ハイヤスタ錠 10mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は Huya Japan 合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Huya Japan 合同会社

ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid. デオキシリボ核酸
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NSCLC	non-small cell lung cancer 非小細胞肺がん
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
RCC	renal cell carcinoma 腎細胞がん

目次

頁
略号一覧表.....2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ツシジノスタット（中国では chidamide）（以下、本薬）は、中国の Shenzhen Chipscreen Biosciences Co., Ltd.（以下、Chipscreen 社）により発見・開発された。米国カリフォルニア州サンディエゴ市に本社を置く HUYA Bioscience International, LLC（以下、HUYABIO 社）は、本化合物について中国以外の国・地域での開発販売権を取得している。本申請資料において、ツシジノスタット（一般名：JAN）、chidamide（中国名）及び HBI-8000（薬剤コード番号）の用語を同一化合物を指す用語として用いた。特に中国での本薬の開発及び使用に関する事項については chidamide の化合物名を用いている。

本薬は、ベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤の 1 つであり、クラス I の HDAC の触媒ポケットを阻害するように設計されている。本薬は、経口投与で吸収が可能な、がん細胞関連 HDAC を低 nM 濃度で阻害する阻害剤であり、デオキシリボ核酸（DNA）配列を改変することなく、遺伝子発現を変化させる。したがって本薬は、腫瘍細胞にみられる複数の異常な遺伝子、抑制された遺伝子、又は過剰な遺伝子の発現を変化させることができる。

本薬の開発は、中国の Chipscreen 社で開始された。中国では、進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験（TG0702CDM 試験）において本薬を評価し、安全性及び忍容性が確認された。中国での承認取得を目的に、本薬単独療法の第 2 相ピボタル試験が、再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に実施され（TG0902CDM 試験）、意義のある有効性及び良好な安全性が示され、当該試験成績に基づき 2014 年 12 月に再発又は難治性 PTCL に対する承認を取得した。また、2019 年 11 月に中国において、局所進行性又は転移性の乳癌に対するアロマターゼ阻害剤との併用投与での治療での承認も得た。本薬は、中国では、Chipscreen 社により皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）及び非小細胞肺がん（NSCLC）を対象として試験が実施されている。

米国では、固形がん又はリンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験（HBI-8000-101 試験）、並びに本薬の安全性及び有効性を評価する第 1b/2 相試験（HBI-8000-302 試験）の第 1b 相試験部分［進行性 NSCLC、腎細胞がん（RCC）及び黒色腫患者を対象とした本薬とニボルマブとの併用投与］を完了した。HBI-8000-302 試験の第 2 相部分（黒色腫患者を対象としたニボルマブ併用投与時の有効性及び安全性評価）については、現在実施中である。

非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、本薬は成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者への有効性を示すと期待されたことから、日本での ATL を対象とした臨床試験が開始された。

日本では、日本人非ホジキンリンパ腫（NHL）患者（ATL 患者を含む）を対象とした第 1 相試験（HBI-8000-201 試験）を 2014 年 6 月より開始した。HBI-8000-201 試験成績により、本薬の許容可能な忍容性が示され、再発又は難治性の ATL 患者に対して臨床的に有効であることが示唆されたことから、再発又は難治性の ATL 患者を対象とした第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）が 2016 年 11 月より実施された。HBI-8000-210 試験では、最後の被験者の治療終了時評価完了後（データカットオフ日：20■ 年■ 月■ 日）に主解析を実施した。

さらに、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験）が 2017 年 3 月より日本及び韓国で開始され、主解析を完了した。これらの試験成績より、本薬は再発又は難治性 ATL の新たな治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。したがって、申請者は再発又は難治性 ATL 治療薬としての本薬の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

また、健康成人を対象に本薬の薬物動態に対する食事の影響及び CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）との薬物相互作用を評価するための第 1 相試験（HBI-8000-304 試験）を 20■ 年■ 月か

ら 20[redacted] 年[redacted] 月に実施した。起源又は発見の経緯及び開発の経緯については、2.4 項及び 2.5 項に要約した。

品質試験、非臨床試験及び臨床試験に関する開発の経緯を表 1.5-1、表 1.5-2 及び表 1.5-3 にそれぞれ示した。

表 1.5-1 品質に関する試験の経緯

試験項目		試験期間
品質試験（規格及び試験方法、分析法バリデーション）	原薬（市販用製剤）	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	原薬（臨床試験製剤）	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	製剤（市販用製剤）	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	製剤（臨床試験製剤）	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
安定性試験	原薬（市販用製剤）	[redacted]
	原薬（臨床試験製剤）	[redacted]
	製剤（市販用製剤）	[redacted]
	製剤（臨床試験製剤）	[redacted]

表 1.5-2 非臨床試験の経緯

試験項目		試験期間
薬理試験	効力を裏付ける試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	副次的薬理試験	該当なし
	安全性薬理試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
薬物動態試験	吸収試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	分布試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	代謝試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	排泄試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	薬物動態学的薬物相互作用試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
毒性試験	単回投与毒性試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	反復投与毒性試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	遺伝毒性試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月
	がん原性試験	該当なし
	生殖発生毒性試験	該当なし
	その他の毒性試験	[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月

表 1.5-3 臨床試験の経緯

国／地域	相	治験実施計画書番号	対象患者	試験期間
国内（時系列）				
日本	1	HBI-8000-201	NHL 患者（ATL 患者を含む）	2014 年 6 月～2016 年 10 月
日本	2b	HBI-8000-210	ATL 患者	2016 年 11 月～20[redacted] 年[redacted] 月（主解析のデータカットオフ日）
日本／韓国	2b	HBI-8000-203	PTCL 患者	2017 年 3 月～20[redacted] 年[redacted] 月（主解析のデータカットオフ日、試験継続中）
海外（時系列）				
中国	2	TG0702CDM	固形がん又はリンパ腫患者	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
中国	2	TG0902CDM	PTCL 患者	2009 年 3 月～2012 年 9 月（最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日）
米国	1	HBI-8000-101	固形がん又はリンパ腫患者	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
米国	1b/2	HBI-8000-302	黒色腫、RCC 及び NSCLC の固形がん患者	2016 年 8 月～20[redacted] 年[redacted] 月（データカットオフ日、試験継続中）
米国	1	HBI-8000-304	健康成人	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

ATL = 成人 T 細胞白血病リンパ腫; NHL = 非ホジキンリンパ腫; NSCLC = 非小細胞肺がん; PTCL = 末梢性 T 細胞リンパ腫; RCC = 腎細胞がん

ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Huya Japan 合同会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2020 年 8 月 31 日時点で、ツシジノスタットは中国 1 カ国でのみ承認を取得しており（表 1.6.1-1）、米・英・独・仏・加・豪、及びその他 EU 地域では承認されていない。なお、中国では chidamide を化合物名（慣用名）として用いている。

表 1.6.1-1 外国における承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
中国	Epidaza®	2014 年 12 月 23 日	錠剤、5 mg	1 種類以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）	成人における推奨用量は、1 回 30 mg（6 錠）の週 2 回投与である。投与間隔は 3 日以上空けること（例えば、月・木、火・金、又は水・土等）。食事の 30 分後に服用すること。
		2019 年 11 月 18 日	錠剤、5 mg	内分泌療法後に再発又は進行した閉経後のホルモン受容体陽性、HER2 陰性、局所進行性又は転移性の乳癌	成人における推奨用量は、1 回 30 mg（6 錠）を週 2 回である。投与間隔は 3 日以上空けること（例えば、月・木、火・金、又は水・土等）。食事の 30 分後に服用すること。アロマターゼ阻害剤であるエキセメスタンと併用する場合、エキセメスタンの推奨用量は 1 日 1 回 25 mg である。

HER2：ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 中国添付文書

1.6.2.1.1 中国語原文版添付文書

1.6.2.1.2 日本語翻訳版添付文書

1.6.2.2 企業中核データシート

核准日期：2014 年 12 月 23 日
修改日期：2015 年 01 月 19 日
修改日期：2015 年 05 月 29 日
修改日期：2016 年 05 月 13 日
修改日期：2017 年 12 月 13 日
修改日期：2018 年 05 月 03 日
修改日期：2019 年 08 月 15 日
修改日期：2019 年 11 月 18 日

西达本胺片说明书

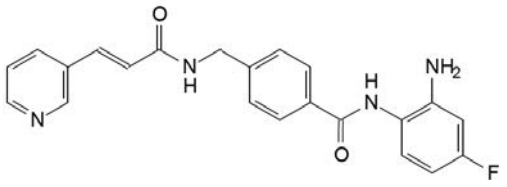
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：西达本胺片
商品名称：爱谱沙®（英文：Epidaza®）
英文名称：Chidamide Tablets
汉语拼音：Xidaben'an Pian

【成份】

本品主要成份为西达本胺。
化学名称：N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨甲基]苯甲酰胺
化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{19}FN_4O_2$
分子量：390.42

【性状】

本品为类白色片。

【适应症】

1. 用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）患者。该适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率结果给予的有条件批准。有关本品用药后长期生存方面的获益尚未得到证实，随机对照设计的确证性临床试验正在进行中。
2. 联合芳香化酶抑制剂用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

【规格】

5mg

【用法用量】

本品需在有经验的医生指导下使用。

推荐剂量及方式

西达本胺片为口服用药，成人推荐每次服药 30 mg（6 片），每周服药两次，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等），餐后 30 分钟服用。

与芳香化酶抑制剂依西美坦联用时，依西美坦推荐剂量为 25mg/次，每天一次（具体参考依西美坦说明书）。

若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。

剂量调整

针对血液学及非血液学不良反应的剂量调整原则见下。

血液学不良反应的处理和剂量调整

在使用本品前，应进行血常规检查，相关指标满足以下条件方可开始用药：中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L，血小板≥75×10^9/L，血红蛋白≥9.0 g/dL。用药期间需定期检测血常规（通常为每周一次）。

3 级或 4 级中性粒细胞降低（中性粒细胞计数<1.0×10^9/L）时，暂停本品用药。如果出现 3 级中性粒细胞降低伴体温高于 38.5℃或 4 级中性粒细胞降低，则应予以 G-CSF 等细胞因子治疗。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待中性粒细胞绝对值恢复至≥1.5×10^9/L，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20 mg/次。

3 级或 4 级血小板降低（血小板计数<50.0×10^9/L）时，暂停本品用药，给予白介素 11 或促血小板生成素（TPO）治疗；如血小板计数<25.0×10^9/L 或有出血倾向时，应考虑给予成份输血治疗。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待血小板恢复至≥75.0×10^9/L，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20mg/次。

3 级或 4 级贫血（血红蛋白降低至<8.0 g/dL）：暂停本品用药，使用红细胞生成素（EPO）治疗；当血红蛋白<5.0 g/dL 时，应给予成份输血。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待血红蛋白恢复至≥9.0 g/dL，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20 mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20 mg/次。

针对以上血液学不良反应进行处理和剂量降低后，如果再次出现 4 级血液学不良反应或 3 级中性粒细胞降低伴体温高于 38.5℃，应停止本品治疗。

非血液学不良反应的处理和剂量调整

如果出现 3 级非血液学不良反应，应暂停用药并给予对症治疗。医生应根据具体不良反应情况，定期进行相关项目的检查和监测，待不良反应缓解至≤1 级时可恢复西达本胺用药，但剂量应降低至 20 mg/次。如降低剂量后再次发生≥3 级不良反应，应停止西达本胺治疗。

用药过程中如果出现 4 级非血液学不良反应，应停止本品治疗。

联合用药下出现 3 级非血液学不良反应时，医生应根据具体不良反应情况判断其与相关药物的关联性；如果该不良反应与西达本胺所联合的药物相关，应参考该药物的说明书进行相应的处理和剂量调整。

特殊人群

尚缺乏肝功能损伤和肾功能损伤人群的用药信息。

【不良反应】

由于临床试验中的患者人群、观察人数及实施条件等综合情况有所不同，所研究药物在不同临床试验中所观察到的不良反应发生率可能并不一致，也可能无法准确反映出临床治疗实践中观察到的情况。

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）

西达本胺片单药在 PTCL 患者中的安全性数据，主要来源于一项关键性、单臂、开放、II 期临床试验（n=83）和一项探索性、单臂、开放、II 期临床试验（n=19）的研究结果；西达本胺片上市后 PTCL 患者单药与联合用药应用的安全性数据，主要来源于临床治疗真实世界的安全性主动监测结果。

临床研究不良反应情况

不良反应情况，来自以下两项临床试验研究。

PTCL 关键性 II 期临床试验：研究入组 83 例患者，采用每周服药两次、每次 30 mg 的服药方式，平均治疗时间为 4.4 月（范围：<1 月~37.4+月），治疗时间≥6 个月的患者有 16 例（19.3%），治疗时间超过 1 年的患者有 8 例（9.6%）。PTCL 探索性 II 期临床试验：研究入组 19 例患者，分为两个组，分别接受 30 mg/次和 50 mg/次的治疗，每周服药两次，连续服药两周后停药休息一周。所有患者的平均治疗时间为 7.6 月（范围：<1 月~52.1+月），治疗时间≥6 个月的患者有 3 例（15.8%），治疗时间超过 1 年的患者有 2 例（10.5%）。

常见不良反应

临床试验中观察到的常见不良反应有：血液学不良反应，包括血小板计数降低、白细胞或中性粒细胞计数降低、血红蛋白降低；全身不良反应，包括乏力、发热；胃肠道不良反应，包括腹泻、恶心和呕吐；代谢及营养系统不良反应，包括食欲下降、低钾血症和低钙血症；以及其他不良反应，包括头晕、皮疹等。

不良事件

表 1 列出了两项临床试验中出现的全部不良事件发生情况（以关键性试验发生率高低排序；未考虑与药物的因果关系）。

表 1 西达本胺片 PTCLII 期临床试验不良事件的发生情况

不良事件	关键性试验（N=83）		探索性试验（N=19）	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
实验室检查				
血液学				
血小板计数降低	42 (50.6)	18 (21.7)	9 (47.4)	6 (31.6)
白细胞计数降低	33 (39.8)	11 (13.3)	5 (26.3)	2 (10.5)
中性粒细胞计数降低	18 (21.7)	9 (10.8)	1 (5.3)	1 (5.3)
血红蛋白浓度降低	7 (8.4)	4 (4.8)	2 (10.5)	1 (5.3)
红细胞计数降低	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白细胞计数增加	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴细胞百分比降低	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血生化				
γ-谷氨酰转移酶升高	7 (8.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

不良事件	关键性试验（N=83）		探索性试验（N=19）	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
丙氨酸氨基转移酶升高	6 (7.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌酸磷酸激酶升高	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (5.3)	0 (0.0)
血肌酸磷酸激酶 MB 降低	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血钾降低	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血钙降低	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胆红素升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌酐升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌红蛋白升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血磷降低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心电图				
QTc 间期延长	11 (13.3)	1 (1.2)	2 (10.5)	0 (0.0)
尿分析				
尿蛋白	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿葡萄糖	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿胆原	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫				
血免疫球蛋白 G 降低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血免疫球蛋白 G 升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性状况				
乏力	8 (9.6)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)
发热	7 (8.4)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)
疲乏	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外周水肿	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)
软组织炎症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃肠道系统疾病				
腹泻	7 (8.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
恶心	7 (8.4)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
呕吐	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (5.3)	0 (0.0)
口腔溃疡	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牙疼	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
口咽疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)

不良事件	关键性试验（N=83）		探索性试验（N=19）	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
代谢及营养性疾病				
食欲下降	7 (8.4)	2 (2.4)	1 (5.3)	0 (0.0)
低钾血症	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低钙血症	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心脏疾病				
心包积液	6 (7.2)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
感染及传染性疾病				
肺部感染	5 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上呼吸道感染	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻窦炎	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性鼻窦炎	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道感染	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坏疽	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮肤及皮下组织疾病				
皮疹	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
过敏性皮炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘙痒	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神经系统疾病				
头晕	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜睡	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
头痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感觉减退	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道、胸及纵膈疾病				
憋闷感	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸急促	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
咳痰	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
上气道梗阻	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
关节痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
颈痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

不良事件	关键性试验（N=83）		探索性试验（N=19）	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
肢体疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴系统疾病				
淋巴结病	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴结疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾脏及泌尿系统疾病				
肾功能不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
精神疾病				
认知障碍	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管疾病				
静脉血栓	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*按美国国家癌症研究所（NCI）CTC-AE V3.0 标准分级。

严重不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 7 例患者（8.4%）发生 8 件严重不良事件（SAE），其中 1 例血小板计数降低被判定与西达本胺用药有关；1 例心源性猝死与西达本胺用药的关系无法判断；右脚趾坏疽、肠穿孔、白细胞计数增加、乳酸酸中毒各 1 例，被判定与西达本胺用药无关或可能无关；1 例患者先后发生左肺肺炎、右侧腋窝淋巴结肿大，被判定与西达本胺用药无关或可能无关。在探索性 II 期临床试验的 19 例患者中，有 1 例（5.3%）患者同时发生了血小板计数减少和发热，被判定与西达本胺用药有关。

导致停药的不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 14 例患者（16.9%）因不良事件导致停用西达本胺片。停药原因包括血小板计数降低 3 例（3.6%），白细胞计数降低、肝功能异常各 2 例（2.4%），食欲下降、肠穿孔、咳嗽咳痰、肺部感染及肾功能不全、乳酸酸中毒、嗜睡、白细胞计数增加各 1 例（1.2%）。在探索性 II 期临床试验的 19 例患者中，有 3 例患者（15.8%）因不良事件导致停用西达本胺片，其中有 2 例是因 2 件不良事件同时发生而停药。停药原因包括血小板计数降低 2 例（10.5%），白细胞计数降低、尿蛋白阳性和右下肢水肿各 1 例（5.3%）。

导致剂量调整的不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 6 例患者（7.2%）因不良事件对剂量进行了调整，分别为：3 级血小板计数降低 3 例（3.6%），3 级白细胞计数降低 2 例（2.4%），2 级乏力、2 级食欲下降、4 级白细胞计数降低、4 级中性粒细胞计数降低和 4 级血小板计数降低各 1 例（1.2%）。其中 1 例患者将剂量调整至 25mg，服药三次后又升高至 30 mg，另外 5 例患者均调整剂量至 20 mg，并一直维持该剂量至结束试验。

上市后应用不良事件报道

西达本胺片上市后应用的安全性数据主要来自一项上市后主动监测研究。这项研究于 2015 年 3 月启动，截至 2017 年 12 月，共计对 1716 例真实世界的 PTCL 患者进行安全性随访。由于本项安全性数据监测为非干预性研究，大部分患者服用西达本胺片时还联合了其他抗肿瘤药物，因此不能可靠地估计不良事件发生与西达本胺片的因果关系。

西达本胺片上市后主动监测研究不良事件报告率见表 2。

表 2 西达本胺片上市后主动监测研究不良事件报告情况（n=1716）

不良事件	所有级别 例（%）	3/4 级 例（%）
各类检查		
血液学		
中性粒细胞计数降低	798(46.51)	335 (19.52)
血小板计数降低	784 (45.69)	317 (18.47)
血红蛋白降低	607 (35.37)	167 (9.73)
红细胞计数下降	17 (0.99)	10 (0.58)
血生化		
丙氨酸氨基转移酶升高	122 (7.11)	21 (1.22)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	101 (5.89)	22 (1.28)
血肌酐升高	32 (1.86)	6 (0.35)
血胆红素升高	6 (0.35)	0 (0.00)
血肌酸磷酸激酶升高	3 (0.17)	0 (0.00)
凝血酶原时间延长	1 (0.06)	/
血纤维蛋白原降低	1 (0.06)	/
球蛋白降低	1 (0.06)	0 (0.00)
血葡萄糖升高	1 (0.06)	0 (0.00)
转氨酶升高	1 (0.06)	0 (0.00)
心血管检查（不包括酶检查）		
心电图 QT 间期延长	27 (1.57)	5 (0.29)
射血分数降低	2 (0.12)	/
血压降低	3 (0.18)	/
心功能检查异常	2 (0.12)	/
尿液分析		
蛋白尿	34 (1.98)	2 (0.12)
尿潜血阳性	1 (0.06)	/
体检和器官系统状态主题		
体重降低	1 (0.06)	0 (0.00)
全身性系统疾病及给药部分各种反应		
乏力	708 (41.26)	114(6.64)
发热	178 (10.37)	9 (0.52)
外周水肿	11 (0.64)	0 (0.00)
水肿	6 (0.35)	3 (0.17)
面部水肿	1 (0.06)	0 (0.00)
倦怠	1 (0.06)	0 (0.00)
粘膜炎症	1 (0.06)	1 (0.06)
反应迟缓	1 (0.06)	0 (0.00)
胃肠系统疾病		
恶心	392 (22.84)	34 (1.98)
呕吐	392 (22.84)	34 (1.98)

不良事件	所有级别 例（%）	3/4 级 例（%）
腹泻	177 (10.31)	16 (0.93)
胃肠动力障碍	5 (0.29)	1 (0.06)
腹痛	2 (0.12)	1 (0.06)
口腔溃疡	1 (0.06)	/
口腔粘膜炎	1 (0.06)	1 (0.06)
便秘	1 (0.06)	0 (0.00)
上腹痛	1 (0.06)	0 (0.00)
打嗝	1 (0.06)	/
代谢及营养性疾病		
食欲下降	9 (0.52)	1 (0.06)
低蛋白血症	2 (0.12)	0 (0.00)
低钾血症	1 (0.06)	0 (0.00)
乳酸酸中毒	1 (0.06)	1 (0.06)
心脏器官疾病		
心动过速	58 (3.38)	/
心力衰竭	10 (0.58)	/
心动过缓	9 (0.52)	/
室性心律失常	1 (0.06)	0 (0.00)
心悸	1 (0.06)	0 (0.00)
心包积液	1 (0.06)	/
感染及侵染类疾病		
肺部感染	9 (0.52)	2 (0.12)
腹部感染	1 (0.06)	1 (0.06)
尿路感染	1 (0.06)	/
真菌感染	1 (0.06)	/
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹	11 (0.64)	0 (0.00)
瘙痒症	4 (0.23)	0 (0.00)
皮肤疼痛	1 (0.06)	0 (0.00)
皮肤肿块	1 (0.06)	0 (0.00)
丘疹	1 (0.06)	1 (0.06)
脱发	1 (0.06)	1 (0.06)
多毛症	1 (0.06)	0 (0.00)
各类神经系统疾病		
感觉减退	1 (0.06)	0 (0.00)
温度觉过敏	1 (0.06)	/
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
间质性肺疾病	4 (0.23)	1 (0.06)
肺部炎症	8 (0.47)	1 (0.06)
咳嗽	1 (0.06)	0 (0.00)
胸部不适	2 (0.12)	1 (0.06)

不良事件	所有级别 例（%）	3/4 级 例（%）
胸腔积液	1 (0.06)	/
肺结核	2 (0.12)	/
肺纤维化	1 (0.06)	/
血管与淋巴管类疾病		
栓塞	28 (1.63)	2 (0.12)
瘀点	1 (0.06)	1 (0.06)
弥漫性血管内凝血	1 (0.06)	1 (0.06)
淋巴结结核	1 (0.06)	/
肾脏及泌尿系统疾病		
出血性膀胱炎	1 (0.06)	1 (0.06)
排尿困难	1 (0.06)	/
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨痛	1 (0.06)	0 (0.00)
骨骼肌肉疼痛	1 (0.06)	0 (0.00)
肝胆系统疾病		
肝功能异常	1 (0.06)	0 (0.00)
精神病类		
抑郁	1 (0.06)	/
耳及迷路类疾病		
听觉减退	1 (0.06)	/

上市后监测

上市后监测到心力衰竭和间质性肺炎的不良事件报告，发生率不明，相关性尚无法排除。

乳腺癌

西达本胺片在乳腺癌患者中的安全性数据，主要来源于一项多中心、随机、双盲对照的确证性 III 期临床试验。试验共入组 365 例激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。试验组接受西达本胺联合依西美坦治疗，西达本胺每周服药两次、每次 30mg（6 片），依西美坦每日服药一次、每次 25mg。西达本胺与依西美坦联合治疗的平均时间为 7.8 个周期（范围 0~31 周期，每周期 28 天），治疗时间≥6 个周期的患者有 135 例（55.3%），治疗时间超过 12 个周期的患者有 61 例（25.0%）。对照组接受安慰剂联合依西美坦治疗，安慰剂每周服药两次、每次 6 片，依西美坦每日服药一次、每次 25mg。安慰剂与依西美坦联合治疗的平均时间为 6.7 个周期（范围 1~28 周期，每周期 28 天），治疗时间≥6 个周期的患者有 52 例（43.0%），治疗时间超过 12 个周期的患者有 25 例（20.7%）。

常见不良反应

在西达本胺片与依西美坦片联合用药方案下（即与任一治疗药物相关），常见不良反应（发生率≥10%）主要为血液学不良反应，包括中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低和血红蛋白降低。非血液学常见不良反应主要包括代谢营养类疾病和胃肠系统疾病。表 3 列出了西达本胺片与依西美坦片联合用药方案下发生率≥10%的不良反应情况。

表 3 乳腺癌 III 期临床试验中西达本胺联合依西美坦的常见不良反应（发生率≥10%）

不良反应	西达本胺+依西美坦（N=244）		安慰剂+依西美坦（N=121）	
	所有级别例（%）	3/4 级*例（%）	所有级别例（%）	3/4 级*例（%）
实验室检查				
中性粒细胞计数降低	197 (80.74)	119 (48.77)	23 (19.01)	1 (0.83)
白细胞计数降低	193 (79.10)	42 (17.21)	25 (20.66)	1 (0.83)
血小板计数降低	181 (74.18)	66(27.05)	13 (10.74)	2 (1.65)
血红蛋白降低	73 (29.92)	8 (3.28)	16 (13.22)	1 (0.83)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	45 (18.44)	0 (0.00)	18 (14.88)	2 (1.65)
丙氨酸氨基转移酶升高	43 (17.62)	0 (0.00)	15 (12.40)	2 (1.65)
γ-谷氨酰转移酶升高	35 (14.34)	7 (2.87)	8 (6.61)	1(0.83)
代谢及营养类疾病				
高甘油三酯血症	46 (18.85)	8 (3.28)	12 (9.92)	0 (0.00)
高血糖症	44 (18.03)	1 (0.41)	10 (8.26)	0 (0.00)
低钙血症	41 (16.80)	0 (0.00)	3 (2.48)	0 (0.00)
食欲下降	37 (15.16)	3 (1.23)	7 (5.79)	0 (0.00)
低钾血症	42 (17.21)	10 (4.10)	1 (0.83)	0 (0.00)
胃肠系统疾病				
恶心	55 (22.54)	1 (0.41)	3 (2.48)	0 (0.00)
腹泻	43 (17.62)	3 (1.23)	5 (4.13)	0 (0.00)
呕吐	30 (12.30)	1 (0.41)	1 (0.83)	0 (0.00)
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力	31 (12.70)	1 (0.41)	8 (6.61)	0 (0.00)

*按美国国家癌症研究所（NCI）CTC-AE V4.0 标准分级。

西达本胺片与依西美坦片联合用药方案下发生率≥5%且<10%的不良反应包括：血肌酸磷酸激酶升高（9.4%）、体重降低（9.4%）、头晕（9.4%）、心电图 QT 间期延长（7.8%）、疲乏（7.8%）、尿路感染（7.4%）、咳嗽（7.4%）、血胆红素升高（7.0%）、低白蛋白血症（7.0%）、发热（5.7%）、血胆固醇升高（5.3%）、血乳酸脱氢酶升高（5.3%）、头痛（5.3%）。

联合用药方案下的血液学不良反应与西达本胺单药已知不良反应相似，大部分患者可以通过对症处理、暂停使用西达本胺或降低西达本胺服药剂量等措施得到控制和继续治疗。有 5 例因血液学不良反应终止了试验药物治疗，包括 3 例（1.2%）血小板计数降低和 2 例（0.8%）中性粒细胞计数降低。无患者出现发热性中性粒细胞降低；无患者因血小板计数降低导致出血。

联合用药方案下的非血液学不良反应与西达本胺和依西美坦已知不良反应特征相似，严重程度以 1~2 级为主，均可好转或恢复，无后遗症发生。

【禁忌】

对西达本胺或其任何成份过敏患者、妊娠期女性患者、严重心功能不全患者【纽约心脏病学会（NYHA）心功能不全分级 IV 级】，禁用本品。

【注意事项】

一般注意事项

血液学不良反应

服用西达本胺片治疗时，可能会出现血小板计数降低、白细胞计数降低、血红蛋白浓度降低等血液学不良反应。

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），50.0%患者发生血小板计数降低，37.3%患者发生白细胞计数降低，18.6%患者发生中性粒细胞计数降低，8.8%患者发生血红蛋白浓度降低。其中≥3 级的血小板计数降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低和血红蛋白浓度降低分别为 23.5%、12.7%、9.8%和 4.9%（详见【不良反应】表 1）。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的血液学不良反应发生率分别为：中性粒细胞计数降低 80.7%，白细胞计数降低 79.1%，血小板计数降低 74.2%，血红蛋白降低 29.9%；安慰剂与依西美坦组（n=121）的血液学不良反应发生率分别为：中性粒细胞计数降低 19.0%，白细胞计数降低 20.7%，血小板计数降低 10.7%，血红蛋白降低 13.2%。其中≥3 级血液学不良反应发生率分别为：西达本胺与依西美坦联合治疗方案下中性粒细胞计数降低 48.8%，白细胞计数降低 17.2%，血小板计数降低 27.1%，血红蛋白降低 3.3%；安慰剂与依西美坦组中性粒细胞计数降低 0.8%，白细胞计数降低 0.8%，血小板计数降低 1.7%，血红蛋白降低 0.8%（详见【不良反应】表 3）。

在服药过程中，建议每周进行一次血常规检查。当出现≥3 级血液学不良反应时，应进行对症处理和暂停用药，至少隔天进行一次血常规检查，待相关血液学不良反应缓解至用药条件后可以恢复用药（详见【用法用量】血液学不良反应的处理和剂量调整）。

肝功能异常

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），观察到有部分患者出现肝功能检测指标异常，包括 γ-谷氨酰转移酶（γ-GGT）升高（6.9%）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（5.9%）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（4.9%）、胆红素升高（1.0%）。这些异常多为 1~2 级，3 级异常的情况为 γ-GGT 升高（2.0%）、ALT 升高（1.0%）、AST 升高（1.0%）。在上市后主动监测中，观察到有 ALT 升高（7.1%）、AST 升高（5.9%）、血胆红素升高（0.4%）等肝功能检测指标异常，多为 1~2 级。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的肝功能检测指标异常，主要包括 AST 升高（18.4%）、ALT 升高（17.6%）、γ-GGT 升高（14.3%）、血胆红素升高（7.0%）；其中≥3 级的分别为 γ-GGT 升高（2.9%）、血胆红素升高（0.4%），其它均为 1~2 级。在安慰剂与依西美坦组（n=121）中，肝功能检测指标异常包括 AST 升高（14.9%）、ALT 升高（12.4%）、γ-GGT 升高（6.6%）、血胆红素升高（2.5%）；其中≥3 级的分别为 ALT 升高（1.7%）、AST 升高（1.7%）、γ-GGT 升高（0.8%），其它均为 1~2 级。

在服用本品前，如果 γ-GGT、ALT 或 AST＞正常上限 2.5 倍，建议暂缓用药，待相关指标降至正常值时再进行首次药物服用。在用药过程中应至少每三周检测一次肝功能相关指标，如果出现≥3 级肝功能指标异常，需暂停用药，进行对症治疗，增加肝功能指标检查频率，直至不良反应缓解至≤1 级或用药前水平，恢复用药时应减量使用（详见【用法用量】非

血液学不良反应的处理和剂量调整）。

目前尚未针对肝功能损伤人群进行研究。中/重度肝功能损伤患者应谨慎服用。

肾功能异常

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），观察到有部分患者出现 1 或 2 级肾功能检测指标异常，包括蛋白尿（4.9%）、尿糖阳性（2.0%）、血肌酐升高（1.0%），均在 1~2 周内好转。在上市后主动监测中，观察到血肌酐升高（1.9%）、尿蛋白（2.0%）。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的肾功能异常主要包括蛋白尿（3.7%）、血肌酐升高（2.1%），均为 1~2 级。在安慰剂与依西美坦组（n=121）中，观察到血肌酐升高（2.5%）、蛋白尿（0.8%），均为 1~2 级。

建议在用药过程中应至少每三周检测一次肾功能指标，如果某一项肾功能检测指标出现≥3 级异常情况，应暂停用药，进行对症处理，增加相关肾功指标检查频率，直至不良反应缓解至≤1 级或用药前水平，恢复用药时应减量使用（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。

目前尚未针对肾功能损伤人群进行研究。中/重度肾功能损伤患者应谨慎服用。

电解质紊乱

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），观察到低钾血症（4.9%）、低钙血症（2.0%），均为 1~2 级。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的电解质紊乱包括低钾血症（17.2%），4.1%为 3 级，其余均为 1~2 级；低钙血症（16.8%），均为 1~2 级。安慰剂与依西美坦组（n=121）中低钙血症 2.5%（均为 1~2 级）、低钾血症 0.8%（1 级）。

建议在用药过程中应关注电解质，定期检测。出现≥3 级异常时应暂停用药，对症处理，增加电解质检测频率，直至不良反应缓解至≤1 级或用药前水平可恢复用药（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。

特别注意事项

心源性猝死

在西达本胺片单药治疗 PTCL 关键性 II 期临床试验中，1 例患者发生猝死，120 现场考虑为心源性。该例患者为 NK/T 鼻型，经多程放疗和化疗后复发，服用本品三次，其猝死与西达本胺用药的关系无法判断。在本品用药过程中，应定期进行心脏安全性相关指标监测，包括但不仅限于心电图和心脏超声检查等。

QTc 间期延长

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102）中，观察到部分患者有 QTc 间期延长（12.7%），多为 1~2 级，1 例（1.0%）为 3 级，偶发，不伴有临床症状，大多数 QTc 异常患者在结束西达本胺治疗时可恢复到正常值范围。在上市后主动监测中，观察到 QTc 间期延长的患者比例为 1.6%。在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）有 7.8%患者观察到 QTc 间期延长，均为 1~2 级。在安慰剂与依西美坦组（n=121）中，3.3%患者 QTc 间期延长，均为 1~2 级。

本品在美国开展的一项 I 期临床研究中，使用浓度-QTcF（concentration-QTcF，CQT）模型评价西达本胺对 QTc 间期的作用，在服药剂量为 20mg~40mg 下，所观察的 14 例肿瘤患者均为 QTcF＜450ms，ΔQTcF 均≤30ms。CQT 模型分析显示，西达本胺片在 20~40mg 单剂量下，无延长 QTcF 间期作用。

与本品作用机制相似的药物已有导致严重 QTc 间期延长的报道，建议在首次服用本品前，如果血钾、血钙或血镁检查指标异常，则应在相关指标恢复至正常后方可用药。在本品

用药过程中，建议每 3 周进行一次心电图和电解质检查。如出现 QTc > 500 ms，应暂停用药，增加心电图检查频率，待异常缓解或排除后，恢复用药应减量（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。对于有 QTc 间期延长病史、先天性 QT 延长综合征患者、QTc 药物的患者，应慎用本品，或咨询心脏专科医生的意见后用药。

心包积液

在 PTCL 关键性 II 期临床试验和探索性 II 期临床试验共计 102 例患者中，共观察到 8 例（7.8%）患者出现少量或极少量心包积液，不伴有临床症状。在上市后主动监测中，心包积液事件罕见。在乳腺癌 III 期临床试验中，未观察到与治疗药物相关的心包积液事件发生。与本品作用机制相似的药物已有导致严重心包积液的报道，建议在本品用药过程中，每 6 周进行一次心脏超声检查以便对心包积液情况进行监测。如出现较严重的异常，应暂停用药，增加心脏超声检查频率，待异常缓解或排除，并咨询心脏专科医生的意见后用药。恢复用药应进行减量处理（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。

感染

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），13.7%患者出现感染相关的不良事件，其中肺部感染 4.9%，包括 1 例 3 级肺部感染。另有 3.9%患者观察到呼吸道感染。在西达本胺上市后主动监测中，1.0%患者报告了肺部感染或肺炎，腹部感染、尿路感染和真菌感染各 1 例（0.06%）患者。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物治疗相关的感染事件发生率为 14.8%，主要包括尿路感染（7.4%）、上呼吸道感染（2.5%）、感染性肺炎（1.2%）。在安慰剂与依西美坦组（n=121）中治疗相关的感染事件发生率为 4.1%，主要包括上呼吸道感染（2.5%）、感染性肺炎（0.8%）。

目前尚不完全明确感染与本品治疗之间的关系。在本品用药过程中，应注意是否出现发热或呼吸道、泌尿道、皮肤等各系统感染症状，如有症状应尽快进行相应检查和对症治疗。

血栓

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），有 1 例患者（1.2%）发生 1 级静脉血栓不良事件。在西达本胺上市后主动监测中，1.6%患者报告了血栓，与本品的相关性无法判定。在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物治疗相关的血栓事件发生率为 0.8%。目前尚不明确静脉血栓与服用本品的关系。与本品作用机制相似的药物已有导致血栓栓塞事件的报道，建议在本品用药过程中，注意血栓发生的可能。如出现血栓相关症状或体征，应及时诊断和治疗，医生可根据综合情况，做出继续服用或停用本品的决定。对于有活动性出血、咳血、咯血或新发血栓性疾病的患者，应避免使用本品。在本品治疗期间避免同时使用对凝血功能有影响的药物。

男性生殖影响

动物试验结果显示，西达本胺可导致雄性大鼠精子密度降低，提示本品可能会对男性生殖能力产生一定影响。男性患者在接受本药治疗期间及治疗后 3 个月内，应避免生育计划。

其他

上市后监测到心力衰竭和间质性肺炎的不良事件报告，发生率不明，相关性尚无法排除。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚未进行西达本胺片用于妊娠妇女的研究。大鼠生殖毒性试验结果显示，在约相当于 2 倍的人体给药剂量下，西达本胺对怀孕雌鼠具有一定的母体毒性，并可导致胎仔发育迟缓，内脏及骨骼变异率升高，死胎数、着床后丢失率升高及胎仔外观畸形，提示西达本胺对动物

胚胎的发育存在毒性作用。

妊娠期间禁止服用西达本胺片。如果患者在妊娠期间服用了本品，或者在用药期间怀孕，应告知患者本品对胎儿的潜在风险。应劝告育龄妇女在接受西达本胺片治疗期间避免怀孕。

哺乳期妇女

本品是否经人乳汁分泌尚不确定。建议哺乳期妇女在接受本品治疗时停止哺乳。

【儿童用药】

目前尚未在 18 岁以下患者中进行西达本胺片的有效性和安全性研究，故不推荐使用。

【老年用药】

对 33 例 T 细胞淋巴瘤患者的药代动力学研究结果显示，本品在老年患者（≥65 岁）中有药物达峰时间缩短、消除半衰期延长、吸收峰浓度和暴露量增加的趋势，但无统计学上的差异。群体药代动力学分析提示，年龄对西达本胺的药代行为无显著性影响。医生可根据老年患者的综合情况，指导患者用药或进行剂量调整。

【药物相互作用】

体外研究显示西达本胺对人肝微粒体 CYP450 酶各主要亚型均无明显的直接抑制作用。对 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2E1 的直接抑制作用 IC_{50} 值均大于 30 μM，对 CYP2C8，CYP2D6，CYP3A4（睾酮作为底物）和 CYP3A4（咪达唑仑作为底物）的直接抑制作用 IC_{50} 值分别为 4.33，14.9，6.27 和 2.8 μM，高于本品临床推荐剂量下的稳态峰浓度（0.14 μM）。

体外采用人肝细胞进行 CYP450 酶诱导试验结果显示，在 0.1 μM 浓度下，西达本胺对肝细胞 CYP3A4 和 CYP1A2 均无诱导作用。在 0.5 和 3 μM 浓度下，对 CYP1A2 的诱导作用分别约为阳性对照的 30.2~41.7%和 67.74~84.9%，对 CYP3A4 无影响。

在本品联合紫杉醇和卡铂以非小细胞肺癌为适应症的 Ib 期临床研究中观察到，西达本胺对紫杉醇（CYP3A4 的底物）的体内药代动力学参数无明显影响，紫杉醇或卡铂对西达本胺的体内动力学参数也无明显影响。

西达本胺和依西美坦单次联合用药的药代动力学研究以及 III 期临床试验两药联合多次给药的药代动力学研究结果显示，西达本胺对依西美坦的体内暴露水平基本无影响，而联合依西美坦后，西达本胺在受试者体内暴露水平有所增加，这可能与西达本胺本身即存在多次给药蓄积以及试验未设计清洗期等因素相关。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用西达本胺可能产生的症状，也没有针对过量服用西达本胺的特异治疗方法。在本品 I 期临床研究中，部分患者服用西达本胺的最高剂量可达到 50mg/次，每周 3 次，连续服药 4 周停 2 周，在此剂量下观察到的不良反应主要为血液学不良反应和 3 度呕吐、腹泻。

如果过量服用西达本胺，应由专业医生进行包括洗胃等的对症治疗和支持治疗。

【临床试验】

外周 T 细胞淋巴瘤

共开展了两项西达本胺片单药治疗复发或难治性 PTCL 的临床试验，包括一项探索性、单臂、开放、多中心、II 期试验和一项关键性、单臂、开放、多中心、II 期试验。

在探索性 II 期临床试验中，共入组了 19 例 PTCL 患者，分为两组，其中一组患者（N=9）

每次服药 30 mg，另一组患者（N=10）每次服药 50 mg。两组患者均接受每周服药两次、服药两周后停药一周的给药方案，直至病情进展或者出现不能耐受的不良反应为止。试验的主要疗效指标为客观缓解率（ORR）。缓解包括完全缓解（CR）、未确定的完全缓解（CRu）和部分缓解（PR）。采用 NCCN 2008 版推荐的国际工作组制定的非霍奇金淋巴瘤疗效评定标准（International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphoma, IWC）进行疗效评价，每 6 周一次，以研究者评价结果为准。

在关键性 II 期临床试验中，共入组了 83 例 PTCL 患者，全部接受每次 30 mg、每周两次的西达本胺片单药治疗，直至病情进展或者出现不能耐受的不良反应为止。在入组的患者中，有 79 例的病理诊断符合入选标准，进行疗效评价。试验的主要疗效指标为 ORR。缓解包括 CR、CRu 和 PR。疗效评价每 6 周进行一次，主要依据 IWC 标准对淋巴结及器官病灶进行评价。同时增加了皮肤病灶评价，选择 6 个最大皮肤病灶，按最大垂直径乘积之和（SPD）进行评估，最终结合淋巴结及器官病灶和皮肤病灶进行综合评价。主要疗效指标 ORR 分别进行研究者评价和独立专家委员会评价，以独立审核结果为准。

表 4 和表 5 分别列出了 PTCL 探索性 II 期试验和关键性 II 期试验的基线特征以及主要疗效结果。

表 4 PTCL II 期临床试验患者基线特征

项目	探索性 II 期试验		关键性 II 期试验 (N=79)
	30mg (N=9)	50mg (N=10)	
性别，n (%)			
男	6 (66.7)	8 (80.0)	53 (67.1)
女	3 (33.3)	2 (20.0)	26 (32.9)
年龄（岁）			
中位数（范围）	53 (38-77)	52 (29-71)	53 (20-77)
ECOG 评分，n (%)			
0	8 (88.9)	3 (30.0)	28 (35.4)
1	1 (11.1)	7 (70.0)	50 (63.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
距首次疾病确诊时间（年）			
中位数（范围）	1.5 (0.2-8.1)	1.1 (0.2-2.5)	1.1 (0.1-9.1)
PTCL 亚型，n (%)			
PTCL-非特指型	9 (100.0)	10 (100.0)	23 (29.1)
NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
间变性大细胞淋巴瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.4)
其它	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (19.0)
既往化疗方案数（个）			
中位数（范围）	3 (2-5)	2 (1-6)	3 (1-9)

表 5 PTCL II 期临床试验疗效结果

项目	探索性 II 期试验		关键性 II 期试验	
	30mg (N=9)	**50mg (N=10)**	**研究者 (N=79)**	**独立审核 (N=79)**
缓解率，n (%)				
CR	1 (11.1)	1 (10.0)	8 (10.1)	7 (8.9)
CRu	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (3.8)	4 (5.1)
PR	0 (0.0)	1 (10.0)	12 (15.2)	11 (13.9)
ORR (CR+CRu+PR) **95%置信区间**	1 (11.1) 0.3-48.2	3 (30.0) 6.7-65.2	23 (29.1) 19.4-40.4	22 (27.8) 18.3-39.0
缓解持续时间（月）				
中位数 **范围** **95%置信区间**	58.7 (58.7+)# /	14.5 (8.5-57.4+)# 4.9-24.1	9.9 (1.1+-40.8+)# 3.7-16.1	 *

注：#："+"表示数据为删失数据，即统计时尚未达到终点事件（统计数据截止至 2014 年 6 月）。

*：指标未经独立审核。

总生存期

西达本胺关键性 II 期临床试验的患者长期生存获益随访结果显示，本品单药治疗复发或难治 PTCL 的中位总生存时间（OS）为 21.4 月（0.3~61.8 月）。

对接受西达本胺上市后治疗的 1064 例复发或难治 PTCL 患者进行了总生存期随访，中位 OS 为 13.1 月（95% CI, 11.3 ~ 18.4 月）。

本品治疗 PTCL 适应症是按照有条件批准程序获准注册上市，这意味着生产企业后续需提供进一步的临床研究数据，包括长期生存获益的证据以及与标准化疗比较的随机对照研究结果。国家食品药品监督管理总局将每年对更新的研究信息进行评价，并将必要的更新信息纳入说明书中。

乳腺癌

乳腺癌 III 期临床试验为多中心、随机、双盲、西达本胺片联合依西美坦片与安慰剂联合依西美坦片对照的临床研究。入选人群为年龄 18~75 岁的绝经后、激素受体阳性、HER-2 阴性、经既往内分泌（辅助或解救）治疗复发/转移的晚期乳腺癌患者。体力状况评分（ECOG 评分）0 分或 1 分，具有可测量病灶或单纯骨转移病灶。以 2:1 随机至西达本胺联合依西美坦组和安慰剂联合依西美坦组，分层因素为是否存在内脏转移。依西美坦 25mg 每日一次联合安慰剂/西达本胺 30mg 每周两次，至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。依据实体瘤 RECIST 1.1 版（2009 年）标准进行疗效评价。主要终点指标为研究者评价无进展生存期（PFS），次要终点指标包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和临床获益率（CBR）。共随机入组 365 例患者，西达本胺联合依西美坦组（试验组）和安慰剂联合依西美坦组（对照组）各入组 244 例和 121 例。

主要终点疗效结果：至 2018 年 3 月 9 日数据截止日，试验组和对照组的中位 PFS 分别为 7.4（95% CI, 5.5 ~ 9.2）月和 3.8（95% CI, 3.7 ~ 5.5）月（HR=0.755；95% CI, 0.582 ~ 0.978；P=0.0336）。独立专家委员会评估结果：试验组和对照组的中位 PFS 分别为 9.2（95% CI, 7.2 ~ 10.9）月和 3.8（95% CI, 3.6 ~ 7.4）月（HR=0.713；95% CI, 0.532 ~ 0.956；P=0.0240）。

次要终点疗效结果：客观缓解率（ORR）：试验组为 18.4%，对照组为 9.1%，具有显著差异（P=0.026）。中位缓解持续时间：试验组为 12.9 个月，对照组因事件比例低，目前无法评估。临床获益率：试验组与对照组分别为 46.7%和 35.5%，具有统计学显著差异（P=0.034）。截止至 2018 年 3 月 9 日，试验尚有 263 例受试者有待 OS 结果观察，当前无法获取准确的 OS 数据分析结果。

受试者基线特征和主要疗效结果分别见表 6、表 7。

表 6 乳腺癌 III 期临床试验受试者基线特征（全分析集）

基线特征	西达本胺+依西美坦 (N=244)	安慰剂+依西美坦 (N=121)
中位年龄 (最小值，最大值)	54.5 (29，75)	55.0 (27，75)
ECOG 评分，n (%)		
0	95 (38.9)	38 (31.4)
1	149 (61.1)	83 (68.6)
入组时疾病分期, n (%)		
III	3 (1.2)	0 (0.0)
IV	241 (98.8)	121 (100)
具有可测量病灶，n (%)	193 (79.1)	96 (79.3)
内脏转移，n (%)	138 (56.6)	62 (51.2)
肝	70 (28.7)	32 (26.4)
肺	86 (35.2)	36 (29.8)
肝和肺	19 (7.8)	6 (5.0)
单纯骨转移，n (%)	52 (21.3)	26 (21.5)
既往治疗方案数，n (%)		
1	12 (4.9)	7 (5.8)
2	93 (38.1)	41 (33.9)
3	87 (35.7)	45 (37.2)
4	51 (20.9)	28 (23.1)
5	1 (0.4)	0 (0.0)
既往内分泌治疗方案数，n (%)		
1	148 (60.7)	66 (54.6)
2	87 (35.7)	52 (43.0)
3	9 (3.7)	3 (2.5)
既往解救治疗，n (%)		
内分泌治疗	115 (47.1)	59 (48.8)
化疗	69 (28.3)	41 (33.9)

表 7 乳腺癌 III 期临床试验主要疗效结果（全分析集）

变量	西达本胺+依西美坦 (N=244)	安慰剂+依西美坦 (N=121)	P value	Hazard ratio (95% CI)
PFS	244	121		
事件数，n (%)	162 (66.4)	90 (74.4)	0.03	0.75 (0.58,0.98)
中位值 (月)	7.4	3.8		
95% CI	5.5-9.2	3.7-5.5		
PFS (内脏转移)	138	64		
事件数，n (%)	100 (72.5)	53 (82.8)	0.03	0.70 (0.50,0.97)
中位值 (月)	5.5	2		
95% CI	3.7-7.4	1.9-3.7		
PFS (无内脏转移)	106	57		
事件数，n (%)	62 (58.5)	37 (64.9)	0.5	0.87 (0.58,1.31)
中位值 (月)	9.4	5.6		
95% CI	7.3-11.0	3.9-11.0		
ORR，n (%)	45 (18.4)	11 (9.1)	0.03	
CR	1 (0.4)	0		
PR	44 (18.0)	11 (9.1)		
CBR，n (%)	114 (46.7)	43 (35.5)	0.03	

PFS：无进展生存期，ORR：客观缓解率，CR：完全缓解，PR：部分缓解，CBR：临床获益率。

【药理毒理】

药理毒理

药理作用

西达本胺为苯酰胺类组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylase，HDAC）亚型选择性抑制剂，主要针对第 I 类 HDAC 中的 1、2、3 亚型和第 IIb 类的 10 亚型，具有对肿瘤异常表观遗传功能的调控作用。西达本胺通过选择性抑制相关 HDAC 亚型，产生针对多条信号传递通路基因表达的改变（即表观遗传改变），进而抑制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡，同时对机体细胞免疫具有整体调节活性，诱导和增强自然杀伤细胞（NK）和抗原特异性细胞毒 T 细胞（CTL）介导的肿瘤杀伤作用。与抗雌激素治疗药物具有抑制肿瘤生长的协同作用。西达本胺还通过表观遗传调控机制，诱导肿瘤干细胞分化、逆转肿瘤细胞的上皮间充质表型转化（EMT），进而在恢复耐药肿瘤细胞对药物的敏感性和抑制肿瘤转移、复发等方面发挥潜在作用。

毒理研究

一般毒性：西达本胺单次给药毒性试验研究结果显示，小鼠经口给药的最大耐受剂量（MTD）大于 5 g/kg，犬单次经口给药的最高非致死剂量为 0.25 g/kg。

SD 大鼠经口给予西达本胺（1.5、4.5、13.5 mg/kg）6 个月（4 个给药周期，恢复期 4 周），Beagle 犬经口给予西达本胺（0.5、1.5、4.5 mg/kg）6 个月（4 个给药周期，恢复期 4 周），至少在一种动物种属出现了胃肠道反应、白细胞系数量降低、眼白内障似病理改变、心电图 ST 段延长、血糖水平升高及肝细胞糖原储积减少等毒性反应。在中、高剂量给药（即高于人体实际的药物暴露量）的动物中，还出现红细胞系降低、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、脾及胸腺萎缩、心肌灶性坏死及炎细胞浸润、胃肠道淤血与出血、睾丸精原细胞及卵

巢卵母细胞的发育与成熟过程受损、慢性前列腺炎、膀胱浆膜层慢性炎细胞浸润及间质性肾炎等毒性反应。在停药一个月后，除大鼠间质性肾炎外，以上所有异常改变均可以得到恢复。在比格犬中的无明显毒性作用剂量（NOAEL）为 0.5 mg/kg，相当于 70 kg 重的人体每次服用 20 mg 的剂量。大鼠试验未获得 NOAEL。

遗传毒性：西达本胺在微生物回复突变试验、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验和啮齿类动物微核试验中，未显示遗传毒性作用。

生殖毒性：一般生殖毒性研究表明，大鼠经口给予西达本胺，可导致雄鼠精子密度降低，其它生殖关联指标未见明显异常；西达本胺对雌鼠的体重、摄食量、妊娠率、胎盘子宫重、黄体数、着床腺数、活胎数、死胎数、吸收胎数、着床前死亡率及着床后死亡率等各项生殖关联指标均未见明显异常。大鼠受孕 6 天后的 II 段生殖毒性研究结果显示，4.5、13.5 mg/kg 组有母体毒性，表现为孕鼠体重及摄食量降低，13.5 mg/kg 组可见胚胎胎仔毒性，表现为发育迟缓，内脏及骨骼变异率升高，且个别动物见死胎数、着床后丢失率升高及胎仔外观畸形。1.5 mg/kg 组不会对孕鼠、胚胎及胎仔发育有影响，为 NOAEL 水平，该剂量约为人体剂量每次剂量（30 mg）的 1/2，提示本品在肿瘤患者长期用药对可能受孕人群有毒性风险。

致癌性：目前尚未开展致癌性试验。

【药代动力学】

吸收

在 33 例 T 细胞淋巴瘤患者中对西达本胺的药代动力学特征进行了研究分析。单次餐后口服 30 mg 西达本胺片后，体内达峰时间（T_{max}）平均约为 4 小时，血浆药物峰浓度（C_{max}）平均约为 60 ng/mL，药时曲线下面积（AUC_{0-t}）平均约为 660 ng×h/mL，终末消除半衰期（$t_{1/2_z}$）平均约为 17 小时。表 8 显示了 33 例患者餐后单次口服西达本胺片 30 mg 后的平均药代动力学参数情况。

表 8 西达本胺片单次餐后服药的药代动力学参数

	T_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{0-t} ng×h/mL	$AUC_{0-\infty}$ ng×h/mL	MRT_{0-t} h	$t_{1/2_z}$ h	Vd/F L	CL/F L/h
平均值	3.9	59.6	658.5	765.8	14.9	16.7	1210.0	53.0
标准差	3.5	47.0	383.9	435.1	5.4	8.4	832.1	39.9

在 19 例 T 细胞淋巴瘤患者中，对连续多次口服 30 mg 西达本胺片的药代动力学行为进行了研究评价。与单次服药相比，第 8 次服药后的 AUC_{0-t} 值平均升高 1.8 倍，两者差异具有统计学意义（$p<0.01$）。连续多次服药后本品在体内暴露量的增加与药物疗效和/或安全性的关系，目前尚不明确。

在 21 例晚期实体瘤和淋巴瘤患者中对不同剂量西达本胺片口服的药代动力学特征进行了研究分析。患者单次餐后口服 25、32.5 和 50 mg（剂量比 1：1.3：2）西达本胺片后，AUC_{0-t} 值分别为 809±390，828±509 和 1120±438 ng×h/mL（1：1.0：1.4），提示西达本胺片的体内暴露量随服药剂量的增加呈现非等比增加关系，可能具有剂量饱和趋势。

未进行西达本胺片的绝对生物利用度研究。

对 7 例 T 细胞淋巴瘤患者进行了食物影响的药代动力学研究。结果显示，进食标准餐（麦当劳早餐全餐一份，含 2 块麦松饼、1 块脆薯饼、1 块猪柳和 1 份炒鸡蛋，总热量约 600 千卡）30 分钟后口服 30 mg 西达本胺片，其平均血浆暴露量高于空腹服用相同剂量患者的 2.3 倍。临床试验中观察到，餐后服用本品可能有助于缓解部分患者因药物对胃肠道刺激所引起的潜在不适症状。推荐餐后 30 分钟服用本品。

研究中观察到，西达本胺片的药代动力学参数在不同患者中存在着一定差异。随着患者年龄的增加，具有药物在体内达峰时间缩短、吸收峰浓度提高的趋势；在相同服药剂量下，

男性患者的平均药物暴露量（单位 AUC_{last} 值）约为女性患者的 80%。目前尚不明确造成这些差异的原因及其与疗效和安全性的关系，建议医生在治疗中结合疗效和安全性的评价，考虑到本品药代动力学的潜在个体差异，指导患者用药。

分布

本品在人体内具有较大的表观分布容积（Vd/F），提示药物在体内具有较为广泛的分布。体外研究结果表明，在 20~150 ng/mL 浓度范围，西达本胺与人血浆蛋白结合率为 89.1~99.3%。

代谢和清除

应用核磁共振（^{19}F NMR）和液质联用（LC-MS/MS）分析方法，对 4 例 T 细胞淋巴瘤患者口服西达本胺片后的体内生物转化和物质平衡进行了研究。

不同患者单次口服 30 mg 西达本胺片后的药物排出量及排出途径相似，服药后 168 小时（7 天）尿液和粪便中西达本胺的总排泄量占服药量的 80.2%±9.5%，绝大部分的排出集中于前 72 小时。药物吸收后大部分经过肾脏由尿液排出体外，占总服药量的 67.6%±12.7%，粪便排出占总服药量的 12.6%±7.7%。西达本胺原形药的排出占总服药量的 37.6%±9.2%，约占尿液排泄量的 39.4%；粪便中绝大部分为原形药，约占粪便总排出量的 86.9%。

西达本胺在人体尿液和粪便中除原形药外，共发现 5 个主要代谢产物，代谢途径主要有两种，分别为不同位置的单氧化和酰胺键水解。

特殊人群

肝功能损害患者

目前尚无西达本胺对肝功能损害患者的临床试验数据。动物研究和人体外研究显示，肝脏是西达本胺清除的主要途径之一。群体药代动力学研究分析结果显示，轻度肝功能损害不会显著影响西达本胺片的体内药物动力学行为。目前尚缺乏西达本胺对中、重度肝功能损害患者药代动力学影响的评估，建议相关患者谨慎服用本品。

肾功能损害患者

目前尚无西达本胺对肾功能损害患者的临床试验数据。群体药物动力学研究分析结果显示，与肾功能指标正常患者相比，西达本胺在肾功能指标轻度异常患者中无显著性差异，目前尚缺乏西达本胺对中、重度肾功能损害患者药代动力学影响的评估，建议相关患者谨慎服用本品。

【贮藏】

遮光，密封，25℃以下保存。

【包装】

双铝泡罩包装，12 片/板；1 板/盒、2 板/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH04382014

【批准文号】

国药准字 H20140129

【上市许可持有人】

持有人名称：深圳微芯生物科技股份有限公司
持有人地址：深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地 2 号楼 601-606 室
免费咨询电话：4001066030
产品网址：www.epidaza.com

【生产企业】

企业名称：深圳微芯药业有限责任公司
生产地址：深圳市坪山新区坑梓街道锦绣东路 21 号
邮政编码：518122
电话号码：0755-84533320
传真号码：0755-84533306