第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
カルケンス®カプセル

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

目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
臨床試験のデータカットオフ日 7
2.7.1.1 背景及び概観 8
2.7.1.1.1 緒言 8
2.7.1.1.1.1 アカラブルチニブの生物薬剤学的特性 8
2.7.1.1.1.2 アカラブルチニブの製剤開発及び臨床試験用製剤 8
2.7.1.1.2 アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤の *in vitro* 試験 12
2.7.1.1.2.1 *In vitro* 溶出試験法の開発 12
2.7.1.1.2.2 臨床試験用製造施設及び市販用製造施設で製造されたカプセル剤の溶出特性の比較 13
2.7.1.1.2.3 主要な臨床試験に用いた市販用製剤と実際に市販する製剤の比較 13
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概要 13
2.7.1.1.3.1 臨床試験 14
2.7.1.1.4 分析法 15
2.7.1.1.4.1 生体試料分析法 15
2.7.1.1.4.1.1 ヒト生体試料中アカラブルチニブ及び代謝物 ACP-5862 の分析法 15
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.1.2.1 臨床試験の一覧 19
2.7.1.2.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.1.2.2.1 ACE-HV-001 試験 24
2.7.1.2.2.2 ACE-HV-004 試験 24
2.7.1.2.2.3 ACE-HV-005 試験 26
2.7.1.2.2.4 ACE-HV-007 試験 26
2.7.1.2.2.5 ACE-HV-008 試験 26
2.7.1.2.2.6 ACE-HV-009 試験 27
2.7.1.2.2.7 ACE-HV-111 試験 28
2.7.1.2.2.8 ACE-HV-112 試験 28
2.7.1.2.2.9 ACE-HV-113 試験 31
2.7.1.2.2.10 ACE-CL-001 試験 32
2.7.1.2.2.11 ACE-CL-007 試験 32
2.7.1.2.2.12 ACE-LY-004 試験 33
2.7.1.2.2.13 ACE-WM-001 試験 33
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.1.3.1 アカラブルチニブ製剤のバイオアベイラビリティ 34
2.7.1.3.1.1 アカラブルチニブの生物薬剤学的特性 34
2.7.1.3.1.1.1 アカラブルチニブの溶解度 34
2.7.1.3.1.1.2 アカラブルチニブの膜透過性 39
2.7.1.3.1.2 BCS クラス 39
2.7.1.3.1.3 アカラブルチニブの相対バイオアベイラビリティ 40

2.7.1.3.1.3.1 健康被験者及び患者を対象に 100 mg 初期製剤及び 100 mg 市販用製剤を経口投与後のアカラブルチニブの相対バイオアベイラビリティ 40
2.7.1.3.1.4 溶出特性、相対バイオアベイラビリティ及び溶出試験法の選択 43
2.7.1.3.1.5 初期製剤と市販用製剤のブリッジング 44
2.7.1.3.1.6 バイオアベイラビリティに及ぼすジュースの影響 46
2.7.1.3.1.7 アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤の適合性 47
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 47
2.7.1.3.3 バイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響 49
2.7.1.3.3.1 バイオアベイラビリティに及ぼす炭酸カルシウムの影響 49
2.7.1.3.3.2 バイオアベイラビリティに及ぼすオメプラゾールの影響 51
2.7.1.3.3.3 母集団薬物動態解析によるヒスタミン H_2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤の併用の影響 54
2.7.1.3.3.4 バイオアベイラビリティに及ぼすピロリ菌感染状況の影響 55
2.7.1.3.3.5 健康被験者における薬物動態のばらつき及び胃内 pH 55
2.7.1.3.3.6 要約：バイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響 57
2.7.1.4 付録 59
2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約表 59
2.7.1.4.2 分析法の要約 59

表目次

表 1 臨床概要及び臨床概括評価に用いた臨床試験のデータカットオフ日 7
表 2 臨床試験で使用したアカラブルチニブ製剤 9
表 3 ヒト生体試料中アカラブルチニブ、[^{14}C]-アカラブルチニブ及び ACP-5862 の分析法 16
表 4 ヒト血漿及び尿中アカラブルチニブ濃度測定法のバリデーションにおける真度、精度及び安定性 18
表 5 ヒト血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度測定法のバリデーションにおける真度、精度及び安定性 18
表 6 本概要で薬物動態データを引用した臨床試験の要約 20
表 7 アカラブルチニブ 100 mg を経口投与後のバイオアベイラビリティの計算値 vs 実測値（ACE-HV-009 試験） 34
表 8 種々の pH におけるアカラブルチニブの溶解度 35
表 9 アカラブルチニブ 75 mg の空腹時投与と食後投与との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-001 試験、パート 2） 49
表 10 アカラブルチニブ 100 mg 単独投与（投与 A）及び炭酸カルシウムとの併用投与（投与 B）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-004 試験） 50

表 11 アカラブルチニブ 100 mg 初期製剤を単独投与（投与 C）及びオメプラゾールと併用投与（投与 D）したときのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-004 試験） 53
表 12 投与 1C、2C、3C（アカラブルチニブ市販製剤+オメプラゾール）及び投与 1A、2A、3A（アカラブルチニブ市販製剤のみ）におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-112 試験） 54
表 13 第 1 期及び第 2 期のアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果 .. 56
表 14 健康被験者の胃内 pH 及び胃内滞留時間（[redacted] データ） 56
表 15 共分散の回帰推定値 57
表 16 臨床試験で用いたアカラブルチニブの分析法の一覧 59
表 17 臨床試験で用いたその他の薬剤の分析法の一覧 60
表 18 臨床試験における QC 試料の測定結果 61
表 19 臨床試験における Incurred Sample Reanalysis の結果 62

図目次

図 1 臨床試験用製造施設及び市販用製造施設から供給されたカプセル剤の 0.1 mol/L 塩酸溶液での溶出特性 13
図 2 アカラブルチニブの pH-溶解度プロファイル並びに FaSSIF v2 及び FeSSIF での溶解度 36
図 3 健康被験者におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$と用量の関係 37
図 4 健康被験者におけるアカラブルチニブの C_{max} と用量の関係 38
図 5 健康被験者 [a] 及び患者 [b,c] 対象試験における試験毎及び製剤毎の $AUC_{(0-t)}$（左パネル）及び C_{max}（右パネル）の比較 41
図 6 ヒトにアカラブルチニブ製剤を空腹時に投与したときの *in vivo* 吸収プロファイル 44
図 7 臨床試験で用いたアカラブルチニブ製剤ロットの 0.1 mol/L 塩酸溶液での溶出特性 45
図 8 人工胃液にジュース又は水を加えた試験液で溶出開始 30 分後に空腹時人工腸液を加えて pH シフトさせたときのアカラブルチニブの溶出プロファイル 47
図 9 アカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値 ± 標準偏差） 48
図 10 アカラブルチニブ 100 mg を単独投与（投与 A）及び炭酸カルシウムと併用投与（投与 B）したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移の比較（算術平均値+標準偏差） 51
図 11 アカラブルチニブを単独投与（投与 C）及びオメプラゾールと併用投与（投与 D）したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移の比較（算術平均値+標準偏差） 52

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	吸収、分布、代謝及び排泄
AMS	加速器質量分析
AUC	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
$AUC_{(0-6)}$	投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-12)}$	投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-168)}$	投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutical classification system
BID	1 日 2 回
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
CL/F	経口クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
FaSSIF	空腹時人工腸液
FDA	米国食品医薬品局
FeSSIF	摂食時人工腸液
GMR	幾何最小二乗平均比
H2RA	ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IET	胃に到達した初期時点
IS	内標準物質
ISR	Incurred sample reanalysis
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析
LSM	最小二乗平均
[redacted]	[redacted]
MCL	マントル細胞リンパ腫
MDCK	Madin-Darby canine kidney
MDR1	多剤耐性蛋白質 1（P-糖蛋白質）
PBMC	末梢血単核細胞
PK	薬物動態
PPI	プロトンポンプ阻害剤
QC	品質管理
QD	1 日 1 回

略語及び専門用語	用語の説明
QT	心電図における Q 波（Q 波がない場合は R 波）から T 波の終わりまでの間隔、心室の興奮開始から回復終了までの間隔
QTc	補正 QT
SGF	人工胃液
$t_{½}$	終末相の消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_z/F	みかけの分布容積

臨床試験のデータカットオフ日

臨床概要及び臨床概括評価に用いた臨床試験のデータカットオフ日を表 1 に示す。薬物動態試験のデータカットオフ日は、表 1 の臨床試験のデータカットオフ日と同じである。

表 1　　臨床概要及び臨床概括評価に用いた臨床試験のデータカットオフ日

Study	Cutoff Date
ACE-CL-007	08 February 2019
ACE-CL-309[a]	15 January 2019
ACE-CL-001	[redacted]20[redacted]
ACE-CL-003	[redacted]20[redacted]
15-H-0016[a]	[redacted]20[redacted]
ACE-LY-004	[redacted]20[redacted]
ACE-LY-002	30 October 2017
ACE-LY-003	[redacted]20[redacted]
ACE-MY-001	[redacted]20[redacted]
ACE-WM-001	[redacted]20[redacted]

[a] No samples collected for PK evaluation.

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

アカラブルチニブは経口投与可能であり、即放性カプセル剤として投与するのに適した物理的化学的特性、生物薬剤学的特性及び薬物動態学的特性を有する。アカラブルチニブの初期製剤（第 I 相及び第 II 相試験用）は、アカラブルチニブ及び[redacted]（[redacted]）の乾式混合物を充填したカプセル剤である。

アカラブルチニブの市販用カプセル剤（以下、市販用製剤）は現在実施中の第 III 相試験で使用されており、薬局方収載の添加剤を用いて[redacted]、[redacted]及びカプセル充填工程により製造される。[redacted]（[redacted]）により製剤の[redacted]を増大させることで[redacted]が改善された。臨床試験用製剤から市販用製剤の製造において処方及び製造工程の変更はなく、唯一の変更はカプセルに印字したのみである。市販用製剤の実生産スケールのロットサイズは、臨床試験用製剤の生産スケールの範囲内である。アカラブルチニブの臨床開発プログラムで使用したカプセル剤は、臨床試験用製造施設及び市販用製造施設で製造された。

アカラブルチニブの市販用製剤を開発するための目標製品品質プロファイルは、通常の即放性カプセル剤の品質特性と一致している。

2.7.1.1.1.1 アカラブルチニブの生物薬剤学的特性

生理学的 pH 範囲におけるアカラブルチニブの水溶解性及び膜透過性から、アカラブルチニブは Biopharmaceutics classification system（BCS）クラス 2（低溶解性及び高膜透過性）に分類される。しかし、pH 4 以下の酸性条件下（正常胃内 pH）ではアカラブルチニブの溶解度は高く、アカラブルチニブ 100 mg は一度溶解すると、*in vitro* 及び *in vivo* で pH が変化しても析出しないことが示唆されていることから、市販用製剤は BCS クラス 1 様の特性を有すると考えられた。したがって、アカラブルチニブは高溶解性かつ高膜透過性を示す BCS クラス 1 化合物と同様に、生物薬剤学的リスクを生じる可能性は低い化合物と考えられる。また、アカラブルチニブの吸収において、その溶解度や溶出速度が律速となる可能性は低いと考えられる。アカラブルチニブの生物薬剤学的特性の詳細については、2.7.1.3.1.1 項に記載する。

2.7.1.1.1.2 アカラブルチニブの製剤開発及び臨床試験用製剤

アカラブルチニブの製剤開発プログラムは、物理化学的特性、物理的機械的特性及び即放性カプセル剤の目標製品品質プロファイルに基づいて考案された。製剤開発の過程において、[redacted]種類の異なる即放性製剤が用いられた（表 2）。これらの製剤の処方等の詳細については、3.2.P.2.2 項 Pharmaceutical Development - Drug Product に記載する。

アカラブルチニブの含量を 2.5、15、25 及び 100 mg とした混合により製するカプセル剤（以下、初期製剤）を投与した第 I 相臨床試験において、アカラブルチニブの薬物動態特性、安全性及び有効性を評価するのに十分な血漿中アカラブルチニブ濃度が得られた。含量 100 mg の市販用製剤は、[redacted]、[redacted]及びカプセル充填工程により製造される。製剤の処方等の詳細については、3.2.P.2.2 項 Pharmaceutical Development - Drug Product に記載する。

アカラブルチニブの経口用溶液及び静注用溶液は[redacted]（[redacted]）にて用時調製し、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、排泄及び代謝を評価する試験（ACE-HV-009 試験）に用いた。

アカラブルチニブの初期製剤（第 I 相及び第 II 相試験用）は、アカラブルチニブと [redacted] を乾式混合した後、[redacted]カプセルに充填した製剤である。初期製剤におけるアカラブルチニブ含量は 2.5、15、25 及び 100 mg である。乾式混合におけるアカラブルチニブの含有率は [redacted]%（含量 2.5 mg）～[redacted]%（含量 100 mg）であり、アカラブルチニブの増量に従って [redacted] を減量した。初期製剤は臨床試験を早期に開始する目的で用いられ、各含量の初期製剤を投与した臨床試験成績から最適用量を選択した。いずれの含量のカプセル剤も良好な溶出特性を示し、0.1 mol/L 塩酸溶液（900 mL、パドル法、50 rpm）における 60 分後の溶出率は 75%を上回った。

アカラブルチニブの後期臨床開発を目的として市販用製剤の開発を行い、必要な製剤性能を有する処方を設定した。[redacted]により製剤の[redacted]を増大させることで[redacted]が改善された。市販用製剤は、[redacted]、[redacted]及びカプセル充填工程により製造される。

含量 100 mg の市販用製剤は *in vitro* で評価した後、第 II 相及び第 III 相試験で使用した。市販用製剤の溶出試験の結果から、0.1 mol/L 塩酸溶液（900 mL、パドル法、50 rpm）における 20 分後の溶出率は 80%を上回り、速やかな溶出特性を示した。含量 100 mg の初期製剤を投与した健康被験者と含量 100 mg の市販用製剤を投与した B 細胞性腫瘍患者から得られた薬物動態データを比較した結果、両製剤におけるアカラブルチニブの曝露量は同程度であった。

臨床試験で使用したアカラブルチニブ製剤の概要を表 2 に示す。

表 2　　臨床試験で使用したアカラブルチニブ製剤

Drug Product Bulk Lot	Study	Brief Description[a]	Strength (mg)	Manufacturing Facility
[redacted]	ACE-HV-001	blend in capsule	2.5	[redacted]
	ACE-HV-001	blend in capsule	25	
[redacted]	ACE-HV-004	blend in capsule	100	
[redacted]	ACE-HV-005	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-HV-007	blend in capsule	15	[redacted]
[redacted]	ACE-HV-008	blend in capsule	25	
[redacted]	ACE-HV-009	capsule	100	[redacted]
	ACE-HV-009	[^{14}C]acalabrutinib oral solution	1.0 mg/mL (~10 nCi/mL)	[redacted]
	ACE-HV-009	[^{14}C]acalabrutinib intravenous solution	1.64 µg/mL (~200 nCi/mL)	[redacted]
[redacted]	ACE-HV-111	blend in capsule	15	[redacted]
[redacted]	ACE-HV-112	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-HV-113	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-HI-001	blend in capsule	25	[redacted]
[redacted]	ACE-HI-102	capsule	50	[redacted]
[redacted]	ACE-CL-001	blend in capsule	25	[redacted]
	ACE-CL-001	blend in capsule	100	
	ACE-CL-001	blend in capsule	100	
	ACE-CL-001	blend in capsule	100	
	ACE-CL-001	blend in capsule	100	
[redacted]	ACE-CL-001	capsule	100	[redacted]
	ACE-CL-001	capsule	100	
	ACE-CL-001	capsule	100	
	ACE-CL-001	capsule	100	

Drug Product Bulk Lot	Study	Brief Description[a]	Strength (mg)	Manufacturing Facility
[redacted]	ACE-CL-001	capsule	100	[redacted]
	ACE-CL-001	capsule	100	
	ACE-CL-001	capsule	100	
	ACE-CL-001	capsule	100	
	ACE-CL-001	capsule	100	
[redacted]	ACE-CL-003	capsule	100	[redacted]
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	AstraZeneca Sweden
	ACE-CL-003	blend in capsule	100	[redacted]
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	AstraZeneca Sweden
	ACE-CL-003	capsule	100	
	ACE-CL-003	capsule	100	
[redacted]	ACE-CL-007	capsule	100	AstraZeneca Sweden
	ACE-CL-007	capsule	100	AstraZeneca Sweden
	ACE-CL-007	capsule	100	[redacted]
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
	ACE-CL-007	capsule	100	
[redacted]	ACE-CL-309	capsule	100	[redacted]
	ACE-CL-309	capsule	100	
	ACE-CL-309	capsule	100	
	ACE-CL-309	capsule	100	
	ACE-CL-309	capsule	100	AstraZeneca Sweden
	ACE-CL-309	capsule	100	
	ACE-CL-309	capsule	100	AstraZeneca Sweden
	ACE-CL-309	capsule	100	AstraZeneca Sweden
[redacted]	ACE-LY-002	blend in capsule	100	[redacted]
	ACE-LY-002	blend in capsule	100	

Drug Product Bulk Lot	Study	Brief Description[a]	Strength (mg)	Manufacturing Facility
[redacted]	ACE-LY-002	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-002	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-002	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-002	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-002	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-002	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-002	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-003	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-LY-004	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-WM-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-MY-001	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-MY-001	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-MY-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-MY-001	capsule	100	[redacted]

Drug Product Bulk Lot	Study	Brief Description[a]	Strength (mg)	Manufacturing Facility
[redacted]	ACE-MY-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-MY-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	ACE-MY-001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	blend in capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	15-H-0016	capsule	100	[redacted]
[redacted]	D8221C00001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	D8221C00001	capsule	100	[redacted]
[redacted]	D8221C00001	capsule	100	AstraZeneca Sweden

[redacted], UK; [redacted], USA; [redacted], Canada.

[a] Blend in capsule is the formulation used in early clinical studies. Capsule is the commercially representative formulation.

2.7.1.1.2 アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤の *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1 *In vitro* 溶出試験法の開発

アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤は、目標製品品質プロファイルに合致するように開発された（3.2.P.2.2 項 Pharmaceutical Development - Drug Product 参照）。

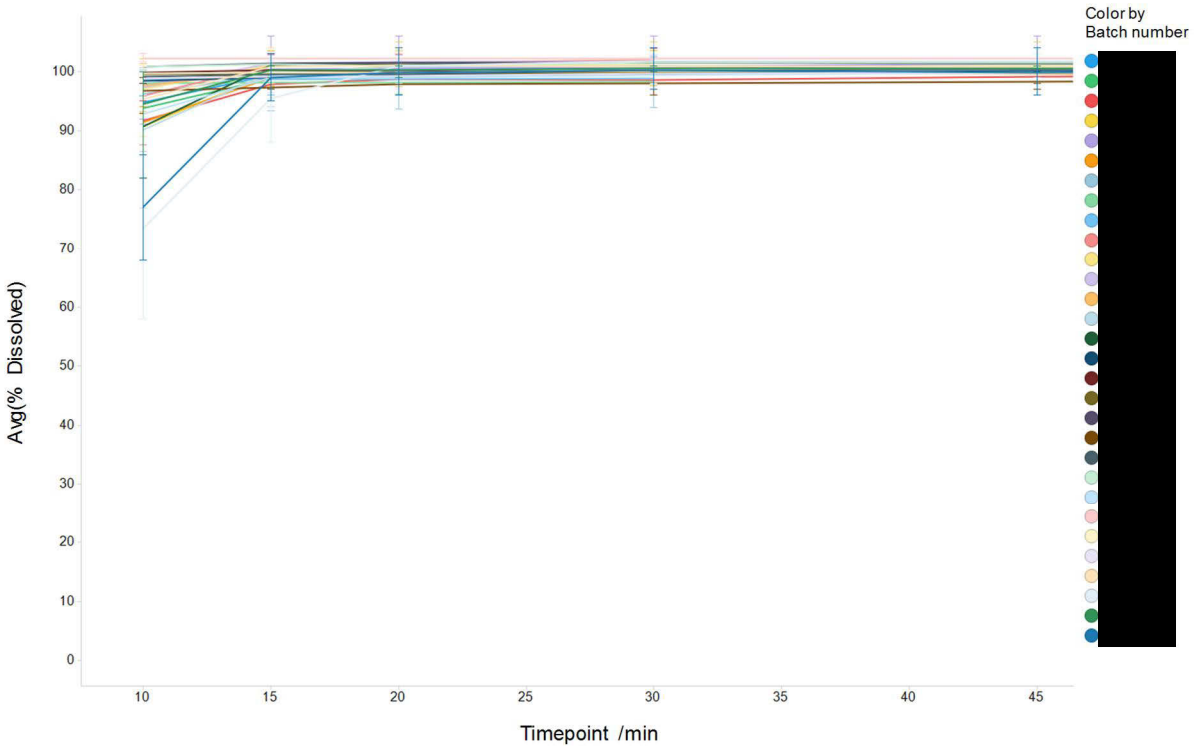
アカラブルチニブのカプセル剤の開発において、*in vitro* の製剤性能を保証するために溶出試験を実施した。アカラブルチニブは高溶解性かつ高膜透過性を示す BCS クラス 1 化合物と同様に、生物薬剤学的リスクを生じる可能性は低いと考えられる。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、アカラブルチニブ 100 mg は酸性 pH 条件下で速やかかつ完全に溶解し、*in vivo* で胃内容排出される際に析出しないことが示唆された。アカラブルチニブの市販用製剤は即放性カプセル剤であり、*in vivo* 吸収速度より早く胃内で崩壊かつ溶解するように設計されている。したがって、市販用製剤の溶出特性の評価には、低い pH の溶出試験液が最も生物学的に関連性があると考えられる。アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤は酸性の溶出試験液中で即放かつ完全な溶出特性を示し、処方や製造工程の変動による大きな影響を受けないと考えられた。

市販用製剤の溶出試験法の条件はパドル法、0.1 mol/L 塩酸溶液 900 mL、50 rpm であり、通常の薬局方で用いられている方法である。本試験法は、アカラブルチニブカプセル剤の出荷及び有効期間の品質保証のために開発され（3.2.P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1 参照）、臨床開発過程において使用された。

2.7.1.1.2.2　臨床試験用製造施設及び市販用製造施設で製造されたカプセル剤の溶出特性の比較

臨床試験に用いたアカラブルチニブ 100 mg カプセル剤は、臨床試験用製造施設（[redacted]）及び市販用製造施設（[redacted] 及び AstraZeneca Sweden）の両方から供給された。[redacted] 製造（[redacted] 開始のロット番号）、[redacted] 製造（[redacted] 開始のロット番号）及び AstraZeneca Sweden 製造（[redacted] 及び [redacted] 開始のロット番号）のカプセル剤の溶出試験（パドル法、0.1 mol/L 塩酸溶液 900 mL、50 rpm）の結果は、いずれも 20 分間で 85%を上回った（図 1）。

図 1　　臨床試験用製造施設及び市販用製造施設から供給されたカプセル剤の 0.1 mol/L 塩酸溶液での溶出特性



error bars=max/min.

2.7.1.1.2.3　主要な臨床試験に用いた市販用製剤と実際に市販する製剤の比較

臨床試験で用いた市販用製剤を実際に市販するに際し処方の変更は行っておらず、唯一の変更はカプセルへの印字のみである。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の概要

健康被験者を対象としたアカラブルチニブを 2.5～400 mg の用量で単回及び反復投与する合計 10 の第 I 相試験が実施された。アカラブルチニブの経口投与試験は、健康被験者を対象に 2.5～400 mg の用量及び B 細胞性腫瘍患者を対象に 100～400 mg の用量で実施された。薬物動態及び薬力学データは、300 例以上の B 細胞性腫瘍患者と 375 例の健康被験者で評価された。

ヒト血漿中の主活性代謝物である ACP-5862 は、シトクロム P450 3A（CYP3A）を介する酸化により生成する。[^{14}C]-アカラブルチニブを投与したとき、ACP-5862 はヒト血漿中放射能の 10%超を占める唯一の代謝物である（ACE-HV-009 試験）。ACP-5862 の $AUC_{(0\text{-}t)}$はアカラブルチニブの 2.7 倍であり（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項、表 18 参照）、その活性はアカラブルチニブの約半分である。本項では、アカラブルチニブが最も重要な構成成分であるため、アカラブルチニブの生物薬剤学的特性を考察する。ACP-5862 の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1.3 項及び 2.7.2.3.1.5.1 項を参照のこと。

2.7.1.1.3.1 臨床試験

アカラブルチニブの生物薬剤学試験プログラムは以下の試験で構成される（試験結果の要約は 2.7.1.2 項参照）。ACE-HV-001 試験（パート 2）において、アカラブルチニブ 75 mg（3 × 25 mg 初期製剤）経口投与後の曝露量に及ぼす食事の影響を検討した。ACE-HV-004 試験（100 mg 初期製剤）及び ACE-HV-112 試験（100 mg 市販用製剤）では、アカラブルチニブの曝露量に及ぼす胃内 pH 上昇の影響を検討した。ACE-HV-009 試験（100 mg 市販用製剤）では、アカラブルチニブ 100 mg の単回経口投与及び微量の[^{14}C]-アカラブルチニブの単回静脈内投与により、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティを検討した（コホート 1）。同試験のコホート 2 では、微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを含む経口用溶液（濃度 1 mg/mL）を 100 mg 経口投与後の薬物動態を検討した。ACE-HV-113 試験（100 mg 市販用製剤）では、健康被験者における薬物動態の変動及び薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響を検討した。

上記の生物薬剤学試験に加えて、臨床薬理試験（2.7.2 項参照）では、用量比例性、健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者における曝露量、薬物相互作用及びその他の外因性及び内因性要因が薬物動態に及ぼす影響を検討した。臨床薬理試験の一覧表は 2.7.2 項の表 2、臨床試験の一覧表は 5.2 項を参照のこと。

健康被験者を対象に 2.5、5、25、50、75 及び 100 mg（初期製剤）を空腹時に投与した用量漸増第 I 相試験（ACE-HV-001 試験）において、アカラブルチニブ単回及び反復投与後の薬物動態を検討した。本試験及び母集団薬物動態解析の結果から、アカラブルチニブ単回及び反復投与後の曝露量は、75～250 mg の用量で概ね用量に比例して増加すると考えられた。

健康被験者におけるアカラブルチニブの薬物動態は、2.5～100 mg（初期製剤）、100 mg 市販用製剤及び[^{14}C]-アカラブルチニブ経口用溶液（1 mg/mL）をそれぞれ空腹時に経口投与して評価した。B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブの薬物動態は、100 mg 初期製剤及び 100 mg 市販用製剤をそれぞれ経口投与して評価した。健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者を対象とした単回及び反復経口投与において、アカラブルチニブは用量に関わらず速やかかつほぼ完全に吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）は投与後 0.5～1.5 時間に認められた。C_{max} 及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は健康被験者と B 細胞性腫瘍患者で同程度であった。異なる製剤の薬物動態データから、胃内 pH が正常な被験者におけるアカラブルチニブの吸収は製剤の溶出速度により制限されないことが示唆された。

ヒトマスバランス試験の結果、アカラブルチニブの糞便中排泄率は 1.2%であり、アカラブルチニブの吸収は良好であることが示唆された（試験 8341070 及び ACE-HV-009）。放射能の尿及び糞便中排泄率の幾何平均値はそれぞれ投与放射能量の 12.0%及び 83.5%であり、総排泄率は 95.7%であった。微量の[^{14}C]-アカラブルチニブの静脈内投与に基づくアカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは 25.3%であった。

これらの試験の安全性に関する情報については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.1.1.4 分析法

製剤に関する分析法の詳細については、3.2.P.5.2 項 Analytical Procedures for Drug Product に記載する。

2.7.1.1.4.1 生体試料分析法

2.7.1.1.4.1.1 ヒト生体試料中アカラブルチニブ及び代謝物 ACP-5862 の分析法

アカラブルチニブ及びその代謝物 ACP-5862 のヒト血漿中濃度測定法は、Acerta Pharma 社から委託された [redacted] 社（[redacted]、USA）で開発しバリデーションを実施した。

ヒト生体試料中アカラブルチニブ、[^{14}C]-アカラブルチニブ及び ACP-5862 の分析法を表 3 に示す。

表 3　　ヒト生体試料中アカラブルチニブ、[^{14}C]-アカラブルチニブ及び ACP-5862 の分析法

Method	Analyte	Matrix	Report Number[a]	LLOQ ng/mL	Linear Range ng/mL[c]
SAP.1802	acalabrutinib	Lithium Heparin Plasma	1000-131802-1	1.00	1.00 to 1000
SAP.1826	acalabrutinib	Urine	1000-141826-1	50.0	50.0 to 5000
160.002.01	[^{14}C]acalabrutinib	Lithium Heparin Plasma	160/002V	0.0881 dpm/mL 0.314 pg/mL[b]	0.0881 to 10.1 dpm/mL 0.314 to 35.9 pg/mL[b]
160.002.02	[^{14}C]acalabrutinib	Urine	160/002V	0.0881 dpm/mL 0.314 pg/mL[b]	0.0881 to 10.1 dpm/mL 0.314 to 35.9 pg/mL[b]
SAP.1974	acalabrutinib	Lithium Heparin Plasma	1000-171974-1	1.00	1.00 to 1000
	ACP-5862	Lithium Heparin Plasma	1000-171974-1	5.00	5.00 to 5000

LLOQ=Lower limit of quantification.

[a] Refers to Method Validation Report.

[b] The mass concentrations quoted are based on the specific radioactivity of the [^{14}C]acalabrutinib in the certificate of analysis (0.280055896 dpm/pg).

[c] Units for methods SAP.1802, SAP.1826, and SAP.1974.

個々の生体試料分析法及びバリデーションの結果を以下に記載する。各臨床試験で用いた生体試料分析法を表 16 に、その他の薬剤の生体試料分析法の概要を表 17 に示す。臨床試験における生体試料分析の性能は、分析単位毎に試験試料測定時に品質管理（QC）試料を測定することで保証した。QC 試料の測定値は、各臨床試験の治験総括報告書の補遺に記載した。QC 試料の測定結果の概略を表 18 に示す。更に、Incurred sample reanalysis（ISR）を実施した場合、その測定結果を各治験総括報告書の補遺に記載した。ISR の測定結果の概略を表 19 に示す。

液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法では、検量線用標準試料、QC 試料及び実試料（50 μL）に同位体標識アカラブルチニブを内標準物質（IS）として添加し、混合及び遠心分離した後、得られた上清を蒸発乾固した。残渣を 50%アセトニトリルで再溶解した後、LC-MS/MS 法を用いてアカラブルチニブ及び IS を分離・検出した。検量線用標準試料のアカラブルチニブと IS のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み付けした最小二乗回帰法により検量線を作成した。各実試料のアカラブルチニブと IS のピーク面積比を検量線のピーク面積比と比較することでアカラブルチニブの定量を行った。

分析法バリデーションの結果、クロマトグラム上の各分析対象物質の保持時間において、内因性のマトリックス成分に由来する夾雑ピークは認められなかった。いずれの分析法も良好な選択性を示し、高濃度及び低濃度 QC 試料の標準化したマトリックスファクターの平均値はそれぞれ 0.997（CV: 1.0%）及び 1.01（CV: 3.2%）であった。

各マトリックス中の分析対象物質はいずれも、凍結解凍（-20°C 及び-80°C）を 4 回繰り返しても安定であった。分析バリデーションの真度、精度及び安定性の結果を表 4 及び表 5 に示す。

血漿、血液、末梢血単核細胞（PBMC）及び尿中の放射能濃度（^{14}C）は、加速器質量分析（AMS）法により測定した。また、糞便中の放射能（^{14}C）は、液体シンチレーションカウンター法により測定した。血漿及び尿中[^{14}C]-アカラブルチニブ未変化体濃度は、バリデートした高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分取及び AMS 法により測定した。

表 4 ヒト血漿及び尿中アカラブルチニブ濃度測定法のバリデーションにおける真度、精度及び安定性

	Plasma Method (SAP.1802)	Urine Method (SAP.1826)
Between-run accuracy (%)	-2.5 - 1.1	-0.8 - 3
Between-run precision (%)	1.3 - 3.5	1.1 - 3.2
Within-run accuracy (%)	1 - 3.7	-1 - 5.2
Within-run precision (%)	2.1 - 8.8	3.1 - 5.2
Stability in matrix, acceptable up to:	2 hours[a]	24 hours
Stability at room temperature acceptable up to:	24 hours	24 hours
Long term stability[b,c] acceptable up to:	6 days at -20°C and -80°C	18 days at -20°C and -80°C

[a] Stability in whole blood at room temperature.

[b] Plasma stability determination is ongoing as part of the validation report (1000-131802-1). Currently, acalabrutinib stability has been demonstrated for up to 785 days storage at ≤-80°C. Refer to stability Report 1000-131802-2.

[b] Long term stability in plasma at ≤15°C up to 367 days was demonstrated in Report 503604. This method was never applied to acalabrutinib clinical samples.

表 5 ヒト血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度測定法のバリデーションにおける真度、精度及び安定性

	Method SAP.1974 Acalabrutinib	Method SAP.1974 ACP- 5862
Between-run accuracy (%)	-14.5 - -2.3	-9.6 - 2.7
Between-run precision (%)	0.8 - 3.9	0.9 - 4.5
Within-run accuracy (%)	-12.8 - -2.9	-8.6 - -1.6
Within-run precision (%)	1.1 - 4.1	1.7 - 4.4
Stability in matrix, acceptable up to:	2 hours[a]	2 hours[a]
Stability at room temperature acceptable up to:	66 hours	66 hours
Long term stability[b] acceptable up to:	5 days at -20°C 350 days at -80°C	5[c] days at -20°C 350 days at -80°C

[a] Stability in whole blood at room temperature.

[b] Ongoing plasma stability data are being collected as part of the validation, last completed on [redacted] 20[redacted]. Results of long-term matrix stability of acalabrutinib and ACP-5862 is described in Reports 1000-171974-2 and 1000-171974-3. Method performance (Method: SAP.1974) during the extended validation exercises was consistent with method performance during the core validation as outlined in validation Report 1000-171974-1.

[c] Within-range long term matrix stability criteria were met; however, over-range long term stability quality control samples failed at these time points.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

試験デザインを含む臨床試験の一覧を 2.7.1.2.1 項に示す。個々の試験結果の要約を 2.7.1.2.2 項に示す。個々の試験に関する詳細については、第 4 部及び第 5 部の治験総括報告書、*in vitro* 試験報告書及び母集団薬物動態報告書（D8223C00002 解析）を参照のこと。

2.7.1.2.1 臨床試験の一覧

本概要で薬物動態データを引用した第 I 相及び第 II 相試験を表 6 に示す。これらの試験結果の要約を 2.7.1.2.2 項に示す。

表 6　　本概要で薬物動態データを引用した臨床試験の要約

Study CSR Location	Study Design	Treated Subjects Type, N	Treatments Dosage Form, Dose, Route, Duration
ACE-HV-001 A Phase 1, Single-Center, Open-label, Sequential Dose-escalation Study of ACP-196 in Healthy Subjects to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Food Effects, and Drug-Drug Interactions CSR Location: Module 5.3.3.1.1	Open-label, dose escalating	Healthy, N=59	Acalabrutinib capsules Ascending dose PK/PD cohorts: Acalabrutinib oral doses for 1 day of 2.5, 5, 25, or 50 mg BID or 100 mg QD Food effect cohort: 2 single, oral 75 mg doses of acalabrutinib with and without a high-fat meal (7-day washout between doses) DDI cohort: Single, oral 50-mg dose of acalabrutinib (Day 1); oral itraconazole 200 mg BID (Days 4 –9); single, oral 50-mg dose of acalabrutinib (Day 9)
ACE-HV-004 A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 2-Period, 3-Part Study to Evaluate the One-way Interaction of Calcium Carbonate, Omeprazole, or Rifampin on ACP-196 in Healthy Adult Subjects CSR Location: Module 5.3.3.4.1	Phase 1 open-label, fixed-sequence, 2-period	Healthy, N=72	Acalabrutinib capsules All study Parts, Period 1: Single, oral, 100-mg dose of acalabrutinib on Day 1 Part 1, Period 2: Single, oral 1-g dose of calcium carbonate + single, oral, 100-mg dose acalabrutinib on Day 1 Part 2, Period 2: Omeprazole 40 mg QD on Days 1–5 + single, oral, 100-mg dose acalabrutinib on Day 5 Part 3, Period 2: Rifampin 600 mg QD on Days 1–9 + 100-mg oral doses of acalabrutinib on Days 1 and 9
ACE-HV-005 Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo- and Positive Controlled, 4-Way Crossover Study to Assess the Effect of Single-Dose ACP-196 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects CSR Location: Module 5.3.4.1.1	Randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and positive-controlled, 4-way cross over	Healthy, N=48	Acalabrutinib capsule Each subject received all 4 treatments in an order assigned by randomization; acalabrutinib administered as a single, oral, therapeutic (100 mg) or supratherapeutic (400 mg) dose Treatment A: acalabrutinib (therapeutic) + placebo for moxifloxacin Treatment B: acalabrutinib (supratherapeutic) + placebo for moxifloxacin Treatment C: Placebo for acalabrutinib + moxifloxacin 400 mg Treatment D: Placebo for acalabrutinib + placebo for moxifloxacin

Study CSR Location	Study Design	Treated Subjects Type, N	Treatments Dosage Form, Dose, Route, Duration
ACE-HV-007 A Phase 1, Single-Center, Open-label, Single-treatment Study to Assess the Bruton Tyrosine Kinase Occupancy of ACP-196 After Multiple-Dose Administration in Healthy Adult Subjects Under Fasting Conditions CSR Location: Module 5.3.4.1.2	Phase 1, open-label	Healthy, N=40	Acalabrutinib capsule 15-mg oral dose administered QD for 7 consecutive days
ACE-HV-008 A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 2-Period Study to Evaluate the Intrasubject and Intersubject Variability of ACP-196 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adult Subjects CSR Location: Module 5.3.4.1.3	Phase 1, open-label, fixed-sequence, 2-period	Healthy, N=40	Acalabrutinib capsule Period 1: acalabrutinib 25 mg, single oral dose; washout of 7 days between periods. Period 2: acalabrutinib 25 mg, single oral dose
ACE-HV-009 Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of [^{14}C]ACP-196 (Acalabrutinib) in Healthy Subjects CSR Location: Module 5.3.1.1.1	Phase 1 open-label, nonrandomized	Healthy, N=14	Acalabrutinib capsule Cohort 1 (absolute bioavailability): Single, oral 100-mg dose of acalabrutinib, followed 1 hour later by an intravenous microtracer dose of [^{14}C]acalabrutinib (<10 µg; ≤1 µCi) Cohort 2 (ADME): Single, oral 100-mg dose of acalabrutinib containing a microtracer dose of [^{14}C] acalabrutinib (<10 µg; ≤1 µCi)
ACE-HV-111 A Phase 1, Single-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Pharmacodynamics of ACP-196 After Multiple-dose Administration in Healthy Adult Subjects Under Fasting Conditions CSR Location: Module 5.3.4.1.4	Phase 1 randomized, double-blind, placebo-controlled	Healthy, N=48	Acalabrutinib capsule Cohort 1: acalabrutinib 30 mg doses or placebo orally QD for 14 days Cohort 2: acalabrutinib 15 mg doses or placebo orally BID for 14 days

Study CSR Location	Study Design	Treated Subjects Type, N	Treatments Dosage Form, Dose, Route, Duration
ACE-HV-112 A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 4-Period, 3-Part Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of an Acidic Formulation of Acalabrutinib (ACP-196), Acidic Beverage, or Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib Alone and Coadministered with Omeprazole CSR Location: Module 5.3.3.4.2	Phase 1, open-label, fixed-sequence, 4-period, 3-part	Healthy, N=36	Acalabrutinib capsule All study Parts: acalabrutinib (reference or acidic formulation) administered as a single, oral 100-mg dose. Omeprazole 40 mg administered QD on Days 4–10. Part 1: Day 1: acalabrutinib (reference); Day 3: acalabrutinib (acidic); Days 4–10: Omeprazole, with acalabrutinib (reference) on Day 8 and acalabrutinib (acidic) on Day 10 Part 2: Day 1: acalabrutinib (reference); Day 3: acalabrutinib (reference) + orange drink; Days 4–10: Omeprazole, with acalabrutinib (reference) on Day 8 and acalabrutinib (reference) + orange drink on Day 10 Part 3: Day 1: acalabrutinib (reference); Day 2: Grapefruit juice; Day 3: acalabrutinib (reference) + grapefruit juice; Days 4–10: Omeprazole, with acalabrutinib (reference) on Day 8, grapefruit juice on Day 9, and acalabrutinib (reference) + grapefruit juice on Day 10
ACE-HV-113 A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 2-period Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Gastric pH on Acalabrutinib Pharmacokinetics CSR Location: Module 5.3.1.2.1	Phase 1, open-label, fixed-sequence, 2-period	Healthy, N=12	Acalabrutinib capsule Two single, oral, 100-mg doses of acalabrutinib, 3 days apart, each coadministered with an oral, wireless, motility/pH capsule
ACE-CL-001 A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, and Dose-Escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia Ongoing Subject Study CSR Location: Module 5.3.5.2.2	Phase 1 (escalation): open-label, sequential group, dose escalation Phase 2 (expansion): open-label	Subjects, N=306 enrolled Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia	Acalabrutinib capsule (100-mg blend in capsule or 100-mg capsule) Phase 1: Acalabrutinib 100–400 mg QD; 100 or 200 mg BID Phase 2: Acalabrutinib 200 mg QD or 100 mg BID Administered orally in 28-day cycles until disease progression or unacceptable drug-related toxicity

Study CSR Location	Study Design	Treated Subjects Type, N	Treatments Dosage Form, Dose, Route, Duration
ACE-CL-007 A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Ongoing Subject Study CSR Location: Module 5.3.5.1.2	Phase 3, randomized, multicenter, open-label, three-arm	Subjects, N=535 enrolled Chronic Lymphocytic Leukemia	Acalabrutinib capsule (100-mg capsule) Arm A: Obinutuzumab in combination with chlorambucil Arm B: Acalabrutinib 100 mg BID, in combination with obinutuzumab Arm C: Acalabrutinib 100 mg BID Administered orally in 28-day cycles until disease progression or unacceptable drug-related toxicity
ACE-LY-004 An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma Ongoing Subject Study (pivotal) CSR Location: Module 5.3.5.2.6	Phase 2, multicenter, open-label, single-arm	Subjects, N=124 enrolled Mantle Cell Lymphoma	Acalabrutinib capsule (100-mg blend in capsule or 100-mg capsule) Cohort 1: Acalabrutinib 100 mg BID, Bortezomib-naive subjects Cohort 2: Acalabrutinib 100 mg BID, Bortezomib-exposed subjects Administered orally in 28-day cycles until disease progression or unacceptable drug-related toxicity
ACE-WM-001 An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Waldenström Macroglobulinemia Ongoing Subject Study CSR Location: Module 5.3.5.2.8	Phase 1b/2, Open-label	Subjects, N=106 enrolled Waldenström Macroglobulinemia	Acalabrutinib capsule (100-mg blend in capsule or 100-mg capsule) Cohort 1: Acalabrutinib 100 mg BID previously untreated subjects with Waldenström Macroglobulinemia Cohort 2: Acalabrutinib 100 mg BID previously treated subjects with Waldenström Macroglobulinemia Administered orally in 28-day cycles until disease progression or unacceptable drug-related toxicity

ACP-196=acalabrutinib; BID=twice daily; CSR=Clinical Study Report; QD=once daily; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

2.7.1.2.2 個々の試験結果の要約

治験総括報告書の概要を 2.7.6 項に記載し、個々の治験総括報告書を第 5 部に添付する。本項では、生物薬剤学に関連する健康被験者を対象とした薬物動態試験の成績を中心に記載する（ACE-HV-001、ACE-HV-004、ACE-HV-009、ACE-HV-112 及び ACE-HV-113 試験）。生物薬剤学以外の目的で薬物動態（ADME 関連分子遺伝子型やピロリ菌感染等の内因性要因の影響）及び薬力学を検討した他の試験については、臨床薬理試験 2.7.2 項に記載する。B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験の有効性及び安全性については、臨床的有効性 2.7.3 項及び臨床的安全性 2.7.4 項に記載する。生物薬剤学試験に関連した試験間の比較については、2.7.1.3 項に記載する。

2.7.1.2.2.1 ACE-HV-001 試験

健康被験者を対象にアカラブルチニブの安全性、薬物動態、薬力学、食事の影響及び薬物相互作用を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、逐次用量漸増試験

治験総括報告書は 5.3.3.1.1 項を参照のこと。

本試験のパート 2 において、アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪高カロリー食）の影響を検討した。用量漸増（パート 1）及びアカラブルチニブとイトラコナゾールの薬物相互作用（パート 3）については、臨床薬理試験（2.7.2.2.1.1.1 項及び 2.7.2.2.1.4.1 項参照）に記載する。

目的：

パート 2 の薬物動態の主要目的は、アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪高カロリー食）の影響を検討することであった。

試験デザイン：

パート 2（コホート 6）の健康被験者を 1:1 の割合で 2 群に無作為割付けした（空腹時投与／食後投与の順序に割付けした 6 例［男女各 3 例］及び食後投与／空腹時投与の順序で割付けした 6 例［男女各 3 例］）。健康被験者にアカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した。投与 1 回目と 2 回目の間に 7 日間の休薬期間、最終投与後に 2 日間の入院観察期間を設けた。総投与期間は 2 日であった。

結果：

食後投与のアカラブルチニブの C_{max} の算術平均値は空腹時投与の 0.27 倍（すなわち、空腹時の C_{max} の 27.3%）に低下したが、$AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び AUC には両投与でほとんど違いが認められなかった。また、統計解析結果から、空腹時投与の C_{max} の幾何最小二乗平均（幾何 LSM）は食後投与より約 3.2 倍高かった。アカラブルチニブの経口クリアランス（CL/F）の算術平均値は 158～204 L/hr であり、みかけの分布容積（V_z/F）の算術平均値は 234～498 L であった。t_{max} の中央値は空腹時投与（0.5 時間）と比べて食後投与（2.5 時間）では遅延した。

結論：

アカラブルチニブは食事に関係なく投与可能であった。

2.7.1.2.2.2 ACE-HV-004 試験

健康成人被験者を対象にアカラブルチニブに対する炭酸カルシウム、オメプラゾール及びリファンピシン併用の影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期、3 パート試験

治験総括報告書は 5.3.3.4.1 項を参照のこと。

本試験のパート 1 及び 2 では、アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす炭酸カルシウム単回併用投与及びオメプラゾール反復併用投与の影響を検討した。アカラブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用（パート 3）については、臨床薬理試験（2.7.2.2.1.4.2 項参照）に記載する。

薬物動態の目的：

パート 1（炭酸カルシウム）：炭酸カルシウム単回投与の有無の条件下で、アカラブルチニブ単回投与後のアカラブルチニブの薬物動態を比較検討すること。

パート 2（オメプラゾール）：オメプラゾール反復投与の有無の条件下で、アカラブルチニブ単回投与後のアカラブルチニブの薬物動態を比較検討すること。

試験デザイン：

本試験は 3 パートで構成され、非喫煙の健康成人被験者を対象にアカラブルチニブと炭酸カルシウム、オメプラゾール及びリファンピシンの薬物相互作用を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、2 期、固定順序試験である。被験者は 1 つのパートのみに参加した。

本試験には合計 72 例の被験者が組み入れられ、1 つのパートで 24 例が投与された。このうち合計 70 例が試験を完了した（パート 1 及び 2 は各 23 例、パート 3 は 24 例）。72 例から得られた全データを薬物動態パラメータの記述統計量算出及び統計解析に含めた。

パート 1（炭酸カルシウム）：第 1 期では、投与 1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1 × 100 mg 市販用製剤）を単回経口投与後（投与 A）、アカラブルチニブの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血した。第 2 期では、投与 1 日目に炭酸カルシウム 1 g（2 × 500 mg チュアブル錠）とアカラブルチニブ 100 mg（1 × 100 mg 市販用製剤）を併用で単回経口投与後（投与 B）、アカラブルチニブの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血した。第 1 期の投与と第 2 期の投与の間に休薬期間は設けなかった。

パート 2（オメプラゾール）：第 1 期では、投与 1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1 × 100 mg 市販用製剤）を単回経口投与後（投与 C）、アカラブルチニブの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血した。第 2 期では、オメプラゾール 40 mg（1 × 40 mg 市販用製剤）を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、投与 5 日目に併用でアカラブルチニブ 100 mg（1 × 100 mg 市販用製剤）を単回経口投与した（投与 D）。投与 5 日目にアカラブルチニブ及びオメプラゾールの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血した。第 1 期の投与と第 2 期の初回投与の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

パート 1（炭酸カルシウム併用）：アカラブルチニブと炭酸カルシウムの併用投与後のアカラブルチニブの C_{max} の幾何 LSM はアカラブルチニブ単独投与と比較して約 0.25 倍（すなわち、アカラブルチニブ単独投与後の C_{max} の約 25%）、$AUC_{(0-t)}$ の幾何 LSM は約 0.47 倍に低下した。

パート 2（オメプラゾール併用）：アカラブルチニブとオメプラゾールの併用投与後のアカラブルチニブの C_{max} の幾何 LSM はアカラブルチニブ単独投与と比較して約 0.21 倍、$AUC_{(0-t)}$ の幾何 LSM は約 0.43 倍に低下した。

結論：

アカラブルチニブの曝露量は、胃内 pH を上昇させる薬剤により低下した。

2.7.1.2.2.3 ACE-HV-005 試験

健康成人被験者を対象にアカラブルチニブ単回経口投与後の QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験

治験総括報告書は 5.3.4.1.1 項を参照のこと。

本試験は、健康成人被験者を対象に臨床用量及び臨床用量を超える高用量のアカラブルチニブ単回経口投与が Fridericia 補正法で補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であった。

本試験の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.4 項に記載する。

結論：

心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QT、QTcF 及び RR）の平均値及び LSM は、アカラブルチニブとプラセボで同程度であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシンでは予想通りの QT 延長が認められ、本試験法は適切な感度を有することが示された。

2.7.1.2.2.4 ACE-HV-007 試験

健康成人被験者を対象に空腹条件下で反復投与したときのアカラブルチニブのブルトン型チロシンキナーゼ占有率を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、単独投与試験

治験総括報告書は 5.3.4.1.2 項を参照のこと。

本試験は、健康成人被験者（40 例）を対象としたアカラブルチニブ反復投与時の薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検、単独投与試験であった。

本試験の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.1 項に記載する。

結論：

アカラブルチニブ 15 mg 反復投与後のアカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）は、15 mg 単回投与後と同程度であった。反復投与による血漿中アカラブルチニブの累積は認められなかった。また、 ピロリ菌感染陽性被験者ではアカラブルチニブの曝露量のわずかな低下（約 3.5%～6%）が認められたが、臨床的意義はほとんどないと考えられた。

2.7.1.2.2.5 ACE-HV-008 試験

健康成人被験者を対象にアカラブルチニブの薬物動態及び薬力学における個体内変動及び個体間変動を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験

治験総括報告書は 5.3.4.1.3 項を参照のこと。

本試験は、2 投与期にアカラブルチニブ 25 mg を単回投与後のアカラブルチニブの薬物動態及び薬力学、安全性及び忍容性を比較する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験であった。第 1 期及び第 2 期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。

本試験の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.2 項に記載する。

結論：

アカラブルチニブの薬物動態は第 1 期と第 2 期で同様であった。全被験者を比較した結果、第 1 期と第 2 期の間で薬物動態の主要評価項目である $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} に有意差は認められなかっ

た（p>0.05）。ピロリ菌感染状況で $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を比較した場合、ピロリ菌感染陽性被験者では $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は概ね低かったが、有意差は認められなかった（p>0.05）。

2.7.1.2.2.6　ACE-HV-009 試験

健康被験者を対象に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内及び経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、代謝及び排泄を検討する試験

治験総括報告書は 5.3.1.1.1 項を参照のこと。

本試験のコホート 1 では、健康被験者におけるアカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティを検討した（以下に結果を記載）。また、コホート 2 では、微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ溶液を用いて 100 mg を単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄を検討した（これらの結果については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.1.2 項参照）。

目的：

本試験の主要目的は、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティ、[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後の薬物動態、並びに[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後の排泄を検討することであった。また、探索的目的は、[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後の代謝物特定、代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型（CYP3A5、グルタチオン転移酵素 M1 [GSTM1]、Breast Cancer Resistance Protein [BCRP]）がアカラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響及び[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後の放射能の血液、血漿及び血球画分への分布を検討することであった。

試験デザイン：

本試験は、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、排泄及び代謝を検討する、単一施設、非盲検、非無作為化、単回経口投与試験であった。コホート 1 では、アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与し、その 58 分後に微量（<10 µg; ≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを 2 分間で静脈内投与した（すなわち、アカラブルチニブを経口投与した 1 時間後に[^{14}C]-アカラブルチニブの静脈内投与を完了）。コホート 2 では、微量（<10 µg; ≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与した。

結果：

アカラブルチニブ 100 mg を経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 25.3%（範囲 20.7%～31.3%）であった。コホート 1 における経口及び静脈内投与後のアカラブルチニブの $t_{½}$の算術平均値はそれぞれ 1.57 及び 1.78 時間であり、同程度であった。経口投与後のアカラブルチニブの CL/F 及び V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 163 L/hr 及び 344 L であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後のアカラブルチニブのクリアランス、分布容積及び定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値はそれぞれ 39.4 L/hr、98.0 L 及び 34.2 L であった。V_{ss} の幾何平均値 ± CV（34.2 L ± 40.2%）は、70 kg のヒトの体内水分量の約 40 L よりわずかに小さかった。

コホート 2 において、[^{14}C]-アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、放射能の主消失経路は糞便中排泄であった。放射能は投与後 168 時間（最終採取時間）まで尿及び糞便中に排泄され、投与後 96 時間までに投与放射能の 80%超が排泄された。放射能の尿及び糞便中排泄率の幾何平均値はそれぞれ投与放射能量の 12.0%及び 83.5%であり、総排泄率は 95.7%であった。経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても、未変化体の尿中排泄率は 2%未満であった。未変化体の糞便中排泄率は 1.2%であった（試験 8341070）。

血漿中放射能に対する全血中放射放の曝露量比は、$AUC_{(0-12)}$では約 0.86、$AUC_{(0-168)}$では約 1.84 であった。投与後の吸収相及び消失相初期では全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度は同程度

であったが、終末相では放射能濃度比（全血／血漿）は経時的に増加した。その原因の 1 つとして、全血の構成成分である B 細胞に主に発現するブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対するアカラブルチニブの共有結合が考えられる。

コホート 2 で[^{14}C]-アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、投与後初期における全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度は血漿中アカラブルチニブ濃度（$t_{½}$ = 1.47 時間）と同様に速やかに低下した。血漿中放射能濃度は後半の時点でも測定可能であり、$t_{½}$は 46.5 時間であった。血漿中アカラブルチニブ／放射能の AUC 比は 0.0635 であったことから、放射能に占めるアカラブルチニブの割合はわずかであり、大部分はアカラブルチニブの代謝物によるものと考えられた。

結論：

アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは 25.3%であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、放射能の主消失経路は糞便中排泄であった。放射能は投与後 168 時間（最終採取時間）まで尿及び糞便中に排泄され、投与後 96 時間までに投与放射能の 80%超が排泄された。放射能の尿及び糞便中排泄率はそれぞれ投与放射能量の 12.0%及び 83.5%であり、総排泄率は 95.7%であった。未変化体の糞便中排泄率は 1.2%であり、吸収は概ね完全であることが示唆された。血漿中アカラブルチニブの曝露量は放射能より低かったことから、放射能に占めるアカラブルチニブの割合はわずかであり、大部分はアカラブルチニブの代謝物によるものと考えられた。

2.7.1.2.2.7 ACE-HV-111 試験

健康成人被験者を対象にアカラブルチニブを空腹時に反復投与したときの薬力学を評価する、第 I 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

治験総括報告書は 5.3.4.1.4 項を参照のこと。

本試験は、健康成人被験者（48 例）を対象にアカラブルチニブを 30 mg 1 日 1 回 又は 15 mg 1 日 2 回反復経口投与後の PBMC 中アカラブルチニブの BTK 占有率、B リンパ球活性化マーカーの発現（CD69、CD86）、総 BTK 及びリン酸化 BTK（pBTK）の測定によりアカラブルチニブの薬力学を評価する、第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

本試験の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.3 項に記載する。

結論：

アカラブルチニブ 30 mg を 1 日 1 回又は 15 mg を 1 日 2 回経口投与することにより、BTK 標的部位占有の蓄積が認められた。

2.7.1.2.2.8 ACE-HV-112 試験

健康成人被験者を対象にアカラブルチニブを単独投与又はオメプラゾールと併用投与したときの薬物動態に及ぼすアカラブルチニブの製剤、酸性飲料又はグレープフルーツジュースの影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、4 期、3 パート試験

治験総括報告書は 5.3.3.4.2 項を参照のこと。

アカラブルチニブの薬物動態に及ぼすアカラブルチニブの製剤、酸性飲料及びグレープフルーツジュースの影響を検討した。参照製剤としてアカラブルチニブの 100 mg 市販製剤、酸性製剤として酸性添加剤を含む 100 mg カプセル剤を用いた。また、酸性飲料として Capri Sun オレンジジュースを用いた。

一般に、キナーゼ阻害剤の pH 依存的な溶解性及び溶出特性が薬物動態及ぼす影響は開発上の課題であり、この影響を軽減するための方法が報告されている（Barf and Kaptein 2012、Mitra and Kesisoglou 2013、Zhang et al 2014）。アカラブルチニブの物理化学的プロファイルから、アカラブルチニブは胃内 pH が高いほど吸収が低下する可能性が考えられ、実際に ACE-HV-004 試験において、アカラブルチニブとオメプラゾール又は炭酸カルシウム（胃内 pH を変化させる薬剤）の併用投与により、アカラブルチニブの曝露量の低下が認められている。現在までに、薬剤の薬物動態に及ぼすフルーツジュースの影響を検討した多くの報告がある（Bressler 2006、Farkas and Greenblatt 2008）。また、イトラコナゾールの pH 依存性のバイオアベイラビリティに及ぼすラニチジンの影響を軽減するために、酸性飲料であるコカコーラ（pH 2.27）の使用が報告されている（Lange et al 1997）。本試験では、酸性飲料のオレンジジュース（pH 3.0）及び CYP3A 阻害作用を有するグレープフルーツジュース（pH 3.2）を用いて、オメプラゾールを併用投与した健康被験者にアカラブルチニブ 100 mg をオレンジジュース又はグレープフルーツジュースで投与したとき、アカラブルチニブの曝露量が増加するかどうかを検討した。

目的：

パート 1（製剤）

主要目的：アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後のアカラブルチニブの薬物動態に及ぼすアカラブルチニブの製剤の影響を比較検討すること。

副次的目的：アカラブルチニブ酸性製剤を単独投与及びオメプラゾールと併用投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

パート 2（酸性飲料：オレンジジュース）

主要目的：アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後のアカラブルチニブの薬物動態に及ぼす酸性飲料（オレンジジュース）の影響を比較検討すること。

副次的目的：酸性飲料又は水でアカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

パート 3（グレープフルーツジュース）

主要目的：アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後のアカラブルチニブの薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響を比較検討すること。

副次的目的：グレープフルーツジュース又は水でアカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：

本試験は 3 パートの第 I 相試験であり、アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後のアカラブルチニブの薬物動態に及ぼす酸性製剤、酸性飲料及びグレープフルーツジュースの影響を比較する、非盲検、単一施設、4 期、固定順序試験であった。初めに被験者をパート 1 に組み入れ、その後パート 2 及び 3 のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けた。

本試験には合計 36 例（各群 12 例）を組み入れ、そのうち 35 例が試験を完了した。36 例全例のデータを用いて薬物動態解析を実施した。

パート 1、2 及び 3 において、アカラブルチニブ及びオメプラゾールの血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出するために、投与 1、3 、8 及び 10 日目に投与前から投与 24 時間後まで採血した。バリデートした LC-MS/MS 法を用いて、アカラブルチニブ及びオメプラゾールの

血漿中濃度を測定した。血漿中アカラブルチニブ及びオメプラゾールの定量範囲はそれぞれ 1.00～1000 及び 10～1000 ng/mL であった。

結果：

パート 1（製剤）

アカラブルチニブ酸性製剤を投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、アカラブルチニブ参照製剤と比較して若干低かった（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM はそれぞれ 0.79 倍、0.79 倍及び 0.87 倍）。アカラブルチニブ酸性製剤を投与したときのアカラブルチニブの曝露量はオメプラゾール併用下及び非併用下で同程度であった。

パート 2（酸性飲料：オレンジジュース）

健康被験者（12 例）にアカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して低下した（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM はそれぞれ 0.60 倍、0.62 倍及び 0.44 倍）。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをオレンジジュースで投与後のアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して増加しなかった。

パート 3（グレープフルーツジュース）

健康被験者（12 例）にアカラブルチニブをグレープフルーツジュース（240 mL × 2、アカラブルチニブ投与 12 時間前及び投与時の合計 2 回）で投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、アカラブルチニブを水で投与したときと比較してわずかに低下した（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM はそれぞれ 0.83 倍、0.84 倍及び 0.65 倍）。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して増加した（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 1.34 倍、1.26 倍及び 1.64 倍）。オメプラゾール併用下及び非併用下でアカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は同程度であった。

併合した健康被験者集団（36 例）において、アカラブルチニブとオメプラゾールの併用投与後のアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、アカラブルチニブ単独投与と比較してそれぞれ 0.57 倍、0.64 倍及び 0.28 倍に低下した（すなわち、オメプラゾール非存在下の $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} のそれぞれ 57%、64%及び 28%）。

結論：

アカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときの曝露量は、水で投与したときと比較して低下した。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときの曝露量は、水で投与したときと比較して増加しなかった。

アカラブルチニブの曝露量に及ぼすグレープフルーツジュースの影響（曝露量がわずかに低下）は、CYP3A の弱い阻害作用（曝露量の増加）と溶出率の低下（曝露量の低下、2.7.1.3.1.6 項参照）のバランスを反映していると考えられる。直接的な検討は行われていないが、アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときとオレンジジュースで投与したときの曝露量の差に基づき、アカラブルチニブ投与とグレープフルーツジュース摂取に間隔を置いても、曝露量はわずかに増加（約 1.4 倍）する可能性が考えられる。この推定は、グレープフルーツジュース及びオレンジジュースで投与したときのアカラブルチニブ $AUC_{(0-t)}$の幾何 LSM 比（GMR；それぞれ 0.83 倍及び 0.60 倍）（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.4 項及び 2.7.2.3.3.7.3 項参照）及び生理学的薬物速度論解析（Pepin et al 2019）に基づいている。

以上より、アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与してもアカラブルチニブの曝露量が大幅に増加するリスクはないことが示された。

アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与後のアカラブルチニブの曝露量の併合解析において、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の GMR の 90%信頼区間はいずれも 100%を含まなかったことから、アカラブルチニブとオメプラゾールの併用投与により、薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性が示唆された。実際に、アカラブルチニブとオメプラゾールの併用投与により、アカラブルチニブの曝露量が低下した。

2.7.1.2.2.9　ACE-HV-113 試験

健康成人被験者を対象にアカラブルチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験

治験総括報告書は 5.3.1.2.1 項を参照のこと。

目的：

本試験の主要目的は、アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 及び胃内容排出速度の影響を評価することであった。副次的目的は、異なる投与期（第 1 期及び第 2 期）にそれぞれアカラブルチニブ 100 mg を単回投与し、AUC 及び C_{max} の個体内及び個体間変動を評価することであった。探索的目的として、ピロリ菌感染状況がアカラブルチニブの曝露量に及ぼす影響を評価した。

試験デザイン：

本試験は、空腹条件下の非盲検、固定順序、2 期試験であった。合計 12 例の被験者を組み入れ、被験者は試験の両投与期に参加した。各投与期の投与 1 日目に消化管の運動及び pH をモニタリングする経口投与可能なカプセル（[redacted]）を 120 mL の蒸留水で投与し、直ちにアカラブルチニブ 100 mg を 120 mL の蒸留水で単回経口投与した。アカラブルチニブの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血した。

結果：

アカラブルチニブの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は第 1 期より第 2 期の方が若干低かったが、これらのパラメータの個体間変動は比較的大きかった（CV：49%～64%）。第 1 期及び第 2 期の $AUC_{(0-t)}$の CV はそれぞれ 50%及び 54%であり、C_{max} の CV はそれぞれ 52%及び 64%であった。

第 1 期と第 2 期の胃内 pH の比較：ピロリ菌感染状況で層別化しない被験者を対象とした第 1 期と第 2 期の胃内 pH は同程度であり、全被験者の pH の平均値は約 2.0（[redacted] が胃に到達した初期時点［Ingestion Event Time (IET)］、IET の 3 分後及び 8 分後）及び約 1.6（IET の 17 分後）であった。

ピロリ菌陽性被験者における胃内 pH はピロリ菌陰性被験者と比較して若干高い傾向を示し、第 1 期と第 2 期のピロリ菌陽性被験者における初期時点の胃内 pH はそれぞれ 2.5 及び 2.3 であり、ピロリ菌陰性被験者ではそれぞれ 1.5 及び 1.7 であった。両投与期のピロリ菌陰性被験者における胃内 pH は同程度であり、第 1 期の初期時点、IET の 3、8 及び 17 分後で 1.4～1.7（最大値 1.8～2.6）であり、第 2 期では 1.5～1.8（最大値 1.8～2.5）であった。両投与期のピロリ菌陽性被験者における胃内 pH は同程度であり、第 1 期の初期時点、IET の 3、8 及び 17 分後で 1.7～2.5（最大値 2.6～4.1）であり、第 2 期では 1.6～2.9（最大値 2.0～6.1）であった。

[redacted] 胃内滞留時間：[redacted] 胃内滞留時間の平均値は、ピロリ菌陽性被験者（第 1 期と第 2 期でそれぞれ 1.18 時間及び 0.981 時間）と比較してピロリ菌陰性被験者（第 1 期と第 2 期でそ

れぞれ 1.52 時間及び 1.94 時間）の方が若干延長した。[redacted] 胃内滞留時間は第 1 期と第 2 期で同程度であり、平均値はいずれも約 1.5 時間であった。

AUC 及び C_{max} の個体内及び個体間変動：全被験者における第 1 期と第 2 期のアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} の個体間変動（CV）はそれぞれ約 44%及び 32%であり、AUC 及び C_{max} の個体内変動（CV）はそれぞれ約 22%～30%及び 46%であった。一方、代謝物 ACP-5862 の $AUC_{(0-t)}$ 及び C_{max} の個体間変動（CV）はそれぞれ 31%及び 25%であり、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の個体内変動（CV）はそれぞれ 22%及び 45%であった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.3.3 項参照）。以上より、ACP-5862 の曝露量の変動はアカラブルチニブと同程度であった。

結論：

本試験において、胃内 pH は一貫して低かった（約 2.0）。アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、AUC、C_{max} 及び t_{max}）と胃内 pH の間に明らかな相関性は認められず、低胃内 pH においても、アカラブルチニブの曝露量は顕著な影響を受けないことが示唆された。

本試験の全被験者におけるアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} の個体間変動（CV）はそれぞれ約 44%及び 32%であり、個体内変動（CV）はそれぞれ約 22%～30%及び 46%であった。

2.7.1.2.2.10 ACE-CL-001 試験

慢性リンパ性白血病（CLL）、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者を対象としたアカラブルチニブの第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

治験総括報告書は 5.3.5.2.2 項を参照のこと。

本試験は、CLL／小リンパ球性リンパ腫（SLL）の患者を対象にアカラブルチニブの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する、第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験であった。

本試験の詳細な概要については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.2 項及び個々の試験のまとめ 2.7.6.2.15 項に記載する。

結論：

アカラブルチニブは全ての用量で投与後比較的速やかに吸収された。t_{max} の中央値は投与 1 日目及び 8 日目の全コホートにおいて 0.54～1.1 時間であり、用量に依存しないと考えられた。同一コホート内におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータのばらつきは概ね大きく、吸収及び消失は比較的速やかであった。アカラブルチニブの曝露量は用量比例的に増加又は用量比を下回って増加し、用量の増加に伴う明らかな曝露量の累積又は飽和は認められなかった。

2.7.1.2.2.11 ACE-CL-007 試験

未治療 CLL 患者を対象としたオビヌツズマブ + chlorambucil、アカラブルチニブ + オビヌツズマブ及びアカラブルチニブ単独療法を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、3 群、第 III 相試験

治験総括報告書は 5.3.5.1.2 項を参照のこと。

本試験は、未治療 CLL 患者を対象にオビヌツズマブ + chlorambucil 併用療法、アカラブルチニブ + オビヌツズマブ併用療法及びアカラブルチニブ単独療法の有効性及び安全性を比較する、無作為化、多施設共同、非盲検、3 群、第 III 相試験であった。

本試験の詳細な概要については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.4 項及び個々の試験のまとめ 2.7.6.2.13 項に記載する。

結論：

経口投与したアカラブルチニブの吸収は比較的速やかであり、t_{max} は 1 時間以内であった。アカラブルチニブ及び代謝物 ACP-5862 の薬物動態パラメータは、アカラブルチニブ + オビヌツズマブ併用投与及びアカラブルチニブ単独投与で同程度であったことから、オビヌツズマブはアカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態に影響しないことが示唆された。

2.7.1.2.2.12 ACE-LY-004 試験

マントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 II 相試験

治験総括報告書は 5.3.5.2.6 項を参照のこと。

本試験は、組織学的に MCL が確認され、1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を受けた後に再発した患者を対象とした試験であり、MCL 患者にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回経口投与後の投与 1 日目及び 8 日目の薬物動態について、ボルテゾミブ未治療及びボルテゾミブ既治療の 2 コホート間で比較検討した。

本試験の詳細な概要については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.8 項及び個々の試験のまとめ 2.7.6.2.19 項に記載する。

結論：

経口投与したアカラブルチニブの吸収は比較的速やかであり、t_{max} は 0.67～0.75 時間であった。同一コホート内におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータのばらつきは概ね大きく、吸収及び消失は比較的速やかであった。アカラブルチニブの薬物動態は、ボルテゾミブ未治療 MCL 患者とボルテゾミブ既治療 MCL 患者の間で同様であった。

2.7.1.2.2.13 ACE-WM-001 試験

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 II 相試験

治験総括報告書は 5.3.5.2.8 項を参照のこと。

本試験は、WM 患者を対象にアカラブルチニブの安全性及び有効性を評価する、非盲検、第 II 相試験であった。

本試験の詳細な概要については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.10 項及び個々の試験のまとめ 2.7.6.2.21 項に記載する。

結論：

経口投与したアカラブルチニブの吸収は比較的速やかであり、t_{max} の中央値は 0.62～0.83 時間であった。同一コホート内におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータのばらつきは概ね大きく、吸収及び消失は比較的速やかであった。WM 患者において、アカラブルチニブの薬物動態に対する前治療の影響は認められなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

アカラブルチニブの短い $t_{½}$ のため、大部分の試験間比較には $AUC_{(0-t)}$ を用いた。また、曝露量が低い被験者では、AUC が算出できない場合もあった。

2.7.1.3.1 アカラブルチニブ製剤のバイオアベイラビリティ

アカラブルチニブ 100 mg 市販用製剤を経口投与した 58 分後に微量（<10 μg; ≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与したとき、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは 25.3%（範囲 20.7%～31.3%）であった（ACE-HV-009 試験、2.7.1.2.2.6 項及び臨床薬理試験 2.7.2.2.1.1.2 項参照）。Q_{gut} モデル（3.2.P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 2 参照）を用いて、微量の静脈内投与で得られた代謝クリアランスを消化管と肝臓における CYP3A4 発現量の差で調整することにより、アカラブルチニブの消化管初回通過効果を推定した。その結果、100 mg 経口投与後のアカラブルチニブはほぼ完全に吸収されることが示された。アカラブルチニブ の吸収率（F_a）、消化管初回通過効果回避率（F_g）、肝初回通過効果回避率（F_h）、バイオアベイラビリティの計算値（F_{calc}）及び実測値（F_{meas}）の幾何平均値、最小値及び最大値を表 7 に示す。

表 7 アカラブルチニブ 100 mg を経口投与後のバイオアベイラビリティの計算値 vs 実測値（ACE-HV-009 試験）

Parameter	F_a	F_g	F_h	$F_{calc} = F_a \times F_g \times F_h$	$F_{meas} = \frac{AUC_{0-\infty,Oral}}{AUC_{0-\infty,IVl}} \times \frac{D_{IV}}{D_{Oral}}$
Geometric mean	1	0.45	0.51	0.23	0.25
Min	1	0.33	0.40	0.15	0.20
Max	1	0.57	0.61	0.35	0.31

$AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 to infinity; D_{IV}=Dose amount administered by intravenous route; D_{Oral}=Dose amount administered by oral route; F_a=fraction absorbed; F_g=fraction escaping first pass gut extraction; F_h=fraction escaping first pass liver extraction.

モデル解析の結果から、アカラブルチニブはヒト消化管から速やかかつほぼ完全に吸収されると考えられた。吸収された量の約半分が消化管での初回通過効果を回避し、更に門脈に入った量の約半分が肝臓での初回通過効果を回避することで、最終的に絶対バイオアベイラビリティが約 25%となることが推察された。

2.7.1.3.1.1 アカラブルチニブの生物薬剤学的特性

アカラブルチニブの生物薬剤学的特性は、主にアカラブルチニブの 100 mg カプセル剤（市販用製剤）及び 100 mg カプセル剤（初期製剤）を用いて評価したが、一部は初期製剤を用いて 75 mg でも評価した。アカラブルチニブ製剤の情報を表 2 に示す。アカラブルチニブの生物薬剤学的特性の評価結果を以下に記載する（更なる詳細については、3.2.P.2.1 項を参照のこと）。

2.7.1.3.1.1.1 アカラブルチニブの溶解度

In vitro 試験

アカラブルチニブは弱塩基性であり（pKa = 3.5、5.8 及び 12.1）、その溶解性は生理学的 pH 範囲で pH 依存性を示す。アカラブルチニブの pH 溶解度を表 8 に示す。なお、使用した測定法（UV-metric titration、緩衝液なし）では、100 mg/mL を超えるアカラブルチニブの溶解度を正確に測定することはできなかった。

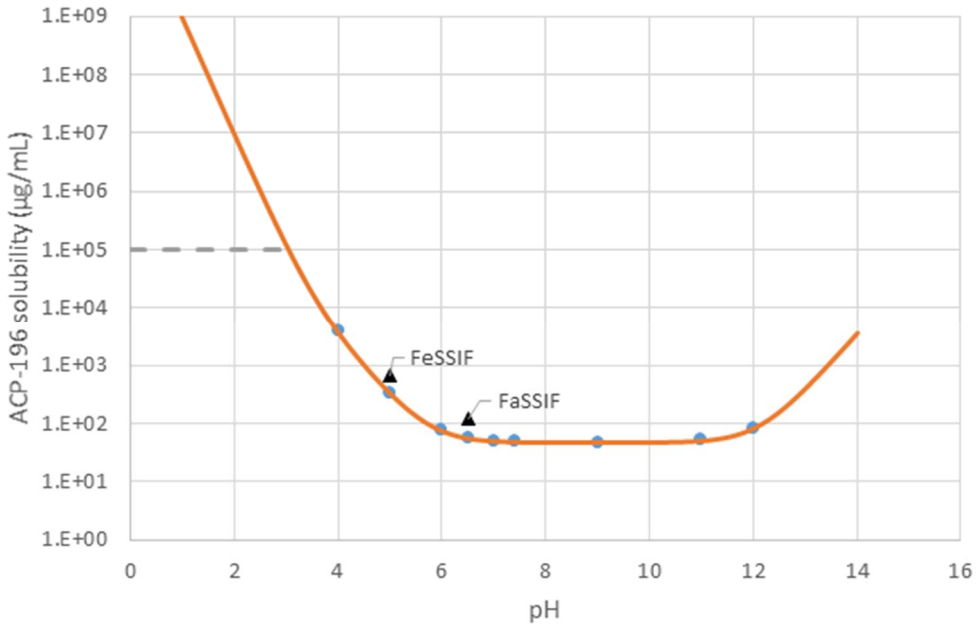
表 8　　種々の pH におけるアカラブルチニブの溶解度

pH	Solubility mg/mL	USP Solubility Description	BCS Solubility Description	Dose of Acalabrutinib Soluble in 250 mL (mg)
1	>100	Freely soluble	High	>25000
2	>100	Freely soluble	High	>25000
3	>100	Freely soluble	High	>25000
4	3.9	Slightly soluble	High	975
5	0.34	Very slightly soluble	Low	85
6	0.077	Practically insoluble	Low	19.3
7	0.051	Practically insoluble	Low	12.8
8	0.048	Practically insoluble	Low	12

FDA ガイダンス（FDA CDER 2015）において、最大用量が 250 mL 以下の生理学的 pH 範囲（pH 1.2～6.8）の緩衝液で溶解する場合、その化合物は高溶解性に分類される。アカラブルチニブの最大用量 100 mg に基づくと、アカラブルチニブは pH 4 以下では高溶解性であり、pH 5 以上では低溶解性であった。

空腹時及び摂食時の小腸環境を再現した空腹時人工腸液（FaSSIF v2）及び摂食時人工腸液（FeSSIF）を用いて（Galia et al 1998、Jantratid et al 2008）、アカラブルチニブの平衡状態での溶解度を測定した。FaSSIF v2（最終 pH 6.5）及び FeSSIF（最終 pH 5.0）における 1 時間経過後のアカラブルチニブの溶解度はそれぞれ 0.12 及び 0.67 mg/mL であり、24 時間安定であった。FaSSIF v2 及び FeSSIF におけるアカラブルチニブの溶解度は、同じ pH の水性溶媒での溶解度と比較して約 2 倍であった（図 2）。アカラブルチニブの最大用量 100 mg に基づく BCS クラスによると、FeSSIF では高溶解性であり、FaSSIF v2 では低溶解性であった。

図 2　　アカラブルチニブの pH-溶解度プロファイル並びに FaSSIF v2 及び FeSSIF での溶解度



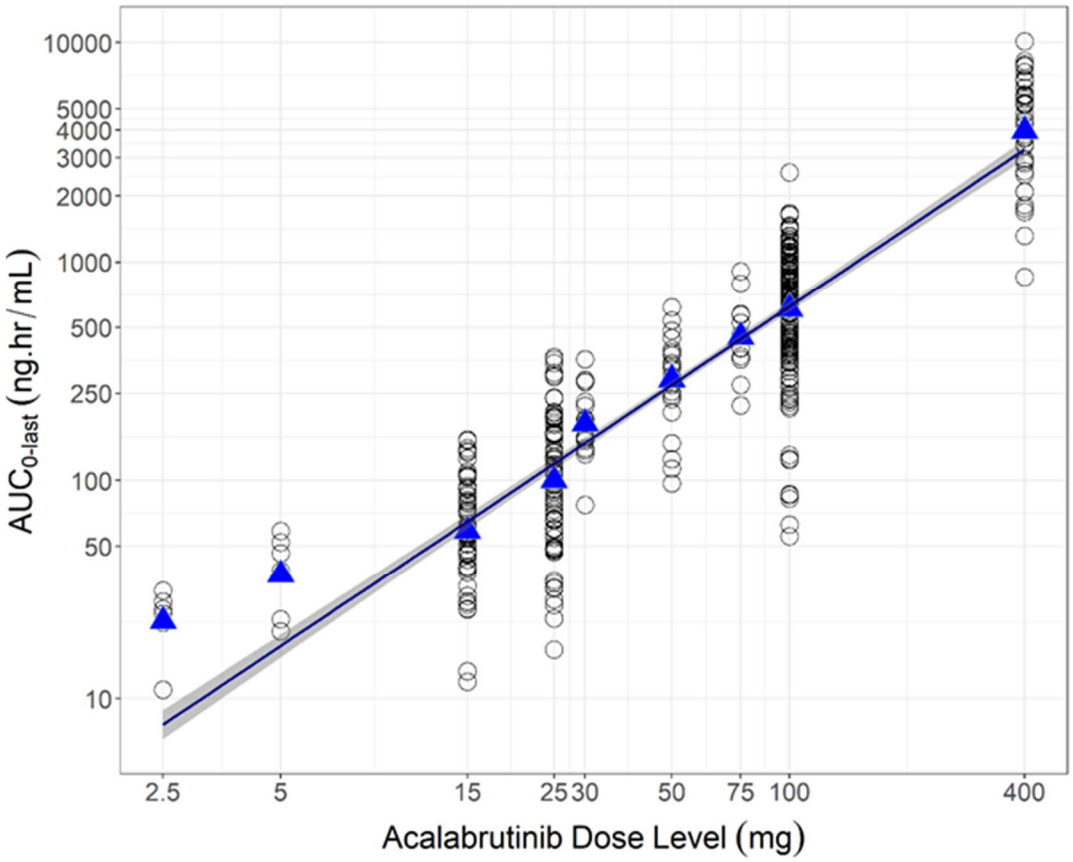
Note: Dotted line represents measurement limit at low pH.
ACP-196=acalabrutinib; FaSSIF=fasted state simulated intestinal fluid; FeSSIF=fed state simulated intestinal fluid.

上記の pH 溶解度プロファイルに加えて、*in vitro* 及び *in vivo* でアカラブルチニブは胃内容排出される際に析出しないことが示唆された（3.2.P.2.2 項参照）。

臨床試験

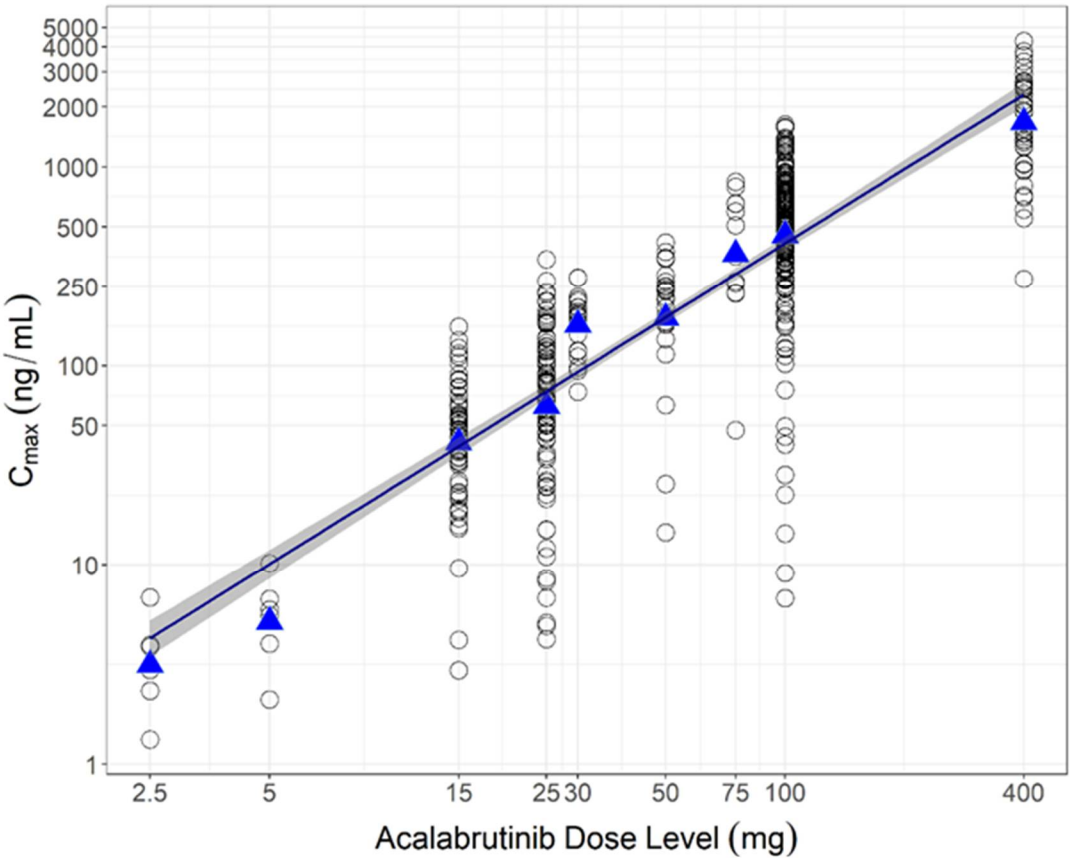
ACE-HV-001 試験において、検討した 2.5～100 mg の用量範囲でアカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}24)}$ 及び AUC に用量比例性が認められ、アカラブルチニブの吸収は溶解度に制限されないことが示唆された。健康被験者を対象とした臨床試験（ACE-HV-001、ACE-HV-004、ACE-HV-005、ACE-HV-007、ACE-HV-008、ACE-HV-111、ACE-HV-112 及び ACE-HV-113 試験）の薬物動態データから、アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$と用量及び C_{max} と用量の関係をそれぞれ図 3 及び図 4 に示す。15～400 mg の用量範囲では、アカラブルチニブの曝露量は用量比をわずかに上回る増加を示した（パワーモデル解析の結果、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} のいずれも傾きの推定値が 1.2）（Smith et al 2000）。しかし、母集団薬物動態解析（D8223C00002 解析）に基づくと、75～250 mg の用量範囲における CL/F の変化は無視できる程度であり、アカラブルチニブの薬物動態は概ね線形であると考えられた。臨床試験及び母集団薬物動態解析の結果から、アカラブルチニブの吸収は溶解度に制限されないことが示唆された。更なる詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項の表 4、2.7.2.3.1.4 項及び 2.7.2.2.1.7.3 項を参照のこと。

図 3　　健康被験者におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$と用量の関係



AUC_{0-last}=area under the curve from time 0 to the last observation (=$AUC_{(0-t)}$).
Note: AUC_{0-last} and dose were natural log-transformed for the slope estimation of the power model analysis. The solid blue line denotes the expected geometric mean and the grey shading denotes the 90% prediction limits; the open circles denote the calculated individual AUC_{0-last} values; solid triangles denote the calculated arithmetic mean for each dose level.　Intercept 1.00 (90% CI: 0.82, 1.18); slope 1.18 (90% CI: 1.14, 1.22).
Source: Population PK report (D8223C00002); data from monotherapy arms from Studies ACE-HV-001, -004, -005, -007, -008, -111, -112 and -113.

図 4　　健康被験者におけるアカラブルチニブの C_{max} と用量の関係



C_{max}=maximal plasma concentration.
Note: C_{max} and dose were natural log-transformed for slope estimation of the power model analysis.　solid blue line denotes the expected geometric mean and the grey shading denotes the 90% prediction limits; the open circles denote the observed individual C_{max} values; solid triangles denote the calculated arithmetic mean for each dose level.　Intercept 0.65 (90% CI: 0.37, 0.93); slope 1.16 (90% CI: 1.10, 1.23).
Source: Population PK report (D8223C00002); data from monotherapy arms from Studies ACE-HV-001, -004, -005, -007, -008, -111, -112, and -113.

アカラブルチニブの溶解度に関する結論

結論として、アカラブルチニブは弱塩基性であり、FDA ガイダンス（FDA CDER 2015）に従って 100 mg の溶解度を生理学的 pH 範囲の水溶液で測定した場合、pH 5 以上の水性溶媒では低い溶解度を示したが、pH 4 以下の水性溶媒及び摂食時人工腸液では高い溶解度を示した。アカラブルチニブのヒト曝露量と用量の関係から、予定臨床用量 100 mg を超える用量でも溶解度に起因する曝露量の飽和は認められなかった。

アカラブルチニブは pH 4 以下の酸性溶媒では溶解度が高く、胃内容排出される際に析出しないことが示唆されていることから、酸性 pH 条件下で溶解度が高い化合物のように挙動すると予想される。

2.7.1.3.1.1.2 アカラブルチニブの膜透過性

In vitro 試験

アカラブルチニブの膜透過性は、多剤耐性蛋白質 1 を発現した Madin-Darby canine kidney（MDCK-MDR1）細胞を用いた *in vitro* 膜透過性及び ACE-HV-004 試験から得られた薬物動態データにより評価した。P-糖蛋白質阻害剤の存在下、MDCK-MDR1 細胞におけるアカラブルチニブの受動的な見かけの膜透過係数（P_{app}）は 23.4×10^{-6} cm/s であった。対照薬物の P_{app} と有効膜透過係数の相関から（Gertz et al 2010）、アカラブルチニブのヒト小腸有効膜透過係数（P_{eff}）は 4.61×10^{-4} cm/s と推定された。

In vivo 試験

ACE-HV-004 試験の個体別の血漿中濃度データを 2-コンパートメントモデル（3.2.P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 2 参照）に当てはめて、得られた *in vivo* 吸収率を用いてヒト小腸有効膜透過係数を算出した。評価可能なデータ（N = 64）から、アカラブルチニブのヒト小腸有効膜透過係数の平均値は 6.8×10^{-4} cm/s であり、最小値は 1.8×10^{-4} cm/s、最大値は 10×10^{-4} cm/s、中央値は 6.7×10^{-4} cm/s であった。

ACE-HV-009 試験において、アカラブルチニブ 100 mg 市販用製剤の絶対バイオアベイラビリティは 25.3%（範囲 20.7%～31.3%）であった。本試験において、微量（<10 μg; ≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、放射能の主排泄経路は糞便中であった。放射能の尿及び糞便中排泄率の幾何平均値はそれぞれ投与放射能量の 12.0%及び 83.5%であり、総排泄率は 95.7%であった。未変化体の糞便中排泄率は 1.2%であった。これらの結果から、ヒトにおけるアカラブルチニブの吸収はほぼ完全であり、アカラブルチニブの膜透過性は高いことが示唆された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項参照）。

ACE-HV-009 試験のコホート 1 で得られた個体別の血漿中濃度データを解析した結果、アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤を経口投与後の消化管初回通過効果回避率及び肝初回通過効果回避率は共に 50%と推定され、またバイオアベイラビリティとの比較からヒトでの吸収はほぼ完全であると考えられた。

膜透過性に関する結論

MDCK-MDR1 細胞の膜透過性試験から推定されたヒト小腸有効膜透過係数、ヒト血漿中濃度データの解析から得られた小腸有効膜透過係数、初回通過効果回避率及び糞便中未変化体排泄率から、アカラブルチニブが高い膜透過性を示すことが支持された（更なる考察については、薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと）。

2.7.1.3.1.2　BCS クラス

アカラブルチニブの膜透過性及び溶解度を評価した結果から、アカラブルチニブは BCS クラス 2（低溶解性及び高膜透過性）に分類された。しかし、pH 4 以下の酸性条件下（正常胃内 pH）ではアカラブルチニブの溶解度は高く、*in vitro* 及び *in vivo* で pH が変化させても、アカラブルチニブ 100 mg の用量では一度溶解すると析出しないことが示唆されたことから、市販用製剤は BCS クラス 1 様の挙動を有すると考えられた。アカラブルチニブは高い膜透過性を示すことを考慮すると（2.7.1.3.1.1.2 項参照）、アカラブルチニブは高溶解性及び高膜透過性を示す BCS クラス 1 化合物と同様に、生物薬剤学的リスクの低い化合物と考えられる。

2.7.1.3.1.3　アカラブルチニブの相対バイオアベイラビリティ

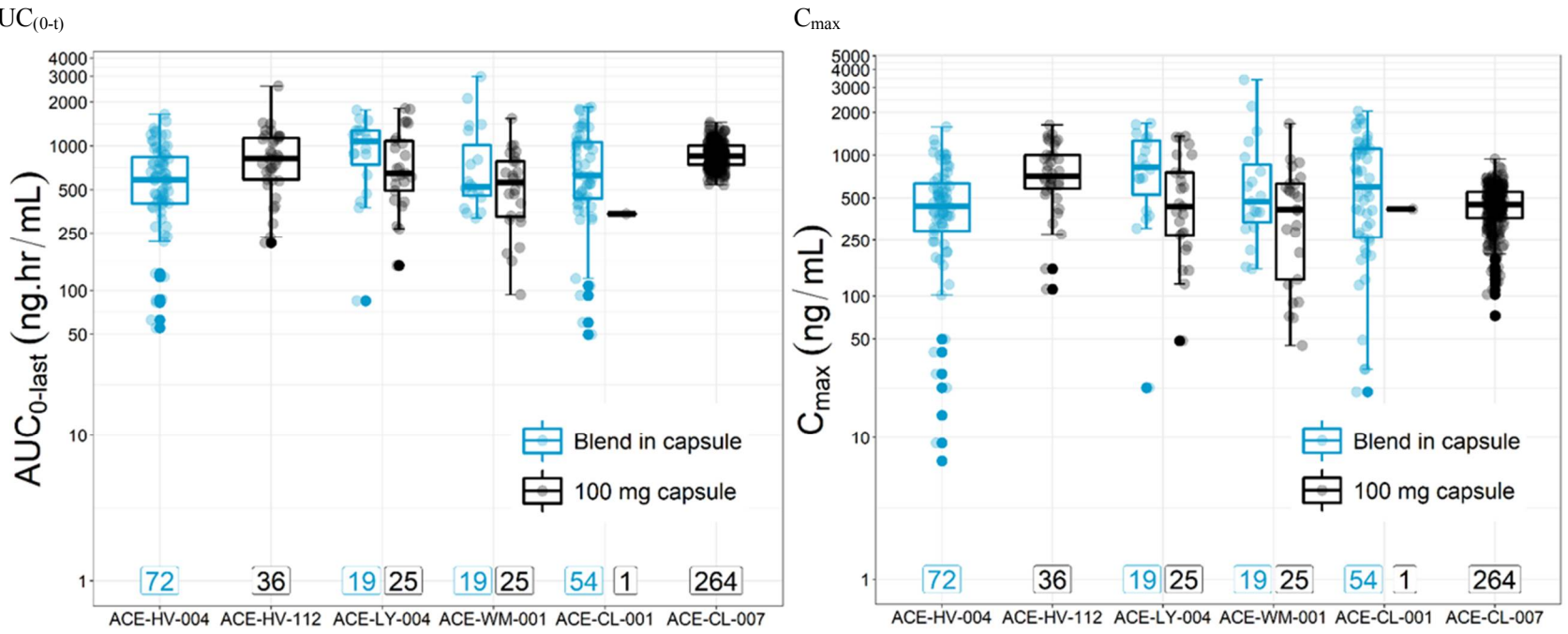
2.7.1.3.1.3.1 健康被験者及び患者を対象に 100 mg 初期製剤及び 100 mg 市販用製剤を経口投与後のアカラブルチニブの相対バイオアベイラビリティ

アカラブルチニブの初期製剤及び市販用製剤を用いて実施した第 I 相及び第 II 相試験を表 2 に示す。これらの試験で得られた主な所見を以下に示す。

健康被験者及び患者を対象とした試験において、アカラブルチニブは用量に関わらず速やかに吸収され、t_{max} の中央値は概して 0.5～1.5 時間であった。異なる製剤の吸収データから、アカラブルチニブの溶出速度は薬物動態における律速ではないことが示唆された。

健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者（ACE-CL-001 試験［CLL、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病］、ACE-LY-004 試験［MCL］、ACE-WM-001 試験［WM］及び ACE-CL-007 試験［CLL］）を対象にアカラブルチニブの初期製剤及び市販用製剤の経口投与後に得られた薬物動態パラメータの比較を図 5 に示す。これらの試験の結果から、アカラブルチニブの曝露量は両製剤の間で同程度であり、また、健康被験者と B 細胞性腫瘍患者の間でも同程度であることが示された（健康被験者及び患者における薬物動態の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項参照）。

図 5　　健康被験者 [a] 及び患者 [b,c] 対象試験における試験毎及び製剤毎の $AUC_{(0-t)}$（左パネル）及び C_{max}（右パネル）の比較



Blend in capsule= the formulation used in early clinical studies (100 mg)；100 mg capsule=the commercially representative formulation.

AUC_{0-last}=area under the curve from time 0 to the last observation (=$AUC_{(0-t)}$); C_{max}=maximal plasma concentration.

Note: Boxplot box lower and upper edges correspond to the first and third quartiles (i.e., the 25th and 75th percentiles, or interquartile range). Horizontal lines within each box represents the median, while large open circle within each box represents the mean. Lower whiskers represent the minimum observation. Upper whiskers represent the maximum observation below the upper fence (1.5 times the interquartile range above the 75th percentile). Small circles represent observed values. Solid circles represent the outliers. Numbers at bottom of each box represent the number of observations.

Data from monotherapy arms from Studies ACE-HV-004, ACE-HV-112, ACE-CL-001, ACE-LY-004 and ACE-WM-001. All subjects from ACE-CL-007 on acalabrutinib are included.

In ACE-HV-004 and ACE-HV-112 studies, acalabrutinib was administered at fasted condition. In ACE-LY-004, ACE-WM-001, ACE-CL-001 and ACE-CL-007, acalabrutinib was administered with / without food.

[a] PK parameters following 100 mg acalabrutinib administration on the first day of dosing the reference formulation in each study part.

[b] PK parameters for 100 mg BID dose cohorts following acalabrutinib administration on Cycle 1 Day 1. For CL-007, population PK-based steady state exposures (C_{max} and $AUC_{(0-12)}$) following 100 mg BID regimen) are shown.

[c] Only one PK observation was collected in study ACE-CL-001 following dosing of the 100-mg capsule formulation (subject number [redacted]).

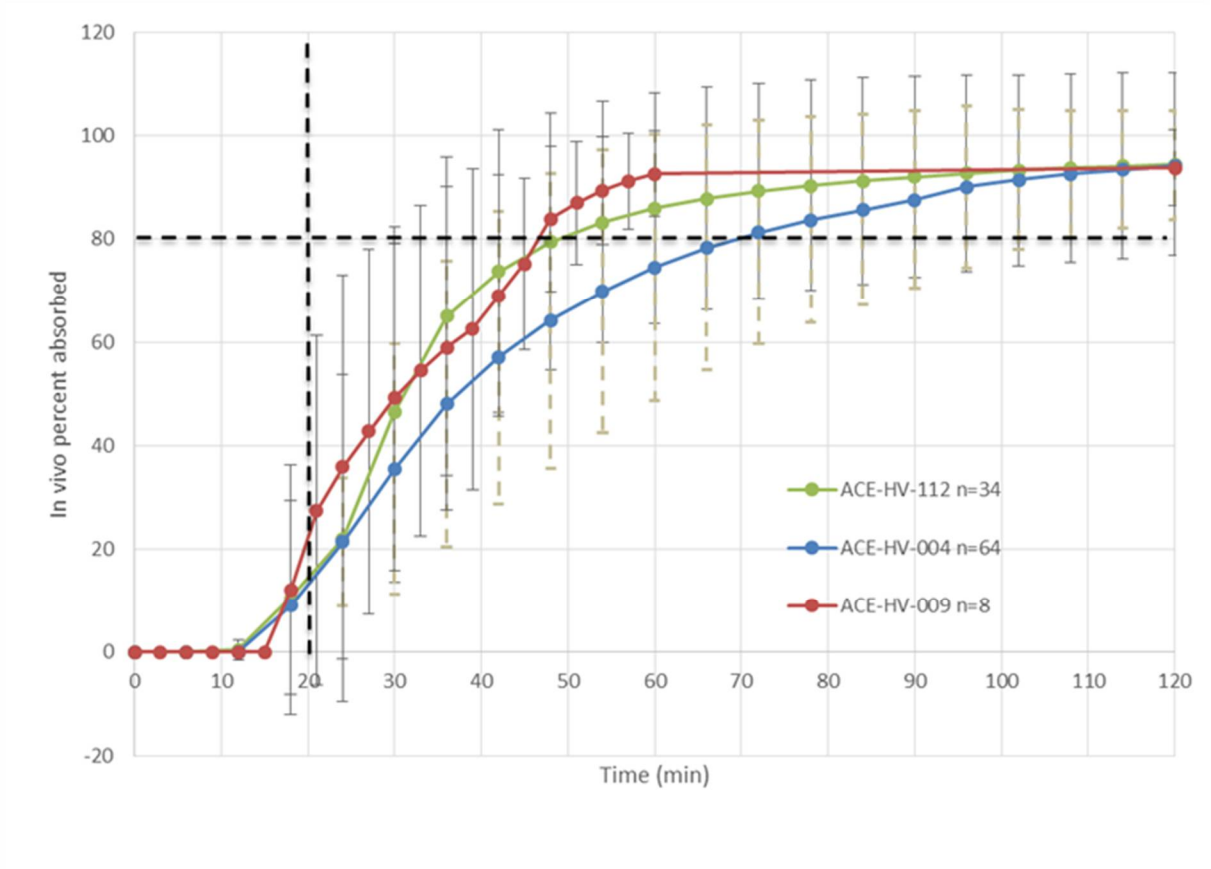
2.7.1.3.1.4 溶出特性、相対バイオアベイラビリティ及び溶出試験法の選択

アカラブルチニブは良好な生物薬剤学的特性を有し、pH 4 までの酸性条件下で溶解度が高く、BCS クラス 1 化合物と同様に生物薬剤学的リスクを生じる可能性は低いと考えられる。したがって、適切な *in vitro* 溶出特性により良好な *in vivo* 吸収性を保証できると考えられ、アカラブルチニブカプセル剤の溶出試験を生理学的 pH 範囲で実施した。*In vivo* 吸収比較の結果（2.7.1.3.1.3 項）を考慮すると、アカラブルチニブの *in vitro* 溶出速度は *in vivo* 吸収速度よりも速く、*in vivo* 吸収性は溶出速度によって制限されないことが示された。これにより、アカラブルチニブ製剤の吸収を保証するのに必要な溶出試験法の判定基準が設定された（3.2.P.2.2 項 Pharmaceutical Development - Drug Product 参照）。

デコンボリューション法を用いて、ACE-HV-004、ACE-HV-009 及び ACE-HV-112 試験におけるアカラブルチニブ経口投与後の血漿中濃度プロファイルから *in vivo* 吸収プロファイルを算出した。*In vivo* 吸収プロファイルの算出方法の詳細については、3.2.P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 2 に記載する。

ヒトにアカラブルチニブ製剤を空腹時に投与したときの *in vivo* 吸収プロファイルを図 6 に示す。図中には、出荷時に実施予定の溶出試験法の「20 分間の *Q* 値は 80%」の判定基準が記載されている。本判定基準では、胃内容排出時に 80%を上回るアカラブルチニブが溶液中に存在するため、正常胃内 pH におけるアカラブルチニブの *in vivo* 吸収性は溶出速度によって制限されないことが保証される。

図 6　　ヒトにアカラブルチニブ製剤を空腹時に投与したときの *in vivo* 吸収プロファイル

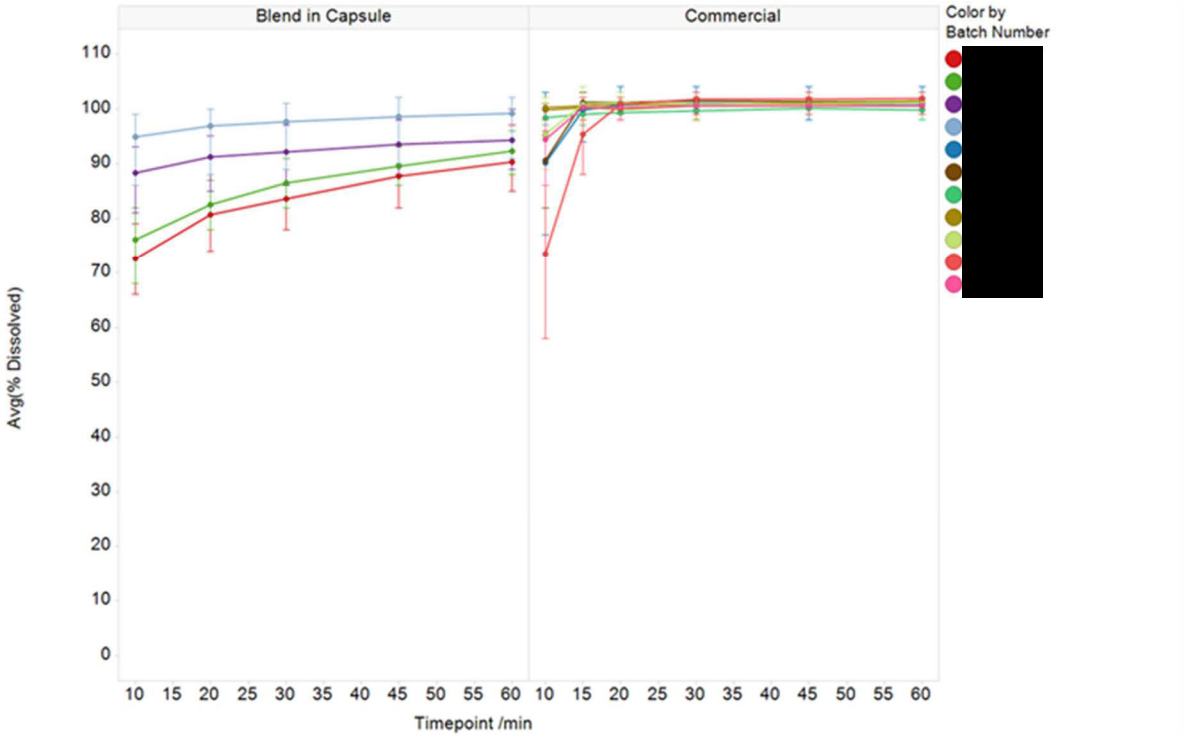


Note: Dotted line represents the proposed in vitro specification of not less than 80% dissolution at 20 minutes. Using the proposed QC method.

2.7.1.3.1.5　初期製剤と市販用製剤のブリッジング

主要な臨床試験では市販用製剤を用いたが、初期の臨床試験では初期製剤を用いた（表 2）。出荷時に実施予定の溶出試験法において、市販用製剤は 20 分間で 85%を上回る溶出率を示したが、初期製剤は市販用製剤より緩やかな溶出特性を示した（図 7）。初期製剤のロット [redacted] 及び [redacted] では 20 分間で 81%～83%しか溶出しなかったが、ロット [redacted] 及び [redacted] ではいずれも 85%を上回る溶出率を示した。市販用製剤のロットは常により速やかで再現性のある溶出プロファイルを示し、現在までに製造された製剤の全ロットにおいて 20 分間で 85%を上回る溶出率を示した。

図 7　　臨床試験で用いたアカラブルチニブ製剤ロットの 0.1 mol/L 塩酸溶液での溶出特性



error bars=max/min.

健康被験者及び患者（サイクル 1 の投与 1 日目）を対象にアカラブルチニブ 100 mg の初期製剤及び市販用製剤を経口投与後の曝露量を比較した結果、両製剤の 0.1 mol/L 塩酸溶液における溶出プロファイルに相違がみられたものの、両製剤の曝露量は概して同程度であった（図 5）。

アカラブルチニブの *in vivo* 吸収は胃内 pH により影響される可能性がある（アカラブルチニブの溶出速度より溶解度の影響が大きいため）。オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤（PPI）及び他の胃内 pH を変化させる薬剤による治療において、胃内 pH が上昇することがある。第 I 相薬物相互作用試験（ACE-HV-004 試験）において、アカラブルチニブ単独投与と比較してアカラブルチニブと炭酸カルシウム又はオメプラゾール併用投与では、アカラブルチニブの C_{max} はそれぞれ 0.25 倍及び 0.21 倍、$AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 0.47 倍及び 0.43 倍に低下した。健康被験者を対象とした第 I 相試験（ACE-HV-112 試験）では、アカラブルチニブ単独投与と比較してアカラブルチニブとオメプラゾール併用投与では、アカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 0.28 倍及び 0.57 倍に低下した。一般集団において、胃内 pH は低値である。健康若年男女（Dressman et al 1990）の空腹時胃内 pH の中央値は 1.7（四分位範囲 1.4～2.1）であり、健康高齢男女（Russell et al 1993）の空腹時胃内 pH の中央値は 1.3（四分位範囲 1.1～1.6）である。ACE-HV-113 試験では、健康被験者の胃内 pH は一貫して低かった（約 2.0、2.7.1.2.2.9 項参照）。これらの結果から、アカラブルチニブを 1 日 2 回投与した患者の大部分では、有効な曝露量が得られていることが示唆される。

2.7.1.3.1.6　バイオアベイラビリティに及ぼすジュースの影響

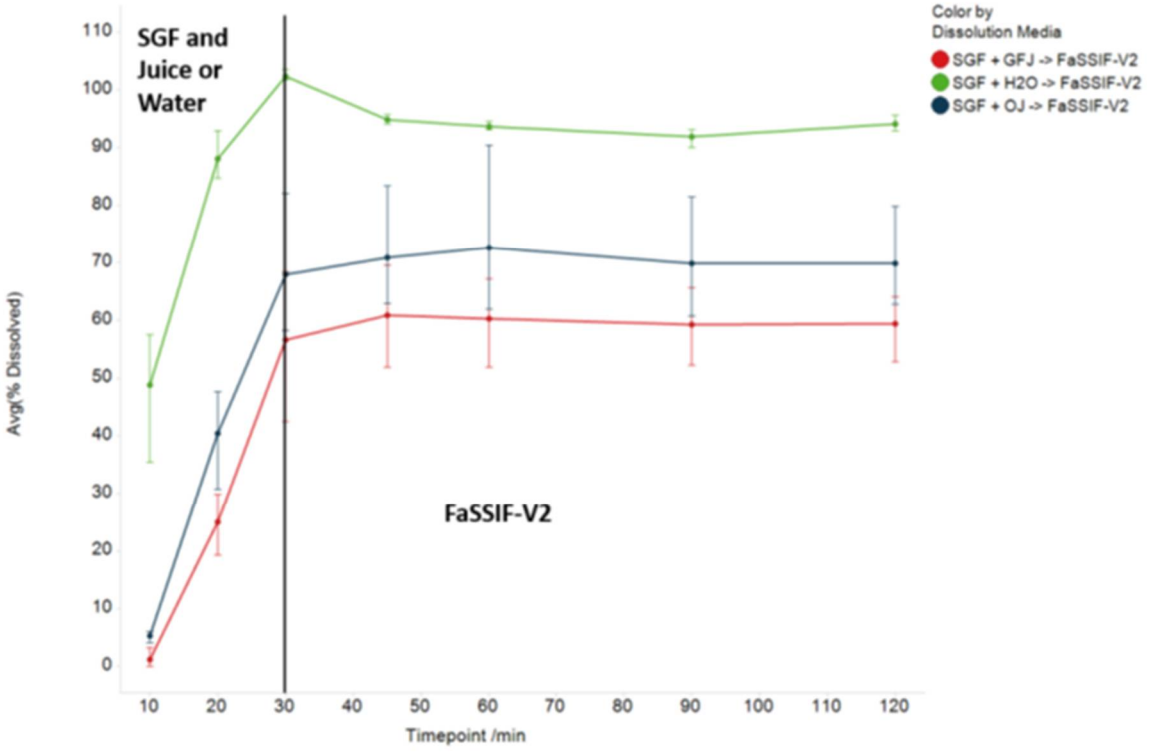
ACE-HV-112 試験において、オメプラゾールを併用投与した健康被験者にアカラブルチニブの市販用製剤（100 mg）をオレンジジュース（酸性飲料、pH 3.0）又は CYP3A 阻害作用を有するグレープフルーツジュース（pH 3.2）で投与した場合、アカラブルチニブの曝露量が増加するかどうかを検討した（2.7.1.2.2.8 項参照）。アカラブルチニブのカプセル剤をオレンジジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して低下した（$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} はそれぞれ 0.60 倍及び 0.44 倍、臨床薬理試験 2.7.2.3.3.4 項の表 8 参照）。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して増加しなかった。アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較してわずかに低下した（$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 0.83 倍、0.84 倍及び 0.65 倍）。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して増加した（$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 1.34 倍、1.26 倍及び 1.64 倍）。オメプラゾール併用下及び非併用下でアカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は同程度であった。

ACE-HV-112 試験において、アカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときの曝露量の低下の原因を *in vitro* 溶出試験で検討した（図 8）。パドル法を用いて、アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤をジュース（又は水）240 mL 及び人工胃液（SGF）60 mL の混合液に加えて、室温、50 rpm で 30 分間溶出した後、2 倍濃度の空腹時人工腸液（FaSSIF v2）300 mL を加えて最終 pH を 6.5 とし、更に 90 分間溶出を継続した。

オレンジジュース及びグレープフルーツジュースを加えたときのアカラブルチニブの溶出速度は、水と比較して低下した（図 8）。溶出開始 30 分後に FaSSIF v2 を加えて pH シフトさせた後では、腸液 pH でのアカラブルチニブの溶解度が低いため、オレンジジュース及びグレープフルーツジュースのいずれも更なる溶出は認められなかった。オレンジジュース及びグレープフルーツジュースの添加によりアカラブルチニブの溶出速度が低下した原因として、アカラブルチニブが溶出する際に、アカラブルチニブの結晶表面におけるオレンジジュース及びグレープフルーツジュースの酸性成分の拡散速度が対照の塩化物イオン及びプロトンと比較して遅いことが推察される。なお、アカラブルチニブの表面 pH は、SGF に水を加えたときは pH 3.9、SGF にオレンジジュースを加えたときは pH 3.8、SGF にグレープフルーツジュースを加えたときは pH 3.6 であり、表面 pH の違いにより溶出速度の低下を説明することはできない。

オレンジジュース及びグレープフルーツジュースによるアカラブルチニブの溶出速度の低下は、*In vivo* におけるアカラブルチニブの吸収に影響を及ぼすと予測される。アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときの曝露量への影響は、オレンジジュースと比較して小さかったが、これはグレープフルーツジュースによる CYP 阻害による影響と推察された。以上より、アカラブルチニブは水で投与すべきと考えられる。

図 8　　人工胃液にジュース又は水を加えた試験液で溶出開始 30 分後に空腹時人工腸液を加えて pH シフトさせたときのアカラブルチニブの溶出プロファイル



error bars=max/min.
FaSSIF=fasted state simulated intestinal fluid; GFJ=grapefruite juice; OJ=orange juice; SGF=simulated gastric fluid.

2.7.1.3.1.7　アカラブルチニブ 100 mg カプセル剤の適合性

アカラブルチニブの市販用製剤（100 mg カプセル剤）の出荷時に実施予定の溶出試験法では、パドル法、0.1 mol/L 塩酸溶液 900 mL、50 rpm 及び 37°C で測定を実施する。本試験法は、通常の出荷時及び有効期間を通じて 100 mg カプセル剤の品質保証のために開発された。現在までの臨床試験及び安定性試験に用いた 100 mg カプセル剤の全てのロットは、0.1 mol/L 塩酸溶液中で 20 分以内に 85%を上回る即放かつほぼ完全な溶出特性を示した（3.2.P.5.4 項 Batch Analyses for Drug Product 参照）。

2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

ACE-HV-001 試験のパート 2 として、アカラブルチニブ 75 mg（3 × 25 mg 初期製剤）を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した（2.7.1.2.2.1 項参照）。

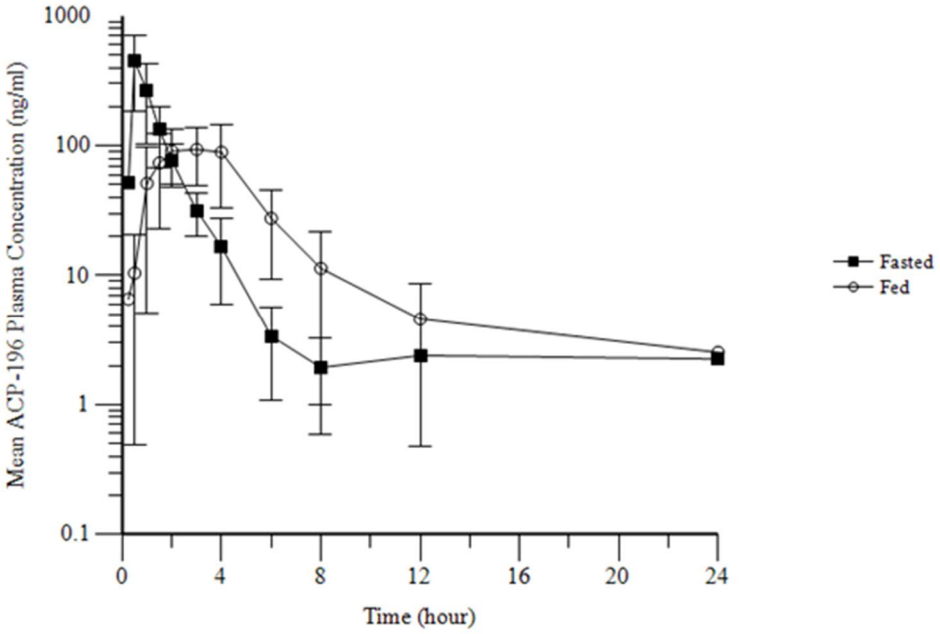
健康被験者を対象に空腹時又は食後にアカラブルチニブ 75 mg を投与後の血漿中アカラブルチニブ濃度を検討した（図 9）。アカラブルチニブの t_{max} の中央値は空腹時投与の 0.5 時間から食後投与の 2.5 時間に遅延し、食事による吸収の遅延が認められた。

食後投与での C_{max} の幾何 LSM は空腹時投与の 30.9%に低下したが、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$及び AUC は食後投与と空腹時投与で同程度であった（表 9）。吸収量の変化を伴わない吸収速度の

低下は臨床的に重要でないことから（FDA 2002）、アカラブルチニブは食事に関係なく投与可能と考えられる。

アカラブルチニブの薬物動態は 75～250 mg の用量範囲で概ね線形であること（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.4 項参照）及びアカラブルチニブの吸収において製剤の溶出速度は律速ではないこと（2.7.1.3.1.3 項及び 2.7.1.3.1.4 項参照）を考慮すると、アカラブルチニブ 100 mg での食事の影響は 75 mg の結果と同様であると推察される。また、アカラブルチニブの曝露量－反応解析に基づき（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.3 項参照）、アカラブルチニブの AUC の 10%未満の低下に臨床的な意義はないと考えられる。以上より、アカラブルチニブは食事に関係なく投与可能と考えられる。

図 9　　アカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値 ± 標準偏差）



Source: ACE-HV-001 CSR Figure 11-2.
ACP-196=acalabrutinib.

表 9 アカラブルチニブ 75 mg の空腹時投与と食後投与との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-001 試験、パート 2）

PK Parameter	Fasted LSM ± SE	Fasted Geo LSM	Fed LSM ± SE	Fed Geo LSM	Ratio of Geo LSM (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	6.12 ± 0.0655	453	6.05 ± 0.0655	423	93.5	79.0	111
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·hr/mL)	6.11 ± 0.0667	449	6.06 ± 0.0667	427	95.1	80.2	113
AUC (ng·hr/mL)	6.14 ± 0.0616	464	6.07 ± 0.0616	431	92.9	79.3	109
C_{max} (ng/mL)	5.9 ± 0.108	364	4.72 ± 0.108	112	30.9	23.4	40.8

AUC=area under the curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0\text{-}24)}$=area under the curve from time 0 to 24 hr; $AUC_{(0\text{-}t)}$ =area under the curve from time 0 to the last observation; C_{max}=maximal plasma concentration; Geo=geometric; LSM=least squares mean.
Source: ACE-HV-001 CSR Table 11-3.

2.7.1.3.3 バイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響

アカラブルチニブの pH 依存性の溶出特性により、一部の被験者の吸収が影響を受ける可能性がある。通常より胃内 pH が高い被験者（すなわち、PPI、ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤［H2RA］及び制酸剤を投与した被験者又はピロリ菌感染により低胃酸である被験者）では、アカラブルチニブの吸収が低下する可能性がある。そこで、ACE-HV-004 試験（2.7.1.2.2.2 項参照）及び ACE-HV-112 試験（2.7.1.2.2.8 項参照）において、アカラブルチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響を検討した。母集団薬物動態解析により、共変量として胃内 pH を変化させる薬剤の使用の影響を推定した（2.7.1.3.3.3 項参照）。健康被験者を対象とした ACE-HV-113 試験において、アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 及び胃内容排出速度の影響を検討した（2.7.1.2.2.9 項参照）。また、健康被験者を対象とした複数の臨床試験において、アカラブルチニブの薬物動態に及ぼすピロリ菌感染の影響を検討した（2.7.1.3.3.4 項参照）。

2.7.1.3.3.1 バイオアベイラビリティに及ぼす炭酸カルシウムの影響

健康被験者を対象にアカラブルチニブ 100 mg 初期製剤の空腹時単回経口投与後、並びに 100 mg 初期製剤及び 1 g 炭酸カルシウムの単回経口投与後の薬物動態を比較検討した。被験者 24 例中 23 例が試験を完了した。アカラブルチニブ単独投与の t_{max} の中央値は 0.75 時間（範囲 0.50～2.00 時間）であり、炭酸カルシウム併用投与では 1.50 時間（範囲 0.50～4.00 時間）であった。血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 10 に示す。薬物動態パラメータは臨床薬理試験 2.7.2.5 項、表 15 に要約する。薬物動態パラメータの統計解析結果を表 10 に示す（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.4 項、図 28 及び図 29 のフォレストプロット参照）。アカラブルチニブと炭酸カルシウムの併用投与により、アカラブルチニブの AUC はアカラブルチニブ単独と比較して約 0.47 倍（アカラブルチニブ単独の AUC の 47%）に低下し、C_{max} は 0.25 倍に低下した。制酸剤の胃酸抑制作用は約 1 時間持続すること、また経口投与後のアカラブルチニブの吸収は 2 時間以内にほぼ終了することから、アカラブルチニブ投与の少なくとも 2 時間前から 2 時間後の期間は、炭酸カルシウムを含有する薬剤及びサプリメントの使用は避けることが推奨される。

表 10 アカラブルチニブ 100 mg 単独投与（投与 A）及び炭酸カルシウムとの併用投与（投与 B）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-004 試験）

PK Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	Intra-Subject CV%
	Treatment B (Period 2) Acalabrutinib + Calcium Carbonate (Test, N=23[a])	Treatment A (Period 1) Acalabrutinib Alone (Reference, N=24[b])			
C_{max} (ng/mL)	60.33	237.4	25.41	17.05 - 37.89	93.3
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	182.5	386.1	47.28	36.05 - 62.01	57.9
AUC (ng·hr/mL)	229.0	483.6	47.35	32.21 - 69.61	60.1

AUC=area under the curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the curve from time 0 to the last observation; C_{max}=maximal plasma concentration; LSM=least squares mean.

Notes: Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric LSMs were calculated by exponentiating the LSM from analysis of variance (ANOVA).

% Geometric Mean Ratio = 100*(test/reference).

Intrasubject CV% = 100 × sqrt[exp(residual)-1].

Treatment A (Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1 (reference).

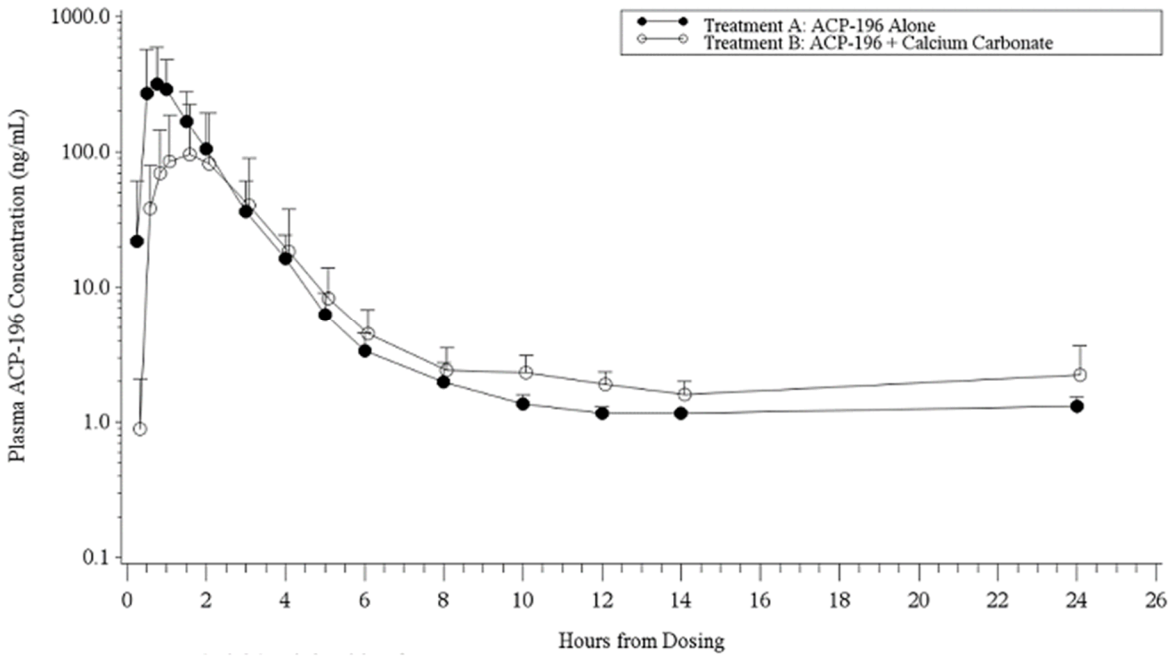
Treatment B (Period 2): Single oral doses of 1 g calcium carbonate and 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1 (test).

[a] N=12 for AUC.

[b] N=20 for AUC.

Source: ACE-HV-004 CSR In-Text Table 7.

図 10　　アカラブルチニブ 100 mg を単独投与（投与 A）及び炭酸カルシウムと併用投与（投与 B）したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移の比較（算術平均値+標準偏差）



Note: Treatment B profile (line and open circles) shifted slightly to the right from that for Treatment A (line and dark circles) for the ease of reading.
ACP-196=acalabrutinib.
Source: ACE-HV-004 CSR In-text Figure 2.

2.7.1.3.3.2 バイオアベイラビリティに及ぼすオメプラゾールの影響

健康被験者を対象とした ACE-HV-004 及び ACE-HV-112 試験の成績から、胃内 pH を上昇させる薬剤により、アカラブルチニブの曝露量は低下することが示された。

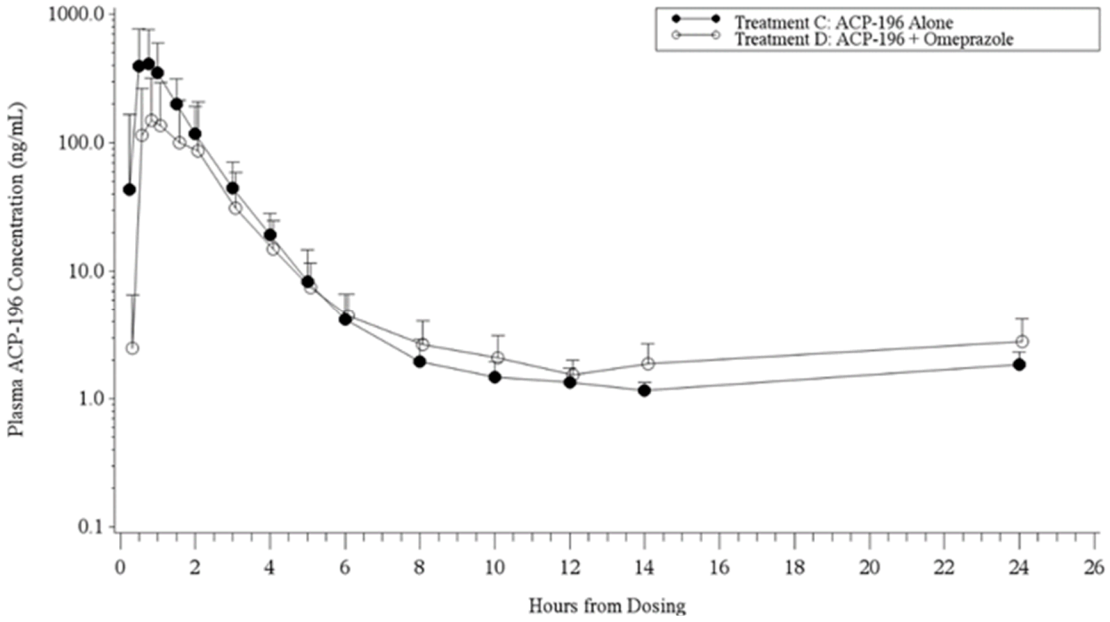
健康被験者を対象にアカラブルチニブ 100 mg 初期製剤を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態とオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与して胃内 pH を上昇させた後にアカラブルチニブ 100 mg 初期製剤を投与したときの薬物動態を比較検討した（ACE-HV-004 試験のパート 2）。被験者 24 例中 23 例が試験を完了した。アカラブルチニブ単独投与時の t_{max} の中央値は 0.75 時間（範囲 0.50～2.00 時間）であり、オメプラゾールとの併用投与時では 1.50 時間（範囲 0.50～4.00 時間）であった。血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 11 に示す。薬物動態パラメータを臨床薬理試験 2.7.2.5 項、表 15 に要約する。薬物動態パラメータの統計解析結果を表 11 に示す（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.4 項、図 28 及び図 29 のフォレストプロット参照）。アカラブルチニブ単独投与と比較してオメプラゾール併用投与では、アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$ 及び C_{max} の幾何 LSM はそれぞれ 0.43 倍及び 0.21 倍に低下した。

健康被験者を対象にアカラブルチニブ 100 mg カプセル剤（市販用製剤）を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態とオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与して胃内 pH を上昇させた後にアカラブルチニブ 100 mg カプセル剤を投与したときの薬物動態を比較検討した（ACE-HV-112 試験のパート 1～3）。被験者 36 例が試験を完了した（パート 1～3 の合計）。パート 1、2 及び 3 におけるアカラブルチニブ単独投与時の t_{max} の中央値はそれぞれ 0.63 時間

（範囲 0.50～1.00 時間）、0.50 時間（範囲 0.50～4.00 時間）及び 0.63 時間（範囲 0.50～1.01 時間）であり、オメプラゾールとの併用投与時ではそれぞれ 0.89 時間（範囲 0.50～4.03 時間）、1.27 時間（範囲 0.50～3.02 時間）及び 0.78 時間（範囲 0.50～3.01 時間）であった。薬物動態パラメータを臨床薬理試験 2.7.2.5 項、表 15 に要約する。薬物動態パラメータの統計解析結果を表 12 に示す（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.4 項、図 28 及び図 29 のフォレストプロット参照）。アカラブルチニブとオメプラゾールの併用投与では、アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM はアカラブルチニブ単独投与と比較してそれぞれ約 0.57 倍、0.64 倍及び 0.28 倍（すなわち、オメプラゾール非存在下での $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max} のそれぞれ 57%、64%及び 28%）に低下した。

ACE-HV-004 及び ACE-HV-112 試験の成績から、PPI 併用投与による胃内 pH の上昇によりアカラブルチニブの曝露量は低下することが示唆された。したがって、アカラブルチニブ投与時にオメプラゾール又はエソメプラゾール等の PPI を使用することは推奨されない。

図 11　　アカラブルチニブを単独投与（投与 C）及びオメプラゾールと併用投与（投与 D）したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移の比較（算術平均値+標準偏差）



Note: Treatment D (line and open circles) is shifted slightly to the right from that for Treatment C (line and dark circles) for the ease of reading.
ACP-196=acalabrutinib.
Source: ACE-HV-004 CSR In-Text Figure 5.

表 11 アカラブルチニブ 100 mg 初期製剤を単独投与（投与 C）及びオメプラゾールと併用投与（投与 D）したときのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-004 試験）

PK Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	Intra-Subject CV%
	Treatment D (Period 2) acalabrutinib + Omeprazole (Test, N=23[a])	Treatment C (Period 1) acalabrutinib Alone (Reference, N=23[b])			
C_{max} (ng/mL)	80.81	382.7	21.12	11.27 - 39.56	194.9
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	221.6	512.0	43.29	29.61 - 63.27	88.0
AUC (ng·hr/mL)	451.6	548.5	82.33	61.72 - 109.82	45.1

AUC=area under the curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the curve from time 0 to the last observation; C_{max}=maximal plasma concentration; LSM=least squares mean.

Notes: Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric LSMs were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.

% Geometric Mean Ratio=100*(test/reference).

Intrasubject CV%=100 × sqrt[exp(residual)-1].

Treatment C (Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1 (reference).

Treatment D (Period 2): Multiple oral doses of 40 mg omeprazole administered daily for 5 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 5 (test).

[a] N=13 for AUC: Geometric mean comparisons of AUC were biased when λ_z could not be calculated for as many subjects in Period 2 as in Period 1.

[b] N=22 for AUC.

Source: ACE-HV-004 CSR In-Text Table 9.

表 12 投与 1C、2C、3C（アカラブルチニブ市販製剤+オメプラゾール）及び投与 1A、2A、3A（アカラブルチニブ市販製剤のみ）におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（ACE-HV-112 試験）

	Geometric LSM						
	C		A				
PK Parameter	(Test)	n	(Reference)	n	GMR (%)	90% CI (p-value)	Intra-subject CV%
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	439.82	(36)	770.97	(36)	57.05	50.83 - 64.02 (<0.0001)	29.58
AUC (ng·hr/mL)	497.59	(33)	775.64	(36)	64.15	58.01 - 70.94 (<0.0001)	24.59
C_{max} (ng/mL)	194.29	(36)	696.26	(36)	27.90	20.59 - 37.83 (<0.0001)	89.02

ANOVA=analysis of variance; AUC=area under the curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the curve from time 0 to the last observation; C_{max}=maximal plasma concentration; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; LSM=least squares mean; MSE=Residual variance from ANOVA; QD=once daily.

Notes: Treatment 1C: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8 (test).

Treatment 2C: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8 (test).

Treatment 3C: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8 (test).

Treatment 1A: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1 (reference).

Treatment 2A: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1 (reference).

Treatment 3A: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1 (reference).

Parameters were ln-transformed before analysis. LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

GMR=100 x (test/reference).

Intrasubject CV%=100 x (square root (exp[MSE]-1)).

Source: ACE-HV-112 CSR Table 11-11.

2.7.1.3.3.3 母集団薬物動態解析によるヒスタミン H_2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤の併用の影響

アカラブルチニブの母集団薬物動態解析（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7.3 項参照）において、ベースモデルに共変量として PPI 併用の有無を組み込み、アカラブルチニブの吸収に関連する薬物動態パラメータである F1（相対バイオアベイラビリティ）への影響を検討した。PPI 併用により、定常状態の最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）及び定常状態の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{ss,(0-24)}$）は 36%低下した（アカラブルチニブ単独投与時の 0.64 倍）。一方、H2RA 併用の有無は、アカラブルチニブの薬物動態パラメータに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった（すなわち、H2RA 併用により、アカラブルチニブの曝露量に対する統計学的に有意な影響は認められなかった）。

概して、母集団薬物動態解析で推定された H2RA 又は PPI の併用によるアカラブルチニブの曝露量の変動は、健康被験者の薬物相互作用試験で認められた曝露量の低下よりも小さかった（例えば、ACE-HV-004 試験におけるアカラブルチニブとオメプラゾールの併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はアカラブルチニブ単独投与時のそれぞれ 0.21 倍及び 0.43 倍、ACE-HV-112 試験ではそれぞれ 0.28 倍及び 0.57 倍）。なお、本解析に用いた患者試験では、投与時間等のデータは詳細なものではなかった。

2.7.1.3.3.4 バイオアベイラビリティに及ぼすピロリ菌感染状況の影響

アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染状況の影響についての詳細な考察は、臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項に記載する。ピロリ菌感染により胃内 pH が上昇することが知られており、一部の患者では無酸症になることがある（El-Omar et al 1997）。これにより、pH 依存性の溶出特性を示す薬剤では、薬物動態が影響を受ける可能性がある（Lahner et al 2014）。アカラブルチニブの溶解度は pH 3 以下の水溶性溶媒に Freely soluble（>100 g/L）、pH 4 では Slightly soluble（3.9 g/L）、pH 5 では Very slightly soluble（0.34 g/L）、pH 6 以上では Practically insoluble（<0.1 g/L）であることから、健康被験者を対象とした複数の臨床試験において、ピロリ菌感染状況を検査した。ピロリ菌感染状況とアカラブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）を比較した結果、アカラブルチニブの曝露量にピロリ菌感染の影響は認められなかった。

2.7.1.3.3.5 健康被験者における薬物動態のばらつき及び胃内 pH

ACE-HV-113 試験におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの個体内及び個体間変動を表 13 に示す。第 1 期及び第 2 期の全健康被験者における $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の個体間変動（CV）はそれぞれ約 44%及び 32%であり、個体内変動（CV）はそれぞれ約 26%及び 46%であった。

ACE-HV-113 試験における健康被験者の胃内 pH 及び胃内滞留時間を表 14 に示す。*H. pylori* 感染状態で層別化しない健康被験者において、胃内 pH の平均値は第 1 期と第 2 期で同程度であり、pH 2.0（初期、IET 後 3 分及び IET 後 8 分）及び pH 1.6（IET 後 17 分）であった。

IET 後 8 分（アカラブルチニブ投与後 6 分）の胃内 pH を共変量とした共分散分析の結果、アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max}）と [redacted] の胃内滞留時間の間に明確な相関は認められなかった（表 15）。ACE-HV-113 試験におけるアカラブルチニブの曝露量はばらつきが大きかったものの、その他の健康被験者を対象とした臨床試験と同程度であったことから、健康被験者の胃内 pH が正常範囲の低値（約 2）である場合には、アカラブルチニブの吸収は良好であることが示唆された。

表 13 第 1 期及び第 2 期のアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果

PK Parameter	Acalabrutinib in Period 2 (N=12) Geometric LSM	n	Acalabrutinib in Period 1 (N=12) Geometric LSM	n	Subject Variance	Residual Variance	Inter-Subject CV%	Intra-Subject CV%
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	540.9	12	733.8	12	0.1740	0.0664	43.59	26.21
AUC (ng·hr/mL)	604.5	9	738.1	12	0.1809	0.0493	44.52	22.47
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)	518.6	12	720.8	12	0.1780	0.0875	44.14	30.24
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)	533.6	12	735.5	12	0.1742	0.0757	43.62	28.05
C_{max} (ng/mL)	408.2	12	601.0	12	0.0962	0.1953	31.77	46.45
t_{max} (hr)	0.77	12	0.81	12	0.0000	0.1596	0.00	41.60

ANOVA=analysis of variance; AUC=area under the curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-6)}$=area under the curve from time 0 to 6 hr; $AUC_{(0-12)}$=area under the plasma concentration time curve from time 0 to 12 hr; $AUC_{(0-t)}$=area under the curve from time 0 to the last observation; C_{max}=maximal plasma concentration; CV=coefficient of variation; LSM=least squares mean; t_{max}=time to reach maximum concentration.

Notes: Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule.
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Intrasubject CV%=100 x sqrt[exp(residual variance)-1].
Intersubject CV%=100 x sqrt[exp(between subject variance)-1].

Source: ACE-HV-113 CSR Table 11-5.

表 14 健康被験者の胃内 pH 及び胃内滞留時間（[redacted] データ）

Gastric Parameter	Acalabrutinib in Period 1 *H. Pylori* Negative	n	*H. Pylori* Positive	n	Acalabrutinib in Period 2 *H. Pylori* Negative	n	*H. Pylori* Positive	n
Arithmetic Mean (± SD; %CV)								
Initial Gastric pH	1.5 (0.46; 30)	6	2.5 (0.97; 39)	6	1.7 (0.55; 33)	6	2.3 (1.1; 49)	6
Gastric pH 3 minutes Post-IET	1.7 (0.65; 37)	6	2.5 (0.85; 33)	6	1.8 (0.44; 24)	6	2.9 (2.0; 68)	6
Gastric pH 8 minutes Post-IET	1.6 (0.47; 29)	6	2.3 (0.63; 28)	6	1.8 (0.31; 17)	6	2.7 (1.7; 62)	6
Gastric pH 17 minutes Post-IET	1.4 (0.30; 22)	5	1.7 (0.52; 31)	6	1.5 (0.26; 17)	6	1.6 (0.48; 30)	5
Gastric Residence Time (hours)	1.52 (1.41; 92.4)	6	1.18 (0.728; 61.5)	6	1.94 (0.967; 49.8)	6	0.981 (0.972; 99.1)	6
Minimum/Maximum								
Initial Gastric pH	0.98/2.1	6	1.6/4.1	6	1.1/2.5	6	0.91/4.4	6
Gastric pH 3 minutes Post-IET	0.96/2.6	6	1.6/3.7	6	1.2/2.5	6	0.76/6.1	6
Gastric pH 8 minutes Post-IET	1.1/2.4	6	1.5/3.3	6	1.4/2.2	6	0.92/5.5	6

Gastric Parameter	Acalabrutinib in Period 1				Acalabrutinib in Period 2			
	H. Pylori Negative	n	*H. Pylori* Positive	n	*H. Pylori* Negative	n	*H. Pylori* Positive	n
Gastric pH 17 minutes Post-IET	1.0/1.8	5	1.1/2.6	6	1.2/1.8	6	0.96/2.0	5
Gastric Residence Time (hours)	0.200/3.80	6	0.340/2.50	6	0.960/3.50	6	0.260/2.80	6

IET=Ingestion Event Time; Post-IET= Post-Ingestion Event Time.
Notes: Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule.
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule.
Source: ACE-HV-113 CSR Table 11-3.

表 15 共分散の回帰推定値

Covariate	PK Parameter	Estimate of Slope	Standard Error	95% Confidence Interval for Slope
Gastric pH 8 minutes Post-IET	AUC	-12.5028	97.6179	(-231.07, 206.06)
	$AUC_{(0-t)}$	-11.7961	84.9290	(-201.03, 177.44)
	C_{max}	-25.8141	70.3332	(-182.53, 130.90)

AUC=area under the curve from time 0 to infinity (ng·hr/mL); $AUC_{(0-t)}$=area under the curve from time 0 to the last observation (ng·hr/mL); C_{max}=maximal plasma concentration (ng/mL); Post-IET= Post-Ingestion Event Time; t_{max}=time to maximum concentration.
Notes: Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule.
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule.
t_{max} result is not generated due to too many likelihood evaluations.
Model is using gastric pH at 8 minutes as the covariate.
Sensitivity and exploratory results are not presented as none is significant.
Source: ACE-HV-113 CSR Table 11-4.

2.7.1.3.3.6 要約：バイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響

健康被験者における薬物動態及び胃内 pH のデータに基づき、胃内 pH が低い範囲内（すなわち、pH 4 以下）である場合、アカラブルチニブの曝露量に大きな影響はないと考えられる（ACE-HV-113 試験）。一方、PPI、H2RA 及び制酸剤の投与を受けている患者では、アカラブルチニブの吸収は低下する可能性がある（ACE-HV-004、ACE-HV-112 及び ACE-HV-113 試験）。

一般に制酸剤の作用は投与後約 1 時間持続し、アカラブルチニブ経口投与後の吸収は投与後 2 時間以内にほぼ完了することから、アカラブルチニブ投与の少なくとも前後 2 時間は、炭酸カルシウムを含有する薬剤やサプリメントの使用は避けることが推奨される。アカラブルチニブの吸収に及ぼす H2RA の影響は検討されていないものの、H2RA の投与が必要な場合は、H2RA の胃酸分泌抑制作用の発現が投与後 1 時間以降であることを考慮して（アカラブルチニブの吸収は投与後 2 時間以内にほぼ完了）、アカラブルチニブ投与後約 2 時間に H2RA を投与すべきである。アカラブルチニブの曝露量が低下する可能性があるため、アカラブルチニブ投与時に長時間胃酸分泌を抑制するオメプラゾール又はエソメプラゾール等の PPI を使用することは推奨されない。

アカラブルチニブを酸性飲料（オレンジジュース）又はグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して低下した。*In vitro* 溶出試験の結果から、オレンジジュース及びグレープフルーツジュースのいずれにおいても、アカラブルチニブ製剤の溶出速度は低下した（2.7.1.2.2.8 項及び 2.7.1.3.1.6 項参照）。アカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して低かった。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをオレンジジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して増加しなかった。また、アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較してわずかに低下した。オメプラゾール併用下でアカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、水で投与したときと比較して増加した。オメプラゾール併用下及び非併用下でアカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は同程度であった。これらの結果から、アカラブルチニブを CYP3A 阻害作用を有するグレープフルーツジュースで投与しても、アカラブルチニブの曝露量が大きく増加する可能性は低いこと及びアカラブルチニブの曝露量に及ぼすオメプラゾールの影響がグレープフルーツジュースにより部分的に抑制されることが示された。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約表

全ての臨床試験における薬物動態パラメータの要約表は、臨床薬理試験（2.7.2.5 項参照）に記載する。

In vitro 溶出試験及び関連する試験の概要は、品質に関する文書（3.2.P.2.2 項 Pharmaceutical Development - Drug Product 参照）に記載する。

2.7.1.4.2 分析法の要約

表 16 臨床試験で用いたアカラブルチニブの分析法の一覧

Study No.	Analyte	Matrix	Method	Method Validation Report[a]
ACE-HV-001	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	acalabrutinib	Urine	LC-MS/MS	1000-141826-1
	itraconazole	Plasma	LC-MS/MS	IRL-V4-527[b]
ACE-HV-004	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	rifampin	Plasma	LC-MS/MS	1000-141844-1[c]
	omeprazole	Plasma	LC-MS/MS	1000-141850-1
ACE-HV-005	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	ACP-5862	Plasma	LC-MS/MS	1000-171974-1
ACE-HV-007	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-HV-008	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-HV-009	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	acalabrutinib	Urine	LC-MS/MS	1000-141826-1
	[^{14}C]acalabrutinib	Plasma	HPLC + AMS	160/002V
	[^{14}C]acalabrutinib	Urine	HPLC + AMS	160/002V
	total ^{14}C	Blood	AMS	
	total^{14}C	Feces	LSC	
ACE-HV-111	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-HV-112	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	omeprazole	Plasma	LC-MS/MS	1000-141850-1
ACE-HV-113	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	ACP-5862	Plasma	LC-MS/MS	1000-171974-1
ACE-WM-001	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-HI-001	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-HI-102	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	8396486
	ACP-5862	Plasma	LC-MS/MS	8396486
ACE-CL-001	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	ACP-5862	Plasma	LC-MS/MS	1000-171974-1
ACE-CL-003	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-CL-007	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1 1000-171974-1

Study No.	Analyte	Matrix	Method	Method Validation Report[a]
	ACP-5862	Plasma	LC-MS/MS	1000-171974-1
ACE-LY-002	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-LY-003	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-LY-004	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
ACE-MY-001	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-131802-1
	dexamethasone	Plasma	LC-MS/MS	1000-141845-1[d]
D8220C00001	acalabrutinib	Plasma	LC-MS/MS	1000-171974-1
	ACP-5862	Plasma	LC-MS/MS	1000-171974-1

AMS=accelerator mass spectrometry; HPLC=high performance liquid chromatography; LSC=least squares mean; LC-MS/MS=Liquid chromatography tandem mass spectrometry.

[a] Refer to Method Validation Reports.

[b] Refer to Method Validation Report located in ACE-HV-001 CSR Appendix.

[c] Refer to Method Validation Report located in ACE-HV-004 CSR Appendix.

[d] Refer to Method Validation Report located in ACE-MY-001 CSR Appendix.

表 17 臨床試験で用いたその他の薬剤の分析法の一覧

Analyte	Method	Matrix	Report	Analytical Technique	LLOQ	Measurement Range
Itraconazole	SOP LAS-1625-00	K_2EDTA Plasma	IRL-V4-527[a]	LC-MS/MS	10 ng/mL	10 - 4000 ng/mL
Omeprazole	SAP.1850	Lithium Heparin Plasma	1000-141850-1[b]	LC-MS/MS	10 ng/mL	10 - 1000 ng/mL
Rifampin	SAP.1844	Lithium Heparin Plasma	1000-141844-1[c]	LC-MS/MS	0.0200 µg/mL	0.0200 - 20 µg/mL
Dexamethasone	SAP.1845	Lithium Heparin Plasma	1000-141845-1[d]	LC-MS/MS	1 ng/mL	1 - 500 ng/mL

K_2EDTA=Di-Potassium Ethylene Diamine Tetraacetic Acid; LLOQ=Lower limit of quantification.

[a] Refer to Method Validation Report located in ACE-HV-001 CSR Appendix.

[b] Refer to Method Validation Report.

[c] Refer to Method Validation Report located in ACE-HV-004 CSR Appendix.

[d] Refer to Method Validation Report located in ACE-MY-001 CSR Appendix.

表 18　　臨床試験における QC 試料の測定結果

Study Number	Analyte	Matrix	Nominal QC Concentration (ng/mL)	Accuracy (%)	Precision (%)
ACE-HV-001	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750, 7500 (over-range)	-0.2 - 3.7	0.2 -7.8
	acalabrutinib	Urine	150, 2500, 3750	-1.3 - 1.3	NR
	itraconazole	Plasma	30.0, 500, 700, 3000	2.1 - 7.6	2.0 - 4.0
ACE-HV-004	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-1.0 - 5.0	2.1 - 8.7
	rifampin	Plasma	15.0 µg/mL	1.0 - 5.0	2.5 - 3.4
	omeprazole	Plasma	30, 500, 750	-0.7 - 2.0	1.7 - 3.2
ACE-HV-005	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	0.4 - 2.4	2.6 - 3.7
	ACP-5862	Plasma	15.0, 2500, 3750	-0.3 - 6.7	3.4 - 5.1
ACE-HV-007	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	0.0 - 0.5	1.8 - 3.0
ACE-HV-008	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-9.8, -5.6	1.4 - 2.5
ACE-HV-009	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	0.9 - 2.7	1.1 - 3.4
	acalabrutinib	Urine	150, 2500, 3750	-1.3, -1.1	1.1 - 1.9
ACE-HV-111	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-2.7 - 0.7	2.7 - 3.4
ACE-HV-112	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-0.1 - 4.0	0.6 - 5.3
	omeprazole	Plasms	30, 500, 750	-0.7, - 2.2	1.4 - 2.4
ACE-HV-113	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	1.5 - 2.3	1.6 - 2.8
	ACP-5862	Plasma	15.0, 2500, 3750	-2.1 - 6.0	1.7 - 3.5
ACE-WM-001	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	1.0 - 3.5	2.0 - 3.8
ACE-HI-001	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-13.0, -4.0	1.2 - 5.7
ACE-HI-102	acalabrutinib	Plasma	3.00, 50, 400, 800	-1.7, -0.4	2.5 - 4.4
	ACP-5862	Plasma	15.0, 250, 2000, 4000	-1.0 - 2.0	3.3 - 5.0
ACE-CL-001	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-0.9 - 3.0	4.5 - 17.8
	ACP-5862	Plasma	15.0, 2500, 3750	-2.1 - 4.7	2.2 - 3.9
ACE-CL-003	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-2.4 - 2.2	1.0 - 2.9
ACE-CL-007[a]	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-0.4 - 4.7	1.2 - 8.6
	ACP-5862	Plasma	15.0, 2500, 3750	-1.9 - 4.7	6.8 - 8.8
ACE-LY-002	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-3.7 - 5.0	1.1 - 9.0

Study Number	Analyte	Matrix	Nominal QC Concentration (ng/mL)	Accuracy (%)	Precision (%)
ACE-LY-003	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-0.1 - 0.5	2.2 - 3.6
ACE-LY-004	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	0.3 - 3.0	1.9 - 4.0
ACE-MY-001	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	-0.3 - 2.7	0.6 - 3.1
	dexamethasone	Plasma	3.00, 250, 375	-0.7 - 1.3	2.9 - 3.7
D8220C00001	acalabrutinib	Plasma	3.00, 500, 750	7.8 - 10.3	1.1 - 8.2
	ACP-5862	Plasma	15.0, 2500, 3750	-0.4 - 5.6	0.6 - 4.1

NR=not reported; QC=quality control.

[a] Represents the range across methods 1000-131802-1 and 1000-171974-1.

表 19　臨床試験における Incurred Sample Reanalysis の結果

Study Number	Analyte	Matrix	Number of ISR Samples	Results within Acceptable Limits? (# Passing/Total #; %)
ACE-HV-001	acalabrutinib	Plasma	152	Yes (145/152; 95%)
	acalabrutinib	Urine	17	Yes (17/17; 100%)
	Itraconazole	Plasma	52	Yes (51/52; 98%)
ACE-HV-004	acalabrutinib	Plasma	240	Yes (236/240; 98%)
	Rifampin	Plasma	68	Yes (68/68; 100%)
	omeprazole	Plasma	36	Yes (36/36; 100%)
ACE-HV-005	acalabrutinib	Plasma	125	Yes (125/125; 100%)
	ACP-5862	Plasma	59	Yes (59/59; 100%)
ACE-HV-007	acalabrutinib	Plasma	149	Yes (142/149; 95%)
ACE-HV-008	acalabrutinib	Plasma	140	Yes (140/140; 100%)
ACE-HV-009	acalabrutinib	Plasma	43	Yes (43/43; 100%)
	acalabrutinib	Urine	14	Yes (13/14; 93%)
ACE-HV-111	acalabrutinib	Plasma	156	Yes (155/156; 99%)
ACE-HV-112	acalabrutinib	Plasma	193	Yes (193/193; 100%)
	omeprazole	Plasma	106	Yes (106/106; 100%)

Study Number	Analyte	Matrix	Number of ISR Samples	Results within Acceptable Limits? (# Passing/Total #; %)
ACE-HV-113	acalabrutinib ACP-5862	Plasma Plasma	48 49	Yes (45/48; 94%) Yes (49/49; 100%)
ACE-WM-001	acalabrutinib	Plasma	112	Yes (108/112; 96%)
ACE-HI-001	acalabrutinib	Plasma	46	Yes (46/46; 100%)
ACE-HI-102	acalabrutinib ACP-5862	Plasma Plasma	32 32	Yes (31/32; 97%) Yes (32/32; 100%)
ACE-CL-001	acalabrutinib ACP-5862	Plasma Plasma	266 35	Yes (254/266; 95%) Yes (35/35; 100%)
ACE-CL-003	acalabrutinib	Plasma	25	Yes (25/25; 100%)
ACE-CL-007	acalabrutinib ACP-5862	Plasma Plasma	218 218	Yes (204/218; 94%) Yes (187/218; 86%)
ACE-LY-002	acalabrutinib	Plasma	31	Yes (30/31; 97%)
ACE-LY-003	acalabrutinib	Plasma	91	Yes (90/91; 99%)
ACE-LY-004	acalabrutinib	Plasma	113	Yes (112/113; 99%)
ACE-MY-001	acalabrutinib dexamethasone	Plasma Plasma	56 32	Yes (55/56; 98%) Yes (32/32; 100%)

ISR=incurred sample reanalysis.

第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.7.2　臨床薬理試験
カルケンス®カプセル

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

目次 2
略語及び専門用語一覧表 9
本概要で引用した試験 12
2.7.2.1 背景及び概観 16
2.7.2.1.1 臨床薬理試験のデータパッケージ 16
2.7.2.1.2 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験の概観 18
2.7.2.1.2.1 蛋白結合率及び血球移行率 18
2.7.2.1.2.2 代謝 18
2.7.2.1.2.3 薬物相互作用 19
2.7.2.1.2.3.1 トランスポーター試験 19
2.7.2.1.2.3.2 CYP 阻害 20
2.7.2.1.2.3.3 CYP 誘導 21
2.7.2.1.2.4 薬理作用及び BTK 占有率 21
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観 22
2.7.2.1.3.1 健康被験者又は特定の背景を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 22
2.7.2.1.3.1.1 健康被験者における薬物動態／薬力学関係 22
2.7.2.1.3.1.2 特定の背景を有する被験者におけるアカラブルチニブの体内動態 23
2.7.2.1.3.1.3 食事の影響及び薬物相互作用 24
2.7.2.1.3.2 B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験 25
2.7.2.1.3.2.1 B 細胞性腫瘍患者における薬物動態／薬力学関係 25
2.7.2.1.3.3 母集団薬物動態解析 26
2.7.2.1.3.4 PBPK モデル解析 27
2.7.2.1.3.5 曝露量－反応解析 27
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.2.2.1 個々の臨床試験の概略 27
2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象にアカラブルチニブの体内動態を検討した臨床試験の概略 29
2.7.2.2.1.1.1 ACE-HV-001 試験 5.3.3.1.1 29
2.7.2.2.1.1.2 ACE-HV-009 試験 5.3.1.1.1 30
2.7.2.2.1.2 B 細胞性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブの体内動態を検討した臨床試験の概略 32
2.7.2.2.1.3 アカラブルチニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響 32
2.7.2.2.1.3.1 ACE-HI-001 試験（軽度及び中等度肝機能障害) 5.3.3.3.1 32
2.7.2.2.1.3.2 ACE-HI-102 試験（重度肝機能障害) 5.3.3.3.2 33
2.7.2.2.1.3.3 ACE-HV-113 試験 5.3.1.2.1 34
2.7.2.2.1.4 アカラブルチニブの体内動態に及ぼす外因性の要因による影響 34
2.7.2.2.1.4.1 ACE-HV-001 試験（イトラコナゾール併用の影響） 5.3.3.1.1 34
2.7.2.2.1.4.2 ACE-HV-004 試験（炭酸カルシウム、オメプラゾール及びリファンピシン併用の影響） 5.3.3.4.1 35
2.7.2.2.1.4.3 ACE-HV-112 試験 5.3.3.4.2 38
2.7.2.2.1.5 健康被験者を対象にアカラブルチニブの薬力学を検討した臨床試験の概略 38
2.7.2.2.1.5.1 ACE-HV-007 試験 5.3.4.1.2 38

2.7.2.2.1.5.2 ACE-HV-008 試験 5.3.4.1.3 39
2.7.2.2.1.5.3 ACE-HV-111 試験 5.3.4.1.4 41
2.7.2.2.1.5.4 ACE-HV-005 試験 5.3.4.1.1 42
2.7.2.2.1.6 B 細胞性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブを検討した臨床試験の概略 45
2.7.2.2.1.6.1 D8220C00001 試験 5.3.5.2.9 45
2.7.2.2.1.6.2 ACE-CL-001 試験 5.3.5.2.2 47
2.7.2.2.1.6.3 ACE-CL-003 試験 5.3.5.2.3 48
2.7.2.2.1.6.4 ACE-CL-007 試験 5.3.5.1.2 49
2.7.2.2.1.6.5 ACE-CL-309 試験 5.3.5.1.1 50
2.7.2.2.1.6.6 ACE-LY-002 試験 5.3.5.2.4 50
2.7.2.2.1.6.7 ACE-LY-003 試験 5.3.5.2.5 51
2.7.2.2.1.6.8 ACE-LY-004 試験 5.3.5.2.6 52
2.7.2.2.1.6.9 ACE-MY-001 試験 5.3.5.2.7 53
2.7.2.2.1.6.10 ACE-WM-001 試験 5.3.5.2.8 54
2.7.2.2.1.6.11 15-H-0016 試験 5.3.5.2.1 54
2.7.2.2.1.7 母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析の概略 55
2.7.2.2.1.7.1 アカラブルチニブと CYP3A 基質、阻害剤又は誘導剤との間の相互作用を予測する Simcyp を用いた PBPK モデル解析（R2016001 解析）5.3.2.1.1 55
2.7.2.2.1.7.2 アカラブルチニブ及び ACP-5862 に関する相互作用の予測を目的とした Simcyp を用いた PBPK モデル解析（D8220C00003 解析）5.3.2.1.2 56
2.7.2.2.1.7.3 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブの母集団薬物動態解析（D8223C00002 解析）5.3.3.5.1 58
2.7.2.2.1.7.4 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と有効性との関連性を評価する曝露量－反応解析（D8223C00003 解析）5.3.5.3.2 59
2.7.2.2.1.7.5 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と安全性との関連性を評価する曝露量－反応解析（D8223C00004 解析）5.3.5.3.3 60
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 61
2.7.2.3.1 健康被験者及び患者におけるアカラブルチニブの体内動態 61
2.7.2.3.1.1 吸収 61
2.7.2.3.1.2 分布 65
2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄 67
2.7.2.3.1.3.1 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝 67
2.7.2.3.1.3.2 シトクロム P450 を介するアカラブルチニブ及び ACP-5862（M27）の代謝経路 69
2.7.2.3.1.3.3 主代謝物 ACP-5862 の特性 69
2.7.2.3.1.3.4 排泄 70
2.7.2.3.1.4 用量比例性 72
2.7.2.3.1.5 単回及び反復投与 74
2.7.2.3.1.5.1 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態 75
2.7.2.3.1.6 アカラブルチニブの体内動態の日本人と非日本人との間での比較 79
2.7.2.3.2 アカラブルチニブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 82
2.7.2.3.2.1 健康被験者及び患者における母集団薬物動態解析 82
2.7.2.3.2.2 人種／民族 84
2.7.2.3.2.3 年齢 88
2.7.2.3.2.4 腎機能障害 89
2.7.2.3.2.5 肝機能障害 91

2.7.2.3.2.6 性別 95
2.7.2.3.2.7 体重 97
2.7.2.3.2.8 遺伝子型：BCRP（421C>A）、CYP3A5（6986A>G）及び GSTM1（機能喪失突然変異） 98
2.7.2.3.3 アカラブルチニブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 102
2.7.2.3.3.1 食事 102
2.7.2.3.3.2 ピロリ菌感染 103
2.7.2.3.3.3 胃内 pH 104
2.7.2.3.3.4 胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料 105
2.7.2.3.3.5 アルコール飲料 109
2.7.2.3.3.6 喫煙又はニコチン含有製品 109
2.7.2.3.3.7 薬物相互作用 109
2.7.2.3.3.7.1 トランスポーター 109
2.7.2.3.3.7.2 アルデヒドオキシダーゼ阻害 111
2.7.2.3.3.7.3 CYP/UGT 阻害及び CYP 誘導 111
2.7.2.3.3.7.4 CYP3A 誘導及び阻害－Simcyp を用いた PBPK モデル解析 114
2.7.2.3.3.7.5 薬物相互作用に基づき推奨される用法・用量 119
2.7.2.3.4 アカラブルチニブの薬力学的作用、薬物動態／薬力学関係及び曝露量－反応関係 120
2.7.2.3.4.1 薬力学、薬物動態／薬力学関係 120
2.7.2.3.4.2 薬物動態／BTK 占有率の関係 120
2.7.2.3.4.2.1 健康被験者 120
2.7.2.3.4.2.2 患者 122
2.7.2.3.4.3 曝露量－反応解析 126
2.7.2.3.4.3.1 曝露量と有効性との関連性 128
2.7.2.3.4.3.2 曝露量と安全性との関連性 132
2.7.2.3.4.3.3 曝露量と QT 間隔延長との関係 138
2.7.2.3.4.3.4 アカラブルチニブの用量設定根拠 141
2.7.2.4 特別な試験 142
2.7.2.5 付録 142

表目次

表 1 本概要で引用した非臨床及び臨床試験の一覧 12
表 2 臨床概要及び臨床概括評価に用いた臨床試験のデータカットオフ日 15
表 3 本概要に成績を引用する臨床試験の一覧 28
表 4 アカラブルチニブを単独で単回又は反復投与したときのアカラブルチニブの C_{max}（幾何平均値）及び t_{max}（中央値） 62
表 5 日本人患者（D8220C00001 試験）及び外国人患者（ACE-CL-001 試験）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$（幾何平均値［CV］、範囲及び例数） 82

表 6 軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者に 50 mg を単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態の比較 93
表 7 健康被験者（12 例）にアカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC 103
表 8 アカラブルチニブ単独投与又は pH を変化させる薬剤併用時の幾何平均値の比及び 90% CI 108
表 9 CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用がアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$に及ぼす影響の要約（幾何 LSM の比［併用投与／単独投与］及び 90% CI） 114
表 10 アカラブルチニブ、ACP-5862、活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）及び補正後の活性成分の AUC 及びその比（CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用／単独投与） 118
表 11 曝露量－反応解析に含まれる試験一覧 128
表 12 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ：健康被験者を対象とした試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-005 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験、ACE-HV-009 試験及び ACE-HV-111 試験） 143
表 13 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ：B 細胞性腫瘍患者を対象とした試験（D8220C00001 試験、ACE-CL-001 試験、ACE-CL-003 試験、ACE-CL-007 試験、ACE-LY-002 試験、ACE-LY-003 試験、ACE-LY-004 試験、ACE-MY-001 試験及び ACE-WM-001 試験） 149
表 14 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ：アカラブルチニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響を評価した試験（ACE-HI-001 試験、ACE-HI-102 試験及び ACE-HV-113 試験） 159
表 15 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ：アカラブルチニブの体内動態に及ぼす外因性の要因による影響を評価した試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-004 試験及び ACE-HV-112 試験） 162
表 16 ACP-5862 の薬物動態パラメータ：健康被験者を対象とした試験（ACE-HV-005 試験及び ACE-HV-113 試験）並びに CLL 患者を対象とした試験（D8220C00001 試験、ACE-CL-001 試験及び ACE-CL-007 試験） 171
表 17 ACE-HV-113 試験において、第 1 期及び第 2 期にアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したときの ACP-5862 の薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体内変動及び個体間変動の評価） 176
表 18 アカラブルチニブの主な臨床薬理学的特性及び心血管系への影響 177

図目次

図 1 アカラブルチニブの化学構造式 16
図 2 MCL 患者（ACE-LY-004）及び CLL 患者（ACE-CL-001、ACE-CL-007）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したとき並びに健康被験者（ACE-HV-005）にアカラブルチニブ 100 mg を単回投与したときの C_{max}（中央値、四分位範囲、個体値） 64

図 3 健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移、血漿中放射能濃度推移及び血液中放射能濃度推移（算術平均値、n=6、ACE-HV-009 試験）.... 66
図 4 アカラブルチニブの代謝経路.... 68
図 5 健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときのアカラブルチニブの尿中排泄率及び放射能の尿糞便中排泄率（算術平均値、n=5）.... 71
図 6 健康被験者にアカラブルチニブを経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-HV-001 試験）.... 72
図 7 健康被験者におけるアカラブルチニブ 2.5～400 mg を単独投与したときの$AUC_{(0\text{-}t)}$と用量との関係.... 73
図 8 R/R 又は未治療 MCL 患者にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（ACE-CL-001 試験）.... 75
図 9 アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg を単回投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-HV-005 試験）.... 76
図 10 アカラブルチニブ 100 mg を投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-HV-113 試験）.... 77
図 11 アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-CL-001 試験）.... 78
図 12 アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回単独投与（C 群）又はオビヌツズマブと併用投与（B 群）したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-CL-007 試験）.... 79
図 13 日本人患者（D8220C00001 試験）及び外国人患者（ACE-CL-001 試験）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 1 日目及び 8 日目における血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±SD）.... 81
図 14 最終モデルの共変量がアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）に及ぼす影響を示すフォレストプロット.... 83
図 15 アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を人種別に示した箱ひげ図.... 85
図 16 アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を民族別に示した箱ひげ図.... 87
図 17 アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を年齢に対してプロットした散布図.... 88

図 18 アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を腎機能障害の重症度別に示した箱ひげ図 90

図 19 軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに肝機能正常者におけるアカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$（ACE-HI-001 試験及び ACE-HI-102 試験） 92

図 20 アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予想されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を肝機能障害の重症度別に示した箱ひげ図 94

図 21 アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときのアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の推定曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）の性別箱ひげ図 96

図 22 アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を体重に対してプロットした散布図..... 97

図 23 BCRP（421C>A）の遺伝子型別に示したアカラブルチニブ 100 mg 単回投与後の血漿中アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$（上図：ACE-HV-112 試験、3 コホート各 12 例、計 36 例［パート 1～3］、下図：ACE-HV-113 試験、2 用量各 12 例［第 1 期及び第 2 期］） 99

図 24 CYP3A5（6986A>G）の遺伝子型別に示したアカラブルチニブ 100 mg 単回投与後の血漿中アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$（上図：ACE-HV-112 試験、3 コホート各 12 例、計 36 例［パート 1～3］、下図：ACE-HV-113 試験、2 用量各 12 例［第 1 期及び第 2 期］） 100

図 25 GSTM1（機能喪失突然変異）の遺伝子型別に示したアカラブルチニブ 100 mg 単回投与後の血漿中アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$（上図：ACE-HV-112 試験、3 コホート各 12 例、計 36 例［パート 1～3］、下図：ACE-HV-113 試験、2 用量各 12 例［第 1 期及び第 2 期］） 101

図 26 健康被験者にアカラブルチニブ 75 mg を食後（○）及び空腹時（■）に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±SD、12 例、片対数表示） 102

図 27 ピロリ菌感染陽性及び陰性被験者にアカラブルチニブ 100 mg（Treatment A）及び 400 mg（Treatment B）を単回投与したときのアカラブルチニブの C_{max}（上）及び AUC（下）の個体値（ACE-HV-005 試験） 104

図 28 胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料併用によるアカラブルチニブの C_{max} への影響（併用／非併用） 106

図 29 胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料併用によるアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$への影響（併用／非併用） 107

図 30 CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用がアカラブルチニブの C_{max} に及ぼす影響（幾何 LSM の比［併用投与／単独投与］及び 90% CI） 112

図 31 CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用がアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$に及ぼす影響（幾何 LSM の比［併用投与／単独投与］及び 90% CI） 113

図 32 アカラブルチニブ、ACP-5862 及び活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の AUC 比（CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用／アカラブルチニブ単独投与）の実測値及び予測値のフォレストプロット（平均値及び 90% CI） 117

図 33 アカラブルチニブ 2.5～100 mg を経口投与後 24 時間における BTK 占有率及び CD69 又は CD86 発現阻害率（ACE-HV-001 試験） 121

図 34 健康被験者にアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの BTK 占有率並びに CD69 及び CD86 阻害率 122

図 35 アカラブルチニブ投与中止後に認められる BTK 占有率及び BTK 再合成速度（CLL 患者 46 例のデータを A 及び B に、健康被験者 4 例のデータを A に示す） 123

図 36 R/R 又は未治療 CLL 患者における BTK 占有率 [a]（トラフ値）（%） 124

図 37 R/R MCL 患者にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与したときの BTK 標的部位占有率（%） 125

図 38 B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験で認められた定常状態における BTK 占有率（中央値）の 1 日の変動範囲 126

図 39 BOR 別に示した活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$の箱ひげ図（併合データ） 129

図 40 活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$に基づき層別した各患者群（4 群）における PFS の Kaplan-Meier プロット（併合データ） 130

図 41 活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$に基づき層別した患者群（4 群）別に示した腫瘍縮小効果（最長径のベースライン値からの変化率）（併合データ） 131

図 42 グレード 2 以上の有害事象、グレード 3 以上の有害事象及びグレード 2 以上の注目すべき有害事象発現の有無別に示したアカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$（全解析対象集団） 134

図 43 アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$の四分位点に基づき層別した各患者集団におけるグレード 2 以上の有害事象、グレード 3 以上の有害事象及びグレード 2 以上の注目すべき有害事象の発現率（全解析対象集団） 136

図 44 アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$の四分位点に基づき層別した 4 群におけるグレード 2 以上の感染症の発現率（点推定値及び 95% CI） 137

図 45 モキシフロキサシン 400 mg、アカラブルチニブ 100 mg 又はアカラブルチニブ 400 mg を投与したときの各測定時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ddQTcF：実薬とプラセボとの LSM の差及び 90% CI）（ACE-HV-005 試験） 139

図 46 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正値：ddQTcF）と血漿中アカラブルチニブ濃度との関係（曝露量－反応解析、ACE-HV-005 試験） 140

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
AMS	加速器質量分析
ANCOVA	共分散分析
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	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
$AUC_{(0-4)}$	投与後 0 時間から 4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-12)}$	投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,(0-24)}$	定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCR	B 細胞受容体
BCRP	Breast cancer resistance protein（ABCG2）
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BOR	最良総合効果
BID	1 日 2 回
BMI	Body mass index［kg/m^2］
BLQ	定量下限未満
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CD	白血球分化抗原（群）
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
CL	クリアランス
CL/F	経口クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
CL_R	腎クリアランス
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
CR	完全奏効
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
ddQTcF	QTcF のベースラインからの調整済み変化量
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DOR	奏効期間
dQTcF	QTcF のベースラインからの変化量
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推定糸球体濾過量
FL	濾胞性リンパ腫

略語及び専門用語	用語の説明
GMR	幾何最小二乗平均比
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン転移酵素
H_2RA	H_2 受容体拮抗剤
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC-MS	高速液体クロマトグラフィー／質量分析
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析
IRC	独立評価委員会
LSM	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MCL	マントル細胞リンパ腫
MDR1	多剤耐性蛋白質 1（P-糖蛋白質［P-gp］）
MM	多発性骨髄腫
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
NCA	ノンコンパートメント解析
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PBPK	生理学的薬物速度論
PD	病勢進行
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖蛋白質（=MDR1）
PLL	前リンパ球性白血病
PPI	プロトンポンプ阻害剤
QD	1 日 1 回
QT	心電図における Q 波（Q 波がない場合は R 波）から T 波の終わりまでの間隔、心室の興奮開始から回復終了までの間隔
QTc	補正 QT
QTcF	Fridericia 式による補正 QT
R/R	再発／難治性
RS	リヒター症候群
SD	標準偏差
SLL	小リンパ球性リンパ腫
$t_{½}$	終末相における消失半減期
TTNT	次治療開始までの期間
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_c/F	見かけの中央コンパートメント容積
V_p/F	見かけの末梢コンパートメント容積
V_z	終末相における分布容積

略語及び専門用語	用語の説明
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_z/F	終末相における見かけの分布容積
WM	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

本概要で引用した試験

本概要で引用した試験一覧

本概要で引用した非臨床及び臨床試験の一覧を表 1 に示す。

表 1　　本概要で引用した非臨床及び臨床試験の一覧

Study	Title	Location in Module 4 or 5
Nonclinical Studies:		
503219	The Effect of ACP-196 on the hERG Tail Current in Stably Transfected HEK-293 Cells	4.2.1.3.1
ESN0329	[^{14}C]Org 300196: Quantitative Whole-Body Autoradiography Distribution Study in the Rat after Single Oral Dosing	4.2.2.3.6
8320560	*In Vitro* Stability and Protein Binding of ACP-196 (acalabrutinib) in Human Plasma	4.2.2.3.5
XS-0478	*In Vitro* Assessment of ACP-196 Protein Binding in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma	4.2.2.3.1
XS-0850	*In vitro* assessment of ACP-196 protein binding in mouse, rat, dog, monkey, human plasma, human serum albumin, and α-1 acid glycoprotein; and blood cell partitioning of ACP-196 in mouse, rat, dog, monkey and human blood	4.2.2.3.2
XS-0912	*In Vitro* Assessment of ACP-5862 Protein Binding in Mouse, Rat, Dog, and Human Plasma	4.2.2.3.3
XS-0947	*In Vitro* Assessment of ACP-5862 Blood Cell Partitioning in Mouse, Rat, Dog, and Human Blood	4.2.2.3.4
XT134082	*In Vitro* Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of ACP-196 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	4.2.2.4.3
XT164038	CYP Reaction Phenotyping of the Metabolism of ACP-196 to ACP-5862	4.2.2.4.4
XT164096	*In Vitro* Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of ACP-5862 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	4.2.2.4.5
XT165071	*In Vitro* Evaluation of ACP-5862 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	4.2.2.6.6
XT154040	*In Vitro* Glutathione Transferase (GST) Reaction Phenotyping of ACP-196 in Human Liver Cytosol and Recombinant GST Enzymes	4.2.2.4.6
XT135097	*In Vitro* Evaluation of ACP-196 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	4.2.2.6.3
XT133111	*In Vitro* Evaluation of ACP-196 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	4.2.2.6.4
XT163068	*In Vitro* Evaluation of ACP-5862 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	4.2.2.6.7
XT145007	*In Vitro* Evaluation of ACP-196 as an Inhibitor of Aldehyde Oxidase (AO) in Human Liver Cytosol or S9	4.2.2.6.1
XT148083	*In Vitro* Evaluation of ACP-196 as a Substrate of Human BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2 Transporters	4.2.2.6.5
XT138100	*In Vitro* Evaluation of ACP-196 as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a Substrate of P-gp Transporters	4.2.2.6.2

Study	Title	Location in Module 4 or 5
BS001953-23	Assessment of UGTlAl and UGT2B7 inhibition potential of ACP-196 (AZ13829269) and metabolite ACP-5862 (AZ14028259) in human liver microsomes	4.2.2.6.8
XS1144	*In vitro* evaluation of ACP-196 and ACP-5862 as inhibitors of MATE1 and MATE2-K transporters	4.2.2.6.10
XT168092	*In Vitro* Evaluation of ACP-5862 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	4.2.2.6.9
8335668	*In Vitro* Metabolite Biosynthesis, Isolation, and Identification by NMR	4.2.2.4.2
8320562	ACP-196 (acalabrutinib) Metabolite Profiling and Identification in Rat, Dog, and Human Plasma	4.2.2.4.7
8338525	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]ACP-196 Following Oral Administration to Rats	4.2.2.5.1
8338526	Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]ACP-196 Following Oral Administration to Dogs	4.2.2.5.2
8341070	Identification of Metabolites of [^{14}C]ACP-196 (Acalabrutinib) in Selected Human Plasma, Urine, and Feces Samples	4.2.2.4.9
R2017001	Biochemical Profiling of Acalabrutinib in Comparison to its Metabolite M27 on Potency for BTK and Kinase Selectivity	4.2.1.1.2
R2016011	Performance Characterization of the ELISA-based BTK Target Occupancy Assay	5.3.1.4.4
R2017004	Fit-for-Purpose Validation of the ELISA-based BTK Target Occupancy Assay	5.3.1.4.5
Clinical Studies: Healthy Subjects		
ACE-HV-001	A Phase 1, Single-Center, Open-label, Sequential Dose-Escalation Study of ACP-196 in Healthy Subjects to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Food Effects, and Drug-Drug Interactions	5.3.3.1.1
ACE-HV-004	A Phase 1, Single-Center, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period, 3-Part Study to Evaluate the One-Way Interaction of Calcium Carbonate, Omeprazole, or Rifampin on ACP-196 in Healthy Adult Subjects	5.3.3.4.1
ACE-HV-005	Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo- and Positive Controlled, 4-Way Crossover Study to Assess the Effect of Single-Dose ACP-196 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects	5.3.4.1.1
ACE-HV-007	A Phase 1, Single-Center, Open-Label, Single-Treatment Study to Assess the Bruton Tyrosine Kinase Occupancy of ACP-196 After Multiple-dose Administration in Healthy Adult Subjects Under Fasting Conditions	5.3.4.1.2
ACE-HV-008	A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 2-Period Study to Evaluate the Intrasubject and Intersubject Variability of ACP-196 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adult Subjects	5.3.4.1.3
ACE-HV-009	Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of [^{14}C]ACP-196 (Acalabrutinib) in Healthy Subjects	5.3.1.1.1
ACE-HV-111	A Phase 1, Single-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Pharmacodynamics of ACP-196 After Multiple-dose Administration in Healthy Adult Subjects Under Fasting Conditions	5.3.4.1.4

Study	Title	Location in Module 4 or 5
ACE-HV-112	A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 4-period, 3-part Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of an Acidic Formulation of Acalabrutinib (ACP-196), Acidic Beverage, or Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib Alone and Co-administered With Omeprazole	5.3.3.4.2
ACE-HV-113	A Phase 1, Single-Center, Open-label, Fixed-sequence, 2-period Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Gastric pH on Acalabrutinib Pharmacokinetic	5.3.1.2.1
Clinical Studies: Special Populations		
ACE-HI-001	A 2-Part, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of ACP-196	5.3.3.3.1
ACE-HI-102	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and its Metabolite (ACP-5862)	5.3.3.3.2
Clinical Studies: Subjects with B-Cell Malignancies		
D8220C00001	A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti tumour Activity of Acalabrutinib, a Selective and Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Japanese Adult Patients with Advanced B-cell Malignancies	5.3.5.2.9
ACE-CL-001	A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia	5.3.5.2.2
ACE-CL-003	A Phase 1b Study of ACP-196 in Combination with Obinutuzumab for Patients with Relapsed/Refractory or Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma or Prolymphocytic Leukemia	5.3.5.2.3
ACE-CL-007	A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	5.3.5.1.2
ACE-CL-309	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	5.3.5.1.1
ACE-LY-002	An Open-label, Phase 1b Study of ACP-196 in Subjects with Relapsed or Refractory de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma	5.3.5.2.4
ACE-LY-003	An Open-label, Phase 1b Study of ACP 196 Alone or in Combination with Rituximab in Subjects with Follicular Lymphoma	5.3.5.2.5
ACE-MY-001	An Open-label, Phase 1b Study of ACP 196 in Subjects with Multiple Myeloma	5.3.5.2.7
15-H-0016	A Phase II Study Using ACP-196 in Patients with Relapsed/Refractory and Treatment naïve Deletion 17p CLL/SLL: Pharmacodynamic Assessment of BTK Inhibition and Anti-Tumor Response	5.3.5.2.1
ACE-WM-001	An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Waldenström Macroglobulinemia	5.3.5.2.8
ACE-LY-004	An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma (pivotal)	5.3.5.2.6
Modeling & Simulation: Population PK, PBPK, and Exposure-Response Reports		

Study	Title	Location in Module 4 or 5
R2016001	A PBPK M&S Evaluation (Using the SIMCYP Population-Based Simulator) of the Potential Drug-Drug Interactions Between Midazolam (a CYP3A4 Substrate), Moderate Inhibitors and Inducers of CYP3A and Oral Doses of ACP-196	5.3.2.1.1
D8220C00003	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling using Simcyp (version 14) to Evaluate Potential Drug-Drug Interactions with Acalabrutinib and its Metabolite ACP-5862	5.3.2.1.2
D8223C00002	Population Pharmacokinetic Analysis for Acalabrutinib and Its Active Metabolite, ACP-5862, in Healthy Volunteers and Subjects with B-Cell Malignancies	5.3.3.5.1
D8223C00003	Exposure-Response Analyses Relating Efficacy Outcomes to Exposures of Acalabrutinib and Its Active Metabolite, ACP-5862	5.3.5.3.2
D8223C00004	Exposure-Response (Safety) Analyses Relating the Occurrence of Adverse Events to Exposures of Acalabrutinib and its Active Metabolite, ACP-5862	5.3.5.3.3

臨床試験のデータカットオフ日

臨床概要及び臨床概括評価に用いた臨床試験のデータカットオフ日を表 2 に示す。薬物動態試験のデータカットオフ日は、表 2 の臨床試験のデータカットオフ日と同じである。

表 2　　臨床概要及び臨床概括評価に用いた臨床試験のデータカットオフ日

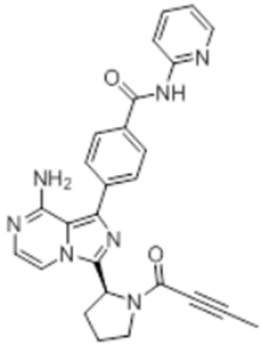
試験番号	データカットオフ日
D8220C00001	[redacted]20[redacted]
ACE-CL-007	08 February 2019
ACE-CL-309[a]	15 January 2019
ACE-CL-001	[redacted]20[redacted]
ACE-CL-003	[redacted]20[redacted]
15-H-0016[a]	[redacted]20[redacted]
ACE-LY-004	[redacted]20[redacted]
ACE-LY-002	30 October 2017
ACE-LY-003	[redacted]20[redacted]
ACE-MY-001	[redacted]20[redacted]
ACE-WM-001	[redacted]20[redacted]

a　No samples collected for PK evaluation.

2.7.2.1 背景及び概観

アカラブルチニブ（開発コード：ACP196、SCH900850、SCH2046835 又は Org300196-0）は、慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む、以下 CLL）患者に対する治療薬として開発されたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬である。アカラブルチニブは顆粒を封入したカプセル剤として開発されており、用法・用量は 100mg の 1 日 2 回経口投与である。化学構造式を図 1 に示す。

図 1　　アカラブルチニブの化学構造式



Note:
Chemical name (molecular formula): 4-{8-Amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*α*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide
Molecular weight: 465.5
Solubility: Acalabrutinib is freely soluble in water at pH values below 3, and practically insoluble at pH values above 6

2.7.2.1.1 臨床薬理試験のデータパッケージ

推奨用法・用量並びに特別な背景を有する患者における用法・用量及び相互作用に基づく用法・用量の設定根拠を得ることを目的に一連の臨床薬理試験を実施した。

薬物動態

ACE-CL-001 試験では、B 細胞性腫瘍患者にアカラブルチニブ 100～400 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与し、アカラブルチニブの体内動態及び BTK 占有率を評価した。ACE-HV-001 試験は健康被験者対象の最初の試験であり、2.5～100mg を単回又は 1 日 2 回反復経口投与し、アカラブルチニブの体内動態及び BTK 占有率を評価した。本試験では、食事の影響及び強いシトクロム P450（CYP）3A 阻害剤（イトラコナゾール）との相互作用も併せて検討し、当該成績に基づき患者対象試験における食事及び併用薬の条件を設定した。また、アカラブルチニブの主代謝酵素は CYP3A であることから、ACE-HV-112 試験ではグレープフルーツジュースがアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。更に、ACE-HV-004 試験では、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンがアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。

ACE-HV-009 試験では、健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内及び経口投与し、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティ、血漿中濃度推移、代謝及び排泄を評価した。代謝物評価の結果、ヒト血漿中における主代謝物は ACP-5862（M27）であったことから、ACP-5862 を用いた非臨床試験を実施した。また、健康被験者対象の第 I 相試験（3 試験）、患者対象の第 II 相試験（1 試験）及び第 III 相試験（1 試験）において ACP-5862 の血漿中濃度を測定した。な

お、ACP-5862 も強力で選択性の高い BTK 阻害作用を示した（薬理試験の概要文 2.6.2.1 項参照）。

アカラブルチニブは、3 つの主代謝経路：アミド加水分解、グルタチオン抱合（グルタチオン転移酵素［GST］M1 及び GSTM2 を介する抱合化又はグルタチオンとの直接反応）並びに CYP3A による酸化でほぼ完全に代謝された。その他にアルキン基の水和により β-ケトアミドが生成する非酵素的な代謝経路があり、この代謝物は主に糞便中の二次代謝物として認められた。健康被験者対象の 3 試験（ACE-HV-009 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）で、breast cancer resistance protein（BCRP［ABCG2］）（421C>A）、CYP3A5（6986A>G）及び GSTM1（機能喪失突然変異）の遺伝子多型によるアカラブルチニブの体内動態への影響を検討した。

アカラブルチニブは biopharmaceutics classification system（BCS）クラス 2（高膜透過性及び低溶解性）に分類されるが、pH 4 以下の酸性条件下ではアカラブルチニブの溶解度は高く、BCS クラス 1 様の特性を有すると考えられた。そのため、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内 pH の影響を評価する臨床試験を実施した。ACE-HV-004 試験では、アカラブルチニブを制酸剤（炭酸カルシウム）又はプロトンポンプ阻害剤（PPI）と併用した。ACE-HV-112 試験では、PPI 併用及び非併用下でアカラブルチニブを酸性飲料（オレンジジュース、pH3.0）で投与した。ACE-HV-113 試験では、アカラブルチニブ 100 mg 投与後、[redacted]を用いて個々の被験者の胃内及び腸管内 pH を測定し、個体別に pH の変動を検討した。ピロリ菌（*H pylori*）感染により胃酸 pH は上昇することが知られており、ピロリ菌感染患者ではアカラブルチニブの吸収が変化する可能性がある。そのため、健康被験者対象の 5 試験（ACE-HV-005 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）では、被験者のピロリ菌感染を検査し、ピロリ菌感染がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を検討した。

アカラブルチニブと強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）及び誘導剤（リファンピシン）との相互作用試験の成績に基づき、アカラブルチニブとその他の CYP3A 阻害剤又は誘導剤との相互作用を予測するため、Simcyp®を用いて生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析を実施した。過去に構築していたアカラブルチニブの PBPK モデルをベースに、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の追加データを用いて、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の PBPK モデルを再構築した。当該 PBPK モデルを用いて、アカラブルチニブ及び ACP-5862 が CYP3A 基質及び CYP2C8 基質の体内動態に及ぼす影響も評価した。

軽度、中等度及び重度肝機能障害によるアカラブルチニブの体内動態への影響は、肝機能障害者及び肝機能正常者（健康被験者）にアカラブルチニブを単回投与して評価した。アカラブルチニブの尿中排泄率は低いことから、腎機能障害者を対象とする臨床薬理試験は実施しなかった。健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者から得られたデータを併合して母集団薬物動態解析を実施し、年齢、性別、人種／民族、腎機能障害、肝機能障害及び体重がアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす影響を評価した。

また、母集団薬物動態解析により健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブの体内動態を比較するとともに、検討用量範囲（75～250 mg）における用量比例性についても評価した。

薬力学

本概要には ACE-HV-001 試験に加え、薬物動態及び薬力学を評価した 3 試験（ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験及び ACE-HV-111 試験）の結果も記載する。これら 3 試験は健康被験者に低用量（15～30 mg）のアカラブルチニブを投与した試験で、自己免疫疾患又は固形癌を適応とした臨床開発のために実施した。ACE-HV-007 試験では、アカラブルチニブ 15 mg 1 日 1 回反復

投与の投与期間中及び投与後の BTK 占有率を評価した。ACE-HV-008 試験では、アカラブルチニブ 25 mg 単回投与後の薬物動態及び薬力学の個体間及び個体内変動を評価した。ACE-HV-111 試験では、投与頻度の影響（15 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 1 回投与の比較）を検討した。

B 細胞性腫瘍患者（573 例）対象の 8 試験（ACE-CL-001 試験、ACE-CL-003 試験、ACE-CL-007 試験、ACE-LY-002 試験、ACE-LY-003 試験、ACE-LY-004 試験、ACE-WM-001 試験及び ACE-MY-001 試験）で得られたデータを併合して曝露量－反応解析を実施し、曝露量と安全性との関連性を評価した。また、ACE-CL-007 試験の CLL 患者（274 例）を対象に曝露量と有効性との関連性を評価する曝露量－反応解析も実施した。

QT/QTc 評価試験では、健康被験者（男女）にアカラブルチニブを推奨用量（100 mg）及び高用量（400 mg）で単回投与し、心電図検査値に及ぼす影響を検討した（ACE-HV-005 試験）。本 QT/QTc 評価試験ではモキシフロキサシン及びプラセボをそれぞれ陽性対照及び陰性対照として用いた。また、心電図検査値に及ぼす影響は、健康被験者及び患者を対象とした最初の臨床試験（それぞれ ACE-HV-001 試験及び ACE-CL-001 試験）においても評価した。

2.7.2.1.2 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験の概観

2.7.2.1.2.1 蛋白結合率及び血球移行率

血漿蛋白結合率は、絶食下の雄マウス、雄ラット、雄イヌ、雄サル及びヒト男性の血漿を用い *in vitro* で検討した。検討には[^{14}C]-アカラブルチニブを用い、液体シンチレーション計測（LSC）法により測定した。非特異的結合の影響を最小にするため低吸着チューブを用い、血漿試料（アカラブルチニブ濃度 1、3 及び 10 μM）を超遠心して得られた上清中の放射能濃度を測定し、蛋白結合率を算出した。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける血漿蛋白結合率は濃度非依存的であり、平均値はそれぞれ 75.4%、92.0%、68.4%、94.2%及び 97.5%であった。また、ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖蛋白への結合率はそれぞれ 93.7%及び 41.1%であった。

ヒト血漿中の主代謝物 ACP-5862 はアカラブルチニブ未変化体より脂溶性が高く、ACP-5862 のヒト血漿蛋白結合率は未変化体より高かった（非結合率は未変化体の 1/2）。ACP-5862 の血漿蛋白結合率は濃度非依存的であり、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける平均値はそれぞれ 98.6%、99.8%、94.3%及び 98.6%であった。

血球移行性は、絶食下の雄マウス、雄ラット、雄イヌ、雄サル及びヒト男性の血液を用い、血液中アカラブルチニブ濃度 1、3 及び 10 μM における移行性を *in vitro* で検討した。高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法により測定した。アカラブルチニブの血液／血漿中濃度比は濃度非依存的であり、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける平均値はそれぞれ 1.37、0.87、1.06、0.83 及び 0.79 であった。血漿蛋白非結合率が高かった動物種（マウス及びイヌ）で血漿よりも血液中濃度の方が高かった。ACP-5862 の血液／血漿中濃度比も濃度非依存的であり、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける平均値はそれぞれ 0.87、2.54、1.40 及び 0.66 であった。

2.7.2.1.2.2 代謝

アカラブルチニブの代謝物は、[^{14}C]-アカラブルチニブを用い、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞における *in vitro* 代謝試験、並びにラット（100 mg/kg）、イヌ（30 mg/kg）及びヒト（100 mg）に単回経口投与した *in vivo* 代謝試験において検討した。血漿、尿及び糞中の代謝物は、高速液体クロマトグラフィー／質量分析（HPLC-MS）法と放射能検出器を組み合わせて同定及び定量した。HPLC-MS 法により 30 種類以上の代謝物が特定された。3 つの主代謝経路が特定され、これらの経路による逐次的代謝又は組み合わせにより、二次代謝物及び三次代謝物が生成

すると考えられた。3 つの主代謝経路は、2-アミノピリジン基の消失を伴うアミド加水分解、GSTM1 及び GSTM2 によるブチンアミド基のグルタチオン（GSH）抱合、及び主にピロリジン環の CYP3A4 による水酸化であった。その他にアルキル基の水和により β-ケトアミドが生成する非酵素的な代謝経路があり、この代謝物は主に糞中の二次代謝物として認められた。

[^{14}C]-アカラブルチニブ投与後の放射能に対する未変化体の $AUC_{(0-t)}$比はラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 11.3%、44%及び 8.6%であった。

ヒト肝細胞で生成した全ての代謝物は他の 1 動物種以上の肝細胞で生成が認められた。

ヒト血漿中の主代謝物は ACP-5862 であり、ACP-5862 は CYP3A により生成し、ピロリジン環のキラルメチン炭素の酸化及び開環により直鎖ケトアミドを有する代謝物である。尿糞便中代謝物組成の検討から ACP-5862 は全ての動物種で広範に代謝されることが示された。

ACP-5862 はヒト血漿中でアカラブルチニブ由来物質総量の 10%を超えた唯一の代謝物であり、未変化体の BTK 阻害活性の約半分を有する活性代謝物である。[^{14}C]-アカラブルチニブをラット（100 mg/kg）及びイヌ（30 mg/kg）に投与後の ACP-5862 の曝露量は、ヒト（100 mg 1 日 2 回投与）における ACP-5862 の曝露量よりも高かった。他の代謝物はいずれもヒト血漿中でわずかであった。

2.7.2.1.2.3 薬物相互作用

2.7.2.1.2.3.1 トランスポーター試験

アカラブルチニブ及び ACP-5862 が各種取り込み及び排出トランスポーターの基質であるかどうかを検討した。

アカラブルチニブ及び ACP-5862 はいずれも P-糖蛋白質（P-gp）及び BCRP の基質であった。アカラブルチニブは organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 の基質ではなく、ACP-5862 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態はこれらトランスポーター阻害剤併用による影響を受けないと考えられた。

アカラブルチニブ及び ACP-5862 によるトランスポーター阻害作用を P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K について検討した。

アカラブルチニブによる Caco-2 細胞のジゴキシン輸送阻害の IC_{50} 値は 98.3 μM であり、アカラブルチニブによる P-gp 阻害は強くなかった。ヒトにアカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の最高血漿中濃度（C_{max} = 1.45 μM）に基づき、アカラブルチニブの血流を介した P-gp 阻害による相互作用は生じないと考えられた（C_{max}/IC_{50} = 0.015）。また、アカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の消化管内の最高濃度（$[I]_g$ = 860 μM）と IC_{50} 値の比較から（$[I]_g/IC_{50}$ = 8.7）、消化管内の P-gp 阻害作用もないと考えられた。同様に ACP-5862 による Caco-2 細胞のジゴキシン輸送阻害は ACP-5862 濃度 20 μM でも 10%未満であり、アカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の ACP-5862 の C_{max}（0.84 μM）に基づき、ACP-5862 は P-gp を阻害しないと考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.3 項参照）。

アカラブルチニブによる BCRP の強い阻害は認められず（IC_{50} 値 40.9 μM）、BCRP 基質に対する血流を介した阻害はないと考えられた（C_{max}/IC_{50} = 0.04）。しかしながら、アカラブルチニブ 100 mg と BCRP 基質を併用経口投与した場合、消化管内の BCRP 阻害により BCRP 基質の曝露量は増加する可能性がある（$[I]_g/IC_{50}$ =21）。ACP-5862 による BCRP 阻害は強くなく（IC_{50} 値

5.99 μM に対しアカラブルチニブ 100 mg 経口投与後の ACP-5862 の C_{max} は 0.84 μM）、臨床において相互作用は生じないと考えられる（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.3 項参照）。

アカラブルチニブは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE2-K を阻害しなかった（OATP1B1/1B3：20 μM 以下で阻害 10%未満、OAT1/OAT3：20 μM 以下で阻害 36%未満、MATE2-K：3 μM 以下で阻害なし）。OCT2 及び MATE1 には弱い阻害が認められた（OCT2：20 μM で阻害 59%、MATE1：3 μM で阻害 35.7%）。

ACP-5862 は OAT3、OCT2 及び MATE2-K を阻害しなかった（OAT3：20 μM 以下で阻害なし、OCT2：20 μM 以下で阻害 32%以下、MATE2-K：3 μM 以下で阻害 36%以下）。OATP1B1/1B3、OAT1 及び MATE1 には弱い阻害が認められた（OATP1B1/1B3：IC_{50} 値 10.1 μM 以上、OAT1：IC_{50} 値 12.1 μM、MATE1：IC_{50} 値 0.2 μM）。アカラブルチニブ 100 mg 投与後の ACP-5862 の C_{max} に基づき、アカラブルチニブは MATE1 を阻害し、MATE1 基質の薬物動態に影響する可能性がある。しかしながら、ACP-5862 の尿中排泄量は投与量の 0.5%と微量であり、MATE1 基質への臨床的影響は限定的と考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.3 項参照）。

以上、アカラブルチニブは消化管内の BCRP 阻害及び代謝物 ACP-5862 の MATE1 阻害により、BCRP 及び MATE1 基質の曝露量を増加させる可能性はあるが、他の併用薬（P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE2-K の基質）の薬物動態に影響はないと考えられた。

2.7.2.1.2.3.2 CYP 阻害

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であった。臨床試験において、強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）及び強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）をアカラブルチニブと併用投与した場合、アカラブルチニブの曝露量はそれぞれ増加及び低下した。また Simcyp を用い、*in vitro* 試験及び臨床試験の結果から PBPK モデルを構築し、CYP3A 阻害剤（弱い、中程度及び強い阻害剤）並びに CYP3A 誘導剤（中程度及び強い誘導剤）併用時のアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量変化の予測に用いた。

アカラブルチニブによる CYP 可逆的阻害作用の検討において、強く阻害される CYP 分子種はなかった。アカラブルチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 を阻害したが、IC_{50} 値はそれぞれ 37 μM、28 μM 及び 69 μM/57 μM（ミダゾラム 1'-水酸化／テストステロン 6β-水酸化）であった。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 の可逆的阻害作用は認められなかった（IC_{50} 値はいずれも 100 μM 超）。

アカラブルチニブは *in vitro* 試験で CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対して弱い代謝依存的阻害作用を示した。CYP3A4/5 に対する代謝依存的阻害作用が最も大きかったため、アカラブルチニブと CYP3A の典型基質ミダゾラムを併用経口投与時のミダゾラム曝露量への影響について検討した。CYP3A4 における速度定数（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]及び不活性化速度定数[k_{inact}]）を踏まえた PBPK モデル解析の結果から、*in vitro* 試験で見られた弱い代謝依存的阻害作用はミダゾラムの曝露量に影響しないと予測された。この解析結果に基づき、アカラブルチニブは CYP2C8 及び CYP2C9 の基質の曝露量にも影響しないと考えられた。

ACP-5862 も *in vitro* 試験で CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対して弱い代謝依存的阻害作用を示した。代謝依存的阻害作用が最も大きかった分子種（CYP2C8）における K_I 及び k_{inact} を踏まえた PBPK モデル解析から、*in vitro* 試験で見られた ACP-5862 の弱い代謝依存的阻害作用は CYP2C8 典型基質の曝露量に影響しないと予測された。この解析結果に基づき、ACP-5862 は CYP2C9 及び CYP3A4 の基質にも影響しないと考えられた。

2.7.2.1.2.3.3 CYP 誘導

ヒト初代培養肝細胞（ドナー3 名由来の肝細胞を個別に培養）を用い、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対するアカラブルチニブ及び ACP-5862 の誘導作用を評価した（それぞれ試験 XT133111 及び試験 XT163068）。Reverse transcription-polymerase chain reaction（RT-PCR）法により CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定した。

本試験系で陽性対照による CYP mRNA 発現量は適切に増加しており、試験系は妥当と考えられた。アカラブルチニブ濃度は最大 50 μM までの複数濃度で検討した。CYP1A2 の mRNA はアカラブルチニブ濃度依存的に増加した（ドナー別最大値は 50 μM での 32.9 倍）。一方、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA は最大 50 μM でそれぞれ最大 2.9 倍及び 2.44 倍の増加を示したが、10 μM（ヒトにアカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の C_{max} [=1.45 μM]の約 6 倍）ではほとんど又は全く誘導されなかった。CYP1A2 の mRNA は 1 μM（ヒト C_{max} と同程度）では約 2 倍、5 μM では 5.8 倍の増加であった（陽性対照オメプラゾールの 12%以下）。同じ試験条件下で CYP1A2 の mRNA はオメプラゾールにより 38 倍に増加したことから、アカラブルチニブによる CYP1A2 の誘導は強くないと考えられた。

ACP-5862 による CYP 誘導作用についても同様に検討した。ACP-5862 濃度 50 μM（ヒトにアカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の ACP-5862 の C_{max} [=0.84 μM]の約 50 倍）で CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA は誘導されなかった。一方、CYP3A4 の mRNA は ACP-5862 濃度 10 μM で中程度の誘導作用（mRNA は 2.2～3.5 倍に増加、陽性対照リファンピシンの 2.3～5.7%）を示したが、ACP-5862 濃度 10 μM はヒト C_{max} の約 10 倍である。したがって、ACP-5862 による臨床的に問題となる CYP 誘導作用はないと考えられた。

2.7.2.1.2.4 薬理作用及び BTK 占有率

アカラブルチニブは、BTK 活性部位の 481 位システイン残基（Cys481）に共有結合することにより、BTK の酵素活性を不可逆的に阻害する。BTK に共有結合するため、血漿からアカラブルチニブが消失しても、薬力学的作用は持続する（Barf and Kaptein 2012）。また、以下のように、共有結合の特性を利用して、血液又は組織試料中の BTK 阻害を測定可能である（Advani et al 2013, Byrd et al 2016）。アカラブルチニブの結合を確認することにより、不活化された BTK を特定した。また、患者から採取した試料サンプルにアカラブルチニブと同じ部位で BTK に共有結合するプローブを適用し、非結合形のプローブを酵素結合免疫吸着法（ELISA）により特性的に測定することにより、アカラブルチニブによる BTK 占有率を測定した。なお、ELISA 法の分析性能は良好であった（試験 R2016011 及び試験 R2017004）。

非臨床薬理試験で得られた主な知見を以下に示す（薬理試験の概要文 2.6.2.1 項参照）。

- アカラブルチニブは、選択性が高く、強力な共有結合型の BTK 阻害薬であり、標的である BTK 以外への活性はほとんどない。機能試験の結果から、ACP-5862 も共有結合により BTK を阻害することが示された。キノーム・プロファイリングによる生化学試験の結果から、ACP-5862 のキナーゼ選択性はアカラブルチニブと同程度であることが示された。
- アカラブルチニブは B 細胞受容体（BCR）を介した機能を強力に阻害したが、B 細胞以外（T 細胞、ナチュラルキラー［NK］細胞、上皮細胞又は血小板）への影響はほとんどなかった。また、ACP-5862 も BCR を介した機能を阻害したことから、アカラブルチニブの薬理活性に寄与していると考えられる。

- 非臨床薬力学及び疾患モデルを用いた非臨床 *in vivo* 試験において、アカラブルチニブの効力及び有効性は低選択性 BTK 阻害薬と同等以上であったことから、アカラブルチニブの on-target 活性（BTK 阻害作用）が治療における作用機序であることが確認された。
- CLL、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）を含む B 細胞性腫瘍異種移植マウスモデル、及びイヌ自然発症 B 細胞リンパ腫モデルを用いた試験で、アカラブルチニブの *in vivo* における有効性が確認された。
- *In vitro* 受容体結合試験の結果、A3 アデノシン受容体（A3）とアカラブルチニブ及び ACP-5862 の結合親和性を示す阻害定数（K_i）は、ヒトに予定治療量を投与したときの定常状態における非結合形アカラブルチニブの C_{max} と比較して未変化体では 15 倍、代謝物では 263 倍高かった 。

以上のように、包括的な効力を裏付ける試験の結果、アカラブルチニブ及び ACP-5862 は強力かつ選択性の高い BTK 活性阻害作用を有することが確認された。マウス、ラット及びイヌ疾患モデルを用いた *in vivo* 試験においても、アカラブルチニブによる有効性が確認された。安全性薬理試験では、ラットの神経行動学的又は呼吸器パラメータ及びイヌの心血管パラメータに対する影響は認められなかった。以上の非臨床薬理試験（効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験）の結果は、CLL 患者を適応とする妥当性を示唆するものであると考えられる。なお、臨床薬理試験のパッケージ及び試験デザインを策定するに際し、上記の非臨床薬理試験の結果も考慮した。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.3.1 健康被験者又は特定の背景を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

健康被験者又は特定の背景を有する被験者を対象とした第 I 相試験を 11 試験実施し、アカラブルチニブを 2.5～400 mg の用量範囲で単回又は反復経口投与を行った。

HPLC-MS/MS 法により血漿中及び尿中アカラブルチニブ濃度を測定した（血漿中アカラブルチニブ濃度測定法：SAP.1802 法、尿中アカラブルチニブ濃度測定法：SAP.1826 法）。

ACE-HV-009 試験では、健康被験者（6 例）に[^{14}C]-アカラブルチニブを投与し、血漿中 ACP-5862 濃度を加速器質量分析（AMS）法により測定した。また、ACE-HV-113 試験の全被験者（12 例×2 回投与）及び ACE-HV-005 試験の一部の被験者（18 例）において、血漿中 ACP-5862 濃度を HPLC-MS/MS 法（SAP.1974 法）により測定した。

生体試料分析法に関する詳細は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.4.1 項を参照のこと。

2.7.2.1.3.1.1 健康被験者における薬物動態／薬力学関係

アカラブルチニブは速やかに血漿から消失するものの、BTK 標的部位に共有結合することにより、BTK 阻害作用は長時間持続する。健康被験者を対象とした第 I 相試験を 9 試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-004 試験、ACE-HV-005 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験、ACE-HV-009 試験、ACE-HV-111 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）実施し、アカラブルチニブの薬物動態特性を評価した。

ACE-HV-001 試験の用量漸増パートでは、被験者を 5 つのコホートに割付けた後（各コホート 6 例）、アカラブルチニブ 2.5～50 mg を 12 時間間隔で 2 回投与又は 100 mg を単回投与し、アカ

ラブルチニブの体内動態を評価した。ACE-HV-008 試験では 25 mg を、ACE-HV-004 試験、ACE-HV-005 試験、ACE-HV-009 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験では 100 mg を、更に ACE-HV-005 試験では 400 mg を単回投与し、アカラブルチニブの体内動態を評価した。ACE-HV-007 試験では 15 mg を 1 日 1 回 7 日間、ACE-HV-111 試験では 15 mg を 1 日 2 回又は 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのアカラブルチニブの体内動態を評価した。

ACE-HV-005 試験では、健康被験者（男女、41 例）にアカラブルチニブを推奨用量（100 mg）及び高用量（400 mg）で単回経口投与し、Fridericia 式による補正 QT（QTcF）に及ぼす影響を検討した。本試験は、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照及び陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）、4 期平衡、クロスオーバー試験であった。

ACE-HV-009 試験では、健康被験者（6 例）に[^{14}C]-アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄を評価した。代謝物組成を定量的に評価し、血漿中の主代謝物であり薬理活性を有する ACP-5862 の特性を明らかにした。HPLC-AMS 法を用いて血漿中[^{14}C]-アカラブルチニブ（未変化体）濃度を測定した。また、8 例にアカラブルチニブ 100 mg を経口投与し、その 58 分後に微量の[^{14}C]-アカラブルチニブ溶液を静脈内投与してアカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティを算出した。静脈内投与後の血漿中濃度より、アカラブルチニブのクリアランス（CL）、腎クリアランス（CL_R）、終末相における分布容積（V_z）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）を算出した。

ACE-HV-113 試験では、健康被験者（12 例）を対象に、体内動態の個体内及び個体間変動、並びに胃内 pH 及び胃内容排出速度がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。被験者にはアカラブルチニブ 100 mg とともに [redacted] を投与し、胃内 pH を測定した。詳細な結果は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.3.5 項を参照のこと。

アカラブルチニブの薬力学的特性（BTK 占有率及び BCR を介した B 細胞の活性化）については、第 I 相試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験及び ACE-HV-111 試験）で評価した。

ACE-HV-001 試験では、健康被験者（各コホート 6 例）を対象にアカラブルチニブ 2.5～50 mg を 12 時間間隔で 2 回投与又は 50、75 及び 100 mg を単回経口投与し、薬力学的特性を評価した。

その他 3 試験（ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験及び ACE-HV-111 試験）では、アカラブルチニブをより低い用量で投与した。これらの試験結果から、自己免疫疾患又は悪性腫瘍を適応として開発することの妥当性が示された。ACE-HV-007 試験ではアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。投与 1 日目の投与前、投与期間中、及び最終投与後 144 時間まで採血を実施し、薬力学的作用の発現及び消失を評価した。ACE-HV-008 試験では、アカラブルチニブ 25 mg を 7 日間の休薬期間を挟んで単回投与を 2 回実施した。休薬期間の設定が短く、薬力学の個体内変動は評価できなかったが、個体間変動は評価可能であった。健康被験者を対象とした ACE-HV-111 試験では、アカラブルチニブ 30 mg 1 日 1 回又は 15 mg 1 日 2 回 14 日間反復経口投与し（2 コホートに各 24 例を組み入れ、各コホート 24 例を 1:5 の比率でプラセボ又はアカラブルチニブに無作為割付け）、アカラブルチニブの体内動態及び薬力学を評価した。投与 1 日目、投与期間中及び最終投与後 96 時間まで採血を実施し、薬力学を評価した。

2.7.2.1.3.1.2　特定の背景を有する被験者におけるアカラブルチニブの体内動態

アカラブルチニブ及び代謝物の消失に対する腎排泄の寄与は小さいことから（[14C]-アカラブルチニブ経口投与後の尿中放射能排泄率は 12.0%で、アカラブルチニブの CL［又は CL/F］に対する CL_R は 1%程度）、腎機能障害者を対象とする第 I 相試験は実施しなかった。

健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施し、年齢、性別、民族、人種、体重、肝機能及び腎機能の影響を評価した（2.7.2.1.3.3 項参照）。

軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害者並びに肝機能の正常な健康被験者（各群 6 例）を対象にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与し、軽度及び中等度肝機能障害がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した（ACE-HI-001 試験及び ACE-HI-102 試験）。

アカラブルチニブの代謝及び膜輸送に関連して、CYP3A5（6986A>G）、GSTM1（機能喪失突然変異）及び BCRP（421C>A）の遺伝子型を探索的に解析し、これらの遺伝子の変異がアカラブルチニブの消失に関連するか検討した。健康被験者（男女）にアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与した 3 試験（ACE-HV-009 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）で遺伝子型を解析した。

ピロリ菌感染は胃内 pH を上昇させ、無酸症を引き起こす場合がある（El-Omar et al 1997）。胃内 pH が上昇するとアカラブルチニブの溶解性が低下し、その体内動態に影響する可能性がある。そのため、健康被験者対象の 5 試験（ACE-HV-005 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）ではピロリ菌感染を検査し、アカラブルチニブの体内動態との関連性を評価した。5 試験中 3 試験（ACE-HV-005 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）では推奨用量 100 mg を投与した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 6 参照）。

2.7.2.1.3.1.3 食事の影響及び薬物相互作用

第 I 相試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-004 試験及び ACE-HV-112 試験）において、胃内 pH を変化させる薬剤（オメプラゾール、炭酸カルシウム、酸性飲料）、CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール及びグレープフルーツジュース）、CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の併用がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。

食事の影響

アカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び高カロリー高脂肪食摂取後に単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす食事の影響を検討した（ACE-HV-001 試験）。

pH を変化させる薬剤

ACE-HV-004 試験では、炭酸カルシウム（1 g 単回投与）又はオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回 5 日間投与）との併用及び非併用下でアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす炭酸カルシウム又はオメプラゾール併用の影響を評価した。

ACE-HV-112 試験では、アカラブルチニブを単独（100 mg）又はオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回 4 日間又は 6 日間投与）と併用投与したときに、酸性飲料（オレンジジュース［pH 3.0］）及びグレープフルーツジュース（pH 3.2、CYP3A 阻害作用を有する）がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を検討した。

CYP3A 阻害剤又は誘導剤

ACE-HV-001 試験では、健康被験者 17 例にアカラブルチニブ 50 mg を単独又は強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用（200 mg を 1 日 2 回 4 日間投与し、投与 5 日目にアカラブルチニブと併用）にて単回投与し、イトラコナゾール併用がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。

ACE-HV-004 試験では、健康被験者 24 例にアカラブルチニブ 100 mg を単独又は強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用（600 mg を 1 日 1 回 9 日間投与し、投与 9 日目にアカラブルチニブと併用）にて単回投与し、リファンピシン併用がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。

また、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝、血漿中濃度及び CYP3A を介する薬物相互作用に関する *in vitro* データ及び臨床データに基づき、Simcyp を用いてアカラブルチニブの PBPK モデルを構築し、イトラコナゾール及びリファンピシン以外の CYP3A 阻害剤及び誘導剤の影響を予測した（2.7.2.1.3.4 項参照）。

2.7.2.1.3.2 B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験

B 細胞性腫瘍患者対象の 11 試験（第 I/Ib 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験）において薬物動態又は薬力学を評価した。本承認申請において、有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験は ACE-CL-309 試験である。

上記試験で用いた血漿中アカラブルチニブ濃度定量法は、健康被験者対象の試験で用いた定量法（SAP.1974 法又は SAP.1802 法）と同じである（2.7.2.1.3.1 項及び生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.4.1 項参照）。

2.7.2.1.3.2.1 B 細胞性腫瘍患者における薬物動態／薬力学関係

上記 11 試験のうち ACE-CL-309 試験及び 15-H-0016 試験を除く 9 試験で B 細胞性腫瘍患者にアカラブルチニブを単回又は反復投与したときの薬物動態を評価した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析（NCA）又は健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者の併合データを用いて実施した母集団薬物動態解析により算出した（2.7.2.1.3.3 項参照）。

曝露量－有効性解析は ACE-CL-007 試験の有効性の結果を用い、曝露量－安全性解析は健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者の安全性併合データを用いて実施した（2.7.2.1.3.5 項参照）。

ACE-CL-001 試験は、CLL 患者、リヒター症候群（RS）患者又は前リンパ球性白血病（PLL）患者を対象としたアカラブルチニブの第 Ib/II 相用量漸増及び拡大試験である。アカラブルチニブ 100、175、200、250 及び 400 mg を 1 日 1 回又は 100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回経口投与し（28 日間を 1 サイクル）、BTK 占有率を評価した。100 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を評価した結果、B 細胞性腫瘍患者を対象とした試験におけるアカラブルチニブの用法・用量は 100 mg 1 日 2 回投与が妥当であると判断した。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度を測定した（ACP-5862 の体内動態は一部の被験者で評価した）。

ACE-CL-003 試験は、再発／難治性（R/R）又は未治療 CLL 患者（小リンパ球性リンパ腫［SLL］患者又は PLL 患者を含む）を対象とした単一施設、非盲検、逐次群、用量漸増／拡大、第 Ib 相試験である。コホート 1 及びコホート 3 では、R/R CLL 患者にそれぞれオビヌツズマブとの併用並びにリツキシマブ及びベネトクラクスとの併用でアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した。コホート 2 及びコホート 4 では、未治療 CLL 患者にそれぞれオビヌツズマブとの併用並びにオビヌツズマブ及びベネトクラクスとの併用でアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した。コホート 1 の 1 サイクルの投与 1 日目に血漿中アカラブルチニブ濃度を測定した。コホート 1 及び 2 において、3 サイクルを通じて BTK 占有率を評価した。

ACE-CL-007 試験は未治療 CLL 患者を対象とした非盲検、無作為化、多施設共同、第 III 相試験である。C 群では単独療法にて、B 群ではオビヌツズマブとの併用療法にて、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した。なお、A 群は、B 群及び C 群に対する比較対照群であり、オビヌツズマブ及び chlorambucil を併用投与した。サイクル 1 及びサイクル 2 のそれぞれ投与 1 日目

に血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度を測定し、B 群と C 群との間で比較した。本試験では薬力学は評価しなかった。

ACE-CL-309 試験は、R/R CLL 患者を対象としてアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与と医師が選択する治療（Idelalisib+リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブ）を比較する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相試験である。本試験では薬物動態及び薬力学は評価しなかった。

ACE-LY-002 試験は、R/R DLBCL 患者を対象としてアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与の非盲検、多施設共同、第 Ib 相試験である。アカラブルチニブの体内動態を再発 DLBCL 患者と難治性 DLBCL 患者の間で比較した。BTK 占有率は 2 サイクル（56 日間）にわたって評価した。

ACE-LY-003 試験は、R/R 又は未治療濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象とした非盲検、第 Ib 相試験である。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回を単独又はリツキシマブ併用で投与した。アカラブルチニブの体内動態を単独及びリツキシマブ併用投与間で比較した。BTK 占有率は 2 サイクル（56 日間）にわたって評価した。

ACE-LY-004 試験は、組織学的に MCL が確認され、1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を受けた後に再発又は難治性を示した患者を対象としてアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与時の安全性及び有効性を評価する非盲検、多施設共同、第 II 相試験である。アカラブルチニブの体内動態を、ボルテゾミブによる前治療歴の有無間で比較した（投与 1 日目及び 8 日目）。BTK 占有率は 2 サイクル（56 日間）にわたって評価した。

ACE-MY-001 試験は、多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした非盲検、並行群間、多施設共同、第 Ib 相試験である。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回を単独又はデキサメタゾン併用で投与した。アカラブルチニブの体内動態を単独及びデキサメタゾン併用間で比較した。BTK 占有率は 2 サイクル（56 日間）にわたって評価した。

ACE-WM-001 試験は、既治療のワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）患者を対象にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与時の安全性及び有効性を評価する非盲検、多施設共同、第 II 相試験であり、現在実施中である。本試験には、少数の未治療 WM 患者も探索的コホートとして組み入れた。アカラブルチニブの体内動態を既治療 WM 患者と未治療 WM 患者（探索的コホート）の間で比較した。BTK 占有率は 2 サイクル（56 日間）にわたって評価した。

15-H-0016 試験は、R/R SLL 患者を対象とした第 II 相試験である。アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回又は 200 mg を 1 日 1 回投与し、末梢血、リンパ節及び骨髄の細胞における BTK 占有率を評価した。本試験では薬物動態の評価は行わなかった。

2.7.2.1.3.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態モデルを構築し、健康被験者、CLL 患者、MCL 患者、FL 患者、DLBCL 患者、MM 患者及び WM 患者におけるアカラブルチニブの体内動態を記述するとともに、薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量を特定した。構築したモデルに基づき個々の被験者における薬物動態パラメータのベイズ推定値を求め、曝露量－有効性解析及び曝露量－安全性解析に用いるため曝露量を算出した（D8223C00002 解析参照）。

上記母集団薬物動態解析には、健康被験者対象の第 I 相試験 4 試験（138 例）及び B 細胞性腫瘍患者対象の第 Ib/II/III 相試験 8 試験（575 例）の計 12 試験の併合データを用いた。

2.7.2.1.3.4 PBPK モデル解析

薬物相互作用に関し、Simcyp を用いた 2 つの PBPK モデル解析を実施した。最初の PBPK モデル解析では、アカラブルチニブの *in vitro* データ及び ACE-HV-001 試験で得られた血漿中アカラブルチニブ濃度を用いて PBPK モデルを構築し、アカラブルチニブと CYP3A4 阻害剤／誘導剤を併用時のアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響、並びにアカラブルチニブとミダゾラム併用時のミダゾラムの体内動態に及ぼす影響を評価した（R2016001 解析参照）。次の PBPK モデル解析では、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の *in vitro* データ及び臨床データに基づき上記モデルを改変し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の PBPK モデルを構築した。当該モデルを用いて、被相互作用薬としてアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態が併用薬から受ける影響及び相互作用薬としてアカラブルチニブ及び ACP-5862 が併用薬の体内動態に及ぼす影響を予測した（D8220C00003 解析参照）。

2.7.2.1.3.5 曝露量－反応解析

B 細胞性腫瘍患者対象の 8 試験において、アカラブルチニブを単独又は併用投与時の曝露量－安全性及び曝露量－有効性の関係を評価した。定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$）が評価可能であった患者を対象に有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析を実施した。

曝露量－有効性解析は、CLL 患者（ACE-CL-007 試験、274 例）のデータのみを用いて実施した。有効性に関する曝露量－反応解析は、母集団薬物動態解析により推定されたアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と有効性に関する特定の評価項目（最良総合効果［BOR］、無増悪生存期間［PFS］及び腫瘍縮小効果）との間の関連性を評価した。

曝露量－安全性解析は、アカラブルチニブを単独又は併用投与された B 細胞性腫瘍患者 573 例のデータを用いて実施した。特定の有害事象（グレード 2 以上の有害事象、グレード 3 以上の有害事象、グレード 2 以上の貧血、心血管系事象、高血圧、感染症、好中球減少症および血小板減少症）について、その発現の有無と母集団薬物動態解析から推定したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量との関連性を評価した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態、薬力学及び薬物動態／薬力学関係を評価した *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験並びに健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験を表 1 に示した。非臨床薬物動態試験の成績は薬物動態試験の概要文 2.6.4 に、非臨床薬理試験の成績は薬理試験の概要文 2.6.2 に詳述する。本概要では、臨床試験の概略を 2.7.2.2.1 項に示し、アカラブルチニブの薬物動態パラメータの一覧表を表 12、表 13、表 14 及び表 15 に示す。更に、ACE-HV-005 試験、ACE-HV-113 試験、D8220C00001 試験、ACE-CL-001 試験及び ACE-CL-007 試験で ACP-5862 の体内動態を評価した。ACP-5862 の薬物動態パラメータを表 16 に示す。

2.7.2.2.1 個々の臨床試験の概略

本概要で成績を引用する臨床試験の一覧を表 3 に示す。ACE-HV-001 試験（パート 2、食事の影響）、ACE-HV-112 試験（アカラブルチニブの酸性製剤を投与したときの薬物動態／薬物相互作用、オメプラゾール併用下及び非併用下においてアカラブルチニブを酸性飲料又はグレープフルーツジュースとともに投与したときの薬物動態）及び ACE-HV-113 試験（胃内 pH の影響）の要約は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2 項に示す。また、本項には、薬物動態、薬力

学の成績並びに曝露量－反応解析（2.7.2.3.4.1 項及び 2.7.2.3.4.3 項参照）に用いた安全性及び有効性の成績を記載する。

表 3　　本概要に成績を引用する臨床試験の一覧

Study Type	Study Number and Abbreviated Title
PK in healthy subjects	**ACE-HV-001**: Escalating acalabrutinib doses; effect of food & itraconazole coadministration
	ACE-HV-009: [^{14}C]-acalabrutinib ADME and absolute bioavailability
Intrinsic factors	**ACE-HI-001**: Mild and moderate hepatic impairment
	ACE-HI-102: Severe hepatic impairment
Extrinsic factors	**ACE-HV-001**: DDI: itraconazole
	ACE-HV-004: DDI; calcium carbonate, omeprazole & rifampin
PD in healthy subjects	**ACE-HV-008**: Low single dose PK
	ACE-HV-007: Low multiple dose PK/PD
	ACE-HV-111: Low multiple dose PK/PD
	ACE-HV-005: Thorough QT
Subjects with B-cell malignancies studies that provide PK and/or PD data (except Study ACE-CL-309)	**D8220C00001**: Phase 1 efficacy/safety study in Japanese subjects with B-cell malignancies
	ACE-CL-001: Phase 1/2 dose-finding, efficacy/safety study in subjects with CLL, RS, or PLL
	ACE-CL-003: Phase 1b efficacy/safety study in subjects with R/R and treatment-naive CLL
	ACE-CL-007: Phase 3 efficacy/safety study in subjects with treatment-naive CLL; only PK (no PD)
	ACE-CL-309: Phase 3 efficacy/safety study in subjects with R/R CLL; No PK or PD was collected
	ACE-LY-002: Phase 1b safety study in subjects with R/R ABC DLBCL
	ACE-LY-003: Phase 1b safety study with acalabrutinib alone or in combination with rituximab in subjects with R/R or treatment naive FL
	ACE-LY-004: Phase 2 efficacy/safety study in subjects with R/R MCL
	ACE-MY-001: Phase 1b safety study of acalabrutinib with and without dexamethasone in subjects with R/R MM
	ACE-WM-001: Phase 2 efficacy/safety study in subjects with WM
	15-H-0016: Phase 2 efficacy/safety study in subjects with CLL or SLL (6 months treatment); only PD (no PK)

ABC=activated B cell; ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion; CLL=chronic lymphocytic leukemia; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; FL=follicular lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; R/R relapsed/refractory; RS=Richter's syndrome; SLL=small lymphocytic leukemia.

2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象にアカラブルチニブの体内動態を検討した臨床試験の概略

2.7.2.2.1.1.1 ACE-HV-001 試験 5.3.3.1.1

標題：健康被験者を対象にアカラブルチニブの安全性、薬物動態、薬力学、食事の影響及び薬物相互作用を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、逐次用量漸増試験（パート 1）

本試験では、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす食事（高カロリー高脂肪食）の影響（パート 2）、及びアカラブルチニブとイトラコナゾールの薬物相互作用（パート 3）についても検討した。パート 2 及びパート 3 の結果は、それぞれ生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項及び本概要の 2.7.2.2.1.4.1 項に記載する。

目的：

主要目的：アカラブルチニブを 1 日 2 回投与したときの薬物動態を評価する。

副次的目的：末梢血中の BCR を介した B 細胞活性化に及ぼすアカラブルチニブ投与の薬力学的作用を評価する。十分な BTK 占有が認められる用量を特定する。

試験デザイン：

本試験は、単一施設、非盲検、逐次用量漸増試験である。パート 1：5 コホートにアカラブルチニブを用量漸増で経口投与、コホート 1～4 では 2.5～50 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与し、コホート 5 では 100 mg を単回経口投与した（各コホート 6 例）。その後 2 日間の入院観察を実施。各コホートの投与は逐次的に実施し、次用量のコホート開始前に安全性及び薬力学を評価した。

血漿中濃度測定用に投与前及び投与後 60 時間まで採血し、尿試料は初回投与後 0～24 時間に採取した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。アカラブルチニブの薬力学的評価用に初回投与 60 時間後まで採血した。BTK 占有率を測定するとともに、B 細胞における CD69 及び CD86 の発現量に基づき BTK 阻害レベルを決定する機能試験を実施した。

結果：

用量漸増パート（パート 1）には健康被験者 30 例（女性 14 例／男性 16 例、23～59 歳）を 5 コホートに組み入れた。

薬物動態：

初回投与時の C_{max}（算術平均値）は用量比を上回る増加を示した。いずれの用量でも最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は 0.5～1.0 時間であり、用量に依存しなかった。投与後 0 時間から 24 時間まで及び無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（それぞれ $AUC_{(0\text{-}24)}$及び AUC）（算術平均値）は用量に比例して増加した。2.5 mg、5 mg、25 mg、50 mg 1 日 2 回及び 100 mg 1 日 1 回投与後の終末相における消失半減期（$t_{½}$：算術平均値）は、それぞれ 2.14 時間、1.83 時間、1.06 時間、0.884 時間及び 0.965 時間であった。経口クリランス（CL/F、算術平均値：165～219 L/hr）及び終末相における見かけの分布容積（V_z/F、算術平均値：233～612 L）は用量に依存せず概ね一定であった。

低用量の 2 コホート（2.5 mg 及び 5.0 mg 1 日 2 回）では尿中にアカラブルチニブは検出されなかった。他のコホート（25 mg 1 日 2 回コホートの 1 例を除く）では、尿中に測定可能なアカラブルチニブが検出された。経口投与後の CL_R は 0.635～1.02 L/hr（10.6～17 mL/min）であり、投与量に対する未変化体の排泄率は 0.378～0.596%であった。

薬力学：

本試験では、BTK 占有率は用量に依存して増加し、それに相関して CD69/86 の発現の減少が認められた。アカラブルチニブ 75 及び 100 mg 単回投与コホートにおいて、投与後 1～3 時間後に十分な BTK 占有率（≥90%）並びに十分な CD86 及び CD69 阻害率（≥90%）が認められたが、24 時間後の BTK 占有率（91.5%）及び BCR 機能の阻害率が高い値で維持されていたのは 100 mg コホートのみであった（CD86：86±3%、CD69：78±8%）。初回投与の 12 時間後に 2 回目のアカラブルチニブ投与を受けた被験者のうち 50 mg 投与コホートでは、2 回目投与の 3 時間後に十分な BTK 占有率が認められ（97±4%）、投与 12 時間後まで維持された（BTK 占有率 91.7±5%；CD86：83±6%及び CD69：81±4%）。

結論：

治験薬を投与した全被験者でアカラブルチニブの全身曝露が認められた。AUC は用量に比例して増加した。アカラブルチニブの尿中排泄はわずかであった（投与量の 0.4%～0.6%）。$t_{½}$は検討した用量範囲で 0.9～2.1 時間であった BTK 占有率は用量に依存して増加し、それに相関して CD69 及び CD86 の発現の減少が認められたことから、アカラブルチニブの B 細胞受容体を介した阻害が示された。

2.7.2.2.1.1.2 ACE-HV-009 試験 5.3.1.1.1

標題：健康被験者を対象に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内及び経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、代謝及び排泄を検討する試験

目的：

主要目的：

1) アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティ及び[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与したときの薬物動態を評価する。2) [^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときの放射能の排泄経路、排泄率及び排泄量を評価する。

副次的目的：

アカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

1) [^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときのアカラブルチニブの代謝物を特定する。2) アカラブルチニブの消失に関与する 3 種の代謝酵素及びトランスポーターについて遺伝子多型の影響を評価する。3) [^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときの血液、血漿及び血球中の放射能濃度を測定する。

試験デザイン：

本試験は、健康被験者を対象に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内及び経口投与し、絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、代謝及び排泄を検討する単一施設、非盲検、非無作為化、単回経口投与試験であり、2 コホートから成る。コホート 1（8 例）では、アカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与し、その 58 分後に微量（<10 µg、≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを 2 分間かけ静脈内投与した。コホート 2（6 例）では、微量（<10 µg、≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を 1 mg/mL 溶液として単回経口投与した。

コホート 1 では、アカラブルチニブ及び[^{14}C]-アカラブルチニブ濃度測定用に投与前及び投与後 96 時間まで採血を実施した。血漿及び尿中の放射能を測定した。コホート 2 では、血漿中アカラブルチニブ並びに血液及び血漿中放射能濃度測定用に投与前及び投与 168 時間後まで採血を実施した。また血漿中代謝物同定用に投与前及び投与 168 時間後まで採血を実施した。糞便は投与前及び投与 168 時間後まで 24 時間間隔で採取した。血漿、尿及び糞便中の放射能を測定した。コホート 2 では、末梢血単核細胞（PBMC）中の放射能濃度測定用に採血を実施した。また、BCRP（421C>A）、CYP3A5（6986A>G）及び GSTM1（機能喪失突然変異）の多型を検討するため遺伝子型を確認した。採尿はコホート 1 では投与前及び投与 72 時間後まで、コホート 2 では投与前及び投与 168 時間後まで 6～24 時間間隔で実施した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により解析した。血漿、尿及び糞便中代謝物の同定及び定量結果については別に報告書を作成した（8341070 試験参照）。

結果：

コホート 1 では、アカラブルチニブを 8 例（女性 3 例／男性 5 例、平均年齢 44 歳［標準偏差 (SD) 15.2 歳］）に投与した。1 例が 3 日目に同意撤回（個人的理由）したが、同意撤回時に 90%超の放射能が排泄されており、主だった薬物動態パラメータは算出可能であった。アカラブルチニブ 100 mg 単回経口投与後の絶対バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 25.3%（変動係数 [CV]：14.3%）であった。アカラブルチニブの経口投与後の吸収は速やかであった（t_{max} 範囲：0.5～0.75 時間）。アカラブルチニブの $t_{½}$（算術平均値）は経口投与後で 1.57 時間（SD：0.60 時間）、静脈内投与後で 1.78 時間（SD：0.46 時間）であり、同程度であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後のアカラブルチニブの CL、V_z 及び V_{ss}（幾何平均値）はそれぞれ 39.4 L/hr（CV：30.6%）、98.0 L（CV：42.8%）及び 34.2 L（CV：40.2%）であった。経口及び静脈内投与後の尿中排泄率は投与量の 2%未満であった。経口投与後のアカラブルチニブの CL_R（幾何平均値：コホート 1 で 1.21 L/hr、コホート 2 で 1.33 L/hr）は両コホートとも CL/F（163 L/hr）の 1%未満であった。同様に、[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後のアカラブルチニブの CL_R（幾何平均値：0.654 L/hr、CV：55.6%）は CL（39.4 L/hr）の約 2%であった。これら結果は、アカラブルチニブの腎消失は僅かなことを示している。

コホート 2 では、アカラブルチニブを 6 例（女性 2 例／男性 4 例、平均年齢 38 歳 [SD 17.6 歳]）に投与した。1 例が 3 日目に同意撤回（個人的理由）したが、同意撤回時に 90%超の放射能が排泄されており、薬物動態パラメータは算出可能であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後、放射能の大部分は糞便中に排泄された。尿及び糞便中放射能排泄率の平均値はそれぞれ 12.0%（範囲：10.3%～14.7%）及び 83.5%（範囲：77.5%～86.9%）であり、尿及び糞便中に放射能の約 96%が排泄され、放射能の 80%超が投与後 96 時間以内に排泄された。C_{max} 到達後、血漿及び血液中の放射能濃度は速やかに低下した。血漿中アカラブルチニブ濃度も同様であり、投与 8 時間後までしか測定できなかった。血漿中放射能濃度は投与後 4 日間測定可能であり、$t_{½}$の平均値は 46.5 時間（範囲：19.6～82.2 時間）であった。血液中放射能投与後 7 日間測定可能であり、血液中放射能の $t_{½}$は 370～465 時間であった（すなわち、$t_{½}$は採血期間 168 時間の 2 倍以上 [n=5]）。アカラブルチニブ／放射能の AUC 比は平均 0.0635 であったことから、放射能に占めるアカラブルチニブの割合は小さく、放射能の大部分は代謝物であることが示された。また、放射能の血液／血漿中濃度比は投与後時間の経過に伴い明らかな増加傾向を示した。これら結果から、循環血中に放射能が残存し、血漿より血球分画での残存比率が高くなると考えられた。[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブを単回経口投与後、PBMC 100 万個あたりの放射能の平均値は投与 1 時間後に最高値（0.082 ng eq/100 万細胞）となり、投与 48 時間後まで経時的に減少した（0.025 ng eq/100 万細胞）。薬物動態に顕著な遺伝子型の影響は認められなかった。

結論：

アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは25.3%であった。$t_{½}$は経口投与後（1.57 時間）及び静脈内投与後（1.78 時間）で同程度であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後のアカラブルチニブの CL 及び V_z の幾何平均値はそれぞれ 39.4 L/hr 及び 98.0 L であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後、放射能の大部分は糞便中に排泄され（83.5%）、放射能の総回収率は約96%であった。アカラブルチニブの腎消失は僅かであった。血漿中アカラブルチニブの曝露量は放射能の曝露量より低かったことから、放射能の大部分は代謝物によるものと考えられた。放射能濃度の血液／血漿中濃度比は投与後時間の経過に伴い明らかな増加傾向を示し、アカラブルチニブ及び代謝物の BTK 標的部位への結合が示唆された。

2.7.2.2.1.2 B 細胞性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブの体内動態を検討した臨床試験の概略

11 試験で B 細胞性腫瘍患者における薬物動態を検討した。結果を本概要の 2.7.2.2.1.6 項に示す。ノンコンパートメント法で算出した薬物動態パラメータの要約を表 13 に示す。

2.7.2.2.1.3 アカラブルチニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響

ノンコンパートメント法で算出した薬物動態パラメータの要約を表 14 に示す。また、内因性要因の影響は母集団薬物動態解析においても検討した（D8223C00002 解析参照）。

2.7.2.2.1.3.1 ACE-HI-001 試験（軽度及び中等度肝機能障害）[5.3.3.3.1]

標題：アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討する、2 パート、非盲検、単回投与試験

目的：

主要目的：

軽度及び中等度肝機能障害者と健康被験者（肝機能正常者）にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較する。

副次的目的：

全被験者で安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

本試験は、軽度及び中等度肝機能障害者と健康被験者を対象とした、2 つのパートからなる、非無作為化、非盲検、単回投与試験である。本試験は 3 施設で実施した。パート 1 では、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A［スコア 5～6］）6 例、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B［スコア 7～9］）6 例、及び健康被験者 6 例の計 18 例を組み入れた。パート 2 は任意であり、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす重度肝機能障害の影響を検討する予定であったが、実施しなかった。

血漿中濃度測定用に肝機能障害者では投与前及び投与 48 時間後まで、健康被験者では投与前及び投与 24 時間後まで採血し、薬物動態パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

結果：

アカラブルチニブを投与した全被験者（女性 10 例／男性 8 例）が本治験を完了した。軽度肝機能障害者の年齢及び BMI の平均値（SD）はそれぞれ 50.5 歳（15.9 歳）及び 28.62 kg/m^2

（4.38 kg/m^2）、中等度肝機能障害者の年齢及び BMI はそれぞれ 58.8 歳（5.9 歳）及び 31.17 kg/m^2（6.26 kg/m^2）であった。健康被験者（対照群）の年齢及び BMI はそれぞれ 59.2 歳（4.0 歳）及び 27.07 kg/m^2（2.63 kg/m^2）であり、肝機能障害者と同程度であった。

AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者のいずれの群でも大きな個体間変動を示し、中等度肝機能障害者で最も個体間変動が大きかった。

アカラブルチニブの C_{max} は、肝機能正常者に比べ、軽度肝機能障害者で 1.90 倍（90%信頼区間［CI］：0.46～7.83 倍）高値を示し、中等度肝機能障害者では同程度であった（1.02 倍、95% CI：0.28～3.67 倍）。

アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$は、肝機能正常者に比べ、軽度肝機能障害者で 1.90 倍（90% CI：0.59～6.07 倍）、中等度肝機能障害者で 1.48 倍（90% CI：0.52～4.23 倍）高値を示した。

結論：

軽度及び中等度肝機能障害者におけるアカラブルチニブの曝露量は、肝機能正常者に比べ若干高かった。Child-Pugh スコア、アルブミン値、ビリルビン値とアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} 値との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.2.1.3.2 ACE-HI-102 試験（重度肝機能障害）[5.3.3.3.2]

標題：アカラブルチニブ及び代謝物 ACP-5862 の体内動態に及ぼす重度肝機能障害の影響を検討する第 I 相、非盲検、単回投与試験

目的：

主要目的：

重度肝機能障害者及び健康被験者（肝機能正常者）にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブ及び代謝物 ACP-5862 の体内動態を比較する。

副次的目的：

全被験者で安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

本試験は、重度肝機能障害者及び健康被験者を対象とした、非無作為化、非盲検、単回投与試験である。本試験は 3 施設で実施した。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C［スコア 10～15］）8 例、及び健康被験者 8 例の計 16 例を組み入れた。

血漿中濃度測定用に肝機能障害者では投与前及び投与 72 時間後まで、健康被験者では投与前及び投与 24 時間後まで採血し、薬物動態パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

結果：

アカラブルチニブを投与した全被験者 16 例が本治験を完了した。重度肝機能障害者の年齢及び BMI の平均値（SD）はそれぞれ 57.6 歳（8.0 歳）及び 29.31 kg/m^2（5.30 kg/m^2）であった。健康被験者（対照群）の年齢及び BMI の平均値（SD）はそれぞれ 57.1 歳（4.9 歳）及び 28.9 kg/m^2（3.12 kg/m^2）で肝機能障害者と同程度であった。男女比は男性 7 例：女性 1 例で同じであった。

アカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、肝機能正常者に比べ、重度肝機能障害者でそれぞれ 4.92 倍（90% CI：2.50～9.66 倍）及び 5.28 倍（90% CI：3.34～8.34 倍）高値を示した。非結合形

C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、肝機能正常者に比べ、重度肝機能障害者でそれぞれ 3.77 倍（90% CI：2.55～5.56 倍）及び 3.55 倍（90% CI：2.50～5.05 倍）高値を示した。

ACP-5892 及び非結合形 ACP-5892 の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、いずれも重度肝機能障害者と肝機能正常者で同程度であった（肝機能正常者の 0.88～1.01 倍）。

結論：

重度肝機能障害者におけるアカラブルチニブの曝露量は肝機能正常者に比べ顕著に高かったが、ACP-5862 の曝露量は重度肝機能障害者と肝機能正常者で同程度であった。アカラブルチニブの曝露量増加に伴いビリルビン値上昇及びプロトロンビン時間延長が認められ、アカラブルチニブの曝露量低下に伴いアルブミン値は上昇した。ACP-5862 にこのような関連性は認められなかった。

2.7.2.2.1.3.3 ACE-HV-113 試験 5.3.1.2.1

標題：健康成人被験者を対象にアカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内 pH の影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験

ACE-HV-113 試験では、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内 pH の影響及び薬物動態パラメータの個体間／個体内変動を検討した。本試験の要約は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.9 項に記載した。第 1 期及び第 2 期のアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$の個体間変動は 43.6%、個体内変動は 26.2%であり、C_{max} の個体間変動は 31.8%、個体内変動は 46.5%であった（ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 表 11-5 参照）。第 1 期及び第 2 期の ACP-5862 の $AUC_{(0-t)}$ の個体間変動は 31.2%、個体内変動は 22.2%、C_{max} の個体間変動は 25.3%、個体内変動は 45.1%であった（表 17 参照）。

2.7.2.2.1.4 アカラブルチニブの体内動態に及ぼす外因性の要因による影響

アカラブルチニブの体内動態に影響する可能性のある他剤との薬物相互作用について第 I 相試験 3 試験で検討した。ACE-HV-112 試験（酸性製剤、オレンジジュース、グレープフルーツジュース及びオメプラゾール）の要約は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.8 項に記載した。薬物相互作用試験で得られた薬物動態パラメータの一覧は表 15 に示す。

2.7.2.2.1.4.1 ACE-HV-001 試験（イトラコナゾール併用の影響） 5.3.3.1.1

標題：健康被験者を対象にアカラブルチニブの安全性、薬物動態、薬力学、食事の影響及び薬物相互作用を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、逐次用量漸増試験（パート 3）

本試験のパート 1（アカラブルチニブの体内動態及び薬力学評価）の要約は本概要の 2.7.2.2.1.1.1 項に記載した。パート 2（アカラブルチニブの体内動態に及ぼす高カロリー高脂肪食の影響）の要約は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項に記載した。

目的：

主要目的：

アカラブルチニブの体内動態に及ぼすイトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）併用の影響を検討する。

試験デザイン：

健康被験者最大 18 例を対象に、1 日目にアカラブルチニブ 50 mg を単独で単回経口投与し、9 日目にアカラブルチニブ 50 mg とイトラコナゾール 200 mg（SPORANOX®）を併用で単回経口投

与した。イトラコナゾール 200 mg は 4～8 日目に食後に 1 日 2 回投与し、9 日目のみ朝の空腹時に単回投与した（総投与期間 6 日）。

アカラブルチニブ血漿中濃度測定用に 1 日目は投与前及び投与 72 時間後まで、9 日目は投与前及び 24 時間後まで採血した。イトラコナゾール血漿中濃度測定用の採血は 9 日目に実施した。アカラブルチニブの薬物動態パラメータのみをノンコンパートメント法で算出した。アカラブルチニブの薬力学評価用に、最初の 6 例で 1 日目の 72 時間後まで採血した。

結果：

パート 3 には 17 例（女性 3 例／男性 14 例）を組み入れ、16 例が治験を完了した。1 例が治験薬に関連しない有害事象（甲状腺機能亢進症）により 1 日目終了後に治験を中止した。

アカラブルチニブの t_{max}（中央値）はアカラブルチニブ単独及びイトラコナゾール併用下でそれぞれ 0.5 時間及び 0.75 時間であった。アカラブルチニブの C_{max} の幾何最小二乗平均（幾何 LSM）の比はイトラコナゾール併用下で 3.9 倍（90% CI：3.2～4.8 倍）に増加した。アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-24)}$及び AUC の幾何 LSM の比もイトラコナゾール併用下で 5.0～5.2 倍に増加した。アカラブルチニブの CL/F 及び V_z/F（算術平均値±SD）はイトラコナゾール併用下で低下した（CL/F：単独 217±100 L/hr vs 併用 44±23 L/hr、V_z/F：単独 1190±2070 L vs 併用 184±218 L）。$t_{½}$にはイトラコナゾール併用による明らかな影響は認められなかった（単独 3.3±5.2 時間 vs 併用 2.5±1.3 時間）。

結論：

アカラブルチニブ 50 mg を単独で単回経口投与時に比べ、強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）と併用した場合、アカラブルチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 4 倍及び約 5 倍に増加した。

2.7.2.2.1.4.2 ACE-HV-004 試験（炭酸カルシウム、オメプラゾール及びリファンピシン併用の影響）5.3.3.4.1

標題：健康成人被験者を対象にアカラブルチニブに対する炭酸カルシウム、オメプラゾール又はリファンピシン併用の影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期、3 パート試験

目的：

主要目的：

パート 1：アカラブルチニブを単独又は炭酸カルシウム併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

パート 2：アカラブルチニブを単独又はオメプラゾール（反復投与）併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

パート 3：アカラブルチニブを単独又はリファンピシン（単回投与）併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

副次的目的：

アカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

本試験は第 I 相試験であり、3 パートから構成される。健康被験者を対象に、空腹時にアカラブルチニブと炭酸カルシウム、オメプラゾール又はリファンピシンを併用し、アカラブルチニブに対する影響を評価した、非盲検、単一施設、2 期固定順序試験である（各パート 24 例）。被験者はいずれか 1 つのパートにのみ参加し、各投与期においてアカラブルチニブ単独又は併用投与を受けた。

被験者には以下を投与した。

パート 1（炭酸カルシウム）：

第 1 期では、1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与した。第 2 期では、炭酸カルシウム 1 g（2×500 mg チュアブル錠；Tums®）併用でアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与した。アカラブルチニブ血漿中濃度測定用に各期の投与前及び投与 24 時間後まで採血した。第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設けなかった。

パート 2（オメプラゾール）：

第 1 期では、1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与した。第 2 期では、オメプラゾール 40 mg（1×40 mg カプセル；USP、Watson Laboratories Inc）を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を併用で単回経口投与した。アカラブルチニブ血漿中濃度測定用に 1 日目（第 1 期）及び 5 日目（第 2 期）の投与前及び投与 24 時間後まで、オメプラゾール血漿中濃度測定用に 5 日目（第 2 期）の投与前及び投与 24 時間後まで採血した。第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設けなかった。

パート 3（リファンピシン）：

第 1 期では、1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与した。第 2 期では、リファンピシン 600 mg（2×300 mg カプセル、USP、Lannett Company, Inc）を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、1 日目及び 9 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を併用で単回経口投与した。アカラブルチニブ血漿中濃度測定用に 1 日目（第 1 期及び第 2 期）及び 9 日目（第 2 期）の投与前及び投与 24 時間後まで採血し、リファンピシン血漿中濃度測定用に 1 日目及び 9 日目（第 2 期）に採血した。第 2 期の 1 日目、4 日目、7 日目及び 9 日目の朝に採取した尿を用いて、6β-ヒドロキシコルチゾール及び遊離コルチゾール濃度を測定し、CYP 酵素の誘導を評価した。第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

パート 1（炭酸カルシウム）：

パート 1 には 24 例（女性 6 例／男性 18 例、平均年齢 38.5 歳［範囲：18～61 歳］）を組み入れ、23 例が治験を完了した。1 例が有害事象（ウイルス性胃腸炎）により 1 日目終了後に治験を中止した。アカラブルチニブ単独投与時に比べ、炭酸カルシウム併用投与時の血漿中アカラブルチニブ濃度は概ね投与後 3～5 時間まで低く推移した。炭酸カルシウム併用投与によりアカラブルチニブの t_{max} は遅延し（中央値：0.75 時間 vs 1.5 時間）、$t_{½}$は約 2.5 倍に延長した（算術平均値：1.64 時間 vs 4.07 時間）。また、C_{max}（幾何 LSM）は 0.25 倍に低下し（25.41%［90% CI：17.05%～37.89%］）、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$（ともに幾何 LSM）はいずれも 0.47 倍に低下した（それぞれ 47.35%［90% CI：32.21%～69.61%］及び 47.28%［90% CI：36.05%～62.01%］）。

パート 2（オメプラゾール）：

パート 2 には 24 例（女性 8 例／男性 16 例、平均年齢 43.9 歳［範囲：22～62 歳］）を組み入れ、23 例が治験を完了した。1 例が個人的理由により第 2 期前に治験を中止した。アカラブルチニブ単独投与時に比べ、オメプラゾール併用投与時の血漿中アカラブルチニブ濃度は概ね投与後 3～5 時間まで低く推移した。オメプラゾール併用投与によりアカラブルチニブの t_{max} は遅延し（中央値：0.75 時間 vs 1.0 時間）、$t_{½}$は 1.2 倍になった（算術平均値：1.85 時間 vs 2.26 時間）。また、C_{max}（幾何 LSM）は 0.21 倍に低下し（21.12%［90% CI：11.27%～39.56%］）、$AUC_{(0-t)}$（幾何 LSM）は 0.43 倍に低下した（43.29%［90% CI：29.61%～63.27%］）。オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後のオメプラゾールの $C_{max,ss}$（幾何平均値±SD）は 1260±39.0 ng/mL、$t_{max,ss}$（中央値）は 2 時間であった。

パート 3（リファンピシン）：

パート 3 には 24 例（女性 8 例／男性 16 例、平均年齢 40.0 歳［範囲：18～58 歳］）を組み入れ、全例が治験を完了した。リファンピシン併用投与時のアカラブルチニブの t_{max} 及び $t_{½}$（算術平均値）はアカラブルチニブ単独投与時と同程度であった（t_{max}［中央値］：0.75 時間 vs 0.88 時間、$t_{½}$［算術平均値］：1.66 時間 vs 1.56 時間）。第 1 期のアカラブルチニブ単独投与と比較して、第 2 期の 1 日目にリファンピシン（初回投与）を併用投与したとき、アカラブルチニブの C_{max}（幾何 LSM）は 1.2 倍（122.65%［90% CI：102.92%～146.16%］）に増加し、$AUC_{(0-t)}$及び AUC（幾何 LSM）はそれぞれ 1.4 倍（136.36%［90% CI：121.7%～152.78%］）及び 1.3 倍（128.50%［90% CI：117.88%～140.07%］）に増加した。

アカラブルチニブ単独投与と比較して、リファンピシン併用投与時（9 日目）のアカラブルチニブの C_{max}（幾何 LSM）は 0.32 倍（31.54%［90% CI：23.63%～42.11%］）に低下し、$AUC_{(0-t)}$及び AUC（幾何 LSM）はそれぞれ 0.23 倍（23.41%［90% CI：19.09%～28.72%］）及び 0.21 倍（20.62%［90% CI：17.51%～24.29%］）に低下した。リファンピシン併用投与時のアカラブルチニブの t_{max} に影響はなく（中央値：単独 0.88 時間 vs 併用 0.75 時間）、$t_{½}$は短かった（算術平均値：単独 1.56 時間 vs 併用 0.83 時間）。

リファンピシン 1 日 1 回反復投与により、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の平均値は、投与 1 日目から 4、7 及び 9 日目にそれぞれ 4 倍、6 倍及び 8 倍に有意に増加し、少なくとも 4 日目までにリファンピシンによる CYP 誘導が認められた。

リファンピシン 600 mg を単回（1 日目）及び 1 日 1 回反復経口投与後（9 日目）のリファンピシンの C_{max} は同程度（幾何平均値はともに 13.8 μg/mL）であり、t_{max} にも変化はなかった（1 日目 1.5 時間、9 日目 1.0 時間）。反復経口投与後のリファンピシンの $AUC_{(0-t)}$ は 1 日目に比べ平均で約 40%低下した。

結論：

いずれのパートも、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の 90%CI は相互作用なしの基準“80～125%”の範囲外であり、アカラブルチニブの体内動態は、炭酸カルシウム、オメプラゾール又はリファンピシン併用による影響を受けることが示された。

胃内 pH を変化させる薬剤の炭酸カルシウム又はオメプラゾールとアカラブルチニブを併用投与したとき、アカラブルチニブの平均曝露量は低下した。

アカラブルチニブ及びリファンピシンを単回で併用投与したとき、アカラブルチニブの曝露量 1.2～1.4 倍に増加したが、リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 9 日間反復投与後にアカラブルチニブを併用したとき、アカラブルチニブの平均曝露量は減少した（中程度の誘導作用に相当）。

2.7.2.2.1.4.3 ACE-HV-112 試験 5.3.3.4.2

標題：健康成人被験者を対象に、アカラブルチニブを単独投与又はオメプラゾールと併用投与したときの薬物動態に及ぼすアカラブルチニブの製剤、酸性飲料又はグレープフルーツジュースの影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、4 期、3 パート試験

本試験の要約は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.8 項に記載した。本概要の 2.7.2.3.3.7.3 項で結果について考察した。

2.7.2.2.1.5 健康被験者を対象にアカラブルチニブの薬力学を検討した臨床試験の概略

アカラブルチニブの薬力学評価を健康被験者対象に 5 試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-005 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験及び ACE-HV-111 試験）で実施した。1 試験で QT 間隔への影響を検討し、4 試験で種々の投与レジメンにおける BTK 占有率を検討した。ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験及び ACE-HV-111 試験では、B 細胞性腫瘍を適応とした用量より低用量のアカラブルチニブで検討した。これら 3 試験は、自己免疫疾患及び悪性腫瘍を適応とする開発を目的とした試験であるが、本申請資料に含めた。ACE-HV-001 試験の概略は 2.7.2.2.1.1.1 項に記載した。ノンコンパートメント法で解析した薬物動態パラメータの要約を表 12 に示す。

2.7.2.2.1.5.1 ACE-HV-007 試験 5.3.4.1.2

標題：健康成人被験者を対象に空腹条件下で反復投与したときのアカラブルチニブのブルトン型チロシンキナーゼ占有率を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、単独投与試験

目的：

主要目的：

健康被験者を対象にアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの PBMC におけるアカラブルチニブの BTK 占有率を評価し、B リンパ球活性化マーカーCD69 及び CD86 の発現量を測定することにより、アカラブルチニブの薬力学を評価する。

副次的目的：

アカラブルチニブの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

末梢血中 T 細胞及び骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）に対するアカラブルチニブの影響を評価する。ピロリ菌感染とアカラブルチニブの薬物動態パラメータの関連性を評価する。

試験デザイン：

本試験は、反復投与後の薬力学及び薬物動態を評価する非盲検、単独投与試験であり、健康被験者 40 例を組み入れた。アカラブルチニブ 15 mg（1×15 mg カプセル）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。薬力学評価用の採血は、投与前から 7 日目の投与後 144 時間まで実施した。また、血漿中アカラブルチニブ濃度測定用の採血は投与前から治験期間を通して実施した（1 日目及び 7 日目は頻回採取）。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。

結果：

40 例（女性 15 例／男性 25 例、年齢 20～61 歳）を組み入れ、39 例が治験を完了した。1 例が個人的理由により投与 4 日目に治験を中止した。40 例全例を薬物動態及び安全性解析の対象と

し、試験完了の 39 例を薬力学解析の対象とした。20 例がピロリ菌感染陽性、20 例がピロリ菌感染陰性であった。

薬力学：

BTK 占有率は、投与 4 日目に定常状態に達するまで各投与後に増加した。投与 4 日目の 4 時間後及び 24 時間後の占有率は、それぞれ 96.7%及び 88.1%であった。休薬期間中に BTK 占有率は緩やかに減少し、投与 7 日目の投与 144 時間後（休薬 6 日目）に約 50%に達した。BCR 刺激による CD86 及び CD69 発現の阻害率は投与毎に増加した。CD86 と CD69 の結果は類似していた。投与 5 日目に CD86 及び CD69 は定常状態に達し、投与 5 日目の投与 4 時間後及び 24 時間後の阻害率はそれぞれ約 75%及び約 50%であった。BCR を介したケモカイン受容体 4（CXCR4）の発現減少については、CD86 及び CD69 に比べ阻害率は低く、投与 4 日目の最大阻害率は 48%であった。

薬物動態：

$AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の投与 1 日目に対する投与 7 日目の幾何平均値の比はいずれも 100%に近い値を示した。また、いずれのパラメータも投与 1 日目に対する投与 7 日目の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であり、反復投与による累積は認められなかった。投与 2 日目の投与 4 時間後の血漿中アカラブルチニブ濃度と投与 3、4、5、6 及び 7 日目の投与 4 時間後の血漿中アカラブルチニブ濃度に統計学的有意差は認められず（$p > 0.05$）、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与 2 日目で定常状態に到達していると考えられた。ピロリ菌感染陽性被験者及び陰性被験者の間で薬物動態を比較した。ピロリ菌感染陽性被験者の方がアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何 LSM は約 3.5～6%低かった。

結論：

アカラブルチニブ 15 mg 単回経口投与で B 細胞に生物学的活性が認められた。15 mg 1 日 1 回反復投与したとき、各投与後に標的部位の占有及び BCR 経路の阻害の累積が認められた。投与 4 日目でほとんど評価項目は見かけ上の定常状態に達した。最終投与 5 日後のアカラブルチニブの BTK 占有率は約 50%であり、不可逆的に結合する本剤の特性と一致し、正常な末梢血 B 細胞における BTK 再合成は緩徐であった。アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）はアカラブルチニブ単回及び反復投与後で同程度であり、反復投与による累積は認められなかった。ピロリ菌感染陽性被験者における曝露量の低下（3.5～6%）は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.7.2.2.1.5.2 ACE-HV-008 試験 5.3.4.1.3

標題：健康成人被験者を対象にアカラブルチニブの体内動態及び薬力学における個体内及び個体間変動を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験

目的：

主要目的：

アカラブルチニブを異なる 2 投与期（第 1 期及び第 2 期）にそれぞれ単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態及び薬力学を投与期間で比較する。

副次的目的：

アカラブルチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

アカラブルチニブの吸収に対するピロリ菌感染の影響を評価する。

試験デザイン：

本試験は、第 I 相、非盲検、固定順序、2 期試験であり、健康被験者 40 例を組み入れた。全被験者が第 1 期と第 2 期に参加し、両期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。第 1 期の 1 日目及び第 2 期の 1 日目にアカラブルチニブ 25 mg（1×25 mg カプセル）を空腹時に単回経口投与し、投与後 24 時間にわたり血漿中濃度測定用及び薬力学評価用に採血を行った。トラフの薬力学評価用の採血は投与 48 時間後に実施した。PBMC における BTK 占有率及び B 細胞表面分子（CD86、CD69 及び CXCR4）の発現量を評価した。第 2 期の 3 日目にピロリ菌呼気試験を実施した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。

結果：

40 例（女性 12 例／男性 28 例、年齢 20～63 歳）を組み入れ、39 例が治験を完了した。ピロリ菌感染陽性被験者は 18 例、陰性被験者は 21 例であった。1 例（ピロリ菌感染陽性）が個人的理由により第 1 期完了後に治験を中止した。解析は当該被験者の第 1 期のデータを含めて実施した。

薬力学：

BTK 占有率は、第 1 期の投与 4～12 時間後で約 74%、第 2 期の投与 4～12 時間後では約 88%であった。第 1 期では、BTK 占有率は投与 24 時間後に 45%、48 時間後に 11%と、投与 12 時間後から 48 時間後にかけて低下したが、第 2 期では、このような減少は認められず、48 時間後まで高い占有率（75%～79%）が維持された。第 1 期と第 2 期の間で BTK 占有率に予想以上の差が認められたが、これは第 1 期後の休薬期間が不十分であり、第 1 期に投与されたアカラブルチニブによる効果が残存していたためと考えられる。このため、個体内変動は算出できなかった。投与後 48 時間の CD86、CD69 及び CXCR4 阻害は概ね類似していた。第 1 期及び第 2 期ともに、3 回すべての測定において投与 4 時間後に最大阻害が認められた（第 1 期 36%～37%阻害、第 2 期 32%～43%阻害）。これらの測定において、第 1 期では、投与 4～24 時間後に 36%～20%の阻害が認められた。第 2 期では、投与 4～24 時間後に 43%～15%の阻害が認められた。

薬物動態：

アカラブルチニブの AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の LSM は第 1 期と第 2 期で同程度であり、第 1 期と第 2 期の間で有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。個体間変動は $AUC_{(0-t)}$で 63%、C_{max} で 113%であり、個体内変動は $AUC_{(0-t)}$で 22%、C_{max} で 39%であった。

ピロリ菌感染：

ピロリ菌感染陰性又は陽性を問わず、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max}（幾何 LSM）のいずれにおいても、第 1 期と第 2 期の間で有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。ピロリ菌感染陰性被験者における個体間変動は AUC で 62%、C_{max} で 88%であり、個体内変動は AUC で 18%、C_{max} で 32%であった。ピロリ菌感染陽性被験者における個体間変動は AUC で 58%、C_{max} で 135%であり、個体内変動は AUC で 24%、C_{max} で 48%であった。ピロリ菌感染陽性被験者ではピロリ菌感染陰性被験者に比べてアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 24%、23%及び 43%低かった。この差は臨床的に重要でないと考えられ、ピロリ菌感染状況の影響については、有意差は認められなかった。

結論：

アカラブルチニブ 25 mg 単回投与は生物学的活性を示した。第 1 期及び第 2 期の間で BTK 占有率に明らかな差が認められ、その原因は明確になっていないが、第 1 期に投与したアカラブルチニブの作用が第 2 期まで残存した可能性が考えられる。アカラブルチニブの体内動態は第 1 期及び第 2 期の間で同様であった。$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} はピロリ菌感染陽性被験者で概して低かったが、有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。

2.7.2.2.1.5.3　ACE-HV-111 試験 5.3.4.1.4

標題：健康成人被験者を対象に、アカラブルチニブを空腹時に反復投与したときの薬力学を評価する、第 I 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

目的：

主要目的：

健康被験者を対象に、空腹時にアカラブルチニブ 30 mg を 1 日 1 回又は 15 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、投与期間中及び投与期間後の PBMC におけるアカラブルチニブの BTK 占有率、CD69 及び CD86 の発現量、総 BTK レベル及びリン酸化 BTK（pBTK）レベルを比較検討することにより、アカラブルチニブの薬力学を評価する。

副次的目的：

アカラブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

本試験は、健康被験者 48 例を対象に空腹時にアカラブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価することを目的とした、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第 I 相試験である。本試験は 2 コホート（各コホート 24 例）から成り、コホート 1 では、アカラブルチニブ 30 mg（2×15 mg カプセル）を 1 日 1 回 14 日間、コホート 2 では、アカラブルチニブ 15 mg（1×15 mg カプセル）を 1 日 2 回 14 日間投与した。各コホート 24 例を 1:5 の比率でプラセボ（4 例）又はアカラブルチニブ（15 mg 又は 30 mg、各 20 例）に無作為割付けし、コホート 1 又は 2 でそれぞれ 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与した。

アカラブルチニブの薬力学的作用検討用の採血は 1 日目の投与前から、治験期間中及び最終 14 日目投与の 96 時間後まで実施した。アカラブルチニブの血漿中濃度測定用の採血は 1 日目及び 14 日目の投与前から投与 24 時間後まで実施した。投与 4、7 及び 10 日目は、1 回目の投与前及び投与 4 時間後に採血した。また、被験者の遺伝子型（GSTM1、CYP3A5 及び BCRP）を確認し、ピロリ菌検査を実施した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。

結果：

48 例（女性 20 例／男性 28 例、年齢 21～62 歳）を組み入れ、46 例が治験を完了した。女性被験者 2 例が投与 8 日目（アカラブルチニブ 15 mg 1 日 2 回）及び投与 9 日目（プラセボ）に有害事象（発疹）のため治験を中止した。

薬力学：

両コホートで、初回投与の 4 時間後に高い BTK 占有率（中央値、97.8%以上）が得られた。その後、2 日目の投与前には 59.8%（アカラブルチニブ 30 mg 1 日 1 回投与）及び 75.3%（アカラブルチニブ 15 mg 1 日 2 回投与）まで低下した。BTK 占有率は、その後投与毎に増加し、4 日目に定常状態に達した。アカラブルチニブ 15 mg 1 日 2 回コホートでは、複数の測定時点にわたる定

常状態の占有率の平均値は、投与前及び投与後でそれぞれ 96.8%及び 99.8%であった。アカラブルチニブ 30 mg 1 日 1 回コホートでも、概ね同様の結果であり、投与前及び投与後の占有率はそれぞれ 94.6%及び 99.7%であった。ゲーティングされた B 細胞における pBTK の阻害状況は、BTK 占有率（中央値）の結果と同様の特徴を示した。これに比べ BCR 刺激による CXCR4 発現減少の阻害率は低かった。阻害率の中央値は、4 日目の投与 4 時間後に 73.3%（アカラブルチニブ 30 mg 1 日 1 回コホート）及び 56.4%（アカラブルチニブ 15 mg 1 日 2 回コホート）で定常状態に達した。細胞表面受容体 CD86 及び CD69 の阻害率の中央値は投与毎に増加し、4 日目の投与 4 時間後にそれぞれ 84.0%及び 82.5%（アカラブルチニブ 30 mg 1 日 1 回コホート）、76.7%及び 73.7%（アカラブルチニブ 15 mg 1 日 2 回コホート）で定常状態に達した。

薬力学評価項目は 4 日間の休薬期間中に徐々に低下したが、ベースライン値に完全に回復することはなかった。

薬物動態：

アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}4)}$の幾何平均値の比は、30 mg 1 日 1 回投与に比べ 15 mg 1 日 2 回投与の方が 56%低かった。これは、15 mg 1 日 2 回投与の投与 14 日目では 2 回目投与後の血漿中濃度測定用の採血を実施しておらず、曝露量評価が半分の 0～12 時間のためである。30 mg 1 日 1 回投与及び 15 mg 1 日 2 回投与のいずれも、投与 14 日目 $AUC_{(0\text{-}4)}$に GSTM1、CYP3A5 又は BCRP の遺伝子多型による明らかな影響は認められなかった。投与 14 日目の $AUC_{(0\text{-}4)}$は、15 mg 1 日 2 回投与ではピロリ菌感染陽性及び陰性被験者で同程度であったが、30 mg 1 日 1 回投与ではピロリ菌感染陰性被験者と比較してピロリ菌感染陽性被験者で約 25%低かった。

結論：

アカラブルチニブ 15 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 1 回反復投与により、BTK 標的部位の占有が累積した。ほとんどの薬力学的項目において、4 日目に見かけ上の定常状態に達した。15 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態パラメータは、いずれのコホートでも 1 日目と 14 日目で概ね同程度であった。投与 14 日目の $AUC_{(0\text{-}4)}$は、15 mg 1 日 2 回投与ではピロリ菌感染陽性及び陰性被験者で同程度であったが、30 mg 1 日 1 回投与ではピロリ菌感染陰性被験者と比較してピロリ菌感染陽性被験者で幾分低かった。

2.7.2.2.1.5.4 ACE-HV-005 試験 5.3.4.1.1

標題：健康成人被験者を対象にアカラブルチニブ単回経口投与後の QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験

目的：

主要目的：

臨床用量及び臨床用量を超える用量のアカラブルチニブを単回経口投与し、QTcF に及ぼす影響を評価する。

副次的目的：

1) モキシフロキサシンを陽性対照として本試験の QTc 間隔の分析感度を検証する。2) 臨床用量及び臨床用量を超える用量のアカラブルチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。3) 他の心電図パラメータ（PR 間隔、RR 間隔、QRS 時間、T 波形態、U 波の有無、外れ値評価等）の変動を評価する。4) アカラブルチニブの体内動態と QTc 間隔との関係を評価する。

探索的目的：

QTcF 間隔と RR 間隔の相関関係を評価する。アカラブルチニブの体内動態に及ぼすピロリ菌感染の影響を評価する。

試験デザイン：

QTc 間隔を評価可能な被験者 40 例以上を確保するため、健康被験者 48 例を組み入れた。本試験は、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照試験であり、被験者は、ラテン方格法を用いて 4 種の投与順序のいずれかに無作為割付けされた。各投与において、アカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）、アカラブルチニブ 400 mg（4×100 mg カプセル）、モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス、1×400 mg 錠）、及びプラセボ（カプセル又は錠剤）から、実薬 1 種類及びプラセボ 3 種類を単回経口投与した。各投与間には最低 5 日間の休薬期間を設けた。被験者は治験薬投与前日の夕方に入院した。すべての投与を一晩絶食後（10 時間以上）の朝に実施し、投与後 4 時間以上経過してから昼食を提供した。

各投与期間において、1 日目から約 25 時間のホルター心電図モニタリングにより 12 誘導心電図を評価した。心電図測定は、投与前-1、-0.75、-0.5 時間時点及び投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4（昼食前）、6、8、12（夕食前）、及び 24 時間時点に実施した。心電図測定前は、身体活動による頻脈を避けるため臥位で 10 分間以上安静にし、カフェイン／キサンチンを含む飲料は投与 24 時間前から投与後 24 時間後まで禁止とした。QT 間隔は Fridericia 法の補正式を用いて補正した（QTcF）。心電図に関する主要評価項目は、投与後の各評価時点における QTcF のベースライン値からの変化量（dQTcF）とし、QT 間隔を RR 間隔の立方根で除して求めた（$QTcF = [QT/RR^{1/3}]$）。QTcF は各測定時点で 3 回記録し、その平均値を用いて解析を実施した。4 期クロスオーバーデザインに適切な共分散分析（ANCOVA）を用いて、ベースライン後の各測定時点における dQTcF を解析した。投与順序、期間、性別、時間、治療及び時間と各投与の交互作用を固定効果としてモデルに当てはめた。

血漿中濃度測定用の採血は各投与の 1 日目の投与 24 時間後まで心電図測定時点で実施した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。被験者のピロリ菌感染の有無を確認し、血漿中アカラブルチニブ濃度とピロリ菌感染の関連性を検討した。

結果：

48 例（女性 19 例／男性 29 例、年齢 19～63 歳）を組み入れ、41 例が治験を完了した。中止例 7 例の中止理由は個人的理由（1 例）、入院時のアルコール検査陽性（1 例）及び入院時の心電図検査異常値（4 例、第 2 期及び第 3 期）であった。1 例がアカラブルチニブ 100 mg 投与の約 6 時間後に心電図検査でグレード 1 の ST-T 異常（6 時間持続）を示した。スクリーニング時のピロリ菌感染状況は陽性 21 例、陰性 27 例と同程度であった。

アカラブルチニブ 400 mg 投与後の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC（幾何平均値）は 100 mg 投与後に比べ、それぞれ 3.6 倍、5.9 倍及び 7 倍高かった。100 mg 及び 400 mg 投与後の t_{max}（中央値）は、それぞれ 0.8 時間及び 1.5 時間であった。400 mg 投与後の $t_{½}$（算術平均値）は 3.5 時間であり、100 mg 投与後の 2.6 時間に比べやや長かった。ピロリ菌感染状況別にアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} を比較した結果、アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染の影響は認められなかった。

治験期間を通して心拍数は平均値で 58.0～68.5 bpm の範囲にあり、PR 間隔の平均値は各投与 24 時間後まで正常範囲内（220 ms 未満）にあった。アカラブルチニブ投与後の PR 間隔はプラセボと同程度であり、特に傾向は認められなかった。QRS 間隔の平均値はいずれの投与でも正常範囲内（110 ms 未満）にあり、QT 間隔の平均値は全測定時点で 425.8 ms を超えなかった。QT 間

隔はアカラブルチニブ投与とプラセボ投与で同程度であり、モキシフロキサシンでは投与 0.75 時間～4 時間後の平均値が高かった。いずれの投与でも QT 間隔は投与 24 時間でベースライン値付近まで回復した。

RR 間隔に対する QTcF 間隔のベースライン値からの変化量の関係の傾きは、0.01361 で 0 に近く、QTcF は心拍数の変化で適切に補正されていた。QTcF 平均値は 421.4 ms を超えることはなかった。アカラブルチニブ 100 mg、400 mg 及びプラセボ投与後の QTcF 平均値は同程度であり、投与 24 時間後までベースライン値からの変化は小さかった（範囲：-5.0～+1.9 ms）。モキシフロキサシン投与 0.5 時間～12 時間後に QTcF のベースライン値からの延長（最大+14.1 ms）が認められた。

RR 間隔の平均値は 886.0～1048.9 ms であり、プラセボを含むいずれの投与でも投与 6 時間後に低下した。アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg 投与後 6 時間後のベースライン値からの平均変化量はそれぞれ-127.8 ms 及び-153.7 ms であった。プラセボ及びモキシフロキサシン投与後のベースライン値からの平均変化量はそれぞれ-145.3 ms 及び-162.7 ms であった。いずれの投与（プラセボ含む）でも RR 間隔の平均値は投与 24 時間後にベースライン値近くまで回復した。

QTcF のベースライン値からの変化量をプラセボ補正した値（ddQTcF；アカラブルチニブとプラセボの dQTcF の LSM 差）は、アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg 投与で投与 24 時間後の最終評価時点を通してそれぞれ-1.468 ms～+1.531 ms 及び-0.139 ms～+1.569 ms であった。アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg 投与のいずれも投与後 12 回の全測定時点で ddQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms 未満であった。

本試験では、5 ms を超える QTcF 間隔延長が検出可能であることを確認するためにモキシフロキサシン（400 mg）群を陽性対照に設定した。モキシフロキサシンの QTc 延長への影響が最も大きいと考え（モキシフロキサシンの LSM は 1 時間後+9.652 ms、2 時間後+12.830 ms、3 時間後 13.274 ms、4 時間後 14.519 ms）、ANCOVA により投与 1、2、3 及び 4 時間後のモキシフロキサシンとプラセボの dQTcF の LSM を比較した。モキシフロキサシン投与後の QTcF の両側 97.5% CI の下限値は 4 つの測定時点で 5 ms を超えていたことから、QT 間隔延長の検査法の感度は適切であった。

アカラブルチニブの臨床用量より高い 400 mg を投与したとき、いずれの心電図測定時点においても ddQTcF は 5 ms を超えなかったことから、ヒステリシスの更なる評価は不要であったため、ddQTcF と血漿中アカラブルチニブ濃度との関係を評価した。ddQTcF と血漿中アカラブルチニブ濃度の間に関連性は認められなかった。C_{max} における ddQTcF の予測値の両側 90% CI の上限値は、両群ともに 10 ms 未満であった。

本試験では U 波は報告されなかった。アカラブルチニブ投与後に T 波異常が認められた被験者は 3 例（7%）以下であった（非特異性 T 波異常及び非特異性 ST-T 波異常を含む）。

結論：

心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QT、QTcF 及び RR 間隔）の平均値及び LSM は、アカラブルチニブとプラセボで同程度であった。陽性対照のモキシフロキサシンでは、想定通りの QT 間隔の延長が認められ、検査法の感度は適切であることが確認された。

2.7.2.2.1.6 B 細胞性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブを検討した臨床試験の概略

2.7.2.2.1.6.1 D8220C00001 試験 [5.3.5.2.9]

治験の標題：進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者を対象とした、選択的かつ不可逆的なブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬アカラブルチニブの安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を検討する第 I 相試験

目的：

主要目的：

パート 1（単独療法用量確認期）：進行期 B 細胞性腫瘍患者で、アカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価し、今後の臨床評価における用量を確認する。

パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）：R/R CLL/SLL、MCL 患者で、アカラブルチニブの安全性プロファイルを明らかにする。

パート 3（併用療法用量確認期）：未治療 CLL 患者を対象にアカラブルチニブとオビヌツズマブを併用したときの安全性及び忍容性を評価し、今後の臨床評価における用量を確認する。

副次目的：

1) アカラブルチニブを単独投与及びオビヌツズマブと併用投与したときのアカラブルチニブの体内動態を評価する。2) アカラブルチニブの抗腫瘍効果を評価する。3) アカラブルチニブの薬力学を評価する。

探索的目的：

1) アカラブルチニブとオビヌツズマブの併用時における微小残存病変（MRD）を評価する（パート 3）。2) ベースライン時、治療開始から 6 カ月（24 週）後及び病勢進行時にクローン進化を評価する。3) FISH により検出される新たな細胞遺伝学的異常（例えば染色体 11q 欠失、17p 欠失、13q 欠失又は 12 トリソミー）を評価する（パート 3）。

治験デザイン：

本試験は、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者を対象とした多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、パート 1（単独療法用量確認期）、パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）及びパート 3（併用療法用量確認期）の 3 つのパートで構成された。

パート 1（単独療法用量確認期）

1 日目にアカラブルチニブ 100 mg を単回投与し、2～7 日間休薬の後、28 日間を 1 サイクルとして 100 mg を 1 日 2 回反復投与した。

パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）

2 つの疾患コホート（R/R CLL/SLL 患者コホート［6～9 例］及び R/R MCL 患者コホート［10～13 例］）を設け、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与した。

パート 3（併用療法用量確認期）

未治療 CLL 患者にアカラブルチニブとオビヌツズマブを併用投与することとした。アカラブルチニブは、サイクル 1 の 1 日目から 100 mg の用量で 1 日 2 回経口投与することとした。オビヌツズマブは合計 6 サイクルにわたり静脈内投与することとした。サイクル 2 の 1 日目は 100 mg

を、サイクル 2 の 2 日目には 900 mg を、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目には 1000 mg を投与することとした。サイクル 3～7 では、それぞれのサイクルの 1 日目に 1000 mg を投与することとした。

結果：

本試験には、28 例を組み入れ、うち 25 例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点で 16 例（64.0%）が投与継続中であった。9 例（36.0%）が試験を中止し、中止理由は、死亡が 2 例（8.0%）、病勢進行が 7 例（28.0%）であった。全体の年齢の中央値は 71.0 歳で、過半数（19 例［76.0%］）が男性であった。BMI の中央値は 21.28 kg/m^2 であった。過半数の患者において、腫瘍の種類は MCL 及び CLL/SLL であった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）のスコアは、ほとんどの患者（19 例［76.0%］）が 0 であり、Ann-Arbor リンパ腫病期分類では 11 例（44.0%）が IV 期に分類された。

薬物動態

アカラブルチニブを単回経口投与したとき、アカラブルチニブは速やかに吸収され、t_{max} は 0.47～1.02 時間であった。単回投与時、アカラブルチニブの C_{max} には大きな個体間変動が認められ、CV は 174%であった。アカラブルチニブを反復経口投与したとき、薬物動態パラメータの個体間変動は比較的小さく、いずれのパラメータも CV は 30%未満であった。反復投与時のデータから、アカラブルチニブの $t_{½}$ は 1.8 時間と推定された。投与前のトラフ血漿中濃度を視覚的に評価した結果、アカラブルチニブを 1 日 2 回反復投与したとき、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与 8 日目までに定常状態に達することが示唆された。

単回投与時、血漿中 ACP-5862 濃度は投与後 0.5 時間において 6 例中 5 例で定量下限以上の値を示したことから、ACP-5862 はアカラブルチニブ投与後速やかに生成されると考えられた。C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$（幾何平均値）について、アカラブルチニブに対する ACP-5862 の比を算出したところ、単回投与でそれぞれ 0.53 及び 1.23、反復投与でそれぞれ 0.56 及び 1.64 であった。

ノンコンパートメント法で算出した投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態パラメータの要約はそれぞれ表 13 及び表 16 に示す。

薬力学

パート 1 において、CLL、MCL、FL 及び WM を含む全体で BTK 占有率を測定したところ、ピーク時点（単回投与 4 時間後）での BTK 占有率の中央値は 99%超であった。1 日 2 回反復経口投与時において、定常状態のトラフ時点での BTK 占有率の中央値は 98%～99%であった。パート 2 において、BTK 占有率を CLL/SLL 又は MCL の疾患別に測定したところ、1 日 2 回反復経口投与時の定常状態のトラフ時点の BTK 占有率は CLL/SLL 患者で 97%～98%、MCL 患者で 94%～98%であった。

結論：

単回及び 1 日 2 回反復経口投与時のアカラブルチニブの吸収は速やかであった。アカラブルチニブを 1 日 2 回反復投与したとき、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与 8 日目までに定常状態に到達することが示唆された。

アカラブルチニブ投与後、血漿中に ACP-5862 が速やかに検出されたことから、アカラブルチニブは速やかに ACP-5862 へ代謝されるものと考えられた。アカラブルチニブに対する ACP-5862 の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$（幾何平均値）比は、単回投与でそれぞれ 0.53 及び 1.23、反復投与でそれぞれ 0.56 及び 1.64 であった。

CLL、MCL、FL 及び WM 患者を含む全体で、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときのトラフ時点の定常状態における BTK 占有率（中央値）は 98～99%の間であった。造血器腫瘍の種類に関わらず、アカラブルチニブ 1 日 2 回投与により高い BTK 占有率が得られた（CLL/SLL 患者：97～98%、MCL 患者：94～98%）。

2.7.2.2.1.6.2 ACE-CL-001 試験 5.3.5.2.2

標題：慢性リンパ性白血病、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者を対象としたアカラブルチニブの第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

目的：

主要目的：

アカラブルチニブを経口投与したときの安全性を検討し、MTD を特定する。アカラブルチニブ経口投与後の体内動態を評価し、主要代謝物を特定する。BTK 占有率及び B 細胞機能の生物学的マーカーに対する作用等の薬力学パラメータを測定する。

副次的目的：

抗腫瘍効果を評価する。

試験デザイン：

本試験は、CLL/SLL 患者に加え、RS 及び PLL 患者を対象にアカラブルチニブの安全性、薬物動態及び薬力学を検討する第 I/II 相多施設共同、非盲検、非無作為化、逐次群、用量漸増試験である。第 I 相パートでは、CLL 及び SLL 患者にアカラブルチニブを 100 mg、175 mg、250 mg 及び 400 mg 1 日 1 回 28 日間、100 mg 及び 200 mg 1 日 2 回 28 日間（1 サイクル）投与した。本試験の第 II 相パートでは以下の疾患サブグループを含めた。

- RS 又は PLL －アカラブルチニブ 200 mg 1 日 2 回
- イブルチニブ投与後の R/R CLL/SLL － アカラブルチニブ 200 mg 1 日 2 回
- イブルチニブ不耐容 CLL/SLL －アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回
- 未治療 CLL/SLL － アカラブルチニブ 200 mg 1 日 1 回（100 mg 1 日 2 回に変更）
- 未治療 CLL/SLL － アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回コホート拡大
- R/R CLL/SLL － アカラブルチニブ 200 mg 1 日 1 回（100 mg 1 日 2 回に変更）
- R/R CLL/SLL － アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回コホート拡大

血漿中濃度測定用に、投与 1 日目及び 8 日目（投与後 6 時間後まで頻回）、15 日目、22 日目及び 28 日目（投与前及び投与 2 時間後）に採血した。薬力学評価用には、投与 1 日目（投与前及び投与 4 時間後）、2 日目（投与前）、8 日目（投与前及び投与 4 時間後）、28 日目（投与前及び投与 4 時間後）及びサイクル 6 の 28 日目（投与前）に採血した。

結果：

薬力学に関する主な結果は以下のとおりであった。

アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与で BTK 占有率はほぼ完全であり、個体間変動は小さかった。未治療及び R/R コホートにおける定常状態（投与 8 日目）のトラフ時（次回投与直前）の BTK 占有率の中央値は 97%であった。個体間変動は小さく、未治療及び R/R 患者 113 例中 107 例（95%）において、定常状態のトラフ時の BTK 占有率が 90%を超えていた。1 日用量で同

量の 200 mg 1 日 1 回投与では、トラフ時の BTK 占有率は低下し、未治療コホートで 92%、R/R コホートで 94%であった。また、個体間変動は大きく、定常状態のトラフ時の BTK 占有率が 90%を超えていた患者は未治療と R/R コホートを合わせて 64 例中 42 例（66%）であった。

用量漸増期 R/R コホート（100～400 mg 1 日 1 回投与）の定常状態のトラフ時の BTK 占有率は 89%（低用量）～95%（高用量）と用量に依存した。一方、200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 1 回投与後の BTK 占有率は 100 mg 1 日 2 回に比べて高くなかった（図 36 及び図 38 参照）。

イブルチニブ不耐容コホート（100 mg 1 日 2 回）、RS コホート（200 mg 1 日 2 回）及びイブルチニブ投与後 R/R コホート（200 mg 1 日 2 回）を含むその他の用量拡大期グループにおける BTK 阻害率は同程度で高かった。

ノンコンパートメント法で算出した投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態パラメータの要約はそれぞれ表 13 及び表 16 に示す。

結論：

アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与後の定常状態のトラフ時の BTK 占有率は一定であり、投与間隔を通じてほぼ完全な BTK 標的部位の占有が持続した。また、個体間変動は小さかった。

2.7.2.2.1.6.3 ACE-CL-003 試験 5.3.5.2.3

標題：再発／難治性又は未治療の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫／前リンパ球性白血病患者を対象としたアカラブルチニブとオビヌツズマブとの併用療法に関する第 Ib 相試験

目的：

主要目的：

R/R 又は未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブ＋オビヌツズマブ併用療法の有効性を全奏効率（ORR）により評価するとともに、安全性を評価する。

副次的目的：

完全奏効（CR）率、奏効までの期間、奏効期間（DOR）、PFS、CR までの期間、次治療開始までの期間（TTNT）及び全生存期間（OS）を評価する。薬物動態及び薬力学についても検討する。

試験デザイン：

本試験は、R/R 又は未治療 CLL 患者を対象とした、非盲検、逐次群、用量漸増／拡大、第 Ib 相試験である。全コホートの被験者に対し、病勢進行又は許容できない毒性発現まで 1 サイクルを 28 日間として治験薬を連続投与した。米国の 1 施設において、コホート 1 及び 2 に CLL/SLL 患者 45 例を組み入れた。血漿中濃度測定用の採血は、コホート 1 拡大期の最初の 8 例、コホート 3 及び 4 の最初の 8 例において実施した。BTK 占有率を含む薬力学評価用の採血は、全コホートにおいて投与 8 日目及び 29 日目に実施した。ここではコホート 1（100 mg 1 日 2 回投与：3 例及び 200 mg 1 日 1 回投与：5 例）の考察のみを記載する。

結果：

投与 1 日目のアカラブルチニブの薬物動態パラメータの要約は表 13 に示す。薬力学に関しては、1 日 2 回投与（100 mg 1 日 2 回）の方が 1 日 1 回投与（200 mg 1 日 1 回）に比べ全般的に標的部位の占有が大きかった。BTK 占有率（中央値）は 1 日 1 回投与で 87%～95%、1 日 2 回投与で 96%～99%であった。オビヌツズマブ併用による BTK 占有率への影響は認められなかった。

結論：

アカラブルチニブの薬物動態パラメータは R/R 又は未治療 CLL 患者において同程度であった。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与における BTK 占有率はほぼ完全であり（96%以上）、試験期間を通して高く維持された。

2.7.2.2.1.6.4 ACE-CL-007 試験 [5.3.5.1.2]

標題：未治療慢性リンパ性白血病患者においてオビヌツズマブ + chlorambucil、アカラブルチニブ + オビヌツズマブ、及びアカラブルチニブ単独療法を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、3 群、第 III 相試験

目的：

主要目的：

未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性を PFS により評価する。

副次的目的：

アカラブルチニブの有効性を ORR、TTNT 及び OS により評価する。探索的目的として安全性及び薬物動態について評価する。

試験デザイン：

本試験は、非盲検、無作為化、第 III 相試験である。17p 欠失の有無、ECOG PS（0 又は 1 vs 2）及び地域（北米、西欧及びその他）を層別因子とし、オビヌツズマブ+chlorambucil 群、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回+オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独療法群に被験者を無作為割付けした。各投与サイクルは 28 日間（4 週間）とした。血漿中濃度測定用の採血は、サイクル 1 及び 2 の投与 1 日目に実施した。薬力学評価は実施しなかった。被験者登録は 2017 年 2 月 8 日に完了し、18 カ国 142 施設で合計 535 例を無作為割付けした。被験者は 3 群に 1:1:1 の比率で割付けられ、その内訳は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群 179 例、アカラブルチニブ単独療法群 179 例、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群 177 例であった。

結果：

母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析に計 274 例のデータを含めた。母集団薬物動態解析はアカラブルチニブ及び ACP-5862 のデータを用いて実施した（薬物動態パラメータは表 13 及び表 16 参照）。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態パラメータは、アカラブルチニブ単独投与及びオビヌツズマブ併用投与で同程度の値を示し、オビヌツズマブはアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に影響しないと考えられた。薬力学評価は実施しなかった。

結論：

アカラブルチニブ（単独及びオビヌツズマブ併用の両群）は、PFS について、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示し、また許容可能な忍容性及び良好な安全性プロファイルを示した。この結果は、未治療 CLL 患者への処方としてアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与を支持するものである。

2.7.2.2.1.6.5 ACE-CL-309 試験 5.3.5.1.1

標題：再発又は難治性慢性リンパ性白血病患者を対象としてアカラブルチニブと医師が選択する治療（Idelalisib+リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブ）を比較する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相試験

目的：

主要目的：

R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性を PFS により評価する。

副次的目的：

アカラブルチニブの有効性を ORR、TTNT 及び OS により評価し、また安全性を評価する。

試験デザイン：

本試験は、1 レジメン以上の前治療歴のある CD20 陽性 CLL 患者を対象とした非盲検、無作為化、第 III 相試験である。17p 欠失の有無、ECOG PS（0 又は 1 vs 2）及び前治療の回数（1、2 又は 3 vs 4）により被験者を層別化し、無作為割付けした。計 310 例の R/R CLL 患者をアカラブルチニブ単独療法群（155 例）又は治験担当医師が選択した治療群（idelalisib＋リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブ、155 例）に無作為割付けした。治験薬投与は 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとし、アカラブルチニブ群の被験者には、アカラブルチニブをサイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性発現まで経口投与した。薬物動態及び薬力学評価用の試料採取は行わなかった。

結果：

薬物動態及び薬力学に関する評価は実施しなかった。

結論：

アカラブルチニブ単独投与は、PFS に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示し、また許容可能な安全性及び良好な忍容性プロファイルを示した。この結果は、R/R CLL 患者への処方としてアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与を支持するものである。

2.7.2.2.1.6.6 ACE-LY-002 試験 5.3.5.2.4

標題：再発又は難治性 de novo 活性 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 Ib 相試験

目的：

主要目的：

R/R 活性 B 細胞（ABC）型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象としてアカラブルチニブの安全性プロファイルを検討する。

副次的目的：

アカラブルチニブの体内動態及び薬力学（BTK 占有率及び B 細胞活性化）を評価する。アカラブルチニブの有効性を ORR、DOR、TTNT 及び PFS に基づき評価する。

試験デザイン：

本試験は、第 Ib 相、非盲検、多施設共同試験である。20 例（難治性患者 10 例及び再発患者 10 例）を組み入れ、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した。サイクル 1 の 1 日目及び 8 日

目に薬物動態評価用の頻回採血を実施した。薬力学評価用の血液試料は、1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブ投与直前及び 4 時間後、並びに 2 日目、28 日目及び 56 日の朝に採取した。これらより PBMC におけるアカラブルチニブの BTK 占有率を評価した。

結果：

投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブの薬物動態パラメータを算出した（薬物動態パラメータは表 13 参照）。R/R DLBCL 患者に 100 mg 1 日 2 回投与後のアカラブルチニブの曝露量は難治性患者及び再発患者の間で同程度であった。

投与 2 日目及び 8 日目のトラフ時の BTK 占有率（中央値）はそれぞれ 96%（n=5）及び 97%（n=3）であった。評価可能な被験者数が少なかったのは血液試料中の PBMC 数が少なかったためである。全被験者で全測定時点の BTK 占有率は 90%超であった。

結論：

R/R DLBCL 患者におけるアカラブルチニブの曝露量は難治性患者及び再発患者の間で同程度であった。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与後の PBMC における BTK 占有率はほぼ完全であり、評価可能な全被験者で投与間隔を通して高い占有率が維持された。

2.7.2.2.1.6.7 ACE-LY-003 試験 [5.3.5.2.5]

標題：B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象としてアカラブルチニブ単独療法及び併用療法を検討する非盲検第 Ib/II 相試験

目的：

<u>主要目的：</u>

R/R 又は未治療 FL 患者を対象に、アカラブルチニブ単独療法及びリツキシマブとの併用療法の安全性を検討する。

<u>副次的目的：</u>

未治療 FL 患者を対象にアカラブルチニブとリツキシマブの併用療法の安全性を検討する。アカラブルチニブ単独療法及びリツキシマブとの併用療法の薬物動態及び薬力学を検討する。ORR、DOR、TTNT 及び PFS に基づきアカラブルチニブ単独療法及びリツキシマブとの併用療法の有効性を評価する。

試験デザイン：

本試験は、FL 患者を対象とした第 Ib 相非盲検、多施設共同試験である。R/R コホートでは、12 例にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回を単独投与、13 例にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回＋リツキシマブを 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15 及び 22 日目、並びにサイクル 2～6 の 1 日目に静脈内投与した。未治療コホート（12 例）も同様にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回を単独、又はアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回＋リツキシマブを 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与した。アカラブルチニブ投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した。

サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目に薬物動態評価用に頻回採血を実施した。薬力学評価用の血液試料は、初回投与前から 56 日間採取した。PBMC における BTK 占有率（%）を算出した。

結果：

投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブの薬物動態パラメータを算出した（薬物動態パラメータの要約は表 13 参照）。R/R コホート及び未治療コホートにおけるアカラブルチニブの体内動態は同様であり、リツキシマブはアカラブルチニブの体内動態に影響しないことが示された。R/R FL 患者にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独投与時の定常状態における BTK 占有率（中央値）は 94～97%であった。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回＋リツキシマブ併用投与時の定常状態における BTK 占有率（中央値）は 97%～98%であった。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独投与の 18 例中 13 例（72%）で定常状態におけるトラフ時の BTK 占有率は 90%超であった。

結論：

R/R コホート及び未治療コホートにおけるアカラブルチニブの体内動態は同様であり、リツキシマブはアカラブルチニブの体内動態に影響しないことが示された。FL 患者の PBMC における BTK 占有率は 94%超であり、投与間隔を通して高い占有率が維持された。

2.7.2.2.1.6.8 ACE-LY-004 試験 5.3.5.2.6

標題：マントル細胞リンパ腫患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 II 相試験

目的：

主要目的：

R/R MCL 患者におけるアカラブルチニブの有効性を ORR に基づき評価する。また DOR、PFS 及び OS に基づく評価も行う。

副次的目的：

安全性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン：

本試験は、組織学的に MCL が確認され、1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を受けた後に再発又は難治性を示した患者を対象にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回 28 日間（1 サイクル）投与したときの有効性及び安全性を検討する第 II 相、多施設共同、非盲検試験である。サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目に薬物動態評価用の頻回採血を実施した。薬力学評価用（BTK 占有率及び B 細胞活性化等）の試料（血液及び可能であれば骨髄）も採取した。

結果：

計 45 例において薬物動態評価及び曝露量－応答解析を実施した。投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブの薬物動態パラメータの要約は表 13 に示す。アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与後の曝露量はボルテゾミブ未治療患者（24 例）及び既治療患者（21 例）で同程度であった。

定常状態（8 日目）における BTK 占有率（中央値）は投与後 4 時間で 99%、トラフ時で 95%であった。トラフ時の占有率は 23 例中 21 例（91%）で 90%超であり、個体間変動は小さかった。投与中止の 2 例で中止 3 及び 4 日後に BTK 占有率を評価したところ、健康被験者における BTK 占有率（ACE-HV-001 試験参照）よりも低い占有率であり、MCL 患者では BTK 蛋白のターンオーバーは健康被験者よりも早い可能性が示唆された。

結論：

アカラブルチニブの体内動態は、ボルテゾミブ未治療及び既治療患者で同様であった。R/R MCL 患者にアカラブルチニブを 100 mg 1 日 2 回投与後の BTK 占有率はほぼ完全であり、投与間隔を通して高い占有率が維持された。BTK 占有率の個体間変動は小さかった。MCL 患者の BTK のターンオーバーは健康被験者よりも早い可能性が示唆された。

2.7.2.2.1.6.9 ACE-MY-001 試験 5.3.5.2.7

標題：多発性骨髄腫患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 Ib 相試験

目的：

主要目的：

R/R MM 患者を対象にデキサメタゾン併用下及び非併用下のアカラブルチニブの安全性を検討する。

副次的目的：

デキサメタゾン併用下及び非併用下でアカラブルチニブの体内動態及び薬力学を検討する。

試験デザイン：

本試験は R/R MM 患者を対象とする第 Ib 相、非盲検、多施設共同、無作為化、並行群間試験である。被験者を 2 つのコホート、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独投与群、又はアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回＋デキサメタゾン 40 mg 週 1 回投与群に無作為割付けした。アカラブルチニブ投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した。サイクル 1 の 1 日目及び 22 日目に薬物動態評価用の頻回採血を実施した。薬力学評価用の血液試料は、初回投与前から 56 日間採取した。PBMC における BTK 占有率（%）を算出した。

結果：

計 24 例（各コホート 12 例）で薬物動態を評価した。投与 1 日目及び 22 日目のアカラブルチニブの薬物動態パラメータの要約は表 13 に示す。アカラブルチニブ単独投与群における曝露量の平均値は投与 1 日目に比べ 22 日目の方が低かったが、これは投与 1 日目に高い曝露量を示した 2 例において 22 日目のデータが得られていないためと考えられる。アカラブルチニブの薬物動態パラメータは同一コホート内でも概してばらつきが大きく、R/R MM 患者ではデキサメタゾン併用によるアカラブルチニブの体内動態への影響は認められなかった。アカラブルチニブ単独投与群における BTK 占有率（中央値）は投与後 4 時間で 98%、トラフ時で 95%（7 例）であった。デキサメタゾン併用群における占有率も同程度であった（98%～99%、5 例）。

結論：

アカラブルチニブの体内動態はデキサメタゾン併用の影響を受けなかった。アカラブルチニブ単独及びデキサメタゾン併用投与における BTK 占有率はほぼ完全であり、投与間隔を通して高い占有率が維持された。

2.7.2.2.1.6.10 ACE-WM-001 試験 [5.3.5.2.8]

標題：ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 II 相試験

目的：

主要目的：

WM 患者におけるアカラブルチニブの ORR を評価する。

副次的目的：

WM 患者におけるアカラブルチニブ投与後の安全性、薬物動態、薬力学、DOR、PFS、OS、及び生活の質（QOL）を評価する。

試験デザイン：

本試験は、WM 患者を対象とした第 II 相、多施設共同、非盲検試験であり、Simon の 2 段階デザインを用いた。既治療コホートに加え、未治療 WM 患者の小規模コホートを探索的コホートとして設けることにより、未治療 WM 患者集団におけるアカラブルチニブの予備的な安全性及び有効性を評価することとした。サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目に薬物動態評価用の頻回採血を実施した。薬力学評価用の血液試料は、1 日目及び 8 日目の投与直前及び投与 4 時間後、28 日目及び 56 日目の朝の投与前に採取した。PBMC における BTK 占有率（%）を算出した。

結果：

投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブの薬物動態パラメータを算出した（薬物動態パラメータの要約は表 13 参照）。薬物動態パラメータはアカラブルチニブ 200 mg 1 日 1 回投与の 6 例（既治療 WM 患者 5 例、未治療 WM 患者 1 例）及びアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与の 44 例（既治療 WM 患者 32 例、未治療 WM 患者 12 例）において算出した。既治療及び未治療 WM 患者におけるアカラブルチニブの体内動態は 100 mg 1 日 2 回投与時は同様であったが、200 mg 1 日 1 回投与では被験者数が少なく明らかではなかった。

アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与群の BTK 占有率（中央値）は投与後 4 時間で 98%、定常状態（8 日目）のトラフ時で 96%であった。トラフ時の占有率は 14 例中 13 例（93%）で 90%超であり、個体間変動は小さかった。200 mg 1 日 1 回投与では評価可能であった試料が 1 例のみで、占有率は 100 mg 1 日 2 回投与におけるトラフ時の値より低かった。

結論：

アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与後のアカラブルチニブの体内動態は、既治療及び未治療 WM 患者で同様であった。100 mg 1 日 2 回投与後の WM 患者における BTK 占有率はほぼ完全であり、投与間隔を通して維持された。

2.7.2.2.1.6.11 15-H-0016 試験 [5.3.5.2.1]

標題：再発／難治性及び未治療の 17p 欠失慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫患者を対象としたアカラブルチニブの第 II 相試験：ブルトン型チロシンキナーゼ阻害及び抗腫瘍効果の薬力学的評価

目的：

主要目的：

CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの効果を評価する。

副次的目的：

安全性、忍容性及びDORを評価する。CLL/SLL患者から採取したリンパ節、骨髄及び血液中のCLL細胞を用いてアカラブルチニブ単剤のBTK阻害効果及びon-target効果を測定する。CLL腫瘍細胞に対するアカラブルチニブ1日1回投与の生物学的作用を1日2回投与と比較して探索する。

試験デザイン：

本試験は、R/R又は未治療17p欠失CLL/SLL患者を対象に有効性及び安全性を検討する第II相、非盲検、無作為化試験である。アカラブルチニブ200 mg 1日1回投与（24例）及び100 mg 1日2回投与（21例）を比較した。投与中止後（3日間）に表在性リンパ節生検又は骨髄生検を実施し、薬力学的作用を評価した。薬力学評価用の血液試料を上記休薬期間中に採取した。

結果：

アカラブルチニブ200 mg 1日1回投与におけるBTK占有率は、投与4時間後で99%、トラフ時で87%であった。100 mg 1日2回投与の方がBTK占有率は高く、投与4時間後で99%、トラフ時で95%であった。100 mg 1日2回投与では24例中24例（100%）で90%超のBTK占有率が維持されたが、200 mg 1日1回投与では22例中5例（23%）のみであった。投与中止後、占有率は14.5%/日の速度で低下し、個体間変動が大きかったことから、BTK合成速度が被検者間で異なることが示唆された。リンパ節細胞におけるトラフ時のBTK占有率（中央値）は200 mg 1日1回投与及び100 mg 1日2回投与でそれぞれ90%及び96%であった。骨髄におけるBTK占有率はリンパ節と同様に高かったが、200 mg 1日1回投与で骨髄採取しなかったため、1日1回及び1日2回投与間で比較はできなかった。

結論：

アカラブルチニブ100 mg 1日2回投与後のBTK占有率はほぼ完全であり、投与間隔を通して高い占有率が維持され、ACE-CL-001試験の所見と一致した。本試験は、アカラブルチニブのPBMC以外の組織への作用を検討した最初のヒト試験であり、PBMC及びリンパ節におけるBTK占有率に相関性が認められた。PBMC及びリンパ節におけるBTK占有率の中央値は、200 mg 1日1回投与に比べ100 mg 1日2回投与の方が高く、1日1回投与に比べ1日2回投与の方が全般的にBTK占有率は高いことが示された。

2.7.2.2.1.7 母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析の概略

2.7.2.2.1.7.1 アカラブルチニブとCYP3A基質、阻害剤又は誘導剤との間の相互作用を予測するSimcypを用いたPBPKモデル解析（R2016001解析）

5.3.2.1.1

標題：

アカラブルチニブ（経口投与）とCYP3A4基質であるミダゾラム、中程度のCYP3A阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用の可能性の評価を目的としたSimcypを用いたPBPKモデル解析

目的：

既存の*in vitro*データ及びアカラブルチニブの薬物動態データに基づきPBPKモデルを構築した。本モデル解析の目的は、血漿中アカラブルチニブ濃度推移を予測し、健康被験者におけるCYP3A4阻害剤及び誘導剤のアカラブルチニブの体内動態への影響を評価することであった。ま

た、アカラブルチニブは CYP3A4 に対して代謝依存的阻害作用を示したため、アカラブルチニブ反復経口投与後にミダゾラムを単回投与したときの薬物相互作用を予測した。

方法：

In vitro データ及び第 I 相臨床試験（ACE-HV-001 試験）で健康被験者から得られた薬物動態データ（アカラブルチニブ 50 mg 及び 100 mg を単回経口投与したときのデータ及びイトラコナゾールとの相互作用を検討したデータ）を用いて、PBPK モデルを構築した。健康被験者にアカラブルチニブ 25 mg 及び 75 mg を単回経口投与したときのデータ（ACE-HV-001 試験）及び健康被験者を対象にリファンピシンとの相互作用を検討したデータ（ACE-HV-004 試験）を用いて、PBPK モデルのバリデーションを行った。その結果、健康被験者にアカラブルチニブを 25 mg 及び 75 mg の用量で単回経口投与したときに予測される血漿中アカラブルチニブ濃度は実測値と良く一致していた。

結果：

アカラブルチニブを単独で単回経口投与したとき及びリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）の 9 日間反復投与の最終日にアカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回）を併用したときのアカラブルチニブの C_{max} 及び AUC（幾何平均値）を予測した。アカラブルチニブ単独投与に対するリファンピシン併用投与時の C_{max} 及び AUC 比はそれぞれ 0.21 及び 0.20 と予測された。これら予測値は、ACE-HV-004 試験における C_{max} 及び AUC 比の実測値（それぞれ 0.32 及び 0.23）と同程度であった。

構築した PBPK モデルを用いて、アカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回）と各種 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を予測した。その結果、アカラブルチニブの AUC はクラリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回）、フルコナゾール（200 mg 1 日 1 回）、フルボキサミン（150 mg 1 日 1 回）、ジルチアゼム（90 mg 1 日 3 回）、エリスロマイシン（500 mg 1 日 3 回）との併用によりそれぞれ 2.9 倍、2.5 倍、1.6 倍、2.3 倍及び 2.9 倍に増加し、エファビレンツ（600 mg 1 日 1 回）及びカルバマゼピン（400 mg 1 日 2 回）との併用により 0.35 倍及び 0.39 倍に低下することが予測された。また、アカラブルチニブの C_{max} はクラリスロマイシン、フルコナゾール、フルボキサミン、ジルチアゼム、エリスロマイシンとの併用によりそれぞれ 2.4 倍、2.2 倍、1.7 倍、2.0 倍、2.4 倍に増加し、エファビレンツ及びカルバマゼピンとの併用により 0.38 倍及び 0.41 倍に低下することが予測された。当該モデルを用いて、アカラブルチニブ 100 mg の 1 日 2 回 6 日間投与の 5 日目にミダゾラム（CYP3A4 基質、5 mg 単回投与）を併用したときの相互作用を予測したところ、ミダゾラムの曝露量に影響がない（すなわち、薬物相互作用なし）ことが予測された。

結論：

PBPK モデル解析により、中程度の CYP3A 誘導剤又は阻害剤はアカラブルチニブの体内動態にやや影響を及ぼすことが示された。また、アカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回）を CYP3A 基質と併用したとき、CYP3A 基質の曝露量に影響が生じる可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.2.1.7.2 アカラブルチニブ及び ACP-5862 に関する相互作用の予測を目的とした Simcyp を用いた PBPK モデル解析（D8220C00003 解析）

5.3.2.1.2

標題：

アカラブルチニブ及びその代謝物 ACP-5862 の薬物相互作用を評価する Simcyp（version 14）を用いた PBPK モデル解析

目的：

既存の *in vitro* データ及びヒトにおける薬物動態データを用いて PBPK モデルを構築した。当該モデルを用いて、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度推移を予測し、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤がアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす影響を予測する。

方法：

まず、臨床試験データ（ACE-HV-001 試験及び ACE-HV-004 試験）を用いて、既存のアカラブルチニブの PBPK モデル（2.7.2.2.1.7.1 項参照）を更新し、バリデーションも実施した。続いて、活性代謝物 ACP-5862 も含んだ PBPK モデルを構築するために、物理化学的特性、*in vitro* 代謝データ並びに臨床データ（ACE-HV-113 試験 第 2 期）を追加した。新たに構築したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の PBPK モデルについて 2 つの臨床試験データ（ACE-HV-113 試験 第 1 期及び ACE-HV-005 試験）を用いてバリデーションを実施し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度推移を適切に予測できることを確認した。当該モデルを用いてイトラコナゾール、クラリスロマイシン、フルコナゾール、フルボキサミン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、エファビレンツ、リファンピシン及びカルバマゼピンを併用投与したときのアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす影響の程度を予測した。更に、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与した後にミダゾラム又は rosiglitazone を単回で併用投与したときのミダゾラム又は rosiglitazone の体内動態に及ぼす影響を予測し、CYP3A4 及び CYP2C8 の基質に対するアカラブルチニブ及び ACP-5862 の阻害作用も評価した。

結果：

新たに構築したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の PBPK モデルを用いて予測したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度推移は実測値と概ね一致した。当該モデルを用いて、アカラブルチニブを単独投与したとき及びイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与した後にアカラブルチニブを併用投与したときの C_{max} 及び AUC（算術平均値）を予測した。アカラブルチニブの C_{max} 比及び AUC 比（ともにイトラコナゾール併用投与／アカラブルチニブ単独投与）は PBPK モデルによる予測値がそれぞれ 3.35 及び 5.03、実測値が 4.30 及び 5.43 であり、予測性は良好であった。モデルで予測した ACP-5862 の C_{max} 比及び AUC 比はそれぞれ 0.11 及び 0.16 であったことから、イトラコナゾールはアカラブルチニブの ACP-5862 への代謝を強く阻害することが示された。イトラコナゾール 200 mg 1 日 2 回の反復投与と併用してアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したとき、活性成分（アカラブルチニブ+ACP-5862 の総和）の AUC 比（イトラコナゾール併用投与／アカラブルチニブ単独投与）は 0.98 と予測されたことから、強い CYP3A4 阻害剤と併用しても活性成分の AUC には臨床上問題となる変化はないことが示唆された。また、当該モデルにより、リファンピシンとの併用により活性成分の AUC はアカラブルチニブ単独投与の 50%に低下することが予測された。PBPK モデルを用いてアカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回投与）と種々の CYP3A 阻害剤とを併用したときの薬物相互作用を予測した結果、クラリスロマイシン、フルコナゾール、フルボキサミン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、エファビレンツ及びカルバマゼピンの影響は、活性成分の AUC 比でそれぞれ 1.12、1.12、1.03、1.14、1.11、0.75 及び 0.78 と予測された。BTK 阻害作用（k_{inact}/K_i）を用いてアカラブルチニブの活性に基づき ACP-5862 の活性を補正しても結果は同様であった。CYP3A4（ミダゾラム）及び CYP2C8（rosiglitazone）基質（それぞれミダゾラム及び rosiglitazone）の曝露量はアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与による影響を受けないと予測された。

結論：

PBPK モデルにより、弱い、中程度又は強い CYP3A 阻害剤あるいは弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤とアカラブルチニブを併用投与したとき、活性成分（アカラブルチニブ+ACP-5862 の総和）の AUC に臨床上問題となる影響はないことが示された。アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2

回投与したとき、アカラブルチニブと CYP3A4 又は CYP2C8 基質との間に臨床上問題となる相互作用は生じないことが示唆された。

2.7.2.2.1.7.3 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブの母集団薬物動態解析（D8223C00002 解析）5.3.3.5.1

標題：

健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブ及びその活性代謝物である ACP-5862 の母集団薬物動態解析

目的：

健康被験者及び CLL 患者を含む B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を記述し、薬物動態パラメータに対する共変量の影響を特定する。B 細胞性腫瘍患者における曝露量－有効性及び曝露量－安全性解析を実施するため、各患者のパラメータ推定値を得るとともに曝露量を推定する。

方法：

健康被験者を対象とした 4 つの第 I 相試験（ACE-HV-001 試験、ACE-HV-004 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）並びに B 細胞性腫瘍患者を対象とした 8 つの第 Ib/II/III 相試験（ACE-CL-001 試験、ACE-CL-003 試験、ACE-CL-007 試験、ACE-LY-002 試験、ACE-LY-003 試験、ACE-LY-004 試験、ACE-MY-001 試験及び ACE-WM-001）の計 12 試験から得られたデータを併合し、母集団薬物動態解析を実施した。解析データセットには、138 例の健康被験者及び 575 例の B 細胞性腫瘍患者から得られた血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度（血漿中 ACP-5862 濃度は一部の試験でのみ測定した）並びに関連する共変量データが含まれた。

NONMEM を用いて非線形混合効果モデルによる解析を実施した。基本モデルにおいて、健康状態（健康被験者、患者）がアカラブルチニブの経口クリアランス（CL/F）及び見かけの末梢コンパート容積（V_p/F）に対して共変量となる可能性について検討した。アカラブルチニブの CL/F、見かけの中央コンパートメント容積（V_c/F）、V_p/F、1 次吸収速度定数（Ka）、平均移動時間（MTT）及び相対バイオアベイラビリティ（F1）並びに代謝物の経口クリアランス（CLM/F）及び中央コンパートメント容積（V_cM/F）に対して、事前に規定した共変量候補をフル共変量モデルアプローチにて検討した。胃酸分泌抑制薬（PPI 及び H_2 受容体拮抗剤［H_2RA］）、ベースライン体重、人種（白人、黒人、その他）、腎機能（eGFR）、肝機能（NCI-ODWG 基準）、健康状態及び ECOG PS について共変量探索を行った。

結果：

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を同時に記述できる母集団薬物動態モデルを構築した。

血漿中アカラブルチニブ濃度推移は、5 個の transit compartment に連結させた 1 次吸収過程と線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。当該モデルには、MTT、Ka、CL/F、V_c/F、コンパートメント間クリアランス（Q/F）及び V_p/F をパラメータとして設定し、加えて MTT 及び F1 に時期間変動を、CL/F、V_c/F 及び V_p/F における個体間変動を推定した。CL/F、V_c/F、Q/F、V_p/F、MTT 及び Ka の母集団平均はそれぞれ 133.7 L/hr、30.95 L、20.93 L/hr、109.5 L、0.4587 hr 及び 1.478 hr^{-1} であった。CL/F、V_c/F 及び V_p/F の個体間変動（CV）はそれぞれ 24%、270%及び 34%、また MTT 及び F1 の時期間変動（CV）はそれぞれ 118%及び 56%であった。

血漿中 ACP-5862 濃度推移は、1 次生成過程（CL/F の 40%を割り当て）及び線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。当該モデルには、CLM/F、V_cM/F、コンパートメント間クリアランス（QM/F）及び見かけの末梢コンパートメント容積（V_pM/F）をパラメータとして設定し、これらすべてのパラメータにおける個体間変動を推定した。CLM/F、V_cM/F、QM/F 及び V_pM/F の母集団平均はそれぞれ 21.75 L/hr、22.66 L、26.71 L/hr 及び 89.23 L であった。CLM/F、V_cM/F、QM/F 及び V_pM/F の個体間変動（CV）はそれぞれ 12%、47%、41%及び 19%であった。

構築したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の母集団薬物動態モデルは、有効性及び安全性との関連性を評価する曝露量－反応解析に用いる曝露量の推定に十分耐え得るものであった。

PPI は F1 に対する共変量として、ベースラインにおける ECOG PS は CL/F に対する共変量として、さらに健康状態は V_p/F に対する共変量としてモデルに組み込まれた。

標準的な患者（ECOG PS 1 以下、PPI 非併用）におけるアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与時のアカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$及び定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）（中央値及び 90%予測区間［PI］）はそれぞれ 1668（1094～2536）ng·hr/mL 及び 461（199.8～783.3）ng/mL であった。中央値及び 90%PI はモデルを用いたモンテカルロシミュレーションによって再現される個体間変動及び時期間変動を要約するために用いた。同様に、標準的な患者における ACP-5862 の $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ はそれぞれ 4175（3256～5430）ng·hr/mL 及び 461.3（263.7～678.4）ng/mL であった。

標準的な患者（ECOG PS 1 以下、PPI 非併用）と比較して、アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$）は、PPI を併用している患者では最大で 36%低く、健康成人では最大で 32%低く、ECOG PS 2 以上の患者では最大で 21%高かった。標準的な患者と比較して、ACP-5862 の曝露量は、PPI を併用している患者では最大 36%低かった。健康状態及び ECOG PS の ACP-5862 の曝露量への影響は小さかった（$AUC_{ss,(0-24)}$は変化せず、$C_{ss,max}$ は 7%以下の変動）。個々の被験者におけるアカラブルチニブ及び ACP-5862 の推定曝露量を共変量毎にプロットした視覚的評価においても、年齢、性別、人種、民族、ALT/AST、肝機能、腎機能、適応癌腫、治療ラインと同様に最終モデルに含まれたいずれの共変量によるアカラブルチニブ又は ACP-5862 の曝露量の変化に臨床上問題となる傾向は認められなかった。

概して、年齢、性別、体重、人種、民族、ALT/AST、腎機能、肝機能、健康状態、適応癌腫、治療ライン及び ECOG PS に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

結論：

血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移を同時に記述できる母集団薬物動態モデルを構築した。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態は transit compartment model によって記述される吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態は、75～250mg の用量範囲において線形性を示した。検討したいずれの共変量においても、用量調節を要するような臨床上問題となるアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量への影響は認められなかった。

2.7.2.2.1.7.4 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と有効性との関連性を評価する曝露量－反応解析（D8223C00003 解析）5.3.5.3.2

表題：

アカラブルチニブ及びその活性代謝物である ACP-5862 の曝露量と有効性との関連性を評価する曝露量－反応解析

目的：

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と有効性に関する特定の評価項目との関連性を評価する。

方法：

本解析対象集団には、有効性を評価する主要な臨床試験 ACE-CL-007 に組み入れられた未治療 CLL 患者で、単独又はオビヌツズマブとの併用でアカラブルチニブ 100 mg の 1 日 2 回投与を受け、血漿中濃度が 1 時点以上で定量可能であった全被験者（274 例）を含めた。解析にはアカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ を用いた。更に、ACP-5862 が有効性に及ぼす寄与を考慮し、分子量、BTK 活性及び蛋白結合率で補正した上でアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量の総和（すなわち、活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$又は $C_{ss,max}$）を算出し、解析に用いた。

結果：

アカラブルチニブ、ACP-5862 及び活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$と有効性の評価項目（BOR、PFS 及び腫瘍縮小効果）との間に臨床上意義のある関連性は認められなかった。

結論：

本解析結果は、CLL 患者にアカラブルチニブの単独又はオビヌツズマブとの併用で固定用量（100 mg 1 日 2 回投与）を用いることの妥当性を支持するものであった。

2.7.2.2.1.7.5 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と安全性との関連性を評価する曝露量－反応解析（D8223C00004 解析）5.3.5.3.3

表題：

アカラブルチニブ及びその活性代謝物である ACP-5862 の曝露量と有害事象発現との関連性を評価する曝露量－反応（安全性）解析

目的：

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と特定の有害事象との関連性を評価する。

方法：

本解析対象集団はアカラブルチニブを単独又は併用で投与した B 細胞悪性腫瘍患者（8 試験、573 例）である。当該解析対象集団には、R/R 又は未治療 CLL 患者、R/R DLBCL 患者、FL 患者、MCL 患者、MM 患者及び WM 患者が含まれた。上記 8 試験では、アカラブルチニブ 100、175、200 及び 250 mg を 1 日 1 回又は 100 及び 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。アカラブルチニブ 100 mg の 1 日 2 回投与を受けた被験者は 531 例であった。アカラブルチニブ投与後に 1 時点以上で血漿中濃度が得られている全ての被験者を解析対象集団に含めた。

解析にはアカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ を用いた。更に、ACP-5862 が安全性に及ぼす影響を考慮し、分子量、BTK 阻害活性及び蛋白結合率で補正した上でアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量の総和（すなわち、活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$又は $C_{ss,max}$）を算出し、解析に用いた。

結果：

アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$又は $C_{ss,max}$ とグレード 2 以上の有害事象、グレード 3 以上の有害事象、グレード 2 以上の心血管系事象、貧血、高血圧、好中球減少症および血小板減少症との関連性は認められなかった。しかしながら、アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$とグレード 2 以上の

感染症との間には関連性が示唆され、$AUC_{ss,(0-24)}$の四分位点に基づき患者を 4 群に層別したところ、貧血及び高血圧の発現率は第 1 四分位（15～18%）と比較して、第 4 四分位（22%）の方が高値を示した。しかしながら、ロジスティック回帰分析において、アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$とグレード 2 以上の感染症との間に統計学的に有意な相関は認められなかった（p=0.1）。同様に、ACP-5862 及び活性成分の曝露量についても、有害事象との間には臨床上問題となる関連性は認められなかった。

結論：

8 試験におけるアカラブルチニブの単独療法又は併用療法を受けた B 細胞性腫瘍患者（573 例）による併合曝露量－反応（安全性）解析を行った。アカラブルチニブによる治療を受けた CLL 患者を含む B 細胞性腫瘍患者において、曝露量と安全性との間に臨床上問題となる関連性は認められなかった。これらの結果は、アカラブルチニブ、ACP-5862 及び活性成分の $AUC_{ss,(0-24)}$又は $C_{ss,max}$ を用いた場合も同様であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康被験者及び患者におけるアカラブルチニブの体内動態

健康被験者対象の第 I 相試験（11 試験）並びに 15-H-0016 試験及び ACE-CL-309 試験を除く B 細胞性腫瘍患者対象の有効性及び安全性を評価した又は安全性のみを評価した全ての臨床試験で薬物動態評価用サンプルを採取した（表 3 参照）。各臨床試験で得られた血漿中濃度を用い NCA を実施した。また、健康被験者対象の 4 試験及び B 細胞性腫瘍患者対象の 8 試験から得られた併合データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。更に、曝露量－反応解析を実施した（2.7.2.3.4.3 項参照）。本剤の推奨用法・用量（100 mg 1 日 2 回投与）は BTK 占有率に基づき設定し、臨床試験で有効性及び安全性を評価することによりその妥当性を確認した（2.7.2.3.4.2.2 項、2.7.2.3.4.3.1 項及び 2.7.2.3.4.3.2 項参照）。ACE-CL-001 試験では、アカラブルチニブ 100～400 mg を 1 日 1 回又は 100～200 mg を 1 日 2 回反復投与した。その他のほとんどの試験では、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回又は 200 mg を 1 日 1 回投与した。患者対象試験では、薬物動態評価用の採血頻度を減らし、投与後 4 時間又は 6 時間以降の採血は実施しなかった。なお、投与後 4～6 時間で、ほとんどの患者において血漿中アカラブルチニブ濃度は定量下限未満であった。

2.7.2.3.1.1 吸収

アカラブルチニブは、Biopharmaceutics classification system（BCS）クラス 2（低溶解性及び高膜透過性）に分類される。しかし、pH 4 以下の酸性条件下（正常胃内 pH）ではアカラブルチニブの溶解度は高く、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で pH を変化させても、アカラブルチニブは 100 mg の用量では一度溶解すると析出しないことが示唆されたことから、市販用製剤は BCS クラス 1 様の挙動を有すると考えられた。アカラブルチニブの市販用製剤（カプセル）は頑健な *in vitro* 溶出性能を示し、100 mg 投与後、アカラブルチニブは酸性 pH において速やかかつ完全に溶出し、胃排出時に沈降しないものと考えられた。アカラブルチニブの溶解度及び透過性並びに製剤については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 に記載した。

アカラブルチニブは速やかかつほぼ完全に吸収され、投与量に関わらず、単回及び反復投与後の t_{max} は概ね 0.5～1.5 時間であった。C_{max} 及び t_{max} は、健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者で同程度であった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 及び表 4 参照）。

各試験で NCA により算出した C_{max} 及び t_{max} を表 4 に示す。健康被験者を対象とする試験では、C_{max} 及び t_{max} を正確に評価するため、血漿中濃度が最高値を示すと予測される時間帯（0.25、0.5、0.75、1.0、1.5 及び 2 時間）で頻回に採血を行った。患者を対象とする試験では、採血時点を減らし、0.5、0.75、1.0 及び 2 時間に採血を実施した。表 4 に示すように、健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者にアカラブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} は、初回投与時と定常状態時で同程度であったことから、反復投与による累積はほとんどないと考えられる。これは、アカラブルチニブの $t_{½}$ が短いことと一貫した結果であった。

表 4　　アカラブルチニブを単独で単回又は反復投与したときのアカラブルチニブの C_{max}（幾何平均値）及び t_{max}（中央値）

Study	No. Subjects (N)	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (hr)
Healthy subjects:						
ACE-HV- 001[a] Part 1	6	2.5	3.55	0.500	NA	NA
ACE-HV- 001[a] Part 1	6	5	5.75	1.00	NA	NA
ACE-HV-007 15 mg QD	40	15	37.5	0.750	38.3	0.526
ACE-HV- 111[c] Cohort 2	20	15	49.97	0.502	38.05	0.750
ACE-HV- 001[a] Part 1	6	25	125	0.500	NA	NA
ACE-HV- 008 Period 1	40	25	58.9	0.750	NA	NA
ACE-HV- 008 Period 2	39	25	60.9	0.750	NA	NA
ACE-HV- 111[c] Cohort 1	20	30	160.5	0.502	95.32	0.503
ACE-HV- 001 Part 1	6	50	223	0500	NA	NA
ACE-HV- 001 Part 3	17	50	210	0.500	NA	NA
ACE-HI- 001[b]	6	50	159	0.500	NA	NA
ACE-HV- 001 fasting	6 (M)	75	404	0.500	NA	NA
ACE-HV- 001 fasting	6 (F)	75	503	0.500	NA	NA
ACE-HV- 001 Part 1	6	100	580	0.500	NA	NA
ACE-HV-004 Part 1A	24	100	237	0.751	NA	NA
ACE-HV-004 Part 2C	24	100	383	0.750	NA	NA
ACE-HV-004 Part 3E	24	100	450	0.882	NA	NA
ACE-HV-005 Treat. A	44	100	466	0.750	NA	NA
ACE-HV-009 Cohort 1	8	100	639	0.500	NA	NA
ACE-HV-112 Part 1A	12	100	622	0.63	NA	NA
ACE-HV-112 Part 2A	12	100	680	0.50	NA	NA
ACE-HV-112 Part 3A	12	100	798	0.63	NA	NA
ACE-HV-113 Period 1	12	100	601	0.751	NA	NA
ACE-HV-113 Period 2	12	100	408	0.750	NA	NA
ACE-HV-005 Treat. B	43	400	1672	1.501	NA	NA
Subjects with B-Cell Malignancies:						
ACE-CL-001 Cohort 1	8/7	100 QD	562	1.01	431	1.05
ACE-CL-001 Cohort 2b	28/27	100 BID	485	0.750	458	0.750
ACE-CL-001 Cohort 8b	8	100 BID	265	0.783	320	0.908
ACE-CL-001 Cohort 11	16	100 BID	676	0.642	529	0.533

表 4　　アカラブルチニブを単独で単回又は反復投与したときのアカラブルチニブの C_{max}（幾何平均値）及び t_{max}（中央値）

Study	No. Subjects (N)	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (hr)
ACE-LY-002 Refract.	5	100 BID	372	2.00	518	0.500
ACE-LY-002 Relapsed	8	100 BID	452	1.00	381	1.02
ACE-LY-003 Arm 1	8/9	100 BID	315	0.875	407	0.950
ACE-MY-001 Cohort 1	12/9	100 BID	524	0.908	271	0.750
ACE-WM-001 Cohort 1	12/10	100 BID	296	0.617	467	0.833
ACE-LY-004 Cohort 1	23/21	100 BID	574	0.750	583	0.667
ACE-CL-001 Cohort 2a	8/6	175 QD	550	0.917	582	0.517
ACE-CL-001 Cohort 2c	12[d]/13	200 QD	1240	1.00	1110	1.03
ACE-CL-001 Cohort 4b	6	200 BID	1580	0.758	826	0.758
ACE-CL-001 Cohort 7	37/36	200 QD	729	0.783	666	0.750
ACE-CL-001 Cohort 9	10/9	200 BID	849	0.992	1220	1.00
ACE-CL-001 Cohort 10	5/4	200 BID	526	1.00	330	1.58
ACE-CL-001 Cohort 3	7	250 QD	771	1.00	956	1.00
ACE-CL-001 Cohort 4a	5	400 QD	976	1.00	657	0.700
ACE-CL-003	3	100 BID	410	0.52	NA	NA
ACE-CL-003	5	200 QD	950	1.00	NA	NA

C_{max}=maximum plasma drug concentration; NA=not applicable; t_{max}=time to reach C_{max}; ss=steady state.

a Only first dose data (Part 1);

b Only data from the healthy control group (ACE-HI-001)

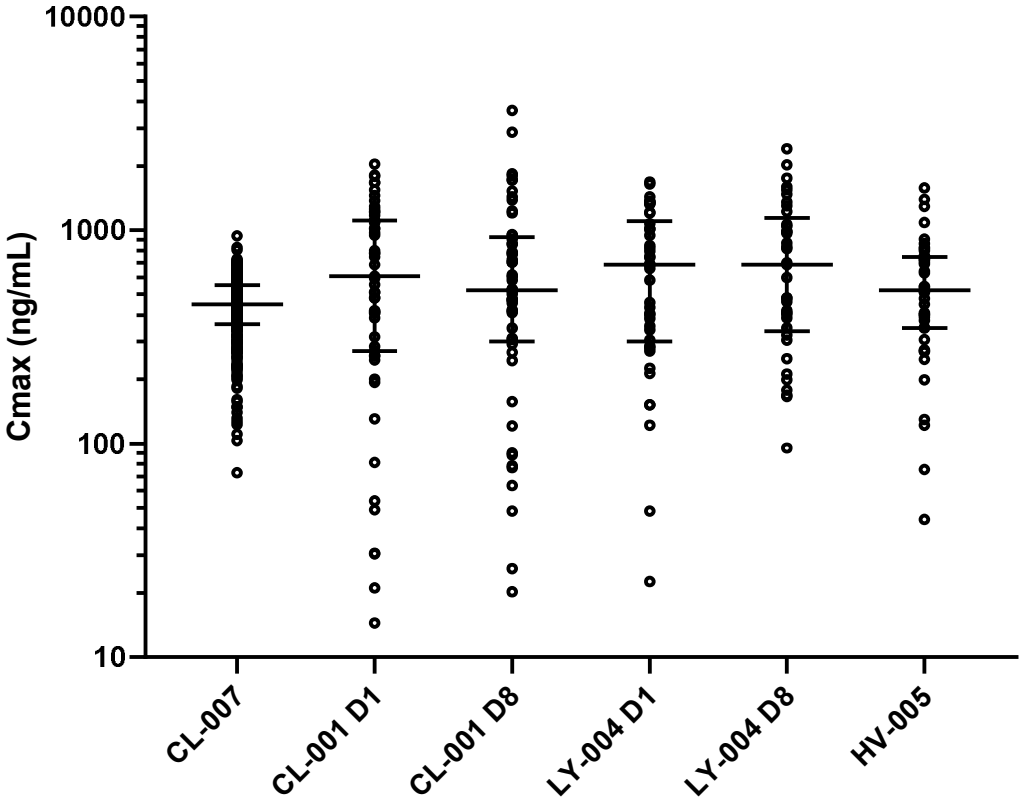
c ACE-HV-111: Cohort 1: 30 mg QD; Cohort 2: 15 mg BID

d One value excluded from summary statistics

Source: CSR ACE-CL-001 PK report Table 1; CSR ACE-CL-003 (Cohort 1) PK report Table 1; CSR ACE HI 001 Table 8; CSR ACE-HV-001 Table 11-2; ACE-HV-004 Tables 6; 8, 11; CSR ACE-HV-005 Table 11-2; CSR ACE HV 007 Table 11-2; CSR ACE-HV-008 Table 6; CSR ACE-HV-111 Tables 11-2, 11-3; CSR ACE HV 112 Tables 11-2, 11-5, 11-8; CSR ACE-HV-113 Table 11-2; CSR ACE-LY-002 PK report Table 1; CSR ACE-LY-003 PK report Table 1; CSR ACE-LY-004 PK report Table 1; CSR ACE-MY-001 PK report Table 1; CSR ACE-WM-001 PK report Table 1.

MCL 患者、CLL 患者及び健康被験者間でアカラブルチニブの C_{max}（中央値、四分位範囲）を比較した結果を図 2 に示す。評価日に依らず、アカラブルチニブの C_{max} は対象集団間で同程度であったことから、アカラブルチニブの体内動態は健康被験者と患者で同程度であり、血漿中アカラブルチニブ濃度に反復投与による累積はないことが示された。

図 2　MCL 患者（ACE-LY-004）及び CLL 患者（ACE-CL-001、ACE-CL-007）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したとき並びに健康被験者（ACE-HV-005）にアカラブルチニブ 100 mg を単回投与したときの C_{max}（中央値、四分位範囲、個体値）



BID=twice daily; CLL=chronic lymphocytic leukemia; Cmax=maximal observed plasma concentration; IQR=interquartile range; MCL=mantle cell lymphoma; PK=pharmacokinetics.

Source: ACE-LY-004: 100 mg BID combined cohorts 1 (bortezomib-naive) & 2 (bortezomib-exposed); (N=42 and 37 for Day 1 and 8, respectively); ACE-CL-001: 100 BID Combined cohorts 2B, 8 and 11 (N=55 and 53 for Day 1 and 8, respectively); ACE-HV-005: 100 mg single dose (treatment A) (N=44); ACE-CL-007: 100 mg BID Arm B (combination with obinutuzumab; N=134) and Arm C (monotherapy; N=140). PK parameters for ACE LY-004, ACE-CL-001 and ACE-HV-005 are estimated using noncompartmental analysis, and ACE-CL-007 PK parameters are based on population PK analysis, estimated following administration of 100 mg BID across all subjects. Median and IQR shown.

ACE-HV-009 試験において、アカラブルチニブ 100 mg（カプセル）を単回経口投与後、t_{max} 付近で微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与して算出したアカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは 25.3%（幾何平均値）であり、変動係数は 14.3%であった（個体値の範囲：20.7%～31.3%）。同試験の別コホートで、[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後の放射能の尿糞便中排泄率は 96%であった。また経口投与後の吸収はほぼ完全と推定された（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1 項参照）。

結論を以下に示す。

- 健康被験者及び患者においてアカラブルチニブは速やかかつほぼ完全に吸収され、t_{max} は 0.5～1.5 時間であった。
- アカラブルチニブを反復投与したとき、血漿中アカラブルチニブ濃度に反復投与による累積は認められなかった。
- アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは 25%（範囲：20%～30%）であった。

なお、アカラブルチニブの吸収に影響を及ぼす可能性のある外因性要因について評価した結果は 2.7.2.3.3 項に記載する。食事の影響は 2.7.2.3.3.1 項に記載する。ピロリ菌感染の影響は 2.7.2.3.3.2 項に記載する。アカラブルチニブと胃内 pH を変化させる薬物を併用投与したときの薬物相互作用の可能性については 2.7.2.3.3.4 項に記載する。

2.7.2.3.1.2 分布

白色ラット（試験 ESN0329）及び有色ラット（試験 8338525）に[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときのアカラブルチニブの組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で検討した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.2 項参照）。放射能濃度は概ね投与後 1 時間に最高値を示した後、投与後 48 時間まで速やかに消失した。投与 168 時間後に残存する放射能濃度は低かった（投与量の約 0.4%）。有色ラットでも同様の結果が得られたが、ブドウ膜及び有色皮膚では比較的高い放射能濃度が持続したことから、メラニン色素への結合が示唆された。

妊娠ラットにアカラブルチニブを投与したとき、アカラブルチニブ及び ACP-5862 は妊娠 18 日目の胎児の血漿中に認められた。また、授乳期ラットにアカラブルチニブを投与したとき、アカラブルチニブは乳汁中に分泌された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.3 項参照）。

アカラブルチニブの *in vitro* 蛋白結合率を検討した（試験 XS-0850）。低吸着チューブを用い、超遠心法により、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿蛋白、ヒト血清アルブミン並びにα-1 酸性糖蛋白への[^{14}C]-アカラブルチニブの結合率を評価した。

アカラブルチニブのヒト血漿蛋白結合率（算術平均値）は 1、3 及び 10 μM でそれぞれ 97.4%、97.9%及び 97.3%、ヒト血清アルブミンに対する結合率はそれぞれ 93.5%、93.9%及び 93.8%、α1-酸性糖蛋白質に対する結合率はそれぞれ 43.2%、43.1%及び 37.1%であった。検討した濃度範囲において、血漿蛋白結合率は濃度に依らずほぼ一定であった。ヒトにおけるアカラブルチニブの非結合率は 2.5%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった（試験 XS-0850）。

ACP-5862 の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率（算術平均値）は 1 及び 10 μM でそれぞれ 98.7%及び 98.6%であった（試験 XS-0912）（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）。ACP-5862 の非結合率は、アカラブルチニブの約半分であった。

非標識アカラブルチニブを用いてマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血液におけるアカラブルチニブの *in vitro* 血球移行率を検討した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）。ヒトにおけるアカラブルチニブの血液／血漿中濃度比（算術平均値）は 1、3 及び 10 μM でそれぞれ 0.79、0.76 及び 0.81 であった（試験 XS-0850）。

ヒトにおける ACP-5862 の血液／血漿中濃度比（算術平均値）は 1 及び 10 μM で 0.65 及び 0.67 であった（試験 XS-0947）（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）。

肝機能障害者対象の ACE-HI-102 試験において、肝機能正常者（健康被験者）にアカラブルチニブ 50 mg 単回投与後の血漿試料よりアカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿蛋白結合率を評価

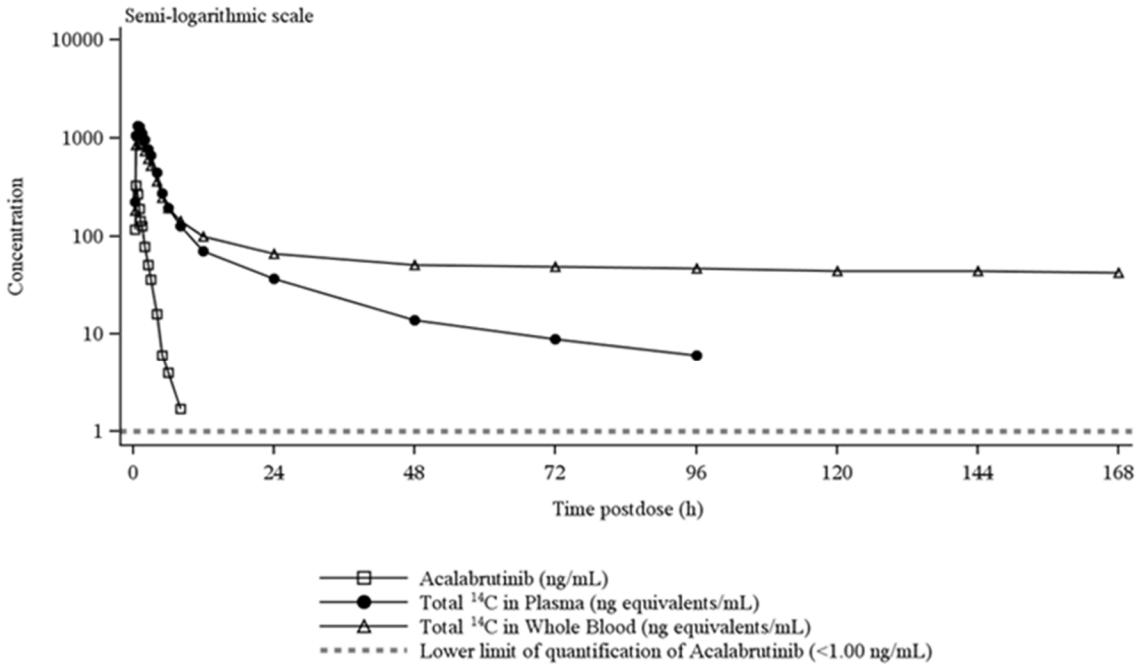
した（試験 XS-1230）。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿蛋白結合率（算術平均値）はいずれも約 98%であり、*in vitro* 試験結果と同程度であった。

[^{14}C]-アカラブルチニブを投与した試験（ACE-HV-009 試験）において、放射能の血漿及び血液からの消失は投与後 6 時間まで速やかであったが、投与後 24 時間から 96 時間にかけての消失は緩やかで、放射能の血液／血漿中濃度比は時間経過に従い増加した。当該データから、微量の放射能が循環血中に残存し、血漿分画よりも主に血球分画中に残存するため、放射能の血液／血漿中濃度比は増加したものと考えられる（図 3 参照）。これは、アカラブルチニブが血液細胞中の BTK に共有結合することと整合する結果である。本試験で PBMC における放射能濃度が時間依存的に減少したことから、終末相における血中放射能濃度推移は標的である BTK への結合を一部反映しているものと考えられる。

健康被験者において、終末相での血漿中のアカラブルチニブ／放射能濃度比（ACE-HV-009 試験）はイブルチニブ（Scheers et al 2015）に比べて小さかった。

In vitro 試験の結果、アカラブルチニブは organic anion transporting polypeptides（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporters（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 の基質ではなく（XT148083 試験）、阻害作用も示さなかった（XT138100 試験）。アカラブルチニブは breast cancer resistance protein（BCRP）及び P-gp の基質であり（XT148083 試験）、これらトランスポーターに対して弱い阻害作用を示した（XT138100 試験）。ACP-5862 は P-gp、BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなく、阻害作用も示さなかった（XT168092 試験）。アカラブルチニブによる P-gp 及び BCRP に対する阻害に関する *in vitro* 試験結果に基づき、その臨床的意義を 2.7.2.3.3.7.1 項で考察する。

図 3　　健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移、血漿中放射能濃度推移及び血液中放射能濃度推移（算術平均値、n=6、ACE-HV-009 試験）



Cohort 2: 100-mg acalabrutinib Oral Dose with microtracer
Reference: Table 14.2.1-5

Source: ACE-HV-009, CSR figure 11-2

ACE-HV-009 試験で、健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与したときのアカラブルチニブの V_z（幾何平均値）は 98.0 L（CV 42.8%）であり、定常状態における分布容積（V_{ss}）（幾何平均値）は 34.2 L（CV 40.2%）であった。V_{ss} は 70 kg のヒトにおける標準的な体内水分量（42 L）と同程度であった。同試験で健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与したときのアカラブルチニブの V_z/F（幾何平均値）は 344 L（CV 36.2%）であった。

母集団薬物動態解析において、アカラブルチニブの V_c/F 及び V_p/F の母集団平均はそれぞれ 31 L 及び 110 L であり、ACP-5862 の V_c/F 及び V_p/F の母集団平均はそれぞれ 23 L 及び 89 L であった（D8223C00002 解析）。各試験においてノンコンパートメント解析で算出した V_z/F は表 12 に示す。

結論を以下に示す。

- アカラブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は 97.5%、ヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合率はそれぞれ 93.7%及び 41.1%であった。ヒトにおける血液／血漿中濃度比は 0.79 であった。
- ACP-5862 のヒト血漿蛋白結合率は 98.7%、ヒトにおける血液／血漿中濃度比は 0.7 であった。
- アカラブルチニブ及び ACP-5862 のヒト血漿蛋白結合率は *in vitro* 試験及び臨床試験で同程度の値であった。
- アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿蛋白結合率及び血液／血漿中濃度比は、いずれも検討濃度 1 ～10 μM で濃度非依存的であった。
- 健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後のアカラブルチニブの V_z 及び V_{ss} はそれぞれ 98.0 L（CV 42.8%）及び 34.2 L（CV 40.2%）であった。
- アカラブルチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるが、OATB1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではなかった。

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

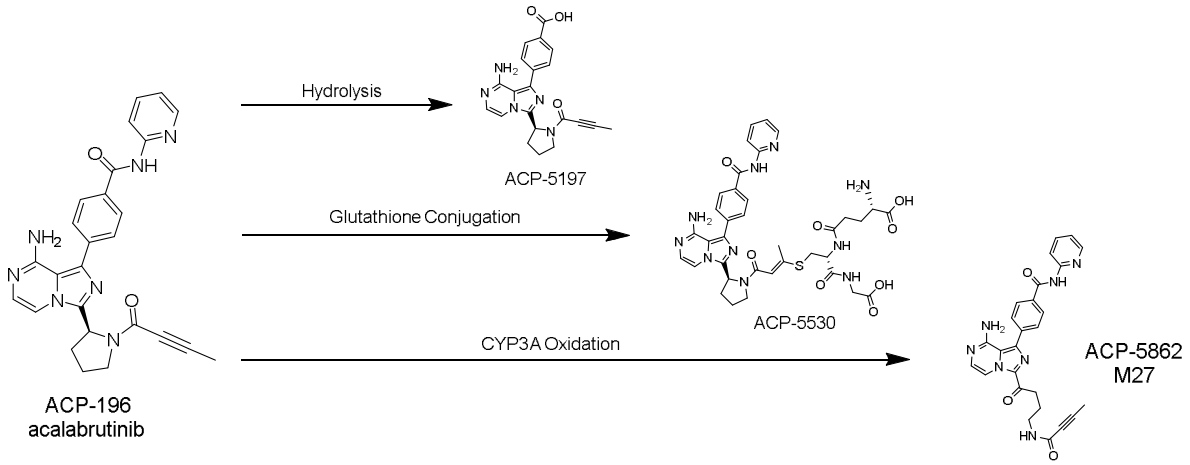
2.7.2.3.1.3.1 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝

非臨床試験成績及び臨床試験成績より、アカラブルチニブは CYP を介した経路及び CYP を介さない経路の両方でほぼ完全に代謝され、非常に多くの代謝物が生成されることが示された。3 つの主代謝経路は、2-アミノピリジン基の消失を伴うアミド加水分解、ブチンアミド基の GSH 抱合、及び主に CYP3A を介するピロリジン環の水酸化であった（図 4 a)参照）。その他にアルキン基の水和により β- ケトアミド（不純物A*［M23］）が生成する非酵素的な代謝経路があり、この代謝物は糞中の二次代謝物として認められた。詳細な代謝経路及び代謝物の生成量に関する動物種間での比較は薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.2 項に示す。

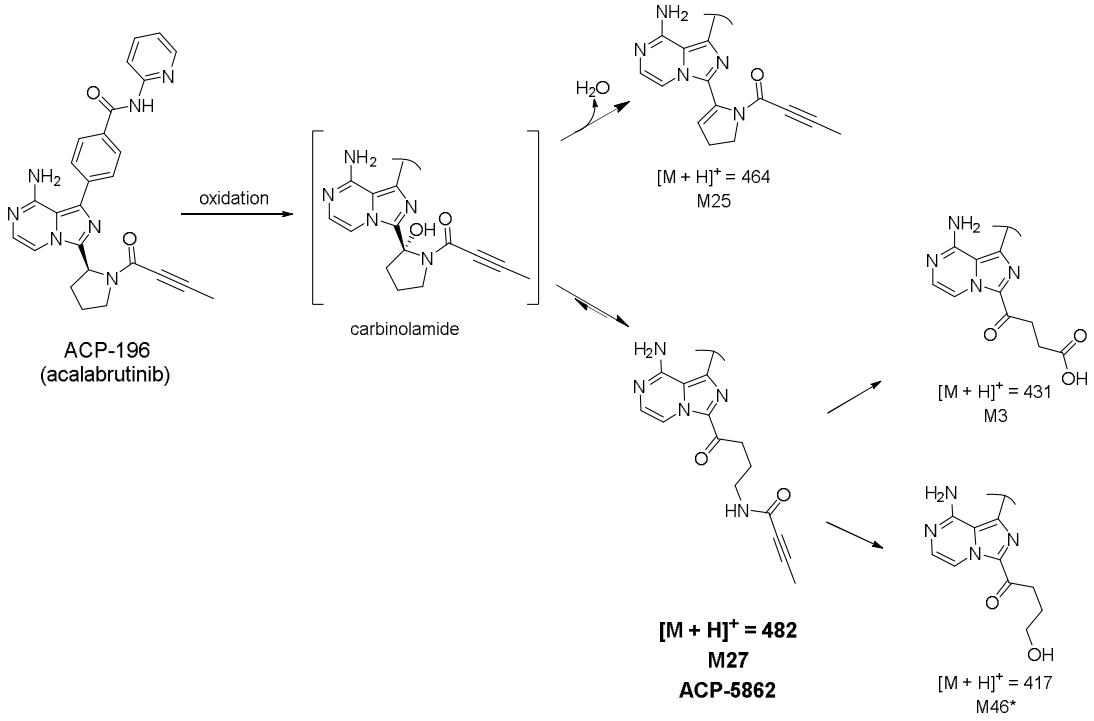
ヒトにおける主代謝経路は CYP3A による酸化であった。他の動物種の肝細胞では生成せず、ヒト肝細胞でのみ生成する代謝物は認められなかった。ヒト血漿中主代謝物は ACP-5862（M27）であった（図 4 a)参照）。*In vitro* 試験（XT154040 試験）から、アカラブルチニブの GSH 抱合は主に GSTM1 及び GSTM2 によることが示された。GSH との反応を検討した *in vitro* 結果より、アルキン基が GSH、システイニルグリシン又はシステインにより直接的に抱合されることが示唆された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.3 項参照）。

図 4　　アカラブルチニブの代謝経路

a) 主代謝経路



b) 主代謝物 ACP-5862 (M27)の生成機序



2.7.2.3.1.3.2 シトクロム P450 を介するアカラブルチニブ及び ACP-5862（M27）の代謝経路

アカラブルチニブ及び ACP-5862（M27）の代謝に関与する CYP 分子種を特定するために、2 つの *in vitro* 試験（試験 XT134082 及び試験 XT164096）を実施した。各 CYP 分子種の発現系及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.3 項参照）。

アカラブルチニブ及び ACP-5862（M27）の主代謝酵素は CYP3A であり、その他の CYP 分子種の寄与は小さいことが示された。CYP3A の特異的阻害剤（ケトコナゾール及びトロレアンドマイシン）の存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたところ、阻害剤の濃度に依存してアカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝は阻害された。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 の特異的阻害剤存在下では、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝にほとんど影響は認められなかった。これらの結果から、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の主代謝酵素は CYP3A と考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.3 項参照）。アカラブルチニブの体内動態に及ぼす CYP3A 阻害剤及び誘導剤の影響は本概要の 2.7.2.3.3.7.3 項に記載する。

In vitro 試験及び *in vivo* 試験より 30 種類以上の代謝物が特定された（薬物動態試験の概要文 2.6.4 の表 14 参照）。健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを投与したとき、血漿中放射能の 10%を超える代謝物は ACP-5862 のみであった（ACE-HV-009 試験）。血漿中放射能 AUC に対するアカラブルチニブ及び ACP-5862 の AUC 比はそれぞれ 8.6%及び 34.7%であった（薬物動態試験の概要文 2.6.4 の表 17 参照）。ACP-5862 の AUC は、ヒト（用量：100 mg）よりラット（用量：100 mg/kg）の方が高く、ヒトとイヌ（用量：30 mg/kg）で同程度であった（薬物動態試験の概要文 2.6.4 の表 18 参照）。

2.7.2.3.1.3.3 主代謝物 ACP-5862 の特性

ヒト（ACE-CL-001 試験の被験者 6 例）の血漿中代謝物を HPLC-MS/MS 法による分析で特定した（試験 8320562）。クロマトグラムには未変化体及び多数の少量代謝物とともに単一の主代謝物のピーク（ACP-5862）が認められ、この代謝物はラット及びイヌの血漿中にも認められた。また、酸化体（+16 Da）の生成が確認されたが、ピロリジン環の水酸化部位を特定するには至らなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* で ACP-5862 を生成させ、核磁気共鳴（NMR）分光法を用いて ACP-5862 の構造を推定した（試験 8335668）。ACP-5862 は、ピロリジン環の不斉メチン炭素が酸化され、開環した直鎖ケトアミドであった（図 4 b)参照）。

試験 8341070 において、健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを投与したマスバランス試験（ACE-HV-009 試験）で得られたプール血漿、尿及び糞中の ACP-5862 を定量した。ACP-5862 の AUC はアカラブルチニブの AUC の約 4 倍高値を示した。

ACP-5862 の AUC はアカラブルチニブの AUC より高かったことから、ACP-5862 の物理化学的特性を評価し、非臨床試験で薬物動態学的特性、薬理活性及びキナーゼ選択性を評価した。ACP-5862 は BTK に共有結合して不活性化し、アカラブルチニブと概ね同程度のキナーゼ選択性を示す。ACP-5862 はアカラブルチニブと同様に主に CYP3A により代謝された。

ヒト血漿中 ACP-5862 濃度を測定するために生体試料分析法を確立した（SAP.1974 法）。また、マウス、ラット及びイヌ血漿中濃度測定法も確立した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.2.3 項参照）。健康被験者を対象とした試験（ACE-HV-005 試験及び ACE-HV-113 試験）並びに CLL 患者を対象とした試験（D8220C00001 試験、ACE-CL-001 試験及び ACE-CL-007 試験）において血漿中 ACP-5862 濃度を測定した。ACP-5862 の薬物動態パラメータを算出し、アカラブルチニブの値と比較した（2.7.2.3.1.5.1 項及び表 16 参照）。

Simcyp を用いて構築していたアカラブルチニブの PBPK モデルについて、ACP-5862 の物理化学的特性、薬理活性、*in vitro* 代謝及び臨床薬物動態のデータに用いて改変し、ACP-5862 の曝露量を予測した（試験 R2016001 及び D8220C00003 試験）。当該 PBPK モデルにより、未変化体及び代謝物の曝露量の総和に基づき種々の薬物相互作用の可能性を予測した（2.7.2.3.3.7.4 項参照）。

結論を以下に示す。

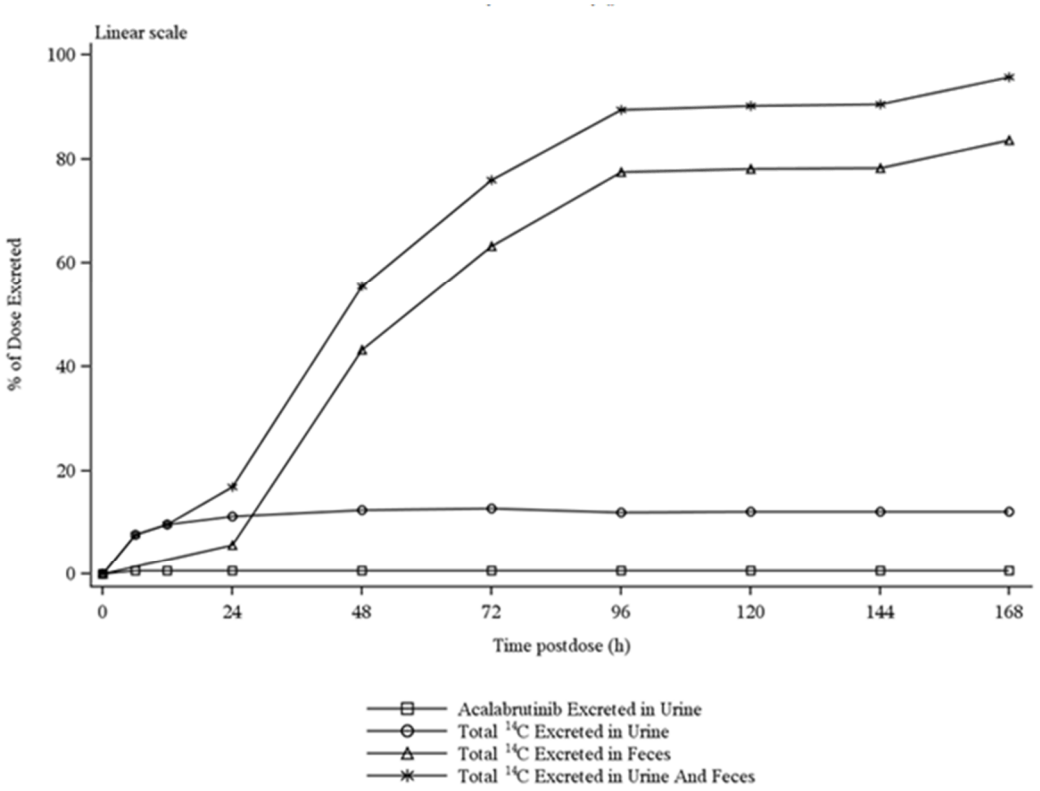
- アカラブルチニブはほぼ完全に代謝され、30 種類以上の代謝物が生成した。特定された 3 つの主代謝経路は、アミド加水分解、GSH 抱合及び CYP3A を介するピロリジン環の水酸化であった。
- *In vitro* 試験の結果、アカラブルチニブの GSH 抱合に主に関与する酵素は GSTM1 及び GSTM2 であること、及びアカラブルチニブが GSH による直接抱合を受ける可能性が示唆された。
- ACP-5862 はヒト血漿中でアカラブルチニブ由来物質総量の 10%を超えた唯一の代謝物であり、CYP3A による酸化で生成する。また、ACP-5862 は活性代謝物である。
- *In vitro* 試験の結果、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の代謝に、CYP1A2、CYP2E1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の関与は認められなかった。ACP-5862 は主に CYP3A により代謝された。
- ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

2.7.2.3.1.3.4 排泄

ラット及びイヌに無毒性量（NOAEL、それぞれ 100 mg/kg 及び 30 mg/kg）の[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与後の平均放射能回収率はそれぞれ 94%超及び 87%超であり、放射能の排泄はともに投与後 48 時間までにほぼ完了した。投与後 96 時間における糞中放射能排泄率はそれぞれ 88%超及び 69%超であった。尿中放射能排泄率はそれぞれ約 3%及び 15%であった（試験 8338525 及び試験 8338526）。

健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与した試験より（ACE-HV-009 試験）、ヒトにおける放射能の尿及び糞便中排泄率（幾何平均値［CV%］）は 12.0%（15.9%）及び 83.5%（5.1%）であり、ラット及びイヌと同様であった。個々の被験者における尿及び糞便中排泄率の範囲はそれぞれ 10.3%～14.7%及び 77.5%～86.9%であった。未変化体の尿中排泄率は 1%未満であり（図 5 参照）、糞便中排泄率は 1.2%であった（試験 8341070）。放射能の尿糞便中排泄率は投与量の約 96%であり、投与量の 80%超が投与後 96 時間以内に排泄された。

図 5　　健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときのアカラブルチニブの尿中排泄率及び放射能の尿糞便中排泄率（算術平均値、n=5）



Cohort 2: 100-mg acalabrutinib Oral Dose with microtracer
Reference: Table 14.2.1-8 and 14.2.1-10

Source: ACE-HV-009 CSR Figure 11-4

[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与後のアカラブルチニブの CL（幾何平均値［CV%］）は 39.4 L/h（30.6%）であり、CL はヒトの標準的な推定肝血流量（90 L/h）より小さいことから、肝抽出率は中程度と考えられた。また、CL_R（幾何平均値［CV%］）は 0.654 L/h（55.6%）であり、CL の約 2%であった（ACE-HV-009 試験コホート 1）。

アカラブルチニブ 100 mg（カプセル）を経口投与したときの経口クリアランス（CL/F）は 163 L/hr（CV 35.7%）、CL_R は 1.33 L/hr（CV 32.8%）であり、CL_R は CL の 1%未満であった（ACE-HV-009 試験）。

母集団薬物動態解析ではアカラブルチニブの CL/F の母集団平均は 134 L/h であった（D8223C00002 解析）。

アカラブルチニブの $t_{½}$（算術平均値±SD）は経口投与（1.57±0.60 時間）と静脈内投与（1.78±0.46 時間）で同程度であった（ACE-HV-009 試験コホート 1）。健康被験者にアカラブルチニブ 2.5～400 mg を経口投与したときのアカラブルチニブの $t_{½}$の平均値は 0.88～3.51 時間であった（表 12 参照）。患者にアカラブルチニブ 100～400 mg を経口投与したときの $t_{½}$（算術平均値）は 0.769～3.27 時間であった（表 13 参照）。健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者にアカラブルチニブ 100 mg を単回又は反復投与したときの $t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ 0.965～2.64 時間及び 0.794～1.16 時間であった（表 12 及び表 13 参照）。

アカラブルチニブの半減期は短く、曝露量の低い被験者では AUC が算出不能であったため、試験間比較には $AUC_{(0\text{-}t)}$を用いた。

結論を以下に示す。

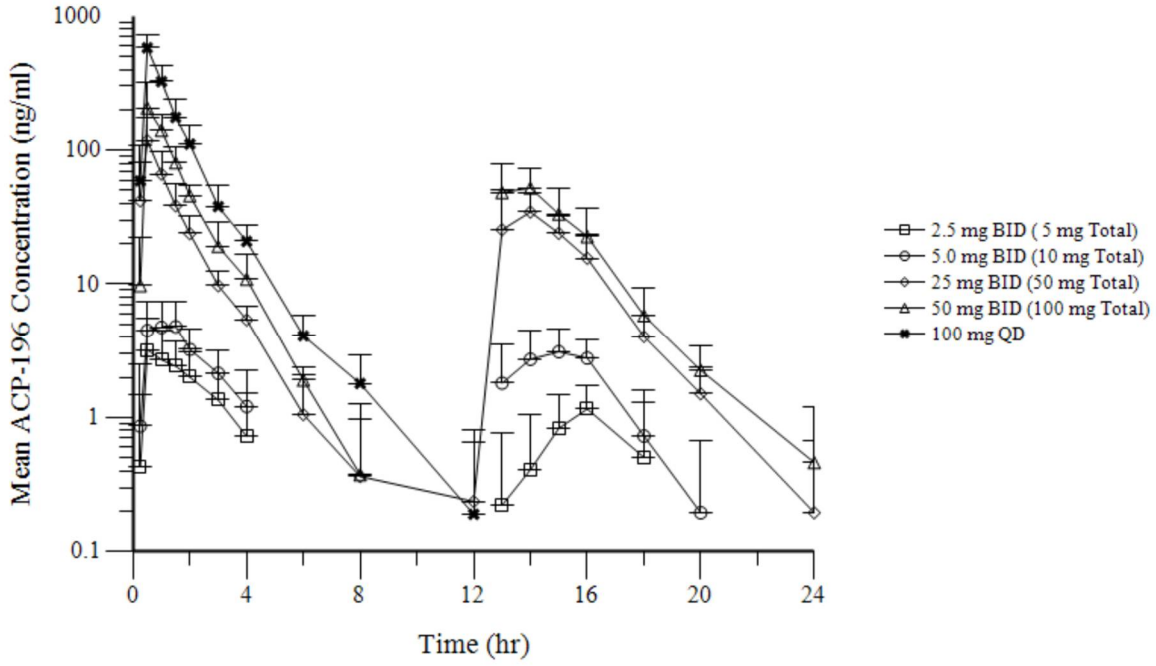
- ヒトに[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したとき、放射能の尿及び糞便中排泄率はそれぞれ 12.0%及び 83.5%であり、放射能の総回収率は約 96%であった。
- アカラブルチニブ及び ACP-5862 は血漿中放射能のそれぞれ 8.63%及び 34.7%であった。
- アカラブルチニブの CL は 39.4 L/hr であり、肝抽出率は中程度と考えられた。[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後のアカラブルチニブの CL_R（0.654 L/hr）は CL の約 2%であった。未変化体の尿及び糞便中排泄率はいずれも 2%未満であった。
- アカラブルチニブの $t_{½}$は短く、健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者にアカラブルチニブ 100 mg を単回及び反復経口投与したときの $t_{½}$は概ね 1～2 時間であった。

2.7.2.3.1.4　用量比例性

アカラブルチニブを健康被験者には 2.5～400 mg、B 細胞性腫瘍患者には 100～400 mg を経口投与した。

ACE-HV-001 試験の用量漸増期では 30 例の健康被験者にアカラブルチニブ 2.5～100 mg を投与した。2.5～50 mg は 12 時間間隔で 2 回投与し、100 mg は単回投与した（図 6 参照）。

図 6　　健康被験者にアカラブルチニブを経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-HV-001 試験）



ACP-196：アカラブルチニブ
2.5～50 mg：12 時間間隔で 2 回投与、100 mg：単回投与
Source: CSR ACE-HV-001, Figure 11-1

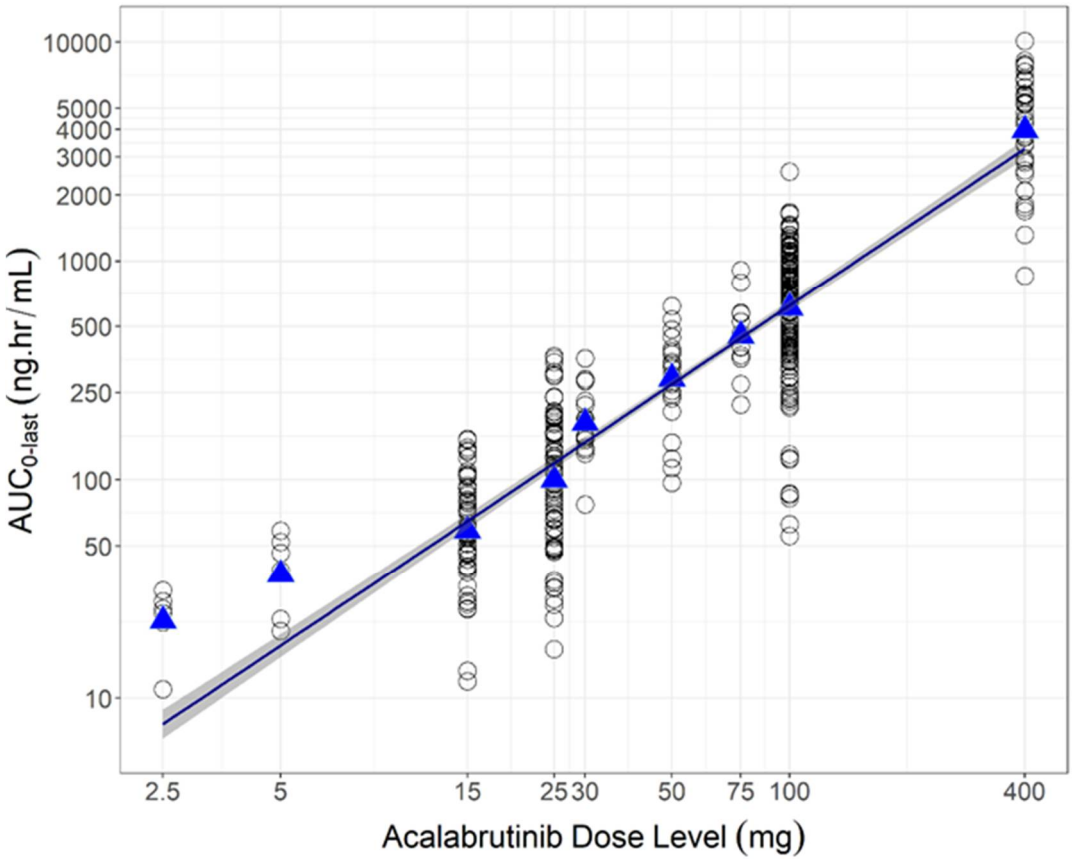
ACE-HV-001 試験では、自然対数変換した用量に対して、自然対数変換した $AUC_{(0-24)}$及び AUC の線形回帰分析を行ったところ、2.5～100 mg の用量範囲において AUC は用量比例的な増加を示した。

夕方投与では、アカラブルチニブの曝露量が低下した。これは肝 CYP3A 活性の日内変動（Tomalik-Scharte et al 2014）と合致しており、臨床的に特に問題となる変動でないと考えられた。

健康被験者を対象とする QT/QTc 評価試験において 100～400 mg の用量範囲でアカラブルチニブの曝露量は用量比を若干上回る増加を示し、400 mg 投与時の $AUC_{(0-t)}$及び AUC は 100 mg 投与時のそれぞれ 5.9 倍及び 7 倍高値を示した（ACE-HV-005 試験）。一方、C_{max} は用量にほぼ比例して増加し、400 mg 投与後の C_{max} は 100 mg 投与時と比較して 3.6 倍高かった。

健康被験者にアカラブルチニブ 2.5～400 mg を経口投与したときの $AUC_{(0-t)}$を NCA により算出し、試験間で比較した（図 7 参照）。

図 7　　健康被験者におけるアカラブルチニブ 2.5～400 mg を単独投与したときの $AUC_{(0-t)}$と用量との関係



AUC_{0-last}=area under the curve from time 0 to the last observation（$AUC_{(0-t)}$と同義）

Note:　AUC_{0-last} and dose were natural log-transformed for the slope estimation of the power model analysis. The solid blue line denotes the expected geometric mean and the grey shading denotes the 90% prediction limits; the open circles denote the calculated individual AUC0-last values; solid triangles denote the calculated arithmetic mean for each dose level.　Intercept 1.00 (90% CI: 0.82, 1.18); slope 1.18 (90% CI: 1.14, 1.22).

Source:　Population PK report D8223C00002; data from monotherapy arms from Studies ACE HV 001, 004, 005, -007, -008, -111, -112 and -113.

アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$と用量との関係をパワーモデルに当てはめたところ、推定された指数項は 1.18（90% CI：1.14～1.22）となり、2.5～400 mg の用量範囲において $AUC_{(0-t)}$の増加比は用量比を若干上回ることが示された。

母集団薬物動態解析（D8223C00002 解析）から、75～250 mg の用量範囲で CL/F にほとんど変化はなく、この用量範囲ではアカラブルチニブの体内動態は概ね線形であることが示唆された。

以上のとおり、75～250 mg の用量範囲においてアカラブルチニブの曝露量は用量に比例して増加することが示された。

2.7.2.3.1.5 単回及び反復投与

健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者における $t_{½}$は短く、概ね 1～2 時間であった（表 12 及び表 13 参照）。そのため、アカラブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max}に累積は認められなかった。

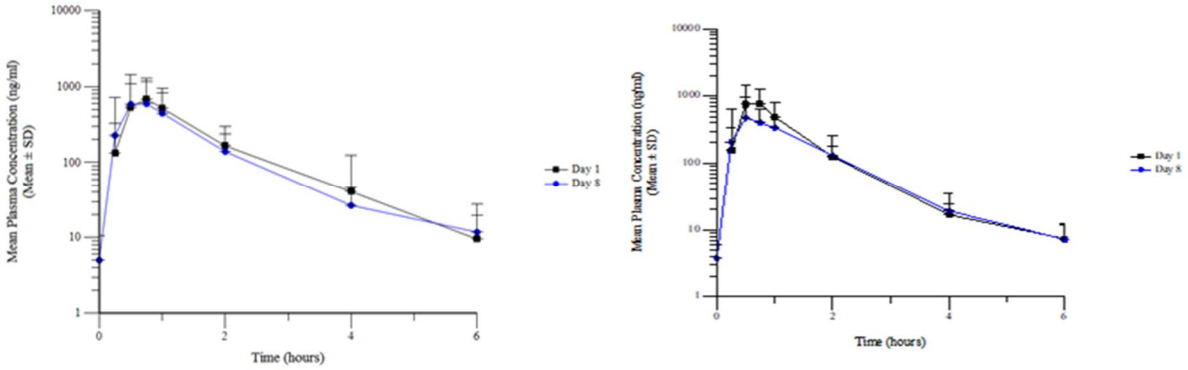
薬物動態及び薬力学を検討した 2 つの第 I 相試験（ACE-HV-007 試験及び ACE-HV-111 試験）で健康被験者にアカラブルチニブを反復投与した。ACE-HV-007 試験では、健康被験者 40 例にアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、初回投与時及び最終投与時にアカラブルチニブの体内動態を評価した。ACE-HV-111 試験では、健康被験者にアカラブルチニブ 30 mg を 1 日 1 回又は 15 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与し、46 例が治験を完了した。初回投与時及び最終投与時にアカラブルチニブの体内動態を評価した。

両試験とも血漿中アカラブルチニブ濃度に反復投与による累積は認められなかったが、BTK 占有率（薬力学的作用）は当該用量（15 mg）では反復投与に伴い漸増し、3～4 日で概ね定常状態に到達した（2.7.2.3.4.2 項参照）。

ACE-HV-007 試験において、アカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}の投与 1 日目に対する投与 7 日目の幾何 LSM の比はいずれもほぼ 100%であった。いずれの薬物動態パラメータも、投与 1 日目に対する投与 7 日目の幾何 LSM 比の 90% CI が 80%～125%であったことから、アカラブルチニブの曝露量に反復投与による累積はないことが示された。

アカラブルチニブの $t_{½}$は患者、健康被験者ともに約 1～2 時間と短く、血漿中アカラブルチニブ濃度に反復投与による累積は認められなかった。また、患者を対象とした臨床試験において、アカラブルチニブ 100 mg を反復投与したときの 1 日目（初回投与時）及び 8 日目の血漿中アカラブルチニブ濃度推移は試験間及び患者集団（R/R MCL 患者あるいは未治療 MCL 患者）に依らず同様であった（ACE-CL-001 試験の成績を図 8 に示す）。

図 8　　R/R 又は未治療 MCL 患者にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（ACE-CL-001 試験）



CLL=chronic lymphocytic leukemia; R/R=relapsed/refractory.
Left Panel: Day 1 and Day 8, R/R CLL (Cohort 2b; Day 1: n=28, Day 8: n=27).　Right Panel: Day 1 and Day 8, Treatment naive CLL (Cohort 11; Day 1: n=16, Day 8: n=16).　Error bars represent standard deviation.
Source: CSR ACE-CL-001:　Pharmacokinetic report (14-RS-155CL):　Figures 5 and 25.

また、患者を対象としたほとんどの臨床試験では、サイクル 1 の投与 1、8、15、22 及び 28 日目の投与前及び投与後 1 時間（t_{max} 付近）における血漿中濃度を測定した。t_{max} 付近の採血が少数回であったため、データに変動が認められたものの、血漿中アカラブルチニブ濃度の累積又はアカラブルチニブのクリアランスに自己誘導は認められなかった。

以上のように、健康被験者及び CLL 患者を含む B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブの $t_{½}$は短く、血漿中アカラブルチニブ濃度に反復投与による累積は認められなかった。

2.7.2.3.1.5.1　アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態

以下に示すように、ACE-HV-005 試験、ACE-HV-113 試験及び ACE-CL-001 試験において血漿中 ACP-5862 濃度を測定した。NCA により ACP-5862 の薬物動態パラメータを算出し、アカラブルチニブの薬物動態パラメータと比較した。

- ACE-HV-005 試験：健康被験者にアカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg を単回投与した。アカラブルチニブの曝露量が比較的低かった被験者、中程度であった被験者及び比較的高かった被験者それぞれ 6 例（計 18 例）を選択した。
- ACE-HV-113 試験：健康被験者にアカラブルチニブ 100 mg を 2 投与期にそれぞれ 1 回（計 2 回）投与した。12 例全例を選択した。
- ACE-CL-001 試験：アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与した患者のうち、アカラブルチニブの曝露量が比較的低かった被験者、中程度であった被験者及び比較的高かった被験者それぞれ 6 例（計 18 例）を選択した。

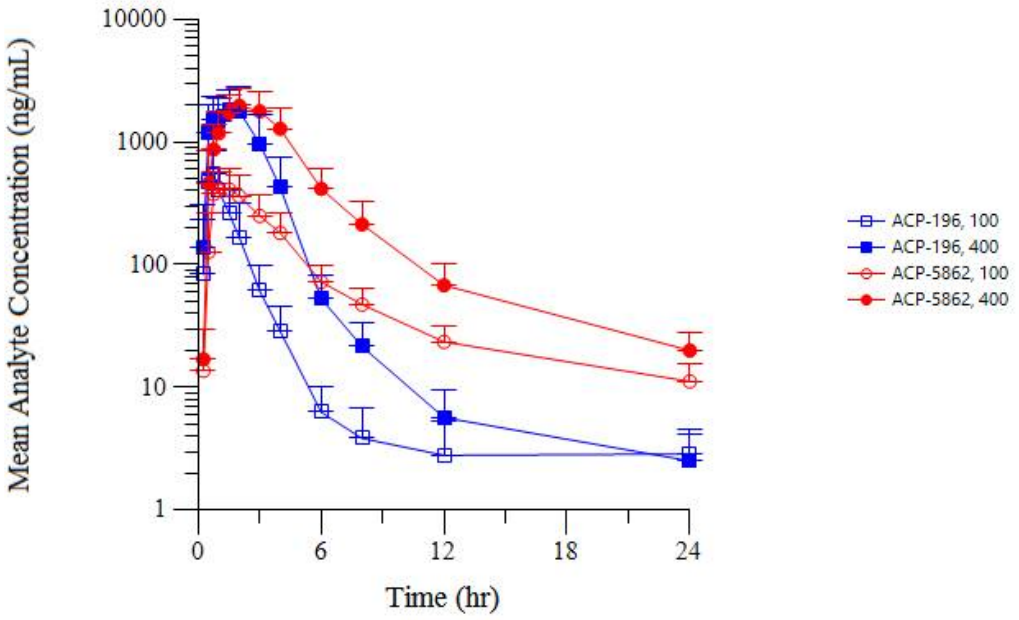
また、試験 ACE-CL-007 において少数回の採血により血漿中 ACP-5862 濃度を測定し、母集団薬物動態解析（D8223C00002 解析）により ACP-5862 の薬物動態パラメータを予測した（表 16 参照）。

ACE-HV-005 試験（薬物動態報告書 17-RS-427CL）

ACE-HV-005 試験（QT/QTc 評価試験）に組み入れられた被験者のうち、18 例で評価した血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移を図 9 に示す。アカラブルチニブを 100 mg 及び 400

mg を単回投与したところ、アカラブルチニブに対する ACP-5862 の AUC 比（M/P 比）の幾何平均値はそれぞれ 2.36 及び 1.70 であった（表 16 参照）。投与量が 4 倍に増加したとき、ACP-5862 の AUC の幾何平均値は 3.8 倍に増加し、アカラブルチニブの AUC の幾何平均値は 7 倍に増加した。投与後 12 時間までの血漿中濃度を用いて ACP-5862 の $t_{½}$を算出したところ、$t_{½}$（幾何平均値）は 100 mg 及び 400 mg の用量でそれぞれ 2.54 時間及び 1.91 時間であった。ACP-5862 の $t_{½}$は、アカラブルチニブの $t_{½}$（100 mg で 2.64 時間及び 400 mg で 3.51 時間）と同程度であった。

図 9　　アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg を単回投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-HV-005 試験）

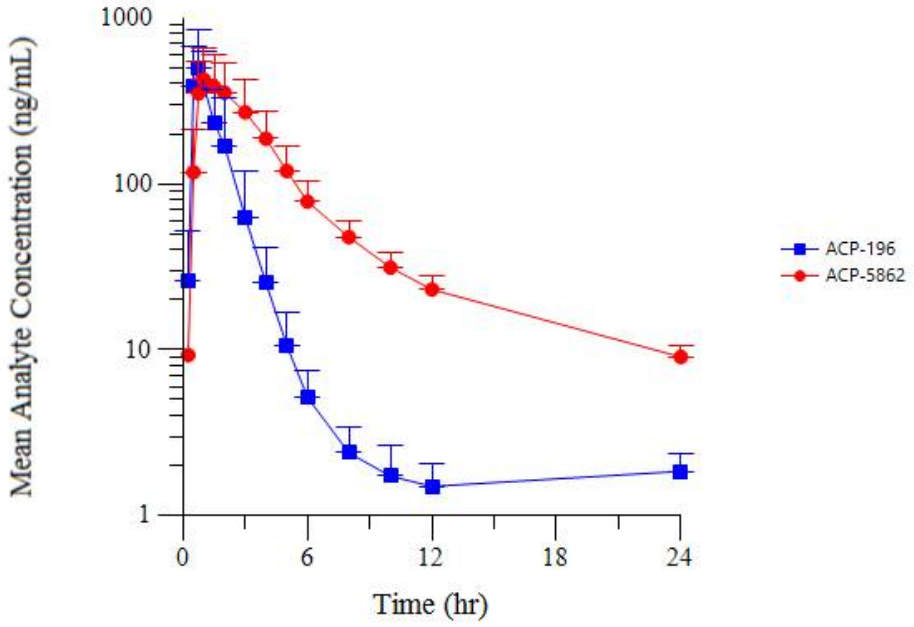


ACP-196=acalabrutinib; hr=hour.
Note:　Analyte, ACP-196 Dose (mg) administered; Error bars represent standard deviation.
Source: Pharmacokinetic report 17-RS-427CL Figure 1.

ACE-HV-113 試験（薬物動態報告書 17-RS-426CL）

ACE-HV-113 試験において、被験者 12 例にアカラブルチニブ 100 mg を 2 投与期にそれぞれ 1 回（計 2 回）投与し、2 投与期を合わせた血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（各 n=24）を図 10 に示す。アカラブルチニブに対する ACP-5862 の AUC 比（M/P 比）の幾何平均値はそれぞれ 2.69 であった（表 16 参照）。投与後 24 時間までの血漿中濃度を用いて ACP-5862 の $t_{½}$を算出したところ、2 投与期を合わせた $t_{½}$（算術平均値）は 6.80 時間であり、アカラブルチニブの $t_{½}$（第 1 期：1.94 時間、第 2 期 1.90 時間）に比べて長かった。ACP-5862 の C_{max} 及び AUC の個体内変動（CV）はそれぞれ 45.1%及び 20.1%であった。C_{max} 及び AUC の個体間変動（CV）それぞれ 25.3%及び 29.8%であった（表 17 参照）。

図 10　　アカラブルチニブ 100 mg を投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-HV-113 試験）

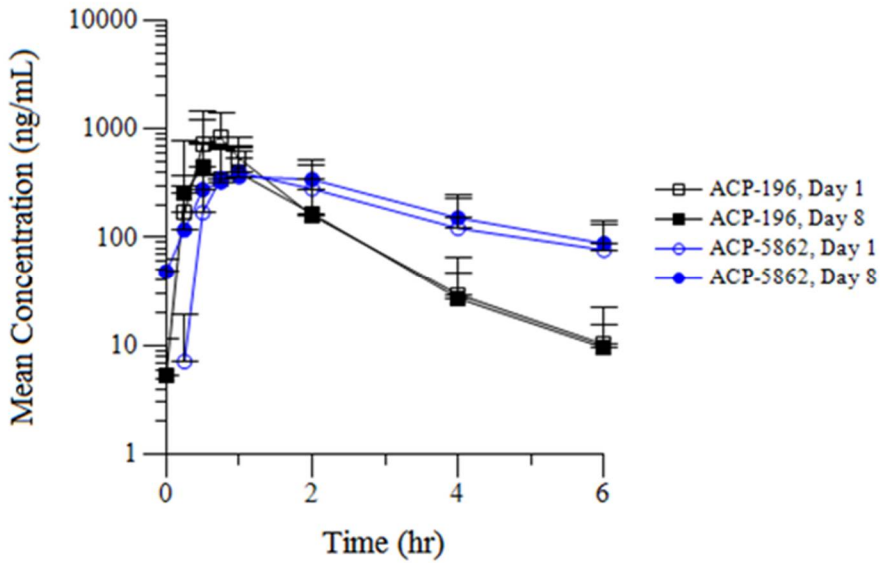


ACP-196=acalabrutinib; hr=hour.
Note:　Analyte & Period; Error bars represent standard deviation
Source: Pharmacokinetic report 17-RS-426CL Figure 1.

ACE-CL-001 試験（薬物動態報告書 14-RS-155CL-M27）

ACE-CL-001 試験においてアカラブルチニブを 100 mg の用量で 1 日 2 回投与された CLL 患者のうち、アカラブルチニブの曝露量が低かった患者、中程度であった患者及び高かった患者をそれぞれ 6 例選択した。評価可能であった 17 例から得られた投与 1 日目及び 8 日目における血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移を図 11 に示す。なお、本試験における採血時間は投与後 6 時間までであった。投与 1 日目及び 8 日目のアカラブルチニブに対する ACP-5862 の $AUC_{(0\text{-}t)}$比（M/P）の幾何平均値はそれぞれ 1.01 及び 1.76 であった（表 16 参照）。ACP-5862 の $t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ 1.79 時間及び 1.86 時間であり、アカラブルチニブの $t_{½}$（算術平均値：それぞれ 0.914 時間及び 0.995 時間［コホート 2b］）に比べてやや長かった。

図 11　　アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-CL-001 試験）

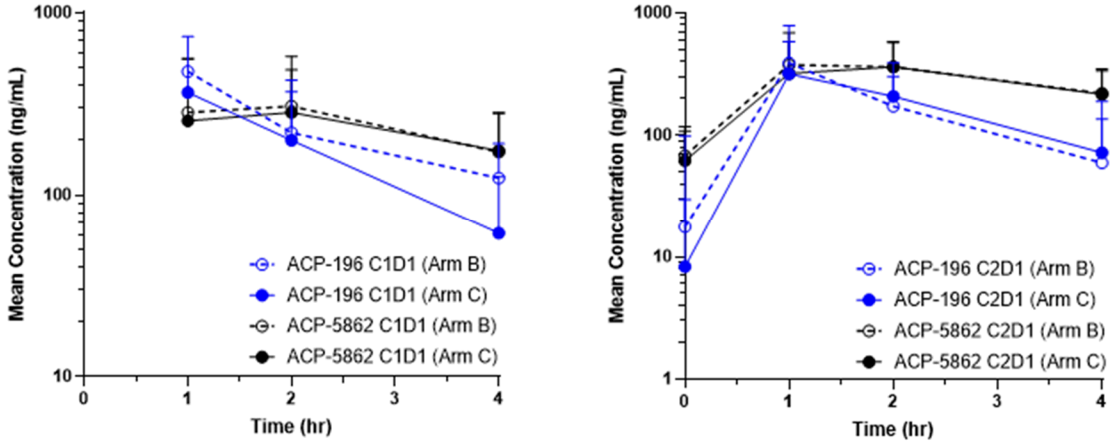


ACP-196=acalabrutinib; hr=hour.
Note: Analyte & Study Day; Error bars represent standard deviation
Source: Pharmacokinetic report 14-RS-155CL-M27 Figure 1.

ACE-CL-007 試験

ACE-CL-007 試験において CLL 患者にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回単独投与（C 群）又はオビヌツズマブと併用投与（B 群）したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移を図 12 に示す。血漿中濃度測定用の採血はサイクル 1 及び 2 の投与 1 日目において、投与後 4 時間まで行った。血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移は概ね他の試験成績と同様であった。更に、血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度はアカラブルチニブの単独投与時とオビヌツズマブとの併用投与時とで同程度であり、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態にオビヌツズマブ併用による影響は認められなかった。

図 12　　アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回単独投与（C 群）又はオビヌツズマブと併用投与（B 群）したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移（算術平均値＋SD、片対数表示、ACE-CL-007 試験）



ACP-196=acalabrutinib; hr=hour; PK=pharmacokinetic.
Note:　Left Panel: PK profiles on C1D1; Right Panel: PK profiles on C2D1
Analyte & Study Day; Error bars represent standard deviation.
Source: Clinical Study Report ACE-CL-007.

以上のように、アカラブルチニブに比べ、ACP-5862 の方が $t_{½}$は長く、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$は高値を示した。アカラブルチニブを反復投与したとき、血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度ともに顕著な累積は認められなかった。

2.7.2.3.1.6　アカラブルチニブの体内動態の日本人と非日本人との間での比較

日本人の進行期 B 細胞性腫瘍患者（D8220C00001 試験）及び外国人の慢性リンパ性白血病、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者（ACE-CL-001 試験）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図 13 に示し、アカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は表 5 に示す。

アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、投与 1 日目、投与 8 日目ともに、日本人患者における血漿中本薬濃度（算術平均値）は、投与後 1 時間まで外国人患者よりも高く推移したが、ばらつきの範囲には重なりがみられ、投与後 2 時間からの血漿中濃度推移には明らかな違いはみられなかった（図 13 参照）。

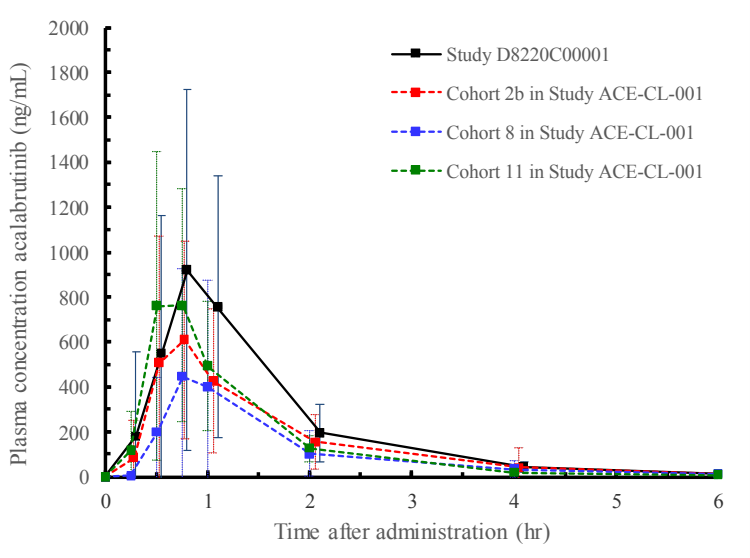
また、日本人患者の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$（幾何平均値）は外国人患者のそれぞれ 0.9～3.5 倍及び 1.4～2.5 倍であったが、日本人患者の個体値は外国人患者における個体値の範囲（最小値～最大値）に含まれており、日本人患者における最大値（C_{max}：2200 ng/mL、$AUC_{(0-t)}$：2670 ng·hr/mL）は外国人患者の最大値（C_{max}：3630 ng/mL、$AUC_{(0-t)}$：3390 ng·hr/mL）よりも低く、日本人患者における最小値（C_{max}：137 ng/mL、$AUC_{(0-t)}$：376 ng·hr/mL）は外国人患者の最小値（C_{max}：14.5 ng/mL、$AUC_{(0-t)}$：49.7 ng·hr/mL）よりも高かった。R/R CLL/SLL 患者にアカラブルチニブを 1 日

2 回 7 日間反復経口投与したときの BTK 占有率（中央値）は 100 mg 以上の用量でほぼ飽和していると考えられる。このことは、CLL 患者に 100 mg 1 日 2 回投与したときの曝露量－反応解析において、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{ss,(0-24)}$と有効性評価項目との間に明確な関連性が認められなかったことと合致していた。更に、日本人患者にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は、外国人患者と同様に良好であることが確認された（個々の試験のまとめ 2.7.6.2.22.3 項参照）。

これらのことから、日本人患者における血漿中アカラブルチニブ濃度は、外国人患者よりも高い傾向にあると考えられたが、この差は臨床的に問題となるものではないと推察された。

図 13　　日本人患者（D8220C00001 試験）及び外国人患者（ACE-CL-001 試験）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 1 日目及び 8 日目における血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±SD）

a) 投与 1 日目



b) 投与 8 日目

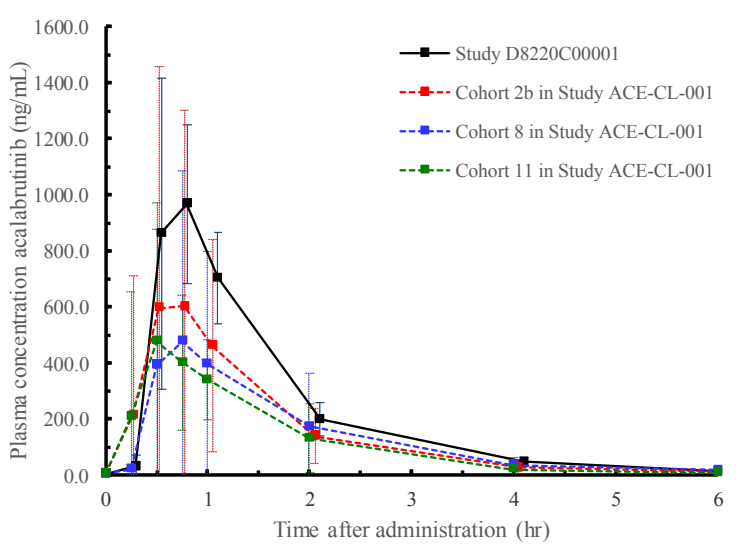


表 5　日本人患者（D8220C00001 試験）及び外国人患者（ACE-CL-001 試験）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$（幾何平均値［CV］、範囲及び例数）

	試験日	C_{max} (ng/mL)			$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)		
		幾何平均値（CV）	範囲	例数	幾何平均値（CV）	範囲	例数
日本人 a)	投与 1 日目	601.9 (173.8%)	137～2200	6	961.7 (79.2%)	376～2670	6
	投与 8 日目	1120 (29.7%)	750～1810	6	1206 (25.3%)	944～1780	6
外国人コホート 2b b)	投与 1 日目	485 (155%)	14.5～1780	28	625 (94.8%)	49.7～1810	28
	投与 8 日目	458 (208%)	20.2～3630	27	636 (104%)	62.0～3390	28
外国人コホート 8 c)	投与 1 日目	265 (356%)	21.1～1370	8	381 (154%)	60.2～1420	8
	投与 8 日目	320 (223%)	48.4～1830	8	519 (115%)	159～2170	8
外国人コホート 11 d)	投与 1 日目	676 (129%)	49.0～2040	16	702 (81.6%)	108～1840	17
	投与 8 日目	529 (65.4%)	157～1720	16	598 (50.1%)	228～1240	16

a) D8220C00001 試験、進行期 B 細胞性腫瘍患者
b) ACE-CL-001 試験、コホート 2b：R/R CLL/SLL 患者
c) ACE-CL-001 試験、コホート 8：イブルチニブ不耐容の CLL/SLL 患者
d) ACE-CL-001 試験、コホート 11：未治療 CLL/SLL 患者

2.7.2.3.2　アカラブルチニブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

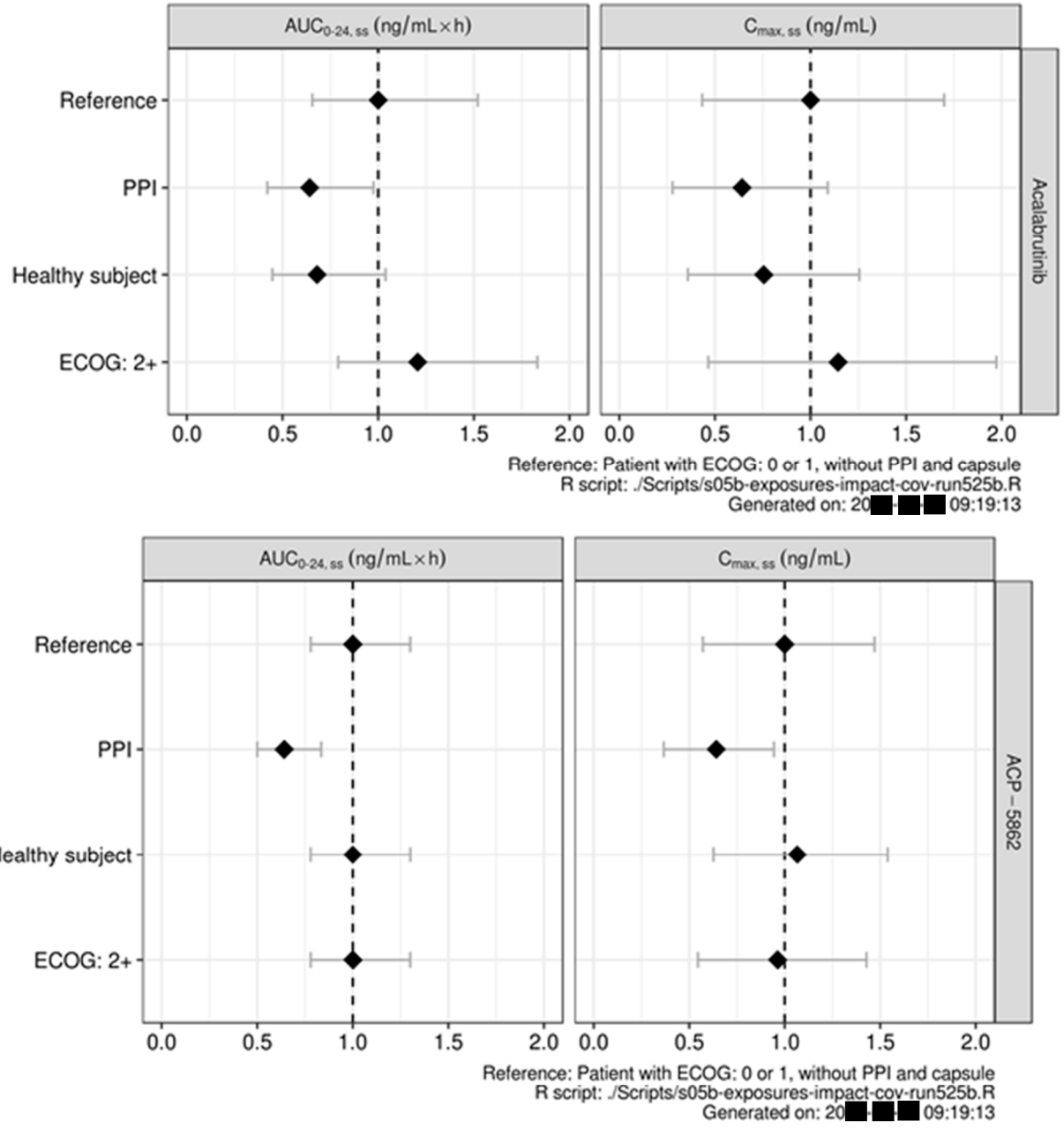
2.7.2.3.2.1　健康被験者及び患者における母集団薬物動態解析

B 細胞性腫瘍患者を対象とした ACE-CL-001 試験、ACE-CL-003 試験、ACE-CL-007 試験、ACE-LY-002 試験、ACE-LY-003 試験、ACE-LY-004 試験、ACE-MY-001 試験及び ACE-WM-001 試験（単独投与群又は投与期のデータのみ）及び健康被験者を対象とした ACE-HV-001 試験、ACE-HV-004 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験の併合データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態学的特性を評価した（D8223C00002 解析［2.7.2.2.1.7.3 項］参照）。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を同時に記述可能な母集団薬物動態モデルを構築した。血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度推移は、5 個の transit compartment に連結された 1 次吸収過程を伴った線形 2-コンパートメントモデルにより良好に記述することができた。典型的な集団（図 14 の脚注参照）におけるアカラブルチニブの CL/F 及び V_c/F の推定値（個体間変動：CV）はそれぞれ 134 L/hr（24%）及び 31 L（270%）であり、ACP-5862 の CL/F 及び V_c/F の推定値（個体間変動：CV）はそれぞれ 22 L/hr（12%）及び 23 L（47%）であった。

本母集団薬物動態解析において、内因性及び外因性要因がアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす影響を検討した。

最終モデルの共変量がアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量に及ぼす影響をフォレストプロット（図 14）に示す。PPI の併用、健康状態（健康被験者あるいは患者）及び ECOG PS（2 未満あるいは 2 以上）はアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。以下の項でそれぞれの共変量についての考察を詳述する。

図 14　　最終モデルの共変量がアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）に及ぼす影響を示すフォレストプロット



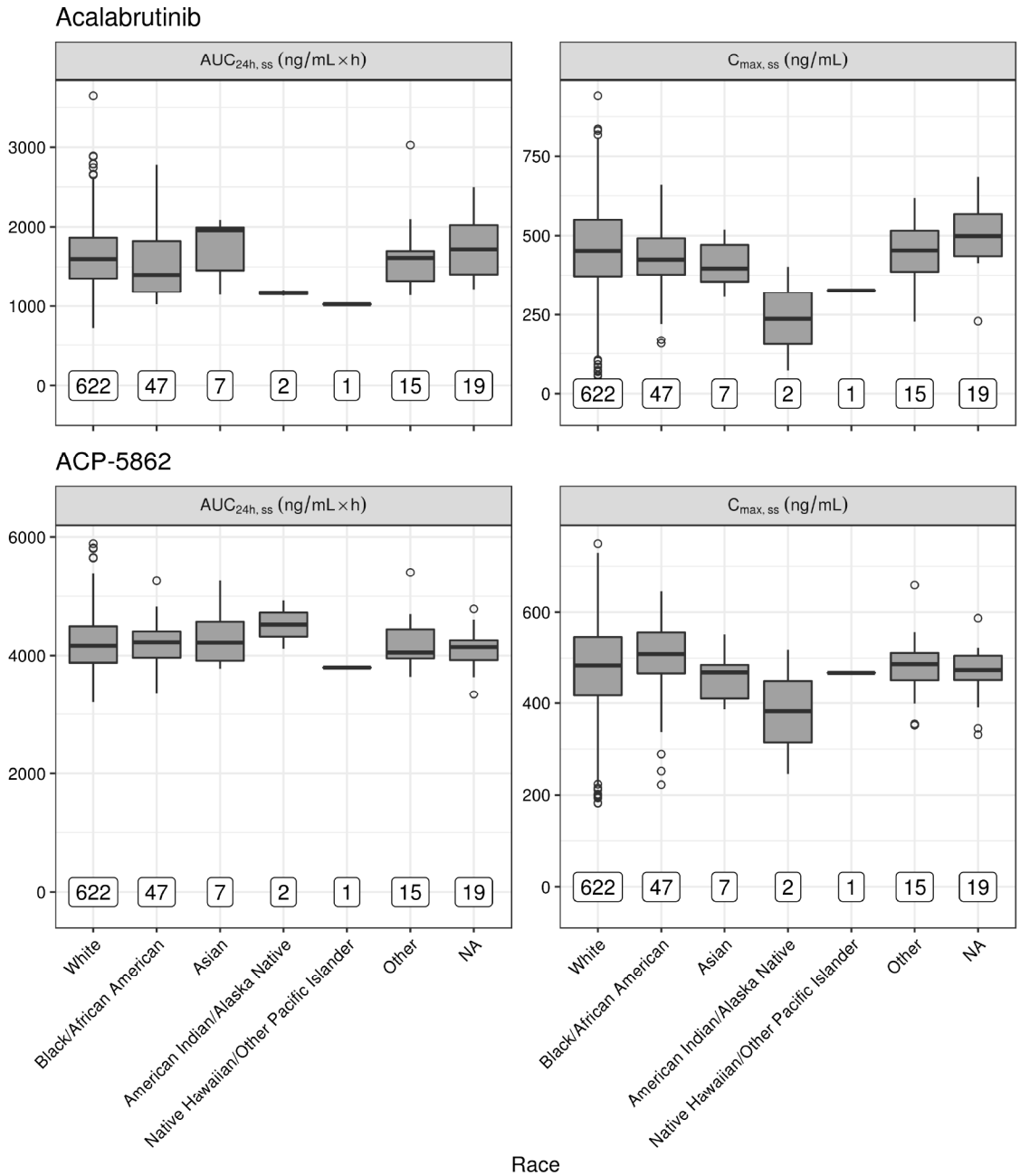
$AUC_{0\text{-}24,ss}$=area under the concentration-time curve 0 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$と同義）; BWT=body weight; Cmax=maximum plasma drug concentration; $C_{max,ss}$=maximal plasma concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PPI=proton-pump inhibitor.
Note: Top Panel: Acalabrutinib; Bottom Panel: ACP-5862. The reference was a subject with cancer, with ECOG of 0 or 1, and no concomitant PPI use. The diamonds are the point estimate and the bars indicate a 95% PI based on between subject and between occasion variability relative to the reference. The dashed line indicates one (i.e., the reference value).
Source: Report D8223C00002

2.7.2.3.2.2 人種／民族

人種／民族はアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。712 例（健康被験者 138 例及び患者 575 例）から得られた血漿中アカラブルチニブ濃度並びに 304 例（健康被験者 12 例及び患者 292 例）から得られた血漿中 ACP-5862 濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。血漿中濃度データが得られた上記集団のほとんどが白人（アカラブルチニブ：89.6%、ACP-5862：94.6%）であり、黒人／アフリカ系アメリカ人（アカラブルチニブ：6.8%、ACP-5862：3.4%）、アジア人（アカラブルチニブ：1.0%、ACP-5862：1.4%）、アメリカ先住民（アカラブルチニブ：0.3%、ACP-5862：0.0%）、ハワイ先住民（アカラブルチニブ：0.1%、ACP-5862：0%）及びその他（アカラブルチニブ：2.2%、ACP-5862：0.7%）であった。民族はヒスパニック／ラテン系（アカラブルチニブ：10.4%、ACP-5862：5.9%）及び非ヒスパニック／ラテン系（アカラブルチニブ：84.9%、ACP-5862：89.1%）の 2 グループに分類した。民族情報が得られてない被験者はアカラブルチニブの解析対象で 4.8%、ACP-5862 の解析対象で 5.0%であった。

アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0\text{-}24)}$及び $C_{ss,max}$ を人種別に図 15 に示す。アカラブルチニブの曝露量は人種に依らずほぼ一定であることが示された。

図 15　　アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を人種別に示した箱ひげ図



R script: ./Scripts/s13-other-graphics-listings.R
Generated on: 20[redacted]22:12:00

$AUC_{24h,ss}$=area under the concentration-time curve 0–24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義）, $C_{max,ss}$=maximal plasma concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）, IQR=interquartile range; NA=Not available (i.e., missing).

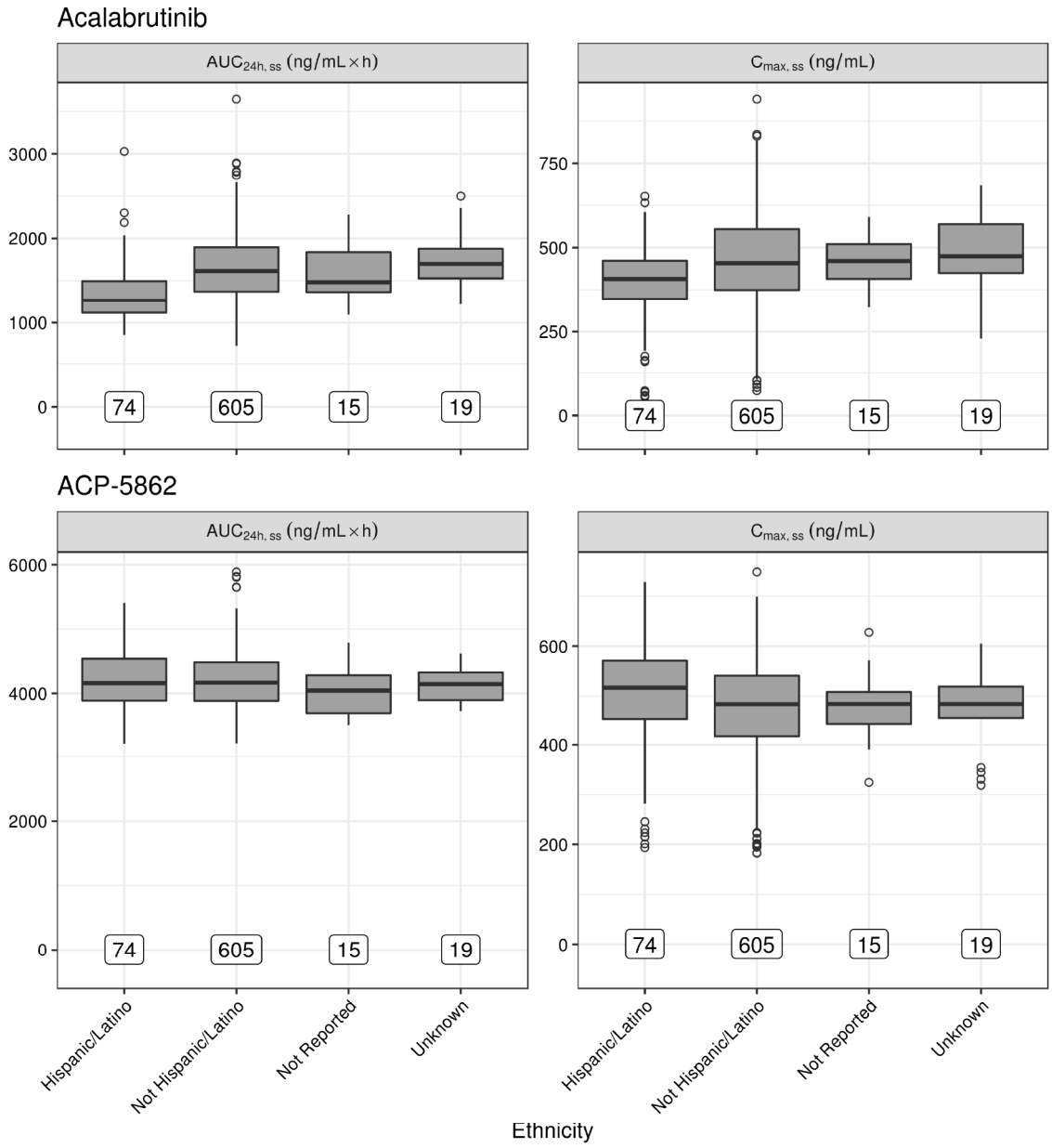
NOTE: Subjects without measured ACP-5862 concentrations have predictions of ACP-5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862. The black lines within the box shows the median and the box's upper and lower edges show the IQR. Whiskers extend to the highest value that is within 1.5*IQR. The numbers within the box indicate number of subjects in each group. "Other" includes: Asian, American Indian, Native Hawaiian, and Other.

Source: Report D8223C00002.

母集団薬物動態解析の結果、民族もアカラブルチニブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではないことが示された（D8223C00002 解析参照）（図 16 参照）。

以上のことから、人種又は民族に基づくアカラブルチニブの用量調節は不要であると考えられた。

図 16　　アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を民族別に示した箱ひげ図



$AUC_{24h,ss}$=area under the concentration-time curve for 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義），
$C_{max,ss}$=maximal plasma concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）; IQR=interquartile range;

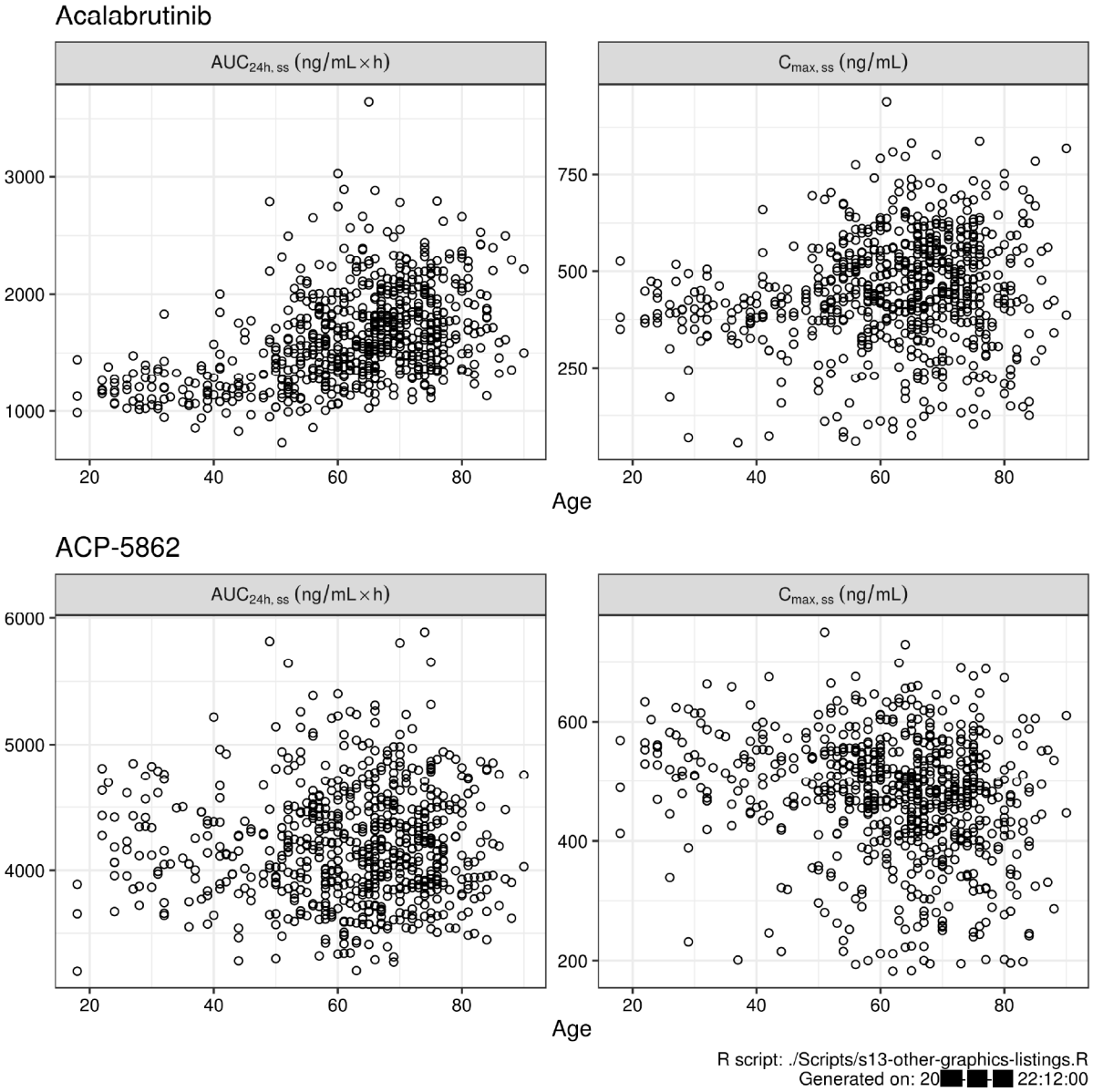
Note: Subjects without measured ACP-5862 concentrations have predictions of ACP-5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862.　The black line within the box shows the median and the box's upper and lower edges show the IQR. Whiskers extend to the highest value that is within 1.5*IQR. The numbers within the box indicate number of subjects in each group.

Source: Report D8223C00002.

2.7.2.3.2.3　　年齢

アカラブルチニブの解析対象集団における年齢（算術平均値±SD）は 62.1±14.1 歳（範囲：18～90 歳）であり、ACP-5862 の解析対象集団では 68.1±9.70 歳（範囲：18～88 歳）であった。母集団薬物動態解析の結果、年齢はアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。年齢に対してアカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ をプロットした散布図を図 17 に示す。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量と年齢との間に明らかな関連性は認められなかった。なお、18 歳未満の健康被験者又は患者ではアカラブルチニブの体内動態を評価していない。

図 17　　アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を年齢に対してプロットした散布図



R script: ./Scripts/s13-other-graphics-listings.R
Generated on: 20[redacted] 22:12:00

$AUC_{24h,ss}$=area under the concentration-time curve for 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義）, $C_{max,ss}$ =maximal plasma concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）

Note : Subjects without measured ACP-5862 concentrations have predictions of ACP-5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862.

Source: Report D8223C00002

以上の結論として、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に年齢による影響は認められず、年齢に基づくアカラブルチニブの用量調節は不要であると考えられた。

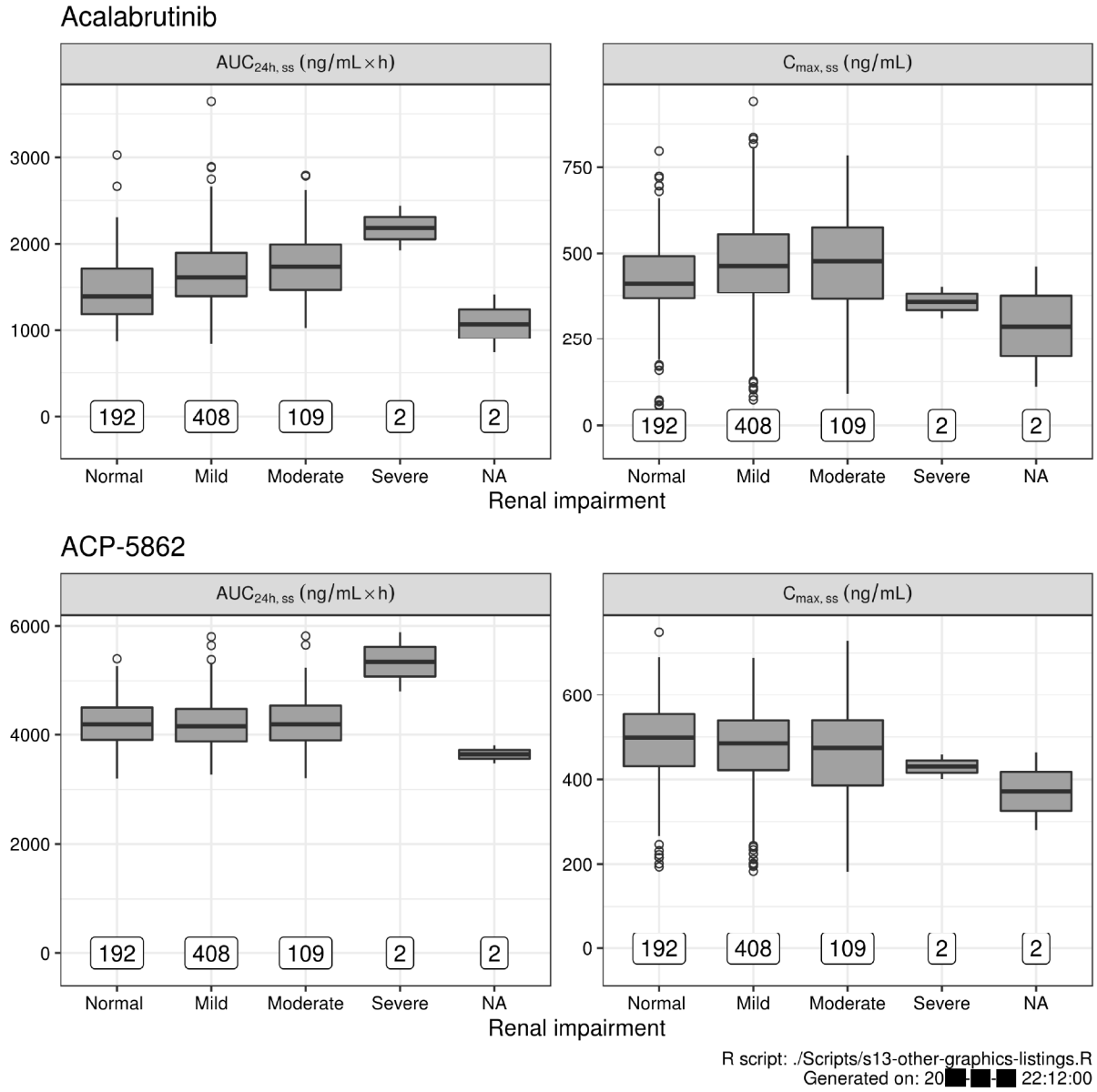
2.7.2.3.2.4 腎機能障害

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する臨床薬理試験は実施していない。ACE-HV-009 試験において、アカラブルチニブの腎排泄率は極めて低く（経口及び静脈内投与ともに 2%未満）、[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与したとき、アカラブルチニブの CL_R は CL の約 2%であった。[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後の尿中放射能排泄率は 12.0%（範囲：10.3%～14.7%）であり、放射能のほとんどは糞中に排泄された。しかしながら腎機能障害は肝代謝及び消化管代謝といった消失経路に影響を及ぼす可能性があるため、母集団薬物動態解析により腎機能障害の影響を評価した。

母集団薬物動態解析において、アカラブルチニブの解析対象には、軽度腎機能障害者（eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2）が 408 例、中等度腎機能障害者（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）が 109 例、重度腎機能障害者（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）が 2 例、並びに腎機能正常者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上）が 204 例含まれていた。また、ACP-5862 の解析対象には、軽度腎機能障害者が 192 例、中等度腎機能障害者が 50 例、重度腎機能障害者が 1 例、並びに腎機能正常者が 68 例含まれていた。アカラブルチニブの曝露量（図 18 参照）及びクリアランスは、これらの患者間で同程度であった。なお、臨床試験では、患者組み入れ時の除外基準として「eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満」を設定している。

血漿中アカラブルチニブ濃度に及ぼす透析の影響は検討していない。BTK の標的部位に共有結合しているアカラブルチニブは透析により除去不能と考えられる。したがって、アカラブルチニブの投与が透析後 8 時間以内に行われたとしても 1 日 2 回投与が継続されている限りは、臨床上問題となる BTK 占有率の低下は生じないと予測される。

図 18　　アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を腎機能障害の重症度別に示した箱ひげ図



R script: ./Scripts/s13-other-graphics-listings.R
Generated on: 20[redacted] 22:12:00

$AUC_{24h,ss}$=area under the concentration-time curve for 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義）; $C_{max,ss}$=maximal concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）; eGFR=estimated glomerular filtration rate; IQR=interquartile range; NA=not available (i.e., missing).

Note:　Subjects without measured ACP-5862 concentrations have predictions of ACP-5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862. Normal renal function: eGFR ≥90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR 60 to <89 mL/min/1.73 m2; moderate impairment: eGFR 30 to <59 mL/min/1.73 m2; severe impairment: eGFR <30 mL/min/1.73 m2.　The black line within the box shows the median and the box's upper and lower edges show the IQR.　Whiskers extend to the highest value that is within 1.5*IQR. The numbers within the box indicate number of subjects in each group.

Source: Report D8223C00002.

以上のとおり、母集団薬物動態解析の結果、アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ に腎機能障害による影響は認められなかった。そのため軽度及び中等度腎機能障害者（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上）において、アカラブルチニブの用量調節は不要である。なお、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす重度腎機能障害による影響は非常に少数の被験者でしか評価されておらず、また血液透析の影響は評価していない。

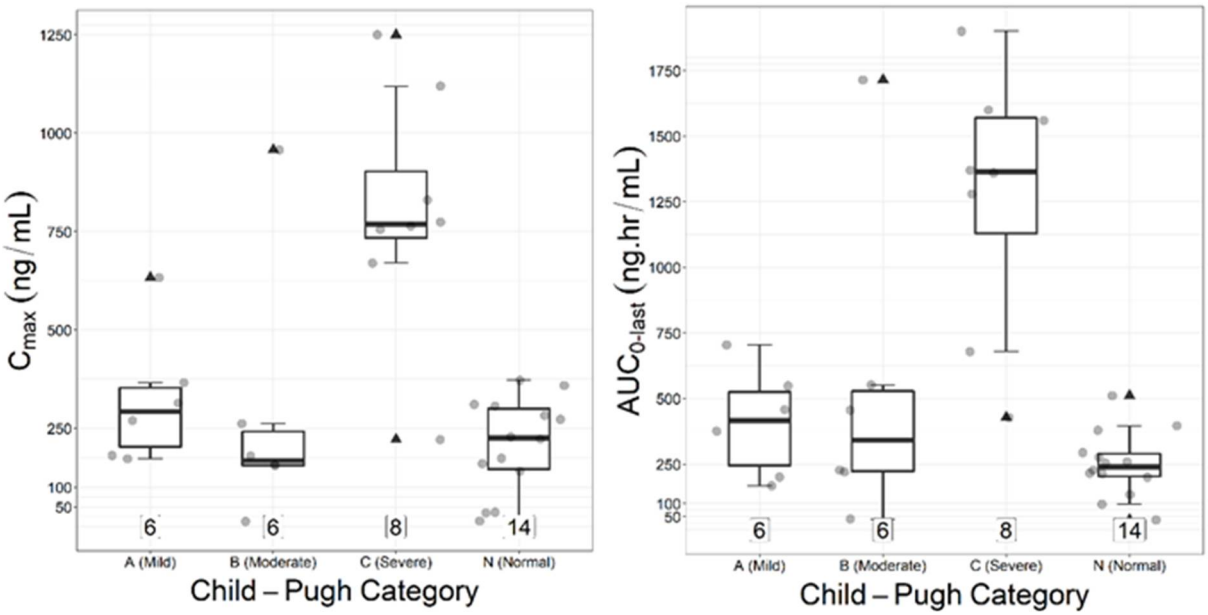
2.7.2.3.2.5 肝機能障害

健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブ経口投与後の放射能は主に糞便中に排泄され（ACE-HV-009 試験）、またアカラブルチニブは主に CYP3A の肝代謝により消失する。そのため、肝機能障害によりアカラブルチニブの曝露量が増加することが予測される。

ACE-HI-001 試験において、軽度肝機能障害者（6 例）及び中等度肝機能障害者（6 例）におけるアカラブルチニブの体内動態を評価し、年齢及び体重が同程度の肝機能正常者（健康被験者、6 例）のデータと比較した。また、ACE-HI-102 試験において、重度肝機能障害者（8 例）において、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を評価し、肝機能正常者（健康被験者、8 例）のデータと比較した。なお、肝機能は Child-Pugh 分類を用いて判別した。慢性の安定した肝機能障害で原因を問わず肝硬変の病態がみられる男性及び女性被験者を組み入れた。全群でアカラブルチニブ 50 mg を経口投与した。

アカラブルチニブの C_{max} は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者で 1.90 倍高値を示し、中等度肝機能障害者では同程度（1.02 倍）であり、重度肝機能障害者で 4.9 倍高値を示した（図 19 及び表 6 参照）。アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$（幾何 LSM）は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者で 1.90 倍、中等度肝機能障害者で 1.48 倍、重度肝機能障害者で 5.3 倍高値を示した（図 19 及び表 6 参照）。

図 19　　軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに肝機能正常者におけるアカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$（ACE-HI-001 試験及び ACE-HI-102 試験）



AUC_{0-last} =area under the curve from time 0 to infinity（$AUC_{(0-t)}$と同義）; CSR= Clinical Study Report; C_{max}=maximum observed plasma concentration; IQR=interquartile range.

Note:　The black line within the box shows the median and the box's upper and lower edges show the IQR. Whiskers extend to the highest value that is within 1.5*IQR. The numbers within the box indicate number of subjects in each group.

Source: Study ACE-HI-001 and Study ACE-HI-102 CSR.

軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに肝機能正常者におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 6 に示す。また、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} について、軽度、中等度及び重度肝機能障害者と肝機能正常者との間で統計学的に比較した結果も表 6 に示す。$t_{½}$は軽度肝機能障害者、重度肝機能障害者及び肝機能正常者（約 2.4 時間）に比べ、中等度肝機能障害者（7.9 時間）で長かったが、中等度肝機能障害者では他の被験者群と比較して $t_{½}$の個体間変動が大きかった（表 6 参照）。そのため、中等度肝機能障害者とその他被験者群との間に真の差異があるか否かを判断することはできなかった。しかしながら、アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）は肝機能正常者に比べ重度肝機能障害者で約 5 倍高値を示した。また、非結合形アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）も肝機能正常者に比べ重度肝機能障害者で約 3.6 倍高値を示した。総薬物、非結合形ともに ACP-5862 の曝露量（$AUC_{(0-t)}$及び AUC）に肝機能正常者と重度肝機能障害者との間で顕著な差異は認められなかった。

軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者において、Child-Pugh 分類、アルブミン値又はビリルビン値とアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} との間に明らかな傾向は認められなかった。一方、重度の肝機能障害患者並びに肝機能正常者においては、ビリルビン値の上昇及びプロトロンビン時間の延長に伴い、アカラブルチニブの曝露量は高値を示したが、アルブミン値の上昇に伴い、アカラブルチニブの曝露量は低下した。いずれの被験者集団においても、アカラブルチニブの AUC 及び C_{max} に性差、年齢又は体重の影響は認められなかった。

表 6　軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者に 50 mg を単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態の比較

Parameter	Mild Hepatic Impairment (N=6)	Moderate Hepatic Impairment (N=6)	Severe Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=14)
	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C	Healthy Controls
C_{max} (ng/mL)	291.6 (51.2)	155.7 (246.9)	726.0 (56.2)	152.5 (133.3)
GMR (%) [90% CI]	190.4 [46.3 – 783]	102.0 [28.4 – 367]	491.6 [250 – 966]	---
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	362.0 (61.6)	310.0 (191)	1161 (53.9)	213.8 (73.2)
GMR (%) [90% CI]	189.8 [59.4 – 607]	148.0 [51.7 – 423]	528.0 [334 – 834]	---
AUC (ng·hr/mL)	365.8 (61.2)	326.4 (177.9)	1169 (53.8)	250.2 (44.5)
GMR (%) [90% CI]	115.2 [44.5 – 298]	95.3 [40.0 – 227]	516.1 [329 - 808]	---
CL/F (L/hr)	156.6 ± 91.1	280.8 ± 373	48.68 ± 30.7	218.1 ± 103
V_z/F (L)	471.2 ± 222	2135 ± 2715	167.4 ± 70.3	722.5 ± 520
$t_{½}$ (hr)	2.25 ± 0.87	7.92 ± 12.7	2.70 ± 1.13	2.24 ± 0.82
t_{max} (hr)	0.750 (0.50, 1.5)	1.00 (0.50, 3.0)	0.500 (0.50, 1.0)	0.625 (0.25, 3.0)

AUC=area under the plasma time concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma time concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable plasma concentration; CL/F=total body clearance (oral) of drug from plasma; C_{max}=maximum observed plasma drug concentration; GMR=geometric mean ratio; LSM=(geometric) least-squares means; $t_{½}$=terminal half-life; t_{max}=time of Cmax; V_z/F=apparent volume of distribution associated with the terminal phase.

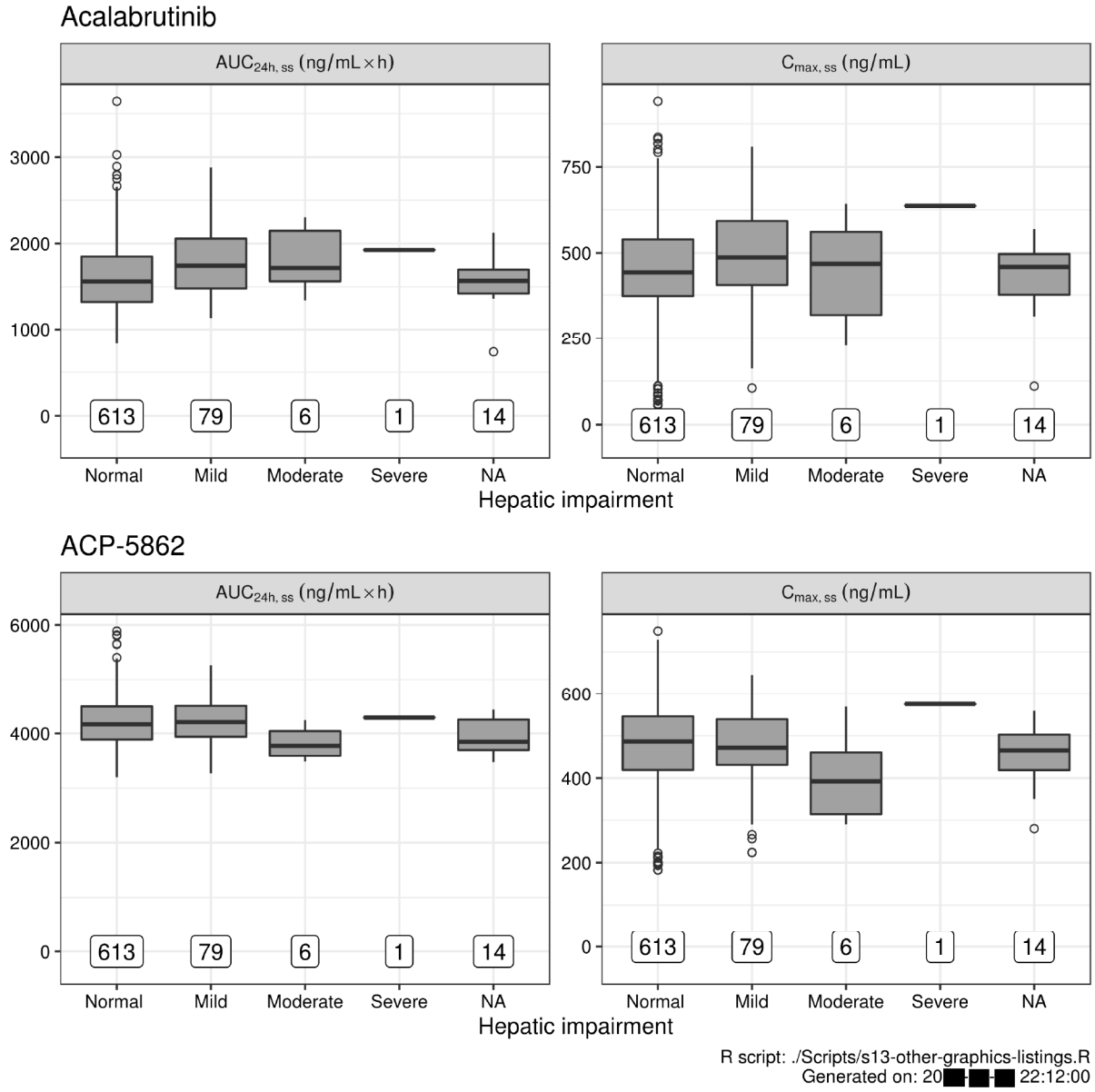
NOTES: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%; T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum); Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.

% GMR = 100 × (test/reference) where hepatic impairment = test; healthy controls = reference; GMRs are calculated relative to matched healthy controls enrolled in respective studies.

Source: CSR ACE-HI-001, Tables 14.2.1.4 to 14.2.1.6; 14.2.1.8 and 14.2.1.9; CSR ACE-HI-102, 14.2.1.1.3, 14.2.1.1.4, and 14.2.1.1.6

母集団薬物動態解析を実施し、アカラブルチニブの曝露量に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。なお、肝機能はビリルビン値及び AST 値を用いた National Cancer Institute（NCI）の肝機能分類に基づき判定した。アカラブルチニブの解析対象集団には肝機能正常者 613 例、軽度肝機能障害者 79 例、中等度肝機能障害者 6 例及び重度肝機能障害者 1 例が含まれた。ACP-5862 の解析対象集団には肝機能正常者 280 例、軽度肝機能障害者 17 例、中等度肝機能障害者 3 例及び重度肝機能障害者 1 例が含まれた。母集団薬物動態解析の結果、肝機能障害（NCI 肝機能分類に基づき判定）はアカラブルチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された（図 20）。なお、重度肝機能障害者は治験に組み入れなかった。中等度及び重度肝機能障害者が少なかったため、軽度、中等度及び重度肝機能障害者を合わせて母集団薬物動態解析を実施した。

図 20　　アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときに予想されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を肝機能障害の重症度別に示した箱ひげ図



$AUC_{24h,ss}$=area under the concentration-time curve for 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義），$C_{max,ss}$=maximal acalabrutinib concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）; IQR=interquartile range; NA=Not available (i.e., missing); NCI=National Cancer Institute.

Note:　Subjects without measured ACP-5862 concentrations have predictions of ACP-5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862.　The black line within the box shows the median and the box's upper and lower edges show the IQR.　Whiskers extend to the highest value that is within 1.5*IQR.　The numbers within the box indicate number of subjects in each group.

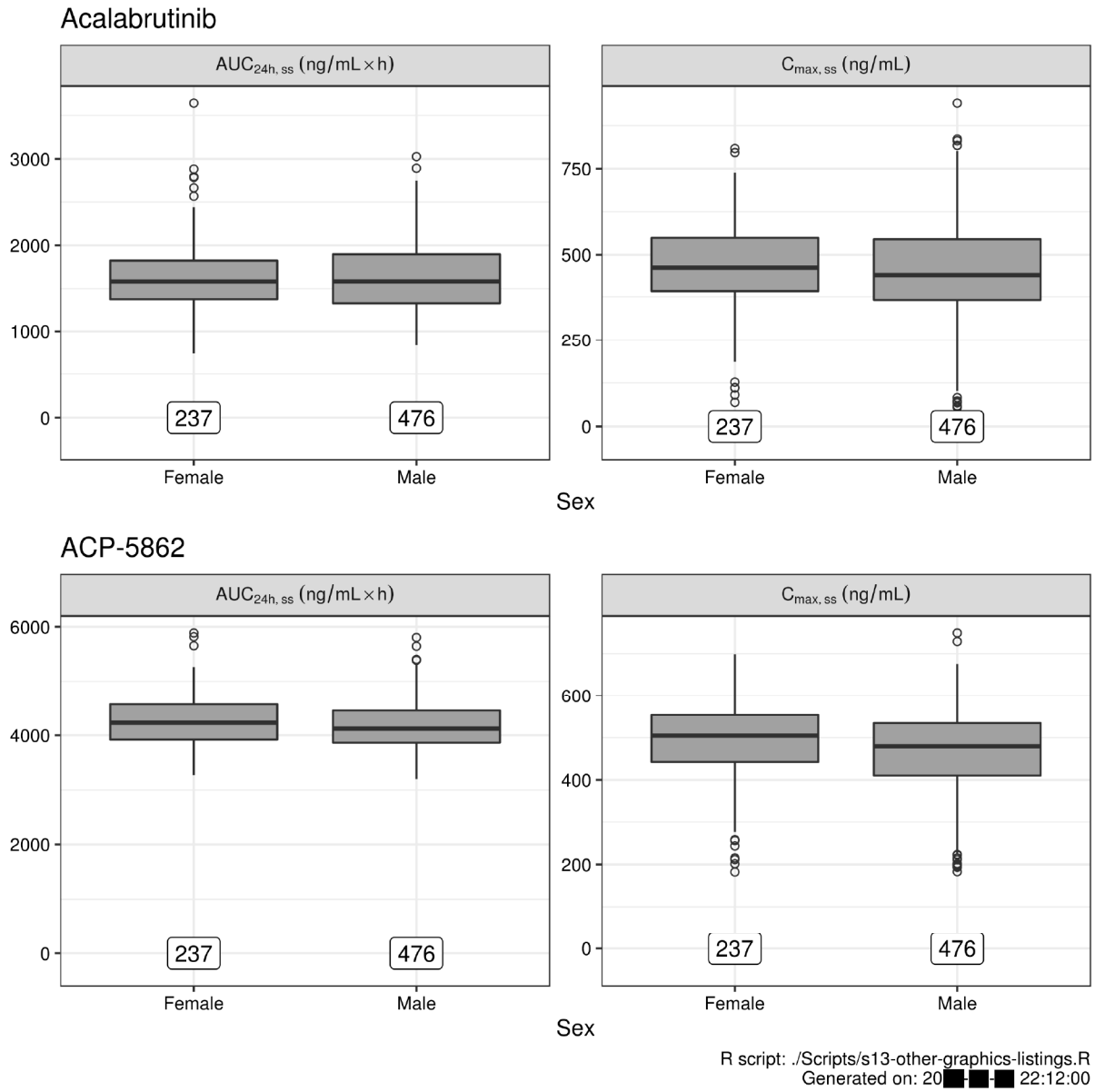
Source: Report D8223C00002.

以上のとおり、肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）の $AUC_{(0-t)}$比は 2 未満であったが、重度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）では肝機能正常者に比べて $AUC_{(0-t)}$が約 5 倍高値を示した。母集団薬物動態解析の結果、肝機能検査値（ビリルビン値及び AST 値）とアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量の間に関連性は認められなかった。以上を踏まえ、軽度又は中等度肝機能障害者に対する用量調節は不要であると考えられた。一方、重度肝機能障害者へのアカラブルチニブの投与は推奨しない。

2.7.2.3.2.6 性別

母集団薬物動態解析を実施し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす性別の影響を評価した。アカラブルチニブの解析対象集団には、男性 476 例及び女性 237 例（計 713 例）が含まれ、ACP-5862 の解析対象集団には、男性 191 例及び女性 113 例（計 303 例）が含まれた。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ に性差は認められなかった（図 21 参照）。

図 21　　アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときのアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の推定曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）の性別箱ひげ図



$AUC_{24h,ss}$=area under the curve for 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義）; BID=twice daily; $C_{max,ss}$=maximal acalabrutinib plasma concentration at steady state（$C_{ss,max}$ と同義）; IQR=interquartile range; PK=pharmacokinetics.

Note:　Subjects without measured ACP-5862 concentrations have predictions of ACP-5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862.　The black line within the box shows the median and the box's upper and lower edges show the IQR.　Whiskers extend to the highest value that is within 1.5*IQR.　Numbers within the boxes indicate number of subjects in each group.

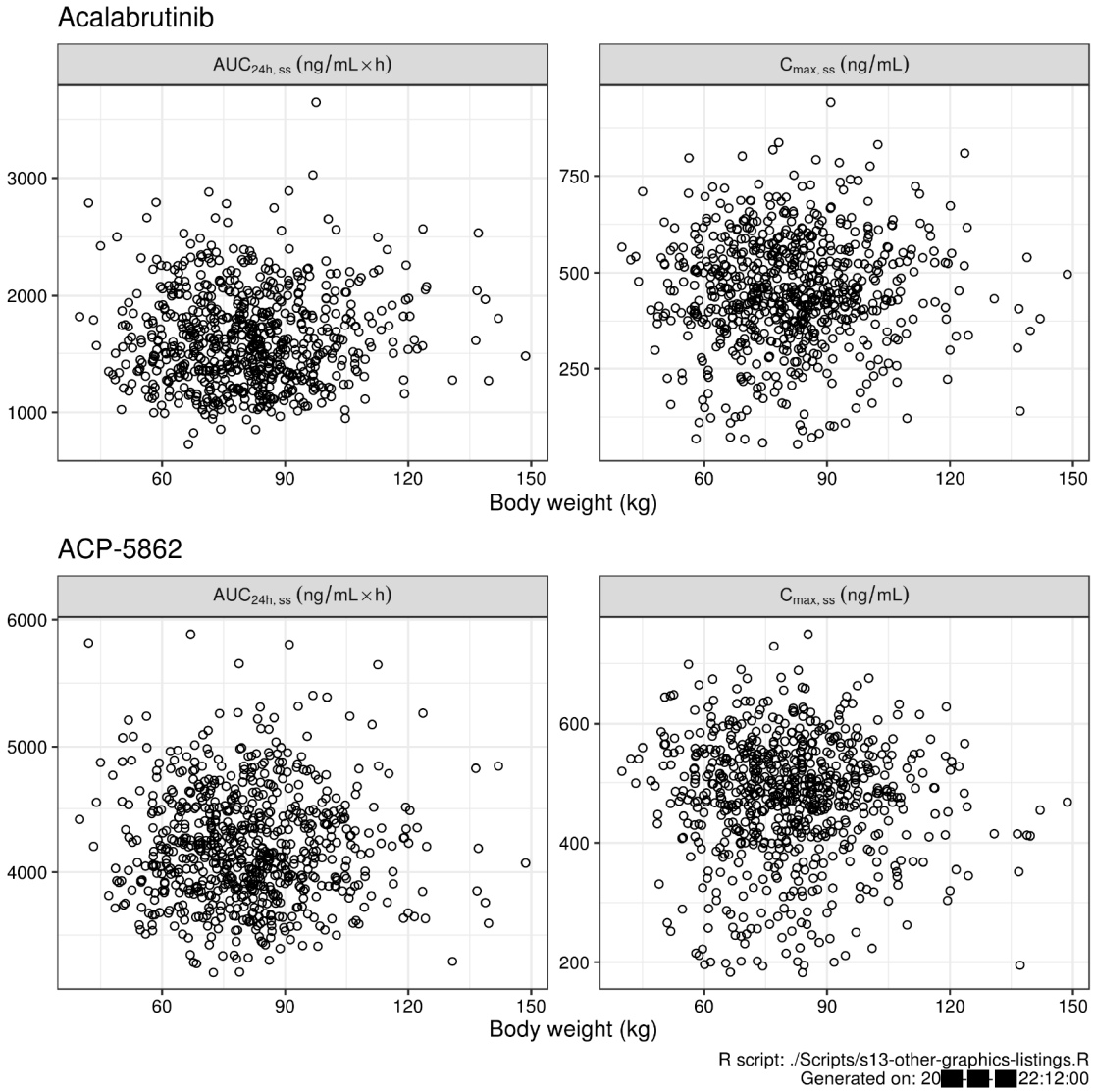
Source: Report D8223C00002.

以上のように、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量に顕著な性差は認められなかったことから、性別に基づく用量調節は不要であると考えられた。

2.7.2.3.2.7　体重

体重はアカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。母集団薬物動態解析の結果、体重による $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ への臨床上問題となる影響のないことが示唆された。図 22 は体重と曝露量との関係を示しており、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の解析対象集団における体重はそれぞれ 81.0±17.0 kg（範囲：39.9～148.6 kg）及び 80.9±18.5 kg（範囲：44.0～148.6 kg）であった。

図 22　アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回反復投与したときに予測されるアカラブルチニブ（上）及び ACP-5862（下）の曝露量（$AUC_{ss,(0-24)}$［左］及び $C_{ss,max}$［右］）を体重に対してプロットした散布図



$AUC_{24h,ss}$=area under the curve for 24 hours at steady state（$AUC_{ss,(0-24)}$と同義）; BID=twice daily; $C_{max,ss}$=maximal plasma concentration at steady state（$C_{ss,max}$と同義）; PK=pharmacokinetic.
Note: Subjects without measured acalabrutinib/ACP-5862 concentrations have predictions of acalabrutinib/ACP 5862 concentrations based on typical PK parameters of ACP-5862.
Source: Report D8223C00002

2.7.2.3.2.8 遺伝子型：BCRP（421C>A）、CYP3A5（6986A>G）及びGSTM1（機能喪失突然変異）

アカラブルチニブの 3 つの主代謝経路は、アミド加水分解、GSH 抱合及び CYP3A を介した水酸化である。GSH 抱合には GSTM1 及び GSTM2 が主に関与している。また、*in vitro* 試験（XT148083 試験）により、アカラブルチニブは BCRP の基質であることが示された。そのため、BCRP（421C>A）、CYP3A（6986A>G）及び GSTM1（機能喪失突然変異）の変異がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を検討した（Lee et al 2015、Xie et al 2004 及び Krivoy et al 2012）。

アカラブルチニブの消失は CYP3A による代謝の寄与が大きく、健康被験者対象試験ではヒスパニック系の被験者が多かったため、CYP3A5 の遺伝子多型の影響が懸念された。ヒスパニック系の被験者では機能欠損型の遺伝子型 CYP3A5*3/*3 を有する割合（63%）が白人（93%）よりも低いため（Xie et al 2004）、アカラブルチニブの曝露量は低値を示す可能性がある。CYP3A4 の選択的かつ強い阻害剤である CYP3 サイド（CYP3cide）を用いた *in vitro* 試験において、アカラブルチニブの代謝クリアランスに対する CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与率の評価を試みたが、対照基質として用いたミダゾラムにおいて CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与率を算出できず、上記評価には至らなかった（XT154040 試験報告書 Appendix 4 参照）。

健康被験者（男女）を対象にアカラブルチニブ 100 mg を経口投与した 3 試験（ACE-HV-009 試験［コホート 2 の 6 例］、ACE-HV-112 試験［36 例］及び ACE-HV-113 試験［12 例］）において、探索的に遺伝子解析を実施し、BCRP、CYP3A 及び GSTM1 の遺伝子多型の有無を特定した。なお、ACE-HV-009 試験では[^{14}C]-アカラブルチニブを溶液として経口投与しており（他の 2 試験はカプセル剤）、本項に記載する評価からは除外した。

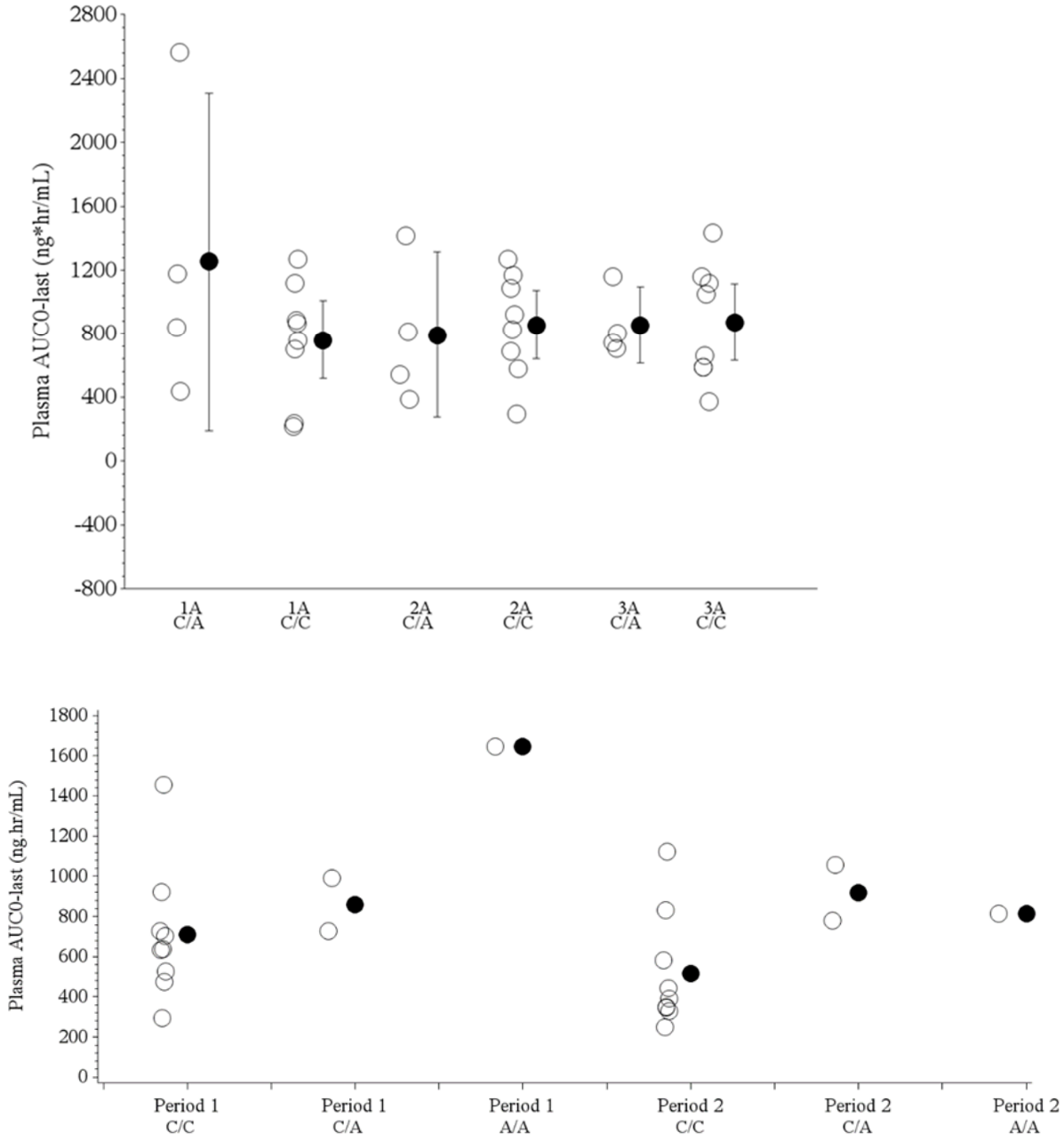
BCRP の遺伝子型（C/C、C/A あるいは A/A）別に被験者を層別して $AUC_{(0-t)}$を評価した結果、遺伝子型 A/A を有する被験者は 1 例のみであったものの、アカラブルチニブの曝露量に BCRP（421C>A）の遺伝子型による顕著な影響は認められなかった（図 23 参照）。

CYP3A5 の遺伝子型（*1/*1、*1/*3 又は*3/*3）別に $AUC_{(0-t)}$を評価したところ、個体間で大きなばらつきを示し、そのばらつきには大きな重なりが認められたことから、アカラブルチニブの曝露量に CYP3A5（6986A>G）遺伝子型による明らかな影響は認められなかった。*1/*3 遺伝子型を有する被験者における曝露量は*1/*1 又は*3/*3 遺伝子型を有する被験者と同程度であったものの、*1/*3 遺伝子型を有する被験者の例数が少なかったため結論を導くことはできなかった（図 24 参照）。

また、アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-t)}$）に GSTM1 の遺伝子型（-/-、-/+又は+/+）による顕著な影響は認められなかった（図 25 参照）。

以上、推奨用量（100 mg）を投与したときのアカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-t)}$）に CYP3A5（6986A>G）、BCRP（421C>A）及び GSTM1（機能喪失突然変異）のいずれにおいても遺伝子多型による明らかな影響は認められなかった。

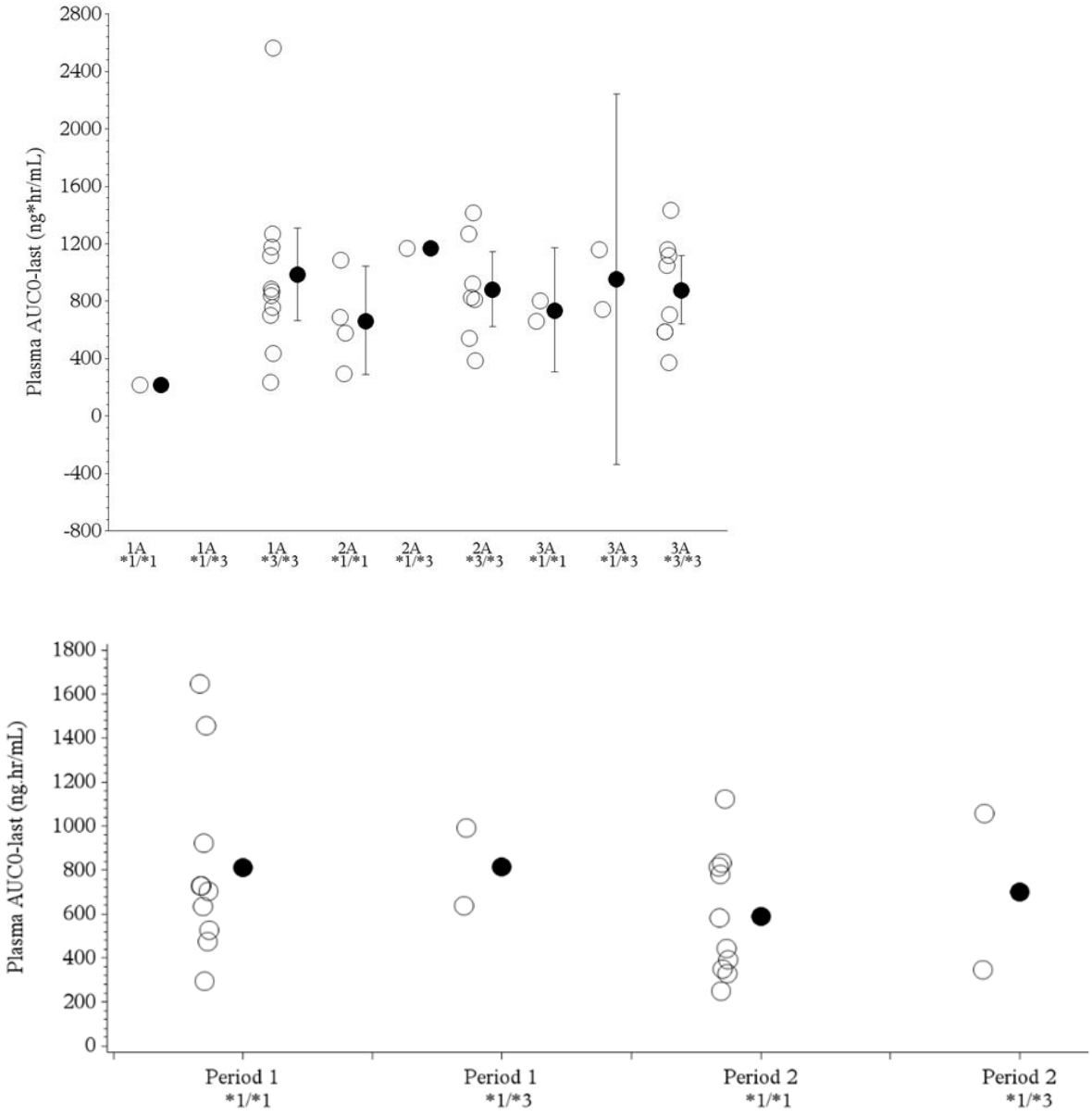
図 23　　BCRP（421C>A）の遺伝子型別に示したアカラブルチニブ 100 mg 単回投与後の血漿中アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$（上図：ACE-HV-112 試験、3 コホート各 12 例、計 36 例［パート 1～3］、下図：ACE-HV-113 試験、2 用量各 12 例［第 1 期及び第 2 期］）



Source: ACE-HV-112; CSR Figure 11-27 (treatment A in Parts A, B, and C); ACE-HV-113; CSR Figure 11-23 (Periods 1 and 2); Abbreviations: AUC_{0-last} = area under the curve from time 0 to last observation（$AUC_{(0-t)}$と同義）; BRCP = breast cancer resistance protein; CI = confidence intervals; SD = standard deviation

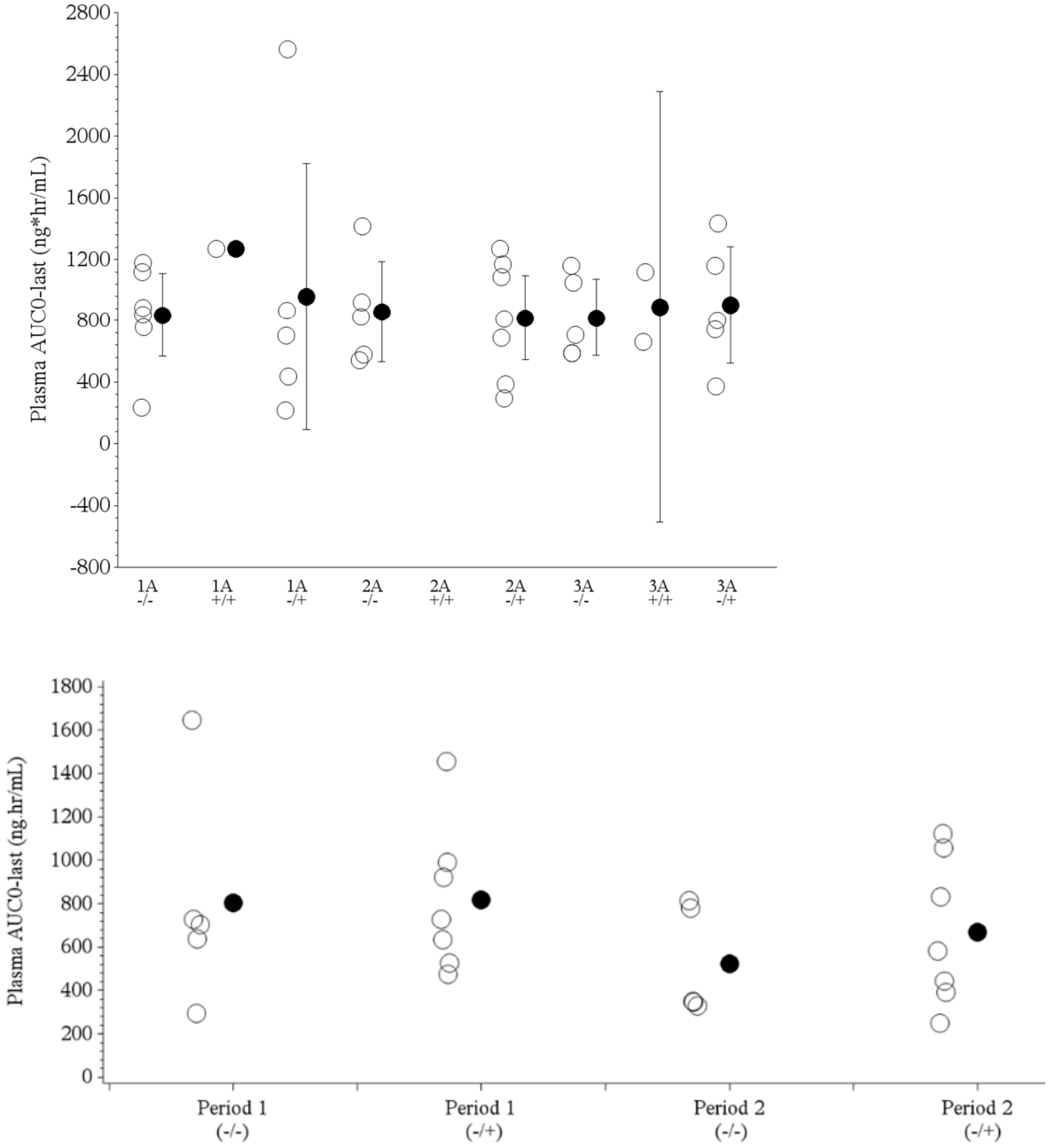
Upper panel (ACE-HV-112): Arithmetic mean (solid circles) and 90% CI SD bars are presented; C/A, C/C subject groups are relative to BCRP (ABCG2) genotype testing; Treatment 1A (Part 1); 2A (Part 2) and 3A (Part 3): Acalabrutinib (reference formulation); Lower panel (ACE-HV-113): Arithmetic mean presented as solid circles

図 24　CYP3A5（6986A>G）の遺伝子型別に示したアカラブルチニブ 100 mg 単回投与後の血漿中アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$（上図：ACE-HV-112 試験、3 コホート各 12 例、計 36 例［パート 1～3］、下図：ACE-HV-113 試験、2 用量各 12 例［第 1 期及び第 2 期］）



Source: ACE-HV-112; CSR Figure 11-26; ACE-HV-113; CSR Figure 11-22 (Periods 1 and 2); Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the curve from time 0 to last observation（$AUC_{(0\text{-t})}$と同義）; CI = confidence interval; SD = standard deviation; Upper panel (ACE-HV-112): Arithmetic mean (solid circles) and 90% CI SD bars are presented; *1/*1,*1/*3,*3/*3 subject groups are relative to CYP3A5 genotype testing; Treatment 1A (Part 1); 2A (Part 2) and 3A (Part 3): Acalabrutinib (reference formulation); Lower panel (ACE-HV-113): Arithmetic mean presented as solid circles

図 25　GSTM1（機能喪失突然変異）の遺伝子型別に示したアカラブルチニブ 100 mg 単回投与後の血漿中アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-t})}$（上図：ACE-HV-112 試験、3 コホート各 12 例、計 36 例［パート 1～3］、下図：ACE-HV-113 試験、2 用量各 12 例［第 1 期及び第 2 期］）



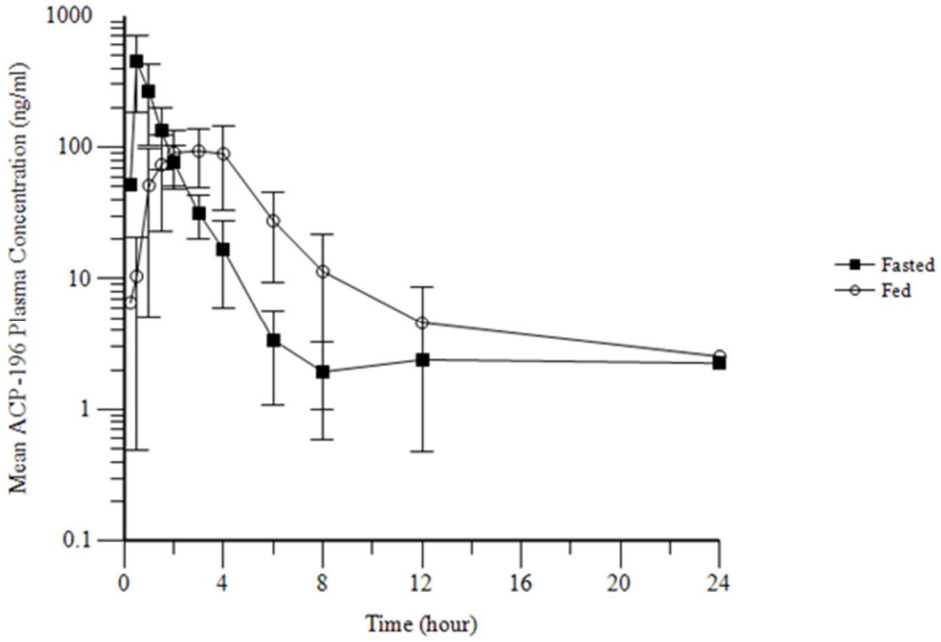
Source: ACE-HV-112; CSR Figure 11-25; ACE-HV-113; CSR Figure 11-21 (Periods 1 and 2); Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the curve from time 0 to last observation（$AUC_{(0\text{-t})}$と同義）; CI = confidence interval; SD = standard deviation; Upper panel (ACE-HV-112): Arithmetic mean (solid circles) and 90% CI SD bars are presented; + and - Subject groups are relative to GSTM1 genotype testing; Treatment 1A (Part 1); 2A (Part 2) and 3A (Part 3): Acalabrutinib (reference formulation); Lower panel (ACE-HV-113): Arithmetic mean presented as solid circles

2.7.2.3.3　アカラブルチニブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1　　食事

ACE-HV-001 試験のパート 2 において、アカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び高カロリー高脂肪食摂取後に単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす食事の影響を検討した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.2 項参照）。t_{max} は空腹時投与（0.5 時間）に比べて、食後投与（2.5 時間）で遅延した。その結果、食後投与時の C_{max} は空腹時と比較して約 31%に低下した（図 26 参照）。

図 26　　健康被験者にアカラブルチニブ 75 mg を食後（○）及び空腹時（■）に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±SD、12 例、片対数表示）



Source: ACE-HV-001 CSR, Figure 11-2

しかしながら、AUC は空腹時投与と食後投与で同程度（食後投与の $AUC_{(0\text{-t})}$及び AUC の幾何 LSM 比［食後投与／空腹時投与］はそれぞれ 93.5%及び 92.9%）であったことから、食事はアカラブルチニブの吸収速度にのみ影響し、吸収量には影響しないと考えられた。C_{max}、$AUC_{(0\text{-t})}$及び

AUC の幾何 LSM、その比及び 90% CI を表 7 に示す。$AUC_{(0-t)}$及び AUC の 90% CI は 80%～125%に近い値を示した。

表 7　健康被験者（12 例）にアカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC

Parameter	Geo LSM Fed (test)	Geo LSM Fasted (ref)	Ratio (test/ref)	90% CI (lower –upper bound)
C_{max} (ng/mL)	112	364	30.9	23.4 - 40.8
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	423	453	93.5	79.0 - 111
AUC (ng·hr/mL)	431	464	92.9	79.3 - 109

AUC=area under the curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the curve from time 0 to last observation; C_{max}=maximal observed plasma concentration; GMR=geometric mean ratio; ref=reference.
Source: ACE-HV-001 CSR, Table 11-3

食事の影響試験により、高カロリー高脂質食はアカラブルチニブの全身曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられたことから、B 細胞性腫瘍患者対象の全臨床試験の治験実施計画書を改訂し、アカラブルチニブは食後又は空腹時のいずれも投与可能とした。

酸性飲料の影響は 2.7.2.3.3.4 項（胃内 pH を変化させる薬物）で考察し、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1.6 項に詳細を記載する。

以上のように、食事はアカラブルチニブの吸収速度にのみ影響し、吸収量には影響しないことから、アカラブルチニブは食後又は空腹時のいずれでも服用可能であると考えられた。

2.7.2.3.3.2　ピロリ菌感染

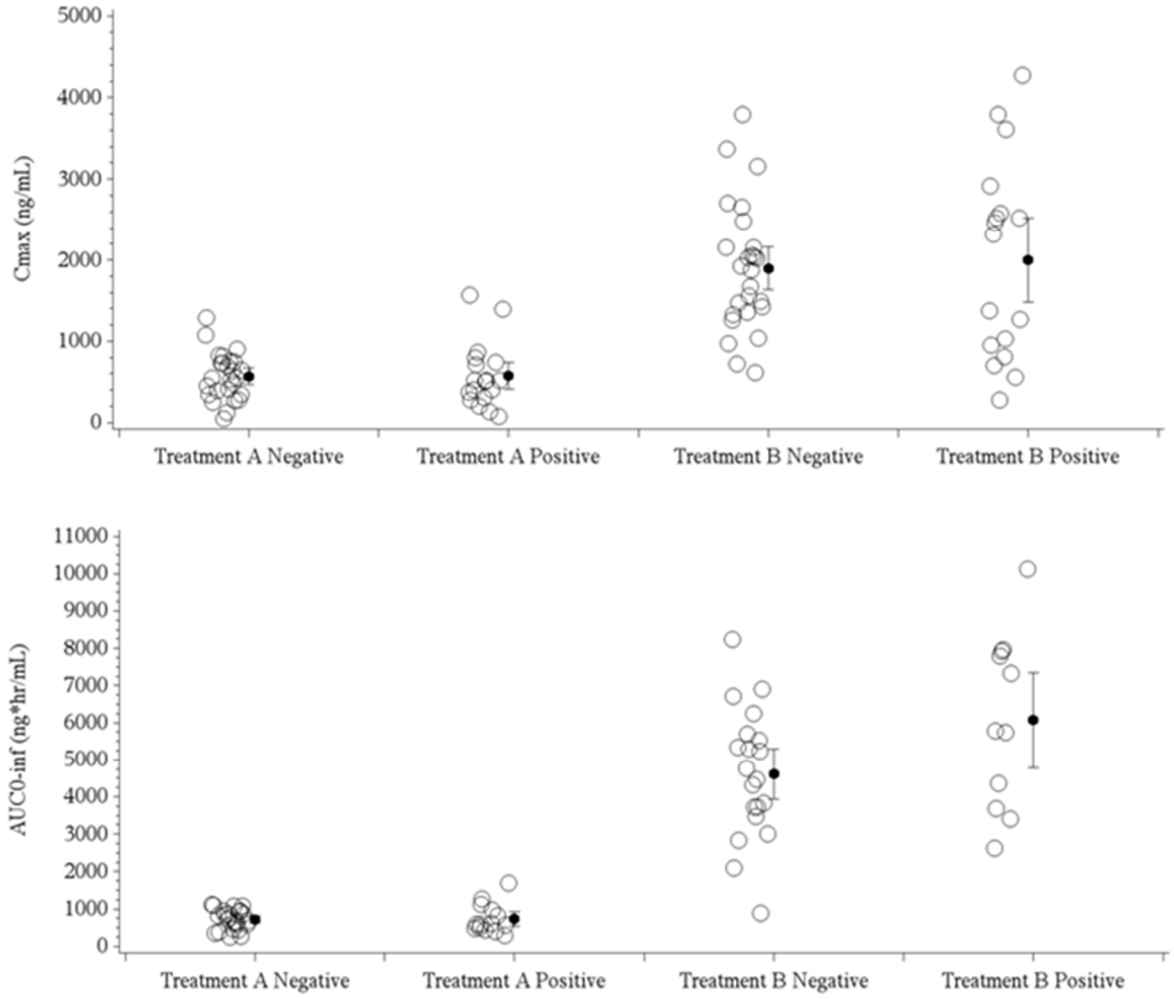
ピロリ菌感染は胃内 pH を上昇させることが知られており、一部の患者において無酸症を引き起こす可能性がある（El-Omar et al 1997）。そのため pH 依存性の溶出挙動を示す薬物では、その体内動態がピロリ菌感染による影響を受ける可能性がある（Lahner et al 2014）。アカラブルチニブは pH 3 以下の水溶液中では溶けやすく（>100 g/L）、pH 4 ではやや溶けやすく（約 4 g/L）、pH 5 では極めて溶けにくく（約 0.34 g/L）、pH 6 以上ではほとんど溶けない（<0.1 g/L）。健康被験者を対象とした臨床試験ではピロリ菌感染の発現率が高いことが知られているヒスパニック系の被験者（Everhart et al 2000）が多く組み入れられていたことから、アカラブルチニブの吸収に及ぼすピロリ菌感染の影響を評価した。

健康被験者においてピロリ菌呼気検査を実施し、アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染による影響を評価した（ACE-HV-005 試験、ACE-HV-007 試験、ACE-HV-008 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）。このうち 3 試験（ACE-HV-005 試験、ACE-HV-112 試験及び ACE-HV-113 試験）では、臨床推奨用量の 100 mg が投与された。

ACE-HV-005 試験において、48 例にアカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg を単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} を図 27 に示す。このうち 21 例がピロリ菌感染陽性の被験者であり、27 例がピロリ菌感染陰性の被験者であった。臨床推奨用量（100 mg）及びそれを超える高用量（400 mg）を投与したときのアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} をピロリ菌感染陽性被験者と陰性被験者とで比較したところ、アカラブルチニブの AUC 及び C_{max} にピロリ菌感染による影響は認められなかった。また、他の試験成績を用いてアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} をピロリ菌感染陽

性被験者と陰性被験者とで比較したが、アカラブルチニブの曝露量にピロリ菌感染による一貫した影響は認められなかった。詳細については個々の試験の治験総括報告書を参照のこと。

図 27　ピロリ菌感染陽性及び陰性被験者にアカラブルチニブ 100 mg（Treatment A）及び 400 mg（Treatment B）を単回投与したときのアカラブルチニブの C_{max}（上）及び AUC（下）の個体値（ACE-HV-005 試験）



$AUC_{0\text{-}inf}$=are under the curve from time 0 to infinity（AUC と同義）; C_{max}=maximal observed plasma concentration
Arithmetic mean and 90% CI bars are also presented.
Source: ACE-HV-005 Figures 14.2.2.1.9 and 14.2.2.1.11

2.7.2.3.3.3　胃内 pH

ACE-HV-113 試験において、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内 pH の影響を評価した。

試験結果の詳細な考察は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.3.5 項を参照のこと。

ACE-HV-113 試験における健康被験者の胃内 pH は全体的に低かった（約 2）。アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC、C_{max} 及び t_{max} と胃内 pH との間に明らかな関連性は認められなかった。アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} と [redacted] で測定した胃内滞留時間との間に明らかな関連性は認められなかった。

アカラブルチニブの曝露量は比較的大きな個体間変動を示したものの、健康被験者を対象とする試験で認められた値とほぼ同程度であったことから、胃内 pH が低い（約 2）場合にはアカラブルチニブの吸収量は高いと考えられる。

2.7.2.3.3.4 胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料

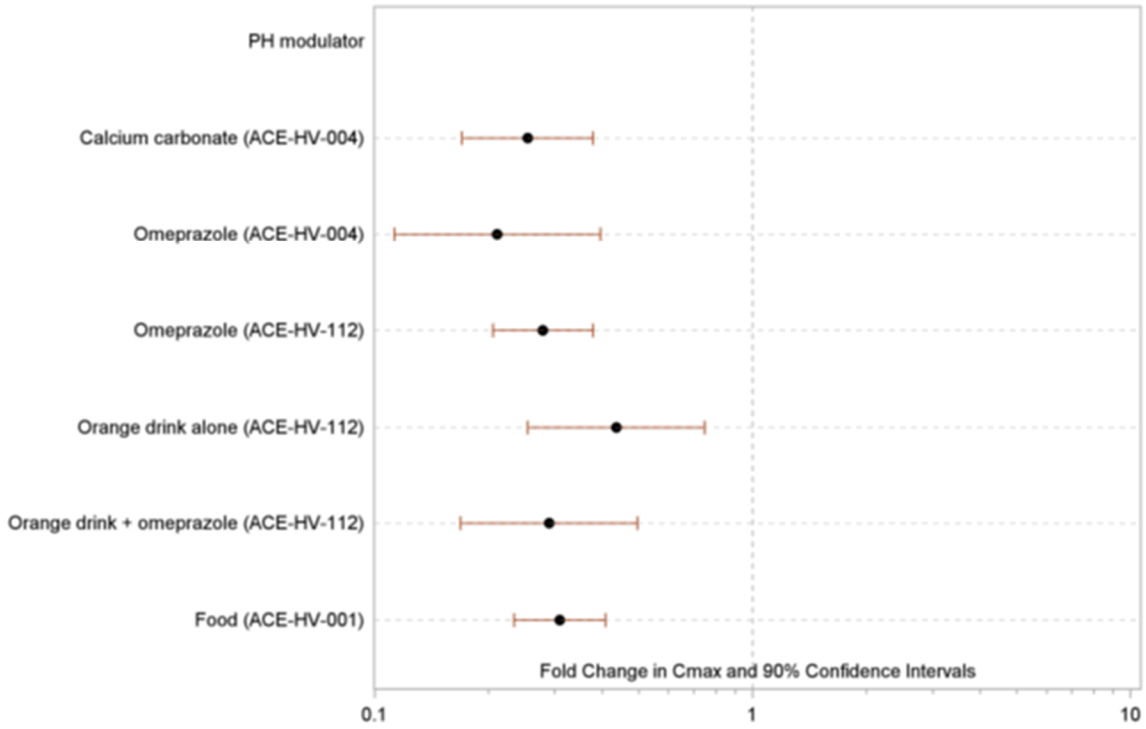
アカラブルチニブは pH 依存的な溶解性を示し、BCS クラスに準じ pH 4 未満における溶解度は高い。そのため、健康被験者を対象に、胃内 pH を変化させる薬剤（炭酸カルシウム、オメプラゾール）と併用したとき、オメプラゾール併用又は非併用下にて酸性飲料（オレンジジュース）で服用したとき、若しくはオメプラゾール併用又は非併用下にてグレープフルーツジュースで服用したときのアカラブルチニブの体内動態への影響を評価した（ACE-HV-004 試験及び ACE HV-112 試験）。グレープフルーツジュースで服用したときの結果については 2.7.2.3.3.7.4 項に考察を詳述する。

ACE-HV-004 試験において、健康被験者（24 例）にアカラブルチニブ（初期に開発したカプセル剤、以下「初期製剤」）100 mg を水で単独投与及び炭酸カルシウム（制酸剤）1 g と併用投与したときのアカラブルチニブの体内動態を検討した。同試験では、アカラブルチニブ 100 mg を単独投与及びオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間投与後の投与 5 日目にオメプラゾールと併用投与したときのアカラブルチニブの体内動態を検討した。

ACE-HV-112 試験において、健康被験者（12 例）にアカラブルチニブ（市販用製剤）100 mg を水又は酸性飲料（オレンジジュース、pH 3.0、Capri Sun®）で単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態を検討した。オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 3 日間投与した後に投与 4 日目に同じ服用方法（水又は酸性飲料で服用）を検討した（ACE-HV-112 試験参照）。ACE-HV-112 試験の結果は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 に詳述する。

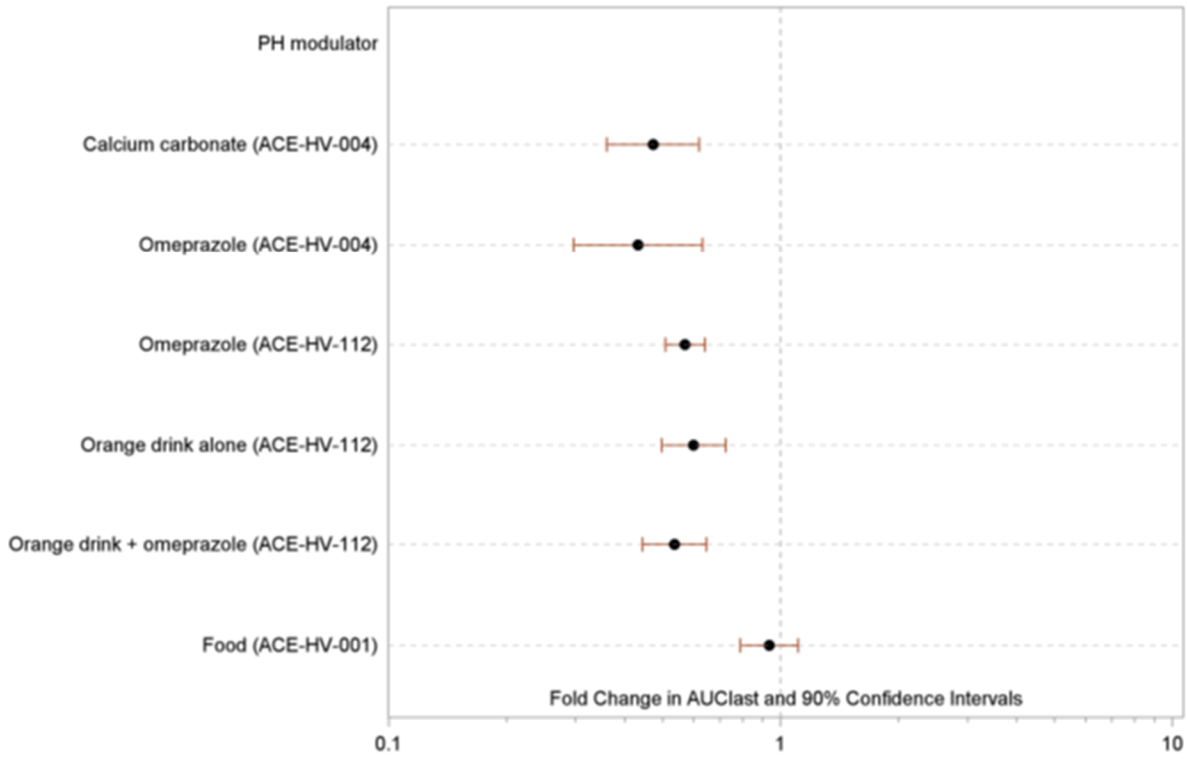
胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料併用によるアカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$への影響を表 8 に要約し、フォレストプロットをそれぞれ図 28 及び図 29 に示す。食事（高カロリー高脂肪食）の影響（ACE-HV-001 試験）も図 28、図 29 及び表 8 に示す（結果の詳細は 2.7.2.3.3.1 項参照）。

図 28　　胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料併用によるアカラブルチニブの C_{max} への影響（併用／非併用）



Cmax=maximal observed plasma concentration.
Note: x-axis: logarithmic scale.
Source: ACP-196/_Integrated_DW/20170200_PopPK/Programs/f_CYP3A_pHmodulators.sas

図 29　　胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料併用によるアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$への影響（併用／非併用）



AUClast=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration.
（$AUC_{(0-t)}$と同義）
Note:　x-axis: logarithmic scale.
Source: ACP-196/_Integrated_DW/20170200_PopPK/Programs/f_CYP3A_pHmodulators.sas

アカラブルチニブの曝露量に及ぼす胃内 pH を変化させる薬剤又は酸性飲料併用の影響、並びに食事の影響を表 8 に示す。いずれの場合もアカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は低下したが、$AUC_{(0-t)}$よりも C_{max} に対する影響の方が大きかった。$AUC_{(0-t)}$に対するオメプラゾール併用による影響は、初期製剤に比べ市販用製剤の方が小さかった。

表 8　アカラブルチニブ単独投与又は pH を変化させる薬剤併用時の幾何平均値の比及び 90% CI

pH modulator (dose)	Acalabrutinib dose	N	PK parameter	GMR (%)	90% CI
Calcium carbonate (1 g)[b]	100 mg	23/24	C_{max}	25.41	17.05 - 37.89
Calcium carbonate (1 g)[b]	100 mg	23/24	$AUC_{(0-t)}$	47.28	36.05 - 62.01
Food[a]	75 mg	12	C_{max}	30.9	23.4 -40.8
Food[a]	75 mg	12	$AUC_{(0-t)}$	93.5	79.0 - 111
Omeprazole (40 mg)[b]	100 mg	23	C_{max}	21.12	11.27 - 39.56
Omeprazole (40 mg)[b]	100 mg	23	$AUC_{(0-t)}$	43.29	29.61 - 63.27
Omeprazole (40 mg)[c] (pooled data, 3 treatments)	100 mg	36	C_{max}	27.90	20.59 – 37.83
Omeprazole (40 mg) [c] (pooled data, 3 treatments)	100 mg	36	$AUC_{(0-t)}$	57.05	50.83 – 64.02
Omeprazole (40 mg) + orange drink (pH 3.0)[c]	100 mg	12	C_{max}	28.96	16.91 – 49.60
Omeprazole (40 mg) + orange drink (pH 3.0)[c]	100 mg	12	$AUC_{(0-t)}$	53.62	44.44 – 64.70
Orange drink (pH 3.0)[c]	100 mg	12	C_{max}	43.59	25.46 - 74.65
Orange drink (pH 3.0)[c]	100 mg	12	$AUC_{(0-t)}$	59.96	49.69 - 72.34

$AUC_{(0-t)}$=are under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; C_{max}=maximal observed plasma concentration; GMR=geometric mean ratio; N=number of subjects; PK=pharmacokinetic.

Note: test: acalabrutinib coadministered; reference: acalabrutinib given alone

a ACE-HV-001

b ACE-HV-004

c ACE-HV-112

Source: ACE-HV-001 CSR Table 11-3; ACE-HV-004 CSR in-text Tables 7 & 9; ACE-HV-112 CSR Tables 11 6 & 11-11;

PPI 併用の影響を母集団薬物動態解析（D8223C00002 解析）で評価した（2.7.2.3.2.1 項参照）。その結果、PPI 非併用時に比べ、PPI 併用時の C_{max} 及び $AUC_{ss,(0-24)}$はともに 36%低かった（PPI 非併用時の 64%）。ただし、健康被験者対象の薬物相互作用試験に比べ、患者対象試験では PPI 併用に関する詳細な情報（PPI 服薬時刻等）を必ずしも収集できておらず、試験間で結果に差が生じた可能性が考えられた。

これらの結果から、制酸剤、PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤を服用している患者では、アカラブルチニブの吸収が低下する可能性が示唆された。オメプラゾールの影響は、初期製剤に比べて市販用製剤の方が小さかった。ACE-HV-112 試験では、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$は、オメプラゾール併用・非併用間でばらつきには大きな重なりが認められ、オメプラゾール併用時の $AUC_{(0-t)}$が非併用時の $AUC_{(0-t)}$の最小値を下回る被験者は少なかった。制酸薬の胃酸分泌抑制作用は概ね約 1 時間であり、アカラブルチニブは投与後 2 時間以内にほぼ完全に吸収されることから、アカラブルチニブの服用前後約 2 時間は炭酸カルシウム含有薬剤又はサプリメントの服用を避けることが推奨される。臨床薬理試験においてアカラブルチニブの吸収に対する H_2RA の影響は検討していないものの、H_2RA による胃酸分泌抑制作用が投与後 1 時間以降に発現すること及

びアカラブルチニブは投与後 2 時間以内にほぼ完全に吸収されることを考慮し、H_2RA による治療が必要な場合は、アカラブルチニブの投与後 2 時間以降に H_2RA を服用することが推奨される。

一方、PPI は 24 時間にわたり胃酸の分泌を抑制する H+K+ ATPase の共有結合型阻害剤である（Sachs et al 2007）。効果が持続するため、アカラブルチニブと PPI の服薬時刻をずらしてもアカラブルチニブの曝露量低下を回避できない可能性が高い。したがって、オメプラゾール、エソメプラゾール又はその他の PPI は、アカラブルチニブの曝露量を低下させる可能性を否定できないことから、アカラブルチニブ投与中の併用は推奨しない。

酸性飲料はアカラブルチニブの曝露量を減少させるため、アカラブルチニブは水で服用することが推奨される。

2.7.2.3.3.5　アルコール飲料

アカラブルチニブをアルコール飲料で服用したときの薬物動態及び薬力学に関する相互作用は検討していない。なお、B 細胞性腫瘍患者対象の臨床試験では、アルコール飲料の摂取に関する制限を設けなかった。

2.7.2.3.3.6　喫煙又はニコチン含有製品

喫煙又はニコチン含有製品がアカラブルチニブの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響は検討していない。しかしながら、CYP1A2 がアカラブルチニブの代謝クリアランスに寄与する割合は僅か（2%未満）であるため（XT134082 試験）、喫煙又はニコチン含有製品がアカラブルチニブの体内動態に著しい影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.7.2.3.3.7　薬物相互作用

アカラブルチニブは、主に CYP3A により代謝されるが、CYP が関与しない代謝経路（GSH 抱合及びアミド加水分解）でも代謝され、非常に多くの代謝物が生成する。一般的に複数の代謝経路が関与する薬物では、薬物相互作用を受ける可能性は低い。

アカラブルチニブの臨床薬理試験では、CYP3A 阻害剤及び誘導剤の併用により、アカラブルチニブの体内動態が受ける影響を評価した。また、アカラブルチニブは胃内 pH が高いときに BCS クラス 2 の特性（高膜透過性／低溶解度）を示すことから、胃内 pH を変化させる薬剤併用時の影響も評価した。また、アカラブルチニブが CYP 及びトランスポーターを阻害又は誘導する可能性を *in vitro* 試験で評価した（薬物動態試験の概要文 2.6.4 参照）。

2.7.2.3.3.7.1　トランスポーター

P-gp：*In vitro* 試験の結果、アカラブルチニブは P-gp の基質で、P-gp に対する阻害作用が認められた（XT138100 試験）。MDCKII-MDR1 細胞を用い、アカラブルチニブ（1、3 及び 10 μM）の双方向の膜透過性を P-gp 阻害剤 valspodar（10 μM）存在下及び非存在下で検討した。検討した 3 濃度でアカラブルチニブの efflux ratio は valspodar 非存在下でそれぞれ 42.3、36.4 及び 28.7 であったが、valspodar 存在下でそれぞれ 0.935、1.24 及び 1.01 に低下し、アカラブルチニブは P-gp の基質であることが示された。アカラブルチニブによる P-gp 阻害作用は濃度依存的であり、IC_{50} 値は 98.3 μM であった。ヒトにアカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の C_{max}（1.45 μM =676 ng/mL［1 日目の幾何平均値、16 例］、ACE-CL-001 試験のコホート 11）と IC_{50} 値の比較（C_{max}/IC_{50} = 0.015）から、アカラブルチニブが血流を介して P-gp を阻害する可能性は低いと考えられる。消化管内の P-gp 阻害についても、アカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の消化管内の最高濃度（$[I]_g$

= 860 μM）と IC_{50} 値の比較から（$[I]_g/IC_{50}$ = 8.75）、併用する P-gp 基質の薬物動態に影響しないと考えられる。なお、薬物相互作用ガイドラインに記載の P-gp に関するカットオフ値は C_{max}/IC_{50} 及び $[I]_g/IC_{50}$ でそれぞれ 0.1 及び 10 である。

同じ試験系で ACP-5862（0.5～50 μM）についても P-gp の基質かどうか、また阻害作用について検討した。ACP-5862 濃度 10 μM における efflux ratio は valspodar 非存在下で 57.0 であったが、valspodar 存在下で 1.92 に低下した。Valspodar 存在下の efflux ratio は検討したいずれの ACP-5862 濃度でも同程度であり、ACP-5862 は P-gp の基質であることが示された。ACP-5862 による P-gp 阻害は検討した全ての濃度で 50%未満であり、併用する P-gp 基質の薬物動態に影響する可能性は非常に低いと考えられる。

BCRP：*In vitro* 試験の結果、アカラブルチニブは BCRP の基質で、BCRP に対する阻害作用が認められた（XT148083 試験）。MDCKII-MDR1 細胞を用い、アカラブルチニブ（1、10 及び 30 μM）の双方向の膜透過性を BCRP 阻害剤 Ko143（1 μM）存在下及び非存在下で検討した。検討した 3 濃度でアカラブルチニブの efflux ratio は Ko143 非存在下でそれぞれ 6.36、8.44 及び 8.23 であったが、Ko143 存在下でそれぞれ 2.25、2.27 及び 2.18 に低下し、アカラブルチニブは BCRP の基質であることが示された。アカラブルチニブによる BCRP 阻害作用は濃度依存的であり、IC_{50} 値は 40.9 μM であった（XT138100 試験）。ヒトにアカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の C_{max} と IC_{50} 値の比較（C_{max}/IC_{50} = 0.04）から、アカラブルチニブが血流を介して BCRP を阻害する可能性は低いと考えられる。しかしながら $[I]_g$ と IC_{50} 値の比較から（$[I]_g/IC_{50}$ = 21.0）、併用する BCRP 基質の曝露量を増加させる可能性がある。

BCRP の薬物相互作用について調査した報告（Lee et al 2015）では、アカラブルチニブの BCRP に対する IC_{50} 値（40.9 μM）及び $[I]_g/IC_{50}$ 値（21.0）に近い値で、臨床用量を経口投与時の薬物相互作用の事例は報告されていない。また、一般的に認知された BCRP の典型基質はなく、ヒトで BCRP 基質の薬物相互作用を検討する治験デザインは確立されていないとされている。そのため添付文書では、BCRP 基質と併用時の注意条項については、通常 *in vitro* 試験の結果に基づき記載される。

同じ試験系で ACP-5862（0.5～50 μM）についても BCRP の基質かどうか、また阻害作用について検討した。ACP-5862 の efflux ratio は Ko143 非存在下で 12.3～3.23 であったが、Ko143 存在下で 1.80～1.07 に低下し、ACP-5862 は BCRP の基質であることが示された。ACP-5862 による BCRP 阻害の IC_{50} 値（5.99 μM）とアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回経口投与時の ACP-5862 の C_{max}（0.84 μM）の比較から、併用する BCRP 基質の薬物動態に影響する可能性は非常に低いと考えられる。

MATE：HEK293-MATE1 及び HEK293-MATE2-K 細胞を用い、アカラブルチニブ及び ACP-5862（いずれも検討濃度 0.01～3 μM）による MATE1 及び MATE2-K を介したメトフォルミン（10 μM）の輸送阻害を評価した（XS1144 試験）。アカラブルチニブは MATE2-K を阻害しなかったが、MATE1 には弱い阻害作用を示した（3 μM で 35.7%阻害）。ACP-5862 は MATE1 を阻害し（IC_{50} 値 0.2 μM）、MATE2-K に弱い阻害作用を示した（3 μM で 35.6%阻害）。アカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の ACP-5862 の C_{max} との比較では、ACP-5862 は MATE1 を阻害し、MATE1 基質と相互作用を引き起こす可能性はあるが、ACP-5862 の尿中排泄量は投与量の 0.5%と少ないことから、MATE1 阻害による影響は限定的と考えられる。

その他：アカラブルチニブは OATP1B1/B3、OAT1/3 及び OCT2 の基質ではなかった（XT148083 試験）。アカラブルチニブによる OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 阻害について検討した結果、アカラブルチニブは、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 基質の薬物動態に影響しないことが示唆された（XT138100 試験）。ACP-5862 は

OATP1B1 及び OATP1B3 に基質ではなく、またアカラブルチニブ 100 mg 経口投与時の ACP-5862 の C_{max} との比較から、併用する OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 基質の薬物動態に影響しないと考えられた。

2.7.2.3.3.7.2 アルデヒドオキシダーゼ阻害

アカラブルチニブは CLL の治療薬（PI3Kδ 阻害薬：アルデヒドオキシダーゼの基質）と併用される可能性があるため、アカラブルチニブによるアルデヒドオキシダーゼ阻害の可能性について評価した（試験 XT145007）。アルデヒドオキシダーゼの可逆的阻害に対する IC_{50} 値は 100 μM を超え、また時間依存的阻害作用も認められなかった。したがって、アルデヒドオキシダーゼの基質と併用しても、これらの薬物動態に影響しないと考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2 項参照）。

2.7.2.3.3.7.3 CYP/UGT 阻害及び CYP 誘導

アカラブルチニブ及び ACP-5862 による CYP 阻害の可能性を 2 つの *in vitro* 試験で検討した（試験 XT135097、試験 XT165071）。アカラブルチニブはいずれの CYP 分子種に対しても強い阻害作用を示さなかった。アカラブルチニブの CYP2C8（IC_{50} =37 μM）、CYP2C9（IC_{50} =28 μM）及び CYP3A4/5（IC_{50} =57 μM [基質テストステロン]、IC_{50} =69 μM [基質ミダゾラム]）への阻害は強いものではなく、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 への阻害作用はほとんど認められなかった（いずれも IC_{50} >100 μM）。アカラブルチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対して弱い代謝依存的阻害作用（metabolism-dependent inhibition）を示し、CYP3A4/5 の阻害は不可逆的であった。ACP-5862 による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 への明らかな阻害作用は認められなかったが（IC_{50} >20 μM）、CYP2C9（IC_{50} =6.7 μM）及び CP2C19（IC_{50} =17 μM）への阻害作用が認められた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2 項参照）。

アカラブルチニブ及び ACP-5862 による UGT 阻害について検討した（試験 BS001953-23）。アカラブルチニブは UGT1A1 及び UGT2B7 を阻害しなかった（検討濃度～3 μM）。ACP-5862 による UGT1A1 阻害は 3 μM でも 34.7%の阻害であり、UGT2B7 阻害は最高検討濃度 3 μM でも認められなかった（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2 項参照）。

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用はヒト初代培養肝細胞（ドナー別に肝細胞を培養）を用いて評価した（それぞれ試験 XT133111 及び XT163068）。RT-PCR 法により CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定した。結果を 2.7.2.1.2.3.3 項に要約した（詳細は薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2 項参照）。アカラブルチニブ及び ACP-5862 による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用はないと考えられた。

CYP3A 及び P-gp の強い阻害剤イトラコナゾールがアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響について、健康被験者（17 例）で検討した。アカラブルチニブ 50 mg を単独で単回投与、その後にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与し、イトラコナゾール投与 6 日目にアカラブルチニブを併用投与して検討した（ACE-HV-001 試験参照）。

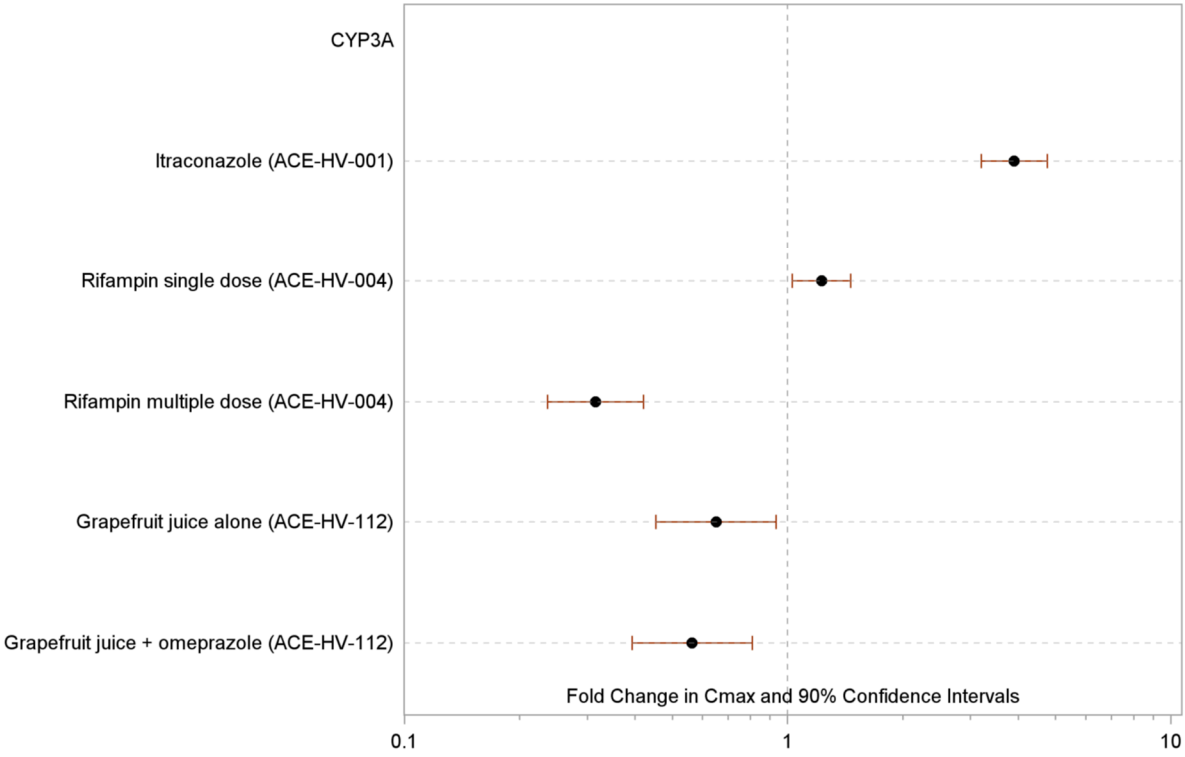
CYP3A 阻害作用のあるグレープフルーツジュース（pH3.2）がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を健康被験者（12 例）で検討した。1 日目にアカラブルチニブ 100 mg を水で単回投与し、3 日目にアカラブルチニブ 100 mg をグレープフルーツジュース（240 mL）で単回投与した（ACE-HV-112 試験参照）。

CYP3A の強い誘導剤リファンピシンがアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を健康被験者（24 例）で検討した。アカラブルチニブ 100 mg を単独で単回投与、その後にリファンピシン

600 mg を 1 日 1 回 9 日間投与し、リファンピシン投与 1 日目と 9 日目にアカラブルチニブを併用投与した（ACE-HV-004 試験参照）。

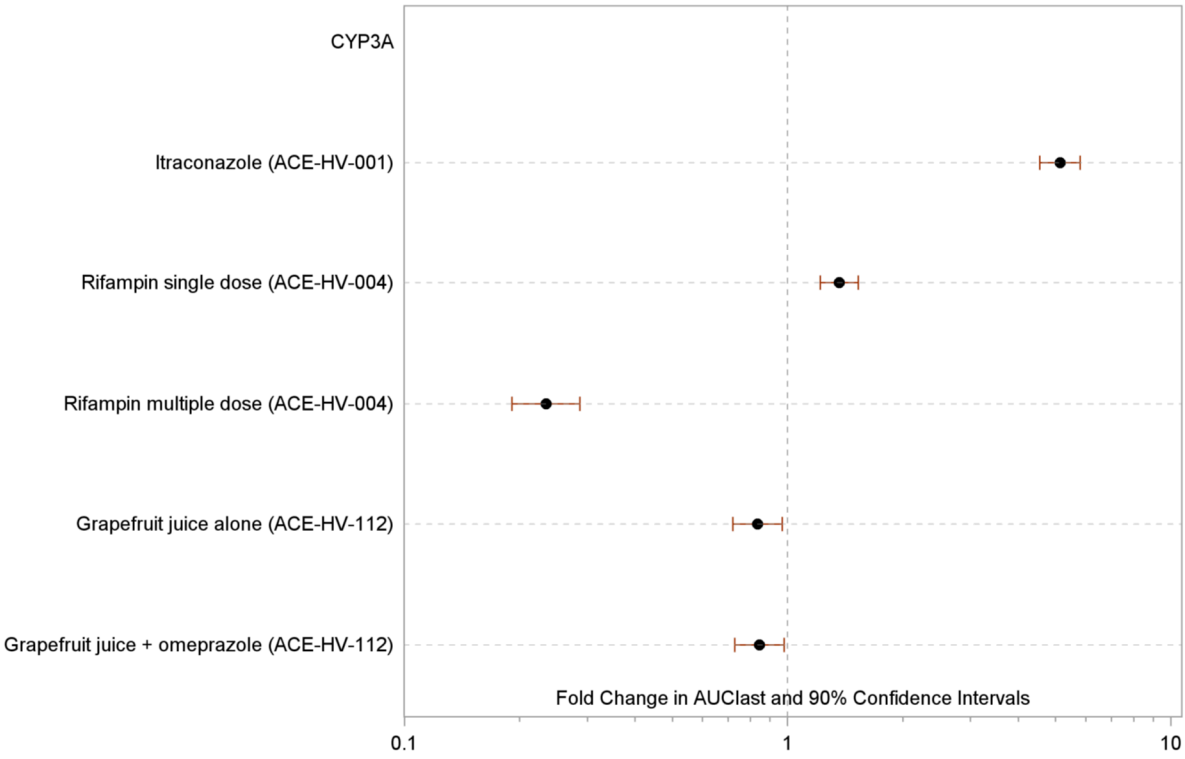
上記の CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用によるアカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$への影響を以下の図 30 及び図 31、並びに表 8（幾何 LSM の比及び 90% CI）に示す。

図 30　　CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用がアカラブルチニブの C_{max} に及ぼす影響（幾何 LSM の比［併用投与／単独投与］及び 90% CI）



Source: ACP-196/_Integrated_DW/20170200_PopPK/Programs/f_CYP3A_pHmodulators.sas
Abbreviations: C_{max} = maximal observed plasma concentration; x-axis: logarithmic scale

図 31　　CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用がアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$に及ぼす影響（幾何 LSM の比［併用投与／単独投与］及び 90% CI）



Source: ACP-196/_Integrated_DW/20170200_PopPK/Programs/f_CYP3A_pHmodulators.sas
Abbreviations: AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration（$AUC_{(0-t)}$と同義）; Note: x-axis: logarithmic scale

表 9　CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用がアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$に及ぼす影響の要約（幾何 LSM の比［併用投与／単独投与］及び 90% CI）

CYP3A inhibitor/ inducer (dose)	Acalabrutinib dose	N	PK parameter	GMR (%)	90% CI
Itraconazole (200 mg)[a]	50 mg	17	C_{max}	390	320 - 476
Itraconazole (200 mg)[a]	50 mg	17	$AUC_{(0-t)}$	514	455 - 580
Grapefruit juice[b]	100 mg	12	C_{max}	65.04	45.30 - 93.38
Grapefruit juice[b]	100 mg	12	$AUC_{(0-t)}$	83.49	71.93 - 96.91
Omeprazole (40 mg) + grapefruit juice[b]	100 mg	12	C_{max}	56.32	39.23 - 80.86
Omeprazole (40 mg) + grapefruit juice[b]	100 mg	12	$AUC_{(0-t)}$	84.47	72.78 - 98.05
Rifampin (600 mg)[c]	100 mg	24	C_{max} Day 1	122.65	102.92 - 146.16
Rifampin (600 mg)[c]	100 mg	24	$AUC_{(0-t)}$ Day 1	136.36	121.71 - 152.78
Rifampin (600 mg)[c]	100 mg	24	C_{max} Day 9	31.54	23.63 - 42.11
Rifampin (600 mg)[c]	100 mg	24	$AUC_{(0-t)}$ Day 9	23.41	19.09 - 28.72

Source: ACE-HV-001 CSR Table 11-4, ACE-HV-004 CSR in-text Tables 12 & 13; ACE-HV-112 CSR Table 11-9;

[a] ACE-HV-001; [b] ACE-HV-112; [c] ACE-HV-004

Abbreviations: $AUC_{(0-t)}$ = are under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximal observed plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; Note: acalabrutinib coadministered = test; acalabrutinib given alone = reference

アカラブルチニブの AUC はイトラコナゾール併用により約 5 倍に増加した。

アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与した場合、アカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、水で投与した場合に比べ、それぞれ 65%及び 83%に低下した。グレープフルーツジュースは消化管内の CYP3A を阻害することに加え、消化管内の種々のトランスポーターにも影響することが知られている（Hanley et al 2011）。グレープフルーツジュース（pH 3.2）で投与したときのアカラブルチニブの曝露量の低下は、CYP3A 阻害作用よりも吸収への影響の方が大きかったためと考えられる。したがって、グレープフルーツジュース又は CYP3A 阻害作用のある飲料と併用しても、臨床上問題となるアカラブルチニブの曝露量増加はないと考えられる（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 参照）。

アカラブルチニブ単独投与と比較し、1 日目にリファンピシン（初回投与）を併用投与したとき、アカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 123%及び 136%に増加した。曝露量への影響が小さいこと及び反復投与時の CYP3A 誘導作用を考慮すると、リファンピシンの単回併用投与による影響は臨床的に意義のあるものではないと考えられる。リファンピシン反復投与後の定常状態では、アカラブルチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 32%及び 23%に低下した。

2.7.2.3.3.7.4　CYP3A 誘導及び阻害－Simcyp を用いた PBPK モデル解析

既存のアカラブルチニブの PBPK モデル（R2016001 解析）について、ACP-5862 に関する薬理試験、非臨床薬物動態試験及び臨床薬物動態試験の結果を用いて改変した。

モデル改変にあたり、ACE-HV-113 試験（第 2 期、D8220C00003 解析報告書 表 4 参照）で得られた血漿中 ACP-5862 濃度データを用いた。構築したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の PBPK モデルのバリデーションとして、健康被験者を対象にアカラブルチニブ 100 mg を単回投与した 2 試験（ACE-HV-113 試験の第 1 期及び ACE-HV-005 試験、D8220C00003 解析報告書 表 4 及び表 6 参照）のデータを用いて、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度の予測性を確認した。当該モデルは臨床試験（ACE-HV-113 試験及び ACE-HV-005 試験）で認められた血漿中 ACP-5862 濃度並びにアカラブルチニブ及び ACP-5862 の CYP3A を介した *in vitro* 代謝データに基づき構築しており、CYP3A が阻害又は誘導された条件において推奨臨床用量を投与したときのアカラブルチニブの体内動態を良好に予測可能であったことから、ACP-5862 の曝露量に影響を及ぼす CYP3A を介した相互作用を予測するのにも適したモデルであると考えられた。

そこで、構築したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の PBPK モデルを用い、アカラブルチニブを程度が異なる（弱い、中程度又は強い）種々の CYP3A 阻害剤と併用投与したときの血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度を予測した（図 32 及び表 10、D8220C00003 解析）。

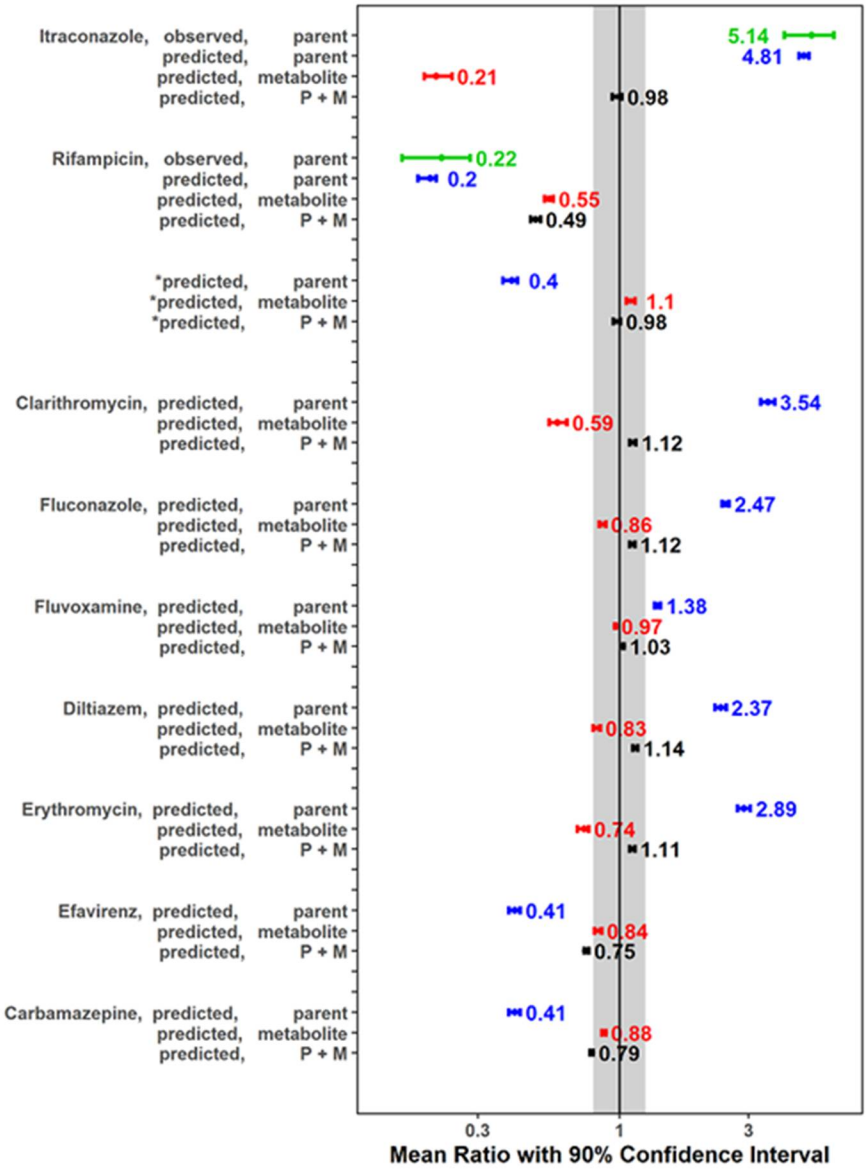
また、アカラブルチニブと CYP3A 阻害剤を併用したときの活性成分の曝露量（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量の和）を予測した。イトラコナゾール（200 mg）の 1 日 2 回反復投与した後の定常状態において、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したとき、アカラブルチニブの AUC は 4.8 倍に増加すると予測された。また、当該モデル解析では、ACP-5862 の AUC は 21%に低下することが予測され、イトラコナゾールがアカラブルチニブから ACP-5862 への代謝を阻害することが示唆された。活性成分の AUC 比（イトラコナゾール併用／アカラブルチニブ単独投与）は 98%と予測された（図 32 及び表 10）。したがって、イトラコナゾールを併用投与したときの活性成分の AUC は 2%低下するのみであり、強い CYP3A4 阻害剤との併用下においても、活性成分の AUC にほとんど影響はないことが示唆された。更に、BTK 阻害活性（k_{inact}/K_i、試験 R2017001 参照）を用いて代謝物の活性をアカラブルチニブの活性に基づき補正したところ、補正後の活性成分（アカラブルチニブ及び BTK 阻害活性で補正した ACP-5862 の合計）の AUC 比の予測値は 1.54 であった。ジルチアゼムやフルコナゾール等の中程度の CYP3A 阻害剤との併用でアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したときの活性成分の AUC 比（ジルチアゼム又はフルコナゾール併用／アカラブルチニブ単独投与）も同程度であった（図 32 及び表 10）。PBPK モデル解析から、アカラブルチニブを CYP3A 阻害剤と併用する場合、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計として適切な BTK 阻害が達成できるため、CYP3A 阻害剤の強さに関わらずアカラブルチニブの用量を減量する必要はないと考えられた。

上記 PBPK モデルを用い、CYP3A 誘導剤併用でアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したときの活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の曝露量を予測した（D8220C00003 解析参照）。リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した後、定常状態においてアカラブルチニブを投与したとき、アカラブルチニブの AUC は 20%に低下することが予測された。また、ACP-5862 の AUC は 55%に低下し、活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の AUC は 49%に低下すると予測された（図 32 及び表 10）。更に、BTK 阻害活性（k_{inact}/K_i、試験 R2017001 参照）を用いて代謝物の活性をアカラブルチニブの活性に基づき補正したところ、補正後の活性成分（アカラブルチニブ及び BTK 阻害活性で補正した ACP-5862 の合計）の AUC 比の予測値は 0.45 であった。リファンピシン併用下でアカラブルチニブ 200 mg を投与したときの補正後の活性成分の AUC 比の予測値は、アカラブルチニブを半量（100 mg）で単独投与したときの 98%であった。強い CYP3A 誘導剤との併用では、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量が低下し、有効性が減弱する可能性があるため、併用は可能な限り避けるべきである。PBPK モデル解析の結果から、強い CYP3A 誘導剤との併用が避けられない場合、アカラブルチニブの用量を 2 倍（200 mg 1 日 2 回）にすることを考慮する必要がある。強い CYP3A 誘導剤との併用下でアカラブルチニブの用量を増量した後、その CYP3A 誘導剤の投与を中止した際には、中止後約 7 日

間又はその薬剤の消失半減期の 5 倍以上の期間が経過した後にアカラブルチニブの用量を 100 mg 1 日 2 回投与に変更する必要がある。

また、PBPK モデル解析の結果、中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツと併用したときのアカラブルチニブ、ACP-5862 及び活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の AUC はアカラブルチニブ単独投与と比較してそれぞれ 41%、84%及び 75%に低下することが予測された。更に、BTK 阻害活性（k_{inact}/K_i、試験 R2017001 参照）を用いて代謝物の活性をアカラブルチニブの活性に基づき補正したところ、補正後の活性成分（アカラブルチニブ及び BTK 阻害活性で補正した ACP-5862 の合計）の AUC はエファビレンツとの併用により 70%に低下するもの予測された。したがって、活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の AUC を考慮した場合、中程度の CYP3A 誘導剤との相互作用の程度は、強い CYP3A 誘導剤より小さいと考えられた（図 32 及び表 10）。

図 32　　アカラブルチニブ、ACP-5862 及び活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の AUC 比（CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用／アカラブルチニブ単独投与）の実測値及び予測値のフォレストプロット（平均値及び 90% CI）



AUC=area under the plasma concentration-time curve; DDI=drug-drug interaction; P=parent (acalabrutinib); M=metabolite (ACP-5862).

Note: Mean AUC ratios from DDI simulations in the absence and presence of different CYP3A inhibitors/inducers using Simcyp®.　An acalabrutinib 100-mg BID dose was used in all simulations, except for results marked with * where a 200-mg BID acalabrutinib dose regimen plus rifampicin vs. 100-mg BID acalabrutinib alone was used.　A dot with a number denotes the mean of the AUC ratios in each scenario, and the horizontal bars depict the 90% CI of the mean.　Green color denotes the observed AUC ratios with itraconazole and rifampicin (Studies ACE-HV-001 Cohort 7 and ACE-HV-004 part 3).　Blue color=parent only; red color = metabolite only; black color = total moiety (P+M).　The grey area shows the 0.8-1.25 region (80 125% criteria for bioequivalence).

Source: D8220C00003 Figure 31

表 10　アカラブルチニブ、ACP-5862、活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）及び補正後の活性成分の AUC 及びその比（CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用／単独投与）

		Parent (P) AUC			Metabolite (M) AUC			P + M AUC 1:1			P+M AUC (Activity Adjusted)		
I	Acala-brutinib (mg)	Drug	Drug +I	Ratio 90% CI	Drug	Drug +I	Ratio 90% CI	Drug	Drug + I	Ratio 90% CI	Drug	Drug + I	Ratio 90% CI
None	**100 BID**	1445	NA	NA	6445	NA	NA	7890	NA	NA	4560	NA	NA
ITZ	**50 sd**	333	1577	**5.03** 4.82, 5.24	939	142	**0.16** 0.14, 0.18	1272	1719	**1.35** 1.3, 1.4	787	1645	**2.08** 2.01, 2.15
RIF	**100 sd**	685	162	**0.23** 0.22, 0.25	1912	1356	**0.71** 0.69, 0.73	2596	1518	**0.58** 0.56, 0.59	1609	818	**0.5** 0.49, 0.52
ITZ	**100 BID**	1361	6257	**4.81** 4.61, 5.02	6335	1254	**0.21** 0.19, 0.24	7696	7512	**0.98** 0.94, 1.02	4423	6864	**1.54** 1.49, 1.6
RIF	**100 BID**	1404	275	**0.20** 0.18, 0.21	7891	4334	**0.55** 0.53, 0.57	9294	4609	**0.49** 0.47, 0.51	5218	2370	**0.45** 0.43, 0.46
RIF	**200 BID**	1404	558	**0.40** 0.37, 0.42	7891	8668	**1.10** 1.06, 1.14	9294	9226	**0.98** 0.95, 1.01	5218	4748	**0.89** 0.86, 0.93
CLR	**100 BID**	1445	5150	**3.54** 3.33, 3.75	6444	3688	**0.59** 0.55, 0.64	7889	8838	**1.12** 1.09, 1.15	4560	6933	**1.50** 1.45, 1.54
FLC	**100 BID**	1434	3456	**2.47** 2.4, 2.54	7390	6323	**0.86** 0.84, 0.89	8824	9779	**1.12** 1.09, 1.14	5006	6512	**1.30** 1.28, 1.33
FLU	**100 BID**	1436	1965	**1.38** 1.35, 1.42	6914	6662	**0.97** 0.96, 0.97	8350	8627	**1.03** 1.03, 1.04	4778	5185	**1.09** 1.08, 1.09
DTZ	**100 BID**	1401	3343	**2.37** 2.25, 2.48	5304	4332	**0.83** 0.80, 0.85	6704	7675	**1.14** 1.12, 1.17	3964	5437	**1.36** 1.32, 1.39
ERY	**100 BID**	1445	3989	**2.89** 2.73, 3.05	6445	4767	**0.74** 0.70, 0.77	7890	8756	**1.11** 1.09, 1.14	4560	6294	**1.38** 1.35, 1.42
EFV	**100 BID**	1445	598	**0.41** 0.39, 0.43	6445	5365	**0.84** 0.81, 0.86	7890	5963	**0.75** 0.74, 0.77	4560	3192	**0.70** 0.68, 0.72
CBZ	**100 BID**	1395	518	**0.41** 0.39, 0.43	6784	5878	**0.88** 0.86, 0.89	8179	6396	**0.79** 0.78, 0.80	4675	3359	**0.73** 0.72, 0.74

AUC=Area under the plasma concentration–time curve; BID=twice daily; CBZ=carbamazepine; CLR=clarithromycin; DTZ=diltiazem; EFV=efavirenz; ERY=erythromycin; FLC=fluconazole; FLU=fluvoxamine M=metabolite; NA=not applicable; P=parent; I=inhibitor or inducer; ITZ=itraconazole; RIF=rifampin; sd=single dose.

Source: D8220C00003, Table 35.

In vitro 試験で、アカラブルチニブは CYP3A4 に対し、また ACP-5862 は CYP2C8 に対して弱い代謝依存的阻害を示した（それぞれ試験 XT135097 及び試験 XT165071 参照）。そのため PBPK

モデル解析により、CYP3A4 の典型基質ミダゾラム及び CYP2C8 の典型基質 rosiglitazone を単回経口投与したときの体内動態をアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与の併用及び非併用下で予測し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 が CYP3A4 及び CYP2C8 に及ぼす影響を評価した。その結果、CYP3A4 又は CYP2C8 基質の曝露量にアカラブルチニブ併用により臨床上問題となる影響は認められなかった（D8220C00003 解析）。

2.7.2.3.3.7.5 薬物相互作用に基づき推奨される用法・用量

- アカラブルチニブは空腹時、食後のいずれにおいても服用可能である。
- アカラブルチニブは水で服用することが推奨される。
- オメプラゾールとの併用により、アカラブルチニブの曝露量が低下するため、PPI（オメプラゾール、エソメプラゾール等）とアカラブルチニブの併用は可能な限り避けるべきである。PPI の作用は比較的持続するため、アカラブルチニブと PPI の服用時刻をずらしても、アカラブルチニブの曝露量低下を回避できないと考えられる。H_2RA 又は制酸剤への変更を考慮することが推奨される。
- 制酸剤（炭酸カルシウムを含有する薬剤又はサプリメント）の服用が必要な場合、制酸剤とアカラブルチニブは 2 時間以上の間隔をあけて投与することが推奨される。
- H_2RA（ファモチジンやラニチジン塩酸塩等）がアカラブルチニブの曝露量に及ぼす影響を評価する試験は実施していないものの、H_2RA の服用が必要な場合は、アカラブルチニブ投与の約 2 時間後に H_2RA を投与することが推奨される。
- アカラブルチニブは腸管の BCRP を阻害することにより、BCRP 基質の曝露量を増加させる可能性がある。そのため、BCRP の基質となり、かつ、治療域の狭い経口剤（メソトレキセート等）とアカラブルチニブを併用する際には注意が必要であり、2 時間以上の間隔をおいて投与することが推奨される。
- リファンピシン、フェニトイン又はセイヨウオトギリソウ等の強い CYP3A 誘導剤は活性成分（アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計）の曝露量を低下させる可能性があるため、アカラブルチニブとの併用は可能な限り避けることが推奨される。
- 強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避けるか、慎重に投与する必要がある。PBPK モデル解析から、アカラブルチニブを CYP3A 阻害剤と併用投与する場合、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の合計として適切な BTK 阻害が達成できるよう、CYP3A 阻害剤の強さに関わらずアカラブルチニブの用量を減量する必要はないと考えられた。
- CYP3A に対して代謝依存的阻害を示すグレープフルーツジュース又はその他のフルーツジュースを摂取しても、アカラブルチニブの曝露量が臨床的に問題となるほど増加することはなく、用量調節の必要はないと考えられた。
- アカラブルチニブ及び ACP-5862 が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 基質の体内動態に影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられた。
- アカラブルチニブとの併用投与により、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 基質の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- アカラブルチニブは、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではなく、これらのトランスポーターの阻害剤との併用においても、アカラブルチニブの体内動態に影響はなく、用量調節の必要はない。