成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）は、九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する T 細胞腫瘍として、1977 年に内山、高月らによって提唱された疾患であり、世界保健機関（World Health Organization: WHO）分類（2017）では、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）によって引き起こされる、高度の核異型を伴ったリンパ球よりなる末梢性 T 細胞腫瘍と定義される[1]。本邦で平成 21 年度に報告された全国疫学調査では、HTLV-1 キャリア数は約 108 万人、ATL の新規発症者数は年間 1146 人と推定された[2]。また、厚生労働省の平成 29 年患者調査によると、本邦での ATL の総患者数は約 2000 人と推計されている[3]。ATL を発症すると、flower cell と呼ばれる異常リンパ球の増殖を主体とした白血球増多、リンパ節腫脹、皮膚病変、ATL 細胞の浸潤による多臓器障害、高乳酸脱水素酵素血症、高カルシウム血症、日和見感染症などが出現する[1]。

ATL は予後因子解析と臨床病態の特徴から、「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」、及び「くすぶり型」の病型に分類され[1]、さらに急性型、リンパ腫型、及び予後不良因子を持つ慢性型は aggressive ATL、くすぶり型及び予後不良因子がない慢性型は indolent ATL に大別される。Indolent ATL は比較的緩徐な経過を辿るのに対し、aggressive ATL は急速な経過を辿ることが多く、予後は極めて不良である。

治療は aggressive ATL に対して実施され、indolent ATL は aggressive ATL に進展するまで無治療で経過観察される。初発 aggressive ATL 患者に対する初期治療としては、modified LSG15（mLSG15）等の多剤併用化学療法を行い、その後、移植の適応となる患者には同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT）を行うことが標準的である[1]。しかし標準治療と考えられている mLSG15 療法の 1 年無増悪生存率は 28%であり、多くの患者が 1 年以内に再発又は病勢進行する[4]。

再発又は難治性 ATL 患者に対する治療薬として、本邦ではモガムリズマブ、レナリドミド、及びツシジノスタットが製造販売承認されている。モガムリズマブは 2012 年、再発又は難治性の CC ケモカイン受容体 4（C-C chemokine receptor type 4: CCR4）陽性の ATL を効能・効果として製造販売承認されており、化学療法後に再発した CCR4 陽性の aggressive ATL 患者を対象とした第 II 相試験では、主要評価項目である奏効率は 50%（13/26）（95% CI: 30～70）、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）及び全生存期間（overall survival: OS）の中央値はそれぞれ 5.2 ヵ月及び 13.7 ヵ月であった[5]。レナリドミドは 2017 年に再発又は難治性 ATL への適応拡大で製造販売承認され、再発又は再燃 ATL を対象とした第 II 相試験での主要評価項目である奏効率は 42%（11/26）（95% CI: 23～63）、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 3.8 ヵ月及び 20.3 ヵ月であった[6]。また、ツシジノスタットは 2021 年に再発又は難治性の ATL を効能・効果として製造販売承認されており、再発又は難治性の ATL 患者を対象とした第 II 相試験での主要評価項目である奏効率は 30%（7/23）（95% CI: 13～53）、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 2 ヵ月及び 8 ヵ月であった[7]。いずれも奏効率などで一定の臨床的有用性は確認されているものの、これらの薬剤による治療でも依然として再発又は難治性 ATL は予後不良な疾患であり、サルベージ治療としての標準治療は確

立されておらず、高い臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが存在している。

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。

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[8]。本申請の対象癌種である 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ことが知られている[9]。また、EZH1 と EZH2 には相補的な作用が報告されており[10]、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ことから[11]、本薬は既存の薬剤とは異なる、新規の作用機序をもつ抗悪性腫瘍薬となる可能性を有している。

臨床試験（DS3201-A-J101 及び DS3201-A-J201 試験）の結果から、再発又は難治性の ATL 患者に対する本薬 200 mg、1 日 1 回の投与は、臨床的に意義があり、強力で持続的な抗腫瘍効果を有することが示された。また、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を実施することにより、臨床的に許容可能と考えられた。以上より、再発又は難治性の ATL 患者に対する本薬 200 mg、1 日 1 回の投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すと考えられることから、下記の効能・効果（案）及び用法・用量（案）にて製造販売承認申請を行うこととした。

- 効能・効果（案）：再発又は難治性の ATL
- 用法・用量（案）：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。

参考文献

1. 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. 272-7.
2. 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 年（2010）3 月.
3. 政府統計. 平成 29 年患者調査（厚生労働省）.
4. Tsukasaki K, 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. 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):837-842.
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.
7. 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.
8. 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.
9. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. Blood. 2016;127(14):1790-802.
10. 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.
11. 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.