第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.6.4　薬物動態試験の概要文
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 8
2.6.4.1 まとめ 10
2.6.4.1.1 緒言 10
2.6.4.1.2 吸収 10
2.6.4.1.3 分布 10
2.6.4.1.4 代謝 11
2.6.4.1.5 排泄 12
2.6.4.1.6 薬物相互作用 12
2.6.4.1.7 非臨床薬物動態試験一覧 13
2.6.4.2 分析法 17
2.6.4.2.1 カミゼストラントの総血漿中濃度の測定 17
2.6.4.2.2 カミゼストラントの尿中及び胆汁中濃度の測定（試験 BE001974-06 及び 174579-C） 18
2.6.4.2.3 カミゼストラントの組織中濃度の測定（試験 506464） 18
2.6.4.2.4 代謝試験における分析 18
2.6.4.3 吸収 18
2.6.4.3.1 吸収（吸収の程度及び速度、*in vitro* 及び *in situ* 試験） 18
2.6.4.3.2 キネティクスパラメータ、生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ 24
2.6.4.4 分布 24
2.6.4.4.1 *In vitro* における血漿蛋白結合及び血球移行（試験 BS001884-57 及び BS003400-57） 24
2.6.4.4.2 組織分布試験 24
2.6.4.4.2.1 ラット脳における *in vitro* 組織結合率（試験 BE000345-46） 24
2.6.4.4.2.2 ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* QWBA（試験 186844） 25
2.6.4.4.3 胎盤移行試験 25
2.6.4.5 代謝 25
2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の化学構造及び量 25
2.6.4.5.2 *in vitro* 代謝：肝細胞における代謝（試験 BE001610-83）及び CYP・UGT の表現型解析（試験 BS001884-89 及び BS002558-20） 26
2.6.4.5.2.1 マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞における *in vitro* 代謝 26
2.6.4.5.2.2 *In vitro* での CYP 及び UGT 表現型解析 27
2.6.4.5.3 ヒト糞便スラリー中の代謝物 M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）の *in vitro* 安定性（試験 BS004178-15） 28

2.6.4.5.4 カミゼストラントの代謝物 M14 の *in vitro* 化学的安定性及び反応性（試験 YHM/033）..... 29
2.6.4.5.5 ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝（試験 YFN/002）..... 30
2.6.4.5.6 イヌにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝（試験 YHM/031）..... 37
2.6.4.5.7 ヒト血漿中のカミゼストラント *in vivo* 代謝物（試験 BE002560-15）..... 37
2.6.4.5.8 ヒトにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝（試験 [redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01 及び試験 ELN00029764）..... 40
2.6.4.6 排泄..... 46
2.6.4.6.1 排泄経路及び排泄の程度..... 46
2.6.4.6.1.1 ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの排泄（試験 186867）..... 46
2.6.4.6.1.2 ヒトにおける[^{14}C]-カミゼストラントの排泄..... 47
2.6.4.6.2 胆汁排泄..... 48
2.6.4.6.3 乳汁中排泄..... 48
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用..... 48
2.6.4.7.1 酵素阻害試験..... 48
2.6.4.7.1.1 CYP の可逆的阻害（試験 BS001884-90、BS001884-92、BS003400-69 及び BS004957-92）..... 48
2.6.4.7.1.2 CYP 阻害データの解釈..... 50
2.6.4.7.1.3 CYP の時間依存的阻害（試験 BS001884-91、BS001884-40、BS003400-70、BS004957-97 及び BS004957-95）..... 50
2.6.4.7.1.4 CYP に対する時間依存的阻害データの解釈..... 51
2.6.4.7.1.5 UGT 阻害（試験 BS003400-46、BS005039-01 及び BS005039-02）..... 52
2.6.4.7.1.6 UGT 阻害データの解釈..... 53
2.6.4.7.1.7 カミゼストラントの CES1 阻害（試験 CYP0750 R218）及び CES2 阻害（試験 BE003623-73）の *in vitro* 評価..... 53
2.6.4.7.1.8 イヌ及びヒト肝ミクロソームにおけるカミゼストラントによるアトロピン代謝阻害（試験 ELN00039516）..... 54
2.6.4.7.2 *In vitro* CYP 誘導（試験 CYP0750_R108）..... 54
2.6.4.7.3 トランスポーター阻害及び基質評価..... 55
2.6.4.7.3.1 ATP 結合カセット（ABC）排出トランスポーターの阻害（試験 BS001884-88、BS001884-86 及び CYP0750 R99）..... 55
2.6.4.7.3.2 肝取込みトランスポーターの阻害及び基質評価（試験 BS001884-87、CYP0750 R99 及び BS002558-21）..... 56
2.6.4.7.3.3 腎取込みトランスポーター及び腎排出トランスポーターの阻害（試験 CYP0750 R71）..... 56
2.6.4.7.3.4 トランスポーター阻害データの解釈..... 56
2.6.4.8 その他の薬物動態試験..... 57
2.6.4.8.1 マウス 6 週間経口投与毒性試験..... 57
2.6.4.8.2 イヌを用いた GLP 適用 1 か月間反復投与毒性試験における組織中曝露量（試験 506464）..... 58
2.6.4.8.3 探索的心血管系試験におけるカミゼストラント曝露量..... 59

2.6.4.8.4 雄イヌに 39 日間カミゼストラント単回及び反復経口投与、並びに陽性変時作用薬であるアトロピン及びグリコピロニウム臭化物静脈内投与時のカミゼストラントの曝露量 59
2.6.4.8.5 イヌにアトロピン単独投与及びカミゼストラント併用投与時の血漿及び尿中のアトロピン及びその代謝物の定量（試験 BS004178-04） 61
2.6.4.8.6 安全性薬理試験（試験 614889、BE001764-09、614522 及び 614894）における曝露量 62
2.6.4.8.6.1 ラット Irwin モデル試験におけるカミゼストラント曝露量（試験 614889） 62
2.6.4.8.6.2 ラット心血管系テレメトリー試験におけるカミゼストラント曝露量（試験 BE001764-09） 63
2.6.4.8.6.3 イヌを用いた心血管系テレメトリー試験におけるカミゼストラント曝露量（試験 614522） 63
2.6.4.8.6.4 ラット呼吸器系試験（試験 614894）におけるカミゼストラント曝露量 64
2.6.4.8.7 PET/受容体占有試験における曝露量 64
2.6.4.8.8 代謝物の薬物動態 64
2.6.4.8.9 ヒトにおける薬物動態の予測値（試験 BE000842-02 及び BE000842-03） 65
2.6.4.9 考察及び結論 65
2.6.4.10 参考文献 68

表目次

表 1 非臨床薬物動態試験の一覧 14
表 2 バリデートされた血漿分析法の特性の要約 18
表 3 雄ラット（Han Wistar）に静脈内及び経口投与したときのカミゼストラントの血漿中 PK パラメータ 19
表 4 ラットにカミゼストラントを 1 か月間経口投与時の TK 結果の要約 19
表 5 ラット（Han Wistar）にカミゼストラントを単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与（26 週間）したときの TK 結果の要約 20
表 6 雄イヌに静脈内及び経口投与したときのカミゼストラントの血漿中 PK パラメータ 21
表 7 イヌにカミゼストラントを経口投与（1 か月）したときの TK 結果の要約 22
表 8 イヌにカミゼストラントを単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与（39 週間）したときの TK 結果の要約 23
表 9 雄カニクイザルに静脈内及び経口投与したときのカミゼストラントの血漿中 PK パラメータ 23
表 10 カミゼストラント 0.03～30 μM におけるマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトの *in vitro* 透析後の血漿蛋白結合率（遊離型%） 24
表 11 マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞において 5 μM カミゼストラントをインキュベート後に同定された代謝物の半定量結果 26

表 12　各 CYP 分子種におけるカミゼストラントの固有クリアランス（CL_{int}） 28
表 13　ヒト組み換え UGT におけるカミゼストラントに対する UGT 表現型解析の結果 28
表 14　経口投与時の無処置ラット血漿中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約 31
表 15　経口投与時の無処置ラット排泄物中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約 32
表 16　静脈内投与時の無処置ラット排泄物中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約 33
表 17　経口及び静脈内投与時の BDC ラット排泄物中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約 34
表 18　カミゼストラント経口投与後の $AUC_{(0-8)}$ヒト血漿プール中に検出された代謝物の UV による半定量化 38
表 19　0～72 時間のヒト血漿中の相対放射能存在量及び代謝物の同定 41
表 20　0～96 時間のヒト尿中の相対放射能存在量及び代謝物の同定 41
表 21　0～168 時間のヒト糞便中の相対放射能存在量及び代謝物の同定 42
表 22　胆管カニューレ処置雄ラットにおける単回静脈内急速投与後のカミゼストラントの PK パラメータ 46
表 23　雄イヌに静脈内投与時のカミゼストラントの PK パラメータ 46
表 24　雌雄ラットに[^{14}C]-カミゼストラント（20 mg/kg）を単回経口投与後 0～168 時間の総回収放射能の要約（投与量に対する%） 47
表 25　雌雄ラットに[^{14}C]-カミゼストラント（5 mg/kg）を単回静脈内投与後 0～168 時間の総回収放射能の要約（投与量に対する%） 47
表 26　DDI が起こる可能性を評価する際に用いたカミゼストラント（75 mg、1 日 1 回投与時）のパラメータ（平均値） 48
表 27　カミゼストラントによる CYP 酵素の可逆的阻害 49
表 28　M4（N-グルクロン酸抱合体代謝物、AZ14191353）による CYP 酵素の可逆的阻害 49
表 29　M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）による CYP 酵素の可逆的阻害 49
表 30　カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンに対する CYP 阻害データの解釈 50
表 31　M4 による CYP に対する TDI 51
表 32　M14（AZ14484678）による CYP に対する TDI 51
表 33　カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンに対する CYP TDI データの解釈 52
表 34　カミゼストラントによる UGT 阻害 52

表 35　カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンに対する UGT 阻害データの解釈 53
表 36　カミゼストラントの CES2 阻害パラメータ 54
表 37　ヒト肝細胞におけるカミゼストラントによる mRNA 発現及び酵素活性の誘導（n=3） 55
表 38　カミゼストラントのトランスポーター阻害能 56
表 39　カミゼストラント 75 mg による P-gp 及び BCRP の消化管での DDI の可能性 57
表 40　カミゼストラント 75 mg のトランスポーターとの DDI の可能性 57
表 41　雌雄の CByB6F1（非トランスジェニック同腹仔）マウスにカミゼストラントを経口投与後 1 日目及び 42 日目のカミゼストラントの TK 結果の要約 58
表 42　イヌ 1 か月間反復投与毒性試験におけるカミゼストラント経口投与後のカミゼストラントの心臓中濃度（μmol/kg 心臓組織重量） 58
表 43　イヌ 1 か月間反復投与毒性試験におけるカミゼストラント経口投与後のカミゼストラントの脳内濃度（μmol/kg 脳組織重量） 59
表 44　雄イヌにカミゼストラントを経口投与後のカミゼストラントの血漿中濃度（平均値） 59
表 45　カミゼストラントを単独経口投与、又はグリコピロニウム臭化物若しくはアトロピンの静脈内（急速）投与と併用したときの、雄イヌにおけるカミゼストラントの TK 結果の要約 60
表 46　グリコピロニウム臭化物の静脈内（急速）投与に対して溶媒対照又はカミゼストラント経口投与を併用時の雄イヌにおけるグリコピロニウム臭化物の TK 結果の要約 61
表 47　アトロピンの静脈内（急速）投与に対して溶媒対照又はカミゼストラント経口投与を併用時の雄イヌにおけるアトロピンの TK 結果の要約 61
表 48　カミゼストラント併用及び非併用時の血漿中アトロピンの PK パラメータ 62
表 49　Irwin モデル試験における雄ラットへのカミゼストラント経口投与後のカミゼストラント血漿中濃度（投与 2.5 時間後） 62
表 50　テレメーターを装着した覚醒雄ラット（Han Wistar）にカミゼストラントを単回経口投与したときのカミゼストラント血漿中濃度 63
表 51　雄イヌにカミゼストラント 3 及び 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータの要約 64
表 52　雄イヌにカミゼストラント 10 mg/kg を反復経口投与後のカミゼストラント血漿中濃度（μM） 64
表 53　雄ラットを用いた呼吸器系試験におけるカミゼストラント経口投与後のカミゼストラント血漿中濃度（投与 8.5 時間後） 64

図目次

図 1　マウス（M）、ラット（R）、イヌ（D）及びヒト（H）の肝細胞におけるカミゼストラントの代謝経路 27
図 2　37°C でのインキュベーション後のヒト尿中（pH 7.4 に調整）におけるカミゼストラント代謝物 M14 の安定性 29
図 3　37°C でのインキュベーション後のヒト尿中（pH 7.4 に調整）におけるカミゼストラント代謝物 M14 のイオンクロマトグラム 30
図 4　ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物の構造 35
図 5　ヒト血漿中のカミゼストラント及びその代謝物の構造 39
図 6　ヒトにおける[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物の構造（ヒト ADME 試験） 44

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion：吸収、分布、代謝及び排泄
AMS	Accelerator mass spectrometry：加速器質量分析（装置）
AUC	Area under the curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	Area under plasma concentration-time curve from time zero to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	Area under plasma concentration-time curve from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BDC	Bile-duct cannulated：胆管カニューレ処置
BLQ	Below the limit of quantification：定量下限未満
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
CL	Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DDI	Drug drug interaction：薬物相互作用
EC_{50}	Effective concentration 50%：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
F2	Concentration leading to 2-fold increase of induction：2 倍の誘導を引き起こす濃度
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293	Human embryonic kidney cells 293：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_i	Inhibition constant：阻害定数
K_I	Inhibitor concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
K_m	Michaelis-Menten constant：ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（計）
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤排出輸送体
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
Papp	Apparent permeability：見かけの膜透過係数
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質

略語及び専門用語	用語の説明
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic：母集団薬物動態
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	Half-life：（終末相の）消失半減期
TDI	Time dependent inhibition：時間依存的阻害
TK	Toxicokinetic(s)：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UPLC	Ultra high performance liquid chromatography：超高速液体クロマトグラフィー
UV	Ultraviolet：紫外光
Vss	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 緒言

カミゼストラント（camizestrant、AZD9833 及び AZ14066724）の薬物動態（PK）特性について、種々の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で評価した。

また、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用のラット 28 日間毒性試験、ラット 6 か月間毒性試験及びイヌ 9 か月間毒性試験のトキシコキネティクス（TK）を評価した。

2.6.4.1.2 吸収

ラットでは、単回及び反復投与ともにカミゼストラントの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与後 2～8 時間であった。カミゼストラントの C_{max} は、単回投与及び反復投与ともに 10～75 mg/kg/日の用量範囲にわたり雌雄ともに用量に比例して増加した。一方、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量比を上回る増加を示し、用量で補正した AUC の 75 mg/kg 投与時の 1 日目及び 28 日目における値は、10 mg/kg 投与時の値の最大 2.4 倍であった。カミゼストラントを 28 日間連日投与しても、C_{max} 及び AUC 値は単回投与後の値と同程度であった。雌の C_{max} 及び AUC は、雄のそれぞれ最大 2.1 倍及び 2.7 倍であり、性差の可能性が示唆された。

イヌでは、単回及び反復投与後ともに、カミゼストラントの t_{max} は投与後 2 時間以内に認められた。カミゼストラントの曝露量は用量比を上回る増加を示し、用量で補正した C_{max} 及び AUC の 20 mg/kg 投与時における値は 5 mg/kg 投与時の値のそれぞれ最大 2 倍及び 3.2 倍であった。カミゼストラントを 28 日間連日投与したときの平均 C_{max} 値は、単回投与後の値と同程度であった。28 日間連日投与により平均 AUC 値はやや増加し、用量で補正した値は単回投与時の値の最大 2.2 倍に相当した。カミゼストラントの曝露量に顕著な性差はみられなかった。

カニクイザルにおいて、カミゼストラントの t_{max} は経口投与後約 3 時間であった。検討した用量範囲において、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。

2.6.4.1.3 分布

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒトの血漿において、カミゼストラントの濃度依存的な蛋白結合は確認されず、非結合型分率（平均値）はそれぞれ 21.0%、29.3%、27.7%、15.8%、36.2%、28.2%及び 24.7%であった。ヒト全血における 10 μM のカミゼストラントの血液／血漿中濃度比は 0.991 であった。

In vitro 試験においてラット脳組織におけるカミゼストラントの非結合型分率は約 1%であった。

カミゼストラントの物性（高脂溶性、塩基性）から予測されるように、カミゼストラントの定常状態における分布容積（Vss）は大きく、ラットで約 19 L/kg、イヌで約 5 L/kg であった。

ラットでのカミゼストラントの組織濃度を評価する定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験で、カミゼストラントは全身に広く分布することが示された。有色皮膚では白色皮膚と比較して放射能濃度が高かったが、この組織中のカミゼストラント関連放射能のメラニン親和性は可逆的であった。白色ラット及び有色ラットの両方で、脳及び脊髄中放射能濃度は他の組織中濃度より低く、血液脳関門を通過しにくいことが示された。

2.6.4.1.4　代謝

肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、カミゼストラントが直接的な N-グルクロン酸抱合に加え、多数の酸化反応を受けることが示された。ヒト肝細胞で生成された酸化代謝物の全てがラット又はイヌの肝細胞でも生成されたことから、両動物種はカミゼストラントの毒性評価に適していると考えられる。N-グルクロン酸抱合体はヒト肝細胞のみで検出された。

カミゼストラントについて 10 種類のシトクロム P450（CYP）分子種による影響を評価したところ、この評価系でのカミゼストラントの代謝には主に CYP3A の関与が示唆された。

カミゼストラントについて 7 種類のウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種による影響を評価したところ、この評価系でのカミゼストラントのグルクロン酸抱合には主に UGT1A4 が関与していることが示唆された。カミゼストラントの酸化代謝物（酸型）である M46（AZ14458713）について、10 種類の UGT 分子種による影響を評価したところ、M46 は分析した全試料中で安定であり、検討した UGT 分子種のいずれにおいても、M46 のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

無処置の雄及び雌ラットにカミゼストラントを経口投与したとき、血漿中に存在するカミゼストラント関連物質は主にカミゼストラント（未変化体）であり、血漿中放射能 AUC のそれぞれ 39%及び 62%を占めた。カミゼストラント（未変化体）の尿及び糞中排泄率の合計は、無処置の雄及び雌ラットにおいて、それぞれ投与量の 11%及び 19%であった。静脈内投与したときのカミゼストラント（未変化体）の尿及び糞中排泄率の合計は、無処置の雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の 11%及び 15%であった。胆管カニューレ処置（BDC）した雄ラットに経口及び静脈内投与したときには、それぞれ投与放射能の 37%及び 47%が胆汁中に回収されたが、カミゼストラント（未変化体）の胆汁排泄量は少なかった（投与量の 0.1%）。無処置ラット及び BDC ラットにおける代謝物の大部分は、酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であった。雌雄ラットにおいて、代謝物 M32（カミゼストラントの硫酸抱合体）が検出された。ラットを用いた *in vivo* 試験では、ヒトで認められた代謝物である M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）及び M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）は検出されなかった。

ヒトに[^{14}C]-カミゼストラント（75 mg、0.67 MBq）を経口投与したときのヒト血漿中の主要なカミゼストラント関連物質は、M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）、M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）及びカミゼストラント（未変化体）であり、血漿中放射能のそれぞれ 20.1%、11.2%及び 13.6%に相当した。その他のヒト代謝物は、全て酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であり、いずれも全身循環血中のカミゼストラント関連物質総量の 10%未満であった。

ヒト糞便スラリー中のカミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体である M4（AZ14191353）の *in vitro* 安定性試験は、M4 が緩衝液中で安定であることを示した。しかし、M4 は糞中では不安定であり、2 時間のインキュベーションで M4 の約 31%がカミゼストラント（未変化体）に変換された。

ヒト吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験から得られた尿を用いて、代謝物 M14（AZ14484678）の *in vitro* での化学的安定性及び反応性を 37°C、pH 7.4 条件下で検討した。その結果、M14 は、pH 7.4 において、48 時間にわたって安定であり、トラッピング剤のセミカルバジドと反応して抱合体を生成することはなかった。このため、M14 は反応性代謝物（反応性グルクロナイド）の化学的特性を示さなかった。

2.6.4.1.5　排泄

ラットに静脈内投与後の腎排泄及び胆汁排泄について検討した結果、1 mg/kg 投与後のカミゼストラントの腎クリアランス及び胆汁クリアランスは、全身クリアランスのそれぞれ 18%及び 2.2%であった。

雌雄ラット（Han Wistar）に[^{14}C]-カミゼストラントを経口（20 mg/kg）及び静脈内（5 mg/kg）投与したところ、投与した放射能の主な排泄経路は糞中であった。尿中排泄は、投与量の約 11%（経口）及び 13%（静脈内）であった。投与量の大部分が投与後 48 時間以内に回収された。採取期間終了時にそれぞれの屍体中に残存する放射能は、投与経路に応じて 1.9%～7.3%であった。

イヌに 0.1 mg/kg 及び 10 mg/kg を静脈内投与後の腎排泄について検討した結果、カミゼストラントの腎クリアランスは、0.1 mg/kg では全身クリアランスの 0.14%であり、10 mg/kg では 2.1%であった。

ヒト ADME 試験において、女性健康被験者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、検体採取期間（432 時間）において投与放射能の 81.8%（平均値）が排泄物中に回収された。投与した総放射能の大部分（65.1%）は糞便中に回収され、経口投与後の主排泄経路は糞中排泄であることが示された。その糞便中回収量のうち、14.3%のみが投与後最初の 48 時間に排泄され、大半は投与後 48 時間から 192 時間の間に排泄された。この点から、糞便中回収物の大半は胆汁排泄に起因するものであり、消化管吸収性の乏しい薬物ではないことが示唆される。投与量のうち約 4.8%が未変化体（カミゼストラント）として尿中に回収された。

2.6.4.1.6　薬物相互作用

In vitro 試験の結果、カミゼストラントは CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の可逆的阻害剤であり、IC_{50} 値はそれぞれ 0.46、4.4 及び 1.7 μM であった。カミゼストラントは *in vitro* において CYP2C8 及び CYP2E1 に対して弱い阻害を示し、最高評価濃度（30 μM）での阻害率は、それぞれ 39.5%及び 36.8%であった。CYP1A2 及び CYP2A6 に対する *in vitro* 阻害作用は認められず、これらの酵素を介した薬物相互作用（DDI）が生じる可能性は低いと考えられる。薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒト参照曝露量から静的モデルに基づき評価した結果、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5 により代謝を受ける薬剤との DDI が起こる可能性を否定できないと考えられた。

カミゼストラントは *in vitro* において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的阻害（TDI）を示さなかった。しかし、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して TDI を示し、CYP2C9 に対する最大不活性化速度定数（k_{inact}）は 0.03 min^{-1}、最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）は 2.1 μM、CYP2C19 に対する kinact は 0.10 min^{-1}、K_I が 1.2 μM であった。薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒト参照曝露量から静的モデルに基づき評価した結果、CYP2C9 及び CYP2C19 により代謝を受ける薬剤との DDI が起こる可能性を否定できないと考えられた。

In vitro 試験において、カミゼストラントの UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 の阻害作用は IC_{50} 値でそれぞれ 131、185、28.8、>300 及び 42.2 μM と弱く、これらの酵素を介した DDI のリスクは低いと考えられる。

カミゼストラントは、*in vitro* でヒトカルボキシルエステラーゼ（CES）1（又は hCE1-b）に対し弱い阻害作用を示し、最高濃度 100 μM で、最大阻害率は 29.3%であった。したがって、ヒト CES1 の阻害に対する IC_{50} は>100 μM であった。

カミゼストラントは *in vitro* で CES2 に対し阻害作用を示し、CES2 に対するカミゼストラントの IC_{50} 値及び K_i 値はそれぞれ、38.2 μM 及び 19.1 μM であった。消化管管腔内濃度（I_2）が 630 μM であることから、CES2 を介した臨床的に意味のある DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

N-グルクロン酸抱合体である M4 及び M14 は、検討した濃度範囲（0.1～30 μM）において、CYP2C8、CYP2A6、CYP2B6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する可逆的な阻害作用を示さなかった。N-グルクロン酸抱合体 M4 及び M14 は、10 μM 及び 50 μM において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して TDI を示さなかった。

凍結保存ヒト初代肝細胞において、カミゼストラントは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用はないか、又は弱かった。誘導の程度は、CYP1A2 で陽性対照の 3.89%～12.7%、CYP2B6 で陽性対照の 3%未満、CYP3A4 で陽性対照の 3%未満であった。

In vitro 試験において、カミゼストラントは、P-gp（IC_{50}：35.7 μM）、BCRP（IC_{50}：42 μM）、OATP1B1（IC_{50}：2.9 μM）、OATP1B3（IC_{50}：>100 μM）、OCT2（IC_{50}：62.2 μM）、MATE1（IC_{50}：2.52 μM）及び MATE2-K（IC_{50}：3.22 μM）に対して弱い阻害作用を示した。薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、カミゼストラントと薬物トランスポーターとの間に臨床的に意味のある DDI が生体内で起こる可能性を検討した結果、75 mg のカミゼストラントで、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 により輸送を受ける基質との DDI の可能性を否定できないと考えられる。

カミゼストラントは P-gp の基質であったが、BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。バリデートされた *in vitro* Caco-2 細胞アッセイ系において、カミゼストラントの見かけの膜透過係数（Papp）は、異なる添加濃度においても高透過性マーカー（ミノキシジル）の Papp より高かったことから高膜透過性と考えられた。

カミゼストラントによるアトロピンヒドロキシル化に対する IC_{50} 値は、イヌ肝ミクロソームで 0.14 μM、ヒト肝ミクロソームで 5.22 μM であった。カミゼストラントによるアトロピン N-脱メチル化に対する IC_{50} 値は、イヌ肝ミクロソームで 0.15 μM、ヒト肝ミクロソームで 13.9 μM であった。カミゼストラントは、イヌ及びヒトの肝ミクロソームのいずれにおいても、アトロピンの N-酸化に影響を及ぼさなかった。以上のことから、カミゼストラントはヒト肝ミクロソームに比べて、イヌ肝ミクロソームにおいてアトロピンのヒドロキシル化及び脱メチル化を強く阻害するが、アトロピン N-酸化に対する影響はないと考えられた。投与量 75 mg におけるヒトのカミゼストラント遊離型 C_{max} は約 0.04 μM であるため、*in vitro* IC_{50} との差を踏まえると、イヌで認められた所見は、申請予定用量であるカミゼストラント 75 mg をヒトに投与したときには問題とならないと考えられる。

2.6.4.1.7　非臨床薬物動態試験一覧

ADME 試験及びその他の関連試験の概要を表 1 に示す。

表 1　　非臨床薬物動態試験の一覧

	Study No.	Study Title	GLP Y/N
Absorption	BE001974-59	Pharmacokinetics of AZD9833 (AZ14066724) in male rats following intravenous and oral administration	No
	506480	AZD9833: One month oral (gavage) toxicity study with assessment of recovery in the rat	Yes
	505104	AZ14066724: 14 Day Oral Toxicity Study in the Rat	No
	174579-D	AZ14066724: Pharmacokinetics of AZ14066724 in the male beagle dog following oral administration	No
	174579	AZ14066724: Pharmacokinetics of AZ14066724 in the male beagle dog following intravenous administration	No
	506464	AZD9833: One Month Oral (Gavage) Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Dog Toxicokinetic Evaluation including Bioanalysis	Yes
	505120	AZ14066724: Maximum Tolerated Dose and 14 Day Oral Toxicity Study in the Dog	No
	20115392_2014 6290	Pharmacokinetics of AZ14066724 in the male cynomolgus monkeys following intravenous and oral administration	No
	509329	AZD9833: 26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study with Assessment of Male Fertility in the Rat Toxicokinetic Evaluation including Bioanalysis	Yes
	510439	AZD9833: Tolerability Study in the Dog Following Oral Administration of AZD9833 and Intravenous and Oral Administration of Chronotropic Agents Toxicokinetic Evaluation including Bioanalysis	No
	509313	AZD9833: Nine Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Dog – Final Report Amendment 01	Yes
	616053	AZD9833: Cardiovascular Intervention Study in Conscious Beagle Dogs Following Repeat Oral Administration	No
Distribution	BS001884-57	The determination of the in vitro binding of AZ14066724 to plasma proteins in the mouse, rat, rabbit, dog, mini-pig, monkey and human	No
	BS005015-56	The determination of the in vitro protein binding of AZD9833 (AZ14066724) in human liver microsomes	No
	BE000345-46	Rat brain distribution of AZD9833 in vitro: assessment of volume of distribution and free fraction in rat brain slices	No
	BS003400-57	The Determination of the In Vitro Blood Partition of AZD9833 (AZ14066724) in Human Whole Blood	No
	186846	The Tissue Distribution (Quantitative Whole Body Autoradiography) of Total Radioactivity in the Rat Following Oral Administration of [^{14}C]AZD9833	No
Metabolism	BE001610-83	In vitro Metabolism of AZD98331 in rat, mouse, dog and human hepatocytes	No
	BS004178-15	M4 (glucuronide of AZD9833): Determination of the Stability of M4 in Human Faeces Slurry	No
	YHM/033	Studies on chemical stability and reactivity of metabolite M14 of AZD9833	No
	YFN/002	Metabolite Profiling and Characterisation of [^{14}C]AZD9833 Following Oral and Intravenous Administration to Male and Female Rats	No

	Study No.	Study Title	GLP Y/N
	YHM/031	Metabolite Profiling and Characterisation of [^{14}C]AZD9833 Following Oral Administration to Male Bile Duct Cannulated Dogs	No
	[redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01	Metabolite profiles of AZD9833 in urine, plasma and faecal homogenate collected in study D8532C00005 using UPLC fractionation, hrMS and AMS analysis	No
	BS001884-89	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZD9833 (AZ14066724)	No
	BS002558-20	Identification of human UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs) involved in the metabolism of AZD9833 (AZ14066724)	No
	ELN00021665	Identification of Human UDP-Glucuronosyl-Transferases (UGTs) Involved in the Metabolism of the AZD9833 Metabolite AZ14458713	No
	ELN00029764	Synthesis, Co-analysis and Structural Characterization of the Human Metabolite M14 (AZ14484678) of Camizestrant (AZD9833)	No
	BE002560-15	AZD9833: Metabolite Profiling and Characterisation in Human Plasma Samples from the clinical study D8530C00001	No
Excretion	BE001974-06	Intravenous pharmacokinetics of AZD9833 (AZ14066724) in bile duct cannulated male rats after a single dose	No
	174579	AZ14066724: Pharmacokinetics of AZ14066724 in the male beagle dog following intravenous administration	No
	186867	The Disposition of [^{14}C]AZD9833 Following Oral and Intravenous Administration in the Male and Female Han Wistar Rat	No
Validation	300469	AZD9833: Validation of an Analytical Method for the Determination of AZD9833 Micro-Sampling in Rat Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	Yes
	300453	AZD9833: Validation of an Analytical Method for the Determination of AZD9833 in Dog Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	Yes
Qualification	330308	AZ14066724: Qualification of a Micro-sampling Analytical Method for the Determination of AZ14066724 in Rat Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	No
	330329	AZ14066724: Qualification of an Analytical Method for the Determination of AZ14066724 in Dog Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	No
	300778	AZ14066724: Qualification of an Analytical Method for the Determination of AZ14066724 in Dog Heart Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	No
	300448	AZ14066724: Qualification of an Analytical Method for the Determination of AZ14066724 in Dog Brain Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	No
Drug Drug Interactions	BS001884-90	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	No
	BS001884-92	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	No

	Study No.	Study Title	GLP Y/N
	BS004957-92	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ14484678 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	No
	BS001884-91	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes	No
	BS001884-40	Assessment of the CYP2C9 and CYP2C19 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of AZ14066724 in Human Liver Microsomes	No
	BS004957-97	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ14484678 in Human Liver Microsomes	No
	BS004957-95	Assessment of the Time Dependent Inhibition Potential of AZ14066724, AZ14191353 and AZ14484678 against CYP2B6 and CYP2C8 in Human Liver Microsomes	No
	CYP0750_R108	Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD9833 in Human Hepatocytes	No
	BS001884-88	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in MDCKII-MDR1 Cells	No
	BS001884-86	Assessment of the Human BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2) Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Caco-2 Cells	No
	BS001884-87	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in HEK293-OATP1B1 Cells	No
	CYP0750 R71	Study to Investigate Whether Compound AZD9833 is an Inhibitor of the Human SLC Transporters OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K in Transiently Transfected HEK293 Cells	No
	CYP0750 R99	Study to Investigate Whether Compound AZD9833 is a Substrate of the Human Transporters P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 in Various In Vitro Cell Test Systems	No
	BS002558-21	Interplay of Transport and Metabolism of AZD9833 (AZ14066724) in Human Hepatocytes in Presence and Absence of Rifamycin SV, Quinidine, and 1-Aminobenztriazole	No
	BS003400-46	Assessment of UGTlAl and UGT2B7 inhibition potential of AZD9833 (AZ14066724) in human liver microsomes	No
	BS005039-02	The Determination of UGT1A4 and UGT1A9 inhibition by AZD9833 in Human Liver Microsomes	No
	BS005039-01	The Determination of Recombinant human UGT2B15 inhibition by AZD9833	No
	BS003400-69	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ14191353 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	No
	BS003400-70	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ14191353 in Human Liver Microsomes	No
	ELN00039516	Inhibition of Atropine Metabolism by Camizestrant in Dog and Human Liver Microsomes	No

	Study No.	Study Title	GLP Y/N
	CYP0750 R218	Inhibition of Carboxylesterase hCE1-b by AZ14066724-019	No
	BE003623-73	AZD9833: In Vitro Evaluation of the Inhibition Potential of AZD9833 on Recombinant Carboxylesterase 2 (CES2)	No
Predicted Human Pharmacokinetics	BE000842-02	Prediction of the human pharmacokinetic properties of the SERD inhibitor AZD9833 (AZ14066724) using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model	No
	BE000842-03	PKPD-Efficacy modelling of AZD9833	No
Other Pharmacokinetic Studies	20377187	AZD9833: 6 week oral (gavage) toxicity study in the mouse	Yes
	614889	AZD9833: Effects in the Modified Irwin Screen after Single Oral Gavage Administration in the Male Rat	Yes
	BE001764-09	AZ14066724: Cardiovascular Effects in Conscious, Telemetered Male Han Wistar Rats following Oral Administration	No
	614522	AZ14066724: Effects on Cardiovascular Parameters in Conscious Telemetered Beagle Dogs Following Single and Repeat Oral Gavage Administration	Yes
	614894	AZD9833: Respiratory Effects in the male Han Wistar Rat Following Single Oral Gavage Administration	Yes
	BS004178-04	Determination of atropine and its metabolites in plasma and urine after administration of atropine alone and in combination with AZD9833 in Beagle dogs	No

Single and multiple dose toxicity studies (listed in Module 2.6.6) and safety pharmacology studies (listed in Module 2.6.2) were also used to evaluate the pharmacokinetics of AZD9833

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 カミゼストラントの総血漿中濃度の測定

ヒト及び動物への[^{14}C]-カミゼストラント投与後の *in vivo* 生体試料中の放射能測定には、液体シンチレーションカウンター又は加速器質量分析装置（AMS）のいずれかを用いた。組織中放射能濃度の測定には QWBA を用いた。

単回投与によるラット（試験 BE001974-59 及び BE001974-06）、イヌ（試験 174579-C、174579-D 及び 616053）及びサル（試験 20115392_20146290）の PK 試験で得られた試料について、除タンパク（protein precipitation）により抽出を行い、研究グレードの分析法を用いて液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計（LC-MS/MS）により分析した。

安全性薬理試験（試験 614522、BE001764-09 及び 510439）から得られた試料について、適格性が確認されたバイオアナリシス法を用いてカミゼストラントの濃度を分析した。試料を除タンパクにより抽出し、LC-MS/MS により分析した。

イヌを用いた探索的心血管系試験（試験 510439 及び 616053）で得られた試料について、除タンパクにより抽出を行い、適格性が確認された LC-MS/MS を用いてアトロピン及びグリコピロニウム臭化物の分析を行った。

ラットを用いた 14 日間経口用量設定毒性試験（試験 505104）並びにイヌを用いた最大耐量及び 14 日間経口毒性試験（試験 505120）で得た試料について、適格性が確認されたバイオアナリ

シス法を用いて LC-MS/MS によりカミゼストラントの濃度を分析した（試験 330308 及び 330329）。

28 日間の GLP 適用ラット及びイヌ毒性試験（試験 506480、509329、506464 及び 509313）、安全性薬理試験（試験 614889 及び 614894）、並びにイヌを用いた探索的心血管系試験（試験 510439 及び 616053）で得られた試料について、除タンパクにより抽出を行い、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いてカミゼストラントの分析を行った。血漿分析法はバリデーションの判定基準を満たしており、その結果を表 2 に示す（試験 300469 及び 300453）。

表 2　　バリデートされた血漿分析法の特性の要約

Species	Analyte	LLOQ (µM)	ULOQ (µM)	CV (%)	Validated	Storage Stability (days)
Rat	Camizestrant	0.01	10	<15% at low, mid and high QCs (≤20% LLOQ)	Yes	67 [a]
Dog	Camizestrant	0.005	5	<15% at low, mid and high QCs (≤20% LLOQ)	Yes	40 [a]

[a] Nominal -20°C

2.6.4.2.2　カミゼストラントの尿中及び胆汁中濃度の測定（試験 BE001974-06 及び 174579-C）

ラット尿及び胆汁、並びにイヌ尿を除タンパク後、適格性が確認されたバイオアナリシス法を用いて LC-MS/MS によりカミゼストラントを測定した。

2.6.4.2.3　カミゼストラントの組織中濃度の測定（試験 506464）

イヌの心臓試料及び脳試料について除タンパク後、適格性が確認されたバイオアナリシス法を用いて LC-MS/MS によりカミゼストラントを測定した（試験 300778 及び 300448）。

カミゼストラントの組織中濃度を測定するために QWBA 試験（試験 186846）を実施した。雌雄白色ラット（Han Wistar）及び雄有色ラット（Lister Hooded）に[^{14}C]-カミゼストラントを 20 mg/kg（42.0 µmol/kg）の用量で経口投与したときの総放射能の組織分布を QWBA で測定した。

2.6.4.2.4　代謝試験における分析

超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）に接続された紫外光（UV）検出器、放射活性を検出する AMS 及び質量分析装置により、カミゼストラント及びその代謝物を分析した。ヒト ADME 試験から得られた試料中のカミゼストラント及びその代謝物について、AMS による定量、UV による半定量を実施した。カミゼストラント及びその代謝物の同定／特性解析を、MS/MS による精密質量を用いて実施した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　吸収（吸収の程度及び速度、*in vitro* 及び *in situ* 試験）

雄ラット（Han Wistar）にカミゼストラントを単回静脈内投与（10 mg/kg）及び単回経口投与（10 mg/kg）し、その PK を評価した（試験 BE001974-59）。

10 mg/kg を静脈内投与したときの全身クリアランスは 104 mL/min/kg、Vss は 19 L/kg と大きく、消失半減期（$t_{1/2}$）は 6 時間であった（表 3）。

10 mg/kg を経口投与したとき、血漿中カミゼストラント濃度は投与 3 時間後に C_{max} に到達し、10 mg/kg 静脈内投与に対する経口バイオアベイラビリティ（F）は 22%であった。

表 3　　雄ラット（Han Wistar）に静脈内及び経口投与したときのカミゼストラントの血漿中 PK パラメータ

Dose route	IV	PO
Dose (mg/kg)	10 [b]	10
C_{max} (µM)	NA	0.13 ± 0.011
t_{max} (h) [a]	NA	3 (3, 3)
V_{ss} (L/kg)	19 ± 2.2	NC
CL (mL/min/kg)	104 ± 15	NC
$t_{1/2}$ (h)	6 ± 0.6	3.5 ± 0.27
$AUC_{(0-t)}$ (µM·h)	3.4±0.5	0.75 ± 0.2
$AUC_{(0-inf)}$ (µM · h)	3.4 ± 0.5	0.76 ± 0.2
F (%) [c]	NA	22

[a] Median value (and range) presented
[b] 60 minute IV infusion
[c] Calculated as the ratio of dose normalised $AUC_{(0-inf)}$ (PO/IV)
$AUC_{(0-t)}$ = 48h IV and 24h PO

主要なラット 1 か月間毒性試験（試験 506480、毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）において、経口投与時のカミゼストラント曝露量を測定した。カミゼストラントを投与された全例で、カミゼストラントの曝露が確認された。溶媒（対照）を投与したラットから採取して分析した試料に、LLOQ である 0.01 µM を超える濃度のカミゼストラントはなかった。

単回及び反復投与ともにカミゼストラントの C_{max} は投与後 2～8 時間に認められた。カミゼストラントの C_{max} は、単回投与及び反復投与ともに 10～75 mg/kg/日にわたり雌雄ともに用量に比例して増加した。一方、$AUC_{(0-8)}$及び $AUC_{(0-24)}$は用量比を上回る増加を示し、用量で補正した AUC の 75 mg/kg 投与時の 1 日目及び 28 日目における値は、10 mg/kg 投与時の値の最大 2.4 倍であった。カミゼストラントを 28 日間連日投与しても、C_{max} 及び AUC 値は単回投与後の値と同程度であった。雌の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は、雄のそれぞれ最大 2.1 倍及び 2.7 倍であり、性差の可能性が示唆された（表 4）。

表 4　　ラットにカミゼストラントを 1 か月間経口投与時の TK 結果の要約

Dose (mg/kg/day)	10		25		75	
Day	1	28	1	28	1	28
Males						
t_{max} (h)	2	1	2	2	8	2
C_{max} (SE) (µM)	0.53 (0.074)	0.635 (0.114)	1.81 (0.177)	1.78 (0.166)	3.88 (0.323)	5.27 (0.621)
$AUC_{(0-8)}$ (µM · h) [a]	2.58	3.21	10.5	9.26	26.2	35.1
$AUC_{(0-24)}$ (SE) (µM·h)	4.03 (0.319)	4.95 (0.435)	19.1 (1.74)	15.9 (0.627)	63.3 (4.2)	67.7 (9.12)

Dose (mg/kg/day)	10		25		75	
Day	1	28	1	28	1	28
Females						
t_{max} (h)	0.5	2	2	2	8	4
C_{max} (SE) (μM)	0.733 (0.113)	1.35 (0.135)	2.93 (0.314)	3.21 (0.181)	6.05 (0.418)	10.4 (0.558)
$AUC_{(0-8)}$ (μM·h) [a]	4.39	6.59	17.4	20.4	42.2	73.5
$AUC_{(0-24)}$ (SE) (μM·h)	6.97 (0.588)	10.3 (1.05)	27.7 (2.48)	37.8 (2.56)	108 (6.25)	182 (14)

[a] Exposure only quantifiable up to 24h in 1 out of 5 rats on Day 1 in the 10 mg/kg/day dose group. $AUC_{(0-8)}$ used to aid interpretation.

n = 10 is for male and female groups (5 animals per sex per timepoint); one composite TK profile/sex/dose/day

雌雄ラット（Han Wistar）にカミゼストラント（0.5% AZ14107577（シス異性体）及び 0.5% AZ14110264（鏡像異性体）を含有）を単回経口投与及び 26 週間 1 日 1 回反復経口投与し、曝露量を測定した（試験 509329、毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）。分析性能はラット血漿中カミゼストラント測定に許容可能なものであった。カミゼストラントを投与された全例で、カミゼストラントの曝露が確認された。対照動物ではカミゼストラントは検出されなかった。

C_{max} は 10～75 mg/kg/日まで、雄では単回投与後及び 180 日間の反復投与後に用量に比例して増加したが、雌では用量比をわずかに上回って増加した。雌雄ともにカミゼストラントの単回投与後及び連日反復投与後の $AUC_{(0-8)}$及び $AUC_{(0-t)}$は、用量比を上回る増加を示した。

180 日間反復投与後の C_{max}、$AUC_{(0-8)}$及び $AUC_{(0-t)}$は、雄では単回投与後よりも高く、雌ではおおよそ同程度の値であった。雌雄ともに、180 日目の投与 2 時間後の平均血漿中濃度は 28 日目と同程度であったが、180 日目の投与 24 時間後の平均血漿中濃度は 28 日目より高かった。TK データは、ラットのカミゼストラント曝露量に性差があることを示唆しており、雌の C_{max}、$AUC_{(0-8)}$ 及び $AUC_{(0-t)}$が雄よりも高く、雌／雄比の最大倍率は 4.5 であった（表 5）。

表 5　　ラット（Han Wistar）にカミゼストラントを単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与（26 週間）したときの TK 結果の要約

Group	2		3		4	
Dose Level (mg/kg/day)	10		25		75	
Day	1	180	1	180	1	180
Males						
t_{max} (h) [a]	2.12	2	2	2	2	4
C_{max} (± SD) (μM)	0.242 (0.0373)	0.611 (0.308)	0.890 (0.221)	1.59 (0.248)	2.04 (0.417)	4.21 (1.04)
$AUC_{(0-t)}$ (± SE) (μM·h)	0.983 (0.0425)	4.51 (0.463)	3.58 (0.250)	14.9 (1.25)	24.8 (2.38)	59.1 (4.76)
$AUC_{(0-8)}$ (μM·h) [b]	0.983	2.94	3.58	8.89	13.4	28.9
$T_{(last)}$ (h)	8	25	8	24	24	24
Females						
t_{max} (h) [a]	2	1	2	4	2	2
C_{max} (± SD) (μM)	0.522 (0.152)	0.802 (0.260)	1.94 (0.103)	2.12 (1.37)	5.76 (1.84)	7.35 (2.01)

Group	2		3		4	
Dose Level (mg/kg/day)	10		25		75	
Day	1	180	1	180	1	180
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (± SE) (μM·h)	2.53 (0.239)	5.02 (0.558)	16.2 (0.382)	24.2 (5.82)	75.7 (8.28)	133 (20.4)
$AUC_{(0\text{-}8)}$ (μM·h) [b]	2.53	3.42	10.0	13.1	33.6	52.7
$T_{(last)}$ (h)	8	24	24	24	24	24

[a] Actual times used where times deviated from acceptance criteria in the protocol

[b] Partial area to 8 hours post dose ($AUC_{(0\text{-}8)}$) calculated to aid interpretation

n = 10 for male and female groups (5 animals per sex sampled per timepoint; each animal being sampled at three timepoints on each sampling occasion); one composite TK profile/sex/dose/day

雄イヌ（ビーグル）にカミゼストラントを単回静脈内投与（0.1 及び 10 mg/kg）（試験 174579-C）及び単回経口投与（5 mg/kg）（試験 174579-D）し、その PK を評価した。

0.1 mg/kg を静脈内投与したときのカミゼストラントの全身クリアランスは 24 mL/min/kg（肝血流量の約 40%）で、Vss は 5.7 L/kg と大きく、$t_{1/2}$ は 4.3 時間であった（表 6）。10 mg/kg を静脈内投与したとき、全身クリアランスが 12 mL/min/kg（肝血流量の約 20%）に低下し、0.1～10 mg/kg の用量範囲で非線形性のクリアランスが示唆された。高用量においても V_{SS} は 3.8 L/kg と高く、$t_{1/2}$ は 3.5 時間であり、0.1 mg/kg 静脈内投与時と同程度であった（表 6）。

経口投与 1.5 時間後に C_{max} に到達した（表 6）。

表 6　　雄イヌに静脈内及び経口投与したときのカミゼストラントの血漿中 PK パラメータ

Dose route	IV	IV	PO
Dose (mg/kg)	0.1 [a]	10 [a]	5 [b]
C_{max} (μM)	NA	NA	1.3 ± 0.37
t_{max} (h) [c]	NA	NA	1.5 (1, 1.5)
V_{ss} (L/kg)	5.7 (5.7, 5.7)	3.8 (4, 3.5)	NC
CL (mL/min/kg)	24 (23, 26)	12 (13, 12)	NC
$t_{1/2}$ (h)	4.3 (4.2, 4.4)	3.5 (3.6, 3.4)	2.4 ± 0.29
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μM·h)	0.14 (0.15, 0.14)	29 (28, 29)	5.23 ± 1.5
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μM·h)	0.14 (0.15, 0.14)	29 (28, 29)	5.6 ± 1.62

[a] Data presented as mean (n=2) with individual animal values in parentheses

[b] Data presented as mean ± SD (n=3)

[c] Median value (and range) presented

$AUC_{(0\text{-}t)}$, t = 24.25 h for IV and 8 h for PO

主要なイヌ 1 か月間反復投与毒性試験（試験 506464）で、カミゼストラントを経口投与したときのカミゼストラント曝露量を測定した（毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）。溶媒（対照）を投与したイヌから採取して分析した試料に、LLOQ を超える濃度のカミゼストラントはなかった。カミゼストラントを投与された全例で、カミゼストラントの曝露が確認された。

単回及び反復投与後ともに、C_{max} は投与 2 時間以内に認められた。カミゼストラントの曝露量は用量比を上回る増加を示し、用量で補正した C_{max} 及び AUC の 20 mg/kg 投与時における値は

5 mg/kg 投与時の値のそれぞれ最大 2 倍及び 3.2 倍であった。カミゼストラントを 28 日間連日投与したときの平均 C_{max} 値は、単回投与後の値と同程度であった。28 日間連日投与により平均 AUC 値はやや増加し、用量で補正した値は単回投与時の値の最大 2.2 倍に相当した。カミゼストラントの曝露量に顕著な性差はみられなかった（表 7）。

表 7　　イヌにカミゼストラントを経口投与（1 か月）したときの TK 結果の要約

Dose (mg/kg/day)	5		10		20	
Day	1	28	1	28	1	28
Males						
Median t_{max} (range) (h)	2 (2, 4)	2 (2, 2)	1 (1, 2)	2 (2, 2)	1 (1, 2)	2 (1, 2)
Mean C_{max} (SD) (µM)	0.757 (0.343)	1.08 (0.215)	2.27 (0.543)	3.21 (0.440)	6.26 (0.676)	8.64 (1.84)
Mean $AUC_{(0-t)}$ [a] (SD) (µM·h)	5.21 (2.65)	8.85 (2.74)	17.7 (3.91)	38.6 (9.37)	59.9 (8.63)	112 (27.7)
Females						
Median t_{max} (range) (h)	1 (1, 2)	1 (1, 1)	2 (1, 2)	2 (2, 4)	2 (1, 4)	2 (1, 4)
Mean C_{max} (SD) (µM)	0.874 (0.201)	1.26 (0.0924)	2.2 (0.243)	2.34 (0.355)	5.34 (0.7)	6.97 (1.12)
Mean $AUC_{(0-t)}$ [a] (SD) (µM·h)	4.18 (0.202)	8.14 (1.14)	14.5 (1.11)	22.2 (2.06)	48.9 (11.2)	82.6 (16.8)
Males and females						
Median t_{max} (range) (h)	2 (1, 4)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 2)	2 (2, 4)	1 (1, 4)	2 (1, 4)
Mean C_{max} (SD) (µM)	0.815 (0.259)	1.17 (0.179)	2.24 (0.378)	2.78 (0.596)	5.8 (0.812)	7.8 (1.68)
Mean $AUC_{(0-t)}$ [a] (SD) (µM·h)	4.69 (1.78)	8.49 (1.92)	16.1 (3.13)	30.4 (10.8)	54.4 (11)	97.2 (26.5)

[a] t was 12 h in one male animal in the 5 mg/kg dose group and all females dosed at 5 mg/kg/day on Day 1. In all other animals and at all dose levels t was 24 h.

n = 3 at 5 and 10 mg/kg/day and 6 at 20 mg/kg/day for males and females groups

n = 6 at 5 and 10 mg/kg/day and 12 at 20 mg/kg/day for males and females combined

イヌ 39 週間毒性試験（試験 509313）で、経口投与したときのカミゼストラント曝露量を測定した（毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）。カミゼストラントを投与された全例で、カミゼストラントへの曝露が確認された。対照動物ではカミゼストラントは検出されなかった。イヌではカミゼストラントの曝露量に性差はなかった。雌雄を合わせた平均 C_{max} は 5～20 mg/kg/日の範囲で、単回投与後は用量に比例して増加し、39 週間連日反復投与後は用量比を上回って増加した。雌雄を合わせた平均 $AUC_{(0-t)}$は、単回投与後及び反復投与後に用量比を上回る増加を示した。

1 日 1 回 39 週間反復投与後の雌雄を合わせた C_{max} は、単回投与後と概ね同程度であったが、雌雄を合わせた $AUC_{(0-t)}$は反復投与後の方がわずかに高かった（表 8）。投与 2 時間後の平均血漿中濃度は、いずれの試料採取時点でも概ね同程度であったが、投与 24 時間後では、Week 39 の濃度が 1 日目及び 28 日目よりも高かった。

表 8　　イヌにカミゼストラントを単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与（39 週間）したときの TK 結果の要約

Dose Level (mg/kg/day)	5		10		20	
Sampling Occasion	Day 1	Week 39	Day 1	Week 39	Day 1	Week 39
Males and females combined						
Mean t_{max} (range) (h)	1.5 (1, 2)	2 (1, 4)	1.5 (1, 2)	2 (2, 4)	2 (2, 2)	2 (1, 4)
Mean C_{max} (±SD) (μM)	0.952 (0.147)	0.973 (0.371)	2.48 (0.226)	2.50 (0.191)	5.47 (0.708)	9.31 (4.27)
Mean $AUC_{(0-t)}$ (±SD) (μM·h)	4.17 (0.947)	7.72 (3.01)	16.6 (1.82)	29.7 (5.28)	53.1 (12.7)	115 (40.0)
Median $T_{(last)}$ (range) (h)	12 (12, 12)	24 (12, 24)	24 (24, 24)	24 (24, 24)	24 (24, 24)	24 (24, 24)

n = 8 for males and females combined; except animals dosed at 5 mg/kg/day in Week 39, where n = 7 due to the premature termination of Animal F2502 on Day 244 for welfare reasons

雄カニクイザルにカミゼストラントを単回静脈内投与（2 mg/kg）及び単回経口投与（5 及び 20 mg/kg）し、その PK を評価した（試験 20115392_20146290）。

静脈内急速投与したときの全身クリアランスは 44.1 mL/min/kg（肝血流量の 90%超）であり、Vss は 12 L/kg と大きく、$t_{1/2}$ は 4 時間であった（表 9）。

経口投与では、血漿中カミゼストラント濃度は投与 2.5～3.1 時間後に C_{max} に到達した。5～20 mg/kg の用量範囲内で、C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した（表 9）。

表 9　　雄カニクイザルに静脈内及び経口投与したときのカミゼストラントの血漿中 PK パラメータ

Dose route	IV	PO	PO
Dose (mg/kg)	2	5	20
C_{max} or C_0 (μM)	0.556 (0.464, 0.607)	0.341 (0.283, 0.399)	1.712 (2.095, 1.330)
C_{max} / Dose (μM / (mg/kg))	NC	0.068 (0.057, 0.08)	0.086 (0.105, 0.067)
t_{max} (h)	-	3.1 (2, 4.1)	2.5 (2, 3)
V_{ss} (L/kg)	12 (13.1, 10.8)	NC	NC
CL (mL/min/kg)	44.1 (45.3, 42.8)	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	4.2 (3.8, 3.4)	3.6 (4.1, 4.3)	3.7 (4.1, 3.2)
$AUC_{(0-t)}$ (μM·h)	1.6 (1.5, 1.6)	2.6 (3.4, 1.76)	14.9 (11.6, 18.2)
$AUC_{(0-inf)}$ (μM·h)	1.6 (1.5, 1.6)	2.59 (3.4, 1.8)	15.2 (18.7, 11.7)
$AUC_{(0-inf)}$ / Dose (μM·h / (mg/kg))	NC	0.52 (0.67, 0.35)	0.76 (0.9, 0.58)
F (%)	NA	65	96

Data presented as mean (n=2) with individual animal values in parentheses
$AUC_{(0-t)}$ = 24 h

2.6.4.3.2 キネティクスパラメータ、生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ

2.6.4.3.1 項参照。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 *In vitro* における血漿蛋白結合及び血球移行（試験 BS001884-57 及び BS003400-57）

雄マウス（CD-1）、雄ラット（Han Wistar）、雌ウサギ（New Zealand White）、雄イヌ（ビーグル）、雄ミニブタ（Gottingen）、雄サル（カニクイザル）及びヒト（男女ドナー混合）の血漿におけるカミゼストラントの *in vitro* 血漿蛋白結合について、0.03～30 μM カミゼストラント濃度範囲で平衡透析法を用いて検討した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトにおいて、濃度依存的な蛋白結合は確認されず、非結合率（平均値）はそれぞれ 21.0%、29.3%、27.7%、15.8%、36.2%、28.2%及び 24.7%であった（表 10）。

表 10 カミゼストラント 0.03～30 μM におけるマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトの *in vitro* 透析後の血漿蛋白結合率（遊離型%）

Camizestrant Concentration (μM)	% Free						
	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Minipig	Monkey	Human
0.03	< 23.1 [a]	30.3 ± 2.89	29.7 ± 4.33	< 20.9 [a]	38.3 ± 1.43	29.5 ± 1.72	25.9 ± 0.192
0.3	19.9 ± 0.380	26.7 ± 0.118	28.3 ± 0.325	15.7 ± 0.440	37.3 ± 0.704	27.6 ± 0.220	25.2 ± 0.464
3	20.0 ± 0.770	29.4 ± 0.559	25.3 ± 0.0592	14.6 ± 0.112	34.0 ± 0.420	26.6 ± 0.123	23.5 ± 0.785
30	23.1 ± 0.582	30.6 ± 0.848	27.5 ± 0.754	17.0 ± 1.15	35.1 ± 0.435	28.9 ± 0.994	24.2 ± 0.478

[a] The free concentrations were below the lower limit of quantification. The cut off value was calculated by using the lower limit of quantification (5 nM) as the free concentration. The data was excluded from calculation of mean values.

Data presented as mean ± SD (n=3)

10 μM の濃度で、ヒト全血におけるカミゼストラントの *in vitro* 血液／血漿中濃度比を測定した。その結果、カミゼストラントの血液／血漿中濃度比は 0.991 であった。

2.6.4.4.2 組織分布試験

2.6.4.4.2.1 ラット脳における *in vitro* 組織結合率（試験 BE000345-46）

ラット脳組織におけるカミゼストラントの非結合型分率を *in vitro* で測定した。新たに調製したラット脳組織の切片（幅 100～400 μm）を、カミゼストラント（0.1 μM）含有生理緩衝液中で 37°C で 5 時間インキュベートした。インキュベーション緩衝液中及び脳切片中のカミゼストラントの濃度を、LC-MS/MS を用いて定量した。*In vitro* でのラット脳組織におけるカミゼストラントの非結合型分率は約 1%であった。

2.6.4.4.2.2　ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* QWBA（試験 186844）

カミゼストラントの組織中濃度を評価するために QWBA 試験（試験 186844）を実施した。本試験は、雌雄白色ラット（Han Wistar）及び雄有色ラット（Lister Hooded）に[^{14}C]-カミゼストラントを目標用量として 20 mg/kg（42.0 µmol/kg）で経口投与したときの総放射能の組織分布を評価するためにデザインされた。

経口投与後 1、8、24 時間及び 2 日目の各時点で白色ラット雌雄各 1 例を評価した。経口投与後 1、4、8、24 時間及び 2、7、21 日目の各時点で雄有色ラット 1 例を屠殺し、評価した。各動物の特定の組織に対する総放射能の組織分布を QWBA により検討した。

雌雄白色ラットに経口投与したところ、広範な分布が認められ、投与後 1～8 時間で最大組織濃度に達した。組織中濃度はほとんどが、測定された最高濃度値から低下し、投与後 2 日目の最終試料採取時には大部分の組織において顕著な低下が認められたものの、ほぼ全ての組織で LLOQ を上回っていた。試験期間中、組織中濃度が最も高かった組織は、主に肝臓、副腎及び腺組織（涙腺、下垂体、甲状腺、ハーダー腺及び唾液腺）であった。

雄有色ラットに[^{14}C]-カミゼストラントを経口投与したところ、速やかかつ広範な分布が認められ、大部分の組織中濃度は投与後 1～8 時間で最大となった。組織中濃度は試験期間を通じて測定された最高濃度から低下したが、ほとんどの組織は最終 2 回の試料採取日である投与後 7 日目及び 21 日目に、最高濃度測定値よりも低濃度であったものの、LLOQ を上回っていた。試験期間を通じて組織中濃度が最も高かった組織は、主にぶどう膜、肝臓及び腺組織（涙腺、下垂体、甲状腺及びハーダー腺）であった。有色ラットのぶどう膜では、放射能濃度が経口投与後 2 日目に最高濃度に達した。放射能濃度はこの時点から低下したが、投与後 21 日目の最終試料採取時点で上昇し、このとき、測定可能な組織の中で最も高かった。これは個体間変動に起因する所見と考えられる。有色皮膚では白色皮膚と比較して放射能濃度が高かったが（最終試料採取時点で約 4 倍）、最高濃度からの低下速度は両者で同程度であった。このことは、この組織におけるカミゼストラント関連物質に若干のメラニン親和性があるものの、試料採取期間中に濃度低下がみられたことから可逆的であることを示唆している。

白色ラット及び有色ラットの両方で、脳及び脊髄中放射能濃度は他の組織中濃度より低く、血液脳関門を通過しにくいことが示された。

2.6.4.4.3　胎盤移行試験

カミゼストラントの胎盤移行性は評価していない。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　生体試料中の代謝物の化学構造及び量

カミゼストラントの代謝を、*in vitro* 試験（2.6.4.5.2 項）のほか、ラット（2.6.4.5.5 項）及びイヌ（探索的）（2.6.4.5.6 項）の血漿、尿、胆汁、糞中及びヒト血漿（2.6.4.5.7 項）中のカミゼストラントとその代謝物を分析する *in vivo* 試験で評価した。2.6.4.5.8 項に、[^{14}C]-カミゼストラントのヒト ADME 試験に由来する試料を用いた、ヒト血漿及び排泄物（尿、糞便）の分析結果について記載する。ヒト糞便スラリー中の代謝物 M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）の *in vitro* 安定性を 2.6.4.5.3 項に示す。代謝物 M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）の *in vitro* 化学的安定性及び反応性を 2.6.4.5.4 項に示す。合成標品との比較又は

LC-MS/MS 分析により、代謝物の構造を提示した。代謝物は ^{14}C 試験における放射能量、若しくは合成代謝物を用いた検量線に基づき定量されるか、又は特定の波長範囲における UV 吸光度に基づき半定量された。

2.6.4.5.2　*in vitro* 代謝：肝細胞における代謝（試験 BE001610-83）及び CYP・UGT の表現型解析（試験 BS001884-89 及び BS002558-20）

2.6.4.5.2.1　マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞における *in vitro* 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞懸濁液とカミゼストラントを 4 時間インキュベートし、*in vitro* での代謝を検討した（試験 BE001610-83）。カミゼストラント及び代謝物を、超高速液体クロマトグラフィー - UV 検出器（UPLC-UV）により検出・定量し、可能であれば超高速液体クロマトグラフィー - 質量分析計（UPLC-MS^n）により特性を明らかにした。認められた代謝物及び推定代謝部位を概説するスキームを図 1 に、UV 検出に基づく半定量結果を表 11 に示す。

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞とカミゼストラントのインキュベーションにより、UV 及び MS を用いて 5 種類の代謝物（M1、M2、M3、M4 及び M5）の生成が確認された。UV の結果、このうち 2 種類（M1 及び M4）の存在比はヒト肝細胞中でカミゼストラントの 1%超であった。残りの 3 種類（M2、M3 及び M5）は微量であった（UV 検出によるカミゼストラントと比較して 1%未満）。

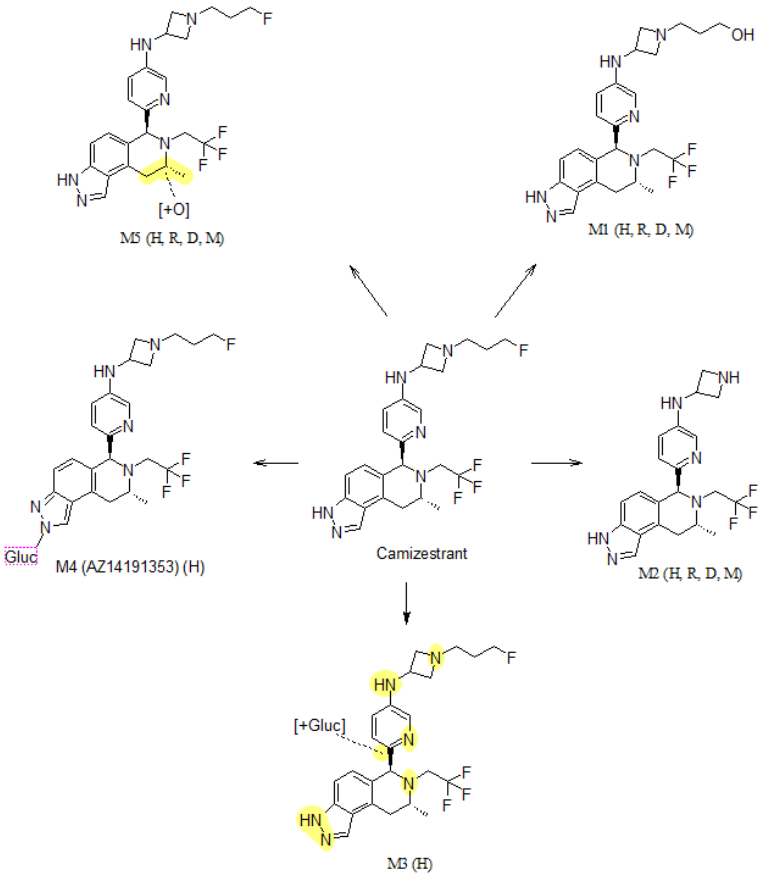
ヒト肝細胞では全ての代謝物が検出された。マウス、ラット又はイヌの肝細胞のインキュベーションでは M1（酸化的脱フッ素化（+O、-F））、M2（N-脱アルキル化（-C3H6F））及び M5（酸化（+O））の 3 種類の代謝物が検出され、いずれも相対量に不均衡は認められなかった。代謝物 M3 及び M4（N-グルクロン酸抱合体）はヒト肝細胞インキュベーションのみで生成が認められた。

表 11　マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞において 5 μM カミゼストラントをインキュベート後に同定された代謝物の半定量結果

Peak ID	Proposed metabolic pathway	Proportion of signal			
		Mouse	Rat	Dog	Human
M1	Oxidative defluorination (+O, -F)	+	+	+	++
M2	N-dealkylation (-C3H6F)	++	++	+	+
M3	N-Glucuronide(+Glucuronide)	-	-	-	+
M4	N-Glucuronide(+Glucuronide)	-	-	-	++
M5	Oxidation (+O)	++	++	+	+

++ = 1-10% relative to parent UV peak
+ = trace < 1% relative to parent UV peak
- = not detected by UV or MS

図 1　　マウス（M）、ラット（R）、イヌ（D）及びヒト（H）の肝細胞におけるカミゼストラントの代謝経路



2.6.4.5.2.2　*In vitro* での CYP 及び UGT 表現型解析

カミゼストラントの代謝について、異種発現させて作製されたヒト CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 とのインキュベーションにより検討した（試験 BS001884-89）。更に、異種発現させて作製されたヒト UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 とのインキュベーションにより、カミゼストラントの代謝を検討した（試験 BS002558-20）。酸化代謝物（酸型）M46 の代謝について、異種発現させて作製されたヒト UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B4、UGT2B10 及び UGT2B17 とのインキュベーションにより検討した（試験 ELN00021665）。CYP3A4 及び CYP3A5 がカミゼストラントの代謝に関与する主要な CYP 分子種であった（表 12）。CYP を介した代謝の中で、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP2D6 の寄与は低かった。この試験系では CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 によるカミゼストラントの代謝は認められなかった。カミゼストラントの UGT を介した代謝のうち、UGT1A4 の寄与がほぼ 100%であり、わずかではあるが UGT1A3 の関与も認められた（表 13）。検討した他の UGT は、カミゼストラントのグルクロン酸抱合に対する関与は検出されなかった。試験したインキュベーション条件下では、酸化代謝物（酸型）M46 は分析したいずれのサンプル中でも安定していると考えられ、AZ14458713（M46）のグルクロン

酸抱合体は、検討したいずれの分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 及び UGT2B17）でも検出されなかった。

表 12 各 CYP 分子種におけるカミゼストラントの固有クリアランス（CL_{int}）

Isoform	CL_{int} (μL/min/pmol CYP)
CYP1A2	NC
CYP2A6 [b]	0.0216 ± 0.0196
CYP2B6 [a]	0.00927 ± 0.0161
CYP2C8 [b]	0.0288 ± 0.0259
CYP2C9	NC
CYP2C19 [a]	0.0263 ± 0.0455
CYP2D6 [b]	0.0714 ± 0.0618
CYP2E1	NC
CYP3A4	0.580 ± 0.0596
CYP3A5	0.198 ± 0.0576

[a] Turnover was observed in one experiment. In the other two experiments, CL_{int} was not calculated (turnover not significant (t-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) and zero was used as the CL_{int} value in the calculation of mean value

[b] Turnover was observed in two experiments. In the other one experiment, CL_{int} was not calculated (turnover not significant (t-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) and zero was used as the CL_{int} value in the calculation of mean value NC CL_{int} not calculated (Turnover not significant (t-test) and the percentage remaining at last time point was ≥ 80%)

Data presented as mean ± SD (n=3)

表 13 ヒト組み換え UGT におけるカミゼストラントに対する UGT 表現型解析の結果

Isoform	Camizestrant glucuronide detected	% Contribution (Amongst the seven tested isoforms)
UGT1A1	No	NC
UGT1A3	Yes	0.0053
UGT1A4	Yes	~100
UGT1A6	No	NC
UGT1A9	No	NC
UGT2B7	No	NC
UGT2B15	No	NC

2.6.4.5.3 ヒト糞便スラリー中の代謝物 M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）の *in vitro* 安定性（試験 BS004178-15）

ヒト糞便スラリー中におけるカミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体である M4 の *in vitro* 安定性を検討した。その結果、M4 は緩衝液中（対照群）で 2 時間インキュベートしても安定であった。しかし、M4 は糞便中では不安定であり、2 時間のインキュベーション中に M4 の約 31%がカミゼストラントに変換された。

2.6.4.5.4　カミゼストラントの代謝物 M14 の *in vitro* 化学的安定性及び反応性（試験 YHM/033）

[^{14}C]-カミゼストラントのヒト ADME 試験で検出されたカミゼストラント代謝物 M14 は、カルボン酸体代謝物の N-グルクロン酸抱合体である。本試験では、カミゼストラントの代謝物 M14 の化学的安定性及び反応性を評価した。

[^{14}C]-カミゼストラントのヒト ADME 試験に由来する複数被験者の蓄尿（0～96 時間）を pH 7.4 に調整し、37°C で 48 時間インキュベートした。得られた試料を LC-MS を用いて分析したところ、代謝物 M14 は安定しているようにみえた（$t_{1/2}$：> 96 時間）（図 2）。ヒト尿試料をインキュベートしたところ、M14 からアシル転移により生じるグルクロナイドの異性体は認められなかった（図 3）。陽性対照であるジクロフェナクアシル-β-D-グルクロニドは、同じ実験条件下でアシル転移を明確に示し、$t_{1/2}$ は 3.6 時間であった。

図 2　37°C でのインキュベーション後のヒト尿中（pH 7.4 に調整）におけるカミゼストラント代謝物 M14 の安定性

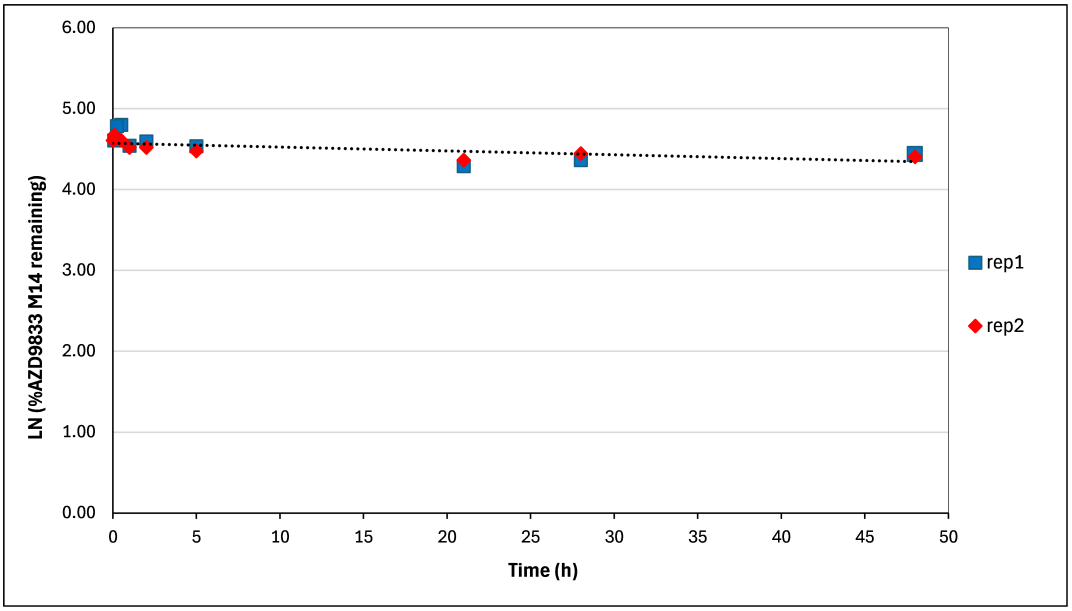
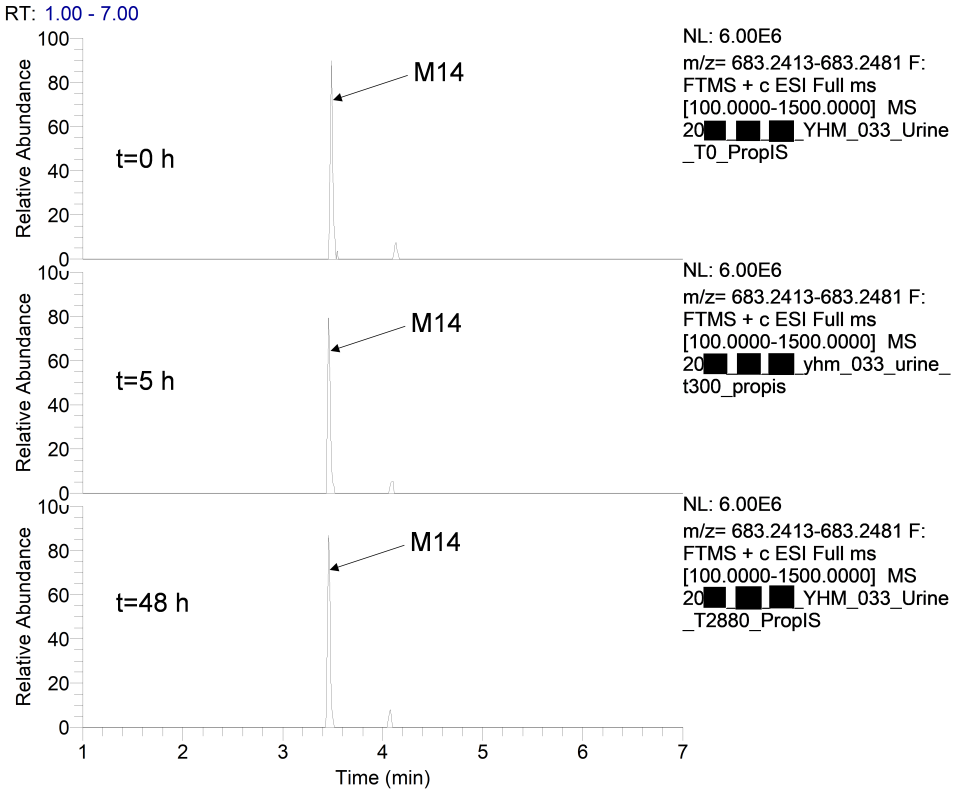


図 3　　37°C でのインキュベーション後のヒト尿中（pH 7.4 に調整）におけるカミゼストラント代謝物 M14 のイオンクロマトグラム



[^{14}C]-カミゼストラントのヒト ADME 試験に由来する複数被験者の蓄尿（0～96 時間）を pH 7.4 に調整し、37°C で 24 時間まで、セミカルバジド（反応性アシルグルクロナイドの *in vitro* トラッピング剤）の存在下又は非存在下でインキュベートし、カミゼストラントの代謝物 M14 の化学反応性を調査した。得られた試料を LC-MS で分析した結果、反応性の可能性がある場合にアシルグルクロナイドのアシル転移反応及び糖化反応により生じる M14（AZ14484678）のセミカルバジド抱合体は検出されなかった。同じ *in vitro* セミカルバジドのトラッピング条件下において、陽性対照であるジクロフェナクアシル-β-D-グルクロニドに対応するアシル転移付加体及び糖化付加体が LC-MS で検出された。

以上の結果は、カミゼストラントの代謝物 M14 は、検討した 48 時間にわたって pH 7.4 で安定であり、トラッピング剤のセミカルバジドと反応して抱合体を生成しないことを示している。したがって、M14 は反応性グルクロナイドの化学的特性を示さなかった。

2.6.4.5.5　ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝（試験 YFN/002）

試験 YFN/002 において、ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝を検討し、雌雄ラットに経口（20 mg/kg）投与後の血漿中、無処置の雌雄ラットに経口（20 mg/kg）及び静脈内（5 mg/kg）投与後の排泄物（尿及び糞）中、並びに BDC 雄ラットに経口（20 mg/kg）及び静脈内（5 mg/kg）投与後の排泄物及び胆汁中に認められる[^{14}C]-カミゼストラントの代謝物プロファイルを評価し、代謝物の特性を明らかにした。無処置の雌雄ラットに経口（20 mg/kg）投与後の

血漿データを表 14 に示す。無処置の雌雄ラットに経口（20 mg/kg）投与後の排泄物及び胆汁中のデータを表 15 に示す。無処置の雌雄ラットに静脈内（5 mg/kg）投与後の排泄物及び胆汁中のデータを表 16 に示す。BDC 雄ラットに経口（20 mg/kg）及び静脈内（5 mg/kg）投与後のデータを表 17 に示す。

無処置の雄及び雌ラットにカミゼストラントを経口投与したとき、循環血中に存在するカミゼストラント関連物質は主にカミゼストラント未変化体（*m/z* 477）であり、雄及び雌の血漿中放射能 AUC のそれぞれ 39%及び 62%であった（表 14）。雄ラット血漿中に多く認められた代謝物は、血漿中放射能 AUC の 17%を占める M27（*m/z* 395、トリフルオロエチル基の脱離を伴う N-脱アルキル化）、血漿中放射能 AUC の 5.4%を占める M17（*m/z* 571、M27 のグルクロン酸抱合）、血漿中放射能 AUC の 4.4%を占める M34（*m/z* 493、ピラゾロイソキノリン部分の一酸化）であった。雌ラットの血漿中に多く認められた代謝物は、血漿中放射能 AUC の 6.4%を占める M34、血漿中放射能 AUC の 4.0%を占める M36（*m/z* 362、フルオロプロピルアゼチジン部分の脱離を伴う N-脱アルキル化）であった。他の同定された代謝物はいずれも、放射能 AUC の 2.2%以下であった（表 14）。

表 14　　経口投与時の無処置ラット血漿中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約

Component	Proposed biotransformation	(% of radioactive AUC)	
		Male	Female
Camizestrant	Parent compound	38.6	62.3
M17	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	5.4	0.9
M18	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine), N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	1.5	ND
M19	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Dehydrogenation (x2), Mono-oxidation	1.2	0.2
M24	N-dealkylation (loss of fluoropropyl), Mono-oxidation	1.2	ND
M26	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Dehydrogenation, Mono-oxidation	1.2	ND
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	16.6	1.6
M34	Mono-oxidation	4.4	6.4
M35	Dehydrogenation	2.2	1.3
M36	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine)	1.3	4

無処置のラットにカミゼストラントを経口投与したとき、投与放射能の大半が糞中に回収された（雄で 78%、雌で 83%）（表 15）。カミゼストラント未変化体の尿及び糞中排泄率の合計は、雄及び雌でそれぞれ投与量の 11%及び 19%であった。雄ラットの排泄物中で検出された主な代謝物は、投与量の 15%を占める M27、投与量の 7%を占める M2（*m/z* 417、AZ14108679、フルオロプロピル基の脱離を伴う N-脱アルキル化）及び投与量の 5%を占める M17 であった。雌ラットの排泄物中で検出された主な代謝物は、投与量の最大 13%を占める M2（硫酸抱合体である M32 と共溶出する）、投与量の 11%を占める M34、投与量の 5%を占める M27 であった（表 15）。

表 15　　経口投与時の無処置ラット排泄物中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約

Component	Proposed biotransformation	% of Dose		
		Urine	Faeces	Total
Male				
Camizestrant	Parent compound	0.6	10.2	10.8
M2	N-dealkylation (Loss of fluoropropyl)	0.1	7.1	7.2
M17	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	1.1	4.3	5.4
M22	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Mono-oxidation	0.2	1.2	1.4
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	3.6	11.8	15.4
M28	Dehydrogenation (x2)	0.3	2.6	3.1
M29	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Dehydrogenation (x2)	0.2		
M32	Sulfation	ND	1.9	2
M33	Mono-oxidation	0.1		
M34	Mono-oxidation	0.9	2.9	3.8
M35	Dehydrogenation	0.1	2.4	2.5
M36	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine)	<0.1	1.6	<1.7
Female				
Camizestrant	Parent compound	2.5	16.7	19.2
M17	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	0.2	1.3	1.5
M20	Oxidative de-fluorination, Oxidation to a carboxylic acid, Dehydrogenation	ND	1.7	1.7
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	0.8	4.5	5.3
M28	Dehydrogenation (x2)	0.5	1	1.5
M2	N-dealkylation (Loss of fluoropropyl)	0.1	13.2	13.3
M32	Sulfation	ND		
M34	Mono-oxidation	2.4	8.9	11.3
M35	Dehydrogenation	0.1	3.7	3.8
M36	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine)	0.1	2.6	2.7

無処置のラットにカミゼストラントを静脈内投与したとき、投与放射能の大半が糞中に回収された（雄で 68%、雌で 76%）（表 16）。カミゼストラント未変化体の尿及び糞中排泄率の合計は、雄及び雌でそれぞれ投与量の 11%及び 15%であった。雄ラットの排泄物中で検出された主な代謝物は、投与量の 7%を占める M27、投与量の 5%を占める M2、投与量の 4%を占める M17 であった。雌ラットの排泄物中で検出された主な代謝物は、投与量の 15%を占める M2、投与量の 8%を占める M34、投与量の 4%を占める M27 であった（表 16）。

表 16　　静脈内投与時の無処置ラット排泄物中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約

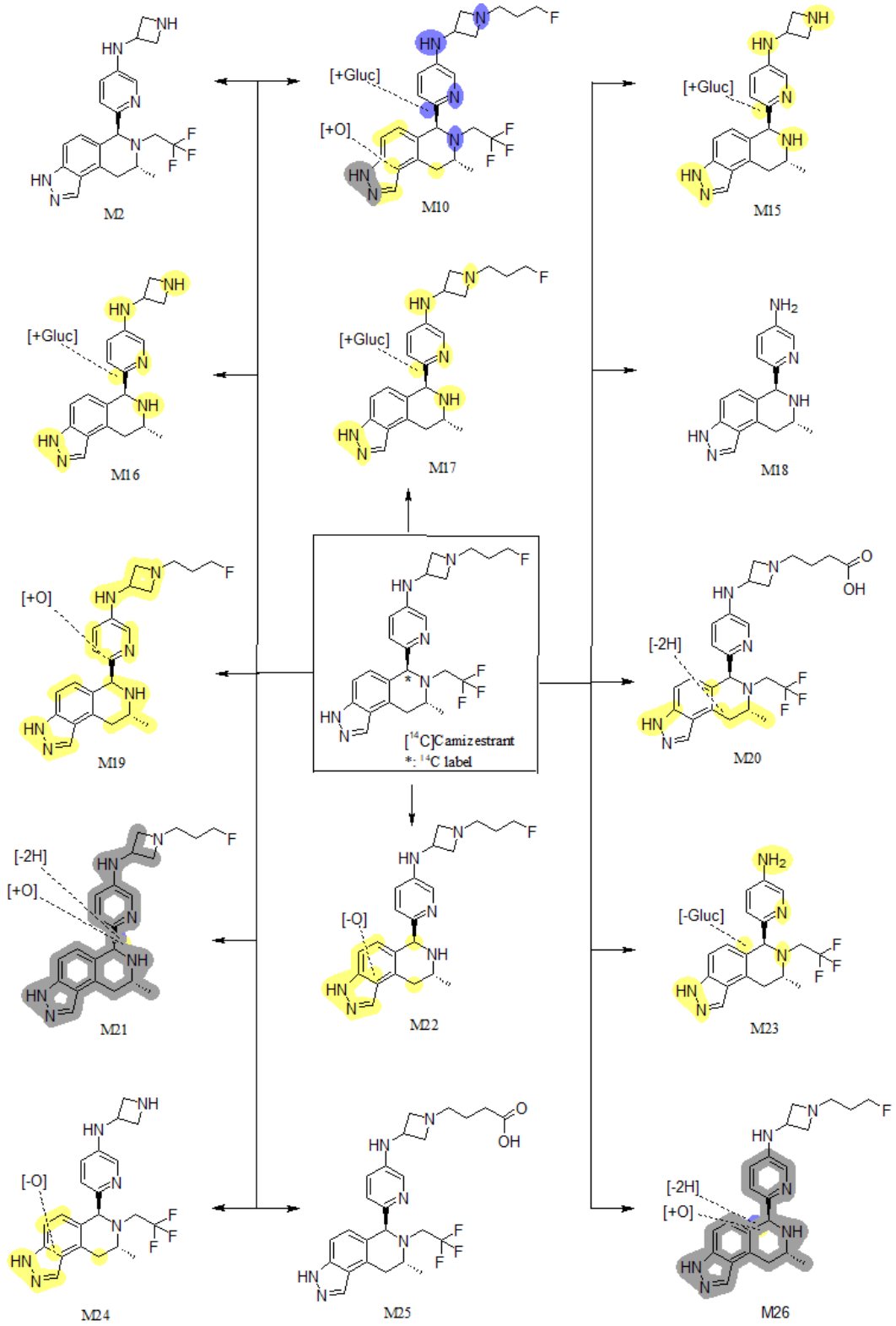
Component	Proposed biotransformation	% of Dose		
		Urine	Faeces	Total
Male				
Camizestrant	Parent compound	1	10.1	11.1
M2	N-dealkylation (Loss of fluoropropyl)	0.3	4.2	4.5
M17	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	0.5	3.3	3.8
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	1.1	5.7	6.8
M28	Dehydrogenation (x2)	<0.1	1.5	<1.6
M34	Mono-oxidation	0.7	2	2.7
M35	Dehydrogenation	0.3	2.1	2.4
M36	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine)	0.1	2	2.1
Female				
Camizestrant	Parent compound	2.7	12.6	15.3
M2	N-dealkylation (Loss of fluoropropyl)	0.4	14.5	14.9
M20	Oxidative de-fluorination, Oxidation to a carboxylic acid, Dehydrogenation	ND	1	1
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	1	3.3	4.3
M28	Dehydrogenation (x2)	0.5	2	2.5
M34	Mono-oxidation	1.4	6.4	7.8
M35	Mono-oxidation	0.3	3.7	4
M36	Dehydrogenation	0.3	3.7	4

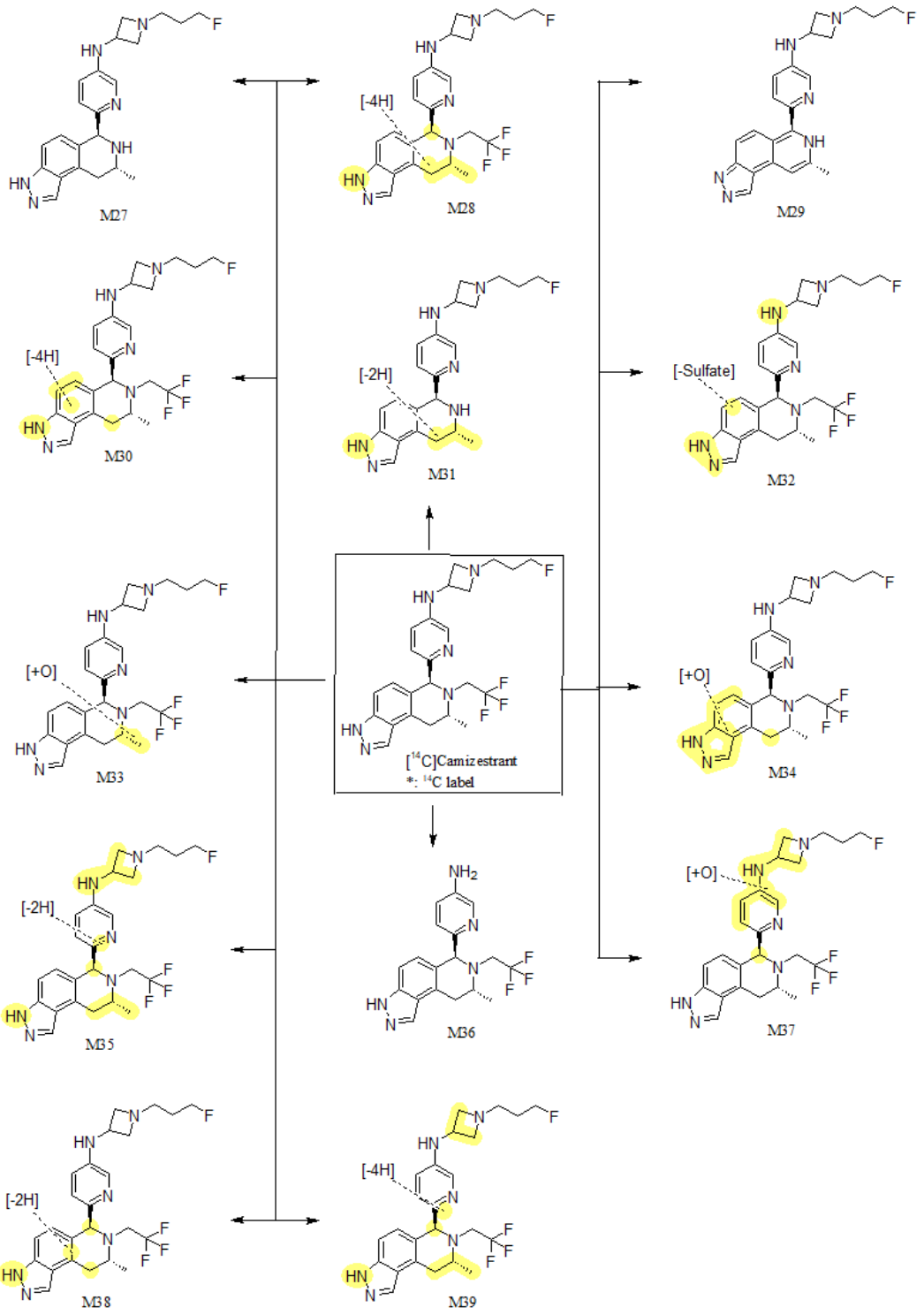
BDC 雄ラットに経口及び静脈内投与したとき、投与放射能のそれぞれ 37%及び 47%が胆汁中に回収された。経口投与後、カミゼストラント未変化体の胆汁排泄率は低く（投与量の 0.1%）、胆汁中で検出された主な代謝物は、投与量の 6.3%を占める M17、投与量の 2.2%を占める M27、投与量の 2.3%を占める M28（*m/z* 473、ピラゾロイソキノリン部分から 4 つのプロトンが放出された脱水素化）であった。静脈内投与後、カミゼストラント未変化体の胆汁排泄率は低く（投与量の 0.1%）、胆汁中で同定された主な代謝物は、投与量の 2.1%を占める M2、投与量の 1.4%を占める M16（*m/z* 511、M2 のグルクロン酸抱合）、投与量の 1.3%を占める M17、投与量の 1.0%を占める M23（*m/z* 538、フルオロプロピルアゼチジン部分の脱離を伴う N-脱アルキル化及びグルクロン酸抱合）であった（表 17）。

表 17 経口及び静脈内投与時の BDC ラット排泄物中の[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物（>1%）の要約

Component	Proposed biotransformation	% of Dose			
		Urine	Faeces	Bile	Total
Oral					
Camizestrant	Parent compound	1.3	14.4	0.1	15.8
M2	N-dealkylation (Loss of fluoropropyl)	0.5	1.3	≤0.5	≤2.3
M16	N-dealkylation (loss of fluoropropyl), Glucuronide conjugation	0.3	ND	1.2	1.5
M17	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	1	0.1	6.3	7.4
M19	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Dehydrogenation (x2), Mono-oxidation	0.2	<0.1	1	<1.3
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	4.3	1.6	2.2	7.9
M28	Dehydrogenation (x2)	0.4	0.2	2.3	2.9
M30	Dehydrogenation (x2)	ND	1.4	<0.1	<1.5
M31	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Dehydrogenation	ND	ND	1.4	1.4
M34	Mono-oxidation	1.6	0.3	0.2	2.1
Intravenous					
Camizestrant	Parent compound	0.7	7.2	0.1	8
M2	N-dealkylation (Loss of fluoropropyl)	0.2	ND	2.1	2.3
M16	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	0.6	ND	1.4	2
M17	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Glucuronide conjugation	0.7	ND	1.3	2
M18	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine), N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	1	ND	0.7	1.7
M23	N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine), Glucuronide conjugation	ND	ND	1	1
M27	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl)	1.8	ND	0.5	2.3
M28	Dehydrogenation (x2)	0.5	ND	0.7	1.2
M29	N-dealkylation (loss of trifluoroethyl), Dehydrogenation (x2)	0.1	1	ND	1.1

図 4　　ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物の構造





* = Structures of metabolites were proposed based on LC-MS/MS analysis, except for M2 which structure was confirmed with the synthetic standard AZ14108679. This metabolite table includes all metabolites detected in vivo in rats, including those metabolites with < 1% of radioactivity in radioactive profiles.

2.6.4.5.6　イヌにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝（試験 YHM/031）

試験 YHM/031 において、イヌにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝に関する探索的試験として、BDC 雄イヌに経口投与（20 mg/kg、放射能 100 μCi/kg）した後のカミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体であるヒト代謝物 M14（AZ14484678）の特性を評価した。雄 BDC イヌに[^{14}C]-カミゼストラントを経口投与したところ、投与量の 59%が投与後 0～72 時間に回収され、尿、糞便及び胆汁中にそれぞれ、11%、21%及び 27%が回収された。

BDC 雄イヌに経口投与後の、循環血中に存在するカミゼストラント関連成分は主にカミゼストラント（未変化体）であり、投与後 24 時間までに血漿中に回収されたカミゼストラント未変化体は投与量（放射能）の 54%を占めた。血漿中では、投与量（放射能）の 0.6%～11.0%を占める 13 の代謝物が検出された。胆汁中のカミゼストラント未変化体の回収量は投与量（放射能）の 2.6%を占めた。胆汁中では、投与量（放射能）の 0.4%～4.8%を占める代謝物 11 種類が検出された。尿中におけるカミゼストラント関連物質のうち最大のものは未変化体のカミゼストラントであり、投与量（放射能）の 3.4%を占めた。尿中では、投与量（放射能）の 0.2%～2.0%を占める代謝物 11 種類が検出された。糞中におけるカミゼストラント関連成分のうち最大のものはカミゼストラント未変化体であり、投与量（放射能）の 5.6%を占めた。糞中では投与量（放射能）の 0.2%～2.0%を占める代謝物 11 種類が検出された。カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体であるヒト代謝物 M14（AZ14484678）及びそのアグリコン M46 は、BDC イヌの血漿、胆汁、尿及び糞中に検出されなかったため、以後、BDC イヌの試料からの M14 の分離及び特性解析に関する試験は実施しなかった。

2.6.4.5.7　ヒト血漿中のカミゼストラント *in vivo* 代謝物（試験 BE002560-15）

癌患者（単独療法）2 例を対象としたヒト初回投与-反復漸増投与（MAD）試験（D8530C00001）の 15 日目（300 mg、1 日 1 回）から得た定常状態 AUC プール試料を用いて、ヒト血漿中のカミゼストラントの代謝物プロファイリングを実施し、半定量した。ハミルトンプール法を用いて血漿試料をプールし、ヒト臨床試験 D8530C00001 から $AUC_{(0\text{-}8)}$を代表するサンプルを作成した。UV 半定量法で総カミゼストラント関連曝露量の 1%以上を占める代謝物が計 13 種類検出された。カミゼストラント及び代謝物 M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）はそれぞれ総カミゼストラント関連曝露量の 14%及び 57%であった（表 18）。他の 12 種類の代謝物は酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であり、それぞれ総カミゼストラント関連曝露量の 1%未満である。更に、GLP 毒性試験からのラット（試験 509329）及びイヌ（試験 506464）の血漿試料を対象に、検量線に AZ14191353 標準品を使用して代謝物 M4 の定量を行ったところ、ラット又はイヌの血漿中の M4 は定量可能な濃度ではなかった（10 nM 未満）。

表 18 カミゼストラント経口投与後の $AUC_{(0-8)}$ヒト血漿プール中に検出された代謝物の UV による半定量化

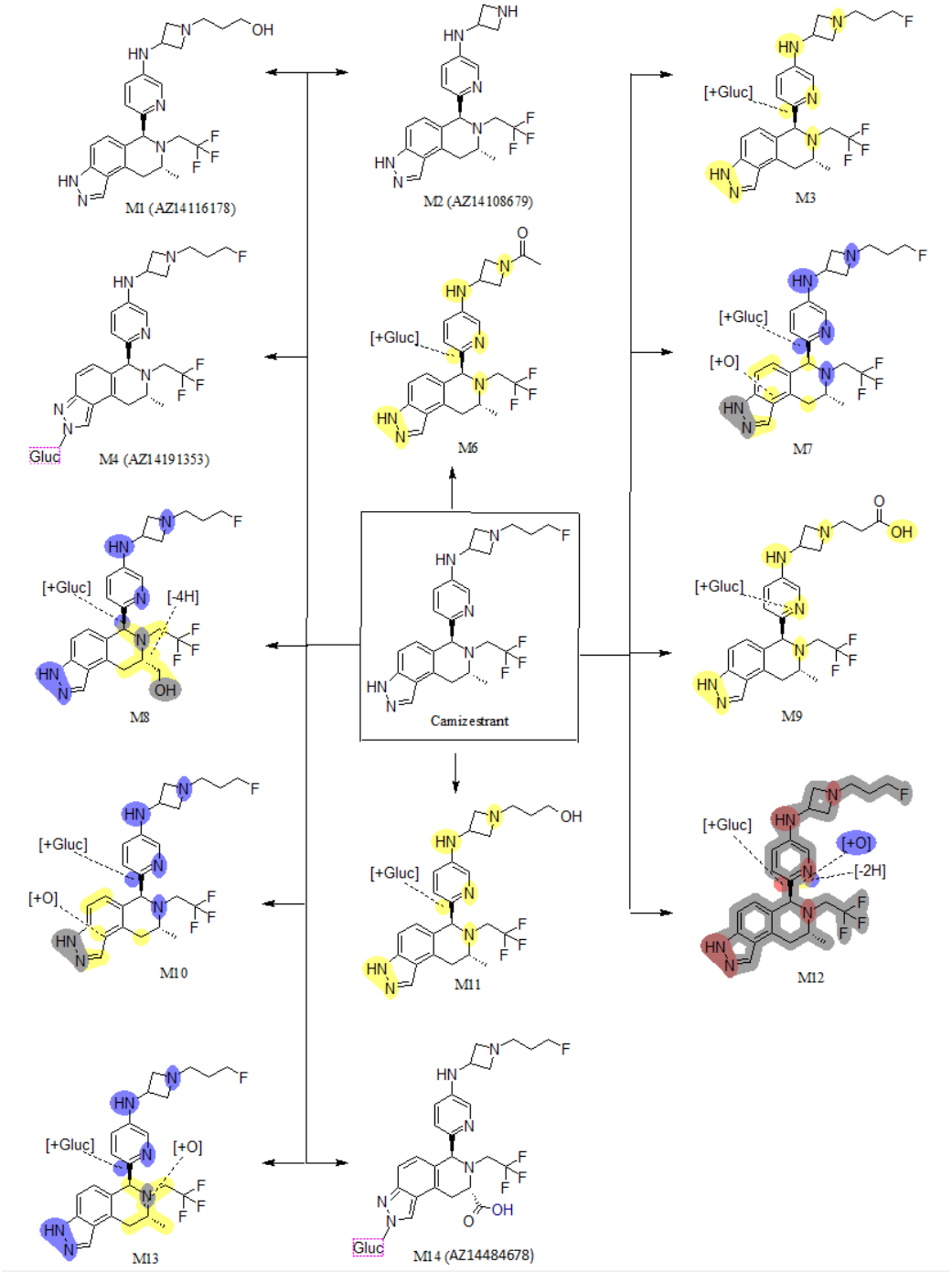
Name	Modification	UV (320-350 nm) % Total camizestrant related material reported	UV (320-350 nm) % relative to camizestrant
Camizestrant	Parent drug	14	100
M1 (AZ14116178)	+O -F	2	15
M2 [a]	$-C_3H_6F$	1	10
M6 [a]	$-C_3H_6F$ +Acetyl +Glucuronide		
M3	+Glucuronide	1	10
M4	+Glucuronide	57	413
M7 [b]	+O +Glucuronide	1	10
M8	+O $-H_4$ +Glucuronide	4	32
M9 [a]	+2xO -F +Glucuronide	8	61
M10 [a]	+O +Glucuronide		
M11 [a, b]	+O -F +Glucuronide		
M12 [b]	+O $-H_2$ +Glucuronide	2	18
M13	+O +Glucuronide	4	26
M14 (AZ14484678)	+2xO $-H_2$ +Glucuronide	5	35

[a] Metabolites chromatographically coelute so the UV semi-quantification %'s have been summed for M2 and M6, and for M9, M10 and M11

[b] Double charged ion reported $[M+H2]^{2+T}$

% have been rounded to the nearest whole number

図５　　ヒト血漿中のカミゼストラント及びその代謝物の構造



2.6.4.5.8　ヒトにおける[^{14}C]-カミゼストラントの *in vivo* 代謝（試験 [redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01 及び試験 ELN00029764）

単施設、非盲検、非ランダム化、PK／マスバランス、第 I 相試験（D8532C00005、臨床薬理試験 2.7.2 項を参照）において、閉経後の女性健康被験者 6 例に[^{14}C]-カミゼストラント（フリーのカミゼストラントとしての名目用量：75 mg、[^{14}C]-カミゼストラントの標的放射線量：0.67 MBq 以下）を経口投与したときの血漿、尿及び糞便を採取し、UPLC で分離した後、オフラインの AMS にて放射能検出及び質量分析法（試験 [redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01）にて分析することにより、代謝物の同定及び定量を行った。

ヒト血漿中の代謝物分析の結果を表 19 に要約し、代謝物の構造を図 6 に示す。最新の血漿プロファイルに基づくと、ヒト循環血中の主要なカミゼストラント関連物質は、M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）、M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）及びカミゼストラント（未変化体）であり、血漿中放射能のそれぞれ 20.1%、11.2%及び 13.6%に相当した。AMS プロファイルでは M13（一酸化体の N-グルクロン酸抱合体）及び M14 が共溶出した。対応する一価及び二価の抽出イオンクロマトグラムを用いて算出した M13 と M14 の合計相対量に基づいて AMS プロファイルにおける M14 の相対量を推定したとき、最良の推定値は 11.2%であった。循環血中の主要な代謝物 M14（AZ14484678、カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）の標準物質は、酸化代謝物（酸型）である M46（ELN00029764）の合成標準品から合成された。質量分析によって M14 の構造が N-グルクロン酸抱合体であることが明らかになり、その正確な構造は NMR 法によって決定された（図 5 及び図 6）（ELN00029764）。その他 8 種類の少量代謝物（それぞれの相対量は、血漿中のカミゼストラント関連物質総量の 10%未満（表 19））は、いずれも酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であった。M1（AZ14116178）は酸化的脱フッ素化によりアルコールとなった代謝物である。M8 は、複数の酸化を受けた代謝物のグルクロン酸抱合により生成されるグルクロン酸抱合体である。M9 は、酸化的脱フッ素化を伴う酸型の代謝物のグルクロン酸抱合により生成されるグルクロン酸抱合体である。M10 は一酸化体の N-グルクロン酸抱合体である。M11 は M1 のグルクロン酸抱合体である。M12 は、酸化代謝物（+O、－H2）のグルクロン酸抱合によって生成されるグルクロン酸抱合体である。M36 は、フルオロプロピルアゼチジン部分が脱離した代謝物である。M49 は、フルオロプロピルアゼチジン部分の脱離を伴う酸型の代謝物のグルクロン酸抱合体である。

バックグラウンドピークを上回るが、血漿プロファイルでは相対存在量が総放射能の 1%未満である極めて小さい放射能ピークが多数存在するため、総放射能の 1%以上の相対存在量を有する放射能ピーク全てを計上したとしても、血漿プロファイルの総放射能の 75.6%にしかならなかった。血漿プロファイルの総放射能の約 73.9%がカミゼストラント及びその代謝物として同定された。総放射能の 1%以上を有するカミゼストラント及びその代謝物全てを合計した放射能を 100%とした場合、ヒト血漿中で同定された放射能は 97.8%になる。

表 19　　0～72 時間のヒト血漿中の相対放射能存在量及び代謝物の同定

Met ID	Time AMS [min]	Rel. Abun. in pooled sample [%]	Confidence assignment [a]
Unidentified	0.68	1.7	N/A
M13, M14(AZ14484678)	1.86	18.2 [b]	3
M12, M49	2.32	6.7	3
M9, M10, M11	3.04	9.0	3
M4	3.5	20.1	2
M8	4.04	2.8	3
M1 (AZ14116178)	6.04	1.5	1
Camizestrant	6.77	13.6	2
M36	8.4	2.0	3
Total %		75.6	N/A
Identified radioactivity (%)			73.9
Identified radioactivity (%) if 75.6% is used as 100%			97.8

[a] Confidence assignment: 1 Monoisotopic mass and standard reference; 2 Monoisotopic mass, standard reference and MS/MS data; 3 Monoisotopic mass and MS/MS data; 4 Monoisotopic mass and comparison with other matrices

[b] A relative abundance of 11.2% for M14 and 7.0% for M13 in the AMS profile was estimated based on the calculations of the relative abundances of M14 and M13 of their corresponding extracted ion chromatograms at both singly charged and doubly charged states

6 例の平均値として、投与量の 16.7%及び 65.1%がそれぞれ尿中及び糞便中に回収された。ヒト尿中の代謝物分析の結果を表 20 に要約する。尿中のカミゼストラント関連物質は、主にカミゼストラント（未変化体）及び M4 であり、それぞれ投与量の 2.8%及び 2.3%に相当した。尿中のその他 12 種類の代謝物は、いずれも酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であった（表 20）。代謝物 M1、M4、M9、M10、M11、M12、M13 及び M14（AZ14484678）は、ヒト血漿中に認められたように、ヒト尿中にも検出された。M7 は一酸化体の N-グルクロン酸抱合体である。M18 は、フルオロプロピルアゼチジン部分及びトリフルオロエチル部分が脱離した N-脱アルキル化代謝物である。M42 及び M43 は一酸化により生成される代謝物である。M47 は、酸化代謝物（+O、－H2）のグルクロン酸抱合によって生成されるグルクロン酸抱合体である。

バックグラウンドピークを上回るが、尿プロファイルでは相対存在量が総放射能の 1%未満である極めて小さい放射能ピークが多数存在するため、総放射能の 1%以上の相対存在量を有する放射能ピーク全てを計上したとしても、尿プロファイルの総放射能の 70.1%にしかならなかった。尿プロファイルの総放射能の約 67.1%がカミゼストラント及びその代謝物として同定された。総放射能の 1%以上を有するカミゼストラント及びその代謝物全てを合計した放射能を 100%とした場合、ヒト尿中で同定された放射能は 95.7%になる。

表 20　　0～96 時間のヒト尿中の相対放射能存在量及び代謝物の同定

Met ID	Time AMS [min]	Rel. Abun. in pooled sample [%]	Percentage of dose (%) [a]	Confidence assignment [b]
M47, M18	1.59	6.6	1.1	3
M13, M14 (AZ14484678)	2.05	10.5	1.8	3
M12	2.41	2.7	0.5	3
M42	2.59	1.6	0.3	3

Met ID	Time AMS [min]	Rel. Abun. in pooled sample [%]	Percentage of dose (%) [a]	Confidence assignment [b]
M10, M43, M11, M9	3.23	10.8	1.8	3
M4	3.68	13.7	2.3	2
Unidentified	4.23	1.5	0.3	N/A
M7	6.14	1.5	0.3	3
M1 (AZ14116178)	6.41	3.0	0.5	2
Camizestrant	7.05	16.7	2.8	2
Unidentified	7.68	1.5	0.3	N/A
Total %		70.1	11.7	N/A
Identified radioactivity (%)				67.1
Identified radioactivity (%) if 70.1% is used as 100%				95.7

[a] Calculations are based on 16.7% of dosed radioactivity recovered in urine

[b] Confidence assignment: 1 Monoisotopic mass and standard reference; 2 Monoisotopic mass, standard reference and MS/MS data; 3 Monoisotopic mass and MS/MS data; 4 Monoisotopic mass and comparison with other matrices

ヒト糞便中の代謝物分析の結果を表 21 に要約する。糞便中のカミゼストラント関連物質は、主にカミゼストラント（未変化体）及び M1（AZ14116178、酸化的脱フッ素化によりアルコールとなった代謝物）であり、どちらも投与量の 14.5%に相当した。糞便中のその他 7 種類の代謝物は、M40（酸化的 N-脱アルキル化及びアセチル化を受けた代謝物）を除き、全て酸化代謝物であった。代謝物 M1、M42 及び M43 は、ヒト血漿及び／又はヒト尿中にも認められたように、ヒト糞便中にも検出された。M2 は、フルオロプロピル部分が脱離した N-脱アルキル化代謝物である。M40 は M2 の N-アセチル化により生成される代謝物である。M41 は酸化的脱フッ素化を伴う酸型の代謝物である。M44 は一酸化により生成される代謝物である。M46 は酸化的代謝により生成される酸型の代謝物である。

バックグラウンドピークを上回るが、糞便プロファイルでは相対存在量が総放射能の 1%未満である極めて小さい放射能ピークが多数存在するため、総放射能の 1%以上の相対存在量を有する放射能ピーク全てを計上したとしても、糞便プロファイルの総放射能の 81.5%にしかならなかった。糞便プロファイルの総放射能の約 71.5%がカミゼストラント及びその代謝物として同定された。総放射能の 1%以上を有するカミゼストラント及びその代謝物全てを合計した放射能を 100%とした場合、ヒト糞便中で同定された放射能は 87.7%になる。

表 21　　0～168 時間のヒト糞便中の相対放射能存在量及び代謝物の同定

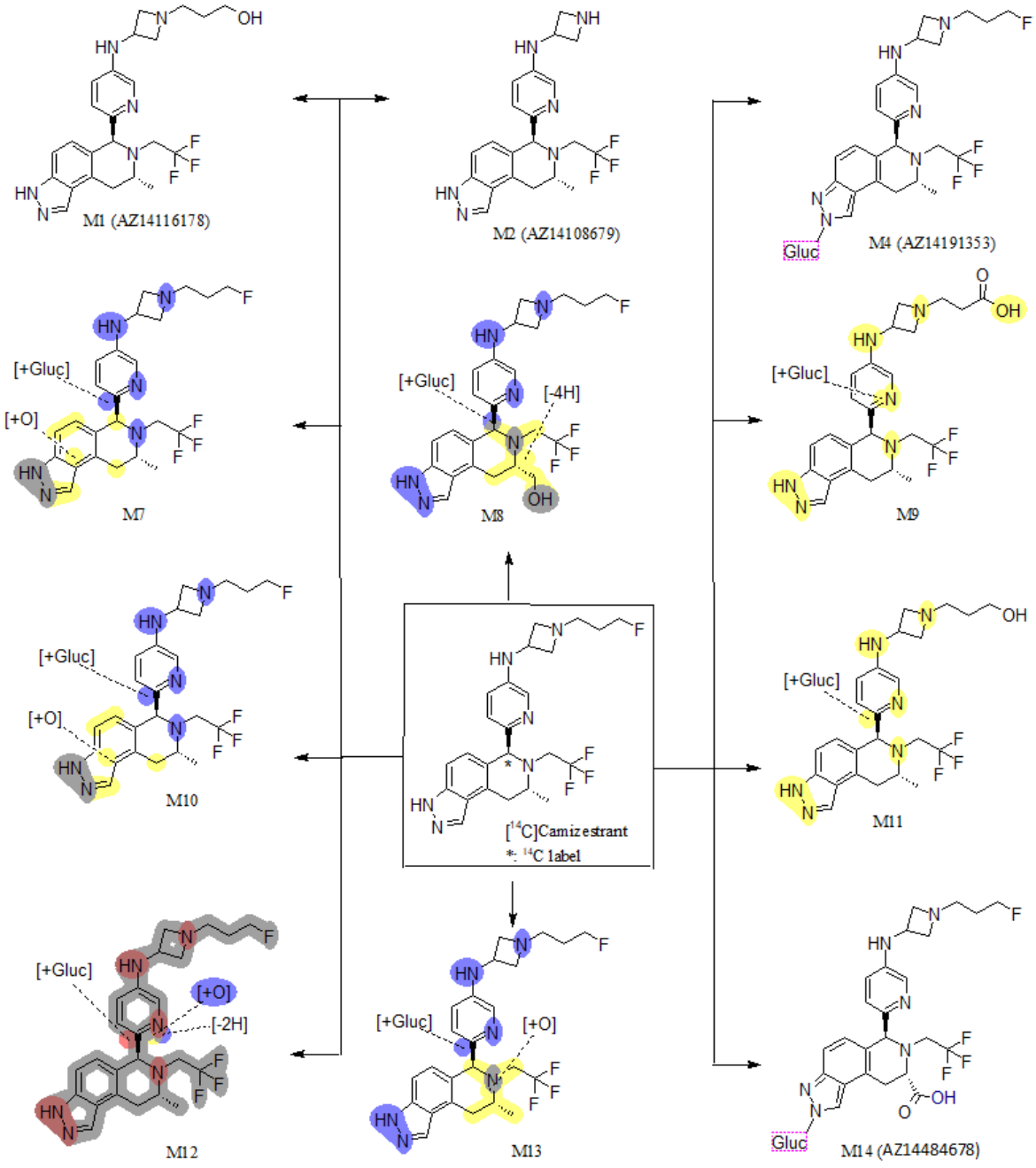
Met ID	Time AMS [min]	Rel. Abun. [%]	Percentage of dose (%)[a]	Confidence assignment [b]
Unidentified	1.86	2.1	1.4	N/A
M42	2.41	1.1	0.7	3
M46 (AZ14458713), M43	3.14	6.2	4.0	3
M44	3.95	2.7	1.8	3
M2	5.95	5.5	3.6	2
M1 (AZ14116178)	6.32	22.2	14.5	2
M41	6.68	7.7	5.0	3
Camizestrant	7.05	22.2	14.5	2
M40	11.14	3.9	2.5	3

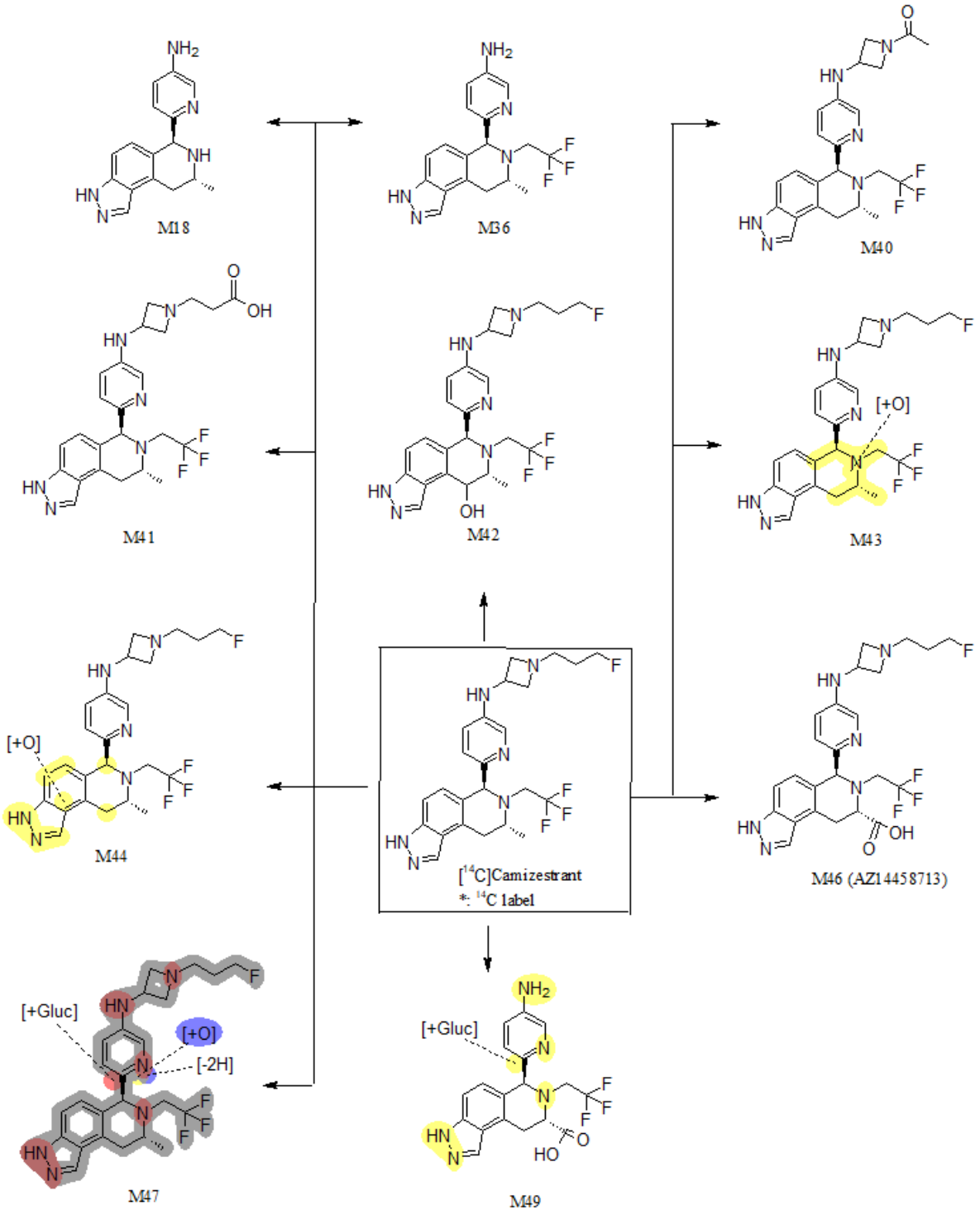
Met ID	Time AMS [min]	Rel. Abun. [%]	Percentage of dose (%)[a]	Confidence assignment [b]
Unidentified	15.86	7.9	5.1	N/A
Total %		81.5	53.3	N/A
Identified radioactivity (%)				71.5
Identified radioactivity (%) if 81.5% is used as 100%				87.7

[a] Calculations are based on 65.2% of dosed radioactivity recovered in faeces

[b] Confidence assignment: 1 Monoisotopic mass and standard reference; 2 Monoisotopic mass, standard reference and MS/MS data; 3 Monoisotopic mass and MS/MS data; 4 Monoisotopic mass and comparison with other matrices

図 6　　ヒトにおける[^{14}C]-カミゼストラント及びその代謝物の構造（ヒト ADME 試験）




M18
M36
M40
M41
M42
M43
M44
[14C]Camizestrant
*: 14C label
M46 (AZ14458713)
[+Gluc]
[+O]
[-2H]
M47
[+Gluc]
M49

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 排泄経路及び排泄の程度

BDC 雄ラット（Han Wistar）にカミゼストラント（5 mg/kg）を単回静脈内急速投与した（試験 BE001974-06）。投与後 24 時間まで血漿、尿及び胆汁を採取し、PK パラメータを算出した（表 22）。

カミゼストラントの尿中及び胆汁排泄が認められ、5 mg/kg 静脈内投与時の排泄量は投与量のそれぞれ 18.3%及び 2.2%であった。この試験で代謝物については評価しなかった。

表 22 胆管カニューレ処置雄ラットにおける単回静脈内急速投与後のカミゼストラントの PK パラメータ

Parameters (Units)	IV
Dose (mg/kg)	5
CL total (mL/min/kg)	77.1 ± 17.0
CL Renal (mL/min/kg)	13.8 ± 2.2
% dose excreted in urine	18.3 ± 2.0
CL Biliary (mL/min/kg)	1.6 ± 0.2
% dose excreted in bile	2.2 ± 0.68

Data presented as mean ± SD (n=3)

雄イヌ（ビーグル）にカミゼストラントを 0.1 及び 10 mg/kg の用量で 15 分間静脈内持続投与した（試験 174579-C）。カミゼストラントの投与開始から 24 時間後まで血漿及び尿を採取し、PK パラメータを算出した（表 23）。0.1 mg/kg 静脈内投与時、カミゼストラントは投与量の 0.14%が尿中に排泄された。高用量の 10 mg/kg 投与時には排泄量が増え、投与量の 2.1%が尿中に排泄された。

表 23 雄イヌに静脈内投与時のカミゼストラントの PK パラメータ

Parameters (Units)	IV	
Dose (mg/kg)	0.1	10
CL total (mL/min/kg)	24 (23, 26)	12 (13, 12)
CL Renal (mL/min/kg)	0.027 (0.032, 0.021)	0.23 (0.25, 0.21)
% dose excreted in urine	0.14 (0.11, 0.08)	2.1 (2.09, 1.39)

Data presented as mean (n=2) with individual animal values in parentheses

2.6.4.6.1.1 ラットにおける[^{14}C]-カミゼストラントの排泄（試験 186867）

雌雄のラット（Han Wistar）に[^{14}C]-カミゼストラントを経口（20 mg/kg）及び静脈内（5 mg/kg）投与したところ、投与した放射能の主な排泄経路は糞中であった（表 24 及び表 25）。尿中排泄は投与量の約 11%（経口）及び 13%（静脈内）を占めた（表 24 及び表 25）。投与量の大部分が投与後 48 時間以内に回収された。採取期間終了時にそれぞれの屍体中に残存

する放射能は、投与経路に応じて 1.9%～7.3%であった。呼気中に回収された放射能はなかったため、放射標識は代謝的に安定な位置にあると考えられる。

表 24　　雌雄ラットに[^{14}C]-カミゼストラント（20 mg/kg）を単回経口投与後 0～168 時間の総回収放射能の要約（投与量に対する%）

Type of sample	Male	Female	Males and Females
Urine	12.2 ± 2.3	9.3 ± 3.1	10.8 ± 2.9
Faeces	77.5 ± 2.0	83.3 ± 6.3	80.4 ± 5.2
Cage wash	3.1 ± 1.3	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.9
Expired air (0-48 h)	0.0 ± N.A.	0.0 ± N.A.	0.0 ± N.A.
Gastrointestinal tract	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.1
Carcass	3.4 ± 0.3	2.1 ± 0.2	2.7 ± 0.8
Total	96.6 ± 1.3	97.9 ± 3.1	97.3 ± 2.2

Data presented as mean ± SD (n=3/sex). N.A. Not applicable

表 25　　雌雄ラットに[^{14}C]-カミゼストラント（5 mg/kg）を単回静脈内投与後 0～168 時間の総回収放射能の要約（投与量に対する%）

Type of sample	Male	Female	Males and Females
Urine	12.8 ± 1.1	12.3 ± 1.7	12.6 ± 1.3
Faeces	68.1 ± 6.3	75.7 ± 3.3	71.9 ± 6.1
Cage wash	2.3 ± 1.5	1.6 ± 1.0	1.9 ± 1.2
Expired air (0-48 h)	0.0 ± N.A.	0.0 ± N.A.	0.0 ± N.A.
Gastrointestinal tract	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2
Carcass	6.1 ± 2.1	5.0 ± 2.2	5.5 ± 2.0
Total	89.8 ± 4.9	94.9 ± 1.1	92.4 ± 4.2

Data presented as mean ± SD (n=3/sex). N.A. Not applicable

2.6.4.6.1.2　　ヒトにおける[^{14}C]-カミゼストラントの排泄

閉経後の女性健康被験者を対象とした第 I 相、単施設、単期、非ランダム化、非盲検試験（ヒト ADME 試験 D8532C00005、臨床薬理試験 2.7.2 項参照）を実施し、カミゼストラントの回収率、代謝物プロファイルを評価し、代謝物を同定した。閉経後の女性健康被験者 6 例を本試験に組み入れた。各被験者に 0.67 MBq 以下の放射能を有する[^{14}C]-カミゼストラント（カミゼストラントとして 75 mg）を単回経口投与した。評価可能な被験者を、治験薬投与後 7 日間までマスバランス試料及び PK 用試料がある被験者、マスバランスの回収率が 90%を超えた被験者、2 日間連続して排泄物中への排泄が投与量の 1%未満であった被験者のいずれか早い方と定義した。血漿中総放射能、PK 及び代謝物プロファイリング、並びに代謝物同定のための血液試料を、投与後 168 時間（全血総放射能分析では 120 時間）まで採取した。尿及び糞便は 1 日目から 18 日目まで採取した。

女性健康被験者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、検体採取期間（432 時間）において投与放射能の 81.8%（平均値）が排泄物中に回収された。総放射能の大部分（65.2%）が糞便中に回収されたことから、経口投与後の主排泄経路が糞便中排泄であることが示された。糞便中回収量の 14.3%のみが投与後 48 時間までに排泄され、大半は投与後 48 時間か

ら 192 時間の間に排泄された。この点から、糞便中回収物の大半は胆汁排泄に起因するものであり、消化管吸収性の乏しい薬物ではなかったことが示唆される。投与量の約 4.8%が未変化体として尿中に排泄された。

2.6.4.6.2 胆汁排泄

2.6.4.5.5 項及び 2.6.4.6.1 項を参照。

2.6.4.6.3 乳汁中排泄

乳汁中排泄を評価する試験は実施されていない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

in vitro データについて、患者にカミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与したときの母集団薬物動態（PPK）解析（臨床薬理試験 2.7.2 項）で得られた臨床での定常状態における日本人集団の血漿中 C_{max} と比較した（表 26）。PPK モデル全体集団から推定されたカミゼストラントの吸収速度定数（k_a）は 0.047 min^{-1}（2.8 h^{-1}）であった。非結合型血漿中濃度の推定には、ヒト血漿蛋白非結合率 24.7%を用いた（試験 BS001884-57）。ヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）における 1 µM での非結合型分率（$f_{u,inc}$）は 0.3（平均値）であった（試験 BS005015-56）。

算出した最大の消化管管腔内濃度（I_2）は 629.6 µM であり、これは投与量（75 mg）を 250 mL で割って計算された値である。

表 26 DDI が起こる可能性を評価する際に用いたカミゼストラント（75 mg、1 日 1 回投与時）のパラメータ（平均値）

Compound	**[I_{max}] (µM)**	**[$I_{in,max,b}$] (µM)**	**[$I_{in,max,free}$] (µM)**	**[$I_{max,free}$] (µM)**	**[I_2] (µM)**
Camizestrant	0.17 [a]	4.71 [b]	1.19 [c]	0.042 [d]	629.6 [e]

[a] Median $C_{max,ss}$ (81.2 ng/mL) in Japanese participants (N=21) in population PK analysis.

[b] Calculated from rate of absorption determined from population PK model (Ka = 0.047 min^{-1}). Assuming $I_{in,max,b} = I_{max} \times R_B + (dose \times F_a \times F_g \times k_a / Q_h)$ where R_B is blood to plasma concentration ratio (0.991), F_a is fraction absorbed (1), F_g is fraction available after intestinal metabolism (1), and Q_h is hepatic blood flow (97 L/h/70 kg).

[c] Calculated from $I_{in,max,b}$ multiplied by fraction unbound in human blood ($f_{u,p}/R_B$)

[d] Calculated from total C_{max} multiplied by fraction unbound in human plasma ($f_{u,p}$ = 0.247)

[e] Calculated parameter, I_2 = molar dose/250 mL

2.6.4.7.1 酵素阻害試験

2.6.4.7.1.1 CYP の可逆的阻害（試験 BS001884-90、BS001884-92、BS003400-69 及び BS004957-92）

ヒト肝ミクロソームを用いて、カミゼストラントによる CYP 酵素に対する可逆的阻害を 0.3～30 µM の濃度で検討した。検討した濃度範囲において、カミゼストラントは CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19 及び CYP2C9 を阻害しなかった。一方、カミゼストラントは、CYP3A4/5 による酸化型ニフェジピン及び 1-OH ミダゾラムの生成を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 1.7 µM 及び

2.5 μM であった。カミゼストラントは CYP2B6 を阻害し、その IC_{50} 値は 0.46 μM であった。更に、CYP2C8 及び CYP2E1 も阻害したが、検討した最高濃度でも 50%未満の阻害であったため、30 μM における阻害率を示した（表 27）。

表 27　　カミゼストラントによる CYP 酵素の可逆的阻害

CYP isoform	IC_{50} (μM)
CYP1A2	NI
CYP2A6	NI
CYP2B6	0.46 ± 0.018
CYP2C19	NI
CYP2C8	>30 [a]
CYP2C9	NI
CYP2D6	4.4 ± 1.4
CYP2E1	>30 [b]
CYP3A4/5	1.7 ± 0.14 [c]
CYP3A4/5	2.5 ± 1.49 [d]

[a] 39.5%± 3.25% inhibition at 30 μM
[b] 36.8% ± 1.93% inhibition at 30 μM
[c] Nifedipine used as substrate
[d] Midazolam used as substrate
NI = No inhibition observed at concentrations up to 30 μM

検討した最高濃度で N-グルクロン酸抱合体である M4（AZ14191353）による CYP2C8 のわずかな阻害（8.25%）が認められたが、IC_{50} を求めるには不十分であった（IC_{50}：> 30 μM）。検討した濃度範囲（0.1～30 μM）において、M4 による CYP2A6、CYP2B6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の阻害は認められなかった（表 28）。

表 28　　M4（N-グルクロン酸抱合体代謝物、AZ14191353）による CYP 酵素の可逆的阻害

Test Compound	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
AZ14191353 (batch [redacted])	NI	NI	> 30 (6.00)	NI	NI
AZ14191353 (batch [redacted])	NI	NI	> 30 (10.8)	NI	NI
AZ14191353 (batch [redacted])	NI	NI	> 30 (7.96)	NI	NI
Mean	NI	NI	> 30 (8.25 ± 2.41)	NI	NI

Mean IC_{50} μM (% inhibition observed at highest concentration tested) ± SD (n=3)
NI = No inhibition observed at concentrations up to 30 μM

検討した濃度範囲（0.1～30 μM）において、M14（カミゼストラントの酸化代謝物のグルクロン酸抱合体）による CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する阻害は認められなかった（表 29）。

表 29　　M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）による CYP 酵素の可逆的阻害

Test Compound	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
AZ14484678 (batch [redacted])	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30

Test Compound	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
AZ14484678 (batch [redacted])	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
AZ14484678 (batch [redacted])	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Mean	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30

Mean IC_{50} μM

2.6.4.7.1.2 CYP 阻害データの解釈

薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒト参照曝露量に基づく静的モデルを用いて、カミゼストラントにより臨床的に意味のある DDI が起こる可能性を検討した結果を表 30 に示す。カミゼストラントの評価のために試験 BS001884-90 から算出された CYP IC_{50} 値を用いた。この解析から、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンでは、CYP2B6、CYP2D6 又は CYP3A4/5 によって代謝を受ける薬剤との DDI の可能性を否定できないと考えられた。

代謝物 M4 及び M14（AZ14484678）について、*in vitro* で CYP 阻害が認められなかったことを考慮すると、臨床的に意味のある DDI が生じる可能性は低いと考えられた。

表 30　カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンに対する CYP 阻害データの解釈

Parameter	Potential for DDI if value ≥	Camizestrant								
		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
IC_{50} (μM)	NA	>30	>30	0.46	>30	>30	>30	4.4	>30	2.5
$K_{i,u}$ (μM) [a]	NA	>10.2	>10.2	0.16	>10.2	>10.2	>10.2	1.5	>15	0.85
R_1	0.02	0.004	0.004	0.268	0.004	0.004	0.004	0.028	0.004	0.049
$R_{1,gut}$	10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	738.7
Potential for DDI		No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes

[a] $K_{i,u} = (IC_{50}/2) \times fu_{,inc}$ as probe substrates at K_m. The $fu_{,inc}$ at 0.2 mg/mL microsomes was estimated based on the dilution factor from the value obtained at 1 mg/mL microsomes.

$R_1 = (I_{max,free}/K_{i,u})$, $R_{1,gut} = I_2/K_{i,u}$

I_2, intestinal luminal concentration of the interacting drug; $I_{max,free}$, maximal unbound plasma concentration of the interacting drug at steady state (unbound C_{max}); $K_{i,u}$, unbound inhibition constant; K_m, Michaelis-Menten constant

2.6.4.7.1.3 CYP の時間依存的阻害（試験 BS001884-91、BS001884-40、BS003400-70、BS004957-97 及び BS004957-95）

プールしたヒト肝ミクロソームを用いて、カミゼストラントの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する TDI を評価した。

カミゼストラントは、10 μM 及び 50 μM において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対し TDI を示さなかった。カミゼストラントは 0.3～300 μM で CYP2C9 に対し TDI を示し、TDI パラメータ（平均値）は k_{inact} が 0.03 min^{-1}、K_I が 2.1 μM であった。カミゼストラントは 0.3～300 μM において CYP2C19 に対しても TDI を示し、TDI パラメータ（平均値）は k_{inact} が 0.10 min^{-1}、K_I が 1.2 μM であった。

M4 は、10 µM 又は 50 µM において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対し TDI を示さなかった（表 31）。

表 31　　M4 による CYP に対する TDI

Concentration (µM)	Isoform	%TDI Replicate 1	%TDI Replicate 2	%TDI Replicate 3	Mean %TDI
10	CYP1A2	< 20	< 20	-	< 20
	CYP2B6	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C8	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C9	< 20	< 20	-	< 20
	CYP2C19	< 20	< 20	-	< 20
	CYP2D6	< 20	< 20	-	< 20
	CYP3A4/5	< 20	< 20	-	< 20
50	CYP1A2	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2B6	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C8	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C9	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C19	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2D6	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP3A4/5	< 20	< 20	< 20	< 20

M14 は、10 µM 又は 50 µM において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対し TDI を示さなかった（表 32）。

表 32　　M14（AZ14484678）による CYP に対する TDI

Concentration (µM)	Isoform	%TDI Replicate 1	%TDI Replicate 2	%TDI Replicate 3	Mean %TDI
10	CYP1A2	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2B6	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C8	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C9	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C19	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2D6	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP3A4/5	< 20	< 20	< 20	< 20
50	CYP1A2	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2B6	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C8	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C9	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2C19	< 20	< 20	< 20	< 20
	CYP2D6	< 20	< 20	< 20	< 20

2.6.4.7.1.4　　CYP に対する時間依存的阻害データの解釈

薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒトの参照曝露量に基づく静的モデルを用いて、カミゼストラントによる臨床的に意味のある DDI が起こ

る可能性について表 33 に示す。カミゼストラントを評価するために、試験 BS001884-91 及び BS001884-40 から CYP TDI パラメータを算出した。この解析から、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンでは、CYP2C9 又は CYP2C19 により代謝を受ける薬剤との DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

M4 及び M14（AZ14484678）については *in vitro* で CYP に対する TDI が認められなかったことを考慮すると、ここに挙げた代謝物について意味のある DDI が生じる可能性は低い。

表 33　　カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンに対する CYP TDI データの解釈

Parameter	Potential for DDI if value ≥	Camizestrant						
		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4/5
K_I (μM)	NA	>50	>50	>50	2.1	1.2	>50	>50
$K_{I,u}$ [a] (μM)	NA	NA	NA	NA	0.37	0.21	NA	NA
K_{inact} (h^{-1})	NA	NA	NA	NA	1.93	6.24	NA	NA
R_H	1.25	1	1	1	106.8	118.7	1	1
$R_{,gut}$	1.25	1	1	1	65.3	209.0	1	1
Potential for DDI		No	No	No	Yes	Yes	No	No

[a] $K_{I,u}$ is the unbound inhibitor concentration causing half maximal inactivation. The $fu_{,inc}$ at 2 mg/mL microsomes was estimated based on the dilution factor from the value obtained at 1 mg/mL microsomes.
k_{obs} is the apparent first order inactivation rate constant of the affected enzyme.
k_{deg} is the apparent first-order degradation rate constant of the affected enzyme.
k_{inact} is the maximal inactivation rate constant.
$C_{max,u}$ is the maximal unbound plasma concentration of the inhibitor drug at steady state.

$R_H = (k_{obs}+k_{deg,h})/k_{deg,h}$, $R_{,gut} = (k_{obs}+k_{deg,int})/k_{deg,int}$

$K_{obs} = (k_{inact} \times 5 \times C_{max,u})/(K_{I,u} \times 5 \times C_{max,u})$

DDI, drug-drug interaction; NA, not applicable.

2.6.4.7.1.5　UGT 阻害（試験 BS003400-46、BS005039-01 及び BS005039-02）

ヒト肝ミクロソーム又は組換え酵素を用いて、カミゼストラントによる UGT に対する可逆的阻害を 0.3～300 μM の濃度範囲で検討した。ヒト肝ミクロソームにおいて、カミゼストラントは、UGT1A1 によるエストラジオールの代謝、UGT1A4 によるトリフロペラジンの代謝、UGT1A9 によるプロポフォールの代謝、並びに UGT2B7 によるジドブジンの代謝を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 131、185、28.8 及び>300 μM であった。カミゼストラントは、組換えヒト UGT2B15 による 7-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）クマリン（7-HFC）の代謝を阻害し、IC_{50} 値は 42.2 μM であった。これらの結果は、カミゼストラントが UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 の弱い *in vitro* 阻害剤であることを示唆している（表 34）。

表 34　　カミゼストラントによる UGT 阻害

Human isozyme	IC_{50} (μM)
UGT1A1	131 [a]
UGT1A4	185 [b]
UGT1A9	28.8 [c]

Human isozyme	IC_{50} (μM)
UGT2B7	> 300 [d]
UGT2B15	42.2 [e]

[a] Estradiol used in human liver microsomes as substrate
[b] Trifluoperazine used in human liver microsomes as substrate
[c] Propofol used in human liver microsomes as substrate
[d] Zidovudine used in human liver microsomes as substrate
[e] 7-Hydroxy-4-(trifluoromethyl)coumarin (7-HFC) used in recombinant human UGT2B15 as substrate

2.6.4.7.1.6 UGT 阻害データの解釈

薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒトの参照曝露量に基づく静的モデルを用いて、カミゼストラントによる臨床的に意味のある DDI が起こる可能性について表 35 に示す。カミゼストラントを評価するために、試験 BS003400-46、BS005039-01 及び BS005039-02 から UGT に対する IC_{50} を算出した。この解析から、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンでは、これらの UGT により代謝を受ける薬剤との DDI が起こる可能性を否定できると考えられる。

表 35　カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与レジメンに対する UGT 阻害データの解釈

Parameter	Potential for DDI if value ≥	Camizestrant				
		1A1	1A4	1A9	2B7	2B15
IC_{50} (μM)	NA	131	185	28.8	>300	42.2
$K_{i,u}$ (μM) [a]	NA	44.7	63.1	9.8	>102	14.4
R_1	0.02	0.001	0.001	0.004	0.000	0.003
$R_{1,gut}$	10	NA	NA	NA	NA	NA
Potential for DDI		No	No	No	No	No

[a] $K_{i,u}$ = (IC_{50}/2) × fu,inc as probe substrates at Km. The fu,inc at 0.2 mg/mL microsomes was estimated based on the dilution factor from the value (0.30) obtained at 1 mg/mL microsomes.

$R1 = (I_{max,free}/K_{i,u})$, $R_{1,gut} = I_2/K_{i,u}$

I_2 = intestinal luminal concentration of the interacting drug; $I_{max,free}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug at steady state (unbound C_{max}); $K_{i,u}$ = unbound inhibition constant; K_m = Michaelis-Menten constant

2.6.4.7.1.7 カミゼストラントの CES1 阻害（試験 CYP0750 R218）及び CES2 阻害（試験 BE003623-73）の *in vitro* 評価

カミゼストラントがヒト CES1 を介したトランドラプリルからトランドラプリラートへの代謝を阻害する可能性について、組み換え酵素を用いてカミゼストラントを 0.4～100 μM の濃度範囲で評価した。CES 阻害剤として知られるベンジルも、0.04～10 μM の濃度範囲で陽性対照として使用した。評価最高濃度 100 μM のカミゼストラントにおいて、ヒト CES1 に対する最大阻害率は 29.3%であり、IC_{50} は>100 μM であった。

CES2 に対するカミゼストラントの阻害能の評価を、組換え酵素を用いてカミゼストラント濃度 0.5 μM から 500 μM の範囲で実施した。より高濃度のカミゼストラントは水溶液中の溶解性が低かったために検討しなかった。陽性対照阻害剤としてロペラミド（30 μM）を用いた。CES2 を

介したダビガトランエテキシラートからダビガトランエチルエステルへの変換を CES2 活性のマーカーとして使用し、ダビガトランエテキシラートのインキュベーション濃度を、同じインキュベーション条件で得た K_m 値と同等となるよう設定した。

カミゼストラントは、CES2 によるダビガトランエチルエステル生成を濃度依存的に低下させた。DDI の可能性は、Cheng-Prusoff 式より競合的阻害機序を仮定することで IC_{50} 値から推定できる阻害定数（K_i）を用いて評価することができる（Cheng and Prusoff 1973）。IC_{50} 値及び推定 K_i 値を表 36 に示す。カミゼストラントは CES2 に対する *in vitro* 阻害剤であり、CES2 に対するカミゼストラントの IC_{50} 及び K_i 値はそれぞれ 38.2 μM 及び 19.1 μM であった。消化管管腔内濃度（I_2）が 630 μM であることから、CES2 を介した臨床的 DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

表 36　　カミゼストラントの CES2 阻害パラメータ

Enzyme	Inhibition parameters with 90% CI	
	IC_{50} (μM)	K_i (μM)
CES2	38.2 (31.9 to 45.8)	19.1 (15.9 to 22.9)

2.6.4.7.1.8　イヌ及びヒト肝ミクロソームにおけるカミゼストラントによるアトロピン代謝阻害（試験 ELN00039516）

ヒドロキシアトロピン、脱メチル化アトロピン、アトロピン N-オキシド等のアトロピンの主要代謝物の生成に及ぼすカミゼストラントの濃度漸増の影響を、イヌ及びヒト肝ミクロソームで検討した。

カミゼストラントによるアトロピンヒドロキシル化阻害の IC_{50} 値は、イヌ肝ミクロソームで 0.14 μM、ヒト肝ミクロソームで 5.22 μM であった。カミゼストラントによるアトロピン N-脱メチル化の阻害の IC_{50} 値は、イヌ肝ミクロソームで 0.15 μM、ヒト肝ミクロソームで 13.9 μM であった。カミゼストラントは、イヌ及びヒトの肝ミクロソームのいずれにおいても、アトロピンの N-酸化に影響を及ぼさなかった。以上のことから、ヒト肝ミクロソームと比較してイヌ肝ミクロソームでは、カミゼストラントはアトロピンのヒドロキシル化と脱メチル化を強く阻害した。ヒト及びイヌ肝ミクロソームのいずれにおいても、アトロピン N-酸化に対する影響はなかった。

2.6.4.7.2　*In vitro* CYP 誘導（試験 CYP0750_R108）

凍結保存ヒト初代肝細胞（ドナー3 例）を用いて、ドナー1 の肝細胞については 0.229～500 μM、ドナー2 及び 3 の肝細胞については 0.391～50 μM の名目濃度でカミゼストラントとインキュベートした。48 時間曝露後、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 及びこれらの代謝酵素に選択的なプローブ基質を用いて酵素活性を測定した。

カミゼストラントは、ドナー1 では 500 μM まで、ドナー2 では 34.6 μM まで、ドナー3 では 43.4 μM までの平均測定濃度において、ドナー3 例中 2 例の肝細胞で CYP1A2 の mRNA 量を 2.28～2.47 倍誘導し、活性を 2.49～3.91 倍誘導した。これは、陽性対照による mRNA 量及び活性誘導のそれぞれ 1.59%～2.09%及び 3.89%～12.7%であった。カミゼストラントは、ドナー3 例の肝細胞のいずれにおいても CYP2B6 の mRNA 量又は活性に影響を及ぼさなかった。カミゼストラントはドナー3 例中 2 例の肝細胞で CYP3A4 の mRNA 量を 2.27～2.37 倍誘導した。これらは、陽

性対照による mRNA 量誘導の 0.779%～2.05%であった。カミゼストラントは、ドナー3 例の肝細胞のいずれにおいても CYP3A4 活性に影響を及ぼさなかった。ドナー3 例全ての肝細胞で、濃度依存的な CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 活性の低下が認められた。誘導の程度が低かったほか、mRNA 量及び機能活性の濃度依存的な増加が認められなかったことから、EC_{50} 値又は溶媒対照の 2 倍の誘導を引き起こす濃度（F2）は算出できなかった。このような *in vitro* データは、臨床では CYP3A4、CYP2B6 及び CYP1A2 の誘導に基づく DDI のリスクが低いことを示している。

ここに挙げた誘導データの詳細を表 37 に示す。

表 37　　ヒト肝細胞におけるカミゼストラントによる mRNA 発現及び酵素活性の誘導（n=3）

Enzyme	EC_{50} (μM)	E_{max} [a]	F_2 (μM)	Percent positive control response [b]
mRNA				
CYP1A2	NC	>2.28 to >2.47 [c]	NC	1.59 to 2.09 [c]
CYP2B6	NI	NI	NI	NI
CYP3A4	NC	>2.27 to >2.37 [c]	NC	0.779 to 2.05
Activity				
CYP1A2	NC	>2.49 to >3.91 [c]	NC	3.89 to 12.7 [c]
CYP2B6	NI	NI	NI	NI
CYP3A4	NI	NI	NI	NI

[a] Values are >Maximum fold induction observed

[b] Calculated relative to fitted E_{max} of omeprazole (CYP1A2), phenobarbital (CYP2B6) or rifampicin (CYP3A4)

[c] Parameter calculated in donor 1 and donor 2 only

Values are range observed across three hepatocyte donors

F_2: Concentration leading to 2-fold increase of induction

NI = No induction observed

In vivo における CYP 酵素の誘導は評価していない。

2.6.4.7.3　トランスポーター阻害及び基質評価

2.6.4.7.3.1　ATP 結合カセット（ABC）排出トランスポーターの阻害（試験 BS001884-88、BS001884-86 及び CYP0750 R99）

ヒト排出トランスポーターP-gp（MDR1、*ABCB1*）を発現させた MDCKII-MDR1 細胞において、カミゼストラントが P-gp の阻害剤又は基質となるかを評価した。カミゼストラントはヒト P-gp を介したジゴキシンの輸送を阻害し、見かけの IC_{50} 値は 35.7 μM であった。カミゼストラントは P-gp の基質であり、排出比（ER）は阻害剤非存在下で 66、阻害剤存在下で 1 であった。Caco-2 細胞において、カミゼストラントがヒト排出トランスポーターBCRP の阻害剤となるかを評価した。カミゼストラントは BCRP による[^{3}H]-ロスバスタチンの輸送を阻害し、見かけの IC_{50} 値は 42 μM であった。カミゼストラントは BCRP の基質ではなかった。

2.6.4.7.3.2　肝取込みトランスポーターの阻害及び基質評価（試験 BS001884-87、CYP0750 R99 及び BS002558-21）

ヒト肝トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞において、カミゼストラントが OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤若しくは基質となるかを評価した。その結果、OATP1B1 介在輸送はカミゼストラントにより阻害され、見かけの IC_{50} 値は 2.9 μM であった。カミゼストラントは OATP1B3 の弱い阻害剤であり、IC_{50} 値は算出できず、検討した最高濃度（100 μM）での最大阻害率は 29.1%であった。カミゼストラントは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。ヒト肝細胞取り込み試験（試験 BS002558-21）において、OATP の阻害剤（リファマイシン SV、50 μM）、OCT の阻害剤（キニジン、100 μM）、及び広範な CYP 分子種の阻害剤（1-ABT、1000 μM）の存在下及び非存在下でカミゼストラント（1.0 μM）を凍結保存ヒト肝細胞とともにインキュベーションし、細胞中濃度推移を評価した結果、*in vitro* でヒト肝細胞におけるカミゼストラント取込み全体の 55%に能動輸送が関与していることが示唆された。定常状態で、この *in vitro* 試験系におけるカミゼストラント非結合型細胞内濃度は細胞外培地濃度の 2.2 倍であった。

2.6.4.7.3.3　腎取込みトランスポーター及び腎排出トランスポーターの阻害（試験 CYP0750 R71）

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K のカミゼストラントによる阻害を、各トランスポーターを発現させた HEK293 細胞で検討した。OAT1 又は OAT3 に対するプローブ基質の阻害を示さなかったが、カミゼストラントは OCT2、MATE1 及び MATE2K を介したプローブ基質の取り込みを濃度依存的に阻害した（表 38）。

表 38　　カミゼストラントのトランスポーター阻害能

Transporter	Apparent IC_{50} (μM)
P-gp	35.7
BCRP	42
OATP1B1	2.9
OATP1B3	> 100 [a]
OAT1	NI
OAT3	NI
OCT2	62.2
MATE1	2.52
MATE2-K	3.22

[a]　> 29.1% inhibition at maximum concentration tested (100 μM)
NI, no inhibition.

2.6.4.7.3.4　トランスポーター阻害データの解釈

カミゼストラント 75 mg を投与したときの推定腸内曝露量での P-gp 及び BCRP トランスポーターとの DDI の可能性を評価した結果を表 39 に示す。トランスポーター阻害試験では、プローブ基質の濃度は K_m 未満であり、IC_{50} 値を Ki とほぼ等しいとみなせる。

薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に基づくと、カミゼストラントを P-gp 及び BCRP の基質と併用した場合に、消化管での DDI を生じる可能性がある。

表 39　　カミゼストラント 75 mg による P-gp 及び BCRP の消化管での DDI の可能性

Dose (mg)	Transporter	Intestinal I_2/IC_{50}	Potential for intestinal DDI
75	P-gp	17.6	Yes
75	BCRP	15	Yes

Potential for DDI when calculated value (Intestinal I_2/IC_{50}) is ≥ 10

薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従って、カミゼストラントと薬物トランスポーターとの間に臨床的に意味のある全身循環における DDI が生じる可能性を検討した結果を表 40 に示す。この表は、カミゼストラント 75 mg において、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 により輸送される基質との臨床的 DDI が起こる可能性を無視できないことを示唆している。OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質に対する臨床的に意味のある全身循環における DDI が起こる可能性は低いと考えられる。

表 40　　カミゼストラント 75 mg のトランスポーターとの DDI の可能性

Transporter	$K_{i,u}$ (μM)	$I_{max,free}/K_{i,u}$ or $I_{in,max,free}/K_{i,u}$	Potential for DDI
P-glycoprotein [a]	35.7	0.001	No
BCRP [a]	42	0.001	No
OATP1B1 [b]	2.9	0.72	Yes
OATP1B3 [b]	>100	0.012	No
MATE 1 [a]	2.52	0.017	No
MATE2-K [a]	3.22	0.013	No
OAT1 [c]	NI	NI	No
OAT3 [c]	NI	NI	No
OCT2 [c]	62.2	0.001	No

[a] Potential for DDI when calculated $I_{max,free}/K_{i,u}$ value is ≥ 0.02
[b] Potential for DDI when calculated $I_{in,max,free}/K_{i,u}$ value is ≥ 0.1
[c] Potential for DDI when calculated $I_{max,free}/K_{i,u}$ value is ≥ 0.1
NI, no inhibition.

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　マウス 6 週間経口投与毒性試験

CByB6F1（非トランスジェニック同腹仔）マウスに 25～150 mg/kg を単回投与及び 42 日間反復投与したところ、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に比例して増加した。カミゼストラントを 1 日 1 回 42 日間反復投与したところ、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に単回投与時と明らかな差は認められなかった。雌雄混合したデータは、マウスにおけるカミゼストラントの 42 日間投与後の曝露量に性差はないことを示唆している（表 41）（試験 20377187）。

表 41　雌雄の CByB6F1（非トランスジェニック同腹仔）マウスにカミゼストラントを経口投与後 1 日目及び 42 日目のカミゼストラントの TK 結果の要約

Dose level (mg/kg)	25		75		150	
Day	1	42	1	42	1	42
t_{max} (h)	1	3	1	1	3	1
C_{max} (± SD) (nM)	3360 (± 1040)	3840 (± 415)	8330 (± 1980)	11700 (± 1210)	11700 (± 2270)	16800 (±3580)
$AUC_{(0-24)}$ (± SE) (nM·h)	22700 (± 1380)	31900 (± 1370)	78200 (± 5550)	117000 (± 8890)	160000 (± 12600)	191000 (± 11400)

2.6.4.8.2　イヌを用いた GLP 適用 1 か月間反復投与毒性試験における組織中曝露量（試験 506464）

イヌ（ビーグル）を用いた 1 か月間反復投与毒性試験（毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）において、カミゼストラントを経口投与したときの心臓及び脳中のカミゼストラント濃度を、1 日 1 回 28 日間投与後の 29 日目に剖検して測定した（試験 506464）。更に、回復性評価群（20 mg/kg）において 57 日目にカミゼストラントの組織中濃度を測定した。溶媒投与（対照群）の動物から採取した心臓及び脳検体では、カミゼストラント濃度は定量下限未満（BLQ）であった。

29 日目の心臓中カミゼストラント濃度は、5～20 mg/kg の用量範囲で増加を示し、雄の平均値は雌よりも高かった（表 42）。回復性評価群では、カミゼストラント濃度が BLQ であった。

表 42　イヌ 1 か月間反復投与毒性試験におけるカミゼストラント経口投与後のカミゼストラントの心臓中濃度（μmol/kg 心臓組織重量）

Dose (mg/kg)	Sex	Day	Time	Camizestrant Concentration in Heart (μmol/kg)
5	Male	29 [a]	Necropsy	0.22 (NC) [b]
5	Female	29 [a]	Necropsy	BLQ (NC)
10	Male	29 [a]	Necropsy	6.2 (3.1)
10	Female	29 [a]	Necropsy	0.53 (0.38)
20	Male	29 [a]	Necropsy	33.2 (25.3)
20	Female	29 [a]	Necropsy	19.9 (7.01)
20	Male	57 [a]	Necropsy	BLQ (NC)
20	Female	57 [a]	Necropsy	BLQ (NC)

[a] Last day of dosing was Day 28

[b] n=2

Data presented as mean (± SD) n=3

29 日目の脳組織中カミゼストラント濃度は、5～20 mg/kg の用量範囲で増加を示した（表 43）。回復性評価群では、カミゼストラント濃度は BLQ であった。

表 43　イヌ 1 か月間反復投与毒性試験におけるカミゼストラント経口投与後のカミゼストラントの脳内濃度（μmol/kg 脳組織重量）

Dose (mg/kg)	Sex	Day	Time	Camizestrant Concentration in Brain (μmol/kg)
5	Male	29 [a]	Necropsy	0.18 (NC) [b]
5	Female	29 [a]	Necropsy	BLQ (NC)
10	Male	29 [a]	Necropsy	1.15 (0.302)
10	Female	29 [a]	Necropsy	0.362 (0.117)
20	Male	29 [a]	Necropsy	3.58 (0.47)
20	Female	29 [a]	Necropsy	2.37 (0.871)
20	Male	57 [a]	Necropsy	BLQ (NC)
20	Female	57 [a]	Necropsy	BLQ (NC)

[a] Last day of dosing was Day 28

[b] n=2

Data presented as mean (± SD) n=3

2.6.4.8.3　探索的心血管系試験におけるカミゼストラント曝露量

覚醒雄イヌ（ビーグル）にカミゼストラントを 22 日間反復経口投与した探索的心血管系試験（試験 616053、薬理試験の概要文 2.6.2 項参照）において、13 日目に血漿中カミゼストラント濃度を測定した。カミゼストラントを投与された全例で、13 日目（カミゼストラント 20 mg/kg/日の反復投与 4 日目）にカミゼストラントの全身曝露が認められた（表 44）。

表 44　雄イヌにカミゼストラントを経口投与後のカミゼストラントの血漿中濃度（平均値）

Dose level (mg/kg/day)	Plasma concentration (SD) (μM)
	Day 13: 2 h
20	8.86 (1.5)

n = 4

2.6.4.8.4　雄イヌに 39 日間カミゼストラント単回及び反復経口投与、並びに陽性変時作用薬であるアトロピン及びグリコピロニウム臭化物静脈内投与時のカミゼストラントの曝露量

雄イヌ（ビーグル）に、39 日間にわたってカミゼストラント（経口投与）及び陽性変時作用薬のアトロピン及びグリコピロニウム臭化物（静脈内急速投与）を単回及び反復投与し、血漿中カミゼストラント濃度を測定した（試験 510439、薬理試験の概要文 2.6.2 項参照）。定量分析能は、イヌ血漿中のカミゼストラント、アトロピン及びグリコピロニウム臭化物濃度測定並びにイヌ脳ホモジネート中のカミゼストラント及びアトロピン濃度測定に十分なものであった。カミゼストラント、アトロピン及びグリコピロニウム臭化物を投与された全例で、カミゼストラント、アトロピン及びグリコピロニウム臭化物の曝露が確認された。

カミゼストラント（用量：10 又は 20 mg/kg）の単独投与及びグリコピロニウム臭化物又はアトロピンとの併用投与のいずれにおいても、カミゼストラントの平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は異なる投

与組み合わせ間で類似していた。全般的に、10～20 mg/kg の用量範囲で、平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ はカミゼストラントの用量比を上回る増加を示した（表 45）。

カミゼストラント（用量：10 又は 20 mg/kg）併用投与時のグリコピロニウム臭化物（用量：10 及び 30 µg/kg）の平均 C_0 及び $AUC_{(0-t)}$値は、溶媒対照併用投与時と比較して高かった。グリコピロニウム臭化物の平均 C_0 及び $AUC_{(0-t)}$値は、溶媒対照又はカミゼストラント併用投与時のいずれにおいても、グリコピロニウム臭化物の用量に概ね比例して増加した（表 46）。

カミゼストラント（用量：10 mg/kg）併用投与時のアトロピン（用量：60 及び 100 µg/kg）の平均 C_0 及び $AUC_{(0-t)}$値は、溶媒対照併用投与時と比較して高かった。アトロピンの平均 C_0 及び $AUC_{(0-t)}$値は、溶媒対照又はカミゼストラント併用投与時のいずれにおいても、アトロピンの用量に比例して増加した（表 47）。

カミゼストラントを少なくとも 16 日間反復投与後、28 日目の安楽殺時点におけるカミゼストラント脳内濃度の平均値は前脳、中脳、小脳及び延髄の各領域で全て同程度であった。

アトロピンを溶媒対照又はカミゼストラント 10 mg/kg との併用条件下で反復投与後、アトロピン脳内濃度の平均値は前脳と中脳で同程度であり、小脳及び延髄では前脳及び中脳と比較してやや低かった。アトロピン脳内濃度は、カミゼストラント併用群（グループ 1、22 日目から 28 日目の間にアトロピンを 4 回投与後の 28 日目）において、アトロピン単回投与群（グループ 2、39 日目）に比べて、全領域で高かった。

表 45　　カミゼストラントを単独経口投与、又はグリコピロニウム臭化物若しくはアトロピンの静脈内（急速）投与と併用したときの、雄イヌにおけるカミゼストラントの TK 結果の要約

Group	1					2			
camizestrant dose level (mg/kg)	10					20			
Study day	16	18	20	22	24	10	12	14	28
Atropine dose level (µg/kg)	0	0	0	60	100	0	0	0	0
Glycopyrrolate dose level (µg/kg)	0	10	30	0	0	0	10	30	0
t_{max} median (range) (h)	2 (2, 6)	3 (3, 3)	3 (3, 4)	3 (3, 10)	4 (3, 4)	2 (2, 4)	3 (3, 4)	3 (3, 3)	4 (4, 6)
Mean C_{max} (± SD) (µM)	2.35 (0.758)	2.75 (0.492)	2.27 (0.245)	1.92 (0.206)	2.45 (0.421)	7.46 (1.11)	6.83 (1.37)	6.52 (0.510)	8.21 (1.47)
Mean $AUC_{(0-t)}$ (± SD) (µM·h)	14.2 (2.83)	17.9 (0.291)	15.5 (1.24)	12.6 (2.20)	16.8 (1.51)	45.6 (7.55)	46.1 (4.32)	43.3 (6.04)	55.1 (8.13)

$AUC_{(0-t)}$ = Where camizestrant was administered alone, the last sample collection was 8 hours post camizestrant administration. Where camizestrant was co-administered with Atropine or Glycopyrrolate, the last sample collection was 10 hours post camizestrant administration.

n = 3 for Groups 1 and 2

Note: Times are relative to the first treatment (camizestrant) on each sampling occasion

表 46　グリコピロニウム臭化物の静脈内（急速）投与に対して溶媒対照又はカミゼストラント経口投与を併用時の雄イヌにおけるグリコピロニウム臭化物の TK 結果の要約

Group	1				2			
Glycopyrrolate dose level (µg/kg)	10		30		10		30	
Study day	2	18	4	20	2	12	4	14
camizestrant dose level (mg/kg)	0 [a]	10	0 [a]	10	0 [a]	20	0 [a]	20
t_{max} median (range) (h)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)
Mean C_0 (± SD) (nM)	1.74 (0.153)	2.30 (0.267)	5.06 (1.90)	7.25 (1.13)	2.39 (1.21)	5.50 (0.976)	3.57 (0.173)	15.5 (4.04)
Mean $AUC_{(0\text{-}t)}$ (± SD) (nM·h)	2.52 (0.460)	4.06 (0.427)	6.80 (1.00)	12.0 (1.58)	3.93 (1.02)	8.02 (1.72)	6.88 (1.22)	22.9 (1.47)

[a] Vehicle control was administered

n = 3 for Groups 1 and 2

t = between 4 and 8 hours at 10 µg/kg of Glycopyrrolate dosed with vehicle; between 6 and 8 hours at 10 µg/kg of Glycopyrrolate dosed with camizestrant and at 30 µg/kg of Glycopyrrolate dosed with vehicle control; 8 hours at 30 µg/kg of Glycopyrrolate dosed with camizestrant

表 47　アトロピンの静脈内（急速）投与に対して溶媒対照又はカミゼストラント経口投与を併用時の雄イヌにおけるアトロピンの TK 結果の要約

Group	1				2
Atropine dose level (µg/kg)	60		100		100
Study day	6	22	8	24	39
camizestrant dose level (mg/kg)	0 [a]	10	0 [a]	10	0 [b]
t_{max} median (range) (h)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	0.5 (0.5, 0.5)
Mean C_0 (± SD) (nM)	34.4 (9.44)	62.5 (6.83)	50.8 (13.5)	96.4 (18.4)	78.8 (15.9)
Mean $AUC_{(0\text{-}t)}$ (± SD) (nM·h)	32.5 (7.36)	86.3 (6.42)	51.7 (12.9)	142 (22.4)	57.6 (4.90)

[a] Vehicle control was administered

[b] No vehicle control was administered

n = 3 for Groups 1 and 2

t = between 4 and 6 hours at 60 or 100 µg/kg of Atropine dosed with vehicle; 8 hours at 60 or 100 µg/kg of Atropine dosed with camizestrant

2.6.4.8.5　イヌにアトロピン単独投与及びカミゼストラント併用投与時の血漿及び尿中のアトロピン及びその代謝物の定量（試験 BS004178-04）

イヌ（ビーグル）4 例に、アトロピンを単独投与及びカミゼストラントと併用投与した（表 48）。投与後 24 時間まで血漿及び尿の検体を採取し、LC-MS/MS 法により、カミゼストラ

ント、アトロピン並びにアトロピンの代謝物であるアトロピン N-オキシド（A793860）、N-脱メチルアトロピン（ノルアトロピン）及びヒドロキシアトロピンの濃度を測定した。

その結果、アトロピン単独投与に比べ、カミゼストラント併用投与において血漿中アトロピン濃度は高く（AUC/投与量（μM·h/(mg/kg)）：単独投与 0.76 ± 0.09、併用投与 1.40 ± 0.14）、アトロピンの尿中排泄量も多かった。代謝物である N-脱メチルアトロピン及びヒドロキシアトロピンの血漿中濃度は、アトロピン単独投与に比べ、カミゼストラント併用投与の方が低かった。一方、アトロピン N-オキシドの血漿中濃度はカミゼストラント併用投与の方が高かった。これらの結果を総合すると、アトロピンから N-脱メチルアトロピン及びヒドロキシアトロピンへの代謝をカミゼストラントが阻害することが少なくとも一部においてアトロピンの曝露量増加に寄与した可能性があり、アトロピン N-オキシドへの代謝に利用可能なアトロピンが増加することによりさらに残されたアトロピン代謝経路であるアトロピン N-オキシドの濃度が付随して上昇した可能性が考えられる。

表 48　　カミゼストラント併用及び非併用時の血漿中アトロピンの PK パラメータ

Subject	Treatment	t_{max} (h)	C_{max} (nM)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (nM·h)
058M	Atropine	0.25	66.0	88.3
058M	Atropine + camizestrant	0.25	72.2	133.6
059M	Atropine	0.25	45.3	70.8
059M	Atropine + camizestrant	0.25	63.1	120.2
060M	Atropine	0.25	52.2	69.7
060M	Atropine + camizestrant	0.25	71.4	145.2
061M	Atropine	0.25	46.0	73.8
061M	Atropine + camizestrant	0.25	67.4	151.2

2.6.4.8.6　安全性薬理試験（試験 614889、BE001764-09、614522 及び 614894）における曝露量

4 つの安全性薬理試験において、カミゼストラント曝露量を評価した。

2.6.4.8.6.1　ラット Irwin モデル試験におけるカミゼストラント曝露量（試験 614889）

ラット Irwin モデル試験においてカミゼストラントの血漿中曝露量を定量した。10、25 及び 200 mg/kg のカミゼストラントを経口投与し、投与 2.5 時間後（表 49）に血漿中濃度を測定した。溶媒対照を投与したラットから採取した試料において、LLOQ を超える濃度のカミゼストラントは検出されなかった。カミゼストラントを投与した全てのラットにおいて、カミゼストラントの全身曝露が確認された。カミゼストラント血漿中曝露量は、10 mg/kg から 200 mg/kg の範囲で用量比を下回る増加であった。用量比 20 倍増加に対して、平均血漿中濃度は約 12 倍の増加であった。

表 49　　Irwin モデル試験における雄ラットへのカミゼストラント経口投与後のカミゼストラント血漿中濃度（投与 2.5 時間後）

Dose (mg/kg)	Time (h)	Plasma Concentration (μM)
10	2.5	0.322 ± 0.108

Dose (mg/kg)	Time (h)	Plasma Concentration (μM)
25	2.5	1.31 ± 0.215
200	2.5	3.9± 1.28

Data presented as mean ± SD (n=6)

2.6.4.8.6.2 ラット心血管系テレメトリー試験におけるカミゼストラント曝露量（試験 BE001764-09）

テレメーターを装着した覚醒ラット（Han Wistar）に 25 mg/kg 及び 200 mg/kg の用量でカミゼストラントを単回経口投与し、心血管系パラメータに対する影響を検討した。最高血漿中濃度が、25 mg/kg 及び 200 mg/kg の投与のそれぞれ 2.5 時間後及び 24 時間後に認められた。このときの濃度はそれぞれ 0.93 ± 0.29 μM 及び 2.50 ± 0.97 μM であった（表 50）。

表 50 テレメーターを装着した覚醒雄ラット（Han Wistar）にカミゼストラントを単回経口投与したときのカミゼストラント血漿中濃度

Dose (mg/kg)	Time (h)	Plasma Concentration (μM)
25	2.5	0.93 ± 0.29
25	24	0.09 ± 0.04
25	48	0.01 ± 0.002
250	2.5	1.85 ± 0.52
250	24	2.50 ± 0.97
250	48	1.05 ± 0.36

Data presented as mean ± SD (n=8)

2.6.4.8.6.3 イヌを用いた心血管系テレメトリー試験におけるカミゼストラント曝露量（試験 614522）

テレメーターを装着した覚醒雄イヌ（ビーグル）を用いて、3 及び 30 mg/kg での単回経口投与並びに 10 mg/kg での 7 日間反復経口投与による心血管系パラメータに及ぼすカミゼストラントの影響を検討した。溶媒対照を投与した動物から採取した試料に、LLOQ を超える濃度のカミゼストラントはなかった。カミゼストラントを投与された全例で、カミゼストラントの曝露が確認された。

C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に基づく血漿中曝露量は、3～30 mg/kg の用量範囲で用量比を上回って増加した。用量が 10 倍に増加すると、平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$はそれぞれ 23 倍及び 93 倍に増加し、t_{max} の中央値は投与後 2～3 時間であった（表 51）。

表 51　雄イヌにカミゼストラント 3 及び 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 PK パラメータの要約

	Dose (mg/kg)	
Parameter	3 mg/kg	30 mg/kg
C_{max} (μM)	0.376 (0.35, 0.41)	8.61 (8.7, 8.5)
t_{max} (h)	3 (2, 4)	3 (2, 4)
$AUC_{(0-24)}$ (μM.h)	1.42 (1.8, 1.5)	151 (153, 149)

Data presented as mean with individual animal values in parentheses (n=2)

用量 10 mg/kg の 7 日間反復投与時、各投与の 4 時間後における血漿中曝露量は、投与日間で比較的一定していた（範囲 2.16 ± 0.278～2.46 ± 0.143 μM）（表 52）。

表 52　雄イヌにカミゼストラント 10 mg/kg を反復経口投与後のカミゼストラント血漿中濃度（μM）

Time (h)	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7
Pre-dose	BLQ	0.206 ± 0.109	0.212 ± 0.096	0.317 ± 0.139
4	2.16 ± 0.278	2.25 ± 0.226	2.46 ± 0.143	2.32 ± 0.263

Data presented as mean ± SD (n=4)

2.6.4.8.6.4　ラット呼吸器系試験（試験 614894）におけるカミゼストラント曝露量

ラットにおける呼吸器系への影響を評価する試験で、カミゼストラントの血漿中曝露量を測定した。10、25 及び 200 mg/kg の経口投与後、投与 8.5 時間後（表 53）時点での血漿中濃度を測定した。溶媒対照を投与したラットから採取した試料に、LLOQ を超える濃度のカミゼストラントはなかった。カミゼストラントを投与された全例で、カミゼストラントの曝露が確認された。単回投与後の血漿中曝露量は、10 mg/kg～200 mg/kg の範囲で用量比を超える増加を示し、用量比 20 倍増加に対して、平均血漿中濃度は約 48 倍に増加した。

表 53　雄ラットを用いた呼吸器系試験におけるカミゼストラント経口投与後のカミゼストラント血漿中濃度（投与 8.5 時間後）

Dose (mg/kg)	Time (h)	Plasma Concentration (μM)
10	8.5	0.143 ± 0.05
25	8.5	0.57 ± 0.269
200	8.5	6.8 ± 1.38

Data presented as mean ± SD (n=8)

2.6.4.8.7　PET/受容体占有試験における曝露量

カミゼストラントの PET/受容体占有試験は実施していない。

2.6.4.8.8　代謝物の薬物動態

カミゼストラント代謝物の *in vivo* PK 試験は実施していない。

2.6.4.8.9 ヒトにおける薬物動態の予測値（試験 BE000842-02 及び BE000842-03）

該当せず。現在、ヒト PK が利用可能である。

2.6.4.9 考察及び結論

カミゼストラントの臨床使用に関する重要な非臨床薬物動態の所見について以下に考察する。

ラット、イヌ及びサルにおいて、経口投与したカミゼストラントの t_{max} は投与後 1.5～8 時間であり、$t_{1/2}$ はそれぞれ約 6 時間、約 4 時間及び約 4 時間であった。カミゼストラントはラット、イヌ及びサルにおいて大きい Vss を示し、広範な血管外分布を示唆した。

マウス（25、75 及び 150 mg/kg/日、6 週間）、ラット（5、25 及び 75 mg/kg/日、1 か月間）及びイヌ（5、10 及び 20 mg/kg/日、1 か月間）での毒性試験において、TK 評価の一部として単回投与及び反復投与時の血漿中 PK データが得られている。マウスに 25 mg/kg から 150 mg/kg を単回投与及び 42 日間反復投与したところ、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に比例して増加した。カミゼストラントを 1 日 1 回 42 日間反復投与したところ、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に単回投与と明らかな差は認められなかった。また、マウスにおけるカミゼストラントの 42 日間投与後の曝露量に性差はないことを示唆した。

ラットにおけるカミゼストラントの t_{max} は単回及び反復投与後 2～8 時間であった。カミゼストラントの C_{max} は、単回及び反復投与後のいずれにおいても 10～75 mg/kg/日の範囲で雌雄ともに用量に比例して増加した。一方、AUC は用量比を上回る増加を示し、用量で補正した AUC の 75 mg/kg 投与時の 1 日目及び 28 日目における値は、10 mg/kg 投与時の値の最大 2.4 倍であった。カミゼストラントを 28 日間連日投与時の C_{max} 及び AUC 値は単回投与後の値と同程度であった。雌の C_{max} 及び AUC は、雄のそれぞれ最大 2.1 倍及び 2.7 倍高かったことから、性差の可能性が示唆された。

イヌでは、T_{max} は単回及び反復投与後 2 時間以内に認められた。カミゼストラントの曝露量は用量比を上回る増加を示し、用量で補正した C_{max} 及び AUC の 20 mg/kg 投与時における値は 5 mg/kg 投与時の値のそれぞれ最大 2 倍及び 3.2 倍であった。カミゼストラントを 28 日間連日投与したときの平均 C_{max} 値は、単回投与時の値と同程度であった。28 日間連日投与により平均 AUC 値はやや増加し、用量で補正した値は単回投与時の値の最大 2.2 倍に相当した。カミゼストラントの曝露量に顕著な性差はみられなかった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒトにおいて、カミゼストラントの濃度依存的な蛋白結合は認められず、非結合率（平均値）はそれぞれ 21.0%、29.3%、27.7%、15.8%、36.2%、28.2%及び 24.7%であった。

ラットでのカミゼストラントの組織中濃度を評価するための QWBA 試験で、カミゼストラントは全身に広く分布することが示された。有色皮膚では白色皮膚と比較して放射能濃度が高かったが、測定された最高値からの低下速度は両者で同程度であったことから、皮膚におけるカミゼストラント関連放射能にメラニン親和性があるものの、試料採取期間中に濃度が低下したことからそのメラニン親和性は可逆的であることが示唆される。白色ラット及び有色ラットの両方で、脳及び脊髄中放射能濃度は他の組織中濃度より低く、血液脳関門を通過しにくいことが示された。

In vitro 試験において、ラット脳におけるカミゼストラントの非結合型分率は約 1%であった。

ラットに静脈内投与後の腎排泄及び胆汁排泄について検討した。1 mg/kg 投与後、腎クリアランス及び胆汁クリアランスは、カミゼストラントの全身クリアランスのそれぞれ 18%及び 2.2%に相当した。BDC 雄ラットに放射標識したカミゼストラントを経口及び静脈内投与時、それぞれ投与放射能の 37%及び 47%が胆汁中に回収された。経口及び静脈内投与時、カミゼストラント未変化体の胆汁排泄量はわずかであった（投与量の 0.1%）。

イヌに 0.1 mg/kg 及び 10 mg/kg を静脈内投与後の腎排泄についても検討した。カミゼストラントの腎クリアランスは、低用量では全身クリアランスの 0.14%であり、高用量では 2.1%であった。

肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、カミゼストラントが直接的な N-グルクロン酸抱合に加え、多数の酸化反応を受けることが示された。ヒト肝細胞で生成された酸化代謝物の全てがラット又はイヌの肝細胞でも生成されたことから、両動物種はカミゼストラントの毒性評価に適していると考えられる。一方、カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体である代謝物 M4 は、ヒト肝細胞でのみ検出された。

無処置の雄及び雌ラットにカミゼストラントを経口投与したとき、血漿中に存在するカミゼストラント関連成分は主にカミゼストラント（未変化体）であり、血漿中放射能 AUC のそれぞれ 39%及び 62%を占めた。カミゼストラント（未変化体）の尿及び糞中排泄率の合計は、無処置の雄及び雌でそれぞれ投与量の 11%及び 19%であった。静脈内投与時のカミゼストラント（未変化体）の尿及び糞中排泄率の合計は、無処置の雄及び雌ラットでそれぞれ 11%及び 15%であった。無処置ラット及び BDC ラットにおける代謝物の大部分は、酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であった。雌雄ラットにおいて、代謝物 M32（カミゼストラントの硫酸抱合体）が検出された。ラットを用いた *in vivo* 試験では、ヒトで認められた代謝物 M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）及び M14（14484678、カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）は検出されなかった。

ヒトに[^{14}C]-カミゼストラント（75 mg、0.67 MBq）を経口投与時の血漿プロファイルに基づくと、ヒト血漿中の主要なカミゼストラント関連物質は、M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）、M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体、AZ14484678）及びカミゼストラント（未変化体）であり、血漿中放射能のそれぞれ 20.1%、11.2%及び 13.6%に相当した。その他のヒト代謝物はいずれも、酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であり、いずれも全身循環血中のカミゼストラント関連物質の総量の 10%未満であった。

ヒト糞便スラリー中の M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）の *in vitro* 安定性試験は、M4 が緩衝液中で安定であることを示した。しかし、M4 は糞中では不安定であり、2 時間のインキュベーションで M4 の約 31%がカミゼストラント（未変化体）に変換された。ヒト ADME 試験から得られた尿を用いて、37°C 条件下で代謝物 M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体、AZ14484678）の *in vitro* 化学的安定性及び反応性を検討したところ、M14 は、48 時間にわたって pH 7.4 で安定であり、トラッピング剤のセミカルバジドと反応して対応する抱合体を生成しなかった。したがって、M14（AZ14484678）は反応性グルクロナイドの化学的特性を示さなかった。一般に、第 II 相抱合反応は化合物の水溶性を高めると考えられる（FDA 2020）。文献報告では N-グルクロン酸抱合体に代謝される化合物の例がいくつかあるが（Chiu and Huskey 1998）、これらの代謝物と生物学的活性との間に関連性はあまりない。

雌雄の Han Wistar ラットに[^{14}C]-カミゼストラントを経口（20 mg/kg）及び静脈内（5 mg/kg）投与したところ、投与放射能の主な排泄経路は糞中であった。尿中排泄は投与量の約 11%（経口）及び 13%（静脈内）であった。投与量の大部分が投与後 48 時間以内に回収された。採取期間終了時にそれぞれの屍体中に残存する放射能は、投与経路に応じて 1.9%～7.3%であった。

ヒト ADME 試験において、女性健康被験者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、検体採取期間（432 時間）において投与放射能の 81.8%（平均値）が排泄物中に回収された。総放射能の大部分（65.1%）は糞便中に回収され、経口投与後の主排泄経路は糞便中排泄であることが示された。糞便中回収量の 14.3%のみが投与後最初の 48 時間に排泄され、大半は投与後 48 時間から 192 時間の間に排泄された。この点から、糞便中回収物の大半は胆汁排泄に起因するものであり、消化管吸収の乏しい薬物ではないことを示唆している。投与量の約 4.8%が未変化体（カミゼストラント）として尿中に回収された。

一連の組換え CYP 酵素を用いた試験で、カミゼストラントの代謝は主に CYP3A4/5 が関与していた。一連の組換え UGT を用いた試験で、カミゼストラントの第 II 相代謝は主に UGT1A4 が関連していた。直接的なグルクロン酸抱合及び CYP3A 以外の薬物代謝経路の関与により、カミゼストラント曝露量に影響を及ぼす CYP3A を介した薬物相互作用のリスクが軽減される可能性がある。しかし、CYP3A4/5 の強力な誘導剤や強力な阻害剤との併用によって、カミゼストラントの PK が影響を受ける可能性は否定できない。

酸化代謝物（酸型）である M46 は 10 種類の UGT アイソフォーム（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 及び UGT2B17）とともにインキュベートしても安定であり、検討した全ての UGT アイソフォームにおいて、M46（AZ14458713）のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

In vitro 試験の結果、カミゼストラントは CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の可逆的阻害剤であることが示された。カミゼストラントは CYP2C8 及び CYP2E1 に対して弱い阻害を示し、検討した最高濃度（30 μM）での阻害率は、それぞれ 39.5%及び 36.8%であった。用いた試験条件下では他の CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9 及び CYP2C19）に対する *in vitro* での可逆的阻害作用は認められなかったことから、これらの CYP を介した DDI のリスクの可能性は低いことが示された。薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒトの参照曝露量から静的モデルを用いて検討した結果、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5 により代謝される薬剤との DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

N-グルクロン酸抱合体である M4 及び M14 は、検討した濃度範囲（0.1～30 μM）において、CYP2C8、CYP2A6、CYP2B6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対して可逆的な阻害を示さなかった。したがって、M4 及び M14 による CYP の可逆的阻害を介した DDI リスクは無視できる。

In vitro で検討した試験条件下で、カミゼストラントは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する TDI を示さなかったが、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して TDI を示し、CYP2C9 に関する k_{inact} は 0.032 min^{-1}、K_I は 2.1 μM、CYP2C19 に関する k_{inact} は 0.104 min^{-1}、K_I は 1.2 μM であった。薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、*in vitro* データ及びヒトの参照曝露量から静的モデルを用いて検討した結果、CYP2C9 及び CYP2C19 により代謝される薬剤との DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

N-グルクロン酸抱合体 M4 及び M14 は、10 μM 及び 50 μM において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して TDI を示さなかった。したがって、M4 及び M14 による CYP の TDI を介した DDI リスクは無視できる。

カミゼストラントによるアトロピンヒドロキシル化の阻害の IC_{50} 値は、イヌ肝ミクロソームで 0.14 μM、ヒト肝ミクロソームで 5.22 μM であった。カミゼストラントによるアトロピン N-脱メチル化の阻害の IC_{50} 値は、イヌ肝ミクロソームで 0.15 μM、ヒト肝ミクロソームで 13.9 μM であった。カミゼストラントは、イヌ及びヒトの肝ミクロソームのいずれにおいても、アトロピンの N-酸化に影響を及ぼさなかった。以上のことから、ヒト肝ミクロソームと比較してイヌ肝ミクロソームでは、カミゼストラントはアトロピンのヒドロキシル化及び脱メチル化を強く阻害する

が、アトロピン N-酸化に対する影響はない。投与量 75 mg でのヒトにおける遊離型 C_{max} は約 0.04 μM であり、*in vitro* IC_{50} との差を踏まえると、イヌで認められた所見は、申請予定用量である 75 mg をヒトに投与したときには問題とならないと考えられる。

カミゼストラントは UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 の弱い *in vitro* 阻害剤であり、IC_{50} 値はそれぞれ 131、185、28.8、>300 及び 42.2 μM であったことから、これらの酵素を介した DDI のリスクは低いと考えられる。

カミゼストラントは、*in vitro* でヒト CES1 に対し弱い阻害作用を示し、評価最高濃度 100 μM における最大阻害率は 29.3%であり、IC_{50} は>100 μM であった。したがって、カミゼストラントの遊離型 C_{max} が低いことを考慮すると、CES1 阻害による DDI リスクは無視できる。カミゼストラントは *in vitro* で CES2 に対し阻害作用を示し、IC_{50} 値及び K_i 値はそれぞれ 38.2 μM 及び 19.1 μM であった。ヒトにおける推定消化管管腔内濃度（I_2）が 630 μM であることから、CES2 を介した臨床的 DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

凍結保存ヒト初代肝細胞において、カミゼストラントは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さない、又は弱かった。誘導の程度が低かったほか、mRNA 量及び酵素活性の濃度依存的な増加が認められなかったことから、EC_{50} 値又は F2 値は算出できなかった。これらの *in vitro* データは、臨床における CYP3A4、CYP2B6 及び CYP1A2 誘導による DDI リスクが低いことを示している。

カミゼストラントは、P-gp（IC_{50}：35.7 μM）、BCRP（IC_{50}：42 μM）、OATP1B1（IC_{50}：2.9 μM）、OATP1B3（100 μM で 29.1%阻害）、OCT2（IC_{50}：62.2 μM）、MATE1（IC_{50}：2.52 μM）及び MATE2-K（IC_{50}：3.22 μM）に対して弱い阻害作用を示した。薬物相互作用試験に関するガイドライン（ICH M12 2024）に従い、カミゼストラントと薬物トランスポーターとの間に臨床的に意味のある DDI が起こる可能性を検討した結果、カミゼストラント 75 mg では、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質となる薬物との臨床的 DDI が起こる可能性を無視できないと考えられる。

非臨床薬物動態試験の結果は HR 陽性、HER2 陰性の局所進行性又は転移性の乳癌患者へのカミゼストラントの使用を支持するものと考えられる。

2.6.4.10　参考文献

Cheng and Prusoff 1973

Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol. 1973;22(23):3099-108.

Chiu and Huskey 1998

Chiu SH, Huskey SW. Species differences in N-glucuronidation. Drug Metab Dispos. 1998;26(9):838-47.

FDA 2020

FDA. Safety Testing of Drug Metabolites Guidance for Industry. 2020.

ICH M12 2024

ICH M12. Drug Interaction Studies M12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); 2024.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 6
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 11
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 15
2.6.5.3.1　ラット 15
2.6.5.3.2　イヌ 18
2.6.5.3.3　サル 21
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 23
2.6.5.4.1　ラット 23
2.6.5.4.2　イヌ 25
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 26
2.6.5.5.1　白色ラット組織内分布 26
2.6.5.5.2　有色ラット組織内分布 30
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 33
2.6.5.6.1　血漿蛋白結合 33
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 34
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 35
2.6.5.8.1　*In vitro* ラット脳における非結合率 35
2.6.5.8.2　*Ex vivo*　ラット血球移行 36
2.6.5.8.3　*In vitro* ヒト血球移行 37
2.6.5.8.4　*In vitro* ヒト肝ミクロソームにおける非結合率 38
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 39
2.6.5.9.1　ヒト血漿中代謝物 39
2.6.5.9.2　ヒト代謝物 M4 の定量（ラット、イヌ及びヒト血漿） 41
2.6.5.9.3　無処置ラットの血漿中代謝物（経口投与） 42
2.6.5.9.4　無処置ラットの尿中代謝物（経口及び静脈内投与） 45
2.6.5.9.5　無処置ラットの糞中代謝物（経口及び静脈内投与） 47
2.6.5.9.6　胆管カニューレ処置ラットの胆汁及び糞中代謝物（経口及び静脈内投与） 49
2.6.5.9.7　胆管カニューレ処置イヌの血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物 52
2.6.5.9.8　ヒトの血漿、尿及び糞中代謝物 55
2.6.5.9.9　代謝物 M14 のヒト尿中安定性及び反応性 58
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 59

2.6.5.10.1　肝細胞における代謝（マウス、ラット、イヌ及びヒト）..... 59
2.6.5.10.2　CYP 表現型解析..... 60
2.6.5.10.3　UGT 表現型解析..... 62
2.6.5.10.4　代謝物 M46 の UGT 表現型解析..... 63
2.6.5.10.5　代謝物 M4 の糞中安定性..... 65
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路..... 66
2.6.5.11.1　*in vitro* 肝細胞における推定代謝経路..... 66
2.6.5.11.2　ヒト ADME 試験における推定代謝経路..... 67
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害..... 68
2.6.5.12.1　カミゼストラントの可逆的 CYP 阻害..... 68
2.6.5.12.2　代謝物 M4 の可逆的 CYP 阻害..... 70
2.6.5.12.3　代謝物 M14 の可逆的 CYP 阻害..... 71
2.6.5.12.4　カミゼストラントの CYP に対する時間依存的阻害..... 72
2.6.5.12.5　カミゼストラントの CYP2C9 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害..... 73
2.6.5.12.6　代謝物 M14 の CYP に対する時間依存的阻害..... 74
2.6.5.12.7　カミゼストラント及び代謝物 M4 の CYP2B6 及び CYP2C8 に対する時間依存的阻害..... 75
2.6.5.12.8　代謝物 M14 の CYP に対する時間依存的阻害..... 76
2.6.5.12.9　CYP 誘導（ヒト肝細胞）..... 77
2.6.5.12.10　UGT 阻害..... 78
2.6.5.12.11　肝ミクロソームにおけるアトロピン代謝阻害（イヌ、ヒト）..... 79
2.6.5.12.12　CES1 阻害..... 80
2.6.5.12.13　CES2 阻害..... 81
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄..... 82
2.6.5.13.1　胆管カニューレ処置ラット（非標識体、静脈内投与）..... 82
2.6.5.13.2　イヌ（非標識体、静脈内投与）..... 84
2.6.5.13.3　無処置ラット（^{14}C 標識体、経口投与）..... 86
2.6.5.13.4　無処置ラット（^{14}C 標識体、静脈内投与）..... 88
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁排泄..... 90
2.6.5.14.1　胆管カニューレ処置ラット（非標識体、静脈内投与）..... 90
2.6.5.14.2　胆管カニューレ処置ラット（^{14}C 標識体、経口投与）..... 92
2.6.5.14.3　胆管カニューレ処置ラット（^{14}C 標識体、静脈内投与）..... 94
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用..... 96
2.6.5.15.1　トランスポーター阻害..... 96
2.6.5.15.2　トランスポーター基質..... 98
2.6.5.15.3　肝細胞取込試験..... 99
2.6.5.16　薬物動態試験：その他..... 100
2.6.5.16.1　イヌにおけるアトロピン濃度..... 100

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion：吸収、分布、代謝、及び排泄
AMS	Accelerator mass spectrometry：加速器質量分析（装置）
AUC	Area under the curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BLQ	Below the limit of quantification：定量下限未満
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
CL	Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
EC_{50}	Effective concentration 50%：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
F2	Concentration leading to 2-fold increase of induction：2 倍の誘導を引き起こす濃度
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293	Human embryonic kidney cells 293：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IV	Intravenous administration：静脈内投与
Ki	Inhibition constant：阻害定数
K_I	Inhibitor concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（計）
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤排出輸送体
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PKPD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態／薬力学
PO	Oral administration：経口投与

略語及び専門用語	用語の説明
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
SD	Standard deviation：標準偏差
$T_{1/2}$	Half-life：（終末相の）消失半減期
T_{max}	Time to reach Maximum Plasma Concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UPLC、UHPLC	Ultra (high) performance liquid chromatography：超高速液体クロマトグラフィー
UV	Ultraviolet：紫外光
Vss	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：カミゼストラント、代謝物 M4、M14 及び M46

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Absorption:				
Single Dose Oral and Intravenous Pharmacokinetics	Rat (Han Wistar)	PO (10, 30, 100 mg/kg) IV (10 mg/kg)	AstraZeneca Waltham, MA 02451, USA	BE001974-59
Single Dose Intravenous Pharmacokinetics	Rat (Han Wistar)	IV (5 mg/kg)	AstraZeneca Waltham, MA 02451, USA	BE001974-06
Single Dose Oral Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	PO (1, 5 mg/kg)	[redacted], UK	174579-D
Single Dose Intravenous Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	IV (0.1, 10 mg/kg)	[redacted], UK	174579
Single Dose Oral and Intravenous Pharmacokinetics	Monkey (Cynomolgus)	PO (5, 20 mg/kg) IV (2 mg/kg)	[redacted], USA [a]	20115392_20146290
Repeat Dose Oral Toxicokinetics - 6 months (26 weeks)	Rat (Han Wistar)	PO (10, 25, 75 mg/kg/day)	[redacted], UK	509329 (4306PR)
Repeat Dose Oral Toxicokinetics - 9 months (39 weeks)	Dog (Beagle)	PO (5, 10, 20 mg/kg/day)	[redacted], UK	509313 (1695FD)
Distribution:				
Plasma Protein Binding	Mouse (CD-1); Rat (Han Wistar); Rabbit (New Zealand White); Dog (Beagle); Minipig (Göttingen); Monkey (Cynomolgus); Human	*In Vitro* (0.03, 0.3, 3.0 and 30 µmol/L)	[redacted], China	BS001884-57
[^{14}C] Blood Partitioning	Rat (Han Wistar) Blood	PO (20 mg/kg)	[redacted], UK	186867 (5612KV)
Blood Partitioning	Human	*In Vitro* (10 µmol/L)	[redacted], China	BS003400-57
Microsomal Protein Binding	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (1 µmol/L)	[redacted], China	BS005015-56

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Rat Brain Distribution	Rat (Han Wistar) Brain Slices	*In Vitro* (100 nM)	AstraZeneca, Mölndal, Sweden	BE000345-46
[^{14}C] Quantitative Whole Body Autoradiography	Rat (Han Wistar, Lister Hooded)	PO (20 mg/kg)	[redacted], [redacted], UK	186846 (4444KR)
Metabolism:				
In Vitro:				
Metabolite Identification	Mouse (Nude), Rat (Han Wistar), Dog (Beagle), Human Hepatocytes	*In Vitro* (5 µM)	AstraZeneca Waltham, MA 02451, USA	BE001610-83
CYP Phenotyping	Bactosomes™	*In Vitro* (2 µmol/L)	[redacted]. [redacted], [redacted], China	BS001884-89
UGT Phenotyping	rUGTs	*In Vitro* (1 µM)	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	BS002558-20
UGT Phenotyping of the M46 (AZ14458713) Metabolite	rUGTs	*In Vitro* (5 µM)	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	ELN00021665
Synthesis, Co-analysis and Structural Characterization of the Human Metabolite M14 (AZ14484678) of Camizestrant [d]	Human Plasma	-	AstraZeneca R&D, Waltham, USA	ELN00029764
Stability of M4 in human faecal slurry	Human faecal slurry	*In Vitro* (5 µM)	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	BS004178-15

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
In Vivo:				
Metabolite Identification	Rat (Han Wistar)	PO (10, 25, 75 mg/kg/day)	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	BE002560-15
	Dog (Beagle)	PO (5, 10, 20 mg/kg/day)		
	Human Plasma	PO (300 mg) [b]		
[^{14}C] Metabolite Identification	Rat (Han Wistar) Intact and Bile Duct Cannulated	PO (20 mg/kg) IV (5 mg/kg)	[redacted], [redacted] UK	YFN/002
[^{14}C] Metabolite Identification	Dog (Beagle)	PO (20 mg/kg)	[redacted], [redacted], UK	YHM/031
[^{14}C] Mass Balance Recovery and Metabolite Identification	Human Plasma, Urine, Feces	PO (75 mg)	[redacted], [redacted], [redacted], The Netherlands	[redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01
[^{14}C] Reactive Glucuronide Investigation	Human Urine	PO (75 mg)	[redacted], [redacted], UK	YHM/033
Excretion:				
Biliary Excretion	Rat (Han Wistar) Bile	IV (5 mg/kg)	AstraZeneca Waltham, MA 02451, USA	BE001974-06
Urinary Excretion	Rat (Han Wistar) Urine			
[^{14}C] Excretion	Rat (Han Wistar) Urine, Feces, Bile	PO (20 mg/kg) IV (5 mg/kg)	[redacted], UK	186867 (5612KV)
Urinary Excretion	Dog (Beagle) Urine	IV (0.1, 10 mg/kg)	[redacted], UK	174579

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Pharmacokinetic drug interactions:				
CYP Inhibition – Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM)	[redacted], China	BS001884-90
CYP Inhibition of M4 (AZ14191353) – Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM)	[redacted], China	BS003400-69
CYP Inhibition – Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM)	[redacted], China	BS001884-92
CYP Inhibition of M14 (AZ14484678) – Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM)	[redacted], China	BS004957-92
CYP Inhibition - Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (10, 50 µM)	[redacted], China	BS001884-91
CYP Inhibition of M4 (AZ14191353) - Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (10, 50 µM)	[redacted], China	BS003400-70
CYP Inhibition - Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30 µM)	[redacted], China	BS001884-40
CYP Inhibition of M14 (AZ14484678) - Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (10, 50 µM)	[redacted], China	BS004957-97
CYP Inhibition of Camizestrant, M4 (AZ14191353) and M14 (AZ14484678) - Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (10, 50 µM)	[redacted], China	BS004957-95
CYP Induction – CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4	Human Hepatocytes	*In Vitro* (Up to 500 µM) [c]	[redacted], UK.	CYP0750_R108
UGT1A1, UGT2B7 Inhibition	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200, 300 µM)	[redacted], China	BS003400-46
UGT1A4, UGT1A9 Inhibition	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200, 300 µM)	[redacted], China	BS005039-02
UGT2B15 Inhibition	Recombinant Human UGTs	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200, 300 µM)	[redacted], China	BS005039-01
P-gp Inhibition	MDCKII-MDR1 Cells	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 µM)	[redacted], China	BS001884-88
BCRP Inhibition	Caco-2 Cells	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 µM)	[redacted], China	BS001884-86

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
OATP1B1 Inhibition	HEK293-OATP1B1 Cells	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μM)	[redacted], China	BS001884-87
OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2K Inhibition	HEK293 Cells	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μM)	[redacted], UK	CYP0750 R71
P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 Substrate	HEK293, Caco-2 and MDCKII-MDR1 Cells	*In Vitro* (1, 10, 50, 100 μM)	[redacted], UK	CYP0750_R99
Active Transport	Human Hepatocytes	*In Vitro* (1 μM)	AstraZeneca R&D, Gothenburg, Sweden	BS002558-21
Inhibitory Potential of Camizestrant on the Formation of Metabolites of Atropine	Dog and Human Liver Microsomes	*In Vitro* 0.3-1 μM	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	ELN00039516
Inhibition of Human CES1-b Mediated Metabolism of Trandolapril by Camizestrant	hCE1-b Supersomes	*In Vitro (*0.4, 1, 4, 10, 40 and 100 μM)	[redacted], UK	CYP0750 R218
Inhibition of CES2 by Camizestrant	Human Recombinant CES2	*In Vitro* (0.5, 1, 2, 4, 8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 μM)	AstraZeneca R&D, Waltham, USA	BE003623-73
Other Studies				
Effect of Camizestrant on Plasma Concentrations of Atropine and 2 of its Metabolites	Dog (Beagle)	PO (10/mg/kg/day for 5 days)	AstraZeneca R&D, Saffron Walden, UK	BS004178-04
Human PK predictions using PBPK modelling [d]	PBPK Modeling	In Silico	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	BE000842-02
PKPD-Efficacy modelling of Camizestrant [d]	PKPD modeling	In Silico	AstraZeneca R&D, Cambridge, UK	BE000842-03

[a] PK parameter reporting at: [redacted], UK.
[b] Day 15 300 mg QD steady state.
[c] 0.229, 0.686, 2.06, 6.17, 19, 56, 167 and 500 μM for Donor 1 and 0.391, 0.781, 1.56, 3.13, 6.25, 13, 25 and 50 μM for Donor 2 and Donor 3.
[d] Data not tabulated, see Module 2.6.4.

Camizestrant is also known as AZD9833 and AZ14066724.

BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, cytochrome P450; HEK, human embryonic kidney cells; IV, intravenous; MATE, multidrug and toxin extrusion; MDCKII-MDR1, Madin-Darby canine kidney cells stably expressing the human efflux transporter P-glycoprotein; OAT, organic anion transporter; OATP, organic anion transporting polypeptides; OCT, organic cation transporter 2; PBPK, physiologically based pharmacokinetics; P-gp, P-glycoprotein; PKPD, pharmacokinetic pharmacodynamic; PO, oral; QD, once daily; rUGT, recombinant uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：カミゼストラント

Species/Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay/ Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
Rat/ Plasma	Camizestrant	0.01-100 μmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Between batch: accuracy and precision at 0.01, 0.03, 0.40, 8.00 μmol/L camizestrant in rat plasma ranged from -7.3% to 2.5% (accuracy), and from 6.2% to 8.8% (precision).	Yes	300469
Rat/ Plasma	Camizestrant	0.0500-50.0 μmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within run (in presence of 8 μL end-to-end capillary): accuracy and precision at 0.05, 0.15, 2.00, 40.0 μmol/L camizestrant in rat plasma ranged from 2.5% to 8.7% (accuracy), and from 4.2% to 13.0% (precision). Within run (in presence of 4 μL end-to-end capillary): accuracy and precision at 0.15, 40.0 μmol/L camizestrant in rat plasma ranged from 6.0%, 1.8% (accuracy), and from 7.5%, 7.5% (precision).	No	330308
Dog/ Plasma	Camizestrant	0.005-5.0 μmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.005, 0.015, 0.20 and 4.00 μmol/L camizestrant in dog plasma ranged from -12.8% to 9.0% (accuracy), and from 2.0% to 9.4% (precision). Between batch: accuracy and precision at 0.005, 0.015, 0.20 and 4.00 μmol/L camizestrant in dog plasma ranged from -2.4% to 3.0% (accuracy), and from 3.5% to 11.4% (precision).	Yes	300453

Species/Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay/ Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
Dog/ Plasma	Camizestrant	0.05-50.0 μmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.005, 0.015, 0.20 and 4.00 μmol/L camizestrant in dog plasma ranged from -12.2% to 4.0% (accuracy), and from 3.1% to 5.8% (precision).	No	330329
Dog/ Heart Homogenate	Camizestrant	0.20-200 μmol/kg	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.20, 0.60, 8.00 and 160 μmol/kg camizestrant in dog plasma ranged from -16.7% to 8.1% (accuracy), and from 6.2% to 8.1% (precision).	No	300778
Dog/ Brain Homogenate	Camizestrant	0.18-180 μmol/kg	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.18, 0.541, 7.21 and 144 μmol/kg camizestrant in dog plasma ranged from -3.3% to 1.7% (accuracy), and from 2.1% to 5.3% (precision).	No	300448
Additional information: Camizestrant is also known as AZD9833 and AZ14066724. LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography						

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Rat Plasma	-20°C	67 days	With diluent: Stability at 0.03 and 8.00 µmol/L camizestrant, 0.7% and -0.9% accuracy. Without diluent: Stability at 0.03 and 8.00 µmol/L camizestrant, 4.7% and -14.3% accuracy.	Yes	300469
	-20°C	2 freeze/ thaw cycles	With diluent: Stability at 0.03 and 8.00 µmol/L camizestrant, 9.0% and 9.4% accuracy.		
	RT	24 hours	With diluent: Stability at 0.03 and 8.00 µmol/L camizestrant, 3.3% and 1.6% accuracy. Without diluent: Stability at 0.03 and 8.00 µmol/L camizestrant, -0.3% and 7.4% accuracy.		
	4°C	50 days	Solution stability at 2000 µmol/L camizestrant, precision 4.1% and accuracy from -0.9%.		
Rat Plasma	-20°C	1freeze/ thaw cycle	Stability at 0.15 µmol/L camizestrant, -12.7% and -10.7% accuracy with and without diluent, respectively.	No	330308
Dog Plasma	-20°C	40 days	Stability at 0.015 and 4.00 µmol/L camizestrant, -4.0% and -6.0% accuracy.	Yes	300453
	-20°C	3 freeze/ thaw cycles	Stability at 0.015 and 4.00 µmol/L camizestrant, 2.7% and 5.8% accuracy.		
	RT	24 hours	Stability at 0.015 and 4.00 µmol/L camizestrant, 0.0% and 2.5% accuracy.		
	4°C	50 days	Stock solution stability at 2000 µmol/L camizestrant, precision 6.9% and accuracy -6.6%.		
	4°C	8 days	Processed sample stability at 0.005, 0.015, 0.20 and 4.00 µmol/L camizestrant, -0.4%, 4.7%, 8.0% and 2.0% accuracy and 16.1%, 6.2%, 3.3% and 3.9% precision.		
Dog Plasma	-20°C	1 freeze/ thaw cycle	Stability at 0.15 µmol/L camizestrant, 6.0% accuracy.	No	330329

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Dog Heart Homogenate	-80°C	1 freeze/ thaw cycle	Stability at 0.60 μmol/L camizestrant, -33.8% accuracy. [a]	No	300778
Dog Brain Homogenate	-20°C	1 freeze/ thaw cycle	Stability at 0.541 μmol/L camizestrant, 1.7% accuracy.	No	300448

Additional information: Camizestrant is also known as AZD5363.
[a] Results outside acceptance criteria, consistent with data seen in development study
RT = room temperature

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　ラット

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE001974-59、BE001974-06

Species (Strain):	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Report:	BE001974-59	BE001974-59	BE001974-59
Gender (M/F) / Number of animals:	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water
Method of Administration:	PO	PO	PO
Dose (mg/kg):	10	30	100
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA	NA
Mean PK parameters ± SD:			
T_{max} (h)	3 ± 0	3.66 ± 0.6	4 ± 1.7
C_{max} (µM)	0.125 ± 0.13	0.586 ± 0.064	2.1 ± 0.114
$T_{1/2}$ (h)	3.51 ± 0.27	3.53 ± 0.78	8.25 ± 4.11
AUC_t (µM·h)	0.75 ± 0.2	4.55 ± 0.3	24.6 ± 1.7
F (%)	22	45	72

Additional information: AUC_t, = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; F = oral bioavailability; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; PO = oral; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum concentration

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: NA

Study in compliance with GLP: Not required

Species (Strain):	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar) – Bile duct cannulated**
Report:	BE001974-59	BE001974-06
Gender (M/F) / Number of animals:	M/3	M/3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	15% 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in 5% dextrose in water, pH adjusted to 4 with hydrochloric acid	5% DMSO, 95% of 30% Captisol
Method of Administration:	IV infusion over 60 minutes	IV bolus
Dose (mg/kg):	10	5
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA
Mean PK parameters ± SD:		
CL (mL/min/kg)	104 ± 14.8	77.06 ± 17.01
V_{dss} (L/kg)	19.2 ± 2.15	15.56 ± 2.86
$T_{1/2}$ (h)	5.95 ± 0.55 [a]	3.88 ± 0.32
AUC_t (µM·h)	3.4 ± 0.5 [b]	2.33 ± 0.52

[a] $T_{1/2}$ was estimated from 8-48 hours for all animals
[b] Where t = 48 hours for all animals

Additional information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; CL = clearance; IV = intravenous; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life.

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: NA

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.3.2　　イヌ

被験物質：カミゼストラント

試験番号：174579-D、174579

Species (Strain):	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/2	M/3
Report:	174579-D	174579-D
Feeding condition:	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% (v/v) dimethylsulfoxide (DMSO), 95% (v/v) of 30% (w/v) Captisol® in water	100% deionised water pH adjusted to pH 4.3 with 1M hydrochloric acid and 1M sodium hydroxide
Method of Administration:	PO	PO
Dose (mg/kg):	1	5
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA
Mean PK parameters:		
T_{max} (h)	1	1.5 [a]
C_{max} (nmol/L)	2.50	1320
$T_{1/2}$ (h)	NR [b]	2.38
AUC_t (nmol·h/L)	5.64	5230

[a] Median
[b] Not reported, the coefficient of determination was less than 0.800 and the extrapolation of the AUC to infinity represented more than 30% of the total area

Additional information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; PO = oral; T_{max} = time to maximum concentration

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

Species (Strain):	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/2	M/2
Report:	174579	174579
Feeding condition:	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% (w/v) Dextrose in sterile water for injection pH 5.5-6 with 1M hydrochloric acid	5% (w/v) Dextrose in sterile water for injection pH 5.5-6 with 1M hydrochloric acid
Method of Administration:	IV	IV
Dose (mg/kg):	0.1	10
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA
Mean PK parameters:		
CL (mL/min/kg)	24	12
V_{dss} (L/kg)	5.7	3.8
$T_{1/2}$ (h)	4.3	3.5
AUC_t (µM·h)	0.14	29

Additional information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; CL = clearance; IV = intravenous; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; $T_{1/2}$ = half-life; V_{dss} = steady state volume of distribution

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.3.3 サル

被験物質：カミゼストラント

試験番号：20115392_20146290

Species (Strain):	**Monkey (Cynomolgus)**	**Monkey (Cynomolgus)**	**Monkey (Cynomolgus)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/2	M/2	M/2
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% Dextrose in reverse-osmosis deionised water, pH 6.33	5% Dextrose in reverse-osmosis deionised water, pH 6.29	5% Dextrose in reverse-osmosis deionised water, pH 6.35
Method of Administration:	PO	PO	IV
Dose (mg/kg):	5	20	2
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA	NA
Mean PK parameters:			
T_{max} (h)	3.05	2.50	-
C_{max} (nmol/L)	341.39	1712.18	-
CL (mL/min/kg)	-	-	44.08
$T_{1/2}$ (h)	3.60	3.65	4.17
V_{dss} (L/kg)	-	-	11.96
AUC_t (nmol·h/L)	2549.21	14,873.50	1567.85
F (%)	65.23	95.56	-

Additional information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; CL = clearance; F = Oral bioavailability; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; PO = oral; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{dss} = steady state volume of distribution.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], USA; PK parameter reporting at: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラット

被験物質：カミゼストラント

試験番号：509329

Species:	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/5	M/5	M/5
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Suspension in deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid.	Suspension in deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid.	Suspension in deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid.
Method of Administration:	PO	PO	PO
Duration of treatment:	180 days / Week 26	180 days / Week 26	180 days / Week 26
Dose (mg/kg):	10	25	75
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK parameters ± SD			
Day 180:			
T_{max} (h) [a]	2	2	4
C_{max} (µmol/L)	0.611 ± 0.308	1.59 ± 0.248	4.21 ± 1.04
AUC_t (µmol·h/L) [b]	4.51 ± 0.463	14.9 ± 1.25	59.1 ± 4.76

[a] Actual times used where times deviated from acceptance criteria in the protocol
[b] Standard error

Additional Information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; PK = pharmacokinetics; PO = oral; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum concentration

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Yes

Species:	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	F/5	F/5	F/5
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Suspension in deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid.	Suspension in deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid.	Suspension in deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid.
Method of Administration:	PO	PO	PO
Duration of treatment:	180 days / Week 26	180 days / Week 26	180 days / Week 26
Dose (mg/kg):	10	25	75
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK parameters ± SD			
Day 180:			
T_{max} (h) [a]	1	4	2
C_{max} (µmol/L)	0.802 ± 0.260	2.12 ± 1.37	7.35 ± 2.01
AUC_t (µmol·h/L) [b]	5.02 ± 0.558	24.2 ± 5.82	133 ± 20.4

[a] Actual times used where times deviated from acceptance criteria in the protocol
[b] Standard error

Additional Information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; PK = pharmacokinetics; PO = oral; SD = standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.4.2 イヌ

被験物質：カミゼストラント

試験番号：509313

Species:	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/4 & F/4 [a]	M/4 & F/4	M/4 & F/4
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid	Deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid	Deionised, purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid
Method of Administration:	PO	PO	PO
Duration of treatment:	Week 39	Week 39	Week 39
Dose (mg/kg):	5	10	20
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Camizestrant	Camizestrant	Camizestrant
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean PK parameters ± SD			
Day 270:			
T_{max} (h) [b]	2 (1, 4)	2 (2, 4)	2 (1, 4)
C_{max} (µmol/L)	0.973 ± 0.371	2.50 ± 0.191	9.31 ± 4.27
AUC_t (µmol·h/L)	7.72 ± 3.01	29.7 ± 5.28	115 ± 40.0

[a] n=4 for male and female groups; except animals dosed at 5 mg/kg/day in Week 39, where n = 3 due to the early death of animal 2502F on Day 244

[b] Median (range)

Additional Information: AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; PK = pharmacokinetics; PO = oral; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum concentration

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 白色ラット組織内分布

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186846

Species (Strain):	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1	F/1
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Purified water adjusted to pH 5.0	Purified water adjusted to pH 5.0
Method of Administration:	PO	PO
Duration of treatment:	Single dose	Single dose
Dose (mg/kg):	20	20
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	10	10
Study type:	QWBA	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 8 and 24 hours and 2 days	1, 8 and 24 hours and 2 days

	Concentration of Total Radioactivity (µg equiv/g)								**Terminal Half-Life of Radioactivity (h)**
	Male				**Female**				
Tissues/organs:	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	
Adrenal - cortex	37.31	22.16	6.91	9.54	62.93	21.59	6.07	4.88	NR
Adrenal - medulla	22.43	14.64	9.43	4.73	51.92	10.662	2.61	1.88	16.9
Adrenal - whole	33.08	22.27	7.83	10.84	59.19	18.15	5.88	4.37	20.5
Bladder wall	3.66	22.06	3.23	1.74	5.48	3.29	0.85	0.44	14.3
Blood	1.03	0.39	0.38	0.23	1.65	0.68	0.10	0.09	NR
Bone Marrow	10.32	14.72	6.82	6.11	23.68	13.16	2.86	2.25	NR

	Concentration of Total Radioactivity (μg equiv/g)								Terminal Half-Life of Radioactivity (h)
	Male				Female				
Tissues/organs:	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	
Brain	0.06	0.09	0.02	0.02	0.24	0.11	0.04	0.01	11.6
Brown fat	10.58	11.53	6.06	6.88	15.07	7.53	3.05	2.54	NR
Epididymis	1.44	3.45	2.70	3.00	NA	NA	NA	NA	NA
Eye - lens	0.05	0.11	0.16	0.05	0.03	0.06	0.07	0.06	NC
Eye - uveal tract	8.01	7.32	8.23	7.35	4.13	7.52	2.39	2.28	NC
Eye - whole	1.06	1.75	1.22	1.12	0.69	1.18	0.36	0.32	NC
Harderian gland	9.93	47.51	35.58	18.98	18.21	47.18	29.59	17.83	NC
Heart muscle	11.63	6.92	2.26	3.64	24.71	6.64	1.76	1.05	15.7
Kidney - cortex	29.65	24.08	10.66	12.19	40.26	24.42	7.85	6.76	NR
Kidney - medulla	24.97	23.77	8.49	9.65	35.20	26.22	7.02	2.83	12.8
Kidney - pyramid	23.58	14.09	4.77	4.56	27.83	13.07	0.72	0.84	NR
Kidney - whole	28.16	24.70	9.48	9.81	34.74	19.33	6.10	5.13	NR
Lachrymal gland	13.27	33.21	8.13	17.23	21.37	42.12	9.76	3.30	NC
Large intestine wall	12.38	56.80	5.91	6.95	15.59	14.61	12.74	1.46	11.5
Liver	77.38	87.68	44.65	29.29	62.68	67.51	46.46	26.87	NC
Lung	15.48	22.06	2.64	3.20	31.92	28.85	2.13	1.02	8.73
Lymph node	8.24	13.19	4.94	3.16	21.47	16.69	2.40	2.47	NR
Ovary	NA	NA	NA	NA	8.30	6.61	1.48	0.71	12.9
Pancreas	28.56	23.70	6.43	5.76	39.53	26.25	3.46	2.01	11.4
Pineal body	22.39	34.11	5.38	17.12	50.53	26.91	4.93	2.14	11.4
Pituitary	32.05	44.79	21.13	26.23	60.55	34.38	10.60	7.33	18.8
Preputial gland	12.50	16.15	10.13	9.82	28.87	16.32	11.00	4.34	20.7
Prostrate	6.66	7.31	2.72	2.62	NA	NA	NA	NA	NA
Rectum wall	7.33	14.53	11.28	3.19	8.75	4.37	1.47	2.73	NR
Salivary gland	24.21	28.54	4.65	6.78	57.34	34.86	3.92	1.79	9.77

	Concentration of Total Radioactivity (μg equiv/g)								Terminal Half-Life of Radioactivity (h)
	Male				Female				
Tissues/organs:	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	
Seminal vesicles	0.49	1.38	2.15	1.98	NA	NA	NA	NA	NA
Skeletal muscle	3.60	3.27	1.24	1.03	7.50	3.69	0.55	0.39	NR
Skin (non-pigmented)	3.37	3.97	1.67	1.85	3.41	2.50	1.21	0.56	18.7
Small intestine wall	364.07	25.85	6.23	4.61	135.48	70.46	4.81	1.91	8.05
Spinal cord	0.10	0.06	0.01	0.01	0.09	0.11	0.02	0.00 [a]	NC
Spleen	39.21	30.56	11.12	13.00	65.68	40.88	8.66	3.88	12.2
Stomach wall - gastric	28.76	19.05	10.50	12.12	29.75	17.57	4.76	3.05	16.6
Stomach wall - non-gastric	102.79	9.91	2.67	3.52	17.73	12.78	1.54	1.59	NR
Testes	0.26	1.28	1.50	1.50	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	4.85	9.30	2.67	3.16	11.31	17.76	2.47	1.24	NC
Thyroid	38.27	26.91	21.93	7.13	58.55	18.88	7.14	5.96	NR [b]
Uterus	NA	NA	NA	NA	8.77	7.70	2.66	3.15	NR
White fat	0.76	0.53	0.38	0.27	0.55	0.43	0.15	0.14	NR
Limit of quantification	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	-
Eye whole (LSC)	2.07	1.96	1.51	1.21	3.56	1.62	0.43	0.39	-
Limit of reliable measurement (LSC)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-

	Concentration of Total Radioactivity (μg equiv/g)								Terminal Half-Life of Radioactivity (h)
	Male				Female				
Tissues/organs:	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**1 hour**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	
Additional Information: Non-pigmented rat									

[a] BLQ
[b] Terminal half-life of total radioactivity in thyroid in male animals was 20.2 hours. No other tissue half-life's could be calculated

BLQ = below lower limit of quantification; F = female; LSC = liquid scintillation counting; M = male; NA = not applicable; NC = not calculable (apparent terminal elimination phase was not appropriately characterised); NR = Not reported (the coefficient of determination of the elimination phase was <0.800 and/or extrapolation of the area under concentration curve to infinity represents more than 20% of the total area); QWBA = quantitative whole body autoradiography

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.5.2 有色ラット組織内分布

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186846

Species (Strain):	**Rat (Lister Hooded)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Purified water adjusted to pH 5.0
Method of Administration:	PO
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	20
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	10
Study type:	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 4, 8 and 24 hours and 2, 7 and 21 days

	Concentration of Total Radioactivity (µg equiv/g)							**Terminal Half-Life of Radioactivity (h)**
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**7 days**	**21 days**	
Adrenal - cortex	20.63	24.72	16.20	6.39	3.20	1.69	0.74	227
Adrenal - medulla	5.47	17.92	9.17	8.59	5.36	0.89	0.36	106
Adrenal - whole	19.43	23.02	16.06	7.51	3.94	1.97	0.69	189
Bladder wall	5.70	10.65	72.44	5.14	12.91	0.62	0.05	65.1
Blood	0.88	0.85	0.44	0.17	0.24	0.02	0.01	NR
Bone Marrow	8.15	15.58	10.10	5.46	3.35	1.32	0.41	159
Brain	0.08	0.12	0.10	0.02	0.04	0.01	0.01	NR

	Concentration of Total Radioactivity (µg equiv/g)							Terminal Half-Life of Radioactivity (h)
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**7 days**	**21 days**	
Brown fat	4.19	6.74	7.29	5.14	3.54	1.29	0.47	149
Epididymis	1.03	2.57	4.35	2.21	2.48	1.64	0.54	204
Eye - lens	0.06	8.85	0.04	0.05	0.10	0.00 [a]	0.01	168
Eye - uveal tract	21.77	55.26	76.54	72.74	107.12	40.83	73.21	NC
Eye - whole	2.76	7.43	8.58	9.35	12.02	5.47	8.69	NC
Harderian gland	5.25	17.59	20.38	15.44	12.50	1.17	0.28	84.8
Heart muscle	7.86	7.37	4.65	2.15	2.37	0.60	0.17	128
Kidney - cortex	21.80	21.72	16.45	11.80	7.78	1.81	0.65	112
Kidney - medulla	24.28	17.64	14.29	7.16	6.98	0.81	0.26	85.8
Kidney - pyramid	22.24	15.53	8.28	4.73	4.56	0.73	0.16	91.3
Kidney - whole	24.28	18.26	13.76	9.15	7.24	1.36	0.55	105
Lachrymal gland	13.83	15.07	14.63	8.47	7.30	1.56	1.73	NR
Large intestine wall	7.20	27.06	30.88	5.93	4.53	1.01	0.12	86.8
Liver	57.79	59.12	59.07	33.83	21.88	3.18	0.36	75.8
Lung	12.46	19.76	14.88	3.35	2.64	0.46	0.09	94.0
Lymph node	7.18	14.05	9.78	4.62	3.94	0.78	0.82	NR
Pancreas	22.21	21.26	15.30	5.48	5.12	1.05	0.18	97.1
Pineal body	21.25	28.29	17.70	8.06	9.70	1.29	0.30	89.9
Pituitary	18.23	50.22	26.40	15.22	34.07	14.83	3.12	136
Preputial gland	4.35	8.69	9.44	11.77	11.05	8.53	0.47	95.0
Prostrate	3.18	8.12	5.39	2.53	2.42	0.52	0.14	115
Rectum wall	7.61	7.49	13.78	4.42	4.62	1.43	0.12	89.8
Salivary gland	16.59	24.04	14.25	5.01	3.49	0.65	0.25	NR
Seminal vesicles	0.43	1.34	0.98	1.48	2.29	0.81	0.06	117
Skeletal muscle	3.65	3.78	2.35	1.25	1.20	0.25	0.04	96.0

	Concentration of Total Radioactivity (µg equiv/g)							Terminal Half-Life of Radioactivity (h)
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**2 days**	**7 days**	**21 days**	
Skin (non-pigmented)	2.47	3.69	2.99	1.99	1.96	0.54	0.06	93.5
Skin (pigmented)	2.64	4.30	3.43	3.53	2.70	0.73	0.23	124
Small intestine wall	114.84	38.76	16.10	5.33	3.26	1.04	0.10	92.5
Spinal cord	0.04	0.14	0.08	0.02	0.03	0.00 [a]	0.01	NR
Spleen	31.84	24.57	18.21	8.53	6.47	1.85	0.73	142
Stomach wall - gastric	10.87	20.81	16.46	10.12	7.74	1.92	0.66	127
Stomach wall - non-gastric	303.50	26.99	5.59	2.79	2.21	0.91	0.06	87.0
Testis	0.25	0.94	1.15	1.38	1.74	1.04	0.72	NC
Thymus	3.74	9.44	6.55	2.51	2.38	0.65	0.23	140
Thyroid	5.55	26.40	13.76	19.22	30.76	22.06	5.57	NC
White fat	0.41	0.69	0.39	0.39	0.43	0.24	0.02	101
Limit of quantification	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-
Limit of reliable measurement (LSC)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-

Additional Information: Pigmented rat

[a] BLQ

BLQ = below lower limit of quantification; LSC = liquid scintillation counting; M = male; NC = not calculable (apparent terminal elimination phase was not appropriately characterised); NR = Not reported (the coefficient of determination of the elimination phase was <0.800 and/or extrapolation of the area under concentration curve to infinity represents more than 20% of the total area); QWBA = quantitative whole body autoradiography

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6.1 血漿蛋白結合

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS001884-57

Study system: *In vitro* binding to plasma proteins.
Target entity, test system and method: Equilibrium dialysis (n=3) for 16 hours at 37 °C.
Species (strain): Mouse (CD-1); Rat (Han Wistar); Rabbit (New Zealand White); Dog (Beagle); Minipig (Göttingen); Monkey (Cynomolgus); Human.
Gender (M/F): M (Mouse, Rat, Dog, Minipig, Monkey); F (Rabbit); M & F (Human)
Radionuclide: None
Specific activity (µCi/kg): None
Substance analyzed: Camizestrant

Camizestrant Concentration (µmol/L)	**% Mean Free ± SD**				
	0.03	**0.3**	**3**	**30**	**Mean (0.03-30)**
Mouse	<23.1 [a]	19.9 ± 0.380	20.0 ± 0.770	23.1 ± 0.582	21.0 ± 1.81
Rat	30.3 ± 2.89	26.7 ± 0.118	29.4 ± 0.559	30.6 ± 0.848	29.3 ± 1.76
Rabbit	29.7 ± 4.33	28.3 ± 0.325	25.3 ± 0.0592	27.5 ± 0.754	27.7 ± 1.85
Dog	<20.9 [a]	15.7 ± 0.440	14.6 ± 0.112	17.0 ± 1.15	15.8 ± 1.22
Minipig	38.3 ± 1.43	37.3 ± 0.704	34.0 ± 0.420	35.1 ± 0.435	36.2 ± 1.97
Monkey	29.5 ± 1.72	27.6 ± 0.220	26.6 ± 0.123	28.9 ± 0.994	28.2 ± 1.30
Human	25.9 ± 0.192	25.2 ± 0.464	23.5 ± 0.785	24.2 ± 0.478	24.7 ± 1.08

[a] Free concentrations were BLOQ (below the lower limit of quantitation). The cutoff value was calculated by using LLOQ (5 nmol/L) as the free concentration.

Additional Information: F = female; M = male; SD = standard deviation

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], China.

Study in compliance with GLP: Not required.

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験は実施されていない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 *In vitro* ラット脳における非結合率

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE000345-46

Study system: *In vitro* binding to rat brain and unbound volume of distribution in rat brain			
Target entity, test system and method: Brain slices were incubated in buffer solution with 100 nM camizestrant for 5 hours at 37 °C			
Species (strain): Rat (Han Wistar)			
Gender: Male			
Radionuclide: NA			
Specific activity (µCi/kg): NA			
Substance analyzed: Camizestrant by LC-MS/MS			
Slice Number	**$V_{u,brain}$**	**$F_{u,brain}$**	**Study Number**
1	157.1	0.00637	BE000345-46
2	92.86	0.0108	BE000345-46
3	89.77	0.0111	BE000345-46
4	93.97	0.0106	BE000345-46
5	111.9	0.00894	BE000345-46
6	88.72	0.0113	BE000345-46
Mean ± SD	**105.7 ± 26.5**	**0.00985 ± 0.019**	
Additional Information: $F_{u,brain}$ = brain free fraction; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NA = not applicable; SD = standard deviation; $V_{u,brain}$ = brain unbound volume of distribution **Study conducted by the applicant**: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: NA **Study in compliance with GLP:** Not required.			

2.6.5.8.2 *Ex vivo* ラット血球移行

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186867

Study system: *Ex Vivo* ^{14}C plasma/ blood cell partitioning following 20 mg/kg oral administration.		
Species (Strain): Rat (Han Wistar)		
Target entity, Test system and Method: Samples at each time point in were taken from the animals and samples centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes at 4°C. Total radioactivity was determined in the samples using liquid scintillation counting.		
Study number: 186867 (5612KV)		
	Mean Plasma: Blood Ratio	
Time Post Dose (h)	**Male**	**Female**
1	1.22	1.07
2	1.20	1.18
3	0.99	1.12
4	1.19	1.26
6	1.30	1.12
8	1.21	1.27
Additional information:		
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK **Study in compliance with GLP:** Not required		

2.6.5.8.3　*In vitro* ヒト血球移行

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS003400-57

Study system: *In vitro* human plasma/ blood cell partitioning.	
Species: Human	
Target entity, Test system and Method: Incubation (10 μmol/L) for 30 minutes at 37 °C. Samples analyzed by high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.	
Study number: BS003400-57	
Experiment Number	**Mean Plasma: Blood Ratio**
1	0.976
2	1.08
3	0.915
Overall Mean ± SD	0.991 ± 0.0846
Additional information: SD = standard deviation **Study conducted by the applicant:** No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted]. [redacted], [redacted], China. **Study in compliance with GLP:** Not required.	

2.6.5.8.4　*In vitro* ヒト肝ミクロソームにおける非結合率

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS005015-56

Study system: *In vitro* binding to liver microsomal proteins.
Target entity, test system and method: Equilibrium dialysis (n=3) for 4 hours at 37 °C.
Species (matrix): Human (liver microsomes)
Gender (M/F): M & F (Human)
Radionuclide: None
Specific activity (µCi/kg): None
Substance analyzed: Camizestrant

Replicate	Unbound Fraction	Recovery (%)	Stability (%)
1	0.338	95.0	106
2	0.271	89.0	108
3	0.300	86.7	96.2
Mean ± SD	0.303 ± 0.034	90.2 ± 4.29	103 ± 6.25

Additional Information: F = female; M = male; SD = standard deviation
Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], China.
Study in compliance with GLP: Not required.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 ヒト血漿中代謝物

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE002560-15

Species:	**Human**
Study:	BE002560-15
Gender (M/F)/Number of animals:	2 female
Feeding condition:	fasted
Vehicle/Formulation:	Tablets
Route of Administration:	PO
Dose (mg):	300 (QD) for 15 days [a]
Radionuclide:	None
Specific Activity (MBq/kg):	NA
Analytical method(s):	UHPLC-UV-MS

Name	**Modification**	**Measured m/z**	**UV (320-350 nm) % Relative to Camizestrant**
Parent	-	477.2384	100
M1 (AZ14116178)	+O -F	475.2428	15
M2 (AZ14108679)	-C_3H_6F	417.2009	10 [b]
M3	+Glucuronide	653.2705	10
M4 (AZ14191353)	+Glucuronide	653.2705	413
M6	-C_3H_6F +Acetyl +Glucuronide	635.2436	10 [b]
M7	+O +Glucuronide	335.1364 [c]	10

Name	Modification	Measured m/z	UV (320-350 nm) % Relative to Camizestrant
M8	+O -H_4 +Glucuronide	665.2341	32
M9	+2×O -F +Glucuronide	665.2541	61 [d]
M10	+O +Glucuronide	669.2654	61 [d]
M11	+O -F +Glucuronide	326.1411 [c]	61 [d]
M12	+O -H_2 +Glucuronide	334.1285 [c]	18
M13	+O +Glucuronide	669.2654	26
M14	+2×O -H_2 +Glucuronide	683.2447	35

Additional information:

[a] Camizestrant metabolites identified in human plasma samples from Day 15 300 mg QD steady state samples collected from clinical study D8530C00001
[b] Metabolites chromatographically coelute so the UV semi-quantification of 10% is the sum of M2 and M6
[c] Double charged ion reported $[M+H2]^{2+}$
[d] Metabolites chromatographically coelute so the UV semi-quantification of 61% is the sum of M9, M10 and M11

A single pooled sample was analyzed which was representative of AUC_{0-8} for each subject.

QD = once daily; UHPLC-UV-MS = ultra high-performance liquid chromatography-ultraviolet coupled to mass spectrometry

2.6.5.9.2 ヒト代謝物 M4 の定量（ラット、イヌ及びヒト血漿）

被験物質：カミゼストラント

試験番号：509329、506464、BE002560-15

Species (Strain):	**Rat (Han Wistar)**	**Dog (Beagle)**	**Human**
Study:	509329	506464	BE002560-15
Gender (M/F)/Number of animals:	M/5 & F/5 per timepoint	M/11 & F/12 per timepoint	2F
Timepoints (h)	0.5, 1, 3, 5, 8, 24 hours	1, 2, 4, 6, 12 and 24 hours on Day 1; 2 and 24 hours on Day 28 [a]	Pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 and 10 hours on Day 1 and Day 15
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Suspension in deionised purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid	Deionised purified water adjusted to pH 4.8-5.5 with 1N hydrochloric acid	Tablet
Route of Administration:	PO	PO	PO
Dose:	10, 25, 75 mg/kg/day	5, 10, 20 mg/kg/day	300 (QD) for 15 days
Radionuclide:	None	None	None
Specific Activity (MBq/kg):	NA	NA	NA
Analytical method(s):	UHPLC-UV-MS	UHPLC-UV-MS	UHPLC-UV-MS
Name	**Quantifiable Levels of Metabolite**		
	Rat	**Dog**	**Human**
M4 (AZ14191353)	No	No	Yes
Additional information: PO = oral; QD = once daily; UHPLC-UV-MS = ultra high-performance liquid chromatography-ultraviolet coupled to mass spectrometry			

2.6.5.9.3 無処置ラットの血漿中代謝物（経口投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：YFN/002

Species (Strain):	**Intact Rat (Han Wistar)**
Study:	YFN/002
Gender (M/F)/Number of animals:	M/6 & F/6
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.
Route of Administration:	PO
Sample	Plasma
Dose (mg/kg):	20
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	-10 MBq/kg
Analytical method(s):	High performance liquid chromatography with mass spectrometric detection and quantification via fraction collection and off-line 96-well microplate scintillation analysis

Name	**Abundance (% Total Plasma Radioactivity)**	
	Male	**Female**
Parent (P)	38.6	62.3
M2	0.3	0.8
M17	5.4	0.9
M18	1.5	ND
M19	1.2	0.2
M21	1.0 [a]	<0.1 [b]
M22	1.0 [a]	<0.1 [b]

Name	Abundance (% Total Plasma Radioactivity)	
	Male	**Female**
M24	1.2	ND
M26	1.2	ND
M27	16.6	1.6
M28	0.8 [a]	<0.1 [b]
M29	0.8 [a]	<0.1 [b]
M30	0.6	0.9
M31	0.8	ND
M33	0.8	0.5
M34	4.4	6.4
M35	2.2	1.3
M36	1.3	4.0
M37	0.6	0.6
M38	1.0 [a]	ND
M39	1.0 [a]	ND

Name	Abundance (% Total Plasma Radioactivity)	
	Male	**Female**

Additional information:

[a] Metabolites M21 and M22, M28 and M29, and M38 and M39 co-eluted for certain samples. Values are a sum of the amounts of the two metabolites.

[b] Low intensity peaks observed by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak are assumed to account for <0.1%.

Values indicate percentage total plasma radioactivity and are equivalent to % of the plasma AUC for total radioactivity.

Plasma samples were pooled for analysis.

AUC = area under concentration time curve; F = female; IV = intravenous; M = male; M2 = (also known as AZ14108679) N-dealkylation (loss of fluoropropyl); M17 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Glucuronide conjugation; M18 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M19 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2) + Mono-oxidation; M21 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Mono-oxidation + Dehydrogenation; M22 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Mono-oxidation; M24 = N-dealkylation (loss of fluoropropyl) + Mono-oxidation; M26 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation + Mono-oxidation; M27 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M28 = Dehydrogenation; M29 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2); M30 = Dehydrogenation (×2); M31 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation; M33 = Mono oxidation; M34 = Mono oxidation; M35, Dehydrogenation; M36 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine); M37 = Mono oxidation; M38 = Dehydrogenation; M39 = Dehydrogenation (×2); ND = not detected; PO = oral

2.6.5.9.4 無処置ラットの尿中代謝物（経口及び静脈内投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：YFN/002、186867

Species (Strain):	**Intact Rat (Han Wistar)**	**Intact Rat (Han Wistar)**
Study:	YFN/002 and 186867	YFN/002 and 186867
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3 & F/3	M/3 & F/3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.
Route of Administration:	PO	IV
Sample	Urine	Urine
Dose (mg/kg):	20	5
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	10 MBq/kg	10 MBq/kg
Analytical method(s):	High performance liquid chromatography with mass spectrometric detection and quantification via fraction collection and off-line 96-well microplate scintillation analysis	

Name	**Abundance (% Dose)**			
	PO (20 mg/kg)		**IV (5 mg/kg)**	
	Male	**Female**	**Male**	**Female**
Parent (P)	0.6	2.5	1.0	2.7
M2	0.1	0.1	0.3	0.4
M15	0.1	0.1	0.3	0.3
M16	0.2	0.1	0.5	0.3
M17	1.1	0.2	0.5	0.3
M18	0.3	0.1	0.9	0.6

Name	Abundance (% Dose)			
	PO (20 mg/kg)		IV (5 mg/kg)	
	Male	Female	Male	Female
M19	0.2	0.1	0.2	ND
M22	0.2	ND	0.3	ND
M24	0.1	<0.1	0.3	ND
M25	0.3 [a]	<0.1	ND	<0.1
M27	3.6	0.8	1.1	1.0
M28	0.3 [a]	0.5	<0.1 [b]	0.5
M29	0.2	<0.1	0.2	<0.1 [b]
M33	0.1	<0.1	<0.1 [b]	ND
M34	0.9	2.4	0.7	1.4
M35	0.1	0.1	0.3	0.3
M36	<0.1	0.1	0.1	0.3
M37	0.1	0.1	0.1	0.1

Additional information:

[a] Metabolites M25 and M28 co-eluted for certain samples. Values are a sum of the amounts of the two metabolites.

[b] Low intensity peaks observed by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak are assumed to account for <0.1%.

Values indicate percentage dose excreted as each metabolite.

F = female; IV = intravenous; M = male; M2 = (also known as AZ14108679) N-dealkylation (Loss of fluoropropyl); M10 = Mono-oxidation + Glucuronidation; M15 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Glucuronide conjugation; M16 = M2 + Glucuronide conjugation; M17 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Glucuronide conjugation; M18 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M19 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2) + Mono-oxidation; M22 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Mono-oxidation; M24 = N-dealkylation (loss of fluoropropyl) + Mono-oxidation; M25 = Oxidative de-fluorination + Oxidation to a carboxylic acid; M27 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M29 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2); M33 = Mono oxidation; M34 = Mono oxidation; M35 = Dehydrogenation; M36 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine); M37 = Mono oxidation; ND = not detected; PO = oral

2.6.5.9.5 無処置ラットの糞中代謝物（経口及び静脈内投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：YFN/002、186867

Species (Strain):	**Intact Rat (Han Wistar)**	**Intact Rat (Han Wistar)**
Study:	YFN/002 and 186867	YFN/002 and 186867
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3 & F/3	M/3 & F/3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.
Route of Administration:	PO	IV
Sample	Feces	Feces
Dose (mg/kg):	20	5
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	10 MBq/kg	10 MBq/kg
Analytical method(s):	High performance liquid chromatography with mass spectrometric detection and quantification via fraction collection and off-line 96-well microplate scintillation analysis	

Name	**Abundance (% Dose)**			
	PO (20 mg/kg)		**IV (5 mg/kg)**	
	Male	**Female**	**Male**	**Female**
Parent (P)	10.2	16.7	10.1	12.6
M2	7.1	13.2 [a]	4.2	14.5
M17	4.3	1.3	3.3	0.4
M18	0.8	ND	ND	ND
M19	0.9	ND	ND	ND
M20	0.4	1.7	ND	1.0

Name	Abundance (% Dose)			
	PO (20 mg/kg)		IV (5 mg/kg)	
	Male	Female	Male	Female
M22	1.2	ND	ND	ND
M24	0.9	ND	ND	ND
M25	0.6	0.4	ND	1.6
M27	11.8	4.5	5.7	3.3
M28	2.6 [a]	1.0	1.5	2.0
M29	2.6 [a]	0.9	ND	ND
M32	1.9 [a]	13.2 [a]	4.2	14.5
M33	1.9 [a]	0.6	<0.1 [b]	ND
M34	2.9	8.9	2.0	6.4
M35	2.4	3.7	2.1	3.7
M36	1.6	2.6	2.0	3.7

Additional information:

[a] Metabolites M28 and M29, M2 and M32 and M32 and M33 co-eluted for certain samples. Values are a sum of the amounts of the two metabolites.

[b] Low intensity peaks observed by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak are assumed to account for <0.1%.

Values indicate percentage dose excreted as each metabolite.

F = female; IV = intravenous; M = male; M2 = (also known as AZ14108679) N-dealkylation (Loss of fluoropropyl); M17 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Glucuronide conjugation; M18 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M19 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2) + Mono-oxidation; M20 = Oxidative de-fluorination + Oxidation to a carboxylic acid + Dehydrogenation; M22 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Mono-oxidation; M24 = N-dealkylation (loss of fluoropropyl) + Mono-oxidation; M25 = Oxidative de-fluorination + Oxidation to a carboxylic acid; M27 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M28 = Dehydrogenation (×2); M29 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2); M32 = Sulfation; M33 = Mono oxidation; M34 = Mono oxidation; M35 = Dehydrogenation; M36, N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine); ND = not detected; PO = oral

2.6.5.9.6 胆管カニューレ処置ラットの胆汁及び糞中代謝物（経口及び静脈内投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：YFN/002、186867

Species (Strain):	**Bile Duct Cannulated Rat (Han Wistar)**	**Bile Duct Cannulated Rat (Han Wistar)**
Study:	YFN/002 and 186867	YFN/002 and 186867
Gender (M/F)/Number of animals:	M/2	M/2
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.
Route of Administration:	PO	IV
Sample	Bile, feces	Bile, feces
Dose (mg/kg):	20	5
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	10 MBq/kg	10 MBq/kg
Analytical method(s):	High performance liquid chromatography with mass spectrometric detection and quantification via fraction collection and off-line 96-well microplate scintillation analysis	

Name	**Abundance (% Dose)**			
	PO (20 mg/kg)		**IV (5 mg/kg)**	
	Bile	**Feces**	**Bile**	**Feces**
Parent (P)	0.1	15.8	0.1	7.2
M2	0.5 [a]	1.3	2.1	ND
M10	0.4	ND	<0.1 [b]	ND
M15	0.3	ND	0.2	ND
M16	1.2	ND	1.4	ND
M17	6.3	0.1	1.3	ND

Name	Abundance (% Dose)			
	PO (20 mg/kg)		IV (5 mg/kg)	
	Bile	Feces	Bile	Feces
M18	0.6	ND	0.7	ND
M19	1.0	<0.1 [b]	0.4	ND
M22	0.8	ND	0.3	ND
M23	0.3	ND	1.0	ND
M24	0.8	ND	0.4	ND
M25	0.3	ND	0.2	ND
M27	2.2	1.6	0.5	ND
M28	2.3	0.2 [a]	0.7	1.0
M29	<0.1 [b]	0.2 [a]	ND	ND
M30	<0.1 [b]	1.4	0.2	ND
M31	1.4	ND	ND	ND
M32	0.5 [a]	ND	0.3 [a]	ND
M33	0.2	0.9	0.3 [a]	ND
M34	0.2	0.3	0.4	0.5
M35	0.5 [a]	0.7	0.3	0.5
M36	0.5 [a]	1.0	0.5	ND
U1 [c]	ND	ND	ND	5.8

Name	Abundance (% Dose)			
	PO (20 mg/kg)		IV (5 mg/kg)	
	Bile	Feces	Bile	Feces

Additional information:

[a] Metabolites M2 and M32, and M28 and M29 co-eluted for certain samples. Values are a sum of the amounts of the two metabolites.
[b] Low intensity peaks observed by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak are assumed to account for <0.1%.
[c] Unidentified component.

Values indicate percentage dose excreted as each metabolite.

F = female; IV = intravenous; M = male; M2 = (also known as AZ14108679) N-dealkylation (Loss of fluoropropyl); M10 = Mono-oxidation + Glucuronidation; M15 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Glucuronide conjugation; M16 = M2 + Glucuronide conjugation; M17 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Glucuronide conjugation; M18 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M19 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2) + Mono-oxidation; M22 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Mono-oxidation; M23 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine) + Glucuronide conjugation; M24 = N-dealkylation (loss of fluoropropyl) + Mono-oxidation; M25 = Oxidative de-fluorination + Oxidation to a carboxylic acid; M27 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M28 = Dehydrogenation (×2); M29 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation (×2); M30 = Dehydrogenation (×2); M31 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl) + Dehydrogenation; M32 = Sulfation; M33 = Mono oxidation; M34 = Mono oxidation; M35 = Dehydrogenation; M36 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine); ND = not detected; PO = oral; U = Unidentified

2.6.5.9.7 胆管カニューレ処置イヌの血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：YHM/031

Species (Strain):	**Bile Duct Cannulated Dog (Beagle)**
Study:	YHM/031
Gender (M/F)/Number of animals:	M/2
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Water with adjusted pH 4.8-5.5
Route of Administration:	PO
Sample	Plasma, urine, feces, bile
Dose (mg/kg):	20
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (µCi /kg):	100
Analytical method(s):	High performance liquid chromatography with mass spectrometric detection and quantification via fraction collection and off-line 96-well microplate scintillation analysis

Name	**Abundance (% Dose)**				
	Plasma	**Urine**	**Feces**	**Bile**	**Excreta Total**
Parent (P)	54.3	3.4	5.6	2.6	11.6
M1 (AZ14116178)	1.7	0.3	1.2	1.0	2.5
M2 (AZ14108679)	1.9	0.2	2.1	0.6	2.9
M4 (AZ14191353)	ND	ND	ND	0.7	0.7
M10	2.8	0.8	ND	4.5	5.3
M18	ND	0.5	ND	ND	0.5
M24	ND	0.3	0.8	ND	1.1

Name	Abundance (% Dose)				
	Plasma	**Urine**	**Feces**	**Bile**	**Excreta Total**
M25 (M41) [a]	1.9	0.3	1.0	1.0	2.3
M27	5.1	2.0	1.0	0.7	3.7
M34 (M42) [b]	0.6	0.7	0.8	0.4	1.9
M36	1.5	MS [c]	0.3	1.1 [d]	1.8 [d]
M40	0.5	MS [c]	0.4		
M43	1.7	0.6	0.5	1.7	2.8
M44	0.6	0.2	0.1	4.8	5.1
M49	ND	0.3	ND	ND	0.3
M50	ND	ND	ND	1.2	1.2
Unknown 1 [e]	5.6	-	-	-	-
Unknown 2 [e]	4.7	-	-	-	-
Unknown 3 [e]	11.0	-	-	-	-
Unknown 4 [e]	ND	ND	2.9	ND	2.9

Name	Abundance (% Dose)				
	Plasma	Urine	Feces	Bile	Excreta Total

Additional information:

Peaks with >1% in radioactive profiles were reported.

[a] Previously reported as M41.
[b] Previously reported as M42 in human ^{14}C ADME study ([redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01).
[c] Detected by MS but no relevant peak detected in the radiochromatogram.
[d] Metabolites co-eluted, reported abundance is a sum for both components.
[e] Could not be identified, eluted at the end of the chromatography gradient.

M = male; M1 = also known as AZ14116178 oxidative defluorination of the fluoropropyl moiety; M2 = (also known as AZ14108679) N-dealkylation (loss of fluoropropyl); M4 = also known as AZ14191353 an N-glucuronide; M10 = mono-oxidation on the indazole region in combination with glucuronidation; M18 = N-dealkylation at the fluoropropyl moiety in combination with N-dealkylation at the trifluoroethyl moiety; M24 = N-dealkylation (loss of fluoropropyl) + Mono-oxidation; M25 = oxidative defluorination of the fluoropropyl moiety with subsequent oxidation to a carboxylic acid; M27 = N-dealkylation (loss of trifluoroethyl); M34 = Mono oxidation; M36 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine); M40 = N-dealkylation at the fluoropropyl moiety with subsequent N-acetylation on the azetidine ring; M43 = mono-oxidation on the indazole region accounted; M44 = mono-oxidation on the indazole region; M49 = N-dealkylation at the trifluoroethyl moiety in combination with mono-oxidation on the indazole moiety; M50 = Ndealkylation + loss of the fluoropropylazetidine moiety + mono-oxidation on the aminopyridine region and glucuronidation; ND = not detected; PO = oral

2.6.5.9.8 ヒトの血漿、尿及び糞中代謝物

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：[redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01

Species (Strain):	**Human**
Study:	[redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 01
Gender (M/F)/Number of animals:	F/6
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Water with adjusted pH 4.8-5.5
Route of Administration:	PO
Sample	Plasma, urine, feces
Dose (mg):	75
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/subject):	0.67
Analytical method(s):	Ultra performance liquid chromatography with mass spectrometric detection and offline accelerator mass spectrometry

Name	**Relative Abundance in Pooled Sample (%) in Plasma (0-72 h)**	**Urine (0-96 h)**		**Feces (0-168 h)**	
		Relative Abundance in Pooled Sample (%)	**% of Dose**	**Relative Abundance in Pooled Sample (%)**	**% of Dose**
Parent (P)	13.6	16.7	2.8	22.2	14.5
M1 (AZ14116178)	1.5	3.0	0.5	22.2	14.5
M2 (AZ14108679)	ND	ND	ND	5.5	3.6
M4 (AZ14191353)	20.1	13.7	2.3	ND	ND
M7	ND	1.5	0.3	ND	ND
M8	2.8	ND	ND	ND	ND

Name	**Relative Abundance in Pooled Sample (%) in Plasma (0-72 h)**	**Urine (0-96 h)**		**Feces (0-168 h)**	
		Relative Abundance in Pooled Sample (%)	**% of Dose**	**Relative Abundance in Pooled Sample (%)**	**% of Dose**
M9, M10, M11	9.0	10.8	1.8	ND	ND
M43	ND			6.2	4.0
M46	ND	ND	ND		
M12	6.7	2.7	0.5	ND	ND
M49		ND	ND	ND	ND
M13, M14	18.2 [a]	10.5	1.8	ND	ND
M42	ND	1.6	0.3	1.1	0.7
M36	2.0	ND	ND	ND	ND
M47, M18	ND	6.6	1.1	ND	ND
M40	ND	ND	ND	3.9	2.5
M41	ND	ND	ND	7.7	5.0
M44	ND	ND	ND	2.7	1.8
Unknown (RT 0.68 min)	1.7	ND	ND	ND	ND
Unknown (RT 1.86 min)	ND	ND	ND	2.1	1.4
Unknown (RT 4.23 min)	ND	1.5	0.3	ND	ND
Unknown (RT 7.68 min)	ND	1.5	0.3	ND	ND
Unknown (RT 15.86 min)	ND	ND	ND	7.9	5.1
Total recovered radioactivity	**75.6**	**70.1**	**11.7**	**81.5**	**53.3**

Name	Relative Abundance in Pooled Sample (%) in Plasma (0-72 h)	Urine (0-96 h)		Feces (0-168 h)	
		Relative Abundance in Pooled Sample (%)	% of Dose	Relative Abundance in Pooled Sample (%)	% of Dose

[a] A relative abundance of 11.2% for M14 and 7.0% for M13 in the AMS profile was estimated based on the calculations of the relative abundances of M14 and M13 of their corresponding extracted ion chromatograms at both singly charged and doubly charged states.

Additional information: F = female; M1 = also known as AZ14116178 a oxidative defluorination of the fluoropropyl moiety; M2 = (also known as AZ14108679) N-dealkylation (loss of fluoropropyl); M4 = also known as AZ14191353 a N-glucuronide conjugate; M7 = N-glucuronide of mono-oxygenation; M8 = glucuronide formed from glucuronidation of a multi-oxidation metabolite; M9 = glucuronide formed from glucuronidation of an oxidative de-fluorinated acid metabolite; M10 = mono-oxidation on the indazole region in combination with glucuronidation; M11 = glucuronide of M1; M12 = glucuronide formed from glucuronidation of two oxygenated +O-H2 metabolites; M14 = N-glucuronide of the oxidative acid metabolite; M18 = N-dealkylation metabolite resulting in loss of both the fluoropropylazetidine and trifluoroethyl moieties; M36 = N-dealkylation (loss of fluoropropylazetidine); M40 = N-acetylation of M4; M41 = oxidative de-fluorinated acid metabolite; M42 = mono-oxidation; M43 = mono-oxidation; M44 = mono-oxidation; M46 = oxidative acid metabolite; M47 = glucuronide formed from glucuronidation of two oxygenated +O-H2 metabolites; M49 = glucuronide of the acid metabolite with a loss of the fluoropropylazetidine moiety; ND = not detected; PO = oral

2.6.5.9.9 代謝物 M14 のヒト尿中安定性及び反応性

被験物質：代謝物 M14

試験番号：YHM/033

Species (Strain):	**Human**
Study:	YHM/033
Gender (M/F)/Number of animals:	F
Route of Administration:	PO
Sample	Urine
Sample Times (h)	Pooled 0-96
Dose (mg):	75
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq):	≤0.67
Method:	Stability of M14 in human urine incubated for 48 hours at 37°C to assess for the formation of acyl migration products of metabolite M14. Analysis of samples using LC-MS methods.

Results:	Metabolite M14 in pooled human urine (adjusted to pH 7.4) was stable at 37°C up to the last tested time point of 48 hours. No M14 isomers were detected, which provided no evidence for the presence of acyl glucuronide isomers formed from acyl migration for M14. In vitro trapping study demonstrated that metabolite M14 did not react with semicarbazide, a trapping agent for reactive acyl glucuronides to form corresponding conjugates through transacylation and glycation reactions. In summary, the above results demonstrate that metabolite M14 of AZD9833 did not show chemical properties of reactive glucuronides.
Additional information: F = female; M = male; M14 = glucuronide conjugate of carboxylic acid metabolite; PO = oral	

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.5.10.1 肝細胞における代謝（マウス、ラット、イヌ及びヒト）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：BE001610-83

Type of study: Identification of ^{14}C-labelled metabolites produced *in vitro*.
Method: Detected and quantified by UPLC-UV, and were characterized by LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations in mouse, rat, dog and human hepatocytes.
Concentration: 5 μM
Study Number: BE001610-83

Metabolite		**Proportion of UV**			
		Mouse	**Rat**	**Dog**	**Human**
M1	Oxidative defluorination (+O, -F)	t	t	t	m
M2	N-dealkylation (-C_3H_6F)	m	M	t	t
M3	Glucuronide (+Gluc)	ND	ND	ND	t
M4	Glucuronide (+Gluc)	ND	ND	ND	m
M5	Oxidation (+O)	M	M	t	t

Additional information: LC-MS/MS = liquid chromatography coupled to mass spectrometry; m = 1-5%; M, 5-10%; ND = not detected; t = trace (≤1%); UPLC = ultra performance liquid chromatography; UV = ultraviolet

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: NA

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.10.2　CYP 表現型解析

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS001884-89

Type of study: Identification of CYP enzymes responsible for the metabolism of camizestrant *in vitro*
Method: UPLC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations with Bactosomes™
Concentration: 2 µmol/L camizestrant
Study Number: BS001884-89

CYP Enzyme	**CL_{int} (µL/min/pmol CYP protein)**
CYP1A2	NC
CYP2A6 [a]	0.0216 ± 0.0196
CYP2B6 [b]	0.00927 ± 0.0161
CYP2C8 [a]	0.0288 ± 0.0259
CYP2C9	NC
CYP2C19 [b]	0.0263 ± 0.0455
CYP2D6 [a]	0.0714 ± 0.0618
CYP2E1	NC
CYP3A4	0.580 ± 0.0596
CYP3A5	0.198 ± 0.0576

CYP Enzyme	CL_{int} (μL/min/pmol CYP protein)
Additional information: [a] Turnover was observed in two experiments. In the other one experiment, CL_{int} was not calculated (turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) and zero was used as the CL_{int} value in the calculation of mean value. [b] Turnover was observed in one experiment. In the other two experiments, CL_{int} was not calculated (turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) and zero was used as the CL_{int} value in the calculation of mean value. CYP = cytochrome P450; Cl_{int} = microsomal clearance; NC = not calculated; UPLC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to ultra-performance liquid chromatography	
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted]. [redacted], [redacted], China. **Study in compliance with GLP:** Not required	

2.6.5.10.3　UGT 表現型解析

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS002558-20

Type of study: Identification of UGT enzymes responsible for the metabolism of camizestrant *in vitro*.
Method: LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations in bactosomes (heterologously expressed human UGT isoforms in Supersomes™).
Concentration: 1 µM camizestrant
Study Number: BS002558-20

UGT Isoform	**Camizestrant Glucuronide Detected**	**% Contribution (Amongst the 7 Tested Isoforms)**
1A1	No	NC
1A3	Yes	0.0053
1A4	Yes	100
1A6	No	NC
1A9	No	NC
2B7	No	NC
2B15	No	NC
Additional information: LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NC = not calculated; UGT = uridine 5’-diphospho-glucuronsyl transferase		
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** N/A **Study in compliance with GLP:** Not required		

2.6.5.10.4　代謝物 M46 の UGT 表現型解析

被験物質：代謝物 M46（AZ14458713）

試験番号：ELN00021665

Type of study: Identification of UGT enzymes responsible for the metabolism of the camizestrant metabolite AZ14458713 *in vitro*.
Method: LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations in heterologously expressed human UGT isoforms in Supersomes™.
Concentration: 5 µM AZ14458713
Study Number: ELN00021665

UGT Isoform	**Camizestrant Metabolite AZ14458713 Glucuronide Detected**	**% Contribution (Amongst the 7 Tested Isoforms with RAFs)**
1A1	No	NC
1A3	No	NC
1A4	No	NC
1A6	No	NC
1A9	No	NC
2B7	No	NC
2B15	No	NC
2B4 [a]	No	NA
2B10 [a]	No	NA
2B17 [a]	No	NA

Additional information:

[a] No RAFs developed for this UGT isoform hence no relative contribution could be calculated

LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NA = not applicable; NC = not calculated;
UGT = uridine 5’-diphospho-glucuronsyl transferase; RAF = relative activity factor

UGT Isoform	Camizestrant Metabolite AZ14458713 Glucuronide Detected	% Contribution (Amongst the 7 Tested Isoforms with RAFs)
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** N/A **Study in compliance with GLP:** Not required		

2.6.5.10.5　代謝物 M4 の糞中安定性

被験物質：代謝物 M4

試験番号：BS004178-15

Type of study: Stability of the camizestrant metabolite M4 in human faecal slurry *in vitro*
Method: LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubation for 2 hours at 37°C in human faecal slurry
Concentration: 5 μM M4
Study Number: BS004178-15

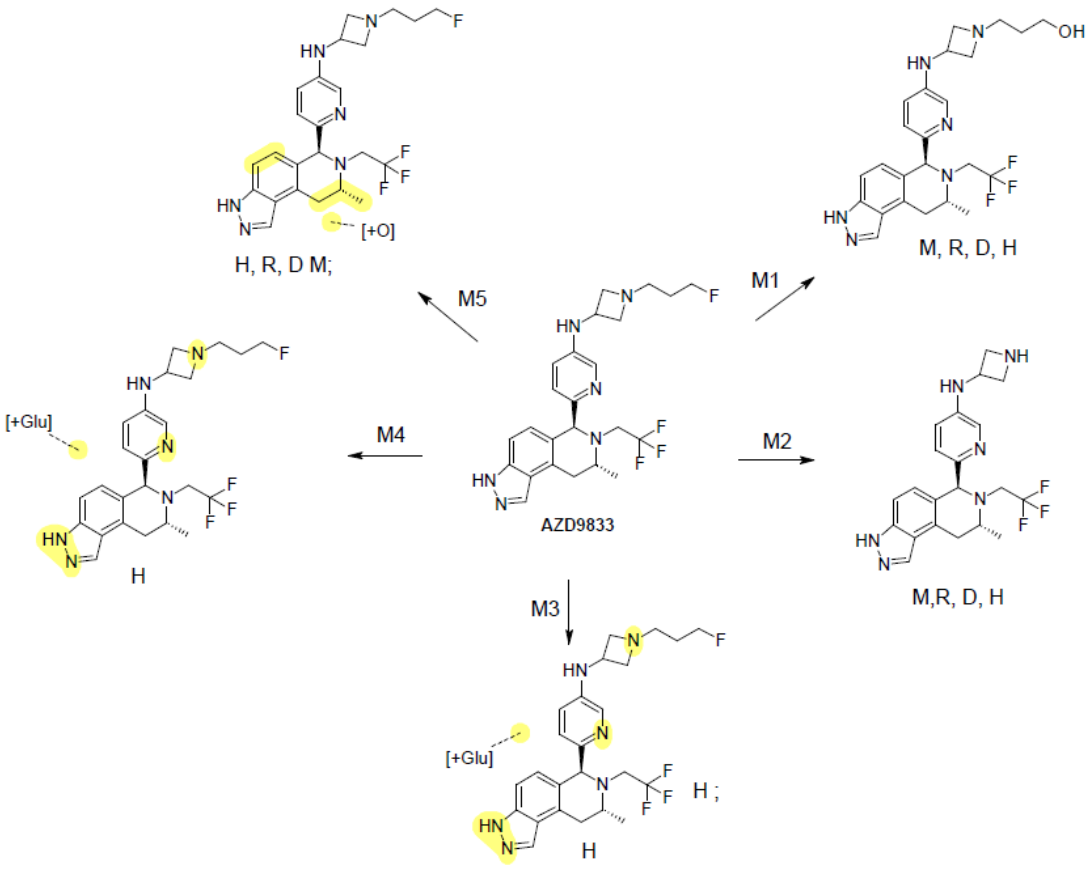
Results: M4 was stable in control phosphate buffer (50 mM, pH 6.8) incubations. The buffer solution was made by dissolving 170.10 g KH2PO4 and 23.60 g NaOH to 25 L water. M4 was unstable in the human faecal slurry incubations, with camizestrant formation accounting for 31% of the loss of M4 in the incubations, with 69% of M4 remaining at the end of the incubation.
Additional information: LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M4 = N-glucuronide metabolite
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** N/A **Study in compliance with GLP:** Not required

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11.1　*in vitro* 肝細胞における推定代謝経路

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE001610-83

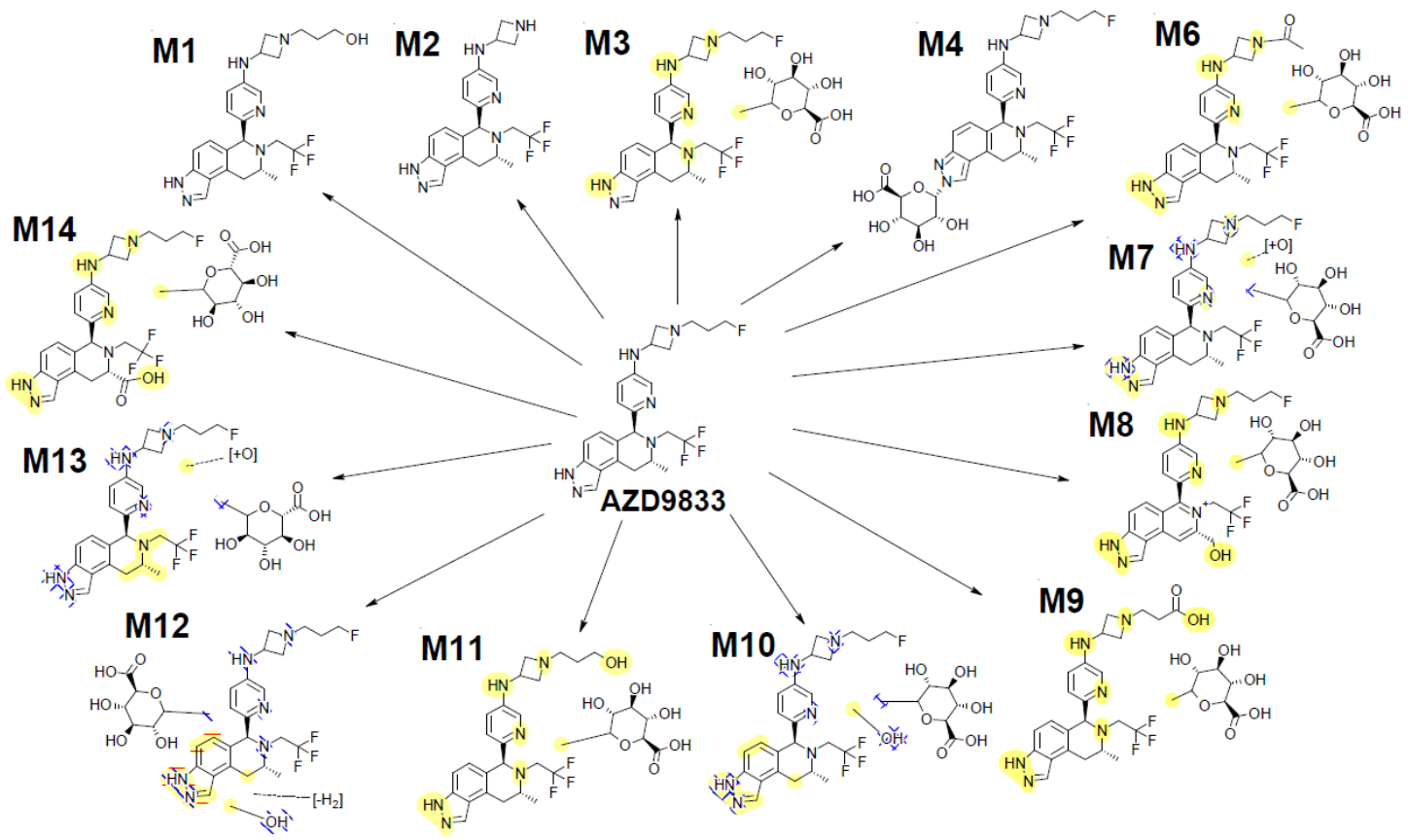


Camizestrant metabolites identified in hepatocytes. D = dog; H = human; M = mouse; R = rat; AZD9833 = Camizestrant

2.6.5.11.2　　ヒト ADME 試験における推定代謝経路

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE002560-15



Camizestrant metabolites identified in human plasma samples from Day 15 300 mg QD steady state samples collected from clinical study D8530C00001.
QD = once daily; AZD9833 = Camizestrant

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1　カミゼストラントの可逆的 CYP 阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS001884-90、BS001884-92

Type of study: The direct (reversible) inhibition potential of camizestrant on the metabolic activities of human CYP isoforms.

Study system: Human liver microsomes

Method: Incubation of 0.1-30 μM camizestrant in human liver microsomes with substrates for up to 10 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by LC-MS/MS.

CYP Isozyme	**Substrate (Concentration)**	**Mean IC_{50} (μM)**	**Report**
CYP1A2	Phenacetin (30 μM)	NI	BS001884-90
CYP2A6	Coumarin (0.2 μM)	NI	BS001884-92
CYP2B6	Bupropion (40 μM)	0.459 ± 0.0179	BS001884-92
CYP2C8	Amodiaquine (1 μM)	>30	BS001884-92
CYP2C9	Diclofenac (10 μM)	NI	BS001884-90
CYP2C19	S-mephenytoin (35 μM)	NI	BS001884-90
CYP2D6	Bufuralol (5 μM)	4.44 ± 1.38	BS001884-90
CYP2E1	Chlorzoxazone (40 μM)	>30	BS001884-92
CYP3A4/5	Nifedipine (2 μM)	2.13 ± 0.432, 1.71 ± 0.137	BS001884-92
CYP3A4/5	Midazolam (3 μM)	2.47 ± 1.49	BS001884-90

Additional information:

CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NI = no inhibition

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]., [redacted]., [redacted], China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12.2 代謝物 M4 の可逆的 CYP 阻害

被験物質：代謝物 M4（AZ14191353）

試験番号：BS003400-69

Type of study: The direct (reversible) inhibition potential of the camizestrant metabolite AZ14191353 on the metabolic activities of human CYP isoforms.

Study system: Human liver microsomes

Method: Incubation of 0.1-30 μM camizestrant in human liver microsomes with substrates for up to 10 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.

CYP Isozyme	**Substrate (Concentration)**	**Mean IC_{50} (% inhibition observed at highest concentration tested ± SD) (μM)**	**Report**
CYP2A6	Coumarin (0.2 μM)	NI	BS003400-69
CYP2B6	Bupropion (40 μM)	NI	BS003400-69
CYP2C8	Amodiaquine (1 μM)	>30 (8.25 ± 2.41)	BS003400-69
CYP2E1	Chlorzoxazone (40 μM)	NI	BS003400-69
CYP3A4/5	Nifedipine (2 μM)	NI	BS003400-69

Additional information:

CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NI = no inhibition

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12.3　代謝物 M14 の可逆的 CYP 阻害

被験物質：代謝物 M14（AZ14484678）

試験番号：BS004957-92

Type of study: The direct (reversible) inhibition potential of the camizestrant metabolite AZ14484678 on the metabolic activities of human CYP isoforms.			
Study system: Human liver microsomes			
Method: Incubation of 0.1-30 μM of the camizestrant metabolite AZ14484678 in human liver microsomes with substrates for up to 10 minutes at 37 °C. Analysis of samples by HPLC-MS/MS.			
CYP Isozyme	**Substrate (Concentration)**	**Mean IC_{50} (μM)**	**Report**
CYP2A6	Coumarin (0.2 μM)	NI	BS004957-92
CYP2B6	Bupropion (40 μM)	NI	BS004957-92
CYP2C8	Amodiaquine (1 μM)	NI	BS004957-92
CYP2E1	Chlorzoxazone (40 μM)	NI	BS004957-92
CYP3A4/5	Nifedipine (2 μM)	NI	BS004957-92
Additional information: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; HPLC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NI = no inhibition			
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted]., [redacted]., [redacted], China **Study in compliance with GLP**: Not required			

2.6.5.12.4　カミゼストラントの CYP に対する時間依存的阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS001884-91

Type of study: Time-dependent inhibition potential of camizestrant on CYP enzymes			
Study system: Human liver microsomes			
Method: Pre-incubation of 10 or 50 µM camizestrant in human liver microsomes for 30 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by LC-MS/MS.			
Report: BS001884-91			
		Mean Time-dependent Inhibition (%)	
CYP Isozyme	**Substrate [Concentration]**	**10 µM Camizestrant**	**50 µM Camizestrant**
CYP1A2	Phenacetin [90 µmol/L]	<20	<20
CYP2C9	Diclofenac [30 µmol/L]	47.0	51.7
CYP2C19	S-Mephenytoin [105 µmol/L]	80.0	91.8
CYP2D6	Bufuralol [15 µmol/L]	<20	<20
CYP3A4/5	Midazolam [9 µmol/L]	<20	<20
Additional information: CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography			
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted]., [redacted]., [redacted], China **Study in compliance with GLP**: Not required			

2.6.5.12.5　カミゼストラントの CYP2C9 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS001884-40

Type of study: Time-dependent inhibition potential of camizestrant on CYP2C9 and CYP2C19.			
Study system: Human liver microsomes			
Method: Pre-incubation of 0.3-30 µM camizestrant in human liver microsomes for up to 30 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by LC-MS/MS.			
Report: BS001884-40			
		Mean Time-dependent Inhibition	
CYP Isozyme	**Substrate**	**K_I (µM)**	**k_{inact} (min^{-1})**
CYP2C9	Diclofenac [50 µM]	2.11	0.0321
CYP2C19	S-Mephenytoin [175 µM]	1.17	0.104
Additional information: CYP = cytochrome P450; K_I = inhibition constant; K_{inact} = rate of enzyme inactivation; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography			
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted]., [redacted]., [redacted], China **Study in compliance with GLP**: Not required			

2.6.5.12.6　代謝物 M14 の CYP に対する時間依存的阻害

被験物質：代謝物 M14（AZ14191353）

試験番号：BS003400-70

Type of study: Time-dependent inhibition potential of AZ14191353 on CYP enzymes			
Study system: Human liver microsomes			
Method: Pre-incubation of 10 or 50 µM AZ14191353 in human liver microsomes for 30 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by LC-MS/MS.			
Report: BS003400-70			
		Mean Time-dependent Inhibition (%)	
CYP Isozyme	**Substrate [Concentration]**	**10 µM AZ14191353**	**50 µM AZ14191353**
CYP1A2	Phenacetin [90 µmol/L]	<20	<20
CYP2C9	Diclofenac [30 µmol/L]	<20	<20
CYP2C19	S-Mephenytoin [105 µmol/L]	<20	<20
CYP2D6	Bufuralol [15 µmol/L]	<20	<20
CYP3A4/5	Midazolam [9 µmol/L]	<20	<20
Additional information: CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography			
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted]., [redacted]., [redacted], China **Study in compliance with GLP**: Not required			

2.6.5.12.7　カミゼストラント及び代謝物 M4 の CYP2B6 及び CYP2C8 に対する時間依存的阻害

被験物質：カミゼストラント、代謝物 M4（AZ14191353）

試験番号：BS004957-95

Type of study: Time-dependent inhibition potential of camizestrant (AZ14066724) or the camizestrant metabolite AZ14191353 on CYP2B6 and CYP2C8

Study system: Human liver microsomes

Method: Pre-incubation of 10 or 50 µM of the camizestrant (AZ14066724), or camizestrant metabolite AZ14191353 in human liver microsomes for 30 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by HPLC-MS/MS

Report: BS004957-95

CYP Isozyme	**Substrate [Concentration]**	**Mean Time-dependent Inhibition (%)**				**Report**
		AZ14066724 (Camizestrant)		**AZ14191353 (M4)**		
		10 µM	**50 µM**	**10 µM**	**50 µM**	
CYP2B6	Bupropion [120 µmol/L]	<20	<20	<20	<20	BS004957-95
CYP2C8	Amodiaquine [3 µmol/L]	<20	<20	<20	<20	BS004957-95

Additional information:

CYP = cytochrome P450; HPLC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]., [redacted]., [redacted], China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12.8　代謝物 M14 の CYP に対する時間依存的阻害

被験物質：代謝物 M14（AZ14484678）

試験番号：BS004957-95、BS004957-97

Type of study: Time-dependent inhibition potential of the camizestrant metabolite AZ14484678 on CYP enzymes

Study system: Human liver microsomes

Method: Pre-incubation of 10 or 50 µM of the camizestrant metabolite AZ14484678 in human liver microsomes for 30 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by HPLC-MS/MS

CYP Isozyme	**Substrate [Concentration]**	**Mean Time-dependent Inhibition (%)**		**Report**
		10 µM AZ14484678	**50 µM AZ14484678**	
CYP1A2	Phenacetin [90 µmol/L]	<20	<20	BS004957-97
CYP2B6	Bupropion [120 µmol/L]	<20	<20	BS004957-95
CYP2C8	Amodiaquine [3 µmol/L]	<20	<20	BS004957-95
CYP2C9	Diclofenac [30 µmol/L]	<20	<20	BS004957-97
CYP2C19	S-Mephenytoin [105 µmol/L]	<20	<20	BS004957-97
CYP2D6	Bufuralol [15 µmol/L]	<20	<20	BS004957-97
CYP3A4/5	Midazolam [9 µmol/L]	<20	<20	BS004957-97

Additional information:

CYP = cytochrome P450; HPLC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]., [redacted]., [redacted], China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12.9 CYP 誘導（ヒト肝細胞）

被験物質：カミゼストラント

試験番号：CYP0750_R108

Report: CYP0750_R108

Type of study: Induction potential of camizestrant on CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 mRNA expression and enzyme activity.

Study system: Human hepatocyte incubations for 48 hours.

Method: CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 mRNA levels analyzed using quantitative real-time PCR and enzyme activity measured using LC-MS/MS.

CYP	**F2 (µM)**	**EC_{50} (µM)**	**E_{max} [a]**	**Percent Positive Control [b]**
mRNA:				
CYP1A2	NC	NC	>2.28 to >2.47 [c]	1.59 to 2.09 [c]
CYP2B6	NI	NI	NI	NI
CYP3A4	NC	NC	>2.27 to >2.37 [c]	0.779 to 2.05 [c]
Enzyme activity:				
CYP1A2	NC	NC	>2.49 to >3.91 [c]	3.89 to 12.7 [c]
CYP2B6	NI	NI	NI	NI
CYP3A4	NI	NI	NI	NI

Additional information:

[a] Values are >maximum fold induction observed
[b] Calculated relative to omeprazole (CYP1A2), phenobarbital (CYP2B6) or rifampicin (CYP3A4)
[c] Parameter calculated in Donor 1 and Donor 2 only

CYP = cytochrome P450; F2 = concentration necessary to induce the appropriate mRNA to twice the baseline level; LC-MS/MS = liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; NC = not calculable; NI = no induction; PCR = polymerase chain reaction

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12.10 UGT 阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS003400-46、BS005039-02、BS005039-01

Type of study: The direct (reversible) inhibition potential of camizestrant on the metabolic activities of human UGT isoforms.

Study system: Human liver microsomes

Method: Incubation of 0.3-300 μM camizestrant in human liver microsomes with substrates for up to 20 minutes at 37°C. Analysis of samples by LC-MS/MS.

UGT Isozyme	**Substrate (Concentration)**	**Mean IC_{50} (μM)**	**Report**
1A1	Estradiol (20 μM)	131	BS003400-46
1A4	Trifluoperazine (30 μM)	185	BS005039-02
1A9	Propofol (20 μM)	28.8	BS005039-02
2B7	AZT (2000 μM)	>300	BS003400-46
2B15	7-HFC (10 μM)	42.2	BS005039-01

Additional information:

7-HFC = 7-Hydroxy-4-(trifluoromethyl) coumarin); AZT = 3'-azido-3'-deoxythimidine; IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12.11　肝ミクロソームにおけるアトロピン代謝阻害（イヌ、ヒト）

被験物質：カミゼストラント

試験番号：ELN00039516

Type of study: Inhibitory potential of camizestrant on the formation of the main metabolites of atropine in dog and human liver microsomes		
Study system: Dog and human liver microsomes		
Method: Incubation of 0.3 and 1 µM camizestrant with 0.3 or 1 µM atropine in dog or human liver microsomes with NADPH cofactor for up to 60 minutes at 37 °C.　Analysis of samples by LC-MS/MS.		
Report: ELN00039516		
	Mean IC_{50} (µM)	
Species	**Hydroxy Atropine Formation**	**N-Demethylation of Atropine**
Dog	0.14	0.15
Human	5.22	13.9
Additional information: IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate		
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** NA **Study in compliance with GLP**: Not required		

2.6.5.12.12　CES1 阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：CYP0750 R218

Type of study: Determine the potential of camizestrant to inhibit the human CES1-b mediated metabolism of trandolapril		
Study system: hCE1-b supersomes		
Method: Incubation of 0.4, 1, 4, 10, 40 and 100 μM camizestrant with hCE1-b supersomes for 10 minutes at 37 °C with the probe substrate trandolapril. Analysis of samples by LC-MS/MS.		
Report: CYP0750 R218		
Isoform	**IC_{50} (μM)**	n
hCE1-b	>100	7
Additional information: hCE1-b = human carboxylesterase 1b; IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate		
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], UK **Study in compliance with GLP**: Not required		

2.6.5.12.13　CES2 阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE003623-73

Type of study: Determine the potential of camizestrant to inhibit the human CES2		
Study system: Recombinant hCES2		
Method: Incubation of 0.5, 1, 2, 4, 8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 µM camizestrant with hCES2 bactosomes for 30 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.		
Report: BE003623-73		
Isoform	**IC_{50} (µM) [CI]**	**K_i (µM) [CI]**
CES2	38.2 [31.9 to 45.8]	19.1 [15.9 to 22.9]
Additional information: CI = confidence intervals; hCES2 = human carboxylesterase 2; IC_{50} = concentration giving half-maximal inhibition; K_i = inhibition constant; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography		
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** NA **Study in compliance with GLP**: Not required		

2.6.5.13　　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1　　胆管カニューレ処置ラット（非標識体、静脈内投与）

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE001974-06

Species:	Rat (Han Wistar) – Bile duct cannulated
Report:	BE001974-06
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% (w/v) DMSO, 95% of 30% Captisol
Method of administration:	IV
Dose (mg/kg):	5
Sample:	Urine
Analyte:	Camizestrant
Radionuclide:	NA
Specific activity (MBq/mg):	NA
Analytical method:	LC-MS/MS

Time Point (h)	Camizestrant Concentration (µM)	% of Dose
0-1	54.1	16.09
	68.1	13.95
	67	14.67
1-4	9.5	2.20
	7.96	2.78
	4.22	0.81
4-24	3.82	2.30
	0.572	0.89
	1.9	1.20
Renal CL (mL/min/kg)	12.01	
	13.33	
	16.22	
Mean ± SD	**13.85 ± 2.16**	
Additional information: CL = clearance; DMSO = dimethylsulfoxide; IV = intravenous; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; NA = not applicable; SD = standard deviation		
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** NA **Study in compliance with GLP:** Not required		

2.6.5.13.2　イヌ（非標識体、静脈内投与）

被験物質：カミゼストラント

試験番号：174579

Species:	Dog (Beagle)
Report:	174579
Gender (M/F)/Number of animals:	M/2
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% (w/v) Dextrose in sterile water for injection pH 5.5-6 with 1M hydrochloric acid
Method of administration:	IV
Dose (mg/kg):	0.1 and 10
Sample:	Urine
Analyte:	Camizestrant
Radionuclide:	NA
Specific activity (MBq/mg):	NA
Analytical method:	LC-MS/MS

	Dose (mg/kg)			
	0.1		**10**	
Time Point (h)	**Camizestrant Concentration (µM)**	**% of Dose**	**Camizestrant Concentration (µM)**	**% of Dose**
0-4	0.18 /1M	0.032	24.8 / 3M	0.28
	NS /2M	NS	55.0 / 4M	0.36
	-	-	-	-
4-24	0.095 /1M	0.28	19.2 / 3M	2.09
	0.067/ 2M	0.36	28.0 / 4M	1.39
	-	-	-	-
0-24	-	0.142 [a]	-	2.06

	Dose (mg/kg)	
Parameter	**0.1**	**10**
Renal CL (mL/min/kg)	0.032 / 1M	0.25 / 3M
	0.021 / 2M	0.21 / 4M
% Renal CL	0.14 / 1M	2.0 / 3M
	0.081 / 2M	1.8 / 4M

Additional information:

[a] n=1.

CL, clearance; IV, intravenous; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M, male; NA, not applicable; NS, no sample.

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: NA

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.13.3　　無処置ラット（^{14}C 標識体、経口投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186867

Species:	Rat (Han Wistar)		Rat (Han Wistar)	
Report:	186867 (5612KV)		186867 (5612KV)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3		F/3	
Feeding condition:	Available ad libitum		Available ad libitum	
Vehicle/Formulation:	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.		Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.	
Method of administration:	PO		PO	
Dose (mg/kg):	20		20	
Sample:	Urine, Feces		Urine, Feces	
Analyte:	Camizestrant		Camizestrant	
Radionuclide:	^{14}C		^{14}C	
Specific activity (MBq/kg):	10		10	
Analytical method:	Liquid scintillation counting		Liquid scintillation counting	
	% Mean Cumulative Administered Dose ± SD		**% Mean Cumulative Administered Dose ± SD**	
Sample and Collection Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-6	4.6 ± 0.8	-	2.2 ± 1.1	-
0-24	9.1 ± 2.6	57.3 ± 7.5	7.0 ± 3.0	58.0 ± 14.4
0-48	10.5 ± 2.2	67.7 ± 4.1	8.1 ± 3.0	76.9 ± 6.4
0-72	11.1 ± 2.3	73.0 ± 2.1	8.6 ± 3.1	80.3 ± 6.4
0-96	11.4 ± 2.4	74.8 ± 2.1	8.9 ± 3.1	81.7 ± 6.4
0-120	11.8 ± 2.3	76.0 ± 2.1	9.0 ± 3.1	82.3 ± 6.4
0-144	12.0 ± 2.3	76.9 ± 2.0	9.2 ± 3.1	82.9 ± 6.4

0-168	12.2 ± 2.3	77.5 ± 2.0	9.3 ± 3.1	83.3 ± 6.3
	% Mean Cumulative Administered Dose ± SD		**% Mean Cumulative Administered Dose ± SD**	
Sample and Collection Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
Total cagewash 0-168	3.1 ± 1.3		3.2 ± 0.5	
Expired air 0-48	0.0 ± NA		0.0 ± NA	
Gastrointestinal tract	0.4 ± 0.0		0.2 ± 0.0	
Carcass	3.4 ± 0.3		2.1 ± 0.2	
Total Recovery	96.6 ± 1.3		97.9 ± 3.1	

Additional information:

F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; PO = oral; SD = standard deviation

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.13.4　　無処置ラット（^{14}C 標識体、静脈内投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186867

Species:	Rat (Han Wistar)		Rat (Han Wistar)	
Report:	186867 (5612KV)		186867 (5612KV)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3		F/3	
Feeding condition:	Available ad libitum		Available ad libitum	
Vehicle/Formulation:	Sterile saline pH adjusted to 4.8-5.5 with 1N HCl		Sterile saline pH adjusted to 4.8-5.5 with 1N HCl	
Method of administration:	IV		IV	
Dose (mg/kg):	5		5	
Sample:	Urine, Feces		Urine, Feces	
Analyte:	Camizestrant		Camizestrant	
Radionuclide:	^{14}C		^{14}C	
Specific activity (MBq/kg):	10		10	
Analytical method:	Liquid scintillation counting		Liquid scintillation counting	
	% Mean Cumulative Administered Dose ± SD		**% Mean Cumulative Administered Dose ± SD**	
Sample and Collection Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-6	3.8 ± 0.3	-	4.0 ± 1.1	-
0-24	7.7 ± 0.9	42.9 ± 8.1	8.2 ± 1.0	43.1 ± 11.7
0-48	9.5 ± 0.9	55.6 ± 6.8	9.8 ± 1.3	63.9 ± 3.6
0-72	10.7 ± 1.0	60.5 ± 6.5	10.7 ± 1.3	70.2 ± 3.6
0-96	11.5 ± 1.0	63.4 ± 6.6	11.4 ± 1.5	72.8 ± 3.8
0-120	12.1 ± 1.0	65.4 ± 6.4	11.8 ± 1.6	73.9 ± 3.8
0-144	12.5 ± 1.0	67.1 ± 6.3	12.1 ± 1.6	74.8 ± 3.6

0-168	12.8 ± 1.1	68.1 ± 6.3	12.3 ± 1.7	75.7 ± 3.3
	% Mean Cumulative Administered Dose ± SD		**% Mean Cumulative Administered Dose ± SD**	
Sample and Collection Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
Total cagewash 0-168	2.3 ± 1.5		1.6 ± 1.0	
Expired air 0-48	0.0 ± NA		0.0 ± NA	
Gastrointestinal tract	0.6 ± 0.2		0.4 ± 0.1	
Carcass	6.1 ± 2.1		5.0 ± 2.2	
Total Recovery	89.8 ± 4.9		94.9 ± 1.1	

Additional information:

F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; PO = oral; SD = standard deviation

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.14　　薬物動態試験：胆汁排泄

2.6.5.14.1　　胆管カニューレ処置ラット（非標識体、静脈内投与）

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BE001974-06

Species:	Rat (Han Wistar) – Bile duct cannulated	
Report:	BE001974-06	
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3	
Feeding condition:	Fasted	
Vehicle/Formulation:	5% (w/v) DMSO, 95% of 30% Captisol	
Method of administration:	IV	
Dose (mg/kg):	5	
Sample:	Bile	
Analyte:	Camizestrant	
Radionuclide:	NA	
Specific activity (MBq/mg):	NA	
Analytical method:	LC-MS/MS	
Time Point (h)	**Camizestrant Concentration (µM)**	**% of Dose**
0-1	23.2	2.01
	22.5	1.96
	18.7	1.01
1-4	5.62	0.61
	2.99	0.31
	4.75	0.38
4-24	0.321	0.17

	0.206	0.12
	0.291	0.08
Biliary CL (mL/min/kg)	1.63	
	1.82	
	1.43	
Mean ± SD	1.62 ± 0.19	
Additional information: CL = clearance; DMSO = dimethylsulfoxide; IV = intravenous; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M = male; SD = standard deviation		
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** NA **Study in compliance with GLP:** Not required		

2.6.5.14.2 胆管カニューレ処置ラット（^{14}C 標識体、経口投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186867

Species:	Rat (Han Wistar) – Bile duct cannulated			
Report:	186867 (5612KV)			
Gender (M/F)/Number of animals:	M/2			
Feeding condition:	Available ad libitum			
Vehicle/Formulation:	Dissolved in purified water with adjust pH of 5.0-5.2.			
Method of administration:	PO			
Dose (mg/kg):	20			
Sample:	Urine, Feces, Bile			
Analyte:	Camizestrant			
Radionuclide:	^{14}C			
Specific activity (MBq/mg):	10			
Analytical method:	Liquid scintillation counting			
Sample and Collection Time (h)	**% Mean Cumulative Recovery of Total Radioactivity**		**Sample and Collection Time (h)**	**% Mean Cumulative Recovery of Total Radioactivity**
	Urine	**Feces**		**Bile**
0-6	6.0	25.7	0-6	19.3
0-12	12.8		0-12	26.9
0-24			0-24	32.5
0-48	14.8	27.9	0-48	35.4
Total 0-72	**15.7**	**28.3**	**Total 0-72**	**36.9**
			Total Cagewash 0-72	2.1
Total Recovery	**83.1**			

Additional information: F = female; M = male; PO = oral; SD = standard deviation
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK **Study in compliance with GLP:** Not required

2.6.5.14.3 胆管カニューレ処置ラット（^{14}C 標識体、静脈内投与）

被験物質：^{14}C-カミゼストラント

試験番号：186867

Species:	Rat (Han Wistar) – Bile duct cannulated						
Report:	186867 (5612KV)						
Gender (M/F)/Number of animals:	M/2						
Feeding condition:	Available ad libitum						
Vehicle/Formulation:	Sterile saline pH adjusted to 4.8-5.5 using 1N HCl						
Method of administration:	IV						
Dose (mg/kg):	5						
Sample:	Urine, Feces, Bile						
Analyte:	Camizestrant						
Radionuclide:	^{14}C						
Specific activity (MBq/mg):	10						
Analytical method:	Liquid scintillation counting						
Sample and Collection Time (h)	**% Mean Cumulative Recovery of Total Radioactivity**				**Sample and Collection Time (h)**	**% Mean Cumulative Recovery of Total Radioactivity**	
	Urine		**Feces**			**Bile**	
Animal ID:	**27M**	**28M**	**27M**	**28M**	**Animal ID:**	**27M**	**28M**
0-6	5.6	7.7	17.7	13.4	0-6	21.4	16.8
0-12	10.1	22.4			0-12	28.6	17.5
0-24					0-24	36.7	17.5
0-48	12.8	29.7	20.4	19.3	0-48	42.9	18.8
Total 0-72	**14.0**	**31.8**	**20.5**	**20.2**	**Total 0-72**	**46.5**	**21.5**
					Total Cagewash 0-72	1.5	2.3
Total Recovery	**27M: 82.6%; 28M: 75.8%**						

Additional information: F = female; IV = Intravenous, M = male; PO = oral; SD = standard deviation.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK **Study in compliance with GLP:** Not required

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 トランスポーター阻害

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS001884-86、BS001884-87、BS001884-88、CYP0750 R71

Type of study: To investigate whether camizestrant is an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 and the human efflux transporters MATE1, MATE2K, P-gp and BCRP.

Method: Incubation of camizestrant in MDCKII cells (P-gp) or Caco-2 cells (BCRP) or HEK293 cells (OATP1B1) followed by analysis by LC-MS/MS or in HEK293 cells (OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K) followed by liquid scintillation counting.

Transporter	Test System	Substrate	IC_{50} ± SE (µM)	Inhibitor (Yes/No)	Study
P-gp	MDCKII-MDR1	5 µM Digoxin	35.7 ± 3.72	Yes	BS001884-88
BCRP	Caco-2 cells	1 µM Rosuvastatin	42.0 ± 3.73	Yes	BS001884-86
OATP1B1	HEK293 cells	5 µM Estradiol 17β glucuronide	2.87 ± 0.112	Yes	BS001884-87
OATP1B3	HEK293 cells	0.02 µM [^{3}H]-Estradiol 17β glucuronide	>100	Yes	CYP0750 R71
OAT1	HEK293 cells	20 µM [^{3}H]-Para-aminohippuric acid	NI	No	CYP0750 R71
OAT3	HEK293 cells	14.5 µM [^{3}H]-Estrone 3-sulfate	NI	No	CYP0750 R71
OCT2	HEK293 cells	100 µM [^{14}C]-Metformin	62.2	Yes	CYP0750 R71
MATE1	HEK293 cells	100 µM [^{14}C]-Metformin	2.52	Yes	CYP0750 R71
MATE2K	HEK293 cells	100 µM [^{14}C]-Metformin	3.22	Yes	CYP0750 R71

Additional Information:

BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 = immortalized cell line of human colorectal adenocarcinoma cells; HEK = human endocrine kidney; IC_{50} = concentration giving half maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; MATE = multidrug and toxin extrusion; MDCKII-MDR1 = Madin-Darby canine kidney cells stably expressing the human efflux transporter P-glycoprotein; NI = no inhibition; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptides; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; SE = standard error

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]., [redacted]., [redacted], China; [redacted]., [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15.2 トランスポーター基質

被験物質：カミゼストラント

試験番号：CYP0750 R99

Type of study: To investigate whether camizestrant is a substrate of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, P-gp and BCRP.

Method: Incubation of camizestrant in HEK293 cells (OATP1B1 and OATP1B3) or MDCKII-MDR1 cells (P-gp) or Caco-2 cells (BCRP) followed by analysis by LC-MS/MS.

Transporter	Test System	Efflux or Uptake Ratio at 1 µM		Substrate (Yes/No)	Report
		Without Inhibitor	With Inhibitor		
P-gp	MDCKII-MDR1 Cells	66	1.0	Yes	CYP0750 R99
BCRP	Caco-2 Cells	12	11	No	CYP0750 R99
OATP1B1	HEK293 Cells	1.0	1.5	No	CYP0750 R99
OAPT1B3	HEK293 Cells	0.5	1.2	No	CYP0750 R99

Additional Information:

BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 = immortalised cell line of human colorectal adenocarcinoma cells; HEK = human endocrine kidney; IC_{50} = concentration giving half maximal inhibition; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; MDCKII-MDR1 = Madin-Darby canine kidney cells stably expressing the human efflux transporter P-glycoprotein; OATP = organic anion transporting polypeptides; P-gp = P-glycoprotein

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]., [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15.3　肝細胞取込試験

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS002558-21

Type of study: To investigate the transport characteristics of camizestrant in human hepatocytes.

Method: Incubation of camizestrant in human hepatocytes with and without OATP, OCT and broad-range CYP enzyme inhibitors. Samples analyzed by LC-MS/MS

Parameter	**Camizestrant**	**Pitavastatin [a]**
F_{active} (%)	55	71
$K_{p,u,u}$	2.2	3.3
Significant Active Uptake (Yes/No)	Yes	Yes

Additional Information:

[a] Positive control.

CYP = cytochrome P450; F_{active} = fraction active; $K_{p,u,u}$ = unbound partition coefficient; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; OATP = organic anion transporting polypeptides; OCT = organic cation transporter

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 イヌにおけるアトロピン濃度

被験物質：カミゼストラント

試験番号：BS004178-04

Study Number: BS004178-04

Type of study: To investigate the effect of camizestrant on the plasma concentrations of atropine and 2 of its metabolites: N-demethylatropine, hydroxyatropine and atropine N-oxide in Beagle dogs

Method: On the first day of the study, atropine (100 µg/kg) was administered intravenously to 4 male Beagle dogs followed by collection of plasma and urine samples for 24 hours post-dose. Camizestrant (10 mg/kg/day) was administered orally for the next 5 days. On the 6th day, camizestrant was administered 4 hours before atropine and plasma/urine samples were collected for 24 hours post-atropine dose. The samples were analyzed by LC-MS/MS for camizestrant, atropine, atropine N-oxide and N-demethylatropine at [redacted]. Hydroxyatropine was determined by LC-MS/MS at AstraZeneca.

Subject	Treatment	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_t (h·nmol/L)
058M	Atropine	0.25	66.0	88.3
058M	Atropine + Camizestrant	0.25	72.2	133.6
059M	Atropine	0.25	45.3	70.8
059M	Atropine + Camizestrant	0.25	63.1	120.2
060M	Atropine	0.25	52.2	69.7
060M	Atropine + Camizestrant	0.25	71.4	145.2
061M	Atropine	0.25	46.0	73.8
061M	Atropine + Camizestrant	0.25	67.4	151.2

Additional Information: Camizestrant increased the exposure to atropine in Beagle dogs that was accompanied by a decrease in N-demethylatropine and hydroxyatropine. However, plasma levels of atropine N-oxide were increased.

AUC_t = area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max} = maximum plasma concentration; LC-MS/MS = tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; T_{max} = time to maximum concentration

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: Samples were analyzed for camizestrant, atropine, atropine N-oxide and N-demethylatropine at [redacted]. Hydroxyatropine was determined at AstraZeneca.

Study in compliance with GLP: Not required