

審議結果報告書

令和 4 年 9 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 エザルミア錠50mg、同錠100mg
〔一 般 名〕 バレメトスタットトシル酸塩
〔申 請 者 名〕 第一三共株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年12月28日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 8 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は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、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] バレメトスタットトシル酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 12 月 28 日

令和 4 年 8 月 8 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
24	7～9	健康成人に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害を有する患者における非結合形本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ① <u>0.701</u> [0.413, 1.19] 及び <u>0.811</u> [0.474, 1.39] 並びに② <u>1.23</u> [0.795, 1.89] 及び <u>1.15</u> [0.755, 1.76] であった。	健康成人に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害を有する患者における非結合形本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ① <u>0.706</u> [0.422, 1.18] 及び <u>0.813</u> [0.499, 1.33] 並びに② <u>1.19</u> [0.780, 1.81]及び <u>1.25</u> [0.843, 1.87] であった。

(下線部変更)

以上

審査報告書

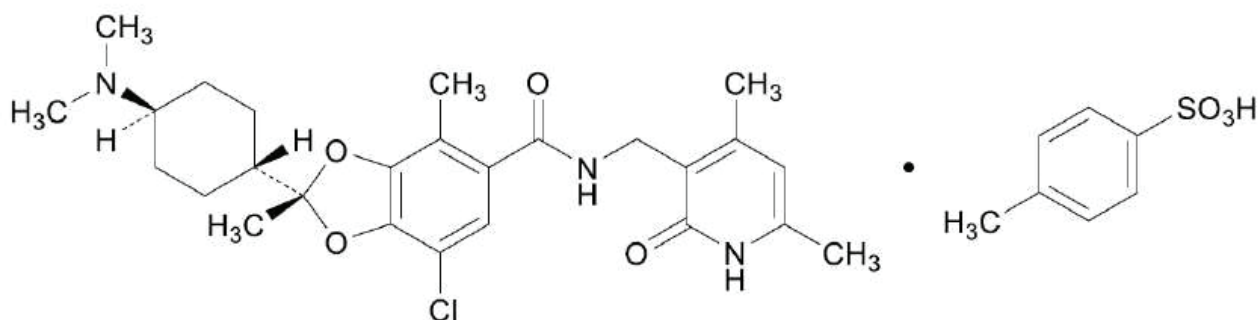
令和4年8月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] バレメトスタットシル酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 令和3年12月28日
[剤 形 ・ 含 量] 1錠中にバレメトスタットシル酸塩 67.6 mg 又は 135 mg (バレメトスタットとして 50 又は 100 mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量: 660.22

化学名:

- (日 本 名) (2R)-7-クロロ-2-[*trans*-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2,4-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシアミド一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)
(英 名) (2R)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3 薬) 第 526 号、令和3年11月22日付け薬生薬審発 1122 第1号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

[用法及び用量]

通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告 (1)

令和 4 年 6 月 24 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
〔一 般 名〕	バレメトスタットトシル酸塩
〔申 請 者〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	令和 3 年 12 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にバレメトスタットトシル酸塩 67.6 mg 又は 135 mg (バレメトスタットとして 50 又は 100 mg) を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
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	20
7. 臨床の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	29
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	48
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	48

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

EZH1/2 は、ヒストン修飾を介して遺伝子発現を調節する PRC2 を構成する因子であり、ヒストン等のタンパクのリジン残基にメチル基を付加する反応（メチル化）を触媒することで、クロマチン構造を凝集させ、遺伝子の転写を抑制すること等により、T 細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている (Mol Cell 2008; 32: 503-18 等)。

本薬は、申請者により創製された、EZH1/2 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、EZH1/2 のメチル化活性を阻害することで、アポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、再発又は難治性の NHL 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (J101 試験) が 2016 年 3 月から実施された。

なお、2022 年 5 月時点において、再発又は難治性の ATLL に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、上記の J101 試験への患者登録が 20 年 月から開始された。その後、申請者により、再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした国内第 II 相試験 (J201 試験) が 2019 年 11 月から実施された。

今般、J201 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能・効果として、2021 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R3 薬) 第 526 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、少なくとも6種類の

が認められているものの、実生産における製造方法ではのみが生成されること及び安定性試験においては変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、UV/VIS、IR 及び NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく、製品の CQA に影響を及ぼし得る物質特性の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	、規格及び試験方法
残留溶媒	、規格及び試験方法
	規格及び試験方法

重要工程は、 の 工程及び の 工程が設定されている。また、重要中間体として、 及び が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH	袋＋ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、低密度ポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレンドラムに入れて室温で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 67.6 又は 135 mg（バレットスタットとして 50 又は 100 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（100 mg 錠のみ）及び三二酸化鉄（100 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合 1、造粒、混合 2、打錠、コーティング及び包装からなる工程により製造される。なお、重要工程は 工程とされ、 工程において工程管理が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく、製品の CQA に影響を及ぼし得る物質特性の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	、規格及び試験方法
製剤均一性	、規格及び試験方法
溶出性	、規格及び試験方法
純度試験（類縁物質）	
安定性	、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（UV/VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
50 mg	長期保存試験	実生産スケール：2 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装（ ）/アルミ	12 カ月
	加速試験	小スケール：1 ロット	40℃	75%RH	ニウム）＋乾燥剤＋ビロー包装（	6 カ月
100 mg	長期保存試験	実生産スケール：2 ロット	25℃	60%RH		12 カ月
	加速試験	小スケール：1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ ）/アルミニウム）に包装し、乾燥剤としてシリカゲルを用い、 でビロー包装し、室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒストンのメチル化に対する阻害作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3)

EZH1 又は EZH2 を含むヒト PRC2⁷⁾ (組換えタンパク) によるヒストンのメチル化に対する本薬の阻害作用が、酵素反応により転移される放射性標識メチル基の定量により検討された。その結果、EZH1 又は EZH2 を含む PRC2 に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 10 又は 6.0 nmol/L (n=1) であった。

野生型 EZH1/2 を発現するヒト結腸・直腸癌由来 HCT116 細胞株を用いて、H3K27 のトリメチル化に対する本薬の阻害作用が、LOCI 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 0.55 nmol/L (n=1) であった。

3.1.2 造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-5)

4 種類のヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	EZH1/2 遺伝子変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
KARPAS-422	DLBCL	EZH2 (Y646N*)	12.6
MM.1S	MM	野生型	2.19
MV-4-11	AML		1.43
TL-Oml	ATLL		18.4

n=1、*：EZH2 の 646 番目のチロシンがアスパラギンに置換

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-7)

変異型 EZH2 (Y646N) を発現する KARPAS-422 細胞株を皮下移植した SCID マウス (6 例⁸⁾ /群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日とし、第 22 日目から、①本薬 1.56、6.25、25 及び 100 mg/kg が QD、又は②0.781、3.13、12.5 及び 50 mg/kg が BID で 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、腫瘍体積変化量⁹⁾ 及び TGI¹⁰⁾ は、表 6 のとおりであった。

⁷⁾ EZH1 又は EZH2、EED、SUZ12、RBBP4 及び AEBP2 からなる複合体。

⁸⁾ 第 43 日目に、各群 6 例中 3 例を解析のために安楽死処分。

⁹⁾ (測定日における腫瘍体積の平均値) - (第 21 日目における腫瘍体積の平均値)

¹⁰⁾ TGI (%) = { (対照群の腫瘍体積変化量) - (本薬群の腫瘍体積変化量) } / (対照群の腫瘍体積変化量) × 100

表 6 KARPAS-422 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
(上段：本薬 QD 投与、下段：本薬 BID 投与)

投与量 (mg/kg)	第 42 日目			第 55 日目		
	n	腫瘍体積変化量	TGI (%)	n	腫瘍体積変化量	TGI (%)
1.56	6	721±41	11	3	1,282±40	4
6.25	6	959±92	-18	3	1,320±106	1
25	6	418±88* ²	49	3	538±240* ¹	60
100	6	-32±13* ³	>100	3	-190±57* ³	>100

投与量 (mg/kg)	第 42 日目			第 55 日目		
	n	腫瘍体積変化量	TGI (%)	n	腫瘍体積変化量	TGI (%)
0.781	6	828±99	-2	3	1,544±160	-16
3.13	6	654±91	20	3	1,180±123	12
12.5	6	369±91* ¹	55	3	447±160* ¹	67
50	6	-78±24* ³	>100	3	-190±38* ³	>100

平均値±標準誤差、*1：対照（無処置）群に対して $p<0.005$ （Dunnett 検定）、*2：対照（無処置）群に対して $p<0.001$ （Dunnett 検定）、*3：対照（無処置）群に対して $p<0.0001$ （Dunnett 検定）

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラット（8 例/群）を用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 60、200 及び 600 mg/kg が QD で経口投与され、一般状態に対する本薬の影響が機能観察総合評価法により検討された。その結果、すべての本薬群において、投与 8 時間後に立ち上がり行動の減少が認められた。

上記の所見について、ラットにおける本薬 60 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} （雄：0.266 $\mu\text{mol/L}$ 、雌：0.553 $\mu\text{mol/L}$ ）は、本薬の臨床での推奨用量（200 mg QD）における血漿中非結合形本薬の C_{max} （0.174 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾）を上回る濃度であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ による hERG カリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、 $n=3$ ）は、それぞれ 4.6 ± 2.9 、 7.2 ± 1.2 及び $22.7\pm3.4\%$ であった。また、対照（0.1%DMSO）群と比較して、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 群で統計学的に有意な阻害作用が認められた（ $p\leq0.001$ 、Dunnett 検定）。

3.2.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

イヌ（①10 又は②8～12 例/群）を用いた①4 週間又は②13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、①本薬 15、30、及び 60 mg/kg、又は②本薬 7.5、15、及び 30 mg/kg が QD で経口投与され、心電図¹²⁾に対する本薬の影響が検討された。その結果、①の本薬 30 及び 60 mg/kg 群で QTc 間隔延長が認められた。

イヌ（4 例/群）を用いて、本薬 15 及び 60 mg/kg が QD で 7 日間経口投与され、心拍数、血圧、心電図（PR、QT、QTc 及び QRS 間隔）等に対する影響が検討された。その結果、対照（80%ポリエチレン

¹¹⁾ J201 試験において、再発又は難治性の ATLL 患者に本薬 200 mg を QD で経口投与した際の第 15 日目における非結合形本薬の C_{max} 。

¹²⁾ 心電図の波形に変化が認められたパラメータについて、解析を実施した。

グリコール 200) 群と比較して、本薬 60 mg/kg 群で投与 7 日目の投与 4、6 及び 8 時間後に QT 間隔延長、並びに投与 3、4 及び 8 時間後に QTc 間隔延長が認められた。

上記の所見について、イヌにおける本薬 15 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の $C_{\max}$ (雄: 1.774 $\mu\text{mol/L}$ 、雌: 1.863 $\mu\text{mol/L}$) は、本薬の臨床での推奨用量 (200 mg QD) における血漿中非結合形本薬の $C_{\max}$ (0.174 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾) の約 10 倍であったこと等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

ラット (8 例/群) を用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 60、200 及び 600 mg/kg が QD で経口投与され、呼吸数、一回換気量、分時換気量等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び ATLL に対する有効性について、以下のように説明している。

EZH1/2 は、ヒストン修飾を介して遺伝子発現を調節する PRC2 を構成する因子であり、ヒストン等のタンパクのリジン残基にメチル基を付加する反応 (メチル化) を触媒することで、クロマチン構造を凝集させ、遺伝子の転写を抑制すること等により、T 細胞の分化、増殖等に関与すると考えられている (Mol Cell 2008; 32: 503-18 等)。

HTLV-1 が正常な T 細胞に感染すると、エピジェネティックな遺伝子発現制御機構 (H3K27 のトリメチル化等) に異常が生じることで、TCR、NF- κ B 等を介したシグナル伝達経路を活性化させ、ATLL 細胞への分化・腫瘍増殖等に関与することが示唆されている (Cell Rep 2019; 29: 2321-37 等)。また、ATLL では、H3K27 のトリメチル化に関わる EZH2 の発現が亢進していることが報告されていること (Blood 2016; 127: 1790-802) 等から、EZH2 のメチル化活性を阻害することで腫瘍増殖抑制作用を示す可能性がある。なお、ATLL 等においては、EZH2 のメチル化活性のみを阻害した場合には、EZH1 がメチル化活性の機能を補う可能性があることが報告されていること (Mol Cell 2008; 32: 491-502 及び Cell Rep 2019; 29: 2321-37) 等を考慮すると、ATLL 等の腫瘍細胞の増殖には EZH1/2 の両者が寄与している可能性がある。

本薬は、EZH1/2 の両者に結合しメチル化活性を阻害することで (3.1.1 参照)、TCR シグナルを介したアポトーシス誘導に関わる *SLA*、*PAG1* 遺伝子等の遺伝子発現を制御することにより、アポトーシスを誘導すること (J Cell Biol 2005; 170: 285-94、Blood 2007; 110: 596-605 等) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考ええる。

上記に加え、本薬は ATLL 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照) 等を考慮すると、ATLL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ATLL の増殖等における EZH1 又は EZH2 の寄与の程度、ATLL において本薬のトリメチル化阻害作用によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く、本薬によるトリメチル化活性阻害と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連については不明である。ATLL に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び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。

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄イヌに本薬 15、30 及び 60 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 7）。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。

表 7 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回経口投与）

投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _t (ng·h/mL)
15	雄	5	2,460±970	1.00 (0.50, 1.00)	10,200±4,220
	雌	5	2,030±476	1.00 (1.00, 2.00)	7,850±1,100
30	雄	5	5,800±545	0.50 (0.50, 1.00)	30,400±7,170
	雌	5	5,360±1,680	1.00 (0.50, 4.00)	28,600±7,600
60	雄	5	8,360±1,660	0.50 (0.50, 1.00)	39,800±21,200
	雌	5	9,240±2,230	1.00 (1.00, 1.00)	41,700±7,020

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 20、60 及び 200 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 8）。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲で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、用量の増加に伴い、消化管管腔側への排出が飽和したことが考えられる、と申請者は説明している。

表 8 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) *		AUC _{last} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	20	3	79.4±9.90	141±41.4	4.00 (4.00, 8.00)	2.00 (2.00, 4.00)	518±135	685±210
	60	3	607±184	1,020±247	4.00 (4.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	4,970±897	6,000±1,830
	200	3	2,440±795	3,120±260	4.00 (4.00, 8.00)	8.00 (4.00, 12.00)	20,000±3,020	29,000±5,180
28	20	3	109±22.8	180±79.6	4.00 (4.00, 8.00)	2.00 (2.00, 4.00)	820±130	977±504
	60	3	1,050±218	850±188	4.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)	6,060±1,720	6,690±1,350
	200	3	4,320±613	2,670±708	4.00 (4.00, 8.00)	8.00 (2.00, 8.00)	32,300±9,360	26,700±9,180
63	20	3	341±195	296±98.5	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	2,470±1,140	1,880±626
	60	3	1,340±348	1,390±456	2.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 8.00)	10,600±3,660	10,400±1,860
	200	3	4,580±1,550	4,440±418	8.00 (4.00, 8.00)	4.00 (4.00, 8.00)	39,700±11,500	39,600±1,040
90	20	2	208、590	209、362	3.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	1,110、5,650	1,910、2,100
	60	3	1,060±281	1,770±624	4.00 (4.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)	8,710±3,520	10,300±732
	200	3	3,350、5,010	3,360±883	6.00 (4.00, 8.00)	4.00 (4.00, 8.00)	43,500、44,200	34,700±14,500

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*：中央値 (最小値, 最大値)

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。P-gp 阻害剤 (ベラパミル 100 μmol/L) 存在下における本薬 10 μmol/L の P_{app} は 4.87×10^{-6} cm/秒であった。当該結果に基づき推定された本薬の Fa 値が中等度膜透過性薬物の Fa 値の範囲内であったこと (J Pharm Sci 2016; 105: 915-24 等) を考慮すると、本薬の膜透過性は中等度である、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。その結果、アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 7 時間後までに最高値を示した。アルビノラットにおいて、大腸、大顎腺、下垂体、膵臓、褐色細胞、甲状腺及び副腎における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 11,300、2,440、1,810、1,630、1,440、1,290 及び 1,260 ng Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (35.3 ng Eq./g) と比較して特に高値を示した。投与 168 時間後における組織中放射能濃度は、大部分の組織において定量下限値 (19.0 ng Eq./g) 未満であった。有色ラットにおける放射能の組織分布は、眼球及びぶどう膜を除き、アルビノラットと同様であった。有色ラットの大部分の組織において、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限値 (19.0 ng Eq./g) 未満となったものの、眼球及びぶどう膜では投与 168 時間後においても放射能が検出された。当該結果から、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、臨床試験において眼及び皮膚に安全性上の

特段の懸念は認められなかったことから、本薬の臨床使用時に、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬 (0.6~10 µg/mL) を 37℃で 10 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 72.8~82.6%、58.1~59.7%、58.7~74.4%及び 78.0~96.6%であった。

ヒト血清アルブミン (4%) 及びヒト α1-酸性糖タンパク (0.01%) と本薬 (0.6~10 µg/mL) を 37℃で 10 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、それぞれ 35.0~38.7%及び 56.0~92.3%であった。以上より、ヒト血清中において、本薬は主に α1-酸性糖タンパクに結合することが示された、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と ¹⁴C 標識体 (0.3~5 µg/mL) を 37℃で 10 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.88~0.95、1.22~1.23、0.78~0.86 及び 0.58~0.74 であった。以上より、ヒトにおいて、本薬は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性等が認められていること (5.5 参照) から、本薬が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と ¹⁴C 標識体 (10 µmol/L) を、37℃で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における主な代謝物として、HM1 及び HM4 (いずれも酸化体) が検出された (試料中放射能に対する割合は、それぞれ 1.8 及び 1.6%)。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と ¹⁴C 標識体 (10 µmol/L) を NADPH 存在下において 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討された。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 及び 3A5 存在下でそれぞれ 33.7 及び 69.6%であり、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 83.8%以上であった。当該検討結果等に基づき、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、それぞれ「6.2.3.1 イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験」、「6.2.3.2 リファンピシンの薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入、又は胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌから採取された血漿中には、主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は 39.4%）。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性イヌから採取された投与 24 時間後までの尿中には、主に未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は 3.5%）。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性イヌから採取された投与 24 時間後までの糞中には、主に未変化体、CALZ-1809a（酸化体）及び CALZ-1810a（*N*-脱メチル化体）が検出された（投与放射能に対する割合はそれぞれ 24.8、18.6 及び 9.4%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には、主に未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は 15.9%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雄性イヌに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 6.0 及び 91.0%であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、放射能の胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は 45.8%であった。

以上の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄される、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬の乳汁中排泄が検討された。その結果、本薬の乳汁/血漿中 AUC_{last} 比は 2.93 であった。以上より、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中非結合形本薬の C_{max} ($0.174 \mu\text{mol/L}^{11)}$)等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A 基質及び P-gp 基質との阻害を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、

及び 3A) の基質¹³⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 55.2¹⁴⁾ µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1～100 µmol/L) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹³⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (0.1～30 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中非結合形本薬 C_{max} (0.174 µmol/L¹¹⁾) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果等に基づき、本薬は P-gp、MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された。なお、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した ¹⁴C 標識体 (3 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、¹⁴C 標識体の efflux ratio は、P-gp 及び BCRP 阻害剤¹⁵⁾ 存在下並びに非存在下において、それぞれ 0.62 及び 29.63 並びに 35.74 であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ¹⁴C 標識体 (0.3～10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、MATE1 及び MATE2-K 非発現細胞株に対する MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の取込み速度の比は、それぞれ 1.1～3.3 及び 1.6～2.2 であった。一方、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 非発現細胞株に対する OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の取込み速度の比は、いずれも約 1.0 であった。

また、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の非結合形本薬の C_{max} (0.174 µmol/L¹¹⁾) 及び消化管における本薬濃度の推定値 (1,640 µmol/L) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある、と

¹³⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロールが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁴⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値。なお、テストステロンを用いた際の IC₅₀ 値は 100 µmol/L 超であった。

¹⁵⁾ P-gp 及び BCRP の阻害剤として、それぞれベラパミル (100 µmol/L) 及びノボビオシン (10 µmol/L) が用いられた。

申請者は説明している。なお、本薬と P-gp 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A 基質及び P-gp 基質との阻害を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質¹⁶⁾ の輸送に対する本薬 (0.3～100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 18.2 µmol/L であった。一方、本薬は BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させたマウス腎臓由来 S₂ 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁷⁾ の輸送に対する本薬 (0.3～100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 及び OAT3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾ の輸送に対する本薬 (0.3～100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.98、5.04、0.548 及び 6.98 µmol/L であった。一方、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.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、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された (4.5.3 参照)。臨床試験において本薬と当該トランスポーターの基質又は阻害剤が併用投与された患者は限られていること等から評価には限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に上記の薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

- 国際共同第 I 相試験 (J101 試験) 及び国内第 II 相試験 (J201 試験) において、本薬と MATE1 若しくは MATE2-K の阻害剤¹⁹⁾、又は MATE1 の基質²⁰⁾ との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

¹⁶⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ ³H 標識したジゴキシシン (1 µmol/L) 及びエストロン-3-硫酸 (0.1 µmol/L) が用いられた。

¹⁷⁾ OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれ ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L) 及び ³H 標識したエストロン-3-硫酸 (50 nmol/L) が用いられた。

¹⁸⁾ ①OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K、並びに②OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として、それぞれ①¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L) 及び②³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (50 nmol/L) が用いられた。

¹⁹⁾ J101 試験及び J201 試験において、それぞれ 56 及び 18 例に併用投与された。

²⁰⁾ J101 試験において 5 例に併用投与された。また、J201 試験において併用投与例はいなかった。

5. 毒性試験に関する資料及び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。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 9）。ラットにおいて、最大用量（200 mg/kg）まで急性毒性は認められなかった。イヌにおいて、嘔吐、体表の発赤又は腫脹、及び血中ヒスタミン濃度高値が認められた。

また、イヌを用いた 14 日間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）において、100 mg/kg 群の雄 1 例で初回投与 4 時間後に嘔吐、鎮静、振戦、横臥位、ふらつき歩行、四肢の発赤及び熱感、眼周囲の腫脹並びに呼吸困難及び死亡が認められた。

以上より、本薬の経口投与における概略の致死量は、ラットで 200 mg/kg 超、イヌで 100 mg/kg である、と申請者は説明している。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0 ^{a)} 、20、60、200	なし	>200	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{a)} 、15、30、60	≥15：嘔吐（雄） ≥30：耳介・鼻口部・全身・眼・四肢の発赤又は腫脹、血中ヒスタミン濃度高値（雌雄）、嘔吐（雌）	>60	4.2.3.1-2

a) 80% PEG200 水溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 10）。ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、赤血球系パラメータ低値及び関連する変化、骨髓造血細胞減少、白血球・リンパ球系パラメータ低値、リンパ系器官及び組織萎縮、並びに消化管粘膜びらん、変性及び単核細胞浸潤が認められた。また、ラットでリンパ腫及び骨の過骨化、イヌで QT 間隔延長、血中ヒスタミン濃度高値及びヒスタミン遊離に関連した全身及び耳介の発赤又は腫脹、皮膚のびらん、潰瘍及び炎症性変化、並びに雌雄生殖器に対する影響（5.5 参照）が認められた。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では忍容性の観点から毒性が評価され、無毒性量は求められていない。皮膚の炎症性変化について、本薬投与群で発現頻度の高値が認められたことから、曝露経路は不明であるものの、本薬の皮膚接触による可能性がある、と申請者は説明している。

表 10 反復投与毒性試験

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) + 回復 4 週間	0 ^{a)} 、60、200、600	<u>死亡例</u> 600：3/15 例（雌） <u>生存例</u> ≥60：白血球数・好中球数・好塩基球数・リンパ球数・大型非染色球数低値、胸腺小型化・萎縮（雌雄）、立ち上がり行動減少 ^{b)} （雄）、網状赤血球数高値（雌）	—	4.2.3.2-2

				200：脱毛、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値（雌雄）、痂皮、体重増加抑制（雄） 600（早期屠殺^{c)}：呼吸困難、円背位、重度沈静、立毛、流涎、体重・摂餌量低値、ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血小板数・網状赤血球数・単球数低値、好中球数・好酸球数高値、プロトロンビン時間・APTT 延長、血中グルコース・尿素窒素高値、血中総タンパク・カリウム低値、副腎重量高値、骨髓細胞数減少、胃限局性・多発性暗色巣・陥凹巣、腺胃粘膜びらん・炎症、盲腸拡張・液状内容物、回腸・盲腸炎症・粘膜上皮変性、脾臓リンパ球性過形成・リンパ球性萎縮、腸間膜リンパ節・顎下リンパ節皮質萎縮（雌雄）、自発運動低下^{b)}、血中コレステロール・クレアチニン高値、血中フィブリノゲン・無機リン低値、腎臓多巣性皮質褪色巣・尿管変性、回腸・結腸拡張・液状内容物、パイエル板リンパ球枯渇（雄）、赤血球数高値、血中クレアチンキナーゼ・グルタミン酸デヒドロゲナーゼ高値、血中アルブミン低値（雌） 回復期間終了後 なし		
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 (QD) +回復 4 週間	0 ^{a)} 、20、 60、200	<u>死亡例</u> 20：1/15 例（雄）、3/15 例（雌） 呼吸困難、うずくまり、骨髓・心臓・空腸・回腸・腎臓・肝臓・肺・リンパ節・脾臓・胸腺リンパ腫細胞浸潤（雌雄）、脳髄膜・卵巣・大腿骨・下垂体・唾液腺リンパ腫細胞浸潤（雌） 200：雄 8/15 例、雌 2/15 例 呼吸困難、うずくまり（雌雄）、頭蓋骨過骨化（雄） <u>生存例</u> 20：胸腺リンパ腫（雌雄）、骨髓・脾臓・リンパ節・心臓・肝臓・肺・空腸・回腸リンパ腫細胞浸潤（雄） ≥20：鼻孔赤色排泄物、胸腺リンパ芽球過形成・リンパ球性萎縮（雌雄）、眼赤色排泄物、フィブリノゲン低値（雄）、胸骨過骨化（雌） ≥60：耳介・鼻口部発赤、血中総蛋白低値、胸腺重量低値、骨髓造血細胞過形成、大腿骨・脛骨過骨化（雌雄）、鼻口部腫脹、副腎重量高値、肝臓肝細胞肥大、胸骨過骨化、脾臓赤脾髄萎縮（雄）、眼赤色排泄物、脾臓重量高値、腸間膜リンパ節リンパ球性萎縮（雌） 200：脱毛、立毛、口赤色排泄物、顔面・頭部赤色化、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、白血球数・リンパ球数低値、顎下リンパ節リンパ球性萎縮、盲腸・結腸腺上皮過形成（雌雄）、体重・摂餌量低値、精巣重量低値、精巣精上皮変性・萎縮、精巣上体管腔内精子減少、前立腺・精囊腺・乳腺萎縮、副腎空胞化、腸間膜リンパ節リンパ球性萎縮（雄）、鼻口部腫脹、脈絡膜びまん性貧血、眼血管腔縮小、肝臓肝細胞肥大、卵巣・子宮・陰萎縮、脾臓赤脾髄萎縮（雌） 回復期間終了後^{d)} ≥60：大腿骨・脛骨・胸骨過骨化（雌雄） 200：精巣精上皮枯渇、精巣上体管腔内精子減少（雄）	—	4.2.3.2-3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (QD) +回復 4 週間	0 ^{a)} 、15、 30、60	<u>死亡例</u> 60：5/5 例（雄）、2/5 例（雌） 網赤血球数低値、血中フィブリノゲン・総ビリルビン・コレステロール高値、血中カリウム・クロール低値、結腸褪色・変色巣、小腸・大腸粘膜丈減少・単核細胞浸潤・粘膜上皮変性、パイエル板萎縮、骨髓造血細胞数減少、脾臓・腸間膜リンパ節リンパ球性萎縮、腎臓尿細管変性（雌雄）、血中尿素窒素・クレアチニン・無機リン高値、副腎・腎臓	—	4.2.3.2-5

				重量高値、直腸褪色・変色巣、胸腺小型化（雄）、胃・空腸褪色・変色巣、顎下リンパ節小型化（雌） <u>生存例</u> ≥ 15：嘔吐、流涎、白血球数・好中球数高値、血中トリグリセリド・グルコース高値（雄）、四肢の発赤、白血球数・リンパ球数低値（雌） 30：胃単核細胞性炎症（雌） ≥ 30：全身・耳介の発赤・腫脹、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数低値、血中ヒスタミン高値、胸腺萎縮、脾臓リンパ球性萎縮（雌雄）、活動性低下（雄）、嘔吐、流涎、QTc 間隔延長、血中トリグリセリド・グルコース高値、腸間膜リンパ節リンパ球性萎縮（雌） 60：緑色便（雌雄）、黒色便（雄）、活動性低下、体重・摂餌量低値、血中カリウム低値（雌） 回復期間終了後 なし		
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 (QD) +回復 4 週間	0 ^{a)} 、7.5、 15、30	<u>死亡例</u> 30：雄 4/6 例 四肢・眼・耳介浮腫、白血球数低値、尿中ビリルビン・クレアチニン高値、尿潜血、陰囊皮膚表皮びらん・表皮潰瘍・真皮血管拡張・皮下組織血管拡張、精巣精上皮変性 <u>生存例</u> ≥ 7.5：血中総蛋白・アルブミン低値、胸腺・顎下腺・腸間膜リンパ節・腸管関連リンパ組織リンパ球性萎縮、骨髓造血細胞過形成、脾臓髓外造血亢進（雌雄）、皮膚発赤、精巣重量低値、副腎重量高値、胸腺リンパ芽球多巣性過形成、精巣精上皮萎縮・間細胞肥大・過形成、精巣上体管腔内精子減少（雄）、胸腺重量低値（雌） ≥ 15：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、骨髓赤芽球系細胞高値・顆粒球系細胞低値、骨髓 M/E 比低値（雌雄）、流涎、足の開放創、陰囊皮膚裂傷・血管周囲混合細胞性炎症・表皮変性・表皮過形成、幼若大型赤血球、正染性赤芽球（雄）、皮膚発赤、結膜炎、胸腺リンパ芽球多巣性過形成、肝臓クッパー細胞内黄色色素沈着、両側性結膜黄色分泌物・赤変・肥厚・混合細胞炎症（雌） 30^{c)}：四肢・眼・耳介発赤、血中ヒスタミン濃度高値（雌雄）、結膜炎（雄）、流涎、嘔吐、下痢、眼瞼浮腫、外陰部腫脹、足の開放創、白血球数低値、フィブリノゲン高値、幼若大型赤血球、正染性赤芽球、眼周囲皮膚血管周囲混合細胞性炎症、表皮変性・炎症、角膜間質片側性炎症（雌） 回復期間終了後^{d)} ≥ 15：精巣精上皮萎縮、精巣上体管腔内精子減少（雄） 30：結膜炎（雌雄）	—	4.2.3.2-6

a) 80%PEG200 水溶液、b) 雄のみ機能観察総合評価を実施、c) 一般状態の悪化により、投与 10 又は 11 日目にすべての動物を屠殺、d) 回復性が認められない又は乏しい所見を記載、e) 30 mg/kg 群の雄 2 例は 51 日目以降休薬、投与 84 日目に屠殺、—：無毒性量は評価されていない

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHL 細胞株を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた骨髓及び肝臓小核試験が実施され（表 11）、*in vitro* 小核試験の代謝活性化系存在下で、小核誘発性は陽性であったものの、ラットを用いた小核試験で陰性であったことから、本薬の遺伝毒性の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0 ^{a)} 、39.1、78.1、156、313、625、 1,250、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0 ^{a)} 、78.1、156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate		
	小核試験	CHL 細胞株	S9－ (6 時間)	0 ^{a)} 、0.3、0.35、0.4 mmol/L	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－ (26 時間)	0 ^{a)} 、0.125、0.15、0.175 mmol/L	陰性	
			S9＋ (6 時間)	0 ^{a)} 、0.025、0.05、0.1、0.125、0.15、 0.175 mmol/L	陽性	
in vivo	小核試験	雄ラット (Sprague Dawley) 単回経口投与、骨髄		0 ^{b)} 、100、300、1,000、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2-1
		雄ラット (Sprague Dawley) 経口 (部分肝切除の約 24 時 間前及び約 24 時間後に投 与)、肝臓		0 ^{b)} 、100、300、1,000、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2-2

a) DMSO、b) 80%PEG200 水溶液

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。なお、若齢ラット²¹⁾を用いた 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) では、本薬投与により胸腺リンパ腫が認められたが、加齢ラット²²⁾を用いた 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.3-4) では、胸腺リンパ腫は認められなかった (表 12)。

表 12 若齢及び加齢ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (胸腺リンパ腫)

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬					
					0 ^{b)}	10	20	60	200		
雌雄ラット (SD) 8 週齢 ^{a)}	経口	13 週間 (QD)	腫瘍性病変							—	4.2.3.2-3
			胸腺/リンパ腫	雄	0/10 ^{c)}	NE	3/9	0/9	0/3		
				雌	0/10	NE	2/9	0/10	0/8		
雄ラット (SD) 55 週齢 ^{a)}	経口	13 週間 (QD)	腫瘍性病変							20	4.2.3.7.3-4
			胸腺/リンパ腫	雄	0/20	0/30	0/30	NE	NE		
			その他所見								
			≥10：好酸球数高値、大型非染色球数・好中球数低値 20：白血球数・リンパ球数・CD4 陽性 T 細胞数低値、胸腺 CD8 陽性 T 細胞数高値								

a) 投与開始時週齢、b) 80%PEG200 水溶液、c) 発生数/評価動物数、NE：未設定、—：算出されず

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価された。ラット及びイヌにおいて、精巣精上皮変性及び精巣上体管腔内精子減少、ラットにおいて、雄で前立腺及び精囊腺の萎縮、雌で卵巣、子宮及び膣の萎縮が認められた (5.2 参照)。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 13)。最低用量である 20 mg/kg/日群で着床後胚損失率高値、全胚・胎児死亡及び骨格奇形が認められ、無毒性量は得られていない。

21) 投与開始時 8 週齢ラット

22) 投与開始時 55 週齢ラット

上記の試験成績より、本薬は胚・胎児毒性及び催奇形性を有すること及び当該所見が認められた曝露量と臨床曝露量との間に十分な曝露量比が得られているとは判断できないことを踏まえ、以下の点について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する、と申請者は説明している。

- 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本薬投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 本薬は重篤かつ治療選択肢の限られた進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることを考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	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
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 7 日 ～17 日 (QD)	0 ^{a)} 、20、60、 200	母動物： ≥20：体重増加量低値 ≥60：体重・摂餌量低値 胚・胎児 ^{b)} ： 20：骨格奇形・変異有胎児数／ 率高値、肋骨欠損 ^{c)} 、胸椎欠損 ^{c)} 、 腰椎欠損 ^{c)} 、頸肋 ^{d)} 、肋骨 短小 ^{d)} 、胸椎体分離 ^{d)} ≥20：着床後胚損失率高値 ≥60：全胚・胎児死亡	母動物（一般毒性）：－ 胚・胎児：－	4.2.3.5.2-1 (参考)

a) 80% PEG200 水溶液、b) 60 及び 200 mg/kg/日群の胚・胎児検査は未実施、c) 奇形所見、d) 変異所見、－：算出されず

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され（表 14）、本薬は光毒性を有さない、と申請者は説明している。

表 14 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0、 50.0、100 µg/mL UV-A (50 分、5 J/cm ²) を照射	PIF：－ ^{b)} 、MPE：-0.008 光毒性なし	4.2.3.7.7-1

a) DMSO、b) 細胞毒性が認められないことから算出されず

5.6.2 毒性の発現機序に関する試験

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胸腺リンパ腫が認められたこと（5.2 参照）から、胸腺リンパ腫の発現機序を検討することを目的とした試験が実施された（表 15）。リンパ球サブセット解析、遺伝子発現解析等の結果より、上記の試験において認められた胸腺リンパ腫は T 細胞由来であり、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、T 細胞分化関連遺伝子等の変動が胸腺リンパ腫の発現に関与している可能性がある、と申請者は説明している。

表 15 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) の胸腺、腎臓、脾臓、リンパ節、肝臓及び肺を免疫組織化学染色	胸腺、腎臓、脾臓、リンパ節、肝臓及び肺で認められた胸腺リンパ腫由来のリンパ球系細胞は CD3ε 陽性・CD8α 陽性・CD79α 陰性	4.2.3.7.3-1 (参考)
雄ラット (Sprague Dawley)	0 ^{a)} 及び 20 mg/kg/日を QD で 1、2 及び 3 カ月間経口投与した後、胸腺の病理組織学的検査、末梢血及び胸腺リンパ球サブセット解析、クローナリティ解析並びに遺伝子発現解析を実施	2 カ月間以上の投与で胸腺リンパ腫発現 【リンパ腫が認められた個体の変化】 末梢血 DN T 細胞数・DP T 細胞数・CD3 陽性 T 細胞数・CD4 陽性 T 細胞数・CD8 陽性 T 細胞数高値、B 細胞数・NK 細胞数高値、胸腺で DN T 細胞数・CD3 陽性 T 細胞数・CD8 陽性 T 細胞数高値、胸腺で複数の <i>TCRβ</i> 遺伝子再構成パターン、がん遺伝子 (<i>Myc</i> 、 <i>Bcl2</i> 等) の発現増加、がん抑制遺伝子 (<i>E2f2</i> 、 <i>TP63</i> 等) の発現減少、及び T 細胞分化関連遺伝子 (<i>Cd4</i> 、 <i>Cd83</i> 、 <i>Cd28</i> 、 <i>Tfap4</i> 等) の発現変動	4.2.3.7.3-2 (参考)
雄ラット (Sprague Dawley)	0 ^{a)} 、20 及び 60 mg/kg/日を QD で 2 及び 3 カ月間経口投与した後、病理組織学的検査、胸腺及び末梢血のリンパ球サブセット解析、遺伝子発現解析、全ゲノムシーケンシング並びにクローナリティ解析を実施	20 : 2/3 カ月間投与した群で胸腺リンパ腫発現、リンパ腫有个体で末梢血及び胸腺 DN T 細胞数・DP T 細胞数・αβ 陽性 T 細胞数・CD3 陽性 T 細胞数・CD8 陽性 T 細胞数高値、胸腺 DP T 細胞における MYC 標的遺伝子・DN T 細胞関連遺伝子・Treg 関連遺伝子発現上昇、胸腺 DP・CD8 陽性 T 細胞におけるインターフェロン関連遺伝子発現低下、ゲノム突然変異・コピー数異常及び構造変異誘発なし、リンパ腫有个体で複数の <i>TCRβ</i> 遺伝子再構成パターン	4.2.3.7.3-3 (参考)

a) 80%PEG200 水溶液

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 胸腺リンパ腫について

申請者は、若齢ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (5.4 参照) で認められたリンパ腫の発現機序及び本薬の対象患者への安全性について、以下のように説明している。

本薬投与で認められた胸腺のリンパ腫は T 細胞由来であり (5.6.2 参照)、成体において EZH2 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスでは T 細胞リンパ腫が認められる旨が報告されていること (Genes Dev 2012; 26: 651-6) 等を踏まえると、若齢ラットにおけるリンパ腫の発現には、本薬の EZH2 阻害作用が関与している可能性がある。

また、EZH2 の機能喪失変異又は発現抑制は、小児における T 細胞リンパ腫の発現に関与していることが報告されており (J Cancer Res Clin Oncol 2016; 142: 1641-50)、本薬を小児に投与した場合に T 細胞リンパ腫が発現する可能性がある。一方、若齢ラットにおいて本薬投与により胸腺のリンパ腫が認められた際と同様の用量及び投与期間で加齢ラットに本薬を反復投与した際、胸腺にリンパ腫は認められなかったことから、加齢により胸腺の退縮傾向を示すと考えられる成人の ATLL 患者に対しては、本薬投与により T 細胞リンパ腫が発現するリスクは低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①本薬の加齢ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、胸腺リンパ腫は認められていないこと、及び②本薬の投与対象となる ATLL 患者の年齢層では、加齢ラットと同様に胸腺は退縮していると考えられることを考慮すると、本薬の投与により T 細胞由来のリンパ腫が発現するリスクに関する申請者の説明について一定の理解は可能である。しかしながら、胸腺リンパ腫は本薬の EZH2 阻害作用に関連すると考えられること、当該所見が認められた用量での曝露量は臨床曝露量を下回っていること等を踏まえると、現時点において、ATLL 患者における本薬投与による当該事象のリスクについて明確に結論付けることは困難と考える。したがって、本薬の毒性試験においてリンパ腫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。

5.R.2 骨の過骨化について

申請者は、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）で認められた大腿骨、脛骨及び胸骨過骨化の発現機序及び本薬の対象患者への安全性について、以下のように説明している。

本薬の EZH1 又は EZH2 阻害作用は、骨形成に関与する可能性が報告されている（Cell Prolif 2021; 54: e13032、Nat Commun 2016; 7: 13685）ものの、過骨化との関連性は不明である。①本薬の投与対象となる ATLL 患者の年齢層は、骨端が閉鎖し骨の成長段階にないこと、及び②臨床試験において本薬投与で骨形成に関する有害事象は認められていないことを考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 雌雄生殖器への影響について

申請者は、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、雌雄生殖器で認められた毒性所見の発現機序及び対象患者への安全性について、以下のように説明している。

雌雄生殖器において EZH2 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスでは、上記の毒性試験において認められた毒性所見と同様の萎縮性変化は報告されていないこと（Reproduction 2017; 154: 615-25、Biol Reprod 2019; 101: 306-17）等から、精巣における精子形成阻害及び雌性生殖器の萎縮性変化は本薬の EZH1 又は EZH2 阻害作用によるものではなく、ホルモン分泌低下による影響の可能性が考えられるものの、詳細な発現機序は不明である。また、精巣の毒性所見は、イヌにおいては臨床曝露量未満で認められ回復性に乏しいことを踏まえると、本薬が投与された男性患者では精巣毒性及び妊孕性の低下が認められる可能性がある。以上より、雌雄生殖器に対する影響について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

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、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 16）。また、市販予定製剤は 50 及び 100 mg 錠である。なお、市販予定製剤の 50 mg 錠と 100

mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤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 64 号)に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 16 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口服液剤	海外第 I 相試験 (U105 試験)
カプセル剤 (25 及び 100 mg)	国内第 I 相試験 (J103 試験 ^{*1})、国際共同第 I 相試験 (J101 試験)
錠剤 (25 及び 100 mg)	国内第 I 相試験 (J103 試験、J104 試験 ^{*2} 、J107 試験 ^{*3} 及び J109 試験 ^{*3})、国際共同第 I 相試験 (J101 試験)、海外第 I 相試験 (U106 試験 ^{*2})、国内第 II 相試験 (J201 試験 ^{*4})

^{*1}: 100 mg カプセル剤が用いられた、^{*2}: 25 mg 錠が用いられた、^{*3}: 100 mg 錠が用いられた、^{*4}: 25 mg 錠は減量用として使用された

6.1.1 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 1.00²³⁾ 及び 100 ng/mL であった。

6.1.2 国内臨床試験

6.1.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : J103 試験 パート 2<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 32 例 (PK 解析対象は 30 例)²⁴⁾ を対象に、カプセル剤と錠剤との間の相対的 BA、及び食事 (高脂肪食) が本薬 (錠剤) 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・用量は以下のとおりとされ、各投与期間の休薬期間は 8~10 日間とされた。グループ 1 : 本薬 (カプセル又は錠剤) 200 mg を空腹時²⁵⁾ に単回経口投与する。

グループ 2 : 本薬 (錠剤) 200 mg を空腹時²⁵⁾ 又は高脂肪食 (総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質約 500~600 kcal) の摂取後に単回経口投与する。

グループ 1 において、カプセル剤投与時に対する錠剤投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.956 [0.832, 1.100] 及び 0.988 [0.874, 1.117] であった。また、グループ 2 において、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_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.487 [0.297, 0.800] 及び 0.703 [0.495, 1.000] であり、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与では 3.0 時間、高脂肪食後投与では 6.0 時間であった。

6.1.2.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-2 : J109 試験<2020 年 10 月~2021 年 1 月>)

健康成人 28 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、食事 (低脂肪食) が本薬 (錠剤) 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 (錠剤) 200 mg を空腹時²⁵⁾ 又は低脂肪食 (総カロリー約 400~500 kcal のうち脂質約 100~125 kcal) の摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 8 日間とされた。

²³⁾ 海外第 I 相試験 (U105 試験) の血漿検体は、定量下限値 20 ng/mL の測定法で定量された。

²⁴⁾ 目標症例数はグループ 1 及び 2 で各 16 例 (PK 解析対象は各 15 例) と設定された。なお、一部の投与期で治験薬が未投与の 2 例は PK 解析対象から除外された。

²⁵⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

空腹時投与に対する低脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.375 [0.246, 0.571] 及び 0.466 [0.327, 0.663] であり、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与では 3.0 時間、低脂肪食後投与では 5.5 時間であった。

上記の検討結果及び国内第 I 相試験 (J103 試験) パート 2 の結果 (6.1.2.1 参照) について、消化管上部での吸収低下により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} が低下し、胃内容排泄速度の低下により t_{max} が遅延した可能性がある、と申請者は説明している。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

本薬の溶解度は、検討された範囲において 1.7~2.1 mg/mL²⁶⁾ であり、pH による明確な影響は認められなかったことを考慮すると、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び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イトラコナゾール、フルコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

6.2.1 国際共同臨床試験

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : J101 試験 用量漸増及び用量拡大パート<2016 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 11 月 2 日] >)

再発又は難治性の NHL 患者、ATLL 患者及び PTCL 患者 78 例 (PK 解析対象は 77 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²⁷⁾。用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬 150、200、250 及び 300 mg、用量拡大パートでは本薬 200 mg をそれぞれ QD で空腹時に連日経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 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_{tau} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150	1	7	1,920 (55.0)	2.07 (1.00, 3.95)	13,400 (75.9)	8.15 (25.0)
	15	7	1,460 (46.3)	2.00 (0.58, 6.02)	10,400 (27.7) ^{*2}	9.87 (54.9) ^{*3}
200	1	61	1,640 (94.3)	3.93 (0.17, 22.90)	12,200 (97.2) ^{*4}	8.98 (68.9) ^{*5}
	15	57	1,830 (79.1)	3.78 (0.00, 6.05)	15,200 (74.8) ^{*6}	9.93 (27.9) ^{*7}
250	1	7	1,630 (75.6)	3.92 (1.02, 4.07)	11,900 (63.8)	8.44 (13.0)
	15	7	1,510 (51.2)	3.90 (1.03, 4.03)	13,700 (53.0)	10.2 (16.6)
300	1	2	2,540、8,290 ^{*8}	2.03、3.98 ^{*8}	11,000、78,500	3.08、8.09 ^{*8}
	15	2	2,060、6,600 ^{*8}	3.97、4.17 ^{*8}	19,200、72,900	7.47 ^{*9}

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : n=6、*3 : n=4、*4 : n=53、*5 : n=39、*6 : n=50、*7 : n=37、*8 : n=2、*9 : n=1

²⁶⁾ 塩酸 (0.1 mol/L)、並びに日本薬局方溶出試験第 1 液及び第 2 液を用いて検討された。

²⁷⁾ J101 試験では再発又は難治性の NHL 患者を対象に、ミダゾラム又はジゴキシンに本薬が及ぼす影響を検討することを目的とした DDI コホートが設定されているが、データカットオフ時点で DDI コホートに組み入れられた患者がいなかったことから、本申請で提出された J101 試験の治験総括報告書には DDI コホートの成績は含まれていない。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : U105 試験<20■年■月~■月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、マスバランス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、 ^{14}C 標識体約 200 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 360 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び CALZ-1809a (酸化体) が検出された (総放射能の AUC_{inf} に対する未変化体の割合は 54.6%²⁸⁾)。

投与 360 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 15.6 及び 79.8% であった。投与 360 時間までの尿中において、主に未変化体が検出された (10.0%)。投与 360 時間後までの糞中において、主に未変化体及び CALZ-1809a が検出された (それぞれ 64.9 及び 5.6%)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : J104 試験<20■年■月~■月>)

健康成人 32 例 (PK 解析対象は 29 例)²⁹⁾ を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 又はフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) 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試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。

グループ 1 : 第 1 及び 11 日目に本薬 25 mg を単回経口投与し、第 6 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID で経口投与した後、第 7~20 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与する。

グループ 2 : 第 1 及び 12 日目に本薬 25 mg を単回経口投与し、第 6 日目にフルコナゾール 400 mg を QD で経口投与した後、第 7~18 日目にフルコナゾール 200 mg を QD で経口投与する。

本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②フルコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.92 [2.26, 3.78] 及び 4.19 [3.45, 5.09] 並びに②1.61 [1.12, 2.32] 及び 1.58 [1.23, 2.04] であった。

6.2.3.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : J107 試験<2020 年 7 月~■月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) 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試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 16 日目に本薬 200 mg を単回経口投与し、第 8~22 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.417 [0.319, 0.545] 及び 0.286 [0.225, 0.364] であった。

²⁸⁾ 本薬に対する CALZ-1809a の AUC_{inf} の割合は 83.0% であった。

²⁹⁾ グループ 1 及び 2 で各 16 例 (PK 解析対象はそれぞれ 16 及び 13 例) が対象とされた。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : U106 試験<2020 年 1 月～2021 年 2 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例)、並びに軽度及び中等度の肝機能障害³⁰⁾を有する患者 16 例 (各 8 例、PK 解析対象は各 8 例)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非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 50 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

健康成人に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害を有する患者における非結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.701 [0.413, 1.19] 及び 0.811 [0.474, 1.39] 並びに②1.23 [0.795, 1.89] 及び 1.15 [0.755, 1.76] であった。

申請者は、上記の検討結果等に基づき、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。

軽度又は中等度の肝機能障害は、本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えることから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。また、本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.2.1 参照) を考慮し、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書で情報提供する。

6.2.5 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。

申請者は、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旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (U105 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ことが示唆されたこと (6.2.2.1 参照)。
- 国際共同第 I 相試験 (J101 試験) の結果、腎機能³¹⁾が正常の患者 (26 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 27 及び 24 例)における①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象、③休薬に至った有害事象、④減量に至った有害事象及び⑤投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①65.4、70.4 及び 75.0%、②38.5、29.6 及び 20.8%、③42.3、44.4 及び 37.5%、④7.7、7.4 及び 16.7%並びに⑤0、3.7 及び 4.2%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。
- 国内第 II 相試験 (J201 試験) の結果、腎機能³¹⁾が正常の患者 (5 例)、並びに軽度及び中等度以上の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 12 及び 8³²⁾例)における①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象、③休薬に至った有害事象、④減量に至った有害事象及び⑤投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①60.0、50.0 及び 75.0%、②40.0、16.7 及び 50.0%、③40.0、8.3 及び 25.0%、④0、8.3 及び 12.5%並びに⑤0、8.3 及び 12.5%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

³⁰⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

³¹⁾ CL_{Cr} (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

³²⁾ 中等度及び重度の腎機能障害を有する患者は、それぞれ 7 及び 1 例であり、併せて 8 例として解析された。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I 相試験 (J101 試験) において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 77 例のデータに基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴い Δ QTcF が増加することが示唆されたものの、臨床試験で検討された最大用量である本薬 300 mg を QD で反復経口投与した際の C_{max} (幾何平均値: 3,690 ng/mL) における、 Δ QTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。なお、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況、当該発現状況等に基づく QT 間隔延長の注意喚起に関する検討は、「7.R.3.5 その他」の項に記載する。

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験 (J107 試験及び J109 試験)、国際共同第 I 相試験 (J101 試験)、海外第 I 相試験 (U106 試験) 及び国内第 II 相試験 (J201 試験) で得られた本薬の PK データ (174 例、本薬: 3,162 測定時点、非結合形本薬: 1,871 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 7.5)。なお、本薬の PK は、逐次 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述され、移行及び消失に関する PK パラメータが非結合形本薬のパラメータとして定義された。

本解析では、血漿タンパクへの最大結合量に α 1-酸性糖タンパクの影響を組み込んだ基本モデルを用いて、本薬の①CL/F、②V/F 及び③F1 に対する共変量として、それぞれ① α 1-酸性糖タンパク、アルブミン、年齢、体重、CrCL、対象患者 (健康成人又はがん患者)、性別、人種、併用薬、肝機能³⁰⁾、実施国及び臨床試験 (U106 試験又は U106 試験以外の臨床試験)、② α 1-酸性糖タンパク、アルブミン、体重及び臨床試験 (U106 試験又は U106 試験以外の臨床試験)、並びに③併用薬及び α 1-酸性糖タンパクが検討された。その結果、本薬の①CL/F、②V/F 及び③F1 に対する有意な共変量として、それぞれ① α 1-酸性糖タンパク、体重、対象患者 (健康成人又はがん患者)、性別、人種、肝機能³⁰⁾ 及び臨床試験 (U106 試験又は U106 試験以外の臨床試験)、②体重及び臨床試験 (U106 試験又は U106 試験以外の臨床試験)、並びに③ α 1-酸性糖タンパクが選択された。当該共変量が非結合形本薬の 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、当該共変量が非結合形本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国内第 II 相試験 (J201 試験) 及び国際共同第 I 相試験 (J101 試験) の結果に基づき、非結合形本薬の曝露量³³⁾ (定常状態の AUC) と奏効率との関連について検討された。その結果、非結合形本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率が増加する傾向が認められた。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国内第 II 相試験 (J201 試験) 及び国際共同第 I 相試験 (J101 試験) の結果に基づき、非結合形本薬の曝露量³³⁾ (定常状態の AUC) と Grade 3 以上の血小板数減少、Grade 3 以上の好中球数減少、Grade 3 以

³³⁾ PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定された。

上の貧血、減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象との関連について検討された。その結果、非結合形本薬の曝露量の増加に伴い、上記の有害事象の発現率が上昇することが示唆された。

6.2.9 本薬の PK の国内外差

国際共同第 I 相試験 (J101 試験) の日本人患者と外国人患者との間で、本薬 200 mg を QD で経口投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (表 18) 等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

表 18 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1	日本人	30	1,890 (65.5)	3.97 (0.97, 22.90)	14,800 (64.3) ^{*2}	8.34 (16.2) ^{*3}
	外国人	31	1,430 (119.7)	3.83 (0.17, 6.25)	9,620 (128.5) ^{*4}	9.79 (113.0) ^{*5}
15	日本人	28	1,860 (58.7)	3.95 (0.92, 6.05)	16,200 (53.2) ^{*6}	10.5 (31.0) ^{*7}
	外国人	29	1,810 (99.3)	2.30 (0.00, 5.78)	14,200 (97.2) ^{*8}	9.17 (21.2) ^{*9}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=29、*3: n=21、*4: n=24、*5: n=18、*6: n=26、*7: n=22、*8: n=24、*9: n=15

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 本薬の投与時期について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (J103 試験及び J109 試験) の結果、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時投与と比較して①高脂肪食及び②低脂肪食後投与で、それぞれ①約 50 及び 30%並びに②約 60 及び 50%低下することが示唆された (6.1.2.1 及び 6.1.2.2 参照)。また、国内第 II 相試験 (J201 試験) 等において、本薬の投与時期を「食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以上後」と規定することにより、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)。

以上より、本薬は空腹時に投与することが適切であると考えことから、用法・用量に当該内容を明記した上で、用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間において本薬の投与は避ける旨を注意喚起する (7.R.5 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬は CYP3A4 及び P-gp の基質であること (4.3.1 及び 4.5.3 参照)、及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤)、フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) 又はリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) の併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3.1 及び 6.2.3.2

参照) から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp simulator version 19 を使用した。本薬のモデルには、the advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデルを伴う full PBPK モデルを選択した。本薬の代謝における CYP3A の寄与率は、国内第 I 相試験 (J104 試験) 等から設定した。また、国内第 I 相試験 (J104 試験) におけるイトラコナゾール併用時の成績を考慮し、本薬の消失に対する P-gp の影響を組み込んだ。生理学的パラメータ並びにフルコナゾール及びリファンピシンに関連するパラメータは Simcyp の初期設定値を用い、イトラコナゾールの P-gp 阻害に関連するパラメータ及び $K_{i,CYP3A5}$ は Simcyp の初期設定値から変更した値³⁴⁾ を用いた。なお、下記の点等から、CYP3A 及び P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考ええる。

- 国内第 I 相試験 (J103 試験) 等で得られた本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- 本薬単独投与時に対するイトラコナゾール、フルコナゾール及びリファンピシンとの併用投与時における本薬の曝露量の比について、国内第 I 相試験 (J104 試験及び J107 試験) で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。
- ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比について、実測値 (Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等) と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いた検討の結果、下記の結果等が推定された。

- 本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤³⁵⁾) 及び②イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ①2.13 及び 2.67、並びに②2.59 及び 4.08 であった。
- P-gp による本薬の消失が完全に阻害されたと仮定した³⁶⁾ 場合における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-96h} は、それぞれ 1.59 及び 2.58 倍に増加した。
- 本薬単独投与時に対するエファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) 併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.666 及び 0.575 であった。

以上の検討結果に加え、国内第 I 相試験 (J104 試験及び J107 試験) の結果等を考慮すると、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との併用投与について、下記のように考える。

- ① 強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用について：

国内第 I 相試験 (J104 試験) の結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 併用投与時における本薬の AUC_{inf} の幾何平均値の比は 4.19 であったこと (6.2.3.1 参照) に加え、上記の PBPK モデルによる推定結果等を考慮すると、強い CYP3A 阻

³⁴⁾ $K_{i,CYP3A5}$ は $K_{i,CYP3A4}$ と同じ値が設定され、P-gp 阻害に関連するパラメータは公表論文 (Drug Metab Dispos 2016; 44: 453-9 等) の値に基づき設定された。

³⁵⁾ イトラコナゾールが強い CYP3A 阻害作用のみを有すると仮定して推定値を算出した。

³⁶⁾ 臨床使用時に P-gp を介した本薬の消失が完全に阻害される状況が起こり得る可能性は低いものの、保守的に当該仮定に基づく推定値を算出した。

害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤、並びに強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する場合には、本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する必要がある。また、(i) 強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤、(ii) 強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用投与時には、本薬の用量をそれぞれ (i) 1/4 及び (ii) 半量に減量すると設定することが適切である。なお、J201 試験では上記の減量が規定され、強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤が併用された 1 例において本薬が 50 mg に減量され、当該患者における本薬の曝露量は P-gp 及び強い CYP3A 阻害剤非併用例の曝露量と同程度であり、有効性及び安全性に明確な懸念は認められていない。また、海外第 I 相試験 (DS3201-A-U102 試験)³⁷⁾ において本薬 200 mg 投与時の約 2 倍の曝露量までの忍容性が認められている。

また、上記の PBPK モデルによる推定結果において、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤³⁵⁾) 又はクラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤) との併用終了 3 日後に、本薬を減量前の用量で投与した場合の血漿中濃度推移は、イトラコナゾール又はクラリスロマイシン非併用例の血漿中濃度推移と明確な差異が認められなかったこと等から、本薬と強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用終了 3 日後から、本薬を減量前の用量で投与する旨を添付文書で注意喚起することが適切である。

② 中程度の CYP3A 阻害剤との併用について：

国内第 I 相試験 (J104 試験) の結果等を考慮すると、中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が増加する可能性があることから、中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与に注意が必要である。

③ 中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用について：

国内第 I 相試験 (J107 試験) の結果、上記の PBPK モデルによる推定結果等を考慮すると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与に注意が必要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤、並びに中程度以上の CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する申請者の説明を了承した。

また、P-gp 阻害剤と併用する場合の本薬の用量調節について、PBPK モデルにより、P-gp による本薬の消失が完全に阻害されたと仮定したときの本薬の AUC_{0-96h} は 2.58 倍に増加することが推定されたものの、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験成績は得られておらず、本薬の消失に対する P-gp の影響が十分に検討されていないことから、上記の曝露量の推定値には不確実性があると考えられる。しかしながら、海外第 I 相試験 (DS3201-A-U102 試験) において本薬 200 mg 投与時の約 2 倍の曝露量までの忍容性が認められていることを考慮すると、本薬の曝露量の推定値の不確実性による安全性上の懸念は小さいと考える。加えて、P-gp 阻害剤併用時に本薬を減量しなかった場合の本薬の曝露量の増加による安全性上のリスクも考慮すると、減量の目安として、P-gp 阻害剤併用時に本薬を半量に減量する旨を添付文書で注意喚起することについては一定の理解は可能であり、添付文書の用法・用

³⁷⁾ AML 及び急性リンパ性白血病患者を対象に、本薬 100～700 mg QD 投与の忍容性等を検討することを目的とした臨床試験。

量に関連する注意の項において当該用量調節基準を注意喚起することが適切であると判断した(7.R.5 参照)。

一方、本薬と強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用終了後に本薬を減量前の用量に戻すタイミングについては、各阻害剤の半減期、阻害作用の強さ、阻害様式等を考慮する必要があると考える。したがって、イトラコナゾール又はクラリスロマイシン併用時のみの推定結果に基づいて、本薬を減量前の用量に戻す具体的なタイミングを一律に設定することは困難であり、添付文書において当該タイミングを注意喚起することは適切ではないと判断した。

なお、CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 CYP3A 基質及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 基質及び P-gp 基質との併用投与について、以下のように説明している。

再発又は難治性の NHL 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (J101 試験) において、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) 及びジゴキシン (P-gp 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした DDI コホートが実施中である (目標症例数: PK 解析対象として 14 例)。当該コホートの用法・用量は、第 1 サイクルの第 4 及び 15 日目にミダゾラム 2 mg 及びジゴキシン 0.25 mg を経口投与、第 1~28 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与することとされている。

当該コホートにおける予備的な解析の結果³⁸⁾、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.926 [0.726, 1.183] 及び 0.861 [0.732, 1.013] (いずれも 15 例) であった。また、ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.298 [1.074, 1.568] 及び 1.271 [1.062, 1.522] (いずれも 16 例) であった。

以上の結果等から、本薬との併用により P-gp 基質の曝露量の増加が認められたことから、P-gp 基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、添付文書において当該内容を注意喚起する。一方、本薬との併用により CYP3A 基質の曝露量に明確な影響は認められなかったことから、CYP3A 基質となる薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。なお、J101 試験の DDI コホートの最終解析結果は 20 年 第 1 四半期に得られる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、実施中の J101 試験の DDI コホートの最終解析結果が得られた場合には、適切に医療現場へ情報提供すべきと考える。

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 19 に示す国内第 I 相試験 4 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 2 試験の計 8 試験が提出された。

³⁸⁾ すべての被験者で DDI 評価期間が終了したため、20 年 月 日に中間データベース固定を行い、予備的な解析が実施された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	J103	I	健康成人	50 ①18 ②16 ③16	パート1： ① 本薬 50、100 又は 200 mg を単回経口投与 パート2： ② グループ1：本薬 200 mg（カプセル剤又は錠剤）を 単回経口投与 ③ グループ2：本薬 200 mg を空腹時又は高脂肪食摂取 後に単回経口投与	PK
		J104	I	健康成人	32 ①16 ②16	① グループ1：本薬 25 mg を第1日目に単回経口投与 し、4日間休薬した後、イトラコナゾールとの併用 下で本薬 25 mg を第11日目に単回経口投与 ② グループ2：本薬 25 mg を第1日目に単回経口投与 し、4日間休薬した後、フルコナゾールとの併用下 で本薬 25 mg を第12日目に単回経口投与	PK
		J107	I	健康成人	20	本薬 200 mg を第1日目に単回経口投与し、6日間休薬 した後、リファンピシンの併用下で本薬 200 mg を第 16日目に単回経口投与	PK
		J109	I	健康成人	28	本薬 200 mg を空腹時又は低脂肪食摂取後に単回経口 投与	PK
		J201	II	再発又は難治性の ATLL 患者	25	本薬 200 mg を QD で連日経口投与（空腹時）	有効性 安全性
	国際 共同	J101	I	用量漸増パート： 再発又は難治性の NHL 患者 用量拡大パート： 再発又は難治性の ATLL 患者及び PTCL 患者	①25 ②53	① 用量漸増パート：本薬 150～300 mg を QD で連日経 口投与（空腹時） ② 用量拡大パート：本薬 200 mg を QD で連日経口投 与（空腹時）	安全性 PK
	海外	U105	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識体 200 mg を単回経口投与	PK
		U106	I	肝機能障害患者	24	本薬 50 mg を単回経口投与	PK

各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、「7.2 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 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 6 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追跡期間中³⁹⁾の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1：J103 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.1.1.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：J104 試験＜20 年 月～ 月＞）

7.1.1.3 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2：J107 試験＜2020 年 7 月～ 月＞）

7.1.1.4 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-2：J109 試験＜2020 年 10 月～2021 年 1 月＞）

7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：U105 試験＜20 年 月～ 月＞）

³⁹⁾ 治験薬投与後の追跡期間は、J103 試験のパート1は7日、パート2は7～9日、J104 試験の本薬単独投与時は4日、イトラコナゾール又はフルコナゾール併用投与時は13～15日、J107 試験の本薬単独投与時は6日、リファンピシン併用投与時は13～15日、J109 試験は7～9日、U105 試験は30日、U106 試験は8日であった。

7.1.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : U106 試験<2020 年 1 月～2021 年 2 月>)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : J201 試験<2019 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 4 月 24 日] >)

再発又は難治性の ATLL 患者⁴⁰⁾ (目標症例数 : 25 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 24 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を QD で空腹時⁴¹⁾ に連日経口投与することとされ、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 25 例全例に本薬が投与され、有効性⁴²⁾ 及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、国際ヒトレトロウイルス会議基準 (J Clin Oncol 2009; 27: 453-9) を一部改変した基準 (表 20) に基づく中央判定による奏効率と設定された。

表 20 改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準

総合 効果	標的病変		非標的病変		脾腫、肝腫大	皮膚病変 (mSWAT) *1	末梢血液像	骨髄浸潤
	節性	節外性	節性	節外性				
CR*2	正常	消失	正常	消失	正常	正常	白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%未満かつリンパ球数が 4000 / μ L 未満	正常
CRu*2	75%以上縮小		正常	消失	正常	正常	同上	正常
PR*2	50%以上縮小		正常又は非増大	消失又は非増大	非増大	50%以上減少	50%以上減少	問わない
SD*2	50%未満縮小又は 50%未満増大		CR、PR 又は PD のいずれにも判定されない		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
RD/PD	新たな出現又は 50%以上増大		増大又は再腫大	増大又は再出現	新たな出現又は 50%以上の増加	50%以上の増加	新たな出現又は最小値から 50%以上増加かつリンパ球数が 4000 / μ L 以上	再出現

*1 : 皮膚病変は、mSWAT (J Clin Oncol 2007; 25:3109-15) に準じて判定された、*2 : 4 週間以上の持続を確認する必要はない

有効性について、主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく中央判定による奏効率⁴³⁾ は表 21 のとおりであった。

⁴⁰⁾ 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型のいずれかに分類され、モガムリズマブによる治療歴を有する、若しくはモガムリズマブに不耐容又は適応とならず 1 レジメン以上の全身化学療法が施行された再発又は難治性の ATLL 患者が対象とされた。

⁴¹⁾ 食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以上後とされた。

⁴²⁾ 有効性の主解析対象は、治験薬の投与を少なくとも 1 回投与された患者のうち、データカットオフ日までに①中央判定により CR、CRu 又は PR と判定された、②治験薬の投与を中止した、及び③中央判定により第 7 サイクル第 1 日目の抗腫瘍効果判定が完了した、を 1 つでも満たした患者集団と定義された。なお、初回のデータカットオフ日は、登録順に 21 例が有効性の主解析対象に含まれた日と規定された。

⁴³⁾ 再発又は難治性の ATLL に対する標準的治療が確立していないこと等を踏まえ、閾値奏効率は 5%と設定された。

表 21 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、2021 年 4 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	25 例
CR	5 (20.0)
CRu	0
PR	7 (28.0)
SD	10 (40.0)
RD/PD	3 (12.0)
奏効 (CR、CRu 又は PR)	12
(奏効率 [95%CI] *1 (%))	(48.0 [27.8, 68.7])
p 値*2	<0.0001

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 閾値奏効率を 5%とした二項検定、有意水準片側 0.05

なお、再発⁴⁴⁾の ATLL 患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 50.0 [23.0, 77.0] (7/14 例)、難治性⁴⁵⁾の ATLL 患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 45.5 [16.7, 76.6] (5/11 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 35 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : J101 試験<2016 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 11 月 2 日] >)

再発又は難治性の NHL 患者 (目標症例数 : 用量漸増パート最大 27 例)、並びに再発又は難治性の ATLL 患者及び PTCL 患者 (目標症例数 : 用量拡大パート ATLL コホート最大 10 例、PTCL コホート最大 50 例⁴⁶⁾) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本及び米国の 2 カ国、14 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬 150、200、250 及び 300 mg、用量拡大パートでは本薬 200 mg をそれぞれ QD で空腹時⁴¹⁾に連日経口投与することとされ、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 78 例 (用量漸増パート 25 例、用量拡大パート 53 例) のうち、全例 (用量漸増パート : 150 mg コホート 7 例、200 mg コホート 9 例、250 mg コホート 7 例及び 300 mg コホート 2 例、用量拡大パート : 53 例) に本薬が投与され、用量拡大パートの 1 例⁴⁷⁾を除く 77 例が安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、用量漸増パートの 25 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた本薬投与開始後 28 日間において、DLT は 200 mg コホート 1/9 例 (Grade 4 の血小板数減少 1 例) 及び 300 mg コホート 2/2 例 (Grade 3 の貧血/Grade 4 の血小板数減少 1 例及び Grade 4 の血小板数減少 1 例) に認められ、本薬 200 mg が推奨用量とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 35 日以内の死亡は認められなかった⁴⁸⁾。

7.R 機構における審査の概略

⁴⁴⁾ 直近の治療に対して PR 以上であった患者。

⁴⁵⁾ 直近の治療に対して SD 以下であった患者。

⁴⁶⁾ 用量漸増パートに組み入れられた ATLL 患者及び PTCL 患者と合わせて、それぞれ 10 例及び 50 例とされた。

⁴⁷⁾ 本薬 200 mg が投与されたものの、同意取得に関して GCP 違反が認められたため、解析対象から除外された。

⁴⁸⁾ 用量拡大パートにおいて GCP 違反により解析対象から除外された 1 例は、本薬最終投与から 22 日後に疾患進行により死亡した。

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、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 ATLL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J201 試験）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 ATLL 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

J201 試験において、主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準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）。

なお、ベースライン時に評価病変がある症例における節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、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、推定不能 [1.87, 推定不能] であった⁴⁹⁾。

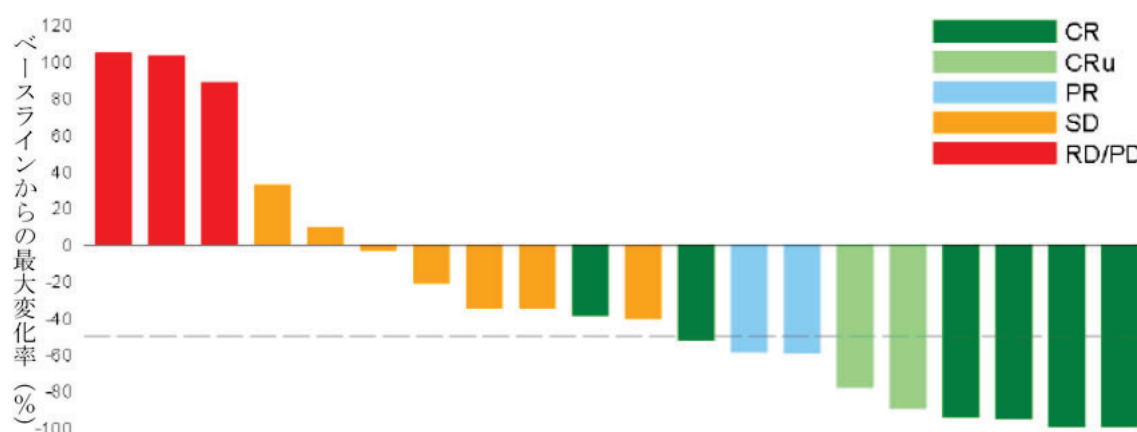


図 1 節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率
（改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準、中央判定、有効性の解析対象）

また、J201 試験に登録された ATLL 患者の病型別の改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく奏効率 [95%CI]（%）は、急性型では 62.5 [35.4, 84.8]（10/16 例）、リンパ腫型では 16.7 [0.4, 64.1]（1/6 例）、予後不良因子⁵⁰⁾を有する慢性型では 33.3 [0.8, 90.6]（1/3 例）であった。

申請者は、J201 試験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。

再発又は難治性の ATLL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。ATLL を発症すると、全身リンパ節腫脹、皮膚病変等の重大な疾患関連症状が発現し、患者の生活の質に悪影響を及ぼす（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））。当該患

⁴⁹⁾ 奏効期間の範囲は、1.18～11.99 カ月（奏効継続による打ち切り）であった。

⁵⁰⁾ 血清アルブミン値：施設基準値下限未満、LDH 値：施設基準値上限超、又は BUN 値：施設基準値上限超のうち、1 つ以上に該当するものと定義された。

者において奏効が得られることは腫瘍量の減少を意味し、それに伴う随伴症状の改善、次治療を開始するまでの期間の延長等が期待されることから、臨床的に意義があると考ええる。

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、再発又は難治性の ATLL 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。また、病型別の有効性について、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考ええる。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 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、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍であり、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、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止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、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情報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安全性の国内外差について

申請者は、J201 試験及び J101 試験で申請用法・用量である本薬 200 mg が投与された集団において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

J201 試験及び J101 試験の本薬 200 mg 投与集団における安全性の概要は、表 22 のとおりであった。

表 22 安全性の概要（J201 試験及び J101 試験の本薬 200 mg 投与集団）

	例数 (%)	
	J201 試験 25 例	J101 試験の本薬 200 mg 投与集団 61 例
全有害事象	25 (100)	61 (100)
うち、本薬との因果関係が否定できない事象	24 (96.0)	51 (83.6)
Grade 3 以上の有害事象	15 (60.0)	41 (67.2)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	8 (32.0)	20 (32.8)
投与中止に至った有害事象	2 (8.0)	1 (1.6)
休薬に至った有害事象	5 (20.0)	27 (44.3)
減量に至った有害事象	2 (8.0)	4 (6.6)

J201 試験及び J101 試験の本薬 200 mg 投与集団のいずれかで発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象 (J201 試験及び J101 試験の本薬 200 mg 投与集団)

SOC PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%)			
	J201 試験		J101 試験の本薬 200 mg 投与集団	
	25 例		61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	15 (60.0)	61 (100)	41 (67.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	12 (48.0)	8 (32.0)	23 (37.7)	6 (9.8)
胃腸障害				
下痢	2 (8.0)	1 (4.0)	17 (27.9)	0
悪心	2 (8.0)	0	14 (23.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	5 (20.0)	0	8 (13.1)	0
臨床検査				
血小板数減少	20 (80.0)	8 (32.0)	33 (54.1)	8 (13.1)
好中球数減少	7 (28.0)	3 (12.0)	20 (32.8)	14 (23.0)
リンパ球数減少	6 (24.0)	4 (16.0)	11 (18.0)	10 (16.4)
白血球数減少	5 (20.0)	3 (12.0)	16 (26.2)	9 (14.8)
神経系障害				
味覚不全	9 (36.0)	0	29 (47.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	10 (40.0)	0	19 (31.1)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (20.0)	2 (8.0)	8 (13.1)	0

J201 試験において、重篤な有害事象は、CMV 性脈絡網膜炎、CMV 感染再燃、肺炎、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、肝機能異常、急性腎障害、血小板数減少及び過量投与各 1 例 (4.0%、重複あり) であり、うち、高カルシウム血症及び過量投与以外の事象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、心不全及び血小板数減少各 1 例 (4.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症及び血小板数減少各 2 例 (8.0%) であった。死亡に至った有害事象及び複数例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。

J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において、複数例に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、CMV 感染、腫瘍熱、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症及び発熱各 2 例 (3.3%) であり、うち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び CMV 感染各 2 例、並びに発熱性好中球減少症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、味覚不全 4 例 (6.6%)、CMV 感染、好中球数減少及び血小板数減少各 3 例 (4.9%)、並びに食欲減退、肺臓炎、疲労及び倦怠感各 2 例 (3.3%) であった。複数例に認められた本薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少 2 例 (3.3%) であった。死亡に至った有害事象及び複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において、外国人集団と比較して日本人集団で、発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板数減少 (日本人患者 25 例 (83.3%)、外国人患者 8 例 (25.8%)、以下、同順)、白血球数減少 (14 例 (46.7%)、2 例 (6.5%))、リンパ球数減少 (10 例 (33.3%)、1 例 (3.2%))、好中球数減少 (14 例 (46.7%)、6 例 (19.4%))、ALT 増加 (10 例 (33.3%)、2 例 (6.5%))、上咽頭炎 (6 例 (20.0%)、0 例) 及び発疹 (6 例 (20.0%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 (9 例 (30.0%)、1 例

(3.2%))、白血球数減少 (7 例 (23.3%)、2 例 (6.5%))、好中球数減少 (9 例 (30.0%)、5 例 (16.1%)) 及び GGT 増加 (3 例 (10.0%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2 例 (6.7%)、0 例)、CMV 感染 (2 例 (6.7%)、0 例)、腫瘍熱 (2 例 (6.7%)、0 例) 及び発熱 (2 例 (6.7%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、CMV 感染 (3 例 (10.0%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象及び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。

J201 試験及び J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び本薬の投与中止に至った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。

機構は、以下の項では、主に J201 試験における安全性の結果を基に、複数例に認められ、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骨髓抑制及び感染症、並びに臨床使用時の安全性が懸念される毒性所見 (リンパ腫) に関連すると考えられる二次性悪性腫瘍に着目して検討を行い、J101 試験における重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現状況等についても確認することとした。

7.R.3.2 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有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する PT を集計した。

J201 試験における骨髓抑制の発現状況は、表 24 のとおりであった。

表 24 複数例に認められた骨髓抑制の発現状況 (J201 試験)		
PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%) 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	21 (84.0)	13 (52.0)
血小板数減少	20 (80.0)	8 (32.0)
貧血	12 (48.0)	8 (32.0)
好中球数減少	7 (28.0)	3 (12.0)
リンパ球数減少	6 (24.0)	4 (16.0)
白血球数減少	5 (20.0)	3 (12.0)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)	2 (8.0)

J201 試験において、重篤な骨髓抑制は 2 例 (8.0% : 血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例) 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骨髓抑制は 1 例 (4.0%)、休薬に至った骨髓抑制は 4 例 (16.0%) に認められた。死亡に至った骨髓抑制及び本薬の減量に至った骨髓抑制は認められなかった。

J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において、Grade 3 以上の骨髓抑制は 30 例 (49.2% : 複数例に認められた事象は、好中球数減少 14 例、リンパ球数減少 10 例、白血球数減少 9 例、血小板数減少 8 例、貧血 6 例、発熱性好中球減少症 3 例、血小板減少症 2 例 (重複あり)) に認められた。重篤な骨髓抑制は 3 例 (4.9% : 発熱性好中球減少症 2 例、血小板減少症 1 例) に認められ、うち、発熱性好中球減少症 1 例は

本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髄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。

臨床試験において、①本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率が高いこと、②本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄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髄抑制の発現状況を医療現場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、投与中止等の処置が可能となるよう、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.3.3 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「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

J201 試験における感染症の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 感染症の発現状況 (J201 試験)		
PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%) 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	9 (36.0)	3 (12.0)
CMV 感染再燃	3 (12.0)	2 (8.0)
CMV 血症	2 (8.0)	0
結膜炎	1 (4.0)	0
CMV 性脈絡網膜炎	1 (4.0)	1 (4.0)
せつ	1 (4.0)	0
上咽頭炎	1 (4.0)	0
口腔ヘルペス	1 (4.0)	0
肺炎	1 (4.0)	1 (4.0)
股部白癬	1 (4.0)	0

J201 試験において、重篤な感染症は 2 例 (8.0% : CMV 感染再燃、CMV 性脈絡網膜炎及び肺炎各 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。本薬の休薬に至った感染症は 1 例 (4.0%) に認められた。死亡に至った感染症、本薬の投与中止に至った感染症及び減量に至った感染症は認められなかった。

J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において、Grade 3 以上の感染症は 8 例 (13.1% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び CMV 感染各 2 例、CMV 性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、感染、敗血症及びレンサ球菌性菌血症各 1 例 (重複あり)) に認められた。重篤な感染症は 6 例 (9.8% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び CMV 感染各 2 例、CMV 性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎及び感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び CMV 感染各 2 例、感染 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症は認められなかった。

機構は、J201 試験における①日和見感染症 (ウイルスの再活性化を含む) 及び HBV 感染症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、日和見感染症に対するスクリーニング及びモニタリングの規定はなかった。また、HBV 感染症に対しては、スクリーニング時に HBs 抗原陽性の患者、HBs 抗体陽性又は HBc 抗体陽性で HBV-DNA 量が陽性 (2.1 log copies/mL 以上) の患者は除外することとされた。なお、HBs 抗体又は HBc 抗体陽性で HBV-DNA 量が陽性でない患者は試験に組み入れることは可能とされ、当該患者に対しては、1～3 カ月ごとに HBV-DNA をモニタリングすることとされた。

上記②について、ニューモシスチス・イロベチイに対してはスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤等による予防投与の実施を推奨する旨が治験実施計画書で規定され、その他の日和見感染症に対する予防投与に係る規定はなかった。J201 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。

- CMV による感染症⁵¹⁾について、予防投与は実施されなかった。CMV による感染症は 5/25 例 (20.0%) に認められた。
- 結核菌による感染症⁵²⁾について、3/25 例 (12.0%) に予防投与が実施された。結核菌による感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症⁵³⁾について、19/25 例 (76.0%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。
- VZV による感染症⁵⁴⁾について、15/25 例 (60.0%) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。
- HBV による感染症⁵⁵⁾について、予防投与は実施されなかった。HBV による感染症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。

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するとともに、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情報提供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 SMQ の「悪性腫瘍（狭域）」に該当する PT を集計した。

J201 試験において、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

⁵¹⁾ MedDRA HLT の「サイトメガロウイルス感染」に該当する PT を集計した。

⁵²⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT を集計した。

⁵³⁾ MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT を集計した。

⁵⁴⁾ MedDRA PT の「水痘」、「耳帯状疱疹」、「帯状疱疹」、「眼帯状疱疹」、「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「水痘帯状疱疹性肺炎」、「水痘帯状疱疹ウイルス感染」、「皮膚播種性帯状疱疹」、「播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染」、「ワクチン接種後の水痘」、「陰部帯状疱疹」、「水痘帯状疱疹性胃炎」、「水痘帯状疱疹性食道炎」、「帯状疱疹性咽頭炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性壊死性網膜症」、「水痘帯状疱疹性敗血症」、「播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染」、「水痘性角膜炎」、「出血性水痘症候群」、「帯状疱疹性髄膜神経根炎」、「帯状疱疹再燃」及び「播種性水痘」を集計した。

⁵⁵⁾ MedDRA HLT の「肝炎ウイルス感染」に該当する PT のうち、B 型に該当する PT を集計した。

J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において、Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍は 1 例（1.6%：慢性骨髄単球性白血病）に認められた⁵⁶⁾。重篤な二次性悪性腫瘍は 1 例（1.6%：慢性骨髄単球性白血病）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った二次性悪性腫瘍は 1 例（1.6%：慢性骨髄単球性白血病）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

また、本申請において提出した臨床試験以外に、小児の悪性腫瘍患者を対象とした本薬の医師主導治験において、前駆 B 細胞型白血病が認められた旨が報告されている⁵⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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等から、現時点で本薬投与と二次性悪性腫瘍と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リンパ腫が認められていること（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 その他

イヌを用いた反復投与毒性試験において QT 間隔延長が認められたこと（3.2.2.2 参照）から、申請者は、本薬投与による心臓障害（QT 間隔延長を含む）の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害（QT 間隔延長を含む）に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する PT 及び MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）」に該当する PT を集計した。

J201 試験における心臓障害（QT 間隔延長を含む）の発現状況は、表 26 のとおりであった。

表 26 心臓障害（QT 間隔延長を含む）の発現状況（J201 試験）		
PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%)	
	25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	2 (8.0)	1 (4.0)
心不全	1 (4.0)	1 (4.0)
心電図 QT 延長	1 (4.0)	0

J201 試験において、重篤な心臓障害（QT 間隔延長を含む）は 1 例（4.0%：心不全）に認められ、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心臓障害（QT 間隔延長を含む）は 1 例（4.0%）に認められた。死亡に至った心臓障害（QT 間隔延長を含む）、本薬の休薬に至った心臓障害（QT 間隔延長を含む）及び減量に至った心臓障害（QT 間隔延長を含む）は認められなかった。

J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において、Grade 3 以上の心臓障害（QT 間隔延長を含む）は 2 例（3.3%：心房細動、急性心不全及び冠動脈疾患各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な心臓障害（QT 間隔延長を含む）は 2 例（3.3%：心房細動、急性心不全及び心筋症各 1 例（重複あり））に認められ、

⁵⁶⁾ J101 試験の本薬 200 mg 投与集団において認められた慢性骨髄単球性白血病は、データカットオフ（2020 年 11 月 2 日）以降に報告された。

⁵⁷⁾ ■歳、日本人女性、神経芽腫の患児。本薬の投与から約 7 カ月後に前駆 B 細胞型白血病が認められた。当該事象は重篤とされ、本薬の投与は中止された。治験担当医師は、当該事象の要因としてアルキル化剤等の化学療法及び放射線治療の前治療歴、遺伝的素因並びに本薬を挙げている。

いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った心臓障害 (QT 間隔延長を含む) は認められなかった。

また、J201 試験において QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化は、表 27 のとおりであった。

表 27 QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化 (J201 試験)

	例数 (%)
	25 例
最大値	
450 ms 以下	19 (76.0)
450 ms 超 480 ms 以下	6 (24.0)
480 ms 超 500 ms 以下	0
500 ms 超	0
ベースラインからの増加 (最大値)	
0 ms 未満	2 (8.0)
0 ms 以上 30 ms 以下	20 (80.0)
30 ms 超 60 ms 以下	3 (12.0)
60 ms 超	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①臨床試験における QT 間隔延長の発現例数は極めて限られていること、②本薬投与による QTcF 値への明らかな影響は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、再発又は難治性の ATLL 患者における本薬投与による QT 間隔延長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、当該事象については製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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、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、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

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⁵⁸⁾ 及び血液学の代表的な教科書⁵⁹⁾ における、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の記載はなかった。

申請者は、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

⁵⁸⁾ NCCN ガイドライン (v.2.2022) 及び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)

⁵⁹⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA)、Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)

① 病型について：

ATLL は、急性型、リンパ腫型、慢性型及びくすぶり型の 4 種の臨床病型に分類される。このうち、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子⁵⁰⁾を有する慢性型はアグレッシブ ATLL として分類される。アグレッシブ ATLL 患者に対しては多剤併用化学療法が施行されるものの、OS の延長等を示す標準的治療は確立されておらず、当該患者の予後は不良である（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、再発又は難治性のアグレッシブ ATLL 患者を対象とした J201 試験において、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）から、本薬は当該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。

また、J201 試験の組入れ対象とされなかった、くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型の患者に対する本薬の投与について、下記の点等を考慮すると、当該患者についても本薬の投与対象になると考える。

- 未治療のくすぶり型又は予後不良因子のない慢性型の ATLL に対する治療は無治療経過観察又は皮膚局所療法が推奨されているが、急性転化した場合には、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と同様の治療が推奨され、当該治療後に病勢進行した場合には、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と同様の治療が推奨されていること（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））。

② 前治療歴について：

本薬の臨床的有用性が認められた J201 試験の対象患者である、モガムリズマブによる治療歴を有する、若しくはモガムリズマブ不耐容又は適応とならず 1 レジメン以上の全身化学療法が施行された再発又は難治性の ATLL 患者に対して本薬の投与が推奨される。

また、J201 試験の対象から除外されたモガムリズマブの適応があるにもかかわらずモガムリズマブによる治療歴がない患者については本剤の投与経験はないものの、J201 試験ではモガムリズマブの適応とならないためモガムリズマブによる治療歴がない患者（1/1 例）で奏効が認められていること等を考慮すると、J201 試験で除外された上記の患者についても本薬の投与対象になると考える。

上記①及び②の検討等を踏まえ、添付文書の臨床成績の項で、J201 試験で対象とされた患者の病型、予後不良因子の有無等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定した。

なお、本薬と再発又は難治性の ATLL に対して本邦で既承認のモガムリズマブ、レナリドミド及びツシジノスタットとの使い分けについて、本薬と上記の抗悪性腫瘍剤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から明確に結論付けることは困難であり、各薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考え。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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、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。

再発又は難治性の ATLL 患者のうち、J201 試験の対象とされなかった ATLL 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であり、当該患者に対して本薬の投与が推奨できる根拠は十分に得られていないと

考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 再発又は難治性の ATLL に対する標準的な治療は確立しておらず、かつ治療選択肢が限られていること。
- 本薬は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であり、個々の患者の状態等を考慮し、本薬の投与の適否が適切に検討され则认为すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。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・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時の用量調節基準について。
- 強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の本薬の投与量について。

機構は、「6.R.1 本薬の投与時期について」、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」、「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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。なお、同一副作用による減量は 2 段階までとすること。

本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200 mg
1 段階減量	150 mg
2 段階減量	100 mg
3 段階減量	50 mg
4 段階減量	投与中止

本薬の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500 /mm ³ 未満が 7 日間を超えて継続	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベース

副作用	程度	処置
		ラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
血小板減少	血小板数 25,000 /mm ³ 未満	血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
非血液毒性	Grade 3 ^{注)} 以上	Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

- 強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に、本薬の投与を検討すること。

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	本薬の投与量		
	200 mg	150 mg 又は 100 mg	50 mg
強い CYP3A 阻害剤	100 mg に減量すること	50 mg に減量すること	本薬を併用しないこと
P-gp 阻害剤			
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤	50 mg に減量すること	本薬を併用しないこと	

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。

J201 試験における本薬の用法・用量は、J101 試験における検討により、再発又は難治性の ATLL 患者に対して、本薬 200 mg QD が推奨用量と考えられたこと（7.1.3.1 項参照）等から、本薬 200 mg を QD で空腹時に連日経口投与すると設定した。

上記の用法・用量で実施された J201 試験において、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、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。

J201 試験において、有害事象発現時の本薬の休薬、減量及び投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、J201 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。なお、J201 試験ではイヌを用いた4週間反復投与毒性試験において本薬投与により弱い QTc 延長が認められたこと（3.2.2.2 参照）等を考慮し、非血液毒性とは別に、Grade 3 以上の心電図 QTcF 延長が認められた場合の本薬の用量調節基準を設定した。しかしなが

ら、J201 試験の結果（7.R.3.5 参照）から、本薬投与と QT 間隔延長との関連は現時点で明確ではないと考えることから、心電図 QTcF 延長が認められた際の用量調節基準は設定しない。

機構が考察した内容は、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>

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。なお、同一副作用による減量は 2 段階までとすること。

本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200 mg
1 段階減量	150 mg
2 段階減量	100 mg
3 段階減量	50 mg
4 段階減量	投与中止

本薬の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500 /mm ³ 未満が 7 日間を超えて継続	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
血小板減少	血小板数 25,000 /mm ³ 未満	血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
非血液毒性	Grade 3 ^{注)} 以上	Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

現時点において、再発又は難治性の ATLL 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臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、本薬と他の抗

悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。以上より、用法・用量に関連する注意の項で、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旨を設定した。

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、J201 試験及び J101 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である二次性悪性腫瘍を設定した。

調査予定症例数については、J201 試験及び J101 試験における二次性悪性腫瘍の発現率等を考慮し、150 例と設定した。

観察期間については、J101 試験における二次性悪性腫瘍の発現時期等を考慮し、本薬の投与開始から調査期間（6 年間）終了時までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与時における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した製造販売後調査を実施し、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、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍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の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。

7.2 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」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。

7.2.1 国内第 I 相試験（J103 試験）

パート 1 及びパート 2 のグループ 1 において、有害事象は認められなかった。

パート 2 のグループ 2 において、有害事象は、①高脂肪食摂取後投与時 1/15 例（6.7%）及び②空腹時投与時 2/16 例（12.5%）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②で 1/16 例（6.3%）に認められた。認められた有害事象は、①で靱帯捻挫 1 例（6.7%）、②で血中フィブリノゲン増加、C-反応性蛋白増加及び挫傷各 1 例（6.3%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②で 1/16 例（6.3%）に認められた（①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、血中フィブリノゲン増加及び C-反応性蛋白増加各 1 例（6.3%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国内第 I 相試験 (J104 試験)

7.2.2.1 グループ 1

有害事象は、①本薬 25 mg 単独投与時 1/16 例 (6.3%) 及び②イトラコナゾール併用投与時 1/16 例 (6.3%) 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認められなかった。認められた有害事象は、①で上気道感染 1 例 (6.3%)、②で上気道感染 1 例 (6.3%) であった。

重篤な有害事象及び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。

7.2.2.2 グループ 2

有害事象は、①本薬 25 mg 単独投与時 7/16 例 (43.8%) 及び②フルコナゾール併用投与時 1/13 例 (7.7%) 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認められなかった。認められた有害事象は、①で上気道感染 7 例 (43.8%)、②で上気道感染 1 例 (7.7%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 2/16 例 (12.5%) に認められた (②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、上気道感染 2 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.3 国内第 I 相試験 (J107 試験)

有害事象は、①本薬 200 mg 単独投与時 0/20 例、②本薬及びリファンピシン併用投与時 2/20 例 (10.0%) 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 1/20 例 (5.0%) に認められた (①は該当なし)。認められた有害事象は、②で喉頭痛、好中球数増加及び白血球数増加各 1 例 (5.0%) であった (①は該当なし)。

重篤な有害事象及び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。

7.2.4 国内第 I 相試験 (J109 試験)

有害事象は、①低脂肪食摂取後投与時 3/28 例 (10.7%) 及び②空腹時投与時 0/28 例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。認められた有害事象は、①で上咽頭炎、下痢及び靱帯捻挫各 1 例 (3.6%) であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.5 国内第 II 相試験 (J201 試験)

有害事象は 25/25 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 24/25 例 (96.0%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、血小板数減少 20 例 (80.0%)、貧血 12 例 (48.0%)、脱毛症 10 例 (40.0%)、味覚不全 9 例 (36.0%)、好中球数減少 7 例 (28.0%)、リンパ球数減少 6 例 (24.0%)、食欲減退、発熱及び白血球数減少各 5 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 8/25 例 (32.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、CMV 性脈絡網膜炎、CMV 感染再燃、肺炎、発熱性好中球減少症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、血小板数減少、過量投与、肝機能異常、急性腎障害及び高カルシウム血症各 1 例 (4.0%) であった。このうち、CMV 性脈絡網膜炎、CMV 感染再燃、肺炎、発熱性好中球減少症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、血小板数減少、肝機能異常及び急性腎障害各 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/25 例 (8.0%) 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、心不全及び血小板数減少各 1 例 (4.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.6 国際共同第 I 相試験 (J101 試験)

7.2.6.1 用量漸増パート

有害事象は、①本薬 150 mg コホート 7/7 例 (100%)、②本薬 200 mg コホート 9/9 例 (100%)、③本薬 250 mg コホート 7/7 例 (100%)、④本薬 300 mg コホート 2/2 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 7/7 例 (100%)、②で 9/9 例 (100%)、③で 7/7 例 (100%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、①で血小板数減少 5 例 (71.4%)、上咽頭炎及び味覚不全各 4 例 (57.1%)、貧血、脱毛症及びリンパ球数減少各 3 例 (42.9%)、②で血小板数減少 7 例 (77.8%)、貧血、味覚不全及び ALT 増加各 5 例 (55.6%)、発疹、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び AST 増加各 4 例 (44.4%)、上咽頭炎、食欲減退及び脱毛症各 3 例 (33.3%)、③で血小板数減少 7 例 (100%)、味覚不全及びリンパ球数減少各 6 例 (85.7%)、脱毛症及び白血球数減少各 4 例 (57.1%)、貧血、下痢、発疹及び好中球数減少各 3 例 (42.9%)、④で貧血、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少及びリンパ球数減少各 2 例 (100%) であった。

重篤な有害事象は、①で 3/7 例 (42.9%)、②で 2/9 例 (22.2%) に認められた (③及び④は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①でニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肝障害、汎血球減少症及び腫瘍崩壊症候群各 1 例 (14.3%)、②で腫瘍熱、肝障害及び発熱各 1 例 (11.1%) であった。このうち、①のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 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 1/7 例 (14.3%) に認められた (②～④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でニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例 (14.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.6.2 用量拡大パート

有害事象は、①ATLL コホート 12/12 例 (100%)、②PTCL コホート 40/40 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 10/12 例 (83.3%)、②で 32/40 例 (80.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、①で血小板数減少 8 例 (66.7%)、味覚不全 6 例 (50.0%)、脱毛症及び好中球数減少各 5 例 (41.7%)、貧血、そう痒症、皮膚乾燥及び関節痛各 4 例 (33.3%)、下痢、白血球数減少、ALT 増加及び血中 ALP 増加各 3 例 (25.0%)、②で味覚不全及び血小板数減少各 18 例 (45.0%)、貧血 14 例 (35.0%)、下痢 12 例 (30.0%)、悪心、脱毛症及び好中球数減少各 11 例 (27.5%)、白血球数減少 9 例 (22.5%)、咳嗽 8 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 4/12 例 (33.3%)、②で 14/40 例 (35.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で CMV 感染、低カリウム血症、乳酸アシドーシス、神経系障害及び尿閉各 1 例 (8.3%)、②でニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱性好中球減少症及び高カルシウム血症各 2 例 (5.0%)、CMV 感染、CMV 性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、感染、腫瘍熱、凝血異常、血小板減少症、高カリウム血症、心房細動、急性心不全、心筋症、胸水、呼吸不全、急性腎障害及び発熱各 1 例 (2.5%) であった。このうち、①の CMV 感染及び尿閉各 1 例、②のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、CMV 感染、感染及び発熱性好中球減少症各 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、②で 1/40 例 (2.5%) に認められた (①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、②で大腸炎 1 例 (2.5%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.7 海外第 I 相試験 (U105 試験)

有害事象は 4/8 例 (50.0%) 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 1/8 例 (12.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び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。

7.2.8 海外第 I 相試験 (U106 試験)

有害事象は 1/24 例 (4.2%) 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認められなかった。認められた有害事象は、歯痛 1 例 (4.2%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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 ATLL に対する一定の有効性は示され、認められたベ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、EZH1/2 のメチル化活性を阻害することで、アポトーシスを誘導すること等により、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 ATLL 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える。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、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4年8月4日

申請品目

[販 売 名] エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] バレメトスタットトシル酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和3年12月28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 ATLL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (J201 試験) において、主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 48.0 [27.8, 68.7] (12/25 例) であり、事前に設定された有効性の判断基準を満たしたこと等から、再発又は難治性の ATLL 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。

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、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍であると判断した。

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、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の ATLL 患者に対して本薬は忍容可能と判断した。

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、添付文書の臨床成績の項に、J201 試験で組み入れ対象とされた患者の病型及び予後不良因子の有無等を

記載し、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・効果を申請どおり「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」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>

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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、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。

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、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。なお、同一副作用による減量は 2 段階までとすること。

本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200 mg
1 段階減量	150 mg
2 段階減量	100 mg
3 段階減量	50 mg
4 段階減量	投与中止

本薬の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500 /mm ³ 未満が 7 日間を超えて継続	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
血小板減少	血小板数 25,000 /mm ³ 未満	血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上

副作用	程度	処置
		又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
非血液毒性	Grade 3 ^{注)} 以上	Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

- 強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に、本薬の投与を検討すること。

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	本薬の投与量		
	200 mg	150 mg 又は 100 mg	50 mg
強い CYP3A 阻害剤	100 mg に減量すること	50 mg に減量すること	本薬を併用しないこと
P-gp 阻害剤			
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤	50 mg に減量すること	本薬を併用しないこと	

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 150 例、観察期間を本薬の投与開始から調査期間（6 年間）終了時まで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、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍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、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍を設定する。

- 本調査の調査予定症例数については、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率等を考慮し、150 例と設定する。
- 本調査の観察期間については、①骨髄抑制及び感染症、並びに②二次性悪性腫瘍の臨床試験における発現時期を考慮し、それぞれ①1 年間及び②3 年間と設定する。

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 28 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 29 及び 30 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 28 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
- 骨髄抑制 - 感染症 - CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用	- 二次性悪性腫瘍 - 生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 29 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 - 使用成績調査（全例調査）	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 30 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	1 年間（二次性悪性腫瘍は本薬投与開始後 3 年間）
調査予定症例数	150 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病型、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 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

2.1 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。

2.2 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 5.3.5.2-1）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。

3. 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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10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]

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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]

本剤の投与は、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患者についてのみ実施すること。また、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・効果に関連する注意]

臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 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。
2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、同一副作用による減量は2段階までとすること。

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200 mg
1 段階減量	150 mg
2 段階減量	100 mg
3 段階減量	50 mg
4 段階減量	投与中止

本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500 /mm ³ 未満が 7 日間を超えて継続	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が 1,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
血小板減少	血小板数 25,000 /mm ³ 未満	血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000 /mm ³ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。
非血液毒性	Grade 3 ^{注)} 以上	Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 段階減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

4. 強い CYP3A 阻害剤又は P 糖蛋白 (P-gp) 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	本剤の投与量		
	200 mg	150 mg 又は 100 mg	50 mg
強い CYP3A 阻害剤	100 mg に減量すること	50 mg に減量すること	本剤を併用しないこと
P-gp 阻害剤			
強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤	50 mg に減量すること	本剤を併用しないこと	

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AEBP2	AE binding protein 2	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
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
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CD	cluster of differentiation	
CHL 細胞株	chinese hamster lung cell line	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
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	クレアチニンクリアランス
CRu	complete response unconfirmed	不確定完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したバレメトスタットトシル酸塩
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
DN	CD4 and CD8 double negative	CD4 及び CD8 共陰性
DP	CD4 and CD8 double posit	CD4 及び CD8 共陽性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EED	embryonic ectoderm development	
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
EZH	enhancer of zeste homolog	
EZH1/2	enhancer of zeste homolog 1 and 2	
F1	bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
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
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBc 抗体	anti-hepatitis B core antigen	
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	
HBs 抗体	anti-hepatitis B surface antigen	
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HDAC	histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素

略語	英語	日本語
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
H3K27	histone H3 lysin 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HLT	high level term	高位語
HMT	histon metyltransferase	ヒストンメチル基転移酵素
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
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）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	inhibition constant	阻害定数
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCI	Luminescent oxygen channeling immunoassay	蛍光酵素チャネリング免疫測定
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
M/E	myeloid/erythroid	骨髄球/赤芽球
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MPE	mean photo effect	光平均作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not assessable	評価不能
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
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in T-Cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NF-κB	nuclear factor κ B	核内因子 κB
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル

略語	英語	日本語
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
PAG1	phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains 1	
P _{app}	apparent permeability	見かけの透過係数
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	病勢進行
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photo irritation factor	光刺激係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRC2	polycomb-repressive complex 2	ポリコム抑制複合体 2
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RBBP4	retinoblastoma binding protein 4	
RD	Relapse disease	再発
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
SLA	src-like adaptor protein	
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SUZ12	suppressor of zeste 12	
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
UV-A	ultraviolet light-A	紫外線 A 波
UV/VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
J101 試験		DS3201-A-J101 試験
J103 試験		DS3201-A-J103 試験
J104 試験		DS3201-A-J104 試験
J107 試験		DS3201-A-J107 試験
J109 試験		DS3201-A-J109 試験
J201 試験		DS3201-A-J201 試験

略語	英語	日本語
U105 試験		DS3201-A-U105 試験
U106 試験		DS3201-A-U106 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		バレメトスタットトシル酸塩
モガムリズマブ		モガムリズマブ（遺伝子組換え）
レナリドミド		レナリドミド水和物