

審議結果報告書

令和 6 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エザルミア錠50mg、同錠100mg
[一 般 名] バレメトスタットトシル酸塩
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 1 月 31 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 5 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 25 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 6 年 4 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] バレメトスタットトシル酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 6 年 1 月 31 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にバレメトスタットトシル酸塩 67.6 mg 又は 135 mg（バレメトスタットとして 50 又は 100 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 先駆け審査指定医薬品（指定番号：先駆け審査（31 薬）第 1 号、平成 31 年 4 月 8 日付け薬生薬審発 0408 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

（変更なし）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和 6 年 3 月 28 日

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

申請品目

[販 売 名] エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] バレメトスタットトシル酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 1 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にバレメトスタットトシル酸塩 67.6 mg 又は 135 mg（バレメトスタットとして 50 又は 100 mg）を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は 2022 年 9 月に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

PTCL に対する臨床開発として、申請者により再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（U202 試験）が 2021 年 6 月から実施された。

なお、2024 年 1 月時点において、再発又は難治性の PTCL に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、上記の U202 試験への患者登録が 2021 年 6 月から開始された。

今般、U202 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の PTCL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2019 年 4 月に「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査（31 薬）第 1 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒト T 細胞性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト T 細胞性腫瘍由来 MTA 細胞株¹⁾ 及びヒト T 細胞性リンパ腫由来 DL-40 細胞株に対する本薬及びタゼメトスタット（EZH2 阻害剤）の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及びタゼメトスタットの 50%細胞増殖阻害濃度（GI₅₀）は表 1 のとおりであった。

表 1 MTA 及び DL-40 細胞株に対する本薬及びタゼメトスタットの増殖抑制作用

細胞株	GI ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	タゼメトスタット
MTA	0.776	2.61
DL-40	1.22	6.20

n=1

3.R 機構における審査の概略

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

¹⁾ NK 細胞と T 細胞の両方の表現型を有する腫瘍由来の細胞株

3.R.1 PTCL に対する有効性について

申請者は、PTCL に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、本薬は T 細胞性腫瘍の一つである PTCL に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

- 本薬は、EZH1/2 の両者に結合しメチル化活性を阻害することにより、ATL を含む複数の造血器悪性腫瘍においてアポトーシスを誘導すること（初回審査報告書参照）
- ヒト PTCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬はヒト T 細胞性腫瘍由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.1.1 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、PTCL の増殖等における EZH1 又は EZH2 の寄与の程度、PTCL において本薬による EZH1/2 のメチル化活性阻害作用によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く残されており、本薬によるメチル化活性阻害と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連については不明なままである。PTCL に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬の測定法に関する資料が提出された。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。また、本薬がミダゾラム又はジゴキシンの PK に及ぼす影響を検討する DDI 試験（J101 試験 DDI コホート）が実施され、初回承認時においては予備的な解析結果を基に評価が行われたが、本一変申請において最終解析結果が提出された²⁾。

²⁾ 本薬の初回承認時には、J101 試験 DDI コホートの最終解析結果は得られていなかったものの、すべての患者で DDI の評価期間が終了していたことから、予備的な解析が実施され、評価された（20■年■月■日時点の固定データ、初回審査報告書参照）。その後、治験実施施設から追加提出された PK 評価用検体（1 例の被験者でミダゾラム測定用 3 検体及びジゴキシンの測定用 2 検体）の薬物濃度のデータを含めて最終解析が実施され、今般、評価資料として提出された。

6.1.1 国際共同第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：J101 試験 用量漸増及び用量拡大パート並びに DDI コホート＜2016年3月～実施中〔データカットオフ日：2022年12月31日〕＞）

再発又は難治性の PTCL 等の患者 91 例（PK 解析対象は 90 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬 150、200、250 及び 300 mg、用量拡大パートでは本薬 200 mg をそれぞれ QD で空腹時に連日経口投与することとされた。

用量拡大パートの PTCL 患者における本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 用量拡大パートの PTCL 患者における本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1	53	1,560 (125.3)	3.92 (0.17, 27.80)	10,800 (137.6) ^{*2}	7.89 (28.0) ^{*3}
15	46	1,620 (85.1)	2.23 (0.00, 5.95)	12,400 (70.1) ^{*4}	10.2 (30.5) ^{*5}

幾何平均値（幾何変動係数％）、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：n=45、*3：n=31、*4：n=39、*5：n=27

J101 試験における DDI コホートとして、再発又は難治性の NHL 患者 24 例（PK 解析対象は 15～16 例）を対象に、本薬がミダゾラム（CYP3A 基質）又はジゴキシシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 サイクルの本薬投与開始 4 日前及び第 15 日目にミダゾラム 2 mg 及びジゴキシシン 0.25 mg を経口投与、第 1～28 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与することとされた。

ミダゾラム又はジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時における曝露量の幾何平均値の比は表 3 のとおりであった。最終解析結果は初回承認時に評価した予備的な解析結果と同様であったことから、現行の添付文書で注意喚起されている P-gp 基質との併用については引き続き注意喚起することとし、現行の添付文書で注意喚起されていない CYP3A 基質との併用について新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

表 3 本薬投与によるミダゾラム又はジゴキシシンの PK に及ぼす影響

測定対象	n	C _{max} の幾何平均値の比 [90%CI]		AUC _{last} の幾何平均値の比 [90%CI]	
		最終解析	予備的な解析	最終解析	予備的な解析
ミダゾラム	15	0.966 [0.769, 1.213]	0.926 [0.726, 1.183]	0.874 [0.745, 1.025]	0.861 [0.732, 1.013]
ジゴキシシン	16	1.298 [1.074, 1.568]	1.298 [1.074, 1.568]	1.270 [1.061, 1.520]	1.271 [1.062, 1.522]

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅱ相試験（U202 試験）の結果に基づき、非結合形本薬の曝露量³⁾（最良総合効果が得られた時点又は最終投与のいずれか早い方までの平均濃度）と奏効率との関連について検討された。その結果、非結合形本薬の曝露量と独立中央判定による奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

国内第Ⅱ相試験（J201 試験）、国際共同第Ⅰ相試験（J101 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（U202 試験）の結果に基づき、非結合形本薬の曝露量³⁾（有害事象が発現した時点又は最終投与のいずれか早い方までの平均濃度）と①Grade 3 以上の血小板数減少、②Grade 3 以上の好中球数減少、③Grade 3 以上の

³⁾ PPK 解析により推定された。

貧血、④減量に至った有害事象、⑤休薬に至った有害事象及び⑥Grade 3以上の有害事象との関連についてそれぞれ検討された。その結果、非結合形本薬の曝露量の増加に伴い、①Grade 3以上の血小板数減少、③Grade 3以上の貧血、⑤休薬に至った有害事象及び⑥Grade 3以上の有害事象の発現率が上昇する傾向が認められた一方、非結合形本薬の曝露量と②Grade 3以上の好中球数減少及び④減量に至った有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す試験が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	J101	I	用量漸増パート： 再発又は難治性のNHL患者 用量拡大パート： 再発又は難治性のATL患者 (ATLコホート) 及びPTCL患者 (PTCLコホート) DDIコホート： 再発又は難治性のNHL患者	①25 ② ATLコホート12 PTCLコホート54 ③24	①用量漸増パート： 本薬150～300 mgをQDで連日経口投与(空腹時) ②用量拡大パート： 本薬200 mgをQDで連日経口投与(空腹時) ③DDIコホート： ミダゾラム又はジゴキシンとの併用下で、 本薬200 mgを経口投与(空腹時)	安全性 PK
	国際共同	U202	II	コホート1 (PTCLコホート)： 再発又は難治性のPTCL患者 コホート2 (ATLコホート)： 再発又は難治性のATL患者	コホート1：133 コホート2：22	本薬200 mgをQDで連日経口投与(空腹時)	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床試験

7.1.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : J101 試験<2016 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 12 月 31 日]>)

再発又は難治性のNHL患者(目標症例数: 用量漸増パート最大27例)、並びに再発又は難治性のATL及びPTCL患者(目標症例数: 用量拡大パートATLコホート最大10例、PTCLコホート最大50例)を対象に、本薬の安全性等を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、日本及び米国の2カ国、19施設で実施された⁴⁾。なお、本試験は初回承認時に、2020年11月2日データカットオフ時点までのデータが評価

⁴⁾ DDI コホートの概要は本項では記載省略 (6.1.1 項参照)

済みである（初回審査報告書参照）。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬150、200、250及び300 mg、用量拡大パートでは本薬200 mgをそれぞれQDで空腹時⁵⁾に連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された91例（用量漸増パート25例、用量拡大パート66例）のうち、全例（用量漸増パート：150 mgコホート7例、200 mgコホート9例、250 mgコホート7例及び300 mgコホート2例、用量拡大パート：66例（うち、ATLコホート12例、PTCLコホート54例））に本薬が投与され、用量拡大パートの1例⁶⁾を除く90例が、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は46例）。また、安全性の解析対象のうち、用量漸増パートの25例がDLTの評価対象とされた。

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

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後35日以内の死亡は、用量漸増パートでは認められず、用量拡大パートでは2/65例（3.1%）に認められ、いずれも死因は疾患進行であった（日本人患者における死亡は認められなかった）。なお、DDIコホート⁷⁾では、本薬投与期間中又は投与終了後35日以内の死亡は4/24例（16.7%）に認められ、疾患進行による死亡（3例）以外の死因は、急性呼吸不全/血球貪食性リンパ組織球症1例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：U202 試験＜2021年6月～実施中〔データカットオフ日：2023年5月5日〕＞）

再発又は難治性のPTCL患者及びATL患者（目標症例数：PTCL患者（PTCLコホート）：128例⁸⁾、ATL患者（ATLコホート）：20例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む12の国又は地域、53施設で実施された⁹⁾。

用法・用量は、本薬200 mgをQDで空腹時⁵⁾に連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

PTCLコホートにおいて、登録された133例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は16例）。また、このうち14例¹⁰⁾を除く119例が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は15例）。

有効性について、全体集団及び日本人集団における、主要評価項目とされたLugano分類の治療効果判定規準（J Clin Oncol 2014; 2:3059-68）¹¹⁾に基づく中央判定による奏効率の結果は表5のとおりであった。

⁵⁾ 食事の1時間以上前又は食後2時間以上後とされた。

⁶⁾ 本薬200 mgが投与されたものの、GCP違反（同意取得前の検査実施）が認められたため、解析対象から除外された。

⁷⁾ DDIコホートに組み入れられた日本人患者はいなかった。

⁸⁾ 目標症例数設定について、再発又は難治性のPTCL患者に対する治療薬（belinostat（本邦未承認）、ロミデプシン、プラトレキサート）の臨床試験成績（奏効率：それぞれ25.8、26.2、26.6%）（J Clin Oncol 2015; 33: 2492-9、J Clin Oncol 2012; 30: 631-6、J Clin Oncol. 2011; 29: 1182-9）を参考に、閾値奏効率を27%と設定し、期待奏効率を42%とした場合、奏効率の95%CIの下限が閾値奏効率27%を超える検出力が90%以上となる例数として、115例が算出された。その上で、登録症例の10%が中央病理判定により組織学的にPTCLの適格性が確認されない可能性も考慮して、128例と設定された。

⁹⁾ ATLコホートの概要は安全性情報のみ記載

¹⁰⁾ 中央病理判定が実施できなかった症例、又は中央病理判定によりPTCLに関する適格性が確認できなかった症例

¹¹⁾ CTによる効果判定が主要評価とされた。

表 5 最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象、2023 年 5 月 5 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 119 例	日本人集団 15 例
CR	17 (14.3)	3 (20.0)
PR	35 (29.4)	5 (33.3)
SD	21 (17.6)	1 (6.7)
NED ^{*1}	1 (0.8)	0
PD	27 (22.7)	5 (33.3)
NA	18 (15.1)	1 (6.7)
奏効 (CR 又は PR)	52	8
(奏効率 [95%CI] ^{*2} (%))	(43.7 [34.6, 53.1])	(53.3 [26.6, 78.7])

*1 : Lugano分類に基づくCTによる治療効果判定が実施できなかった症例の中央判定による判定結果

*2 : Clopper-Pearson法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、PTCLコホートでは15/133例 (11.3%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡 (10例) 以外の死因は、細菌性肺炎、血球貪食性リンパ組織球症、肝不全、シェードモナス性敗血症及び真菌性肺炎各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。同様に、ATLコホート¹²⁾では5/22例 (22.7%) に認められた。疾患進行による死亡 (3例) 以外の死因は、不明¹³⁾ 及び気管支肺アスペルギルス症各1例であり、気管支肺アスペルギルス症は本薬との因果関係は否定された (日本人患者における死亡 (2例) の死因は、不明1例、気管支肺アスペルギルス症1例であった)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (U202 試験) の PTCL コホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、U202 試験等に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

¹²⁾ ATL コホートに組み入れられた日本人患者は 8 例であった。

¹³⁾ 71 歳の日本人男性。本薬投与後 15 サイクル目の 25 日目に COVID-19 感染症 (Grade 1) を発症し、本薬投与は中止された。COVID-19 発症後 6 日目に COVID-19 感染症は Grade 3 に悪化、入院加療された。COVID-19 感染症発症後 26 日目に Grade 4 の脳梗塞を発症し、翌日、脳梗塞及び疾患進行により死亡に至った。脳梗塞は本薬との関連なしと判断された。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

U202 試験の PTCL コホートにおいて、主要評価項目とされた Lugano 分類の治療効果判定規準に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限は、事前に設定された閾値奏効率（27%）を上回った（7.1.1.2 参照）。

U202 試験の PTCL コホートにおいて、ベースライン時に評価病変がある症例における節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、11.9 [7.8, 評価不能] であった。

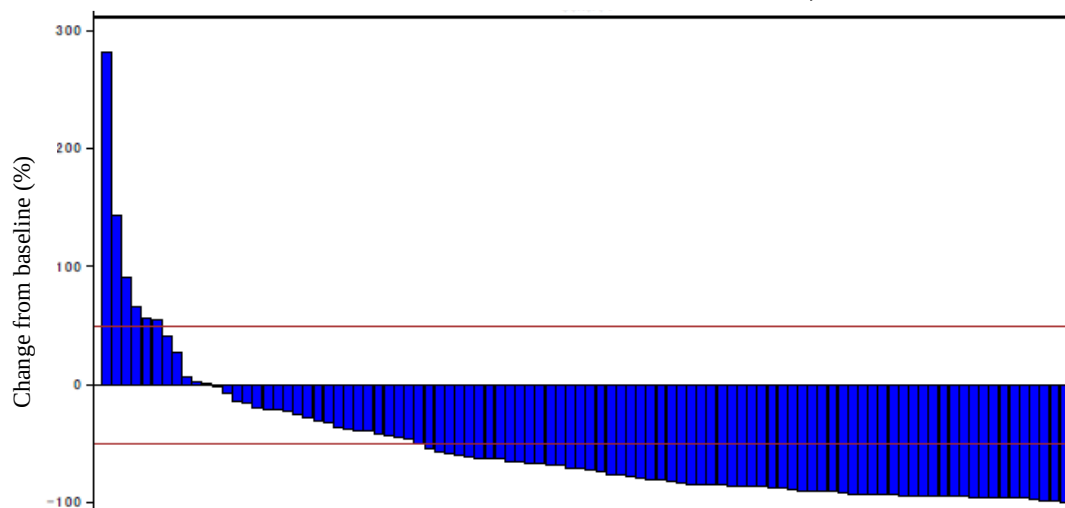


図 1 節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率
（Lugano 基準、有効性の解析対象、中央判定）

また、U202 試験の PTCL コホートの日本人集団における、Lugano 分類の治療効果判定規準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は 53.3 [26.6, 78.7] であり、全体集団の結果と比較して明確な差異は認められなかった（7.1.1.2 参照）。

申請者は、U202 試験において主要評価項目とされた奏効率について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることで腫瘍量が減少し、臨床症状の改善が期待されることから臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍）（初回審査報告書参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、J101 試験及び U202 試験で、申請用法・用量である本薬 200 mg が投与された PTCL 患者において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

J101 試験及び U202 試験の本薬 200 mg 投与 PTCL 患者における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（J101 試験及び U202 試験）

	例数（%）			
	J101 試験 (PTCL 患者*)	U202 試験 (PTCL コホート)		
	55 例	全体集団 133 例	日本人集団 16 例	外国人集団 117 例
全有害事象	55 (100)	128 (96.2)	15 (93.8)	113 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	38 (69.1)	77 (57.9)	11 (68.8)	66 (56.4)
死亡に至った有害事象	0	15 (11.3)	0	15 (12.8)
重篤な有害事象	28 (50.9)	53 (39.8)	4 (25.0)	49 (41.9)
投与中止に至った有害事象	6 (10.9)	13 (9.8)	0	13 (11.1)
休薬に至った有害事象	29 (52.7)	66 (49.6)	9 (56.3)	57 (48.7)
減量に至った有害事象	4 (7.3)	21 (15.8)	3 (18.8)	18 (15.4)

*：用量漸増パート及び用量拡大パートで、本薬 200 mg が投与された PTCL 患者

J101 試験の本薬 200 mg 投与 PTCL 患者及び U202 試験の PTCL コホートのいずれかで発現率が 20% 以上の全 Grade の有害事象は表 7 のとおりであった¹⁴⁾。

¹⁴⁾ 以下の有害事象については、それぞれに該当する事象を集計した。

- ・ 血小板減少：MedDRA PT の「血小板減少症」及び「血小板数減少」に該当する事象
- ・ 貧血：MedDRA PT の「貧血」、「ヘモグロビン減少」及び「赤血球数減少」に該当する事象
- ・ 白血球減少：MedDRA PT の「白血球減少症」及び「白血球数減少」に該当する事象
- ・ 好中球減少：MedDRA PT の「好中球減少症」及び「好中球数減少」に該当する事象
- ・ リンパ球減少：MedDRA PT の「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」に該当する事象

表7 いずれかの試験で発現率が20%以上の有害事象（J101試験及びU202試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.26.0)	例数 (%)			
	J101 試験 (PTCL 患者*) 55 例		U202 試験 (PTCL コホート) 133 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (100)	38 (69.1)	128 (96.2)	77 (57.9)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	5 (9.1)	0	28 (21.1)	4 (3.0)
神経系障害				
味覚不全	24 (43.6)	0	38 (28.6)	0
胃腸障害				
下痢	15 (27.3)	1 (1.8)	39 (29.3)	5 (3.8)
悪心	15 (27.3)	0	23 (17.3)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	11 (20.0)	2 (3.6)	19 (14.3)	2 (1.5)
臨床検査				
血小板減少	30 (54.5)	13 (23.6)	66 (49.6)	31 (23.3)
貧血	22 (40.0)	10 (18.2)	47 (35.3)	25 (18.8)
好中球減少	15 (27.3)	11 (20.0)	35 (26.3)	23 (17.3)
白血球減少	14 (25.5)	7 (12.7)	13 (9.8)	8 (6.0)
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	12 (21.8)	0	20 (15.0)	0
呼吸困難	11 (20.0)	1 (1.8)	7 (5.3)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	15 (27.3)	0	14 (10.5)	0

*：用量漸増パート及び用量拡大パートで、本薬 200 mg が投与された PTCL 患者

J101試験（本薬200 mg投与PTCL患者）において、複数例に認められた重篤な有害事象は、COVID-19、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腫瘍熱、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心房細動、胸水、急性腎障害及び発熱各2例（3.6%）であった。このうち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎2例、発熱性好中球減少症及び急性腎障害各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少、好中球減少及びCOVID-19各4例（7.3%）、味覚不全3例（5.5%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。また、発現率が5%以上の本薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

U202 試験（PTCL コホート）において、死亡に至った有害事象は、疾患進行 7 例（5.3%）、全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎、細菌性肺炎、シェードモナス性敗血症、腸管穿孔、肝不全及び血球貪食性リンパ組織球症各 1 例（0.8%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。複数例に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 7 例（5.3%）、COVID-19 肺炎及び全身健康状態悪化各 3 例（2.3%）、急性骨髄性白血病、貧血、COVID-19、下痢、呼吸困難、血球貪食性リンパ組織球症、血小板減少、細菌性肺炎及び尿路感染各 2 例（1.5%）であった。このうち、下痢 2 例、貧血、急性骨髄性白血病、呼吸困難、血球貪食性リンパ組織球症及び尿路感染各 1 例（0.8%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少 22 例（16.5%）、貧血 13 例（9.8%）、COVID-19 11 例（8.3%）、好中球減少 7 例（5.3%）であった。発現率が 5%以上の本薬の減量に至った有害事象は血小板減少 7 例（5.3%）であった。発現率が 5%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

U202 試験（PTCL コホート）において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板減少（日本人患者 12 例（75.0%）、外国人患者 54 例（46.2%）、以下、同順）及び白血球減少（5 例（31.3%）、8 例（6.8%））であった。同様に、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少（5 例（31.3%）、3 例（2.6%））及び好中球減少（5 例（31.3%）、18 例（15.4%））であった。同様に、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、発熱（2 例（12.5%）、1 例（0.9%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、再発又は難治性の PTCL と既承認の効能・効果である再発又は難治性の ATL との間における本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした U202 試験（PTCL コホート）と再発又は難治性の ATL 患者を対象とした J201 試験における安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要（J201 試験及び U202 試験）

	例数（%）	
	J201 試験 (ATL 患者)	U202 試験 (PTCL コホート)
	25 例	133 例
全有害事象	25 (100)	128 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	15 (60.0)	77 (57.9)
死亡に至った有害事象	0	15 (11.3)
重篤な有害事象	8 (32.0)	53 (39.8)
本薬の投与中止に至った有害事象	2 (8.0)	13 (9.8)
休薬に至った有害事象	5 (20.0)	66 (49.6)
減量に至った有害事象	2 (8.0)	21 (15.8)

J201 試験と比較して U202 試験で、発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（U202 試験：39 例（29.3%）、J201 試験：2 例（8.0%）、以下、同順）及び COVID-19（28 例（21.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J101 試験及び U202 試験の PTCL 患者において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要である。

また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人患者数が限られていることから、U202 試験の結果を基に本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。さらに、再発又は難治性の PTCL と、既承認の効能・効果である再発又は難治性の ATL との安全性の比較について、PTCL 患者において発現率が高かった有害事象については注意が必要である。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬で既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の PTCL 患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン¹⁵⁾、並びに血液学の代表的な教科書¹⁶⁾において、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の記載はなかった。

申請者は、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL は極めて希少な疾患であり、当該 PTCL 患者の予後は不良である。本邦において再発又は難治性の PTCL に対して承認されている抗悪性腫瘍剤¹⁷⁾は、いずれも検証的な試験成績は得られておらず、標準的な治療は確立されていない。以上のような状況において、非対照試験である U202 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬と他の抗悪性腫瘍剤¹⁷⁾との使い分けについて、当該治療薬と本薬との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、各薬剤の作用機序並びに有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象となる患者の病理組織型について、以下のように説明している。

U202試験においては、J101試験でPTCLの種々の病型に対して本薬の奏効が得られたことを考慮し、具体的なPTCLの病型¹⁸⁾を組入れ基準として設定した。なお、治療体系が異なる病型¹⁹⁾は除外基準と設定

¹⁵⁾ NCCNガイドライン（v.1.2023）及び造血器腫瘍診療ガイドライン2023年度版（日本血液学会編）

¹⁶⁾ Wintrobe's Clinical Hematology 14th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA) 及びWilliams Hematology 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)

¹⁷⁾ モガムリズマブ（遺伝子組換え）、フォロデシン塩酸塩、プララトレキサート、ロミデプシン、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）、デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）、ツシジノスタット及びダリナパルシン

¹⁸⁾ 選択基準において、適格となるPTCLの病型として、EATL、MEITL、HSTL、PCGDTCL、CD8陽性AECTCL、PTCL-NOS、AITL、FTCL、PTCL-TFH、ALK陽性ALCL及びALK陰性ALCLが規定されていた。

¹⁹⁾ 菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚ALCL、前駆T細胞白血病及びリンパ腫、T細胞前リンパ球性白血病及びT細胞大型顆粒リンパ球性白血病

した。

U202試験で組入れ対象とされた病理組織型別のLugano分類の治療効果判定規準に基づく中央判定による奏効率は表9のとおりであり、PTCLのうち、AITL、PTCL-NOS、ALK陰性ALCL、PTCL-TFH及びFTCLについては、本薬の投与により奏効が認められていることから、当該病理組織型に対して本薬の有効性は期待できると考える。

表9 病理組織型別の最良総合効果及び奏効率（U202試験 PTCL コホート、中央判定、有効性の解析対象）

病理組織型 ^{*1}	例数（%）	最良総合効果				奏効（CR 又は PR） （奏効率（%））
		CR	PR	SD	PD	
AITL	42（35.3）	8	15	10	5	23（54.8）
PTCL-NOS	41（34.5）	4	9	8	10	13（31.7）
ALK 陰性 ALCL	7（5.9）	1	2	1	2	3（42.9）
PTCL-TFH	8（6.7）	1	3	1	2	4（50.0）
FTCL	3（2.5）	2	0	0	1	2（66.7）
ALK 陽性 ALCL	2（1.7）	0	0	0	1	0
MEITL	1（0.8）	0	0	0	1	0
CD8 陽性 AECTCL	1（0.8）	0	0	0	1	0
PCGDTCL	1（0.8）	0	0	0	1	0
その他 ^{*2}	13（10.9）	1	6	1	3	7（53.8）

^{*1}：U202試験の組入れ対象とされたものの、組み入れられなかった病型は、EATL 及び HSTL、^{*2}：中央病理判定で組入れの適格性を満たしたものの、病理組織型を最終決定できなかった T 細胞リンパ腫

また、U202試験において検討されなかった又は奏効例が認められなかった病理組織型について、下記の点等を考慮すると、当該病理組織型に対しても本薬の投与対象とすることは可能と考える。

- PTCL の病態進行には、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）の過剰なトリメチル化によるがん抑制遺伝子発現の抑制との関連が報告されているが（Cell Rep 2019; 29: 2321-37）、本薬は、EZH1 及び EZH2 を同時に阻害することで H3K27 の過剰なトリメチル化を抑制し、病理組織型によらずすべての PTCL に対して腫瘍増殖抑制作用が期待できると考えること
- U202試験の組入れ対象とされなかったPTCLの病理組織型のうち、ENKL及びSPTCLについては、J101試験において各1及び2例が組み入れられ、いずれも1例の患者で奏効（PR）が得られていること
- U202試験で組入れられたものの奏効例が認められなかった病理組織型（ALK陽性ALCL、MEITL、CD8陽性AECTCL及びPCGDTCL）に関して、U202試験に組入れられた患者数が極めて限られており当該結果に基づきこれらの病理組織型に対する本薬の有効性について明確に結論付けることは困難であり、複数の病理組織型の患者で一定の有効性が認められていること（表9）等を考慮すると、これらの病理組織型においても本薬の有効性は期待できると考えること

以上より、添付文書の臨床成績の項に、U202試験に実際に組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することは可能と考える。また、本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設において行うことが適切と考えることから、当該内容に関する注意喚起も設定する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象となる患者の病理組織型に関する上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、U202 試験の組入れ対象とされた患者についても記載し、効能・効果に関連する注意の項において、上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

- 再発又は難治性の PTCL に対して OS の延長が期待できる標準的治療はなく（7.R.4.1 参照）、病理組織型に応じた標準的治療も確立されていないこと
- 再発又は難治性の PTCL の患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であり、個々の患者の状態等を考慮し、本薬投与の適否が適切に判断され则认为ること

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量は、既承認効能・効果と同じ、「通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL に対する用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した²⁰⁾。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。なお、副作用による減量は 2 用量レベルまでとすること。

²⁰⁾ 副作用発現時の本薬の用量調節基準以外は、既承認の効能・効果と同一の設定

減量・中止する場合の投与量

用量レベル	投与量
用量レベル 1	200 mg
用量レベル 2	150 mg
用量レベル 3	100 mg
用量レベル 4	50 mg
中止	50 mg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

本薬の用量調節基準（再発又は難治性の PTCL）

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500/mm ³ 未満	好中球数が 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する際、持続期間が 7 日以内の場合は休薬前の用量で再開する。7 日間を超えて持続した場合は休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
血小板減少	血小板数 50,000/mm ³ 未満が 7 日間を超えて持続	血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。減量後再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数 50,000/mm ³ 未満で Grade 2*以上の出血を伴う	血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数 25,000 /mm ³ 未満	血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満で赤血球輸血を要する	直近の輸血から 7 日以上経過してヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
非血液毒性	Grade 3*で治療を要するもの	Grade 1*以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
	Grade 4*	Grade 1*以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、中止する。

* : GradeはNCI-CTCAEに準じる

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

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、本薬の用法・用量及び用量調節について、以下のように説明している。

U202 試験における本薬の用法・用量は、J101 試験における推奨用量の探索により、再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬 200 mg QD が推奨用量と考えられたこと（7.1.1.1 参照）等から、本薬 200 mg を QD で空腹時に連日経口投与すると設定した。

上記の用法・用量で実施された U202 試験において、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、副作用発現時における本薬の用量調節基準について、U202試験で設定した本薬の休薬、減量及び投与中止基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する注意の項において当該試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。なお、U202試験においてはQT間隔延長²¹⁾及び発熱性好中球減少症²²⁾に係る用量調節基準が設定されていたものの、臨床試験におけるQT間隔延長及び発熱性好中球減少症の発現は限定的であり、本薬投与とこれらの事象との関連は現時点で明確ではないと考えること等から、U202試験で設定した用量調節基準のうち、QT間隔延長及び発熱性好中球減少症に係る具体的な基準は設定しなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、J101試験及びU202試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する各事項の J101 試験及び U202 試験における発現率等を考慮し 150 例と設定した。

観察期間については、①骨髄抑制及び感染症、並びに②二次性悪性腫瘍の J101 試験及び U202 試験における発現時期を考慮し、それぞれ①1年間及び②3年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

- 臨床試験において、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること
- 本薬の初回承認時に計画された全例調査は実施中であるものの、現時点までに得られている本薬の国内での製造販売後の安全性情報は極めて限られていること²³⁾

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと判断した。

²¹⁾ Grade 3 の QT 間隔延長が発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨、本薬との因果関係がある場合は、投与再開後に 1 段階減量する旨

²²⁾ Grade 3 以上の発熱性好中球減少症が発現した場合に休薬する旨、好中球数が回復 ($1.0 \times 10^9/L$ 以上) した後に再開 (減量による再開を含む) する旨

²³⁾ 本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施中であり、調査票固定症例は 0 例 (登録症例 100 例) である (2023 年 9 月 25 日時点)。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第 I 相試験 (J101 試験)

7.2.1.1 用量漸増パート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、血小板減少 21 例 (84.0%)、味覚不全 16 例 (64.0%)、リンパ球減少 15 例 (60.0%)、貧血 13 例 (52.0%)、好中球減少及び白血球減少各 11 例 (44.0%) 脱毛症 10 例 (40.0%)、ALT 増加 9 例 (36.0%)、上咽頭炎、下痢及び発疹各 8 例 (32.0%) であった。

重篤な有害事象は 6/25 例 (24.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肝障害各 2 例 (8.0%) であった。このうち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/25 例 (4.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.1.2 用量拡大パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①PTCL コホート 43/53 例 (81.1%)、②ATL コホート 10/12 例 (83.3%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、①で血小板減少 29 例 (54.7%)、味覚不全 23 例 (43.4%)、貧血 22 例 (41.5%)、②で血小板減少 8 例 (66.7%)、味覚不全及び好中球減少各 6 例 (50.0%)、脱毛症 5 例 (41.7%)、皮膚乾燥、そう痒症、関節痛及び貧血各 4 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は①で 26/53 例 (49.1%)、②で 7/12 例 (58.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で COVID-19、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、心房細動、胸水及び急性腎障害各 2 例 (3.8%) であった (②は該当なし)。このうち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例及び発熱性好中球減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 6/53 例 (11.3%) に認められた (②は該当なし)。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.1.3 DDI コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 21/24 例 (87.5%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、味覚不全 12 例 (50.0%)、下痢、貧血、血小板減少 11 例 (45.8%)、好中球減少 8 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 7/24 例 (29.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 2 例 (8.3%) であり、治験薬との因果関係はされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験 (U202 試験)

7.2.2.1 PTCL コホート

有害事象は 128/133 例 (96.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 106/133 例 (79.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、血小板減少 66 例 (49.6%)、貧血 47 例 (35.3%)、下痢 39 例 (29.3%)、味覚不全 38 例 (28.6%)、好中球減少 35 例 (26.3%)、COVID-19 28 例 (21.1%) であった。

重篤な有害事象は 53/133 例 (39.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 7 例 (5.3%)、COVID-19 肺炎及び全身健康状態悪化各 3 例 (2.3%)、急性骨髄性白血病、貧血、COVID-19、下痢、呼吸困難、血球貪食性リンパ組織球症、血小板減少、細菌性肺炎及び尿路感染各 2 例 (1.5%) であった。このうち、下痢 2 例、貧血、急性骨髄性白血病、呼吸困難、血球貪食性リンパ組織球症及び尿路感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 13/133 例 (9.8%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少 3 例 (2.3%)、急性骨髄性白血病 2 例 (1.5%) であった。このうち、血小板減少 3 例、急性骨髄性白血病 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2 ATL コホート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/22 例 (77.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、血小板減少 13 例 (59.1%)、貧血 11 例 (50.0%)、高カルシウム血症、下痢及び好中球減少各 6 例 (27.3%)、COVID-19 及び味覚不全各 5 例 (22.7%) であった。

重篤な有害事象は 15/22 例 (68.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 3 例 (13.6%)、COVID-19 及び下痢各 2 例 (9.1%) であった。このうち、COVID-19 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/22 例 (9.1%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の中止に至った有害事象はなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する

治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 24 日

申請品目

[販 売 名] エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] バレメトスタットトシル酸塩
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 1 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者等を対象とした国際共同第 II 相試験 (U202 試験) において、主要評価項目とされた Lugano 分類の治療効果判定規準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] は 43.7 [34.6, 53.1] (52/119 例) であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (27%) を上回ったこと等から、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、U202 試験の組入れ対象とされた病理組織型、並びに実際に組み入れられた

病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を申請どおり、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

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

＜用法・用量に関連する注意＞

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、調査予定症例数を 150 例、骨髄抑制及び感染症の観察期間を本薬投与開始後 1 年間、二次性悪性腫瘍の観察期間を本薬投与開始後 3 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容とすることで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 及び 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - 感染症 - CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用	- 二次性悪性腫瘍 - 生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 再発又は難治性の ATL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	該当なし	医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者
観察期間	骨髄抑制及び感染症：1 年間 二次性悪性腫瘍：3 年間
調査予定症例数	150 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、二次性悪性腫瘍 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病理組織型、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞性リンパ腫」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目に指定されているものの（「医薬品の先駆け審査指定制度の試行的実施（第四回）について」（平成 30 年 9 月 7 日付け薬生薬審発 0907 第 1 号））、既に付与されている再審査期間の残余期間が 6 年を超えていること等から、再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 25 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

[用法・用量]（変更なし）

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

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

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

＜再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫＞

1. 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫＞

2. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線削除）

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、~~同一~~副作用による減量は 2 段階用量レベルまでとすること。

<効能共通>

- 減量・中止する場合の投与量

本剤の減量段階	
段階用量レベル	投与量
通常投与量用量レベル 1	200 mg
1 段階減量用量レベル 2	150 mg
2 段階減量用量レベル 3	100 mg
3 段階減量用量レベル 4	50 mg
4 段階減量中止	50 mg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

<再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫>

- 副作用発現時の本剤の用量調節基準

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

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

<再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫>

• 副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 500/mm ³ 未満	好中球数が 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する際、持続期間が 7 日以内の場合は休薬前の用量で再開する。7 日間を超えて持続した場合は休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
血小板減少	血小板数 50,000/mm ³ 未満が 7 日間を超えて持続	血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。減量後再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数 50,000/mm ³ 未満で Grade 2 ^{注)} 以上の出血を伴う	血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。再開した後に再び発現した場合は、中止する。
	血小板数 25,000 /mm ³ 未満	血小板数が 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
貧血	ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満で赤血球輸血を要する	直近の輸血から 7 日以上経過してヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上に回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。さらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
非血液毒性	Grade 3 ^{注)} で治療を要するもの	Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、それ以降、1 用量レベル減量する。
	Grade 4 ^{注)}	Grade 1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から 1 用量レベル減量する。同一の副作用によりさらに休薬が必要な場合は、中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに準じる。

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

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
CD8 陽性 AECL	primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma	腸管症関連 T 細胞リンパ腫
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
EZH	enhancer of zeste homolog	
EZH1/2	enhancer of zeste homolog 1 and 2	
FTCL	follicular T-cell lymphoma	濾胞 T 細胞リンパ腫
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
H3K27	histone H3 lysin 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HSTL	hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEITL	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫
NA	not assessable	評価不能
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology ,T-Cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NED	no evidence of disease	疾患の所見なし
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
OS	overall survival	全生存期間
PCGDTCL	primary cutaneous gamma delta T cell lymphoma	原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫
PD	progressive disease	病勢進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク

略語	英語	日本語
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred terms	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS		PTCL 非特定型
PTCL-TFH		濾胞ヘルパーT 細胞形質を伴う節性 PTCL
QD	quaque die	1 日 1 回
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SPTCL	subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
J101 試験		DS3201-A-J101 試験
J201 試験		DS3201-A-J201 試験
U202 試験		DS3201-A-U202 試験
初回審査報告書		令和 4 年 8 月 8 日付け審査報告書 エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬		バレメトスタットトシル酸塩