

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤 (EZH2阻害剤)

薬価基準収載

タズベリック錠 200mg

Tazverik[®] タゼメトスタット臭化水素酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品^注

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、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症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、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。

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

適正使用のお願い

本ガイドでは、「再発又は難治性のEZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」の治療においてタズベリク錠 200mg（一般名:タゼメトスタット臭化水素酸塩）を適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与方法、投与にあたっての注意事項、安全性検討事項を中心とした注意すべき副作用とその対策について解説しています。

本剤の使用にあたっては、本ガイドのほか、最新の添付文書をご熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

また、治療開始前には、患者およびその家族に本剤の有効性および副作用について十分な説明を行い、同意を得てから投与を開始してください。

タズベリク錠 200mgの医薬品リスク管理計画 (RMP) における安全性検討事項

重要な特定されたリスク

- 骨髄抑制
- 感染症

重要な潜在的リスク

- 二次性悪性腫瘍
- 光線過敏症

重要な不足情報

- 肝機能障害患者での使用
- CYP3A阻害剤との薬物相互作用

タズベリクの適正使用情報は、下記サイトでも提供します。

https://medical.eisai.jp/products/TAZ_T200/

*EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) は、ヒストン修飾を介して遺伝子発現を調節するポリコーム抑制複合体を構成する因子の一つであり、ヒストン等のタンパクのリジン残基にメチル基を付加する反応を触媒する。

目次

I 適正使用のためのフロー	4
II 投与患者の選択	5
III 投与スケジュール	8
IV 安全性検討事項	10
<重要な特定されたリスク>	
1. 骨髄抑制	10
2. 感染症	13
<重要な潜在的リスク>	
1. 二次性悪性腫瘍	15
2. 光線過敏症	17
V 副作用一覧	18
VI Q&A	23

I 適正使用のためのフロー

II 投与患者の選択

III 投与スケジュール

IV 安全性検討事項

V 副作用一覧

VI Q&A

II 投与患者の選択

1. 効能又は効果

再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

<効能又は効果に関連する注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、EZH2遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 本剤による治療は、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

参考

国内206試験(FL-mt^{*})においては、1つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない患者が、外国101試験(FL-mt^{*})においては、2つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有する患者が対象とされました。

なお、国内206試験(FL-mt^{*})、外国101試験第II相パート(FL-mt^{*})における前治療数は以下のとおりで、治療内容としては、ベンダムスチン、リツキシマブ、CHOP療法、R-CHOP療法、フルダラビン等が投与されていました。

前治療レジメン数	国内206試験(FL-mt [*]) (n=17)	外国101試験第II相パート(FL-mt [*]) (n=45)
1	2(11.8)	2(4.4)
2	8(47.1)	22(48.9)
3	3(17.6)	10(22.2)
4	4(23.5)	4(8.9)
5以上	0	7(15.6)

* FL-mt : EZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫

例数 (%)

2. 禁忌

次の患者には本剤を投与しないでください。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

II 投与患者の選択

3. 併用注意

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を誘導します。また、本剤は CYP2C8 の阻害作用を有します。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 フルコナゾール ボリコナゾール クラリスロマイシン 等 グレープフルーツジュース	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、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。	これらの薬剤等が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。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム 経口避妊薬（エチニルエストラジオール等） トリアゾラム 等	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド モンテルカスト ピオグリタゾン 等	これらの薬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。	本剤がCYP2C8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。

4. 特定の背景を有する患者に関する注意

● 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、中等度以上の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。なお、中等度以上 (NCI-ODWG*基準) の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していません。

*NCI-ODWG: 米国 National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group

NCI-ODWG (米国 National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) 基準による肝機能障害の分類

肝機能障害	正常	軽度	中等度	重度
ビリルビン	≤施設基準値上限	>1.0~1.5 ×施設基準値上限	>1.5~3.0 ×施設基準値上限	>3.0 ×施設基準値上限
AST	≤施設基準値上限	>施設基準値上限	規定なし	規定なし

● 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。

● 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいと考えられます。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の1.1～1.6倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の4.2～4.7倍に相当する用量以上で催奇形性(骨格及び外表異常等)が報告されています。

参考

米国における添付文書では、規制当局 (FDA) からのリクエストによりFDAのガイダンス(FDA, 2019)を参照し、投与終了後の避妊期間は6ヵ月と設定されています。なお、日本人患者を対象に実施した国内106試験での、反復投与時の本剤の半減期は4.59時間(5半減期で23時間)でした。

● 授乳婦

授乳しないことが望ましいと考えられます。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。

● 小児等

濾胞性リンパ腫の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

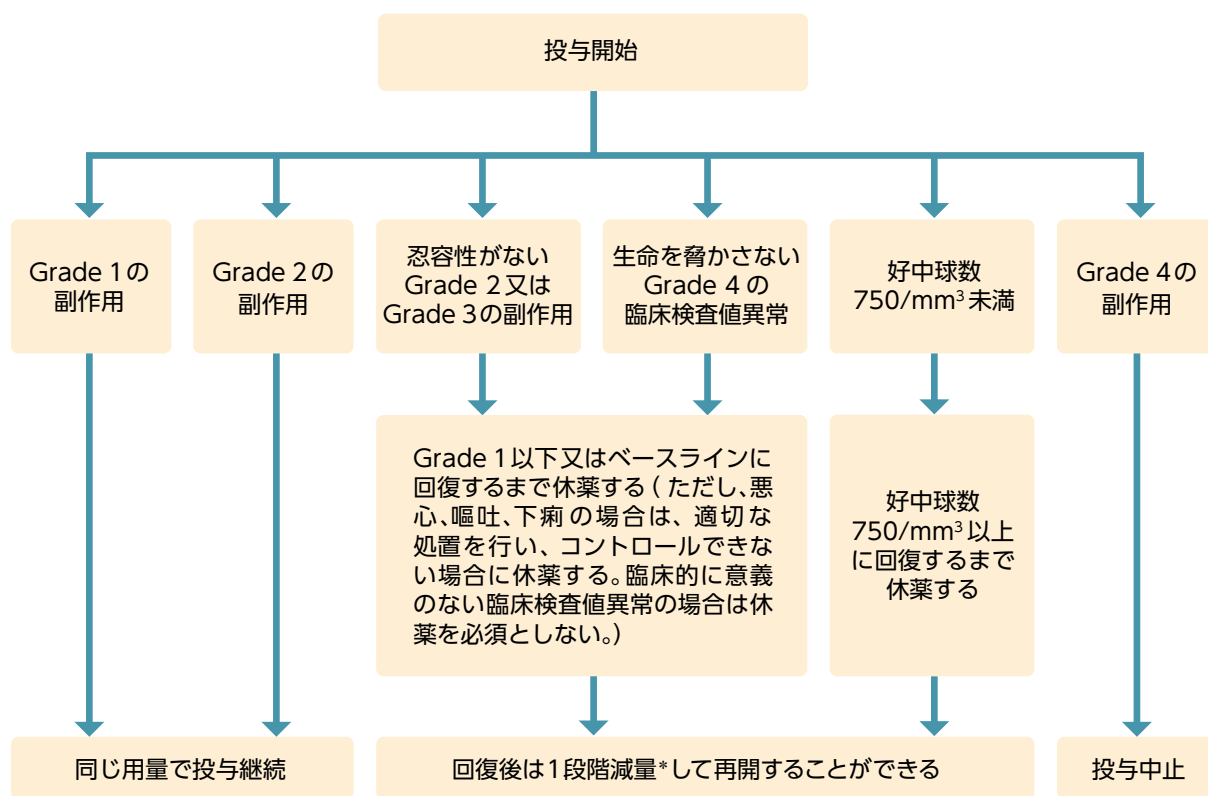
Ⅲ 投与スケジュール

1. 用法及び用量

通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 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ません。
- 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、「休薬、減量及び中止基準」を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。

2. 休薬、減量及び中止基準



*本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	1回800mgを1日2回
1段階減量	1回600mgを1日2回
2段階減量	1回400mgを1日2回
3段階減量	投与中止

*GradelはCTCAE version 4.03に準じる。

参考 検査スケジュールについて

国内206試験で規定していた検査スケジュール(抜粋)

期	準備期		治療期							
	スクリーニング ^a	ベースライン	Cycle 1 [*]			Cycle 2 [*] 以降				
	Day	投与前28日以内	投与前3日以内	1~14日	15日(±3日)	16~28日	1日(±3日)	2~14日	15日 ^c (±3日)	16~28日
身体所見	○	○		○			○		○	
バイタルサイン	○	○		○			○		○	
12-誘導心電図	○	○		○			○		○	
血液学的検査 ^b	○	○		○			○		○	
血液生化学検査	○	○		○			○		○	
尿検査	○	○		○			○		○	

* 1サイクル28日単位の検査スケジュールとしている。

a 治験薬投与開始前後3日以内のデータはベースラインのデータとして用いることができる。

b 末梢血塗抹形態評価について、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題がないと判断した場合は、各サイクルのDay 15の評価を省略することができる。

c Cycle 13以降、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題がないと判断した場合は、Day 15の来院及び検査を省略することができる。

I 適正使用のためのフロー

II 投与患者の選択

III 投与スケジュール

IV 安全性検討事項

V 副作用一覧

VI Q&A

IV 安全性検討事項

<重要な特定されたリスク>

1. 骨髄抑制

- 本剤の投与により骨髄抑制があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 骨髄機能が十分保持されていることをご確認ください。
- 患者の状態に応じて G-CSF 製剤や血液製剤等の投与等の処置を考慮してください。
- 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ってください。
- 副作用が発現した場合は、P8の「休薬、減量及び中止基準」を参考に、適切な処置をお願いします。

参考

国内206試験では「骨髄機能が十分保持されている患者」を選択基準としており、以下の様に設定していました。

- 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.5 \times 10^9 / \text{L}$)
- 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$
- ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$

※顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の投与及び輸血を実施した場合、実施から2週間以降に確認

● 骨髄抑制関連の副作用の発現頻度

副作用 (基本語)	国内206試験 (FL) (n=17)		外国101試験第II相パート (FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
リンパ球減少症	5(29.4)	2(11.8)	0	0
好中球減少症	3(17.6)	1(5.9)	6(6.1)	3(3.0)
血小板減少症	3(17.6)	0	8(8.1)	3(3.0)
貧血	2(11.8)	0	9(9.1)	2(2.0)
白血球減少症	1(5.9)	0	3(3.0)	1(1.0)
汎血球減少症	0	0	1(1.0)	1(1.0)
白血球数減少	0	0	1(1.0)	0

※副作用名はMedDRA/J v22.0、GradeはCTCAE version 4.03に基づく。

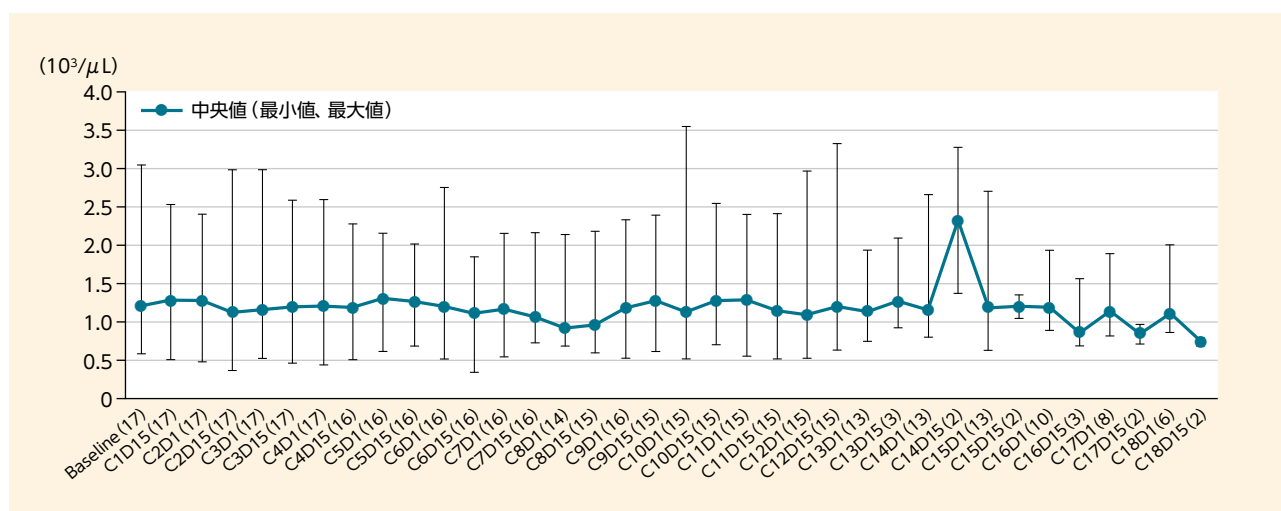
例数 (%)

●リンパ球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、白血球減少の関連事象における発現状況

		発現までの期間*	うち回復・軽快割合	転帰(回復・軽快)までの期間*
リンパ球減少	外国101試験第Ⅱ相パート(FL)	—	—	—
	国内206試験(FL)	42.5日(14日, 71日)	100.0%	13.5日(2日, 338日)
好中球減少	外国101試験第Ⅱ相パート(FL)	99日(41日, 601日)	54.5%	14.5日(9日, 56日)
	国内206試験(FL)	155日(15日, 491日)	84.2%	16日(7日, 71日)
血小板減少	外国101試験第Ⅱ相パート(FL)	306日(14日, 762日)	25.0%	15日(10日, 55日)
	国内206試験(FL)	22日(14日, 393日)	83.3%	26日(15日, 58日)
貧血	外国101試験第Ⅱ相パート(FL)	163日(14日, 471日)	35.3%	36.5日(3日, 153日)
	国内206試験(FL)	120.5日(29日, 309日)	50.0%	135日(128日, 142日)
白血球減少	外国101試験第Ⅱ相パート(FL)	50日(12日, 135日)	75.0%	15日(5日, 45日)
	国内206試験(FL)	141日(15日, 323日)	85.7%	50日(15日, 71日)

*中央値(最小値, 最大値)

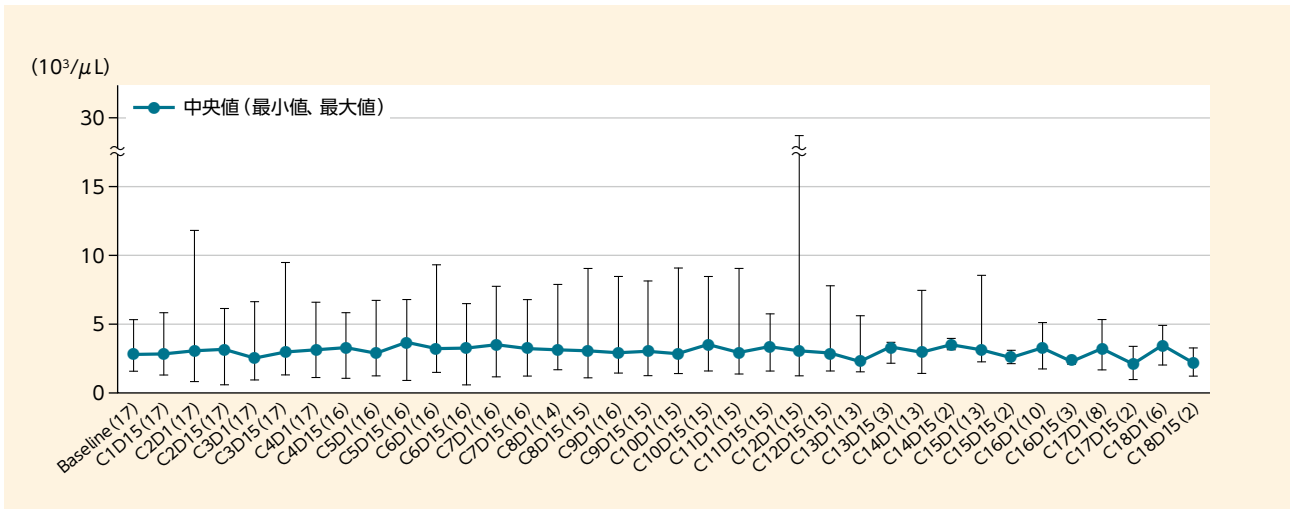
リンパ球数の推移:国内206試験(FL)



※1サイクル28日単位の検査スケジュールとしている。
 ※C#D#(＃) = Cycle # Day # (例数)

IV 安全性検討事項

好中球数の推移: 国内206試験 (FL)



※1サイクル28日単位の検査スケジュールとしている。
 ※C#D#(＃) = Cycle # Day # (例数)

参考 骨髄抑制のGrade分類

CTCAE v4.0 Term日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition日本語 【注釈】
リンパ球数減少	<LLN- 800/mm ³ ; <LLN-0.8× 10e9/L	<800- 500/mm ³ ; <0.8-0.5× 10e9/L	<500- 200/mm ³ ; <0.5-0.2× 10e9/L	<200/mm ³ ; <0.2×10e9/L	—	臨床検査にて血中リンパ球数が減少
好中球数減少	<LLN- 1,500/mm ³ ; <LLN-1.5× 10e9/L	<1,500- 1,000/mm ³ ; <1.5-1.0× 10e9/L	<1,000- 500/mm ³ ; <1.0-0.5× 10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9/L	—	臨床検査にて血中好中球数が減少
血小板数減少	<LLN- 75,000/mm ³ ; <LLN-75.0× 10e9/L	<75,000- 50,000/mm ³ ; <75.0-50.0× 10e9/L	<50,000- 25,000/mm ³ ; <50.0-25.0× 10e9/L	<25,000 /mm ³ ; <25.0× 10e9/L	—	臨床検査にて血中血小板数が減少
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL; <LLN- 6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL; <6.2- 4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む 【JCOGにおける運用】 「日本語訳に関する注」 参照
白血球減少	<LLN- 3,000/mm ³ ; <LLN-3.0× 10e9/L	<3,000- 2,000/mm ³ ; <3.0-2.0× 10e9/L	<2,000- 1,000/mm ³ ; <2.0-1.0× 10e9/L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10e9/L	—	臨床検査で血中白血球が減少

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版(略称:CTCAE v4.0-JCOG)より引用
 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

2. 感染症

- 肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、異型肺炎、肺感染等の感染症が発現することがあります。
- 本剤の投与期間中は必要に応じて検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 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ってください。
- 副作用が発現した場合は、P8の「休薬、減量及び中止基準」を参考に、適切な処置をお願いします。

● 感染症関連の副作用の発現頻度

副作用 (基本語)	国内206試験 (FL) (n=17)		外国101試験第II相パート (FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
上咽頭炎	2(11.8)	0	0	0
肺炎	1(5.9)	1(5.9)	1(1.0)	0
異型肺炎	1(5.9)	1(5.9)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(5.9)	1(5.9)	0	0
口腔ヘルペス	1(5.9)	0	3(3.0)	0
気管支炎	1(5.9)	0	3(3.0)	0
膿痂疹	1(5.9)	0	1(1.0)	0
上気道感染	1(5.9)	0	1(1.0)	0
爪囲炎	1(5.9)	0	0	0
単純ヘルペス	1(5.9)	0	0	0
下気道感染	0	0	2(2.0)	0
皮膚真菌感染	0	0	1(1.0)	0
鼻ヘルペス	0	0	1(1.0)	0
副鼻腔炎	0	0	1(1.0)	0
真菌性舌感染	0	0	1(1.0)	0
気管炎	0	0	1(1.0)	0
水痘	0	0	1(1.0)	0
気管気管支炎	0	0	1(1.0)	0
咽頭炎	0	0	1(1.0)	0
尿路感染	0	0	1(1.0)	0
肺感染	0	0	1(1.0)	0
毛包炎	0	0	1(1.0)	0
膿疱性皮膚疹	0	0	1(1.0)	0
性器感染	0	0	1(1.0)	0
膀胱炎	0	0	1(1.0)	0

※副作用名はMedDRA/J v22.0、GradeはCTCAE version 4.03に基づく。

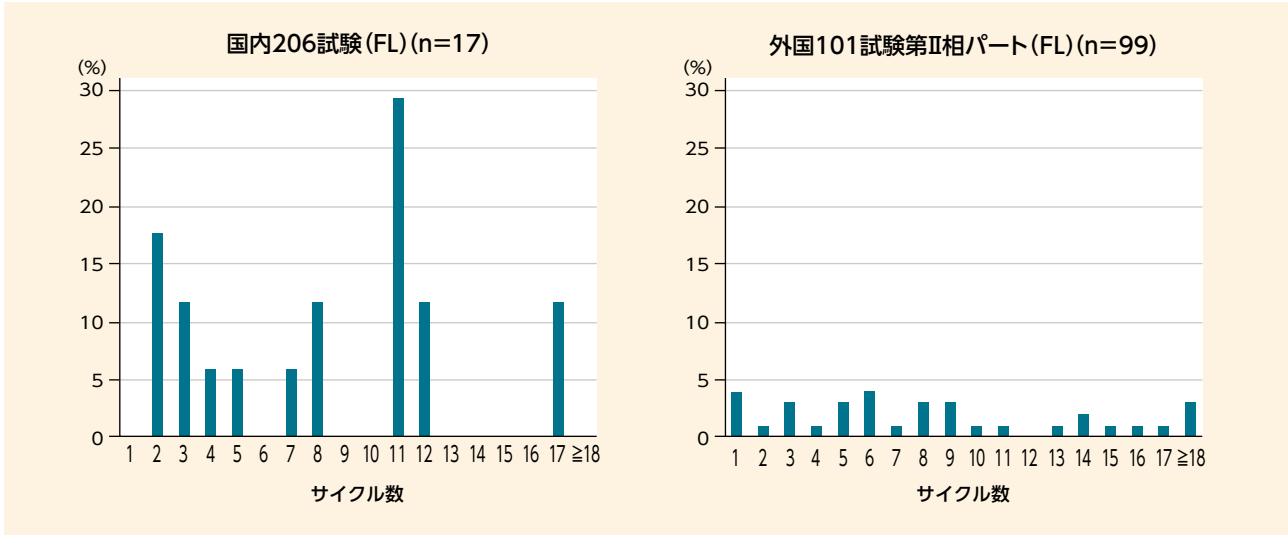
例数(%)

IV 安全性検討事項

● 発現時期

感染症関連事象における、発現までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は、国内206試験(FL)で223日(34日, 472日)、外国101試験第Ⅱ相パート(FL)で195日(1日, 739日)でした。

感染症関連事象のサイクル別の発現頻度



※1サイクル28日単位の検査スケジュールとしている。

参考 予防投与有無別有害事象の発現状況

	国内206試験(FL) (n=17)		外国101試験第Ⅱ相パート(FL) (n=99)	
	予防投与あり	予防投与なし	予防投与あり	予防投与なし
HBV ^a による感染症	— (0例)	0.0% (0/17例)	0.0% (0/1例)	0.0% (0/98例)
CMV ^b による感染症	0.0% (0/1例)	0.0% (0/16例)	0.0% (0/10例)	0.0% (0/89例)
結核菌による感染症	— (0例)	0.0% (0/17例)	— (0例)	0.0% (0/99例)
ニューモシスチス・イロペチイによる感染症(ニューモシスチス・イロペチイ肺炎)	0.0% (0/8例)	11.1% (1/9例)	0.0% (0/19例)	1.3% (1/80例)
VZV ^c による感染症(帯状疱疹) ^d	0.0% (0/2例)	0.0% (0/15例)	4.0% (1/25例)	1.4% (1/74例)
VZV ^c による感染症(水痘)	0.0% (0/2例)	0.0% (0/15例)	0.0% (0/25例)	1.4% (1/74例)

※日見感染症及びHBV感染に対する予防投与に関する規定はなかったものの、治験担当医師の判断で予防投与が実施された。

※全ての臨床試験において、該当する感染症の発症前に使用理由を問わず、以下の薬剤が使用されていた症例を予防投与ありと定義した。

HBV: エンテカビル、ラミブジン、テノホビル、アデホビル及びテルビブジン

CMV: ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、レテルモビル、免疫グロブリン及びcidofovir

結核菌: イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド及びrifapentine

ニューモシスチス・イロペチイ: スルファメトキサゾール/トリメトプリム、アトバコン、ジアフェニルスルホン及びペンタミジン

VZV: アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、アメナメビル及びビダラビン

※外国101試験においては、以下の選択基準を設けていた。

- ・ B型またはC型肝炎の病歴のある被験者は、被験者が適切な肝機能を有し、B型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原が陰性である、および/またはC型肝炎ウイルス(HCV)-RNAが検出されないこと

※国内206試験においては、以下の除外基準を設けていた。

- ・ HCV抗体及びHCV-RNA、あるいはHBs抗原が陽性の患者
- ・ HBs又はB型肝炎ウイルス核(HBc)抗体陽性でB型肝炎ウイルス(HBV)-DNA量が検出感度以上の患者

a B型肝炎ウイルス b サイトメガロウイルス c 水痘帯状疱疹ウイルス

d 1例は帯状疱疹が2018年1月10日~2月7日に発現したが、症例報告書では併用薬(Valaciclovir)の使用開始日及び終了日がJan 2018のみ記載されていたため、当該事象は予防投与「有」に分類した。

<重要な潜在的リスク>

1. 二次性悪性腫瘍

- 国内206試験(FL)及び外国101試験第Ⅱ相パート(FL)において、有害事象として骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍関連事象が報告されています。
- 本試験におけるこれらの症例では、化学療法等の前治療の影響や患者背景等その他のリスク要因も考えられますが、ラットを用いたタゼメトスタットでの毒性試験でT細胞リンパ芽球性リンパ腫が観察されたことなど、本剤との関連性が否定できません。
- 海外治験において、小児の低分化型脊索腫患者でT細胞リンパ芽球性リンパ腫が報告されています。
- 本剤投与後の二次性悪性腫瘍の発現について、患者の状態を十分に観察してください。

● 二次性悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度

有害事象(基本語)	国内206試験(FL) (n=17)		外国101試験第Ⅱ相パート(FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
基底細胞癌	0	0	1 (1.0)	0
扁平上皮癌	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
悪性黒色腫	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
骨髄線維症	0	0	1 (1.0)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
急性骨髄性白血病	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
非小細胞肺癌	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
甲状腺新生物*	0	0	1 (1.0)	0

* Clinical Study Reportの安全性情報について、MedDRA versionを22.0に統一する過程で「甲状腺腫瘍」に再定義された。

例数(%)

※事象名はMedDRA/J v22.0、GradeはCTCAE version 4.03に基づく。

● 発現時期

二次性悪性腫瘍関連事象における、発現までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は、国内206試験(FL)で308日、外国101試験第Ⅱ相パート(FL)で433日(29日, 786日)でした。

IV 安全性検討事項

●外国101試験第II相パート(FL)における発現症例概要(前治療の状況含む)

症例概要

性別・年齢・体重	男性・60代・70kg台
使用理由	濾胞性リンパ腫
1日投与量	800mg、2回/日
副作用	骨髄異形成症候群

経過および処置

X-33年 治療歴 (~X-2年)	濾胞性リンパ腫(Grade 2)と診断。 リツキシマブ、ベンダムスチン、イデラリシブ、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ブレオマイシン、エトポシド、およびビンoreルビンを含む6つの全身併用療法レジメンと放射線療法の1コース、及び自家幹細胞移植を2回
X年 投与449日目	本剤投与開始(800mg、2回/日の経口投与)。 血小板増加症および白血球増加症を発現(血小板数はピーク時 $1158 \times 10^9/L$ 、WBCは $21.5 \times 10^9/L$)
投与465日目	骨髄異形成症候群(Grade 3)のため入院。 本剤投与中止。 JAK2V617F、CALRおよびMPL変異に対する遺伝子再検査にて陰性を確認 追加の遺伝子検査で2つの変異を認め、クローン性骨髄系腫瘍と確認 <ul style="list-style-type: none"> •EZH2遺伝子のエクソン18(Val740 Phe) •ASXL1遺伝子のエクソン9(Gly646 Trpts Ter/2)
投与567日目	血小板のコントロールを目的に、ヒドロキシカルバミドを投与 骨髄異形成症候群とは関係のない胸部感染症の合併症のため死亡 (骨髄異形成症候群は未回復)

2. 光線過敏症

- 外国101試験第II相パート(FL)において、副作用として光線過敏性反応が報告されています。
- 国内206試験(FL)及び外国101試験第II相パート(FL)において、本剤投与中は日光への長期的な曝露を控える対策(日焼け止め、サングラス、日の当たらない服装を着用するなど)を行うことを指導していました。

● 光線過敏症関連の副作用の発現頻度

副作用(基本語)	国内206試験(FL) (n=17)		外国101試験第II相パート(FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
光線過敏性反応	0	0	1(1.0)	0

※副作用名はMedDRA/J v22.0、GradeはCTCAE version 4.03に基づく。

例数(%)

● 発現時期及び転帰までの期間

光線過敏性反応の発現までの期間は111日、転帰(回復)までの期間は28日でした。

早期発見と早期対応のポイント

- 露光部に限局した皮疹がみられたら本事象を疑ってください。
- 顔面、前頸部～上胸部のV-areaならびに手背などの露光部に境界鮮明な皮疹があり、顔面の中でも鼻尖、頬など、他の部位より隆起する部位に皮疹が強く現れていれば、本事象を疑ってください。
- 診断および処置については必要に応じて専門医にご相談ください。
- 本事象を疑う症状が現れた場合には、主治医へ速やかに連絡するよう患者に指導してください。

今日の診断指針第7版より抜粋、改変

参考

各臨床試験における紫外線防護策に関連する治験実施計画書の規定は以下のとおりです。

試験	紫外線防護策の記載
国内206試験	<p>治験実施計画書の「治験期間中の禁止事項及び制限事項」の項に以下を記載しました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 光毒性を示唆する非臨床データがあり、臨床試験では皮膚関連有害事象として、皮膚乾燥、発疹等の発現が報告されている。現時点での限定的な臨床データに基づいて、タゼメトスタット投与中は日光への長期的な曝露を控える対策(日焼け止め、サングラス、日の当たらない服装を着用するなど)を行うことを指導すること。
外国101試験	<p>治験実施計画書の「治験期間中の禁止事項及び制限事項」の項に以下を記載しました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 光毒性を示唆する非臨床データがあること ● 治験薬投与中は長時間の日光への曝露を避けること ● 紫外線曝露を防ぐその他の対策として日焼け止め、サングラス、紫外線を防ぐ衣類の必要性 ● タンニングベッド(日焼け用のベッド)を避けること

V 副作用一覧

国内206試験(FL)及び外国101試験第Ⅱ相パート(FL)で発現した副作用一覧

副作用(基本語)	国内206試験(FL) (n=17)		外国101試験第Ⅱ相パート(FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	17(100.0)	6(35.3)	80(80.8)	17(17.2)
感染症および寄生虫症				
口腔ヘルペス	1(5.9)	0	3(3.0)	0
気管支炎	1(5.9)	0	3(3.0)	0
上咽頭炎	2(11.8)	0	0	0
肺炎	1(5.9)	1(5.9)	1(1.0)	0
上気道感染	1(5.9)	0	1(1.0)	0
膿痂疹	1(5.9)	0	1(1.0)	0
下気道感染	0	0	2(2.0)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(5.9)	1(5.9)	0	0
異型肺炎	1(5.9)	1(5.9)	0	0
単純ヘルペス	1(5.9)	0	0	0
爪囲炎	1(5.9)	0	0	0
膀胱炎	0	0	1(1.0)	0
性器感染	0	0	1(1.0)	0
膿疱性皮疹	0	0	1(1.0)	0
毛包炎	0	0	1(1.0)	0
肺感染	0	0	1(1.0)	0
尿路感染	0	0	1(1.0)	0
咽頭炎	0	0	1(1.0)	0
気管気管支炎	0	0	1(1.0)	0
水痘	0	0	1(1.0)	0
気管炎	0	0	1(1.0)	0
真菌性舌感染	0	0	1(1.0)	0
副鼻腔炎	0	0	1(1.0)	0
鼻ヘルペス	0	0	1(1.0)	0
皮膚真菌感染	0	0	1(1.0)	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)				
骨髄異形成症候群	0	0	1(1.0)	1(1.0)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	3(17.6)	0	8(8.1)	3(3.0)
貧血	2(11.8)	0	9(9.1)	2(2.0)
好中球減少症	3(17.6)	1(5.9)	6(6.1)	3(3.0)
リンパ球減少症	5(29.4)	2(11.8)	0	0
白血球減少症	1(5.9)	0	3(3.0)	1(1.0)

副作用 (基本語)	国内206試験 (FL) (n=17)		外国101試験第II相パート (FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
汎血球減少症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
大赤血球症	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害				
低γグロブリン血症	0	0	1 (1.0)	0
体液性免疫不全	0	0	1 (1.0)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害				
低リン酸血症	2 (11.8)	0	3 (3.0)	1 (1.0)
食欲減退	0	0	5 (5.1)	0
高カリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (2.0)	1 (1.0)
高トリグリセリド血症	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
高尿酸血症	0	0	1 (1.0)	0
精神障害				
不眠症	0	0	3 (3.0)	0
異常な夢	0	0	1 (1.0)	0
錯乱状態	0	0	1 (1.0)	0
神経過敏	0	0	1 (1.0)	0
気分動揺	0	0	1 (1.0)	0
神経系障害				
味覚異常	9 (52.9)	0	7 (7.1)	0
頭痛	0	0	5 (5.1)	0
浮動性めまい	0	0	3 (3.0)	0
嗜眠*	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
記憶障害	0	0	2 (2.0)	0
筋痙直	1 (5.9)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
認知障害	0	0	1 (1.0)	0
一過性全健忘	0	0	1 (1.0)	0
片頭痛	0	0	1 (1.0)	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0
味覚障害	0	0	1 (1.0)	0
振戦	0	0	1 (1.0)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.0)	0
異常感覚	0	0	1 (1.0)	0

V 副作用一覧

副作用(基本語)	国内206試験(FL) (n=17)		外国101試験第Ⅱ相パート(FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
味覚消失	0	0	1(1.0)	0
錯感覚	0	0	1(1.0)	0
眼障害				
眼窩周囲浮腫	0	0	1(1.0)	0
視力低下	0	0	1(1.0)	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	0	0	1(1.0)	0
心臓障害				
不整脈	0	0	1(1.0)	0
狭心症	0	0	1(1.0)	0
心筋虚血	0	0	1(1.0)	0
血管障害				
ほてり	0	0	2(2.0)	0
末梢冷感	0	0	1(1.0)	0
リンパ浮腫	0	0	1(1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	0	0	2(2.0)	0
上気道の炎症	1(5.9)	0	0	0
喘息	1(5.9)	0	0	0
発声障害	0	0	1(1.0)	0
肺塞栓症	0	0	1(1.0)	0
呼吸困難	0	0	1(1.0)	0
胃腸障害				
悪心	2(11.8)	0	19(19.2)	0
下痢	0	0	12(12.1)	0
嘔吐*	0	0	6(6.1)	1(1.0)
上腹部痛	0	0	4(4.0)	0
口内炎	3(17.6)	0	0	0
便秘	2(11.8)	0	1(1.0)	0
鼓腸	0	0	3(3.0)	0
腹部不快感	0	0	2(2.0)	0
腹痛	0	0	2(2.0)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2(2.0)	0
歯の障害	1(5.9)	0	0	0
心窩部不快感	1(5.9)	0	0	0

副作用 (基本語)	国内206試験 (FL) (n=17)		外国101試験第II相パート (FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
口内乾燥	0	0	1 (1.0)	0
唾液腺痛	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	2 (11.8)	0	14 (14.1)	0
発疹	1 (5.9)	0	3 (3.0)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (3.0)	0
湿疹	2 (11.8)	0	0	0
爪の障害	1 (5.9)	0	0	0
寝汗	0	0	1 (1.0)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.0)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (1.0)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (1.0)	0
皮膚病変	0	0	1 (1.0)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.0)	0
全身性皮疹	0	0	1 (1.0)	0
毛髪成長異常	0	0	1 (1.0)	0
斑状出血	0	0	1 (1.0)	0
爪甲剥離症	0	0	1 (1.0)	0
そう痒症	0	0	1 (1.0)	0
多汗症	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	0	0	6 (6.1)	0
筋肉痛	0	0	2 (2.0)	0
四肢痛	1 (5.9)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.0)	0
関節腫脹	0	0	1 (1.0)	0
関節痛	0	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害				
夜間頻尿	0	0	1 (1.0)	0
糖尿	0	0	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害				
外陰腔乾燥	0	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症*	0	0	15 (15.2)	2 (2.0)
疲労	0	0	12 (12.1)	1 (1.0)

V 副作用一覧

副作用 (基本語)	国内206試験 (FL) (n=17)		外国101試験第II相パート (FL) (n=99)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
倦怠感	2(11.8)	0	0	0
発熱	0	0	2(2.0)	0
非心臓性胸痛	0	0	1(1.0)	0
末梢性浮腫	0	0	1(1.0)	0
乾燥症	0	0	1(1.0)	0
粘膜乾燥	0	0	1(1.0)	0
臨床検査				
アミラーゼ増加	2(11.8)	0	2(2.0)	1(1.0)
体重減少	2(11.8)	0	1(1.0)	0
血中クレアチニン増加	2(11.8)	0	1(1.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(5.9)	0	2(2.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(11.8)	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(11.8)	0	0	0
心電図QT延長	1(5.9)	0	1(1.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1(1.0)	1(1.0)
白血球数減少	0	0	1(1.0)	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	1(1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	1(5.9)	0	1(1.0)	0

※副作用名はMedDRA/J v22.0、GradeはCTCAE version 4.03に基づく。

例数(%)

※同一症例で複数回発現した場合は、もっとも高いGradeをカウントした。

*外国101試験第II相パート(FL)にてCTCAE Gradeの情報がない事象については保守的にGrade3以上としてカウントした。

Q1 日本人に特徴的な副作用はありますか？

A1 外国101試験第Ⅱ相パート(FL)に比べて国内206試験(FL)での発現率が15%以上高かった副作用は以下のとおりです。

● 味覚異常

国内206試験(FL): 9例/17例(52.9%)

外国101試験第Ⅱ相パート(FL): 7例/99例(7.1%)

● リンパ球減少症

国内206試験(FL): 5例/17例(29.4%)

外国101試験第Ⅱ相パート(FL): 0例/99例(0%)

● 口内炎

国内206試験(FL): 3例/17例(17.6%)

外国101試験第Ⅱ相パート(FL): 0例/99例(0%)

Q2 臨床試験における味覚障害への処置や回復までの期間はどうか？

A2 国内206試験(FL)、外国101試験第Ⅱ相パート(FL)における処置内容の内訳(回復例数:中央値(最大値, 最小値))は以下のとおりでした。

- ・ 国内206試験(FL): 継続投与7例(回復3例:165.5日(143日, 188日))、休業2例(回復1例:18日)
- ・ 外国101試験第Ⅱ相パート(FL): 継続投与8例9件(回復4例4件:127.5日(35日, 177日))、投与中止1例1件(回復1例1件:36日)

※味覚障害の処置については、厚生労働省より公開されている「重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬物性味覚障害 平成23年3月)」もご参照ください。

Q3 臨床試験における味覚障害の具体的症状にはどのようなものがありましたか？

A3 国内206試験(FL)、外国101試験第Ⅱ相パート(FL)における報告事象名としては以下のようなものが含まれていました。

- ・ 味覚異常(Dysgeusia): 15例16件
- ・ 一時的な味覚異常(Transient dysgeusia): 1例1件
- ・ 味覚変化(Taste alteration): 1例1件
- ・ 味覚消失(Ageusia): 1例1件

製造販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先:エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)