申請資料概要の正誤表

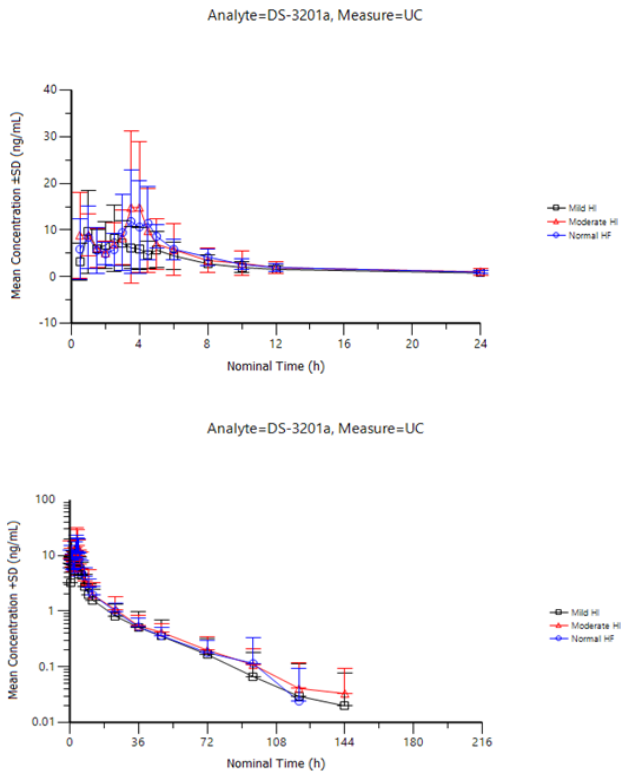
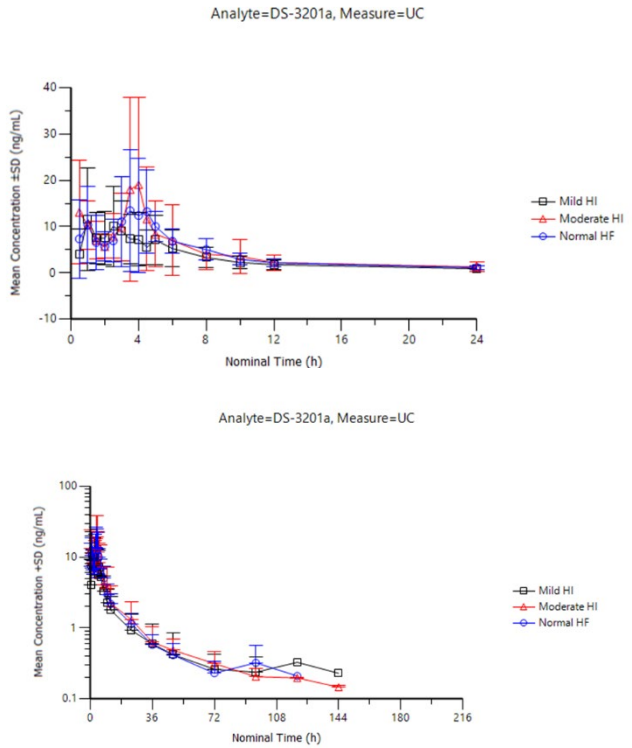
バレメトスタットトシル酸塩　　エザルミア錠 50 mg、100 mg

資料	項	誤	正
M1.5	3.2.5.3.4 DS3201-A-U106 試験 P.14	非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 19%低下した。中等度肝機能障害群では、非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 19%及び 25%高かった。非結合型バレメトスタットの t1/2 の平均値は肝機能の程度によらず 20.4～24.5 時間で同程度であった。	非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 30%及び 19%低下した。中等度肝機能障害群では、非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 23%及び 15%高かった。非結合型バレメトスタットの t1/2 の平均値は肝機能の程度によらず 21.6～24.6 時間で同程度であった。
M1.8	16.6.1 肝機能障害患者	本剤 50mg 注 2)を単回経口投与したとき、肝機能正常者 8 例に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者注 3)（各 8 例）での非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 0.706 及び 0.813、1.19 及び 1.25 であった [17]（外国人データ）。	肝機能正常者、軽度及び中等度の肝機能障害患者注 2)（各 8 例）に本剤 50mg 注 3)を単回経口投与したとき、肝機能正常者に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者での非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 0.701 及び 0.811、1.23 及び 1.15 であった [17]（外国人データ）。
M1.8	16.7.1 イトラコナゾール	健康成人 16 例にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤）200mg（投与 1 日目は 1 日 2 回、以降 1 日 1 回 14 日間）を反復経口投与し、本剤 25mg 注 2)を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 2.92 及び 4.19 であった [18]。	健康成人 16 例にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤）200mg（投与 1 日目は 1 日 2 回、以降 1 日 1 回 14 日間）を反復経口投与し、本剤 25mg 注 3)を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 2.92 及び 4.19 であった [18]。

申請資料概要の正誤表

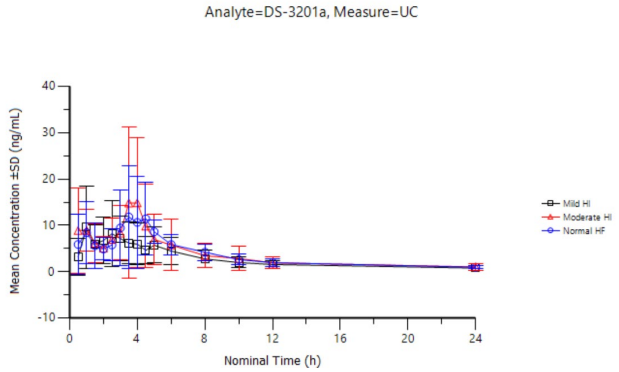
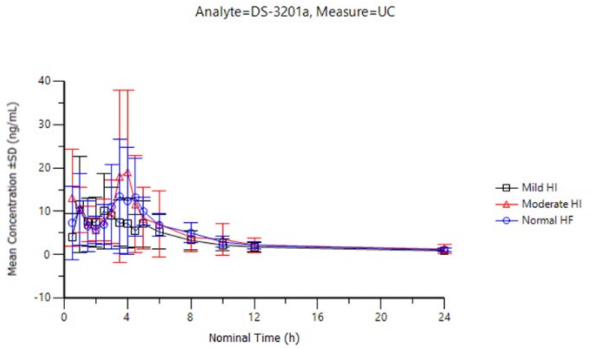
バレメトスタットトシル酸塩　　エザルミア錠 50 mg、100 mg

資料	項	誤	正
M1.8	16.7.2 フルコナゾール	健康成人 13 例にフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）200mg（投与 1 日目は 400mg を 1 回、以降 200mg を 1 日 1 回 12 日間）を反復経口投与し、本剤 25mg 注 2) を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 1.61 及び 1.58 であった [18]。	健康成人 13 例にフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）200mg（投与 1 日目は 400mg を 1 回、以降 200mg を 1 日 1 回 12 日間）を反復経口投与し、本剤 25mg 注 3) を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のバレメトスタットの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は、それぞれ 1.61 及び 1.58 であった [18]。
M1.8	16 注釈	注 2）本剤の承認された用法及び用量は「200mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。 注 3）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類	注 2）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類 注 3）本剤の承認された用法及び用量は「200mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
M2.5	3.1.2.7 肝機能 P.21	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（2.7.2.2.2.4）。	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 15%高かった（2.7.2.2.2.4）。

資料	項	誤	正
M2.7.2	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　P.30		
M2.7.2	2.2.4 肝機能障害被験者での薬物動態（U106 試験）	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%	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 30%、約 28%、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 23%及び約 15%

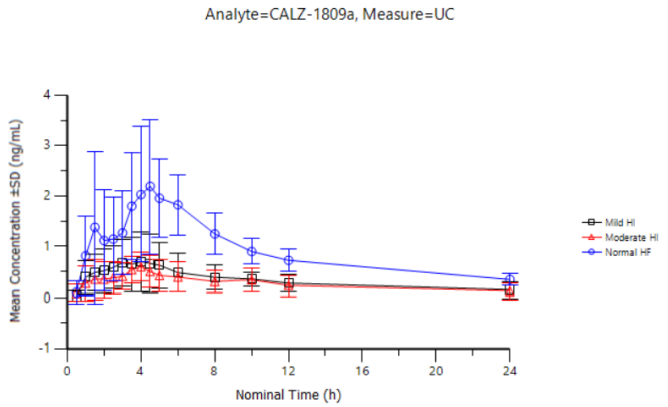
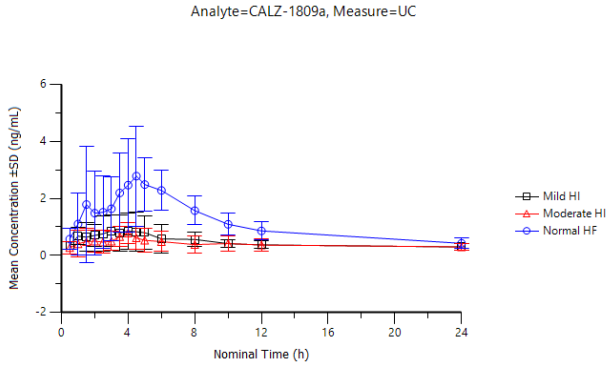
<table>
<tr><th>資料</th><th>項</th><th>誤</th><th>正</th></tr>
<tr><td></td><td>P.31</td><td>高く、AUClast は正常肝機能被験者と同程度であった。</td><td>高く、AUClast は正常肝機能被験者と同程度であった。</td></tr>
<tr><td>M2.7.2</td><td>表 2.7.2.2-9 非結合型バレメトスタットの薬物動態パラメータ：U106 試験　P.31</td><td>
<table>
<tr><th>PK Parameters</th><th>軽度肝機能障害被験者
N = 8</th><th>中等度肝機能障害被験者
N = 8</th><th>正常肝機能被験者
N = 8</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>13.0 (8.47)</td><td>20.5 (13.8)</td><td>16.5 (8.25)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>86.0 (56.8)</td><td>114 (76.2)</td><td>110 (55.1)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>90.9 (57.2)</td><td>131 (74.3) [b]</td><td>98.4 (33.5) [b]</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)[a]</td><td>1.00 (1.00, 4.00)</td><td>3.00 (0.50, 4.00)</td><td>3.50 (0.50, 5.00)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>22.3 (10.1)</td><td>24.5 (9.9) [b]</td><td>20.4 (4.6) [b]</td></tr>
</table>
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</td><td>
<table>
<tr><th>PK Parameters</th><th>軽度肝機能障害被験者
N = 8</th><th>中等度肝機能障害被験者
N = 8</th><th>正常肝機能被験者
N = 8</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>15.3 (10.3)</td><td>25.1 (16.9)</td><td>19.4 (9.95)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>102 (69.4)</td><td>136 (99.2)</td><td>126 (64.4)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>116 (71.7) [b]</td><td>156 (97.7) [b]</td><td>123 (36.8) [c]</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)[a]</td><td>1.0 (1.0, 3.0)</td><td>3.0 (0.5, 4.0)</td><td>3.5 (0.5, 5.0)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>21.9 (10.2)</td><td>24.6 (9.06) [b]</td><td>21.6 (6.10) [c]</td></tr>
</table>
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: N = 7
c: N = 6
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.4</td></tr>
<tr><td>M2.7.2</td><td>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 P.32</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">Geometric LS Mean (Hepatic Impaiement)</th><th colspan="2">Geometric LS Mean (Normal)</th><th rowspan="2">Ratio</th><th colspan="2">90% CI</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Value</th><th>n</th><th>Value</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr>
<tr><td>Total valemetostat</td></tr>
<tr><td colspan="8">Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>303</td><td>8</td><td>429</td><td>70.7</td><td>38.8</td><td>129</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>2380</td><td>8</td><td>3120</td><td>76.1</td><td>42.8</td><td>135</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>2460</td><td>8</td><td>3180</td><td>77.2</td><td>44.0</td><td>135</td></tr>
<tr><td colspan="8">Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>305</td><td>8</td><td>429</td><td>71.0</td><td>44.9</td><td>112</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>1820</td><td>8</td><td>3120</td><td>58.2</td><td>36.3</td><td>93.3</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7</td><td>2060</td><td>8</td><td>3180</td><td>64.8</td><td>40.6</td><td>103</td></tr>
<tr><td>Unbound valemetostat</td></tr>
<tr><td colspan="8">Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>10.6</td><td>8</td><td>15.1</td><td>70.6</td><td>42.2</td><td>118</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>70.5</td><td>8</td><td>99.4</td><td>70.9</td><td>42.0</td><td>120</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>76.1</td><td>7</td><td>93.7</td><td>81.3</td><td>49.9</td><td>133</td></tr>
<tr><td colspan="8">Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>17.9</td><td>8</td><td>15.1</td><td>119</td><td>78.0</td><td>181</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>94.6</td><td>8</td><td>99.4</td><td>95.2</td><td>57.1</td><td>159</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7</td><td>118</td><td>7</td><td>93.7</td><td>125</td><td>84.3</td><td>187</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">Geometric LS Mean (Hepatic Impaiement)</th><th colspan="2">Geometric LS Mean (Normal)</th><th rowspan="2">Ratio</th><th colspan="2">90% CI</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Value</th><th>n</th><th>Value</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr>
<tr><td>Total valemetostat</td></tr>
<tr><td colspan="8">Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>303</td><td>8</td><td>429</td><td>70.7</td><td>38.8</td><td>129</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>2380</td><td>8</td><td>3120</td><td>76.1</td><td>42.8</td><td>135</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>2460</td><td>8</td><td>3180</td><td>77.2</td><td>44.0</td><td>135</td></tr>
<tr><td colspan="8">Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>305</td><td>8</td><td>429</td><td>71.0</td><td>44.9</td><td>112</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>1820</td><td>8</td><td>3120</td><td>58.2</td><td>36.3</td><td>93.3</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7</td><td>2060</td><td>8</td><td>3180</td><td>64.8</td><td>40.6</td><td>103</td></tr>
<tr><td>Unbound valemetostat</td></tr>
<tr><td colspan="8">Mild Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>12.4</td><td>8</td><td>17.7</td><td>70.1</td><td>41.3</td><td>119</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>81.9</td><td>8</td><td>114</td><td>71.9</td><td>41.6</td><td>124</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7</td><td>96.8</td><td>6</td><td>119</td><td>81.1</td><td>47.4</td><td>139</td></tr>
<tr><td colspan="8">Moderate Hepatic Impairment vs Healthy Subjects with Normal Hepatic Function</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>21.6</td><td>8</td><td>17.7</td><td>123</td><td>79.5</td><td>189</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>111</td><td>8</td><td>114</td><td>97.1</td><td>57.1</td><td>165</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7</td><td>137</td><td>6</td><td>119</td><td>115</td><td>75.5</td><td>176</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>資料</th><th>項</th><th>誤</th><th>正</th></tr>
<tr><td>M2.7.2</td><td>3.2.7 肝機能
P.90</td><td>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。</td><td>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 15%高かった。</td></tr>
<tr><td>M2.7.2</td><td>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 p.108</td><td>
<table>
<tr><th>治験実施計画番号
添付資料番号</th><th>試験の目的</th><th>試験デザイン</th><th>対象被験者
（登録被験者数）</th><th>用法・用量の概略</th></tr>
<tr><td>DS3201-A-U106
5.3.3.3-1</td><td>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。</td><td>多施設、非盲検、並行デザイン、単回投与 PK 試験</td><td>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）</td><td>50 mg を単回経口投与</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="3">算術平均値（標準偏差）[a]</th><th>Cmax
(ng/mL)</th><th>AUCinf
(ng·h/mL)</th><th>Tmax
(h)</th><th>t1/2
(h)</th><th>Cmax の CALZ-1809a/バレメトスタット比[b]</th><th>AUCinf の CALZ-1809a/バレメトスタット比[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">バレメトスタット</td><td>軽度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>387 (271)</td><td>3020 (2060)</td><td>1.0 (0.5, 4.0)</td><td>34.0 (8.7)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>340 (182)</td><td>2230 (1010)</td><td>2.25 (0.5, 3.5)</td><td>33.9 (14.7)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>正常肝機能</td><td>50 mg</td><td>494 (292)</td><td>3700 (2340)</td><td>3.5 (1.0, 5.0)</td><td>30.4 (7.0)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="3">非結合型バレメトスタット</td><td>軽度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>13.0 (8.47)</td><td>90.9 (57.2)</td><td>1.0 (1.0, 4.0)</td><td>22.3 (10.1)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>20.5 (13.8)</td><td>131 (74.3)</td><td>3.0 (0.5, 4.0)</td><td>24.5 (9.9)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>正常肝機能</td><td>50 mg</td><td>16.5 (8.25)</td><td>98.4 (33.5)</td><td>3.5 (0.5, 5.0)</td><td>20.4 (4.6)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CALZ-1809a</td><td>軽度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>36.7 (28.6)</td><td>1730 (1610)</td><td>4.25 (1.0, 6.0)</td><td>40.5 (5.7)</td><td>0.0977 (0.0332)</td><td>0.516 (0.162)</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>34.7 (24.2)</td><td>1100 (649)</td><td>4.25 (0.5, 10.0)</td><td>37.0 (11.0)</td><td>0.0998 (0.0575)</td><td>0.503 (0.176)</td></tr>
<tr><td>正常肝機能</td><td>50 mg</td><td>83.9 (44.4)</td><td>2490 (1600)</td><td>4.75 (4.0, 8.0)</td><td>34.2 (8.0)</td><td>0.174 (0.0620)</td><td>0.645 (0.124)</td></tr>
</table>
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</td><td>
<table>
<tr><th>治験実施計画番号
添付資料番号</th><th>試験の目的</th><th>試験デザイン</th><th>対象被験者
（登録被験者数）</th><th>用法・用量の概略</th></tr>
<tr><td>DS3201-A-U106
5.3.3.3-1</td><td>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。</td><td>多施設、非盲検、並行デザイン、単回投与 PK 試験</td><td>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）</td><td>50 mg を単回経口投与</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="3">算術平均値（標準偏差）[a]</th><th>Cmax
(ng/mL)</th><th>AUCinf
(ng·h/mL)</th><th>Tmax
(h)</th><th>t1/2
(h)</th><th>Cmax の CALZ-1809a/バレメトスタット比[b]</th><th>AUCinf の CALZ-1809a/バレメトスタット比[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">バレメトスタット</td><td>軽度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>387 (271)</td><td>3020 (2060)</td><td>1.0 (0.5, 4.0)</td><td>34.0 (8.7)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>340 (182)</td><td>2230 (1010)</td><td>2.25 (0.5, 3.5)</td><td>33.9 (14.7)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>正常肝機能</td><td>50 mg</td><td>494 (292)</td><td>3700 (2340)</td><td>3.5 (1.0, 5.0)</td><td>30.4 (7.0)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="3">非結合型バレメトスタット</td><td>軽度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>15.3 (10.3)</td><td>116 (71.7)</td><td>1.0 (1.0, 3.0)</td><td>21.9 (10.2)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>25.1 (16.9)</td><td>156 (97.7)</td><td>3.0 (0.5, 4.0)</td><td>24.6 (9.06)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>正常肝機能</td><td>50 mg</td><td>19.4 (9.95)</td><td>123 (36.8)</td><td>3.5 (0.5, 5.0)</td><td>21.6 (6.10)</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CALZ-1809a</td><td>軽度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>36.7 (28.6)</td><td>1730 (1610)</td><td>4.25 (1.0, 6.0)</td><td>40.5 (5.7)</td><td>0.0977 (0.0332)</td><td>0.516 (0.162)</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>50 mg</td><td>34.7 (24.2)</td><td>1100 (649)</td><td>4.25 (0.5, 10.0)</td><td>37.0 (11.0)</td><td>0.0998 (0.0575)</td><td>0.503 (0.176)</td></tr>
<tr><td>正常肝機能</td><td>50 mg</td><td>83.9 (44.4)</td><td>2490 (1600)</td><td>4.75 (4.0, 8.0)</td><td>34.2 (8.0)</td><td>0.174 (0.0620)</td><td>0.645 (0.124)</td></tr>
</table>
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</td></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>5.5.2 非結合型バレメトスタットの薬物動態
P.73</td><td>Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 1.00（1.00～4.00）h、中等度肝機能障害群で 3.00（0.50～4.00）h、正常肝機能群で 3.50（0.50～5.00）h であった。非結合型バレメトスタットの Cmax、AUC の算術平均値は、各肝機能群でいずれも同程度であった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 22.3（10.1）h、中等度肝機能障害群で 24.5（9.9）h、正常肝機能群で 20.4（4.6）h であり、各肝機能群で同程度であった。</td><td>Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 1.00（1.00～3.00）h、中等度肝機能障害群で 3.00（0.50～4.00）h、正常肝機能群で 3.50（0.50～5.00）h であった。非結合型バレメトスタットの Cmax、AUC の算術平均値は、各肝機能群でいずれも同程度であった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 21.9（10.2）h、中等度肝機能障害群で 24.6（9.06）h、正常肝機能群で 21.6（6.10）h であり、各肝機能群で同程度であった。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>資料</th><th>項</th><th>誤</th><th>正</th></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>図 2.7.6.5-2 非結合型バレメトスタットの平均血漿中濃度推移（Linear scale）：U106 試験 P.74</td><td>
</td><td>
</td></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>表 2.7.6.5-5 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 P.74</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">PK parameter</th><th colspan="2">軽度肝機能障害群</th><th colspan="2">中等度肝機能障害群</th><th colspan="2">正常肝機能群</th></tr>
<tr><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>13.0 (8.47)</td><td>8</td><td>20.5 (13.8)</td><td>8</td><td>16.5 (8.25)</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)[a]</td><td>8</td><td>1.00 (1.00, 4.00)</td><td>8</td><td>3.00 (0.50, 4.00)</td><td>8</td><td>3.50 (0.50, 5.00)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>86.0 (56.8)</td><td>8</td><td>114 (76.2)</td><td>8</td><td>110 (55.1)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>90.9 (57.2)</td><td>7[b]</td><td>131 (74.3)</td><td>7[c]</td><td>98.4 (33.5)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>8</td><td>22.3 (10.1)</td><td>7[c]</td><td>24.5 (9.9)</td><td>7[c]</td><td>20.4 (4.6)</td></tr>
</table>
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Criteria for terminal elimination rate constant not met (adjusted $R^2 < 0.9$) and AUCextr was >20% for 1 subject.
c: Criteria for terminal elimination rate constant not met for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$).
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.4</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">PK parameter</th><th colspan="2">軽度肝機能障害群</th><th colspan="2">中等度肝機能障害群</th><th colspan="2">正常肝機能群</th></tr>
<tr><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>15.3 (10.3)</td><td>8</td><td>25.1 (16.9)</td><td>8</td><td>19.4 (9.95)</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)[a]</td><td>8</td><td>1.00 (1.00, 3.00)</td><td>8</td><td>3.00 (0.50, 4.00)</td><td>8</td><td>3.50 (0.50, 5.00)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>102 (69.4)</td><td>8</td><td>136 (99.2)</td><td>8</td><td>126 (64.4)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7[b]</td><td>116 (71.7)</td><td>7[c]</td><td>156 (97.7)</td><td>6[d]</td><td>123 (36.8)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>8</td><td>21.9 (10.2)</td><td>7[c]</td><td>24.6 (9.06)</td><td>6[d]</td><td>21.6 (6.10)</td></tr>
</table>
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: AUCextr was >20% for 1 subject.
c: Criteria for terminal elimination rate constant not met (adjusted $R^2 < 0.9$) and AUCextr was >20% for 1 subject.
d: Criteria for terminal elimination rate constant not met for 2 subjects (adjusted $R^2 < 0.9$).
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.4</td></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>5.5.2 非</td><td>軽度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの</td><td>軽度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの</td></tr>
</table>

資料	項	誤	正
	結合型バレメトスタットの薬物動態 P.74	Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%、29%、及び 19%低かった。外れ値を示した 1 名の被験者（正常肝機能群）も含めたとき、軽度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群に比べて約 27%低かった。中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 19%及び 25%高かった。中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUClast は、正常肝機能群と同程度であった。外れ値を示した 2 名の被験者（中等度肝機能障害群及び正常肝機能群の各 1 名）も含めたとき、中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群と同程度であった。	Cmax、AUClast、及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 30%、28%、及び 19%低かった。外れ値を示した 3 名の被験者（軽度肝機能障害群の 1 名及び正常肝機能群の 2 名）も含めたとき、軽度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群に比べて約 26%低かった。中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、正常肝機能群に比べてそれぞれ約 23%及び 15%高かった。中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUClast は、正常肝機能群と同程度であった。外れ値を示した 3 名の被験者（中等度肝機能障害群の 1 名及び正常肝機能群の 2 名）も含めたとき、中等度肝機能障害群の非結合型バレメトスタットの AUCinf は、正常肝機能群と同程度であった。

<table>
<tr><th>資料</th><th>項</th><th>誤</th><th>正</th></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>表 2.7.6.5-6 非結合型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 P.75</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">Parameter</th><th colspan="4">Geometric LS Means</th><th rowspan="3">Hepatic Impairment/Normal Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th colspan="2">Hepatic Impairment</th><th colspan="2">Normal</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Value</th><th>n</th><th>Value</th></tr>
<tr><td colspan="6">軽度肝機能障害群 vs 正常肝機能群</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>10.6</td><td>8</td><td>15.1</td><td>0.706 (0.422, 1.18)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>70.5</td><td>8</td><td>99.4</td><td>0.709 (0.420, 1.20)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>76.1</td><td>8</td><td>105</td><td>0.727 (0.444, 1.19)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>76.1</td><td>7[a]</td><td>93.7</td><td>0.813 (0.499, 1.33)</td></tr>
<tr><td colspan="6">中等度肝機能障害群 vs 正常肝機能群</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>17.9</td><td>8</td><td>15.1</td><td>1.19 (0.780, 1.81)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>94.6</td><td>8</td><td>99.4</td><td>0.952 (0.571, 1.59)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>102</td><td>8</td><td>105</td><td>0.972 (0.609, 1.55)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7[b]</td><td>118</td><td>7[a]</td><td>93.7</td><td>1.25 (0.843, 1.87)</td></tr>
</table>
a: Data for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$) were excluded.
b: Data for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$; AUCextr > 20%) were excluded.
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.5</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">Parameter</th><th colspan="4">Geometric LS Means</th><th rowspan="3">Hepatic Impairment/Normal Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th colspan="2">Hepatic Impairment</th><th colspan="2">Normal</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Value</th><th>n</th><th>Value</th></tr>
<tr><td colspan="6">軽度肝機能障害群 vs 正常肝機能群</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>12.4</td><td>8</td><td>17.7</td><td>0.701 (0.413, 1.19)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>81.9</td><td>8</td><td>114</td><td>0.719 (0.416, 1.24)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>88.6</td><td>8</td><td>120</td><td>0.736 (0.441, 1.23)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7[a]</td><td>96.8</td><td>6[b]</td><td>119</td><td>0.811 (0.474, 1.39)</td></tr>
<tr><td colspan="6">中等度肝機能障害群 vs 正常肝機能群</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>21.6</td><td>8</td><td>17.7</td><td>1.23 (0.795, 1.89)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>111</td><td>8</td><td>114</td><td>0.971 (0.571, 1.65)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>118</td><td>8</td><td>120</td><td>0.984 (0.603, 1.61)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>7[c]</td><td>137</td><td>6[b]</td><td>119</td><td>1.15 (0.755, 1.76)</td></tr>
</table>
a: Data for 1 subject (AUCextr > 20%) were excluded.
b: Data for 2 subjects (adjusted $R^2 < 0.9$) were excluded.
c: Data for 1 subject (adjusted $R^2 < 0.9$; AUCextr > 20%) were excluded.
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.5</td></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>5.5.4 非結合型 CALZ-1809a の薬物動態 p.77</td><td>Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 3.75（1.00～5.00）h、中等度肝機能障害群で 3.75（1.50～4.50）h、正常肝機能群で 4.50（1.50～8.00）h であった。軽度及び中等度肝機能障害群の非結合型 CALZ-1809a の Cmax、AUC の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれも低かった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 14.1（6.0）h、中等度肝機能障害群で 16.0（10.5）h、正常肝機能群で 15.0（2.5）h であり、各肝機能群で同程度であった。</td><td>Tmax の中央値（範囲）は軽度肝機能障害群で 3.25（1.00～5.00）h、中等度肝機能障害群で 4.00（1.50～4.50）h、正常肝機能群で 4.50（1.50～6.00）h であった。軽度及び中等度肝機能障害群の非結合型 CALZ-1809a の Cmax、AUC の算術平均値は、正常肝機能群と比べていずれも低かった。t1/2 の算術平均値（標準偏差）は軽度肝機能障害群で 14.7（7.52）h、中等度肝機能障害群で 10.3（6.32）h、正常肝機能群で 17.6（4.76）h であり、各肝機能群で同程度であった。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>資料</th><th>項</th><th>誤</th><th>正</th></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>図 2.7.6.5-4 非結合型 CALZ-1890a の平均血漿中濃度推移（Linear scale）：U106 試験 p.78</td><td>
</td><td>
</td></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>表 2.7.6.5-9 非結合型 CALZ-1890a の薬物動態パラメータ：U106 試験 p.78</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">PK parameter</th><th colspan="2">軽度肝機能障害群</th><th colspan="2">中等度肝機能障害群</th><th colspan="2">正常肝機能群</th></tr>
<tr><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>0.874 (0.492)</td><td>8</td><td>0.709 (0.290)</td><td>8</td><td>2.66 (1.21)</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)[a]</td><td>8</td><td>3.75 (1.00, 5.00)</td><td>8</td><td>3.75 (1.50, 4.50)</td><td>8</td><td>4.50 (1.50, 8.00)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>9.49 (8.58)</td><td>8</td><td>6.79 (5.84)</td><td>8</td><td>29.9 (15.4)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)[b,d]</td><td>5</td><td>12.4 (7.49)</td><td>7</td><td>9.75 (8.21)</td><td>6</td><td>31.0 (11.6)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)[c]</td><td>2</td><td>18.3 (8.31)</td><td>0</td><td>-</td><td>6</td><td>31.0 (11.6)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)[b]</td><td>5</td><td>14.1 (6.0)</td><td>7</td><td>16.0 (10.5)</td><td>6</td><td>15.0 (2.5)</td></tr>
<tr><td>MPR Cmax</td><td>8</td><td>0.0778 (0.0351)</td><td>8</td><td>0.0385 (0.0147)</td><td>8</td><td>0.160 (0.0333)</td></tr>
<tr><td>MPR AUClast</td><td>8</td><td>0.0999 (0.0552)</td><td>8</td><td>0.0542 (0.0263)</td><td>8</td><td>0.266 (0.0420)</td></tr>
<tr><td>MPR AUCinf [d]</td><td>7</td><td>0.179 (0.106)</td><td>7</td><td>0.0852 (0.0404)</td><td>7</td><td>0.285 (0.0429)</td></tr>
<tr><td>MPR AUCinf [c]</td><td>2</td><td>0.200 (0.0176)</td><td>0</td><td>-</td><td>6</td><td>0.281 (0.0450)</td></tr>
</table>
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Criteria for terminal elimination rate constant not met (adjusted $R^2 < 0.9$) for 2 subjects (mild hepatic impairment); 1 subject (moderate hepatic impairment); and 2 subjects (normal hepatic function). The terminal elimination rate constant was not calculable for 1 subject (mild hepatic impairment).
c: In addition to the subjects mentioned in footnote b, subjects with AUCextr >20% were excluded.
d: Subjects with AUCextr > 20% were included.
MPR: 分子量で補正された、非結合型バレメトスタットに対する非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータの比
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.10</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">PK parameter</th><th colspan="2">軽度肝機能障害群</th><th colspan="2">中等度肝機能障害群</th><th colspan="2">正常肝機能群</th></tr>
<tr><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th><th>n</th><th>value</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8</td><td>1.10 (0.587)</td><td>8</td><td>0.879 (0.362)</td><td>8</td><td>3.45 (1.59)</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)[a]</td><td>8</td><td>3.25 (1.00, 5.00)</td><td>8</td><td>4.00 (1.50, 4.50)</td><td>8</td><td>4.50 (1.50, 6.00)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>8</td><td>11.4 (9.90)</td><td>8</td><td>10.6 (6.10)</td><td>8</td><td>36.8 (19.4)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)[b,d]</td><td>5</td><td>15.5 (8.41)</td><td>2</td><td>7.75 (5.57)</td><td>6</td><td>39.1 (14.8)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)[c]</td><td>1</td><td>28.9 (NC)</td><td>0</td><td>-</td><td>5</td><td>40.4 (16.1)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)[b]</td><td>5</td><td>14.7 (7.52)</td><td>2</td><td>10.3 (6.32)</td><td>6</td><td>17.6 (4.76)</td></tr>
<tr><td>MPR Cmax</td><td>8</td><td>0.0811 (0.0305)</td><td>8</td><td>0.0393 (0.0154)</td><td>8</td><td>0.176 (0.0373)</td></tr>
<tr><td>MPR AUClast</td><td>8</td><td>0.105 (0.0562)</td><td>8</td><td>0.0985 (0.0838)</td><td>8</td><td>0.284 (0.0450)</td></tr>
<tr><td>MPR AUCinf [d]</td><td>7</td><td>0.174 (0.0783)</td><td>6</td><td>0.0872 (0.0425)</td><td>6</td><td>0.306 (0.0445)</td></tr>
</table>
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値、最大値）
b: Criteria for terminal elimination rate constant not met (adjusted $R^2 < 0.9$) for 2 subjects (mild hepatic impairment); 5 subjects (moderate hepatic impairment); and 2 subjects (normal hepatic function). The terminal elimination rate constant was not calculable for 1 subject (mild hepatic impairment) and for 1 subject (moderate hepatic impairment).
c: In addition to the subjects mentioned in footnote b, subjects with AUCextr >20% were excluded.
d: Subjects with AUCextr > 20% were included.
MPR: 分子量で補正された、非結合型バレメトスタットに対する非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータの比
Source: 5.3.3.3-1 Table 8.10</td></tr>
<tr><td>M2.7.6</td><td>5.7 結論 P.79</td><td>本薬 50 mg を単回経口投与したときの非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群</td><td>本薬 50 mg を単回経口投与したときの非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群</td></tr>
</table>

資料	項	誤	正
		では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 19%低かった。中等度肝機能障害群では、非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 19%及び 25%高かった。非結合型バレメトスタットの t1/2 の算術平均値は肝機能の程度によらず 20.4～24.5 h で同程度であった。	では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 30%及び 19%低かった。中等度肝機能障害群では、非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 23%及び 15%高かった。非結合型バレメトスタットの t1/2 の算術平均値は肝機能の程度によらず 21.6～24.6 h で同程度であった。