazomib[a] + GF120918	30 + 10	7.98	8.58	1.1
[^{3}H]Digoxin	3	0.581	10.8	18.6
[^{3}H]Estrone-3-sulfate	0.1	1.83	25.8	14.1
[^{3}H]Atenolol	10	0.617	0.812	1.3
[^{3}H]Propranolol	10	27.6	33.5	1.2

Papp: apparent permeability coefficient. All experiments were performed in triplicate.

a Ixazomib citrate rapidly hydrolyzes to ixazomib in the buffer solution; therefore, all results are expressed in terms of ixazomib.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses

Not available.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution

2.6.5.5.1 Organ distribution after a single oral dose to Long Evans rats

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-1

Species		Long-Evans rats								
Sex (M/F)/Number of Animals/Feeding Condition		M/9/Fasted								
Administration Article		[^{14}C]Ixazomib citrate								
Vehicle/Formulation		1% propylene glycol in [redacted]								
Method of Administration		Oral gavage								
Dose		0.6 mg/kg as ixazomib citrate								
Sampling Time		0.5, 1, 4, 12, 24, 72, 168, 336, 672 hours postdose								
		Concentration (µg equiv. of ixazomib citrate/g tissue)								
Tissue Type	Tissue	0.5 hr	1 hr	4 hr	12 hr	24 hr	72 hr	168 hr	336 hr	672 hr
Vascular/lymphatic	Plasma (by LSC)	0.250	0.182	0.104	0.037	0.027	0.008	0.004	0.002	<LLOQ
	Blood (cardiac)	0.439	0.387	0.315	0.123	0.126	0.086	0.060	0.013	0.009
	Bone marrow	0.470	0.742	0.703	0.423	0.364	0.224	0.081	0.036	0.016
	Lymph node	0.217	0.374	0.516	0.417	0.529	0.526	0.530	0.218	0.144
	Spleen	1.185	1.157	1.182	0.851	0.855	0.631	0.350	0.285	0.157
	Thymus	0.206	0.234	0.280	0.224	0.217	0.253	0.290	0.109	0.069
Excretory/metabolic	Bile (in duct)	11.968	3.541	1.405	0.349	0.301	0.074	0.056	<LLOQ	<LLOQ
	Renal cortex	2.397	1.307	1.164	0.480	0.442	0.247	0.072	0.034	0.017
	Renal medulla	1.577	1.237	0.961	0.429	0.406	0.247	0.089	0.034	0.019
	Liver	3.115	2.084	1.630	0.720	0.542	0.305	0.197	0.109	0.036
	Urinary bladder	0.241	0.359	4.412	0.292	0.601	0.031	0.029	<LLOQ	0.020
	Urinary bladder (contents)	0.906	3.740	12.121	0.966	0.374	0.059	0.017	0.003	<LLOQ
Central nervous system	Brain (cerebellum)	0.019	0.016	0.010	0.004	0.005	<LLOQ	0.007	<LLOQ	<LLOQ
	Brain (cerebrum)	0.013	0.011	0.010	0.004	0.004	0.003	0.007	<LLOQ	<LLOQ
	Brain (medulla)	0.013	0.011	0.010	0.004	0.003	<LLOQ	0.007	<LLOQ	<LLOQ
	Spinal cord	0.015	0.014	0.011	0.006	0.004	<LLOQ	0.006	<LLOQ	<LLOQ

<LLOQ: Below the lower limit of quantitation.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (continued)

2.6.5.5.1 Organ distribution after a single oral dose to Long Evans rats (continued)

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-1

Species		Long-Evans rats								
Sex (M/F)/Number of Animals/Feeding Condition		M/9/Fasted								
Administration Article		[^{14}C]Ixazomib citrate								
Vehicle/Formulation		1% propylene glycol in [redacted]								
Method of Administration		Oral gavage								
Dose		0.6 mg/kg as ixazomib citrate								
Sampling Time		0.5, 1, 4, 12, 24, 72, 168, 336, 672 hours postdose								
		Concentration (µg equiv. of ixazomib citrate/g tissue)								
Tissue Type	Tissue	0.5 hr	1 hr	4 hr	12 hr	24 hr	72 hr	168 hr	336 hr	672 hr
Peripheral nervous system	Dorsal root ganglion	0.126	0.113	0.124	0.071	0.068	0.039	0.028	0.005	<LLOQ
	Sciatic nerve	0.146	0.025	N/I	0.021	0.010	0.009	0.006	0.006	0.005
Endocrine	Adrenal gland	2.019	2.043	2.678	1.659	0.738	0.559	0.262	0.154	0.083
	Pituitary gland	0.478	0.606	0.757	0.411	0.372	0.265	0.221	0.107	0.048
	Thyroid	0.902	0.681	0.728	0.342	0.321	0.168	0.148	0.041	0.017
Secretory	Harderian gland	0.267	0.299	0.354	0.211	0.227	0.156	0.055	0.019	0.009
	Mammary gland region	0.106	0.115	0.110	0.088	0.042	0.055	0.027	0.021	0.009
	Pancreas	0.689	0.678	0.599	0.306	0.221	0.099	0.031	0.016	0.006
	Salivary gland	0.930	0.761	0.650	0.374	0.286	0.163	0.121	0.040	0.024
Fatty	Adipose (brown)	0.359	0.450	0.369	0.157	0.114	0.071	0.035	0.011	0.006
	Adipose (white)	0.094	0.078	0.072	0.026	0.025	0.015	<LLOQ	0.004	<LLOQ
Dermal	Skin (non-pigmented)	0.142	0.147	0.144	0.077	0.070	0.070	0.024	0.014	0.004
	Skin (pigmented)	0.152	0.169	0.156	0.101	0.078	0.078	0.030	0.019	0.008
Reproductive	Epididymis	0.097	0.131	0.148	0.095	0.089	0.087	0.075	0.047	0.055
	Prostate gland	0.151	0.164	0.113	0.135	0.118	0.074	0.062	0.023	0.013
	Seminal vesicles	0.098	0.091	0.109	0.087	0.038	0.012	0.015	0.006	0.004
	Testis	0.036	0.045	0.059	0.040	0.041	0.049	0.032	0.028	0.025

<LLOQ: Below the lower limit of quantitation. N/I: Not identified at image analysis.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (continued)

2.6.5.5.1 Organ distribution after a single oral dose to Long Evans rats (continued)

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-1

Species		Long-Evans rats								
Sex (M/F)/Number of Animals/Feeding Condition		M/9/Fasted								
Administration Article		[^{14}C]Ixazomib citrate								
Vehicle/Formulation		1% propylene glycol in [redacted]								
Method of Administration		Oral gavage								
Dose		0.6 mg/kg as ixazomib citrate								
Sampling Time		0.5, 1, 4, 12, 24, 72, 168, 336, 672 hours postdose								
		Concentration (µg equiv. of ixazomib citrate/g tissue)								
Tissue Type	Tissue	0.5 hr	1 hr	4 hr	12 hr	24 hr	72 hr	168 hr	336 hr	672 hr
Skeletal/muscular	Bone	0.030	0.025	0.024	0.017	0.010	0.006	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
	Heart (myocardium)	0.602	0.504	0.407	0.178	0.125	0.068	0.052	0.027	0.007
	Skeletal muscle	0.155	0.200	0.187	0.113	0.080	0.044	0.013	0.007	0.003
Respiratory	Lung	0.433	0.430	0.381	0.367	0.192	0.153	0.073	0.060	0.022
Alimentary canal	Cecum	0.778	0.994	2.804	1.084	0.982	0.239	0.087	0.052	0.013
	Cecum (contents)	0.043	0.386	31.471	9.366	2.638	0.069	0.018	0.004	<LLOQ
	Esophagus	0.486	0.269	0.220	0.107	0.082	0.046	0.035	0.006	<LLOQ
	Large intestine	0.493	0.557	0.541	1.778	0.506	0.078	0.123	0.024	0.009
	Large intestine (contents)	0.025	0.013	N/I	11.521	5.532	0.233	0.064	0.008	0.003
	Small intestine	4.384	3.351	1.573	1.059	1.180	0.335	0.169	0.043	0.037
	Small intestine (contents)	31.608	57.895[a]	7.383	1.609	1.375	0.072	0.017	0.005	<LLOQ
	Oral mucosa	0.172	0.264	0.220	0.148	0.099	0.069	0.039	0.021	0.007
	Stomach (contents)	53.311[a]	29.035	8.431	2.928	1.536	<LLOQ	0.003	<LLOQ	<LLOQ
	Stomach (gastric mucosa)	1.162	1.049	0.930	0.351	0.297	0.123	0.068	0.019	0.010
Ocular	Eye (lens)	0.003	0.003	0.005	0.003	<LLOQ	0.003	0.003	<LLOQ	<LLOQ
	Eye (uveal tract)	0.152	0.187	0.180	0.088	0.077	0.037	0.025	0.008	0.010

<LLOQ: Below the lower limit of quantitation. N/I: Not identified at image analysis.

a Value is above the ULOQ.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (continued)

2.6.5.5.2 Organ distribution after a single intravenous dose to Sprague-Dawley rats

Test Article: [^{14}C]Ixazomib

Report No.: 4.2.2.3-2

Species		Sprague-Dawley rats					
Sex (M/F)/Number of Animals/Feeding Condition		M/6/Fed					
Administration Article		[^{14}C]Ixazomib					
Vehicle/Formulation		10% HP-β-CD and water/solution					
Method of Administration		Intravenous					
Dose		0.3 mg/kg as ixazomib					
Sampling Time		10 minutes postdose, and 1, 3, 8, 24, and 72 hours postdose					
		Concentration (µg equiv. of ixazomib/g tissue)					
Tissue Type	Tissue	10 min	1 hr	3 hr	8 hr	24 hr	72 hr
Vascular/lymphatic	Blood (cardiac)	0.404	0.300	0.191	0.181	0.123	0.069
	Bone marrow	0.517	0.601	0.630	0.594	0.343	0.133
	Lymph node[a]	0.314	0.533	0.643	0.774	0.720	0.453
	Spleen	0.520	0.980	0.977	0.870	0.676	0.421
	Thymus	0.171	0.207	0.206	0.231	0.307	0.329
Excretory/metabolic	Kidney (renal cortex)	1.266	1.245	0.895	0.571	0.498	0.181
	Kidney (renal medulla)	0.697	1.038	0.705	0.422	0.307	0.150
	Liver	1.095	1.453	0.953	0.842	0.570	0.167
	Urinary bladder	0.159	0.108	0.204	0.367	0.584	0.013
	Urinary bladder (contents)	0.229	4.761	2.185	1.895	0.036	0.041
Central nervous system	Brain (cerebrum)	0.022	0.014	0.007	0.006	<LLOQ	0.006
	Brain (cerebellum)	0.024	0.017	0.007	0.008	<LLOQ	0.006
	Brain (medulla)	0.023	0.015	0.008	0.007	<LLOQ	0.008
	Dorsal root nerve	<LLOQ	0.011	0.013	0.014	0.017	0.029
	Sciatic nerve	0.025	0.037	0.032	0.022	0.012	<LLOQ
	Spinal cord	0.027	0.017	0.009	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

HP-β-CD: Hydroxypropyl beta cyclodextrin. <LLOQ: Below the lower limit of quantitation or could not be visualized on autoradiographs.

a All lymph was sampled from the axillary location, except at 3 hours postdose, when it was sampled from the inguinal location.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (continued)

2.6.5.5.2 Organ distribution after a single intravenous dose to Sprague-Dawley rats (continued)

Test Article: [^{14}C]Ixazomib

Report No.: 4.2.2.3-2

Species		Sprague-Dawley rats					
Sex (M/F)/Number of Animals/Feeding Condition		M/6/Fed					
Administration Article		[^{14}C]Ixazomib					
Vehicle/Formulation		10% HP-β-CD and water/solution					
Method of Administration		Intravenous					
Dose		0.3 mg/kg as ixazomib					
Sampling Time		10 minutes postdose, and 1, 3, 8, 24, and 72 hours postdose					
		Concentration (μg equiv. of ixazomib/g tissue)					
Tissue Type	Tissue	10 min	1 hr	3 hr	8 hr	24 hr	72 hr
Endocrine	Adrenal gland	1.221	2.247	2.424	1.586	0.974	0.315
	Pituitary gland	0.653	0.989	0.623	0.584	0.485	0.257
	Thyroid	0.906	0.804	0.731	0.509	0.356	0.180
Secretory	Harderian gland	0.350	0.473	0.349	0.411	0.273	0.163
	Pancreas	0.629	0.550	0.573	0.442	0.233	0.062
	Salivary gland	0.602	0.855	0.529	0.397	0.326	0.150
Adipose	Adipose (brown)	0.420	0.597	0.334	0.323	0.170	0.060
	Adipose (white)	<LLOQ	0.035	0.029	0.039	0.022	0.009
Dermal	Skin (non-pigmented)	0.169	0.165	0.135	0.123	0.111	0.043
Reproductive	Epididymis	0.173	0.132	0.158	0.141	0.093	0.146
	Prostate gland	0.392	0.399	0.368	0.368	0.172	0.093
	Seminal vesicles	0.047	0.091	0.076	0.114	0.046	0.011
	Testis	0.032	0.044	0.052	0.056	0.045	0.057
Skeletal/muscular	Bone	0.014	0.017	0.006	0.011	0.012	<LLOQ
	Heart	0.536	0.454	0.324	0.220	0.141	0.042
	Skeletal muscle	0.189	0.246	0.200	0.169	0.088	0.023

HP-β-CD: Hydroxypropyl beta cyclodextrin. <LLOQ: Below the lower limit of quantitation or could not be visualized on autoradiographs.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (continued)

2.6.5.5.2 Organ distribution after a single intravenous dose to Sprague-Dawley rats (continued)

Test Article: [^{14}C]Ixazomib

Report No.: 4.2.2.3-2

Species		Sprague-Dawley rats					
Sex (M/F)/Number of Animals/Feeding Condition		M/6/Fed					
Administration Article		[^{14}C]Ixazomib					
Vehicle/Formulation		10% HP-β-CD and water/solution					
Method of Administration		Intravenous					
Dose		0.3 mg/kg as ixazomib					
Sampling Time		10 minutes postdose, and 1, 3, 8, 24, and 72 hours postdose					
		Concentration (µg equiv. of ixazomib/g tissue)					
Tissue Type	Tissue	10 min	1 hr	3 hr	8 hr	24 hr	72 hr
Respiratory	Lung	0.389	0.362	0.301	0.292	0.144	0.098
	Nasal turbinates	0.147	0.190	0.095	0.074	0.033	0.038
Gastrointestinal tract	Cecum	0.550	0.846	0.213	1.070	0.536	0.155
	Cecum (contents)	0.024	0.080	2.525	3.585	0.819	0.056
	Large intestine	0.674	0.402	0.678	0.588	0.457	0.163
	Large intestine (contents)	0.015	<LLOQ	0.179	5.141	0.258	0.105
	Small intestine	0.679	1.065	1.162	0.927	0.471	0.260
	Small intestine (contents)	0.085	0.323	7.285	3.769	0.253	0.052
	Stomach (gastric mucosa)	0.813	0.831	0.714	0.557	0.228	0.068
	Stomach (contents)	<LLOQ	<LLOQ	0.016	0.080	0.079	<LLOQ
Ocular	Eye (lens)	<LLOQ	0.006	0.008	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
	Eye (uveal tract)	0.152	0.139	0.090	0.067	0.038	0.025

HP-β-CD: Hydroxypropyl beta cyclodextrin. <LLOQ: Below the lower limit of quantitation or could not be visualized on autoradiographs.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (continued)

2.6.5.5.3 Distribution into dorsal root ganglion after a single intravenous dose to Sprague-Dawley rats

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-3

Species			Sprague-Dawley rats					
Sex (M/F)/Number of Animals			M/6					
Feeding Condition			NR					
Administration Article			[^{14}C]Ixazomib citrate					
Vehicle/Formulation			0.9% saline/solution					
Method of Administration			Intravenous					
Dose			0.3 mg/kg as ixazomib					
Sampling Time			1, 24, 72, 120, 168, and 312 hours postdose					
			Concentration (µg equiv. of ixazomib/g tissue)					
Tissue Type	Tissue	Method of Analysis	1 hr	24 hr	72 hr	120 hr	168 hr	312 hr
Vascular/lymphatic	Blood (cardiac)	QWBA	0.270	0.089	0.051	0.045	0.038	0.025
		LSC	0.272	0.101	0.063	0.041	0.031	0.019
Central nervous system	Dorsal root ganglion	QWBA	0.244	0.092	0.058	0.034	0.041	0.010
		LSC	0.267	0.121	0.058	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

<LLOQ: Below the lower limit of quantitation. NR: Not reported. QWBA: Quantitative whole-body autoradiography.

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-4

Type of Study	In vitro plasma protein binding						
Test System	CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, and human						
Test Article	[^{14}C]Ixazomib citrate						
Method of Study	Ultrafiltration method. Triplicate determination. Total radioactivity detection.						
	Percentage of Bound (%)						
Concentration(μg/mL as ixazomib)	CD-1 mice	Sprague-Dawley rats	Beagle dogs	Humans	4% HSA	0.05% AGP	4% HSA/0.05% AGP
0.05	86.3	89.8	83.2	94.3	91.3	29.2	91.7
0.5	86.1	89.9	83.3	94.4	91.3	27.4	91.1
5	82.7	86.7	81.9	93.9	92.1	24.6	92.2

HSA: Human serum albumin. AGP: α_1-Acid glycoprotein.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant ro Nursing Animals

Not available.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study

2.6.5.8.1 Blood cell distribution

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-5

Type of Study	In vitro blood cell distribution		
Test System	Male CD-1 mice, Sprague-Dawley rats, beagle dogs, and human		
Test Article	[^{14}C]Ixazomib citrate		
Method of Study	Hematocrit method. Triplicate determination. Total radioactivity detection.		
	Distribution ratio into blood cells (%)		
Species	0.01 μg/mL as ixazomib	0.1 μg/mL as ixazomib	1 μg/mL as ixazomib
Mouse	92.0	91.3	60.5
Rat	90.4	87.2	45.6
Dog	91.6	91.1	53.6
Human	82.4	77.8	42.8

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study (continued)

2.6.5.8.1 Blood cell distribution (continued)

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Type of Study	In vivo			
Species	Sprague-Dawley rats		Beagle dogs	
Sex (M/F)/Number of Animals	M/3		M/4	
Feeding Condition	Fasted		Fasted	
Administration Article	[^{14}C]Ixazomib citrate		[^{14}C]Ixazomib citrate	
Vehicle/Formulation	1% propylene glycol in [redacted]		1% propylene glycol in [redacted]	
Method of Administration	Oral gavage		Oral gavage	
Dose	0.8 mg/kg as ixazomib citrate		0.15 mg/kg as ixazomib	
Time Points (hr)	Concentration (ng equiv. of ixazomib citrate/mL)		Concentration (ng equiv. of ixazomib/mL)	
	Blood	Plasma	Blood	Plasma
0.5	184	75	191	108
1	270	114	-	N/A
2	256	105	157	50
4	180	77	-	N/A
6	197	86	-	N/A
8	150	47	149	53
24	130	34	110	26
48	-	-	82	16
96	-	-	58	10
168	-	-	41	7
Report No.	4.2.2.3-6		4.2.2.3-7	

-: No data. N/A: Not applicable.

2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.3-6

Species			Sprague-Dawley rats										
Sex (M/F)/Number of Animals			Plsma: M/24, Urine, Bile, and Feces: M/3										
Feeding Condition			Fasted										
Administration Article			[^{14}C]Ixazomib citrate										
Vehicle/Formulation			1% propylene glycol in [redacted]										
Method of Administration/Dose			Oral gavage/0.8 mg/kg as ixazomib citrate										
Method of Detection			LSC, LC/UV/MS, LC/MS/MS										
Sample	Time	% of the Dose in Sample	% of the Dose (Lower Column: % of Total)										
			Ixazomib	M1	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M20	Others[a]
Plasma[b]	0-24 hr	N/A	47.6	2.2	6.3	1.9	24.2	-	4.5	1.9	11.4	-	-
Urine	0-6 hr	6.32	< 0.1	0.5	1.2	-	0.3	-	1.7	2.5	-	ND	ND
			(< 1.0)	(8.5)	(19.6)	(-)	(5.1)	(-)	(27.4)	(39.4)	(-)	(ND)	(ND)
	6-24 hr	7.81	0.4	0.7	1.9	-	ND	-	1.7	0.7	-	1.9	0.5
			(4.9)	(8.5)	(24.7)	(-)	(ND)	(-)	(21.5)	(9.4)	(-)	(24.8)	(6.2)
	24-48 hr	4.11	0.3	0.3	0.7	-	0.4	-	0.8	0.3	-	1.0	0.3
			(7.4)	(6.1)	(18.1)	(-)	(8.9)	(-)	(19.3)	(7.4)	(-)	(24.8)	(8.0)
Bile	0-6 hr	12.76	ND	-	2.1	-	-	1.7	-	-	-	-	9.0
			(ND)	(-)	(16.2)	(-)	(-)	(13.3)	(-)	(-)	(-)	(-)	(70.5)
	6-24 hr	4.51	ND	-	0.9	-	-	0.6	-	-	-	-	2.9
			(ND)	(-)	(21.0)	(-)	(-)	(13.5)	(-)	(-)	(-)	(-)	(65.5)
	24-48 hr	3.19	ND	-	0.6	-	-	0.4	-	-	-	-	2.3
			(ND)	(-)	(17.4)	(-)	(-)	(11.3)	(-)	(-)	(-)	(-)	(71.7)
Feces	0-24 hr	24.10	9.2	-	-	-	-	-	2.2	-	-	9.9	2.7
			(38.2)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(9.3)	(-)	(-)	(41.1)	(11.4)
	24-48 hr	24.66	17.6	-	-	-	-	-	2.4	-	-	2.8	1.9
			(71.3)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(9.8)	(-)	(-)	(11.2)	(7.6)

N/A: Not applicable. -: No data. ND: Not detected.

a Included all unknown peaks.

b Hamilton pooled plasma. Plasma data was only % of total.

2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝（続き）

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (continued)

Test Article: [^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.4-4, 4.2.2.4-5

Species			Beagle Dogs	
Sex (M/F)/Number of Animals			M/4	
Feeding Condition			Fasted	
Administration Article			[^{14}C]Ixazomib citrate	
Vehicle/Formulation			1% propylene glycol in [redacted]	
Method of Administration			Oral gavage	
Dose (mg/kg)			0.15 mg/kg as ixazomib	
Method of Detection			LC/LSC	
Sample	Time	% of the Dose in Sample	% of the Dose (Lower Column: % of Total)	
			Ixazomib	Others
Plasma[a]	0-24 hr	N/A	58.2	41.8
Urine	0-120 hr	32.0	1.0	31.0
			(3.1)	(96.9)
Feces	0-120 hr	32.6	7.8	24.8
			(23.9)	(76.1)

N/A: Not applicable.

a Plasma data was only % of total.

2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝（続き）

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (continued)

Test article：Ixazomib citrate

Report No.: 4.2.2.4-3

Species:	Human
Method of administration:	Oral
Dose:	2-mg/m^2 as ixazomib[a]
Sample:	Plasma[b]

Subject Number	Day	Concentration (ng/mL) of M8	Percent of ixazomib (%)
[redacted]	1	2.90	10.0
	11	5.55	11.6
[redacted]	1	1.05	6.6
	11	7.27	8.4
[redacted]	1	ND	N/A
	11	5.51	9.5

ND: not detected. N/A: not applicable.

a Administered on Days 1, 4, 8 and 11 during a 21-day treatment cycle (Study No. C16003).

b Pooled using Hamilton method from 0 to 8 hours.

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Test Article：[^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.：4.2.2.4-1

Study system: Male CD-1 mouse, male Sprague-Dawley rat, male beagle dog, cynomolgus monkey, and male and female human liver microsomes					
Method: Liver microsomes (in 0.1 mol/L potassium phosphate buffer, pH 7.4) were incubated with [^{14}C]ixazomib citrate (50 µmol/L) for 20 minutes at 37°C, with an NADPH-generating system. Supernatants were analyzed by HPLC for metabolites.					
Time:	20 minutes				
Concentration:	50 µmol/L [^{14}C]ixazomib citrate				
Species:	Mice	Rats	Dogs	Monkeys	Humans
Metabolite	Relative Formation Metabolites				
M1	Major	Major	Major	Major	Major
M2	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M3	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M12	Minor	Minor	Trace	Minor	Minor
M20	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace
UK-1	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
ML00790286	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace

HPLC = high-performance liquid chromatography; NADPH = beta-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate reduced form.

Additional information: No metabolite unique to humans was identified in vitro. M1 formation in female rat microsomes was also major. Major metabolites had a relative formation ratio of > 20%; trace metabolites had a relative formation ratio of <1.5%. Any metabolites with a relative formation ratio of 1.5-20% were considered minor.

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝（続き）

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (continued)

Test Article：Ixazomib

Report No.：4.2.2.4-2

Study system: Male CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and male and female human liver microsomes					
Method: Liver microsomes (1 mg/mL in 0.1 mol/L potassium phosphate buffer, pH 7.4) were incubated with ixazomib (50 µmol/L) for 1 hour at 37°C, with the addition of 3 mmol/L $MgCl_2$ and 2 mmol/L NADPH. Supernatants were analyzed by LC/MS/MS for metabolites.					
Time:	1 hour				
Concentration:	50 µmol/L ixazomib				
Species:	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
Metabolite	Relative Formation of Metabolites				
M1	Major	Major	Major	Major	Major
M2	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M3	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M4	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M5	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M6	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor
M7	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace

LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = beta-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate reduced tetrasodium salt hydrate.

Additional information: Designation of metabolites as major, minor, or trace was determined on the basis of a comparison of the ultraviolet (UV) peak areas. Seven major metabolites of ixazomib were identified. No metabolite unique to humans was identified in vitro.

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝（続き）

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (continued)

Test Article：Ixazomib

Report No.：4.2.2.4-6

Study system: CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human liver microsomes

Method: Liver microsomes (0.5 mg/mL in 0.1 mol/L potassium phosphate buffer, pH 7.4) were incubated with ixazomib (2 µmol/L) at 37°C. Reactions were initiated with the addition of 2 mmol/L NADPH, and the reactions were stopped at specified intervals up to 30 minutes with the addition of ACN and an IS (500 nmol/L bortezomib). 7-ethoxycoumarin was used as a positive control. The samples were refrigerated at 4°C for 30 minutes and centrifuged, and the resulting supernatants were analyzed by LC/MS/MS for concentrations of ixazomib.

Time: 0 to 30 minutes

Concentration: 2 µmol/L ixazomib

Species/Strain	CL_{int}[a] (L/hr/kg)	CL_h[b] (L/hr/kg)	Q[c] (L/hr/kg)	E_h[d]
CD-1 mouse	13.7	3.87	5.4	0.717
Sprague-Dawley rat	5.52	2.07	3.3	0.626
Beagle dog	0.802	0.564	1.9	0.297
Cynomolgus monkey	2.98	1.39	2.6	0.534
Human	0.917	0.520	1.2	0.433

ACN = acetonitrile; CL_h = hepatic clearance; CL_{int} = intrinsic clearance; Eh = hepatic extraction ratio; IS = internal standard; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = beta-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate reduced tetrasodium salt hydrate; Q = liver blood flow rate.

a Intrinsic clearance was calculated using the following equation: CL_{int} = [0.693/half-life ($t_{1/2}$) in vitro] × (mL incubation volume/mg of microsomes) × (45 mg microsomes/g of liver) × (X g of liver/kg of body weight), where the scaling factor X (g liver/kg body weight) for each species was 20, 25, 30, 45, and 87.5 g/kg for humans, dogs, monkeys, rats, and mice, respectively (obtained from Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10[7]:1093-5 and Lin JH, Chiba M, Balani SK, Chen I-W, Kwei GY-s, Vastag KJ, et al. Drug Metab Dispos.1996;24(10):1111-20).

b Hepatic clearance was calculated using the following equation: $CL_h = Q \times CL_{int}/(Q + CL_{int})$.

c The liver blood flow rate was obtained from Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

d The hepatic extraction ratio was calculated using the following equation: $Eh = CL_h/Q$.

Additional information: Ixazomib showed low clearance in dogs; medium clearance in rats, monkeys, and humans; and high clearance in mice.

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝（続き）

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (continued)

Test Article：[^{14}C]Ixazomib citrate

Report No.：4.2.2.4-7

Study system: Human CYP-expressing [redacted] 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4							
Method: CYP [redacted] (in 0.1 mol/L potassium phosphate buffer, pH 7.4) were incubated with [^{14}C]ixazomib citrate (50 µmol/L) for 20 minutes at 37°C, with an NADPH-generating system. Supernatants were analyzed by HPLC for CYP isozyme mapping.							
Time:	20 minutes						
Concentration:	50 µmol/L [^{14}C]ixazomib citrate						
CYP isozyme:	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Metabolite	Relative Formation of Metabolites						
M1	+	+	+	+	+	+	+
M2	+	+	+	+	+	+	+
M3	+	+	+	+	+	+	+
M12	+	+	+	+	+	+	+
M20	+	+	+	–	+	+	+
UK-1	+	+	+	+	+	+	+
ML00790286	–	–	+	–	+	+	–

– = below the lower limit of quantification; + = observed; CYP = cytochrome P450; HPLC = high performance liquid chromatography; NADPH = beta-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate reduced form.

Note: M1, M2, and M3, M12, and UK-1 were also detected in the controls [redacted]

Additional information: ML00751996 (M1) was the main metabolite formed by all of CYP-expressing microsomes and the other metabolites were also formed in minor extent, except ML00790286, which was only formed by CYP2C8, CYP2C19, and CYP2D6.

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝（続き）

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (continued)

Test Article：Ixazomib

Report No.：4.2.2.4-2

Study system: Human cDNA-expressed CYP[redacted]1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4					
Method: CYP[redacted](~ 100 pmol/mL in 0.1 mol/L potassium phosphate buffer, pH 7.4) were incubated with ixazomib (50 µmol/L) for 1 hour at 37°C, with the addition of 3 mmol/L $MgCl_2$ and 2 mmol/L NADPH. Supernatants were analyzed by LC/MS/MS for CYP isozyme mapping.					
Time:	1 hour				
Concentration:	50 µmol/L ixazomib				
CYP isozyme:	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Metabolite	Relative Formation of Metabolites				
M1	+	+	+	+	+
M2	+	+	+	+	+
M3	+	+	+	+	+
M4	–	+	+	+	+
M5	–	+	+	+	+
M6	–	+	+	+	+
M7	–	+	+	+	+

– = not detected; + = observed; cDNA = complementary deoxyribonucleic acid; CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = beta-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate reduced tetrasodium salt hydrate.

Note: M1, M2, and M3 were also detected in[redacted]control incubations.

Additional information: Similar to the transformations observed in vitro with hepatic microsomal metabolism, CYP isozymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4, as well as[redacted] extensively metabolized ixazomib to M1 and, to a lesser extent, M2 and M3. The other oxidative metabolites, M4, M5, M6, and M7, were also detected with all CYP isozymes tested except CYP1A2.