

目次

1. 製品開発の根拠	8
1.1 成人 T 細胞白血病リンパ腫の臨床的／病態生理学的側面	8
1.1.1 成人 T 細胞白血病リンパ腫の概観	8
1.1.2 治療の現状とアンメットニーズ	8
1.2 バレメトスタットトシル酸塩の概要	9
1.2.1 作用機序と特徴	9
1.2.2 臨床開発計画及び申請データパッケージ	10
1.2.2.1 臨床開発計画	10
1.2.2.2 申請データパッケージ	11
1.3 医薬品医療機器総合機構との相談	15
2. 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.1 製剤の概観	17
2.2 生物学的利用率	17
2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響	18
2.4 胃酸分泌抑制剤の影響	18
3. 臨床薬理に関する概括評価	19
3.1 薬物動態	19
3.1.1 単回及び反復投与後の薬物動態プロファイル	19
3.1.1.1 健康被験者に本薬を単回投与したときの薬物動態	19
3.1.1.2 再発又は難治性 NHL 患者（ATL 患者を含む）に本薬を反復投与したときの薬物動態	19
3.1.2 内因性要因の影響	20
3.1.2.1 α 1-酸性糖蛋白	20
3.1.2.2 体重	20
3.1.2.3 年齢	20
3.1.2.4 性別	21
3.1.2.5 人種	21
3.1.2.6 腎機能	21
3.1.2.7 肝機能	21
3.1.3 食事がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響	22
3.1.4 薬物相互作用	22
3.1.4.1 併用薬がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響	22
3.1.4.2 バレメトスタットが他の薬物の薬物動態に及ぼす影響	23
3.2 薬力学	24
3.3 バレメトスタットの血漿中濃度と QTc 間隔の関係	24

3.4	曝露-反応解析.....	25
3.5	推奨する用法・用量.....	26
4.	有効性の概括評価	27
4.1	各試験の試験デザイン及び試験方法.....	27
4.1.1	試験デザイン.....	27
4.1.2	有効性の評価項目	28
4.1.3	統計解析.....	29
4.2	有効性の結果	30
4.2.1	被験者の内訳.....	30
4.2.2	被験者の人口統計学及びベースラインの特徴.....	30
4.2.3	再発又は難治性 ATL 患者での有効性.....	31
4.2.3.1	奏効率	31
4.2.3.2	奏効期間	32
4.2.3.3	病勢コントロール率.....	33
4.2.3.4	奏効までの期間.....	33
4.2.3.5	無増悪生存期間及び全生存期間.....	34
4.2.3.6	サブグループ解析	34
4.3	推奨用量の妥当性.....	35
4.4	有効性の結論	36
5.	安全性の概括評価	38
5.1	全般的な曝露状況.....	38
5.2	安全性評価被験者集団の特徴.....	38
5.3	有害事象の分析	39
5.3.1	有害事象の概要.....	39
5.3.2	比較的によく見られる有害事象	39
5.3.3	Grade 3 以上の有害事象.....	40
5.3.4	重篤な有害事象.....	40
5.3.4.1	死亡	40
5.3.4.2	その他の重篤な有害事象.....	41
5.3.5	その他の重要な有害事象	41
5.3.5.1	治験薬の投与中止に至った有害事象.....	41
5.3.5.2	治験薬の減量に至った有害事象.....	41
5.3.5.3	治験薬の休薬に至った有害事象.....	42
5.4	検討を要する有害事象.....	42
5.4.1	血液毒性.....	43
5.4.1.1	血小板数減少	43
5.4.1.2	貧血	45

5.4.1.3	好中球数減少	46
5.4.1.4	リンパ球数減少	47
5.4.1.5	白血球数減少	47
5.4.2	二次性悪性腫瘍.....	48
5.4.3	感染症.....	49
5.5	日本人集団での安全性.....	50
5.6	肝機能検査値	51
5.7	心電図	51
5.8	特別な患者集団での安全性.....	52
5.8.1	年齢.....	52
5.8.2	性別.....	53
5.8.3	ベースラインの BMI.....	53
5.8.4	肝機能.....	54
5.8.5	妊婦及び授乳婦.....	54
5.8.6	CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用	54
5.9	過量投与	56
5.10	副作用	56
5.11	安全性の結論	56
6.	ベネフィットとリスクに関する結論.....	60
6.1	治療の背景	60
6.1.1	疾患又は症状.....	60
6.1.2	現行の治療.....	60
6.2	ベネフィット	60
6.3	リスク	61
6.4	ベネフィット・リスク評価.....	62
6.5	補遺	63
7.	参考文献.....	64

表一覧

表 2.5.1-1	本薬、タゼメトスタット及び GSK126 の in vitro 増殖抑制活性	10
表 2.5.1-2	申請データパッケージに含まれる臨床試験一覧	12
表 2.5.4-1	奏効率（独立効果判定委員会の判定）：J201 試験（Primary Efficacy Analysis Set）	32
表 2.5.4-2	奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）：J101 試験（有効性解析対象集団）	32
表 2.5.4-3	奏効期間：J201 試験（有効性解析対象集団）	33
表 2.5.4-4	奏効期間：J101 試験（有効性解析対象集団）	33

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AAG	alpha1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖蛋白
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
ATL-G-CSF	combination chemotherapy consisting of vincristine, vindesine, doxorubicin, mitoxantrone, cyclophosphamide, etoposide, ranimustine and prednisone with granulocyte colony stimulating factor support	—
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態下の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	body mass index	体格指数＝体重（kg）／（身長〔m〕） ²
CCR4	C-C chemokine receptor type 4	CC ケモカイン受容体 4
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	—
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMML	chronic myelomonocytic leukaemia	慢性骨髄単球性白血病
CR	complete remission	完全寛解
CRu	uncertified complete remission	不確定完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
Δ QTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EZH	enhancer of zeste homolog	—
fu	unbound fraction	非結合型分率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GI ₅₀	concentration causing 50% growth inhibition	50%増殖抑制濃度
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
H3K27me3	tri-methylated histone H3 lysine 27	トリメチル化されたヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ki	inhibition constant	阻害定数
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤毒素排出トランスポーター
mCRM	modified continual reassessment method	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
modified EPOCH	etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin with modifications	—
modified LSG15 (mLSG15)	vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (VCAP)- doxorubicin, ranimustine and prednisone (AMP)-vindesine, etoposide, carboplatin and prednisone (VECP)	—
Moga-CHOP	mogamulizumab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	—
NA	not assessable	評価不能
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	—
ND	not done	未評価
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	病勢進行
PDy	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PRC2	polycomb repressive complex 2	ポリコーム抑制複合体 2
PS	performance status	—
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	corrected QT	補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia's method	Fridericia 式により補正された QT 間隔
RD/PD	relapsed disease or progressive disease	再発又は病勢進行
SD	stable disease	病勢安定
t1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

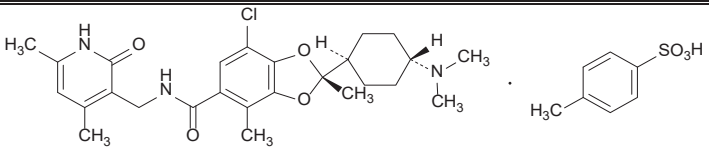
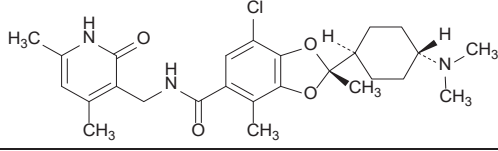
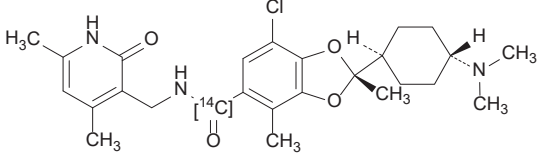
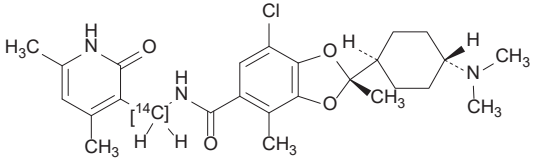
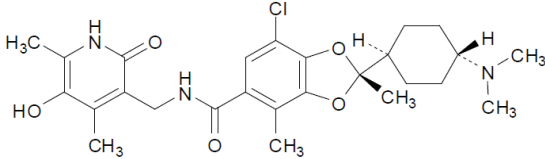
—: 該当する表記なし

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

化合物一覧

化合物名	定義	構造式
バレメトスタット トシル酸塩 (DS-3201b)	原薬	
バレメトスタット (DS-3201a)	原薬のフリー体	
^{14}C 標識バレメト スタット	バレメトスタット の ^{14}C 標識体	 又は 
CALZ-1809a	バレメトスタット の酸化代謝物	

1. 製品開発の根拠

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。本申請で目標とする効能・効果は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」、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。」である。

1.1 成人 T 細胞白血病リンパ腫の臨床的／病態生理学的側面

1.1.1 成人 T 細胞白血病リンパ腫の概観

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。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 人と推計されており³、平成 30 年人口動態調査によると、本邦での ATL による死亡者数は年間約 1000 人と報告されている⁴。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、日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫グループが行った全国調査に基づき、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」の病型に分類される¹。急性型、リンパ腫型、及び予後不良因子（乳酸脱水素酵素、アルブミン、血中尿素窒素の一つ以上が異常値）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、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。本邦で行われた、2010 年から 2011 年に診断された ATL 患者を対象とした全国調査によると、各病型の生存期間の中央値は、急性型で 8.3 ヶ月、リンパ腫型で 10.0 ヶ月、予後不良因子を持つ慢性型で 18.8 ヶ月、予後不良因子がない慢性型で 63.5 ヶ月、及びくすぶり型で 60.7 ヶ月であった⁵。

1.1.2 治療の現状とアンメットニーズ

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)、モガムリズマブ併用 mLSG15 療法、CHOP、ATL-G-CSF、modified EPOCH 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^{1,6}。しかしながら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⁷。

2010 年から 2011 年に診断された ATL 患者を対象とした全国調査によると、allo-HSCT を施行された 70 歳未満の患者での生存期間の中央値は、急性型で 583 日、リンパ腫型で 434 日と報告されている。一方、allo-HSCT を施行していない 70 歳未満の患者での生存期間の中央値は、急性型で 279 日、リンパ腫型で 295 日であった⁵。この結果から、70 歳未満の ATL 患者の一部には allo-HSCT が有効であることが示唆された。allo-HSCT 治療は 70 歳以下が適応の目安とされているが、本邦で ATL 患者と診断される年齢の中央値は 68 歳であり⁸、allo-HSCT への移行率は急性型で 15.9%、リンパ腫型で 10.4%と報告されている⁵。このように、多くの ATL 患者では allo-HSCT が行われていない。

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 の効能・効果で製造販売承認を取得しており、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 名）（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 カ月及び 13.7 カ月であった⁹。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 名）（95% CI: 23～63）、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 3.8 カ月及び 20.3 カ月であった¹⁰。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を取得しており、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 名）（95% CI: 13～53）、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 2 カ月及び 8 カ月であった¹¹。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、再発又は難治性 ATL に対するサルベージ治療としての標準治療は確立されていない。

1.2 バレメトスタットトシル酸塩の概要

1.2.1 作用機序と特徴

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^{12,13}。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¹⁴、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¹⁵。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）¹⁶。また、EZH1 と EZH2 には相補的な作用が報告されており^{12,14}、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¹⁷。

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¹⁸。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¹⁸。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¹⁹。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（表 2.5.1-1）。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²⁰。

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。

表 2.5.1-1 本薬、タゼメトスタット及び GSK126 の *in vitro* 増殖抑制活性

細胞株	癌種	GI ₅₀ 値 (nmol/L)、10 日間処理		
		本薬	タゼメトスタット	GSK126
KARPAS-422	DLBCL	12.6	119	221
MV-4-11	AML	1.43	48.3	138
MM.1S	MM	2.19	35.6	139
TL-Oml	ATL	18.4	185	957

GI₅₀: 50%増殖抑制濃度 (concentration causing 50% growth inhibition)、DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma)、AML: 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia)、MM: 多発性骨髄腫 (multiple myeloma)

1.2.2 臨床開発計画及び申請データパッケージ

1.2.2.1 臨床開発計画

20██年██月より、再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma: NHL) 患者を対象とした第 I 相 first in human 試験 (DS3201-A-J101、以下 J101 試験) の被験者登録を日本にて開始した。20██年には実施国に米国を加え、用量拡大パートの ATL コホート及び末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma: PTCL) コホートへの被験者登録を行った。また、20██年██月には米国での薬物相互作用 (drug-drug interaction: DDI) コ

ホートへの被験者登録を開始した。20██年██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、再発又は難治性 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験（DS3201-A-J201 試験、以下 J201 試験）を計画し、2019 年 11 月より被験者登録を開始した。その結果、J201 試験の有効性評価対象集団の大部分はモガムリズマブ投与歴のある再発又は難治性 ATL 患者であったものの、モガムリズマブやレナリドミドの第 II 相試験と同程度の奏効率を示した。

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。J201 試験及び J101 試験で本薬は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したことから、本邦での承認申請は妥当であると考ええる。なお、J101 試験の有効性、安全性、及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）の評価には、データカットオフ日までに米国で用量拡大パートに組み入れられた被験者のデータを含め、データカットオフ時点で被験者が未登録であった DDI コホートは含めていない。

1.2.2.2 申請データパッケージ

本申請の臨床データパッケージに含む臨床試験一覧を表 2.5.1-2 に示す。

再発又は難治性 ATL 患者を対象とした本薬の有効性及び安全性は、主に J201 試験の成績に基づき評価した。J201 試験では、独立効果判定委員会の判定による奏効率を主要評価項目とし、再発又は難治性 ATL 患者での本薬の有効性及び安全性を評価した。再発又は難治性の ATL 患者では奏効が得られること自体に臨床的意義があると考え、奏効率を主要評価項目とした。

J101 試験では、再発又は難治性の NHL 患者（再発又は難治性 ATL 患者を含む）を対象として本薬の安全性、PK、次相以降の推奨用量を検討した。

臨床薬理試験として、日本で実施した 4 試験及び海外で実施した 2 試験の計 6 試験をデータパッケージに含めた。日本で実施した DS3201-A-J103 試験（以下、J103 試験）では、本薬のカプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、並びに高脂肪食が本薬の PK に及ぼす影響を評価した。DS3201-A-J104 試験（以下、J104 試験）では、チトクロム P450

（cytochrome P450: CYP）3A 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響を評価した。DS3201-A-J107 試験（以下、J107 試験）では、強い CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を評価した。DS3201-A-J109 試験（以下、J109 試験）では、低脂肪食が本薬の PK に及ぼす影響を評価した。海外で実施した DS3201-A-U105 試験（以下、U105 試験）では本薬のマスバランスを評価した。DS3201-A-U106 試験（以下、U106 試験）では、肝機能低下が本薬の PK に及ぼす影響を評価した。

なお、本申請パッケージに含めた臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言の原則及び医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）、並びに試験実施国の法律及び規制に従い実施された。

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

表 2.5.1-2 申請データパッケージに含まれる臨床試験一覧（1/3）

資料区分	評価対象	相実施地域	治験実施計画書番号 試験略名 (添付資料番号) 進行状況	対象被験者 (登録被験者数 ^a)	用法・用量の概略 ^b	主目的
評価	安全性 有効性 PK	第Ⅰ相 日本及び米国	DS3201-A-J101 J101 試験 (5.3.3.2-1) 継続	用量漸増パート: 再発又は難治性の NHL 患者 (25 名) 用量拡大パート: ATL コホート: 再発又は難治性の ATL 患者 (12 名)、PTCL コホ ート: 再発又は難 治性の PTCL 患 者 (41 名) DDI コホート: 再発又は難治性の NHL 患者 (0 名)	用量漸増パート: 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回経口投与。 150 mg から投与を開始し用量を漸増。 用量拡大パート: 用量漸増パートで決定した次相以降の推奨用量 (200 mg) にて 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回経口投与。 DDI コホート: Day -4 及び Day 15 にミダゾラム及びジゴキシ ンを単回投与し、Cycle 1 を通して本薬を 1 日 1 回経口投与する。 Cycle 1 Day 28 を完了した場合のみ、Cycle 2 以 降で本薬の単剤投与を継続することができる。	用量漸増パート及び用量拡大パート: 本薬反復投与時の安全性及び PK を評価 し、次相以降の推奨用量を決定する。 DDI コホート: 本薬の反復投与が CYP3A 及び P-gp 基質 の PK に及ぼす影響を評価する。
評価	有効性 安全性 PK	第Ⅱ相 日本	DS3201-A-J201 J201 試験 (5.3.5.2-1) 継続	再発又は難治性の ATL 患者 (25 名)	28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回 200 mg を 経口投与	本薬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。
評価	PK 安全性	第Ⅰ相 日本	DS3201-A-J103 J103 試験 (5.3.1.1-1) 完了	健康成人男性 (50 名/Part 1: 計 18 名 [6 名×3 コホ ート]、Part 2: 計 32 名 [Group 1: 16 名、Group 2: 16 名])	Part 1: 50、100、又は 200 mg を単回経口投与 Part 2: Group 1: 200 mg をカプセル剤又は錠剤で単回 経口投与 Group 2: 200 mg を高脂肪食摂取後又は空腹時 に単回経口投与	Part 1: 本薬単回投与時の PK 及び忍容性を 検討する。 Part 2: ・ 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検討する。 ・ 本薬単回投与時の PK に及ぼす食事（高 脂肪食）の影響を検討する。

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

表 2.5.1-2 申請データパッケージに含まれる臨床試験一覧 (2/3)

資料区分	評価対象	相実施地域	治験実施計画書番号 試験略名 (添付資料番号) 進行状況	対象被験者 (登録被験者数 ^{a)})	用法・用量の概略 ^b	主目的
評価	PK 安全性	第 I 相 日本	DS3201-A-J104 J104 試験 (5.3.3.4-1) 完了	健康成人男性 (32 名/Group 1: 16 名、Group 2: 16 名)	Group 1: Day 1 に 25 mg を単回経口投与、Day 11 にイト ラコナゾール併用下で 25 mg を単回経口投与 (イトラコナゾールは Day 6 に 200 mg を 1 日 2 回投与、Day 7~20 に 200 mg を 1 日 1 回投与) Group 2: Day 1 に 25 mg を単回経口投与、Day 12 にフル コナゾール併用下で 25 mg を単回経口投与 (フル コナゾールは Day 6 に 400 mg を 1 日 1 回投 与、Day 7~18 に 200 mg を 1 日 1 回投与)	- イトラコナゾール (P-gp 阻害作用を併 せ持つ強い 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 を検討する。 - 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 に及ぼす影響を検討する。
評価	PK 安全性	第 I 相 米国	DS3201-A-U105 U105 試験 (5.3.3.1-1) 完了	健康成人男性 (8 名)	¹⁴ C 標識バレメトスタットシル酸塩 (フリー 体 [バレメトスタット] として約 200 mg/ 150 µCi に相当) を単回経口投与	- 本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したと きの尿及び糞中の総放射能を測定し、 ¹⁴C 標識バレメトスタットの回収率を検 討する。 - 本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したと きの全血及び血漿中の総放射能の PK を 検討する。
評価	PK 安全性	第 I 相 米国	DS3201-A-U106 U106 試験 (5.3.3.3-1) 完了	肝機能障害を有す る成人又は健康成 人 (24 名/軽度肝 機能障害者: 8 名、 中等度肝機能障害 者: 8 名、健康被験 者: 8 名)	50 mg を単回経口投与	軽度/中等度肝機能障害を有する被験者 を対象としてバレメトスタット (総薬物 及び非結合型薬物) の血漿中 PK を健康被 験者と比較検討する。
評価	PK 安全性	第 I 相 日本	DS3201-A-J107 J107 試験 (5.3.3.4-2) 完了	健康成人 (20 名)	Day 1 に 200 mg を単回経口投与、Day 16 にリ ファンピシン併用下で 200 mg を単回経口投与 (リファンピシンは Day 8~22 に 600 mg を 1 日 1 回投与)	リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) の 反復投与がバレメトスタットの PK に及ぼ す影響を検討する。

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

表 2.5.1-2 申請データパッケージに含まれる臨床試験一覧 (3/3)

資料区分	評価対象	相実施地域	治験実施計画書番号 試験略名 (添付資料番号) 進行状況	対象被験者 (登録被験者数 ^{a)})	用法・用量の概略 ^b	主目的
評価	PK 安全性	第 I 相 日本	DS3201-A-J109 J109 試験 (5.3.1.1-2) 完了	健康成人 (28 名 ^c)	200 mg を低脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口 投与	本薬単回投与時の PK に及ぼす食事 (低脂肪食) の影響を検討する。

P-gp : P 糖蛋白 (P-glycoprotein)

a: 継続中の試験の場合は、データカットオフ日時点の登録被験者数

b: 特に言及しない限り、すべて空腹時投与

c: 無作為化被験者数

1.3 医薬品医療機器総合機構との相談

J201 試験の試験計画を立案するにあたり、医薬品[]相談を、平成[]年[]月[]日までに書面により実施し、[]及び[]等について助言を得た。また、医薬品[]相談を、令和[]年[]月[]日までに書面により実施し、[]に関して機構の意見を確認した。本薬は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能又は効果として、令和 3 年 11 月 22 日に希少疾病用医薬品に指定された。なお、本薬は再発又は難治性の PTCL を予定される効能又は効果として、平成 31 年 4 月 8 日に先駆け審査指定制度の対象品目に指定されている。

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. 273-7.
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 (2010) 年 3 月.
3. 平成 29 年患者調査 [Internet]. 厚生労働省; 2019 Mar 1; 表番号 95: 総患者数, 傷病基本分類別 [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&stat_infid=000031790842&tclass3val=0
4. 人口動態調査 (2018 年) [Internet]. 厚生労働省; 2019 Nov 28; 表番号 1-2 下巻: 死亡数, 死因 (死因基本分類)・性別 (1) ICD-10 コード A~T [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20180&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&stat_infid=000031883973&result_back=1&tclass4val=0
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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Margueron R, Li G, Sarma K, et al. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. *Mol Cell.* 2008;32(4):503-18.
 14. Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene *EZH2* in hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2017;105(1):23-30.
 15. 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.
 16. Kondo Y. Targeting histone methyltransferase EZH2 as cancer treatment. *J Biochem.* 2014;156(5):249-57.
 17. 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.
 18. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood.* 2016;127(14):1790-802.
 19. 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.
 20. 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.

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤の概観

本申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験では、本薬のカプセル剤及びフィルムコーティング錠の2種類の経口製剤を用いた。

第Ⅰ相の主要な試験では、剤形として主にカプセル剤を選択し、カプセル剤 25 mg（以下、臨床試験用カプセル剤 25 mg）及びカプセル剤 100 mg（以下、臨床試験用カプセル剤 100 mg）を臨床試験用製剤とした。第Ⅱ相試験では、剤形としてフィルムコーティング錠を選択し、着色剤を除く添加剤の配合成分と配合比率を同一とした錠剤質量の異なる 25 mg 錠（以下、臨床試験用製剤 25 mg 錠）及び 100 mg 錠（以下、臨床試験用製剤 100 mg 錠）を臨床試験用製剤とした。

申請用製剤は、剤形としてフィルムコーティング錠を選択し、用量調整を考慮して 50 mg（以下、申請用製剤 50 mg 錠）及び 100 mg（以下、申請用製剤 100 mg 錠）の2含量とした。申請用製剤 100 mg 錠は、第Ⅱ相試験に使用した臨床試験用製剤 100 mg 錠と同じ処方比率及び製法とした。申請用製剤 50 mg 錠は、申請用製剤 100 mg 錠と比例処方であり、色素を除き添加剤の配合成分と配合比率が同一で錠剤質量のみが異なる製剤とした。

申請用製剤の 50 mg 錠と 100 mg 錠について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和2年3月19日付 薬生薬審発 0319 第1号）の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき処方変更の程度を評価したところ、■水準に相当したため、医薬品■相談（薬機審長発第■号）を令和■年■月■日に実施し、■

■について確認の上、各製剤の溶出挙動により申請用製剤の含量間の生物学的同等性を評価した。申請用製剤の 50 mg 錠と 100 mg 錠の溶出挙動は同等性の判定基準に適合し、申請用製剤の2含量（50 mg 錠と 100 mg 錠）は生物学的に同等とみなすことができると判断した。

本概要での本薬の投与量は、フリー体（パレメトスタット）での投与量を記載する。

2.2 生物学的利用率

開発初期に使用したカプセル剤とフィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティは、健康成人を対象とした臨床薬理試験（J103 試験）で検討した。

J103 試験の Part 2 Group 1 で、臨床試験用カプセル剤 100 mg（投与量 200 mg）と臨床試験用製剤 100 mg 錠（投与量 200 mg）の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、カプセル剤投与時に対する錠剤投与時のパレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、C_{max} が 0.956（0.832～1.100）、AUC_{last} が 0.994（0.884～1.119）、AUC_{inf} が 0.988（0.874～1.117）であった。カプセル剤に対する錠剤の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比はいずれも約 1 であり、また両側 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲に含まれたことから、錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティが類似してい

ることが示された (2.7.1.3.1 参照)。

絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。

2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響

バレメトスタットの PK に及ぼす食事の影響は、高脂肪食による影響を J103 試験の Part 2 Group 2 で、低脂肪食による影響を健康成人を対象とした臨床薬理試験 (J109 試験) で評価した。なお、両試験ともに臨床試験用製剤 100 mg 錠 (投与量 200 mg) を用いて評価した。

J103 試験の Part 2 Group 2 では、空腹時投与に対する食後投与のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比 (両側 90% CI) は、C_{max} が 0.487 (0.297~0.800)、AUC_{last} が 0.702 (0.493~1.000)、AUC_{inf} が 0.703 (0.495~1.000) であった。食事 (高脂肪食) の摂取により、空腹時投与と比較してバレメトスタットの C_{max} は約 50%減少し、AUC は約 30%減少した。また、本薬を食後投与した場合、吸収が遅延し、バレメトスタットの T_{max} の中央値は約 3 時間遅延した (2.7.1.3.2 参照)。

J109 試験では、空腹時投与に対する食後投与のバレメトスタットの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比 (両側 90% CI) は、C_{max} が 0.375 (0.246~0.571)、AUC_{last} が 0.462 (0.323~0.660)、AUC_{inf} が 0.466 (0.327~0.663) であった。食事 (低脂肪食) の摂取により、空腹時投与と比較してバレメトスタットの C_{max} は約 60%減少し、AUC は約 50%減少した。また、本薬を食後投与した場合、吸収が遅延し、バレメトスタットの T_{max} の中央値は約 2.5 時間遅延した (2.7.1.3.2 参照)。

以上から、バレメトスタットを食後に経口投与したときの PK は低脂肪食及び高脂肪食による影響を受けることが示され、バレメトスタットは空腹時に投与することとした。

2.4 胃酸分泌抑制剤の影響

バレメトスタットの溶解度が pH 依存性を示さないことから (2.3.S.1.3 参照)、胃酸分泌抑制剤の影響を検討する薬物相互作用試験は実施しなかった。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 単回及び反復投与後の薬物動態プロファイル

3.1.1.1 健康被験者に本薬を単回投与したときの薬物動態

本薬 200 mg を健康被験者に空腹時に単回経口投与したとき、血漿中バレメトスタット総濃度（結合型及び非結合型）の T_{max} の中央値は 3.00 時間、 $t_{1/2}$ の算術平均値は 21.5 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} の算術平均値は 25～200 mg の投与量の範囲で投与量の増加とともに増加した。

In vitro 試験では、バレメトスタットの血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、0.6～10 µg/mL の範囲で 78.0%～96.6% であった。血漿中でのバレメトスタットの主な結合蛋白は α_1 -酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）であった（2.7.2.2.1.1.1）。健康被験者にバレメトスタット 200 mg を単回経口投与したとき、血漿中バレメトスタット非結合型濃度は総濃度と同様の推移を示した。各時点での非結合型分率（unbound fraction: fu）の中央値は概ね 0.04～0.06 の範囲であり、血漿中濃度によらずほぼ一定であった（2.7.2.3.1.1）。

In vitro 試験の結果より、バレメトスタットの代謝には主に CYP3A が関与すると考えられた（2.7.2.2.1.3.1）。 ^{14}C 標識バレメトスタットを健康被験者に単回経口投与したとき、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（2.7.2.2.1.3.4）。CALZ-1809a の C_{max} 及び AUC_{inf} のバレメトスタットに対する比は、それぞれ 0.239 及び 0.830 であった（分子量補正後の幾何平均値）（2.7.2.2.2.3）。CALZ-1809a の薬理活性はバレメトスタットと比較して低く、また CALZ-1809a の蛋白結合率はバレメトスタットと比較して高いこと（約 99%）を考慮すると、CALZ-1809a の in vivo での薬理効果への寄与は小さいと考えられる（2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.4、2.7.2.2.1.1.2）。

Caco-2 細胞単層培養系での経細胞輸送評価から、バレメトスタットは P-gp の基質であると考えられた。（2.7.2.2.1.4.4）。

^{14}C 標識バレメトスタットを単回経口投与したとき、投与された放射能の約 95% が投与 360 時間後までに回収され、このうち 79.8% が糞中、15.6% が尿中に排泄された。バレメトスタット（未変化体）は、尿及び糞中に投与量のそれぞれ約 10% 及び約 65% が排泄された。このことから、経口投与されたバレメトスタットの主な排泄経路は糞中と考えられる（2.7.2.2.2.3）。代謝物では、CALZ-1809a が尿中に 0.79%、糞中に 5.61% が排泄され、また、バレメトスタットの酸化体及びそのグルクロン酸抱合体、グルコース抱合体、及び *N*-アセチルシステイン抱合体も認められたが、いずれも投与量の 2% 未満とわずかであった（2.7.2.2.1.3.4）。

3.1.1.2 再発又は難治性 NHL 患者（ATL 患者を含む）に本薬を反復投与したときの薬物動態

NHL 患者（ATL 患者を含む）に空腹時（食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間後以降）にバレメトスタットを 1 日 1 回反復経口投与したとき、Cycle 1 の Day 1 及び Day 15 での血

漿中バレメトスタット総濃度の T_{max} の中央値は約 2～4 時間であった。J101 試験で本薬を 150～300 mg の用量で投与したとき、血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{tau} に個体間でばらつきが認められ、算術平均値は用量間で類似していた。一方、血漿中バレメトスタット非結合型濃度では、Cycle 1 の Day 2 での投与前血漿中濃度に概ね用量の増加に伴った上昇が認められた (2.7.2.2.3.1)。

J201 試験で日本人 ATL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態 (Cycle 1 の Day 15) の血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{tau} の算術平均値は、それぞれ 2300 ng/mL 及び 20800 ng·h/mL であった。血漿中バレメトスタット非結合型濃度では、定常状態 (Cycle 1 の Day 15) の C_{max} 及び AUC_{tau} の算術平均値は、それぞれ 84.9 ng/mL 及び 584 ng·h/mL であった。バレメトスタットの f_u の中央値は約 0.03～0.06 で、血漿中濃度によらずほぼ一定であった。血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の累積係数の算術平均値は、それぞれ 1.19 及び 1.27 であり、反復投与によるバレメトスタットの累積は限定的であった (2.7.2.2.3.2)。

3.1.2 内因性要因の影響

3.1.2.1 α1-酸性糖蛋白

ヒト血漿、0.1% AAG、及び 4% ヒト血清アルブミンでの in vitro 試験の結果、バレメトスタットは血漿中で主に AAG に結合すると考えられた。それを踏まえ、母集団薬物動態 (population pharmacokinetics: PPK) 解析で AAG は重要な共変量として検討され、モデルに組み込まれた。血漿中バレメトスタット総濃度の定常状態における AUC_{tau} (AUC_{ss}) は、AAG が 87 mg/dL の典型的な患者と比較して 42 mg/dL と低値の患者で約 49% 低下、125 mg/dL と高値の患者で約 41% 増加するものの、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の AUC_{ss} (以下、非結合型 AUC_{ss}) は AAG の影響を受けないことが示された (2.7.2.2.4.1)。薬理学的に重要な曝露指標は非結合型バレメトスタットと考えられることから、AAG による曝露量への影響は、有効性あるいは安全性の観点から、臨床的に重要でないと考えられた。

3.1.2.2 体重

PPK 解析において、体重はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUC_{ss} は、63 kg の患者と比較して 46 kg の低体重患者で約 27% 増加、90 kg の高体重患者で約 24% 減少と推定され、体重がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた (2.7.2.2.4.1)。

3.1.2.3 年齢

PPK 解析において、年齢はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれず、臨床的に重要ではないと考えられた (2.7.2.2.4.1)。

3.1.2.4 性別

PPK 解析において、性別はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUC_{ss} は、男性患者と比較して女性患者で約 5%減少すると推定され、性別がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた (2.7.2.2.4.1)。

3.1.2.5 人種

PPK 解析において、人種はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUC_{ss} は、アジア人患者と比較して非アジア人患者で約 2%増加すると推定され、人種がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた (2.7.2.2.4.1)。

3.1.2.6 腎機能

健康被験者に [¹⁴C] バレメトスタットトシル酸塩を単回経口投与したとき、総放射能の尿中回収率は投与量の 15.6%であった (2.7.2.2.2.3)。このとき、未変化体として尿中に排泄されたバレメトスタットの割合は投与量の 10.0%であった (2.7.2.2.1.3.4)。さらに PPK 解析において、クレアチニンクリアランスはバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれなかった (2.7.2.2.4.1)。

以上より、腎機能がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は認められず、軽度又は中等度の腎機能障害患者でバレメトスタットの用量を変更する必要はないと考えられた。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.1.2.7 肝機能

U106 試験では、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準での軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者で、血漿中バレメトスタットの PK を検討した。正常肝機能被験者に比べ、血漿中バレメトスタット総濃度の幾何平均 AUC_{inf} は、軽度肝機能障害被験者で約 23%、中等度肝機能障害被験者で約 35%、それぞれ低かった。また、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の幾何平均 AUC_{inf} は、軽度肝機能障害被験者で約 19%低く、中等度肝機能障害被験者では約 25%高かった (2.7.2.2.2.4)。PPK 解析において、肝機能はバレメトスタット曝露量に影響する共変量として組み込まれた。非結合型 AUC_{ss} は、正常肝機能患者と比較して軽度又は中等度肝機能障害患者で約 14%増加すると推定された (2.7.2.2.4.1)。

以上より、肝機能がバレメトスタット曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではなく、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者でバレメトスタットの用量を変更する必要はないと考えられた。なお、重度肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

3.1.3 食事がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響

J103 試験の Part 2 の Group 2 にて高脂肪食、J109 試験にて低脂肪食が、それぞれバレメトスタットの PK に与える影響を評価した。J103 試験では、高脂肪食摂取後に本薬 200 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して、血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ約 50% 及び約 30% 低下した。J109 試験では、低脂肪食摂取後に本薬 200 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して、血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ約 60% 及び約 50% 低下した。高脂肪食及び低脂肪食のどちらを摂取した場合も、バレメトスタットの曝露量は低下したことから、バレメトスタットは空腹時に投与することが推奨される。詳細は、2.7.1.3.2 を参照のこと。

3.1.4 薬物相互作用

3.1.4.1 併用薬がバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響

J104 試験にて、強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤であるイトラコナゾール、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 PK に対する影響を評価した。イトラコナゾールとの併用により血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} が 2.9 倍に、AUC_{inf} が 4.2 倍に上昇した (2.7.2.2.5.1)。また、生理学的薬物速度論 (physiologically-based pharmacokinetics: PBPK) モデル解析によるシミュレーションの結果から、バレメトスタットの AUC は強い CYP3A 阻害剤の併用により約 2.7 倍に、P-gp 阻害剤の併用により最大で約 2.6 倍に上昇すると予測された (2.7.2.2.5.2)。したがって、バレメトスタットを強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤と併用する場合は本薬の用量を 1/4 に (200 mg を 1 日 1 回の場合、50 mg を 1 日 1 回)、強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用する場合は本薬の用量を 1/2 に (200 mg を 1 日 1 回の場合、100 mg を 1 日 1 回) 減量することが推奨される。

フルコナゾールとの併用により、血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.6 倍に上昇した (2.7.2.3.3.2)。J201 試験にてバレメトスタット投与期間中に中程度の CYP3A 阻害剤を併用した 11 名の被験者では、血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値は Cycle 1 Day 1 投与後で非併用者に比べ約 1.5 倍、反復投与後 (Cycle 1 Day 15) で約 2 倍に上昇した。一方、血漿中バレメトスタット非結合型濃度の C_{max} 及び AUC_{tau} は Cycle 1 Day 1 投与後で非併用者と同程度 (0.9~1.0 倍)、反復投与後 (Cycle 1 Day 15) では非併用者に比べて約 1.3 倍であった (2.7.2.2.3.2)。また、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者と併用しなかった被験者とで本薬の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった (2.7.4.5.2.2)。したがって、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合、本薬を減量する必要はないと判断した。

J107 試験にて、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンのバレメトスタット及び CALZ-1809a の PK への影響を評価した。リファンピシン投与により血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 58% 及び 71% 低下した (2.7.2.2.5.2)。したがって、本薬と強い CYP3A 誘導剤の併用によりバレメトスタットの曝露量が低下し本薬の有効性が減

弱する可能性があるため、強い CYP3A 誘導剤との併用は避けることが推奨される。また、PBPK モデル解析によるシミュレーションの結果から、エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）の併用により、血漿中バレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ約 33% 及び約 43% 低下すると予測された（2.7.2.2.5.2）。したがって、本薬と中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けることが推奨される。

3.1.4.2 バレメトスタットが他の薬物の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験及び PBPK モデル解析によるシミュレーションの結果から、バレメトスタット及び CALZ-1809a は CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4）の基質となる薬剤との併用時に、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考えられる（2.7.2.2.1.4.1、2.7.2.2.5.4）。

バレメトスタットは CYP3A4 に対して弱い直接阻害作用（ K_i 値 56.4 μM ）及び時間依存的阻害作用を示した。しかし、不活性化定数が著しく小さく算出不可能であったことから、バレメトスタットが CYP3A4 に対する時間依存的な阻害薬となる可能性は低いと考えられる（2.7.2.2.1.4.1）。直接阻害作用について PBPK モデル解析によるシミュレーションの結果、本薬 200 mg の 1 日 1 回反復投与時に CYP3A 基質であるミダゾラムを単回投与したとき、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} は非併用時の 1.01 倍と予測された（2.7.2.2.5.4）。このことから、本薬と CYP3A 基質との併用時に臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は生じないと考えられた。

CALZ-1809a は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示した。しかし、CALZ-1809a の CYP2B6 及び CYP3A に対する不活性化定数は著しく低く、その時間依存的な阻害作用は極めて弱いと推定された（2.7.2.2.1.4.2）。

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットによる臨床上問題となる CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の誘導作用はないと考えられた（2.7.2.2.1.4.3）。

In vitro 試験の結果から、バレメトスタットはヒト有機アニオントランスポーター（organic anion transporter: OAT）1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide: OATP）1B1、OATP1B3、及び乳癌耐性蛋白（breast cancer resistance protein: BCRP）に対して阻害作用を示さなかった。一方、バレメトスタットはヒト有機カチオントランスポーター（organic cation transporter: OCT）1、OCT2、多剤毒素排出トランスポーター（multidrug and toxin extrusion transporter: MATE）1、MATE2-K、及び P-gp による輸送を阻害し、50% 阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50} ）値はそれぞれ、3.98、5.04、0.548、6.98、及び 18.2 $\mu\text{mol/L}$ であった（2.7.2.2.1.4.7）。このうち MATE1 については、J201 試験で本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの Cycle 1 Day 15 での血漿中バレメトスタット非結合型濃度の C_{max} の算術平均値（84.9 ng/mL）を用いて算出した $1 + (\text{unbound } C_{max}/IC_{50})$ の値は 1.32 であった。この値は、医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 4 号 平成 30 年 7 月 23 日）で臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する基準値（1.02）を上回るため、バレメトスタットによる MATE1 阻害が

臨床で生じる可能性は否定できない。クレアチニンは OAT2、OCT2、及び MATE1 の内因性基質であるが、本薬を投与した健康被験者においてクレアチニンの血中濃度上昇の有害事象は報告されていない。一方、J101 試験で本薬 150～300 mg を 1 日 1 回投与された NHL 被験者のうち、血中クレアチニン増加の有害事象は 77 名中 9 名 (11.7%) に認められ、うち 7 名では Grade 1、2 名では Grade 2 の事象であった。J201 試験で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された ATL 被験者 25 名では、血中クレアチニン増加の有害事象は認められなかった。なお、J201 試験の 25 名中 1 名の被験者に Grade 3 の急性腎障害が発現し血中クレアチニンが上昇したが、本薬の休薬及び減量により回復した。したがって、バレメトスタットは *in vivo* で MATE1 を阻害する可能性があるものの、臨床上問題となる薬物相互作用が起こるリスクは小さいと考えられる (2.7.2.3.4.3)。また、P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について PBPK モデル解析によるシミュレーションを行った結果、本薬 200 mg の 1 日 1 回反復投与時に P-gp 基質であるジゴキシンを単回投与したとき、非併用時と比較して、ジゴキシンの C_{max} は最大で約 1.5 倍に、 AUC_{inf} は最大で約 1.3 倍に上昇すると予測された

(2.7.2.2.5.4)。したがって、本薬と P-gp 基質を併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に注意することが推奨される。

3.2 薬力学

J101 試験で、トリメチル化された H3K27 (tri-methylated H3K27: H3K27me3) 量の本薬投与による変化を評価した。本薬 150～300 mg の 1 日 1 回投与により、再発又は難治性 NHL 被験者 (ATL 被験者を含む) の顆粒球及び皮膚中 H3K27 のトリメチル化が阻害され、200 mg 投与での初回投与前 (ベースライン) に対する投与後の H3K27me3 の割合の算術平均値は、顆粒球では約 11.9%、皮膚中では約 39.0%であった (2.7.2.2.3.1)。

3.3 バレメトスタットの血漿中濃度と QTc 間隔の関係

J101 試験にて血漿中バレメトスタット総濃度と Fridericia 式により補正された QT 間隔 (QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF) のベースラインからの変化量 ($\Delta QTcF$) の関連性を検討した結果、バレメトスタット濃度と $\Delta QTcF$ には統計学的に有意な正の関係が認められ、バレメトスタットの血漿中濃度の上昇に伴って $\Delta QTcF$ はわずかに増加する傾向が認められた (1 ng/mL の濃度上昇に対し 0.001477 ms の延長)。本薬の推奨用量である 200 mg の 1 日 1 回投与時の定常状態での平均 C_{max} (幾何平均値で 1830 ng/mL) において、 $\Delta QTcF$ 予測値の両側 90% CI の上限は 5.472 ms であり、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) E14 ガイドライン (非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について、薬食審査発 1023 第 1 号 平成 21 年 10 月 23 日) で陰性の基準とされる信頼区間の上限値 10 ms 未満であった。したがって、バレメトスタットが臨床的に意義のある QT 間隔延長を起こすリスクは低いと考えられた (2.7.2.2.3.1)。

3.4 曝露-反応解析

曝露量と臨床反応との関係について、モデル解析により検討を行った。有効性に対する曝露-反応解析では、39 名（J101 試験 14 名、J201 試験 25 名）の ATL 患者を対象に、以下の有効性エンドポイントに対する曝露-反応関係を評価した。

- 独立効果判定委員会の判定による奏効率
- 治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率

独立効果判定委員会の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUC_{ss} として 200～850 ng·h/mL の範囲で 60%から 64%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）、LDH、及び体重が曝露-反応関係に影響のあるものであった。治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は正の曝露-反応関係を示し、非結合型 AUC_{ss} として 200～850 ng·h/mL の範囲で 55%から 67%に上昇することが予測された。検討した共変量のうち、ECOG PS が曝露-反応関係に影響のあるものであった（2.7.2.2.4.2）。

安全性に対する曝露-反応解析では 102 名（J101 試験 77 名、J201 試験 25 名）の NHL 患者を対象に、以下の安全性エンドポイントに対する曝露-反応関係を評価した。

- 臨床検査値で有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 の Grade 3 以上の血小板数減少
- 臨床検査値で Grade 3 以上の好中球数減少
- 臨床検査値で 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
- Grade 3 以上の有害事象
- 血小板数の経時的推移

血小板数の経時的推移以外の安全性エンドポイントに関してはロジスティック回帰を実施した。非結合型 AUC_{ss} 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。血小板数減少、好中球数減少、及び貧血に関しては、対応するベースラインの検査値がリスクに影響を及ぼす共変量で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、非結合型バレメトスタットの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。Grade 3 以上の有害事象に関しては、ベースラインの LDH がリスクに影響を及ぼす共変量であることが示された（2.7.2.2.4.3.1.1）。

血小板数の経時的推移の安全性エンドポイントに関しては 102 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（J101 試験 76 名、J201 試験 25 名）を対象に薬物動態-薬力学（pharmacokinetics-pharmacodynamics: PK/PDy）解析を実施した。その結果、本薬投与後の血小板数は治療開始後約 21 日を底値として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。また、本薬投与後の血小板数の推移は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用有無の部分集団間で類似することが

示された。さらに、構築した PK/PDy モデルを用いて、血小板数減少による休薬・減量の目安の適切性を検討した。設定した目安に従った休薬・減量を実施することで、Grade 4 の血小板数減少を経験した患者のうち、Grade 4 の血小板数減少を 4 回発現し本薬の投与中止に至る患者の割合は 18.5%に留まる一方、用量調節を行わない場合は 66.2%が本薬の投与を中止することが予測された。したがって、本目安の適切性が支持された (2.7.2.2.4.3.1.2)。

3.5 推奨する用法・用量

本薬の推奨用法・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」である。

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%）の患者で安全性リスクが許容可能（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、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安全性リスクが許容可能であることが示された。これは本薬の推奨用法・用量を支持するものであった (2.7.2.2.4.4)。

バレメトスタットは CYP3A 及び P-gp の基質であり、併用薬の影響によりバレメトスタットの曝露量が安全性の確立されていない領域に上昇する可能性がある。したがって、本薬を強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤と併用する場合は本薬の用量を 1/4 に、強い CYP3A 阻害作用又は P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は本薬の用量を 1/2 に、それぞれ減量することとした (2.7.2.3.3.2)。

4. 有効性の概括評価

再発又は難治性 ATL 患者に本薬を投与したときの有効性を J201 試験及び J101 試験の 2 試験で評価した。

J201 試験では、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者に対して、J101 試験で決定した本薬の次相以降の推奨用量である 200 mg を 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして投与し、本薬の有効性を検討した。

J101 試験では、再発又は難治性 NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象とし、本薬の次相以降の推奨用量を決定した。また、本試験では、副次的に有効性も評価した。

4.1 各試験の試験デザイン及び試験方法

4.1.1 試験デザイン

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する多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。本試験は日本国内で実施した。

本薬の用量は 1 日 1 回 200 mg とした。強い CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤を使用している被験者の用量は、表 2.7.3.1-2 に従った。本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に 12 時間以上間隔を空けて経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。

本試験全体の試験期間は、最初の被験者の初回来院から最後の被験者の追跡調査終了までとした。個々の被験者の試験参加期間は、同意取得日から追跡調査終了までとした。本試験は 2019 年 9 月 1 日に開始し、現在実施中である。

目標被験者数は 25 名とした。本試験の主解析のデータカットオフ日は、登録順に 21 名が Primary Efficacy Analysis Set (2.7.3.1.4.1) に含まれた日とし、2021 年 4 月 24 日とした。

J101 試験は、本薬の複数用量（150、200、250、300 mg）を用いた多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象として安全性及び PK を評価し、次相以降の推奨用量を決定することを目的とした。本試験では日本及び米国で被験者を登録し、日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人として評価した。

本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に 12 時間以上間隔を空けて経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。本試験は現在実施中である。

本試験は用量漸増、用量拡大、DDI の 3 つのパートで構成される。

用量漸増パート:

本試験の用量漸増パートでは、初回コホートの開始用量は 150 mg とした。その後の用量は、modified continual reassessment method (mCRM) から推奨される用量、毒性プロファイルの臨床的評価、及び PK/PDy の情報を考慮して、治験依頼者と治験責任医師、並びに医学

専門家、安全性評価委員会と協議の上、決定した。原則として、各コホート3名の評価可能な被験者の用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）評価期間が完了した後に次コホートの用量を決定した。用量拡大パートの推奨用量として、200 mg を選択した（2.7.3.4.1）。

各コホートの評価可能な最小被験者数は3名とし、本薬の安全性を適切に評価するために必要と判断した場合は被験者を追加した。治験薬初回投与日以降の28日間をDLT評価期間とし、DLTの定義（2.7.3.7.3）に該当する毒性の発現有無を注意深く確認した。

DLT評価期間の服薬日数が75%以上であり、DLT評価期間の安全性評価を受けているか、この期間中にDLTが発現している被験者をDLT評価対象とした。治験薬投与を開始したものの、DLT評価可能とする基準を満たさない被験者は、ベイズ流ロジスティック回帰モデルの更新の対象としなかった。

用量拡大パート:

本試験の用量拡大パートは以下の2つのコホートから構成され、特定のサブタイプのNHL患者を対象とした。用量漸増パートにて用量拡大パートの推奨用量として選択した本薬200 mgを1日1回、28日間を1サイクルとして投与したときの、安全性と忍容性、PK、予備的な有効性、PDyを評価した。次相以降の推奨用量の決定方法の詳細を2.7.3.7.2に示す。

1) ATL コホート

この拡大コホートにはATL患者を約10名登録することとした。

2) PTCL コホート

この拡大コホートにはPTCL患者を約50名（日本から約13名、米国から約37名）登録することとした。

DDI コホート:

本コホートは本申請の臨床データパッケージに含めない。なお、2020年11月2日のデータカットオフ時点で被験者は登録されていない。

4.1.2 有効性の評価項目

J201試験では、有効性の主要評価項目として、独立効果判定委員会の判定による奏効率を評価した。奏効率は、最良効果が完全寛解（complete remission: CR）、不確定完全寛解（uncertified complete remission: CRu）、又は部分寛解（partial remission: PR）と判定された被験者の割合と定義した。治験薬投与開始後のすべての時点の総合効果判定（CR、CRu、PR、病勢安定 [stable disease: SD]、再発又は病勢進行 [relapsed disease or progressive disease: RD/PD]、評価不能 [not assessable: NA] のいずれか）のうち、最良の評価を最良効果とした。J201試験の治療効果判定基準の詳細は表2.7.3.1-6及び表2.7.3.1-7に示す。副次的評価項目として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率、病変部位別の最良効果、完全寛解率、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、PFS、及びOSを評価し

た。

J101 試験では、有効性の評価項目として、治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率、病変部位別の最良効果、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、PFS、及び OS を評価した。

ATL の個々の被験者での治療効果は、J201 試験では独立効果判定委員会、並びに治験責任医師又は治験分担医師が ATL に対する効果判定基準¹を一部改変した J201 試験の治療効果判定基準に従い判定した。J101 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が、ATL に対する効果判定基準¹を一部改変した J101 試験の治療効果判定基準に従い判定した。J201 試験での効果判定方法を 2.7.3.7.1 に示す。

4.1.3 統計解析

J201 試験の有効性の主解析は、主要評価項目の特性を考慮して、Primary Efficacy Analysis Set を対象として実施した。その他の有効性の解析は、有効性解析対象集団を対象として実施した。各解析対象集団の定義は以下のとおりである。

- 有効性解析対象集団: 同意説明文書に署名し、治験薬を少なくとも 1 回は服薬した被験者の集団
- Primary Efficacy Analysis Set: 有効性解析対象集団に含まれる被験者のうち、データカットオフ日までに以下の基準を 1 つでも満たした被験者の集団
 - 独立効果判定委員会により CR、CRu、又は PR と判定された
 - 治験薬の投与を中止した
 - 独立効果判定委員会により Cycle 7 Day 1 の抗腫瘍効果判定が完了した

有効性の主解析として、独立効果判定委員会の判定による奏効率について、5%以下を帰無仮説とした二項検定を有意水準片側 5%で行った。独立効果判定委員会の判定による最良効果、完全寛解率、及び奏効率を算出し、各割合に対応する 90% CI 及び 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。有効性の副次解析として、治験責任医師又は治験分担医師判定による最良効果、完全寛解率、及び奏効率、並びに病勢コントロール率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。病変部位別の最良効果について、頻度表を作成した。奏効までの期間について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、Brookmeyer-Crowley の方法を用いて、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。年齢、性別、病型分類、前治療歴などによるサブグループ解析を行った。

J101 試験の有効性の解析は、有効性解析対象集団を用いて実施した。有効性解析対象集団は、本試験への参加に同意し、治験薬が少なくとも 1 回投与された全被験者の集団とした。最良効果、奏効率、及び病勢コントロール率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。病変部位別の最良効果を算出した。奏効までの期間について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。年

年齢、性別、病型分類、前治療歴などによるサブグループ解析を行った。

4.2 有効性の結果

J201 試験は登録された全被験者、J101 試験は ATL の被験者を対象として評価した。

4.2.1 被験者の内訳

J201 試験では、データカットオフ日（2021 年 4 月 24 日）時点で、25 名が登録され、全員に治験薬が投与された。すべての被験者が有効性解析対象集団及び Primary Efficacy Analysis Set に含まれた。データカットオフ日時点で 8 名が治験薬の投与を継続しており、17 名が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行」が 14 名であった。

J101 試験では、データカットオフ日（2020 年 11 月 2 日）時点で、78 名の再発又は難治性 NHL 患者が登録された。そのうち、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。これら 14 名の被験者はすべて有効性解析対象集団に含めた。再発又は難治性 ATL 患者のうち、データカットオフ日時点で 200 mg 投与の 6 名が治験薬の投与を継続しており、8 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 6 名）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行」が 5 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 3 名）であった。

4.2.2 被験者の人口統計学及びベースラインの特徴

J201 試験では、データカットオフ日時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は 130.0（24～453）日、追跡期間の中央値（範囲）は 28.43（13.6～71.4）週であった。有効性解析対象集団 25 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0（59～84）歳で、65 歳未満が 1 名（4.0%）、65 歳以上が 24 名（96.0%）であった。性別は、男性が 12 名（48.0%）、女性が 13 名（52.0%）であった。被験者はすべて日本人であった。

ATL の病型の内訳は急性型 16 名（64.0%）、リンパ腫型 6 名（24.0%）、予後不良因子を有する慢性型 3 名（12.0%）であった。再発／再燃／難治性の別は、再発が 8 名（32.0%）、再燃が 6 名（24.0%）、難治性が 11 名（44.0%）であった。罹患期間（ATL と最初に診断されてから治験薬投与開始までの期間）の中央値（範囲）は 761.0（245～7573）日であった。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～8）であった。モガムリズマブによる前治療歴がある被験者は 24 名、レナリドミドによる前治療歴がある被験者は 8 名であった。

J101 試験では、有効性解析対象集団の ATL 被験者 14 名全体でのデータカットオフ日時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は 115.0（15～875）日、追跡期間の中央値（範囲）は 23.07（3.3～125.0）週であった。年齢の中央値（範囲）は 66.5（37～78）歳で、65 歳未満が 7 名（50.0%）、65 歳以上が 7 名（50.0%）であった。性別は、男性が 8 名（57.1%）、女性が 6 名（42.9%）であった。人種は、アジア人が 9 名（64.3%、すべて日本人）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（35.7%、米国で登録）であった。

ATL 被験者全体の病型の内訳は急性型 7 名 (50.0%)、リンパ腫型 7 名 (50.0%) であった。罹患期間の中央値 (範囲) は 842.0 (208~3089) 日であった。すべての被験者が ATL に対する化学療法の前治療歴を有しており、前治療レジメン数の中央値 (範囲) は 2.0 (1~8) であった。モガムリズマブによる前治療歴のある被験者は 8 名、レナリドミドによる前治療歴のある被験者は 3 名であった。

4.2.3 再発又は難治性 ATL 患者での有効性

4.2.3.1 奏効率

J201 試験の独立効果判定委員会の判定による奏効率及び J101 試験の治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率を表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示す。

J201 試験では、Primary Efficacy Analysis Set の 25 名中、独立効果判定委員会の判定で PR 以上の奏効を示した被験者は 12 名であり、奏効率 (90% CI、95% CI) は 48.0 (30.5~65.9、27.8~68.7) % であった。最良効果の内訳は、CR が 5 名 (20.0%)、PR が 7 名

(28.0%) であった。奏効率に対する二項検定の結果、帰無仮説 (奏効率 $\leq 5\%$) は棄却された ($P < 0.0001$)。病変部位別の最良効果は、標的病変では、評価対象被験者 20 名中、CR が 6 名 (30.0%)、CRu が 2 名 (10.0%)、PR が 2 名 (10.0%) であり、奏効率は 50.0% であった。皮膚病変では、評価対象被験者 7 名中、CR が 1 名 (14.3%)、PR が 2 名 (28.6%) であり、奏効率は 42.9% であった。末梢血病変では、評価対象被験者 9 名中、CR が 2 名 (22.2%)、PR が 6 名 (66.7%) であり、奏効率は 88.9% であった。

J101 試験では、有効性解析対象集団の ATL 被験者全体 (14 名) のうち、治験責任医師又は治験分担医師の判定で PR 以上の奏効を示した被験者は 8 名 (150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 7 名) であり、奏効率 (95% CI) は 57.1 (28.9~82.3) % (150 mg 投与 50.0 [1.3~98.7] %、200 mg 投与 58.3 [27.7~84.8] %) であった。最良効果の内訳は、CR が 4 名 (28.6%、CR が 3 名及び CRu が 1 名) (200 mg 投与 4 名 [33.3%])、PR が 4 名 (28.6%) (150 mg 投与 1 名 [50.0%]、200 mg 投与 3 名 [25.0%]) であった。病変部位別の最良効果は、標的病変では、評価対象被験者 11 名中、CR が 3 名 (27.3%)、CRu が 1 名 (9.1%)、PR が 1 名 (9.1%) であった。皮膚病変では、評価対象被験者 3 名中、CR が 2 名 (66.7%) であった。末梢血病変では、評価対象被験者 5 名中、CR が 2 名 (40.0%)、PR が 1 名 (20.0%) であった。

表 2.5.4-1 奏効率（独立効果判定委員会の判定）：J201 試験
(Primary Efficacy Analysis Set)

Parameter Statistic/Category	N = 25	90% CI ^a	95% CI ^a	P-value ^b
Best Overall Response (n, %)				
CR	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
CRu	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
PR	7 (28.0)	(13.9, 46.2)	(12.1, 49.4)	
SD	10 (40.0)	(23.6, 58.3)	(21.1, 61.3)	
RD/PD	3 (12.0)	(3.4, 28.2)	(2.5, 31.2)	
NA	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
ND	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
CR rate (CR + CRu) (n, %)	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
ORR (CR + CRu + PR) (n, %)	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)	$P < 0.0001$

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

NA: not assessable, ND: not done

a: 90% confidence interval and 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method

b: The binomial test with a one-sided significance level of 5% under the null hypothesis that the ORR is 5% or less.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1

表 2.5.4-2 奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）：J101 試験
(有効性解析対象集団)

Parameter Statistic/Category	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Best Overall Response (n, %)			
CR	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (28.6)
PR	1 (50.0)	3 (25.0)	4 (28.6)
SD	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (14.3)
PD	1 (50.0)	2 (16.7)	3 (21.4)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
ORR (CR + PR) (n, %) ^a	1 (50.0)	7 (58.3)	8 (57.1)
95% CI ^b	(1.3, 98.7)	(27.7, 84.8)	(28.9, 82.3)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

CR is including uncensored CR (CRu) for ATL.

NE: not evaluable, ND: not done

a: ORR: overall response rate. Responders for overall response is defined as subjects whose best response is assessed as CR or PR.

b: 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method

Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

4.2.3.2 奏効期間

J201 試験及び J101 試験の奏効期間を表 2.5.4-3 及び表 2.5.4-4 に示す。

J201 試験では、奏効期間の中央値は推定不能であった。データカットオフ日時点では、奏効が認められた被験者 12 名中 3 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 1 名は 52 週を超えていた。

J101 試験では、ATL 被験者全体での奏効期間の中央値（95% CI）は推定不能（150 mg 投与 8.14 [推定不能] 週、200 mg 投与では推定不能）であった。200 mg 投与では、データカ

2.5 臨床に関する概括評価

バレメトスタットトシル酸塩

エザルミア錠 50 mg、100 mg

ットオフ日時点では、奏効が認められた被験者 7 名中 4 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 3 名は 52 週を超えていた。

表 2.5.4-3 奏効期間: J201 試験（有効性解析対象集団）

N = 25	
Duration of Response	
Subjects with Response	12
RD/PD or Death	5 (41.7)
Censored	7 (58.3)
new anticancer therapy	0 (0.0)
event after missing 2 or more consecutive tumor assessment	0 (0.0)
lost to follow-up	0 (0.0)
withdraw consent	0 (0.0)
ongoing without event	6 (50.0)
other	1 (8.3)
Median (Weeks)	-
95% CI ^a	(8.14, -)

n (%), percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.

a: 95% confidence interval based on the method of Brookmeyer and Crowley

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.2-1

表 2.5.4-4 奏効期間: J101 試験（有効性解析対象集団）

	150 mg/day N = 2	200 mg/day N = 12	Total N = 14
Duration of Response			
Subjects with Response (CR+PR) ^a	n = 1	n = 7	n = 8
No. (%) of Subjects with PD	1 (100.0)	1 (14.3)	2 (25.0)
No. (%) of Subjects Censored	0 (0.0)	6 (85.7)	6 (75.0)
Median (Weeks)	8.14	-	-
95% CI	(-, -)	(6.14, -)	(6.14, -)
Minimum, Maximum	8.1, 8.1	0.1+, 92.1+	0.1+, 92.1+

Percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.

CR is including uncertified CR (CRu) for ATL.

a: The Kaplan-Meier estimates of median and the corresponding 95% CI based on a generalization of Brookmeyer and Crowley method using log-log transformation for survival function are provided. Minimum and maximum include "+" after value indicates censoring.

Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-2

4.2.3.3 病勢コントロール率

J201 試験では、SD 以上の効果を示した被験者は 25 名中 22 名であり、病勢コントロール率（95% CI）は 88.0（68.8～97.5）%であった。

J101 試験では、SD 以上の効果を示した被験者は 14 名中 10 名（150 mg 投与 2 名中 1 名、200 mg 投与 12 名中 9 名）であり、病勢コントロール率（95% CI）は 71.4（41.9～91.6）%（150 mg 投与 50.0 [1.3～98.7] %、200 mg 投与 75.0 [42.8～94.5] %）であった。

4.2.3.4 奏効までの期間

J201 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 25 名中 12 名であり、奏効までの期間の

中央値（範囲）は 6.21（4.1～24.1）週であった。

J101 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 14 名中 8 名（150 mg 投与 2 名中 1 名、200 mg 投与 12 名中 7 名）であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.14（7.3～84.1）週（150 mg 投与 8.14 [8.1～8.1] 週、200 mg 投与 8.14 [7.3～84.1] 週）であった。

4.2.3.5 無増悪生存期間及び全生存期間

J201 試験では、PFS の中央値（95% CI）は 32.14（13.14～推定不能）週であった。OS の中央値（95% CI）は 71.43（28.29～71.43）週であった。

J101 試験では、ATL 被験者全体での PFS の中央値（95% CI）は推定不能（150 mg 投与 12.14 [8.14～16.14] 週、200 mg 投与で推定不能）であった。OS の中央値は 150 mg 投与及び 200 mg 投与ともに推定不能であった。J101 試験では、長期間の生存の追跡は治験実施計画書第 版（20 年 月 日）の施行以降に開始され、データカットオフ日時点では生存期間のデータのある被験者が限られていたことから、OS は十分に評価できなかった。

4.2.3.6 サブグループ解析

奏効率に対して、J201 試験では、年齢、性別、体格指数（body mass index: BMI）、再発／再燃／難治性、病型分類、及び前治療歴（造血幹細胞移植歴、モガムリズマブ又はレナリドミド前治療歴）別のサブグループ解析を実施した（2.7.3.3.3.1）。J101 試験では、病型分類及び前治療歴別のサブグループ解析を実施した（2.7.3.3.3.1）。また、J101 試験で、奏効率及び奏効期間に対して登録地域（日本又は米国）別のサブグループ解析を実施した（2.7.3.3.3.2）。

J201 試験では、Primary Efficacy Analysis Set での独立効果判定委員会の判定による奏効率は、年齢、性別、BMI、再発／再燃／難治性、病型分類、前治療歴に関わらず、いずれのサブグループでも全体と大きな違いはなく、奏効率に影響を及ぼすと思われる因子は認められなかった。再発の被験者（8 名）での奏効率（95% CI）は 37.5（8.5～75.5）%、再燃の被験者（6 名）では 66.7（22.3～95.7）%、難治性の被験者（11 名）では 45.5（16.7～76.6）%であり、再発、再燃、又は難治性に関わらず、高い奏効率が認められた。モガムリズマブによる前治療歴がある被験者（24 名）では、奏効率（95% CI）は 45.8（25.6～67.2）%、モガムリズマブによる前治療歴がない被験者（1 名）では 100.0（2.5～100.0）%であった。レナリドミドによる前治療歴がある被験者（8 名）では、奏効率（95% CI）は 50.0（15.7～84.3）%、レナリドミドによる前治療歴がない被験者（17 名）では 47.1（23.0～72.2）%であった。モガムリズマブ又はレナリドミドによる前治療歴がある被験者でも高い奏効率が認められた。

J101 試験では、有効性解析対象集団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は、病型分類、前治療歴に関わらず、いずれのサブグループでも全体と大きな違いはなく、奏効率に影響を及ぼすと思われる因子は認められなかった。モガムリズマブによる前治療歴がある被験者（8 名: 150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 6 名）では、奏効率（95% CI）は

75.0 (34.9～96.8) % (150 mg 投与 50.0 [1.3～98.7] %、200 mg 投与 83.3 [35.9～99.6] %)、モガムリズマブによる前治療歴がない被験者 (200 mg 投与のみ 6 名) では、33.3 (4.3～77.7) %であった。レナリドミドによる前治療歴がある被験者 (3 名: 150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 2 名) では、奏効率 (95% CI) は 33.3 (0.8～90.6) % (150 mg 投与 0.0 [0.0～97.5] %、200 mg 投与 50.0 [1.3～98.7] %)、レナリドミドによる前治療歴がない被験者 (11 名: 150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 10 名) では、63.6 (30.8～89.1) % (150 mg 投与 100.0 [2.5～100.0] %、200 mg 投与 60.0 [26.2～87.8] %) であった。モガムリズマブ又はレナリドミドによる前治療歴がある被験者でも高い奏効率が認められた。

J101 試験では、日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人として評価した。日本人での奏効率 (95% CI) は、66.7 (29.9～92.5) % (150 mg 投与 50.0 [1.3～98.7] %、200 mg 投与 71.4 [29.0～96.3] %) であった。奏効期間の中央値 (95% CI) は、推定不能 (150 mg 投与 8.14 [推定不能] 週、200 mg 投与で推定不能) であった。日本人と全体で 200 mg 投与での奏効率に大きな違いはなく、日本人と全体とで本薬の有効性は一貫していた。

4.3 推奨用量の妥当性

本薬の用法・用量は、200 mg を 1 日 1 回経口投与とした。

J101 試験で NHL 患者での用量漸増パートにて、200 mg 1 日 1 回投与で 9 名中 1 名、300 mg 1 日 1 回投与で 2 名中 2 名に DLT が認められた。用量漸増パートの結果を受け、mCRM、毒性プロファイル評価、PK/PDyなどを総合的に評価した結果、用量拡大パートの ATL コホートの用量として 200 mg を選択した。J101 試験では、用量漸増パート及び用量拡大パートの ATL 被験者全体で、150 mg 1 日 1 回投与の 2 名中 1 名、200 mg 1 日 1 回投与の 12 名中 7 名で PR 以上の奏効が認められた。また、200 mg 1 日 1 回投与時の血小板数減少などの血液毒性に関わる有害事象は管理可能であった。これらの結果、及び PDy バイオマーカー (ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化) 阻害のシミュレーションや安全性の曝露-反応解析結果 (2.7.2.3.6) も踏まえ、次相以降の推奨用量として、高い有効性が期待でき、かつ忍容性も良好な 200 mg を選択した。

J201 試験では、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者に対し、200 mg の 1 日 1 回 28 日間投与を 1 サイクルとするレジメンにて、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。J101 試験及び J201 試験での有効性及び安全性の臨床成績、PPK 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 の 1 日 1 回経口投与を推奨できることが裏付けられた (2.7.2.2.4、2.7.2.3.6)。したがって、本薬の用法・用量は 200 mg を 1 日 1 回経口投与とした。なお、J103 試験及び J109 試験の結果から、バレメトスタットの AUC 及び Cmax は、高脂肪食の摂取後にはそれぞれ約 30%及び約 50%、低脂肪食の摂取後にはそれぞれ約 50%及び約 60%低下することが判明したため、J101 試験及び J201 試験と同様に空腹時 (食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後) 投与を推奨することとした (2.7.2.3.6.2)。

4.4 有効性の結論

J201 試験と J101 試験の結果、本薬は再発又は難治性 ATL 患者に対して臨床的に有意な有効性を示した。再発、再燃、又は難治性 ATL 患者を対象とした J201 試験では、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、主要評価項目の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）%と高かった。また、奏効期間の中央値はデータカットオフ日時点では推定できなかったが、奏効が認められた被験者 12 名中 3 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 1 名は 52 週を超えていた。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（28.29～71.43）週と、長期間にわたる有効性が認められた。再発又は難治性の NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象とした J101 試験では、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された ATL 被験者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）%であった。奏効期間の中央値はデータカットオフ日時点では推定できなかったが、奏効が認められた被験者 7 名中 4 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 3 名は 52 週を超えていた。これらの結果から、J201 試験及び J101 試験で、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与による一貫した有効性が確認された。

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承認されている。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に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、奏効率（95% CI）は、J201 試験ではそれぞれ 45.8（25.6～67.2）%（11/24）又は 50.0（15.7～84.3）%（4/8）、J101 試験ではそれぞれ 83.3（35.9～99.6）%（5/6）又は 50.0（1.3～98.7）%（1/2）であった。既存の化学療法による前治療歴のある被験者でも、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与による高い有効性が認められた。

再発又は再燃 ATL 患者を対象としたレナリドミドの第 II 相試験では、モガムリズマブによる前治療歴のある被験者での奏効率（95% CI）は 18（2～52）%、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者を対象としたツシジノスタットの第 II 相試験（すべての被験者がモガムリズマブによる前治療歴あり）では奏効率（95% CI）は 30（13～53）%と報告されている^{2,3}。各試験間での比較は対象被験者や試験デザインの違いなどのため限界があるが、モガムリズマブによる前治療歴のある被験者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、既承認薬と比較して遜色のない良好な有効性が認められた。

また、J201 試験では、難治性 ATL 被験者での奏効率（95% CI）は 45.5（16.7～76.6）%であり、難治性 ATL 被験者でも本薬の一貫した有効性が認められた。

被験者がすべて日本人である J201 試験の結果から、日本人の再発又は難治性 ATL 患者に対する本薬の有効性が示された。J101 試験では日本以外に米国でも被験者が登録されたが、日本人集団と全体集団との間で一貫した有効性が確認された。

本薬は再発又は難治性 ATL 患者に対して高い奏効率及び長期間にわたる有効性を示した。本薬は既存の治療薬とは異なる新規の作用機序を有する薬剤として、再発又は難治性

ATL に対する治療の新たな選択肢になることが示された。再発又は難治性 ATL 患者に対して本薬を提供することの臨床的意義は大きいと考える。

参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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. 安全性の概括評価

本薬の再発又は難治性の ATL 患者に対する安全性は、主に、本邦で実施した再発又は難治性の ATL 患者を対象とした J201 試験の安全性データ、並びに本邦及び米国で実施した再発又は難治性の NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象とした J101 試験の安全性データに基づき評価した。J201 試験及び J101 試験は、いずれも継続中の試験であるが、J201 試験は 2021 年 4 月 24 日、J101 試験は 2020 年 11 月 2 日をデータカットオフ日とし、これらのカットオフデータに基づいて評価した。なお、J101 試験は、用量漸増パートで本薬 150 mg、200 mg、250 mg、又は 300 mg を 1 日 1 回、用量拡大パートで 200 mg を 1 日 1 回被験者に投与したが、本項では推奨用量である 200 mg 投与の被験者の安全性の結果を主に評価した。

各試験では、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECOG PS、及び心電図を安全性の評価項目とした。なお、有害事象の重症度（Grade）は、J201 試験及び J101 試験でそれぞれ CTCAE Ver.5.0 及び Ver.4.0 に準じて判定した。

5.1 全般的な曝露状況

J201 試験及び J101 試験に登録された被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.4.1-6 及び表 2.7.4.1-7 に示す。

J201 試験の安全性解析対象集団に含まれた被験者は 25 名であった。治験薬の投与が中止された被験者は 17 名（68.0%）であり、中止理由は、病勢進行が 14 名、有害事象が 2 名、医師判断が 1 名であった。データカットオフ時点での本薬の投与期間の中央値（範囲）は 130.0（24～453）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 99.67（11.0～100.0）%であった。

J101 試験の安全性解析対象集団に含まれた被験者は 77 名であった。このうち本薬 200 mg を投与された被験者は 61 名であった。この 61 名のうち治験薬の投与が中止された被験者は 42 名（68.9%）であり、主な中止理由は、病勢進行が 19 名、臨床的増悪が 10 名、被験者からの申し出が 4 名であった。データカットオフ時点での本薬の投与期間の中央値（範囲）は 118.0（1～1336）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 100.00（71.0～100.0）%であった。

J201 試験では投与期間が 6 ヶ月以上の被験者が 10 名、1 年以上の被験者が 2 名、J101 試験の 200 mg 投与では投与期間が 6 ヶ月以上の被験者が 21 名、1 年以上の被験者が 10 名、2 年以上の被験者が 5 名であった。

5.2 安全性評価被験者集団の特徴

J201 試験及び J101 試験での被験者背景をそれぞれ表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 に示す。

J201 試験の被験者 25 名は全員日本人の ATL 患者であった。年齢の中央値（範囲）は 69.0（59～84）歳であり、65 歳以上が 24 名（96.0%）であった。男性は 12 名（48.0%）であった。ECOG PS は、0 が 13 名（52.0%）、1 が 10 名（40.0%）、2 が 1 名（4.0%）、3 が 1 名（4.0%）であった。前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～8）であり、モガムリズマブ前治療歴がある被験者は 24 名（96.0%）、レナリドミド前治療歴がある被験者は 8 名

(32.0%) であった。

J101 試験の 200 mg 投与の被験者 61 名のうち、ATL 患者は 12 名 (19.7%)、PTCL 患者は 42 名 (68.9%)、B 細胞リンパ腫患者は 7 名 (11.5%) であった。試験実施国が日本である被験者は 30 名 (49.2%)、米国である被験者は 31 名 (50.8%) であり、人種はアジア人が 33 名 (54.1%)、白人が 22 名 (36.1%)、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 名 (9.8%) であった。年齢の中央値 (範囲) は 69.0 (37~82) 歳であり、65 歳以上は 37 名 (60.7%) であった。男性は 36 名 (59.0%) であった。ECOG PS は、0 が 30 名 (49.2%)、1 が 30 名 (49.2%)、4 が 1 名 (1.6%) であった。前治療レジメン数の中央値 (範囲) は 2.0 (1~8) であった。

5.3 有害事象の分析

5.3.1 有害事象の概要

J201 試験及び J101 試験の有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示す。

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名全員 (100.0%) に有害事象が認められた。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 2 名 (8.0%)、治験薬の休薬に至った有害事象は 5 名 (20.0%)、治験薬の減量に至った有害事象は 2 名 (8.0%) に認められた。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名全員 (100.0%) に有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 41 名 (67.2%)、重篤な有害事象は 20 名 (32.8%) 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 1 名 (1.6%)、治験薬の休薬に至った有害事象は 27 名 (44.3%)、治験薬の減量に至った有害事象は 4 名 (6.6%) に認められた。

5.3.2 比較的良好に見られる有害事象

J201 試験及び J101 試験で比較的良好に見られた有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に示す。

J201 試験 (25 名) で発現割合が 20%以上であった有害事象は、血小板数減少 (20 名 [80.0%])、貧血 (12 名 [48.0%])、脱毛症 (10 名 [40.0%])、味覚不全 (9 名 [36.0%])、好中球数減少 (7 名 [28.0%])、リンパ球数減少 (6 名 [24.0%])、食欲減退、発熱、及び白血球数減少 (各 5 名 [20.0%]) であった。発現割合が 20%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少 (20 名 [80.0%])、貧血 (11 名 [44.0%])、脱毛症 (10 名 [40.0%])、味覚不全 (9 名 [36.0%])、リンパ球数減少、好中球数減少、及び白血球数減少 (各 5 名 [20.0%]) であった。

J101 試験の 200 mg 投与 (61 名) で発現割合が 20%以上であった有害事象は、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%])、脱毛症 (19 名 [31.1%])、下痢 (17 名 [27.9%])、白血球数減少 (16 名

[26.2%])、及び悪心（14 名 [23.0%]）であった。発現割合が 20%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少（29 名 [47.5%]）、味覚不全（28 名 [45.9%]）、貧血及び脱毛症（各 19 名 [31.1%]）、好中球数減少（18 名 [29.5%]）、白血球数減少（14 名 [23.0%]）、下痢及び悪心（各 13 名 [21.3%]）であった。

J201 試験及び J101 試験の 200 mg 投与で比較的良好に見られた有害事象の多くは、血小板数減少をはじめとする血液毒性に関わる有害事象であり、両試験で安全性プロファイルは類似していた。

5.3.3 Grade 3 以上の有害事象

J201 試験及び J101 試験で比較的良好に見られた Grade 3 以上の有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示す。

J201 試験では、25 名中 15 名（60.0%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び血小板数減少（各 8 名 [32.0%]）、リンパ球数減少（4 名 [16.0%]）、並びに好中球数減少及び白血球数減少（各 3 名 [12.0%]）であった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 41 名（67.2%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、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。

J201 試験及び J101 試験の 200 mg 投与で比較的良好に見られた Grade 3 以上の有害事象の多くは、血液毒性に関わる有害事象であり、両試験で安全性プロファイルは類似していた。

また、J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした曝露-反応解析の結果から、バレメトスタットの曝露量（非結合型 AUCss）と Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、正の関係にあることが示された（2.7.2.2.4.3）。

5.3.4 重篤な有害事象

5.3.4.1 死亡

J201 試験及び J101 試験での死亡の要約をそれぞれ表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に示す。両試験では、治験薬の最終投与日から 35 日後までに認められた死亡を治験治療中の死亡として集計した（ただし、J101 試験で死亡までの生存調査を実施したのは治験実施計画書第 ■ 版 [20 ■ 年 ■ 月 ■ 日作成] への改訂以降であったため、データカットオフ時点で生存情報が得られた被験者は限られる）。

J201 試験の安全性解析対象集団の 25 名では、治験治療中の死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

J101 試験の安全性解析対象集団の 77 名では、治験治療中の死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかったものの、GCP 違反に該当し（同意取得前に試験固有の検査を実施）、すべての解析対象集団に含められなかった被験者 1 名（200 mg 投与）で治験治療中の死亡

が認められた。死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。疾患進行は死亡に至った有害事象に該当した。

5.3.4.2 その他の重篤な有害事象

J201 試験及び J101 試験で認められた重篤な有害事象（死亡を除く）発現被験者一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示す。

J201 試験では、25 名中 8 名（32.0%）に 12 件の重篤な有害事象が認められた。2 名以上に発現した事象はなく、内訳はサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染再燃、肺炎、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、肝機能異常、急性腎障害、血小板数減少、及び過量投与（各 1 名 [4.0%]）であった（肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名、発熱性好中球減少症及び下部消化管出血は同一被験者 1 名、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、肺炎、及び高カルシウム血症は同一被験者 1 名に発現）。重篤な事象 12 件のうち、7 件が治験薬に対する措置を必要とした（治験薬の投与中止：心不全、減量：肝機能異常及び急性腎障害、休薬：下部消化管出血、発熱性好中球減少症、血小板数減少、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎）。重篤な事象 12 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は後遺症ありで回復）。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 20 名（32.8%）に重篤な有害事象が認められた。比較的良好に見られた重篤な有害事象（2 名以上に発現）は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、サイトメガロウイルス感染、腫瘍熱、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、及び発熱（各 2 名 [3.3%]）であった。

5.3.5 その他の重要な有害事象

5.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

J201 試験では、25 名中 2 名（8.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。内訳は、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。心不全は、Grade 3 の重篤事象であり、投薬などの処置により転帰は軽快となった。血小板数減少は Grade 4 の非重篤事象であり、発現した被験者は血小板数減少の既往があった。血小板輸血などの処置を受け、転帰は未回復であった。

J101 試験 200 mg 投与の 61 名で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 名（1.6%）に認められた大腸炎（Grade 1、非重篤）であった。治験薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。

5.3.5.2 治験薬の減量に至った有害事象

J201 試験では、25 名中 2 名（8.0%）に治験薬の減量に至った有害事象が発現した。内訳は、食欲減退、肝機能異常、及び急性腎障害が各 1 名（肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名に発現）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。食欲減退は

Grade 2（非重篤）であり、データカットオフ日時点での転帰は未回復であった。肝機能異常及び急性腎障害はいずれも Grade 3 の重篤事象であり、投薬などの処置によりいずれも転帰は回復となった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 4 名（6.6%）に治験薬の減量に至った有害事象が発現した。内訳は、血小板数減少 2 名、貧血及び下痢各 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。いずれの事象も非重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

また、J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした曝露-反応解析の結果から、バレメトスタットの曝露量（非結合型 AUCss）と治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、正の関係にあることが示された（2.7.2.2.4.3）。

5.3.5.3 治験薬の休薬に至った有害事象

J201 試験では、25 名中 5 名（20.0%）に治験薬の休薬に至った有害事象が発現した。内訳は、発熱性好中球減少症及び血小板数減少各 2 名（8.0%）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、貧血、肺出血、下部消化管出血、光線過敏性反応、及び好中球数減少各 1 名

（4.0%）であった（下部消化管出血及び発熱性好中球減少症が同一被験者 1 名、肺出血、発熱性好中球減少症、貧血、及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎が同一被験者 1 名、血小板数減少及び好中球数減少が同一被験者 1 名に発現）。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 27 名（44.3%）に治験薬の休薬に至った有害事象が発現した。比較的によく見られた治験薬の休薬に至った有害事象（2 名以上に発現）は、味覚不全（4 名 [6.6%]）、サイトメガロウイルス感染、好中球数減少、及び血小板数減少（各 3 名 [4.9%]）、疲労、食欲減退、肺臓炎、及び倦怠感（各 2 名 [3.3%]）であった。

なお、治験薬の休薬に至った有害事象としては集計されていないが、J201 試験（25 名）及び J101 試験の 200 mg 投与（61 名）では、治験薬の減量に至った有害事象を発現したそれぞれ 2 名及び 4 名の被験者が、休薬を経て再開後に治験薬を減量した（治験薬の休薬を経て再開時に減量となった場合、減量に至った有害事象としてのみ集計）。

また、J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした曝露-反応解析の結果から、バレメトスタットの曝露量（非結合型 AUCss）と治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、正の関係にあることが示された（2.7.2.2.4.3）。

5.4 検討を要する有害事象

本項では、血液毒性（血小板数減少、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、及び白血球数減少）、二次性悪性腫瘍、及び感染症に関連する有害事象を、表 2.7.4.1-5 に示す ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の基本語を用いてグループ化して評価した結果を示す。グループ化した有害事象の結果を示す際、事象名に「」を付与して記載した。必要に応じて、臨床検査の結果も踏まえて包括的に評価した。

5.4.1 血液毒性

5.4.1.1 血小板数減少

J201 試験及び J101 試験では、Grade 4（血小板数が 25,000/ μ L 未満）の血小板数減少を発現した場合、治験薬の休薬又は段階的な減量をした（各試験での用量調節基準は 2.7.4.7.1 参照）。

1) グループ化した有害事象の評価

J201 試験では、25 名中 20 名（80.0%）が「血小板数減少」を発現した。発現した「血小板数減少」の重症度は、Grade 1 が 9 名（36.0%）、Grade 2 が 3 名（12.0%）、Grade 3 が 5 名（20.0%）、Grade 4 が 3 名（12.0%）であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「血小板数減少」を発現した被験者は 1 名（4.0%）であった。重篤となった事象は Grade 4 の血小板数減少であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。この被験者は本事象により休薬に至り、無処置で回復した後に休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開した。「血小板数減少」を発現した 20 名中 3 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 1 名、休薬: 2 名、減量: 0 名）。治験薬の投与中止に至った被験者には血小板数減少の既往があり、転帰は未回復であった。治験薬の休薬に至った 2 名の転帰は回復であり、回復後に休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開した。Grade 3 以上の「血小板数減少」と同時期に出血に関連する事象を発現した被験者は 2 名であり、1 名は Grade 3 の胃腸出血（非重篤）、もう 1 名は Grade 3 の下部消化管出血（重篤）であった。胃腸出血は治験薬との因果関係が否定され、下部消化管出血は因果関係が否定されなかった。転帰はいずれも回復であった。「血小板数減少」を発現した 20 名での「血小板数減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（8～22）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 40.0（14～184）日であった。J201 試験で血小板輸血による治療を受けた被験者は 25 名中 5 名（20.0%）であった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 35 名（57.4%）が「血小板数減少」を発現した。発現した「血小板数減少」の重症度は、Grade 1 が 17 名（27.9%）、Grade 2 が 8 名（13.1%）、Grade 3 が 3 名（4.9%）、Grade 4 が 7 名（11.5%）であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「血小板数減少」を発現した被験者は 1 名（1.6%）であった。重篤となった事象は Grade 4 の血小板減少症であり、治験薬との因果関係は否定された。この被験者は本事象により休薬に至り、無処置で回復後、休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開した。また、GCP 違反に該当したため、すべての解析対象集団に含められなかった 1 名でも、重篤な「血小板数減少」が認められた。重篤となった事象は Grade 4 の血小板減少症であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。この被験者は本事象により休薬に至った。本被験者は、血小板減少症と同時期に出血に関連する事象（Grade 2 の鼻出血、Grade 1 の紫斑、Grade 1 の挫傷）を発現しており、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。これらの事象の転帰は、鼻出血（回復）を除いて未回復であった。J101 試験で Grade 3 以上の血小板数減少と同時期に出血に関連する事象を発現した被験者は、上記の 1 名のみであった。200 mg 投与で「血小板数減少」を発現した 35 名中 6 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 4 名、減量: 2 名）。治験薬の休薬に至った被験者 4 名の転帰は、回

復が1名、軽快が1名、未回復が2名であり、転帰が軽快及び回復の各1名は休薬前と同じ投与量で治験薬の投与を再開し、転帰が未回復の2名は他の理由で治験薬の投与を中止した。治験薬の減量に至った被験者2名はいずれも休薬し、回復後に減量して治験薬の投与を再開した。200 mg 投与で「血小板数減少」を発現した35名での「血小板数減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後15.0（2～190）日であり、持続期間の中央値（範囲）は41.0（8～1247）日であった。J101試験の200 mg 投与で血小板輸血による治療を受けた被験者は61名中6名（9.8%）であった。

2) 臨床検査値（血小板数）の評価

J201試験（25名）で、血小板数値のCTCAE Gradeが治験薬投与開始後に1 Grade悪化（血小板数の減少を表す、以降同様）した被験者は10名（40.0%）、2 Grade悪化した被験者は4名（16.0%）、3 Grade悪化した被験者は7名（28.0%）、4 Grade悪化した被験者はいなかった。また、血小板数値の治験薬投与開始後の最大 GradeがGrade 1以上であった被験者は23名（92.0%）、Grade 3以上であった被験者は8名（32.0%）（Grade 3が5名、Grade 4が3名）であった。治験薬投与開始後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3以上）に減少した被験者8名での、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は23.0（10～58）日であり、そのうち回復した7名の被験者で、初めて血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3以上）になった日から $50 \times 10^9/L$ 以上（Grade 2以下）に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、4.0（2～20）日であった。

J101試験の200 mg 投与（61名）で、血小板数値のCTCAE Gradeが治験薬投与開始後に1 Grade悪化した被験者は28名（45.9%）、2 Grade悪化した被験者は7名（11.5%）、3 Grade悪化した被験者は7名（11.5%）、4 Grade悪化した被験者は2名（3.3%）であった。また、血小板数値の治験薬投与開始後の最大 GradeがGrade 1以上であった被験者は48名（78.7%）、Grade 3以上であった被験者は11名（18.0%）（Grade 3が4名、Grade 4が7名）であった。治験薬投与開始後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3以上）に減少した被験者11名での、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は15.0（8～190）日であり、そのうち回復した7名の被験者で、初めて血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3以上）になった日から $50 \times 10^9/L$ 以上（Grade 2以下）に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、12.0（2～23）日であった。

J201試験及びJ101試験の被験者を対象とした曝露-反応解析の結果から、バレメトスタットの曝露量（非結合型AUCss）と臨床検査値でCTCAE Grade 3以上の血小板数減少の発現割合は、正の関係にあることが示された。また、血小板数の経時的推移に関するPK/PDy解析の結果から、本薬投与後の血小板数は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。さらに構築したPK/PDyモデルを用いて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。

(2.7.2.2.4.3)。

以上より、「血小板数減少」は、J201 試験及び J101 試験の 200 mg 投与で最も多く報告された有害事象であった。認められた「血小板数減少」の多くは Grade 1 又は 2 で一過性であり、重症度によらずほとんどが支持療法、あるいは本薬の休薬又は減量により回復した。PK/PDy 解析の結果も血小板数減少が自発的に回復することを支持するものであり、また、J201 試験及び J101 試験と同様の休薬・減量基準により管理可能であることを裏付けた。

5.4.1.2 貧血

J201 試験及び J101 試験では、輸血を必要とする Grade 3 以上の貧血を発現した場合、治験薬の休薬又は段階的な減量をした（各試験での用量調節基準は 2.7.4.7.1 参照）。

1) グループ化した有害事象の評価

J201 試験では、25 名中 13 名（52.0%）が「貧血」を発現した。発現した「貧血」の重症度は、Grade 1 が 2 名（8.0%）、Grade 2 が 3 名（12.0%）、Grade 3 が 8 名（32.0%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上の「貧血」を発現した被験者は 8 名（32.0%）であった。重篤な「貧血」を発現した被験者はいなかった。「貧血」を発現した 13 名中 1 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 1 名、減量: 0 名）。J201 試験で赤血球輸血による治療を受けた被験者は 25 名中 3 名（12.0%）であった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 24 名（39.3%）が「貧血」を発現した。発現した「貧血」の重症度は、Grade 1 が 7 名（11.5%）、Grade 2 が 10 名（16.4%）、Grade 3 が 7 名（11.5%）、Grade 4 が 0 名であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「貧血」を発現した被験者はいなかった。「貧血」を発現した 24 名中 2 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 1 名、減量: 1 名）。200 mg 投与で赤血球輸血による治療を受けた被験者は 61 名中 9 名（14.8%）であった。

2) 臨床検査値（ヘモグロビン値）の評価

J201 試験（25 名）で、ヘモグロビン値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（ヘモグロビン値の減少を表す、以降同様）した被験者は 15 名（60.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 3 名（12.0%）、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、ヘモグロビン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 24 名（96.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 8 名（32.0%）（全員 Grade 3）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、ヘモグロビン値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 26 名（42.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 9 名（14.8%）、3 Grade 又は 4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、ヘモグロビン値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 53 名（86.9%）、Grade 3 以上であった被験者は 14 名（23.0%）（全員 Grade 3）であった。

J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした曝露-反応解析の結果から、バレメトスタット

トの曝露量（非結合型 AUC_{ss}）と臨床検査値で CTCAE Grade 3 以上の貧血の発現割合は、正の関係にあることが示された（2.7.2.2.4.3）。

5.4.1.3 好中球数減少

J201 試験及び J101 試験では、7 日間を超えて持続する Grade 4（好中球数 500/ μ L 未満）の好中球数減少を発現した場合、治験薬の休薬又は段階的な減量をした（各試験での用量調節基準は 2.7.4.7.1 参照）。

1) グループ化した有害事象の評価

J201 試験では、25 名中 7 名（28.0%）が「好中球数減少」を発現した。発現した「好中球数減少」の重症度は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 4 名（16.0%）、Grade 3 が 2 名（8.0%）、Grade 4 が 1 名（4.0%）であり、Grade 3 以上の「好中球数減少」を発現した被験者は 3 名（12.0%）であった。重篤な「好中球数減少」を発現した被験者はいなかった。「好中球数減少」を発現した 7 名中 1 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 1 名、減量: 0 名）。J201 試験で顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor: G-CSF）の投与を受けた被験者は 25 名中 5 名（20.0%）であった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 20 名（32.8%）が「好中球数減少」を発現した。発現した「好中球数減少」の重症度は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 6 名（9.8%）、Grade 3 が 9 名（14.8%）、Grade 4 が 5 名（8.2%）であり、Grade 3 以上の「好中球数減少」を発現した被験者は 14 名（23.0%）であった。重篤な「好中球数減少」を発現した被験者はいなかった。「好中球数減少」を発現した 20 名中 3 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 3 名、減量: 0 名）。200 mg 投与で G-CSF の投与を受けた被験者は 61 名中 4 名（6.6%）であった。

2) 臨床検査値（好中球数）の評価

J201 試験（25 名）で、好中球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（好中球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 1 名（4.0%）、2 Grade 悪化した被験者は 5 名（20.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 3 名（12.0%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（4.0%）であった。また、好中球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 10 名（40.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 5 名（20.0%）（Grade 3 が 4 名、Grade 4 が 1 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、好中球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、2 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、3 Grade 悪化した被験者は 8 名（13.1%）、4 Grade 悪化した被験者は 5 名（8.2%）であった。また、好中球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 31 名（50.8%）、Grade 3 以上であった被験者は 22 名（36.1%）（Grade 3 が 15 名、Grade 4 が 7 名）であった。

J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした曝露-反応解析の結果から、バレメトスタット

トの曝露量（非結合型 AUC_{ss}）と臨床検査値で CTCAE Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合は、正の関係にあることが示された（2.7.2.2.4.3）。

5.4.1.4 リンパ球数減少

1) グループ化した有害事象の評価

J201 試験では、25 名中 6 名（24.0%）が「リンパ球数減少」を発現した。発現した「リンパ球数減少」の重症度は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 2 名（8.0%）、Grade 3 が 3 名（12.0%）、Grade 4 が 1 名（4.0%）であり、Grade 3 以上の「リンパ球数減少」を発現した被験者は 4 名（16.0%）であった。重篤な「リンパ球数減少」を発現した被験者はいなかった。「リンパ球数減少」を発現した 6 名では、治験薬に対する措置を必要とした被験者はいなかった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 11 名（18.0%）が「リンパ球数減少」を発現した。発現した「リンパ球数減少」の重症度は、Grade 1 が 1 名（1.6%）、Grade 2 が 0 名、Grade 3 が 9 名（14.8%）、Grade 4 が 1 名（1.6%）であり、Grade 3 以上の「リンパ球数減少」を発現した被験者は 10 名（16.4%）であった。重篤な「リンパ球数減少」を発現した被験者はいなかった。「リンパ球数減少」を発現した 11 名では、治験薬に対する措置を必要とした被験者はいなかった。

2) 臨床検査値（リンパ球数）の評価

J201 試験（25 名）で、リンパ球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化（リンパ球数の減少を表す、以降同様）した被験者は 8 名（32.0%）名、2 Grade 悪化した被験者は 8 名（32.0%）、3 Grade 悪化した被験者は 5 名（20.0%）、4 Grade 悪化した被験者はいなかった。また、リンパ球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 24 名（96.0%）、Grade 3 以上であった被験者は 15 名（60.0%）（Grade 3 が 11 名、Grade 4 が 4 名）であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で、リンパ球数値の CTCAE Grade が治験薬投与開始後に 1 Grade 悪化した被験者は 15 名（24.6%）、2 Grade 悪化した被験者は 9 名（14.8%）、3 Grade 悪化した被験者は 9 名（14.8%）、4 Grade 悪化した被験者は 1 名（1.6%）であった。また、リンパ球数値の治験薬投与開始後の最大 Grade が Grade 1 以上であった被験者は 49 名（80.3%）、Grade 3 以上であった被験者は 31 名（50.8%）（Grade 3 が 27 名、Grade 4 が 4 名）であった。

5.4.1.5 白血球数減少

1) グループ化した有害事象の評価

J201 試験では、25 名中 5 名（20.0%）が「白血球数減少」を発現した。発現した「白血球数減少」の重症度は、Grade 1 が 0 名、Grade 2 が 2 名（8.0%）、Grade 3 が 3 名（12.0%）、Grade 4 が 0 名であり、Grade 3 以上の「白血球数減少」を発現した被験者は 3 名（12.0%）

であった。重篤な「白血球数減少」を発現した被験者はいなかった。「白血球数減少」を発現した5名では、治験薬に対する措置を必要とした被験者はいなかった。

J101試験の200 mg投与では、61名中16名(26.2%)が「白血球数減少」を発現した。発現した「白血球数減少」の重症度は、Grade 1が0名、Grade 2が7名(11.5%)、Grade 3が9名(14.8%)、Grade 4が0名であり、Grade 3以上の「白血球数減少」を発現した被験者は9名(14.8%)であった。重篤な「白血球数減少」を発現した被験者はいなかった。「白血球数減少」を発現した16名中1名が治験薬に対する措置を必要とした(投与中止:0名、休薬:1名、減量:0名)。

2) 臨床検査値(白血球数)の評価

J201試験(25名)で、白血球数値のCTCAE Gradeが治験薬投与開始後に1 Grade悪化(白血球数の減少を表す、以降同様)した被験者は3名(12.0%)、2 Grade悪化した被験者は3名(12.0%)、3 Grade悪化した被験者は3名(12.0%)、4 Grade悪化した被験者は2名(8.0%)であった。また、白血球数値の治験薬投与開始後の最大 GradeがGrade 1以上であった被験者は13名(52.0%)、Grade 3以上であった被験者は6名(24.0%) (Grade 3が4名、Grade 4が2名)であった。

J101試験の200 mg投与(61名)で、白血球数値のCTCAE Gradeが治験薬投与開始後に1 Grade悪化した被験者は20名(32.8%)、2 Grade悪化した被験者は8名(13.1%)、3 Grade悪化した被験者は7名(11.5%)であり、4 Grade悪化した被験者はいなかった。また、白血球数値の治験薬投与開始後の最大 GradeがGrade 1以上であった被験者は38名(62.3%)、Grade 3以上であった被験者は17名(27.9%) (全員 Grade 3)であった。

以上のとおり、本薬投与時には「血小板数減少」以外の血液毒性に関わる有害事象(「貧血」、「好中球数減少」、「リンパ球数減少」、「白血球数減少」)の発現割合も高かった。ただし、多くは可逆的であり、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。

5.4.2 二次性悪性腫瘍

「二次性悪性腫瘍」に関連した事象として、J101試験の200 mg投与の1名に扁平上皮癌(Grade 2、非重篤)が認められた。本事象は治験薬の投与開始から701日目に発現し、治験薬に対する措置を必要とせず回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、データカットオフ日以降に発現した事象であるが、J101試験の200 mg投与の1名で慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukaemia: CMML)の発現が報告された。本被験者は、組み入れ前に5サイクルのMoga-CHOP治療歴を有し、病勢進行のため治験薬の投与を中止するまでに本薬を986日間投与されていた。治験薬の最終投与から34日後にCMMLと診断され、本事象は重大な医学的事象に該当する重篤事象と判断された。本被験者は治験薬の最終投与から50日後に呼吸不全のため死亡し、本事象は死亡に至った有害事

象に該当した。治験責任医師により、CMML は Moga-CHOP 前治療歴による可能性も考えられたが、時間的経過から治験薬との因果関係は否定されなかった。

医師主導治験で認められた二次性悪性腫瘍

本申請データパッケージに含まれない試験であるものの、小児・AYA 悪性固形腫瘍患者に対する医師主導治験で、前駆 B 細胞型急性白血病が報告された。被験者は、原疾患として神経芽細胞腫を有する ■ 歳の被験者であり、約 6 ヶ月間本薬 50 mg/日の投与を受けた後、前駆 B 細胞型急性白血病を発現した。被験者は前治療歴として、複数の化学療法（アルキル化剤、白金製剤、トポイソメラーゼ II 阻害薬、及びアントラサイクリン系薬剤を含む）、放射線治療、及び大量化学療法を前処置とする自家末梢血幹細胞移植を受けていた。また、本被験者は発がんに関連する生殖細胞系列の遺伝子変異を有していた。治験責任医師により、本事象は治験薬との因果関係を完全には否定できないものの、過去の治療歴や被験者の遺伝的素因による可能性が高いと考えられた。

これまでに臨床試験に含まれた被験者数が限られているため、上記臨床試験から得られたデータの解釈は限定的であるものの、動物への本薬あるいは他の EZH2 阻害剤の反復投与により、T 細胞リンパ腫の発生が認められていること、及び本薬ではない EZH2 阻害剤を約 15 ヶ月間投与した小児患者 1 名で、二次性の T 細胞リンパ腫が認められていることから、二次性悪性腫瘍は本薬の潜在的なリスクであると考ええる。

5.4.3 感染症

J201 試験では試験開始時から、J101 試験では治験実施計画書第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日作成）から、感染症予防のため、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤などの薬剤の予防投与を行うことを推奨した。

J201 試験では、25 名中 9 名（36.0%）が「感染症」を発現した。9 名の基本語の内訳は、サイトメガロウイルス感染再燃が 3 名、サイトメガロウイルス血症が 2 名、結膜炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、せつ、上咽頭炎、口腔ヘルペス、肺炎、及び股部白癬が各 1 名であった。発現した「感染症」の重症度は、Grade 1 が 3 名（12.0%）、Grade 2 が 3 名（12.0%）、Grade 3 が 2 名（8.0%）、Grade 4 が 1 名（4.0%）であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「感染症」を発現した被験者は 2 名（8.0%）であった。重篤となった事象は 1 名に認められたサイトメガロウイルス感染再燃（Grade 3）と、別の 1 名に認められたサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（Grade 4）及び肺炎（Grade 3）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。「感染症」を発現した 9 名中 1 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 1 名、減量: 0 名）。治験薬の休薬に至った事象は、Grade 4（重篤）のサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎であった。

J101 試験の 200 mg 投与では、61 名中 25 名（41.0%）が「感染症」を発現した。2 名以上に認められた基本語は、上咽頭炎（6 名 [9.8%]）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び

上気道感染（各 4 名 [6.6%]）、サイトメガロウイルス感染（3 名 [4.9%]）、口腔ヘルペス、副鼻腔炎、気管支炎、膀胱炎、口唇感染、及び皮膚感染（各 2 名 [3.3%]）であった。発現した「感染症」の重症度は、Grade 1 が 3 名（4.9%）、Grade 2 が 14 名（23.0%）、Grade 3 が 7 名（11.5%）、Grade 4 が 1 名（1.6%）であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「感染症」を発現した被験者は 6 名（9.8%）であった。重篤となった事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染（各 2 名 [3.3%]）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、及び感染（各 1 名 [1.6%]）であった（サイトメガロウイルス感染及び感染は同一被験者 1 名に発現）。「感染症」を発現した 25 名中 8 名が治験薬に対する措置を必要とした（投与中止: 0 名、休薬: 8 名、減量: 0 名）。治験薬の休薬に至った事象はサイトメガロウイルス感染（3 名）、並びに気管支炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、喉頭蓋炎、感染、上咽頭炎、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 名）であった。

ATL 患者では細胞性免疫能が低下しており、感染症を併発しやすいことが知られており、ヒストリカルデータによると ATL 患者でのサイトメガロウイルス感染及びサイトメガロウイルス感染再燃に関連する有害事象の発現割合はそれぞれ 45%¹ 及び 65%² と報告されている。J201 試験及び J101 試験で認められた「感染症」の発現割合及び重症度から、ATL 患者に本薬を投与することによって感染症の発現状況に大きな影響はないと考えられた。

5.5 日本人集団での安全性

J201 試験の被験者はすべて日本人であったが、J101 試験の 200 mg 投与の被験者は、30 名が日本人、31 名が非日本人であった。J101 試験の日本人集団及び非日本人集団での有害事象の要約を表 2.7.4.2-3、J101 試験全体で比較的良好に見られた有害事象の日本人集団と非日本人集団の発現割合の比較を表 2.7.4.2-6 に示す。以下に、J101 試験の 200 mg 投与での日本人集団（30 名）と非日本人集団（31 名）で有害事象の発現状況を比較した結果を示す。

J101 試験の 200 mg 投与では、有害事象は日本人・非日本人いずれの集団でも全員に発現した。日本人集団と非日本人集団で、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、休薬、又は減量に至った有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（Grade 3 以上: 70.0% vs. 64.5%、重篤: 33.3% vs. 32.3%、投与中止: 3.3% vs. 0.0%、休薬: 53.3% vs. 35.5%、減量: 10.0% vs. 3.2%）。死亡に至った有害事象はいずれの集団でも認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった（有害事象 [因果関係が否定できない] : 96.7% vs. 71.0%、Grade 3 以上 [因果関係が否定できない] : 63.3% vs. 29.0%、休薬 [因果関係が否定できない] : 50.0% vs. 16.1%）。

日本人集団で非日本人集団と比べて 20%以上発現割合の高かった有害事象は、血小板数

減少（83.3% vs. 25.8%）、白血球数減少（46.7% vs. 6.5%）、リンパ球数減少（33.3% vs. 3.2%）、好中球数減少（46.7% vs. 19.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3% vs. 6.5%）、上咽頭炎（20.0% vs. 0.0%）、及び発疹（20.0% vs. 0.0%）であり、これらの事象で重篤となった日本人被験者はいなかった。また、これらの事象で Grade 3 以上の発現割合が日本人集団で 10%以上高かった事象は、リンパ球数減少（30.0% vs. 3.2%）、白血球数減少（23.3% vs. 6.5%）、及び好中球数減少（30.0% vs. 16.1%）であった。

PPK 解析の結果、人種はバレメトスタットの曝露量に影響する共変量としてモデルに組み込まれたが、バレメトスタットの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと推定された（2.7.2.2.4.1）。

5.6 肝機能検査値

J201 試験及び J101 試験に登録された被験者のうち、J101 試験の 200 mg 投与の 1 名で、治験薬の投与開始後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上に増加し、その同時期（30 日以内）に血中ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、かつ ALP の増加がない（基準値上限の 2 倍未満）肝機能検査値異常が認められた。この肝機能検査値異常の併発は、敗血症の徴候、乳酸アシドーシス、及び病勢進行の状況下で認められたことから、それらが要因である可能性が高いと考えられ、Hy's law に合致するとは判断されなかった。

J201 試験及び J101 試験での肝機能関連の有害事象の発現状況を以下に示す。

J201 試験（25 名）で発現した肝機能関連の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名 [8.0%]）並びに肝機能異常（1 名 [4.0%]）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はいずれも Grade 1 の非重篤事象であり、これらの事象で治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った被験者はいなかった。肝機能異常は Grade 3 の重篤事象であり、発現した被験者は本事象によって治験薬の減量に至った。これらの事象の転帰は、データカットオフ時点で不明であったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 件を除き、いずれも回復であった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で発現した肝機能関連の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12 名 [19.7%]）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 名 [16.4%]）、血中アルカリホスファターゼ増加（7 名 [11.5%]）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（5 名 [8.2%]）、血中乳酸脱水素酵素増加（2 名 [3.3%]）、血中ビリルビン増加、肝機能異常、及び肝障害（各 1 名 [1.6%]）であった。肝障害を除いていずれも非重篤であり、重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であった。これらの事象のうち、治験薬の休薬に至った事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件であり、治験薬の投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

5.7 心電図

J201 試験（25 名）で治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者はいな

かった。QTcF がベースライン値から 30 ms を超えて延長した被験者は 3 名（12.0%）であり、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。

J101 試験の 200 mg 投与（61 名）で治験薬投与開始後に QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者は 1 名であった。本被験者の QTcF の最大値は 481.7 ms であったが、有害事象として報告されることはなく、その後正常化した。ベースライン値から 30 ms を超えて延長した被験者は 10 名（16.4%）であり、60 ms を超えて延長した被験者は 2 名（3.3%）であった。

QT 延長に関連する有害事象としては、心電図 QT 延長が J201 試験で 25 名中 1 名（4.0%）、J101 試験の 200 mg 投与で 61 名中 4 名（6.6%）に認められ、トルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、及び心室性不整脈はいずれの試験でも報告されなかった。J201 試験の 1 名で認められた心電図 QT 延長は、Grade 1（非重篤）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬投与への影響はなく、転帰は未回復であった。J101 試験の 200 mg 投与で発現した心電図 QT 延長は、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤事象であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った事象はなかった。

また、J101 試験ではバレメトスタットの血漿中濃度が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を concentration-QTc 解析により評価した。解析の結果、本薬 150 mg～300 mg の用量範囲でバレメトスタットが臨床的に意義のある QT 延長を起こすリスクは低いと考えられた（2.7.2.3.5）。

以上より、本薬の投与で QT 間隔が延長するリスクは低いと考えられた。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 年齢

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名の年齢の内訳は、65 歳未満が 1 名、65 歳以上が 24 名であり、被験者数が偏っていたため、十分なサブグループ解析の結果は得られなかった。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の年齢の内訳は、65 歳未満が 24 名、65 歳以上が 37 名であった。有害事象はいずれの集団でも全員に発現した。また、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、年齢別の発現割合に大きな差はみられなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、血小板数減少（65 歳未満 33.3% vs. 65 歳以上 67.6%、以下同順）及び白血球数減少（12.5% vs. 35.1%）であり、いずれも 65 歳以上の方が 65 歳未満より発現割合が高かった。なお、発現した血小板数減少及び白血球数減少の多くは可逆的であり、支持療法、あるいは本薬の休薬又は減量などにより重大な転帰に至ることなく管理可能であった。

PPK 解析の結果、年齢はバレメトスタットの曝露量に影響する共変量としてモデルに組み込まれず、臨床的に重要ではないと考えられた（2.7.2.2.4.1）。

5.8.2 性別

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名の性別の内訳は、男性が 12 名、女性が 13 名であった。有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、男性で 41.7% (5/12)、女性で 76.9% (10/13) であり、女性の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合に、性別による明らかな違いは認められなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、貧血（男性 33.3% vs. 女性 61.5%、以下同順）、血小板数減少（66.7% vs. 92.3%）、発熱（8.3% vs. 30.8%）、白血球数減少（8.3% vs. 30.8%）、好中球数減少（16.7% vs. 38.5%）であり、いずれも女性の方が男性より発現割合が高かった。また、サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（16.7% vs. 46.2%）及び白血球数減少（0.0% vs. 23.1%）であり、いずれも女性の方が男性より発現割合が高かった。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の性別の内訳は、男性が 36 名、女性が 25 名であった。有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。また、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、性別により発現割合に大きな差はみられなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、脱毛症（男性 11.1% vs. 女性 60.0%、以下同順）、悪心（8.3% vs. 44.0%）、好中球数減少（19.4% vs. 52.0%）、貧血（27.8% vs. 52.0%）、白血球数減少（16.7% vs. 40.0%）、下痢（19.4% vs. 40.0%）であり、いずれも女性の方が男性より発現割合が高かった。

PPK 解析の結果、性別はバレメトスタットの曝露量に影響する共変量としてモデルに組み込まれたが、バレメトスタットの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと推定された（2.7.2.2.4.1）。

5.8.3 ベースラインの BMI

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名の BMI の内訳は、25 未満が 15 名、25 以上が 10 名であった。有害事象は BMI 25 未満、25 以上いずれの集団でも全員に発現した。また、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、BMI 別の発現割合に大きな差はみられなかった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、貧血（BMI 25 未満 66.7% vs. BMI 25 以上 20.0%、以下同順）、癌疼痛（0.0% vs. 20.0%）、低亜鉛血症（0.0% vs. 20.0%）、高血圧（0.0% vs. 20.0%）であり、貧血は BMI 25 未満の方が BMI 25 以上より発現割合が高く、それ以外はいずれも BMI 25 以上の方が BMI 25 未満より発現割合が高かった。

J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団 61 名の BMI の内訳は、25 未満が 29 名、25 以上が 31 名、欠測が 1 名であった。有害事象は BMI 25 未満、25 以上いずれの集団でも全員に発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合に、BMI 別で大きな差はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、BMI 25 未満、25 以上でそれぞれ 44.8% (13/29)、22.6% (7/31) であり、BMI 25 未満の方が BMI 25 以上より発現割合が高かった。

サブグループ間で発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、血小板数減少（BMI 25 未満 72.4% vs. BMI 25 以上 38.7%、以下同順）、白血球数減少（41.4% vs. 12.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.0% vs. 9.7%）、発疹（20.7% vs. 0.0%）であり、いずれも BMI 25 未満の方が BMI 25 以上より発現割合が高かった。

5.8.4 肝機能

J201 試験及び J101 試験では、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以下、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下であることを選択基準としているため、ほとんどの被験者は投与開始時点で正常肝機能又は軽度肝機能障害を有していた。米国で実施した U106 試験では、軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象として本薬 50 mg を単回投与したときの PK 及び安全性を検討した。軽度肝機能障害を有する被験者では、正常肝機能を有する被験者に比べてバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ約 29%及び約 23%低下し、中等度肝機能障害を有する被験者では、それぞれ約 29%及び約 35%低下した。軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者に本薬 50 mg を単回投与したときに安全性上の懸念は認められなかった。なお、本薬は重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

PPK 解析の結果、肝機能はバレメトスタットの曝露量に影響する共変量としてモデルに組み込まれたが、バレメトスタットの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと推定された（2.7.2.2.4.1）。

5.8.5 妊婦及び授乳婦

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、現時点では、本薬の乳汁移行性に関する情報はない。

ラットの生殖発生毒性試験で、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、及び催奇形性が報告されている（2.6.6.6）。

本薬の非臨床試験データ、作用機序、及び類薬のデータを踏まえると、本薬の生殖毒性及び胎児毒性の可能性、並びに本薬がヒトで催奇形性を有する可能性は否定できない。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。また、本薬が乳汁に移行する可能性があるため、授乳しないことが望ましい。

5.8.6 CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用

J104 試験で、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って、単独投与時と比較してバレメトスタットの C_{max} は約 3 倍、AUC は約 4 倍に増加した。また、PBPK モデル解析の結果から、バレメトスタットの AUC は、強

い CYP3A 阻害剤の併用により約 2.7 倍に、P-gp 阻害剤の併用により最大で約 2.6 倍に上昇すると予測されたことから、J201 試験及び J101 試験では、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、あるいは強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤を併用する際は、2.7.4.7.1 に示す減量基準に従って減量することとした。また、J104 試験で本薬を中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールと併用することによって、単独投与時と比較してバレメトスタットの C_{max}、AUC はいずれも約 1.6 倍に増加した。J101 試験で推奨用量である 200 mg の 1.5 倍である 300 mg を投与された 2 名で血液毒性に関わる Grade 3 以上の有害事象が発現したものの、これらの事象は適切な処置により管理可能であったこと、また、減量によって有効性が減弱する可能性を避ける必要があることから、J201 試験では中程度の CYP3A 阻害剤を併用注意薬としたが、併用時に本薬の減量は不要とした。

J201 試験では、安全性解析対象集団 25 名のうち、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤、強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、及び中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者はそれぞれ 1 名、0 名、1 名、11 名であり、併用注意薬を併用しなかった被験者は 12 名であった。中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありでは、併用なしに比べてバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{tau} は単回投与後で約 1.5 倍、反復投与後で約 2 倍に上昇し、非結合型バレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{tau} は単回投与後で同程度 (0.9~1.0 倍)、反復投与後で約 1.3 倍に上昇することが確認された。安全性の結果は、被験者数が限られるため解釈は限定的であるものの、中程度の CYP3A 阻害剤の併用あり (11 名) / 併用注意薬の併用なし

(12 名) のサブグループで有害事象発現状況を比較すると、すべての有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合にサブグループ間で明らかな違いは認められなかった。発現割合に 20%以上の差があった有害事象は、貧血 (63.6% vs. 33.3%) のみであった。重篤な有害事象の発現割合は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありの方が高かった (45.5% vs. 8.3%)。サブグループ別で認められた重篤な有害事象は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで 5 名に発現したサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、肺炎、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、肝機能異常、及び急性腎障害の 9 件 (各 1 名、ただし肝機能異常及び急性腎障害は同一被験者 1 名、発熱性好中球減少症及び下部消化管出血は同一被験者 1 名、肺炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、及び高カルシウム血症は同一被験者 1 名に発現)、併用注意薬の併用なしで 1 名に発現した血小板数減少であった。いずれのサブグループでも複数名に認められた重篤な有害事象はなく、中程度の CYP3A 阻害剤の併用で特定の事象の発現割合が著しく上昇することはなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象は中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで認められた心不全のみであり、すべての事象の転帰は回復又は軽快であった (サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎は後遺症ありで回復)。また、中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで認められた重篤な有害事象 9 件は、ほとんどが被験者の合併症、原疾患、あるいは併用薬等の本薬以外の要因もあり発現したと考えられた。

また、J201 試験及び J101 試験の被験者を対象とした血小板数の経時的推移に関する PK/PDy 解析の結果から、本薬投与後の血小板数の推移は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用

有無のサブグループ間で類似することが予測された (2.7.2.2.4.3)。

以上より、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した場合、併用しない場合と比べて特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。

5.9 過量投与

J201 試験では、1 名の被験者に偶発的な過量投与が報告された (2.7.4.5.4)。本被験者は、併用注意薬を本薬の初回投与前から服薬していたため、本薬の適正用量は 100 mg であったが、本薬 200 mg 1 日 1 回を約 4 ヶ月間投与されており、過量投与が重篤有害事象（重大な医学的事象に該当）として報告された。過量投与に該当する期間に有害事象は認められず、臨床上的の問題はなかった。

また、J101 試験の用量漸増パートでは、推奨用量より多い用量として、本薬 250 mg を B 細胞リンパ腫患者 7 名に、300 mg を B 細胞リンパ腫患者 2 名に 1 日 1 回反復投与した経験がある。被験者数が限られるため、結果の解釈は限定的であるものの、これらの被験者で認められた有害事象はすべて非重篤であり、投与中止に至った事象はなく忍容性は良好であった。また、発現した有害事象は血液毒性に関わる事象が多く、用量調節などの適切な処置により管理可能であった。

5.10 副作用

J201 試験及び J101 試験で得られた安全性情報をもとに、本薬の副作用を同定し、2.7.4.2.1.7 に示した。

5.11 安全性の結論

以下に、本申請で主要な安全性評価に用いた J201 試験及び J101 試験の結果に基づく安全性の考察及び結論を記載する。なお、J101 試験に関しては、主に本薬の推奨用量である 200 mg を投与された被験者の結果を評価した。

- J201 試験の安全性解析対象集団に含まれた 25 名での投与期間の中央値（範囲）は 130.0（24～453）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 99.67（11.0～100.0）%であった。J101 試験 200 mg 投与の安全性解析対象集団に含まれた 61 名での投与期間の中央値（範囲）は 118.0（1～1336）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 100.00（71.0～100.0）%であった。
- J201 試験及び J101 試験 200 mg 投与の有害事象の発現割合は、いずれも 100.0%であり、Grade 3 以上の有害事象の発現割合はそれぞれ 60.0%（15/25）及び 67.2%（41/61）であった。
- 両試験で発現割合の高かった有害事象の多くは、血小板数減少、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、及び白血球数減少などの血液毒性に関わる有害事象であった。両試験で発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象も、多くが血液毒性に関わる有害事象であった。

- J201 試験及び J101 試験では治験治療中の死亡（治験薬投与開始後、最終投与日から 35 日後までの死亡）又は死亡に至った有害事象は認められなかった。ただし、J101 試験では、GCP 違反（同意取得前に検査を実施）のため、すべての解析対象集団に含められなかった被験者の疾患進行による死亡が治験治療中の死亡の定義に該当し、疾患進行は死亡に至った有害事象としても報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象の発現割合は、J201 試験で 32.0% (8/25)、J101 試験の 200 mg 投与で 32.8% (20/61) であり、特定の事象で発現割合が著しく高いということとはなかった。J201 試験で発現した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）。
- J201 試験及び J101 試験 200 mg 投与で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 8.0% (2/25) 及び 1.6% (1/61) であり、忍容性は良好であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は J201 試験及び J101 試験 200 mg 投与でそれぞれ 8.0% (2/25) 及び 6.6% (4/61)、休薬に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 20.0% (5/25) 及び 44.3% (27/61) であった。

以下に、J201 試験で認められた血液毒性に関わる有害事象（血小板数減少、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少、及び白血球数減少）を、臨床検査の結果を踏まえて包括的に評価した結果を示す。

- 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、J201 試験での「血小板数減少」の発現割合は 80.0% (20/25)、Grade 3 以上の「血小板数減少」の発現割合は 32.0% (8/25) であった。多くが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象も含めてほとんどが治験薬への措置を必要とせず回復した。重篤な「血小板数減少」を発現した被験者は 1 名のみであり、本事象により休薬に至ったが、無処置で回復後に治験薬の投与を再開した。「血小板数減少」で治験薬の投与中止に至った被験者は血小板数減少の既往を有した 1 名のみであり、休薬に至った被験者は 2 名、減量に至った被験者は 0 名であった。Grade 3 以上の「血小板数減少」と同時期に出血に関連する事象を発現した被験者は 2 名のみ（1 名は病勢進行に伴い下部消化管出血〔転帰：回復〕を発現、もう 1 名は非重篤な胃腸出血〔転帰：回復〕を発現）であった。血小板輸血による治療を要した被験者は全体で 5 名のみであった。血小板数（臨床検査値）の変動は有害事象の発現状況と一貫した結果であった。血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3 以上）に減少した被験者（8 名）で、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 23.0 (10～58) 日、 $50 \times 10^9/L$ 未満（Grade 3 以上）に減少してから $50 \times 10^9/L$ 以上（Grade 2 以下）に改善するまでの日数の中央値（範囲）は 4.0 (2～20) 日であり、血小板数の減少は一過性で可逆であることが示された。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（「貧血」、「好中球数減少」、「リンパ球数減少」、及び「白血

球数減少」で治験薬への措置を必要とした被験者は2名〔投与中止:0名、休薬:2名、減量:0名〕、血液毒性に関わる有害事象の多くは可逆的であり、支持療法、あるいは本薬の休薬又は減量などにより重大な転帰に至ることなく管理可能であった。血小板数の経時的推移に関する PK/PDy 解析の結果もこの結論を支持するものであった。発現割合及び重症度を勘案し、添付文書の重要な基本的注意に血液毒性発現の可能性と定期的なモニタリングが必要であることを記載し、注意喚起する必要があると考える。

以下に、安全性に関する曝露-反応解析の結果を示す。

- J201 試験及び J101 試験の被験者を対象として、安全性エンドポイント（臨床検査値で CTCAE Ver.5.0 の Grade 3 以上の血小板数減少、臨床検査値で Grade 3 以上の好中球数減少、臨床検査値で 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結果、バレメトスタットの曝露量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。この結果から、本薬の投与で想定される主なリスクが用量調節によって管理可能であることが裏付けられた。

以下に、特別な患者集団で安全性を検討した結果を示す。

- 被験者がすべて日本人である J201 試験の結果から、本薬は日本人の再発又は難治性 ATL 患者の治療薬として忍容性が良好であることが示された。また、J101 試験の 200 mg 投与の安全性解析対象集団に含まれた日本人集団（30 名）及び非日本人集団（31 名）の安全性の結果の比較から、日本人集団で非日本人集団と比べて 20%以上発現割合の高かった有害事象で、重篤となった日本人被験者はいなかったこと、また、これらの事象で Grade 3 以上の発現割合が日本人集団で 10%以上高かった事象は、リンパ球数減少、白血球数減少、及び好中球数減少の 3 事象であり、いずれも用量調節あるいは支持療法により管理可能と考えられることから、非日本人と比較して日本人での本薬の投与に特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。
- J104 試験で、P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤との併用によって単独投与時と比較してバレメトスタットの C_{max} は約 3 倍、AUC は約 4 倍に増加することが示されたこと、及び PBPK モデル解析の結果から、本薬を強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、あるいは強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤と併用する際には、バレメトスタットの曝露量が上昇するおそれがあると予測されたことから、これらの薬剤との併用時には本薬の投与量を減量する必要があると考える。また、これらの薬剤を添付文書の併用注意の項に記載することが妥当と考える。
- J201 試験で中程度の CYP3A 阻害剤との併用によって、バレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{tau} は単回投与後で約 1.5 倍、反復投与後で約 2 倍に上昇し、非結合型バレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{tau} は単回投与後で併用なしと同程度（0.9～1.0 倍）、反復投与後で約 1.3 倍に上昇することが確認された。J201 試験で中程度の CYP3A 阻害剤の併用あり（11 名）及び併用注意薬の併用なし（12 名）のサブグループ間で安全

性を比較した結果、重篤な有害事象の発現割合が中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありの方が高かったものの、いずれのサブグループでも複数名に認められた重篤な有害事象はなく、中程度の CYP3A 阻害剤の併用で特定の事象の発現割合が著しく上昇することはなかった。中程度の CYP3A 阻害剤の併用ありで認められた重篤な有害事象は、ほとんどが被験者の合併症、原疾患、あるいは併用薬等の本薬以外の要因もあり発現したと考えられ、治験薬の投与中止に至った事象は心不全のみであった。また、すべての重篤な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）。また、PK/PDy 解析の結果から、本薬投与後の血小板数の推移は、中程度の CYP3A 阻害剤の併用有無のサブグループ間で類似することが予測された。以上より、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した場合、併用しない場合と比べて特筆すべき安全性上の懸念は認められなかったことから、中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に本薬の投与量を減量する必要はないと考える。ただし、中程度の CYP3A 阻害剤の併用は本薬の曝露に対して限定的な影響を及ぼす可能性があることから、これらの薬剤を、添付文書の併用注意の項に記載することが妥当と考える。

- その他、市販後に本薬の投与が想定される患者集団で高いリスクを有する特定の患者集団は認められなかった。

以上より、再発又は難治性の日本人 ATL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節などにより管理可能であり、安全性の観点から臨床的に許容可能と考える。

参考文献

1. 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.
2. 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.

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1.1 に示す。

6.1.2 現行の治療

2.5.1.1.2 に示す。

6.2 ベネフィット

J201 試験では、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再発、再燃、又は難治性の ATL 患者に対して、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した。その結果、主要評価項目の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、高い奏効率が認められた。また、奏効を示した 12 名での奏効期間の中央値は推定不能であったものの、データカットオフ日時点では、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。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 (28.29～71.43) 週と、その他の評価項目でも長期間にわたる有効性が確認された。既存の化学療法剤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、高い奏効率が認められた。以上より、再発、再燃、又は難治性の ATL 患者に対する、本薬の高い臨床的有用性が示されたと考える。

J101 試験では、J201 試験のようなモガムリズマブに関する条件で限定しない再発又は難治性の ATL 患者を対象とした。本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された被験者では、有効性の評価項目とした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) %、奏効期間の中央値は推定不能であったものの、データカットオフ日時点では、奏効が認められた被験者 7 名中 4 名で奏効期間が 24 週を超えており、うち 3 名は 52 週を超えていた。J101 試験の 200 mg 投与の有効性の結果は、J201 試験での本薬の有効性の結果と類似していた。これらの結果から、J201 試験及び J101 試験で、本薬による一貫した有効性が確認された。

被験者がすべて日本人である J201 試験の結果から、日本人の再発、再燃、又は難治性 ATL 患者に対する本薬の有効性が示された。J101 試験では日本以外に米国でも被験者が登録されたが、日本人集団と全体集団との間で有効性は一貫していた。

また、本薬は経口投与であることから、モガムリズマブを含む他の注射剤の化学療法と比較して、注射に伴う患者の苦痛を回避できること、投与が簡便であり患者のライフスタイルを崩すことなく治療が継続できることなどのベネフィットがある。

J103 試験で高脂肪食、J109 試験で低脂肪食の影響を検討した結果、本薬を食後に服薬す

ると十分な有効性が得られないことが懸念される。このため、本薬は空腹時に服薬する必要がある。

J107 試験で、強い CYP3A 誘導剤との併用によって単独投与時と比較してバレメトスタットの C_{max} が約 60%、AUC が約 70%減少したこと、及び PBPK モデル解析の結果から、本薬を中程度又は強い CYP3A 誘導剤と併用することによって本薬の曝露量が低下し、有効性が減弱することが懸念される。このため、中程度又は強い CYP3A 誘導剤との併用について添付文書の併用注意の項に記載することが妥当と考える。

以上、再発、再燃、又は難治性の ATL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときの最も重要なベネフィットは、強力で持続的な有効性が得られることである。また、本薬は既存の化学療法剤での前治療歴のある患者に対しても高い有効性を示した。経口投与であることから、患者の負担が少ないというベネフィットもあり、再発、再燃、又は難治性 ATL 患者に対して本薬を提供することの臨床的意義は大きいと考える。

6.3 リスク

J201 試験及び J101 試験の 200 mg 投与で本薬の安全性プロファイルは類似していた。

J201 試験の安全性解析対象集団 25 名で比較的良好に見られた Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び血小板数減少（各 8 名 [32.0%]）、リンパ球数減少（4 名 [16.0%]）、並びに好中球数減少及び白血球数減少（各 3 名 [12.0%]）であり、いずれも血液毒性に関わる有害事象であった。Grade 3 以上の重篤な有害事象は、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染再燃、肺炎、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心不全、下部消化管出血、肝機能異常、急性腎障害、及び血小板数減少（各 1 名 [4.0%]）であり、特定の事象で発現割合が著しく高いということとはなかった。死亡に至った有害事象は認められず、生命を脅かす毒性はほとんど認められなかった。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った。Grade 3 以上の血小板数減少は 8 名（32.0%）に認められたが、そのうち血小板数減少で試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 $50 \times 10^9/L$ 未満）の血小板数減少の持続期間の中央値（範囲）は 4.0（2～20）日であった。J201 試験及び J101 試験の 200 mg 投与を併せて、血液毒性に関わる有害事象で試験薬の投与中止に至ることはまれであり（両試験併せて血小板数減少 [Grade 4、非重篤] の 1 名のみ）、多くは可逆的で、支持療法、本薬の休薬又は減量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。また、血小板数の経時的推移に関する PK/PDy 解析の結果もこの結論を支持するものであった。発現割合及び重症度を勘案し、添付文書の重要な基本的注意に血液毒性発現の可能性と定期的なモニタリングが必要であることを記載し、注意喚起する必要があると考える。

J104 試験で、P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤との併用によって単独投与時と比較してバレメトスタットの C_{max} は約 3 倍、AUC は約 4 倍に増加することが示されたこと、及び PBPK モデル解析の結果から、本薬を強い CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤、あるいは

強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つ薬剤と併用する際には、バレメトスタットの曝露量が上昇するおそれがあると予測されたことから、これらの薬剤との併用時には本薬の投与量を減量する必要があると考える。また、中程度の CYP3A 阻害剤に関しては、J201 試験で併用によってバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{tau} は単回投与後で約 1.5 倍、反復投与後で約 2 倍に上昇し、非結合型バレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{tau} は単回投与後で変化せず、反復投与後で約 1.3 倍に上昇することが確認された。一方、J201 試験の安全性の結果及び PK/PDy 解析の結果より、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した場合、併用しない場合と比べて特筆すべき安全性上の懸念は認められなかったことから、併用の際に本薬の投与量を減量する必要はないと考える。ただし、中程度の CYP3A 阻害剤の併用は本薬の曝露に対して限定的な影響を及ぼす可能性があることから、添付文書の併用注意の項に記載することが妥当と考える。また、本薬は P-gp 阻害作用を有しており、PBPK モデル解析の結果から、本薬を P-gp の基質となる薬剤と併用する際には、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることが予測された。したがって、P-gp の基質となる薬剤との併用についても添付文書の併用注意の項に記載することが妥当と考える。

臨床試験での情報は得られていないものの、本薬の非臨床試験データ、作用機序、及び類薬のデータを踏まえると、本薬の生殖毒性及び胎児毒性の可能性、並びに本薬がヒトで催奇形性を有する可能性は否定できない。そのため添付文書には、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、また、本薬が乳汁に移行する可能性があるため授乳しないことが望ましい旨記載することとした。

被験者がすべて日本人である J201 試験の結果から、本薬は日本人の再発又は難治性 ATL 患者の治療薬として忍容性が良好であることが示された。J101 試験の 200 mg 投与で日本人集団と非日本人集団の有害事象の発現状況を比較した結果、日本人と非日本人との間に、臨床的に重要と考えられる明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。

以上より、再発又は難治性の日本人 ATL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節などにより管理可能であり、安全性の観点から臨床的に許容可能と考える。

6.4 ベネフィット・リスク評価

J201 試験では、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再発、再燃、又は難治性の ATL 患者に対して本薬の高い有効性が示された。さらに、J101 試験では上記のようなモガムリズマブに関する条件で限定しない再発又は難治性の ATL 患者でも本薬の有効性が確認された。本薬 200 mg、1 日 1 回の投与は、再発又は難治性の ATL 患者に対して、強力で持続的、かつ臨床的に意義のある有効性を示しており、既存の治療薬とは異なる新規の作用機序を有する本薬は、再発又は難治性 ATL に対する治療の新たな選択肢になりうると考える。

本薬投与時のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後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、臨床的に許容可能と考える。

得られた有効性及び安全性のデータを総合的に評価し、再発又は難治性の ATL 患者に対する本薬 200 mg の 1 日 1 回投与のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

再発又は難治性の ATL はいまだ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。再発又は難治性の ATL に対する有効な治療選択肢の開発は急務である。高いアンメットメディカルニーズが存在する中で、本薬を治療選択肢の一つとして医療現場に届けることは患者にとって有益であり、臨床的な意義があると考ええる。

6.5 補遺

該当なし

7. 参考文献

2.5.1 で引用した参考文献

2.5.1 参考文献 参照

2.5.2 で引用した参考文献

該当なし

2.5.3 で引用した参考文献

該当なし

2.5.4 で引用した参考文献

2.5.4 参考文献 参照

2.5.5 で引用した参考文献

2.5.5 参考文献 参照

2.5.6 で引用した参考文献

該当なし