目次

1. 製品開発の根拠 8
1.1 薬理学的分類、目標適応症及び推奨用量 8
1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫の臨床的／病態生理学的側面 8
1.2.1 末梢性 T 細胞リンパ腫の概観 8
1.2.2 治療の現状とアンメットニーズ 9
1.2.2.1 初発の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する治療 9
1.2.2.2 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する治療 9
1.3 本薬の概要 10
1.4 臨床開発計画及び申請データパッケージ 11
1.4.1 臨床開発計画 11
1.4.2 申請データパッケージ 11
1.5 医薬品医療機器総合機構との相談 14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1 薬物動態プロファイル 19
3.1.1 再発又は難治性 PTCL 患者での薬物動態 19
3.1.2 内因性要因 19
3.2 曝露-反応解析 20
3.3 日本人と外国人の比較 20
3.3.1 薬物動態 20
3.3.2 曝露-反応関係 20
3.4 本薬が CYP3A 基質及び P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響 21
3.5 推奨する用法用量 21
4. 有効性の概括評価 23
4.1 各試験の試験デザイン及び試験方法 23
4.1.1 試験デザイン 23
4.1.2 有効性の評価項目 24
4.1.3 統計解析 25
4.2 有効性の結果 25
4.2.1 被験者の内訳 26
4.2.2 被験者の人口統計学及びベースラインの特徴 26
4.2.3 再発又は難治性 PTCL 患者での有効性 27
4.2.3.1 奏効率 27
4.2.3.2 奏効期間 28
4.2.3.3 完全奏効率及び部分奏効率 29

4.2.3.4 無増悪生存期間及び全生存期間 29
4.2.3.5 病勢コントロール率 30
4.2.3.6 奏効までの期間 30
4.2.3.7 サブグループ解析 30
4.3 有効性の結論 30
5. 安全性の概括評価 33
5.1 被験者集団の特徴及び曝露状況 33
5.1.1 U202 試験 33
5.1.2 J101 試験 33
5.2 有害事象の分析 34
5.2.1 有害事象の概要 34
5.2.2 比較的よく見られる有害事象の評価 34
5.2.2.1 U202 試験 34
5.2.2.2 J101 試験 35
5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 36
5.3.1 死亡 36
5.3.1.1 U202 試験 36
5.3.1.2 J101 試験 36
5.3.2 重篤な有害事象 36
5.3.2.1 U202 試験 36
5.3.2.2 J101 試験 37
5.3.3 その他の重要な有害事象 37
5.3.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 37
5.3.3.2 治験薬の減量に至った有害事象 37
5.3.3.3 治験薬の休薬に至った有害事象 38
5.4 検討を要する有害事象 38
5.4.1 血液毒性 38
5.4.1.1 血小板減少 38
5.4.1.2 貧血 40
5.4.1.3 白血球減少 41
5.4.1.4 好中球減少 41
5.4.1.5 リンパ球減少 42
5.4.2 二次性悪性腫瘍 43
5.4.2.1 U202 試験 43
5.4.2.2 J101 試験 44
5.4.3 感染症 45
5.4.3.1 U202 試験 45

5.4.3.2 J101 試験 45
5.5 日本人集団での安全性 45
5.5.1 U202 試験 45
5.5.2 J101 試験 46
5.6 臨床検査値の評価 47
5.6.1 血液学的検査 47
5.6.2 血液生化学検査 47
5.6.3 サイトメガロウイルス検査 47
5.7 心電図 48
5.8 特別な患者集団での安全性 48
5.8.1 年齢 48
5.8.2 性別 49
5.8.3 ベースラインの BMI 49
5.8.4 前治療数 49
5.8.5 造血幹細胞移植歴 49
5.8.6 肝機能 49
5.8.7 妊婦及び授乳婦 50
5.8.8 CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用 50
5.9 副作用 50
5.10 過量投与 51
5.11 市販後の使用経験 51
5.12 安全性の結論 51
6. ベネフィットとリスクに関する結論 54
6.1 治療の背景 54
6.1.1 疾患又は症状 54
6.1.2 現行の治療 54
6.2 ベネフィット 54
6.3 リスク 54
6.4 ベネフィット・リスク評価 55
6.5 補遺 55
7. 参考文献 56

表一覧

表 2.5.1-1　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本邦の承認薬一覧 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 13
表 2.5.4-1　奏効率（独立中央判定）: U202 試験（有効性解析対象集団） 28
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） 28
表 2.5.4-3　奏効期間及び完全奏効期間: U202 試験（有効性解析対象集団） 29
表 2.5.4-4　奏効期間: J101 試験（有効性解析対象集団） 29
表 2.5.5-1　有害事象の要約: PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団） 34

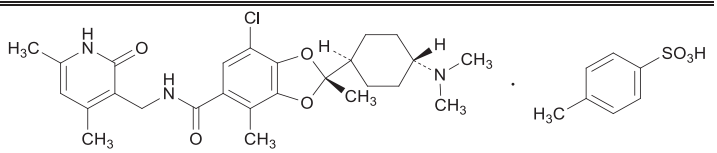
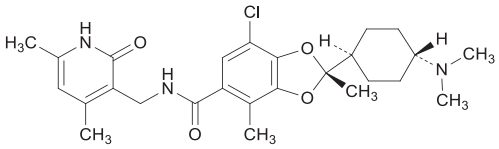
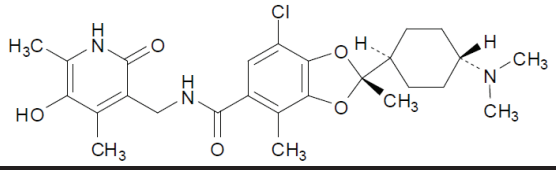
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AAG	alpha1-acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白
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
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
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
BMI	body mass index	体格指数＝体重（kg）／（身長［m］）^{2}
BV-CHP	brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone	－
Cavgtte	average plasma concentration of time to event	イベント発現までの平均血漿中濃度
CCR4	C-C chemokine receptor type 4	CC ケモカイン受容体 4
CD	cluster of differentiation	－
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	－
CHP	cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone	－
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	maximum concentration in the dosing interval at steady state	定常状態における Cmax
Cminss	minimum concentration in the dosing interval at steady state	定常状態における Cmin
CR	complete response	完全奏効
CRu	uncertified complete remission	不確定完全寛解
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
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
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	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HCT	hematopoietic cell transplantation	造血細胞移植
HDAC	histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
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
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
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
ND	not done	未評価
NE	not evaluable	評価不能

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PDy	pharmacodynamic(s)	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNP	purine nucleoside phosphorylase	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRC2	polycomb repressive complex 2	ポリコーム抑制複合体 2
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL, NOS	peripheral T-cell lymphoma, NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	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
Robs	observed accumulation ratio	累積係数
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
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

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	
CALZ-1809a	バレメトスタットの酸化代謝物	

1. 製品開発の根拠

1.1 薬理学的分類、目標適応症及び推奨用量

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・正常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「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、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。なお、本薬は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として、本申請と同一の用法・用量にて 2022 年 9 月に本邦で承認されている。

1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫の臨床的／病態生理学的側面

1.2.1 末梢性 T 細胞リンパ腫の概観

末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）はリンパ系悪性腫瘍の疾患群からなり、非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma: NHL）の 10%～15%と非常にまれな疾患である[1]。米国のがんレジストリでは、2000～2012 年に 15 歳以上の PTCL 患者が 20,726 人と報告された[2]。厚生労働省による令和 2 年患者調査では、日本での PTCL の年間発症例数は約 3000 人と報告された[3]。

PTCL は、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（PTCL not otherwise specified: PTCL, NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL）、未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase: ALK）陽性又は ALK 陰性全身性未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma: ALCL）の 3 つの主要な病型が全体の約 50%～80%を占める[1]。その他の病型は極めてまれであり、腸症関連 T 細胞リンパ腫や肝脾 T 細胞リンパ腫などがある[4,5]。病型によって地理的分布、疾患特性、臨床特性、予後が異なり[1,6]、病型ごとの発生率は年齢、性別、人種の影響を受ける[7,8]。

PTCL 患者の予後は不良であり、スウェーデンのレジストリ研究（n = 755）によると、5 年全生存率は 34.1%、5 年無増悪生存率は 25.7%であった[9]。一次治療で効果が認められた 211 名での再発又は病勢進行後の全生存期間（overall survival: OS）の中央値は 6.0 ヵ月であり、一次治療に不応もしくは抵抗性であった 143 名の OS の中央値はわずか 2.5 ヵ月であった[9]。また、カナダのデータベース研究では再発又は病勢進行後の PTCL 患者 153 名での OS 及び無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）の中央値はそれぞれ 5.5 ヵ月及び 3.1 ヵ月であり、そのうち再発時に化学療法を受けた患者（89 名［58%］）ではそれぞれ 6.5 ヵ月及び 3.7 ヵ月であった[10]。このように、再発又は難治性の PTCL 患者の生存成績は依然として極めて不良である。

1.2.2　治療の現状とアンメットニーズ

1.2.2.1　初発の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する治療

初発の PTCL 患者に対する現在の標準治療である CHOP 療法ベースのレジメンは元々、PTCL に特化した強い科学的根拠はなく、B 細胞 NHL の治療から取り入れられたものであった[11,12,13]。National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン及び本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインでは、PTCL の一次治療として CHOP 療法又はその類似療法、もしくは CD30 陽性 PTCL にはブレンツキシマブ ベドチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾンの併用療法（BV+CHP 療法）が推奨されている[5,11]。BV+CHP 療法については、第 III 相試験で前治療歴のない CD30 陽性 PTCL 患者（ALCL 患者を含む）を対象に CHOP 療法と比較したとき、PFS 及び OS が CHOP 療法より優れていることが示された[14]。サブグループ解析から AITL 及び PTCL, NOS では BV+CHP 療法に顕著なベネフィットは認められなかったものの、このレジメンは CHOP 療法又はその類似療法とともに初発の CD30 陽性 PTCL に対する治療選択肢となっている。PTCL に対する一次治療により完全奏効（complete response: CR）を達成できる患者は約 40%～60%で、その他の患者では救援化学療法による CR 到達は難しく、難治性である[15,16,17,18,19]。さらに、ALK 陽性 ALCL 患者を除き、一次治療を受けて CR を達成した PTCL 患者でも高い割合（43%）で再発がみられることから、救援療法の開発が急務となっている[19,20,21]。

1.2.2.2　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する治療

NCCN ガイドラインでは、再発又は難治性の PTCL に対する治療アルゴリズムとして臨床試験への参加が主に推奨されている[11]。推奨されるその他の治療選択肢として、多剤もしくは単剤の化学療法や、belinostat、プララトレキサート、ブレンツキシマブ ベドチン等の単剤療法が挙げられている。米国では、再発又は難治性の PTCL を適応として belinostat 及びプララトレキサートの迅速承認が認められ、これらの薬剤の臨床試験での奏効率はそれぞれ 25.8%及び 29.4%であった[22,23]。欧州連合では、再発又は難治性の PTCL 全体を適応として承認されている薬剤はない。なお、CD30 を標的としたブレンツキシマブ ベドチンは、再発又は難治性の PTCL のうち、日本では CD30 陽性の PTCL、米国及び欧州連合では ALCL を適応として単剤療法で承認されている[24,25,26]。

本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインでも、再発又は難治性の PTCL に対する治療として臨床試験への参加又は救援療法が推奨されている[5]。救援療法としては多剤併用化学療法が治療選択肢となるほか、単剤療法として表 2.5.1-1 に示す 9 剤が再発又は難治性の PTCL 又はそのサブタイプに対する治療薬として本邦で承認されている。直近では、デニロイキン ジフチトクス、ツシジノスタット、及びダリナパルシンが再発又は難治性の PTCL に対する治療薬として承認され、それぞれ奏効率が 41.2%、45.7%、及び 19.3%であった。

また、良好な治療効果（典型的には CR）を達成した患者は、治癒を期待して造血幹細胞移植での地固め療法が施行される。自家造血幹細胞移植後の 3 年生存率は 53%、他家造血幹細胞移植の 3 年生存率は 31%～50%と報告されているが、いずれも患者の年齢や併存疾患

により移植適応が決定されるため、救援療法単独による長期生存が期待される[27]。以上のように治療選択肢は増えたものの、いずれも検証的な臨床成績は得られておらず、一部の薬剤の適応は特定の疾患群又は患者に限定されていることから、再発又は難治性の PTCL 患者への標準治療はいまだ確立していない。したがって、再発又は難治性の PTCL 患者に対する救援療法には切実なアンメットニーズが存在する。

表 2.5.1-1　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本邦の承認薬一覧

薬剤名	薬理学的分類	効能・効果	Phase デザイン	実施国	症例数[a]	奏効率（95% CI）	承認年
プララトレキサート	葉酸活性化阻害剤	R/R PTCL	第 I/II 相単群	日本	20	45.0% (25.9～65.3)[b]	2017
			第 II 相単群	国際共同	109	29.4% (21.0～38.8)	
ロミデプシン	HDAC 阻害剤	R/R PTCL	第 I/II 相単群	日本	40	42.5% (27.2～57.8)	2017
			第 II 相単群	国際共同	130	26.2% (18.8～34.6)	
フォロデシン塩酸塩	PNP 阻害剤	R/R PTCL	第 I/II 相単群	日本	41	22.5% (12.0～35.3)[b]	2017
ツシジノスタット	HDAC 阻害剤	R/R PTCL	第 IIb 相単群	日本、韓国	46	45.7% (30.9～61.0)	2021
デニロイキンジフチトクス	ジフテリア毒素の一部アミノ酸配列とヒト IL-2 の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換え融合タンパク	R/R PTCL	第 II 相単群	日本	17	41.2% (18.4～67.1)	2021
ダリナパルシン	有機ヒ素製剤	R/R PTCL	第 II 相単群	日本、韓国、台湾、香港	57	19.3% (11.2～29.9)[b]	2022
モガムリズマブ	抗 CCR4 抗体	CCR4 陽性 R/R PTCL	第 II 相単群	日本	29	34.5% (17.9～54.3)	2014
ブレンツキシマブベドチン	抗 CD30 モノクローナル抗体	CD30 陽性 R/R PTCL	第 II 相単群	国際共同	34	41.2% (24.6～59.3)	2019
アレクチニブ塩酸塩	ALK 阻害剤	ALK 陽性 R/R ALCL	第 II 相単群	日本	10	80.0% (56.2～95.9)[b]	2020

ALCL: 未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma）、ALK: 未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase）、CCR4: CC ケモカイン受容体 4（C-C chemokine receptor type 4）、CI: 信頼区間（confidence interval）、HDAC: ヒストン脱アセチル化酵素（histone deacetylase）、PNP: プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（purine nucleoside phosphorylase）、PTCL: 末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma）、R/R: 再発又は難治性（relapsed/refractory）
a: 有効性解析対象集団（第 II 相部分、PTCL 患者）
b: 90% CI

1.3　本薬の概要

本薬は EZH1 及び EZH2 の選択的阻害薬である。EZH1 及び EZH2 は、ヒストン H3 の 27

番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）を特異的にメチル化するメチルトランスフェラーゼであり、これらはポリコーム抑制複合体 2（polycomb repressive complex 2: PRC2）と呼ばれる蛋白質複合体を形成することによって、メチルトランスフェラーゼ活性を示す[28]。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[29,30]。PRC2-EZH1 及び 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、がん抑制遺伝子や分化関連遺伝子の発現が抑制されるため、PRC2 複合体はがんの発生・進展等に重要な役割を果たす[31]。

EZH2 の過剰発現は、多くのがん種で、病期や予後不良と相関することが報告されており、EZH2 を標的とした低分子阻害薬は、有望な抗悪性腫瘍薬になり得ると考えられる[32,33]。また、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は PTCL の進行と関連することが報告されている[34]。報告された非臨床試験の結果から、阻害された EZH2 の機能の一部を EZH1 が相補的に補完すると考えられ、EZH2 のみの阻害では H3K27 の過剰なトリメチル化を十分に抑制しない可能性がある。また、本薬は EZH1 及び EZH2 を同時に阻害することで過剰な H3K27 のトリメチル化を抑制し、PTCL 細胞株の生存能を著しく低下させることが示されている。さらに、本薬は種々の造血器腫瘍細胞株に対して EZH2 阻害薬と比較して強い増殖阻害活性を示し、抗腫瘍薬として高い有効性を示すことが示唆された。以上より、本薬は再発又は難治性の PTCL を含む造血器腫瘍に対して画期的な治療薬になり得ると考える。

1.4　臨床開発計画及び申請データパッケージ

1.4.1　臨床開発計画

2016 年 3 月に開始した再発又は難治性の 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）では、用量漸増パート、用量拡大パート、及び薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートへの被験者登録を行い、NHL 患者での本薬単剤の反復投与時の安全性及び薬物動態（pharmacokinetic: PK）を評価し、次相以降の推奨用量を検討した。本薬 1 日 1 回 150～300 mg 投与を検討した結果、NHL 患者での推奨用量を 1 日 1 回 200 mg に決定した。

その後 2021 年 6 月に、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験（DS3201-A-U202、以下 U202 試験）を開始し、再発又は難治性の PTCL 患者を対象として本薬単剤療法の有効性及び安全性を評価した。U202 試験は 2 つのコホートを有し、コホート 1（PTCL 患者）及びコホート 2（成人 T 細胞白血病リンパ腫［adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL］患者）へ被験者登録を行った。コホート 1 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、本邦での承認申請を行うこととした。

1.4.2　申請データパッケージ

本申請の申請データパッケージに含まれる臨床試験一覧を表 2.5.1-2 に示す。

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした本薬の有効性は、U202 試験のコホート 1 及び J101 試験の PTCL 患者の成績（DDI コホートを除く）に基づき評価した。U202 試験のコホート 1 では、独立中央判定による奏効率を主要評価項目とし、J101 試験では治験責任医師又は治験分担医師による判定を用いて評価した。安全性は、U202 試験のコホート 1 及び J101 試験で本薬 200 mg／日を投与された PTCL 患者の成績（J101 試験の DDI コホートを除く）に基づき評価した。

J101 試験では、再発又は難治性の NHL 患者を対象として本薬の PK、次相以降の推奨用量も検討した。J101 試験の DDI コホートでは、チトクロム P450（cytochrome P450: CYP）3A 基質であるミダゾラム及び P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）基質であるジゴキシンの PK に本薬が及ぼす影響を評価した。また、過去の国内申請に用いた 5 試験（U106 試験、J107 試験、J109 試験、J101 試験、及び J201 試験）に U202 試験を含めた、計 6 試験で得られた血漿中バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度をもとに母集団薬物動態（population pharmacokinetics : PPK）モデルを構築し、PPK パラメータを算出するとともに、バレメトスタットの PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。さらに、本薬の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。

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

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: R/R NHL 患者（25 名） 用量拡大パート: ATLL コホート: R/R ATLL 患者（12 名）、PTCL コホート: R/R PTCL 患者（54 名） DDI コホート: R/R NHL 患者（24 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 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	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 国際共同	DS3201-A-U202 U202 試験 （5.3.5.2-1） 継続	コホート 1: R/R PTCL 患者（133 名） コホート 2: R/R ATLL 患者（22 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、独立中央判定による奏効率により評価する。

ATLL: 成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma）、CYP3A: チトクロム P450 3A（cytochrome P450 3A）、DDI: 薬物相互作用（drug-drug interaction）、NHL: 非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma）、P-gp: P 糖蛋白（P-glycoprotein）、PK: 薬物動態（pharmacokinetic）、PTCL: 末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma）、R/R: 再発又は難治性（relapsed/refractory）
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: すべて空腹時投与

1.5　医薬品医療機器総合機構との相談

U202 試験の試験計画を立案するにあたり、医薬品[redacted]相談を令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面により実施し、[redacted]及び[redacted]等について助言を得た。また、米国では[redacted]を令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し、[redacted]及び[redacted]等について助言を得た。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. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.
2. Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial Patterns of Peripheral T-Cell Lymphoma Incidence and Survival in the United States. J Clin Oncol. 2016;34(9):963-71.
3. 令和 2 年患者調査. 厚生労働省; 2022; 表番号 119: 総患者数, 傷病基本分類別
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
5. 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2023 年版.
6. Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Peripheral T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:214-27.
7. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, et al. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. Leuk Lymphoma. 2008;49(11):2099-107.
8. Bellei M, Sabattini E, Pesce EA, et al. Pitfalls and major issues in the histologic diagnosis of peripheral T-cell lymphomas: results of the central review of 573 cases from the T-Cell Project, an international, cooperative study. Hematol Oncol. 2017;35(4):630-6.
9. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood. 2014;124(10):1570-7.
10. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol. 2013;31(16):1970-6.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology T-Cell Lymphomas. V1.2023.
12. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2014;123(17):2636-44.
13. Ng SY, Jacobsen ED. Peripheral T-cell lymphoma: Moving toward targeted therapies. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(4):657-68.
14. Horwitz S, O' Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10168):229-40.
15. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(1):106-13.

16. Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. Br J Haematol. 2010;151(2):159-66.
17. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol. 2004;15(10):1467-75.
18. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2017;123(7):1174-83.
19. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. ISRN Hematol. 2011;2011:623924.
20. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116(18):3418-25.
21. Cheah CY, Oki Y, Fanale MA. Novel treatments for T-cell lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;e468-78.
22. BELEODAQ® (belinostat) [package insert]. East Windsor, NJ: Acrotech Biopharma LLC; 2022. 5.
23. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory Peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29(9):1182-9.
24. アドセトリス点滴静注用 50 mg [添付文書]. 武田薬品工業株式会社; 2023 Jul.
25. Adcetris® (brentuximab vedotin) [package insert]. Bothell, WA: Seattle Genetics, Inc; 2018.
26. Adcetris® (brentuximab vedotin) [SmPC]. Delta Park 45 2665 Vallensbaek Strand. Denmark: Takeda Pharma A/S; 2021.
27. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(25):3100-9.
28. Laugesen A, Højfeldt JW, Helin K. Molecular mechanisms directing PRC2 recruitment and H3K27 methylation. Mol Cell. 2019;74(1):8-18.
29. 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.
30. Margueron R, Li G, Sarma K, et al. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. Mol Cell. 2008;32(4):503-18.
31. Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene EZH2 in hematological malignancies. Int J Hematol. 2017;105(1):23-30.

32. 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.
33. Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. Nat Med. 2016;22(2):128-34.
34. 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.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

今回の申請で新たな製剤の開発は実施していない。今回の開発に用いた製剤の開発概要及び含量違いの生物学的同等性評価（溶出試験）の結果は初回申請時に提出済みである。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態プロファイル

3.1.1 再発又は難治性 PTCL 患者での薬物動態

再発又は難治性の PTCL 患者でのバレメトスタットの PK は、J101 試験用量拡大パートの PTCL 患者サブグループ解析及び臨床試験 6 試験（J101 試験、U106 試験、J107 試験、J109 試験、J201 試験、及び U202 試験）のデータを用いた PPK 解析で評価した。PTCL 患者を対象とした臨床試験では、バレメトスタットは空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に経口投与された。再発又は難治性の PTCL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度の Tmax の中央値は、いずれも投与後 2～4 時間であった。バレメトスタット総濃度及び非結合型濃度とも、Cycle 1 Day 15 以降の pre-dose での薬物濃度がほぼ一定であったことから、定常状態は投与開始 15 日までに到達したと考えられる。血漿中バレメトスタットの非結合型分率の算術平均値は 2.57%～3.82%であり、血漿中濃度によらずほぼ一定であった。J101 試験でノンコンパートメントモデルにより算出したバレメトスタット総濃度の累積係数（observed accumulation ratio: Robs）と U202 試験で PPK モデルから推定したバレメトスタット総濃度の Robs の算術平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.58（1.87）及び 1.56（1.16）であり、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときのバレメトスタットの累積は限定的であった。定常状態でのバレメトスタット総濃度の effective half-life の算術平均値（標準偏差）は 15.5（19.8）時間であった。

再発又は難治性の PTCL 患者での代謝物 CALZ-1809a の PK は、U202 試験でスパースサンプリングによる採血時点の血漿中濃度を評価した。Cycle 1 Day 1 では、CALZ-1809a の血漿中濃度はすべての測定時点でバレメトスタットに比べ低かった。Cmax は投与後 5 時間に観測された。定常状態では、CALZ-1809a のトラフ濃度はバレメトスタットと同程度か、それより高かった。前回申請時に記載したとおり、CALZ-1809a の EZH1 及び EZH2 に対する IC_{50} 値はバレメトスタットに比べてそれぞれ約 40 倍及び 2.6 倍高値であり、また CALZ-1809a のヒト大腸癌細胞株 HCT116 内の H3K27 トリメチル化阻害活性はバレメトスタットと比較して低い。さらに、バレメトスタットより高い in vitro 蛋白結合率（98.3%以上）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。

3.1.2 内因性要因

バレメトスタットの PK に内因性要因が及ぼす影響を、PPK 解析で評価した。バレメトスタットの PK パラメータに対し、体重、年齢、血清中 α1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）濃度、クレアチニンクリアランス、病型、性別、人種及び実施国、並びに肝機能障害（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group［NCI-ODWG］基準に基づく）を共変量として組み込み、フルモデルアプローチにより影響を評価した。その結果、バレメトスタット総濃度の曝露量に対して最も影響を与える内因性要因は AAG であり、ベースラインの AAG が 100 mg/dL の典型的な患者と比較して、10 パーセンタイル（49 mg/dL）の患者ではバレメトスタット総濃度の AUCss（定常状態下の投与間隔ごとの血漿中

濃度－時間曲線下面積）が約 42%低下し、90 パーセンタイル（200 mg/dL）の患者では約 73%上昇すると推定された。一方、薬理学的に重要な非結合型の AUCss は AAG の影響を受けなかった。AAG 以外には、NCI-ODWG 基準の肝機能障害の影響が認められ、肝機能が正常な患者に比べ、軽度肝機能障害患者でバレメトスタットの非結合型 AUCss は約 10%上昇し、中等度肝機能障害患者では約 29%上昇すると推定された。その他の内因性要因（体重、年齢、クレアチニンクリアランス、病型、性別、並びに人種及び実施国）は、バレメトスタット曝露量に対して臨床的に重要な影響は及ぼさなかった。したがって、バレメトスタットの投与量は、これらの内因性要因により減量する必要はない。

なお、本薬の腎機能障害患者及び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。

3.2　曝露-反応解析

U202 試験で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された PTCL 患者を対象に、バレメトスタットの曝露量と有効性に関する曝露-反応解析を行った。バレメトスタット非結合型の Cavgtte（最良総合効果が得られるか最終投与のいずれか早い方までの平均濃度）と独立中央判定による奏効率の間に明確な曝露-反応関係は認められなかった。

J101 試験、J201 試験及び U202 試験の PTCL 患者及び ATLL 患者を対象として、バレメトスタットの曝露量と安全性エンドポイント（Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の好中球減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象）に関する曝露-反応解析を行った。バレメトスタット非結合型の Cavgtte（有害事象イベントが発現するか最終投与のいずれか早い方までの平均濃度）の上昇に伴い、Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が上昇する傾向にあることが示された。

3.3　日本人と外国人の比較

3.3.1　薬物動態

人種及び実施国がバレメトスタットの薬物動態に与える影響を PPK 解析で評価したが、いずれもバレメトスタットの曝露量に対して臨床的に意義のある共変量ではなかった。また、最終 PPK モデルから得られた経験ベイズ推定値に基づき、バレメトスタットの総濃度及び非結合型濃度の AUCss、Cmaxss（定常状態における最高血漿中濃度）、及び Cminss（定常状態における最低血漿中濃度）を日本人（日本のアジア人）と日本以外のアジア人及びその他の患者間で比較した結果、バレメトスタットの曝露分布は、日本人とその他の集団で明らかな差は認められなかった。

3.3.2　曝露-反応関係

有効性及び安全性の曝露-反応解析で、人種及び実施国を共変量として評価したが、いずれも臨床的に意義のある共変量ではなかった。

3.4　本薬が CYP3A 基質及び P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響

J101 試験の DDI コホートで、本薬が CYP3A の代表的基質であるミダゾラム及び P-gp の代表的基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 15 名に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与し、ミダゾラム 2 mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本薬 200 mg 併用時のミダゾラムの Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、それぞれ 0.966（0.769～1.213）及び 0.874（0.745～1.025）であった。ミダゾラムの Tmax の中央値に本薬併用の影響は認められず、また、ミダゾラムの t1/2 の算術平均値は、ミダゾラム単独投与時（6.04 時間）と本薬併用時（6.26 時間）でほとんど違いはなかった。したがって、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る。

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 16 名に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与し、ジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対する本薬 200 mg 併用時のジゴキシンの Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（両側 90% CI）は、それぞれ 1.298（1.074～1.568）及び 1.270（1.061～1.520）であった。ジゴキシンの Tmax の中央値はジゴキシン単独投与時（1.04 時間）と本薬併用時（1.17 時間）で大きな違いは認められなかった。また、ジゴキシンの t1/2 の算術平均値も、ジゴキシン単独投与時（53.0 時間）と本薬併用時（50.0 時間）で大きな違いは認められなかった。したがって、本薬は P-gp の弱い阻害剤であり、P-gp 基質を併用する場合には当該薬剤の副作用が増強されるおそれがあることから、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。

3.5　推奨する用法用量

再発又は難治性 PTCL 患者の推奨用法・用量は、U202 試験の有効性及び安全性データ、PPK 解析、並びに有効性及び安全性に対する曝露-反応解析結果より、「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」とした。

U202 試験では、再発又は難治性 PTCL 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、主要評価項目の独立中央判定による奏効率（95% CI）が 43.7（34.6～53.1）%であり、95% CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の有効性が確認された。奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であり、長期間にわたる有効性が認められた。PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.5～8.3）ヵ月、OS の中央値（95% CI）は 17.0（13.5～推定不能）ヵ月であった。また、安全性プロファイルは、これまで明らかとなっている本薬の安全性プロファイルと概ね一致し、忍容性は良好であった。

有効性に対する曝露-反応解析では、U202 試験の独立中央判定による奏効率とバレメトスタットの曝露量の間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。この結果から、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量範囲で有効性のベネフィットが得られることが示

唆された。

安全性に対する曝露-反応解析では、Grade 3 以上の血小板減少、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象で、バレメトスタットの曝露量の増加に伴い有害事象の発現割合が上昇する傾向にあることが示され、治療中にこれらの有害事象が発現した患者に対して本薬の休薬又は減量を推奨する注意喚起を支持するものであった。

以上の結果は、「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」ことを支持するものであった。

4. 有効性の概括評価

再発又は難治性 PTCL 患者に本薬を投与したときの有効性を U202 試験及び J101 試験の 2 試験で評価した。

U202 試験では、再発又は難治性 PTCL 患者及び ATLL 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（PTCL 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、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

U202 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者及び ATLL 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討する国際共同、多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。日本、北米、欧州、アジア、及びオセアニアで実施した。

本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 200 mg 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。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。

本試験全体の試験期間は、最初の被験者の同意取得日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 2021 年 6 月 3 日に開始し、現在実施中である。

目標被験者数は 148 名（コホート 1: PTCL 患者 128 名、コホート 2: ATLL 患者 20 名）とした。本試験の初回のデータカットオフ日は、コホート 1 にて中央病理診断により PTCL の適格病型が確定された最後の被験者の治験薬の初回投与から 10 ヵ月以上経過後とし、2023 年 5 月 5 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（PTCL 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 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。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、U202 試験と同じ減量基準（表 2.7.3.1-2）に従った。本試験は 2016 年 3 月 31 日に開始し、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 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）。

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)　ATLL コホート

この拡大コホートには ATLL 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:

このコホートには、評価可能な NHL 患者を約 14 名登録することとした。

U202 試験及び J101 試験では、日本及び海外で被験者を登録し、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。

4.1.2　有効性の評価項目

U202 試験では、有効性の主要評価項目として、独立中央判定による奏効率を評価した。副次的評価項目として、独立中央判定による奏効期間、完全奏効率、完全奏効期間、部分奏効率、及び PFS、並びに治験責任医師の判定による奏効率、完全奏効率、部分奏効率、奏効

期間、完全奏効期間、及び PFS、並びに 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。

PTCL の個々の被験者での治療効果は、U202 試験では独立中央判定、及び治験責任医師による判定で、2014 年 Lugano 分類[1]に基づく CT による治療効果判定基準に従い判定した（表 2.7.3.1-6）。独立中央判定による PET-CT 検査に基づく治療効果判定も探索的に実施した。U202 試験での効果判定方法を 2.7.3.7.1 に示す。J101 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が、「IWG の悪性リンパ腫効果判定規準」（2007 年改訂版）[2]に基づいた治療効果判定基準に従い判定した。奏効率は、最良効果が CR 又は部分奏効（partial response: 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治療効果判定（CR、PR、病勢安定［stable disease: SD］、病勢進行［progressive disease: PD］のいずれか）のうち、最良の評価を最良効果とした。

4.1.3　統計解析

U202 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、有効性解析対象集団を対象として実施した。有効性解析対象集団は、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、PTCL の病型が適格基準を満たすことが中央病理判定で確認されているすべての被験者の集団とした。

有効性の主要解析として独立中央判定による奏効率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。有効性の副次解析として、独立中央判定による完全奏効率及び部分奏効率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。治験責任医師の判定による最良効果、完全奏効率、部分奏効率、及び奏効率を算出し、各割合に対応する 95% CI を Clopper-Pearson 法で算出した。奏効期間、完全奏効期間、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、人種、病型分類、前治療歴、地域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。奏効までの期間について、PR 以上の奏効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。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

U202 試験及び J101 試験ともに、PTCL の被験者を対象として評価した。

4.2.1　被験者の内訳

U202 試験では、データカットオフ日（2023 年 5 月 5 日）時点で、コホート 1（PTCL）に 133 名、コホート 2（ATLL）に 22 名が登録され、全員に治験薬が投与された。データカットオフ日時点でコホート 1 に登録された被験者 133 名のうち 32 名が治験薬の投与を継続しており、101 名が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は「病勢進行又は再発」が 46 名であった。コホート 1 に登録された被験者 133 名のうち、PTCL の病型が適格基準を満たすことが中央病理判定で確認された 119 名が有効性解析対象集団に含まれた。

J101 試験では、データカットオフ日（2022 年 12 月 31 日）時点で、用量漸増パート／用量拡大パートに 91 名の再発又は難治性 NHL 患者が登録された。そのうち、治験責任医師又は治験分担医師により PTCL の病型が適格基準を満たすことが確認された再発又は難治性 PTCL 患者は 58 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 56 名）であった。データカットオフ日時点で登録された再発又は難治性 PTCL 患者 58 名のうち、200 mg 投与の 7 名が治験薬の投与を継続しており、51 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 49 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 24 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 23 名）であった。再発又は難治性 PTCL 患者の 58 名のうち、GCP 違反の 1 名（200 mg 投与）を除いた 57 名の被験者が有効性解析対象集団に含まれた。

4.2.2　被験者の人口統計学及びベースラインの特徴

U202 試験では、有効性解析対象集団 119 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0（22～85）歳で、65 歳未満が 48 名（40.3%）、65 歳以上が 71 名（59.7%）であった。性別は、男性が 85 名（71.4%）、女性が 34 名（28.6%）であった。人種は、白人が 74 名（62.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（4.2%）、アジア人が 30 名（25.2%）、アメリカインディアン又はアラスカ原住民が 1 名（0.8%）、その他が 9 名（7.6%）であった。

PTCL の病型の内訳は、AITL 42 名（35.3%）、PTCL, NOS 41 名（34.5%）、ALCL 9 名（7.6%）（ALK 陰性 ALCL 7 名［5.9%］、ALK 陽性 ALCL 2 名［1.7%］）、濾胞性ヘルパーT 細胞形質の節性 PTCL 8 名（6.7%）、濾胞 T 細胞リンパ腫 3 名（2.5%）、並びに単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 cluster of differentiation（CD）8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫、及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫がそれぞれ 1 名（0.8%）、その他の T 細胞リンパ腫 13 名（10.9%）であった。すべての被験者が PTCL 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（1～12）であった。

J101 試験では、用量漸増パート／用量拡大パートでの有効性解析対象集団では、年齢の中央値（範囲）は 68.0（26～83）歳で、65 歳未満が 24 名（42.1%）、65 歳以上が 33 名（57.9%）であった。性別は、男性が 35 名（61.4%）、女性が 22 名（38.6%）であった。人種は、アジア人が 21 名（36.8%、すべて日本人）、白人が 33 名（57.9%、米国で登録）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名（5.3%、米国で登録）であった。

PTCL 被験者全体の病型の内訳は PTCL, NOS 26 名（45.6%）、AITL 23 名（40.4%）、ALCL

2 名（3.5%）、その他の T 細胞リンパ腫 6 名（10.5%）であった。すべての被験者が PTCL 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。

DDI コホートでの被験者背景も用量漸増パート／用量拡大パートと同様であった（5.3.3.2-1）。

4.2.3　再発又は難治性 PTCL 患者での有効性

4.2.3.1　奏効率

U202 試験の独立中央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。

U202 試験では、有効性解析対象集団の 119 名中、独立中央判定（CT による治療効果判定）で PR 以上の奏効を示した被験者は 52 名であり、奏効率（95% CI）は 43.7（34.6～53.1）%であった。95%CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性 PTCL に対する本薬の有効性が確認された。最良効果の内訳は、CR が 17 名（14.3%）、PR が 35 名（29.4%）、SD が 21 名（17.6%）、PD が 27 名（22.7%）などであった。なお、独立中央判定による PET-CT 検査に基づく治療効果判定では奏効率は 52.1（42.8～61.3）%であった。

J101 試験では、用量漸増パート／用量拡大パートでの PTCL 被験者全体（55 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 30 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 28 名）であり、奏効率（95% CI）は 54.5（40.6～68.0）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 52.8［38.6～66.7］%）であった。最良効果の内訳は、CR が 17 名（30.9%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 16 名［30.2%］）、PR が 13 名（23.6%）（150 mg 投与 1 名［50.0%］、200 mg 投与 12 名［22.6%］）、SD が 4 名（7.3%）（200 mg 投与 4 名［7.5%］）、PD が 15 名（27.3%）（200 mg 投与 15 名［28.3%］）などであった。

表 2.5.4-1　奏効率（独立中央判定）: U202 試験（有効性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	N = 119	95% CI[a]
Best Overall Response (n, %)		
CR	17 (14.3)	—
PR	35 (29.4)	—
SD	21 (17.6)	—
No Evicence of Disease	1 (0.8)	—
PD	27 (22.7)	—
Not Available	18 (15.1)	—
ORR (CR + PR) (n, %)	52 (43.7)	(34.6, 53.1)
CR Rate (n, %)	17 (14.3)	(8.5, 21.9)
PR Rate (n, %)	35 (29.4)	(21.4, 38.5)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Not Available: Subjects had no imaging scans after the first dose.
a: Clopper-Pearson exact 2-sided 95% confidence limits are calculated for the proportion.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1

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 = 53	Total N = 55
Best Overall Response (n, %)			
CR	1 (50.0)	16 (30.2)	17 (30.9)
PR	1 (50.0)	12 (22.6)	13 (23.6)
SD	0 (0.0)	4 (7.5)	4 (7.3)
PD	0 (0.0)	15 (28.3)	15 (27.3)
NE	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
ND	0 (0.0)	5 (9.4)	5 (9.1)
ORR (CR + PR) (n, %)[a]	2 (100.0)	28 (52.8)	30 (54.5)
95% CI[b]	(15.8, 100.0)	(38.6, 66.7)	(40.6, 68.0)

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

U202 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。

U202 試験では、奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であった。完全奏効期間の中央値（95% CI）は 11.2（4.2～推定不能）ヵ月であった。

J101 試験では、PTCL 被験者全体での奏効期間の中央値（95% CI）は 21.9（10.2～推定不能）ヵ月（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与で 21.9［10.2～推定不能］ヵ月）であった。

表 2.5.4-3　奏効期間及び完全奏効期間: U202 試験（有効性解析対象集団）

	N = 119
Duration of Response of CR or PR (Months)	
Median (95% CI)[a]	11.9 (7.8, NE)
Min, Max	0.0+, 14.9+
Duration of Response of CR (Months)	
Median (95% CI)[a]	11.2 (4.2, NE)
Min, Max	0.0+, 12.0+

a: Median was from Kaplan-Meier Estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1.1

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 = 53	Total N = 55
Duration of Response			
Subjects with Response (CR+PR)[a]	n = 2	n = 28	n = 30
No. (%) of Subjects with Events	1 (50.0)	9 (32.1)	10 (33.3)
No. (%) of Subjects without Events (Censored)	1 (50.0)	19 (67.9)	20 (66.7)
Median (Months)	-	21.947	21.947
95% CI	(1.873, -)	(10.218, -)	(10.218, -)
Minimum, Maximum	1.87, 12.91+	0.03+, 32.69+	0.03+, 32.69+

Percentage is calculated using the number of subjects with response as the denominator.
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　完全奏効率及び部分奏効率

U202 試験では、有効性解析対象集団 119 名中、データカットオフ日時点での独立中央判定で最良効果が CR であった被験者は 17 名、PR であった被験者は 35 名であり、完全奏効率（95% CI）は 14.3（8.5～21.9）%、部分奏効率（95% CI）は 29.4（21.4～38.5）%であった（表 2.5.4-1）。

J101 試験では、有効性解析対象集団 55 名（150 mg 投与 2 名、200 mg 投与 53 名）中、データカットオフ日時点での治験責任医師又は治験分担医師の判定で最良効果が CR であった被験者は 17 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 16 名）、PR であった被験者は 13 名（150 mg 投与 1 名、200 mg 投与 12 名）であり、完全奏効率は 30.9%（150 mg 投与 50.0%、200 mg 投与 30.2%）、部分奏効率は 23.6%（150 mg 投与 50.0%、200 mg 投与 22.6%）であった（表 2.5.4-2）。

4.2.3.4　無増悪生存期間及び全生存期間

U202 試験では、PFS の中央値（95% CI）は、5.5（3.5～8.3）ヵ月であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 11.3（11.1～13.8）ヵ月であった。OS の中央値（95% CI）は 17.0（13.5～推定不能）ヵ月であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 12.3（11.8～13.8）ヵ月であった。

J101 試験では、PTCL 被験者全体での PFS の中央値（95% CI）は 7.7（3.6～19.8）ヵ月

（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与で 7.7［3.2～19.8］ヵ月）であり、追跡期間の中央値（95% CI）は 18.2（5.3～23.0）ヵ月（150 mg 投与で 14.8［推定不能］ヵ月、200 mg 投与で 18.2［3.7～23.0］ヵ月）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り、追跡期間の中央値（95% CI）は 10.8（5.0～21.4）ヵ月（150 mg 投与で 11.9［8.5～15.2］ヵ月、200 mg 投与で 10.8［4.8～21.5］ヵ月）であった。

4.2.3.5　病勢コントロール率

J101 試験では、SD 以上の効果を示した被験者は 55 名中 34 名（150 mg 投与 2 名中 2 名、200 mg 投与 53 名中 32 名）であり、病勢コントロール率（95% CI）は 61.8（47.7～74.6）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 60.4［46.0～73.5］%）であった。

4.2.3.6　奏効までの期間

U202 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 119 名中 52 名であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1（5～37）週であった。

J101 試験では、PR 以上の効果を示した被験者は 55 名中 30 名（150 mg 投与 2 名中 2 名、200 mg 投与 53 名中 28 名）であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 1.8（1.0～5.6）ヵ月（150 mg 投与 3.7［1.9～5.6］ヵ月、200 mg 投与 1.8［1.0～3.7］ヵ月）であった。

4.2.3.7　サブグループ解析

奏効率に対して、U202 試験では、年齢、性別、人種、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）。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、U202 試験及び J101 試験では、奏効率及び奏効期間に対して日本人集団での解析を実施した（2.7.3.3.3.2）。

U202 試験及び J101 試験の 200 mg 投与ともに、病型分類でのサブグループ解析にて、AITL で全体と比較して奏効率が高い傾向が認められた。その他のサブグループでは、いずれのサブグループでも全体と大きな違いは認められなかった。

U202 試験では、日本人での奏効率（95% CI）は、53.3（26.6～78.7）%であり、奏効期間の中央値（95% CI）は、7.9（3.6～推定不能）ヵ月であった。J101 試験では、日本人での奏効率（95% CI）は、66.7（41.0～86.7）%（150 mg 投与 100.0［15.8～100.0］%、200 mg 投与 62.5［35.4～84.8］%）であり、奏効期間の中央値（95% CI）は、12.9（1.9～推定不能）週（150 mg 投与で推定不能、200 mg 投与 12.9［1.4～30.0］週）であった。

日本人と全体で本薬 200 mg 投与の有効性が一貫して確認された。

4.3　有効性の結論

U202 試験と J101 試験の結果、本薬は再発又は難治性 PTCL 患者に対して臨床的に有意義で持続的な有効性を示した。再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした U202 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中央判定による奏効率（95% CI）は

43.7（34.6～53.1）%であり、95%CI の下限値が被験者数の設定根拠において参照値として設定した 27%を上回ったことから、再発又は難治性 PTCL に対する本薬の有効性が確認された。また、奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であり、長期間にわたる有効性が認められた。PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.5～8.3）ヵ月であった。OS の中央値（95% CI）は 17.0（13.5～推定不能）ヵ月であった。再発又は難治性の NHL 患者（PTCL 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 PTCL 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 52.8（38.6～66.7）%であった。奏効期間の中央値は 21.9（10.2～推定不能）ヵ月であった。J101 試験の有効性の結果は、U202 試験での本薬の有効性の結果と類似しており、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与は再発又は難治性 PTCL に対して一貫して高い有効性を示した。

本邦では、初発の PTCL の治療には、主に CHOP 療法を基本とした化学療法が実施されている。ブレンツキシマブ ベドチンが CHP 療法との併用で初発 PTCL、並びに単剤で再発又は難治性 PTCL の治療薬として承認されているが、その適応は CD30 陽性 PTCL に限定されている。初発の PTCL の治療で完全奏効を達成しても、再発率は高く、再発又は難治性 PTCL に対する標準治療は確立されていないため、本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインでも、再発又は難治性 PTCL に対する治療として臨床試験への参加又は救援療法が推奨されている[3]。再発又は難治性 PTCL の治療薬として、本邦ではプララトレキサート、ロミデプシン、フォロデシン塩酸塩、ツシジノスタット、デニロイキン ジフチトクス、ダリナパルシン、モガムリズマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、及びアレクチニブ塩酸塩などが承認されている。このうち、本邦で直近の 2021 年から 2022 年に承認されたツシジノスタット、デニロイキン ジフチトクス、及びダリナパルシンでは、臨床試験での奏効率は 19.3%～45.7%と報告されている（2.5.1.2.2.2）。U202 試験及び J101 試験では、前治療歴のある再発又は難治性 PTCL 患者を対象に本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、奏効率（95% CI）はそれぞれ 43.7（34.6～53.1）%及び 52.8（38.6～66.7）%であった。本薬 200 mg の 1 日 1 回投与により、既承認薬と同程度かそれ以上の有効性が確認された。

U202 試験及び J101 試験では、日本人の再発又は難治性 PTCL 患者に対する本薬の有効性が示され、日本人と全体で一貫して有効性が確認された。

U202 試験の再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした曝露-反応解析の結果、独立中央判定による奏効率と曝露量の間に明確な曝露-反応関係は認められず、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与で十分な有効性が得られると考えられた。

本薬は再発又は難治性 PTCL の主な病型のいずれに対しても高い奏効率及び長期間にわたる有効性を示した。再発又は難治性 PTCL は予後不良な疾患であり、本疾患に対する標準治療はいまだ確立していない。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 PTCL 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 PTCL 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. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
3. 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2023 年版. 金原出版; 2023. p. 315-8.

5. 安全性の概括評価

本薬の再発又は難治性の PTCL 患者に対する安全性は、U202 試験のコホート 1 及び J101 試験（DDI コホートを除く）で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与された再発又は難治性の PTCL 患者（以下、「PTCL 200 mg 投与被験者」と表記）の成績に基づき評価した。U202 試験及び J101 試験は、データを併合することなく個々の試験ごとに評価した。

U202 試験及び J101 試験の有害事象及び臨床検査値の重症度分類には、それぞれ米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）Ver.5.0 及び Ver.4.0 を用いた。また、本薬の非臨床試験及び臨床試験データ、疫学情報、並びに類薬の文献情報に基づき、血液毒性（血小板減少、貧血、白血球減少、好中球減少、及びリンパ球減少）、二次性悪性腫瘍、及び感染症を、検討を要する有害事象として評価した（2.7.4.2.1.6）。その際、関連する有害事象を包括的に評価する目的で、表 2.7.4.1-5 に示す医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）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。本項でグループ化した有害事象としての結果を文中に示す際、事象名に「」を付与して記載した。

5.1 被験者集団の特徴及び曝露状況

5.1.1 U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者は 133 名であった。このうち、治験薬の投与が中止された被験者は 101 名（75.9%）であり、主な中止理由は、病勢進行又は再発が 46 名（34.6%）、臨床的増悪が 19 名（14.3%）、有害事象が 13 名（9.8%）、造血細胞移植（hematopoietic cell transplantation: HCT）が 12 名（9.0%）、死亡が 3 名（2.3%）であった。133 名全員が安全性解析対象集団に含まれた。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 18.00（0.3～93.4）週、相対用量強度の中央値（範囲）は 97.1（20～101）%であった。

年齢の中央値（範囲）は 69.0（22～85）歳であり、65 歳以上が 80 名（60.2%）であった。男性は 91 名（68.4%）であった。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）は、大部分の被験者で 0（58 名［43.6%］）又は 1（65 名［48.9%］）であった。中央病理診断による PTCL の病型の内訳は、AITL（42 名［31.6%］）及び PTCL, NOS（41 名［30.8%］）が多く、その他の病型はいずれも 10%以下であった。人種は、白人が 80 名（60.2%）、アジア人が 34 名（25.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 名（4.5%）、アメリカインディアン及びアラスカ原住民が 1 名（0.8%）、及びその他が 12 名（9.0%）であった。HCT 歴がある被験者は 35 名（26.3%）（自家 HCT 歴あり: 32 名、同種 HCT 歴あり: 5 名）であった。

5.1.2 J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者は 56 名であった。このうち、治験薬の投与が中止された被験者

は 49 名（87.5%）であり、主な中止理由は、病勢進行が 23 名（41.1%）、臨床的増悪が 10 名（17.9%）、有害事象及びその他が各 6 名（10.7%）であった。GCP 違反に該当した 1 名（同意取得前に試験固有の検査を実施）を除く 55 名が安全性解析対象集団に含まれた。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 112.0（1～1160）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 100.00（52.6～100.0）%であった。

年齢の中央値（範囲）は 68.0（26～83）歳であり、65 歳以上が 32 名（58.2%）であった。男性は 34 名（61.8%）であった。ECOG PS は、0（20 名［36.4%］）又は 1（35 名［63.6%］）であった。治験実施医療機関での診断による PTCL の病型の内訳は、PTCL, NOS が 25 名（45.5%）、AITL が 22 名（40.0%）、ALCL が 2 名（3.6%）、及びその他の T 細胞リンパ腫が 6 名（10.9%）であった。人種は、白人が 33 名（60.0%）、アジア人が 19 名（34.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 名（5.5%）であった。HCT 歴がある被験者は 16 名（29.1%）（自家 HCT 歴あり: 14 名、同種 HCT 歴あり: 2 名）であった。

5.2　有害事象の分析

5.2.1　有害事象の概要

U202 試験及び J101 試験の安全性解析対象集団に含まれた PTCL 200 mg 投与被験者での有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　有害事象の要約: PTCL 200 mg 投与被験者（安全性解析対象集団）

	治験薬との因果関係	U202 試験 N = 133	J101 試験 N = 55
有害事象	すべて	128 (96.2)	55 (100)
	関連あり	106 (79.7)	45 (81.8)
Grade 3 以上の有害事象	すべて	77 (57.9)	38 (69.1)
	関連あり	49 (36.8)	23 (41.8)
重篤な有害事象	すべて	53 (39.8)	28 (50.9)
	関連あり	9 (6.8)	8 (14.5)
死亡に至った有害事象	すべて	15 (11.3)	0 (0.0)
	関連あり	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	すべて	13 (9.8)	6 (10.9)
	関連あり	9 (6.8)	4 (7.3)
治験薬の減量に至った有害事象	すべて	21 (15.8)	4 (7.3)
	関連あり	16 (12.0)	4 (7.3)
治験薬の休薬に至った有害事象	すべて	66 (49.6)	29 (52.7)
	関連あり	42 (31.6)	14 (25.5)

5.2.2　比較的よく見られる有害事象の評価

5.2.2.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者の 133 名中 128 名（96.2%）に有害事象が認められた。比較的よく認められた有害事象は、「血小板減少」（66 名［49.6%］）、「貧血」（47 名［35.3%］）、下痢

（39 名［29.3%］）、味覚不全（38 名［28.6%］）、「好中球減少」（35 名［26.3%］）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 133 名中 106 名（79.7%）に認められ、比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「血小板減少」（59 名［44.4%］）、「貧血」（36 名［27.1%］）、味覚不全（33 名［24.8%］）、「好中球減少」（28 名［21.1%］）、下痢（26 名［19.5%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 133 名中 77 名（57.9%）に認められ、比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象は、「血小板減少」（31 名［23.3%］）、「貧血」（25 名［18.8%］）、「好中球減少」（23 名［17.3%］）、「白血球減少」（8 名［6.0%］）、疾患進行（7 名［5.3%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、133 名中 49 名（36.8%）に認められ、比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、「血小板減少」（28 名［21.1%］）、「貧血」（18 名［13.5%］）、「好中球減少」（17 名［12.8%］）、「白血球減少」（6 名［4.5%］）、下痢（4 名［3.0%］）であった。

5.2.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者 55 名全員（100%）に有害事象が認められた。比較的よく認められた有害事象は、「血小板減少」（30 名［54.5%］）、味覚不全（24 名［43.6%］）、「貧血」（22 名［40.0%］）、脱毛症、下痢、悪心、及び「好中球減少」（各 15 名［27.3%］）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 55 名中 45 名（81.8%）に認められ、比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、味覚不全及び「血小板減少」（各 23 名［41.8%］）、脱毛症及び下痢（各 14 名［25.5%］）、「貧血」（13 名［23.6%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 55 名中 38 名（69.1%）に認められ、比較的よく認められた Grade 3 以上の有害事象は、「血小板減少」（13 名［23.6%］）、「好中球減少」（11 名［20.0%］）、「貧血」（10 名［18.2%］）、「白血球減少」（7 名［12.7%］）、「リンパ球減少」（6 名［10.9%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、55 名中 23 名（41.8%）に認められ、比較的よく認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、「血小板減少」（7 名［12.7%］）、「好中球減少」（7 名［12.7%］）、「リンパ球減少」（6 名［10.9%］）、「白血球減少」（4 名［7.3%］）、「貧血」（3 名［5.5%］）であった。

以上、U202 試験及び J101 試験で比較的よく認められた有害事象のプロファイルは類似しており、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルに対し、新たな安全性上の懸念を示すものではなかった。

また、U202 試験、J201 試験、及び J101 試験の PTCL 患者及び ATLL 患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の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が上昇する傾向が示された（2.7.2.2.3.3）。

5.3　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

5.3.1　死亡

5.3.1.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者での死亡の要約を表 2.7.4.2-9 に示す。データカットオフ日までに 52 名（39.1%）の死亡が確認され、死因は疾患進行が 41 名（30.8%）、その他が 6 名（4.5%）、有害事象が 5 名（3.8%）であった。このうち、最終投与日から 30 日後までの死亡に該当した被験者は 15 名（11.3%）であり、死因は疾患進行が 10 名（7.5%）、有害事象が 5 名（3.8%）であった。

死亡に至った有害事象は 15 名（11.3%）に認められ、内訳は疾患進行が 7 名、並びに全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎、細菌性肺炎、シュ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が各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5.3.1.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者での死亡の要約を表 2.7.4.2-10 に示す。なお、J101 試験では、死亡までの生存調査を治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）への改訂以降行うこととしたため、生存情報が得られた被験者は限られる。

PTCL 200 mg 投与被験者（登録被験者）56 名では、データカットオフ日までに 15 名（26.8%）の死亡が確認され、死因は、疾患進行が 12 名（21.4%）、有害事象、不明、及びその他が各 1 名（1.8%）であった。15 名のうち、最終投与日から 35 日後までの死亡に該当した被験者は 3 名であり、いずれも死因は疾患進行であった。なお、うち 1 名は 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である（本被験者の詳細は初回申請時に提出済み）。

治験治療中に死亡に至った有害事象は認められなかった。ただし、安全性解析対象集団に含まれなかった 1 名の被験者で死亡に至った有害事象（疾患進行）が認められた。本事象の治験薬との因果関係は否定された。なお、2 名の被験者で、30 日間の後観察の後に、死亡に至った有害事象が認められた。内訳は、全身健康状態悪化及び COVID-19 肺炎が各 1 名であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5.3.2　重篤な有害事象

5.3.2.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、重篤な有害事象は 133 名中 53 名（39.8%）に認められた。重篤な有害事象発現被験者一覧を表 2.7.4.7-6 に示す。

比較的よく認められた重篤な有害事象は疾患進行（7 名［5.3%］）、COVID-19 肺炎及び全身健康状態悪化（各 3 名［2.3%］）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 9 名（6.8%）に認められた。内訳は、下痢が 2 名（1.5%）、並びに貧血、無力症、血球貪食性リンパ組織球症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、尿路感染、脱

水、急性骨髄性白血病、呼吸困難、胸水、肺水腫、及び斑状丘疹状皮疹が各 1 名（0.8%）であった。

5.3.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、重篤な有害事象は 55 名中 28 名（50.9%）に認められた。重篤な有害事象発現被験者一覧を表 2.7.4.7-7 に示す。

2 名以上で認められた重篤な有害事象は急性腎障害、心房細動、COVID-19、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、胸水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱（各 2 名［3.6%］）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 8 名（14.5%）に認められた。内訳は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 2 名、並びにサイトメガロウイルス感染、感染、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、発熱性好中球減少症、成人 FTT、大腸炎、下痢、急性腎障害、及び無力症が各 1 名であった。

5.3.3　その他の重要な有害事象

5.3.3.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.3.1.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 133 名中 13 名（9.8%）に認められた。

2 名以上に認められた事象は、「血小板減少」（3 名［2.3%］）及び急性骨髄性白血病（2 名［1.5%］）であった。

5.3.3.1.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 55 名中 6 名（10.9%）に認められた。

認められた事象は、急性腎障害、急性骨髄性白血病、大腸炎、疾患進行、精神状態変化、及び骨髄異形成症候群が各 1 名（1.8%）であった。2 名以上に発現した事象はなかった。

5.3.3.2　治験薬の減量に至った有害事象

5.3.3.2.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の減量に至った有害事象は 133 名中 21 名（15.8%）に認められた。

2 名以上に認められた事象は、「血小板減少」（7 名［5.3%］）、「貧血」（5 名［3.8%］）、「好中球減少」（3 名［2.3%］）、COVID-19、下痢、及び味覚不全（各 2 名［1.5%］）であった。

5.3.3.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の減量に至った有害事象は 55 名中 4 名（7.3%）に認められた。

認められた事象は「血小板減少」（2 名［3.6%］）、「貧血」及び大腸炎（各 1 名［1.8%］）であった。

また、U202 試験、J201 試験、及び J101 試験の PTCL 患者及び ATLL 患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と治験薬の減量に至った有害事象に、明確な曝露-反応関係は認められなかった（2.7.2.2.3.3）。

5.3.3.3　治験薬の休薬に至った有害事象

5.3.3.3.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の休薬に至った有害事象は 133 名中 66 名（49.6%）に認められた。

比較的よく認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、「血小板減少」（22 名［16.5%］）、「貧血」（13 名［9.8%］）、COVID-19（11 名［8.3%］）、「好中球減少」（7 名［5.3%］）、下痢（6 名［4.5%］）であった。

5.3.3.3.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の休薬に至った有害事象は 55 名中 29 名（52.7%）に認められた。

比較的よく認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、COVID-19、「好中球減少」、及び「血小板減少」（各 4 名［7.3%］）、味覚不全（3 名［5.5%］）であった。

また、U202 試験、J201 試験、及び J101 試験の PTCL 患者及び ATLL 患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の増加に伴い、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が上昇する傾向が示された（2.7.2.2.3.3）。

5.4　検討を要する有害事象

5.4.1　血液毒性

5.4.1.1　血小板減少

U202 試験及び J101 試験では、Grade 3（血小板数 50×10^9/L 未満）の血小板数減少が発現し、かつ、7 日間を超えて持続した場合あるいは Grade 2 以上の出血を伴った場合、並びに Grade 4（血小板数 25×10^9/L 未満）の血小板数減少が発現した場合、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）。

5.4.1.1.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 66 名（49.6%）に「血小板減少」が認められ、59 名（44.4%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「血小板減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 31 名（23.3%）であり、半数以上は Grade 1 又は 2 であった。血小板輸血を受けた被験者

は 133 名中 16 名（12.0%）であった。重篤な「血小板減少」が認められた被験者は 2 名（1.5%）であった。「血小板減少」が認められた 66 名中、治験薬の投与中止に至った被験者は 3 名（2.3%）、減量に至った被験者は 7 名（5.3%）、休薬に至った被験者は 22 名（16.5%）であった。

Grade 3 以上の血小板数減少（臨床検査値に基づく）と同時期に出血に関連する事象は 1 名に認められ、出血に関連する事象の内訳は、Grade 1 の斑状出血 1 件及び Grade 1 の点状出血 2 件であった（いずれも非重篤）。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、斑状出血及び点状出血各 1 件は休薬に至る事象であったが、点状出血 1 件は治験薬の投与に対する変更を必要としなかった。転帰はいずれも回復であった。

有害事象として「血小板減少」が認められた 66 名での「血小板減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（1～533）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 63.5（3～471）日であった。

治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上［臨床検査値に基づく、以降同様］）に減少した被験者は 38 名（28.6%）（Grade 3 が 19 名、Grade 4 が 19 名）であった。この 38 名で、血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上）に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 18.0（6～533）日であり、そのうち 50×10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善した 21 名の被験者で、初めて血小板数が 50×10^9/L 未満になった日から 50×10^9/L 以上に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、12.0（3～58）日であった。

5.4.1.1.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 30 名（54.5%）に「血小板減少」が認められ、23 名（41.8%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「血小板減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 13 名（23.6%）であり、半数以上は Grade 1 又は 2 であった。血小板輸血を受けた被験者は 55 名中 6 名（10.9%）であった。重篤な「血小板減少」が認められた被験者は 1 名（1.8%）であった。「血小板減少」が認められた 30 名中、治験薬の減量に至った被験者は 2 名（3.6%）、休薬に至った被験者は 4 名（7.3%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

Grade 3 以上の血小板数減少（臨床検査値に基づく）と同時期に出血に関連する事象は 1 名に認められ、出血に関連する事象の内訳は、Grade 1 の処置後血腫及び Grade 1 の血腫であった（いずれも非重篤）。いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与に対する変更を必要としなかった。処置後血腫の転帰は回復、血腫の転帰は未回復であった。

有害事象として「血小板減少」が認められた 30 名での「血小板減少」の発現時期の中央値（範囲）は、治験薬投与開始後 15.0（1～1153）日であり、持続期間の中央値（範囲）は 38.5（9～1134）日であった。

治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（Grade 3 以上［臨床検査値に基づく、以降同様］）に減少した被験者は 15 名（27.8%）（Grade 3 が 9 名、Grade 4 が 6 名）であった。

この 15 名で、血小板数が 50 × 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 24.0（11～1160）日であり、そのうち 50 × 10^9/L 以上（Grade 2 以下）に改善した 9 名の被験者で、初めて血小板数が 50 × 10^9/L 未満になった日から 50 × 10^9/L 以上に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、12.0（2～29）日であった。

また、U202 試験、J201 試験、及び J101 試験の PTCL 患者及び ATLL 患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の増加に伴い、Grade 3 以上の「血小板減少」の発現割合が上昇する傾向が示された（2.7.2.2.3.3）。

5.4.1.2　貧血

U202 試験及び J101 試験では、輸血を必要とする Grade 3 以上（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の貧血が発現した場合、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）。

5.4.1.2.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 47 名（35.3%）に「貧血」が認められ、36 名（27.1%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「貧血」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 25 名（18.8%）であった。赤血球輸血を受けた被験者は 133 名中 23 名（17.3%）であった。重篤な「貧血」が認められた被験者は 2 名（1.5%）であった。「貧血」が認められた 47 名中、治験薬の減量に至った被験者は 5 名（3.8%）、休薬に至った被験者は 13 名（9.8%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

臨床検査値（ヘモグロビン値）に基づく評価で、Grade 3 以上の貧血が認められた被験者は 34 名（25.6%）（全員 Grade 3）であった。

5.4.1.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 22 名（40.0%）に「貧血」が認められ、13 名（23.6%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「貧血」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 10 名（18.2%）であった。重篤な「貧血」が認められた被験者はいなかった。「貧血」が認められた 22 名中、治験薬の減量に至った被験者は 1 名（1.8%）、休薬に至った被験者は 2 名（3.6%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

臨床検査値（ヘモグロビン値）に基づく評価で、Grade 3 以上の貧血が認められた被験者は 17 名（31.5%）（全員 Grade 3）であった。

また、U202 試験、J201 試験、及び J101 試験の PTCL 患者及び ATLL 患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の増加に伴い、Grade 3 以上の「貧血」の発現割合が上昇する傾向が示された（2.7.2.2.3.3）。

5.4.1.3　白血球減少

5.4.1.3.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 13 名（9.8%）に「白血球減少」が認められ、11 名（8.3%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「白血球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 8 名（6.0%）であった。重篤な「白血球減少」が認められた被験者はおらず、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。

臨床検査値（白血球数）に基づく評価で、Grade 3 以上の白血球数減少が認められた被験者は 38 名（28.6%）（Grade 3 が 30 名、Grade 4 が 8 名）であった。

5.4.1.3.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 14 名（25.5%）に「白血球減少」が認められ、11 名（20.0%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「白血球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 7 名（12.7%）であった。重篤な「白血球減少」が認められた被験者はいなかった。「白血球減少」が認められた 14 名中、治験薬の休薬に至った被験者は 2 名（3.6%）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。

臨床検査値（白血球数）に基づく評価で、Grade 3 以上の白血球数減少が認められた被験者は 15 名（27.8%）（Grade 3 が 13 名、Grade 4 が 2 名）であった。

5.4.1.4　好中球減少

U202 試験及び J101 試験では、Grade 4（好中球数 0.5×10^9/L 未満）の好中球数減少又は Grade 3 以上の発熱性好中球減少症が発現した場合、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）。

5.4.1.4.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では 133 名中 35 名（26.3%）に「好中球減少」が認められ、28 名（21.1%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「好中球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 23 名（17.3%）であった。顆粒球コロニー形成刺激因子の投与を受けた被験者は 133 名中 26 名（19.5%）であった。重篤な「好中球減少」が認められた被験者はいなかった。「好中球減少」が認められた 35 名中、治験薬の減量に至った被験者は 3 名（2.3%）、休薬に至った被験者は 7 名（5.3%）であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

臨床検査値（好中球数）に基づく評価で、Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者は 37 名（27.8%）（Grade 3 が 21 名、Grade 4 が 16 名）であった。

5.4.1.4.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 15 名（27.3%）に「好中球減少」が認められ、11

名（20.0%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。発現した「好中球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 11 名（20.0%）であった。顆粒球コロニー形成刺激因子の投与を受けた被験者は 55 名中 5 名（9.1%）であった。重篤な「好中球減少」が認められた被験者はいなかった。「好中球減少」が認められた 15 名中、治験薬の休薬に至った被験者は 4 名（7.3%）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。

臨床検査値（好中球数）に基づく評価で、Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者は 19 名（35.2%）（Grade 3 が 13 名、Grade 4 が 6 名）であった。

また、U202 試験、J201 試験、及び J101 試験の PTCL 患者及び ATLL 患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と Grade 3 以上の「好中球減少」に、明確な曝露-反応関係は認められなかった（2.7.2.2.3.3）。

5.4.1.5　リンパ球減少

5.4.1.5.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 1 名（0.8%）に「リンパ球減少」が認められ、治験薬との因果関係は否定された。発現した「リンパ球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現が認められた場合は、最も高い Grade）は Grade 3 であった。重篤な「リンパ球減少」が認められた被験者はおらず、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。

臨床検査値（リンパ球数）に基づく評価で、Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者は 66 名（49.6%）（Grade 3 が 42 名、Grade 4 が 24 名）であった。

5.4.1.5.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 8 名（14.5%）に「リンパ球減少」が認められ、全員治験薬との因果関係が否定されなかった。発現した「リンパ球減少」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 6 名（10.9%）であった。重篤な「リンパ球減少」が認められた被験者はおらず、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。

臨床検査値（リンパ球数）に基づく評価で、Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者は 30 名（55.6%）（Grade 3 が 24 名、Grade 4 が 6 名）であった。

以上、上記臨床試験では、本薬投与時に血液毒性に関わる有害事象（「血小板減少」、「貧血」、「白血球減少」、「好中球減少」、「リンパ球減少」）が多く認められた。特に「血小板減少」は、最も多く認められた有害事象（全 Grade）であり、最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象であった。これらの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、あるいは本薬の減量又は休薬などにより管理可能であった。したがって、U202 試験及

び J101 試験と同様の休薬・減量基準を添付文書で設定することは妥当であると考えた。

5.4.2　二次性悪性腫瘍

5.4.2.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、治験薬の投与開始から最終投与日の 30 日後までに 133 名中 7 名（5.3%）で「二次性悪性腫瘍」が認められた。内訳は、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、及び皮膚有棘細胞癌が各 2 名（1.5%）、ファーター乳頭部の悪性新生物が 1 名（0.8%）であった。急性骨髄性白血病が認められた 2 名のうち 1 名では治験薬との因果関係が否定されなかった。発現した「二次性悪性腫瘍」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 3 名（2.3%）であった。重篤な「二次性悪性腫瘍」が認められた被験者は 4 名（3.0%）であり、内訳は急性骨髄性白血病が 2 名、皮膚有棘細胞癌が 1 名、ファーター乳頭部の悪性新生物が 1 名であった。「二次性悪性腫瘍」が認められた 7 名中、治験薬の投与中止に至った被験者は 2 名（いずれも急性骨髄性白血病）であり、治験薬の減量又は休薬に至った被験者はいなかった。

また、治験薬の最終投与日の 30 日後以降に発現した「二次性悪性腫瘍」として、肺腺癌が 1 名で報告され、重篤事象と判断された。さらに、データカットオフ日以降に 3 名の被験者で 4 件の「二次性悪性腫瘍」が認められ（扁平上皮癌 2 件、急性骨髄性白血病及び基底細胞癌各 1 件［扁平上皮癌及び基底細胞癌各 1 件は同一被験者 1 名に発現］）、このうち急性骨髄性白血病は重篤事象と判断された。治験薬の最終投与日の 30 日後以降及びデータカットオフ日以降に発現した「二次性悪性腫瘍」はいずれも、治験薬との因果関係が否定された。

重篤な事象（治験薬の最終投与日の 30 日後以降及びデータカットオフ日以降に発現した重篤な事象を含む）6 件のうち、3 件は骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病）であった。重篤な事象が認められた被験者 6 名の年齢の中央値（範囲）は 72（69～81）歳であり、発現時期の中央値（範囲）は 477（168～552）日であった。重症度は Grade 1 が 1 名、Grade 3 が 3 名、Grade 4 が 2 名であった。転帰は、1 名で発現した皮膚有棘細胞癌が回復であった以外は、いずれも未回復であった。治験薬との因果関係は、1 名で発現した急性骨髄性白血病が関連ありであった以外は、いずれも関連なしと判断された。6 名のうち、治験薬の投与中止に至った被験者は 2 名（いずれも急性骨髄性白血病）、治験薬の休薬に至った被験者は 1 名（データカットオフ日以降に認められた急性骨髄性白血病）であり、治験薬の減量に至った被験者はいなかった。6 名は全員、高齢（65 歳以上）及び殺細胞性抗がん剤治療歴ありというリスク因子を有していた。また、その他のリスク因子として、2 名は PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴があり（1 名は前立腺癌、1 名は扁平上皮癌）、肺腺癌の 1 名は喫煙歴があった。

非重篤な「二次性悪性腫瘍」（データカットオフ日以降に発現した事象を含む）が認められた被験者 5 名の年齢の中央値（範囲）は 76（62～80）歳であり、発現時期の中央値（範囲）は 136（50～631）日であった。重症度はいずれも Grade 2 であり、転帰はいずれも回復であった。5 名はリスク因子として殺細胞性抗がん剤治療歴を有しており、62 歳であった 1 名を除いて高齢（65 歳以上）であった。その他のリスク因子として、2 名は PTCL 以外の悪

性腫瘍の既往歴があり（1 名は扁平上皮癌と基底細胞癌、1 名は基底細胞癌）、2 名は放射線治療歴、3 名は幹細胞移植歴があった。

5.4.2.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 3 名（5.5%）で「二次性悪性腫瘍」が認められた。内訳は、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、基底細胞癌、及び慢性白血病が各 1 名（扁平上皮癌及び基底細胞癌は同一被験者 1 名に発現）であった。1 名で認められた急性骨髄性白血病は治験薬との因果関係が否定されなかった。発現した「二次性悪性腫瘍」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 1 名（1.8%）であった。重篤な「二次性悪性腫瘍」が認められた被験者は 2 名（3.6%）であった。内訳は、急性骨髄性白血病及び慢性白血病（報告名: 慢性好中球性白血病）が各 1 名であった。「二次性悪性腫瘍」が認められた 3 名中、治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名（急性骨髄性白血病）であり、治験薬の減量又は休薬に至った被験者はいなかった。

また、1 名で認められた骨髄異形成症候群（重篤）は、悪性腫瘍（MedDRA 標準検索式）の狭域用語に含まれる基本語ではないため「二次性悪性腫瘍」として集計されていないが、前がん病変であるため、例外的に「二次性悪性腫瘍」として評価に含めた。さらに、データカットオフ日以降に 2 名の被験者で「二次性悪性腫瘍」が認められ（扁平上皮癌［肺］及び悪性黒色腫各 1 名）、このうち扁平上皮癌は重篤事象と判断された。

重篤な事象である急性骨髄性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群、及び扁平上皮癌計 4 件の重症度は、それぞれ Grade 4、Grade 1、Grade 4、及び Grade 3 であった。急性骨髄性白血病の転帰が不明であった以外は、転帰はいずれも未回復であった。急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群は治験薬との因果関係が否定されず、治験薬の投与中止に至った。慢性白血病及び扁平上皮癌は治験薬との因果関係が否定され、慢性白血病は治験薬の投与に対する変更を必要とせず、扁平上皮癌は治験薬の最終投与後の発現であった。

上記の「二次性悪性腫瘍」（骨髄異形成症候群及びデータカットオフ日以降に発現した事象を含む）が認められた 6 名のうち、治験薬の投与中止に至った被験者は、骨髄異形成症候群の 1 名を含む 2 名であり、治験薬の減量又は休薬に至った被験者はいなかった。また、6 名は全員、高齢（64 歳であった 1 名を除き、全員 70 歳以上）、殺細胞性抗がん剤治療歴あり、幹細胞移植歴あり、PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴などのリスク因子を有していた。

以上、データカットオフ日以降のデータも含め、上記臨床試験で本薬の投与後に「二次性悪性腫瘍」が認められ、多くは重篤な事象であった。ただし、「二次性悪性腫瘍」が認められたすべての被験者が「二次性悪性腫瘍」の発現に関連する他のリスク因子又は交絡因子（高齢、PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴など）を有していた。EZH2 の機能喪失と骨髄系腫瘍（骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、急性骨髄性白血病など）の発現リスク増加との関連が報告されている[1]ことを考慮し、二次性骨髄系腫瘍への本薬の寄与の評価及び長期的ベネフィット・リスク評価のため、引き続き、二次性悪性腫瘍を重要な潜在的なリスクとして

長期的にモニタリングすることが必要と考える。

5.4.3　感染症

U202 試験では試験開始時から、J101 試験では治験実施計画書第[redacted] 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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。

5.4.3.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、133 名中 68 名（51.1%）で「感染症」が認められ、13 名（9.8%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。比較的よく認められた「感染症」は、COVID-19（28 名［21.1%］）、尿路感染（11 名［8.3%］）、上気道感染（6 名［4.5%］）、皮膚感染及び歯感染（各 4 名［3.0%］）であった。発現した「感染症」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 17 名（12.8%）であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「感染症」が認められた被験者は 17 名（12.8%）であり、重篤な事象の多くは治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。「感染症」が認められた 68 名中、治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名、減量に至った被験者は 5 名、休薬に至った被験者は 20 名であった。

5.4.3.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者では、55 名中 25 名（45.5%）で「感染症」が認められ、6 名（10.9%）では治験薬との因果関係は否定されなかった。比較的よく認められた「感染症」は、COVID-19（5 名［9.1%］）、尿路感染（4 名［7.3%］）、上気道感染、上咽頭炎、肺炎、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 3 名［5.5%］）であった。発現した「感染症」の重症度（いくつかの Grade で発現した場合は、最も高い Grade）が Grade 3 以上であった被験者は 8 名（14.5%）であり、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な「感染症」が認められた被験者は 9 名（16.4%）であり、重篤な事象の多くは治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。「感染症」が認められた 25 名中、治験薬の休薬に至った被験者は 10 名であり、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。

上記臨床試験でも感染症の発現割合が高かったものの、認められた事象の多くは支持療法、あるいは本薬の減量又は休薬などにより管理可能であり、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルに対し、新たな安全性上の懸念を示すものではなかった。

5.5　日本人集団での安全性

5.5.1　U202 試験

PTCL 200 mg 投与被験者は、16 名が日本人、117 名が非日本人であった。PTCL 200 mg 投与被験者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 2.7.4.2-1、比較的よく認め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 2.7.4.2-3 に示す。以

下に、日本人集団と非日本人集団で有害事象の発現状況を比較した結果を示す。

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団と非日本人集団では、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれも治験薬との因果関係を問わない）の発現割合が日本人集団よりも非日本人集団の方が 10%以上高かった（重篤: 25.0% vs. 41.9%、死亡: 0% vs. 12.8%、投与中止: 0% vs. 11.1%）。一方、Grade 3 以上の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）、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、及び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、日本人集団の方が非日本人集団に比べて 10%以上高かった（Grade 3 以上［すべて］: 68.8% vs. 56.4%、Grade 3 以上［関連あり］: 50.0% vs. 35.0%、休薬［関連あり］: 43.8% vs. 29.9%）。

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、「血小板減少」（75.0% vs. 46.2%）及び「白血球減少」（31.3% vs. 6.8%）であるが、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。これらの事象は、Grade 3 以上の発現割合も日本人集団で非日本人集団と比べて高かった（「血小板減少」［31.3% vs. 22.2%］、「白血球減少」［31.3% vs. 2.6%］）。

5.5.2　J101 試験

PTCL 200 mg 投与被験者は、16 名が日本人、39 名が非日本人であった。PTCL 200 mg 投与被験者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 2.7.4.2-2、比較的よく認め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 2.7.4.2-4 に示す。以下に、日本人集団と非日本人集団で有害事象の発現状況を比較した結果を示す。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者の日本人集団と非日本人集団では、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、及び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に 10%以上の差があり、いずれも日本人集団の方が非日本人集団に比べて高かった（有害事象［関連あり］: 93.8% vs. 76.9%、Grade 3 以上［関連あり］: 62.5% vs. 33.3%、休薬［関連あり］: 50.0% vs. 15.4%）。

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、「血小板減少」（81.3% vs. 43.6%）、「白血球減少」（50.0% vs. 15.4%）、「リンパ球減少」（37.5% vs. 5.1%）、「好中球減少」（50.0% vs. 17.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（31.3% vs. 5.1%）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。これらの事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び「血小板減少」を除き、Grade 3 以上の発現割合も日本人集団で非日本人集団と比べて高かった（「白血球減少」［25.0% vs. 7.7%］、「リンパ球減少」［31.3% vs. 2.6%］、「好中球減少」［31.3% vs. 15.4%］）であった。

以上、上記臨床試験で組み入れられた日本人被験者数が少なかったため、有害事象の発現状況を非日本人集団と比較することには限界があるものの、日本人集団で非日本人集団に比

べて発現割合の高かった有害事象はいずれも支持療法、あるいは本薬の減量又は休薬などにより管理可能と考えられた。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。

5.6　臨床検査値の評価

5.6.1　血液学的検査

血小板数、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数、及びリンパ球数は、5.4.1 で検討した。

5.6.2　血液生化学検査

肝機能検査値

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者で、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被験者は、U202 試験の 1 名及び J101 試験の 1 名であった。U202 試験の 1 名で認められた肝機能検査値異常の併発は、基礎疾患である AITL、並びに心不全、心筋症、僧帽弁と三尖弁の置換、甲状腺切除、Loeffler 症候群などの既往歴、さらに同時期に認められた COVID-19 が要因である可能性が高いと考えられ、J101 試験の 1 名で認められた肝機能検査値異常の併発は、併用薬として投与されていたスルファメトキサゾール・トリメトプリムが要因である可能性が高いと考えられたため、いずれも Hy's law に合致するとは判断されなかった。

また、U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者で認められた肝機能関連の有害事象は、ほとんどが非重篤であり、重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった（2.7.4.3.2）。

5.6.3　サイトメガロウイルス検査

J101 試験の中間解析（データカットオフ日: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、3 名の被験者にサイトメガロウイルス感染が有害事象として報告されたことから、U202 試験では、血液検体に対して定量ポリメラーゼ連鎖反応によるサイトメガロウイルス量の検査を行った。

試験期間中を通してサイトメガロウイルスが検出されたサンプルでのウイルス量に大きな変動は認められなかった。また、U202 試験の PTCL 200 mg 投与被験者のうち、データカットオフ日までにサイトメガロウイルス感染が有害事象として報告された被験者は 1 名のみであり、重症度は Grade 1 であった。治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

以上、PTCL 患者において本薬の投与がサイトメガロウイルスへの感染リスクを上昇させるという明らかな傾向は認められなかった。

5.7　心電図

U202 試験 PTCL 200 mg 投与被験者で治験薬投与開始後に Fridericia 式により補正された QT 間隔（QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF）の最大値が 480 ms を超えた被験者は 3 名（2.3%）であった。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 43 名（32.3%）であり、60 ms を超えて延長した被験者は 2 名（1.5%）であった。

J101 試験 PTCL 200 mg 投与被験者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（1.8%）であった。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 5 名（9.1%）であり、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者では、QT 延長に関連する有害事象として、心電図 QT 延長が U202 試験で 133 名中 8 名（6.0%）、J101 試験で 55 名中 3 名（5.5%）に認められた。両試験で認められた心電図 QT 延長は、いずれも非重篤であり、重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり、転帰は多くが回復であった。また、いずれの試験でもトルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、及び心室性不整脈は報告されなかった（2.7.4.4.2）。

以上、本薬の投与により 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

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の安全性プロファイルを年齢のサブグループ間（65 歳未満／65 歳以上）で比較した結果、J101 試験での重篤な有害事象の発現割合にサブグループ間で差が認められた（65 歳未満: 39.1%［9/23 名］、65 歳以上: 59.4%［19/32 名］）。それ以外は、概ね同様であった（2.7.4.5.1.1）。

重篤な有害事象の発現割合に差が認められたものの、J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者全体で 3 名以上に認められた重篤な有害事象はなく、サブグループ間の結果の比較には限界がある。PTCL 200 mg 投与被験者全体で 2 名に認められた重篤な有害事象のうち、いずれかのサブグループのみで認められた事象は、急性腎障害、心房細動、COVID-19、高カルシウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び発熱であった。いずれも 65 歳以上の集団のみで認められたが、これらの事象に特定の傾向は認められなかった。また、これらの重篤な事象のうち、投与中止に至った被験者は急性腎障害の 1 名のみであり、転帰は 1 名（未回復［急性腎障害］）を除いて全員軽快又は回復であったことから、65 歳以上の被験者で追加すべき新たな安全性上の懸念は認められなかった。

一般的に高齢者は、合併症を多く有する等の要因によって有害事象が発現しやすい状態にあり、上記の有害事象の発現状況の差の一因となった可能性が考えられる。高齢者に対して追加の用量調節などは不要と考える。

5.8.2　性別

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の安全性プロファイルは、男女間で概ね同様であった（2.7.4.5.1.2）。

5.8.3　ベースラインの BMI

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の安全性プロファイルを BMI のサブグループ間（25 未満／25 以上）で比較した結果、J101 試験での重篤な有害事象の発現割合にサブグループ間で差が認められた（BMI 25 未満: 72.7%［16/22 名］、BMI 25 以上: 36.4%［12/33 名］）。それ以外は、概ね同様であった（2.7.4.5.1.3）。

重篤な有害事象の発現割合に差が認められたものの、J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者全体で 3 名以上に認められた重篤な有害事象はなく、サブグループ間の結果の比較には限界がある。PTCL 200 mg 投与被験者全体で 2 名に認められた重篤な有害事象のうち、いずれかのサブグループのみで認められた事象は、心房細動、高カルシウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱であり、心房細動が BMI 25 以上のみで認められたのに対し、高カルシウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱、及び腫瘍熱は BMI 25 未満の集団のみで認められた。2 名に認められた重篤な事象の発現状況に特定の傾向は認められなかった。また、いずれかのサブグループのみで認められた重篤な事象で投与中止に至った被験者はおらず、転帰は 1 名（未回復［腫瘍熱］）を除いて全員軽快又は回復であったことから、BMI の観点で追加すべき新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上、上記臨床試験の結果から、BMI の低い患者に対して追加の用量調節などは不要と考える。

5.8.4　前治療数

U202 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の安全性プロファイルは、前治療数間（1／2／3 以上）で概ね同様であった（2.7.4.5.1.4）。

5.8.5　造血幹細胞移植歴

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の安全性プロファイルは、HCT 歴別（同種 HCT 歴あり／自家 HCT 歴あり／HCT 歴なし）で概ね同様であった（2.7.4.5.1.5）。

5.8.6　肝機能

肝機能障害を有する PTCL 患者を対象に本薬を投与した際の安全性に関する新たな知見は得られていない。また、NCI-ODWG 基準による分類で軽度又は中等度の肝機能障害者（各 72 名［21.1%］及び 12 名［3.5%］）を含む 342 名の被験者（PTCL 患者以外の被験者を含む）から得られたデータを用いて実施した PPK 解析で、軽度又は中等度の肝機能障害はバレメトスタットの曝露量に対し臨床的に重要な影響は及ぼさないことが示された（2.7.2.3.2.7）。

5.8.7　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。

本薬の非臨床試験データから本薬の生殖毒性及び胎児毒性の可能性、本薬がヒトで催奇形性を有する可能性、並びに乳汁中へ移行する可能性が否定できないことから、現行の添付文書に記載のとおり注意喚起が必要と考える。

5.8.8　CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用

U202 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、2.7.4.7.1.1 に示す減量基準に従って減量することとした。

U202 試験の PTCL 200 mg 投与被験者の安全性プロファイルを併用注意薬の種類別（P-gp 阻害剤併用／中程度の CYP3A 阻害剤併用／併用なし［被験者 10 名以上のサブグループ］）で比較した結果、Grade 3 以上の有害事象の発現割合に差が認められた（P-gp 阻害剤併用: 70.0%［7/10 名］、中程度の CYP3A 阻害剤併用: 45.5%［5/11 名］、併用なし: 57.8%［63/109 名］）。それ以外は、概ね同様であった（2.7.4.5.2.1）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合に差が認められたものの、P-gp 阻害剤併用及び中程度の CYP3A 阻害剤併用の被験者が少なく、サブグループ間で被験者数の偏りが大きいため、結果の比較には限界がある。また、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い P-gp 阻害剤併用の集団で、3 名以上に認められた Grade 3 以上の事象はなく、各 2 名に発現した血小板数減少及び血小板減少症を除いて各 1 名での発現であり、発現した事象に特定の傾向は認められなかった。

以上、U202 試験の P-gp 阻害剤を併用した被験者で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かったものの、被験者数の偏りが大きく結果の解釈には限界がある上、P-gp 阻害剤を併用した被験者で発現した事象に特定の傾向は認められなかった。P-gp 阻害剤との併用に関しては現行の添付文書で注意喚起を行っており、上記の結果から追加すべき新たな安全性上の懸念は認められなかった。したがって、CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤の併用に関しては、現行の添付文書に記載の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤と併用時の用量調節基準に従うことで管理可能と考えられた。

5.9　副作用

U202 試験及び J101 試験の PTCL 200 mg 投与被験者を対象に、本薬の副作用を同定した結果を「Valemetostat ADR Selection Justification Document」にまとめた（5.3.5.3-2）。副作用の一覧を表 2.7.4.7-10 に示す。

5.10 過量投与

過量投与時の安全性は、U202 試験及び J101 試験に含まれる被験者全体（PTCL 患者以外を含む）で評価した。U202 試験で、推奨用量より多い投与量を投与された被験者は可能性を含めて 3 名（PTCL 患者 1 名及び ATLL 患者 2 名）いた。1 名（ATLL 患者）は 1 日のみ 400 mg を服用したが有害事象は報告されず、1 名（PTCL 患者）は 1 日のみ 400 mg を服用した可能性があり（実際に服用したかどうかの検証は不可能）、過量投与が有害事象として報告されたもののその他の有害事象は報告されなかった。もう 1 名（ATLL 患者）は 19 日間本薬 200 mg を 1 日 2 回服用し、その期間中に有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板減少症、低ナトリウム血症、血小板減少症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加が認められたが、いずれも発現日から 3～14 日後に回復した。

J101 試験で、推奨用量より多い投与量を投与された被験者は、用量漸増パートで本薬 250 mg を投与された 7 名及び 300 mg を投与された 2 名であり（いずれも B 細胞リンパ腫患者）、これらの被験者の安全性を評価した資料は、初回申請時に提出済みである。

以上、U202 試験及び J101 試験で、本薬を 200 mg を超えて投与した被験者の安全性データを評価した結果、大きな問題は認められなかった（2.7.4.5.4）。

5.11 市販後の使用経験

本項では、市販後の ATLL 患者での本薬の使用経験を示す。本薬の市販後調査では、2022 年 12 月 20 日の市販後から 2023 年 6 月 19 日までの期間で 41 名に 73 件の副作用が報告された。重篤な副作用は 7 名に 9 件認められた。また、調査期間 2022 年 9 月 26 日～2023 年 3 月 25 日の期間で実施した医薬品安全性監視活動の結果、重篤な副作用は 4 名に 6 件報告された。市販後に認められたこれらの副作用は、概ねこれまで本薬で認められていた安全性プロファイルと一致しており、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに指定している各有害事象についても、発現状況等から安全性上の新たな知見はなかった。国内の市販後データから、今回の申請において重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに追加するリスクはないと判断している。

5.12 安全性の結論

本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときの安全性を、U202 試験及び J101 試験で安全性解析対象集団に含まれた PTCL 200 mg 投与被験者の安全性データに基づき評価した。

- U202 試験及び J101 試験での本薬の投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 18.00（0.3～93.4）週及び 112.0（1～1160）日、相対用量強度の中央値（範囲）は 97.1（20～101）%及び 100.00（52.6～100.0）%であり、本薬 200 mg 1 日 1 回投与の忍容性が良好であることが示された。
- U202 試験及び J101 試験での有害事象の発現割合はそれぞれ 96.2%（128/133）及び

100%（55/55）であり、Grade 3 以上の有害事象の発現割合はそれぞれ 57.9%（77/133）及び 69.1%（38/55）であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 15.8%（21/133）及び 7.3%（4/55）、休薬に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 49.6%（66/133）及び 52.7%（29/55）であったものの、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 9.8%（13/133）及び 10.9%（6/55）であり、全体として、有害事象は定期的なモニタリング、用量調節、あるいは支持療法により管理可能であることが示された。

- 両試験で比較的よく認められた有害事象のプロファイルは、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルから逸脱するものではなく、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 重篤な有害事象は、U202 試験で 39.8%（53/133）、J101 試験で 50.9%（28/55）に発現した。認められた事象は、原疾患に関連した事象や感染症に関連した事象が多く、特定の事象で発現割合が著しく高い傾向は認められなかった。死亡に至った有害事象は U202 試験で 11.3%（15/133）に認められた（J101 試験では認められなかった）。内訳は疾患進行が 7 名、並びに全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎、細菌性肺炎、シュ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が各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 両試験で発現割合の高かった有害事象の多くは、「血小板減少」、「貧血」、「白血球減少」、「好中球減少」、及び「リンパ球減少」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。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、あるいは本薬の減量又は休薬などにより管理可能であった。
- 最も頻度の高い有害事象及び最も頻度の高い Grade 3 以上の有害事象である「血小板減少」の多くは一過性であり、重症度に関わらずほとんどが支持療法、あるいは本薬の減量又は休薬により回復した。「血小板減少」によって本薬の投与中止に至った被験者は限られており、「血小板減少」によって死亡に至った被験者は認められなかった。Grade 3 以上の「血小板減少」と同時期に発現した出血に関連する事象は、いずれも重症度が Grade 1 であった。
- 曝露-反応解析で評価した安全性エンドポイント（Grade 3 以上の「血小板減少」、Grade 3 以上の「好中球減少」、及び Grade 3 以上の「貧血」、並びに Grade 3 以上の有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象）のうち、Grade 3 以上の「血小板減少」、Grade 3 以上の「貧血」、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象で、バレメトスタットの曝露量の増加に伴う発現割合の上昇傾向が示された。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。
- U202 試験では有害事象として「二次性悪性腫瘍」が 7 名に 7 件認められた。また、1 名で治験薬の最終投与日の 30 日後以降に発現した「二次性悪性腫瘍」（肺腺癌）が報

告された。さらに、データカットオフ日以降に 3 名に 4 件の「二次性悪性腫瘍」が認められた。J101 試験では「二次性悪性腫瘍」が 3 名に 4 件認められた。また、悪性腫瘍（MedDRA 標準検索式）の狭域用語に含まれる基本語ではないため「二次性悪性腫瘍」として集計されていないが、1 名で認められた骨髄異形成症候群は前がん病変であるため、「二次性悪性腫瘍」として評価に含めた。さらに、データカットオフ日以降に 2 名に 2 件の「二次性悪性腫瘍」が認められた。両試験で「二次性悪性腫瘍」が認められた被験者は、いずれも「二次性悪性腫瘍」の発現に関連する他のリスク因子又は交絡因子を有していた。EZH2 の機能喪失と骨髄系腫瘍の発現リスク増加との関連が報告されている[1]ことを考慮し、二次性骨髄系腫瘍への本薬の寄与の評価及び長期的ベネフィット・リスク評価のため、引き続き二次性悪性腫瘍を重要な潜在的なリスクとして長期的にモニタリングすることが必要と考える。

- 両試験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、いずれの試験でも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非日本人集団と比べて高かった事象は、「白血球減少」などの血液毒性に関わる事象であり、いずれも支持療法、あるいは本薬の減量又は休薬など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。
- 両試験で併用注意薬（CYP3A 阻害剤、P-gp 阻害剤）の種類別のサブグループ間で安全性を比較した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 市販後の安全性データを検討した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

以上、U202 試験及び J101 試験で得られた安全性データは、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな注意喚起を要するものはなかった。したがって、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した際に本薬で想定されるリスクは、引き続き定期的にモニタリングを行い、適切に注意喚起することにより、臨床的に許容可能と考える。

参考文献

1. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. Nat Rev Cancer. 2012;12(9):599-612.

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

2.5.1.2.1 に示す。

6.1.2 現行の治療

2.5.1.2.2 に示す。

6.2 ベネフィット

U202 試験と J101 試験の結果、本薬は再発又は難治性 PTCL 患者に対して臨床的に有意義で持続的な有効性を示した。U202 試験で再発又は難治性 PTCL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した結果、主要評価項目の独立中央判定による奏効率（95% CI）は 43.7（34.6～53.1）%であり、95% CI の下限値が参照値として設定した 27%を上回ったことから、本薬の有効性が確認された。また、奏効期間の中央値（95% CI）は 11.9（7.8～推定不能）ヵ月であり、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（PTCL 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 PTCL 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 52.8（38.6～66.7）%であった。奏効期間の中央値は 21.9（10.2～推定不能）ヵ月であった。J101 試験の有効性の結果は、U202 試験での本薬の有効性の結果と類似しており、本薬 200 mg の 1 日 1 回投与は再発又は難治性 PTCL に対して一貫して高い有効性を示した。また、両試験ともに、日本人と全体で本薬の有効性は一貫していた。

以上、再発又は難治性 PTCL 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、十分に高い有効性が持続的に得られることである。再発又は難治性 PTCL は予後不良な疾患であり、本疾患に対する標準治療はいまだ確立していない。また、本薬は既存の治療薬とは異なる新規の作用機序を有していることから、新たな治療選択肢になることが期待される。再発又は難治性 PTCL 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

U202 試験と J101 試験で再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときの有害事象のプロファイルは、これまで明らかになっている本薬の安全性プロファイルと概ね一致しており、忍容性は良好であった。両試験で発現割合の高かった有害事象の多くは、血小板減少、貧血、白血球減少、好中球減少、及びリンパ球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。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、あるいは本薬の減量又は休薬などにより管理可能であった。

最も頻度の高い有害事象及び最も頻度の高い Grade 3 以上の有害事象である血小板減少の

多くは一過性であり、重症度に関わらずほとんどが支持療法、あるいは本薬の減量又は休薬により回復した。血小板減少によって本薬の投与中止に至った被験者は限られており、血小板減少によって死亡に至った被験者は認められなかった。

本薬の重要な潜在的リスクの 1 つである二次性悪性腫瘍は、U202 試験及び J101 試験で、それぞれ 7 件及び 4 件認められた。両試験で二次性悪性腫瘍が認められた被験者は、いずれも二次性悪性腫瘍の発現に関連する他のリスク因子又は交絡因子を有していた。二次性骨髄系腫瘍への本薬の寄与の評価及び長期的ベネフィット・リスク評価のため、引き続き二次性悪性腫瘍を重要な潜在的なリスクとして長期的にモニタリングすることが必要と考える。

また、日本人集団と非日本人集団で本薬の安全性プロファイルを比較した結果、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。さらに、本邦での市販後に、新たな安全性上のリスクは認められていない。

以上、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、本薬の安全性プロファイルに新たな懸念は認められなかった。本薬投与時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

再発又は難治性 PTCL に対して OS 又は PFS の延長を示す標準治療は確立しておらず、再発又は難治性 PTCL はいまだ予後不良な疾患である。本邦では、単剤による治療選択肢は増えたものの、その適応や効果が限定的であることから、再発又は難治性 PTCL 患者に対するアンメットメディカルニーズは極めて高く、有用な新規治療選択肢の開発が望まれている。

U202 試験及び J101 試験の結果、本薬は再発又は難治性 PTCL 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 PTCL の主な病型のいずれに対しても有効性が示され、既存の治療薬とは異なる新規作用機序を有していることから、再発又は難治性 PTCL 患者に対する新たな治療選択肢となり得る。また、本剤投与時のリスクは、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られた。

以上より、再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したときのベネフィット・リスクバランスは良好であり、臨床的有用性は高いと考える。

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