目次

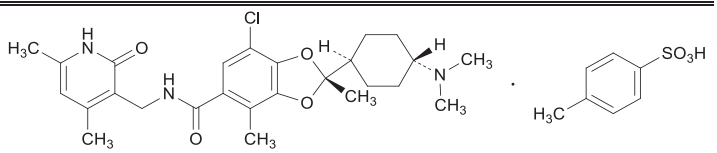
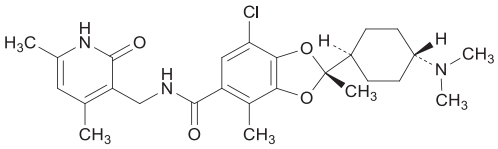
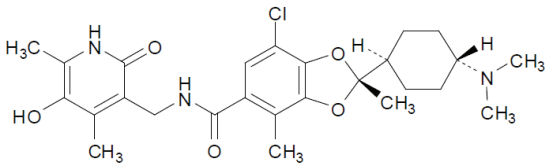
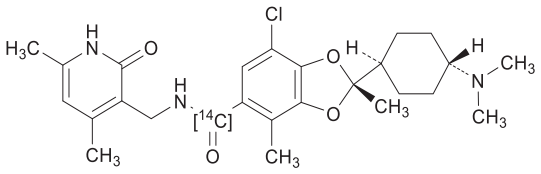
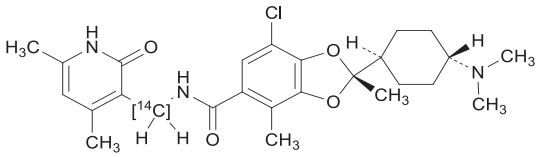
1. 背景及び概観.....4
1.1 製剤開発の経緯.....4
1.2 分析法の概観.....5
1.3 生物薬剤学試験の概要.....12
2. 個々の試験結果の要約.....12
2.1 溶出試験（含量の異なる製剤間の生物学的同等性）.....12
2.2 相対的バイオアベイラビリティ及び食事（高脂肪食）の影響を評価した試験（J103 試験）.....12
2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ（Part 2 Group 1）.....13
2.2.2 食事（高脂肪食）の影響（Part 2 Group 2）.....15
2.3 食事（低脂肪食）の影響を評価した試験（J109 試験）.....17
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....19
3.1 製剤の同等性.....19
3.2 食事の影響.....19
4. 付録.....20

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
EZH	enhancer of zeste homolog	－
HQC	high quality control sample	高濃度（QC 試料）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LLQC	lower limit quality control sample	定量下限（QC 試料）
LQC	low quality control sample	低濃度（QC 試料）
LS	least squares	最小二乗
MQC	medium quality control sample	中濃度（QC 試料）
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
t1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

－: 該当する表記なし

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタットトシル酸塩（DS-3201b）	原薬	
バレメトスタット（DS-3201a）	原薬のフリー体	
CALZ-1809a	バレメトスタットの酸化代謝物	
^{14}C 標識バレメトスタット	バレメトスタットの ^{14}C 標識体	 又は 

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、経口製剤として開発された enhancer of zeste homolog（EZH）1 及び EZH2 を選択的に阻害する薬剤である。

臨床試験では、カプセル剤及びフィルムコーティング錠の 2 種類の経口製剤を用いた。

第 I 相の主要な試験では、剤形として主にカプセル剤を選択し、カプセル剤 25 mg（以下、臨床試験用カプセル剤 25 mg）及びカプセル剤 100 mg（以下、臨床試験用カプセル剤 100 mg）を臨床試験用製剤とした。第 II 相試験では、剤形としてフィルムコーティング錠を選択し、着色剤を除く添加剤の配合成分と配合比率を同一とした錠剤質量の異なる 25 mg 錠（以下、臨床試験用製剤 25 mg 錠）及び 100 mg 錠（以下、臨床試験用製剤 100 mg 錠）を臨床試験用製剤とした。

本申請の評価資料とした臨床試験で用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤の一覧表

治験実施計画書番号（試験略名） 添付資料番号	剤形	含量	治験薬ロット番号
第 I 相			
DS3201-A-J101（J101 試験） 5.3.3.2-1	カプセル剤	25 mg	CN15305S03、CN16214S01、CN16348S01
		100 mg	CN15305S02、CN16214S02、CN16348S02
	フィルムコーティング錠	25 mg	18E01
		100 mg	18E02
DS3201-A-J103（J103 試験） 5.3.1.1-1	カプセル剤	100 mg	CN16348S02
	フィルムコーティング錠	25 mg	CN17033S01
		100 mg	CN17033S02
DS3201-A-J104（J104 試験） 5.3.3.4-1	フィルムコーティング錠	25 mg	CN17033S01
DS3201-A-U105（U105 試験） 5.3.3.1-1	–	–	60281APR19-01[a]
DS3201-A-U106（U106 試験） 5.3.3.3-1	フィルムコーティング錠	25 mg	CN17288P01
DS3201-A-J107（J107 試験） 5.3.3.4-2	フィルムコーティング錠	100 mg	CN17033S02
DS3201-A-J109（J109 試験） 5.3.1.1-2	フィルムコーティング錠	100 mg	CN17033S02
第 II 相			
DS3201-A-J201（J201 試験） 5.3.5.2-1	フィルムコーティング錠	25 mg	CN17033S01
		100 mg	CN17033S02、18E01

a: ^{14}C 標識されたバレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 μCi に相当）を治験薬として用いた。

申請用製剤は、剤形としてフィルムコーティング錠を選択し、用量調整を考慮して 50 mg（以下、申請用製剤 50 mg 錠）及び 100 mg（以下、申請用製剤 100 mg 錠）の 2 含量とした。申請用製剤 100 mg 錠は、第 II 相試験に使用した臨床試験用製剤 100 mg 錠と同じ処方

比率及び製法とした。申請用製剤 50 mg 錠は、申請用製剤 100 mg 錠と比例処方であり、色素を除き添加剤の配合成分と配合比率が同一で錠剤質量のみが異なる製剤とした。

申請用製剤の 50 mg 錠と 100 mg 錠について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付　薬生薬審発 0319 第 1 号）の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき処方変更の程度を評価したところ、[redacted]水準に相当した。医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号）を、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し、[redacted]について確認し、各製剤の溶出挙動により申請用製剤の含量間の生物学的同等性を評価した。

1.2　分析法の概観

臨床試験では、血漿中及び尿中のバレメトスタット、血漿中のバレメトスタットの酸化代謝物 CALZ-1809a、並びに蛋白結合率分析のためのバレメトスタット（超遠心後の血漿上清中並びに平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）及び CALZ-1809a（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）を液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）を用いて測定した。生体試料中のバレメトスタット及び CALZ-1809a 濃度を測定した臨床試験を表 2.7.1.4-1 に要約する。なお、いずれの試験でも incurred sample reanalysis を実施していた。

血漿中のバレメトスタット濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-2～表 2.7.1.1-4 に示す。尿中のバレメトスタット濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-5 に示す。血漿中 CALZ-1809a 濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-4 及び表 2.7.1.1-6～表 2.7.1.1-7 に示す。また、蛋白結合率分析のためのバレメトスタット及び CALZ-1809a 濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-8～表 2.7.1.1-10 に示す。

いずれの濃度測定法でも直線性及び選択性が確認された。分析単位内及び分析単位間の精度及び真度は、いずれも適合基準を満たした。

表 2.7.1.1-2　血漿中バレメトスタット濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted] [a]）

測定対象	バレメトスタット				
定量範囲（ng/mL）	1～1000				
検量線の直線性	r = 0.9999～1.0000, 0.9997 [b]				
選択性（特異性）	定量下限試料で 6 例中 6 例が基準を満たした。				
LLOQ（ng/mL）	1				
精度及び真度	サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	LLQC	2.7～4.8, 5.9 [b]	4.9	96.2～105.0, 102.0 [b]	102.0
	LQC	0.7～1.8, 2.6 [b]	2.8	90.3～96.0, 104.3 [b]	93.7
	MQC	0.9～1.3, 3.9 [b]	1.6	94.9～97.4, 103.0 [b]	96.3
	HQC	0.6～2.3, 2.7 [b]	2.3	97.3～101.1, 105.3 [b]	99.5
マトリックス効果	サンプル濃度	精度（%）			
	LQC	3.4, 2.9 [b]			
安定性					
短期安定性	室温及び 2°C～8°C で 4 時間				
長期安定性	−70°C 以下及び−30°C～−15°C で 366 日間				
凍結融解安定性	−70°C 以下（凍結）及び室温（融解）で 5 サイクル				
使用した臨床試験	J101 試験、J103 試験、J104 試験、J107 試験、J109 試験、J201 試験				

LLQC: 定量下限（1 ng/mL）、LQC: 低濃度（3 ng/mL）、MQC: 中濃度（100 ng/mL）、HQC: 高濃度（800 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted]［日本］）
b: 5.3.1.4-3（機器追加）の情報参照
Source: Validation for the Determination of DS-3201a in Human Plasma by LC-MS/MS（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-1）及び Amendment-1（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-2）、Validation for the Determination of DS-3201a in Human Plasma by LC-MS/MS (addition of mass spectrometer)（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-3）

表 2.7.1.1-3　血漿中バレメトスタット濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted] [a]）

測定対象	バレメトスタット				
定量範囲（ng/mL）	20.0～10,000				
検量線の直線性	r = 0.9993～0.9998				
選択性（特異性）	定量下限試料で 3 例中 3 例が基準を満たした。				
LLOQ（ng/mL）	20.0				
精度及び真度	サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	LLQC	2.6～3.3	4.2	−6.0～1.0	−2.5
	LQC	1.3～2.7	2.7	−2.7～2.0	−0.5
	MQC	1.0～1.8	1.9	−2.0～0.7	−0.3
	HQC	0.8～2.0	2.4	−3.7～0.7	−1.5
マトリックス効果	サンプル濃度	精度（%）			
	LQC	1.00			
	HQC	1.01			
安定性					
短期安定性	4°C で 101 時間、室温で 24 時間				
長期安定性	−70°C 及び−20°C で 365 日				
凍結融解安定性	−70°C（凍結）及び−20°C（凍結）で 5 サイクル				
使用した臨床試験	U105 試験				

LLQC: 定量下限（20.0 ng/mL）、LQC: 低濃度（60.0 ng/mL）、MQC: 中濃度（3000 ng/mL）、HQC: 高濃度（7500 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted]［米国］）
Source: Method Validation for the Quantitation of DS-3201a in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS.（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-11）

表 2.7.1.1-4　血漿中バレメトスタット及び CALZ-1809a 濃度測定法のバリデーション

（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	バレメトスタット及び CALZ-1809a					
定量範囲（ng/mL）	バレメトスタット及び CALZ-1809a	1.00～2000				
検量線の直線性	バレメトスタット	r^2 = 0.9968～0.9999				
	CALZ-1809a	r^2 = 0.9951～0.9996				
選択性（特異性）	バレメトスタット及び CALZ-1809a	定量下限試料で 6 例中 6 例が基準を満たした。				
LLOQ（ng/mL）	バレメトスタット及び CALZ-1809a	1.00				
精度及び真度			サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
				分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	バレメトスタット		LLQC	5.0	5.2	14.0	1.0
			LQC	3.0	5.1	7.3	0.3
			MQC	3.6	2.2	4.0	0.0
			HQC	3.8	2.0	2.5	−2.5
	CALZ-1809a		LLQC	6.6	8.1	−3.4	4.0
			LQC	7.8	4.0	6.0	1.3
			MQC	5.8	1.7	6.0	2.0
			HQC	3.0	1.5	5.0	0.0
マトリックス効果		サンプル濃度		精度（%）			
	バレメトスタット	2.00 ng/mL		4.36			
	CALZ-1809a	2.00 ng/mL		3.11			
安定性（バレメトスタット及び CALZ-1809a）							
短期安定性	氷上で 24 時間						
長期安定性	−70°C 及び−20°C で 67 日間						
凍結融解安定性	−70°C 又は−20°C（凍結）、及び氷上（融解）で 6 サイクル						
使用した臨床試験	U106 試験						

両測定対象の LLQC: 定量下限（1.00 ng/mL）、LQC: 低濃度（3.00 ng/mL）、MQC: 中濃度（100 ng/mL）、HQC: 高濃度（1600 ng/mL）

a: [redacted]（[redacted] [米国]）

Source: Determination of DS-3201 and CALZ-1809 in Human K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS - Validation and Partial Validation of the Analytical Method（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-4）

表 2.7.1.1-5　尿中バレメトスタット濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	バレメトスタット				
定量範囲（μg/mL）	0.1～20				
検量線の直線性	r = 0.9989～0.9998				
選択性（特異性）	定量下限試料で 6 例中 6 例が基準を満たした。				
LLOQ（μg/mL）	0.1				
精度及び真度	サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	LLQC	2.8～9.0	9.6	92.9～111.0	104.0
	LQC	1.9～3.1	7.1	93.3～108.7	102.7
	MQC	1.4～1.9	5.4	94.0～106.0	101.0
	HQC	1.8, 1.9	4.3	96.3～104.4	101.3
マトリックス効果	サンプル濃度	精度（%）			
	LQC	4.9			
安定性					
短期安定性	室温及び 2°C～8°C で 6 時間				
長期安定性	−70°C 以下及び−30°C～−15°C で 70 日間				
凍結融解安定性	−70°C 以下（凍結）及び室温（融解）で 5 サイクル				
使用した臨床試験	J101 試験				

LLQC: 定量下限（0.1 μg/mL）、LQC: 低濃度（0.3 μg/mL）、MQC: 中濃度（2 μg/mL）、HQC: 高濃度（16 μg/mL）
a: [redacted]（[redacted][日本]）
Source: Validation for the Determination of DS-3201a in Human Urine by LC-MS/MS（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-5）

表 2.7.1.1-6　血漿中 CALZ-1809a 濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	CALZ-1809a				
定量範囲（ng/mL）	1～1000				
検量線の直線性	r = 0.9993～0.9997				
選択性（特異性）	定量下限試料で 6 例中 6 例が基準を満たした。				
LLOQ（ng/mL）	1				
精度及び真度	サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	LLQC	3.7～11.8	12.1	95.2～118.0	107.0
	LQC	3.1～3.7	4.6	98.3～106.3	102.3
	MQC	1.0～2.0	2.0	99.0～103.0	101.0
	HQC	1.1～2.2	2.0	101.6～103.9	102.4
マトリックス効果	サンプル濃度	精度（%）			
	LQC	3.6			
安定性					
短期安定性	室温で 4 時間、2°C～8°C で 6 時間				
長期安定性	−70°C 以下及び−30°C～−15°C で 91 日間				
凍結融解安定性	−70°C 以下（凍結）及び室温（融解）で 5 サイクル				
使用した臨床試験	J107 試験				

LLQC: 定量下限（1 ng/mL）、LQC: 低濃度（3 ng/mL）、MQC: 中濃度（100 ng/mL）、HQC: 高濃度（800 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted][日本]）
Source: Validation for the Determination of CALZ-1809a (Metabolite of DS-3201a) in Human Plasma by LC-MS/MS（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-6）

表 2.7.1.1-7　血漿中 CALZ-1809a 濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	CALZ-1809a				
定量範囲（ng/mL）	1.00～1000				
検量線の直線性	r = 0.9980～0.9995				
選択性（特異性）	定量下限試料で 3 例中 3 例が基準を満たした。				
LLOQ（ng/mL）	1				
精度及び真度	サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	LLQC	3.0～5.6	9.0	−6.8～11.0	4.0
	LQC	1.4～4.1	5.6	−1.7～9.7	5.3
	MQC	1.9～2.4	5.1	−1.7～9.3	5.0
	HQC	1.0～5.9	5.4	−3.5～6.3	1.9
マトリックス効果	サンプル濃度	精度（%）			
	LQC	1.7			
	HQC	0.8			
安定性					
短期安定性	4°C で 144 時間				
長期安定性	−70°C で 45 日				
凍結融解安定性	−70°C（凍結）及び−20°C（凍結）で 5 サイクル				
使用した臨床試験	U105 試験				

LLQC: 定量下限（1.00 ng/mL）、LQC: 低濃度（3.00 ng/mL）、MQC: 中濃度（300 ng/mL）、HQC: 高濃度（750 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted][米国]）
Source: Method Validation for the Quantitation of CALZ-1809a in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-12）

表 2.7.1.1-8　バレメトスタット（超遠心後の血漿上清中）濃度測定法のバリデーション*（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	バレメトスタット				
定量範囲（ng/mL）	1～10,000				
検量線の直線性	r = 0.9995				
選択性（特異性）[b]	定量下限試料で 3 例中 3 例が基準を満たした。				
LLOQ（ng/mL）	1				
精度及び真度	サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
		分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	LLQC	4.4, 10.2[b]	-	96.9, 96.6[b]	-
	LQC	2.7, 2.7[b]	-	87.7, 99.7[b]	-
	MQC	1.4, 1.3[b]	-	95.3, 102.0[b]	-
	HQC	1.1, 0.6[b]	-	93.9, 97.5[b]	-
安定性					
短期安定性（血漿）[c]	室温及び 2°C～8°C で 4 時間				
長期安定性（血漿）[c]	−70°C 以下及び−30°C～−15°C で 366 日間				
凍結融解安定性（血漿）[c]	−70°C 以下（凍結）及び室温（融解）で 5 サイクル				
使用した臨床試験	J101 試験				

*:バリデーション試験の結果、PBS 並びにマウス/ラット/イヌ/ヒト血漿上清、4% HSA（上清）、及び 0.1% AAG（上清）が同等であることが示されたため、代替マトリックスとして PBS を用いた。本表内では、PBS の結果を示す。
LLQC: 定量下限（1 ng/mL）、LQC: 低濃度（3 ng/mL）、MQC: 中濃度（150 ng/mL）、HQC: 高濃度（8,000 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted][日本]）
b: 5.3.1.4-9（機器追加）の情報参照
c: 5.3.1.4-1 及び 5.3.1.4-2 の情報参照
Source: Validation of LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in 4% Human Serum Albumin (HSA), 0.1% Alpha Acid Glycoprotein from Human (AAG), Mouse, Rat, Dog and Human Plasma by Ultracentrifuge Method（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-7）及び Amendment-1（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-8）、Validation of

LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in Human Plasma by Ultracentrifuge Method (addition of mass spectrometer)（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-9）

表 2.7.1.1-9　バレメトスタット（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	バレメトスタット					
定量範囲（ng/mL）	PBS	0.1～100				
	血漿	0.9～900				
検量線の直線性	PBS	r = 0.9995～0.9998				
	血漿	r = 0.9995～0.9998				
選択性（特異性）	定量下限試料で 3 例中 3 例が基準を満たした。					
LLOQ（ng/mL）	PBS	0.1				
	血漿	0.9				
精度及び真度		サンプル濃度	精度（%）		真度（%）	
			分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	PBS	LLQC	2.8～4.8	5.9	97.4～108.0	102.0
		LQC	1.0～2.7	2.6	98.0～102.3	100.7
		MQC	0.9～1.8	1.8	96.1～99.1	97.7
		HQC	0.7～1.5	1.9	97.0～100.9	98.9
	血漿	LLQC	3.1～4.8	5.9	97.3～108.3	102.3
		LQC	1.1～3.0	2.6	97.8～102.6	100.7
		MQC	0.9～1.7	1.8	96.1～99.1	97.7
		HQC	0.8～1.5	2.0	96.9～100.8	98.9
安定性						
短期安定性（血漿）[b]	室温及び 2°C～8°C で 4 時間					
長期安定性（血漿）[b]	−70°C 以下及び−30°C～−15°C で 366 日間					
凍結融解安定性（血漿）[b]	−70°C 以下（凍結）及び室温（融解）で 5 サイクル					
使用した臨床試験	J107 試験、J109 試験、J201 試験					

LLQC: 定量下限（PBS 0.1 ng/mL、血漿 0.9 ng/mL）、LQC: 低濃度（PBS 0.3 ng/mL、血漿 2.7 ng/mL）、MQC: 中濃度（PBS 10 ng/mL、血漿 90 ng/mL）、HQC: 高濃度（PBS 80 ng/mL、血漿 720 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted]［日本］）
b: 5.3.1.4-1、5.3.1.4-2 の情報を参照
Source: Validation of LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in Human Plasma by Equilibrium Dialysis Method（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-10）

表 2.7.1.1-10　バレメトスタット（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）及び CALZ-1809a（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）濃度測定法のバリデーション（測定施設: [redacted][a]）

測定対象	バレメトスタット及び CALZ-1809a					
定量範囲（ng/mL）	バレメトスタット及び CALZ-1809a		0.100～200			
検量線の直線性	バレメトスタット		r^2 = 0.9995			
	CALZ-1809a		r^2 = 0.9991			
選択性（特異性）	バレメトスタット		定量下限試料で 6 例中 6 例が基準を満たした。			
	CALZ-1809a		定量下限試料で 6 例中 6 例が基準を満たした。			
LLOQ（ng/mL）	バレメトスタット		0.100			
	CALZ-1809a		0.100			
精度及び真度			精度（%）		真度（%）	
		サンプル濃度	分析単位内	分析単位間	分析単位内	分析単位間
	バレメトスタット	LLQC	2.7	8.0	−1.8	3.0
		LQC	3.1	6.1	2.7	5.0
		MQC	3.9	3.8	2.0	3.0
		HQC	1.9	4.3	1.9	4.4
	CALZ-1809a	LLQC	4.7	5.9	−2.1	0.0
		LQC	2.6	5.4	1.3	2.3
		MQC	3.4	4.3	0.0	3.0
		HQC	1.9	4.0	−0.6	2.5
マトリックス効果		サンプル濃度	精度（%）			
	バレメトスタット	0.200 ng/mL	3.67			
	CALZ-1809a	0.200 ng/mL	3.88			
安定性						
短期安定性	室温で 16 時間（バレメトスタット）、室温で 24 時間（CALZ-1809a）					
長期安定性	−70°C 及び−20°C で 10 日間（バレメトスタット及び CALZ-1809a）					
凍結融解安定性	−70°C（凍結）及び室温（融解）で 6 サイクル（バレメトスタット及び CALZ-1809a）					
前処理後試料中安定性	4°C で 124 時間（バレメトスタット）、CALZ-1809a は基準外					
処理中安定性（平衡過程）	37°C で 10 時間（バレメトスタット）、CALZ-1809a は基準外					
使用した臨床試験	U106 試験					

両測定対象の LLQC: 定量下限（0.100 ng/mL）、LQC: 低濃度（0.300 ng/mL）、MQC: 中濃度（100 ng/mL）、HQC: 高濃度（160 ng/mL）
a: [redacted]（[redacted] [米国]）
Source: Determination of DS-3201 and CALZ-1809 in Treated Human Plasma (K_2-EDTA): Rapid Equilibrium Dialysis Free Fraction (1:9) by LC-MS-MS（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-13）及び Amendment-1（Study Number: [redacted]）（5.3.1.4-14）

1.3　生物薬剤学試験の概要

開発初期に使用したカプセル剤とフィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティ及び食事（高脂肪食）の影響は、健康成人を対象とした臨床薬理試験（DS3201-A-J103、以下 J103 試験）で検討した。また、食事（低脂肪食）の影響は、健康成人を対象とした臨床薬理試験（DS3201-A-J109、以下 J109 試験）で検討した。

絶対的バイオアベイラビリティ試験及び胃酸分泌抑制剤の影響を検討する薬物相互作用試験は実施しなかった。

なお、本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　溶出試験（含量の異なる製剤間の生物学的同等性）

申請用製剤の各含量での溶出試験結果を表 2.7.1.4-2 及び表 2.7.1.4-3 に示す。

申請用製剤の 50 mg 錠と 100 mg 錠の溶出挙動は同等性の判定基準に適合したことから、申請用製剤の 2 含量（50 mg 錠と 100 mg 錠）は生物学的に同等とみなすことができると判断した。

2.2　相対的バイオアベイラビリティ及び食事（高脂肪食）の影響を評価した試験（J103 試験）

J103 試験は、2 つのパートから構成された日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験である。Part 1 は、単一施設、非盲検、単回群間用量漸増試験であった。Part 2 は単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、Group 1 で臨床試験用カプセル剤 100 mg と臨床試験用製剤 100 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価し、Group 2 で臨床試験用製剤 100 mg 錠を単回投与したときの薬物動態（pharmacokinetics: PK）に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討した。

Part 2 の各 Group での登録被験者数、製剤及び投与方法を表 2.7.1.2-1 に示す。空腹時投与は治験薬投与前 10 時間以上絶食とし、食後投与は朝食（高脂肪食）開始 30 分後に投与した。また、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 8～10 日間（投与日を含む）とした。

Part 2 でのすべての群の投与量は 200 mg とした。

表 2.7.1.2-1　各 Group の被験者数、製剤及び投与方法（Part 2）: J103 試験

Group	被験者数	群	第 1 期	第 2 期
1	8	A	本薬カプセル剤 空腹時投与	本薬錠剤 空腹時投与
	8	B	本薬錠剤 空腹時投与	本薬カプセル剤 空腹時投与
2	8	C	本薬錠剤 空腹時投与	本薬錠剤 食後投与
	8	D	本薬錠剤 食後投与	本薬錠剤 空腹時投与

薬物動態解析対象集団には、被験者 48 名（Part 1 の 18 名及び Part 2 の 30 名）が含まれた。

Part 2 の各 Group の結果を以下に示す。

2.2.1　相対的バイオアベイラビリティ（Part 2 Group 1）

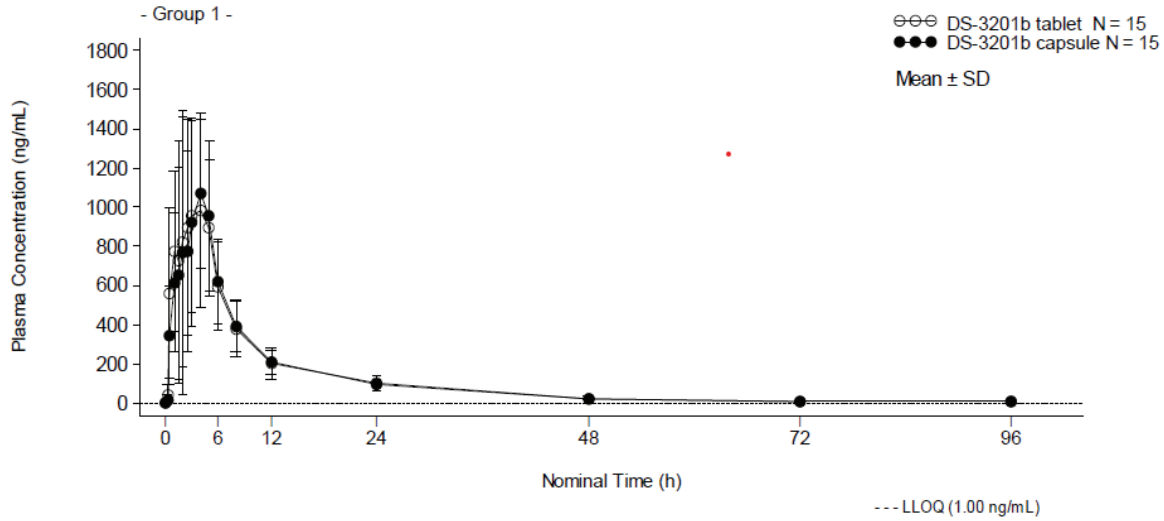
Part 2 の Group 1 では、臨床試験用カプセル剤 100 mg と臨床試験用製剤 100 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

Group 1 では、A 群及び B 群にそれぞれ 8 名ずつ登録された（表 2.7.1.2-1）。登録された計 16 名のうち、15 名は第 1 期及び第 2 期で治験薬の投与を受け、試験を完了した。なお、A 群の 1 名は第 1 期の投与終了後、被験者からの申し出により試験を中止した。当該被験者は、第 2 期の治験薬が未投与であったため、薬物動態解析対象集団から除外された。

剤形ごとのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す。

カプセル剤投与時及び錠剤投与時での PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax ではそれぞれ 1410（578）ng/mL 及び 1340（513）ng/mL、AUClast ではそれぞれ 10,400（3210）ng·h/mL 及び 10,400（4110）ng·h/mL、AUCinf ではそれぞれ 10,600（3280）ng·h/mL 及び 10,600（4160）ng·h/mL であり、両剤形で類似していた。また、Tmax は剤形によらずほぼ一定であり、その中央値（最小値～最大値）は、カプセル剤で 4.00（1.50～5.00）時間、錠剤で 3.00（0.50～5.00）時間であった。

図 2.7.1.2-1　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）（Part 2、Group 1）：J103 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-1 CSR Figure 8.4

表 2.7.1.2-2　バレメトスタットの薬物動態パラメータ（Part 2、Group 1）: J103 試験

PK Parameter	Dosage Form	
	Capsule N = 15	Tablet N = 15
Cmax (ng/mL)	1410 (578)	1340 (513)
AUClast (ng·h/mL)	10,400 (3210)	10,400 (4110)
AUCinf (ng·h/mL)	10,600 (3280)	10,600 (4160)
Tmax (h)[a]	4.00 (1.50, 5.00)	3.00 (0.50, 5.00)
t1/2 (h)	20.5 (2.55)	20.8 (1.95)
MRTinf (h)	17.2 (4.80)	16.2 (2.07)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-1 CSR Table 8.2

本薬の PK に対する剤形の影響を分散分析によって解析した結果を表 2.7.1.2-3 に示す。

カプセル剤投与時に対する錠剤投与時のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、Cmax では 0.956（0.832～1.100）、AUClast では 0.994（0.884～1.119）、AUCinf では 0.988（0.874～1.117）であった。

以上、カプセル剤に対する錠剤の Cmax 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比はいずれも約 1 であり、また両側 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれたことから、錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティが類似していることが示された。

表 2.7.1.2-3　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果
（Part 2、Group 1）: J103 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Tablet	Capsule	Tablet/Capsule Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	1276.622	1334.766	0.956 (0.832, 1.100)	21.8
AUClast (ng·h/mL)	9891.845	9947.861	0.994 (0.884, 1.119)	18.3
AUCinf (ng·h/mL)	10077.964	10197.796	0.988 (0.874, 1.117)	19.1

Source: 5.3.1.1-1 CSR Table 8.3

2.2.2　食事（高脂肪食）の影響（Part 2 Group 2）

Part 2 の Group 2 では、臨床試験用製剤 100 mg 錠の PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討した。

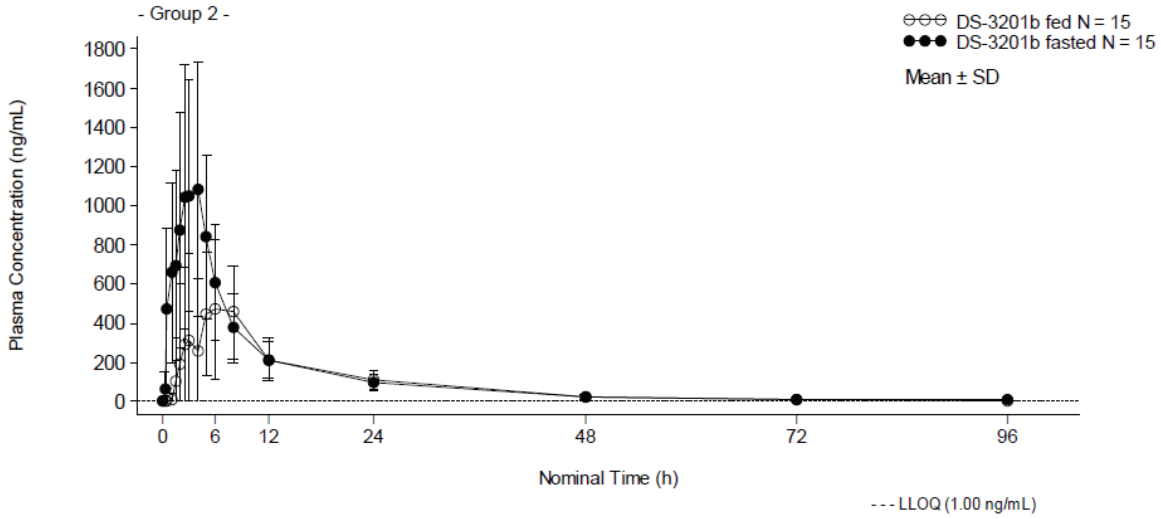
Group 2 では、C 群及び D 群にそれぞれ 8 名ずつ登録された（表 2.7.1.2-1）。登録された計 16 名のうち、15 名は第 1 期及び第 2 期で治験薬の投与を受け、試験を完了した。なお、C 群の 1 名は、第 1 期の投与終了後に有害事象が認められたため試験を中止した。当該被験者は、第 2 期の治験薬が未投与であったため、薬物動態解析対象集団から除外された。

空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-2、PK パラメータを表 2.7.1.2-4 に示す。

空腹時投与及び食後投与での PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax ではそれぞれ 1520（643）ng/mL 及び 732（441）ng/mL、AUClast ではそれぞれ 10,400（4260）ng·h/mL 及び 7220（3300）ng·h/mL であり、いずれも食後投与の方が低かった。t1/2 ではそれぞれ 19.5（5.67）時間及び 20.1（3.49）時間であり、食事の影響を受けなかった。

高脂肪食の摂取により、Tmax の中央値（最小値～最大値）は空腹時投与の 3.00（1.50～5.00）時間から 6.00（2.00～8.00）時間へ遅延した。また、平均 MRTinf も空腹時投与の 15.8 時間から 20.2 時間へ延長した。

図 2.7.1.2-2　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）
（Part 2、Group 2）: J103 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-1 CSR Figure 8.6

表 2.7.1.2-4　バレメトスタットの薬物動態パラメータ（Part 2、Group 2）: J103 試験

PK Parameter	Meal Condition	
	Fasted N = 15	Fed N = 15
Cmax (ng/mL)	1520 (643)	732 (441)
AUClast (ng·h/mL)	10,400 (4260)	7220 (3300)
AUCinf (ng·h/mL)	10,600 (4350)	7360 (3400)
Tmax (h)[a]	3.00 (1.50, 5.00)	6.00 (2.00, 8.00)
t1/2 (h)	19.5 (5.67)	20.1 (3.49)
MRTinf (h)	15.8 (3.80)	20.2 (3.47)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-1 CSR Table 8.4

空腹時又は食後に本薬錠剤を投与したときのバレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.1.2-5 に示す。

空腹時投与に対する食後投与のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.487（0.297～0.800）、AUClast が 0.702（0.493～1.000）、AUCinf が 0.703（0.495～1.000）であった。

表 2.7.1.2-5　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果
（Part 2、Group 2）: J103 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Fed condition	Fasted condition	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	603.207	1237.986	0.487 (0.297, 0.800)	89.3
AUClast (ng·h/mL)	6291.005	8963.884	0.702 (0.493, 1.000)	59.0
AUCinf (ng·h/mL)	6406.799	9107.424	0.703 (0.495, 1.000)	58.6

Source: 5.3.1.1-1 CSR Table 8.5

2.3　食事（低脂肪食）の影響を評価した試験（J109 試験）

J109 試験は、日本人健康成人を対象とした単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、本試験では臨床試験用製剤 100 mg 錠を単回投与したときの PK に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を検討した。

J109 試験の無作為化被験者数、製剤及び投与方法を表 2.7.1.2-6 に示す。空腹時投与は治験薬投与前 10 時間以上絶食とし、食後投与は朝食（低脂肪食）開始 30 分後に投与した。また、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 8 日間（投与日を含む）とした。

投与量は 200 mg とした。

表 2.7.1.2-6　各群の被験者数、製剤及び投与方法: J109 試験

群	被験者数	第 1 期	第 2 期
A	14	本薬錠剤 空腹時投与	本薬錠剤 食後投与
B	14	本薬錠剤 食後投与	本薬錠剤 空腹時投与

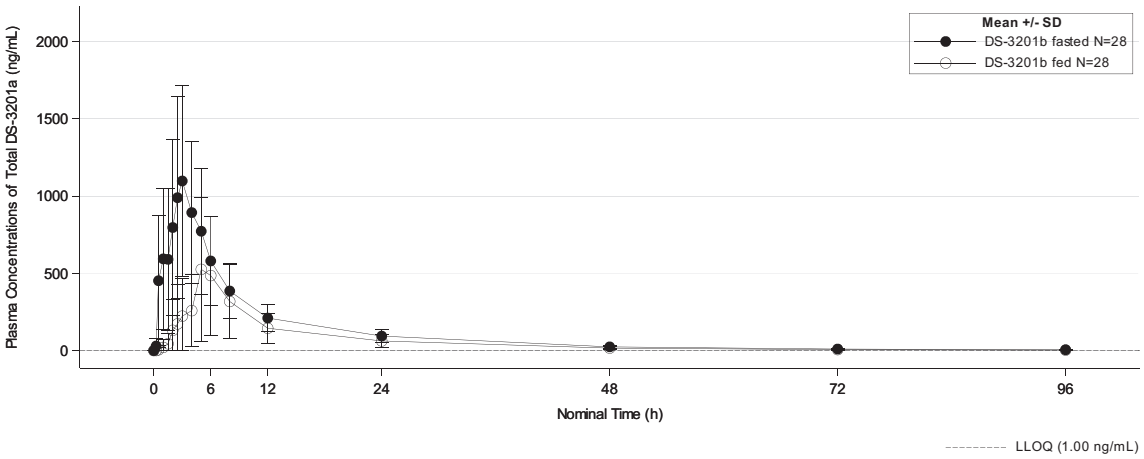
無作為化された被験者 28 名全員が治験薬の投与を受け、試験を完了した。薬物動態解析対象集団には無作為化されたすべての被験者 28 名が含まれた。

空腹時又は食後に本薬錠剤を単回投与したときのバレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-3、PK パラメータを表 2.7.1.2-7 に示す。

空腹時投与及び食後投与での PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax ではそれぞれ 1370（576）ng/mL 及び 644（451）ng/mL、AUClast ではそれぞれ 10,100（4270）ng·h/mL 及び 5410（3730）ng·h/mL であり、いずれも食後投与の方が低かった。t1/2 ではそれぞれ 21.4（3.56）時間及び 20.8（4.74）時間であり、食事の影響を受けなかった。

低脂肪食の摂取により、Tmax の中央値（最小値～最大値）は空腹時投与の 3.00（0.50～5.00）時間から 5.50（2.50～8.00）時間へ遅延した。また、平均 MRTinf も空腹時投与の 16.2 時間から 20.4 時間へ延長した。

図 2.7.1.2-3　バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）: J109 試験



DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
Source: 5.3.1.1-2 Figure 8.1

表 2.7.1.2-7　バレメトスタットの薬物動態パラメータ: J109 試験

PK Parameter	Meal Condition	
	Fasted N = 28	Fed N = 28
Cmax (ng/mL)	1370 (576)	644 (451)
AUClast (ng·h/mL)	10,100 (4270)	5410 (3730)
AUCinf (ng·h/mL)	10,300 (4350)	5520 (3790)
Tmax (h)[a]	3.00 (0.50, 5.00)	5.50 (2.50, 8.00)
t1/2 (h)	21.4 (3.56)	20.8 (4.74)
MRTinf (h)	16.2 (1.83)	20.4 (3.41)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-2 Table 8.1

空腹時又は食後に本薬錠剤を投与したときのバレメトスタットの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.1.2-8 に示す。

空腹時投与に対する食後投与のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.375（0.246～0.571）、AUClast が 0.462（0.323～0.660）、AUCinf が 0.466（0.327～0.663）であった。

表 2.7.1.2-8　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: J109 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	Fed condition	Fasted condition	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
Cmax (ng/mL)	448.780	1196.993	0.375 (0.246, 0.571)	116.1
AUClast (ng·h/mL)	4037.743	8742.138	0.462 (0.323, 0.660)	92.2
AUCinf (ng·h/mL)	4142.870	8897.627	0.466 (0.327, 0.663)	91.0

Source: 5.3.1.1-2 Table 8.3

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 製剤の同等性

臨床試験用カプセル剤 100 mg と臨床試験用製剤 100 mg 錠について、相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、カプセル剤投与時に対する錠剤投与時のバレメトスタットの Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比はいずれも約 1 であり、また両側 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれていることから、臨床試験用カプセル剤 100 mg と臨床試験用製剤 100 mg 錠のバイオアベイラビリティが類似していることが確認された。

また、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付　薬生薬審発 0319 第 1 号）の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」を準用し、申請用製剤の 100 mg 錠と 50 mg 錠との処方変更水準を算出した結果、[redacted]水準であった。溶出挙動から製剤間の生物学的同等性を評価した結果、各製剤の溶出挙動は同等であり、生物学的に同等とみなすことができると判断した。なお、含量間の識別性は錠剤の形状及び大きさ、並びにフィルムコーティング膜の色を変えることで確保した。

3.2 食事の影響

食事（高脂肪食）の影響を検討した J103 試験（Part 2 の Group 2）の結果から、食後投与では空腹時投与と比較して、バレメトスタットの Cmax は約 50%減少し（幾何最小二乗平均値の比［両側 90% CI］は 0.487［0.297～0.800］）、AUC は約 30%減少した（AUClast: 0.702［0.493～1.000］、AUCinf: 0.703［0.495～1.000］）。また、本薬を食後投与した場合、吸収が遅延し、バレメトスタットの Tmax の中央値は約 3 時間遅延した（空腹時及び食後の Tmax の中央値［最小値～最大値］はそれぞれ 3.00［1.50～5.00］時間及び 6.00［2.00～8.00］時間）。

食事（低脂肪食）の影響を検討した J109 試験の結果から、食後投与では空腹時投与と比較して、バレメトスタットの Cmax は約 60%減少し（幾何最小二乗平均値の比［両側 90% CI］は 0.375［0.246～0.571］）、AUC は約 50%減少した（AUClast: 0.462［0.323～0.660］、AUCinf: 0.466［0.327～0.663］）。また、本薬を食後投与した場合、吸収が遅延し、バレメトスタットの Tmax の中央値は約 2.5 時間遅延した（空腹時及び食後の Tmax の中央値［最小値～最大値］はそれぞれ 3.00［0.50～5.00］時間及び 5.50［2.50～8.00］時間）。

以上から、バレメトスタットを食後に経口投与したときの PK は低脂肪食及び高脂肪食による影響を受けることが示された。

4. 付録

表 2.7.1.4-1　バレメトスタット及び CALZ-1809a を測定した試験

試験略名	試験概要	測定施設[a]	分析対象物質	生体試料	バリデーション報告書[b]
J101	再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
				尿	
				超遠心後の血漿上清	
J103	相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響などを評価した臨床薬理試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
J104	イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
U105	放射能標識体を用いた吸収・排泄・代謝の評価試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
			CALZ-1809a		
U106	肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
			CALZ-1809a		
			バレメトスタット	血漿/緩衝液[d]	[redacted]
			CALZ-1809a		
J107	リファンピシンとの薬物相互作用試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
			CALZ-1809a		
			バレメトスタット	血漿/緩衝液[e]	
J109	低脂肪食の影響を評価した臨床薬理試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
				血漿/緩衝液[e]	
J201	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした第 II 相試験	[redacted]	バレメトスタット	血漿	[redacted]
				血漿/緩衝液[e]	

a: [redacted]（[redacted]［日本］）、[redacted]（[redacted]［米国］）、[redacted]（[redacted]［米国］）

b: すべてのバリデーション報告書は 5.3.1.4 に示す。

c: 施設間でのクロスバリデーション: 実施済（5.3.1.4-11 9 項）

d: バレメトスタット（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）及び CALZ-1809a（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）

e: バレメトスタット（平衡透析後のバッファーチャンバー側及び血漿チャンバー側）

表 2.7.1.4-2　申請用製剤 100 mg 錠（標準製剤）と申請用製剤 50 mg 錠（試験製剤）の溶出試験の結果（平均溶出率）

試験液	パドル回転数（回転/分）	溶出挙動の同等性の判定						
		平均溶出率	判定基準	比較時点（分）	標準製剤の平均溶出率（%）	試験製剤の平均溶出率（%）	標準製剤と試験製剤の差の絶対値（%）	判定
pH 1.2（日局溶出試験第 1 液）	50	15 分～30 分に 85%以上溶出した	[redacted]					同等
pH 5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 5.0）	50	規定時間内に 85%以上溶出した						同等
pH 6.8（日局溶出試験第 2 液）	50	15 分～30 分に 85%以上溶出した						同等
0.2%塩化ナトリウム溶液	50	15 分～30 分に 85%以上溶出した						同等
pH 5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 5.0）	100	15 分～30 分に 85%以上溶出した						同等
総合判定								同等

a: 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
b: 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

表 2.7.1.4-3　申請用製剤 100 mg 錠（標準製剤）と申請用製剤 50 mg 錠（試験製剤）の溶出試験の結果（個々の溶出率）

試験液	パドル回転数（回転/分）	溶出挙動の同等性の判定							
		平均溶出率	判定基準	比較時点（分）	標準製剤の平均溶出率（%）	試験製剤の溶出率最大値（平均との差の絶対値）（%）	試験製剤の溶出率最小値（平均との差の絶対値）（%）	判定基準の範囲を超えるもの（個）	判定
pH 1.2（日局溶出試験第 1 液）	50	試験時間内に 85%以上溶出した	[redacted]						同等
pH 5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 5.0）	50	試験時間内に 85%以上溶出した							同等
pH 6.8（日局溶出試験第 2 液）	50	試験時間内に 85%以上溶出した							同等
0.2%塩化ナトリウム溶液	50	試験時間内に 85%以上溶出した							同等
pH 5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 5.0）	100	試験時間内に 85%以上溶出した							同等
総合判定									同等

a: 最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 24 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
b: 最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

目次

1. 背景及び概観.....7
1.1 ヒト生体試料を用いた試験.....7
1.2 臨床薬理学的特性を検討した臨床試験.....8
1.3 ファーマコメトリクス解析.....10
1.4 生理学的薬物速度論解析.....11
1.5 薬力学.....11
1.6 QTc 間隔に及ぼす影響.....11
2. 個々の試験結果の要約.....11
2.1 ヒト生体試料を用いた試験.....11
2.1.1 血漿蛋白結合.....11
2.1.1.1 バレメトスタットの in vitro 血漿蛋白結合（4.2.2.3-3）.....11
2.1.1.2 CALZ-1809a の in vitro 血漿蛋白結合（5.3.2.1-1）.....12
2.1.2 血球移行性.....12
2.1.2.1 バレメトスタットの in vitro 血球移行（4.2.2.3-4）.....12
2.1.3 代謝試験.....12
2.1.3.1 ヒトチトクロム P450 酵素によるバレメトスタットの in vitro 代謝（5.3.2.2-1）.....12
2.1.3.2 CALZ-1809a 生成に関与するヒトチトクロム P450 分子種の同定（5.3.2.2-2）12
2.1.3.3 バレメトスタットの in vitro 代謝物プロファイル（4.2.2.4-1）.....13
2.1.3.4 バレメトスタットの in vivo 代謝プロファイル（5.3.2.2-3、5.3.2.2-4、5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7）.....13
2.1.4 薬物相互作用.....15
2.1.4.1 バレメトスタットの in vitro チトクロム P450 酵素阻害作用（5.3.2.2-8）.....15
2.1.4.2 CALZ-1809a の in vitro チトクロム P450 酵素阻害作用（5.3.2.2-9）.....15
2.1.4.3 バレメトスタットの in vitro チトクロム P450 酵素誘導作用（5.3.2.2-10）...16
2.1.4.4 P-gp 及び BCRP を介するバレメトスタットの経細胞輸送評価（5.3.2.2-11）16
2.1.4.5 P-gp を介するバレメトスタットの経細胞輸送速度論（5.3.2.2-12、5.3.2.2-13）.....16
2.1.4.6 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介するバレメトスタットの経細胞輸送評価（5.3.2.2-14、5.3.2.2-15）.....16
2.1.4.7 バレメトスタットの in vitro トランスポーター阻害作用（5.3.2.2-16）.....17
2.1.4.8 CALZ-1809a の in vitro トランスポーター阻害作用（5.3.2.2-17）.....17

2.2　健康被験者を対象に薬物動態を検討した臨床試験 17
2.2.1　単回投与時の薬物動態（J103 試験）....17
2.2.2　単回投与時の薬物動態への食事（低脂肪食）の影響を検討した試験（J109 試験）....19
2.2.3　マスバランス試験（U105 試験）....20
2.2.4　肝機能障害被験者での薬物動態（U106 試験）....24
2.2.5　薬物相互作用を検討した試験 33
2.2.5.1　CYP3A/P-gp 阻害剤との併用（J104 試験）....33
2.2.5.2　強い CYP3A 誘導剤との併用（J107 試験）....35
2.3　再発又は難治性 NHL（ATL を含む）患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験 38
2.3.1　第 I 相試験（J101 試験）....38
2.3.2　第 II 相試験（J201 試験）....43
2.4　ファーマコメトリクス解析....47
2.4.1　母集団薬物動態解析 47
2.4.1.1　結果 47
2.4.1.2　結論 58
2.4.2　有効性に対する曝露-反応解析 58
2.4.2.1　結果 58
2.4.2.2　結論 62
2.4.3　安全性に対する曝露-反応解析 63
2.4.3.1　結果 63
2.4.3.2　結論 81
2.4.4　有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の統合的評価....82
2.4.5　ファーマコメトリクス解析からの結論 83
2.5　生理学的速度論解析（5.3.3.4-5、5.3.3.4-6）....84
2.5.1　健康被験者における PBPK モデル 84
2.5.2　バレメトスタットの薬物動態に対する CYP3A/P-gp 阻害剤及び CYP3A 誘導剤の影響評価....84
2.5.3　がん患者における PBPK モデル 85
2.5.4　CYP3A 基質及び P-gp 基質に対するバレメトスタットの影響....86
3.　全試験を通しての結果の比較と解析....87
3.1　薬物動態 87
3.1.1　健康被験者での薬物動態 87
3.1.2　再発又は難治性 ATL 患者での薬物動態 88
3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因....88
3.2.1　α1-酸性糖蛋白 88
3.2.2　体重....89

3.2.3　年齢 89
3.2.4　性別 89
3.2.5　人種 89
3.2.6　腎機能 89
3.2.7　肝機能 89
3.3　本薬の薬物動態に外因性要因が及ぼす影響 90
3.3.1　食事がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響 90
3.3.2　併用薬がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響 90
3.4　本薬が他の薬物の薬物動態に及ぼす影響 92
3.4.1　CYP 阻害 92
3.4.2　CYP 誘導 93
3.4.3　トランスポーター阻害 93
3.5　QTc 間隔に及ぼす影響 94
3.6　再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫患者に対する用法・用量設定 95
3.6.1　用法・用量設定の経緯 95
3.6.2　推奨する用法・用量 97
4.　特別な試験 99
5.　参考文献 100
6.　付録 101

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AAG	alpha1-acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma (blood) concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿（血液）中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval at steady state	定常状態下の投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMAXss	maximum concentration in the dosing interval at steady state	定常状態における Cmax
Cmin	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CMINss	minimum concentration in the dosing interval at steady state	定常状態における Cmin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
D1	duration of zero-order input	－
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EBE	empirical Bayes estimates	経験的ベイズ推定量
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
F1	bioavailability of zero-order input	－
GAM	generalized additive model	一般化加法モデル
H3K27me3	tri-methylated histone H3 lysine 27	トリメチル化されたヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{90}	concentration causing 90% inhibition	90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KA	first order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
KD	binding affinity	解離定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
kinact/Ki	maximum inactivation rate constant / inhibitor concentration producing half the maximal rate of inactivation: kinact/Ki	不活性化定数
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
Km,app	apparent Michaelis-Menten constant	見かけの Michaelis-Menten 定数
LS	least squares	最小二乗
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤毒素排出トランスポーター
MPR	metabolite to parent ratio	代謝物の親化合物に対する比

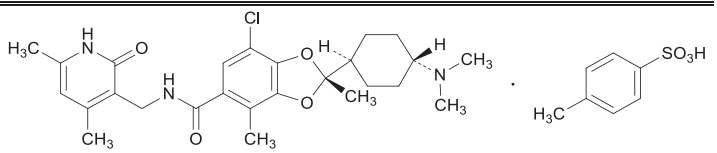
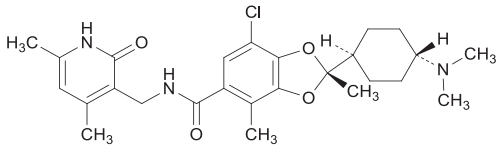
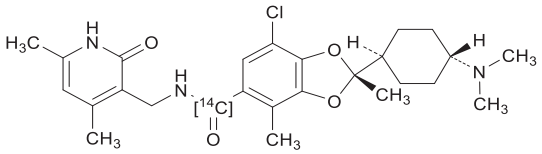
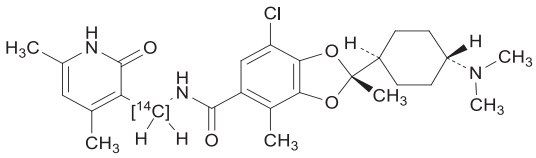
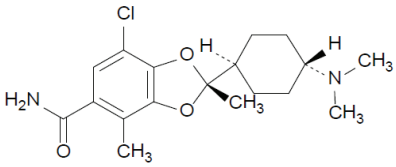
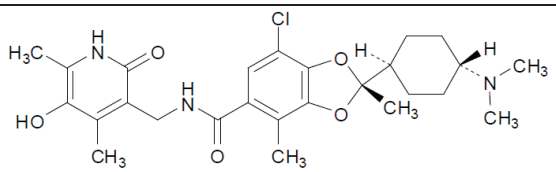
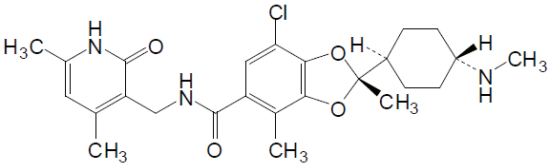
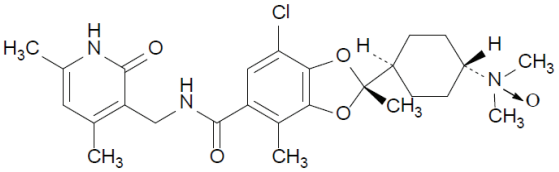
－：該当する表記なし

略語一覧（続き）

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MR	metabolic ratio	－
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
N/A	not applicable	該当せず
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NONMEM	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PDy	pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態-薬力学
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	－
QD	once daily	1 日 1 回
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	QT 間隔
QTc	corrected QT	補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia’s method	Fridericia 式により補正された QT 間隔
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
RMAX	total binding capacity	最大結合量
Robs	observed accumulation ratio	累積係数
ROPE	region of practical equivalence	満足な有効性と安全性が得られる実用的に同等な曝露範囲
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	－
SD	stable disease	病勢安定
SE	standard error	標準誤差
t1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
TCP	thrombocytopenia	血小板減少症
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vx/F	apparent x volume of distribution after oral dosing (x = central or peripheral, etc)	見かけの分布容積（中央コンパートメント又は末梢コンパートメント、他）
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

－：該当する表記なし

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタットトシル酸塩（DS-3201b）	原薬	
バレメトスタット（DS-3201a）	原薬のフリー体	
^{14}C 標識バレメトスタット	バレメトスタットの ^{14}C 標識体	 又は 
CALZ-1808a	バレメトスタットの酸化代謝物	
CALZ-1809a	バレメトスタットの酸化代謝物	
CALZ-1810a	バレメトスタットの *N*-脱メチル代謝物	
CALZ-1811a	バレメトスタットの酸化代謝物	

1. 背景及び概観

再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）の治療を目的としたバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の臨床薬理データは、ヒト生体試料を用いた非臨床試験 15 試験、健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 5 試験、健康成人被験者及び肝機能障害被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験、非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）患者を対象とした第 I 相試験 1 試験、及び再発又は難治性 ATL 患者を対象とした第 II 相試験 1 試験から評価した。また、対象患者集団である「再発又は難治性 ATL 患者」での推奨用法・用量（200 mg 1 日 1 回空腹時投与）、及び特別な集団での推奨用法・用量を支持するため、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析、有効性と安全性に関する曝露-反応解析、及び生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetics: PBPK）解析を行った。

本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。また、バレメトスタットの血漿中濃度は特別な記載がない場合、総濃度（結合型＋非結合型）を示す。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本薬のヒト生体試料を用いた薬物動態に関する in vitro 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

報告書番号 添付資料番号	生体試料	試験内容	資料区分
CB181951 4.2.2.3-3	血漿、HSA、AAG	バレメトスタットの in vitro 血漿蛋白結合	評価
CB201216 5.3.2.1-1	血漿、HSA、AAG	CALZ-1809a の in vitro 血漿蛋白結合	評価
AE-8448-G 4.2.2.3-4	血液	バレメトスタットの in vitro 血球移行	評価
VPT2783/2015 5.3.2.2-1	発現酵素	CYP 酵素によるバレメトスタットの in vitro 代謝	評価
AE-8511-G 5.3.2.2-2	発現酵素 ヒト肝ミクロソーム	CALZ-1809a 生成に関与する CYP 分子種の同定	評価
VPT2769/2015 4.2.2.4-1	凍結肝細胞	バレメトスタットの in vitro 代謝物プロファイル	評価
AE-8341-G、AM1 5.3.2.2-3、5.3.2.2-4 AE-8342-G、AM1、AM2 5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、 5.3.2.2-7	血漿・尿・糞	バレメトスタットの in vivo 代謝プロファイル	評価
VPT2866/2015 5.3.2.2-8	ヒト肝ミクロソーム	バレメトスタットの in vitro CYP 阻害作用	評価
AE-8512-G 5.3.2.2-9	ヒト肝ミクロソーム	CALZ-1809a の in vitro CYP 阻害作用	評価
TCRM-DMPK-2016-07 5.3.2.2-10	新鮮肝細胞	バレメトスタットの in vitro CYP 誘導作用	評価
GE-1420-G 5.3.2.2-11	Caco-2 細胞	P-gp 及び BCRP を介するバレメトスタットの経細胞輸送評価	評価
GE-1635-G、AM1 5.3.2.2-12、5.3.2.2-13	Caco-2 細胞	P-gp を介するバレメトスタットの経細胞輸送速度論	評価
GE-1865-G、AM1 5.3.2.2-14、5.3.2.2-15	HEK293T 細胞	OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介するバレメトスタットの経細胞輸送評価	評価
GE-1421-G 5.3.2.2-16	HEK293T 細胞 Caco-2 細胞	バレメトスタットの in vitro トランスポーター阻害作用	評価
GE-1866-G 5.3.2.2-17	HEK293T 細胞 Caco-2 細胞	CALZ-1809a の in vitro トランスポーター阻害作用	評価

AAG: α1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein）、BCRP: 乳癌耐性蛋白（breast cancer resistance protein）、CYP: チトクロム P450（cytochrome P450）、HSA: ヒト血清アルブミン（human serum albumin）、MATE: 多剤毒素排出トランスポーター（multidrug and toxin extrusion transporter）、OAT: 有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）、OATP: 有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）、OCT: 有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）、P-gp: P 糖蛋白（P-glycoprotein）

1.2　臨床薬理学的特性を検討した臨床試験

本薬の臨床薬理学的特性を評価した試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

健康被験者を対象として、本薬錠剤を単回経口投与したときの薬物動態、本薬カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティの比較、及びバレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価した第 I 相試験（DS3201-A-J103 試験、以下、J103 試験）、^{14}C 標識した本薬を単回投与したときのバレメトスタットの吸収・代謝・排泄を評価した第 I 相試

験（DS3201-A-U105 試験、以下、U105 試験）、並びにバレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を評価した第 I 相試験（DS3201-A-J109 試験、以下、J109 試験）を実施し、健康被験者に本薬を単回投与したときの薬物動態を評価した。健康被験者及び肝機能障害被験者を対象として、本薬を単回投与したときの肝機能障害被験者でのバレメトスタットの薬物動態を評価した第 I 相試験（DS3201-A-U106 試験、以下、U106 試験）を実施し、肝機能障害被験者に本薬を単回投与したときの薬物動態を評価した。

健康被験者を対象として、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）又はフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）反復投与が、本薬を単回投与したときのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（DS3201-A-J104 試験、以下、J104 試験）、並びに健康被験者を対象として、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）反復投与が、本薬を単回投与したときのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（DS3201-A-J107 試験、以下、J107 試験）を実施し、中等度又は強い CYP3A 阻害剤、強い CYP3A 誘導剤、並びに P-gp 阻害剤併用投与が本薬単回投与時の健康被験者でのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

再発又は難治性 NHL（ATL を含む）患者を対象とした第 I 相試験（DS3201-A-J101 試験、以下、J101 試験）、並びに再発又は難治性 ATL 患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-J201 試験、以下、J201 試験）を実施し、再発又は難治性 ATL 患者に本薬を反復投与したときのバレメトスタットの薬物動態を評価した。

各試験では、本薬を経口投与したときの薬物動態を評価するため、主に血漿中バレメトスタット濃度を測定した。また、本薬の薬物動態に及ぼす血漿蛋白結合の影響を評価するため、U106 試験、J107 試験、J109 試験、J101 試験、及び J201 試験では、バレメトスタットの非結合型分率（fu）を測定した。U105 試験、U106 試験、J107 試験、及び J109 試験では、バレメトスタットの酸化代謝物 CALZ-1809a の血漿中薬物動態も評価した。各薬物動態（pharmacokinetics: PK）パラメータはノンコンパートメントモデル解析によって算出した。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

治験実施 計画書番号 添付資料番号 試験略名	試験課題名	対象被験者	実施国	資料区分
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1 J101 試験	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	再発又は難治性 NHL 患者（ATL 患者を含む）	日本、米国	評価
DS3201-A-J103 5.3.1.1-1 J103 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety after Single Oral Administration, the Relative Bioavailability after Administration of Tablet and Capsule Formulations, and the Effect of Food on the Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects	健康成人被験者	日本	評価
DS3201-A-J104 5.3.3.4-1 J104 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Itraconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	健康成人被験者	日本	評価
DS3201-A-U105 5.3.3.1-1 U105 試験	An Open-Label, Single-Dose, Phase 1 Study to Evaluate the Absorption, Excretion, Metabolic Profile, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of [^{14}C]-Labeled DS-3201b In Healthy Male Subjects	健康成人被験者	米国	評価
DS3201-A-U106 5.3.3.3-1 U106 試験	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b In Subjects with Hepatic Impairment	健康成人被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者	米国	評価
DS3201-A-J107 5.3.3.4-2 J107 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Multiple Oral Administration of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	健康成人被験者	日本	評価
DS3201-A-J109 5.3.1.1-2 J109 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Effect of Food (Low-fat Meal) on the Pharmacokinetics of DS-3201a in Healthy Subjects	健康成人被験者	日本	評価
DS3201-A-J201 5.3.5.2-1 J201 試験	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of Valemetostat Tosylate (DS-3201b) in Patients with Relapsed or Refractory Adult T-cell Leukemia/Lymphoma	再発又は難治性 ATL 患者	日本	評価

1.3　ファーマコメトリクス解析

臨床薬理試験 3 試験（U106 試験、J107 試験、及び J109 試験）及び患者を対象とした試験 2 試験（J101 試験及び J201 試験）で得られた血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度をもとに、PPK モデルを構築し、母集団パラメータを算出するとともに、バレメトスタットの薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。

また、曝露量と臨床反応との関係について、モデル解析により検討を行った。有効性に関する曝露-反応解析では、J101 試験及び J201 試験に含まれる ATL 患者を対象として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率及び独立効果判定委員会の判定による奏効率（後者は J201 試験のみ）を有効性のエンドポイントとした。安全性に関する曝露-反応解析では、J101 試験及び J201 試験に含まれる NHL 患者（ATL 患者含む）を対象として、臨床

検査値で有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 の Grade 3 以上の血小板数減少、好中球数減少、及び貧血、並びに治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、及び Grade 3 以上の有害事象を安全性のエンドポイントとした。さらに、血小板数をエンドポイントとした薬物動態-薬力学（pharmacokinetics-pharmacodynamics: PK/PDy）解析を実施した。

1.4　生理学的薬物速度論解析

バレメトスタットの物理化学的特性、in vitro データ及び健康被験者から得られた薬物動態データ（J103 試験、J104 試験、U105 試験、及び J107 試験）を用いて健康被験者の PBPK モデルを構築し、CYP3A の強い阻害作用及び／又は P-gp の阻害作用を有する薬剤、及び中程度の CYP3A 誘導剤がバレメトスタットの体内動態に及ぼす影響を評価した。さらに、健康被験者で構築したモデルに J101 試験のデータを追加しがん患者での PBPK モデルを構築し、バレメトスタットが典型的な CYP3A 及び P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響について評価した。

1.5　薬力学

バレメトスタットの主要な薬力学的指標として、正常組織（顆粒球及び皮膚）中のトリメチル化されたヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（tri-methylated histone H3 lysine 27: H3K27me3）の変化を J101 試験で評価した。

1.6　QTc 間隔に及ぼす影響

バレメトスタットの血漿中濃度が心電図 QT 間隔（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave: QT）/補正された QT 間隔（corrected QT: QTc）に及ぼす影響を J101 試験で評価した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1　血漿蛋白結合

2.1.1.1　バレメトスタットの in vitro 血漿蛋白結合（4.2.2.3-3）

バレメトスタットのヒト血漿中での in vitro 蛋白結合率を超遠心法で測定した。バレメトスタットの血漿蛋白結合率は、0.6、3、及び 10 μg/mL の濃度で、それぞれ 96.6%、94.2%、及び 78.0%であった。

バレメトスタットの 0.1% α1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）及び 4%ヒト血清アルブミン（human serum albumin: HSA）中での in vitro 蛋白結合率を超遠心法で測定した。バレメトスタットの 0.1% AAG 中の結合率は 0.6、1、3、5、及び 10 μg/mL の濃度で、それぞれ 92.3%、91.2%、84.8%、76.7%、及び 56.0%であった。また、バレメトスタットの 4% HSA 中の結合率は 0.6、1、3、5、及び 10 μg/mL の濃度で、それぞれ 37.9%、38.7%、

35.0%、36.0%、及び 36.4%であった。以上の結果からバレメトスタットは主に AAG に結合することが示唆された。

2.1.1.2　CALZ-1809a の in vitro 血漿蛋白結合（5.3.2.1-1）

CALZ-1809a のヒト血漿中での in vitro 蛋白結合率を超遠心法で測定した。CALZ-1809a の血漿蛋白結合率は、0.2、0.6、及び 3 μg/mL の濃度で、それぞれ 99.2%、99.1%、及び 98.3%であった。

CALZ-1809a の 0.1% AAG 及び 4% HSA 中での in vitro 蛋白結合率を超遠心法で測定した。CALZ-1809a の 0.1% AAG 中の結合率は 0.2、0.6、1、2、及び 3 μg/mL の濃度でそれぞれ 92.9%、92.4%、92.3%、91.3%、及び 88.0%であった。また、CALZ-1809a の 4% HSA 中の結合率は 0.2、0.6、1、2、及び 3 μg/mL の濃度でそれぞれ 37.2%、38.2%、36.3%、35.3%、及び 33.9%であった。以上の結果から CALZ-1809a は主に AAG に結合することが示唆された。

2.1.2　血球移行性

2.1.2.1　バレメトスタットの in vitro 血球移行（4.2.2.3-4）

ヒト血液（n = 3）に［^{14}C］バレメトスタット（0.3、1.5、5 μg/mL）を添加し、血球と血漿を分離後、血球移行率を測定した。

［^{14}C］バレメトスタットの血球移行率は、0.3、1.5、及び 5 μg/mL の濃度でそれぞれ 12.3%、16.0%、及び 30.8%であり、血液／血漿濃度比は、0.3、1.5、及び 5 μg/mL の濃度でそれぞれ 0.58、0.61、及び 0.74 であった。

2.1.3　代謝試験

2.1.3.1　ヒトチトクロム P450 酵素によるバレメトスタットの in vitro 代謝（5.3.2.2-1）

組換えヒト CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、及び CYP3A5）を用いてバレメトスタットの代謝に関与する CYP 分子種を検討した。10 μmol/L の［^{14}C］バレメトスタットと各 CYP 分子種を NADPH 存在下で 30 分間インキュベーションし、ラジオクロマトグラム上で検出されるバレメトスタットのピークをインキュベーション前と比較した。本検討において、バレメトスタットは主に CYP3A4 及び CYP3A5 によって代謝され、また、より寄与は小さいものの、CYP2C8 によっても代謝されることが示唆された。

2.1.3.2　CALZ-1809a 生成に関与するヒトチトクロム P450 分子種の同定（5.3.2.2-2）

組換えヒト CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、及び CYP3A5）及びヒト肝ミクロソームを用いて、CALZ-1809a 生成に関与する CYP 分子種を検討した。1 μmol/L のバレメトスタットを基質としたときの各 CYP 酵素による CALZ-1809a の生成は、CYP3A4 及び CYP3A5 でのみ認め

られた。また、ヒト肝ミクロソームに CYP3A4 及び CYP3A5 の阻害剤であるケトコナゾール（1 μmol/L）を添加することで、CALZ-1809a の生成は 100%阻害された。以上の結果から、バレメトスタットからの CALZ-1809a 生成に CYP3A4、及び CYP3A5 が関与していることが示唆された。

2.1.3.3　バレメトスタットの in vitro 代謝物プロファイル（4.2.2.4-1）

［^{14}C］バレメトスタット（10 μmol/L）をヒト凍結肝細胞中で 240 分間インキュベーションし、バレメトスタットの in vitro 代謝プロファイルについて検討した。

［^{14}C］バレメトスタットはヒト凍結肝細胞中ではほとんど代謝されなかったが、主な代謝反応は酸化であった。

2.1.3.4　バレメトスタットの in vivo 代謝プロファイル（5.3.2.2-3、5.3.2.2-4、5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7）

DS3201-A-U105 試験において、健康被験者 8 名に［^{14}C］バレメトスタットトシル酸塩（約 200 mg/150 μCi のバレメトスタット）を単回経口投与し、血漿中、尿中、及び糞中の代謝物を同定した。採取した血漿サンプル中ではバレメトスタット（MP04）、二種の酸化代謝物（CALZ-1809a［MP02］、MP03）、及び抱合代謝物（MP01）の 4 種類が検出された。血漿中の主要成分はバレメトスタットであり、MP01 と MP03 はマイナーであった（表 2.7.2.2-1）。

尿中では 7 ピーク（MU01、MU02、MU03、MU04、MU05、MU06、及び MU07）が検出された。バレメトスタット（MU07）は尿中の主要成分であり、投与量の 10%に相当した。CALZ-1809a（MU04）を含むその他のマイナー代謝物は尿中でそれぞれ投与量の 2%未満であった（表 2.7.2.2-2）。

糞中では 7 ピーク（MF01、MF02、MF03、MF04、MF05、MF06、及び MF07）が検出された。バレメトスタット（MF06）は糞中の主要成分であり、投与量の約 64.9%に相当した。CALZ-1809a（MF02）は投与量の 5.61%に相当した。その他のマイナー代謝物は糞中でそれぞれ投与量の 2%未満であった（表 2.7.2.2-2）。

本試験で採取した血漿、尿、及び糞中で同定された代謝物に基づき推定した、バレメトスタットの代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　ヒトの血漿中のバレメトスタットの代謝物プロファイル: U105 試験

代謝物 ID	構造解析の結果	分析サンプルにおける割合（%）	
		被験者 [redacted][a]	被験者 [redacted]～[redacted]（被験者 7 名の平均値）
MP01	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分の酸化体のグルクロン酸抱合体	6.7	1.0
MP02	CALZ-1809a	14.9	1.1
MP03	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分の二酸化体	ND	1.3
MP04	未変化体（バレメトスタット）	77.1	95.9
MP05[b]		1.2	ND
その他		0.1	0.7

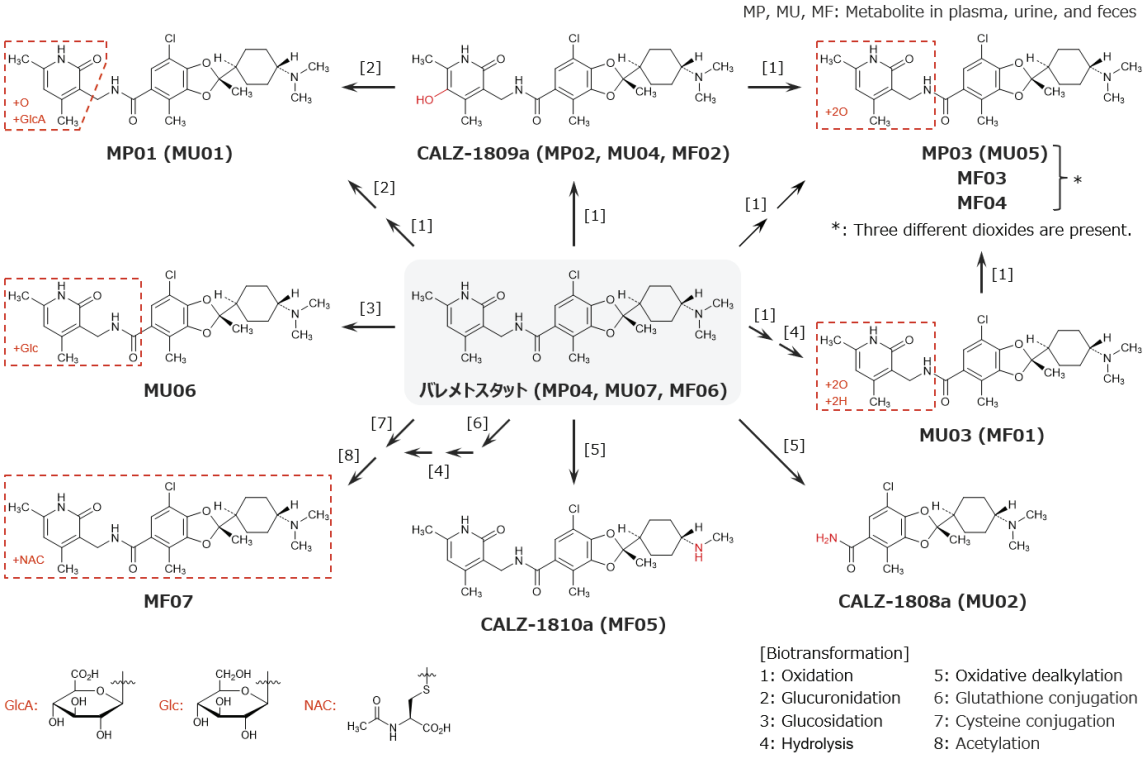
ID: 識別番号、ND: 検出せず
その他: マイナーな（解析サンプル中 1.0%未満）ピークを合計し、「その他」として処理した。
a: 被験者 [redacted] については、静脈穿刺が困難で投与 1 時間後のサンプルが採取されなかったため、代謝物プロファイルを別途解析した。
b: MP05 はバレメトスタットの代謝物とみなさない。
Source: AM19-C0009-R01 Table 2

表 2.7.2.2-2　ヒトの尿中及び糞中のバレメトスタットの代謝物プロファイル: U105 試験

代謝物 ID	構造解析の結果	投与量に対する割合（%）（被験者 8 名の平均値）	
		尿中	糞中
MU01	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分の酸化体のグルクロン酸抱合体	1.14	ND
MU02	CALZ-1808a	0.64	ND
MU03、MF01	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分のジヒドロジオール体	0.03	0.44
MU04、MF02	CALZ-1809a	0.79	5.61
MU05	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分の二酸化体	0.01	ND
MF03	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分の二酸化体	ND	1.66
MF04	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分の二酸化体	ND	1.26
MU06	バレメトスタットのジメチルピリジノン部分のグルコース抱合体	1.75	ND
MF05	CALZ-1810a	ND	1.64
MU07、MF06	未変化体（バレメトスタット）	10.00	64.89
MF07	バレメトスタットの *N*-アセチルシステイン抱合体	ND	0.69
その他		0.13	0.65

ID: 識別番号、ND: 検出せず
その他: マイナーな（解析サンプル中 1.0%未満）ピークを合計し、「その他」として処理した。
Source: AM19-C0010-R01 Table 3 及び Table 5

図 2.7.2.2-1　バレメトスタットの推定代謝経路



2.1.4　薬物相互作用

2.1.4.1　バレメトスタットの in vitro チトクロム P450 酵素阻害作用（5.3.2.2-8）

ヒト肝ミクロソームを用いて、バレメトスタットの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4）に対する in vitro での直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用を評価した。

バレメトスタットは、CYP3A4 によるミダゾラムの代謝を阻害した（IC_{50} 値: 55.2 µmol/L）が、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6 の代謝活性、並びに CYP3A4 によるテストステロンの代謝に対する直接的な阻害作用は示さなかった。バレメトスタットの CYP3A4（ミダゾラム代謝）に対する阻害定数（inhibition constant: Ki）は 56.4 µmol/L と算出された。また、バレメトスタットは CYP3A4 を時間依存的に阻害する傾向を示し、NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションすることにより IC_{50} 値は 7.8 倍低濃度側にシフトした。しかし、不活性化定数（maximum inactivation rate constant / inhibitor concentration producing half the maximal rate of inactivation: kinact/Ki）が算出不可能であったことから、バレメトスタットが CYP3A4 に対する時間依存的な阻害薬となる可能性は低いと考えられた。CYP3A4 を除く他の CYP に対しては、バレメトスタットは時間依存的な阻害作用を示さなかった。

2.1.4.2　CALZ-1809a の in vitro チトクロム P450 酵素阻害作用（5.3.2.2-9）

ヒト肝ミクロソームを用いて、2.1.4.1 項と同様に CALZ-1809a の CYP 分子種に対する阻害作用を評価した。

CALZ-1809a は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 の代謝活性に対する直接阻害作用を示さなかった（IC_{50} > 100 µmol/L）。CYP に対する CALZ-1809a の時間依存的な阻害作用のリスク評価において、NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションすることにより、CYP2B6（ブプロピオン代謝）及び CYP3A4（テストステロン及びミダゾラムを基質として使用）の IC_{50} 値は低濃度側へシフトし、時間依存的な阻害傾向が示された。しかし、CALZ-1809a の CYP2B6 及び CYP3A に対する不活性化定数（kinact/Ki）が著しく低いことから、その時間依存的な阻害作用は極めて弱いと推定した。

2.1.4.3　バレメトスタットの in vitro チトクロム P450 酵素誘導作用（5.3.2.2-10）

ヒト新鮮肝細胞の初代培養系（n = 3）にバレメトスタットトシル酸塩（バレメトスタットとして 0.1～30 µmol/L）を添加し、72 時間インキュベーション後の CYP3A4、CYP1A2、及び CYP2B6 の mRNA 量と特異的代謝活性を測定し、バレメトスタットの CYP 誘導作用を評価した。

バレメトスタットは CYP3A4 及び CYP1A2 の mRNA 及び代謝活性を誘導しなかった。また、バレメトスタットは CYP2B6 の mRNA レベルをわずかに上昇させたが、代謝活性には影響しなかった。

2.1.4.4　P-gp 及び BCRP を介するバレメトスタットの経細胞輸送評価（5.3.2.2-11）

Caco-2 細胞単層培養系に［^{14}C］バレメトスタット（3 µmol/L）を添加し、P-gp 又は BCRP 阻害剤存在下、非存在下における見かけの透過係数の比（Papp raio = 基底膜側から頂端膜側への透過係数/頂端膜側から基底膜側への透過係数）を算出して、バレメトスタットの P-gp 及び BCRP を介する経細胞輸送を評価した。P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下の Papp ratio は 35.74 であった。ベラパミル（P-gp 阻害剤）及びノボビオシン（BCRP 阻害剤）存在下での Papp ratio はそれぞれ、0.62 及び 29.63 であったことから、バレメトスタットは P-gp の基質であると考えられた。

2.1.4.5　P-gp を介するバレメトスタットの経細胞輸送速度論（5.3.2.2-12、5.3.2.2-13）

Caco-2 細胞単層培養系に［^{14}C］バレメトスタット（1、3、10、20、30、及び 100 µmol/L）を添加し、［^{14}C］バレメトスタットの P-gp を介する経細胞輸送を評価し、P-gp に対する親和性（見かけの Michaelis-Menten 定数［apparent Michaelis-Menten constant: Km,app］）を Michaelis-Menten 式から求めた。

P-gp に対する Km,app は 61.7 µmol/L であった。

2.1.4.6　OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を介するバレメトスタットの経細胞輸送評価（5.3.2.2-14、5.3.2.2-15）

ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を発

現させた HEK293 細胞とコントロール細胞に［^{14}C］バレメトスタット（0.3、1、及び 10 μmol/L）を添加し、各種トランスポーター阻害剤存在下、非存在下における［^{14}C］バレメトスタットの取り込みクリアランスを測定した。発現細胞とコントロール細胞でこの値を比較することで、バレメトスタットの各種トランスポーターに対する経細胞輸送を評価した。

［^{14}C］バレメトスタット（0.3、1、及び 10 μmol/L）のコントロール細胞に対する発現細胞の取り込みクリアランス比（輸送活性比）は、MATE1 でそれぞれ 3.3、2.4、及び 1.1、MATE2-K でそれぞれ 2.1、2.2、及び 1.6 であった。また、これらの輸送活性比は各 MATE の特異的阻害剤により阻害された。以上より、バレメトスタットは MATE1 及び MATE2-K の基質となることが示唆された。なお、その他の検討したトランスポーターにおける輸送活性比はおおよそ 1.0 であったことから基質ではないと考えられた。

2.1.4.7　バレメトスタットの in vitro トランスポーター阻害作用（5.3.2.2-16）

ヒト OAT1 及び OAT3 を発現させた S_2 細胞、並びにヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターを介した特異的基質の取り込みに対するバレメトスタット（0.3～100 μmol/L）の阻害作用を評価した。また、Caco-2 細胞単層培養系を用いて、P-gp 及び BCRP に対するバレメトスタットの阻害作用も評価した。

OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1A3、及び BCRP に対するバレメトスタットの IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかったので、バレメトスタットはこれらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさないことが示唆された。一方、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び P-gp に対するバレメトスタットの IC_{50} 値は、それぞれ 3.98、5.04、0.548、6.98、及び 18.2 μmol/L であった。

2.1.4.8　CALZ-1809a の in vitro トランスポーター阻害作用（5.3.2.2-17）

2.1.4.7 項と同様に、ヒトトランスポーターを発現させた S_2 細胞、HEK293 細胞、及び Caco-2 細胞単層培養系を用いて、各トランスポーターを介した特異的基質の取り込みに対する CALZ-1809a（0.3～100 μmol/L）の阻害作用を評価した。

OAT1、OAT3、OATP1B3、P-gp、及び BCRP に対するバレメトスタットの IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかったので、バレメトスタットは、これらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさないことが示唆された。また、OCT1、OCT2、OATP1B1、MATE1、及び MATE2-K に対する IC_{50} 値は、それぞれ 3.37、10.4、93.4、0.573、及び 5.64 μmol/L であった。

2.2　健康被験者を対象に薬物動態を検討した臨床試験

2.2.1　単回投与時の薬物動態（J103 試験）

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験であり、2 つの Part から構成された。Part 1

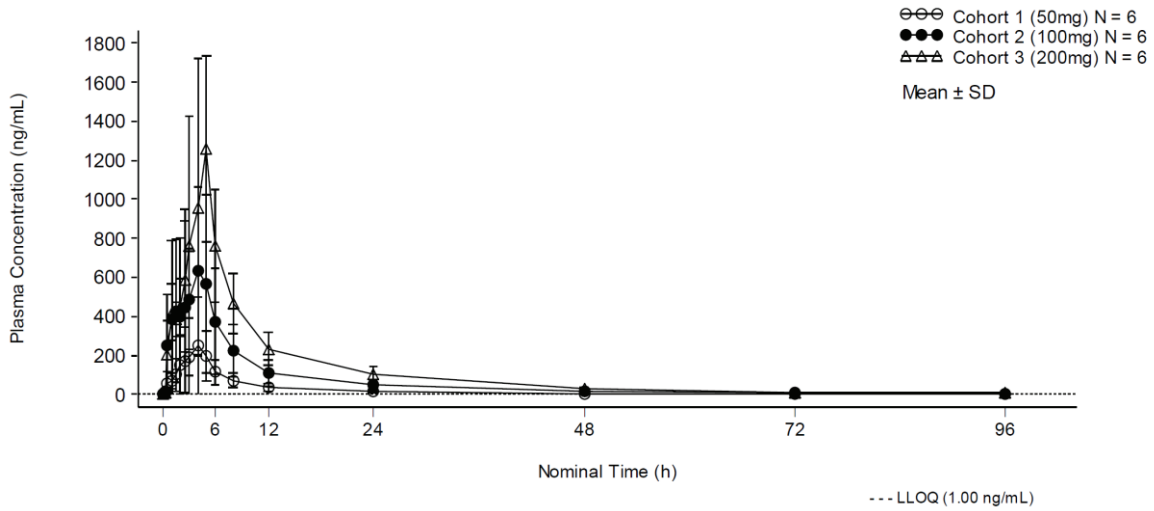
は単一施設、非盲検、単回群間用量漸増投与試験であった。Part 2 は単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、本薬カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティを比較する Group 1 と、バレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価する Group 2 から構成された。

Part 1 では 18 名（Cohort 1: 50 mg、Cohort 2: 100 mg、Cohort 3: 200 mg の各コホート 6 名）の被験者が治験薬を投与された。

本薬 50、100、及び 200 mg 単回投与時の血漿中バレメトスタット総濃度の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。

血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax、AUClast、AUCinf の算術平均値は本薬の投与量の増加とともに増加した。血漿中バレメトスタット総濃度の Tmax は用量によらずほぼ一定であり、その中央値（最小値～最大値）は Cohort 1 で 3.50（1.50～5.00）時間、Cohort 2 で 4.00（2.50～5.00）時間、Cohort 3 で 4.50（2.50～5.00）時間であった。血漿中バレメトスタット総濃度の t1/2 は用量によらずほぼ一定であり、その算術平均値（標準偏差）は Cohort 1 で 23.1（10.1）時間、Cohort 2 で 20.8（3.56）時間、Cohort 3 で 20.4（2.23）時間であった。

図 2.7.2.2-2　血漿中バレメトスタット総濃度の平均血漿中濃度推移（Part 1）（Linear scale）: J103 試験



LLOQ: 定量下限
Source: 5.3.1.1-1 Figure 8.1

表 2.7.2.2-3　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Part 1）: J103 試験

PK Parameters	Cohort 1 (50 mg) N = 6	Cohort 2 (100 mg) N = 6	Cohort 3 (200 mg) N = 6
Cmax (ng/mL)	386 (236)	873 (486)	1500 (615)
AUClast (ng·h/mL)	1860 (971)	5770 (3200)	10,600 (3690)
AUCinf (ng·h/mL)	1900 (968)	5870 (3220)	10,800 (3740)
Tmax (h)[a]	3.50 (1.50, 5.00)	4.00 (2.50, 5.00)	4.50 (2.50, 5.00)
t1/2 (h)	23.1 (10.1)	20.8 (3.56)	20.4 (2.23)
MRTinf (h)	18.1 (9.57)	17.4 (5.10)	16.9 (2.17)
CL/F (L/h)	35.8 (25.4)	45.7 (74.5)	20.5 (7.41)
Vz/F (L)	1410 (1760)	1110 (1520)	592 (172)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.1.1-1 Table 8.1

Part 2 では 16 名の被験者が Group 1 で、16 名の被験者が Group 2 で治験薬を投与された。Group 1 では 1 名で本人からの申し出により、Group 2 では 1 名で有害事象が認められたため、それぞれ第 1 期の投与終了後に治験を中止した。

カプセル剤投与時に対する錠剤投与時の血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、Cmax では 0.956（0.832～1.100）、AUClast では 0.994（0.884～1.119）、AUCinf では 0.988（0.874～1.117）であった。錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティは類似していた（詳細は M2.7.1 に記載）。

空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与時の血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.487（0.297～0.800）、AUClast が 0.702（0.493～1.000）、AUCinf が 0.703（0.495～1.000）であった。本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時投与と比べ Cmax は約 50%、AUC は約 30%低下した（詳細は M2.7.1 に記載）。

2.2.2　単回投与時の薬物動態への食事（低脂肪食）の影響を検討した試験（J109 試験）

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験であり、単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、バレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を評価した。

28 名の被験者（A 群［第 1 期: 空腹時投与、第 2 期: 食後投与］14 名、B 群［第 1 期: 食後投与、第 2 期: 空腹時投与］14 名）が治験薬を投与された。

空腹時投与に対する低脂肪食摂取後投与時の血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.375（0.246～0.571）、AUClast が 0.462（0.323～0.660）、AUCinf が 0.466（0.327～0.663）であった。本剤を低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時投与と比べ Cmax は約 60%、AUC は約 50%低下した。

J109 試験では、バレメトスタットの fu についても検討した。本薬単独投与時、バレメトスタットの fu の算術平均値は、空腹時投与及び食後投与で大きな違いはなく、約 0.04～0.06 であった（詳細は M2.7.1 に記載）。

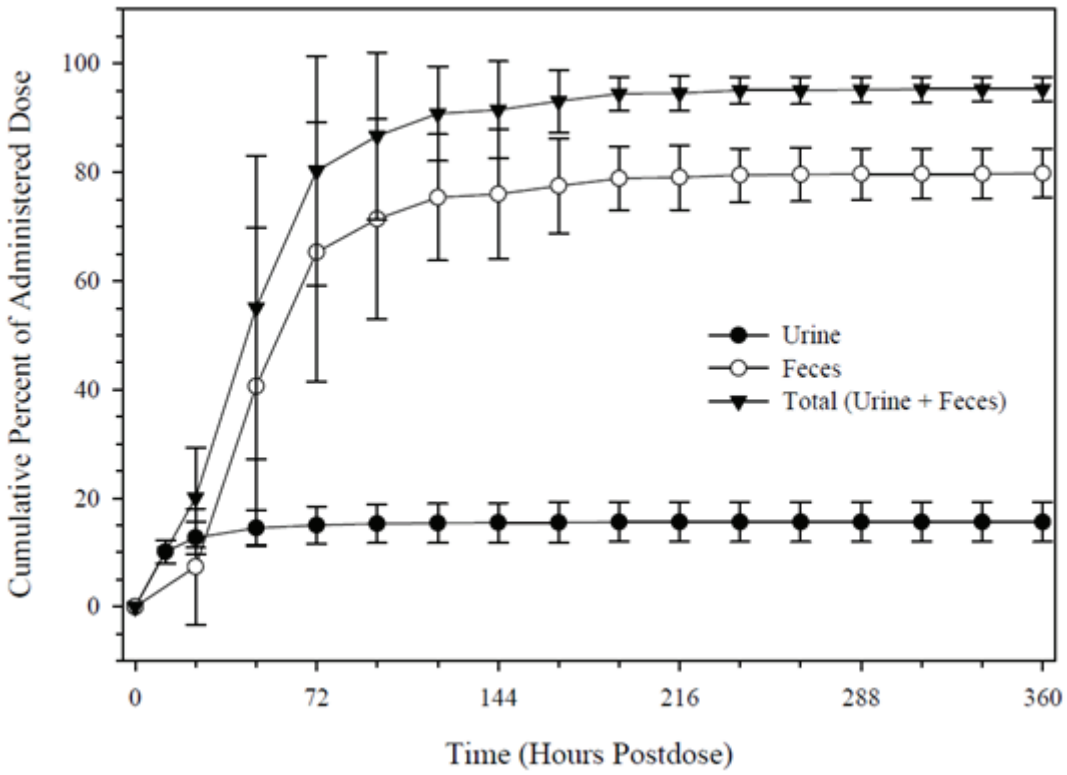
2.2.3　マスバランス試験（U105 試験）

健康被験者を対象とした単一施設、非盲検、単群、第 I 相試験であり、［^{14}C］バレメトスタットトシル酸塩（約 200 mg/150 μCi のバレメトスタット）を単回投与した。バレメトスタット経口投与後の吸収・排泄・代謝、安全性、及び忍容性を評価した。

8 名の被験者が登録され、8 名全員が治験薬を投与され、試験を完了した。

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後の放射能の尿及び糞中回収率の推移（投与量に対する累積回収率）を図 2.7.2.2-3 に示す。^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、360 時間までに尿及び糞中から回収された総放射能は、投与した放射能の約 95%であった。糞中への排泄が本薬の主消失経路であり、尿及び糞中での総放射能の回収率はそれぞれ 15.6%、79.8%であった。投与された放射能のほとんどが投与後 96 時間以内に回収（総回収率 86.7%）され、投与後 120 時間までに尿及び糞中を合わせた平均回収率は 90%を超えた。

図 2.7.2.2-3　総放射能の尿中、糞中及び合計の累積回収率: U105 試験



Source: 5.3.3.1-1 Figure 2

血漿中のバレメトスタット、並びに全血及び血漿中の総放射能の濃度推移を図 2.7.2.2-4

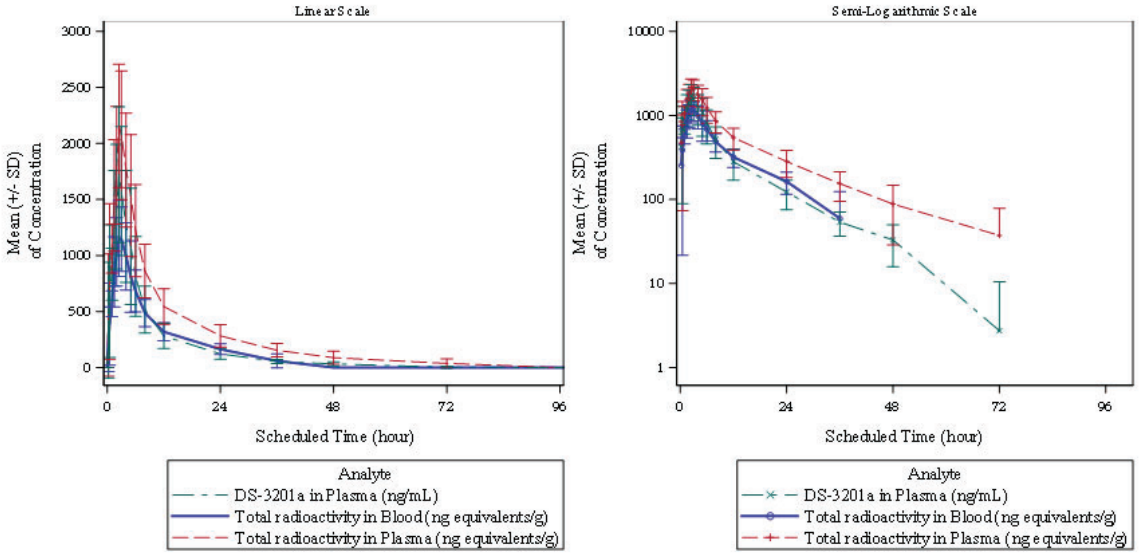
に、バレメトスタット及び代謝物 CALZ-1809a の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示す。バレメトスタットの血漿中 PK パラメータ、及び総放射能の全血及び血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に、バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、バレメトスタットは速やかに吸収され、Tmax の中央値（最小値～最大値）は 2.50（1.50～5.00）時間であった。t1/2 の平均値は 13 時間であった。血漿及び全血中の総放射能の Tmax はいずれもバレメトスタットの Tmax と類似しており、Tmax の中央値（最小値～最大値）は血漿中で 2.50（1.50～5.00）時間、全血中で 2.75（2.00～5.00）時間であった。血漿及び全血中の総放射能の t1/2 の平均値はそれぞれ約 17 時間、約 12 時間であった。

血漿中放射能に対する全血中放射能の AUCinf の比は約 54%であった。血漿中放射能は、バレメトスタットの血漿中濃度推移に類似して推移し、血漿中放射能に対するバレメトスタットの Cmax、AUClast、及び AUCinf の比はそれぞれ 79.3%、56.5%、及び 54.6%であった。総放射能は主に血漿中に検出され、赤血球への分配はわずかだった。

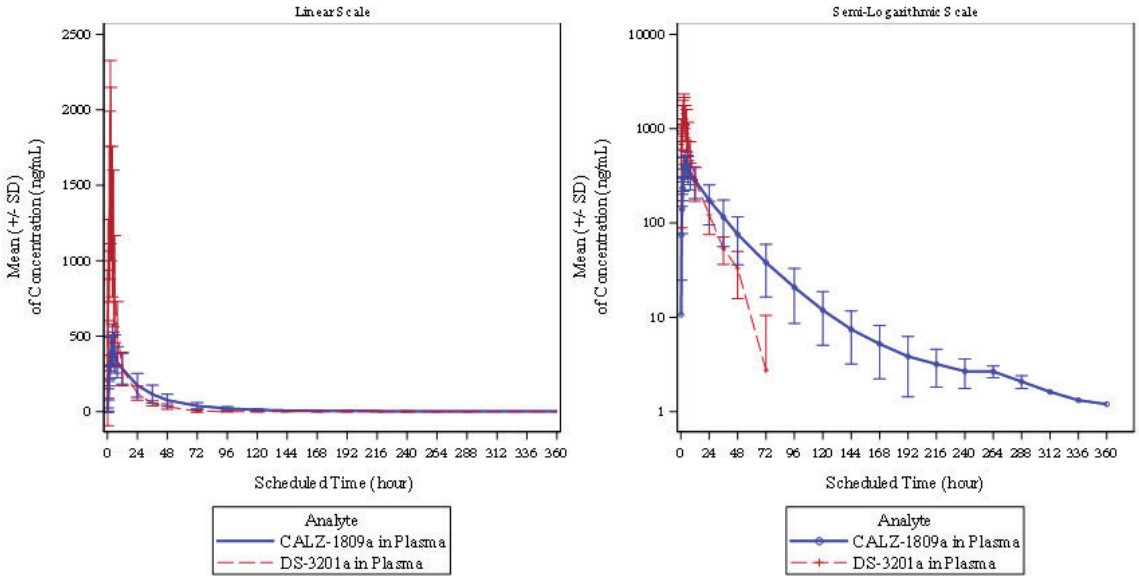
^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩投与後、CALZ-1809a が血中に投与初期から検出された。CALZ-1809a の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 4.00（2.00～5.00）時間であり、バレメトスタットの Tmax からおよそ 1.5 時間遅れていた。CALZ-1809a の t1/2 の平均値は約 61 時間であった。バレメトスタットに対する CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf の比はそれぞれ 23.9%、85.6%、及び 83.0%であった。ほぼすべての時点で血漿中総放射能の大半をバレメトスタット及び CALZ-1809a が占めることが示された。

図 2.7.2.2-4　血漿中バレメトスタット、並びに全血及び血漿中総放射能の濃度推移: U105 試験



Notes: Values of BLQ are set to 0 per PK guidance specifications and displayed as 0 in linear scale display; as results of 0 are not calculable in a semi-log scale, these data are not displayed in the semi-log figure at the associated time points.
DS-3201a = Valemetostat
Source: 5.3.3.1-1 Figure 3

図 2.7.2.2-5　バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中濃度推移: U105 試験



Notes: Values of BLQ are set to 0 per PK guidance specifications and displayed as 0 in linear scale display; as results of 0 are not calculable in a semi-log scale, these data are not displayed in the semi-log figure at the associated time points.
DS-3201a = Valemetostat
Source: 5.3.3.1-1 Figure 4

表 2.7.2.2-4　血漿中バレメトスタット、並びに全血及び血漿中総放射能の薬物動態パラメータ: U105 試験

	Plasma Valemetostat (N = 8)	Plasma Total Radioactivity (N = 8)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 8)
Cmax (ng/mL or ng eq/g)[a]	1944 (569)	2404 (534)	1361 (295)
Tmax (h)[b]	2.50 (1.50, 5.00)	2.50 (1.50, 5.00)	2.75 (2.00, 5.00)
t1/2 (h)	12.7 (2.71)	17.2 (6.90)	11.8 (2.81)
AUC24h (h·ng/mL or h·ng eq/g)[a]	12017 (3888)	18730 (4363)	10540 (2068)
AUClast (h·ng/mL or h·ng eq/g)[a]	13617 (4657)	23800 (7241)	11485 (3045)
AUCinf (h·ng/mL or h·ng eq/g)[a]	14200 (4717)	25761 (7963)	13932 (3394)
CL/F (L/h)	16.6 (6.58)	N/A	N/A
Vz/F (L)	296 (108)	N/A	N/A
Cmax Plasma Valemetostat / Total Radioactivity Ratio	0.796 (0.075)	N/A	N/A
AUClast Plasma Valemetostat / Total Radioactivity Ratio	0.573 (0.108)	N/A	N/A
AUCinf Plasma Valemetostat / Total Radioactivity Ratio	0.553 (0.098)	N/A	N/A
Cmax Total Radioactivity Blood/Plasma Ratio	N/A	N/A	0.568 (0.044)
AUClast Total Radioactivity Blood/Plasma Ratio	N/A	N/A	0.490 (0.046)
AUCinf Total Radioactivity Blood/Plasma Ratio	N/A	N/A	0.538 (0.061)

算術平均値（標準偏差）を記載した。
N/A: 該当せず（not applicable）
a: 血漿中バレメトスタット総濃度の AUC 及び Cmax はそれぞれ h· ng/mL 及び ng/mL として、総放射能の AUC 及び Cmax はそれぞれ h· ng eq/g 及び ng eq/g として表記した。
b: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.1-1 Table 5

表 2.7.2.2-5　バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中薬物動態パラメータ: U105 試験

	Plasma Valemetostat (N = 8)	Plasma CALZ-1809a (N = 8)
Cmax (ng/mL)	1944 (569)	471 (121)
Tmax (h)[a]	2.50 (1.50, 5.00)	4.00 (2.00, 5.00)
t1/2 (h)	12.7 (2.71)	61.2 (19.2)
AUC24h (ng·h/mL)	12017 (3888)	6521 (2065)
AUClast (ng·h/mL)	13617 (4657)	12404 (5119)
AUCinf (ng·h/mL)	14200 (4717)	12590 (5181)
CL/F (L/h)	16.6 (6.58)	N/A
Vz/F (L)	296 (108)	N/A
Cmax Plasma CALZ-1809a/ Valemetostat Ratio[b]	N/A	0.257 (0.102)
AUClast Plasma CALZ-1809a/ Valemetostat Ratio[b]	N/A	0.908 (0.288)
AUCinf Plasma CALZ-1809a/ Valemetostat Ratio[b]	N/A	0.878 (0.271)

算術平均値（標準偏差）を記載した。
N/A: 該当せず（not applicable）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中モル濃度を用いて算出した。
Source: 5.3.3.1-1 Table 6

2.2.4　肝機能障害被験者での薬物動態（U106 試験）

健康被験者又は肝機能障害被験者を対象とした、多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間、第 I 相試験であり、本薬 50 mg を単回投与した。肝機能障害のバレメトスタットの薬物動態に対する影響を検討した。

National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準での軽度肝機能障害被験者 8 名、中等度肝機能障害被験者 8 名、正常肝機能被験者 8 名の合計 24 名が登録され、本薬 50 mg を単回投与された。

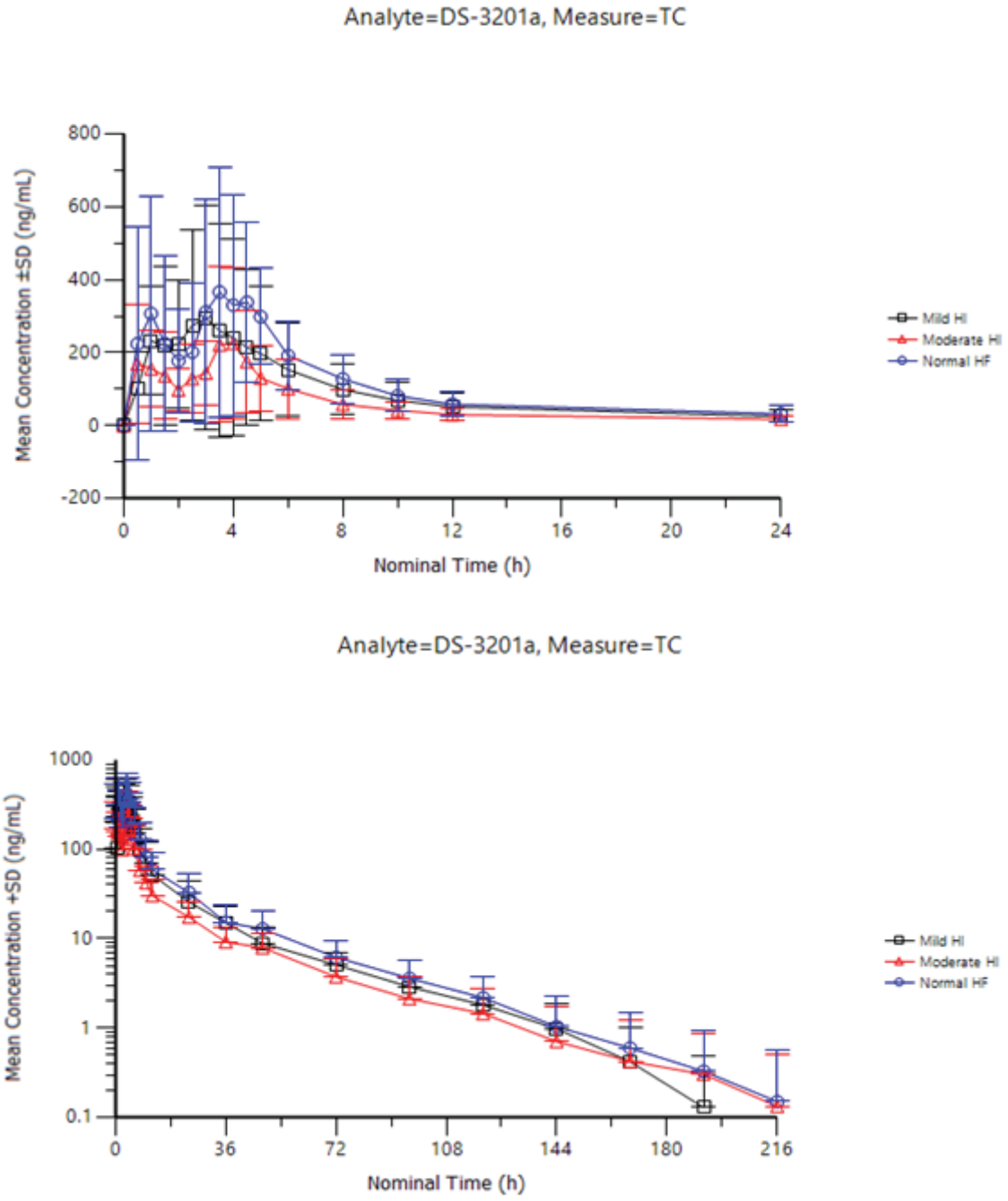
肝機能障害被験者及び正常肝機能被験者に本薬 50 mg を単回投与したときの血漿中バレメトスタット総濃度及び CALZ-1809a 総濃度の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-7 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示す。

血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax、AUClast、AUCinf の算術平均値は軽度及び中等度肝機能障害被験者で正常肝機能被験者と比較して低かった。血漿中バレメトスタット総濃

度の Tmax は軽度及び中等度肝機能障害被験者で正常肝機能被験者と比較してやや短く、その中央値（最小値～最大値）は軽度肝機能障害被験者で 1.0（0.5～4.0）時間、中等度肝機能障害被験者で 2.25（0.5～3.5）時間、正常肝機能被験者で 3.5（1.0～5.0）時間であった。血漿中バレメトスタット総濃度の t1/2 は肝機能障害の程度によらずほぼ一定であり、その算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害被験者で 34.0（8.7）時間、中等度肝機能障害被験者で 33.9（14.7）時間、正常肝機能被験者で 30.4（7.0）時間であった。

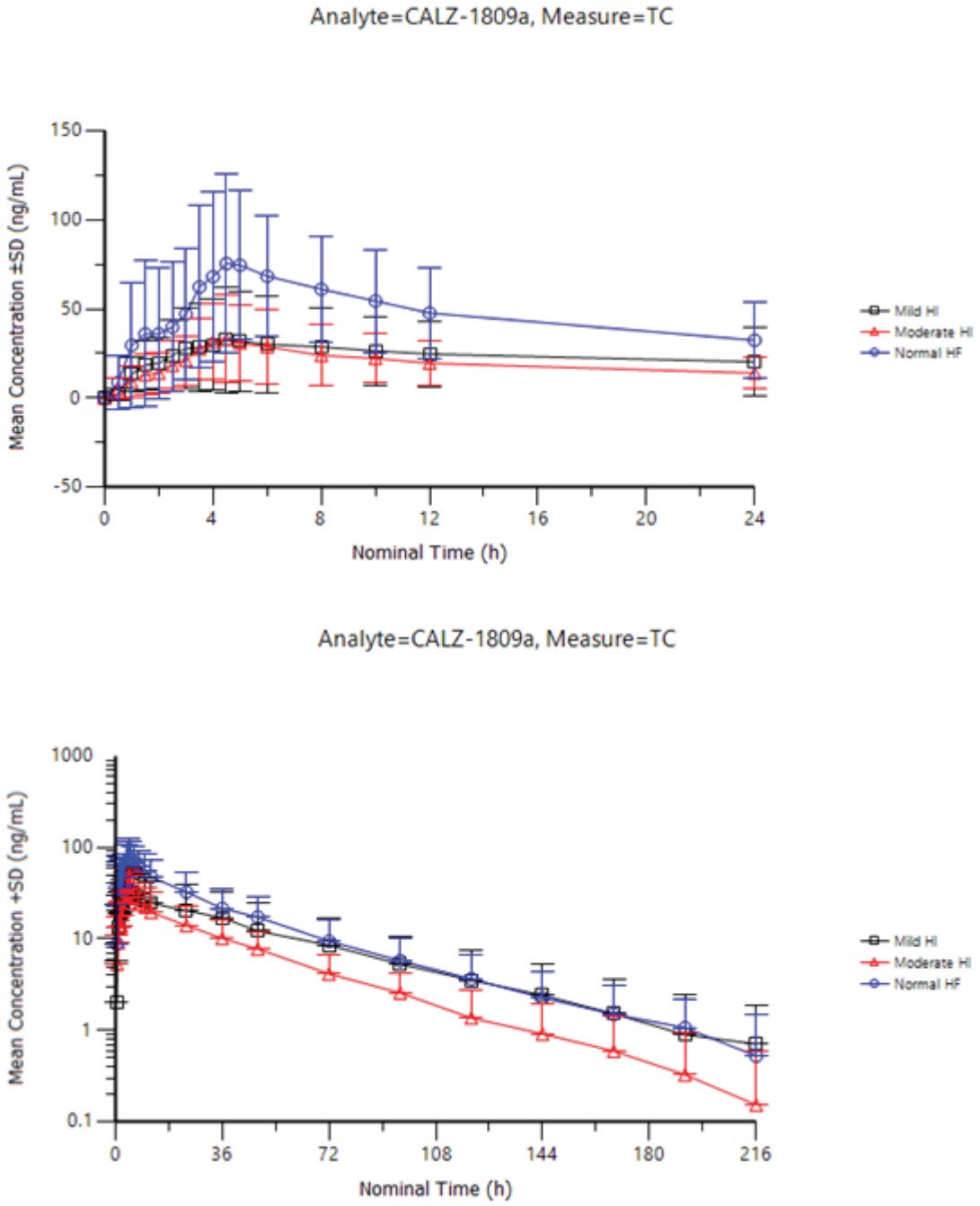
血漿中 CALZ-1809a 総濃度の Cmax、AUClast、AUCinf の算術平均値は軽度及び中等度肝機能障害被験者で正常肝機能被験者と比較して低かった。血漿中 CALZ-1809a 総濃度の血漿中濃度は血漿中バレメトスタット総濃度と比較してやや遅れて上昇した。血漿中 CALZ-1809a 総濃度の Tmax は肝機能障害の程度によらずほぼ一定であり、その中央値（最小値～最大値）は軽度肝機能障害被験者で 4.25（1.0～6.0）時間、中等度肝機能障害被験者で 4.25（0.5～10.0）時間、正常肝機能被験者で 4.75（4.0～8.0）時間であった。血漿中 CALZ-1809a 総濃度の t1/2 は肝機能障害の程度によらずほぼ一定であり、その算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害被験者で 40.5（5.7）時間、中等度肝機能障害被験者で 37.0（11.0）時間、正常肝機能被験者で 34.2（8.0）時間であった。

図 2.7.2.2-6　血漿中バレメトスタット総濃度の平均血漿中濃度推移: U106 試験



上段：普通軸プロット（投与後 24 時間まで）、下段：方対数軸プロット（投与後 216 時間まで）
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.1

図 2.7.2.2-7　血漿中 CALZ-1809a 総濃度の平均血漿中濃度推移: U106 試験



上段：普通軸プロット（投与後 24 時間まで）、下段：方対数軸プロット（投与後 216 時間まで）
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.5

表 2.7.2.2-6　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ: U106 試験

PK Parameters	軽度肝機能障害被験者 N = 8	中等度肝機能障害 被験者 N = 8	正常肝機能被験者 N = 8
Cmax (ng/mL)	387 (271)	340 (182)	494 (292)
AUClast (ng·h/mL)	2960 (2060)	2020 (1020)	3650 (2330)
AUCinf (ng·h/mL)	3020 (2060)	2230 (1010)	3700 (2340)
Tmax (h)[a]	1.0 (0.5, 4.0)	2.25 (0.5, 3.5)	3.5 (1.0, 5.0)
t1/2 (h)	34.0 (8.7)	33.9 (14.7)	30.4 (7.0)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.1

表 2.7.2.2-7　血漿中 CALZ-1809a 総濃度の薬物動態パラメータ: U106 試験

PK Parameters	軽度肝機能障害被験者 N = 8	中等度肝機能障害 被験者 N = 8	正常肝機能被験者 N = 8
Cmax (ng/mL)	36.7 (28.6)	34.7 (24.2)	83.9 (44.4)
AUClast (ng·h/mL)	1640 (1560)	1040 (645)	2420 (1560)
AUCinf (ng·h/mL)	1730 (1610)	1100 (649)	2490 (1600)
Tmax (h)[a]	4.25 (1.0, 6.0)	4.25 (0.5, 10.0)	4.75 (4.0, 8.0)
t1/2 (h)	40.5 (5.7)	37.0 (11.0)	34.2 (8.0)
MPR Cmax	0.0977 (0.0332)	0.0998 (0.0575)	0.174 (0.0620)
MPR AUClast	0.492 (0.158)	0.490 (0.169)	0.637 (0.127)
MPR AUCinf	0.516 (0.162)	0.503 (0.176)[b]	0.645 (0.124)

算術平均値（標準偏差）
MPR: 各パラメータの分子量で補正した CALZ-1809a/valemetostat 比（metabolite to parent ratio）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: N = 7
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.7

肝機能障害被験者及び正常肝機能被験者でのバレメトスタットの fu を表 2.7.2.2-8 に、非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-8 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。

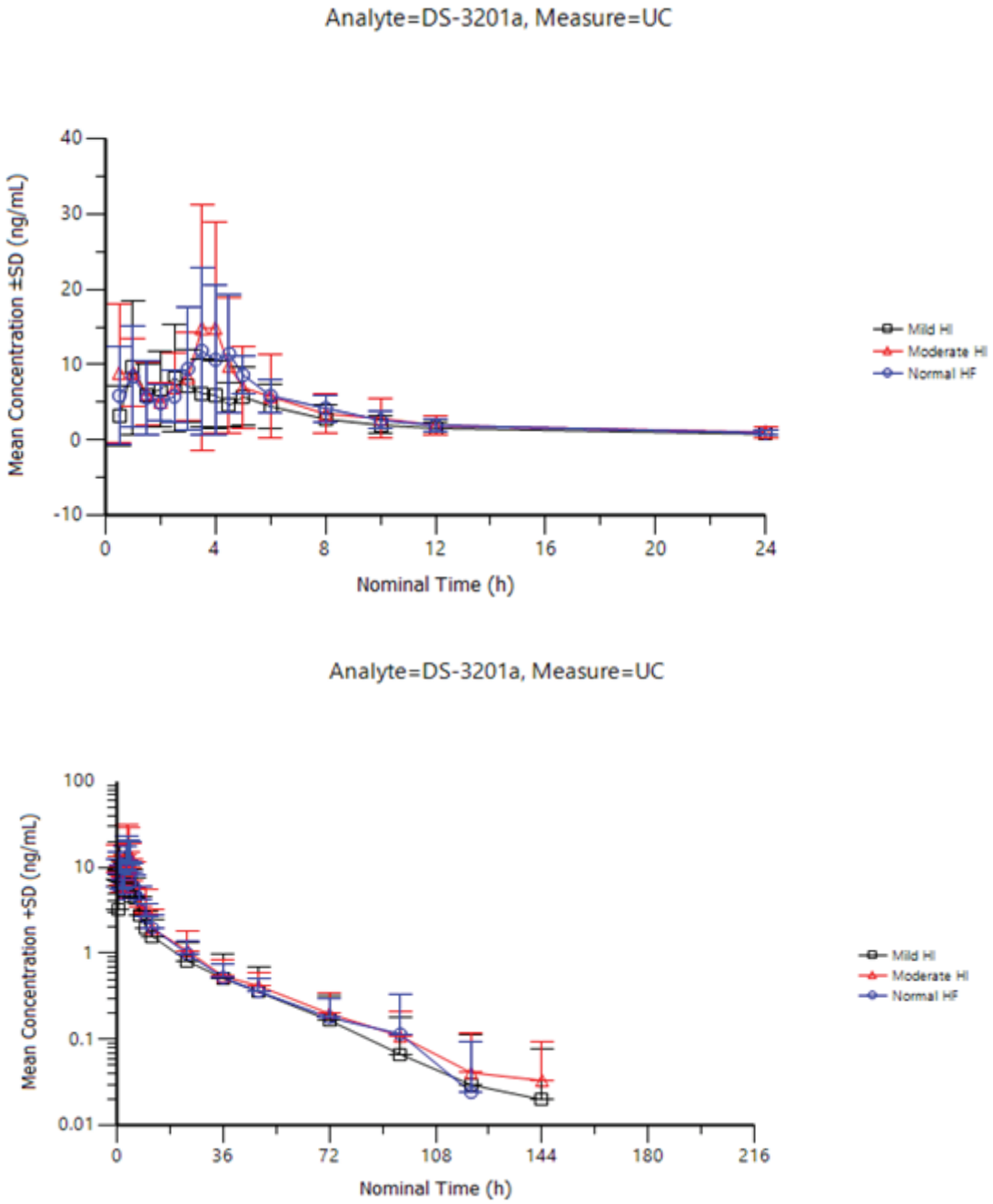
バレメトスタットの fu は、軽度肝機能障害被験者で 0.0373～0.0535 であり正常肝機能被験者（0.0365～0.0433）と同程度であったが、中等度肝機能障害被験者では 0.0600～0.0813 と高かった。

表 2.7.2.2-8　バレメトスタットの非結合型分率（fu）: U106 試験

PK Parameters	軽度肝機能障害被験者 N = 8	中等度肝機能障害 被験者 N = 8	正常肝機能被験者 N = 8
Valemetostat			
fu	0.0373, 0.0535	0.0600, 0.0813	0.0365, 0.0433

投与後 24 時間までの最小値、最大値
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.4.2.1、14.4.2.2

図 2.7.2.2-8　非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移: U106 試験



上段：普通軸プロット（投与後 24 時間まで）、下段：方対数軸プロット（投与後 216 時間まで）
Source: 5.3.3.3-1 Figure 8.4

表 2.7.2.2-9　非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ: U106 試験

PK Parameters	軽度肝機能障害被験者 N = 8	中等度肝機能障害被験者 N = 8	正常肝機能被験者 N = 8
Cmax (ng/mL)	13.0 (8.47)	20.5 (13.8)	16.5 (8.25)
AUClast (ng·h/mL)	86.0 (56.8)	114 (76.2)	110 (55.1)
AUCinf (ng·h/mL)	90.9 (57.2)	131 (74.3) [b]	98.4 (33.5) [b]
Tmax (h)[a]	1.00 (1.00, 4.00)	3.00 (0.50, 4.00)	3.50 (0.50, 5.00)
t1/2 (h)	22.3 (10.1)	24.5 (9.9) [b]	20.4 (4.6) [b]

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: N = 7
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.4

バレメトスタット及び CALZ-1809a の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.2.2-10 及び表 2.7.2.2-11 にそれぞれ示す。

血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量に関しては、軽度肝機能障害被験者の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能被験者に比べてそれぞれ約 29%、約 24%、及び約 23%低かった。中等度肝機能障害被験者の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能被験者に比べてそれぞれ約 29%、約 42%、及び約 35%低かった。血漿中バレメトスタット非結合型濃度では、軽度肝機能障害被験者の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能被験者に比べてそれぞれ約 29%、約 29%、及び約 19%低かった。中等度肝機能障害被験者の血漿中バレメトスタット非結合型濃度の Cmax 及び AUCinf は、正常肝機能被験者に比べてそれぞれ約 19%及び約 25%高く、AUClast は正常肝機能被験者と同程度であった。

CALZ-1809a の曝露量に関しては、軽度肝機能障害被験者の CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能被験者に比べてそれぞれ約 61%、約 43%、及び約 40%低かった。中等度肝機能障害被験者の CALZ-1809a の Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能被験者に比べてそれぞれ約 64%、約 57%、及び約 55%低かった。

表 2.7.2.2-10　バレメトスタットの薬物動態パラメータの分散分析結果: U106 試験

Parameter	Geometric LS Mean (Hepatic Impaiement)		Geometric LS Mean (Normal)		Ratio	90% CI	
	n	Value	n	Value		Lower	Upper
Total valemetostat							
Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function							
Cmax (ng/mL)	8	303	8	429	70.7	38.8	129
AUClast (ng·h/mL)	8	2380	8	3120	76.1	42.8	135
AUCinf (ng·h/mL)	8	2460	8	3180	77.2	44.0	135
Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function							
Cmax (ng/mL)	8	305	8	429	71.0	44.9	112
AUClast (ng·h/mL)	8	1820	8	3120	58.2	36.3	93.3
AUCinf (ng·h/mL)	7	2060	8	3180	64.8	40.6	103
Unbound valemetostat							
Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function							
Cmax (ng/mL)	8	10.6	8	15.1	70.6	42.2	118
AUClast (ng·h/mL)	8	70.5	8	99.4	70.9	42.0	120
AUCinf (ng·h/mL)	8	76.1	7	93.7	81.3	49.9	133
Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function							
Cmax (ng/mL)	8	17.9	8	15.1	119	78.0	181
AUClast (ng·h/mL)	8	94.6	8	99.4	95.2	57.1	159
AUCinf (ng·h/mL)	7	118	7	93.7	125	84.3	187

LS: least squares
CI: confidence interval
Geometric LS Mean Ratio (%) = Geometric Mean (Mild or Moderate Hepatic Impairment, Test)/Geometric Mean (Normal Hepatic Function; Reference)
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.2 and Table 8.5

表 2.7.2.2-11　CALZ-1809a の薬物動態パラメータの分散分析結果: U106 試験

Parameter	Geometric LS Mean (Hepatic Impaiement)		Geometric LS Mean (Normal)		Ratio	90% CI	
	n	Value	n	Value		Lower	Upper
Total CALZ-1809a							
Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function							
Cmax (ng/mL)	8	28.9	8	73.9	39.1	22.0	69.4
AUClast (ng·h/mL)	8	1160	8	2020	57.2	28.8	115
AUCinf (ng·h/mL)	8	1260	8	2090	60.4	31.2	177
Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function							
Cmax (ng/mL)	8	27.0	8	73.9	36.5	20.1	66.4
AUClast (ng·h/mL)	8	869	8	2020	43.1	24.3	76.2
AUCinf (ng·h/mL)	8	944	8	2090	45.3	26.2	78.3

LS: least squares
CI: confidence interval
Geometric LS Mean Ratio (%) = Geometric Mean (Mild or Moderate Hepatic Impairment, Test)/Geometric Mean (Normal Hepatic Function; Reference)
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.8

2.2.5　薬物相互作用を検討した試験

2.2.5.1　CYP3A/P-gp 阻害剤との併用（J104 試験）

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験であり、単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験として実施した。

日本人健康被験者を対象として、強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール、及び中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールが本薬単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Group 1（イトラコナゾールを反復投与時に本薬を単回投与）に 16 名、Group 2（フルコナゾールを反復投与時に本薬を単回投与）に 16 名の計 32 名の被験者が組み入れられた。Group 2 では、3 名が治験を中止した。Group 1 は、本薬 25 mg のみを Day 1 に単回投与する投与期 A（Day 1～5）、及び Day 6 にイトラコナゾールを 400 mg／日、Day 7～20 の期間にイトラコナゾールを 200 mg／日反復投与、Day 11 に本薬 25 mg を単回投与する投与期 B で構成された。Group 2 は、本薬 25 mg のみを Day 1 に単回投与する投与期 A（Day 1～5）、及び Day 6 にフルコナゾールを 400 mg／日、Day 7～18 の期間にフルコナゾールを 200 mg／日反復投与、Day 12 に本薬 25 mg を単回投与する投与期 B で構成された。

Group 1 での血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータを表 2.7.2.2-12 に示す。Group 1 での血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.2.2-13 に示す。

血漿中バレメトスタット総濃度は本薬単独投与時及びイトラコナゾール併用時ともに投与後速やかに上昇し、Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 3.50（1.00～5.00）時間及びイトラコナゾール併用時 3.00（1.00～4.00）時間であった。

本薬単独投与時及びイトラコナゾール併用時の主要評価項目の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 115（50.0）ng/mL 及びイトラコナゾール併用時 336（125）ng/mL であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用時で上昇した。また、AUClast は単独投与時 768（263）ng· h/mL 及びイトラコナゾール併用時 3270（992）ng· h/mL、AUCinf は本薬単独投与時 804（267）ng· h/mL 及びイトラコナゾール併用時 3340（1000）ng· h/mL であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用時で上昇した。また、t1/2 は単独投与時 17.5（8.17）時間及びイトラコナゾール併用時 39.2 （8.87）時間であり、単独投与時に比べて延長した。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 2.924（2.261～3.782）、AUClast が 4.301（3.531～5.238）、及び AUCinf が 4.191（3.447～5.094）であった。イトラコナゾールの併用により血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUC がそれぞれ約 3 倍及び約 4 倍に上昇した。

表 2.7.2.2-12　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Group 1）：J104 試験

Parameter[a]	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Period A (DS-3201b Alone) N = 16								
mean	115	768	804	3.50	17.5	16.6	35.0	836
SD	50.0	263	267	1.00, 5.00	8.17	4.21	13.3	333
Period B (DS-3201b with Itraconazole) N = 16								
mean	336	3270	3340	3.00	39.2	27.7	8.34	449
SD	125	992	1000	1.00, 4.00	8.87	4.29	3.38	124

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: 標準偏差（standard deviation）
a: 算術平均値（標準偏差）を記載。Tmax は中央値（最小値、最大値）を記載。
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.1

表 2.7.2.2-13　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータの分散分析結果（Group 1）：J104 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Itraconazole	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% Confidence Interval)	
Cmax (ng/mL)	307.345	105.094	2.924 (2.261, 3.782)	43.4
AUClast (ng·h/mL)	3111.691	723.554	4.301 (3.531, 5.238)	32.7
AUCinf (ng·h/mL)	3184.123	759.789	4.191 (3.447, 5.094)	32.3

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
CV: 変動係数（coefficient of variation）
The response variables of the ANOVA were natural logarithms of the pharmacokinetic parameters.
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.2

Group 2 での血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータを表 2.7.2.2-14 に示す。Group 2 での血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.2.2-15 に示す。

血漿中バレメトスタット総濃度は本薬単独投与時及びフルコナゾール併用時ともに投与後速やかに上昇し、Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 3.00（0.50～6.00）時間及びフルコナゾール併用時 4.00（1.00～5.00）時間であった。

本薬単独投与時及びフルコナゾール併用時の主要評価項目の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 113（88.0）ng/mL 及びフルコナゾール併用時 158（88.1）ng/mL であり、単独投与時に比べてフルコナゾール併用時で上昇した。また、AUClast は単独投与時 641（324）ng· h/mL 及びフルコナゾール併用時 1070（569）ng· h/mL、AUCinf は単独投与時 686（335）ng· h/mL 及びフルコナゾール併用時 1110 （570）ng · h/mL であり、単独投与時に比べてフルコナゾール併用時で上昇した。また、t1/2 は単独投与時 21.7（9.66）時間及びフルコナゾール併用時 19.2（4.41）時間であり、単独投与時とフルコナゾール併用時で同程度であった。

本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 1.612（1.121～2.318）、AUClast が 1.629（1.252～2.120）、及び AUCinf が 1.584（1.233～2.035）であった。フルコナゾールの併用により血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUC が約 1.6 倍に上昇した。

表 2.7.2.2-14　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Group 2）：J104 試験

Period A (DS-3201b Alone) N = 13								
Parameter[a]	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
mean	113	641	686	3.00	21.7	21.2	46.4	1310
SD	88.0	324	335	0.50, 6.00	9.66	8.17	24.9	768
Period B (DS-3201b with Fluconazole) N = 13								
mean	158	1070	1110	4.00	19.2	19.9	30.4	806
SD	88.1	569	570	1.00, 5.00	4.41	3.50	19.3	442

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: 標準偏差（standard deviation）
a: 算術平均値（標準偏差）を記載。Tmax は中央値（最小値、最大値）を記載。
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.3

表 2.7.2.2-15　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータの分散分析結果（Group 2）：J104 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Fluconazole	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% Confidence Interval)	
Cmax (ng/mL)	131.684	81.694	1.612 (1.121, 2.318)	55.6
AUClast (ng·h/mL)	917.482	563.299	1.629 (1.252, 2.120)	39.1
AUCinf (ng·h/mL)	967.047	610.472	1.584 (1.233, 2.035)	37.0

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
CV: 変動係数（coefficient of variation）
The response variables of the ANOVA were natural logarithms of the pharmacokinetic parameters.
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.4

2.2.5.2　強い CYP3A 誘導剤との併用（J107 試験）

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験であり、単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験として実施した。

日本人健康被験者を対象として、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンが本薬単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した。本試験は、本薬 200 mg のみを単回投与する投与期 A（Day 1～7）、並びに Day 8～22 の期間にリファンピシンを 600 mg／日反復投与、及び Day 16 に本薬 200 mg を単回投与する投与期 B で構成された。本試験には、20 名の被験者が組み入れられ、全員が試験を完了した。20 名の被験者はすべて薬物動態解析対象集団に含まれた。

投与期 A 及び投与期 B の血漿中バレメトスタット総濃度及び CALZ-1809a 総濃度の PK パラメータを表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17 に示す。血漿中バレメトスタット総濃度及び CALZ-1809a 総濃度の PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-19 に示す。

血漿中バレメトスタット総濃度は本薬単独投与時及びリファンピシン併用時ともに投与後速やかに上昇し、Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 3.00（1.00～5.00）時間及びリファンピシン併用時 4.00（1.50～6.00）時間であった。本薬単独投与時及びリファンピシン併用時の主要評価項目の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 1490（730）ng/mL 及びリファンピシン併用時 627（351）ng/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で低下した。また、AUClast は単独投与時 9670（4530）ng· h/mL 及びリファンピシン併用時 2770（1330）ng· h/mL、AUCinf は本薬単独投与時 9850（4600）ng· h/mL 及びリファンピシン併用時 2810（1340）ng· h/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で低下した。副次評価項目である t1/2 は単独投与時 22.6（2.98）時間及びリファンピシン併用時 18.3（5.93）時間であり、単独投与時に比べて短縮した。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の血漿中バレメトスタット総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 0.417（0.319～0.545）、AUClast が 0.288（0.226～0.366）、及び AUCinf が 0.286（0.225～0.364）であった。リファンピシンの併用により血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUC がそれぞれ約 60%及び約 70%低下した。

CALZ-1809a 総濃度の血漿中濃度は本薬単独投与時及びリファンピシン併用時ともに、バレメトスタットと比較してやや遅れて上昇し、Tmax の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 5.00（2.00～6.00）時間及びリファンピシン併用時 4.50（3.00～8.00）時間であった。本薬単独投与時及びリファンピシン併用時の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）は、Cmax が単独投与時 472（184）ng/mL 及びリファンピシン併用時 622（295）ng/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で上昇した。また、AUClast は単独投与時 11600（6280）ng· h/mL 及びリファンピシン併用時 8170（4380）ng· h/mL、AUCinf は本薬単独投与時 11800（6400）ng· h/mL 及びリファンピシン併用時 8300（4440）ng· h/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用時で低下した。t1/2 は単独投与時 36.9（5.41）時間及びリファンピシン併用時 38.3（11.4）時間であり、大きく違わなかった。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の血漿中 CALZ-1809a 総濃度の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は Cmax が 1.287（1.036～1.600）、AUClast が 0.716（0.574～0.894）、及び AUCinf が 0.713（0.573～0.886）であった。リファンピシンの併用により CALZ-1809a の Cmax は約 1.3 倍に増加し、AUC は約 0.7 倍に減少した。分子量で補正された血漿中バレメトスタット総濃度に対する CALZ-1809a 総濃度の AUCinf の比は、本薬単独投与時は 1.17、リファンピシン併用時は 2.89 であった。

J107 試験では、バレメトスタットの fu についても検討した。本薬単独投与時、fu の算術

平均値は約 0.05～0.06 の範囲で推移した。

表 2.7.2.2-16　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ: J107 試験

Period A (DS-3201b Alone) N = 20								
Parameter[a]	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	MRTinf (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
mean	1490	9670	9850	3.00	22.6	16.7	26.5	884
SD	730	4530	4600	1.00, 5.00	2.98	2.27	15.0	584
Period B (DS-3201b with Rifampicin) N = 20								
mean	627	2770	2810	4.00	18.3	11.8	91.3	2200
SD	351	1330	1340	1.50, 6.00	5.93	2.24	50.1	987

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: 標準偏差（standard deviation）
a: 算術平均値（標準偏差）を記載。Tmax は中央値（最小値、最大値）を記載。
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.1

表 2.7.2.2-17　血漿中 CALZ-1809a 総濃度の薬物動態パラメータ: J107 試験

Period A (DS-3201b Alone) N = 20						
Parameter[a]	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	MR
mean	472	11600	11800	5.00	36.9	1.17
SD	184	6280	6400	2.00, 6.00	5.41	0.290
Period B (DS-3201b with Rifampicin) N = 20						
mean	622	8170	8300	4.50	38.3	2.89
SD	295	4380	4440	3.00, 8.00	11.4	0.669

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
SD: 標準偏差（standard deviation）
MR: 分子量で補正した AUCinf の CALZ-1809a/valemetostat 比
a: 算術平均値（標準偏差）を記載。Tmax は中央値（最小値、最大値）を記載。
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.4

表 2.7.2.2-18　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータの分散分析結果: J107 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Rifampicin	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% Confidence Interval)	
Cmax (ng/mL)	537.190	1288.835	0.417 (0.319, 0.545)	52.3
AUClast (ng·h/mL)	2454.249	8535.640	0.288 (0.226, 0.366)	46.5
AUCinf (ng·h/mL)	2492.541	8704.724	0.286 (0.225, 0.364)	46.1

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
CV: 変動係数（coefficient of variation）
The response variables of the ANOVA were natural logarithms of the pharmacokinetic parameters.
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.2

表 2.7.2.2-19　血漿中 CALZ-1809a 総濃度の薬物動態パラメータの分散分析結果: J107 試験

Parameter	Geometric LS Means			Intra-Subject (%CV)
	DS-3201b with Rifampicin	DS-3201b Alone	Geometric LS Mean Ratio (90% Confidence Interval)	
Cmax (ng/mL)	551.442	428.370	1.287 (1.036, 1.600)	41.4
AUClast (ng·h/mL)	7129.337	9951.197	0.716 (0.574, 0.894)	42.2
AUCinf (ng·h/mL)	7244.928	10167.933	0.713 (0.573, 0.886)	41.6

DS-3201b: 本薬（バレメトスタットトシル酸塩）
CV: 変動係数（coefficient of variation）
The response variables of the ANOVA were natural logarithms of the pharmacokinetic parameters.
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.5

2.3　再発又は難治性 NHL（ATL を含む）患者を対象に薬物動態を検討した臨床試験

2.3.1　第 I 相試験（J101 試験）

J101 試験は、NHL（ATL を含む）患者を対象とした、多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、3 パート（用量漸増、用量拡大、及び DDI）で構成された。安全性及び忍容性の評価、次相以降の推奨用量の決定、及び薬物動態／薬力学的特性の評価を目的とした。本試験は用量漸増パート（用量: 150、200、250、300 mg）、用量拡大パート、及び DDI コホートの 3 パートから構成された。本試験では、28 日間を 1 サイクルとして本薬（カプセル剤又は錠剤）を 1 日 1 回投与した。現在試験を実施中である。

2020 年 11 月 2 日のデータカットオフ日時点で 77 名の被験者（150 mg 投与: 7 名、200 mg 投与: 61 名、250 mg 投与: 7 名、300 mg 投与: 2 名）の薬物動態が評価された。血漿中バレメトスタット総濃度の推移を図 2.7.2.2-9 及び図 2.7.2.2-10 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-20 及び表 2.7.2.2-21 に示す。血液（顆粒球）及び皮膚生検組織での H3K27me3 量を表 2.7.2.2-22 に示す。

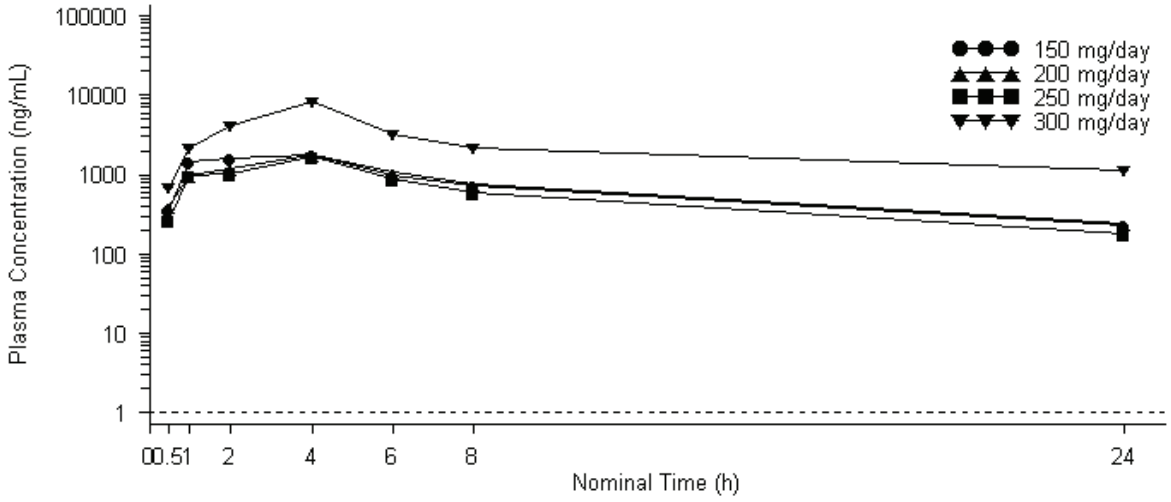
本薬を 150、200、250、及び 300 mg の用量で 1 日 1 回経口投与したときの本薬の Tmax の中央値は、Cycle 1 の Day 1 と Day 15 のいずれでも約 2.0～4.0 時間であった。血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量は被験者間のばらつきが大きく、Cycle 1 の Day 1 及び Day 15 では、本薬 150～250 mg 投与での Cmax 及び AUCtau は同程度であり、分布は大部分で重なっていた。200 mg 1 日 1 回投与では、定常状態（Cycle 1 の Day 15）での累積係数（observed accumulation ratio: Robs）の算術平均値（標準偏差）は 1.70（1.92）であり、バレメトスタットの累積は限定的であった。

血漿中バレメトスタット非結合型濃度の Cmax 及び AUCtau の平均値は、Cycle 1 の Day 1 及び Day 15 ともに 150～300 mg の用量範囲では同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。一方、Cycle 1 の Day 2 での投与前血漿中濃度に概ね用量の増加に伴った上昇が認められた（詳細は添付資料 5.3.3.2-1 参照）。

薬力学を評価した 45 名の被験者で、血液（顆粒球）及び皮膚生検試料中の用量依存的な H3K27me3 阻害活性の増加が認められた。200 mg 1 日 1 回投与では、初回投与前（ベースラ

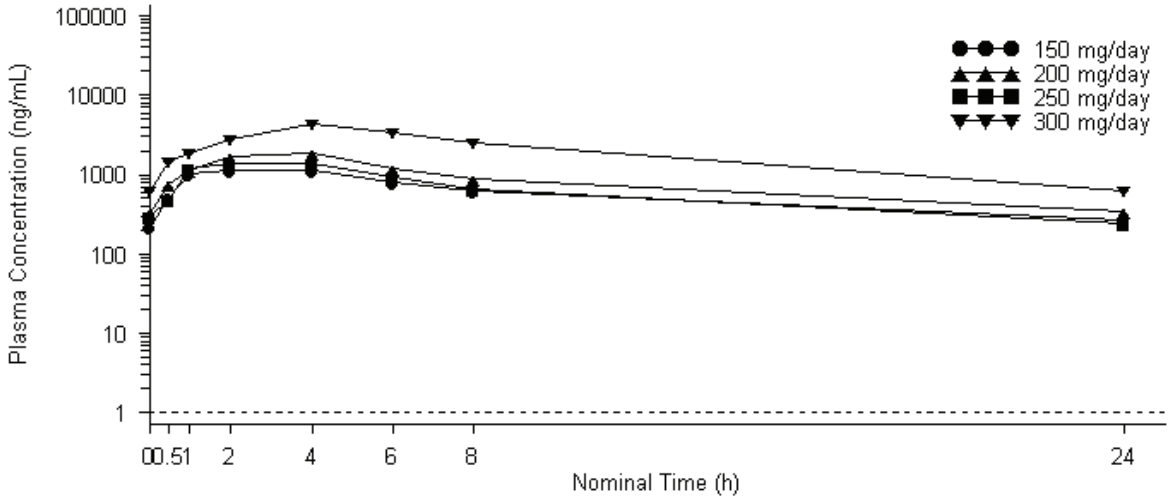
イン）に対する投与後の H3K27me3 の割合の算術平均値（標準偏差）は、皮膚で 39.00（21.354）%、顆粒球で 11.94（9.974）%であった（表 2.7.2.2-22）。

図 2.7.2.2-9　血漿中バレメトスタット総濃度の推移（Cycle 1 Day 1）: J101 試験



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.4.10.1

図 2.7.2.2-10　血漿中バレメトスタット総濃度の推移（Cycle 1 Day 15）: J101 試験



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.4.12

表 2.7.2.2-20　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 1）：J101 試験

Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau (ng·h/mL)
150 mg QD (N = 7)	2170 (1290)[b] 1920 (55.0)[c]	2.07 (1.00, 3.95)	16,300 (12,000)[b] 13,400 (75.9)[c]
200 mg QD (N = 61)[d]	2020 (1100)[b] 1640 (94.3)[c]	3.93 (0.17, 22.90)	15,600 (10,800)[b] 12,200 (97.2)[c]
250 mg QD (N = 7)	1920 (1030)[b] 1630 (75.6)[c]	3.92 (1.02, 4.07)	13,600 (6760)[b] 11,900 (63.8)[c]
300 mg QD (N = 2)	2540, 8290[e]	2.03, 3.98[e]	11,000, 78,500[e]

N: 被験者数、QD: 1 日 1 回
a: Tmax は中央値（最小値、最大値）で示す。
b: 算術平均（標準偏差）
c: 幾何平均（変動係数%）
d: AUCtau は N = 53 で算出
e: 300 mg 投与は 2 名の被験者の個別値を示す。
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.2

表 2.7.2.2-21　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 15）：J101 試験

Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau (ng·h/mL)	Robs
150 mg QD (N = 7)[b]	1570 (581)[c] 1460 (46.3)[d]	2.00 (0.58, 6.02)	10,700 (2670)[c] 10,400 (27.7)[d]	0.906 (0.427)[c] 0.802 (63.5)[d]
200 mg QD (N = 57)[e]	2300 (1740)[c] 1830 (79.1)[d]	3.78 (0.00, 6.05)	19600 (20000)[c] 15200 (74.8)[d]	1.70 (1.92)[c] 1.28 (75.2)[d]
250 mg QD (N = 7)	1650 (692)[c] 1510 (51.2)[d]	3.90 (1.03, 4.03)	15,200 (7230)[c] 13,700 (53.0)[d]	1.29 (0.659)[c] 1.15 (58.4)[d]
300 mg QD (N = 2)	2060, 6600[f]	3.97, 4.17[f]	19,200, 72,900[f]	0.928, 1.76[f]

N: 被験者数、QD: 1 日 1 回、Robs: 累積係数（observed accumulation ratio）
a: Tmax は中央値（最小値、最大値）で示す。
b: AUCtau 及び Robs は N = 6 で算出
c: 算術平均（標準偏差）
d: 幾何平均（変動係数%）
e: AUCtau は N = 50、Robs は N = 45 で算出
f: 300 mg 投与は 2 名の被験者の個別値を示す。
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.3

表 2.7.2.2-22　血液（顆粒球）及び皮膚生検組織での H3K27 トリメチル化量: J101 試験

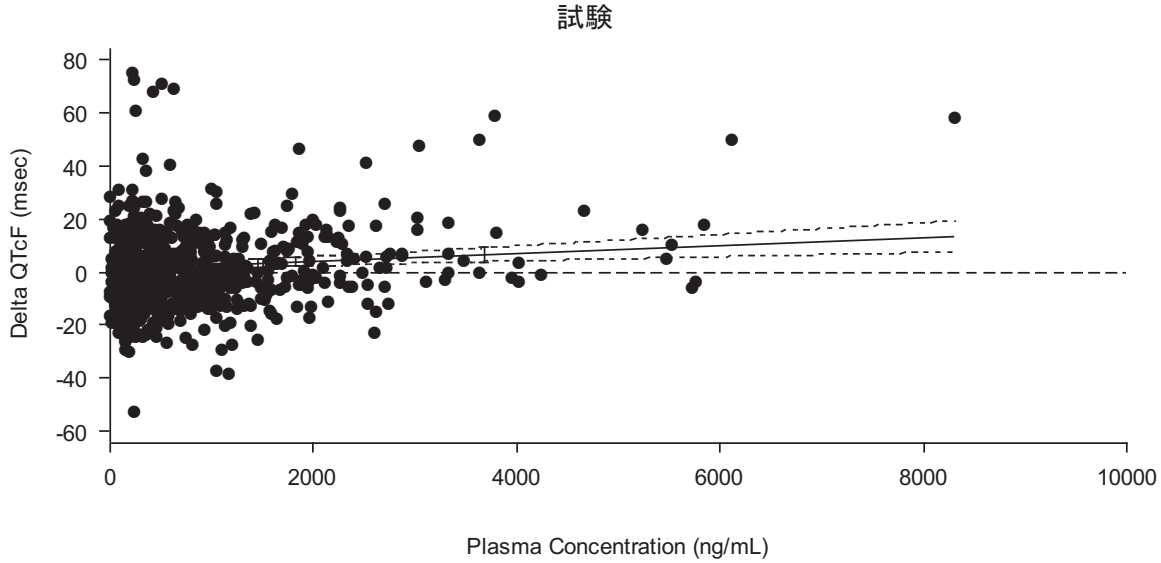
	150 mg /day (N = 7)	200 mg /day (N = 29)	250 mg /day (N = 7)	300 mg /day (N = 2)	Total (N = 45)
Tri-Methylated H3K27 in Skin					
Percent of baseline to post baseline					
n	7	26	6	2	41
Mean	37.52	39.00	45.13	9.50	38.20
Standard Deviation	41.090	21.354	21.322	4.217	25.386
Minimum	8.2	9.1	31.8	6.5	6.5
Median	21.41	35.64	38.20	9.50	34.66
Maximum	123.6	84.6	88.1	12.5	123.6
Tri-Methylated H3K27 in Blood					
Percent of baseline to post baseline					
n	7	28	7	2	44
Mean	12.23	11.94	12.79	4.10	11.77
Standard Deviation	5.503	9.974	5.525	3.524	8.614
Minimum	7.0	1.2	6.0	1.6	1.2
Median	10.77	7.92	13.32	4.10	9.33
Maximum	22.2	42.3	21.0	6.6	42.3

Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.4.17

血漿中バレメトスタット総濃度と、同一時点で測定した Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）との関係性を concentration-QTc 解析により検討した。本評価には事前に規定した線形混合効果モデルを用いた。血漿中バレメトスタット総濃度と QTcF のベースラインからの変化量（change from baseline QTcF: ΔQTcF）の関係を図 2.7.2.2-11 に示す。解析の結果、バレメトスタットの血漿中濃度と ΔQTcF に統計学的に有意な正の傾きが認められたが、その傾きは小さく、1 ng/mL の濃度上昇に対し 0.001477 ms の延長であった（表 2.7.2.2-23）。

バレメトスタット 150～300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での平均 Cmax と ΔQTcF 予測値を表 2.7.2.2-24 に示す。バレメトスタットを 200 mg、1 日 1 回投与したときの定常状態 Cmax の幾何平均値（1830 ng/mL）での ΔQTcF 予測値（両側 90% CI）は 3.801（2.131～5.472）ms であった。

図 2.7.2.2-11　血漿中バレメトスタット総濃度と QTcF のベースラインからの変化量: J101 試験



Solid line: regression line of the baseline time-matched differences of QTcF using linear mixed effects model with fixed effects of intercept term, concentration of DS-3201a (as continuous value) and baseline QTc (as continuous value) and random effects of intercept and concentration of DS-3201a (as continuous value).
Dashed line(exclude y = 0): 90% CI of regression line.
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.4.24

表 2.7.2.2-23　線形混合効果モデルの解析結果: J101 試験

Parameters	Estimate	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	t value	p value
Regression coefficient for fixed effects (LS means):						
Intercept	1.099	0.96247	−0.8118	3.011	1.14	0.2563
DS-3201a Concentration (Slope)	0.001477	0.00045691	0.0005795	0.002374	3.23	0.0013
Baseline QTcF	−0.3303	0.034698	−0.3995	−0.2612	−9.52	$P < 0.0001$
Variance/Covariance for random effects and residual variance:						
Variance for random effect of intercept	50.33	10.246	35.03	78.44		
Covariance for random effects of intercept and slope	-	-	-	-		
Variance for random effect of slope	-	-	-	-		
Residual variance	93.43	5.1462	84.11	104.4		

SE: Standard error.　CI: Confidence interval.　LS Means : Least square means.
The baseline time-matched differences are analyzed using linear mixed effects model with fixed effects of intercept term, concentration of DS-3201a (as continuous value) and baseline QTc (as continuous value) and random effects of intercept and concentration of DS-3201a (as continuous value).
Bivariate normal distribution with zero mean and unstructured covariance matrix is assumed for random variables and measurement error is assumed to be followed by normal distribution with zero mean.
The model is analyzed on likelihood basis with adjustment of degree of freedom proposed by Kenward and Roger.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.8

表 2.7.2.2-24　血漿中バレメトスタット総濃度の定常状態での Cmax と ΔQTcF 予測値: J101 試験

Concentrations of DS-3201a for prediction of QTcF prolongation	Estimate	SE	90% CI Lower	90% CI Upper
Geometric mean of Cmax at 150 mg on Cycle 1 Day 15 (1460 ng/mL)	3.255	0.93982	1.692	4.818
Geometric mean of Cmax at 200 mg on Cycle 1 Day 15 (1830 ng/mL)	3.801	1.0068	2.131	5.472
Geometric mean of Cmax at 250 mg on Cycle 1 Day 15 (1510 ng/mL)	3.329	0.94739	1.754	4.904
Geometric mean of Cmax at 300 mg on Cycle 1 Day 15 (3690 ng/mL)	6.548	1.5923	3.923	9.173

Source: 5.3.3.2-1 Table 14.4.8

2.3.2　第 II 相試験（J201 試験）

J201 試験は、モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐、適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した ATL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与する多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。目標被験者数は 25 例とした。

本治験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、空腹時に経口投与し、中止基準に該当するまで治験薬投与を継続した。なお、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する場合は本薬の用量を 1/2 に、強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤と併用する場合は本薬の用量を 1/4 に、それぞれ減量して投与することとされた。本試験の初回のデータカットオフ日は、登録順に 21 名が Primary Efficacy Analysis Set（2.7.3.1.4.1）に含まれた日とし、2021 年 4 月 24 日とした。現在試験を実施中である。

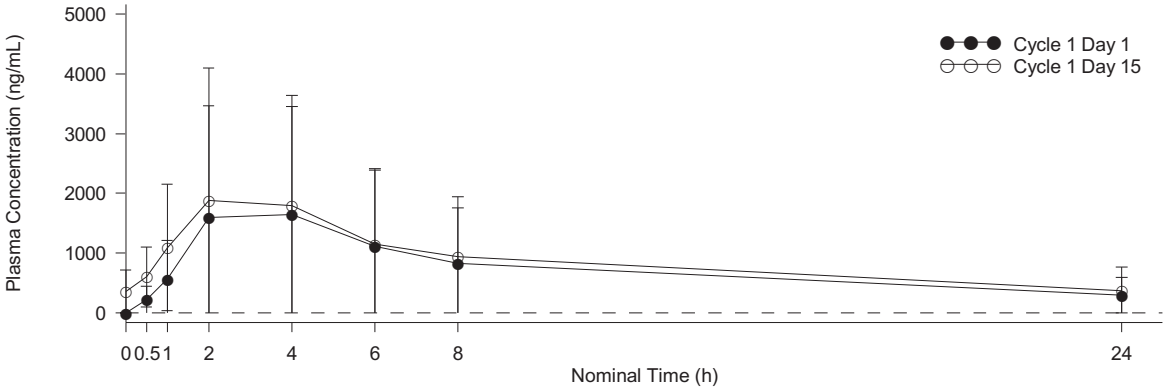
2021 年 4 月 24 日のデータカットオフ日時点までに 25 名（男性 12 名、女性 13 名）の被験者が本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された。

バレメトスタットの血漿中濃度のデータは、25 名の被験者の Cycle 1 から得られた。全被験者での血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の推移を図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-25、表 2.7.2.2-26、表 2.7.2.2-27、及び表 2.7.2.2-28 に示す。

本薬 200 mg を 1 日 1 回の用量で経口投与したときの本薬の Tmax の中央値は、Cycle 1 の Day 1 と Day 15 で約 2.0～4.0 時間であった。定常状態（Cycle 1 の Day 15）では、Robs の算術平均値（標準偏差）は 1.19（0.730）であり、バレメトスタットの累積は認められなかった。

血漿中バレメトスタットの非結合型濃度は総濃度と同様の推移を示した。fu の算術平均値は約 0.03～0.06 であった。

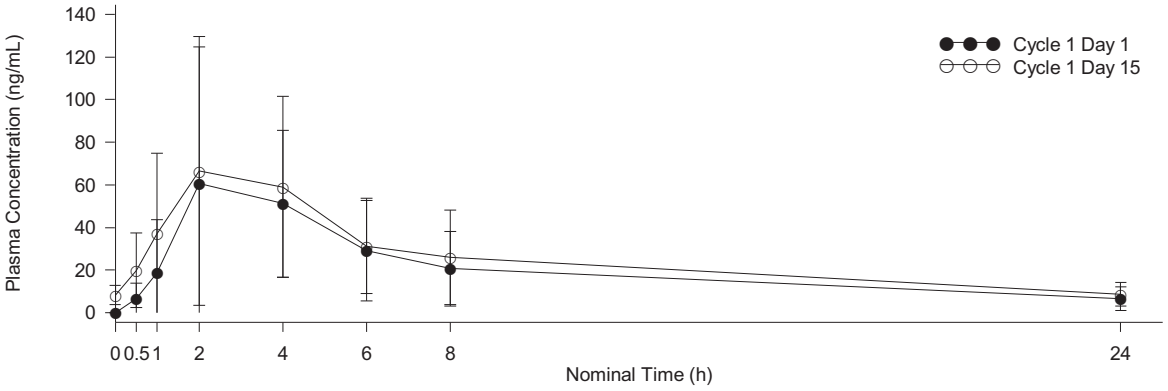
図 2.7.2.2-12　血漿中バレメトスタット総濃度の推移（Cycle 1 Day 1 及び Day 15）：J201 試験



N = 25
Mean ± SD
- - - -: Lower limit of quantification (1.00 ng/mL)

Source: 5.3.5.2-1 Figure 9.1

図 2.7.2.2-13　血漿中バレメトスタット非結合型濃度の推移（Cycle 1 Day 1 及び Day 15）: J201 試験



N = 25
Mean ± SD

Source: 5.3.5.2-1 Figure 9.1

表 2.7.2.2-25　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 1）：J201 試験

Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau[b] (ng·h/mL)
200 mg QD (N = 25)	2230 (1880)[c] 1570 (122.7)[d]	2.00 (0.92, 6.07)	18100 (17500)[c] 11500 (158.8)[d]

N: 被験者数、QD: 1 日 1 回
a: Tmax は中央値（最小値、最大値）で示す。
b: AUCtau は N = 23 で算出
c: 算術平均（標準偏差）
d: 幾何平均（変動係数%）
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.1

表 2.7.2.2-26　血漿中バレメトスタット総濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 15）：J201 試験

Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau[b] (ng·h/mL)	Robs[b]
200 mg QD (N = 22)	2300 (2180)[c] 1320 (256.8)[d]	3.79 (0.50, 6.02)	20800 (20600)[c] 12400 (197.9)[d]	1.19 (0.730)[c] 1.07 (45.6)[d]

N: 被験者数、QD: 1 日 1 回、Robs: 累積係数（observed accumulation ratio）
a: Tmax は中央値（最小値、最大値）で示す。
b: AUCtau は N = 21、Robs は N = 19 で算出
c: 算術平均（標準偏差）
d: 幾何平均（変動係数%）
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.2

表 2.7.2.2-27　血漿中バレメトスタット非結合型濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 1）: J201 試験

Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau[b] (ng·h/mL)
200 mg QD (N = 25)	81.7 (56.4)[c] 62.5 (94.9)[d]	2.00 (0.92, 6.07)	499 (301)[c] 408 (78.0)[d]

N: 被験者数、QD: 1 日 1 回
a: Tmax は中央値（最小値、最大値）で示す。
b: AUCtau は N = 23 で算出
c: 算術平均（標準偏差）
d: 幾何平均（変動係数%）
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.1

表 2.7.2.2-28　血漿中バレメトスタット非結合型濃度の薬物動態パラメータ（Cycle 1 Day 15）: J201 試験

Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau[b] (ng·h/mL)	Robs[b]
200 mg QD (N = 22)	84.9 (57.2)[c] 58.2 (145.1)[d]	3.91 (0.50, 5.82)	584 (395)[c] 446 (99.1)[d]	1.27 (1.06)[c] 1.07 (61.0)[d]

N: 被験者数、QD: 1 日 1 回、Robs: 累積係数（observed accumulation ratio）
a: Tmax は中央値（最小値、最大値）で示す。
b: AUCtau は N = 21、Robs は N = 20 で算出
c: 算術平均（標準偏差）
d: 幾何平均（変動係数%）
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.2

J201 試験では、本薬投与期間中に 1 名の被験者で強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤が、1 名の被験者で P-gp 阻害剤が、また 11 名の被験者で中程度の CYP3A 阻害剤が併用された。併用薬によるサブグループ別の PK パラメータを表 2.7.2.2-29 に示す。なお、P-gp 阻害剤が併用された 1 名では、本薬の 200 mg が投与された。

強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤が併用された 1 名では本薬を 50 mg に減量して投与された結果、血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の Cmax 及び AUCtau は、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤のいずれも併用しなかった被験者 13 名の分布の範囲内であったが、平均値と比べて同程度かやや低値であった。また、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤が併用された 10 名の被験者では、非併用者に比べ、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCtau は Cycle 1 Day 1 及び反復投与後（Cycle 1 Day 15）でやや高値であったが、血漿中バレメトスタット非結合型の Cmax 及び AUCtau は、Cycle 1 Day 1 及び反復投与後（Cycle 1 Day 15）で同程度であった。

表 2.7.2.2-29　CYP3A 及び P-gp 阻害剤併用者と非併用者のバレメトスタットの薬物動態パラメータ比較: J201 試験

Day	Parameter	阻害剤非併用者	中程度の CYP3A 阻害剤併用者	強い CYP3A 阻害剤・P-gp 阻害剤併用者）
Total valemetostat		N = 13	N = 10	N = 1
Cycle 1 Day 1	Cmax (ng/mL)[a]	1950 (1270)	2930 (2440)	586[b]
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	14900 (10700)[c]	23200 (23400)	NC
		N = 12	N = 8	N = 1
Cycle 1 Day 15	Cmax (ng/mL)[a]	1700 (1200)	3430 (3110)	1740[b]
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	15200 (11800)[d]	30300 (28900)	20500[b]
Unbound valemetostat		N = 13	N = 10	N = 1
Cycle 1 Day 1	Cmax (ng/mL)[a]	91.2 (63.8)	82.2 (44.6)	10.5[b]
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	514 (295)[c]	509 (326)	NC
		N = 12	N = 8	N = 1
Cycle 1 Day 15	Cmax (ng/mL)[a]	80.4 (55.6)	101 (64.7)	33.6[b]
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	534 (368)[d]	711 (463)	325[b]

N: 被験者数、NC: not calculated
a: 算術平均（標準偏差）
b: 個別値:
c: N = 12
d: N = 11
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.4.2.2、Table 14.4.2.3、Table 14.4.2.5、Table 14.4.2.6

2.4　ファーマコメトリクス解析

2.4.1　母集団薬物動態解析

以下の目的で PPK 解析を実施した。

1) J101 試験、U106 試験、J107 試験、J109 試験、及び J201 試験を対象に血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の PK を特徴付ける。
2) バレメトスタットの PK に対する共変量の影響を評価する。
3) 曝露-反応解析で使用する個別 post hoc パラメータを推定する。

2.4.1.1　結果

解析データセットには 50～300 mg の用量範囲を評価した 5 試験（NHL 患者対象試験 2 試験、健康成人対象試験 3 試験）、174 名の被験者（NHL 患者 102 名、健康成人 72 名）、3162 点の血漿中バレメトスタット総濃度、1871 点の血漿中バレメトスタット非結合型濃度が含まれた。各試験の人口統計学的データは各試験の総括報告書に示す。解析対象患者 102 名の性別の分布は男性 57 名、女性 45 名、人種はアジア人 74 名、白人 22 名、黒人 6 名、実施国は日本 71 名、米国 31 名、平均年齢（標準偏差）は 66.8（9.50）歳、平均体重は 66.1（18.3）kg であった。データセットに関するさらなる詳細は報告書（5.3.3.5-1）に記載した。

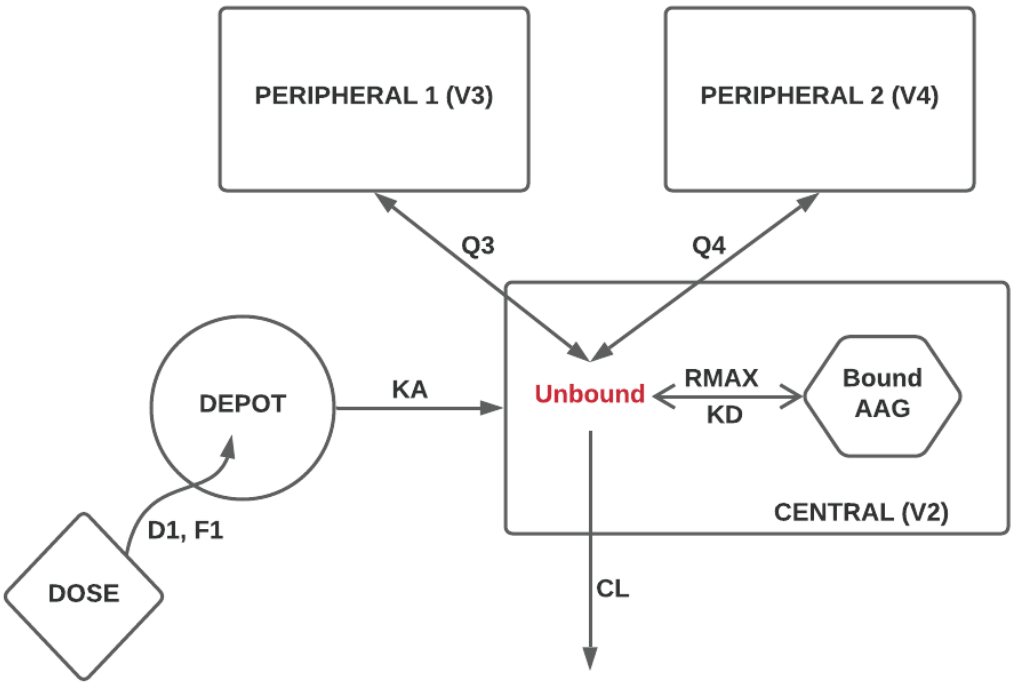
血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度を同時に記述する最終モデルの概略図を図 2.7.2.2-14 に示す。バレメトスタットの PK は逐次 0 次 1 次吸収モデルを伴う 3 コンパー

トメントモデルでよく記述された。中心コンパートメントに移行したバレメトスタットは結合蛋白（主に AAG と考えられる）への最大結合量（total binding capacity: RMAX）と解離定数（binding affinity: KD）に従い非結合型又は結合型として分布し、非結合型バレメトスタットのみがコンパートメント間を移行、又は消失する。そのため本解析の PPK パラメータのうち、移行及び消失に関するものは非結合型バレメトスタットのパラメータとして定義した。血漿中バレメトスタット非結合型濃度（Cunbound）は、以下のような形で血漿中バレメトスタット総濃度（Ctotal）、RMAX、KD の関数として表現される。

血漿中バレメトスタット非結合型濃度の関数:

$$C_{\text{unbound}} = \left(0.5 \cdot (C_{\text{total}} - RMAX - KD) + 0.5 \cdot \sqrt{(C_{\text{total}} - RMAX - KD)^2 + 4 \cdot KD \cdot C_{\text{total}}}\right)$$

図 2.7.2.2-14　血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の最終 PPK モデルの概略図



CL: unbound valemetostat clearance; Q3, Q4: intercompartmental clearances; V2, V3, V4: volumes of distribution; KA: first order absorption rate constant; D1: duration of zero-order input; F1: bioavailability of zero-order input; KD: binding affinity; RMAX: total binding capacity.
Total valemetostat concentration in the central compartment was computed as the sum of unbound and bound species, scaled by V2.
Source: M5.3.3.5-1 Figure SYN1

薬物動態パラメータの個体間変動誤差モデル及び残差誤差モデルは指数誤差モデルとした。非線形混合効果（nonlinear mixed effect model: NONMEM）による母集団パラメータ推定

には、first order conditional estimation with interaction アルゴリズムを用いた。

ベースモデルを構築したのち、フルモデルアプローチにより共変量の影響を評価した。なお、主な結合蛋白としてバレメトスタットの PK に影響を与えることが明確であった AAG を、あらかじめ RMAX の共変量として含めたものをベースモデルとした。共変量間の相関（識別可能性）、モデルの安定性、診断指標、生理学的妥当性を考慮して、最終モデルを構築した。事前に規定した共変量候補を以下に示す。最終モデル構築の過程でこれらの共変量をすべて検討した。

見かけのクリアランス（CL/F）の共変量候補：
AAG、アルブミン、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、健康成人か否か、性別、人種（アジア人、白人、その他）、併用薬（中程度の CYP3A 阻害剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、強い CYP3A 阻害剤かつ P-gp 阻害剤）、肝機能、実施国（日本、米国）

見かけの分布容積（Vx/F）の共変量候補：
AAG、アルブミン、体重

相対的バイオアベイラビリティ（F1）の共変量候補：
併用薬（中程度の CYP3A 阻害剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）

最終モデルから得られた PPK パラメータを表 2.7.2.2-30 及び表 2.7.2.2-31 に示す。最終モデルでは、CL/F の共変量として AAG、体重、健康被験者か否か、性別、人種、肝機能、U106 試験が含まれた。Vx/F の共変量として体重、U106 試験が、F1 の共変量として AAG が、RMAX の共変量として AAG が含まれた。CL/F 及び F1 に及ぼす AAG の影響、U106 試験の影響はデータを記述するために経験的に導入された。なお、U106 試験の影響は事前の共変量候補には含めていなかったが、最終モデル構築の過程で検討された。95% CI の範囲から、すべての共変量の効果が適切に推定されたことが確認された。J101 試験のみ非結合型濃度の測定法が異なったために、調整因子を導入し、残差変動の大きさも個別に推定した。変量効果の shrinkage は全般的に低く（最大 33.8%）、曝露-反応解析で使用する個別 post hoc パラメータを推定するのに適切であると考えられた。

表 2.7.2.2-30　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値（固定効果）

			Estimate	95% CI	RSE (%)
Structural model parameters					
CL/F (L/hr)	$\exp(\theta_1)$	Apparent clearance	450	381, 532	8.56
V2/F (L)	$\exp(\theta_2)$	Apparent central volume	96.2	79.2, 117	9.95
Q3/F (L/hr)	$\exp(\theta_3)$	Apparent intercompartmental clearance 1	35.0	15.6, 78.6	43.0
V3/F (L)	$\exp(\theta_4)$	Apparent peripheral volume 1	3460	2050, 5850	27.2
Q4/F (L/hr)	$\exp(\theta_{10})$	Apparent intercompartmental clearance 2	208	165, 262	11.9
V4/F (L)	$\exp(\theta_{11})$	Apparent peripheral volume 2	2210	1470, 3310	20.9
D1 (hr)	$\exp(\theta_6)$	Zero-order input duration	0.762	0.584, 0.996	13.7
D1 (hr)	$\exp(\theta_{12})$	Zero-order input duration (U106)	0.304	0.151, 0.613	36.9
KA (1/hr)	$\exp(\theta_5)$	First order absorption rate constant	0.592	0.455, 0.770	13.5
KD (ng/mL)	$\exp(\theta_7)$	Binding affinity	122	88.7, 168	16.4
RMAX (ng/mL)	$\exp(\theta_8)$	Total binding capacity	4500	3350, 6050	15.1
ASSAY	$\exp(\theta_9)$	J101 unbound adjustment factor	0.671	0.561, 0.802	9.16
Covariate effect parameters					
CL/F ~ WT	θ_{14}	WT effect on CL	0.750	FIXED	-
CL/F ~ AAG	θ_{24}	AAG effect on CL	0.540	0.408, 0.671	12.5
CL/F ~ HLTHY	$\exp(\theta_{17})$	Healthy effect on CL	1.21	0.996, 1.47	9.97
CL/F ~ non-ASIAN	$\exp(\theta_{18})$	non-Asian effect on CL	0.978	0.818, 1.17	9.15
CL/F ~ FEMALE	$\exp(\theta_{19})$	SEX effect on CL	1.05	0.942, 1.17	5.56
CL/F ~ HEPAT ANY	$\exp(\theta_{20})$	HEPAT mild/moderate effect on CL	0.876	0.728, 1.05	9.49
CL/F ~ U106	$\exp(\theta_{26})$	U106 (non-Asian/healthy) effect on CL	0.736	0.439, 1.23	26.8
V3/F ~ WT	θ_{21}	WT effect on V3/F	1.00	FIXED	-
V4/F ~ WT	θ_{21}	WT effect on V4/F	1.00	FIXED	-
Vx/F ~ U106	$\exp(\theta_{25})$	U106 (non-Asian/healthy) effect on V2,V3,V4	1.29	0.792, 2.09	25.1
F1 ~ AAG	θ_{24}	AAG effect on F1	0.540	0.408, 0.671	12.5
RMAX ~ AAG	θ_{13}	AAG effect on RMAX	0.952	0.865, 1.04	4.65

Structural model parameters were estimated for a reference subject, i.e., an Asian male patient weighing 63 kg, with normal hepatic function, and AAG of 87 mg/dL.
Parameters estimated in the log-domain were back-transformed for clarity. The model included a shared weight effect on V3/F and V4/F (21) and a shared AAG effect on CL/F and F1 (24). The U106 (non-Asian/healthy) effect refers to any subject in Study DS3201-A-U106 without NHL, regardless of their hepatic function status
Abbreviations: AAG = alpha-1-acid glycoprotein; CI = confidence interval; F1 = bioavailability; HEPAT = Hepatic impairment; HLTHY = healthy; RSE = relative standard error; WT = weight
Confidence intervals = estimate ± 1.96 * SE
Source: M5.3.3.5-1 Table SYN1

表 2.7.2.2-31　バレメトスタット最終 PPK モデルのパラメータ推定値（変量効果）

		Estimate	95% CI	Shrinkage (%)	RSE (%)
Interindividual variance parameters					
IIV-CL/F	$\Omega_{(1,1)}$	0.0395 [CV%=20.1]	0.0238, 0.0553	33.8	20.3
IIV-KA	$\Omega_{(2,2)}$	0.850 [CV%=116]	0.622, 1.08	18.1	13.6
IIV-RMAX	$\Omega_{(3,3)}$	0.0445 [CV%=21.3]	0.0329, 0.0561	31.7	13.3
IIV-F1	$\Omega_{(4,4)}$	0.343 [CV%=63.9]	0.240, 0.446	7.82	15.4
IIV-D1	$\Omega_{(5,5)}$	1.41 [CV%=175]	0.771, 2.04	24.2	23.0
Residual variance					
Log-additive - Total	$\Sigma_{(1,1)}$	0.328 [CV%=57.3]	0.316, 0.341	5.55	1.96
Log-additive - Unbound / non-J101	$\Sigma_{(2,2)}$	0.341 [CV%=58.4]	0.321, 0.360	5.43	2.89
Log-additive - Unbound / J101	$\Sigma_{(3,3)}$	0.417 [CV%=64.6]	0.312, 0.521	10.4	12.8

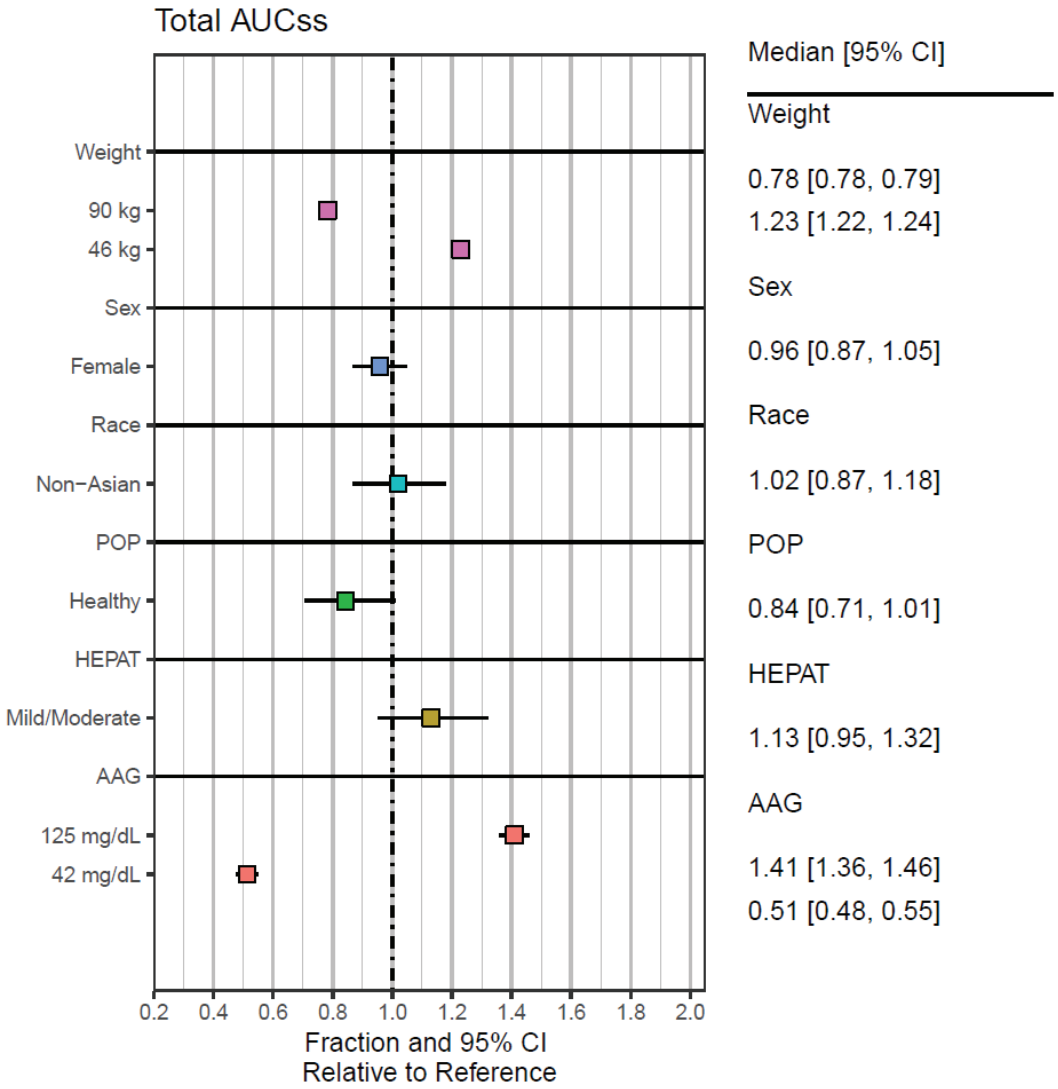
Abbreviations: CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; F1 = bioavailability; RSE = relative standard error
Confidence intervals = estimate ± 1.96 * SE
CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) - 1) * 100
CV% of sigma = sqrt(estimate) * 100
Source: M5.3.3.5-1 Table SYN2

選択された各共変量が血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の定常状態における AUCtau（AUCss）に及ぼす影響を図 2.7.2.2-15 及び図 2.7.2.2-16 に示す。AAG は血漿中バレメトスタット総濃度の AUCss（以下、総濃度 AUCss）には強く影響するものの、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の AUCss（以下、非結合型 AUCss）には影響しないことが示された。バレメトスタット曝露の個別予測値と AAG の関係を図 2.7.2.2-17 に示す。定常状態における Cmax（CMAXss）及び Cmin（CMINss）についても、総濃度は AAG の影響を強く受ける一方で、非結合型濃度はほとんど影響を受けないことが示された。

バレメトスタットの fu の個別予測値と AAG の関係を図 2.7.2.2-18 に示す。健康被験者、患者ともに概ね一つの平滑化曲線によって記述されたことから、健康被験者と患者で認められた血漿中バレメトスタット総濃度の曝露及び fu の差異は、AAG の差異に起因することが考えられた。

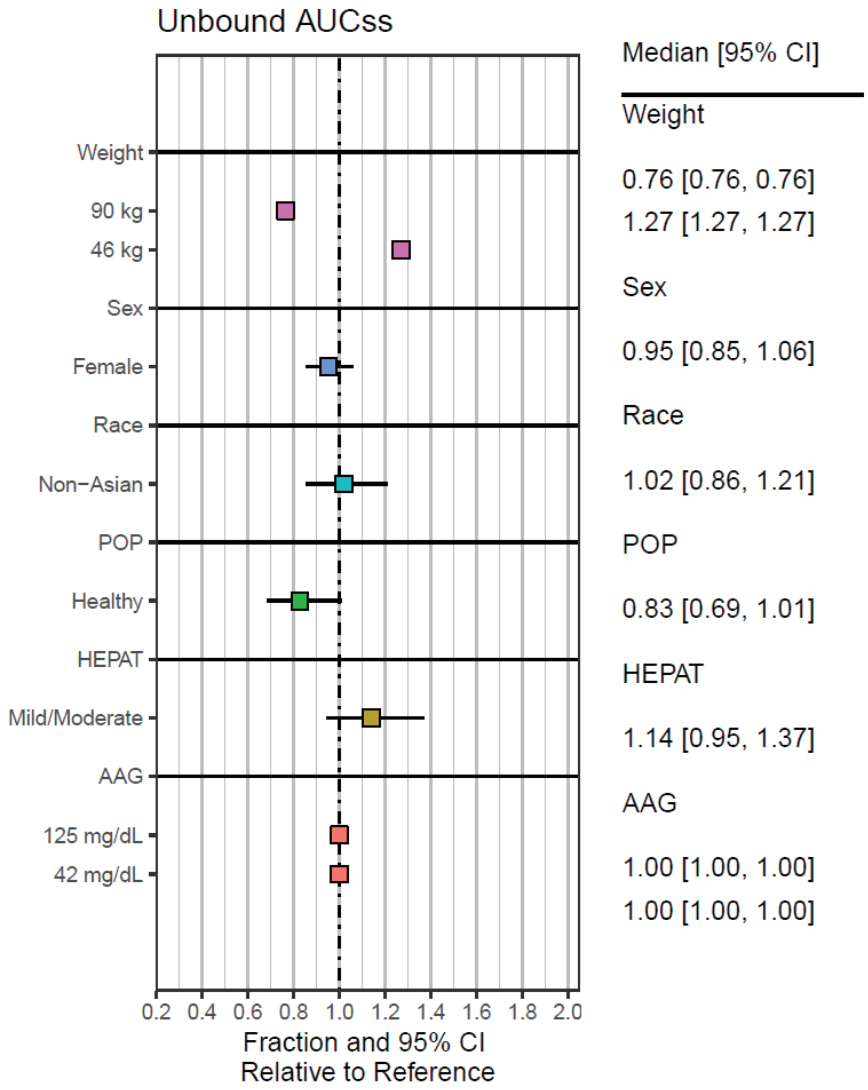
併用薬の使用状況と血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の曝露量の関係を図 2.7.2.2-19 及び図 2.7.2.2-20 に示す。なお、投与量は併用薬なし又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用している場合 200 mg、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤を併用している場合 100 mg、強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤を併用している場合 50 mg とした。併用薬を服用している患者数は限定的なものの、曝露量の分布範囲は概ね重なっていることが確認された。

図 2.7.2.2-15　各共変量が血漿中バレメトスタット総濃度 AUCss に及ぼす影響のフォレストプロット



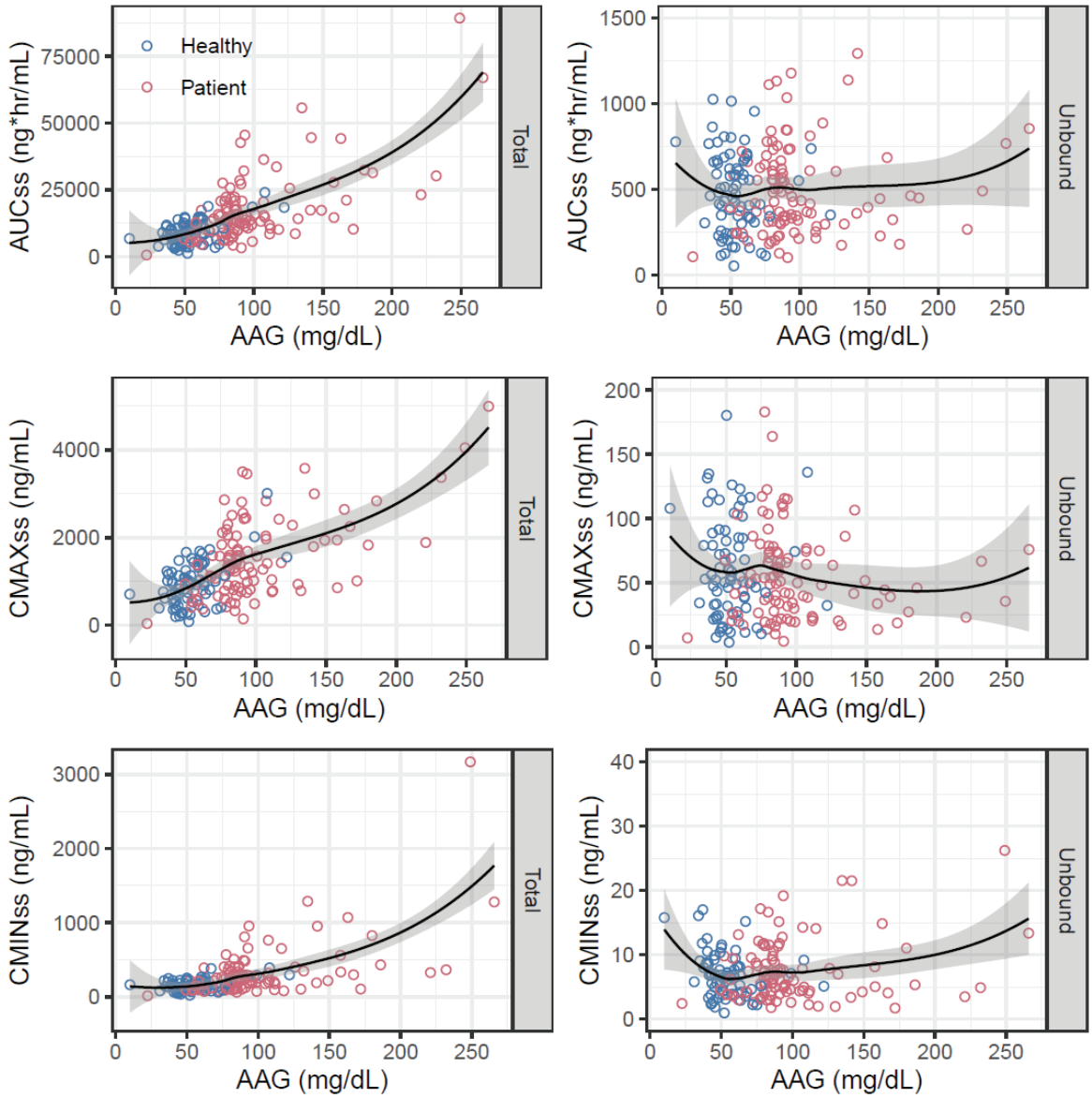
Covariates in the final population PK model were varied one at a time from the reference subject, i.e., an Asian male patient weighing 63 kg, with normal hepatic function, and AAG of 87 mg/dL and used to simulate total AUCss in N=1000 parameter sets from the covariance matrix of the fixed effect estimate. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% prediction interval for the simulated total AUCss. Continuous covariates (weight and AAG) were evaluated at the 5th and 95th percentiles of the observed values in the entire model estimation data set (including patients and healthy subjects).
Source: M5.3.3.5-1 Figure SYN2

図 2.7.2.2-16　各共変量が血漿中バレメトスタット非結合型 AUCss に及ぼす影響のフォレストプロット



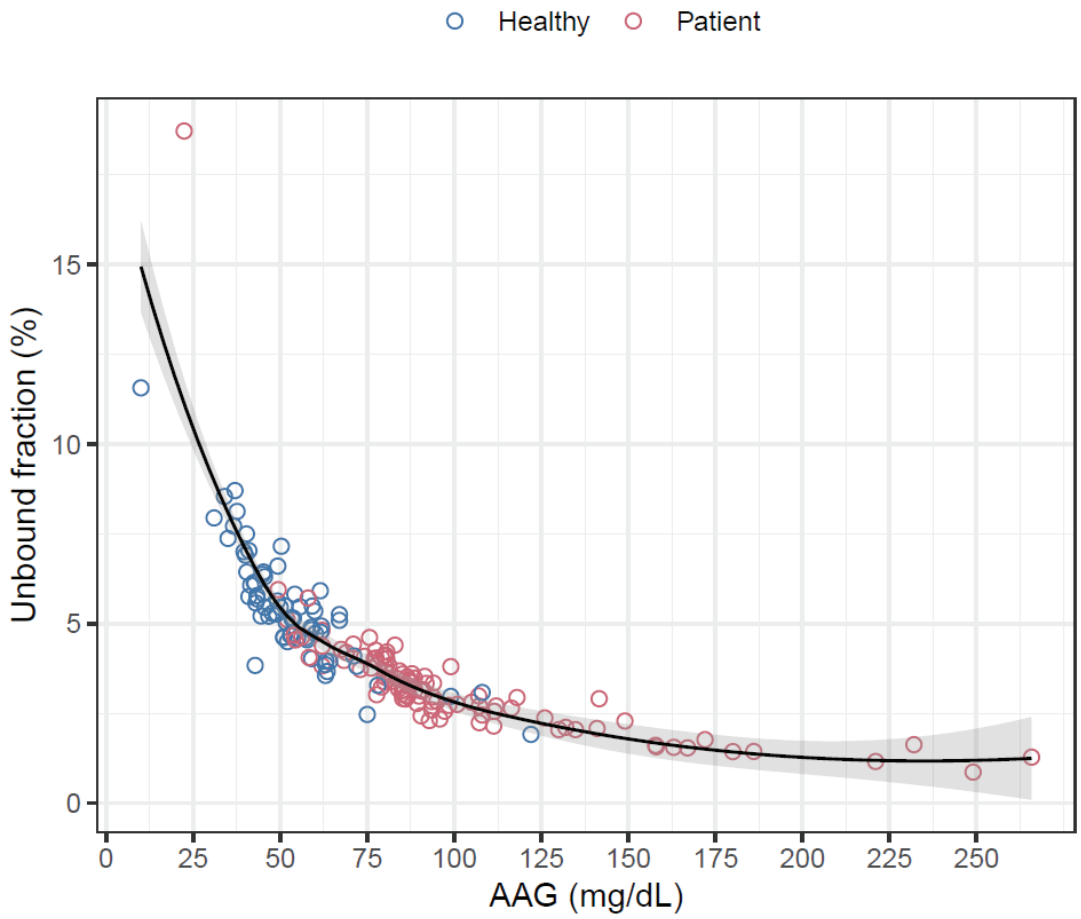
Covariates in the final population PK model were varied one at a time from the reference subject, i.e., an Asian male patient weighing 63 kg, with normal hepatic function, and AAG of 87 mg/dL and used to simulate unbound AUCss in N=1000 parameter sets from the covariance matrix of the fixed effect estimate. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% prediction interval for the simulated unbound AUCss. Continuous covariates (weight and AAG) were evaluated at the 5th and 95th percentiles of the observed values in the entire model estimation data set (including patients and healthy subjects).
Source: M5.3.3.5-1 Figure SYN3

図 2.7.2.2-17 バレメトスタット曝露の個別予測値と AAG の関係



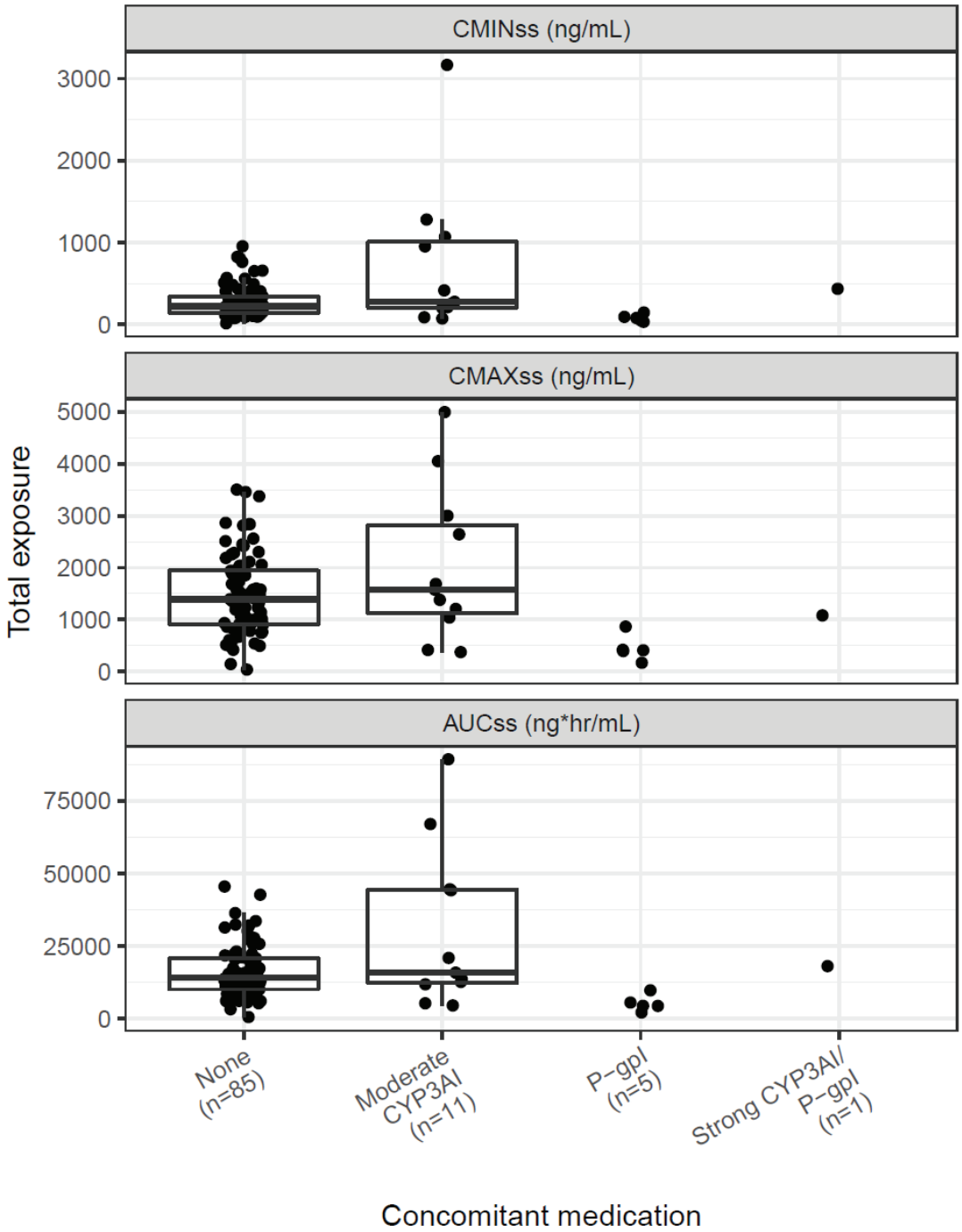
Total and unbound valemetostat exposures at steady state from the final population PK model versus AAG. Empirical Bayes estimates (including covariate effects and post-hoc ETAs) from healthy subjects and patients in the model estimation data set were used as parameters for the simulation. The simulated valemetostat regimen for all subjects was 200 mg daily to steady state. The solid line is a non-parametric loess smooth through the data and the shaded area is a 95% confidence interval around the loess line.
Source: M5.3.3.5-1 Figure SYN4

図 2.7.2.2-18　バレメトスタット非結合型分率の個別予測値と AAG の関係



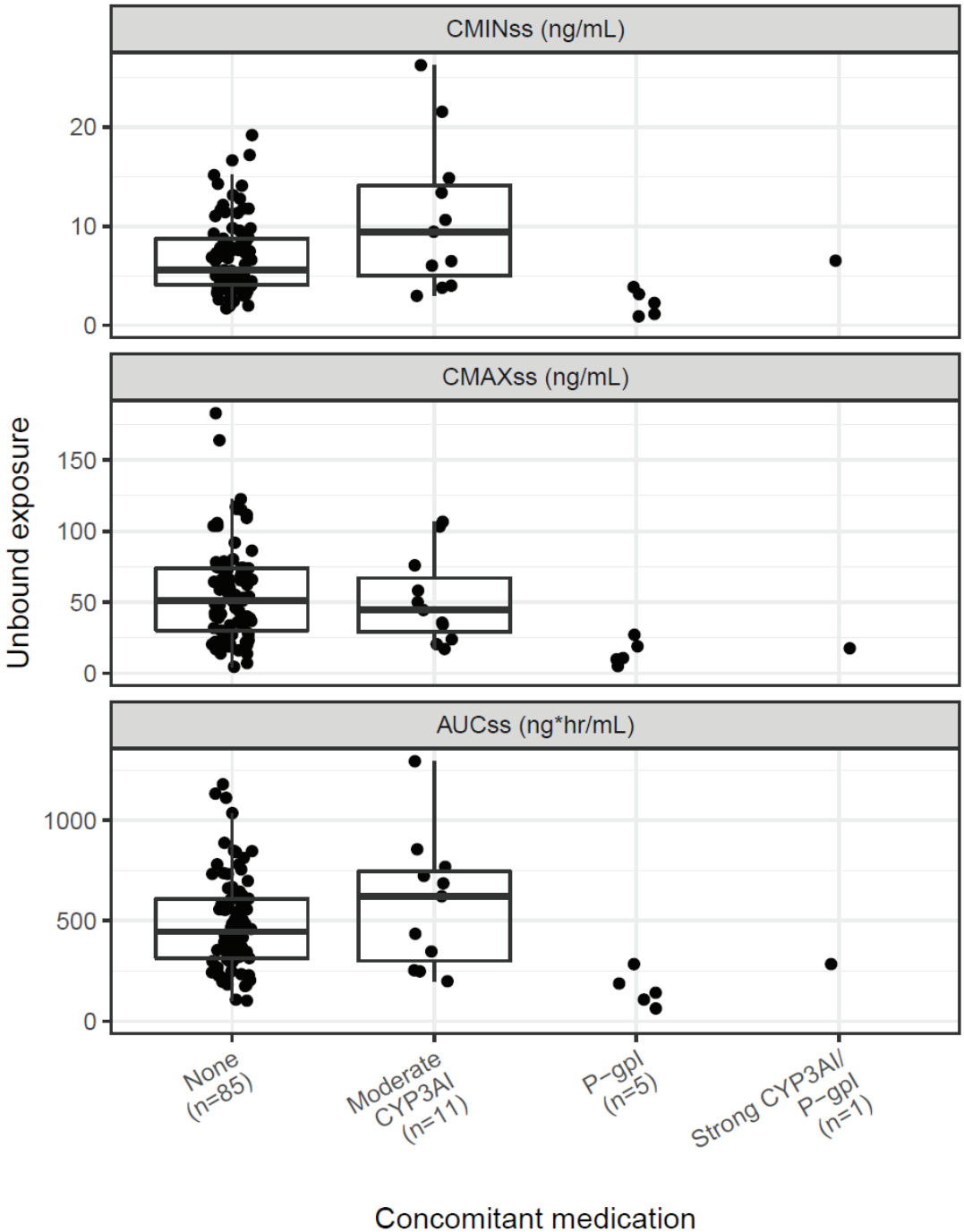
Post-hoc valemetostat unbound fraction was calculated as the ratio of unbound AUCss to total AUCss. Empirical Bayes estimates (including covariate effects and post-hoc ETAs) from healthy subjects and patients in the model estimation data set were used as parameters for the simulation. The simulated valemetostat regimen for all subjects was 200 mg daily to steady state. The solid line is a non-parametric loess smooth through the data and the shaded area is a 95% confidence interval around the loess line.
Source: M5.3.3.5-1 Figure S95

図 2.7.2.2-19　血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量の個別予測値と併用薬の使用状況の関係



Total valemetostat exposures in patients at steady state simulated from post-hoc parameter estimates from the final population PK model. Boxes were omitted for categories with insufficient data. Subjects with concomitant P-gpI were simulated with 100 mg daily and subjects with concomitant strong CYP3AI / P-gpI were simulated with 50 mg daily. The remaining subjects were simulated with 200 mg daily. All exposures are for steady state dosing. CYP3AI: CYP3A inhibitor; P-gpI: P-gp inhibitor.
Source: M5.3.3.5-1 Figure S108

図 2.7.2.2-20 血漿中バレメトスタット非結合型濃度の曝露量の個別予測値と併用薬の使用状況の関係



Unbound valemetostat exposures in patients at steady state simulated from post-hoc parameter estimates from the final population PK model. Boxes were omitted for categories with insufficient data. Subjects with concomitant P-gpI were simulated with 100 mg daily and subjects with concomitant strong CYP3AI / P-gpI were simulated with 50 mg daily. The remaining subjects were simulated with 200 mg daily. All exposures are for steady state dosing. CYP3AI: CYP3A inhibitor; P-gpI: P-gp inhibitor.
Source: M5.3.3.5-1 Figure S109

2.4.1.2　結論

- バレメトスタットは AAG に結合し、AAG によって血漿中バレメトスタット総濃度の曝露は影響を受ける一方で、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の曝露はほとんど又は全く影響を受けないことが示された。
- AAG 以外の共変量としては、体重、健康成人か否か、及び肝機能が含まれた。
- PPK モデルは血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度を十分に特徴付けており、曝露-反応解析で使用する個別 post hoc パラメータを推定するのに適切であった。

2.4.2　有効性に対する曝露-反応解析

以下の目的で有効性に対する曝露-反応解析を実施した。

1) J201 試験の ATL 患者を対象として、独立効果判定委員会の判定による奏効率の曝露-反応関係を特徴付ける。
2) J101 試験及び J201 試験の ATL 患者を対象として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率の曝露-反応関係を特徴付ける。
3) 有効性の曝露-反応関係の共変量を評価し、各部分集団での有効性の違いを説明する。

2.4.2.1　結果

解析データセットには 150～200 mg の用量範囲で 39 名（J101 試験 14 名、J201 試験 25 名）の ATL 患者が含まれた。解析対象患者 39 名の性別の分布は男性 20 名、女性 19 名、人種はアジア人 34 名、黒人 5 名、実施国は日本 34 名、米国 5 名、平均年齢（標準偏差）は 68.3（8.43）歳、平均体重（標準偏差）は 62.4（16.3）kg であった。データセットに関する詳細は報告書（5.3.5.3-3）に記載した。

曝露-反応解析で使用した曝露指標は、2.4.1 に記載した PPK モデルに基づき算出した。検討した曝露指標は総濃度及び非結合型 AUCss、CMINss、CMAXss であった。血漿中バレメトスタット総濃度、非結合型濃度ともにすべての曝露指標は互いに高度に相関していたため、薬理学的に重要と考えられる非結合型濃度の曝露指標のうち、用量へ変換するのが容易な AUCss を最終モデルに採用した。なお、この曝露指標の選択は事前に解析計画書に規定した。

エンドポイントが二値変数であったためベイズ流線形ロジスティック回帰によって解析した。以下の共変量が切片及び傾きに対して及ぼす影響をフルモデルアプローチにより評価した。

検討した共変量：

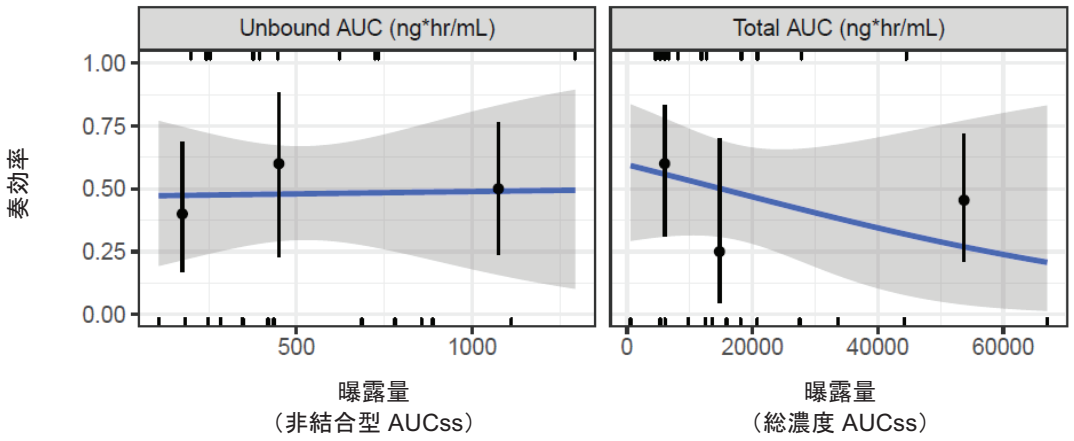
年齢、ベースラインの lactate dehydrogenase（LDH）、体重、性別（男性、女性）、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status

（PS）（0、1 以上）

2.4.2.1.1　独立効果判定委員会の判定による奏効率

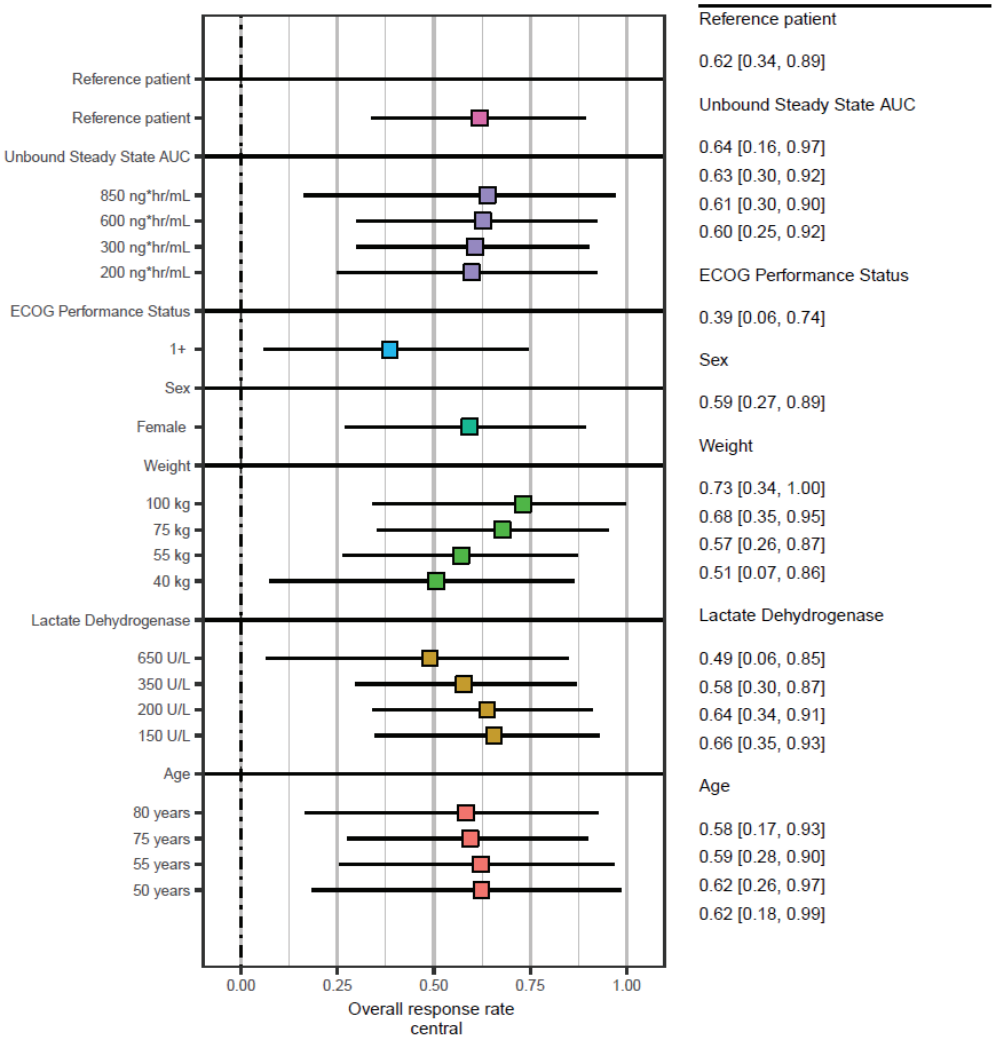
観測値に基づく曝露と独立効果判定委員会の判定による奏効率の関係を図 2.7.2.2-21 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-22 に示す。奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で 60%から 64%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち ECOG PS、ベースラインの LDH、体重が曝露-反応関係に影響のあるものであった。非結合型 AUCss が 375 ng·h/mL で、ECOG PS が 0 の患者で奏効率は 62%、1 以上の患者で 39%と予測された。ベースラインの LDH が 150 U/L の患者で奏効率は 66%、650 U/L の患者で 49%と予測された。体重が 40 kg の患者で奏効率は 51%、100 kg の患者で 73%と予測された。

図 2.7.2.2-21　観測値に基づく曝露と奏効率（独立効果判定委員会の判定）の関係



Dashed line along the x-axis indicates responder (one) and non-responder (zero) patients. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S1

図 2.7.2.2-22　モデルに基づく奏効率（独立効果判定委員会の判定）の予測値

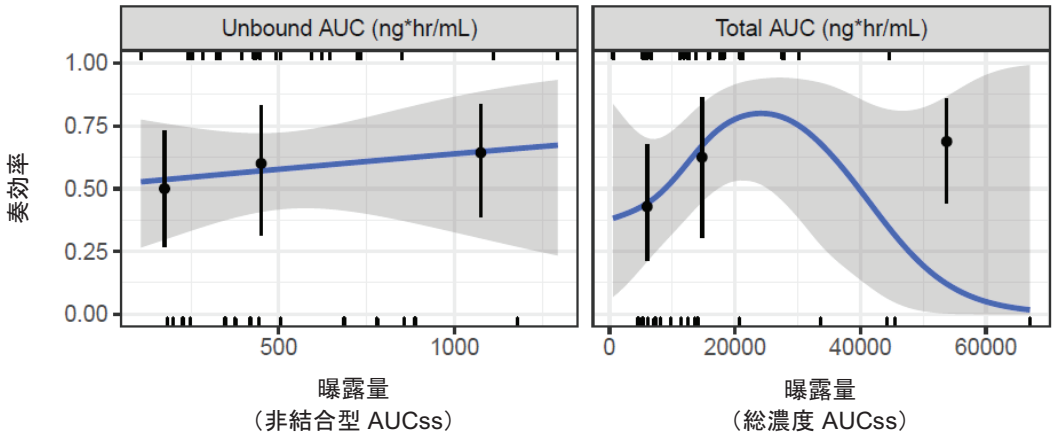


Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S13

2.4.2.1.2　治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率

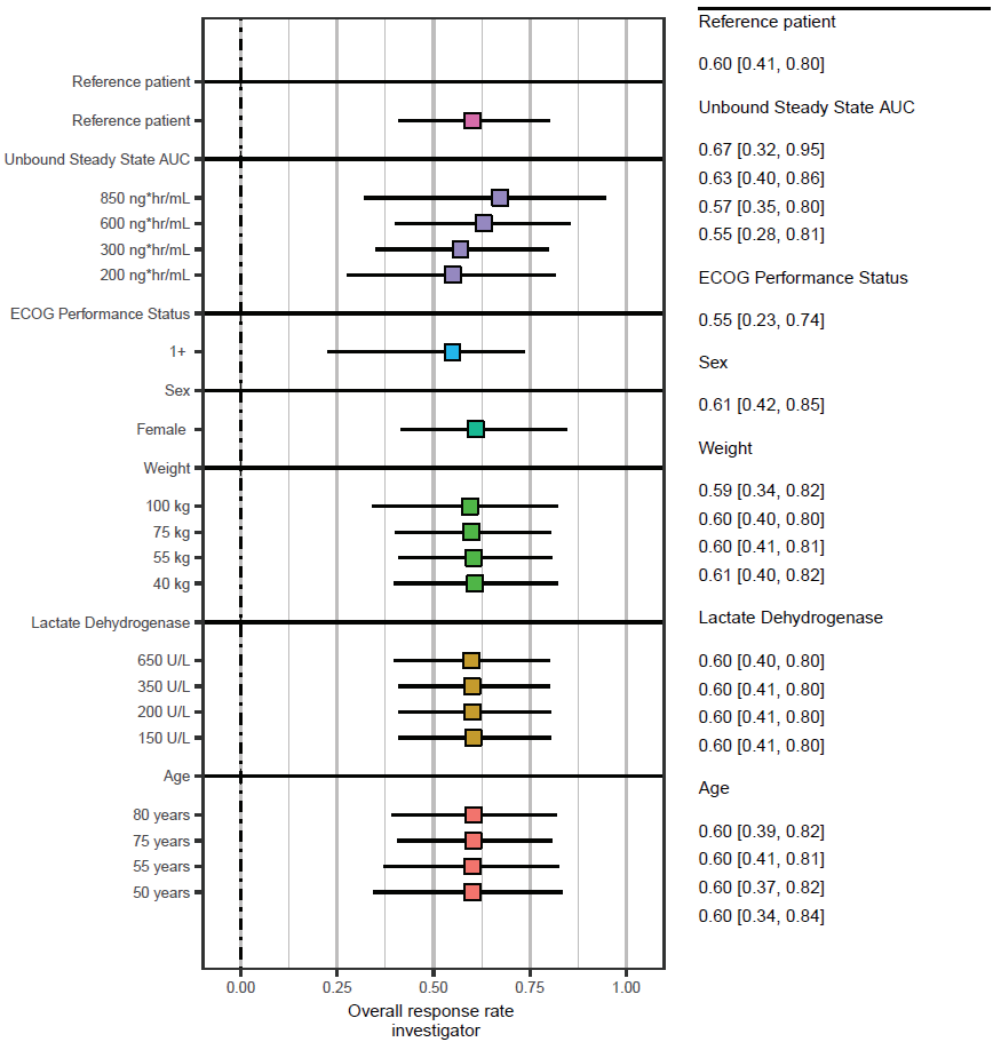
観測値に基づく曝露と治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率の関係を図 2.7.2.2-23 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-24 に示す。治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で 55%から 67%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち ECOG PS が曝露-反応関係に影響のあるものであった。非結合型 AUCss が 375 ng·h/mL のとき、ECOG PS が 0 の患者で奏効率は 60%、1 以上の患者で 55%と予測された。

図 2.7.2.2-23　観測値に基づく曝露と奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）の関係



Dashed line along the x-axis indicates responder (one) and non-responder (zero) patients. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S2

図 2.7.2.2-24　モデルに基づく奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）の予測値



Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S15

2.4.2.2　結論

- 独立効果判定委員会の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で 60%から 64%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち ECOG PS、ベースラインの LDH、体重が曝露-反応関係に影響のあるものであった。
- 治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で 55%から 67%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち ECOG PS が曝露-反応関係に影響のあるものであった。

2.4.3　安全性に対する曝露-反応解析

以下の目的で安全性に対する曝露-反応解析を実施した。

1) J101 試験及び J201 試験の NHL 患者（ATL 患者含む）を対象として、以下の安全性エンドポイントに対する曝露-反応関係を特徴付ける。
   - 臨床検査値で Grade 3 以上の血小板数減少
   - 臨床検査値で Grade 3 以上の好中球数減少
   - 臨床検査値で Grade 3 以上の貧血
   - 治験薬の減量に至った有害事象
   - 治験薬の休薬に至った有害事象
   - Grade 3 以上の有害事象
2) J101 試験及び J201 試験に含まれる NHL 患者（ATL 患者含む）を対象として、血小板数の経時的推移に対する曝露-反応関係を特徴づける。
3) 安全性の曝露-反応関係に対する共変量を評価し、各部分集団での安全性の違いを説明する。

2.4.3.1　結果

2.4.3.1.1　有害事象（血小板数の経時的推移以外）

解析データセットには 150～300 mg の用量範囲で 102 名（J101 試験 77 名、J201 試験 25 名）の NHL 患者が含まれた。解析対象患者 102 名の性別の分布は男性 57 名、女性 45 名、人種はアジア人 74 名、白人 22 名、黒人 6 名、実施国は日本 71 名、米国 31 名、平均年齢（標準偏差）は 66.8（9.50）歳、平均体重は 66.1（18.3）kg であった。データセットに関するさらなる詳細は報告書（5.3.5.3-3）に記載した。

安全性エンドポイントに対する曝露-反応解析で使用した曝露指標は、2.4.1 に記載した PPK モデルに基づき算出した。検討した曝露指標は血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型 AUCss、CMINss、CMAXss であった。有効性に対する曝露-反応解析と同様に非結合型 AUCss を最終モデルに採用した。

血小板数の経時的推移以外の安全性エンドポイントに対する曝露-反応解析では、エンドポイントが二値変数であったためベイズ流線形ロジスティック回帰によって解析した。以下の共変量が切片及び傾きに対して及ぼす影響をフルモデルアプローチにより評価した。

検討した共変量：

年齢、ベースラインの LDH、体重、性別（男性、女性）、肝機能（正常、軽度肝機能障害）、人種（アジア人、白人、黒人）、実施国（日本、米国）

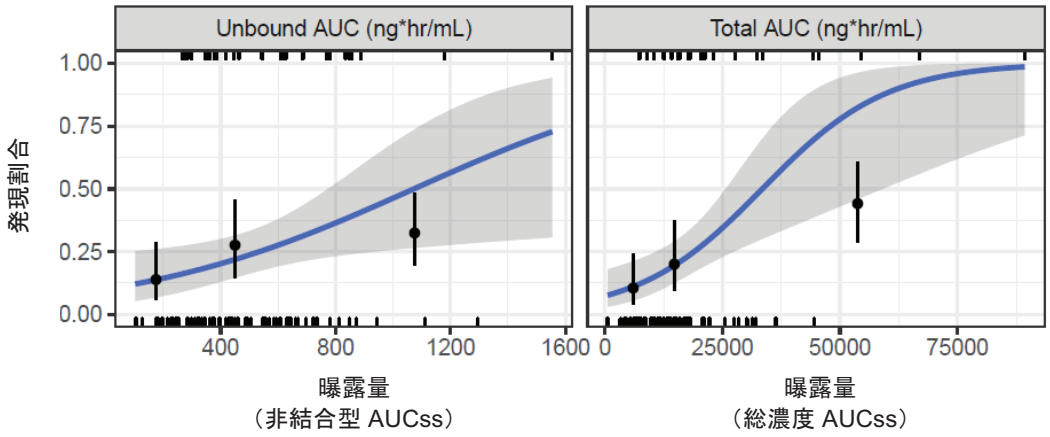
検討した共変量（臨床検査値に基づくもののみ）：

上記に加え、対応するベースラインの臨床検査値（血小板数、好中球数、ヘモグロビン）

2.4.3.1.1.1　臨床検査値で Grade 3 以上の血小板数減少

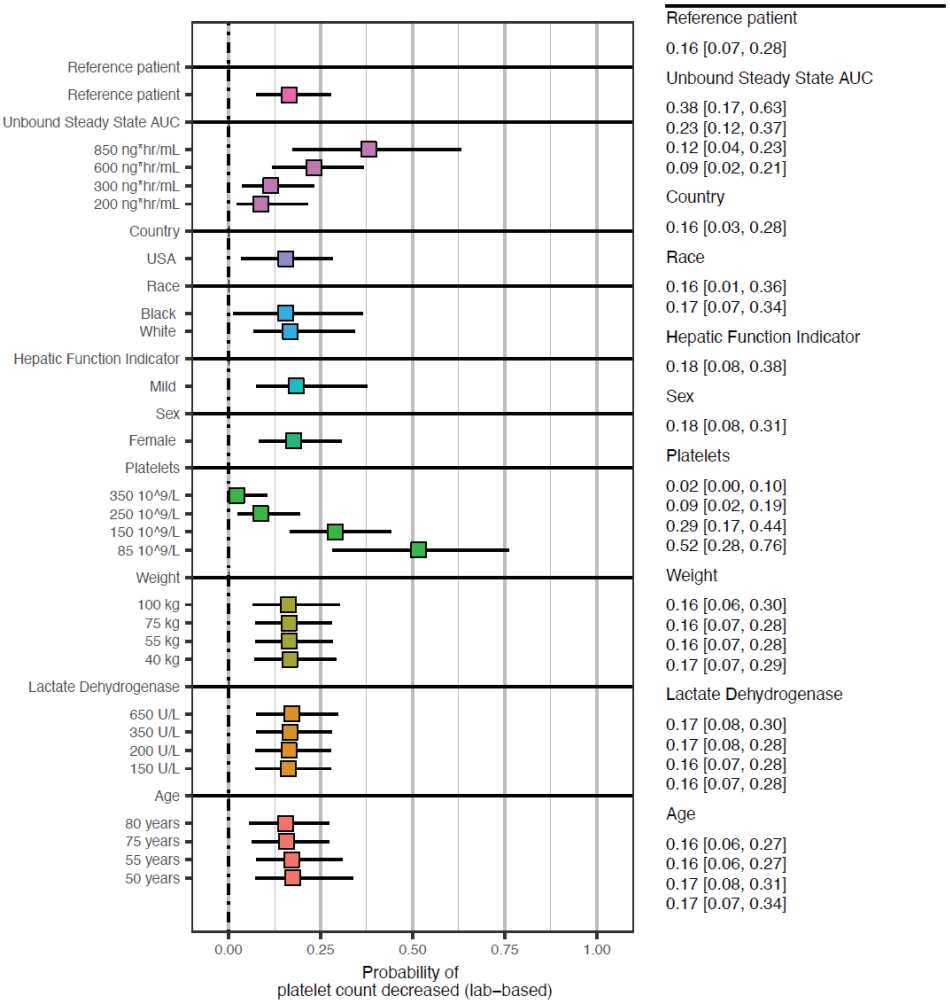
観測値に基づく曝露と臨床検査値で Grade 3 以上の血小板数減少の関係を図 2.7.2.2-25 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-26 に示す。血小板数減少は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で発現割合が 9%から 38%に上昇することが予測された。検討した共変量のうちベースラインの血小板数がリスクに影響する共変量であると示された。非結合型 AUCss が 375 ng·h/mL のとき、ベースラインの血小板数が 350 × 10^9/L の患者で発現割合は 2%、85 × 10^9/L の患者で 52%と予測された。

図 2.7.2.2-25　観測値に基づく曝露と Grade 3 以上の血小板数減少の発現割合の関係



Dashed line along the x-axis indicates patients with (one) and without (zero) an adverse event reported. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S30

図 2.7.2.2-26　モデルに基づく Grade 3 以上の血小板数減少の発現割合の予測

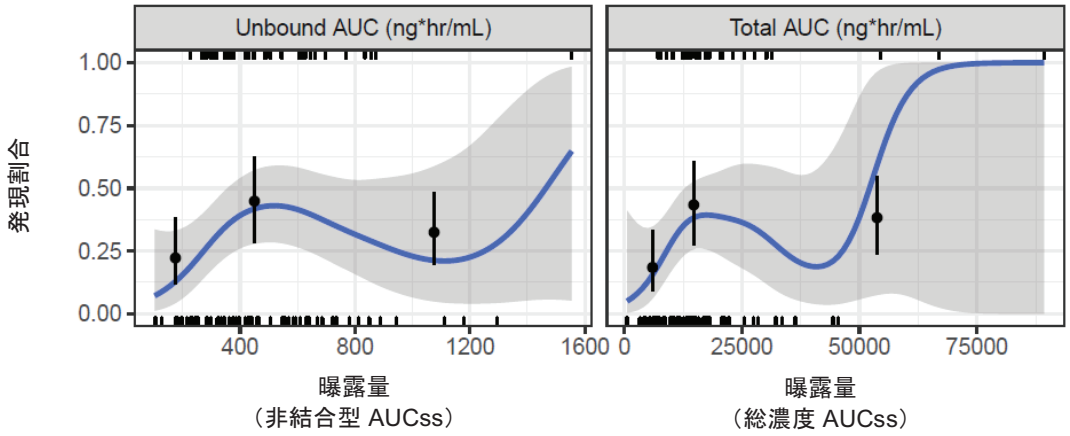


Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH, baseline thrombocytes) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S64

2.4.3.1.1.2　臨床検査値で Grade 3 以上の好中球数減少

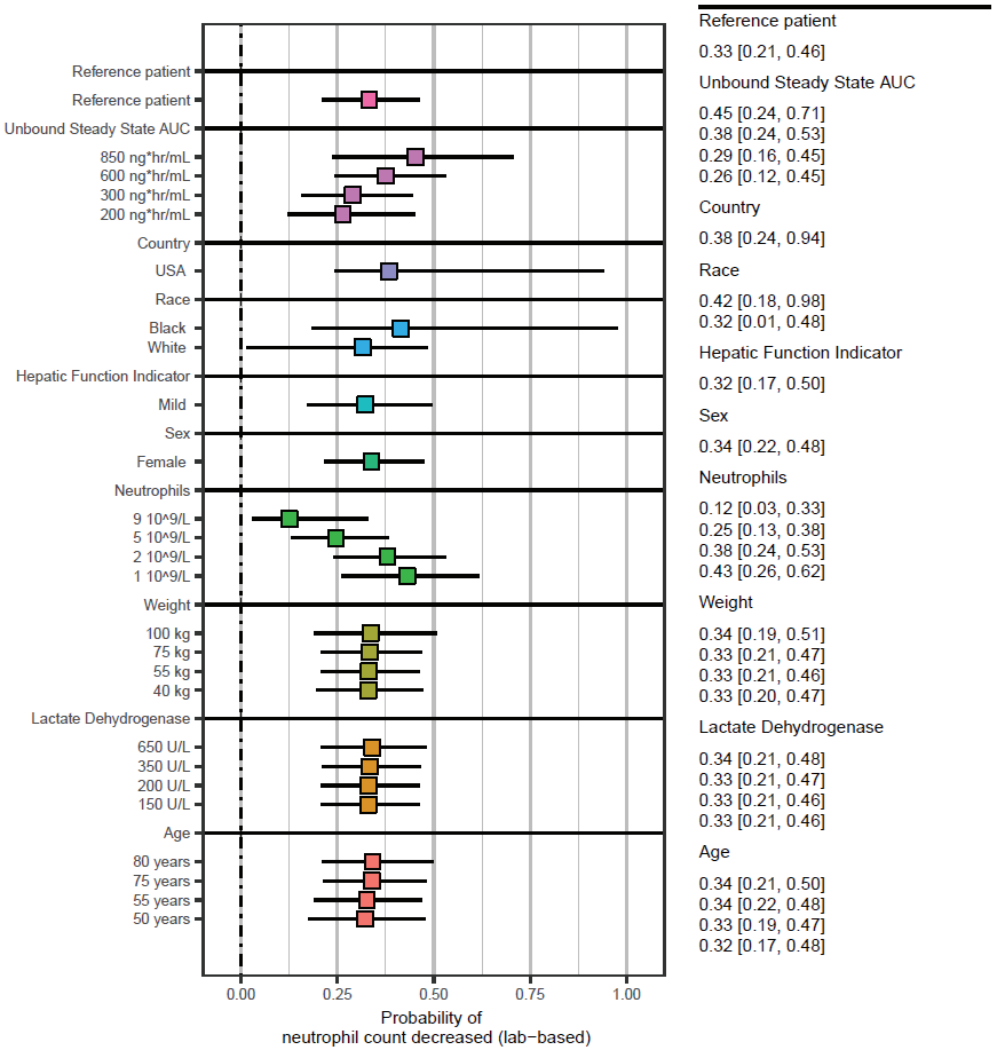
観測値に基づく曝露と臨床検査値で Grade 3 以上の好中球数減少の関係を図 2.7.2.2-27 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-28 に示す。好中球数減少は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で発現割合が 26%から 45%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち、ベースラインの好中球数がリスクに影響する共変量であると示された。非結合型 AUCss が 375 ng·h/mL のとき、ベースラインの好中球数が 9×10^9/L の患者で発現割合は 12%、1×10^9/L の患者で 43%と予測された。

図 2.7.2.2-27　観測値に基づく曝露と Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合の関係



Dashed line along the x-axis indicates patients with (one) and without (zero) an adverse event reported. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S29

図 2.7.2.2-28　モデルに基づく Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合の予測

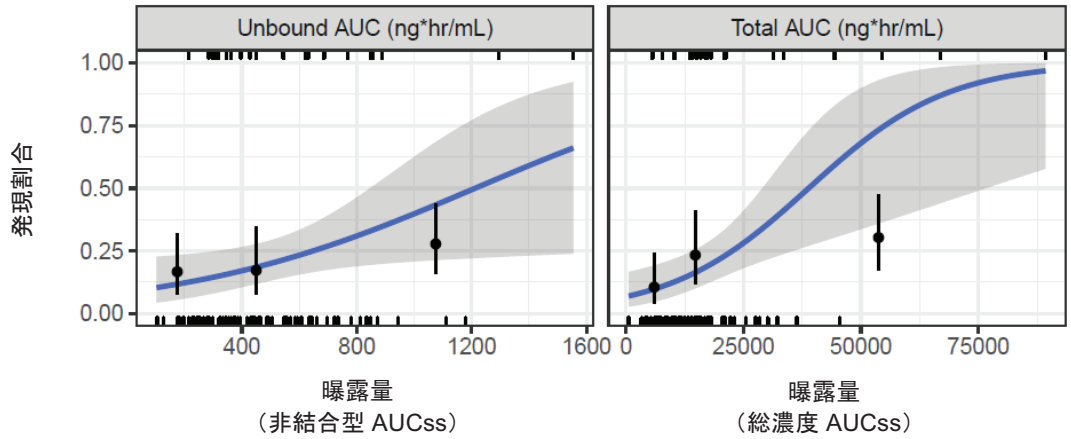


Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH, baseline neutrophils) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S61

2.4.3.1.1.3　　臨床検査値で Grade 3 以上の貧血

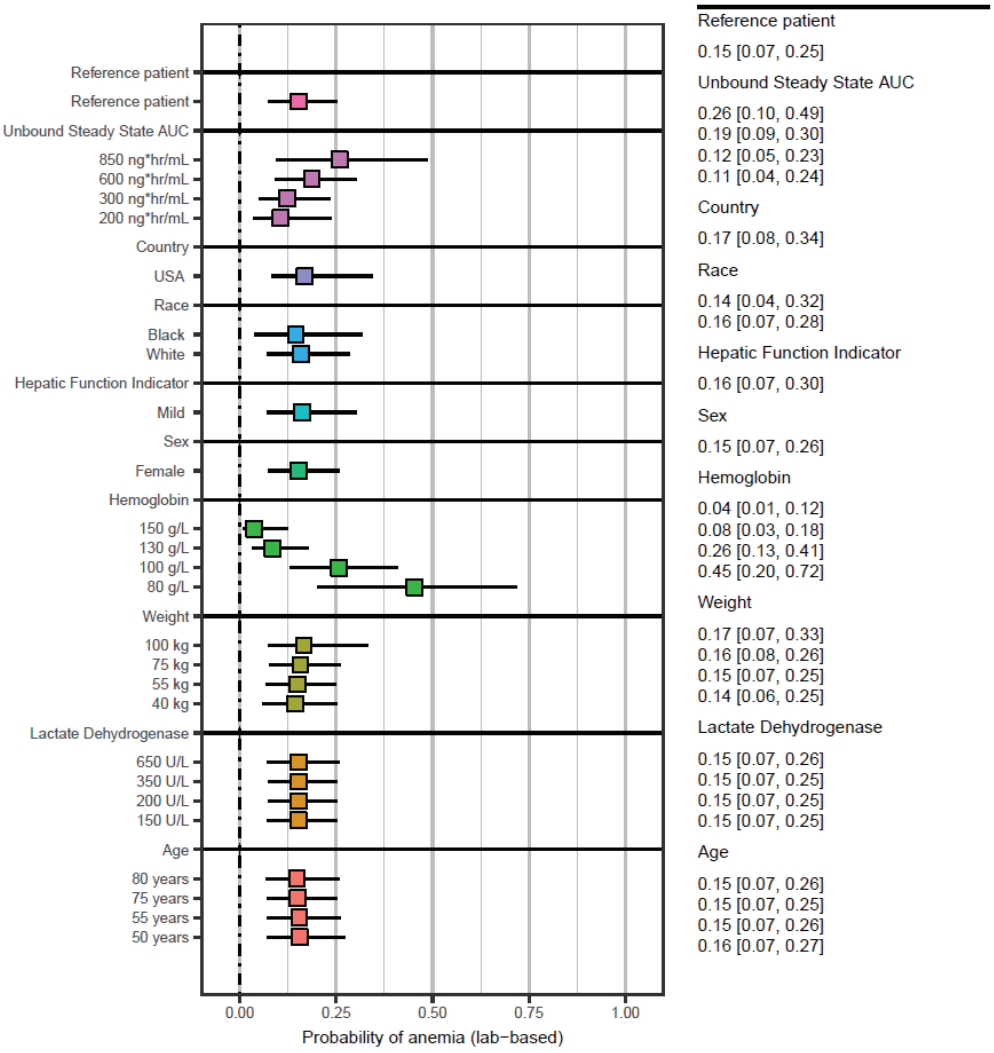
観測値に基づく曝露と臨床検査値で Grade 3 以上の貧血の関係を図 2.7.2.2-29 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-30 に示す。貧血は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で発現割合が 11%から 26%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち、ベースラインのヘモグロビンがリスクに影響する共変量であると示された。非結合型 AUCss が 375 ng·h/mL で、ベースラインのヘモグロビンが 150 g/L の患者で発現割合は 4%、80 g/L の患者で 45%と予測された。

図 2.7.2.2-29　観測値に基づく曝露と Grade 3 以上の貧血の発現割合の関係



Dashed line along the x-axis indicates patients with (one) and without (zero) an adverse event reported. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S28

図 2.7.2.2-30 モデルに基づく Grade 3 以上の貧血の発現割合の予測

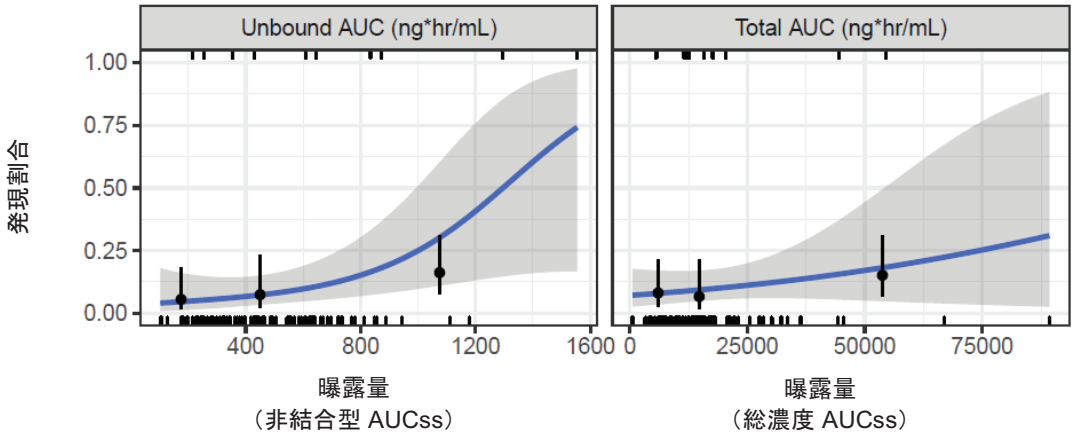


Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH, baseline hemoglobin) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S58

2.4.3.1.1.4　　治験薬の減量に至った有害事象

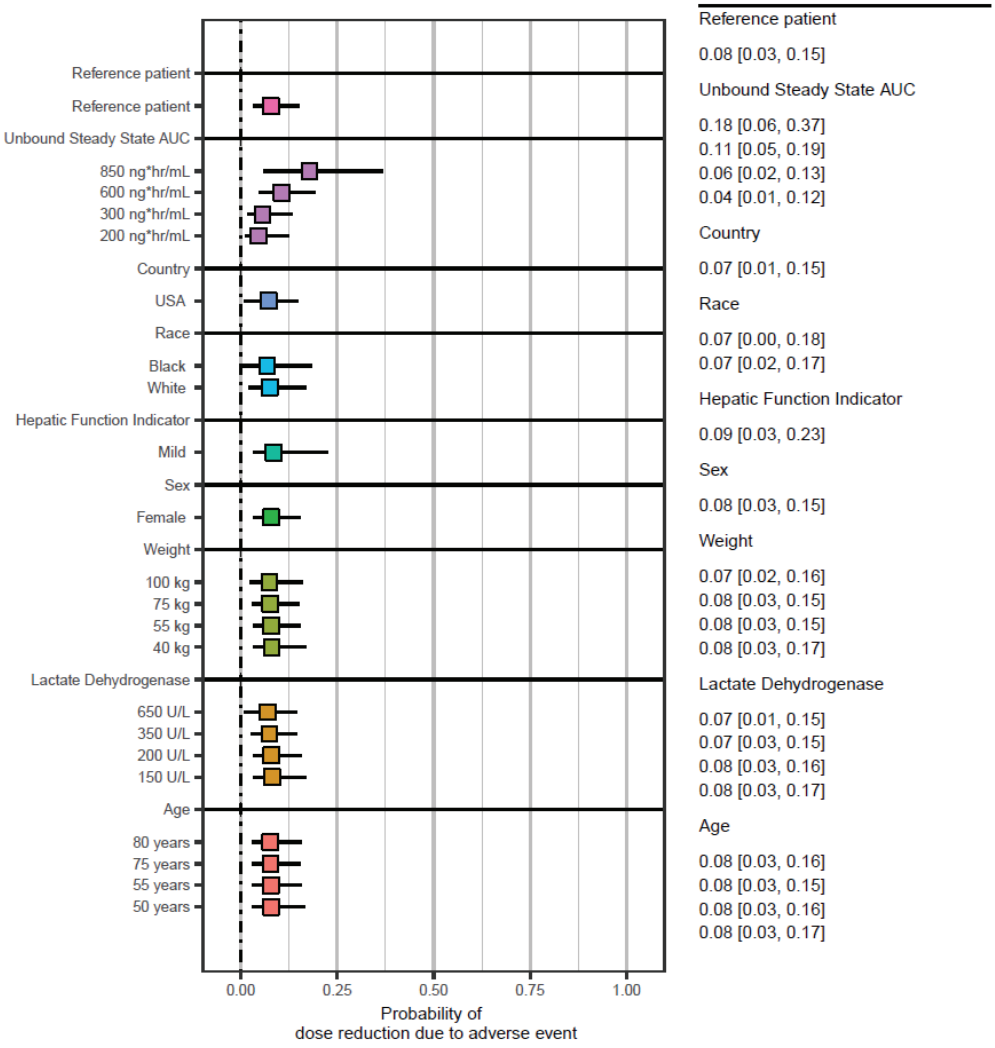
観測値に基づく曝露と治験薬の減量に至った有害事象の関係を図 2.7.2.2-31 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-32 に示す。治験薬の減量に至った有害事象は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で発現割合が 4%から 18%に上昇することが予測された。検討された曝露範囲のほとんどで約 10%以下と低かったが、高曝露領域では急峻な曝露-反応関係となると考えられた。検討した共変量からはリスクに影響するものは認められなかった。

図 2.7.2.2-31　観測値に基づく曝露と治験薬の減量に至った有害事象の発現割合の関係



Dashed line along the x-axis indicates patients with (one) and without (zero) an adverse event reported. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S32

図 2.7.2.2-32 モデルに基づく治験薬の減量に至った有害事象の発現割合の予測

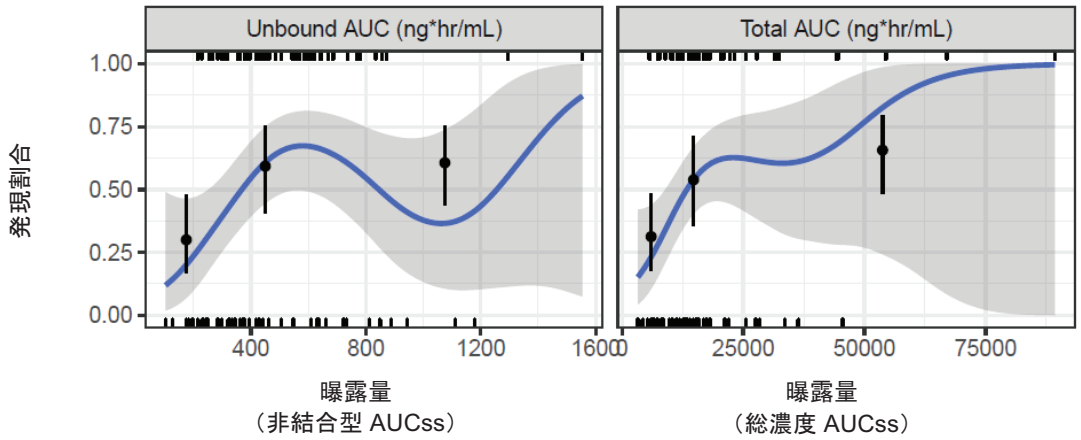


Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S71

2.4.3.1.1.5　　治験薬の休薬に至った有害事象

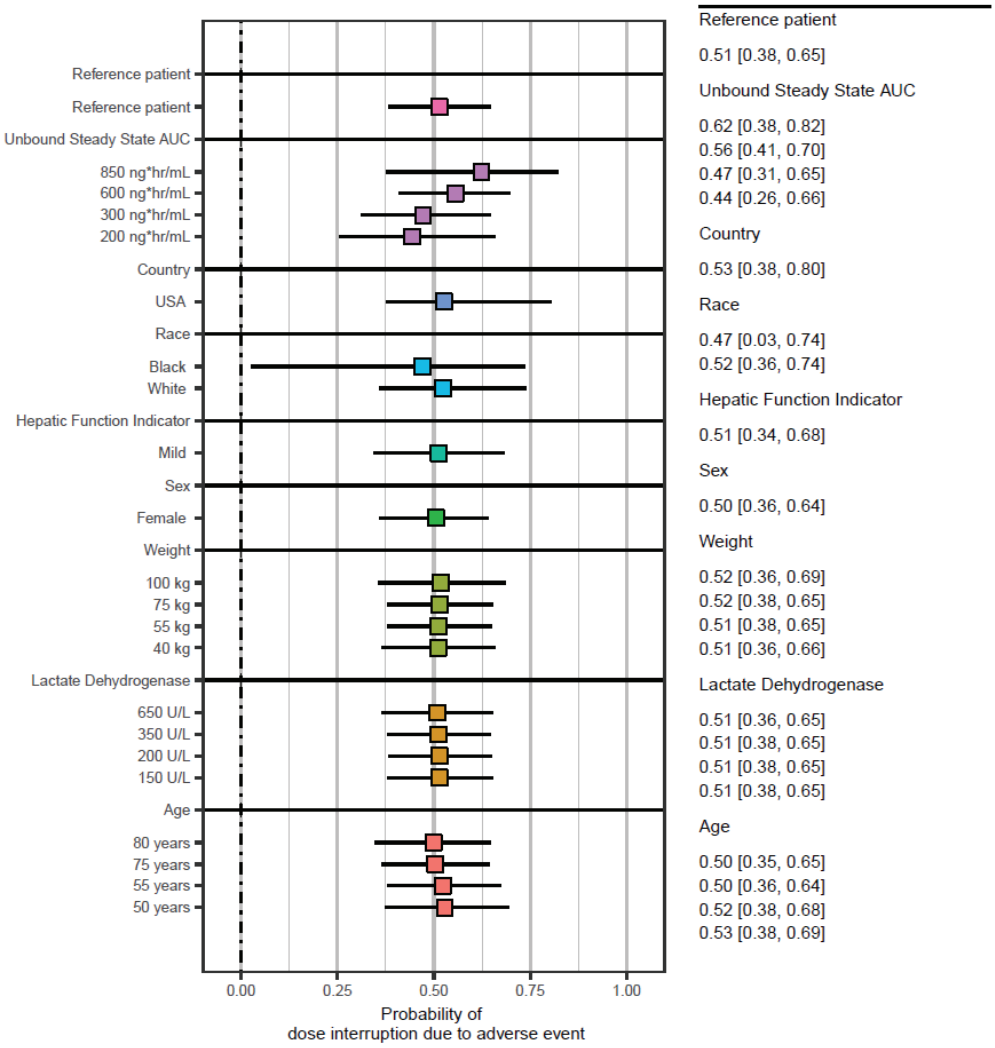
観測値に基づく曝露と治験薬の休薬に至った有害事象の関係を図 2.7.2.2-33 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-34 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng·h/mL の範囲で発現割合が 44%から 62%に上昇することが予測された。検討した共変量からはリスクに影響するものは認められなかった。

図 2.7.2.2-33　観測値に基づく曝露と治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合の関係



Dashed line along the x-axis indicates patients with (one) and without (zero) an adverse event reported. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S31

図 2.7.2.2-34　モデルに基づく治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合の予測

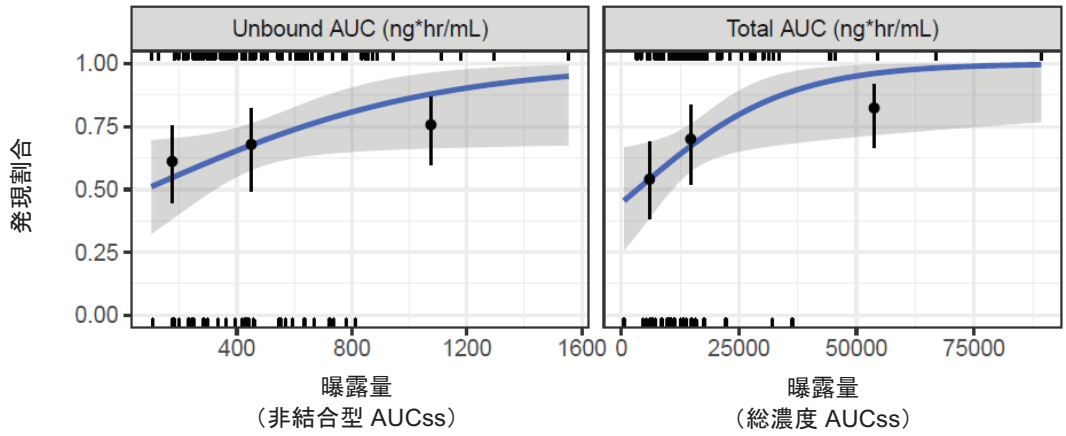


Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S69

2.4.3.1.1.6　　Grade 3 以上の有害事象

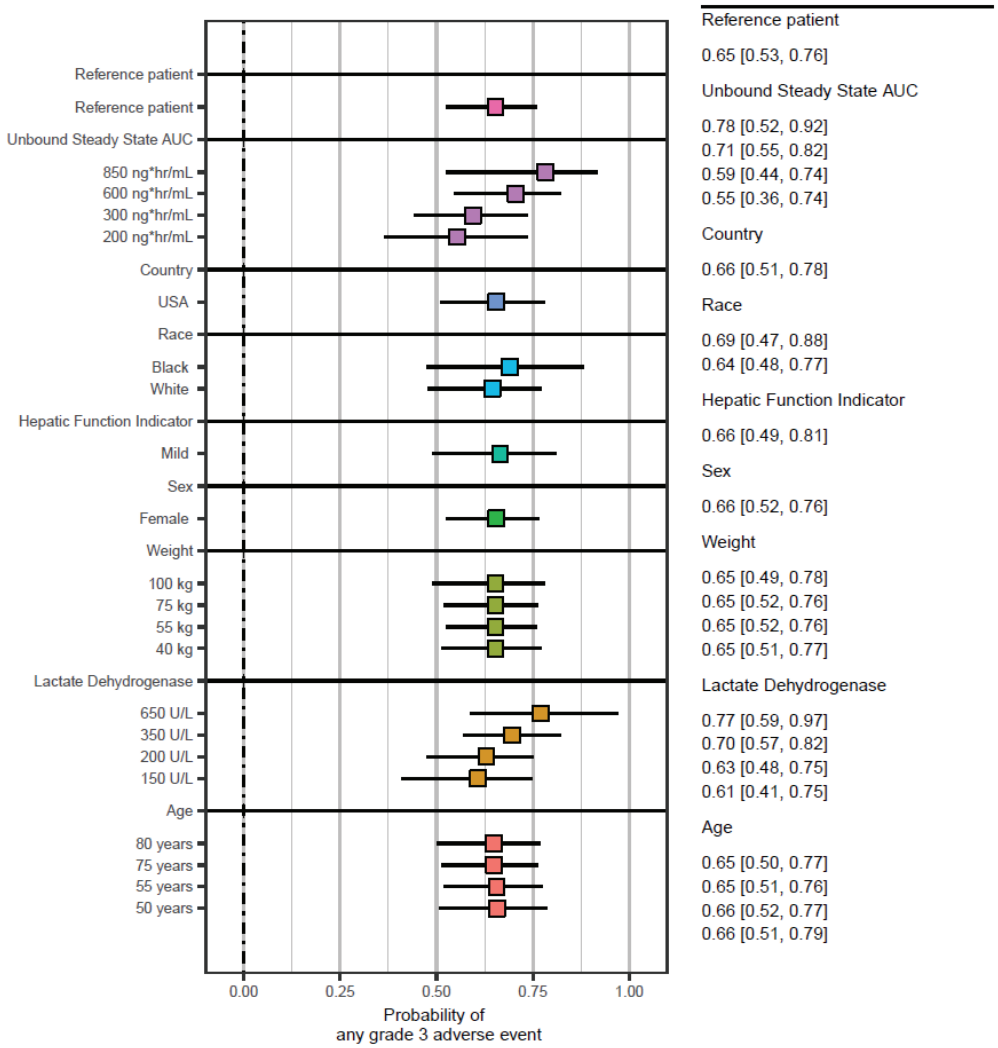
観測値に基づく曝露と Grade 3 以上の有害事象の関係を図 2.7.2.2-35 に、ロジスティック回帰の結果を図 2.7.2.2-36 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng· h/mL の範囲で発現割合が 55%から 78%に上昇することが予測された。検討した共変量のうちベースラインの LDH がリスクに影響する共変量であると示された。非結合型 AUCss が 375 ng·h/mL のとき、ベースラインの LDH が 150 U/L の患者で発現割合は 61%、650 U/L の患者で 77%と予測された。

図 2.7.2.2-35　観測値に基づく曝露と Grade 3 以上の有害事象の発現割合の関係



Dashed line along the x-axis indicates patients with (one) and without (zero) an adverse event reported. Solid blue line represents a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the original data, and the grey region indicates a 95% confidence interval of smoothed relationship.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S33

図 2.7.2.2-36　モデルに基づく Grade 3 以上の有害事象の発現割合の予測



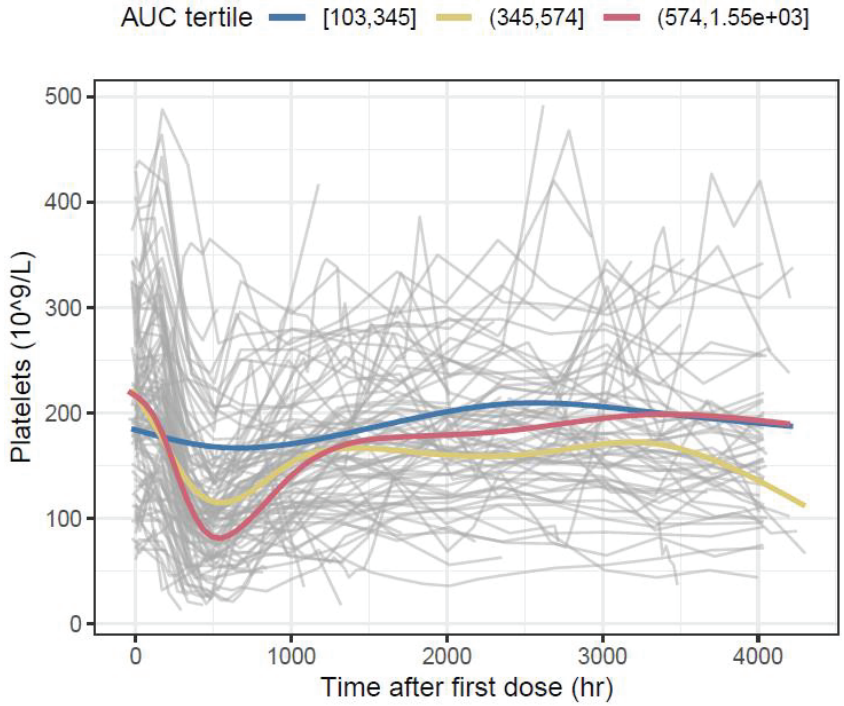
Covariates in the exposure-response model were varied one at a time from the reference patient, i.e., a 65 year old, Asian male weighing 63 kg, with normal hepatic function, an ECOG status of 0, a baseline LDH of 250 (U/L) and unbound valemetostat AUC 375 (ng * hr/mL) and used to compute probabilities of response using N = 1000 posterior simulations. The symbols indicate the median and the whiskers show the 95% credible interval for the predicted response. Continuous covariates (age, weight, LDH) were evaluated at approximate 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles of the observed values.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S67

2.4.3.1.2　　血小板数の経時的推移の結果

解析データセットにはその他の安全性に対する曝露-反応解析の対象 102 名から血小板数の臨床検査値が他の被験者と比較して異常に高かった 1 名を除いた 101 名（J101 試験 76 名、J201 試験 25 名）の NHL 患者が含まれた。また、血小板輸血後の血小板数データ 129 点を解析から除外した。その結果、2313 点の血小板数データが解析対象となった。データセットに関する詳細は報告書（5.3.5.3-3）に記載した。

バレメトスタットの非結合型 AUCss と血小板数推移の関係を図 2.7.2.2-37 に示す。血小板数は、治療開始後約 21 日（500 時間）を底値として曝露依存的に減少し、その後自発的に回復し、定常状態に至ることが確認された。

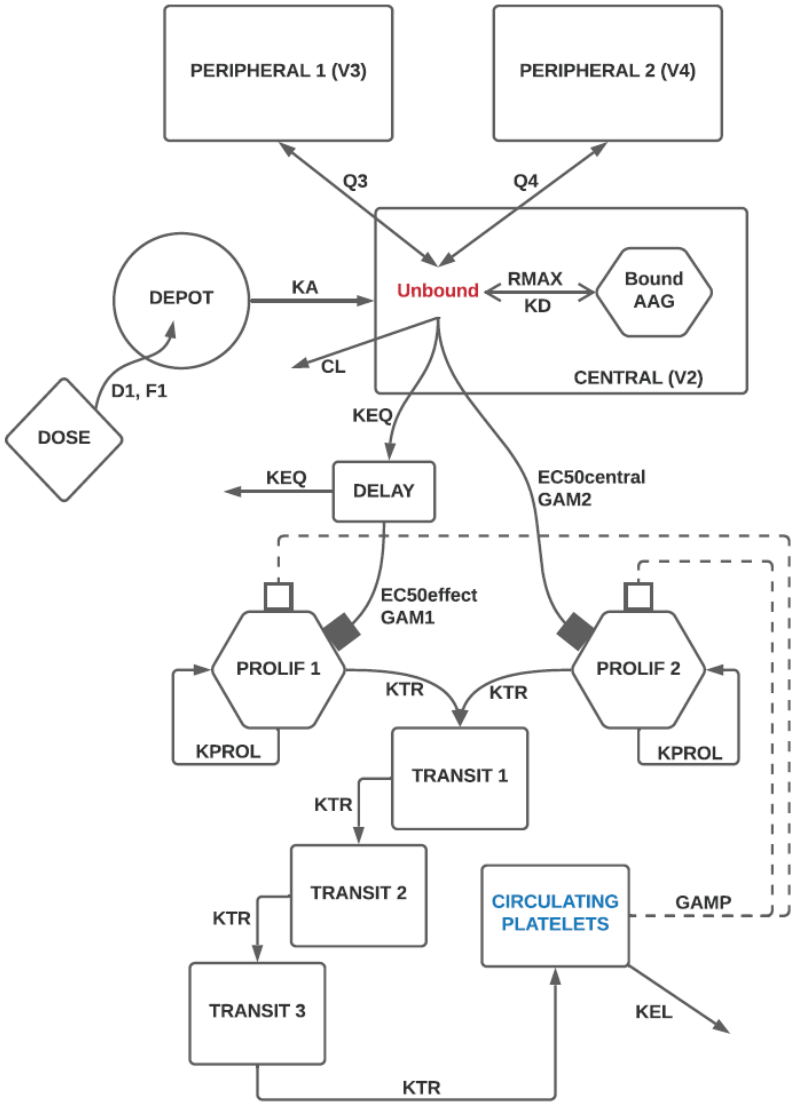
図 2.7.2.2-37　観測値に基づく非結合型 AUCss と血小板数推移の関係



Grey lines represent individual observations. Colored lines represent a smooth (univariate generalized additive model (GAM)) of the unbound valemetostat area under the concentration-time curve (AUC) tertiles.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S85

本薬投与後の血小板数推移を記述する最終 PK/PDy モデルの概略図を図 2.7.2.2-38 に示す。Friberg らによる報告[1]を参考に、骨髄中で自己増殖する幹細胞が血小板として成熟し循環血中に移行することを仮定したモデルで、自己増殖速度に対して循環血中血小板数に依存したネガティブフィードバック機構がかかる。自己増殖する幹細胞にはバレメトスタットへの感受性が異なる 2 つのコンパートメントを仮定した。バレメトスタットは中心コンパートメント中非結合型濃度又は薬効コンパートメント内濃度依存的にシグモイド Emax 関数に基づき自己増殖を阻害することで血小板数を低下させると仮定した。

図 2.7.2.2-38　バレメトスタット投与後の血小板数推移の最終 PK/PDy モデルの概略図



CL: unbound valemetostat clearance; Q3, Q4: intercompartmental clearances; V2, V3, V4: volumes of distribution; KA: first order absorption rate constant; D1: duration of zero-order input; F1: bioavailability of zero-order input; KD: binding affinity; RMAX: total binding capacity; PROLIF: platelet proliferating compartments; KEQ: equilibration rate constant; KTR: platelet transit rate constant; KEL: platelet elimination rate constant; GAMP: feedback parameter; GAM1and GAM2: sigmoidicity parameters for inhibitory valemetostat effects; EC50central and EC50effect: concentrations for 50% maximal inhibition.
Source: 5.3.5.3-3 Figure S79

PK/PDy パラメータの個体間変動誤差モデルは指数誤差モデル、残差誤差モデルは比例誤差モデルとした。NONMEM による母集団パラメータ推定には、stochastic approximation expectation miximization アルゴリズムを用いた。

ベースモデルを構築したのち、フルモデルアプローチにより共変量の影響を評価した。その際、共変量間の相関（識別可能性）、モデルの安定性、診断指標を考慮して、最終モデルを構築した。検討した共変量候補を以下に示す。

共変量候補：
年齢、ベースラインの LDH、体重、性別（男性、女性）、肝機能（正常、軽度肝機能障害）、人種（アジア人、白人、黒人）、実施国（日本、米国）

最終モデルから得られた PK/PDy パラメータを表 2.7.2.2-32 及び表 2.7.2.2-33 に示す。最終モデルでは、ベースライン血小板数の共変量として人種、ECOG PS が含まれた。95% CI の範囲から、すべての PK/PDy パラメータ及び共変量効果が適切に推定されたことが確認された。

表 2.7.2.2-32　血小板数推移の最終 PK/PDy モデルのパラメータ推定値（固定効果）

			Estimate	95% CI	RSE (%)
Structural model parameters					
BASE (10^9/L)	θ_8	Baseline platelets	197	168, 227	7.61
TMMTP (hr)	θ_1	Mean maturation time	134	123, 145	4.23
GAMP	θ_2	Feedback gamma	0.144	0.108, 0.180	12.8
$EC50_{effect}$ (ng/mL)	θ_3	Unbound concentration in effect compartment for 50% maximal inhibition	81.5	44.2, 119	23.4
GAM1	θ_9	Sigmoidicity parameter 1	0.846	0.672, 1.02	10.5
$EC50_{central}$ (ng/mL)	θ_4	Unbound concentration in central compartment for 50% maximal inhibition	115	77.8, 152	16.5
GAM2	θ_{10}	Sigmoidicity parameter 2	2.00	1.85, 2.16	3.93
TRATIO	θ_5	Proliferation pool ratio	0.436	0.413, 0.459	2.70
TRTE (hr)	θ_7	Effect compartment half-life	43.6	23.6, 63.6	23.4
Covariate effect parameters					
BASE ~ non-Asian	θ_{11}	non-Asian effect on BASE	0.913	0.729, 1.10	10.3
BASE ~ ECOG 1+	θ_{12}	ECOG 1+ effect on BASE	1.07	0.847, 1.29	10.5

Structural model parameterswere estimated for a reference subject, i.e., an Asian male patient weighing 63 kg, with normal hepatic function, and AAG of 87 mg/dL.
Parameters estimated in the log- or logit-domain were back-transformed for clarity
Abbreviations: CI = confidence interval; RSE = relative standard error
Confidence intervals = estimate ± 1.96 * SE
Source: 5.3.5.3-3 Table S35

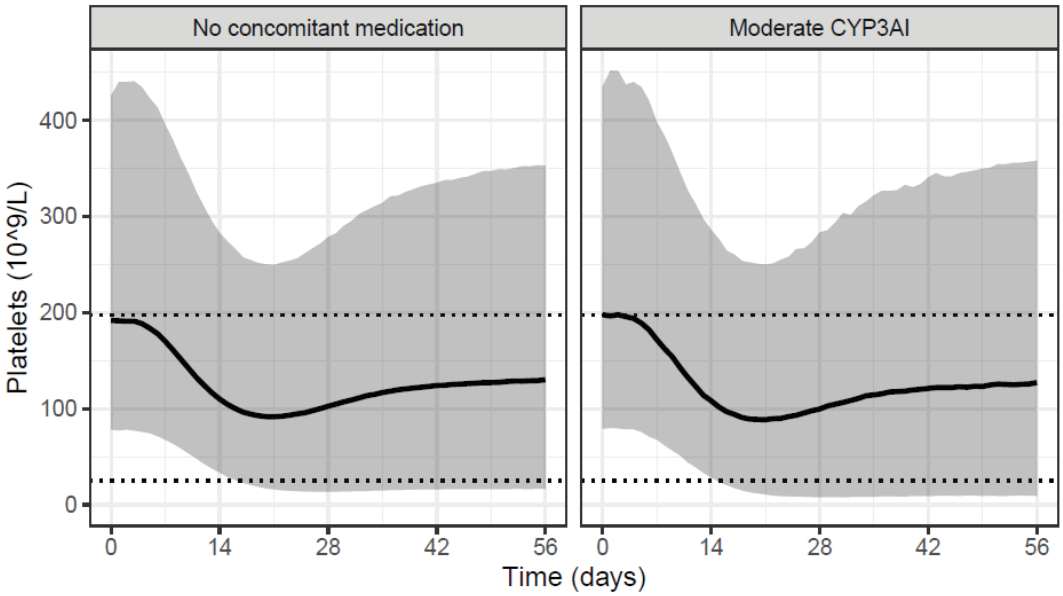
表 2.7.2.2-33　血小板数推移の最終 PK/PDy モデルのパラメータ推定値（変量効果）

		Estimate	95% CI	Shrinkage (%)	RSE (%)
Interindividual variance parameters					
IIV-BASE	$\Omega_{(1,1)}$	0.183 [CV%=44.8]	0.114, 0.251	1.99	19.1
IIV-$EC50_{central}$	$\Omega_{(2,2)}$	0.863 [CV%=117]	0.467, 1.26	16.2	23.4
IIV-GAMP	$\Omega_{(3,3)}$	0.334 [CV%=63.0]	0.168, 0.499	23.2	25.3
Interindividual covariance parameters					
$EC50_{central}$ - BASE	$\Omega_{(2,1)}$	0.0664 [Corr=0.167]	-0.0336, 0.166	-	-
GAMP - BASE	$\Omega_{(3,1)}$	-0.0651 [Corr=-0.264]	-0.140, 0.00995	-	-
GAMP - $EC50_{central}$	$\Omega_{(3,2)}$	-0.332 [Corr=-0.619]	-0.556, -0.109	-	-
Residual variance					
Proportional	$\Sigma_{(1,1)}$	0.0408 [CV%=20.2]	0.0400, 0.0417	4.89	1.03

Abbreviations: CI = confidence interval; Corr = correlation coefficient; CV = coefficient of variation; RSE = relative standard error
Confidence intervals = estimate ± 1.96 * SE
CV% of log-normal omegas = sqrt(exp(estimate) - 1) * 100
CV% of sigma = sqrt(estimate) * 100
Source: 5.3.5.3-3 Table S36

構築したモデルから予測した中程度の CYP3A 阻害剤の併用の有無と本薬 200 mg 投与時の血小板数推移の関係を図 2.7.2.2-39 に示す。両部分集団で血小板数推移は類似しており、Grade 4 の血小板数減少の発現割合は中程度の CYP3A 阻害剤併用無の部分集団で 8.6%、併用有の部分集団で 13.4%と予測された。

図 2.7.2.2-39　中程度の CYP3A 阻害剤併用の有無と 200 mg 投与時の血小板数推移の関係



Platelets were simulated daily over two cycles for patients who did not receive concomitant medication or those who did receive moderate CYP3AI at the time of PK data collection. Empirical Bayes estimates (EBEs) for final PK model parameters were resampled from the indicated subsets of patients and used to simulate valemetostat PK such that the EBEs were the only source of variability in valemetostat exposure. Subject-level platelet model parameters were obtained through Monte Carlo simulation from the final longitudinal platelet model with covariate sets resampled from the platelet model analysis data set. The simulated regimen was 200 mg valemetostat daily with no dose adjustments. The solid black line the median platelet count and the grey shaded area marks the range between the 5th and 95th percentiles. The dotted reference lines indicate the approximate baseline platelets and the threshold for Grade 4 thrombocytopenia (25×10^9/L).
Source: 5.3.5.3-3 Figure S127

構築した PK/PDy モデルを用いて、血小板数減少による休薬・減量の目安の適切性を検討するため、Grade 4 の血小板数減少による休薬・減量の頻度を予測した。その結果を表 2.7.2.2-34 に示す。予測に関する仮定は以下のとおりである。

- 血小板数の観察は 1 年間（364 日間）にわたり、本薬投与開始後の最初の 4 週間は毎週、それ以降は 2 週間に 1 度とする。
- 血小板数が 25,000/mm^3 未満（Grade 4 の血小板数減少に相当）まで減少した場合、本薬は休薬し、その後、50,000/mm^3 以上（Grade 2 以上に相当）に回復した場合に投与を再開する。
- 投与再開の際、用量調節を行う場合と行わない場合の 2 つのシナリオを設定した。
  1) 用量調節を行うシナリオでは、1 回目の再開時には 200 mg、2 回目には 150 mg、3 回目には 100 mg とし、4 回目の Grade 4 の血小板数減少を経験した場合にはその後の投与を中止する。
  2) 用量調節を行わないシナリオでは、4 回目の Grade 4 の血小板数減少を経験するまで 200 mg で再開する。4 回目の Grade 4 の血小板数減少を経験した場合にはその後の投与を中止する。

その結果、用量調節を行わない場合、少なくとも 1 回の Grade 4 の血小板数減少を経験し

た患者のうち 66.2%が本薬の投与を中止することが予測された。一方で、用量調節を行う場合、Grade 4 の血小板数減少を経験した患者のうち本薬の投与を中止する割合は 18.5%に留まることが示された。これらの結果は血小板数に基づく休薬・減量の目安の適切性を支持するものであった。

表 2.7.2.2-34　Grade 4 の血小板数減少による休薬・減量の頻度の予測

	Dose adjust		No dose adjust	
G4 TCP Events	Percent (overall)	Percent (any TCP)	Percent (overall)	Percent (any TCP)
With RUV				
None	87.2	—	87.2	—
1	2.57	20.1	2.57	20.1
2	4.07	31.9	1.05	8.24
3	3.76	29.5	0.691	5.42
4	2.36	18.5	8.45	66.2
Any TCP	12.8	100	12.8	100

Simulations summarized as the percentage of patients experiencing 0 to 4 Grade 4 (G4) thrombocytopenia (TCP) events over one year. Simulated patients received 200 mg daily which was reduced to 150 mg daily after the second G4 TCP event or 100 mg daily after the third G4 TCP event. Dosing was discontinued in patients experiencing four G4 TCP events. G4 TCP was defined as a simulated platelet value that included residual error at clinical monitoring visits (every week over Cycle 1 and every two weeks thereafter).
RUV: residual unexplained variability
Source: 5.3.5.3-3 Table S49

2.4.3.2　結論

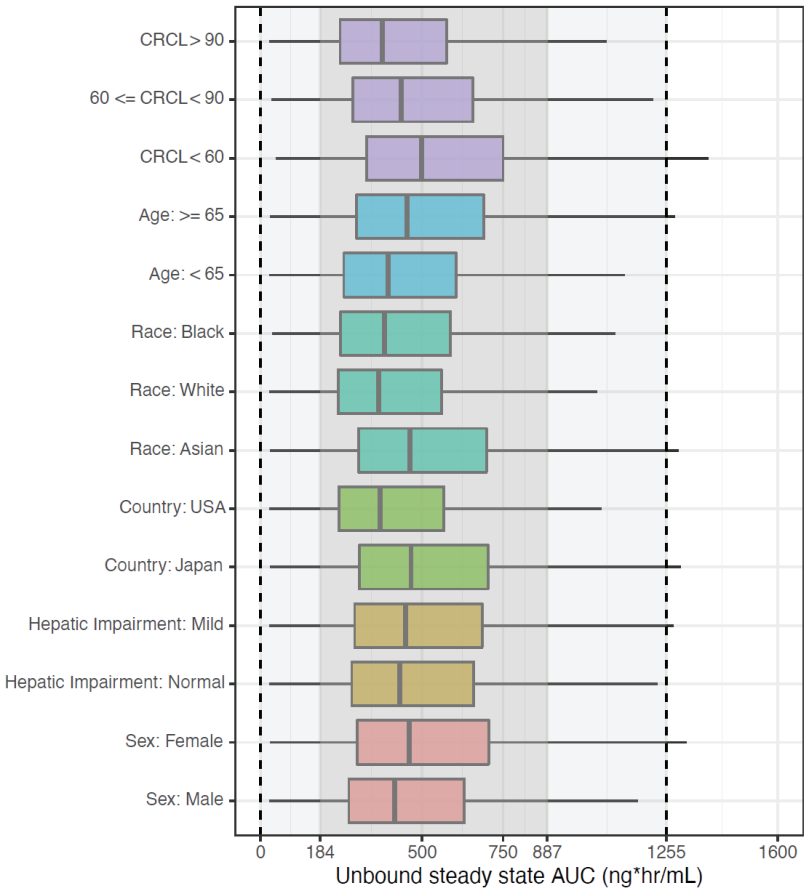
- 検討したすべてのエンドポイントで曝露-反応関係は正の関係にあった。
- 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は検討された曝露範囲のほとんどで約 10%以下と低かったが、高曝露領域では急峻な曝露-反応関係となることが考えられた。
- 臨床検査値で Grade 3 以上の血小板数減少、好中球数減少、及び貧血に関しては、対応するベースラインの検査値がリスクに影響を及ぼす共変量であることが示された。
- Grade 3 以上の有害事象に関しては、ベースラインの LDH がリスクに影響を及ぼす共変量であることが示された。
- 本薬投与後の血小板数は曝露依存的に減少し、その後自発的に回復し、定常状態に至ることが確認された。
- 本薬投与後の血小板数を中程度の CYP3A 阻害剤の併用有無の部分集団間で比較した結果、その推移は類似することが示された。
- Grade 4 の血小板数減少発現後の休薬及び投与再開方法について Grade 4 の血小板数減少を 4 回発現し投与中止に至る患者の割合を指標に検討した。その結果、投与再開時に用量調節を組み入れることで、Grade 4 の血小板数減少の再発と、それに伴う本

薬の投与中止に至る被験者の割合を低下させることが可能であることが示された。

2.4.4　有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の統合的評価

有効性及び安全性に関して複数エンドポイントで得られた曝露-反応関係を統合的に評価するために、十分な有効性と安全性が得られる実用的に同等な曝露範囲（region of practical equivalence: ROPE）を設定した。ROPE を典型的な患者が十分な奏効率（30%以上）を期待でき、かつほとんど（90%）の患者で安全性リスクが許容可能（減量に至る有害事象の発現割合が 50%以下）な曝露範囲と定義した。結果を図 2.7.2.2-40 に示す。その結果、非結合型 AUCss として 0～1255 ng·h/mL の範囲が基準を満たし、ROPE であると示された。本解析に用いられた非結合型 AUCss は 90%区間として 184～887 ng·h/mL の範囲に分布したことから、ROPE として確度が高いのは実データが豊富なこの範囲と考えられた。解析対象となった曝露範囲のほとんどで十分な有効性が得られ安全性リスクが許容可能であることが示された。また、検討したすべての部分集団で、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与による曝露は ROPE を中心に分布することが示された。

図 2.7.2.2-40　実用的に同等な曝露範囲（ROPE）とバレメトスタット 200 mg の 1 日 1 回投与部分集団での曝露分布



Vertical dashed lines represent the lowest exposure that is predicted to provide satisfactory efficacy for at least 50% of patients and the highest exposure that is predicted to provide acceptable safety for 90% of all patients. Outer shaded region corresponds to ROPE and inner shaded region corresponds to 5th and 95th percentile of observed exposure (full safety analysis set).
Source: 5.3.5.3-3 Figure S78

2.4.5　ファーマコメトリクス解析からの結論

- PPK 解析の結果、バレメトスタットは AAG に結合し、AAG によって血漿中バレメトスタット総濃度の曝露は影響を受ける一方で、バレメトスタット非結合型濃度の曝露はほとんど又は全く影響を受けないことが示された。
- 有効性に対する曝露-反応解析の結果、奏効率の曝露-反応関係は緩徐な正の関係にあることが示された。
- 安全性に対する曝露-反応解析の結果、検討したすべてのエンドポイントで正の曝露-反応関係にあることが示された。
- 本薬投与後の血小板数は曝露依存的に減少し、その後自発的に回復し、定常状態に至ることが確認された。
- 複数エンドポイントで得られた曝露-反応関係を統合的に評価したところ、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与による曝露範囲で十分な有効性が得られ、安全性リスクも許

容可能であることが示された。

2.5　生理学的速度論解析（5.3.3.4-5、5.3.3.4-6）

2.5.1　健康被験者における PBPK モデル

バレメトスタットの物理化学的特性、in vitro データ及び健康被験者から得られた薬物動態データ（J103 試験、J104 試験、U105 試験、及び J107 試験）を用いて健康被験者の PBPK モデルを構築した。PBPK モデル構築には Simcyp Simulator（ver. 19）を用いた。ポピュレーションファイルには日本人用の Sim-Japanese を用いた。PBPK モデルの予測性能の確認には、健康被験者に本薬 50～200 mg 単回投与したとき（J103 試験）、並びにイトラコナゾール（J104 試験）及びリファンピシン（J107 試験）との薬物相互作用を検討したときのデータを用いた。

構築した PBPK モデルは、本薬 50～200 mg を単回投与したときのバレメトスタットの血漿中総濃度推移を概ね良好に記述していることが確認された。本モデルを用いて、バレメトスタット 25 mg 単回投与時にイトラコナゾール（投与初日 200 mg を 1 日 2 回、2 日目以降 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与の 6 日目にバレメトスタットを単回投与）を併用したときの影響を評価した。この際、イトラコナゾールによる P-gp 阻害作用も考慮した。その結果、バレメトスタット単独投与時に比べ、イトラコナゾール併用時の Cmax 及び AUCinf 比はそれぞれ 2.64 及び 4.01 と予測され、J104 試験での Cmax 及び AUCinf 比の幾何平均値の比（それぞれ 2.92 及び 4.19）と同程度であった。同様に、バレメトスタット 200 mg 単回投与時に、リファンピシン（600 mg の 1 日 1 回 12 日間反復投与の 9 日目にバレメトスタットを単回投与）を併用したときの影響を評価した。この際、リファンピシンによる消化管 P-gp に対する誘導作用も考慮した。その結果、バレメトスタット単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 0.360 及び 0.271 と予測され、J107 試験での実測値（それぞれ約 0.417 及び約 0.286）と同程度であった。以上の結果から、本 PBPK モデルはバレメトスタットの薬物動態に対する CYP3A/P-gp の阻害剤及び CYP3A の誘導剤の影響を適切に予測できることが示された。

2.5.2　バレメトスタットの薬物動態に対する CYP3A/P-gp 阻害剤及び CYP3A 誘導剤の影響評価

CYP3A/P-gp 阻害剤又は CYP3A 誘導剤存在下でバレメトスタット 200 mg を単回経口投与したときのバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf 比の予測値を表 2.7.2.2-35 に示す。

予測性能が確認された PBPK モデルを用いて、イトラコナゾール反復投与（投与初日 200 mg を 1 日 2 回、2 日目以降 200 mg を 1 日 1 回 10 日間）の 6 日目にバレメトスタット 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。イトラコナゾールが CYP3A に対する強い阻害作用のみを有するとした場合、バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 2.13 倍及び 2.67 倍に上昇すると予測された。また、イトラコナゾールが CYP3A に対する強い阻害作用に加えて P-gp 阻害作用も有することを考慮した場合は、バレメトスタット

の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 2.59 倍及び 4.08 倍に上昇すると予測された。

同様に、P-gp 阻害剤であるキニジンの反復投与（200 mg を 1 日 1 回 6 日間）の 3 日目にバレメトスタット 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価したところ、バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.30 倍及び 1.34 倍に上昇すると予測された。P-gp 阻害剤がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響をさらに検討するため、P-gp を介したバレメトスタットの消失過程が完全に阻害されたと仮定し、シミュレーションを行った。その結果、併用によりバレメトスタット 200 mg 投与時の Cmax 及び AUC0-96h は、最大でそれぞれ 1.59 倍及び 2.58 倍に上昇すると予測された。

CYP3A の中程度の誘導剤がバレメトスタットの体内動態に及ぼす影響については、エファビレンツ反復投与（600 mg を 1 日 1 回 12 日間）時の 9 日目にバレメトスタット 200 mg を単回投与したときのシミュレーションを行った。その結果、併用によりバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 33.4%及び 42.5%低下すると予測された。

表 2.7.2.2-35　CYP3A/P-gp 阻害剤又は CYP3A 誘導剤存在下でバレメトスタット 200 mg を単回経口投与したときのバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf 比の予測値

併用薬	Cmax の比	AUCinf の比
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）[a]	2.13	2.67
イトラコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤）	2.59	4.08
キニジン （P-gp 阻害剤）	1.30	1.34
エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）	0.666	0.575

Cmax 及び AUCinf の比は、阻害剤併用時／非併用時
a: イトラコナゾールが強い CYP3A 阻害作用のみを有するとした場合
Source: M5.3.3.4-5 Table 24

2.5.3　がん患者における PBPK モデル

がん患者にバレメトスタットを反復経口投与したときの薬物動態を評価するため、2.5.1 で構築したモデルに改良を加え、がん患者におけるバレメトスタットの PBPK モデルを構築した。

J101 試験でバレメトスタット 200 mg を 1 日 1 回反復投与された日本人がん患者から、70 歳以下の日本人がん患者 13 名のデータを抽出し、AAG 濃度及び fu を 13 名の平均値である 1.196 g/L 及び 0.0175 に、それぞれ変更した。次に、日本人がん患者 13 名の年齢、性別、身長及び体重を合わせた仮想被験者を発生させ、PBPK モデルでバレメトスタット 200 mg 単回投与後の体内動態を予測したところ、AUCtau の予測値と Cycle 1 Day 1 の実測値の比は 1.01 であり、がん患者の PK を良好に記述できることが確認された。

本 PBPK モデルの予測性能の確認には、J101 試験の用量漸増パートでバレメトスタット 200 mg を 1 日 1 回を反復投与された日本人がん患者 9 名分のデータ、及び J101 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートで 200 mg を 1 日 1 回反復投与された全がん患者 61 名分のデータを用いた。ポピュレーションファイルは、日本人がん患者の評価には Sim-Japanese を、全がん患者の評価には Sim-Cancer を使用し、AAG 値は 1.196 g/L を、fu は各対象患者

集団の平均値（日本人がん患者 0.0152、全がん患者 0.0186）を、それぞれ用いた。

改良したモデルを用いて日本人がん患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの Cmax 及び AUCtau 予測値は、単回及び反復投与時ともに実測値の 1.5 倍以内であり、また全がん患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの予測値は Cmax が実測値の 2 倍以内、AUCtau が実測値の 1.5 倍以内であった。以上より、本モデルはがん患者でのバレメトスタットの反復投与後の PK を概ね良好に記述できることが確認された。

以後の解析では、ポピュレーションファイルとして AAG 値を 1.196 g/L に変更した Sim-Cancer を使用し、fu は 0.0186 を用いた。

2.5.4　CYP3A 基質及び P-gp 基質に対するバレメトスタットの影響

予測性能が確認された、がん患者での PBPK モデルを用いて、バレメトスタットが CYP3A 基質（ミダゾラム）及び P-gp 基質（ジゴキシン）の体内動態に及ぼす影響について評価した。

バレメトスタット 200 mg を反復経口投与したときの CYP3A 基質（ミダゾラム）及び P-gp 基質（ジゴキシン）の Cmax 及び AUCinf 比の予測値を表 2.7.2.2-36 に示す。

がん患者にバレメトスタット 200 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した 5 日目に、単回投与されたミダゾラムの Cmax 及び AUCinf は非併用時に比べ 1.01 倍であり、バレメトスタット非併用時とほとんど変化しないと予測された。

がん患者にバレメトスタット 200 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した 3 日目に、単回投与されたジゴキシンの Cmax 及び AUCinf は、バレメトスタット非併用時に比べ 1.35 倍及び 1.17 倍に上昇すると予測された（バレメトスタットの P-gp に対する Ki 値に in vitro で得られた値を用いた場合）。また、バレメトスタットの影響をさらに保守的に評価するため、in vitro Ki 値の 1/15 の値を用いてシミュレーションを行ったところ、ジゴキシンの Cmax 及び AUCinf は、非併用時に比べ、それぞれ 1.51 倍及び 1.27 倍に上昇すると予測された。

表 2.7.2.2-36　バレメトスタット 200 mg を反復経口投与したときの CYP3A 基質（ミダゾラム）及び P-gp 基質（ジゴキシン）の Cmax 及び AUCinf 比の予測値

基質	Cmax ratio	AUCinf ratio
ミダゾラム	1.01	1.01
ジゴキシン （Ki = 18.2 μM を使用した場合）	1.35	1.17
ジゴキシン （Ki = 1.21 μM を使用した場合）	1.51	1.27

Source: M5.3.3.4-6 Table 10

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

3.1.1　健康被験者での薬物動態

J103 試験、J104 試験、J107 試験、及び J109 試験で本薬 25～200 mg を錠剤として単回経口投与された健康被験者から得られた薬物動態パラメータの統合解析を表 2.7.2.6-3 に示す。

健康被験者に本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中バレメトスタット総濃度の Tmax の中央値（最小値、最大値）は 3.00（0.50, 5.00）時間、t1/2 の算術平均値（標準偏差）は 21.5（3.39）時間であった。また、CL/F 及び Vz/F の算術平均値（標準偏差）は、それぞれ 26.5（24.0）L/h 及び 799（633）L であった。血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf の平均値は 25～200 mg の投与量の範囲で投与量の増加とともに増加した。

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットの血漿蛋白結合率は濃度依存的に低下し、0.6～10 μg/mL で 96.6%から 78.0%となった。血漿中でのバレメトスタットの主な結合蛋白は AAG であった（2.1.1.2）。健康被験者に本薬 200 mg を単回経口投与したとき、血漿中バレメトスタットの非結合型濃度は総濃度と同様の推移を示した。各時点での fu の算術平均値は約 0.04～0.06 の範囲であり、血漿中濃度によらずほぼ一定であった。

In vitro 試験の結果より、バレメトスタットは主に CYP3A により代謝されると考えられる（2.1.3.1）。U105 試験で ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩を単回投与したとき、血漿中にはバレメトスタットと酸化代謝物 CALZ-1809a が主に認められた（2.1.3.4）。CALZ-1809a の Cmax 及び AUCinf のバレメトスタットに対する比は、それぞれ 0.239 及び 0.830 であった（分子量補正後の幾何平均値）。In vitro において、CALZ-1809a の EZH1 及び EZH2 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 240 及び 26 nmol/L とバレメトスタットに比べてそれぞれ約 40 倍及び 2.6 倍高値であり（2.6.2.2.1.2）、また、CALZ-1809a のヒト大腸癌細胞株 HCT116 内の H3K27 トリメチル化阻害活性はバレメトスタット（IC_{50} 値 0.55 nmol/L）と比較して弱かった（IC_{50} 値 190 nmol/L）（2.6.2.2.1.3）。これらの非臨床データ、及び高い蛋白結合率（98.3%以上）を考慮すると、CALZ-1809a の in vivo での薬理効果への寄与は小さいと考えられる。^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩を単回投与後の尿及び糞中には、いずれもバレメトスタットが主に認められ、尿及び糞中に投与量のそれぞれ約 10%及び約 65%が排泄された

（表 2.7.2.2-2）。代謝物では、CALZ-1809a が尿中に 0.79%、糞中に 5.61%が排泄された他、バレメトスタットの酸化体及びそのグルクロン酸抱合体、グルコース抱合体、及び *N*-アセチルシステイン抱合体も認められたが、いずれも投与量の 2%未満とわずかであった（2.1.3.4）。

^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩を単回投与後、96 時間後までに投与された放射能の大半（総投与量の 86.7%）が尿及び糞中から回収された。投与後 360 時間までに尿及び糞中から回収された総放射能は約 95%であり、尿及び糞中での回収率はそれぞれ 15.6%、79.8%であった。このことから、経口投与されたバレメトスタットの主な排泄経路は糞中と考えられた。

3.1.2　再発又は難治性 ATL 患者での薬物動態

ATL 患者を含む NHL 患者を対象とした J101 試験及び J201 試験では、本薬を空腹時（食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間後以降）に反復経口投与した。

本薬を 150、200、250、及び 300 mg の用量で空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したとき、Cycle 1 の Day 1 及び Day 15 での Tmax の中央値は約 2～4 時間であった。血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量は被験者間のばらつきが大きく、Cmax 及び AUCtau の算術平均値は、投与量 150～250 mg の範囲で同程度であり、明らかな用量反応性は認められなかった。一方、血漿中バレメトスタット非結合型濃度では、Cycle 1 の Day 2 での投与前血漿中濃度に概ね用量の増加に伴った上昇が認められた。本薬を 200 mg の用量で投与した被験者で、定常状態（Cycle 1 の Day 15）の Robs（算術平均値）は J101 試験で 1.70、J201 試験で 1.19 であり、1 日 1 回反復投与時のバレメトスタットの累積は限定的であった。

ATL 患者に本薬 200 mg を経口投与したとき、バレメトスタットの fu の算術平均値は約 0.03～0.06 で血漿中濃度によらずほぼ一定であり、健康被験者（約 0.04～0.06）に比べてやや低値であった。In vitro 試験の結果より、血漿中でのバレメトスタットの主な結合蛋白は AAG であるが（2.1.1.2）、血漿中の AAG 濃度は健康被験者と比較して、NHL 患者では高値を示す傾向にあった。PPK 解析にてバレメトスタットの fu の個別予測値と血漿中 AAG 濃度の関係が健康被験者、NHL 患者ともに概ね一つの平滑化曲線によって記述されたことから（図 2.7.2.2-18）、健康被験者と患者で認められた fu の差異は、それぞれの集団における血漿中 AAG 濃度の差異に起因すると考えられた。

3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因

3.2.1　α1-酸性糖蛋白

ヒト血漿、0.1% AAG 及び 4% HSA を用いた in vitro 蛋白結合試験の結果、バレメトスタットは血漿中で主に AAG に結合すると考えられた。それを踏まえ、PPK 解析で AAG は重要な共変量として検討され、モデルに組み込まれた。最終モデルでは AAG を RMAX、CL/F、F1 の共変量としてモデルに組み込んだ。総濃度 AUCss は AAG が 87 mg/dL の典型的な患者と比較して 42 mg/dL と低値の患者で約 49%低下、125 mg/dL と高値の患者で約 41%

増加するものの、非結合型 AUCss は AAG の影響を受けないことが示された。薬理学的に重要な曝露指標は非結合型と考えられることから、AAG による曝露量への影響は有効性あるいは安全性の観点では臨床的に重要でないと考えられた。

3.2.2　体重

PPK 解析において、体重はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUCss は、63 kg の患者と比較して 46 kg の低体重患者で約 27%増加、90 kg の高体重患者で約 24%減少と推定され、体重がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

3.2.3　年齢

PPK 解析において、年齢はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれず、臨床的に重要ではないと考えられた。

3.2.4　性別

PPK 解析において、性別はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUCss は、男性患者と比較して女性患者で約 5%減少と推定され、性別がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

3.2.5　人種

PPK 解析において、人種はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUCss は、アジア人患者と比較して非アジア人患者で約 2%増加と推定され、人種がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

3.2.6　腎機能

U105 試験で健康被験者に［^{14}C］バレメトスタットトシル酸塩を単回経口投与したとき、総放射能の尿中回収率は投与量の 15.6%であった（2.2.3）。このとき、未変化体として尿中に排泄されたバレメトスタットの割合は投与量の 10.0%であった（表 2.7.2.2-2）。さらに PPK 解析において、クレアチニンクリアランスはバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれなかった。

以上より、腎機能がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は認められず、軽度又は中等度の腎機能障害患者でバレメトスタットの用量を変更する必要はないと考えられた。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.2.7　肝機能

U106 試験では、バレメトスタットの幾何平均 AUCinf は、正常肝機能被験者に比べ、軽度肝機能障害被験者で約 23%、中等度肝機能障害被験者で約 35%、それぞれ低かった。ま

た、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の幾何平均 AUCinf は、軽度肝機能障害被験者で約 19%低く、中等度肝機能障害被験者では約 25%高かった。PPK 解析において、肝機能はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUCss は、肝機能が正常な患者と比較して軽度又は中等度肝機能障害患者で約 14%増加すると推定され、曝露に及ぼす影響は軽微であった。

以上より、肝機能がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではなく、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者でバレメトスタットの用量を変更する必要はないと考えられた。なお、重度肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.3　本薬の薬物動態に外因性要因が及ぼす影響

3.3.1　食事がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響

J103 試験では、高脂肪食摂取後に本薬 200 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf は、それぞれ約 50%及び約 30%低下した。J109 試験では、低脂肪食摂取後に本薬 200 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf は、それぞれ約 60%及び約 50%低下した。高脂肪食及び低脂肪食のどちらを摂取した場合も、バレメトスタットの曝露量は低下したことから、バレメトスタットは空腹時に投与することが推奨される。詳細は、M2.7.1 に記載した。

3.3.2　併用薬がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットは CYP3A 及び P-gp の基質であることが示されている（2.1.3.1 及び 2.1.3.4）。健康被験者を対象とした J104 試験では、イトラコナゾール（P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤）の併用により、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf は、それぞれ約 3 倍及び約 4 倍に増加した。また、PBPK モデル解析から、血漿中バレメトスタット総濃度の AUC は強い CYP3A 阻害剤の併用により約 2.7 倍に、P-gp 阻害剤の併用により最大で約 2.6 倍に上昇すると予測された（2.5.2）。したがって、強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤と併用する必要がある場合は本薬の用量を 1/4 に（200 mg を 1 日 1 回の場合、50 mg を 1 日 1 回）、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する必要がある場合は本薬の用量を 1/2 に（200 mg を 1 日 1 回の場合、100 mg を 1 日 1 回）減量する必要があると判断した（3.6.2）。

J104 試験の結果から、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールの併用で、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf はいずれも 1.6 倍に上昇した。J101 試験では、300 mg（200 mg の 1.5 倍）を 1 日 1 回投与された 2 名で、投与初期の血小板数減少を中心とする血液学的毒性が発現していたが、これらの事象は安全性モニタリングにより管理可能であること、また、減量により曝露量が低下し本薬の作用が減弱する可能性があることから、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合、本薬を減量せず投与することとした。

再発又は難治性 ATL 患者を対象とした J201 試験では、本薬と CYP3A 又は P-gp 阻害剤を

併用する場合に上記の基準に従ってバレメトスタットを減量した。その結果、本薬投与期間中に 1 名の被験者で強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤が、1 名の被験者で P-gp 阻害剤が、また 11 名の被験者で中程度の CYP3A 阻害剤が併用された。このうち、強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害を併せ持つ薬剤の併用により本薬を 50 mg に減量して投与された 1 名では、血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の Cmax 及び AUCtau は、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤のいずれも併用しなかった被験者 13 名の分布の範囲内であったが、平均値と比べて同程度かやや低値であった（表 2.7.2.2-29）。また、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤が併用された被験者と非併用者で、バレメトスタットの曝露量を比較した結果を表 2.7.2.3-1 に示す。中程度の CYP3A 阻害薬併用者では、非併用者と比較して、血漿中バレメトスタット総濃度の平均 Cmax 及び AUCtau は Cycle 1 Day 1 投与後で約 1.5 倍、反復投与後（Cycle 1 Day 15）で約 2 倍高かった。一方、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の Cmax 及び AUCtau は、中程度の CYP3A 阻害剤併用者で非併用者に比べ、Cycle 1 Day 1 投与後で約 0.9～1.0 倍、反復投与後（Cycle 1 Day 15）で約 1.3 倍であった。このときの安全性評価の成績は 2.7.4.5.2.2 に示す。中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者と、中程度の CYP3A 阻害剤及び強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤のいずれも併用しなかった被験者で本薬の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。したがって、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合、本薬を減量する必要はないと判断した。

PPK 解析にて、上記の減量基準に従い本薬と併用薬を使用したときの血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の曝露量の関係を評価した（図 2.7.2.2-19 及び図 2.7.2.2-20）。これらの曝露量の分布範囲はどの部分集団を比べても概ね重なっていることが確認され、減量基準の適切性が示された。

表 2.7.2.3-1　中程度の CYP3A 阻害剤併用者と非併用者のバレメトスタットの薬物動態パラメータ比較: J201 試験

Day	Parameter	中程度の CYP3A 阻害剤併用者	非併用者	比（併用／非併用）
Total valemetostat		N = 10	N = 13	
Cycle 1 Day 1	Cmax (ng/mL)[a]	2930 (2440)	1950 (1270)	1.50
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	23200 (23400)	14900 (10700)[b]	1.55
		N = 8	N = 12	
Cycle 1 Day 15	Cmax (ng/mL)[a]	3430 (3110)	1700 (1200)	2.01
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	30300 (28900)	15200 (11800)[c]	1.99
Unbound valemetostat		Unbound valemetostat	N = 10	N = 13
Cycle 1 Day 1	Cmax (ng/mL)[a]	82.2 (44.6)	91.2 (63.8)	0.901
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	509 (326)	514 (295)[b]	0.990
		N = 8	N = 12	
Cycle 1 Day 15	Cmax (ng/mL)[a]	101 (64.7)	80.4 (55.6)	1.26
	AUCtau (ng·h/mL)[a]	711 (463)	534 (368)[c]	1.33

N: 被験者数
a: 算術平均（標準偏差）
b: N = 12
c: N = 11
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.4.2.2、Table 14.4.2.5

J107 試験では、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用により、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf がそれぞれ約 60%及び約 70%低下した。したがって、本薬と強い CYP3A 誘導剤との併用は避けるべきと判断した。

PBPK モデルによるシミュレーションでは、エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）の併用により、血漿中バレメトスタット総濃度の Cmax 及び AUCinf がそれぞれ約 33%及び約 43%低下した（表 2.7.2.2-35）。したがって、本薬と中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けるべきと判断した。

3.4　本薬が他の薬物の薬物動態に及ぼす影響

3.4.1　CYP 阻害

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6 に対して直接的阻害及び時間依存的阻害を示さなかったことから、これらの基質となる薬剤の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられる（2.1.4.1）。また、代謝物 CALZ-1809a は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP2D6 に対して直接的阻害及び時間依存的阻害を示さなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して弱い時間依存的阻害を示した（2.1.4.2）。しかし、CALZ-1809a の CYP2B6 及び CYP3A に対する不活性化定数（kinact/Ki）は著しく低く、臨床血漿中濃度と高い蛋白結合率も考慮すると、in vivo で臨床上問題となる薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットは CYP3A4 に対して弱い直接的阻害及び時間依存的阻害を示した（2.1.4.1）。このうち、時間依存的阻害については不活性化定数（kinact/Ki）が算出不可能であったことから、バレメトスタットが CYP3A4 に対する時間依存的な阻害薬となる可能性は低いと考えられる。バレメトスタットによる CYP3A4 直接阻害作用の Ki 値は 56.4 μmol/L であり、臨床推奨用量（200 mg）を投与したときの消化管における R_1,gut 値は 33 であった。この値は、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（薬生薬審発 0723 第 4 号 平成 30 年 7 月 23 日）で臨床薬物相互作用試験の要否を判断するためのカットオフ基準値（11）を上回った。

バレメトスタットと CYP3A 基質との併用時に、臨床で生じる薬物相互作用発現リスクを評価するため、PBPK モデルによるシミュレーションを行った。その結果、バレメトスタット 200 mg の 1 日 1 回反復投与時に CYP3A の基質であるミダゾラムを単回投与した場合、ミダゾラムの Cmax 及び AUCinf はほとんど影響を受けないと予測された（表 2.7.2.2-36）。したがって、本薬と CYP3A 基質との併用時に臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は生じないと考えられる。なお、臨床で使用されている多くの薬剤の代謝に CYP3A が関与することから、バレメトスタットと CYP3A 基質との相互作用を臨床試験でも評価することとした。現在、J101 試験の DDI コホートで本薬 200 mg の 1 日 1 回投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価中である。

3.4.2　CYP 誘導

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットによる CYP1A、CYP2B6、及び CYP3A4 の誘導作用はないと考えられた。したがって、バレメトスタットの臨床での使用により CYP1A、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導による薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

3.4.3　トランスポーター阻害

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットはヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、及び BCRP に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50} > 100 μmol/L）（2.1.4.7）。一方、バレメトスタットはヒト OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び P-gp による輸送を阻害し、特に MATE1（IC_{50} = 0.548 μmol/L）及び P-gp（IC_{50} = 18.2 μmol/L）の阻害について、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に基づく詳細な検討が必要と考えられた。

MATE1 に対する IC_{50} 値（0.548 μmol/L = 267 ng/mL）及び J201 試験で 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの Cycle 1 Day 15 での血漿中バレメトスタット非結合型濃度の平均 Cmax（84.9 ng/mL）を用いて算出した 1 + (unbound Cmax/IC_{50}) 値は 1.32 であった。この値は臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する基準値（1.02）を上回るため、バレメトスタットによる MATE1 阻害が臨床で生じる可能性は否定できない。一方、クレアチニンは OAT2、OCT2、及び MATE1 の内因性基質であり、クレアチニンの血中濃度上昇が薬物のトランス

ポーター阻害作用によるものである事例が複数の臨床試験で示されている[1,3]。バレメトスタットの臨床試験では、J101 試験及び J201 試験で本薬 150～300 mg を 1 日 1 回投与された被験者のうち、血中クレアチニン増加の TEAE は、J101 試験で 77 名中 9 名（11.7%）に認められ、J201 試験では認められなかった。J101 試験で血中クレアチニン増加の TEAE が認められた 9 名のうち、7 名では Grade 1、2 名では Grade 2 の事象であった。なお、J201 試験では、25 名中 1 名の被験者に Grade 3 の急性腎障害が発現し血中クレアチニンが上昇したが、本薬の休薬及び減量により回復した。なお、健康被験者に本薬を単回投与後、血中クレアチニン増加の有害事象は報告されていない。これらのデータからバレメトスタットが in vivo で MATE1 を阻害する可能性があるものの、MATE1 基質との臨床上問題となる薬物相互作用が起こるリスクは小さいと考える。

バレメトスタットの P-gp に対する IC_{50} 値（18.2 μmol/L）から、臨床推奨用量（200 mg）を投与したときの$[I_2]/IC_{50}$ 値は 90.1 と算出され、臨床薬物相互作用試験の要否を判断するカットオフ基準値（10）を上回った。PBPK モデル解析により、in vitro Ki 値の 1/15 の値を用いて保守的なシミュレーションを行った結果、本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与時に P-gp の基質であるジゴキシンを単回投与すると、非併用時と比較してジゴキシンの Cmax は約 1.5 倍に、AUCinf は約 1.3 倍に上昇すると予測された（表 2.7.2.2-36）。したがって、本薬と P-gp 基質を併用する場合には当該薬剤の副作用が増強されるおそれがあることから、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に注意することが推奨される。なお、臨床での薬物相互作用リスクをさらに検討するため、現在、J101 試験の DDI コホートで本薬 200 mg の 1 日 1 回投与がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価中である。

3.5　QTc 間隔に及ぼす影響

J101 試験で、本薬 150～300 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中バレメトスタット濃度と ΔQTcF には統計学的に有意な正の傾きが認められ、バレメトスタット総濃度の血漿中濃度の上昇に伴って ΔQTcF はわずかに増加する傾向が認められた（1 ng/mL の濃度上昇に対し 0.001477 ms の延長）。バレメトスタットの推奨用量である 200 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での平均 Cmax において、ΔQTcF 予測値の両側 90% CI の上限は 5.472 ms であり、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH） E14 ガイドライン（［非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について］薬食審査発 1023 第 1 号 平成 21 年 10 月 23 日）で陰性の基準とされる信頼区間の上限値 10 ms 未満であった。

以上の薬物濃度－反応解析の結果より、検討した用量範囲においてバレメトスタットが臨床的に意義のある QT 間隔延長を起こすリスクは小さいと考えられる。

3.6　再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫患者に対する用法・用量設定

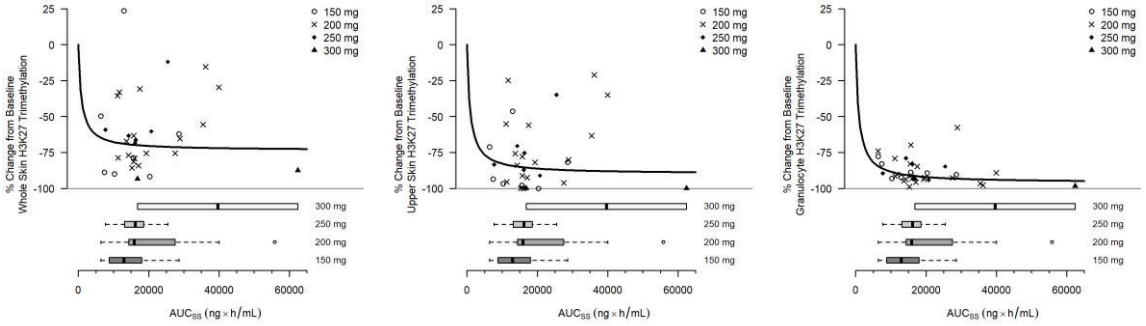
3.6.1　用法・用量設定の経緯

J101 試験では、NHL 患者に本薬を 150 mg から 300 mg を 1 日 1 回空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）投与した。J101 試験の用量漸増パートにて、200 mg の 1 日 1 回投与で 9 名中 1 名、300 mg の 1 日 1 回投与で 2 名中 2 名に DLT が認められた（2.7.4.2.1.1.2）。用量漸増パートの結果を受け、mCRM、毒性プロファイル評価、PK/PDy などを総合的に評価した結果、用量拡大パートの推奨用量として 200 mg を選択した。本推奨用量は以下の薬物動態解析及び曝露-反応解析により支持されている。

J101 試験、J103 試験、及び J104 試験の被験者合計 120 名（うち健康被験者 82 名、NHL 患者 38 名）から得られた血漿中バレメトスタット濃度を用いて PPK 解析を実施した（5.3.3.5-2）。母集団薬物動態モデルより推定した J101 試験の個々の被験者の総濃度 AUCss と、薬力学マーカーである顆粒球及び皮膚中の H3K27me3 量の関係を Imax モデルにより解析した結果、H3K27me3 量はバレメトスタットの曝露量の上昇とともに阻害され、AUCss が 7920 ng· h/mL のときに 90%阻害濃度（concentration causing 90% inhibition: IC_{90}）に達すると推定された（図 2.7.2.3-1）。本薬投与後の曝露量がこの IC_{90} 値を超える患者の割合をシミュレーションにより求めたところ、大部分（>90%）の患者で AUCss が IC_{90} 値を超えることのできる最小の用量は 200 mg の 1 日 1 回投与と考えられた（図 2.7.2.3-2）。以上より、本薬を 200 mg1 日 1 回で経口投与したとき、顆粒球及び皮膚中の H3K27me3 を 90%以上阻害するのに十分な曝露を与えることができると推定された。

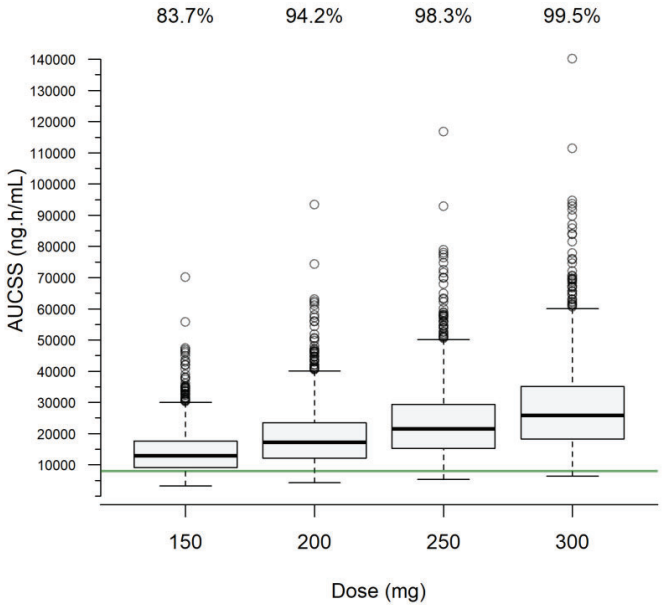
図 2.7.2.3-1　血漿中バレメトスタット総濃度の AUCss と顆粒球及び皮膚 H3K27me3 阻害の関係

a) Whole skin　b) Upper skin　c) Granurocyte



各シンボルは個別被験者の H3K27me3（ベースラインからの変化率）を示す。下段のボックスプロットは、PPK 解析により J101 試験の個別被験者における定常状態の AUCss post-hoc 推定値を用量別に示す。
Source: M5.3.3.5-2 Figure 9

図 2.7.2.3-2　血漿中バレメトスタット総濃度の AUCss の分布予測



1000 名の仮想患者において、AUCss が 7920 ng· h/mL（緑の横線で示す）を超える患者の割合を箱ひげ図の上に示す。
Source: M5.3.3.5-2 Figure 19

バレメトスタットの血漿中濃度と本薬の主な有害事象である血小板数の曝露-反応関係を、J101 試験で本薬投与後の血小板数のデータが得られている被験者 38 名のデータを用いて評価した。PK/PDy モデルを用いた解析で、バレメトスタットによる血小板数減少は一過

性であり、初回投与後約 22 日で最小値（nadir）を示した後に回復する傾向を示した。Cycle 1 で血小板数減少が Grade 3（50×10^9/L 未満）又は Grade 4（25×10^9/L 未満）になる患者の割合をシミュレーションした結果、150 mg から 300 mg の範囲で 1 日 1 回投与したときの血小板数減少の発現割合は曝露依存的に上昇し、推奨用量である 200 mg1 日 1 回を投与したとき Grade 3 以上、及び Grade 4 以上の血小板数減少の発現割合は、それぞれ 22.7%及び 5.1%と予測された（詳細は添付資料 5.3.3.5-2 参照）。本薬による血小板数の減少は一過性かつ可逆的であることから、投与初期の血小板数減少を中心とする血液学的毒性は安全性モニタリングにより管理可能であると考えられた。

3.6.2　推奨する用法・用量

再発又は難治性 ATL 患者の治療の推奨用法・用量は、J101 試験及び J201 試験の有効性及び安全性データ、並びに PK、PBPK 解析、PPK 解析、有効性、及び安全性に対する曝露-反応解析結果より、「通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する」とした。以下に、本推奨用法・用量の妥当性、空腹時投与の推奨、休薬・減量の目安の妥当性、及び本薬と強い CYP3A 阻害剤又は P 糖蛋白阻害剤を併用する場合の減量基準の妥当性を議論する。

1)　J101 試験及び J201 試験の有効性及び安全性（2.7.3.4.1）：

J101 試験では、用量漸増パート及び用量拡大パートの ATL 被験者全体で、150 mg 1 日 1 回投与の 2 名中 1 名、200 mg 1 日 1 回投与の 12 名中 7 名で PR 以上の奏効が認められた。また、200 mg 1 日 1 回投与時の血小板数減少などの血液毒性に関わる有害事象は管理可能であった。

J201 試験では、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者に対し、200 mg を 1 日 1 回、28 日間投与を 1 サイクルとするレジメンにて、有効性が確認され、安全性にも大きな懸念は認められなかった。

2)　PPK 解析、有効性及び安全に対する曝露-反応解析（2.4）：

患者を対象に実施された J101 試験及び J201 試験、並びに健康成人で実施された U106、J107、及び J109 試験のデータを用いて、再発又は難治性 ATL 患者に対する推奨用法・用量を検討するため、PPK 解析、有効性、及び安全性に関する曝露-反応解析を実施した。これらの解析の詳細は 5.3.3.5-1 及び 5.3.5.3-3 に示す。

PPK 解析は、血漿中バレメトスタットの総濃度又は非結合型濃度データが利用可能な 174 名の被験者を対象に実施された。AAG、アルブミン、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、健康成人か否か、性別、人種（アジア人、白人、その他）、併用薬（中程度の CYP3A 阻害剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、強い CYP3A 阻害剤かつ P-gp 阻害剤）、肝機能、実施国（日本、米国）が曝露に影響を及ぼす共変量として検討された。その結果、バレメトスタットは AAG に結合し、AAG によって血漿中バレメトスタット総濃度の曝露は影

響を受ける一方で、バレメトスタット非結合型濃度の曝露はほとんど又は全く影響を受けないことが示された。AAG 以外の共変量としては、体重、健康成人か否か、及び肝機能が含まれたが、いずれも臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

有効性に対する曝露-反応解析では、39 名（J101 試験 14 名、J201 試験 25 名）の ATL 患者を対象に、以下の有効性エンドポイントに対する曝露-反応関係を評価した。

- 独立効果判定委員会の判定による奏効率
- 治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率

独立効果判定委員会の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng· h/mL の範囲で奏効率が 60%から 64%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち ECOG status、ベースラインの LDH、体重が曝露-反応関係に影響のあるものであった。治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUCss として 200～850 ng· h/mL の範囲で 55%から 67%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち ECOG status が影響のあるものであった。

安全性に対する曝露-反応解析では 102 名（J101 試験 77 名、J201 試験 25 名）（血小板数の経時的推移では 101 名）の NHL 患者を対象に、以下の安全性エンドポイントに対する曝露-反応関係を評価した。

- 臨床検査値で Grade 3 以上の血小板数減少
- 臨床検査値で Grade 3 以上の好中球数減少
- 臨床検査値で Grade 3 以上の貧血
- 治験薬の減量に至った有害事象
- 治験薬の休薬に至った有害事象
- Grade 3 以上の有害事象
- 血小板数の経時的推移

血小板数の経時的推移以外の安全性エンドポイントに関してはロジスティック回帰を実施した。非結合型 AUCss とこれらの安全性エンドポイントの発現割合はいずれも正の関係にあることが示された。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は検討された曝露範囲のほとんどで約 10%以下と低かったが、高曝露領域では急峻な曝露-反応関係となると考えられた。臨床検査値で Grade 3 以上の血小板数減少、好中球数減少、及び貧血に関しては、対応するベースラインの検査値がリスクに影響を及ぼす共変量であることが示された。Grade 3 以上の有害事象に関しては、ベースラインの LDH がリスクに影響を及ぼす共変量であることが示された。

血小板数の経時的推移の安全性エンドポイントに関しては 102 名から血小板数の臨床検査値が他の被験者と比較して異常に高かった 1 名を除いた 101 名（J101 試験 76 名、J201 試験 25 名）を対象に PK/PDy 解析を実施した。その結果、本薬投与後の血小板数は治療開始後約 21 日を底値として用量及び曝露依存的に減少し、その後自発的に回復し、定常状態に至ることが確認された。また、本薬投与後の血小板数の推移は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用有無の部分集団間で類似することが示された。さらに、構築した PK/PDy モデルを用い

て、血小板数減少による休薬・減量の目安の適切性を検討した。目安に従った休薬・減量を実施することで Grade 4 の血小板数減少を経験した患者のうち、繰り返し Grade 4 の血小板数減少を発現し本薬の投与を中止する割合は 18.5%に留まることが示され、適切性が支持された。

有効性及び安全性に関して複数エンドポイントで得られた曝露-反応関係を統合的に評価するために、ROPE を設定することとした。ROPE を典型的な患者が十分な奏効率（30%以上）を期待でき、かつほとんど（90%）の患者で安全性リスクが許容可能（減量に至る有害事象の発現割合が 50%以下）な曝露範囲と定義した。その結果、解析対象となった曝露範囲のほとんどで十分な有効性が得られ、安全性リスクは許容可能であることが示された。

以上の結果は、「通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する」ことを支持するものであった。

3)　**食事の影響（3.3.1）**:

本薬を食事とともに経口投与したとき、血漿中バレメトスタット総濃度の AUC と Cmax は、高脂肪食の摂取後にはそれぞれ約 30%及び約 50%低下、低脂肪食の摂取後にはそれぞれ約 50%及び約 60%低下した。有効性が確立されていない曝露範囲での治療継続を避けるため、バレメトスタットは J101 試験及び J201 試験と同様に空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）投与を推奨する。

4)　**併用薬の影響（3.3.2）**:

バレメトスタットは CYP3A 及び P-gp の基質であり、J104 試験の結果、本薬と強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤の併用時は、血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量が約 4 倍に上昇することが示された。また PBPK モデル解析より、強い CYP3A 阻害剤の併用時は血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量が約 2.7 倍に、P-gp 阻害剤の併用時は血漿中バレメトスタット総濃度の曝露量が最大で約 2.6 倍に、それぞれ上昇する可能性があると予測された。安全性が確立されていない曝露範囲での治療継続を避けるため、本薬と強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤を併用する必要がある場合は、本薬の用量を 1/2（100 mg を 1 日 1 回）に、本薬と強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤を併用する必要がある場合は、本薬の用量を 1/4（50 mg を 1 日 1 回）に、それぞれ減量して投与することを推奨する。

4.　特別な試験

該当なし

5. 参考文献

1. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. J Clin Oncol. 2002;20(24):4713-21.
2. Mathialagan S, Rodrigues AD, Feng B. Evaluation of renal transporter inhibition using creatinine as a substrate in vitro to assess the clinical risk of elevated serum creatinine. J Pharm Sci. 2017;106(9): 2535-41.
3. Chu X, Bleasby K, Chan GH, et al. The complexities of interpreting reversible elevated serum creatinine levels in drug development: does a correlation with inhibition of renal transporters exist? Drug Metab Dispos. 2016;44(9):1498-509.

6. 付録

表 2.7.2.6-1　J101 試験の PPK 解析に用いた試験の概要

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1	J101 試験	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	NHL 患者（ATL 患者を含む）
DS3201-A-J103 5.3.1.1-1	J103 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety after Single Oral Administration, the Relative Bioavailability after Administration of Tablet and Capsule Formulations, and the Effect of Food on the Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects	健康成人被験者
DS3201-A-J104 5.3.3.4-1	J104 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Itraconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	健康成人被験者

表 2.7.2.6-2　J201 試験の PPK 解析に用いた試験の概要

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者
DS3201-A-J109 5.3.1.1-2	J109 試験	Phase 1 study of DS-3201b to evaluate the effect of food (low-fat meal) on the pharmacokinetics of DS-3201a in healthy subjects	健康成人被験者
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1	J101 試験	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	NHL 患者（ATL 患者を含む）
DS3201-A-U106 5.3.3.3-1	U106 試験	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b In Subjects with Hepatic Impairment	健康成人被験者、軽度及び中等度肝機能障害者
DS3201-A-J107 5.3.3.4-2	J107 試験	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Multiple Oral Administration of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	健康成人被験者
DS3201-A-J201 5.3.5.2-1	J201 試験	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of Valemetostat Tosylate (DS-3201b) in Patients with Relapsed or Refractory Adult T-cell Leukemia/Lymphoma	再発又は難治性 ATL 患者

表 2.7.2.6-3 バレメトスタットの薬物動態パラメータ（統合解析）: J103 試験、J104 試験、J107 試験、及び J109 試験

算術平均値（標準偏差）[a]		Cmax (ng/mL)		AUCinf (ng·h/mL)		Tmax (h)		t1/2 (h)		CL/F (L/h)		Vz/F (L)	
		N		N		N		N		N		N	
バレメトスタット	25 mg	29	114 (68.2)	28	737 (296)	29	3.00 (0.50, 6.00)	28	18.8 (8.49)	28	40.8 (19.9)	28	1040 (619)
	50 mg	6	386 (236)	6	1900 (968)	6	3.50 (1.50, 5.00)	6	23.1 (10.1)	6	35.8 (25.4)	6	1410 (1760)
	100 mg	6	873 (486)	6	5870 (3220)	6	4.00 (2.50, 5.00)	6	20.8 (3.56)	6	45.7 (74.5)	6	1110 (1520)
	200 mg	84	1430 (610)	81	10300 (4320)	84	3.00 (0.50, 5.00)	81	21.5 (3.39)	81	26.5 (24.0)	81	799 (633)
非結合型バレメトスタット	200 mg	48	99.0 (51.4)	48	549 (243)	48	3.00 (0.50, 5.00)	48	20.2 (4.09)	20	526 (453)	20	15800 (14000)

a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
Source: 5.3.3.1-2 Table 1、Table 2

表 2.7.2.6-4 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J103 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J103 5.3.1.1-1	Part 1: 本薬単回投与時の PK 及び忍容性を検討する。 Part 2: • 本薬のカプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティを比較検討する。 • 本薬単回投与時の PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する。	【Part 1】本薬錠剤の群間用量漸増試験 単一施設、非盲検、単回群間用量漸増投与試験 【Part 2】本薬カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティの比較試験（Group 1）及び本薬錠剤の PK に及ぼす食事の影響試験（Group 2） 単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性（50 名／Part 1: 計 18 名［6 名× 3 コホート］、Part 2: 計 32 名［Group 1: 16 名、Group 2: 16 名］	Part 1: 50、100、又は 200 mg を単回経口投与 Part 2: Group 1: 200 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与 Group 2: 200 mg を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与

算術平均値（標準偏差）[a]		Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Part 1	50 mg	386 (236)	1900 (968)	3.50 (1.50, 5.00)	23.1 (10.1)	35.8 (25.4)	1410 (1760)
	100 mg	873 (486)	5870 (3220)	4.00 (2.50, 5.00)	20.8 (3.56)	45.7 (74.5)	1110 (1520)
	200 mg	1500 (615)	10,800 (3740)	4.50 (2.50, 5.00)	20.4 (2.23)	20.5 (7.41)	592 (172)
Part 2 Group 1	200 mg（カプセル剤）	1410 (578)	10,600 (3280)	4.00 (1.50, 5.00)	20.5 (2.55)	20.3 (5.41)	589 (142)
	200 mg（錠剤）	1340 (513)	10,600 (4160)	3.00 (0.50, 5.00)	20.8 (1.95)	20.9 (6.34)	628 (185)
Part 2 Group 2	200 mg（空腹時投与）	1520 (643)	10,600 (4350)	3.00 (1.50, 5.00)	19.5 (5.67)	28.0 (28.7)	757 (796)
	200 mg（食後投与）	732 (441)	7360 (3400)	6.00 (2.00, 8.00)	20.1 (3.49)	38.7 (35.3)	1060 (849)

a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
Source: 5.3.1.1-1 Table 8.1、Table 8.2、Table 8.4

表 2.7.2.6-5 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J109 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J109 5.3.1.1-2	本薬単回投与時の PK に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を検討する。	単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 群 2 期クロスオーバー試験	健康成人（28 名 [a]）	200 mg を低脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与

算術平均値（標準偏差）[b]		Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
バレメトスタット	200 mg（空腹時投与）	1370 (576)	10,300 (4350)	3.00 (0.50, 5.00)	21.4 (3.56)	29.5 (32.5)	854 (761)
	200 mg（食後投与）	644 (451)	5520 (3790)	5.50 (2.50, 8.00)	20.8 (4.74)	74.4 (91.6)	2040 (2230)
非結合型バレメトスタット	200 mg（空腹時投与）	92.0 (41.2)	540 (224)	3.00 (0.50, 5.00)	19.5 (4.34)	—	—
	200 mg（食後投与）	39.5 (32.7)	283 (186)	5.50 (2.50, 8.00)	18.8 (5.75)	—	—

a: 無作為化被験者数
b: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
Source: 5.3.1.1-2 Table 8.1、Table 8.2

表 2.7.2.6-6 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: U105 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-U105 5.3.3.1-1	• 本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの尿及び糞中の総放射能を測定し、^{14}C 標識バレメトスタットの回収率を検討する。 • 本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの全血及び血漿中の総放射能の PK を検討する。	単一施設、非盲検、単群、単回投与試験	健康成人男性（8 名）	^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 μCi に相当）を単回経口投与

算術平均値（標準偏差）[a]		Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	Cmax の血漿中 CALZ-1809a/バレメトスタット比 [b]	AUCinf の血漿中 CALZ-1809a/バレメトスタット比 [b]
バレメトスタット（血漿中）	200 mg	1944 (569)	14200 (4717)	2.50 (1.50, 5.00)	12.7 (2.71)	16.6 (6.58)	296 (108)	—	—
CALZ-1809a（血漿中）	200 mg	471 (121)	12590 (5181)	4.00 (2.00, 5.00)	61.2 (19.2)	—	—	0.257 (0.102)	0.878 (0.271)
血漿中放射能（バレメトスタット換算）	200 mg	2404 (534)	25761 (7963)	2.50 (1.50, 5.00)	17.2 (6.90)	—	—	—	—
全血中放射能（バレメトスタット換算）	200 mg	1361 (295)	13932 (3394)	2.75 (2.00, 5.00)	11.8 (2.81)	—	—	—	—

a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: バレメトスタット及び CALZ-1809a の血漿中モル濃度を用いて算出した。
Source: 5.3.3.1-1 Table 5、Table 6

表 2.7.2.6-7　バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J101 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J101 5.3.3.2-1	用量漸増パート及び用量拡大パート: 本薬反復投与時の安全性及び PK を評価し、次相以降の推奨用量を決定する。 DDI コホート: 本薬の反復投与が CYP3A 及び P-gp 基質の PK に及ぼす影響を評価する。	多施設共同、非盲検、3 パート（用量漸増、用量拡大、及び DDI）	用量漸増パート: 再発又は難治性の NHL 患者（25 名） 用量拡大パート: ATL コホート: 再発又は難治性の ATL 患者（12 名）、PTCL コホート: 再発又は難治性の PTCL 患者（41 名） DDI コホート: 再発又は難治性の NHL 患者（0 名）	用量漸増パート: 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回経口投与。150 mg から投与を開始し用量を漸増。 用量拡大パート: 用量漸増パートで決定した次相以降の推奨用量（200 mg）にて 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回経口投与。 DDI コホート: Day −4 及び Day 15 にミダゾラム及びジゴキシンを単回投与し、Cycle 1 を通して本薬を 1 日 1 回経口投与する。Cycle 1 Day 28 を完了した場合のみ、Cycle 2 以降で本薬の単剤投与を継続することができる。

算術平均値（標準偏差）[a]			Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F or CLss/F (L/h)	Vz/F (L)	Robs
バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	150 mg	2170 (1290)	16300 (12000)	2.07 (1.00, 3.95)	8.36 (2.00)	12.0 (7.97)	134 (86.3)	—
		200 mg	2020 (1100)	15600 (10800)	3.93 (0.17, 22.90)	16.8 (52.9)	28.3 (71.8)	411 (1300)	—
		250 mg	1920 (1030)	13600 (6760)	3.92 (1.02, 4.07)	8.50 (1.13)	20.7 (12.6)	265 (202)	—
		300 mg	5420 (4070)	44700 (47800)	3.01 (2.03, 3.98)	5.58 (3.54)	15.2 (16.9)	79.5 (58.3)	—
	Cycle 1 Day 15	150 mg	1570 (581)	10700 (2670)	2.00 (0.58, 6.02)	10.9 (5.55)	14.9 (4.34)	221 (143)	0.906 (0.427)
		200 mg	2300 (1740)	19600 (20000)	3.78 (0.00, 6.05)	10.4 (3.87)	16.1 (11.0)	231 (163)	1.70 (1.92)
		250 mg	1650 (692)	15200 (7230)	3.90 (1.03, 4.03)	10.3 (1.89)	20.3 (10.8)	302 (164)	1.29 (0.659)
		300 mg	4330 (3210)	46100 (38000)	4.07 (3.97, 4.17)	7.47 (-)	9.86 (8.12)	44.4 (-)	1.34 (0.585)
非結合型バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	150 mg	40.2 (20.3)	335 (126)	—	—	0.125 (0.107)	—	—
		200 mg	29.1 (16.1)	213 (103)	—	—	0.397 (1.03)	—	—
		250 mg	43.1 (26.9)	304 (166)	—	—	0.487 (0.398)	—	—
		300 mg	31.9 (-)	302 (-)	—	—	0.0126 (-)	—	—
	Cycle 1 Day 15	150 mg	34.2 (28.7)	164 (145)	—	—	0.140 (0.115)	—	
		200 mg	28.7 (16.0)	253 (151)	—	—	0.322 (0.813)	—	
		250 mg	35.8 (14.9)	323 (122)	—	—	0.482 (0.301)	—	
		300 mg	25.4 (-)	281 (-)	—	—	0.0158 (-)	—	

Robs: 累積係数（observed accumulation ratio）、CLss/F: 定常状態の見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance at steady state）
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.1、Table 9.2、Table 9.5、Table 9.6、Table 14.4.4

表 2.7.2.6-8 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: U106 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-U106 5.3.3.3-1	軽度／中等度肝機能障害を有する被験者を対象としてバレメトスタット（総薬物及び非結合型薬物）の血漿中 PK を健康被験者と比較検討する。	多施設、非盲検、並行デザイン、単回投与 PK 試験	肝機能障害を有する成人又は健康成人（24 名／軽度肝機能障害者: 8 名、中等度肝機能障害者: 8 名、健康被験者: 8 名）	50 mg を単回経口投与

算術平均値（標準偏差）[a]			Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cmax の CALZ-1809a/バレメトスタット比 [b]	AUCinf の CALZ-1809a/バレメトスタット比 [b]
バレメトスタット	軽度肝機能障害	50 mg	387 (271)	3020 (2060)	1.0 (0.5, 4.0)	34.0 (8.7)	—	—
	中等度肝機能障害	50 mg	340 (182)	2230 (1010)	2.25 (0.5, 3.5)	33.9 (14.7)	—	—
	正常肝機能	50 mg	494 (292)	3700 (2340)	3.5 (1.0, 5.0)	30.4 (7.0)	—	—
非結合型バレメトスタット	軽度肝機能障害	50 mg	13.0 (8.47)	90.9 (57.2)	1.0 (1.0, 4.0)	22.3 (10.1)	—	—
	中等度肝機能障害	50 mg	20.5 (13.8)	131 (74.3)	3.0 (0.5, 4.0)	24.5 (9.9)	—	—
	正常肝機能	50 mg	16.5 (8.25)	98.4 (33.5)	3.5 (0.5, 5.0)	20.4 (4.6)	—	—
CALZ-1809a	軽度肝機能障害	50 mg	36.7 (28.6)	1730 (1610)	4.25 (1.0, 6.0)	40.5 (5.7)	0.0977 (0.0332)	0.516 (0.162)
	中等度肝機能障害	50 mg	34.7 (24.2)	1100 (649)	4.25 (0.5, 10.0)	37.0 (11.0)	0.0998 (0.0575)	0.503 (0.176)
	正常肝機能	50 mg	83.9 (44.4)	2490 (1600)	4.75 (4.0, 8.0)	34.2 (8.0)	0.174 (0.0620)	0.645 (0.124)

a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: 分子量で補正した（CALZ-1809a: 504 g/mol、DS-3201a: 488 g/mol）
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.1、Table 8.4、Table 8.7

表 2.7.2.6-9 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J104 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J104 5.3.3.4-1	• イトラコナゾール（P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤）の反復投与がバレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討する。 • フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）の反復投与がバレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討する。	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験	健康成人男性（32 名／Group 1: 16 名、Group 2: 16 名）	Group 1: Day 1 に 25 mg を単回経口投与、Day 11 にイトラコナゾール併用下で 25 mg を単回経口投与（イトラコナゾールは Day 6 に 200 mg を 1 日 2 回投与、Day 7〜20 に 200 mg を 1 日 1 回投与） Group 2: Day 1 に 25 mg を単回経口投与、Day 12 にフルコナゾール併用下で 25 mg を単回経口投与（フルコナゾールは Day 6 に 400 mg を 1 日 1 回投与、Day 7〜18 に 200 mg を 1 日 1 回投与）

算術平均値（標準偏差）[a]		Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Group 1 Period A （バレメトスタット単独）	25 mg	115 (50.0)	804 (267)	3.50 (1.00, 5.00)	17.5 (8.17)	35.0 (13.3)	836 (333)
Group 1 Period B （イトラコナゾール併用）	25 mg	336 (125)	3340 (1000)	3.00 (1.00, 4.00)	39.2 (8.87)	8.34 (3.38)	449 (124)
Group 2 Period A （バレメトスタット単独）	25 mg	113 (88.0)	686 (335)	3.00 (0.50, 6.00)	21.7 (9.66)	46.4 (24.9)	1310 (768)
Group 2 Period B （フルコナゾール併用）	25 mg	158 (88.1)	1110 (570)	4.00 (1.00, 5.00)	19.2 (4.41)	30.4 (19.3)	806 (442)

a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
Source: 5.3.3.4-1 Table 8.1、Table 8.3

表 2.7.2.6-10 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J107 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J107 5.3.3.4-2	リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の反復投与がバレメトスタットの PK に及ぼす影響を検討する。	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験	健康成人（20 名）	Day 1 に 200 mg を単回経口投与、Day 16 にリファンピシン併用下で 200 mg を単回経口投与（リファンピシンは Day 8～22 に 600 mg を 1 日 1 回投与）

算術平均値（標準偏差）[a]			Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	AUCinf の CALZ-1809a/バレメトスタット比 [b]
Period A（バレメトスタット単独）	バレメトスタット	200 mg	1490 (730)	9850 (4600)	3.00 (1.00, 5.00)	22.6 (2.98)	26.5 (15.0)	884 (584)	—
Period B（リファンピシン併用）		200 mg	627 (351)	2810 (1340)	4.00 (1.50, 6.00)	18.3 (5.93)	91.3 (50.1)	2200 (987)	—
Period A（バレメトスタット単独）	非結合型バレメトスタット	200 mg	109 (62.8)	560 (273)	3.50 (1.00, 5.00)	21.3 (3.54)	526 (453)	15800 (14000)	—
Period A（バレメトスタット単独）	CALZ-1809a	200 mg	472 (184)	11800 (6400)	5.00 (2.00, 6.00)	36.9 (5.41)	—	—	1.17 (0.29)
Period B（リファンピシン併用）		200 mg	622 (295)	8300 (4440)	4.50 (3.00, 8.00)	38.3 (11.4)	—	—	2.89 (0.669)

a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
b: CALZ-1809a のバレメトスタットに対する分子量で補正した比
Source: 5.3.3.4-2 Table 8.1、Table 8.3、Table 8.4

表 2.7.2.6-11 バレメトスタットの血漿中薬物動態の要約: J201 試験

治験実施計画番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 （登録被験者数）	用法・用量の概略
DS3201-A-J201 5.3.5.2-1	本薬反復投与時の有効性を、独立効果判定委員会の判定による奏効率により評価する。	多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験	再発又は難治性の ATL 患者 （25 名）	28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回 200 mg を経口投与

算術平均値（標準偏差）[a]			Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	CL/F or CLss/F (L/h)	Vz/F (L)	Robs
バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	200 mg	2230 (1880)	18100 (17500)	2.00 (0.92, 6.07)	9.46 (1.79)	18.4 (13.6)	240 (172)	—
	Cycle 1 Day 15	200 mg	2300 (2180)	20800 (20600)	3.79 (0.50, 6.02)	11.1 (2.93)	58.1 (180)	268 (220)	1.19 (0.73)
非結合型バレメトスタット	Cycle 1 Day 1	200 mg	81.7 (56.4)	499 (301)	2.00 (0.92, 6.07)	8.81 (2.13)	485 (418)	5950 (4810)	—
	Cycle 1 Day 15	200 mg	84.9 (57.2)	584 (395)	3.91 (0.50, 5.82)	10.2 (2.67)	621 (646)	7130 (6690)	1.27 (1.06)

Robs: 累積係数（observed accumulation ratio）、CLss/F: 定常状態の見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance at steady state）
a: Tmax のみ中央値（最小値、最大値）を示す。
Source: 5.3.5.2-1 Table 9.1、Table 9.2

目次

1. 背景及び概観.....6
1.1 試験デザイン、試験治療、及び用法・用量.....8
1.1.1 J201 試験.....8
1.1.2 J101 試験.....8
1.2 対象被験者.....9
1.3 有効性評価項目.....13
1.4 統計解析計画.....16
1.4.1 解析対象集団.....16
1.4.2 統計解析方法.....17
1.5 目標被験者数の設定根拠.....17
1.5.1 J201 試験.....17
1.5.2 J101 試験.....17
2. 個々の試験結果の要約.....18
2.1 J201 試験.....18
2.2 J101 試験.....19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....20
3.1 対象集団.....20
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団.....20
3.1.2 人口統計学的特性.....21
3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....26
3.2.1 奏効率.....26
3.2.2 完全寛解率.....27
3.2.3 病変部位別の最良効果.....27
3.2.4 奏効期間.....29
3.2.5 その他の評価項目.....31
3.3 部分集団における結果の比較.....37
3.3.1 奏効率.....37
3.3.2 日本人集団での成績.....40
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....41
4.1 用法・用量の設定根拠.....41
4.2 減量基準の設定根拠.....42
5. 効果の持続、耐薬性.....42
6. 参考文献.....44
7. 付録.....45
7.1 J201 試験の治療効果判定基準.....45

7.1.1　評価可能病変の定義 45
7.1.2　治療前評価 45
7.1.2.1　節性病変及び節外性病変の評価 45
7.1.2.2　肝腫大、脾腫の有無の評価 46
7.1.2.3　末梢血病変の評価 46
7.1.2.4　皮膚病変の評価 46
7.1.2.5　骨髄浸潤の評価 48
7.1.2.6　消化管病変の評価 48
7.1.3　治療開始後の治療効果判定 48
7.1.3.1　節性病変及び節外性病変の評価 48
7.1.3.2　肝腫大、脾腫の有無の評価 49
7.1.3.3　末梢血病変の評価 50
7.1.3.4　皮膚病変の評価 50
7.1.3.5　骨髄浸潤の評価 50
7.1.3.6　消化管病変の評価 51
7.2　次相以降の推奨用量の決定方法（J101 試験） 51
7.3　用量制限毒性の定義（J101 試験の用量漸増パート） 51

略語一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
auto-HSCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete remission	完全寛解
CRu	uncertified complete remission	不確定完全寛解
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FDG	[^{18}F]-fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
mCRM	modified continual reassessment method	－
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	－
NA	not assessable	評価不能
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
ND	not done	未評価
NE[a]	not evaluable	評価不能

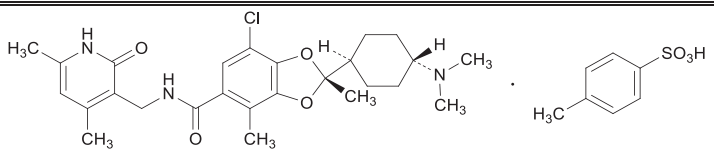
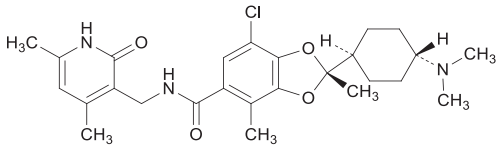
a: J101 試験のみ、集計上の都合により「評価不能」の用語に一部 not evaluable（NE）を使用。
－: 該当する表記なし

略語一覧（続き）

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PDy	pharmacodynamic(s)	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	QT 間隔
QTc	corrected QT	補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia’s method	Fridericia 式により補正された QT 間隔
RD/PD	relapsed disease or progressive disease	再発又は病勢進行
SD	stable disease	病勢安定
SPD	sum of the product of the diameters	二方向積和
TBSA	total body surface area	全体表面積
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

－: 該当する表記なし

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタットトシル酸塩（DS-3201b）	原薬	
バレメトスタット（DS-3201a）	原薬のフリー体	

1. 背景及び概観

本申請でのバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）患者に対する本薬の有効性は、主に DS3201-A-J201 試験（以下、J201 試験）及び DS3201-A-J101 試験（以下、J101 試験）の 2 試験の成績をもとに評価した。

本概要での本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

J201 試験は、再発、再燃、又は難治性の ATL 患者を対象とした第 II 相試験である。J101 試験で決定した本薬の次相以降の推奨用量である 200 mg を 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして投与し本薬の有効性を検討した。

J101 試験は、ATL 患者を含む非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）患者を対象とした用量漸増パート、用量拡大パート、及び薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートの 3 パートから構成される第 I 相試験である。NHL 患者での本薬の 1 日 1 回反復投与時の安全性及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価し、次相以降の推奨用量を検討した。また、当該試験では副次的に有効性も評価した。本薬の次相以降の推奨用量として 200 mg が選択された。本申請では、用量漸増パート及び用量拡大パートに登録された再発又は難治性 ATL 患者での有効性を評価した。

J201 試験は 2021 年 4 月 24 日、J101 試験は 2020 年 11 月 2 日をデータカットオフ日とし、これらのカットオフデータに基づき承認申請を行うこととした。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

治験実施計画書番号 試験略名 （添付資料番号）	実施地域	対象	試験デザイン	試験の目的	主な有効性評価項目	投与期間	用法・用量の概略	被験者数
DS3201-A-J201 J201 試験 (5.3.5.2-1)	日本	再発、再燃、又は難治性 ATL 患者	多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験	有効性 安全性 薬物動態	奏効率（独立効果判定委員会による判定）、奏効率（治験責任医師又は治験分担医師による判定）、完全寛解率、病変部位別の最良効果、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間	中止基準（病勢の進行など）に該当するまで投与を継続	28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回 200 mg を経口投与	25 名
DS3201-A-J101 J101 試験 (5.3.3.2-1)	日本及び米国	NHL 患者（ATL 患者を含む）	多施設共同、非盲検、第 I 相試験	安全性 薬物動態 有効性	奏効率（治験責任医師又は治験分担医師による判定）、病変部位別の最良効果、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間	中止基準（病勢の進行など）に該当するまで投与を継続	用量漸増パート: 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回投与。150 mg から投与を開始し用量を漸増。 用量拡大パート: 用量漸増パートで決定した次相以降の推奨用量（200 mg）にて 28 日間を 1 cycle として 1 日 1 回投与。 DDI コホート: Day −4 及び Day 15 にミダゾラム及びジゴキシンを単回投与し、Cycle 1 を通して本薬を 1 日 1 回投与する。Cycle 1 Day 28 を完了した場合のみ、Cycle 2 以降で本薬の単剤投与を継続することができる。	計 77 名 [a] 用量漸増パート: 25 名 用量拡大パート: ATL コホート: 12 名 PTCL コホート: 40 名 DDI コホート: 約 14 名（予定）[b]

a: 登録被験者数は 78 名であり、GCP 違反の 1 名をすべての解析対象集団から除外した。
b: 本コホートは本申請の臨床データパッケージに含めない。
ATL: 成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma）、DDI: 薬物相互作用（drug-drug interaction）、NHL: 非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma）、PTCL: 末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma）

1.1　試験デザイン、試験治療、及び用法・用量

1.1.1　J201 試験

J201 試験は、モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した ATL 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。本試験の主要目的は、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者における本薬の有効性を、独立効果判定委員会の判定による奏効率により評価することである。抗腫瘍効果は、International Consensus Meeting で提唱された ATL に対する効果判定基準 [1] を一部改変した基準（以下、201 試験の治療効果判定基準）に基づいて、独立効果判定委員会による判定で評価した。本試験は日本国内で実施した。

本薬の用量は 200 mg を 1 日 1 回投与とした。強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤又は P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）阻害剤を使用している被験者の用量は、表 2.7.3.1-2 に従った。本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に 12 時間以上間隔を空けて経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。

本試験全体の試験期間は、最初の被験者の初回来院から最後の被験者の追跡調査終了までとした。個々の被験者の試験参加期間は、同意取得日から追跡調査終了までとした。本試験は 2019 年 9 月 1 日に開始し、現在実施中である。

目標被験者数は 25 名とした。本試験の初回のデータカットオフ日は、登録順に 21 名が Primary Efficacy Analysis Set（1.4.1 に記載）に含まれた日とし、2021 年 4 月 24 日とした。

表 2.7.3.1-2　併用注意薬使用時の減量基準

併用注意薬	200 mg[a] の場合	150 mg[a] 又は 100 mg[a] の場合
CYP3A の強い阻害剤	100 mg[a] に減量	50 mg[a] に減量
CYP3A の中程度の阻害剤	減量不要	減量不要
P-gp 阻害剤	100 mg[a] に減量	50 mg[a] に減量
CYP3A の強い阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤	50 mg[a] に減量	休薬

a: 本薬 1 日 1 回の投与量

1.1.2　J101 試験

本試験は本薬の複数用量（150、200、250、300 mg）を用いた多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象として安全性及び PK を評価し、次相以降の推奨用量を決定することを目的とした。本試験では日本及び米国で被験者を登録し、日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人として評価した。

本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に 12 時間以上間隔を空けて経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。本試験は、現在実施中である。

本試験は用量漸増、用量拡大、DDI の 3 つのパートで構成される。

用量漸増パート:

本試験の用量漸増パートでは、初回コホートの開始用量は 150 mg とした。その後の用量は、modified continual reassessment method（mCRM）から推奨される用量、毒性プロファイルの臨床的評価、及び PK／薬力学（pharmacodynamics: PDy）の情報を考慮して、治験依頼者と治験責任医師、並びに医学専門家、安全性評価委員会と協議の上、決定した。原則として、各コホート 3 名の評価可能な被験者の用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）評価期間が完了した後に次コホートの用量を決定した。用量拡大パートの推奨用量として、200 mg を選択した（4.1）。

各コホートの評価可能な最小被験者数は 3 名とし、本薬の安全性を適切に評価するために必要と判断した場合は被験者を追加した。治験薬初回投与日以降の 28 日間を DLT 評価期間とし、DLT の定義（7.3）に該当する毒性の発現有無を注意深く確認した。

DLT 評価期間の服薬日数が 75%以上であり、DLT 評価期間の安全性評価を受けているか、この期間中に DLT が発現している被験者を DLT 評価対象とした。治験薬投与を開始したものの、DLT 評価可能とする基準を満たさない被験者は、ベイズ流ロジスティック回帰モデルの更新の対象としなかった。

用量拡大パート:

本試験の用量拡大パートは以下の 2 つのコホートから構成され、特定のサブタイプの NHL 患者を対象とした。用量漸増パートにて用量拡大パートの推奨用量として選択した本薬 200 mg を 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして投与したときの、安全性と忍容性、PK、予備的な有効性、PDy を評価した。次相以降の推奨用量の決定方法の詳細を 7.2 に示す。

1)　ATL コホート

この拡大コホートには ATL 患者を約 10 名登録することとした。

2)　PTCL コホート

この拡大コホートには PTCL 患者を約 50 名（日本から約 13 名、米国から約 37 名）登録することとした。

DDI コホート:

本コホートは本申請の臨床データパッケージに含めない。なお、2020 年 11 月 2 日のデータカットオフ日時点で被験者は登録されていない。

1.2　対象被験者

J201 試験、及び J101 試験で再発又は難治性 ATL 患者を被験者に含む用量漸増パート及び用量拡大パート（DDI コホートは含まない）の主な選択基準及び除外基準の一覧を表

2.7.3.1-3 及び表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-3　J201 及び J101 試験の主な選択基準の一覧

J201 試験	J101 試験
同意取得時の年齢が 20 歳以上	同意取得時の年齢が 20 歳以上（日本）、同意取得時の年齢が 18 歳以上（米国）
抗 HTLV-1 抗体が陽性であり、血液細胞学的又は病理学的に ATL（病型分類にて、急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型）と診断され、再発、再燃、又は難治性 [a]ATL となった患者 モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した患者	WHO 分類（2016 年）[2] で NHL と診断され、標準的治療法がない、又は標準的治療法に不応もしくは不耐となった患者 （ATL 被験者の選択基準） 抗 HTLV-1 抗体が陽性であり、ATL の病型分類にて、急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型の患者。1 種類以上の薬物療法 [b] で前治療を受け、同意取得時点で再発（部分寛解後の再燃も含む）又は治療抵抗性と診断されている患者
ECOG PS 0～2	ECOG PS 0 又は 1
少なくとも 1 つの評価可能病変（測定可能病変、又は効果判定の対象となる末梢血病変又は皮膚病変のいずれかの病変）を有する患者	J201 試験と同じ
スクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する患者 ・好中球数: 1,000/μL 以上 ・血小板数: 75,000/μL 以上 ・ヘモグロビン値: 8.0 g/dL 以上 ・AST 及び ALT: ULN の 3 倍以下 ・総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下 ・血清クレアチニン: ULN の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上	スクリーニング検査時に、以下の臓器機能を有する患者 ・好中球数: 1,000/μL 以上 ・血小板数: 75,000/μL 以上 ・AST 及び ALT: ULN の 3 倍以下 ・総ビリルビン: ULN の 1.5 倍以下 ・血清クレアチニン: ULN の 1.5 倍以下、又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上（modified Cockcroft-Gault 式で測定）

ECOG: 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）、HTLV-1: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1）、PS: performance status、ULN: 基準値上限（upper limit of normal）、WHO: 世界保健機関（World Health Organization）

a: 再発: 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の治療で完全寛解（complete remission: CR）又は不確定完全寛解（uncertified complete remission: CRu）と判定された後の増悪
再燃: 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の治療で部分寛解（partial remission: PR）と判定された後の増悪
難治性: 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の治療で病勢安定（stable disease: SD）と判定された後に治療の変更を要すると判断された場合。又は 1 レジメン以上の化学療法を受け、増悪と判定された場合

b: インターフェロン α 及びジドブジン併用療法、CC chemokine receptor 4 抗体製剤、殺細胞性抗がん剤等

表 2.7.3.1-4　J201 及び J101 試験の主な除外基準の一覧（1/2）

J201 試験	J101 試験
—	選択基準に示していない T 細胞リンパ系悪性腫瘍又は T 細胞白血病と診断された患者
スクリーニング時の臨床診断で中枢神経系浸潤がある患者	中枢神経浸潤の既往症又は合併症を有する患者
以下のいずれかの既往症（登録前 6 ヵ月以内）又は合併症を有する患者 ・慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類のクラス III 以上） ・不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症又は発作が増悪している狭心症）の合併、心筋梗塞の既往 ・血管形成術、ステント・グラフト留置術 ・症候性もしくは治療を要する不整脈又は無症候性の持続性心室性頻拍（ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く） ・治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された糖尿病 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された疾患	以下のいずれかの既往症（登録前 6 ヵ月以内）又は合併症を有する患者 ・コントロール不良の糖尿病（標準治療を行ってもヘモグロビン A1c が 1 年以上継続的に 8.0%を超えていることと定義する） ・慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類のクラス III 以上） ・不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術、又は心筋梗塞 ・初発又は症候性で治療を要する不整脈（ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く）又は無症候性の持続性心室性頻拍 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された疾患
Grade 3 以上の神経障害を有する患者	Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチーを有する患者
スクリーニング時の 12 誘導心電図にて、登録前に QTcF が 470 ms 超の延長を認める患者	登録前に QT/QTc 間隔の著明な延長がある患者（例、QTcF 間隔 >450 ms が繰り返し認められる患者）
抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の感染症（結核性疾患、単純ヘルペス、真菌症等）を有する患者	J201 試験と同じ
登録前 90 日以内に実施した検査の結果、HBs 抗原、HCV 抗体、又は HIV 抗体が陽性の患者。HBs 抗原が陰性であっても、HBc 抗体あるいは HBs 抗体が陽性で、HBV DNA 量が 2.1 log copies/mL 以上の患者。HBs 抗原が陰性で、HBc 抗体あるいは HBs 抗体が陽性であっても、HBV DNA 量が 2.1 log copies/mL 未満の患者は組み入れ可能とする。	J201 試験と同じ

HBc: B 型肝炎コア（hepatitis B core）、HBs: B 型肝炎表面（hepatitis B surface）、HBV: B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus）、HCV: C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus）、HIV: ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus）、QT: QT 間隔（interval between the start of the Q wave and the end of the T wave）、QTc: 補正された QT 間隔（corrected QT）、QTcF: Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method）

表 2.7.3.1-4　J201 及び J101 試験の主な除外基準の一覧（2/2）

J201 試験	J101 試験
同種 HSCT 歴のある患者	治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）前 90 日以内に同種 HSCT 歴のある患者（免疫抑制剤投与が終了している場合を除く）
治験薬投与開始前に以下に示す治療を受けた患者 ・自家 HSCT: 84 日（12 週間）以内 ・ATL 治療を目的とした化学療法又は分子標的治療: 21 日以内（モガムリズマブは最終投与から 28 日以内） ・他の治験薬（本邦未承認の薬剤）: 28 日以内 ・放射線治療: 21 日以内	・治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家 HSCT を実施している患者 ・治験薬投与開始前 3 週間（21 日）以内又は半減期の 5 倍（分かる場合）のいずれか短いほうの期間に他の治験薬（日本及び米国で未承認の薬剤）、化学療法、免疫調節剤、モノクローナル抗体療法などの抗がん治療を実施している患者。ただし、少なくとも 2 週間のウォッシュアウト期間を設けることとする。また、直前の治療に生物学的製剤が含まれている場合、被験者の適格性について、登録前にメディカルモニター又は代理者に相談する。 ・治験薬投与開始前 4 週間以内に放射線治療あるいは大手術を受けているか、治験薬投与開始前 2 週間以内に緩和的放射線治療を受けている患者
活動性（無病期間が 2 年以内）の重複がんを有する患者。ただし、下記は重複がんとせず、登録可能とする ・局所治療により治癒と判断される上皮内癌及び粘膜内癌 ・抗腫瘍療法を要さない、臨床的に安定した悪性腫瘍（非造血器腫瘍） ・無病期間が 2 年以上のその他固形癌	NHL 以外の悪性腫瘍（以下の悪性腫瘍を除く）の既往歴又は合併症を有する患者（ただし、無病生存期間が 5 年以上の場合、組み入れ可能とする）: ・皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌 ・子宮頸部上皮内癌 ・膀胱上皮内癌 ・前立腺癌の偶発性組織学的所見（原発腫瘍・所属リンパ節・遠隔転移病期分類 T1a 又は T1b） ・切除済みの甲状腺癌
—	CYP3A の中程度以上の阻害剤又は誘導剤を服用している患者
—	ATL 又は PTCL の用量拡大コホートのみ、別の原発性腫瘍（NHL 以外）に対して全身療法を受けている患者 ・複数の種類の NHL を有する患者については、治験責任医師又は治験分担医師との協議の上、組み入れを認める。 ・他の悪性腫瘍の再発リスクを抑制するための術後補助療法又は維持療法（試験前に受けていたリンパ腫の治療以外）は、治験責任医師又は治験分担医師、並びに治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上、組み入れを認める。
10 mg／日を超える副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン換算）を投与している患者	がん以外の適応症を除き、病勢コントロールのためステロイド剤を使用している患者。当該患者は、治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）の 6 日前までにステロイド剤を中止しなければならない。病勢コントロールのためのプレドニゾロン換算量 20 mg／日以下の安定した継続的なステロイド剤の使用（30 日以上）は認める。

HSCT: 造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation）

1.3　有効性評価項目

J201 試験及び J101 試験の有効性評価に用いた項目の一覧を表 2.7.3.1-5 に示す。J201 試験では、有効性の主要評価項目として、独立効果判定委員会の判定による奏効率を評価した。副次的評価項目として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率、病変部位別の最良効果、完全寛解率、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、及び全生存期間（overall survival: OS）を評価した。J101 試験では、有効性の評価項目として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率、病変部位別の最良効果、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、PFS、及び OS を評価した。

ATL の個々の被験者での治療効果は、J201 試験では独立効果判定委員会、並びに治験責任医師又は治験分担医師が、ATL に対する効果判定基準[1]を一部改変した J201 試験の治療効果判定基準（表 2.7.3.1-6 及び表 2.7.3.1-7）に従い総合効果判定した。J101 試験では治験責任医師又は治験分担医師が、ATL に対する効果判定基準[1]を一部改変した J101 試験の治療効果判定基準に従い治療効果を判定した。奏効率は、最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者の割合と定義した。治験薬投与開始後のすべての時点の総合効果判定（CR、CRu、PR、SD、再発又は病勢進行［relapsed disease or progressive disease: RD/PD］、評価不能［not assessable: NA］のいずれか）のうち、最良の評価を最良効果とした。なお、CR、CRu、PR、SD、RD/PD、NA の順に効果が高いと定義した。J201 試験の効果判定方法は、7.1 に示す。

表 2.7.3.1-5　J201 及び J101 試験の有効性評価項目及びその定義

評価の有無		評価項目	定義
J201 試験	J101 試験		
◎	－	独立効果判定委員会の判定による奏効率	独立効果判定委員会が治療効果判定基準[a]に従い総合効果判定した結果、最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者の割合
○	○	治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率	治験責任医師又は治験分担医師が、治療効果判定基準[a]に従い総合効果判定した結果、最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された被験者の割合
○	○	病変部位別の最良効果	治療効果判定基準[a]に従い判定した、標的病変（節性病変又は節外性病変）、末梢血病変、皮膚病変の各部位における最良効果。末梢血病変及び皮膚病変については、CR と CRu は区別せず、どちらも CR として扱う。
○	－	完全寛解率	治療効果判定基準[a]に従い総合効果判定した結果、最良効果が CR 又は CRu と判定された被験者の割合
○	○	病勢コントロール率	治療効果判定基準[a]に従い総合効果判定した結果、最良効果が CR、CRu、PR、又は SD と判定された被験者の割合
○	○	奏効までの期間	本薬投与開始日から最初に CR、CRu、又は PR と判定された日までの期間。奏効被験者（CR、CRu、又は PR）を対象に算出。
○	○	奏効期間[b]	最初に CR、CRu、又は PR と判定された日から RD/PD 又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間。奏効被験者（CR、CRu、又は PR）を対象に算出。
○	○	無増悪生存期間[b]	本薬投与開始日から、総合効果判定した結果 RD/PD と判定された日又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間。
○	○	全生存期間[c]	本薬投与開始日から死亡（死因に関わらず）までの期間。

◎: 主要評価項目、○: その他の評価項目、－: 評価せず
CR: 完全寛解（complete remission）、CRu: 不確定完全寛解（uncertified complete remission）、PR: 部分寛解（partial remission）、RD/PD: 再発又は病勢進行（relapsed disease or progressive disease）、SD: 病勢安定（stable disease）
a: J201 試験の治療効果判定基準は表 2.7.3.1-6 及び表 2.7.3.1-7 に示す。
b: データカットオフ日までに RD/PD 又は死亡（死因に関わらず）に合致しない被験者は、後治療開始前に実施した最後の評価可能な抗腫瘍効果判定日に打ち切りとした。
c: データカットオフ日までに死亡しなかった被験者は、最後の生存確認日に打ち切りとした。

表 2.7.3.1-6　治療効果判定基準（J201 試験）

治療効果	定義	標的病変		非標的病変		脾臓、肝臓	皮膚[a]	末梢血	骨髄
		リンパ節	節外性病変	リンパ節	節外性病変				
CR	すべての病変の消失	正常	消失	正常	消失	正常	正常	正常[b]	正常
CRu	Bulky 病変における安定した残存腫瘤	75%以上の減少[c]		正常	消失	正常	正常	正常[b]	正常
PR	病変の退縮	50%以上の減少[c]		正常又は非増大	消失又は非増大	増大なし	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
SD	完全／部分寛解が得られないが、進行もない	大きさの変化なし		CR、PR、PD のいずれにも判定されない	CR、PR、PD のいずれにも判定されない	大きさの変化なし	大きさの変化なし	変化なし	変化なし
RD/PD	新たな病変の出現又は既存の病変の増大	新たな出現又は 50%以上の増加[d]		増大又は再腫大	増大又は再出現	新たな出現又は 50%以上の増加	50%以上の増加	新たな出現又は 50%以上の増加[e]	再出現
NA	—	—	—	—	—	—	—	—	—

CR: 完全寛解（complete remission）、CRu: 不確定完全寛解（uncertified complete remission）、NA: 評価不能（not assessable）、PD: 病勢進行（progressive disease）、PR: 部分寛解（partial remission）、RD/PD: 再発又は病勢進行（relapsed disease or progressive disease）、SD: 病勢安定（stable disease）

a: 皮膚病変は modified severity-weighted assessment tool（mSWAT）スコア[3]により計算した。

b: 異常リンパ球が 5%未満であり、異常リンパ球を含むリンパ球数が $4 \times 10^3/\mu L$（$4 \times 10^9/L$）未満であれば、完全寛解を得たと判断した。

c: 測定可能病変の長径と短径の積和により計算した。

d: 測定可能病変の積和が最低値から 50%以上増加した場合と定義した。

e: 異常リンパ球数が最低値から 50%以上増加し、かつ異常リンパ球を含むリンパ球数が $4 \times 10^9/L$ 以上の場合と定義した。

表 2.7.3.1-7　総合効果判定の定義（J201 試験）

総合効果	定義
CR	以下のすべてを満たす。 • 標的病変の評価: 正常 • 節性非標的病変の評価: 正常 • 節外性非標的病変の評価: 消失 • 肝腫大、脾腫の有無の評価: 正常 • 皮膚病変の評価: 正常（皮膚病変がない） • 末梢血病変の評価: 正常 • 骨髄浸潤の評価: 正常、又は治療前評価時に陰性
CRu	以下のすべてを満たす。 • 標的病変の評価: 75%以上の減少 • 節性非標的病変の評価: 正常 • 節外性非標的病変の評価: 消失 • 肝腫大、脾腫の有無の評価: 正常 • 皮膚病変の評価: 正常（皮膚病変がない） • 末梢血病変の評価: 正常 • 骨髄浸潤の評価: 正常、又は治療前評価時に陰性
PR	以下のすべてを満たす。 • 標的病変の評価: 50%以上の減少 • 節性非標的病変の評価: 正常又は非増大 • 節外性非標的病変の評価: 消失又は非増大（上部消化管病変の内視鏡評価は未検でも可） • 肝腫大、脾腫の有無の評価: 正常又は増大なし • 皮膚病変の評価: 正常又は 50%以上の減少 • 末梢血病変の評価: 正常又は 50%以上の減少 • 骨髄浸潤の評価: 問わない（未検でも可）
SD	PR 未満だが、PD ではない。
RD/PD	以下のいずれかを満たす。 • 標的病変の評価: 新たな出現又は 50%以上の増加 • 節性非標的病変の評価: 増大又は再腫大 • 節外性非標的病変の評価: 増大又は再出現 • 肝腫大、脾腫の有無の評価: 新たな出現又は 50%以上の増悪 • 皮膚病変の評価: 50%以上の増加 • 末梢血病変の評価: 新たな出現又は 50%以上の増加 • 骨髄浸潤の評価: 再出現 • 新病変の出現（治療前評価時に皮膚病変が認められた被験者の皮膚病変を除く）

CR: 完全寛解（complete remission）、CRu: 不確定完全寛解（uncertified complete remission）、PD: 病勢進行（progressive disease）、PR: 部分寛解（partial remission）、RD/PD: 再発又は病勢進行（relapsed disease or progressive disease）、SD: 病勢安定（stable disease）

1.4　統計解析計画

1.4.1　解析対象集団

J201 試験の有効性の主解析は、主要評価項目の特性を考慮して、Primary Efficacy Analysis Set を対象として実施した。その他の有効性の解析は、有効性解析対象集団を対象として実施した。各解析対象集団の定義は以下のとおりである。

- 有効性解析対象集団: 同意説明文書に署名し、治験薬を少なくとも 1 回は服薬した被験者の集団
- Primary Efficacy Analysis Set: 有効性解析対象集団に含まれる被験者のうち、データカットオフ日までに以下の基準を 1 つでも満たした被験者の集団

- 独立効果判定委員会により CR、CRu、又は PR と判定された
- 治験薬の投与を中止した
- 独立効果判定委員会により Cycle 7 Day 1 の抗腫瘍効果判定が完了した

J101 試験の有効性の解析は、有効性解析対象集団を用いて実施した。有効性解析対象集団は、本試験への参加に同意し、治験薬が少なくとも 1 回投与された全被験者の集団とした。

1.4.2　統計解析方法

J201 試験では、有効性の主解析として、独立効果判定委員会の判定による奏効率について、5%以下を帰無仮説とした二項検定を有意水準片側 5%で行った。また、独立効果判定委員会の判定による最良効果、完全寛解率、及び奏効率を算出し、各割合に対応する 90% CI 及び 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。有効性の副次解析として、治験責任医師又は治験分担医師判定による最良効果、完全寛解率、及び奏効率、並びに病勢コントロール率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。病変部位別の最良効果について、頻度表を作成した。奏効までの期間について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、Brookmeyer-Crowley の方法を用いて、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。年齢、性別、病型分類、前治療歴などによるサブグループ解析を行った。

J101 試験では、最良効果、奏効率、及び病勢コントロール率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。病変部位別の最良効果を算出した。奏効までの期間について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。年齢、性別、病型分類、前治療歴などによるサブグループ解析を行った。

1.5　目標被験者数の設定根拠

1.5.1　J201 試験

本試験の対象患者に対する標準的治療は確立していないと考えること等から、本試験の主要評価項目である奏効率の閾値を 5%に設定した。また、再発又は再燃の ATL 患者を対象としたレナリドミド水和物の国内第 II 相試験において、モガムリズマブによる前治療歴を有する患者集団での奏効率が 18.2%であったこと等を参考に、奏効率の期待値を 30%と仮定した。二項検定を用いて、有意水準片側 5%で検定した場合に検出力が 90%以上となる被験者数が 21 名と算出されたため、脱落を考慮し、目標被験者数を 25 名と設定した。

1.5.2　J101 試験

用量漸増パートでは、投与量の増量は、各コホートで少なくとも 3 名の DLT 評価対象者を登録し、過量投与制御を伴う用量漸増原則に基づく mCRM に従った。次相以降の推奨用

量を精度よく推定するための必要最小限の被験者数として評価可能な被験者 18 名を設定した。用量漸増パート、用量拡大パート、及び DDI コホートを含む最大被験者数は、DLT 発現状況や各コホートの被験者の組み入れ状況等によって変更され得るため、評価可能な被験者約 100 名と設定した。

用量拡大パートの ATL コホートには、用量漸増パートに登録された ATL 被験者を含め、評価可能な ATL 被験者を約 10 名登録することとした。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 J201 試験

J201 試験では 25 名が登録され、全員に治験薬が投与された。すべての被験者が有効性解析対象集団及び Primary Efficacy Analysis Set に含まれた。2021 年 4 月 24 日のデータカットオフ日時点で 8 名が治験薬の投与を継続しており、17 名が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行」が 14 名であった（表 2.7.3.3-1）。

データカットオフ日時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は 130.0（24～453）日、追跡期間の中央値（範囲）は 28.43（13.6～71.4）週であった。有効性解析対象集団 25 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0（59～84）歳で、65 歳未満が 1 名（4.0%）、65 歳以上が 24 名（96.0%）であった。性別は、男性が 12 名（48.0%）、女性が 13 名（52.0%）であった（表 2.7.3.3-2）。

ATL の病型の内訳は急性型 16 名（64.0%）、リンパ腫型 6 名（24.0%）、予後不良因子を有する慢性型 3 名（12.0%）であった。再発／再燃／難治性の別は、再発が 8 名（32.0%）、再燃が 6 名（24.0%）、難治性が 11 名（44.0%）であった。罹患期間（ATL と最初に診断されてから治験薬投与開始までの期間）の中央値（範囲）は 761.0（245～7573）日であった。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～8）であった。モガムリズマブによる前療歴がある被験者は 24 名、レナリドミドによる前治療歴がある被験者は 8 名であった（表 2.7.3.3-2）。

Primary Efficacy Analysis Set の 25 名中、主解析のデータカットオフ日時点での独立効果判定委員会の判定で PR 以上の奏効を示した被験者は 12 名であり、独立効果判定委員会の判定による奏効率（90% CI、95% CI）は 48.0（30.5～65.9、27.8～68.7）%であった。最良効果の内訳は、CR が 5 名（20.0%）、PR が 7 名（28.0%）であった（表 2.7.3.3-3）。奏効率に対する二項検定の結果、帰無仮説（奏効率 ≤5%）は棄却された（$P < 0.0001$）。また、有効性解析対象集団で SD 以上の効果を示した被験者は 25 名中 22 名であり、病勢コントロール率（95% CI）は 88.0（68.8～97.5）%であった。（表 2.7.3.3-9）。

奏効を示した 12 名での奏効期間の中央値は推定不能であった（表 2.7.3.3-7）。データカットオフ時点では、奏効が認められた被験者 12 名中 3 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 1 名は 52 週を超えていた。また、当該 12 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 6.21（4.1～24.1）週であった（表 2.7.3.3-11）。PFS の中央値（95% CI）は 32.14（13.14～推定不能）週であった（表 2.7.3.3-13）。データカットオフ日時点で OS の中央値（95% CI）は

71.43（28.29～71.43）週であった（表 2.7.3.3-15）。

2.2 J101 試験

データカットオフ日（2020 年 11 月 2 日）時点で、78 名の再発又は難治性 NHL 患者が登録された。そのうち、再発又は難治性 ATL 患者は 14 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 12 名）であった。これら 14 名の被験者はすべて有効性解析対象集団に含まれた。再発又は難治性 ATL 患者のうち、データカットオフ日時点で 200 mg 投与の 6 名が治験薬の投与を継続しており、8 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 6 名）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行」が 5 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 3 名）であった（表 2.7.3.3-1）。

有効性解析対象集団の ATL 被験者 14 名全体でのデータカットオフ日時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は 115.0（15～875）日、追跡期間の中央値（範囲）は 23.07（3.3～125.0）週であった。年齢の中央値（範囲）は 66.5（37～78）歳で、65 歳未満が 7 名（50.0%）、65 歳以上が 7 名（50.0%）であった。性別は、男性が 8 名（57.1%）、女性が 6 名（42.9%）であった。人種は、アジア人が 9 名（64.3%、すべて日本人）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（35.7%、米国で登録）であった（表 2.7.3.3-2）。

ATL 被験者全体の病型の内訳は急性型 7 名（50.0%）、リンパ腫型 7 名（50.0%）であった。罹患期間の中央値（範囲）は 842.0（208～3089）日であった。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～8）であった。モガムリズマブによる前治療歴のある被験者は 8 名、レナリドミドによる前治療歴のある被験者は 3 名であった（表 2.7.3.3-2）。

ATL 被験者全体での治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率（95% CI）は 57.1（28.9～82.3）%（150 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%、200 mg 投与 58.3［27.7～84.8］%）であった。最良効果の内訳は、CR が 4 名（28.6%、CR が 3 名及び CRu が 1 名）（200 mg 投与 4 名［33.3%］）、PR が 4 名（28.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 3 名［25.0%］）であった（表 2.7.3.3-4）。SD 以上の効果を示した被験者は 10 名（150 mg 投与 2 名中 1 名、200 mg 投与 12 名中 9 名）であり、病勢コントロール率（95% CI）は 71.4（41.9～91.6）%（150 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%、200 mg 投与 75.0［42.8～94.5］%）であった（表 2.7.3.3-10）。

ATL 被験者全体での奏効期間の中央値（95% CI）は推定不能（150 mg 投与 8.14［推定不能］週、200 mg 投与では推定不能）であった（表 2.7.3.3-8）。200 mg 投与では、データカットオフ日時点では、奏効が認められた被験者 7 名中 4 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 3 名は 52 週を超えていた。奏効までの期間の中央値（範囲）は、8.14（7.3～84.1）週（150 mg 投与 8.14［8.1～8.1］週、200 mg 投与 8.14［7.3～84.1］週）であった（表 2.7.3.3-12）。PFS の中央値（95% CI）は推定不能（150 mg 投与 12.14［8.14～16.14］週、200 mg 投与で推定不能）であった（表 2.7.3.3-14）。OS の中央値は推定不能であった（表 2.7.3.3-16）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

J201 試験は登録された全被験者、J101 試験は ATL の被験者を対象として比較した。

3.1 対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

J201 試験及び J101 試験の解析対象集団及び治験薬の投与中止理由の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

データカットオフ日時点で J201 試験では 25 名、J101 試験では 14 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 12 名）の ATL 患者が登録され、すべての被験者が有効性解析対象集団及び Primary Efficacy Analysis Set に含まれた。データカットオフ日時点で J201 試験では 8 名（32.0%）、J101 試験の ATL 被験者では 200 mg 投与の 6 名（50.0%）が治験薬の投与を継続していた。

治験薬の投与中止理由は、「病勢進行」が最も多かった（J201 試験 14 名［56.0%］、J101 試験 150 mg 投与 2 名［100.0%］、200 mg 投与 3 名［25.0%］）。

表 2.7.3.3-1　解析対象集団及び治験薬の投与中止理由の内訳: J201 試験及び J101 試験

	J201 試験	J101 試験		
	200 mg/day n (%)	150 mg/day n (%)	200 mg/day n (%)	Total n (%)
Subjects screened (signed informed consent form)	28	2	12	14
Subjects screen failed	3	0	0	0
Subjects registered (eligible and registered)	25	2	12	14
Subjects who received study drug administration (i.e., exposed subjects)	25 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)
Ongoing on the study treatments	8 (32.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
Discontinued from study treatment	17 (68.0)	2 (100.0)	6 (50.0)	8 (57.1)
Progressive disease	14 (56.0)	2 (100.0)	3 (25.0)	5 (35.7)
Clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (21.4)
Adverse event	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who were included in Efficacy Analysis Set	25 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)
Subjects who were excluded from Efficacy Analysis Set	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who were included in Primary Efficacy Analysis Set (J201)	25 (100.0)	—	—	—
Subjects who were excluded from Primary Efficacy Analysis Set (J201)	0 (0.0)	—	—	—

Percentage is calculated using the number of subjects registered (eligible and registered) as the denominator.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1、Table 14.1.3、5.3.5.3-1 Table 14.1.1-ATL、Table 14.1.2-ATL

3.1.2　人口統計学的特性

J201 試験及び J101 試験の有効性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-2 に、J101 試験での登録地域が日本の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.3.7-3 に示す。J101 試験では、日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人として評価した。

J201 試験及び J101 試験で ATL 被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性に大きな違いはなかった。J201 試験では、25 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0（59～84）歳で、65 歳未満が 1 名（4.0%）、65 歳以上が 24 名（96.0%）であった。性別は、男性が 12 名（48.0%）、女性が 13 名（52.0%）であった。J101 試験では、ATL 被験者 14 名全体での年齢の中央値（範囲）は 66.5（37～78）歳で、65 歳未満が 7 名（50.0%）、65 歳以上が 7 名（50.0%）であった。性別は、男性が 8 名（57.1%）、女性が 6 名（42.9%）であった。人種は、アジア人が 9 名（64.3%、すべて日本人）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（35.7%、米国で登録）であった。

J201 試験では、ATL の病型の内訳は、急性型 16 名（64.0%）、リンパ腫型 6 名（24.0%）、予後不良因子を有する慢性型 3 名（12.0%）であった。再発／再燃／難治性の別は、再発が 8 名（32.0%）、再燃が 6 名（24.0%）、難治性が 11 名（44.0%）であった。罹患期間の中央値

（範囲）は 761.0（245～7573）日であった。ECOG PS は、3 が 1 名（4.0%）、2 が 1 名（4.0%）、1 が 10 名（40.0%）、0 が 13 名（52.0%）であった。ECOG PS が 3 であった被験者 1 名は、スクリーニング時には ECOG PS が 2 であり適格であったが、登録後に 3 に悪化した。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～8）であった。モガムリズマブによる前治療歴がある被験者は 24 名、レナリドミドによる前治療歴がある被験者は 8 名であった。

J101 試験では、ATL 被験者全体での ATL の病型の内訳は、急性型 7 名（50.0%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 6 名［50.0%］）、リンパ腫型 7 名（50.0%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 6 名［50.0%］）であった。罹患期間の中央値（範囲）は 842.0（208～3089）日（150 mg 投与 1331.0［842～1820］日、200 mg 投与 589.0［208～3089］日）であった。ECOG PS は、4 が 1 名（7.1%）（200 mg 投与 1 名［8.3%］）、1 が 5 名（35.7%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 4 名［33.3%］）、0 が 8 名（57.1%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 7 名［58.3%］）であった。ECOG PS が 4 であった被験者 1 名は、スクリーニング時には ECOG PS が 0 であり適格であったが、登録後に 4 に悪化した。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は、2.0（1～8）（150 mg 投与 6.0［4～8］、200 mg 投与 2.0［1～7］）であった。モガムリズマブによる前治療歴がある被験者は 8 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 6 名）、レナリドミドによる前治療歴がある被験者は 3 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 2 名）であった。

J101 試験の日本人 ATL 被験者 9 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 7 名）全体での年齢の中央値（範囲）は 74.0（61～78）歳で、65 歳未満が 2 名（22.2%）、65 歳以上が 7 名（77.8%）であった。性別は、男性が 7 名（77.8%）、女性が 2 名（22.2%）であった。ATL の病型の内訳は、急性型 6 名（66.7%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 5 名［71.4%］）、リンパ腫型 3 名（33.3%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 2 名［28.6%］）であった。罹患期間の中央値（範囲）は 842.0（211～1990）日（150 mg 投与 1331.0［842～1820］日、200 mg 投与 589.0［211～1990］日）であった。ECOG PS は、1 が 1 名（11.1%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］）、0 が 8 名（88.9%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 7 名［100.0%］）であった。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は、2.0（1～8）（150 mg 投与 6.0［4～8］、200 mg 投与 2.0［1～6］）であった。日本人と全体とで被験者背景に明確な差はなかった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: J201 試験及び J101 試験
（有効性解析対象集団）（1/4）

Parameter Statistic/Category	J201 試験 200 mg/day N = 25	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 12	 Total N = 14
Age at informed consent (years)				
n	25	2	12	14
Mean	70.1	67.5	64.3	64.7
Standard Deviation	5.08	9.19	12.50	11.83
Minimum	59	61	37	37
Median	69.0	67.5	66.5	66.5
Maximum	84	74	78	78
Age group (n, %)				
< 65 years	1 (4.0)	1 (50.0)	6 (50.0)	7 (50.0)
≥ 65 years	24 (96.0)	1 (50.0)	6 (50.0)	7 (50.0)
Missing	0	0	0	0
Sex (n, %)				
Male	12 (48.0)	1 (50.0)	7 (58.3)	8 (57.1)
Female	13 (52.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	6 (42.9)
Unknown	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0	0
Race (n, %)				
Asian	25 (100.0)	2 (100.0)	7 (58.3)	9 (64.3)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	5 (35.7)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0	0
Region/country of enrollment (n, %)				
United States	—	0 (0.0)	5 (41.7)	5 (35.7)
Japan	25 (100.0)	2 (100.0)	7 (58.3)	9 (64.3)
Missing	—	0	0	0
Weight (kg)				
n	25	2	12	14
Mean	60.42	49.35	68.66	65.90
Standard Deviation	13.826	11.809	20.160	20.094
Minimum	34.5	41.0	38.6	38.6
Median	57.70	49.35	67.30	66.05
Maximum	82.9	57.7	111.0	111.0

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.4-2、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: J201 試験及び J101 試験
（有効性解析対象集団）（2/4）

Parameter Statistic/Category	J201 試験 200 mg/day N = 25	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 12	 Total N = 14
Body Mass Index (BMI) (n, %)				
< 25	15 (60.0)	2 (100.0)	6 (50.0)	8 (57.1)
≥ 25	10 (40.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	5 (35.7)
Missing	0	0	1	1
ECOG PS (n, %)				
0	13 (52.0)	1 (50.0)	7 (58.3)	8 (57.1)
1	10 (40.0)	1 (50.0)	4 (33.3)	5 (35.7)
2	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
Missing	0	0	0	0
ATL subtype (n, %)				
Acute	16 (64.0)	1 (50.0)	6 (50.0)	7 (50.0)
Lymphomatous	6 (24.0)	1 (50.0)	6 (50.0)	7 (50.0)
Unfavorable chronic	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0	0
Time from initial diagnosis of ATL to first dose of study drug (days)				
n	24	2	11	13
Mean	1329.7	1331.0	952.5	1010.8
Standard Deviation	1640.98	691.55	894.77	852.78
Minimum	245	842	208	208
Median	761.0	1331.0	589.0	842.0
Maximum	7573	1820	3089	3089
Number of prior ATL regimens				
n	25	2	12	14
Mean	3.0	6.0	3.0	3.4
Standard Deviation	1.70	2.83	2.00	2.28
Minimum	1	4	1	1
Median	3.0	6.0	2.0	2.0
Maximum	8	8	7	8
Relapsed/Recurrent/Refractory (n, %)				
Relapsed	8 (32.0)	—	—	—
Recurrent	6 (24.0)	—	—	—
Refractory	11 (44.0)	—	—	—
Missing	0	—	—	—

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.4-2、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: J201 試験及び J101 試験
（有効性解析対象集団）（3/4）

Parameter Statistic/Category	J201 試験 200 mg/day N = 25	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 12	 Total N = 14
Number of prior ATL regimens group (n, %)				
0	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	5 (20.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (14.3)
2	4 (16.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
3	9 (36.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 4	7 (28.0)	2 (100.0)	4 (33.3)	6 (42.9)
Missing	0	0	0	0
Prior drug therapy (n, %)				
Prior Lenalidomide				
Yes	8 (32.0)	1 (50.0)	2 (16.7)	3 (21.4)
No	17 (68.0)	1 (50.0)	10 (83.3)	11 (78.6)
Missing	0	0	0	0
Prior Mogamulizumab				
Yes	24 (96.0)	2 (100.0)	6 (50.0)	8 (57.1)
No	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
Missing	0	0	0	0
Prior Mogamulizumab (Yes, No) × Number of prior ATL regimens (1, ≥ 2) (n, %)				
Yes & 1	5 (20.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
Yes & ≥ 2	19 (76.0)	2 (100.0)	5 (41.7)	7 (50.0)
No & 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
No & ≥ 2	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	5 (35.7)
Missing	0	0	0	0
Prior ATL radiation therapy (n, %)				
Yes	4 (16.0)	2 (100.0)	1 (8.3)	3 (21.4)
No	21 (84.0)	0 (0.0)	11 (91.7)	11 (78.6)
Missing	0	0	0	0
Prior HSCT (n, %)				
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (14.3)
Autologous Stem Cell Transplantation	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)
Allogeneic Stem Cell Transplantation	0 (0.0)	—	2 (16.7)	2 (14.3)
No	25 (100.0)	2 (100.0)	10 (83.3)	12 (85.7)
Missing	0	0	0	0
NCI Organ Dysfunction Working Group (ODWG) Hepatic Impairment Classification (n, %)				
Normal,	17 (68.0)	1 (50.0)	10 (83.3)	11 (78.6)
Mild	8 (32.0)	1 (50.0)	2 (16.7)	3 (21.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0	0

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.4-2、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2、5.3.5.3-1 Table 14.2.2-1.SG2、Table 14.2.2-2.SG3、Table 14.2.2-3.SG4

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性: J201 試験及び J101 試験
（有効性解析対象集団）（4/4）

Parameter Statistic/Category	J201 試験 200 mg/day N = 25	J101 試験 150 mg/day N = 2	 200 mg/day N = 12	 Total N = 14
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) (n, %)				
< 30,	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30 < 60	9 (36.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (21.4)
≥ 60 < 90	13 (52.0)	1 (50.0)	8 (66.7)	9 (64.3)
≥ 90	2 (8.0)	1 (50.0)	1 (8.3)	2 (14.3)
Missing	0	0	0	0
Baseline CLcr (mL/min) (n, %)				
< 30,	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30 < 60	7 (28.0)	1 (50.0)	3 (25.0)	4 (28.6)
≥ 60 < 90	12 (48.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
≥ 90	5 (20.0)	1 (50.0)	3 (25.0)	4 (28.6)
Missing	0	0	0	0

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.4-2、5.3.3.2-1 Table 14.1.4.1-2

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　奏効率

J201 試験の独立効果判定委員会の判定による奏効率及び J101 試験の治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率を表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示す。

J201 試験では、独立効果判定委員会の判定による奏効率（90% CI、95% CI）は 48.0（30.5～65.9、27.8～68.7）%であった。最良効果の内訳は、CR が 5 名（20.0%）、PR が 7 名（28.0%）、SD が 10 名（40.0%）、RD/PD が 3 名（12.0%）であった。奏効率に対する二項検定の結果、帰無仮説（奏効率 ≤5%）は棄却された（$P < 0.0001$）。

J101 試験では、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率（95% CI）は 57.1（28.9～82.3）%（150 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%、200 mg 投与 58.3［27.7～84.8］%）であった。最良効果の内訳は、CR が 4 名（28.6%、CR が 3 名及び CRu が 1 名）（200 mg 投与 4 名［33.3%］）、PR が 4 名（28.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 3 名［25.0%］）、SD が 2 名（14.3%）（200 mg 投与 2 名［16.7%］）、PD が 3 名（21.4%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 2 名［16.7%］）、未評価（not done: ND）が 1 名（7.1%）（200 mg 投与 1 名［8.3%］）であった。

表 2.7.3.3-3　奏効率（独立効果判定委員会の判定）: J201 試験
（Primary Efficacy Analysis Set）

Parameter Statistic/Category	N = 25	90% CI[a]	95% CI[a]	P-value[b]
Best Overall Response (n, %)				
CR	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
CRu	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
PR	7 (28.0)	(13.9, 46.2)	(12.1, 49.4)	
SD	10 (40.0)	(23.6, 58.3)	(21.1, 61.3)	
RD/PD	3 (12.0)	(3.4, 28.2)	(2.5, 31.2)	
NA	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
ND	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
CR rate (CR + CRu) (n, %)	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
ORR (CR + CRu + PR) (n, %)	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)	$P < 0.0001$

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
NA: not assessable, ND: not done
a: 90% confidence interval and 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method
b: The binomial test with a one-sided significance level of 5% under the null hypothesis that the ORR is 5% or less.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1

表 2.7.3.3-4　奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）: J101 試験
（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Best Overall Response (n, %)			
CR	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (28.6)
PR	1 (50.0)	3 (25.0)	4 (28.6)
SD	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (14.3)
PD	1 (50.0)	2 (16.7)	3 (21.4)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
ORR (CR + PR) (n, %)[a]	1 (50.0)	7 (58.3)	8 (57.1)
95% CI[b]	(1.3, 98.7)	(27.7, 84.8)	(28.9, 82.3)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR is including uncertified CR (CRu) for ATL.
NE: not evaluable, ND: not done.
a: ORR: overall response rate. Responders for overall response is defined as subjects whose best response is assessed as CR or PR.
b: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

3.2.2　完全寛解率

完全寛解率は、J201 試験のみで評価した。有効性解析対象集団 25 名中、データカットオフ日時点での独立効果判定委員会の判定で最良効果が CR 又は CRu であった被験者は 5 名であり、完全寛解率（95% CI）は 20.0（6.8～40.7）%であった（表 2.7.3.3-3）。

3.2.3　病変部位別の最良効果

J201 試験及び J101 試験の病変部位別の最良効果を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示す。

J201 試験の独立効果判定委員会の判定による最良効果は、標的病変では、評価対象被験

者 20 名中、CR が 6 名（30.0%）、CRu が 2 名（10.0%）、PR が 2 名（10.0%）であり、奏効率は 50.0%であった。皮膚病変では、評価対象被験者 7 名中、CR が 1 名（14.3%）、PR が 2 名（28.6%）であり、奏効率は 42.9%であった。末梢血病変では、評価対象被験者 9 名中、CR が 2 名（22.2%）、PR が 6 名（66.7%）であり、奏効率は 88.9%であった。

J101 試験の治験責任医師又は治験分担医師の判定による最良効果は、標的病変では、評価対象被験者 11 名中、CR が 3 名（27.3%）、CRu が 1 名（9.1%）、PR が 1 名（9.1%）であった。皮膚病変では、評価対象被験者 3 名中、CR が 2 名（66.7%）であった。末梢血病変では、評価対象被験者 5 名中、CR が 2 名（40.0%）、PR が 1 名（20.0%）であった。

表 2.7.3.3-5　病変部位別の最良効果: J201 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N = 25
Best Response (n, %)	
Target Lesions	n = 20
ORR (CR + CRu + PR)	10 (50.0)
CR	6 (30.0)
CRu	2 (10.0)
PR	2 (10.0)
SD	7 (35.0)
RD/PD	3 (15.0)
NA	0 (0.0)
ND	0 (0.0)
Skin Lesions	n = 7
ORR (CR + CRu + PR)	3 (42.9)
CR	1 (14.3)
PR	2 (28.6)
SD	3 (42.9)
RD/PD	0 (0.0)
NA	0 (0.0)
ND	1 (14.3)
Peripheral Blood	n = 9
ORR (CR + CRu + PR)	8 (88.9)
CR	2 (22.2)
PR	6 (66.7)
SD	1 (11.1)
RD/PD	0 (0.0)
NA	0 (0.0)
ND	0 (0.0)

Percentage is calculated using the number of subjects with abnormal baseline assessment data of each disease site as the denominator.
NA: not assessable, ND: not done
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.3.2

表 2.7.3.3-6　病変部位別の最良効果: J101 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Best Response (n, %)			
Target Lesions	n = 2	n = 9	n = 11
CR	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (27.3)
CRu	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
PR	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (9.1)
SD	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (18.2)
RD/PD	1 (50.0)	2 (22.2)	3 (27.3)
NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (9.1)
Skin Lesions	n = 1	n = 2	n = 3
CR	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (66.7)
CRu	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RD/PD	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral Blood	n = 0	n = 5	n = 5
CR	—	2 (40.0)	2 (40.0)
CRu	—	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	—	1 (20.0)	1 (20.0)
SD	—	0 (0.0)	0 (0.0)
RD/PD	—	0 (0.0)	0 (0.0)
NA	—	1 (20.0)	1 (20.0)
ND	—	1 (20.0)	1 (20.0)

Percentage is calculated using the number of subjects with abnormal baseline assessment data of each disease site as the denominator.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.2

3.2.4　奏効期間

J201 試験及び J101 試験の奏効期間を表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す。

J201 試験では、奏効期間の中央値は推定不能であった。データカットオフ日時点では、奏効が認められた被験者 12 名中 3 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 1 名は 52 週を超えていた。J101 試験でも、奏効期間の中央値（95% CI）は推定不能（150 mg 投与 8.14［推定不能］週、200 mg 投与では推定不能）であった。200 mg 投与では、データカットオフ日時点では、奏効が認められた被験者 7 名中 4 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 3 名は 52 週を超えていた。

表 2.7.3.3-7　奏効期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

	N = 25
Duration of Response	
Subjects with Response	12
RD/PD or Death	5 (41.7)
Censored	7 (58.3)
new anticancer therapy	0 (0.0)
event after missing 2 or more consecutive tumor assessment	0 (0.0)
lost to follow-up	0 (0.0)
withdraw consent	0 (0.0)
ongoing without event	6 (50.0)
other	1 (8.3)
Median (Weeks)	-
95% CI[a]	(8.14, -)

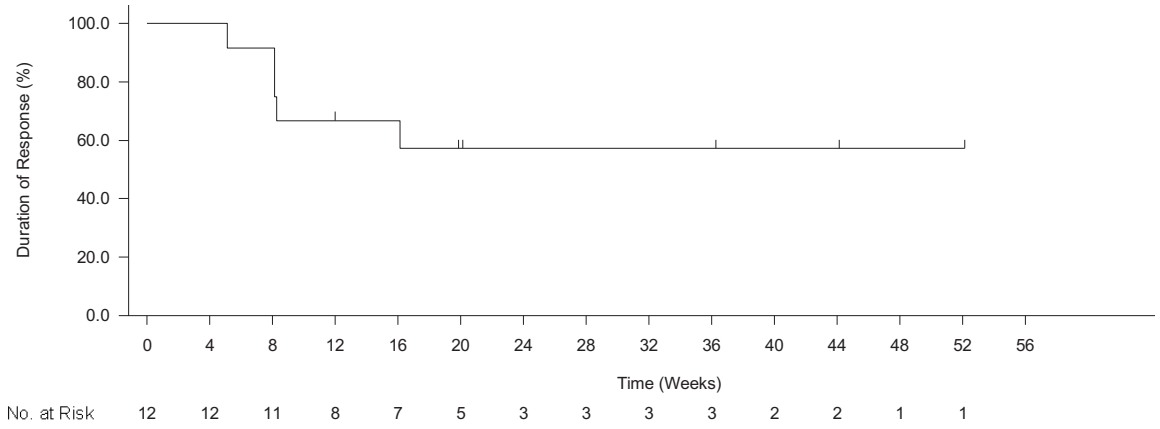
n (%), percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.
a: 95% confidence interval based on the method of Brookmeyer and Crowley
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.2-1

表 2.7.3.3-8　奏効期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Duration of Response			
Subjects with Response (CR+PR)[a]	n = 1	n = 7	n = 8
No. (%) of Subjects with PD	1 (100.0)	1 (14.3)	2 (25.0)
No. (%) of Subjects Censored	0 (0.0)	6 (85.7)	6 (75.0)
Median (Weeks)	8.14	-	-
95% CI	(-, -)	(6.14, -)	(6.14, -)
Minimum, Maximum	8.1, 8.1	0.1+, 92.1+	0.1+, 92.1+

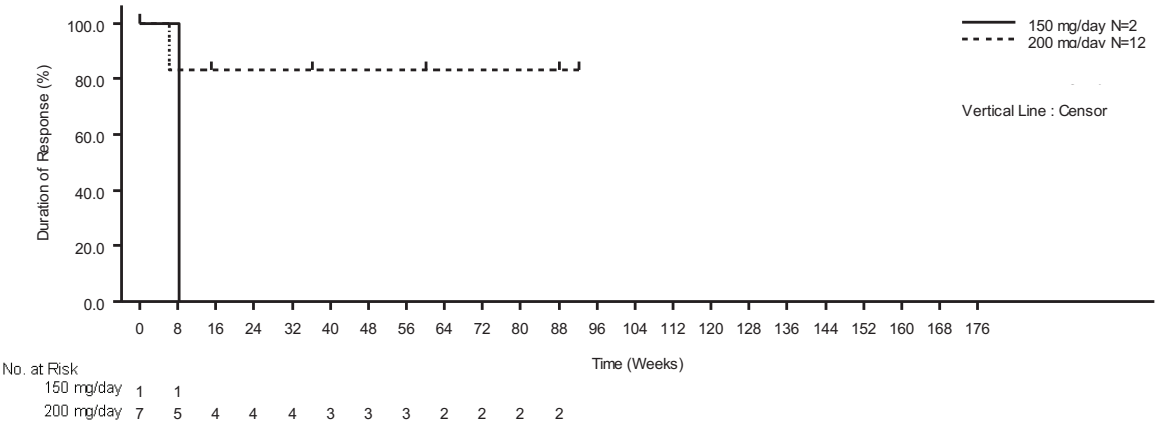
Percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.
CR is including uncertified CR (CRu) for ATL.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

図 2.7.3.3-1　奏効期間（Kaplan-Meier 曲線）: J201 試験（有効性解析対象集団）



Vertical Line: Censor
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.2

図 2.7.3.3-2　奏効期間（Kaplan-Meier 曲線）: J101 試験（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.2-2.1

3.2.5　その他の評価項目

1)　病勢コントロール率

J201 試験及び J101 試験の病勢コントロール率を表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10 に示す。

J201 試験では、SD 以上の効果を示した被験者は 25 名中 22 名であり、病勢コントロール率（95% CI）は 88.0（68.8～97.5）%であった。J101 試験では、SD 以上の効果を示した被験者は 14 名中 10 名（150 mg 投与 2 名中 1 名、200 mg 投与 12 名中 9 名）であり、病勢コントロール率（95% CI）は 71.4（41.9～91.6）%（150 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%、200 mg 投与 75.0［42.8～94.5］%）であった。

表 2.7.3.3-9　病勢コントロール率: J201 試験（有効性解析対象集団）

Parameter	N = 25	95% CI[a]
DCR (CR + CRu + PR + SD) (n, %)	22 (88.0)	(68.8, 97.5)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2

表 2.7.3.3-10　病勢コントロール率: J101 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
DCR (CR + PR + SD) (n, %)[a]	1 (50.0)	9 (75.0)	10 (71.4)
95% CI[b]	(1.3, 98.7)	(42.8, 94.5)	(41.9, 91.6)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR is including uncertified CR (CRu) for ATL.
a: DCR: disease control rate. DCR is calculated as the proportion of subjects demonstrating CR, PR, or SD.
b: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

2)　奏効までの期間

J201 試験及び J101 試験の奏効までの期間を表 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-12 に示す。

J201 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 25 名中 12 名であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 6.21（4.1～24.1）週であった。J101 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 14 名中 8 名（150 mg 投与 2 名中 1 名、200 mg 投与 12 名中 7 名）であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.14（7.3～84.1）週（150 mg 投与 8.14［8.1～8.1］週、200 mg 投与 8.14［7.3～84.1］週）であった。

表 2.7.3.3-11　奏効までの期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N = 25
Time to Response (Weeks)[a]	
n	12
Mean	8.81
Standard Deviation	6.538
Minimum	4.1
Median	6.21
Maximum	24.1

a: subjects with PR or better response.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.4.2

表 2.7.3.3-12　奏効までの期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Time to Response (Weeks)[a]			
n	1	7	8
Mean	8.14	26.88	24.54
Standard Deviation	-	29.371	27.987
Minimum	8.1	7.3	7.3
Median	8.14	8.14	8.14
Maximum	8.1	84.1	84.1

a: subjects with PR or better response.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

3)　無増悪生存期間

J201 試験及び J101 試験の PFS を表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-14 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示す。

J201 試験の PFS の中央値（95% CI）は、32.14（13.14～推定不能）週であった。J101 試験の PFS の中央値（95% CI）は、推定不能（150 mg 投与 12.14［8.14～16.14］週、200 mg 投与では推定不能）であった。

表 2.7.3.3-13　無増悪生存期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

	N = 25
Progression Free Survival	
RD/PD or Death	13 (52.0)
Censored	12 (48.0)
no baseline tumor assessment	0 (0.0)
no post-baseline tumor assessment	0 (0.0)
new anticancer therapy	3 (12.0)
event after missing 2 or more consecutive tumor assessment	0 (0.0)
lost to follow-up	0 (0.0)
withdraw consent	0 (0.0)
ongoing without event	8 (32.0)
other	1 (4.0)
Median (Weeks)	32.14
95% CI[a]	(13.14, -)

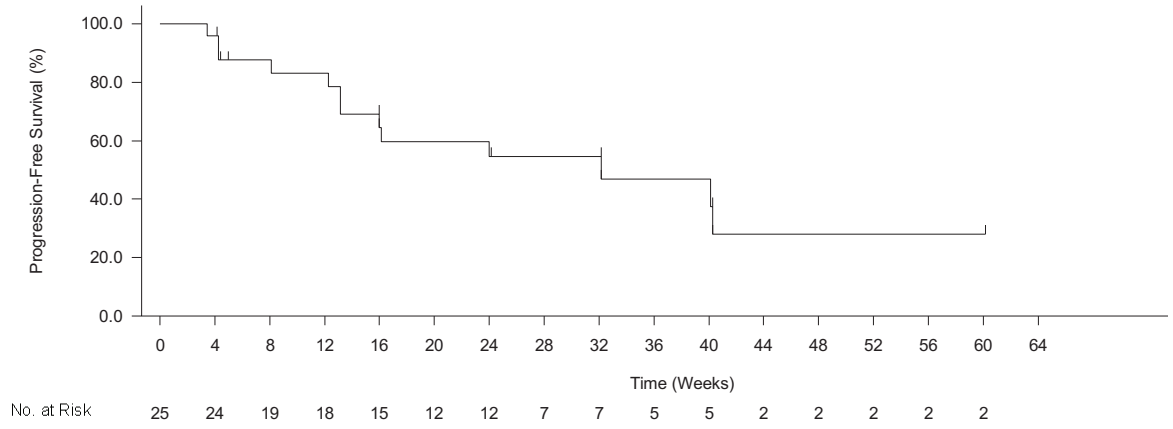
n (%), percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 95% confidence interval based on the method of Brookmeyer and Crowley
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.2-1

表 2.7.3.3-14　無増悪生存期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Subjects with Events (n, %)	2 (100.0)	4 (33.3)	6 (42.9)
Earliest Contributing Event:			
Progressive Disease	2 (100.0)	3 (25.0)	5 (35.7)
Death	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
Subjects with Censored (n, %)	0 (0.0)	8 (66.7)	8 (57.1)
Ongoing on Study Treatment	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
Discontinued from Study Treatment	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (14.3)
Progression-free survival (weeks)[a]			
Median	12.14	-	-
95% CI	(8.14, 16.14)	(8.14, -)	(8.14, -)
Minimum, Maximum	8.1, 16.1	2.1, 120.1+	2.1, 120.1+

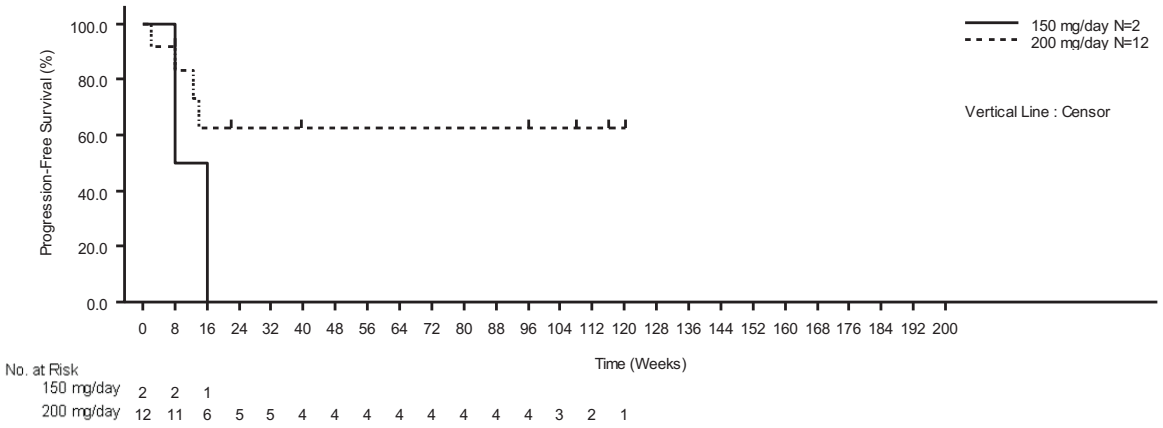
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.3-2

図 2.7.3.3-3　無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: J201 試験（有効性解析対象集団）



Vertical Line: Censor
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.5

図 2.7.3.3-4　無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: J101 試験（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.1-2.1

4)　全生存期間

J201 試験及び J101 試験の OS を表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-16 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6 に示す。

J201 試験の OS の中央値（95% CI）は、71.43（28.29～71.43）週であった。J101 試験の OS の中央値は、150 mg 投与及び 200 mg 投与とも、推定不能であった。J101 試験では、長期間の生存の追跡は治験実施計画書第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の施行以降に開始され、データカットオフ日時点では生存期間のデータのある被験者が限られていたことから、OS は十分に評価できなかった。

表 2.7.3.3-15　全生存期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

	N = 25
Overall Survival	
Death	9 (36.0)
Censored	16 (64.0)
alive	16 (64.0)
lost to follow-up	0 (0.0)
Median (Weeks)	71.43
95% CI[a]	(28.29, 71.43)

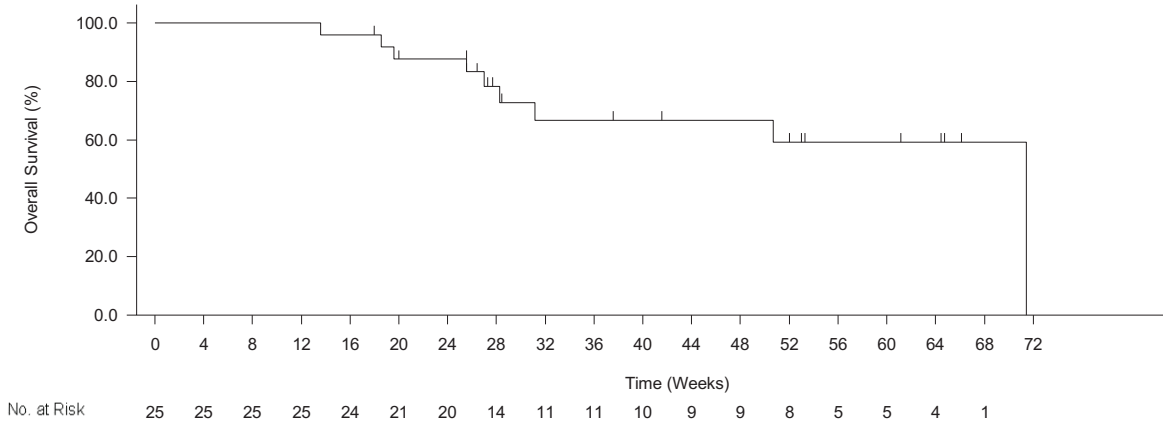
n (%), percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: 95% confidence interval based on the method of Brookmeyer and Crowley
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.2-1

表 2.7.3.3-16　全生存期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Subjects with Events (n, %)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
Subjects with Censored (n, %)	2 (100.0)	11 (91.7)	13 (92.9)
Ongoing on Study Treatment	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
Discontinued from Study Treatment	2 (100.0)	5 (41.7)	7 (50.0)
Overall Survival (weeks)[a]			
Median	-	-	-
95% CI	(-, -)	(12.71, -)	(-, -)
Minimum, Maximum	8.1+, 16.6+	3.3+, 125.0+	3.3+, 125.0+

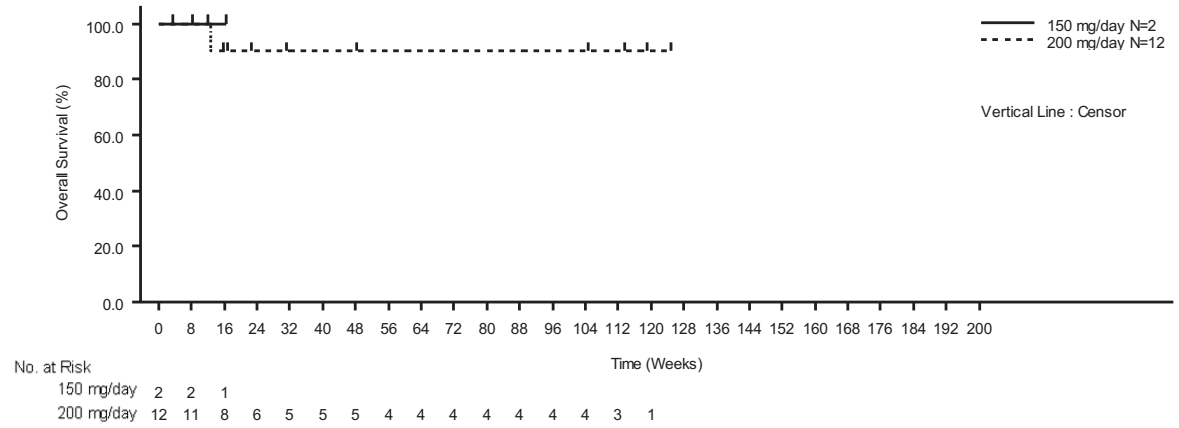
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.4-2

図 2.7.3.3-5　全生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: J201 試験（有効性解析対象集団）



Vertical Line: Censor
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.7

図 2.7.3.3-6　全生存期間（Kaplan-Meier 曲線）: J101 試験（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.3-2.1

3.3　部分集団における結果の比較

奏効率に対して、J201 試験では、年齢、性別、BMI、再発／再燃／難治性、病型分類、及び前治療歴（造血幹細胞移植歴、モガムリズマブ又はレナリドミド前治療歴）別のサブグループ解析を実施した（表 2.7.3.3-17）。J101 試験では、病型分類及び前治療歴別のサブグループ解析を実施した（表 2.7.3.3-18）。また、J101 試験では、奏効率及び奏効期間に対して登録地域（日本又は米国）別のサブグループ解析を実施した（表 2.7.3.3-19 及び表 2.7.3.3-20）。

3.3.1　奏効率

J201 試験では、Primary Efficacy Analysis Set での独立効果判定委員会の判定による奏効率は、年齢、性別、BMI、再発／再燃／難治性、病型分類、前治療歴に関わらず、いずれのサブグループでも全体と大きな違いはなく、奏効率に影響を及ぼすと思われる因子は認められなかった。再発の被験者（8 名）での奏効率（95% CI）は 37.5（8.5～75.5）%、再燃の被験者（6 名）では 66.7（22.3～95.7）%、難治性の被験者（11 名）では 45.5（16.7～76.6）%であり、再発、再燃、又は難治性に関わらず、高い奏効率が認められた。モガムリズマブによる前治療歴がある被験者（24 名）では、奏効率（95% CI）は 45.8（25.6～67.2）%、モガムリズマブによる前治療歴がない被験者（1 名）では 100.0（2.5～100.0）%であった。レナリドミドによる前治療歴がある被験者（8 名）では、奏効率（95% CI）は 50.0（15.7～84.3）%、レナリドミドによる前治療歴がない被験者（17 名）では 47.1（23.0～72.2）%であった。モガムリズマブ又はレナリドミドによる前治療歴がある被験者でも高い奏効率が認められた。

J101 試験では、有効性解析対象集団での治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は、病型分類、前治療歴に関わらず、いずれのサブグループでも全体と大きな違いはなく、奏効率に影響を及ぼすと思われる因子は認められなかった。モガムリズマブによる前治

療歴がある被験者（8 名: 150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 6 名）では、奏効率（95% CI）は 75.0（34.9～96.8）%（150 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%、200 mg 投与 83.3［35.9～99.6］%）、モガムリズマブによる前治療歴がない被験者（200 mg 投与のみ 6 名）では、33.3（4.3～77.7）%であった。レナリドミドによる前治療歴がある被験者（3 名: 150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 2 名）では、奏効率（95% CI）は 33.3（0.8～90.6）%（150 mg 投与 0.0［0.0～97.5］%、200 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%）、レナリドミドによる前治療歴がない被験者（11 名: 150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 10 名）では、63.6（30.8～89.1）%（150 mg 投与 100.0［2.5～100.0］%、200 mg 投与 60.0［26.2～87.8］%）であった。モガムリズマブ又はレナリドミドによる前治療歴がある被験者でも高い奏効率が認められた。

表 2.7.3.3-17　奏効率（独立効果判定委員会の判定）（サブグループ解析）: J201 試験
（Primary Efficacy Analysis Set）

Subgroup Categories	N	ORR (CR + CRu + PR) (n, %)	90% CI[a]	95% CI[a]
全体	25	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)
Age				
< 65	1	1 (100.0)	(5.0, 100.0)	(2.5, 100.0)
≥ 65	24	11 (45.8)	(28.2, 64.2)	(25.6, 67.2)
Sex				
Male	12	7 (58.3)	(31.5, 81.9)	(27.7, 84.8)
Female	13	5 (38.5)	(16.6, 64.5)	(13.9, 68.4)
BMI				
< 25	15	6 (40.0)	(19.1, 64.0)	(16.3, 67.7)
≥ 25	10	6 (60.0)	(30.4, 85.0)	(26.2, 87.8)
ATL Subtype				
Acute	16	10 (62.5)	(39.1, 82.2)	(35.4, 84.8)
Lymphomatous	6	1 (16.7)	(0.9, 58.2)	(0.4, 64.1)
Unfavorable chronic	3	1 (33.3)	(1.7, 86.5)	(0.8, 90.6)
Relapsed/Recurrent/Refractory				
Relapsed	8	3 (37.5)	(11.1, 71.1)	(8.5, 75.5)
Recurrent	6	4 (66.7)	(27.1, 93.7)	(22.3, 95.7)
Refractory	11	5 (45.5)	(20.0, 72.9)	(16.7, 76.6)
Prior Lenalidomide				
Yes	8	4 (50.0)	(19.3, 80.7)	(15.7, 84.3)
No	17	8 (47.1)	(26.0, 68.9)	(23.0, 72.2)
Prior Mogamulizumab				
Yes	24	11 (45.8)	(28.2, 64.2)	(25.6, 67.2)
No	1	1 (100.0)	(5.0, 100.0)	(2.5, 100.0)
Prior HSCT				
allo-HSCT	0	—	—	—
auto-HSCT	0	—	—	—
Not performed	25	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)

Percentage is calculated using the number of subjects in each subgroup (N) as the denominator.
a: 90% confidence interval and 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method
allo-HSCT: 同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation）、auto-HSCT: 自家造血幹細胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation）
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.2-1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4、Table 14.2.2.5、Table 14.2.2.6、5.3.5.3-1 Table 14.2.3-1.SG3、Table 14.2.3-2.SG5

表 2.7.3.3-18　奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）（サブグループ解析）：J101 試験（有効性解析対象集団）

Subgroup Categories	150 mg/day N	150 mg/day ORR (CR + PR) (n, %)[a] 95% CI[b]	200 mg/day N	200 mg/day ORR (CR + PR) (n, %)[a] 95% CI[b]	Total N	Total ORR (CR + PR) (n, %)[a] 95% CI[b]
全体	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	12	7 (58.3) (27.7, 84.8)	14	8 (57.1) (28.9, 82.3)
ATL Subtype						
Acute	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	6	4 (66.7) (22.3, 95.7)	7	4 (57.1) (18.4, 90.1)
Lymphomatous	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	6	3 (50.0) (11.8, 88.2)	7	4 (57.1) (18.4, 90.1)
Unfavorable chronic	0	—	0	—	0	—
Prior Lenalidomide						
Yes	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	3	1 (33.3) (0.8, 90.6)
No	1	1 (100.0) (2.5, 100.0)	10	6 (60.0) (26.2, 87.8)	11	7 (63.6) (30.8, 89.1)
Prior Mogamulizumab						
Yes	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	6	5 (83.3) (35.9, 99.6)	8	6 (75.0) (34.9, 96.8)
No	0	—	6	2 (33.3) (4.3, 77.7)	6	2 (33.3) (4.3, 77.7)
Prior HSCT						
allo-HSCT	0	—	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)
auto-HSCT	0	—	0	—	0	—
Not performed	2	1 (50.0) (1.3, 98.7)	10	6 (60.0) (26.2, 87.8)	12	7 (58.3) (27.7, 84.8)

Percentage is calculated using the number of subjects in each subgroup (N) as the denominator.
CR is including uncertified CR (CRu) for ATL.
a: ORR: overall response rate. Responders for overall response is defined as subjects whose best response is assessed as CR or PR.
b: 95% exact binomial confidence interval
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-3、5.3.5.3-1 Table 14.2.2-1.SG2、Table 14.2.2-2.SG3、Table 14.2.2-4.SG5

3.3.2　日本人集団での成績

日本人での奏効率（95% CI）は、66.7（29.9～92.5）%（150 mg 投与 50.0［1.3～98.7］%、200 mg 投与 71.4［29.0～96.3］%）であった。奏効期間の中央値（95% CI）は、推定不能（150 mg 投与 8.14［推定不能］週、200 mg 投与で推定不能）であった。日本人と全体で 200 mg 投与での奏効率に大きな違いはなく、日本人と全体とで本薬の有効性は一貫していた。奏効期間は 200 mg 投与で推定不能であるため、十分に評価できなかった。

表 2.7.3.3-19　奏効率（登録地域別のサブグループ解析）: J101 試験
（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	日本人			非日本人	全体
	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 7	Total N = 9	200 mg/day N = 5	200 mg/day N = 12
Best Overall Response (n, %)					
CR	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (40.0)	3 (25.0)
CRu	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
PR	1 (50.0)	3 (42.9)	4 (44.4)	0 (0.0)	3 (25.0)
SD	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (16.7)
PD	1 (50.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (20.0)	2 (16.7)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (8.3)
ORR (CR + CRu + PR) (n, %)	1 (50.0)	5 (71.4)	6 (66.7)	2 (40.0)	7 (58.3)
95% CI[a]	(1.3, 98.7)	(29.0, 96.3)	(29.9, 92.5)	(5.3, 85.3)	(27.7, 84.8)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
NE: not evaluable, ND: not done.
a: 95% exact binomial confidence interval
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2-5.SG1、5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2、Appendix 16.2.6-3

表 2.7.3.3-20　奏効期間（登録地域別のサブグループ解析）: J101 試験
（有効性解析対象集団）

	日本人			非日本人	全体
	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 7	Total N = 9	200 mg/day N = 5	200 mg/day N = 12
Duration of Response (Weeks)					
Subjects with Response (CR + CRu + PR)[a]	n = 1	n = 5	n = 6	n = 2	n = 7
No. (%) of Subjects with PD	1 (100.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
No. (%) of Subjects Censored	0 (0.0)	4 (80.0)	4 (66.7)	2 (100.0)	6 (85.7)
Median	8.14	-	-	-	-
95% CI	(-, -)	(6.14, -)	(6.14, -)	(-, -)	(6.14, -)
Minimum, Maximum	8.1, 8.1	6.1, 92.1+	6.1, 92.1+	0.1+, 15.0+	0.1+, 92.1+

Percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.
a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2-5.SG1、5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　用法・用量の設定根拠

本薬の用法・用量は、200 mg を 1 日 1 回経口投与とした。

J101 試験で NHL 患者での用量漸増パートにて、200 mg 1 日 1 回投与で 9 名中 1 名、300 mg 1 日 1 回投与で 2 名中 2 名に DLT が認められた。用量漸増パートの結果を受け、mCRM、毒性プロファイル評価、PK/PDy などを総合的に評価した結果、用量拡大パートの ATL コホートの用量として 200 mg を選択した。J101 試験では、用量漸増パート及び用量拡大パートの ATL 被験者全体で、150 mg 1 日 1 回投与の 2 名中 1 名、200 mg 1 日 1 回投与の 12 名中 7 名で PR 以上の奏効が認められた。また、200 mg 1 日 1 回投与時の血小板数減少

などの血液毒性に関わる有害事象は管理可能であった。これらの結果、及び PDy バイオマーカー（ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化）阻害のシミュレーションや安全性の曝露-反応解析結果（2.7.2.3.6）も踏まえ、次相以降の推奨用量として、高い有効性が期待でき、かつ忍容性も良好な 200 mg を選択した。

J201 試験では、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者に対し、200 mg を 1 日 1 回、28 日間投与を 1 サイクルとするレジメンにて、有効性が確認され、安全性にも大きな懸念は認められなかった。J101 試験及び J201 試験での有効性及び安全性の臨床成績、母集団薬物動態解析、及び曝露-反応解析からも、再発又は難治性の ATL 患者での用法・用量として 200 mg の 1 日 1 回経口投与を推奨できることが裏付けられた（2.7.2.2.4、2.7.2.3.6）。したがって、本薬の用法・用量は 200 mg を 1 日 1 回経口投与とした。なお、J103 試験及び J109 試験の結果から、バレメトスタットの AUC 及び Cmax は、高脂肪食の摂取後にはそれぞれ約 30%及び約 50%、低脂肪食の摂取後にはそれぞれ約 50%及び約 60%低下することが判明したため、J101 試験及び J201 試験と同様に空腹時（食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後）投与を推奨することとした（2.7.2.3.6.2）。

4.2　減量基準の設定根拠

J104 試験の結果、及び生理学的薬物速度論モデル解析より、強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤の併用時は本薬の用量を 1/4 に、強い CYP3A 阻害作用又は P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用時は本薬の用量を 1/2 に減量することとした（2.7.2.3.3.2）。これらの薬剤の併用を中止した場合、最終服薬日の 3 日後から本薬を減量前の用量に戻して投与することとした。本薬と中程度の CYP3A 阻害剤の併用時にもバレメトスタットへの曝露が増加したが、その程度は強い CYP3A 阻害作用又は P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用時より低く、減量により本薬の作用が減弱する可能性を避けるため、本薬は通常用量（200 mg）を投与することとした（2.7.2.3.3.2）。J201 試験で本薬と中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者では、併用しなかった被験者と比較して、バレメトスタットへの曝露がやや増加したが、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は同程度であった。そのため、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤を併用した場合でも、血液毒性などのリスクは管理可能と判断された。

5.　効果の持続、耐薬性

奏効期間、PFS、及び OS の中央値は、J201 試験で推定不能、32.14 週、及び 71.43 週、J101 試験では 150 mg 投与で 8.14 週、12.14 週、及び推定不能、200 mg 投与ですべて推定不能であった。J201 試験では、奏効が認められた被験者 12 名中 3 名で奏効期間が 24 週を超え、うち 1 名は 52 週を超えていた。J101 試験の 200 mg 投与では、奏効が認められた被験者 7 名中 4 名で奏効期間が 24 週を超え、うち 3 名は 52 週を超えていた。これらの結果から、奏効被験者での長期の有効性が確認された。一方、治験薬の投与を中止した被験者ではその後の有効性データを取得しておらず、現時点では、本薬投与中止後の効果の持続に関す

るデータはない。

本薬の耐薬性を評価する試験は実施していない。

6. 参考文献

1. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol. 2009;27(3):453-9.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
3. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(21):3109-15.
4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713-22.

7. 付録

7.1 J201 試験の治療効果判定基準

ATL に対する効果判定基準[1]を一部改変した以下の治療効果判定基準（J201 試験の治療効果判定基準）に従って、各被験者の効果判定を行う。

7.1.1 評価可能病変の定義

以下の表 2.7.3.7-1 の基準を満たす病変を評価可能病変（効果判定の対象になる病変）とする。評価可能病変のうち、節性病変及び節外性病変を測定可能病変とする。

なお、脾腫、肝腫大、骨髄浸潤は評価可能病変としない。また、過去の放射線治療の照射野内に存在する腫瘍病変は、病変が増悪を示さない限り測定可能としないが、放射線治療施行後に明らかな増悪が認められている場合には、測定可能病変とする。ただし、切除生検又は手術により消失した病変は、測定可能病変とはしない。針生検を実施した病変は、測定可能病変として扱うことができる。治験責任医師又は治験分担医師は、腫瘍生検が効果判定に影響する可能性がある場合は、生検実施及びその方法について十分に考慮する。

表 2.7.3.7-1　評価可能病変の定義

病変	評価可能病変の定義
測定可能病変（節性病変又は節外性病変）	以下の条件をすべて満たす病変を測定可能病変とする。 • 腫大リンパ節（節性病変）、又は画像上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性病変（節外性病変） • CT 断面像で直行する二方向で測定可能 • CT 断面像で長径が 1.5 cm を超える節性病変、又は長径が 1.0 cm を超える節外性病変
皮膚病変	視診を行い、皮膚において測定可能な腫瘍病変を確認した場合、皮膚病変を効果判定の対象になる病変とする。視診で ATL 病変かどうかの判断が難しい場合は、生検を行い病理組織学的な診断を行う。
末梢血病変	血液学的検査において、異常リンパ球数が以下の条件を満たしている場合、末梢血病変を評価可能病変とする。 • 異常リンパ球数（実数）が 1,000/μL 以上かつ白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%以上

7.1.2 治療前評価

治験薬投与開始前に、画像検査（CT 検査）、血液学的検査（白血球数、リンパ球数［実数］、異常リンパ球数［実数及び%］）、皮膚病変評価（皮膚病変を認めた場合）、骨髄検査（骨髄穿刺又は骨髄生検）、及び上部消化管に対する内視鏡検査を実施し、病変評価を行う。また、臨床的に病変の存在が疑われた場合、下部消化管に対する内視鏡検査を行う。

7.1.2.1 節性病変及び節外性病変の評価

画像検査

CT は頸部から骨盤まで 5 mm 以下のスライスで撮像し、評価する。CT は、原則として造影剤を用いる。ただし、腎機能障害や造影剤によるアレルギーにより造影 CT が実施できな

い場合、単純 CT でも可とする。

治療前評価及び試験期間中は、同一の条件で CT 検査を実施する。また、病変の種類により、他の画像撮影による評価も必要と判断された場合は、他の画像撮影を追加して実施することは可能とする（例: MRI、FDG-PET/CT）。

標的病変及び非標的病変の選択

CT 断面像により、節性病変及び節外性病変を評価する。節性病変及び節外性病変のうち、測定可能病変を長径が大きい順に、かつ身体各所に分散するように最大 6 個まで選択し、標的病変とする。特に、縦隔又は後腹膜病変が存在する場合、標的病変として選択する。標的病変以外のすべての節性病変及び節外性病変を非標的病変とする。長径が 1.5 cm 以下のリンパ節（「腫大リンパ節」ではない）は病変とはしない。標的病変に選択されなかった脾及び肝の結節性腫瘤は節外性非標的病変とする。また、消化管病変は節外性非標的病変とする。

標的病変すべてについて、それぞれの長径（mm）と短径（mm）を測定し、両者の積を求め、これを合計し二方向積和（sum of the product of the diameters: SPD［mm^2］）とする。複数の病変が融合している場合は、一塊として長径と短径を測定する。

7.1.2.2　肝腫大、脾腫の有無の評価

リンパ腫の浸潤によると判断される肝腫大、脾腫の有無を CT 画像上で評価する。

7.1.2.3　末梢血病変の評価

血液学的検査（白血球数、リンパ球数［実数］、異常リンパ球数［実数及び%］）を行う。

7.1.2.4　皮膚病変の評価

視診を行い、皮膚に病変を認めた場合、効果判定の対象になる皮膚病変として mSWAT スコア [3] を算出する。視診での判断が難しい場合、生検を行い病理組織学的な診断を行う。効果判定の対象になる皮膚病変を認めた場合、カラー写真を撮影する。

評価者間での変動を避けるため、1 人の被験者に対する皮膚病変の評価は、原則として同じ医師が一貫して行う。

mSWAT スコアの算出方法

人体の体表面積全体を 100 とし、各部位の体表面積（%body surface area: %BSA）総計を表 2.7.3.7-2 及び図 2.7.3.7-1 のように規定する（例: 頭部 7、頸部 2、躯幹前部 13）[4]。部位ごとに、各病変タイプ（patch［平らな紅斑］、plaque［隆起病変］、腫瘤［1 cm を超える隆起があるドーム状結節病変］又は潰瘍［表皮全体や部分的真皮上層の欠損等、表皮表面の著しい欠損を有する病変］）、及び正常皮膚が占める%BSA を判定した後、病変タイプ別に全身の%BSA を合計して、全体表面積（%total body surface area: %TBSA）を算出する。さら

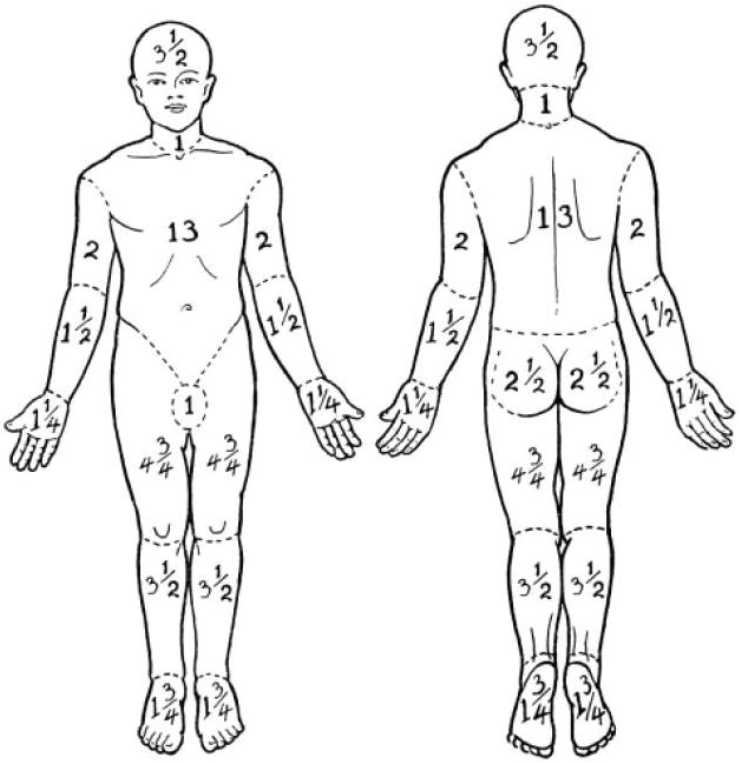
に、%TBSA にそれぞれ加重因子を乗じて、その総和（0～400）を mSWAT スコアとする。

mSWAT スコア ＝ （patch の%TBSA × 1） ＋ （plaque の%TBSA × 2） ＋ （腫瘤及び潰瘍の%TBSA × 4）

表 2.7.3.7-2　皮膚体表面積（BSA）算出表

部位	%BSA patch	%BSA plaque	%BSA 腫瘤又は潰瘍	%BSA 正常	各部位の %BSA 総計
頭部					7
頚部					2
躯幹前部					13
躯幹後部					13
臀部					5
生殖器部					1
上腕部					8
前腕部					6
両手部					5
大腿部					19
下腿部					14
両足部					7
各病変の%TBSA					100

図 2.7.3.7-1　人体各部位の体表面積（%BSA）



7.1.2.5　骨髄浸潤の評価

骨髄穿刺又は骨髄生検により骨髄浸潤の評価を行い、以下のいずれかに分類する。

- 陽性: 明らかな異型細胞浸潤、構築異常がある
- 不確定: 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加
- 陰性: リンパ球集簇がないか、あってもごく少数

7.1.2.6　消化管病変の評価

上部消化管に対する内視鏡検査を行う。下部消化管に対する内視鏡検査は、臨床的に病変の存在が疑われた場合に実施する。内視鏡下で浸潤が疑われる病変を認めた場合、生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認することが望ましい。

7.1.3　治療開始後の治療効果判定

各病変について以下の効果判定を行う。なお、病変部位別の治療効果判定は表 2.7.3.1-6 に従う。

7.1.3.1　節性病変及び節外性病変の評価

画像検査

試験期間中は、治療前評価と同一の条件で CT 検査を実施する。

標的病変の評価

標的病変として選択された病変について、それぞれ CT 画像上の長径と短径を測定し、SPD を求める。SPD の縮小率（%）と増大率（%）は、以下の式により算出する。

- SPD の縮小率 ＝ （治療前の SPD – 評価時の SPD） ÷ （治療前の SPD） × 100
- SPD の増大率 ＝ （評価時の SPD – 最小の SPD） ÷ （最小の SPD） × 100

標的病変の評価は、以下のいずれかに分類する。

- 正常: すべてのリンパ節病変の長径が 1.5 cm 以下、節外性病変の消失
- 75%以上の減少: 治療前評価と比較して SPD の縮小率が 75%以上であり、残存病変がある
- 50%以上の減少: 治療前評価と比較して SPD の縮小率が 50%以上であり、残存病変がある
- 大きさの変化なし: CR、PR、又は PD の基準に該当しない
- 新たな出現又は 50%以上の増加: 治療前評価又は治療開始後の治療効果判定時の最小値と比較して SPD の増大率が 50%以上又は新病変の出現

非標的病変の評価

節性非標的病変は、以下のいずれかに分類する。

- 正常: 節性病変（長径 1.5 cm を超える）が存在しない
- 正常又は非増大: 一つ以上の節性病変（長径 1.5 cm を超える）があり、かつ明らかな増大がない
- CR、PR、PD のいずれにも判定されない: 他の基準に該当しない
- 増大又は再腫大: 明らかに増大した節性病変がある

節外性非標的病変は、以下のいずれかに分類する。

- 消失: すべての節外性非標的病変が消失、又は治療前評価で節外性非標的病変が存在しない
- 非増大: 一つ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかな増大がない
- CR、PR、PD のいずれにも判定されない: 他の基準に該当しない
- 増大又は再出現: 明らかに増大した節外性非標的病変がある

7.1.3.2　肝腫大、脾腫の有無の評価

リンパ腫の浸潤によると判断される肝腫大、脾腫の効果判定は、以下のいずれかに分類する。

- 正常: 肝腫大、脾腫がいずれも消失（画像上消失、かつ触知しない）、又は治療前評価で腫大を認めない

- 増大なし: 肝腫大、脾腫いずれかが残存しているが、増悪がない
- 大きさの変化なし: 正常、増大なし、新たな出現又は 50%以上の増加のいずれにも当てはまらない
- 新たな出現又は 50%以上の増加: 肝腫大、脾腫いずれかが明らかに増悪

7.1.3.3　末梢血病変の評価

血液学的検査（白血球数、リンパ球数［実数］、異常リンパ球数［実数及び%］）を行い、末梢血病変の評価に用いる基準は以下のとおりとする。

- 正常: 異常リンパ球の割合が白血球に対して 5%未満であり、異常リンパ球を含むリンパ球数が 4000/μL（4×10^9/L）未満
- 50%以上の減少: 異常リンパ球数（実数）が治療前評価と比較して 50%以上減少
- 変化なし: 他の基準に該当しない
- 新たな出現又は 50%以上の増加: 異常リンパ球数（実数）が治療前評価又は治療開始後の治療効果判定時の最小値と比較して 50%以上増加、かつ異常リンパ球を含むリンパ球数が 4000/μL（4×10^9/L）以上

7.1.3.4　皮膚病変の評価

皮膚病変の評価として、7.1.2.4 に準じて mSWAT スコアを算出する。視診及び算出された mSWAT スコアから、以下基準に従って評価を行う。治療前評価時に皮膚病変を認めた場合、カラー写真を撮影する。

- 正常: すべての皮膚病変の消失
- 50%以上の減少: 治療前評価と比較して mSWAT スコアが 50%以上減少
- 大きさの変化なし: 他の基準に該当しない
- 50%以上の増加: 治療前評価と比較して mSWAT スコアが 50%以上増加

7.1.3.5　骨髄浸潤の評価

治療前評価時に骨髄浸潤の有無が陽性又は不確定と評価された被験者で、他の評価項目の効果が表 2.7.3.1-6 の完全寛解又は不確定完全寛解の基準を満たしている場合のみ、骨髄浸潤の評価として骨髄穿刺又は骨髄生検を実施する。なお、治療前評価時に陰性と評価された被験者は、治療開始後の骨髄穿刺又は骨髄生検を必須とせず、他の評価項目の効果が表 2.7.3.1-6 の完全寛解の基準を満たしている場合は治療開始後も陰性として扱う。

効果判定時の骨髄浸潤の評価は以下基準を用いる。

- 正常: 陰性（リンパ球集簇がない）
- 問わない: 治療開始後の効果判定時に、骨髄検査が実施されていない場合
- 変化なし: 治療前評価時に骨髄浸潤の有無が陽性又は不確定と評価された被験者において、骨髄浸潤の有無の評価が不変（陽性又は不確定）
- 再出現: 治療前評価又は効果判定時に陰性であった被験者において、陽性となった場

合

7.1.3.6　消化管病変の評価

治療前評価時に消化管病変が認められた被験者に対して、他の評価項目の効果が表2.7.3.1-6 の完全寛解又は不確定完全寛解の基準を満たしている場合、内視鏡検査を実施する。完全寛解と判定された場合は生検を実施することが望ましい。

7.2　次相以降の推奨用量の決定方法（J101 試験）

次相以降の推奨用量は、mCRM で推奨される用量、全試験期間中の毒性プロファイルの臨床的評価、すべての用量での PK/PDy の情報などを総合的に評価して決定する。

mCRM では、以下のいずれかの条件で次相以降の推奨用量を選択する。

- 試験全体で 18 名以上の DLT 評価可能被験者が登録されており、かつ mCRM で次コホートの用量として選択された用量に 6 名以上の DLT 評価可能被験者がいる場合、その用量を次相以降の推奨用量とする。
- mCRM で次コホートの用量として選択された用量に 9 名以上の DLT 評価可能被験者が登録されており、かつ DLT 発現割合が 16%～33%の間にある事後確率が 50%以上である場合、その用量を次相以降の推奨用量とする。

なお、150 mg（被験者に投与された最小用量）が許容できない用量（DLT 発現割合が 33%超）である事後確率が 60%以上になった時点で試験中止を検討する。

7.3　用量制限毒性の定義（J101 試験の用量漸増パート）

DLT は治験薬との因果関係によらず、治験薬投与中に確認された原疾患又は原疾患の経過に起因しない以下の毒性とし、DLT 評価期間は各コホートの Cycle 1（28 日間）とする。Grade 判定は「米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Version 4.0」に準じる。

1)　血液毒性

- 7 日以上持続する Grade 4 の好中球数減少、顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor: G-CSF）製剤を使用した支持療法を要する好中球数減少
- Grade 3 以上の発熱性好中球減少症
- Grade 4 の血小板数減少、輸血を必要とする Grade 3 以上の血小板数減少
- 輸血を必要とする Grade 3 以上の貧血
- 骨髄抑制に伴う、7 日を超えて継続する休薬

2)　肝機能異常

- Grade 4 の AST/ALT の増加

3)　その他 Grade 3 以上の非血液学的毒性

4)　服薬日数が規定の 75%を下回る（8 日以上）休薬が必要な Grade 2 以上の毒性

5) 減量が必要な Grade 2 以上の毒性

ただし、以下の事象は DLT と評価しない。

1) 3 日以内に改善した Grade 3 の疲労
2) 適切な支持療法によって 48 時間以内に Grade 2 以下に改善した Grade 3 の悪心、嘔吐、食欲不振、又は下痢
3) 臨床症状を伴わず、持続的な治療を必要としない一過性の臨床検査値異常（Grade 3 以上の ALP、尿酸、72 時間以内に回復した低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症）

表 2.7.3.7-3　人口統計学的特性及びベースライン特性（登録地域が日本の被験者）: J101 試験（有効性解析対象集団）（1/2）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 7	Total N = 9
Age at informed consent (years)			
n	2	7	9
Mean	67.5	72.7	71.6
Standard Deviation	9.19	5.28	6.06
Minimum	61	62	61
Median	67.5	74.0	74.0
Maximum	74	78	78
Age group (n, %)			
< 65 years	1 (50.0)	1 (14.3)	2 (22.2)
≥ 65 years	1 (50.0)	6 (85.7)	7 (77.8)
Missing	0	0	0
Sex (n, %)			
Male	1 (50.0)	6 (85.7)	7 (77.8)
Female	1 (50.0)	1 (14.3)	2 (22.2)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0
Weight (kg)			
n	2	7	9
Mean	49.35	59.90	57.56
Standard Deviation	11.809	11.076	11.449
Minimum	41.0	38.6	38.6
Median	49.35	65.30	57.70
Maximum	57.7	70.0	70.0
Body Mass Index (BMI) (n, %)			
< 25	2 (100.0)	6 (85.7)	8 (88.9)
≥ 25	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)
Missing	0	0	0
ECOG PS (n, %)			
0	1 (50.0)	7 (100.0)	8 (88.9)
1	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0
ATL subtype (n, %)			
Acute	1 (50.0)	5 (71.4)	6 (66.7)
Lymphomatous	1 (50.0)	2 (28.6)	3 (33.3)
Unfavorable chronic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0
Time from initial diagnosis of ATL to first dose of study drug (days)			
n	2	7	9
Mean	1331.0	785.6	906.8
Standard Deviation	691.55	646.41	656.52
Minimum	842	211	211
Median	1331.0	589.0	842.0
Maximum	1820	1990	1990

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.4-SG1.ATL

表 2.7.3.7-3　人口統計学的特性及びベースライン特性（登録地域が日本の被験者）: J101 試験（有効性解析対象集団）（2/2）

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 7	Total N = 9
Number of prior ATL regimens			
n	2	7	9
Mean	6.0	2.7	3.4
Standard Deviation	2.83	1.98	2.46
Minimum	4	1	1
Median	6.0	2.0	2.0
Maximum	8	6	8
Number of prior ATL regimens group (n, %)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (22.2)
2	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (33.3)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 4	2 (100.0)	2 (28.6)	4 (44.4)
Missing	0	0	0
Prior radiation therapy (n, %)			
Yes	2 (100.0)	1 (14.3)	3 (33.3)
No	0 (0.0)	6 (85.7)	6 (66.7)
Missing	0	0	0
Prior HSCT (n, %)			
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	2 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)
Missing	0	0	0
NCI Organ Dysfunction Working Group (ODWG) Hepatic Impairment Classification (n, %)			
Normal,	1 (50.0)	7 (100.0)	8 (88.9)
Mild	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) (n, %)			
< 30,	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30 < 60	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)
≥ 60 < 90	1 (50.0)	6 (85.7)	7 (77.8)
≥ 90	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Missing	0	0	0
Baseline CLcr (mL/min) (n, %)			
< 30,	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30 < 60	1 (50.0)	2 (28.6)	3 (33.3)
≥ 60 < 90	0 (0.0)	5 (71.4)	5 (55.6)
≥ 90	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Missing	0	0	0

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last non-missing value taken before the first dose of study drug.
Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.4-SG1.ATL