目次

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.4 分布 24
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 27
2.6.4.6 排泄 53
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 56
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 64
2.6.4.9 考察及び結論 69
2.6.4.10 図表 72
2.6.4.11 参考文献 72

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
α1-AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	AUC from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸移送ポンプ
CR_E	corrected efflux ratio	－
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CL	total plasma clearance	（血漿中濃度基準の）全身クリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	50% effective concentration, concentration causing half maximal effect	最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
eq.	equivalent	当量
E_{max}	maximum induction effect	最大誘導作用
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
HG	human γ-globulin	ヒト γ-グロブリン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_I	inhibitor concentration causing half-maximal inactivation	50%不活性化濃度
K_i	inhibition constant	阻害定数
k_{inact}	maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LE	Long-Evans	－
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
NADPH	reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NZW	New Zealand white	（ウサギの系統名）
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
PK	pharmacokinetic, pharmacokinetics	薬物速度論，薬物動態，ファーマコキネティクス
R	ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors or inducers), predicted with basic models	基本モデルで予測された相互作用薬（阻害薬又は誘導薬）の存在下又はび非存在下での被相互作用薬の AUC の比率
R_B	blood to plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
rCYP	recombinant human cytochrome P450	遺伝子組み換えヒトチトクローム P450
RAF	relative activity factor	－
SD	Sprague Dawley	－（ラット系統名）
TK	toxicokinetic, toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

－は該当なしを示す。

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験の概略

タゼメトスタットの薬物動態（PK）試験で用いた動物種（系統）は，マウス（CD-1），ラット（Sprague Dawley［SD］），ウサギ（New Zealand white［NZW］）及びサル（カニクイ）であった。ラット（SD）及びサル（カニクイ）は薬理試験及び毒性試験で用いられている動物種（系統）であり，ウサギ（NZW）は胚・胎児発生毒性試験で用いられている動物種（系統）であった。反復投与時の PK は，ラット（SD）及びサル（カニクイ）での毒性試験時のトキシコキネティクス（TK）の結果を利用した。白色ラット（SD），有色ラット（Long-Evans［LE］）又はサル（カニクイ）の吸収，分布，代謝又は排泄は，^{14}C 標識-タゼメトスタット（[^{14}C]タゼメトスタット）を用いて評価した。血漿タンパク結合率及び血球移行性は，in vitro で評価した。代謝については，肝細胞，遺伝子組換えヒトチトクローム P450（rCYP）又は肝ミクロソームを用いた in vitro 試験系により評価した。チトクローム P450（CYP）誘導及び阻害作用は，それぞれヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は，トランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いて評価した。

PK 試験には，被験物質として非標識タゼメトスタットあるいは[^{14}C]タゼメトスタットを用いた。本 2.6.4 項（薬物動態試験の概要文）では，in vivo 試験のタゼメトスタットの投与量はタゼメトスタット臭化水素酸塩としての量を示し，濃度はタゼメトスタットフリー体として表示した。[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を投与した試験での投与量はタゼメトスタットフリー体換算量を示し，放射能濃度はタゼメトスタットフリー体当量（μg eq./mL or g）として表示した。非標識のタゼメトスタットを用いた場合には，血漿中薬物濃度の定量には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた。[^{14}C]タゼメトスタットを用いた場合には，放射能濃度の測定には外部標準線源法による液体シンチレーションカウンター（LSC）あるいは定量的全身オートラジオグラフィーを用いた。PK パラメータは得られたデータから直接又はモデル非依存的解析法により算出した。

In vitro 又は in vivo の代謝物同定試験においては，各試験で規定されている特有の代謝物番号を用いた。

吸収

タゼメトスタット臭化水素酸塩を雄 CD-1 マウスに 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度は，最終消失半減期（$t_{1/2}$）が 1.4 時間で消失し，全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）は 1.36 L/h/kg 及び 1.10 L/kg であった。投与量 10 mg/kg における絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 38.3%であった。マウスにおいてタゼメトスタットは中程度のクリアランス及び中程度の分布容積を有し，検討した経口投与量範囲内（10～100 mg/kg）において最高濃度（C_{max}）及び暴露量が投与量比を下回る増加を示す非線形の PK プロファイルであった。

タゼメトスタット臭化水素酸塩を雄 SD ラットに 5 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度は，$t_{1/2}$ が 0.4 時間で消失し，CL 及び V_{ss} は 3.49 L/h/kg 及び 1.80 L/kg であった。投与量 5 mg/kg における F は 3.2%であった。ラットにおいてタゼメトスタットは高クリ

アランス及び中程度の分布容積を有し，検討した経口投与量範囲内（5～100 mg/kg）において C_{max} 及び暴露量が投与量比を上回る増加を示す非線形の PK プロファイルであった。また，単回静脈内投与及び単回経口投与における尿中排泄の検討から，タゼメトスタットのラットでの腎クリアランスは低いことが示唆され，単回静脈内投与における胆汁排泄の検討から，タゼメトスタットのラットでの胆汁排泄クリアランスも低いことが示唆された。

タゼメトスタット臭化水素酸塩を雄カニクイザルに 3.09 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度は，$t_{1/2}$ が 1.6 時間で消失し，CL 及び V_{ss} は 1.39 L/h/kg 及び 2.04 L/kg であった。投与量 5 mg/kg における F は 1.9%であった。サルにおいてタゼメトスタットは中程度のクリアランス及び中程度の分布容積を有し，検討した経口投与量範囲内（5～100 mg/kg）において C_{max} 及び暴露量が投与量比を上回る増加を示す非線形の PK プロファイルであった。サルにおけるタゼメトスタットの食餌効果を単回経口投与（30 mg/kg）において検討した結果，摂食下投与での C_{max} 及び暴露量は絶食下投与のそれらに対して，それぞれ 10 分の 1 及び 5 分の 1 程度の低い値であり，相対バイオアベイラビリティとして 20%程度の食餌効果が示唆された。

雄 SD ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度の最高濃度到達時間（t_{max}）及び C_{max} は，それぞれ 1 時間及び 11.656 μg eq./mL で，速やかな吸収であった。血漿中放射能濃度は速やかに消失し，$t_{1/2}$ は 0.948 時間であった。雌雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度の t_{max} 及び C_{max} は，雄でそれぞれ 2 時間及び 12.653 μg eq./g，雌でそれぞれ 2 時間及び 11.512 μg eq./g であり，速やかな吸収であった。

雌雄 SD ラットにタゼメトスタット臭化水素酸塩を 1 日 1 回 4 週間経口投与（投与量 100～1000 mg/kg）したとき，タゼメトスタットの暴露量には総じて性差が認められ（雌＞雄），雌雄ともに概ね投与量比を上回る増加を示した。4 週間の反復投与において，雄の暴露量に蓄積傾向が認められた。雌雄 SD ラットにタゼメトスタット臭化水素酸塩を 1 日 1 回 13 週間経口投与（投与量 100～600 mg/kg）したときのタゼメトスタットの雌の暴露量は総じて雄の暴露量を上回り，一方，EPZ-6930（*N*-脱エチル化体）の雌の暴露量は雄の暴露量より低かった。タゼメトスタット及び EPZ-6930 の暴露量は雌雄ともに概ね投与量比を上回る増加を示し，13 週間の反復投与において，雄のタゼメトスタット暴露量及び雌の EPZ-6930 暴露量に蓄積傾向が認められた。

雌雄カニクイザルにタゼメトスタット臭化水素酸塩を 1 日 2 回 4 週間経口投与（1 日投与量 100～1000 mg/kg）したとき，タゼメトスタットの暴露は投与量比以上に上昇し，投与初日に比べて投与 28 日目の暴露が 1/3～1/5 の値であった。また，投与初日と 28 日目のいずれにおいても顕著な性差はなかった。雌雄カニクイザルにタゼメトスタット臭化水素酸塩を 1 日 2 回 13 週間経口投与（1 日投与量 100～600 mg/kg）したときのタゼメトスタットの暴露量は雌雄ともに概ね投与量に比例して増加した。また，雌雄ともに総じて EPZ-6930 の暴露量はタゼメトスタットの暴露量に比べて高かった。13 週間反復投与後のタゼメトスタット及び EPZ-6930 の暴露量は概ね投与初日に比べて低い値であった。

分布

雄 SD ラット及び雄 LE ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換

算量］）を単回経口投与後の放射能の組織分布について定量的全身オートラジオグラフィーで検討した。雄 SD ラットに単回経口投与後，放射能は迅速に吸収され広範に分布した。投与後 0.25～24 時間までの放射能濃度は，大半の組織で心血流中と同等かそれよりも高かった。心血流中放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max}（7.549 μg eq./g）に到達し，投与後 72 時間で速やかに定量限界未満まで低下した。大半の組織で，放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max} に到達し，それ以外の組織でも投与後 4 時間までに C_{max} に到達した後に低下し始めた。放射能は投与後 168 時間以内に大半の組織からほぼ消失した。大動脈，肝臓，腎皮質及び甲状腺では投与後 168 時間の時点で放射能濃度が検出されたが，いずれの組織でも定量限界値の約 1～4 倍の値であった。LE ラットの眼球血管膜や有色皮膚等のメラニン含有組織では SD ラットよりも放射能濃度が顕著に高く，[^{14}C]タゼメトスタット由来放射能がメラニンに対して親和性を有することが示唆された。ただし，有色組織で放射能濃度の低下が認められたことから，メラニンとの親和性は可逆的であると考えられた。SD ラット及び LE ラットにおける放射能の組織分布パターンは，メラニン含有組織を除き，類似していた。

マウス（CD-1），ラット（SD），ウサギ（NZW），サル（カニクイ）及びヒトにおけるタゼメトスタット（1～30 μmol/L）の in vitro 血漿タンパク結合率を検討したところ，ウサギ：91.1%～91.9%，サル：83.3%～84.7%，ヒト：87.7%～91.1%であり，これらの動物種で濃度依存性は認められなかった。一方，マウス及びラットの血漿タンパク結合率は，マウス：91.8%～98.1%，ラット：88.8%～94.7%であり，濃度依存性が認められた。

ヒト血漿中に存在するヒト血清アルブミン（HSA），α1-酸性糖タンパク質（α1-AGP）及びヒト γ-グロブリン（HG）のうち，タゼメトスタットは HSA に対して最も強い結合を示した。

マウス（CD-1），ラット（SD），サル（カニクイ）及びヒトにおけるタゼメトスタット（添加濃度 50～50,000 ng/mL）の in vitro 血液/血漿中濃度比（R_B）は 0.53～1.06 であり，最高濃度（50,000 ng/mL）でやや高値を示したものの，5000 ng/mL 以下では濃度依存性を認めず，また，全般に動物種差も認められなかった。

代謝

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソーム又は凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝プロファイルの検討から，16 個（M1～M16：M 番号は当該 in vitro 代謝試験での代謝物通し番号）の代謝物の生成が確認された。肝ミクロソームでは，*N*-脱エチル化体（M5［EPZ-6930］），ピリドンの酸化体（M7）及び二重酸化体（M12）が主に検出され，肝細胞では，*N*-脱エチル化体 M5，酸化及び脱水素化体（M11）並びにピリドンの *N*-脱アルキル化体（M13）が主に検出された。サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞においては，*N*-脱エチル化体 M5 が主要代謝物であると考えられた。本 in vitro 検討においては，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。前述の in vitro 代謝試験以降に実施されたラット，ウサギ，サル及びヒトの凍結肝細胞におけるタゼメトスタット代謝プロファイルの検討からは 10 個（H1～H10：H 番号は当該 in vitro 代謝試験での代謝物通し番号）の代謝物が検出された。その内訳は，4 個の *N*-脱アルキル化体（*N*-脱エチル化体 H1［EPZ-6930, M5］，*N*-脱テトラヒドロピラン体 H2［M6］，H3 及び H4），4 個の一酸素付加体（H5，H6，H7 及び H8），1 個のタゼメトスタットの *N*-脱エチル化及び一酸素付加体（H9［M2］）並びに 1 個の構造不明体（H10）であった。ラット，サル及びヒト

肝細胞における主代謝物は *N*-脱アルキル化体 H1（M5）及び一酸素付加体 H5 であった。本 in vitro 検討においても，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

雄 SD ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後のタゼメトスタットの代謝プロファイルを検討した。ラットにおいて，[^{14}C]タゼメトスタットは広範に代謝された。循環血漿中において，未変化体は *N*-脱エチル化体 EPZ-6930（M5 あるいは H1）に比べて少量の放射性成分であった（投与後 8 時間までの血漿中総放射能の AUC に対して，それぞれ 11.56%と 62.86%）。ラットにおける主な代謝経路は *N*-脱エチル化であった。雌雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の代謝プロファイルを検討した。サルにおいて，[^{14}C]タゼメトスタットは広範に代謝された。循環血漿中において，*N*-脱エチル化体 EPZ-6930 が主放射能成分であり，*N*-脱テトラヒドロピラン体 EPZ006931（M6 あるいは H2）と未変化体がマイナーな放射性成分であった（投与後 8 時間までの血漿中総放射能の AUC に対して，雄：それぞれ 84.1%，7.8%及び 5.0%，雌：それぞれ 81.1%，7.7%及び 8.0%）。サルにおける主な代謝経路はラットと同様 *N*-脱エチル化であった。

タゼメトスタットを反復経口投与後の血漿中代謝物プロファイルをヒトと動物で比較した。ヒトの試料はタゼメトスタット 800 mg を 1 日 2 回（BID）反復投与（800 mg BID）したときの投与 15 日目の血漿を用い，動物の試料はラット 13 週反復毒性試験（投与量：100 mg/kg）及びサル 13 週反復毒性試験（投与量：300 mg/kg BID）で得られた投与 91 日目の血漿並びにウサギ胚・胎児反復投与毒性試験（投与量：400 mg/kg）で得られた投与 13 日目の血漿を用いた。これらヒト及び各種動物の血漿より AUC を見積もることができるようにプール血漿試料を調製後，代謝分析を行った。ヒト血漿中の主要な代謝物は *N*-脱エチル化体 EPZ-6930，*N*-脱テトラヒドロピラン体 EPZ006931 及び *N*-脱エチル化及び *N*-脱テトラヒドロピラン体 EPZ034163（H3）の 3 つであり，いずれの代謝物の暴露量も親化合物タゼメトスタットの 25%より高いと考えられた。タゼメトスタットを反復経口投与後の動物種間の代謝プロファイル比較においても，ヒト特異的な代謝物は観察されなかった。

肝ミクロソーム代謝実験から見積もられた肝代謝クリアランスの動物種間の相対比較において，マウス及びイヌが中程度の値，ラット，サル及びヒトが高い値であった。ヒト肝細胞代謝実験から見積もられたタゼメトスタットのヒト肝固有クリアランスは 0.5 μmol/L において 2.081 L/h/kg であり，検討した濃度範囲（0.5～10 μmol/L）における代謝飽和が示唆された。

タゼメトスタットの酸化的代謝にかかわるチトクローム P450（CYP）を同定するため，ヒト肝ミクロソーム又は各遺伝子組み換えヒト CYP（rCYP）分子種を用いて代謝実験を行った結果，タゼメトスタットの CYP による代謝には主として CYP3A が関与していることが示された。選択的阻害剤による検討結果から，CYP3A 以外では程度は低いものの CYP2C8 及び CYP2D6 の関与が示唆された。前述の CYP 同定試験以降に実施された酸化的代謝にかかわる CYP の寄与度を算定する試験の結果，タゼメトスタットの CYP による代謝には主として CYP3A4 が関与（寄与率 99%）しており，その他に CYP2J2 及び CYP3A5 も関与していることが示唆された（いずれも寄与率 1%未満）。主要代謝物 EPZ-6930 の CYP による代謝には主として CYP3A4 が関与（寄与率 89%～92%）しており，一部 CYP2J2 も関与（寄与率 8%～11%）していることが示唆された。

ヒト肝ミクロソームにおけるタゼメトスタットの各 CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）に対する阻害能を検討した。タゼメトスタットは CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 活性をそれぞれ 50%阻害濃度（IC_{50}）値 6.3，9.0，3.8 及び 15.5 μmol/L で阻害した。ミダゾラム 1′-水酸化，ニフェジピン脱水素化及びテストステロン 6β-水酸化活性で評価した CYP3A に対するタゼメトスタットの IC_{50} 値は 12.7，19.4 及び 5.9 μmol/L であった。また，タゼメトスタットは時間依存的に CYP3A を阻害し（テストステロン 6β-水酸化活性での評価），50%不活性化濃度（K_I）は 6.4 μmol/L，最大不活性化速度定数（k_{inact}）は 0.077 min^{-1} であった。前述の CYP 阻害試験以降新たに試験を行い，タゼメトスタットの CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害能を検討した。タゼメトスタットは CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A 活性をそれぞれ阻害定数（K_i）値 1.27，15.0，6.65，9.16 及び 3.06 μmol/L で阻害した。また，タゼメトスタットは CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の時間依存的阻害剤ではないことが示された。代謝物 EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163 の各 CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害能を検討した。評価した各 CYP 分子種に対する IC_{50} 値はいずれも 45.9 μmol/L 以上であった。

タゼメトスタットの CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A）に対する誘導能を，3 ドナーのヒト凍結肝細胞を用いて検討した（濃度：0.03～30 μmol/L）。タゼメトスタットは CYP3A4 メッセンジャーRNA（mRNA）に対して最大効果の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50}）2.18～2.96 μmol/L で誘導し，最大誘導作用（E_{max}）は 15.62～103.5 倍であり，誘導能は陽性対照であるリファンピシン（10 μmol/L）と同程度であった。タゼメトスタットの CYP3A 活性誘導は CYP3A4 mRNA 誘導よりも低かったが，これはタゼメトスタットの CYP3A に対する時間依存的阻害と誘導の複合効果に起因すると考えられた。タゼメトスタットの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 に対する誘導能は CYP3A 誘導に比べてかなり弱かった。前述の CYP 誘導試験以降新たに試験を行い，タゼメトスタットの CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4）に対する誘導能を 3 ドナーのヒト凍結肝細胞を用いて検討した（濃度：0.2～50 μmol/L）。タゼメトスタットは，CYP3A4 及び CYP2C8 の mRNA レベルを 3 ドナー全てにおいて 2 倍を超えて増加（CYP2C8：2.9～4.29 倍，CYP3A4：9.14～15.3 倍）させ，誘導能を認めた。CYP3A4 で観察された最大誘導は陽性対照であるリファンピシンと同程度であった。CYP2B6 及び CYP2C9 については 2 ドナーで，CYP1A2 については 1 ドナーで mRNA レベルの 2 倍を超える増加（CYP2B6：2.26 及び 3.16 倍，CYP2C9：2.83 及び 3.19 倍，CYP1A2：2.37 倍）が観察された。CYP2C19 の mRNA に対する誘導は 3 ドナー全てで 2 倍未満であった。

排泄

雄 SD ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の主排泄経路は糞中であり，投与後 168 時間までに投与量の 86.1%が糞中に排泄され，投与量の 8.0%が尿中に排泄された。投与後 168 時間までの総放射能回収率は投与量の 94.4%であった。胆管カニューレ挿入雄 SD ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の主排泄経路は胆汁中であり，投与後 96 時間までに投与量の 53.5%が胆汁中に排泄され，また，17.9%及び 24.0%がそれぞれ尿及び

糞中に回収された。投与後 96 時間までの総放射能回収率は投与量の 96.1%であった。ラットにおける[^{14}C]タゼメトスタット経口投与後の放射能の主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であることが示された。

雌雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の主排泄経路は糞中であり，投与後 168 時間までに雌雄ともに投与量の約 82%が糞中に排泄され，尿中排泄は雄で投与量の 4.0%，雌で投与量の 3.3%であった。投与後 168 時間までの総放射能回収率は雄で投与量の 88.0%であり，雌で投与量の 91.2%であった。

薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 評価系によるヒト代謝酵素誘導及び阻害については**代謝**の項に示し，トランスポーターに対する基質認識性及び阻害活性については**その他の薬物動態試験**の項に示した。

その他の薬物動態試験

In vitro 経細胞輸送実験の結果から，タゼメトスタットは P 糖タンパク（P-gp）の基質であるが，乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではないことが示された。タゼメトスタットは P-gp 及び BCRP をそれぞれ IC_{50} 値 5.9 及び 34.1 μmol/L で阻害した。

In vitro 細胞取り込み実験の結果から，タゼメトスタットは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）2 の基質ではなかった。この後に実施された in vitro 細胞取り込み試験結果からもタゼメトスタットは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。また，タゼメトスタットは多剤・毒性化合物排出（MATE）1 の基質ではなかった。

タゼメトスタットは OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び OAT3 に対して阻害効果を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 19.7，14.4，14.7 及び 10.0 μmol/L であった。一方，OAT1 に対する阻害効果はほとんど無いことが示された（IC_{50} 値 >100 μmol/L）。また，タゼメトスタットは MATE1 及び MATE2-K に対して阻害効果を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 2.65 及び 1.89 μmol/L であった。タゼメトスタットは 20 μmol/L で OCT1 の活性を阻害しなかった。

In vitro 膜ベシクル実験の結果から，タゼメトスタットは胆汁酸移送ポンプ（BSEP）を IC_{50} 値 20.0 μmol/L で阻害することが示唆された。

In vitro 経細胞輸送又は細胞取り込み実験により，タゼメトスタットの主要代謝物 EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163 の各トランスポーター（BCRP，P-gp，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3）に対する阻害能を検討した。

EPZ-6930 は 25 μmol/L で OAT1，OAT3，OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP の活性を阻害しなかった。EPZ-6930 は 25 μmol/L で OCT2，MATE1，MATE2-K 及び P-gp の活性をそれぞれ 25.7%，79.9%，64.4%及び 54.6%阻害した。フォローアップ試験により，EPZ-6930 の MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 4.79 及び 12.1 μmol/L であった。

EPZ006931 は 10 μmol/L で OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP の活性を阻害しなかった。EPZ006931 は 10 μmol/L で MATE1，MATE2-K 及び P-gp の活性をそれぞれ 65.4%，35.8%及び 39.7%阻害した。

EPZ034163 は 10 μmol/L で OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，BCRP 及び

P-gp を阻害しなかった。EPZ034163 は 10 μmol/L で MATE1 及び MATE2-K の活性をそれぞれ 48.7%及び 23.0%阻害した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 血漿中タゼメトスタット及びその代謝物の定量法

（添付資料 4.2.2.1.1［試験番号 DMPKA20[redacted]-004］，添付資料 4.2.2.1.2［試験番号 150536VSMB_ECM］，添付資料 4.2.2.1.3［試験番号 0130-1309］，添付資料 4.2.2.1.4［試験番号 150539VSMB_ECM］，添付資料 4.2.2.1.5［試験番号 0130-1310］）

ラット（SD）及びサル（カニクイ）血漿試料中タゼメトスタットの定量のため，LC-MS/MS 法による定量法のバリデーションを行った（4.2.2.1.1）。これらの血漿中濃度定量法バリデーションの概略を表 2.6.4-1 に示し，詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 DMPKA20[redacted]-004）に示した。さらに，ラット（SD），ウサギ（NZW）及びサル（カニクイ）血漿試料中タゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930）の定量のため，LC-MS/MS 法による定量法のバリデーションを行った（4.2.2.1.2, 4.2.2.1.3, 4.2.2.1.4, 4.2.2.1.5）。これらの血漿中濃度定量法バリデーションの概略を表 2.6.4-1 に示し，詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 150536VSMB_ECM，0130-1309，150539VSMB_ECM，0130-1310）に示した。

いずれの動物種においても，条件を満たす検量線，直線性，回収率，真度及び精度が得られた。血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 の定量下限値は 1 ng/mL であった。2.6.5.2 項に示したように，タゼメトスタット及び EPZ-6930 の 4°C 保存注入試料中，凍結保存添加血漿試料中，室温添加血漿試料中又は凍結融解サイクルでの安定性データが取得された。

なお，一部の単回投与 PK 試験及び反復投与 TK 試験では，血漿中濃度測定は完全にバリデートされていない LC-MS/MS 法を用いて行われており，該当する試験について 2.6.5.3 項及び 2.6.5.4 項の表脚注にその旨を記した。

表 2.6.4-1 血漿中タゼメトスタット及び代謝物濃度測定の定量法バリデーションの概要
（ファーマコキネティクス及びトキシコキネティクス試験）

Data Source	Matrix (Species)	Analyte	LLOQ (ng/mL)[a]	Intra-Assay Precision (CV%)	Intra-Assay Accuracy (%)	Inter-Assay Precision (CV%)	Inter-Assay Accuracy (%)
4.2.2.1.1 (DMPKA20[redacted]-004)	Plasma (Rat)	Tazemetostat	1	≤18.5[b]	–13.1 to 7.8	≤14.0	–13.3 to 8.9
	Plasma (Monkey)		1	≤16.3[b]	–5.9 to 11.7	≤8.2	–14.3 to 7.6
4.2.2.1.2 150536VSMB_ECM	Plasma (Rat)	Tazemetostat	1.00	≤8.4	–5.7 to 8.0	≤7.1	–2.3 to 6.0
		EPZ-6930	1.00	≤9.3	–8.9 to 7.0	≤9.1	–4.2 to 0.2
4.2.2.1.3 0130-1309	Plasma (Rat)	Tazemetostat	1.00	≤10.3	–18.3[b] to 5.0	≤10.2	–9.8 to 2.3
		EPZ-6930	1.00	≤7.7	–8.7 to 8.3	≤7.2	–2.6 to 5.2
4.2.2.1.4 150539VSMB_ECM	Plasma (Rabbit)	Tazemetostat	1.00	≤9.7	–6.0 to 8.0	≤6.0	–3.3 to 5.3
		EPZ-6930	1.00	≤10.1	–10.1 to 13.3	≤7.4	–5.2 to 6.0
4.2.2.1.5 0130-1310	Plasma (Monkey)	Tazemetostat	1.00	≤9.8	–6.8 to 8.3	≤8.9	–2.4 to 4.7
		EPZ-6930	1.00	≤6.8	–4.7 to 15.0	≤6.3	1.8 to 8.2

CV = coefficient of variation, LLOQ = lower limit of quantification.
a: Concentrations were expressed as the free base of analyte.
b: Value is from LLOQ of validation sample.

2.6.4.2.2 放射性標識化合物

2.6.4.2.2.1 [^{14}C]タゼメトスタット

[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩は，放射能標識体を要する各種非臨床試験で使用した。[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩の構造式を図 2.6.4-1 に示す。[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩の比放射能（3 ロット使用）は [redacted]，[redacted] 及び [redacted] MBq/mg（[redacted]，[redacted] 及び [redacted] MBq/mmol）であり，使用した試験での放射化学的純度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-放射能検出器付装置法で 92.96%以上であり，化学的純度は HPLC-UV 法で 93.68%以上であった。

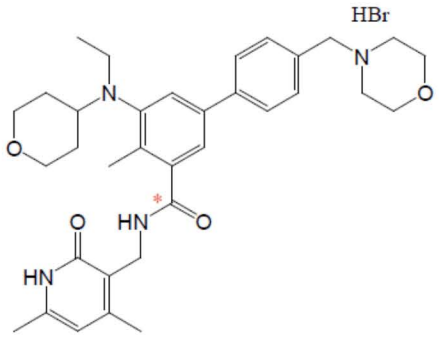


図 2.6.4-1 [^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩の構造

*:　Indicates the labeled position with ^{14}C.

HBr = hydrobromide.

2.6.4.2.2.2 放射活性の測定

血液，血漿，尿，胆汁及び糞中の ^{14}C に由来する放射能濃度は，外部標準線源法により LSC で測定した。組織分布の評価は定量的全身オートラジオグラフィーで行った。放射能濃度はタゼメトスタットフリー体当量（μg eq./g or mL）として表示した。ラット及びサルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を投与した際の代謝物プロファイリングの際には，試料中の代謝物を HPLC で分離し，フロースルー放射能検出器及びイオントラップ型質量分析計によって測定した。

2.6.4.3 吸収

本項（2.6.4.3 項）における全ての単回投与 PK 試験及び TK 試験において，投与量はタゼメトスタット臭化水素酸塩としての量を示し，濃度はタゼメトスタットフリー体として表示した。タゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930）の血漿中濃度は LC-MS/MS 法で測定し，PK パラメータは得られたデータから直接又はモデル非依存的解析法により算出した。^{14}C 標識体を用いた場合，放射能量は LSC で測定し，投与量はフリー体換算量として，放射能濃度はタゼメトスタットフリー体当量として表示した。

2.6.4.3.1 単回投与時の血漿中濃度推移

2.6.4.3.1.1 マウスに単回投与したときの血漿中濃度推移（添付資料 4.2.2.2.1 [試験番号 DMPKA20[redacted]-064]）

マウス（CD-1，雄）にタゼメトスタットを単回静脈内投与又は単回経口投与したときの PK プロファイルを検討した（4.2.2.2.1）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をマウスに単回静脈内投与（投与量 10 mg/kg）又は単回経口投与（投与量 10，30，100 mg/kg）し，5 匹／時点のプール血漿試料を調製した。血漿中タゼメトスタット濃度を LC-MS/MS 法で測定し，PK パラメータをモデル非依存解析より算出した。血漿中濃度推移を図 2.6.4-2 に示し，PK パラメータを表 2.6.4-2 に示す。

タゼメトスタット臭化水素酸塩をマウスに 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度は，$t_{1/2}$ が 1.4 時間で消失し，CL 及び V_{ss} は 1.36 L/h/kg 及び 1.10 L/kg であった。タゼメトスタット臭化水素酸塩をマウスに単回経口投与（10～100 mg/kg）したときの血漿中タ

ゼメトスタットの t_{max} はいずれの投与量においても 0.167 時間であり，$t_{1/2}$ は 1.0～2.5 時間であった。また，投与量 10 mg/kg における F は 38.3%であった。C_{max} は投与量 10～100 mg/kg において投与量比を下回る増加を示し，投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-inf})}$）も投与量 30～100 mg/kg において投与量比を下回る増加を示した。

以上の結果から，マウスにおいてタゼメトスタットは中程度のクリアランス及び中程度の分布容積を有し，検討した経口投与量範囲内において総じて非線形の PK プロファイルであった。

表 2.6.4-2 雄マウスにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

Route	Dose[a] (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max}/D^b (ng/mL/D)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-inf})}/D^b$ (ng·h/mL/D)	$t_{1/2}$ (h)	F[c] (%)
IV	10	NA	NA	NA	1.36	1.10	6428.14	733.81	1.4	NA
PO	10	2210.65	0.167	252.36	NA	NA	2462.92	281.16	1.1	38.3
	30	4958.83	0.167	188.69	NA	NA	8788.13	334.40	1.0	45.6
	100	6719.48	0.167	76.71	NA	NA	14121.97	161.21	2.5	22.0

Each parameter was calculated using concentration obtained from pooled plasma sample of 5 animals at each time point. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat. Intravenous administration was performed under feeding, and oral administration was performed under fasting.
$AUC_{(0\text{-inf})}$ = AUC from zero time extrapolated to infine time, CL = total plasma clearance, D = dose, F = absolute bioavailability, HBr = hydrobromide, IV = intravenous, NA = not applicable, PO = oral, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
a: Dose of HBr salt.
b: Calculated using free base equivalents of the tazemetostat HBr salt.
c: $F\ (\%) = (AUC_{(0\text{-inf}),\,PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{(0\text{-inf}),\,IV} \times Dose_{PO}) \times 100$.
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (DMPKA20[redacted]-064)

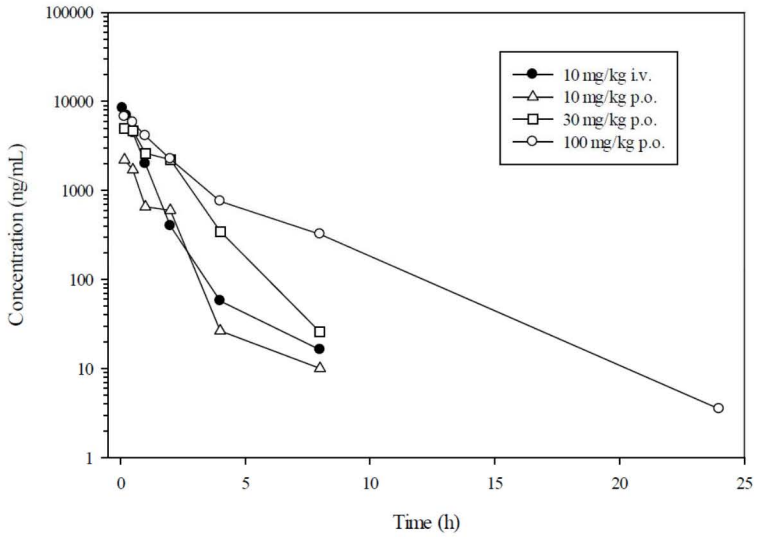


図 2.6.4-2 雄マウスにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度推移

Concentrations were determined in pooled plasma from 5 animals and expressed as the free base of tazemetostat. i.v. = intravenous, p.o. = oral.
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (DMPKA20[redacted]-064)

2.6.4.3.1.2 ラットに単回投与したときの血漿中濃度推移（添付資料 4.2.2.2.2［試験番号 DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063］）

ラット（SD，雄，4 例）にタゼメトスタットを単回静脈内投与又は単回経口投与したときの PK プロファイルを検討した（4.2.2.2.2）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をラットに単回静脈内投与（投与量 5 mg/kg）又は単回経口投与（投与量 5，30，100 mg/kg）し，各測定時点の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット濃度を LC-MS/MS 法で測定し，PK パラメータをモデル非依存解析より算出した。血漿中濃度推移を図 2.6.4-3 に示し，PK パラメータを表 2.6.4-3 に示す。

タゼメトスタット臭化水素酸塩をラットに 5 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度は，$t_{1/2}$ が 0.4 時間で消失し，CL 及び V_{ss} は 3.49 L/h/kg 及び 1.80 L/kg であった。タゼメトスタット臭化水素酸塩をラットに単回経口投与（5～100 mg/kg）したときの血漿中タゼメトスタットの t_{max} は 0.5～4.0 時間であり，$t_{1/2}$ は 0.9～1.1 時間であった。また，投与量 5 mg/kg における F は 3.2%であった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は，投与量 5～100 mg/kg において投与量比を上回る増加を示した。

以上の結果から，ラットにおいてタゼメトスタットは高クリアランス及び中程度の分布容積を有し，検討した経口投与量範囲内において非線形の PK プロファイルであった。

なお，当該試験ではタゼメトスタットの尿中及び胆汁排泄を検討した。結果を 2.6.4.6.1 に示す。

表 2.6.4-3 雄ラットにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

Dose[a] (mg/kg) Route	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	C_{max}/D[c] (ng/mL/D)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}/D$[c] (ng·h/mL/D)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
5 IV	NA	NA	NA	1262.93	288.34	3.49	1.80	0.4	NA
10 IV[d]	NA	NA	NA	2791.88	318.71	3.53	2.56	0.7	NA
5 PO	41.86	0.5	9.56	NC	NC	NA	NA	NC	3.2[e]
30 PO	836.13	0.5	31.79	1624.04	61.75	NA	NA	0.9	21.4[f]
100 PO	4964.99	4.0	56.68	21652.97	247.18	NA	NA	1.1	85.7[f]

Each parameter is presented as the mean of 4 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat. Intravenous administration was performed under feeding, and oral administration was performed under fasting.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}2h)}$ = AUC from zero time to 2 hours, CL = total plasma clearance, D = dose, F = absolute bioavailability, HBr = hydrobromide, IV = intravenous, NA = not applicable, NC = not calculated due to insufficient data, PO = oral, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
a: Dose of HBr salt.
b: Median value.
c: Calculated using free base equivalents of the tazemetostat HBr salt.
d: Bile duct cannulated rats were used.
e: F (%) = Mean $AUC_{(0\text{-}2h)\ 5mg/kg\ PO}$ / Mean $AUC_{(0\text{-}2h)\ 5mg/kg\ IV}$ ×100,
where $AUC_{(0\text{-}2h)\ 5mg/kg\ PO}$ = 39 ng·h/mL and $AUC_{(0\text{-}2h)\ 5mg/kg\ IV}$ = 1230 ng·h/mL.
f: F (%) = (Mean $AUC_{(0\text{-}inf)\ PO}$ × $Dose_{5\ mg/kg\ IV}$) / (Mean $AUC_{(0\text{-}inf)\ 5mg/kg\ IV}$ × $Dose_{PO}$) ×100.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063)

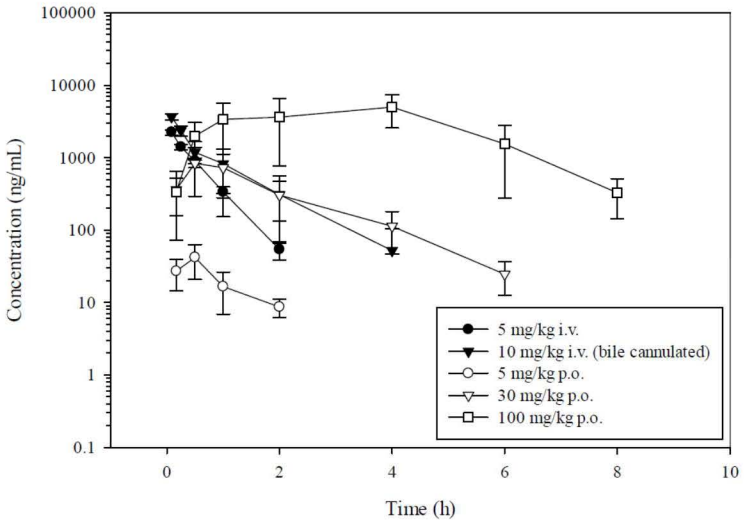


図 2.6.4-3 雄ラットにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度推移

Each point represents the mean ±SD of 4 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat. i.v. = intravenous, p.o. = oral.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063)

2.6.4.3.1.3 ウサギに単回経口投与したときの血漿中濃度推移（添付資料 4.2.2.2.3［試験番号 20097368］）

ウサギ（NZW，雌，3 例）にタゼメトスタットを単回経口投与したときの PK プロファイルを検討した（4.2.2.2.3）。なお，当該試験はウサギの胚・胎児発生毒性試験における暴露量の投与量依存性を事前に確認する目的で行われたものである。タゼメトスタット臭化水素酸塩をウサギ（非妊娠）に単回経口投与（投与量 100，300，600 mg/kg）し，各測定時点の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930）濃度を LC-MS/MS 法で測定し，PK パラメータをモデル非依存解析より算出した。血漿中濃度推移を図 2.6.4-4 に示し，PK パラメータを表 2.6.4-4 に示す。

タゼメトスタット臭化水素酸塩をウサギに単回経口投与（100～600 mg/kg）したときの血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 の暴露量（投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積［$AUC_{(0\text{-}t)}$］）は投与量 100～300 mg/kg において投与量比を上回る増加を示し，投与量 300～600 mg/kg において概ね投与量に比例して増加した。EPZ-6930 のタゼメトスタットに対する暴露量比は，投与量の増加に応じて低下した。

表 2.6.4-4 雌ウサギにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタット及び代謝物の薬物動態パラメータ

Analyte	Dose[a] (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ Exposure Ratio of EPZ-6930 to Tazemetostat
Tazemetostat	100	2270	2.00 (0.50-2.00)	5170	NA
	300	13,400	2.00 (2.00-6.00)	96,900	NA
	600	18,500	6.00 (6.00-8.00)	228,000	NA
EPZ-6930	100	3480	2.00 (1.00-2.00)	9970	1.89
	300	9200	4.00 (4.00-4.00)	89,900	1.02
	600	13,900	6.00 (6.00-8.00)	189,000	0.84

Each parameter is presented as the mean of 3 animals. Concentrations were expressed as the free base of analytes. Tazemetostat was suspended in a 0.5% (w/v) methylcellulose and 0.1% (w/v) Tween 80 solution. $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, HBr = hydrobromide, NA = not applicable, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, w/v = weight per volume.
a: Dose of HBr salt.
b: Median value (range).
出典：添付資料 4.2.2.2.3 (20097368)

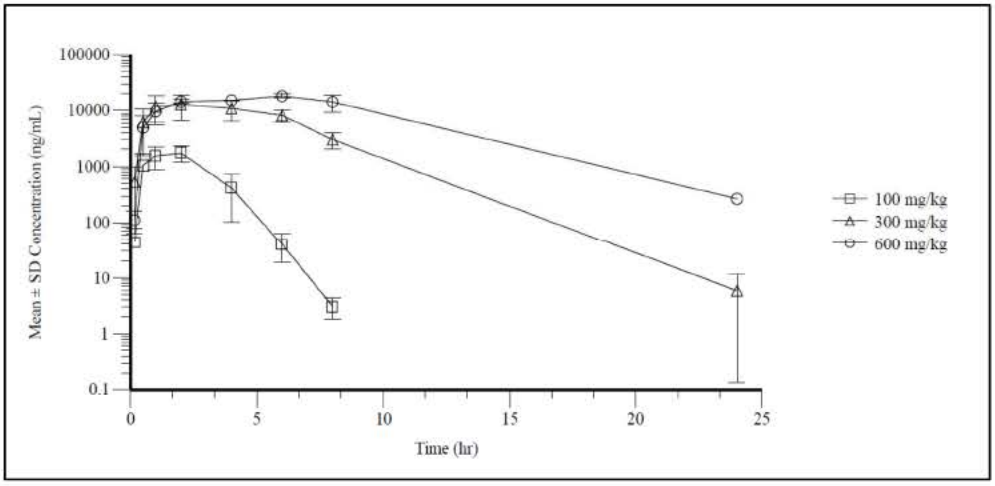


図 2.6.4-4 雌ウサギにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度推移

Each point represents the mean ±SD of 3 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat.
出典：添付資料 4.2.2.2.3 (20097368)

2.6.4.3.1.4 サルに単回投与したときの血漿中濃度推移（添付資料 4.2.2.2.4［試験番号 1045-022］）

サル（カニクイ，雄，4 例）にタゼメトスタットを単回静脈内投与又は単回経口投与したときの PK プロファイルを検討した（4.2.2.2.4）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をサルに単回静脈内投与（投与量 3.09 mg/kg）又は単回経口投与（投与量 5，30，100 mg/kg）し，各測定時点の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット濃度を LC-MS/MS 法で測定し，PK パラメータをモデル非依存解析より算出した。血漿中濃度推移を図 2.6.4-5 に示し，PK パラメータを表 2.6.4-5 に

示す。

タゼメトスタット臭化水素酸塩をサルに 3.09 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度は，$t_{1/2}$ が 1.6 時間で消失し，CL 及び V_{ss} は 1.39 L/h/kg 及び 2.04 L/kg であった。タゼメトスタット臭化水素酸塩をサルに単回経口投与（5～100 mg/kg）したときの血漿中タゼメトスタットの t_{max} は 2.0～4.0 時間であり，$t_{1/2}$ は 1.9～2.8 時間であった。また，F は 1.9～15.3%であった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は，投与量 5～100 mg/kg において投与量比を上回る増加を示した。

サルにおけるタゼメトスタットの食餌効果を 30 mg/kg 単回経口投与群において検討した。摂食下投与での C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は絶食下投与のそれらに対して，それぞれ 10 分の 1 及び 5 分の 1 程度であった。相対バイオアベイラビリティとして 20%程度であり，食餌効果が示唆された。

以上の結果から，サルにおいてタゼメトスタットは中程度のクリアランス及び中程度の分布容積を有し，検討した経口投与量範囲内において非線形の PK プロファイルであった。また，サルにおける負の食餌効果が示唆された。

表 2.6.4-5 雄サルにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

Dose[a] (mg/kg) (Route, diet)		**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (h)**	**C_{max}/D[b] (ng/mL/D)**	**$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0\text{-inf})}/D$[b] (ng·h/mL/D)**	**CL (L/h/kg)**	**V_{ss} (L/kg)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**F[c] (%)**
3.09[d]	Mean	NA	NA	NA	2081.01	767.90	1.39	2.04	1.6	NA
(IV, fasted)	±SD				540.84	199.57	0.43	0.40	0.2	
5	Mean	29.07	2.0[e]	6.64	145.36[f]	33.19[f]	NA	NA	2.8[f]	1.9[g]
(PO, fasted)	±SD	17.27		3.94	NA	NA			NA	1.4
30	Mean	1081.41	2.0[e]	41.15	2954.59	112.43	NA	NA	1.9	15.3
(PO, fasted)	±SD	124.84		4.75	351.68	13.38			0.2	3.7
30	Mean	112.90	2.0[e]	4.30	622.65	23.69	NA	NA	2.3	3.2
(PO, fed)	±SD	27.91		1.06	44.33	1.69			0.6	0.8
100	Mean	2110.24	4.0[e]	24.09	8420.28	96.12	NA	NA	2.7	14.0
(PO, fasted)	±SD	891.25		10.17	2344.23	26.76			0.5	7.7

The mean and SD of 4 individual values are presented for the pharmacokinetic parameters except t_{max}. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat.

$AUC_{(0\text{-inf})}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-t})}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CL = total plasma clearance, D = dose, F = absolute bioavailability, HBr = hydrobromide, IV = intravenous, NA = not applicable, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, PO = oral, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a: Dose of HBr salt.

b: Calculated using free base equivalents of the tazemetostat HBr salt.

c: $F\ (\%) = (AUC_{(0\text{-inf}),PO} \times Dose_{IV})/(AUC_{(0\text{-inf}),IV} \times Dose_{PO}) \times 100$.

d: Dose was corrected by comparing concentrations of pre and post-filtering dosing formulation.

e: Median value.

f: n=1.

g: For 3 out of 4 cases, F was calculated from $AUC_{(0\text{-t})}$.

出典：添付資料 4.2.2.2.4 (1045-022)

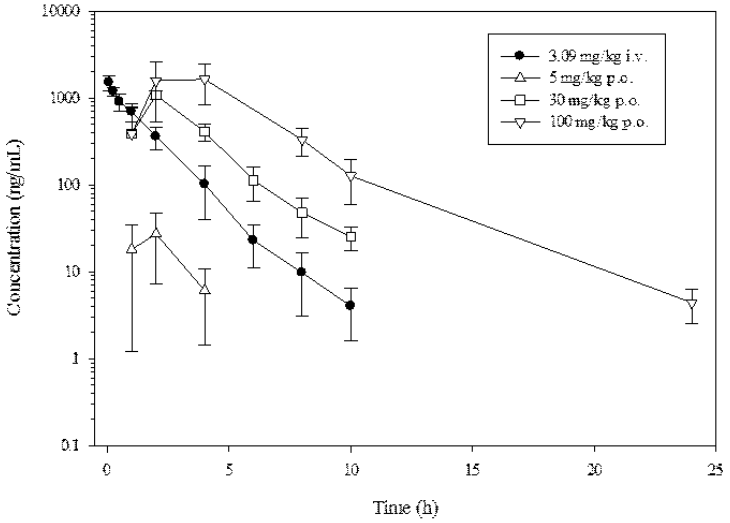


図 2.6.4-5 雄サルにタゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度推移

Each point represents the mean ±SD of 4 animals.　Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat.　i.v. = intravenous, p.o. = oral.

出典：添付資料 4.2.2.2.4 (1045-022)

2.6.4.3.2 単回投与時の放射能の吸収

2.6.4.3.2.1 ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（添付資料 4.2.2.5.1［試験番号 45N-1402］）

ラット（SD，雄，6 例）に[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移について LSC 測定により検討した（4.2.2.5.1）。結果を 2.6.5.3 項（試験番号 45N-1402）に示した。

血漿中放射能濃度の t_{max} 及び C_{max} は，それぞれ 1 時間及び 11.656 µg eq./mL であった。血漿中放射能濃度は速やかに消失し，$t_{1/2}$ は 0.948 時間であった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 27.167 µg eq.·h/mL であった。

2.6.4.3.2.2 サルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（添付資料 4.2.2.5.2［試験番号 11661］）

サル（カニクイ，雄，3 例）に[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（5 mg/kg［フリー体換算量］）を単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移について LSC 測定により検討した（4.2.2.5.2）。投与後 5 分の血漿中放射能濃度は 3.129 µg eq./g であった。

サル（カニクイ，雌雄，各 3 例）に[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移について LSC 測定により検討した（4.2.2.5.2）。血漿中放射能濃度の C_{max} は雄で 12.653 µg eq./g，雌で 11.512 µg eq./g（時点はともに 2 時間）であり速やかな吸収を示した。

当該試験での静脈内及び経口投与後の放射能の R_B 値は投与後 12 時間までで 0.493 から 0.742 の値であった。

2.6.4.3.3 ラット反復投与（反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス）

ラット（SD，雌雄）を用いた 1 日 1 回反復経口投与毒性試験（7 日間，4 週間，13 週間）におけるタゼメトスタットの TK プロファイルを評価した。なお，13 週間反復経口投与毒性試験では，代謝物 EPZ-6930 の TK プロファイルも評価した。血漿中タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 濃度を LC-MS/MS 法で測定し，TK パラメータをモデル非依存解析より算出した。

2.6.4.3.3.1 ラットにおける 7 日間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.1［試験番号 T[redacted]032]）

ラット（SD，雌雄，各群 3 例）にタゼメトスタット塩酸塩を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときのタゼメトスタットの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.1）。結果を 2.6.5.4 項（試験番号 T[redacted]032）に示した。

C_{max} 及び投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）ともに性差が認められた（雌＞雄）。投与初日及び 7 日のいずれも，雌雄で C_{max} の上昇は 100 から 300 mg/kg の雄を除いて投与量の増加に比べて低かった。一方，$AUC_{(0\text{-}24h)}$は投与量の増加以上に上昇した。7 日間反復投与により，1000 mg/kg の雄の C_{max} を除き，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の明らかな蓄積は観察されなかった。

2.6.4.3.3.2 ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.2［試験番号 K[redacted]004]）

ラット（SD，雌雄，各群 4 例）にタゼメトスタットを 4 週間反復経口投与したときのタゼメトスタットの TK プロファイルを検討した（4.2.3.2.2）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をラットに 1 日 1 回 4 週間経口投与（投与量 100，300，1000 mg/kg）し，投与初日及び 28 日目の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット濃度を LC-MS/MS 法で測定し，TK パラメータをモデル非依存解析より算出した。

結果を表 2.6.4-6 に示した。タゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ともに性差が認められた（雌＞雄）。100 から 1000 mg/kg にかけて，雌雄の $AUC_{(0\text{-}24h)}$は投与量の増加以上に上昇した。4 週間反復投与によって，雄では C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の上昇が認められた。

表 2.6.4-6 雌雄ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ

Day	Gender	Dose [a] (mg/kg)	t_{max} [b] (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D [a] (ng/mL/D)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-24h)}/D$ [a] (ng·h/mL/D)	R_{ac}
1	Male	100	2.0	1936.85	19.37	4748.19	47.48	NA
		300	2.0	3987.44	13.29	21,003.76	70.02	NA
		1000	4.0	12,750.32	12.75	170,795.20	170.80	NA
	Female	100	2.0	7920.45	79.20	27,298.10	272.98	NA
		300	2.0	17,403.39	58.01	133,414.79	444.72	NA
		1000	6.0	41,029.99	41.03	585,674.68	585.67	NA
21	Female	1000 [c]	2.0	34,323.72	34.32	425,123.50	425.12	1.01
28	Male	100	1.5	3376.34	33.76	8483.68	84.84	1.77
		300	2.0	9983.56	33.28	34,763.58	115.88	1.72
		1000	3.0	35,422.25	35.42	600,977.11 [d]	600.98 [d]	3.12 [d]
	Female	100	1.5	13,019.24	130.19	35,706.77	357.07	1.33
		300	2.0	17,031.00	56.77	95,188.07	317.29	0.68

Each parameter is presented as the mean of 4 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat.
$AUC_{(0-24h)}$ = AUC from time zero to 24 hours, D = dose, HBr = hydrobromide, NA = not applicable, R_{ac} = accumulation ratio calculated as $AUC_{(0-24h),\ Day21\ or\ 28}$ / $AUC_{(0-24h),\ Day1}$, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
a: Dose of tazemetostat HBr salt.
b: Median value.
c: n=3. Measured on Day 21 because administration of 1000 mg/kg in females of main group was discontinued on Day 21.
d: n=3. In 1 animal, data up to 2 h only; not included in the calculation of mean.
出典：添付資料 4.2.3.2.2 (K[redacted]004)

2.6.4.3.3.3 ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.3［試験番号 K[redacted]009］）

ラット（SD，雌雄，各群 4 例）にタゼメトスタットを 13 週間反復経口投与したときのタゼメトスタット及び EPZ-6930 の TK プロファイルを検討した（4.2.3.2.3）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をラットに 1 日 1 回 13 週間経口投与（投与量 100，300，600 mg/kg）し，投与初日及び 91 日目の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度を LC-MS/MS 法で測定し，TK パラメータをモデル非依存解析より算出した。得られた TK パラメータを表 2.6.4-7 に示す。

タゼメトスタットの暴露量は雌雄ともに概ね投与量比を上回る増加を示した（例外：雌の 91 日目，100～600 mg/kg）。投与初日，91 日目ともにタゼメトスタットの雌の暴露量は総じて雄の暴露量を上回っていた（例外：91 日目，600 mg/kg は雌雄同等）。一方，EPZ-6930 の雌の暴露量は雄の暴露量より低かった。概して EPZ-6930 の暴露量は雌雄ともに投与量比を上回る増加を示した（例外：雄の 91 日目，300～600 mg/kg）。13 週間の反復投与において，雄のタゼメトスタット暴露量及び雌の EPZ-6930 暴露量に蓄積傾向が認められた。

表 2.6.4-7 雌雄ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ

TK Parameters for Tazemetostat								
Day	**Gender**	**Dose [a] (mg/kg)**	**t_{max} [b] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/D [a] (ng/mL/D)**	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0\text{-}24h)}/D$ [a] (ng·h/mL/D)**	**R_{ac}**
1	Male	100	2.0	1931.73	22.59	6984.92	81.69	NA
		300	3.0	5135.51	20.02	35381.55	137.94	NA
		600	4.0	7127.35	13.89	74,736.59	145.69	NA
	Female	100	2.0	9380.37	109.71	40,362.97	472.08	NA
		300	3.0	17,454.81	68.05	160,969.47	627.56	NA
		600	4.0	34,243.05	66.75	408,016.02	795.35	NA
91	Male	100	2.0	4311.09	50.42	18,033.33	210.92	2.67
		300	4.0	10,017.93	39.06	99,545.61	388.10	2.95
		600	8.0	19,081.57	37.20	285,998.15	557.50	3.92
	Female	100	2.0	13,487.76	157.75	55,037.33	643.71	1.39
		300 [c]	2.0	20,720.42	80.78	166,304.94	648.36	1.03
		600	5.0	24,422.89	47.61	286,031.16	557.57	0.78
TK Parameters for EPZ-6930 After Administration of Tazemetostat								
Day	**Gender**	**Dose [a] (mg/kg)**	**t_{max} [b] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/D [a] (ng/mL/D)**	**$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0\text{-}24h)}/D$ [a] (ng·h/mL/D)**	**R_{ac}**
1	Male	100	2.0	4842.61	56.64	15,741.12	184.11	NA
		300	3.0	11,778.20	45.92	94,102.77	366.87	NA
		600	4.0	15,633.33	30.47	235,642.12	459.34	NA
	Female	100	2.0	1007.82	11.79	3752.39	43.89	NA
		300	3.0	2145.97	8.37	21,705.37	84.62	NA
		600	8.0	3824.66	7.46	61,002.85	118.92	NA
91	Male	100	2.0	5232.97	61.20	22,236.71	260.08	1.47
		300	6.0	10,017.47	39.05	116,254.92	453.24	1.34
		600	8.0	9190.07	17.91	134,816.24	262.80	0.62
	Female	100	2.0	2398.53	28.05	8766.62	102.53	2.41
		300 [c]	2.0	4378.84	17.07	39,836.30	155.31	1.75
		600	6.0	7721.94	15.05	103,642.21	202.03	1.84

Each parameter is presented as the mean of 4 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat and EPZ-6930.

$AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from time zero to 24 hours, D = dose, EPZ-6930 = *N*-desethyl metabolite of tazemetostat, HBr = hydrobromide, NA = not applicable, R_{ac} = accumulation ratio calculated as $AUC_{(0\text{-}24h),\ Day91}$ / $AUC_{(0\text{-}24h),\ Day1}$, TK = toxicokinetics, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.

a: Dose of tazemetostat HBr salt.

b: Median value.

c: n=3.

出典：添付資料 4.2.3.2.3 (K[redacted]009)

幼若ラットにおける用量設定試験（4 週間反復投与）での TK（添付資料 4.2.3.5.4.1［試験番号 [redacted]-779008］）及び幼若ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験での TK（添付資料 4.2.3.5.4.2［試験番号 [redacted]-154506］）については，2.6.6.6.2.1 及び 2.6.6.6.2.2 項に記載した。

ラット胚・胎児反復投与毒性試験（用量設定試験含む）での TK（添付資料 4.2.3.5.2.1［試験番号 20097363］，添付資料 4.2.3.5.2.2［試験番号 20097364］）及びウサギ胚・胎児反復投与毒性試験（用量設定試験含む）での TK（添付資料 4.2.3.5.2.3［試験番号 20097367］，添付資料 4.2.3.5.2.4［試験番号 20097365］，添付資料 4.2.3.5.2.5［試験番号 20097366］）については，2.6.6.6.1.1 から 2.6.6.6.1.5 項に記載した。

2.6.4.3.4 サル反復投与（反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス）

サル（カニクイ，雌雄）を用いた反復経口投与毒性試験（5 日間，4 週間，13 週間）におけるタゼメトスタットの TK プロファイルを評価した。投与は 1 日量の半量ずつを約 12 時間間隔で 2 回に分けて行った。なお，13 週間反復経口投与毒性試験では，代謝物 EPZ-6930 の TK プロファイルも評価した。血漿中タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 濃度を LC-MS/MS 法で測定し，TK パラメータをモデル非依存解析より算出した。

2.6.4.3.4.1 サルにおける 5 日間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.4［試験番号 20024292］）

サル（カニクイ，雌雄，各群 1 例）にタゼメトスタット臭化水素酸塩を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与（1 日投与量 300 及び 1000 mg/kg）したときのタゼメトスタットの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.4）。結果を 2.6.5.4 項（試験番号 20024292）に示した。

投与初日の測定結果はバラつきが大きく，雌雄ともに 300 mg/kg を投与した動物の方が 1000 mg/kg よりも暴露が高い結果となった。投与 5 日には，C_{max} は投与量の増加に伴い上昇した。この結果から，線形性あるいは性差に関する結論は出せなかった。

2.6.4.3.4.2 サルにおける 4 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.5［試験番号 20024293］）

サル（カニクイ，雌雄，各群 4 例）にタゼメトスタットを 4 週間反復経口投与したときのタゼメトスタットの TK プロファイルを検討した（4.2.3.2.5）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をサルに 1 日 2 回 4 週間経口投与（1 日投与量 100，300，1000 mg/kg）し，投与初日及び 28 日目の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット濃度を LC-MS/MS 法で測定し，TK パラメータをモデル非依存解析より算出した。得られた TK パラメータを表 2.6.4-8 に示す。

4 週間反復投与において，タゼメトスタットの暴露は投与量比以上に上昇した。投与初日と 28 日目のいずれにおいても顕著な性差はなかった。CYP 誘導と肝細胞肥大と一致して，投与初日に比べて，投与 28 日目の暴露が 1/3～1/5 に低下していた。

表 2.6.4-8 雌雄サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ

Day	Gender	Dose [a] (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	C_{max}/D [c] (ng/mL/D)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}12h)}/D$ [c] (ng·h/mL/D)	R_{ac}
1	Male	100	820.76	2.0	16.42	1842.36	36.85	NA
		300	1800.75	3.0	12.00	6770.24	45.14	NA
		1000	9149.56	4.0	18.30	38,373.71	76.75	NA
	Female	100	568.51	1.5	11.37	1532.38	30.65	NA
		300	2331.34	2.0	15.54	7928.34	52.86	NA
		1000 [d]	8704.56	4.0	17.41	42,860.66	85.72	NA
28	Male	100	177.48	1.5	3.55	471.38	9.43	0.26
		300	283.26	2.0	1.89	1218.62	8.13	0.21
		600 [e, f]	2276.74	2.0	7.59	9371.15	31.24	NC
	Female	100	158.11	1.5	3.16	537.48	10.75	0.37
		300	736.12	2.0	4.91	2596.57	17.31	0.37
		600 [e, f]	2541.41	3.0	8.47	14,892.24	49.64	NC

Each parameter is presented as the mean of 4 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat.
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ = AUC from time zero to 12 hours, BID = twice daily, D = dose, HBr = hydrobromide, NA = not applicable, NC = not calculated, R_{ac} = accumulation ratio calculated as $AUC_{(0\text{-}12h),\ Day28}$ / $AUC_{(0\text{-}12h),\ Day1}$, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
a: Dose of the HBr salt. BID (12 hours apart); for each dose administration, animal received 50, 150, or 500 mg/kg.
b: Median value.
c: Dose value used for calculation represents the first dose (of HBr salt) of the day and not total daily dose.
d: Mean values calculated based on n=3.
e: Dose reduced from 1000 mg/kg/day to 600 mg/kg/day on Day 12 (male) /11 (female) due to toxicity.
f: n=2.
出典：添付資料 4.2.3.2.5 (20024293)

2.6.4.3.4.3 サルにおける 13 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.6［試験番号 20047690］）

サル（カニクイ，雌雄，各群 4 例）にタゼメトスタットを 13 週間反復経口投与したときのタゼメトスタット及び EPZ-6930 の TK プロファイルを検討した（4.2.3.2.6）。タゼメトスタット臭化水素酸塩をサルに 1 日 2 回 13 週間経口投与（1 日投与量 100，300，600 mg/kg）し，投与初日，43 日目及び 91 日目の血漿試料を採取した。血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度を LC-MS/MS 法で測定し，TK パラメータをモデル非依存解析より算出した。得られた TK パラメータを表 2.6.4-9 に示す。

タゼメトスタットの暴露量は雌雄ともに 13 週間反復投与後，概ね投与量に比例して増加した。雌雄ともに TK パラメータに個体間ばらつきが認められた。また，雌雄ともに総じて EPZ-6930 の暴露量はタゼメトスタットの暴露量に比べて高かった。13 週間反復投与後のタゼメトスタット及び EPZ-6930 の暴露量は概ね投与初日に比べて低い値であった。

表 2.6.4-9 雌雄サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ

TK Parameters for Tazemetostat										
Day	Gender	Dose[a] (mg/kg)	t_{max}[b, c] (h)	C_{max}[c] (ng/mL)	C_{max}/D[c, d] (ng/mL/D)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}12h)}/D$[d] (ng·h/mL/D)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}/D$[d] (ng·h/mL/D)	$R_{ac(0\text{-}24h)}$
1	Male	100	2.0	483.24	11.30	1560.43	36.50	4947.25	57.87	NA
		300	3.0	2481.18	19.35	9707.19	75.69	18,786.13	73.24	NA
		600	4.0	4651.02	18.13	23,875.18	93.08	39,448.13	76.90	NA
	Female	100	1.0	500.77	11.71	1377.75	32.23	3602.58	42.14	NA
		300	2.0	1998.49	15.58	7118.46	55.51	20,126.62	78.47	NA
		600	2.0	1611.91	6.28	8070.65	31.47	31,864.20	62.12	NA
43	Male	100	2.0	138.52	3.24	536.73	12.56	1778.36	20.80	0.44
		300	3.0	461.53	3.60	2487.17	19.39	6811.43	26.56	0.41
		600	4.0	1311.80	5.11	8047.91	31.37	18,327.30	35.73	0.55
	Female	100	0.5	142.08	3.32	454.05	10.62	1320.30	15.44	0.42
		300	2.0	933.78	7.28	3061.87	23.87	7960.05	31.04	0.50
		600	2.0	862.51	3.36	4291.79	16.73	13,785.25	26.87	0.47
91	Male	100	1.5	147.73	3.46	641.17	15.00	1451.95	16.98	0.32
		300	3.0	596.98	4.65	3136.98	24.46	6304.18	24.58	0.37
		600	4.0	1297.75	5.06	8116.86	31.65	15,649.78	30.51	0.56
	Female	100	1.5	165.85	3.88	599.05	14.01	1447.49	16.93	0.43
		300	2.0	725.05	5.65	3574.93	27.88	8307.28	32.39	0.59
		600	4.0	1241.04	4.84	6215.10	24.23	14,689.31	28.63	0.65
TK Parameters for EPZ-6930 After Administration of Tazemetostat										
Day	Gender	Dose[a] (mg/kg)	t_{max}[b, c] (h)	C_{max}[c] (ng/mL)	C_{max}/D[c, d] (ng/mL/D)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}12h)}/D$[d] (ng·h/mL/D)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}/D$[d] (ng·h/mL/D)	$R_{ac(0\text{-}24h)}$
1	Male	100	2.0	1620.32	37.90	4815.45	112.64	19,288.06	225.59	NA
		300	3.0	5835.80	45.50	25,036.97	195.22	63,387.11	247.12	NA
		600	3.0	7397.79	28.84	47,766.98	186.23	103,244.36	201.26	NA
	Female	100	1.0	1988.11	46.51	4593.11	107.44	15,098.01	176.59	NA
		300	2.0	4839.48	37.73	18,033.07	140.61	55,245.95	215.39	NA
		600	2.0	3767.74	14.69	18,889.72	73.65	72,190.64	140.73	NA
43	Male	100	2.0	1025.11	23.98	3093.39	72.36	9415.50	110.12	0.48
		300	3.0	2978.53	23.22	15,553.68	121.28	37,127.20	144.75	0.58
		600	4.0	5472.72	21.34	40,679.74	158.60	81,655.69	159.17	0.84
	Female	100	1.5	673.08	15.74	1696.51	39.69	6311.22	73.82	0.43
		300	2.0	4835.03	37.70	15,422.40	120.25	38,585.90	150.43	0.74
		600	3.0	3434.38	13.39	17,842.27	69.56	51,469.48	100.33	0.73
91	Male	100	2.0	859.69	20.11	3154.20	73.78	8570.13	100.24	0.41
		300	4.0	3427.37	26.72	20,238.19	157.80	40,548.11	158.08	0.67
		600	4.0	4084.09	15.92	31,036.15	121.00	55,226.97	107.66	0.62
	Female	100	2.0	1125.59	26.33	2877.52	67.31	7781.98	91.02	0.52
		300	3.0	3668.92	28.61	18,072.50	140.92	45,498.74	177.38	0.92
		600	4.0	4507.46	17.57	26,806.48	104.51	62,343.78	121.53	1.04

Each parameter is presented as the mean of 4 animals. Concentrations were expressed as the free base of tazemetostat and EPZ-6930.
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ = AUC from zero time to 12 hours, $AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from zero time to 24 hours, BID = twice daily, D = dose, EPZ-6930 = *N*-desethyl metabolite of tazemetostat, HBr = hydrobromide, NA = not applicable, R_{ac} = accumulation ratio calculated as $AUC_{(0\text{-}24h),Day43\text{ or }Day91}$ / $AUC_{(0\text{-}24h),Day1}$, TK = toxicokinetics, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
a: Dose of the HBr salt. BID (12 hours apart); for each dose administration, animal received 50, 150, or 300 mg/kg.
b: Median value.
c: 0-12 hours.
d: Dose value used for calculation represents the first dose (of HBr salt) of the day and not total daily dose.
出典：添付資料 4.2.3.2.6 (20047690)

2.6.4.3.5 タゼメトスタットの吸収に対する食事の影響

サルの PK 試験において，タゼメトスタットの食餌効果を検討した。結果を 2.6.4.3.1.4 に示す。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 白色ラット又は有色ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与した

ときの放射能の分布（添付資料 4.2.2.5.1［試験番号 45N-1402］）

雄 SD ラット及び雄 LE ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の組織分布について検討した（4.2.2.5.1）。組織分布の評価は定量的全身オートラジオグラフィーで行った。結果を 2.6.5.5 項（試験番号 45N-1402）に示し，以下に概略成績を示す。

雄 SD ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後，放射能は迅速に吸収され広範に分布した。投与後 0.25～24 時間までの放射能濃度は，大半の組織で心血流中と同等かそれよりも高かった。心血流中放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max}（7.549 μg eq./g）に到達し，投与後 72 時間で速やかに定量限界未満まで低下した。放射能の検出された大半の組織（41 組織中 27 組織）で，放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max} に到達し，それ以外の組織でも投与後 4 時間までに C_{max} に到達した。100 μg eq./g を超える放射能濃度が消化管内容物のうち胃内容物で投与後 0.25 時間，小腸内容物で投与後 1 時間，盲腸内容物で投与後 4 時間，大腸内容物で投与後 4 時間，胆汁で投与後 1 時間，尿で投与後 4 時間，肝臓で投与後 1 時間に認められ，経口投与後の[^{14}C]タゼメトスタット由来放射能の消化管を介する一般的な化合物の放射能の移行，並びに排泄経路を反映していた。20 μg eq./g を超える放射能濃度が肝臓，腎髄質，小腸，腎皮質及び甲状腺で投与後 1 時間に認められた。投与後 1 時間以外の時点で 20 μg eq./g を超える C_{max} に到達した組織はハーダー腺のみであった（投与後 4 時間）。眼球血管膜，胸腺，非有色皮膚，白色脂肪組織，精巣上体，乳腺領域，骨，精巣及び精嚢では，投与後 1 時間の放射能濃度は 3 μg eq./g 未満と低かった。中枢神経系組織（小脳，大脳，髄質及び脊髄）では全て放射能濃度は定量限界未満であった。大半の組織（41 組織中 22 組織）では，投与後 1 時間の放射能濃度は 3～20 μg eq./g の範囲内で，投与後 4 時間から低下し始めた。投与後 168 時間の時点において，大半の組織（41 組織中 37 組織）では放射能濃度は定量限界未満（0.237 μg eq./g）であった。大動脈，肝臓，腎皮質及び甲状腺では投与後 168 時間の放射能濃度は定量限界値の約 1～4 倍であった。LE ラットの眼球血管膜や有色皮膚等のメラニン含有組織では SD ラットよりも放射能濃度が顕著に高かったことから，[^{14}C]タゼメトスタット由来放射能がメラニンに対して親和性を有することが示唆された。ただし，有色組織で放射能濃度の低下が認められたことから，メラニンとの親和性は可逆的であると考えられた。眼球血管膜と有色皮膚以外の組織では，SD ラット及び LE ラットにおける放射能の組織分布パターンは類似していた。

2.6.4.4.2 血漿タンパク結合率（添付資料 5.3.2.1.1［試験番号 DMPKA20[redacted]-142］，添付資料 5.3.2.1.2［試験番号 161025］，添付資料 5.3.2.1.3［試験番号 AL-7384-G］）

マウス（CD-1），ラット（SD），イヌ（ビーグル），サル（カニクイ）及びヒト（健常成人）におけるタゼメトスタットの in vitro での血漿タンパク結合率を平衡透析法で測定した（5.3.2.1.1）。各血漿試料をリン酸緩衝生理食塩液（pH 7.4）に対してオーバーナイトで透析（37°C，>16 時間）した。結果を 2.6.5.6 項（試験番号 DMPKA20[redacted]-142）に示す。タゼメトスタットの in vitro 血漿タンパク結合率（濃度範囲：100～10,000 ng/mL［0.175～17.5 μmol/L］）はマウス：90.0%～96.4%，ラット：79.8%～88.3%，イヌ：75.8%～87.5%，サル：79.1%～82.7%，ヒト：73.7%～83.4%であった。

試験 5.3.2.1.1 においてマウス及びラット血漿タンパク結合率に濃度依存性が認められたことから，包括的な追加試験にて，マウス（CD-1），ラット（SD），ウサギ（NZW），サル（カニクイ）及びヒトにおけるタゼメトスタット（1～30 μmol/L）の in vitro 血漿タンパク結合率の検討を行った（5.3.2.1.2）。各血漿試料をリン酸緩衝生理食塩液（pH 7.4）に対して 37°C，6 時間透析した。表 2.6.4-10 に示すように，タゼメトスタット（1～30 μmol/L）の in vitro 血漿タンパク結合率は，ウサギ：91.1%～91.9%，サル：83.3%～84.7%，ヒト：87.7%～91.1%であり，これらの動物種で濃度依存性は認められなかった。一方，マウス及びラットの血漿タンパク結合率は 1～30 μmol/L において，マウス：91.8%～98.1%，ラット：88.8%～94.7%であり，濃度依存性が認められた。

表 2.6.4-10 タゼメトスタットの血漿タンパク結合率（in vitro）

Spiked Concentration (μmol/L)	Protein Binding (%)				
	Mouse	Rat	Rabbit	Monkey	Human
1	98.1±0.0	94.7±0.2	91.9±0.3	83.3±0.4	88.4±0.3
3	97.3±0.1	93.0±0.2	91.8±0.4	84.7±0.4	87.7±0.6
10	94.6±0.1[a]	91.0±2.1	91.4±0.2	83.3±1.5	91.1±3.2
30	91.8±0.1	88.8±0.4	91.1±0.5	84.1±0.7	88.0±0.4

Data represents the mean ±SD of 6 replicates (other than [a]).
a: The data represents the mean ±SD of 5 replicates.
出典：添付資料 5.3.2.1.2 (161025)

ヒト血漿中でタゼメトスタットが結合するタンパク質を評価するため，HSA，α1-AGP 及び HG へのタゼメトスタットの結合率を平衡透析法で測定した（5.3.2.1.3）。

表 2.6.4-11 に示すように，1，3 及び 10 μmol/L の評価濃度でのタゼメトスタットの各タンパク質への結合率は，HSA で 63.7%～64.2%，α1-AGP で 10.7%～15.1%，HG で 10.6%～15.6%であった。これらの結果より，ヒト血漿中に存在する HSA，α1-AGP 及び HG のうち，タゼメトスタットは HSA に対して最も強い結合を示した。

表 2.6.4-11 タゼメトスタットのヒト血漿中タンパク質への結合率（in vitro）

Spiked Concentration (μmol/L)	Protein Binding (%)		
	HSA (40 mg/mL)	α1-AGP (1 mg/mL)	HG (12 mg/mL)
1	63.7	12.6	15.6
3	64.1	10.7	11.8
10	64.2	15.1	10.6

Each value represents the mean of 3 samples. Incubation was conducted for 20 hours at 37 °C.
α1-AGP = α1-acid glycoprotein, HG = human γ-globulin, HSA = human serum albumin.
出典：添付資料 5.3.2.1.3 (AL-7384-G)

2.6.4.4.3 血球移行性（添付資料 5.3.2.3.1［試験番号 DMPKA20[redacted]-062］）

マウス（CD-1），ラット（SD），サル（カニクイ）及びヒト（健常成人）におけるタゼメトスタット（添加濃度 50～50,000 ng/mL）の in vitro での R_B 値を検討した（5.3.2.3.1）。表 2.6.4-12 に示すように，タゼメトスタットの R_B 値は 0.53～1.06 であり添加最高濃度（50,000 ng/mL）でやや高値を示したものの，5000 ng/mL 以下では濃度依存性を認めず，また，全般に動物種差も

認められなかった。

表 2.6.4-12 タゼメトスタットの血球移行（in vitro）

Spiked Concentration (ng/mL)[a]	R_B			
	Mouse	Rat	Monkey	Human
50	0.53±0.01	0.62±0.02	1.06±0.13	0.77±0.05
500	0.53±0.03	0.61±0.08	0.82±0.04	0.71±0.05
5000	0.63±0.03	0.67±0.06	0.76±0.09	0.71±0.06
50,000	0.87±0.07	0.78±0.14	0.89±0.07	0.96±0.05

Each value represents the mean ±SD (n=3).
R_B = blood to plasma concentration ratio.
a: The concentration was expressed in terms of the free base.
出典：添付資料 5.3.2.3.1 (DMPKA20[redacted]-062)

2.6.4.4.4 胎盤通過

タゼメトスタットの胎盤通過試験は検討されていない。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の構造と定量

非標識タゼメトスタット及び[^{14}C]タゼメトスタットを用いた in vitro 及び in vivo 代謝試験を実施し，タゼメトスタットの代謝物プロファイルを評価した。

2.6.4.5.1.1 代謝物の分析（in vitro）

2.6.4.5.1.1.1 肝ミクロソーム及び肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝安定性（添付資料 5.3.2.2.1［試験番号 DMPKA20[redacted]-041]）

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソーム又は凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝安定性を検討した（5.3.2.2.1）。各 in vitro 系でのタゼメトスタットの消失量を測定し，代謝速度論パラメータを算出した。肝ミクロソーム実験から得られたタゼメトスタット代謝の速度論パラメータを表 2.6.4-13 に示し，肝細胞実験から得られたタゼメトスタット代謝の消失半減期及び固有クリアランスを表 2.6.4-14 に示す。

肝ミクロソームから見積もられた肝代謝クリアランスは，中程度（マウス，イヌ）から高い値（ラット，サル，ヒト）であった（表 2.6.4-13 中の% Q_{hep} 値より）。肝細胞から見積もられた肝代謝クリアランスはミクロソーム系のそれらより低値（両表の CL_{int} (L/h/kg body weight)の比較）であり，検討した 2 濃度（0.5 及び 20 μmol/L，後者 data not shown）での濃度依存性はなかった。

両 in vitro 系においてサルで最も高い肝固有クリアランスを示し，次いで肝ミクロソームではラット，肝細胞ではイヌであった。ヒトの肝固有クリアランスは，肝ミクロソームで 22.6 L/h/kg と見積もられた。

表 2.6.4-13 肝ミクロソームにおけるタゼメトスタット代謝の速度論パラメータ

Species	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/mg microsomes)	CL_{int} (μL/min/ g liver)	CL_{int} (L/h/kg body weight)	F_u	Q_{hep} (L/h/kg)	CL_{hep} [a] (L/h/kg)	% Q_{hep} [b]
Mouse	2.17	747.2	15,493.5	81.3	0.063	5.4	2.63	48.7
Rat	1.16	1213	47,056.5	112.9	0.153	4.26	3.42	80.3
Dog	3.20	356.4	5013.0	9.6	0.170	3.3	1.09	33.0
Monkey	3.62	5130	63,769.5	114.8	0.188	2.64	2.35	89.0
Human	4.75	1545	14,638.5	22.6	0.199	1.242	0.97	78.1

動物の系統名：マウス；CD-1，ラット；Sprague Dawley，イヌ；ビーグル，サル；カニクイ。NADPH 存在下で，タゼメトスタット (0.5～20 μmol/L)と肝ミクロソーム (タンパク濃度 0.2 mg/mL)を各動物種の所定時間インキュベートした。

CL_{hep} = estimated hepatic clearance, CL_{int} = intrinsic clearance, F_u = fraction unbound in plasma, K_m = Michaelis constant, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, Q_{hep} = hepatic blood flow, % Q_{hep} = percentage of hepatic blood flow, V_{max} = maximum velocity.

a: Well-stirred model より見積もった。$CL_{hep} = (Q_{hep} \times F_u \times CL_{int}) / (Q_{hep} + F_u \times CL_{int})$.

b: % $Q_{hep} = CL_{hep} / Q_{hep}$.

出典：添付資料 5.3.2.2.1 (DMPKA20[redacted]-041)

表 2.6.4-14 肝細胞におけるタゼメトスタット代謝の速度論パラメータ

Species	$t_{1/2, 0.5\ \mu mol/L}$ (min)	$CL_{int, 0.5\ \mu mol/L}$ (μL/min/g liver)	$CL_{int, 0.5\ \mu mol/L}$ (L/h/kg body weight)
Mouse	576.7	144.0	0.8
Rat	263.2	312.0	0.7
Dog	155.7	760.5	1.5
Monkey	38.8	2148.0	3.9
Human	284.9	288.0	0.4

動物の系統名：マウス；CD-1，ラット；Sprague Dawley，イヌ；ビーグル，サル；カニクイ。タゼメトスタット (0.5 又は 20 μmol/L，後者 data not shown)と凍結肝細胞 (1×10^6 cells/mL)を 240 分間までインキュベートした。

CL_{int} = intrinsic clearance, $t_{1/2}$ = elimination half-life.

出典：添付資料 5.3.2.2.1 (DMPKA20[redacted]-041)

2.6.4.5.1.1.2 ヒト肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝安定性（添付資料 5.3.2.2.2［試験番号 DMPKA20[redacted]-117］）

当該試験では，前報（試験番号 DMPKA20[redacted]-041，2.6.4.5.1.1.1 項参照）から新たに最適化した実験条件を用いて，ヒト凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝安定性を検討した（5.3.2.2.2）。タゼメトスタットの消失量を測定し，代謝速度論パラメータを算出した。ヒト肝細胞実験から得られたタゼメトスタット代謝の消失半減期及び固有クリアランスを表 2.6.4-15 に示す。

タゼメトスタットの肝固有クリアランスは濃度の上昇に伴い低値となり，検討濃度範囲における代謝飽和を示唆した。当該試験において見積もられたヒト肝細胞でのタゼメトスタットの肝固有クリアランスは 0.5 μmol/L において 2.081 L/h/kg であり，前報での値（0.4 L/h/kg，表 2.6.4-14）の 5.2 倍であった。

表 2.6.4-15 ヒト肝細胞におけるタゼメトスタット代謝の速度論パラメータ

Concentration (μmol/L)	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (μL/min/g liver)	CL_{int} (L/h/kg body weight)
0.5	116.9	1387	2.081
1	123.2	1316	1.974
5	183.5	883.7	1.326
10	281.8	575.5	0.863

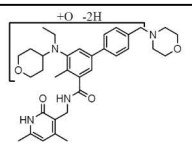
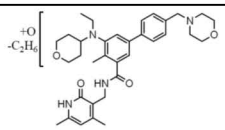
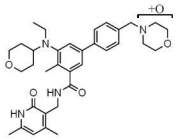
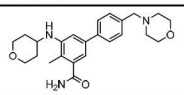
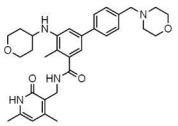
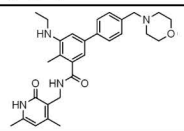
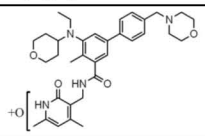
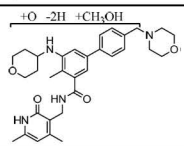
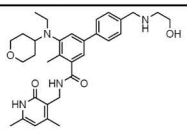
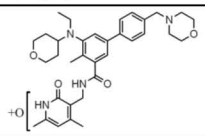
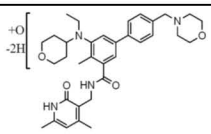
Study system: Cryopreserved hepatocytes (0.5×10^6 cells/mL) from human were incubated with tazemetostat (0.5 to 10 μmol/L) in a humidified 5% CO_2 incubator for up to 240 minutes in a 48-well plate.
CL_{int} (μL/min/g liver) = CL_{int} (μL/min/million cells) × scaling factor, where scaling factor is 117 (million cells/g liver).
CL_{int} (L/h/kg body weight) = CL_{int} (μL/min/g liver) × scaling factor × L/10^6 μL ×60 min/h, where scaling factor is 25 (g liver/kg body weight).
CL_{int} = intrinsic clearance, $t_{1/2}$ = elimination half-life.
出典：添付資料 5.3.2.2.2 (DMPKA20[redacted]-117)

2.6.4.5.1.1.3 肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝物プロファイル (1)（添付資料 5.3.2.2.3 [試験番号 DMPKA20[redacted]-042]）

タゼメトスタットの in vitro 代謝物プロファイルを明らかにするため，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソーム又は凍結肝細胞を用いてタゼメトスタットの代謝物分析を行った（5.3.2.2.3）。試験番号 DMPKA20[redacted]-041（2.6.4.5.1.1.1 項参照）で採取された試料を代謝物分析に供した。本試験により得られたタゼメトスタットの in vitro 代謝物を表 2.6.4-16 に示し，in vitro での推定代謝経路を図 2.6.4-6 に示す。なお，M 番号は当該 in vitro 代謝試験での代謝物通し番号を示す。

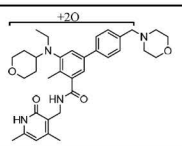
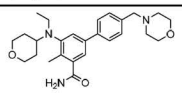
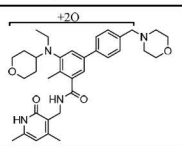
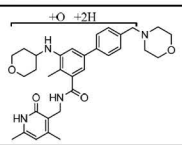
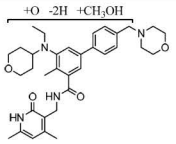
本検討において，計 16 個の代謝物が推定又は特定された。肝ミクロソームでは，*N*-脱エチル化体（M5［EPZ-6930］），ピリドンの酸化体（M7）及び二重酸化体（M12）が主に検出され，肝細胞では，*N*-脱エチル化体 M5，酸化及び脱水素化体（M11）並びにピリドンの *N*-脱アルキル化体（M13）が主に検出された。サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞においては，M5 が主要代謝物であると考えられた。本 in vitro 検討において，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

表 2.6.4-16 肝ミクロソーム又は凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝物

Metabolite	Species Found	Structure	Description
M1	Mouse, rat, monkey, human		Oxidation and dehydrogenation
M2	Mouse, rat, monkey, human		Deethylation and oxidation
M3	Mouse, rat, dog, monkey, human		Oxidation of the morpholine
M4	Mouse, rat, monkey, human		*N*-deethylation and *N*-dealkylation of the pyridone
M5 (EPZ-6930)	Mouse, rat, monkey, human		*N*-deethylation
M6	Mouse, rat, monkey, human		*N*-detetrahydropyran
M7	Mouse, rat, dog, monkey, human		Oxidation of the pyridone
M8	Mouse, rat, monkey		*N*-deethylation and addition of co-solvent (methanol) to putative electrophilic quinone intermediate
M9	Mouse, rat, dog, monkey, human		*N*- and *O*-dealkylation of the morpholine
M10	Mouse, dog, monkey, human		Oxidation of the pyridone
M11	Mouse, rat, dog, monkey, human		Oxidation and dehydrogenation

（次頁に続く）

表 2.6.4-16 肝ミクロソーム又は凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝物（続き）

Metabolite	Species Found	Structure	Description
M12	Mouse, rat, dog, monkey, human		Dual oxidation
M13	Mouse, rat, dog, monkey, human		*N*-dealkylation of the pyridone
M14	Mouse, rat, dog, monkey, human		Dual oxidation
M15	Mouse, rat, dog, monkey, human		*N*-deethylation, oxidation and hydrogenation
M16	Mouse, rat, dog, monkey, human		Addition of co-solvent (methanol) to putative electrophilic quinone intermediate

M 番号は当該 in vitro 代謝試験報告書での代謝物通し番号を示し，括弧内の EPZ-番号は[redacted] 社で規定されている標品番号を示す。試験番号 DMPKA20[redacted]-041（2.6.4.5.1.1.1）で採取された試料を用いて，LC-MS(/MS)-TOF 法で分析された。
動物の系統名：マウス；CD-1，ラット；Sprague Dawley，イヌ；ビーグル，サル；カニクイ。
反応条件：Tazemetostat concentration was 20 µmol/L. In the liver microsomes from the mouse, rat, dog, monkey, and human, the 30-, 30-, 30-, 5-, and 20-minute incubations, respectively, were assayed. For the hepatocyte incubations, the 4-hour incubations were assayed for all species tested. Liver microsomes protein concentration for all species was 0.2 mg/mL. Hepatocyte concentration for all species tested was 1×10^6 cells/mL.
LC-MS(/MS)-TOF = liquid chromatography with mass spectrometry (tandem mass spectrometry)-time of flight detection.
出典：添付資料 5.3.2.2.3 (DMPKA20[redacted]-042)

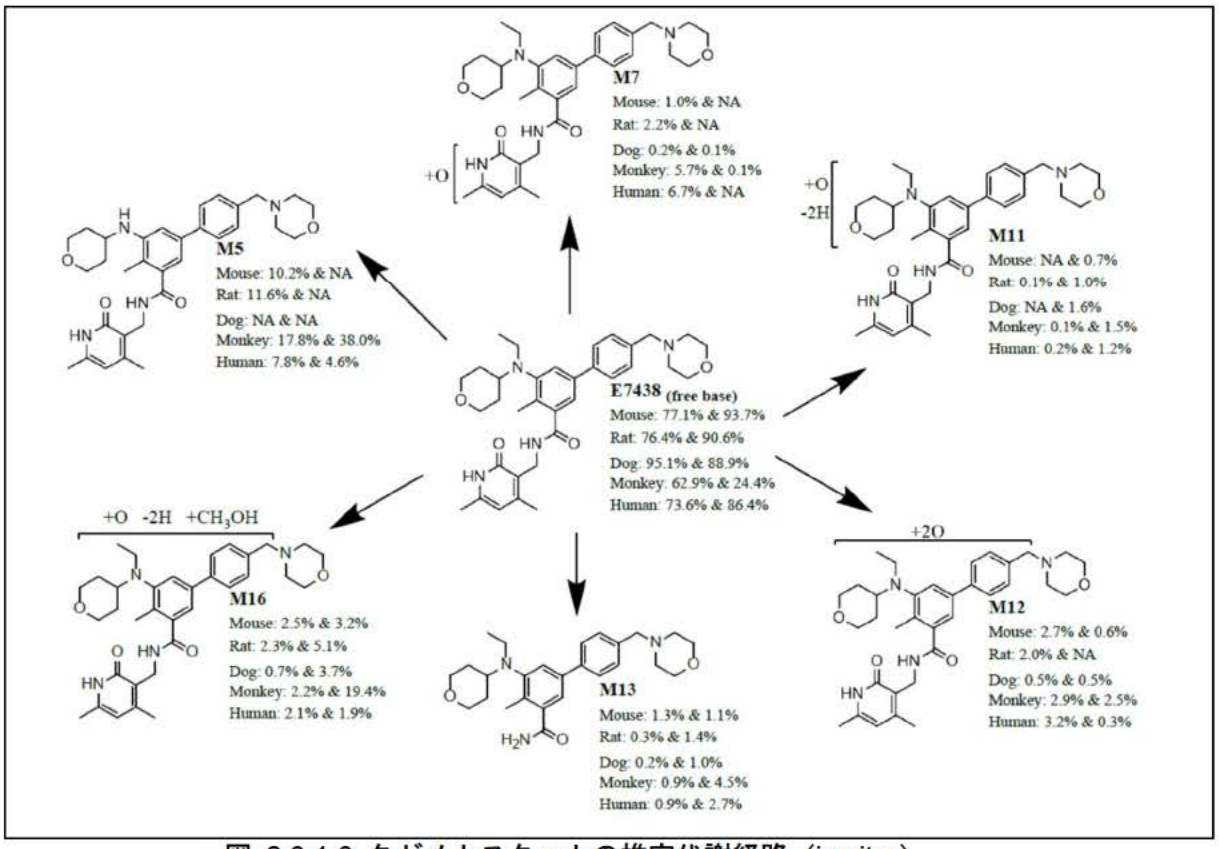


図 2.6.4-6 タゼメトスタットの推定代謝経路（in vitro）

M 番号は当該 in vitro 代謝試験報告書での代謝物通し番号を示す。質量分析でのイオン化効率が各代謝物で同程度と仮定し，肝ミクロソーム及び肝細胞反応液中の M1～M16 及びタゼメトスタット（フリー体）の合計ピーク面積に対する個々の代謝物のピーク面積比に基づいて，各代謝物の相対的割合を算出した。図中の%：左が肝ミクロソーム，右が肝細胞を示す。
E7438 = tazemetostat, NA = not applicable.
出典：添付資料 5.3.2.2.3 (DMPKA20[redacted]-042)

2.6.4.5.1.1.4 肝細胞における代謝物プロファイル (2)（添付資料 5.3.2.2.4［試験番号 45N-1404］）

タゼメトスタットの in vitro 代謝物プロファイルをさらに明らかにするため，前項（2.6.4.5.1.1.3，試験番号 DMPKA20[redacted]-042）に引き続き本報では，ラット，ウサギ，サル及びヒトの凍結肝細胞を用いてタゼメトスタットの代謝物分析を行った（5.3.2.2.4）。

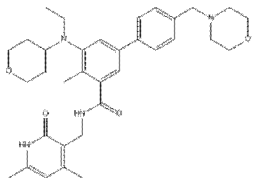
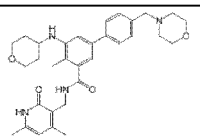
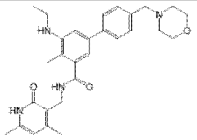
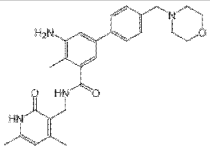
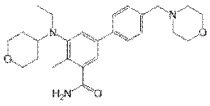
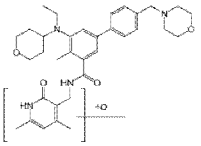
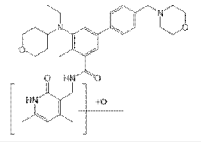
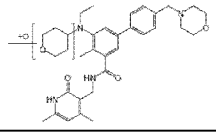
本試験により得られたタゼメトスタットの in vitro 代謝物を表 2.6.4-17 に示す。検討した 4 動物種のなかで，タゼメトスタットはウサギの肝細胞で著しく代謝され，次いでサルの肝細胞で中程度に代謝され，ラット及びヒトの肝細胞での代謝は比較的緩やかであった。肝細胞における代謝物プロファイルは検討した 4 動物種のなかで質的に同等であり，本 in vitro 検討においてヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

本検討において，計 10 個の代謝物が検出された。その内訳は，4 個の *N*-脱アルキル化体（H1［EPZ-6930］，H2，H3 及び H4），4 個の一酸素付加体（H5，H6，H7 及び H8），1 個のタゼメトスタットの *N*-脱エチル化及び一酸素付加体（H9）並びに 1 個の構造不明体（H10）であった。

ラット，サル及びヒト肝細胞における主代謝物は H1 及び H5 であり，ウサギ肝細胞における主代謝物は H1，H2，H5，H7 及び H10 であった。

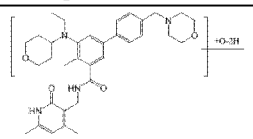
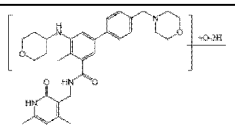
先の肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験（試験番号 DMPKA20[redacted]-042）の代謝物番号（M 番号）と本試験で認められた代謝物番号（H 番号）の相互対照を表 2.6.4-19 に示した。

表 2.6.4-17 凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝物

Metabolite	Description	*m/z*	Proposed Structure	Rat	Rabbit	Monkey	Human
Tazemetostat	Parent	573		Yes	Yes	Yes	Yes
H1[a]	*N*-Deethyl product of tazemetostat	545		Yes	Yes	Yes	Yes
H2	*N*-Detetrahydropyran product of tazemetostat	489		Yes	Yes	Yes	Yes
H3	Loss of both ethyl and tetrahydropyran moieties from tazemetostat	461		b	Yes	b	b
H4	Loss of (4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl moiety from tazemetostat	438		Yes	Yes	Yes	Yes
H5	Monooxygenation product of tazemetostat	589		Yes	Yes	Yes	Yes
H6	Monooxygenation product of tazemetostat	589		Yes	Yes	Yes	Yes
H7	Monooxygenation product of tazemetostat	589		Yes	Yes	Yes	Yes

（次頁に続く）

表 2.6.4-17 凍結肝細胞におけるタゼメトスタットの代謝物（続き）

Metabolite	Description	*m/z*	Proposed Structure	Rat	Rabbit	Monkey	Human
H8	Oxidation product of tazemetostat	587		Yes	Yes	Yes	Yes
H9	Oxidation product of EPZ-6930	559		Yes	Yes	Yes	Yes
H10	NA	NA	NA	Yes	Yes	Yes	Yes

H 番号は当該 in vitro 代謝試験報告書での代謝物通し番号を示し，EPZ-番号は [redacted] 社で規定されている標品番号を示す。表中の Yes は代謝物が検出されたことを意味する。
動物の系統名：ラット；Sprague Dawley，ウサギ；New Zealand white，サル；カニクイ。
反応条件：The incubation mixture contained [^{14}C]tazemetostat (10 µmol/L) and hepatocytes (1×10^6 cells/mL). Incubation mixture was assayed for 0, 30, 120, and 240 minutes. The sample was analyzed by LC-MS/Radio flow-through detector.
LC-MS = liquid chromatography with mass spectrometry, *m/z* = mass-to-charge ratio of protonated ion, NA = not applicable.
a: H1 は EPZ-6930 を示す。
b: Detected only by LC-MS in trace amount.
出典：添付資料 5.3.2.2.4 (45N-1404)

2.6.4.5.1.2 代謝物の分析（in vivo）

2.6.4.5.1.2.1 白色ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与したときの代謝（添付資料 4.2.2.4.1［試験番号 45N-1403］）

ラットにおけるタゼメトスタットの代謝プロファイルを評価するため，雄 SD ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与した後，血漿，尿，胆汁及び糞中の放射能について代謝物分析試験を行った（4.2.2.4.1）。なお，試料は試験番号 45N-1402 で採取されたものを代謝物分析に供した。検出された代謝物の質的情報について表 2.6.4-19 の対照表に示した。

[^{14}C]タゼメトスタットは広範に代謝され，合計で 85 代謝物が，血漿，尿，胆汁及び糞中で検出された。本 in vivo 代謝試験から推定されたラットにおける代謝経路図を図 2.6.4-8 に示す。検出された代謝物は，以下の 4 つの代謝経路に由来していた。

1) タゼメトスタットの *N*-脱エチル化による EPZ-6930（In vitro 代謝試験の M5 あるいは H1）の生成。

2) タゼメトスタットの *N*-脱テトラヒドロピランによる EPZ006931（In vitro 代謝試験の M6 あるいは H2）の生成。

3) タゼメトスタットの複数の位置での酸化による様々な酸化代謝物の生成。

4) タゼメトスタット（又は互変異性体）への直接のグルクロン酸抱合による M748 の生成（この M 番号は当該 in vivo 代謝試験の代謝物通し番号を示す）。

さらに，これらの経路とその後の代謝反応の組み合わせにより，多数の 2 次代謝産物を生じた。

循環血漿中において，未変化体は EPZ-6930 に比べて少量の放射性成分であった（投与後 8 時間までの血漿中総放射能の AUC に対して，それぞれ 11.56%と 62.86%）。未変化体は排泄物中で

の総放射能量の割合（% of Dose）に関しても，胆汁（1.18%），尿（<1%）及び糞（<4%）と低レベルであり，タゼメトスタットはラットでは代謝により体内から消失することが示された。

タゼメトスタットの *N*-脱エチル化に由来する EPZ-6930 が血漿及び排泄物の大部分（胆汁中ではグルクロン酸抱合体として）を占めたことから，ラットにおける主な代謝経路は *N*-脱エチル化であることが示唆された。

2.6.4.5.1.2.2 サルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び経口投与したときの代謝（添付資料 4.2.2.4.2［試験番号 514N-1502］）

サルにおけるタゼメトスタットの代謝プロファイルを評価するため，雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（5 mg/kg［フリー体換算量］）を単回静脈内投与後及び雌雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の血漿，尿及び糞中の放射能について代謝物分析試験を行った（4.2.2.4.2）。なお，試料は試験番号 11661 で採取されたものを代謝物分析に供した。検出された代謝物の質的情報について表 2.6.4-19 の対照表に示した。

カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回投与した後，[^{14}C]タゼメトスタットは広範に代謝され，合計で 59 代謝物が，血漿，尿及び糞中で検出された。本 in vivo 代謝試験から推定されたサルにおける代謝経路図を図 2.6.4-9 に示す。サルの代謝は，以下の 3 つの代謝経路に由来していた。

1) タゼメトスタットの *N*-脱エチル化による EPZ-6930（In vitro 代謝試験の M5 あるいは H1）の生成。

2) タゼメトスタットの *N*-脱テトラヒドロピランによる EPZ006931（In vitro 代謝試験の M6 あるいは H2）の生成。

3) タゼメトスタットの複数の位置での酸化による様々な酸化代謝物の生成。

さらに，これらの経路とその後の代謝反応の組み合わせにより，多数の 2 次代謝産物を生じた。

雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内投与した後の循環血漿中において，未変化体は主放射能成分であり，EPZ-6930 はマイナーな放射性成分であった（投与後 8 時間までの血漿中総放射能の AUC に対して，それぞれ 77.5%及び 15.3%）。排泄物中での総放射能量（% of Dose）に対する未変化体の割合は，尿（0.88%）及び糞（1.96%）とも低レベルであった。

雌雄カニクイザルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与後の循環血漿中において，EPZ-6930 が主放射能成分であり，EPZ006931 と未変化体がマイナーな放射性成分であった（投与後 8 時間までの血漿中総放射能の AUC に対して，雄：それぞれ 84.1%，7.8%及び 5.0%，雌：それぞれ 81.1%，7.7%及び 8.0%）。排泄物中では，未変化体は，雄及び雌のサルの尿でそれぞれ総放射能量（% of Dose）に対して 0.20%及び 0.02%，糞で 34.40%及び 13.26%であった。単回静脈内投与した後の糞中に未変化体としてほとんど回収されなかったことから，単回経口投与後の糞中に回収された未変化体は，未吸収，若しくはグルクロン酸代謝物の脱抱合反応によるものと考えられた。

総じて，サルにおける主な代謝経路はラットと同様 *N*-脱エチル化であることが示唆され，単

回経口投与後の代謝経路に雌雄差は認められなかった。

2.6.4.5.1.3 ヒト及び動物血漿中代謝物の比較（添付資料 5.3.2.2.8［試験番号 14099&14430］）

タゼメトスタットを反復経口投与後の血漿中代謝物プロファイルをヒトと動物で比較した（5.3.2.2.8）。ヒトの試料には，反復投与試験（E7438-G000-101）でタゼメトスタットを 2 週間 800 mg BID 投与したときの Day 1 及び Day 15 の血漿を用い，動物の試料には，ラット 13 週反復毒性試験（試験番号 K[redacted]009，投与量：100 mg/kg）及びサル 13 週反復毒性試験（試験番号 20047690，投与量：300 mg/kg BID）で得られた Day 1 及び Day 91 の血漿，並びにウサギ胚・胎児反復投与毒性試験（試験番号 20097366，投与量：400 mg/kg）で得られた妊娠 7 日目（Day 1）及び 19 日目（Day 13）の血漿を用いた。これらよりプール血漿試料を調製後，代謝分析に用いた。

図 2.6.4-7 に得られた分析クロマトグラムの一例を示す。また，血漿試料から特定された代謝物の構造を表 2.6.4-18 に示す。本試験で記載している EPZ 番号及び代謝物番号と，先に実施した 2 つの in vitro 試験（試験番号 DMPKA20[redacted]-042 及び 45N-1404）の代謝物番号との相互対照を表 2.6.4-19 に示した。プール血漿中の代謝物の存在割合について 2.6.5.9 項（試験番号 14099&14430）に示した。ヒト血漿中の主要な代謝物は EPZ-6930（M5），EPZ006931（M3）及び EPZ034163（M1）の 3 つであり（これらの M 番号は当該 in vivo 代謝試験での通し番号，表 2.6.4-18），いずれの代謝物の暴露量も親化合物タゼメトスタットの 25%より大きいと考えられた。本試験においては，ヒト特異的な代謝物は観察されなかった；すなわち，ヒト血漿試料中に存在する全ての代謝物が，サル又はラットの血漿試料において検出された。主要な 3 つの代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の循環血漿中暴露量は，ヒトとサルで同程度と考えられた。

この試験では，ヒトの Day 1 及び Day 15 の 0～12 時間の尿試料を用いて代謝物分析も行ったが，主要な 3 つの代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）が尿中にも観察された。

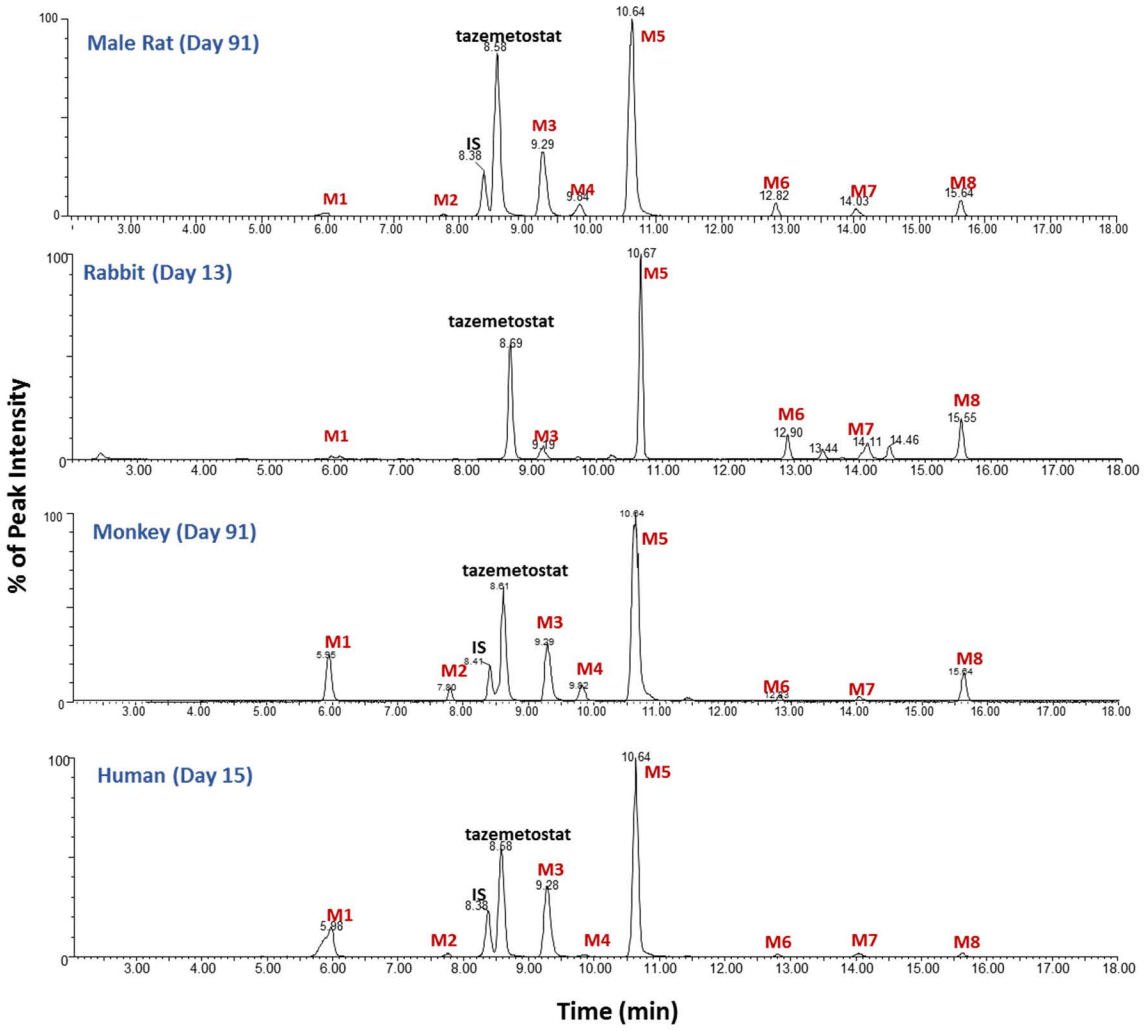


図 2.6.4-7 ヒト，サル，ウサギ及びラット血漿中のタゼメトスタット及び主要な代謝物

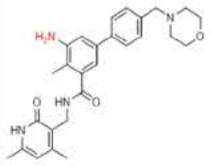
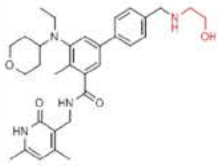
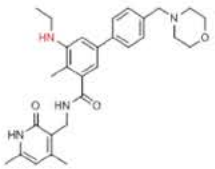
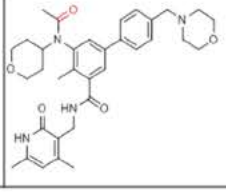
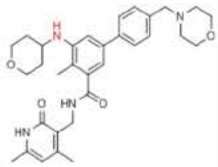
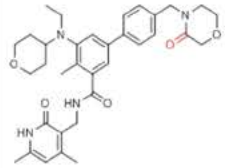
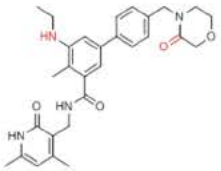
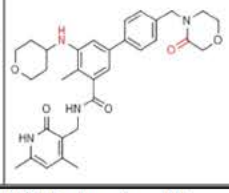
ここでの M 番号は当該 in vivo 代謝試験報告書での代謝物通し番号を示す（先の in vitro 代謝試験［2.6.4.5.1.1.3］の M 番号とは M5 以外異なる）。M 番号と EPZ 番号の対応について表 2.6.4-18 に示す。表中の Rabbit (Day 13)は妊娠 19 日目（反復投与 13 日目）を示す。

Human plasma samples were collected from 4 patients (Study E7438-G000-101, Day 15, 800 mg BID) and pooled for full-scan HPLC-HRMS analysis. Monkey plasma samples were collected from Study No. 20047690 (13-week repeat BID dosing, Day 91, 600 mg/kg/day). Rabbit plasma samples were collected from Study No. 20097366 (13-day repeat QD dosing, Day 13, 400 mg/kg/day). Rat plasma samples were collected from Study No. K[redacted]009 (13-week repeat QD dosing, Day 91,100 mg/kg/day). Plasma samples at each time point were pooled across the different individuals, then time-proportional (AUC) pools (0 to 4 hours or 8 hours and 0 to 12 hours or 24 hours) were generated affording a single sample for each set of plasma samples. Elucidation of metabolite structures was based on the comparison with respective authentic synthetic standards of the observed retention time, molecular mass, the ions observed in the MS/MS spectrum, and the relative intensity of the ions.

BID = twice daily, HPLC = high-performance liquid chromatography, HRMS = high-resolution mass spectrometry, M = metabolite, MS/MS = tandem mass spectrometry, QD = once daily.

出典：添付資料 5.3.2.2.8（14099&14430）より改変し作成。

表 2.6.4-18 ヒト，サル，ウサギ及びラット血漿中で同定された代謝物

Metabolite ID	M1	M2	M3	M4
EPZ number	EPZ034163	EPZ006633	EPZ006931	EPZ006938
Structure				
Metabolite ID	**M5**	**M6**	**M7**	**M8**
EPZ number	EPZ-6930	EPZ007028	EPZ034396	EPZ033883
Structure				

ここでの M 番号は当該 in vivo 代謝試験報告書での代謝物通し番号を示す（先の in vitro 代謝試験［2.6.4.5.1.1.3］の M 番号とは M5 以外異なる）。EPZ 番号は [redacted] 社で規定されている標品番号を示す。
出典：添付資料 5.3.2.2.8（14099&14430）より改変し作成。

2.6.4.5.2 推定代謝経路

図 2.6.4-8 及び図 2.6.4-9 にラット及びサルの in vivo におけるタゼメトスタットの推定代謝経路をそれぞれ示す。また，動物及びヒトの in vitro 及び in vivo の各種代謝試験成績に基づくタゼメトスタットの推定代謝経路を図 2.6.4-10 に示す。

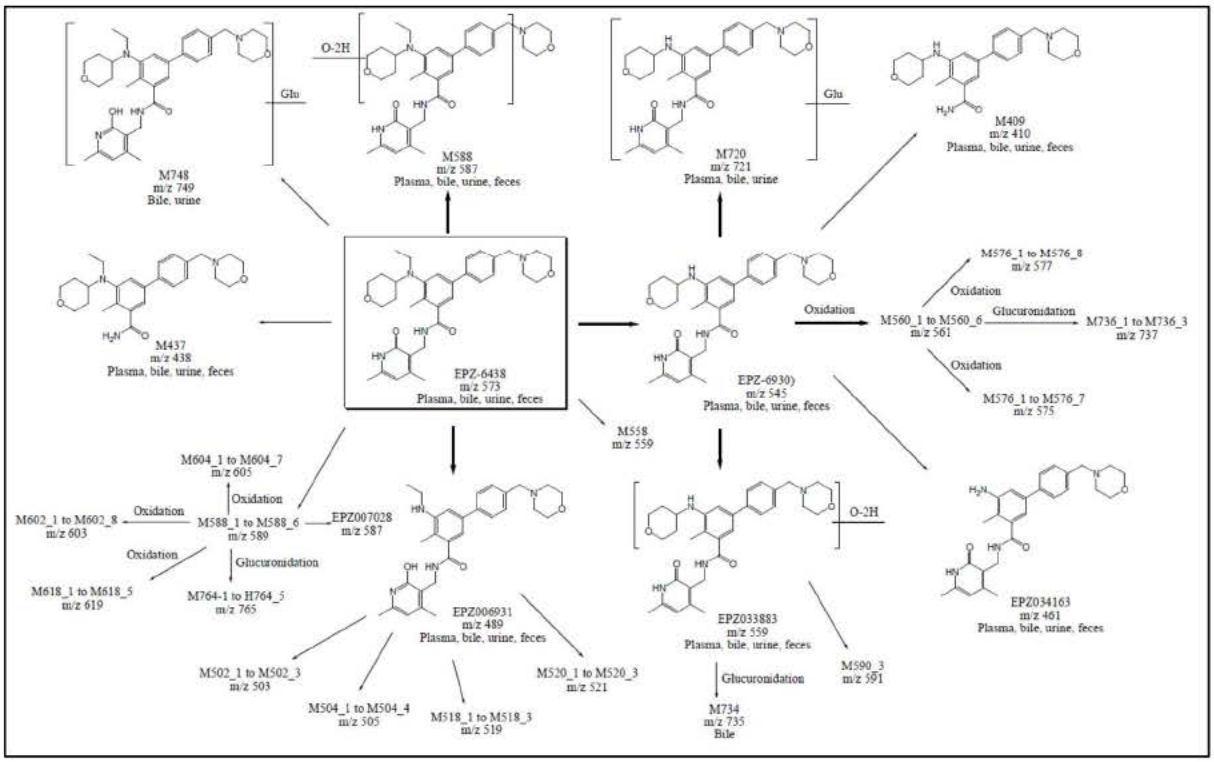


図 2.6.4-8 タゼメトスタットのラット（in vivo）における推定代謝経路

M 番号は当該試験報告書での代謝物通し番号を示す（先の in vitro 代謝試験［2.6.4.5.1.1.3］の M 番号とは異なる）EPZ 番号は[redacted]社で規定されている標品番号を示す。

EPZ-6438 = tazemetostat, *m/z* = mass-to-charge ratio of protonated ion.

出典：添付資料 4.2.2.4.1 (45N-1403)

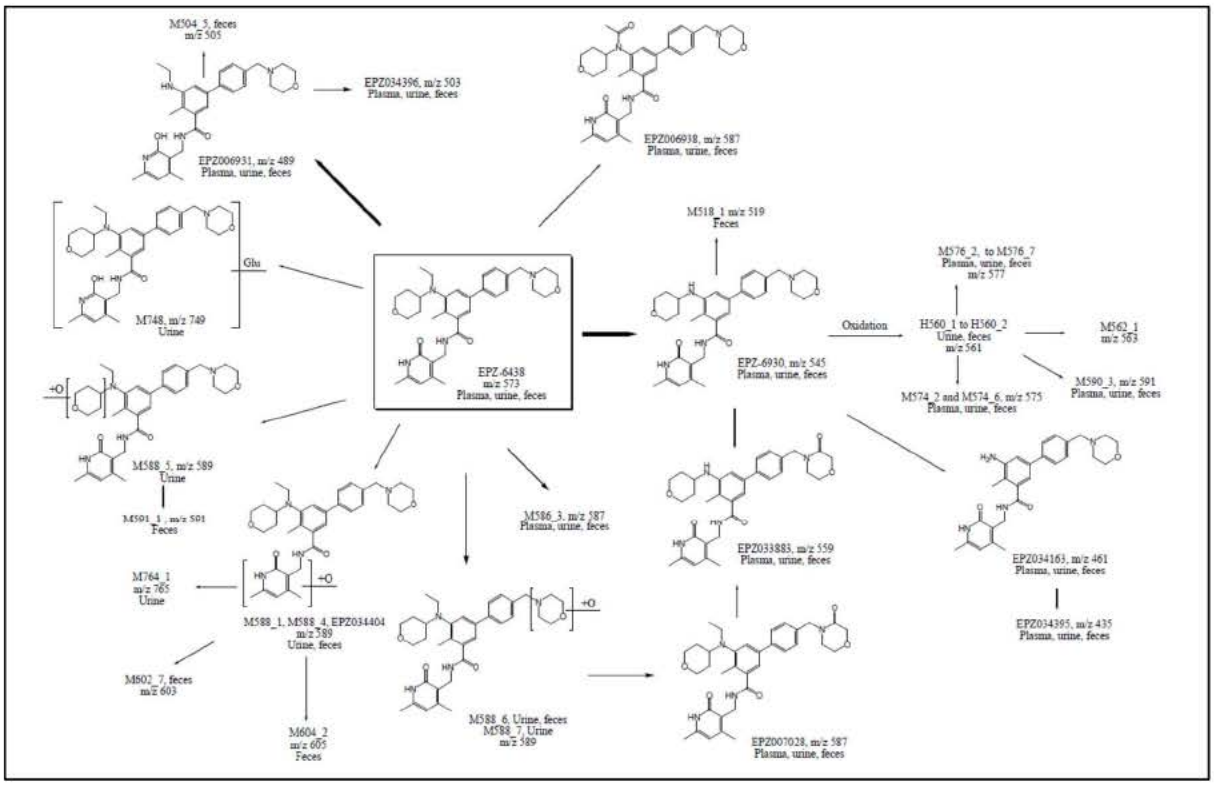


図 2.6.4-9 タゼメトスタットのサル（in vivo）における推定代謝経路

M 番号は当該試験報告書での代謝物通し番号を示す（先の in vitro 代謝試験［2.6.4.5.1.1.3］の M 番号とは異なる）。EPZ 番号は [redacted] 社で規定されている標品番号を示す。

EPZ-6438 = tazemetostat, *m/z* = mass-to-charge ratio of protonated ion.

出典：添付資料 4.2.2.4.2 (514N-1502)

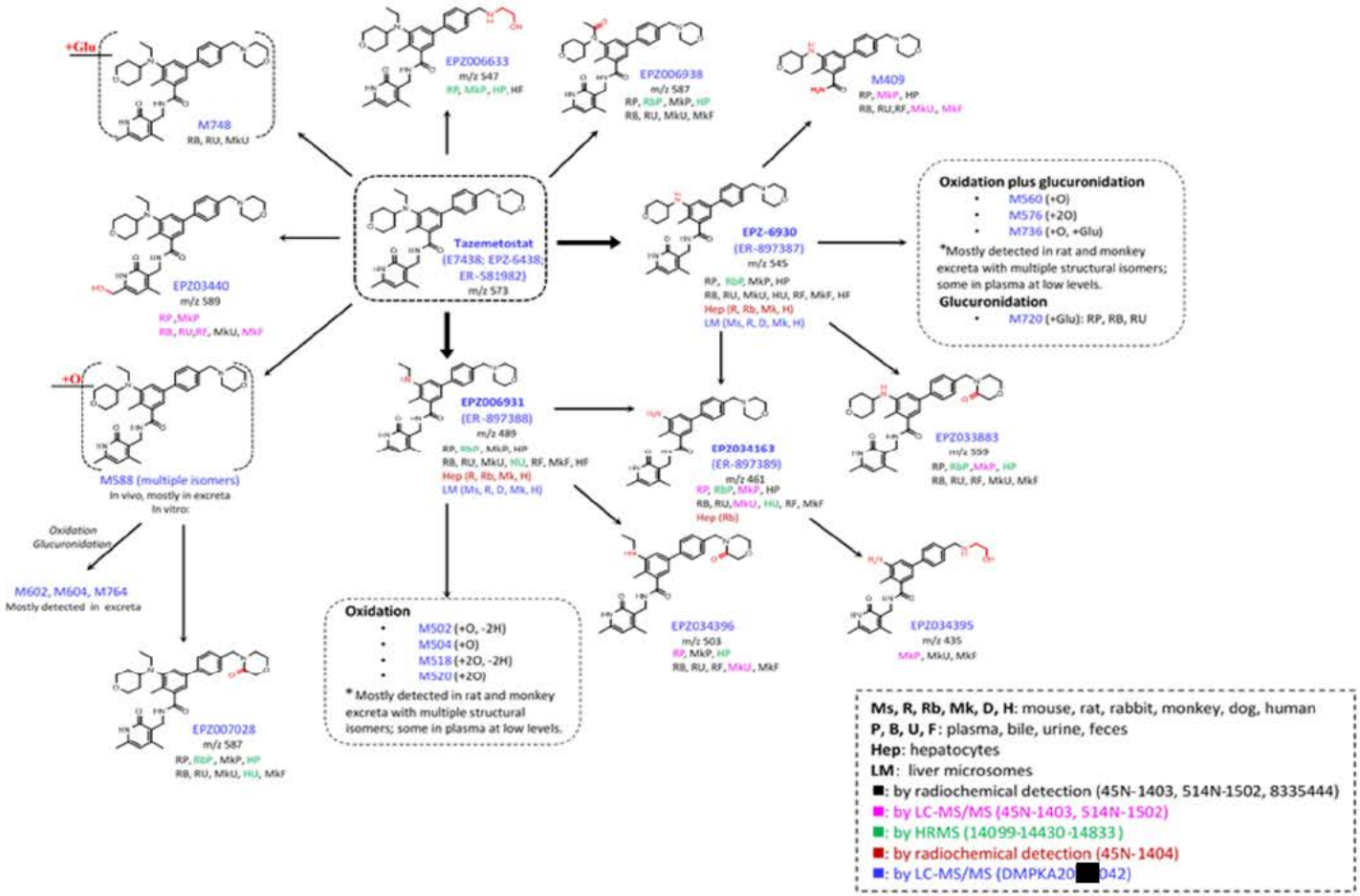


図 2.6.4-10 In vitro（マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル及びヒト）及び in vivo（ラット，サル及びヒト）の各種代謝試験成績に基づくタゼメトスタットの推定代謝経路

The bold arrow represents the major metabolic pathways. Metabolites whose structures confirmed with synthetic standards are assigned EPZ numbers. The M number in the figure is different from the M number in the previous in vitro metabolism study (2.6.4.5.1.1.3). Glu = glucuronic acid moiety, GS = glutathione moiety, H = hydrogen atom, HRMS = high-resolution mass spectrometry, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, M = metabolite, *m/z* = mass-to-charge ratio of protonated ion, O = oxygen atom.

出典：添付資料 4.2.2.4.1 (45N-1403), 4.2.2.4.2 (514N-1502), 5.3.2.2.8 (14099&14430), 5.3.2.2.3 (DMPKA20■-042), 5.3.2.2.4 (45N-1404)及び 5.3.2.2.13 (8335444)

表 2.6.4-19 In vitro（肝ミクロソーム及び肝細胞）及び in vivo（ラット，サル，ウサギ及びヒト）の各種代謝試験で検出された
タゼメトスタット代謝物の存在の相互対照表

Metabolite ID [a, b]	MH^+ *m/z*	LMs/Hep [c]	Hep [d]	Rat [e]				Monkey [f]			Rabbit [g]	Human [g, h]		
				P	U	B	F	P	U	F	P	P	U	F
Tazemetostat	573			X	X	X	X	X	X	X	√	X	X	-
M353	354			√	-	-	-	√	-	-	√	X [i]	√	-
M409	410	M4		X	X	X	x	x	x	x	-	X [i]	-	-
EPZ034395	435			-	-	-	-	x	X	X	-	-	-	-
M437	438		H4	X	X	X	x	x	x	x	-	-	-	-
EPZ034163 (M1)	461		H3	x	X	X	X	x	x	X	√	X	√	-
EPZ006931 (M3)	489	M6	H2	X	X	X	X	X	X	X	√	X	√	X [j]
M502_1	503			x	X	x	X	-	-	-	√	-	-	-
M502_2	503			-	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-
EPZ034396 (M7)	503			√	X	X	X	x	x	X	-	√	-	-
M504_4	505			x	X	X	x	-	-	-	-	-	-	-
M504_5	505			-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	X
M518_1	519			x	X	X	X	x	x	X	-	-	-	X [k]
M520_1	521			-	x	x	x	-	-	-	-	-	-	X
EPZ-6930 (M5)	545	M5	H1	X	X	X	X	X	X	X	√	X	X	X [j, l]
EPZ006633 (M2)	M547			x	-	-	-	x	-	-	-	√	-	X [l]
EPZ033883 (M8)	559	M2	H9	X	X	X	X	x	X	X	√	√	-	-
M558_1	559			x	X	X	x	-	x	x	-	-	-	-
M560_1	561			x	x	X	X	-	x	X	-	-	-	-
M560_2	561			x	x	x	x	-	x	x	-	-	-	X [m]
M560_3	561			X	X	X	X	-	x	x	-	-	-	X
M560_4	561			X	x	X	x	-	x	x	-	-	-	-
M574_1	575			-	X	x	x	-	-	-	-	-	-	-
M574_2	575			x	X	X	X	x	x	X	-	-	-	-
M574_3	575			x	X	X	X	x	x	x	-	-	-	-
M574_4	575			x	X	X	X	x	x	x	-	-	-	-
M574_5	575			x	X	X	X	x	x	x	-	-	-	-
M574_6	575			-	x	x	x	x	x	X	-	-	-	-
M576_2	577			x	X	X	X	x	X	X	-	-	-	-
M576_3	577			X	X	X	X	x	x	x	-	-	-	X
M576_7	577			-	X	x	X	x	x	x	-	-	-	-
M576_8	577			-	X	x	X	x	x	x	-	-	-	-

（次頁に続く）

表 2.6.4-19 In vitro（肝ミクロソーム及び肝細胞）及び in vivo（ラット，サル，ウサギ及びヒト）の各種代謝試験で検出された
タゼメトスタット代謝物の存在の相互対照表（続き）

Metabolite ID [a, b]	MH^+ *m/z*	LMs/Hep [c]	Hep [d]	Rat [e]				Monkey [f]			Rabbit [g]	Human [g h]		
				P	U	B	F	P	U	F	P	P	U	F
EPZ006938 (M4)	587			**X**	**X**	**X**	**X**	x	**X**	**X**	-	√	-	-
M586_3	587			-	-	-	-	x	x	**X**	-	-	-	-
EPZ007028 (M6)	587		H8	x	x	x	x	x	x	**X**	√	√	-	-
M588_1	589		H4	x	**X**	**X**	**X**	-	x	**X**	-	-	-	**X** [m]
EPZ034404	589		H5	x	x	**X**	**X**	-	**X**	x	-	-	-	-
M588_4	589		H6	-	x	x	x	-	x	**X**	-	-	-	-
M588_5	589		H7	x	**X**	**X**	x	-	x	-	-	-	-	-
M588_6	589			x	x	x	**X**	-	x	x	-	-	-	-
M588_7	589			x	**X**	**X**	-	-	**X**	-	-	-	-	-
M590_1	591			-	**X**	x	**X**	x	x	**X**	-	-	-	-
M590_3	591			-	**X**	x	x	x	x	x	-	-	-	-
M602_2	603			x	x	**X**	**X**	-	x	x	-	-	-	-
M602_3	603			x	**X**	x	x	-	-	-	-	-	-	-
M602_4	603			-	**X**	x	**X**	-	-	-	-	-	-	-
M602_5	603			-	**X**	x	x	-	-	-	-	-	-	-
M602_6	603			x	**X**	**X**	x	-	x	x	-	-	-	-
M602_7	603			-	**X**	x	x	-	x	**X**	-	-	-	-
M602_8	603			-	**X**	x	-	-	-	-	-	-	-	-
M604_1	605			-	**X**	**X**	x	-	-	-	-	-	-	-
M604_2	605			x	**X**	x	x	x	x	**X**	-	-	-	-
M604_3	605			x	**X**	x	x	x	x	x	-	-	-	-
M604_5	605			x	**X**	**X**	**X**	x	x	x	-	-	-	**X** [k]
M604_6	605			-	**X**	**X**	**X**	-	-	-	-	-	-	-
M618_1	619			x	**X**	x	x	-	-	-	-	-	-	-
M618_2	619			x	**X**	x	x	-	-	-	-	-	-	-
M720	721			x	**X**	**X**	x	x	x	-	-	-	-	-
M734	735			-	**X**	x	-	-	-	-	-	-	-	-
M736_1	737			-	**X**	x	-	-	-	-	-	-	-	-
M748	749			-	**X**	**X**	-	-	**X**	-	-	-	-	-

（次頁に続く）

表 2.6.4-19 In vitro（肝ミクロソーム及び肝細胞）及び in vivo（ラット，サル，ウサギ及びヒト）の各種代謝試験で検出された
タゼメトスタット代謝物の存在の相互対照表（続き）

Metabolite ID [a, b]	MH^+ *m/z*	LMs/Hep [c]	Hep [d]	Rat [e]				Monkey [f]			Rabbit [g]	Human [g, h]		
				P	U	B	F	P	U	F	P	P	U	F
M764_1	765			x	**X**	x	-	x	**X**	-	-	-	-	-
M764_3	765			x	**X**	x	-	x	x	-	-	-	-	-
M764_4	765			x	**X**	**X**	-	x	x	-	-	-	-	-

X = quantifiable radioactivity by radiochemical detection; x = only detected by mass spectrometry; √ = identified and semi-quantified by ultra-performance liquid chromatography with high resolution mass spectrometry; - = not found or not reported.

a: A metabolite without a synthetic reference is assigned a metabolite number consistent with the observed MW. For example, M504 stands for a metabolite of MW 504 Da. If metabolites share the same MW (structural isomers) an extension is added to the metabolite identification number. That extended number refers to the relative retention time order (increasing with retention time) of that set of metabolites (M504_1, M504_2, M504_3, etc.). Metabolites with structures confirmed in reference to authentic standards are assigned the corresponding EPZ numbers. This method is used to assign metabolites identified in 4.2.2.4.1 (Study No. 45N-1403), 4.2.2.4.2 (Study No. 514N-1502), and 5.3.2.2.13 (Study No. 8335444).

b: Metabolites listed in this table are those with quantifiable radioactivity in at least 1 matrix in 4.2.2.4.1 (Study No. 45N-1403) or 4.2.2.4.2 (Study No. 514N-1502). The full lists of in vivo metabolites detected in rats and monkeys are provided in the respective reports.

c: The original metabolite ID in 5.3.2.2.3 (Study No. DMPKA20[redacted]-042) is given for cross reference. Unlabeled tazemetostat was used.

d: The original metabolite ID in 5.3.2.2.4 (Study No. 45N-1404) is given for cross reference. [^{14}C]Tazemetostat was used.

e: Results were obtained from 4.2.2.4.1 (Study No. 45N-1403). [^{14}C]Tazemetostat was used. Only metabolites M353 and EPZ034396 were identified in 5.3.2.2.8 (Study No. 14009&14430).

f: Results were obtained from 4.2.2.4.2 (Study No. 514N-1502). [^{14}C]Tazemetostat was used. Only metabolite M353 was identified in 5.3.2.2.8 (Study No. 14009&14430).

g: Results were obtained from 5.3.2.2.8 (Study No. 14009&14430).

Plasma samples came from the following studies.

SD rat plasma: 4.2.3.2.3 (Study No. K[redacted]009) (13-week repeated dosing), Day 1 and Day 91, group 100 mg/kg/day.

NZW rabbit plasma: 4.2.3.5.2.5 (Study No. 20097366) (13-day repeated dosing), DG7 (Day 1) and DG19 (Day 13), group 400 mg/kg/day.

Cynomolgus monkey plasma: 4.2.3.2.6 (Study No. 20047690) (13-week repeated BID dosing), Day 1 and Day 91, group 600 mg/kg/day (total dose per day, i.e. 300 mg/kg in each dose).

Human plasma: 5.3.5.2.2 (Study E7438-G000-101), Day 1 and Day 15, 800 mg BID, 4 patient subjects (samples were pooled).

Human urine: 5.3.5.2.2 (Study E7438-G000-101), Day 1 and Day 15, 800 mg BID, 4 patient subjects (samples were pooled).

Plasma samples were pooled by Hamilton method (AUC pool rule); urine samples were pooled with equal volume of each sample.

h: Results were obtained from 5.3.2.2.13 (Study No. 8335444). [^{14}C]Tazemetostat was used.

i: M353 co-eluted with M409 in LC-radio-chromatography.

j: EPZ006931 (M488) co-eluted with EPZ-6930 (M544) in LC-radio-chromatography.

k: M518_1 co-eluted with M604_5 in LC-radio-chromatography.

l: EPZ006633 (M546) co-eluted with EPZ-6930 (M544) in LC-radio-chromatography.

m: M560_3 co-eluted with M588_1 in LC-radio-chromatography.

B = bile, BID = twice daily, DG = day of gestation, F = feces, Hep = hepatocytes, ID = identification, LC = liquid chromatography, LMs = liver microsomes, MH^+ = protonated molecular weight, MW = molecular weight, ***m/z*** = mass-to-charge ratio of protonated ion, NZW = New Zealand white, P = plasma, SD = Sprague Dawley, U = urine.

追加情報：**Metabolite ID** カラム中の EPZ 番号の後ろに記載した括弧内 M 番号は，**LMs/Hep** カラム中の M 番号と M5 以外異なる。

出典：添付資料 脚注内の該当箇所に記載した。

2.6.4.5.3 全身循環系に移行する前の代謝（消化管／肝 初回通過効果）

肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 代謝を評価し，2.6.4.5.1 項に示した。

2.6.4.5.4 ヒト in vitro 代謝に関与する CYP の同定

2.6.4.5.4.1 タゼメトスタットの代謝にかかわる CYP 分子種の同定（添付資料 5.3.2.2.5［試験番号 DMPKA20[redacted]-044］）

タゼメトスタットの酸化的代謝にかかわる CYP（検討対象：CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A）を同定するため，ヒト肝ミクロソーム又は各 rCYP 分子種を用いて，タゼメトスタットの in vitro 代謝実験を行った（5.3.2.2.5）。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-20 に示す。

ヒト肝ミクロソームにおけるタゼメトスタット量の減少は主にケトコナゾール（選択的 CYP3A 阻害剤）により阻害され（阻害度 94.8%），またそれより程度は低くなるもののモンテルカスト（CYP2C8 阻害剤）やキニジン（CYP2D6 阻害剤）によっても阻害されたことから，タゼメトスタット代謝への CYP3A，CYP2C8 及び CYP2D6 の関与が示唆された。一方，rCYP を用いた実験において，タゼメトスタットの代謝を生じさせた唯一の分子種は CYP3A4 であった。これらのことから，タゼメトスタットの代謝には主として CYP3A が関与しており，またそれより程度は低くなるものの CYP2C8 及び CYP2D6 も関与している可能性が示唆された。

表 2.6.4-20 タゼメトスタットの代謝にかかわる CYP の同定

Method	ヒト肝ミクロソーム：タゼメトスタット（濃度：1 μmol/L）とヒト肝ミクロソーム（タンパク濃度：0.5 mg/mL）を各 CYP 選択的阻害剤有無下で 37°C で 30 分間までインキュベートした。 rCYP：タゼメトスタット（濃度：0.1 μmol/L）と rCYP（濃度：5 pmol/mL）を 37°C で 30 分間までインキュベートした。	
Assay / Analyte	LC-MS/MS / タゼメトスタット量の減少	
CYP Tested in Human Liver Microsomes	**CYP Selective Inhibitors / Concentrations**	**Percentage of Inhibition (%)**
CYP1A2	Furafylline / 10 μmol/L	阻害は観察されず。
CYP2B6	2-Phenyl-2-(1-piperidinyl) propane / 10 μmol/L	0.4
CYP2C8	Montelukast / 10 μmol/L	35.3
CYP2C9	Sulfaphenazole / 5 μmol/L	阻害は観察されず。
CYP2C19	(*S*)-Benzylnirvanol / 5 μmol/L	8.2
CYP2D6	Quinidine / 5 μmol/L	20.3
CYP3A	Ketoconazole / 1 μmol/L	94.8
Tested in rCYPs	**Metabolism of Tazemetostat**	
CYP1A2	検出されず。	
CYP2B6	検出されず。	
CYP2C8	検出されず。	
CYP2C9	検出されず。	
CYP2C19	検出されず。	
CYP2D6	検出されず。	
CYP3A4	検出された。	

CYP = cytochrome P450, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, rCYP = recombinant human CYP.
出典：添付資料 5.3.2.2.5 (DMPKA20[redacted]-044)

2.6.4.5.4.2 タゼメトスタット及び主要代謝物 EPZ-6930 の代謝にかかわる CYP 分子種の同定（添付資料 5.3.2.2.11［試験番号 151341］）

当該試験では，前報（試験番号 DMPKA20[redacted]-044，2.6.4.5.4.1 項参照）とは別の実験方法（relative activity factor［RAF］法）を用いて，タゼメトスタット及び主要代謝物 EPZ-6930 の代謝にかかわる CYP 分子種の同定を行った（5.3.2.2.11）。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-21 に示す。

タゼメトスタット：タゼメトスタットの代謝は rCYP1A2，rCYP2B6，rCYP2C8，rCYP2C9，rCYP2C19，rCYP2D6 及び rCYP2E1 とのインキュベーションにおいて観察されなかった。ヒト肝ミクロソーム，rCYP2J2，rCYP3A4 及び rCYP3A5 におけるタゼメトスタットの減少は 15%より大きく，肝固有クリアランスは濃度依存的であった。RAF 法により見積もられたタゼメトスタットのヒト肝ミクロソームにおける代謝にかかわる CYP の寄与率は，CYP3A4，CYP3A5 及び CYP2J2 でそれぞれ 99%，1%未満及び 1%未満であった。これらのことから，タゼメトスタットのヒト肝ミクロソームにおける代謝には主として CYP3A4 が関与しており，また程度は低いものの CYP3A5 及び CYP2J2 も関与している可能性が示唆された。

EPZ-6930：rCYP3A4 及び rCYP2J2 以外の rCYP において，EPZ-6930 量の減少は 15%より小さかった。RAF 法により見積もられた EPZ-6930 のヒト肝ミクロソームにおける代謝にかかわる

CYP の寄与率は，CYP3A4 及び CYP2J2 でそれぞれ 89%～92%及び 8%～11%であった。

表 2.6.4-21 タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の代謝にかかわる CYP の同定

In Vitro System	Pooled human liver microsomes, Supersomes™ (rCYP1A2, rCYP2B6, rCYP2C8, rCYP2C9, rCYP2C19, rCYP2D6, rCYP2E1, rCYP2J2, rCYP3A4, and rCYP3A5), 0.25 mg/mL
Test Concentrations of Tazemetostat and EPZ-6930	0.2 and 2 µmol/L
Incubation Time	0, 1, 3, 15, 30, 60, and 120 min
Incubation Temperature	37°C
Analytical Method	LC-MS/MS
Measurement	Depletion of parent compound and formation of metabolites

1. Estimated fraction of tazemetostat metabolized by CYP2J2, CYP3A4, and CYP3A5

rCYP	CL_{int} (µL/min/mg)		Scaled $CL_{int,HLM}$ (µL/min/mg)		$f_{m,CYP}$ [a]	
	0.2 µmol/L	2 µmol/L	0.2 µmol/L	2 µmol/L	0.2 µmol/L	2 µmol/L
rCYP2J2	274	95.6	2.83	0.989	0.005	0.003
rCYP3A4	2944	1712	533	310	0.99	0.99
rCYP3A5	334	165	2.84	1.4	0.005	0.004

2. Estimated fraction of EPZ-6930 metabolized by CYP2J2 and CYP3A4

rCYP	CL_{int} (µL/min/mg)		Scaled $CL_{int,HLM}$ (µL/min/mg)		$f_{m,CYP}$ [a]	
	0.2 µmol/L	2 µmol/L	0.2 µmol/L	2 µmol/L	0.2 µmol/L	2 µmol/L
rCYP2J2	107	80.8	1.1	0.836	0.11	0.08
rCYP3A4	51.6	56	9.34	10.1	0.89	0.92

CL_{int} = intrinsic clearance, CYP = cytochrome P450, $f_{m,CYP}$ = fraction metabolized by a particular CYP, HLM = human liver microsomes, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, rCYP = recombinant human CYP, scaled $CL_{int,HLM}$ = scaled intrinsic clearance in human liver microsomes.
a: The $f_{m,CYP}$ was calculated based on scaled $CL_{int,HLM}$ from parent depletion in the rCYP matrix using relative activity factor.
出典：添付資料 5.3.2.2.11 (151341)

2.6.4.5.5 酵素誘導及び阻害

2.6.4.5.5.1 CYP 阻害

2.6.4.5.5.1.1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 活性に対するタゼメトスタットの阻害 (1)（添付資料 5.3.2.2.6［試験番号 DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171］）

ヒト肝ミクロソームにおけるタゼメトスタットの各 CYP 分子種に対する阻害能を検討した（5.3.2.2.6）。可逆的阻害及び時間依存的阻害の両項目について評価した。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-22 に示す。

タゼメトスタットは CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 活性をそれぞれ IC_{50} 値 6.3，9.0，3.8 及び 15.5 µmol/L で阻害した。ミダゾラム 1′-水酸化，ニフェジピン脱水素化及びテストステロン 6β-水酸化活性で評価した CYP3A に対するタゼメトスタットの IC_{50} 値はそれぞれ 12.7，19.4 及び 5.9 µmol/L であった。タゼメトスタットは時間依存的に CYP3A を介したテストステロン 6β-水酸化活性を阻害し，K_I は 6.4 µmol/L，k_{inact} は 0.077 min^{-1} であった。

表 2.6.4-22 タゼメトスタットによる CYP に対する阻害 (1)

Method	可逆的阻害：タゼメトスタット（濃度：0～20 μmol/L）と各 CYP 選択的プローブ基質を NADPH 存在下ヒト肝ミクロソームに添加し，37°C で 5 又は 10 分間までインキュベートした。 時間依存的阻害：まずタゼメトスタット（濃度：0～100 μmol/L）を NADPH 存在下ヒト肝ミクロソームに添加し，37°C で 0～30 分間までインキュベートした。その後，20 倍希釈系サンプルで CYP 選択的プローブ基質を NADPH 存在下でインキュベートし，CYP 活性を測定した。			
Assay / Analyte	LC-MS/MS / 生成した代謝物			
CYP Isoform	**Probe Reaction**	**IC_{50}**	**K_I**	**k_{inact}**
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 20 μmol/L	NA	NA
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 20 μmol/L	NA	NA
CYP2C8	Amodiaquine *N*-deethylation	6.3 μmol/L	ND	ND
CYP2C9	Tolbutamide 4′-hydroxylation	9.0 μmol/L	ND	ND
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4′-hydroxylation	3.8 μmol/L	ND	ND
CYP2D6	(±)-Bufuralol 1′-hydroxylation	15.5 μmol/L	ND	ND
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	> 20 μmol/L	NA	NA
CYP3A	Midazolam 1′-hydroxylation	12.7 μmol/L	NA	NA
	Nifedipine dehydrogenation	19.4 μmol/L	NA	NA
	Testosterone 6β-hydroxylation	5.9 μmol/L	6.4 μmol/L	0.077 min^{-1}

CYP = cytochrome P450, IC_{50} = 50% inhibitory concentration, K_I = half-maximal inhibitory concentration of the maximal inactivation rate constant, k_{inact} = maximal inactivation rate constant, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, ND = no inactivation observed.
追加情報：フェリシアン化カリウムを添加した評価により，タゼメトスタットの CYP3A を介したテストステロン 6β-水酸化活性に対する時間依存的阻害効果は可逆的でないことが示唆された。
出典：添付資料 5.3.2.2.6 (DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171)

2.6.4.5.5.1.2 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 活性に対するタゼメトスタットの阻害 (2)（添付資料 5.3.2.2.12［試験番号 151245/151340/160432］）

前項（2.6.4.5.5.1.1，試験番号 DMPKA20[redacted]-002，DMPKA20[redacted]-171）から，新たにタゼメトスタットの CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害能を検討した（5.3.2.2.12）。CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する可逆的阻害及び CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP2D6 に対する時間依存的阻害について評価した。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-23 に示す。

タゼメトスタットは CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A 活性をそれぞれ K_i 値 1.27，15.0，6.65，9.16 及び 3.06 μmol/L で阻害した。還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下でタゼメトスタットとプレインキュベーションした場合の CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 活性の阻害は，NADPH 非存在下でプレインキュベーションした場合に比べて増強しなかった。これらのことから，タゼメトスタットが CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の時間依存的阻害剤ではないことが示された。

表 2.6.4-23 タゼメトスタットによる CYP に対する阻害 (2)

Test System	Human liver microsomes	
Method	For reversible inhibition, no pre-incubation with inhibitor. For time-dependent inhibition, pre-incubation with inhibitor in the presence and absence of NADPH for 30 minutes.	
Assay / Analyte	LC-MS/MS / Metabolites of CYP probe substrates formed by CYP-mediated metabolism	
Concentration	Tazemetostat:　0 to 50 μmol/L	
CYP Isoform	**Probe Reaction**	**K_i**
CYP2C8	Amodiaquine *N*-deethylation	1.27 μmol/L
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	15.0 μmol/L
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4′-hydroxylation	6.65 μmol/L
CYP2D6	(*R*)-Bufuralol 1′-hydroxylation	9.16 μmol/L
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation	3.06 μmol/L
Additional Information	Pre-incubation with E7438 in the presence of NADPH did not enhance inhibition on CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 activity, indicating that the compound was not a time-dependent inhibitor of these CYPs.	

CYP = cytochrome P450, K_i = inhibition constant at competitive inhibition, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
出典：添付資料 5.3.2.2.12 (151245/151340/160432)

2.6.4.5.5.1.3 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 活性に対する主要代謝物 EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163 の阻害（添付資料 5.3.2.2.10［試験番号 151295］）

ヒト肝ミクロソームにおけるタゼメトスタットの主要代謝物 EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163 の各 CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害能を検討した（5.3.2.2.10）。当該試験では可逆的阻害について評価した。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-24 に示す。

検討した CYP に対する EPZ-6930 の IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きく，EPZ006931 及び EPZ034163 の IC_{50} 値は 45.9 μmol/L 以上であった。

表 2.6.4-24 主要代謝物 EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163 による CYP に対する阻害

In Vitro System		Pooled human liver microsomes		
Test Concentrations		Ranging from 0.146 to 200 µmol/L (EPZ-6930 and EPZ034163) or from 0.0838 to 115 µmol/L (EPZ006931), 7 concentrations.		
Incubation Temperature		37°C		
Analytical Method		LC-MS/MS		
Analyte		Metabolite produced from the probe substrate		
CYP Isoform	**Probe Substrate**	**IC_{50} (µmol/L)**		
		EPZ-6930	**EPZ006931**	**EPZ034163**
CYP1A2	Phenacetin	> 200	> 115	122
CYP2B6	Efavirenz	> 200	> 115	> 200
CYP2C8	Amodiaquine	152	45.9	> 200
CYP2C9	Diclofenac	172	> 115	91.7
CYP2C19	*S*-mephenytoin	> 200	> 115	> 200
CYP2D6	*R*-bufuralol	> 200	> 115	> 200
CYP3A	Midazolam	> 200	> 115	> 200
	Testosterone	113	52.8	130

値は 3 例の平均値を示す。
CYP = cytochrome P450, IC_{50} = 50% inhibitory concentration, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.
出典：添付資料 5.3.2.2.10 (151295)

2.6.4.5.5.2 CYP 誘導

2.6.4.5.5.2.1 ヒト肝細胞におけるタゼメトスタットの CYP 誘導 (1)（添付資料 5.3.2.2.7［試験番号 DMPKA20[redacted]-040]）

タゼメトスタットの CYP に対する誘導能を，3 ドナーのヒト凍結肝細胞を用いて検討した。CYP の誘導は各 CYP の代謝活性値及び mRNA 発現変動により評価した（5.3.2.2.7）。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-25 に示し，CYP3A4 mRNA 誘導において見積もられた誘導パラメータを表 2.6.4-26 に示す。

タゼメトスタットは 30 µmol/L まで CYP3A4 mRNA に対して強い誘導能を示し，EC_{50} 2.18～2.96 µmol/L で誘導し，E_{max} は 15.62～103.5 倍であり，誘導能は陽性対照であるリファンピシン（10 µmol/L）と同程度であった。タゼメトスタットの CYP3A 活性誘導（最大 1.6～4.7 倍）は CYP3A4 mRNA 誘導（最大 14～97 倍）よりも低かったが，これはタゼメトスタットの CYP3A に対する時間依存的阻害（2.6.4.5.5.1.1 項参照）と誘導の複合効果に起因すると考えられた。タゼメトスタットの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 に対する誘導能は CYP3A 誘導に比べてかなり弱く，10 µmol/L における代謝活性値で CYP1A2 が 1.47～2.09 倍，CYP2B6 が 1.73～3.81 倍，CYP2C9 が 2.25～3.49 倍であり，mRNA 誘導で CYP1A2 が 2.50～3.76 倍，CYP2B6 が 1.52～2.56 倍，CYP2C9 が 1.30～1.96 倍であった。

表 2.6.4-25 ヒト肝細胞におけるタゼメトスタットの CYP 誘導 (1)

Test System	ヒト凍結肝細胞，タゼメトスタット（濃度 0～30 μmol/L），37°C で 48 時間インキュベーション。
Assay / Analyte	・Quantitative reverse transcription PCR / mRNA ・LC-MS/MS / CYP-選択的プローブ基質の代謝活性（CYP1A2-mediated phenacetin *O*-deethylation, CYP2B6-mediated bupropion hydroxylation, CYP2C9-mediated tolbutamide methylhydroxylation, or CYP3A-mediated midazolam 1′-hydroxylation）

CYP Isoform	**Treatment (Concentration)**	**Fold Induction**					
		Lot 226		**Lot 246**		**Lot 267**	
		Enzyme Activity	**mRNA Level**	**Enzyme Activity**	**mRNA Level**	**Enzyme Activity**	**mRNA Level**
CYP1A2	β-Naphthoflavone (10 μmol/L)[a]	2.51	81.26	11.00	125.15	6.74	82.31
	Tazemetostat (0.03 μmol/L)	1.19	1.00	1.12	1.16	1.15	0.89
	Tazemetostat (0.1 μmol/L)	1.16	0.95	1.21	1.19	1.14	0.81
	Tazemetostat (0.3 μmol/L)	1.22	1.19	1.39	1.40	1.20	1.07
	Tazemetostat (1 μmol/L)	1.19	1.43	1.63	2.34	1.27	1.58
	Tazemetostat (3 μmol/L)	1.60	1.90	1.94	2.64	1.32	1.93
	Tazemetostat (10 μmol/L)	1.71	2.50	2.09	3.76	1.47	3.62
	Tazemetostat (30 μmol/L)	1.33	1.97	1.32	4.82	1.64	3.62
CYP2B6	Phenobarbital (1000 μmol/L)[a]	4.50	6.88	2.81	7.25	1.85	3.07
	Tazemetostat (0.03 μmol/L)	1.05	1.23	0.79	1.09	1.08	1.13
	Tazemetostat (0.1 μmol/L)	1.50	1.08	0.87	1.06	1.12	1.09
	Tazemetostat (0.3 μmol/L)	1.45	1.26	0.92	1.17	1.23	1.18
	Tazemetostat (1 μmol/L)	1.68	1.50	1.05	1.66	1.19	1.52
	Tazemetostat (3 μmol/L)	2.23	1.98	2.09	2.16	1.38	1.58
	Tazemetostat (10 μmol/L)	2.82	2.45	3.81	2.56	1.73	1.52
	Tazemetostat (30 μmol/L)	1.77	1.81	4.78	2.77	1.62	1.43
CYP2C9	Rifampicin (10 μmol/L)[a]	1.75	1.27	4.48	1.99	2.52	1.69
	Tazemetostat (0.03 μmol/L)	1.00	0.97	0.79	1.05	1.01	0.97
	Tazemetostat (0.1 μmol/L)	1.02	0.97	0.76	1.05	1.03	1.00
	Tazemetostat (0.3 μmol/L)	1.12	1.09	1.00	1.15	1.03	1.05
	Tazemetostat (1 μmol/L)	1.36	1.07	1.27	1.31	1.26	1.18
	Tazemetostat (3 μmol/L)	1.69	1.20	2.14	1.59	1.48	1.47
	Tazemetostat (10 μmol/L)	2.25	1.30	3.49	1.96	2.55	1.71
	Tazemetostat (30 μmol/L)	2.93	1.32	3.60	1.87	3.48	2.11
CYP3A or CYP3A4	Rifampicin (10 μmol/L)[a]	5.84	14.87	20.91	132.05	6.56	22.41
	Tazemetostat (0.03 μmol/L)	1.00	1.10	1.10	1.56	0.95	1.13
	Tazemetostat (0.1 μmol/L)	0.99	1.29	1.30	3.21	1.19	1.36
	Tazemetostat (0.3 μmol/L)	0.90	2.04	1.88	7.09	1.20	2.49
	Tazemetostat (1 μmol/L)	1.14	3.49	2.88	18.47	1.36	6.06
	Tazemetostat (3 μmol/L)	1.26	9.11	4.73	49.08	1.63	11.05
	Tazemetostat (10 μmol/L)	1.56	14.01	3.67	96.73	1.37	17.40
	Tazemetostat (30 μmol/L)	1.01	9.03	1.89	97.43	1.06	17.50

CYP = cytochrome P450, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, mRNA = messenger RNA, PCR = polymerase chain reaction.
a: Positive control.
出典：添付資料 5.3.2.2.7 (DMPKA20[redacted]-040)

表 2.6.4-26 タゼメトスタットによる CYP3A4 mRNA 誘導の E_{max} 及び EC_{50}

Lot	E_{max} (Fold)	EC_{50} (μmol/L)	Fold Induction of 10 μmol/L Rifampicin
226	15.62	2.69	14.87
246	103.5	2.96	132.05
267	18.60	2.18	22.41

CYP = cytochrome P450, EC_{50} = concentration causing half maximal effect, E_{max} = maximum induction effect, mRNA = messenger RNA.
出典：添付資料 5.3.2.2.7 (DMPKA20[redacted]-040)

2.6.4.5.5.2.2 ヒト肝細胞におけるタゼメトスタットの CYP 誘導 (2)（添付資料 5.3.2.2.9［試験番号 151294］）

前項（2.6.4.5.5.2.1，試験番号 DMPKA20[redacted]-040）以降，新たにタゼメトスタットの CYP に対する誘導能を 3 ドナーのヒト凍結肝細胞を用いて検討した（5.3.2.2.9）。CYP の誘導は各 CYP の mRNA 発現及び代謝活性値変動により評価した。実験条件及び得られた結果を表 2.6.4-27 に示す。

mRNA 発現変動：タゼメトスタットは CYP1A2 mRNA 発現に対してわずかな影響しか示さず，ロット EJW 及び FLO で 2 倍未満の最大誘導であり，ロット YJM では約 2.4 倍であった。ロット YJM で観察された最大誘導は陽性対照であるオメプラゾールのわずか 2.3%であった。タゼメトスタットの CYP2B6 mRNA に対する最大誘導はロット EJW 及び YJM でそれぞれ 2.26 及び 3.16 倍であった。ロット YJM での EC_{50} は 4.45 μmol/L と推定された。タゼメトスタットは検討した 3 ロットで CYP2C8 mRNA 発現に対して 3～4 倍の誘導を示し，ロット YJM での EC_{50} は 3.36 μmol/L であった。タゼメトスタットは，ロット EJW 及び YJM で CYP2C9 mRNA を約 3 倍に増加させたが，ロット FLO ではわずかな影響しかなかった。タゼメトスタットの CYP2C19 mRNA に対する最大誘導は全てのロットで 2 倍未満であった。タゼメトスタットは検討した 3 ロット全てで CYP3A4 mRNA 発現に対して誘導を示し，ロット YJM で最大約 15 倍であった。観察された最大誘導は陽性対照であるリファンピシンと同程度であった。ロット YJM での EC_{50} は 2.41 μmol/L と推定された。

代謝活性値変動：CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A 代謝活性に対するタゼメトスタットの誘導を 50 μmol/L のみで検討した。50 μmol/L におけるタゼメトスタットの誘導は，CYP1A2 及び CYP2B6 の活性に大きく影響しなかった（誘導倍率≦1）が，CYP3A 活性の増加は 3 ロットのうち 2 ロットで認められた（誘導倍率：ロット FLO で約 2.1 及び YJM で約 1.7）。CYP3A 誘導に関して，mRNA の変動と代謝活性の間に相関性がないことの理由として，タゼメトスタットの CYP3A に対する時間依存的阻害（2.6.4.5.5.1.1 項参照）効果が一部起因すると考えられた。

表 2.6.4-27 ヒト肝細胞におけるタゼメトスタットの CYP 誘導 (2)

In Vitro System	Plateable cryopreserved human hepatocytes (lots EJW, FLO, and YJM)
Test Concentrations	0.2, 0.5, 1.3, 3.2, 8.0, 20, and 50 µmol/L for CYP mRNA; 50 µmol/L for CYP activity
Positive Controls	Omeprazole (100 µmol/L) for CYP1A2, phenobarbital (1000 µmol/L) for CYP2B6, rifampicin (50 µmol/L) for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19
Negative Control	Naproxen (50 µmol/L)
Data Presentation	The concentration that gives EC_{50}, fold-induction in cells treated with tazemetostat or positive controls over the vehicle-treated cells

1. Maximal fold-induction and EC_{50} of CYP mRNA following 72 hour treatment with tazemetostat

CYP mRNA	Maximal Fold-Induction by Tazemetostat			Tazemetostat EC_{50} (µmol/L) [a]	Positive Control
	EJW	FLO	YJM		Fold-Induction
CYP1A2	1.84	1.61	2.37	NA	40.6 - 102
CYP2B6	2.26	1.9	3.16	4.45	2.76 - 9.94
CYP2C8	3.32	2.9	4.29	3.36	3.95 - 6.55
CYP2C9	3.19	1.55	2.83	NA	1.16 - 4.33
CYP2C19	1.06	1.57	1.15	NA	0.83 - 2.16
CYP3A4	9.14	9.61	15.3	2.41	15.7 - 29.4

2. Fold-induction of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A activities by tazemetostat (50 µmol/L)

Activity [b]	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A		
Lot	EJW	FLO	YJM	EJW	FLO	YJM	EJW	FLO	YJM
Tazemetostat	0.13	0.28	0.79	0.42	1.36	1.03	0.44	2.07	1.68
Positive control	30.1	37.3	23.5	21.6	17.4	13.9	30.8	23	19

CYP = cytochrome P450, EC_{50} = concentration causing half maximal effect, mRNA = messenger RNA, NA = not available due to insufficient data for EC_{50} estimation.

a: Obtained from data of lot YJM; insufficient data from other two lots for EC_{50} estimation.

b: The substrate (concentration) used for the CYP activity measurement was as follows: Phenacetin (50 µmol/L) for CYP1A2, bupropion (50 µmol/L) for CYP2B6, and testosterone (50 µmol/L) for CYP3A.

出典：添付資料 5.3.2.2.9 (151294)

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットに単回静脈内及び経口投与したときのタゼメトスタットの排泄（尿中又は胆汁中）（添付資料 4.2.2.2.2［試験番号 DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063］）

ラット（SD，雄，4 例）にタゼメトスタットを単回静脈内投与又は単回経口投与したときの尿又は胆汁排泄を検討した。タゼメトスタット臭化水素酸塩をラットに単回静脈内投与（投与量 5 mg/kg）又は単回経口投与（投与量 100 mg/kg）し，所定の時点の尿試料を採取した。また，タゼメトスタット臭化水素酸塩を胆管カニューレ挿入ラットに単回静脈内投与（投与量 10 mg/kg）し，所定の時点の胆汁試料を採取した。尿又は胆汁中タゼメトスタット濃度を LC-MS/MS 法で測定し，PK パラメータをモデル非依存解析より算出した。得られた結果を 2.6.5.13 項（試験番号 DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063）及び 2.6.5.14 項（試験番号 DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063）に示した。

5 mg/kg 単回静脈内投与群及び 100 mg/kg 単回経口投与群においてタゼメトスタットの尿中排泄を検討したところ，投与量に対するタゼメトスタット尿中排泄量はいずれも 0.4%であり，タゼメトスタットの腎クリアランス（≤0.02 L/h/kg）は低いことが示唆された。また，10 mg/kg 単回静脈内投与によるタゼメトスタットの胆汁排泄の結果から，投与量に対するタゼメトスタット胆汁排泄量は 3.5%であり，タゼメトスタットの胆汁排泄クリアランス（0.13 L/h/kg）も低いことが示唆された。

以上の結果から，ラットでは腎排泄及び胆汁排泄はタゼメトスタットの主要な排泄経路でな

いことが示唆された。

2.6.4.6.2 ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回経口投与したときの放射能の排泄（添付資料 4.2.2.5.1［試験番号 45N-1402］）

ラット（SD，雄，3 例）に[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の尿，糞及び胆汁排泄について検討した（4.2.2.5.1）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

ラットの放射能の排泄を表 2.6.4-28 に示す。ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の主排泄経路は糞中であり，投与後 168 時間までに投与量の 86.1%が糞中に，8.0%が尿中に排泄された。放射能は速やかに糞中に排泄され，投与後 48 時間までに投与量の 85.8%が排泄され，それ以降に検出された放射能はわずかであった（図 2.6.4-11（A））。投与後 168 時間までの尿，糞及びケージ残留物中の総放射能回収率は平均で投与量の 94.4%であった。胆管カニューレ挿入ラットに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の主排泄経路は胆汁中であり，投与後 96 時間までに投与量の 53.5%が胆汁中に排泄された。放射能は速やかに胆汁中に排泄され，投与後 24 時間までに投与量の 53.1%が排泄された（図 2.6.4-11（B））。胆管カニューレ挿入ラットでは，投与量の 17.9%及び 24.0%がそれぞれ尿及び糞中に回収された。投与後 96 時間までの尿，糞，胆汁及びケージ残留物中の総放射能回収率は投与量の 96.1%であった。

2.6.4.6.3 サルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回静脈内及び経口投与したときの放射能の排泄（添付資料 4.2.2.5.2［試験番号 11661］）

サル（カニクイ，雄，3 例）に[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（5 mg/kg［フリー体換算量］）を単回静脈内投与後の放射能の尿及び糞中排泄について検討した。また，サル（カニクイ，雌雄，各 3 例）に[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の尿及び糞中排泄について検討した（4.2.2.5.2）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

サルの放射能の排泄を表 2.6.4-28 に示す。サルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（5 mg/kg［フリー体換算量］）を単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は糞中であり，投与後 168 時間までに投与量の 79.2%が糞中に，5.2%が尿中に排泄された。放射能の排泄は速やかで，投与後 48 時間までに投与量の 78%が尿及び糞中に回収された（2.6.5.13 項，試験番号 11661）。投与後 168 時間までの尿，糞及びケージ残留物を合わせた総放射能回収率は投与量の約 87%であった。

サルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩（50 mg/kg［フリー体換算量］）を単回経口投与後の放射能の主排泄経路は雌雄とも糞中であった。投与後 168 時間までに投与量の 81.6%（雄）及び 81.5%（雌）が糞中に排泄され，投与量の 4.0%（雄）及び 3.3%（雌）が尿中に排泄された。投与後 48 時間までに，投与量の 83.3%（雄）及び 66.4%（雌）が尿及び糞中に回収された（2.6.5.13 項，試験番号 11661）。投与後 168 時間までの尿，糞及びケージ残留物を合わせた総放射能回収率は投与量の 88.0%（雄）及び 91.2%（雌）であった。単回経口投与後の放射能の排泄経路に雌雄差は認められなかった。

表 2.6.4-28 ラット及びサルに[^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を単回投与したときの放射能の排泄

Data Source	Species Gender	Dose Route	Cumulative Excretion (% of dose)			
4.2.2.5.1 (45N-1402)	Sprague Dawley Rat Male	50 mg/kg Oral	**Cumulative Excretion of Radioactivity up to 168 Hours**			
			Urine	**Feces**	**Bile**	**Total[a]**
			8.0±1.2	86.1±3.0	ND	94.4±3.1
	Sprague Dawley Rat[b] Male	50 mg/kg Oral	**Cumulative Excretion of Radioactivity up to 96 Hours**			
			Urine	**Feces**	**Bile**	**Total[a]**
			17.9±5.9	24.0±9.4	53.5±5.1	96.1±6.6
4.2.2.5.2 (11661)	Cynomolgus Monkey Male	5 mg/kg Intravenous	**Cumulative Excretion of Radioactivity up to 168 Hours**			
			Urine	**Feces**	**Bile**	**Total[a]**
			5.2±2.1	79.2±2.6	ND	86.6±2.6
	Cynomolgus Monkey Male	50 mg/kg Oral	**Cumulative Excretion of Radioactivity up to 168 Hours**			
			Urine	**Feces**	**Bile**	**Total[a]**
			4.0±2.7	81.6±10.2	ND	88.0±7.1
	Cynomolgus Monkey Female	50 mg/kg Oral	**Cumulative Excretion of Radioactivity up to 168 Hours**			
			Urine	**Feces**	**Bile**	**Total[a]**
			3.3±2.0	81.5±6.7	ND	91.2±3.6

Values represent the mean ±SD of 3 animals.　The dose was expressed in terms of the free base.
ND = not determined.
a:　The values include residual radioactivity recovered via cage rinsing, washing, and wiping.
b:　Bile duct-cannulated rat.

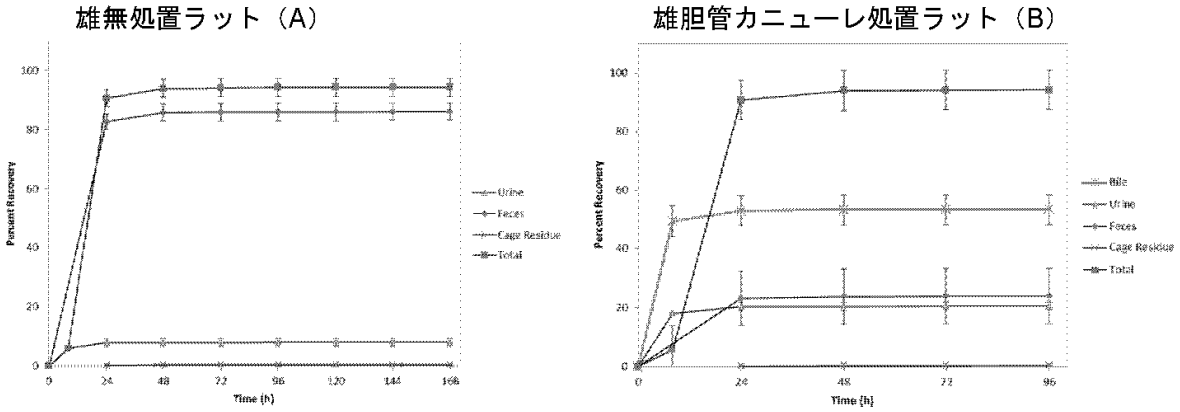


図 2.6.4-11 [^{14}C]タゼメトスタット臭化水素酸塩を雄無処置ラット（A）及び雄胆管カニューレ処置ラット（B）に単回経口投与したときの放射能の累積排泄
Each point represents the mean ±SD of 3 animals.　The dose (50 mg/kg) was expressed in terms of the free base.
出典：添付資料 4.2.2.5.1 (45N-1402)

2.6.4.6.4 乳汁中排泄

タゼメトスタットの乳汁中排泄試験は検討されていない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

タゼメトスタットの薬物代謝酵素を介した代謝，並びに阻害及び誘導作用は，ヒト由来試料又は各 rCYP 分子種を用いて評価した（2.6.4.5.4 及び 2.6.4.5.5 項参照）。ヒトトランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は，トランスポーター発現細胞を用いて評価した（2.6.4.8 項参照）。

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（2018 年）」に準拠し，タゼメトスタットが基質薬として薬物相互作用を生じる可能性，並びにタゼメトスタットが代謝酵素の阻害薬及び誘導薬，トランスポーターの阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性について評価した。加えて，未変化体より極性が高く，AUC が未変化体を超える代謝物 EPZ-6930 について，CYP 及びトランスポーター阻害薬として，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価した。

2.6.4.7.1 基質薬として薬物相互作用を生じる可能性

ヒト肝ミクロソーム及び各 rCYP 分子種を用いた in vitro 試験から，タゼメトスタットの代謝には主に CYP3A4 が関与しており，それ以外の分子種の寄与は小さいことが示されている（2.6.4.5.4 項参照）。また，トランスポーター発現細胞を用いた検討から，タゼメトスタットは P-gp の基質であり，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE1 の基質でないことが示されている（2.6.4.8.1，2.6.4.8.2，2.6.4.8.5 項参照）。

これらの結果から，タゼメトスタットの臨床 PK プロファイルは CYP3A の阻害薬及び誘導薬との併用により影響を受ける可能性が考えられたため，臨床薬物相互作用試験（外国 105 試験［EZH-A001-105，5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2］）において，CYP3A に対する中程度の阻害薬（フルコナゾール）によるタゼメトスタットの臨床 PK への影響を評価した（2.7.2.2.2.4 項参照）。1 日 1 回フルコナゾールを 400 mg 反復投与した後，タゼメトスタットの定常状態での C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は中程度（それぞれ 2.3 倍及び 3.1 倍）の増加を示し，CYP3A4 がタゼメトスタットの主代謝酵素であることを示す in vitro 試験結果と一致した。

タゼメトスタットは P-gp の基質であるが，P-gp 発現細胞におけるタゼメトスタットの濃度依存的な輸送低下（2.6.4.8.1 項参照）とタゼメトスタットの臨床用量（800 mg BID）を考え合わせると，消化管では P-gp の輸送飽和が生じていると考えられ，P-gp 阻害薬の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.2 阻害薬又は誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が，阻害薬又は誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するにあたり，表 2.6.4-29 のパラメータを使用した。評価に使用したタゼメトスタットの投与 1 回当たりの用量は 800 mg とし，タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の C_{max} 値は，国内 106 試験（E7438-J081-106，5.3.5.2.4 及び 5.3.5.2.5）でタゼメトスタット 800 mg を 1 日 2 回反復投与（800 mg BID）した後 15 日目の日本人における値を用いた（2.7.2.2.2.2 項参照）。

表 2.6.4-29 薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するために使用したタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 のパラメータ

DDI Perpetrator	MW	Dose (mg)	I_{gut}[a] (μmol/L)	$C_{ss,max}$[b]		$f_{u,p}$	$I_{max,u}$[c] (μmol/L)	$I_{u,inlet,max}$[d] (μmol/L)
				(ng/mL)	(μmol/L)			
Tazemetostat	572.74	800	5587	1290	2.25	0.116[e]	0.261	14.4
EPZ-6930	544.68	NA	NA	1950	3.58	1.00[f]	3.58	NA

BID = twice daily, $C_{ss,max}$ = maximum plasma concentration at steady state, DDI = drug-drug interaction, F_a = fraction absorbed, F_g = intestinal availability, $f_{u,p}$ = unbound fraction in plasma, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug, $I_{max,u}$ = maximum unbound plasma concentration of the interacting drug, $I_{u,inlet,max}$ = estimated maximum unbound plasma concentration of the interacting drug at the inlet to the liver, k_a = absorption rate constant, MW = molecular weight, NA = not applicable, Q_h = hepatic blood flow rate, R_B = blood to plasma concentration ratio.

a: I_{gut} = maximum therapeutic dose (800 mg [1397 μmol] as free base) / 250 mL.

b: Mean $C_{ss,max}$ of tazemetostat after Cycle 1 Day 15 dosing at 800 mg BID in Japanese subjects in 5.3.5.2.4 and 5.3.5.2.5 (Study E7438-J081-106).

c: $I_{max,u} = C_{ss,max} \times f_{u,p}$.

d: $I_{u,inlet,max} = f_{u,p} \times \{C_{ss,max} + (F_aF_g \times k_a \times Dose) / Q_h / R_B\}$. For a worst-case estimate, $F_aF_g = 1$ and $k_a = 0.1$ (min^{-1}) were used. $Q_h = 97$ L/h. $R_B = 0.71$ (at 500 ng/mL, 5.3.2.3.1 [Study No. DMPKA20[redacted]-062]).

e: $f_{u,p}$ value at 1 μmol/L (5.3.2.1.2. [Study No. 161025]).

f: Assumed to be unity due the lack of observed value.

出典：添付資料 5.3.2.1.2 (161025)，5.3.2.3.1 (DMPKA20[redacted]-062)及び 5.3.5.2.4 and 5.3.5.2.5 (Study E7438-J081-106)

2.6.4.7.2.1 CYP 阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が，肝臓に発現する CYP 分子種を可逆的に阻害することにより，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため，各 CYP 分子種に対して R 値（基本モデルで予測された相互作用薬［阻害薬又は誘導薬］の存在下又は非存在下での被相互作用薬の AUC の比率）を算出した（表 2.6.4-30）。K_i 値と IC_{50} 値（2.6.4.5.5.1 項参照）の両方が利用可能な CYP 分子種に対しては，K_i 値を R 値の算出に使用した。

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の CYP1A2 及び CYP2B6 に対する R 値は，カットオフ基準（1.02）よりも低く，タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が臨床用量においてこれら CYP 分子種を可逆的に阻害する可能性は低いと考えられた。代謝物 EPZ-6930 の CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A（基質：テストステロン）に対する R 値（それぞれ 1.024，1.021 及び 1.03）はわずかにカットオフ基準より大きかったが，血漿中非結合型分率（$f_{u,p}$）を 1 と仮定した保守的な評価であることを考えると，可逆的阻害を示す可能性は低いと考えられた。タゼメトスタットの CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A（基質：ミダゾラム及びテストステロン）に対する R 値（1.021～1.21）は，カットオフ基準（1.02）よりも大きく，タゼメトスタットが臨床用量において，これら CYP 分子種を可逆的に阻害する可能性が示された。

表 2.6.4-30 タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が，肝臓に発現する CYP 分子種を可逆的に阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

CYP Isoform (Probe Substrate)	Tazemetostat		EPZ-6930	
	IC_{50} or K_i (μmol/L)	R[a]	IC_{50}[b] (μmol/L)	R[a]
CYP1A2	>20[c]	<1.01	>200	<1.018
CYP2B6	>20[c]	<1.01	>200	<1.018
CYP2C8	1.27[d]	1.21	152	1.024
CYP2C9	15.0[d]	1.017	172	1.021
CYP2C19	6.65[d]	1.04	>200	<1.018
CYP2D6	9.16[d]	1.029	>200	<1.018
CYP3A (Midazolam)	12.7[c]	1.021	>200	<1.018
CYP3A (Nifedipine)	19.4[c]	1.01	NT	NA
CYP3A (Testosterone)	3.06[d]	1.09	113	1.03

CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, K_i = inhibition constant determined in vitro, NA = not applicable, NT = not tested, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors or inducers), predicted with basic models.
a: $R = 1 + (I_{max,u} / K_i$ (or $IC_{50}))$.
b: IC_{50} values (5.3.2.2.10 [Study No. 151295]).
c: IC_{50} values (5.3.2.2.6 [Study No. DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171]).
d: K_i values (5.3.2.2.12 [Study No. 151245/151340/160432]).
出典：添付資料 5.3.2.2.6 (DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171)，5.3.2.2.10 (151295) 及び 5.3.2.2.12 (151245/151340/160432)

タゼメトスタットが，消化管に発現する CYP3A を可逆的に阻害することにより，薬物相互作用を生じる可能性を評価するため，CYP3A を介した 3 種類の典型基質（ミダゾラム，ニフェジピン及びテストステロン）の代謝反応に対する，タゼメトスタットの R 値を算出した（表 2.6.4-31）。

タゼメトスタットの CYP3A（基質：ミダゾラム，ニフェジピン及びテストステロン）に対する R 値（289～1827）は，いずれもカットオフ基準（11）より大きく，タゼメトスタットが臨床用量において，消化管に発現する CYP3A を可逆的に阻害する可能性が示された。

表 2.6.4-31 タゼメトスタットが，消化管に発現する CYP3A を可逆的に阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	Dose (mg)	I_{gut} (μmol/L)	CYP3A (Midazolam)		CYP3A (Nifedipine)		CYP3A (Testosterone)	
			IC_{50} or K_i (μmol/L)	R[a]	IC_{50} or K_i (μmol/L)	R[a]	IC_{50} or K_i (μmol/L)	R[a]
Tazemetostat	800	5587	12.7[b]	441	19.4[b]	289	3.06[c]	1827

CYP = cytochrome P450, DDI = drug-drug interaction, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, K_i = inhibition constant determined in vitro, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors or inducers), predicted with basic models.
a: $R = 1 + (I_{gut} / K_i$ (or $IC_{50}))$.
b: IC_{50} values (5.3.2.2.6 [Study No. DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171]).
c: K_i value (5.3.2.2.12 [Study No. 151245/151340/160432]).
出典：添付資料 5.3.2.2.6 (DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171) 及び 5.3.2.2.12 (151245/151340/160432)

2.6.4.5.5.1 項に記載したように，タゼメトスタットは，CYP3A に対して時間依存阻害を示したことから，肝臓及び消化管に発現する CYP3A に対する時間依存阻害の R 値を算出した（表 2.6.4-32）。タゼメトスタットの肝臓及び消化管に発現する CYP3A に対する R 値（それぞれ 162 及び 159）は，カットオフ基準（1.25）よりも大きく，タゼメトスタットが臨床用量において，肝臓及び消化管に発現する CYP3A を時間依存的に阻害する可能性が示された。

表 2.6.4-32 タゼメトスタットが，肝臓及び消化管に発現する CYP3A を時間依存的に阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	$I_{max,u}$ (μmol/L)	I_{gut} (μmol/L)	K_I (μmol/L)	k_{inact} (min^{-1})	k_{obs} (min^{-1})		R	
					Liver	Gut	Liver	Gut
Tazemetostat	0.261	5587	6.4	0.077	0.0517	0.0761	162	159

$R = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$.　$k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u}) / (K_I + 50 \times I_{max,u})$ for liver, $k_{obs} = (k_{inact} \times 0.1 \times I_{gut}) / (K_I + 0.1 \times I_{gut})$ for gut.
k_{deg} = 0.000321 and 0.000481 min^{-1} were used for hepatic and intestinal CYP3A, respectively (Obach, et al., 2007).
CYP = cytochrome P450, DDI = drug-drug interaction, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, k_{deg} = apparent first-order degradation rate constant of the affected enzyme, K_I = inhibitor concentration causing half-maximal inactivation, k_{inact} = maximal inactivation rate constant, k_{obs} = observed (apparent first order) inactivation rate constant of the affected enzyme, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors or inducers), predicted with basic models.
出典：添付資料 5.3.2.2.6 (DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171)

以上の in vitro 試験から得られた知見に基づき，CYP3A 指標薬（ミダゾラム）との併用試験（外国 101 試験［EZH-A001-101］，5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2），並びに CYP2C8 及び CYP2C19 指標薬（それぞれレパグリニド及びオメプラゾール）との臨床薬物相互作用試験（外国 105 試験［EZH-A001-105，5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2］）を実施した。In vitro 試験において，タゼメトスタットは CYP3A に対して阻害及び誘導（2.6.4.7.2.2 項参照）の相反する作用を示したが，最終的に in vivo では CYP3A 指標薬であるミダゾラムに対して弱い誘導作用を示し，ミダゾラムの $AUC_{(0-t)}$は 38%低下した。In vitro 試験において，タゼメトスタットは CYP2C8 に対しても阻害及び誘導（2.6.4.7.2.2 項参照）の相反する作用を示したが，in vivo では CYP2C8 指標薬であるレパグリニドに対して弱い阻害作用を示し，レパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 93%及び 117%上昇した。タゼメトスタットは CYP2C19 指標薬であるオメプラゾールに対して影響を与えなかった。タゼメトスタットの CYP2D6 に対する R 値（1.029）はカットオフ基準（1.02）よりもわずかに大きかったが，臨床薬物相互作用の認められなかった CYP2C19 に対する R 値（1.04）よりも小さかった。ゆえに，タゼメトスタットが臨床用量で CYP2D6 を阻害する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.2.2 CYP 誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タゼメトスタットが，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導することにより，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため，3 ドナー以上の個体別ヒト凍結肝細胞を用いて mRNA 発現量の変動を評価した（2.6.4.5.5.2 項参照）。

CYP1A2 の誘導能を評価した初回検討（2.6.4.5.5.2.1 項参照，試験番号 DMPKA20[redacted]-040）では，薬物相互作用ガイドラインで推奨されている 50 × $I_{max,u}$（13.1 μmol/L）に相当するタゼメトスタットの添加濃度（10 μmol/L）において，CYP1A2 の mRNA 発現量は溶媒対照の 2.50～3.76 倍であり，陽性対照（10 μmol/L β-ナフトフラボン）の 1.87%～3.22%であった。その後の追加検討（2.6.4.5.5.2.2 項参照，試験番号 151294）において，CYP1A2 の mRNA 発現量に対するタゼメトスタットの誘導能は，添加濃度 0.2～50 μmol/L の範囲において溶媒対照の 2.37 倍以下であり，陽性対照（100 μmol/L オメプラゾール）の 1.36%以下であった。タゼメトスタットの非結合型最大血漿中濃度（$I_{max,u}$ = 0.261 μmol/L）に相当する添加濃度付近では，いずれの試験においても明確な in vitro 誘導作用が認められなかったこと，並びに誘導能は陽性対照の数%程度以下であったことを考え合わせると，タゼメトスタットが臨床用量において，CYP1A2 を誘導する可能性は低いと考えられた。

CYP2B6 の誘導能を評価した初回検討（2.6.4.5.5.2.1 項参照，試験番号 DMPKA20[redacted]-040）では，薬物相互作用ガイドラインで推奨されている 50 × $I_{max,u}$（13.1 μmol/L）に相当するタゼメトスタットの添加濃度（10 μmol/L）において，CYP2B6 の mRNA 発現量は溶媒対照の 1.52～2.56 倍であり，陽性対照（1000 μmol/L フェノバルビタール）の 24.7%～25.1%であった。その後の追加検討（2.6.4.5.5.2.2 項参照，試験番号 151294）において，3 ドナー中 1 ドナー（Lot YJM）のみで，タゼメトスタットによる濃度依存的な mRNA 発現量の増加が認められ，EC_{50} 値は 4.45 μmol/L であった。当該ドナー由来凍結肝細胞における CYP2B6 の mRNA 発現量は，タゼメトスタットの添加濃度 20 μmol/L において溶媒対照の 2.93 倍であり，陽性対照（1000 μmol/L フェノバルビタール）の 21.6%であった。したがって，タゼメトスタットが臨床用量で CYP2B6 を誘導する可能性を否定できないが，非結合型最大血漿中濃度（$I_{max,u}$ = 0.261 μmol/L）に相当する添加濃度付近では，いずれの試験において明確な in vitro 誘導作用は認められなかったため，タゼメトスタットによる CYP2B6 誘導の程度は限定的であると考えられた。

CYP3A4 の誘導能を評価した初回検討（2.6.4.5.5.2.1 項参照，試験番号 DMPKA20[redacted]-040）では，薬物相互作用ガイドラインで推奨されている 50 × $I_{max,u}$（13.1 μmol/L）に相当するタゼメトスタットの添加濃度（10 μmol/L）において，CYP3A4 の mRNA 発現量は溶媒対照の 14.0～96.7 倍であり，陽性対照（10 μmol/L リファンピシン）の 73.0%～93.8%であった。その後の追加検討（2.6.4.5.5.2.2 項参照，試験番号 151294）において，CYP3A4 の mRNA 発現量に対するタゼメトスタットの誘導能は，添加濃度 20 μmol/L において溶媒対照の 3.71～13.5 倍であり，陽性対照（50 μmol/L リファンピシン）の 11.0%～85.2%であった。タゼメトスタットの非結合型最大血漿中濃度（$I_{max,u}$ = 0.261 μmol/L）に相当する添加濃度付近において，mRNA 発現量が増加したことより，タゼメトスタットが臨床用量で CYP3A4 を誘導する可能性が示された。

タゼメトスタットが CYP3A4 の mRNA 発現量に対し誘導作用を示したことから，共通の核内受容体での発現制御が示唆されている CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対するタゼメトスタットの誘導能を評価した（2.6.4.5.5.2 項参照）。

CYP2C8 の mRNA 発現量は，タゼメトスタットの添加濃度 3.2（Lots EJW 及び FLO）又は 8 μmol/L（Lot YJM）まで濃度依存的な増加を示し，それよりも高い濃度では低下した（2.6.4.5.5.2.2 項参照，試験番号 151294）。CYP2C8 の mRNA 発現量が溶媒対照に対して最大値（2.9～4.29 倍）を示した添加濃度（3.2 又は 8 μmol/L）では，陽性対照（50 μmol/L リファンピ

シン）の 59.3%～68.4%であった。したがって，タゼメトスタットは CYP2C8 に対して誘導能を有すると考えられた。

CYP2C9 の誘導能を評価した初回検討（2.6.4.5.5.2.1 項参照，試験番号 DMPKA20[redacted]-040）では，3 ドナー全てにおいて，陽性対照（10 μmol/L リファンピシン）による CYP2C9 の mRNA 発現量は，溶媒対照の 2 倍よりも小さかった（1.27～1.99 倍）。CYP2C9 の mRNA 発現量に対するタゼメトスタットの誘導能は，添加濃度 0.03～30 μmol/L の範囲において溶媒対照の 2.11 倍以下であった。初回検討（2.6.4.5.5.2.1 項参照，試験番号 DMPKA20[redacted]-040）では，CYP2C9 活性（トルブタミドメチル水酸化活性）に対するタゼメトスタットの誘導能も評価した。3 ドナー中 2 ドナー（Lots 246 及び 267）において，陽性対照（10 μmol/L リファンピシン）により 2 倍以上の活性増加が認められた。当該ドナー由来の凍結肝細胞において，タゼメトスタットは濃度依存的に CYP2C9 活性を増加し，薬物相互作用ガイドラインで推奨されている 50 × $I_{max,u}$（13.1 μmol/L）に相当する添加濃度（10 μmol/L）において，Lots 246 及び 267 での CYP2C9 活性は，溶媒対照のそれぞれ 3.49 及び 2.55 倍であり，陽性対照（10 μmol/L リファンピシン）のそれぞれ 71.6%及び 102%であった。一方で，タゼメトスタットの非結合型最大血漿中濃度（$I_{max,u}$ = 0.261 μmol/L）に相当する添加濃度付近において，CYP2C9 活性の変動は認められなかった。その後の追加検討（2.6.4.5.5.2.2 項参照，試験番号 151294）では，3 ドナー中 2 ドナー（Lots EJW 及び YJM）において，陽性対照（50 μmol/L リファンピシン）により 2 倍以上の mRNA 発現量の増加が認められた。当該ドナー由来凍結肝細胞において，CYP2C9 の mRNA 発現量はタゼメトスタットの添加濃度 3.2 又は 8 μmol/L まで濃度依存的な増加を示し，それよりも高い濃度では発現量が低下した。Lots EJW 及び YJM において，CYP2C9 の mRNA 発現量が溶媒対照に対して最大値（それぞれ 3.19 及び 2.83 倍）を示した添加濃度（それぞれ 3.2 及び 8 μmol/L）では，陽性対照（50 μmol/L リファンピシン）のそれぞれ 65.8%及び 69.1%であった。したがって，タゼメトスタットは CYP2C9 に対して誘導能を有すると考えられた。

タゼメトスタットによる CYP2C19 の mRNA 発現量を評価した試験（2.6.4.5.5.2.2 項参照，試験番号 151294）では，3 ドナー中 1 ドナー（Lot FLO）のみで，溶媒対照に対して 2 倍以上（2.16 倍）の mRNA 発現量が陽性対照（50 μmol/L リファンピシン）において認められた。当該ドナー由来の凍結肝細胞において，CYP2C19 の mRNA 発現量に対するタゼメトスタットの誘導能は，添加濃度 0.2～50 μmol/L の範囲において溶媒対照の 0.92～1.57 倍であり，陽性対照（50 μmol/L リファンピシン）の 49.1%以下であった。陽性対照による mRNA 発現量の増加が明確でなかったため，タゼメトスタットの CYP2C19 に対する誘導能について，結論付けることはできなかった。

以上の in vitro 試験から得られた知見に基づき，CYP3A 指標薬（ミダゾラム）との併用試験（外国 101 試験［EZH-A001-101］，5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2），並びに CYP2C8 指標薬（レパグリニド）との臨床薬物相互作用試験（外国 105 試験［EZH-A001-105，5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2］）を実施した。In vitro 試験において，タゼメトスタットは CYP3A に対して阻害（2.6.4.7.2.1 項参照）及び誘導の相反する作用を示したが，最終的に in vivo では CYP3A 指標薬であるミダゾラムに対して弱い誘導作用を示し，ミダゾラムの $AUC_{(0-t)}$は 38%低下した。In vitro 試験において，タゼメトスタットは CYP2C8 に対しても阻害（2.6.4.7.2.1 項参照）及び誘導の相反する作用を示したが，in vivo では CYP2C8 指標薬であるレパグリニドに対して弱い阻害作用を示し，レパグリニ

ドの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 93%及び 117%上昇した。

2.6.4.7.2.3 トランスポーター阻害薬として薬物相互作用を引き起こす可能性

タゼメトスタットが，消化管に発現する P-gp 及び BCRP を阻害する可能性を評価するため，I_{gut}/IC_{50} 値を算出した（表 2.6.4-33 参照）。タゼメトスタットの P-gp 及び BCRP に対する I_{gut}/IC_{50} 値（それぞれ 947 及び 164）は，カットオフ基準（10）よりも大きく，タゼメトスタットが臨床用量において消化管に発現する P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示された。

表 2.6.4-33 タゼメトスタットが，消化管に発現する P-gp 及び BCRP を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	Dose (mg)	I_{gut} (µmol/L)	P-gp		BCRP	
			IC_{50} (µmol/L)	I_{gut}/IC_{50}	IC_{50} (µmol/L)	I_{gut}/IC_{50}
Tazemetostat	800	5587	5.9	947	34.1	164

BCRP = breast cancer resistance protein, DDI = drug-drug interaction, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as dose/250 mL, P-gp = P-glycoprotein.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKA20[redacted]-003)

タゼメトスタットが，肝臓に発現する OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性を評価するため，R 値を算出した（表 2.6.4-34 参照）。タゼメトスタットの OATP1B1 及び OATP1B3 に対する R 値（それぞれ 1.73 及び 2.00）は，カットオフ基準（1.1）よりも大きく，タゼメトスタットが臨床用量において肝臓に発現する OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性が示された。代謝物 EPZ-6930 については，タゼメトスタットの $I_{u,inlet,max}$ に該当するパラメータが得られないことから，R 値は計算しなかった。代謝物 EPZ-6930 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} 値（>25 µmol/L）は，タゼメトスタットの IC_{50} 値（ぞれぞれ 19.7 及び 14.4 µmol/L）よりも大きく，代謝物 EPZ-6930 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害活性はタゼメトスタットよりも弱いと考えられた。

表 2.6.4-34 タゼメトスタットが，肝臓に発現する OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

DDI Perpetrator	Dose (mg)	$I_{u,inlet,max}$ (µmol/L)	OATP1B1		OATP1B3	
			IC_{50} (µmol/L)	R	IC_{50} (µmol/L)	R
Tazemetostat	800	14.4	19.7[a]	1.73	14.4[a]	2.00
EPZ-6930	NA	NA	>25[b]	NA	>25[b]	NA

$R = 1 + I_{u,inlet,max} / IC_{50}$.
DDI = drug-drug interaction, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{u,inlet,max}$ = estimated maximum unbound plasma concentration of the interacting drug at the inlet to the liver, NA = not applicable, OATP = organic anion transporting polypeptide, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors or inducers), predicted with basic models.
a: IC_{50} values (5.3.2.3.3 [Study No. DMPKA20[redacted]-076).
b: IC_{50} values (5.3.2.3.5 [Study No. OPT-20[redacted]-072, OPT-20[redacted]-074, OPT-10[redacted]-101, OPT-20[redacted]-102]).
出典：添付資料 5.3.2.3.3 (DMPKA20[redacted]-076) 及び 5.3.2.3.5 (OPT-20[redacted]-072, OPT-20[redacted]-074, OPT-10[redacted]-101, OPT-20[redacted]-102)

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が，腎臓に発現する OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより，薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するため，R 値を算出した（表 2.6.4-35 参照）。タゼメトスタットの OAT1，OAT3 及び OCT2 に対する R 値は，カットオフ基準（1.1）よりも小さく，タゼメトスタットがこれらトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。代謝物 EPZ-6930 の OAT1，OAT3 及び OCT2 に対する R 値は，カットオフ基準を上回る可能性はあったが，検討濃度 25 μmol/L における阻害率はいずれも 25.7%以下であったこと，さらに代謝物 EPZ-6930 の血漿中非結合型分率（$f_{u,p}$）を 1 と仮定した保守的な評価であることを考え合わせると，代謝物 EPZ-6930 が OAT1，OAT3 及び OCT2 を阻害する可能性は低いと考えられた。

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の MATE1 及び MATE2-K に対する R 値（1.10～1.75）は，カットオフ基準（1.02）よりも大きく，タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が MATE1 及び MATE2-K を臨床用量で阻害する可能性が示された。

表 2.6.4-35 タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 が，腎臓に発現する OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

Transporter	Tazemetostat		EPZ-6930	
	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R
OAT1	>100[a]	1.00	>25[b]	<1.14
OAT3	10.0[a]	1.03	>25[b]	<1.14
OCT2	14.7[a]	1.02	>25[b]	<1.14
MATE1	2.65[b]	1.10	4.79[b]	1.75
MATE2-K	1.89[b]	1.14	12.1[b]	1.30

$R = 1 + I_{max,u} / IC_{50}$.
$I_{max,u}$ = 0.261 and 3.58 μmol/L were used for tazemetostat and EPZ-6930, respectively.
IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, MATE = multidrug and toxin extrusion, OAT = organic anion transporter, OCT = organic cation transporter, R = ratio of victim AUC in the presence and absence of perpetrators (inhibitors or inducers), predicted with basic models.
a: IC_{50} values (5.3.2.3.3 [Study No. DMPKA20[redacted]-076]).
b: IC_{50} values (5.3.2.3.5. [Study No. OPT-20[redacted]-072, OPT-20[redacted]-074, OPT-10[redacted]-101, OPT-20[redacted]-102]).
出典：添付資料 5.3.2.3.3 (DMPKA20[redacted]-076) 及び 5.3.2.3.5 (OPT-20[redacted]-072, OPT-20[redacted]-074, OPT-10[redacted]-101, OPT-20[redacted]-102)

臨床薬物相互作用試験（外国 105 試験［EZH-A001-105，5.3.3.4.1 及び 5.3.3.4.2］）で使用した CYP2C8 指標薬レパグリニドは，CYP2C8 の基質であるとともに，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。タゼメトスタットはレパグリニドに対して弱い阻害作用を示し，レパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 93%及び 117%上昇した。タゼメトスタットの CYP2C8 に対する in vitro 阻害活性（K_i = 1.27 μmol/L）は，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する in vitro 阻害活性（それぞれ IC_{50} = 19.7 及び 14.4 μmol/L）よりも 10 倍以上強いことを考えると，本薬物相互作用は主にタゼメトスタットによる CYP2C8 阻害に起因するものと考えられ，タゼメトスタットが臨床用量で OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた。