エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景 2
2. 起原（発見の経緯） 2
3. 開発の経緯 3
3.1 経緯 3
3.2 試験成績の概略 4
3.2.1 品質に関する試験 4
3.2.2 薬理試験 4
3.2.3 薬物動態試験 6
3.2.4 毒性試験 7
3.2.5 臨床試験 10
3.2.5.1 DS3201-A-J101 試験 10
3.2.5.2 DS3201-A-J201 試験 11
3.2.5.3 その他の臨床試験 12
3.3 [redacted]相談の経緯 15
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量 15
5. 特徴及び有用性 16
6. 参考文献 16

1. 背景

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、がんの悪性形質・幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターである enhancer of zeste homolog（EZH）1 と EZH2 の選択的阻害薬であり、第一三共株式会社が経口抗悪性腫瘍薬として創製した。

今般、再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma: NHL）患者（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫［adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL］患者を含む）を対象とした第 I 相 first in human 試験である DS3201-A-J101 試験（以下、J101 試験）、及び再発又は難治性 ATL 患者を対象とした第 II 相試験である DS3201-A-J201 試験（以下、J201 試験）で高い臨床的有用性が認められたため、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能又は効果として、製造販売承認申請を行うこととした。疾患の背景を 2.5.1 に示した。

2. 起原（発見の経緯）

EZH1 及び EZH2 は、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）を特異的にメチル化するメチルトランスフェラーゼであり、これらはポリコーム抑制複合体 2（polycomb repressive complex 2: PRC2）と呼ばれる蛋白質複合体を形成することによって、メチルトランスフェラーゼ活性を示す。PRC2 複合体には PRC2-EZH1 及び PRC2-EZH2 の 2 種類があり、それぞれの触媒サブユニットが EZH1 及び EZH2 である [1,2]。PRC2-EZH1 と PRC2-EZH2 はともに H3K27 をモノメチル化、ジメチル化、及びトリメチル化することが可能であり、H3K27 がトリメチル化されると、癌抑制遺伝子や分化関連遺伝子の発現が抑制されるため [3]、PRC2 複合体は癌の発生・進展等に重要な役割を果たす。

EZH2 の過剰発現は、多くの癌種で、病期や予後不良と相関することが報告されている [4]。PRC2-EZH2 は多くの遺伝子の発現制御に関わるため、PRC2-EZH2 の制御異常は腫瘍中の一部のがん細胞集団に対して、性質の変化をもたらす可能性が報告されている（例えば、がん幹細胞の可塑性）[5]。また、EZH1 と EZH2 には相補的な作用が報告されており [1,3]、多くのがん細胞、特に再発の要因となるがん幹細胞を死滅させるには両酵素の阻害が重要であることが示唆されている [6]。

ATL 細胞では、EZH2 の発現が亢進しており、約半数の遺伝子座においてメチル化ヒストンが異常に蓄積している [7]。ATL 細胞又は HTLV-1 キャリア由来感染細胞の遺伝子発現等の包括的解析にヒストンのメチル化パターンを加えた統合解析の結果、HTLV-1 の感染や ATL の進行に伴う特徴的な遺伝子発現異常の背景に、EZH1/2 依存的なエピゲノム異常（H3K27 のトリメチル化の異常）があることが報告されている [7]。EZH2 の阻害だけではメチル化ヒストンは残存するが、EZH1 と EZH2 を同時に阻害することで異常に蓄積したメチル化ヒストンが除去され、ATL 細胞株及び ATL 患者由来の ATL 細胞の生存能を著しく低下させることが示された [8]。EZH1 と EZH2 を阻害する本薬は、in vitro 試験系において、ATL 細胞株を含む複数の造血器腫瘍細胞に対して EZH2 阻害薬と比較して強い増殖抑制活性を示し、抗腫瘍薬として高い有効性を示すことが示唆された。また、in vivo モデルでは、EZH1 と EZH2

の同時阻害によって ATL 細胞の増殖が顕著に抑制されることが示された[9]。

以上より、本薬は ATL を含む造血器腫瘍に対する新規治療薬となることが期待される。

3. 開発の経緯

3.1 経緯

本薬の開発の経緯を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯

品質	原薬	[redacted]
	製剤	
非臨床	薬理	
	ADME	
	毒性	
臨床	第 I 相	
	第 II 相	
対面助言等		

数値は月を示す
*: データカットオフ月

3.2　試験成績の概略

3.2.1　品質に関する試験

本薬の申請製剤は、1 錠中に本薬をバレメトスタットとして 50 mg 又は 100 mg 含有するフィルムコーティング錠である。

原薬及び製剤の開発では、従来の経験に基づく一般的なアプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）、及び「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成 26 年 7 月 10 日付 薬食審査発 0710 第 9 号）を参考にした。

原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。

原薬及び製剤の安定性試験については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し実施中である。原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間は、「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 医薬審発第 0603004 号）に基づき設定し、継続中の長期保存試験の結果に基づき、今後適宜延長する予定である。

3.2.2　薬理試験

3 つの in vitro 試験の結果から、本薬の薬理活性／作用メカニズムが示された。本薬による EZH1 及び EZH2 のメチルトランスフェラーゼ活性阻害効果を、酵素評価系によって測定した。本薬は対照薬である EZH2 阻害薬と比較して、EZH2 に対しては同程度の阻害活性（50%阻害濃度［concentration causing 50% inhibition: IC_{50}］値: 6.0 nmol/L）を示し、かつ EZH1 に対してはより強い阻害活性（IC_{50} 値: 10 nmol/L）を示した。本薬の酸化代謝物 CALZ-1809a の EZH1 及び EZH2 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 240 及び 26 nmol/L であった。また、ヒト大腸癌細胞株 HCT116 内の H3K27 トリメチル化に対する本薬の阻害作用を評価した。本薬は対照薬である EZH2 阻害薬と比較して強い H3K27 トリメチル化阻害活性を示し、IC_{50} 値は 0.55 nmol/L であった。CALZ-1809a の H3K27 トリメチル化阻害活性は本薬と比較して弱かった（IC_{50} 値: 190 nmol/L）。さらに、本薬のヒト造血器腫瘍細胞株 KARPAS-422（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫［diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL］）、MV-4-11（急性骨髄性白血病）、MM.1S（多発性骨髄腫）、及び TL-Om1（ATL）に対する増殖抑制活性を検討した。本薬はこれら 4 細胞株すべてに対して、対照薬である EZH2 阻害薬と比較して強い増殖抑制活性（50%増殖抑制濃度［concentration causing 50% growth inhibition: GI_{50}］値: 1.43～18.4 nmol/L）を示し、種々の造血器腫瘍細胞に対して増殖抑制を誘導する抗腫瘍薬として、高い有効性を示すことが示唆された。これら 4 細胞株に対する CALZ-1809a の増殖抑制活性は本薬と比較して極めて弱かった（GI_{50}: 132～

9970 nmol/L）。

In vivo 試験では、機能獲得型変異 EZH2 を発現する KARPAS-422 を SCID マウスに皮下移植したモデルを用いて、腫瘍増殖抑制効果を検討した。本薬は 1.56、6.25、25、及び 100 mg/kg を 1 日 1 回、又は 0.781、3.13、12.5、及び 50 mg/kg を 1 日 2 回、21 日間経口投与した。EZH2 阻害薬タゼメトスタットは 200 mg/kg を 1 日 1 回又は 100 mg/kg を 1 日 2 回、21 日間経口投与した。本薬は 100 mg/kg を 1 日 1 回、21 日間経口投与により、100%以上の腫瘍純増殖抑制率（tumor growth inhibition rate [net]: TGIn）かつ 19.2%の腫瘍退縮率（tumor regression rate: TRR）を示し、25 mg/kg を 1 日 1 回、21 日間経口投与によっても明らかな腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、本薬は 50 mg/kg を 1 日 2 回、21 日間経口投与により、100%以上の TGIn かつ 51.7%の TRR を示し、12.5 mg/kg を 1 日 2 回、21 日間経口投与によっても明らかな腫瘍増殖抑制効果が認められた。本薬の腫瘍増殖抑制効果は、用量依存的であった（スピアマンの順位相関係数、$P \leq 0.0001$）。タゼメトスタットは、200 mg/kg を 1 日 1 回又は 100 mg/kg を 1 日 2 回投与のいずれにおいても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示さなかった。以上、本薬は、機能獲得型変異 EZH2 を発現する KARPAS-422（DLBCL）の皮下移植マウスモデルに対して、1 日 1 回又は 1 日 2 回投与ともに、21 日間連日投与で用量依存的かつ統計学的に有意な抗腫瘍効果を示し、高い有効性を示すことが確認された。また、本薬の抗腫瘍活性は、最終投与後 13 日間は増加又は維持される傾向が認められた。

医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation: ICH）S7A 及び S7B に準じ、心血管系、中枢神経系、及び呼吸器系などの主要な生理機能に対する安全性薬理試験は、独立した試験として、あるいは本薬の反復投与毒性試験に組み込んで実施した。

心血管系に対する安全性薬理試験では、ヒト遅延整流性カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene: hERG）チャネルを安定的に発現するヒト胎児由来腎 293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬の影響を評価した。hERG テール電流に対する本薬の阻害率は最高濃度である 100 μmol/L で 22.7%であり、本薬の IC_{50} は 100 μmol/L より高かった。

hERG テール電流に対する IC_{50} 値は 100 μmol/L（66 μg/mL）より高かった。しかし、30 及び 60 mg/kg／日を投与したイヌの 4 週間反復経口投与試験では、30 mg/kg／日以上の群で雌にのみ、補正された QT（corrected QT: QTc）間隔の延長が投与 4 週間目に認められた。平均最大増加率は 30 mg/kg／日群で 11%であり、60 mg/kg／日群では 19%であった。イヌの単回及び 7 日間反復投与テレメトリー試験では、60 mg/kg／日群で 7 日間投与後に QTc 間隔の軽度な延長がみられたが（最大延長率は QT 間隔で 7.2%、QTc 間隔で 8.3%）、15 mg/kg／日群では QTc 間隔の延長は認められなかった。以上の結果より、本薬は 15 mg/kg／日を超える用量で弱い QTc 間隔の延長作用を示すと判断し、心血管系機能に対する本薬の無毒性量（no observed adverse effect level: NOAEL）は 15 mg/kg／日と判断した。しかし、7.5、15、及び 30 mg/kg／日の用量で実施したイヌの 13 週間反復経口投与試験では、投与 4 及び 13 週目の検査において、いずれの用量でも本薬に関連する変化は認められなかった。

ラットの 4 週間反復経口投与試験では、600 mg/kg／日までの連日投与で、機能観察総合

評価に毒性所見は認められなかった。本薬を投与された全投与群で、一過性の立ち上がり行動の減少がみられたが、投与を継続してもこの所見は消失し、他の関連所見もみられなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。全身プレチスモグラフィーでは、いずれの投与群でも影響はみられなかった。以上の結果より、本薬は中枢神経系及び呼吸器系に影響を与えないと判断した。

3.2.3　薬物動態試験

ラットに本薬（20～200 mg/kg）を単回経口投与したとき、バレメトスタットの全身曝露量は雌雄ともに用量比を上回って増加した。最高血漿中濃度到達時間（time to reach maximum plasma concentration: Tmax）は 2.0～8.0 時間の範囲であった。

イヌに本薬（15～60 mg/kg）を単回経口投与したとき、雌雄のイヌにおいてバレメトスタットの全身曝露量は用量の増加に伴い増加した。Tmax は 0.5～1.0 時間の範囲であった。終末相の消失半減期（terminal elimination half-life: t1/2）は約 3 時間であった。

雄性ラット及び雄性イヌにそれぞれ 20 及び 15 mg/kg で本薬を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、雄性ラット及び雄性イヌに本薬を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの全身曝露量から算出すると、それぞれ約 5.2%及び約 71.4%であった。

絶食下の雄性イヌに［^{14}C］バレメトスタットを 3 mg/kg の用量で単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中放射能の無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve up to infinity: AUCinf）は、それぞれ 1760 及び 3010 ng eq·h/mL であった。血液中放射能の濃度－時間プロファイルは血漿中放射能とほぼ平行に推移した。

アルビノラット及び有色ラットを用いて、［^{14}C］バレメトスタットを単回経口投与したときの組織分布を定量全身オートラジオルミノグラフィーによって評価した。アルビノラットでは、ほぼすべての組織中の放射能濃度が投与 4 又は 7 時間後に最高値に到達した。投与 168 時間後に放射能が検出可能であった組織は、大腸内容物、顎下腺、及び精巣のみであった。有色ラットでの放射能の分布プロファイルは、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。眼球及びぶどう膜では、放射能が投与 168 時間後まで検出され、メラニン親和性が示唆された。

バレメトスタット（0.6～10 μg/mL）の血漿蛋白結合率は、マウスで 72.8%～82.6%、ラットで 58.1%～59.7%、イヌで 58.7%～74.4%、及びヒトの血漿で 78.0%～96.6%であった。バレメトスタット（0.6～10 μg/mL）は、α1-酸性糖蛋白質（alpha1-acid glycoprotein: AAG）に 56.0%～92.3%、ヒト血清アルブミンに 35.0%～38.7%で結合することから、主に AAG に結合することが示唆された。［^{14}C］バレメトスタットの血球移行率（0.3～5 μg/mL）は、マウスで 36.4%～41.1%、ラットで 50.4%～50.7%、イヌで 33.6%～40.5%、及びヒトで 12.3%～30.8%であった。

組換えヒトチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、及び CYP3A5）を

用いた in vitro 代謝試験の結果、バレメトスタットは主に CYP3A4 及び CYP3A5 によって代謝され、また、より寄与は小さいものの、CYP2C8 によっても代謝されることが示された。［^{14}C］バレメトスタット（10 μmol/L）を雄性ラット、雄性イヌ、及び男女混合ヒトの凍結肝細胞と 240 分間インキュベートし、バレメトスタットの代謝物プロファイルを定性的に検討した。ラット及びイヌ凍結肝細胞中で検出された主な代謝物は酸化体及び *N*-脱メチル化体であった。また、［^{14}C］バレメトスタットはヒト凍結肝細胞中ではほとんど代謝されなかったものの、主な代謝反応は酸化であった。

［^{14}C］バレメトスタットをイヌに 3 mg/kg の用量で単回経口投与後に得られた血漿、尿、糞、及び胆汁中の代謝物を分析した。血漿、尿、糞、及び胆汁中の主要成分はバレメトスタットであった。血漿、尿、糞、及び胆汁中で認められた主な代謝物は酸化体及び *N*-脱メチル化体であった。

イヌに［^{14}C］バレメトスタットを単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与量の 6.0%が尿中に、91.0%が糞中に排泄された。［^{14}C］バレメトスタットを単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与量の 10.0%が尿中に、89.9%が糞中に排泄された。胆管カニューレを挿入したイヌに［^{14}C］バレメトスタットを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 45.8%が胆汁中に排泄された。

3.2.4　毒性試験

拡張型単回経口投与試験では、いずれの動物種でも、すべての用量で忍容性は良好であった。イヌにおいてのみ、30 mg/kg 以上の群で一過性の血漿中ヒスタミン遊離に関連する一般状態変化が認められた。これらの一般状態変化は、耳介、鼻口部、全身、眼、及び四肢の発赤、又は腫脹であった。ラット及びイヌでの NOAEL はそれぞれ 200 及び 15 mg/kg であった。

ラット及びイヌの用量設定（dose range finding: DRF）試験では、ラットの 1000 mg/kg／日群及びイヌの 100 mg/kg／日以上の群で、重篤な毒性又は死亡が認められた。4 週間反復経口投与試験では、ラットの 600 mg/kg／日群及びイヌの 60 mg/kg／日群で死亡が認められた。概ね忍容性を示す用量は、ラットで 200 mg/kg／日、イヌで 30 mg/kg／日と判断されたが、イヌでは 30 mg/kg／日群で軽度の QTc 間隔の延長が認められた。ラットの DRF 試験では、1000 mg/kg／日群で体重減少が認められたほか、血液学的検査パラメータの変化（主に 100 mg/kg／日以上の群で赤血球数、10 mg/kg／日以上の群で白血球数の減少）も認められた。同様の変化は、イヌの 4 週間反復経口投与試験において 30 mg/kg／日群の雄性イヌで認められ、血小板数の減少も認められた。また、イヌでは、原因は不明であるが、30 mg/kg／日以上の用量で一過性の血漿中ヒスタミン濃度上昇がみられ、アレルギー様反応を示唆する一般状態変化も認められた。なお、ポリアミン系、フルオロキノロン系などの薬剤は、イヌで高感受性にヒスタミン遊離作用を示すことが知られているが、これらの薬剤をヒトに臨床使用したときに同様の高感受性は認められていない。

4 週間反復経口投与試験において、本薬に関連する病理組織学的所見は、ラットとイヌで

同様の組織に認められた。これらの変化のうち主なものは、骨髄の細胞数減少、リンパ細網組織の萎縮及びリンパ球減少、並びに消化管の粘膜上皮変性とそれに伴う単核細胞性炎症であった。また、腎尿細管変性も両動物種で認められた。ラット DRF 試験では、複数の臓器でリン脂質症を誘発する可能性を示唆する空胞化又は泡沫細胞浸潤が認められた。

ラット及びイヌの 4 週間反復経口投与試験では、生存例で認められた所見はすべて、4 週間の回復期間後に回復した。以上の結果より、ラットにおける供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量（severely toxic dose in 10% of animals: STD_{10}）は 200 mg/kg より大、イヌにおける重篤な毒性が発現しない最大用量（highest non-severely toxic dose: HNSTD）は 30 mg/kg／日と判断した。

ラット及びイヌ 13 週間反復経口投与試験で認められた本薬に関連する所見は、先に実施した 4 週間反復経口投与試験で認められた所見と概ね同様であったが、新たな所見も認められた。ラット 13 週間反復経口投与試験では、低用量（20 mg/kg／日）群にリンパ腫が認められ、多くの器官に種々の程度で腫瘍細胞が浸潤していた。リンパ腫がみられたラットの多くは早期安楽殺に至った。複数の細胞分化マーカーを用いた免疫組織化学染色により、このリンパ腫が胸腺由来の T 細胞リンパ腫であることが確認された。早期及び試験終了時に安楽殺された 60 mg/kg／日以上の群では、胸腺のリンパ芽球の過形成のほか、胸腺及びリンパ節の萎縮も認められた。その他の主な所見として、骨髄及び消化管の過形成、骨の過骨化、雄性生殖器及び乳腺の変性／萎縮、精巣上体の管腔内精子の減少、雌性生殖器の萎縮などが認められた。この試験では、先に実施した試験で認められたものと同様の一般状態変化及び末梢血の血液学的検査値の変化も認められた。

イヌ 13 週間反復投与試験では、高用量（30 mg/kg／日）の約 7 週間投与後、陰嚢皮膚に真皮の血管周囲における多巣性の混合細胞性炎症、表皮の過形成、及びびらん／潰瘍を特徴とする病変が認められた。また、精巣で精上皮の変性及び萎縮、間細胞（ライディッヒ細胞）の肥大／過形成が認められた。陰嚢皮膚の裂傷を含む一般状態の悪化のため、30 mg/kg／日群の雄は早期安楽殺に至った。中用量（15 mg/kg／日）でも陰嚢皮膚の所見が認められたが、軽度であった。本試験ではその他の所見として、胸腺の多巣性のリンパ芽球過形成を伴う萎縮、リンパ節及び腸管関連リンパ組織の萎縮、脾臓で髄外造血の増加、骨髄の造血細胞の過形成などが認められた。その他に、結膜炎及び足蹠発赤、並びに末梢血の血液学的検査値の変化及びヒスタミン濃度の上昇も認められ、先に実施したイヌ試験と同様の所見がみられた。

ラット 13 週間反復経口投与試験では、20 mg/kg／日でリンパ腫が認められたことから、STD_{10} は求められなかった。イヌ 13 週間反復経口投与試験では、雌での HNSTD は 30 mg/kg／日（本試験で評価した最高用量）であった。しかし、雄での HNSTD は、陰嚢病変による早期安楽殺のため、15 mg/kg／日であった。

In vitro 遺伝毒性試験の結果、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であったが、in vitro 小核試験では、小核を有する細胞の出現頻度の増加が認められた。しかし、ラットの骨髄及び肝臓を用いた小核試験は陰性であり、本薬が in vivo で遺伝毒性を示す可能性は低いこと

が示された。

ラットの予備的な胚・胎児発生試験では、20 mg/kg／日群の母動物で体重増加抑制がみられ、60 mg/kg／日以上の群の母動物で体重及び摂餌量の低値が認められた。さらに、20 mg/kg／日群で着床後胚損失率が高値であり、60 mg/kg／日以上の群で全母動物において全胚・胎児死亡が認められた。20 mg/kg／日群の生存胎児では、内臓の異常は認められなかったが、骨格異常又は骨格変異が認められた。これらの内訳は、肋骨欠損、腰椎欠損、頸肋、肋骨短小、胸椎体分離などであった。これらの所見はいずれも高頻度に認められた。以上の結果より、母動物の一般毒性及び生殖の NOAEL、並びに次世代の NOAEL は決定できなかった。この試験で確認された胎児致死及び催奇形性から、ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」[10] 及び「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）[11] に基づいて、本薬のさらなる生殖発生毒性試験を実施する必要はないと判断した。

Balb/c 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込みアッセイを実施した結果、本薬は光毒性を示さなかった。

その他、ラット 13 週間反復経口投与試験で認められたリンパ腫の原因を調べるため、いくつかの探索的試験を実施した。本薬を 20 mg/kg／日の用量で雄性ラットに 1、2、又は 3 ヵ月間投与し、各時点における胸腺及び末梢血の評価を行った。その結果、本薬により誘発されたリンパ腫を有する動物では、末梢血中の未熟 T 細胞の増加及び胸腺中の cluster of differentiation（CD）3 陽性及び CD8 陽性 T 細胞数の増加を特徴とする特有の T 細胞分化が認められた。さらに、癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の抑制、又は T 細胞の分化異常も認められ、ラットにおけるリンパ腫の発症に関係していることが示唆された。

次いで、リンパ腫の発生機序及びリンパ腫発症に至る変化の回復性を調べるため、本薬を 20 又は 60 mg/kg／日の用量で雄性ラットに 2 又は 3 ヵ月間投与した。その結果、60 mg/kg／日群ではラット 13 週間反復経口投与試験と同様にリンパ腫は認められなかった。しかし、20 mg/kg／日群ではこれまでの試験と同様にリンパ腫が認められ、胸腺の CD4 及び CD8 共陽性（CD4 and CD8 double positive: DP）T 細胞における MYC、CD4 及び CD8 共陰性（CD4 and CD8 double negative: DN）T 細胞、制御性 T 細胞（regulatory T cell: Treg）、及びインターフェロン関連遺伝子の変動が、CD3 陽性 T 細胞数、CD8 陽性 T 細胞数、CD8 及び T-cell receptor αβ（CD8 and T-cell receptor αβ: αβ）陽性 T 細胞数、DP T 細胞数、又は DN T 細胞数の増加を特徴とするリンパ腫発症に関係していると考えられた。しかし、胸腺 T 細胞におけるゲノム突然変異はリンパ腫発症には関与していなかった。また、本薬によるリンパ腫発症に至る変化の回復性は、この試験では結論することができなかった。

本薬によるリンパ腫が加齢ラットでも発症するか検討するため、本薬を 10 又は 20 mg/kg／日の用量で雄性ラット（投与開始時 55 週齢）に 3 ヵ月間反復経口投与し、胸腺の病理組織学的検査及びリンパ球サブセット解析を実施した。その結果、胸腺のリンパ球サブセット解析では、20 mg/kg／日群で CD4 陽性 T 細胞数の減少及び CD8 陽性 T 細胞の相対数の増加が認められ、本薬が加齢ラットの胸腺における T 細胞分化に影響することが示されたが、

胸腺に投薬に起因する病理組織学的変化は認められなかった。以上の結果より、本薬は、先に実施したラット 13 週間反復経口投与試験で認められたリンパ腫を加齢ラットには誘発しないことが示された。

3.2.5　臨床試験

本薬の臨床開発では、2016 年に再発又は難治性の NHL 患者（再発又は難治性 ATL 患者を含む）を対象とした第 I 相臨床試験である J101 試験を国内で開始し、2018 年には実施国を米国にも拡大して実施中である。2019 年 1 月に得られた J101 試験の中間成績から、本薬は ATL に対する効果が期待できると考え、同年、再発又は難治性 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験である J201 試験を開始した。J101 試験及び J201 試験は継続中であるが、J101 試験は 2020 年 11 月 2 日、J201 試験は 2021 年 4 月 24 日をデータカットオフ日とし、本製造販売承認申請を行うこととした。

本申請では、上述の J101 試験及び J201 試験に、第 I 相臨床薬理試験 6 試験を加えた計 8 試験を評価資料とした。各試験の概略を 3.2.5.1、3.2.5.2、及び 3.2.5.3 に示す。

なお、本薬の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載する。

3.2.5.1　DS3201-A-J101 試験

J101 試験は、日本及び米国で実施した本薬の first in human 試験であり、ATL 患者を含む NHL 患者を対象とした用量漸増パート、用量拡大パート、及び薬物間相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートの 3 パートから構成される第 I 相試験である。標準的治療法がない、又は標準的治療法に不応もしくは不耐となった NHL 患者での本薬の 1 日 1 回反復投与時の安全性及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価し、次相以降の推奨用量を検討した。また、副次的に有効性も評価した。なお、データカットオフ日時点で被験者が未登録であった DDI コホートは申請データパッケージに含めていない。用量漸増パートでは、NHL 患者に本薬 150 mg、200 mg、250 mg、又は 300 mg を 1 日 1 回投与した。用量拡大パートでは、末梢性 T 細胞リンパ腫コホート及び ATL コホートを設定し、各コホートの被験者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した。

データカットオフ日時点で、77 名の被験者が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び有効性解析対象集団に含まれた（150 mg 投与: 7 名、200 mg 投与: 61 名、250 mg 投与: 7 名、300 mg 投与: 2 名）。

安全性解析対象集団の 77 名全員（100%）に有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象は 54 名（70.1%）、重篤な有害事象は 23 名（29.9%）に発現し、死亡に至った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、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（150 mg 投与の 1 名）及び大腸炎（200 mg 投与の 1 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。200 mg 投与の被験者（61 名）で比較的よく見られた有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板数減少（33 名［54.1%］）、味覚不全（29 名［47.5%］）、貧血（23 名［37.7%］）、好中球数減少（20 名［32.8%］）、及び脱毛症（19 名［31.1%］）であ

った。200 mg 投与の被験者で比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は、好中球数減少（14 名［23.0%］）、リンパ球数減少（10 名［16.4%］）、白血球数減少（9 名［14.8%］）、及び血小板数減少（8 名［13.1%］）であった。

薬物動態解析対象集団に含まれた 77 名の被験者で、バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの PK を評価した。用量漸増パートの被験者に本薬 150 mg、200 mg、250 mg、又は 300 mg を 1 日 1 回投与したとき、バレメトスタットの曝露量に被験者間で比較的大きな差が認められた。Tmax の中央値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに約 2～4 時間であった。バレメトスタットの最高血漿中濃度（maximum plasma concentration: Cmax）及び投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval: AUCtau）の平均値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに 150～250 mg の用量範囲で同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。Cycle 1 Day 2 投与前の非結合型バレメトスタットの濃度の平均値は、用量増加に伴い上昇した。200 mg 投与被験者（用量漸増パート及び用量拡大パート、1 名の外れ値を含む）では、Tmax の中央値は Day 1 及び 15 ともに約 4 時間であった。AUCtau での Robs の平均値（中央値）は、1.70（1.16）であった。

有効性解析対象集団に含まれた再発又は難治性 ATL 患者は 14 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 12 名）であった。200 mg 投与の ATL 被験者 12 名での奏効率（95% CI）は 58.3（27.7～84.8）%、病勢コントロール率（95% CI）は 75.0（42.8～94.5）%であった。最良総合効果の内訳は、完全寛解（complete remission: CR）が 4 名（33.3%）、部分寛解（partial remission: PR）が 3 名（25.0%）、病勢安定（stable disease: SD）が 2 名（16.7%）であった。

本試験の用量漸増パートの結果から、次相以降の推奨用量として 200 mg が選択された。再発又は難治性 NHL 被験者に対する本薬 200 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。比較的よく見られた有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の多くは血液毒性に関わる事象であった。また、本薬は再発又は難治性 ATL 被験者に対して高い抗腫瘍効果を示し、その効果は持続的であった。

3.2.5.2　DS3201-A-J201 試験

J201 試験は、モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した ATL 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討した多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。主要評価項目は独立効果判定委員会の判定による奏効率とし、登録被験者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した。

データカットオフ日時点で、25 名の被験者が有効性解析対象集団、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

有効性解析対象集団に含まれた 25 名で、独立効果判定委員会の判定による奏効率は 48.0%（12/25）（90% CI: 30.5～65.9、95% CI: 27.8～67.8）であり、奏効率の 90% CI の下限値は事前に設定した閾値奏効率（5%）を上回った。（有意水準片側 0.05、$P < 0.0001$、二項検定）。病勢コントロール率は 88.0%（22/25）（95% CI: 68.8～97.5）であった。独立効果判

定委員会の判定による最良総合効果の内訳は、CR が 5 名（20.0%）、PR が 7 名（28.0%）、SD が 10 名（40.0%）であった。データカットオフ日時点で奏効被験者の 50%が再発、病勢進行、又は死亡せず試験を継続できていたことから、奏効期間の中央値は算出できず、奏効期間の 95% CI は 8.14～推定不能であった。PFS の中央値（95% CI）は 32.14（13.14～推定不能）週、OS の中央値（95% CI）は 71.43（28.89～71.43）週であった。

安全性解析対象集団の 25 名全員に有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象は 15 名（60.0%）、重篤な有害事象は 8 名（32.0%）に発現し、死亡に至った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、心不全及び血小板数減少（各 1 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。比較的よく見られた有害事象（発現割合 40%以上）は、血小板数減少（20 名［80.0%］）、貧血（12 名［48.0%］）、脱毛症（10 名［40.0%］）であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は、血小板数減少及び貧血（各 8 名［32.0%］）であった。

薬物動態解析対象集団に含まれた 25 名の被験者で、バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの PK を評価した。バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の Tmax の中央値は、Cycle 1 Day 1、Day 15 ともに投与後 2～4 時間に認められた。Robs はバレメトスタット総濃度で 1.19、非結合型濃度で 1.27 であった。非結合型分率の平均値は 0.0286 から 0.0583 の範囲であった。血漿中バレメトスタット総濃度と AAG 濃度には弱い正の相関が認められたが、非結合型濃度との相関は認められなかった。

本試験の結果、本薬はモガムリズマブ投与歴のある、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した ATL 患者に対し、高い奏効率を示し、その効果は持続的であった。また、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。比較的よく見られた有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の多くは血液毒性に関わる事象であった。発現した有害事象の多くは本薬の減量、休薬、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。

3.2.5.3　その他の臨床試験

3.2.5.3.1　DS3201-A-J103 試験

本試験は、日本人健康被験者を対象として、本薬錠剤を単回経口投与したときの PK、本薬カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティの比較、及びバレメトスタットの PK に及ぼす食事の影響を評価した試験であり、2 つの Part から構成された。Part 1 は本薬錠剤の単回投与用量漸増試験であった。Part 2 は、本薬のカプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティを比較する Group 1 と、バレメトスタットの PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価する Group 2 から構成された。

Part 1 では、健康成人男性 18 名を対象に、本薬錠剤 50 mg、100 mg、及び 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性及びバレメトスタットの PK を評価した。被験者 6 名に対して本薬 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。バレメトスタットの曝露量は 50 mg から 200 mg まで投与量の増加とともに

増加した。

Part 2 の Group 1 では、健康成人男性 15 名を対象として、本薬 200 mg を錠剤又はカプセル剤で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を検討した。カプセル剤投与時に対する錠剤投与時のバレメトスタットの Cmax、定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time: AUClast）、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比はいずれも約 1 であった。また両側 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれており、錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティは類似していた。本薬 200 mg を錠剤又はカプセル剤で空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

Part 2 の Group 2 では、健康成人男性 15 名を対象に、本薬錠剤 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食事（高脂肪食）がバレメトスタットの PK に及ぼす影響及び安全性を検討した。食事（高脂肪食）の摂取により、空腹時に服薬した場合と比較してバレメトスタットの AUC は約 30%、Cmax は約 50%減少した。本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

3.2.5.3.2　DS3201-A-J104 試験

本試験は、日本人健康被験者を対象として、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤）又はフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）の反復投与がバレメトスタットの PK に及ぼす影響を評価した試験であり、2 つの Group から構成された。

Group 1 では健康成人男性 16 名に本薬 25 mg とイトラコナゾールを併用投与した。本薬を P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax は約 3 倍、AUC は約 4 倍に増加した。

Group 2 では健康成人男性 16 名に本薬 25 mg とフルコナゾールを併用投与した。本薬を中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールと併用することにより、単独投与時と比較してバレメトスタットの Cmax、AUC はいずれも約 1.6 倍に増加した。

本薬単回投与時にイトラコナゾール又はフルコナゾールを併用することによる有害事象の増加は認められなかった。

3.2.5.3.3　DS3201-A-U105 試験

本試験は、米国で健康被験者を対象として本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与し、バレメトスタットの吸収、排泄、代謝プロファイル、PK、安全性、及び忍容性を評価した試験である。

健康成人男性 8 名に ^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（フリー体［バレメトスタット］として約 200 mg/150 μCi に相当）を投与した。投与後、バレメトスタットと総放射能は速やかに吸収され血中に検出された。主消失経路は糞中への排泄であった。投与した ^{14}C

標識バレメトスタットトシル酸塩の総放射能は投与 360 時間後までに約 95%が回収され、糞中には 79.8%、尿中には 15.6%が排泄された。放射能は主に血漿中に存在し、赤血球への分配はわずかであった。血漿中にはバレメトスタットと酸化代謝物 CALZ-1809a が主に認められた。CALZ-1809a はバレメトスタットに比べて長い消失半減期を有し、投与 360 時間後の血漿中でも検出可能であった。血漿中総放射能に対する血漿中バレメトスタットと CALZ-1809a の合計モル濃度から、血漿中の総放射能は大部分がバレメトスタット及び CALZ-1809a に由来した。^{14}C 標識バレメトスタットトシル酸塩（バレメトスタットとして約 200 mg に相当）を健康男性被験者に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

3.2.5.3.4　DS3201-A-U106 試験

本試験は、米国で肝機能障害を有する被験者又は健康被験者を対象として本薬を単回投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価した試験である。

軽度肝機能障害を有する被験者 8 名、中等度肝機能障害を有する被験者 8 名、及び正常肝機能被験者 8 名の計 24 名の被験者に本薬 50 mg を投与し、軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者（それぞれ軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群）でのバレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中 PK を、健康被験者（正常肝機能群）と比較した。

バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 23%低下した。中等度肝機能障害群では、バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 35%低下した。バレメトスタットの t1/2 の平均値は肝機能の程度によらず 30.4～34.0 時間で同程度であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 29%及び 19%低下した。中等度肝機能障害群では、非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べてそれぞれ約 19%及び 25%高かった。非結合型バレメトスタットの t1/2 の平均値は肝機能の程度によらず 20.4～24.5 時間で同程度であった。バレメトスタットの非結合型分率の算術平均値は、本薬投与直後から 24 時間後までの間、中等度肝機能障害群で 0.0600（最小値）から 0.0813（最大値）の値をとり、軽度肝機能障害群（0.0373～0.0535）及び正常肝機能群（0.0365～0.0433）と比べ高かった。

CALZ-1809a の Cmax 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群に比べてそれぞれ約 61%及び 40%低下した。中等度肝機能障害群では、CALZ-1809a の Cmax 及び AUCinf は正常肝機能群に比べて約 64%及び 55%低下した。CALZ-1809a の t1/2 の平均値は肝機能の程度によらず 34.2～40.5 時間で同程度であった。分子量で補正された、バレメトスタットに対する CALZ-1809a の PK パラメータ（Cmax、AUClast、及び AUCinf）の比の算術平均値は、正常肝機能群と比べて肝機能障害群でいずれも低かった。非結合型 CALZ-1809a の PK パラメータの統計分析は評価可能なデータが少なく、結論できなかった。

正常肝機能被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害被験者に本薬 50 mg を絶食下単回経

ロ投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

3.2.5.3.5　DS3201-A-J107 試験

本試験は、日本人健康被験者を対象として、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの反復投与がバレメトスタットの PK に及ぼす影響を評価した試験である。

健康成人男女 20 名を対象に、本薬 200 mg とリファンピシンを併用投与した。本薬を強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用することにより、単独投与時と比較して Cmax は約 60%、AUC は約 70%減少した。本薬単回投与時にリファンピシンを併用することによる有害事象の増加は認められなかった。

3.2.5.3.6　DS3201-A-J109 試験

本試験は、日本人健康被験者を対象として、バレメトスタットの PK に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を評価した試験である。

健康成人男女 28 名を対象に、本薬錠剤 200 mg を空腹時又は、食事（低脂肪食）後に単回経口投与し、バレメトスタットの PK を評価した。食事（低脂肪食）の摂取により、空腹時に服薬した場合と比較してバレメトスタットの AUC は約 50%、Cmax は約 60%減少した。本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの安全性上の懸念は認められなかった。

3.3 [redacted]相談の経緯

第 II 相試験の試験計画を立案するにあたり、医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号）を、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面により実施した。[redacted]では、第 II 相試験（J201 試験）の[redacted]などについて助言を得た。また、医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号）を、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面により実施し、[redacted]について確認した。なお、本薬は令和 3 年 11 月 22 日に希少疾病用医薬品に指定された。

4.　申請する効能・効果、及び用法・用量

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。

5. 特徴及び有用性

本薬は以下の特徴を有することが示されている。

- EZH1 と EZH2 の選択的阻害薬であり、既存の薬剤とは異なる新規の作用機序を有する。
- 既存の化学療法剤での前治療歴のある再発又は難治性の ATL 患者に対して高い奏効率を示し、その効果は長時間持続した。
- 本薬投与時のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現時の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定することで、臨床的に許容可能であった。

以上より、本薬は、治療成績が不十分な再発又は難治性の ATL に対する治療選択肢の一つとなり得る。

6. 参考文献

1. Shen X, Liu Y, Hsu YJ, et al. EZH1 mediates methylation on histone H3 lysine 27 and complements EZH2 in maintaining stem cell identity and executing pluripotency. Mol Cell. 2008;32(4):491-502.
2. Margueron R, Li G, Sarma K, et al. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. Mol Cell. 2008;32(4):503-18.
3. Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene *EZH2* in hematological malignancies. Int J Hematol. 2017;105(1):23-30.
4. Garapaty-Rao S, Nasveschuk C, Gagnon A, et al. Identification of EZH2 and EZH1 small molecule inhibitors with selective impact on diffuse large B cell lymphoma cell growth. Chem Biol. 2013;20(11):1329-39.
5. Kondo Y. Targeting histone methyltransferase EZH2 as cancer treatment. J Biochem. 2014;156(5):249-57.
6. Fujita S, Honma D, Adachi N, et al. Novel leukemia stem cell-targeted therapy for acute myeloid leukemia based on dual inhibition of Ezh1/Ezh2. Blood. 2015;126(23):457.
7. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. Blood. 2016;127(14):1790-802.
8. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.
9. 山岸誠. ATL のエピゲノム異常と分子標的治療への展開. 学会発表: 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会; 2016 年 8 月 26 日; 鹿児島県, 日本.
10. ICH S9, “Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals” Step 4 version, 29 October 2009.
11. ICH S9, “Questions and Answers: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals” Step 4 version, 27 April 2018.

外国における使用状況の概要

本薬は外国で承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

バレメトスタットトシル酸塩　　エザルミア錠 50 mg、100 mg

同種同効品として、「ハイヤスタ®錠 10 mg」、「タズベリク®錠 200 mg」、「レブラミド®カプセル 2.5 mg、レブラミド®カプセル 5 mg」、「ポテリジオ®点滴静注 20 mg」の一般的名称、販売名、会社名、効能又は効果、添付文書改訂日を、本薬と比較して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添として、添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	バレメトスタット トシル酸塩	ツシジノスタット	タゼメトスタット 臭化水素酸塩	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エザルミア®錠 50 mg エザルミア®錠 100 mg	ハイヤスタ®錠 10 mg	タズベリク®錠 200 mg	レブラミド®カプセル 2.5 mg レブラミド®カプセル 5 mg	ポテリジオ®点滴静注 20 mg
会社名	第一三共株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	エーザイ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	協和キリン株式会社
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	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	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）	多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
添付文書改訂年月	―	2021 年 8 月	2021 年 8 月	2021 年 7 月	2020 年 9 月

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

＊＊2021年８月改訂（第３版）
＊2021年７月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：２年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30300AMX00293000
販売開始	2021年10月

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤
ツシジノスタット錠

劇薬、処方箋医薬品[注)]

ハイヤスタ®錠10mg

Hiyasta® tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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のみに行うこと。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

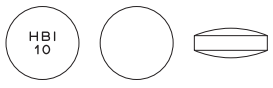
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	ハイヤスタ錠10mg
有効成分（１錠中）	ツシジノスタット10mg
添　加　剤	ポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000

3.2 製剤の性状

販　売　名	ハイヤスタ錠10mg
剤　　形	フィルムコーティング錠
色	白色
大　き　さ	直径：9.7mm 厚さ：3.9mm
外　　形	 表面　裏面　側面
質　　量	257.5mg

4. 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

5. 効能又は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、「17. 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。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはツシジノスタットとして１日１回40mgを週２回、３又は４日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。
7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。［8.1、9.1.1 参照］

本剤の減量ステップ

開始用量	40mg
ステップ１（１段階減量）	30mg
ステップ２（２段階減量）	20mg
ステップ３	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用[注)]		処置
好中球減少	下記以外の1,000/mm^{3}未満の好中球数減少	好中球数が1,500/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は１段階減量して投与を再開することができる。
	７日間を超えて持続する500/mm^{3}未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う1,000/mm^{3}未満の好中球数減少	好中球数が1,500/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は、１段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の50,000/mm^{3}未満の血小板数減少	血小板数が75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は１段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する50,000/mm^{3}未満の血小板数減少	血小板数が75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は、１段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、１段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAEに基づく

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、9.1.1、11.1.1 参照］
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。［11.1.2

参照］

8.3 QT間隔延長、不整脈があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。［9.1.2、9.1.3、11.1.4 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能低下のある患者

好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれがある。［7.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

9.1.3 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

QT間隔延長を起こすおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物試験（ラット及びイヌ）では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められている（精巣の縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮）[1]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。HDAC活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており[2,3]、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。［2.2、9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツ含有食品 ［16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
抗不整脈薬 アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド等 QT間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ベプリジル等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察すること。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告があり、相加的なQT間隔延長を起こすことがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少（78.3%）、好中球減少（52.2%）、白血球減少（43.5%）、貧血（39.1%）、リンパ球減少（8.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患（4.3%）、肺臓炎（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.3 感染症

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4.3%）、尿路感染（4.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.4 不整脈、QT間隔延長

第一度房室ブロック（4.3%）、動悸（4.3%）、QT間隔延長（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3、9.1.2、9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	5％～10%未満	5％未満
血液及びリンパ球系障害		好酸球増加	
胃腸障害	下痢、悪心		腹痛、口内炎
一般・全身障害	倦怠感	疲労、発熱	悪寒、末梢性浮腫
臨床検査	体重減少	AST増加、γ-GTP増加	ALT増加、ALP増加、リパーゼ増加
代謝	食欲減退、低アルブミン血症	低ナトリウム血症	低カリウム血症、低リン酸血症
筋骨格系			関節痛
神経系	味覚異常		味覚消失、頭痛、傾眠
腎泌尿器			尿瘻
呼吸器			鼻出血
皮膚			紅斑、多形紅斑、光線過敏性反応、そう痒症、発疹、皮膚潰瘍
血管障害			高血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤は使用前にPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

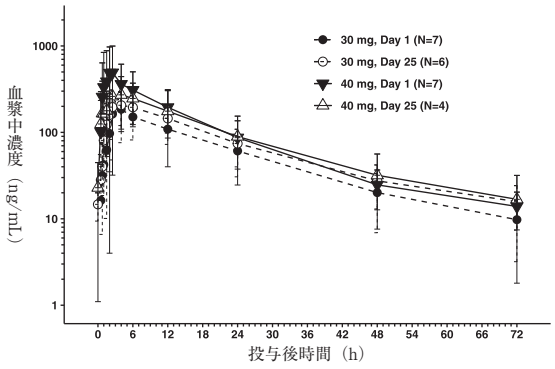
16.1.1 単回及び反復投与

非ホジキンリンパ腫患者14例に本剤30又は40mgを週２回[注)]、３又は４日間隔で食後に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す。本剤40mgを投与したときの投与25日目における本剤の蓄積比は1.24であった[4)]。

本剤のPKパラメータ

用量(mg)	30		40	
投与日(日)	1	25	1	25
N	7	6	7	4
C_{max} (ng/mL)	199±105	240±79.6	590±464	385±218
t_{max}* (h)	3.98 (2.50, 11.9)	5.00 (2.47, 12.0)	2.42 (1.52, 5.95)	4.19 (0.78, 12.0)
AUC_{tau} (ng･h/mL)	3,740±1,210	4,870±1,320	6,760±3,650	6,010±3,500
$t_{1/2}$(h)	17.1±3.15	21.6±5.27	19.4±6.51	18.7±2.05

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）



本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例に本剤20mgを単回経口投与[注)]したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ0.757［0.615, 0.932］及び1.094［0.968, 1.237］であり、空腹時投与と比較して食後投与でt_{max}は2.5時間遅延した[5)]（外国人データ）。

16.3 分布

本剤のヒト血漿タンパク結合率は 88.9～89.4%であり、ヒト血球移行率は59.2～76.0%であった[6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4により代謝される[7)]（*in vitro*）。[10. 参照]

16.5 排泄

非ホジキンリンパ腫患者における本剤40mgの単回投与時[注)]には、本剤の総投与量の25%が投与後72時間までに尿中に未変化体として排泄された[4)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人16例において、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを１日１回反復経口投与し、本剤20mgを単回経口投与[注)]したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ1.41［1.02, 1.94］及び1.46［1.23, 1.72］であった[8)]（外国人データ）。[10. 2 参照]

16.7.2 その他

本剤はP-gp、BCRP及びMRP2の基質であり、CYP2C19及び3Aを阻害した[9)]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は「１回40mgを週２回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210試験）

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者[注)]を対象に、本剤１日１回40mgを週２回、３又は４日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は、下表のとおりであった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型46.2%（6/13例）、リンパ腫型12.5%（1/8例）、予後不良因子を有する慢性型０%（0/2例）であった[10)]。

最良総合効果	例数（%） 23例
完全奏効	1 (4.3)
不確定完全奏効	0 (0)
部分奏効	6 (26.1)
安定	5 (21.7)
病勢進行	11 (47.8)
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	7 (30.4[13.2, 52.9])

安全性評価症例23例中23例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少18例（78.3%）、好中球減少12例（52.2%）、白血球減少10例（43.5%）、貧血９例（39.1%）、食欲減退８例（34.8%）及び倦怠感７例（30.4%）であった[10)]。[5. 参照]

注）HBI-8000-210試験対象患者の詳細

- モガムリズマブ（遺伝子組換え）治療歴がある又はモガムリズマブ（遺伝子組換え）に不耐容の患者
- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ツシジノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する[11)]。HDAC活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍作用

ツシジノスタットは、*in vitro*において、成人T細胞白血病リンパ腫由来初代細胞に対して、増殖抑制作用を示した[12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

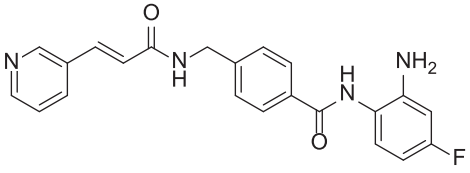
一般的名称：ツシジノスタット（Tucidinostat）

化　学　名：*N*-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-｛[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl｝benzamide

分　子　式：$C_{22}H_{19}FN_4O_2$

分　子　量：390.42

化学構造式：



性　　状：白色の結晶性の固体

融　　点：235～240℃

分 配 係 数：2.3

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

ハイヤスタ錠10mg 8錠（8錠PTP×1）

23. 主要文献

1）社内資料：反復経口投与毒性試験（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.6.6.6）

2）Eikel D, et al. ：Chem Res Toxicol. 2006；19（2）：272-8.

3）Wise LD, et al. ：Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007；80（1）：57-68.

4）社内資料：国内第Ⅰ相試験（HBI-8000-201試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.2.2.1.1）

5）社内資料：食事の影響試験（HBI-8000-304試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.3.3.1）

6）社内資料：血漿タンパク結合（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.2.1.3）

7）社内資料：代謝に関与するCYPフェノタイプの特定（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.6.4.5.1）

8）社内資料：薬物相互作用試験（HBI-8000-304試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.3.3.2）

9）社内資料：トランスポータへの影響（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.2.2.1.8）

10）社内資料：国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210試験）（承認年月日：2021年6月23日、CTD2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）

11）Ning Z-Q, et al. ：Cancer Chemother Pharmacol. 2012；69：901-9.

12）Hasegawa H, et al. ：Cancer Sci. 2016；107：1124-33.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室

〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16

フリーダイヤル（0120）093-396　電話（03）3273-3539

FAX（03）3272-2438

＊＊＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2022年8月末日までは、投薬量は1回14日分を限度とする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Huya Japan合同会社

東京都千代田区内幸町1-1-1

26.2 販売元

Meiji Seikaファルマ株式会社

東京都中央区京橋2-4-16

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

＊2021年８月改訂（第２版）
2021年６月作成（第１版）

貯　　法：室温保存
有効期間：30ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30300AMX00278000
＊販売開始	2021年８月

抗悪性腫瘍剤（EZH2阻害剤）
タゼメトスタット臭化水素酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品注）

タズベリク®錠200mg
Tazverik® tablets

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	タズベリク錠200mg
有効成分	1錠中にタゼメトスタット臭化水素酸塩228.3mg（タゼメトスタットとして200mg）
添加剤	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			色
		表	裏	側面	
タズベリク錠200mg	フィルムコーティング錠				赤色
	EZM 200	直径（mm）・質量（mg）・厚さ（mm） 10.1　412.5　5.6			

4. 効能又は効果
再発又は難治性の*EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*EZH2*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 本剤による治療は、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

5.3「17. 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量
通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。

7.2 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。［11.1.1 参照］

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度＊	処置
好中球減少	好中球数750/mm³未満	好中球数750/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後は1段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） ・忍容性がないGrade 2 ・Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。 回復後は1段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

＊：GradeはCTCAE version 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意
骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者
本剤は主に肝臓で代謝されるため、中等度以上の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の1.1～1.6倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の4.2～4.7倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が報告されている[1]。［9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.1、15.2.2 参照］

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4を誘導する。また、本剤はCYP2C8の阻害作用を有する。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 フルコナゾール ボリコナゾール クラリスロマイシン 等 グレープフルーツジュース [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム 経口避妊薬（エチニルエストラジオール等） トリアゾラム 等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド モンテルカスト ピオグリタゾン 等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少（11.3%）、好中球減少（9.7%）、リンパ球減少（8.1%）、貧血（6.5%）等があらわれることがある。[7.2、8. 参照]

11.1.2 感染症（30.6%）

肺炎、ニューモシスチス肺炎、異型肺炎、肺感染（各1.6%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器	悪心（16.1%）	下痢、口内炎、腹痛	アミラーゼ増加、嘔吐、便秘、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、心窩部不快感
一般・全身症状		倦怠感、疲労、筋痙縮	筋肉痛、浮腫、転倒、四肢痛、出血、疼痛、発熱、非心臓性胸痛、ほてり、末梢冷感
精神神経系	味覚異常（24.2%）		頭痛、眩暈、記憶障害、不眠症、異常な夢、一過性全健忘、嗅覚錯誤、錯乱状態、嗜眠、振戦、認知障害、末梢性ニューロパチー
代謝		食欲減退、低リン酸血症	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高カリウム血症、高トリグリセリド血症
呼吸器			咳嗽、上気道の炎症、喘息、肺塞栓症、発声障害
皮膚	脱毛症（19.4%）	皮疹	爪の障害、皮膚乾燥、光線過敏症、紅斑、瘙痒、粘膜乾燥、毛髪成長異常
腎臓			血中クレアチニン増加
循環器			QT延長
肝臓			ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
その他			体重減少、外陰腟乾燥、血中免疫グロブリンG減少、失神寸前の状態、大赤血球症、低γグロブリン血症、寝汗、歯の障害、夜間頻尿

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の低分化型脊索腫（承認外効能・効果）患者でT細胞リンパ芽球性リンパ腫が発現したとの報告がある。[9.6 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *In vitro*光毒性試験において陽性結果が得られた。

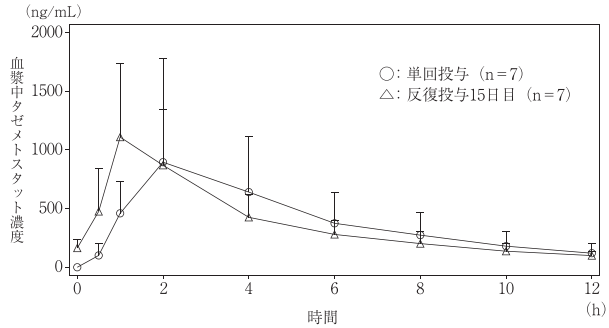
15.2.2 ラットを用いた13週間反復投与毒性試験において、臨床曝露量の11～18倍の曝露量に相当する用量でT細胞リンパ芽球性リンパ腫の発生が報告されている。[9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者7例に本剤800mgを単回経口投与し、4～9日経過した後、本剤800mgを1日2回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与15日目の血漿中タゼメトスタット濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した[2]。また、反復投与第15日目におけるタゼメトスタットの累積率は1.09であった。



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤800mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度
（平均値+標準偏差）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤800mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC $_{(0\text{-}12h)}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)
単回投与	7	1150 (787)	2 (1-4)	4700 (2810)	7.59 (1.24)
反復投与15日目	7	1290 (582)	1 (1-2)	4500 (1570)	4.59 (1.93)

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値-最大値）

a：投与から最終採血までの時間は、単回投与時は72時間、反復投与後は12時間である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤200mg[注1)]を単回経口投与したときのタゼメトスタットのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその90%信頼区間は、0.62（0.41、0.93）及び0.69（0.44、1.08）であり、絶食下と比較して摂食下では、t_{max}が3時間遅延した[3)]（外国人データ）。

16.2.2 絶対バイオアベイラビリティ

本剤800mgを1日2回14日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に本剤800mgを単回経口投与し、1時間後に約12μgの^{14}C標識-タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの、絶対バイオアベイラビリティの平均値は34%であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿）は87.7%～91.1%（検討濃度：1～30μmol/L）であった。タゼメトスタットは、アルブミン、α1-酸性糖蛋白質及びγ-グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した[5)]。

16.4 代謝

タゼメトスタットは主にCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[6)]。再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に^{14}C標識-タゼメトスタット800mgを溶液で経口投与したとき、定常状態下における投与後12時間までの血漿中の主な代謝物として、EPZ-6930（*N*-脱エチル化体）及びEPZ006931（*N*-脱テトラヒドロピラン体）が検出された（血漿中の総放射能曝露量に対するタゼメトスタット、EPZ-6930及びEPZ006931の割合は、それぞれ22.4%、31.8%及び11.0%であった）（外国人データ）[8)]。［10. 参照］

16.5 排泄

本剤800mgを1日2回15日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に^{14}C標識-タゼメトスタット800mgを単回経口投与したとき、投与した放射能の投与192時間後までの総回収率は94%であり、79%が糞中、15%が尿中に排泄された[7)]。投与48時間後までの尿中に排泄された未変化体は投与量の平均1.4%であった[8)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤400mg[注1)]を1日2回19日間反復投与中に、16日目からフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）400mgを1日1回4日間反復投与したときのタゼメトスタットの15日目（単独投与）と19日目（併用時）のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値の比（フルコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、2.27（1.75、2.95）及び3.07（2.57、3.66）であった[9)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 ミダゾラム

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にミダゾラム（CYP3Aの基質）2mgを単回投与したときのミダゾラムのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値の比（本剤併用時/ミダゾラム単独投与時）とその90%信頼区間は、0.80（0.57、1.11）及び0.62（0.48、0.81）であった[10)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 レパグリニド

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にレパグリニド（CYP2C8の基質）0.25mgを単回投与したときのレパグリニドのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値の比（本剤併用時/レパグリニド単独投与時）とその90%信頼区間は、1.93（1.22、3.07）及び2.17（1.51、3.11）であった[9)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 その他

(1) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回18日間反復投与中に、16日目からオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mgを1日1回4日間朝に反復投与したときのタゼメトスタットの16日目（単独投与）と19日目（併用時）のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値の比（オメプラゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、1.06（0.70、1.58）及び1.17（0.80、1.69）であった[9)]（外国人データ）。

(2) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にオメプラゾール（CYP2C19の基質）20mgを単回投与したときのオメプラゾールのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値の比（本剤併用時/オメプラゾール単独投与時）とその90%信頼区間は、0.84（0.49、1.44）及び0.80（0.51、1.27）であった[9)]（外国人データ）。

(3) タゼメトスタットはP-gpの基質であった[11)]。また、タゼメトスタットはCYP2C9を誘導し[12)]、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2-Kを阻害した[11)]（*in vitro*）。

注1）本剤の承認された用法及び用量は、タゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（コホート1）

1つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない再発又は難治性の*EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者17例を対象に、本剤800mgを1日2回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は76.5（90%信頼区間：53.9、91.5）（13/17例）であった。

副作用発現頻度は、100%（17/17例）であった。主な副作用は味覚障害52.9%（9/17例）、リンパ球減少症29.4%（5/17例）、口内炎、好中球減少症、血小板減少症17.6%（各3/17例）、ALT増加、アミラーゼ増加、貧血、AST増加、血中クレアチニン増加、便秘、湿疹、低リン酸血症、倦怠感、鼻咽頭炎、悪心、体重減少、脱毛症11.7%（各2/17例）であった[13)]。［5.3 参照］

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅱ相パート コホート4）

2つ以上の前治療歴[注2)]を有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患者45例を対象に、本剤800mgを1日2回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は68.9（95%信頼区間：53.4、81.8）（31/45例）であった。

注2）少なくとも1つの抗CD20抗体を含む治療レジメン、及びアルキル化剤（シクロホスファミド水和物、ベンダムスチン塩酸塩等）を含む治療レジメンを含む、2つ以上の標準的な治療による治療歴を有し、治癒的治療の選択肢がない患者

副作用発現頻度は、84.4%（38/45例）であった。主な副作用は脱毛症22.2%（10/45例）、悪心17.8%（8/45例）、無力症15.6%（7/45例）、下痢、疲労、味覚異常13.3%（各6/45例）であった[14)]。［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タゼメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素であるEZH2の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。タゼメトスタットは、変異型EZH2（Y646F等）のメチル化活性を阻害することで、ヒストンH3の27番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている[15)]。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タゼメトスタット臭化水素酸塩
（Tazemetostat Hydrobromide）

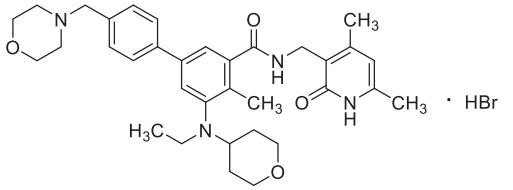
化学名：*N*-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-[(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド 一臭化水素酸塩

分子式：$C_{34}H_{44}N_4O_4$・HBr

分子量：653.65

性　状：白色の粉末である。
ベンジルアルコールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

構造式：



分配係数：4.14

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22．包装

56錠［14錠（PTP）×4］

23．主要文献

1）社内資料：胚及び胎児発生に関する試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6.1）［TAZ-0001］
2）社内資料：国内106試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4）［TAZ-0002］
3）社内資料：外国101試験：食事の影響（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.2）［TAZ-0003］
4）社内資料：外国103試験：バイオアベイラビリティ（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.1）［TAZ-0004］
5）社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合率（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.2）［TAZ-0005］
6）社内資料：代謝に関与するCYP（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.4）［TAZ-0006］
7）社内資料：外国103試験：排泄（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.2）［TAZ-0007］
8）社内資料：外国103試験：代謝物（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.3）［TAZ-0008］
9）社内資料：外国105試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2.3）［TAZ-0009］
10）社内資料：外国101試験：薬物相互作用（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.3）［TAZ-0010］
11）社内資料：トランスポーターの基質性及び阻害能（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.8）［TAZ-0011］
12）社内資料：CYP阻害及び誘導（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.5）［TAZ-0012］
13）社内資料：国内206試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5）［TAZ-0013］
14）社内資料：外国101試験：第2相パート（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7及び2.7.6.3.8）［TAZ-0014］
15）社内資料：非臨床試験：作用機序（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.1）［TAZ-0015］

24．文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2022年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

＊＊2021年7月改訂（第2版）
＊2020年2月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

毒薬、処方箋医薬品注)

レブラミド® カプセル2.5mg
レブラミド® カプセル5mg
Revlimid® Capsules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること[1)]。[2.2、9.5参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]

1.5 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のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

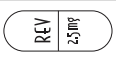
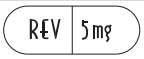
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］
2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分（1カプセル中）		レナリドミド2.5mg（レナリドミド水和物として2.587mg）	レナリドミド5mg（レナリドミド水和物として5.174mg）
添加剤	カプセル内容物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
色		ボディ：白色～灰黄白色（不透明） キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）
剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形			
大きさ	長径	14.3mm	18.0mm
	短径	5.32mm	6.35mm
	カプセル号数	4	2

＊4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫
○5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
○再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.1「17.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。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.2 国際予後判定システム(International prognostic scoring system：IPSS）によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

5.3 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、「17.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。

＊6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、

7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[9.2、16.6.1参照]

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1参照]

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.6 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（2.5mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル[注)]下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/μL以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/μLから50,000/μLであった場合。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル[注)]下げた用量で再開。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

7.8 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.9 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が50,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/μL未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル[注)]下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症［好中球数500/μL未満かつ体温38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続）］の場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを連日経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

＊7.10 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

＊7.11 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。［16.3参照］

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。［7.6、7.7、7.9、7.11、9.1.2、11.1.3参照］

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.8参照］

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.12参照］

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.17参照］

＊8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。［7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、11.1.3参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.4参照］

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。［7.1、16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［1.3、9.5参照］

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。［1.4、16.3参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。［1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18参照］

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊ジギタリス製剤（ジゴキシン等）［16.7.1参照］	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、**肺塞栓症**（3.0%）［1.6、9.1.1参照］

＊11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

＊11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。［7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2参照］

＊11.1.4 感染症（22.0%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、9.1.5参照］

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%）

＊11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

＊11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.5参照］

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

＊11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

＊11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

＊11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）［8.6参照］

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

＊11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

＊11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

＊11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.7参照］

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［9.5参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
＊胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嗄声
筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頚部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
＊精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
＊皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
＊その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%）[注)]、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注）再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2)]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2)]。

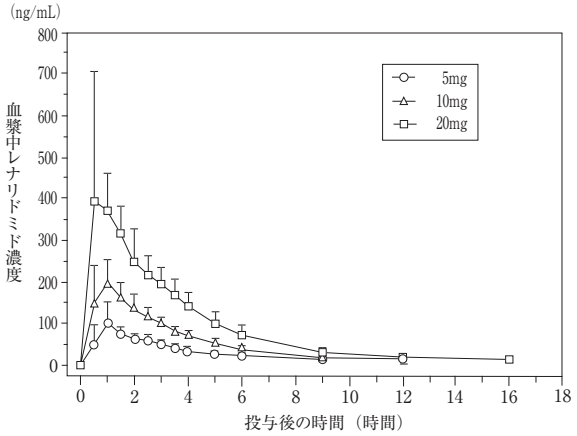
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[3)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤3用量（5mg[注]、10mg、20mg[注]）を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった[4)、5)]。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg[注]（7例）	10mg（7例）	20mg[注]（7例）
C_{max}（ng/mL）	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞}（ng·h/mL）	345±59	727±115	1462±174
t_{max}（h）	1.0 (0.50，2.5)	1.0 (0.50，1.0)	0.50 (0.50，1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg[注]及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4)、6)]。

薬物動態パラメータ

用量	10mg[注]（3例）		25mg（6例）	
投与方法	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max}（ng/mL）	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_{τ}（ng·h/mL）	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max}（h）	0.93 (0.50，1.0)	0.5 (0.45，1.0)	1.0 (0.43，2.0)	0.97 (0.45，1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4)]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（6例）	反復投与（5例）
C_{max}（ng/mL）	145±56.0	155±46.6
AUC_{τ}（ng·h/mL）	925±344[a]	936±355
t_{max}（h）	2.52（1.00，5.95）	2.93（1.00，4.00）
$t_{1/2}$（h）	3.33±0.81[a]	3.70±1.20

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
a：5例

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[4)、7)]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（6例）	反復投与（5例）
C_{max}（ng/mL）	503±80.8	498±91.3
AUC_{τ}（ng·h/mL）	2755±1078	2868±1033
t_{max}（h）	1.06（0.92，2.00）	1.03（1.00，2.17）
$t_{1/2}$（h）	3.51±1.04	3.71±0.95

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20％、約50％低下し、t_{max}は約1.6時間延長した[8)、9)]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30％であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった[10)、11)]（外国人データ）。［1.4、8.1、9.4.2参照］

16.4 代謝

In vitro 試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった[12)]（外国人データ）。

16.5 排泄

レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に［^{14}C］レナリドミドを単回経口投与したとき、投与量の約82％の放射能が未変化体として尿中に排泄された[12)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

＊16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約3～5倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した[13)、14)]（外国人データ）。［7.1、9.2参照］

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	正常（7例）	軽症（5例）	中等症（6例）	重症（透析不要）（6例）	重症（透析必要）（6例）
C_{max}（ng/mL）	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC_{∞}（ng·h/mL）	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t_{max}（h）	1.0 (0.50，2.0)	1.0 (1.0，1.0)	1.0 (0.50，1.5)	1.5 (0.50，2.0)	1.3 (1.0，2.0)
$t_{1/2}$（h）	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）実測値
正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すCL_{cr}値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能（CL_{cr}）		
	中等症 $30 \leq CL_{cr} < 60$mL/min	重症（透析不要） $CL_{cr} < 30$mL/min	重症（透析必要） $CL_{cr} < 30$mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤5mgを1日1回投与	本剤2.5mgを1日1回投与[a]	本剤2.5mgを1日1回投与[b]（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）

用法・用量	腎機能（CL_{cr}）		
	中等症 $30 \leq CL_{cr} < 60$mL/min	重症 （透析不要） $CL_{cr} < 30$mL/min	重症 （透析必要） $CL_{cr} < 30$mL/min
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤5mgを1日1回投与	本剤5mgを1日1回投与 （透析日は透析後に投与）

用法・用量はシミュレーションに基づき算出
a：本剤5mgを2日に1回投与とすることもできる。
b：本剤5mgを週3回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

＊16.7.1 ジゴキシン

健康成人（19例）に本剤（10mg[注]1日1回）を反復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンのC_{max}及びAUC_{∞}は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（6例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[6、16]。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg1日2回）を反復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量（1日量）は1日1回25mg（多発性骨髄腫）、1日1回10mg（5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）、1日1回25mg（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）、1日1回20mg（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3%［95%信頼区間：68.4，98.2］（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった[18]。

安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症7例（26.9%）、便秘6例（23.1%）、血小板減少症6例（23.1%）、貧血5例（19.2%）、白血球減少症5例（19.2%）、皮膚乾燥3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹3例（11.5%）、口内炎3例（11.5%）、味覚異常3例（11.5%）、倦怠感3例（11.5%）であった[18]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

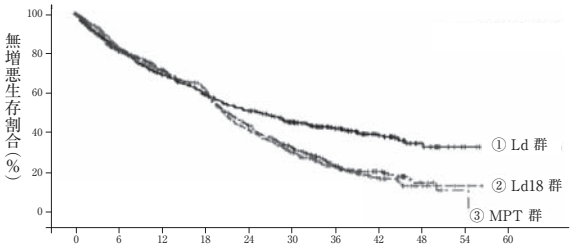
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、1サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、1サイクル：42日）投与したMPT群の3群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない[19]。

有効性成績の要約（2013年5月24日データカットオフ）

	Ld群 （535例）	Ld18群 （541例）	MPT群 （547例）
PFS			
イベント発生者数（%）	278（52.0）	348（64.3）	334（61.1）
中央値[a]（ヵ月） ［95%信頼区間］[b]	25.5 ［20.7，29.4］	20.7 ［19.4，22.0］	21.2 ［19.3，23.2］
ハザード比[c] ［95%信頼区間］	0.72 ［0.61，0.85］		
p値（Log-rank検定）	0.00006		
OS			
死亡患者数（%）	173（32.3）	192（35.5）	209（38.2）
中央値[a]（ヵ月） ［95%信頼区間］[b]	55.1 ［55.1，NE］	53.6 ［47.0，NE］	48.2 ［44.3，NE］
ハザード比[c] ［95%信頼区間］	0.78 ［0.64，0.96］		
p値（Log-rank検定）	0.01685		

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

PFSのKaplan-Meier曲線

Ld群の安全性評価症例において、532例中482例（90.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例（31.8%）、貧血125例（23.5%）、便秘119例（22.4%）、下痢112例（21.1%）、疲労107例（20.1%）、血小板減少症86例（16.2%）、末梢性感覚ニューロパチー85例（16.0%）、発疹73例（13.7%）、無力症60例（11.3%）、筋痙縮57例（10.7%）、白血球減少症56例（10.5%）、錯感覚56例（10.5%）であった。

Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例（89.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例（30.6%）、便秘127例（23.5%）、疲労126例（23.3%）、貧血118例（21.9%）、下痢84例（15.6%）、発疹81例（15.0%）、末梢性感覚ニューロパチー76例（14.1%）、血小板減少症75例（13.9%）であった[19]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

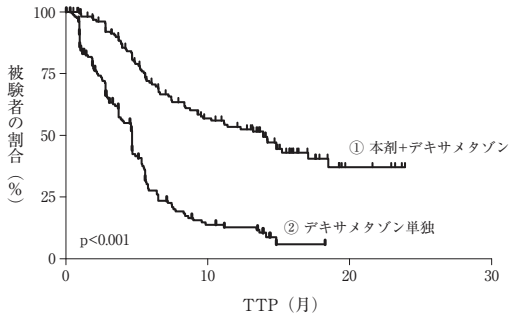
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MM-009試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[注2)]単独療法と比較した。その結果、本剤＋デキサメタゾン群では、無増悪期間（TTP）、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた[20、21]。

有効性成績の要約
（二重盲検期間：2005年6月7日データカットオフ）

	本剤+デキサメタゾン群 （177例）	デキサメタゾン単独群 （176例）
TTP		
イベント発生者数（%）	73（41.2）	120（68.2）
中央値[a]（週） ［95%信頼区間］[b]	60.1 ［41.1，80.0］	20.1 ［16.1，21.1］
ハザード比[c] ［95%信頼区間］	0.285 ［0.210，0.386］	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	

	本剤+デキサメタゾン群（177例）	デキサメタゾン単独群（176例）
OS		
死亡患者数（%）	37（20.9）	60（34.1）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	NE［NE］	103.7［82.6，NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.499［0.330，0.752］	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤＋デキサメタゾン群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	177	67	5	1
②	176	15	1	1

TTPのKaplan-Meier曲線

本剤＋デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例（92.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例（40.7%）、疲労57例（32.2%）、便秘38例（21.5%）、筋痙攣34例（19.2%）、不眠症34例（19.2%）、血小板減少症33例（18.6%）、貧血32例（18.1%）、下痢28例（15.8%）、悪心23例（13.0%）、発疹23例（13.0%）、浮動性めまい22例（12.4%）、味覚異常22例（12.4%）、末梢性浮腫22例（12.4%）、霧視22例（12.4%）、頭痛20例（11.3%）、深部静脈血栓症19例（10.7%）、振戦18例（10.2%）であった[20)、21)]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mgを1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、1日1回40mgを各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象[注1)]とした第Ⅲ相試験（MDS-004試験）を実施し、赤血球輸血依存からの離脱[注2)]を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例（5.9%）、5mg[注3)]群の46例中19例（41.3%）、10mg群の41例中23例（56.1%）が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg[注3)]群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった[22)]。

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群（有効性評価症例）	プラセボ群（51例）	5mg[注3)]群（46例）	10mg群（41例）
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数（%）	3例（5.9%）	19例（41.3%）	23例（56.1%）

10mg群の安全性評価症例69例中66例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例（75.4%）、血小板減少症33例（47.8%）、そう痒症18例（26.1%）、下痢13例（18.8%）、便秘9例（13.0%）、疲労7例（10.1%）であった[22)]。

注1）MDS-004試験対象患者の詳細
・5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する（他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない）
・IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
・赤血球輸血依存性貧血を伴う（過去112日間（16週間）で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満）
・骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
・白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外
注2）連続182日（26週）以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加
注3）本剤の承認用法・用量は「1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象[注)]とした第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）を実施し、本剤25mgを連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は42.3%［95%信頼区間：23.4%，63.1%］（完全奏効4/26例、不確定完全奏効1/26例、部分奏効6/26例）であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型7例、予後不良因子を有する慢性型4例であり、病型別での奏効率は、急性型33.3%（5/15例）、リンパ腫型57.1%（4/7例）、予後不良因子を有する慢性型50.0%（2/4例）であった[23)、24)]。

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

有効性解析対象症例		26例
患者数（%）	完全奏効	4例（15.4%）
	不確定完全奏効	1例（3.8%）
	部分奏効	6例（23.1%）
	病勢安定	8例（30.8%）
	病勢進行	7例（26.9%）
部分奏効以上の効果を示した患者数（奏効率）		11例（42.3%）
［奏効率の95%信頼区間］		［23.4%，63.1%］

安全性評価症例26例中26例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例（76.9%）、好中球減少症19例（73.1%）、リンパ球減少症18例（69.2%）、貧血14例（53.8%）、白血球減少症13例（50.0%）、C-反応性蛋白増加10例（38.5%）、低アルブミン血症9例（34.6%）であった[23)、24)]。

注）ATLL-002試験対象患者の詳細
・急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型
・1種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

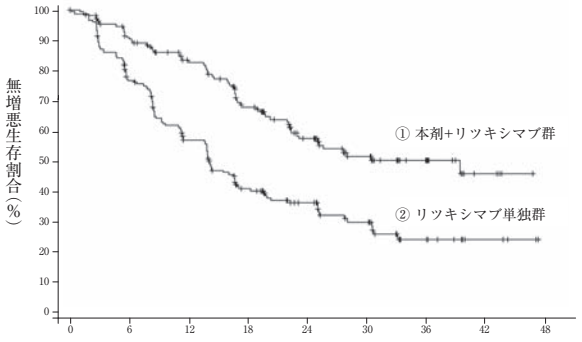
＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫［Grade 1、2、3a］及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg[注1)]＋リツキシマブ[注2)]併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤＋リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS[注3)]の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比［95%信頼区間］：0.40［0.29，0.56］）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.00［0.47，2.13］）[25)]。

有効性成績の要約（2018年6月22日データカットオフ）

	本剤＋リツキシマブ群（178例）	リツキシマブ単独群（180例）
PFS[注3)]		
イベント発生者数（%）	68（38.2）	115（63.9）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	39.4［22.9，NE］	14.1［11.4，16.7］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.46［0.34，0.62］	
p値（層別Log-rank検定）[d]	<0.0001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間［≤2年、>2年］、原疾患［濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫］）で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤＋リツキシマブ群のハザードの比
d：上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値有意水準片側2.5%
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	178	148	124	91	59	39	20	7	0
②	180	132	92	58	40	26	10	4	0

PFSのKaplan-Meier曲線

本剤＋リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例（90.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例（55.7%）、白血球減少症34例（19.3%）、下痢34例（19.3%）、便秘28例（15.9%）、疲労26例（14.8%）、血小板減少症24例（13.6%）、貧血22例（12.5%）、腫瘍フレア19例（10.8%）であった[25]。

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。
注2）リツキシマブの用法・用量は28日を1サイクルとし、375mg/m^{2}をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する。
注3）国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）2007に基づく独立審査委員会判定

18．薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[26)、27)]。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した[26)、27)]。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF-α、IL-1β、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN-γ産生を促進した[26)]。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した[26)]。

18.2.4 5番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した[26)]。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した[26)、28)]。

＊**18.2.6** ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した[29)]。

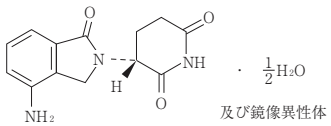
18.3 *In vivo*試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)]。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)、28)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）
化学名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate
分子式：$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
分子量：268.27
化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。
融点：265～270℃
分配係数：*P*=0.46（1-オクタノール/水）

20．取扱い上の注意

20.1.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。
20.1.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

21.4 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。

22．包装

〈レブラミドカプセル2.5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］
〈レブラミドカプセル 5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］、
40カプセル［10カプセル（PTP）×4］

＊23．主要文献

1）セルジーン株式会社：RevMate®（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）
2）社内資料：レナリドミドの外国臨床試験（悪性腫瘍の発現状況）
3）Chanan-Khan A, et al.：Leukemia. 2017; 31：1240-1243.
4）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（健康成人・患者）
5）CC-5013-PK-005試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.6）
6）CC-5013-MM-017試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.11）
7）CC-5013-ATLL-001試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.1）
8）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
9）CC-5013-PK-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.1）
10）Chen N, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50：767-774.
11）CC-5013-PK-008試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.8）
12）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（代謝、排泄）
13）社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（腎機能別）
14）CC-5013-PK-001試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.12）
15）CC-5013-PK-004試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.14）
16）Iida S, et al.：Int J Hematol. 2010; 92：118-126.
17）社内資料：レナリドミドとP糖タンパク阻害薬との相互作用の検討
18）社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験（未治療の多発性骨髄腫）
19）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（未治療の多発性骨髄腫）
20）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫）
21）CC-5013-MM-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.15）
22）社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（骨髄異形成症候群）

23）社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験（成人T細胞白血病リンパ腫）
24）CC-5013-ATLL-002試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.3）
25）CC-5013-NHL-007試験（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.7.6.1）
26）社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
27）Gandhi AK, et al.：Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10：155-167.
28）薬理試験の概要文（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2）
29）薬理試験の概要文（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.6.2）

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
（住所）東京都新宿区西新宿6－5－1
（TEL）0120-093-507

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

®：登録商標

＊2020年9月改訂（第２版）
2020年2月改訂
貯法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

JI

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗CCケモカイン受容体4（CCR4）モノクローナル抗体
モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00660
販売開始	2012年5月

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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。

1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、以下の事項に注意すること。[11.1.2参照]

・重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。

・皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ポテリジオ点滴静注20mg	
容量	1バイアル5mL	
有効成分	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	20mg
添加剤	グリシン	112.5mg
	ポリソルベート80	1mg
	塩酸	（適量）
	水酸化ナトリウム	（適量）
	クエン酸水和物	2.0～2.5mg

本剤の有効成分モガムリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

3.2 製剤の性状

販売名	ポテリジオ点滴静注20mg
色・性状	無色澄明の注射液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

4．効能又は効果

○CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫
○再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

〈CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）〉

5.2 CCR4抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]

〈CCR4陽性のATL〉

5.3 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、「17.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。[17.1.1、17.1.2参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL、再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.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。[17.1.3、17.1.4参照]

6．用法及び用量

〈CCR4陽性のATL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。
なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

〈再発又は難治性のCTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後にInfusion reactionが再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと。[8.1、11.1.1参照]

7.2 本剤は2時間かけて点滴静注すること。

〈化学療法未治療のCCR4陽性のATL〉

7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2参照]

®登録商標

〈再発又は難治性のCCR4陽性のATL又はPTCL、再発又は難治性のCTCL〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与は、重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にもあらわれることがあり、また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.1参照]

8.2 本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。[9.1.4、11.1.4参照]

8.3 重度の血液毒性があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]

8.5 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3、11.1.6参照]

9.1.2 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

本剤投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。

9.1.3 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.4 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.4参照]

9.5 妊婦

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。本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(40.9%：単、44.8%：併)

発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のInfusion reactionを認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。また、異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.1、8.1参照]

11.1.2 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明：単・併)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.4%：単)、薬疹(3.0%：単)、発疹(1.9%：単、3.4%：併)、丘疹性皮疹(0.4%：単、20.7%：併)、紅斑性皮疹(0.4%：単、6.9%：併)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。[1.2参照]

11.1.3 感染症(23.9%：単、58.6%：併)

細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明：単・併)、肝炎(0.4%：単)

異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(1.1%：単、20.7%：併)

異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.6 重度の血液毒性

リンパ球減少(71.3%：単、96.6%：併)、白血球減少(5.7%：単、100%：併)、好中球減少(5.7%：単、100%：併)、血小板減少(2.3%：単、89.7%：併)、発熱性好中球減少症(0.8%：単、89.7%：併)、貧血(1.1%：単、96.6%：併)及びヘモグロビン減少(0.4%：単)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.7 肝機能障害

ALT上昇(12.9%：単、37.9%：併)、AST上昇(10.6%：単、27.6%：併)、Al-P上昇(9.1%：単、17.2%：併)、LDH上昇(5.3%：単、24.1%：併)、高ビリルビン血症(2.7%：単、13.8%：併)、γ-GTP上昇(1.9%：単、6.9%：併)及び肝機能異常(0.8%：単、13.8%：併)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 間質性肺疾患

間質性肺炎(0.4%：単、10.3%：併)、肺臓炎(0.4%：単、3.4%：併)等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 高血糖(2.3%：単、37.9%：併)

注)発現頻度は、単：本剤の単独投与時、併：本剤の併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)時に基づく。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、末梢性ニューロパチー、不眠症
眼			霧視
血液			好酸球増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器		血圧上昇、頻脈	血圧低下、ほてり、潮紅、左室機能不全、心拍数増加、心室性期外収縮、心電図QT延長、急性心筋梗塞
呼吸器			低酸素血症、咳嗽、口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉、胸水、喘鳴
消化器	悪心	下痢	便秘、嘔吐、口内炎、口内乾燥、腹痛、腹部不快感
泌尿器			蛋白尿、クレアチニン上昇、尿中血陽性、急性腎障害、血中尿素増加、尿中ウロビリノーゲン増加
皮膚			そう痒症、脱毛症、多汗症
筋・骨格系			筋骨格痛、関節痛、筋痙縮、背部痛、四肢痛、筋力低下、頚部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、マグネシウム)	低アルブミン血症	高尿酸血症、低リン酸血症、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、疲労、悪寒		食欲減退、浮腫、倦怠感、体重増加、無力症、めまい、体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

11.2.2 併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)

	40%以上	20～40%未満	20%未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図QT延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200～250mLに添加する。

14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている[1,2]。

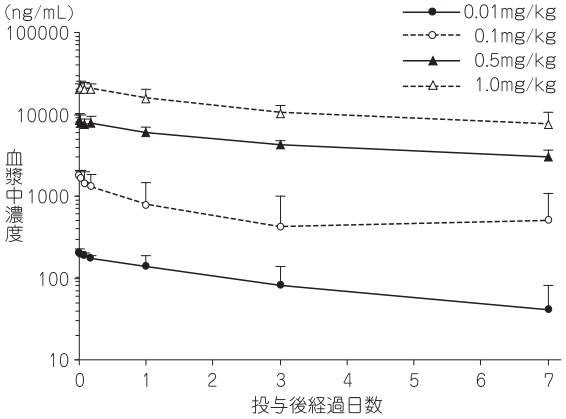
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある[3-6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤0.01～1mg/kg[注1)]を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数n=2～6)

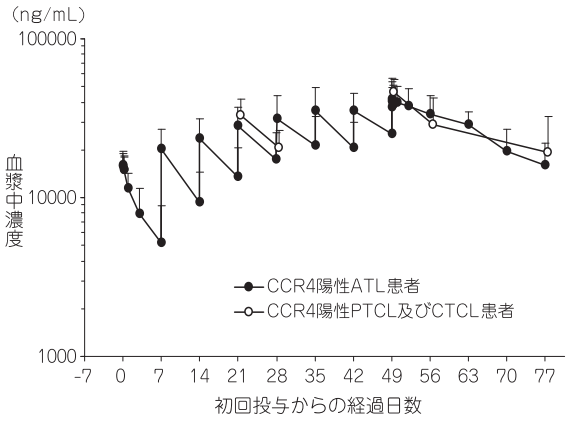
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg・h/mL)
CCR4陽性ATL患者又はCCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者	0.01 (n=3)	206.0 ±23.1	41.0 ±39.0	14.9 ±7.7
	0.1 (n=4)	1831.7 ±334.1	254.9 ±447.4	87.6 ±93.7
	0.5 (n=3)	8353.2 ±1993.4	2985.0 ±605.8	761.9 ±130.8
	1 (n=6)	21758.0 ±3495.4	7544.2 ±3008.8	1901.2 ±466.6

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤1mg/kgを1週間間隔で8回反復静脈内投与[注2)]したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[8,9]。



1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数n=3～27)

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
CCR4陽性ATL患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2[a)]	6297.4 ±1812.5[a)]	422 ±147
CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	−	−

平均値±標準偏差
a)n=4

注1)本剤の承認用量は1回量1mg/kgである。
注2)本剤のCTCLに対する承認用量は、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注である。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤0.01～1mg/kgを1週間間隔で4回反復静脈内投与したときの分布容積は102.7～115.8mL/kgであり、おおむね血液容量に相当した[7)]。

16.3.2 体組織への分布

^{125}I標識したモガムリズマブ1mg/kgを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したとき、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の4.86%であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で0.26(脾臓)であった[10)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈CCR4陽性のATL〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性[注1)]の再発・再燃ATL患者27例を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象26例を対象とした奏効率は50.0%(95%信頼区間：29.9～70.1%)であった。26例の内訳は、急性型14例、リンパ腫型6例、予後不良因子を有する慢性型6例であり、病型別での奏効率は、急性型42.9%(6/14例)、リンパ腫型33.3%(2/6例)、予後不良因子を有する慢性型83.3%(5/6例)であった[8)]。

副作用の発現は、27例全例に認められた。主な副作用は、リンパ球数減少96.3%(26/27例)、注入に伴う反応88.9%(24/27例)、発熱85.2%(23/27例)、白血球数減少66.7%(18/27例)、悪寒59.3%(16/27例)、好中球数減少、血小板数減少及び発疹 各51.9%(14/27例)、ALT増加40.7%(11/27例)、AST増加及び血中LDH増加 各37.0%(10/27例)、頻脈及びヘモグロビン減少 各29.6%(8/27例)、血圧上昇及び血中Al-P増加 各22.2%(6/27例)であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率(95%信頼区間)
26	8	0	5	13	50.0% (29.9～70.1%)

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した1例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST上昇、ALT上昇、発熱及び体重増加であった。

なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。[5.2、5.3参照]

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性[注1)]の化学療法未治療ATL患者54例を対象に、化学療法(VCAP、AMP、VECP療法)と化学療法＋本剤を比較する第Ⅱ相試験を実施した。化学療法は、VCAP療法(ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン：Day1)、AMP療法(ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン：Day8)及びVECP療法(ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン：Day15)の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与(2、4コース：Day－2～1)を4週(Day28)1コースとして合計4コース行った。化学療法＋本剤は、化学療法に加え本剤1mg/kgをVCAP療法投与開始日(1コース目はVCAP投与日の翌日(4日後まで可)に投与し、2コース目以降はVCAP投与日の前日(3日前まで可)に投与)及びVECP療法投与開始日(VECP投与日の前日(3日前まで可)に投与)を基準として2週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象53例を対象とした完全寛解率は、化学療法＋本剤が51.7%(15/29例) (95%信頼区間：32.5～70.6%)、化学療法が33.3%(8/24例) (95%信頼区間：15.6～55.3%)であった。病型別での完全寛解率は、化学療法＋本剤及び化学療法の順に、急性型が55.0%(11/20例)及び29.4%(5/17例)、リンパ腫型が50.0%(3/6例)及び42.9%(3/7例)、予後不良因子を有する慢性型が33.3%(1/3例)及び該当被験者なしであった[11)]。

投与群	対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	完全寛解被験者数[a)]	完全寛解率(95%信頼区間)
化学療法＋本剤	29	9	6	15	51.7% (32.5～70.6%)
化学療法	24	5	3	8	33.3% (15.6～55.3%)

a)完全寛解被験者数：完全寛解＋不確定完全寛解

副作用の発現は、化学療法＋本剤において29例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各100%(29/29例)、貧血及びリンパ球数減少 各96.6%(28/29例)、発熱性好中球減少症89.7%(26/29例)、発熱82.8%(24/29例)、脱毛症79.3%(23/29例)、食欲減退72.4%(21/29例)、体重減少65.5%(19/29例)、悪心及び便秘 各62.1%(18/29例)、口内炎55.2%(16/29例)、嘔吐及び倦怠感 各44.8%(13/29例)、頭痛及び丘疹性皮疹 各41.4%(12/29例)、ALT増加、高血糖及び味覚異常 各37.9%(11/29例)、下痢及び血中アルブミン減少 各34.5%(10/29例)、浮腫、AST増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチー 各27.6%(8/29例)、悪寒、血中カリウム減少、血中LDH増加、口腔咽頭痛及び紅斑性皮疹 各24.1%(7/29例)、発疹20.7%(6/29例)であった。[5.2、5.3、7.4参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及び再発又は難治性のCTCL〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除くCCR4陽性[注2)]の再発・再燃PTCL患者29例及びCTCL患者8例(合計37例)を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1% (13/37例) (95%信頼区間：20.2～52.5%)であった[9,12)]。

副作用発現頻度は、97.3%(36/37例)であった。主な副作用は、リンパ球数減少81.1%(30/37例)、白血球数減少43.2%(16/37例)、血小板数減少及び好中球数減少 各37.8%(14/37例)、発熱29.7%(11/37例)、ALT増加及び血中Al-P増加 各21.6%(8/37例)であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率(95%信頼区間)
合計：37	4	1	8	13	35.1% (20.2～52.5%)
PTCL：29	4	1	5	10	34.5% (17.9～54.3%)
末梢性T細胞リンパ腫－非特定型：16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫：12	3	0	3	6	50.0%
未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性：1	0	1	0	1	100.0%
CTCL：8	0	0	3	3	37.5% (8.5～75.5%)
菌状息肉腫：7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症：1	0	0	1	1	100.0%

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した6例に本剤が再投与された。6例のうち3例(PTCL2例及びCTCL1例)は再投与を含め治験を完了し、うち2例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮疹(各2例)、Al-P上昇、そう痒症、電解質異常(カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮疹及び血小板減少(各1例)であった[9)]。

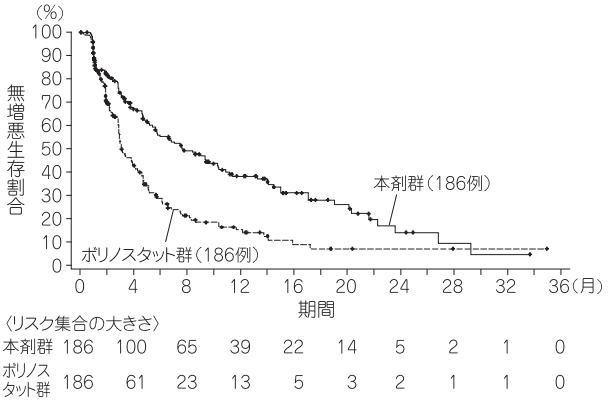
なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例(いずれもPTCL)であった。[5.2、5.4参照]

〈再発又は難治性のCTCL〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

前治療として全身療法を1レジメン以上受けた菌状息肉腫患者及びセザリー症候群患者372例(うち日本人患者15例)を対象に、本剤とボリノスタットを比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤は4週(Day 28)を1コースとして、1コース目は1mg/kgをDay 1、8、15、22、2コース目以降はDay 1、15に静脈内投与した。ボリノスタットは400mgを1日1回経口投与した。投与期間は、疾患進行、薬剤不耐性若しくは忍容できない有害事象が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまでとした。Intention-to-treat解析対象372例(本剤群：186例、ボリノスタット群：186例)における治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目とした。Kaplan-Meier法で推定されるPFS中央値は、本剤群が7.70ヵ月(95%信頼区間：5.67～10.33ヵ月)、ボリノスタット群が3.10ヵ月(95%信頼区間：2.87～4.07ヵ月)、ハザード比は0.53(95%信頼区間：0.41～0.69)、P<0.0001(層別ログランク検定)であり、本剤はボリノスタットと比較してPFSを有意に延長した[13)]。

副作用発現頻度は、本剤群において84.8%(156/184例)であった。主な副作用は、注入に伴う反応33.2%(61/184例)及び薬疹22.8%(42/184例)であった。[5.4参照]



〈リスク集合の大きさ〉

本剤群	186	100	65	39	22	14	5	2	1	0
ポリノスタット群	186	61	23	13	5	3	2	1	1	0

注1）CCR4抗原検査はFCM又はIHC法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

注2）CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリー症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合はFCM法による検査も可能としていた。本試験ではセザリー症候群の患者は登録されなかったため、FCM法による検査の経験はない。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を介して、CCR4陽性細胞を傷害すると考えられる[14,15]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

(1) モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株（TL-Om1、ATN-1及びATL102）及びCTCL由来細胞株（HH及びHut78）（ターゲット細胞）に対して、ヒト末梢血単核細胞（エフェクター細胞）存在下でADCC活性を示した[14]。

(2) モガムリズマブは、ATL患者由来のCD3陽性細胞[注]（ターゲット細胞）に対して、同一患者由来のCD3陰性細胞（autologousなエフェクター細胞）存在下でADCC活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS患者由来のCD3陽性[注]（ターゲット細胞）に対して、健康成人由来のCD3陰性細胞（allogeneicなエフェクター細胞）存在下でADCC活性を示した[15]。

18.2.2 *in vivo*試験

モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株（TL-Om1）及びCTCL由来細胞株（HH）を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した[16]。

注）CCR4陽性細胞を含む。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

モガムリズマブ（遺伝子組換え）
（Mogamulizumab（Genetical Recombination））

分子量

約149,000

本質

ヒトCCケモカイン受容体4に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される449個のアミノ酸残基からなる重鎖2分子及び219個のアミノ酸残基からなる軽鎖2分子で構成される糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験
2）Sato T, et al.：N Engl J Med. 2018; 378: 529-538
3）Fuji S, et al.：J Clin Oncol. 2016; 34: 3426-3433
4）Inoue Y, et al.：Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 725-727
5）Sugio T, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1608-1614
6）Iyama S, et al.：Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17: 23-30
7）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験の薬物動態（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
8）Ishida T, et al.：J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842
9）社内資料：CCR4陽性の再発・再燃PTCL・CTCL国内第Ⅱ相臨床試験（2014年3月17日承認、CTD2.7.6.2）
10）社内資料：薬物動態試験（分布：カニクイザル組織分布試験）（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.4.1）
11）社内資料：CCR4陽性の化学療法未治療ATL国内第Ⅱ相臨床試験（2014年3月17日承認、CTD2.7.6.1）
12）Ogura M, et al.：J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163
13）社内資料：再発・難治性CTCL国際共同第Ⅲ相臨床試験（2018年8月21日承認、CTD2.7.6.1）
14）社内資料：薬理試験（抗体依存性細胞傷害（ADCC）試験）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.4）
15）Ishii T, et al.：Clin Cancer Res. 2010; 16: 1520-1531
16）社内資料：薬理試験（抗腫瘍効果試験）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.12）

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

目次

1. 添付文書（案）.....2
2. 添付文書（案）の設定根拠.....8
2.1 効能・効果の設定根拠.....8
2.1.1 効能又は効果（案）.....8
2.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）.....8
2.1.3 効能・効果（案）の設定根拠.....8
2.1.4 効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠.....9
2.2 用法・用量の設定根拠.....9
2.2.1 用法及び用量（案）.....9
2.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）.....9
2.2.3 用法・用量（案）の設定根拠.....10
2.2.4 用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠.....13
2.3 使用上の注意の設定根拠.....15

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

20xx年yy月作成(第 1 版)

00

日本標準商品分類番号
874291

貯法： 室温保存
有効期間： 24ヵ月

	承認番号	販売開始
錠50mg		
錠100mg		

抗悪性腫瘍剤
EZH1/2阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注)
バレメトスタットトシル酸塩錠

エザルミア®錠50mg
エザルミア®錠100mg
EZHARMIA® TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
エザルミア錠50mg	1錠中 バレメトスタットトシル酸塩 67.6mg (バレメトスタットとして50mg)	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
エザルミア錠100mg	1錠中 バレメトスタットトシル酸塩 135mg (バレメトスタットとして100mg)	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、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
エザルミア錠50mg	フィルムコーティング錠	白色				DSC531
			8.1(直径)	約4.4	約220	
エザルミア錠100mg	フィルムコーティング錠(楕円形)	赤白色				DSC532
			14.1(長径) 6.7(短径)	約5.0	約440	

4. 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

5. 効能又は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、「17. 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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量
通常、成人にはバレメトスタットとして200mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax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。[16.2.1 参照]
7.3 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。[8.、11.1.1 参照]

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200mg
1段階減量	150mg
2段階減量	100mg
3段階減量	50mg
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8.0g/dL未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が8.0g/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8.0g/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。

®登録商標

副作用	程度	処置
非血液毒性	Grade3[注)]以上	Grade1[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、Grade1[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。

7.4 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。[10.2、16.7.1、16.7.4 参照]

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		
	200mg	150mg又は100mg	50mg
強いCYP3A阻害剤	100mgに減量すること	50mg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	50mgに減量すること	本剤を併用しないこと	

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.6.1 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤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。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間はバリア法(コンドーム)による避妊を指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.4.3 生殖可能な男性

造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験(イヌ、ラット)において、精巣への影響が報告されている。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

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。動物実験(ラット)において、臨床曝露量の約0.05倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性(着床後胚損失率の高値)及び催奇形性が報告されている[1)]。[9.4.1、9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aによって代謝され、P-gpの基質である。また、P-gpの阻害作用を示す。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル等 [7.4、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A阻害剤 ポサコナゾール ボリコナゾール等 [7.4、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 キニジン ベラパミル カルベジロール等 [7.4、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 フルコナゾール エリスロマイシン ジルチアゼム等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン エファビレンツ等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又はCYP3A誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシレート ジゴキシン フェキソフェナジン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少(73.0%)、貧血(40.5%)、好中球減少(27.0%)、白血球減少(21.6%)、リンパ球減少(16.2%)があらわれることがある。[7.3、8. 参照]

11.1.2 感染症(24.3%)

上気道感染(5.4%)等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	20%以上	10～20%未満	10%未満
皮膚	脱毛症(40.5%)	皮膚乾燥、発疹	
精神神経系	味覚不全(40.5%)		
消化器		悪心	下痢
肝臓		ALT増加	AST増加
その他		食欲減退	疲労

注)副作用発現頻度は、再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びに再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験において本剤200mgを投与した再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者集団の結果から算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の神経芽腫患者(承認外効能・効果)で前駆B細胞型急性白血病が発現したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(若齢ラット)において、本剤の反復投与により臨床曝露量の0.14倍の曝露に相当する用量でT細胞リンパ腫の発生が報告されている[3)、4)]。

15.2.2 動物実験(雌雄ラット及び雄イヌ)において、本剤の反復投与によりそれぞれ臨床曝露量の2.0倍及び0.13倍の曝露に相当する用量で、精巣(精上皮の萎縮)、精巣上体(管腔内の精子数減少)、卵巣(萎縮)、子宮(萎縮)等の形態学的変化が報告されている[3)、5)]。なお、それぞれ臨床曝露量の2.0倍及び0.38倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣(ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少)、子宮(萎縮)の形態学的変化も報告されている[3)、6)]。[9.4.3 参照]

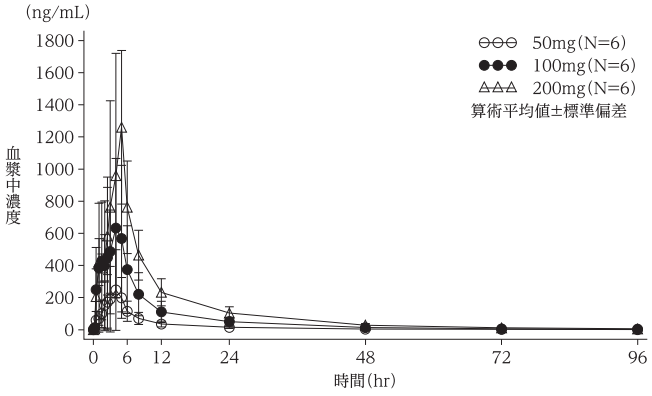
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤50mg、100mg又は200mg(各投与量6例)を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[7)]。

単回経口投与時のバレメトスタットの血漿中濃度推移(健康成人)



単回経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ(健康成人)

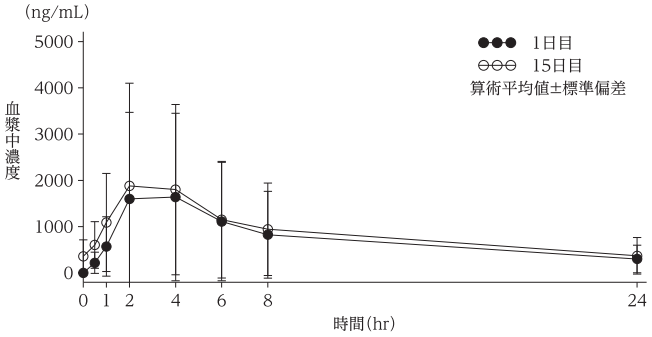
投与量(例数)	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
50mg (N=6)	386 (236)	1,900 (968)	3.50 (1.50, 5.00)	23.1 (10.1)	35.8 (25.4)	1,410 (1,760)
100mg (N=6)	873 (486)	5,870 (3,220)	4.00 (2.50, 5.00)	20.8 (3.56)	45.7 (74.5)	1,110 (1,520)
200mg (N=6)	1,500 (615)	10,800 (3,740)	4.50 (2.50, 5.00)	20.4 (2.23)	20.5 (7.41)	592 (172)

算術平均値(標準偏差)、Tmax:中央値(最小値, 最大値)

16.1.2 反復投与

再発又は難治性成人T細胞白血病リンパ腫患者25例に本剤200mg[注1)]を空腹時に1日1回反復経口投与したときのバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[8)]。本剤200mgを空腹時に1日1回反復経口投与したときの投与15日目におけるバレメトスタットの累積係数は1.19であった。

反復経口投与時のバレメトスタットの血漿中濃度推移



反復経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ

投与(例数)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$(ng・hr/mL)
1日目(N=25)	2,230(1,880)	2.00(0.92, 6.07)	18,100(17,500)[a)]
15日目(N=22)	2,300(2,180)	3.79(0.50, 6.02)	20,800(20,600)[b)]

算術平均値(標準偏差)、Tmax:中央値(最小値, 最大値)
a)N=23、b)N=21

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例に本剤200mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.487及び0.703であった[7)]。また、健康成人28例に本剤200mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪食後投与におけるバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.375及び0.466であった[9)]。[7.2 参照]

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

健康成人20例に本剤200mgを単回経口投与したとき、バレメトスタットのヒト血漿蛋白結合率は約94%～95%であった[10)]。バレメトスタットは主にヒトα1-酸性糖蛋白に結合した[11)](*in vitro*)。

16.3.2 血球移行率

ヒト血液/血漿濃度比は、低濃度(300ng/mL)で0.58、中濃度(1,500ng/mL)で0.61、高濃度(5,000ng/mL)で0.74であった[12)](*in vitro*)。

16.4 代謝

バレメトスタットは主にCYP3Aによって代謝される[13)](*in vitro*)。健康成人8例に^{14}Cで標識されたバレメトスタット200mgを単回経口投与したとき、血漿中に主として未変化体及び代謝物CALZ-1809a(酸化体)が検出された[14)]。血漿中総放射能のAUCinfに対する未変化体の割合は54.6%であった[15)]。未変化体に対するCALZ-1809aのAUCinfの割合は83.0%であった[15)](外国人データ)。[9.3.1、10. 参照]

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}Cで標識されたバレメトスタット200mgを単回経口投与したとき、投与360時間後までに排泄された総放射能は、尿及び糞中でそれぞれ投与量の15.6%及び79.8%であった[15)]。また、未変化体は尿中に10.0%、糞中に64.9%が排泄された[16)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤50mg[注2)]を単回経口投与したとき、肝機能正常者8例に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者[注3)](各8例)での非結合型バレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.706及び0.813、1.19及び1.25であった[17)](外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人16例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)200mg(投与1日目は1日2回、以降1日1回14日間)を反復経口投与し、本剤25mg[注2)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ2.92及び4.19であった[18)]。[7.4、10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人13例にフルコナゾール(中程度のCYP3A阻害剤)200mg(投与1日目は400mgを1回、以降200mgを1日1回12日間)を反復経口投与し、本剤25mg[注2)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.61及び1.58であった[18)]。[10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人20例にリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)600mgを1日1回15日間反復経口投与し、本剤200mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.417及び0.286であった[10)]。[10.2 参照]

16.7.4 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

(1) 本剤200mgの単独投与時に対する強いCYP3A阻害剤併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ2.13及び2.67と予測された[19)]。[7.4、10.2 参照]

(2) 本剤200mgの単独投与時に対するP-gp阻害剤併用投与時のバレメトスタットのCmax及び$AUC_{0\text{-}96h}$の幾何平均値の比は、最大でそれぞれ1.59及び2.58と予測された[19)]。[7.4、10.2 参照]

(3) エファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)600mgを1日1回12日間反復投与し、本剤200mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するエファビレンツ併用投与時のバレメトスタットのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.666及び0.575と予測された[19)]。[10.2 参照]

16.7.5 ジゴキシン

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者16例に本剤200mgを1日1回反復投与し、ジゴキシン(P-gpの基質)0.25mgを単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシンのCmax及びAUClastの幾何平均値の比は、それぞれ1.30及び1.27であった。[10.2 参照]

16.7.6 その他

(1) 再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者15例に本剤200mgを1日1回反復投与し、ミダゾラム(CYP3Aの基質)2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのCmax及びAUClastの幾何平均値の比は、それぞれ0.926及び0.861であった。

(2) バレメトスタットはMATE1及びMATE2-Kの基質であり、MATE1を阻害した(IC_{50}値は0.548 μmol/L)[20)、21)](*in vitro*)。

注1)投与量を減量した1名を含む。

注2)本剤の承認された用法及び用量は「200mg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。」である。

注3)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者[注)]を対象に、本剤200mgを1日1回空腹時に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は、次表のとおりであった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型62.5%(10/16例)、リンパ腫型16.7%(1/6例)、予後不良因子を有する慢性型33.3%(1/3例)であった[8)]。

最良総合効果	例数(%) 25例
完全奏効	5(20.0)
不確定完全奏効	0(0)
部分奏効	7(28.0)
安定	10(40.0)
再発/病勢進行	3(12.0)
奏効(奏効率[95%信頼区間])	12(48.0[27.8, 68.7])

副作用発現頻度は96.0%(24/25例)であった。主な副作用は、血小板数減少80.0%(20/25例)、貧血44.0%(11/25例)、脱毛症40.0%(10/25例)、味覚不全36.0%(9/25例)、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少各20.0%(5/25例)等であった。[5. 参照]

注)対象患者の詳細:「モガムリズマブ(遺伝子組換え)による治療歴を有する、若しくはモガムリズマブ(遺伝子組換え)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患者」及び「急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(血清アルブミン低値、乳酸脱水素酵素高値又は血中尿素窒素高値のいずれか)を有する慢性型」

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バレメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素であるEZH1/2の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。バレメトスタットは、EZH1/2のメチル化活性を阻害することで、ヒストンH3の27番目のリジン残基等のメチル化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている[22)、23)]。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍作用

バレメトスタットは、*in vitro*において、ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来TL-Om1細胞株に対して増殖抑制作用を示した[24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:バレメトスタットトシル酸塩
(Valemetostat Tosilate)

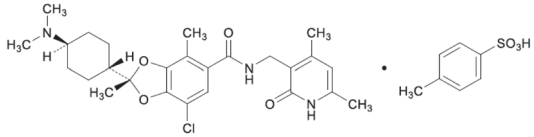
化学名:(2*R*)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

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

分子量:660.22

性　状:白色～微黄白色の粉末

構造式:



融　点:237℃

分配係数:1-オクタノール/水:4.3(水相のpH10.8)

21. 承認条件

22. 包装

〈エザルミア錠50mg〉
(PTP:乾燥剤入り)10錠(10錠×1)

〈エザルミア錠100mg〉
(PTP:乾燥剤入り)10錠(10錠×1)

23. 主要文献

1) 社内資料:ラットの胚・胎児発生に関する予備試験(202x年x月xx日承認、CTD2.6.6.6)
2) 社内資料:[^{14}C]DS-3201aを哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度測定
3) 社内資料:ラット13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(202x年x月xx日承認、CTD2.6.6.3)
4) 社内資料:ラット13週間反復経口投与毒性試験で観察されたリンパ腫及びリンパ芽球の免疫組織化学染色による検索(202x年x月xx日承認、CTD2.6.6.8)
5) 社内資料:イヌ13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験(202x年x月xx日承認、CTD2.6.6.3)
6) 社内資料:非臨床毒性試験に関する考察(202x年x月xx日承認、CTD2.6.6.9)
7) 社内資料:健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び高脂肪食の影響評価試験(202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.1)
8) 社内資料:再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相試験(DS3201-A-J201試験)(202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.8)
9) 社内資料:健康成人を対象とした低脂肪食の影響評価試験(202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.2)
10) 社内資料:健康成人を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験(202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.7)
11) 社内資料:ヒト血漿蛋白結合試験(202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2)

12) 社内資料：ヒト血球移行性試験（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
13) 社内資料：CYP酵素による*in vitro*代謝（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
14) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル（血漿）（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
15) 社内資料：^{14}C標識体を用いたヒトマスバランス試験（202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.3）
16) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル（尿及び糞）（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
17) 社内資料：軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.5）
18) 社内資料：健康成人を対象とした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（202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.6）
19) 社内資料：生理学的薬物速度論解析Part A（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
20) 社内資料：トランスポーターを介した経細胞輸送評価試験（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
21) 社内資料：*In vitro*トランスポーター阻害作用（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2）
22) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩のEZH1及びEZH2酵素阻害活性の評価（202x年x月xx日承認、CTD2.6.2.2）
23) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩のH3K27トリメチル化阻害活性の評価（202x年x月xx日承認、CTD2.6.2.2）
24) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩の造血器腫瘍細胞株KARPAS-422、MV-4-11、MM.1S、及びTL-Om1に対する増殖抑制活性の評価（202x年x月xx日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3−5−1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 効能又は効果（案）

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

2.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

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、「17. 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。［17.1.1 参照］

2.1.3 効能・効果（案）の設定根拠

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、がんの悪性形質・幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターである enhancer of zeste homolog（EZH）1 と EZH2 の選択的阻害薬である。本薬は、EZH1 及び EZH2 の同時阻害によって成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）細胞を含む複数の造血器腫瘍細胞に対して強い増殖抑制活性を示し、抗腫瘍作用を発揮すると考えられる。

本薬の効能又は効果は、再発又は難治性の ATL 患者を対象として国内で実施した第 II 相試験（DS3201-A-J201、以下 J201 試験）、及び再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）患者を対象として日本及び米国で実施した第 I 相試験（DS3201-A-J101、以下 J101 試験）の成績に基づき、設定した。

J201 試験は、モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した ATL 患者を対象に、本薬の反復投与時の有効性を、独立効果判定委員会の判定による奏効率により評価することを主目的として実施した。その結果、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与は、奏効率が 48.0%と高い有効性を示し、また、その効果が長期間持続することが示された（2.2.3）。

J101 試験は、J201 試験に先行して、再発又は難治性の NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象に、安全性及び薬物動態の評価を主目的、有効性の評価を副次目的として実施した。その結果、モガムリズマブによる前治療歴に関する条件で限定しない再発又は難治性の ATL 患者で、J201 試験と類似した高い奏効率、及びその効果が長期間持続することが示された（2.2.3）。

また、本薬投与時に認められた有害事象は、発現後の適切な処置又は用量調節などによって管理可能であり、本薬のリスクは臨床的に許容可能であった。

再発又は難治性の ATL は予後不良な疾患であり、その治療成績は依然として不十分である。J201 試験及び J101 試験の成績から、本薬は再発又は難治性の ATL 患者に対して臨床上のベネフィットを十分に示し、そのベネフィットはリスクを上回ると考え、添付文書（案）での「効能又は効果」を設定した。

2.1.4　効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠

これまで J201 試験及び J101 試験に組み入れられた ATL の患者数では、ATL の病型及び予後不良因子の有無による本薬の有効性及び安全性の情報が限定的であることから設定した。

2.2　用法・用量の設定根拠

2.2.1　用法及び用量（案）

通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

2.2.2　用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax 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。［16.2.1 参照］

7.3 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。［8.、11.1.1 参照］

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200mg
1 段階減量	150mg
2 段階減量	100mg
3 段階減量	50mg
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 8.0g/dL 未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が 8.0g/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 8.0g/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	Grade1 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、Grade1 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。

7.4 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。［10.2、16.7.1、16.7.4 参照］

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		
	200mg	150mg 又は 100mg	50mg
強い CYP3A 阻害剤	100mg に減量すること	50mg 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	50mg に減量すること	本剤を併用しないこと	

2.2.3　用法・用量（案）の設定根拠

再発又は難治性 ATL に対する本薬の用法及び用量は、J101 試験及び J201 試験の有効性、安全性、及び薬物動態の成績、臨床薬理試験の薬物動態の成績、母集団薬物動態解析、並びに有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果に基づき設定した。なお、有害事象の重症度（Grade）は、J101 試験及び J201 試験でそれぞれ、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Ver.4.0 及び Ver.5.0 に準じて判定した。

まず、first in human 試験である J101 試験の用量漸増パートでは、再発又は難治性の NHL 患者に対して、1 サイクルを 28 日間として、本薬を 150、200、250、及び 300 mg の用量で 1 日 1 回投与した結果、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された 9 名中 1 名、300 mg を 1 日 1 回投与された 2 名中 2 名に用量制限毒性が認められた。用量漸増パートの結果を受け、modified continual reassessment method（mCRM）で推奨される用量、毒性プロファイルの臨床的評価、及び薬物動態-薬力学（pharmacokinetics-pharmacodynamics: PK/PDy）などを総合的に評価し、用量拡大パートの推奨用量として 200 mg を選択した。この推奨用量は、以下の薬物動態解析及び曝露-反応解析により支持された。

J101 試験、DS3201-A-J103 試験（以下、J103 試験）、及び DS3201-A-J104 試験（以下、J104 試験）の被験者合計 120 名（うち健康被験者 82 名、NHL 患者 38 名）から得られた血漿中バレメトスタット濃度を用いて実施した母集団薬物動態解析より推定したバレメトスタットの定常状態における AUC（AUCss）と、薬力学マーカーである顆粒球中及び皮膚中のトリメチル化されたヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（tri-methylated histone H3 lysine 27: H3K27me3）の量の関係を Imax モデルにより解析した結果、H3K27me3 量はバレメトスタットの曝露量の上昇とともに減少し、H3K27 のトリメチル化を 90%以上阻害するのに十分な曝露（AUCss）を、大部分（>90%）の患者で得られる最小の用量は 200 mg の 1 日 1 回投与と推定された。さらに、本薬の主な有害事象である血小板数減少について、J101 試験で本薬投与後の血小板数のデータが得られている被験者 38 名のデータを用いて PK/PDy モデルにより曝露-反応解析を行ったところ、バレメトスタットによる血小板数減少は一過性であること、及び Cycle 1 での血小板数減少の発現割合は曝露依存的に増加し、本薬 200 mg

を 1 日 1 回投与したとき Grade 3 以上及び Grade 4 以上の血小板数減少の発現割合はそれぞれ 22.7%及び 5.1%であることが予測された。本薬による血小板数減少は、一過性かつ可逆的であることから、発現後の適切な処置又は用量調節などによって管理可能であると考えられた。

J101 試験の用量拡大パートは、特定のタイプの NHL 患者を対象とする 2 コホート（ATL コホート及び末梢性 T 細胞リンパ腫［peripheral T-cell lymphoma: PTCL］コホート）で構成され、推奨用量として選択した 200 mg を 1 日 1 回投与したときの忍容性、安全性、薬物動態、予備的な有効性、及び薬理活性を評価した。その結果、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された ATL 患者（用量漸増パートの該当被験者含む）12 名での治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率（95% CI）は 58.3（27.7～84.8）%（7/12）と高かった。J101 試験全体で比較的よく見られた有害事象の多くは、血小板数減少などの血液毒性に関わる事象であったが、その多くは一過性であり、支持療法あるいは本薬の休薬又は減量などにより管理可能であった。

以上より、高い有効性が期待でき、かつ忍容性も良好な 200 mg を次相以降の推奨用量とし、J201 試験での用量に設定した。

再発又は難治性 ATL 患者を対象に実施した J201 試験では、主要評価項目である独立効果判定委員会の判定による奏効率（90% CI、95% CI）は 48.0（30.5～65.9、27.8～68.7）%であり、奏効率の 90% CI の下限値は事前に設定した閾値奏効率（5%）を上回った（有意水準片側 0.05 の二項検定で $P < 0.0001$）。データカットオフ日時点で奏効被験者の 50.0%が再発、病勢進行、又は死亡せず試験を継続できていたことから、奏効期間の中央値は算出できなかったものの、データカットオフ日時点で奏効が認められた被験者 12 名中 3 名で奏効期間が 24 週を超え、うち 1 名は 52 週を超えていたことから、長期間にわたり奏効が持続することが示唆された。さらに無増悪生存期間の中央値（95% CI）は 32.14（13.14～推定不能）週、全生存期間の中央値（95% CI）は 71.43（28.29～71.43）週と、副次評価項目でも高い有効性が確認された。既存の化学療法であるモガムリズマブ又はレナリドミドによる前治療歴のある被験者でも、奏効率（95% CI）はそれぞれ 45.8（25.6～67.2）%、50.0（15.7～84.3）%であり、高い有効性が示された。安全性では、データカットオフ日時点で治験治療中の死亡（治験薬の最終投与日から 35 日後までに認められた死亡）及び死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 25 名中 8 名（32.0%）に発現したものの、特定の事象で発現割合が著しく高いということはなく（2 名以上に発現した事象なし）、すべての重篤な有害事象の転帰は回復又は軽快であった（後遺症ありで回復の 1 件含む）。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 25 名中 2 名（8.0%）のみであり、忍容性は良好であった。比較的よく見られた有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の多くは血液毒性に関わる事象であった。血液毒性に関わる有害事象で最も多く認められたのは血小板数減少であり、25 名中 20 名（80.0%）に発現した。Grade 3 以上の血小板数減少は 25 名中 8 名（32.0%）に認められたが、そのうち血小板数減少のため治験薬の投与中止に至った 1 名

を除く 7 名の血小板数減少は一過性であり、臨床検査値として Grade 3 以上（血小板数 50 × 10^9/L 未満）の血小板数減少の持続期間（中央値［範囲］）は 4.0（2～20）日であった。その他の血液毒性（貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、及び白血球数減少）も血小板数減少と同様にほとんどの事象は治験薬に対する措置を必要とせず、多くは可逆的であり、支持療法、あるいは本薬の休薬などにより重大な転帰に至ることなく管理可能であった。

J201 試験の結果から、再発又は難治性の ATL 患者を対象に、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与で有効性が確認され、安全性にも大きな懸念は認められなかった。

推奨用法・用量を本薬 200 mg の 1 日 1 回投与とする妥当性を確認するため、J201 試験のデータを含めた母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析を実施した。母集団薬物動態解析は、バレメトスタットの非結合型濃度データが利用可能な 5 試験（J101 試験、J201 試験、DS3201-A-U106 試験、DS3201-A-J107 試験［以下、J107 試験］、及び DS3201-A-J109 試験［以下、J109 試験］）に含まれた 174 名の被験者（50～300 mg の用量範囲で本薬を投与された NHL 患者 102 名及び健康成人 72 名）を対象に実施した。その結果、バレメトスタットは α1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）に結合し、AAG によってバレメトスタット総濃度の曝露は影響を受ける一方で、バレメトスタット非結合型濃度の曝露はほとんど又は全く影響を受けないことが示された。その他、体重、健康成人か否か、及び肝機能が共変量に含まれたが、いずれも臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。有効性に関する曝露-反応解析では、39 名（150～200 mg の用量範囲で本薬を投与された J101 試験 14 名及び J201 試験 25 名）の ATL 患者を対象に、有効性エンドポイント（独立効果判定委員会の判定による奏効率、及び治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率）に対する曝露-反応関係を評価した。その結果、バレメトスタット非結合型濃度の AUCss とこれらの有効性エンドポイントのいずれも正の曝露-反応関係を示した。安全性に関する曝露-反応解析では、NHL 患者 102 名（150～300 mg の用量範囲で本薬を投与された J101 試験 77 名及び J201 試験 25 名）を対象に、安全性エンドポイント（臨床検査値で有害事象共通用語規準［Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE］Grade 3 以上の血小板数減少、臨床検査値で CTCAE Grade 3 以上の好中球数減少、臨床検査値で CTCAE Grade 3 以上の貧血、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、及び Grade 3 以上の有害事象）に対する曝露-反応関係を評価した。その結果、バレメトスタット非結合型濃度の AUCss とこれらの安全性エンドポイントの発現割合はいずれも正の関係にあることが示された。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は検討された曝露範囲のほとんどで約 10%以下と低かったが、高曝露領域では急峻な曝露-反応関係となると考えられた。また、血小板数の経時的推移に関して、NHL 患者 102 名（150～300 mg の用量範囲で本薬を投与された J101 試験 77 名及び J201 試験 25 名）から血小板数の臨床検査値が他の被験者と比較して異常に高かった 1 名を除いた 101 名を対象に PK/PDy 解析を実施した。その結果、本薬投与後の血小板数は用量及び曝露依存的に減少し、その後自発的に回復し、定常状態に至ることが確認された。

有効性及び安全性に関して複数エンドポイントで得られた曝露-反応関係を統合的に評価するために、典型的な患者で十分な有効性（奏効率が 30%以上）が得られ、かつほとんど（90%）の患者でリスクが許容可能（治験薬の減量に至る有害事象の発現割合が 50%以下）な曝露範囲を設定し評価した。その結果、解析対象となった曝露範囲（用量範囲として 150～300 mg）のほとんどで十分な有効性が得られ、リスクが許容可能であることが示された。

以上、J201 試験及び J101 試験で、再発又は難治性の ATL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、高い有効性が認められ、リスクも許容可能であったこと、並びに母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析からも、再発又は難治性の ATL 患者での用法・用量として 200 mg 1 日 1 回経口投与を推奨できることが裏付けられ、本薬の 1 日用量は 200 mg と設定した。また、高脂肪食の影響を評価した臨床薬理試験（J103 試験）及び低脂肪食の影響を評価した臨床薬理試験（J109 試験）で、食事はバレメトスタットの Cmax 及び AUC を低下させた（高脂肪食で Cmax 及び AUC はそれぞれ約 50%及び約 30%低下、低脂肪食でそれぞれ約 60%及び約 50%低下）。したがって、本薬の用法・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。」とした。

2.2.4　用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 に関しては、本薬と他の抗悪性腫瘍剤とを併用したときの有効性及び安全性は現時点で不明であることから設定した。

7.2 に関しては、「空腹時」を J101 試験及び J201 試験と同様に「食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後」と定義し、空腹時以外の投与を避けることを目的として設定した。

7.3 に関しては、J201 試験及び J101 試験ともに、治療期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合には治験薬の休薬・減量等の用量調節を行う規定を設けていた。特に好中球減少や血小板減少などの有害事象が発現した場合にはその程度に応じて本薬を休薬又は減量し症状をコントロールすることで治療継続が可能になると考えられた。また、J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした PK/PDy 解析で、血小板数減少に基づく休薬・減量の目安の適切性を検討した結果、J201 試験及び J101 試験と同様の目安に従って休薬・減量を実施することで、Grade 4 の血小板数減少に伴う本薬の投与中止（Grade 4 の血小板数減少が 4 回発現した場合に中止と規定）に至る割合が抑えられることが予測された。したがって、7.3 では、J201 試験及び J101 試験で用いた用量調節基準と同様の注意喚起を行うこととした。

7.4 に関しては、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（J104 試験）にて、強いチトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害作用及び P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）阻害作用を有するイトラコナゾール、又は中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールのバレメトスタットの薬物動態に対する影響を評価した結果、イトラコナゾールの併用投与によりバレメトスタットの Cmax が約 3 倍に、AUC が約 4 倍に上昇し、

フルコナゾールの併用投与により Cmax 及び AUC がいずれも約 1.6 倍に上昇した。さらに J104 試験のデータを用いた生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetics: PBPK）モデル解析により、本薬と強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用時はバレメトスタットの曝露量が約 2 倍に上昇すると予測された。以上より、J201 試験の用量調節基準（強い CYP3A 阻害作用又は P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用する場合は、本薬の用量を推奨用量の 1/2 にあたる 100 mg に、強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用する場合は本薬の用量を推奨用量の 1/4 にあたる 50 mg に減量）を設定した。なお、J201 試験では、これらの薬剤を併用した被験者はごく少数であり、データはほとんど得られなかった（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、P-gp 阻害剤を併用した被験者は、それぞれ 1 名、0 名、1 名）。その後、J104 試験に加えて、J103 試験、DS3201-A-U105 試験、及び J107 試験のデータに基づいて構築した PBPK モデルでも、上記の用量調節基準は支持された。したがって、CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時には、J201 試験及び J101 試験と同様の用量調節が推奨可能と考え、7.4 で注意喚起を行うこととした。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.1-1 に本薬の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本薬の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、並びに類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.1-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（1/4）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 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。	1. 類薬の記載に準じて設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 類薬の記載に準じて設定した。
8. 重要な基本的注意 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、11.1.1 参照］	8. 本薬の安全性の評価対象試験である J201 試験及び J101 試験で、本薬の投与により、血小板減少、貧血、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少等が認められているため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害のある患者** 本剤は重度の肝機能障害を合併する患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。［16.4、16.6.1 参照］ 注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類 **9.4 生殖能を有する者** **9.4.1 妊娠可能な女性** 本剤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。［9.5 参照］ **9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性** 本剤投与中及び最終投与後一定期間はバリア法（コンドーム）による避妊を指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。［9.5 参照］	9. 9.3 9.3.1 本薬は重度の肝機能障害を有する患者での臨床試験を実施していないため、重度の肝機能障害患者での安全性に関する情報は得られていない。 9.4.1、9.4.2、9.5 生殖発生毒性試験（ラット）で、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。 9.4.3 非臨床試験（雄ラット及び雄イヌ）で雄生殖器毒性が認められており、回復性を伴わない雄性生殖器毒性も認められていることから設定した。

表 1.8.1-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（2/4）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.4.3 生殖可能な男性
造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（イヌ、ラット）において、精巣への影響が報告されている。［15.2.2 参照］
9.5 妊婦
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。動物実験（ラット）において、臨床曝露量の約 0.05 倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性（着床後胚損失率の高値）及び催奇形性が報告されている [1]。
［9.4.1、9.4.2 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が認められている [2]。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.6 非臨床試験（ラット）で本薬の乳汁への移行が認められているため設定した。また、授乳を通して、乳児へ曝露される可能性があるため設定した。
9.7 小児を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A によって代謝され、P-gp の基質である。また、P-gp の阻害作用を示す。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
リトナビル等
［7.4、16.7.1 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
ポサコナゾール
ボリコナゾール等
［7.4、16.7.4 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>P-gp 阻害剤
キニジン
ベラパミル
カルベジロール等
［7.4、16.7.4 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>中程度の CYP3A 阻害剤
フルコナゾール
エリスロマイシン
ジルチアゼム等
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>10. CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、CYP3A 誘導剤、及び P-gp 基質については、非臨床試験、臨床薬理試験、及び PBPK モデル解析等の結果に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

表 1.8.1-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（3/4）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
エファビレンツ等
［16.7.3、16.7.4 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は CYP3A 誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>P-gp の基質となる薬剤
ダビガトランエテキシレート
ジゴキシン
フェキソフェナジン等
［16.7.5 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制
血小板数減少（73.0%）、貧血（40.5%）、好中球数減少（27.0%）、白血球数減少（21.6%）、リンパ球数減少（16.2%）があらわれることがある。［7.3、8. 参照］
11.1.2 感染症（24.3%）
上気道感染（5.4%）等があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>20%以上</th><th>10～20%未満</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症（40.5%）</td><td>皮膚乾燥、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>味覚不全（40.5%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心</td><td>下痢</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT 増加</td><td>AST 増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>食欲減退</td><td>疲労</td></tr>
</table>
注）副作用発現頻度は、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第II相試験並びに再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 I 相試験において本剤 200mg を投与した再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者集団の結果から算出した。
</td><td>11. J201 試験及び J101 試験で認められた副作用の結果に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>
14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。
</td><td>14.
14.1
14.1.1 日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日）に基づいて設定した。
14.1.2 本剤は吸湿性を有するため設定した。</td></tr>
</table>

表 1.8.1-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（4/4）

15. その他の注意	15.
15.1 臨床使用に基づく情報 臨床試験において、慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の神経芽腫患者（承認外効能・効果）で前駆B細胞型急性白血病が発現したとの報告がある。	15.1 J101 試験で二次性悪性腫瘍の発現が報告されていることから設定した。また、本承認申請のデータパッケージに含まれていない小児・AYA 悪性固形腫瘍患者に対する医師主導治験で、承認申請外効能又は効果である神経芽細胞腫の小児に、前駆 B 細胞型急性白血病が認められたことも記載した。
15.2 非臨床試験に基づく情報	15.2
15.2.1 動物実験（若齢ラット）において、本剤の反復投与により臨床曝露量の 0.14 倍の曝露に相当する用量で T 細胞リンパ腫の発生が報告されている[3)、4)]。	15.2.1 非臨床試験（約 8 週齢のラット）で T 細胞リンパ腫が報告されていることから設定した。
15.2.2 動物実験（雌雄ラット及び雄イヌ）において、本剤の反復投与によりそれぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.13 倍の曝露に相当する用量で、精巣（精上皮の萎縮）、精巣上体（管腔内の精子数減少）、卵巣（萎縮）、子宮（萎縮）等の形態学的変化が報告されている[3)、5)]。なお、それぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.38 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣（ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少）、子宮（萎縮）の形態学的変化も報告されている[3)、6)]。［9.4.3 参照］	15.2.2 非臨床試験（雌雄ラット及び雄イヌ）で雌雄生殖器毒性が認められていることから設定した。

1. 一般的名称に係る文書

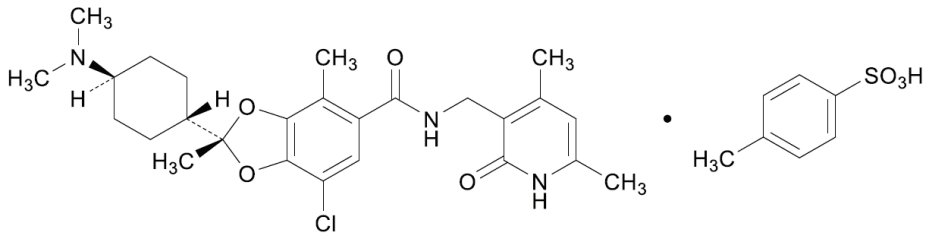
本剤の一般名称（JAN）は、バレメトスタットトシル酸塩（Valemetostat Tosilate）と決定され、「医薬品の一般名称について」（令和元年 10 月 16 日付、薬生薬審発 1016 第 1 号）にて通知された。

国際一般名（INN）は Recommended INN：List 80（Vol. 32, No. 3, 2018）に valemetostat として掲載された。

JAN	日本名	バレメトスタットトシル酸塩
	英名	Valemetostat Tosilate
	化学名（日本名）	(2*R*)-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）	(2*R*)-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)
INN		valemetostat
		(2*R*)-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

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について，薬生薬審発 1016 第 1 号（令和元年 10 月 16 日）.
2. Recommended INN: List 80, WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018

化学名・別名	(2*R*)-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)　（別名バレメトスタットトシル酸塩）及びその製剤
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：バレメトスタットトシル酸塩 製剤： エザルミア錠 50 mg：1 錠中バレメトスタットトシル酸塩 67.6 mg（バレメトスタットとして 50 mg）含有 エザルミア錠 100 mg：1 錠中バレメトスタットトシル酸塩 135 mg（バレメトスタットとして 100 mg）含有
毒性	【毒性試験成績】 急性毒性：ラット及びイヌに単回投与し、拡張型単回投与試験を実施した。ラット、イヌの無毒性量はそれぞれ 200 mg/kg、15 mg/kg と判断した。 亜急性毒性、慢性毒性：ラット及びイヌ反復投与毒性試験の要約を以下に示す。

ラット反復投与毒性試験の要約

投与期間	投与経路	投与量（mg/kg／日）	主な所見
14 日間	経口	10, 100, 1000	1000 mg/kg／日：投与 5 日目に 2 例死亡、体重及び摂餌量の減少 最大耐量：100 mg/kg／日
4 週間	経口	60, 200, 600	600 mg/kg／日：重度の一般状態の悪化、体重及び摂餌量の減少、血液学的検査、凝固系検査、及び血液化学的検査値の変化、骨髄、リンパ細網組織、消化管、及び腎臓の病理組織学的変化 200 mg/kg／日：一過性の体重増加量減少 60 又は 200 mg/kg／日：赤血球系パラメータ及び白血球数の減少、胸腺の病理組織学的変化 STD_{10} [a]：200 mg/kg／日より大
13 週間	経口	20, 60, 200	20 及び 200 mg/kg／日：早期安楽殺に至る重篤な一般状態変化 20 mg/kg／日群：早期に安楽殺された動物で胸腺リンパ腫

a: 供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量

毒　　性

イヌ反復投与毒性試験の要約

投与期間	投与経路	投与量（mg/kg／日）	主な所見
14 日間	経口	30, 100/15, 300/60 [a]	100 及び 300 mg/kg／日（単回投与後）：重篤な一般状態変化又は死亡 60 mg/kg／日：小腸及び骨髄の毒性変化、体重及び摂餌量の減少、白血球数及び血小板数の減少 30、100、又は 300 mg/kg／日（単回投与後）：一過性のヒスタミン濃度上昇に関連する四肢（耳介を含む）の発赤、又は眼周囲の腫脹 最大耐量：60 mg/kg／日
4 週間	経口	15, 30, 60	60 mg/kg／日：重篤な一般状態変化、体重及び摂餌量の減少、死亡、骨髄、リンパ細網組織、消化管、腎臓、胸腺の所見 30 mg/kg／日：リンパ細網組織、消化管の所見、アレルギー様反応を含む一般状態変化 30 mg/kg／日以上：QTc 間隔の延長（雌）、赤血球パラメータ及び血小板数の減少、一過性かつタキフィラキシー性のヒスタミン濃度上昇 HNSTD[b]: 30 mg/kg／日
13 週間	経口	7.5, 15, 30	30 mg/kg／日：重度の陰嚢皮膚の変化（雄）、眼周囲皮膚及び角膜の所見 15 mg/kg／日以上：陰嚢皮膚及び結膜の所見、血液学的パラメータの変化 7.5 mg/kg／日：陰茎包皮の所見 すべての用量：リンパ細網組織、精巣、精巣上体の所見、一過性の血漿中ヒスタミン濃度上昇を伴う一般状態の変化 HNSTD: 15 mg/kg／日（雄）、30 mg/kg／日（雌）

a: 重篤な一般状態変化又は死亡が認められたため、4 日間の休薬後、100 及び 300 mg/kg／日をそれぞれ 15 及び 60 mg/kg／日に、減量した。
b: 重篤な毒性が発現しない最大用量

副　作　用

国内第 II 相臨床試験
本剤が投与された 25 例において、副作用が 24 例（96.0%）に認められた。

副作用発現率：24/25＝96.0%

副作用の種類	発現被験者数
血小板数減少	20
貧血	11
脱毛症	10
味覚不全	9
リンパ球数減少	5
好中球数減少	5
白血球数減少	5

臨床検査異常：20/25＝80.0%

臨床検査異常の種類	発現被験者数
血小板数減少	20
リンパ球数減少	5
好中球数減少	5
白血球数減少	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2

会　社　製造販売：第一三共株式会社

バレメトスタットトシル酸塩　　エザルミア錠 50 mg、100 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.1.1 名称（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.1.1-1	名称（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.1.2 構造（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.1.2-1	構造（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.1.3 一般特性（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.1.3-1	一般特性（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.2 製造（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.1 製造業者（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.1-1	製造業者（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.2.3 原材料の管理（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.3-1	原材料の管理（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.S.3 特性（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.3.2 不純物（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.3.2-1	不純物（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.4 原薬の管理（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure for the Identification (ATR Method) of DS-3201b Drug Substance	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure for Organic Impurities in DS-3201b Drug Substance	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure for the Test Method of Residual Solvents in DS-3201b Drug Substance	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure for Particle Size of DS-3201b Drug Substance	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedure for Assay of DS-3201b Drug Substance	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.4.4 ロット分析（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.4-1	ロット分析（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.6-1	容器及び施栓系（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.7 安定性（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価
3.2.S.7.3 安定性データ（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）						
3.2.S.7.3-1	安定性データ（バレメトスタットトシル酸塩、第一三共ケミカルファーマ株式会社）					評価

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.S.7.3-2	Validation of Analytical Procedure for Enantiomer in DS-3201b Drug Substance	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-3	DS-3201b原薬の安定性試験（長期保存試験24ヵ月、申請対応）	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-4	DS-3201b原薬の安定性試験（加速試験）	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-5	DS-3201b原薬の安定性試験（加速試験）訂正通知書	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-6	DS-3201b原薬の安定性試験（苛酷試験）	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.S.7.3-7	DS-3201b原薬の安定性試験（苛酷試験）訂正通知書	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P 製剤（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.1 製剤及び処方（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.2-2	DS-3201b 錠の含量間の生物学的同等性評価	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	第一三共株式会社[redacted]	国内	評価
3.2.P.3 製造（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.3.1 製造者（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.3.1-1	製造者（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.P.3.2 製造処方（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.3.2-1	製造処方(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス･コントロール(エザルミア錠50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理(エザルミア錠50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.4 添加剤の管理（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.2-1	試験方法(分析方法)(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.6 新規添加剤（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.4.6-1	新規添加剤(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.P.5 製剤の管理（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.2-1	試験方法(分析方法)(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.5.3-2	DS-3201b錠50mg及び100mgの確認試験、含量均一性試験、及び定量法の分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.5.3-3	DS-3201b錠50mg及び100mgの溶出性に用いる定量法の分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.4-1	ロット分析(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.5-1	不純物の特性(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.7-1	容器及び施栓系(エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤)					評価

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.P.8 安定性（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8.3 安定性データ（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）						
3.2.P.8.3-1	安定性データ（エザルミア錠 50 mg、100 mg、錠剤）					評価
3.2.P.8.3-2	DS-3201b錠 50 mg及び100 mgの類縁物質試験法の分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-3	DS-3201b錠 50 mg及び100 mgのエナンチオマー試験法の分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	第一三共株式会社[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-4	DS-3201b錠50 mg及び100 mgの微生物限度試験法の検証	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-5	DS-3201b錠 50 mgの長期保存試験（12ヵ月）	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-6	DS-3201b錠 100 mgの長期保存試験（12ヵ月）	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-7	DS-3201b錠 50 mgの加速試験	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-8	DS-3201b錠 100 mgの加速試験	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-9	DS-3201b錠 の苛酷試験	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	Evaluation of the activity of EZH inhibitors (DS-3201b, CALZ-1804a, CALZ-1738a, E7438, GSK126 and CALZ-1599a) to inhibit the enzymatic activity of EZH1 and EZH2	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.1-2	Evaluation of activity of DS-3201b metabolite T223-6098b to inhibit the enzymatic activities of EZH1 and EZH2	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.1-3	Evaluation of the activity of DS-3201b, CALZ-1804a, CALZ-1738a, E7438 and GSK126 to suppress H3K27me3 in HCT116 human colon cancer cells	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.1-4	Evaluation of the activity of T223-6098b and DS-3201b to suppress H3K27me3 in HCT 116 human colon cancer cells	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.1-5	In vitro growth inhibitory effects of DS-3201b, CALZ-1599a, E7438 and GSK126 against hematologic cancer cell lines: KARPAS-422, MV-4-11, MM.1S, TL-Om1	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.1-6	In vitro growth inhibitory effects of T223-6098b against hematopoietic cancer cell lines: KARPAS-422, MV-4-11, MM.1S, TL-Om1	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.1-7	Antitumor effect of DS-3201b and E7438 against subcutaneously inoculated human diffuse large B-cell lymphoma KARPAS-422 xenografted tumor	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	DS-3201b: In vitro investigation of effects on hERG tail currents recorded from stably transfected HEK293 cells	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.1.3-2	DS-3201b: Acute effects on cardiovascular functions following oral administration in conscious, telemetered female beagle dog	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	DS-3201b: The validation of a method for the determination of DS-3201a in rat plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using LC MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-2	DS-3201b: The validation of a method for the determination of DS-3201a in dog plasma (range 10 to 10000 ng/mL) using LC MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.2.1-3	Validation for the determination of DS-3201a in rat plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.1-4	Validation for the determination of DS-3201a in dog plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.1-5	Validation of LC-MS/MS method to determine DS-3201a for protein binding study of DS-3201b in 4% human serum albumin (HSA), 0.1% alpha acid glycoprotein from human (AAG), mouse, rat, dog and human plasma by ultracentrifuge method	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.1-6	Validation of LC-MS/MS method to determine CALZ-1809a for protein binding study of T223-6098b in human plasma, 4% human serum albumin (HSA) and 0.1% alpha 1 acid glycoprotein from human (AAG) by ultracentrifuge method	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic (PK) study after single-dose intravenous administration of DS-3201b in male rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic (PK) study after single-dose intravenous administration of DS-3201b in male dogs	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	Quantitative whole-body autoradiography after a single oral administration of [^{14}C]DS-3201a to male albino rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-2	Quantitative whole-body autoradiography after a single oral administration of [^{14}C]DS-3201a to male pigmented rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted]	国内	評価

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2.3-3	In vitro protein binding study of DS-3201b in mouse, rat, dog and human plasma, 4% HSA and 0.1% AAG by ultracentrifuge method	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.3-4	In vitro distribution of [^{14}C]DS-3201a to blood cells in mice, rats, dogs, and humans	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	In vitro metabolite profiling of [^{14}C]DS-3201a in rat, dog and human cryopreserved hepatocytes	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.4-2	Biliary excretion of radioactivity and structure elucidation of metabolites in bile and plasma after a single oral administration of [^{14}C]DS-3201a to the bile duct-cannulated male dogs	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-1	Blood and plasma concentrations of radioactivity, and excretion of radioactivity and structure elucidation of metabolites in urine and feces after a single oral administration of [^{14}C]DS-3201a to male dogs	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.2.5-2	Blood and plasma concentrations of radioactivity and excretion of radioactivity in urine and feces after a single intravenous administration of [^{14}C]DS-3201a to male dogs	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	DS-3201b: Extended single dose toxicity study after oral administration in Crl:CD(SD) rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.3.1-2	DS-3201b: Extended single dose toxicity study after oral administration in the beagle dog	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Repeated dose toxicity study in rats treated orally with DS-3201a for 14 days	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	参考

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.3.2-2	DS-3201b: Four week oral repeat dose toxicity study in Crl:CD(SD) rat with a 4 week recovery period	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-3	DS-3201b: 13 week oral repeat dose toxicity study in Crl:CD(SD) rat with a 4 week recovery period	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-4	DS-3201b: 14-day oral dose range finding toxicity study in the beagle dog	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2-5	DS-3201b: Four week oral repeat dose toxicity study in beagle dog with a 4 week of recovery period	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.3.2-6	DS-3201b: 13 week oral repeat dose toxicity study in beagle dog with a 4 week of recovery period	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In vitro 試験*						
4.2.3.3.1-1	Bacterial reverse mutation study of DS-3201b	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.3.1-2	In vitro micronucleus study of DS-3201b with CHL cells	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.3.2 *In vivo 試験*						
4.2.3.3.2-1	Micronucleus study in bone marrow of rats treated orally with DS-3201b	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.3.2-2	Micronucleus study of DS-3201b in rat liver	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	Preliminary study for effects of DS-3201b administered orally on embryo-fetal development in rats	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3-1	Immunohistochemical examination on the lymphoma and the lymphoblasts observed in the 13-week repeated dose toxicity study in rats treated with DS-3201b	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	参考

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.3.7.3-2	Investigation for the effect on the thymus in rats treated orally with DS-3201b for 3 Months (Exploratory Study)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	参考
4.2.3.7.3-3	Investigation for the effect on the thymus in rats treated orally with DS-3201b for 3 months	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	参考
4.2.3.7.3-4	Investigation for the effect on the thymus in aged rats treated orally with DS-3201b for 3 months	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	参考
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	DS-3201b: BALB/C 3T3 cell phototoxicity assay (neutral red uptake)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価

4.3 参考文献

4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

4.3.1-1	Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2012.
4.3.1-2	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.
4.3.1-3	Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567-83.
4.3.1-4	Cao Y, Li L, Fan Z. The role and mechanisms of polycomb repressive complex 2 on the regulation of osteogenic and neurogenic differentiation of stem cells. Cell Prolif. 2021;54(5):e13032.
4.3.1-5	Liu JC, Garrison P, Nguyen Q et al. EZH1 and EZH2 promote skeletal growth by repressing inhibitors of chondrocyte proliferation and hypertrophy. Nat Commun. 2016;7:13685.
4.3.1-6	Mousli M, Bueb JL, Bronner C, et al. G protein activation: a receptor-independent mode of action for cationic amphiphilic neuropeptides and venom peptides. Trends Pharmacol Sci. 1990;11(9):358-62.
4.3.1-7	Mori K, Shibano M, Satoh H, et al. Differential response of mast cells separated from various organs and basophils of dogs to the fluoroquinolone antimicrobial levofloxacin. Arch Toxicol. 2001;75(4):227-33.
4.3.1-8	Mori K, Maru C, Takasuna K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. J Pharm Pharmacol. 2000;52(5):577-84.
4.3.1-9	Ginn PE et al. Skin and appendages. In: Maxie MG, ed. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 5th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007:611- 613.
4.3.1-10	Diegel KL et al. Integument. In: Haschek WM ed. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. Vol 3. Elsevier; 2013;2253-2261.

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4.3.2-1	Honma D, Kanno O, Watanabe J, et al. Novel orally bioavailable EZH1/2 dual inhibitors with greater antitumor efficacy than an EZH2 selective inhibitor. Cancer Sci. 2017;108(10):2069-78.					
4.3.2-2	Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.					
4.3.2-3	Xu B, Konze KD, Jin J, et al. Targeting EZH2 and PRC2 dependence as novel anticancer therapy. Exp Hematol. 2015;43(8):698-712.					
4.3.2-4	Jiang T, Wang Y, Zhou F, et al. Prognostic value of high EZH2 expression in patients with different types of cancer: a systematic review with meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(4):4584-97.					
4.3.2-5	Shen X, Liu Y, Hsu YJ, et al. EZH1 mediates methylation on histone H3 lysine 27 and complements EZH2 in maintaining stem cell identity and executing pluripotency. Mol Cell.2008;32(4):491-502.					
4.3.2-6	Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2012. p. 106.					
4.3.2-7	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.					
4.3.2-8	Halliwell WH. Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. Toxicol Pathol. 1997;25(1):53-60.					
4.3.2-9	Nonoyama T, Fukuda R. Drug-induced phospholipidosis - pathological aspects and its prediction. J Toxicol Pathol. 2008;21(1):9-24.					
4.3.2-10	Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567-83.					
4.3.2-11	Cao Y, Li L, Fan Z. The role and mechanisms of polycomb repressive complex 2 on the regulation of osteogenic and neurogenic differentiation of stem cells. Cell Prolif. 2021;54(5):e13032.					
4.3.2-12	Liu JC, Garrison P, Nguyen Q et al. EZH1 and EZH2 promote skeletal growth by repressing inhibitors of chondrocyte proliferation and hypertrophy. Nat. Commun. 2016;7:13685.					
4.3.2-13	Mousli M, Bueb JL, Bronner C, et al. G protein activation: a receptor-independent mode of action for cationic amphiphilic neuropeptides and venom peptides. Trends Pharmacol Sci. 1990;11(9):358-62.					
4.3.2-14	Mori K, Shibano M, Satoh H, et al. Differential response of mast cells separated from various organs and basophils of dogs to the fluoroquinolone antimicrobial levofloxacin. Arch Toxicol. 2001;75(4):227-33.					
4.3.2-15	Mori K, Maru C, Takasuna K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. J Pharm Pharmacol. 2000;52(5):577-84.					
4.3.2-16	Ginn PE et al. Skin and appendages. In: Maxie MG, ed. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 5th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007:611- 613.					

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.3.2-17	Diegel KL et al. Integument. In: Haschek WM ed. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. Vol 3. Elsevier; 2013;2253-2261.					
4.3.2-18	Leonardi A. Role of Histamine in Allergic Conjunctivitis. Acta Ophthalmol Scand. 2000;78:18–21.					

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety after Single Oral Administration, the Relative Bioavailability after Administration of Tablet and Capsule Formulations, and the Effect of Food on the Pharmacokinetics in Healthy Japanese Subjects	第一三共株式会社	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	有
5.3.1.1-2	Phase 1 Study of DS-3201b to Evaluate the Effect of Food (Low-fat Meal) on the Pharmacokinetics of DS-3201a in Healthy Subjects	第一三共株式会社	2020/10/31～2021/1/12	[redacted]	国内	評価	有
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Validation for the Determination of DS-3201a in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-2	Validation for the Determination of DS-3201a in Human Plasma by LC-MS/MS Amendment 1	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-3	Validation for the Determination of DS-3201a in Human Plasma by LC-MS/MS (addition of mass spectrometer)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-4	Determination of DS-3201 and CALZ-1809 in Human K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS Validation and Partial Validation of the Analytical Method	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	－	－
5.3.1.4-5	Validation for the Determination of DS-3201a in Human Urine by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.1.4-6	Validation for the Determination of CALZ-1809a (Metabolite of DS-3201a) in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-7	Validation of LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in 4% Human Serum Albumin (HSA), 0.1% Alpha Acid Glycoprotein from Human (AAG), Mouse, Rat, Dog and Human Plasma by Ultracentrifuge Method	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-8	Validation of LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in 4% Human Serum Albumin (HSA), 0.1% Alpha Acid Glycoprotein from Human (AAG), Mouse, Rat, Dog and Human Plasma by Ultracentrifuge Method Amendment 1	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-9	Validation of LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in Human Plasma by Ultracentrifuge Method (addition of mass spectrometer)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-10	Validation of LC-MS/MS Method to Determine DS-3201a for Protein Binding Study of DS-3201b in Human Plasma by Equilibrium Dialysis Method	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	－	－
5.3.1.4-11	Method Validation for the Quantitation of DS-3201a in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	－	－
5.3.1.4-12	Method Validation for the Quantitation of CALZ-1809a in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	－	－
5.3.1.4-13	Determination of DS-3201 and CALZ-1809 in Treated Human Plasma (K_2-EDTA): Rapid Equilibrium Dialysis Free Fraction (1:9) by LC-MS-MS	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	－	－

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.1.4-14	Determination of DS-3201 and CALZ-1809 in Treated Human Plasma (K_2-EDTA): Rapid Equilibrium Dialysis Free Fraction (1:9) by LC-MS-MS Amendment 1	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国外	－	－
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	In vitro Protein Binding Study of T223-6098b in Human Plasma, Human Serum Albumin (HSA) and Alpha 1 Acid Glycoprotein from Human (AAG) by Ultracentrifuge Method	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							－
5.3.2.2-1	In Vitro CYP450 Reaction Phenotyping Study of [^{14}C]DS-3201a in Supersomes Over-expressing Human CYP Enzymes	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	参考	－
5.3.2.2-2	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Formation of CALZ-1809a from DS-3201b	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-3	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolic Profiles in Plasma after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-3201b to Humans	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-4	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolic Profiles in Plasma after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-3201b to Humans- Amendment	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-5	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolic Profiles in Urine and Feces after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-3201b to Humans	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-6	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolic Profiles in Urine and Feces after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-3201b to Humans-Amendment 1	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.2.2-7	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolic Profiles in Urine and Feces after a Single Oral Administration of [^{14}C]DS-3201b to Humans-Amendment 2	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-8	In Vitro Cytochrome P450 Inhibition by DS-3201a in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	参考	－
5.3.2.2-9	In vitro Cytochrome P450 inhibition by T223-6098b in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-10	Evaluation of the Potential of DS-3201b to Induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in Fresh Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価	－
5.3.2.2-11	Transcellular Transport of [^{14}C]DS-3201a across Caco-2 Cell Monolayers via P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-12	Transcellular Transport Kinetics of [^{14}C]DS-3201a across Caco-2 Cell Monolayers via P-glycoprotein (P-gp)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-13	Transcellular Transport Kinetics of [^{14}C]DS-3201a across Caco-2 Cell Monolayers via P-glycoprotein (P-gp)-Amendment	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-14	In Vitro Transport Study of [^{14}C]DS-3201a for Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-15	In Vitro Transport Study of [^{14}C]DS-3201a for Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K- Amendment	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.2.2-16	Inhibitory Potential of DS-3201b, on OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, and BCRP Using Their Expressing Cells	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.2.2-17	Inhibitory Effects of T223-6098b on the Transport Activity of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K, P-gp and BCRP	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	－
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	An Open-Label, Single-Dose, Phase 1 Study to Evaluate the Absorption, Excretion, Metabolic Profile, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of [^{14}C]-Labeled DS-3201b in Healthy Male Subjects	Daiichi Sankyo, Inc.	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価	－
5.3.3.1-2	Pooled PK analysis report: DS-3201b: Phase 1 clinical pharmacology studies of Japanese healthy adult subjects	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考	－
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas	第一三共株式会社	2016/3/31～2020/11/2	[redacted]、他13施設（日本、米国）	国内	評価	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of DS-3201b in Subjects with Hepatic Impairment	Daiichi Sankyo, Inc.	2020/1/9～2021/2/22	[redacted]、他2施設（米国）	国外	評価	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Itraconazole and Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	第一三共株式会社	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	評価	有
5.3.3.4-2	Phase 1 Study of DS-3201b to Assess the Effects of Multiple Oral Administration of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Single Oral Administration of DS-3201b Tablets in Healthy Japanese Subjects	第一三共株式会社	2020/7/3～2020/[redacted]	[redacted]（日本）	国内	評価	有
5.3.3.4-3	PBPK model building using DS3201-A-J104 (DDI with fluconazole or itraconazole) data	[redacted]	20[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考	－

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.3.4-4	Physiologically-based pharmacokinetic analysis of DS-3201 to find an appropriate washout period after termination of Co-administration of strong CYP3A and P-gp inhibitors	[redacted]	20[redacted]	第一三共株式会社	国内	参考	－
5.3.3.4-5	Development of a pbpk model for valemetostat tosylate within the SIMCYP population-based simulator and subsequent evaluation of DDI liability as a victim of CYP3A inhibition, P-gp inhibition and moderate CYP3A induction, and as a perpetrator of CYP3A inhibition and P-gp inhibition (Part A)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]、第一三共株式会社	国内	評価	有
5.3.3.4-6	Development of a pbpk model for valemetostat tosylate within the SIMCYP population-based simulator and subsequent evaluation of DDI liability as a victim of CYP3A inhibition, P-gp inhibition and moderate CYP3A induction, and as a perpetrator of CYP3A inhibition and P-gp inhibition (Part B)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]、第一三共株式会社	国内	評価	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics (PK) of Valemetostat in Patients with Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	評価	有
5.3.3.5-2	Pharmacometric Modelling and Simulation to Support DS-3201b Dose Selection for a Pivotal Study in Adult T-Cell Lymphoma	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国外	参考	－
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A Phase 2, multicenter, open-label, single-arm study of valemetostat tosylate (DS-3201b) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma	第一三共株式会社	2019/11/5～2021/4/24	[redacted]、他23施設（日本）	国内	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	CTD用解析	第一三共株式会社	20[redacted]	第一三共株式会社	－	－	－

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.3.5.3-2	Valemetostat ADR Selection Justification Document	第一三共株式会社	20[redacted]	第一三共株式会社	－	－	－
5.3.5.3-3	Population Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Valemetostat in Patients with Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国外	評価	有

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧	
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧	
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧	
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図
5.4 参考文献	
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献	
5.4.1-1	Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. Blood. 2016;127(14):1790-802.
5.4.1-2	Fujita S, Honma D, Adachi N, et al. Novel leukemia stem cell-targeted therapy for acute myeloid leukemia based on dual inhibition of Ezh1/Ezh2. Blood. 2015;126(23):457.
5.4.1-3	Fujiwara H, Eizuru Y, Matsumoto T, et al. The significance of cytomegalovirus infection over the clinical course of adult T-cell leukemia/lymphoma. Microbiol Immunol. 2001;45(1):97-100.
5.4.1-4	Garapaty-Rao S, Nasveschuk C, Gagnon A, et al. Identification of EZH2 and EZH1 small molecule inhibitors with selective impact on diffuse large B cell lymphoma cell growth. Chem Biol. 2013;20(11):1329-39.
5.4.1-5	Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K et al. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. Cancer Sci. 2020;111(12):4567-80.
5.4.1-6	Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. J Clin Oncol. 2016:34(34):4086-93.

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.4.1-7	Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. J Clin Oncol. 2012;30(8):837-42.						
5.4.1-8	Izutsu K, Utsunomiya A, Jo T, et al. A Phase 2b study to evaluate the efficacy and safety of Tucidinostat (HBI-8000) in Japanese patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). Poster session presented at: 16th International Conference on Malignant Lymphoma, Virtual Edition; 2021 Jun 18-22; Lugano, Switzerland.						
5.4.1-9	Kondo Y. Targeting histone methyltransferase EZH2 as cancer treatment. J Biochem. 2014;156(5):249-57.						
5.4.1-10	Margueron R, Li G, Sarma K, et al. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. Mol Cell. 2008;32(4):503-18.						
5.4.1-11	Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. Cancer Sci. 2017;108(12):2478-86.						
5.4.1-12	Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. J Med Virol. 2011;83(4): 702-9.						
5.4.1-13	Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene EZH2 in hematological malignancies. Int J Hematol. 2017;105(1):23-30.						
5.4.1-14	Shen X, Liu Y, Hsu YJ, et al. EZH1 mediates methylation on histone H3 lysine 27 and complements EZH2 in maintaining stem cell identity and executing pluripotency. Mol Cell. 2008;32(4):491-502.						
5.4.1-15	Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol. 2009;27(3):453-9.						
5.4.1-16	Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J Clin Oncol. 2007;25(34):5458-64.						
5.4.1-17	Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.						
5.4.1-18	山岸誠. ATLのエピゲノム異常と分子標的治療への展開. 学会発表: 第3回日本HTLV-1学会学術集会; 2016年8月26日; 鹿児島県, 日本.						
5.4.1-19	山口一成. 本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成21年度総括研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 平成22(2010)年3月.						
5.4.1-20	日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2018年版. 金原出版; 2018. p. 273-7.						
5.4.1-21	飛内賢正, 木下朝博, 塚崎邦弘編. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 改訂第4版. 南江堂; 2015. p. 181-4.						
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献							
5.4.2-1	Chu X, Bleasby K, Chan GH, et al. The complexities of interpreting reversible elevated serum creatinine levels in drug development: does a correlation with inhibition of renal transporters exist? Drug Metab Dispos. 2016;44(9):1498-509.						
5.4.2-2	Friberg LE, Henningsson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. J Clin Oncol. 2002;20(24):4713-21.						

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.4.2-3	Mathialagan S, Rodrigues AD, Feng B. Evaluation of renal transporter inhibition using creatinine as a substrate in vitro to assess the clinical risk of elevated serum creatinine. J Pharm Sci. 2017;106(9):2535-41.						
5.4.2-4	Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713-22.						
5.4.2-5	Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(21):3109-15.						
5.4.2-6	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.						
5.4.1-15	Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol. 2009;27(3):453-9.						

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書