目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 濾胞性リンパ腫の臨床的・病態生理学的側面 6
2.5.1.2.1 濾胞性リンパ腫の疫学 6
2.5.1.2.2 濾胞性リンパ腫の治療の現状 7
2.5.1.3 臨床開発計画 7
2.5.1.3.1 臨床データパッケージ 7
2.5.1.3.2 国内 106 試験 8
2.5.1.3.3 国内 206 試験 8
2.5.1.3.4 外国 101 試験 9
2.5.1.3.5 臨床薬理試験 9
2.5.1.3.6 対面助言相談（医薬品申請前相談） 9
2.5.1.3.7 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点 10
2.5.1.4 GCP に関する陳述 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 吸収 11
2.5.3.2 分布 11
2.5.3.3 代謝及び排泄 11
2.5.3.4 用量比例性及び時間依存的な薬物動態 12
2.5.3.5 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 12
2.5.3.5.1 年齢，性別，体格，人種及びがん腫 12
2.5.3.5.2 肝機能障害患者における薬物動態 12
2.5.3.5.3 腎機能障害患者における薬物動態 13
2.5.3.6 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 13
2.5.3.6.1 食事の影響 13
2.5.3.6.2 薬物間相互作用 13
2.5.3.7 QT 間隔への影響 14
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 試験デザイン 16
2.5.4.2 試験デザインの適切性 18
2.5.4.2.1 用法用量 18
2.5.4.2.2 対象集団 18
2.5.4.2.3 主要評価項目 19
2.5.4.2.4 症例数の設定 19
2.5.4.2.5 対照群の設定 20

2.5.4.3 解析対象集団 20
2.5.4.4 被験者背景 20
2.5.4.5 FL-MT に対する本薬の有効性 22
2.5.4.5.1 有効性解析対象集団での有効性 22
2.5.4.5.2 各サブグループにおける奏効率 23
2.5.5 安全性の概括評価 25
2.5.5.1 安全性の評価方法 25
2.5.5.1.1 安全性解析対象集団 25
2.5.5.1.2 安全性評価項目 26
2.5.5.1.3 集計方法 26
2.5.5.2 休薬及び減量方法 26
2.5.5.3 暴露状況 27
2.5.5.4 有害事象 28
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象 28
2.5.5.4.2 Grade 3 以上の有害事象及び副作用 30
2.5.5.4.3 死亡 31
2.5.5.4.4 重篤な有害事象 31
2.5.5.4.5 投与中止に至った有害事象 31
2.5.5.4.6 減量に至った有害事象 31
2.5.5.4.7 休薬に至った有害事象 31
2.5.5.4.8 特に注目すべき有害事象 31
2.5.5.5 臨床検査値異常 33
2.5.5.6 バイタルサイン及び心電図 33
2.5.5.7 特別な患者集団における安全性 33
2.5.5.8 妊婦，産婦，授乳婦への投与 34
2.5.5.9 薬物相互作用 34
2.5.5.10 過量投与 34
2.5.5.11 市販後の使用経験 34
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 35
2.5.6.1 治療の背景 35
2.5.6.1.1 疾患又は症状 35
2.5.6.1.2 現行の治療 35
2.5.6.2 ベネフィット 35
2.5.6.2.1 EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫患者に対し高い奏効率を示した 35
2.5.6.2.2 濾胞性リンパ腫の三次治療以降において国内外の既承認薬を上回る有効性が認められた 35
2.5.6.2.3 濾胞性リンパ腫における標準治療後において高い有効性を示した 38
2.5.6.2.4 簡便な服薬 38
2.5.6.3 リスク 38

2.5.6.3.1 血球減少 38
2.5.6.3.2 感染症 38
2.5.6.3.3 濾胞性リンパ腫に対する既承認薬との比較 39
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 40
2.5.7 参考文献 42

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
α1-AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時からｘ時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：$AUC_{(0-24h)}$）
$AUC_{(0-t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法
C	cycle	サイクル
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, predonisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	day	日
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫
DLBCL-MT	diffuse large B-cell lymphoma with EZH2 mutation	EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	–
EZH2	enhancer of zeste homolog 2	–
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL-MT	follicular lymphoma with EZH2 mutation	EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫
GCB	germinal center B-cell-like	胚中心Ｂ細胞様
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HG	human γ-globulin	ヒトγ-グロブリン
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ITT	Intent-to-treat	無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方
IWG	International Working Group	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート収集法
NE	not estimable	推定不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	PI3 キナーゼ
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
POD24	progression/relapse of disease within 24 months following start of first-line therapy	一次治療開始から 24 ヵ月以内に増悪した集団
PRC2	polycomb repressive complex 2	ポリコーム抑制複合体 2
PT	preferred term	基本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
QTcI	subject-specific corrected QT interval using linear regression model	線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔
R	rituximab	リツキシマブ
R_B	blood to plasma concentration ratios	血液／血漿中濃度比
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, predonisolone	リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法
R-CVP	rituximab, cyclophosphamide, vincristine, predonisolone	リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相の推奨用法用量
SET	Su(var)3-9, enhancer of zeste, trithorax	–
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	治験薬投与後に認められた顕著な異常値
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
V_c/F	apparent volume of distribution for the central compartment	中央コンパートメントのみかけの分布容積
V_z	volume of distribution at terminal phase	最終消失相に基づく分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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。

遺伝子発現のエピジェネティクス制御において，クロマチンの主要タンパク質であるヒストンの翻訳後修飾（メチル化，アセチル化，ユビキチン化，リン酸化等々）は重要な役割を果たしており，様々ながんの発症や悪性化に関与している。このうちヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（H3K27）のトリメチル化は，造血幹細胞など多くの幹細胞やがん細胞のクロマチンにおいて亢進しており，細胞分化にかかわる遺伝子あるいは癌遺伝子の発現抑制，細胞増殖促進に関与している（Copeland, 2013；Margueron and Reinberg, 2011）。EZH2 は H3K27 を基質とする特異的なヒストンメチル基転移酵素であり，ポリコーム複合体 PRC2 のサブユニットとして，H3K27 のモノメチル化，ジメチル化及びトリメチル化を触媒する。EZH2 の遺伝子変異，遺伝子増幅・過剰発現，あるいは活性亢進は，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL），濾胞性リンパ腫（FL），悪性ラブドイド腫瘍，滑膜肉腫，乳癌，前立腺癌，悪性黒色腫，膀胱癌等で報告があり，EZH2 を標的とする薬剤は新たな抗がん治療となる可能性がある（Arisan, et al., 2005；Chase and Cross, 2011；Varambally, et al., 2002；Yoo and Hennighausen, 2012；Zingg, et al., 2015；Kim and Roberts, 2016）。特に，DLBCL 及び FL では，EZH2 の SET ドメイン領域（Y646 等）に変異があり，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（Morin, et al., 2010；Sneeringer, et al., 2010）。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。

2.5.1.2 濾胞性リンパ腫の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 濾胞性リンパ腫の疫学

FL は，非ホジキンリンパ腫全体の 10%～20%を占める代表的な低悪性度 B 細胞リンパ腫である。ほとんどの患者がリンパ節腫大をきたして診断に至るが，診断時 70%～85%の患者が臨床病期 III・IV の進行期であり，骨髄浸潤を高率に認める。FL は，一般的に経過が緩徐であり，かつ当初は化学療法感受性が良好である。しかし，FL 患者は再発を繰り返すことが多く，その傾向は進行期において顕著である（日本血液学会編, 2018；National Cancer Institute, 2019）。

本薬の予定効能効果は EZH2 遺伝子変異を有する FL の三次治療以降に該当する。厚生労働省の平成 29 年患者調査によると，「傷病基本分類別 C820～829」において FL は計 9000 人と報告されている（厚生労働省, 2018.）。FL の患者数に対し，三次治療の対象患者数は約 16.5%と報告されていること（Link, et al., 2019），及び FL の 7%～27%が EZH2 遺伝子の機能獲得型変異を有するとの報告を考慮すると（Bödör, et al., 2013；Morin, et al., 2010），EZH2 遺伝子変異を有する FL のうち三次治療以降の対象となる総患者数は約 100～400 人と推定される。

2.5.1.2.2 濾胞性リンパ腫の治療の現状

初発進行期の高腫瘍量 FL に対する標準的な治療法として，シクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチン／プレドニゾロンの多剤併用化学療法にリツキシマブ（R）を併用する R-CHOP 療法，R-CHOP 療法からドキソルビシンを除いた R-CVP 療法，又は R とベンダムスチンを併用する BR 療法が挙げられる（カテゴリー1）。初発進行期の低腫瘍量 FL に対する標準的な治療法は，経過観察（カテゴリー1）又は R 単剤（カテゴリー2A）が挙げられる。なお，R に代わり，オビヌツズマブが用いられることがある（日本血液学会編, 2018）。

再発 FL に対して，国内では複数の治療選択肢が存在するものの，高リスクの若年者に対する自家移植併用大量化学療法を除き，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（カテゴリー2B 以下），標準的な治療法はない。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，フルダラビン及びベンダムスチン等が挙げられているが，リツキシマブ及びベンダムスチンは，初回再発のみならず初発 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。また，ベンダムスチン及びフルダラビン等の化学療法は血液毒性等の副作用により，治療の中断を余儀なくされる場合がある。さらに，再発後の二次治療以降（三次治療以降に該当）についてはガイドラインに記載がない（日本血液学会編, 2018）。また，米国で FL の三次治療以降で承認されている PI3 キナーゼ阻害剤は国内では未承認であり，外国と比べても国内の再発 FL に対する治療のうち，特に三次治療以降に対する治療選択肢は限られている。

以上より，再発を繰り返す FL において薬物治療のニーズは満たされておらず，特に FL の三次治療以降に対する新たな治療選択肢が必要とされている。

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。国内第 1 相試験（国内 106 試験），国内第 2 相試験（国内 206 試験）及び外国第 1/2 相試験（外国 101 試験）の計 3 試験の成績を評価資料とした。また，外国で実施された 2 つの臨床薬理試験（外国 103 試験及び外国 105 試験）成績を参考資料とした。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	被験者数
【評価資料】					
第 1/2 相	外国 101 試験（第 1 相パート）	固形がん又は B 細胞性リンパ腫	忍容性 RP2D 安全性 薬物動態 [a]	用量漸増：100~1600 mg BID 食事効果：200 mg 単回投与後，400 mg BID 薬物相互作用：800 mg BID とミダゾラム 2 mg 単回投与	64
	外国 101 試験（第 2 相パート）	FL 又は DLBCL	有効性（ORR） 安全性	800 mg BID	333 （FL-MT：45）
第 1 相	国内 106 試験	FL 又は DLBCL	忍容性 安全性 薬物動態	800 mg 単回投与（C0D1） 800 mg BID（C1D1 以降）	7 （FL-MT：1）
第 2 相	国内 206 試験	FL-MT 又は DLBCL-MT	有効性（ORR） 安全性	800 mg BID	20 （FL-MT：17）
【参考資料】					
第 1 相	外国 103 試験	B 細胞性リンパ腫	絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス	800 mg BID 500 nCi の［^{14}C］標識された本薬を含む 12 µg 単回静脈内投与 400 µCi (14.8 MBq)の［^{14}C］標識された本薬を含む 800 mg 単回経口投与	3
第 1 相	外国 105 試験	固形がん又は B 細胞性リンパ腫等	薬物相互作用	パート A： 400 mg BID ＋フルコナゾール 400 mg QD 投与後，800 mg BID パート B： 800 mg BID＋レパグリニド 0.25 mg QD 及びオメプラゾール 20 mg QD 投与後，800 mg BID	32

BID=1 日 2 回，DLBCL=びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，C=Cycle，D=Day，DLBCL-MT=EZH2 遺伝子変異を有するびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，FL=濾胞性リンパ腫，FL-MT=EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫，ORR=客観的奏効率，RP2D=第 2 相試験の推奨用量，QD=1 日 1 回
a: 本薬の薬物動態に対する食事の影響，ミダゾラムとの薬物相互作用，及び本薬の血中濃度と QTc の関連性の評価を含む。

2.5.1.3.2 国内 106 試験

本試験は，再発又は難治性の FL 又は DLBCL を対象とした，単群，非盲検の第 1 相試験であり，本薬の忍容性，安全性，薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。4 日間から成る第 0 サイクルでは 1 日目に本薬 800 mg を単回投与し，第 1 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとして，本薬 800 mg BID が投与された。その結果，外国 101 試験（2.5.1.3.4 項）において決定された RP2D である 800 mg BID の忍容性が本試験でも認められた。

2.5.1.3.3 国内 206 試験

本試験は，1 レジメン以上の前治療歴を有し，標準的治療の選択肢がない再発又は難治性の

FL-MT 又は DLBCL-MT を対象とした，非盲検の第 2 相試験である。主要目的として，FL-MT 又は DLBCL-MT のそれぞれのコホートで本薬の有効性を客観的奏効率（ORR）で評価した。本試験では，28 日間を 1 サイクルとして，本薬 800 mg BID が投与され，FL-MT コホートにおけ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。なお，DLBCL-MT コホートについては，Epizyme 社による外国での DLBCL における本薬単剤開発の中止を受けて（2.5.1.3.4 項），新たな DLBCL-MT 患者の登録を試験途中で中止した。

2.5.1.3.4 外国 101 試験

本試験の第 1 相パートは，進行又は転移性固形がん又は B 細胞性リンパ腫を対象とした非盲検試験であり，最大耐量（MTD）の他に，食事の影響及び薬物相互作用が検討された。用量漸増パートでは，28 日間を 1 サイクルとして，本薬を BID 反復経口投与した。初回投与量 100 mg BID から開始し，200，400，800 及び 1600 mg BID を検討したところ，1600 mg BID で 1 例に用量制限毒性（DLT）が認められたが，MTD には到達しなかった。第 1 相パートで得られた安全性，薬物動態，バイオマーカー及び抗腫瘍効果の結果に基づいて，RP2D は 800 mg BID に決定された。

本試験の第 2 相パートは，2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の DLBCL 又は FL を対象とした，非盲検試験である。6 つのコホート（1. DLBCL-MT［GCB type］，2. DLBCL-WT［GCB type］，3. DLBCL-WT［non-GCB type］，4. FL-MT，5. FL-WT，6. DLBCL-WT プレドニゾロン併用）から成り，それぞれのコホートで本薬の有効性を ORR で評価した。コホート 1～5 では 28 日間を 1 サイクルとして本薬 800 mg BID 投与し，コホート 6 では本薬 800 mg BID とプレドニゾロン（プレドニゾロンは 40 mg/m^2 1 日 1 回 Day 1～5，Day 15～19 投与を 4 サイクル）を併用投与した。

その結果，FL-MT 及び FL-WT コホートにおける本薬の有効性が示され，発現した副作用は休薬，減量等で管理可能であった。

なお，外国 101 試験において Epizyme 社が中間評価を実施した結果，DLBCL（単剤及びプレドニゾロン併用）における有効性が開発を継続するのに十分ではないと結論付けられたため，DLBCL 患者の登録が中止された。

2.5.1.3.5 臨床薬理試験

臨床薬理試験については，第 1 相試験 2 試験（外国 101 試験及び国内 106 試験）に加え，2 試験を外国にて実施した。B 細胞性リンパ腫又は固形がん患者を対象とし，本薬の絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスを検討する外国 103 試験，本薬の薬物相互作用を検討する外国 105 試験を実施した。また，外国 101 試験において，本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響，CYP3A の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討した。QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響に関しては，ICH–E14 ガイドラインに基づき，外国 101 試験の血漿中タゼメトスタット–QT 関係及び代謝物 EPZ-6930 濃度–QT 関係についてモデル解析を実施し評価した。

2.5.1.3.6 対面助言相談（医薬品申請前相談）

国内における製造販売承認申請に際し 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した医薬品申請前相談において，本

薬の[redacted]の適切性及びそれに基づく[redacted]について協議し，PMDA より[redacted]である旨の見解を得た。

2.5.1.3.7 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点

抗腫瘍効果の判定において，国内 106 試験では「The Lugano Classification (CT-Based Response)」（Cheson, et al., 2014），国内 206 試験及び外国 101 試験（第 2 相パート）では「Revised response criteria for malignant lymphoma (IWG-2007)」（Cheson, et al., 2007）を用いた。また，有害事象評価にあたっては，「Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）」又は邦訳にあたる「有害事象共通用語規準日本語訳」を用いた。CTCAE の版については，各試験の計画立案時に最新の版を使用した。

なお，国内では「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 1101001 号平成 17 年 11 月 1 日）に準じて試験デザイン等を設定した。

2.5.1.4 GCP に関する陳述

全ての臨床試験において，国内では薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに則って実施された。外国では，ICH-GCP 及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬は即放性製剤として開発され，2 種類の製剤（懸濁剤，錠剤）を臨床試験に使用した。懸濁剤はタゼメトスタット原薬を分散媒 ORA-Sweet®に懸濁させた用時調製型の製剤である。錠剤は，臨床試験から市販用まで一貫して同一の処方で 50，100，200，及び 400 mg の力価が開発され，処方変更は行われていない（50 mg は臨床試験に不使用）。

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響については，200 mg 錠製剤を用いて検討した結果（外国 101 試験 第 1 相パート），絶食下に比べて食後のタゼメトスタットの血漿中の最高濃度（C_{max}）は 38%低下し，投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）は 31%減少し，最高濃度到達時間（t_{max}）は 3 時間遅延した。食後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は絶食下と比較し減少したものの，臨床的に許容される変動の範囲内であると考えた（外国 101 試験 第 1 相パート）。本結果を基に，外国 101 試験 第 2 相パート及び国内 206 試験においては，食事に関わらず本薬を投与し，安全性及び有効性を評価した。以上より，本薬は食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

患者を対象とした第 1/2 相試験 1 試験，第 1 相試験 3 試験，第 2 相試験 1 試験において，本薬の薬物動態及び薬力学的特性を検討した。また，外国 101 試験 第 1 相パートのデータを用いて，ICH E14 ガイドラインに基づき，血漿中濃度–QT 関係を検討することで，QT 間隔延長に対する本薬の影響を評価する Thorough QT 試験の代替とした。母集団薬物動態解析においては，タゼメトスタットの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に影響を及ぼす要因

を探索した。

一部の臨床試験で測定したタゼメトスタットの代謝物の中で，比較的生成割合の大きかった EPZ-6930 及び EPZ006931 において，非臨床薬理試験において H3K27 のトリメチル化阻害の程度はタゼメトスタットと比較すると，それぞれ 1/11～1/31，1/134 の弱い薬理活性を示した（2.6.2.2.1.3 項）。

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験は 21 試験実施し，内訳は，タンパク結合 3 試験，血球移行性 1 試験，代謝物プロファイリング及び代謝酵素の同定 7 試験，代謝酵素の阻害と誘導 5 試験，トランスポーターによる輸送及び阻害 5 試験であった。

2.5.3.1 吸収

固形がん及び B 細胞リンパ腫を対象に，本薬を錠剤として経口投与したとき，タゼメトスタットは中央値として 1～4 時間の t_{max} で吸収された（国内 106 試験，外国 101 試験，外国 103 試験，外国 105 試験）。外国人 B 細胞リンパ腫患者に，本薬を 800 mg BID 14 日間以上反復投与した後，800 mg を経口投与し，1 時間後に約 12 μg の［^{14}C］タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの，絶対的バイオアベイラビリティの平均は 34%であった（外国 103 試験）。

2.5.3.2 分布

ヒトにおけるタゼメトスタットの in vitro 血漿中タンパク結合率（検討濃度：1～30 μmol/L）は 87.7%～91.1%であり，濃度依存性は認められなかった。ヒト血漿中に存在するヒト血清アルブミン（HSA），α1-酸性糖タンパク質（α1-AGP）及びヒト γ-グロブリン（HG）のうち，タゼメトスタットは HSA に対して最も強い結合を示した。ヒトにおけるタゼメトスタットの in vitro での血液/血漿中濃度比（R_B）（検討濃度：50～50,000 ng/mL）は 0.71～0.96 であり，最高濃度（50,000 ng/mL）でやや高値を示した。

また，B 細胞リンパ腫患者を対象としたマスバランスを検討した試験（外国 103 試験）において，総放射能の血漿中濃度に対する全血中濃度の比は，0.63～0.75 であったことから，投与薬物関連物質の赤血球への移行性は高くないことが示唆された。

外国人 B 細胞リンパ腫患者に，本薬を 800 mg BID 14 日間以上反復投与した後，800 mg を経口投与し，1 時間後に約 12 μg の［^{14}C］タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの V_z は 271 L であった（外国 103 試験）。

2.5.3.3 代謝及び排泄

B 細胞リンパ腫患者を対象としたマスバランス試験の結果において，放射能の糞中の平均回収率は 79%，尿中の平均回収率は 15%であったことから，投与薬物関連物質の主要な排泄経路は糞中であることが示唆された（外国 103 試験）。外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者（外国 101 試験 第 1 相パート）及び日本人 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者（国内 106 試験）の単回及び反復投与後において，投与量の 3.4%以下が未変化体として尿中に排泄され，タゼメトスタットの体内からの消失に対する尿中排泄の寄与は少ないことが示された。マスバランス試験で回収された糞中放射能中に未変化体は検出されなかった。以上の結果から，タゼメトスタットの主要な消失経路は代謝であると考えられた。

In vitro 試験及びヒト臨床試験の結果から，タゼメトスタットの代謝は主に CYP3A4 が関与することが示唆された。

2.5.3.4 用量比例性及び時間依存的な薬物動態

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者に本薬を錠剤として 100，200，400，800 及び 1600 mg を BID 投与したとき，単回投与時及び投与 15 日目のタゼメトスタットの C_{max} 及び投与時から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}12h)}$）は，用量比を超える上昇を示した（外国 101 試験 第 1 相パート）。

母集団薬物動態解析により得られた最終モデルの CL/F には投与量の影響が組み込まれ，投与量の増加に伴って CL/F は低下すると推定されたが，臨床の用量範囲（400～800 mg）において，CL/F に及ぼす投与量の影響は小さいと考えられた。

本薬の単回及び反復投与後の薬物動態の比較を目的として，B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とした国内 106 試験及び外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象とした外国 101 試験の第 1 相パートから得られた単回及び反復投与後の薬物動態パラメータを比較した。タゼメトスタットは in vitro 試験で CYP3A4 mRNA の誘導並びに CYP3A 活性の誘導及び阻害作用を有することが示唆されているが，ヒトに反復投与した場合の本薬の薬物動態は結果として誘導傾向が認められ，本薬の主な代謝酵素である CYP3A 活性が実質的に自己誘導されたことが示唆された。

2.5.3.5 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.5.3.5.1 年齢，性別，体格，人種及びがん腫

母集団薬物動態解析の結果，タゼメトスタットの薬物動態に年齢，性別，人種及びがん腫の有意な影響は認められなかった。

体格を表す共変量として体重，BMI，体表面積を検討した結果，体表面積がみかけのクリアランス（CL/F）及び中央コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）の共変量として同定されたが，体表面積によるタゼメトスタット暴露量（AUC 及び C_{max}）の変化は個体間変動の範囲内であり，体表面積によって投与量を補正する必要はないと考えられた。

日本人と非日本人の薬物動態の比較を目的として，B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とした国内 106 試験及び外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象とした外国 101 試験の第 1 相パートから得られた薬物動態パラメータを比較した結果，日本人と非日本人の薬物動態パラメータに明確な差は認められなかった。

2.5.3.5.2 肝機能障害患者における薬物動態

タゼメトスタットの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を母集団薬物動態解析により検討したところ，軽度の肝機能障害患者のタゼメトスタットの初回投与及び定常状態における CL/F は，正常な肝機能を有する患者と比較して 9%低かった。中等度又は重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討していないものの，タゼメトスタットは主に肝での代謝により消失することが示唆されており，中等度から重度の肝機能障害を有する患者では本薬の代謝能が低下すると考えられることから，慎重に投与する必要があると考えられる。

2.5.3.5.3 腎機能障害患者における薬物動態

本薬の絶対的バイオアベイラビリティは約 34%，尿への未変化体の排泄は投与量の 3.4%以下であったことから，本薬の消失に対する腎の寄与は低いことが示唆されている（外国 103 試験，外国 101 試験 第 1 相パート）。母集団薬物動態解析により被験者ごとに推定した初回投与後と定常状態のタゼメトスタットの CL/F を正常な腎機能を有する患者と比較すると，軽度及び中等度の腎機能障害患者では 10%未満低下した。一方，重度腎機能障害及び末期腎不全の患者では，初回投与後は 32%～42%，定常状態では 25%程度低下したものの，被験者ごとの推定値のばらつきの重なりも大きく，個体間変動の範囲内であると考えられ，腎機能障害患者でのタゼメトスタットの CL/F 低下を示唆するものではなかった。以上より，腎機能障害患者において本薬の用量調整を実施する必要はないと考えられた。

2.5.3.6 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.5.3.6.1 食事の影響

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者に本薬 200 mg を単回投与したとき，絶食下投与と比較して食後投与ではタゼメトスタットの C_{max} は 38%低下，$AUC_{(0-t)}$は 31%減少し，t_{max} は 3 時間遅延した。食後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は絶食下と比較し減少したものの，臨床的に許容される変動の範囲内であると考えた（外国 101 試験 第 1 相パート）。本結果を基に，外国 101 試験 第 2 相パート及び国内 206 試験においては，食事に関わらず本薬を投与し，安全性及び有効性を評価した。以上より，本薬は食事の影響を考慮せずに投与可能と考えられる。

2.5.3.6.2 薬物間相互作用

2.5.3.6.2.1 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響

<u>本薬が CYP3A の基質の薬物動態に及ぼす影響</u>

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者において，CYP3A の基質であるミダゾラム単剤投与時と比較して本薬併用時では，ミダゾラムの C_{max} は 20%低下し，$AUC_{(0-t)}$は 38%減少した。ミダゾラムの最終消失半減期（平均値）は，単剤投与時及び併用時ではそれぞれ 5.38 時間及び 4.98 時間であった（外国 101 試験 第 1 相パート）。タゼメトスタットは in vitro 試験で CYP3A4 mRNA の誘導並びに CYP3A 活性の誘導及び阻害作用を有することが示唆されているが，本薬の併用により実質的に CYP3A の弱い誘導を示したことから，本薬と CYP3A の基質を併用する際には注意が必要であると考えられる。

<u>本薬が CYP2C8 の基質の薬物動態に及ぼす影響</u>

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者において，CYP2C8 の基質であるレパグリニド単剤投与時と比較して本薬併用時では，レパグリニドの C_{max} は 93%上昇し，$AUC_{(0-t)}$は 117%増加した（外国 105 試験）。したがって，タゼメトスタットが CYP2C8 を阻害した可能性が考えられることから，本薬と CY2C8 の基質かつ治療濃度域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要であると考えられる。

本薬が CYP2C19 の基質の薬物動態に及ぼす影響

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者において，CYP2C19 の基質であるオメプラゾール単剤投与時と比較して本薬併用時では，オメプラゾールの C_{max} は 16%低下し，$AUC_{(0-t)}$は 20%減少した。したがって，タゼメトスタットは CYP2C19 の代謝活性を阻害しないことが示唆された（外国 105 試験）。

本薬が P-gp の基質の薬物動態に及ぼす影響

臨床試験において本薬が P-gp の基質の薬物動態に及ぼす影響については検討していないが，in vitro 試験の P-gp 阻害の IC_{50} 値及び本薬の消化管での濃度を考慮すると，P-gp の基質の排泄を阻害する可能性は否定できない。そのため，本薬と P-gp の基質でかつ治療濃度域の狭い薬剤を併用する際には注意が必要であると考える。

2.5.3.6.2.2 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者に胃酸分泌抑制剤オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）を 4 日間反復経口投与し，4 日目の胃内 pH が上昇したときのタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は，本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾールを投与した時と比較して顕著な変化は認められなかった（外国 105 試験）。したがって，本薬は胃酸分泌抑制剤の併用を制限せずに投与が可能であると考えられた。

外国人 B 細胞リンパ腫又は固形がん患者において，中程度の CYP3A 阻害作用を有するフルコナゾール併用時では本薬単剤投与時と比較して，タゼメトスタットの C_{max} は 127%上昇し，$AUC_{(0-t)}$は 207%増加した（外国 105 試験）。なお，外国 101 試験では，推奨用法用量の 800 mg BID の 2 倍に該当する 1600 mg BID までの忍容性が認められている。また，本薬の用法用量は 800 mg BID であり，本申請では 200 mg 錠のみを承認申請するため，用量を 1/3 にすることができないことを考慮し，中程度の CYP3A 阻害薬を併用する際には，本薬の用量を半量に減量する必要があると考える。本薬の薬物動態に及ぼす強力な CYP3A 阻害薬の影響については臨床試験で検討しておらず，中程度の CYP3A 阻害薬と比較してさらに暴露量が増加する可能性があるものの，その程度が不明なことから，併用しないことが望ましいと考えられる。

2.5.3.7 QT 間隔への影響

外国人固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象に，本薬 100，200，400，800 及び 1600 mg BID の 5 用量における，単回投与時及び反復投与 15 日目における心電図の補正 QT（QTc）間隔及び薬物濃度データを用いてタゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 による心室再分極の遅れを引き起こす可能性を評価した。薬物濃度と QTc 関係との解析では，心拍数を用いて線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）のベースラインからの変化（ΔQTcI）を主要な評価項目とした。タゼメトスタット及び EPZ-6930 に対してはそれぞれ別に評価した。血漿中タゼメトスタット濃度-反応モデルから予測した本薬 800 mg 投与時の ΔQTcI は 1.86 msec（90%信頼区間：0.544，3.18）であり，また，本薬 1600 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値の 3 倍の濃度においても，ΔQTcI の予測値の 90%信頼区間の上限は 20 msec より低かった。代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度と QT 延長に直接的な関係はないことが示唆された。したがって，本薬の QT/QTc

間隔延長のリスクは低いと考えられた（外国 101 試験 第 1 相パート）。

2.5.4 有効性の概括評価

FL に対する本薬の有効性は主に外国 101 試験の第 2 相パート及び国内 206 試験で評価した。このうち本項では，効能効果の案に該当する集団である外国 101 試験のコホート 4（FL-MT）及び国内 206 試験の FL-MT コホートにおけるデータを示す。なお，その他の有効性データについては 2.7.6 項に記載した。

外国 101 試験は 2019 年 8 月 9 日を有効性評価のデータカットオフ日とした。FDA と Epizyme 社の協議により，当該コホートの [redacted] した時点と設定した。

国内 206 試験は 2019 年 12 月 2 日をデータカットオフ日とした。全被験者の投与開始から 12 ヵ月以上経過した腫瘍評価時点（56 週時），又はそれ以前に投与を中止した時点以降として設定した。

2.5.4.1 試験デザイン

外国 101 試験のデザインを図 2.5.4-1 に示した。本試験は第 1 相パート（食事の影響及び薬物相互作用の検討用コホートを含む）及び第 2 相パートで構成されている。

本試験の第 1 相パートは，進行又は転移性固形がん又は B 細胞性リンパ腫を対象とした非盲検試験であり，最大耐量（MTD）の他に，食事の影響及び薬物相互作用が検討された（2.5.3 項）。

本試験の第 2 相パートは，再発又は難治性の DLBCL 又は FL を対象とした，オープンラベル試験である。以下の 6 つのコホートから成り，それぞれのコホートで本薬の有効性を ORR で評価した。いずれのコホートにおいても，28 日間を 1 サイクルとして本薬 800 mg BID を投与した。

1)DLBCL-MT（GCB［胚中心 B 細胞］type）
2)DLBCL-WT（GCB type）
3)DLBCL-WT（non-GCB type）
4)FL-MT
5)FL-WT
6)DLBCL-WT（プレドニゾロン併用）

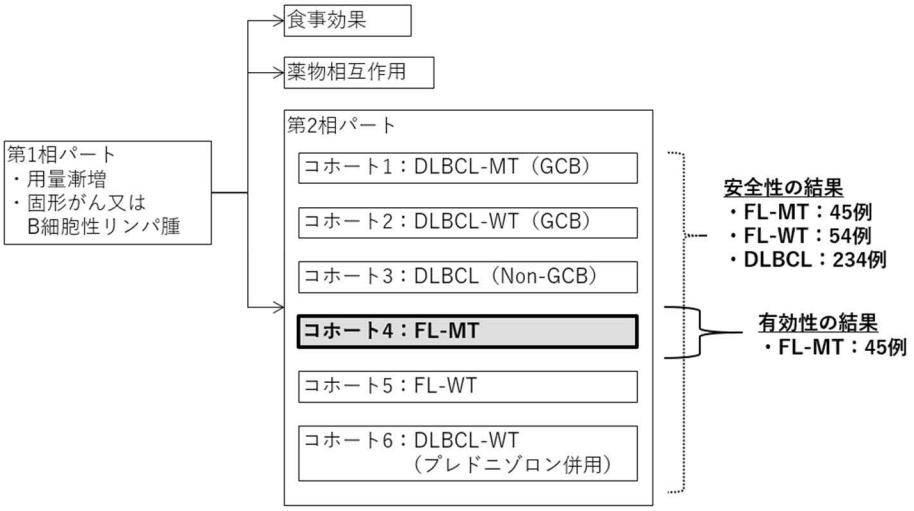


図 2.5.4-1 外国 101 試験のデザイン

国内 206 試験は FL-MT 及び DLBCL-MT を対象とした多施設共同，オープンラベルの第 2 相試験である。本薬の有効性を ORR を用いて評価することを目的とした。28 日間を 1 サイクルとして本薬 800 mg BID 投与した。

表 2.5.4-1 に，上記 2 試験の概略をまとめた。外国 101 試験及び国内 206 試験では，同様のデザイン，投与方法及び評価方法を用いた。対象患者については，外国 101 試験では前治療歴 2 レジメン以上と規定したが，国内 206 試験では標準的治療がなければ前治療歴 1 レジメンでも登録可能であった。また，外国 101 試験では ECOG-PS 2 の患者が登録可能であったが，国内 206 試験では除外した。

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験の概略

試験名	外国 101 試験 （第 2 相パート，コホート 4［FL-MT］）	国内 206 試験 （FL-MT コホート）
デザイン，相	オープン試験，第 2 相	オープン試験，第 2 相
対照群	なし	なし
対象の FL 患者	• 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性 FL（コホート 4 では EZH2 遺伝子変異ありの患者を登録） • 抗 CD20 抗体を含む治療歴を有する • 18 歳以上 • ECOG–PS：0～2	• EZH2 遺伝子変異を有する FL • 全身療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない • 前治療中の進行・奏効せず，又は前治療後の再発・増悪 • 20 歳以上 • ECOG–PS：0～1
被験者数	計画：45 例 登録：45 例	計画：8 例 登録：17 例
投与方法	800 mg BID	800 mg BID
減量方法	800 → 600 → 400 mg BID	800 → 600 → 400 mg BID
主要評価項目	ORR	ORR
副次評価項目	PFS，DOR	PFS，DOR，TTR
評価方法	基準：IWG-2007[a] 時期： 8 週ごと（Cycle 2～6） 12 週ごと（Cycle 7 以降）	基準：IWG-2007[a] 時期： 8 週ごと（最初の 32 週間） 12 週ごと（上記以降）

a: The International Working Group response criteria 2007 (Cheson, et al., 2007)

なお，国内 206 試験の FL コホートにおいて，計画した 8 例を上回る 17 例が登録された。有効性評価が可能な症例を 8 例以上登録すると治験実施計画書で規定しており，本薬投与開始後の腫瘍評価を有する症例が 8 例となった時点で新規のスクリーニング（腫瘍の EZH2 遺伝子変異検査用）を中止し，その時点までスクリーニング中で適格となった患者を登録したため，計画を上回る被験者数となった。

2.5.4.2 試験デザインの適切性

2.5.4.2.1 用法用量

本薬の用法用量は 800 mg BID とした。外国 101 試験の第 1 相パートにおいて，本薬 1600 mg BID までの忍容性が確認された。有効性・安全性等を評価し，推奨用法用量を 800 mg BID と設定し，第 2 相パートの用法用量とした。また，国内 106 試験において，日本人における本薬の薬物動態は外国人と大きな違いはなく，800 mg BID は忍容可能であった。さらに B 細胞性リンパ腫において一定の有効性が認められたことから，国内 206 試験においても本用法用量を用いることとした。

2.5.4.2.2 対象集団

外国 101 試験の第 2 相パート（FL-MT コホート）においては，前治療歴を 2 レジメン以上（抗 CD20 抗体を含む）有する再発又は難治性 FL を登録した。三次治療以降に該当する当該患者集団において，抗 CD20 抗体と化学療法の併用，レナリドミド及びリツキシマブの併用等が米

国 NCCN ガイドライン（二次治療以降の項）に記載があるが，いずれも一次又は二次治療に用いられる治療法である。また，三次治療以降として PI3K 阻害剤（Copanlisib，Duvelisib 及び Idelalisib）の記載があるが（National Comprehensive Cancer Network, 2019），副作用が強く治療継続が困難な場合がある。したがって，三次治療以降において長期に安全に投与可能な薬剤が求められており，外国 101 試験では三次治療以降を対象とすることとした。

国内 206 試験においては，全身療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない再発又は難治性 FL 患者を登録した。国内の診療ガイドラインにおいて，初発 FL に対しては一次治療としてリツキシマブを含む併用化学療法が推奨されている。二次治療に該当する再発又は難治性 FL に対しては，リツキシマブ（単剤又は併用），ベンダムスチン，フルダラビン等の記載があるが，その優劣は明らかではないとされている（日本血液学会編，2018）。したがって，少なくとも全身治療歴を有し，かつ他の標準治療がない FL 患者を対象とした。

2.5.4.2.3 主要評価項目

FL の三次治療以降において全生存期間の延長を示した標準治療はないことから，同対象において奏効が得られることは，腫瘍量減少とそれに伴う症状改善等が期待でき，臨床的意義があると考えられる。また FL に対する薬物療法において腫瘍縮小と無増悪生存期間には相関があり（Mangal, et al., 2018），治療早期に腫瘍増悪が認められた場合の予後は不良であることから（Casulo, et al., 2015），腫瘍縮小を得ることによって良好な予後が期待できると考えられる。以上より，国内 206 試験及び外国 101 試験（第 2 相パート）の有効性主要評価項目に ORR を設定し，評価方法としては国際的な評価基準である IWG-2007 を用いた。

なお，上記 2 試験について，評価者である治験責任医師又は治験分担医師によるバイアスを回避するため，独立画像判定機関による画像判定を実施した。

2.5.4.2.4 症例数の設定

外国 101 試験の第 2 相パート（FL-MT コホート）は症例数を 45 例と設定した。

治験実施計画書[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，FL-MT に対する期待奏効率を[redacted]%と設定し，[redacted]例を登録する計画であった。また，最初に登録される[redacted]例において，奏効率[redacted]%の場合に奏効が[redacted]例以下となる確率は[redacted]%であることから，その場合には無効中止と設定した。[redacted]例において奏効率が[redacted]%の場合，95%信頼区間は[redacted]%～[redacted]%である。

その後，[redacted]を検討するために試験計画の改訂が検討された。2-stage Green-Dahlberg design を修正したデザインを採用し，1st Stage の例数は[redacted]10 例[redacted]とした。閾値奏効率 20%，期待奏効率 40%[redacted]と設定し，必要症例数を 45 例に再設計した。当該改訂の是非は 20[redacted]年[redacted]月に開催した Data Monitoring Committee に諮問され，了承された。20[redacted]年[redacted]月時点で FL-MT コホートには[redacted]例が登録された。当該改訂内容を含む治験実施計画書[redacted]版が 2016 年 4 月 15 日に固定された。以降，FL-MT コホートにおける症例数の設定は変更されていない。なお，外国 101 試験の閾値奏効率と期待奏効率は，Idelalisib の低悪性度再発リンパ腫対象の第 2 相試験（Gopal, et al., 2014）における閾値奏効率及び期待奏効率（それぞれ 20%及び 39%）と同様である。

国内 206 試験の FL-MT コホートは症例数を 8 例（有効性評価可能例として）と設定した。標準的な治療の選択肢がない患者を対象にしたため，閾値奏効率を 10%とした。試験計画策定時，FL の三次治療として報告された Idelalisib の FL における奏効率（Gopal, et al., 2014）を参考に，期待奏効率を 50%とした。約 80%の検出力で，奏効率の 90%信頼区間の下限値が 10%を上回る症例数として 8 例を設定した。

2.5.4.2.5 対照群の設定

外国 101 試験（第 2 相パート）及び国内 206 試験はいずれも第 2 相試験であり，対照群を設定せず単群の試験とした。

[redacted]国内における FL-MT 患者のうち，三次治療以降の対象となる患者は約 100～400 人と推定され（2.5.1.2.1 項），無作為化比較試験を国内で実施することは困難と判断した。また，外国 101 試験及び国内 206 試験の結果，本薬は FL-MT に対して有効性及び安全性を示し，その臨床的な有用性は，既存治療を三次治療以降として用いた場合を上回るか，既存治療の対象とならない患者に対して発揮できると考えられたことから（2.5.6 項），単群の第 2 相試験結果に基づき承認申請を行うことは可能であると判断した。

2.5.4.3 解析対象集団

外国 101 試験（第 2 相パート：FL-MT）においては，Intent-to-treat（ITT）集団として，本薬の投与を 1 回以上受けた 45 例を有効性解析の対象とした。

国内 206 試験の FL-MT コホートにおいては，有効性解析対象集団として，本薬の投与を 1 回以上受け，スクリーニング及びベースライン後の腫瘍評価が 1 つ以上ある 17 例を有効性解析の対象とした。

2.5.4.4 被験者背景

外国 101 試験（第 2 相パート：FL-MT）及び国内 206 試験（FL-MT コホート）における主な被験者背景を表 2.5.4-2 に示した。

年齢及び性別については，2 試験で大きな違いは認められなかった。外国 101 試験は主に欧米で，国内 206 試験は国内で実施したため，人種は 2 試験間で異なっていた。ECOG-PS について，国内 206 試験では PS 0 が中心だったが，外国 101 試験では約半数が PS 1 であった。外国 101 試験は PS 2 の患者も登録可能であったが，FL-MT コホートでは登録されなかった。

前治療歴数について，外国 101 試験では 5 レジメン以上の患者が登録されたが，国内 206 試験では 4 レジメンが最大であった。ベンダムスチンの治療歴は 2 試験で同程度であったが，リツキシマブ治療歴は外国 101 試験で高かった。外国 101 試験では約半数の症例がリツキシマブ又は直前の治療に対して抵抗性であり，リツキシマブ及びアルキル化剤を含む治療の両方に抵抗性であった症例も含まれた。また，予後不良とされる POD24 に該当する症例も登録された。

表 2.5.4-2 主な被験者背景

	外国 101 試験 （第 2 相パート：FL-MT） （N=45）	国内 206 試験 （FL-MT コホート） （N=17）
年齢（歳）		
平均（標準偏差）	61.8 (9.02)	65.8 (9.28)
年齢の分布，n（%）		
65 歳以上	20 (44.4)	9 (52.9)
65 歳未満	25 (55.6)	8 (47.1)
性別，n（%）		
男性	19 (42.2)	8 (47.1)
女性	26 (57.8)	9 (52.9)
人種，n（%）		
White	31 (68.9)	0
Asian[a]	0	17 (100)
Black or African American	0	0
その他/不明[b]	14 (31.1)	0
地域，n（%）		
欧州	29 (64.4)	0
北米	12 (26.7)	0
その他	4 (8.9)	17 (100)
ECOG-PS，n（%）		
0	21 (46.7)	16 (94.1)
1	24 (53.3)	1 (5.9)
2	0	–
全身性抗がん治療歴数，n（%）		
1	2 (4.4)	2 (11.8)
2	22 (48.9)	8 (47.1)
3	10 (22.2)	3 (17.6)
4	4 (8.9)	4 (23.5)
5 以上	7 (15.6)	0
前治療歴あり，n（%）		
ベンダムスチン	25 (55.6)	8 (47.1)
リツキシマブ	44 (97.8)	13 (76.5)
CHOP	–	13 (76.5)
シクロホスファミド	37 (82.2)	–
ドキソルビシン	29 (64.4)	–
ビンクリスチン	37 (82.2)	–
グルコルチコイド	34 (75.6)	–
フルダラビン	1 (2.2)	0
前治療に対する抵抗性[c]，n（%）		
リツキシマブ（単剤及び併用）	22 (48.9)	–
治験参加直前治療	22 (48.9)	3 (17.6)[d]
二剤[e]	9 (20.0)	–
POD24[f]，n（%）	19 (42.2)	

a: 国内 206 試験の被験者は全て日本人
b: 各地域のプライバシーに関する規制により情報収集できなかった被験者を含む。
c: 奏効しなかった又は治療完了から 6 ヵ月以内に再発した被験者（国内 206 試験では一部未収集）
d: 国内 206 試験では直前の治療の Best response が SD 又は PD であった被験者
e: リツキシマブ（単剤又は併用）及びアルキル化剤を含む治療に対して抵抗性
f: 一次化学療法の開始から 24 ヵ月以内に増悪した被験者（国内 206 試験では未収集）

（表 2.7.3-8，表 2.7.3-9，表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11 を引用）

2.5.4.5 FL-MT に対する本薬の有効性

2.5.4.5.1 有効性解析対象集団での有効性

外国 101 試験及び国内 206 試験の FL-MT 患者に対する本薬の有効性について表 2.5.4-3 に示した。

外国 101 試験において，独立判定による奏効率は 68.9%であった。95%信頼区間（CI）の下限値は 53.4%であり，事前に設定した閾値奏効率である 20%を超えていた。また，奏効例が 45 例中 14 例以上であったことから有効性の判断基準を満たした。奏効期間の中央値は 10.9 ヵ月であり，奏効が長期にわたることが示された。また，無増悪生存期間の中央値は 13.8 ヵ月であった。主治医（治験責任医師又は治験分担医師）判定による結果も同様であった。

国内 206 試験において，独立判定による奏効率は 76.5%であった。90%CI の下限値は 53.9%であり，事前に設定した閾値奏効率である 10%を超えたことから，本薬の有効性が認められたと判断した。また，95%CI の下限値は 50.1%であった。主治医判定による結果も同様であった。

表 2.5.4-3 外国 101 試験及び国内 206 試験における有効性（FL-MT）

	外国 101 試験（N=45）		国内 206 試験（N=17）	
	独立判定	主治医判定	独立判定	主治医判定
奏効率，n（%）	31 (68.9)	35 (77.8)	13 (76.5)	12 (70.6)
90%CI（%）			53.9～91.5	47.8～87.6
95%CI（%）	53.4～81.8	62.9～88.8	50.1～93.2	44.0～89.7
最良総合効果，n（%）				
完全奏効	6 (13.3)	4 (8.9)	6 (35.3)	5 (29.4)
部分奏効	25 (55.6)	31 (68.9)	7 (41.2)	7 (41.2)
安定	13 (28.9)	10 (22.2)	3 (17.6)	5 (29.4)
進行	1 (2.2)	0	1 (5.9)	0
評価不能/不明	0	0	0	0
奏効期間（月）				
中央値（95%CI）	10.9（7.2～NE）	8.3（5.5～13.8）	NE（11.0～NE）	NE（NE～NE）
無増悪生存期間				
イベント数，n（%）	25 (55.6)	26 (57.8)	3 (17.6)	2 (11.8)
打ち切り数，n（%）	20 (44.4)	19 (42.2)	14 (82.4)	15 (88.2)
中央値（月）（95%CI）	13.8 （10.7～22.0）	13.8 （8.4～16.4）	NE （12.9～NE）	NE （15.6～NE）

NE = not estimable

（表 2.7.3-17，表 2.7.3-18，表 2.7.3-20，表 2.7.3-21，表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23 を引用）

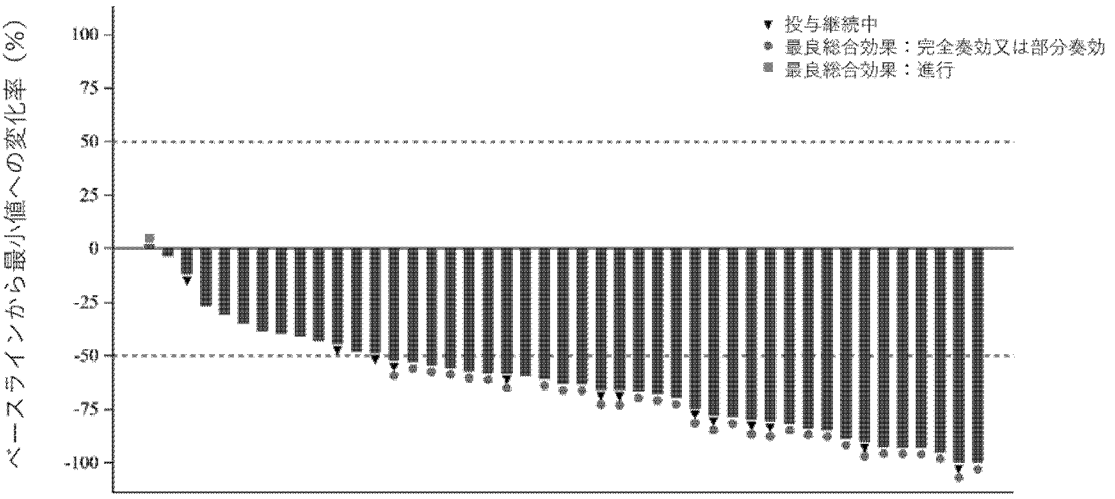


図 2.5.4-2 外国 101 試験（第 2 相パート：FL-MT）における腫瘍径積和のベースラインから最小値への変化率（独立判定）

（図 2.7.3-4 を引用）

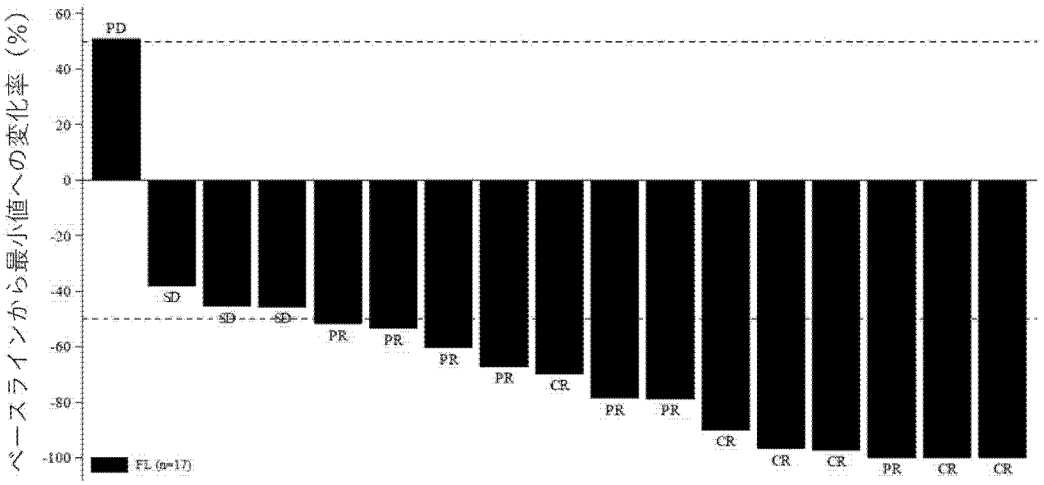


図 2.5.4-3 国内 206 試験（FL-MT コホート）における腫瘍径積和のベースラインから最小値への変化率（独立判定）

（図 2.7.3-6 を引用）

2.5.4.5.2 各サブグループにおける奏効率

2.5.4.5.2.1 外国 101 試験

外国 101 試験（第 2 相パート：FL-MT）における独立判定結果を用いて，各種サブグループにおける奏効率を検討した（表 2.5.4-4）。本薬の奏効率は，年齢（65 歳以上/未満），性別（男/女）及び地域（北米/欧州/その他）による大きな違いは認められなかった。また，予後不良と考えられる POD24，各種前治療に対する抵抗例及び前治療歴 3 レジメン以上（本薬が四次治療以降）のいずれの集団においても，本薬の奏効率は高く，95%CI の下限値が 20%を超えており，

これらの集団においても本薬は一定の有効性を示すものと推察された（2.7.3.項）。

表 2.5.4-4 外国 101 試験（第 2 相パート：FL-MT）の各種サブグループにおける奏効率（独立判定）

	奏効率，n（%）	95%信頼区間
性別		
男性（N=19）	13 (68.4)	43.4～87.4
女性（N=26）	18 (69.2)	48.2～85.7
年齢の分布		
65 歳未満（N=25）	18 (72.0)	50.6～87.9
65 歳以上（N=20）	13 (65.0)	40.8～84.6
地域		
北米（N=12）	7 (58.3)	27.7～84.8
欧州（N=29）	20 (69.0)	49.2～84.7
その他（N=4）	4 (100)	39.8～100
POD24		
該当（N=19）	12 (63.2)	38.4～83.7
非該当（N=26）	19 (73.1)	52.2～88.4
リツキシマブ抵抗性		
あり（N=22）	13 (59.1)	36.4～79.3
なし（N=23）	18 (78.3)	56.3～92.5
二剤抵抗性		
あり（N=9）	7 (77.8)	40.0～97.2
なし（N=36）	24 (66.7)	49.0～81.4
前治療歴数		
2 レジメン以内（N=24）	18 (75.0)	53.3～90.2
3 レジメン以上（N=21）	13 (61.9)	38.4～81.9

（図 2.7.6.3-13 より引用）

2.5.4.5.2.2 国内 206 試験

国内 206 試験（FL-MT コホート）における独立判定結果を用いて，各種サブグループにおける奏効率を検討した（表 2.5.4-5）。本薬の奏効率は，年齢（65 歳以上/未満）及び性別（男/女）により大きな違いは認められなかった。

ベンダムスチン，CHOP 及びリツキシマブを含む前治療歴を有する集団における奏効率はそれぞれ 87.5%，76.9%及び 76.9%であった。国内 206 試験では前治療の抵抗性の有無を薬剤別に収集していないが，標準的な治療選択肢のない FL 患者を対象としたことから，これらの前治療の薬剤が投与できない集団において本薬は有効性を示したと推察された。

外国 101 試験と同様に，治療ライン別（二次及び三次/四次以降）の奏効率を検討した結果，二次・三次治療における奏効率は 80.0%，四次治療以降における奏効率は 71.4%であった。

また，本薬の予定効能効果に該当する「前治療 2 レジメン以上」の集団における奏効率は 73.3%，95%CI の下限値は 44.9%であり，本集団に対する有効性が認められた。

表 2.5.4-5 国内 206 試験（FL-MT コホート）の各種サブグループにおける奏効率（独立判定）

	奏効率，n（%）	95%信頼区間
性別		
男性（N=8）	6 (75.0)	34.9～96.8
女性（N=9）	7 (77.8)	40.0～97.2
年齢グループ		
65 歳未満（N=8）	6 (75.0)	34.9～96.8
65 歳以上（N=9）	7 (77.8)	40.0～97.2
ベンダムスチン治療歴		
あり（N=8）	7 (87.5)	47.3～99.7
なし（N=9）	6 (66.7)	29.9～92.5
CHOP 治療歴		
あり（N=13）	10 (76.9)	46.2～95.0
なし（N=4）	3 (75.0)	19.4～99.4
リツキシマブ治療歴		
あり（N=13）	10 (76.9)	46.2～95.0
なし（N=4）	3 (75.0)	19.4～99.4
本薬の治療ライン		
二次・三次治療（N=10）	8 (80.0)	44.4～97.5
四次治療以降（N=7）	5 (71.4)	29.0～96.3
前治療歴数		
2 レジメン以上（N=15）	11 (73.3)	44.9～92.2
3 レジメン以上（N=7）	5 (71.4)	29.0～96.3
4 レジメン以上（N=4）	3 (75.0)	19.4～99.4

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 16 を引用）

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は，B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に本薬 800 mg BID が投与された外国 101 試験（第 2 相パート：以下，外国 101 試験と記載する），国内 106 試験及び国内 206 試験に基づき評価した。個別の試験における安全性の詳細については 2.7.6 項を参照のこと。

また，併合解析として，これら 3 試験の FL 症例を対象として，FL-MT 集団（日本人，外国人，全体）及び FL 集団（日本人，外国人，全体）について検討を行った。さらに，DLBCL 症例を含む単剤全体（日本人，外国人，全体）についても検討した。

本項では主に FL-MT 集団及び FL 集団の併合解析結果を記載する。

2.5.5.1 安全性の評価方法

本項では，外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験の安全性の評価方法の概略を示す。

2.5.5.1.1 安全性解析対象集団

外国 101 試験においては，少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，投与後の安全性評価を受けた被験者を対象とした。

国内 106 試験及び国内 206 試験においては，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者の

集団とした。

2.5.5.1.2 安全性評価項目

3 試験の安全性評価項目を以下の表 2.5.5-1 に記載する。外国 101 試験では心拍数を評価したが，国内 106 試験及び国内 206 試験では脈拍数を評価した。また，心エコー又は MUGA スキャンは国内 206 試験では実施しなかった。これら 3 試験の安全性評価は概ね類似していた。

表 2.5.5-1 安全性評価項目

外国 101 試験	国内 106 試験	国内 206 試験
有害事象 重篤な有害事象 臨床検査 • 血液学的検査 [a] • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン • 血圧 • 心拍数 • 体温 • 体重 身体所見 12 誘導心電図 その他 • 心エコー又は MUGA スキャン • ECOG-PS • 妊娠検査 • ウィルス検査	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査 • 血液学的検査 [a] • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン • 血圧 • 脈拍数 • 体温 • 体重 身体所見 12 誘導心電図 その他 • 心エコー又は MUGA スキャン • ECOG-PS • 妊娠検査 • ウィルス検査	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査 • 血液学的検査 [a] • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン • 血圧 • 脈拍数 • 体温 • 体重 身体所見 12 誘導心電図 その他 • ECOG-PS • 妊娠検査 • ウィルス検査

a: 末梢血塗抹形態評価を含む

2.5.5.1.3 集計方法

症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に読み替えた。有害事象の重症度評価には CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）を用い，3 試験ともに CTCAE v4.03 を用いた。

2.5.5.2 休薬及び減量方法

外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験における休薬・減量基準を表 2.5.5-2 に示す。国内 106 試験及び国内 206 試験では同じ基準を用いた。

Grade 2 の副作用発現時には，外国 101 試験では 2 回目の発現から減量を規定したが，国内 106 試験及び国内 206 試験では忍容性がある場合には投与継続とし，忍容性がない場合に減量することとした。Grade 3 以上の副作用について，外国 101 試験では好中球減少症以外の事象の場合は減量と規定したが，国内 106 試験及び国内 206 試験では一部の血液毒性及び臨床検査値異常については減量を必須としなかった。

表 2.5.5-2 各試験の休薬・減量基準

基準	外国 101 試験	国内 106 試験及び国内 206 試験
Grade 1	投与継続	投与継続
Grade 2 （忍容性あり）	1 回目：Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，同量再開 2 回目：Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，600 mg BID で再開 3 回目：Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，400 mg BID で再開 4 回目：Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，再開時の用量はメディカルモニターと相談する （貧血の場合は投与継続可能）	
Grade 2 （忍容性なし）		Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開 （Grade 3 の血小板減少症及び貧血，Grade 3-4 の白血球減少症及びリンパ球減少症，並びに臨床的に意義のない臨床検査値異常については，休薬・減量は必須ではない）
Grade 3 （好中球減少症を除く）	1 回目：Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，600 mg BID で再開 2 回目：Grade 0-1 又はベースラインの Grade に回復するまで休薬し，400 mg BID で再開 3 回目：投与中止 （貧血の場合は投与継続可能）	
Grade 3 の好中球減少症 （好中球数 ≥0.75×10^9/L）	投与継続	投与継続
Grade 3 の好中球減少症 （好中球数 <0.75×10^9/L）	1 回目：好中球数 ≥0.75×10^9/L に回復するまで休薬し，600 mg BID で再開 2 回目：好中球数 ≥0.75×10^9/L に回復するまで休薬し，400 mg BID で再開 3 回目：投与中止	好中球数 ≥0.75×10^9/L に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開
Grade 4	Grade 0-2 に回復するまで休薬し，メディカルモニターと相談する	Grade 0-1 に回復するまで休薬し，メディカルモニターと協議又は投与中止する

2.5.5.3 暴露状況

3 試験の併合解析における暴露状況を表 2.5.5-3 に示す。

FL-MT 集団及び FL 集団ともに，日本人の投与期間が外国人よりも長い傾向にあったが，相対用量強度はいずれも 95%を超えていた。

表 2.5.5-3 治験薬の暴露状況（併合解析）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 （N=18）	外国人 （N=45）	全体 （N=63）	日本人 （N=21）	外国人 （N=99）	全体 （N=120）
投与サイクル数 中央値（最大，最小）	16.0 （3, 20）	13.0 （1, 29）	14.0 （1, 29）	16.0 （3, 29）	10.0 （1, 29）	12.0 （1, 29）
投与期間（月） 中央値（最大，最小）	14.000 （2.75, 17.93）	11.115 （0.36, 25.84）	12.459 （0.36, 25.84）	14.000 （2.75, 26.20）	9.180 （0.30, 25.84）	11.049 （0.30, 26.20）
相対用量強度[a]（%） 中央値（最大，最小）	97.95 （60.9, 100.0）	100.00 （69.6, 100.0）	100.00 （60.9, 100.0）	97.62 （60.9, 100.0）	100.00 （47.3, 100.0）	100.00 （47.3, 100.0）

a: 800 mg BID に対する割合

（表 2.7.4-4 を引用）

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

FL-MT 集団又は FL 集団において発現率が 10%以上の有害事象を表 2.5.5-4 に示した。

FL-MT 集団における主な有害事象は味覚異常（23.8%），脱毛症（20.6%），上気道感染，悪心（各 19.0%），上咽頭炎（17.5%）及び疲労（15.9%）であった。

FL 集団における主な有害事象（15%以上）は悪心（22.5%），脱毛症（16.7%），無力症，味覚異常，疲労，上咽頭炎，上気道感染（各 15.8%）及び下痢（15.0%）であった。

FL 集団において発現率が 10%以上の有害事象のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は味覚異常（57.1%，7.1%），上咽頭炎（47.6%，9.1%），便秘（28.6%，7.1%），血小板減少症（23.8%，10.1%），発疹（23.8%，8.1%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（23.8%，2.0%）及び好中球減少症（19.0%，7.1%）であった。

表 2.5.5-4 主な有害事象（FL-MT 集団又は FL 集団全体で 10%以上）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 (N=18) n (%)	外国人 (N=45) n (%)	全体 (N=63) n (%)	日本人 (N=21) n (%)	外国人 (N=99) n (%)	全体 (N=120) n (%)
いずれかの有害事象	18 (100.0)	44 (97.8)	62 (98.4)	21 (100.0)	98 (99.0)	119 (99.2)
悪心	3 (16.7)	9 (20.0)	12 (19.0)	4 (19.0)	23 (23.2)	27 (22.5)
脱毛症	3 (16.7)	10 (22.2)	13 (20.6)	3 (14.3)	17 (17.2)	20 (16.7)
無力症	0	7 (15.6)	7 (11.1)	0	19 (19.2)	19 (15.8)
味覚異常	10 (55.6)	5 (11.1)	15 (23.8)	12 (57.1)	7 (7.1)	19 (15.8)
疲労	2 (11.1)	8 (17.8)	10 (15.9)	2 (9.5)	17 (17.2)	19 (15.8)
上咽頭炎	7 (38.9)	4 (8.9)	11 (17.5)	10 (47.6)	9 (9.1)	19 (15.8)
上気道感染	4 (22.2)	8 (17.8)	12 (19.0)	4 (19.0)	15 (15.2)	19 (15.8)
下痢	0	8 (17.8)	8 (12.7)	0	18 (18.2)	18 (15.0)
貧血	2 (11.1)	3 (6.7)	5 (7.9)	3 (14.3)	14 (14.1)	17 (14.2)
気管支炎	1 (5.6)	6 (13.3)	7 (11.1)	1 (4.8)	15 (15.2)	16 (13.3)
咳嗽	0	5 (11.1)	5 (7.9)	0	16 (16.2)	16 (13.3)
血小板減少症	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	5 (23.8)	10 (10.1)	15 (12.5)
腹痛	1 (5.6)	7 (15.6)	8 (12.7)	1 (4.8)	13 (13.1)	14 (11.7)
便秘	5 (27.8)	4 (8.9)	9 (14.3)	6 (28.6)	7 (7.1)	13 (10.8)
発疹	4 (22.2)	4 (8.9)	8 (12.7)	5 (23.8)	8 (8.1)	13 (10.8)
頭痛	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	12 (12.1)	12 (10.0)
嘔吐	0	5 (11.1)	5 (7.9)	0	12 (12.1)	12 (10.0)
好中球減少症	4 (22.2)	3 (6.7)	7 (11.1)	4 (19.0)	7 (7.1)	11 (9.2)
血中 CPK 増加	5 (27.8)	2 (4.4)	7 (11.1)	5 (23.8)	2 (2.0)	7 (5.8)

CPK=クレアチンホスホキナーゼ

（表 2.7.4-8 を引用）

FL-MT 集団又は FL 集団において発現率が 10%以上の副作用（本薬との因果関係の否定できない有害事象）を表 2.5.5-5 に示した。

FL-MT 集団における主な副作用（15%以上）は味覚異常（23.8%），脱毛症（20.6%）及び悪心（15.9%）であった。

FL 集団における主な副作用は悪心（18.3%）及び味覚異常（15.8%）であった。

FL 集団において発現率が 10%以上の副作用のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い副作用（以下，日本人，外国人の順で記載）は味覚異常（57.1%，7.1%），血小板減少症（23.8%，8.1%）及び好中球減少症（19.0%，6.1%）であった。

表 2.5.5-5 主な副作用（FL-MT 集団又は FL 集団で 10%以上）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 (N=18) n (%)	外国人 (N=45) n (%)	全体 (N=63) n (%)	日本人 (N=21) n (%)	外国人 (N=99) n (%)	全体 (N=120) n (%)
いずれかの副作用	18 (100.0)	38 (84.4)	56 (88.9)	21 (100.0)	80 (80.8)	101 (84.2)
悪心	2 (11.1)	8 (17.8)	10 (15.9)	3 (14.3)	19 (19.2)	22 (18.3)
味覚異常	10 (55.6)	5 (11.1)	15 (23.8)	12 (57.1)	7 (7.1)	19 (15.8)
脱毛症	3 (16.7)	10 (22.2)	13 (20.6)	3 (14.3)	14 (14.1)	17 (14.2)
血小板減少症	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	5 (23.8)	8 (8.1)	13 (10.8)
貧血	2 (11.1)	2 (4.4)	4 (6.3)	3 (14.3)	9 (9.1)	12 (10.0)
好中球減少症	4 (22.2)	3 (6.7)	7 (11.1)	4 (19.0)	6 (6.1)	10 (8.3)

（表 2.7.4-10 を引用）

2.5.5.4.2 Grade 3 以上の有害事象及び副作用

FL 集団において 2 例以上で認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.5.5-6 に示した。

FL-MT 集団において，発現率が 5%以上の事象は認められなかった。

FL 集団において発現率が 5%以上の事象は血小板減少症（5.0%）であった。

FL-MT 集団において日本人のみで発現した有害事象はリンパ球減少症（11.1%）であった。

FL 集団において日本人のみで発現した有害事象はなかった。

表 2.5.5-6 Grade 3 以上の有害事象（FL 集団で 2 例以上）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 (N=18) n (%)	外国人 (N=45) n (%)	全体 (N=63) n (%)	日本人 (N=21) n (%)	外国人 (N=99) n (%)	全体 (N=120) n (%)
いずれかの有害事象	9 (50.0)	20 (44.4)	29 (46.0)	10 (47.6)	41 (41.4)	51 (42.5)
血小板減少症	0	2 (4.4)	2 (3.2)	1 (4.8)	5 (5.1)	6 (5.0)
貧血	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	5 (5.1)	5 (4.2)
好中球減少症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	4 (4.0)	5 (4.2)
無力症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	4 (4.0)	4 (3.3)
呼吸困難	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.5)
疲労	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	2 (2.0)	3 (2.5)
リンパ球減少症	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	1 (1.0)	3 (2.5)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)
高カリウム血症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
高トリグリセリド血症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
敗血症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
嘔吐	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.2 を引用）

FL 集団において 2 例以上で認められた Grade 3 以上の副作用を表 2.5.5-7 に示した。

FL-MT 集団及び FL 集団において，5%を超える事象は認められなかった。

FL-MT 集団において日本人のみで発現した事象はリンパ球減少症（11.1%）及び疲労（5.6%）であった。FL 集団において日本人のみで発現した事象はリンパ球減少症（9.5%）であった。

表 2.5.5-7 Grade 3 以上の副作用（FL 集団で 2 例以上）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 (N=18) n (%)	外国人 (N=45) n (%)	全体 (N=63) n (%)	日本人 (N=21) n (%)	外国人 (N=99) n (%)	全体 (N=120) n (%)
いずれかの副作用	7 (38.9)	9 (20.0)	16 (25.4)	8 (38.1)	17 (17.2)	25 (20.8)
好中球減少症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	3 (3.0)	4 (3.3)
血小板減少症	0	2 (4.4)	2 (3.2)	1 (4.8)	3 (3.0)	4 (3.3)
貧血	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
無力症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
疲労	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
高カリウム血症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
リンパ球減少症	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	0	2 (1.7)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2.2.2 を引用）

2.5.5.4.3 死亡

死亡に至った有害事象は FL-MT 集団における 1 例（外国人，慢性腎臓病）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.4.4 重篤な有害事象

FL-MT 集団において 2 例以上で認められた重篤な有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3.2%）であった。

FL 集団において 2 例以上で認められた重篤な有害事象は貧血，全身健康状態悪化，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症（各 1.7%）であった。

いずれの集団においても 2 例以上で認められた重篤な副作用はなかった。

2.5.5.4.5 投与中止に至った有害事象

FL-MT 集団及び FL 集団における投与中止に至った有害事象のうち，2 例以上で認められた事象はなかった。

2.5.5.4.6 減量に至った有害事象

FL-MT 集団において 2 例以上で認められた減量に至った有害事象は脱毛症（4.8%）であった。

FL 集団において 2 例以上で認められた減量に至った有害事象は脱毛症（2.5%）及び貧血（1.7%）であった。

2.5.5.4.7 休薬に至った有害事象

FL-MT 集団において 2 例以上で認められた休薬に至った有害事象は血小板減少症，下痢，味覚異常，疲労及びインフルエンザ（各 3.2%）であった。

FL 集団において 2 例以上で認められた休薬に至った有害事象は血小板減少症（5.8%），無力症（3.3%），下痢，浮動性めまい，味覚異常，疲労，帯状疱疹，インフルエンザ，上咽頭炎，上気道感染及び嘔吐（各 1.7%）であった。

2.5.5.4.8 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として，下記の表 2.5.5-8 のとおり定義し，検討した。

表 2.5.5-8 特に注目すべき有害事象の一覧

特に注目すべき有害事象	統合した事象名（MedDRA 基本語）
血球減少事象	貧血，血小板減少症，好中球減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，汎血球減少症，白血球数減少
感染症事象	上咽頭炎，上気道感染，気管支炎，副鼻腔炎，口腔ヘルペス，尿路感染，インフルエンザ，膀胱炎，胃腸炎，肺炎，気道感染，単純ヘルペス，下気道感染，咽頭炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，等
2 次発がん事象	急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，骨髄線維症
光線過敏症事象	光線過敏症反応

（付録 2.7.4-1 を引用）

注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-9 に示した。

表 2.5.5-9 注目すべき有害事象の概要

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 (N=18) n (%)	外国人 (N=45) n (%)	全体 (N=63) n (%)	日本人 (N=21) n (%)	外国人 (N=99) n (%)	全体 (N=120) n (%)
有害事象						
血球減少事象	9 (50.0)	6 (13.3)	15 (23.8)	11 (52.4)	23 (23.2)	34 (28.3)
感染症事象	15 (83.3)	27 (60.0)	42 (66.7)	18 (85.7)	57 (57.6)	75 (62.5)
2 次発がん事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	3 (3.0)	3 (2.5)
光線過敏症事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
副作用						
血球減少事象	9 (50.0)	5 (11.1)	14 (22.2)	11 (52.4)	17 (17.2)	28 (23.3)
感染症事象	8 (44.4)	11 (24.4)	19 (30.2)	9 (42.9)	18 (18.2)	27 (22.5)
2 次発がん事象	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
光線過敏症事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
Grade 3 以上の有害事象						
血球減少事象	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
感染症事象	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
2 次発がん事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
光線過敏症事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象						
血球減少事象	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.5)
感染症事象	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
2 次発がん事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
光線過敏症事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象						
血球減少事象	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
感染症事象	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	2 (2.0)	3 (2.5)
2 次発がん事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
光線過敏症事象	0	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象						
血球減少事象	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	4 (4.0)	5 (4.2)
感染症事象	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
2 次発がん事象	0	0	0	0	0	0
光線過敏症事象	0	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象						
血球減少事象	1 (5.6)	2 (4.4)	3 (4.8)	1 (4.8)	8 (8.1)	9 (7.5)
感染症事象	4 (22.2)	2 (4.4)	6 (9.5)	5 (23.8)	4 (4.0)	9 (7.5)
2 次発がん事象	0	0	0	0	0	0
光線過敏症事象	0	0	0	0	0	0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1.2 を引用）

【血球減少事象】

有害事象，副作用及び Grade 3 以上の有害事象については，FL-MT 集団及び FL 集団において日本人での発現頻度が外国人よりも高かった。重篤な有害事象，中止・減量・休薬に至った有害事象については，日本人と外国人で大きな違いはなかった。

【感染症事象】

有害事象，副作用及び休薬に至った有害事象については，FL-MT 集団及び FL 集団において日本人での発現頻度が外国人よりも高かった。Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，中止・減量に至った有害事象については，日本人と外国人で大きな違いはなかった。

【2 次発がん事象】

日本人では認められず，FL 集団では外国人の 3 例において認められた。3 例のうち，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は各 2 例であった。

【光線過敏症事象】

日本人では認められず，外国人の 1 例においてのみ認められた。

2.5.5.5 臨床検査値異常

臨床検査値について，治験薬投与後の測定値が Grade 2 以上（血清リン酸値については Grade 3 以上）に悪化した場合を TEMAV として集計を行った。

FL-MT 集団で発現率が 20%以上の TEMAV は，リンパ球数（低値）（41.9%），白血球数（低値）（24.2%），グルコース（高値），トリグリセライド（高値）（各 22.6%）及び好中球数（低値）（21.0%）であった。

FL 集団で発現率が 20%以上の TEMAV は，リンパ球数（低値）（42.7%），グルコース（高値）（22.2%），白血球数（低値）（21.4%）及びトリグリセライド（高値）（21.1%）であった。FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が 5%以上高い TEMAV はなかった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い TEMAV（以下，日本人，外国人の順で記載）は，好中球数（低値）（38.9%，13.6%），コレステロール（高値）（22.2%，4.5%），グルコース（高値）（33.3%，18.2%）及びクレアチンキナーゼ（高値）（16.7%，5.3%）であった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 10%以上高い TEMAV（以下，日本人，外国人の順で記載）は，好中球数（低値）（38.1%，15.6%），コレステロール（高値）（19.0%，3.2%），グルコース（高値）（33.3%，19.8%），クレアチンキナーゼ（高値）（14.3%，2.7%）であった。

2.5.5.6 バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重について，顕著な傾向は認められなかった。

FL-MT 集団において投与後の QTcF が 500 msec を超えた被験者はみられなかった。FL 集団において投与後の QTcF が 500 msec を超えた被験者は 2 例（1.7%）であり，全て外国人であった。

2.5.5.7 特別な患者集団における安全性

有害事象の発現率は，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（日本人，外

国人），肝機能障害（正常，軽度），腎機能障害（GFR 正常域，軽度障害，中等度障害）によって大きな違いはなかった。

2.5.5.8 妊婦，産婦，授乳婦への投与

外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験において，妊婦又は授乳中の女性に対する投与経験はなく，治験期間中の妊娠例に関する報告はなかった。

2.5.5.9 薬物相互作用

外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験において，薬物相互作用が疑われる事象は認められなかった。

2.5.5.10 過量投与

外国 101 試験の第 2 相パート（FL-MT コホート）において，1 日 2400 mg（1 日のみ）服用した症例が 1 例認められた。国内 206 試験（FL-MT コホート）において 1 日 2400 mg（1 日のみ）服用した症例が 1 例認められた。これらの被験者において過量投与に関連する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.11 市販後の使用経験

米国では Epizyme 社が，類上皮肉腫に対する本薬の承認を 2020 年 1 月に取得しており， FL に対する承認を 2020 年 6 月に取得した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

濾胞性リンパ腫（FL）は，一般的に経過が緩徐であり，かつ当初は化学療法感受性が良好である。しかし，FL 患者は再発を繰り返すことが多く，その傾向は進行期において顕著である。また，再発又は難治性の FL は治癒が見込めない疾患である。

2.5.6.1.2 現行の治療

FL の治療法として，初発 FL に対しては抗 CD20 抗体（リツキシマブ等）を含む併用化学療法が用いられる。再発の FL 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，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（日本血液学会編, 2018）。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（FL に対する三次治療）以降の標準治療はない。何らかの化学療法が行われる場合でも，用いられる薬剤の多くは殺細胞性薬剤であり血液毒性や消化管毒性等の副作用発現率が高く，治療対象が限定され，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。

2.5.6.2 ベネフィット

再発又は難治性 FL において，奏効は臨床的意義のあるエンドポイントであると考えられることから（2.5.4.2.3 項），本項では本薬のベネフィットについて奏効率を中心に記載する。

2.5.6.2.1 EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫患者に対し高い奏効率を示した

外国 101 試験において，EZH2 遺伝子変異を有する FL（FL-MT）に対する三次治療以降として，本薬の奏効率は 68.9%と高く，多くの被験者で腫瘍の縮小が認められた。また，奏効期間の中央値は 10.9 ヵ月であり，奏効は長期継続していた。

国内 206 試験において，FL-MT に対する二次治療以降として，本薬の奏効率は 76.5%，奏効期間の中央値は未達（95%信頼区間の下限値が 11.0 ヵ月）であり，外国 101 試験と同様な有効性が認められた。

また，本薬の奏効率は年齢，性別，人種等で大きく変わることがなかった。

2.5.6.2.2 濾胞性リンパ腫の三次治療以降において国内外の既承認薬を上回る有効性が認められた

FL の三次治療以降として国内で推奨される薬剤はないが，再発又は難治性 FL（FL の二次治療）に用いられる薬剤のうち，ベンダムスチン，フルダラビン，リツキシマブ等が三次治療以降も使用されている実態がある。また米国においては，Preferred ではないが，三次治療以降の

承認薬として PI3K 阻害剤（Copanlisib，Duvelisib 及び Idelalisib）がある。したがって，これらの薬剤と本薬の有効性について比較した（表 2.5.6-1）。

フルダラビン（Tobinai, et al., 2006）及びリツキシマブ単剤（Leonard, et al., 2019）については，二次治療以降のデータのみ文献が存在した。FL 以外のリンパ腫に対するデータも含まれるが，フルダラビン及びリツキシマブの奏効率はそれぞれ 65%及び 53%であり，本薬の奏効率（外国 101 試験：68.9%，国内 206 試験：76.5%）を下回っていた。一般的に，治療を経るごとに奏効率は低下することから（Alperovich, et al., 2016；飛内, et al., 2015.），フルダラビン及びリツキシマブを三次治療以降に用いた場合の奏効率はさらに低下すると考えられ，本薬の奏効率は，これら二剤と同様かそれ以上であると考えられた。

リツキシマブ（単剤及び併用）については，治療ライン別の有効性が報告されており（Alperovich, et al., 2016），三次及び四次治療での奏効率は約 50～60%，五次治療では約 40～50%であったことから，本薬の奏効率の方が高い可能性が示唆された。

ベンダムスチンの二次治療以降での奏効率は 71.2～90%（Friedberg, et al., 2008；Kahl, et al., 2010；Ohmachi, et al., 2010；シンバイオ製薬株式会社 and エーザイ株式会社, 2013）と報告されており，本薬よりも高い可能性があると考えられた。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対するベンダムスチンの三次治療では奏効率が 81.5%と報告されており，本薬よりも奏効率が高い可能性があると考えられが，ベンダムスチンの四次治療及び五次治療の奏効率はそれぞれ 61.7%及び 55.6%であったことから（シンバイオ製薬株式会社 and エーザイ株式会社, 2013），四次治療以降においては，本薬の奏効率は，ベンダムスチンと同様かそれ以上であると考えられた。なお，低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するベンダムスチンの奏効期間の中央値は 9.0 ヵ月（95%CI：5.8～16.7）及び 9.2 ヵ月（95%CI：7.1～10.8）と報告されており（Friedberg, et al., 2008；Kahl, et al., 2010），本薬の奏効期間はベンダムスチンより長期であると考えられた。

また，FL の三次治療以降における奏効率は，ベンダムスチンを含む治療法では 77.8%，ベンダムスチン以外の治療法では 40.0%と報告されている（Fuji, et al., 2020）。

Copanlisib，Duvelisib 及び Idelalisib の奏効率はそれぞれ 59%，42.2%及び 54%と報告されていることから（Dreyling, et al., 2017; Flinn, et al., 2019; Gopal, et al., 2014），いずれの薬剤よりも本薬の奏効率が高かった。

以上より，三次治療以降での本薬の有効性はベンダムスチンと同程度であり，ベンダムスチン以外の治療法よりも高いと考えられた。

表 2.5.6-1 FL の二次治療以降又は三次治療以降における有効性の比較

薬剤	奏効率	参考文献
本薬		
外国 101 試験 （対象：三次治療以降）	試験全体：68.9%（95%CI：53.4～81.8） 四次治療以降：61.9%（95%CI：38.4～81.9）	
国内 206 試験 （対象：二次治療以降）	試験全体：76.5%（95%CI：50.1～93.2） 三次治療以降：73.3%（95%CI：44.9～92.2） 四次治療以降：71.4%（95%CI：29.0～96.3）	
他剤：二次治療以降		
リツキシマブ（単剤）	53%（95%CI：46～61） （FL 及び辺縁帯リンパ腫に対する奏効率）	Leonard, et al., 2019
フルダラビン	65%（95%CI：50～79） （マントル細胞リンパ腫を除く B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する奏効率）	Tobinai, et al., 2006
ベンダムスチン	90%（信頼区間の記載なし）	Ohmachi, et al., 2010
	82%（信頼区間の記載なし）	Friedberg, et al., 2008
	74%（信頼区間の記載なし）	Kahl, et al., 2010
	71.2%（信頼区間の記載なし）	トレアキシン 全例調査結果報告書 （シンバイオ製薬株式会社 and エーザイ株式会社, 2013）
Duvelisib（国内未承認）	42.2%（95%CI：31.4～53.5）	Flinn, et al., 2019
他剤：三次治療以降		
リツキシマブ （単剤及び併用を含む）	三次及び四次治療：50～60% 五次治療：40～50%	Alperovich, et al., 2016
Copanlisib（国内未承認）	59%（95%CI：49～68）	Dreyling, et al., 2017
Idelalisib（国内未承認）	54%（95%CI：42～66）	Gopal, et al., 2014
ベンダムスチン	三次治療：81.5% 四次治療：61.7% 五次治療：55.6% （低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する奏効率）	トレアキシン 全例調査結果報告書 （シンバイオ製薬株式会社 and エーザイ株式会社, 2013）
ベンダムスチンを含む治療法	三次治療以降：77.8%（信頼区間の記載なし）	Fuji, et al., 2020
ベンダムスチン以外	三次治療以降：40.0%（信頼区間の記載なし）	

2.5.6.2.3 濾胞性リンパ腫における標準治療後において高い有効性を示した

前項に記載した通り，同じ治療ラインにおいては，本薬とベンダムスチンの奏効率は同程度であるか，本薬よりもベンダムスチンの方が奏効率が高い可能性があるが，ベンダムスチンは，再発に加えて初発の FL に対する効能・効果も有しており，臨床的な位置付けではベンダムスチンは本薬よりも先に用いられることが多いと想定される。

外国 101 試験において，本薬の有効性はリツキシマブ抵抗例・二剤抵抗例でも高く保持されており，標準治療であるこれらの薬剤の治療対象にならない集団においても，本薬は有効性を示すことができると考えられた。

国内 206 試験においては，前治療薬別の抵抗性の有無を収集していなかったが，全身治療歴を有し，かつ標準治療の対象にならない再発又は難治性 FL 患者を登録したことから，リツキシマブ，ベンダムスチン，フルダラビン等を治療に用いるのが不適切と判断された集団であった。さらに本試験において，ベンダムスチン治療歴を有する集団での本薬の奏効率は 87.5%であったことから，本薬はベンダムスチン治療歴のある FL 患者に対しても有効性を示したと考えられた。

2.5.6.2.4 簡便な服薬

本薬は経口投与の薬剤であり，外来での通院治療が可能な投与方法である。さらに，本薬の薬物動態に対する臨床的に問題となる食事の影響は認められておらず，本薬は簡便に服薬できる薬剤である。

2.5.6.3 リスク

外国 101 試験第 2 相パートにおいて，重篤な副作用で頻度が 2%以上の事象は好中球減少症（4.5%）及び血小板減少症（2.4%）であった。また，Grade 3 以上の副作用で頻度が 5%以上の事象は好中球減少症（7.5%）及び血小板減少症（6.6%）であった。

国内 206 試験において，重篤な副作用として異型肺炎，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 5.0%）が認められた。また，Grade 3 以上の副作用としてリンパ球減少症（10.0%），好中球減少症，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎（各 5.0%）が認められた。

以上より，本薬の主なリスクとして血球減少及び感染症が挙げられる。

2.5.6.3.1 血球減少

本薬における血球減少事象は FL 集団の 28.3%で認められた。そのうち副作用は 23.3%，Grade 3 以上の有害事象は 10.8%，重篤な有害事象は 2.5%であった。中止に至った有害事象は 0.8%であったことから，管理可能であると考えられた（表 2.5.5-9）。

2.5.6.3.2 感染症

本薬における感染症事象は FL 集団の 62.5%で認められた。そのうち副作用は 22.5%であったことから，発現した感染症事象の多くは本薬と因果関係がなかった。Grade 3 以上の有害事象は 5.8%，重篤な有害事象は 5.8%であった。中止に至った有害事象は 2.5%であったことから，管理可能であると考えられた（表 2.5.5-9）。

2.5.6.3.3 濾胞性リンパ腫に対する既承認薬との比較

再発又は難治性の FL に対して主に国内で使用される化学療法（ベンダムスチン，フルダラビン等）において，血液毒性や消化管障害（特に悪心，嘔吐，口内炎及び下痢）が発現し問題となることが知られている（飛内, et al., 2015.）。これらの Grade 3 以上の血液毒性及び全 Grade の消化管障害について，本薬及び上記薬剤の発現頻度をまとめた。併せて，外国で FL の三次治療以降に用いられる PI3K 阻害剤の副作用もまとめた（表 2.5.6-2）。

ベンダムスチン及びフルダラビンでは Grade 3 以上の好中球減少症及び白血球減少症の頻度が約 70%と高く，本薬（約 10%）よりも高かった。悪心及び嘔吐等の消化管毒性も，本薬より頻度が高かった。貧血及び血小板減少症については同程度と考えられた。

リツキシマブ単剤では，好中球減少症（Grade 3 以上）と下痢については本薬と同程度の頻度であったが，他の事象は本薬よりも頻度が低かった。

PI3K 阻害剤（Copanlisib，Duvelisib 及び Idelalisib）については，好中球減少症（Grade 3 以上）と下痢の頻度は本薬よりも高く，その他は同程度であった。

したがって，国内においては，ベンダムスチンやフルダラビンの好中球減少症，白血球減少症，悪心及び嘔吐によりこれらの薬剤の投与が困難な FL 患者に対し，本薬はより安全な治療薬となり得る。また，外国で用いられる PI3K 阻害剤と比較しても，本薬の有害事象は同程度かそれより頻度が低いと考えられた。

表 2.5.6-2 本薬と既承認薬の血液毒性（Grade 3 以上）及び消化管障害（全 Grade）の発現率の比較

薬剤（参考文献）		本薬* FL-MT 集団 N=63	本薬* FL 集団 N=120	ベンダムスチン N=69 （Ohmachi, et al., 2010）	フルダラビン N=52 （Tobinai, et al., 2006）
CTCAE version		4.03	4.03	3.0	2.0
血液毒性 Grade 3 以上 n (%)	好中球減少症	7 (11.1)	11 (9.2)	50 (72%)	36 (69.2%)
	血小板減少症	7 (11.1)	15 (12.5)	11 (16%)	5 (9.6%)
	貧血	5 (7.9)	17 (14.2)	4 (6%)	2 (3.8%)
	白血球減少症	3 (4.8)	5 (4.2)	45 (65%)	36 (69.2%)
	リンパ球減少症	5 (7.9)	7 (5.8)	–	52 (100%)
消化管障害 全 Grade n (%)	悪心	12 (19.0)	27 (22.5)	59 (86%)	26 (50.0%)
	嘔吐	5 (7.9)	12 (10.0)	29 (42%)	
	口内炎/口腔粘膜炎	4 (6.3)	6 (5.0)	12 (17%)	–
	下痢	8 (12.7)	18 (15.0)	16 (23%)	19 (36.5%)

表 2.5.6-2 本薬と既承認薬の血液毒性（Grade 3 以上）及び消化管障害（全 Grade）の発現率の比較（続き）

薬剤（参考文献）		リツキシマブ N=180 (Leonard, et al., 2019)	Copanlisib N=142 (Dreyling, et al., 2017)	Duvelisib N=129 (Flinn, et al., 2019)	Idelalisib N=125 (Gopal, et al., 2014)
CTCAE version		4.03	4.03	4.03	4.03
血液毒性 Grade 3 以上 n (%)	好中球減少症	23 (13%)	34 (24%)	32 (24.8%)	34 (27%)
	血小板減少症	2 (1%)	10 (7%)	15 (11.6%)	8 (6%)
	貧血	1 (1%)	6 (4%)	19 (14.7%)	2 (2%)
	白血球減少症	3 (2%)	–	–	–
	リンパ球減少症	–	–	–	–
消化管障害 全 Grade n (%)	悪心	23 (13%)	33 (23%)	38 (29.5%)	37 (30%)
	嘔吐	13 (7%)	–	24 (18.6%)	19 (15%)
	口内炎/口腔粘膜炎	–	28 (20%)	–	–
	下痢	41 (23%)	48 (34%)	63 (48.8%)	54 (43%)

*有害事象の発現率

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.4.2.2 を引用）

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

FL の三次治療以降における標準治療はなく，一次・二次治療の薬剤が用いられるが，再発を繰り返し治癒が困難な疾患であるため，FL に対する抗腫瘍効果だけでなく，安全に長期投与可能な副作用プロファイルが求められる。

本薬はエピジェネティクス制御に関与する EZH2 の特異的な阻害剤であり，EZH2 遺伝子変異を有する FL 患者の三次治療以降の薬剤として，高い奏効率，長期の奏効期間・無増悪生存期間を示した。また，予後不良の集団や他剤の抵抗例に対しても有効であった。検証的試験の実施が困難な患者集団であるため単群の第 2 相試験の結果ではあるが，その奏効率は FL の二次治療で用いられるフルダラビンやリツキシマブ単剤を上回り，三次治療以降のリツキシマブ（単剤・併用）よりも高かった。ベンダムスチンの奏効率は三次治療以降において本薬と同程度であるか，本薬よりも高いと考えられたが，ベンダムスチン治療後に標準治療のない FL-MT 患者においても，本薬は有効性を示した。

したがって，EZH2 遺伝子変異を有する FL 患者の三次治療以降において，リツキシマブやフルダラビンの投与が検討される患者においては，本薬も治療選択肢の 1 つになると考える。三次治療以降においてもベンダムスチンの投与が可能である場合には，ベンダムスチンの投与後の再発例に対する治療選択肢になると考える。

本薬のリスクと考えられる血球減少と感染症については，本薬に固有の事象ではなく，FL の治療薬では一般的であり，FL の治療を行う医療機関において定期的な血液検査や診察で発見が可能である。また，Grade 3 以上の血液毒性や消化管障害の頻度が他剤よりも低いため，これらの副作用により投与できない，又は治療中止が必要となった患者に対する治療薬としても位置づけることができる。

以上により，効能効果の案に該当する「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）」の患者において，本薬のベネフィットはリスクを上

回るものであり，再発又は難治性の FL に対する既承認薬の有効性及び安全性を考慮しても，本薬の臨床的な有用性は高いと判断した。また，FL に対する既承認薬との比較試験に基づく結果はないため，効能・効果に関連する使用上の注意において，「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。」と記載することで，上記の臨床的位置づけで本薬の投与を検討可能であると考えた。

2.5.7 参考文献

Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, et al. Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era. Blood. 2016;128:2955.

Arisan S, Buyuktuncer ED, Palavan-Unsal N, Caşkurlu T, Cakir OO, Ergenekon E. Increased expression of EZH2, a polycomb group protein, in bladder carcinoma. Urol Int. 2005; 75: 252-7.

Béguelin W, Popovic R, Teater M, Jiang Y, Bunting KL, Rosen M, et al., EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. Cancer Cell. 2013; 23: 677–92.

Bödör C, Grossmann V, Popov N, Okosun J, O'Riain C, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. Blood. 2013;122(18):3165-8.

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-22.

Chase A, Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer. Clin Cancer Res. 2011; 17: 2613–18.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014;164(4):536-45.

Copeland RA. Molecular pathways: protein methyltransferases in cancer. Clin Cancer Res. 2013; 19: 6344–50.

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppa S, Follows GA, Lenz G, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:3898.

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:912.

Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS,, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. Journal of Clinical Oncology. 2008;26:204-10.

Fuji S, Tada Y, Nozaki K, Saito H, Ozawa T, Kida T, et al. A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy. Annals of Hematology. 2020; https://doi.org/10.1007/s00277-020-04126-y

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2014;370:1008-18.

Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. Cancer. 2010;116:106-14.

Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med*. 2016;22:128–34.

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, et al. AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(14):1188-99.

Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. British Journal of Haematology. 2019;184:660-3.

Mangal N, Salem AH, Li M, Menon R, Freise KJ. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. Hematol Oncol. 2018;36(1):37-43.

Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. Nature. 2011; 469: 343–9.

Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. Nat Genet. 2010;42(2):181-5.

National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ)-Health Profession Version [update: 2019 Feb 22; cited 2019 Mar 13]. Available from: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#_559_toc

National Comprehensive Cancer Network . B-Cell Lymphomas, version 2. NCCN Clinical Practice

Guidelines in Oncology. 2019

Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, et al. Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2010;101(9):2059-64.

Sneeringer CJ, Scott MP, Kuntz KW, Knutson SK, Pollock RM, Richon VM, et al. Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 20980–5.

Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Ogawa Y, et al. Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24(1):174-80.

Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. Nature. 2002; 419: 624-9.

Yoo KH, Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. Int J Biol Sci. 2012; 8: 59-65.

Zingg D, Debbache J, Schaefer SM, Tuncer E, Frommel SC, Cheng P, et al. The epigenetic modifier EZH2 controls melanoma growth and metastasis through silencing of distinct tumour suppressors. Nat Commun. 2015; 6: 6051.

一般社団法人　日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 東京：金原出版株式会社. 2018

厚生労働省. 平成 29 年患者調査. 2018.

シンバイオ製薬株式会社, エーザイ株式会社. トレアキシン点滴静注用 100mg 特定使用成績調査（全例調査）. 2013

飛内 賢正, 木下 朝博, 塚崎 邦弘. 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 4 版. 東京：南江堂. 2015.