ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
Ae	尿中排泄量
Ae (%)	尿中排泄率
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間（投与前）から無限大まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間（投与前）から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	信頼区間
CL/F	経口投与後の見かけの全身クリアランス
CLr	腎クリアランス
C_{max}	最大血漿中濃度
CSR	治験総括報告書
CTCL	皮膚 T 細胞リンパ腫
%CV	パーセント変動係数
DDI	薬物間相互作用
%DEV	パーセント偏差
FDA	Food and Drug Administration
HDAC	ヒストン脱アセチル化酵素
JP	日本薬局方
K_2EDTA	エチレンジアミン 4 酢酸 2 カリウム
LC/MS-MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
$MRT_{0\text{-}t}$	0 時間（投与前）から投与後 t 時間までの Mean Residence Time 値
MVR	分析法バリデーション報告書
PK	薬物動態
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫
QC	品質管理
RE	相対誤差
R.S.D	相対標準偏差
SD	標準偏差
$t_{1/2_z}$	終末期の半減期
t_{max}	最大血漿中濃度までの到達時間
US	米国
Vd/F	経口投与後の見かけの分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概要 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3 全試験を通しての比較と解析 17

表一覧

頁
表 2.7.1-1 HBI-8000 製剤の臨床バッチ及び承認申請用バッチの系統及び組成の概要 5
表 2.7.1-2 生物学的同等性に関わる溶出試験（[redacted]法、[redacted] rpm、37.5°C） 7
表 2.7.1-3 ヒト血漿中及び尿中の HBI-8000/chidamide の分析に用いた LC/MS-MS 法の要約 8
表 2.7.1-4 ヒト血漿中及び尿中の HBI-8000/chidamide の定量のための生体試料分析法のパフォーマンス 9
表 2.7.1-5 投与計画 11
表 2.7.1-6 食後及び絶食下での HBI-8000 投与後の血漿中薬物動態パラメータの要約 14
表 2.7.1-7 絶食下で投与したときと比較した、食後投与したときの HBI-8000 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態集団） 15
表 2.7.1-8 絶食下又は食後に HBI-8000 を投与したときの HBI-8000 の尿中薬物動態 パラメータの要約（薬物動態解析集団） 16

図一覧

頁
図 2.7.1-1 絶食下と比較した食後投与したときの HBI-8000 の平均血漿中濃度（± SD）の経時変化（薬物動態解析集団） 13
図 2.7.1-2 絶食下と比較した食後投与したときの HBI-8000 の血漿中濃度幾何平均値の経時変化（片対数グラフ）（薬物動態解析集団） 13
図 2.7.1-3 絶食下、又は食後に HBI-8000 を投与したときの HBI-8000 の累積尿中排泄量（± SD）（線形スケール）（薬物動態解析集団） 16

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概要

ツシジノスタットは、経口投与できるベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤であり、クラスⅠのHDAC1、HDAC2及びHDAC3、並びにクラスIIbのHDAC10を阻害する。ツシジノスタットは、がん細胞に認められる複数の異常な、発現停止した、過剰発現した、又はその他の補償的なシグナル伝達経路に同時に作用するエピジェネティック調節剤である（Ning 2012、Pan 2014）。

本申請資料内においては、ツシジノスタット、HBI-8000及びchidamideの用語が同一の意味で使用されている。Chidamideは中国国内での開発及び使用に関連する記載において特別に用いられている用語である。

2.7.1.1.1 製剤処方開発の概要

HBI-8000製剤の予定市販製剤の処方は、有効成分ツシジノスタット10 mgのほか、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、乳糖一水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク及びステアリン酸マグネシウムを、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール及びタルクから成る非機能性のフィルムコーティングで覆った即放性フィルムコート経口錠である。ツシジノスタット製剤10 mg錠の主要（承認申請用）安定性試験用3ロット（ロット[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の製造には、これと同一の処方を使用した。

HBI-8000製剤の処方及び製造工程は、まず中国深センのChipscreen Biosciences社で開発され、同社は中国にて5 mg即放錠をEpidaza®の商品名で上市している。機械的強度及び外観を改善するため非機能性フィルムコーティングを追加したことを除き、Epidaza 5 mg錠と同一の単位組成処方及び同一の製造工程（単位操作）を用いてHBI-8000製剤10 mg錠を製造した。

これまでに臨床開発プログラムでは、5 mg及び10 mg錠など、様々な含量の素錠（内核錠）を主に使用してきた。しかし、表 2.7.1-1に詳述したとおり、内核錠の定性的組成及び単位組成は、臨床試験用ロット及び主要（承認申請用）ロットの製造を含む開発プログラム全体を通じて基本的に変更されていない。組成の詳細に加え、表 2.7.1-1には、主要（承認申請用）安定性試験用の製剤ロット及び臨床開発プログラムのために供給された製剤ロットの系統に関する情報も示した。各製剤ロットについて、製造施設、ロットサイズ及び製造年月を示し、上流工程で投入した製剤中間体及び原薬のロットについての同様な情報も示した。

表 2.7.1-1 HBI-8000 製剤の臨床バッチ及び承認申請用バッチの系統及び組成の概要

Clinical Study Number (Phase, Country)	TG0702CDM (Ph I, China)	TG0901CDM TG0902CDM (Ph II, China)	HBI-8000-101 (Ph I, US)	HBI-8000-201 (Ph I, Japan)	HBI-8000-203 (Ph IIb, Japan/Korea)	HBI-8000-210 (Ph IIb, Japan)	HBI-8000-302 (Ph Ib/II, US)	Primary (Registration) Batches
Drug Product Manufacturing Batch Number(s) (Tablet Strength)	(2.5 mg) (5 mg)	(5 mg) (5 mg) (5 mg)	(5 mg) (10 mg)	(5 mg) (10 mg)	(10 mg) (10 mg) (10 mg)	(10 mg)	(10 mg) (10 mg) (10 mg)	(10 mg) (10 mg) (10 mg)
Drug Product Manufacturer (Granulation Batch Size)	NA	NA	(5.4 kg)[1]	(4 kg)	(8 kg)[2]	(8 kg)[2]	(8 kg)[2]	(4 kg)
Drug Product Manufacturing Date(s)								
Drug Product Intermediate Batch Number(s)								
Drug Product Intermediate Manufacturer (Batch Size)	NA	NA	(1.8 kg)[3]	(1.5 kg)[4]	(3 kg)[5]	(3 kg)[5]	(3 kg)[5]	Hovione (1.5 kg)[4]
Drug Product Intermediate Manufacturing Date(s)								
Drug Substance Lot Number(s)								
Drug Substance Manufacturer and Date(s)								Hovione
HBI-8000 Drug Product Composition, % w/w in Core Tablet[6]								
HBI-8000 Drug Product Intermediate (Dispersion)								
Lactose Monohydrate								
Microcrystalline Cellulose								
Sodium Starch Glycolate								
Talc								
Magnesium Stearate								
Film Coated	*No*	*No*	*No*	*No*	*No*	*No*	*No*	*Yes*[7]

[1] それぞれ約 kg の つの造粒サブロットから成る。
[2] それぞれ約 kg の つの造粒サブロットから成る。
[3] それぞれ約 g の の中間製品サブロットから成る。
[4] それぞれ約 g の つの中間製品サブロットから成る。
[5] それぞれ約 g の つの中間製品サブロットから成る。
[6] 理論的単位組成；DPI アッセイに基づき調整される可能性がある。
[7] 錠剤は最小重量増加が %となるよう Opadry II white の %（w/w）水溶液でフィルムコートされた。
NA＝ 現時点で入手できていない。

原典：モジュール 3.2.P.2.2 Pharmaceutical Development Drug Product – Table P.2.2-1

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の概要

2.7.1.1.2.1 製剤処方及び製造工程の変更に伴う生物学的同等性試験

製剤の錠剤処方及び製剤中間製品（[redacted]）の開発では、モジュール 3.2.P.2.1 項に詳述するとおり、各添加剤の物理化学的性質、並びに必要に応じて機械的及び熱力学的性質を検討した。各添加剤がそれぞれの意図された機能を確実に果たすように、所定の量の各添加剤を製剤処方に加える。

製剤中間製品（[redacted]）の物理化学的性質は、完成製剤の重要品質特性（特に溶出性）を管理するために不可欠な要素である。製剤中間製品（[redacted]）を製造する目的は、PVP を用いてツシジノスタットの安定な[redacted]（「製剤中間体」）を形成することにより、特に不溶性の結晶性ツシジノスタット原薬の溶解性及び溶出性を改善することである。したがって、モジュール 3.2.P.3.4 項に詳述したとおり、[redacted]を完成製剤の品質管理（QC）試験に含めるほか（モジュール 3.2.P.5.1 項）、本製剤中間製品の[redacted]を重要工程内管理試験で評価する。

臨床試験で投与した製剤と予定市販製剤との生物学的同等性を評価するため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、[redacted]で正式な溶出試験を実施した。

本試験では、対照製品（ロット[redacted]）としての臨床試験用 10 mg 素錠の溶出性を、被験製品（ロット[redacted]）としての市販予定 10 mg コーティング錠と比較して評価した。参照ガイドラインに従い、本試験の予備段階で次の事項を決定した。すなわち、pH[redacted]、pH[redacted]、pH[redacted] 及び[redacted]（日本薬局方［JP］）を試験液とし、評価時点は[redacted]、[redacted] 及び[redacted] 分後とし、[redacted] rpm での[redacted]法による溶出試験とすることとし、対照製品及び被験製品のロットを決定した。

主要試験 [redacted]「Bioequivalence Dissolution Studies Between tucidinostat Reference Product (Uncoated Clinical Trial Material) and Test Product (tucidinostat Commercial Film-Coated Tablet)」では、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に記載された判定基準に従い、本ガイドラインで[redacted]と定義された製剤の処方変更水準について、被験製品及び対照製品の溶出プロファイルの同等性を評価した。具体的には、被験製品及び対照製品の溶出プロファイルが（1）平均溶出率及び（2）参照ガイドラインに定義された個々の溶出性について条件に適合する場合、両製品の溶出プロファイルを同等であると判定した。

溶出試験の結果の平均値の概要を表 2.7.1-2 に示した。各試験液につき[redacted] 個の試料を測定した。各試験液での[redacted] 分後の平均溶出率を報告した。試験した全ての試験液について見られるとおり、被験製品及び対照製品は判定基準「[redacted]」に適合している。さらに、個々の値の判定基準にも適合した。

したがって本試験では、対照製品（臨床試験用素錠）及び被験製品（ツシジノスタット市販用フィルムコート錠標準品）の溶出プロファイルは生物学的に同等と判断されると結論付けられた。

予備的試験も含めた正式な本試験の全詳細は、「Bioequivalence Dissolution Studies Between tucidinostat Reference Product (Uncoated Clinical Trial Material) and Test Product (tucidinostat Commercial Film-Coated Tablet)」と題された報告書[redacted] に記載した。

表 2.7.1-2 生物学的同等性に関わる溶出試験（[redacted]法、[redacted]rpm、37.5°C）

Medium	Reference Product Lot –[redacted] (% dissolved) N=12			Test Product Lot –[redacted] (% dissolved) N=12			Acceptance Criteria
Time (minutes)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Conforms
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Conforms
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Conforms
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Conforms

原典：モジュール 3.2.P.2.2 Pharmaceutical Development. Drug Product – Table P.2.2-7

2.7.1.1.2.2 生体試料分析法の概要

ツシジノスタット/chidamide の薬物動態（PK）は、米国で実施した健康成人を対象とした第 1 相試験、並びに日本人及び外国人（韓国、中国及び米国患者）を対象とした複数の臨床試験において評価されている。

米国の第 1 相試験（HBI-800-304 試験、以下 304 試験）は、高脂肪食及び CYP3A4 の阻害剤イトラコナゾールのツシジノスタットの PK に及ぼす影響を評価することを目的として、健康成人被験者を対象として実施された（2.7.1.2.1 参照）（5.3.1.1-1）。

日本人患者においては、ツシジノスタットの単回及び反復投与時の PK の評価を目的として、第 I 相試験が非ホジキンリンパ腫患者を対象として実施された（HBI-8000-201 試験、以下 201 試験）（5.3.3.2-1）。日本人での単回及び反復投与時の PK は、末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした第 II 相試験（HBI-8000-203 試験、以下 203 試験）（5.3.5.4-1）でも評価された。ツシジノスタット/chidamide の単回及び反復投与時の PK を評価した 4 つの臨床試験が、外国人患者（韓国人を対象とした 1 試験、中国人を対象とした 1 試験及び米国人患者を対象とした 2 試験［それぞれ、203 試験、0901/0902 PK Summary（5.3.5.3-1）、並びに HBI-8000-101 試験（以下、101 試験、5.3.3.2-2）及び HBI-8000-302 試験（以下、302 試験、5.3.5.4-2）］を対象として実施された。

5 つの経口投与での臨床試験（201 試験、203 試験、101 試験、302 試験及び 304 試験）において、ツシジノスタット（HBI-8000）の定量のための生体試料の分析には、ヒト血漿及び尿中の HBI-8000 濃度の定量分析を目的とした内部標準を用いたバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS-MS）が用いられた［バリデーション報告書 [redacted]07B-0325（5.3.1.4-1）、140264VRM_HSC（5.3.1.4-2）及び 140267VRM_HSC（5.3.1.4-3）］。全ての分析法は、Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, US FDA, May 2001 に準拠してバリデートされた。さらに、ヒト血漿中の chidamide の定量を目的とした LC/MS-MS を用いたバリデートされた生体試料分析法（Gu 2015）が、中国人患者を対象とした第 II 相試験に付随する薬物動態試験（5.3.5.3-1、0901/0902 PK Summary）において、chidamide の PK プロファイルに対する食事の影響を予備的に評価するために用いられた。ヒト血漿中及び尿中のツシジノスタット／chidamide の分析のためのバリデートされた生体試料分析法を及び表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に要約する。

表 2.7.1-3 ヒト血漿中及び尿中の HBI-8000/chidamide の分析に用いた LC/MS-MS 法の要約

Analyte	Matrix	Vendor	Method	Internal Standard	LLOQ (ng/mL)	Linear Range (ng/mL)	MVR Number/ Reference	MVR Issuance Date	Clinical Study Supported
HBI-8000	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted]	LC/MS-MS	MS-275	1.00	[redacted] to [redacted]	5.3.1.4-1 [redacted]07B-0325	[redacted] 20[redacted]	HBI-8000-101
HBI-8000	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted]	LC/MS-MS	[$^{13}C_6$] HBI-8000	1.00	[redacted] to [redacted]	5.3.1.4-2 140264VRM_HSC	[redacted] 20[redacted]	HBI-8000-201 HBI-8000-203 HBI-8000-302 HBI-8000-304
chidamide	Human plasma	-	LC/MS-MS	MS-275	1.00	1.00 to 1,000	Gu 2015	-	Accompanying PK study
HBI-8000	Human urine	[redacted]	LC/MS-MS	[$^{13}C_6$] HBI-8000	1.00	[redacted] to [redacted]	5.3.1.4-3 140267VRM_HSC	[redacted] 20[redacted]	HBI-8000-201 HBI-8000-304

略号: HBI-8000 = ツシジノスタット = chidamide; LC/MS-MS = 液体クロマトグラフィータンデム質量分析; LLOQ = 定量下限値; MS-275 = entinostat; MVR = 分析法のバリデーション報告書
-: 該当する情報はない。

表 2.7.1-4 ヒト血漿中及び尿中の HBI-8000/chidamide の定量のための生体試料分析法のパフォーマンス

Study Report Number	[redacted]07B-0325 (5.3.1.4-1)	140264VRM_HSC (5.3.1.4-2)	Gu 2015	140267VRM_HSC (5.3.1.4-3)
Analyte	HBI-8000	HBI-8000	chidamide	HBI-8000
Matrix	Human plasma (K_2EDTA)	Human plasma (K_2EDTA)	Human plasma	Human urine (0.05% (v/v) Tween 20)
Vendor	[redacted]	[redacted]	China*	[redacted]
Method	LC/MS-MS	LC/MS-MS	LC/MS-MS	LC/MS-MS
Internal Standard	MS-275	[$^{13}C_6$] HBI-8000	MS-275	[$^{13}C_6$] HBI-8000
Calibration Range	[redacted] to [redacted] ng/mL	[redacted] to [redacted] ng/mL	1.00 to 1,000 ng/mL	[redacted] to [redacted] ng/mL
Dilution Verification	5-fold (sing dilution), 625-fold (serial dilution)	10-fold	NA	20-fold
Regression Type and Weighing	Power Equation**	Linear, weighted $1/x^2$	Linear, weighted $1/x$	Linear, weighted $1/x^2$
Sample Extraction Procedure	Liquid (methylene chloride) extraction using SLE plate	96-well protein precipitation	Protein precipitation	Dilution
Sample Volume	50 µL	20 µL	100 µL	20 µL
Accuracy (QCs)	Intra-day: -11.7 to 5.67% Inter-day: -7.00 to 0.333%	Intra-day: -2.0% to 1.0% Inter-day: -1.0% to 0.0%	-3.7% to 9.1%	Intra-day: -9.6% to 1.5% Inter-day: -6.1% to -2.0%
Precision (QCs)	Intra-day: 2.55% to 9.62% Inter-day: 5.88% to 6.75%	Intra-day: ≤1.4% to ≤5.0% Inter-day: 1.3% to 3.7%	Intra-day: 1.6% to 3.4% Inter-day: 3.9% to 13.8%	Intra-day: ≤1.4% to ≤5.1% Inter-day: 3.3% to 4.0%
Stability	Room temp: up to 24 hours Freeze/Thaw (-20°C): 3 cycles Long-term Storage: (-20°C): 33 days Long-term Storage: (-70°C): 33 days	Room temp.: 24 hours Freeze/Thaw (-20°C): 5 cycles Freeze/Thaw (-70°C): 5 cycles Long-term Storage: (-20°C): 809 days Long-term Storage: (-70°C): 809 days	Room temp.: 24 hours Freeze/Thaw (-20°C): 3 cycles Long-term storage (-20°C): 10 months	Room temp.: 4 hours Freeze/Thaw (-20°C): 5 cycles Freeze/Thaw (-70°C): 5 cycles Long-term Storage: (-20°C): 373 days Long-term Storage: (-70°C): 233 days

HBI-8000 = chidamide = ツシジノスタット; MS-275 = entinostat; SLE = supported liquid extraction; NA: 該当データの報告なし

*試験実施場所：[redacted], China

**Power Equation: y = AxB：y = ピーク高の比、x = 濃度、A = 相関係数、B = 指数

原典: 5.3.1.4-1 [redacted]07B-0325 – Table 2, Table 3, Table 4, Table 10, Table 13, Table 14, Table 15; 5.3.1.4-2 140264VRM_HSC – Tabulated Summary (pp 18～22); 5.3.1.4-3 140267VRM_HSC – Tabulated Summary (pp 18～22); Gu 2015 - Table 1, Table 3, Supplementary Table 3.

日本、韓国、中国及び米国で実施された 6 つの臨床試験（101 試験、201 試験、203 試験、0901/0902 PK Summary、302 試験及び 304 試験）に用いられたバリデートされた生体試料分析法の全体的なパフォーマンスを表 2.7.1-4 に要約する。

ヒト血漿試料分析法（5.3.1.4-1、[redacted]07B-0325）について、HBI-8000 の定量下限値（LLOQ）は [redacted] ng/mL であり、直線性は [redacted] ng/mL まで示された。血漿試料 50 µL より Supported Liquid Extraction プレートを用いた液／液抽出により HBI-8000 を抽出した。LLOQ でのパーセント変動係数（%CV）及び真度（パーセント偏差 [%DEV]）は、それぞれ 3.68%及び 10%であった。全ての QC 試料濃度で、日内及び日間での真度及び精度は、ガイドラインの許容基準を満たしていた。室温、繰り返しの凍結／融解サイクル及び長期保存時でのヒト血漿中の被験物質の安定性を臨床試験における生体試料分析の有効性を担保するために確認した。特異性、回収率及びマトリックス効果を評価し、結果は許容可能と判断された。

ヒト血漿試料分析についての別の分析法（5.3.1.4-2、140264VRM_HSC）では、検量線の直線範囲は [redacted] ～[redacted] ng/mL で、希釈妥当性は 10 倍まで確認された。タンパク沈殿法を 20 µL の血漿試料からの HBI-8000 の抽出に用いた。LLOQ での日内及び日間真度（相対誤差 [%RE]）は、それぞれ-5.4%～2.0%及び-1.2%であり、日内及び日間精度（%CV）は、それぞれ 11.7%以下及び 7.4%であった。全ての QC 試料濃度で、日内及び日間での真度及び精度は、ガイドラインの許容基準を満たしていた。室温、繰り返しの凍結／融解サイクル及び長期保存時でのヒト血漿中の被験物質の安定性は許容可能であることが確認された。さらに、全血中での安定性は、室温、又は氷冷バス中で 1 時間まで確認された。特異性、回収率及びマトリックス効果を評価し、結果は許容可能と確認された。

上記 2 種の分析法に加えて、内部標準として MS-275 を用いた LC/MS-MS による別の生体試料分析法が、ヒト血漿中の chidamide の定量のために開発され、バリデートされた（Gu 2015）。この分析法での、chidamide 検量線の直線範囲は 1～1,000 ng/mL であった。タンパク沈殿法が 100 µL の血漿試料からの被験物質の抽出に用いられた。分析法の真度（RE）は、LLOQ で 7.6%、3 つの QC 試料濃度で-3.7%～9.1%であった。日内及び日間精度（相対標準偏差 [R.S.D%]）は、LLOQ でそれぞれ 14.5%及び 15.7%、並びに 3 つの QC 試料濃度でそれぞれ 1.6%～3.4%及び 3.9%～13.8%であった。さらに、特異性、回収率、安定性及びマトリックス効果が評価され、結果は満足できるものであった。

ヒト尿試料の分析法(5.3.1.4-3、140267VRM HSC)では、検量線範囲は [redacted] ～[redacted] ng/mL であり、希釈率は [redacted] 倍までバリデートされた。希釈法を 20 µL の尿試料の調整に用いた。LLOQ で、日内及び日間真度（%RE）は、それぞれ-9.3%～4.0%及び-2.9%であり、日内及び日間精度（%CV）は、それぞれ 11.2%以下及び 9.4%であった。全ての QC 濃度レベルで、日内及び日間での真度（%RE）及び精度（%CV）は、ガイドラインの許容基準を満たしていた。室温、繰り返しの凍結／融解サイクル及び長期保存時でのヒト尿中の被験物質の安定性を臨床試験における生体試料分析の有効性を担保するために確認した。特異性、回収率及びマトリックス効果を確認した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 薬物動態に対する食事の影響

中国における chidamide の臨床開発中に、食事が chidamide の PK プロファイルに及ぼす影響について、少数例の T 細胞リンパ腫患者（n=7）を対象として予備的な評価が実施された（TG0901CDM/TG0902CDM PK Summary）(5.3.5.3-1)。当該試験において、30 mg 用量の chidamide

を食後に投与したところ、絶食下で投与したときと比較して、全身暴露量は、約 2 倍となったが（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.3.1 項参照）、この試験デザインは、「Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations, Guidance for Industry, *DRAFT GUIDANCE* U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Pharmacology, (February 2019)」（FDA 2019）に完全に適合したものではなかった。そのため、HBI-8000 の PK に対して食事が及ぼす影響を評価するために、正式な試験を実施した（304 試験）。本試験は、クロスオーバー・デザインにより、健康な成人被験者を対象として、市販予定フィルムコーティング錠を用いて行った。

2.7.1.2.1.1 健康成人被験者を対象として HBI-8000 の薬物動態に対する食事の影響を評価する第 1 相、3 期クロスオーバー試験

5.3.1.1-1（304 試験）

試験表題：A Phase 1, Three-Period Crossover Study to Assess the Effect of a High-Fat Meal and Itraconazole, a CYP3A Inhibitor, on the Pharmacokinetics of HBI-8000 in Healthy Adult Subjects

試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象としたオープンラベル、無作為割付、3 期クロスオーバー試験である。本試験の主要目的は、高脂肪食及びイトラコナゾールが HBI-8000 の PK に及ぼす影響を評価することであった。

本モジュールにおいては、投与第 1 期及び第 2 期から得た食事の影響に関するデータを示す。投与第 3 期で得られたイトラコナゾールとの薬物相互作用（DDI）データについては、モジュール 2.7.2 に記載する。

HBI-8000 は、20 mg（2 × 10 mg）の用量で 3 回単回経口投与し、240 mL の水で服用した。被験錠剤は、噛まずにそのまま飲み込むよう指導された。被験薬投与前後 1 時間以外は、必要に応じて被験者には水分の摂取を許容した。

3 期からなる投与期に対して、16 例の被験者が割り付けられた（表 2.7.1-5）。被験者は、2 種類の投与順序のうち一方に無作為に割り付けられた（絶食下／食後／DDI 又は食後／絶食下／DDI）。

表 2.7.1-5 投与計画

投与順序	投与第 1 期 第 1 日目	投与第 2 期 第 11 日目	投与第 3 期 第 17 日目～24 日目
A	絶食下	食後	DDI*
B	食後	絶食下	DDI*

DDI = 薬物相互作用
原典：CSR HBI-8000-304, Appendix 16.1.1

- 投与順序 A：絶食下／食後／DDI：第 1 日目に HBI-8000 20 mg を絶食下で単回経口投与し、10 日間のウォッシュアウト期間後、第 11 日目には HBI-8000 20 mg を食後に単回経口投与した。
- 投与順序 B：食後／絶食下／DDI：第 1 日目に HBI-8000 20 mg を食後に単回経口投与し、10 日間のウォッシュアウト期間後、第 11 日目には HBI-8000 20 mg を絶食下で単回経口投与した。

HBI-8000 の絶食下投与（第 1 日目又は第 11 日目）:

被験者は、投与前 10 時間以上、一晩かけて絶食すると共に、投与後 4 時間絶食した。それ以外は、昼食、夕食及び夜食が被験者に提供された。

HBI-8000 の食後投与（第 1 日目又は第 11 日目）:

被験者は、投与前 10 時間以上、一晩かけて絶食した後、投与 30 分前に高脂肪食（約 800 から 1000 kcal で、食事の総カロリー中 50%は脂肪）を朝食として摂取した。被験者は、30 分以内に食事を全部摂取するよう指示された。被験者は、HBI-8000 投与後 4 時間絶食した。

「Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations, Guidance for Industry, *DRAFT GUIDANCE* U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Pharmacology, (February 2019)」（FDA 2019）を踏まえ、本試験の投与第 1 期及び第 2 期における用量を選択した。本指針では、食事による影響を検討する試験はクロスオーバー法により行うこと、最高臨床推奨用量又は最大錠剤力価で行うこと、及び、12 例以上の被験者で行うことを推奨している。また、選択した用量は、食事により薬剤曝露量に大きな影響が生じることにより、有害事象の頻度や重症度が増加する可能性について説明できるものでなければならないとされている。本試験では、食事による影響を適切に評価する上で、十分に測定可能な薬物濃度を得ると共に、健康な被験者に対して臨床用量 40 mg を用いることによる安全性上の問題を最小化するために、20 mg 用量を選択した。

10 日間隔で、HBI-8000 の 20 mg 用量（2 × 10 mg 錠）を 3 回単回投与した（10 日間からなる各投与期のはじめに一回投与）。この投与間隔は、$T_{1/2}$ の中央値の約 10 倍に相当する。10 日間のウォッシュアウト期間は、各薬剤投与期にキャリーオーバーによる影響が生じるのを防ぐ上で十分に長い期間と考えられた。

投与第 1 期及び第 2 期の第 1 及び第 11 日目の投与前、並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24 時間（第 2 及び第 12 日目）、36 時間（第 2 及び第 12 日目）、48 時間（第 3 及び第 13 日目）、及び 72 時間（第 4 及び第 14 日目）時点で PK 解析用試料を採血し、血漿中 HBI-8000 濃度を測定した。

投与第 1 期及び第 2 期に、投与後 0～24 時間（第 1 及び第 11 日目）、24～48 時間（第 2 及び第 12 日目）、及び 48～72 時間（第 3 及び第 13 日目）に PK 解析用尿試料を採取し、尿中 HBI-8000 濃度を測定した。

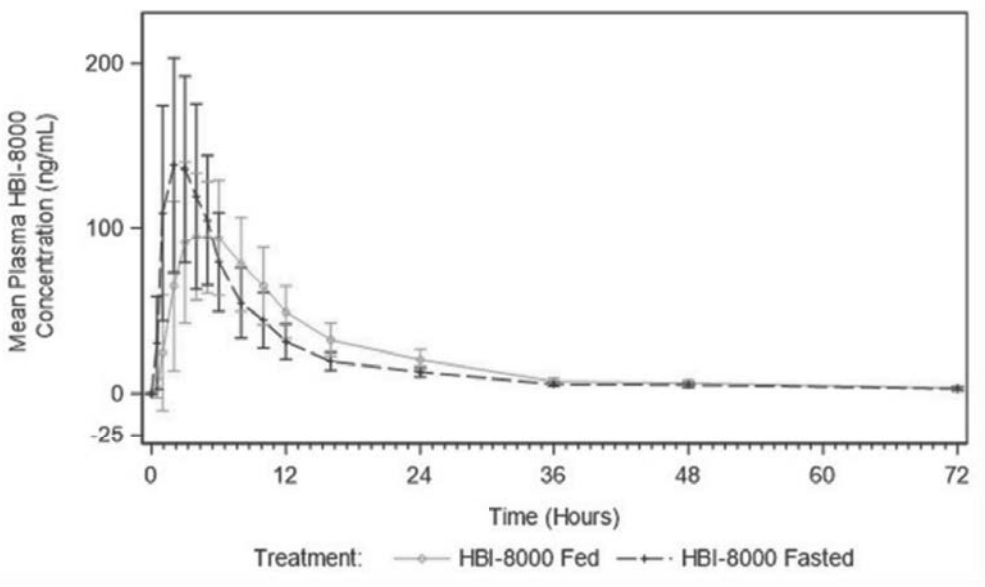
血漿及び尿試料について、バリデーション済みの特異的かつ高感度の液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて分析し、HBI-8000 濃度を求めた（2.7.1.1.2.2 参照）。全ての PK 解析は、Phoenix® WinNonlin® Version 8.2 を用いて実施した。実測時間における HBI-8000 の PK パラメータは、ノンコンパートメント分析（NCA）を用いて算出した。高脂肪食の摂取が自然対数変換した以下の HBI-8000 パラメータに及ぼす影響について、線形混合モデルにより評価した。ここでは、時間 0 から最終測定可能時点までの血漿濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-tlast}}$）、時間 0 から無限時間までの血漿濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）（評価が可能な限り）、及び最高血漿中濃度（C_{max}）を算出した。線形混合モデルでは、投与期間及び投与条件（食後又は絶食下）を固定効果とし、各投与配列での一組の被験者をランダム効果とした。

食事が血漿中 HBI-8000 濃度に及ぼす影響

HBI-8000 を食事後及び絶食下で投与したときの平均（±SD）血漿中 HBI-8000 濃度の経時変化を図 2.7.1-1 に線形スケールで示した。また、血漿中 HBI-8000 濃度の幾何平均値の経時変化を片

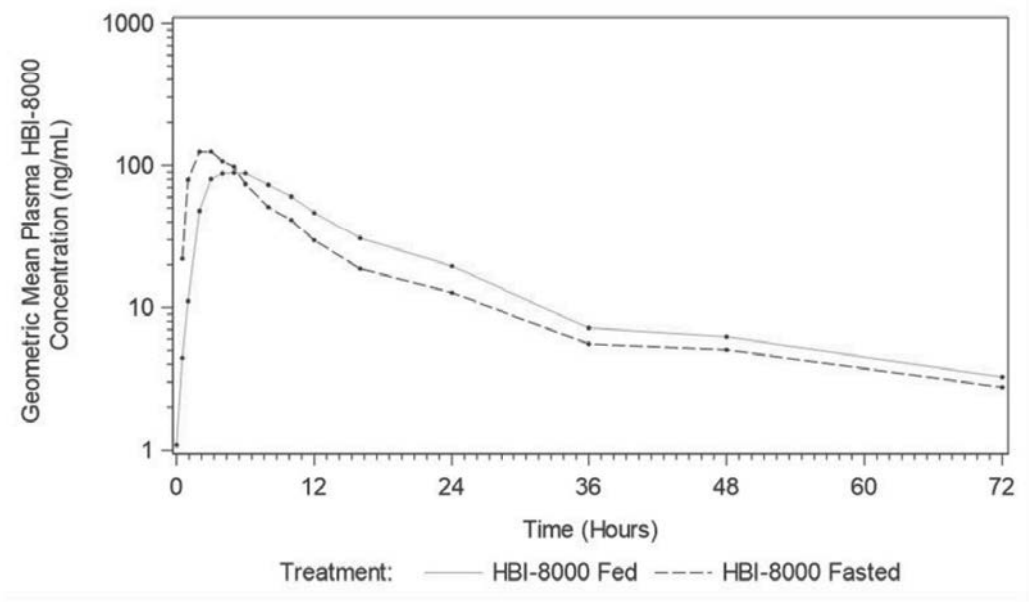
対数スケールにより図 2.7.1-2 に示した。絶食下で HBI-8000 を投与したときと比較して、食後に HBI-8000 を投与したときには、HBI-8000 の吸収は遅延し、また、C_{max} 値は低くなると考えられた。HBI-8000 の t_{max} の中央値は、絶食下では 2.0 時間であり、食後では 4.5 時間であった。HBI-8000 の消失プロファイルは、絶食下条件と食後条件とでほぼ同様と考えられた（図 2.7.1-2）。

図 2.7.1-1 絶食下と比較した食後投与したときの HBI-8000 の平均血漿中濃度（± SD）の経時変化（薬物動態解析集団）



原典：CSR HBI-8000-304, Figure 14.2.1.1

図 2.7.1-2 絶食下と比較した食後投与したときの HBI-8000 の血漿中濃度幾何平均値の経時変化（片対数グラフ）（薬物動態解析集団）



原典：CSR HBI-8000-304, Figure 14.2.1.2

食後及び絶食下で 20 mg 用量の HBI-8000 を投与したときの HBI-8000 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.1-6 に要約する。

表 2.7.1-6 食後及び絶食下での HBI-8000 投与後の血漿中薬物動態パラメータの要約

	Dosing Condition	
PK Parameter (Unit)	**HBI-8000 Fed**	**HBI-8000 Fasted**
N	16	16
t_{max} (h)	4.5 (2.0, 8.0)	2.0 (1.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	104.48 (38.0)	137.93 (43.4)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h*ng/mL)	1502.0 (27.9)	1366.4 (31.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	1605.9 (26.2)	1417.9[a] (29.5)
$t_{1/2}$ (h)	19.33 (45.0)	24.25[a] (41.5)
CL/F (L/h)	12.45 (26.2)	14.11[a] (29.5)
V_z/F (L)	347.27 (62.3)	493.53[a] (37.2)

$AUC_{0\text{-}tlast}$：時間 0 から最終測定可能時点までの血漿濃度－時間曲線下面積；$AUC_{0\text{-}inf}$:時間 0 から無限時間までの血漿濃度－時間曲線下面積；C_{max}：最高血漿中濃度；CL/F：経口投与時のみかけの総血漿クリアランス；CV：変動係数；$t_{1/2}$：見かけの消失半減期；t_{max}：最高血漿中濃度到達時間；Vz/F：経口投与時における見かけの消失分布容積
註：PK パラメータは、t_{max} を除き幾何平均（幾何 CV%）で表示し、t_{max} は、中央値（最小、最大）で表示した。
[a] N=15；$AUC_{0\text{-}inf}$、t1/2、CL/F 及び V_Z/F は、調整済み R^2 が< 0.8 である場合には要約統計から除いた。
原典：CSR HBI-8000-304, Table 14.2.1.2

HBI-8000 を食後に投与したとき、HBI-8000 を絶食下で投与したときと比較して、C_{max} の幾何平均（幾何変動計数[CV]%）値は、若干低く、それぞれ 104.48（38.0%）ng/mL 及び 137.93（43.4%）ng/mL であった。HBI-8000 を食後に投与したとき、$AUC_{0\text{-}tlast}$ の幾何平均（幾何 CV%）値はわずかに増加し、食後では 1502.0（27.9%）h*ng/mL であったのに対して、絶食下では 1366.4（31.9%）h*ng/mL L であった。

食事が HBI-8000 の PK に及ぼす影響を評価するため、HBI-8000 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に関して、幾何最小 2 乗平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。表 2.7.1-7 に示すように、これらのパラメータに対する幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.757（0.615、0.932）、1.099（0.976、1.238）及び 1.094（0.968、1.237）となった。これらの比に基づいて、高脂肪食の摂取により C_{max} が 24%低下し、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 9%上昇することが示された。$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI は、80%から 125%の同等性の範囲に完全に含まれていることから、高脂肪食の摂取は、HBI-8000 の吸収程度（AUC）に影響を及ぼさないことが示された。しかしながら、HBI-8000 の C_{max} の点推定値及び 90% CI 下限［75.7（0.615, 0.932）］は、同等性（80%～125%）の下限を下回ったことから、食後投与と絶食下投与との間には、HBI-8000 の C_{max} に統計的有意差のあることが示唆された。

表 2.7.1-7 絶食下で投与したときと比較した、食後投与したときの HBI-8000 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態集団）

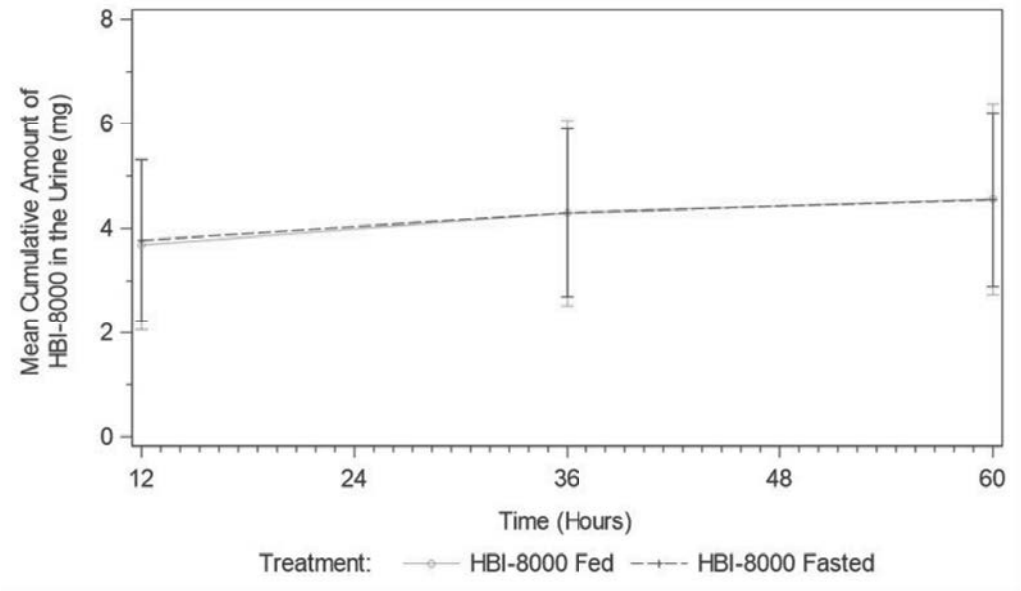
		Dosing Condition Geometric LSMs						
Parameter	**(unit)**	**HBI-8000 Fed**	**(n)**	**HBI-8000 Fasted**	**(n)**	**Geometric Mean Ratio**	**90% CI**	**Intra-Subject CV%**
AUC_{0-t}	h*ng/mL	1502.0	16	1366.4	16	1.099	0.976-1.238	19.3
AUC_{0-inf}	h*ng/mL	1605.9	16	1467.4	15	1.094	0.968-1.237	19.1
C_{max}	ng/mL	104.48	16	137.93	16	0.757	0.615-0.932	34.3

LSM = 最小 2 乗平均；CI = 信頼区間；CV = 変動係数
試験群：HBI-8000 20 mg 食後投与
対照群： HBI-8000 20 mg 絶食下投与
線形混合効果モデルは、投与条件（絶食下又は食後）及び投与期間を固定効果として、及び各投与配列での被験者をランダム効果として含んでいる。
原典：CSR HBI-8000-304, Table 14.2.1.3

尿中 HBI-8000 濃度に食事が及ぼす影響

HBI-8000 を食後及び絶食下で投与した後に尿中に排泄された累積 HBI-8000 量の平均（± SD）値について、採尿区間の中間時点に対してプロットした結果を図 2.7.1-3 に線形スケールにより示した。HBI-8000 の尿中排泄は比較的迅速に起こり、HBI-8000 の大部分は、最初の採尿区間である投与後 0~24 時間内に排泄された。HBI-8000 を食後に投与したときと絶食下で投与したときとで、尿中への HBI-8000 の排泄量はほぼ同様であった。

図 2.7.1-3 絶食下、又は食後に HBI-8000 を投与したときの HBI-8000 の累積尿中排泄量（± SD）（線形スケール）（薬物動態解析集団）



原典：CSR HBI-8000-304, Figure 14.2.2.1

20 mg 用量の HBI-8000 を食後及び絶食下で投与したときの HBI-8000 の PK パラメータについて、表 2.7.1-8 に要約した。

表 2.7.1-8 絶食下又は食後に HBI-8000 を投与したときの HBI-8000 の尿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

	Dosing Condition	
PK Parameter (Unit)	**HBI-8000 Fed**	**HBI-8000 Fasted**
N	16	16
Ae (μg)	4092.083 (59.6)	4220.316 (44.4)
Ae (%)	20.46 (59.6)	21.102 (44.4)
CLr (L/h)	2.724 (62.2)	3.089 (37.1)

Ae：累積尿中排泄量；CLr：腎クリアランス。
註：PK パラメータは、幾何平均（幾何 CV%）で示した。
原典：CSR HBI-8000-304, Table 14.2.2.2

絶食下で HBI-8000 を投与した際と食後に HBI-8000 を投与した際で、尿中 HBI-8000 の PK パラメータは、ほぼ同様であった。20 mg 用量を投与後 72 時間内に HBI-8000 の約 20%は尿中に排

泄された。HBI-8000 の腎クリアランスの幾何平均（幾何 CV%）値は、食後及び絶食下で投与したとき、それぞれ 2.724（62.2%）及び 3.089（37.1%）L/h であった。HBI-8000 の食後投与時と絶食下投与時で、尿中への HBI-8000 の排泄量はほぼ同等であった。

2.7.1.3 全試験を通しての比較と解析

ヒトでの生物製剤学試験結果の統合解析は実施していない。

2.7.1.3.1 ツシジノスタットの薬物動態に対する食事の影響

健康成人被験者を対象とした第 1 相試験（304 試験）は、食事（約 800 から 1000 kcal の高脂肪食で、食事の総カロリー中 50%は脂肪）が HBI-8000 の PK に及ぼす影響について確定的な評価を行うことを目的としてデザインされた。

本第 1 相試験開始以前には健康な被験者に対する HBI-8000 の投与経験がなかったため、本試験では用量として 20 mg を選択した。当該用量は、食事による影響を適切に評価する上で、十分に測定可能な薬物濃度を得ると共に、臨床用量 40 mg を投与することによる安全性上の問題を最小化するために設定した。本試験により、高脂肪食の摂取は、HBI-8000 の曝露量に影響しないことが示された。$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比及びその 90%CI は、同等性の範囲である 80%～125%の範囲に完全に含まれていた。しかしながら、高脂肪食の摂取により、HBI-8000 の C_{max} には統計学的に有意な低下が認められた。

従って、高脂肪食の摂取後に HBI-8000 を投与することによって、HBI-8000 の曝露量（AUC）は影響されないが、C_{max} は約 24%低下すると結論付けられた。

ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
Ae	Amount excreted unchanged in the urine 未変化体尿中排泄量（率）
AUC	area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度—時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity 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_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last time of quantitative concentration 0 時点から最終検出時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the end of the dosing interval (tau) 0 時点から次投与までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve at the steady-state 定常状態下での血漿中濃度—時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistant protein 乳癌耐性タンパク
BIW	bis in week (twice weekly) 週 2 回投与
Caco-2	human colorectal adenocarcinoma cell ヒト大腸癌由来細胞株
C_{avg}	average plasma concentration over the dosing interval 0 時点から次投与までの平均血漿中濃度
CI	confidence interval 信頼区間
CL/F	apparent total clearance 見かけの総クリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance 固有クリアランス
CL_r	renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
C_{maxss}	maximum plasma concentration under the steady-state 定常状態下での最大血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration 最小血漿中濃度（トラフ濃度）
C_{minss}	minimum plasma concentration under the steady-state 定常状態時の最小血漿中濃度
C_{ss}	plasma concentration under the steady-state 定常状態時の血漿中濃度
CRCL	creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
CV%	coefficient of variation (%) 変動係数（%）
CYP	cytochrome P-450 チトクロム P-450
H-3	histone H3 ヒストン H3
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素

略語・用語	内容
HEK293	human embryo kidney 293 cell line ヒト胎児由来腎細胞株
*h*ERG	human ether-à-go-go related gene ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子
HLM	human liver microsome ヒト肝ミクロソーム
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度
MATE	multi-drug and toxic compound extrusion 多剤・毒物排泄トランスポータ
MDCKII	Madin-Darby canine kidney II cell line Madin-Darby イヌ腎細胞株
MRP2	multi-drug resistant protein 2 多剤耐性タンパク 2
MRT	mean resident time 平均滞留時間
NADPH	nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, reduced form 還元型ニコチンアミドジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
PBMC	peripheral blood mononuclear cell 末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics 薬力学
P-gp	P-glycoprotein p-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
PPK	population pharmacokinetics 母集団薬物動態
PTCL	peripheral T cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	QT interval corrected for heart rate 心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula Fridericia の補正式を用いた QT 間隔
SD	standard deviation 標準偏差
RSE (%)	relative standard error (%) 相対標準誤差（%）
$t_{1/2}$	elimination half-life 消失半減期
TCL	T cell lymphoma T 細胞リンパ腫（この章では CTCL と PTCL の総称）
TDI	Time-dependent inhibition 時間依存的阻害
TIW	ter in week (3 times weekly) 週 3 回投与
t_{max}	Time to reach C_{max} 最高血漿中濃度到達時間

略語・用語	内容
VC/F	apparent central compartment volume of distribution 中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution 見かけの分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理の概要 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.2.4 特別な試験 47
2.7.2.5 付録 47

表一覧

頁
表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 9
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧 11
表 2.7.2.2-1 日本人非ホジキンリンパ腫患者におけるツシジノスタット単回及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、25 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量 20
表 2.7.2.2-2 PTCL を有する日本人患者にツシジノスタット 40 mg を単回及び反復投与（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量 22
表 2.7.2.2-4 PTCL 又は CTCL を有する中国人患者にツシジノスタット 30 mg を単回及び反復経口投与（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量 25
表 2.7.2.2-5 米国人患者にツシジノスタット 20、25 又は 30 mg を単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量 27
表 2.7.2.2-6 固形がんを有する米国人患者にツシジノスタット 20、30 又は 40 mg を単回及び週 2 回計 9 回反復投与（ニボルマブ併用下）した際の薬物動態パラメータの要約統計量（第 1b 相試験） 30
表 2.7.2.2-7 固形がんを有する米国人患者にツシジノスタット 30 mg を単回及び反復投与（週 2 回、9 投目、第 29 日）した際の薬物動態パラメータの要約統計量 31
表 2.7.2.2-8 ツシジノスタット単回投与後の ΔQTcF におけるベースライン時の値からの変化と血漿中ツシジノスタット濃度との関連性 32
表 2.7.2.2-9 ツシジノスタット単回投与後の最大濃度時点における ΔQTcF の平均変化量の推定値及び 90%信頼区間 32
表 2.7.2.3-1 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値 37
表 2.7.2.3-2 PTCL 又は CTCL を有する中国人患者にツシジノスタット 30 mg を食後又は絶食下に単回経口投与した際の薬物動態パラメータの平均値（及び SD）並びに解析結果 43
表 2.7.2.3-3 米国健康成人に食後 30 分又は絶食下にツシジノスタット 20 mg を単回経口投した際の薬物動態パラメータ 45
表 2.7.2.3-4 米国の健康成人にツシジノスタット 20 mg をイトラコナゾールと併用又は単

独で単回投与した際のツシジノスタットの薬物動態パラメータ 46
付録 1 臨床薬物動態試験の要約 48

図一覧

頁

図 2.7.2.2-1 ヒト末梢血単核細胞を用いたツシジノスタット処置 24 時間培養後のヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用 14
図 2.7.2.2-2 ツシジノスタットの推定代謝経路 16
図 2.7.2.2-3 日本人非ホジキンリンパ腫を有する患者にツシジノスタット 30 mg 又は 40 mg を単回（第 1 日目）及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移 19
図 2.7.2.2-4 PTCL を有する日本人及び韓国人患者にツシジノスタット 40 mg を単回経口投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移 22
図 2.7.2.2-5 PTCL 又は CTCL を有する中国人患者にツシジノスタット 30 mg を単回及び反復投与（週 2 回投与、8 投目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移 24
図 2.7.2.2-6 固形がん又はリンパ腫を有する米国人患者にツシジノスタット 20、25 又は 30 mg を食後に単回又は反復投与（週 3 回、第 19 日目、9 投目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移 26
図 2.7.2.2-7 固形がん又はリンパ腫を有する米国人患者にツシジノスタット 5、10、20 又は 25 mg を絶食下で単回又は反復投与（週 3 回、第 19 日目、9 投目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移 28
図 2.7.2.2-8 固形がんを有する米国人患者にツシジノスタット 20、30 又は 40 mg を単回及び反復投与（ニボルマブ併用下）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移（第 1b 相試験） 29
図 2.7.2.2-9 ベースライン時の ΔQTcF の値からの変化量と血漿中ツシジノスタット濃度と関連性を示す散布図（回帰直線と 90%信頼区間を含む） 32
図 2.7.2.2-10 固形がん又はリンパ腫を有する患者にツシジノスタット 25、32.5 又は 50 mg を単回経口投与した際の末梢血単核細胞（PBMCs）のヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用 33
図 2.7.2.3-1 ツシジノスタットの母集団構造モデル 35
図 2.7.2.3-2 見かけのクリアランス（CL/F）とクレアチニンクリアランス（CRCL）及び中央コンパートメントの分布容積（VC/F）と性との関連性 36
図 2.7.2.3-3 ツシジノスタット定常状態における共変量の影響（左図 : AUC_{ss}、右図 : C_{maxss}） 36
図 2.7.2.3-4 最終モデルの視覚的事後予測性評価（Prediction-Corrected Visual Predictive Check） 38
図 2.7.2.3-5 各性ごとに見かけのクリアランス（CL/F）と中央コンパートメントの分布容積

（VC/F）を示した箱ひげ図 39
図 2.7.2.3-6 見かけのクリアランスと年齢との関連性 39
図 2.7.2.3-7 見かけのクリアランスと体重との関連性 40
図 2.7.2.3-8 各地域（米国、日本及び韓国）における曝露量の分布 41
図 2.7.2.3-9 ツシジノスタットの見かけのクリアランスと定常状態下の AUC（AUC_{ss}）に対する腎機能障害の程度の影響 42
図 2.7.2.3-10 PTCL 又は CTCL を有する中国人患者に食後 30 分又は絶食下でツシジノスタット 30 mg を単回経口投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移 43
図 2.7.2.3-11 米国健康成人に食後 30 分又は絶食下にツシジノスタット 20 mg を単回経口投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移 44
図 2.7.2.3-12 米国の健康成人にツシジノスタット 20 mg をイトラコナゾールと併用又は単独で単回投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移 46

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

本薬剤は、HBI-8000（薬剤コード）、ツシジノスタット（一般名：JAN）又は chidamide（中国名）という用語で示されるが、本項ではツシジノスタットで統一して用いた。

ツシジノスタット（本薬）は新しく開発されたヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤であり、エピジェネティック調節薬に分類される薬剤で、細胞周期の停止や細胞死を誘導することによりがん細胞の増殖を抑制する作用を有する。現在までに、中国で末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）及び進行性乳がんの適応症で承認が得られている。現在、米国 HUYA BIO 社により白血病などの血液がんや固形がんの治療薬として開発中である。

本薬の臨床薬理はヒト生体試料又はヒト由来細胞株を用いた複数の in vitro 試験並びに臨床試験から評価した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概略

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験では、薬力学試験としてヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用及びヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（*h*ERG）カリウム電流に及ぼす影響について評価した。薬物動態試験として、血漿タンパク結合、血球移行性、肝ミクロソーム又は肝細胞並びにヒト組み換えチトクロム P-450（CYP）に対する影響、排泄型及び取り込みトランスポータに対する作用について検討した。一連の試験を表 2.7.2.1-1 に示す。これらの in vitro 試験の結果については 2.6.2 項及び 2.6.4 項に詳述している。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

資料番号（試験番号）	試験目的	試料	濃度	試験方法	資料区分
5.3.4.2-1 (TG0702CDM PD Report)	ヒストン H3 アセチル化に対する作用	ヒト末梢血単核細胞	0.1～10.0 μM	ELISA	参考
4.2.1.3-1 (080415.IVZ)	*h*ERG K チャネルへの影響	HEK293*	5.0 μM	Voltage-cell patch clamp 法	評価
5.3.2.1-1 (AAIR-0008-DV-FB & AAIR-0010-DV-LA)	血漿タンパク結合	血漿（ヒト、ラット、イヌ）	0.3, 1, 3 μM	超遠心法	参考
5.3.2.1-1 (AAIR-0008-DV-FB & AAIR-0010-DV-LA)	血球移行性	全血（ヒト、ラット、イヌ）	0.168, 0.56, 1.68 μM	-	参考
5.3.2.2-1 (AAIR-0002-DV-MB)	代謝物と代謝酵素（CYP）の同定	ヒト肝細胞	2.0, 10.0 μM	-	参考
5.3.2.2-2 (8HUYAP2R1)	代謝物と代謝酵素（CYP）の同定	ヒト肝ミクロソーム	1.0, 5.0 μM	-	参考
5.3.2.2-3 (AAIR-0007-DV-HB&AAIR-0009-DV-CB)	代謝酵素（CYP）の同定	ヒト組み換え CYP	0.5 μM	-	参考
5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5 (8HUYAP3, 8 HUYAP5R1)	CYP 阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	0.0412～30 μM	-	参考
5.3.2.2-6、5.3.2.2-7 (HUYA-04-[redacted], AAIR-0011-DV-TB)	CYP 阻害作用（時間依存性阻害）	ヒト肝ミクロソーム	0.3～100 μM	-	参考
5.3.2.2-8 (HUYA-02-[redacted])	酵素誘導（CYP1A2, 3A4)	ヒト肝細胞	0.3～100 μM	-	参考
5.3.2.2-6 (HUYA-04-[redacted])	酵素誘導（CYP2B6, 2C8, 2C9)	ヒト肝細胞	0.3～100 μM	-	参考
5.3.2.2-8 (HUYA-02-[redacted])	トランスポータに対する作用	HEK293*,MDCKII**	阻害試験: 0.07～50 μM 基質の検討： 1～50 μM	-	参考
5.3.2.2-9 (14F147 HUYA)	トランスポータに対する作用	MDCK, Caco-2***	阻害試験：0.412～100 μM 基質の検討：5 μM	-	参考

*HEK293：ヒト胎児由来腎細胞株
**MDCKII：Madin-Darby イヌ腎細胞株
***Caco-2：ヒト大腸癌由来細胞株

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概略

本薬の臨床薬物動態は白血病や固形がんを有する日本人及び非日本人患者（韓国、中国及び米国の患者）で評価した。臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

日本人患者においては、非ホジキンリンパ腫を有する患者に本薬を単回及び反復投与した際の薬物動態を検討した第 1 相試験（5.3.3.2-1、HBI-8000-201、以後 201 試験）、PTCL を有する患者に単回及び反復投与した際の薬物動態を評価する第 2 相試験（5.3.5.4-1、HBI-8000-203、以後 203 試験）を実施した。

非日本人患者における本薬の薬物動態試験は PTCL を有する韓国人患者を対象とした第 2 相試験（203 試験）、PTCL 又は皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）を有する中国人患者を対象とした第 2 相試験（5.3.5.3-1、0901/0902 Phase 2 PK summary、以後 0901/0902 PK 試験）及び米国の白血病又は固形がんを有する患者を対象とした 2 試験（5.3.3.2-2、HBI-8000-101 及び 5.3.5.4-2、HBI-8000-302、以後各々101 及び 302 試験）の計 4 試験を実施した。米国の固形がんを有する患者を対象とした試験（302 試験）では本薬の QT/QTcF に及ぼす影響及び血漿中ツシジノスタット濃度との関連性を評価した。さらに、固形がん又はリンパ腫を有する中国人患者を対象に、H-3 アセチル化に対するツシジノスタット投与の影響を検討した試験（5.3.4.2-1、TG0702CDM PD Report、以後 0702 PD 試験）、及びツシジノスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するため、中国（5.3.5.3-1, 0901/0902 PK 試験）及び米国（5.3.1.1-1、HBI-8000-304、以後 304 試験）で 2 試験を実施した。米国で実施した食事の影響を評価した試験には、強い CYP3A4 と P-gp 阻害作用を有するイトラコナゾールを用いてツシジノスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物－薬物相互作用（DDI）の検討を含めた。

特に説明がない限り、いずれの試験でも被験者は食後約 30 分に本薬を投与した。

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧

資料番号（試験番号）	試験目的	投与量・投与方法	対象被験者（被験者数、人種）	地域	資料区分
5.3.3.2-1（HBI-8000-201）	PK*（単回及び反復投与）	30 又は 40 mg（BIW**）、経口	非ホジキンリンパ腫 14 例 30 mg ：7 例 40 mg ：7 例	日本	評価
5.3.5.4-1（HBI-8000-203）	PK（単回及び反復投与）	40 mg（BIW**）、経口	末梢性 T 細胞リンパ腫 日本人：10 例 韓国人：16 例	日本 韓国	参考
5.3.5.3-1 (0901/0902 Phase 2 PK summary)	PK（単回投与及び反復投与）	30 mg（BIW**）、経口	T 細胞リンパ腫（PTCL 又は CTCL） 33 例、非日本人	中国	参考
5.3.3.2-2 (HBI-8000-101)	PK（単回又は反復投与）	絶食下投与： 5[1)]、10、20 又は 25 mg（TIW***）、経口 食後投与： 20 、 25 又は 30 mg（TIW***）、経口	固形がん又はリンパ腫 25 例、非日本人	米国	参考
5.3.5.4-2 (HBI-8000-302)[2)]	PK（単回及び反復投与）	20 、 30 又は 40 mg（BIW**）、経口	固形がん 25 例、非日本人	米国	参考
5.3.5.4-2 (HBI-8000-302)	PD**** QT/QTcF	20, 30, 40 mg 単回経口	固形がん 14 例、 非日本人	米国	参考
5.3.4.2-1 (TG0702CDM PD Report)	PD（ヒストン H3 アセチル化）	単回投与： 25、32.5 又は 50 mg、経口 反復投与： 32.5 mg、TIW***	固形がん又はリンパ腫 単回投与：13 例 反復投与：4 例 非日本人	中国	参考
5.3.5.3-1 (0901/0902 Phase 2 PK summary)	食事の影響	30 mg、単回投与（食後及び絶食下）（交叉試験）	T 細胞リンパ腫（PTCL 又は CTCL）、 7 例、非日本人	中国	参考
5.3.1.1-1 (HBI-8000-304)	相互作用 ・食事の影響 ・DDI[3)]	20 mg、単回投与（食後及び絶食下）（交叉試験）	健康成人 16 例、非日本人	米国	参考

PTCL：末梢性 T 細胞リンパ腫、CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫
*PK＝薬物動態、**BIW＝週 2 回投与、***TIW＝週 3 回投与、****PD＝薬力学的試験
1)：単回投与のみ
2)：反復投与後の薬物動態は nivolumab との併用下で、投与後 7 時間まで評価した。
3)：イトラコナゾールとの薬物－薬物相互作用。絶食下での PK パラメータを比較した。
特に説明がなければ、ツシジノスタットは食後約 30 分に服用された。

2.7.2.1.2.1 日本人患者における薬物動態試験

5.3.3.2-1、5.3.5.4-1（201 試験、203 試験）

日本人の薬物動態を検討するための第 1 相試験で、非ホジキンリンパ腫を有する患者に 28 日を 1 サイクルとして本薬 30 mg 又は 40 mg を週 2 回経口投与し、サイクル 1 の第 1 日目（単回投与）及び第 25 日目（週 2 回、8 投目）の投与後 72 時間目まで血液を採取し、血漿中ツシジノスタット濃度を測定した（5.3.3.2-1、201 試験）。同様に、サイクル 1 の第 1 日目及び第 25 日目の投

与後 72 時間にわたり尿を回収し、ツシジノスタットの尿中排泄について検討した。

日本人 PTCL 患者を対象とした第 2 相試験（5.3.5.4-1、203 試験）では、28 日を 1 サイクルとして各患者に本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。初回投与後 72 時間、及び 29 日目投与後（9 投目、サイクル 2 の 1 日目）4 時間にわたり採血を行い、血漿中ツシジノスタット濃度を測定した。また、サイクル 3～6 の初日の投与前にも血漿中ツシジノスタット濃度を測定し、定常状態への到達の有無を評価した。

2.7.2.1.2.2 非日本人患者における薬物動態試験

2.7.2.1.2.2.1 韓国人患者における薬物動態試験

5.3.5.4-1（203 試験）

PTCL を有する韓国人患者に 28 日を 1 サイクルとして本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。先の日本人 PTCL 患者での検討と同様、初回投与（単回投与）後 72 時間、及び 29 日目投与（9 投目、サイクル 2 の 1 日目）後 4 時間にわたり採血を行い、血漿中ツシジノスタット濃度を測定した。さらに、サイクル 3～6 の初日の服用前にも血漿中ツシジノスタット濃度を測定し、定常状態への到達の有無を評価した。

2.7.2.1.2.2.2 中国人患者における薬物動態試験

5.3.5.3-1（0901/0902 PK 試験）

T 細胞リンパ腫（TCL : PTCL 又は CTCL）を有する中国人患者における薬物動態を検討するため、本薬 30 mg を週 2 回経口投与し、初回投与（単回投与）後及び 25 日目投与後（週 2 回投与、8 投目）、72 時間にわたり採血を行い、血漿中ツシジノスタット濃度を測定した。

2.7.2.1.2.2.3 米国の患者における薬物動態試験

5.3.3.2-2、5.3.5.4-2（101 試験、302 試験）

リンパ腫又は固形がんを有する米国人患者を対象に 2 試験を実施し、単回投与（初回投与）及び反復投与後の本薬の薬物動態を評価した。各試験は固形がん又はリンパ腫を有する患者を対象とした第 1 相試験（5.3.3.2-2、101 試験）及び固形がんを有する患者を対象とした第 1b/2 相試験（5.3.5.4-2、302 試験）である。

第 1 相試験（101 試験）において、食後投与及び絶食下に本薬を経口投与した際の薬物動態を検討した。食後投与では食後約 30 分に本薬 20、25 又は 30 mg を初回投与（単回投与）及び反復投与後（週 3 回投与、9 投目、第 19 日目）の薬物動態を検討した。絶食下投与では、本薬 5、10、20 又は 25 mg を単回投与及び 10、20 又は 25 mg を反復投与（週 3 回投与、9 投目、第 19 日目）し、単回及び反復投与後の薬物動態を検討した。食後投与及び絶食下投与試験とも単回（初回）投与後 48 時間、反復投与後では投与後 72 時間にわたり採血を行い、血漿中ツシジノスタット濃度を測定した。

第 1b/2 相試験（302 試験）は、本薬とニボルマブを併用した試験で、2 つのパートよりなる（1b 相：用量漸増試験、2 相：単一用量を投与した試験）。1b 相において、本薬 20、30 又は 40 mg を単回投与（サイクル 1 の初回投与）後 24 時間にわたり採血し、反復投与（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目）後には投与後 7 時間にわたり採血を行い、血漿中ツシジノスタット濃度を測定した。第 2 相においては、本薬 30 mg を単回投与（初回投与）及び反復投与（週 2 回投与、9 投目、第

29 日目）し、単回投与後 24 時間、反復投与後 7 時間にわたり血漿中ツシジノスタット濃度を測定した。その後、各サイクルの初日の投薬前にも血漿中ツシジノスタット濃度を測定し、定常状態への到達の有無を評価した。なお、1b 及び 2 相ともサイクル 1 の第 2 日目よりニボルマブが併用投与された。

2.7.2.1.2.3 薬力学的試験

本薬の薬力学的試験としては、QT/QTcF 間隔に及ぼす影響及び H-3 アセチル化に対する作用を評価する 2 試験を実施した。

2.7.2.1.2.3.1 QT/QTcF 間隔に及ぼす影響を検討する試験

5.3.5.4-2（302 試験）

固形がんを有する患者に本薬 20、30 又は 40 mg を単回投与した際の QT/QTcF 間隔に対する本薬の影響を検討した。投与日前 1～7 日（ベースライン）及び投与日の朝食 1 時間以上前から服薬後 4 時間以上にわたり 12 誘導ホルター心電図モニタリングを実施した。QT/QTcF 間隔に対する影響の有無は、投与日に測定した ΔQTcF と測定時間をマッチさせたベースライン時の値を比較して評価した。この試験では、血漿中ツシジノスタット濃度を測定し、投与日の ΔQTcF におけるベースラインからの変化と血漿中ツシジノスタット濃度との関連性も評価した。

2.7.2.1.2.3.2 ヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用

5.3.4.2-1（0702 PD 試験）

固形がん又はリンパ腫を有する患者に本薬 25、32.5 又は 50 mg を単回投与し、末梢血単核細胞（PBMC）の H-3 アセチル化の程度を測定した。H-3 アセチル化の測定は投与前、投与後 6、24、48 及び 72 時間目に実施した。H-3 アセチル化の測定は本薬 32.5 mg を週 3 回反復投与（8 回～12 回投与後）した患者でも実施した。

2.7.2.1.2.4 母集団薬物動態解析

5.3.3.5-1

固形がん又は血液がんを有する日本人、韓国人及び米国人患者を対象とした 3 試験（201 試験、203 試験及び 302 試験）を統合し、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。PPK 解析の目的は、1）本薬の対象患者における PPK パラメータを推定する、2）薬物動態に対する種々の因子（腎機能、性別、民族など）の影響を検討する、3）用量の調整や注意喚起の必要性を検討することであった。

2.7.2.1.2.5 相互作用試験

5.3.5.3-1、5.3.1.1-1（0901/0902 PK 試験、304 試験）

本薬の経口バイオアベイラビリティーに関連する食事の影響に関しては中国及び米国で行われた試験で評価した。食事の影響に関する試験の結果は 2.7.1 項「生物薬剤学及び関連する分析法」の項にも詳述されている。また、米国で実施した試験（5.3.1.1-1、304 試験）では、強い CYP3A4 と P-gp 阻害作用を有するイトラコナゾールとの DDI 試験を実施した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 in vitro 試験

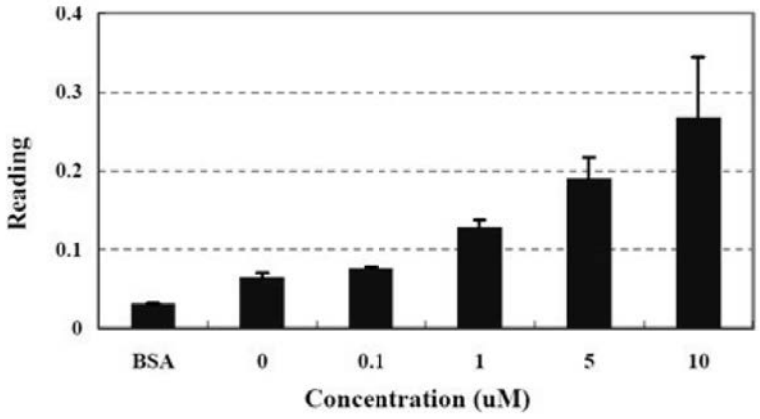
2.7.2.2.1.1 ヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用

5.3.4.2-1（0702 PD 試験）

ヒト PBMC を用いて、HDAC 活性に対する本薬の効果を検討した。HDAC 活性は、PBMC 中の核を抽出し、アセチル化した H-3 量を測定することにより評価した。

ヒト PBMC に本薬 0.1、1.0、5.0 及び 10.0 μM を処置し、処置後 24 時間培養し、H-3 アセチル化を測定した in vitro 試験（5.3.4.2-1、0702 PD 試験）で、濃度依存的な H-3 アセチル化の上昇が観察され（図 2.7.2.2-1）、本薬による HDAC 阻害作用が確認された。

図 2.7.2.2-1 ヒト末梢血単核細胞を用いたツシジノスタット処置 24 時間培養後のヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用



（Reading は総 H-3 に対するアセチル化 Lysin H3 比を示す。出典：5.3.4.2-1, 0702 PD 試験/報告書/Figure 1）

2.7.2.2.1.2 *h*ERG チャネルに及ぼす影響

4.2.1.3-1（080415.IVZ）

*h*ERG カリウム電流に対する試験結果から、本薬のイオン電流に対する影響は軽微であり、*h*ERG カリウム電流に対する抑制作用は溶媒を用いた対照群で 0.2 ± 0.1%（(平均値 ± 標準誤差、n = 3) であったのに対し、本薬の抑制作用は、5μM 処置で 2.5 ± 0.7%であった。50%阻害濃度（IC_{50}）は算出できなかった。陽性対照に用いたテルフェナジン（60 nM）は、*h*ERG カリウム電流を 78.1 ± 4.5%（平均値 ± 標準偏差、n = 2）阻害した。

2.7.2.2.1.3 血漿タンパク結合

5.3.2.1-1（AAIR-0008-DV-FB/AAIR-0010-DV-LA）

超遠沈法を用いて本薬のヒト、ラット及びイヌ血漿タンパクとの結合性を検討した結果、用いた濃度範囲（0.3～3 μM）で、いずれの種においても結合性は中等度で、線形であった。平均血漿タンパク結合率は、ヒトで 88.9～89.4%、ラットで 86.4～87.9%、イヌで 79.1～80.1%であり、顕著な種差は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 血球分配

5.3.2.1-1（AAIR-0008-DV-FB/AAIR-0010-DV-LA）

ヒト、ラット及びイヌの全血を用いて本薬（0.168～1.68 μM）の血球分配（全血／血漿濃度比）を検討した結果、血球への平均分配率は用いた濃度内で、ヒト 59.2～76.0%、ラット 48.1～52.8%、イヌ 52.5%～57.8%であった。ヒト血球への分配はラットやイヌに比しやや高く、この分配は濃度の上昇につれて低下した。

2.7.2.2.1.5 代謝物と代謝酵素

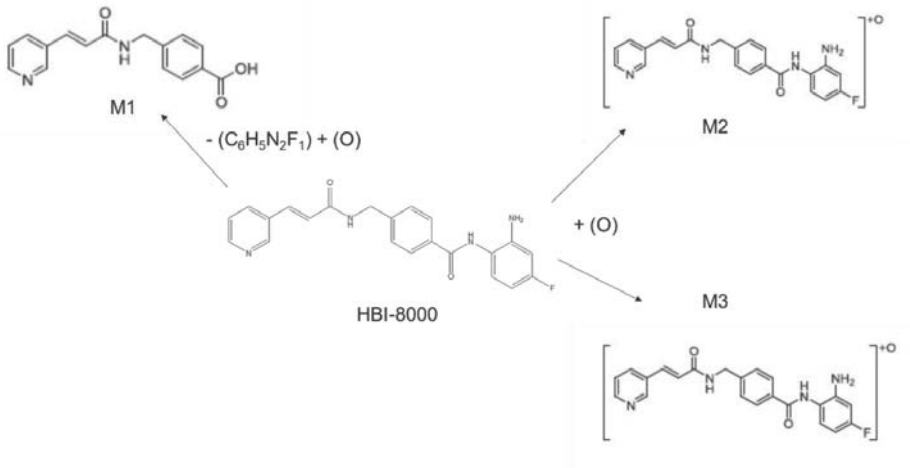
5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3（AAIR-0002DV-MB、8HUYAP2R1、AAIR-0007DV-HB/AAIR-0009-DV-CB）

ヒト凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝試験（5.3.2.2-1、AAIR-0002DV-MB）で、本薬の代謝速度（半減期）、肝固有クリアランス（CL_{int}）を算出し、併せて代謝物を同定した。本薬 2 μM で 6 時間インキュベーションした結果、未変化体の残存率は 79.2%であり、この時の代謝の半減期は 1,053 分、CL_{int} は 0.107 L/h/kg であった。本薬 10 μM でインキュベーションした後に代謝物を同定した結果、酸化体及び脱アルキル化体の 3 つの第 I 相代謝物が検出された（図 2.7.2.2-2）。抱合体などの第 II 相代謝物は検出されなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験（5.3.2.2-2、8HUYAP2R1）の結果、コファクターである還元型ニコチンアミドジヌクレオチドリン酸（NADPH）非存在下での本薬の代謝は安定していることが示唆された。本薬 5 μM で 60 分間インキュベーションした後の本薬の残存率は NADPH 非存在下で 106%、存在下では 59%であった。別の実験結果では、NADPH 存在下における本薬の残存率は 84～89%であったことから、本薬の 11～41%が代謝を受けるものと考えられた。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いてツシジノスタットに対する代謝酵素を同定するため、各種 CYP アイソザイム（1A2、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1）とこれらの阻害剤を用いた試験結果から、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された。

ヒト組み換え CYP アイソザイム（1A2、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6）及びそれらの代表的基質を用いた試験（5.3.2.2-3、AAIR-0007-DV-HB/ AAIR-0009-DV-CB）からも同様の結果が得られ、ツシジノスタットは CYP1A2、2B6、2C8、2C9 又は 2C19 による代謝を受けなかったが、CYP2D6 及び 3A4 で軽度な変換を示した。一連の試験結果から、ツシジノスタットは軽度に代謝され、これは主に CYP3A4 によることが示唆された。

図 2.7.2.2-2　ツシジノスタットの推定代謝経路



HBI-8000: ツシジノスタット
（出典：5.3.2.2-1、AAIR-0002DV-MB/報告書/Figures 3, 4, and 5）

2.7.2.2.1.6 CYP 阻害作用

5.3.2.2-4、5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7（8HUYAP3、8HUYA5R1、HUYA-04[redacted]、AAIR-0011-DV-TB）

ヒト肝ミクロソームを用いて各種 CYP アイソザイム（1A2、2A6、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1）に対する本薬の阻害作用を評価した（5.3.2.2-4、8HUYAP3）。本薬 10 μM でカクテル基質及び個々の基質別に行った試験から、CYP3A4 を 70%及び 91%、CYP2C8 を 56%阻害（基質別に行った試験結果）することが示された。各 CYP に対する IC_{50} は、CYP3A4 に対しては 1.47 μM、CYP2C8 に対しては 12.7 μM であった（5.3.2.2-5、8HUYAP5R1）。他の CYP アイソザイムに対する阻害作用は認められなかった。また、CYP2B6、2C8、2C9 及び 2C19 への阻害作用を検討した試験結果（5.3.2.2-6、HUYA-04[redacted]）では、先の試験（8HUYAP3）結果と異なり、本薬が CYP2C19 に対する阻害作用を有することが示された（IC_{50}：3.2～4.8 μM）。

ヒト肝ミクロソームを用いて時間依存的な CYP 阻害作用（TDI）（CYP2B6、2C8、2C9 及び 2C19）を検討した試験結果（5.3.2.2-6、HUYA-04[redacted]）から、NADPH 非存在下でプレインキュベーションを行った場合、本薬は CYP2C8 と 2C19 に対する阻害作用（各々IC_{50} は 11.7 及び 3.2～4.8 μM）を示したが、この値は NADPH 存在下でプレインキュベーションを行った場合の阻害作用（各々12.4 及び 3.3～5.0 μM）と同程度であったことから、本薬には CYP2C8 及び 2C19 に対する TDI 作用はないことが示唆された。他の 2 つの CYP アイソザイム（2B6 及び 2C9）に対しては、用いたツシジノスタット最高濃度（100 μM）で NADPH 存在下及び非存在下でプレインキュベーションしたところ、両 CYP の活性は軽度低下（陰性対照に対する活性は NADPH 存在下で各々74%及び 88%、非存在下で 66%及び 71%）し、本薬は高濃度で CYP2B6 及び 2C9 活性を軽度に阻害するものの、NADPH の有無にかかわらず阻害の程度は同程度であったことから、これらの CYP アイソザイムに対する TDI はないものと考えられた。

また、CYP1A2、2D6 及び 3A4 に対する TDI の可能性を検討した試験（5.3.2.2-7、AAIR-0011-DV-TB）で、CYP1A2 又は 2D6 に対する TDI を有する根拠は示されなかった。CYP3A4 に対しても、プレインキュベーションを行わなかった場合の IC_{50} の値に対するプレインキュベーションを行った IC_{50} の比はミダゾラムを基質とした試験では 0.672～1.13、テストステロンを基質とした試

験では 0.913～1.27 と、プレインキュベーションの有無にかかわらず IC_{50} はほぼ一定であることから、本薬に CYP3A4 に対する TDI はないことが示唆された。

これら一連の試験結果は、ツシジノスタットは主に CYP3A4 を阻害し、他の CYP アイソザイム（2B6、2C8 及び 2C19）に対する軽度の阻害作用を有するが、いずれの CYP に対しても TDI 作用はないことを示唆している。

2.7.2.2.1.7 代謝酵素誘導

5.3.2.2-8、5.3.2.2-6（HUYA-02-[redacted]、HUYA-04-[redacted]）

各種濃度のツシジノスタットで、ヒト肝細胞を 48 時間にわたりインキュベーションし、各種 CYP アイソザイム（CYP1A2、3A4、2B6、2C8 及び 2C9）に対する酵素誘導作用を検討した結果、本薬 1 μM でインキュベーションした際の CYP3A4 の mRNA の上昇はインキュベーション前より 1.7～4.6 倍の上昇（陽性対照の 10～56%）を示したことから、本薬は軽度の CYP3A4 誘導作用を有する可能性が示唆された。なお、この誘導作用には濃度依存性はなく、1 μM を超える濃度での mRNA の上昇はインキュベーション前の 2 倍未満で、陽性対照の 20%未満と低下した（5.3.2.2-8、HUYA-02-[redacted]）。さらに、mRNA の分析結果から、CYP2C8 が 1 μM で陽性対照の最大 45%、CYP2C9 が 0.3 μM で陽性対照の最大 51%の上昇を示したが、これらの誘導も濃度依存性ではなく、これより高い濃度で誘導作用は認められなかった（5.3.2.2-6、HUYA-04-[redacted]）。さらに、本薬は CYP1A2 を軽度に誘導させる可能性が示唆されたが、2B6 に対する意義のある誘導作用は認められなかった。

2.7.2.2.1.8 各種トランスポータへの影響

5.3.2.2-8、5.3.2.2-9（HUYA-02-[redacted]、14F147HUYA）

各種ヒト取り込みトランスポータ（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2）に対する影響を検討した結果（5.3.2.2-8、HUYA-02-[redacted]）、本薬は MATE2-K の基質であるメトフォルミンの取り込みを 59%抑制し、この抑制は濃度依存的であり、本薬が MATE2-K を阻害することが示唆された。MATE2-K に対する IC_{50} は 18.31 μM であった。また、本薬は MATE1、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質の取り込みを軽度に抑制した。各々の最大抑制は 46%、29%、23%、34%及び 37%であった。

さらに、トランスポータに対する本薬の基質可能性を評価した（5.3.2.2-8、HUYA-02-16Oct2016）。基質の判定は各トランスポータ発現細胞において、基底膜側から頭頂側への流出比が 2 以上、すなわち、濃度比（頭頂側／基底膜側）で 2 以上であること、及び各トランスポータ阻害剤により 50%以上流出が阻害される場合を基質と判断した。その結果、OAT3、OCT2 及び MATE2-K 発現細胞で 2 以上の濃度比を示し、各阻害剤を用いた試験からも、この流出は 50%以上阻害されることが確認された。他のトランスポータ発現細胞での濃度比はいずれも 2 未満であった。

MDCK 及び Caco-2 細胞を用いた排出型トランスポータに対する影響を検討した結果（5.3.2.2-9、14F147 HUYA）、P-gp や BCRP に対する阻害作用は認められなかったが、ツシジノスタットは P-gp、BCRP 及び MRP2 に対する基質となる可能性が示唆された。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験の要約

2.7.2.2.2.1 日本人患者における薬物動態試験

2.7.2.2.2.1.1 非ホジキンリンパ腫患者

5.3.3.2-1（201 試験）

非ホジキンリンパ腫を有する日本人患者に本薬 30 mg（7 例）又は 40 mg（7 例）を単回（初回投与）及び反復投与（週 2 回投与、8 投目）した際のツシジノスタットの薬物動態プロファイルを検討した。

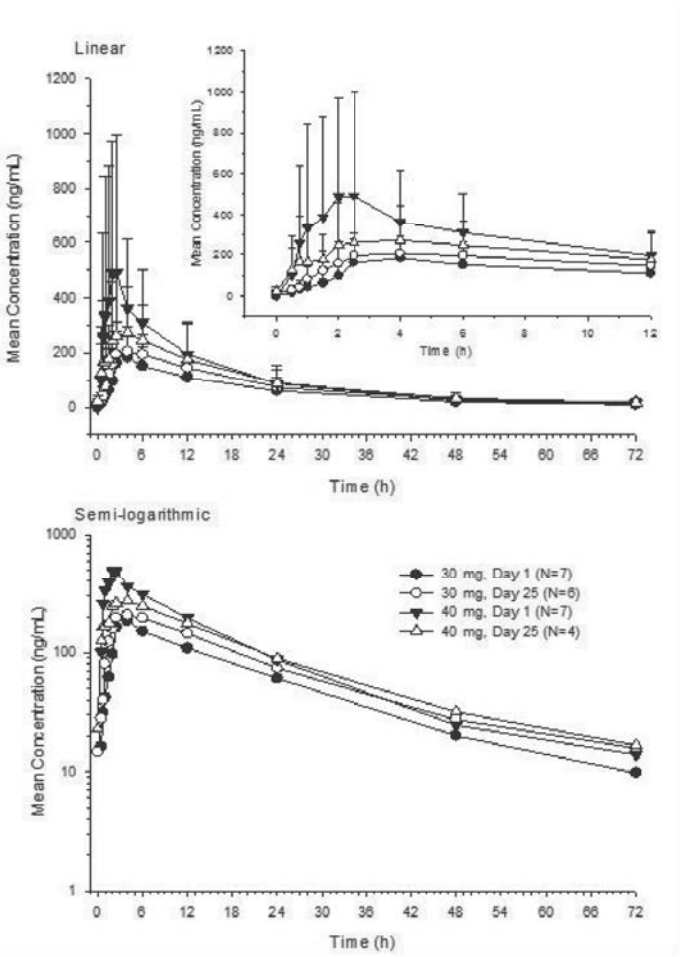
(1) 血漿中ツシジノスタット濃度推移

本薬を単回投与（第 1 日目初回投与後）及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）した後の 72 時間にわたる平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移を図 2.7.2.2-3 に示す。

単回投与後、血漿中ツシジノスタットは 30 mg で投与後約 5～6 時間、40 mg で投与後約 3～5 時間（t_{max}）に最高濃度（C_{max}）に達し、その後、2 相性に消失した。反復投与後の血漿中濃度－時間推移は 30 mg 及び 40 mg 投与ともに単回投与後と同様のプロファイルで推移した。

また、各サイクル（28 日サイクル）の第 1 日目の投与前に定常状態を確認するためのトラフ濃度（C_{minss}）を測定したが、本試験からは明確な結果は得られなかった。

図 2.7.2.2-3　日本人非ホジキンリンパ腫を有する患者にツシジノスタット 30 mg 又は 40 mg を単回（第 1 日目）及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移



平均+標準偏差（SD）
（出典：5.3.3.2-1, 201 試験/CSR/Figure 11-1）

(2)　薬物動態パラメータ

本薬を単回及び反復投与した際のツシジノスタットの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の変動係数（CV%）は 50%以上と、全身曝露における個体間変動は全般的に大きかった。

本薬の単回又は反復投与後、血漿中ツシジノスタットは投与量及び投与回数に係わらず投与後 3～6 時間（最小～最大：0.78～12.02 時間）に最高濃度に達し、以後、約 17～22 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で血漿中より消失した。$T_{1/2}$ は投与量及び投与回数による影響はなく、ほぼ一定であった。反復投与後の蓄積性を示唆する初回投与（単回投与）後の曝露量に対する反復投与後（第 25 日目、8 投目）の曝露量の比（$RAUC_{(0\text{-}tau)}$及び RC_{max}）の平均値（%）は $RAUC_{(0\text{-}tau)}$では 30 mg 投与で 123%、40 mg 投与で 124%、RC_{max} で各々116%及び 127%であった。また、線形指数（初回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$に対する 25 日目の $AUC_{0\text{-}tau}$ の比（%）は 30 mg で 115%、40 mg で 113%であり、これらの結果から、本薬の薬物動態はほぼ時間線形（時間非依存的）を示し、投与回数の増加による曝露の上昇（蓄積性）は軽微で、投与開始後 25 日までに定常に達すると考えられる。見かけ

の総クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び腎クリアランス（CL_r）の平均値は投与量、投与回数に係わらずほぼ一定で、各々の値は 6.62～8.97 L/h、206～231 L 及び 1.69～1.88 L/h であった。

初回投与（単回投与）と第 25 日目の本薬投与後（週 2 回投与、8 投目）の曝露量（$AUC_{0\text{-}tau}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）から用量線形性を評価した結果、40 mg 投与の曝露量は単回及び反復投与後とも 30 mg より高かったが、2 用量での検討であったことや、曝露量が個体間で変動が大きく、明確な用量線形性を評価できなかった。

表 2.7.2.2-1 日本人非ホジキンリンパ腫患者におけるツシジノスタット単回及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、25 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量

	30 mg (N = 7)		40 mg (N = 7)	
	Day 1 (N = 7)	Day 25 (N = 6)	Day 1 (N = 7)	Day 25 (N = 4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	4000 (33.6) [2390, 5780]	NA	7160 (51.5) [2170, 14000]	NA
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	3740 (32.5) [2210, 5280]	4870 (27.1) [3070, 6250]	6760 (54.0) [2070, 13700]	6010 (58.3) [2270, 10700]
C_{max} (ng/mL)	199 (52.8) [93.3, 405]	240 (33.2) [153, 318]	590 (78.7) [123, 1440]	385 (56.7) [84.0, 581]
t_{max} (h)	4.98 (65.7) [2.50, 11.93]	6.49 (68.7) [2.47, 12.02]	3.25 (57.7) [1.52, 5.95]	5.29 (94.0) [0.78, 12.00]
$t_{1/2}$ (h)	17.1 (18.4) [12.9, 21.2]	21.6 (24.4) [14.4, 29.2]	19.4 (33.5) [12.5, 32.1]	18.7 (11.0) [16.5, 21.2]
$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	24.9 (28.3) [17.8, 37.1]	NA	22.3 (27.0) [14.2, 33.3]	NA
CL/F (L/h)	8.33 (34.7) [5.19, 12.6]	6.62 (30.9) [4.80, 9.76]	7.41 (69.1) [2.86, 18.4]	8.97 (67.0) [3.75, 17.6]
V_z/F (L)	206 (40.7) [103, 358]	214 (51.0) [99.4, 411]	207 (63.2) [51.7, 400]	231 (57.6) [115, 420]
CLr (L/h)	1.88 (49.9) [0.759, 3.45]	1.71 (70.8) * [0.503, 3.46]	1.75 (42.1) [0.566, 2.85]	1.69 (37.1) [1.21, 2.61]
$RAUC_{0\text{-}tau}$ (%) [a]	NA	123 (8.8) [111, 139]	NA	124 (38.5) [69.7, 184]
RC_{max} (%) [b]	NA	116 (23.8) [78.5, 165]	NA	127 (44.0) [68.3, 176]
Linearity Index (%) [c]	NA	115 (10.9) [104, 133]	NA	113 (35.4) [65.9, 163]

要約統計量は算術平均（CV%）として示す。
*: n=5
MRT：平均滞留時間
[ ]: 最小、最大
a: 25 日目の $AUC_{0\text{-}tau}$ /第 1 日目の $AUC_{0\text{-}tau}$ の比（%）
b: 25 日目の C_{max}/第 1 日目の C_{max} の比（%）
c: 25 日目の $AUC_{0\text{-}tau}$/第 1 日目の $AUC_{0\text{-}\infty}$の比（%）
（出典: 5.3.3.2-1、201 試験/CSR/Table 11.7、Table 14.2.1.4 及び 14.2.1.5）

(3) 尿中排泄率

本薬 30 又は 40 mg の初回投与後 72 時間にわたり尿を回収し、未変化体の尿中回収率を測定した結果、尿中回収率は投与量に係わらずほぼ一定であった。72 時間にわたるツシジノスタットの平均尿中回収量は、30 mg 投与後で 6.33 mg（投与量の 21.1%）、40 mg 投与後で 10.1 mg（投与量の 25.2%）であった。これらのうち、最初の 24 時間までの平均尿中回収量は 30 mg 投与後で 4.60 mg（投与量の 15.3%）、40 mg 投与後で 7.69 mg（投与量の 19.2%）と、尿中のツシジノスタットの大半が 24 時間以内に回収された

反復投与後（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）、未変化体の尿中回収率及び排泄パターンは単回投与時に類似していた。投与後 72 時間にわたるツシジノスタットの尿中回収量は各用量で 7.58 mg（投与量の 25.3%）及び 8.76 mg（投与量の 21.9%）であった。投与後 24 時間以内のツシジノスタットの尿中回収量は、各々4.16 mg（投与量の 13.9%）及び 6.79 mg（投与量の 17.0%）と尿中ツシジノスタットは投与 24 時間以内に大半が 24 時間以内に回収された。平均 CL_r は投与量及び投与回数に係わらずほぼ一定で、それらの値は 1.69～1.88 L/h であった（表 2.7.2.2-1）。

これらの結果は、ツシジノスタットの尿中排泄パターン及び排泄率は投与量や投与回数に係わらずほぼ一定であり、投与開始後早期に定常状態に達する可能性を示唆する。

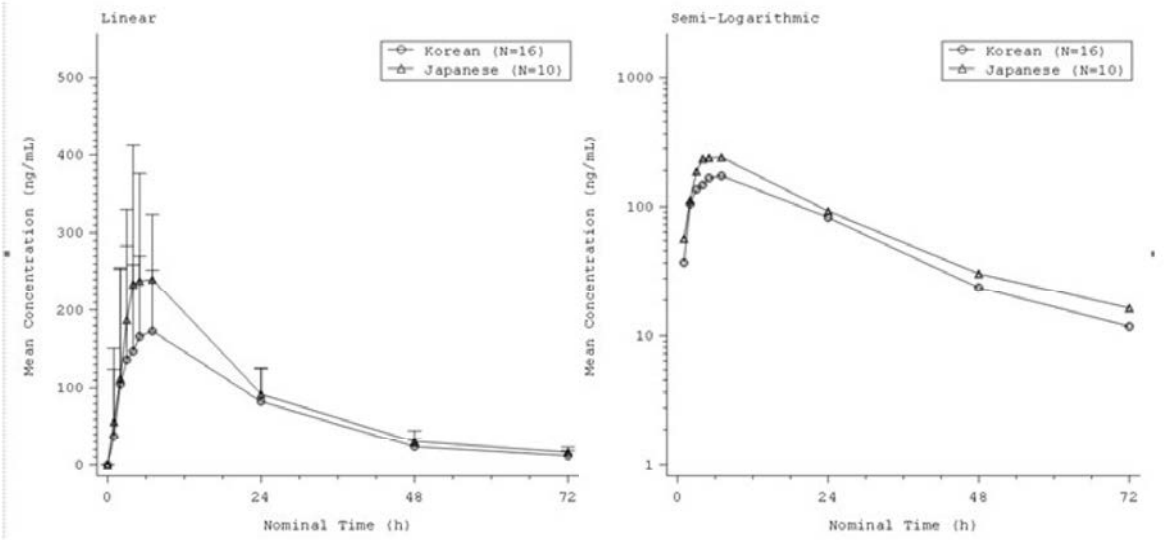
2.7.2.2.2.1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫患者

5.3.5.4-1（203 試験）

PTCL を有する日本人患者 10 例に本薬 40 mg を単回（初回）及び反復経口投与（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目）し、ツシジノスタットの薬物動態を評価した。本薬単回経口投与後 72 時間にわたる平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移を韓国人患者での結果と共に図 2.7.2.2-4 に、単回及び反復投与後（投与後 4 時間目まで）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。この表には反復投与後 4 時間までの血漿中濃度から求めたパラメータ（C_{max} 及び t_{max}）を含めた。

本薬 40 mg を単回経口投与後、血漿中ツシジノスタットは約 5～6 時間（t_{max}）に最高濃度（C_{max}）に達し、その後、約 20 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で血漿中から消失した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は 297 ng/mL、5620 ng·h/mL 及び 6100 ng·h/mL であった。CL/F 及び V_z/F の平均値は 7.08 L/h 及び 199 L であった。これらの試験結果は、やや低い値を示した C_{max} を除き、先に実施された非ホジキンリンパ腫患者での試験結果（201 試験）とほぼ同様であった。反復投与後の薬物動態については、サンプリング数が不十分（投与後 4 時間目まで）で、十分な評価を行えなかった。しかしながら、RC_{max}［単回投与後の C_{max} に対する反復投与後 4 時間までに得られた最大濃度比（%）］は 183%であり、単回投与後よりも高く推移すると考えられた。なお、例数は少ないものの、血漿中トラフ濃度（28 日を 1 サイクルとし、各サイクル初日の投与前：サイクル 2～4）は安定した値（14.1～21.2 ng/mL）を示したことから、血漿中ツシジノスタット濃度はサイクル 2（29 日目）までにほぼ定常状態に達すると推定された。

図 2.7.2.2-4　PTCL を有する日本人及び韓国人患者にツシジノスタット 40 mg を単回経口投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移



（出典:5.3.5.4-1、203 試験/CSR/Figure 11.3）

表 2.7.2.2-2　PTCL を有する日本人患者にツシジノスタット 40 mg を単回及び反復投与（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量

PK パラメータ	単回投与 (N = 10)	反復投与（週 2 回、9 投目）[a] (N=3)
AUC_{last} (ng·h/mL)	5620 (28.2), [3820, 8630]	-
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	6100 (28.5), [4070, 9110]	-
AUC_{0-tau} (ng·h/mL)	5620 (28.2), [3820, 8630]	-
C_{max} (ng/mL)	297 (50.0), [135, 650]	415 (22.4), [309, 483] [b]
t_{max} (h)	5.09 (40.1), [1.83, 7.00]	3.58 (14.2), [3.00, 3.92] [b]
$t_{1/2}$ (h)	19.6 (18.4), [15.2, 25.5]	-
$MRT_{0-\infty}$ (h)	26.9 (19.0), [20.5, 35.9]	-
CL/F (L/h)	7.08 (29.0), [4.39, 9.83]	-
V_z/F (L)	199 (34.1), [114, 349]	-
RC_{max} (%) [c]	-	183 (42.6), [93.6, 237]

要約統計量は算術平均（CV%）として示す。
[　]＝最小及び最大値
a：反復投与の検討では投与後 4 時間目までの血漿中濃度を測定した。
b：反復投与後の C_{max} 及び t_{max} は投与後 4 時間目までの最大濃度及びその到達時間と定義した。
c：単回投与後の C_{max} に対する反復投与後の 4 時間目までの最大濃度の比
（出典：5.3.5.4-1、203 試験/CSR/Table 11.10、Table 14.10.3 及び 14.10.4）

2.7.2.2.2.2 非日本人患者における薬物動態試験

2.7.2.2.2.2.1　韓国人 PTCL 患者における薬物動態

5.3.5.4-1（203 試験）

PTCL を有する韓国人患者 16 例に本薬 40 mg を単回（初回）及び反復投与（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目：サイクル 2 の初日）した後、血漿中ツシジノスタット濃度を測定し、薬物動態を評価した。本薬単回投与後 72 時間にわたる平均ツシジノスタット血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-4 に、単回投与及び反復投与後（投与後 4 時間目まで）の薬物動態パラメータを

表 2.7.2.2-3 に示す。

単回投与後、血漿中ツシジノスタットは大部分の被験者において投与後約 7～8 時間以内に最高濃度に達し、以後、約 17 時間の半減期（$t_{1/2}$）で血漿中より消失した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は 217 ng/mL、4480 ng·h/mL 及び 4780 ng·h/mL で、曝露量は先の日本人 PTCL 患者での値に比しやや低かった。CL/F 及び V_z/F の平均値は 9.66 L/h 及び 236 L であった。反復投与後の薬物動態については、サンプリング時点が限られ（投与後 4 時間まで）、十分な評価を行えなかった。しかしながら、反復投与後 4 時間目までの C_{max} は単回投与後の C_{max} の 143%であり、反復投与後の血漿中ツシジノスタットは単回投与後よりも高く推移する可能性が示唆された。なお、例数は少ないものの、血漿中トラフ濃度（サイクル 2～4 の初回投与前）は安定した値（7.77～8.47 ng/mL）を示したことから、血漿中ツシジノスタットはサイクル 2 までにほぼ定常状態に達すると推察された。

表 2.7.2.2-3 PTCL を有する韓国人患者にツシジノスタット 40 mg を単回及び反復投与（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量

PK パラメータ	単回投与 (N = 16)	反復投与（週 2 回、9 投目）[a] (N=5)
AUC_{last} (ng·h/mL)	4410 (37.1), [2130, 7160] *	-
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	4780 (36.4), [2230, 7610] *	-
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	4480 (35.6), [2130, 7160] **	-
C_{max} (ng/mL)	217 (57.5), [71.9, 487]	201 (44.0), [118, 349] [b]
t_{max} (h)	7.94 (81.6), [2.08, 24.08]	3.37 (25.8), [2.0, 4.0] [b]
$t_{1/2}$ (h)	17.2 (17.0), [14.3, 23.1] *	-
$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	24.7 (15.1), [17.6, 32.4] *	-
CL/F (L/h)	9.66 (42.2), [5.26, 18.0] *	-
V_z/F (L)	236 (37.7), [120, 372] *	-
RC_{max} (%) [c]	-	143 (65.4), [40.9, 288]

要約統計量は算術平均（CV%）として示す。
[ ]：最小及び最大値
*: n=13
**: n=14
a：反復投与の検討では投与後 4 時間目までの血漿中濃度を測定した。
b：反復投与後の C_{max} 及び t_{max} は投与後 4 時間目までの最大濃度及びその到達時間と定義した。
c：単回投与後の C_{max} に対する反復投与後の 4 時間目までの最大濃度比
（出典：5.3.5.4-1、203 試験/CSR/Table 11.10、Table 14.10.3 及び 14.10.4）

2.7.2.2.2.2.2 中国人 PTCL 又は CTCL 患者における薬物動態

5.3.5.3-1（0901/0902 PK 試験）

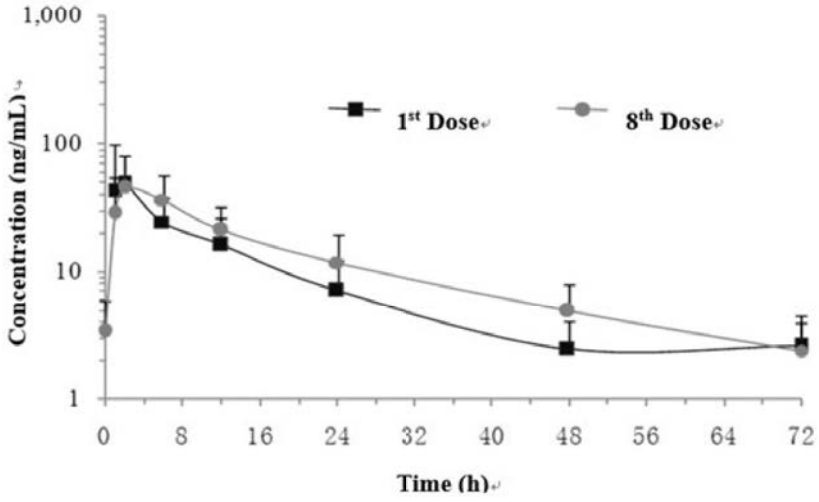
TCL（PTCL 又は CTCL）を有する中国人患者 33 例に本薬 30 mg を単回（初回投与）及び反復経口投与（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）し、ツシジノスタットの薬物動態を評価した。72 時間にわたる平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-4 に示す。さらに、5、6、7 及び 8 回目投与前にも採血を行い、定常状態への到達の有無を評価した。

単回投与後、血漿中ツシジノスタットは大部分の患者でほぼ 1～6 時間以内（平均 t_{max}：3.9 時間）に最大濃度に達し、以後、2 相性に約 17 時間の半減期（$t_{1/2}$）で血漿中より消失した。平均滞留時間（MRT_{last}）は 14.9 時間であった。C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は 59.6 ng/mL、658.5 ng·h/mL 及び 765.8 ng·h/mL であった。また、CL/F 及び V_z/F の平均値は 53.0 L/h 及び 1210.0 L

であった。

本薬 30 mg 反復投与後（週 2 回投与、8 投目）、血漿中ツシジノスタットは単回投与後と同様の推移で血漿中から消失した。T_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、3.5 時間、54.5 ng/mL 及び 18.9 時間で、単回投与後の値と同程度であった。定常状態下の AUC（AUC_{ss}）は 848.0 ng·h/mL で、単回投与後の $AUC_{0-\infty}$（765.8 ng·h/mL）よりやや高かった。この結果から、ツシジノスタットを反復投与した場合、軽度に蓄積する可能性が示唆された。5、6、7 及び 8 回目投与前のトラフ濃度はほぼ一定した値を示し、血漿中ツシジノスタットは 5 投目までにほぼ定常状態（平均トラフ濃度：1.9 ng/mL）に達すると考えられた

図 2.7.2.2-5 PTCL 又は CTCL を有する中国人患者にツシジノスタット 30 mg を単回及び反復投与（週 2 回投与、8 投目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移



Mean + SD
（出典: 5.3.5.3-1、0901/0902 PK 試験/報告書/Figure 7）

表 2.7.2.2-4　PTCL 又は CTCL を有する中国人患者にツシジノスタット 30 mg を単回及び反復経口投与（週 2 回投与、8 投目、第 25 日目）した際の薬物動態パラメータの要約統計量

PK パラメータ	単回投与　（単回投与） (N = 33)	反復投与（週 2 回投与、8 投目） (N = 19)
AUC_{last} (ng·h/mL)	658.5 (383.9)	831.2 (434.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	765.8 (435.1) *	891.9 (456.3)
AUC_{ss}(ng·h/mL)	-	848.0 (444.8)
C_{max} (ng/mL)	59.6 (47.0)	54.5 (31.9)
t_{max} (h)	3.9 (3.5)	3.5 (2.2)
$t_{1/2}$ (h)	16.7 (8.4) *	18.9 (7.0)
MRT_{last} (h)	14.9 (5.4)	18.2 (4.5)
CL/F (L/h)	53.0 (39.9) *	42.9 (23.9)
V_z/F (L)	1210.0 (832.1) *	1154.2 (736.3)
C_{avess} (ng/mL)	-	11.8 (6.2)
C_{minss} (ng/mL)	-	1.9 (2.4)

要約統計量は算術平均（SD）として示す。
*：n=30
$C_{ave\ ss}$：定常状態下での平均血漿中濃度
$C_{min\ ss}$ ：定常状態下での最小血漿中濃度（トラフ濃度）
【出典：5.3.5.3-1、0901/0902 PK 試験/報告書/付録 Table 4（単回投与）、付録 Table 14（反復投与）】

2.7.2.2.2.2.3　米国人患者における薬物動態の検討

5.3.3.2.-2、5.3.5.4-2（101 試験、302 試験）

米国人患者における薬物動態については、25 例の固形がん又はリンパ腫患者で実施した第 1 相試験（101 試験）及び 25 例の固形がん患者で実施した第 1b/2 相試験（302 試験）の 2 試験から評価した。

(1)　第 1 相試験

5.3.3.2-2（101 試験）

固形がん又はリンパ腫を有する米国人患者に本薬 20 mg、25 mg 又は 30 mg を食後に単回（初回）投与及び反復経口投与（週 3 回投与、9 投目、19 日目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移を図 2.7.2.2-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。また、本薬 5 mg（初回投与のみ）、10 mg、20 mg 又は 25 mg を絶食下に単回（初回）又は反復投与（週 3 回投与、9 投目：19 日目）した後の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移を図 2.7.2.2-7 に示す。

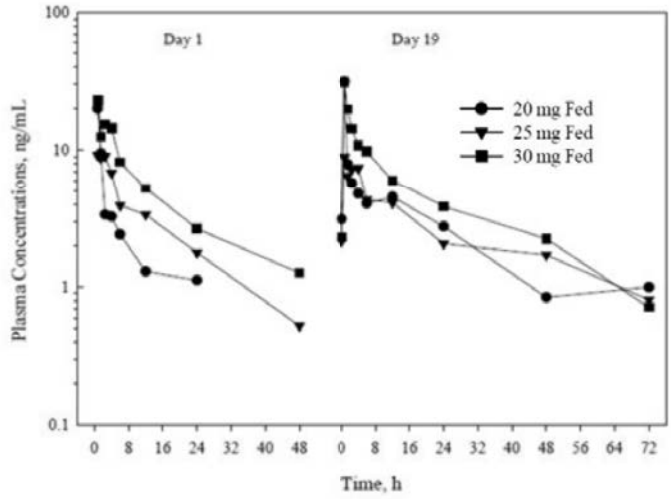
1)　食後投与

単回経口投与後、本薬は速やかに吸収され、全身循環に移行した。血漿中ツシジノスタットはいずれの用量でも投与後 1.0～2.1 時間目（t_{max}）に最大濃度に達した。平均 C_{max} は 20 mg 投与で 21.3 ng/mL、25 mg 投与で 14.0 ng/mL、30 mg 投与で 33.6 ng/mL、平均 $AUC_{0-\infty}$は各々123、144 及び 253 ng·h/mL で、CV%は 50%以上と個体間差は大きかったが、$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加につれて上昇する傾向を示した。曝露に用量線形性は認められなかった。平均 $t_{1/2}$ は 16.0～18.9 時間で、投与量に係わらずほぼ一定であった。

反復投与後、平均 t_{max} は投与量間で同様の値を示し（約 1～2.5 時間）、各用量に相当する単回投与後の値と一致した。平均 C_{max} は各用量で 31.4、12.6 及び 31.6 ng/mL、平均 AUC_{0-48} は各々184、147 及び 268 ng·h/mL であった。平均 $t_{1/2}$ は 30.5 時間（30 mg）～46.2 時間（25 mg）で、単回投与

時に比し延長したが、投与量間では明確な差はないと考えられた。初回投与時の曝露量に対する反復投与後の曝露量の比を蓄積指数として算出した結果、3 用量を通して C_{max} で 0.869～2.03、$AUC_{0\text{-}48}$ で 1.36～2.26 と反復投与後に軽度な蓄積性があることが示唆された。

図 2.7.2.2-6　固形がん又はリンパ腫を有する米国人患者にツシジノスタット 20、25 又は 30 mg を食後に単回又は反復投与（週 3 回、第 19 日目、9 投目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移



（出典：5.3.3.2-2, 101 試験/PK 報告書/Figure 2）

表 2.7.2.2-5 米国人患者にツシジノスタット 20、25 又は 30 mg を単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量

PK パラメータ	単回投与（第 1 日目初回投与）			反復投与（週 3 回、9 投目、19 日目）		
	20 (n=3)	25 (n=5)	30 (n=5)	20 (n=3)	25 (n=3)	30 (n=3)
AUC_{last} (ng·h/mL)	59.1 (71.2) [17.0, 101]	115 (90.2) [39.5, 260]	213 (81.1) [73.8, 273]	213 (57.7) [74.3, 309]	168 (20.2) [141, 206]	293 (81.2) [138, 567]
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	106 (18.6)* [91.6, 119]	124 (82.9) [55.7, 260]	216 (74.4) [89.5, 273]	184 (55.7) [74.3, 277]	147 (22.5) [110, 175]	268 (72.7) [138, 493]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	123 (1.50)* [122, 124]	144 (97.5) [56.4, 298]	253 (92.9) [94.8, 335]	-	-	-
C_{max} (ng/mL)	21.3 (118) [6.76, 50.4]	14.0 (8.48) [2.36, 24.3]	33.6 (23.0) [15.9, 73.1]	31.4 (119) [7.63, 74.6]	12.6 (56.8) [6.98, 20.7]	31.6 (49.8) [14.1, 44.6]
t_{max} (h)	1.0 (43.3) [0.75, 1.5]	1.40 (0.720) [0.75, 2.5]	2.10 (1.38) [0.75, 4.0]	0.750 (0.00) [0.75, 0.75]	2.42 (67.3) [0.75, 4]	1.0 (43.3) [0.75, 1.5]
$t_{1/2}$ (h)	18.4 (42.2)* [12.9, 23.8]	16.0 (7.93) [7.57, 26.7]	18.9 (6.18) [13.1, 26.4]	40.2 (33.6) [24.7, 49.6]	46.2 (37.6) [35.4, 66.2]	30.5 (30.6) [21.1, 39.8]
CL/F (L/h)	244 (1.50)* [242, 247]	346 (57.8) [134, 621]	195(65.6) [119, 422]	-	-	-
V_z/F (L)	6490 (43.5)* [4490, 8480]	7160 (58.8) [3290, 13500]	4770 (41.7) [3080, 7970]	-	-	-
RC_{max}**	-	-	-	1.46 (22.3) [1.13, 1.78]	2.03 (98.0) [0.705, 4.32]	0.869 (39.6) [0.610, 1.26]
$RAUC_{0-48}$**	-	-	-	2.26 (4.69) * [2.18, 2.33]	2.20(53.6) [0.833, 2.94]	1.36 (40.9) [0.74, 1.81]

要約統計量は算術平均（CV%）として示す。
[ ]＝最小、最大
*: n=2
**: RC_{max} 及び $RAUC_{0-48}$（蓄積指数） ＝ 第 1 日目の値に対する第 19 日目の値の比
（出典：5.3.3.2-2、101 試験/PK 報告書/Table C-5～C-7 及び Table C-11～C13）

2) 絶食下投与

固形がん又はリンパ腫を有する患者に絶食下で本薬 5、10、20 又は 25 mg を単回投与した結果、本薬は速やかに全身循環に移行し、用いた用量を通じて約 1 時間（t_{max}）で最高濃度（C_{max}）に達した。平均 C_{max} は各用量で 12.4、13.0、74.7、及び 37.7 ng/mL であり、相当する $AUC_{0-\infty}$は、各々 38.8、65.2、184 及び 241 ng·h/mL であった。単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に伴って増加する傾向を示したが（図 2.7.2.2-7）、明確な用量線形性は認められなかった。平均 $t_{1/2}$ は 5.8 時間（5 mg）から 47.7 時間（25 mg）で、用量の増加に伴う半減期の延長が示唆された。

本薬 10、20 又は 25 mg を反復投与（週 3 回投与、9 投目、第 19 日）した後、いずれの用量においても血漿中ツシジノスタットは単回投与と同様に約 1 時間（t_{max}）で最高濃度（C_{max}）に達した。平均 C_{max} は、各用量で 20.2、76.6 及び 80.5 ng/mL で、相当する平均 AUC_{0-48} は、各々102、228 及び 241 ng·h/mL であった。C_{max} 及び AUC_{0-48} は用量に伴って増加する傾向を示した（図 2.7.2.2-7）。平均 $t_{1/2}$ は 20.7 時間（20 mg）～57.6 時間（25 mg）であった。平均蓄積指数は 3 用量を通して C_{max} は 1.35～3.06 であったが、AUC_{0-48} の蓄積指数は 1.29～1.35 と用量間でほぼ一定であった。これらの結果から、ツシジノスタット反復投与後、軽度に蓄積する可能性が示唆される。

なお、被験者数が限定的であること及び試験デザインが FDA ガイダンス（Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, 2002）に示された交叉試験法によるデザインでないため、PK パラメータに基づいた食事の影響を評価できなかった。