

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

EZH1/2阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

バレメトスタットトシル酸塩錠

エザルミア[®]錠50mgエザルミア[®]錠100mgEZHARMIA[®] TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エザルミア錠50mg：1錠中バレメトスタットトシル酸塩67.6mg （バレメトスタットとして50mg）を含有 エザルミア錠100mg：1錠中バレメトスタットトシル酸塩135mg （バレメトスタットとして100mg）を含有
一般名	和名：バレメトスタットトシル酸塩（JAN） 洋名：Valemetostat Tosilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2022年9月作成（第1版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081109378

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	6
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	6
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	6
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	6
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	6
6. RMP の概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	8
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	8
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	22
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	29
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	29
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	29
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	29
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	29
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	29
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	30
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	31
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	32
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	32
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	32
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	32
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	34
(5) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	34
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	36
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	36
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	36
(3) 熱 量	5	(3) 消失速度定数	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4) クリアランス	36	(1) 臨床使用に基づく情報	50
(5) 分布容積	36	(2) 非臨床試験に基づく情報	51
(6) その他	36		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37	IX. 非臨床試験に関する項目	52
(1) 解析方法	37	1. 薬理試験	52
(2) パラメータ変動要因	37	(1) 薬効薬理試験	52
4. 吸収	37	(2) 安全性薬理試験	52
5. 分布	37	(3) その他の薬理試験	52
(1) 血液－脳関門通過性	37	2. 毒性試験	52
(2) 血液－胎盤関門通過性	37	(1) 単回投与毒性試験	52
(3) 乳汁への移行性	37	(2) 反復投与毒性試験	53
(4) 髄液への移行性	37	(3) 遺伝毒性試験	54
(5) その他の組織への移行性	37	(4) がん原性試験	54
(6) 血漿蛋白結合率	39	(5) 生殖発生毒性試験	54
6. 代謝	39	(6) 局所刺激性試験	54
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	(7) その他の特殊毒性	54
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	40	X. 管理的事項に関する項目	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	1. 規制区分	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	40	2. 有効期間	57
7. 排泄	40	3. 包装状態での貯法	57
8. トランスポーターに関する情報	40	4. 取扱い上の注意	57
9. 透析等による除去率	40	5. 患者向け資材	57
10. 特定の背景を有する患者	40	6. 同一成分・同効薬	57
11. その他	40	7. 国際誕生年月日	57
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	41	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
1. 警告内容とその理由	41	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	57
2. 禁忌内容とその理由	41	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	57
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41	11. 再審査期間	57
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41	12. 投薬期間制限に関する情報	58
5. 重要な基本的注意とその理由	41	13. 各種コード	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43	14. 保険給付上の注意	58
(1) 合併症・既往歴等のある患者	43	XI. 文 献	59
(2) 腎機能障害患者	43	1. 引用文献	59
(3) 肝機能障害患者	43	2. その他の参考文献	60
(4) 生殖能を有する者	43	XII. 参考資料	61
(5) 妊婦	44	1. 主な外国での発売状況	61
(6) 授乳婦	44	2. 海外における臨床支援情報	61
(7) 小児等	44	XIII. 備 考	62
(8) 高齢者	44	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	62
7. 相互作用	44	(1) 粉碎	62
(1) 併用禁忌とその理由	44	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	62
(2) 併用注意とその理由	45	2. その他の関連資料	62
8. 副作用	45		
(1) 重大な副作用と初期症状	46		
(2) その他の副作用	47		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49		
10. 過量投与	49		
11. 適用上の注意	50		
12. その他の注意	50		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	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
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete remission	完全寛解
CRu	uncertified complete remission	不確定完全寛解
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EZH	enhancer of zeste homolog	－
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大用量
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	多剤毒素排出トランスポーター
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	－
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF	－	QTcF のベースラインからの変化量
RD	relapsed disease	再発
SD	stable disease	病態安定
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期

－：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エザルミア（一般名：バレメトスタットトシル酸塩）は、がんの悪性形質・幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターである enhancer of zeste homolog (EZH) 1 と EZH2 の選択的阻害薬^{1,2)}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。

EZH1 及び EZH2 は、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基 (histone H3 lysine 27: H3K27) を特異的にメチル化するメチルトランスフェラーゼであり、これらはポリコム抑制複合体 2 (polycomb repressive complex 2: PRC2) と呼ばれる蛋白質複合体を形成することによって、メチルトランスフェラーゼ活性を示す。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³⁾、PRC2 複合体は癌の発生・進展等に重要な役割を果たすと考えられている。本剤は、EZH1/2 のメチル化活性を阻害することで、H3K27 等のメチル化を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている。

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) は末梢性 T 細胞腫瘍で、ATL 細胞では EZH2 の発現が亢進しており、約半数の遺伝子座においてメチル化ヒストンが異常に蓄積している⁴⁾。EZH2 の阻害だけではメチル化ヒストンは残存するが、EZH1 と EZH2 を同時に阻害することで異常に蓄積したメチル化ヒストンが除去され、ATL 細胞株及び ATL 患者由来の ATL 細胞の生存能を著しく低下させることが示されている⁵⁾。詳細な作用機序は解明されていないが、EZH1 と EZH2 を阻害する本剤は、*in vitro* 試験系において ATL 細胞株に対して EZH2 阻害薬と比較して強い増殖抑制活性を示し、抗腫瘍薬として有効性を示すことが示唆された。

ATL の病型のうち急性型、リンパ腫型、及び予後不良因子を持つ慢性型は急速な経過を辿ることが多く、予後は極めて不良である。再発又は難治性 ATL 患者に対する既存の治療薬は、奏効率などで一定の臨床的有用性は確認されているものの、依然として再発又は難治性 ATL は予後不良な疾患であり、サルベージ治療としての標準治療は確立されていない。本剤は、再発又は難治性 ATL 患者を含む再発又は難治性非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma: NHL) 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (J101 試験)、及び再発又は難治性 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験 (J201 試験) で臨床的有用性が認められたため、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2022 年 9 月に承認を取得した。本剤は、2021 年 11 月 22 日付で希少疾病用医薬品の指定を受けた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、EZH1/2 のメチル化活性を阻害することで、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基等のメチル化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 再発又は難治性 ATL 患者を対象とした国内第 II 相試験 (J201 試験) において、主要評価項目である奏効率 (95%CI) は 48.0% (27.8~68.7%) であった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型 62.5% (10/16 例)、リンパ腫型 16.7% (1/6 例)、予後不良因子を有する慢性型 33.3% (1/3 例) であった。副次評価項目である無増悪生存期間中央値 (95%CI) は 32.14 週 (13.14 週~推定不能)、病勢コントロール率 (95%CI) は 88.0% (68.8~97.5%) であった（「V. 治療に関する項目」参照）。
- (3) 重大な副作用として、骨髄抑制、感染症があらわれることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	策定中	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	作成中	
最適使用推進ガイドライン		
保険適用上の留意事項通知		

本剤は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能又は効果として、2021 年 11 月 22 日に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(R3 薬) 第 526 号] を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

現在、RMP 策定中である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

エザルミア®錠 50mg

エザルミア®錠 100mg

(2)洋名

EZHARMIA® TABLETS 50mg

EZHARMIA® TABLETS 100mg

(3)名称の由来

作用標的部位 EZH1/2 と harmony (ハーモニー) に由来する。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

バレメトスタットトシル酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

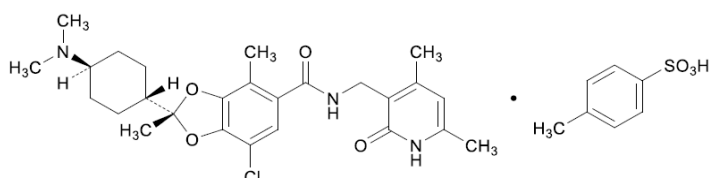
Valemetostat Tosilate (JAN)

valemetostat (INN)

(3)ステム

ヒストン N メチルトランスフェラーゼ阻害剤 : -metostat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量 : 660.22

5. 化学名(命名法)又は本質

(2*R*)-7-Chloro-2-[*trans*-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-*N*'[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DS-3201b

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド、及び 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、2-プロパノール、及び水には溶けにくく、アセトニトリルには極めて溶けにくく、*tert*-ブチルメチルエーテルにはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品を 25°C/75%RH で 7 日間保存した結果、わずかに吸湿性を示した（最大+0.2%）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：237°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa：10.0（滴定法）

(6) 分配係数

1-オクタノール/水：4.3（水相の pH10.8）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	ポリエチレン袋/ ポリエチレンドラム	24 ヶ月 (60 ヶ月)：継続中	24 ヶ月まで規格内
加速試験		40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛 酷 試 験	温度	60°C	褐色ガラス瓶、密栓	2 ヶ月	規格内
	温度・湿度	40°C/75%RH	ガラス製シャーレ開放	2 ヶ月	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	ガラス製シャーレ開放	120 万 lx・h (≥200W・h/m ²)	規格内

試験項目：性状、類縁物質、粒子径、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）」による

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による





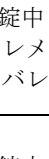

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エザルミア錠 50mg	フィルム コーティング錠	白色			
			8.1 (直径)	約 4.4	約 220
エザルミア錠 100mg	フィルム コーティング錠 (楕円形)	赤白色			
			14.1 (長径) 6.7 (短径)	約 5.0	約 440

(3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
エザルミア錠 50mg	DSC531	錠剤、PTP シート
エザルミア錠 100mg	DSC532	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
エザルミア錠 50mg	1 錠中 バレメトスタットトシル酸塩 67.6mg (バレメトスタットとして 50mg)	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン
エザルミア錠 100mg	1 錠中 バレメトスタットトシル酸塩 135mg (バレメトスタットとして 100mg)	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	12 ヶ月 (36 ヶ月) : 継続中	12 ヶ月まで規格内	
加速試験	40°C/75%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	6 ヶ月	規格内	
苛 酷 試 験	温度	50°C	瓶密栓	4 週	規格内
	温度・湿度	25°C/75%RH	ガラス製シャーレ開放	4 週	規格内
		40°C/75%RH	ガラス製シャーレ開放	4 週	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	ガラス製シャーレ開放	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)	規格内

試験項目：性状、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈エザルミア錠 50mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 10 錠 (10 錠×1)

〈エザルミア錠 100mg〉

(PTP：乾燥剤入り) 10 錠 (10 錠×1)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

〔効能又は効果の設定根拠〕

再発又は難治性の ATL 患者を対象として国内で実施した国内第 II 相試験（J201 試験）の成績に基づき、設定した。（「V.5.(4)検証的試験」参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.1 参照〕

解説：

J201 試験に組み入れられた ATL の患者数では、ATL の病型及び予後不良因子の有無による本剤の有効性及び安全性の情報が限定的であることから設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

J201 試験及び J101 試験で、再発又は難治性の ATL 患者に本剤 200mg を 1 日 1 回経口投与したとき、有効性が認められ、リスクも許容可能であったこと、並びに母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析からも、再発又は難治性の ATL 患者での用法及び用量として 200mg 1 日 1 回経口投与を推奨できることが裏付けられたことから、本剤の 1 日用量は 200mg と設定した。また、高脂肪食の影響を評価した臨床薬理試験（J103 試験）及び低脂肪食の影響を評価した臨床薬理試験（J109 試験）で、食事の影響によりバレメトスタットの C_{max} 及び AUC が低下した（高脂肪食下で C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 50%及び約 30%低下、低脂肪食下でそれぞれ約 60%及び約 50%低下）ことから、空腹時の投与を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。なお、同一副作用による減量は2段階までとすること。[8.、11.1.1 参照]

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	200mg
1段階減量	150mg
2段階減量	100mg
3段階減量	50mg
4段階減量	投与中止

本剤の用量調節基準

副作用	程度	処置
好中球減少	好中球数 $500/mm^3$ 未満が7日間を超えて継続	好中球数が $1,000/mm^3$ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、好中球数が $1,000/mm^3$ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
血小板減少	血小板数 $25,000/mm^3$ 未満	血小板数が $50,000/mm^3$ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、血小板数が $50,000/mm^3$ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
貧血	ヘモグロビン値 $8.0g/dL$ 未満で赤血球輸血を要する	ヘモグロビン値が $8.0g/dL$ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、ヘモグロビン値が $8.0g/dL$ 以上又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。
非血液毒性	Grade3 ^{注)} 以上	Grade1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量で投与する。再開した後に再び発現した場合、Grade1 ^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後に再開する場合は、休薬前の用量から1段階減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

- 7.4 強いCYP3A阻害剤又はP糖蛋白(P-gp)阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[10.2、16.7.1、16.7.4 参照]

V. 治療に関する項目

CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用時の用量調節基準			
併用薬剤	本剤の投与量		
	200mg	150mg 又は 100mg	50mg
強い CYP3A 阻害剤 P-gp 阻害剤	100mg に減量すること	50mg に減量すること	本剤を併用しないこと
強い CYP3A 阻害作用 及び P-gp 阻害作用を 有する薬剤	50mg に減量すること	本剤を併用しないこと	

解説：

- 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。
- 7.2 「空腹時」を J201 試験及び J101 試験と同様に「食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後」と定義し、空腹時以外の投与を避けることを目的として設定した。
- 7.3 副作用発現時の用量調節基準として、J201 試験及び J101 試験での休薬、減量及び投与中止基準に基づき設定した。
- 7.4 薬物相互作用試験及び生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析の結果に基づき設定した。薬物相互作用試験にて、強い CYP3A 阻害作用及び P 糖蛋白 (P-glycoprotein : P-gp) 阻害作用を有するイトラコナゾールのバレメトスタットの薬物動態に対する影響を評価した結果、イトラコナゾールの併用投与によりバレメトスタットの C_{max} が約 3 倍に、 AUC_{inf} が約 4 倍に上昇した。さらに、PBPK モデル解析により、強い CYP3A 阻害剤との併用でバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 2.13 倍及び 2.67 倍に、P-gp 阻害剤との併用でバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{0-96h} は、最大でそれぞれ 1.59 倍及び 2.58 倍に上昇すると予測された。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

相実施地域	試験番号 (試験略名)	評価項目	試験デザイン	対象、登録例数	用法及び用量 ^a	資料区分
第 I 相 日本及び米国	DS3201-A-J101 (J101 試験)	安全性 有効性 薬物動態	多施設共同、 非盲検	用量漸増パート： 再発又は難治性の NHL 患者 (25 例) 用量拡大パート： ATL コホート：再発又は難治性の ATL 患者 (12 例) PTCL コホート：再発又は難治性の PTCL 患者 (41 例)	<u>用量漸増パート</u> 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回経口投与。 150mg から投与を開始し用量を漸増 <u>用量拡大パート</u> 用量漸増パートで決定した次相以降の推奨用量 (200mg) にて 28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回経口投与	評価
第 II 相 日本	DS3201-A-J201 (J201 試験)	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同、 非盲検、単群	再発又は難治性の ATL 患者 (25 例)	28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回 200mg を経口投与	評価
第 I 相 日本	DS3201-A-J103 (J103 試験)	薬物動態 安全性	<u>Part 1</u> 単一施設、非盲検 <u>Part 2</u> 単一施設、無作為化、非盲	健康成人男性 (50 例 / Part 1 : 計 18 例 [6 例 × 3 コホート]、Part 2 : 計 32 例 [Group 1 : 16 例、Group 2 : 16 例])	<u>Part 1</u> 50、100、又は 200mg を単回経口投与 <u>Part 2</u> Group 1 : 200mg をカプ	評価

			検、2群2期クロスオーバー		セル剤又は錠剤で単回経口投与 Group 2 : 200mg を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与	
第 I 相 日本	DS3201-A-J104 (J104 試験)	薬物動態 安全性	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー	健康成人男性 (32 例 / Group 1:16 例、Group 2 : 16 例)	Group 1 Day1 に 25mg を単回経口投与、Day11 にイトラコナゾール併用下で 25mg を単回経口投与 (イトラコナゾールは Day6 に 200mg を 1 日 2 回投与、Day7~20 に 200mg を 1 日 1 回投与) Group 2 Day1 に 25mg を単回経口投与、Day12 にフルコナゾール併用下で 25mg を単回経口投与 (フルコナゾールは Day6 に 400mg を 1 日 1 回投与、Day7~18 に 200mg を 1 日 1 回投与)	評価
第 I 相 米国	DS3201-A-U105 (U105 試験)	薬物動態 安全性	単一施設、非盲検、単群	健康成人男性 (8 例)	[¹⁴ C] バレメトスタットトシル酸塩 (フリー体 [バレメトスタット] として約 200mg/150 μ Ci に相当) 水溶液を単回経口投与	評価
第 I 相 米国	DS3201-A-U106 (U106 試験)	薬物動態 安全性	多施設共同、非盲検、並行群間	肝機能障害を有する成人又は健康成人 (24 例 / 軽度肝機能障害者 : 8 例、中等度肝機能障害者 : 8 例、健康成人 : 8 例)	50mg を単回経口投与	評価
第 I 相 日本	DS3201-A-J107 (J107 試験)	薬物動態 安全性	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー	健康成人 (20 例)	Day1 に 200mg を単回経口投与、Day16 にリファンピシン併用下で 200mg を単回経口投与 (リファンピシンは Day8~22 に 600mg を 1 日 1 回投与)	評価
第 I 相 日本	DS3201-A-J109 (J109 試験)	薬物動態 安全性	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	健康成人 (28 例 ^b)	200mg を低脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与	評価

a : 特に言及しない限り、すべて空腹時投与、フリー体 (バレメトスタット) での用量を記載した。臨床試験に使った製剤はバレメトスタットトシル酸塩を有効成分とする製剤である。

b : 無作為化被験者数

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

V. 治療に関する項目

【注釈】

有効性評価項目の定義

評価項目	定義
独立効果判定委員会による奏効率	独立効果判定委員会が治療効果判定基準 ^a に従い総合効果判定した結果、最良効果がCR、CRu、又はPRと判定された患者の割合
治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率	治験責任医師又は治験分担医師が、治療効果判定基準 ^a に従い総合効果判定した結果、最良効果がCR、CRu、又はPRと判定された患者の割合
病変部位別の最良効果	治療効果判定基準 ^a に従い判定した、標的病変（節性病変又は節外性病変）、末梢血病変、皮膚病変の各部位における最良効果。末梢血病変及び皮膚病変については、CRとCRuは区別せず、どちらもCRとして扱う。
完全寛解率	治療効果判定基準 ^a に従い総合効果判定した結果、最良効果がCR又はCRuと判定された患者の割合
病勢コントロール率	治療効果判定基準 ^a に従い総合効果判定した結果、最良効果がCR、CRu、PR、又はSDと判定された患者の割合
奏効までの期間	本剤投与開始日から最初にCR、CRu、又はPRと判定された日までの期間。奏効患者（CR、CRu、又はPR）を対象に算出。
奏効期間 ^b	最初にCR、CRu、又はPRと判定された日からRD/PD又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間。奏効患者（CR、CRu、又はPR）を対象に算出。
無増悪生存期間 ^b	本剤投与開始日から、総合効果判定した結果RD/PDと判定された日又は死亡（死因に関わらず）のうちいずれか早く発生したイベントまでの期間。
全生存期間 ^c	本剤投与開始日から死亡（死因に関わらず）までの期間。

CR：完全寛解（complete remission）、CRu：不確定完全寛解（uncertified complete remission）、PR：部分寛解（partial remission）、RD/PD：再発又は病勢進行（relapsed disease or progressive disease）、SD：病勢安定（stable disease）

a：J201試験の治療効果判定基準は以下治療効果判定基準（J201試験）、総合効果判定の定義（J201試験）に示す。

b：データカットオフ日までにRD/PD又は死亡（死因に関わらず）に合致しない患者は、後治療開始前に実施した最後の評価可能な抗腫瘍効果判定日に打ち切りとした。

c：データカットオフ日までに死亡しなかった患者は、最後の生存確認日に打ち切りとした。

治療効果判定基準（J101試験）

治療効果	定義	リンパ節	節外性病変	脾臓、肝臓	皮膚	末梢血	骨髄
CR	すべての病変の消失	正常	消失	正常	正常	正常 ^a	正常
CRu	Bulky病変における安定した残存腫瘍	75%以上の減少 ^b		正常	正常	正常 ^a	正常
PR	病変の退縮	50%以上の減少 ^b		非増大	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
SD	完全/部分寛解が得られないが、進行もない	大きさの変化なし		大きさの変化なし	大きさの変化なし	変化なし	変化なし
RD/PD	新たな病変の出現又は既存の病変の増大	新たな出現又は50%以上の増加 ^c		新たな出現又は50%以上の増加	50%以上の増加	新たな出現又は50%以上の増加 ^d	再出現
評価不能	—	—	—	—	—	—	—

a：異常リンパ球が5%未満であり、異常リンパ球を含むリンパ球数が $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($4 \times 10^9/\text{L}$) 未満であれば、完全寛解を得たと判断した。

b：測定可能病変の長径と短径の積和により計算した。

c：測定可能病変の積和が最低値から50%以上増加した場合と定義した。

d：異常リンパ球数が最低値から50%以上増加し、かつ異常リンパ球を含むリンパ球数が $4 \times 10^9/\text{L}$ 以上の場合と定義した。

治療効果判定基準（J201 試験）

治療効果	定義	標的病変		非標的病変		脾臓、 肝臓	皮膚 ^a	末梢血	骨髄
		リンパ節	節外性病変	リンパ節	節外性病変				
CR	すべての病変の消失	正常	消失	正常	消失	正常	正常	正常 ^b	正常
CRu	Bulky 病変における安定した残存腫瘍	75%以上の減少 ^c		正常	消失	正常	正常	正常 ^b	正常
PR	病変の退縮	50%以上の減少 ^c		正常又は非増大	消失又は非増大	増大なし	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
SD	完全/部分寛解が得られないが、進行もない	大きさの変化なし		CR、PR、PDのいずれにも判定されない	CR、PR、PDのいずれにも判定されない	大きさの変化なし	大きさの変化なし	変化なし	変化なし
RD/ PD	新たな病変の出現又は既存の病変の増大	新たな出現又は50%以上の増加 ^d		増大又は再腫大	増大又は再出現	新たな出現又は50%以上の増加	50%以上の増加	新たな出現又は50%以上の増加 ^e	再出現
評価不能	—	—	—	—	—	—	—	—	—

a：皮膚病変は modified severity-weighted assessment tool（mSWAT）スコアにより計算した。

b：異常リンパ球が5%未満であり、異常リンパ球を含むリンパ球数が $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($4 \times 10^9/\text{L}$) 未満であれば、完全寛解を得たと判断した。

c：測定可能病変の長径と短径の積和により計算した。

d：測定可能病変の積和が最低値から50%以上増加した場合と定義した。

e：異常リンパ球数が最低値から50%以上増加し、かつ異常リンパ球を含むリンパ球数が $4 \times 10^9/\text{L}$ 以上の場合と定義した。

総合効果判定の定義（J201 試験）

総合効果	定義
CR	以下のすべてを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 標的病変の評価：正常 節性非標的病変の評価：正常 節外性非標的病変の評価：消失 肝腫大、脾腫の有無の評価：正常 皮膚病変の評価：正常（皮膚病変がない） 末梢血病変の評価：正常 骨髄浸潤の評価：正常、又は治療前評価時に陰性
CRu	以下のすべてを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 標的病変の評価：75%以上の減少 節性非標的病変の評価：正常 節外性非標的病変の評価：消失 肝腫大、脾腫の有無の評価：正常 皮膚病変の評価：正常（皮膚病変がない） 末梢血病変の評価：正常 骨髄浸潤の評価：正常、又は治療前評価時に陰性
PR	以下のすべてを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 標的病変の評価：50%以上の減少 節性非標的病変の評価：正常又は非増大 節外性非標的病変の評価：消失又は非増大（上部消化管病変の内視鏡評価は未検でも可） 肝腫大、脾腫の有無の評価：正常又は増大なし 皮膚病変の評価：正常又は50%以上の減少 末梢血病変の評価：正常又は50%以上の減少 骨髄浸潤の評価：問わない（未検でも可）

V. 治療に関する項目

総合効果	定義
SD	PR 未満だが、PD ではない。
RD/PD	以下のいずれかを満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 標的病変の評価: 新たな出現又は 50%以上の増加 節性非標的病変の評価: 増大又は再腫大 節外性非標的病変の評価: 増大又は再出現 肝腫大、脾腫の有無の評価: 新たな出現又は 50%以上の増悪 皮膚病変の評価: 50%以上の増加 末梢血病変の評価: 新たな出現又は 50%以上の増加 骨髄浸潤の評価: 再出現 新病変の出現 (治療前評価時に皮膚病変が認められた患者の皮膚病変を除く)

(2)臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (J103 試験)

本剤錠剤を単回経口投与したときの薬物動態 (Part1)、本剤カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティの比較 (Part2・Group1)、及びバレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価 (Part2・Group2) した。

Part1: 日本人健康成人男性を対象として、バレメトスタット 50mg、100mg 又は 200mg (各投与量 6 例) を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態及び安全性を検討した。副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2) 1)単回投与」参照。

Part2 (Group1): 日本人健康成人男性 16 例 (薬物動態解析対象集団 15 例) を対象として、バレメトスタットのカプセル剤又は錠剤 200mg を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を検討した。副作用は認められなかった。

Part2 (Group2): 日本人健康成人男性 16 例 (薬物動態解析対象集団 15 例) を対象として、バレメトスタット 200mg を単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事 (高脂肪食) の影響及び安全性を検討した。副作用は、空腹時投与終了後の 1 例に血中フィブリノゲン増加及び C-反応性蛋白増加 (いずれも Grade1) が認められ、投与中止に至った。重篤な副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 1)①高脂肪食 (J103 試験)」参照。

2) 海外第 I 相試験 (U106 試験)

外国人健康成人、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者 (各 8 例) を対象として、バレメトスタット 50mg を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態及び安全性を検討した。健康成人、肝機能障害患者のいずれの群においても副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.10. 特定の背景を有する患者」参照。

3) 国内第 I 相試験 (J104 試験)

日本人健康成人男性 32 例 [イトラコナゾール併用 16 例、フルコナゾール併用 16 例 (薬物解析対象集団: イトラコナゾール併用 16 例、フルコナゾール併用 13 例)] を対象として、イトラコナゾール (P-gp 阻害作用を併せ持つ強い CYP3A 阻害剤) 又はフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) の反復経口投与が、バレメトスタット 25mg を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響と安全性を検討した。いずれの投与群においても副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 2)①イトラコナゾール (J104 試験)」、「VII.1.(4) 2)②フルコナゾール (J104 試験)」参照。

4) 海外第 I 相試験 (U105 試験)

外国人健康成人男性 8 例に、¹⁴C バレメトスタットトシル酸塩 (約 200mg/150 μ Ci のバレメトスタットに相当) 水溶液を空腹時に単回投与したときのマスバランス及び安全性を評価した。副作用は、下痢が 1 例に認められた。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」、「VII.7.排泄」参照。

5) 国内第 I 相試験 (J107 試験)

日本人健康成人 20 例を対象として、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) の反復経口投与が、バレメトスタット 200mg を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす影響及び安全性を検討した。副作用は、バレメトスタット単独投与では認められず、リファンピシンとの併用においてバレメトスタット投与後に咽頭痛が 1 例認められた。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 2)③リファンピシン (J107 試験)」参照。

6) 国内第 I 相試験 (J109 試験)

日本人健康成人 28 例にバレメトスタット 200mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのバレメトスタットの薬物動態に及ぼす食事 (低脂肪食) の影響及び安全性を検討した。副作用は、空腹時及び食後投与のいずれにおいても認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 1)②低脂肪食 (J109 試験)」参照。

7) 国際共同第 I 相試験 (J101 試験)

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 (再発、再燃又は難治性となった成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を含む) を対象として、心電図測定時点の血漿中バレメトスタット濃度が測定可能であった 77 例のデータに基づき、血漿中バレメトスタット濃度と $\Delta QTcF$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討した。その結果、血漿中バレメトスタット濃度の上昇に伴い $\Delta QTcF$ が増加することが示唆されたものの、Cycle 1 Day 15 のバレメトスタットの C_{max} (幾何平均値) で予測された $QTcF$ 延長の 90%CI は、300mg までの用量範囲では 10ms 未満であり、200mg では 5.428ms であった。これらの結果から、本薬の臨床用量では臨床的に重要な $QTcF$ の延長 (10ms 超の延長) を引き起こす可能性は低いことが示唆された。(「V.5.(3) 1) 国際共同第 I 相試験 (J101 試験)」参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

V. 治療に関する項目

(3)用量反応探索試験

1) 国際共同第 I 相試験 (J101 試験) ⁵⁾

① 方法

目的	非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者 (ATL 患者を含む) でのパレメトスタットトシル酸塩単剤の反復投与時の安全性及び薬物動態を評価し、次相以降の推奨用量を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、2 パート (用量漸増、用量拡大)
対象	<p>NHL 患者 (ATL 及び PTCL を含む) 登録例数 : 78 例 安全性解析対象集団 (少なくとも 1 回パレメトスタットトシル酸塩を投与した例) 及び有効性解析対象集団 (少なくとも 1 回パレメトスタットトシル酸塩を投与した例) : 77 例 (うち ATL 患者 14 例 (150mg 投与 2 例、200mg 投与 12 例)) MTD 解析対象集団には用量漸増パートに組み入れられた 25 例が含まれた。 主な選択基準 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢 20 歳以上 (日本) /18 歳以上 (米国) WHO 分類 (2016 年) で NHL と診断され、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 ECOG PS 0 又は 1 少なくとも 1 つの評価可能病変 (測定可能病変、又は効果判定の対象となる末梢血病変又は皮膚病変のいずれかの病変) を有する患者 <p><ATL 患者の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 抗 HTLV-1 抗体が陽性であり、ATL の病型分類にて、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。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 (部分寛解後の再燃も含む) 又は治療抵抗性と診断されている患者 <p>*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</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 選択基準に示していない T 細胞リンパ系悪性腫瘍又は T 細胞白血病と診断された患者 中枢神経浸潤の既往症又は合併症を有する患者 以下のいずれかの既往症 (登録前 6 ヶ月以内) 又は合併症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 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 (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 Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチーを有する患者 登録前に QT/QTc の延長がある患者 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等
投与方法	<p>パレメトスタットトシル酸塩を 1 日 1 回、空腹時 (食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後) に経口投与し、投与間隔は 12 時間以上を空けた。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投与を継続した*。</p> <p>用量漸増パート:各コホートでは 150、200、250、及び 300mg/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 200mg/日を投与した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>用量漸増パート (n=25) 用量拡大パート (n=52)</p> <p>パレメトスタット150mg/日 (n=7) パレメトスタット200mg/日 (n=9) パレメトスタット250mg/日 (n=7) パレメトスタット300mg/日 (n=2)</p> <p>パレメトスタット200mg/日</p> </div> <p>* CYP3A の強い阻害剤又は P-gp 阻害剤をパレメトスタットと併用している場合は、併用注意薬使用時の減量基準に従ってパレメトスタットの投与量を減量した。パレメトスタットに関連する有害事象が発現した場合、治験薬関連の毒性に対する休薬の基準に従ってパレメトスタットを休薬した。パレメトスタットの投与を再開する場合、休薬前と同一の投与量で再開した。同じ事象のために 2 度目の休薬が必要となった場合、治験薬減量方法に従って投与再開時にパレメトスタットの投与量を 1 段階 (50mg) 減量した (最大 2 段階まで減量を許容した)。パレメトスタットに</p>

	関連する有害事象によってバレメトスタットの投与量を減量した場合、減量後の再増量は許容しなかった。なお、投与量が1日1回50mgの場合はそれ以上減量しなかった。
評価項目	<p>【安全性の主要評価項目】 有害事象、各用量レベルの用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) の発現割合 等</p> <p>【安全性の副次評価項目】 バレメトスタットの最大耐用量 (maximum tolerated dose : MTD)</p> <p>【有効性の副次評価項目】 「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)、又は一部改変した ATL 効果判定基準 (2009年) に基づく抗腫瘍効果 (奏効率、奏効期間、奏効までの期間)</p>
解析方法	<p>【有効性】 有効性解析対象集団のうちバレメトスタット 200mg/日を投与した ATL12 例を対象とし、有効性の解析は、後治療の HSCT 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% CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。Waterfall プロットを用いて、各患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 以上が認められた患者を対象に、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。病型別のサブグループ解析を実施した。</p> <p>【安全性】 安全性解析対象集団を対象とし、有害事象名は MedDRA Ver.23.1、重症度分類は NCI CTCAE Ver.4.0 に準じた。日本人患者及び ATL 患者のサブグループ解析を実施した。</p>

注) 本剤の効能又は効果は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」である。また、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

注) 本成績の有効性については、承認を受けた用法及び用量のみを記載している。

V. 治療に関する項目

② 患者背景

安全性解析対象集団^a

パラメータ	バレメトスタット 150mg 群 n=7	バレメトスタット 200mg 群 n=61	バレメトスタット 250mg 群 n=7	バレメトスタット 300mg 群 n=2	Total N=77
年齢					
平均値±標準偏差	64.7±8.71	65.6±10.47	66.7±13.15	67.5±2.12	65.6±10.32
中央値 (最小値, 最大値)	61.0 (54, 75)	69.0 (37, 82)	66.0 (54, 88)	67.5 (66, 69)	68.0 (37, 88)
年齢集団、例数 (%)					
65 歳未満	4 (57.1)	24 (39.3)	3 (42.9)	0 (0.0)	31 (40.3)
65 歳以上	3 (42.9)	37 (60.7)	4 (57.1)	2 (100.0)	46 (59.7)
性別、例数 (%)					
男性	2 (28.6)	36 (59.0)	6 (85.7)	1 (50.0)	45 (58.4)
女性	5 (71.4)	25 (41.0)	1 (14.3)	1 (50.0)	32 (41.6)
登録の国、例数 (%)					
日本	7 (100.0)	30 (49.2)	7 (100.0)	2 (100.0)	46 (59.7)
米国	0 (0.0)	31 (50.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (40.3)
人種、例数 (%)					
アジア人	7 (100.0)	33 (54.1)	7 (100.0)	2 (100.0)	49 (63.6)
白人	0 (0.0)	22 (36.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (28.6)
黒人又はアフリカ 系アメリカ人	0 (0.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
体重 (kg)					
平均値±標準偏差	57.81± 10.67	70.92± 20.08	56.46± 8.46	52.90± 16.12	67.95± 19.26
中央値 (最小値, 最大値)	60.00 (41.0, 72.2)	66.90 (38.6, 114.1)	57.70 (40.3, 64.4)	52.90 (41.5, 64.3)	64.30 (38.6, 114.1)
BMI、例数 (%)					
25 未満	6 (85.7)	29 (47.5)	7 (100.0)	2 (100.0)	44 (57.1)
25 以上	1 (14.3)	31 (50.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (41.6)
不明	0	1	0	0	1
ECOG PS、例数 (%)					
0	4 (57.1)	30 (49.2)	5 (71.4)	1 (50.0)	40 (51.9)
1	3 (42.9)	30 (49.2)	2 (28.6)	1 (50.0)	36 (46.8)
4 ^b	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Cell type、例数 (%)					
T 細胞リンパ腫	4 (57.1)	54 (88.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (75.3)
PTCL	2 (28.6)	42 (68.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (57.1)
ATL	2 (28.6)	12 (19.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (18.2)
B 細胞リンパ腫	3 (42.9)	7 (11.5)	7 (100.0)	2 (100.0)	19 (24.7)
ATL の病型、例数 (%) ^c					
急性型	1 (50.0)	6 (50.0)	- (-)	- (-)	7 (50.0)
リンパ腫型	1 (50.0)	6 (50.0)	- (-)	- (-)	7 (50.0)
前治療のライン数					
平均値±標準偏差	3.1±2.67	3.0±2.09	2.4±1.99	2.0±1.41	2.9±2.09
中央値 (最小値, 最大値)	2.0 (1, 8)	2.0 (1, 8)	2.0 (0 ^d , 6)	2.0 (1, 3)	2.0 (0 ^d , 8)
ベースラインのクレアチニンクリアランス (mL/min)、例数 (%)					
30 以上 60 未満	2 (28.6)	19 (31.1)	2 (28.6)	1 (50.0)	24 (31.2)
60 以上 90 未満	2 (28.6)	21 (34.4)	3 (42.9)	1 (50.0)	27 (35.1)
90 以上	3 (42.9)	21 (34.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	26 (33.8)

a : ATL 患者を含むすべての NHL 患者

b : PS : 4 の 1 例は、スクリーニング時点では PS : 0 だったが day1 の投与開始前に PS : 4 となった。

c : 割合は、ATL を分母とした患者数を用いて算出。

d : 250mg/日群の 1 例は、DLBCL と診断される前に B 細胞由来リンパ腫であった。B 細胞由来リンパ腫に対して R-CHOP 療法に続いてリツキシマブとベンダムスチンの併用療法を実施したが、初回組織診で DLBCL と診断された後、登録前に抗リンパ腫療法は実施しなかった。

有効性解析対象集団 (ATL 患者集団)

パラメータ		パレトスタット 200mg 群 n=12	
同意取得時の年齢 (歳)	平均値±標準偏差	64.3±12.50	
	中央値 (最小値, 最大値)	66.5 (37, 78)	
年齢集団、例数 (%)	65 歳未満	6 (50.0)	
	65 歳以上	6 (50.0)	
性別、例数 (%)	男性	7 (58.3)	
	女性	5 (41.7)	
人種、例数 (%)	アジア人	7 (58.3)	
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (41.7)	
登録の国、地域、例数 (%)	米国	5 (41.7)	
	日本	7 (58.3)	
体重 (kg)	平均値±標準偏差	68.66±20.160	
	中央値 (最小値, 最大値)	67.30 (38.6, 111.0)	
BMI、例数 (%)	25 未満	6 (50.0)	
	25 以上	5 (41.7)	
	不明	1	
ECOG PS、例数 (%)	0	7 (58.3)	
	1	4 (33.3)	
	4 ^a	1 (8.3)	
ATL の病型、例数 (%)	急性型	6 (50.0)	
	リンパ腫型	6 (50.0)	
ATL の最初の診断からパレトスタットの最初の投与までの時間 (日)	n	11	
	平均値±標準偏差	952.5±894.77	
	中央値 (最小値, 最大値)	589.0 (208, 3089)	
ATL に対する前治療レジメンの数	平均値±標準偏差	3.0±2.00	
	中央値 (最小値, 最大値)	2.0 (1, 7)	
ATL に対する前治療レジメンの数、例数 (%)	1	2 (16.7)	
	2	6 (50.0)	
	4 以上	4 (33.3)	
化学療法歴、例数 (%)	レナリドミド前治療歴	あり	2 (16.7)
		なし	10 (83.3)
	モガムリズマブ前治療歴	あり	6 (50.0)
		なし	6 (50.0)
	モガムリズマブ前治療歴 (あり、なし) × ATL に対する前治療レジメンの数 (1, 2 以上)	あり×1	1 (8.3)
		あり×2 以上	5 (41.7)
	なし×1	1 (8.3)	
	なし×2 以上	5 (41.7)	
ATL に対する放射線療法歴、例数 (%)	あり	1 (8.3)	
	なし	11 (91.7)	
HSCT 歴、例数 (%)	あり	2 (16.7)	
	同種幹細胞移植	2 (16.7)	
	なし	10 (83.3)	
NCI-ODWG 基準による肝機能障害分類、例数 (%)	正常	10 (83.3)	
	軽度	2 (16.7)	
ベースライン時 eGFR (mL/min/1.73m ²)、例数 (%)	30 以上 60 未満	3 (25.0)	
	60 以上 90 未満	8 (66.7)	
	90 以上	1 (8.3)	
ベースライン時クレアチニンクリアランス (mL/min)、例数 (%)	30 以上 60 未満	3 (25.0)	
	60 以上 90 未満	6 (50.0)	
	90 以上	3 (25.0)	

a : PS : 4 の 1 例は、スクリーニング時点では PS : 0 だったが 1 日目の投与開始前に PS : 4 となった。
データカットオフ日 : 2020 年 11 月 2 日

③ 結果 (データカットオフ日：2020年11月2日)

安全性 [主要評価項目]

全患者

安全性解析対象集団 77 例の副作用発現率は 87.0% (67/77 例) であった。

主な副作用は、血小板数減少 55.8% (43 例)、味覚不全 50.6% (39 例)、貧血 35.1% (27 例)、脱毛症 33.8% (26 例)、好中球数減少 32.5% (25 例)、リンパ球数減少 28.6% (22 例)、白血球数減少 27.3% (21 例)、下痢 22.1% (17 例) 等であった。Grade 3 以上の副作用は 51.9% (40 例) に認められ、リンパ球数減少 22.1% (17 例)、好中球数減少 20.8% (16 例)、血小板数減少 14.3% (11 例)、白血球数減少 13.0% (10 例) 等であった。

重篤な副作用は 9.1% (7 例) に認められ、内訳はニューモシスチス・イロベチイ肺炎 3.9% (3 例)、サイトメガロウイルス感染 2.6% (2 例)、発熱性好中球減少症、発熱、感染及び尿閉が各 1.3% (1 例) であった。投与中止に至った副作用は、2.6% (2 例) に認められ、内訳はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び大腸炎であった。死亡に至った副作用はなかった。

10%以上に認められた全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用

	全 Grade		Grade 3 以上	
	全患者 (N=77)	日本人 (n=46)	全患者 (N=77)	日本人 (n=46)
すべての副作用発現患者	67 (87.0)	45 (97.8)	40 (51.9)	31 (67.4)
血小板数減少	43 (55.8)	39 (84.8)	11 (14.3)	9 (19.6)
味覚不全	39 (50.6)	27 (58.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	27 (35.1)	22 (47.8)	6 (7.8)	3 (6.5)
脱毛症	26 (33.8)	19 (41.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	25 (32.5)	21 (45.7)	16 (20.8)	13 (28.3)
リンパ球数減少	22 (28.6)	21 (45.7)	17 (22.1)	16 (34.8)
白血球数減少	21 (27.3)	20 (43.5)	10 (13.0)	9 (19.6)
下痢	17 (22.1)	8 (17.4)	1 (1.3)	1 (2.2)
悪心	14 (18.2)	6 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (15.6)	11 (23.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (13.0)	8 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	8 (10.4)	8 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (9.1)	7 (15.2)	5 (6.5)	5 (10.9)
斑状丘疹状皮疹	7 (9.1)	4 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	6 (7.8)	6 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	6 (7.8)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	6 (7.8)	5 (10.9)	1 (1.3)	1 (2.2)
倦怠感	6 (7.8)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (7.8)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	5 (6.5)	5 (10.9)	3 (3.9)	3 (6.5)
皮膚乾燥	5 (6.5)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	5 (6.5)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	5 (6.5)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	5 (6.5)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver. 23.1

発現例数 (%)

サブグループ解析（日本人）

副作用は 97.8%（45/46 例）に認められた。

主な副作用は、血小板数減少 84.8%（39 例）、味覚不全 58.7%（27 例）、貧血 47.8%（22 例）、好中球数減少、リンパ球数減少各 45.7%（21 例）、白血球数減少 43.5%（20 例）、脱毛症 41.3%（19 例）等であった。

Grade 3 以上の副作用は 67.4%（31 例）に認められ、好中球数減少 28.3%（13 例）、リンパ球数減少 34.8%（16 例）、血小板数減少及び白血球数減少各 19.6%（9 例）等であった。重篤な副作用は 13.0%（6 例）に認められ、内訳はニューモシスチス・イロベチイ肺炎 6.5%（3 例）、サイトメガロウイルス感染 4.3%（2 例）、発熱、感染及び尿閉が各 2.2%（1 例）であった。

投与中止に至った副作用は、4.3%（2 例）に認められ、内訳はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び大腸炎であった。

死亡に至った副作用はなかった。

サブグループ解析（ATL 患者）

バレメトスタット 200mg が投与された ATL 患者 12 例のサブグループ解析における副作用は 83.3%（10/12 例）に認められた。主な副作用は、血小板数減少 58.3%（7 例）、味覚不全 50.0%（6 例）、脱毛症及び好中球数減少各 41.7%（5 例）、貧血及び白血球数減少各 25.0%（3 例）であった。重篤な副作用として尿閉、サイトメガロウイルス感染が各 8.3%（1 例）認められた。

投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用はなかった。

用量制限毒性

MTD 解析対象集団では、DLT が 200mg 投与の 9 例中 1 例（Grade 4 の血小板数減少）、300mg 投与の 2 例中 2 例（輸血を必要とする Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板数減少が 1 例、Grade 4 の血小板数減少が 1 例）に発現した。いずれの事象も、バレメトスタットトシル酸塩との因果関係は否定されず、非重篤であり、300mg 投与の 2 例が回復、200mg 投与の 1 例の軽快が確認された。本試験では、300mg までの用量範囲で MTD は決定されなかった。次相以降の推奨用量は、mCRM、予備的な有効性、本試験を通しての毒性プロファイルの臨床的評価、及び PK/薬力学の情報等に基づき、200mg に決定した。

有効性**[副次評価項目]****i) 奏効率**

ATL200mg 群での治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率は 58.3%（95%CI: 27.7～84.8%）であった。200mg 投与の 12 例の病型の内訳は、急性型 6 例、リンパ腫型 6 例であり、病型別での奏効率はそれぞれ 66.7%（4/6 例）、50.0%（3/6 例）であった（サブグループ解析）。最良効果の内訳は、CR が 33.3%（4/12 例）、PR が 25.0%（3/12 例）であった。

奏効率（治験責任医師又は治験分担医師の判定）（有効性解析対象集団）

パラメータ	バレメトスタット 200mg 群 n=12
Best Overall Response、例数 (%)	
CR	4 (33.3)
PR	3 (25.0)
SD	2 (16.7)
PD	2 (16.7)
NE	0 (0.0)
ND	1 (8.3)
ORR (CR+PR)、例数 (%)	7 (58.3)
95%CI	(27.7, 84.8)

ii) 奏効期間

ATL200mg 群での奏効期間の中央値は推定不能であった。データカットオフ日（2020年11月2日）時点では、奏効が認められた患者7例中4例で奏効期間が24週を超えており、うち3例は52週を超えていた。

iii) 奏効までの期間

ATL200mg 群で PR 以上の効果を示した患者は 12 例中 7 例であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.14（7.3～84.1）週であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第 II 相試験（J201 試験）⁶⁾

a 方法

目的	再発又は難治性 ATL 患者におけるバレメトスタットトシル酸塩単剤の有効性を、独立効果判定委員会の判定による奏効率により評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群
対象	<p>再発、再燃、又は難治性 ATL 患者登録例数：25 例 安全性解析対象集団（少なくとも 1 回バレメトスタットトシル酸塩を投与した例）、有効性解析対象集団（少なくとも 1 回バレメトスタットトシル酸塩を投与した例）、Primary Efficacy Analysis Set*：25 例</p> <p>*有効性解析対象集団に含まれる患者のうち、データカットオフ日（2021年4月24日）までに以下の基準を 1 つでも満たした患者集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・独立効果判定委員会により CR、CRu、又は PR と判定された ・バレメトスタットトシル酸塩の投与を中止した ・独立効果判定委員会により Cycle 7 Day 1 の抗腫瘍効果判定が完了した <p>主な選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時の年齢が 20 歳以上 ・抗 HTLV-1 抗体が陽性であり、血液細胞学的又は病理学的に ATL（病型分類にて、急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型）と診断され、再発、再燃、又は難治性*ATL となった患者 ・モガムリズマブ投与歴のある患者、あるいはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した患者 ・ ECOG PS 0～2 ・少なくとも 1 つの評価可能病変（測定可能病変、又は効果判定の対象となる末梢血病変又は皮膚病変のいずれかの病変）を有する患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時の臨床診断で中枢神経系浸潤がある者 ・以下のいずれかの既往症（登録前 6 ヶ月以内）又は合併症を有する者 <ul style="list-style-type: none"> ・慢性うっ血性心不全（NYHA 分類のクラスⅢ以上） ・不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症又は発作が増悪している狭心症）の合併、心筋梗塞の既往 ・血管形成術、ステント・グラフト留置術 ・症候性もしくは治療を要する不整脈又は無症候性の持続性心室性頻拍（ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く） ・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糖尿病 ・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 ・Grade 3 以上の神経障害を有する者 ・スクリーニング時の 12 誘導心電図にて、登録前に QTcF が 470 ms 超の延長を認める者 ・抗菌剤、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感染症（結核性疾患、単純ヘルペス、真菌症等）を有する者 等
投与方法	<p>パレメトスタット 200mg 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）に経口投与した。28 日を 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パレメトスタットの投与を継続した*。</p> <p>* CYP3A の強い阻害剤又は P-gp 阻害剤を併用している場合は、併用注意薬使用時の減量基準に従ってパレメトスタットの投与量を減量した。 パレメトスタットに関連する有害事象が発現した場合、治験薬関連の毒性に対する休薬の基準に従ってパレメトスタットを休薬した。パレメトスタットの投与を再開する場合、休薬前と同一の投与量で再開した。同じ事象のために 2 度目の休薬が必要となった場合、治験薬減量方法に従って投与再開時にパレメトスタットの投与量を 1 段階（50mg）減量した（最大 2 段階まで減量を許容した）。パレメトスタットに関連する有害事象によってパレメトスタットの投与量を減量した場合、減量後の再増量は許容しなかった。なお、投与量が 1 日 1 回 50mg の場合はそれ以上減量しなかった。</p>
評価項目	<p>【有効性の主要評価項目】 独立効果判定委員会の判定による奏効率（最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された患者の割合）</p> <p>【有効性の副次評価項目】 治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効率、病変部位別の最良効果、完全寛解率、病勢コントロール率、奏効までの期間、奏効期間、PFS、OS</p> <p>【安全性評価項目】 有害事象、ECOG PS、体重、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図</p>
解析方法	<p>【有効性の主解析】 解析対象は Primary Efficacy Analysis Set とし、独立効果判定委員会の判定による最良効果及び奏効率について、頻度表を作成し、各割合に対応する 90%CI 及び 95%CI を Clopper-Pearson 法で算出した。独立効果判定委員会の判定による奏効率について、5%以下を帰無仮説とした二項検定を有意水準片側 5%で行った。主解析と同様の解析（二項検定を除く）を、Primary Efficacy Analysis Set に含まれる患者 25 例を対象として、年齢、性別、BMI、ATL 病型分類、再発／再燃／難治性、及び前治療歴別にサブグループ解析を行った。</p> <p>【有効性の副次解析】 解析対象は、有効性解析対象集団とし、治験責任医師又は治験分担医師の判定による最良効果及び奏効率について、頻度表を作成し、各割合に対応する 95%CI を Clopper-Pearson 法で算出した。病変部位別の最良効果について、頻度表を作成した。病勢コントロール率について、頻度表を作成し、各割合に対応する 95%CI を Clopper-Pearson 法で算出した。TTR について、PR 以上が認められた患者を対象に、要約統計量を算出した。奏効期間、PFS、及び OS について、Kaplan-Meier 曲線を作成し、Brookmeyer-Crowley の方法を用いて、生存期間の中央値とその 95%CI を算出した。</p> <p>【安全性】 安全性解析対象集団を対象とし、有害事象名は MedDRA Ver.23.1、有害事象の Grade 判定は、CTCAE Ver.5.0 に準じた。</p>

V. 治療に関する項目

b 患者背景

パラメータ	N=25
同意取得時の年齢 (歳)	
平均値±標準偏差	70.1±5.08
中央値 (最小値, 最大値)	69.0 (59, 84)
年齢集団、例数 (%)	
65 歳未満	1 (4.0)
65 歳以上	24 (96.0)
性別、例数 (%)	
男性	12 (48.0)
女性	13 (52.0)
体重 (kg)	
平均値±標準偏差	60.42±13.826
中央値 (最小値, 最大値)	57.70 (34.5, 82.9)
BMI、例数 (%)	
25 未満	15 (60.0)
25 以上	10 (40.0)
ECOG PS、例数 (%)	
0	13 (52.0)
1	10 (40.0)
2	1 (4.0)
3	1 (4.0)
4	0 (0.0)
ATL の病型、例数 (%)	
急性型	16 (64.0)
リンパ腫型	6 (24.0)
予後不良因子を有する慢性型	3 (12.0)
ATL の最初の診断からパレトスタットの最初の投与までの時間 ^a (日)	
平均値±標準偏差	1329.7±1640.98
中央値 (最小値, 最大値)	761.0 (245, 7573)
ATL に対する前治療レジメンの数	
平均値±標準偏差	3.0±1.70
中央値 (最小値, 最大値)	3.0 (1, 8)
再発/再燃/難治性、例数 (%)	
再発	8 (32.0)
再燃	6 (24.0)
難治性	11 (44.0)
ATL に対する前治療レジメングループの数、例数 (%)	
1	5 (20.0)
2	4 (16.0)
3	9 (36.0)
4 以上	7 (28.0)

a: 例数 24 例

データカットオフ日: 2021 年 4 月 24 日

パラメータ	N=25
化学療法歴、例数 (%)	
レナリドミド前治療歴	
あり	8 (32.0)
なし	17 (68.0)
モガムリズマブ前治療歴	
あり	24 (96.0)
なし	1 (4.0)
モガムリズマブ前治療歴 (あり、なし) × ATL に対する前治療レジメンの数 (1, 2 以上)、例数 (%)	
あり×1	5 (20.0)
あり×2 以上	19 (76.0)
なし×1	0 (0.0)
なし×2 以上	1 (4.0)
ATL 放射線療法歴、例数 (%)	
あり	4 (16.0)
なし	21 (84.0)
HSCT 歴、例数 (%)	
あり	0 (0.0)
なし	25 (100.0)
NCI-ODWG 基準による肝機能障害分類、例数 (%)	
正常	17 (68.0)
軽度	8 (32.0)
中程度	0 (0.0)
重度	0 (0.0)
ベースライン時 eGFR (mL/min/1.73m ²)、例数 (%)	
30 未満	1 (4.0)
30 以上 60 未満	9 (36.0)
60 以上 90 未満	13 (52.0)
90 以上	2 (8.0)
ベースライン時クレアチニンクリアランス (mL/min)、例数 (%)	
30 未満	1 (4.0)
30 以上 60 未満	7 (28.0)
60 以上 90 未満	12 (48.0)
90 以上	5 (20.0)

c 結果（データカットオフ日：2021年4月24日）

有効性

i) 奏効率（主要評価項目）

独立効果判定委員会により最良効果がCR、CRu、又はPRと判定された患者はそれぞれ20.0%（5/25例）、0%（0/25例）、及び28.0%（7/25例）であり、奏効率は48.0%（95%CI: 27.8~68.7%）（P<0.0001、二項検定による比較）であった。P値は有意水準片側5%未満であり、奏効率を5%以下とする帰無仮説は棄却された。

独立効果判定委員会の判定による奏効率（Primary Efficacy Analysis Set）

パラメータ	N=25	90%CI ^a	95%CI ^a	P値 ^b
Best overall response、例数（%）				
CR	5 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)	
CRu	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
PR	7 (28.0)	(13.9, 46.2)	(12.1, 49.4)	
SD	10 (40.0)	(23.6, 58.3)	(21.1, 61.3)	
RD/PD	3 (12.0)	(3.4, 28.2)	(2.5, 31.2)	
NA	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
ND	0 (0.0)	(0.0, 11.3)	(0.0, 13.7)	
ORR (CR+CRu+PR)、例数（%）	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)	P<0.0001

a : Clopper-Pearson 法に基づく

b : 閾値奏効率を5%とした二項検定、片側有意水準5%

ii) 奏効率（主要評価項目のサブグループ解析）

いずれのサブグループでも全体と大きな違いはなく、奏効率に影響を及ぼすと思われる因子は認められなかった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型62.5%（10/16例）、リンパ腫型16.7%（1/6例）、予後不良因子を有する慢性型33.3%（1/3例）であった。

モガムリズマブの前治療歴がある患者（24例）の奏効率は45.8%（95%CI: 25.6~67.2%）、モガムリズマブの前治療歴がない患者では1/1例の奏効が認められた。

独立効果判定委員会の判定による奏効率（サブグループ解析）（Primary Efficacy Analysis Set）

サブグループ	N	ORR (CR+CRu+PR)、例数（%）	90%CI ^a	95%CI ^a
全体	25	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)
年齢				
65歳未満	1	1 (100.0)	(5.0, 100.0)	(2.5, 100.0)
65歳以上	24	11 (45.8)	(28.2, 64.2)	(25.6, 67.2)
性別				
男性	12	7 (58.3)	(31.5, 81.9)	(27.7, 84.8)
女性	13	5 (38.5)	(16.6, 64.5)	(13.9, 68.4)
BMI				
25未満	15	6 (40.0)	(19.1, 64.0)	(16.3, 67.7)
25以上	10	6 (60.0)	(30.4, 85.0)	(26.2, 87.8)
ATL病型分類				
急性型	16	10 (62.5)	(39.1, 82.2)	(35.4, 84.8)
リンパ腫型	6	1 (16.7)	(0.9, 58.2)	(0.4, 64.1)
予後不良因子を有する慢性型	3	1 (33.3)	(1.7, 86.5)	(0.8, 90.6)

V. 治療に関する項目

サブグループ	N	ORR (CR+CRu+PR)、 例数 (%)	90%CI ^a	95%CI ^a
再発/再燃/難治性				
再発	8	3 (37.5)	(11.1, 71.1)	(8.5, 75.5)
再燃	6	4 (66.7)	(27.1, 93.7)	(22.3, 95.7)
難治性	11	5 (45.5)	(20.0, 72.9)	(16.7, 76.6)
レナリドミド前治療歴				
あり	8	4 (50.0)	(19.3, 80.7)	(15.7, 84.3)
なし	17	8 (47.1)	(26.0, 68.9)	(23.0, 72.2)
モガムリズマブ前治療歴				
あり	24	11 (45.8)	(28.2, 64.2)	(25.6, 67.2)
なし	1	1 (100.0)	(5.0, 100.0)	(2.5, 100.0)
HSCT 歴				
なし	25	12 (48.0)	(30.5, 65.9)	(27.8, 68.7)

a : Clopper-Pearson 法に基づく

iii) 完全寛解率、病勢コントロール率、病変部位別の最良効果、奏効までの期間、奏効期間（副次評価項目）

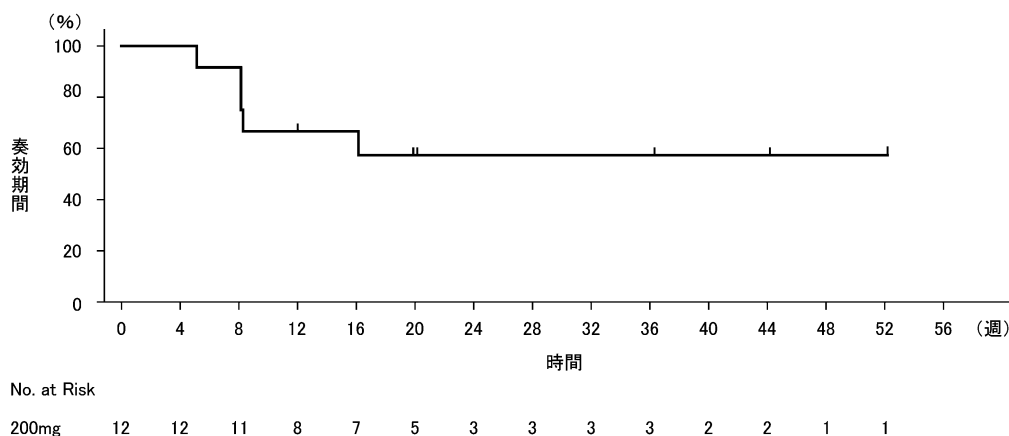
独立効果判定委員会により最良効果が CR、CRu、PR、又は SD と判定された患者はそれぞれ 20.0% (5/25 例)、0% (0/25 例)、28.0% (7/25 例) 及び 40.0% (10/25 例) であり、完全寛解率は 20.0% (95%CI: 6.8~40.7%)、病勢コントロール率は 88.0% (95%CI: 68.8~97.5%) であった。

独立効果判定委員会の判定による最良効果は、標的病変では、評価対象患者 20 例中、CR が 30.0% (6/20 例)、CRu が 10.0% (2/20 例)、PR が 10.0% (2/20 例) であり、奏効率は 50.0% (10/20 例) であった。皮膚病変では、評価対象患者 7 例中、CR が 14.3% (1/7 例)、PR が 28.6% (2/7 例) であり、奏効率は 42.9% (3/7 例) であった。末梢血病変では、評価対象患者 9 例中、CR が 22.2% (2/9 例)、PR が 66.7% (6/9 例) であり、奏効率は 88.9% (8/9 例) であった。

最良効果が CR、CRu、又は PR と判定された患者（奏効患者）12 例を対象に算出した奏効までの期間の中央値（範囲）は 6.21 (4.1~24.1) 週であった。

独立効果判定委員会の判定に基づく奏効期間の中央値は推定不能 (95%CI: 8.14 週~推定不能) であった。奏効患者 12 例のうち、41.7% (5/12 例) がデータカットオフ日までに RD/PD と判定されたか死亡（死因にかかわらず）し、58.3% (7/12 例) が後治療開始前に実施した最後の評価可能な抗腫瘍効果判定日に打ち切りとなった。打ち切りの理由は、50.0% (6/12 例) が奏効の持続、8.3% (1/12 例) がその他でした。奏効期間は、奏効患者 12 例中 8 例で 12 週以上、3 例で 24 週以上であった。奏効患者 12 例の奏効期間は 5.1 週から 52.1 週であった。

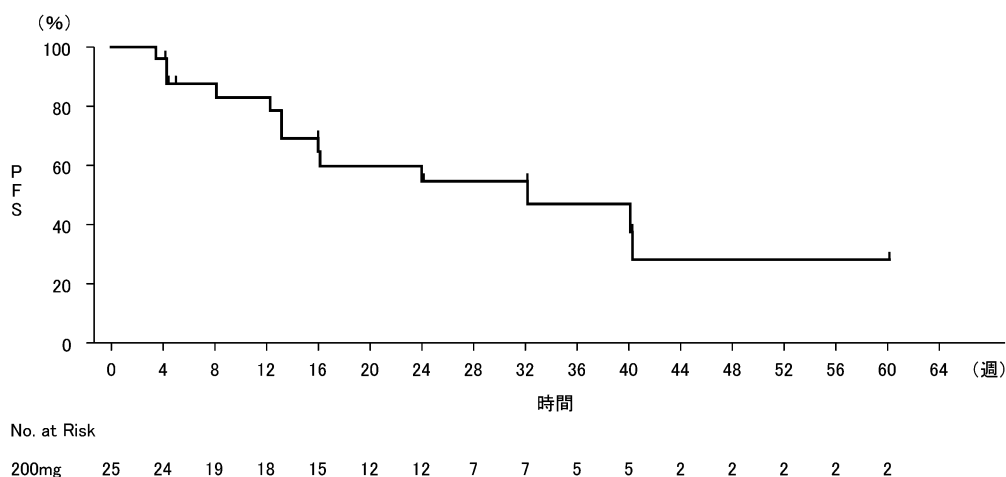
独立効果判定委員会の判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）



iv) PFS（副次評価項目）

独立効果判定委員会の判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は 32.14 週（95%CI: 13.14 週～推定不能）であった。独立効果判定委員会の判定により、52.0%（13/25 例）がデータカットオフ日までに RD/PD と判定されたか死亡（死因にかかわらず）し、48.0%（12/25 例）が後治療開始前に実施した最後の評価可能な抗腫瘍効果判定日に打ち切りとなった。打ち切りの理由は、32.0%（8/25 例）が奏効の持続、12.0%（3/25 例）が後治療の開始、4.0%（1/25 例）がその他であった。

独立効果判定委員会の判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）



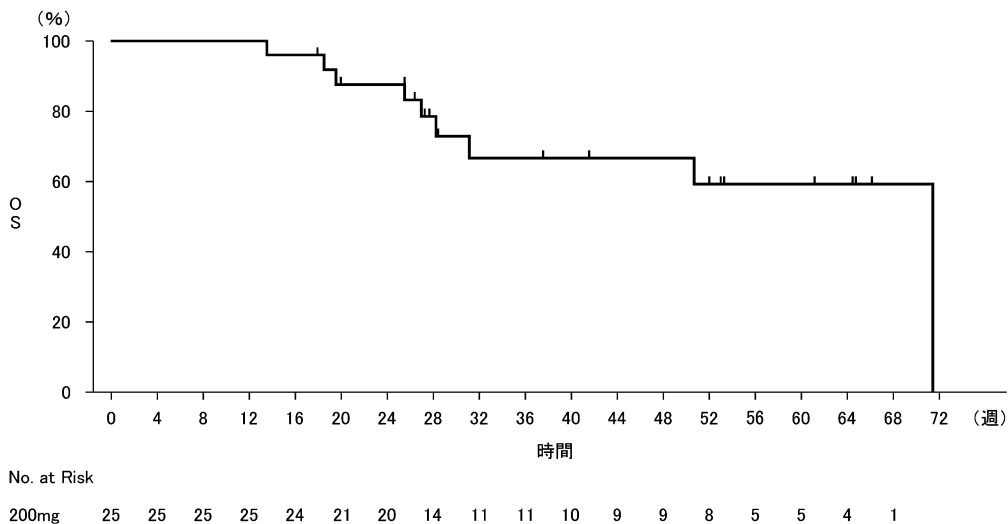
v) OS（副次評価項目）

OS の中央値は 71.43 週（95%CI: 28.29～71.43 週）であった。データカットオフ日までに 36.0%（9/25 例）が死亡（死因にかかわらず）し、64.0%（16/25 例）が最後の生存確認日に打ち切りとなった。打ち切りの理由は、いずれも生存確認であった。

全生存期間：J201 試験（有効性解析対象集団）

	N=25
死亡	9 (36.0)
打ち切り	16 (64.0)
生存	16 (64.0)
追跡不能	0 (0.0)
中央値 (週)	71.43
95%CI	(28.29, 71.43)

OS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団)



安全性

安全性解析対象集団 25 例の副作用発現率は、96.0% (24/25 例) であった。

主な副作用は、血小板数減少 80.0% (20 例)、貧血 44.0% (11 例)、脱毛症 40.0% (10 例)、味覚不全 36.0% (9 例)、リンパ球数減少、好中球数減少、及び白血球数減少が各 20.0% (5 例) 等であった。

Grade 3 以上の副作用は 56.0% (14 例) に認められ、血小板数減少 32.0% (8 例)、貧血 24.0% (6 例)、リンパ球数減少 16.0% (4 例)、白血球数減少 12.0% (3 例) 等であった。

重篤な副作用は 28.0% (7 例) に認められ、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染再燃、肺炎、発熱性好中球減少症、心不全、四肢静脈血栓症、下部消化管出血、肝機能異常、急性腎障害、血小板数減少が各 4.0% (1 例) であった。

投与中止に至った副作用は 8.0% (2 例) に認められ、心不全及び血小板数減少が各 4.0% (1 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用一覧

基本語	全患者 (N=25)	Grade 3 以上 (N=25)	基本語	全患者 (N=25)	Grade 3 以上 (N=25)
すべての副作用	24 (96.0)	14 (56.0)	低リン酸血症	1 (4.0)	0 (0.0)
血小板数減少	20 (80.0)	8 (32.0)	亜鉛欠乏	1 (4.0)	0 (0.0)
貧血	11 (44.0)	6 (24.0)	感覚鈍麻	1 (4.0)	0 (0.0)
脱毛症	10 (40.0)	0 (0.0)	心不全	1 (4.0)	1 (4.0)
味覚不全	9 (36.0)	0 (0.0)	高血圧	1 (4.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	5 (20.0)	4 (16.0)	四肢静脈血栓症	1 (4.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (20.0)	2 (8.0)	肺出血	1 (4.0)	0 (0.0)
白血球数減少	5 (20.0)	3 (12.0)	腹部不快感	1 (4.0)	0 (0.0)
食欲減退	4 (16.0)	1 (4.0)	腹部膨満	1 (4.0)	0 (0.0)
口内炎	3 (12.0)	0 (0.0)	下痢	1 (4.0)	0 (0.0)
倦怠感	3 (12.0)	0 (0.0)	下部消化管出血	1 (4.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス 感染再燃	2 (8.0)	1 (4.0)	肝機能異常	1 (4.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス 血症	2 (8.0)	0 (0.0)	湿疹	1 (4.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)	2 (8.0)	多形紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)
低亜鉛血症	2 (8.0)	0 (0.0)	爪の障害	1 (4.0)	0 (0.0)
悪心	2 (8.0)	0 (0.0)	発疹	1 (4.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (8.0)	0 (0.0)	紅斑性皮疹	1 (4.0)	0 (0.0)
疲労	2 (8.0)	0 (0.0)	急性腎障害	1 (4.0)	1 (4.0)
発熱	2 (8.0)	0 (0.0)	慢性腎臓病	1 (4.0)	1 (4.0)
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	2 (8.0)	0 (0.0)	蛋白尿	1 (4.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス 性脈絡網膜炎	1 (4.0)	1 (4.0)	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (4.0)	1 (4.0)	心電図QT延長	1 (4.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (4.0)	0 (0.0)	ヘモグロビン減少	1 (4.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	体重減少	1 (4.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (4.0)	0 (0.0)			

発現例数 (%)

事象名 : MedDRA ver. 23.1

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

タゼメトスタット臭化水素酸塩

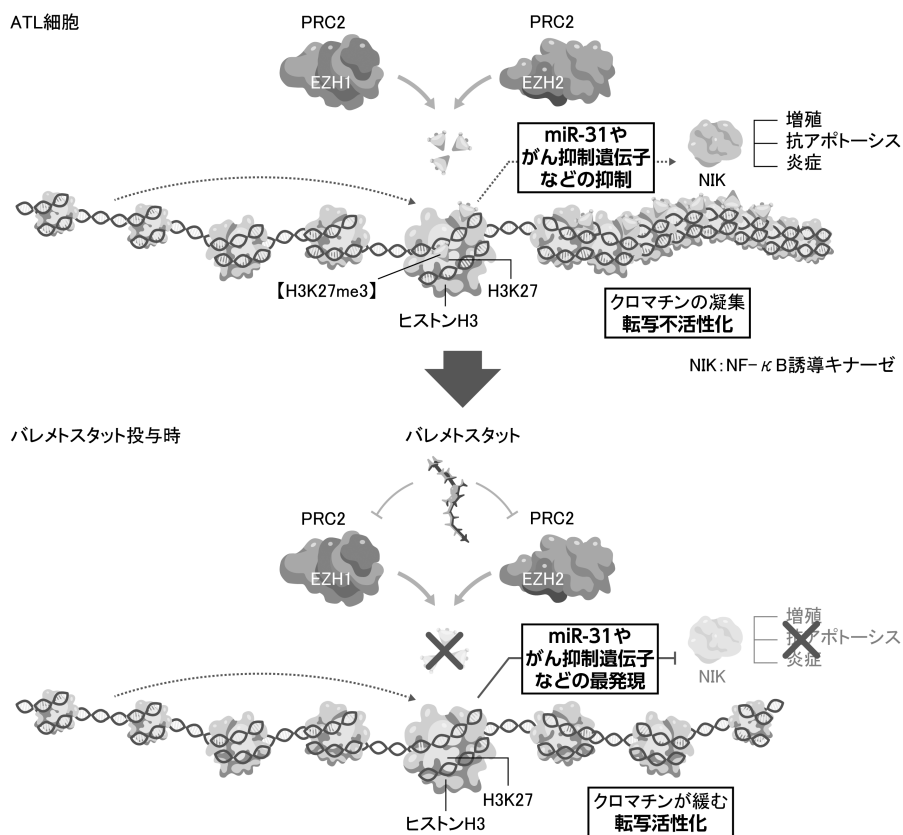
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

バレメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素である EZH1/2 の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。バレメトスタットは EZH1/2 のメチルトランスフェラーゼ活性を阻害することで、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基 (histone H3 lysine 27: H3K27) 等のメチル化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている^{7,8)}。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

EZH1 及び EZH2 は、H3K27 を特異的にメチル化するメチルトランスフェラーゼであり、これらはポリコム抑制複合体 2 (polycomb repressive complex 2: PRC2) と呼ばれる蛋白質複合体を形成することによって、メチルトランスフェラーゼ活性を示す。PRC2 複合体には PRC2-EZH1 及び PRC2-EZH2 の 2 種類があり、それぞれの触媒サブユニットが EZH1 及び EZH2 である^{9,10)}。PRC2-EZH1 と PRC2-EZH2 はともに H3K27 をモノメチル化、ジメチル化、及びトリメチル化することが可能であり、H3K27 がトリメチル化されると、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³⁾、PRC2 複合体は癌の発生・進展等に重要な役割を果たすと考えられている。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) バレメトスタットトシル酸塩の EZH1 及び EZH2 の酵素阻害活性阻害の評価 (*in vitro*)⁷⁾

バレメトスタットトシル酸塩の EZH1 及び EZH2 のメチルトランスフェラーゼ活性に対する阻害活性を評価した。バレメトスタットトシル酸塩を 384 ウェルプレート内にて反応混合液とともに作用させ、各ウェルの放射性同位体取り込み量からメチルトランスフェラーゼ活性の阻害効果を求め、IC₅₀ 値として示した。バレメトスタットトシル酸塩の EZH1 に対する IC₅₀ 値は 10nmol/mL、EZH2 に対する IC₅₀ 値は 6.0nmol/L であった。

2) バレメトスタットトシル酸塩のヒト ATL 由来 TL-Om1 細胞株に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹¹⁾

バレメトスタットトシル酸塩のヒト ATL 由来 TL-Om1 細胞株に対する増殖抑制活性を評価した。バレメトスタットトシル酸塩は 1,000nmol/L を最高濃度として評価した。10 日間のバレメトスタットトシル酸塩処理後の TL-Om1 細胞株に対する 50%増殖抑制濃度は、18.4nmol/L であった。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

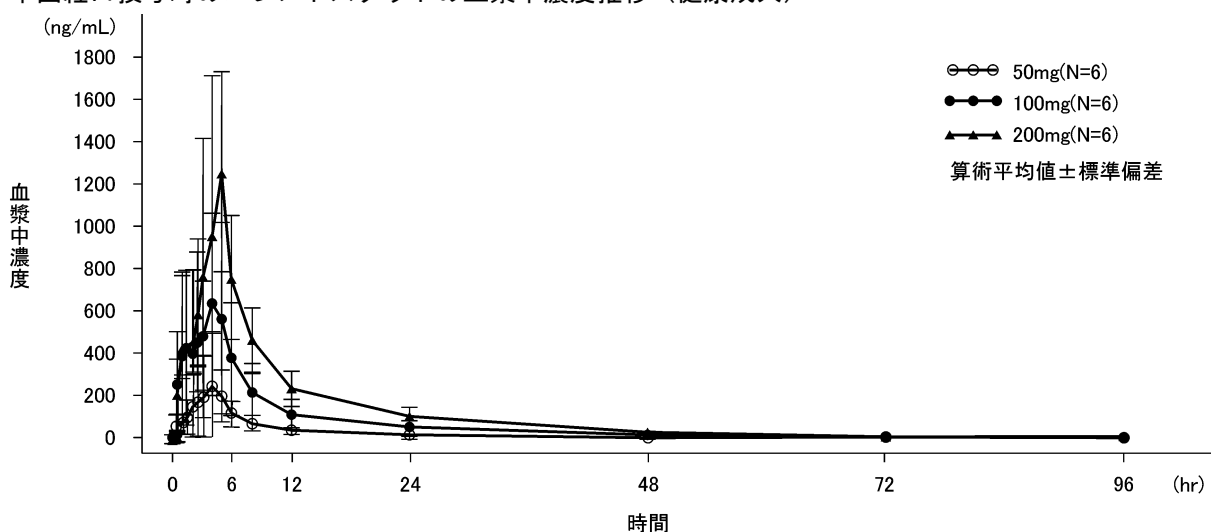
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人（J103 試験）¹²⁾

日本人健康成人男性にバレメトスタット 50mg、100mg 又は 200mg（各投与量 6 例）を空腹時に単回経口投与したときのバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

単回経口投与時のバレメトスタットの血漿中濃度推移（健康成人）



単回経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	V _z /F (L)
50mg (N=6)	386 (236)	1,900 (968)	3.50 (1.50, 5.00)	23.1 (10.1)	35.8 (25.4)	1,410 (1,760)
100mg (N=6)	873 (486)	5,870 (3,220)	4.00 (2.50, 5.00)	20.8 (3.56)	45.7 (74.5)	1,110 (1,520)
200mg (N=6)	1,500 (615)	10,800 (3,740)	4.50 (2.50, 5.00)	20.4 (2.23)	20.5 (7.41)	592 (172)

算術平均値（標準偏差）、T_{max}：中央値（最小値，最大値）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

2) 反復投与

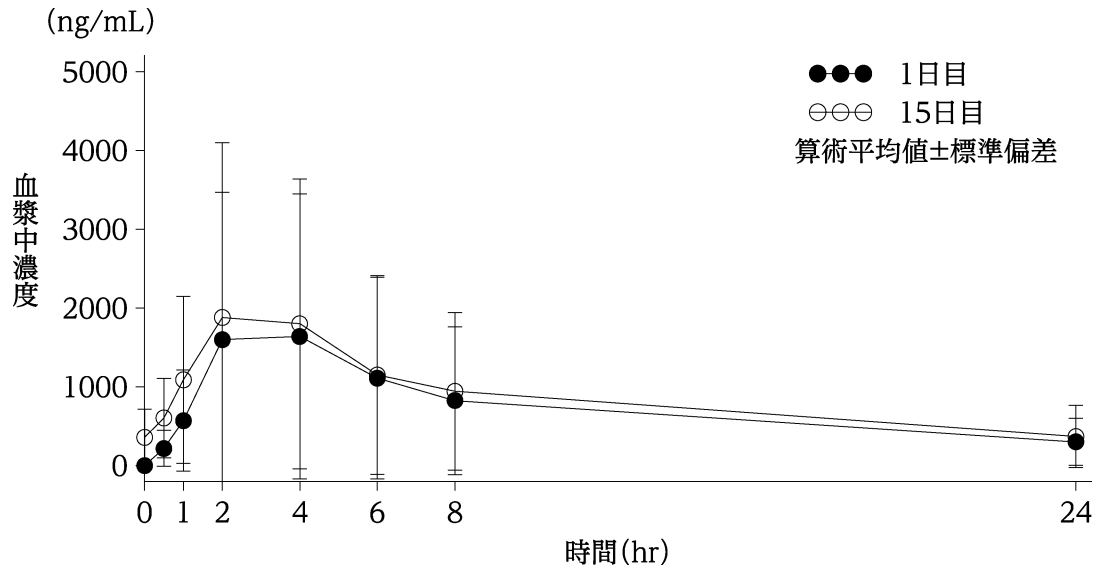
① 再発又は難治性 ATL 患者（J201 試験）⁶⁾

再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫患者 25 例にバレメトスタット 200mg^{注)} を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときのバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。バレメトスタット 200mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 15 日目におけ

るバレメトスタットの累積係数は 1.19 であった。

注) 投与量を減量した 1 例を含む。

反復経口投与時のバレメトスタットの血漿中濃度推移 (再発又は難治性 ATL 患者)



反復経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ (再発又は難治性 ATL 患者)

投与 (例数)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng hr/mL)
1 日目 (N=25)	2,230 (1,880)	2.00 (0.92, 6.07)	18,100 (17,500) ^a
15 日目 (N=25)	2,300 (2,180)	3.79 (0.50, 6.02)	20,800 (20,600) ^b

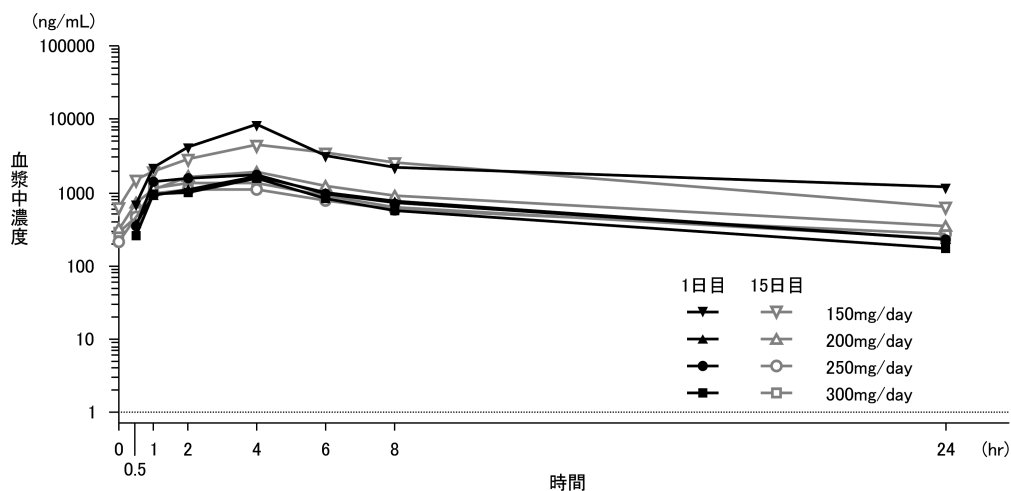
算術平均値 (標準偏差)、 T_{max} : 中央値 (最小値, 最大値)

a: N=23、b: N=21

② NHL 患者 (J101 試験) ⁵⁾

NHL 患者 77 例 (うち ATL 患者 14 例) にバレメトスタットを 150mg、200mg、250mg 及び 300mg の用量で 1 日 1 回経口投与したときの投与 1 日目及び 15 日目のバレメトスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

反復経口投与時のバレメトスタット血漿中濃度推移 (NHL 患者)



反復経口投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ (NHL 患者)

投与 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)
1 サイクル目の 1 日目 (1 日 1 回投与)			
150mg (N=7)	2,170 (1,290) ^b 1,920 (55.0) ^c	2.07 (1.00, 3.95)	16,300 (12,000) ^b 13,400 (75.9) ^c
200mg (N=61) ^d	2,020 (1,100) ^b 1,640 (94.3) ^c	3.93 (0.17, 22.90)	15,600 (10,800) ^b 12,200 (97.2) ^c
250mg (N=7)	1,920 (1,030) ^b 1,630 (75.6) ^c	3.92 (1.02, 4.07)	13,600 (6760) ^b 11,900 (63.8) ^c
300mg (N=2)	2,540, 8,290 ^e	2.03, 3.98 ^e	11,000, 78,500 ^e
1 サイクル目の 15 日目 (1 日 1 回投与)			
150mg (N=7) ^f	1,570 (581) ^b 1,460 (46.3) ^c	2.00 (0.58, 6.02)	10,700 (2670) ^b 10,400 (27.7) ^c
200mg (N=57) ^g	2,300 (1,740) ^b 1,830 (79.1) ^c	3.78 (0.00, 6.05)	19,600 (20,000) ^b 15,200 (74.8) ^c
250mg (N=7)	1,650 (692) ^b 1,510 (51.2) ^c	3.90 (1.03, 4.03)	15,200 (7230) ^b 13,700 (53.0) ^c
300mg (N=2)	2,060, 6,600 ^e	3.97, 4.17 ^e	19,200, 72,900 ^e

a : T_{max} は中央値 (最小値, 最大値) で示す。

b : 算術平均 (標準偏差)

c : 幾何平均 (変動係数%)

d : AUC_{tau} は N=53 で算出

e : 300mg 投与は 2 例の患者の個別値を示す。

f : AUC_{tau} は N=6 で算出

g : AUC_{tau} は N=50 で算出

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 高脂肪食 (J103 試験)¹²⁾

日本人健康成人男性 15 例にバレメトスタット 200mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.487 及び 0.703 であった。

② 低脂肪食 (J109 試験)¹³⁾

日本人健康成人 28 例にバレメトスタット 200mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪食後投与におけるバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.375 及び 0.466 であった。

2) 併用薬の影響

① イトラコナゾール (J104 試験)¹⁴⁾

日本人健康成人男性 16 例を対象として、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 200mg (投与 1 日目は 1 日 2 回、以降 1 日 1 回 14 日間) を反復経口投与し、バレメトスタット 25mg を単回経口投与 (イトラコナゾール投与 6 日目) したとき、バレメトスタット単独投与

時に対するイトラコナゾール併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.92 及び 4.19 であった。

バレメトスタット単独投与又はイトラコナゾール併用投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ (Group1) : J104 試験

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 (90%CI)
	バレメトスタット + イトラコナゾール	バレメトスタットのみ	
C_{max} (ng/mL)	307.345	105.094	2.924 (2.261, 3.782)
AUC_{last} (ng h/mL)	3111.691	723.554	4.301 (3.531, 5.238)
AUC_{inf} (ng h/mL)	3184.123	759.789	4.191 (3.447, 5094)

② フルコナゾール (J104 試験) ¹⁴⁾

日本人健康成人男性 13 例を対象として、フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) 200mg (投与 1 日目は 400mg を 1 回、以降 200mg を 1 日 1 回 12 日間) を反復経口投与し、バレメトスタット 25mg を単回経口投与 (フルコナゾール投与 7 日目) したとき、バレメトスタット単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.61 及び 1.58 であった。

バレメトスタット単独投与又はフルコナゾール併用投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ (Group2) : J104 試験

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 (90%CI)
	バレメトスタット + フルコナゾール	バレメトスタットのみ	
C_{max} (ng/mL)	131.684	81.694	1.612 (1.121, 2.318)
AUC_{last} (ng h/mL)	917.482	563.299	1.629 (1.252, 2.120)
AUC_{inf} (ng h/mL)	967.047	610.472	1.584 (1.233, 2.035)

③ リファンピシン (J107 試験) ¹⁵⁾

日本人健康成人 20 例を対象として、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) 600mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、バレメトスタット 200mg を単回経口投与 (リファンピシン投与 9 日目) したとき、バレメトスタット単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.417 及び 0.286 であった。

バレメトスタット単独投与又はリファンピシン併用投与時のバレメトスタットの薬物動態パラメータ : J107 試験

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 (90%CI)
	バレメトスタット + リファンピシン	バレメトスタットのみ	
C_{max} (ng/mL)	537.190	1288.835	0.417 (0.319, 0.545)
AUC_{last} (ng h/mL)	2454.249	8535.640	0.288 (0.226, 0.366)
AUC_{inf} (ng h/mL)	2492.541	8704.724	0.286 (0.225, 0.364)

④ 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション¹⁶⁾

強い CYP3A4 阻害剤

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションから、バレメトスタット 200mg の単独投与時に対する強い CYP3A 阻害剤併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.13 及び 2.67 と予測された。

P-gp 阻害剤

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションから、バレメトスタット 200mg の単独投与時に対する P-gp 阻害剤併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{0-96h} の幾何平均値の比は、最大でそれぞれ 1.59 及び 2.58 と予測された。

エファビレンツ

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションから、エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与し、バレメトスタット 200mg を単回経口投与したとき、バレメトスタット単独投与時に対するエファビレンツ併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.666 及び 0.575 と予測された。

⑤ ジゴキシン

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 16 例にバレメトスタット 200mg を 1 日 1 回反復投与し、ジゴキシン（P-gp の基質）0.25mg 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剤併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.30 及び 1.27 であった。

注) J101 試験の DDI コホートにおける予備的な解析の結果

⑥ ミダゾラム

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 15 例にバレメトスタット 200mg を 1 日 1 回反復投与し、ミダゾラム（CYP3A の基質）2mg 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剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.926 及び 0.861 であった。

注) J101 試験の DDI コホートにおける予備的な解析の結果

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

「VII.1.(2) 1) 単回投与」参照

(5)分布容積

「VII.1.(2) 1) 単回投与」参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

母集団薬物動態解析は、逐次 0 次 1 次吸収モデルを伴う 3 コンパートメントモデルを用いた。解析には、患者を対象に実施された J101 試験及び J201 試験、並びに健康成人で実施された U106 試験、J107 試験、及び J109 試験の 174 例（NHL 患者 102 例、健康成人 72 例）から得られた、血漿中バレメトスタットの総濃度（結合型+非結合型）又は非結合型濃度データを用いた。

(2)パラメータ変動要因

共変量解析の結果、ヒト α 1-酸性糖蛋白（AAG）は重要な共変量としてモデルに組み込まれた。AAG が 87 mg/dL の典型的な患者と比較して、バレメトスタット総濃度の定常状態 AUC（AUC_{ss}）は AAG が低値（42 mg/dL）の患者では約 49%低下し、AAG が高値（125mg/dL）の患者では約 41%増加すると予測された。一方、非結合型バレメトスタットの AUC_{ss} は AAG の影響を受けなかった。AAG 以外には、体重、健康成人か否か、及び肝機能が共変量としてモデルに組み込まれたが、いずれもバレメトスタット曝露量（AUC）に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

4. 吸 収

バイオアベイラビリティ

<動物データ（ラット、イヌ）>

雄性ラット及び雌性イヌにそれぞれ 20 及び 15mg/kg でバレメトスタットを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、雄性ラット及び雌性イヌにバレメトスタットを 1mg/kg で単回静脈内投与したときの全身曝露量から算出すると、それぞれ約 5.2%及び約 71.4%であった。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性¹⁷⁾

<動物データ（ラット）>

[¹⁴C] バレメトスタットを 3mg/kg で哺育中ラットに単回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能濃度を測定した結果、乳汁への移行性が認められた。（「VIII.6.(6)授乳婦」参照）

[¹⁴C] バレメトスタットを 3 mg/kg で哺育中ラットに単回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	乳汁	血漿	乳汁/血漿比
C _{max} (ng eq./mL)	6.43 ± 2.21	7.52 ± 0.800	0.88 ± 0.36
AUC _{last} (ng eq.·h/mL)	39.2 ± 13.9	13.3 ± 4.31	2.93 ± 0.32

*Mean±SD (n=3)

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

1) 血球移行率¹⁸⁾

ヒト血液中の血液細胞に対する分布を [¹⁴C] バレメトスタットを用いて *in vitro* で評価した。ヒト血液/血漿濃度比は、低濃度（300ng/mL）で 0.58、中濃度（1,500ng/mL）で 0.61、高濃度（5,000ng/mL）で 0.74 であった。

VII. 薬物動態に関する項目

2) ラット

① SD ラット

絶食下の雄性アルビノラット (SD ラット、1 例/評価時点 (投与 1、4、7、24、72、及び 168 時間後)) に $[^{14}\text{C}]$ バレメトスタットを 3mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィによって評価した。放射能濃度は、大半の組織で投与 4 又は 7 時間後に最高値に達した。 $[^{14}\text{C}]$ バレメトスタットは脳を除く組織に分布し、放射能濃度は大半の組織中で血液中より高かった。投与 72 時間後には、大腸内容物、顎下腺、及び精巣を除く組織で放射能が消失しており、大半の組織で放射能濃度を測定できなかった。

$[^{14}\text{C}]$ バレメトスタット単回経口投与時の組織中平均放射能濃度 (雄性 SD ラット)

組織	放射能濃度 (ne eq. of DS-3201a/g tissue)					
	1h	4h	7h	24h	72h	168h
副腎	82.2	1260	1170	75.5	NS	NS
血液	BLQ	35.3	33.4	BLQ	NS	NS
骨	120	37.5	94.0	NS	NS	NS
骨髄	54.3	403	322	NS	NS	NS
褐色脂肪	109	1440	906	23.5	NS	NS
小脳	NS	BLQ	BLQ	NS	NS	NS
大脳	NS	BLQ	BLQ	NS	NS	NS
精巣上体	NS	203	195	212	NS	NS
眼球	NS	81.5	101	BLQ	NS	NS
脂肪	NS	72.7	79.9	NS	NS	NS
胃内容物	AUQ	8730	23.5	1950	NS	NS
ハーダー腺	NS	747	815	361	NS	NS
心臓	28.3	282	127	NS	NS	NS
腎臓	99.1	723	693	42.5	NS	NS
大腸内容物	NS	85.9	AUQ	5210	35.9	27.9
大腸	41.6	1120	11300	242	NS	NS
肝臓	213	520	174	NS	NS	NS
肺	28.3	370	266	NS	NS	NS
大顎腺	113	2440	1100	235	26.3	27.9
膵臓	80.2	1630	583	NS	NS	NS
脳下垂体	NS	1810	1190	1060	NS	NS
前立腺	25.4	549	679	NS	NS	NS
骨格筋	BLQ	317	139	BLQ	NS	NS
皮膚	NS	315	294	70.8	NS	NS
小腸内容物	1260	2640	7710	644	NS	NS
小腸	509	520	747	113	NS	NS
脾臓	54.3	754	432	33.0	NS	NS
胃	28.3	315	748	37.8	NS	NS
精巣	NS	46.3	49.3	44.8	BLQ	23.6
胸腺	BLQ	214	229	39.9	NS	NS
甲状腺	73.9	1290	623	86.9	NS	NS
膀胱	39.3	313	474	BLQ	NS	NS
膀胱内畜尿	571	995	2030	169	NS	NS

検出下限以下 = 19.0 ng eq. of DS-3201a/g tissue.

検出上限以上 = 37400 ng eq. of DS-3201a/g tissue.

BLQ : 定量下限

AUQ : 定量上限

NS : 検出されず

② Long-Evans ラット

絶食下の雄性有色ラット (Long-Evans, 1例/評価時点 [投与 1、4、24、72、及び 168 時間後]) に $[^{14}\text{C}]$ バレメトスタットを 3mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィによって評価した。放射能濃度は、眼球及びぶどう膜を除くすべての組織で投与 4 時間後に最高値に達した。眼球及びぶどう膜では、放射能が投与 168 時間後まで検出され、メラニン親和性の可能性が示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

健康成人 20 例に本剤 200mg を単回経口投与したとき、バレメトスタットのヒト血漿蛋白結合率は約 94~95%であった¹⁵⁾。バレメトスタットは主にヒト $\alpha 1$ -酸性糖蛋白に結合した¹⁹⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

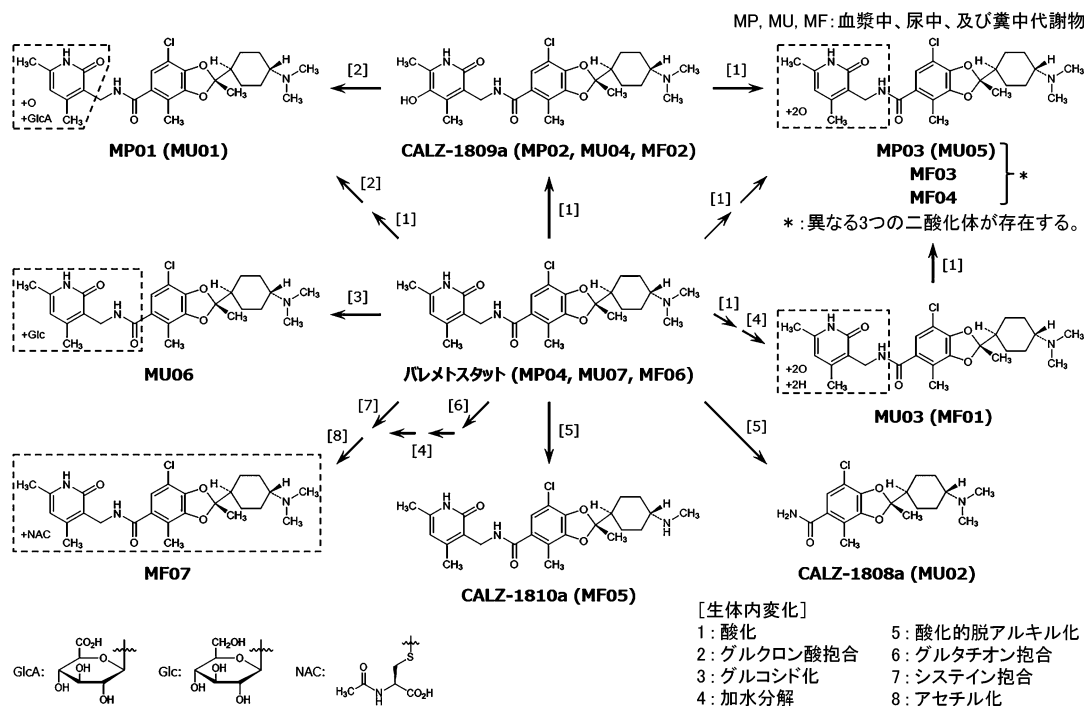
＜外国人データ (U105 試験)＞

健康成人 8 例に $[^{14}\text{C}]$ バレメトスタット 200mg を単回経口投与し、血漿中、尿中、及び糞中の代謝物を同定した。採取した血漿サンプル中ではバレメトスタット (MP04)、二種の酸化代謝物 (CALZ-1809a [MP02]、MP03)、及び抱合代謝物 (MP01) の 4 種類が検出された。血漿中の主要成分はバレメトスタットであり、MP01 と MP03 はマイナーであった²⁰⁾。なお、血漿中総放射能の AUC_{inf} に対する未変化体の割合は 54.6%²¹⁾、未変化体に対する CALZ-1809a の AUC_{inf} の割合は 83.0%であった²¹⁾。

尿中では 7 ピーク (MU01、MU02、MU03、MU04、MU05、MU06、及び MU07) が検出された。バレメトスタット (MU07) は尿中の主要成分であり、投与量の 10% に相当した。CALZ-1809a (MU04) を含むその他のマイナー代謝物は尿中でそれぞれ投与量の 2% 未満であった²²⁾。

糞中では 7 ピーク (MF01、MF02、MF03、MF04、MF05、MF06、及び MF07) が検出された。バレメトスタット (MF06) は糞中の主要成分であり、投与量の約 64.9% に相当した。CALZ-1809a (MF02) は投与量の 5.61% に相当した。その他のマイナー代謝物は糞中でそれぞれ投与量の 2% 未満であった²²⁾。

バレメトスタットの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率²³⁾

組換えヒト CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、及び CYP3A5）を用いてバレメトスタットの代謝に関与する CYP 分子種を検討したところ、バレメトスタットは主に CYP3A4 及び CYP3A5 によって代謝され、また、より寄与は小さいものの、CYP2C8 によっても代謝されることが示唆された（*in vitro*）。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

EZH1 及び EZH2 に対する CALZ-1809a の IC₅₀ 値はそれぞれ 240 及び 26nmol/L であった。CALZ-1809a はバレメトスタットトシル酸塩より弱いものの、EZH1 及び EZH2 に対して阻害活性を示した（*in vitro*）。

7. 排 泄

<外国人データ（U105 試験）>

健康成人 8 例に [¹⁴C] バレメトスタット 200mg を単回経口投与したとき、投与 360 時間後までに排泄された総放射能は、尿及び糞中でそれぞれ投与量の 15.6% 及び 79.8% であった²¹⁾。また、未変化体は尿中に 10.0%、糞中に 64.9% が排泄された²²⁾。

8. トランスポーターに関する情報^{24,25)}

バレメトスタットは MATE1 及び MATE2-K の基質であり MATE1 を阻害した（IC₅₀ 値は、0.548µmol/L）（*in vitro*）。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

<外国人データ（U106 試験）²⁶⁾>

バレメトスタット 50mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者 8 例に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者（各 8 例）でのバレメトスタット総濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.707 及び 0.772、0.710 及び 0.648、また非結合型バレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.706 及び 0.813、1.19 及び 1.25 であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはバレメトスタットとして 200mg 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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

解説：

1. 本剤の投与にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて本項を設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

2. 本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。本剤に含まれる有効成分及び添加剤は「IV. 2.(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [7.3、11.1.1 参照]

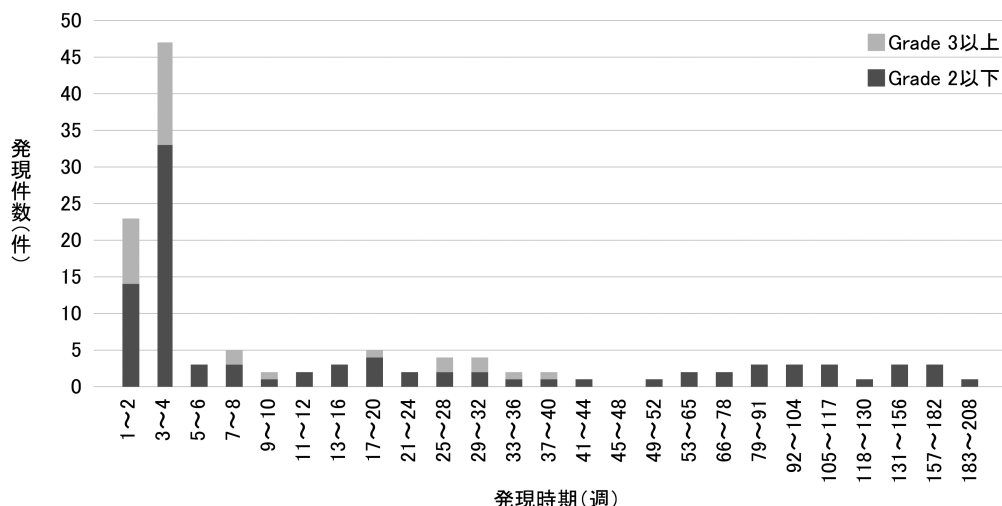
解説：

8. J201 試験及び J101 試験において、本剤の投与により骨髄抑制（血小板減少、貧血、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少）が認められている。適切に血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察するために設定した。なお、J201 試験においては初回投与前、初回投与から 4 週間後までは 1 週毎、それ以降は 2 週間毎に一度の頻度で、血液検査を行うことと規定していた。

J201 試験及び J101 試験の 200mg 投与集団において有害事象として報告された血小板減少の発現時期は以下のとおりである。本剤初回投与から 4 週間以内の発現が多く認められ、5 週以降にも血小板減少が報告されており、引き続き注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

血小板減少の発現時期別報告件数（J201 試験と J101 試験^aの併合解析）



発現時期 (週)	2週毎					4週毎										13週毎					26週毎			209~			
	1~2	3~4	5~6	7~8	9~10	11~12	13~16	17~20	21~24	25~28	29~32	33~36	37~40	41~44	45~48	49~52	53~65	66~78	79~91	92~104	105~117	118~130	131~156		157~182	183~208	
投与 継続数 (例)	86	84	77	70	66	62	57	44	36	34	29	24	24	19	13	13	12	5	5	5	5	3	1	1	1	0	
発現 件数 (件)	計	23	47	3	5	2	2	3	5	2	4	4	2	2	1	0	1	2	2	3	3	3	1	3	3	1	0
	Grade 2以下	14	33	3	3	1	2	3	4	2	2	1	1	1	0	1	2	2	3	3	3	1	3	3	1	0	
	Grade 3以上	9	14	0	2	1	0	0	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a : J101 試験のうち本剤 200mg 投与集団を対象とした集計。ATL 以外の NHL 患者を含む。

貧血、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少の発現時期別報告件数（J201 試験と J101 試験^aの併合解析）は以下のとおりである

発現時期 (週)	2週毎					4週毎										13週毎					26週毎			209~		
	1~2	3~4	5~6	7~8	9~10	11~12	13~16	17~20	21~24	25~28	29~32	33~36	37~40	41~44	45~48	49~52	53~65	66~78	79~91	92~104	105~117	118~130	131~156		157~182	183~208
投与 継続数 (例)	86	84	77	70	66	62	57	44	36	34	29	24	24	19	13	13	12	5	5	5	5	3	1	1	1	0
貧血 発現 件数 (件)	計	10	26	4	3	1	4	4	2	3	0	2	0	0	0	2	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
	Grade 2以下	6	21	2	1	0	4	1	2	1	0	2	0	0	0	2	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
	Grade 3以上	4	5	2	2	1	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少 発現 件数 (件)	計	11	23	7	10	4	2	1	6	3	1	1	2	1	2	0	1	2	1	2	2	1	0	0	0	0
	Grade 2以下	9	17	4	3	3	1	1	2	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	2	2	1	0	0	0	0
	Grade 3以上	2	6	3	7	1	1	0	4	2	0	1	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少 発現 件数 (件)	計	12	16	5	5	1	3	1	3	4	2	2	1	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2以下	8	9	3	3	1	1	1	1	1	0	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3以上	4	7	2	2	0	2	0	2	3	2	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少 発現 件数 (件)	計	8	7	2	4	2	1	3	3	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2以下	3	2	0	3	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3以上	5	5	2	1	1	1	3	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a : J101 試験のうち本剤 200mg 投与集団を対象とした集計。ATL 以外の NHL 患者を含む。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤は重度の肝機能障害を合併する患者^{注)}を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の主たる消失経路は肝臓である。[16.4、16.6.1 参照]

注) NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類

解説：

9.3.1 本剤の主な消失経路は肝臓であり、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、重度の肝機能障害患者での安全性に関する情報は得られていないことから設定した。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性

本剤投与中及び最終投与後一定期間はバリア法（コンドーム）による避妊を指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.4.3 生殖可能な男性

造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（イヌ、ラット）において、精巣への影響が報告されている。[15.2.2 参照]

解説：

9.4.1 妊娠可能な女性

生殖発生毒性試験（ラット）で、臨床曝露量の約 0.05 倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）。

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性

本剤が *in vivo* で遺伝毒性を示す可能性は低いものの、生殖発生毒性試験（ラット）で本剤の胚・胎児発生に関する無毒性量が確認されていないことを考慮すると（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）、本剤を投与された男性患者の精液を介して本剤に曝露された女性において、本剤が胚・胎児に有害な作用を及ぼす可能性は否定できないため設定した。なお、J201 試験及び J101 試験においては、本剤投与中及び投与終了後 3 ヶ月間は避妊することを規定していた。

9.4.3 生殖可能な男性

動物実験（ラット及びイヌ）で、本剤の反復投与により、それぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.13 倍の曝露に相当する用量で、精巣（精上皮の萎縮）、精巣上体（管腔内の精子数減少）等の形態学的変化が報告されていること、それぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.38 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣（ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少）の形態学的変化が報告されていることから設定した（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、臨床曝露量の約 0.05 倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性（着床後胚損失率の高値）及び催奇形性が報告されている²⁷⁾。 [9.4.1、9.4.2 参照]

解説：

9.5. 妊婦に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

生殖発生毒性試験（ラット）で、臨床曝露量の約 0.05 倍の曝露に相当する用量で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている²⁷⁾。（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が認められている¹⁷⁾。

解説：

9.6 授乳婦等に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。本剤がヒト乳汁中へ移行するか否かは不明であるが、非臨床試験（ラット）において、本剤の乳汁中への移行性が認められている¹⁷⁾（「VII. 5.(3)乳汁への移行性」参照）。授乳を通じた乳児への本剤の曝露を避けるために、本剤投与中の患者は授乳しないことが望ましい。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A によって代謝され、P-gp の基質である。また、P-gp の阻害作用を示す。 [16.4 参照]

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル等 [7.4、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A阻害剤 ボサコナゾール ポリコナゾール等 [7.4、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 キノジン ベラパミル カルベジロール等 [7.4、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 フルコナゾール エリスロマイシン ジルチアゼム等 [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン エファビレンツ等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又はCYP3A誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシレート ジゴキシン フェキソフェナジン等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

解説：

10.2 非臨床試験、臨床薬理試験、及びPBPKモデル解析等の結果に基づいて設定した（「VII. 1.(4) 2)併用薬の影響」参照）。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

解説：

11. 副作用発現率は、J201試験、及びJ101試験において200mg/日を投与された再発又は難治性のATL患者の成績に基づき記載した。副作用発現時の本剤の休薬、減量、投与中止基準は「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 骨髄抑制</p> <p>血小板減少（73.0%）、貧血（40.5%）、好中球減少（27.0%）、白血球減少（21.6%）、リンパ球減少（16.2%）があらわれることがある。 [7.3、8.参照]</p> <p>11.1.2 感染症（24.3%）</p> <p>上気道感染（5.4%）等があらわれることがある。</p> <p>注）副作用発現頻度は、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験並びに再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 I 相試験において本剤 200mg を投与した再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者集団の結果から算出した。</p>
--

解説：

11.1 J201 試験、J101 試験の結果に基づき設定した。

11.1.1 骨髄抑制

本剤の投与により、血小板減少、貧血、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少があらわれる可能性があり、臨床試験において Grade 3 以上の事象発現も認められていることから設定した。

J201 試験、及び J101 試験において 200mg/日を投与された再発又は難治性の ATL 患者におけるこれらの副作用の発現率は以下のとおりである。

副作用名 ^a	J201 25 例		J101 12 例		計 37 例
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	
血小板減少 ^b	20 (80.0)	8 (32.0)	7 (58.3)	1 (8.3)	27 (73.0)
貧血 ^c	12 (48.0)	6 (24.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	15 (40.5)
好中球減少 ^d	5 (20.0)	2 (8.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	10 (27.0)
白血球減少 ^e	5 (20.0)	3 (12.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	8 (21.6)
リンパ球減少 ^f	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	6 (16.2)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2(5.4)

a：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）に基づき、基本語（PT）を記載した。

b：基本語「血小板数減少」及び「血小板減少症」を含む。

c：基本語「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「赤血球数減少」及び「ヘマトクリット減少」を含む。

d：基本語「好中球数減少」及び「好中球減少症」を含む。

e：基本語「白血球数減少」及び「白血球減少症」を含む。

f：基本語「リンパ球数減少」及び「リンパ球減少症」を含む。

11.1.2 感染症

本剤の投与により、上気道感染等の感染症があらわれる可能性があり、臨床試験において Grade3以上の事象発現も認められていることから設定した。J201試験及びJ101試験において200mg/日を投与された再発又は難治性のATL患者におけるこれらの副作用の発現率は以下のとおりである。

副作用名 ^a	J201 25 例		J101 12 例		計 37 例
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	
上気道感染 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.4)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (5.4)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.4)
サイトメガロウイルス血症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.7)
口唇感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.7)
肺炎	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
股部白癬	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.7)

a : 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 23.1)」に基づき、基本語 (PT) を記載した。

b : 高位語 (HLT) 「上気道感染」の下位にあたる基本語 (PT) を含む。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	20%以上	10~20%未満	10%未満
皮膚	脱毛症 (40.5%)	皮膚乾燥、発疹	
精神神経系	味覚不全 (40.5%)		
消化器		悪心	下痢
肝臓		ALT 増加	AST 増加
その他		食欲減退	疲労

注) 副作用発現頻度は、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験並びに再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 I 相試験において本剤 200mg を投与した再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者集団の結果から算出した。

解説：

11.2 J201 試験及び J101 試験の成績に基づき設定した。

■副作用発現率

J201 試験及び J101 試験において 200mg/日を投与された再発又は難治性の ATL 患者の併合解析^a

器官別大分類/基本語 ^b	J201 及び J101 試験 200mg/日 (N=37)	
	全 Grade : 例数 (%)	Grade 3 以上 : 例数 (%)
副作用発現患者	34 (91.9)	20 (54.1)
感染症および寄生虫症	9 (24.3)	3 (8.1)
膀胱炎	2 (5.4)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	2 (5.4)	1 (2.7)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (5.4)	1 (2.7)
サイトメガロウイルス血症	2 (5.4)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (2.7)	1 (2.7)
口唇感染	1 (2.7)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (2.7)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類/基本語 ^b	J201 及び J101 試験 200mg/日 (N=37)	
	全 Grade : 例数 (%)	Grade 3 以上 : 例数 (%)
口腔ヘルペス	1 (2.7)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.7)	1 (2.7)
股部白癬	1 (2.7)	0 (0.0)
足部白癬	1 (2.7)	0 (0.0)
上気道感染	1 (2.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.7)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (2.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	16 (43.2)	7 (18.9)
貧血	14 (37.8)	6 (16.2)
発熱性好中球減少症	2 (5.4)	2 (5.4)
大赤血球症	1 (2.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	10 (27.0)	1 (2.7)
食欲減退	5 (13.5)	1 (2.7)
低アルブミン血症	2 (5.4)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (5.4)	0 (0.0)
低亜鉛血症	2 (5.4)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (2.7)	0 (0.0)
高血糖	1 (2.7)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (2.7)	0 (0.0)
亜鉛欠乏	1 (2.7)	0 (0.0)
精神障害	1 (2.7)	0 (0.0)
不眠症	1 (2.7)	0 (0.0)
神経系障害	15 (40.5)	0 (0.0)
味覚不全	15 (40.5)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (2.7)	0 (0.0)
眼障害	1 (2.7)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (2.7)	0 (0.0)
心臓障害	2 (5.4)	1 (2.7)
心房粗動	1 (2.7)	0 (0.0)
心不全	1 (2.7)	1 (2.7)
洞房ブロック	1 (2.7)	0 (0.0)
血管障害	2 (5.4)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.7)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (2.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.1)	0 (0.0)
鼻閉	1 (2.7)	0 (0.0)
肺出血	1 (2.7)	0 (0.0)
痰貯留	1 (2.7)	0 (0.0)
胃腸障害	11 (29.7)	1 (2.7)
悪心	4 (10.8)	0 (0.0)
口内炎	4 (10.8)	0 (0.0)
下痢	2 (5.4)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (2.7)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (2.7)	0 (0.0)
消化不良	1 (2.7)	0 (0.0)
舌痛	1 (2.7)	0 (0.0)
口唇乾燥	1 (2.7)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (2.7)	1 (2.7)
嘔吐	1 (2.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (5.4)	1 (2.7)
肝機能異常	2 (5.4)	1 (2.7)

器官別大分類/基本語 ^b	J201 及び J101 試験 200mg/日 (N=37)	
	全 Grade : 例数 (%)	Grade 3 以上 : 例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	19 (51.4)	0 (0.0)
脱毛症	15 (40.5)	0 (0.0)
皮膚乾燥	4 (10.8)	0 (0.0)
発疹	2 (5.4)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.4)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.7)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (2.7)	0 (0.0)
爪の障害	1 (2.7)	0 (0.0)
痒疹	1 (2.7)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (2.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.7)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (2.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (10.8)	3 (8.1)
急性腎障害	1 (2.7)	1 (2.7)
慢性腎臓病	1 (2.7)	1 (2.7)
頻尿	1 (2.7)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (2.7)	0 (0.0)
尿閉	1 (2.7)	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (21.6)	0 (0.0)
倦怠感	4 (10.8)	0 (0.0)
疲労	2 (5.4)	0 (0.0)
発熱	2 (5.4)	0 (0.0)
悪寒	1 (2.7)	0 (0.0)
臨床検査	28 (75.7)	18 (48.6)
血小板数減少	27 (73.0)	9 (24.3)
好中球数減少	10 (27.0)	7 (18.9)
白血球数減少	8 (21.6)	5 (13.5)
リンパ球数減少	6 (16.2)	5 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.8)	0 (0.0)
心電図QT延長	3 (8.1)	0 (0.0)
体重減少	3 (8.1)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (5.4)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (2.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.7)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	0 (0.0)

a : 製造販売承認申請時点（データカットオフ：J201 試験 2021年4月24日、J101 試験 2020年11月2日）の副作用発現率

b : 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 23.1)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに基本語 (PT) を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

解説：

14.1.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号）に従い設定した。

14.1.2 本剤は吸湿性を有するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の神経芽腫患者（承認外効能・効果）で前駆 B 細胞型急性白血病が発現したとの報告がある。

解説：

15.1 本剤を投与した患者に二次性悪性腫瘍の発現が報告されていることから設定した。2022 年 6 月時点で、5 例の患者に二次性悪性腫瘍が報告されている。症例の一覧を以下に示す。

No	試験名	年代／性別	原疾患	事象名（基本語）	事象発現までの期間（日） ^a	グレード	重篤性	治験薬の投与	処置の有無	転帰（転帰までの期間、日）	考えられる他要因
1	J101 試験	70 代／男性	ATL	慢性骨髄単球性白血病	1022	5	重篤	- ^b	有	死亡（15） ^c	前治療歴（Moga-CHOP）
2	J101 試験	70 代／女性	PTCL ^d	慢性白血病	629	1	重篤	継続	無	未回復	乳癌の既往歴、前治療歴（ドキシソルピシン、シクロホスファミド、エトポシドを含む）
3	医師主導治験	10 歳未満／女性	神経芽腫 ^e	前駆 B 細胞型急性白血病	212	-	重篤	中止 ^f	有	回復（110）	前治療歴（化学療法、大量化学療法を前処置とする自家末梢血幹細胞移植、放射線療法）、遺伝的素因
4	J101 試験	70 代／男性	ATL	扁平上皮癌	701	2	非重篤	継続	有	回復（1）	
5	J101 試験	70 代／男性	PTCL	基底細胞癌	477	2	非重篤	継続	無 ^g	未回復	基底細胞癌の既往歴、自家末梢血幹細胞移植歴
6		扁平上皮癌		477	2	非重篤	継続	無 ^g	未回復		

a：本剤投与開始日を第 1 日目とした。

b：慢性骨髄単球性白血病の発現前に原疾患の進行のため投与中止。

c：剖検の結果、細菌性肺炎と続発する肺泡損傷が死因と考えられた。

d：末梢性 T 細胞リンパ腫

e：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」である。

f：前駆 B 細胞型リンパ性急性白血病の発現前に血小板数減少のため休薬し、前駆 B 細胞型リンパ性急性白血病診断により投与中止。

g：切除術が予定されていたものの患者が COVID-19 に感染したため未実施。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物実験（若齢ラット）において、本剤の反復投与により臨床曝露量の 0.14 倍の曝露に相当する用量で T 細胞リンパ腫の発生が報告されている^{28,29)}。
- 15.2.2 動物実験（雌雄ラット及び雄イヌ）において、本剤の反復投与によりそれぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.13 倍の曝露に相当する用量で、精巣（精上皮の萎縮）、精巣上体（管腔内の精子数減少）、卵巣（萎縮）、子宮（萎縮）等の形態学的変化が報告されている^{28,30)}。なお、それぞれ臨床曝露量の 2.0 倍及び 0.38 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精巣（ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少）、子宮（萎縮）の形態学的変化も報告されている^{28,31)}。 [9.4.3 参照]

解説：

- 15.2.1 非臨床試験において、T 細胞リンパ腫が認められたことから設定した。
約 8 週齢ラットを用いた非臨床試験において、臨床曝露量の 0.14 倍に相当する用量で T 細胞リンパ腫が認められた。臨床曝露量の 0.48 倍、2.0 倍に相当する用量ではリンパ腫は認められなかった^{28,29)}。55 週齢ラットを用いた非臨床試験においては、臨床曝露量の 0.04 倍、0.18 倍に相当する用量でリンパ腫は認められなかった。（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」及び「IX.2.(7)その他の特殊毒性」参照）
- 15.2.2 非臨床試験において、雌雄生殖器に毒性所見が認められたことから設定した^{28,30,31)}。（「IX.2.(2)反復投与毒性」参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

本項でのバレメトスタットトシル酸塩の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載した。

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

In vitro 試験では、ヒト遅延整流性カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene : hERG）チャネルを安定的に発現するヒト胎児由来腎 293 細胞を用いて、hERG 電流に対するバレメトスタットトシル酸塩の影響を評価した。hERG テール電流に対するバレメトスタットトシル酸塩の阻害率は最高濃度である 100 μ mol/L で 22.7%であり、バレメトスタットトシル酸塩の IC₅₀ は 100 μ mol/L より高かった。

In vivo 試験では、30 及び 60mg/kg/日を投与したイヌの 4 週間反復経口投与試験において、30mg/kg/日以上以上の群で雌にのみ、補正された QT（corrected QT : QTc）間隔の延長が投与 4 週間に認められた。平均最大延長率は 30mg/kg/日群で 11%であり、60mg/kg/日群では 19%であった。

イヌの 7 日間反復投与テレメトリー試験では、60mg/kg/日群で 7 日間投与後に QTc 間隔の軽度な延長がみられたが（最大延長率は QT 間隔で 7.2%、QTc 間隔で 8.3%）、15mg/kg/日群では QTc 間隔の延長は認められなかった。以上の結果より、バレメトスタットトシル酸塩は 15mg/kg/日を超える用量で弱い QTc 間隔の延長作用を示すと判断し、心血管系機能に対するバレメトスタットトシル酸塩の無毒性量（no observed adverse effect level : NOAEL）は 15mg/kg/日と判断した。しかし、7.5、15、及び 30mg/kg/日の用量で実施したイヌの 13 週間反復経口投与試験では、投与 4 及び 13 週目の検査において、いずれの用量でもバレメトスタットトシル酸塩に関連する変化は認められなかった。

ラットの 4 週間反復経口投与試験では、600mg/kg/日までの連日投与で、機能観察総合評価に毒性所見は認められなかった。バレメトスタットトシル酸塩を投与された全投与群で、一過性の立ち上がり行動の減少がみられたが、投与を継続してもこの所見は消失し、他の関連所見もみられなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。全身プレチスモグラフィでは、いずれの投与群でも影響はみられなかった。以上の結果より、バレメトスタットトシル酸塩は中枢神経系及び呼吸器系に影響を与えないと判断した。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

本項でのバレメトスタットトシル酸塩の投与量は、フリー体（バレメトスタット）での投与量を記載した。

(1)単回投与毒性試験

1) 拡張型単回経口投与毒性試験（ラット）

バレメトスタットトシル酸塩を 20、60、及び 200mg/kg の用量でラットに単回経口投与する拡張型単回投与試験において、いずれの投与群でも毒性変化は認められなかった。NOAEL は 200mg/kg、概略の致死量は 200mg/kg 超と判断した。

2) 拡張型単回経口投与毒性試験（イヌ）

バレメトスタットトシル酸塩を 15、30、及び 60mg/kg の用量でイヌに単回経口投与する拡張型単回投与試験において、30mg/kg 以上の群で、一過性の一般状態変化及び血漿中ヒスタミン濃度上昇が認められた。NOAEL は 15mg/kg、概略の致死量は 60mg/kg 超と判断した。

(2) 反復投与毒性試験

1) 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (ラット)

バレメトスタットシル酸塩を 60、200、及び 600mg/kg/日の用量でラットに 4 週間反復経口投与した結果、600mg/kg/日群では重度の一般状態の悪化並びに体重及び摂餌量の減少が認められた。また雌 1 例を投与 7 日目に切迫解剖し、600mg/kg/日群の残りの動物を投与 11 日目までに早期解剖した。また、600mg/kg/日を 10 日間投与された雌 2 例が 11 日目に死亡した。600mg/kg/日群では、血液学的検査、凝固系検査、及び血液化学的検査値の変化に加え、骨髄、リンパ細網組織、消化管、及び腎臓に病理組織学的変化が認められた。また、200mg/kg/日群で一過性の体重増加量減少がみられ、60 又は 200mg/kg/日群で赤血球系パラメータ及び白血球数の減少、並びに胸腺に病理組織学的変化が認められた。これらの変化は 4 週間の回復期間後に回復した。以上の結果より、供試動物の 10% に重篤な毒性が発現する用量 (severely toxic dose in 10% of animals: STD₁₀) は 200mg/kg/日より大と判断した。

2) 4 週間反復経口毒性試験及び 4 週間回復性試験 (イヌ)

バレメトスタットシル酸塩を 15、30、及び 60mg/kg/日の用量でイヌに 4 週間反復経口投与した結果、60mg/kg/日群では重篤な一般状態変化並びに体重及び摂餌量の減少が認められ、投与 16~28 日目に雄全例及び雌 1 例が早期解剖され、雌 1 例が死亡した。病理組織学的検査では、60mg/kg/日群の早期解剖例で骨髄、リンパ細網組織、消化管、及び腎臓に、生存例では胸腺に、30mg/kg/日群ではリンパ組織及び胃に所見が認められた。また、体重及び摂餌量減少に加え、アレルギー様反応を含む一般状態変化が認められた。赤血球パラメータの減少及びいくつかの血液化学的検査値への影響も認められた。4 週間の回復期間後、生存動物では、認められた変化はすべて回復した。30mg/kg/日以上群の雌で QTc 間隔の延長がみられ、雌雄で一過性かつタキフィラキシー性のヒスタミン濃度の上昇が認められた。60mg/kg/日群で死亡が認められたことに基づき、重篤な毒性が発現しない最大用量 (highest non-severely toxic dose: HNSTD) は 30mg/kg/日と判断した。

3) 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (ラット) ²⁸⁾

バレメトスタットシル酸塩を 20、60、及び 200mg/kg/日の用量でラットに 13 週間反復経口投与した結果、20 及び 200mg/kg/日群で重度の一般状態の悪化が認められ、投与 60 及び 99 日目に早期解剖を行った。20mg/kg/日群では、早期解剖された動物に加え試験終了時に安楽殺された動物でもリンパ腫が認められた。免疫組織化学染色では、リンパ腫は胸腺原発の T 細胞リンパ腫であることが確認された。病理組織学的検査では、200mg/kg/日群の雄において、精巣で精上皮の変性又は萎縮が認められ、精巣上体における管腔内の精子数減少を伴っていた。すべての用量における生存動物で認められた病理組織学的変化は、13 週間反復経口投与試験でのみ認められた過骨化を除き、概ね 4 週間反復経口投与試験で認められた臓器毒性と一致していた。4 週間の回復期間後において、投与期間中にみられた臨床所見は回復しなかった。また、骨の過骨化を除く病理組織学的所見は回復又は回復傾向を示したが、精巣でみられた精上皮の消失は完全には回復しなかった。本試験では、20mg/kg/日群でリンパ腫がみられたことから、STD₁₀ は求められなかった。

4) 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (イヌ) ³⁰⁾

バレメトスタットシル酸塩を 7.5、15、及び 30mg/kg/日の用量でイヌに 13 週間反復経口投与した結果、30mg/kg/日群の雄で重度の陰囊皮膚の変化がみられたため投与 51 日目に早期解剖された。早期解剖例及び生存例の病理組織学的検査では、すべての用量群でリンパ細網組織、精巣、精巣上体に所見が認められた。精巣では精上皮の萎縮に伴う間細胞 (ライディッヒ細胞) の肥大/過形成が認められ、精巣上体では管腔内精子のびまん性減少 (無精子症) が認められた。また、7.5mg/kg/日群で陰茎包皮に、15mg/kg/日以上群で陰囊皮膚及び結膜に、30mg/kg/日群では眼周囲皮膚及び角膜に所見が認められた。さらに、一過性の血漿中ヒスタミン濃度の上昇を伴う一般状態変化、及び概ね 4 週間反復経口投与試験と同様

IX. 非臨床試験に関する項目

の血液学的パラメータの変化が認められた。

病理組織学的所見は、精巣の所見を除いて回復又は回復傾向を示した。30mg/kg/日群の雄での早期安楽殺に基づき、HNSTD は、雄で 15mg/kg/日、及び雌で 30mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いたバレットスタットトシル酸塩の復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

2) チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた *in vitro* 小核試験

チャイニーズハムスター胚由来細胞を用いたバレットスタットトシル酸塩の *in vitro* 小核試験において、代謝活性化系存在下の 6 時間処理群では、小核を有する細胞の統計学的に有意な増加が認められた。

3) ラット骨髄小核試験

バレットスタットトシル酸塩のラット骨髄小核試験において、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

4) ラット肝小核試験

バレットスタットトシル酸塩のラット肝小核試験において、小核を有する肝細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生毒性試験 (ラット) ²⁷⁾

胚・胎児発生に関する予備試験では、バレットスタットトシル酸塩を 20、60、及び 200mg/kg/日の用量で妊娠ラットの妊娠 7~17 日 (着床から硬口蓋閉鎖までの期間) に 1 日 1 回反復経口投与し、母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。投与期間中、母動物の死亡は認められなかった。しかし、20mg/kg/日群で体重増加抑制がみられ、60mg/kg/日以上群で体重及び摂餌量の低値が認められた。母動物では、いずれの用量においても一般状態変化及び剖検所見は観察されなかった。20mg/kg/日群では、着床後胚欠損率の高値がみられ、60mg/kg/日以上群では、母動物全例で全胚・胎児死亡が認められた。20mg/kg/日群の生存胎児では、内臓異常はみられなかったが、肋骨欠損、腰椎欠損、頸肋、肋骨短小、及び胸椎体分離などの骨格異常又は骨格変異が高頻度に認められた。一方、性比、胎児体重、胎盤及び外表の所見、並びに胸骨分節及び仙尾椎骨の骨化数に毒性学的意義のある変化はみられなかった。したがって、バレットスタットトシル酸塩はすべての用量で母動物の毒性及び胚・胎児致死を誘発し、20mg/kg/日で催奇形性を示したことから、母動物の一般毒性及び生殖の NOAEL、並びに次世代発生の NOAEL は決定できなかった。

(6) 局所刺激性試験

投与経路が経口投与であるため、局所投与は実施しなかった。

イヌ 13 週間反復経口投与試験では、7.5mg/kg/日群で陰茎包皮に、15mg/kg/日以上群で陰囊皮膚及び結膜に、30mg/kg/日群では眼周囲皮膚及び角膜に炎症性の組織学的変化が認められ、バレットスタットトシル酸塩の局所刺激性との関連性が否定できなかった (「IX.2.(2) 4) 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (イヌ)」参照)。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫組織化学染色による探索 (*in vitro*) ²⁹⁾

リンパ腫と胸腺のリンパ芽球の免疫学的表現型を確認する目的で、ラット 13 週間反復投与試験で取得した未染色標本を用いて CD マーカーの免疫組織化学染色を実施した。

胸腺、腎臓、脾臓、リンパ節、肝臓、及び肺でみられたリンパ腫は、T リンパ球のマーカーである CD3ε 及び CD8α 陽性であったが、B リンパ球のマーカーである CD79α 陰性であった。このことから、ラット試験で観察されたリンパ腫は T 細胞リンパ腫であると考えられた。リンパ芽球過形成がみられた標本では、胸腺皮質のリンパ球は CD3ε 及び CD8α 陽性であったが、200mg/kg/日群では CD3ε 陽性細胞の方が CD8α 陽性細胞よりも高頻度に認められた。本試験の結果と胸腺皮質での T リンパ球の CD3 及び CD8 の発現パターンから、過形成を起こしているリンパ芽球は DN3、DN4、及び DPT 細胞から成り、リンパ芽球の増殖はモノクローナル性ではないことが示唆された。

2) 3 ヶ月間反復経口投与によるラット胸腺に対する探索毒性試験

バレメトスタットトシル酸塩のラット 13 週間反復経口投与試験で観察されたリンパ腫の発生機序を検討するため、バレメトスタットトシル酸塩を 20mg/kg/日の用量で雄性ラットに 1 ヶ月、2 ヶ月、又は 3 ヶ月間反復経口投与し、胸腺及び末梢血中のリンパ球サブセット解析を実施するとともに、胸腺について遺伝子発現解析を実施した。投与に起因する死亡が投与 71 日目に認められた。また、2 例が瀕死又は体重減少のため、投与 65 日目及び 71 日目に早期解剖された。病理組織学的検査では、胸腺及び他臓器に浸潤したリンパ腫が認められた。加えて、3 ヶ月投与群の 1 例でリンパ腫が認められた。結果として、リンパ腫は過去に実施したラット 13 週間反復経口投与試験において 20mg/kg/日群で認められた発生率とほぼ同等であった。末梢血又は胸腺を用いた解析の結果、バレメトスタットトシル酸塩により誘発されるリンパ腫では、末梢血中で未熟 T 細胞数が増加し、胸腺では CD3 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数の増加を示す特徴的な T 細胞分化が認められた。がん遺伝子の活性化、がん抑制遺伝子の抑制、又は T 細胞分化の異常が、ラットにおけるリンパ腫の発症機序であることが示唆された。

3) 3 ヶ月間反復経口投与によるラット胸腺に対する毒性試験

ラットでみられたリンパ腫の発生機序及びリンパ腫発症に至る変化の回復性を調べるため、バレメトスタットトシル酸塩を 20 又は 60mg/kg/日の用量でラットに 3 ヶ月間投与した。その結果、20mg/kg/日群では、回復群の動物を含む計 7 例が体重減少のため早期解剖された。リンパ腫は、20 mg/kg/日群の早期解剖例に加え 2 ヶ月及び 3 ヶ月投与動物で認められ、その頻度は先に実施されたラット 13 週間反復経口投与試験と同程度であった。一方、60mg/kg/日群では、ラット 13 週間反復経口投与試験と同様にリンパ腫は認められなかった。20mg/kg/日群では、胸腺の DPT 細胞における MYC、DNT 細胞、制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg)、及びインターフェロン関連遺伝子の変動が、CD3 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、CD8 及び T-cell receptor α β (CD8 and T-cell receptor α β : α β) 陽性 T 細胞、DPT 細胞、又は DNT 細胞の増加を特徴とするリンパ腫発症に関係していると考えられた。また、胸腺 T 細胞におけるゲノム突然変異はリンパ腫発症には関与していなかった。しかし、末梢血 CD3 陽性細胞を用いた経時的な検査では、リンパ腫に至る変化を確認することができなかった。さらにバレメトスタットトシル酸塩によるリンパ腫発症に至る変化の回復性は、この試験では結論することができなかった。

4) 3 ヶ月間反復経口投与による加齢ラット胸腺に対する毒性試験

バレメトスタットトシル酸塩によるリンパ腫が加齢ラットでも発症するか検討するため、バレメトスタットトシル酸塩を 10 又は 20mg/kg/日の用量で雄性ラット (投与開始時 55 週齢) に 3 ヶ月間反復経口投与した。胸腺の病理組織学的検査に加え、胸腺のリンパ球サブセット解析を実施した。その結果、CD4 陽性 T 細胞の絶対数及び相対数の減少並びに CD8 陽性 T 細胞の相対数の増加が認められた。しかし、先に実施した試験で認められたリンパ腫は、加齢ラットでは認められなかった。

5) 光毒性試験

マウス線維芽細胞である Balb/c 3T3 A31 クローンを用いて、紫外線 A 波 (ultraviolet lightA : UVA) 非照射及び照射の両条件下でニュートラルレッド取り込みアッセイを行い、バレメトスタットトシル酸塩の光毒性を評価した。用量設定試験の結果から、本試験では、Balb/c 3T3 細胞にバレメトスタットトシル酸

IX. 非臨床試験に関する項目

塩を 0.781~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 1 時間処理後に紫外線 A 波を照射 (5 J/cm^2) した。その結果、 IC_{50} 値を算出できなかったため、光毒性係数は算出できなかった。平均光作用 (mean photo effect: MPE) は -0.008 (MPE が 0.1 未満で光毒性なし) であった。以上の結果より、バレメトスタットトシル酸塩は光毒性を示さないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

24 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：作成中 くすりのしおり：作成中

その他の患者向け資料：「XIII. 2. その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2022年9月26日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エザルミア錠 50mg	2022年9月26日	30400AMX00434	薬価基準未収載	
エザルミア錠 100mg	2022年9月26日	30400AMX00435	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2022年9月26日～2032年9月25日）（希少疾病用医薬品）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システム用コード
エザルミア錠 50mg				
エザルミア錠 100mg				

14. 保険給付上の注意

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Yamagishi M, et al. : Cell Rep 2019;29(8):2321-2337 (PMID : 31747604)
- 2) Honma D, et al. : Cancer Sci 2017;108(10):2069-2078 (PMID : 28741798)
- 3) Sashida G and Iwama A : Int J Hematol 2017;105(1):23-30 (PMID : 27830540)
- 4) Fujikawa D, et al. : Blood 2016;127(14):1790-1802 (PMID : 26773042)
- 5) 社内資料：再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相試験 (DS-3201-A-J101 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした第 II 相試験 (DS-3201-A-J201 試験) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.8)
- 7) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩の EZH1 及び EZH2 酵素阻害活性の評価 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 8) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩の H3K27 トリメチル化阻害活性の評価 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 9) Shen X, et al. : Mol Cell 2008;32(4):491-502 (PMID : 19026780)
- 10) Margueron R, et al. : Mol Cell 2008;32(4):503-518 (PMID : 19026781)
- 11) 社内資料：バレメトスタットトシル酸塩の造血器腫瘍細胞株 KARPAS-422、MV-4-11、MM.1S、及び TL-Om1 に対する増殖抑制活性の評価 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 社内資料：健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び高脂肪食の影響評価試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 13) 社内資料：健康成人を対象とした低脂肪食の影響評価試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) 社内資料：健康成人を対象としたイトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.6)
- 15) 社内資料：健康成人を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.7)
- 16) 社内資料：生理学的薬物速度論解析 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 17) 社内資料： $[^{14}\text{C}]$ DS-3201a を哺育中ラットに単回経口投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度測定
- 18) 社内資料：ヒト血球移行性試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 19) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) *In vivo* 代謝プロファイル (血漿) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) ^{14}C 標識体を用いたヒトマスバランス試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 22) 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル (尿及び糞) (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 23) 社内資料：CYP 酵素による *in vitro* 代謝 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 24) 社内資料：トランスポーターを介した経細胞輸送評価試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 25) 社内資料：*In vitro* トランスポーター阻害作用 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 26) 社内資料：軽度及び中等度肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.5)
- 27) 社内資料：ラットの胚・胎児発生に関する予備試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.6)
- 28) 社内資料：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 29) 社内資料：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験で観察されたリンパ腫及びリンパ芽球の免疫組織化学染色による検索 (2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.8)

XI. 文 献

- 30) 社内資料：イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）
- 31) 社内資料：非臨床毒性試験に関する考察（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.6.9）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売されていない。(2022年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

- ・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)