目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティの概略 6
2.7.1.1.3 生物学的同等性の概略 6
2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.1.2.1 溶出試験 19
2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ 19
2.7.1.2.3 食事の影響 19
2.7.1.2.4 胃内 pH 上昇の影響 21
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.1.3.1 申請製剤の生物学的同等性 22
2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ 22
2.7.1.3.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響 22
2.7.1.3.4 本薬の薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響 22
2.7.1.4 付録 23
2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約 23
2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるタゼメトスタットの薬物動態パラメーター一覧 24

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

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）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the concentration-time curve 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）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISR	incurred sample reanalysis	–
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
NA	not applicable	該当せず
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本章では，タゼメトスタット（以下，本薬）の製剤開発（2.7.1.1.1 項）及び薬物濃度測定法（2.7.1.1.4 項）について要約した。また，in vitro での溶出（2.7.1.2.1 項），絶対的バイオアベイラビリティ（2.7.1.2.2 項），食事の影響（2.7.1.2.3 項）及び胃内 pH 上昇の影響（2.7.1.2.4 項）の検討結果を示した。全試験を通しての結果の比較と解析は 2.7.1.3 項に述べた。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

本薬は即放性製剤として開発され，2 種類の製剤（懸濁剤，錠剤）を臨床試験に使用した。懸濁剤はタゼメトスタット原薬を分散媒 ORA-Sweet®に懸濁させた用時調製型の製剤である。錠剤は，臨床試験から市販用まで一貫して同一の処方で 50，100，200，及び 400 mg の力価が開発され，処方変更は行われていない（50 mg は臨床試験に不使用）。本薬の製剤開発に関するその他情報は，2.3.P.2.2 項に示す。

錠剤の成分と組成を表 2.7.1-1 に示す。また，臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1　臨床試験に使用した錠剤の成分及び組成

成分名	分量（mg/錠）		
	100 mg 錠	**200 mg 錠**	**400 mg 錠**
素錠部分			
[redacted]			
タゼメトスタット臭化水素酸塩 （タゼメトスタット）	114.1 (100.0)	228.3 (200.0)	456.6 (400.0)
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水 [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
デンプングリコール酸ナトリウム [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠部合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング部分			
オパドライレッド [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水 [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	412.5	[redacted]

a: 製造工程中に除かれる。

b: [redacted]

表 2.7.1-2　臨床試験に用いた製剤の一覧

臨床試験番号 （実施場所）	試験名	相	剤形	含量	ロット番号
E7438-G000-101 /第 1 相パート （外国）	進行固形がん又は再発／難治性の B 細胞リンパ腫（第 1 相パート）及び再発／難治性の濾胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（第 2 相パート）を対象とした第 1/2 相試験（外国 101 試験）	1	懸濁剤		P33001ZZ
			錠剤	100 mg	P35006ZZ, P38001ZZ
				200 mg	P38002ZZ, P38003ZZ, P38004ZZ, P42005ZZ, P42006ZZ, P42007ZZ, P42008ZZ, P42009ZZ, P42010ZZ, P47008AZ, P47011AZ
E7438-G000-101 /第 2 相パート （外国）		2	錠剤	200 mg	P48004AZ, P48007AZ, P48010AZ, P48013AZA, P48016AZ, P48019AZ, P48022AZ, P48025AZ, P48031AZ, P55001AZ, P55004AZ, P55007AZ, P55010AZ, P55013AZ, P55022AZ, 15M397, 16D132, 16D148, 16L335, 16L336, 16M354, 16M357, 16M358, 17B039, 17C083, 3156252R, 3160196R
EZH-103 （外国）	B 細胞リンパ腫又は進行固形がん患者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ検討及びマスバランス試験（外国 103 試験）	1	錠剤	200 mg	16M358, 17H227
				400 mg	16A024, 16M356
EZH-105 （外国）	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，縦隔原発 B 細胞リンパ腫，辺縁帯リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，濾胞性リンパ腫又は進行固形がん患者を対象とした薬物相互作用試験（CYP3A 阻害薬，CYP2C8 基質又は CYP2C19 基質）（外国 105 試験）	1	錠剤	200 mg	16G227
				400 mg	16H249, 16J265
E7438-J081-106 （国内）	再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした第 1 相試験（国内 106 試験）	1	錠剤	200 mg	16G227, 17K294
E7438-J081-206 （国内）	再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした第 2 相試験（国内 206 試験）	2	錠剤	200 mg	P66008AZ, P66011AZ 17K294, 3165225R, 3168504R

2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティの概略

本薬の絶対的バイオアベイラビリティについては外国 103 試験，本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響については外国 101 試験，胃内 pH 上昇の本薬の薬物動態に及ぼす影響については外国 105 試験において検討した。

2.7.1.1.3 生物学的同等性の概略

溶出試験による生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1-1 に示す。

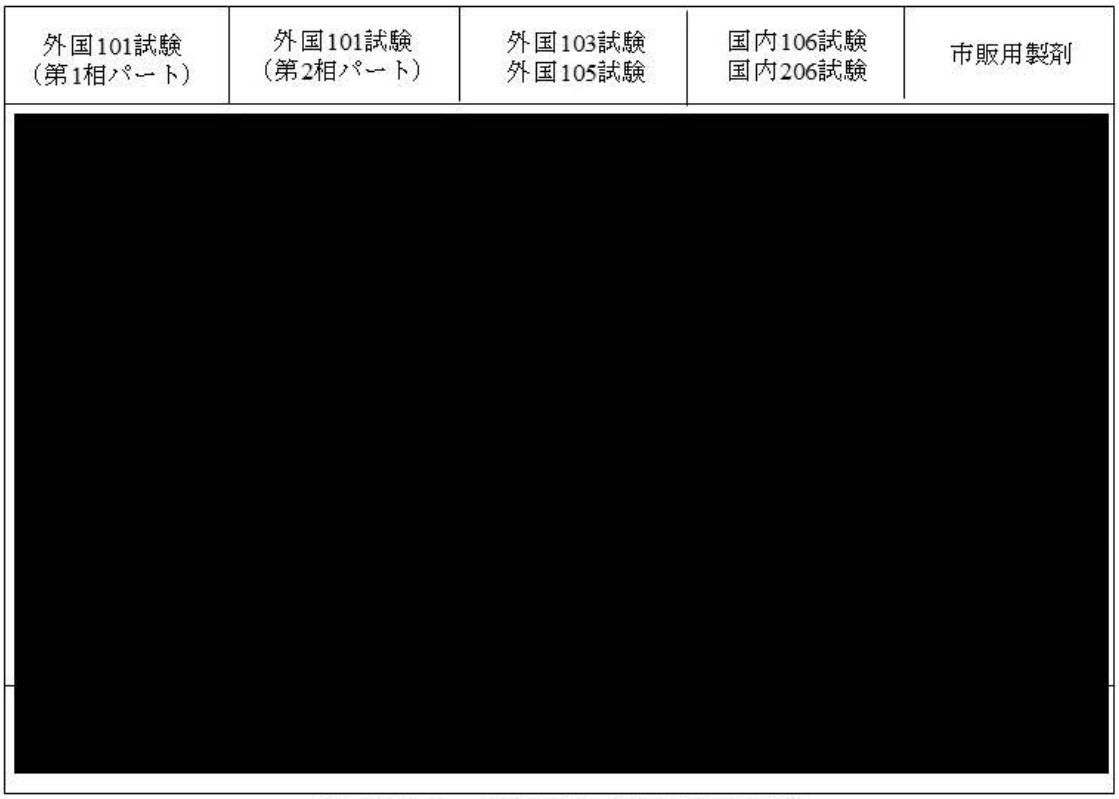


図 2.7.1-1　生物学的同等性検討の概略

本薬の臨床試験は，懸濁剤及び錠剤を使用した。懸濁剤は，臨床初期の外国 101 試験 第 1 相パートの一部に使用した。錠剤は全ての臨床試験において使用した。開発期間を通して処方は同一であり処方変更は行っていない。市販予定の 200 mg 錠は上記の全ての臨床試験に使用し，有効性を確認する試験（外国 101 試験 第 2 相パート及び国内 206 試験），食事効果試験（外国 101 試験 第 1 相パート）で使用された製剤は同一処方である。

錠剤は，開発段階の溶出性の規格に適合したことを確認している。各ロットの溶出試験結果は 2.3.P.5.4 項に示す。懸濁剤は臨床サイトで用時調製するが，事前検討により，[redacted]を満たすことを確認している。

市販用製剤の 200 mg 錠は 2 つの異なる生産方式で製造される（バッチ式及び連続生産式）が，これらは生物学的同等性ガイドラインの溶出条件により，溶出が同等であることを確認した。詳細は 2.3.P.2.2 項に示す。

2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略

2.7.1.1.4.1 薬物濃度測定法の概略

タゼメトスタット及びその代謝物の濃度測定法は，液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて，高感度かつ特異的な再現性の高い定量法を確立した。さらに，ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，4-ヒドロキシミダゾラム，4β-ヒドロキシコレステロール，オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，オペプラゾールスルホン，フルコナゾール，レパグリニド，レパグリニド-M1 及びレパグリニド-M4 の高感度かつ特異的な LC-MS/MS 法を確立し，タゼメトスタットの臨床薬理試験において血漿中濃度を測定した。また，血漿中[^{14}C]タゼメトスタットの測定については，加速器質量分析（AMS）による測定法を開発し，バリデートした測定法で測定した。全てのバリデーションは分析法ガイダンス及び社内 SOP に従って実施した。表 2.7.1-3 にタゼメトスタットの主要な濃度測定法バリデーション試験一覧を示す。

表 2.7.1-3　主要なタゼメトスタット濃度測定法バリデーション試験

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定化合物	測定施設
[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	血漿	タゼメトスタット[a] ER-897387[b]	[redacted]
[redacted]114605QB05 [5.3.1.4.3]	尿	タゼメトスタット[a]	[redacted]
151136VSMB_ECM [5.3.1.4.6]	血漿	タゼメトスタット[a] ER-897387[b] EPZ006931 EPZ034163	[redacted]
161/002V [5.3.1.4.7]	血漿	[^{14}C]タゼメトスタット	[redacted]

a:　タゼメトスタット= EPZ-6438，ER-581982 又は E7438.
b:　ER-897387 = EPZ-6930.

2.7.1.1.4.2 タゼメトスタット及び代謝物測定法

[redacted] において，ヒト血漿中タゼメトスタット及び ER-897387 の LC-MS/MS 法を確立しバリデートした（報告書番号 [redacted]114605QB04，添付資料 5.3.1.4.2）。前処理は，50 µL のヒト血漿（抗凝固剤 K_2EDTA）に内標準物質（E7438-d_5）を添加後，塩基性条件下で酢酸エチルによる液-液抽出を行った。測定は，アセトニトリルと 10 mmol/L ギ酸アンモニウム（pH 9）の移動相と C18 カラムによる逆相クロマトグラフィーにより化合物を分離し，トリプル四重極型の質量分析装置を用いて，エレクトロスプレーイオン化（ESI）法による正イオン検出，MRM（multiple reaction monitoring）モードで測定を行った。プリカーサーイオンとして 2 価のイオンを選択し，タゼメトスタット，ER-897387 及び E7438-d_5 に特徴的なイオンの組み合わせ，*m/z* 287.2→351.1，*m/z* 273.2→323.0 及び *m/z* 289.8→356.3 をそれぞれ用いた。タゼメトスタット及び ER-897387 の定量下限はいずれも 1.00 ng/mL であり，検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト尿（0.1%Tween 80 含有）中タゼメトスタットの測定法も血漿と同様な方法でバリデートした（報告書番号 [redacted]114605QB05，添付資料 5.3.1.4.3）。定量下限は 1.00 ng/mL で，検量線範

囲は 1～1000 ng/mL であった。

[redacted] において，ヒト血漿中タゼメトスタット及びその代謝物（ER-897387，EPZ006931 及び EPZ034163）の LC-MS/MS 法を確立しバリデートした（報告書番号 151136VSMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.6）。前処理は，20 µL のヒト血漿（抗凝固剤 K_2EDTA）に内標準物質（E7438-d_5：タゼメトスタット用，プロプラノロール-d_7：ER-897438 及び EPZ006931 用，メトプロロール-d_7：EPZ034163 用）を添加後，除タンパクによる抽出を行った。測定は，アセトニトリルと 10 mmol/L ギ酸アンモニウム（pH 9）の移動相と C18 カラムによる逆相クロマトグラフィーにより化合物を分離し，トリプル四重極型の質量分析装置を用いて，ESI 法による正イオン検出，MRM モードで測定を行った。タゼメトスタット，ER-897387，EPZ006931 及び EPZ034163 は，特徴的なイオンとして，それぞれ *m/z* 287.2→351.2，*m/z* 273.15→323.2，*m/z* 489.3→402.2，及び *m/z* 231.1→239.1 を用い，E7438-d_5，プロプラノロール-d_7 及びメトプロロール-d_7 には，それぞれ *m/z* 289.7→356.2，*m/z* 267.2→116.1 及び *m/z* 275.2→123.1 を用いた。タゼメトスタット及びその代謝物の定量下限はいずれも 1.00 ng/mL であり，検量線範囲は 1～2000 ng/mL であった。

ヒト血漿中[^{14}C]タゼメトスタット濃度は除タンパク処理後，HPLC-AMS 法で測定した。この方法は，[redacted] でバリデートした（報告書番号 161/002V，添付資料 5.3.1.4.7）。定量下限は，0.816 pg/mL，定量範囲は，0.816～74.6 pg/mL であった。

2.7.1.1.4.3 タゼメトスタット及び代謝物の真度及び精度

ヒト血漿及び尿中タゼメトスタット及び代謝物の精度及び真度は分析法ガイダンス，Guidance for Industry-Bioanalytical Method Validation (FDA, May 2001)及び Guideline on Bioanalytical Method Validation （EMEA, July 2011）に準じて実施され，真度及び精度についてそれぞれ±15%以内及び 15%以下（定量下限においては真度及び精度は±20%以内及び 20%以下）の合格基準を満たすものであった（表 2.7.1-4）。

表 2.7.1-4　ヒト血漿及び尿中タゼメトスタット及び代謝物の真度及び精度

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定対象	検量線範囲 (ng/mL)	真度% 日内変動	真度% 日間変動	精度% 日内変動	精度% 日間変動
[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	血漿	タゼメトスタット	1～1000	≤±8.8%	≤±5.0	≤11.8	≤9.3
		タゼメトスタット (改良法)	1～1000	≤±7.6	NA	≤14.2	NA
		ER-897387	0.381～381	≤±7.5	≤±4.3	≤9.5	≤7.0
		ER-897387 (改良法)	0.381～381	≤±7.5	NA	≤12.2	NA
		ER-897387 (改良法)	1～1000	≤±9.0	≤±3.0	≤10.3	≤8.8
[redacted]114605QB05 [5.3.1.4.3]	尿	タゼメトスタット	1～1000	≤±11.0	≤±8.6	≤7.8	≤8.0
		タゼメトスタット (改良法)	1～1000	≤±10.7	≤±7.6	≤5.4	≤6.3
151136VSMB_ECM [5.3.1.4.6]	血漿	タゼメトスタット	1～2000	–6.0～10.0	–2.0～6.0	≤15.1	≤10.3
		ER-897387	1～2000	0.4～17.0	2.0～12.0	≤6.9	≤7.4
		EPZ006931	1～2000	–5.3～12.0	–5.0～7.0	≤15.5	≤13.3
		EPZ034163	1～2000	–6.7～11.0	–0.4～8.0	≤13.1	≤10.6

ヒト血漿中タゼメトスタット及びその代謝物 ER-897387 の測定法は，併用薬（ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，4-ヒドロキシミダゾラム，ドキソルビシン）の影響を受けなかった（報告書番号[redacted]114605QB04，添付資料 5.3.1.4.2）。また，プレドニゾロン及びプレドニゾンからの妨害ピークも認められなかった（報告書番号[redacted]114605QB08，添付資料：5.3.1.4.13）。

ヒト血漿中タゼメトスタット及びその代謝物（ER-897387, EPZ006931 及び EPZ034163）の測定法（報告書番号 151136VSMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.6）は，併用薬（フルコナゾール，オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，オメプラゾールスルホン，レパグリニド，レパグリニド-M1，レパグリニド-M4）の影響を受けなかった（報告書番号 161297ASMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.23）。さらに，プレドニゾン，プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，シクロホスファミド，4-ヒドロペルオキシシクロホスファミド，ドキソルビシノール，ドキソルビシン，ビンクリスチン，チオ硫酸ナトリウムによる妨害ピークは認められなかった（報告書番号 151136VSMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.6）。

2.7.1.1.4.4 タゼメトスタット及び代謝物の安定性

表 2.7.1-5 にタゼメトスタット及び代謝物のヒト血漿中安定性を示す。

タゼメトスタット及びその代謝物 ER-897387 は，ヒト血漿中で室温 24 時間，–20°C 及び –80°C で 12 ヶ月間（368 日間）安定であり，凍結融解を 4 回繰り返しても安定であった。また，ヒト全血中で 2 時間（室温）及び注入試料中で 72 時間（4°C）安定であった（報告書番号[redacted]114605QB4 及び[redacted]114605QB12，添付資料 5.3.1.4.2 及び 5.3.1.4.4）。

タゼメトスタットは，ヒト尿中で室温 24 時間，–20°C 及び–80°C で 12 ヶ月間（366 日間）安

定であった。また，凍結融解を 4 回繰り返しても安定であった（報告書番号[redacted]114605QB05 及び[redacted]114605QB13，添付資料 5.3.1.4.3 及び 5.3.1.4.5）。

タゼメトスタット標準溶液（メタノール）及び ER-897383 標準溶液（*N,N*-ジメチルホルムアミド）とも 4°C で 56 日間安定であった。また，50%メタノール溶液中でタゼメトスタット及び ER-897383 はそれぞれ，4°C で 128 日間及び 56 日間安定であった（報告書番号[redacted]114605QB04 及び[redacted]114605QB13，添付資料 5.3.1.4.2 及び 5.3.1.4.5）。

タゼメトスタット及びその代謝物（ER-897387, EPZ006931 及び EPZ034163）は，ヒト血漿中で室温 24 時間，–20°C で 77 日間，–70°C で 336 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。さらに，ヒト全血中において室温で 1 時間及び注入試料中においては室温で 172 時間安定であった。また，タゼメトスタット標準溶液（メタノール），ER-897387 標準溶液（*N,N*-ジメチルホルムアミド），EPZ006931 標準溶液（メタノール）及び EPZ034162 標準溶液（メタノール）は，4°C でそれぞれ，447 日間，447 日間，258 日間及び 336 日間安定であった（報告書番号 151136VSMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.6）。

表 2.7.1-5　タゼメトスタット及びその代謝物のヒト血漿中安定性

生体試料	測定対象	保存条件	保存期間	バリデーション報告書番号[添付資料]
全血	タゼメトスタット及びER-897387	室温	2時間	[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2] [redacted]114605QB12 [5.3.1.4.4]
血漿		室温	24時間	
		–20°C及び–80°C	368時間	
全血	タゼメトスタット，ER-897387，EPZ006931及びEPZ034163	室温	1時間	151136VSMB_ECM [5.3.1.4.6]
血漿		室温	24時間	
		–20°C	77日間	
		–70°C	336日間	

2.7.1.1.4.5 併用薬の測定法概略

ミダゾラム及びその代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム，4-ヒドロキシミダゾラム）のヒト血漿中濃度測定は液-液抽出し，LC-MS/MS で測定した（報告書番号[redacted]114605QB06，添付資料 5.3.1.4.8）。定量下限は 0.100 ng/mL であり，検量線範囲は 0.1～100 ng/mL であった。また，それぞれの代謝物は互いの測定に影響を及ぼさず，E7438 及び ER-897387 存在下でも影響を及ぼさなかった。血漿中で室温 24 時間，凍結融解 4 回，–20°C 及び–80°C で 12 ヶ月間安定であった。

4β-ヒドロキシコレステロールのヒト血漿中濃度測定は，液-液抽出し，LC-MS/MS で測定した（報告書番号[redacted]114605QB07，添付資料 5.3.1.4.9）。定量下限は 1.00 ng/mL であり検量線範囲は 1～500 ng/mL であった。また，タゼメトスタット及び ER-897387，ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，4-ヒドロキシミダゾラム，ドキソルビシンは測定に影響を及ぼさなかった。血漿中で室温 24 時間，凍結融解 4 回，–20°C で 3 ヶ月，–80°C で 12 ヶ月間安定であった。

フルコナゾールのヒト血漿中濃度測定は，除タンパク後，LC-MS/MS で測定した（報告書番

号 161558VSMB_QIN，添付資料 5.3.1.4.10）。定量下限は，10.0 ng/mL で，検量線範囲は 10～10,000 ng/mL であった。また，タゼメトスタット及びその代謝物（ER-897387, EPZ006931 及び EPZ034163）は測定に影響を及ぼさなかった（報告書番号 161294ASMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.25）。血漿中で室温 24 時間，凍結融解 5 回，–20°C で 188 日間，–70°C 保存で 369 日間安定であった。

オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホンのヒト血漿中濃度測定は，除タンパク後，LC-MS/MS で測定した（報告書番号 150531VRM_QIN，添付資料 5.3.1.4.11）。オメプラゾールの定量下限及び検量線範囲はそれぞれ 1.00 ng/mL 及び 1～500 ng/mL，5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホンの定量下限及び検量線範囲はそれぞれ 0.500 ng/mL 及び 0.5～250 ng/mL であった。また，タゼメトスタット及びその代謝物（ER-897387, EPZ006931 及び EPZ034163），レパグリニド及びその代謝物は測定に影響を及ぼさなかった（報告書番号 161295ASMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.26）。血漿中でオメプラゾール及びオメプラゾールスルホンは，–70°C 及び–20°C で 225 日間，5-ヒドロキシオメプラゾールは–70°C で 205 日間，-20°C で 64 日間安定であった。その他，室温で 24 時間，凍結融解 5 回安定であった。

レパグリニド，レパグリニド-M1 及びレパグリニド-M4 のヒト血漿中濃度測定は，液-液抽出し，LC-MS/MS で測定した（報告書番号 161291VSMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.12）。定量下限は 0.0100 ng/mL で，検量線範囲は，0.01～10.0 ng/mL であった。また，タゼメトスタット及びその代謝物（ER-897387, EPZ006931 及び EPZ034163），オメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）は測定に影響を及ぼさなかった（報告書番号 161293ASMB_ECM，添付資料 5.3.1.4.24）。血漿中でレパグリニド及び代謝物は–70℃及び–20℃で 536 日間安定であった。その他，室温 24 時間，凍結融解 5 回安定であった。

表 2.7.1-6 にヒト血漿中併用薬及び代謝物の精度及び真度を示す。全ての併用薬及び代謝物において真度及び精度はそれぞれ±15%以内及び 15%以下（定量下限においては真度及び精度は±20%以内及び 20%以下）の合格基準を満たすものであった。

表 2.7.1-6　ヒト血漿中併用薬及び代謝物の真度及び精度

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定対象	検量線範囲 (ng/mL)	真度% 日内変動	真度% 日間変動	精度% 日内変動	精度% 日間変動
[redacted]114605QB06 [5.3.1.4.8]	血漿	ミダゾラム	0.1～100	±20.0	±7.0	≤12.8	≤13.9
		1-ヒドロキシミダゾラム	0.1～100	±10.0	±4.0	≤10.4	≤11.3
		4-ヒドロキシミダゾラム	0.1～100	±8.1	±4.7	≤8.8	≤6.9
[redacted]114605QB07 [5.3.1.4.9]	血漿	4β-ヒドロキシコレステロール	1～500	±20.0	±12.0	≤9.2	≤8.8
161558VSMB_QIN [5.3.1.4.10]	血漿	フルコナゾール	10～10,000	–7.5～7.3	0.3～5.7	≤5.5	≤7.2
150531VRM_QIN [5.3.1.4.11]	血漿	オメプラゾール	1～500	–15.7～12.0	–5.3～2.5	≤11.7	≤13.8
		5-ヒドロキシオメプラゾール	0.5～250	–19.0～6.7	–6.8～–0.4	≤8.8	≤13.4
		オメプラゾールスルホン	0.5～250	–18.2～6.8	–9.4～0.5	≤16.3	≤12.3
161291VSMB_ECM [5.3.1.4.12]	血漿	レパグリニド	0.01～10	–9.2～–1.7	-6.9～–2.3	≤11.9	≤9.1
		レパグリニド-M1	0.01～10	–14.2～6.0	-7.2～3.3	≤9.2	≤8.4
		レパグリニド-M4	0.01～10	–7.2～0.7	–6.4～–0.3	≤4.4	≤3.6

2.7.1.1.4.6 臨床試験に使用した測定法

表 2.7.1-7 及び表 2.7.1-8 に各臨床試験の濃度測定に使用した測定法一覧及び各臨床試験の濃度測定の概略を示す。各臨床試験において全ての測定化合物について incurred sample reanalysis（ISR）を実施し，予め定めた基準を満たしたことから測定法の妥当性が検証された。タゼメトスタット及びその代謝物の測定は全て安定性が担保された期間内に実施した。

なお，測定法バリデーション試験の詳細は表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-7　各臨床試験の濃度測定に使用した測定法一覧

バリデーション報告書番号[添付資料]	測定施設	臨床試験番号	測定化合物	生体試料
[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	[redacted]	101試験 103試験 106試験 202試験 206試験	タゼメトスタット, ER-897387	血漿
[redacted]114605QB05 [5.3.1.4.3]	[redacted]	101試験 106試験	タゼメトスタット	尿
[redacted]114605QB06 [5.3.1.4.8]	[redacted]	101試験	ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，4-ヒドロキシミダゾラム	血漿
[redacted]114605QB07 [5.3.1.4.9]	[redacted]	101試験	4β-ヒドロキシコレステロール	血漿
161/002V [5.3.1.4.7]	[redacted]	103試験	[^{14}C]タゼメトスタット	血漿
151136VSMB_ECM [5.3.1.4.6]	[redacted]	105試験 203試験	タゼメトスタット，ER-897387，EPZ006931，EPZ034163	血漿
161558VSMB_QIN [5.3.1.4.10]	[redacted]	105試験	フルコナゾール	血漿
150531VRM_QIN [5.3.1.4.11]	[redacted]	105試験	オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，オメプラゾールスルホン	血漿
161291VSMB_ECM [5.3.1.4.12]	[redacted]	105試験	レパグリニド，レパグリニド-M1，レパグリニド-M4	血漿

表 2.7.1-8　各臨床試験における濃度測定の概略

臨床試験番号	濃度測定報告書番号[添付資料]	バリデーション報告書番号[添付資料]	測定化合物	測定方法	生体試料	使用量	定量下限 (ng/mL)	検量線範囲 (ng/mL)
101試験	[redacted]114605QB08 [5.3.1.4.13]	[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	タゼメトスタット	LC-MS/MS	血漿	50	1.00	1～1000
	[redacted]114605QB09 [5.3.1.4.14]	[redacted]114605QB05 [5.3.1.4.3]	タゼメトスタット	LC-MS/MS	尿	50	1.00	1～1000
	[redacted]114605QB10 [5.3.1.4.15]	[redacted]114605QB06 [5.3.1.4.8]	ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，4-ヒドロキシミダゾラム	LC-MS/MS	血漿	100	0.100	0.1～100
	[redacted]114605QB11 [5.3.1.4.16]	[redacted]114605QB07 [5.3.1.4.9]	4β-ヒドロキシコレステロール	LC-MS/MS	血漿	50	1.00	1～500
106試験	[redacted]293472QB01 [5.3.1.4.17]	[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	タゼメトスタット，ER-897387	LC-MS/MS	血漿	50	1.00	1～1000
		[redacted]114605QB05 [5.3.1.4.3]	タゼメトスタット	LC-MS/MS	尿	50	1.00	1～1000
206試験	[redacted]310803QB20 [5.3.1.4.18]	[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	タゼメトスタット	LC-MS/MS	血漿	50	1.00	1～1000
202試験	[redacted]279755QB01 [5.3.1.4.19]	[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	タゼメトスタット，ER-897387	LC-MS/MS	血漿	50	1.00	1～1000
203試験	160331ASMB_ECM [5.3.1.4.20]	151136VSMB_ECM [5.3.1.4.6]	タゼメトスタット，ER-897387, EPZ006931, EPZ034163	LC-MS/MS	血漿	20	1.00	1～2000
103試験	[redacted]283771QB01 [5.3.1.4.21]	[redacted]114605QB04 [5.3.1.4.2]	タゼメトスタット，ER-897387	LC-MS/MS	血漿	50	1.00	1～1000
	161/001 [5.3.1.4.22]	161/002V [5.3.1.4.7]	[^{14}C]タゼメトスタット	HPLC-AMS	血漿	200	0.816[a]	0.816[a]～74.6[a]
105試験	161297ASMB_ECM [5.3.1.4.23]	151136VSMB_ECM [5.3.1.4.6]	タゼメトスタット，ER-897387, EPZ006931, EPZ034163	LC-MS/MS	血漿	20	1.00	1～2000
	161294ASMB_ECM [5.3.1.4.25]	161558VSMB_QIN [5.3.1.4.10]	フルコナゾール	LC-MS/MS	血漿	20	10.0	10～10,000
	161295ASMB_ECM [5.3.1.4.26]	150531VRM_QIN [5.3.1.4.11]	オメプラゾール	LC-MS/MS	血漿	20	1.00	1～500
			5-ヒドロキシオメプラゾール				0.500	0.5～250
			オメプラゾールスルホン				0.500	0.5～250
	161293ASMB_ECM [5.3.1.4.24]	161291VSMB_ECM [5.3.1.4.12]	レパグリニド，レパグリニド-M1，レパグリニド-M4	LC-MS/MS	血漿	75	0.0100	0.01～10

LC-MS/MS＝ 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析，HPLC-AMS＝ 液体クロマトグラフィー-加速器質量分析.
a:　pg/mL.

表 2.7.1-9　各測定法バリデーションの詳細

報告書番号	**[redacted]114605QB04**	**[redacted]114605QB05**	**151136VSMB_ECM**
添付資料	5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.6
表題	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of E7438 and ER-897387 in human plasma	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of E7438 in human urine	Method Validation for the Quantitation of EPZ-6438 (ER-581982-06, E7438), EPZ-6930 (ER-897387-00), EPZ006931, and EPZ034163 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS
測定対象物質	E7438，ER-897387	E7438	E7438, ER-897387, EPZ006931, EPZ034163
内標準物質 (IS)	E7438-d_5	E7438-d_5	E7438-d_5 (E7438 用), Propranolol-d_7 (ER-897387 及び EPZ006931 用), Metoprolol-d_7 (EPZ034163 用)
生体試料	ヒト血漿 (K_2EDTA)	ヒト尿 (0.1%Tween 80 含有)	ヒト血漿 (K_2EDTA)
抽出方法	液-液抽出	液-液抽出	除タンパク
測定方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰方法 (重み)	Linear ($1/x^2$)	Linear ($1/x^2$)	E7438, EPZ006931：Linear ($1/x^2$) ER-897387, EPZ034163：Quadratic ($1/x^2$)
サンプル量	50 µL	50 µL	20 µL
検量線範囲	1～1000 ng/mL	1～1000 ng/mL	1～2000 ng/mL
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL
選択性	影響なし	影響なし	影響なし
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	影響なし	影響なし	影響なし
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし	影響なし	影響なし
回収率	E7438：102%～107% ER-897387：102%～106% IS：104%	E7438：100%～102% IS：100%	E7438：84.2%～95.6%，ER-897387: 83.9%～95.1% EPZ006931: 86.7%～100.1%，EPZ034163: 87.0%～112.0% Metoprolol-d_7: 91.0%，Propranolol-d_7: 91.7%
希釈再現性	10 倍	100 倍	50 倍
安定性	全血中安定性：2 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：368 日間 (–20/–80°C)[a] 凍結融解安定性：4 回 注入試料中安定性：72 時間 (4°C)	尿中安定性：24 時間 (室温) 尿中安定性：366 日間 (–20/–80°C)[b] 凍結融解安定性：4 回 注入試料中安定性：4 日間 (4°C)	全血中安定性：1 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：77 日間 (–20°C)，336 日間 (–70°C) 凍結融解安定性：5 回 再注入の再現性：191 時間 (室温) 注入試料中安定性：172 時間 (室温)
溶液安定性	E7438 及び ER-897387 標準原液：56 日間 (4°C) E7438 標準溶液：128 日間 (4°C)[b] ER-897387 標準溶液：56 日間 (4°C)		E7438 標準原液：19 時間 (室温)，447 日間 (4°C) ER-897387 標準原液：19 時間 (室温)，447 日間 (4°C) EPZ006931 標準原液：19 時間 (室温)，258 日間 (4°C) EPZ034163 標準原液：19 時間 (室温)，336 日間 (4°C) 標準混液：19 時間 (室温)，98 日間 (4°C)

a:　報告書番号[redacted]114605QB12 [添付資料 5.3.1.4.4], b: 報告書番号[redacted]114605QB13 [添付資料 5.3.1.4.5].

表 2.7.1-9　各測定法バリデーションの詳細（続き）

報告書番号	**[redacted]114605QB06**			**[redacted]114605QB07**
添付資料	5.3.1.4.8			5.3.1.4.9
表題	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of midazolam, 1-OH midazolam and 4-OH midazolam in human plasma			Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of 4β-hydroxycholesterol in human plasma
測定対象物質	Midazolam	1-Hydoroxymidazolam	4-Hydoroxymidazolam	4β-Hydroxycholesterol
内標準物質（IS）	Midazolam-d_4	1-Hydoroxymidazolam-d_4	4-Hydroxymidazolam-d_5	4β-Hydroxycholesterol-d_7
生体試料	ヒト血漿（K_2EDTA）			ヒト血漿（K_2EDTA）
抽出方法	液-液抽出			液-液抽出
測定方法	LC-MS/MS			LC-MS/MS
回帰方法（重み）	Linear ($1/x^2$)			Linear ($1/x^2$)
サンプル量	100 µL			50 µL
検量線範囲	0.1～100 ng/mL			1～500 ng/mL
定量下限	0.100 ng/mL			1.00 ng/mL
選択性	影響なし			影響なし
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	影響なし			評価なし
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし			影響なし
回収率	104%～107% IS：102%	104%～107% IS：111%	101%～110% IS：108%	100%～101% IS：109%
希釈再現性	10 倍			10 倍
安定性	全血中安定性：2 時間（室温） 血漿中安定性：24 時間（室温） 血漿中安定性：12 ヶ月（–20°C/–80°C） 凍結融解安定性：4 回 抽出試料中安定性： 6 日間（4°C）			全血中安定性：2 時間（室温） 血漿中安定性：24 時間（室温） 血漿中安定性：3 ヶ月（–20°C） 血漿中安定性：12 ヶ月（–80°C） 凍結融解安定性：4 回 抽出試料中安定性：8 日間（4°C）
溶液安定性	標準原液： 34 日間（4°C） 標準溶液： 34 日間（4°C）			標準原液：181 日間（4°C） 標準溶液：31 日間（4°C）

表 2.7.1-9　各測定法バリデーションの詳細（続き）

報告書番号	**150531VRM_QIN**			**161558VSMB_QIN**
添付資料	5.3.1.4.11			5.3.1.4.10
表題	Method Validation for the Quantitation of Omeprazole, 5-Hydroxy Omeprazole, and Omeprazole Sulfone in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS			Method Validation for the Quantitation of Fluconazole in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS
測定対象物質	Omeprazole	5-Hydroxyomeprazole	Omeprazole sulfone	Fluconazole
内標準物質 (IS)	Omeprazole-d_3	5-Hydroxyomeprazole-d_3	Omeprazole sulfone-d_3	Fluconazole-$^{13}C_3$
生体試料	血漿 (K_2EDTA)			血漿 (K_2EDTA)
抽出方法	除タンパク			除タンパク処理
測定方法	LC-MS/MS			LC-MS/MS
回帰方法 (重み)	Linear ($1/x^2$)			Linear ($1/x^2$)
サンプル量	20 µL			20 µL
検量線範囲	1～500 ng/mL	0.5～250 ng/mL	0.5～250 ng/mL	10~10,000 ng/mL
定量下限	1.00 ng/mL	0.500 ng/mL	0.500 ng/mL	10.0 ng/mL
選択性	影響なし			影響なし
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	影響なし			影響なし
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし			影響なし
回収率	93.6%～101.3% IS: 91.6%	89.7%～102.1% IS: 93.1%	85.0%～92.2% IS: 92.6%	86.7%~89.7% IS: 84.2%
希釈再現性	10 倍			10 倍
安定性	全血中安定性：1 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：225 日間 (5-hydroxy omeprazole は 64 日間) (–20°C) 血漿中安定性：225 日間 (5-hydroxy omeprazole は 205 日間) (–70°C)[c] 凍結融解安定性：5 回 注入試料中安定性：78 時間 (室温) 再注入再現性：45 日間 (室温)			全血中安定性：2 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：188 日間 (–20°C)[d] 血漿中安定性：369 日間 (–70°C)[d] 凍結融解安定性：5 回 再注入再現性：114 時間 (室温) 注入試料中安定性：27 時間 (室温)
溶液安定性	Omeprazole 標準原液：27 時間 (室温)，151 日間 (–20°C) Omeprazole sulfone 標準原液：27 時間 (室温)，151 日間 (–20°C) 5-hydroxy omeprazole 標準原液：27 時間 (室温)，126 日間 (–20°C) 標準混液：27 時間 (室温)，23 日間 (4°C)			標準原液：18 時間 (室温)，39 日間 (4°C) 標準溶液：18 時間 (室温)，39 日間 (4°C)

c:　報告書番号 161295ASMB_ECM [添付資料 5.3.1.4.26], d:　報告書番号 161294ASMB_ECM [添付資料 5.3.1.4.25].

表 2.7.1-9　各測定法バリデーションの詳細（続き）

報告書番号	**161291VSMB_ECM**		
添付資料	5.3.1.4.12		
表題	Method Validation for the Quantitation of Repaglinide, Repaglinide-M1, and Repaglinide-M4 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		
測定対象物質	Repaglinide	Repaglinide-M1	Repaglinide-M4
内標準物質 (IS)	Repaglinide-d_5	Repaglinide-M1-d_5	Repaglinide-M4-d_5
生体試料	ヒト血漿 (K_2EDTA)		
抽出方法	液-液抽出		
測定方法	LC-MS/MS		
回帰方法 (重み)	Linear ($1/x^2$)		
サンプル量	75 µL		
検量線範囲	0.01～10 ng/mL		
定量下限	0.0100 ng/mL		
選択性	影響なし		
ｷｬﾘｰｵｰﾊﾞｰ	影響なし		
ﾏﾄﾘｯｸｽ効果	影響なし		
回収率	69.9～80.9% IS 85.8%	81.6%～88.6% IS: 評価無し	76.8～86.3% IS: 86.5%
希釈再現性	20 倍		
安定性	全血中安定性：2 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：536 日間 (–20°C/–70°C) 凍結融解安定性：5 回 再注入再現性：90 時間 (室温) 注入試料安定性：169 時間 (室温)	全血中安定性：2 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：536 日間 (–20°C/–70°C) 凍結融解安定性：5 回 再注入再現性：67 時間 (室温) 注入試料安定性：21 時間 (室温)	全血中安定性：2 時間 (室温) 血漿中安定性：24 時間 (室温) 血漿中安定性：536 日間 (–20°C/–70°C) 凍結融解安定性：5 回 再注入再現性：90 時間 (室温) 注入試料安定性：169 時間 (室温)
溶液安定性	標準原液：23 時間 (室温)，526 日間 (4°C) 標準溶液：23 時間 (室温)，526 日間 (4°C)	標準原液：23 時間 (室温)，94 日間 (4°C) 標準溶液：23 時間 (室温)，94 日間 (4°C)	標準原液：23 時間 (室温)，94 日間 (4°C) 標準溶液：23 時間 (室温)，526 日間 (4°C)

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

臨床試験で使用された錠剤の溶出試験法は，パドル法（[redacted]，900 mL，毎分[redacted]回転）にて行い，全ての錠剤ロットは開発段階での規格（[redacted]分間の Q 値は[redacted]%）を満たした。溶出試験結果は 2.3.P.5.4 項に示す。

市販用製剤は，2 つの生産方式（バッチ式及び連続生産式）で製造する。バッチ生産品と連続生産品の溶出性の比較は，経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに基づいて 5 条件により評価した。以下に結果を示す。

・日本薬局方溶出試験第 1 液，パドル 50 回転：互いに 15 分以内に 85%以上溶出
・薄めた MacIlvaine 緩衝液（pH 4.0），パドル 50 回転：f2 値が 66（基準は 50 以上）
・日本薬局方溶出試験第 2 液，パドル 50 回転：f2 値が 89（基準は 61 以上）
・水，パドル回転数毎分 50 回転：f2 値が 58（基準は 55 以上）
・薄めた MacIlvaine 緩衝液（pH 4.0），パドル 100 回転：互いに 15 分以内に 85%以上溶出

全ての条件において溶出同等性の基準を満たしたことにより，バッチ生産品と連続生産品の溶出性は同等であると判断された。試験結果の詳細は，3.2.P.2.2.1.4 項に示す。

2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

外国 103 試験のパート A において，外国人 B 細胞リンパ腫患者 3 例を対象に，本薬 800 mg BID 投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

本薬投与（800 mg BID）の開始は Day –42～1 の間に行い，本薬投与は Day 15 まで継続した。Day 15 の朝に絶食下で，本薬 800 mg を経口（錠剤）で投与し，1 時間後に約 12 μg の本薬（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回静脈内投与を開始し 30 秒かけて投与した。薬物動態評価用の血液検体は Day 15 の朝，本薬経口投与後から 24 時間採取した。

結果の詳細は，2.7.2.2.2.3 項に示した。

本薬 800 mg を経口投与し，1 時間後に約 12 μg の［^{14}C］タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの，絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 34%であった。

2.7.1.2.3 食事の影響

外国 101 試験の第 1 相パートの食事の影響コホートにおいて，外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者 13 例を対象として，オープン，単回投与，クロスオーバー法により，本薬を単回経口投与した際のタゼメトスタットの薬物動態に及ぼす高脂肪食摂取の影響を検討した。被験者は，2 種類の投与順序（絶食下投与，食後投与の順又は食後投与，絶食下投与の順）のいずれかに従い，本薬 200 mg 錠 1 錠を Day –8 及び Day –1 に単回投与した。

本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回投与したときのタゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-2，薬物動態パラメータを表 2.7.1-10，薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.1-11 に示した。

絶食下投与に対する食後投与時のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその 90%信頼区間は，0.616［0.408，0.929］及び 0.691［0.442，1.08］であり，絶食下と比較して食後投与では，C_{max} は 38%低下，$AUC_{(0-t)}$は 31%減少し，t_{max} は 3 時間遅延した。

食後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は絶食下と比較し減少したものの，臨床的に許容される変動の範囲内であり，本薬は食事に関係なく投与可能であると考えた。

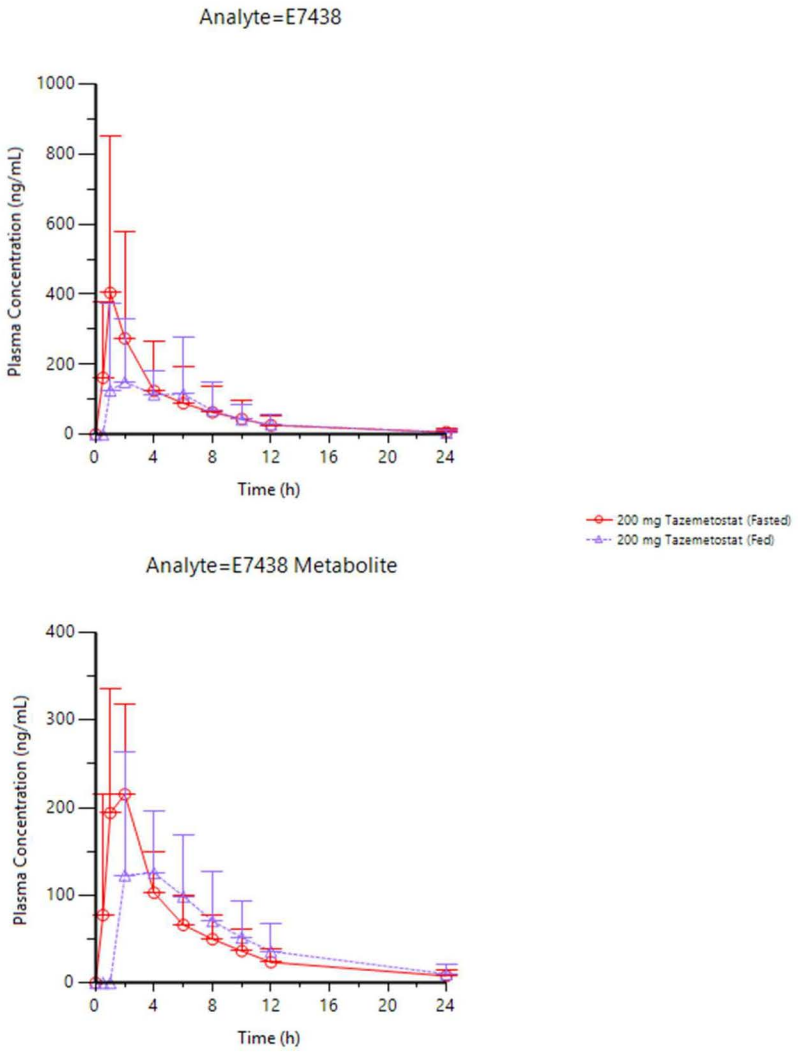


図 2.7.1-2　本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（食事効果解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=12）。
E7438 はタゼメトスタット，E7438 Metabolite は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Figure 1 を引用）

表 2.7.1-10　本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの
タゼメトスタット及び EPZ-6930 の薬物動態パラメータ
（食事効果解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	測定対象			
	タゼメトスタット		EPZ-6930	
	絶食下 (N=12)	食後 (N=12)	絶食下 (N=12)	食後 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	448±436	291±244	240±125	217±114
t_{max} (h)	1.03 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.00)	2.01 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.22)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1750±1840[a]	1170±952[a]	1260±572[a]	1210±651[a]
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	2460±2200[b]	1350±968[c]	1280±648[c]	1140±539[c]
$t_{½}$ (h)	4.41±1.02[b]	4.62±1.16[c]	5.91±0.981[c]	5.46±1.48[c]
CL/F (L/h)	187±190[b]	260±205[c]	198±102[c]	289±340[c]
V_z/F (L)	1020±826[b]	1530±976[c]	1630±726[c]	1750±921[c]

表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=10
b:　n=6
c:　n=9

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Table 2 を引用）

表 2.7.1-11　本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの
タゼメトスタット及び EPZ-6930 の薬物動態パラメータの比較
（食事効果解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

測定対象	薬物動態パラメータ	絶食下 200 mg (N=12)	食後 200 mg (N=12)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) (食後/絶食下)
タゼメトスタット	t_{max} (h)	1.03 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.00)	NA
	C_{max} (ng/mL)	276 (151)	170 (232)	0.616 (0.408 – 0.929)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	993 (184)[a]	686 (249)[a]	0.691 (0.442 – 1.08)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	1650 (140)[b]	1030 (98.3)[c]	0.626 (0.423 – 0.928)
EPZ-6930	t_{max} (h)	2.01 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.22)	NA
	C_{max} (ng/mL)	209 (63.2)	182 (78.6)	0.873 (0.626 – 1.22)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1130 (53.6)[a]	1000 (88.3)[a]	0.885 (0.607 – 1.29)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	1140 (56.2)[c]	959 (83.8)[c]	0.861 (0.555 – 1.33)

NA = not applicable.
t_{max} は中央値（最小値，最大値），C_{max} 及び AUC は幾何平均値（幾何変動係数[%]）を示す。
a:　n=10
b:　n=6
c:　n=9

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Table 3 を引用）

2.7.1.2.4 胃内 pH 上昇の影響

外国 105 試験において，外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者に胃酸分泌抑制剤オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）を 4 日間反復経口投与し，4 日目の胃内 pH が上昇したときの本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した。詳細な結果は，2.7.2.2.2.4 項に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 申請製剤の生物学的同等性

全ての臨床試験において同一処方の錠剤（100，200 及び 400 mg 錠）を使用し，有効性を確認する試験（外国 101 試験 第 2 相パート及び国内 206 試験）及び食事効果試験（外国 101 試験 第 1 相パート）を含めた全ての臨床試験に，市販用の含量 200 mg 錠が使用された。したがって，ヒトによる生物学的同等性試験を実施する必要はないと判断した。

市販用製剤の 200 mg 錠は 2 つの異なる生産方式で製造される（バッチ式及び連続生産式）が，これらを生物学的同等性ガイドラインの 5 つの溶出条件により評価した結果，溶出が同等であることが示された。したがって，バッチ生産品と連続生産品を用いたヒトによる生物学的同等性試験を実施する必要はないと判断した。

2.7.1.3.2 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人 B 細胞リンパ腫患者に，本薬を 800 mg BID 14 日間以上反復投与した後，800 mg を経口投与し，1 時間後に約 12 μg の［^{14}C］タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの，絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 34%であった（外国 103 試験）。

2.7.1.3.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者に本薬 200 mg を単回投与したとき，絶食下投与と比較して食後投与ではタゼメトスタットの C_{max} は 38%低下，$AUC_{(0-t)}$は 31%減少し，t_{max} は 3 時間遅延した。食後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は絶食下と比較し減少したものの，臨床的に許容される変動の範囲であると考えた。本結果を基に，外国 101 試験 第 2 相パート及び国内 206 試験においては，食事に関わらず本薬を投与し，安全性及び有効性を評価した。以上より，本薬は食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられた。

2.7.1.3.4 本薬の薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者に胃酸分泌抑制剤オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）を 4 日間反復経口投与した際，4 日目の胃内 pH が上昇したときのタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は，本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾールを投与した時と比較して顕著な変化はみられなかった（外国 105 試験）。したがって，本薬は胃酸分泌抑制剤の併用を制限せずに投与が可能であると考えられた。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相 絶対的バイオアベイラビリティ検討試験 （外国 103 試験）	EZH-103	5.3.1.1.1 5.3.1.1.2 5.3.1.1.3 5.3.2.2.13	バイオアベイラビリティ検討 マスバランス	オープン	800 mg 1 日 2 回（BID）経口投与 12 µg のタゼメトスタット（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回静脈内投与 800 mg のタゼメトスタット（400 µCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回経口投与	3	B 細胞リンパ腫患者	800 mg BID で 28 日間以上（Day –42～1 の間に投与を開始）投与し，試験中止又は EZH-501 試験に移行するまで 放射標識したタゼメトスタットは Day 15 及び Day 16 に単回投与	実施中 完全な報告書
第 1 相 食事の影響検討試験 （外国 101 試験）	E7438-G000-101	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2 5.3.5.2.2–2	有効性 安全性 薬物動態	第 1 相パート 多施設，用量漸増，オープン	食事の影響コホート： 本薬 200 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与（Day –8 及び–1），Day 1 より 400 mg BID 反復経口投与	13[b]	進行固形がん又は B 細胞リンパ腫患者	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	完了 完全な報告書
第 1 相 胃内 pH 上昇の影響検討試験 （外国 105 試験）	EZH-105	5.3.3.4.1 5.3.3.4.2 5.3.3.4.2–2	薬物相互作用	オープン	＜パート B＞ タゼメトスタット 800 mg BID 経口投与（Day 2～28） レパグリニド 0.25 mg QD 経口投与（Day 1，16） オメプラゾール 20 mg QD 経口投与（Day 1，16～19）	16[c]	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），縦隔原発 B 細胞リンパ腫，辺縁帯リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，濾胞性リンパ腫又は進行固形がん患者	800 mg BID で 27 日間投与し，最大 24 週まで レパグリニドは 0.25 mg QD で 2 日間，オメプラゾールは 20 mg QD で 5 日間	実施中 簡略化された報告書

BID = twice daily, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, QD = once daily.
a: 投与例数
b: 食事の影響コホートにおける投与例数
c: パート B における投与例数

2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるタゼメトスタットの薬物動態パラメーター一覧

試験番号	投与量	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	最終採血 時間 (h)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
外国 103 試験	800 mg (N=3)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目以降の 1 回目投与），錠剤	1180 (441)	5270 (3900)	12	NA	5390 (3750)	1.05 (1.02, 2.92)	3.54 (0.439)	NA	NA
	約 12 μg[a] (N=3)	上記経口投与の 1 時間後に静脈内投与	707 (109) (pg/mL)	215 (59.1) (pg•h/mL)	24	223 (58.9) (pg•h/mL)	209 (45.4) (pg•h/mL)	0.0167 (0.0167, 0.0333)	3.46 (0.823)	56.1 (13)[b]	271 (33.8)[c]
外国 101 試験	200 mg (N=12)	絶食下，単回経口投与，錠剤	448 (436)	1750 (1840)[d]	24	2460 (2200)[e]	NA	1.03 (0.583, 6.03)	4.41 (1.02)[e]	187 (190)[e]	1020 (826)[e]
	200 mg (N=12)	食後，単回経口投与，錠剤	291 (244)	1170 (952)[d]	24	1350 (968)[f]	NA	4.00 (1.02, 6.00)	4.62 (1.16)[f]	260 (205)[f]	1530 (976)[f]
外国 105 試験	800 mg (N=12)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目［Day 16］の 1 回目投与），オメプラゾール 20 mg 反復投与前，錠剤	797 (622)	2450 (2030)	8	2910 (1300)[e]	NA	1.27 (0.93, 4.08)	2.72 (0.667)[f]	347 (167)[e]	1250 (680)[e]
	800 mg (N=10)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 18 日目［Day 19］の 1 回目投与），オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後，錠剤	737 (426)	2430 (1080)	8	2580 (814)[g]	NA	1.98 (0.98, 3.67)	2.65 (0.266)[e]	346 (94.4)[g]	1260 (418)[g]

NA = not applicable.
C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}12h)}$，$t_{½}$，CL/F 及び V_z/F は上段に平均値，括弧内に標準偏差を示す。
t_{max} は上段に中央値，括弧内に最小値，最大値を示す。
a: [^{14}C]タゼメトスタット約 12 μg を静脈内投与
b: CL を示す。
c: V_z を示す。
d: n=10
e: n=6
f: n=9
g: n=4

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 8
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 8
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析による薬物動態の検討 47
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 54
2.7.2.3.1 吸収 54
2.7.2.3.2 分布 55
2.7.2.3.3 代謝及び排泄 55
2.7.2.3.4 用量比例性 56
2.7.2.3.5 単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ 56
2.7.2.3.6 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 56
2.7.2.3.7 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 59
2.7.2.3.8 QT 間隔への影響 60
2.7.2.3.9 第 2 相試験で設定した用法・用量の設定根拠 61
2.7.2.4 特別な試験 61
2.7.2.5 付録 62
2.7.2.5.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧 62
2.7.2.5.2 薬物動態試験の要約 64
2.7.2.5.3 タゼメトスタットの薬物動態パラメータ 66
2.7.2.5.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を検討した試験における薬物動態パラメータ 68

臨床薬理試験の略号一覧表

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
ALB	albumin	アルブミン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：$AUC_{(0-24h)}$）
$AUC_{(0-t)}$	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）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-\tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸移送ポンプ
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E_{max}	maximum effect, maximum induction effect	最大効果，最大誘導作用
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
H3K27me3	trimethylated histone H3K27	トリメチル化 H3K27
HG	human γ-globulin	ヒト γ-グロブリン
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
K_i	inhibition constant	阻害定数
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
NA	not applicable	該当せず
ND	not determined	算出せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

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）
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
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcI	subject-specific corrected QT interval using linear regression model	線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
R_B	blood to plasma concentration ratios	血液／血漿中濃度比
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相パートにおける推奨用法用量
rCYP	recombinant human cytochrome P450	遺伝子組み換えヒトチトクローム P450
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
Vc/F	apparent volume of distribution for the central compartment	中央コンパートメントのみかけの分布容積
V_z	volume of distribution at terminal phase	最終消失相に基づく分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績を概要文 2.6.4 項又は概要表 2.6.5 項に示し，本項ではこれら試験の結果の概要を記した。

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。

ヒトにおけるタゼメトスタットの in vitro 血漿中タンパク結合率（検討濃度：1～30 μmol/L）は 87.7%～91.1%であり，濃度依存性は認められなかった。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。ヒトにおけるタゼメトスタットの in vitro での血液/血漿中濃度比（R_B）（検討濃度：50～50,000 ng/mL）は 0.71～0.96 であり，最高濃度（50,000 ng/mL）でやや高値を示した（2.6.4.4.2 及び 2.6.4.4.3 項参照）。

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代謝プロファイルの検討から，16 個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（M 番号は当該 in vitro 試験の代謝物通し番号）。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 EPZ-6930 が主要代謝物であると考えられた。追加実施されたラット，ウサギ，サル及びヒトの凍結肝細胞における代謝プロファイルの検討からは 10 個の代謝物が検出された。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（H 番号は当該 in vitro 試験の代謝物通し番号）。ラット，サル及びヒト肝細胞における主代謝物は EPZ-6930 及び一酸素付加体 H5 であった。いずれの 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（2.6.4.5.1.1 項参照）。

ヒト肝ミクロソーム及び各 rCYP 分子種を用いた試験から，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た。また，代謝物 EPZ-6930 の CYP による代謝には主として CYP3A4 が関与していることが示唆された（2.6.4.5.4 項参照）。

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 を阻害した（テストステロン 6β-水酸化活性での評価）。追加 CYP 阻害試験を行った結果，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 の時間依存的阻害薬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）に対する阻害能を評価した結果，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（2.6.4.5.5.1 項参照）。

タゼメトスタットの CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A）に対する誘導能を，ヒト凍結肝細胞（3 ドナー）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，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。追加 CYP 誘導試験により，タゼメトスタットの CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4）に対する誘導能をヒト凍結肝細胞（3 ドナー）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（2.6.4.5.5.2 項参照）。

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。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。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，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。膜小胞実験の結果から，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。

経細胞輸送又は細胞取り込み実験により，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（以上，2.6.4.8 項参照）。

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 21 試験の一覧を 2.7.2.5.1 に示す。In vitro 試験では，タンパク結合，血球移行性，代謝物の構造決定，代謝酵素の同定，代謝酵素の阻害及び誘導，トランスポーターによる輸送及び阻害を実施した。

厚生労働省の「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，薬物相互作用を生じる可能性を評価した。薬物相互作用リスク評価結果を 2.6.4.7 項に示した。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観

以下の患者を対象とした第 1/2 相試験 1 試験，第 1 相試験 3 試験，第 2 相試験 1 試験において，本薬の薬物動態及び薬力学的特性を検討した。また，外国 101 試験 第 1 相パートのデータを用いて，医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに基づき，血漿中濃度–QT 関係を検討することで，QT 間隔延長に対する本薬の影響を評価する Thorough QT 試験の代替とした。これら臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に，臨床試験の詳細を付録 2.7.2.5.2 に，薬物動態パラメータ一覧を付録 2.7.2.5.3 及び 2.7.2.5.4 に示した。安全性に関するデータは，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。母集団薬物動態解析においては，外国 101 試験及び外国 105 試験，INI1 陰性又は滑膜肉腫患者を対象とした EZH-202 試験（外国 202 試験），悪性中皮腫患者を対象とした EZH-203 試験（外国 203 試験）から得られた薬物濃度データを統合して解析を行い，タゼメトスタットの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に影響を及ぼす要因を探索した。

一部の臨床試験で測定したタゼメトスタットの代謝物の中で，比較的生成割合の大きかった EPZ-6930 及び EPZ006931 において，非臨床薬理試験においてヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（H3K27）のトリメチル化（トリメチル化 H3K27［H3K27me3］）阻害の程度はタゼメトスタットと比較すると，それぞれ 1/11～1/31，1/134 の弱い薬理活性を示した（2.6.2.2.1.3 項）。

- 外国第 1/2 相試験（外国 E7438-G000-101 試験［101 試験］）の第 1 相パートは，固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象とした，用量漸増コホート（38 例），食事の影響コホート（13 例），薬物相互作用コホート（13 例）で構成されており，本薬の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学，本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響，並びに本薬が CYP3A の基質（ミ

ダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を検討した。
第 2 相パートは 2 つの濾胞性リンパ腫（FL）コホート（EZH2 遺伝子変異を有する FL 群，EZH2 遺伝子変異のない FL 群）及び 4 つのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）コホートから構成されている。本薬 800 mg を 1 日 2 回（BID）投与し，有効性及び安全性を評価した。なお，試験途中で DLBCL の本薬単剤での開発を中止した。第 2 相パートの薬物動態については母集団薬物動態解析データに含め検討した。

- 外国 EZH-103 試験（103 試験）は，B 細胞リンパ腫患者 3 例を対象に，本薬の絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスを検討した。
- 外国 EZH-105 試験（105 試験）は，B 細胞リンパ腫又は固形がん患者 32 例を対象に，主に CYP3A 阻害薬（フルコナゾール）及び胃酸分泌抑制剤（オメプラゾール）の本薬の薬物動態に及ぼす影響，本薬が CYP2C8 基質（レパグリニド）及び CYP2C19 基質（オメプラゾール）の薬物動態に及ぼす影響について検討した。
- 国内 E7438-J081-106 試験（106 試験）は，B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とし，本薬 800 mg 単回経口投与及び 800 mg BID 経口投与の忍容性を確認した。さらに，安全性，薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。
- 国内 E7438-J081-206 試験（206 試験）は EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫（FL 及び DLBCL）の日本人患者を対象とし，本薬 800 mg BID 経口投与の有効性及び安全性を評価した。さらに，探索的に本薬の薬物動態を検討した。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験一覧

地域／試験番号	本薬投与量	対象被験者／試験の種類
臨床薬理試験		
外国／101 （第 1 相パート）	用量漸増コホート 100～1600 mg BID 経口投与	進行固形がん又は B 細胞リンパ腫患者／用量漸増試験
国内／106	Cycle 0 Day 1：800 mg 経口単回投与, Cycle 1 Day 1 以降：800 mg BID 経口投与	B 細胞非ホジキンリンパ腫（FL 及び DLBCL）／単回及び反復投与試験
外国／103	800 mg BID 経口投与, 12 μg（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）単回静脈内投与 800 mg（400 μCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）単回経口投与	B 細胞リンパ腫患者／絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス検討
薬物動態に及ぼす外因性要因の検討：食事の影響		
外国／101 （第 1 相パート）	食事の影響コホート 200 mg 単回経口投与	進行固形がん又は B 細胞リンパ腫患者／食事の影響検討
薬物動態に及ぼす外因性要因の検討：薬物相互作用試験		
外国／101 （第 1 相パート）	薬物相互作用コホート 800 mg BID 経口投与	進行固形がん又は B 細胞リンパ腫患者／本薬が CYP3A 基質の薬物動態に及ぼす影響の検討
外国／105	パート A 400 mg BID 経口投与	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），縦隔原発 B 細胞リンパ腫，辺縁帯リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，濾胞性リンパ腫又は進行固形がん患者／中程度の CYP3A 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響の検討
	パート B 800 mg BID 経口投与	パート A と同じ／本薬が CYP2C8 基質及び CYP2C19 基質の薬物動態に及ぼす影響並びに胃内 pH 上昇が本薬の薬物動態に及ぼす影響の検討

BID = twice daily, CYP = cytochrome P450, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績の概要を 2.7.2.1.1 項に記した。In vitro 21 試験の一覧を 2.7.2.5.1 に示した。検討された in vitro 試験は，タンパク結合 3 試験，血球移行性 1 試験，代謝物プロファイリング及び代謝酵素の同定 7 試験，代謝酵素の阻害と誘導 5 試験，トランスポーターによる輸送及び阻害 5 試験であった。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 外国第 1/2 相試験（外国 101 試験 第 1 相パート）

2.7.2.2.2.1.1 用量漸増コホート

固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象に，Cycle 1 において，本薬懸濁剤 100 mg 並びに錠剤 100，200，400，800 及び 1600 mg を，Day 1 を投与初日として BID 投与したときの Day 1 及び Day 15 における 1 回目投与後 12 時間までのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中

濃度推移を図 2.7.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-2～表 2.7.2-5 に，最高濃度（C_{max}）及び投与時から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}12h)}$）の用量比例性を検討した結果を図 2.7.2-2 及び表 2.7.2-6 に示した。なお，本薬の投与前後 2 時間は絶食とした。

本薬錠剤 100，200，400，800 及び 1600 mg を BID 投与したとき，Day 1 及び Day 15 におけるタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$は，用量比を超える上昇を示した。本薬 100 mg を懸濁剤及び錠剤で投与したときのタゼメトスタットの薬物動態を比較した結果，錠剤では C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$が懸濁剤より低値を示したが，最高濃度到達時間（t_{max}）に顕著な差は認められなかった。一方，代謝物 EPZ-6930 の薬物動態パラメータに錠剤と懸濁剤とで顕著な差は認められなかった。

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の C_{max} 及び投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）について，Day 1 に対する Day 15 の比である累積係数（R_{ac}）は，タゼメトスタットにおいて錠剤 200 mg BID の C_{max} に基づく R_{ac} が 1.05 であった他は 1 以下であり，累積はほとんど見られなかった。一方，EPZ-6930 においては錠剤 100 mg BID の C_{max} に基づく R_{ac} が 0.816 であった他は 1 以上であり，代謝物が軽度に累積する傾向を示した。タゼメトスタットによる代謝酵素の誘導により，タゼメトスタットに対する代謝能が亢進した可能性が考えられた。また，タゼメトスタットの Day 1 及び Day 15 の投与後 12 時間までの尿中濃度を評価した結果，各用量における平均値として投与量の約 1%～3.4%，個別値としては最大で約 6%が尿中で検出されたのみであり，未変化体の消失における腎臓の寄与は小さいと考えられた。

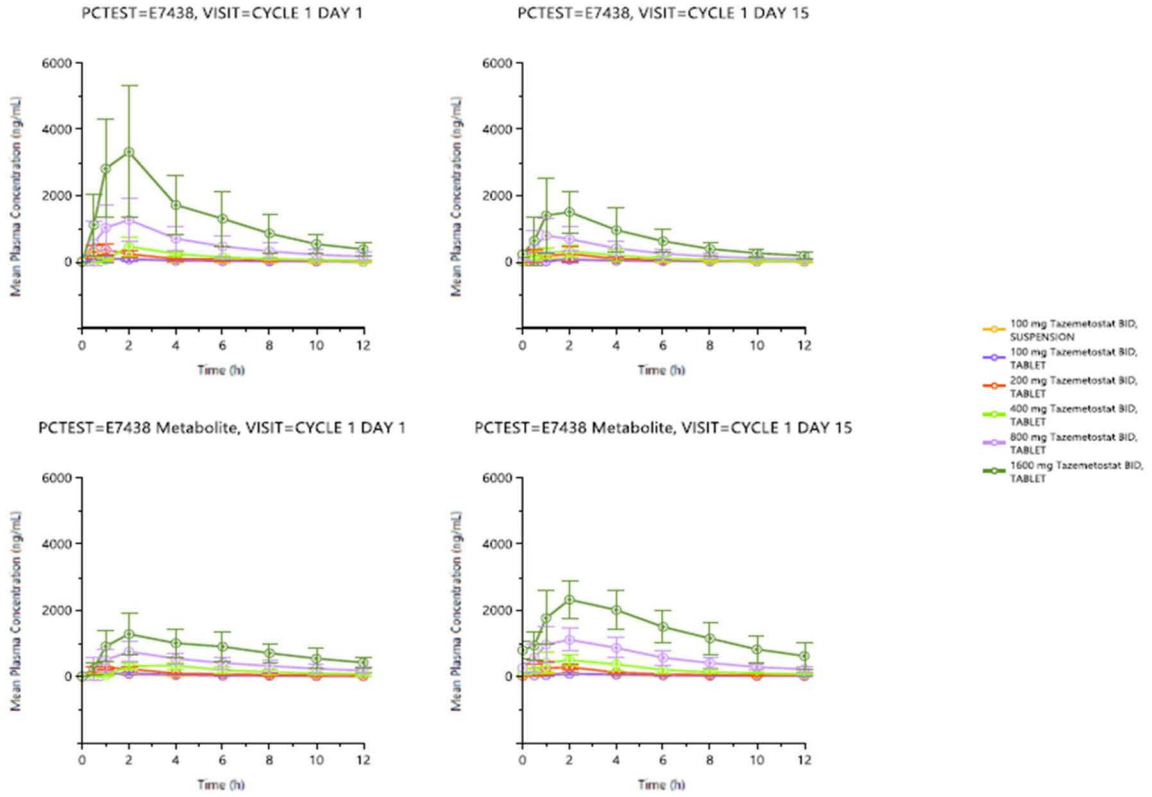


図 2.7.2-1　本薬 100～1600 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 における 1 回目投与後 12 時間までのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，線形表示）（薬物動態解析対象集団）
（外国 101 試験；第 1 相パート）

BID = twice daily.
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（懸濁剤 100 mg 及び錠剤 100～400 mg で N=3，錠剤 800 mg で N=14，錠剤 1600 mg で N=12）。
E7438 はタゼメトスタット，E7438 Metabolite は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14 を引用）

表 2.7.2-2　本薬 100～1600 mg を Cycle1 Day 1 に単回経口投与した後，
12 時間までの血漿中濃度推移に基づくタゼメトスタットの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=14)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	169±136	102±80	363±155	476±258	1540±499	3650±1870
t_{max} (h)	0.5 (0.417, 1)	1.08 (1, 2)	1 (0.5, 1)	2 (2, 4)	2 (0.5, 4)	2 (1, 2.08)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	463±454	327±252	1260±635	1700±502	6300±2860	16400±7720
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	468±451	326±251	1260±634	1730±561	6320±2840	16300±7710
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	111[a]	179, 644[b]	-[c]	1320[a]	6590±2190[d]	17100±8680[e]
$t_{½}$ (h)	4.06[a]	2.46, 2.79[b]	-[c]	2.64[a]	3.06±0.307[d]	3.53±0.404[e]
CL/F (L/h)	903[a]	155, 559[b]	-[c]	303[a]	130±33[d]	172±226[e]
V_z/F (L)	5280[a]	550, 2250[b]	-[c]	1150[a]	567±119[d]	821±958[e]

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=1
b:　n=2
c:　n=0
d:　n=5
e:　n=8

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 を引用）

表 2.7.2-3　本薬 100～1600 mg を 14 日間 1 日 2 回反復経口投与した後，
Cycle 1 Day 15 に 1 回投与した後 12 時間までの血漿中濃度推移に基づくタゼメトスタットの
薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=13)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	156±174	62.2±60.8	355±130	416±99.9	933±440	1980±813
t_{max} (h)	0.95 (0.5, 2)	2 (0.95, 2)	1 (0.5, 2.08)	1.08 (1, 2)	1.1 (1, 4)	2 (1, 4)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	416±381	252±184	948±395	1460±811	3650±1640	8170±3120
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	435±414	252±184	974±421	1480±798	3670±1620	8190±3090
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	-[a]	501[b]	-[a]	1180[b]	3410±1640[c]	8620±4150[d]
$t_{½}$ (h)	-[a]	2.96[b]	-[a]	3.02[b]	3.12±0.413[c]	3.43±0.621[d]
CL_{ss}/F (L/h)	-[a]	217[b]	-[a]	362[b]	293±115[c]	241±97.9[d]
V_{ss}/F (L)	-[a]	928[b]	-[a]	1570[b]	1310±536[c]	1240±624[d]
R_{ac} (C_{max})	0.791 ±0.297	0.553 ±0.152	1.05 ±0.479	0.995 ±0.387	0.748 ±0.765	0.707 ±0.448
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$)	0.969 ±0.105	0.786 ±0.139	0.794 ±0.0575	0.818 ±0.172	0.721 ±0.707	0.781 ±0.944

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
R_{ac} は以下の計算式で算出した:
R_{ac} (C_{max}) = (Cycle 1 Day 15 における C_{max}) / (Cycle 1 Day 1 における C_{max}),
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$) = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0\text{-}t)}$) / (Cycle 1 Day 1 における $AUC_{(0\text{-}t)}$)
a:　n=0
b:　n=1
c:　n=3
d:　n=6

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 及び 5.3.5.2.2-2 の Table 5 を引用）

表 2.7.2-4　本薬 100～1600 mg を Cycle1 Day 1 に単回経口投与した後，
12 時間までの血漿中濃度推移に基づく代謝物 EPZ-6930 の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=14)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	93.9±1.46	102±37.5	267±47.8	384±80.9	837±207	1320±597
t_{max} (h)	0.5 (0.417, 1)	2 (1, 2)	1 (1, 1.25)	2 (2, 4)	2 (0.5, 6)	2 (1, 8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	320±30.6	436±190	1080±227	1990±638	4680±1220	9350±3930
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	325±24.4	436±189	1080±226	2030±637	4710±1210	9320±3920
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	414[a]	462, 696[b]	1200[a]	-[c]	4010±960[d]	4570[a]
$t_{½}$ (h)	4.39[a]	2.53, 3.4[b]	3.21[a]	-[c]	3.65±0.364[d]	3.21[a]

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=1
b:　n=2
c:　n=0
d:　n=4

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 を引用）

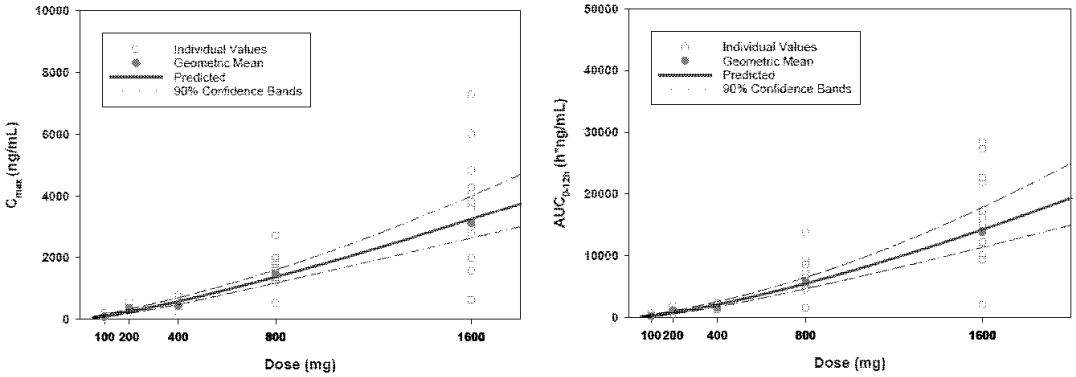
表 2.7.2-5　本薬 100～1600 mg を 14 日間 1 日 2 回反復経口投与した後，
Cycle 1 Day 15 に 1 回投与した後 12 時間までの血漿中濃度推移に基づく代謝物 EPZ-6930 の
薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=13)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	123±18.8	81.4±38.1	358±69.8	574±211	1270±358	2670±278
t_{max} (h)	0.95 (0.5, 2)	2 (0.95, 2)	2 (1, 2.08)	2 (1.08, 4)	2 (1, 4.05)	2 (1, 8.12)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	445±16.7	445±163	1200±248	2680±712	7020±2000	16800±3280
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	455±31	445±163	1230±225	2730±632	7080±1940	16900±3160
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	-[a]	427[b]	-[a]	-[a]	-[a]	14500, 18800[c]
$t_{½}$ (h)	-[a]	2.33[b]	-[a]	-[a]	-[a]	2.77, 3.51[c]
R_{ac} (C_{max})	1.31±0.215	0.816±0.241	1.37±0.398	1.46±0.308	1.61±0.709	2.33±0.77
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$)	1.4±0.067	1.06±0.165	1.18±0.347	1.4±0.344	1.6±0.695	2.15±1

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
R_{ac} は以下の計算式で算出した:
R_{ac} (C_{max}) = (Cycle 1 Day 15 における C_{max}) / (Cycle 1 Day 1 における C_{max}),
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$) = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0\text{-}t)}$) / (Cycle 1 Day 1 における $AUC_{(0\text{-}t)}$)
a:　n=0
b:　n=1
c:　n=2

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 及び 5.3.5.2.2-2 の Table 5 を引用）

（Cycle 1 Day 1）



（Cycle 1 Day 15）

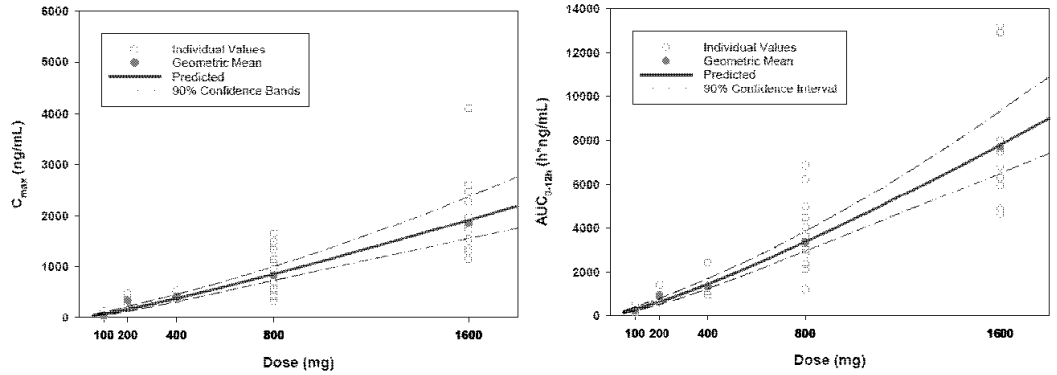


図 2.7.2-2　本薬錠剤 100～1600 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 における本薬用量とタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$の関係（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

各用量における C_{max} 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}$を以下の式に線形回帰して，y 切片及び傾きを算出した:

$\ln(C_{max}$ 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(\text{Dose})$

β_0:　y 切片

β_1:　傾き

Dose:　用量

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 20～23 を引用）

表 2.7.2-6　本薬錠剤 100～1600 mg を 14 日間 1 日 2 回反復経口投与したときのタゼメトスタットの薬物動態パラメータの用量比例性の検討
（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

Day	薬物動態パラメータ	y 切片	傾き	傾きの 90%信頼区間
1	C_{max} (ng/mL)	-1.118	1.247	1.067 – 1.427
	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	-0.524	1.368	1.177 – 1.558
15	C_{max} (ng/mL)	-1.029	1.164	0.983 – 1.344
	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	0.010	1.213	1.061 – 1.365

各用量における C_{max} 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}$ を以下の式に線形回帰して，y 切片及び傾きを算出した:
$\ln(C_{max}$ 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(\text{Dose})$
β_0:　y 切片
β_1:　傾き
Dose:　用量

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 10～Table 13 を引用）

2.7.2.2.2.1.2 食事の影響コホート

固形がん又は B 細胞リンパ腫患者 13 例を対象として，オープン，単回投与，クロスオーバー法により，本薬を単回経口投与した際のタゼメトスタットの薬物動態に及ぼす高脂肪食摂取の影響を検討した。結果は，2.7.1.2.3 項に示した。

2.7.2.2.2.1.3 薬物相互作用コホート

固形がん又は B 細胞リンパ腫患者 13 例を対象として，本薬の併用投与による CYP3A 基質薬ミダゾラムの薬物動態への影響を検討した。また，CYP3A はコレステロールから 4β-ヒドロキシコレステロールへの代謝にも関与することが知られているため，本薬の投与が 4β-ヒドロキシコレステロール血漿中濃度に及ぼす影響についても評価を行った。Day 1～15 において本薬 800 mg を BID 投与し，Day –1 及び Day 15 においてミダゾラムをそれぞれ単回投与して，ミダゾラム単剤投与時（Day –1）と本薬併用投与時（Day 15）のミダゾラム及びその代謝物濃度を比較することにより，タゼメトスタットによる CYP3A 代謝活性への影響を検討した。本薬の投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とし，Day 15 ではミダゾラムと本薬を同時に投与した。

ミダゾラム単剤投与時及び本薬併用投与時におけるミダゾラム及びその代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度推移を図 2.7.2-3 に示した。ミダゾラム単剤投与時及び本薬併用投与時におけるタゼメトスタット及びその代謝物 EPZ-6930，ミダゾラム及びその代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2-7 に示した。また，ミダゾラム及びその代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態パラメータに対する本薬併用の影響を検討した結果を表 2.7.2-8 に示した。

本薬を併用投与した際のミダゾラムの C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）はミダゾラム単剤投与時に比べてそれぞれ 20%，38%及び 14%低下したことから，タゼメトスタットは CYP3A による代謝活性に対して弱い誘導作用を示すことが示唆された。1-OH-ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$はそれぞれ 5%及び 18%低下，4-OH-ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は 19%及び 17%，4β-ヒドロキシコレステロールの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は 72%及び 75%上昇した。

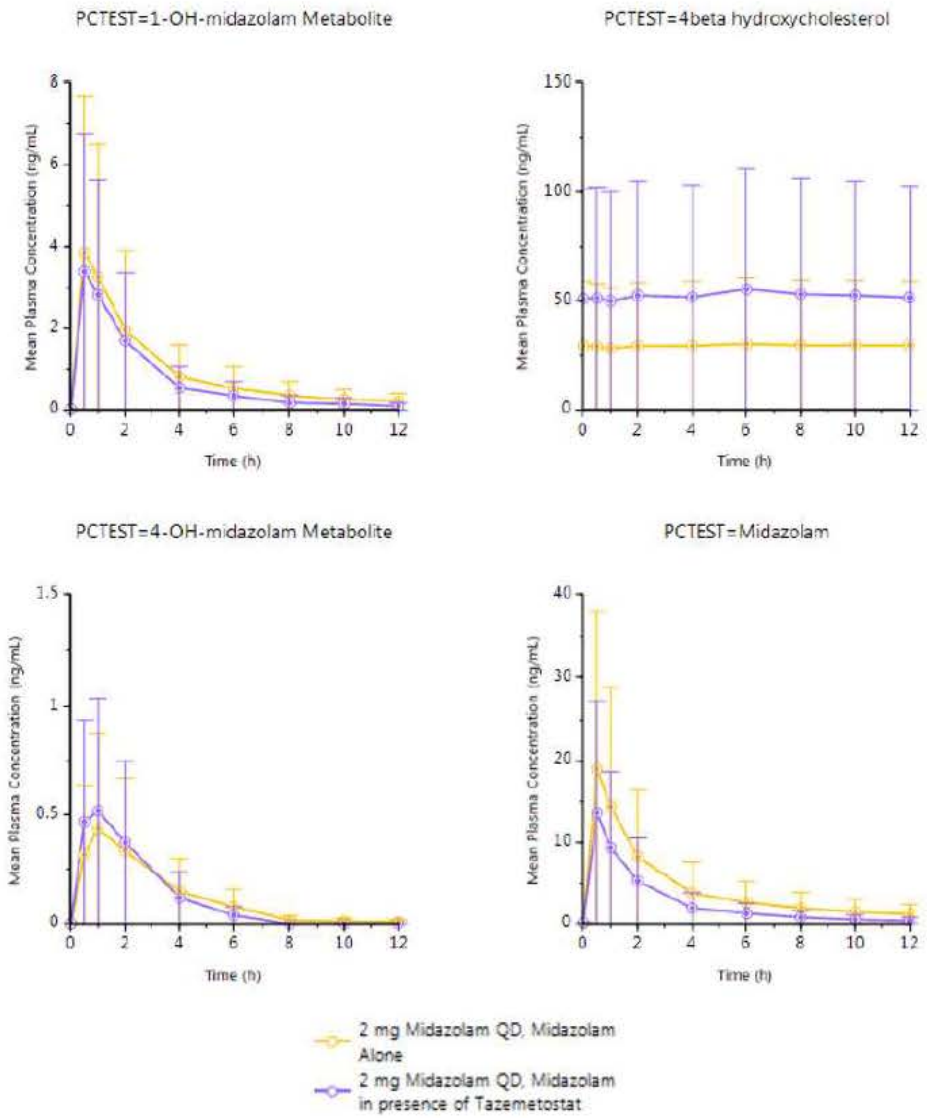


図 2.7.2-3 ミダゾラム 2mg を単剤投与したとき及び本薬 800 mg を併用投与したときのミダゾラム及び代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，線形表示）（薬物相互作用解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

QD = once daily.
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（N=13）。
左上図：1-OH-ミダゾラム，右上図：4β-ヒドロキシコレステロール
左下図：4-OH-ミダゾラム，右下図：ミダゾラム

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 44 を引用）

表 2.7.2-7　ミダゾラム 2 mg を単剤投与したとき（Day -1）及び本薬 800 mg を併用投与したとき（Day 15）のタゼメトスタット及び EPZ-6930，ミダゾラム及び代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態パラメータ（薬物相互作用解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	Day	測定対象物質					
		タゼメトスタット (N=13)	EPZ-6930 (N=13)	ミダゾラム (N=13)	1-OH-ミダゾラム (N=13)	4-OH-ミダゾラム (N=13)	4β-ヒドロキシコレステロール (N=13)
C_{max} (ng/mL)	-1	NA	NA	20±13.4	4.45±2.83	0.498±0.192	32.6±14.3
	15	1290±808	1620±338	14.1±8.46[a]	3.76±2.04[a]	0.584±0.241[a]	56.7±24.9[a]
t_{max} (h)	-1	NA	NA	0.517 (0.467, 2.08)	1 (0.467, 2.08)	1.08 (0.467, 2.08)	8.08 (0.5, 24.3)
	15	1.58 (0.517, 4)	2 (0.983, 6)	0.55 (0.5, 1)[a]	0.6 (0.5, 2)[a]	1 (0.5, 2)[a]	7.98 (1, 24)[a]
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	-1	NA	NA	60.1±48.2	11.5±6.98	1.35±0.917	712±326
	15	4740±2780	8920±2880	33.2±16.7[a]	8.95±4.67[a]	1.4±0.614[a]	1260±564[a]
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	-1	NA	NA	53.6±27.2[b]	10.5±6.83[c]	3.09±1.29[d]	-[e]
	15	6170±3810[c]	9590±2920[f]	45.7±19.5[g]	6.35±1.29[d]	2.56, 2.96[h]	-[e]
$t_{½}$ (h)	-1	NA	NA	5.38±1.18[b]	2.94±0.732[c]	2.87±1.58[d]	-[e]
	15	3.13±0.266[c]	3.3±0.362[f]	4.98±1.99[g]	1.76±0.73[d]	1.16, 1.7[h]	-[e]

NA = not applicable.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a: n=11
b: n=8
c: n=6
d: n=3
e: n=0
f: n=4
g: n=5
h: n=2

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 16 を引用）

表 2.7.2-8　ミダゾラム及び代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態に本薬の併用が及ぼす影響の検討結果
（薬物相互作用解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

測定対象	薬物動態パラメータ	ミダゾラム 2 mg 単剤投与（Day –1）（N=13）	ミダゾラム 2 mg 及び本薬 800 mg 併用投与（Day 15）（N=11）	幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 15/Day –1）
ミダゾラム	t_{max} (h)	0.5 (0.467, 2.08)	0.55 (0.5, 1)	NA
	C_{max} (ng/mL)	15.5 (94.1)	12.4 (55.6)	0.80 (0.57 – 1.11)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	46.7 (84.7)	29.6 (54.4)	0.62 (0.48 – 0.81)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	46.8 (64.5)[a]	41.1 (62.5)[b]	0.86 (0.47 – 1.57)
1-OH-ミダゾラム	t_{max} (h)	1 (0.467, 2.08)	0.6 (0.5, 2)	NA
	C_{max} (ng/mL)	3.53 (87.6)	3.29 (59.9)	0.95 (0.68 – 1.32)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	9.6 (74)	7.98 (52.7)	0.82 (0.61 – 1.10)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	8.7 (79.9)[c]	6.25 (21.8)[d]	NA
4-OH-ミダゾラム	t_{max} (h)	1.08 (0.467, 2.08)	1 (0.5, 2)	NA
	C_{max} (ng/mL)	0.463 (42.2)	0.546 (38.4)	1.19 (0.99 – 1.43)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1.09 (78.1)	1.29 (43.4)	1.17 (0.85 – 1.62)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	2.92 (41.9)[d]	NA	NA
4β-ヒドロキシコレステロール	t_{max} (h)	8.08 (0.5, 24.3)	7.98 (1, 24)	NA
	C_{max} (ng/mL)	29.3 (53.8)	52.1 (44.8)	1.72 (1.46 – 2.03)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	637 (55.4)	1160 (44.8)	1.75 (1.50 – 2.05)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	NA	NA	NA

NA = not applicable.
t_{max} は中央値（最小値，最大値），C_{max} 及び AUC は幾何平均値（幾何変動係数［%］）を示す。
a:　n=8
b:　n=5
c:　n=6
d:　n=3

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Table 6 を引用）

2.7.2.2.2.1.4 用量–薬力学関係

本薬の標的とする薬力学的作用を確認するため，本薬投与前及び 100，200，400，800 及び 1600 mg BID 投与中の Cycle 2 Day 1 に採取した皮膚組織において免疫組織化学的検査を行い，H3K27me3 レベルを測定した。

皮膚の有棘細胞層における H3K27me3 のベースラインからの低下率を本薬の薬力学の指標として，本薬の用量と薬力学の関係を検討した結果を図 2.7.2-4 に示す。

本薬の用量が 100 mg BID から 800 mg BID の範囲のとき，用量に応じて H3K27me3 レベルのベースラインからの低下率が大きくなったが，その低下の程度は 800 mg BID においてプラトーに達しており，用量を 1600 mg BID に増量しても H3K27me3 レベルの更なる低下はわずかであると考えられた。この結果より，用量と薬力学的関係の観点からは，本薬の第 2 相パートにおける推奨用法用量（RP2D）は 800 mg BID であると考えられた。

なお，本薬投与後の Cycle 1 Day 15 のタゼメトスタットの $AUC_{(0\text{-}12h)}$ と有棘層における H3K27me3 のベースラインからの変化（%）との関係を探索的に検討したモデル解析でも同様の結果が得られた（図 2.7.2-5）。

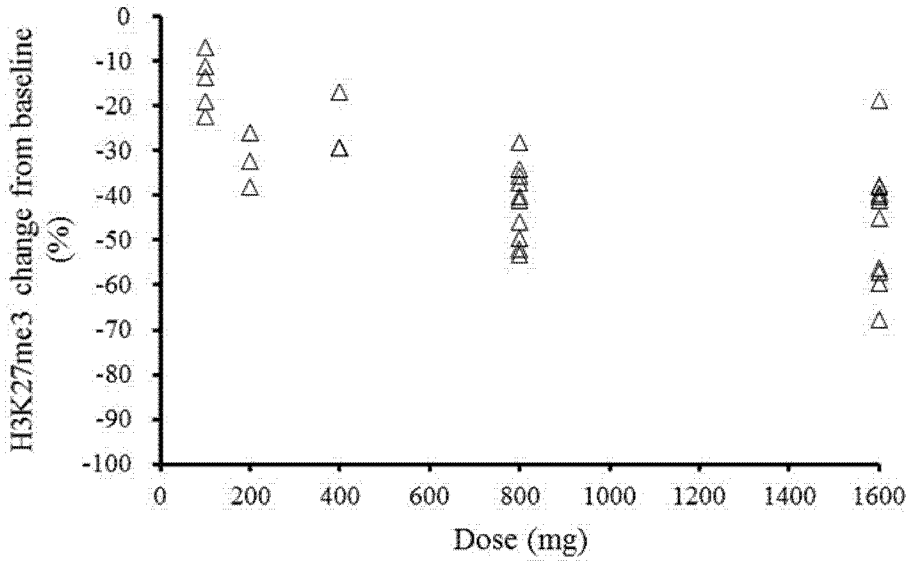


図 2.7.2-4　本薬の用量と H3K27me3 のベースラインからの低下率の関係
（外国 101 試験；第 1 相パート）

H3K27me3:　トリメチル化 H3K27

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.9.1 を引用）

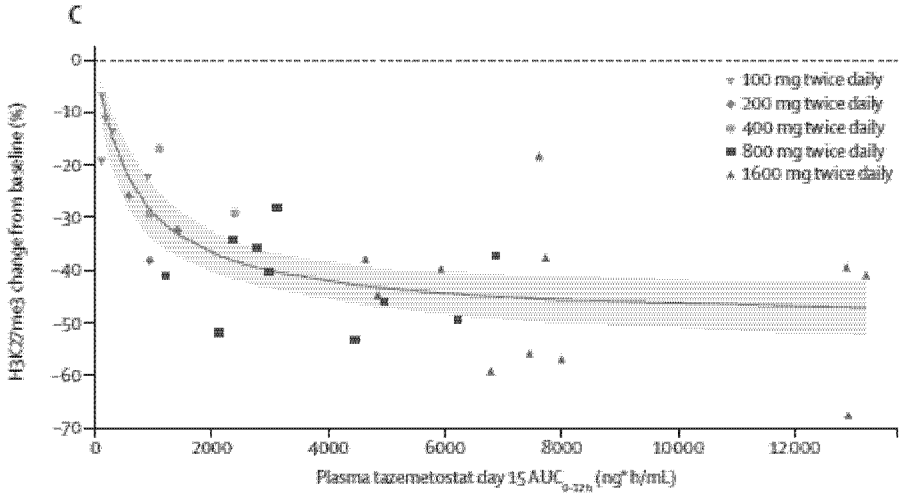


図 2.7.2-5　Cycle 1 Day 15 の血漿中タゼメトスタットの $AUC_{(0\text{-}12h)}$ と Cycle 2 Day 1 の H3K27me3 のベースラインからの低下率（%）の関係
（外国 101 試験；第 1 相パート）

H3K27me3:　トリメチル化 H3K27

（Italiano 2018 Figure 1 を引用）

2.7.2.2.2.1.5 QT 間隔への影響

第 1 相パートの 100，200，400，800 及び 1600 mg BID の 5 用量における，36 例の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 における心電図の補正 QT 間隔（QTc）及び薬物濃度データを用いて

タゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 による心室再分極の遅れを引き起こす可能性について評価した。薬物濃度と QTc の関係の解析では，心拍数を用いて線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）のベースラインからの変化（ΔQTcI）を主要な評価項目とした。タゼメトスタット及び EPZ-6930 に対してはそれぞれ別に評価した。血漿中濃度と ΔQTcI の関係について，薬剤効果と非薬剤効果（投与日及び採血時間など）の項及び残差を含む線形及び非線形混合効果モデルにより検討した。血漿中タゼメトスタット濃度と ΔQTcI の関係は，切片の推定平均値が 0 に固定で，切片のみに変量効果が入った線形モデルで記述され，統計的に有意な傾き 0.00127 msec/(ng/mL)（*P*=0.0208）が認められた。同モデルで予測された血漿中タゼメトスタット濃度と ΔQTcI の関係を図 2.7.2-6 に示す。本薬 800 mg（RP2D）又は 1600 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値における ΔQTcI の平均値（90%信頼区間）の予測値は，それぞれ 1.86（0.544, 3.18） msec 及び 3.79（1.11，6.47） msec であった。本薬 1600 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値の 3 倍の濃度においても，ΔQTcI の予測値の 90%信頼区間の上限は 20 msec 未満であり，臨床において本薬による QT 延長のリスクは低いと考えられた。代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度と QTcI の関係については，切片の推定平均値が 0 に固定で，切片及び傾きに変量効果が入った線形モデルで記述された。傾きは 0.000620 msec/(ng/mL)（*P*=0.6364）で統計学的に有意ではなく，血漿中 EPZ-6930 濃度と QT 延長に直接的な関係はないことが示唆された。

概して，タゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 は，RP2D で生じる濃度範囲において，臨床的に意味のある QT 延長を引き起こさないことが示唆された。

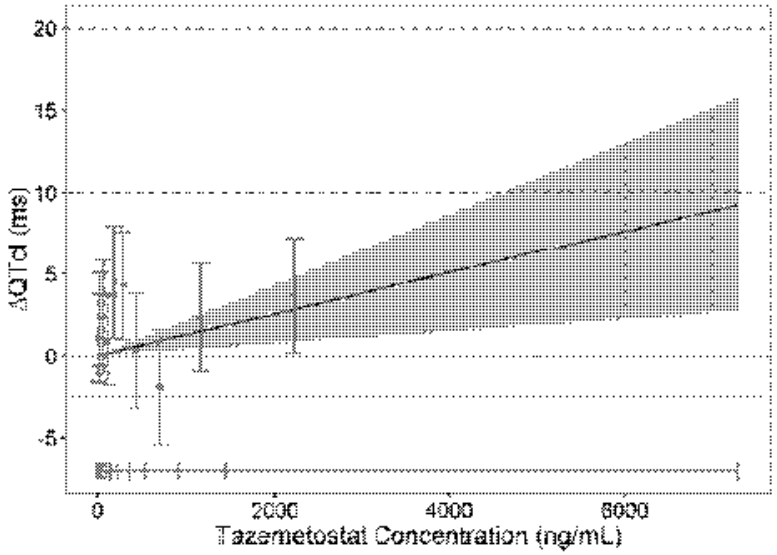


図 2.7.2-6　血漿中タゼメトスタット濃度とΔQTcI の関係
（外国 101 試験；第 1 相パート）

QTcI = subject-specific corrected QT interval using linear regression model, ΔQTcI = change of QTcI from baseline.
黒線:　観察された血漿中タゼメトスタット濃度域における，ΔQTcI 平均値の線形モデルに基づく予測値
灰色領域:　ΔQTcI 平均値の予測値の 90%信頼区間
水平方向の赤線:　血漿中タゼメトスタット濃度の十分位範囲
赤丸及びエラーバー:　血漿中タゼメトスタット濃度の各十分位範囲において観察された ΔQTcI の平均値及び 90%信頼区間（x 座標は各範囲における血漿中濃度の中央値を意味する）
（添付資料 5.3.5.2.1 の Appendix 16.1.12.2 の Figure 11-10 を引用）

2.7.2.2.2.2 国内第 1 相試験（国内 106 試験）

B 細胞非ホジキンリンパ腫患者 7 例を対象に，Cycle 0 Day 1 に本薬 800 mg を単回投与後，4～9 日経過した後，Cycle 1 Day 1 から本薬 800 mg を BID で 28 日間反復投与したときの薬物動態について検討した。Cycle 0 Day 1 は投与後 72 時間，Cycle 1 Day 15 の 1 回目投与後 12 時間まで頻回に薬物動態解析用の採血を行った。なお，本薬は，Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の 1 回目は空腹時（食事の 2 時間以上前及び後）に投与した。

本薬 800 mg を単回投与（Cycle 0 Day 1）したときの投与後 72 時間までの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移の線形表示を図 2.7.2-7 に，片対数表示を図 2.7.2-8 に示した。本薬 800 mg を BID 投与したときの Cycle 1 Day 15 の 1 回目投与後 12 時間までの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移の線形表示を図 2.7.2-9 に，片対数表示を図 2.7.2-10 に示した。また，単回（Cycle 0 Day 1）及び Cycle 1 Day 15 の 1 回目の投与後 12 時間までの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移の線形表示を図 2.7.2-11 に，片対数表示を図 2.7.2-12 に示した。Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 のタゼメトスタット及び EPZ-6930 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示した。血漿中タゼメトスタット濃度の平均トラフ値の線形表示を図 2.7.2-13 に示した。

本薬 800 mg 投与後，本薬は速やかに吸収され，タゼメトスタット及びタゼメトスタットの主代謝物である EPZ-6930 の t_{max} の中央値は，Cycle 0 Day 1 は投与後約 2 時間，Cycle 1 Day 15 は投与後約 1 時間であった。

タゼメトスタットに対する EPZ-6930 の AUC の比の平均値は Cycle 0 Day 1 投与後で 141%，Cycle 1 Day 15 投与後で 256%であり，Cycle 0 Day 1 と比較し Cycle 1 Day 15 で大きくなった。

平均血漿中タゼメトスタット濃度推移は Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 投与後で大きな変化は認められず，累積係数 R_{ac} (AUC)の平均値は 1.09，R_{ac} (C_{max})の平均値は 1.32 であった。単回投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\tau)}$）の比である R_{ss} は 0.849 であり，1 より若干小さくなった。以上より，Cycle 0 Day 1 の単回投与と比較して，Cycle 1 Day 15 の反復投与後における累積の程度は小さかった。

タゼメトスタット及び EPZ-6930 の最終消失半減期（$t_{½}$）の平均値は，Cycle 0 Day 1 投与後で 7.59 及び 8.83 時間，Cycle 1 Day 15 投与後で 4.59 及び 4.91 時間であった。Cycle 0 Day 1 と比較し Cycle 1 Day 15 の $t_{½}$の平均値は短かったが，Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の投与後 12 時間までの消失相の傾きは同様であり（図 2.7.2-12），また Cycle 0 Day 1 投与後のタゼメトスタット及び EPZ-6930 の濃度推移は投与後 12 時間以降に消失が緩徐になっていた（図 2.7.2-8）。

本薬を反復投与後のトラフ値を検討したところ，Cycle 1 Day 8 までに，ほとんどの被験者において，タゼメトスタット濃度がほぼ一定になっており定常状態に達していると考えられた（図 2.7.2-13）。

単回投与（Cycle 0 Day 1）後 72 時間及び反復投与（Cycle 1 Day 15）後 12 時間までのタゼメトスタットの尿中未変化体排泄率は平均 3%未満であった。

単回投与（Cycle 0 Day 1）及び反復投与（Cycle 1 Day 15）後の薬物動態プロファイルに大きな違いは認められなかった。

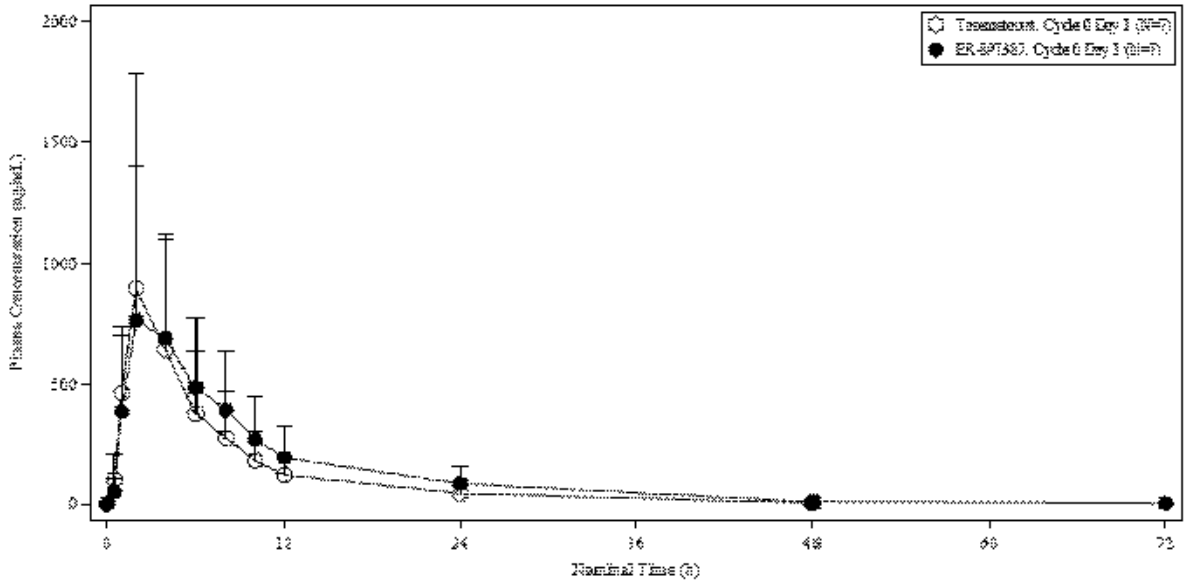


図 2.7.2-7　本薬 800 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与したときの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（線形表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.1 を引用）

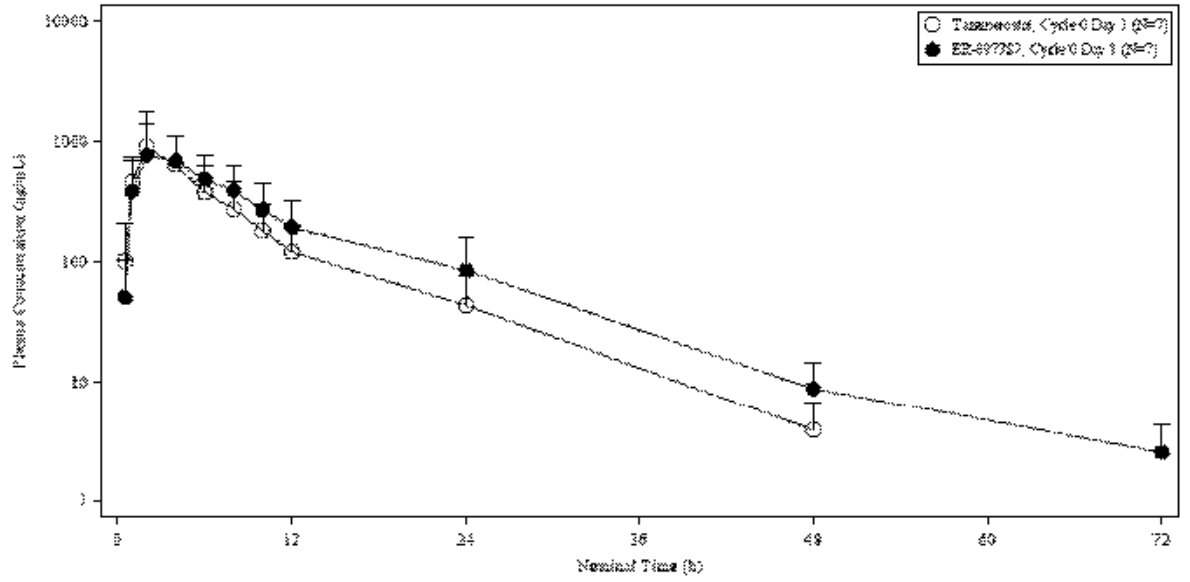


図 2.7.2-8　本薬 800 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与したときの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（片対数表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

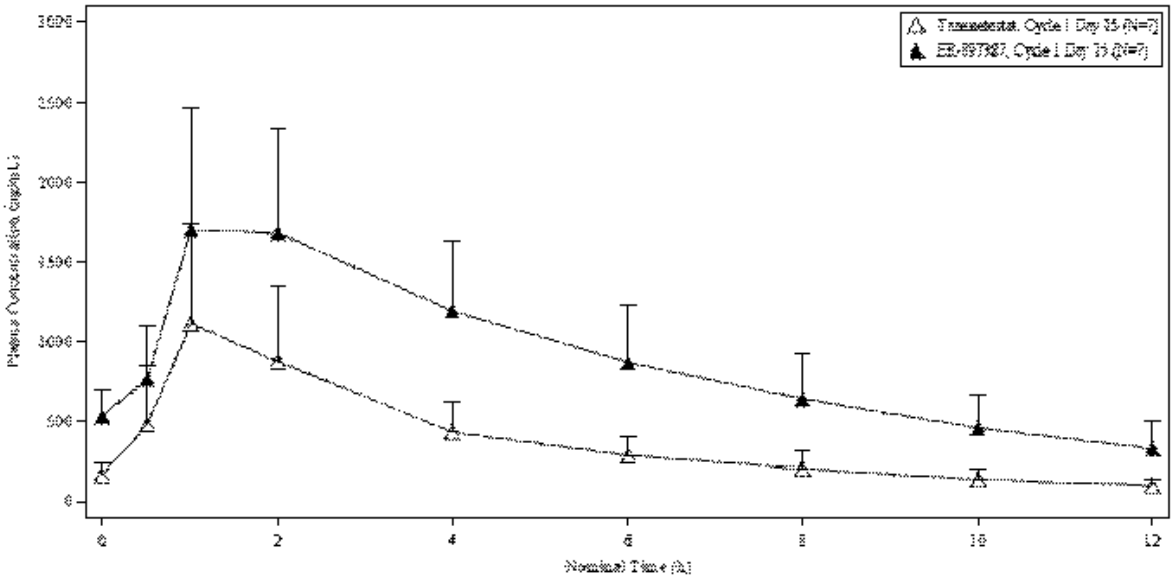


図 2.7.2-9 本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（線形表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.1 を引用）

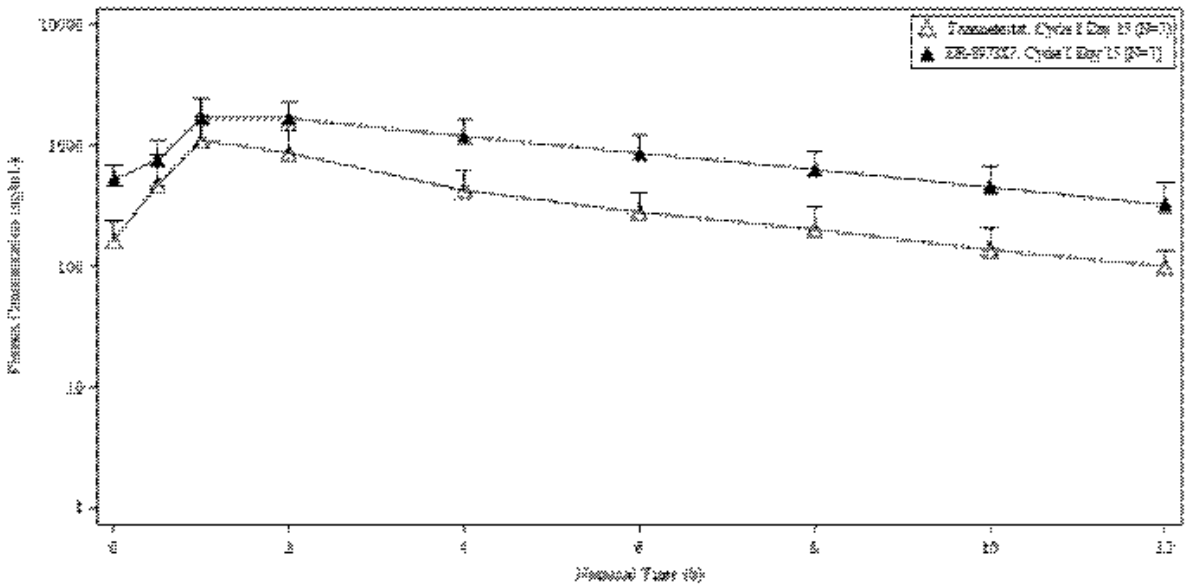


図 2.7.2-10 本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（片対数表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

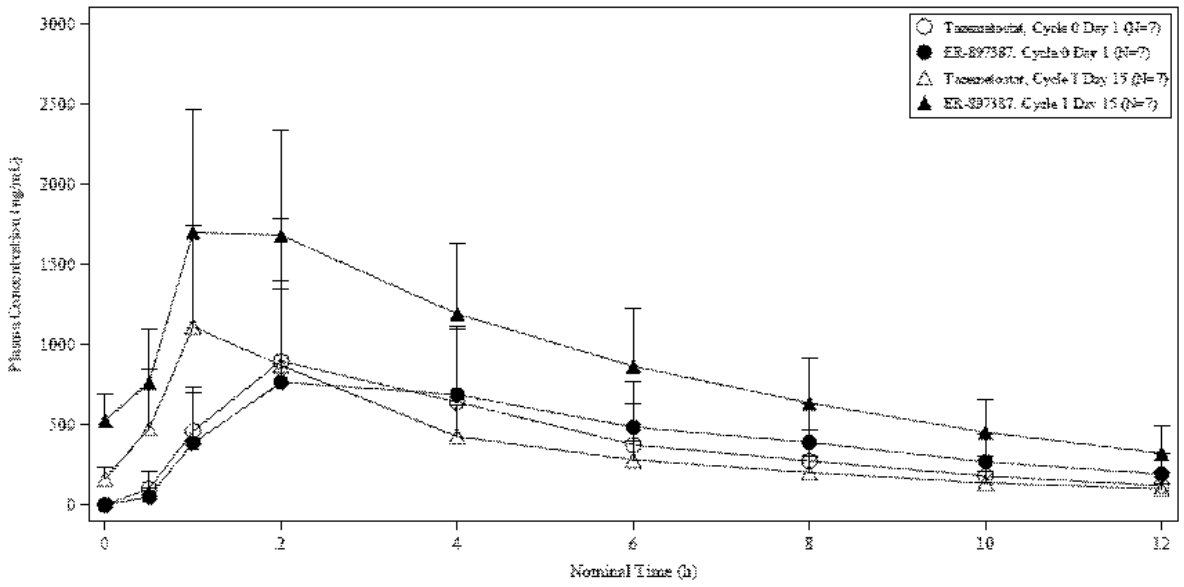


図 2.7.2-11 本薬 800 mg を単回（Cycle 0 Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（線形表示）（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.1 を引用）

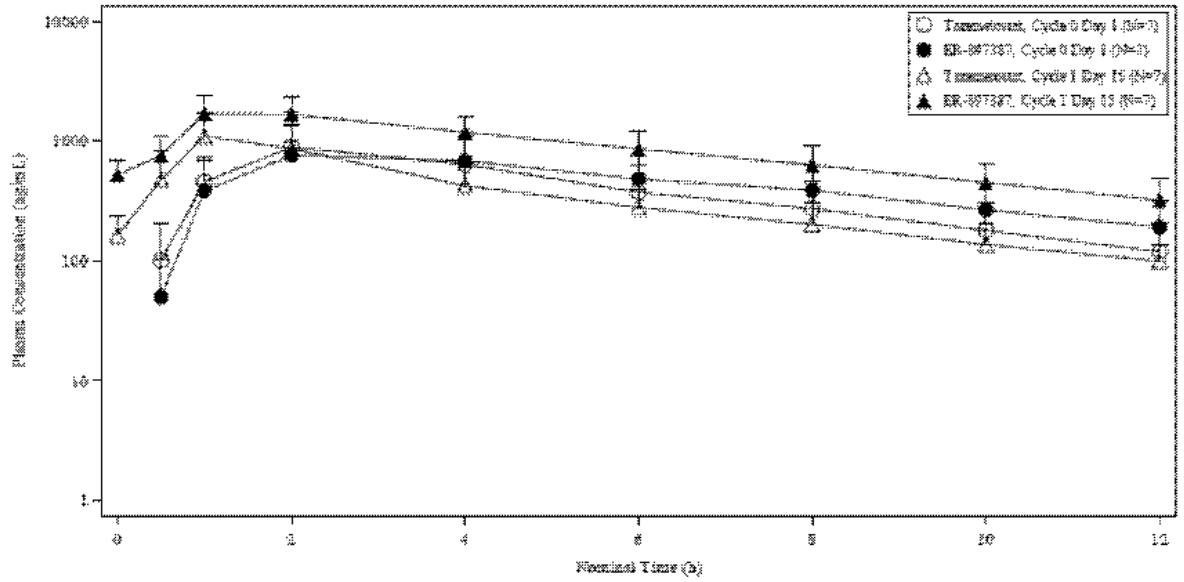


図 2.7.2-12 本薬 800 mg を単回（Cycle 0 Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

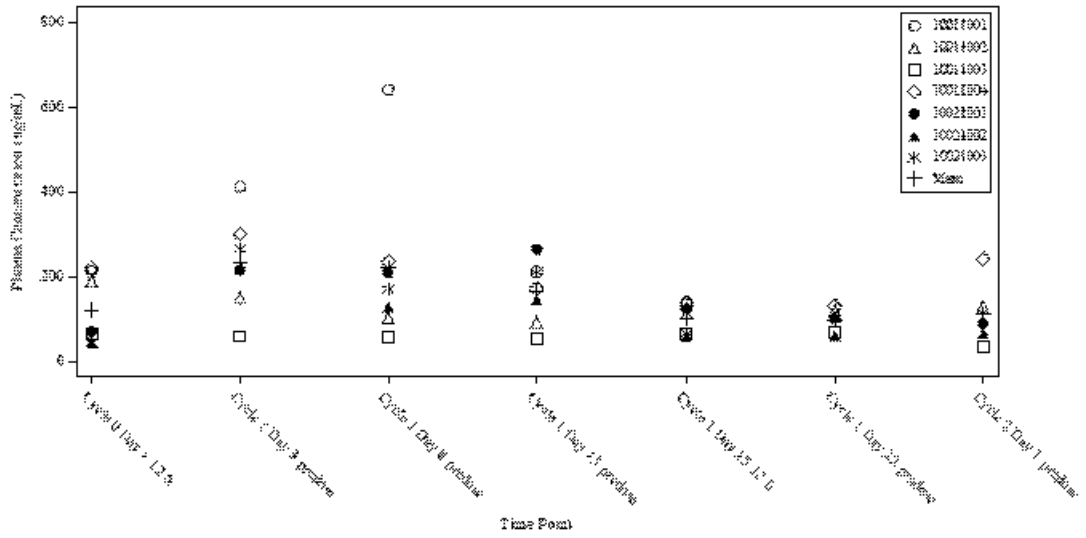


図 2.7.2-13　本薬 800 mg を単回（Cycle 0 Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度の平均トラフ値（線形表示）（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.3.1 を引用）

表 2.7.2-9　本薬 800 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 800 mg (N=7)	
	タゼメトスタット	EPZ-6930
C_{max} (ng/mL)	1150±787	948±556
t_{max} (h)	1.97 (0.95, 4.08)	1.97 (1.12, 4.08)
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	4700±2810	5280±2890
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	5990±3460	7700±4090
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	6030±3470	7730±4090
$t_{½}$ (h)	7.59±1.24	8.83±1.43
CL/F (L/h)	175±90.4	NA
V_z/F (L)	1910±1050	NA
MW-adjusted AUCratio (%)	NA	141±58.0

NA = not applicable.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
最終採血ポイントは投与後 72 時間。
MW-adjusted AUC ratio (%)はタゼメトスタットの分子量（572.74）及び EPZ-6930 の分子量（544.68）を用い，以下の計算式で算出した:
($AUC_{(0\text{-}inf)}$ of EPZ-6930 / $AUC_{(0\text{-}inf)}$ of tazemetostat) × (572.74/544.68) × 100

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.2.2.2 を引用）

表 2.7.2-10　本薬 800 mg を 1 日 2 回反復投与したときの
Cycle 1 Day 15 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 800 mg (N=7)	
	タゼメトスタット	EPZ-6930
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1290±582	1950±773
$t_{ss,max}$ (h)	1.05 (0.88, 2.03)	1.07 (0.88, 2.03)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4500±1570	10800±3600
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4490±1560	10800±3560
MW-adjusted AUC ratio (%)	NA	256±23.9
$t_{½}$ (h)	4.59±1.93	4.91±2.32
CL_{ss}/F (L/h)	205±98.6	NA
V_z/F (L)	1580±1540	NA
R_{ac} (C_{max})	1.32±0.604	2.59±1.36
R_{ac} (AUC)	1.09±0.358	2.58±1.44
R_{ss}	0.849±0.277	1.76±1.07

NA = not applicable.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。
最終採血ポイントは投与後 12 時間。
MW-adjusted AUC ratio (%)はタゼメトスタットの分子量（572.74）及び EPZ-6930 の分子量（544.68）を用い，以下の計算式で算出した:
($AUC_{(0-t)}$ of EPZ-6930 / $AUC_{(0-t)}$ of tazemetostat) × (572.74/544.68) × 100
R_{ac} 及び R_{ss} は以下の計算式で算出した:
R_{ac} (AUC) = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0-t)}$) / (Cycle 0 Day 1 における $AUC_{(0-12h)}$),
R_{ac} (C_{max}) = (Cycle 1 Day 15 における $C_{ss,max}$) / (Cycle 0 Day 1 における C_{max}),
R_{ss} = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0-t)}$) / (Cycle 0 Day 1 における $AUC_{(0-inf)}$)
（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.2.2.2 を引用）

2.7.2.2.2.3 外国マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国 103 試験）

B 細胞リンパ腫患者 3 例を対象として，錠剤として本薬 800 mg BID 14 日間以上反復経口投与後，1 日 2 回の投与のうち 1 回目の投与として，本薬 800 mg 錠剤を経口投与した 1 時間後に［^{14}C］タゼメトスタット約 12 μg を 30 秒かけて静脈内投与した（パート A，Day 15）。翌日の 1 回目の投与として，［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を溶液状態で経口投与した（パート B，Day 16）。

<u>血漿及び全血中の薬物濃度推移</u>

本薬 800 mg を錠剤（Day 15）又は溶液（Day 16）にて経口投与したときのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移，Day 15 において［^{14}C］タゼメトスタットを約 12 μg 静脈内投与したときの［^{14}C］タゼメトスタットの血漿中濃度推移を図 2.7.2-14 に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-11 に示した。また，Day 16 の投与後 72 時間までの各時点における，血

漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比の要約を表 2.7.2-12 に示した。

本薬 800 mg を錠剤又は溶液にて経口投与したとき，タゼメトスタットの血漿中濃度は投与後 1～2 時間で最高濃度に到達した後，一相性の消失を示した。代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度は両日ともにタゼメトスタットより高く，AUC としてタゼメトスタットの約 2 倍であった。Day 15 に比べて Day 16 ではタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の AUC 及び C_{max} が高値を示したが，その要因として，Day 15 では錠剤として経口投与したのに対し，Day 16 では溶液として経口投与したため，本薬の吸収量が増加したことが影響したと考えられる。外国 101 試験の用量漸増コホートで 100 mg を錠剤又は懸濁剤の剤形で投与した場合においても，懸濁剤投与の方が AUC 及び C_{max} が高値を示し，同様の傾向が認められている。

Day 15 において［^{14}C］タゼメトスタット約 12 μg を静脈内投与したとき，［^{14}C］タゼメトスタットの血漿中濃度は投与後 15 分間で速やかに減少した後に最終消失相を示す，二相性の消失が示唆された。被験者 3 例の平均値として，静脈内投与後のクリアランスは 56.1 L/h，最終消失相に基づく分布容積（V_z）は 271 L であった。

Day 15 に本薬錠剤を経口投与，［^{14}C］タゼメトスタット溶液を静脈内投与したときの，投与量及び血漿の AUC に基づいて，錠剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを算出した結果，被験者 3 例の平均値は 33.9%（範囲：20.2%～49.8%）であった。

Day 16 において［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を投与した後の血漿中及び全血中の総放射能濃度を測定し，血漿中濃度に対する全血中濃度の比を算出した結果，被験者 3 例の平均値は各時点で 0.63～0.75 であった。このため，投与薬物関連物質の赤血球への移行性は高くないことが示唆された。

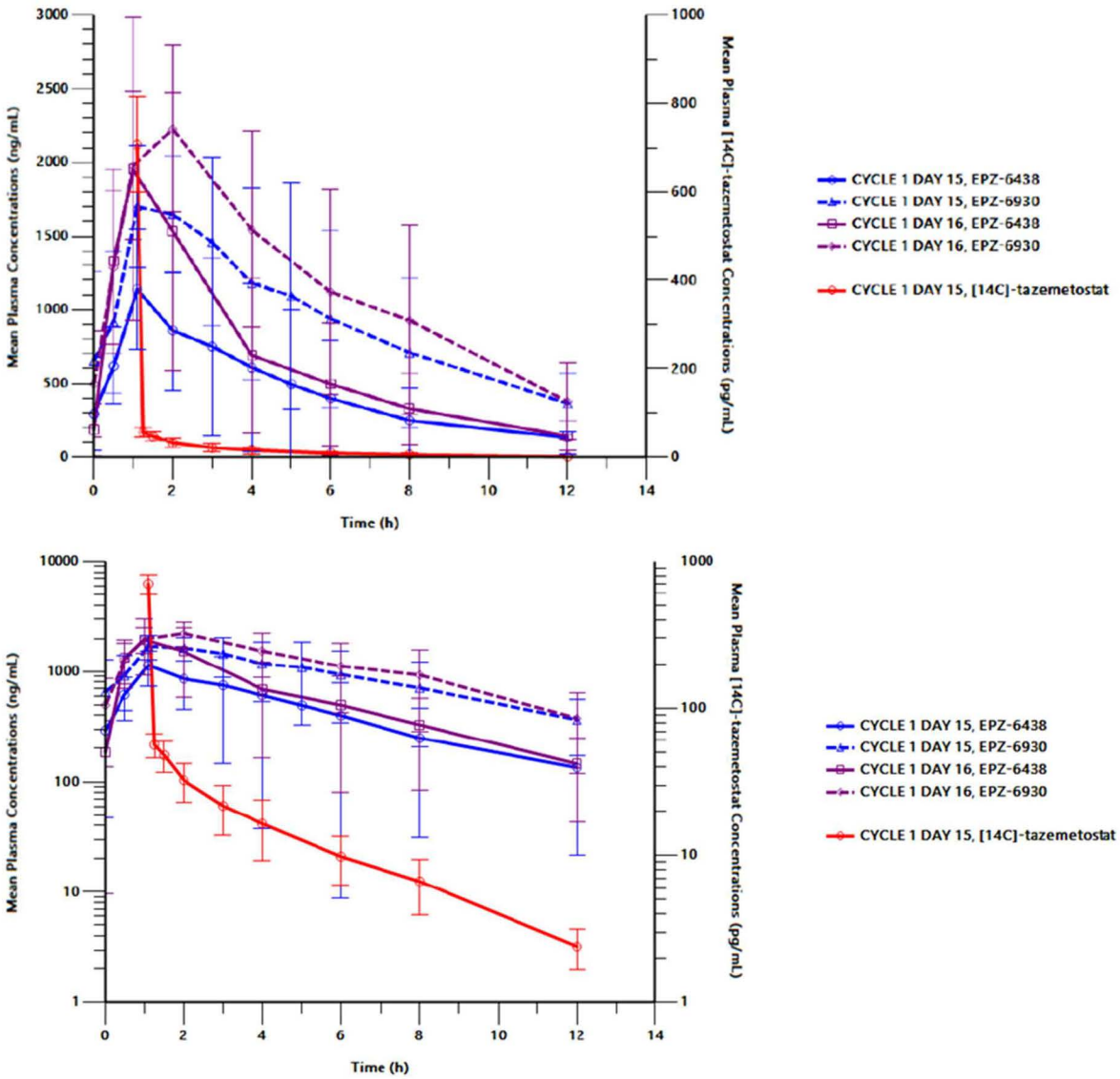


図 2.7.2-14 本薬を錠剤（Day 15）又は溶液（Day 16）で 800 mg 経口投与したとき又は［^{14}C］タゼメトスタットを約 12 μg 静脈内投与したときのタゼメトスタット，代謝物 EPZ-6930 及び［^{14}C］タゼメトスタットの血漿中濃度推移（外国 103 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（N=3）。
EPZ-6438 はタゼメトスタットを示す。
上図：線形表示，下図：片対数表示

（添付資料 5.3.1.1.2 の Figure 2 及び Figure 3 を引用）

表 2.7.2-11　本薬を 800 mg 経口投与したとき又は［^{14}C］タゼメトスタットを約 12 μg 静脈内投与したときのタゼメトスタット，代謝物 EPZ-6930 及び［^{14}C］タゼメトスタットの薬物動態パラメータの要約（外国 103 試験）

パラメータ（単位）	Day 15（錠剤経口投与）		Day 16（溶液経口投与）	
	タゼメトスタット (N=3)	EPZ-6930 (N=3)	タゼメトスタット (N=3)	EPZ-6930 (N=3)
C_{max} (ng/mL)	1180±441	1710±428	1960±1010	2230±565
t_{max} (h)	1.05 (1.02, 2.92)	1.05 (1.02, 4.92)	0.917 (0.583, 0.967)	1.97 (0.917, 1.98)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	5270±3900	10800±5910	7940±5220	14200±6650
$AUC_{(0-12h)}$ (ng•h/mL)	5390±3750	11200±5380	7940±5210	14200±6630
$t_{½}$ (h)	3.54±0.439	3.94±0.618	3.71±0.762	3.54±0.318
MPR	NA	2.39±0.461	NA	2.02±0.336

パラメータ（単位）	Day 15（静脈内投与）
	［^{14}C］タゼメトスタット (N=3)
C_{max} (pg/mL)	707±109
t_{max} (h)	0.0167 (0.0167, 0.0333)
$AUC_{(0-t)}$ (pg•h/mL)	215±59.1
$AUC_{(0-inf)}$ (pg•h/mL)	223±58.9
$AUC_{(0-12h)}$ (pg•h/mL)	209±45.4
$t_{½}$ (h)	3.46±0.823
CL (L/h)	56.1±13
V_z (L)	271±33.8
F (%)[a]	33.9

F = Bioavailability, MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable.
値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値），F は平均値を示す。
a:　Day 15 における本薬 800 mg 経口投与時の $AUC_{(0-12h)}$及び［^{14}C］タゼメトスタット約 12 μg 静脈内投与時の $AUC_{(0-inf)}$に基づいて算出した。

（添付資料 5.3.1.1.2 の Table 6，Table 7，Table 8 及び Table 15 を引用）

表 2.7.2-12　［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比の要約（外国 103 試験）

投与後の経過時間 (h)	血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比（N=3）
投与前	NA[a]
0.5	0.754±0.056
1	0.713±0.197
2	0.632±0.174
4	0.732±0.079
8	0.737±0.069
12	0.740[b]
24	0.743±0.096
48	0.742[b]
72	NA[a]

NA = not applicable.
値は平均値±標準偏差を示す。
a:　被験者 3 例の全例において，血漿中総放射能濃度と全血中総放射能濃度のいずれか又は両方が検出されず，比が算出されなかった。
b:　被験者 3 例のうち 1 例において，全血中総放射能濃度が欠測又は検出されず，比が算出されなかったため，他 2 例の平均値を示した。

（添付資料 5.3.1.1.3 の Table 2 を引用）

尿糞中への排泄

Day 16 に［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を溶液で経口投与したときの，尿糞中への総放射能の累積排泄率の推移を図 2.7.2-15 に示した。

被験者 3 例の平均値として，投与後 192 時間までに投与放射能の 94.21%（範囲：93.22%～94.72%）が尿糞中に回収された。このうち，78.85%（範囲：72.33%～83.60%）が糞中，15.36%（範囲：11.13%～20.89%）が尿中で回収された。

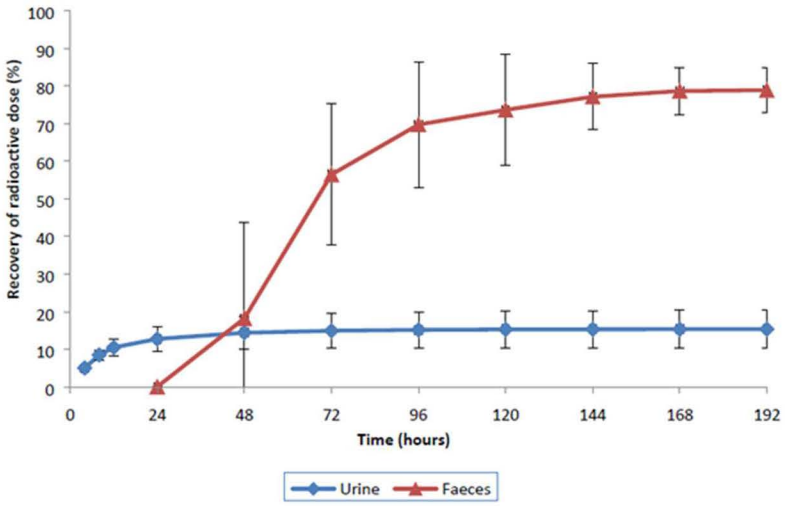


図 2.7.2-15　［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの尿糞中への総放射能の累積排泄率の推移（外国 103 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（N=3）。
被験者 3 例のうち 2 例は 120 時間までに尿糞中への累積排泄率が投与放射能の 90%を超えたため，以降の尿糞採取は行われなかった。以降の各時点において，2 例の累積排泄率には 120 時間における値を用いて，累積排泄率の平均値及び標準偏差を N=3 で算出した。

（添付資料 5.3.1.1.3 の Figure 6 を引用）

血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイル

Day 16 に［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を溶液状態で経口投与したときの血漿，尿及び糞中において検出された未変化体（タゼメトスタット）及び代謝物を評価した（表 2.7.6.1-4）。

B 細胞リンパ腫患者 3 例で血漿，尿及び糞中における代謝物プロファイルは同様であった。

投与後 12 時間までの血漿中では主に未変化体と 2 種の代謝物（EPZ-6930 及び EPZ006931）が同定され，総薬物関連暴露量に対して被験者 3 例の平均値としてそれぞれ 22.40%，31.81%及び 10.99%の暴露量であった。その他，3 種の代謝物（M460，M353 及び M409）が同定されたが，いずれも総薬物関連暴露量に対して 4%未満の暴露量であった。構造同定できなかったその他の放射能ピークは，いずれも総薬物関連暴露量に対して 2%未満の暴露量であった。以上より，代謝物 EPZ-6930 及び EPZ006931 は，総薬物関連暴露量の 10%を上回るヒト主代謝物であることが示された。

尿中では未変化体及び EPZ-6930 が同定され，平均値として投与量の 1.4%及び 6.7%がそれぞれの構造で尿中に排泄された。構造同定できなかったその他の放射能ピークは，いずれも投与放射能の 1%未満であった。

糞中では 11 種の代謝物（EPZ006931，M504_5，M518_1，M520，EPZ-6930，EPZ006633，M560_2，M560_3，M576_3，M588_1 及び M604_5）が同定され，平均値として投与量の 3%～9%がそれらの構造で糞中に排泄されることが示された。ただし，EPZ-6930 の放射能ピークは EPZ006633 及び EPZ006931 それぞれの放射能ピークと一部重複していたため，正確な糞中排泄

量は不明であるが，EPZ-6930 の尿中排泄量（投与量の 6.7%）を考え合わせると，投与量の 10%以上が排泄物中に EPZ-6930 として存在していた可能性がある。構造同定できなかった放射能ピークはいずれも投与放射能の 3%未満であった。

タゼメトスタットの主要な代謝物である EPZ-6930 及び EPZ006931 は，アニリン窒素の脱アルキル化反応（それぞれ *N*-脱エチル及び *N*-脱テトラヒドロピラン）により生成された。これらに加え，タゼメトスタットは複数の位置にて脱アルキル化及び酸化代謝を受け，マイナー代謝物を生成した。これらの代謝経路とその後の代謝反応の組み合わせにより，タゼメトスタットは多数の代謝物を生成した。ヒト血漿，尿及び糞中における代謝物プロファイルはサル及びラットと概ね一致しており，血漿中で総薬物関連暴露量の 10%を超える，又は排泄物中で総量の 10%を超えるヒト特異的代謝物はみられなかった。

2.7.2.2.2.4 薬物相互作用試験（外国 105 試験）

パート A：中程度の CYP3A 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

B 細胞リンパ腫又は固形がん患者 16 例を対象に，Day 1～24 において本薬 400 mg を BID 投与し，Day 16～19 においてフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回投与した。タゼメトスタット及びその代謝物の薬物動態パラメータを Day 15 及び Day 19 において比較することで，CYP3A の中程度の阻害薬であるフルコナゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Day 15 及び Day 19 におけるタゼメトスタットの 1 回目投与において，少なくとも投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。薬物動態解析対象集団は 14 例であった。Day 15 及び Day 19 におけるタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-16，薬物動態パラメータを表 2.7.2-13 に示した。タゼメトスタット及び代謝物の薬物動態にフルコナゾールが及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2-14 に示した。

本薬 400 mg を単剤投与した Day 15 の 1 回目投与後に比較して，フルコナゾール 400 mg を併用した Day 19 の 1 回目投与後のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は，それぞれ約 2 倍及び 3 倍の高値を示した。一方，タゼメトスタットの 3 種の代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）それぞれの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$にフルコナゾール併用の影響は示唆されなかった。

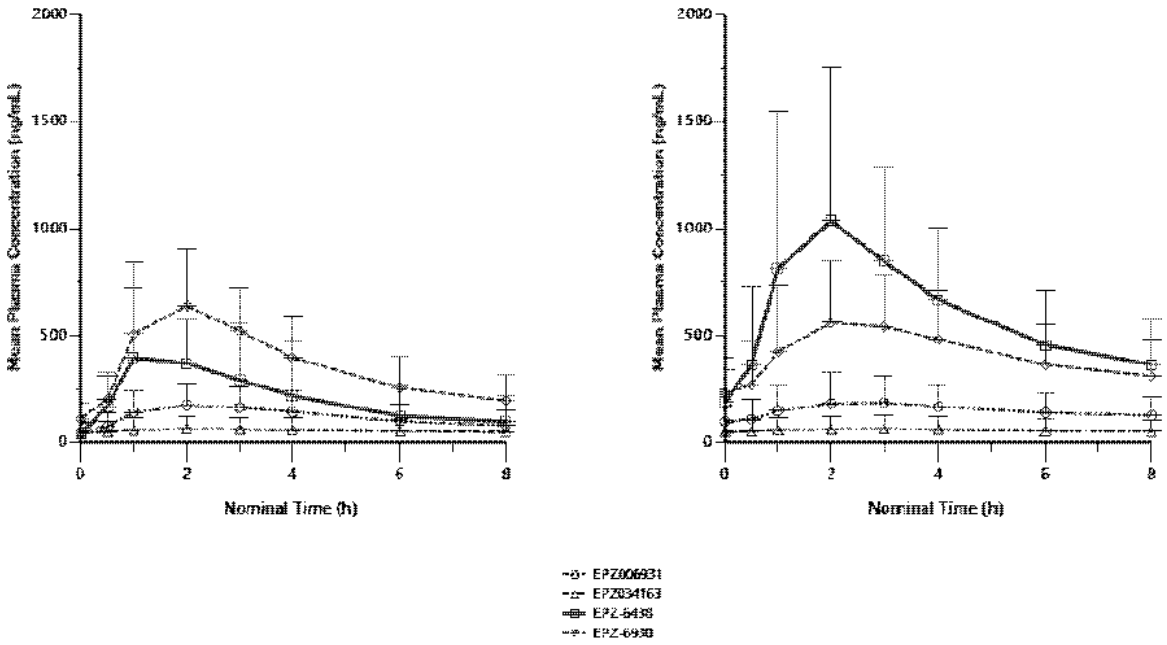


図 2.7.2-16　本薬 400 mg を単剤投与したとき及びフルコナゾール 400 mg を併用投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=14）。
EPZ-6438 はタゼメトスタットを示す。
左図:　本薬 400 mg 単剤投与時（Day 15）
右図:　本薬 400 mg 及びフルコナゾール 400 mg 併用投与時（Day 19）

（添付資料 5.3.3.4.2 の Figure 2 を引用）

表 2.7.2-13　本薬 400 mg を単剤投与したとき及びフルコナゾール 400 mg を併用投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 400 mg 単剤投与時 (Day 15, N=14)				本薬 400 mg 及び フルコナゾール 400 mg 併用投与時 (Day 19, N=14)			
測定対象	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163
C_{max} (ng/mL)	540 ±337	688 ±270	195 ±105	65.9 ±56.7	1200 ±801	612 ±288	212 ±153	66.7 ±61.4
t_{max} (h)	1.13 (0.52, 3.02)	2.01 (1.02, 3.02)	2.01 (0.97, 3.95)	2.02 (0.97, 6)	2 (1, 4)	2.02 (1, 4)	2.47 (1.05, 4.03)	2.02 (0, 4)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1650 ±1180	2850 ±1200	946 ±630	427 ±415	4780 ±2680	3230 ±1600	1160 ±780	440 ±430
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	1940 ±836[a]	2580 ±957[c]	293, 657[e]	ND	ND	ND	ND	ND
CL/F (L/h)	264±139[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
V_z/F (L)	1060 ±600[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	2.91 ±0.491[b]	2.91 ±0.358[d]	3.28 ±0.565[f]	ND	3.58 ±0.453[f]	3.51, 4.39[e]	ND	ND
MPR	NA	2.19 ±0.94	0.741 ±0.343	0.334 ±0.278	NA	0.744 ±0.137	0.283 ±0.111	0.0727 ±0.0568

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=9
b:　n=12
c:　n=5
d:　n=11
e:　n=2
f:　n=6

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 5 を引用）

表 2.7.2-14　タゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態にフルコナゾールの併用が及ぼす影響の検討結果
（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 19/Day 15）（%）
		本薬単剤投与時（Day 15, N=14）	本薬及びフルコナゾール併用投与時（Day 19, N=14）	
タゼメトスタット	C_{max} (ng/mL)	425.94	967.94	227.25 (175.15 - 294.84)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1338.65	4104.54	306.62 (256.57 - 366.43)
EPZ-6930	C_{max} (ng/mL)	628.85	548.17	87.17 (74.24 - 102.35)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	2589.76	2861.27	110.48 (96.69 - 126.25)
EPZ006931	C_{max} (ng/mL)	165.91	167.41	100.9 (86.41 - 117.83)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	769.81	921.42	119.69 (103.59 - 138.3)
EPZ034163	C_{max} (ng/mL)	45.97	47.11	102.47 (88.23 - 119)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	276.41	295.32	106.84 (90.69 - 125.86)

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 6 を引用）

<u>パート B：本薬が CYP2C8 基質及び CYP2C19 基質の薬物動態に及ぼす影響並びに胃酸分泌抑制剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響</u>

B 細胞リンパ腫又は固形がん患者 16 例を対象に，Day 2 以降において本薬 800 mg を BID 投与し，Day 1 及び Day 16 においてレパグリニド 0.25 mg，Day 1 及び Day 16～19 においてオメプラゾール 20 mg をそれぞれ 1 日 1 回朝投与した。CYP2C8 基質薬レパグリニドと CYP2C19 基質薬オメプラゾールについて，未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータを Day 1 及び Day 16 において比較することで，これら基質薬の薬物動態に対する本薬の影響を検討した。また，本薬の薬物動態を Day 16 及び Day 19 において比較することで，オメプラゾールによる胃内 pH 上昇が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Day 16 においてレパグリニド及びオメプラゾールは，タゼメトスタットの 1 回目投与の約 1 時間後に投与された。Day 16 及び Day 19 におけるタゼメトスタットの 1 回目投与では，少なくとも投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。薬物動態解析対象集団は 12 例であった。

Day 1 及び Day 16 における，レパグリニド及びその代謝物（レパグリニド-M1）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2-17 及び表 2.7.2-15 に，オメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール，オメプラゾールスルホン）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2-18 及び表 2.7.2-16 に示した。レパグリニド，オメプラゾール及びそれぞれの代謝物の薬物動態に本薬の併用が及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2-17 に示した。

Day 16 及び Day 19 におけるタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び

EPZ034163）の血漿中濃度推移を図 2.7.2-19 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-18 に示した。タゼメトスタット及び代謝物の薬物動態にオメプラゾールによる胃内 pH の上昇が及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2-19 に示した。

レパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は，本薬非併用投与の Day 1 と比較して，本薬 800 mg を併用した Day 16 においてそれぞれ約 1.9 倍及び 2.2 倍に上昇した。このことから，CYP2C8 によるレパグリニドの代謝を本薬が阻害したことが示唆された。レパグリニドの代謝物のレパグリニド-M1 の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$に本薬併用による影響はみられなかった。

オメプラゾールは CYP2C19 により 5-ヒドロキシオメプラゾールに代謝される。本薬非併用投与の Day 1 に比較して，本薬 800 mg を併用した Day 16 においてオメプラゾールの C_{max} は 16%低下し，$AUC_{(0-t)}$は 20%減少し，5-ヒドロキシオメプラゾールの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はいずれも約 1.3 倍に上昇した。したがって，本薬は CYP2C19 の代謝を阻害しないことが示唆された。オメプラゾールの代謝物であるオメプラゾールスルホンの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$に，本薬併用による顕著な変化はみられなかった。

オメプラゾールを Day 16～Day 19 の朝に 4 日間反復経口投与し胃内 pH が上昇していたと想定される Day 19 のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は，Day 16 と比較して顕著な変化はみられなかった。

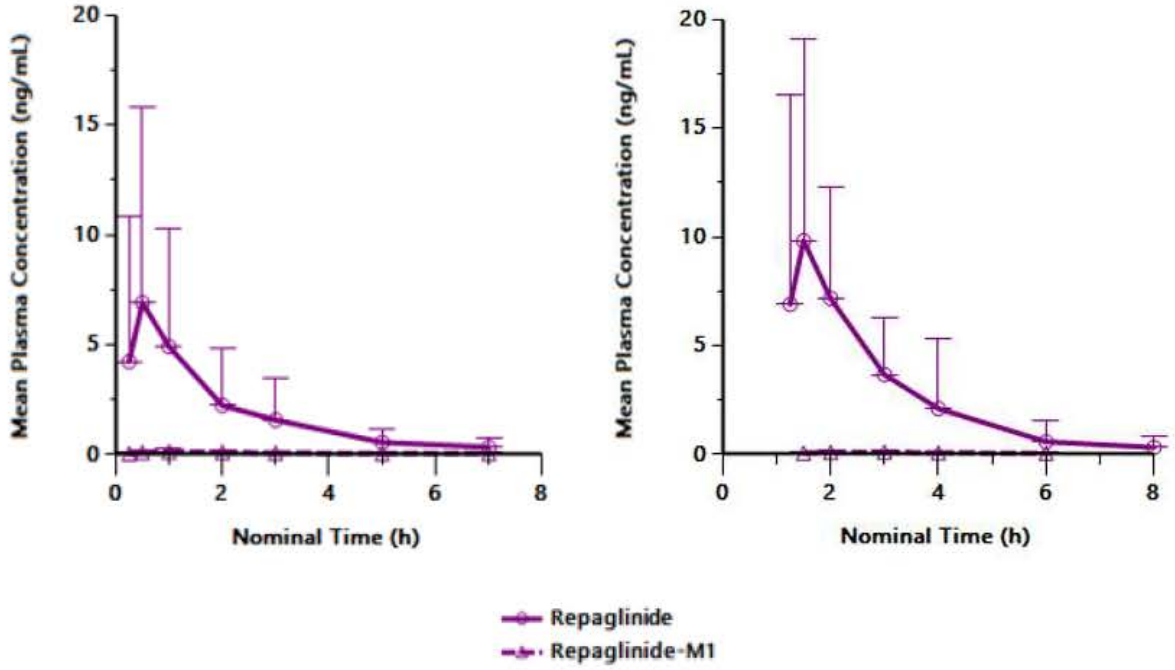


図 2.7.2-17　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのレパグリニド及びその代謝物（レパグリニド-M1）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=12）。
左図:　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（Day 1）
右図:　レパグリニド 0.25 mg，オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16）
（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Figure 2 を引用）

表 2.7.2-15　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのレパグリニド及びその代謝物（レパグリニド-M1）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（本薬非併用投与）(Day 1, N=12)		レパグリニド 0.25 mg，オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時 (Day 16, N=12)	
測定対象	レパグリニド	レパグリニド-M1	レパグリニド	レパグリニド-M1
C_{max} (ng/mL)	7.48±8.64	0.134±0.0881	11.8±8.53	0.127±0.0575
t_{max} (h)	0.50 (0.43, 3.03)	1.00 (0.50, 3.05)	1.99 (1.25,4.08)	2.95 (1.98, 4.08)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	12.5±14.4	0.399±0.375	21.2±14.8	0.349±0.254
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	20.8±19.4[a]	0.195, 0.209[b]	21.2±15.7[d]	0.295±0.0896[e]
CL/F (L/h)	32.0±28.9[a]	ND	17.9±11.9[d]	ND
V_z/F (L)	60.0±53.3[a]	ND	25.7±12.6[d]	ND
$t_{½}$ (h)	1.46±0.340[a]	2.34±0.991[c]	1.10±0.390[d]	1.53±0.915[c]
MPR	NA	0.0489±0.0225	NA	0.0213±0.00838

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=6
b:　n=2
c:　n=5
d:　n=11
e:　n=4

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 2 を引用）

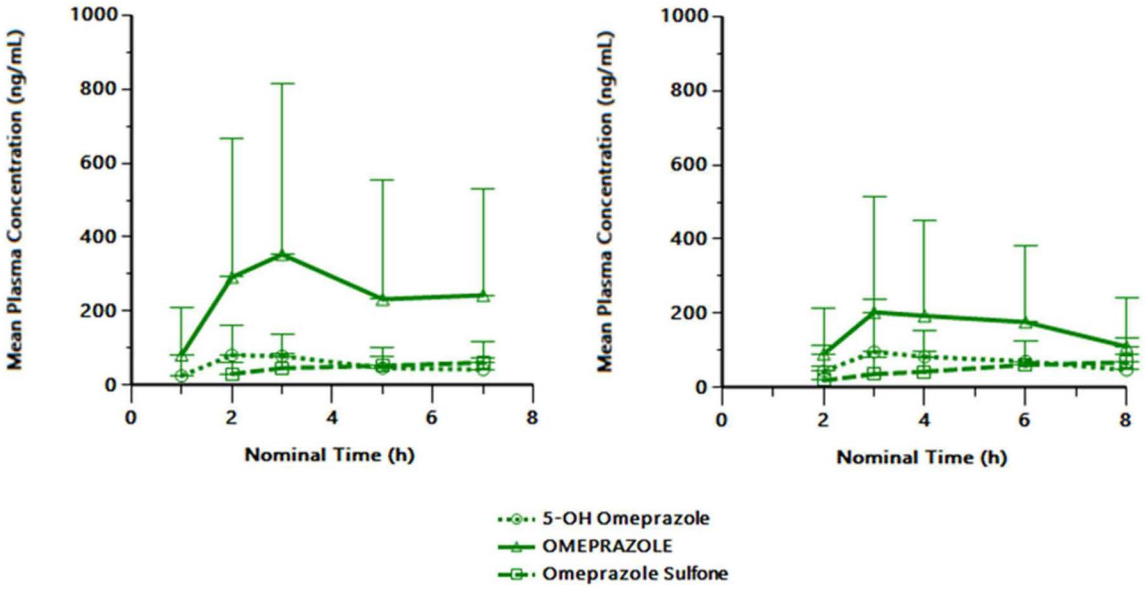


図 2.7.2-18 レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのオメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=12）。
左図: レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（Day 1）
右図: レパグリニド 0.25 mg，オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16）
（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Figure 1 を引用）

表 2.7.2-16　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのオメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（本薬非併用投与）(Day 1, N=12)			レパグリニド 0.25 mg, オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時 (Day 16, N=12)		
測定対象	オメプラゾール	5-ヒドロキシオメプラゾール	オメプラゾールスルホン	オメプラゾール	5-ヒドロキシオメプラゾール	オメプラゾールスルホン
C_{max} (ng/mL)	502±473	112±64.0	70.9±50.7	371±277	164±119	86.3±60.7
t_{max} (h)	2.49 (0.97, 6.70)	3.01 (1.00, 6.70)	6.49 (1.92, 6.70)	3.49 (2.02, 7.50)	5.00 (2.02, 7.50)	5.91 (1.92, 7.58)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1440±1640	326±203	249±196	874±862	389±208	265±246
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	783±463[a]	461±93.9[a]	42.0[c]	1620±1530[a]	453, 750[d]	309, 357[d]
CL/F (L/h)	35.5±25.5[a]	ND	ND	24.6±19.2[a]	ND	ND
V_z/F (L)	46.0±16.7[a]	ND	ND	33.2±15.2[a]	ND	ND
$t_{½}$ (h)	1.09±0.451[a]	1.50±0.657[b]	1.46[c]	1.29±0.624[a]	1.87±0.712[e]	1.45, 2.11[d]
MPR	NA	0.878±1.08	0.256±0.138	NA	1.15±1.27	0.312±0.136

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=4
b:　n=5
c:　n=1
d:　n=2
e:　n=3

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 1 を引用）

表 2.7.2-17　レパグリニド，オメプラゾール及び各代謝物（レパグリニド-M1，5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）の薬物動態に本薬の併用が及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 16/Day 1）
		レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（本薬非併用投与）（Day 1, N=12）	レパグリニド 0.25 mg, オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16, N=12）	
レパグリニド	C_{max} (ng/mL)	4.92	9.52	193.46 (122.10 - 306.54)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	8.00	17.34	216.83 (151.30 - 310.75)
レパグリニド-M1	C_{max} (ng/mL)	0.11	0.11	101.42 (74.79 - 137.54)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.30	0.29	97.86 (76.46 - 125.25)
オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	262.78	220.10	83.76 (48.66 - 144.18)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	614.57	492.32	80.11 (50.57 - 126.89)
5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	93.22	125.50	134.63 (83.66 - 216.67)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	256.74	324.15	126.26 (81.26 - 196.17)
オメプラゾールスルホン	C_{max} (ng/mL)	47.66	54.57	114.49 (71.04 - 184.52)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	142.43	145.07	101.85 (56.77 - 182.74)

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 4 を引用）

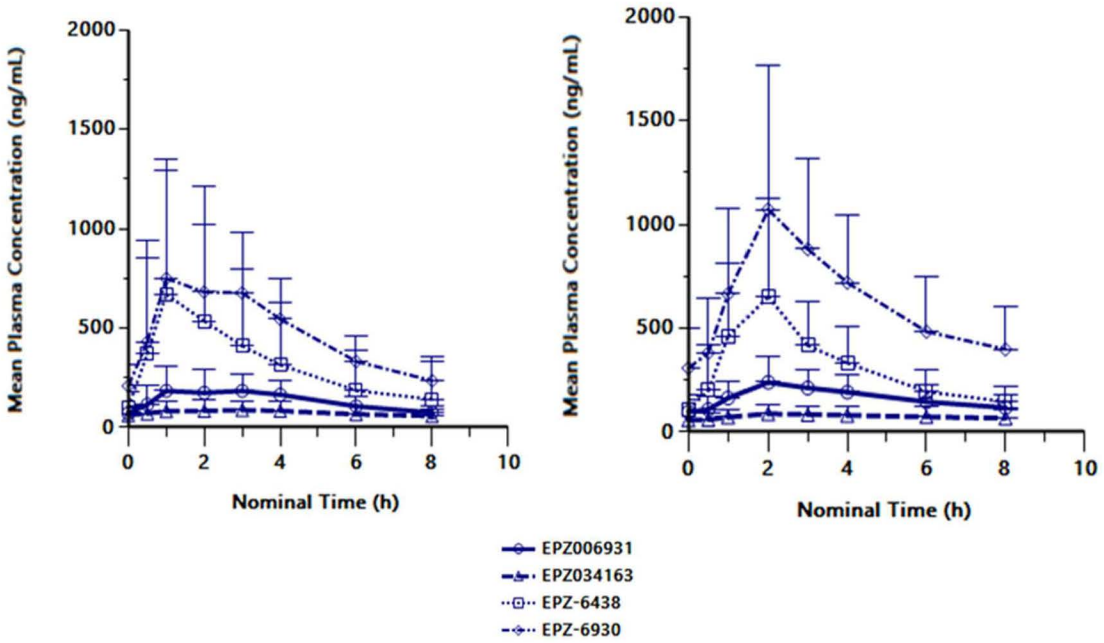


図 2.7.2-19 オメプラゾール 20 mg の 4 日間反復投与の前後において本薬 800 mg を投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（Day 16: N=12，Day 19: N=10）。
EPZ-6438 はタゼメトスタットを示す。
左図: オメプラゾール 20 mg 反復投与前（Day 16）
右図: オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後（Day 19）

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Figure 3 を引用）

表 2.7.2-18　オメプラゾール 20 mg の 4 日間反復投与の前後において本薬 800 mg を投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	オメプラゾール 20 mg 反復投与前 (Day 16, N=12)				オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後 (Day 19, N=10)			
測定対象	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163
C_{max} (ng/mL)	797 ±622	886 ±511	219 ±106	93.4 ±51.4	737 ±426	1150 ±654	258 ±121	94.0 ±46.8
t_{max} (h)	1.27 (0.93, 4.08)	1.73 (0.93, 4.08)	2.49 (0.93, 4.08)	2.49 (1.07, 4.08)	1.98 (0.98, 3.67)	2.01 (0.98, 6.00)	2.01 (1.95, 6.00)	2.01 (1.95, 6.00)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	2450 ±2030	3640 ±1590	1020 ±426	551 ±333	2430 ±1080	4880 ±2310	1260 ±507	555 ±273
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	2910 ±1300[a]	5060 ±2450[a]	1300 ±640[d]	ND	2580 ±814[f]	993, 6300[g]	259[e]	ND
CL/F (L/h)	347 ±167[a]	ND	ND	ND	346 ±94.4[f]	ND	ND	ND
V_z/F (L)	1250 ±680[a]	ND	ND	ND	1260 ±418[f]	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	2.72 ±0.667[b]	2.67 ±0.361[c]	2.70 ±0.350[c]	4.85[e]	2.65 ±0.266[a]	2.69 ±0.723[d]	3.44 ±0.582[a]	ND
MPR	NA	1.94 ±0.669	0.611 ±0.227	0.346 ±0.248	NA	2.09 ±0.415	0.620 ±0.168	0.294 ±0.143

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
Day 16 においても本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾール 20 mg を投与している。
a:　n=6
b:　n=9
c:　n=8
d:　n=5
e:　n=1
f:　n=4
g:　n=2

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 3 を引用）

表 2.7.2-19　オメプラゾールによる胃内 pH 上昇がタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態に及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 19/Day 16）
		オメプラゾール 20 mg 反復投与前（Day 16, N=12）	オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後（Day 19, N=10）	
タゼメトスタット	C_{max} (ng/mL)	603.70	637.96	105.67 (70.49 - 158.41)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1946.56	2270.06	116.62 (80.47 - 169.00)
EPZ-6930	C_{max} (ng/mL)	785.94	969.00	123.29 (93.88 - 161.91)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	3340.46	4317.41	129.25 (98.43 - 169.71)
EPZ006931	C_{max} (ng/mL)	197.40	229.16	116.09 (92.34 - 145.95)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	933.85	1146.82	122.81 (96.68 - 155.98)
EPZ034163	C_{max} (ng/mL)	78.47	82.87	105.61 (89.87 - 124.11)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	454.23	500.05	110.09 (93.18 - 130.06)

Day 16 においても本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾール 20 mg を投与している。

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 5 を引用）

2.7.2.2.2.5 国内第 2 相試験（国内 206 試験）

EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫（FL 及び DLBCL）の日本人患者 20 例を対象とし，本薬 800 mg BID 経口投与時の Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1 の 1 回目投与前の血漿中タゼメトスタット濃度の要約を表 2.7.2-20 に示した。

FL 患者のみ（17 例）並びに DLBCL 患者及び FL 患者全例（20 例）の Cycle 2 Day 1 の平均血漿中タゼメトスタット濃度は，Cycle 1 Day 15 よりわずかに高かったものの，これらの値に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2-20　本薬 800 mg BID 投与時の血漿中タゼメトスタットのトラフ濃度（薬物動態解析対象集団）（国内 206 試験）

	Cycle 1 Day 15	Cycle 2 Day 1
FL		
n	17	17
平均値（標準偏差）	79.4 (55.3)	95.7 (69.4)
中央値	67.9	84.7
最小値, 最大値	33.8, 222	23.3, 297
DLBCL		
n	3	3
平均値（標準偏差）	61.4 (6.71)	165 (75.0)
中央値	58.6	196
最小値, 最大値	56.6, 69.1	79.1, 219
FL+DLBCL		
n	20	20
平均値（標準偏差）	76.7 (51.2)	106 (72.7)
中央値	63.3	87.4
最小値, 最大値	33.8, 222	23.3, 297

単位: ng/mL
BID = twice daily, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 17 を引用）

2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析による薬物動態の検討

国外で実施した外国 101 試験及び外国 105 試験，INI1 陰性又は滑膜肉腫患者を対象とした EZH-202 試験（外国 202 試験），悪性中皮腫患者を対象とした EZH-203 試験（外国 203 試験）から得られた外国人患者の薬物濃度データを統合して母集団薬物動態解析を実施した（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析では 681 例の被験者から経時的に得られたタゼメトスタットの血漿中濃度データを用い，タゼメトスタットの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に影響を及ぼす要因を探索した。

本解析に用いた解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2-21 に示した。

表 2.7.2-21　母集団薬物動態解析に用いた解析対象集団の被験者背景　（N=681）

項目　（単位）	平均値 （標準偏差）	中央値	範囲 （最小値–最大値）
年齢　（歳）	54.5 (17.6)	58	16 – 91
体重　（kg）	75.3 (19.1)	73	37.3 – 173
BMI　（kg/m^2）	26 (5.55)	25	14.2 – 60.6
BSA　（m^2）	1.85 (0.239)	1.83	1.23 – 2.8
アルブミン　（g/L）	39.2 (5.45)	40	12 – 53
AST　（IU/L）	24.2 (13.7)	21	6 – 192
ALT　（IU/L）	23.3 (19)	18	3 – 199
ビリルビン　（μmol/L）	8.07 (4.26)	7	1.71 – 38
クレアチニンクリアランス （mL/min）	104 (45)	94.6	25.7 – 287
eGFR　（mL/min/1.73 m^2）	96 (43.7)	89.5	5.78 – 283
投与量　（mg）	1140 (437)	800	100 – 1600
試験	101 試験 = 367，105 試験 = 26，202 試験 = 214，203 試験 = 74		
がん腫	血液がん = 349，非血液がん = 331，不明 = 1		
性別	男性 = 385，女性 = 296		
人種	White=410，Black =31，Asian = 20，American Indian = 1，Other = 79，不明 = 140		
腎機能障害	正常 = 337，軽度 = 209，軽度～中等度= 73，中等度～重度= 40，重度 = 17，末期 = 5		
肝機能障害	正常 = 515，軽度 = 166		
胃内 pH を変化させる薬剤の併用	無 = 510，有 = 171		

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 6，Table 7 を引用）

血漿中タゼメトスタット濃度推移を適切に説明するモデルとして，ラグタイム有りの 1 次吸収過程と線形消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを選択した。また，CL/F には初回投与時の CL/F に加え，CYP3A を介した自己誘導作用による CL/F の変動を表現する E_{max} モデルを組み込んだ。最終モデルには，以下の共変量の影響を組み入れた。

CL/F：投与量，体表面積（BSA），アルブミン，ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），クレアチニンクリアランス

中央コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）：BSA

吸収速度定数（Ka）：胃内 pH を変化させる薬剤の併用

年齢，性別，人種，がん腫（血液がん又は固形がん）などのその他の共変量は有意な共変量ではなかった。体格を表す共変量として体重，BMI，BSA を検討した結果，CL/F 及び Vc/F に対する BSA の影響がモデルに組み込まれた。母集団薬物動態解析により得られた最終モデル及び母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2-22 に示した。母集団薬物動態パラメータの推定値は初回投与時の CL/F が 117 L/h，Vc/F が 681 L，Vp/F が 858 L，Q/F が 54.1 L/h，Ka が 2.42 1/h，吸収のラグタイムが 0.435 h であった。反復投与により誘導される CL/F が最大値の 50%値に到達するまでの時間（K_{ind}）及び反復投与により誘導される CL/F の増大の最大値（E_{max}）はそれぞれ 1.65 day 及び 120 L/h であった。これはタゼメトスタットの CL/F が初回投与時の 117 L/h か

ら反復投与による CYP3A を介した自己誘導作用により定常状態においては 237 L/h（117 L/h＋120 L/h）に増加することを示している。共変量の影響として，ビリルビン及び AST の上昇，投与量の増加に伴って CL/F は減少し，クレアチニンクリアランス及びアルブミンの上昇，BSA の増加に伴って CL/F は増大すると推定された。また，BSA の増加に伴って Vc/F は増大し，胃内 pH を上昇させる薬剤の併用により Ka は低下する（吸収が遅延する）と推定された。

表 2.7.2-22　タゼメトスタットの母集団薬物動態モデルとパラメータ推定値

パラメータ（単位）	点推定値	相対標準誤差(%)	Bootstrap 中央値（95%信頼区間）
CL/F = Θ_{CL}•(BILI/4)$^{\Theta BILI}$•(CRCL/80)$^{\Theta CRCL}$•(ALB/40)$^{\Theta ALB}$•(DOSE/800)$^{\Theta DOSE}$•(AST/20)$^{\Theta AST}$•(BSA/1.73)$^{\Theta BSA}$ + Θ_{Emax}•DAY/(Θ_{Kind} + DAY)			
初回投与時の CL/F [Θ_{CL}]（L/h）	117	5.8	116 (97.6375 – 134)
ビリルビンの影響 [Θ_{BILI}]	-0.342	13.9	-0.341 (-0.48488 – -0.22538)
クレアチニンクリアランスの影響 [Θ_{CRCL}]	0.421	21.1	0.432 (0.23975 – 0.639)
アルブミンの影響 [Θ_{ALB}]	0.972	19.8	0.9955 (0.5725 – 1.4125)
投与量の影響 [Θ_{DOSE}]	-0.253	22.1	-0.243 (-0.43363 – -0.08274)
AST の影響 [Θ_{AST}]	-0.168	36	-0.165 (-0.311 – -0.03548)
体表面積の影響 [Θ_{BSA}]	0.854	35.7	0.8415 (0.232125 – 1.41625)
E_{max} [Θ_{Emax}]（L/h）	120	4.1	121 (102 – 140)
K_{ind} [Θ_{Kind}]（day）	1.65	39.8	1.61 (0.9735 – 2.8025)
Vc/F = Θ_{Vc}•(BSA/1.73)$^{\Theta BSA}$			
Vc/F [Θ_{Vc}]（L）	681	4.3	656.5 (585.375 – 728.625)
体表面積の影響 [Θ_{BSA}]	1.11	18.7	1.09 (0.616375 – 1.52625)
Q/F [Θ_{Q}]（L/h）	54.1	8.4	55.6 (47.075 – 68.15)
Vp/F [Θ_{Vp}]（L）	858	23.2	852.5 (589.75 – 1410)
Ka = Θ_{Ka}•(1+Θ_{PH})			
Ka [Θ_{Ka}]（1/h）	2.42	10.3	2.52 (1.8675 – 3.12625)
胃内 pH を上昇させる薬剤併用の影響 [Θ_{PH}]	-0.446	11.9	-0.476 (-0.6215 – -0.288)
ラグタイム（h）	0.435	1	0.434 (0.417 – 0.446)
個体間変動 (%CV)			
CL/F	64.4	5.6	63.9 (55.2 – 75.45)
Vc/F	31.5	10.7	26.25 (2.1 – 39.1)
Vp/F	76.6	27	72.05 (40.4 – 125.7)
Ka	137.5	4.5	138.6 (122.1 – 153.6)
残差変動			
指数誤差 (%CV)	68.4	0.7	68.4 (65.3 – 71.6625)

CL/F:　みかけのクリアランス，Vc/F:　中央コンパートメントのみかけの分布容積，Vp/F:　みかけの末梢コンパートメントの分布容積，Q/F:　みかけのコンパートメント間クリアランス，Ka:　1 次吸収速度定数，DAY: 初回投与からの経過日，E_{max}: CL/F の時間依存的な増大の最大値，K_{ind}:　時間依存的な CL/F が最大値の 50%値に到達するまでの時間（day）

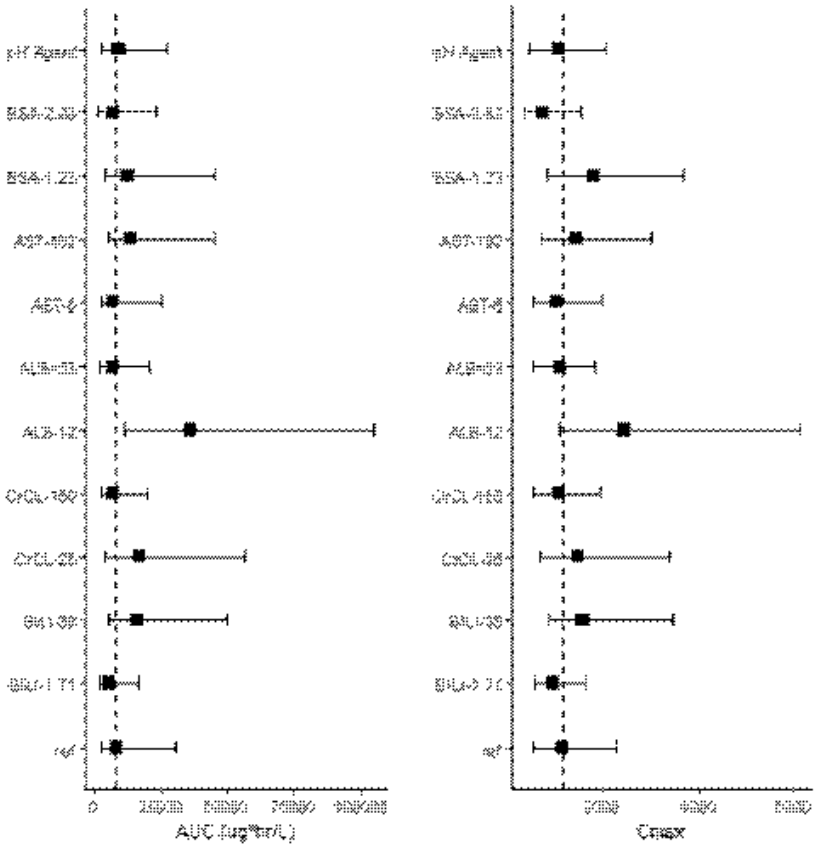
（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 20 を引用）

2.7.2.2.3.1 タゼメトスタットの定常状態の暴露量に及ぼす共変量の影響の評価

最終モデルに組み込まれた各共変量が本薬 800 mg BID 投与時の定常状態の AUC（1 日あたりの AUC）及び C_{max} に及ぼす影響を，薬物動態パラメータの個体間変動を考慮したシミュレーションにより評価した結果を図 2.7.2-20 に示した。AUC 及び C_{max} の基準値（ref）は，ビリルビン

4 μmol/L，クレアチニンクリアランス 80 mL/min，アルブミン 40 g/L，AST 20 IU/L，BSA 1.73 m^2，胃内 pH を上昇させる薬剤の併用無しの条件で推定した。各共変量の変動は解析対象集団の最小値と最大値とし，それぞれの場合での本薬 800 mg BID 投与時の定常状態の AUC 及び C_{max} をシミュレーションし，基準値と比較した。

低アルブミン（アルブミン 12 g/L）の条件下では，タゼメトスタットの AUC 及び C_{max} の顕著な変化を示したが，それ以外の共変量の影響によるタゼメトスタットの AUC 及び C_{max} の変化は，個体間変動の範囲内であり，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。



PK – pharmacokinetics, pH agent – pH modifying concomitant medication, BSA – body surface area, AST – asparagine transaminase, ALB –albumin, CrCL – creatinine clearance, BILI – bilirubin, ref – reference subject, AUC – area under the concentration time curve, μg –micrograms, hr – hours, L – liters, Cmax- maximum concentration

図 2.7.2-20　各共変量がタゼメトスタットの定常状態の AUC 及び C_{max} に及ぼす影響の評価

■：中央値，バーは 90%信頼区間，AUC の単位は μg*h/L，C_{max} の単位は ng/mL

各共変量の右側の数値は，シミュレーションに用いた解析対象集団の最小値又は最大値を示す。

例：BSA-2.83 は BSA として解析対象集団の最大値である 2.83 m^2 をシミュレーションに用いている。

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 41 を引用）

2.7.2.2.3.2 タゼメトスタットの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の評価

母集団薬物動態の解析対象集団 681 例の肝機能を表 2.7.2-23 に示した NCI-ODWG（National

Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）基準により分類し，タゼメトスタットの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。

表 2.7.2-23　NCI-ODWG（米国 National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による肝機能障害の分類

肝機能障害	正常	軽度	中等度	重度
ビリルビン	≤施設基準値上限	>1.0～1.5×施設基準値上限	>1.5～3.0×施設基準値上限	>3.0×施設基準値上限
AST	≤施設基準値上限	>施設基準値上限	規定なし	規定なし

本解析の解析対象集団 681 例をベースライン時の肝機能を基に分類すると，515 例が正常，166 例が軽度の肝機能障害であり，中等度もしくは重度の肝機能障害患者はいなかった。共変量探索の過程において肝機能障害の影響は有意ではなく，最終モデルに保持されなかった。母集団薬物動態モデルから被験者ごとに推定した CL/F を肝機能別に比較した結果，軽度肝機能障害患者の初回投与後の CL/F は肝機能が正常な患者と比較して 8.7%低かった（図 2.7.2-21）。同様に，軽度肝機能障害患者の定常状態の CL/F は肝機能が正常な患者と比較して 8.6%低かった。以上より，肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者の CL/F の差は軽微であり，軽度の肝機能障害の患者において本薬の用量調整の必要はないと考えられた。

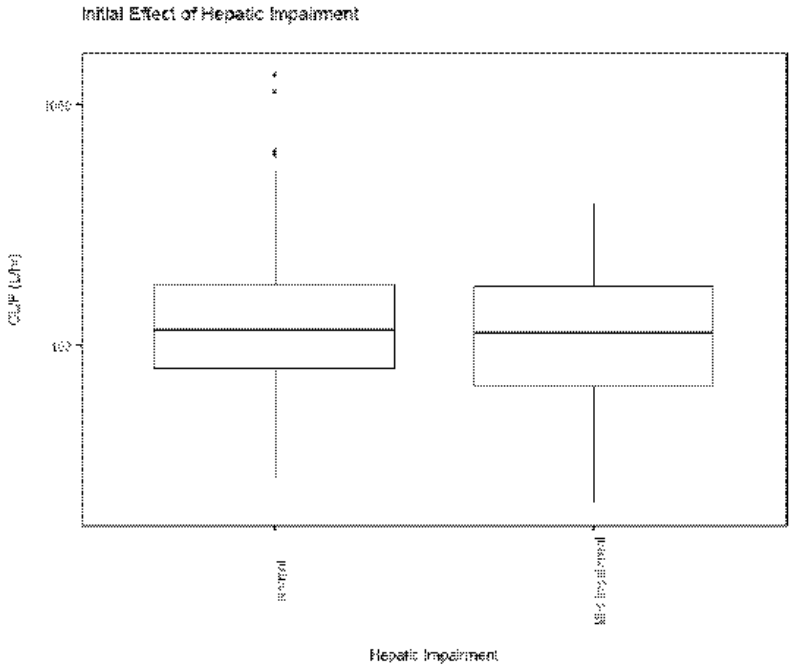


図 2.7.2-21　肝機能障害がタゼメトスタットの初回投与後の CL/F に及ぼす影響
左：正常，右：軽度肝機能障害

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 32 を引用）

2.7.2.2.3.3 タゼメトスタットの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響の評価

母集団薬物動態の解析対象集団 681 例について，Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）の推算式に従い，血清クレアチニンのベースラインから算出した推定糸球体濾過量（eGFR）に基づき次のように腎機能を分類した。

正常：eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2

軽度の腎機能障害： eGFR 60 - 89 mL/min/1.73 m^2

軽度～中等度の腎機能障害： eGFR 45 - 59 mL/min/1.73 m^2

中等度～重度の腎機能障害； eGFR 30 - 44 mL/min/1.73 m^2

重度の腎機能障害：eGFR 15 - 29 mL/min/1.73 m^2

末期腎不全： eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2

本解析の解析対象集団 681 例をベースライン時の腎機能を基に分類すると，正常が 337 例，軽度の腎機能障害が 209 例，軽度～中等度の腎機能障害が 73 例，中等度～重度の腎機能障害が 40 例，重度の腎機能障害が 17 例，末期腎不全が 5 例であった。

母集団薬物動態モデルから被験者ごとに推定した CL/F を腎機能別に比較した結果，重度の腎機能障害及び末期腎不全を除く全ての分類で，腎機能が正常な患者と腎機能障害患者の初回投与後の CL/F の差は 10%未満であり，影響は軽微であった（図 2.7.2-22）。この傾向は定常状態の CL/F についても同様であった。重度腎機能障害及び末期腎不全の場合では，影響はより大きかったが（初回投与後の CL/F は 32%～42%低下，定常状態では 25%程度の低下），腎機能が正常な患者と CL/F の分布の重なりも大きく，その差は個体間変動の範囲内と考えられた。本結果と 2.7.2.2.3.1 項に示したクレアチニンクリアランスの変動によるタゼメトスタットの暴露量の変化を総合的に考慮すると，腎機能障害の患者において本薬の用量調整の必要はないと考えられた。

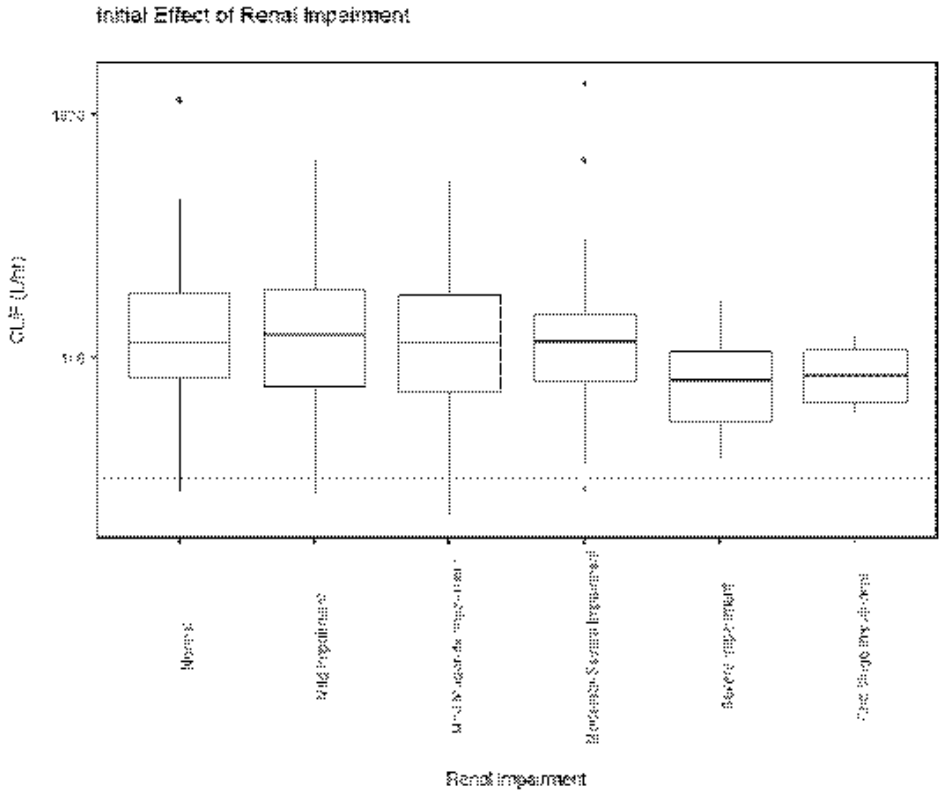


図 2.7.2-22　腎機能障害がタゼメトスタットの初回投与後の CL/F に及ぼす影響
左から正常，軽度腎機能障害，軽度～中等度腎機能障害，中等度～重度腎機能障害，重度腎機能障害，末期腎不全

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 34 を引用）

2.7.2.2.3.4 タゼメトスタットの薬物動態に及ぼす投与量の影響の評価

母集団薬物動態解析により得られた最終モデルの CL/F には投与量の影響が組み込まれ，投与量の増加に伴って CL/F は低下すると推定された。最終モデルにおける投与量の影響の母集団推定値（べき乗係数として-0.253）から，本薬の最低臨床用量である 400 mg 初回投与時の CL/F の母集団推定値は 139 L/h と推定される。この値と 800 mg 初回投与時の CL/F（母集団推定値：117 L/h）を比較すると約 19%の違いであることから，臨床の用量範囲（400～800 mg）において，CL/F に及ぼす投与量の影響は小さいと考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収

固形がん及び B 細胞リンパ腫を対象に，本薬を錠剤として経口投与したとき，タゼメトスタットは中央値として 1～4 時間の t_{max} で吸収された（国内 106 試験，外国 101 試験，外国 103 試験，外国 105 試験）。外国人 B 細胞リンパ腫患者に，本薬を 800 mg BID 14 日間以上反復投与した後，800 mg を経口投与し，1 時間後に約 12 μg の [^{14}C] タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの，絶対的バイオアベイラビリティの平均は 34%であった（外国 103 試験）。

2.7.2.3.2 分布

ヒトにおけるタゼメトスタットの in vitro 血漿中タンパク結合率（検討濃度：1～30 μmol/L）は 87.7%～91.1%であり，濃度依存性は認められなかった。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。ヒトにおけるタゼメトスタットの in vitro での血液/血漿中濃度比（R_B）（検討濃度：50～50,000 ng/mL）は 0.71～0.96 であり，最高濃度（50,000 ng/mL）でやや高値を示した（2.7.2.1.1 項）。

また，B 細胞リンパ腫患者を対象としたマスバランスを検討した試験（外国 103 試験）において，総放射能の血漿中濃度に対する全血中濃度の比は，0.63～0.75 であったことから，投与薬物関連物質の赤血球への移行性は高くないことが示唆された。

外国人 B 細胞リンパ腫患者に，本薬を 800 mg BID 14 日間以上反復投与した後，800 mg を経口投与し，1 時間後に約 12 μg の［^{14}C］タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの V_z は 271 L であった（外国 103 試験）。

2.7.2.3.3 代謝及び排泄

B 細胞リンパ腫患者を対象としたマスバランス試験の結果において，放射能の糞中の平均回収率は 79%，尿中の平均回収率は 15%であったことから，投与薬物関連物質の主要な排泄経路は糞中であることが示唆された（外国 103 試験）。外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者（外国 101 試験 第 1 相パート）及び日本人 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者（国内 106 試験）の単回及び反復投与後において，投与量の 3.4%以下が未変化体として尿中に排泄され，タゼメトスタットの体内からの消失に対する尿中排泄の寄与は少ないことが示された。マスバランス試験で回収された糞中放射能中に未変化体は検出されなかった。以上の結果から，タゼメトスタットの主要な消失経路は代謝であると考えられた。

ヒトにおけるタゼメトスタットの主要代謝経路はアニリン窒素の脱アルキル化反応と考えられ，*N*-脱エチル及び *N*-脱テトラヒドロピラン代謝により，それぞれ代謝物 EPZ-6930 及び EPZ006931 を生成した。これらに加え，タゼメトスタットは複数の位置にて脱アルキル化及び酸化代謝を受け，マイナー代謝物を生成した。これらの代謝経路とその後の代謝反応の組み合わせにより，タゼメトスタットは多数の代謝物を生成した。ヒト血漿，尿及び糞中における代謝物プロファイルはサル及びラットと概ね一致しており，血漿中で総薬物関連暴露量の 10%を超える，又は排泄物中で総量の 10%を超えるヒト特異的代謝物はみられなかった。

In vitro 試験において，タゼメトスタットの代謝は主に CYP3A4 が関与しており，それ以外の CYP 分子種の寄与は小さいことが示されている。これらの結果は，外国 105 試験において，中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール）との併用により，タゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$が約 2～3 倍上昇したこととも整合性が取れている。また，in vitro で検討した結果，代謝物 EPZ-6930 もタゼメトスタットと同様に，主に CYP3A4 によって代謝されることが示唆された。

ヒト，ラット及びサル（in vivo）で認められた代謝物をもとに推定したタゼメトスタットの代謝経路を 2.6.4.5.2 項の図 2.6.4-10 に示す。

2.7.2.3.4 用量比例性

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者に本薬を錠剤として 100，200，400，800 及び 1600 mg を BID 投与したとき，単回投与時及び投与 15 日目のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$は，用量比を超える上昇を示した（外国 101 試験 第 1 相パート）。

母集団薬物動態解析により得られた最終モデルの CL/F には投与量の影響が組み込まれ，投与量の増加に伴って CL/F は低下すると推定された。最終モデルにおける投与量の影響の母集団推定値から，本薬の最低臨床用量である 400 mg 初回投与時の CL/F の母集団推定値は 139 L/h と推定される。この値と 800 mg 初回投与時の CL/F（母集団推定値：117 L/h）を比較すると約 19%の違いであることから，臨床の用量範囲（400～800 mg）において，CL/F に及ぼす投与量の影響は小さいと考えられた。

2.7.2.3.5 単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ

日本人 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に本薬 800 mg BID 投与開始後 15 日目の血漿中タゼメトスタットの C_{max} を単回投与時と比較した累積係数は 1.32，$AUC_{(0\text{-}12h)}$に基づいた累積係数は 1.09 であった。タゼメトスタットに対する代謝物 EPZ-6930 の AUC の比は単回投与後で 1.41 倍，BID 投与 15 日目で 2.56 倍であり，単回投与時と比較し反復投与 15 日目の方が大きくなった。単回投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する反復投与後の $AUC_{(0\text{-}\tau)}$の比である R_{ss} は，単回及び反復投与時の薬物動態に変化がない場合 1 に近い値となるが，本薬 800 mg BID 投与開始後 15 日目のタゼメトスタットの R_{ss} は 0.849 であり，1 より若干小さくなった（国内 106 試験）。外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者に本薬 400 mg 及び 800 mg BID 経口投与したときの反復投与 15 日目のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$の累積係数は 1 以下（平均 0.721～0.995）であり，累積はほとんど見られなかった。代謝物 EPZ-6930 ついては 1 以上（平均 1.4～1.6）であり，代謝物が軽度に累積する傾向を示した（外国 101 試験 第 1 相パート）。

タゼメトスタットは in vitro 試験で CYP3A4 mRNA の誘導並びに CYP3A 活性の誘導及び阻害作用を有することが示唆されているが，ヒトに反復投与した場合の本薬の薬物動態は結果として誘導傾向が認められ，本薬の主な代謝酵素である CYP3A 活性が実質的に自己誘導されたことが示唆された。

2.7.2.3.6 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.6.1 年齢，性別，体格，人種及びがん腫

母集団薬物動態解析の結果，タゼメトスタットの薬物動態に年齢，性別，人種及びがん腫の有意な影響は認められなかった。

体格を表す共変量として体重，BMI，体表面積を検討した結果，体表面積が CL/F 及び Vc/F の共変量として同定されたが，体表面積によるタゼメトスタット暴露量（AUC 及び C_{max}）の変化は個体間変動の範囲内であり，体表面積によって投与量を補正する必要はないと考えられた。

日本人と非日本人の薬物動態の比較を目的として，B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とした国内 106 試験及び外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象とした外国 101 試験の第 1 相パートにおいて，本薬 800 mg を単回及び BID 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を比較した（表 2.7.2-24）。単回投与時の血漿中タゼメトスタットの平

均 $t_{½}$が国内 106 試験では 7.59 時間，外国 101 試験では 3.06 時間であり，国内 106 試験の方が長かった。国内 106 試験において，単回及び反復投与後 12 時間までの血漿中タゼメトスタットの消失相の傾きはほぼ同様であるが（図 2.7.2-12），単回投与後のタゼメトスタットの平均血漿中濃度推移は投与後 12 時間以降に消失が緩徐になる傾向が認められた（図 2.7.2-8）。両試験の単回投与後のタゼメトスタットの平均 $t_{½}$の違いは，本薬単回投与後の薬物動態評価のための最終採血時間が外国 101 試験では 12 時間，国内 106 試験では 72 時間と異なったことが主な原因であると考えられる。その他の日本人と非日本人の薬物動態パラメータに大きな違いはなかった。

表 2.7.2-24　本薬 800 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したときのタゼメトスタットの薬物動態パラメータ（国内 106 試験及び外国 101 試験）

薬物動態パラメータ	単回投与 [a]		反復投与	
	国内 106 試験 (N=7)	外国 101 試験 (N=14)	国内 106 試験 [b] (N=7)	外国 101 試験 [c] (N=13)
C_{max} (ng/mL)	1150±787	1540±499	1290±582	933±440
t_{max} (h)	1.97 (0.95, 4.08)	2(0.5, 4)	1.05 (0.88, 2.03)	1.1(1, 4)
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	4700±2810	6320±2840	4500±1570	3670±1620
$t_{½}$ (h)	7.59±1.24	3.06±0.307 [d]	4.59±1.93	3.12±0.413 [e]
CL/F (L/h) [f]	175±90.4	130±33 [d]	205±98.6	293±115 [f]

表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　最終採血ポイントは，国内 106 試験は投与後 72 時間，外国 101 試験は投与後 12 時間
b:　Cycle 0 Day 1 に本薬 800 mg を単回投与後，4～9 日経過した後，Cycle 1 Day 1 から本薬 800 mg を BID 投与したときの Cycle 1 Day 15 の 1 回目投与後の薬物動態パラメータ
c:　Cycle 1 Day 1 から本薬 800 mg を BID 投与した後，Cycle 1 Day 15 に 1 回目投与した後の薬物動態パラメータ
d:　n=5
e:　n=3
f:　反復投与後は CL_{ss}/F を示す

（表 2.7.2-2，表 2.7.2-3，表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 を引用）

国内 206 試験の FL 患者，国内 106 試験，外国 101 試験 第 1 相パートの 800 mg BID 投与時の Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1 の 1 回目の投与前の被験者ごとの血漿中タゼメトスタット濃度の比較を図 2.7.2-23 に示した。各時期のタゼメトスタット濃度の被験者間のばらつきは大きく，これらの値の分布はかなりの部分で重複しており，日本人と非日本人の血漿中タゼメトスタットの薬物動態に大きな違いは認められなかった。

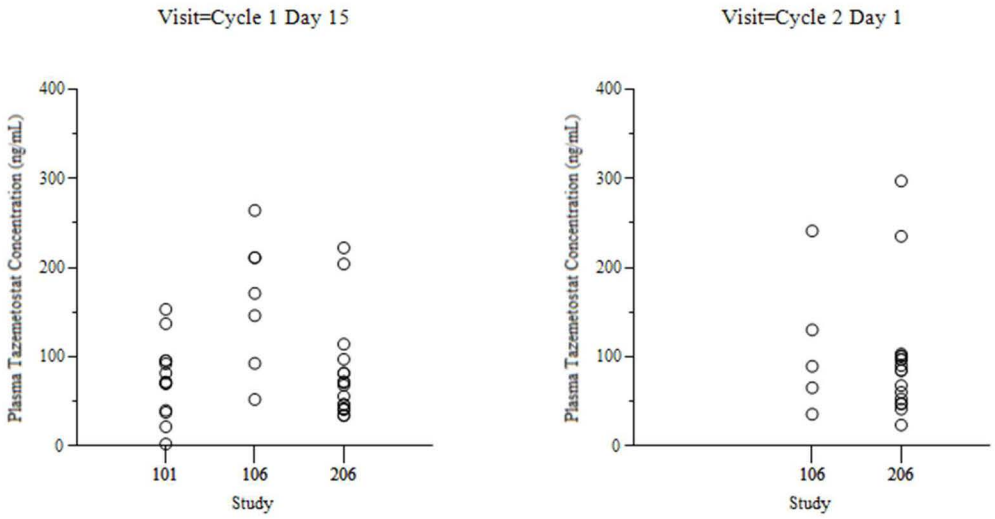


図 2.7.2-23 時期ごとの 1 回目の投与前の被験者ごとの血漿中タゼメトスタット濃度

Study 206: 国内 206 試験の FL 患者のデータを示す。
FL = follicular lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 8 を引用）

2.7.2.3.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

タゼメトスタットの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を母集団薬物動態解析により検討したところ，軽度の肝機能障害患者のタゼメトスタットの初回投与及び定常状態における CL/F は，正常な肝機能を有する患者と比較して約 9%低かった。中等度もしくは重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討していないものの，タゼメトスタットは主に肝での代謝により消失することが示唆されており，中等度から重度の肝機能障害を有する患者では本薬の代謝能が低下すると考えられることから，慎重に投与する必要があると考えられる。

2.7.2.3.6.3 腎機能障害患者における薬物動態

本薬の絶対的バイオアベイラビリティは約 34%，尿への未変化体の排泄は投与量の 3.4%以下であったことから，本薬の消失に対する腎の寄与は低いことが示唆されている（外国 103 試験，外国 101 試験 第 1 相パート）。母集団薬物動態解析により被験者ごとに推定した初回投与後と定常状態のタゼメトスタットの CL/F を正常な腎機能を有する患者と比較すると，軽度及び中等度の腎機能障害患者では 10%未満低下した。一方，重度腎機能障害及び末期腎不全の患者では，初回投与後は 32%～42%，定常状態では 25%程度低下したものの，被験者ごとの推定値のばらつきの重なりも大きく，個体間変動の範囲内であると考えられ，腎機能障害患者でのタゼメトスタットの CL/F 低下を示唆するものではなかった。以上より，腎機能障害患者において本薬の用量調整を実施する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.7 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.7.1 食事の影響

食事がタゼメトスタットの薬物動態に及ぼす影響は2.7.1.2.3項に示す。外国人固形がん又はB細胞リンパ腫患者に本薬200 mgを単回投与したとき，絶食下投与と比較して食後投与ではタゼメトスタットのC_{max}は38%低下，$AUC_{(0-t)}$は31%減少し，t_{max}は3時間遅延した。食後のC_{max}及び$AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は絶食下と比較し減少したものの，臨床的に許容される変動の範囲内であると考えた（外国101試験 第1相パート）。本結果を基に，外国101試験 第2相パート及び国内206試験においては，食事に関わらず本薬を投与し，安全性及び有効性を評価した。以上より，本薬は食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられる。

2.7.2.3.7.2 薬物間相互作用

2.7.2.3.7.2.1 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響

<u>本薬がCYP3Aの基質の薬物動態に及ぼす影響</u>

タゼメトスタットはin vitro試験でCYP3A4 mRNAの誘導並びにCYP3A活性の誘導及び阻害作用を有することが示唆されたため，CYP3Aの基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外国人固形がん又はB細胞リンパ腫患者において，ミダゾラム単剤投与時と比較して本薬併用時では，ミダゾラムのC_{max}は20%低下し，$AUC_{(0-t)}$は38%減少した。ミダゾラムの最終消失半減期（平均値）は，単剤投与時及び併用時ではそれぞれ5.38時間及び4.98時間であった（外国101試験 第1相パート）。タゼメトスタットはin vitro試験でCYP3A4 mRNAの誘導並びにCYP3A活性の誘導及び阻害作用を有することが示唆されているが，本薬の併用により実質的にCYP3Aの弱い誘導を示したことから，本薬とCYP3Aの基質を併用する際には注意が必要であると考えられる。

<u>本薬がCYP2C8の基質の薬物動態に及ぼす影響</u>

タゼメトスタットはin vitro試験でCYP2C8の代謝を阻害することが示唆されたことから，CYP2C8の基質であるレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

本薬のCYP2C8の基質に対する薬物相互作用の評価で用いたレパグリニドはOATP1B1及びOATP1B3の基質でもあるが，in vitro試験でのタゼメトスタットのCYP2C8に対する阻害活性（1.27 μmol/L）は，OATP1B1/1B3に対する阻害活性（それぞれ19.7及び14.4 μmol/L）よりも10倍以上強かったことから，レパグリニドでの相互作用は主にCYP2C8阻害によるものと考えられた。レパグリニドの薬物動態の変化はCYP2C8の基質に及ぼす影響として評価した。

外国人B細胞リンパ腫又は固形がん患者において，レパグリニド単剤投与時と比較して本薬併用時では，レパグリニドのC_{max}は93%上昇し，$AUC_{(0-t)}$は117%増加した（外国105試験）。したがって，タゼメトスタットがCYP2C8を阻害した可能性が考えられることから，本薬とCY2C8の基質かつ治療濃度域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要であると考えられる。

<u>本薬がCYP2C19の基質の薬物動態に及ぼす影響</u>

タゼメトスタットはin vitro試験でCYP2C19活性を阻害することが示唆されたことから，

CYP2C19 の基質であるオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者において，オメプラゾール単剤投与時と比較して本薬併用時では，オメプラゾールの C_{max} は 16%低下し，$AUC_{(0-t)}$ は 20%減少した。したがって，タゼメトスタットは CYP2C19 の代謝活性を阻害しないことが示唆された（外国 105 試験）。

本薬がトランスポーターの基質の薬物動態に及ぼす影響

「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，本薬が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結果については 2.6.4.7.2.3 項に示した。タゼメトスタットの各トランスポーター分子種に対する IC_{50} 値，臨床用量（1 日 2 回 800 mg）及び血漿中暴露量を考え合わせると，タゼメトスタットが P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性が示された。

臨床試験において本薬が P-gp の基質の薬物動態に及ぼす影響については検討していないが，in vitro 試験の P-gp 阻害の IC_{50} 値及び本薬の消化管での濃度を考慮すると，P-gp の基質の排泄を阻害する可能性は否定できない。そのため，本薬と P-gp の基質でかつ治療濃度域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要であると考える。

2.7.2.3.7.2.2 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者に胃酸分泌抑制剤オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）を 4 日間反復経口投与し，4 日目の胃内 pH が上昇したときのタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ は，本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾールを投与した時と比較して顕著な変化はみられなかった（外国 105 試験）。したがって，本薬は胃酸分泌抑制剤の併用を制限せずに投与が可能であると考えられた。

In vitro 試験の成績から，タゼメトスタットは CYP3A の基質となることが示唆されていることから，中程度の CYP3A 阻害作用を有するフルコナゾールがタゼメトスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者において，フルコナゾール併用時では本薬単剤投与時と比較して，タゼメトスタットの C_{max} は 127%上昇し，$AUC_{(0-t)}$ は 207%増加した（外国 105 試験）。なお，外国 101 試験では，推奨用法用量の 800 mg BID の 2 倍に該当する 1600 mg BID までの忍容性が認められている。また，本薬の用法用量は 800 mg BID であり，本申請では 200 mg 錠のみを承認申請するため，用量を 1/3 にすることができないことを考慮し，中程度の CYP3A 阻害薬を併用する際には，本薬の用量を半量に減量する必要があると考える。本薬の薬物動態に及ぼす強力な CYP3A 阻害薬の影響については臨床試験で検討しておらず，中程度の CYP3A 阻害薬と比較してさらに暴露量が増加する可能性があるものの，その程度が不明なことから，併用しないことが望ましいと考えられる。

2.7.2.3.8 QT 間隔への影響

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者 36 例を対象に，本薬 100，200，400，800 及び 1600 mg BID の 5 用量における，単回投与時及び反復投与 15 日目における心電図の補正 QT（QTc）間隔及び薬物濃度データを用いてタゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 による心室

再分極の遅れを引き起こす可能性について評価した。薬物濃度と QTc 関係との解析では，心拍数を用いて線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）のベースラインからの変化（ΔQTcI）を主要な評価項目とした。タゼメトスタット及び EPZ-6930 に対してはそれぞれ別に評価した。血漿中タゼメトスタット濃度-反応モデルから予測した本薬 800 mg 投与時の ΔQTcI は 1.86 msec（90%信頼区間：0.544，3.18）であり，また，本薬 1600 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値の 3 倍の濃度においても，ΔQTcI の予測値の 90%信頼区間の上限は 20 msec より低かった。代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度と QT 延長に直接的な関係はないことが示唆された。したがって，本薬の QT/QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた（外国 101 試験 第 1 相パート）。

2.7.2.3.9 第 2 相試験で設定した用法・用量の設定根拠

外国 101 試験の第 2 相パートで用いた本薬の用法・用量は，外国 101 試験 第 1 相パートの用量漸増コホートの結果を用いて設定した。さらに，国内 106 試験の結果も考慮し，国内 206 試験の用法・用量を設定した。以下にその設定根拠を示す。

外国 101 試験 第 1 相パートの用量漸増コホートでは，外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者に本薬 100，200，400，800 及び 1600 mg BID 投与する 5 つの用量群で検討し，1600 mg BID で 1 件の用量制限毒性（DLT）が発現した。被験者に投与された最高用量は 1600 mg BID であり，治験実施計画書で規定した最大耐量には到達しなかった。また，本薬の標的とする薬力学的作用を確認するため，本薬投与前及び 100，200，400，800 及び 1600 mg BID 投与中の Cycle 2 Day 1 に採取した皮膚組織において，トリメチル化 H3K27（H3K27me3）レベルを測定した。本薬の用量が 100 mg BID から 800 mg BID の範囲のとき，用量に応じて H3K27me3 レベルのベースラインからの低下率が大きくなったが，その減少の程度は 800 mg BID においてプラトーに達しており，用量を 1600 mg BID に増量しても H3K27me3 レベルの更なる低下はわずかであると考えられた。この結果より，用量と薬力学的関係の検討の観点からは，本薬の第 2 相パートにおける推奨用法用量（RP2D）は 800 mg BID であると考えられた（2.7.2.2.2.1 項）。これらの外国 101 試験 第 1 相パート 用量漸増パートの安全性，薬物動態，薬力学及び抗腫瘍効果の評価（2.7.3 項）に基づいて，外国 101 試験の第 2 相パートの用法・用量は 800 mg BID とした。

また，B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とした，国内 106 試験における本薬 800 mg BID においても DLT の発現は認められず，本薬 800 mg BID 投与の忍容性が確認された。さらに，国内 106 試験と外国 101 試験で 800 mg 単回及び 800 mg BID 投与時の薬物動態に大きな違いは認められなかった。以上のことから，外国 101 試験の第 2 相パートと同様に国内 206 試験の本薬の用法・用量として 800 mg BID を選択した。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

Study No.	Study Title	CTD Location
Studies Related to Plasma Protein Binding		
DMPKA20[redacted]-142	Plasma Protein Binding of ER-581982 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human	5.3.2.1.1
161025	In Vitro Binding of EPZ-6438 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Plasma	5.3.2.1.2
AL-7384-G	Identification of Human Plasma Binding Proteins for E7438	5.3.2.1.3
Studies Related to Metabolism		
DMPKA20[redacted]-041	E7438: Evaluation of Metabolic Stability Using Hepatocytes and Liver Microsomes	5.3.2.2.1
DMPKA20[redacted]-117	E7438: Assessment of Metabolic Stability in Human Hepatocytes	5.3.2.2.2
DMPKA20[redacted]-042	E7438: Metabolite Identification	5.3.2.2.3
45N-1404	E7438: In Vitro Metabolism of [^{14}C]E7438 in Cryopreserved Hepatocytes of Sprague Dawley Rats, New Zealand White Rabbits, Cynomolgus Monkeys, and Humans	5.3.2.2.4
DMPKA20[redacted]-044	E7438: CYP Reaction Phenotyping	5.3.2.2.5
14099&14430	Characterization of Tazemetostat (EPZ-6438) and Metabolites in Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma, and Human Urine	5.3.2.2.8
151341	Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of EPZ-6438 (Tazemetostat) and a Major Metabolite EPZ-6930	5.3.2.2.11
Studies Related to CYP Inhibition and Induction		
DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171	E7438: Evaluation of Potential Inhibition of CYP Activities in Human Liver Microsomal Preparations	5.3.2.2.6
DMPKA20[redacted]-040	E7438: Investigation of Potential Induction of CYP Forms in Human Hepatocytes	5.3.2.2.7
151294	Assessment of EPZ-6438 (Tazemetostat) as an Inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 Using Cryopreserved Human Hepatocytes	5.3.2.2.9
151295	Evaluation of EPZ-6930, EPZ006931 and EPZ034163 (Metabolites of EPZ-6438, Tazemetostat) as Inhibitors of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A in Human Liver Microsomes	5.3.2.2.10
151245/151340/160432	Evaluation of EPZ-6438 (Tazemetostat) as an Inhibitor of CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A in Human Liver Microsomes	5.3.2.2.12
Other Studies		
DMPKA20[redacted]-062	In Vitro Blood to Plasma Ratio Determination of E7438 in Multiple Species	5.3.2.3.1
DMPKA20[redacted]-003	In Vitro Evaluation of E7438's Interactions With P-gp and BCRP	5.3.2.3.2
DMPKA20[redacted]-076	E7438: In Vitro Evaluation as a Potential Inhibitor and Substrate of OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3	5.3.2.3.3
DMPKA20[redacted]-118	E7438: Evaluation of the Potential Inhibition of BSEP Using Vesicle Membranes	5.3.2.3.4
OPT-20[redacted]-072, OPT-20[redacted]-074, OPT-10[redacted]-101, OPT-20[redacted]-102	Assessment of 1. EPZ-6930, EPZ006931 and EPZ034163 as Inhibitors of the Transport Mediated by Human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 2. EPZ-6438 as an Inhibitor of the Transport Mediated by Human MATE1, MATE2-K and OCT2	5.3.2.3.5

Study No.	Study Title	CTD Location
OPT-20[redacted]-073 and OPT-20[redacted]-103	Assessment of EPZ-6438 (Tazemetostat) as a Substrate of Human OATP1B1, OATP1B3 and MATE1	5.3.2.3.6

BCRP = breast cancer resistant protein, BSEP = bile salt export pump, CYP = cytochrome P450, E7438 = tazemetostat, EPZ-6438 = tazemetostat, EPZ-6930 = a metabolite of tazemetostat, EPZ006931 = a metabolite of tazemetostat, EPZ034163 = a metabolite of tazemetostat, ER-581982 = tazemetostat, MATE = multidrug and toxin extrusion, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporting polypeptide, OCT = organic cation transporter, P-gp = P-glycoprotein.

2.7.2.5.2 薬物動態試験の要約

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 1 相 用量漸増，食事の影響検討，薬物相互作用検討試験 （外国 101 試験）	E7438-G000-101	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2 5.3.5.2.2–2	有効性 安全性 薬物動態	第 1 相パート 多施設，用量漸増，オープン	用量漸増：100～1600 mg BID 経口投与 食事の影響：本薬 200 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与（Day –8 及び–1），Day 1 より 400 mg BID 反復経口投与 薬物相互作用：ミダゾラム 2 mg 単回経口投与（Day –1 及び Day 15），Day 1 より本薬 800 mg BID 経口投与	64	進行固形がん又は B 細胞リンパ腫患者	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	完了 完全な報告書
第 1 相 単回及び反復投与試験 （国内 106 試験）	E7438-J081-106	5.3.5.2.4 5.3.5.2.5	有効性 安全性 薬物動態	多施設，単群，オープン	Cycle 0 Day 1 に 800 mg を単回経口投与，Cycle 1 Day 1 以降は 800 mg BID 経口投与	7[b]	FL 及び DLBCL[b]	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	実施中 完全な報告書
第 1 相 絶対的バイオアベイラビリティ，マスバランス検討試験 （外国 103 試験）	EZH-103	5.3.1.1.1 5.3.1.1.2 5.3.1.1.3 5.3.2.2.13	バイオアベイラビリティ検討 マスバランス	オープン	800 mg 1 日 2 回（BID）経口投与 12 µg のタゼメトスタット（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回静脈内投与 800 mg のタゼメトスタット（400 µCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回経口投与	3	B 細胞リンパ腫患者	800 mg BID で 28 日間以上（Day –42～1 の間に投与を開始）投与し，試験中止又は EZH-501 試験に移行するまで 放射標識したタゼメトスタットは Day 15 及び Day 16 に単回投与	実施中 完全な報告書

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 1 相 CYP3A 阻害薬の影響，CYP2C8 基質及び CYP2C19 基質への影響，胃内 pH 上昇の影響検討試験 （外国 105 試験）	EZH-105	5.3.3.4.1 5.3.3.4.2 5.3.3.4.2–2	薬物相互作用	オープン	＜パート A＞ タゼメトスタット 400 mg BID 経口投与（Day 1～24） タゼメトスタット 800 mg BID 経口投与（Day 25～28） フルコナゾール 400 mg 1 日 1 回（QD）経口投与（Day 16～19）	16	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），縦隔原発 B 細胞リンパ腫，辺縁帯リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，濾胞性リンパ腫又は進行固形がん患者	400 mg BID で 24 日間，800 mg BID で 4 日間投与し，最大 24 週まで フルコナゾールは 400 mg QD で 4 日間	実施中 簡略化された報告書
					＜パート B＞ タゼメトスタット 800 mg BID 経口投与（Day 2～28） レパグリニド 0.25 mg QD 経口投与（Day 1，16） オメプラゾール 20 mg QD 経口投与（Day 1，16～19）	16		800 mg BID で 27 日間投与し，最大 24 週まで レパグリニドは 0.25 mg QD で 2 日間，オメプラゾールは 20 mg QD で 5 日間	

BID = twice daily, CYP = cytochrome P450, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, QD = once daily.
a: 投与例数
b: FL（4 例），DLBCL（3 例）

2.7.2.5.3 タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	最終採血時間 (h)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
がん患者における臨床薬理試験											
外国 101 試験	100 (N=3)	初回経口投与，懸濁剤	169 (136)	463 (454)	12	111[a]	468 (451)	0.5 (0.417, 1)	4.06[a]	903[a]	5280[a]
	100 (N-3)	初回経口投与，錠剤	102 (80)	327 (252)	12	179, 644[b]	326 (251)	1.08 (1, 2)	2.46, 2.79[b]	155, 559[b]	550, 2250[b]
	200 (N=3)		363 (155)	1260 (635)	12	-[c]	1260 (634)	1 (0.5, 1)	-[c]	-[c]	-[c]
	400 (N=3)		476 (258)	1700 (502)	12	1320[a]	1730 (561)	2 (2, 4)	2.64[a]	303[a]	1150[a]
	800 (N=14)		1540 (499)	6300 (2860)	12	6590 (2190)[d]	6320 (2840)	2 (0.5, 4)	3.06 (0.307)[d]	130 (33)[d]	567 (119)[d]
	1600 (N=12)		3650 (1870)	16400 (7720)	12	17100 (8680)[e]	16300 (7710)	2 (1, 2.08)	3.53 (0.404)[e]	172 (226)[e]	821 (958)[e]
	100 (N=3)	1 日 2 回反復経口投与（初回投与から 15 日目の 1 回目投与），懸濁剤	156 (174)	416 (381)	12	-[c]	435 (414)	0.95 (0.5, 2)	-[c]	-[c, f]	-[c, g]
	100 (N-3)	1 日 2 回反復経口投与（初回投与から 15 日目の 1 回目投与），錠剤	62.2 (60.8)	252 (184)	12	501[a]	252 (184)	2 (0.95, 2)	2.96[a]	217[a, f]	928[a, g]
	200 (N=3)		355 (130)	948 (395)	12	-[c]	974 (421)	1 (0.5, 2.08)	-[c]	-[c, f]	-[c, g]
	400 (N=3)		416 (99.9)	1460 (811)	12	1180[a]	1480 (798)	1.08 (1, 2)	3.02[a]	362[a, f]	1570[a, g]
	800 (N=13)		933 (440)	3650 (1640)	12	3410 (1640)[h]	3670 (1620)	1.1 (1, 4)	3.12 (0.413)[h]	293 (115)[f, h]	1310 (536)[g, h]
	1600 (N=12)		1980 (813)	8170 (3120)	12	8620 (4150)[i]	8190 (3090)	2 (1, 4)	3.43 (0.621)[i]	241 (97.9)[f, i]	1240 (624)[g, i]
国内 106 試験	800 (N=7)	単回経口投与，錠剤	1150 (787)	5990 (3460)	72	6030 (3470)	4700 (2810)	1.97 (0.95, 4.08)	7.59 (1.24)	175 (90.4)	1910 (1050)
	800 (N=7)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目の 1 回目投与），錠剤	1290 (582)	4490 (1560)	12	4500 (1570)[j]	NA	1.05 (0.88, 2.03)	4.59 (1.93)	205 (98.6)[f]	1580 (1540)

試験番号	投与量 (mg)	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	最終採血 時間 (h)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
外国 103 試験	800 (N=3)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目以降の 1 回目投与），錠剤	1180 (441)	5270 (3900)	12	NA	5390 (3750)	1.05 (1.02, 2.92)	3.54 (0.439)	NA	NA
	約 12 μg[k] (N=3)	上記経口投与の 1 時間後に静脈内投与	707 (109) (pg/mL)	215 (59.1) (pg•h/mL)	24	223 (58.9) (pg•h/mL)	209 (45.4) (pg•h/mL)	0.0167 (0.0167, 0.0333)	3.46 (0.823)	56.1 (13)[l]	271 (33.8)[m]
	800 (N=3)	1 日 2 回反復経口投与（上記投与の翌日の 1 回目投与），溶液	1960 (1010)	7940 (5220)	12	NA	7940 (5210)	0.917 (0.583, 0.967)	3.71 (0.762)	NA	NA

NA = not applicable.

C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}12h)}$，$t_{½}$，CL/F 及び V_z/F は上段に平均値，括弧内に標準偏差を示す。

t_{max} は上段に中央値，括弧内に最小値，最大値を示す。

a: n=1
b: n=2
c: n=0
d: n=5
e: n=8
f: CL_{ss}/F を示す。
g: V_{ss}/F を示す。
h: n=3
i: n=6
j: $AUC_{(0\text{-}t)}$を示す。
k: [^{14}C]タゼメトスタット約 12 μg を静脈内投与
l: CL を示す。
m: V_z を示す。

2.7.2.5.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を検討した試験における薬物動態パラメータ

試験番号	薬物名	投与量 (mg)	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	最終採血時間 (h)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0-12h)}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
食事の影響												
外国 101 試験	タゼメトスタット	200 mg (N=12)	絶食下，単回経口投与，錠剤	448 (436)	1750 (1840)[a]	24	2460 (2200)[b]	NA	1.03 (0.583, 6.03)	4.41 (1.02)[b]	187 (190)[b]	1020 (826)[b]
		200 mg (N=12)	食後，単回経口投与，錠剤	291 (244)	1170 (952)[a]	24	1350 (968)[c]	NA	4.00 (1.02, 6.00)	4.62 (1.16)[c]	260 (205)[c]	1530 (976)[c]
本薬が CYP3A 基質の薬物動態に及ぼす影響												
外国 101 試験	タゼメトスタット	800 (N=13)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目［Day 15］の 1 回目投与），錠剤	1290 (808)	4740 (2780)	12	6170 (3810)[b]	NA	1.58 (0.517, 4)	3.13 (0.266)[b]	NA	NA
	ミダゾラム	2 (N=13)	単回経口投与（タゼメトスタット投与開始前［Day -1］），溶液	20 (13.4)	60.1 (48.2)	24	53.6 (27.2)[d]	NA	0.517 (0.467, 2.08)	5.38 (1.18)[d]	NA	NA
		2 (N=13)	単回経口投与（タゼメトスタット 800 mg 併用投与［Day 15］），溶液	14.1 (8.46)[e]	33.2 (16.7)[e]	24	45.7 (19.5)[f]	NA	0.55 (0.5, 1)[e]	4.98 (1.99)[f]	NA	NA
中程度の CYP3A 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響												
外国 105 試験	タゼメトスタット	400 (N=14)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目の 1 回目投与），単剤投与，錠剤	540 (337)	1650 (1180)	8	1940 (836)[c]	NA	1.13 (0.52, 3.02)	2.91 (0.491)[g]	264 (139)[c]	1060 (600)[c]
		400 (N=14)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 16 日目の 1 回目投与），フルコナゾール 400 mg 併用投与，錠剤	1200 (801)	4780 (2680)	8	ND	NA	2 (1, 4)	3.58 (0.453)[b]	ND	ND

試験番号	薬物名	投与量 (mg)	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	最終採血時間 (h)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0-12h)}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
本薬が CYP2C8 基質の薬物動態に及ぼす影響												
外国 105 試験	レパグリニド	0.25 (N=12)	単回経口投与（タゼメトスタット投与開始前［Day 1］），錠剤	7.48 (8.64)	12.5 (14.4)	7	20.8 (19.4)[b]	NA	0.50 (0.43, 3.03)	1.46 (0.340)[b]	32.0 (28.9)[b]	60.0 (53.3)[b]
		0.25 (N=12)	単回経口投与（タゼメトスタット 800 mg 併用投与［Day 16］），錠剤	11.8 (8.53)	21.2 (14.8)	7	21.2 (15.7)[e]	NA	1.99 (1.25,4.08)	1.10 (0.390)[e]	17.9 (11.9)[e]	25.7 (12.6)[e]
本薬が CYP2C19 基質の薬物動態に及ぼす影響												
外国 105 試験	オメプラゾール	20 (N=12)	単回経口投与（タゼメトスタット投与開始前［Day 1］）	502 (473)	1440 (1640)	7	783 (463)[h]	NA	2.49 (0.97, 6.70)	1.09 (0.451)[h]	35.5 (25.5)[h]	46.0 (16.7)[h]
		20 (N=12)	4 日間反復経口投与の初回投与日（タゼメトスタット 800 mg 併用投与［Day 16］）	371 (277)	874 (862)	7	1620 (1530)[h]	NA	3.49 (2.02, 7.50)	1.29 (0.624)[h]	24.6 (19.2)[h]	33.2 (15.2)[h]
胃内 pH 上昇が本薬の薬物動態に及ぼす影響												
外国 105 試験	タゼメトスタット	800 (N=12)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 15 日目［Day 16］の 1 回目投与），オメプラゾール 20 mg 反復投与前，錠剤	797 (622)	2450 (2030)	8	2910 (1300)[b]	NA	1.27 (0.93, 4.08)	2.72 (0.667)[c]	347 (167)[b]	1250 (680)[b]
		800 (N=10)	1 日 2 回反復経口投与（投与開始から 18 日目［Day 19］の 1 回目投与），オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後，錠剤	737 (426)	2430 (1080)	8	2580 (814)[h]	NA	1.98 (0.98, 3.67)	2.65 (0.266)[b]	346 (94.4)[h]	1260 (418)[h]

NA = not applicable, ND = not determined.
C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$AUC_{(0\text{-}12h)}$，$t_{½}$，CL/F 及び V_z/F は上段に平均値，括弧内に標準偏差を示す。
t_{max} は上段に中央値，括弧内に最小値，最大値を示す。
a: n=10
b: n=6
c: n=9
d: n=8
e: n=11
f: n=5
g: n=12
h: n=4

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 4
2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略 7
2.7.3.1.3 有効性評価の定義 8
2.7.3.1.4 解析手法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 外国 101 試験（第 2 相パート） 11
2.7.3.2.2 国内 206 試験 12
2.7.3.2.3 国内 106 試験 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.2 被験者背景 17
2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況 23
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.2.1 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR） 27
2.7.3.3.2.2 腫瘍縮小効果 29
2.7.3.3.2.3 奏効持続期間（DOR） 32
2.7.3.3.2.4 無増悪生存期間（PFS） 36
2.7.3.3.2.5 奏効到達期間（TTR） 40
2.7.3.3.2.6 最初の後治療までの期間（TFST） 41
2.7.3.3.2.7 全生存期間（OS） 42
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 44
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 48
2.7.3.6 付録 49

臨床的有効性の略号一覧表

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）
BID	twice daily	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	–
EZH2	enhancer of zeste homolog 2	–
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GELF	Group d-Etude des Lymphomes Folliculaires	–
ITT	intent-to-treat	無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方
MT	mutant	遺伝子変異を有する
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NE	not estimable	推定不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
POD24	progression/relapse of disease within 24 months following start of first-line therapy	一次治療開始から24ヵ月以内に増悪した集団
PR	partial response	部分奏効
RP2D	recommended phase 2 dose	（外国101試験の）第2相パートにおける推奨用量
SD	stable disease	安定
TFST	time to first subsequent therapy	最初の後治療までの期間
TTR	time to response	奏効到達期間
WT	wild type	遺伝子変異のない

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

Enhancer of zeste homolog 2（EZH2）遺伝子変異を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）に対するタゼメトスタット（以下，本薬）の有効性は，以下の 3 つの臨床試験成績に基づき評価した。

- E7438-G000-101 試験（以下，外国 101 試験［第 2 相パート］）
- E7438-J081-206 試験（以下，国内 206 試験）
- E7438-J081-106 試験（以下，国内 106 試験）

本薬の有効性を評価した臨床試験の概要を以下に，一覧を表 2.7.3-1 に示した。

外国 101 試験

第 1 相パートでは進行固形がん又は再発／難治性の B 細胞リンパ腫患者を対象に，28 日間を 1 サイクルとして本薬を 1 日 2 回（BID）経口投与した際の最大耐量（MTD）及び第 2 相パートにおける推奨用量（RP2D）を決定し，予備的に抗腫瘍効果を検討した。

第 2 相パートでは再発／難治性の FL 又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に，主要評価項目として客観的奏効率（ORR）（完全奏効［CR］+部分奏効［PR］）を用いて本薬の有効性を評価した。ORR をはじめとする画像評価に基づく有効性評価は，独立判定による結果を主要な結果とした。

第 2 相パートを本項における有効性評価の対象とし，第 1 相パートの有効性の結果は 2.7.6.3.7 項に記載した。

国内 206 試験

再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫患者（FL 及び DLBCL）を対象に，主要評価項目として ORR を用いて本薬の有効性を評価した。ORR をはじめとする画像評価に基づく有効性評価は，独立判定による結果を主要な結果とした。

国内 106 試験

再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者（FL 及び DLBCL）を対象に，本薬の忍容性を評価した。副次目的として，本薬の予備的な抗腫瘍効果について ORR を用いて評価した。ORR は，治験責任医師又は治験分担医師（以下，主治医）判定により評価した。

本薬の申請対象疾患は FL であるため，外国 101 試験（第 2 相パート），国内 206 試験及び国内 106 試験における DLBCL 患者は有効性評価の対象から除外した。DLBCL 患者の有効性の結果については，2.7.6.3 項，2.7.6.4 項及び 2.7.6.5 項に記載した。

表 2.7.3-1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	試験デザイン及び対照の種類	治験薬，投与方法 用量，投与経路	有効性解析 対象例数 [a]	対象被験者 [a]	実施国	有効性主要評価項目
外国 101 試験（第 2 相パート）	多施設，オープン	800 mg BID 経口投与	99 例	再発又は難治性の FL	欧州等 [b]	ORR
国内 206 試験	多施設，単群，オープン	800 mg BID 経口投与	17 例	再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する FL	日本	ORR
国内 106 試験	多施設，単群，オープン	Cycle 0 Day 1 に 800 mg を単回経口投与，Cycle 1 Day 1 以降は 800 mg BID 経口投与	4 例	再発又は難治性の FL	日本	ORR

BID = twice daily, FL = follicular lymphoma, ORR = objective response rate.
a:　有効性解析対象例数及び対象被験者については，投与例の FL 患者のみ示した。
b:　フランス，米国，英国，ポーランド，オーストラリア，ウクライナ，カナダ，ドイツ，イタリア

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

有効性評価に用いた 3 試験（外国 101 試験［第 2 相パート］，国内 206 試験，国内 106 試験）における試験デザインの概略を以下に示した。

外国 101 試験（第 2 相パート）では，2 レジメン以上の前治療歴を有する FL 患者を対象とした。国内 206 試験では，全身療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない EZH2 遺伝子変異を有する FL 患者を対象とした。国内 106 試験では，全身療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない FL 患者を対象とした。許容される前治療歴は 3 試験間で異なるものの，対象は再発又は難治性の FL 患者であり概ね同じであった。

外国 101 試験（第 2 相パート）

外国 101 試験の第 2 相パートは，再発／難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象とした，多施設共同，オープンラベルの第 2 相試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価した。先行する第 1 相パートにおいて用量漸増投与により RP2D を決定後，第 2 相パートを実施した。本治験の試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。

第 2 相パートは 2 つの FL コホート（EZH2 遺伝子変異を有する FL-mutant［MT］群：コホート 4，EZH2 遺伝子変異のない FL-wild type［WT］群：コホート 5）及び 4 つの DLBCL コホート（コホート 1，2，3 及び 6）から構成された。さらに本パートでは 2 つの Stage から構成され，Stage 1 ではコホート 1～5 にそれぞれ 10 例の被験者を組み入れ，24 週の時点で奏効例（CR 又は PR）が 1 例未満（FL 単剤）又は 0 例（DLBCL 単剤）の場合は無効中止とした。Stage 2 では DLBCL（コホート 1，2 及び 3）にそれぞれ 50 例，FL（コホート 4 及び 5）にそれぞれ 35 例を追加で組み入れ，DLBCL では 60 例中 14 例以下の奏効例，FL では 45 例中 13 例以下の奏効例の場合は無効とした。コホート 6（DLBCL-WT）はプレドニゾロンとの併用群であり，Stage 1 及び 2 でそれぞれ 35 例の被験者を組み入れることとした。

同意取得後，治験薬の投与開始 28 日前以内にスクリーニングを実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録した。登録された被験者は，第 1 相パートにおいて決定された RP2D に基づき，28 日間を 1 サイクルとして本薬を経口で 800 mg BID 反復投与した。被験者は，病勢の進行，許容できない毒性発現又は同意撤回まで，治験薬の投与を継

続することとした。

治験薬投与中止後，治験薬の最終投与から 30 日以内又は他の抗がん治療を開始する前のいずれか早い時期に最終観察を実施した。治験薬投与中止後，12 週間ごとに次の抗がん治療歴，注目すべき有害事象及び生存に関する調査を実施した。

第 2 相パートにおいて本薬を 24 ヵ月以上投与され，本薬の投与が継続可能な被験者は，担当医師及びメディカルモニターの判断により次試験（Rollover Study）へ移行することができることとした。

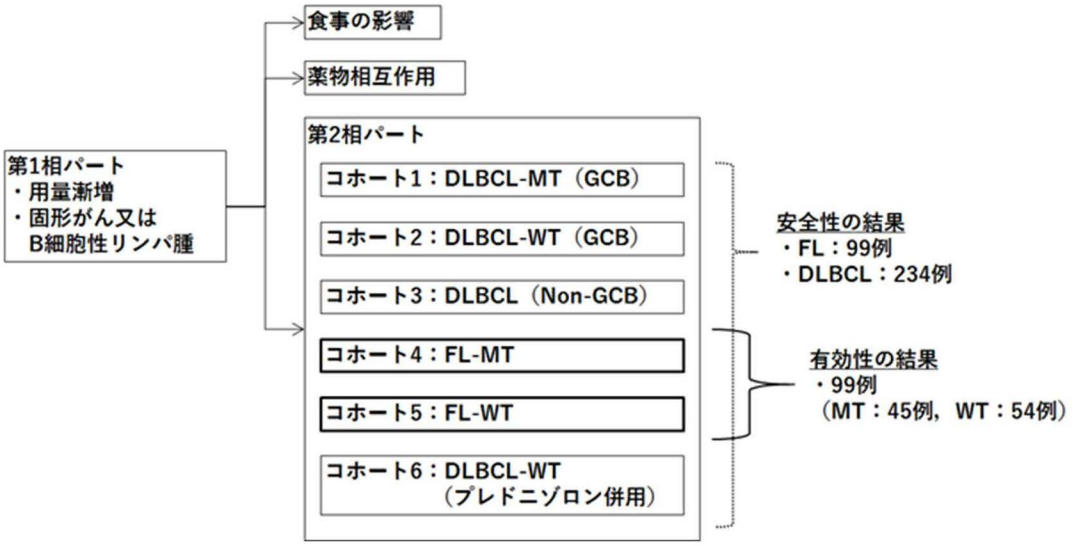


図 2.7.3-1 試験デザイン（外国 101 試験）

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, GCB = germinal-center B-cell-like, MT = mutant, WT = wild type.

国内 206 試験

本治験は再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした多施設共同，オープンラベルの第 2 相試験であり，2 つのコホートで構成された。コホート 1 では EZH2 遺伝子変異を有する FL 患者，コホート 2 では EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL（縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫及び形質転換型 FL を含む）患者を対象とし，本薬の有効性及び安全性を評価した。本治験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示した。

本治験では，準備期，治療期及びフォローアップ期の 3 つの期を設定した。

準備期はスクリーニング 1，スクリーニング 2，登録及びベースライン評価から構成された。スクリーニング 1 で EZH2 遺伝子変異を有することが確認された場合はスクリーニング 2 へ移行し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録した。治験薬の投与 3 日前から投与直前までにベースライン評価を実施し，適格性が確認された被験者は治療期へ移行した。

治療期では，28 日間を 1 サイクルとして本薬を経口で 800 mg BID 反復投与し，中止時（病勢の進行［実施医療機関評価］又は許容できない毒性発現まで，あるいは被験者の中止要望，同

意撤回又は治験依頼者による本治験中止の判断）まで治験薬の投与を継続した。

フォローアップ期では，中止時から 7 日以内に中止時評価及び本薬の最終投与から 30 日後（+7 日）又は他の抗がん治療を開始する前のいずれか早い時期に最終観察を実施した。

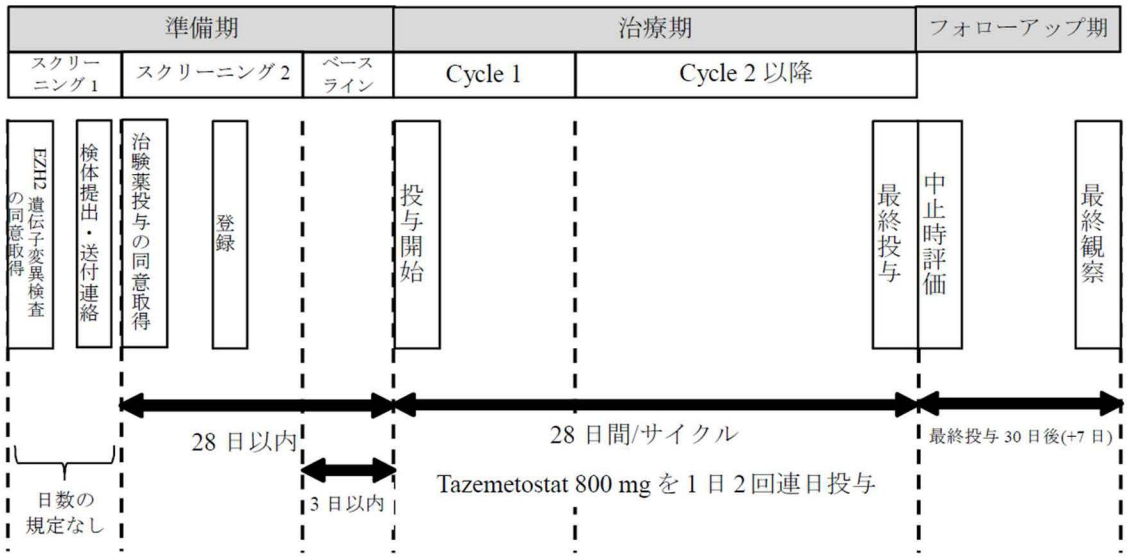


図 2.7.3-2 試験デザイン（国内 206 試験）

EZH2 = enhancer of zeste homolog 2.

<u>国内 106 試験</u>

本治験は再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした多施設共同，単群の第 1 相試験であり，本薬の忍容性，安全性及び薬物動態を評価するとともに，予備的な抗腫瘍効果を評価した。本治験の試験デザインを図 2.7.3-3 に示した。

本治験は準備期，治療期，継続期及びフォローアップ期の 4 つの期で構成された。

同意取得後にスクリーニングを実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録した。ベースライン評価は治験薬の投与 3 日前から投与直前までに実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない状態が継続していることを確認してから治療期へ移行した。

治療期は本薬 800 mg を経口で単回投与する Cycle 0（4 日間）と 28 日間を 1 サイクルとして本薬 800 mg を経口で BID 反復投与する Cycle 1 で構成された。本薬の忍容性は Cycle 0 及び Cycle 1 の用量制限毒性（DLT）に基づき評価した。

継続期は 28 日間を 1 サイクルとして本薬 800 mg を経口で BID 反復投与する Cycle 2 及び以降のサイクルから中止時までとした。被験者は，病勢の進行又は許容できない毒性発現まで，あるいは被験者の中止要望，同意撤回又は治験依頼者による本治験中止の判断まで治験薬の投与を継続することとした。

フォローアップ期では中止時から 7 日以内の中止時評価及び本薬の最終投与から 30 日後（+7 日）又は他の抗がん治療を開始する前のいずれか早い時期に最終観察を実施した。

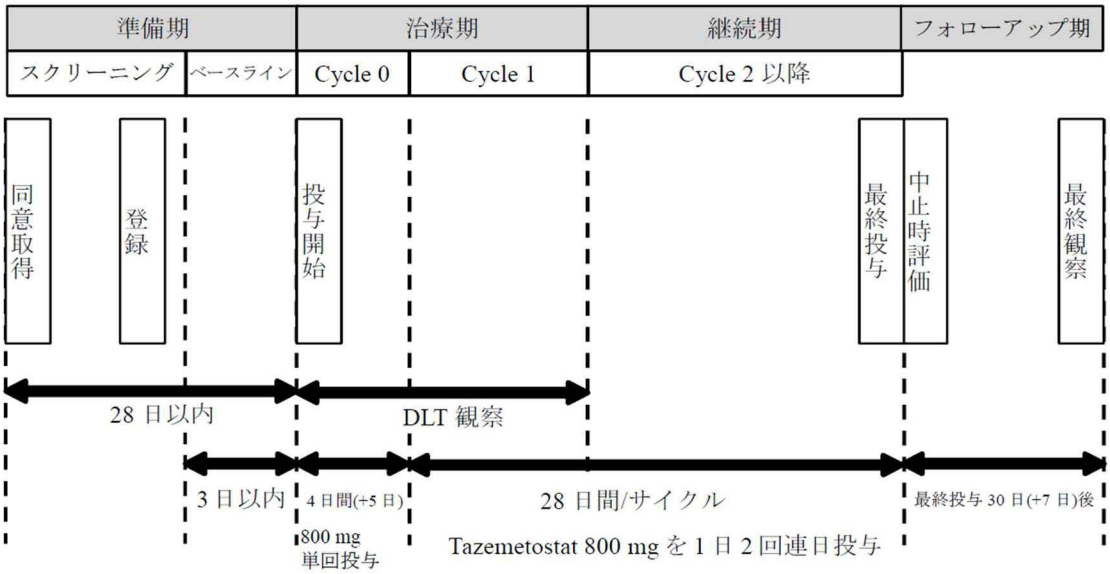


図 2.7.3-3 試験デザイン（国内 106 試験）

DLT = dose limiting toxicity.

2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略

本薬の有効性評価に用いた 3 試験（外国 101 試験［第 2 相パート］，国内 206 試験，国内 106 試験）における有効性評価方法の概略を表 2.7.3-2 に示した。

外国 101 試験（第 2 相パート）及び国内 206 試験の主要評価項目は ORR と設定し，Revised response criteria for malignant lymphoma (IWG-2007)（Cheson BD, et al., 2007）に基づき，抗腫瘍効果を評価した。

国内 106 試験では，有効性に関する主要評価項目は設定しなかったが，副次評価項目として ORR を設定し，The Lugano Classification (CT-Based Response)（Cheson BD, et al., 2014）に基づき，抗腫瘍効果を評価した。

表 2.7.3-2　有効性の評価方法の概略

	外国 101 試験 （第 1/2 相試験［第 2 相パート］）	国内 206 試験 （第 2 相試験）	国内 106 試験 （第 1 相試験）
主要評価項目	客観的奏効率（ORR）	客観的奏効率（ORR）	設定なし
副次評価項目	奏効持続期間（DOR） 無増悪生存期間（PFS）	奏効持続期間（DOR） 無増悪生存期間（PFS） 奏効到達期間（TTR）	客観的奏効率（ORR）
探索的評価項目	奏効到達期間（TTR） 最初の後治療までの期間（TFST） 全生存期間（OS）	設定なし	設定なし
生存調査	12 週間ごとに調査	設定なし	設定なし
腫瘍評価方法	基準：Revised response criteria for malignant lymphoma (IWG-2007)（Cheson BD, et al., 2007） 判定：独立判定（主要な判定結果），主治医判定 評価時期：Cycle 2～6 は 8 週間ごと，Cycle 7 以降は 12 週間ごと及び中止時	基準：Revised response criteria for malignant lymphoma (IWG-2007)（Cheson BD, et al., 2007） 判定：独立判定（主要な判定結果），主治医判定 評価時期：治験薬の投与開始から最初の 32 週間は 8 週間ごと，その後は 12 週間ごと及び中止時	基準：The Lugano Classification (CT-Based Response)（Cheson BD, et al., 2014） 判定：主治医判定 評価時期：Cycle 2～6 は 8 週間ごと，Cycle 7 以降は 12 週間ごと及び中止時
主要な解析対象集団	少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた intent-to-treat（ITT）集団	有効性解析対象集団（少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，スクリーニング 2 及びベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上ある有効性評価が可能な被験者の集団）	安全性／有効性解析対象集団（少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者の集団）

DOR = duration of response, ITT = intent-to-treat, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, TFST = time to first subsequent therapy, TTR = time to response.

2.7.3.1.3 有効性評価の定義

外国 101 試験（第 2 相パート），国内 206 試験及び国内 106 試験の有効性評価項目の定義を表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3　有効性評価項目の定義

評価項目	定義
ORR	最良総合効果（BOR）が CR 又は PR の被験者の割合とした。
DOR	最初に奏効が確認された日から最初にイベント（進行［PD］又は死亡のいずれか早い方）が確認された日までの期間とした。イベントが確認されなかった被験者は打ち切りとした。
PFS	治験薬の初回投与日から最初にイベント（PD 又は死亡のいずれか早い方）が確認された日までの期間とした。イベントが確認されなかった被験者は打ち切りとした。
TTR	治験薬の初回投与日から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間とした。
TFST	外国 101 試験（第 2 相パート）において，治験薬の初回投与日から新たな抗がん治療を開始した日までの期間とした。
OS	外国 101 試験（第 2 相パート）において，治験薬の初回投与日を起算日として，あらゆる死亡が確認された日（死亡原因を問わない死亡日）までの期間とした。生存中の被験者は，生存が最終確認された日で打ち切りとした。

BOR = best overall response, CR = complete response, DOR = duration of response, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival, PR = partial response, TFST = time to first subsequent therapy, TTR = time to response.

外国 101 試験における奏効持続期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）の打ち切りについては以下のとおり定義した。

- ベースライン時の腫瘍評価データがない場合：初回投与日で打ち切り
- 投与後の腫瘍評価データがなく死亡していない場合：初回投与日で打ち切り
- 病勢進行又は死亡が発生せず，新たな抗がん治療を開始していない場合：最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 投与期間中，病勢進行又は死亡前に新たな抗がん治療を開始した場合：新たな抗がん治療の開始日又は開始前に実施した最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 投与中止後，病勢進行又は死亡前に新たな抗がん治療を開始した場合：新たな抗がん治療の開始日又は開始前に実施した最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 2 回の腫瘍評価の欠測後に病勢進行又は死亡した場合：欠測前に実施した最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 生存中で病勢進行前の場合：最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 病勢進行又は死亡が発生せず，Rollover study に移行した場合：最終腫瘍評価の実施日で打ち切り

国内 206 試験における DOR 及び PFS の打ち切りについては以下のとおり定義した。

- ベースライン時の腫瘍評価データがない場合：初回投与日で打ち切り
- 投与後の腫瘍評価前に投与中止した場合：初回投与日で打ち切り
- 投与後の腫瘍評価データがあり，病勢進行前又は死亡前に投与中止した場合：投与中止前に実施した最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 病勢進行前に新たな抗がん治療を開始した場合：新たな抗がん治療の開始前に実施した最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- 1 回以上の腫瘍評価の欠測後に病勢進行又は死亡した場合：欠測前に実施した最終腫瘍評価の実施日で打ち切り
- カットオフ時に病勢進行せずに投与中の場合：最終腫瘍評価の実施日で打ち切り

2.7.3.1.4 解析手法

有効性評価に用いた 3 試験（外国 101 試験［第 2 相パート］，国内 206 試験，国内 106 試験）における症例数の設定根拠及び解析方法を以下に示した。

外国 101 試験（第 2 相パート）においては，intent-to-treat（ITT）集団として本薬の投与を 1 回以上受けた被験者を ITT 解析対象集団とした。国内 206 試験においては，有効性解析集団として本薬の投与を 1 回以上受けスクリーニング及びベースライン後の腫瘍評価が 1 つ以上ある被験者を有効性解析の対象とした。国内 106 試験においては，安全性／有効性解析集団として本薬の投与を 1 回以上受けた被験者を有効性解析の対象とした。

<u>外国 101 試験（第 2 相パート）</u>

<u>症例数の設定根拠</u>

FL-MT 及び FL-WT（コホート 4 及び 5）では，modified Green-Dahlberg デザインを用いて必要

症例数を設定した。帰無仮説として閾値奏効率 20%以下，対立仮説として期待奏効率 40%以上とし，Stage 1 では 10 例中 1 例以下の奏効例で無効中止とした。Stage 2 では，Stage 1 と合計で 45 例のうち，13 例以下の奏効例であれば無効とした（表 2.7.3-4 参照）。

表 2.7.3-4 早期中止基準（外国 101 試験）

	FL	
	FL-MT（コホート 4）	FL-WT（コホート 5）
帰無仮説：CR + PR	≤20%	≤20%
対立仮説：CR + PR	≥40%	≥40%
Stage 1		
Stage 1 の症例数	10	10
Stage 1 において無効中止と判断される奏効例	≤1	≤1
Stage 2		
Stage 1 と Stage 2 の合計の症例数	45	45
Stage 2 において無効と判断される奏効例	≤13	≤13

CR = complete response, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, PR = partial response, WT = wild type.

有効性の解析

ITT 解析対象集団を対象として，独立判定及び主治医判定に基づく最良総合効果（BOR）を要約した。ORR については BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，Clopper-Pearson の方法に基づく両側 95%信頼区間を算出した。また，投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。

DOR は奏効例を対象として，Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出し，Brookmeyer-Crowley 法を用いて両側 95%信頼区間を算出するとともに，DOR 率とその両側 95%信頼区間を算出した。PFS については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出し，Brookmeyer-Crowley 法を用いて両側 95%信頼区間を算定するとともに，PFS 率とその両側 95%信頼区間を算出した。

奏効到達期間（TTR）は奏効例を対象として要約統計量を算出した。最初の後治療までの期間（TFST）は新たな抗がん治療を開始した被験者を対象として，要約統計量を算出した。全生存期間（OS）については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出し，Brookmeyer-Crowley 法を用いて両側 95%信頼区間を算出した。

国内 206 試験

症例数の設定根拠

本治験の主要評価項目である ORR の両側 90%信頼区間について，EZH2 遺伝子変異を有する FL に対する期待奏効率を 50%とし，約 80%の検出力で本信頼区間の下限値が閾値 10%を上回る 8 例（有効性評価が可能な症例として）を設定した。なお，最終的な投与例数は計画を上回る 17 例であった。

有効性の解析

有効性解析対象集団を対象として，独立判定及び主治医判定に基づく BOR を要約した。ORR

については，BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，Clopper-Pearson の方法に基づく両側 90%信頼区間及び両側 95%信頼区間を算出した。また，投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。

DOR は奏効例を対象として，Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出し，Greenwood Formula 法を用いて両側 95%信頼区間を算定するとともに，DOR 率とその 95%信頼区間を算出した。PFS については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出し，Greenwood Formula 法を用いて両側 95%信頼区間を算出するとともに，PFS 率とその両側 95%信頼区間を算出した。TTR は奏効例を対象として要約統計量を算出した。

国内 106 試験

症例数の設定根拠

本治験の主目的は本薬の忍容性を確認することであるため，臨床的な仮説や判断基準を設定しておらず，統計的考察による被験者数を算出しなかった。投与量あたり 6 例は，各コホートの忍容性評価を実施するにあたり，妥当な例数と考え設定した。

有効性の解析

安全性／有効性解析対象集団を対象として，主治医判定に基づく BOR を要約した。ORR については，BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，Clopper-Pearson の方法に基づく両側 95%信頼区間を算出した。また，投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 外国 101 試験（第 2 相パート）

外国 101 試験の第 2 相パートは，再発又は難治性の FL 及び DLBCL 患者を対象に ORR を用いて本薬の有効性を評価することを主目的とした多施設共同，オープンラベル試験である。有効性の解析は 2019 年 8 月 9 日にカットオフしたデータに基づき実施した。

本薬投与例 FL 99 例の内訳は FL-MT 45 例及び FL-WT 54 例であり，全例を ITT 解析対象集団として採用した。以下，独立判定の結果を記述した。

主要評価項目である ORR（95%信頼区間）は，FL-MT，FL-WT でそれぞれ 68.9%（53.4，81.8），35.2%（22.7，49.4）であり，FL-MT では FL-WT に比べて数値的に高い有効性が認められた。FL-MT 及び FL-WT の ORR の 95%信頼区間の下限値はそれぞれ 53.4%及び 22.7%であり，いずれも事前に設定した閾値 20%を上回った。

副次評価項目である DOR の中央値（95%信頼区間）は FL-MT，FL-WT でそれぞれ 10.9 ヵ月（7.2，推定不能［NE］）及び 13.0 ヵ月（5.6，NE）であった。また，PFS の中央値（95%信頼区間）は FL-MT，FL-WT でそれぞれ 13.8 ヵ月（10.7，22.0），11.1 ヵ月（3.7，14.6）であった。

また，FL-MT 及び FL-WT における主治医判定に基づく ORR，DOR 及び PFS の結果は，独立判定の結果と概ね同様であった。

2.7.3.2.2 国内 206 試験

国内 206 試験は，再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に ORR を用いて本薬の有効性を評価することを主目的とした，多施設共同，単一群のオープンラベル試験である。有効性の解析は 2019 年 12 月 2 日にカットオフしたデータに基づき実施した。

本薬投与例 FL 17 例の全例を有効性解析対象集団として採用した。以下，独立判定の結果を記述した。

主要評価項目である ORR（90%信頼区間）は 76.5%（53.9，91.5）であった。90%信頼区間の下限値は 53.9%であり，事前に設定した閾値 10%を上回った。

副次評価項目である DOR の中央値はイベント例が少なかったため推定不能であったが，9，12 ヵ月時点の DOR 率はそれぞれ 100.0%，80.0%であった。PFS の中央値についてもイベント例が少なかったため推定不能であったが，12，15 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 94.1%，73.2%であった。

また，主治医判定に基づく ORR，DOR 及び PFS の結果は，独立判定の結果と概ね同様であった。

2.7.3.2.3 国内 106 試験

国内 106 試験は，再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に本薬の忍容性を評価することを主目的とした多施設共同，単一群のオープンラベル試験である。副次的に有効性を評価した。有効性の解析は 2019 年 5 月 21 日にカットオフしたデータに基づき実施した。

本薬投与例 FL 4 例の全例を安全性／有効性解析対象集団として採用した。

主治医判定に基づく副次評価項目である ORR（95%信頼区間）は 75.0%（19.4，99.4）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では有効性評価に用いた 3 試験（外国 101 試験［第 2 相パート］，国内 206 試験，国内 106 試験）のデータを示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本薬の有効性は，FL 患者を対象に評価した。以下，外国 101 試験（第 2 相パート），国内 206 試験及び国内 106 試験における主な選択基準及び主な除外基準を示した。

外国 101 試験（第 2 相パート）

主な選択基準

(1)病理組織学的に FL（全ての Grade）と診断された患者

(2)2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の患者

(3)抗 CD20 抗体の治療歴を有する患者

(4)International Working Group-Non-Hodgkin Lymphoma 基準に従って測定可能な病変を有する患者

(5)Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG-PS）スコアが 0，1 又は 2 の患者
(6)同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者

主な除外基準
(1)髄膜転移又は脳転移の既往のある患者
(2)骨髄異形成症候群を含む骨髄系腫瘍が認められる患者
(3)T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫又は T 細胞性急性リンパ性白血病の既往のある患者
(4)強力な CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬を服用している患者

国内 206 試験

主な選択基準
(1)病理組織学的に FL と診断された患者
(2)中央測定検査機関において，腫瘍の EZH2 遺伝子変異を有することが確認された患者
(3)以下の全てを満たす測定可能病変を有する患者
1) CT による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節，又は節外臓器の結節性腫瘤
2) CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能
3) CT 断面像にて長径が 1.5 cm 以上又は長径が 1.5 cm 未満の場合は短径が 1.0 cm 超
(4)全身性化学療法又は抗体療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない患者
(5)前治療中に進行若しくは奏効が得られなかった患者，又は前治療後に再発若しくは増悪した患者
(6)ECOG-PS スコアが 0 又は 1 の患者
(7)同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

主な除外基準
(1)中枢神経浸潤の既往又は合併がある患者
(2)強力な CYP3A の阻害薬又は誘導薬（St. John's wort を含む）の継続的な使用が必要な患者
(3)T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫／T 細胞性急性リンパ性白血病又は骨髄異形成症候群を含む骨髄系腫瘍の既往のある患者

国内 106 試験

主な選択基準
(1)病理組織学的に FL と診断された患者
(2)以下の全てを満たす測定可能病変を有する患者
1) CT による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節，又は節外臓器の結節性腫瘤
2) CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能
3) CT 断面像にて長径が 1.5 cm 以上又は長径が 1.5 cm 未満の場合は短径が 1.0 cm 超
(3)全身性化学療法又は抗体療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない患者
(4)前治療中に進行若しくは奏効が得られなかった患者，又は前治療後に再発若しくは増悪し

た患者
(5)ECOG-PS スコアが 0 又は 1 の患者
(6)同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

主な除外基準
(1)中枢神経浸潤の既往又は合併がある患者
(2)強力又は中程度の CYP3A の阻害薬又は誘導薬（St. John's wort を含む）あるいは P-糖タンパク質（P-gp）阻害薬の継続的な使用が必要な患者

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

外国 101 試験（第 2 相パート）

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-5 に示した。

FL-MT は 45 例，FL-WT は 54 例が登録され，全例に治験薬が投与された。

FL-MT の中止例は 32 例であり，主な中止理由として病勢進行（確定診断）（23 例，51.1%）が最も多く，Rollover study へは 3 例（6.7%）が移行した。

FL-WT の中止例は 54 例であり，主な中止理由として病勢進行（確定診断）（34 例，63.0%）が最も多く，Rollover study へは 8 例（14.8%）が移行した。

表 2.7.3-5 被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例
投与例	45 (100)	54 (100)
中止例	32 (71.1)	54 (100)
主な中止理由		
有害事象	3 (6.7)	5 (9.3)
病勢進行（確定診断）	23 (51.1)	34 (63.0)
未確定の病勢進行	0	5 (9.3)
被験者の都合	2 (4.4)	1 (1.9)
Rollover Study 移行	3 (6.7)	8 (14.8)
追跡不能	0	0
同意撤回	0	1 (1.9)
その他	1 (2.2)	0
最終確認		
生存及び継続例	34 (75.6)	19 (35.2)
投与中	13 (28.9)	0
投与中止，生存調査実施せず	5 (11.1)	0
生存調査中	16 (35.6)	19 (35.2)
死亡	8 (17.8)	21 (38.9)
追跡不能	0	1 (1.9)
同意撤回	0	3 (5.6)
Rollover Study 移行	3 (6.7)	8 (14.8)
不明	0	2 (3.7)

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, WT = wild type.
数値は例数，（ ）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 13 を引用）

国内 206 試験

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-6 に示した。

本治験には 17 例が登録され，17 例全例に治験薬が投与された。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者は 13 例（76.5%）であり，中止例は 4 例（23.5%）であった。中止例の主な理由は有害事象 3 例（17.6%），病勢進行 1 例（5.9%）であった。

表 2.7.3-6 被験者の内訳及び中止理由（登録例）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例
投与例	17 (100.0)
データカットオフ時点で投与継続	13 (76.5)
中止例	4 (23.5)
中止の主な理由	
有害事象	3 (17.6)
病勢進行	1 (5.9)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant.
数値は例数，（ ）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.1.2 を引用）

国内 106 試験

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-7 に示した。

本治験には FL 4 例が登録され，4 例全例に治験薬が投与された。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者は 1 例（25.0%）であり，中止例は 3 例（75.0%）であった。中止例の主な理由は病勢進行，有害事象及び被験者の都合（各 1 例，25.0%）であった。

表 2.7.3-7 被験者の内訳及び中止理由（登録例）（国内 106 試験）

	FL 4 例
投与例	4 (100.0)
データカットオフ時点で投与継続	1 (25.0)
中止例	3 (75.0)
中止の主な理由	
有害事象	1 (25.0)
病勢進行	1 (25.0)
被験者の都合	1 (25.0)

FL = follicular lymphoma.
数値は例数，（ ）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.2, Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.4.3 を引用）

2.7.3.3.1.2 被験者背景

外国 101 試験（第 2 相パート）

ITT 解析対象集団の被験者背景の要約を表 2.7.3-8 に示した。

FL-MT 45 例における年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：38～80 歳），性別の割合は男性 19 例（42.2%），女性 26 例（57.8%）であった。人種は White が 31 例（68.9%）であり，地域は欧州が 29 例（64.4%）であった。ECOG-PS は 0 が 21 例（46.7%），1 が 24 例（53.3%）であった。

FL-WT 54 例における年齢の中央値は 60.5 歳（範囲：36～87 歳），性別の割合は男性 34 例（63.0%），女性 20 例（37.0%）であった。人種は White が 15 例（27.8%）であり，地域は欧州が 47 例（87.0%）であった。ECOG-PS は 0 が 26 例（48.1%），1 が 23 例（42.6%），2 が 4 例（7.4%），データなしが 1 例（1.9%）であった。

表 2.7.3-8 被験者背景の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	61.8 (9.02)	61.1 (11.38)
中央値	62.0	60.5
最小値，最大値	38, 80	36, 87
年齢区分		
65 歳以上	20 (44.4)	22 (40.7)
65 歳未満	25 (55.6)	32 (59.3)
性別		
男性	19 (42.2)	34 (63.0)
女性	26 (57.8)	20 (37.0)
人種		
White	31 (68.9)	15 (27.8)
Asian	0	1 (1.9)
Black or African American	0	0
Other/Unknown[a]	14 (31.1)	38 (70.4)
地域		
欧州	29 (64.4)	47 (87.0)
北米	12 (26.7)	2 (3.7)
その他	4 (8.9)	5 (9.3)
ECOG-PS		
0	21 (46.7)	26 (48.1)
1	24 (53.3)	23 (42.6)
2	0	4 (7.4)
3	0	0
データなし	0	1 (1.9)

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, WT = wild type.
数値は例数，（ ）内は ITT 解析対象集団に対する割合（%）
a: 各地域のプライバシーに関する規制により情報収集できなかった被験者を含む

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14 を引用）

被験者の疾患特性の要約を表 2.7.3-9 に示した。

FL-MT 45 例におけるスクリーニング時の臨床病期（Stage 分類）は IV 期 25 例（55.6%），次いで III 期 10 例（22.2%）であった。前治療として放射線療法歴ありは 13 例（28.9%），幹細胞移植歴ありは 4 例（8.9%）であった。前化学療法レジメン数は 2 レジメンが 22 例（48.9%），次いで 3 レジメンが 10 例（22.2%）であった。前治療歴はリツキシマブが 44 例（97.8%），次いでシクロホスファミド，ビンクリスチンが各 37 例（82.2%）であった。前治療のリツキシマブに対する抵抗性ありは 22 例（48.9%），一次治療の開始から 24 ヵ月以内に増悪した集団（POD24）は 19 例（42.2%）であった。

FL-WT 54 例におけるスクリーニング時の臨床病期（Stage 分類）は IV 期 33 例（61.1%），次いで III 期 9 例（16.7%）であった。前治療として放射線療法歴ありは 12 例（22.2%），幹細胞移植歴ありは 21 例（38.9%）であった。前化学療法レジメン数は 2 レジメン及び 5 レジメン以上が各 16 例（29.6%）であった。前治療歴はリツキシマブが 54 例（100%），次いでシクロホスファミドが 52 例（96.3%）であった。前治療のリツキシマブに対する抵抗性ありは 32 例（59.3%），POD24 は 32 例（59.3%）であった。

表 2.7.3-9 疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例
スクリーニング時の臨床病期（Stage 分類）		
I	2 (4.4)	3 (5.6)
II	5 (11.1)	6 (11.1)
III	10 (22.2)	9 (16.7)
IV	25 (55.6)	33 (61.1)
不明	2 (4.4)	1 (1.9)
データなし	1 (2.2)	2 (3.7)
放射線療法歴あり	13 (28.9)	12 (22.2)
幹細胞移植歴あり	4 (8.9)	21 (38.9)
前化学療法レジメン数		
1	2 (4.4)	1 (1.9)
2	22 (48.9)	16 (29.6)
3	10 (22.2)	11 (20.4)
4	4 (8.9)	10 (18.5)
5 以上	7 (15.6)	16 (29.6)
前治療歴		
ベンダムスチン	25 (55.6)	25 (46.3)
リツキシマブ	44 (97.8)	54 (100)
シクロホスファミド	37 (82.2)	52 (96.3)
ドキソルビシン	29 (64.4)	48 (88.9)
ビンクリスチン	37 (82.2)	47 (87.0)
グルココルチコイド	34 (75.6)	50 (92.6)
フルダラビン	1 (2.2)	7 (13.0)
前治療に対する抵抗性 [a]		
リツキシマブ	22 (48.9)	32 (59.3)
治験参加前最終治療	22 (48.9)	22 (40.7)
二剤 [b]	9 (20.0)	15 (27.8)
POD24[c]	19 (42.2)	32 (59.3)

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, POD24 = progression/relapse of disease within 24 months following start of first-line therapy, WT = wild type.
数値は例数，（ ）内は ITT 解析対象集団に対する割合（%）
a: 奏効しなかった，又は治療終了から 6 ヵ月以内に増悪した
b: リツキシマブ（単剤又は併用）及びアルキル化剤を含む治療
c: 一次治療の開始（初回治療の開始）から 24 ヵ月以内に増悪した
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 15, Table 16, Table 14.1.5.1 を引用）

国内 206 試験

有効性解析対象集団の被験者背景の要約を表 2.7.3-10 に示した。

年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：46～81 歳），性別の割合は男性 8 例（47.1%），女性 9 例（52.9%）であり，17 例全例が日本人であった。ECOG-PS は 0 が 16 例（94.1%），1 が 1 例（5.9%）であった。

表 2.7.3-10 被験者背景の要約（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例
年齢（歳）[a]	
平均値（標準偏差）	65.8 (9.28)
中央値	66.0
最小値，最大値	46, 81
年齢区分（歳）	
65 歳未満	8 (47.1)
65 歳以上	9 (52.9)
性別	
男性	8 (47.1)
女性	9 (52.9)
人種	
日本人	17 (100.0)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	57.52 (14.070)
中央値	52.00
最小値，最大値	36.5, 85.8
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	159.95 (9.268)
中央値	160.20
最小値，最大値	146.4, 181.8
ECOG-PS	
0	16 (94.1)
1	1 (5.9)

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FL = follicular lymphoma, MT = mutant.
分類別集計の数値は例数，（ ）内は有効性解析対象集団に対する割合（%）
a: 文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.1.4.1 を引用）

被験者の疾患特性の要約を表 2.7.3-11 に示した。

スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）は，I が 3 例（17.6%），II が 2 例（11.8%），III が 6 例（35.3%），IV が 6 例（35.3%）であった。B 症状（38℃より高い理由不明の発熱，寝汗［寝具を変えなければならないほどの汗］，6 ヵ月以内の通常体重の 10%を超す理由不明の体重減少）は全例にみられなかった。前治療歴については，全例が化学療法を受けており，放射線療法を受けた被験者は 2 例（11.8%）であった。自家造血幹細胞移植を受けた被験者はなかった。前化学療法レジメン数で最も多かったレジメン数は，2 レジメン 8 例（47.1%）であった。前治療に対する抵抗性は，ありが 3 例（17.6%），なしが 12 例（70.6%）であった。ベンダムスチン，CHOP 療法（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法），リツキシマブの前治療歴を有する被験者はそれぞれ 8 例（47.1%），13 例（76.5%），13 例（76.5%）であった。フルダラビンの前治療歴を有する被験者はなかった。

表 2.7.3-11　疾患特性の要約（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例
スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）	
I	3 (17.6)
II	2 (11.8)
III	6 (35.3)
IV	6 (35.3)
B 症状	
なし	17 (100.0)
あり	0
原疾患に対する前治療歴	
化学療法	17 (100.0)
放射線療法	2 (11.8)
自家造血幹細胞移植	0
前化学療法のレジメン数	
0	0
1	2 (11.8)
2	8 (47.1)
3	3 (17.6)
4	4 (23.5)
≥5	0
前治療に対する抵抗性 [a]	
あり	3 (17.6)
なし	12 (70.6)
ベンダムスチンの前治療歴	
あり	8 (47.1)
なし	9 (52.9)
CHOP 療法の前治療歴 [b]	
あり	13 (76.5)
なし	4 (23.5)
リツキシマブの前治療歴	
あり	13 (76.5)
なし	4 (23.5)
フルダラビンの前治療歴	
あり	0
なし	17 (100.0)

CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, FL = follicular lymphoma, MT = mutant.

数値は例数，（　）内は有効性解析対象集団に対する割合（%）

a:　治験参加前最終治療の Best response が安定又は進行の場合は「あり」，完全奏効又は部分奏効の場合は「なし」とした。Best response が不明な被験者は除外した。

b:　R-CHOP 療法（リツキシマブ及び CHOP 療法）及び CHOP 類似療法を含む。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 9, Table 14.1.4.1 を引用）

国内 106 試験

安全性／有効性解析対象集団の被験者背景の要約を表 2.7.3-12 に示した。

年齢の中央値は 70.5 歳（範囲：59～76 歳），性別の割合は男性 2 例（50.0%），女性 2 例（50.0%）であり，4 例全例が日本人であった。ECOG-PS は，0 が 3 例（75.0%），1 が 1 例（25.0%）であった。EZH2 遺伝子変異は，ありが 1 例（25.0%），なしが 2 例（50.0%），残りの被験者 1 例（25.0%）は不明であった。

表 2.7.3-12　被験者背景の要約（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	FL 4 例
年齢（歳）[a]	
平均値（標準偏差）	69.0 (7.44)
中央値	70.5
最小値，最大値	59, 76
年齢区分（歳）	
65 歳未満	1 (25.0)
65 歳以上	3 (75.0)
性別	
男性	2 (50.0)
女性	2 (50.0)
人種	
日本人	4 (100.0)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	59.68 (11.644)
中央値	61.60
最小値，最大値	44.6, 70.9
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	161.13 (11.325)
中央値	158.05
最小値，最大値	151.7, 176.7
ECOG-PS	
0	3 (75.0)
1	1 (25.0)
EZH2 遺伝子変異	
あり	1 (25.0)
なし	2 (50.0)
不明	1 (25.0)

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, EZH2 = enhancer of zeste homolog 2, FL = follicular lymphoma.
分類別集計の数値は例数，（　）内は安全性／有効性解析対象集団に対する割合（%）
a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.4, Table 14.1.6 を引用）

被験者の疾患特性の要約を表 2.7.3-13 に示した。

スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）は，I が 1 例（25.0%），II が 1 例（25.0%），

III が 2 例（50.0%）であった。B 症状は，全例にみられなかった。前治療歴については，全例が化学療法を受けており，放射線療法及び自家造血幹細胞移植を受けた被験者はなかった。

表 2.7.3-13 疾患特性の要約（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	FL 4 例
スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）	
I	1 (25.0)
II	1 (25.0)
III	2 (50.0)
IV	0
B 症状	
なし	4 (100.0)
あり	0
原疾患に対する前治療歴	
化学療法	4 (100.0)
放射線療法	0
自家造血幹細胞移植	0

FL = follicular lymphoma.
数値は例数，（ ）内は安全性／有効性解析対象集団に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.4 を引用）

2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況

外国 101 試験（第 2 相パート）

安全性解析対象集団（FL-MT 45 例及び FL-WT 54 例）の治験薬の暴露状況を表 2.7.3-14 に示した。

FL-MT の投与サイクル数の中央値は 13.0 サイクル（範囲：3～29 サイクル）であり，35 例（77.8%）が 8 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 49.9 週（範囲：12～113 週），用量強度の中央値は 800.0 mg×2/日（範囲：637～805 mg×2/日）であった。

FL-WT の投与サイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～28 サイクル）であり，29 例（53.7%）が 8 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 31.9 週（範囲：1～108 週），用量強度の中央値は 800.0 mg×2/日（範囲：379～801 mg×2/日）であった。

表 2.7.3-14 治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例
投与サイクル数		
平均値（標準偏差）	14.3 (7.43)	11.2 (9.50)
中央値	13.0	8.0
最小値，最大値	3, 29	1, 28
各サイクルの投与例数[a]，n (%)		
Cycle 1	0	7 (13.0)
Cycle 2	0	7 (13.0)
Cycle 3	1 (2.2)	3 (5.6)
Cycle 4	1 (2.2)	2 (3.7)
Cycle 5	2 (4.4)	2 (3.7)
Cycle 6	5 (11.1)	1 (1.9)
Cycle 7	1 (2.2)	3 (5.6)
Cycle 8 以上	35 (77.8)	29 (53.7)
投与期間（週）		
平均値（標準偏差）	55.3 (29.41)	43.3 (37.57)
中央値	49.9	31.9
最小値，最大値	12, 113	1, 108
用量強度（mg×2/日）		
平均値（標準偏差）	776.6 (44.37)	752.6 (107.64)
中央値	800.0	800.0
最小値，最大値	637, 805	379, 801

FL = follicular lymphoma, MT = mutant, WT = wild type.
分類別集計の数値は例数，（ ）内は安全性解析対象集団に対する割合（%）
a: 被験者が投与を受けた最大のサイクル数

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 23 を引用）

国内 206 試験

安全性解析対象集団（17 例）の治験薬の暴露状況を表 2.7.3-15 に示した。

FL 17 例の投与サイクル数の中央値は 16.0 サイクル（範囲：3～20 サイクル）であり，13 例（76.5%）が 15 サイクルまでの投与を受けた。投与期間の中央値は 14.00 ヵ月（範囲：2.8～17.9 ヵ月），用量強度の中央値は 1561.9 mg/日（範囲：975～1600 mg/日）であった。相対用量強度（計画開始用量に対する用量強度の割合）が 100%の被験者は 2 例（11.8%），90%以上 100%未満の被験者は 12 例（70.6%），70%以上 80%未満の被験者は 1 例（5.9%），60%以上 70%未満の被験者は 2 例（11.8%）であった。

表 2.7.3-15 治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例
投与サイクル数	
平均値（標準偏差）	15.2 (4.33)
中央値	16.0
最小値，最大値	3, 20
各サイクルの投与例数，n (%)	
Cycle 1	17 (100.0)
Cycle 5	16 (94.1)
Cycle 10	15 (88.2)
Cycle 15	13 (76.5)
Cycle 20	2 (11.8)
投与期間（月）	
平均値（標準偏差）	13.45 (3.914)
中央値	14.00
最小値，最大値	2.8, 17.9
用量強度（mg/日）	
平均値（標準偏差）	1471.4 (214.21)
中央値	1561.9
最小値，最大値	975, 1600
相対用量強度（%）	
平均値（標準偏差）	91.96 (13.388)
中央値	97.62
最小値，最大値	60.9, 100.0
相対用量強度（%）の分布	
60%以上 70%未満	2 (11.8)
70%以上 80%未満	1 (5.9)
80%以上 90%未満	0
90%以上 100%未満	12 (70.6)
100%	2 (11.8)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant.
分類別集計の数値は例数，（ ）内は安全性解析対象集団に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3.1.1 を引用）

国内 106 試験

安全性／有効性解析対象集団（7 例［FL 4 例及び DLBCL 3 例］）の治験薬の暴露状況を表 2.7.3-16 に示した。

投与サイクル数の中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～29 サイクル）であり，2 例（28.6%）が 29 サイクルの投与を受けた。投与期間の中央値は 11.246 ヵ月（範囲：0.59～26.43 ヵ月），用量強度の中央値は 1434.5 mg/日（範囲：1186～1586 mg/日）であった。相対用量強度が 100%の被験者は 1 例（14.3%），90%以上 100%未満の被験者は 5 例（71.4%），70%以上 80%未満の被験者は 1 例（14.3%）であった。

表 2.7.3-16　治験薬の暴露状況（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	FL 及び DLBCL 7 例 [a]
投与サイクル数	
平均値（標準偏差）	13.4 (11.65)
中央値	12.0
最小値，最大値	1, 29
各サイクルの投与例数 [b]，n (%)	
Cycle 1	1 (14.3)
Cycle 2	1 (14.3)
Cycle 7	1 (14.3)
Cycle 12	1 (14.3)
Cycle 14	1 (14.3)
Cycle 29	2 (28.6)
投与期間（月）	
平均値（標準偏差）	12.178 (10.6116)
中央値	11.246
最小値，最大値	0.59, 26.43
用量強度（mg/日）	
平均値（標準偏差）	1434.7 (156.51)
中央値	1434.5
最小値，最大値	1186, 1586
相対用量強度（%）	
平均値（標準偏差）	94.45 (8.858)
中央値	99.60
最小値，最大値	75.8, 100.0
相対用量強度（%）の分布	
70%以上 80%未満	1 (14.3)
80%以上 90%未満	0
90%以上 100%未満	5 (71.4)
100%	1 (14.3)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma.
分類別集計の数値は例数，（　）内は安全性／有効性解析対象集団に対する割合（%）
a:　FL 4 例，DLBCL 3 例
b:　被験者が投与を受けた最大のサイクル数

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 17 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，以下に示す有効性データを記載した。

評価項目（記載項）	外国 101 試験（第 2 相パート）	国内 206 試験	国内 106 試験
客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）（2.7.3.3.2.1 項）	○	○	○
腫瘍縮小効果（2.7.3.3.2.2 項）	○	○	○
奏効持続期間（DOR）（2.7.3.3.2.3 項）	○	○	–
無増悪生存期間（PFS）（2.7.3.3.2.4 項）	○	○	–
奏効到達期間（TTR）（2.7.3.3.2.5 項）	○	○	–
最初の後治療までの期間（TFST）（2.7.3.3.2.6 項）	○	–	–
全生存期間（OS）（2.7.3.3.2.7 項）	○	–	–

2.7.3.3.2.1 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）

外国 101 試験（第 2 相パート）

ITT 解析対象集団における独立判定及び主治医判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-17 に示した。

FL-MT の独立判定に基づく BOR は CR 6 例（13.3%），PR 25 例（55.6%），安定（SD）13 例（28.9%），進行（PD）1 例（2.2%）であり，奏効例は 31 例であった。主要評価項目である ORR（95%信頼区間）は 68.9%（53.4，81.8）であり，95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 20%を上回った。

FL-WT の独立判定に基づく BOR は CR 2 例（3.7%），PR 17 例（31.5%），SD 18 例（33.3%），PD 12 例（22.2%），評価不能又は不明 5 例（9.3%）であり，奏効例は 19 例であった。主要評価項目である ORR（95%信頼区間）は 35.2%（22.7，49.4）であり，95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 20%を上回った。

また，FL-MT 及び FL-WT における主治医判定の結果は，独立判定の結果と同様であった。

表 2.7.3-17　抗腫瘍効果（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例		FL-WT 54 例	
	独立判定	主治医判定	独立判定	主治医判定
BOR，n (%)				
CR	6 (13.3)	4 (8.9)	2 (3.7)	3 (5.6)
PR	25 (55.6)	31 (68.9)	17 (31.5)	15 (27.8)
SD	13 (28.9)	10 (22.2)	18 (33.3)	16 (29.6)
PD	1 (2.2)	0	12 (22.2)	16 (29.6)
評価不能又は不明	0	0	5 (9.3)	4 (7.4)
ORR				
n (%)	31 (68.9)	35 (77.8)	19 (35.2)	18 (33.3)
95%信頼区間 [a]	(53.4, 81.8)	(62.9, 88.8)	(22.7, 49.4)	(21.1, 47.5)

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease, WT = wild type.
a:　Clopper-Pearson の方法に基づく 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 19 を引用）

国内 206 試験

有効性解析対象集団における独立判定及び主治医判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-18 に示した。

独立判定に基づく BOR は CR 6 例（35.3%），PR 7 例（41.2%），SD 3 例（17.6%），PD 1 例（5.9%）であり，奏効例は 13 例であった。主要評価項目である ORR（90%信頼区間）は 76.5%（53.9，91.5）であり，90%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 10%を上回った。

また，主治医判定の結果は，独立判定の結果と同様であった。

表 2.7.3-18　抗腫瘍効果（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例	
	独立判定	主治医判定
BOR，n (%)		
CR	6 (35.3)	5 (29.4)
PR	7 (41.2)	7 (41.2)
SD	3 (17.6)	5 (29.4)
PD	1 (5.9)	0
評価不能	0	0
ORR		
n (%)	13 (76.5)	12 (70.6)
90%信頼区間 [a]	(53.9, 91.5)	(47.8, 87.6)
95%信頼区間 [a]	(50.1, 93.2)	(44.0, 89.7)

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
a:　Clopper-Pearson の方法に基づく信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 12 を引用）

国内 106 試験

安全性／有効性解析対象集団における主治医判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-19 に示した。FL 4 例の BOR は PR 3 例（75.0%），SD 1 例（25.0%）であり，奏効例は 3 例であった。ORR（95%信頼区間）は 75.0%（19.4，99.4）であった。

表 2.7.3-19 抗腫瘍効果（安全性／有効性解析対象集団；主治医判定）（国内 106 試験）

	FL 4 例
BOR，n (%)	
CR	0
PR	3 (75.0)
SD	1 (25.0)
PD	0
評価不能	0
ORR	
n (%)	3 (75.0)
95%信頼区間 [a]	(19.4, 99.4)

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
a: Clopper-Pearson の方法に基づく 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 13 を引用）

2.7.3.3.2.2 腫瘍縮小効果

外国 101 試験（第 2 相パート）

ベースライン及び投与後の標的病変径和（二方向積和）のデータを有する被験者において，独立判定に基づく標的病変径和のベースラインから最小値（投与後の最大腫瘍縮小時）への変化率の Waterfall プロットを図 2.7.3-4（FL-MT）及び図 2.7.3-5（FL-WT）に示した。

FL-MT 45 例及び FL-WT 54 例のうち腫瘍縮小がそれぞれ 44 例（97.8%），36 例（66.7%）に認められた（添付資料 5.3.5.2.3 の Listing 16.2.6.5 参照）。

また，主治医判定の結果は，独立判定の結果と同様の傾向が示された（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 14.2.1.2, Listing 16.2.6.6 参照）。

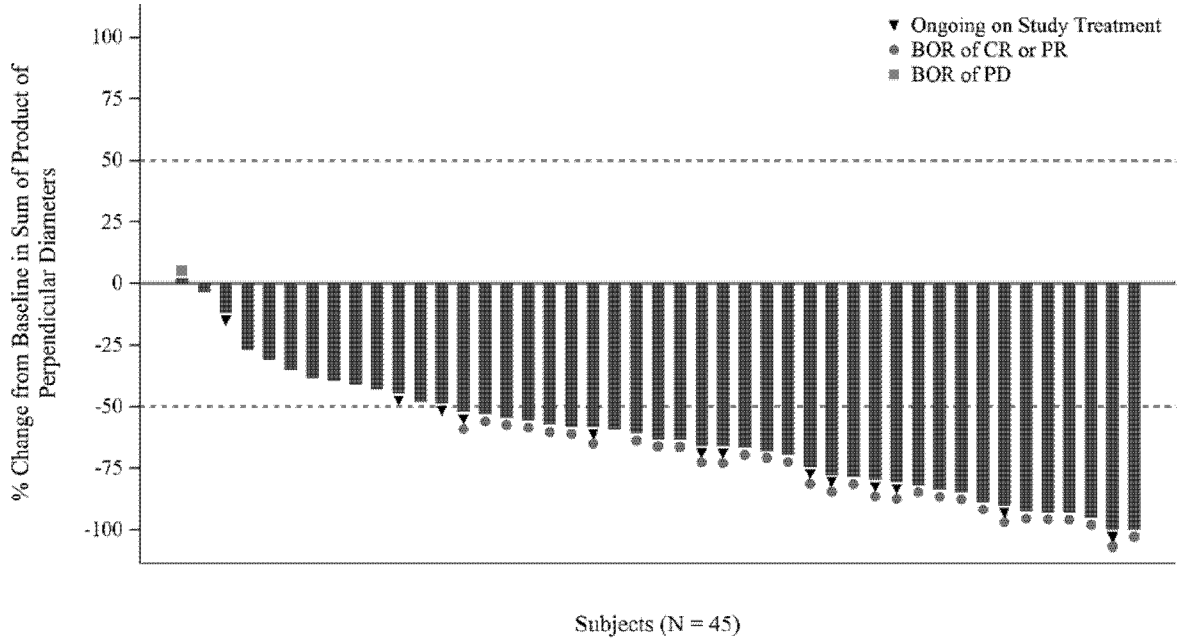


図 2.7.3-4 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（ITT 解析対象集団［FL-MT］；独立判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, PD = progressive disease, PR = partial response.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 3 を引用）

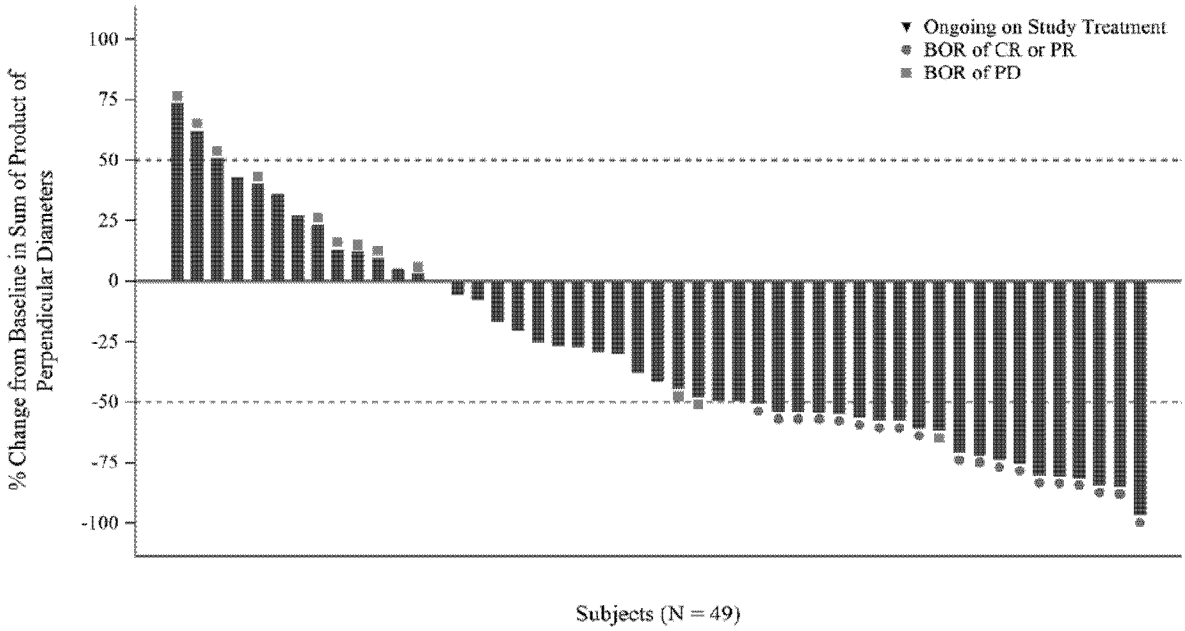


図 2.7.3-5 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（ITT 解析対象集団［FL-WT］；独立判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, PD = progressive disease, PR = partial response, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 3 を引用）