2.2. 緒言

タゼメトスタット臭化水素酸塩（E7438，以下本薬）は，EZH2 に対する選択的かつ可逆的な経口の低分子阻害薬である。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び濾胞性リンパ腫（FL）では，EZH2 の SET ドメイン領域（Y646 等）に機能獲得型変異があり，EZH2 のトリメチル化活性の亢進により高レベルのトリメチル化 H3K27 が生成されて，変異 EZH2 に依存した腫瘍増殖をおこすことが知られている。そのため，EZH2 に対する阻害薬である本薬は FL に対する有効な治療法を提供できると期待される。

FL の治療法として，初発 FL に対しては抗 CD20 抗体（リツキシマブ及びオビヌツズマブ）を含む併用化学療法が用いられる。再発 FL（二次治療）に対して，国内では複数の治療選択肢が存在するものの，治療選択肢に関する統一したコンセンサスは認められておらず，標準的な治療法として定まった薬剤はない。国内の治療ガイドラインでは初回再発の FL に対する薬剤として，リツキシマブ，オビヌツズマブ（ガイドラインには未掲載），フルダラビン及びベンダムスチン等が挙げられている。しかしながら，リツキシマブ，オビヌツズマブ及びベンダムスチンは，再発のみならず初発の FL に対する効能・効果も有しており，主に早期の治療で用いられることが多いため再発の FL における治療選択肢は限られている。再発 FL は治癒が見込めないため抗がん剤による治療を繰り返す必要があるが，再発 FL に対する二次治療（すなわち FL に対する三次治療）以降の標準治療はなく，用いられる薬剤の多くは殺細胞性薬剤であり血液毒性等の副作用発現率が高く，治療の中断を余儀なくされる場合があることから，抗腫瘍効果が高く，副作用が少なく，かつ長期に投与可能な薬剤が求められている。

本薬の臨床開発では，国内第 2 相試験（FL の二次治療以降かつ標準的な治療の選択肢がない患者が対象）及び外国第 2 相試験（FL の三次治療以降対象）において，EZH2 遺伝子変異を有する再発又は難治性の FL に対する本薬の有効性が示された。発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であった。

したがって，本申請は，「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）」を予定効能・効果とした医薬品製造販売承認申請である。