

<効能・効果に関する注意>

- 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とすること。
- 「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.4.2 EZH2 遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択において使用する検査について、以下のように説明している。

101 試験の第II相パートでは、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 PCR 法「cobas EZH2 Mutation Test」により *EZH2* 遺伝子変異の有無が判定され、当該試験において、*EZH2* 遺伝子変異陰性の FL 患者と比較して *EZH2* 遺伝子変異陽性の患者で高い有効性が認められた（7.1.2.1 参照）。また、206 試験では、101 試験の第II相パートの結果を踏まえ、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 PCR 法「cobas EZH2 Mutation Test」により、*EZH2* 遺伝子変異陽性と判定された患者のみが対象とされ、当該患者において本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。なお、101 試験の第II相パート及び 206 試験のコホート 1 で用いられた「cobas EZH2 Mutation Test」は、本薬の適応判定の補助を使用目的とする CDx として申請されている。

以上より、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の FL 患者に対して本薬を使用する際には、「cobas EZH2 Mutation Test」を用いて患者選択することが適切であるため、効能・効果に関する注意の項において、十分な経験を有する病理医又は検査施設で行う旨及び検査にあたっては承認された体外診断薬を使用する旨等を注意喚起する。

なお、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異のない FL 患者に対する本薬の投与について、現時点において、日本人の再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異のない FL 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績が得られていないこと等から、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

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、効能・効果に関する注意の項の *EZH2* 遺伝子検査に関する記載については、下記のように整備した上で注意喚起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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはタゼメトstattとして1回 800 mg を1日 2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関する注意の項について、申請時に CYP3A を阻害する薬剤との併用時における用量調節基準が設定されていたものの、当該基準に従って本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績が得られていないこと等から、本申請後に当該基準が削除され、以下の旨が設定された。

<用法・用量に関する注意>

- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。

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、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関する注意>

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	1回 800 mg を 1日 2回
1段階減量	1回 600 mg を 1日 2回
2段階減量	1回 400 mg を 1日 2回
3段階減量	投与中止

本薬の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数 $750 / \text{mm}^3$ 未満	好中球数 $750 / \text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） ・ 忍容性がない Grade 2 ・ Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。回復後は 1段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、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 における本薬の用法・用量は、下記の点を考慮して、本薬 800 mg を BID で連日経口投与すると設定された。

- ・ 101 試験の第Ⅰ相パートにおいて、本薬 1,600 mg BIDまでの用量の忍容性が示されたこと。
- ・ 101 試験の第Ⅰ相パートの本薬 800 mg BID 投与群で、EZH2 に対する阻害作用が期待される血中濃度及び本薬の有効性が期待される奏効率が認められたこと。

上記の設定で、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 が実施された結果、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）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、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 において、有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められた。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、上記の臨床試験のうち、日本人患者を対象とした 206 試験のコホート 1 の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

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、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	1 回 800 mg を 1 日 2 回
1 段階減量	1 回 600 mg を 1 日 2 回
2 段階減量	1 回 400 mg を 1 日 2 回
3 段階減量	投与中止

本薬の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数 750 /mm ³ 未満	好中球数 750 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） • 忍容性がない Grade 2 • Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、101 試験の第Ⅱ相パート、106 試験及び 206 試験における有害事象の発現状況を考慮し、血小板減少・好中球減少・貧血・リンパ球減少及び感染症と設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 101 試験の第Ⅱ相パートにおける発現率等を考慮し、145 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 101 試験の第Ⅱ相パート、106 試験及び 206 試験における発現時期を考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、感染症、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（106 試験）

有害事象は 7/7 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/7 例（85.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、上咽頭炎 5 例（71.4%）、血小板減少症、便秘、味覚異常及び筋痙攣各 3 例（42.9%）、貧血、白血球減少症、好中球減少症、ドライアイ、口内炎、疲労、インフルエンザ、血中クレアチニン増加、不眠症、皮膚乾燥及び発疹各 2 例（28.6%）であった。

重篤な有害事象は 2/7 例（28.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腸管穿孔及び舌扁平上皮癌各 1 例（14.3%）であり、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有害事象は 1/7 例（14.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、舌扁平上皮癌 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験（206 試験）

有害事象は、①コホート 1 (FL 患者) 17/17 例（100%）、②コホート 2 (DLBCL 患者) 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 17/17 例（100%）、②で 3/3 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、①で味覚異常 9 例（52.9%）、上咽頭炎 6 例（35.3%）、リンパ球減少症及び血中 CK 増加各 5 例（29.4%）、便秘及び上気道感染各 4 例（23.5%）、②で疲労、上咽頭炎、心電図 QT 延長、味覚異常、脱毛症、上室性頻脈、非心臓性胸痛、関節痛、背部痛及び浮動性めまい各 1 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は、①で6/17例(35.3%)に認められた(②は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、機械的イレウス、異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、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%)であった。このうち、異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、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、①で3/17例(17.6%)、②で1/3例(33.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で異型肺炎、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で味覚異常1例(33.3%)であった。このうち、①の異型肺炎及び筋痙攣各1例、②の味覚異常1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第I / II相試験(101試験)

7.3.3.1 第I相パート

7.3.3.1.1 用量漸増コホート

有害事象は、①本薬100mg群6/6例(100%)、②本薬200mg群3/3例(100%)、③本薬400mg群3/3例(100%)、④本薬800mg群6/6例(100%)、⑤本薬1,600mg群6/6例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で6/6例(100%)、②で2/3例(66.7%)、④で6/6例(100%)、⑤で6/6例(100%)に認められた(③は該当なし)。発現率が20%以上の有害事象は、①で無力症4例(66.7%)、下痢及び筋痙攣各2例(33.3%)、②で嘔吐、無力症、全身健康状態低下、カテーテル留置部位感染、帯状疱疹、熱傷、創部分泌、食欲減退、高トリグリセリド血症、頭痛、排尿困難、頻尿、骨盤痛及び毛髪成長異常各1例(33.3%)、③で貧血、無力症、末梢性浮腫、血中クレアチニン増加、血中尿素增加、食欲減退、筋骨格系胸痛、腫瘍疼痛、呼吸困難、肺塞栓症及び呼吸窮迫各1例(33.3%)、④で無力症6例(100%)、筋痙攣3例(50.0%)、貧血、血小板減少症、流涙増加、インフルエンザ、気管支炎、咳嗽、労作性呼吸困難、高血圧及び皮膚乾燥各2例(33.3%)、⑤で恶心、無力症、発熱及び味覚異常各3例(50.0%)、貧血、血小板減少症、口内乾燥、敗血症、筋痙攣、うつ病、咳嗽及び労作性呼吸困難各2例(33.3%)であった。

重篤な有害事象は、①で1/6例(16.7%)、②で1/3例(33.3%)、③で2/3例(66.7%)、⑤で2/6例(33.3%)に認められた(④は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①で肺塞栓症1例(16.7%)、②で全身健康状態低下1例(33.3%)、③で貧血、肺塞栓症及び呼吸窮迫各1例(33.3%)、⑤で敗血症及び血小板減少症各2例(33.3%)、貧血、全身健康状態低下、蓄膿及び敗血症性ショック各1例(16.7%)であった。このうち、⑤の貧血及び血小板減少症各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、①で1/6例(16.7%)、④で1/6例(16.7%)、⑤で1/6例(16.7%)に認められた(②及び③は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で肺塞栓症1例(16.7%)、④で胆管拡張1例(16.7%)、⑤で蓄膿及び敗血症各1例(16.7%)であった。このうち、④の胆管拡張1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.1.2 用量拡張コホート

有害事象は、①本薬800mg群7/8例(87.5%)、②本薬1,600mg群6/6例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で5/8例(62.5%)、②で5/6例(83.3%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、①で無力症4例(50.0%)、嘔吐及び筋痙攣各3例(37.5%)、好中球減少症、腹痛、下痢、食欲減退、不安及び寝汗各2例(25.0%)、②で恶心3例(50.0%)、無力症及び呼吸困難各2例(33.3%)であった。

重篤な有害事象は、①で2/8例(25.0%)、②で3/6例(50.0%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で好中球減少症、肺感染、不安、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸困難各1例(12.5%)、②で発熱性好中球減少症、腹痛、無力症、発熱、食欲減退、筋骨格痛、腫瘍疼痛、うつ病、腎炎痛、急性腎不全及び疼痛管理各1例(16.7%)であった。このうち、①の好中球減少症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、①で1/8例(12.5%)に認められた(②は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症1例(12.5%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.1.3 食事の影響コホート

有害事象は、①本薬200mg高脂肪食後投与時5/13例(38.5%)、②本薬200mg空腹時投与時3/13例(23.1%)、③本薬400mg投与時11/12例(91.7%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で2/13例(15.4%)、②で2/13例(15.4%)及び③で6/12例(50.0%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、③で無力症5例(41.7%)、食欲減退3例(25.0%)であった(①及び②は該当なし)。

重篤な有害事象は、②で1/13例(7.7%)、③で5/12例(41.7%)に認められた(①は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、②で腹痛1例(7.7%)、③で全身健康状態低下2例(16.7%)、無力症、医療機器関連感染、食欲減退、腫瘍疼痛、神経痛、呼吸窮迫、疼痛管理及び起立性低血圧各1例(8.3%)であり、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有害事象は、①で1/13例(7.7%)に認められた(②及び③は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症1例(7.7%)であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.3.1.4 薬物相互作用コホート

有害事象は、①ミダゾラム単独投与時0/13例、②本薬単独投与時9/13例(69.2%)、③本薬及びミダゾラム併用投与時12/13例(92.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、②で7/13例(53.8%)、③で8/13例(61.5%)に認められた(①は該当なし)。発現率が30%以上の有害事象は、②で貧血4例(30.8%)、③で無力症5例(38.5%)、貧血4例(30.8%)であった(①は該当なし)。

重篤な有害事象は、③で2/13例(15.4%)に認められた(①及び②は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、肺炎及び頸腕症候群各1例(7.7%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.3.3.2 第Ⅱ相パート

有害事象は、①コホート1 37/37例(100%)、②コホート2 61/62例(98.4%)、③コホート3 58/64例(90.6%)、④コホート4 44/45例(97.8%)、⑤コホート5 54/54例(100%)、⑥コホート6 68/71例(95.8%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で26/37例(70.3%)、②で35/62例(56.5%)、③で37/64例(57.8%)、④で38/45例(84.4%)、⑤で42/54例(77.8%)、⑥で34/71例(47.9%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、①で悪心及び発熱各11例(29.7%)、下痢10例(27.0%)、嘔吐及び疲労各9例(24.3%)、咳嗽及び血小板減少症各8例(21.6%)、②で血小板減少症18例(29.0%)、咳嗽15例(24.2%)、悪心14例(22.6%)、③で悪心及び貧血各13例

(20.3%)、④で脱毛症 10 例 (22.2%)、悪心 9 例 (20.0%)、⑤で悪心 14 例 (25.9%)、無力症 12 例 (22.2%)、咳嗽及び貧血各 11 例 (20.4%)、⑥で血小板減少症 17 例 (23.9%)、貧血 16 例 (22.5%)、無力症 15 例 (21.1%) であった。

重篤な有害事象は、①で 22/37 例 (59.5%)、②で 34/62 例 (54.8%)、③で 30/64 例 (46.9%)、④で 11/45 例 (24.4%)、⑤で 16/54 例 (29.6%)、⑥で 49/71 例 (69.0%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で腹痛 4 例 (10.8%)、好中球減少症 2 例 (5.4%)、②で好中球減少症 4 例 (6.5%)、全身健康状態低下 3 例 (4.8%)、貧血、末梢性浮腫、高血糖、背部痛、癌疼痛及び神経痛各 2 例 (3.2%)、③で好中球減少症及び全身健康状態低下各 6 例 (9.4%)、血小板減少症 5 例 (7.8%)、肺感染 2 例 (3.1%)、⑤で貧血及び全身健康状態低下各 2 例 (3.7%)、⑥で血小板減少症及び全身健康状態低下各 8 例 (11.3%)、好中球減少症 6 例 (8.5%)、貧血、発熱性好中球減少症、発熱、肺炎各 3 例 (4.2%)、多臓器不全、非心臓性胸痛、敗血症、下気道感染、背部痛、癌疼痛、呼吸困難、肺障害及び咳嗽各 2 例 (2.8%) であった (④は該当なし)。このうち、①の好中球減少症 2 例、腹痛 1 例、②の好中球減少症 4 例、貧血及び末梢性浮腫各 1 例、③の好中球減少症 4 例、血小板減少症 2 例、⑥の血小板減少症及び好中球減少症各 4 例、貧血 2 例、発熱性好中球減少症及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4/37 例 (10.8%)、②で 3/62 例 (4.8%)、③で 4/64 例 (6.3%)、④で 3/45 例 (6.7%)、⑤で 5/54 例 (9.3%)、⑥で 8/71 例 (11.3%) に認められた。いずれのコホートにおいても 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (103 試験)

有害事象は 3/3 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/3 例 (100%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、蜂巣炎、頭痛、嗜眠、疲労及び咳嗽各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は 3/3 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎 2 例 (66.7%)、好中球減少性敗血症及び頸部腫瘍各 1 例 (33.3%) であり、うち、蜂巣炎及び好中球減少性敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頸部腫瘍 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.5 海外第 I 相試験 (105 試験)

7.3.5.1 パート A

有害事象は、①本薬 400 mg 単独投与時 8/16 例 (50.0%)、②フルコナゾール併用投与時 5/14 例 (35.7%)、③本薬 800 mg 単独投与時 11/14 例 (78.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 4/16 例 (25.0%)、②で 3/14 例 (21.4%)、③で 7/14 例 (50.0%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、①で悪心、嘔吐、腹痛、疲労及び高カルシウム血症各 2 例 (12.5%)、②で悪心及び下痢各 2 例 (14.3%)、③で疲労 4 例 (28.6%)、悪心、下痢及び浮動性めまい各 3 例 (21.4%)、嘔吐及び帶状疱疹各 2 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象は、①で 3/16 例 (18.8%)、③で 2/14 例 (14.3%) に認められた (②は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①で腹痛 2 例 (12.5%)、高カルシウム血症 1 例 (6.3%)、③で死亡及び帶

状疱疹各 1 例（7.1%）であった。このうち、③の帯状疱疹 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.3.5.2 パート B

有害事象は、①レパグリニド及びオメプラゾール併用投与時 2/15 例（13.3%）、②本薬単独投与時 9/16 例（56.3%）、③本薬、レパグリニド及びオメプラゾール併用投与時 7/15 例（46.7%）、④本薬及びオメプラゾール併用投与時 14/16 例（87.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、②で 5/16 例（31.3%）、③で 6/15 例（40.0%）、④で 6/16 例（37.5%）に認められた（①は該当なし）。発現率が 10%以上の有害事象は、②で便秘及び疲労各 2 例（12.5%）、③で疲労 3 例（20.0%）、白血球数減少 2 例（13.3%）、④で貧血 4 例（25.0%）、下痢及び血小板数減少各 3 例（18.8%）、嘔吐、死亡、発熱、上気道感染、転倒、切開部位痛及び鼻閉各 2 例（12.5%）であった（①は該当なし）。

重篤な有害事象は、②で 1/16 例（6.3%）、④で 7/16 例（43.8%）に認められた（①及び③は該当なし）。認められた重篤な有害事象は、②で敗血症 1 例（6.3%）、④で死亡 2 例（12.5%）、貧血、便失禁、腸管穿孔、小腸閉塞、虫垂炎、気管支炎、細菌性腹膜炎、硬膜下血腫、低カルシウム血症、腫瘍疼痛、胸水、誤嚥性肺炎及び呼吸不全各 1 例（6.3%）であった。このうち、④の貧血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、④で 1/16 例（6.3%）に認められた（①、②及び③は該当なし）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、④で死亡 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する一定の有効性は示され、認められたペネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は EZH2 のメチル化活性を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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、臨床的意義があると考える。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和3年4月27日

申請品目

[販売名]	タズベリク錠 200 mg
[一般名]	タゼメトスタット臭化水素酸塩
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和2年6月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の FL 患者を対象とした 2 つの臨床試験（①101 試験の第Ⅱ相パートのコホート 4 及び ②206 試験のコホート 1）において、それぞれ以下の結果が得られたこと等から、当該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。

- 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こと。
- 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について、奏効率の 90%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率（10%）を上回ったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髓抑制、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症であると判断した。

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、造血器悪性腫瘍の治療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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、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 患者であると判断した。

- 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られること。
- 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、現時点では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。

また、機構は、以上の検討等を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、以下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であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 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とすること。
- 「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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはタゼメトstattとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	1回 800 mg を 1日 2回
1段階減量	1回 600 mg を 1日 2回
2段階減量	1回 400 mg を 1日 2回
3段階減量	投与中止

本薬の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数 750 /mm ³ 未満	好中球数 750 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は1段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） ・ 忍容性がない Grade 2 ・ Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。回復後は1段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 145 例、観察期間を 52 週間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- ・ 本調査の安全性検討事項については、感染症、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症を設定することが適切である。
- ・ 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、感染症、骨髓抑制、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症と設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 145 例及び 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 及び 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 感染症 • 骨髓抑制	• 二次性悪性腫瘍 • 光線過敏症	• 肝機能障害患者での使用 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（206 試験の継続試験）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 36 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	52 週間
調査予定症例数	145 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、骨髓抑制、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、診断名、病期分類、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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）

[用法・用量]

通常、成人にはタゼメトstattとして1回 800 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警 告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関する注意]

- 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。
- 本剤による治療は、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とすること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤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。

[用法・用量に関する注意]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	1回 800 mg を1日2回
1段階減量	1回 600 mg を1日2回
2段階減量	1回 400 mg を1日2回
3段階減量	投与中止

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数 750 /mm ³ 未満	好中球数 750 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） • 忍容性がない Grade 2 • Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髓性白血病
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CDx	companion diagnostics	コンパニオン診断薬等
CHOP	cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びPSL
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CVP	cyclophosphamide、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ビンクリスチン及びPSL
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した本薬
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EZH2	enhancer of zeste homolog 2	
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCB	germinal-center B-cell-like	胚中心B細胞様
HBc 抗体	anti-hepatitis B core antibody	
HBs 抗体	hepatitis B surface antibody	
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス

hERG	human <i>ether-a-go-go-related gene</i>	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HMT	histone methyltransferase	ヒストンメチル基転移酵素
H3K4	histone H3 lysine 4	ヒストン H3 の 4 番目のリジン残基
H3K9	histone H3 lysine 9	ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
H3K27me3	histone H3 lysine 27 trimethylation	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化
H3K36	histone H3 lysine 36	ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基
H3K79	histone H3 lysine 79	ヒストン H3 の 79 番目のリジン残基
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LIW Feeder	loss in weight feeder	
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPE	mean photo effect	光平均作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	not estimated	推定不能
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology、B-cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	

NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PIF	photo irritation factor	光刺激係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pKa		酸解離定数
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRC2	polycomb-repressive complex 2	
PRDM1	PR domain zinc finger protein 1	
PSL	prednisolone/prednisone/methylprednisolone	プレドニゾロン/prednisone(本邦未承認)/メチルプレドニゾロン
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
ΔQTcI	Individual-corrected QT interval	個人ごとの心拍数で補正したQT間隔のベースラインからの変化量
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショッップレポート
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SMARCB1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member1	
SMARCA2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member2	
SMARCA4	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member4	
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T-ALL	acute lymphoblastic leukemia	T細胞急性リンパ性白血病
TID	ter in die	1日3回
T-LBL	T cell lymphoblastic lymphoma	T細胞リンパ芽球性リンパ腫

TP53INP1	tumor protein p53 inducible nuclear protein1	
TUNEL	terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling	
UV	ultraviolet	紫外線
UVA	ultraviolet A	紫外線A波
UVB	ultraviolet B	紫外線B波
VZV	varicella zoster virus	水痘帶状疱疹ウイルス
オビヌツズマブ		オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
101 試験		E7438-G000-101 試験
102 試験		EZH-102 試験
103 試験		EZH-103 試験
105 試験		EZH-105 試験
106 試験		E7438-J081-106 試験
202 試験		EZH-202 試験
203 試験		EZH-203 試験
206 試験		E7438-J081-206 試験
申請		製造販売承認申請
ベンダムスチン		ベンダムスチン水和物
本薬		タゼメトスタット臭化水素酸塩
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）
レナリドミド		レナリドミド水和物