# 目次

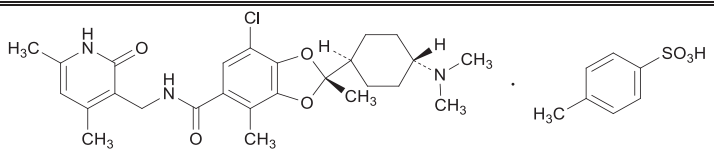
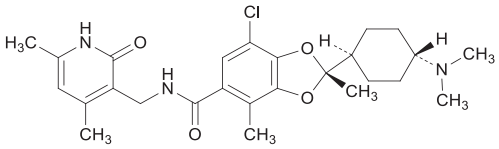
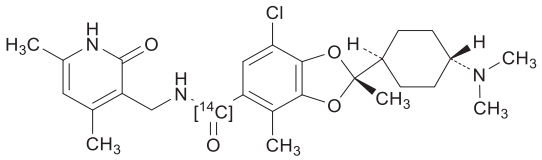
1. 非臨床試験計画概略 ..... 4
2. 薬理試験 ..... 4
2.1 効力を裏付ける試験 ..... 4
2.2 副次的薬理試験 ..... 4
2.3 安全性薬理試験 ..... 4
2.4 薬力学的薬物相互作用 ..... 4
3. 薬物動態試験 ..... 4
3.1 吸収 ..... 4
3.2 分布 ..... 5
3.3 代謝 ..... 5
3.4 排泄 ..... 5
3.5 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 5
3.6 その他の薬物動態試験 ..... 5
4. 毒性試験 ..... 5
5. 総括及び結論 ..... 5
5.1 薬理 ..... 5
5.2 薬物動態 ..... 5
6. 参考文献 ..... 6

## 略語一覧

| 略語 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| AUC | area under the concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| AUClast | area under the concentration-time curve up to the last quantifiable time | 定量可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積 |
| [$^{14}$C]valemetostat | $^{14}$C-labeled valemetostat | $^{14}$C 標識バレメトスタット |
| EZH | enhancer of zeste homolog | － |
| NK | natural killer | ナチュラルキラー |
| PTCL | peripheral T-cell lymphoma | 末梢性 T 細胞リンパ腫 |

－：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 |  |

# 1. 非臨床試験計画概略

バレメトスタットトシル酸塩は、enhancer of zeste homolog（EZH）1 及び EZH2 の特異的な低分子阻害剤である[1,2]。

バレメトスタットトシル酸塩の再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫を効能・効果とする初回承認申請時には、非臨床プロファイルに関する一連の試験成績を提出した。本申請に際し、効能・効果とする再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）に対する効力を裏付ける試験を実施した。また、新たに排泄試験を実施した。本非臨床試験の概括評価では、これらの試験成績を要約する。

バレメトスタットトシル酸塩のヒトナチュラルキラー（natural killer: NK）細胞様 T 細胞白血病／リンパ腫患者由来細胞株 MTA 及びヒト T 細胞リンパ腫患者由来細胞株 DL-40 に対する in vitro 細胞増殖抑制活性を評価した。

バレメトスタットの血漿から乳汁への移行を検討するため、哺育中ラットに $^{14}C$ 標識バレメトスタット（[$^{14}C$] バレメトスタット）を 3 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 48 時間までの乳汁中及び血漿中放射能濃度を液体シンチレーションカウンターで測定した。また、薬物動態パラメータを算出した。

# 2. 薬理試験

## 2.1 効力を裏付ける試験

バレメトスタットトシル酸塩のヒト NK 細胞様 T 細胞白血病／リンパ腫患者由来細胞株 MTA 及びヒト T 細胞リンパ腫患者由来細胞株 DL-40 に対する in vitro 細胞増殖抑制活性を検討した。14 日間の薬剤処理後のバレメトスタットトシル酸塩の 50%増殖抑制濃度は、MTA に対しては 0.776 nmol/L、DL-40 に対しては 1.22 nmol/L であった。EZH1/2 阻害剤であるバレメトスタットトシル酸塩は、T 細胞リンパ腫の一種である PTCL 細胞に対して増殖抑制を誘導する抗腫瘍薬として、高い有効性を示すことが示唆された。

## 2.2 副次的薬理試験

本申請に際し、追加の副次的薬理試験は実施していない。

## 2.3 安全性薬理試験

本申請に際し、追加の安全性薬理試験は実施していない。

## 2.4 薬力学的薬物相互作用

本申請に際し、追加の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

# 3. 薬物動態試験

## 3.1 吸収

本申請に際し、追加の単回及び反復投与試験は実施していない。

### 3.2　分布
本申請に際し、追加の分布試験は実施していない。

### 3.3　代謝
本申請に際し、追加の代謝試験は実施していない。

### 3.4　排泄
バレメトスタットの血漿から乳汁への移行を検討するため、哺育中ラットに［$^{14}$C］バレメトスタットを 3 mg/kg の用量で経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。定量可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve up to the last quantifiable time: AUClast）は乳汁中で 39.2 ng eq.·h/mL、血漿中で 13.3 ng eq.·h/mL であり、ラットにおいてバレメトスタット又はその代謝物の乳汁移行性が認められた。

### 3.5　薬物動態学的薬物相互作用
本申請に際し、追加の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

### 3.6　その他の薬物動態試験
本申請に際し、追加のその他の薬物動態試験は実施していない。

## 4.　毒性試験
本申請に際し、追加の毒性試験は実施していない。

## 5.　総括及び結論
### 5.1　薬理
効力を裏付ける試験において、バレメトスタットトシル酸塩は NK 細胞様 T 細胞白血病／リンパ腫患者由来細胞株 MTA 及びヒト T 細胞リンパ腫患者由来細胞株 DL-40 に対して強力な細胞増殖抑制活性を示し、T 細胞リンパ腫の一種である PTCL 細胞に対して増殖抑制を誘導する抗腫瘍薬として、高い有効性を示すことが示唆された。

### 5.2　薬物動態
バレメトスタットの血漿から乳汁への移行を検討するため、哺育中ラットに［$^{14}$C］バレメトスタットを 3 mg/kg の用量で経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。AUClast は乳汁中で 39.2 ng eq.·h/mL、血漿中で 13.3 ng eq.·h/mL であり、ラットにおいてバレメトスタット又はその代謝物の乳汁移行性が認められた。

## 6. 参考文献

1. Honma D, Kanno O, Watanabe J, et al. Novel orally bioavailable EZH1/2 dual inhibitors with greater antitumor efficacy than an EZH2 selective inhibitor. Cancer Sci. 2017;108(10):2069-78.
2. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.