

表 16 幼若動物を用いた試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD |
|-----------------------|------|------------------|---|---|-------------------|-------------------|
| 雌雄ラット(Sprague-Dawley) | 経口 | 4週間(QD、生後7~34日) | 0、50、150、500 ^{a)} 、1,000 ^{b)} | 切迫安楽死: 500 (雄3/5例、雌3/5例)、1,000 (雄3/5例、雌3/5例)、活動性低下、冷感、体表面蒼白、腺胃びらん、胸腺・リンパ節のリンパ球減少/壊死、骨髓、脾臓・肝臓の造血細胞単細胞壊死、腎乳頭部の石灰沈着、尿細管上皮空胞化 50・150: 毒性学的意義のある変化なし | 評価されていない | 参考 4.2.3.5.4.1 |
| 雌雄ラット(Sprague-Dawley) | 経口 | 13週間(QD、生後7~98日) | 0、50 ^{c)} 、100 ^{c)} 、150/300 ^{b)} 、150/600 ^{b)} | 死亡・切迫安楽死: 50 (1/20例、雌1/20例)、100 (雄2/21例)、150/600 (雄3/20例、雌1/20例)、呼吸困難、ラッセル音、努力性呼吸、眼・鼻・口腔周囲赤色物質、痂皮形成、前肢腫大、精巣腫大、前肢・腹側軀幹部腫瘍、胸腺T-LBL、腎盂腎炎、胸腺リンパ球過形成、頬部の炎症性肉芽腫性腫瘍等 ≥50: 血中グルコース増加 ^{d)} 、胸腺T-LBL ^{e)} 、脾臓白骨髓の細胞密度上昇 ≥100: 体重・摂餌量の増加、白血球数の増加、赤血球数・ヘモグロビンの減少、血中クロール・カルシウム ^{d)} 、マグネシウム ^{d)} の増加、血中アルブミン・総タンパクの減少、胸腺リンパ球過形成、大腿骨骨梁増加、脾臓の赤骨髓単核細胞増加・辺縁帯リンパ球減少、脾臓の白血球数の増加 (特にCD8陽性T細胞)、胸腺の白血球数の増加 (特にCD8陽性T細胞) ^{d)} ≥150/300: 白血球数・リンパ球数・好中球数・单球数の増加、プロトロビン時間の延長、ヘマトクリット値 ^{d)} ・ヘモグロビン量 ^{d)} ・MCVの減少、血中グロブリン減少、皮下組織の化膿性肉芽腫性炎症 150/600: 好酸球数・平均血小板容積 ^{d)} ・網赤血球数の増加、赤血球数 ^{d)} ・MCH ^{d)} の減少、血中ALP ^{d)} ・総ビリルビン・リン脂質 ^{d)} の増加、血中カリウム減少 ^{d)} | 雄: 50 雌: <50 | 4.2.3.5.4.2 |

a) 500 及び 1,000 mg/kg/日群の雌雄において投与1~2日目に一般状態の悪化が認められたため、当該用量群の全例を切迫安楽殺した、b) 150/300 及び 150/600 mg/kg/日群について、生後7日~21日まで 150 mg/kg/日を投与し、生後22日より、それぞれ 300 及び 600 mg/kg/日を投与した、c) 本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載された、d) 雌のみ、e) 100 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日以上の雌で認められた、f) 胸腺リンパ球過形成が認められた個体では 100 mg/kg/日以上、T-LBLが認められた個体では 150/300 mg/kg/日以上で胸腺の白血球数(CD8陽性T細胞等)の増加が認められた。

5.6.2 光安全性試験

本薬について、光毒性の初期評価(UV～可視光領域の吸収スペクトル評価)を行った結果、290 nm 以降に極大吸収が認められしたこと、本薬投与後の皮膚及び眼への分布が確認されていること(4.2.1 参照)等から、マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有する、と申請者は説明している(表 17)。

上記の検討結果に加え、臨床試験において光過敏症が1例認められていること(7.R.3.5 参照)等から、本薬の光毒性リスクについて添付文書等で注意喚起する、と申請者は説明している。

表 17 光安全性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|-----------------|-------------------------|---|--|-------------|
| <i>in vitro</i> | マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3 | 1.78~100 µg/mL (紫外線照射あり ^{a)}) 1.78~100 µg/mL (紫外線照射なし) | 光毒性あり (PIF: >4.176 及び >5.310、 MPE: 0.270 及び 0.347) | 4.2.3.7.7.1 |

a) UVA (5 J/cm²) 及び UVB (21 mJ/cm²) を 30 分間照射。

5.6.3 ラットで認められた T-LBL に関する検討試験

5.6.3.1 本薬投与ラットを用いた検討試験

本薬のラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において T-LBL が認められたこと（5.2 参照）から、本薬投与ラットから得られた試料を用いた下表に示す検討試験が実施された（表 18）。リンパ系組織（胸腺、脾臓、骨髓及びリンパ節）を用いたイムノフェノタイピング解析、ラット白血病ウイルスの再活性化検討、*Notch* 遺伝子発現解析等が実施されたものの、発現機序の特定には至らなかった。

表 18 本薬投与ラットから得られた試料を用いた検討試験

| 試験の内容 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|------------------------|----------------|--|--|-------------------|
| 胸腺、骨髓及び脾サンプルを用いた細胞系統解析 | <i>ex vivo</i> | ラット 13 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.3）で胸腺に T-LBL が観察された個体及び T-LBL が観察されなかつた個体のリンパ系組織（胸腺、脾臓、骨髓及びリンパ節）から単離したリンパ球及び造血細胞を用いて、フローサイトメーターによるイムノフェノタイピング解析を実施。 | T-LBL が観察された個体の胸腺、骨髓及び脾臓では、対照群と比較して、CD8 陽性 T 細胞及び $\alpha\beta$ T 細胞の割合が増加し、CD4 陽性 T 細胞及び $\gamma\delta$ T 細胞の割合が減少した。一方、T-LBL が観察されなかつた個体の胸腺、骨髓及び脾臓では、対照群と比較して、用量依存的に $\alpha\beta$ T 細胞の割合が減少し、 $\gamma\delta$ T 細胞の割合が増加した。 | 4.2.3.7.3.1 参考 |
| ラット白血病ウイルスの再活性化に関する検討 | <i>ex vivo</i> | ラット 13 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.3）由来の本薬投与ラットの胸腺から DNA を単離し、内因性レトロウイルスである RaLV の再活性化等の有無を評価。 | T-LBL の有無に関わらず、RaLV の再活性化等を示唆する結果は得られなかつた。 | 4.2.3.7.3.2 参考 |
| Notch 標的遺伝子発現解析 | <i>ex vivo</i> | ラット 13 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.3）由来の本薬投与ラットの胸腺から mRNA を抽出し、Notch 標的遺伝子 (<i>Dtx1</i> , <i>Hes1</i> 及び <i>Hey1</i>) の定量的 mRNA 発現解析を実施。 | T-LBL の有無に関わらず、 <i>Dtx1</i> , <i>Hes1</i> 及び <i>Hey1</i> の発現増加は認められなかつた。T-LBL 発現ラットの胸腺は、T-LBL 非発現ラットの胸腺と比較して、 <i>Dtx1</i> 及び <i>Hes1</i> の発現が低下していた。 | 4.2.3.7.3.3 参考 |

5.6.3.2 本薬と構造が異なる EZH2 阻害作用を有する化合物を用いた検討試験

本薬と構造的に異なるものの、EZH2 阻害作用を有する 2 種類の化合物（EPZ-10961 及び EPZ011989）を用いたラットの 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 19）。その結果、発現機序は明確ではないものの、EPZ-10961 又は EPZ011989 投与により、本薬と同様に胸腺における T-LBL の発現が認められた。

表 19 EPZ-10961 及び EPZ011989 を用いた検討試験

| 試験の内容 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|---|-----------------------------------|---|--|---|
| EPZ-10961 を用いた一 般毒性評価 | 雌雄 ラット (Sprague- Dawley) | EPZ-10961 の 0、50、100 及び 300 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与及び 8 週間休薬した際の一般毒性を評価。 | EPZ-10961 の 50 及び 100 mg/kg/日群では胸腺に T-LBL が認められた一方で、300 mg/kg/日群では T-LBL の発現は認められなかつた ^{a)} 。 | 4.2.3.7.3.4 |
| EPZ-10961 投与ラットの胸腺サンプルを用い た細胞系統 解析 | <i>ex vivo</i> | ラット 13 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.7.3.4) で胸腺に T-LBL が観察された個体及び T-LBL が観察されなかつた個体の胸腺から単離したリンパ球を用いて、フローサイトメーターによるイムノフェノタイピング解析を実施。 | T-LBL が観察された個体の胸腺では、対照群と比較して、CD8 陽性 T 細胞及び $\alpha\beta$ T 細胞の割合が増加し、CD4 陽性 T 細胞及び $\gamma\delta$ T 細胞の割合が減少した。一方、T-LBL が観察されなかつた個体の胸腺では、対照群と比較して、用量依存的に $\alpha\beta$ T 細胞の割合が減少し、 $\gamma\delta$ T 細胞の割合が増加した。 | 4.2.3.7.3.5 4.2.3.7.3.6 4.2.3.7.3.7 参考 |
| EPZ011989 を用いた一 般毒性評価 | 雌雄 ラット (Sprague- Dawley) | EPZ011989 の 0、100、300 及び 600 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した際の一般毒性評価に加え、胸腺に T-LBL が観察された個体及び T-LBL が観察されなかつた個体の胸腺から単離したリンパ球を用いて、フローサイトメーターによるイムノフェノタイピング解析を実施。 | <ul style="list-style-type: none"> EPZ011989 の 100 及び 300 mg/kg/日群の胸腺に T-LBL が認められ、脾臓、リンパ節、骨髓等にリンパ腫細胞（転移）が確認された。 T-LBL が観察された個体の胸腺では、CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性/CD8 陽性 T 細胞の割合の増加、並びに CD4 陽性 T 細胞の割合の低下が認められた。 末梢血リンパ球では、雄の 100 mg/kg/日以上の群で B 細胞比率の減少、600 mg/kg/日群で B 細胞絶対数の減少、雌の 100 mg/kg/日以上の群で B 細胞絶対数の減少傾向、600 mg/kg/日群で B 細胞比率の減少、T 細胞 (CD4 陽性、CD8 陽性及び $\alpha\beta$ T 細胞を含む) 比率の増加が認められた。また、雌の 100 mg/kg/日群で CD4 陽性/CD8 陽性 T 細胞比率が増加した。 | 4.2.3.7.3.8 参考 |
| EPZ011989 投与ラットの胸腺における遺伝子 発現解析 | <i>ex vivo</i> | EPZ011989 のラット 13 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.7.3.8) 由来の胸腺から mRNA を抽出し、Notch1 標的遺伝子 (<i>Dtx1</i> 及び <i>Hes1</i>)、 <i>Myc</i> 遺伝子の定量的 mRNA 発現解析を実施。 | <ul style="list-style-type: none"> T-LBL 発現ラットの胸腺において、T-LBL 非発現ラットの胸腺と比較して、<i>Dtx1</i> 及び <i>Hes1</i> mRNA の発現が低下した。 T-LBL 発現ラットの胸腺において、T-LBL 非発現ラットの胸腺と比較して、<i>Myc</i> mRNA の発現が増加した。 | 4.2.3.7.3.9 4.2.3.7.3.10 参考 |
| EPZ011989 投与ラットの T-LBL における RNA 配列解析 | <i>ex vivo</i> | EPZ011989 のラット 13 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.7.3.8) 由来の T-LBL を用いた遺伝子発現パターンについての検討。①既知のヒト T-ALL の転写特性、②既知の T-ALL マウスモデルとの相同性等について検討を実施。 | T-LBL 発現ラット胸腺の遺伝子発現パターンは、ヒト T-ALL の一般的な発現異常における遺伝子発現パターンに加え、PRC2 を欠損するヒト T-ALL 及びマウスモデルの遺伝子発現パターンとも一致しなかつた。 | 4.2.3.7.3.11 参考 |

a) 当該用量で認められた顕著な胸腺のリンパ球減少により T-LBL の発現が認められなかつたと考えられた。

5.6.3.3 ラットの加齢に伴う胸腺退縮に関する検討試験

ラットで認められた T-LBL の発現について、本薬投与以外の要因を検討するため、正常ラットの加齢に伴う胸腺退縮について検討された（表 20）。その結果、加齢により、胸腺の重量減少及び退縮を示唆する病理変化が認められた。

表 20 ラットの加齢に伴う胸腺退縮に関する検討試験

| 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|----------------|--|---|-------------------|
| <i>ex vivo</i> | 正常 6、8、10 及び 12 カ月齢の無処置ラットの末梢血、胸腺細胞を用いたイムノフェノタイピング解析、胸腺の重量測定及び病理組織学的検査を実施。 | <p>血液のイムノフェノタイピング解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞比率の減少（雄 12 カ月齢）、総リンパ球数、T 細胞数及び CD4 陽性 T 細胞数の減少（雌 8・12 カ月齢）、CD4 陽性/CD8 陽性 T 細胞数の減少（雌 8・10・12 カ月齢）が認められた。 <p>胸腺のイムノフェノタイピング解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> CD4 陽性/CD8 陽性 T 細胞数の減少、CD4 陰性/CD8 陰性 T 細胞数の増加（雄 8 カ月齢及び雌雄 10・12 カ月齢）、T 細胞、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞数の増加（雌雄 8・10・12 カ月齢）が認められた。 <p>胸腺重量及び病理組織学的検査：</p> <ul style="list-style-type: none"> 雄では加齢による胸腺重量の変化は認められなかったものの、雌では加齢に伴い、胸腺重量が減少する傾向が認められ、12 カ月齢で有意な減少が認められた。 病理組織学的検査では、雌雄全群（6～12 カ月齢）で胸腺の退縮が認められた。6 カ月齢の雌では全例で退縮が軽微に認められたが、加齢に伴い退縮の程度及び発生頻度が増加する傾向が認められた。 | 4.2.3.7.7.2 参考 |

5.6.4 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインを踏まえ、安全性確認の閾値を超える不純物（不純物 A* 不純物 B*、不純物 C*）について、安全性評価が行われた。

一般毒性評価について、当該不純物を含有する原薬³¹⁾ を用いたラット 13 週間反復投与毒性試験の成績（5.2 参照）に基づき評価され、原薬及び製剤の規格値上限において安全性上の懸念はない、と申請者は説明している。一方、遺伝毒性については、本薬は発がん性を有すると判断されたこと（5.R.1 参照）から、当該不純物に対する遺伝毒性試験は実施されなかったものの、①*in silico* 解析において陰性であった旨、及び②不純物を含有する原薬³¹⁾ を用いた遺伝毒性試験において陰性であった（5.3 参照）、と申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 反復投与時に認められた T-LBL について

申請者は、本薬の反復投与時に認められた T-LBL について、以下のように説明している。

成熟ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、300 mg/kg/日以上の群で、投与 10 週以降に胸腺への T-LBL の発現が認められた（5.2 参照）。本薬の遺伝毒性は陰性であること（5.5 参照）を考慮すると、T-LBL の発現には非遺伝毒性機序が関与すると考えられる。現時点において、本薬投与による T-LBL の発現機序は明確ではない（5.6.3.1 参照）ものの、下記の点等を踏まえると、T-LBL の発現には本薬による EZH2 阻害作用が関与している可能性があると考える。

³¹⁾ 不純物として、不純物 A* (■ %)、不純物 B* (■ %) 及び 不純物 C* (■ %) を含有。

- マウスを用いた検討において、EZH2 の不活性化により、T 細胞性悪性腫瘍である T-ALL が発現する旨が報告されていること (Genes Dev 2012; 26: 651-6、Blood 2015; 126: 1172-83)。
- EZH2 阻害作用を有し、本薬と構造が異なる化合物 (EPZ-10961 及び EPZ011989) を用いたラットでの検討において、当該化合物の投与により胸腺への T-LBL の発現が認められたこと (5.6.3.2 参照)。

また、成熟ラット及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における T-LBL 及び胸腺リンパ球過形成発現時の投与量及び血中曝露量の比較結果 (表 21) から、成熟ラットと比較して幼若ラットで、本薬投与による T-LBL の発現に対する感受性が高いことが示唆された。当該結果が得られた理由について、①T-LBL 等の T 細胞性の悪性腫瘍は未熟な胸腺前駆細胞に由来すること (Cancer J 2012; 18: 432-8、Leukemia 2014; 28: 349-61 等)、②ラットは加齢に伴い胸腺の退縮が認められること (5.6.3.3 参照)、③幼若ラットでは、未熟な胸腺前駆細胞の増殖が活発であること等が考えられる。

表 21 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における T-LBL 及び胸腺リンパ球過形成の発現状況

| 投与開始時 の週齢 | 投与量 (mg/kg/日) | T-LBL の 発現頻度 ^{a)} | 胸腺リンパ球過形成 の発現頻度 ^{a)} | AUC _{24h} (ng·h/mL) (臨床曝露量 ³⁰⁾ に対する安全域) | |
|--------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|----------------|
| | | | | 雄 | 雌 |
| 8 週齢 | 100 | 0/28 | 観察されず | 18,033 (2.0 倍) | 55,037 (6.1 倍) |
| | 300 | 11/40 | 観察されず | 99,546 (11 倍) | 166,305 (18 倍) |
| | 600 | 1/40 | 観察されず | 285,998 (32 倍) | 286,031 (32 倍) |
| 7 日齢 | 50 | 1/40 | 観察されず | 6,340 (0.7 倍) | 18,500 (2.1 倍) |
| | 100 | 1/41 | 6/41 | 19,200 (2.1 倍) | 67,200 (7.5 倍) |
| | 150/300 | 11/40 | 3/40 | 125,000 (14 倍) | 229,000 (25 倍) |
| | 150/300 | 12/40 | 11/40 | 290,000 (32 倍) | 425,000 (47 倍) |

a) 主試験群及び回復群を含めた例数 (雌雄の合計)

以上より、本薬は発がん性を有するものの、①成熟ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において T-LBL の発現が認められなかった用量 (100 mg/kg/日) における本薬の血中曝露量 (AUC_{24h} は、雄では 18,033 ng·h/mL、雌では 55,037 ng·h/mL) は、臨床曝露量の約 2~6 倍であること、②胸腺の退縮に伴う未熟な胸腺前駆細胞の減少により、T-LBL の発現リスクは低下する可能性が考えられること、③本薬の対象患者である成人患者では加齢に伴う胸腺の退縮が考えられること等から、本薬の対象患者において T-LBL が発現するリスクは低いと考える。ただし、101 試験の第Ⅱ相パートの FL 患者において、本薬との関連が否定できない MDS (1 例) が報告されていること (7.R.3.4 参照) 等から、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、添付文書等を用いて注意喚起するとともに、本薬の製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

成熟ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における T-LBL の非発現用量と臨床用量の安全域は約 2~6 倍であることに加え、当該試験で認められた T-LBL は本薬投与開始から短期間で認められており、より長期間の反復投与時の影響は不明であること等を考慮すると、現時点において、本薬の臨床使用時の T-LBL の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の毒性試験及び小児の臨床試験で T-LBL の発現が認められたことについて、添付文書等を用いて適切に注意喚起するとともに、本薬の製造販売後も引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤、懸濁剤及び錠剤があり、当該製剤及び注射剤を用いて本薬のPK等が検討された（表22）。また、市販予定製剤は200 mg錠である。市販予定製剤は2つの異なる生産方式（バッチ式及び連続生産式）で製造されるものの、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成12年2月14日付け医薬審第67号）に従って実施された溶出試験により、両生産方式で製造された製剤間の生物学的同等性が確認されている。

表22 各臨床試験で使用された製剤

| 製剤 | 試験名 |
|------------------------------------|--|
| ¹⁴ C 標識体を含有する注射剤 | 海外第I相試験（103試験） |
| ¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤 | 海外第I相試験（103試験） |
| 懸濁剤 | 海外第I/II相試験（101試験の第I相パート） |
| 錠剤（100、200 ^{*1} 及び400 mg） | 国内第I相試験（106試験 ^{*2} ）、海外第I相試験（103試験 ^{*3} 及び105試験 ^{*3} ）、海外第I/II相試験（101試験の第I相パート ^{*4} 及び第II相パート ^{*2} ）、国内第II相試験（206試験 ^{*2} ） |

*1：バッチ式で製造された、*2：200 mg錠が用いられた、*3：200及び400 mg錠が用いられた、*4：100及び200 mg錠が用いられた

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬及びEPZ-6930（N-脱エチル化体）の定量はLC-MS/MS法により行われ、定量下限値はいずれも1.00 ng/mLであった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第I/II相試験（CTD 5.3.5.2.1、2、2-2：101試験 第I相パート 食事の影響コホート＜2013年6月～2016年9月＞）

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者13例（PK解析対象は12例）を対象に、食事が本薬のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした2群2期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬200 mgを空腹時³²⁾又は高脂肪食（総カロリー841 kcalのうち脂質53.8 g）の摂取30分以内にQDで単回経口投与することとされ、各投与期間の間の休薬期間は7日間とされた。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬のC_{max}及びAUC_tの幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ0.62[0.41, 0.93]及び0.69[0.44, 1.08]であった。

申請者は、上記の結果等に基づき、本薬のPKに及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

食事の摂取により、胃内容排泄速度が低下したことから、t_{max}の遅延及びC_{max}の低下が認められ、本薬の消化管内での濃度低下と滞留時間の増加によって、初回通過効果を受けやすくなつたことから、AUC_tの低下が認められた可能性がある。しかしながら、①空腹時投与と②高脂肪食後投与との間でC_{max}及びAUC_tの四分位範囲（①114～680 ng/mL及び315～2,680 ng·h/mL、並びに②78.5～506 ng/mL及び372～1,930 ng·h/mL）は重なつていたことから、上記のC_{max}及びAUC_tの変動が臨床上問題となる可能性は低いと考える。なお、本薬の用法・用量に食事時期を規定しなかつた101試験の第II相パート及び

³²⁾ 8時間絶食後に投与し、投与直後まで絶食する。

206 試験において、本薬の有効性及び安全性が示された。以上より、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考える。

6.1.2.2 海外第I相試験（CTD 5.3.3.4.1、2、2-2：105 試験 パートB<2017年3月～実施中〔データカットオフ日：2019年5月24日〕>）

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者16例（PK解析対象は12例）を対象に、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が本薬のPKに及ぼす影響、並びに本薬がレパグリニド及びオメプラゾールのPKに及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第1及び16日目にレパグリニド0.25mgをQDで経口投与、第1及び16～19日目にオメプラゾール20mgをQDで反復経口投与するとともに、第2～28日目に本薬800mgをBIDで反復経口投与することとされ、第16³³⁾及び19日目の結果に基づき、オメプラゾールが本薬のPKに及ぼす影響について検討された。なお、本薬がレパグリニド及びオメプラゾールのPKに及ぼす影響については、「6.2.3.2 レパグリニド又はオメプラゾールとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時における本薬のC_{max}及びAUC_tの幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.06[0.70, 1.58]及び1.17[0.80, 1.69]であった。

上記の結果に基づき、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内pHに影響を及ぼす薬剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.1.2.3 海外第I相試験（CTD 5.3.1.1.1、2：103 試験 パートA<2018年6月～実施中〔データカットオフ日：2019年5月7日〕>）

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者3例（PK解析対象は3例）を対象に、絶対的BA（パートA：第1～15日目）、マスバランス（パートB：第16日目）等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第1～14日目に本薬800mgをBIDで反復経口投与し、第15日目に本薬800mgをQDで単回経口投与60分後に¹⁴C標識体約12μgをQDで単回静脈内投与し、第16日目に¹⁴C標識体800mgをQDで単回経口投与することとされた。なお、パートBについては、6.2.2.2に記載する。

第15日目における本薬のAUCから算出した絶対的BA³⁴⁾の平均値（範囲）（%）は33.9(20.2～49.8)であった。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬とフルコナゾールとの併用投与時について検討された。また、レパグリニド、オメプラゾール又はミダゾラムのPKに及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第I相試験（CTD 5.3.5.2.4、5：106 試験<2017年1月～実施中〔データカットオフ日：2019年12月2日〕>）

³³⁾ 第16日目では、本薬の1回目投与の約1時間後にオメプラゾール及びレパグリニドを投与することとされた。

³⁴⁾ 本薬800mgをQDで単回経口投与した際のAUC_{12h}及び¹⁴C標識体約12μgをQDで単回静脈内投与した際のAUC_{inf}に基づき算出された。

再発又は難治性の FL 及び DLBCL 患者 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬の反復投与開始 4~9 日前に本薬 800 mg を QD で単回経口投与した後、本薬 800 mg を BID で反復経口投与することとされ、本薬及び EPZ-6930 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び EPZ-6930 の PK パラメータは表 23 のとおりであった。単回投与後及び反復投与第 15 日目における、本薬に対する EPZ-6930 の AUC の比は、それぞれ 1.41 及び 2.56 であった。本薬及び EPZ-6930 の蓄積率³⁵⁾ は、それぞれ 1.09 及び 2.58 であった。

表 23 本薬及び EPZ-6930 の PK パラメータ

| 測定日 | 測定対象 | n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} [*] (h) | AUC _{12h} (ng·h/mL) | AUC _t (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/h) | V _{Z/F} (L) |
|-----------------|----------|---|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|
| 単回投与後 | 本薬 | 7 | 1,150±787 | 1.97 (0.95, 4.08) | 4,700±2,810 | 5,990±3,460 | 7.59±1.24 | 175±90.4 | 1,910±1,050 |
| | EPZ-6930 | 7 | 948±556 | 1.97 (1.12, 4.08) | 5,280±2,890 | 7,700±4,090 | 8.83±1.43 | — | — |
| 反復投与 第 15 日目 | 本薬 | 7 | 1,290±582 | 1.05 (0.88, 2.03) | 4,500±1,570 | 4,490±1,560 | 4.59±1.93 | 205±98.6 | 1,580±1,540 |
| | EPZ-6930 | 7 | 1,950±773 | 1.07 (0.88, 2.03) | 10,800±3,600 | 10,800±3,560 | 4.91±2.32 | — | — |

平均値±標準偏差、* : 中央値 (範囲) 、- : 算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1、2、2-2 : 101 試験 第 I 相パート 用量漸増及び用量拡張コホート<2013 年 6 月～2016 年 9 月>)

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者 38 例 (PK 解析対象は 38 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100~1,600 mg を BID で反復経口投与することとされ、本薬及び EPZ-6930 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び EPZ-6930 の PK パラメータはそれぞれ表 24 及び 25 のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{12h} は用量比を上回って増加した。当該結果が得られた理由について、用量の増加に伴う肝臓における代謝の飽和に起因したと考える、と申請者は説明している。

表 24 本薬の PK パラメータ

| 用量 (mg) | 測定日 (日) | n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{*1} (h) | AUC _{12h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/h) | V _{Z/F} (L) |
|------------|------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| 100 | 1 | 3 | 102±80 | 1.08 (1, 2) | 326±251 | 2.46, 2.79 | 155, 559 | 550, 2,250 |
| | 15 | 3 | 62.2±60.8 | 2 (0.95, 2) | 252±184 | 2.96 | 217 | 928 |
| 200 | 1 | 3 | 363±155 | 1 (0.5, 1) | 1,260±634 | — | — | — |
| | 15 | 3 | 355±130 | 1 (0.5, 2.08) | 974±421 | — | — | — |
| 400 | 1 | 3 | 476±258 | 2 (2, 4) | 1,730±561 | 2.64 | 303 | 1,150 |
| | 15 | 3 | 416±99.9 | 1.08 (1, 2) | 1,480±798 | 3.02 | 362 | 1,570 |
| 800 | 1 | 14 | 1,540±499 | 2 (0.5, 4) | 6,320±2,840 | 3.06±0.31 ^{*2} | 130±33 ^{*2} | 567±119 ^{*2} |
| | 15 | 13 | 933±440 | 1.1 (1, 4) | 3,670±1,620 | 3.12±0.41 ^{*3} | 293±115 ^{*3} | 1,310±536 ^{*3} |
| 1,600 | 1 | 12 | 3,650±1,870 | 2 (1, 2.08) | 16,300±7,710 | 3.53±0.40 ^{*4} | 172±226 ^{*4} | 821±958 ^{*4} |
| | 15 | 12 | 1,980±813 | 2 (1, 4) | 8,190±3,090 | 3.43±0.62 ^{*5} | 241±97.9 ^{*5} | 1,240±624 ^{*5} |

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値) 、*1 : 中央値 (範囲) 、*2 : n=5、*3 : n=3、*4 : n=8、*5 : n=6、- : 算出せず

³⁵⁾ 単回投与後の AUC_{12h} に対する反復投与第 15 日目の AUC_{12h} の比。

表 25 EPZ-6930 の PK パラメータ

| 用量 (mg) | 測定日 (日) | n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{*1} (h) | AUC _{12h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|------------|------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 100 | 1 | 3 | 102±37.5 | 2 (1, 2) | 436±189 | 2.53、3.4 |
| | 15 | 3 | 81.4±38.1 | 2 (0.95, 2) | 445±163 | 2.33 |
| 200 | 1 | 3 | 267±47.8 | 1 (1, 1.25) | 1,080±226 | 3.21 |
| | 15 | 3 | 358±69.8 | 2 (1, 2.08) | 1,230±225 | — |
| 400 | 1 | 3 | 384±80.9 | 2 (2, 4) | 2,030±637 | — |
| | 15 | 3 | 574±211 | 2 (1.08, 4) | 2,730±632 | — |
| 800 | 1 | 14 | 837±207 | 2 (0.5, 6) | 4,710±1,210 | 3.65±0.36 ^{*2} |
| | 15 | 13 | 1,270±358 | 2 (1, 4.05) | 7,080±1,940 | — |
| 1,600 | 1 | 12 | 1,320±597 | 2 (1, 8) | 9,320±3,920 | 3.21 |
| | 15 | 12 | 2,670±278 | 2 (1, 8.12) | 16,900±3,160 | 2.77、3.51 |

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1：中央値（範囲）、*2：n=4、—：算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1、5.3.2.2.13 : 103 試験 パート B<2018 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 5 月 7 日] >)

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固体癌患者 3 例 (PK 解析対象は 3 例) を対象に、絶対的 BA (パート A : 第 1～15 日目)、マスバランス (パート B : 第 16 日目) 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1～14 日目に本薬 800 mg を BID で反復経口投与し、第 15 日目に本薬 800 mg を QD で単回経口投与 60 分後に ¹⁴C 標識体約 12 µg を QD で単回静脈内投与し、第 16 日目に ¹⁴C 標識体 800 mg を QD で単回経口投与することとされ、第 16 日目投与後の血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 12 時間後までの血漿中において、主に未変化体、EPZ-6930 及び EPZ006931 (N-脱テトラヒドロピラン化体) が検出された (血漿中総放射能の AUC_{12h}に対する割合は、それぞれ 22.4、31.8 及び 11.0%)。

投与 192 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 15.36 及び 78.85% であった。投与 48 時間までの尿中において、主に未変化体及び EPZ-6930 が検出された (それぞれ 1.4 及び 6.7%)。投与 96 時間後³⁶⁾ までの糞中において、主に M518_1 (二重 N-脱エチル化体) 及び M604_5 (二重酸化体)、並びに EPZ-6930 が検出された (それぞれ 8.75³⁷⁾ 及び 10.9³⁸⁾ %)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1、2、2-2 : 105 試験 パート A<2017 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 5 月 24 日] >)

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固体癌患者 16 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) が本薬及び EPZ-6930 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1～24 日目に本薬 400 mg を BID で反復経口投与するとともに、第 16～19 日目にフルコナゾール 400 mg を QD で反復経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時における①本薬及び②EPZ-6930 の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.27 [1.75, 2.95] 及び 3.07 [2.57, 3.66] 並びに②0.87 [0.74, 1.02] 及び 1.10 [0.97, 1.26] であった。

³⁶⁾ 3 例中 1 例は投与 144 時間後まで検討された。

³⁷⁾ M518_1 及び M604_5 は共溶出したため、M518_1 及び M604_5 の投与放射能に対する割合の合計。

³⁸⁾ EPZ-6930 と EPZ006633 (N-脱エチル化体) 及び EPZ006931 とのピークが一部重なったため、参考値。

上記の結果において、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が認められたことから、CYP3A 阻害剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.3.2 レパグリニド又はオメプラゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1、2、2-2 : 105 試験 パート B<2017年3月～実施中〔データカットオフ日：2019年5月24日〕>）

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固体癌患者 16 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬がレパグリニド（CYP2C8 基質）及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）の PK に及ぼす影響、並びにオメプラゾールが本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 16 日目にレパグリニド 0.25 mg を QD で経口投与、第 1 及び 16～19 日目にオメプラゾール 20 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 2～28 日目に本薬 800 mg を BID で反復経口投与することとされ、第 1 及び 16 日目の結果に基づき、本薬がレパグリニド及びオメプラゾールの PK に及ぼす影響について検討された。

レパグリニド及びオメプラゾール投与時に対する本薬併用投与時の①レパグリニド及び②オメプラゾールの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.93 [1.22, 3.07] 及び 2.17 [1.51, 3.11]、並びに②0.84 [0.49, 1.44] 及び 0.80 [0.51, 1.27] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、CYP2C8 基質及び CYP2C19 基質との併用投与について、以下のように説明している。

本薬との併用によりレパグリニドの曝露量の増加が認められたことから、CYP2C8 基質となる薬剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、本薬との併用によりオメプラゾールの曝露量の明確な増加は認められなかったことから、CYP2C19 基質との併用投与に関する注意喚起は不要であると考える。

6.2.3.3 ミダゾラムとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.5.2.1、2、2-2 : 101 試験 第 I 相パート 薬物相互作用コホート<2013年6月～2016年9月>）

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫又は進行固体癌患者 13 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬がミダゾラム（CYP3A 基質）の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第一1 及び 15 日目にミダゾラム 2 mg を QD で経口投与するとともに、第 1～15 日目に本薬 800 mg を BID で反復経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.80 [0.57, 1.11] 及び 0.62 [0.48, 0.81] であった。

上記の結果において、本薬との併用投与によりミダゾラムの曝露量の低下が認められたことから、CYP3A 基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

- ・ 海外第I相試験（103試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.2.2.2参照）。
- ・ 国内第I相試験（106試験）、国内第II相試験（206試験）及び海外第I/II相試験（101試験）の第II相パートに組み入れられたFL患者集団の併合解析の結果、腎機能³⁹⁾が正常な患者（53例）並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ43及び23例）における①重篤な有害事象、②Grade 3以上の有害事象、③本薬の投与中止に至った有害事象及び④本薬の減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①28.3、32.6及び21.7%、②41.5、39.5及び47.8%、③9.4、11.6及び4.3%、並びに④9.4、7.0及び21.7%であり、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第I/II相試験（101試験）の第I相パートにおいて、心電図測定時点の本薬及びEPZ-6930の血漿中濃度が測定可能であった36例を対象に、本薬及びEPZ-6930の血漿中濃度とΔQTcIとの関連について、薬剤効果及び非薬剤効果の項並びに残差を含む線形及び非線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、①本薬1,600mgを単回経口投与した際の平均C_{max}（幾何平均値：2,979ng/mL）及び②本薬800mgをBIDで反復経口投与した際の定常状態での平均C_{max}（幾何平均値：794ng/mL）におけるΔQTcIの90%CIの上限値は、それぞれ①6.47及び②1.72msと推定された。また、血漿中EPZ-6930濃度とΔQTcIとの間に明確な関連は認められなかった。

上記の結果に基づき、本薬の臨床使用時にQT/QTc間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 PPK解析

海外臨床試験（101試験、105試験、202試験⁴⁰⁾及び203試験⁴¹⁾）で得られた本薬のPKデータ（681例、5,769測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いてPPK解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、本薬のPKは、ラグタイムを有する1次吸収過程と線形消失過程を有する2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②Vc/F及び③k_aに対する共変量として、それぞれ①体表面積、体重、BMI、年齢、性別、喫煙歴、癌腫、人種、AST、ALT、ビリルビン、アルブミン、CrCL、eGFR、肝機能障害、腎機能障害、CYP3A阻害剤、CYP3A誘導剤、CYP2D6阻害剤、CYP2D6誘導剤、胃内pHを上昇させる薬剤及び投与量、②体表面積、体重、BMI、年齢、性別及びアルブミン、並びに③年齢及び胃内pHを上昇させる薬剤が検討された。その結果、本薬の①CL/F、②Vc/F及び③k_aに対する有意な共変量として、それぞれ①体表面積、AST、ビリルビン、アルブミン、CrCL及び投与量、②体表面積並びに③胃内pHを上昇させる薬剤が選択された。

上記の結果において、アルブミン以外の共変量が本薬のPKパラメータに及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬のPKに臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

³⁹⁾ CrCL（mL/分）が90以上は正常、60以上90未満は軽度、30以上60未満は中等度、15以上30未満は重度の腎機能障害と分類された。また、透析を要する又は透析を要しない場合CrCL（mL/分）が15未満は終末期の腎機能障害と分類された。

⁴⁰⁾ 類上皮肉腫患者等を対象とした海外第II相試験。

⁴¹⁾ 悪性中皮腫患者を対象とした海外第II相試験。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

海外臨床試験（101 試験の第Ⅱ相パート）の結果に基づき、本薬の曝露量⁴²⁾（AUC⁴³⁾）と奏効との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効との間に明確な関連は認められなかつた。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

海外臨床試験（101 試験、105 試験及び 202 試験⁴⁰⁾）の結果に基づき、本薬の曝露量⁴²⁾（AUC⁴⁴⁾）と Grade 3 以上の有害事象の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現率が増加することが示唆された。

6.2.8 本薬の PK の国内外差

国内第Ⅰ相試験（106 試験）及び海外第Ⅰ / Ⅱ相試験（101 試験）の第Ⅰ相パートにおいて、本薬 800 mg を BID で反復経口投与した際の、第 15 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{12h} に明確な差異は認められなかつたこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.2 参照）等から、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性はあるものの、下記の点等を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量調節を行う必要はないと考える。

- ・ 国内第Ⅰ相試験（106 試験）、国内第Ⅱ相試験（206 試験）及び海外第Ⅰ / Ⅱ相試験（101 試験）の第Ⅱ相パートに組み入れられた FL 患者集団の併合解析の結果、肝機能⁴⁵⁾が正常な患者（98 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（15 例）における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③本薬の投与中止に至った有害事象及び④本薬の減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ① 26.5 及び 40.0%、② 36.7 及び 66.7%、③ 8.2 及び 6.7%、並びに④ 11.2 及び 6.7% であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかつたこと。

⁴²⁾ PPK 解析（6.2.6 参照）により推定された。

⁴³⁾ ①奏効例及び②非奏効例について、それぞれ①投与開始から効果判定までの期間及び②全治療期間の AUC を本薬投与日数で除して算出された 1 日当たりの平均 AUC。

⁴⁴⁾ ①Grade 3 以上の有害事象の発現例及び②非発現例について、それぞれ①投与開始から有害事象発現までの期間及び②全治療期間の AUC を本薬投与日数で除して算出された 1 日当たりの平均 AUC。

⁴⁵⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

- PPK 解析において、解析対象 681 例のうち軽度の肝機能障害を有する患者が 166 例含まれ、本薬の CL/F に対する有意な共変量として AST 及びビリルビンが選択されたものの、当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えること（6.2.6 参照）。

一方、①中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないこと、②PPK 解析において本薬の CL/F に対する有意な共変量としてアルブミンが選択され、アルブミンが低下した患者⁴⁶⁾において本薬の曝露量が増加する傾向が認められたこと等から、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象に本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験を実施する予定である。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として表 26 に示す海外第 I 相試験 2 試験が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載する。

⁴⁶⁾ Child-Pugh 分類において中等度以上の肝機能障害に該当すると考えられる、アルブミン値が 2.8 g/L 未満の患者。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数(例) | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|--------|--------|--|---|--|------------------|
| 国内 | | 106 試験 | I | 再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者 | 7 (FL 4、 DLBCL 3) | 本薬 800 mg QD を単回経口投与し、4~9 日間の休薬後、本薬 800 mg BID を連日経口投与 | 安全性 PK |
| | | 206 試験 | II | 再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者及び DLBCL 患者 | 20 (FL 17、 DLBCL 3) | 本薬 800 mg BID を連日経口投与 | 有効性 安全性 PK |
| 評価 | 海外 | 101 試験 | I / II | 第 I 相パート： 再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者 第 II 相パート： 再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者 | ①24 ②14 ③13 ④13 ⑤262 ^{*1} ⑥71 | <第 I 相パート> ①用量漸増コホート：本薬 100~1,600 mg BID を連日経口投与 ②用量拡張コホート：本薬 800 又は 1,600 mg BID を連日経口投与 ③食事の影響コホート：本薬 200 mg QD を空腹時又は食後に単回経口投与後、本薬 400 mg BID を連日経口投与 ④薬物相互作用コホート：ミタゾラムとの併用で、本薬 800 mg BID を連日経口投与 <第 II 相パート> ⑤コホート 1~5：本薬 800 mg BID を連日経口投与 ⑥コホート 6：プレドニゾロン ^{*2} との併用で、本薬 800 mg BID を連日経口投与 | 有効性 安全性 PK |
| 参考 | 海外 | 103 試験 | I | 再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者 | 3 | 本薬 800 mg BID を連日経口投与後に、微量の ¹⁴ C 標識体を単回静脈内投与し、第 16 日目に ¹⁴ C 標識体 800 mg を経口投与 | 安全性 PK |
| | | 105 試験 | I | 再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者 | 32 | パート A：フルコナゾールとの併用で、本薬 400 mg BID を第 1~24 日目に経口投与した後、本薬 800 mg BID を第 25~28 日目に経口投与 パート B：レパグリニド及びオメプラゾールとの併用で、本薬 800 mg BID を連日経口投与 | 安全性 PK |

*1 : FL 患者 99 例 (EZH2 遺伝子変異陽性 45 例、EZH2 遺伝子変異陰性 54 例)、DLBCL 患者 163 例、*2 : 1 サイクルを 28 日間として、プレドニゾロン 40 mg/m² を第 1~4 サイクルの第 1~5 及び第 15~19 日目に QD で経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する臨床試験は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.4、5 : 106 試験<2017 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 12 月 2 日] >)

再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者（目標症例数：6 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 800 mg を QD で単回経口投与し、4~9 日間の休薬後、本薬 800 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 7 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、1 例⁴⁷⁾を除いた 6 例が[§] DLT の解析対象とされた。

DLT 評価期間とされた本薬投与開始後 32~37 日間において、DLT は認められなかった。

⁴⁷⁾ 毒性以外の理由により DLT 評価期間における本薬の服用率が 75% 以下の症例であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.6 : 206 試験<2018 年 4 月～実施中 [データカットオフ日：2019 年 12 月 2 日] >）

再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性⁴⁸⁾ の FL 患者及び DLBCL 患者⁴⁹⁾（目標症例数：コホート 1 (FL 患者) 8 例、コホート 2 (DLBCL 患者) 13 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 28 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 800 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 20 例全例（コホート 1：17 例、コホート 2：3 例⁵⁰⁾）に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率⁵¹⁾ は、表 27 のとおりであった。

表 27 最良総合効果及び奏効率（中央判定、2019 年 12 月 2 日データカットオフ）

| 最良総合効果 | 例数 (%) | |
|-------------------|------------------------|--------------------------|
| | コホート 1 (FL 患者) 17 例 | コホート 2 (DLBCL 患者) 3 例 |
| CR | 6 (35.3) | 0 |
| PR | 7 (41.2) | 3 (100) |
| SD | 3 (17.6) | 0 |
| PD | 1 (5.9) | 0 |
| 奏効 (CR+PR) | 13 | 3 |
| 奏効率 [90%CI] * (%) | 76.5 [53.9, 91.5] | 100 [36.8, 100] |

* : Clopper-Pearson 法

なお、再発⁵²⁾ の FL 患者における中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 91.7 [66.1, 99.6] (11/12 例)、難治性⁵³⁾ の FL 患者における中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 66.7 [13.5, 98.3] (2/3 例) であった⁵⁴⁾。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

⁴⁸⁾ 中央測定検査機関における検査として、腫瘍組織検体を用いた Roche Molecular Systems, Inc の cobas EZH2 Mutation Test により、EZH2 遺伝子に Y646F、Y646N、Y646S、Y646H、Y646C、A682G 及び A692V 変異を有する患者が対象とされた。

⁴⁹⁾ 1 つ以上の化学療法歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない患者が対象とされた。

⁵⁰⁾ 206 試験の実施中に、101 試験の中間解析の結果から DLBCL 患者に対する本薬の有効性が期待できないと判断されたことから、206 試験のコホート 2 の組入れは中止された。

⁵¹⁾ 206 試験の対象は標準的な治療選択肢がない患者であることから、臨床的に意義のある閾値として、閾値奏効率は 10% と設定された。

⁵²⁾ 前治療による最良総合効果が CR 又は PR。

⁵³⁾ 前治療による最良総合効果が SD 又は PD。

⁵⁴⁾ 前治療による最良総合効果が不明な 2 例については解析から除外された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1、2、3 : 101 試験<2013 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 8 月 9 日] >）

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者（第 I 相パート、目標症例数：64 例（用量漸増及び用量拡張コホート 38 例、食事の影響コホート及び薬物相互作用コホート各 13 例）、並びに再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者（第 II 相パート、目標症例数：340 例（コホート 1、2 及び 3 各 60 例、コホート 4 及び 5 各 45 例、並びにコホート 6 70 例））⁵⁵⁾ を対象⁵⁶⁾ に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 38 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相パートの①用量漸増コホートでは本薬 100、200、400、800 又は 1,600 mg、②用量拡張コホートでは本薬 800 又は 1,600 mg をそれぞれ BID で連日経口投与、③食事の影響コホートでは本薬 200 mg を空腹時又は食後に QD で単回経口投与した後、本薬 400 mg を BID で連日経口投与、④薬物相互作用コホートではミタゾラムとの併用で、本薬 800 mg を BID で連日経口投与することとされた。また、第 II 相パートの⑤コホート 1～5 では本薬 800 mg を BID で連日経口投与、⑥コホート 6 では、プレドニゾロン⁵⁷⁾ との併用で、本薬 800 mg を BID で連日経口投与することとされ、上記①、③及び④では 28 日間、上記②、⑤及び⑥では疾患進行又は投与中止基準に該当するまで、それぞれ投与を継続することとされた。

本試験に登録された 397 例のうち、396 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、第 I 相パートの用量漸増コホートに登録された 24 例が、DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 I 相パートの用量漸増コホートの本薬投与開始後 28 日間において、DLT は 1,600 mg BID 投与の 1/6 例（Grade 4 の血小板減少症）に認められたものの、MTD には達しなかった。

有効性について、有効性の解析対象のうち、第 II 相パートのコホート 4 及び 5 における、主要評価項目とされた Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率⁵⁸⁾ は表 28 のとおりであった。

⁵⁵⁾ コホート 1 は再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の GCB 型 DLBCL 患者、コホート 2 は再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陰性の GCB 型 DLBCL 患者、コホート 3 は再発又は難治性の non-GCB 型 DLBCL 患者、コホート 4 は再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者、コホート 5 は再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陰性の FL 患者、コホート 6 は再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陰性の DLBCL 患者が対象とされた。なお、中央測定検査機関における検査として、腫瘍組織検体を用いた Roche Molecular Systems, Inc の cobas EZH2 Mutation Test により、EZH2 遺伝子に Y646F、Y646N、Y646S、Y646H、Y646C、A682G 及び A692V 変異を有する場合に EZH2 遺伝子変異陽性とされ、当該遺伝子変異がない場合に EZH2 遺伝子変異陰性とされた。

⁵⁶⁾ 2 つ以上の前治療歴を有する患者が対象とされた。

⁵⁷⁾ 1 サイクルを 28 日間として、プレドニゾロン 40 mg/m² を第 1～4 サイクルの第 1～5 及び第 15～19 日目に QD で経口投与することとされた。

⁵⁸⁾ コホート 4 について、再発の低悪性度リンパ腫を対象とした idelalisib (本邦未承認) の第 II 相試験 (N Eng J Med 2014; 370: 1008-18) における閾値(20%)等を参考に、閾値奏効率が 20%と設定された。また、Green-Dahlberg デザイン (Statistics in Medicine 1992; 11: 853-62) を修正したデザインを用いて、ステージ 1 で奏効例が 10 例中 1 例以下の場合は無効中止とし、2 例以上の場合はステージ 2 で 35 例の患者を追加で組み入れることとされ、最終解析において、奏効例が 45 例中 14 例以上の場合に有効性の判断基準を満たすこととされた。なお、当該基準に従った場合の試験全体の第一種の過誤確率は、0.0477 であった。

表 28 最良総合効果及び奏効率（中央判定、2019年8月9日データカットオフ）

| 最良総合効果 | 例数 (%) | |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | コホート4 (EZH2 遺伝子変異陽性患者) 45例 | コホート5 (EZH2 遺伝子変異陰性患者) 54例 |
| CR | 6 (13.3) | 2 (3.7) |
| PR | 25 (55.6) | 17 (31.5) |
| SD | 13 (28.9) | 18 (33.3) |
| PD | 1 (2.2) | 12 (22.2) |
| 評価不能 | 0 | 5 (9.3) |
| 奏効 (CR+PR) | 31 | 19 |
| 奏効率 [95%CI] * (%) | 68.9 [53.4, 81.8] | 35.2 [22.7, 49.4] |

* : Clopper-Pearson 法

なお、コホート4に組み入れられた再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性のFL患者について、再発⁵⁹⁾の患者における中央判定による奏効率[95%CI] (%)は、83.3 [51.6, 97.9] (10/12例)、難治性⁶⁰⁾の患者における中央判定による奏効率[95%CI] (%)は、63.6 [45.1, 79.6] (21/33例)であった。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は、29/396例（第I相パート：用量漸増コホート4例（200mg BID群1例、400mg BID群1例、1,600mg BID群2例）、食事の影響コホート3例、第II相パート：コホート1 1例、コホート2 6例、コホート3 3例、コホート4 1例、コホート6 11例）に認められた。疾患進行1例（第II相パートのコホート6）以外の死因は、全身健康状態低下12例（第I相パート用量漸増コホートの200mg及び1,600mg BID群各1例、食事の影響コホート2例、第II相パートのコホート1 1例、コホート2 2例、コホート6 5例）、呼吸窮迫4例（第I相パート用量漸増コホートの400mg BID群、食事の影響コホート、第II相パートのコホート2及びコホート3各1例）、多臓器不全2例（第II相パートのコホート6）、呼吸不全2例（第II相パートのコホート2及び3各1例）、敗血症性ショック1例（第I相パート用量漸増コホートの1,600mg BID群）、十二指腸閉塞1例（第II相パートのコホート2）、縦隔障害1例（第II相パートのコホート2）、気管支肺炎1例（第II相パートのコホート3）、慢性腎臓病1例（第II相パートのコホート4）、腸閉塞1例（第II相パートのコホート6）、死亡1例（第II相パートのコホート6）、呼吸困難1例（第II相パートのコホート6）であった。このうち、腸閉塞及び死亡各1例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験2試験が提出された（6.1及び6.2参照）。当該試験において本薬投与期間中又は投与終了後から30日以内の死亡は、105試験で4/32例（12.5%）に認められた。死因は、原疾患に伴う死亡3例、腸管穿孔1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.1 海外第I相試験（CTD 5.3.1.1.1 : 103 試験<2018年6月～実施中>）

7.2.1.2 海外第I相試験（CTD 5.3.4.4.1 : 105 試験<2017年3月～実施中>）

⁵⁹⁾ コホート4の全体集団から難治性の患者を除いた患者。

⁶⁰⁾ 前治療で奏効が認められなかった又は最終投与後6カ月以内にPDとなった患者。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（101 試験）の第 II 相パートのコホート 4 及び国内第 II 相試験（206 試験）のコホート 1 であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

101 試験の第 II 相パートのコホート 4 において、主要評価項目とされた Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率について、事前に設定された有効性の判断基準を満たした（7.1.2.1 参照）。また、206 試験のコホート 1 において、主要評価項目とされた Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（10%）を上回った（7.1.1.2 参照）。

なお、101 試験の第 II 相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 における、節性/節外性標的病変の最大変化率は、それぞれ図 2 及び 3 のとおりであった。また、101 試験の第 II 相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 において、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値[95%CI]（カ月）は、それぞれ 10.9 [7.2, NE] 及び NE [11.0, NE] であった⁶¹⁾。

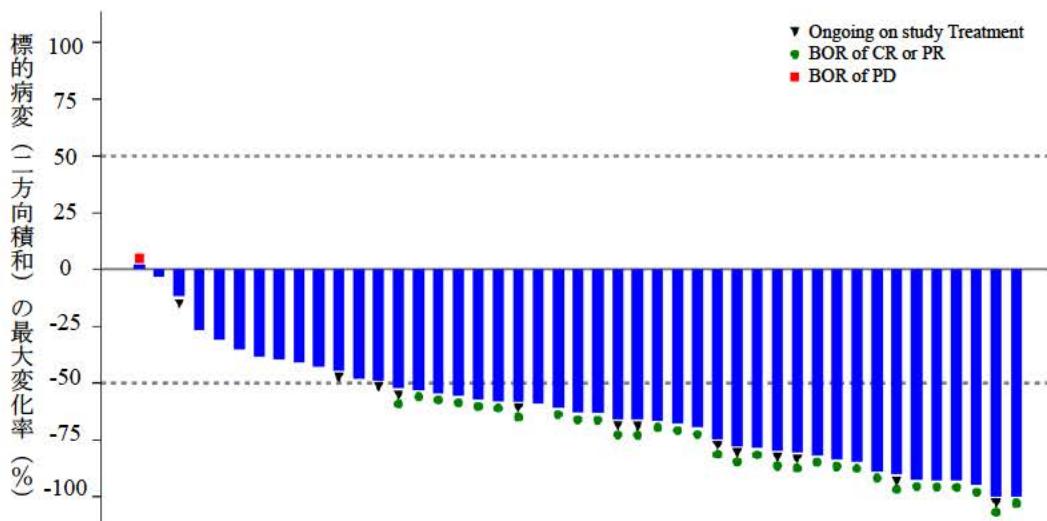


図 2 節性/節外性標的病変 (二方向積和) の最大変化率
(101 試験の第 II 相パートのコホート 4、中央判定、有効性の解析対象)

⁶¹⁾ 奏効期間の範囲は、101 試験の第 II 相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 でそれぞれ 0～22.1 カ月及び 0～13.8 カ月であった。

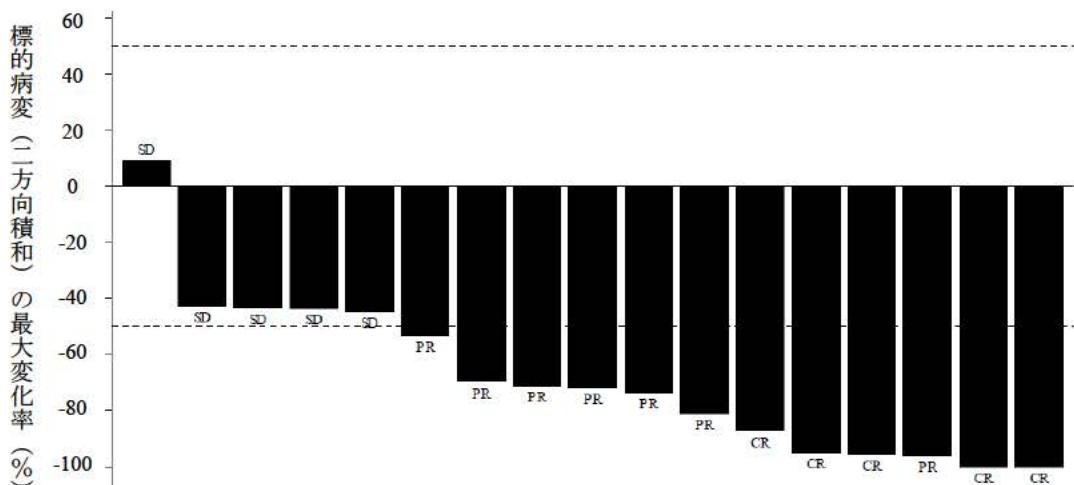


図3 節性/節外性標的病変（二方向積和）の最大変化率
(206試験のコホート1、中央判定、有効性の解析対象)

申請者は、101試験の第Ⅱ相パートのコホート4及び206試験のコホート1において、主要評価項目とされた奏効率について、以下のように説明している。

101試験の第Ⅱ相パートのコホート4及び206試験のコホート1の対象患者において、OSの延長を示した標準的な治療は確立していない。また、当該患者において奏効が得られることは腫瘍量の減少により臨床症状の改善が期待されること等から、臨床的に意義があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、101試験の第Ⅱ相パートのコホート4及び206試験のコホート1の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者を対象とした 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート4及び206試験のコホート1において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 における安全性の概要は、表 29 のとおりであった。

表 29 安全性の概要（101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1）

| | 例数 (%) | |
|----------------------|------------------------------|-----------------------|
| | 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 45 例 | 206 試験のコホート 1 17 例 |
| 全有害事象 | 44 (97.8) | 17 (100) |
| うち、本薬との因果関係が否定できない事象 | 38 (84.4) | 17 (100) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 20 (44.4) | 8 (47.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 1 (2.2) | 0 |
| 重篤な有害事象 | 11 (24.4) | 6 (35.3) |
| 本薬の投与中止に至った有害事象 | 3 (6.7) | 3 (17.6) |
| 本薬の休薬に至った有害事象 | 11 (24.4) | 9 (52.9) |
| 本薬の減量に至った有害事象 | 4 (8.9) | 3 (17.6) |

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 のいずれかで発現率が 15% 以上の有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの試験で発現率が 15% 以上の有害事象
(101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1)

| SOC PT* | 例数 (%) | | | |
|------------------|------------------------------|------------|-----------------------|------------|
| | 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 45 例 | | 206 試験のコホート 1 17 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 44 (97.8) | 20 (44.4) | 17 (100) | 8 (47.1) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 5 (29.4) | 2 (11.8) |
| 好中球減少症 | 3 (6.7) | 1 (2.2) | 3 (17.6) | 1 (5.9) |
| 血小板減少症 | 4 (8.9) | 2 (4.4) | 3 (17.6) | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 便秘 | 4 (8.9) | 0 | 4 (23.5) | 0 |
| 下痢 | 8 (17.8) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 9 (20.0) | 0 | 3 (17.6) | 0 |
| 腹痛 | 7 (15.6) | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 3 (17.6) | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 8 (17.8) | 1 (2.2) | 1 (5.9) | 0 |
| 無力症 | 7 (15.6) | 1 (2.2) | 0 | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 上咽頭炎 | 0 | 0 | 6 (35.3) | 0 |
| 上気道感染 | 8 (17.8) | 0 | 4 (23.5) | 0 |
| 臨床検査 | | | | |
| 血中 CK 増加 | 2 (4.4) | 0 | 5 (29.4) | 0 |
| 体重減少 | 1 (2.2) | 0 | 3 (17.6) | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 味覚異常 | 6 (13.3) | 0 | 9 (52.9) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 脱毛症 | 10 (22.2) | 0 | 2 (11.8) | 0 |
| 発疹 | 4 (8.9) | 0 | 3 (17.6) | 0 |

* : 101 試験は MedDRA ver.18.1、206 試験は MedDRA ver.22.0

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 において、重篤な有害事象は、蓄膿、帶状疱疹、ニューモンスチス・イロベチイ肺炎、敗血症、浸透圧性脱髓症候群、ヘルペス後神経痛、失神、一過性全健忘、AML、悪性黒色腫、低酸素症、胸水、慢性腎臓病、大腿動脈閉塞及び鎖骨下静脈血栓症各 1 例 (2.2%) に認め

られ、うち、一過性全健忘 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、口腔真菌感染、口腔ヘルペス、体重減少、AML 及び慢性腎臓病各 1 例（2.2%）、2 例以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症及び下痢各 2 例（4.4%）、2 例以上に認められた本薬の減量に至った有害事象は、脱毛症 3 例（6.7%）であった。

206 試験のコホート 1において、重篤な有害事象は、機械的イレウス、異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、肺炎、外傷性頭蓋内出血、非小細胞肺癌、誤嚥性肺炎及び上気道の炎症各 1 例（5.9%）に認められ、うち、異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、肺炎及び上気道の炎症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、異型肺炎、外傷性頭蓋内出血、非小細胞肺癌及び筋痙攣各 1 例（5.9%）、2 例以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、インフルエンザ及び味覚異常各 2 例（11.8%）であった。2 例以上に認められた本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 と比較して、206 試験のコホート 1 で発現率が 10%以上高かった有害事象は、味覚異常（日本人患者 9 例（52.9%）、外国人患者 5 例（11.1%）、以下、同順）、上咽頭炎（6 例（35.3%）、4 例（8.9%））、血中 CK 増加（5 例（29.4%）、2 例（4.4%））、リンパ球減少症（5 例（29.4%）、0 例）、便秘（4 例（23.5%）、4 例（8.9%））、体重減少（3 例（17.6%）、1 例（2.2%））、好中球減少症（3 例（17.6%）、3 例（6.7%））、口内炎（3 例（17.6%）、0 例）、単純ヘルペス（2 例（11.8%）、0 例）、肺炎（2 例（11.8%）、0 例）、ALT 増加（2 例（11.8%）、0 例）、AST 増加（2 例（11.8%）、0 例）及び湿疹（2 例（11.8%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（2 例（11.8%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった休薬に至った有害事象は、インフルエンザ（2 例（11.8%）、0 例）及び味覚異常（2 例（11.8%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 において認められた重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、臨床試験で検討された症例数が限られていることから、明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象である感染症及び骨髄抑制、並びに臨床使用時の安全性が懸念された毒性所見（発がん性及び光毒性）に関連すると考えられる

二次性悪性腫瘍及び光線過敏症に着目して検討を行った。ただし、再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、当該事象に関して、再発又は難治性の①EZH2 遺伝子変異陰性の FL 患者及び②DLBCL 患者を対象とした 101 試験の第Ⅱ相パートの①コホート 5 及び②コホート 1~3 及び 6、並びに再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の DLBCL 患者を対象とした 206 試験のコホート 2 における、Grade 3 以上、死亡及び重篤な有害事象の発現状況についても確認することとした。

7.R.3.2 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 における感染症の発現状況は、表 31 のとおりであった。

**表 31 いずれかの試験で発現率が 5%以上で、かつ複数例に認められた感染症の発現状況
(101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1)**

| MedDRA PT* | 例数 (%) | | | |
|------------|------------------------------|------------|-----------------------|------------|
| | 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 45 例 | | 206 試験のコホート 1 17 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 感染症 | 27 (60.0) | 4 (8.9) | 14 (82.4) | 2 (11.8) |
| 上気道感染 | 8 (17.8) | 0 | 4 (23.5) | 0 |
| 気管支炎 | 6 (13.3) | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 4 (8.9) | 1 (2.2) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 4 (8.9) | 1 (2.2) | 1 (5.9) | 0 |
| 気道感染 | 3 (6.7) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 3 (6.7) | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 0 | 0 | 6 (35.3) | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 |
| インフルエンザ | 1 (2.2) | 0 | 2 (11.8) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 2 (11.8) | 1 (5.9) |

* : 101 試験は MedDRA ver.18.1、206 試験は MedDRA ver.22.0

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 において、重篤な感染症は 4 例（8.9%：敗血症、蓄膿、帯状疱疹及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った感染症は 1 例（2.2%）、本薬の休薬に至った感染症は 1 例（2.2%）に認められた。死亡に至った感染症及び本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

206 試験のコホート 1 において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 2 例（11.8%：異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 1 例（5.9%）、本薬の休薬に至った感染症は 4 例（23.5%）、本薬の減量に至った感染症は 1 例（5.9%）に認められた。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 1~3、5 及び 6 において、Grade 3 以上の感染症は 30 例（10.4%：2 例以上に認められた事象は、肺炎 5 例、敗血症及び気管支肺炎各 3 例、尿路感染、下気道感染、肺感染及びブドウ球菌感染各 2 例）に認められた。死亡に至った感染症は 1 例（0.3%：気管支肺炎）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は 29 例（10.1%：2 例以上に認められた事象は、

敗血症及び肺炎各 4 例、肺感染 3 例、気管支炎、気管支肺炎、下気道感染及び尿路感染各 2 例）に認められ、うち、尿路感染 2 例、気管支炎及び肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

206 試験のコホート 2 において、Grade 3 以上の感染症、死亡に至った感染症及び重篤な感染症は認められなかった。

機構は、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 における①日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）及び HBV 感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、101 試験では、HBV 感染症に関するスクリーニング及びモニタリングは実施されなかった。また、206 試験では、活動性の HBV 感染上の患者は除外することとされ、抗 HBc 抗体又は抗 HBs 抗体が陽性で HBs 抗原陰性の患者は、スクリーニング時に PCR 法で HBV-DNA 陰性であることを確認した上で組み入れることとされた。なお、モニタリングは実施されなかった。

上記②について、101 試験及び 206 試験では、日和見感染症及び HBV 感染症に対する予防投与に関する規定はなかった。101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験における日和見感染症及び HBV 感染の発現状況と予防投与の実施状況は下記のとおりであった。

- HBV による感染症⁶²⁾について、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 において、予防投与は実施されなかった。HBV による感染症は、いずれの試験においても認められなかった。
- CMV による感染症⁶³⁾について、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 では 2/45 例 (4.4%) 、206 試験のコホート 1 では 1/17 例 (5.9%) で予防投与が実施された。CMV による感染症は、いずれの試験においても認められなかった。
- 結核菌による感染症⁶⁴⁾について、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 において、予防投与は実施されなかった。結核菌による感染症は、いずれの試験においても認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチによる感染症⁶⁵⁾について、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 では 5/45 例 (11.1%) 、206 試験のコホート 1 では 8/17 例 (47.1%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチによる感染症は、予防投与を受けていた患者ではいずれの試験においても認められず、予防投与を受けていなかった患者では、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 では 1/40 例 (2.5%) 、206 試験のコホート 1 では 1/9 例 (11.1%) に認められた。
- VZV による感染症⁶⁶⁾について、101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 では 8/45 例 (17.8%) 、206 試験のコホート 1 では 2/17 例 (11.8%) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与を受けていた患者ではいずれの試験においても認められず、予防投与を受けていなかった患者では、

⁶²⁾ MedDRA PT の「急性 B 型肝炎」、「慢性 B 型肝炎」、「B 型肝炎」及び「B 型肝炎再活性化」を集計した。

⁶³⁾ MedDRA HLT の「CMV 感染」に該当する PT を集計した。

⁶⁴⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT を集計した。

⁶⁵⁾ MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT を集計した。

⁶⁶⁾ MedDRA PT の「ワクチン接種後の水痘」、「出血性水痘症候群」、「帯状疱疹」、「帯状疱疹性咽頭炎」、「帯状疱疹性壞死性網膜症」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「帯状疱疹性髄膜神経根炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「播種性帯状疱疹」、「播種性水痘帶状疱疹ワクチンウイルス感染」、「水痘」、「水痘帶状疱疹ウイルス感染」、「水痘帶状疱疹性肺炎」、「水痘帶状疱疹性胃炎」、「水痘帶状疱疹性食道炎」、「水痘性角膜炎」、「皮膚播種性帶状疱疹」、「眼帶状疱疹」、「神経合併症を伴う帶状疱疹感染」及び「陰部帶状疱疹」を集計した。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 で 1/37 例 (2.7%) に認められ、206 試験のコホート 1 では認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 において、本薬投与による感染症の発現率が高かったこと、②206 試験のコホート 1 において本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供とともに、上記の臨床試験において実施された感染症に対する予防投与等の安全対策の内容について、資材等を用いて医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.3 骨髓抑制

申請者は、本薬投与による骨髓抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髓抑制に関連する事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少」に該当する PT のうち、MedDRA SOC 「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を除外して集計した。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 における骨髓抑制の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの試験で発現率が 5%以上で、かつ複数例に認められた骨髓抑制の発現状況
(101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1)

| MedDRA PT* | 例数 (%) | | | |
|------------|------------------------------|------------|-----------------------|------------|
| | 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 45 例 | | 206 試験のコホート 1 17 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 骨髓抑制 | 6 (13.3) | 3 (6.7) | 8 (47.1) | 3 (17.6) |
| 血小板減少症 | 4 (8.9) | 2 (4.4) | 3 (17.6) | 0 |
| 貧血 | 3 (6.7) | 2 (4.4) | 2 (11.8) | 0 |
| 好中球減少症 | 3 (6.7) | 1 (2.2) | 3 (17.6) | 1 (5.9) |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 5 (29.4) | 2 (11.8) |

* : 101 試験は MedDRA ver.18.1、206 試験は MedDRA ver.22.0

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 において、本薬の休薬に至った骨髓抑制は 2 例 (4.4%) 、本薬の減量に至った骨髓抑制は 1 例 (2.2%) に認められた。死亡に至った骨髓抑制、重篤な骨髓抑制及び本薬の投与中止に至った骨髓抑制は認められなかった。

206 試験のコホート 1 において、本薬の休薬に至った骨髓抑制は 1 例 (5.9%) 、本薬の減量に至った骨髓抑制は 1 例 (5.9%) に認められた。死亡に至った骨髓抑制、重篤な骨髓抑制及び本薬の投与中止に至った骨髓抑制は認められなかった。

101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 1~3、5 及び 6 において、重篤な骨髓抑制は 39 例 (13.5% : 好中球減少症 19 例、血小板減少症 16 例、貧血 8 例、発熱性好中球減少症 4 例、リンパ球減少症 2 例及び汎血球減少症 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、好中球減少症 15 例、血小板減少症 8 例、貧血 4 例、発熱性好中球減少症 2 例、汎血球減少症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

206 試験のコホート 2において、Grade 3 以上の骨髓抑制、死亡に至った骨髓抑制及び重篤な骨髓抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①206 試験のコホート 1において骨髓抑制の発現率が高かったこと、②101 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定されない重篤な骨髓抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髓抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髓抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「良性、悪性及び詳細不明の新生物（囊胞及びポリープを含む）」のうち、MedDRA PT 「網膜の良性新生物」、「再発 DLBCL」、「線維腫」、「肺転移」、「脂漏性角化症」、「皮膚乳頭腫」、「腫瘍疼痛」、「悪性心嚢液貯留」、「腫瘍出血」、「悪性新生物進行」、「腫瘍熱」、「癌疼痛」及び「腫瘍合併症」を除外して集計した。

本申請で提出された臨床試験において、本薬投与により二次性悪性腫瘍が認められた患者の詳細は、表 33 のとおりであった。

表 33 本申請で提出された臨床試験において認められた二次性悪性腫瘍

| 試験名 | 年 齢 | 性 別 | NHLの 病型 | 事象名 | 事象発現まで の期間* (日) | Grade | 重篤度 | 因果関係 | 転帰 |
|------------------|--------|--------|------------|---------|--------------------|-------|-----|------|-----|
| 101試験の 第Ⅱ相パート | 6 | 男 | FL | AML | 786 | 4 | 重篤 | なし | 未回復 |
| | 9 | 女 | FL | 悪性黒色腫 | 353 | 4 | 重篤 | なし | 回復 |
| | 6 | 女 | FL | 悪性黒色腫 | 401 | 4 | 重篤 | なし | 回復 |
| | 6 | 女 | FL | 甲状腺新生物 | 85 | 1 | 非重篤 | なし | 未回復 |
| | 6 | 男 | FL | MDS | 465 | 3 | 重篤 | あり | 未回復 |
| | 6 | 男 | FL | 基底細胞癌 | 29 | 2 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | 6 | 男 | FL | 骨髄線維症 | 665 | 1 | 非重篤 | なし | 未回復 |
| | 8 | 男 | FL | 扁平上皮癌 | 680 | 3 | 非重篤 | なし | 未回復 |
| | 7 | 女 | DLBCL | 基底細胞癌 | 308 | 1 | 非重篤 | なし | 未回復 |
| | 8 | 女 | DLBCL | 基底細胞癌 | 161 | 1 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | 7 | 女 | DLBCL | 基底細胞癌 | 72 | 1 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | 7 | 女 | DLBCL | 基底細胞癌 | 98 | 1 | 非重篤 | なし | 未回復 |
| | 8 | 男 | DLBCL | 皮膚有棘細胞癌 | 455 | 1 | 非重篤 | なし | 回復 |
| 106試験 | 7 | 女 | FL | 舌扁平上皮癌 | 204 | 3 | 重篤 | なし | 回復 |
| 206試験の コホート1 | 6 | 男 | FL | 非小細胞肺癌 | 308 | 2 | 重篤 | なし | 未回復 |

* : 本薬の投与開始日を第 1 日目とした

また、上記以外の本薬の臨床試験⁶⁷⁾において、二次性悪性腫瘍は8例（皮膚有棘細胞癌及び第2原発性悪性疾患各2例⁶⁸⁾、悪性黒色腫、AML、MDS及び扁平上皮癌各1例）に認められ、うち、第2原発性悪性疾患2例及びMDS1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請で提出された臨床試験において、認められた二次性悪性腫瘍の発現例数は限られていること、二次性悪性腫瘍の種類や発現時期に一定の傾向は認められなかつたこと等を考慮すると、現時点では得られている情報から、本薬と二次性悪性腫瘍の関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、①臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が認められていること、②非臨床試験において発がん性が示唆されていること（5.R.1参照）等を考慮すると、本薬投与時には二次性悪性腫瘍の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について添付文書等により情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.5 光線過敏症

申請者は、本薬投与による光線過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

光線過敏症に関する有害事象として、MedDRA PTの「光線過敏性反応」を集計した。

本申請で提出された臨床試験において、光線過敏症は101試験の第II相パートのコホート4で1例（Grade1、非重篤）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかつた。なお、本薬は非臨床試験において光毒性が示唆されていたこと（5.6.2参照）から、本薬の臨床試験では、治験実施計画書において本薬投与中は長時間の日光への曝露を避け、紫外線曝露の対策（日焼け止め、サングラス等）を行うよう被験者に指導する旨が規定されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において認められた光線過敏症の発現例数は極めて限られていることを考慮すると、現時点において本薬投与による光線過敏症の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、①マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験において本薬は光毒性を有する可能性が示唆されていること（5.6.2参照）、②紫外線曝露に対する予防措置が推奨された上で臨床試験が実施されていたこと等を考慮すると、臨床試験における光線過敏症の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

⁶⁷⁾ 滑膜肉腫等の患者を対象とした102試験、類上皮肉腫等の患者を対象とした202試験、悪性中皮腫患者を対象とした203試験、及び他の試験からの継続投与試験である EZH-501 試験。

⁶⁸⁾ 1例は、■歳、黒人女性、低分化型脊索腫の患児。治験治療開始後第420日目に片側の顔面腫脹が出現し、第425日に夜間に増悪する軽度の咳嗽、2週間継続する片側の顔面腫脹、鼻閉、咳嗽後の胸痛、腹痛及び息切れのため救急部門を受診し、縦隔リンパ節の腫脹等の異常を認めた。第430日目の骨髄検査、第431日目のリンパ節生検検査により、T-LBLと診断された。本薬の投与は第425日目に終了し、第432日目からT-LBLに対する治療が開始された。もう1例は、■歳、白人男性、DLBCLの患者。治験治療開始後第834日目にGrade1の貧血、Grade2の白血球減少症及びGrade3の血小板減少症が出現し、第836日目に血小板減少症のため本薬の投与が中止された。第843日目に5qの欠失及び17pの再構成から成る染色体異常を持った低リスクのMDSと診断された。その後、第988日目にはAMLへと移行し治療が実施されたものの、第1,041日目にAMLにより死亡した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*EZH2* 遺伝子変異を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（再発又は難治性に対して未治療の場合を除く）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*EZH2* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 再発又は難治性の FL の一次治療における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*EZH2* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬による治療は、少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び血液学の代表的な教科書における、再発又は難治性の FL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v4.2020）：①2 つ以上の前治療歴を有する *EZH2* 遺伝子変異陽性の再発又は難治性の FL 患者、及び②他に十分な治療選択肢のない *EZH2* 遺伝子変異陰性の再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとして推奨されている（カテゴリー 2A⁶⁹⁾）。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL は希少な疾患である。また、当該患者に対する標準的な治療は確立しておらず、治療選択肢は限られている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編））。以上のような状況において、①2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者を対象とした 101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、②1 つ以上の前治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢のない再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者を対象とした 206 試験のコホート 1 において本薬の臨床的有用性が認められ（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該コホートの 2 つ以上の前治療歴

⁶⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

を有する部分集団においても全体集団の結果と同様であったこと⁷⁰⁾ 等を考慮すると、本薬は、2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本邦における、再発又は難治性の FL に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、①レナリドミドは、リツキシマブとの併用で、1つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者等を対象とした検証的試験、②オビヌツズマブは、ベンダムスチンとの併用で、リツキシマブ抵抗性で、かつ1つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者等を対象とした検証的試験において、いずれも対照群に対して PFS の統計学的に有意な延長が示されていること (J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99 等) を考慮すると、当該治療は本薬よりも優先されるものと考える。また、上記以外の抗悪性腫瘍剤について、2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者における奏効率は、ベンダムスチンを含むレジメンでは 77.8%、ベンダムスチンを含まないレジメンでは 40.0% であった旨が報告されていること (Ann Hematol 2020; 99: 2133-9) 等を考慮すると、2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と比較して同等以上の臨床的有用性が期待できると考える。ただし、①本薬と既承認の抗悪性腫瘍剤との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと、②101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び 206 試験のコホート 1 は本薬の有効性及び安全性を探索的に検討した臨床試験であること等を考慮し、本薬の適応患者の選択にあたっては、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要がある。また、206 試験のコホート 1 に組み入れられた前治療歴数が1つの FL 患者数は極めて限られていることから、現時点において、再発又は難治性の FL に対する本薬の一次治療としての本薬の有効性及び安全性は確立していないと考える。

以上より、効能・効果に関する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「EZH2 遺伝子変異を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(再発又は難治性に対して未治療の場合を除く)」と設定した。

- 再発又は難治性の FL の一次治療における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は、2つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える旨の申請者の説明について一定の理解は可能である。ただし、本邦において、再発又は難治性の FL 患者を対象とした検証的試験の成績に基づき承認されている抗悪性腫瘍剤がある一方で、現時点で本薬の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬の投与対象は、検証的な試験成績に基づき有効性が示された標準的な治療が困難な再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者である旨を効能・効果で明記することが適切である。

以上より、効能・効果に関する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切と判断した。

⁷⁰⁾ 206 試験のコホート 1 において、2つ以上の前治療歴を有する部分集団における Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 73.3 [48.9, 90.3] (11/15 例) であった。