目次

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 製剤開発の概要 4
2.7.1.1.3 生体試料分析法 8
2.7.1.1.4 薬物動態パラメータ及び統計手法 17
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.1.2.1 イキサゾミブの生物薬剤学に関連する非臨床試験 18
2.7.1.2.2 イキサゾミブの生物薬剤学に関連する臨床試験 23
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.1.3.1 イキサゾミブの溶解性、膜透過性及び溶出特性 27
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ 27
2.7.1.3.3 食事の影響 28
2.7.1.3.4 第 3 相試験用製造スケールと実生産スケールの製剤間の生物学的同等性 28
2.7.1.3.5 要約及び結論 28
2.7.1.4 参考文献 29

表

表 2.7.1.1-1　本承認申請資料中の各臨床試験で使用した製剤 6
表 2.7.1.1-2　製剤 A：イキサゾミブカプセル 0.2、0.5 及び 2 mg 7
表 2.7.1.1-3　製剤 B：イキサゾミブカプセル 0.2、0.5 及び 2 mg 7
表 2.7.1.1-4　製剤 B：イキサゾミブカプセル 2.3、3 及び 4 mg（第 3 相ピボタル試験で使用） 7
表 2.7.1.1-5　本承認申請資料中のイキサゾミブの臨床試験で実施された薬物濃度測定の概要 9
表 2.7.1.1-6　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（非凍結乾燥法） 10
表 2.7.1.1-7　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（凍結乾燥法） 11
表 2.7.1.1-8　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（ゲル化法） 11
表 2.7.1.1-9　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（[redacted]） 12
表 2.7.1.1-10　ヒト全血中イキサゾミブ定量法の真度及び精度 13
表 2.7.1.1-11　ヒト尿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度 13
表 2.7.1.1-12　ヒト血漿中イキサゾミブ及びイキサゾミブのエナンチオマー定量法の 真度及び精度（光学異性体分析法） 15
表 2.7.1.1-13　血漿／緩衝液試料中イキサゾミブ定量法の真度及び精度 16
表 2.7.1.2-1　各種 pH の非緩衝液中でのイキサゾミブの溶解度 19

表 2.7.1.2-2　各種 pH の非緩衝液中での MLN9708 の溶解度 19
表 2.7.1.2-3　各種 pH の[redacted]中での MLN9708 の溶解度 19
表 2.7.1.2-4　pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]での MLN9708 の溶出率（%）の推移..... 21
表 2.7.1.2-5　製剤 A 又は製剤 B を投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009 試験：第 2 群） 24
表 2.7.1.2-6　空腹時又は食後投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009 試験：第 3 群） 26

図

図 2.7.1.1-1　イキサゾミブクエン酸エステル（MLN9708）の化学構造式 5
図 2.7.1.1-2　イキサゾミブの化学構造式.....5
図 2.7.1.2-1　MLN9708 からイキサゾミブへの変換..... 18
図 2.7.1.2-2　pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]でのイキサゾミブカプセル（4 mg）の溶出プロファイル..... 21
図 2.7.1.2-3　[redacted]でのイキサゾミブカプセル（2.3 及び 4 mg）の溶出プロファイル..... 22
図 2.7.1.2-4　製剤 A 又は製剤 B を投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間 プロファイル（C16009 試験：第 2 群） 24
図 2.7.1.2-5　空腹時又は食後に製剤 B を投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009 試験：第 3 群） 25
図 2.7.1.2-6　^{14}C 標識イキサゾミブ 4.1 mg の経口液剤投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16016 試験） 26

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）
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC(0-216)	area under the plasma/blood concentration versus time curve from time zero to 216 hours postdose	投与後 216 時間までの血漿／全血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学的製剤分類システム
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum observed plasma/blood concentration	最高血漿／全血中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HPLC	high-pressure liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
K_2EDTA	potassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸カリウム
logP	partition coefficient	分配係数
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
LenDex	lenalidomide and dexamethasone	レナリドミドとデキサメタゾン
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
MTBE	methyl tertiary-butyl ether	メチル-t-ブチルエーテル
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	p-glycoprotein	P 糖蛋白質
pKa	acid dissociation constant	酸解離定数
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RSD	relative standard deviation	相対標準偏差
Tmax	time to reach Cmax	最高血漿／全血中濃度到達時間
USP	US pharmacopeia	米国薬局方

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

イキサゾミブ（MLN2238）は、生物学的活性を有する修飾ペプチドのボロン酸化合物である。本剤（MLN9708）は、イキサゾミブのクエン酸エステルである。2.7.1 では、原薬について特に言及する場合にのみ MLN9708 を使用し、それ以外では一貫してイキサゾミブという呼称を使用した。また、用量及び濃度は全てイキサゾミブとして表記した。

2.7.1.1.1 緒言

イキサゾミブカプセルは、即放性の経口カプセル剤である。C16010 試験を含むピボタル臨床試験では 3 つの含量（2.3、3 及び 4 mg）を使用しており、市販用製剤でもこれらを採用予定である。本製剤は、MLN9708、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及びタルクの[redacted]を[redacted]した硬[redacted]カプセル剤である（2.7.1.1.2.2）。製剤製造工程は、[redacted]を用いた[redacted]と、それに続く[redacted]で構成される。[redacted]及び[redacted]におけるカプセル剤の[redacted]に対して、カプセル剤の製造工程による影響は[redacted]（3.2.P.2）。製造した製剤ロットのロット使用及びロット分析に関するデータは 3.2.P.5.4 に示した。

2.7.1.1.2 製剤開発の概要

イキサゾミブの製剤化に関する背景情報を以下に説明する。製剤開発に関する詳細情報は 3.2.P.2.2 に示した。

2.7.1.1.2.1 イキサゾミブ

イキサゾミブは、化学名を 2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸とするクエン酸エステル（MLN9708）として提供される。イキサゾミブは 1 つのキラル中心を有する R 立体異性体である。MLN9708 は水溶性の白色～ほとんど白色の粉末であり、化学式は $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$、分子量は 517.12 g/mol である。イキサゾミブの化学式は $C_{14}H_{19}BCl_2N_2O_4$、分子量は 361.03 g/mol である。MLN9708 及びイキサゾミブの化学構造式をそれぞれ図 2.7.1.1-1 及び図 2.7.1.1-2 に示した。

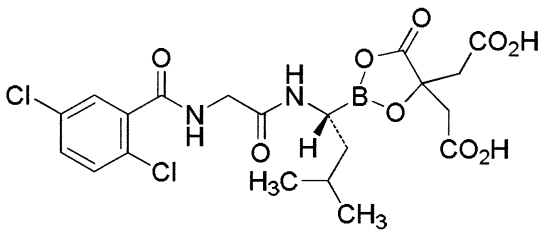


図 2.7.1.1-1　イキサゾミブクエン酸エステル（MLN9708）の化学構造式

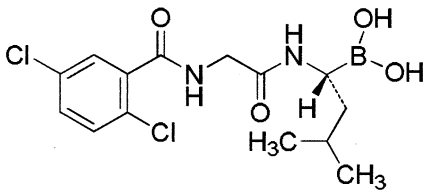


図 2.7.1.1-2　イキサゾミブの化学構造式

2.7.1.1.2.2 製剤及び製造

本剤は、静注又は経口製剤として投与している。本剤の開発過程では、2 種類の即放性経口カプセル剤（製剤 A 及び製剤 B）を使用した。最初の経口投与試験 2 試験（C16003 試験及び C16004 試験）と相対的バイオアベイラビリティ試験（C16009 試験、第 2 群）では製剤 A を使用したが、その他の臨床試験では全て製剤 B を使用した（ただし、マスバランス試験である C16016 試験の薬物動態を評価したサイクルでは ^{14}C 標識イキサゾミブの経口液剤を使用した）。なお、製剤 B が申請する市販用製剤である。各臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。本申請に用いた各臨床試験の概要は 2.7.6 に示した。

表 2.7.1.1-1　本承認申請資料中の各臨床試験で使用した製剤

試験番号	相	製剤	臨床薬理評価
静脈内投与			
C16001	1	静脈内 – 溶液	薬物動態及び薬力学的作用の検討
C16002	1	静脈内 – 溶液及び[redacted]注射剤	薬物動態及び薬力学的作用の検討
経口投与、単剤			
C16003、C16004	1	経口カプセル剤 – 製剤 A	薬物動態の検討
C16007	1	経口カプセル剤 – 製剤 B	薬物動態の検討
経口投与、LenDex との併用			
C16005、C16008	1/2	経口カプセル剤 – 製剤 B	薬物動態の検討
C16013	1	経口カプセル剤 – 製剤 B	アジア人患者における薬物動態の検討
C16010	3	経口カプセル剤 – 製剤 B	母集団薬物動態及び曝露応答解析
薬物相互作用、食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ			
C16009	1	経口カプセル剤 – 製剤 A（第 2 群 [a]） 製剤 B（第 1～5 群）	2 種のカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ、薬物相互作用（CYP3A の強力な阻害剤及び誘導剤）、食事の影響
マスバランス、ADME			
C16016	1	経口液剤 –（^{14}C 標識イキサゾミブ）[a] 経口カプセル剤 – 製剤 B	放射性標識体マスバランス／ADME 試験
特殊な集団			
C16015	1	経口カプセル剤 – 製剤 B	血液透析を要する末期腎不全患者を含む重度腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響
C16018	1	経口カプセル剤 – 製剤 B	中等度及び重度肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響
国内臨床試験			
TB-MC010034	1	経口カプセル剤 – 製剤 B	日本人患者における薬物動態の検討

a：薬物動態評価サイクルのみ
ADME：吸収、分布、代謝、排泄

（1）イキサゾミブ注射剤

本剤の最初の第 1 相試験 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）は、注射剤を使用して実施した。C16001 試験では、[redacted]に MLN9708 を溶解した[redacted]注射剤を使用した。C16002 試験では、当初は同じ注射剤を使用していたが、治験実施計画書を改訂して[redacted]製剤（MLN9708[redacted]注射剤）を使用できるようにした。当初の注射剤は[redacted]℃での保存が必要であったが、[redacted]製剤は[redacted]℃での保存が可能であった。[redacted]製剤でも[redacted]による MLN9708 溶液であった。いずれの製剤も[redacted]に製造し、[redacted]として提供した。[redacted]製剤は、[redacted]に溶解して使用した。

（2）イキサゾミブ経口カプセル剤

本剤の開発過程では 2 種類のカプセル剤を使用した。

1）製剤 A

製剤 A は、MLN9708 と[redacted]で構成される。3 含量のカプセル剤（含量 0.2、0.5 及び 2 mg）を開発し、[redacted]で含量を識別できる。有効成分含量は、生物学的活性体のボロン酸型（イキサゾミブ）として表示する。いずれのカプセル剤も、[redacted]ボトル、又は[redacted]ブリスター（[redacted]）で包装される。0.2、0.5 及び 2 mg カプセルの組成を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2　製剤 A：イキサゾミブカプセル 0.2、0.5 及び 2 mg

成分	1 カプセル中の含量（mg）		
	0.2 mg	0.5 mg	2 mg
イキサゾミブ／MLN9708	0.2／0.29	0.5／0.72	2.0／2.89
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
硬[redacted]カプセル [a]			

出典：3.2.P.2.2 Table 1.d（一部改変）
a：含量ごとに[redacted]が異なるようにした。
MLN9708：イキサゾミブクエン酸エステル

2）製剤 B

製剤 B は、MLN9708 の他、[redacted]の添加剤として[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含有する[redacted]カプセル剤である。6 含量のカプセル剤（含量 0.2、0.5、2、2.3、3 及び 4 mg）を開発して臨床試験で使用しており、[redacted]で含量を識別できる。第 3 相ピボタル試験（C16010 試験）では含量 2.3、3 及び 4 mg を使用しており、市販用製剤ではこれらを使用予定である。有効成分含量は、生物学的活性体のボロン酸型（イキサゾミブ）として表示する。イキサゾミブカプセルは[redacted]ブリスターに個別包装される。治験用製剤は[redacted]℃で保存した。市販用製剤の保存条件は 3.2.P.8.1 に示した。各含量のカプセル剤の組成を表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-3　製剤 B：イキサゾミブカプセル 0.2、0.5 及び 2 mg

成分	1 カプセル中の含量（mg）		
	0.2 mg	0.5 mg	2 mg
イキサゾミブ／MLN9708	0.2／0.29	0.5／0.72	2.0／2.86
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
硬[redacted]カプセル [a]			

出典：3.2.P.2.2 Table 1.k（一部改変）
a：含量ごとに[redacted]が異なるようにした。
MLN9708：イキサゾミブクエン酸エステル

表 2.7.1.1-4　製剤 B：イキサゾミブカプセル 2.3、3 及び 4 mg（第 3 相ピボタル試験で使用）

成分	1 カプセル中の含量（mg）		
	2.3 mg	3 mg	4 mg
イキサゾミブ／MLN9708	2.3／3.29	3.0／4.30	4.0／5.73
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク			
ステアリン酸マグネシウム			
全質量（mg）			
硬[redacted]カプセル [a]	サイズ 4 号	サイズ 4 号	サイズ 3 号

出典：3.2.P.2.2 Table 1.o（一部改変）
a：含量ごとにカプセルの色が異なるようにした。
MLN9708：イキサゾミブクエン酸エステル

2.7.1.1.3 生体試料分析法

本剤の臨床開発プログラムでは、全ての薬物動態評価用検体（全血、血漿及び尿）のイキサゾミブ濃度を同一の測定施設（[redacted]USA）で測定した。マスバランス試験（C16016 試験）で採取した検体の総放射能／^{14}C 標識イキサゾミブの測定は、[redacted]社（[redacted]USA）で加速器質量分析（AMS）法により行った。また、光学異性体分析は[redacted]社（[redacted]USA）で実施した。本剤の臨床試験で実施した測定の概要を表 2.7.1.1-5 に示した。

表 2.7.1.1-5　本承認申請資料中のイキサゾミブの臨床試験で実施された薬物濃度測定の概要

臨床試験	マトリックス	分析対象物	血漿中イキサゾミブの測定方法	添付資料番号
C16001	血漿	イキサゾミブ	非凍結乾燥法、凍結乾燥法	5.3.1.4-1
C16002	血漿／尿	イキサゾミブ	非凍結乾燥法、凍結乾燥法、ゲル化法	5.3.1.4-2
C16003	血漿	イキサゾミブ	凍結乾燥法、ゲル化法	5.3.1.4-3
C16004	血漿	イキサゾミブ	凍結乾燥法、ゲル化法	5.3.1.4-4
C16005	血漿	イキサゾミブ	凍結乾燥法、ゲル化法	5.3.1.4-5
C16007	血漿／全血	イキサゾミブ	凍結乾燥法、ゲル化法	5.3.1.4-6
C16008	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-7
C16009	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-8
C16010	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-10
C16013	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-9
C16015	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-11
C16016	血漿／尿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-14
	血漿／尿／全血／糞	^{14}C 標識イキサゾミブ／総放射能	該当なし	5.3.1.4-13
	血漿	イキサゾミブ／イキサゾミブのエナンチオマー	光学異性体分析法	5.3.1.4-12
C16018	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-15
TB-MC010034	血漿	イキサゾミブ	ゲル化法、尿素法[a]	5.3.1.4-20

a：尿素法は強ゲル化試料にのみ用いた。

2.7.1.1.3.1 イキサゾミブの分析

（1）血漿

：添付資料番号 5.3.1.4-16

ヒト血漿中のイキサゾミブ濃度を測定するため、事前に規定した各時点で血液試料を採取した。血液試料は、抗凝固薬のエチレンジアミン四酢酸カリウム（K_2EDTA）を含む採血管に採取し、採取後 30 分以内に遠心した。

イキサゾミブは血漿中では不安定であることから、血漿試料を扱う際に[redacted]で処理する必要がある。血漿試料の分析に用いた方法は 4 つあり、非凍結乾燥法、凍結乾燥法、ゲル化法及び尿素法の順に開発した。各分析法について Incurred sample reanalysis を実施したところ、その結果は許容基準を満たした。これらの分析法に関する詳細を以下に示した。

1）非凍結乾燥法

遠心後に分取した血漿[redacted]mL に対し、[redacted]g を[redacted]mL に溶解して調製した[redacted]μL を添加し、得られた試料を分析時まで-70°C で保存した。ヒト血漿中のイキサゾミブ濃度の測定には、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いた。解凍後、分取した血漿[redacted]μL を[redacted]で酸性化し、[redacted]による液-液抽出法を用いて抽出した。回収した[redacted]層を蒸発乾固し、得られた試料を[redacted]を加えた[redacted]に溶解した。抽出の前に内部標準物質[redacted]の $^{13}C_9$ 標識イキサゾミブ溶液[redacted]μL）を添加した。LC/MS/MS 装置として、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及びオートサンプラー（島津製作所）を接続した質量分析計 API-4000 又は API-5000（Sciex 社）を使用した。[redacted]カラム（[redacted]×[redacted]mm,[redacted]μm）を用い、流速を[redacted]mL/min とした逆相クロマトグラフィーにより、保持時間[redacted]分に溶出する測定対象物質を分離分析した。使用した移動相は[redacted]で、どちらにも[redacted]を添加した。[redacted]スプレーモードでイキサゾミブ及び内部標準物質をイオン化し、それぞれ mass transition pair を *m/z*[redacted]及び[redacted]とする多重反応モニタリング（MRM）により検出した。イキサゾミブの標準物質を用いて検量線を作成し、同位体標識された内部標準物質と比較して得られた分析対象物のピーク面積比を用いてイキサゾミブ濃度を定量した。イキサゾミブ濃度が 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性が確認された。

本法は、バリデーションを実施した後に、C16001 試験及び C16002 試験で採取した血漿試料の分析に使用した。真度及び精度の値を表 2.7.1.1-6 に示した。

表 2.7.1.1-6　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（非凍結乾燥法）

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-5.2～12.0	0.8～8.6
分析単位間 [b]	-0.4～2.5	3.0～7.8

出典：5.3.1.4-16（TNJR08-260 Table 5）

a：各 4 回の分析で、5 つの各濃度での 5 又は 6 回の定量値より得られた範囲。

b：4 回の分析を通して、5 つの各濃度での合計 23 又は 24 回の定量値より得られた範囲。

CV：変動係数

2）凍結乾燥法

臨床試験を実施する医療施設での血漿試料の採取手順を簡略化し、ピペット操作時及び[redacted]容液の添加時に生じる可能性のある誤差を最小限に抑えるため、非凍結乾燥法を変更し、遠心後の血漿[redacted]mL を凍結乾燥した[redacted]mg を含む凍結用バイアルに移し、-70°C で保存する手順にした。解凍後、分取した血漿[redacted]μL から抽出し、非凍結乾燥法と同じくバリデートされた LC/MS/MS 法を用いてイキサゾミブ濃度を測定した。イキサゾミブ濃度が 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性が確認された。

本法は、バリデーション及び非凍結乾燥法とのクロスバリデーションを実施した後に、C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験及び C16007 試験で使用した。真度及び精度の値を表 2.7.1.1-7 に示した。

表 2.7.1.1-7　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（凍結乾燥法）

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-9.8～-3.5	2.2～8.8

出典：5.3.1.4-16（TNJR08-260 Addendum 1 Table 7）
a：1 回の分析（Run 15）で、5 つの各濃度での 6 回の定量値より得られた範囲。
CV：変動係数

3）ゲル化法

血漿試料中での安定化のために凍結乾燥した[redacted]を添加したとき、前処理のための解凍時に一部の血漿試料が半固体ないし固体状（ゲル化）になることが認められた。そこで、凍結乾燥法における抽出手順を変更し、ゲル化した試料を[redacted]（± 5）°C で[redacted]分間加熱することにより、均質な液体状態に戻してから抽出を行う手順にした。試料の加熱以外の試料の抽出及び分析手順は、凍結乾燥法と同様の方法を使用した。イキサゾミブ濃度が 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性が確認された。

本法は、バリデーション及び凍結乾燥法とのクロスバリデーションを実施した後に、C16002 試験、C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験、C16007 試験及び C16008 試験で得られた全ての試料（ゲル化及び非ゲル化）の分析に使用した。また、それ以降の実施中及び新規の全試験においてゲル化法を既定の方法として使用した。真度及び精度の値を表 2.7.1.1-8 に示した。

表 2.7.1.1-8　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（ゲル化法）

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-2.0～-1.3	4.9～6.9

出典：5.3.1.4-16（TNJR08-260 Addendum 2 Table 4）
凍結乾燥[redacted]入り凍結バイアル中のヒト血漿を約[redacted]°C でインキュベートしてから測定した。
a：1 回の分析（Run 28）で、2 つの各濃度での 6 回の定量値より得られた範囲。
CV：変動係数

4）尿素法

ゲル化法で導入した加熱手順によっても、ゲル化した血漿試料が均質な液体状態に戻らず、半固体ないし固体状のままである事例が幾つか認められた。このように強固にゲル化した試料については、可能であれば、別途分取した血漿試料に[redacted]の[redacted]を添加してから[redacted]（± 5）°C で[redacted]分間加熱する手順に変更した。別途分取した血漿試料がない場合には、ゲル化した試料を再凍結してから再度解凍し、尿素を添加して再度加熱する手順を適用した。抽出及び分析手順は凍結乾燥法と同様の方法を使用した。イキサゾミブ濃度が 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性が確認された。

本法は、バリデーション及びゲル化法とのクロスバリデーションを実施した後に、C16008 試験以降、現在実施中も含めた全臨床試験で認められる強固にゲル化した試料に使用している。真度及び精度の値を表 2.7.1.1-9 に示した。

表 2.7.1.1-9　ヒト血漿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度（[redacted]）

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-3.5～12.4	1.8～8.5
分析単位間 [b]	-2.3～9.8	4.0～7.7

出典：5.3.1.4-16（TNJR08-260 Addendum 4 Table 19）
[redacted]を添加する定量法のクロスバリデーションで得られた値を示した。
a：各 3 回の分析で、5 つの各濃度での 6 回の定量値より得られた範囲。
b：3 回の分析を通して、5 つの各濃度での合計 18 回の定量値より得られた範囲。
CV：変動係数

（2）全血

：添付資料番号 5.3.1.4-18

C16007 試験では、ヒト全血中のイキサゾミブ濃度を測定するため、事前に規定した各時点で血液試料を採取した。血液試料は抗凝固薬の K_2EDTA を含む採血管に採取し、分析時まで -70°C で保存した。イキサゾミブは全血中では安定であるため、血漿中濃度測定時に実施した[redacted]の添加は不要であった。ヒト全血中のイキサゾミブ濃度の測定には、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いた。解凍後、分取した全血[redacted]μL を[redacted]で酸性化し、凍結手順を利用した[redacted]による液-液抽出法を用いて抽出した。回収した[redacted]層を蒸発乾固し、得られた試料を[redacted]を加えた[redacted]に溶解した。抽出の前に内部標準物質（[redacted]の $^{13}C_9$ 標識イキサゾミブ溶液[redacted]μL）を添加した。LC/MS/MS 装置として、HPLC 及びオートサンプラー（島津製作所）を接続した質量分析計 API-5000（Sciex 社）を使用した。[redacted]カラム（[redacted]×[redacted]mm,[redacted]μm）を用い、流速を[redacted]mL/min とした逆相クロマトグラフィーにより、保持時間[redacted]分に溶出する測定対象物質を分離分析した。移動相として、[redacted]を加えた[redacted]と[redacted]を加えた[redacted]を用いた。[redacted]スプレーモードでイキサゾミブ及び内部標準物質（$^{13}C_9$ 標識イキサゾミブ）をイオン化し、それぞれ mass transition pair を *m/z* [redacted]及び[redacted]とする MRM により検出した。イキサゾミブの標準物質を用いて検量線を作成し、同位体標識された内部標準物質と比較して得られた分析対象物のピーク面積比を用いてイキサゾミブ濃度を定量した。イキサゾミブ

濃度が 0.500～250 ng/mL の範囲で直線性が確認された。Incurred sample reanalysis を実施したところ、その結果は許容基準を満たした。

本法はバリデーションを実施し、その真度及び精度は十分であると判断した（表 2.7.1.1-10）。

表 2.7.1.1-10　ヒト全血中イキサゾミブ定量法の真度及び精度

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-6.0～1.0	1.0～8.8
分析単位間 [b]	-4.5～0.0	2.1～6.4

出典：5.3.1.4-18（TNJR10-143 Table 3）
a：各 3 回の分析で、5 つの各濃度での 6 回の定量値より得られた範囲。
b：3 回の分析を通して、5 つの各濃度での合計 15 回の定量値より得られた範囲。
CV：変動係数

（3）尿

：添付資料番号 5.3.1.4-17

C16002 試験及び C16016 試験では、ヒト尿中のイキサゾミブ濃度を測定するため、事前に規定した期間で尿試料を採取した。[redacted]を[redacted]mL に溶解して調製した[redacted]を尿試料に添加した（[redacted]）。各尿採取期間中に 2 回以上の排尿があった場合は、当該期間の[redacted]添加済の尿試料を全て混合し、十分に混和してから約[redacted]mL を分取し、それを分析実施時まで-70°C で保存した。ヒト尿中のイキサゾミブ濃度の測定には、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いた。解凍後、分取した尿試料[redacted]μL より抽出及び測定を行った。抽出及び測定の手順は、抽出前に内標準物質として[redacted]の $^{13}C_9$ 標識イキサゾミブ溶液を[redacted]μL 添加したこと以外は、血漿中濃度測定用の非凍結乾燥法と同様の方法を使用した。イキサゾミブ濃度が 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性が確認された。Incurred sample reanalysis を実施したところ、その結果は許容基準を満たした。

本法はバリデーションを実施し、その真度及び精度は十分であると判断した（表 2.7.1.1-11）。

表 2.7.1.1-11　ヒト尿中イキサゾミブ定量法の真度及び精度

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-5.8～5.3	1.3～12.1
分析単位間 [b]	-4.3～2.7	2.4～10.9

出典：5.3.1.4-17（TNJR08-261 Table 3）
a：各 3 回の分析で、5 つの各濃度での 6 回の定量値より得られた範囲。
b：3 回の分析を通して、5 つの各濃度での合計 15 回の定量値より得られた範囲。
CV：変動係数

2.7.1.1.3.2 イキサゾミブの光学異性体分析

：添付資料番号 5.3.1.4-12

イキサゾミブの化学構造にはキラル中心が 1 つ含まれており、本剤の原薬は純度[redacted]%以上の R 体である（3.2.S.1.2 及び 3.2.S.4.4）。2.7.1 及び 2.7.2 で示している臨床薬物動態評価用のイキサゾミブの生体試料分析法（2.7.1.1.3.1）では、2 つのエナンチオマーを識別することはできない。本剤を経口投与後にキラル変換が生じないことを確認するため、プールしたヒト血漿試料中のイキサゾミブ及びキラル変換により生じる可能性のあるイキサゾミブのエ

ナンチオマーの濃度を、バリデートされたLC/MS/MS法を用いて測定した〔マスバランス試験（C16016試験）で採取した血漿試料を分析に使用〕。この測定法では、血漿試料から両エナンチオマーを抽出し、キラル中心を有する[redacted]を用いた誘導体化を行い2種のジアステレオマーに変換した。これらのジアステレオマーを逆相クロマトグラフィーにより分離し、質量分析計により検出した。イキサゾミブとイキサゾミブのエナンチオマーの標準物質を用いて、ヒト血漿試料での検量線作成用試料と品質管理用試料を調製した。

具体的には、解凍後に分取した血漿試料[redacted]μLを、内部標準物質溶液[redacted]μL[redacted]：$^{13}C_9$標識イキサゾミブを[redacted]に溶解〕と混和した。全ての試料に[redacted]μLを添加し、1分間高速で混和した。その後、試料を3000 rpmで1分間遠心分離してから、上層[redacted]μLを予備処理した固相抽出プレート[redacted]上に供し、低真空下で通液した。次いで、この抽出プレートを[redacted]μLで洗浄し、さらに[redacted]μLで2回目の洗浄を行った。引き続き、新たに調製した[redacted]μLを用いて、全ての試料を抽出プレートから回収プレートに溶出させた。その後、回収した試料を窒素気流下にて40°Cで乾固した。続いて、[redacted]μLを試料に添加し、高速で5分間混和した。その後、溶解した試料を37°Cで1時間インキュベートしてから、3000 rpmで1分間遠心した後にLC/MS/MS分析に供した。LC/MS/MS装置として、HPLC及びオートサンプラー（島津製作所）を接続した質量分析計API-6500（Sciex社）を使用した。[redacted]カラム（[redacted]×[redacted]mm, [redacted]μm）を用い、流速を[redacted]mL/minとした逆相クロマトグラフィーにより保持時間がそれぞれ[redacted]分、[redacted]分及び[redacted]分のイキサゾミブ、イキサゾミブのエナンチオマー及び内部標準物質を分離分析した。使用した移動相は、[redacted]と[redacted]であった。誘導体化したイキサゾミブ、イキサゾミブのエナンチオマー及び内部標準物質を陽イオンスプレーモードでイオン化し、それぞれmass transition pairを*m/z*[redacted]（誘導体化したイキサゾミブ及びイキサゾミブのエナンチオマー）及び[redacted]（誘導体化した内部標準物質）とするMRMにより検出した。標準物質を用いてイキサゾミブ及びイキサゾミブのエナンチオマーの検量線を作成し、同位体標識された内部標準物質と比較して得られた分析対象物のピーク面積比を用いてイキサゾミブ及びイキサゾミブのエナンチオマー濃度を定量した。イキサゾミブ及びイキサゾミブのエナンチオマー濃度が0.500～500 ng/mLの範囲で直線性が確認された。

この分析法についてバリデーションを実施し、その真度及び精度は十分であると判断した（表2.7.1.1-12）。

表 2.7.1.1-12　ヒト血漿中イキサゾミブ及びイキサゾミブのエナンチオマー定量法の真度及び精度（光学異性体分析法）

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内[a]：イキサゾミブ	-5.2～2.0	1.0～7.1
分析単位内[a]：イキサゾミブのエナンチオマー	-4.7～6.3	1.8～7.5

出典：5.3.1.4-12 Table 6 及び Table 8
a：1 回の分析で、5 つの各濃度での 3 回の定量値より得られた範囲（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施）。
CV：変動係数

C16016 試験で得られた試料の分析では、イキサゾミブのエナンチオマーは検出されなかった（2.7.2.2.2.5）。

2.7.1.1.3.3 蛋白結合測定

：**添付資料番号 5.3.1.4-21, 5.3.1.4-22**

C16015 試験及び C16018 試験では、イキサゾミブの in vitro 血漿蛋白結合を評価するため、本剤投与前に血液試料を採取した。血液試料を抗凝固薬の K_2EDTA を含む採血管に採取後、ブランク血漿を採取し、蛋白結合測定時まで-70°C で保存した。蛋白結合試験は Millennium 社で実施され、試料量が充分な場合には各 3 回測定を実施した。各測定時には、対照群としてワルファリン及びベラパミルのヒト血漿蛋白結合を評価した。蛋白結合試験において血漿側及び緩衝液側から採取した全ての試料は、血漿／緩衝液[redacted]となるように調製した後、測定のために[redacted]社へ送付した。

血漿／緩衝液[redacted]試料中のイキサゾミブ濃度の測定には、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いた。解凍後、分取した血漿／緩衝液[redacted]試料[redacted]µL を[redacted]で酸性化し、[redacted]による液-液抽出法を用いて抽出した。回収した[redacted]層を蒸発乾固し、得られた試料を[redacted]を加えた[redacted]に溶解した。抽出の前に内部標準物質[redacted]の $^{13}C_9$ 標識イキサゾミブ溶液[redacted]µL）を添加した。LC/MS/MS 装置として、HPLC 及びオートサンプラー（島津製作所）を接続した質量分析計 API-4000（Sciex 社）を使用した。[redacted]カラム（[redacted]×[redacted]mm,[redacted]µm）を用い、流速を[redacted]mL/min とした逆相クロマトグラフィーにより、保持時間[redacted]分に溶出する測定対象物を分離分析した。使用した移動相は[redacted]で、どちらにも[redacted]を添加した。[redacted]スプレーモードでイキサゾミブ及び内部標準物質をイオン化し、それぞれ mass transition pair を *m/z*[redacted]及び[redacted]とする MRM により検出した。イキサゾミブの標準物質を用いて検量線を作成し、同位体標識された内部標準物質と比較して得られた分析対象物のピーク面積比を用いてイキサゾミブ濃度を定量した。イキサゾミブ濃度が 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性が確認された。

血漿／緩衝液[redacted]試料測定を実施したところ、幾つかの緩衝液側の試料でイキサゾミブ濃度が定量下限未満（BLQ, < 0.5 ng/mL）であった。そこで、定量下限が 0.2 ng/mL となるように測定法を改良した。

解凍後、分取した血漿／緩衝液[redacted]試料[redacted]µL を[redacted]で酸性化し、[redacted]による液-液抽出法を用いて抽出した。回収した[redacted]層を蒸発乾固し、得られた試料を[redacted]を加えた[redacted]に溶解した。抽出の前に内部標準物質[redacted]の $^{13}C_9$ 標識イキサゾミブ溶液[redacted]µL）を添加した。LC/MS/MS 装置とし

て、HPLC 及びオートサンプラー（島津製作所）を接続した質量分析計 API-4000（Sciex 社）を使用した。[redacted]カラム（[redacted]×[redacted]mm,[redacted]μm）を用い、流速を[redacted]mL/min とした逆相クロマトグラフィーにより、保持時間[redacted]分に溶出する測定対象物を分離分析した。使用した移動相は[redacted]で、どちらにも[redacted]を添加した。[redacted]スプレーモードでイキサゾミブ及び内部標準物質をイオン化し、それぞれ mass transition pair を *m/z*[redacted]及び[redacted]とする MRM により検出した。イキサゾミブの標準物質を用いて検量線を作成し、同位体標識された内部標準物質と比較して得られた分析対象物のピーク面積比を用いてイキサゾミブ濃度を定量した。イキサゾミブ濃度が 0.200～100 ng/mL の範囲で直線性が確認された。

本法はバリデーションを実施し、その真度及び精度は十分であると判断した（表 2.7.1.1-13）。

表 2.7.1.1-13　血漿／緩衝液試料中イキサゾミブ定量法の真度及び精度

	真度〔Bias（%）〕	精度〔CV（%）〕
分析単位内 [a]	-5.5～2.7	3.2～7.7
分析単位間 [b]	-10.0～-2.0	1.9～12.8

出典：5.3.1.4-21 Table 3 及び 5.3.1.4-22 Table 3
a：1 回の分析で、4 つの各濃度での 3 回の定量値より得られた範囲（定量範囲 0.500～500 ng/mL、TNJR15-018 Run1）。
b：2 回の分析で、6 つの各濃度での 6 回の定量値より得られた範囲（定量範囲 0.200～100 ng/mL、TNJR15-019 Run5 及び Run6）。
CV：変動係数

2.7.1.1.3.4 総放射能の分析

：添付資料番号 5.3.1.4-13

C16016 試験で採取した血漿、全血、尿及び糞試料中の総放射能を、以下の項に記載した手順で、AMS 法により測定した。

（1）試料の処理

全血試料及び血漿試料（血漿 1 mL 当たり[redacted]mg を添加）は、前処理を行うことなく、直接分取して総放射能の分析に供した。

尿試料は事前に規定した期間で採取した。[redacted]g を[redacted]mL に溶解して調製した[redacted]を尿試料に添加した（[redacted]）。各尿採取期間中に 2 回以上の排尿があった場合は、当該期間のクエン酸溶液添加済の尿試料を全て混合し、十分に混和した。

糞試料は排便時に採取した。糞試料は 24 時間の採取期間ごとにまとめられ、[redacted]を[redacted]の割合で糞試料に添加した。その後、各採取期間の糞試料に水を加え、糞ホモジネートを調製した（[redacted]）。

（2）AMS 法による総 ^{14}C の測定（試料の直接分析）

AMS 用試料の調製は、コンタミネーションを防止するため、全て使い捨てのプラスチック製又はガラス製器具で行った。また二次的なコンタミネーションを防止するため、ポジティブディスプレイスメント式のピペットチップを使用した。試料は、保存場所から取り出した後、室温で解凍して混和した。各試料の既知の一定量を、あらかじめ加熱処理した石英管に

注入した。試料の注入量は総炭素量が約[redacted]mg となるように調整した。炭素濃度の低い試料（尿試料）及び ^{14}C 濃度の高い試料（投与後初期の血漿試料、糞試料）の場合には、各石英管に既知量の炭素キャリアを添加した。AMS の測定バッチは測定対象の試料と ^{14}C を含有しない試薬で構成され、その試薬は、試料の調製、乾固及び黒鉛化の過程で生じる可能性があるコンタミネーションをモニタリングするための化学的なブランク試料として用いた。次いで、減圧遠心により試料を乾固後、黒鉛化に供した。黒鉛化の処理では、公表されている方法に従って、試料の燃焼とそれに続く黒鉛への還元を行った[1]。手順を簡潔に述べると、まず石英管内に残留した乾固試料を燃焼管に入れ、各燃焼管に[redacted]mg を添加した。燃焼管を減圧下で flame-seal し、約[redacted]℃ で燃焼して CO_2 を生成させた。次に燃焼した試料を、セプタムで密閉したバイアルに接続した使い捨ての移送システムに設置した。そのバイアル内には、[redacted]mg 以上の[redacted]、数個の[redacted]mm ガラスビーズ及び[redacted]mg を充てんした小さなバイアルを設置した。移送システムを真空ポンプで減圧した後、燃焼管の先端部を破壊して、セプタムで密閉したバイアル内に気体が放出されるようにしてから、バイアルを液体窒素中にわずかに浸漬した。CO_2 や H_2O などの気体は液体窒素に浸漬したバイアルの底で凝縮し、凝縮しない気体は真空ポンプを用いて除去された。二次的なコンタミネーションを防止するため、試料と接触する部品は全て使用ごとに廃棄及び交換した。その後、セプタムで密閉したバイアルを[redacted]℃ に維持した加熱ブロック上に[redacted]時間以上静置した。この間に CO_2 の炭素が固体の黒鉛に還元され、鉄粉の表面に付着する。得られた鉄と黒鉛の混合物を圧搾して個々の陰極とし、AMS 法による測定に供した。

（3）総炭素量の測定

炭素含量の参照値として、血漿では[redacted]、全血では[redacted]を使用した。これらの値は AMS 法による測定時に通常使用されており、各炭素含量は経時的並びに健康被験者間で変動しないことが報告されている[2]。

尿及び糞ホモジネート試料中の総炭素濃度は、Total Organic Carbon Analyzer（島津製作所）を用いて試料ごとに測定した。これらの個々の総炭素量測定値を用いて、最終的な総 ^{14}C 量の計算を行った。本試験における尿及び糞ホモジネートのプール試料による代謝物検索のパートで使用した総炭素濃度も、Total Organic Carbon Analyzer（島津製作所）を用いて測定した。

（4）データの報告

血漿及び全血については、最終結果をイキサゾミブとして ng-eq/mL 単位で報告した。

尿及び糞検体については、各採取期間での回収量及びその累積回収量を ng-eq 単位で報告した。また、それらの検体については、投与量に対する各採取期間での回収量及びその累積回収量の割合も報告した。

2.7.1.1.4 薬物動態パラメータ及び統計手法

各被験者において、血漿中濃度と実際の試料採取時間に基づき、ノンコンパートメント法による薬物動態解析を実施して薬物動態パラメータを算出した。C16001 試験の薬物動態解析では Phoenix WinNonlin® version 5.3 を使用し、その他の全試験では Phoenix WinNonlin® version

6.2 を使用した（Pharsight 社、米国）。薬物動態パラメータの計算では、最初の定量値が得られた時点の前で血漿中濃度が BLQ となった場合は、全て濃度を 0 として扱った。また、継続して定量値が得られている途中の時点や濃度プロファイルの終了時点（最後の定量値が得られた時点の後）に認められた BLQ は、欠測値として扱った。AUC 値の算出には、線形／対数台形法を使用した。

相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響は、2 期クロスオーバーの単回投与薬物動態試験で得られた薬物動態パラメータ〔Cmax 及び投与後 216 時間までの AUC（AUC(0-216)）〕の対数変換値に基づく分散分析（ANOVA）により評価した。投与製剤（製剤 A 及び製剤 B）又は投与条件（食後及び空腹時）、投与順序及び投与期間の項を固定効果とした混合効果 ANOVA により、被験者内分散として AUC(0-216)及び Cmax の幾何平均比及びそれらの両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

各臨床試験で用いた薬物動態学的及び統計学的手法の詳細については、モジュール 5 の各臨床試験の総括報告書に示した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項では、イキサゾミブの生物薬剤学に関連する非臨床試験及び臨床試験 2 試験〔C16009 試験（第 2 群及び第 3 群）及び C16016 試験〕の結果を要約する。

2.7.1.2.1 イキサゾミブの生物薬剤学に関連する非臨床試験

2.7.1.2.1.1 溶解性

MLN9708 は水溶液中で加水分解され、ボロン酸化合物のイキサゾミブとなる。水溶液中にクエン酸が過剰に存在すると、MLN9708 側に平衡が移動する（図 2.7.1.2-1）。

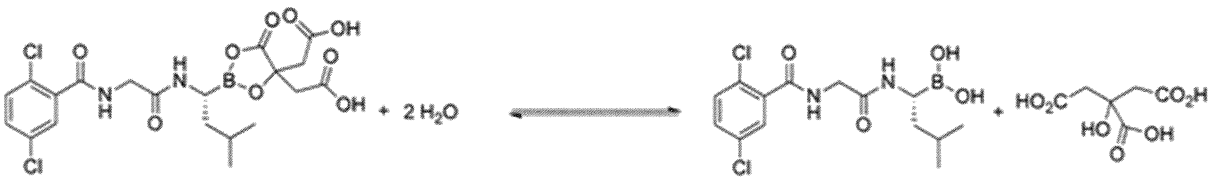


図 2.7.1.2-1　MLN9708 からイキサゾミブへの変換

イキサゾミブ及び MLN9708 の pH 溶解度曲線を作成した。MLN9708 の溶解プロファイルを過剰なクエン酸の存在下及び非存在下で作成し、平衡が溶解度に及ぼす影響について検討した。HCl 及び水酸化ナトリウムで pH を[redacted]の範囲に調製した水溶液でのイキサゾミブ及び MLN9708 の飽和溶解度を室温で測定した（表 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-2）。また、同じ pH 範囲となるように調製した[redacted]での MLN9708 の飽和溶解度を表 2.7.1.2-3 に示した。溶液 pH と溶解度のデータを用いて、酸解離定数（pKa）を概算した。イキサゾミブの pKa は[redacted]と算出された。イキサゾミブの[redacted]は、pH[redacted]の範囲では[redacted]が認められた。溶液 pH が[redacted]、イキサゾ

ミブは[redacted]となる。[redacted]では、イキサゾミブは[redacted]、その溶解度は[redacted]ため、[redacted]がイキサゾミブの吸収に与える影響は[redacted]。実施した種々の試験により、[redacted]が示された（3.2.S.3.1）。

表 2.7.1.2-1　各種 pH の非緩衝液中でのイキサゾミブの溶解度

pH	溶解度（mg/mL）	Log S[b]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

出典：3.2.S.3.1 Table 2.c
a：[redacted]
b：溶解度の対数

表 2.7.1.2-2　各種 pH の非緩衝液中での MLN9708 の溶解度

pH	溶解度（mg/mL）[a]	Log S[d]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

出典：3.2.S.3.1 Table 2.d
a：溶解度はイキサゾミブ換算
b：[redacted]
c：[redacted]
d：溶解度の対数
[redacted]

表 2.7.1.2-3　各種 pH の[redacted]中での MLN9708 の溶解度

pH	溶解度（mg/mL）[a]	Log S[c]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

出典：3.2.S.3.1 Table 2.e
a：溶解度はイキサゾミブ換算
b：[redacted]
c：溶解度の対数
[redacted]

2.7.1.2.1.2 膜透過性

[^{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。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（2.6.4.3.2）。

また、BCSを用いてイキサゾミブの膜透過性を分類するためにデザインしたin vitro試験を実施した。Caco-2細胞モデルにおけるイキサゾミブ（5 μmol/L）のA側からB側へのPapp（$Papp_{A\rightarrow B}$）は、pH[redacted]及び[redacted]のいずれも[redacted] cm/secであった（5.3.1.4-19）。前述した溶解性に関するデータ（2.7.1.2.1.1）も考慮すると、イキサゾミブはBCSクラス3の化合物（溶解性が高く、膜透過性が低い）に分類されると考えられた。

2.7.1.2.1.3 分配係数

MLN9708の分配係数（logP）については、水溶液中でMLN9708からイキサゾミブへ加水分解されることから、実験的に測定することはできなかったが、logPの理論値は[redacted]と算出された。イキサゾミブ（ロット番号[redacted]）の分配係数は、電位差測定法により[redacted]と測定された。pH[redacted]におけるlogPは[redacted]であった（3.2.S.3.1.2.8）。

2.7.1.2.1.4 溶出性

最高含量（4 mg）の製剤を用いて、本剤の溶出プロファイルを検討した。イキサゾミブカプセル4 mg（ロット番号[redacted]）（n=[redacted]）に関して、[redacted]により、以下の溶出試験液[redacted]mLを用いて検討した；①[redacted]、②[redacted]、③[redacted]試験開始後[redacted]及び[redacted]分時点に試料（[redacted]mL；溶出液の補充なし）を採取し、HPLC法を用いて分析した。なお、本HPLC法は、本剤（4 mg）に対して、特異性、真度、精度及び直線性についてバリデートされている（3.2.P.5.2）。各種溶液での溶出プロファイルを図2.7.1.2-2に示した。pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]での各サンプリング時点の溶出率を表2.7.1.2-4に要約した。

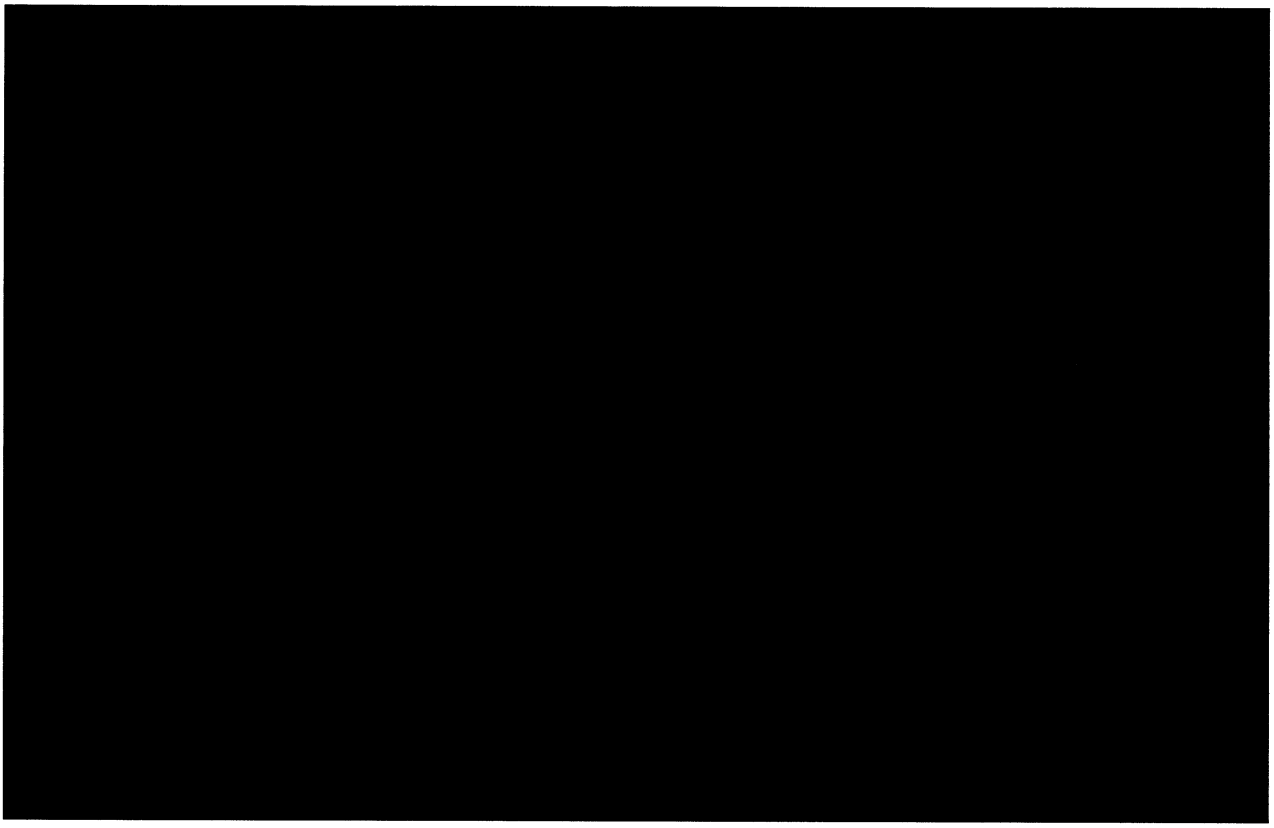


図 2.7.1.2-2　pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]でのイキサゾミブカプセル（4 mg）の溶出プロファイル

表 2.7.1.2-4　pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]での MLN9708 の溶出率（%）の推移

pH		[redacted]分後	[redacted]分後	[redacted]分後	[redacted]分後	[redacted]分後
[redacted]	平均値（n = [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	% RSD（n = [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	平均値（n = [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	% RSD（n = [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	平均値（n = [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	% RSD（n = [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	最小値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	最大値	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

出典：3.2.P.2.2 Table 3.b
% RSD：相対標準偏差（%）

イキサゾミブカプセルは、pH[redacted]及び[redacted]で[redacted]分[redacted]に[redacted]の MLN9708 が溶出することから、[redacted]。イキサゾミブカプセルの溶出性について、最も識別性の高い試験方法を見出すために、試験方法の開発を行った。原薬は[redacted]では溶解度が[redacted]となるため、[redacted]を溶出試験液として用いる溶出試験法を開発し、その特異性、真度、精度、直線性及び安定性についてバリデーションを実施した。以下のとおり、原薬の濃度は[redacted]の溶出試験液中における溶解限度を[redacted]；

[redacted]

第 3 相ピボタル臨床試験で使用した最低及び最高含量（2.3 mg 及び 4 mg）のイキサゾミブカプセルの溶出プロファイルを図 2.7.1.2-3 に示した。申請用製剤の安定性試験における溶出試験結果を 3.2.P.8.3 に要約した。全ての試験ロットでイキサゾミブカプセルからの溶出は[redacted]ことが認められた。溶出プロファイル曲線を作成するために 2 つの時点（[redacted]及び[redacted]分）を追加した。原薬の溶出速度又は程度に及ぼす製剤含量の著しい影響は認められなかった。

[redacted]

図 2.7.1.2-3 [redacted]でのイキサゾミブカプセル（2.3 及び 4 mg）の溶出プロファイル

検討した製剤（2.3、3 及び 4 mg）のいずれにおいても、保存条件及び包装がイキサゾミブの溶出に与える影響は認められなかった。全ての安定性データにおいても、イキサゾミブカプセルからの溶出は[redacted]。

以上のとおり、イキサゾミブカプセルの溶出性は[redacted]（pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]共に[redacted]分での溶出率は[redacted]）ことが示された。

2.7.1.2.2 イキサゾミブの生物薬剤学に関連する臨床試験

臨床試験 2 試験〔C16009 試験（第 2 群及び 3 群）及び C16016 試験〕でイキサゾミブの生物薬剤学的検討を行った。C16009 試験では、製剤 A に対する製剤 B の相対的バイオアベイラビリティ（第 2 群）を検討し、また、製剤 B 投与時の食事の影響（高脂肪食、第 3 群）を検討した。製剤 B は第 3 相ピボタル試験用の製剤であり、申請する市販用製剤でもある。

C16016 試験では、イキサゾミブの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を検討した。

2.7.1.2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

：添付資料番号 5.3.1.1-1

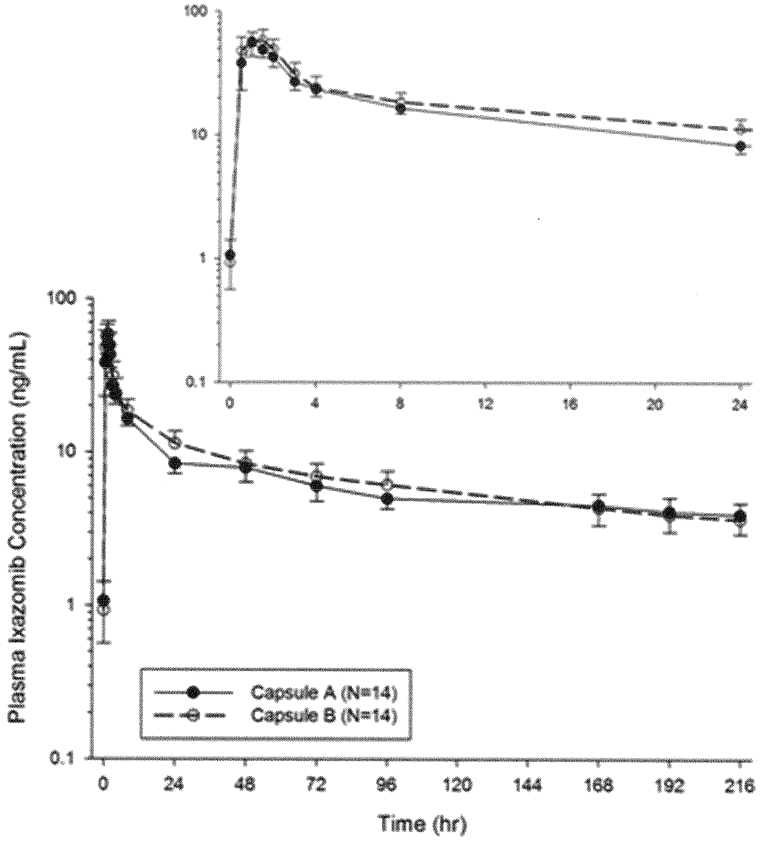
C16009 試験は 5 つの試験群から成る第 1 相試験であり、2 種のカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ（第 2 群）及び本剤の薬物動態に対する食事の影響（第 3 群）に関する検討を設定した。また、強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤〔ケトコナゾール（第 1 群）及びクラリスロマイシン（第 5 群）〕及び強力な CYP3A4 誘導剤〔リファンピシン（第 4 群）〕との薬物相互作用に関する検討を設定しており、これらの知見は 2.7.2.2.2.4 に示した。いずれの投与群でも、サイクル 1 を薬物動態の評価サイクルとし、その後も患者は継続して 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目にイキサゾミブの投与を受けることが可能であった。本試験には、進行性の固形がん又はリンパ腫患者を登録した。

第 2 群での相対的バイオアベイラビリティの評価と第 3 群での食事の影響の評価は、2 期クロスオーバー試験デザインを用いて実施した。第 2 群の患者には、サイクル 1 の 1 日目に製剤 A（カプセル剤 A）又は製剤 B（カプセル剤 B）の本剤 4 mg を単回経口投与し、サイクル 1 の 15 日目にもう一方の製剤を単回経口投与した。第 3 群の患者には、1 日目に製剤 B の本剤 4 mg を食後又は空腹時に単回経口投与し、15 日目にもう一方の食事条件で再度投与した。食後投与では、高脂肪〔合計 800～1000 カロリー（50%が脂肪由来）〕の朝食摂取後 1 時間以内に本剤を投与した。

イキサゾミブの血漿中濃度を測定するため、投与後 216 時間まで経時的に血液試料を採取した。

（1）製剤 A と製剤 B の相対的バイオアベイラビリティ

各カプセル剤におけるイキサゾミブの平均血漿中濃度プロファイルを図 2.7.1.2-4 に示した。イキサゾミブの血漿中動態は 2 種のカプセル剤間で類似していることが認められた。



出典：5.3.1.1-1 Figure 11.b.
Capusule A：製剤 A、Capusule B：製剤 B
エラーバーは標準誤差を示した。
注：右上のグラフでは、投与後 24 時間までのイキサゾミブの平均血漿中濃度を示した。

図 2.7.1.2-4　製剤 A 又は製剤 B を投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009 試験：第 2 群）

製剤 A 又は製剤 B を投与時のイキサゾミブの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に要約した。2 種のカプセル剤の Tmax の中央値は、いずれも約 1.3 時間であった。Cmax 及び AUC(0-216)の最小二乗幾何平均比はいずれも 1.0 付近であり、製剤 A 又は製剤 B を投与時の曝露量は同程度であることが示された。

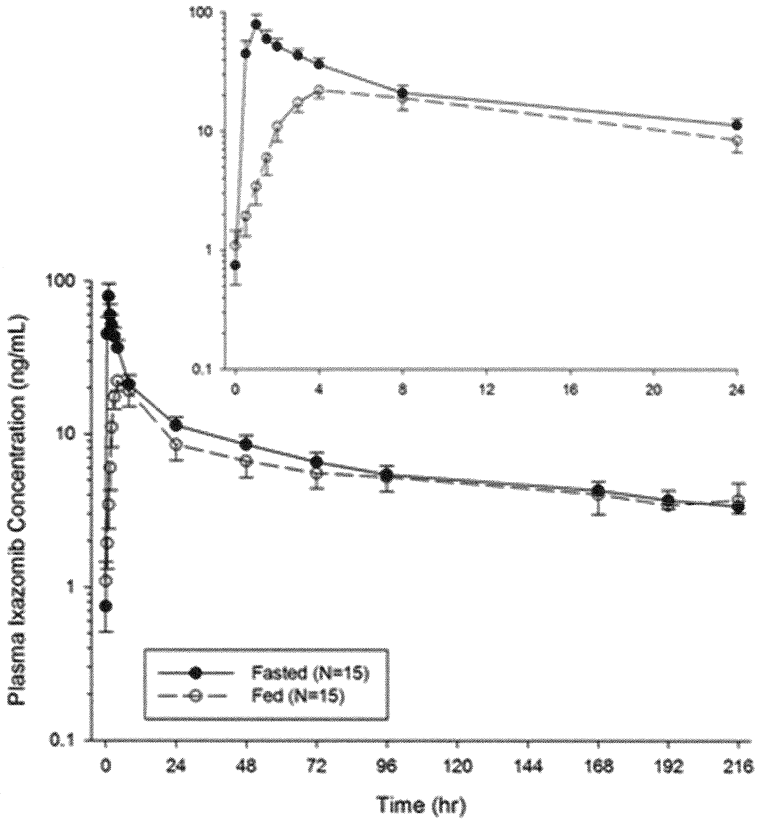
表 2.7.1.2-5　製剤 A 又は製剤 B を投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009 試験：第 2 群）

パラメータ[a]	製剤 A（対照群）	製剤 B（試験群）	最小二乗幾何平均比（90%CI）（試験群／対照群）
N	14	14	-
Tmax（hr）	1.29（0.52～3.0）	1.25（0.50～7.5）	-
Cmax（ng/mL）	61.9（64）	71.9（52）	1.16（0.84, 1.61）
AUC(0-216)（ng•hr/mL）	1280（62）	1330（77）	1.04（0.91, 1.18）

出典：5.3.1.1-1 Table 11.c.
Tmax は中央値（範囲）を示した。その他のパラメータは幾何平均（% CV）を示した。
AUC(0-216)：投与後 216 時間までの血漿中イキサゾミブ濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、CV：変動係数、Tmax：Cmax 到達時間

（2）食事の影響

空腹時又は食後（高脂肪食の摂取後）に製剤 B を投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度プロファイルを図 2.7.1.2-5 に示した。



出典：5.3.1.1-1 Figure 11.c.
Fasted：空腹時投与、Fed：食後投与
エラーバーは標準誤差を示した。
注：右上のグラフでは、投与後 24 時間までのイキサゾミブの平均血漿中濃度を示した。

図 2.7.1.2-5　空腹時又は食後に製剤 B を投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009 試験：第 3 群）

空腹時又は食後に製剤 B を投与時のイキサゾミブの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-6 に要約した。食後投与時の Tmax の中央値は、空腹時投与時に比べて 3 時間遅延した。Cmax 及び AUC(0-216)は食後投与時でそれぞれ 69%及び 28%低下したことから、食事はイキサゾミブの吸収速度及び吸収量を共に低下させることが示唆された。

表 2.7.1.2-6　空腹時又は食後投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ
（C16009 試験：第 3 群）

パラメータ[a]	製剤 B：空腹時（対照群）	製剤 B：食後（試験群）	最小二乗幾何平均比（90%CI）（試験群／対照群）
N	15	15	-
Tmax（hr）	1.02（0.48～4.0）	4.0（1.93～8.03）	-
Cmax（ng/mL）	77.0（57）	22.8（54）	0.31（0.21, 0.45）
AUC(0-216)（ng•hr/mL）	1470（50）	999（79）	0.72（0.58, 0.89）

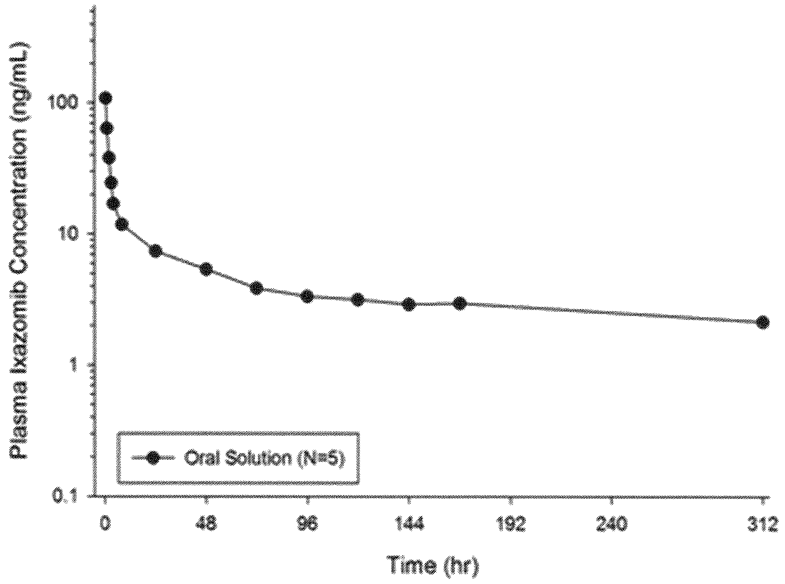
出典：5.3.1.1-1 Table 11.d.
Tmax は中央値（範囲）を示した。その他のパラメータは幾何平均（% CV）を示した。
AUC(0-216)：投与後 216 時間までの血漿中イキサゾミブ濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、CV：変動係数、Tmax：Cmax 到達時間

2.7.1.2.2.2 マスバランス及び ADME

：添付資料番号 5.3.2.3-1

C16016 試験は、進行性の固形がん又はリンパ腫患者を対象とした 2 つのパートから成る第 1 相オープン試験である。本試験のパート A（薬物動態評価サイクル）では、1 日目に ^{14}C 標識イキサゾミブを約 500 nCi 含有するイキサゾミブ 4.1 mg の液剤を単回経口投与した。その後、血漿、全血、尿及び糞試料を採取して、総放射能を測定した。また、イキサゾミブの非標識体を測定するために、血漿及び尿試料を採取した。本試験のデザイン及び結果に関する詳細は 2.7.2.2.2.5 に示した。

^{14}C 標識イキサゾミブ 4.1 mg の経口液剤投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度プロファイルを図 2.7.1.2-6 に示した。



出典：5.3.2.3-1 Figure 11.a.（一部改変）

図 2.7.1.2-6　^{14}C 標識イキサゾミブ 4.1 mg の経口液剤投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16016 試験）

経口液剤投与後イキサゾミブは速やかに吸収された。薬物動態評価が可能であった患者5例では投与後0.5～0.6時間にCmaxが認められた。経口液剤投与時のTmaxの中央値は0.5時間であり、カプセル剤投与時のTmaxの中央値（約1時間）よりも短いことから、カプセル剤投与時に比べて経口液剤投与時の吸収は若干速いと考えられた。また、経口液剤投与時のCmaxの幾何平均は89.1 ng/mLであり、4 mgカプセル剤単回投与時のCmax（55.8 ng/mL：C16009試験第4群のリファンピシン未投与時）よりも高値であった。一方、単回投与後168時間までのAUC（AUC(0-168)）の幾何平均は、経口液剤投与時（847 ng•hr/mL）及びカプセル剤投与時（907 ng•hr/mL：C16009試験第4群のリファンピシン未投与時）で同様であった。^{14}C標識イキサゾミブを経口投与した際、投与された総放射能の62.1%が尿中に回収されたことから、経口投与された^{14}C標識イキサゾミブ投与量の少なくとも62.1%は吸収されて体循環へ達すると推察された。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 イキサゾミブの溶解性、膜透過性及び溶出特性

イキサゾミブの溶解性、膜透過性及び溶出特性について、米国食品医薬品局（FDA）の生物薬剤学的製剤分類システム（BCS）ガイダンス及び欧州医薬品庁（EMA）の生物学的同等性の検討に関するガイドラインに従って検討した[4][5]。イキサゾミブの市販用製剤の[redacted]はpHを[redacted]の範囲に調製した[redacted]mLの水溶液に[redacted]から、イキサゾミブは高い溶解性を有すると考えられた。In vitroでの膜透過性に関するBCSの基準に基づくと、Caco-2細胞におけるイキサゾミブの膜透過性は低いと判定された（BCSにおける高い膜透過性の判断基準は$Papp_{A\rightarrow B}$が10×10^{-6} cm/sec以上、イキサゾミブの$Papp_{A\rightarrow B}$は[redacted]cm/sec）。また、BCSガイダンスで規定されているUSP試験機器を用いて検討したところ、[redacted]原薬（MLN9708）の[redacted]が[redacted]に溶出し、イキサゾミブカプセルは速やかな溶出を示す製剤に分類された。

以上のように、イキサゾミブはBCSクラス3の化合物（溶解度が高く、膜透過性が低い）であると考えられる。

2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.2.1 相対的バイオアベイラビリティ

イキサゾミブの開発過程全体で、2種の経口カプセル剤（製剤A及び製剤B）を使用した。C16009試験（第2群）では、これら2種の製剤を比較し、イキサゾミブの総曝露量（AUC）が同等である（幾何平均比1.04）ことが示された。90%信頼区間（0.91, 1.18）は、生物学的同等性評価で一般的に用いられる許容基準である80～125%の範囲内であった[6]。相対するCmaxの幾何平均比（90% CI）は1.16（0.84, 1.61）であった。したがって、いずれの製剤を投与時もイキサゾミブの全身曝露量は同程度であると考えられた。また、本知見により、データの統合を要する解析（母集団薬物動態解析など）のために、製剤A又は製剤Bを投与時の薬物動態データを併合することの妥当性が示唆された。

2.7.1.3.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

イキサゾミブの絶対的バイオアベイラビリティについて、母集団薬物動態解析により検討した。臨床試験 10 試験における 755 例の患者（静脈内投与 108 例、経口投与 647 例）から得られた薬物動態データを用いて解析を実施した。経口投与量と見かけの経口クリアランスの間で明確な相関性は認められなかった。本知見は、個々の試験でのノンコンパートメント解析結果より得られたイキサゾミブの薬物動態は線形性を示すという考察を支持している。絶対的バイオアベイラビリティは 58%であった。母集団薬物動態解析の方法及び結論に関する詳細は 2.7.2.3.1.7 に示した。

2.7.1.3.3 食事の影響

高脂肪食はイキサゾミブの吸収速度及び吸収量を共に低下させることが認められ、全身曝露量は空腹時と比較して 28%低下した。これは、イキサゾミブが BCS クラス 3 に分類される分子であることから予想できる結果である[7]。本知見は、第 3 相ピボタル試験（C16010 試験）で設定した投与条件（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に本剤を投与）を支持している。

2.7.1.3.4 第 3 相試験用製造スケールと実生産スケールの製剤間の生物学的同等性

第 3 相ピボタル試験（C16010 試験）は、申請する市販用製剤である製剤 B を用いて実施した。従って、生物学的同等性に関する評価は不要と考えられた。

2.7.1.3.5 要約及び結論

- 本剤は安定なイキサゾミブクエン酸エステル（MLN9708）として投与する。血漿中では MLN9708 は速やかにイキサゾミブへ変換される。
- 本剤は、溶解性が高く膜透過性が低い化合物であり、BCS クラス 3 の化合物に分類される。イキサゾミブカプセルは、速やかな溶出性を示す製剤に分類される。
- イキサゾミブを経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 58%であった。
- ヒト ADME 試験で認められた総放射能の尿中回収率に基づくと、イキサゾミブの経口吸収率は少なくとも 62.1%と考えられた。
- 経口製剤の開発プログラムで使用した 2 種の経口カプセル剤（製剤 A 及び製剤 B）を投与時のイキサゾミブの全身曝露量は同程度であった。
- 第 3 相ピボタル試験（C16010 試験）を含む大半の臨床試験で使用した製剤（製剤 B）は、申請する市販用製剤でもあるため、生物学的同等性評価は不要と考えられた。
- 高脂肪食は、イキサゾミブの吸収速度及び吸収量を共に低下させた。そのため、イキサゾミブは空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に投与することが望ましい。

2.7.1.4 参考文献

[1] Ognibene TJ, Bench G, Vogel JS, Peaslee GF, Murov S. A high-throughput method for the conversion of CO_2 obtained from biochemical samples to graphite in septa-sealed vials for quantification of ^{14}C via accelerator mass spectrometry. Anal Chem 2003;75(9):2192-6.

[2] Kim SH, Chuang JC, Kelly PB, Clifford AJ. Carbon isotopes profiles of human whole blood, plasma, red blood cells, urine and feces for biological/biomedical ^{14}C-accelerator mass spectrometry applications. Anal Chem 2011;83(9):3312-8.

[3] General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. World Health Organization (WHO) Prequalification Team. November 2014.（添付なし）

[4] Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System 2015.（添付なし）

[5] Guideline on the Investigation of Bioequivalence (Appendix III) 2010.（添付なし）

[6] 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号）2012.（添付なし）

[7] Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. Adv Drug Deliv Rev 2008;60(6):717-33.

目次

略号一覧表 7
2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 序文 9
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要 10
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概要 10
2.7.2.1.4 方法及び解析 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 17
2.7.2.2.2 臨床試験 22
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 81
2.7.2.3.1 本剤の薬物動態 81
2.7.2.3.2 本剤の薬力学 110
2.7.2.3.3 QTc に対する本剤の影響 111
2.7.2.3.4 曝露量－反応解析 113
2.7.2.3.5 本剤の投与レジメンに関する設定根拠 122
2.7.2.3.6 臨床薬理：要約及び結論 126
2.7.2.4 参考文献 129

表

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 10
表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧 11
表 2.7.2.1-3　母集団 PK 解析で検討した共変量 14
表 2.7.2.1-4　曝露量－有効性解析で検討した共変量 16
表 2.7.2.1-5　曝露量－安全性解析で検討した共変量 16
表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要 24
表 2.7.2.2-2　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与時のイキサゾミブの 血漿中薬物動態パラメータ（C16001 試験） 32
表 2.7.2.2-3　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与時の血液中 20S プロテアソーム 活性の阻害効果（C16001 試験） 33
表 2.7.2.2-4　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16002 試験） 36
表 2.7.2.2-5　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与時のイキサゾミブの尿中薬物動態パラメータ（C16002 試験） 37
表 2.7.2.2-6　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与時の血液中 20S プロテアソーム活性の阻害効果（C16002 試験） 40

表 2.7.2.2-7　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16003 試験、用量漸増及び拡大コホート）..... 43
表 2.7.2.2-8　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態 パラメータ（C16003 試験、MTD 拡大コホート）..... 44
表 2.7.2.2-9　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16004 試験、用量漸増及び拡大コホート）..... 47
表 2.7.2.2-10　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態 パラメータ（C16004 試験、MTD 拡大コホート）..... 48
表 2.7.2.2-11　再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者における本剤週 1 回経口投与時のイキサゾミブの血漿及び全血中薬物動態パラメータ（C16007 試験）..... 51
表 2.7.2.2-12　NDMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16005 試験）..... 54
表 2.7.2.2-13　NDMM 患者における本剤週 2 回経口投与（LenDex 併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16008 試験）..... 56
表 2.7.2.2-14　アジア人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与(LenDex 併用)時の イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16013 試験）..... 59
表 2.7.2.2-15　本剤単独投与（第 1 期）及びケトコナゾール併用投与（第 2 期）時の イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009 試験、第 1 群）..... 61
表 2.7.2.2-16　クラリスロマイシン併用投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009 試験、第 5 群）..... 63
表 2.7.2.2-17　リファンピシン併用投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009 試験、第 4 群）..... 65
表 2.7.2.2-18　[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与時のイキサゾミブの 血漿中薬物動態パラメータ（C16016 試験）..... 68
表 2.7.2.2-19　[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与時の全放射能の血漿及び全血中薬物動態パラメータ（C16016 試験）..... 68
表 2.7.2.2-20　[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与後の尿糞中での総放射能の累積回収率（C16016 試験）..... 68
表 2.7.2.2-21　プール血漿検体中のイキサゾミブ及びそのエナンチオマーの濃度（C16016 試験）..... 69
表 2.7.2.2-22　イキサゾミブの血漿蛋白結合率（C16015 試験）..... 70
表 2.7.2.2-23　腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16015 試験）..... 72
表 2.7.2.2-24　非結合型イキサゾミブの Cmax 及び AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）（C16015 試験）..... 72
表 2.7.2.2-25　C16018 試験で使用した肝機能カテゴリー..... 74
表 2.7.2.2-26　イキサゾミブの血漿蛋白結合率（C16018 試験）..... 74
表 2.7.2.2-27　肝機能正常患者、中等度及び重度の肝機能障害患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ..... 77

表 2.7.2.2-28　用量補正した非結合型イキサゾミブの C_{max} 及び AUC(0-last)の 最小二乗幾何平均比（90% CI）（C16018 試験）..... 77
表 2.7.2.2-29　日本人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（単独又は LenDex 併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（TB-MC010034 試験）..... 80
表 2.7.2.3-1　本剤の P-gp 及び BCRP 阻害能を介した薬物相互作用リスクの評価..... 93
表 2.7.2.3-2　本剤の OATP 阻害能を介した薬物相互作用リスクの評価..... 93
表 2.7.2.3-3　本剤の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害能を介した 薬物相互作用リスクの評価..... 94
表 2.7.2.3-4　母集団 PK 解析用データセットの概要..... 97
表 2.7.2.3-5　母集団 PK 解析用データセットに含めた共変量の要約..... 98
表 2.7.2.3-6　母集団 PK 解析用データセットに含めた CYP 阻害剤又は誘導剤併用に関する 時間依存性の共変量の要約..... 98
表 2.7.2.3-7　母集団 PK 解析の基本及び最終モデルによるパラメータ推定値..... 100
表 2.7.2.3-8　本剤 4 mg を経口投与時の各パーセンタイルにおける曝露量の シミュレーション結果..... 109
表 2.7.2.3-9　連続変数の共変量が中央値の患者に対して同共変量が 5 又は 95 パーセンタイルの患者における AUC(0-inf)予測値の変化率..... 109
表 2.7.2.3-10　カテゴリカル変数の共変量で最も頻度が高いカテゴリーに対する各カテゴリーでの AUC(0-inf)予測値の変化率..... 110
表 2.7.2.3-11　曝露量－反応解析に用いた患者数..... 114
表 2.7.2.3-12　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における PFS..... 116
表 2.7.2.3-13　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における CR、VGPR 以上及び PR 以上の最良臨床効果..... 116
表 2.7.2.3-14　曝露量と臨床効果に関する解析の推定オッズ比..... 117
表 2.7.2.3-15　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における 血液学的有害事象（Grade 3 以上）..... 117
表 2.7.2.3-16　Grade 3 以上の血液学的有害事象の曝露量－安全性解析における推定オッズ比..... 118
表 2.7.2.3-17　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における 非血液学的有害事象（Grade 2 以上）..... 118
表 2.7.2.3-18　Grade 2 以上の非血液学的有害事象の曝露量－安全性解析における推定オッズ比..... 119
表 2.7.2.3-19　Grade 2 以上の疲労及び Grade 2 以上の嘔吐の曝露量－安全性解析における 推定オッズ比..... 119
表 2.7.2.3-20　C16003 試験及び C16004 試験における有効性及び安全性データ..... 123

図

図 2.7.2.2-1　ラット及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞において認められた イキサゾミブの主要代謝物..... 20

図 2.7.2.2-2　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与 1 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16001 試験） 30
図 2.7.2.2-3　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与 11 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16001 試験） 31
図 2.7.2.2-4　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 1 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16002 試験） 34
図 2.7.2.2-5　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 15 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16002 試験） 34
図 2.7.2.2-6　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 1 日目の血液中 20S プロテアソーム活性の平均阻害効果プロファイル（C16002 試験） 38
図 2.7.2.2-7　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 15 日目の血液中 20S プロテアソーム活性の平均阻害効果プロファイル（C16002 試験） 39
図 2.7.2.2-8　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与 1 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16003 試験） 41
図 2.7.2.2-9　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与 11 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16003 試験） 42
図 2.7.2.2-10　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与 1 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16004 試験） 45
図 2.7.2.2-11　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与 15 日目のイキサゾミブの 平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16004 試験） 46
図 2.7.2.2-12　再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者における本剤週 1 回経口投与 1 日目のイキサゾミブの平均血漿及び全血中濃度ー時間プロファイル（C16007 試験） 49
図 2.7.2.2-13　再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者における本剤週 1 回経口投与 15 日目のイキサゾミブの平均血漿及び全血中濃度ー時間プロファイル（C16007 試験） 50
図 2.7.2.2-14　NDMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）1 日目の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16005 試験） 52
図 2.7.2.2-15　NDMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）15 日目の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16005 試験） 53
図 2.7.2.2-16　NDMM 患者における本剤週 2 回経口投与（LenDex 併用）1 日目の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16008 試験） 55
図 2.7.2.2-17　NDMM 患者における本剤週 2 回経口投与（LenDex 併用）11 日目の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16008 試験） 55
図 2.7.2.2-18　アジア人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）1 日目の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16013 試験） 57
図 2.7.2.2-19　アジア人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）15 日目の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16013 試験） 58
図 2.7.2.2-20　本剤単独投与（1 日目）及びケトコナゾール併用投与（15 日目）時の イキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16009 試験、第 1 群） 60

図 2.7.2.2-21　クラリスロマイシン併用投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009 試験、第 5 群）..... 62
図 2.7.2.2-22　リファンピシン併用投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間 プロファイル（C16009 試験、第 4 群）..... 64
図 2.7.2.2-23　[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与時のイキサゾミブ 並びに総放射能の平均血漿及び全血中濃度－時間プロファイル（C16016 試験）..... 66
図 2.7.2.2-24　[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与後の尿糞中での総放射能の平均累積回収率の推移（C16016 試験）..... 67
図 2.7.2.2-25　腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル （C16015 試験）..... 70
図 2.7.2.2-26　非結合型イキサゾミブの AUC(0-last)の腎機能カテゴリー別の比較（C16015 試験）..... 71
図 2.7.2.2-27　血液透析施行中に透析器へ導入前後のラインから採取した血漿検体中のイキサゾミブの平均濃度推移（C16015 試験）..... 73
図 2.7.2.2-28　肝機能正常患者、中等度及び重度肝機能障害患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの用量補正した平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16018 試験）..... 75
図 2.7.2.2-29　用量補正した非結合型イキサゾミブの AUC(0-last)の肝機能カテゴリー別の比較（C16018 試験）..... 76
図 2.7.2.2-30　日本人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（単独又は LenDex 併用）1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（TB-MC010034 試験）..... 78
図 2.7.2.2-31　日本人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（単独又は LenDex 併用）15 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（TB-MC010034 試験）..... 79
図 2.7.2.3-1　本剤 4 mg を経口投与した患者における年齢と曝露量の個別予測値との相関..... 83
図 2.7.2.3-2　本剤 4 mg を経口投与した男性及び女性患者における曝露量の個別予測値..... 84
図 2.7.2.3-3　本剤 4 mg を経口投与時の各人種の患者における曝露量の個別予測値..... 85
図 2.7.2.3-4　本剤 4 mg を経口投与した患者における CrCL と曝露量の個別予測値との相関..... 86
図 2.7.2.3-5　本剤 4 mg を経口投与した患者における総ビリルビン値と曝露量の個別予測値 との相関..... 87
図 2.7.2.3-6　本剤 4 mg を経口投与した各臨床試験の患者における曝露量の個別予測値..... 88
図 2.7.2.3-7　本剤 4 mg を経口投与した喫煙及び非喫煙患者における曝露量の個別予測値..... 91
図 2.7.2.3-8　本剤 4 mg を単独投与及び LenDex 併用投与した患者における曝露量の 個別予測値..... 95
図 2.7.2.3-9　本剤の薬物動態に関する構造モデル..... 99

図 2.7.2.3-10　全試験で得られたデータ及び C16010 試験で得られたデータに基づく 最終モデルの適合度 101
図 2.7.2.3-11　基本モデル及び最終モデルにおける V4 に対する個別の変量効果と BSA との関係 102
図 2.7.2.3-12　最終モデルにおける全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果と連続変数の共変量との関係 103
図 2.7.2.3-13　最終モデルにおける全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果と カテゴリカル変数の共変量との関係 106
図 2.7.2.3-14　本剤を RRMM 患者（BSA = 1.88 m^2）へ投与時の最初の 2 サイクルにおける 血漿中濃度ー時間プロファイルのシミュレーション 108
図 2.7.2.3-15　モデルによる平均 ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcP と 90%信頼区間の予測 112
図 2.7.2.3-16　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における PFS の Kaplan-Meier 曲線 115
図 2.7.2.3-17　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における初回減量までの期間の Kaplan-Meier 曲線 121

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）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AhR	arylhydrocarbon receptor	－
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma/blood concentration versus time curve	血漿／全血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学的製剤分類システム
BSA	body surface area	体表面積
CAR	constitutive androstane receptor	－
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum observed plasma/blood concentration	最高血漿／全血中濃度
CR	complete response	完全奏功
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicities	用量制限毒性
DN	dose normalized	用量補正
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	maximum effect	最大阻害活性
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
F	absolute oral bioavailability	絶対的経口バイオアベイラビリティ
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe%	cumulative percentage of radioactive dose recovered in excreta	排泄物中から回収された放射能の投与量に対する累積率
FOCE	first-order conditional estimation	条件付一次近似
GADD34	growth arrest and DNA damage-inducible protein 34	－
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP	good laboratory practice	－
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRT	FDA's interdisciplinary review team	－
Ki	inhibitor constant	阻害定数
LenDex	lenalidomide/dexamethasone	レナリドミド／デキサメタゾン
MATE	multi-drug and toxin extrusion transporter	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLN2238	ixazomib	イキサゾミブ
MLN9708	ixazomib citrate	イキサゾミブクエン酸エステル
MRP	multidrug resistance-associated protein	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated	未計算
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NDMM	newly diagnosed multiple myeloma	初発の多発性骨髄腫
NONMEM	non-linear mixed effects model	非線形混合効果モデル
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	－
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion-transporting polypeptide	－

略号一覧表（続き）

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）
OCT	organic cation transporter	－
OCTN1 (2)	organic cation transporter, novel type 1 (or 2)	－
OFV	objective function value	目的関数値
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	pharmacokinetic	薬物動態
pKa	acid dissociation constant	酸解離定数
PR	partial response	部分奏効
PXR	pregnane X receptor	－
QTc	heart rate corrected QT interval	心拍数補正した QT 間隔
QTcF	heart rate corrected QT interval (Fridericia's method)	心拍数補正した QT 間隔（Fridericia 法）
QTcP	heart rate corrected QT interval (Population method)	心拍数補正した QT 間隔（Population 法）
QTcB	heart rate corrected QT interval (Bazett's method)	心拍数補正した QT 間隔（Bazett 法）
rCYP	human cDNA CYP-expressing recombinant microsomes	ヒト CYP 発現ミクロソーム
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相推奨用量
RP3D	recommended phase 3 dose	第 3 相推奨用量
RRMM	relapsed and/or refractory multiple myeloma	再発又は難治性の多発性骨髄腫
RV	residual variability	残差変動
SD	stable disease	安定
T1/2	terminal half-life	消失半減期
Tmax	time to first maximum observed plasma/blood concentration	最高血漿／全血中濃度到達時間
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

イキサゾミブ（MLN2238）は、生物学的活性を有する修飾ペプチドのボロン酸化合物である。プロドラッグであるMLN9708は、イキサゾミブのクエン酸エステルである。2.7.2では、一貫してイキサゾミブ又は「本剤」という呼称を使用し、また、用量及び濃度は全てイキサゾミブとして表記した。

2.7.2.1.1 序文

本剤は20Sプロテアソームの強力かつ可逆的な特異的阻害剤であり、固形がん及び造血器腫瘍の治療薬として現在開発中である。20Sプロテアソームが阻害されると、蛋白質分解の阻害及び一部の特異的な細胞調節機構の破壊がもたらされ、続いて細胞の増殖及び生存に向かう経路が阻害され、細胞周期調節異常とアポトーシス誘導に至る。本剤は、修飾ペプチドのボロン酸化合物であり、20Sプロテアソームのβ5サブユニットに選択的に結合し、高濃度ではβ1及びβ2サブユニットの活性も阻害する。

本剤の原薬であるMLN9708は、イキサゾミブとクエン酸から形成されたボロン酸エステルである。MLN9708は、固体の状態で化学的に安定である。腸管内腔や血漿などの水溶液の状態では、MLN9708は速やかに加水分解されてイキサゾミブとクエン酸に変換される。水溶液下における加水分解及び平衡反応については、3.2.S.3.1で詳細に考察した。

MLN9708は即放性カプセル剤として処方される。経口投与後、MLN9708は溶出して速やかにイキサゾミブに加水分解される。MLN9708の溶出については3.2.P.2.2で考察した。MLN9708及びイキサゾミブの物理的化学的性質〔溶解度、酸解離定数（pKa）、分配係数（log P）など〕は3.2.S.3.1に示した。

MLN9708は、開発初期には静脈内投与用として注射剤及び凍結乾燥注射剤としても処方された（3.2.P.2.2）。注射剤は[redacted]。血漿中では、MLN9708は速やかにイキサゾミブに加水分解される。

本剤の臨床薬理に関する検討の目的は、リンパ腫や形質細胞疾患（多発性骨髄腫やALアミロイドーシスなど）を含む様々の患者について、本剤の単独投与時及び他の治療薬との併用時における本剤のPK及び薬力学的特性を明らかにすることである。また、本剤の臨床薬理に影響を及ぼす因子についても、前向きにデザインした臨床薬理試験、又は臨床試験全体で得られたPKデータの母集団モデリングにより評価した。さらに、第3相試験（C16010試験）の母集団PK解析で得られた各患者の曝露量の推定値を用いて、安全性及び有効性に関する曝露量－反応関係を明らかにすると共に、本剤の推奨用量におけるベネフィット／リスクプロファイルについて検討した。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

本剤の非臨床開発プログラムでは、ヒト生体試料を用いる in vitro 試験により、作用機序、蛋白結合、膜透過性、代謝及び薬物相互作用の可能性について検討した。それらの試験の多くには種間比較が含まれるため、2.6.2 及び 2.6.4 で詳細に考察するとともに、2.7.2.2.1 でも簡潔に要約した。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

主要目的	添付資料番号
HEK-293 細胞における hERG チャネルに対するイキサゾミブの in vitro 結合	4.2.1.3-1
ラット、イヌ及びヒト血漿におけるイキサゾミブクエン酸エステルの安定性	4.2.2.1-1
イキサゾミブの Caco-2 細胞での膜透過性及び排出輸送体との相互作用	4.2.2.2-4
マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿におけるイキサゾミブの in vitro 蛋白結合	4.2.2.3-4
マウス、ラット、イヌ及びヒト全血におけるイキサゾミブの in vitro 血球移行	4.2.2.3-5
ヒト肝細胞を用いたイキサゾミブの OATP の基質性の検討	4.2.2.6-1
Caco-2 細胞における P-gp に対するイキサゾミブクエン酸エステルの阻害作用	4.2.2.6-2
OATP1B1/1B3、OAT1/3、OCT2、MATE1/2-K 及び BCRP 発現細胞を用いたイキサゾミブクエン酸エステルの阻害試験	4.2.2.6-3
マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト肝ミクロソームにおけるイキサゾミブの肝固有クリアランス並びにヒト肝ミクロソームにおけるチトクローム P450 阻害の可能性の評価	4.2.2.4-6
複数の動物種におけるイキサゾミブの in vitro 肝代謝とチトクローム P450 マッピング	4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-7
イキサゾミブのミクロソーム代謝に対する主要なチトクローム P450 分子種の寄与率の in vitro 測定	4.2.2.4-8、4.2.2.4-9
培養ヒト肝細胞におけるチトクローム P450 発現の誘導剤としてのイキサゾミブの in vitro 評価	4.2.2.4-10
ヒト肝ミクロソームにおけるイキサゾミブによるチトクローム P450 阻害の可能性の評価	4.2.2.4-11、4.2.2.4-12
イキサゾミブクエン酸エステルを投与したヒトにおける代謝物プロファイリング及び循環血中主要代謝物の半定量的評価	4.2.2.4-3

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概要

2.7.2 に記述した本剤の臨床薬理に関する検討は、臨床試験 14 試験の結果を用いて行った（表 2.7.2.1-2）。いずれの試験も患者を対象として実施した。PK の評価のため、各試験で血液検体を採取した（高頻度又は低頻度の採血）。

21 日サイクルでの 2 週間の週 2 回投与（1、4、8 及び 11 日目）及び 28 日サイクルでの 3 週間の週 1 回投与（1、8 及び 15 日目）の 2 つの投与レジメンを検討した。2.7.2 では全体を通して、本剤のこれらの投与レジメンをそれぞれ週 2 回及び週 1 回と記載した。これらの投与レジメン以外の場合は、具体的に記載した。当初、本剤は BSA（mg/m^2）に基づく用量で投与したが、その後実施した母集団 PK 解析で BSA と本剤のクリアランスとの間に明確な関連性が認められなかったことから、固定用量に切り換えて臨床試験を実施した。

単独投与試験 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）では静注製剤を用い、本剤 0.125～2.34 mg/m^2 の週 2 回投与及び 0.125～3.11 mg/m^2 の週 1 回投与について検討した。静脈内投与時の MTD は、週 2 回投与で 1.76 mg/m^2、週 1 回投与で 2.34 mg/m^2 であった。

本剤は経口用の即放性カプセル剤として処方される。初期の経口投与試験〔C16003 試験、C16004 試験及び C16005 試験（第 1 相パートのみ）〕では、最高 2.23 mg/m^2 の週 2 回投与と最高 3.95 mg/m^2 の週 1 回投与について検討した。MTD は週 2 回投与で 2.0 mg/m^2（固定用量では 3.7 mg）、週 1 回投与で 2.97 mg/m^2（固定用量では 5.5 mg）であった。C16003 試験及び C16004 試験では本剤の単独投与、C16005 試験では本剤と LenDex との併用投与を行った。

その後の第 1 相及び第 2 相試験（C16005 試験の第 2 相パートを含む）では、固定用量（単独又は他剤との併用）として最高 3.7 mg の週 2 回投与と最高 5.5 mg の週 1 回投与を検討した。国内第 1 相試験として、TB-MC010034 試験では、日本人患者を対象に本剤 4 mg の単独投与及び LenDex との併用投与について検討した。第 3 相試験（C16010 試験）では、LenDex と併用して 28 日サイクルで 3 週間に固定用量 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与するレジメンについて検討している。

C16009 試験では、強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール及びクラリスロマイシン）及び強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン）との薬物相互作用の可能性、並びに本剤の PK に対する高脂肪食の影響について検討した。C16016 試験では、本剤の吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。特別な集団を対象とする試験として、本剤の PK に対する腎機能障害（C16015 試験）及び肝機能障害（C16018 試験）の影響について検討した。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

試験番号	相	試験目的
静脈内投与		
C16001、C16002	1	外国人患者における PK 及び薬力学の検討
経口投与、単独投与		
C16003、C16004、C16007	1	外国人患者における PK の検討
経口投与、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用		
C16005、C16008	1/2	外国人患者における PK の検討
C16013	1	アジア人患者における PK の検討
C16010	3	母集団 PK 解析及び曝露量－反応解析
薬物相互作用、食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ		
C16009	1	2 種類のカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ、薬物相互作用（強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤）、食事の影響
マスバランス／ADME		
C16016	1	放射性標識体によるマスバランス／ADME 試験
特別な集団		
C16015	1	PK に対する重度腎機能障害（透析中の末期腎不全患者を含む）の影響
C16018	1	PK に対する中等度又は重度肝機能障害の影響
国内臨床試験		
TB-MC010034	1	日本人患者における PK の検討

2.7.2.1.4 方法及び解析

臨床薬理試験で用いた生体試料分析法（2.7.1.1.3）及びPKデータのノンコンパートメント解析（NCA）の方法（2.7.1.1.4）などの幾つかの方法については、2.7.1に記載した。

2.7.2.1.4.1 薬物相互作用の評価

薬物相互作用についてC16009試験で検討した。強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾール（第1群）及びクラリスロマイシン（第5群）、並びにCYP3A誘導剤であるリファンピシン（第4群）が本剤のPKに与える影響について検討した。薬物相互作用の評価は、全て本試験のサイクル1で実施した。

第1群では、薬物相互作用試験のFixed sequenceデザインを用いて、本剤のPKに対するケトコナゾールの影響を検討した。混合効果分散分析（ANOVA）により、AUC(0-264)及びCmaxの幾何平均比（ケトコナゾール併用投与／単独投与）とその両側90% CIを算出した。第4群では、薬物相互作用試験の並行群間比較デザインを用いて、本剤のPKに対するリファンピシンの影響を検討した。第2群のサイクル1の1日目に得られたAUC(0-last)及びCmaxを対照のパラメータ値として使用した。混合効果ANOVAにより、AUC(0-last)及びCmaxの幾何平均比〔リファンピシン併用投与（第4群）／単独投与（第2群のサイクル1の1日目）〕とその両側90% CIを算出した。第5群では、薬物相互作用試験の並行群間比較デザインを用いて、本剤のPKに対するクラリスロマイシンの影響を検討した。第1群のサイクル1の1日目に得られたAUC(0-264)及びCmaxを対照パラメータ値として使用した。混合効果ANOVAにより、AUC(0-264)及びCmaxの幾何平均比〔クラリスロマイシン併用投与（第5群）／単独投与（第1群のサイクル1の1日目）〕とその両側90% CIを算出した。

C16009試験では、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する検討（第2群及び第3群）も実施し、これらの評価方法については2.7.1に示した。

2.7.2.1.4.2 マスバランスの評価

C16016試験では、マスバランスについて評価した。投与後168時間（7日目）まで尿及び糞を連続的に採取し、各採取期間における尿糞中の本剤由来の全放射能量（Ae）と、168時間までに尿糞中から回収された放射能の投与放射能に対する累積率（Fe %）を算出した。投与後168時間以降の尿及び糞検体の採取は間欠的に行い、14、21、28及び35日目で投与後24時間の期間で採取した。14、21、28又は35日目に排便がなかった場合は、前日（13、20、27又は34日目）に患者が自宅で採取した検体を代用した。尿及び糞検体を採取しなかった期間については、Phoenix WinNonlin®バージョン6.2（Pharsight社、米国）の部分曲線下面積（partial area）機能を適用し、尿中排泄率－時間曲線及び糞中排泄率－時間曲線の曲線下面積として全放射能の回収量を算出した。また、各期間中の全放射能回収量の実測値及び補完値を併合して、各患者の35日間にわたるFe %を算出した。

2.7.2.1.4.3 腎機能障害が本剤のPKに及ぼす影響の評価

C16015試験では、重度の腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者を対象として本剤のPKを評価した。重度の腎機能障害や血液透析を要する末期腎不全が本剤のPKに及ぼす影響を評価するため、腎機能群を固定効果として、非結合型のPKパラメータ（Cmax

及びAUC(0-last))の自然対数変換値による混合効果ANOVAを行った。腎機能正常群を幾何平均比とその90% CIを算出するための対照群とした。腎機能群の間での差（重度腎機能障害vs腎機能正常、血液透析を要する末期腎不全vs腎機能正常、重度腎機能障害／血液透析を要する末期腎不全の併合vs腎機能正常）について点推定値及び90% CIを算出した。

2.7.2.1.4.4 肝機能障害が本剤のPKに及ぼす影響の評価

C16018試験では、肝機能障害患者を対象として本剤のPKを評価した。肝機能障害が本剤のPKに及ぼす影響を評価するため、肝機能群を固定効果として、非結合型のPKパラメータ（Cmax及びAUC(0-last)）の用量補正値による混合効果ANOVAを行った。肝機能正常群を幾何平均比とその90% CIを算出するための対照群とした。肝機能群の間での差（中等度肝機能障害vs肝機能正常、重度肝機能障害vs肝機能正常、中等度／重度肝機能障害の併合vs肝機能正常）について点推定値及び90% CIを算出した。

2.7.2.1.4.5 用量比例性の評価

本剤のPKの用量比例性について、C16001試験、C16002試験、C16003試験及びC16004試験で得られたデータを用い、線形回帰を用いてパワーモデルに実測データを当てはめることにより評価した。解析にはSigmaPlotバージョン11.0（Systat Software社、米国）を使用した。回帰直線の傾きの95% CIに1.0が含まれれば、そのデータは用量比例性を示唆していると判定した。ただし、個々の試験データを用いた用量比例性の評価では、非線形の用量－曝露量関係を捉えることはできないため、本解析は、各試験データが概ね用量比例性を示唆しているか否かを探索的に評価することを目的として実施した。用量比例性／PKの線形性に関する最終的な評価は、試験横断的に行った母集団PK解析で実施した（2.7.2.1.4.6）。

2.7.2.1.4.6 母集団PKモデルの構築

母集団PKモデルの構築は2回実施した（2.7.2.3.1.7）。1回目のモデル構築は、臨床開発初期の段階でBSAに基づく用量から固定用量に切り換えることが可能であるか検討するため、臨床試験4試験で得られたデータを用いて実施した（5.3.3.5-1）[1]。2回目のモデル構築では、最初の解析で使用した4試験のデータに加え、その後に実施した第1/2相試験5試験並びに第3相試験〔C16010試験の1回目の中間解析（データカットオフ日：2014年10月30日）〕で得られたデータも対象とした（5.3.3.5-2）。2回目の解析の目的は、母集団PKパラメータにおいて、統計学的に有意であり、また、臨床的にも考慮すべき共変量について検索すること、及び最終的な母集団PKモデルに基づいて個々のPKパラメータを推定することであった。

（1）最終的な母集団PKモデルの構築

本剤の臨床試験10試験（C16001試験、C16002試験、C16003試験、C16004試験、C16005試験、C16007試験、C16008試験、C16010試験、C16013試験及びTB-MC010034試験）で収集したPKデータを用いて、母集団PKモデルを構築した。これらの試験で得られた血漿中濃度－時間データを、非線形混合効果モデルを用いて解析した。母集団PK解析は、CentOS 7.0 Linusサーバーで構築したグリッド上で実行させたPsN（Perl-speaks-NONMEM）4.2.0とIntel

Fortran コンパイラーバージョン 12 の下で動作するソフトウェア NONMEM (non-linear mixed effects model) （バージョン 7.2、ICON Development Solutions 社、米国）を用いて実施した。結果の解析は R（バージョン 3.0 以降）を用いて行った。

本剤を静脈内及び経口投与時の対数変換したイキサゾミブの血漿中濃度－時間データを説明する NONMEM モデルを作成し、条件付一次近似（FOCE）法に基づいて推定値を求めた。一次吸収（経口投与データのみ）及び一次消失過程を伴う 1、2 及び 3 コンパートメントモデルについて順次検討した。対数正規分布に従う個々のパラメータに対応させるため、指数誤差モデルとして個体間変動を設定した。付加誤差モデルにより残差変動（RV）を記述した。残差の分散は一定又は時間依存的であった。モデルの選択は、目的関数の変化量の評価、個体間及び残差分散の大きさの評価、パラメータ推定値の精度、並びに診断プロットの検討に基づいて行った。

表 2.7.2.1-3 に示した共変量について統計学的な有意性及び臨床での重要性を検討した。共変量は、モデルで変量効果を組み込んだクリアランス及び分布容積のパラメータのみについて検討した。連続変数の共変量は冪関数としてモデル化した。2 値変数の共変量を要因として組み込んだ。

表 2.7.2.1-3　母集団 PK 解析で検討した共変量

パラメータ	共変量
クリアランス	患者背景：年齢、体表面積、人種、性別、体重 投与関連：静脈内 vs 経口投与、週 1 回 vs 週 2 回投与レジメン 臨床検査値：ALB、ALT、AST、BILI、CRCL、HCT、HGB 併用治療：LENDEX、CYP1A2、CYP3A4 及び喫煙状態
分布容積	患者背景：年齢、体表面積、性別 臨床検査値：ALB、HCT、HGB

出典：5.3.3.5-2（Table 7）
ALB：血清アルブミン、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BILI：総ビリルビン、CRCL：クレアチニンクリアランス、HCT：ヘマトクリット、HGB：ヘモグロビン、LENDEX：LenDex、CYP1A2／CYP3A4：CYP1A2／CYP3A4 の強力又は中等度の阻害剤／誘導剤に分類される併用薬

母集団 PK 解析に用いた方法論の詳細は 5.3.3.5-2 に示した。

2.7.2.1.4.7 曝露量－反応解析

第 3 相試験（C16010 試験）では、LenDex との併用時における本剤の曝露量と有効性又は安全性に関する成績との関連性を明らかにするため、1 回目の中間解析（データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）で得られたデータを用いてロジスティック回帰モデル又は time-to-event モデルを用いて曝露量－反応解析を行った。本剤の曝露量の指標は時間平均全身曝露量（AUC/day）とし、入手できた投与情報、最終的な母集団 PK モデルから算出した各患者の経口クリアランス（CL/F）、及び初回イベント発生までの日数から患者ごとに算出した。

曝露量－反応解析に用いた方法論の詳細は 5.3.5.3-1 に示し、また、各評価項目について以下に要約した。

（1）曝露量－有効性関係のモデル化

曝露量－有効性解析は、PFS 及び臨床効果の両方について行った。

1）曝露量と PFS に関する解析

本剤の時間平均全身曝露量と PFS のハザードとの関係を Cox 比例ハザードモデルにより検討した。予測変数と PFS の間に統計学的に有意な関連が認められた場合は、曝露量－PFS 関係に対する共変量（表 2.7.2.1-4）の潜在的影響を評価した。また、最終的な比例ハザードモデルから得られた結果（すなわち本剤の曝露量と PFS イベントまでの期間との関係）を要約した。さらに、Kaplan-Meier 曲線を作成するとともに、本剤の曝露量の四分位点に基いて層別化した。

2）曝露量と臨床効果に関する解析

本解析には、最良臨床効果の初回確認時、投与中止時（理由は問わない）又は次治療の開始時（いずれか最も早いもの）までの本剤の時間平均全身曝露量を使用した。曝露量－臨床効果関係は、本剤の時間平均全身曝露量を国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）基準で定義された CR、VGPR 以上又は PR 以上の最良効果が得られる確率と関連付けるロジスティック回帰モデルを用いて、独立評価委員会による裁定結果に基づき検討した。最良臨床効果が複数回認められた場合は、最初に認められた時点までの期間を解析に用いた。ロジスティック回帰モデルの構築は、1）CR vs VGPR 以下、2）VGPR 以上 vs PR 以下、3）PR 以上 vs 安定以下の 3 セットの臨床効果評価項目について行った。

モデル構築は変数増加法と変数減少法を用いて行った。最初の基本モデルは、曝露量と上述の 3 セットの臨床効果で最初に確認された最良臨床効果の確率との関係を評価できるように構築した。本剤の曝露量が臨床効果の統計学的に有意（$p = 0.05$）な予測因子と判定されなかった場合は、それ以上の共変量解析は行わず、最終モデルは基本モデルと同一とし、本剤の曝露量のみをロジスティック回帰モデルの予測変数とした。一方、本剤の曝露量が臨床効果の統計学的に有意な予測因子と判定された場合は、単変量ロジスティック回帰モデルを用いて、臨床効果に影響を及ぼしていた可能性のある共変量（表 2.7.2.1-4）を更に評価した。その後、最も有意な共変量を一つずつ追加する操作を統計学的に有意（$p = 0.05$）な共変量がなくなるまで繰り返すことにより、本剤の曝露量とともに統計学的に有意な共変量を段階的に追加した。続いて、変数増加法（$p = 0.05$）の手順で同定された全共変量を含むフルモデルに対して変数減少法の手順を行い、統計学的に有意（$p = 0.01$）でない共変量がモデルからなくなるまで、最も有意でない共変量を除去した。変数増加法及び変数減少法のステップを完了した最終モデルには、本剤の曝露量と統計学的に有意な全ての共変量が含まれていた。

曝露量と臨床効果に関する全ての解析について、ロジスティック回帰モデルによる予測曲線と曝露量の各四分位点で分けた各層で認められた臨床効果の頻度を関連する 95% CI と共に図示した。

表 2.7.2.1-4　曝露量－有効性解析で検討した共変量

カテゴリカル変数の共変量	連続変数の共変量
Eastern Cooperative Oncology Group スコア（0 又は 1 vs 2）	クレアチニンクリアランス
International Staging System 分類の病期（I 又は II 期 vs III 期）	ヘマトクリット（又はヘモグロビン値）
患者背景（性別、人種）	患者背景（体表面積、年齢）
細胞遺伝学的リスク（標準、高い又は入手不能）	
免疫調節剤による治療歴（あり vs なし）	
前治療の数（1 vs 2 又は 3）	
プロテアソーム阻害剤による治療歴（あり vs なし）	

出典：5.3.5.3-1（Table 3a）

（2）曝露量－安全性解析

特定の血液学的及び非血液学的有害事象について、曝露量－安全性解析を行った。解析のため、3 つの血液学的有害事象（貧血、好中球減少症及び血小板減少症）と 6 つの非血液学的有害事象（下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）を選択した。本剤の初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を本解析の対象とした。

これらの解析での従属変数は、試験期間中における当該有害事象の発現の有無とした。血液学的有害事象については、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第 4.03 版の定義に従った Grade 3 以上の有害事象の有無と定義した。非血液学的有害事象については、試験期間中のいずれかの時点における NCI CTCAE の定義に従った Grade 2 以上の有害事象の発現の有無を従属変数と定義した。個々の有害事象について、適切とみなされた場合には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語に基づく有害事象の分類を行った。1 例の患者に該当する有害事象が複数回発現した場合は、血液学的有害事象に関しては Grade 3 以上、非血液学的有害事象に関しては Grade 2 以上の事象が最初に発現した時点までの期間を解析に用いた。

前項に記載した曝露量と臨床効果に関する解析に用いたものと同じロジスティック回帰モデル及び共変量解析の方法（変数増加／変数減少法）を用いて、本剤の時間平均全身曝露量と有害事象発現の確率との関係を検討した。検討した共変量を表 2.7.2.1-5 に示した。

表 2.7.2.1-5　曝露量－安全性解析で検討した共変量

カテゴリカル変数の共変量	連続変数の共変量
Eastern Cooperative Oncology Group スコア（0 又は 1 vs 2）	クレアチニンクリアランス
International Staging System 分類の病期（I 又は II 期 vs III 期）	患者背景（体表面積、年齢）
患者背景（性別、人種）	
細胞遺伝学的リスク（標準、高い又は入手不能）	
免疫調節剤による治療歴（あり vs なし）	
前治療の数（1 vs 2 又は 3）	
プロテアソーム阻害剤による治療歴（あり vs なし）	

出典：5.3.5.3-1（Table 3b）

（3）曝露量と本剤の減量に関する解析

曝露量と本剤の減量に関する解析のため、本剤の時間平均全身曝露量の四分位点に基づき層別化した後、本剤群（本剤 + LenDex）における本剤の初回減量までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を作成した。プラセボ群（プラセボ + LenDex）におけるプラセボの初回減量までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線も作成した。

（4）濃度－QTc 関係のモデル化

本剤の第 1 相試験 4 試験（C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験及び C16004 試験）で得られたデータを用いて、静脈内又は経口投与時の本剤の血漿中濃度と心拍数補正した QT 間隔（QTc）に関する母集団モデルを構築した（5.3.4.2-1）。本剤の血漿中濃度を測定するための採血と各 3 回の心電図測定は、試験ごとに時刻を一致させて実施した。評価項目は、Fridericia 法及び Population 法で心拍数補正した QT 間隔（それぞれ QTcF 及び QTcP）とした。本解析に用いたデータは、中央で判定した心電図波形に基づくものであり、それは各測定時点ごとに算出した各 3 回の心電図データの平均値を用いて評価した。

線形混合効果モデルを用いて、本剤の血漿中濃度と QTcF 又は QTcP との関係を解析した。固定効果には、切片、ベースライン値に対する性別の効果、試験の効果、及び本剤の濃度－反応関係のパラメータを含めた。患者間で異なる変量効果は、パラメータの患者間変動を補足するため、付加誤差として切片上に組み込んだ。患者内の変量効果（残差）パラメータも含めた。R（バージョン 3.0.1）を用いてモデルの当てはめを行い、また、実測データのグラフ解析及びモデル診断も R により行った。lme 関数を用いた最尤法により、モデルパラメータを推定した。定量下限未満のイキサゾミブ濃度と投与前値はいずれも 0 とした（データセットの 2%）。最終モデルの選択では、2 対数尤度値と診断プロットの目視判定（残差及び時間、残差及び QTc の予測値、QTc の予測値及び実測値など）に基づき、当てはめたモデルを評価した。モデル評価及び予測のため、本剤の濃度範囲における QTc 変化の予測平均値とそれらの予測値の両側 90% CI を算出した。その後、本モデルの質を評価するために予測性のチェックを行った。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び動物試験の詳細は 2.6.2 及び 2.6.4 に記載した。本項には各試験結果の概要を示した。

2.7.2.2.1.1 In vitro 薬理

In vitro 試験において、本剤は 20S プロテアソームの β5 サブユニットを選択的に阻害し、IC_{50} は 3.4 nmol/L であった。他のサブユニットに対する阻害活性は、β5 サブユニットに対する阻害効果に比べ、β1 サブユニットで約 10 分の 1（IC_{50} = 31 nmol/L）、β2 サブユニットで約 1000 分の 1（IC_{50} = 3500 nmol/L）であった。その後の試験では、本剤は HCT-116 細胞において β5 サブユニットに対する強力な阻害（>98%）を示し、β5 サブユニット及び β2 サブユニットの比較で β5 サブユニットに対する高い選択性を示した（それぞれ IC_{50} = 0.0075 及び 9.1 μmol/L）。本剤は、7 種類のセリンプロテアーゼ、2 種類のシステインプロテアーゼ、103 種類のキナーゼ及び 18 種類の受容体（神経伝達物質、イオンチャネル、脳及び腸管の受容体）で構成されるパネルとの比較でも 20S プロテアソームに対する選択性を示した。いずれの場合も IC_{50} は 10 μmol/L を超えていた（2.6.2.2.1.1）。

本剤によるプロテアソームの阻害により、プロテアソームの基質が安定化して細胞内に蓄積する。これにより細胞周期の崩壊、小胞体ストレス及び小胞体ストレス応答（unfolded

protein response）の活性化が起こり、最終的にはアポトーシス経路が活性化され細胞死に至ると考えられた（2.6.2.2）[2][3]。

2.7.2.2.1.2 In vivo 薬理

腫瘍移植マウスを用いて本剤の薬力学活性を検証した。20S プロテアソームの酵素活性測定により、本剤がマウスの血液及び移植腫瘍においてプロテアソームを阻害することが認められた。移植腫瘍では、プロテアソーム活性阻害に続いて発生する小胞体ストレス応答（unfolded protein response）の指標である GADD34 及び ATF-3 蛋白の発現量が増加した。

本剤は、多発性骨髄腫、リンパ腫及び固形がんを含むヒトがん細胞株又はヒト原発性腫瘍から作製された一連の移植モデルにおいて強力な抗腫瘍活性を示した（2.6.2.2.2）。

2.7.2.2.1.3 血漿蛋白結合

[^{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評価した（イキサゾミ濃度 0.05、0.5 及び 5 μg/mL）。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ぞれぞれ 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、本剤及びその由来成分は HSA に対して主に結合することが明らかとなった（2.6.4.4.2）。

その後、がん患者における本剤の血漿蛋白結合率を検討するため、C16015 試験及び C16018 試験に参加した進行性固形がん／リンパ腫又は多発性骨髄腫患者 75 例の投与前検体を用いて、in vitro の蛋白結合率を評価した（イキサゾミブ濃度 70 及び 280 ng/mL）。両試験で得られた検体共に本剤の血漿蛋白結合率は 99%であり、本剤が血漿蛋白に対して高い結合性を有することが示された（2.7.2.2.2.6）。また、重度の腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全や中等度又は重度の肝機能障害によって、本剤の血漿蛋白結合率の著しい変化は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 血球への分布

[^{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評価した（イキサゾミブ濃度 0.01、0.1 及び 1 μg/mL）。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ぞれぞれ 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 0.01～0.1 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 の濃度範囲では本剤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（2.6.4.4.3）。

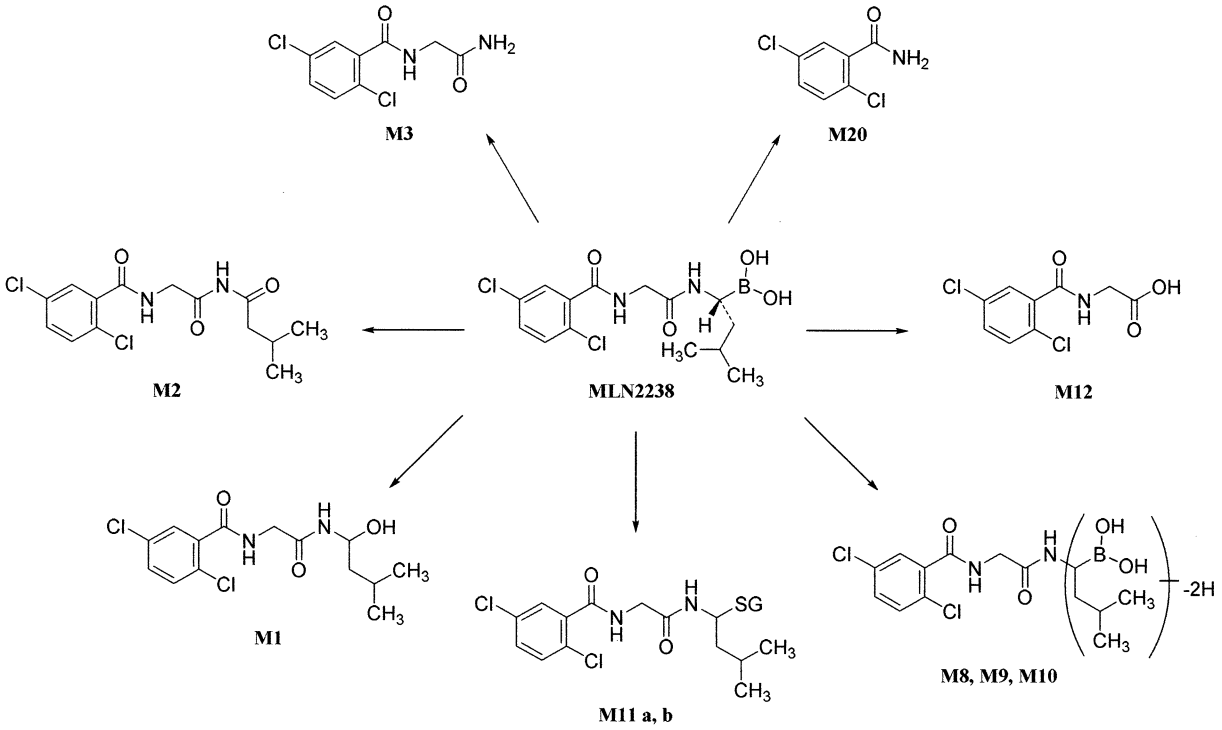
C16007 試験（本剤 4 mg を 28 日サイクルで週 1 回 3 週間投与）で認められた AL アミロイドーシス患者における 1 日目及び 15 日目の血液－血漿分配比は、Cmax でそれぞれ 2.38 及び 2.89、AUC(0-168)でそれぞれ 12.7 及び 9.86 であり、本剤の血球への顕著な分配が示唆された（2.7.2.2.2.2（3））。

2.7.2.2.1.5 Caco-2 細胞における膜透過性

[^{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）。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の基質であることが示唆された（2.6.4.3.2）。

2.7.2.2.1.6 代謝

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（男女プール検体）の肝ミクロソームを用いた試験において、本剤の主要代謝物が7種類認められたが、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった（図2.7.2.2-1）。本剤からヘミアミナール体（M1）への酸化的な脱ホウ素化が、全ての動物種で認められた主要な代謝経路であった（2.6.4.5.1）。ヒト肝ミクロソーム画分では、M1が主要代謝物であり、次いでM3が多く認められ、M2、M8、M12、M15、M19及びM20はより低濃度で認められた。ヒト肝細胞とインキュベーションした際には、M1及びM3が主要な代謝物であり、より少量のM8が認められた。



出典：図 2.6.4.5-2
M(x)：代謝物（番号）
ラット及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞において以下の代謝物が認められた：
肝ミクロソーム：ラットでは図に示した全ての代謝物及び M15～M20、ヒトでは M1、M2、M3、M8、M12、M15、M19 及び M20（M15～M19 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）。
肝細胞：ラットでは M1、M3、M8、M9、M10 及び M11、ヒトでは M1、M3 及び M8。
注：これらの in vitro 試験では、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。

図 2.7.2.2-1　ラット及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞において認められたイキサゾミブの主要代謝物

本剤の代謝に対する 7 つの CYP 分子種の寄与について、ヒト CYP 発現ミクロソーム（rCYP）を用いて評価した。本剤の肝ミクロソーム代謝に対する各 CYP 分子種の寄与率は、各 CYP 分子種の存在比を用いて算出した。基質としての本剤の濃度を 10 μmol/L とした際、本剤の代謝に最も寄与した主要な CYP 分子種は CYP3A4 で、次いで CYP1A2 であった。7 つの主要な CYP 分子種の寄与率は、CYP3A4 が 42.3%、1A2 が 26.1%、2B6 が 16.0%、2C8 が 6.0%、2D6 が 4.8%、2C19 が 4.8%及び 2C9 が 1%未満であった（2.6.4.5.4）。なお、これらは、本剤の臨床使用時に認められる濃度を超える濃度（イキサゾミブ 10 μmol/L）、すなわち 4 mg を週 1 回経口投与時の Cmax の幾何平均〔0.11 μmol/L（C16007 試験）〕の 90 倍を超える濃度で実施された試験で認められた知見である。

本剤 4 mg を経口投与時の臨床血中濃度（Cmax の幾何平均で 0.11 μmol/L）により近い基質濃度として 0.1 及び 0.5 μmol/L で試験を実施した際には、コントロールミクロソームと rCYP の間で本剤の代謝速度に差はなく、in vitro での本剤のクリアランスには、CYP を介さない代謝が重要な役割を果たしていると考えられた。これらのデータより、本剤臨床使用時に認められる濃度では本剤のクリアランスに優位に寄与する特定の CYP 分子種はないことが示唆

された。したがって、本剤による治療時の濃度では、特定のCYP分子種選択的阻害剤との間でCYPを介した薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられた（2.6.4.7.1）。

臨床試験（C16003試験）において、本剤を1、4、8及び11日目に2 mg/m^{2}の用量で経口投与時の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。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（AUC(0-8)の比較）。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（2.6.4.5.2.1）。

本剤の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）については、^{14}C標識イキサゾミブを用いた臨床試験（C16016試験）で評価しており、マスバランス及び排泄経路を評価した結果の詳細は2.7.2.2.2.5に示した。

2.7.2.2.1.7 トランスポーターに関する検討

Caco-2細胞を用いた検討から、本剤は中程度の膜透過性を示し、P-gpの基質ではあるが、BCRPの基質ではないと考えられた（2.6.4.3.2）。

本剤の肝臓への取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込みを検討した。本剤（1 μmol/L）の取込みは、OATP1B1、OATP1B3及び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）に相当し、ほとんど阻害されないことが示された。したがって、本剤はOATP1B1、OATP1B3及びNTCPの基質ではないと考えられた（2.6.4.7.2）。

本剤の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時の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。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本剤（0、1、3、10、30及び100 μmol/L）の影響について、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と本剤の濃度上昇に伴いほとんど変化しなかったことから、本剤は100 μmol/LまでP-gpの輸送活性を阻害しないと考えられた（2.6.4.7.3）。

本剤の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時の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。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本剤（0、1、3、10、30及び100 μmol/L）の影響について、Papp（×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であり、本剤は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（2.6.4.7.4）。

OATP1B1及び1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの輸送活性に対する本剤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。その結果、本剤は、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（2.6.4.7.5）。

以上のデータに加えて、第 3 相臨床試験で用いた 28 日サイクルで本剤 4 mg を週 1 回 3 週間投与するレジメンで認められた Cmax が 0.11 μmol/L であること（C16007 試験）、及びヒトにおける血漿蛋白結合率が約 99%であることも考慮すると、本剤がトランスポーターを介する薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.8 チトクローム P450 の誘導及び阻害

本剤による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導を in vitro 試験で評価するため、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 について酵素活性（CYP1A2 はフェナセチンの O-脱アルキル化、CYP2B6 はブプロピオンの水酸化、CYP3A4/5 はテストステロンの 6β-水酸化を指標として測定）及び対応する蛋白量を測定した。本剤は 9.67 μmol/L までの濃度範囲で、ヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性並びにこれらの CYP に対応する蛋白量も誘導しなかった（2.6.4.5.5.1）。このように、本剤は AhR（CYP1A2 など）、CAR（CYP2B6 など）又は PXR（CYP3A4/5 など）を介して誘導される代表的な CYP の発現を誘導しなかったことから、本剤が代謝又はトランスポーターに対する誘導を介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、本剤は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5 の可逆的な阻害剤でないことが示唆された（IC_{50} > 30 μmol/L、Ki > 15 μmol/L）（2.6.4.5.5.2）。また、本剤は最高 30 μmol/L までの濃度範囲で CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5 に対する時間、濃度又はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）に依存する阻害剤ではないことが認められた（2.6.4.5.5.3）。したがって、本剤が CYP に対する代謝阻害を介して併用薬との間で薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.2 臨床試験

本剤の臨床薬理に関する検討は、臨床試験 14 試験の結果を用いて行った（表 2.7.2.2-1）。いずれの試験も、多発性骨髄腫や AL アミロイドーシスなどの疾患を有する患者を対象として実施した。健康被験者を対象とした試験は実施していない。本項には、本剤の PK 及び薬力学に関するデータを示した。薬力学データは、C16001 試験及び C16002 試験で本剤を静脈内投与後に採取した試料を用いて社内で測定した血液中 20S プロテアソーム活性の阻害効果に関するデータで構成した。経口投与試験においても、社外測定施設で血液中 20S プロテアソーム活性の測定を実施したが、測定データの信頼性に懸念が見出されたことから、評価データとして採用しなかった。

臨床試験 2 試験は静脈内投与で実施し、その他の全試験は経口投与で実施した。経口投与試験では即放性カプセル剤として本剤を投与したが、放射性標識体によるマスバランス試験（C16016 試験）では、PK 及びマスバランスを検討するために経口液剤を使用した。経口投与で実施した試験では、国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）や第 3 相試験（C16010 試験）を含めて、本剤投与の 2 時間前から 1 時間後まで食事を制限した。一方、食事の影響に関する検討（C16009 試験、第 3 群）では、高脂肪食を摂取後に本剤を投与して PK を評価した

（2.7.1.2.2.1）。静脈内投与試験では本剤の単独投与を検討したが、経口投与試験では本剤の単独投与及びLenDexとの併用投与について検討した。

多くの試験は本剤を週1回又は週2回投与する複数のサイクルで構成され、通常はサイクル1でPK評価（C16001試験及びC16002試験では薬力学評価も含む）のための高頻度の検体採取を実施し、それ以降のサイクルではトラフ時点又は低頻度の検体採取を実施した。また、一部の試験は第1相パートと第2相パートで構成された。本項では、サイクル1（多くの場合は各試験の第1相パートのサイクル1）で高頻度採血により得られたPK／薬力学データを用いて実施したノンコンパートメントモデルによるPK／薬力学解析の結果について記述した。また、臨床試験10試験を併合したPKデータに基づく母集団PK解析及びC16010試験のデータに基づく曝露量－反応解析の結果についても示した（2.7.2.3.1.7及び2.7.2.3.4）。

表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン／患者集団	主目的／PK 又は薬力学に関する重要な目的	投与レジメン [a,b]	患者数 [c]
静脈内、単独投与				
C16001	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大投与 用量漸増パート：固形がんの成人患者 MTD 拡大パート：非小細胞肺癌、頭頸部癌、軟部組織肉腫若しくは前立腺癌の成人患者、又は PK／薬力学コホートのために生検が実施可能ながん種の腫瘍を有する成人患者	安全性、MTD／PK 及び薬力学の検討	本剤を 21 日サイクルで 2 週間にわたり週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与 用量漸増の開始用量：0.125 mg/m^2 MTD：1.76 mg/m^2	登録例数：116 PK 評価可能例数：35
C16002	進行性リンパ腫の成人患者を対象とする第 1 相、オープン、用量漸増試験	安全性、MTD／PK 及び薬力学の検討	本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与 用量漸増の開始用量：0.125 mg/m^2 MTD：2.34 mg/m^2	登録例数：31 PK 評価可能例数：30

表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン／患者集団	主目的／PK 又は薬力学に関する重要な目的	投与レジメン [a,b]	患者数 [c]
経口、単独投与				
C16003	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大投与 用量漸増パート：ボルテゾミブ、サリドマイド（又はレナリドミド）及びステロイドを含んだ 2 ライン以上の前治療歴がある RRMM の成人患者 MTD 拡大パート：1 ライン以上の前治療歴があり、治療中又は最終投与から 60 日以内に progressive disease を認めた RRMM の成人患者。拡大コホートには、カルフィルゾミブ既投与例、プロテアソーム阻害剤未投与例又はボルテゾミブ投与後再発例を含めた。	安全性、MTD／PK の検討	本剤を 21 日サイクルで 2 週間にわたり週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与 用量漸増の開始用量：0.24 mg/m^2 MTD：2.0 mg/m^2	登録例数：60 PK 評価可能例数：50
C16004	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大投与 用量漸増パート：ボルテゾミブ、サリドマイド（又はレナリドミド）及びステロイドを含んだ 2 ライン以上の前治療歴のある RRMM の成人患者 MTD 拡大パート：1 ライン以上の前治療歴があり、治療中又は最終投与から 60 日以内に progressive disease を認めた RRMM の成人患者。拡大コホートには、カルフィルゾミブ既投与例、プロテアソーム阻害剤未投与例又はボルテゾミブ投与後再発例を含めた。	安全性、MTD／PK の検討	本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与 用量漸増の開始用量：0.24 mg/m^2 MTD：2.97 mg/m^2	登録例数：60 PK 評価可能例数：44
C16007	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大投与 用量漸増パート：主要臓器（心臓又は腎臓）に測定可能病変を認め、1 種以上の前治療歴のある RRAL アミロイドーシスの成人患者 MTD 拡大パート：上記に加え、プロテアソーム阻害剤未投与例及びプロテアソーム阻害剤既投与例を含めた。	安全性、MTD、RP2D に関する情報収集／PK の検討	本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与 最初の 3 サイクル後に血液学的奏効が見られない場合は、デキサメタゾン 40 mg をサイクル 4 以降の各サイクルの 1～4 日目に投与 用量漸増の開始用量：4 mg MTD／RP2D：4 mg	登録例数：27 PK 評価可能例数：22

表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン／患者集団	主目的／PK 又は薬力学に関する重要な目的	投与レジメン [a,b]	患者数 [c]
経口、併用投与				
C16005	第 1/2 相、オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）及び RP2D 投与（第 2 相） NDMM の成人患者	第 1 相パート：安全性、MTD、RP2D に関する情報収集／PK の検討 第 2 相パート：有効性、安全性、PK の検討	導入期（最大 12 サイクル） 28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与し、更にデキサメタゾン 40 mg を 1、8、15、22 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与 第 1 相パート：用量漸増の開始用量：1.68 mg/m^2、MTD：2.97 mg/m^2 第 2 相パート：本剤を RP2D（固定用量 4 mg）で投与 維持期（サイクル 13 以降） SD 以上が得られた患者に対して本剤のみ継続：28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与	登録例数：65 PK 評価可能例数：11
C16008	第 1/2 相、オープン、用量漸増 全身療法による前治療歴のない NDMM の成人患者	第 1 相パート：安全性、MTD、RP2D に関する情報収集／PK の検討 第 2 相パート：有効性、安全性、PK の検討	導入期（最大 16 サイクル） 21 日サイクルで 2 週間にわたり本剤を週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与、レナリドミド 25 mg を 1～14 日目に投与、デキサメタゾン 20 mg（サイクル 1～8）又 10 mg（サイクル 9～16）を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に投与 第 1 相パートでの本剤の用量漸増の開始用量：3 mg、MTD：3.7 mg 第 2 相パートでの本剤の用量：3 mg 維持期（サイクル 17 以降） SD 以上が得られた患者に対して本剤のみ継続：21 日サイクルで 2 週間にわたり週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与	登録例数：64 PK 評価可能例数：14

表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン／患者集団	主目的／PK 又は薬力学に関する重要な目的	投与レジメン [a,b]	患者数 [c]
経口、併用投与				
C16013	第 1 相、オープン、PK 1～3 ラインの前治療歴のあるアジア人の RRMM の成人患者	安全性、RP2D/RP3D に関する情報収集、忍容性／PK の検討	28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与し、更にデキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与	登録例数：43 PK 評価可能例数：24
C16010	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 1～3 ラインの前治療歴のある RRMM の成人患者	有効性（PFS）／ 母集団 PK 解析に使用する PK データの収集	28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤 4 mg 又はプラセボを週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与し、更にデキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与	登録例数：722 PK 評価可能例数：該当なし（データは母集団 PK 解析のみに使用）
外因性要因				
C16009	第 1 相、オープン、多施設共同、5 群逐次登録、PK 進行性固形がん又はリンパ腫と診断され、有効な標準治療がない患者	相対的バイオアベイラビリティ（BA）、DDI、食事の影響	サイクル 1（PK 評価サイクル）：28 日サイクル（第 1、2 及び 3 群）又は 21 日サイクル（第 4 及び 5 群） 第 1 群（ケトコナゾールとの DDI）：本剤 2.5 mg を 1 及び 15 日目に投与し、ケトコナゾール 400 mg を 12～25 日目に投与 第 2 群（相対的 BA）：本剤 4 mg を 1 及び 15 日目に投与。その際、カプセル剤 A から B vs カプセル剤 B から A へのクロスオーバー 第 3 群（食事の影響）：本剤 4 mg を 1 及び 15 日目に投与。その際、絶食から非絶食 vs 非絶食から絶食へのクロスオーバー 第 4 群（リファンピシンとの DDI）：本剤 4 mg を 8 日目に投与し、リファンピシン 600 mg を 1～14 日目に投与 第 5 群（クラリスロマイシンとの DDI）：本剤 2.5 mg を 6 日目に投与し、クラリスロマイシン 500 mg を 1～16 日目に 1 日 2 回投与 サイクル 2 以降（全群） 28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。サイクル 4 からは 5.5 mg（改訂第 1 版）又は 5.3 mg（改訂第 2 版）まで漸増可能	登録例数：112 PK 評価可能例数：76

表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン／患者集団	主目的／PK 又は薬力学に関する重要な目的	投与レジメン [a,b]	患者数 [c]
マスバランス／ADME				
C16016	第 1 相、2 パート、オープン、PK 進行性固形がん又はリンパ腫患者	PK、マスバランス	パート A：1 日目に[^{14}C]イキサゾミブ 4 mg（全放射能：約 500 nCi）を含有する経口液剤を投与し、更に 14 及び 21 日目に本剤 4 mg カプセル剤を投与 パート B（患者が試験継続を選択した場合）：28 日サイクルで本剤 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与	登録例数：7 PK 評価可能例数：5
特殊集団				
C16015	第、1/1b 相、オープン、PK 1 ライン以上の前治療歴がある RRMM 患者、又は進行性固形がん患者（改訂された治験実施計画書に基づいて登録）で、腎機能が正常であるか、若しくは重度腎機能障害を有する者	重度腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全が PK に与える影響	パート A：1 日目に本剤 3 mg を投与（単回投与） パート B（患者が試験継続を選択した場合）：28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤 4 mg（又はパート A で忍容性不良の場合はより低用量）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与し、更に 1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与（任意）	登録例数：41 PK 評価可能例数：38
C16018	第 1 相、2 パート、オープン、PK 様々な程度の肝機能障害を有する進行性固形がん又は造血器腫瘍患者。パート A を終了した患者には、パート B で投与を継続する選択肢を与える。	中等度又は重度肝機能障害が PK に与える影響	パート A： 1 日目に本剤を単回投与 肝機能に応じた用量：1.5 mg（重度肝機能障害）、2.3 mg（中等度肝機能障害）又は 4 mg（肝機能正常） パート B（患者が試験継続を選択した場合）：28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。 用量はパート A と同じ（漸増可）	登録例数：48 PK 評価可能例数：43

表 2.7.2.2-1　本剤の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号	試験デザイン／患者集団	主目的／PK 又は薬力学に関する重要な目的	投与レジメン [a,b]	患者数 [c]
国内臨床試験				
TB-MC010034	第 1 相、オープン試験 2 ライン以上の前治療歴のある日本人の RRMM の成人患者	安全性、忍容性、PK	コホート 1：28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与 コホート 2：28 日サイクルで 3 週間にわたり本剤 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与し、更にデキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与	登録例数：14 PK 評価可能例数：14

ADME：吸収、分布、代謝及び排泄、BA：バイオアベイラビリティ、DDI：薬物相互作用、MTD：最大耐量、NDMM：初発多発性骨髄腫、PFS：無増悪生存期間、PK：薬物動態、RP2D：第 2 相推奨用量、RP3D：第 3 相推奨用量、RRAL：再発又は難治性の全身性 AL アミロイドーシス、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫、SD：安定

a 静脈内投与の C16001 試験及び C16002 試験を除く全ての試験において、本剤は経口投与した。

b 特に明記しない限り、disease progression 又は忍容不能な毒性の発現まで、治験実施計画書に従って治験薬の投与を継続できるものとした。C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験、C16004 試験、C16007 試験、C16009 試験、C16015 試験、C16018 試験及び TB-MC010034 試験の治験実施計画書には、12 サイクルを超えて治療を継続することによって患者が臨床的ベネフィットを得られると判定された場合を除き、最大 12 サイクルとすることが明記されていた。

c 本表の患者数（登録例数）は safety population（治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者）と定義した。PK 評価可能例数はノンコンパートメント解析の対象とした患者の数と定義した。母集団 PK 解析の対象に含めた各試験の患者数は 5.3.3.5-2 に記載した。

2.7.2.2.2.1 静注製剤による試験（単独投与）

海外で実施した第1相試験2試験（C16001試験及びC16002試験）では静脈内投与を行った。

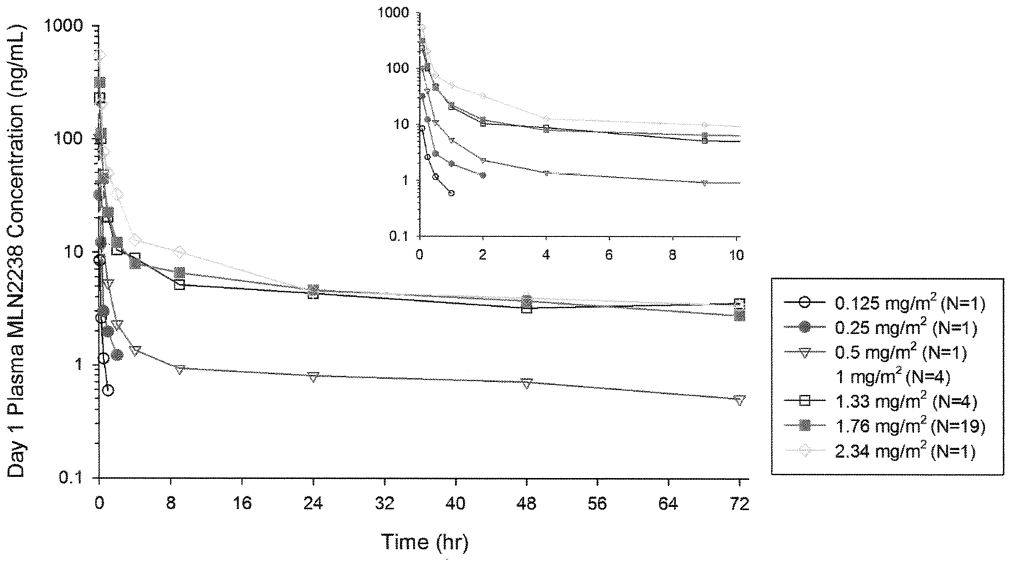
（1）C16001試験（週2回の静脈内投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-1

C16001試験では、本剤を21日サイクルで2週間にわたり週2回の頻度（1、4、8及び11日目）で急速静注により投与した。本試験の用量漸増パートでは、進行性固形がん患者を0.125、0.25、0.5、1.0、1.33、1.76及び2.34 mg/m^{2}の各用量コホートに登録した。サイクル1の1日目及び11日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中濃度及び血液中20Sプロテアソーム活性の阻害効果を測定した。

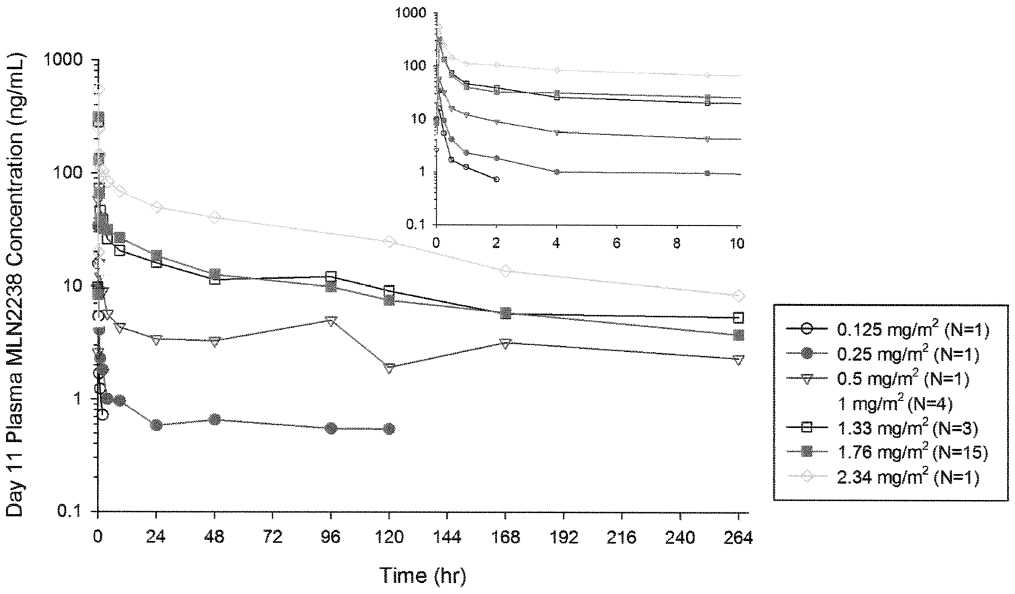
1）薬物動態に関する結果

1日目及び11日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図2.7.2.2-2及び図2.7.2.2-3に示した。1日目及び11日目には、いずれも投与後初期に急速な二相性の指数関数的な低下が認められ、投与後8時間までに概ね完了した。この急速な低下に続いて、緩徐な終末相が認められ、0.5 mg/m^{2}以上の用量では次回の投与時まで継続した。



出典：5.3.5.2-1（Figure 11-1）
右上に挿入したグラフは、1日目の投与後10時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図2.7.2.2-2　固形がん患者における本剤週2回静脈内投与1日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16001試験）



出典：5.3.5.2-1（Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、11 日目の投与後 10 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-3　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与 11 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16001 試験）

1 日目及び 11 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に要約した。本剤 0.5～2.34 mg/m^2 の用量範囲（実際の用量は 0.8～4.8 mg）で用量比例性が認められた。AUC(0-72)と実際の用量（mg）の関係について対数変換データを用いて算出した線形回帰直線の傾き（95% CI）は、1 日目で 1.04（0.72, 1.35）、11 日目で 1.16（0.72, 1.59）であった。本剤の消失は緩徐なため、1 日目の投与後 72 時間まで収集した PK データから T1/2 を正確に評価することができなかった。一方、11 日目での平均 T1/2 は全用量コホートにわたって同程度であり、その範囲は 91～175 時間（3.8～7.3 日）であった。AUC(0-72)に基づく蓄積率は、2.34 mg/m^2 コホートでは 6.13（1 例）であったが、それ以外の全用量コホートでは約 3 であった。

表 2.7.2.2-2　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16001 試験）

	本剤の用量（mg/m^2）						
パラメータ	0.125	0.25	0.5	1.0	1.33	1.76	2.34
1 日目							
N	1	1	1	4	4	19[a]	1
C0（ng/mL）	15.1	82.5	192	347 (46)	366 (38)	582 (29)	901
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	NC	NC	91.6	192 (21)	391 (23)	429 (28)	620
DN C0（ng/mL/mg）	75.5	183	240	184 (46)	162 (29)	184 (42)	188
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	NC	NC	115	102 (19)	173 (28)	136 (29)	129
11 日目							
N	1	1	1	4[b]	3	15	1
C0（ng/mL）	27.1	69	83.8	273 (23)	390 (49)	556 (58)	869
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	NC	60.9	301	580 (40)	1160 (35)	1280 (35)	3800
T1/2（hr）	NC	NC	NC	175 (22)	146 (19)	113 (24)	90.8
DN C0（ng/mL/mg）	136	153	105	138 (18)	174 (39)	175 (73)	181
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	NC	135	376	295 (34)	517 (52)	402 (30)	792
AUC(0-72)に基づく蓄積率	NC	NC	3.29	3.23 (49)	2.89 (25)	3.20 (23)	6.13

出典：5.3.5.2-1（Table 11-4）

AUC(0-72)：投与後 72 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、C0：急速静注直後のイキサゾミブ濃度（外挿値）、CV：変動係数、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期

T1/2 及び蓄積率は算術平均（% CV）で示し、それら以外のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

a AUC(0-72)及び DN AUC(0-72)については N = 18。

b T1/2 及び蓄積率については N = 3。

2）薬力学に関する結果

本剤の標的分子に対する作用のマーカーとして、血液中 20S プロテアソーム活性の阻害効果を評価した。20S プロテアソーム阻害に関する薬力学的パラメータを表 2.7.2.2-3 に要約した。

血液中 20S プロテアソーム活性の最大阻害効果（Emax）は、大半の患者で 30 分以内に認められたことから、薬力学的作用は急速静注直後に認められる本剤の Cmax と直接関連することが示唆された。Emax は用量に依存し、その範囲は 0.125 mg/m^2 コホートでの 10%未満から、2.34 mg/m^2 コホートでの約 70%にわたった。

表 2.7.2.2-3　固形がん患者における本剤週 2 回静脈内投与時の血液中 20S プロテアソーム活性の阻害効果（C16001 試験）

	本剤の用量（mg/m^2）						
パラメータ	0.125	0.25	0.5	1.0	1.33	1.76	2.34
1 日目							
N	1	1	1	7	4	19	3
Emax〔阻害率（%）〕	7.69	17.9	28.2	36.9 ± 19.4	46.7 ± 9.4	61.3 ± 7.9	64.4 ± 3.4
Emax 到達時間（hr）	1	0.1	0.25	0.1 (0.083, 0.1)	0.25 (0.1, 0.25)	0.1 (0.067, 0.267)	0.1 (0.083, 0.183)
11 日目							
N	1	1	1	6	3	15	3
Emax〔阻害率（%）〕	4.52	10	46.1	38.9 ± 8.35	54.3 ± 4.06	62.5 ± 7.71	72.5 ± 4.71
Emax 到達時間（hr）	24	0.083	0.1	0.1 (0.0, 0.117)	0.083 (0.083, 0.1)	0.1 (0.083, 0.283)	0.1 (0.083, 0.133)

出典：5.3.5.2-1（Table 11-5）
Emax：最大活性
Emax 到達時間は中央値（最小値, 最大値）で示し、その他のパラメータは平均 ± 標準偏差で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

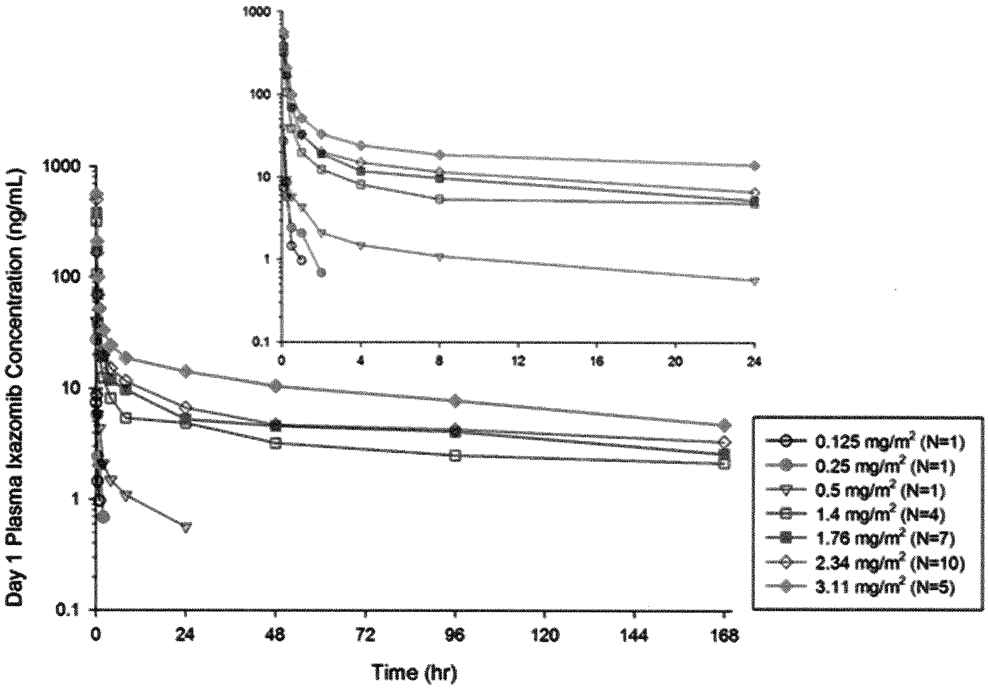
（2）C16002 試験（週 1 回の静脈内投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-2

C16002 試験では、本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で急速静注により投与した。本試験の用量漸増パートでは、リンパ腫患者を 0.125、0.25、0.5、1.0、1.4、1.76、2.34 及び 3.11 mg/m^2 の各用量コホートに登録した。サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目に本剤投与後複数の時点で血液及び尿検体を採取し、本剤の PK 及び薬力学（血液中 20S プロテアソーム活性の阻害効果）プロファイルを検討した。

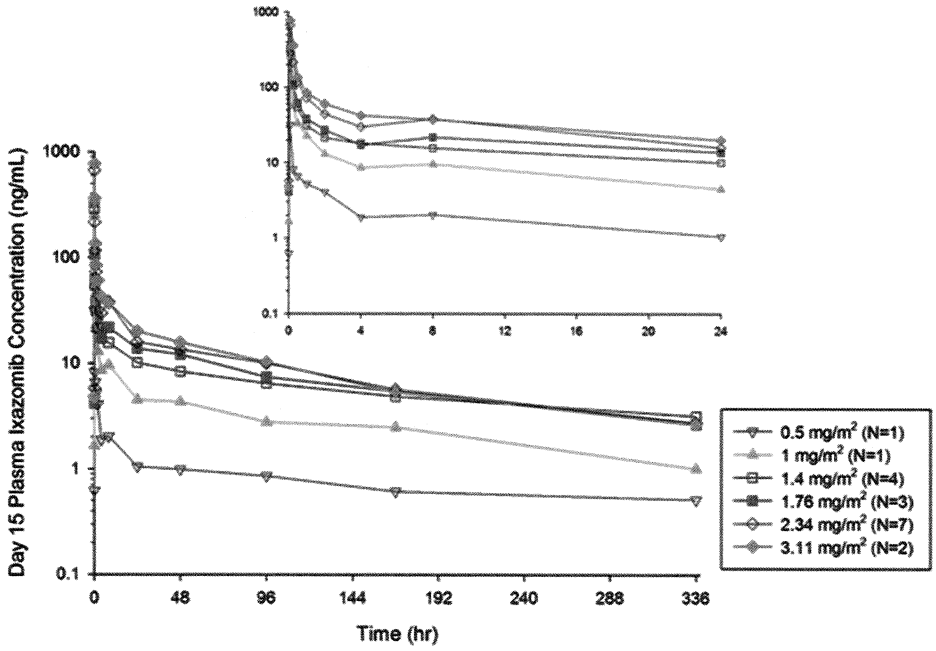
1）薬物動態に関する結果

1 日目及び 15 日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示した。本剤は、急速静注後に多相性の指数関数的な体内動態プロファイルを示した。投与後初期に血漿中濃度の急速な低下が認められ、引き続き投与後約 24～48 時間以降に緩徐な終末相が認められた。この緩徐な終末相のため、1 日目では T1/2 を正確に評価することができなかった。



出典：5.3.5.2-2（Figure 11.a）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-4　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16002 試験）



出典：5.3.5.2-2（Figure 11.b）
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-5　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 15 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16002 試験）

1日目及び15日目の本剤の血漿中PKパラメータを表2.7.2.2-4に要約した。本剤0.5～3.11 mg/m^{2}の用量範囲（実際の用量は1.2～6.8 mg）で用量比例性が認められた。AUC(0-168)と実際の用量(mg)に関して、対数変換データを用いて算出した線形回帰直線の傾き(95% CI)は、1日目で0.80（0.13, 1.46）、15日目で1.28（0.65, 1.91）であった。全用量コホートの各患者における15日目でのT1/2は75.7～292時間（3.2～12.2日）であり、それらの幾何平均は141時間（5.9日）であった。全用量コホートの全患者を対象として算出したAUC(0-168)に基づく蓄積率の幾何平均（CV）は2.21（11%）であった。

1日目及び15日目では投与後4時間までの尿検体も採取し、本剤の排泄量、用量に対する未変化体の尿中排泄量の割合及び本剤の腎クリアランスを評価した。これらの尿中PKパラメータを表2.7.2.2-5に要約した。全用量コホートの各患者における1日目の本剤の腎クリアランスは0～0.51 L/hrであり、それらの幾何平均は0.069 L/hrであった。また、15日目の腎クリアランス（0.003～0.294 L/hr）の幾何平均は0.061 L/hrであり、1日目の腎クリアランスと同程度であった。

表 2.7.2.2-4　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16002 試験）

	本剤の用量（mg/m^2）							
パラメータ	0.125	0.25	0.5	1.0	1.4	1.76	2.34	3.11
1 日目								
N	1	1	1	-	4	7[a]	10[b]	5
C0（ng/mL）	7.43	59.4	106	-	714 (21)	542 (48)	898 (39)	961 (39)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	NC	NC	NC	-	637 (30)	821 (48)	1060 (37)	1680 (39)
DN C0（ng/mL/mg）	32.3	126	91.4	-	248 (18)	172 (50)	211 (47)	159 (44)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	NC	NC	NC	-	221 (41)	259 (49)	257 (50)	278 (46)
15 日目								
N	-	-	1	1	4	3	7[c]	2
C0（ng/mL）	-	-	56.3	383	497 (27)	499 (45)	803 (119)	1110, 1280
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	-	-	175	732	1390 (24)	NC	2110 (41)	2090, 3080
DN C0（ng/mL/mg）	-	-	48.5	202	173 (31)	154 (45)	190 (135)	163, 225
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	-	-	151	385	481 (34)	NC	500 (55)	307, 540
T1/2（hr）	-	-	292	146	209 (31)	146 (37)	108 (19)	97.9, 120
AUC(0-168)に基づく蓄積率	-	-	NC	NC	2.17 (7)	NC	2.27 (15)	2.02, 2.21

出典：5.3.5.2-2（Table 11.a）

AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、C0：急速静注直後のイキサゾミブ濃度（外挿値）、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期

各パラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

a AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 6。

b AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 7。

c 蓄積率については N = 6。

表 2.7.2.2-5　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与時のイキサゾミブの尿中薬物動態パラメータ（C16002 試験）

パラメータ	本剤の用量（mg/m^2）							
	0.125	0.25	0.5	1.0	1.4	1.76	2.34	3.11
1 日目								
N	1	1	1	-	4	6	8	5
投与後 4 時間までの排泄量（ng）	0	1440	0	-	8580 (54)	18000 (95)	9900 (86)	25700 (70)
用量に対する投与後 4 時間までの排泄量の割合（%）	0	0.31	0	-	0.30 (59)	0.57 (105)	0.24 (96)	0.42 (77)
腎クリアランス（L/hr）	NC	NC	0	-	0.0571 (73)	0.119 (102)	0.0448 (69)	0.0853 (54)
15 日目								
N	-	1	1	1	4	3	7[a]	2
投与後 4 時間までの排泄量（ng）	-	661	568	10200	16700 (66)	18000 (73)	13100 (77)	35800, 46300
用量に対する投与後 4 時間までの排泄量の割合（%）	-	0.14	0.05	0.54	0.58 (71)	0.55 (74)	0.32 (86)	0.63, 0.68
腎クリアランス（L/hr）	-	NC	0.0242	0.0805	0.0982 (68)	0.0985 (88)	0.0342 (105)	0.0774, 0.0946

出典：5.3.5.2-2（Table 11.b）

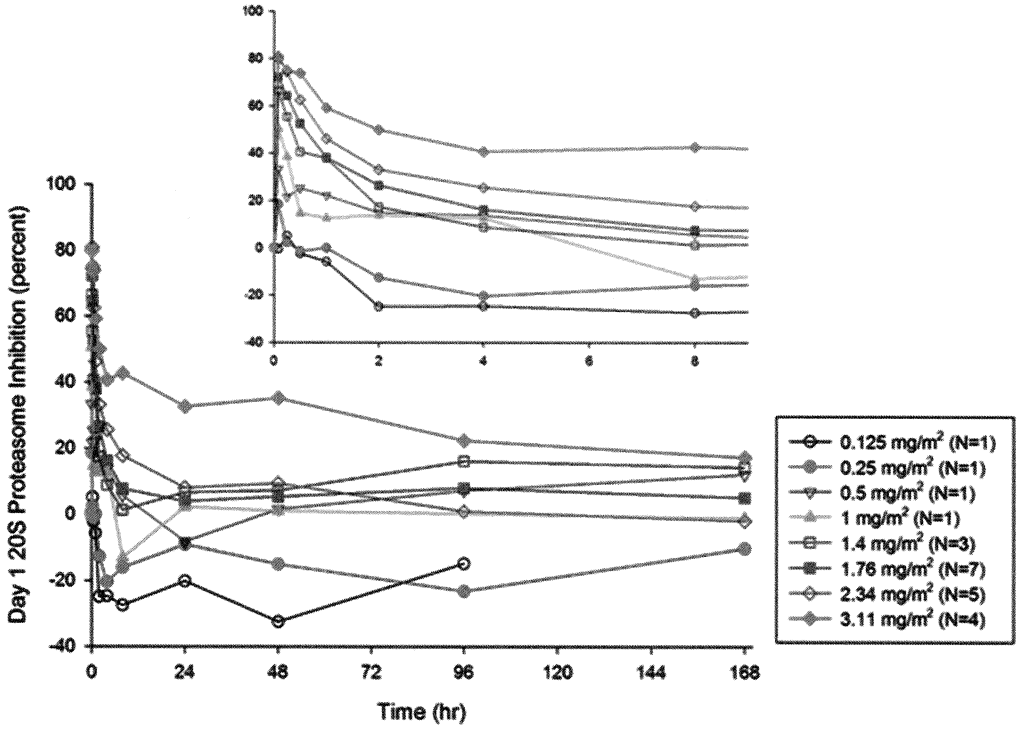
NC：未計算

各パラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

a 腎クリアランスについては N = 6。

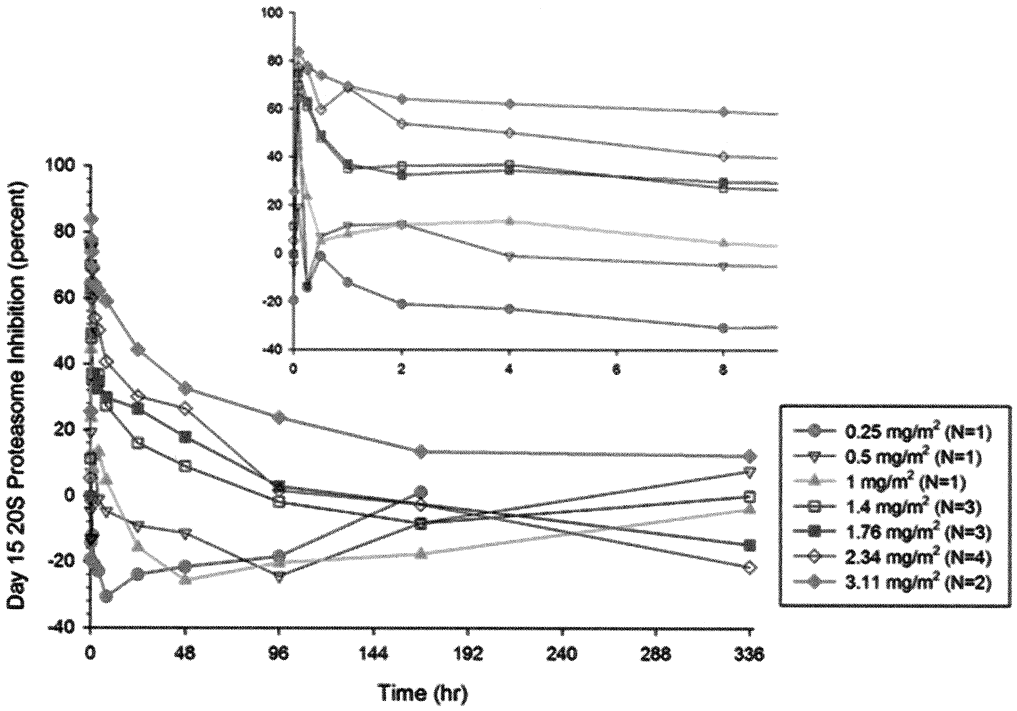
2）薬力学に関する結果

本剤を週1回の頻度で急速静注時の1日目及び15日目の血液中20Sプロテアソーム活性のEmaxに用量依存的な増加が認められた（それぞれ図2.7.2.2-6及び図2.7.2.2-7）。Emax到達時間の中央値が全用量コホートで30分未満であったことから、血液中の標的分子に対する作用は迅速に発現することが示唆された。MTDである2.34 mg/m^{2}で投与時の20Sプロテアソームの Emaxは、1日目及び15日目共に約80%であった（表2.7.2.2-6）。



出典：5.3.5.2-2（Figure 11.e）
右上に挿入したグラフは、1日目の投与後8時間までの血液中20Sプロテアソーム活性阻害効果の平均値を示したものである。

図2.7.2.2-6　リンパ腫患者における本剤週1回静脈内投与1日目の血液中20Sプロテアソーム活性の平均阻害効果プロファイル（C16002試験）



出典：5.3.5.2-2（Figure 11.f）
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 8 時間までの血液中 20S プロテアソーム活性阻害効果の平均値を示したものである。

図 2.7.2.2-7　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与 15 日目の血液中 20S プロテアソーム活性の平均阻害効果プロファイル（C16002 試験）

表 2.7.2.2-6　リンパ腫患者における本剤週 1 回静脈内投与時の血液中 20S プロテアソーム活性の阻害効果（C16002 試験）

	本剤の用量（mg/m^2）							
パラメータ	0.125	0.25	0.5	1.0	1.4	1.76	2.34	3.11
1 日目								
N	1	1	1	1	3	7	5	4
Emax〔阻害率（%）〕	5.15	18.5	33.2	50.5	66.3 ± 14.8	72.2 ± 8.1	81.9 ± 3.2	80.2 ± 3.6
Emax 到達時間（hr）	0.25	0.083	0.1	0.083	0.117 (0.1-0.133)	0.083 (0.083-0.1)	0.083 (0.083-0.25)	0.109 (0.083-0.533)
15 日目								
N	-	1	1	1	3	3	4	2
Emax〔阻害率（%）〕	-	64.3	19.2	44.4	69.8 ± 10.6	74.8 ± 4.5	79.6 ± 4.9	82.3, 85
Emax 到達時間（hr）	-	0.1	0.1	0.083	0.083 (0.083-0.083)	0.083 (0.033-0.083)	0.167 (0.083-0.25)	0.083, 0.117

出典：5.3.5.2-2（Table 11.c）

Emax：最大効果

Emax 到達時間は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは平均 ± 標準偏差で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

2.7.2.2.2.2 経口製剤による試験（単独投与）

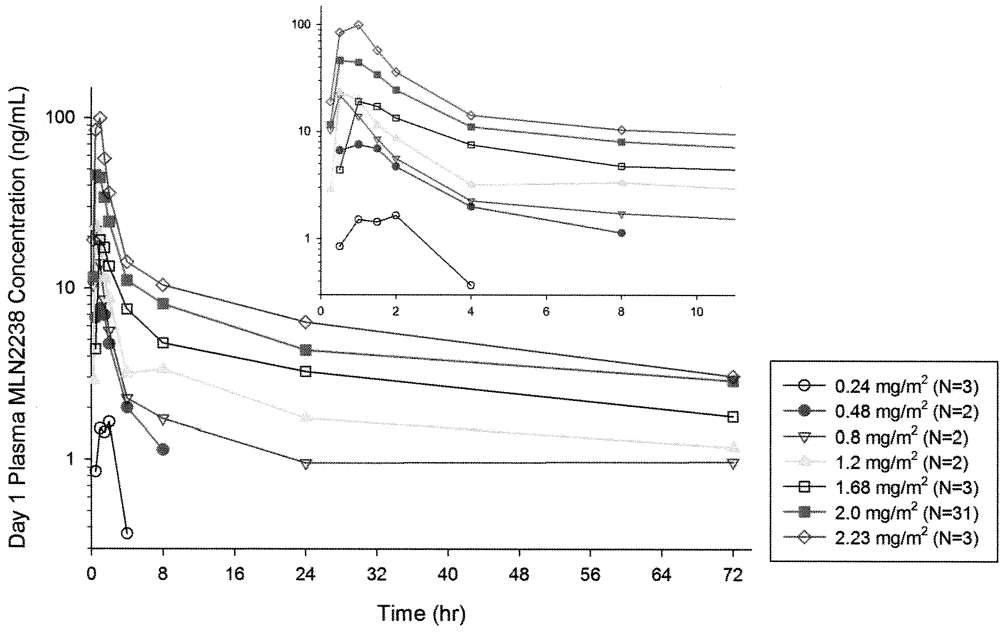
海外で実施した第1相試験5試験（C16003試験、C16004試験、C16007試験、C16009試験及びC16016試験）は単独経口投与を行った。海外で実施したC16015試験（腎機能障害）及びC16018試験（肝機能障害）の第1相パートも単独投与試験であるが、これらの試験結果については2.7.2.2.2.6に示した。

（1）C16003試験（週2回の経口投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-3

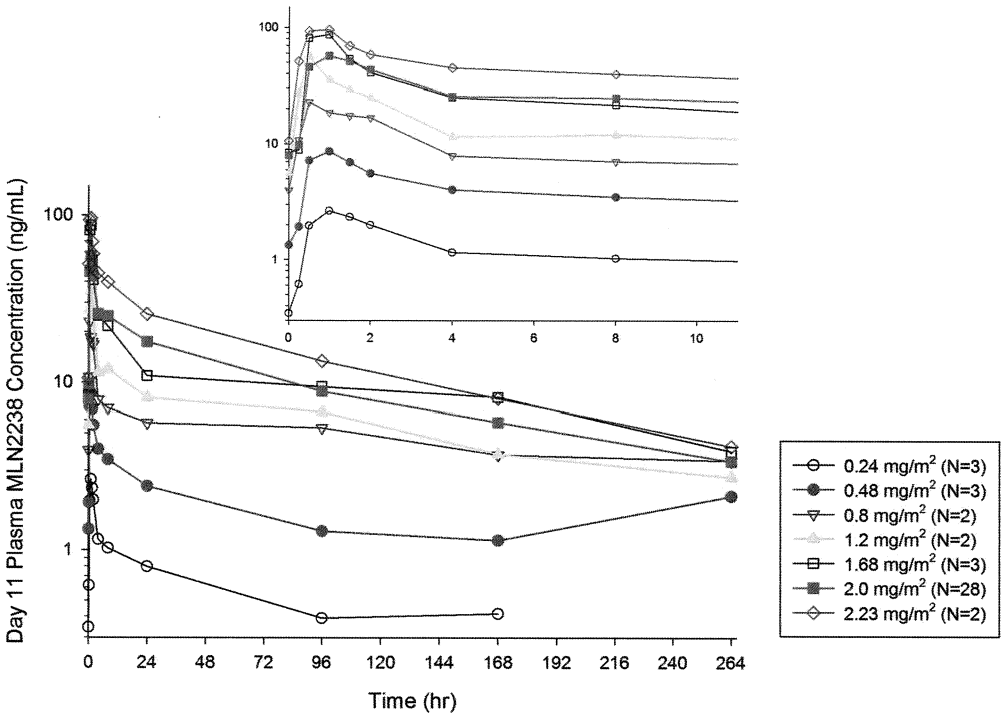
C16003試験では、本剤を21日サイクルで2週間にわたり週2回の頻度（1、4、8及び11日目）で経口投与した。本試験の用量漸増パートでは、再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を0.24、0.48、0.80、1.20、1.68、2.0及び2.23 mg/m^{2}の各用量コホートに登録した。サイクル1の1日目及び11日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中PKプロファイルを検討した。

1日目及び11日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図2.7.2.2-8及び図2.7.2.2-9に示した。



出典：5.3.5.2-3（Figure 11-1）
右上に挿入したグラフは、1日目の投与後10時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図2.7.2.2-8　RRMM患者における本剤週2回経口投与1日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16003試験）



出典：5.3.5.2-3（Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、11 日目の投与後 10 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-9　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与 11 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16003 試験）

1 日目及び 11 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-7 に要約した。両日共に本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値は 1 時間であった。本剤 0.48～2.23 mg/m^2 の用量範囲（実際の用量は 0.8～4.8 mg）で用量比例性が認められた。AUC(0-72)と実際の用量（mg）に関して、対数変換データを用いて算出した線形回帰直線の傾き（95% CI）は、1 日目で 1.00（0.43, 1.57）、11 日目で 1.23（0.88, 1.59）であった。静脈内投与時と同様に、1 日目の PK データからは T1/2 を正確に評価することはできなかった。全用量コホートの各患者における反復投与時の T1/2 は 79.5～178 時間（3.3～7.4 日）であった。PK 評価が可能であった全患者を対象として算出した AUC(0-72)に基づく蓄積率の幾何平均（CV）は 3.35（49%）であり、この値は本剤の投与間隔（週 2 回）及び T1/2 により示唆されるものであった。

表 2.7.2.2-7　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16003 試験、用量漸増及び拡大コホート）

	本剤の用量（mg/m²）						
パラメータ	0.24	0.48	0.80	1.20	1.68	2.0	2.23
1 日目							
N	3	2	2	2	3	31[a]	3
Tmax（hr）	1 (0.567-2)	0.5, 1.5	0.55, 1	0.5, 1.05	1 (1-2.02)	0.65 (0.25-3.97)	1 (0.717-1.08)
Cmax（ng/mL）	2.10 (19)	8.38, 12	14.2, 30.2	11.9, 46.1	19.3 (48)	49.0 (66)	105 (57)
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	NC	NC	80, 138	94.1, 224	246 (25)	379 (40)	383, 450
DN Cmax（ng/mL/mg）	4.86 (9)	10.5, 13.3	9.47, 20.1	4.96, 15.9	6.22 (53)	13.1 (68)	25.8 (78)
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	NC	NC	53.3, 92	39.2, 77.2	79.3 (30)	102 (43)	81.5, 100
11 日目							
N	3	3	2	2	3	28[b]	2
Tmax（hr）	1.1 (1.05-4.07)	1 (0.5-1.17)	0.55, 2	0.5, 0.5	1 (0.567-1.05)	1 (0.5-23.6)	0.533, 1.13
Cmax（ng/mL）	2.50 (53)	7.78 (63)	20.9, 42.4	46.5, 66.5	86.0 (71)	60.5 (51)	75.9, 135
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	55.0 (27)	156 (65)	428, 488	605	658, 959	1060 (68)	1810, 2020
DN Cmax（ng/mL/mg）	5.80 (56)	9.35 (56)	13.9, 28.3	19.4, 22.9	27.8 (68)	16.4 (53)	16.1, 30
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	128 (37)	188 (58)	285, 325	252	206, 331	287 (63)	385, 449
T1/2（hr）	NC	135	NC	125, 128	128 (20)	116 (25)	86.7, 98.7
AUC(0-72)に基づく蓄積率	NC	NC	3.11, 6.1	6.43	3.06, 3.49	3.09 (55)	4.5, 4.72

出典：5.3.5.2-3（Table 11-1）

AUC(0-72)：投与後 72 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間

Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

a AUC(0-72)及び DN AUC(0-72)については N = 27。

b AUC(0-72)及び DN AUC(0-72)については N = 27、T1/2 については N = 24、蓄積率については N = 22。

C16003 試験では、MTD が確定した時点で、用量 2 mg/m^2 の再発又は難治性拡大コホート、カルフィルゾミブ使用後再発拡大コホート、プロテアソーム阻害剤未使用拡大コホート及びボルテゾミブ使用後再発拡大コホートに患者を登録した。各コホートの 1 日目及び 11 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-8 に要約した。4 つの拡大コホートで本剤の PK が同様であったことから、MTD（2 mg/m^2）で投与時の全 PK データを併合して、図 2.7.2.2-8、図 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.2-7 に示した。

表 2.7.2.2-8　RRMM 患者における本剤週 2 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16003 試験、MTD 拡大コホート）

パラメータ	再発又は難治性	カルフィルゾミブ使用後再発	プロテアソーム阻害剤未使用	ボルテゾミブ使用後再発
1 日目				
N	10[a]	1	6[b]	8
Tmax（hr）	0.83 (0.55-2.0)	1	0.53 (0.25-1.05)	0.60 (0.5-3.97)
Cmax（ng/mL）	40.3 (71)	26.6	65.9 (69)	47.9 (65)
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	377 (48)	509	388 (34)	335 (41)
DN Cmax（ng/mL/mg）	11.0 (78)	9.50	16.0 (71)	13.6 (70)
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	104 (50)	182	94.0 (40)	95.2 (48)
11 日目				
N	11[c]	1	5[d]	6
Tmax（hr）	1.05 (0.5-23.6)	1.5	1.5 (0.62-1.53)	0.79 (0.5-1.03)
Cmax（ng/mL）	43.5 (62)	27.2	107 (25)	62.5 (37)
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	818 (44)	1010	2040 (50)	868 (39)
DN Cmax（ng/mL/mg）	12.0 (68)	9.71	26.6 (31)	17.5 (46)
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	224 (37)	361	508 (48)	243 (49)
T1/2（hr）	116 (23)	134	120 (33)	120 (29)
AUC(0-72)に基づく蓄積率	2.76 (60)	1.99	3.91 (29)	3.07 (50)

出典：5.3.5.2-3（Table 11-2）

AUC(0-72)：投与後 72 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間

Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

a AUC(0-72)及び DN AUC(0-72)については N = 7。

b AUC(0-72)及び DN AUC(0-72)については N = 5。

c AUC(0-72)及び DN AUC(0-72)については N = 10、T1/2 については N = 8、蓄積率については N = 6。

d T1/2 及び蓄積率については N = 4。

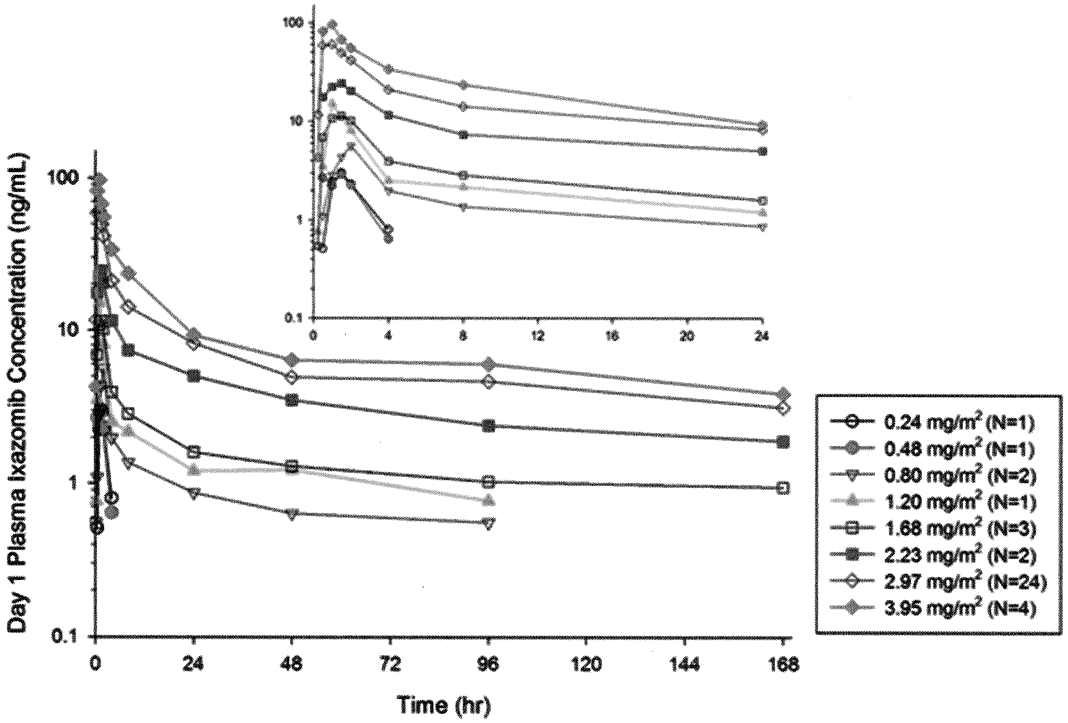
予備的な代謝物同定を目的として、2 mg/m^2 を投与した患者 3 例から 1 日目及び 11 日目に採取した血漿検体をプールして分析した。両日とも、未変化体がヒト血漿中で認められた主要成分であった。測定可能な濃度で認められた代謝物は 1 種類（M8）のみであった（AUC(0-8)の比較で未変化体の約 10%）。

（2）C16004 試験（週 1 回の経口投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-4

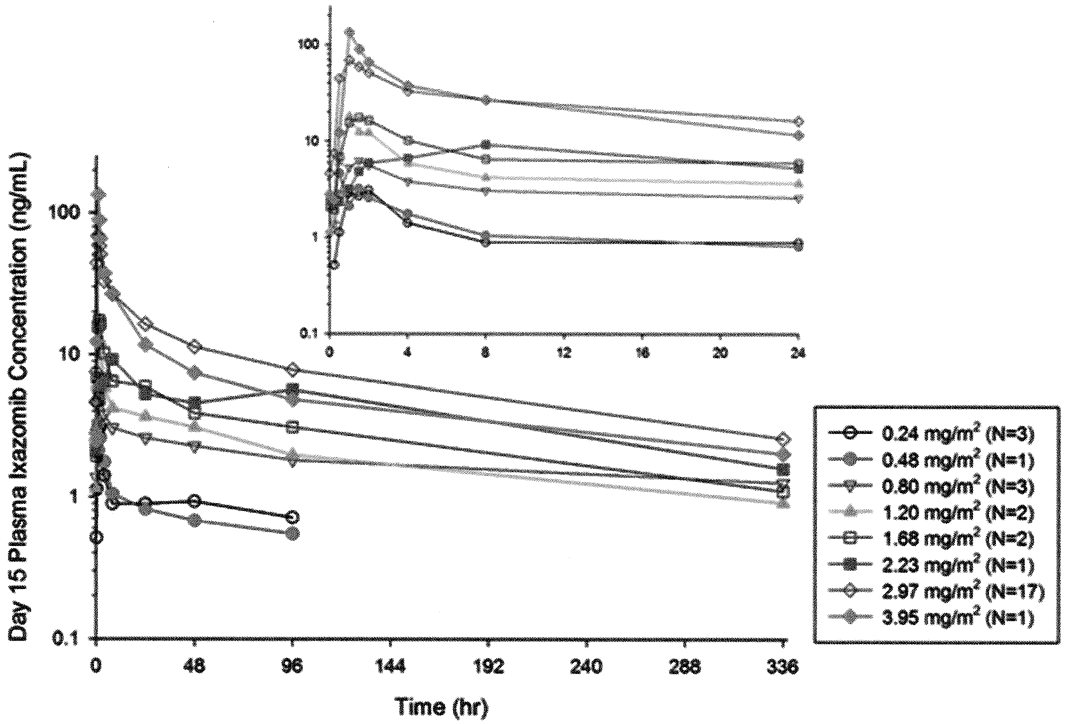
C16004 試験では、本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で経口投与した。本試験の用量漸増パートでは、RRMM 患者を 0.24、0.48、0.80、1.20、1.68、2.23、2.97 及び 3.95 mg/m^2 の各用量コホートに登録した。サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。

1 日目及び 15 日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-11 に示した。



出典：5.3.5.2-4（Figure 11-1）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-10　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与 1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16004 試験）



出典：5.3.5.2-4（Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-11　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与 15 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16004 試験）

1 日目及び 15 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-9 に要約した。両日共に本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値は約 1 時間であった。本剤 0.8～3.95 mg/m^2 の用量範囲（実際の用量は 1.4～8.9 mg）で用量比例性が認められた。AUC(0-168)と実際の用量（mg）に関して、対数変換したデータを用いて算出した線形回帰直線の傾き（95% CI）は、1 日目で 1.34（0.29, 2.40）、15 日目で 1.01（0.46, 1.55）であった。15 日目で PK 評価が可能であった全患者を対象として算出した T1/2 の幾何平均は 161 時間（6.7 日）であり、その範囲は 87.3～271 時間（3.6～11.3 日）あった。また、AUC(0-168)に基づく蓄積率の幾何平均（CV）は 2.03（28%）であった。

表 2.7.2.2-9　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16004 試験、用量漸増及び拡大コホート）

	本剤の用量（mg/m^2）							
パラメータ	0.24	0.48	0.80	1.20	1.68	2.23	2.97	3.95
1 日目								
N	1	1	2	1	3	2	24[a]	4
Tmax（hr）	1.5	1.53	1.03, 2	1	1.52 (1-2)	1, 1.5	1 (0.5-4)	1 (0.533-1.5)
Cmax（ng/mL）	3.01	2.91	2.84, 8.65	15.1	11.9 (70)	21.2, 36.9	69.8 (61)	98.1 (64)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	NC	NC	NC	NC	192, 324	598	906 (49)	1180 (53)
DN Cmax（ng/mL/mg）	6.02	3.64	2.03, 6.18	6.86	3.48 (70)	4.24, 8.58	12.0 (57)	12.5 (75)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	NC	NC	NC	NC	49.2, 95.3	139	161 (48)	151 (54)
15 日目								
N	3	1	3	2	2	1	17[b]	1
Tmax（hr）	1.07 (1-2)	0.5	1.83 (1-2)	1, 1	1, 1.53	8	1 (0.5-4.03)	1.03
Cmax（ng/mL）	3.54 (26)	4.64	5.61 (74)	11.8, 24	8.65, 26.6	9.24	65.4 (61)	134
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	NC	NC	366, 431	NC	562, 764	868	1710 (53)	1460
DN Cmax（ng/mL/mg）	10.4 (61)	5.8	4.01 (74)	6.56, 10.4	2.22, 7.82	2.15	11.3 (60)	20.3
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	NC	NC	261, 308	NC	144, 225	202	288 (54)	221
T1/2（hr）	NC	NC	271	185, 196	180, 198	175	144 (39)	165
AUC(0-168)に基づく蓄積率	NC	NC	NC	NC	2.36, 2.92	1.45	2.12 (24)	1.19

出典：5.3.5.2-4（Table 11-1）

AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間

Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。

a AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 17。

b T1/2 については N = 11、AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 10、蓄積率については N = 8。

C16004 試験では、MTD が確定した時点で、用量 2.97 mg/m^2 の再発又は難治性拡大コホート、カルフィルゾミブ使用後再発拡大コホート、プロテアソーム阻害剤未使用拡大コホート及びボルテゾミブ使用後再発拡大コホートに患者を登録した。各コホートの 1 日目及び 15 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-10 に要約した。4 つの拡大コホートの PK パラメータが類似していたことから、本剤の PK は前治療の影響を受けないと考えられた。本知見に基づき、MTD（2.97 mg/m^2）で投与時の全 PK データを併合して、図 2.7.2.2-10、図 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-9 に示した。

表 2.7.2.2-10　RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16004 試験、MTD 拡大コホート）

パラメータ	再発又は難治性	カルフィルゾミブ使用後再発	プロテアソーム阻害剤未使用	ボルテゾミブ使用後再発
1 日目				
N	4	3	5[a]	7[b]
Tmax（hr）	1.51 (0.5-2)	1.42 (1-1.53)	1 (0.5-1.42)	0.5 (0.5-2)
Cmax（ng/mL）	74.5 (42)	56.1 (105)	67.4 (49)	84.8 (61)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	1380, 2360	787 (32)	690 (42)	782 (39)
DN Cmax（ng/mL/mg）	13.2 (43)	9.67 (93)	12.4 (45)	13.8 (63)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	246, 414	136 (18)	132 (45)	133 (44)
15 日目				
N	4	3	4[c]	4[d]
Tmax（hr）	1.25 (1-4.03)	1.03 (1-4)	1 (0.5-1.5)	1.04 (1-1.5)
Cmax（ng/mL）	41.7 (52)	45.6 (75)	107 (46)	68.9 (66)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	NC	1350, 2800	1350 (66)	1350 (66)
DN Cmax（ng/mL/mg）	7.38 (56)	7.86 (61)	19.3 (42)	11.7 (68)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	NC	250, 412	237 (58)	230 (78)
T1/2（hr）	126	105, 111	119 (32)	195 (31)
AUC(0-168)に基づく蓄積率	NC	2.21, 2.52	1.55, 2.38	2.08 (38)

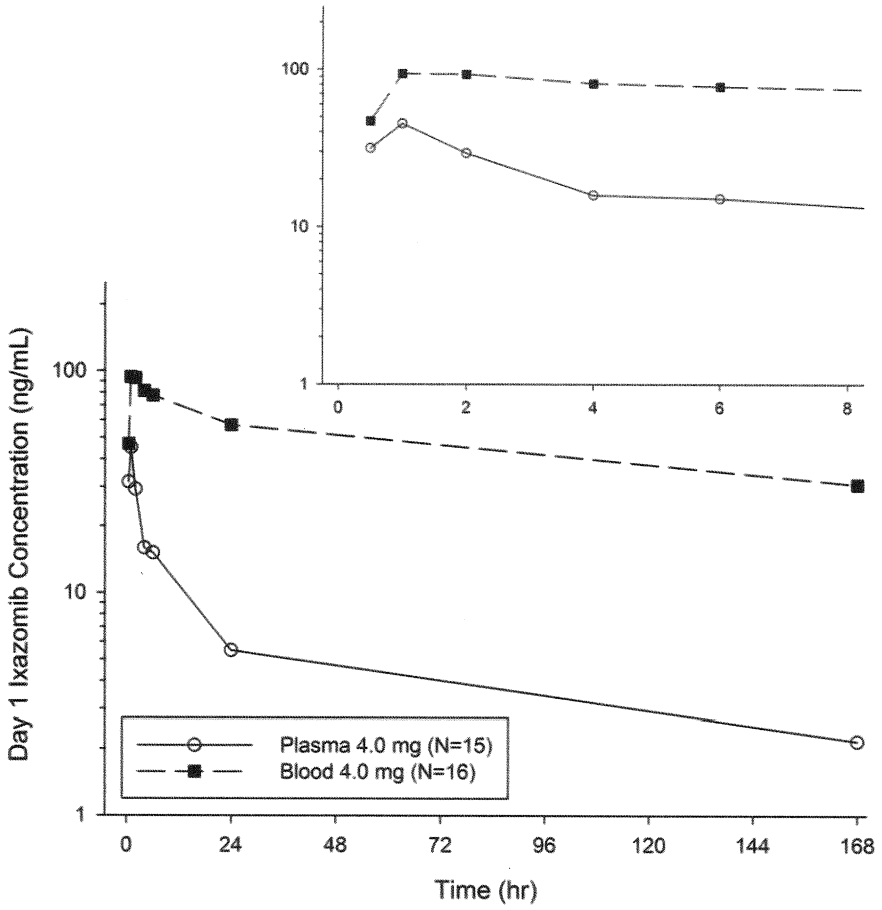
出典：5.3.5.2-4（Table 11-2）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。
a AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 4。
b AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 5。
c AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 3。
d AUC(0-168)、DN AUC(0-168)、T1/2 及び蓄積率については N = 3。

（3）C16007 試験（週 1 回の経口投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-6

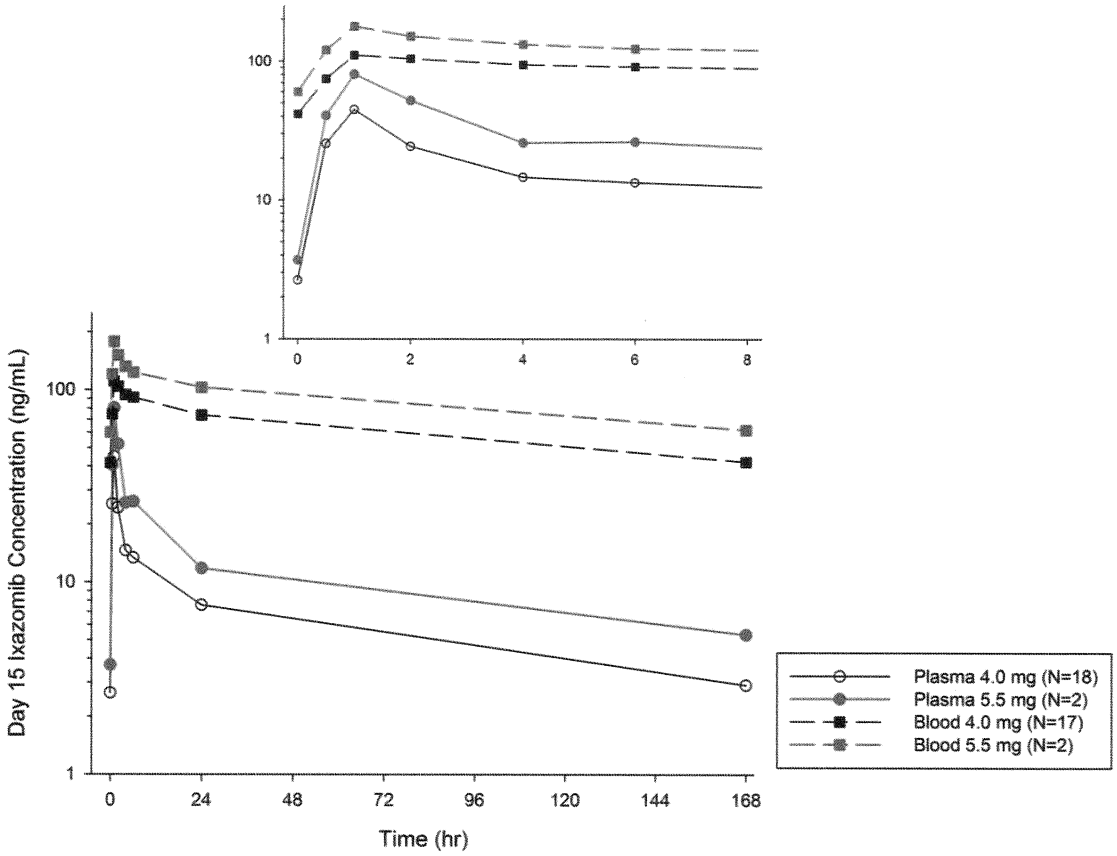
C16007 試験では、本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で固定用量（4 mg 又は 5.5 mg）により経口投与した。再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者を登録した。サイクル 1 の 1 日目（4 mg コホートのみ）及び 15 日目（4 mg 又は 5.5 mg コホート）に本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中及び全血中 PK プロファイルを検討した。

1 日目及び 15 日目の本剤の平均血漿及び全血中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13 に示した。



出典：5.3.5.2-6（Figure 11-1）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 8 時間までの平均血漿中及び血液中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-12　再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者における本剤週 1 回経口投与 1 日目のイキサゾミブの平均血漿及び全血中濃度ー時間プロファイル（C16007 試験）



出典：5.3.5.2-6（Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 8 時間までの平均血漿中及び血液中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-13　再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者における本剤週 1 回経口投与 15 日目のイキサゾミブの平均血漿及び全血中濃度－時間プロファイル（C16007 試験）

1 日目及び 15 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-11 に要約した。本剤は経口投与後に急速に吸収され、血漿中及び全血中濃度の Tmax の中央値は、両日共に約 1 時間であった。次回投与時まで濃度は全血中の方が高かったことから、本剤は赤血球に多く分配されることが示唆された。Cmax に到達した後、本剤は血漿中と全血中で異なる体内動態プロファイルを示し、投与後 24 時間における血漿中濃度の低下は全血中濃度よりも急速であった。血漿中及び全血中濃度のいずれにおいても終末相は緩徐であったが、本試験では終末相における PK 用検体採取時点が少なかったため、血漿中及び全血中濃度の T1/2 を正確に評価することはできなかった。

表 2.7.2.2-11　再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者における本剤週 1 回経口投与時のイキサゾミブの血漿及び全血中薬物動態パラメータ（C16007 試験）

	本剤の用量			
	4 mg		5.5 mg	
パラメータ	血漿	全血	血漿	全血
1 日目				
N	15[a]	16	-	-
Tmax（hr）	1 (0.5-2)	1.03 (0.5-6)	-	-
Cmax（ng/mL）	41.6 (80)	98.9 (40)	-	-
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	577 (142)	7340 (41)	-	-
DN Cmax（ng/mL/mg）	10.4 (80)	24.7 (40)	-	-
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	144 (142)	1840 (41)	-	-
Cmax の血液－血漿分配比[b]	-	2.38 (56)	-	-
AUC(0-168)の血液－血漿分配比[c]	-	12.7 (64)	-	-
15 日目				
N	18[d]	17[e]	2	2
Tmax（hr）	1 (0.5-6.08)	1.03 (0.5-6.02)	0.5, 1	0.5, 1
Cmax（ng/mL）	40.7 (66)	125 (17)	61.4, 123	176, 203
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	990 (42)	9780 (20)	1240, 2210	13700, 15200
DN Cmax（ng/mL/mg）	10.2 (66)	31.3 (17)	11.2, 22.4	32, 36.9
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	248 (42)	2440 (20)	225, 402	2490, 2760
Cmax の血液－血漿分配比	-	2.89 (65)	-	1.65, 2.87
AUC(0-168)の血液－血漿分配比	-	9.86 (50)	-	6.20, 12.3
AUC(0-168)に基づく蓄積率	2.09 (18)	1.45 (9)	-	-

出典：5.3.5.2-6（Table 11-2 及び 11-3）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高濃度、DN：用量補正値、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。
a AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 14。
b N = 15。
c N = 14。
d AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 15、蓄積率については N = 10。
e AUC(0-168)、DN AUC(0-168)及び AUC(0-168)の血液－血漿分配比については N = 14、蓄積率については N = 11。

2.7.2.2.2.3 経口製剤による試験（レナリドミド／デキサメタゾン併用）

LenDex との併用で本剤を経口投与する試験を 5 試験実施した。海外で実施した 3 試験（C16005 試験、C16008 試験及び C16013 試験）では、多発性骨髄腫患者を対象に LenDex との併用で本剤を経口投与時の PK データを取得した。国内で実施した臨床試験（TB-MC010034 試験）のデータは 2.7.2.2.2.7 に示した。残りの 1 試験（第 3 相試験の C16010 試験）では、低頻度の PK 用検体採取を行い、母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.7）及び曝露量－反応解析（2.7.2.3.4）に用いた。

（1）C16005 試験（レナリドミド／デキサメタゾンとの併用で週 1 回投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-5

C16005 試験では、本剤を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で経口投与した。また、28 日サイクルの 1～21 日目にレナリドミド（25 mg）を投与し、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン（40 mg）を投与した。第 1 相パートでは、初発の多発性骨髄腫（NDMM）患者を 1.68、2.23、2.97 及び 3.95 mg/m^2 の各用量コホートに登録した。