目次

1. 構造式及び主薬理作用 3
2. 申請効能又は効果、用法及び用量 3
3. 参考文献 3

表一覧

表 2.6.1.1-1　バレメトスタットトシル酸塩とそのフリー体の化学構造 3

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
EZH	enhancer of zeste homolog	－

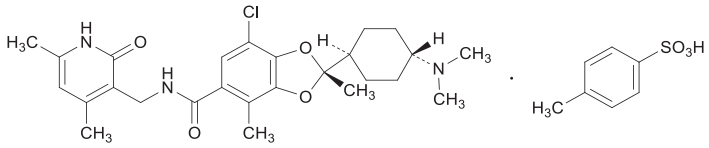
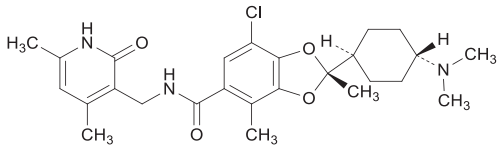
－：該当する表記なし

1. 構造式及び主薬理作用

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は EZH2 及び EZH1 のメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化に対する抑制活性を示した。バレメトスタットトシル酸塩は、ヒト末梢性 T 細胞リンパ腫を含むヒト造血器腫瘍細胞株に対して強力な増殖抑制活性を示した。マウスの異種移植モデルを用いた in vivo 試験では、バレメトスタットトシル酸塩は、対照薬である EZH2 阻害剤（タゼメトスタット）と比較して、より強い抗腫瘍活性を示した。

バレメトスタットトシル酸塩及びそのフリー体の化学構造を表 2.6.1.1-1 に示す。非臨床試験では、バレメトスタットトシル酸塩及び ^{14}C 標識バレメトスタットの用量は、フリー体であるバレメトスタットの用量で表示する。トシル酸塩からフリー体への変換係数は 0.7392 である。非臨床試験報告書では、バレメトスタットトシル酸塩は DS-3201b、バレメトスタットは DS-3201a と記載されている。

表 2.6.1.1-1　バレメトスタットトシル酸塩とそのフリー体の化学構造

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	

2. 申請効能又は効果、用法及び用量

申請効能又は効果、用法及び用量は 1.8 に示す。

3. 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.

目次

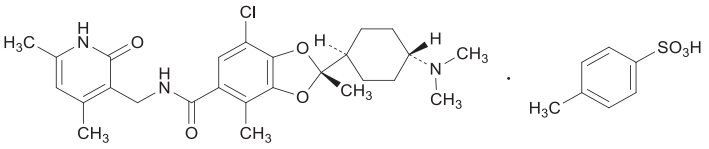
1. まとめ....4
2. 効力を裏付ける試験....4
2.1 In vitro 薬理試験....4
2.1.1 バレメトスタットトシル酸塩及びタゼメトスタットのヒトナチュラルキラー細胞様 T 細胞白血病／リンパ腫患者由来細胞株 MTA 及びヒト T 細胞リンパ腫患者由来細胞株 DL-40 に対する in vitro 細胞増殖抑制活性....4
3. 副次的薬理試験....5
4. 安全性薬理試験....5
5. 薬力学的薬物相互作用....5
6. 考察及び結論....5
7. 参考文献....5

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
EZH	enhancer of zeste homolog	－
GI_{50}	concentration causing 50% growth inhibition	50%増殖抑制濃度
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	

1. まとめ

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、非臨床薬理プロファイルに関する一連の試験成績を提出した。バレメトスタットトシル酸塩は EZH2 及び EZH1 のメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化に対する抑制活性を示した。バレメトスタットトシル酸塩は、ヒト造血器腫瘍細胞株に対して強力な増殖抑制活性を示した。マウスの異種移植モデルを用いた in vivo 試験では、バレメトスタットトシル酸塩は、対照薬である EZH2 阻害剤（タゼメトスタット）と比較して、より強い抗腫瘍活性を示した。

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）に対する非臨床薬理試験に焦点を当て、その試験成績を示す。

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（concentration causing 50% growth inhibition: GI_{50}）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. 効力を裏付ける試験

2.1 In vitro 薬理試験

2.1.1 バレメトスタットトシル酸塩及びタゼメトスタットのヒトナチュラルキラー細胞様 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

資料番号 4.2.1.1-1

【方法】バレメトスタットトシル酸塩及び EZH2 阻害薬タゼメトスタットの、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 に対する細胞増殖抑制活性を評価した。バレメトスタットトシル酸塩は 0.03～1000 nmol/L、タゼメトスタットは 0.3～10,000 nmol/L の濃度で評価した。

【結果】14 日間の薬剤処理後のバレメトスタットトシル酸塩及びタゼメトスタットの GI_{50} 値は、MTA に対しては 0.776 nmol/L 及び 2.61 nmol/L、DL-40 に対しては 1.22 nmol/L 及び 6.20 nmol/L であった。

以上より、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。

3. 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。

4. 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。

5. 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。

6. 考察及び結論

本申請に際し、効能・効果とする再発又は難治性の PTCL に対する効力を裏付ける試験を実施した。バレメトスタットトシル酸塩は、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。

7. 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.

目次

1. 薬理試験： 一覧表 2
2. 効力を裏付ける試験 3
3. 副次的薬理試験 4
4. 安全性薬理試験 5
5. 薬力学的薬物相互作用試験 6

1. 薬理試験： 一覧表

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics						
Cell growth inhibitory effects	Human TCL cell lines MTA and DL-40	Valemetostat tosylate[a] and tazemetostat[b]	In vitro	Daiichi Sankyo Co., Ltd., Japan	4.2.1.1-1	4.2.1.1
Secondary Pharmacodynamics						
There is no new information to provide in this application.						
Safety Pharmacology						
There is no new information to provide in this application.						
Pharmacodynamic Drug Interactions						
There is no new information to provide in this application.						

TCL, T-cell lymphoma.
[a] Valemetostat tosylate was referred to as DS-3201b in the report.
[b] Tazemetostat was referred to as E7438 in the report.

2. 効力を裏付ける試験

			Test Article: valemetostat tosylate[a], tazemetostat[b]			
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Cell growth inhibitory effects	Human TCL cell lines MTA and DL-40	In vitro	Valemetostat tosylate: 0.03 to 1000 nmol/L, tazemetostat: 0.3 to 10,000 nmol/L	NA	The respective GI_{50} values of valemetostat tosylate and tazemetostat after 14 days of treatment were 0.776 nmol/L and 2.61 nmol/L against MTA cells, and 1.22 nmol/L and 6.20 nmol/L against DL-40 cells.	4.2.1.1-1

GI_{50}, concentration causing 50% growth inhibition; NA, not applicable; TCL, T-cell lymphoma.
[a] Valemetostat tosylate was referred to as DS-3201b in the report.
[b] Tazemetostat was referred to as E7438 in the report.

3. 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。

4. 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。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

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。