目次

1. まとめ....4
2. 分析法....4
3. 吸収....4
4. 分布....4
5. 代謝....4
6. 排泄....4
6.1 哺育中ラットに［^{14}C］バレメトスタットを単回経口投与したときの乳汁中への放射能排泄....4
7. 薬物動態学的薬物相互作用....6
8. その他の薬物動態試験....6
9. 考察及び結論....6

表一覧

表 2.6.4.6-1 [^{14}C]バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ....6

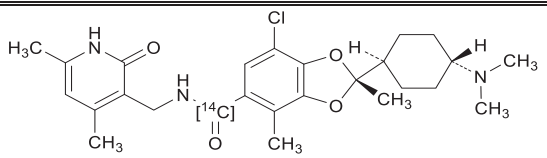
図一覧

図 2.6.4.6-1 [^{14}C]バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度....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）
AUCinf	area under the concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの濃度－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
Cmax	maximum concentration	最高濃度
M/P ratio	ratio of AUClast in milk to that in the plasma	血漿中 AUClast に対する乳汁中 AUClast の比
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
^{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. まとめ

バレメトスタットトシル酸塩の初回承認申請時には、薬物動態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、新たに排泄試験を実施した。

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、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。

2. 分析法

本申請に際し、追加の分析法検討及びバリデーション試験は実施していない。

3. 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。

4. 分布

本申請に際し、追加の分布試験は実施していない。

5. 代謝

本申請に際し、追加の代謝試験は実施していない。

6. 排泄

6.1 哺育中ラットに［^{14}C］バレメトスタットを単回経口投与したときの乳汁中への放射能排泄

資料番号 4.2.2.5-1

【方法】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 の用量で単回経口投与し、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。ノンコンパートメント解析モデルを用いて、薬物動態パラメータを算出した。

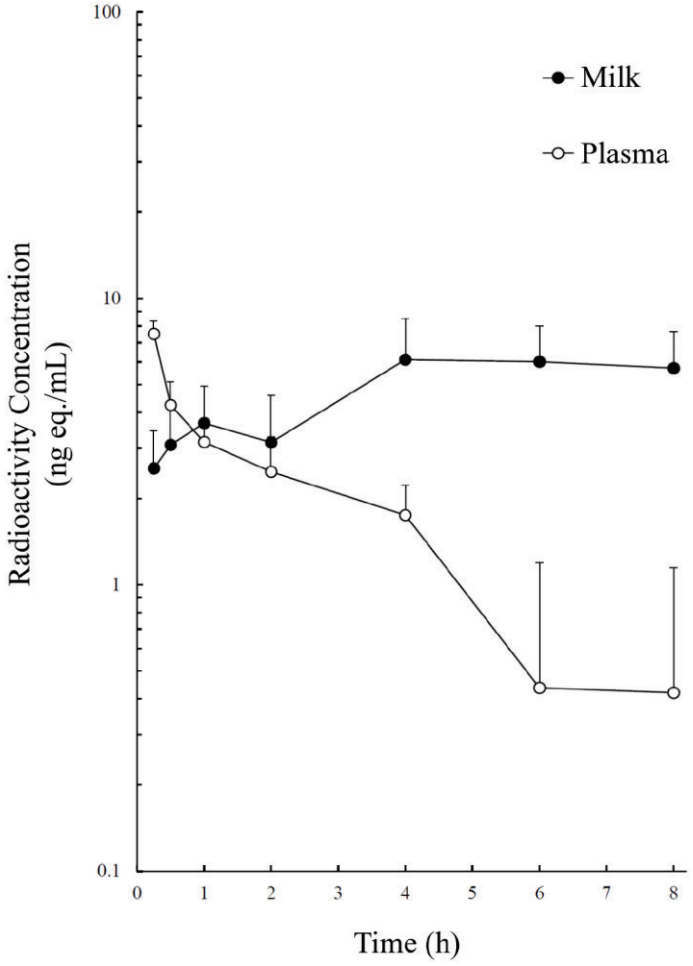
【結果】結果を図 2.6.4.6-1 及び表 2.6.4.6-1 に示す。

乳汁中放射能濃度の最高濃度到達時間（time to reach maximum concentration: Tmax）（平均値［標準偏差］）は投与 5.3（1.2）時間後であった。その後、時間とともに低下し、投与 24 時間後では検出限界未満であった。AUClast（平均値［標準偏差］）は 39.2（13.9）ng eq.·h/mL であった。終末相の消失半減期（terminal elimination half-life: t1/2）と無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve up to infinity: AUCinf）は算出できなかった。

血漿中放射能濃度の Tmax は投与 0.3（0.0）時間後であった。その後、時間とともに低下し、投与 24 時間後では検出限界未満であった。t1/2（平均値［標準偏差］）は 3.38（1.28）時間であった。AUClast は 13.3（4.31）ng eq.·h/mL で、AUCinf は算出できなかった。

これらの結果から、血漿中 AUClast に対する乳汁中 AUClast の比（ratio of AUClast in milk to that in the plasma［M/P ratio］）は 2.93 となり、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。

図 2.6.4.6-1　[^{14}C]バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度



[^{14}C]valemetostat, ^{14}C-labeled valemetostat.
The data represent the mean + standard deviation (n = 3).

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

PK Parameters	Milk	Plasma	M/P ratio
Cmax (ng eq./mL)	6.43 ± 2.21	7.52 ± 0.800	0.88 ± 0.36
Tmax (h)	5.3 ± 1.2	0.3 ± 0.0	17.78 ± 3.85
AUClast (ng eq.·h/mL)	39.2 ± 13.9	13.3 ± 4.31	2.93 ± 0.32
AUCinf (ng eq.·h/mL)	NC	NC	NC
t1/2 (h)	NC	3.38 ± 1.28[a]	NC

AUCinf, area under the concentration-time curve up to infinity; AUClast, area under the concentration-time curve up to the last quantifiable time; [^{14}C]valemetostat, ^{14}C-labeled valemetostat; Cmax, maximum concentration; M/P ratio, the ratio of each parameter in milk to that in the plasma; NC, not calculated; PK, pharmacokinetic; Tmax, time to reach maximum concentration; t1/2, terminal elimination half-life.
[a] Data from 0.5 or 1 to 4 or 8 h were used for calculation.
The data represent the mean ± standard deviation (n = 3).

7. 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。

8. 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。

9. 考察及び結論

本申請に際し、新たに排泄試験を実施した。

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］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。

目次

1. 薬物動態試験： 一覧表 2
2. 分析方法及びバリデーション試験 3
3. 薬物動態試験： 吸収：単回投与 4
4. 薬物動態試験： 吸収：反復投与 5
5. 薬物動態試験： 分布 6
6. 薬物動態試験： たん白結合 7
7. 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 8
7.1 乳汁排泄：[^{14}C]バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度測定 8
8. 薬物動態試験： その他の分布試験 9
9. 薬物動態試験： 代謝：In Vivo 10
10. 薬物動態試験： 代謝：In Vitro 11
11. 薬物動態試験： 推定代謝経路 12
12. 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 13
13. 薬物動態試験： 排泄 14
14. 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 15
15. 薬物動態試験： 薬物相互作用 16
16. 薬物動態試験： その他 17

1. 薬物動態試験： 一覧表

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Absorption						
There is no new information to provide in this application.						
Distribution						
There is no new information to provide in this application.						
Metabolism						
There is no new information to provide in this application.						
Excretion						
Milk and plasma concentrations of radioactivity after single oral administration of [^{14}C]valemetostat to nursing rats	Nursing rats (Crl:CD(SD))	[^{14}C]valemetostat[a]	oral, single dose	[redacted] Japan	4.2.2.5-1	4.2.2.5
Pharmacokinetic Drug Interactions						
There is no new information to provide in this application.						
Other						
There is no new information to provide in this application.						

[^{14}C]valemetostat, ^{14}C-labeled valemetostat.
[a] [^{14}C]valemetostat was referred to as [^{14}C]DS-3201a in the report.

2. 分析方法及びバリデーション試験

本申請に際し、追加の分析方法の開発及びバリデーション試験は実施していない。

3. 薬物動態試験： 吸収：単回投与

本申請に際し、追加の単回投与試験は実施していない。

4. 薬物動態試験： 吸収：反復投与

本申請に際し、追加の反復投与試験は実施していない。

5. 薬物動態試験： 分布

本申請に際し、追加の分布試験は実施していない。

6. 薬物動態試験： たん白結合

本申請に際し、追加のたん白結合試験は実施していない。

7. 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

7.1 乳汁排泄：[^{14}C]バレメトスタットを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度測定

		Test article: [^{14}C]valemetostat[a]
	Location in CTD: 4.2.2.5	**Attachment No.: 4.2.2.5-1**
Species/strain	Rat/Crl:CD(SD)	
Sex/number of animals	Female (nursing)/3	
Feeding condition	Non fasted	
Vehicle/formulation	Water for injection and 1 mol/L hydrochloric acid/solution	
Method of administration	Single oral administration	
Dose (mg/kg)	3	
Sample	Milk and plasma	
Sampling time (h)	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48	
Radioactivity administered	12.9 MBq/kg	
Detection	^{14}C, radioactivity	
Analytical method	Liquid scintillation counting	

	Radioactivity concentration (ng eq./mL)	
Sampling time (h)	**Milk**	**Plasma**
0.25	2.55 ± 0.90	7.52 ± 0.80
0.5	3.08 ± 1.11	4.24 ± 0.87
1	3.67 ± 1.26	3.15 ± 0.39
2	3.14 ± 1.45	2.48 ± 0.80
4	6.11 ± 2.40	1.75 ± 0.48
6	6.01 ± 2.00	0.437 ± 0.756
8	5.71 ± 1.95	0.420 ± 0.727
24	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
48	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Detection limit	1.24	1.13

PK Parameters	**Milk**	**Plasma**	**M/P ratio**
Cmax (ng eq./mL)	6.43 ± 2.21	7.52 ± 0.800	0.88 ± 0.36
Tmax (h)	5.3 ± 1.2	0.3 ± 0.0	17.78 ± 3.85
AUClast (ng eq.·h/mL)	39.2 ± 13.9	13.3 ± 4.31	2.93 ± 0.32
AUCinf (ng eq.·h/mL)	NC	NC	NC
t1/2 (h)	NC	3.38 ± 1.28[b]	NC

AUCinf, area under the concentration-time curve up to infinity; AUClast, area under the concentration-time curve up to the last quantifiable time; [^{14}C]valemetostat, ^{14}C-labeled valemetostat; Cmax, maximum concentration; M/P ratio, the ratio of each parameter in milk to that in the plasma; NC, not calculated; PK, pharmacokinetic; Tmax, time to reach maximum concentration; t1/2, terminal elimination half-life.

[a] [^{14}C]valemetostat was referred to as [^{14}C]DS-3201a in the report.

[b] Data from 0.5 or 1 to 4 or 8 h were used for calculation.

Results are represented as the mean ± standard deviation (n = 3).

8. 薬物動態試験： その他の分布試験

本申請に際し、追加のその他の分布試験は実施していない。

9. 薬物動態試験： 代謝：In Vivo

本申請に際し、追加の in vivo 代謝試験は実施していない。

10. 薬物動態試験： 代謝：In Vitro

本申請に際し、追加の in vitro 代謝試験は実施していない。

11. 薬物動態試験： 推定代謝経路

本申請に際し、追加の推定代謝経路試験は実施していない。

12. 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

本申請に際し、追加の薬物代謝酵素の誘導／阻害試験は実施していない。

13. 薬物動態試験： 排泄

本申請に際し、追加の排泄試験は実施していない。

14. 薬物動態試験： 排泄：胆汁中

本申請に際し、追加の胆汁中排泄試験は実施していない。

15. 薬物動態試験： 薬物相互作用

本申請に際し、追加の薬物相互作用試験は実施していない。

16. 薬物動態試験： その他

本申請に際し、追加のその他試験は実施していない。