目次

1. DS3201-A-J101 試験—A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas— 8
1.1 試験方法 8
1.1.1 被験者数の設定根拠 15
1.1.2 用法・用量の設定根拠 16
1.2 被験者の内訳 16
1.2.1 用量漸増及び用量拡大パート 16
1.2.2 DDI コホート 16
1.3 解析対象 17
1.3.1 用量漸増及び用量拡大パート 17
1.3.2 DDI コホート 17
1.4 被験者背景 17
1.4.1 用量漸増及び用量拡大パート 17
1.4.2 DDI コホート 17
1.5 有効性の結果 18
1.5.1 用量漸増及び用量拡大パート 18
1.5.2 DDI コホート 22
1.6 薬物動態の結果 22
1.6.1 用量漸増パート 22
1.6.2 用量拡大パート 25
1.6.3 200 mg 投与被験者 26
1.6.4 DDI コホート 28
1.6.5 尿中薬物動態パラメータ 29
1.6.6 薬力学及びバイオマーカーの結果 30
1.7 安全性の結果 30
1.7.1 投与状況 30
1.7.1.1 用量漸増及び用量拡大パート 30
1.7.1.2 DDI コホート 30
1.7.2 有害事象の分析 30
1.7.2.1 比較的よく見られる有害事象 30
1.7.2.2 副作用 31
1.7.3 死亡 31
1.7.3.1 用量漸増及び用量拡大パート 31
1.7.3.2 DDI コホート 31
1.7.4 重篤な有害事象 32

1.7.4.1 用量漸増及び用量拡大パート 32
1.7.4.2 DDI コホート 32
1.7.5 治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象 32
1.7.5.1 用量漸増及び用量拡大パート 32
1.7.5.2 DDI コホート 32
1.7.6 その他の臨床的に重要な有害事象 33
1.7.6.1 注目すべき有害事象 33
1.7.6.2 その他の検討を要する有害事象 34
1.7.7 用量制限毒性 34
1.7.8 臨床検査値の評価 35
1.7.9 バイタルサイン及び心電図の評価 35
1.8 結論 35
1.9 参考文献 36
2. DS3201-A-U202 試験—Single-Arm, Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate Monotherapy in Subjects with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma— 37
2.1 試験方法 37
2.1.1 被験者数の設定根拠 42
2.1.2 用法・用量の設定根拠 43
2.2 被験者の内訳 43
2.3 解析対象 43
2.4 被験者背景 43
2.5 有効性の結果 44
2.6 薬物動態の結果 48
2.7 安全性の結果 49
2.7.1 投与状況 49
2.7.2 有害事象の分析 49
2.7.2.1 比較的よく見られる有害事象 49
2.7.2.2 副作用 49
2.7.3 死亡 50
2.7.4 重篤な有害事象 50
2.7.5 治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象 51
2.7.6 注目すべき有害事象 51
2.7.7 臨床検査値の評価 52
2.7.8 バイタルサイン及び心電図の評価 53
2.8 結論 53

表一覧

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験 8
表 2.7.6.1-2　用量漸増及び用量拡大パートでの細胞タイプ別の最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率（有効性解析対象集団）: J101 試験 20
表 2.7.6.1-3　用量漸増及び用量拡大パートでの T 細胞リンパ腫のサブタイプ別の最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率 （有効性解析対象集団）: J101 試験 21
表 2.7.6.1-4　用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 23
表 2.7.6.1-5　用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）:　J101 試験 24
表 2.7.6.1-6　用量拡大パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 26
表 2.7.6.1-7　用量拡大パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 26
表 2.7.6.1-8　200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 27
表 2.7.6.1-9　200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 28
表 2.7.6.1-10　DDI コホートでの本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15 のミダゾラムの PK パラメータの分散分析結果（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 29
表 2.7.6.1-11　DDI コホートでの本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15 のジゴキシンの PK パラメータの分散分析結果（薬物動態解析対象集団）: J101 試験 29
表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験 37
表 2.7.6.2-2　コホート 1（PTCL）での独立中央判定による最良総合効果及び奏効期間（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験 46

図一覧

図 2.7.6.2-1　コホート 1（PTCL）での独立中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier 図（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験 47
図 2.7.6.2-2　コホート 1（PTCL）での独立中央判定による PFS の Kaplan-Meier 図（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験 47
図 2.7.6.2-3　コホート 1（PTCL）での OS の Kaplan-Meier 図（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験 48

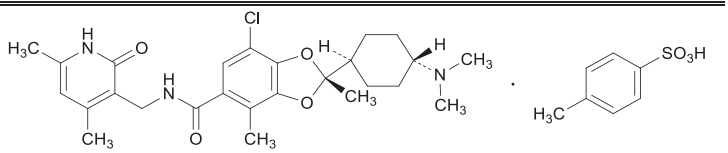
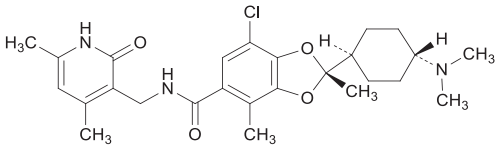
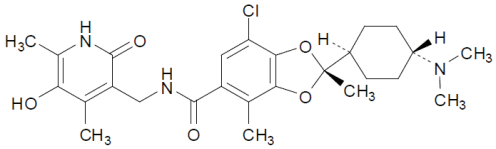
略語一覧

略号	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
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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma (blood) concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿（血液）中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	average plasma concentration	投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積
Cavg	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CD	cluster of differentiation	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CR	complete remission	完全寛解（ATLL の場合）
CR	complete response	完全奏効
CRu	uncertified CR	不確定 CR
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CMR	complete metabolic response	完全奏効（PET-CT 検査の場合）
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
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP3A	cytochrome P450 3A	チトクロム P450 3A
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EZH	enhancer of zeste homolog	－
FDG	[^{18}F]-fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
fu	unbound fraction	非結合型分率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GVHD	Graft versus Host Disease	移植片対宿主病
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
HCT	hematopoietic cell transplantation	造血細胞移植
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
ICF	informed consent form	同意説明文書
IRF	immature reticulocyte fraction	網赤血球幼若指数
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
LS	least squares	最小二乗
mCRM	modified continual reassessment method	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides	菌状息肉症
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ND	not done	未評価
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOS	not otherwise specified	非特定型
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
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
PMR	partial metabolic response	部分奏効（PET-CT 検査の場合）
PR	partial remission	部分寛解（ATLL の場合）
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	QT 間隔
QTc	corrected QT	補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia’s method	Fridericia 式により補正された QT 間隔
RD	relapsed disease	再発
SD	stable disease	病勢安定
Robs	observed accumulation ratio	累積係数
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
TFH	T-follicular helper	濾胞性ヘルパーT
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vx/F	apparent x volume of distribution after oral dosing (x = central or peripheral, etc)	見かけの分布容積（中央コンパートメント又は末梢コンパートメント、他）
WHO	World Health Organization	世界保健機関

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	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. DS3201-A-J101 試験—A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3201b in Subjects with Lymphomas—

……5.3.3.2-1

1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（1/8）

試験の目的	主目的 • 非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma: NHL）患者（成人 T 細胞白血病リンパ腫［adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL］及び末梢性 T 細胞リンパ腫［peripheral T-cell lymphoma: PTCL］を含む）でのバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）単剤の反復投与時の安全性及び薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価し、次相以降の推奨用量を検討する。 • 薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）コホートのみ: NHL 患者（B 細胞及び T 細胞のサブタイプを含む）に本薬と併用投与したときのミダゾラム（チトクロム P450 3A［cytochrome P450 3A: CYP3A］の指標基質）及びジゴキシン（P 糖蛋白［P-glycoprotein: P-gp］基質）の単回投与の PK に対する本薬の反復投与の潜在的影響を評価する。 副次目的 • 最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）を検討する。 • DDI コホートのみ: NHL 患者を対象として、本薬の単剤投与時又はミダゾラムもしくはジゴキシンの単回投与との併用時の本薬の安全性及び忍容性を評価する。 • 本薬の抗腫瘍効果を評価する。 探索的目的 • 本薬の効果及び機序に関連するバイオマーカーを検討する探索的研究を行う。 • 全生存期間（overall survival: OS）を評価する。 • 無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 18 名 [redacted]、他 18 施設（日本: 9 施設、米国: 10 施設）
試験実施期間	2016 年 3 月 31 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 12 月 31 日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	選択基準 1) 世界保健機関（World Health Organization: WHO）分類（2016 年）で定義される以下のいずれかのサブタイプの原発性の NHL と血液細胞学的又は病理学的に診断された患者 • ATLL コホート（選択基準 13) ～15) 参照） • PTCL コホート（以下に挙げる組織型のいずれか）: • 節外性ナチュラルキラー（natural killer: NK）／T 細胞リンパ腫・鼻型 • 腸管症関連 T 細胞リンパ腫 • 単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫 • 肝脾 T 細胞リンパ腫 • 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 • 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫 • 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 • PTCL, 非特定型／非特異型（not otherwise specified: NOS） • 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 • 濾胞 T 細胞リンパ腫 • 濾胞ヘルパーT 細胞形質を伴う節性 PTCL

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（2/8）

選択基準・除外基準（続き）	• 未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large-cell lymphoma: ALCL）・未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase: ALK）陽性型 • ALCL・ALK 陰性型 • 原発性皮膚 ALCL • 乳房インプラント関連 ALCL • DDI コホート（選択基準 16) ～18) 参照） 2) 標準的治療法がない、又は標準的治療法に不応もしくは不耐となった患者 3) 米国の場合、同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者。日本の場合、同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 4) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）が 0 か 1 の患者 5) 少なくとも 1 つの評価可能な病変部位（皮膚病変等も含める）を有する患者（注: この基準は、DDI コホートに登録する患者には適用しない） 6) スクリーニング検査時に、以下の臨床検査値に基づく臓器機能を有する患者 • ALT 及び AST が 3.0 × 基準値上限（upper limit of normal: ULN）以下 • 総ビリルビンが 1.5 × ULN 以下 • 好中球数が 1.0×10^9/L 以上 • 血小板数が 75×10^9/L 以上 • 血清クレアチニンが 1.5 × ULN 以下、又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上（modified Cockcroft-Gault 式で測定） 7) 生殖能力／妊娠の可能性があり、性的パートナーが男性である女性患者又は男性患者の女性パートナーは、試験期間中、試験終了時、及び治験薬最終投与から 3 ヵ月間が経過するまで効果の高い避妊法を用いるか、性交を避けることに同意した患者 男性の場合、登録時、試験期間中、及び治験薬最終投与から 3 ヵ月間にわたり、避妊手術を受けているか、効果の高い避妊法のうちいずれか 1 つを用いる意思がある患者。 8) 文書によって試験参加の同意が得られた患者 9) 規定の来院、治験薬投与計画、臨床検査、その他の手順、試験の制限事項を遵守する意思及び能力がある患者 10) 3 ヵ月を超える生存が期待される患者 11) 脱毛症を除く、前治療の急性毒性が以下のとおり回復している患者。なお、毒性は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）Version 4.0 により判定した。 • 末梢性ニューロパチー: Grade 2 以下 • 疲労: Grade 2 以下 • その他すべて: Grade 1 以下 12) 腫瘍生検の検体採取（注: この基準は、DDI コホートに登録する患者では不要） • ベースラインの保存腫瘍組織検体又は新たな腫瘍生検: 広範なゲノム解析及び／又はプロテオーム解析のため生検を受けるか又は保存腫瘍組織検体を提供する意思があり、パラフィン包埋切片など、既存の診断用の腫瘍検体あるいは切除済みの腫瘍検体を利用できることが確認されていること。 • 治験薬投与中の腫瘍生検: 米国のみ：Cycle 1 の投与が完了した後（Cycle 2 Day 1［+7 日］）に生検を受ける意思があること。生検が実施不可能又は合併症のリスクが許容できないと治験責任医師が判断した場合、治験責任医師と治験依頼者又は代理者が協議の上で生検を延期するか、実施しないこととすることができる。 日本のみ：原則として、Cycle 1 の投与が完了した後（Cycle 2 Day 1［+7 日］）に生検を実施できること。生検が実施不可能又は合併症のリスクが許容できないと治験責任医師が判断した場合、治験責任医師と治験依頼者又は代理者が協議の上で生検を延期するか、実施しないこととすることができる。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（3/8）

選択基準・除外基準（続き）	• 投与終了時の任意の新たな腫瘍生検: 治験薬に対する耐性獲得のメカニズムの探索に用いる生検を受ける意思があること。治験薬最終投与から 30 日以内（望ましくは後治療を開始する前）に任意の腫瘍生検を再度実施することがある。 ATLL 患者の場合: 13) 抗ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）抗体が陽性である患者 14) ATLL のサブタイプにて、急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型の患者 15) 1 種類以上の薬物療法*で前治療を受け、同意取得時点で再発（部分寛解［partial remission: PR］後の再発［relapsed disease: RD］も含む）又は治療抵抗性と診断されている患者 *インターフェロン α 及びジドブジン併用療法、CC chemokine receptor 4 抗体製剤、殺細胞性抗がん剤等 DDI コホートのみ: 16) 選択基準 1) の PTCL コホートで規定した PTCL の組織型に該当する T 細胞リンパ腫患者及び原発性皮膚リンパ腫の 2018 年版 WHO-European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）分類に基づく以下の皮膚 T 細胞リンパ腫（cutaneous T-cell lymphoma: CTCL）患者（CTCL 患者は、過去に 2 種類以上の全身治療歴を有することとした） • スクリーニング期間中に、ステージ 1B 以上の菌状息肉症（mycosis fungoides: MF） • スクリーニング期間中に、ステージ 1B 以上の MF のバリアント型 • セザリー症候群 • 原発性皮膚 PTCL, NOS • CTCL から形質転換した全身性疾患（例: 形質転換 MF） 17) 選択基準 13) 〜15) に該当する ATLL 患者 18) 以下に挙げる B 細胞リンパ腫のいずれかの組織型の患者 • 脾辺縁帯リンパ腫 • 脾 B 細胞リンパ腫／白血病・分類不能型（脾びまん性赤脾髄小型 B 細胞リンパ腫、有毛細胞白血病・バリアント型を含む） • リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む） • 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 • 節性辺縁帯リンパ腫（小児節性辺縁帯リンパ腫を除く） • 濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma: FL）（in situ 濾胞性腫瘍及び十二指腸型 FL を除く） • 網赤血球幼若指数（immature reticulocyte fraction: IRF）4 再構成を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫 • マントル細胞リンパ腫（in situ マントル細胞悪性腫瘍を除く） • びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）, NOS（胚中心 B 細胞型及び活性化 B 細胞型を含む） • T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 • 原発性皮膚 DLBCL・下肢型 • Epstein-Barr ウイルス 1 陽性 DLBCL, NOS • 慢性炎症関連 DLBCL • 原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫 • ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫 • 形質芽球性リンパ腫 • ヒトヘルペスウイルス 8 陽性 DLBCL, NOS • バーキットリンパ腫 • 11q 異常を伴うバーキット様リンパ腫

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（4/8）

選択基準・除外基準（続き）	• MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 • 高悪性度 B 細胞リンパ腫, NOS • DLBCL と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型 除外基準 1) 選択基準に示していない T 細胞リンパ系悪性腫瘍（例: 選択基準に示す組織型以外の CTCL）又は T 細胞白血病（前駆 T 細胞リンパ芽球性白血病、T 細胞前リンパ球性白血病、T 細胞急性リンパ芽球性白血病、T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病）と診断された患者（注: DDI コホートでは、CTCL は除外基準ではない） 2) 中枢神経浸潤の既往症又は合併症を有する患者 3) 以下のいずれかの既往症又は合併症を有する患者（登録前 6 ヵ月以内） • コントロール不良の糖尿病（標準治療を行ってもヘモグロビン A1c が 1 年以上継続的に 8.0%を超えていることと定義する） • 慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会［New York Heart Association: NYHA］心機能分類のクラス III 以上） • 不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術、又は心筋梗塞 • 初発又は症候性で治療を要する不整脈（ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く）又は無症候性の持続性心室性頻拍 • その他、治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された疾患 4) Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチーを有する患者 5) 登録前に QT／補正された QT 間隔（corrected QT: QTc）の延長がある患者（例: Fridericia 式により補正された QT 間隔［QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF］>450 ms が繰り返し認められる患者） 6) 抗菌剤・抗ウイルス剤・抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の感染症を有する患者 7) 登録前 90 日以内に実施した検査の結果、B 型肝炎表面（hepatitis B surface: HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、又はヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性の患者 8) 登録前 90 日以内に実施した検査の結果、HBs 抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア（hepatitis B core: HBc）抗体又は HBs 抗体が陽性で、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）-デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）量が 2.1 log copies/mL 以上の患者（HBs 抗原が陰性で、HBc 抗体又は HBs 抗体が陽性であっても、HBV-DNA 量が 2.1 log copies/mL 未満の患者は組み入れ可能とする） 9) 本試験参加に不適切と判断される既往歴又は合併症、本試験参加によってリスクが高まると考えられる重篤な疾患又は精神疾患を有する患者 10) 治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）前 90 日以内に同種造血細胞移植（hematopoietic cell transplantation: HCT）歴のある患者（免疫抑制剤投与が終了している場合を除く） 11) 治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家 HCT を実施している患者 12) 治験薬投与開始前 3 週間（21 日）又は半減期の 5 倍（分かる場合）以内のいずれか短い方の期間に他の治験薬（日本及び米国で未承認の薬剤）、NHL に対する化学療法、免疫調節剤、モノクローナル抗体療法などの抗がん治療を実施している患者。ただし、治験薬投与開始の少なくとも 2 週間（14 日）前までに、それらの治療を終了していることとする。また、直前の治療に生物学的製剤が含まれている場合、被験者の適格性について、登録前にメディカルモニター又は代理者に相談する。 13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に根治的放射線治療あるいは大手術を受けているか、治験薬投与開始前 2 週間以内に緩和的放射線治療を受けている患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（5/8）

選択基準・除外基準（続き）	14) NHL 以外の悪性腫瘍（以下の悪性腫瘍を除く）の既往歴又は合併症を有する患者（ただし、無病生存期間が 2 年以上の場合、組み入れ可能とする）: • 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌 • 子宮頸部上皮内癌 • 膀胱上皮内癌 • 前立腺癌の偶発的な組織学的所見（原発腫瘍・所属リンパ節・遠隔転移病期分類 T1a 又は T1b） • 切除済みの甲状腺癌 15) CYP3A の中程度以上の阻害剤又は誘導剤を服用している患者 DDI コホートのみ: 弱い CYP3A 阻害剤／誘導剤を含む CYP3A 阻害剤／誘導剤、P-gp 阻害剤、ミダゾラム、ジゴキシンを治験薬投与の 14 日以上前に中止していない患者は不適格とする。 16) ATLL 又は PTCL の用量拡大パートのみ、別の原発性腫瘍（NHL 以外）に対して全身療法を受けている患者 • 複数の種類の NHL を有する患者については、治験責任医師又は治験分担医師との協議の上、組み入れを認める。 • 他の悪性腫瘍の再発リスクを抑制するための術後補助療法又は維持療法（試験前に受けていたリンパ腫の治療以外）は、治験責任医師又は治験分担医師、及び治験依頼者のメディカルモニターとの協議の上、組み入れを認める。 17) 治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）前 21 日以内に実施した妊娠検査によって妊娠していることが判明した女性又は授乳中（一時的に授乳を中断する場合も含む）の女性 18) 以前に enhancer of zeste homolog（EZH）阻害剤の治療を受けた患者 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者 20) 病勢コントロールのためステロイド剤を使用している患者（短期間の全身投与又はがん以外の適応症を除く）。当該患者は、治験薬初回投与（Cycle 1 Day 1）の 6 日前までにステロイド剤を中止しなければならない。病勢コントロールのためのプレドニゾロン換算量 20 mg／日以下の安定した継続的なステロイド剤の使用（30 日以上）は認める。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、3 パート（用量漸増、用量拡大、及び DDI） • 用量漸増パートは、複数の用量コホートからなり、初回コホートの開始用量は 150 mg／日とした。次のコホートの用量は、原則として、各コホート 3 名以上（評価可能な被験者）の用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）評価期間（1 サイクル 28 日間）が完了した後に、modified continual reassessment method（mCRM）から推奨される用量、本薬の毒性プロファイルの臨床的評価及び PK／薬力学の情報をもとに決定した。MTD は、DLT データを使用したベイズ流ロジスティック回帰モデルの結果に加え、その他の安全性データ及び PK データに基づき決定することとした。本パートでの予備的な安全性及び有効性データを用いた MTD の評価に基づき、用量拡大パートの推奨用量を 200 mg と決定した。 • 用量拡大パートは、複数のコホートからなり、特定のタイプの NHL 患者（ATLL 及び PTCL のサブタイプを含む）を対象として、用量拡大パートの推奨用量である 200 mg をさらに評価した。 • DDI コホートは、評価可能な NHL 患者を最大で約 14 名登録した（PTCL、ATLL、及び CTCL を含む）。1 シークエンスコホートであり、NHL 患者に併用投与したときのミダゾラム及びジゴキシンの PK に対する本薬の影響を評価した。本薬投与開始 4 日前及び投与開始 15 日目にミダゾラム及びジゴキシンを単回経口投与し、本薬は Cycle 1 の期間を通して投与した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（6/8）

目標被験者数	最大で約 100 名 用量漸増パート: 最大約 27 名 用量拡大パート: • PTCL コホート: 最大約 50 名（日本: 約 13 名、米国: 約 37 名） • ATLL コホート: 最大約 10 名 DDI コホート: 最大約 14 名
治験薬	バレメトスタットカプセル 25 mg（ロット番号 CN15305S03、CN16214S01、及び CN16348S01） バレメトスタットカプセル 100 mg（ロット番号 CN15305S02、CN16214S02、及び CN16348S02） バレメトスタット錠 25 mg（ロット番号 18E01 及び CN21124S01） バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 18E02 及び 18R03）
用法・用量 [a] 投与期間	本薬は 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に経口投与し、投与は 12 時間以上間隔を空けた。28 日間を 1 サイクルとし、事前に定義した投与中止基準に該当するまで本薬の投与を継続した。 用量漸増パート: 初回コホートの本薬開始用量を 150 mg／日とした。実際には 150、200、250、及び 300 mg／日を投与した。 用量拡大パート: 用量拡大パートの推奨用量として本薬 200 mg／日を投与した。 DDI コホート: 本薬 200 mg／日が投与された。また、ミダゾラム 2 mg 及びジゴキシン 0.25 mg を本薬投与開始 4 日前（±0 日）及び投与開始 15 日目（±3 日）に単回経口投与した。
評価項目	主要評価項目 安全性: • 有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、及び心電図異常の種類、頻度、重症度、発現時期、治験薬との因果関係、並びに有害事象又は重篤な有害事象のための治験薬投与中止をもとに評価する総合的な安全性プロファイル • 各用量レベルの DLT の発現割合 • 体重及び ECOG PS の変化 • ヒスタミン値の上昇 薬物動態: 用量漸増パート及び用量拡大パートの ATLL コホート及び PTCL コホート • バレメトスタットの血漿中濃度及び PK パラメータ • Cycle 1 Day 1: Cmax、Tmax、AUClast、AUCtau、AUCinf、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F • Cycle 1 Day 15: Cmax、Ctrough、Cavg、Tmax、AUCtau、Kel、t1/2、CLss/F、Vz/F • バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度から算出したタンパク結合率（Cycle 1 Day 1 の Cmax 時及び Cycle 1 Day 2 の投与前） • バレメトスタットの尿中排泄率 DDI コホートのみで評価する PK パラメータ • バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度、並びに PK パラメータ • Cycle 1 Day 1: Cmax、Tmax、AUClast、AUCtau、AUCinf、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F • Cycle 1 Day 15: Cmax、Ctrough、Cavg、Tmax、AUCtau、Kel、t1/2、CLss/F、Vz/F

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

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（7/8）

評価項目（続き）	• タンパク結合率 • ミダゾラム及びジゴキシンの血漿中濃度及び PK パラメータ 　• 本薬投与開始前 4 日及び Cycle 1 Day 15: Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、Kel、t1/2、CL/F、Vz/F その他: • NHL（ATLL 及び PTCL を含む）患者を対象とした本薬の次相以降の推奨用量の決定 副次評価項目 安全性: • 本試験で検討した用量範囲内での本薬の MTD • DDI コホートのみ: 有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、及び心電図異常の種類、頻度、重症度、発現時期、及び治験薬との因果関係、本薬の単剤投与時及びミダゾラム又はジゴキシン単回投与との併用時の本薬による有害事象又は重篤な有害事象のための治験薬投与中止 有効性: • 「国際ワーキンググループ（International Working Group: IWG）の悪性リンパ腫効果判定規準」（2007 年改訂版）に基づく、NHL（ATLL 及び CTCL を除く）患者での本薬の抗腫瘍効果。ATLL 及び CTCL の効果判定には、それぞれ一部改変した ATLL 効果判定基準（2009 年）及び CTCL 効果判定基準（2011 年）を用いた。 探索的評価項目 薬力学及びバイオマーカー（DDI コホートを除く）: • 血液及び皮膚生検組織のヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）のトリメチル化（日本のみ） • 血液パネル検査及び T 細胞機能検査による免疫細胞の表現型及び免疫細胞の機能評価 • 本薬の治療効果及び効果の欠如を予測するための腫瘍組織中での疾患特異的なバイオマーカーの評価 有効性: • OS: 本薬の初回投与日から死亡日までの期間 • PFS: NHL（ATLL 及び CTCL を除く）患者では、本薬の初回投与日から、治験責任医師の判定により「IWG の悪性リンパ腫効果判定規準」（2007 年改訂版）を用いて進行と原資料に最初に記載された日又は死因を問わず死亡した日のいずれか早い日までの期間。ATLL 及び CTCL の進行の判定には、それぞれ一部改変した ATLL 効果判定基準（2009 年）及び CTCL 効果判定基準（2011 年）を用いた。
評価スケジュール	5.3.3.2-1 6.5 項参照。
主な統計解析手法	有効性: 解析対象は、有効性解析対象集団とした。有効性の主解析は、後治療（HCT を含む）開始までに得られたデータに基づいて実施した（OS を除く）。最良効果の各判定の頻度と割合、奏効率、及び病勢コントロール率、並びに各割合の 95%信頼区間（confidence interval: CI）を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。Waterfall プロットを用いて、各被験者の主な腫瘍病変の二方向積和のベースラインからの最良の変化率を提示し、抗腫瘍効果を示した。奏効までの期間について、PR 以上が認められた被験者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、生存期間の中央値とその 95% CI を算出した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略: DS3201-A-J101 試験（8/8）

主な統計解析手法（続き）	薬物動態: 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの各時点の血漿中濃度の要約統計量を用量漸増パートの用量別、用量拡大パートの ATLL 及び PTCL コホート別、並びに DDI コホートで算出した。ミダゾラム及びジゴキシンの血漿中濃度の要約統計量を投与期別（本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15）に算出した。バレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの PK パラメータの要約統計量を用量漸増パートの用量別、並びに用量拡大パートの ATLL 及び PTCL コホート別に算出した。また、用量漸増及び用量拡大パートの 200 mg を併合した PK パラメータの要約も示した。DDI コホートでは、バレメトスタットの各時点の PK パラメータの要約統計量を算出した。ミダゾラム及びジゴキシンの PK パラメータの要約統計量を投与期別（本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15）に算出した。ミダゾラム及びジゴキシンの PK パラメータは、応答変数を各パラメータの自然対数、固定効果を投与期（本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15）、ランダム効果を被験者とする線形混合効果モデルを用いて解析した。自然対数を逆変換し、最小二乗幾何平均比（対照［本薬投与開始 4 日前］に対する試験［Cycle 1 Day 15］の比）及びその両側 90% CI を算出した。バレメトスタットの非結合分画又は蛋白結合（非結合型分率［unbound fraction: fu］及び fu,avg［Cycle 1 Day 1 の Cmax 時及び Cycle 1 Day 2 の投与前の fu の平均値］）の要約統計量を各コホート別に算出した。バレメトスタットの累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率の要約統計量を算出した。 安全性: 解析対象は、安全性解析対象集団とした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）Ver. 25.1 で読み替えた。有害事象及び臨床検査値の重症度分類には NCI CTCAE Ver. 4.0 を用いた。注目すべき有害事象は、Hy's law が疑われるアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上で、同時に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）、血小板減少症、及び二次性悪性腫瘍とした。血漿中バレメトスタット濃度-QTc 解析も実施した。 DDI コホートでは、有害事象を「ミダゾラム + ジゴキシンのみ（本薬投与開始 4 日前から本薬投与開始 1 日前／当日まで）」、「本薬のみ（Cycle 1 Day 1 から Day 14 まで）」、「本薬 + ミダゾラム + ジゴキシン（Cycle 1 Day 15 から Day 28 まで）」、及び「本薬全体（Cycle 1 Day 1 以降）」別に要約した。

1.1.1　被験者数の設定根拠

本薬の投与量の増量は、各コホートに少なくとも 3 名の DLT 評価対象者を組み入れ、過量投与制御を伴う用量漸増原則に基づく mCRM 法に従うこととした。次相以降の推奨用量を精度よく推定するための必要最小限の被験者数として評価可能な被験者 18 名を設定した。最大被験者数は、DLT 発現状況や各コホートの被験者の組み入れ状況等によって変更し得るため、評価可能な被験者を約 100 名と設定した。

用量拡大パートには、用量漸増パートのデータに基づいて提案された次相以降の推奨用量で追加の被験者を登録することとした。

PTCL コホートでは、用量漸増パートに組み入れられた PTCL 被験者に加え、評価可能な PTCL 被験者を最大で約 50 名、用量拡大パートに組み入れることとした。PTCL 被験者 50 名という被験者数は、安全性及び忍容性、予備的な臨床的抗腫瘍効果を評価し、統計学的に奏効率を推定するために十分であると考えられた。

ATLL コホートでは、用量拡大パートに評価可能な ATLL 被験者を約 10 名組み入れるこ

ととした。本試験での ATLL の目標被験者数は、用量漸増パートに組み入れられた ATLL 被験者を含めて計 12 名であった。ATLL が極めてまれなタイプのリンパ腫であることを考慮すると、ATLL 被験者 12 名という被験者数により、予備的な安全性及び忍容性、予備的な臨床的抗腫瘍効果を評価できるだけの妥当なデータが得られると考えられた。

DDI コホートでは、評価可能な被験者を最大で約 14 名組み入れることとした。本コホートの被験者数は統計学的考察ではなく、実施可能性に関する考察に基づいて決定した。

1.1.2　用法・用量の設定根拠

用量漸増パートは、複数の用量コホートからなり、本薬の初回コホートの開始用量は 150 mg／日とした。4 週間反復投与毒性試験で、ラットの 10%に重篤な毒性が発現する用量は 200 mg/kg／日、イヌで重篤な毒性が発現しない最大投与量（highest non-severely toxic dose: HNSTD）は 30 mg/kg／日と判断された。この結果から、本試験での初回投与量はイヌ HNSTD に基づき設定した。ヒト等価用量を算出すると 16.7 mg/kg となり、6 倍の安全係数を設定することで、150 mg／日（体重 60 kg と設定）を、本薬の初回投与量と設定した。これは、薬理作用を確認した非臨床試験から推定される薬効用量を考慮しても妥当な投与量と考えた。

本薬の投与量の増量は、各コホートに少なくとも 3 名の DLT 評価対象者を組み入れ、過量投与制御を伴う用量漸増原則に基づく mCRM 法に従うこととした。

用量拡大パートの推奨用量及び DDI コホートでの用量は、用量漸増パートのデータに基づき決定することとした。

1.2　被験者の内訳

1.2.1　用量漸増及び用量拡大パート

用量漸増及び用量拡大パートでは、計 91 名が登録され、治験薬を投与された。このうち 81 名（89.0%）が治験薬の投与を中止した。最も多かった中止理由は、病勢進行（40 名）であり、次いで臨床的増悪（18 名）、有害事象及び被験者による中止（各 7 名）であった。10 名（11.0%）がデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた。データカットオフ時点までに計 22 名が死亡した。このうち 3 名は治験治療中の死亡（治験薬投与開始後から最終投与日後 35 日までに認められた死亡と定義）であり、いずれも 200 mg 投与で、死亡理由は病勢進行であった。3 名のうち 1 名は同意取得に関する医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）違反のため、すべての解析対象集団から除外された。なお、長期生存追跡調査は、治験実施計画書 Version [redacted] の改訂後に開始された。

1.2.2　DDI コホート

DDI コホートでは、計 24 名が登録され、Lead-in 期完了後に Cycle 1 を開始した。このうち 2 名（8.3%）が Cycle 1 の期間中に治験薬の投与を中止し、15 名（62.5%）が Cycle 2 以降に治験薬の投与を中止した。7 名（29.2%）がデータカットオフ時点で治験薬の投与を継

続していた。データカットオフ時点までに計 7 名が死亡した。このうち 4 名は治験治療中の死亡であり、死亡理由は病勢進行が 3 名、有害事象が 1 名であった。

1.3　解析対象

1.3.1　用量漸増及び用量拡大パート

用量漸増及び用量拡大パートでは、登録された 91 名のうち、90 名が安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。1 名（200 mg 投与、用量拡大パート）が GCP 違反のため、これらの集団からは除外された。MTD 解析対象集団には 25 名が含まれ、66 名（すべて 200 mg 投与）は用量漸増パートに組み入れられた被験者ではなかったことから、除外された。バイオマーカー解析対象集団には 45 名が含まれ、46 名（すべて 200 mg 投与）はバイオマーカーのデータがなかったことから除外された（うち 1 名の除外理由は、バイオマーカーのデータがないこと及び GCP 違反）。

1.3.2　DDI コホート

DDI コホートでは、登録された 24 名すべてが安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。このうち 15 名がミダゾラムの薬物動態解析対象集団に、16 名がジゴキシンの薬物動態解析対象集団に含まれた。

1.4　被験者背景

1.4.1　用量漸増及び用量拡大パート

安全性解析対象集団では、同意取得時の年齢の中央値（範囲）は 67.5（26～88）歳であった。男性は 58.9%（53/90 名）、女性は 41.1%（37/90 名）であった。200 mg 以外の用量ではすべての被験者がアジア人で、日本で組み入れられた。200 mg 投与の 74 名の内訳は、アジア人が 33 名、白人が 33 名、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8 名であり、組み入れ国別では米国が 44 名、日本が 30 名であった。

細胞タイプは、T 細胞リンパ腫が 71 名（78.9%）、B 細胞リンパ腫が 19 名（21.1%）であった。T 細胞リンパ腫を有する被験者 71 名のうち、PTCL は 57 名、ATLL は 14 名であった。

全 90 名がリンパ腫に対する前治療を受けていた。本試験への登録時に有した原疾患の初回組織学的診断日以降に受けた治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（0～8）であり、27 名（30.0%）が 4 レジメン以上の治療を受けていた。18 名（20.0%）が過去に HCT を受けており、内訳は自家移植が 14 名、同種移植が 4 名であった。

1.4.2　DDI コホート

安全性解析対象集団では、同意取得時の年齢の中央値（範囲）は 63.0（23～85）歳であった。男性は 62.5%（15/24 名）、女性は 37.5%（9/24 名）であった。すべての被験者が米国で組み入れられ、白人（62.5%［15/24 名］）が最も多かった。

すべての被験者が T 細胞リンパ腫であり、このうち PTCL は 17 名、ATLL は 5 名、CTCL は 2 名であった。

全 24 名がリンパ腫に対する前治療を受けていた。本試験への登録時に有した原疾患の初回組織学的診断日以降に受けた治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.5（1～7）であり、8 名（33.3%）が 4 レジメン以上の治療を受けていた。5 名（20.8%）が過去に HCT を受けており、内訳は自家移植が 2 名、同種移植が 3 名であった。

1.5　有効性の結果

1.5.1　用量漸増及び用量拡大パート

用量漸増及び用量拡大パートでの最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率を表 2.7.6.1-2（細胞タイプ別）及び表 2.7.6.1-3（T 細胞リンパ腫のサブタイプ別）に示す。

T 細胞リンパ腫

69 名（全用量コホートの合計）での最良総合効果は、完全寛解（ATLL の場合）又は完全奏効（ATLL 以外の場合）（complete response/complete remission: CR）／不確定完全寛解（uncertified complete remission: CRu）が 21 名（30.4%）、PR が 18 名（26.1%）、病勢安定（stable disease: SD）が 5 名（7.2%）であった。奏効率（95% CI）は 56.5（44.0～68.4）%、病勢コントロール率（95% CI）は 63.8（51.3～75.0）%であった。

- PTCL の 55 名（全用量コホートの合計）のうち、CR が 17 名（30.9%）、PR が 13 名（23.6%）、SD が 4 名（7.3%）であり、奏効率（95% CI）は 54.5（40.6～68.0）%、病勢コントロール率（95% CI）は 61.8（47.7～74.6）%であった。200 mg 投与（53 名）では、CR が 16 名（30.2%）、PR が 12 名（22.6%）、SD が 4 名（7.5%）であり、奏効率（95% CI）は 52.8（38.6～66.7）%、病勢コントロール率（95% CI）は 60.4（46.0～73.5）%であった。
- ATLL の 14 名（全用量コホートの合計）のうち、CR/CRu が 4 名（28.6%）、PR が 5 名（35.7%）、SD が 1 名（7.1%）であり、奏効率（95% CI）は 64.3（35.1～87.2）%、病勢コントロール率（95% CI）は 71.4（41.9～91.6）%であった。200 mg 投与（12 名）では、CR/CRu が 4 名（33.3%）、PR が 4 名（33.3%）、SD が 1 名（8.3%）であり、奏効率（95% CI）は 66.7（34.9～90.1）%、病勢コントロール率（95% CI）は 75.0（42.8～94.5）%であった。

ベースラインで測定可能病変を有し、投与後に 1 時点以上で適正に評価された被験者 58 名（全用量コホートの合計）のうち、49 名で標的病変の二方向積和がベースラインから減少し、多くの被験者で最大減少量が 50%を超えていた（5.3.3.2-1 Figure 8.2）。

200 mg 投与での奏効期間の中央値（95% CI）は、T 細胞リンパ腫全体では 21.947（11.598～38.669）ヵ月、PTCL では 21.947（10.218～推定不能）ヵ月、ATLL では 21.191（1.413～38.669）ヵ月であった（5.3.3.2-1 Table 8.8 及び Table 8.9）。

200 mg 投与での奏効までの期間の中央値（範囲）は、T 細胞リンパ腫全体では 1.873

（0.95～19.35）ヵ月、PTCL では 1.840（0.95～3.75）ヵ月、ATLL では 3.713（1.68～19.35）ヵ月であった（5.3.3.2-1 Table 8.11 及び Table 8.12）。

200 mg 投与での PFS の中央値（95% CI）は、T 細胞リンパ腫全体では 11.959（3.647～23.786）ヵ月、PTCL では 7.688（3.187～19.811）ヵ月、ATLL では 27.433（1.873～32.230）ヵ月であった（5.3.3.2-1 Table 8.17 及び Table 8.18）。

B 細胞リンパ腫

19 名（全用量コホートの合計）での最良総合効果は、CR が 2 名（10.5%）、PR が 7 名（36.8%）、SD が 8 名（42.1%）であり、奏効率（95% CI）は 47.4（24.4～71.1）%、病勢コントロール率（95% CI）は 89.5（66.9～98.7）%であった。

ベースラインで測定可能病変を有し、投与後に 1 時点以上で適正に評価された被験者 19 名（全用量コホートの合計）のうち、15 名で標的病変の二方向積和がベースラインから減少し、多くの被験者で最大減少量が 50%を超えていた（5.3.3.2-1 Figure 8.5）。

奏効期間の中央値（95% CI）は、18.431（5.257～推定不能）ヵ月であった（5.3.3.2-1 Table 8.8）。

奏効までの期間の中央値（範囲）は、3.680（1.87～10.12）ヵ月であった（5.3.3.2-1 Table 8.11）。

PFS の中央値（95% CI）は、22.111（7.162～推定不能）ヵ月であった（5.3.3.2-1 Table 8.17）。

表 2.7.6.1-2 用量漸増及び用量拡大パートでの細胞タイプ別の最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率（有効性解析対象集団）：J101 試験

Parameter Statistic/Category	T-cell Lymphoma			B-cell Lymphoma				
	150 mg/day (N=4)	200 mg/day (N=65)	Total (N=69)	150 mg/day (N=3)	200 mg/day (N=7)	250 mg/day (N=7)	300 mg/day (N=2)	Total (N=19)
Best overall response (n, %)								
CR	1 (25.0)	20 (30.8)	21 (30.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (10.5)
PR	2 (50.0)	16 (24.6)	18 (26.1)	1 (33.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (50.0)	7 (36.8)
SD	0 (0.0)	5 (7.7)	5 (7.2)	2 (66.7)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	8 (42.1)
PD	1 (25.0)	17 (26.2)	18 (26.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (10.5)
NE	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	6 (9.2)	6 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ORR (CR + PR) (n, %) [a]	3 (75.0)	36 (55.4)	39 (56.5)	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (50.0)	9 (47.4)
95% CI [b]	(19.4, 99.4)	(42.5, 67.7)	(44.0, 68.4)	(0.8, 90.6)	(9.9, 81.6)	(18.4, 90.1)	(1.3, 98.7)	(24.4, 71.1)
DCR (CR + PR + SD) (n, %) [c]	3 (75.0)	41 (63.1)	44 (63.8)	3 (100.0)	6 (85.7)	7 (100.0)	1 (50.0)	17 (89.5)
95% CI [b]	(19.4, 99.4)	(50.2, 74.7)	(51.3, 75.0)	(29.2, 100.0)	(42.1, 99.6)	(59.0, 100.0)	(1.3, 98.7)	(66.9, 98.7)

ATLL: adult T-cell leukemia/lymphoma, CI: confidence interval, CR = complete remission, Cru: uncertified complete remission, DCR: disease control rate, ND: Not done, NE: Not evaluable, ORR: overall response rate, PD: progressive disease, PR: partial remission, SD: stable disease
Subjects without measurable disease at baseline except for subjects with ATLL were excluded from this analysis.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR was including CRu for ATLL.
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）[1] に基づいた治療効果判定基準に従い治療効果を判定した。
a: Responders for overall response were defined as subjects whose best response was assessed as CR or PR (including CRu for ATLL).
b: 95% CI based on Clopper-Pearson method.
c: DCR was calculated as the proportion of subjects demonstrating CR, PR, or SD (including CRu for ATLL).
Source: 5.3.3.2-1 Table 8.2

表 2.7.6.1-3　用量漸増及び用量拡大パートでのＴ細胞リンパ腫のサブタイプ別の最良総合効果、奏効率、及び病勢コントロール率（有効性解析対象集団）：J101 試験

Parameter Statistic/Category	PTCL			ATLL		
	150 mg/day (N=2)	200 mg/day (N=53)	Total (N=55)	150 mg/day (N=2)	200 mg/day (N=12)	Total (N=14)
Best overall response (n, %)						
CR	1 (50.0)	16 (30.2)	17 (30.9)	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (28.6)
PR	1 (50.0)	12 (22.6)	13 (23.6)	1 (50.0)	4 (33.3)	5 (35.7)
SD	0 (0.0)	4 (7.5)	4 (7.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
PD	0 (0.0)	15 (28.3)	15 (27.3)	1 (50.0)	2 (16.7)	3 (21.4)
NE	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ND	0 (0.0)	5 (9.4)	5 (9.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.1)
ORR (CR + PR) (n, %) [a]	2 (100.0)	28 (52.8)	30 (54.5)	1 (50.0)	8 (66.7)	9 (64.3)
95% CI [b]	(15.8, 100.0)	(38.6, 66.7)	(40.6, 68.0)	(1.3, 98.7)	(34.9, 90.1)	(35.1, 87.2)
DCR (CR + PR + SD) (n, %) [c]	2 (100.0)	32 (60.4)	34 (61.8)	1 (50.0)	9 (75.0)	10 (71.4)
95% CI [b]	(15.8, 100.0)	(46.0, 73.5)	(47.7, 74.6)	(1.3, 98.7)	(42.8, 94.5)	(41.9, 91.6)

ATLL: adult T-cell leukemia/lymphoma, CI: confidence interval, CR = complete remission, Cru: uncertified complete remission, DCR: disease control rate, ND: Not done, NE: Not evaluable, ORR: overall response rate, PD: progressive disease, PR: partial remission, PTCL: peripheral T-cell lymphoma, SD: stable disease
Subjects without measurable disease at baseline except for subjects with ATLL were excluded from this analysis.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
CR was including CRu for ATLL.
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）[1] に基づいた治療効果判定基準に従い治療効果を判定した。
a: Responders for overall response were defined as subjects whose best response was assessed as CR or PR (including CRu for ATLL).
b: 95% CI based on Clopper-Pearson method.
c: DCR was calculated as the proportion of subjects demonstrating CR, PR, or SD (including CRu for ATLL).
Source: 5.3.3.2-1 Table 8.3

1.5.2　DDI コホート

DDI コホートでは、計 24 名（PTCL、ATLL 又は CTCL）が本薬 200 mg / 日を投与された。本コホートの PTCL 及び ATLL での結果は、用量漸増及び用量拡大パートでの結果と同様であった。

1.6　薬物動態の結果

用量漸増及び用量拡大パートでの PK の結果は、用量別（用量漸増パート）、T 細胞リンパ腫のサブタイプ別（用量拡大パート）、及び 200 mg 投与被験者（すなわち、用量漸増及び用量拡大パートで本薬 200 mg / 日を投与された被験者）で提示する。なお、用量漸増パートで各用量に割り付けられた被験者数が少なかったことから、用量別の結果の解釈には留意する必要がある。

1.6.1　用量漸増パート

用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.1-4 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.1-5 に要約する。

用量漸増パートの被験者に本薬 150、200、250、又は 300 mg を 1 日 1 回投与したとき、バレメトスタットの曝露に被験者間で比較的大きな差が認められた。バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau の平均値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに 150～250 mg の用量範囲では同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。Tmax の中央値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに約 2～4 h であった。AUCtau での Robs の平均値は、0.906（150 mg）～1.45（200 mg）であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau の平均値は、Cycle 1 Day 1 及び 15 ともに 150～300 mg の用量範囲で同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。Cycle 1 Day 2 投与前の非結合型バレメトスタットの濃度の平均値は、用量増加に伴い上昇した。

表 2.7.6.1-4 用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

	Day 1 of Cycle 1				Day 15 of Cycle 1			
Parameters	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)
n	7	9	7	2	7	9	7	2
Cmax (ng/mL)	2170 (1290)	2070 (1250)	1920 (1030)	5420 (4070)	1570 (581)	2360 (1900)	1650 (692)	4330 (3210)
Ctrough (ng/mL)	229 (233) [a]	236 (133) [a]	179 (93.4) [a]	1140 (-) [a, b]	219 (154)	401 (316)	290 (185)	631 (431)
Cavg (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	447 (111) [c]	895 (788)	632 (301)	1920 (1580)
Tmax (h)	2.07 (1.00, 3.95)	3.83 (1.00, 4.03)	3.92 (1.02, 4.07)	3.01 (2.03, 3.98)	2.00 (0.58, 6.02)	3.92 (1.05, 4.05)	3.90 (1.03, 4.03)	4.07 (3.97, 4.17)
AUClast (ng·h/mL)	16300 (11800)	15000 (7790)	13600 (6750)	43500 (49100)	NA	NA	NA	NA
AUCtau (ng·h/mL)	16300 (12000)	15100 (7840)	13600 (6760)	44700 (47800)	10700 (2670) [c]	21500 (18900)	15200 (7230)	46100 (38000)
Robs (AUCtau)	NA	NA	NA	NA	0.906 (0.427) [c]	1.45 (0.788)	1.29 (0.659)	1.34 (0.585)
Cmax/Dose (ng/mg/mL)	14.5 (8.59)	10.4 (6.26)	7.67 (4.11)	18.1 (13.6)	10.5 (3.87)	11.8 (9.48)	6.62 (2.77)	14.4 (10.7)
Ctrough/Dose (ng/mg/mL)	NA	NA	NA	NA	1.46 (1.03)	2.01 (1.58)	1.16 (0.741)	2.10 (1.44)
AUCtau/Dose (ng·h/mg/mL)	109 (79.7)	75.4 (39.2)	54.4 (27.0)	149 (159)	71.5 (17.8) [c]	107 (94.6)	60.7 (28.9)	154 (127)

NA: not applicable, Robs: observed accumulation ratio
Mean (standard deviation) for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 1, c: n = 6
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.1

表 2.7.6.1-5 用量漸増パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）：J101 試験

Parameters	Day 1 of Cycle 1				Day 15 of Cycle 1			
	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)	150 mg/day (N = 7)	200 mg/day (N = 9)	250 mg/day (N = 7)	300 mg/day (N = 2)
n	3	8	7	1	3	8	7	1
Cmax,unbound (ng/mL)	40.2 (20.3)	22.8 (12.5)	43.1 (26.9)	31.9 (-)	34.2 (28.7)	25.5 (17.6)	35.8 (14.9)	25.4 (-)
Ctrough,unbound (ng/mL)	1.62 (2.06) [a, b]	2.03 (1.43) [a, c]	3.07 (1.54) [a]	3.34 (-) [a]	6.28 (4.71)	3.71 (2.05)	5.98 (3.16)	3.60 (-)
Cavg,unbound (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	6.85 (6.06) [d]	9.29 (6.28)	13.4 (5.10)	11.7 (-)
AUClast,unbound (ng·h/mL)	334 (126)	174 (100)	303 (166)	301 (-)	NA	NA	NA	NA
AUCtau,unbound (ng·h/mL)	335 (126)	174 (100)	304 (166)	302 (-)	164 (145) [d]	223 (151)	323 (122)	281 (-)
Cmax,unbound/Dose (ng/mg/mL)	0.268 (0.135)	0.114 (0.0624)	0.172 (0.107)	0.106 (-)	0.228 (0.191)	0.128 (0.0881)	0.143 (0.0597)	0.0846 (-)
Ctrough,unbound/Dose (ng/mg/mL)	NA	NA	NA	NA	0.0419 (0.0314)	0.0185 (0.0102)	0.0239 (0.0126)	0.0120 (-)
AUCtau,unbound/Dose (ng·h/mg/mL)	2.24 (0.840)	0.871 (0.502)	1.22 (0.665)	1.01 (-)	1.10 (0.970) [d]	1.11 (0.754)	1.29 (0.489)	0.935 (-)

NA: not applicable
Mean (standard deviation)
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 7, c: n = 9, d: n = 2
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.2

1.6.2　用量拡大パート

用量拡大パート（PTCL 及び ATLL コホート）での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.1-6 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.1-7 に要約する。

PTCL コホート

PTCL コホートでは、1 名で Cycle 1 Day 1 の Cmax が外れ値の可能性があった。以下に示す結果は外れ値を含んでおり、平均値及び中央値を提示する。

PTCL を有する被験者に Cycle 1 で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、Day 1 及び 15 でのバレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）はそれぞれ 2160（1880）ng/mL 及び 2050（1690）ng/mL であり、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 17,500（13,600）ng·h/mL 及び 14,600（13,800）ng·h/mL であった。Tmax の中央値は Day 1 及び 15 でそれぞれ約 4 h 及び約 2 h であった。AUCtau での Robs の平均値（中央値）は 1.58（1.04）であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）は、Cycle 1 Day 1 及び 15 でそれぞれ 32.2（30.4）ng/mL 及び 27.8（23.5）ng/mL、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 230（197） ng·h/mL 及び 238（186）ng·h/mL であった。

ATLL コホート

ATLL コホートでは、1 名で外れ値の可能性があり、AUC での外挿の割合が 95.1%であった。以下に示す結果は外れ値を含んでおり、平均値及び中央値を提示する。

ATLL を有する被験者に Cycle 1 で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、Day 1 及び 15 でのバレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）はそれぞれ 2120（1630）ng/mL 及び 3210（2010）ng/mL であり、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 19,600（15,900）ng·h/mL 及び 28,300（15,800）ng·h/mL であった。Tmax の中央値は Day 1 及び 15 ともに約 4 h であった。AUCtau での Robs の平均値（中央値）は、1.90（1.20）であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）は、Cycle 1 Day 1 及び 15 でそれぞれ 23.6（23.7）ng/mL 及び 31.5（32.9）ng/mL、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 195（233）ng·h/mL 及び 289（327）ng·h/mL であった。

表 2.7.6.1-6　用量拡大パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

	200 mg/day			
	PTCL (N = 53)		ATLL (N = 12)	
Parameters	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1
n	53	46	12	11
Cmax (ng/mL)	2160 (1750) 1880 (29.6, 11200)	2050 (1460) 1690 (168, 7540)	2120 (1350) 1630 (648, 5350)	3210 (2830) 2010 (809, 10800)
Ctrough (ng/mL)	231 (205) [a, b] 158 (5.65, 820)	260 (227) [c] 231 (4.81, 1210)	327 (334) [a] 219 (60.4, 1140)	544 (871) 229 (97.8, 3050)
Cavg (ng/mL)	NA	610 (324) [d] 575 (88.8, 1420)	NA	1180 (1590) [e] 658 (194, 5640)
Tmax (h)	3.92 (0.17, 27.80)	2.23 (0.00, 5.95)	3.81 (0.50, 6.00)	3.95 (1.00, 6.05)
AUClast (ng·h/mL)	16900 (24300) 11800 (334, 173000)	NA	18400 (15500) 15100 (5160, 58400)	NA
AUCtau (ng·h/mL)	17500 (24500) [c] 13600 (308, 163000)	14600 (7770) [d] 13800 (2130, 34000)	19600 (15400) [f] 15900 (5280, 56600)	28300 (38100) [e] 15800 (4650, 135000)
Robs (AUCtau)	NA	1.58 (1.87) [g] 1.04 (0.399, 11.2)	NA	1.90 (2.24) [e] 1.20 (0.639, 8.13)

NA: not applicable; Robs: observed accumulation ratio
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 42, c: n = 45, d: n = 39, e: n = 10, f: n = 11, g: n = 33
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.3

表 2.7.6.1-7　用量拡大パートでの Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

	200 mg/day			
	PTCL (N = 53)		ATLL (N = 12)	
Parameters	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1	Day 1 of Cycle 1	Day 15 of Cycle 1
n	32	31	11	10
Cmax,unbound (ng/mL)	32.2 (17.0) 30.4 (4.08, 85.3)	27.8 (16.6) 23.5 (4.79, 73.4)	23.6 (12.6) 23.7 (3.42, 47.3)	31.5 (14.5) 32.9 (9.53, 55.4)
Ctrough,unbound (ng/mL)	1.81 (1.72) [a, b] 1.50 (0.000, 6.91)	3.67 (3.12) [c] 3.13 (0.0448, 16.2)	2.11 (1.01) [a, d] 2.29 (0.000, 3.62)	4.22 (2.69) 4.22 (0.526, 9.84)
Cavg,unbound (ng/mL)	NA	9.93 (6.52) [e] 7.76 (1.70, 26.2)	NA	12.0 (6.13) [f] 13.6 (2.79, 20.8)
AUClast,unbound (ng·h/mL)	226 (141) 198 (9.93, 693)	NA	188 (85.1) 234 (53.0, 282)	NA
AUCtau,unbound (ng·h/mL)	230 (136) [g] 197 (11.8, 654)	238 (156) [e] 186 (40.8, 629)	195 (84.7) [h] 233 (53.8, 285)	289 (147) [f] 327 (66.9, 499)

NA: not applicable
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line
a: Values at predose on Day 2 of Cycle 1 are presented.
b: n = 42, c: n = 30, d: n = 12, e: n = 26, f: n = 9, g: n = 29, h: n = 10
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.4

1.6.3　200 mg 投与被験者

200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータを表

2.7.6.1-8 に、非結合型バレメトスタットの PK パラメータを表 2.7.6.1-9 に要約する。

200 mg 投与被験者では、上述のとおり 2 名で外れ値の可能性があった。以下に示す結果は外れ値を含んでおり、平均値及び中央値を提示する。

Cycle 1 で本薬 200 mg を 1 日 1 回投与したとき、Day 1 及び 15 でのバレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）はそれぞれ 2140（1880）ng/mL 及び 2290（1800）ng/mL であり、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 17,500（14,000）ng·h/mL 及び 18,100（14,500） ng·h/mL であった。Tmax の中央値は Day 1 及び 15 ともに約 4 h であった。AUCtau での Robs の平均値（中央値）は、1.62（1.15）であった。

非結合型バレメトスタットの Cmax の平均値（中央値）は、Cycle 1 Day 1 及び 15 でそれぞれ 28.8（26.9）ng/mL 及び 28.2（26.8）ng/mL、AUCtau の平均値（中央値）はそれぞれ 213（198）ng·h/mL 及び 246（236）ng·h/mL であった。

表 2.7.6.1-8　200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 のバレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	200 mg/day	
	Day 1 of Cycle 1 (N = 74)	Day 15 of Cycle 1 (N = 74)
n	74	66
Cmax (ng/mL)	2140 (1620) 1880 (29.6, 11200)	2290 (1830) 1800 (168, 10800)
Ctrough (ng/mL)	NA	327 (422) [a] 232 (4.81, 3050)
Cavg (ng/mL)	NA	752 (777) [b] 606 (88.8, 5640)
Tmax (h)	3.91 (0.17, 27.80)	3.71 (0.00, 6.05)
AUClast (ng·h/mL)	16900 (21500) 12800 (334, 173000)	NA
AUCtau (ng·h/mL)	17500 (21400) [c] 14000 (308, 163000)	18100 (18600) [b] 14500 (2130, 135000)
Robs (AUCtau)	NA	1.62 (1.79) [d] 1.15 (0.315, 11.2)

NA: not applicable, Robs: observed accumulation ratio
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line for parameters except Tmax and median (minimum, maximum) for Tmax
a: n = 65, b: n = 58, c: n = 65, d: n = 52
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.5

表 2.7.6.1-9　200 mg 投与被験者での Cycle 1 Day 1 及び 15 の非結合型バレメトスタットの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	200 mg/day	
	Day 1 of Cycle 1 (N = 74)	Day 15 of Cycle 1 (N = 74)
n	51	49
Cmax,unbound (ng/mL)	28.8 (15.9) 26.9 (3.42, 85.3)	28.2 (16.1) 26.8 (4.61, 73.4)
Ctrough,unbound (ng/mL)	NA	3.79 (2.84) [a] 3.82 (0.0448, 16.2)
Cavg,unbound (ng/mL)	NA	10.3 (6.32) [b] 9.84 (1.70, 26.2)
AUClast,unbound (ng·h/mL)	210 (125) 198 (9.93, 693)	NA
AUCtau,unbound (ng·h/mL)	213 (122) [c] 198 (11.8, 654)	246 (152) [b] 236 (40.8, 629)

NA: not applicable
Mean (standard deviation) in the first line and median (minimum, maximum) in the second line
a: n = 48, b: n = 43, c: n = 47
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.6

1.6.4　DDI コホート

DDI コホートでは、ミダゾラム及びジゴキシン単回投与時の薬物動態に対する本薬反復投与の影響の可能性を評価した。

ミダゾラム

本薬投与開始 4 日前（ミダゾラム単独投与）及び Cycle 1 Day 15（ミダゾラムと本薬の併用投与）でのミダゾラムの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.1-10 に要約する。

ミダゾラム（2 mg）を単独投与又は本薬と併用投与したとき、Cmax、AUClast、及び AUCinf の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.966（0.769～1.213）、0.874（0.745～1.025）、及び 0.850（0.721～1.002）であった。本結果より、バレメトスタットと CYP3A の指標基質（例: ミダゾラム）の間に臨床的に重要な薬物相互作用はないことが示された。

表 2.7.6.1-10　DDI コホートでの本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15 のミダゾラムの PK パラメータの分散分析結果（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	90% CI of Ratio		*P* value
			Lower	Upper	
Cmax (ng/mL) (n=15)					
Day −4 (Reference)	13.846	-	-	-	-
Day 15 (Test)	13.375	0.966	0.769	1.213	0.7928
AUClast (ng·h/mL) (n=15)					
Day −4 (Reference)	40.428	-	-	-	-
Day 15 (Test)	35.326	0.874	0.745	1.025	0.1576
AUCinf (ng·h/mL) (n=14)					
Day −4 (Reference)	45.282	-	-	-	-
Day 15 (Test)	38.489	0.850	0.721	1.002	0.1032

CI: confidence interval, LS: least square
Test: midazolam + valemetostat tosylate; Reference: midazolam alone
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.11

ジゴキシン

本薬投与開始 4 日前（ジゴキシン単独投与）及び Cycle 1 Day 15（ジゴキシンと本薬の併用投与）でのジゴキシンの PK パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.1-11 に要約する。

ジゴキシン（0.25 mg）を単独投与又は本薬と併用投与したとき、Cmax、AUClast、及び AUCinf の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.298（1.074～1.568）、1.270（1.061～1.520）、及び 1.077（0.910～1.274）であった。本結果より、バレメトスタットと P-gp 基質（例: ジゴキシン）の間に弱い薬物相互作用（30%未満の増加）がある可能性が示された。

表 2.7.6.1-11　DDI コホートでの本薬投与開始 4 日前及び Cycle 1 Day 15 のジゴキシンの PK パラメータの分散分析結果（薬物動態解析対象集団）: J101 試験

Parameters	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	90% CI of Ratio		*P* value
			Lower	Upper	
Cmax (ng/mL) (n=16)					
Day −4 (Reference)	1.166	-	-	-	-
Day 15 (Test)	1.513	1.298	1.074	1.568	0.0292
AUClast (ng·h/mL) (n=16)					
Day −4 (Reference)	13.278	-	-	-	-
Day 15 (Test)	16.863	1.270	1.061	1.520	0.0339
AUCinf (ng·h/mL) (n=3)					
Day −4 (Reference)	19.790	-	-	-	-
Day 15 (Test)	21.305	1.077	0.910	1.274	0.3290

CI: confidence interval, LS: least square
Test: digoxin + valemetostat tosylate; Reference: digoxin alone
Source: 5.3.3.2-1 Table 9.13

1.6.5　尿中薬物動態パラメータ

用量漸増及び用量拡大パートでの Cycle 1 Day 8（投与後）のバレメトスタットの累積尿中

排泄率の平均値は、本薬 250 mg までの用量範囲では 4.87%～5.93%であった。

1.6.6　薬力学及びバイオマーカーの結果

バイオマーカー解析対象集団では、皮膚中及び血中顆粒球のトリメチル化された H3K27 の量は、投与後にベースラインから減少した。

1.7　安全性の結果

用量漸増及び用量拡大パートでの安全性の結果は、主に本薬 200 mg／日（用量拡大パートの推奨用量として決定した用量）での結果を提示する。

1.7.1　投与状況

1.7.1.1　用量漸増及び用量拡大パート

計 90 名が本薬 150、200、250、又は 300 mg を 1 日 1 回（1 サイクル 28 日）投与された。治療期間の中央値（範囲）は、150 mg 投与で 210.0（56～518）日、200 mg 投与で 115.0（1～2112）日、250 mg 投与で 231.0（56～1615）日、300 mg 投与で 139.0（61～217）日であった。相対用量強度の中央値（範囲）は、150 mg 投与で 100.00（99.8～100.0）%、200 mg 投与で 100.00（52.6～100.0）%、250 mg 投与で 98.39（70.7～100.0）%、300 mg 投与で 47.25（44.3～50.2）%であった。

1.7.1.2　DDI コホート

計 24 名が本薬 200 mg を 1 日 1 回（1 サイクル 28 日）投与された。治療期間の中央値（範囲）は、215.5（4～706）日であり、相対用量強度の中央値（範囲）は、99.04（63.1～100.0）%であった。

1.7.2　有害事象の分析

1.7.2.1　比較的よく見られる有害事象

1.7.2.1.1　用量漸増及び用量拡大パート

用量漸増及び用量拡大パート（90 名）では、有害事象は全被験者に発現した。Grade 3 以上の有害事象は、150 mg 投与の 4 名（57.1%）、200 mg 投与の 54 名（73.0%）、250 mg 投与の 7 名（100.0%）、300 mg 投与の 2 名（100.0%）に発現した。

200 mg 投与（74 名）では、比較的よく見られた有害事象は、主に血球減少であり、血小板数減少（38 名［51.4%］）、貧血（30 名［40.5%］）、好中球数減少（23 名［31.1%］）、白血球数減少（20 名［27.0%］）などであった。その他に比較的よく見られた有害事象は、味覚不全（34 名［45.9%］）、脱毛症（23 名［31.1%］）、下痢（20 名［27.0%］）、及び悪心（18 名［24.3%］）であった。Grade 3 以上の比較的よく見られた有害事象は、主に血球減少であり、好中球数減少（17 名［23.0%］）、血小板数減少（13 名［17.6%］）、リンパ球数減少、貧血、及び白血球数減少（各 10 名［13.5%］）であった。

すべての有害事象一覧を付録表 2.7.6.1-1 に示す。

1.7.2.1.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、Cycle 1 Day 1 以降に有害事象は全被験者に発現し、Grade 3 以上の有害事象は 16 名（66.7%）に発現した。有害事象の発現傾向は、用量漸増及び用量拡大パートの 200 mg 投与と同様であった。

すべての有害事象一覧を付録表 2.7.6.1-2 に示す。

1.7.2.2　副作用

1.7.2.2.1　用量漸増及び用量拡大パート

200 mg 投与（74 名）では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 62 名（83.8%）に発現し、Grade 3 以上の副作用は 35 名（47.3%）に発現した。比較的よく見られた副作用は、血小板数減少及び味覚不全（各 33 名［44.6%］）、脱毛症（22 名［29.7%］）、貧血（21 名［28.4%］）、好中球数減少（19 名［25.7%］）、白血球数減少及び下痢（各 17 名［23.0%］）、悪心（15 名［20.3%］）であった。Grade 3 以上の比較的よく見られた副作用は、好中球数減少（13 名［17.6%］）、リンパ球数減少（10 名［13.5%］）、及び血小板数減少（8 名［10.8%］）であった。

すべての副作用一覧を付録表 2.7.6.1-3 に示す。

1.7.2.2.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、Cycle 1 Day 1 以降に副作用は 21 名（87.5%）に発現し、Grade 3 以上の副作用は 7 名（29.2%）に発現した。

すべての副作用一覧を付録表 2.7.6.1-4 に示す。

1.7.3　死亡

治験治療中の死亡は、治験薬投与開始後から最終投与日後 35 日までに認められた死亡と定義した。治験治療中の死亡の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

1.7.3.1　用量漸増及び用量拡大パート

用量漸増及び用量拡大パートでは、治験治療中の死亡は 3 名（いずれも 200 mg 投与）に認められ、いずれも主な死因は疾患進行であった（うち 1 名は GCP 違反のためすべての解析対象集団から除外された）。安全性解析対象集団（90 名）では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

1.7.3.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、治験治療中の死亡は 4 名に認められ、主な死因は疾患進行が 3 名、有害事象が 1 名であった。Cycle 1 Day 1 以降に死亡に至った有害事象は 3 名

（12.5%）に発現し、内訳は疾患進行が 2 名、急性呼吸不全及び血球貪食性リンパ組織球症が 1 名（同一被験者に発現）であった。

1.7.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

1.7.4.1　用量漸増及び用量拡大パート

200 mg 投与（74 名）では、重篤な有害事象は 35 名（47.3%）に発現した。最もよく見られた重篤な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（11 名［14.9%］）であった。3 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。重篤な副作用は 2 名（2.7%）に発現し、内訳はサイトメガロウイルス感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 名であった。

1.7.4.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、Cycle 1 Day 1 以降に重篤な有害事象は 7 名（29.2%）に発現した。最もよく見られた重篤な有害事象は、疾患進行（2 名［8.3%］）であった。

1.7.5　治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

1.7.5.1　用量漸増及び用量拡大パート

200 mg 投与（74 名）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（8.1%）に発現した。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。1 件（大腸炎）を除き、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも重篤であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、大腸炎、精神状態変化、急性腎障害、及び骨髄異形成症候群は、データカットオフ時点で未回復であった（急性骨髄性白血病及び疾患進行の転帰は不明）。

200 mg 投与では、治験薬の減量に至った有害事象は、5 名（6.8%）に発現した。すべての事象は回復が確認された。

200 mg 投与では、治験薬の休薬に至った有害事象は、37 名（50.0%）に発現した。多くの事象は回復又は軽快が確認された。

1.7.5.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は発現しなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は 15 名（62.5%）に発現した。

1.7.6　その他の臨床的に重要な有害事象

注目すべき有害事象及びその他の検討を要する有害事象の叙述を 5.3.3.2-1 14.3.3 項に示す。

1.7.6.1　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、Hy's law が疑われるアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上で、同時に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）、血小板減少症、及び二次性悪性腫瘍であった。

1.7.6.1.1　用量漸増及び用量拡大パート

アミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発が 2 名（いずれも 200 mg 投与）に認められた。いずれの被験者でも以下のとおり本薬以外の原因が考えられた。1 名では、肝機能検査値上昇時に敗血症／疾患進行が認められており、他の 1 名では、肝毒性が知られている薬剤の使用と肝機能検査値上昇の時間的関連性が認められた。以上から、2 名で認められたアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発は、Hy's law には該当しないと判断された。

200 mg 投与（74 名）では、血小板減少症関連の有害事象の発現割合は、血小板数減少が 51.4%（38 名）、血小板減少症が 8.1%（6 名）であった。血小板減少症関連の重篤な有害事象は、200 mg 投与でのみ（2 名［GCP 違反の 1 名を含む］）発現した。出血事象発現の前後 2 週間以内に Grade 3 以上（臨床検査値データに基づく）の血小板数減少が 200 mg 投与でのみ（2 名［GCP 違反の 1 名を含む］）認められ、うち 1 名は重篤であった。血小板減少症関連の有害事象の多くは、治験薬の投与継続中に又は用量調節により回復が確認された。血小板数の平均値は、Cycle 1 Day 15 に顕著な減少を示し、急激な減少の傾向は Cycle 1 Day 22 まで持続した。臨床検査値データより、血小板減少は一過性であることが示された。

二次性悪性腫瘍は、200 mg 投与でのみ（6 名）発現した。このうち、4 名の事象は重篤（慢性白血病［医師記載用語: 慢性好中球性白血病］、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、及び慢性骨髄単球性白血病）であり、その他の 2 名の事象は非重篤（扁平上皮癌［1 名］、基底細胞癌及び扁平上皮癌［1 名、同一被験者に発現］）であった。なお、骨髄異形成症候群は、前がん性病変のため二次性悪性腫瘍の集計には含まれておらず、また、慢性骨髄単球性白血病は、治験薬の最終投与後 36 日目に発現したため治験治療中の有害事象ではなかった。また、データカットオフ後に、二次性悪性腫瘍が 2 名に認められ、内訳は重篤な扁平上皮癌（肺）が 1 名、非重篤な悪性黒色腫が 1 名であった。二次性悪性腫瘍が発現した被験者は、いずれも発現に関連のあるリスク因子又は交絡因子（高齢、細胞傷害性化学療法の前治療歴、幹細胞移植歴、又は試験対象疾患以外の悪性腫瘍の既往歴）を有していた。

1.7.6.1.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、アミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発が 2

名に認められた。いずれの被験者でも以下のとおり本薬以外の原因が考えられた。1 名では、肝機能検査値上昇の 3 日前に肝毒性との関連が知られている抗真菌剤を投与されており、また血球貪食性リンパ組織球症／疾患進行も認められていた。他の 1 名では、肝毒性との関連が知られている薬剤を複数併用しており、また治験薬の用量調節や治療を要することなく回復が確認された。以上から、2 名で認められたアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発は、Hy's law には該当しないと判断された。

血小板減少症関連の重篤な有害事象は発現しなかった。また、出血事象発現の前後 2 週間以内に Grade 3 以上（臨床検査値データに基づく）の血小板数減少は発現しなかった。

二次性悪性腫瘍は発現しなかった。

1.7.6.2　その他の検討を要する有害事象

1.7.6.2.1　用量漸増及び用量拡大パート

200 mg 投与（74 名）では、日和見感染（MedDRA 標準検索式［狭域］の基本語）として、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4 名）、サイトメガロウイルス感染（3 名）、肺臓炎（2 名）、及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎（1 名）が発現した。

- ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は、4 名（重篤が 2 名、非重篤が 2 名）に発現し、すべての事象で治験薬との因果関係が否定されなかった。すべての事象で回復が確認された。
- サイトメガロウイルス関連の有害事象は、計 4 名（重篤が 3 名、非重篤が 1 名）に発現した。サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎の 1 名を除き、いずれも回復が確認された。サイトメガロウイルス関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎の 1 名を除き、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 肺臓炎は 2 名に発現し、いずれも Grade 2 の非重篤で、治験薬との因果関係が否定されなかった。すべての事象で回復又は軽快が確認された。

1.7.6.2.2　DDI コホート

DDI コホート（24 名）では、日和見感染として、サイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染再燃が各 1 名に発現した。いずれも Grade 2 の非重篤であり、治験薬との因果関係が否定された。

1.7.7　用量制限毒性

MTD 解析対象集団では、DLT が 200 mg 投与の 9 名中 1 名（Grade 4 の血小板数減少）、300 mg 投与の 2 名中 2 名（Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板数減少が 1 名、Grade 4 の血小板数減少が 1 名）に発現した。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定されず、非重篤であり、回復又は軽快が確認された。mCRM により 300 mg 以上への増量を推奨されたが、予備的な有効性、毒性プロファイルの臨床的評価、及び PK／薬力学の解析により、用

量拡大パートの推奨用量及び次相以降の推奨用量を 200 mg に決定したため、これ以上の検討は行わなかった。本試験では MTD は特定されなかった。

1.7.8　臨床検査値の評価

本試験では、血球減少以外の臨床検査値パラメータ（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び血清学的検査）の平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

既述のとおり、用量漸増及び用量拡大パートでは、血球減少（血小板数減少、貧血、好中球数減少、白血球数減少、及びリンパ球数減少）は、比較的よく見られた有害事象であり、比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象であった。

1.7.9　バイタルサイン及び心電図の評価

本試験では、バイタルサインの平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

本試験では、心電図パラメータの平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。トルサード ド ポアント、心室性頻脈、失神、及び心室性不整脈の有害事象は報告されなかった。

用量漸増及び用量拡大パートでは、血漿中バレメトスタット濃度-QTc 解析を実施した。Cycle 1 Day 1 及び 15 での QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値の推移に、ΔQTcF の用量反応は認められなかった。ΔQTcF と血漿中バレメトスタット濃度の間で、わずかに正の関係が認められ、血漿中バレメトスタット濃度の上昇に伴う ΔQTcF の増加はわずかであることが示唆された。また、Cycle 1 Day 15 のバレメトスタットの Cmax（幾何平均値）で予測された ΔQTcF の 90% CI の上限は、300 mg までの用量範囲で 10 ms 未満（7.713 ms）であり、200 mg では 4.649 ms であった。

1.8　結論

本試験では、標準的治療法がない、又は標準的治療法に不応もしくは不耐となった NHL 被験者に、本薬 150、200、250、又は 300 mg を 1 日 1 回（1 サイクル 28 日）経口投与した。バレメトスタットの曝露に被験者間で比較的大きな差が認められた。バレメトスタットの Cmax 及び AUCtau の平均値は、150～250 mg の用量範囲では同程度であり、用量依存的な曝露の増加は認められなかった。また、バレメトスタットと CYP3A の指標基質（例: ミダゾラム）の間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められず、バレメトスタットと P-gp 基質（例: ジゴキシン）の間に弱い薬物相互作用（30%未満の増加）がある可能性が示された。MTD は、150～300 mg までの用量範囲では特定されなかった。mCRM、予備的な有効性、安全性、及び PK／薬力学に基づき、用量拡大パートの推奨用量及び次相以降の推奨用量は 200 mg に決定した。本薬 200 mg の 1 日 1 回投与（1 サイクル 28 日）は概ね管理可能で、本薬 200 mg の忍容性は良好であり、ベネフィットがあると考えられた。また、治療選

択肢が少なく、治療が困難であることが知られている、再発又は難治性の NHL 患者（PTCL 及び ATLL を含む）で、高い抗腫瘍効果及び効果の持続が期待できることが示された。

1.9 参考文献

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

2. DS3201-A-U202 試験—Single-Arm, Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate Monotherapy in Subjects with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma—

……添付資料番号 5.3.5.2-1

2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験（1/6）

試験の目的	主目的 • コホート 1: 再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）患者を対象としてバレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）単剤療法での奏効率を推定する。 • コホート 2: 再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL）を対象として本薬単剤療法の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 • コホート 1 及び 2: バレメトスタット及び主要代謝物（CALZ-1809a）の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価する。 • コホート 1: 奏効期間、完全奏効率、完全奏効期間、部分奏効率、安全性及び忍容性、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、並びに全生存期間（overall survival: OS）を評価する。 探索的目的 • コホート 1 及び 2: Enhancer of zeste homolog（EZH）1 及び EZH2 遺伝子変異の状態を解析し、本薬の効果に対する影響を評価する。本薬投与により臨床的ベネフィットが得られる可能性がある患者の特定に役立つと考えられる末梢血及び腫瘍生検検体中の関連バイオマーカーを明らかにする。有効性及び安全性に対する曝露-反応関係を評価する。 • コホート 1: 陽電子放射断層撮影法（positron emission tomography: PET）-CT 検査に基づく効果判定を用いて本薬単剤療法の有効性を評価する。 • コホート 2: 再発又は難治性 ATLL 患者を対象として本薬単剤療法の有効性を評価する。
治験責任医師名 実施医療機関	[redacted]、他 52 名 [redacted]、他 52 施設
試験実施期間	2021 年 6 月 3 日（最初の被験者の登録日）～2023 年 5 月 5 日（データカットオフ日）
選択基準・除外基準	選択基準 1) 本試験の適格性評価の手順を開始する前に、同意説明文書（informed consent form: ICF）に署名及び同意日を記入した患者 2) ICF への署名時点で 18 歳以上又は法定成人年齢の最低年齢以上（いずれか年齢が上の方）の患者 3) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）performance status（PS）が 0、1、又は 2 の患者 4) コホート 1（再発又は難治性 PTCL）: 治験薬の投与を開始する前に、世界保健機関（World Health Organization: WHO）分類（2016）に従い、治験実施医療機関による組織学的診断を用いて以下に示す PTCL の病型を有する患者を適格とした。以下に示していない T 細胞リンパ系悪性腫瘍は除外した。以下に、適格とする病型をすべて示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験（2/6）

選択基準・除外基準（続き）	• 腸管症関連 T 細胞リンパ腫 • 単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫 • 肝脾 T 細胞リンパ腫 • 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫 • 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 • 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL, NOS） • 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL） • 濾胞 T 細胞リンパ腫 • 濾胞ヘルパーT 細胞（T-follicular helper: TFH）形質の節性 PTCL • 未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase: ALK）陽性未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large-cell lymphoma: ALCL） • ALK 陰性 ALCL 5) コホート 2（再発又は難治性 ATLL）: 急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型の患者。治験実施医療機関が再発又は難治性 ATLL を診断し、適格性を判定した。抗ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）抗体陽性は、治験実施医療機関での検査結果により判定した。 6) 治験実施医療機関による画像読影に基づき、CT（又は核磁気共鳴画像法）で直行する 2 方向の径が測定可能であり、以下の少なくとも 1 つに該当する病変を有する患者 • 節性病変の場合、最長径が 2.0 cm 以上 • 節外性病変の場合、最長径が 1.0 cm 超 コホート 2（ATLL）では、末梢血病変又は皮膚病変のみに以下に定義する所見が認められた患者も適格とした。 • 異常リンパ球数（実数）が 1.0×10^9/L 以上かつ異常リンパ球／白血球比が 5%以上 • Modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）スコアで測定した皮膚病変 7) 1 レジメン以上の全身療法後に難治性、再発、又は疾患進行が確認された患者。難治性は以下のように定義した。 • 一次治療後に完全奏効（complete response: CR）（ATLL の場合、完全寛解［complete remission: CR］であり、不確定 CR［uncertified CR: Cru］を含む）を達成しなかった。 • 二次治療以降の治療で部分奏効（partial response: PR）（ATLL の場合、部分寛解［partial remission: PR］）以上を達成しなかった。 8) PTCL 又は ATLL に対して 1 レジメン以上の全身療法歴がある患者 • 被験者は、スクリーニング期間中に疾患状態（活動性疾患）、合併症、又はその他の要因により造血細胞移植（hematopoietic cell transplantation: HCT）に不適格と判定されなければならなかった。 • コホート 1 では、ALCL 患者の場合、ブレンツキシマブ ベドチンの投与歴を有する必要があった。 9) スクリーニング時及び Cycle 1 Day 1（規定来院時）投与前の両方で、治験実施医療機関の臨床検査値が以下の基準を満たしており、臓器機能が比較的保たれていることが確認された患者 • ALT 及び AST が 3.0 × 基準値上限（upper limit of normal: ULN）以下 • 総ビリルビンが 1.5 × ULN 以下。例外として、ジルベール症候群（例: UGT1A1 の遺伝子変異）を有する患者では、総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満。 • 好中球数が 1.0×10^9/L 以上 • ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上 • 血小板数が 75×10^9/L 以上 • クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式で測定）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験（3/6）

選択基準・除外基準（続き）	10) 脱毛症を除く、前治療の急性の非血液毒性が以下のとおり回復している患者。なお、毒性は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 により判定した。 • 末梢性ニューロパチー: Grade 2 以下 • 疲労: Grade 2 以下 • その他すべて: Grade 1 以下 11) 腫瘍組織を提供する意思がある患者（スクリーニング期間中に採取又は標準治療の一環として過去に採取されたもの）。コホート 2 の ATLL 患者は、末梢血検体も提出する意思がある必要があった。 12) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時に血清妊娠検査で陰性が確認され、かつ治験薬の投与期間中及び治験薬最終投与後 3 ヵ月間にわたり、効果の高い避妊法を使用する意思を組み入れ時に確認できた患者 13) 妊娠可能なパートナーのいる男性の場合、避妊手術を受けているか、治験薬の投与期間中及び治験薬最終投与後 3 ヵ月間にわたり、効果の高い避妊法を使用する意思を組み入れ時に確認できた患者 14) 女性被験者は、スクリーニング時から治験薬の投与期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は、卵子提供又は自身で使用するための採卵を行ってはならなかった。 15) 男性被験者は、スクリーニング時から治験薬の投与期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は、精子の凍結又は提供を行ってはならなかった。 16) 規定来院、治験薬投与計画、臨床検査、その他の試験手順、及び試験の制限事項を遵守する意思及び能力がある患者 17) 治験責任医師の判断で 3 ヵ月を超える生存が期待される患者 除外基準 1) 菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚 ALCL と診断された患者、及び原発性皮膚 ALCL の全身播種を有する患者 2) 前駆 T 細胞白血病及びリンパ腫（T 細胞急性リンパ芽球性白血病及び T 細胞リンパ芽球性リンパ腫）、T 細胞前リンパ球性白血病、又は T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病と診断された患者 3) 過去 2 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者。ただし、治癒可能な限局性癌（例: 皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、表在性膀胱癌、子宮頸部上皮内癌）で現在は治癒していると判断されたもの又は前立腺癌の偶発的な組織学的所見は除く。 4) リンパ腫の活動性の中枢神経浸潤が認められる患者 5) 治験薬の初回投与前 60 日以内に自家 HCT を受けた患者 6) 治験薬の初回投与前 90 日以内に同種 HCT を受けた患者 7) 臨床的に重要な移植片対宿主病（Graft versus Host Disease: GVHD）、又は全身免疫抑制剤による予防もしくは治療を要する GVHD を有する患者 8) 登録前に、リンパ腫を標的とする前治療からのウォッシュアウト期間が不十分（以下に定義）であった患者 • 治験薬初回投与前の 3 週間又は前治療薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に全身療法を受けた患者（例: 化学療法、免疫調節療法、モノクローナル抗体療法） • 治験薬初回投与前の 4 週間以内に根治を目的とした放射線療法又は大手術を受けたか、2 週間以内に疼痛緩和のための放射線療法を受けた患者 9) コントロール不良又は重大な心血管疾患（以下に定義）を有する患者 • QT／補正された QT 間隔（corrected QT: QTc）の延長が認められた患者（例: Fridericia 式により補正された QT 間隔［QT corrected for heart rate using Fridericia's method: QTcF］>450 ms が繰返し認められた患者）（3 回測定の平均値）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験（4/6）

選択基準・除外基準（続き）	• QT 延長症候群の診断もしくは疑いがある、又は QT 延長症候群の家族歴が判明している患者 • 臨床的に意義のある心室性不整脈（例: 心室性頻脈、心室細動、トルサード ド ポアント）の既往がある患者 • コントロール不良の不整脈（コントロール可能な無症候性心房細動を有する患者は登録可）又は無症候性の持続性心室性頻脈を有する患者 • 臨床的に意義のある徐脈（<50 bpm）が認められる患者（ただし、ペースメーカーを装着している場合は除く） • 2 度又は 3 度の心ブロックの既往がある患者（ただし、ペースメーカーを装着し、スクリーニング前 6 ヵ月以内にペースメーカー装着下での失神又は臨床的に意義のある不整脈の既往がない患者は適格とした） • スクリーニング前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 • スクリーニング前 6 ヵ月以内に血管形成術又はステントグラフト留置術を受けた患者 • スクリーニング前 6 ヵ月以内にコントロール不良の狭心症の既往がある患者 • ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）心機能分類のクラス III 又は IV 度のうっ血性心不全を有する患者 • スクリーニング前 6 ヵ月以内に冠動脈／末梢動脈バイパス術を受けた患者 • コントロール不良の高血圧がある患者（安静時の収縮期血圧 180 mmHg 超又は拡張期血圧 110 mmHg 超） • 完全左脚ブロックがある患者 10) 他の EZH 阻害剤の投与歴がある患者 11) 中程度又は強いチトクロム P450 3A（cytochrome P450 3A: CYP3A）誘導剤を現在使用している患者 12) ステロイドの全身投与を受けている患者（プレドニゾン換算で 10 mg／日超相当）。ただし、ステロイドの短期間の全身投与（例: 輸血反応の予防／治療）又はがん以外での使用（例: 副腎補充療法）は許容された。 13) 妊娠中もしくは授乳中である、又は試験期間中に妊娠する意図がある女性患者 14) 治験薬の初回投与前 28 日以内に B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）検査陽性で、急性感染又は慢性感染が示唆された患者（B 型肝炎表面抗原陽性であるか、HBV-デオキシリボ核酸［deoxyribonucleic acid: DNA］又は HCV-リボ核酸［Ribonucleic acid: RNA］が検出可能）。 15) ヒト免疫不全ウイルス検査陽性の既往が判明している、又は後天性免疫不全症候群が判明している患者 16) 抗生剤、抗ウイルス剤、又は抗真菌剤の静脈内投与が必要なコントロール不良の全身性の細菌感染、真菌感染、又はウイルス感染が持続している患者。ただし、皮膚又は爪の局所に真菌感染を有する患者は適格。 17) 何らかのコントロール不良の活動性の全身性疾患を有する、又は治験責任医師がコントロール不良と判断するその他の医学的状態が認められる患者（出血性素因を含むがこれに限らない） 18) 本試験の参加に不適切と判断される既往歴又は合併症、本試験参加によってリスクが高まると治験責任医師が判断する重篤な疾患又は精神疾患を有する患者 19) 治験実施計画書に沿った定期的な後観察の妨げとなるような精神的、社会的、家族的、地理的な要因、又は薬物乱用を有する患者 20) 本薬又はその添加剤に対する過敏症又は疑いがある患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験（5/6）

試験デザイン	国際多施設共同、非盲検、単群、2 コホート（再発又は難治性 PTCL 及び再発又は難治性 ATLL） • 本試験は、再発又は難治性 PTCL 及び再発又は難治性 ATLL を対象として、本薬単剤療法の有効性及び安全性を評価することを目的にデザインされた。 • 再発又は難治性 PTCL（コホート 1）での本薬単剤療法の臨床的ベネフィット（独立中央判定による奏効率に基づく）、並びに再発又は難治性 ATLL 被験者（コホート 2）での本薬単剤療法の安全性及び忍容性を評価した（主要目的）。また、再発又は難治性 PTCL（コホート 1）では、本薬単剤療法のその他の有効性（例: 奏効期間）、安全性、及び忍容性も評価した（重要な副次目的）。 • 両コホートとも、本薬 200 mg を 1 日 1 回投与した。 • 各被験者の試験期間は、スクリーニング期が最長 28 日、治験薬投与期が 6 ヵ月超、追跡期が治験薬の最終投与後 30 日（+7 日）を想定。生存追跡期間は、最後の被験者の治験薬初回投与から 3 年以上とした。 • 本試験の主要な完了日は、再発又は難治性 PTCL（コホート 1）の最後の被験者の初回投与から 10 ヵ月以上経過後とした。
目標被験者数	計 148 名 再発又は難治性 PTCL（コホート 1）: 128 名、再発又は難治性 ATLL（コホート 2）: 20 名
治験薬	バレメトスタット錠 50 mg（ロット番号 CN19151S01PM01） バレメトスタット錠 100 mg（ロット番号 18R02PM01、18R03PM01、21M01、及び 21M011）
用法・用量 [a] 投与期間	200 mg 1 日 1 回の用量で、空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）に経口投与した。28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで本薬の投与を継続した。
評価項目	有効性 主要評価項目（コホート 1 のみ）: • 奏効率（独立中央判定）: Lugano 分類（2014 年）に基づいた。 副次評価項目（コホート 1 のみ）: • 奏効期間（独立中央判定） • 完全奏効率（独立中央判定） • 完全奏効期間（独立中央判定） • 部分奏効率（独立中央判定） • 治験責任医師判定による奏効率、奏効期間、完全奏効率、完全奏効期間、及び部分奏効率 • PFS（独立中央判定及び治験責任医師判定） • OS 探索的評価項目 • コホート 1 及び 2: EZH1 及び EZH2 遺伝子変異の状態の解析、ベースライン時の遺伝子変異の状態別の有効性評価（例: 奏効率及び奏効期間） • コホート 1: PET-CT 検査に基づく効果判定を用いた有効性評価（例: 奏効率及び奏効期間）。ベースライン時のフルオロデオキシグルコース（[^{18}F]-fluorodeoxyglucose: FDG）-PET 検査で、FDG 集積が認められた被験者を対象とした。 • コホート 2: 治験責任医師判定による奏効率、奏効期間、完全奏効率、部分奏効率、完全奏効期間、PFS、及び OS

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

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略: DS3201-A-U202 試験（6/6）

評価項目（続き）	安全性 主要評価項目（コホート 2）又は副次評価項目（コホート 1）: • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図を含むすべての安全性評価 薬物動態 副次評価項目（コホート 1 及び 2）: • 血漿中バレメトスタット濃度及び非結合型濃度、並びに血漿中 CALZ-1809a（主要代謝物）濃度 探索的評価項目（コホート 1 及び 2）: • 血漿中バレメトスタット濃度／非結合型濃度と有効性／安全性評価項目の関係
評価スケジュール	5.3.5.2-1 6.5 項参照。
主な統計解析手法	有効性: 解析対象は、有効性解析対象集団とした。奏効率、完全奏効率、及び部分奏効率の正確な 95%信頼区間（confidence interval: CI）は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。有効性の主解析では、後治療（HCT を含む）開始後に得られた効果判定は含めなかった。奏効期間、完全奏効期間、及び PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値を推定し、その 95% CI 及び範囲を示した。95% CI は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。OS は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95% CI を算出した。 薬物動態: 解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。血漿中バレメトスタット濃度及び非結合型濃度、並びに血漿中 CALZ-1809a 濃度の各時点の要約統計量を算出した。 安全性: 解析対象は、安全性解析対象集団とした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）Ver. 26.0 で読み替えた。有害事象及び臨床検査値の重症度分類には NCI CTCAE Ver. 5.0 を用いた。注目すべき有害事象は、Hy's law が疑われるアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上で、同時に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）、血小板減少、及び二次性悪性腫瘍とした。

2.1.1　被験者数の設定根拠

コホート 1（再発又は難治性 PTCL）の目標被験者数は 128 名とした。登録された再発又は難治性患者の 90%で、中央病理判定により組織学的に PTCL の適格性が確認されると仮定し、再発又は難治性 PTCL 患者の被験者数が 115 名のとき、奏効率の推定に十分な統計学的精度が得られると想定した。本薬の期待奏効率が 42%の場合、被験者数が 115 名のときに奏効率の実測値の 95% CI の下限が 27%（ヒストリカル奏効率）より大きくなる確率は 90%以上である。ヒストリカル奏効率の 27%は、再発又は難治性 PTCL 患者に単剤で belinostat、ロミデプシン、又はプララトレキサートを投与したときの奏効率がそれぞれ 25.8%、26.2%、及び 27%であったことに基づき設定した。

コホート 2（再発又は難治性 ATLL）では、組み入れ中止時点の被験者数は約 20 名と予想された。この被験者数は、統計学的観点から設定されたものではない。

2.1.2　用法・用量の設定根拠

本薬 200 mg の 1 日 1 回投与は、実施中であった DS3201-A-J101 試験の予備的な臨床データ、曝露-反応解析、薬物動態-薬力学解析などを総合的に評価した結果から設定した。

2.2　被験者の内訳

コホート 1（PTCL）では、133 名が登録され、治験薬を 1 回以上投与された。このうち 101 名（75.9%）が治験薬の投与を中止した。多かった中止理由は、病勢進行又は再発（46 名［34.6%］）、臨床的増悪（19 名［14.3%］）、有害事象（13 名［9.8%］）、及び HCT（12 名［9.0%］）であった。

コホート 2（ATLL）では、22 名が登録され、治験薬を 1 回以上投与された。このうち 20 名（90.9%）が治験薬の投与を中止した。多かった中止理由は、臨床的増悪（8 名［36.4%］）、病勢進行又は再発（7 名［31.8%］）、及び有害事象（2 名［9.1%］）であった。

2.3　解析対象

コホート 1（PTCL）では、登録された 133 名すべてが安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。有効性解析対象集団は 119 名であり、残りの 14 名は中央病理判定で PTCL に関する適格性が確認されなかったため有効性解析対象集団から除外された。

コホート 2（ATLL）では、登録された 22 名すべてが安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

2.4　被験者背景

コホート 1（PTCL）

コホート 1 の安全性解析対象集団（133 名）では、登録時の年齢の中央値（範囲）は 69.0（22～85）歳であった。男性は 68.4%（91 名）、女性は 31.6%（42 名）であった。白人（80 名［60.2%］）が最も多く、次いでアジア人（34 名［25.6%］）が多かった。主な PTCL の病型は、AITL（42 名［31.6%］）、PTCL, NOS（41 名［30.8%］）、ALCL 全体（9 名［6.8%］、内訳は ALK 陰性 ALCL 7 名［5.3%］、ALK 陽性 ALCL 2 名［1.5%］）、及び TFH 形質の節性 PTCL（8 名［6.0%］）であった。すべての被験者が PTCL に対する前治療を 1 レジメン以上受けており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～12）であった。35 名（26.3%）が過去に HCT を受けており、内訳は自家移植が 32 名（24.1%）、同種移植が 5 名（3.8%）であった。ベースライン時の ECOG PS は、多くが 0（58 名［43.6%］）又は 1（65 名［48.9%］）であった。

コホート 2（ATLL）

コホート 2 の安全性解析対象集団（22 名）では、登録時の年齢の中央値（範囲）は 66.5（34～81）歳であった。男性は 68.2%（15 名）、女性は 31.8%（7 名）であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人（10 名［45.5%］）が最も多く、次いでアジア人（8 名［36.4%］）が

多かった。ATLL の内訳は、リンパ腫型が 12 名（54.5%）、急性型が 10 名（45.5%）であった。すべての被験者が ATLL に対する前治療を 1 レジメン以上受けており、前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～7）であった。4 名（18.2%）が過去に HCT を受けており、内訳は自家移植が 2 名（9.1%）、同種移植が 1 名（4.5%）、その他（HLA 半合致移植）が 1 名（4.5%）であった。ベースライン時の ECOG PS は、多くが 0（6 名［27.3%］）又は 1（13 名［59.1%］）であった。

2.5　有効性の結果

有効性の主要評価項目は、コホート 1（PTCL）の独立中央判定による奏効率であり、副次評価項目もコホート 1 のみで検討した。コホート 2（ATLL）の有効性は、探索的評価項目であった。

コホート 1（PTCL）の独立中央判定による最良総合効果、奏効率、奏効期間、完全奏効率、完全奏効期間、及び部分奏効率を表 2.7.6.2-2 に示す。また、独立中央判定による奏効期間、PFS、及び OS の Kaplan-Meier 図をそれぞれ図 2.7.6.2-1、図 2.7.6.2-2、及び図 2.7.6.2-3 に示す。

有効性の主要評価項目（コホート 1［PTCL］）

独立中央判定による奏効率（95% CI）は 43.7（34.6～53.1）%であり、最良総合効果は CR が 17 名（14.3%）、PR が 35 名（29.4%）であった。奏効率の 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。

副次評価項目である治験責任医師判定による奏効率（95% CI）は、46.2（37.0～55.6）%であった。

病型別の独立中央判定による奏効率は、AITL で 54.8%（23/42 名）、PTCL, NOS で 31.7%（13/41 名）、ALCL で 33.3%（3/9 名）、TFH 形質の節性 PTCL で 50.0%（4/8 名）、その他で 47.4%（9/19 名）であった。部分集団間（PTCL の病型、PTCL に対する前治療のレジメン数、年齢、性別、及び人種）で奏効率に違いが見られたものの、被験者数の少ない部分集団を除き、部分集団を通して高い奏効率が一貫して認められた。

有効性の副次評価項目（コホート 1［PTCL］）

独立中央判定の結果

- 奏効期間の中央値（95% CI）は、11.9（7.8～評価不能［not evaluable: NE］）ヵ月であった。最も長い奏効期間は 14.9 ヵ月であり、データカットオフ時点で奏効は持続中であった。
- 完全奏効率（95% CI）は、14.3（8.5～21.9）%であった。
- 完全奏効期間の中央値（95% CI）は、11.2（4.2～NE）ヵ月であった。

- 部分奏効率（95% CI）は、29.4（21.4～38.5）%であった。
- PFS の中央値（95% CI）は、5.5（3.5～8.3）ヵ月であり、6 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は、それぞれ 44.9（35.1～54.1）%及び 31.8（22.3～41.6）%であった。PFS の追跡期間の中央値（95% CI）は、11.3（11.1～13.8）ヵ月であった。

治験責任医師判定の結果

- 奏効期間の中央値は、データカットオフ時点で未到達であった。最も長い奏効期間は 15.9 ヵ月であり、データカットオフ時点で奏効は持続中であった。
- 完全奏効率（95% CI）は、16.8（10.6～24.8）%であった。
- 完全奏効期間の中央値（95% CI）は、データカットオフ時点で未到達であった。
- 部分奏効率（95% CI）は、29.4（21.4～38.5）%であった。
- PFS の中央値（95% CI）は、5.8（3.6～8.4）ヵ月であり、6 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は、それぞれ 48.9（38.9～58.2）%及び 35.8（26.0～45.8）%であった。

OS の中央値（95% CI）は、17（13.5～NE）ヵ月であり、6 及び 12 ヵ月時点の生存率（95% CI）は、それぞれ 71.8（62.6～79.2）%及び 61.2（51.4～69.7）%であった。OS の追跡期間の中央値（95% CI）は、12.3（11.8～13.8）ヵ月であった。

有効性の探索的評価項目（コホート 1［PTCL］）

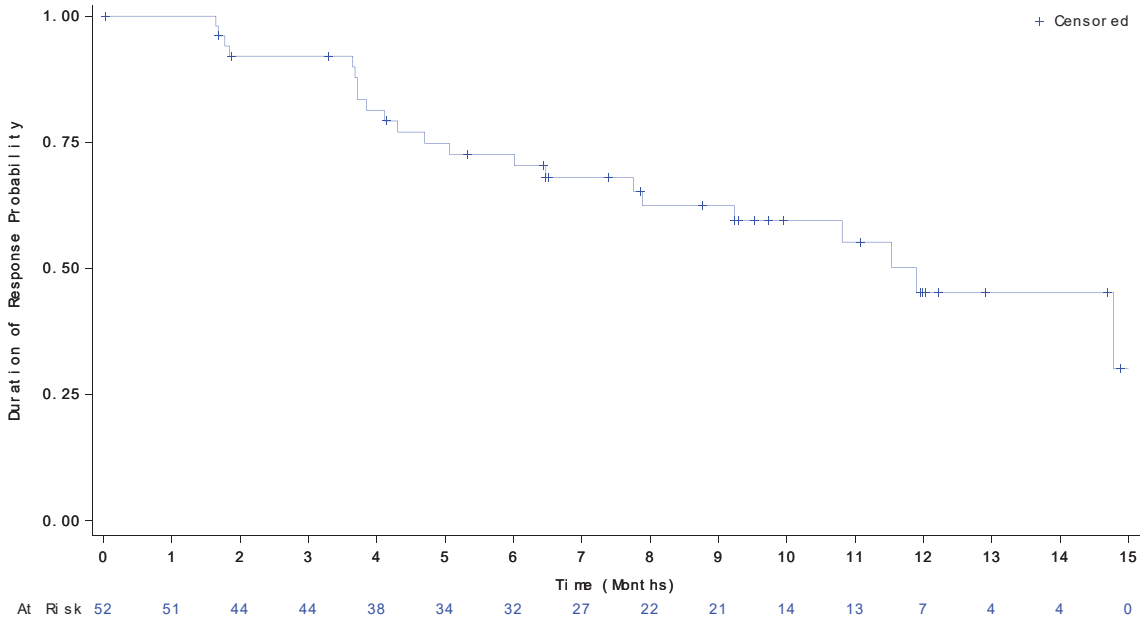
PET-CT 検査に基づく独立中央判定による奏効率（95% CI）は、52.1（42.8～61.3）%であり、完全奏効（complete metabolic response: CMR）は 32 名（26.9%）、部分奏効（partial metabolic response: PMR）は 30 名（25.2%）に認められた。

表 2.7.6.2-2　コホート 1（PTCL）での独立中央判定による最良総合効果及び奏効期間（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験

Statistics	PTCL (N=119)
Best Overall Response, n (%)	
Complete Response	17 (14.3)
Partial Response	35 (29.4)
Stable Disease	21 (17.6)
NED	1 (0.8)
Progressive Disease	27 (22.7)
Unknown	0
Not Available	18 (15.1)
Overall Response Rate (ORR, CR + PR)	
n (%)	52 (43.7)
95% CI[a]	(34.6, 53.1)
CR Rate	
n (%)	17 (14.3)
95% CI[a]	(8.5, 21.9)
PR Rate	
n (%)	35 (29.4)
95% CI[a]	(21.4, 38.5)
Duration of Response of CR or PR (Months)	
Median (95% CI)[b]	11.9 (7.8, NE)
Min, Max	0.0+, 14.9+
Duration of Response of CR (Months)	
Median (95% CI)[b]	11.2 (4.2, NE)
Min, Max	0.0+, 12.0+

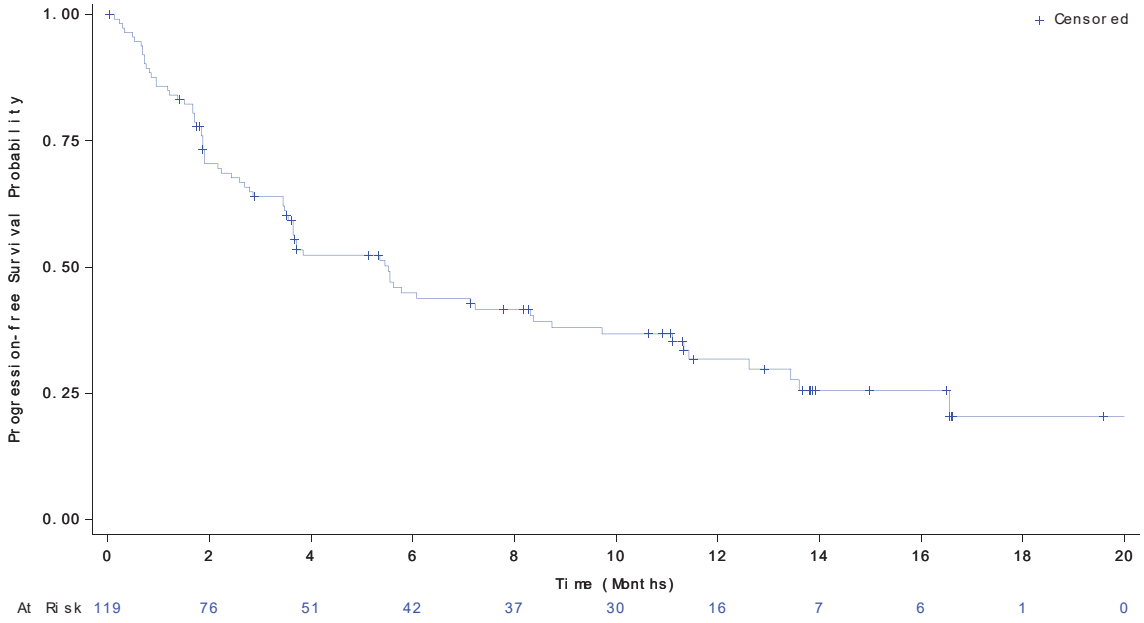
CI: confidence interval, CR: complete response, max: maximum, min: minimum, NE: not evaluable, NED: no evidence of disease, PR: partial response, PTCL: peripheral T-cell lymphoma
a: Clopper-Pearson exact 2-sided 95% confidence limits were calculated for the proportion.
b: Median was from Kaplan-Meier Estimate.　CI for median was computed using Brookmeyer-Crowley.
Notes: Subjects who do not have response assessment for any reason will be counted as a non-responder.
Notes: Overall response is determined based on the 2014 Lugano Criteria.　NED: no evidence of disease at the baseline and postbaseline.　Unknown: no assessment due to the image quality or partially missing anatomy.
'Not Available': subjects had no imaging scans after the first dose.
'+' indicates censored value.
Data cutoff date: 05 May 2023
Source: 5.3.5.2-1 Table 8.1

図 2.7.6.2-1　コホート 1（PTCL）での独立中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier 図（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験



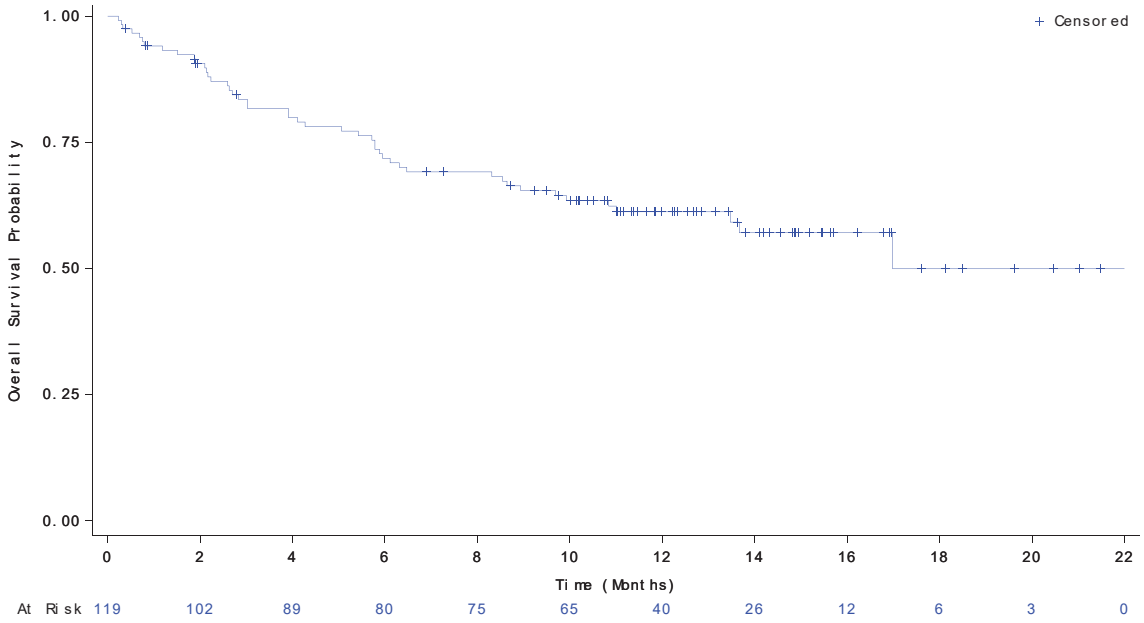
Data cutoff date: 05 May 2023
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.1.1

図 2.7.6.2-2　コホート 1（PTCL）での独立中央判定による PFS の Kaplan-Meier 図（有効性解析対象集団）: DS3201-A-U202 試験



Data cutoff date: 05 May 2023
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2.1.1

図 2.7.6.2-3　コホート 1（PTCL）での OS の Kaplan-Meier 図（有効性解析対象集団）：DS3201-A-U202 試験



Data cutoff date: 05 May 2023
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.3.1

コホート 2（ATLL）の有効性

コホート 2（ATLL）では、治験責任医師判定による奏効率（95% CI）は、27.3（10.7～50.2）%であった。

2.6　薬物動態の結果

Cycle 1 Day 1 でのバレメトスタット及び非結合型バレメトスタットの血漿中濃度（平均値）の最大値は、両コホートとも投与後 4 時間に認められ、コホート 1 でそれぞれ 1990 ng/mL 及び 52.2 ng/mL、コホート 2 でそれぞれ 3060 ng/mL 及び 80 ng/mL であった。

バレメトスタットの薬物動態は、両コホートとも Cycle 1 Day 15 までに定常状態に達したと考えられた。

Cycle 1 Day 1 での CALZ-1809a の血漿中濃度（平均値）の最大値は、両コホートとも投与後 5 時間に認められ、コホート 1 で 211 ng/mL、コホート 2 で 427 ng/mL であった。

血漿中バレメトスタットの非結合型分率の平均値は、両コホートとも Cycle 5 Day 1（最終測定時点）まで比較的一定であり、コホート 1 では 2.57%～3.82%、コホート 2 では 2.57%～5.48%の範囲であった。

ベースライン時の血漿中 α1-酸性糖蛋白（alpha1-acid glycoprotein: AAG）濃度の平均値は、コホート 1 で 1.42 g/L、コホート 2 で 1.40 g/L であった。血漿中 AAG 濃度の平均値は、ベースライン時で高く、治療期間中にわずかに低下する傾向が認められた。

2.7　安全性の結果

2.7.1　投与状況

コホート 1（PTCL）の 133 名及びコホート 2（ATLL）の 22 名が本薬 200 mg を 1 日 1 回（1 サイクル 28 日）投与された。

治療期間の中央値（範囲）は、コホート 1 で 18.0（0.3～93.4）週、コホート 2 で 9.07（1.9～59.6）週であった。相対用量強度の中央値（範囲）は、コホート 1 で 97.1（20～101）%、コホート 2 で 91.7（37～100）%であった。

2.7.2　有害事象の分析

有害事象のうち、血小板減少、貧血、好中球減少、白血球減少、及びリンパ球減少は、Grouped Term として集計した結果を提示する。

2.7.2.1　比較的よく見られる有害事象

コホート 1（PTCL）

コホート 1（133 名）では、有害事象は 128 名（96.2%）に発現し、Grade 3 以上の有害事象は 77 名（57.9%）に発現した。比較的よく見られた有害事象は、主に血球減少であり、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%］）、及び COVID-19（28 名［21.1%］）であった。Grade 3 以上の比較的よく見られた有害事象は、主に血球減少であり、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%］）、及び疾患進行（7 名［5.3%］）であった。

コホート 1 でのすべての有害事象一覧を付録表 2.7.6.2-1 に示す。

コホート 2（ATLL）

コホート 2（22 名）では、有害事象は全被験者に発現し、Grade 3 以上の有害事象は 19 名（86.4%）に発現した。比較的よく見られた有害事象は、主に血球減少であり、血小板減少（13 名［59.1%］）、貧血（11 名［50.0%］）、下痢、高カルシウム血症、及び好中球減少（各 6 名［27.3%］）、並びに COVID-19 及び味覚不全（各 5 名［22.7%］）であった。Grade 3 以上の比較的よく見られた有害事象は、主に血球減少であり、血小板減少（11 名［50.0%］）、貧血（10 名［45.5%］）、好中球減少（4 名［18.2%］）、高カルシウム血症及び疾患進行（各 3 名［13.6%］）であった。

コホート 2 でのすべての有害事象一覧を付録表 2.7.6.2-2 に示す。

2.7.2.2　副作用

コホート 1（PTCL）

コホート 1（133 名）では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 106 名（79.7%）に発現し、Grade 3 以上の副作用は 49 名（36.8%）に発現した。比

較的よく見られた副作用は、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%］）、脱毛症及び悪心（各 14 名［10.5%］）であった。

コホート 2（ATLL）

コホート 2（22 名）では、副作用は 17 名（77.3%）に発現し、Grade 3 以上の副作用は 13 名（59.1%）に発現した。比較的よく見られた副作用は、血小板減少（12 名［54.5%］）、貧血（7 名［31.8%］）、味覚不全（5 名［22.7%］）、好中球減少（4 名［18.2%］）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 名［13.6%］）であった。

2.7.3　死亡

治験期間中（治験薬投与開始から後観察期間終了まで）に認められた死亡の叙述を 5.3.5.2-1 14.3.3 項に示す。

コホート 1（PTCL）

コホート 1（133 名）で治験薬の最終投与日から 30 日後までに死亡した被験者は 15 名であり、主な死因は、疾患進行が 10 名、有害事象（ほとんどは感染症関連）が 5 名であった。

死亡に至った有害事象は 15 名（11.3%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。最もよく見られた死亡に至った有害事象は、疾患進行（7 名［5.3%］）であった。

コホート 2（ATLL）

コホート 2（22 名）で治験薬の最終投与日から 30 日後までに死亡した被験者は 5 名であり、主な死因は、疾患進行が 3 名、不明（疾患進行の状況下で発現した脳梗塞）が 1 名、有害事象（気管支肺アスペルギルス症）が 1 名であった。

死亡に至った有害事象は 5 名（22.7%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。最もよく見られた死亡に至った有害事象は、疾患進行（3 名［13.6%］）であった。

2.7.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-1 14.3.3 項に示す。

コホート 1（PTCL）

コホート 1（133 名）では、重篤な有害事象は 53 名（39.8%）、Grade 3 以上の重篤な有害事象は 48 名（36.1%）に発現した。重篤な有害事象の多くは原疾患関連の事象であった。比較的よく見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。重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係が否定され、重篤な副作用が発現した被験者は 9 名（6.8%）であった。

コホート 2（ATLL）

コホート 2（22 名）では、重篤な有害事象は 15 名（68.2%）、Grade 3 以上の重篤な有害事象は 13 名（59.1%）に発現した。重篤な有害事象の多くは原疾患関連の事象であった。比較的よく見られた重篤な有害事象は、疾患進行（3 名［13.6%］）、COVID-19 及び下痢（各 2 名［9.1%］）であった。重篤な有害事象のほとんどは治験薬との因果関係が否定され、重篤な副作用が発現した被験者は 1 名（4.5%）であった。

2.7.5　治験薬の投与中止、減量、休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を 5.3.5.2-1 14.3.3 項に示す。

コホート 1（PTCL）

コホート 1（133 名）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、13 名（9.8%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は、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。

治験薬の減量に至った有害事象は、21 名（15.8%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板減少（7 名［5.3%］）、貧血（5 名［3.8%］）、及び好中球減少（3 名［2.3%］）であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、66 名（49.6%）に発現した。比較的よく見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%］）、及び好中球減少（7 名［5.3%］）であった。

コホート 2（ATLL）

コホート 2（22 名）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 名（9.1%）に発現し、内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び気管支肺アスペルギルス症が各 1 名（4.5%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、1 名（4.5%）に発現した（肝酵素上昇）。

治験薬の休薬に至った有害事象は、15 名（68.2%）に発現した。比較的よく見られた治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少（5 名［22.7%］）、貧血（4 名［18.2%］）、及び COVID-19（3 名［13.6%］）であった。

2.7.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の叙述を 5.3.5.2-1 14.3.3 項に示す。

アミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発

Hy’s law が疑われるアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上で、同時に血中ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）は、計 2 名（コホート 1 及び 2 で各 1 名）に認められた。このうちコホート 1 の 1 名では、Grade 5 の

肝不全（治験薬の投与中止に至った有害事象）が報告され、治験薬との因果関係は否定された。本被験者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、及び Loeffler 症候群などの既往歴、さらに同時期に認められた COVID-19 感染が要因である可能性が高いと考えられた。コホート 2 の 1 名では、肝機能検査値異常の併発は Grade 4 の重篤なクームス試験陰性溶血性貧血の発現下で認められ、これが特に血中ビリルビン増加の原因である可能性が高いと考えられた。クームス試験陰性溶血性貧血及び血中ビリルビン増加は、治験薬との因果関係が否定され、治験薬の投与は変更されなかった。以上から、2 名で認められたアミノトランスフェラーゼ上昇とビリルビン上昇の併発は、Hy's law には該当しないと判断された。

二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍は、データカットオフ時点で計 8 名（いずれもコホート 1）に発現した。このうち、5 名の事象は重篤（急性骨髄性白血病 2 名、扁平上皮癌［皮膚］1 名、肺腺癌 1 名、ファーター乳頭部の悪性新生物 1 名）であり、その他の 3 名の事象は非重篤（扁平上皮癌 2 名、扁平上皮癌［皮膚］1 名）であった。重篤な事象のうち、肺腺癌は治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した。また、データカットオフ後、総括報告書作成時までに、二次性悪性腫瘍が 3 名（いずれもコホート 1）に認められ、内訳は重篤な急性骨髄性白血病が 1 名、非重篤な扁平上皮癌及び基底細胞癌が 1 名、非重篤な扁平上皮癌が 1 名であった。二次性悪性腫瘍が発現した被験者は、いずれも発現に関連のあるリスク因子又は交絡因子（高齢、殺細胞性抗がん剤治療歴、幹細胞移植歴、又は試験対象疾患［PTCL］以外の悪性腫瘍の既往歴）を有していた。

血小板減少

血小板減少は、コホート 1（133 名）で 66 名（49.6%）、コホート 2（22 名）で 13 名（59.1%）に発現し、Grade 3 以上の血小板減少は、コホート 1 で 31 名（23.3%）、コホート 2 で 11 名（50.0%）に発現した。重篤な血小板減少は、コホート 1 で 2 名、コホート 2 で 1 名に発現した。出血事象発現の前後 2 週間以内に Grade 3 以上（臨床検査値データに基づく）の血小板数減少が 2 名（コホート 1 及び 2 で各 1 名）に認められた。血小板減少の多く（コホート 1 では 66 名中 46 名、コホート 2 では 13 名中 8 名）は、治験薬の投与継続中に又は用量調節あるいは血小板輸血により回復が確認された。

2.7.7　臨床検査値の評価

コホート 1 及び 2 ともに、血小板数の平均値は、Cycle 1 Day 15 に顕著な減少を示し、急激な減少の傾向は Cycle 1 Day 22 まで持続した。Cycle 1 Day 22 以降は、血小板数の回復傾向が認められた。

コホート 1 では、治験薬投与開始後に血小板数が 50×10^9/L 未満（臨床検査値に基づく Grade 3 以上）に減少した被験者は 38 名（28.6%）であった。この被験者 38 名で、血小板

数が 50 × 10^9/L 未満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、そのうち回復した 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（臨床検査値に基づく CTCAE Grade 2 以下）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。

コホート 2 では、治験薬投与開始後に血小板数が 50 × 10^9/L 未満（臨床検査値に基づく CTCAE Grade 3 以上）に減少した被験者は 12 名（54.5%）であった。この被験者 12 名で、血小板数が 50 × 10^9/L 未満に減少するまでの日数の中央値（範囲）は 20.5（12～92）日であり、そのうち回復した 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（臨床検査値に基づく CTCAE Grade 2 以下）に改善するまでの日数の中央値（範囲）は、11.0（4～42）日であった。

2.7.8　バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインのパラメータに、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

QTcF が 500 ms を超えた被験者は、コホート 1 及び 2 ともにいなかった。QTcF が 480 ms を超えた被験者は、コホート 1 で 3 名であり、コホート 2 ではいなかった。QTcF が 480 ms を超えた被験者で、心臓事象又は悪性不整脈（トルサード ド ポアント、心室性頻脈、及び失神）の併発は認められなかった。

2.8　結論

本試験は、国際多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験であり、再発又は難治性 PTCL を有する被験者（133 名）での本薬（200 mg／日）単剤投与の有効性及び安全性を評価し、再発又は難治性 ATLL を有する被験者（22 名）での安全性及び忍容性を評価した。

再発又は難治性 PTCL を有する被験者では、本薬の投与により臨床的に重要な奏効率及び抗腫瘍効果の持続が認められ（奏効率［95% CI］: 43.7［34.6～53.1］%、奏効期間の中央値［95% CI］: 11.9［7.8～NE］）、本試験での主要目的を達成した。その他の有効性評価項目でも、長期にわたる有効性が示された。

再発又は難治性 PTCL 及び ATLL を有する被験者での本薬の安全性プロファイルは、概ね許容可能であり、有害事象は安全性監視、用量調整、又は支持療法により管理可能であった。本試験で認められた安全性プロファイルは、本薬の既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。比較的よく見られた有害事象及び重度の有害事象は、血球減少（血小板減少を含む）であり、本試験の被験者集団では適切に管理された。本試験で認められた二次性悪性腫瘍に関しては、今後も評価を継続し、長期的に注意深くモニタリングを行う。

本試験の結果より、本薬単剤投与の良好なベネフィットリスクプロファイルが認められ、本薬は再発又は難治性 PTCL を有する患者での新たな治療選択肢になりうることが示された。