承認日:2014 年 12 月 23 日
改正日:2015 年 01 月 19 日
改正日:2015 年 05 月 29 日
改正日:2016 年 05 月 13 日
改正日:2017 年 12 月 13 日
改正日:2018 年 05 月 03 日
改正日:2019 年 08 月 15 日
改正日:2019 年 11 月 18 日

Chidamide 錠 添付文書

添付文書をよく読み、医師の指示に従って使用すること

【医薬品名】

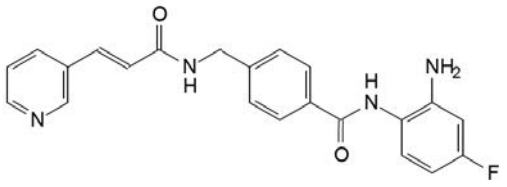
一般名: Chidamide 錠
商品名: 愛譜沙®（英語表記: Epidaza®）
英語名: Chidamide Tablets
中国語ピンイン: Xidaben'an Pian

【成分】

本品の主要成分は chidamide である。

化学名: N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-[N-[(*E*)-3-(3-ピリジン)アクリロイル]アミノメチル]ベンズアミド

化学構造式:



分子式: $C_{22}H_{19}FN_4O_2$
分子量: 390.42

【性状】

本品は類白色の錠剤である。

【適応症】

1. 過去に一回以上の全身化学療法を受けた再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者に適用する。当該適応症は単一群での臨床試験における客観的奏効率の結果に基づく条件付きの承認である。本品投与後の長期生存ベネフィットは検証されておらず、現在、無作為化対照デザインの検証的臨床試験を実施している。
2. アロマターゼ阻害剤との併用治療として、ホルモン受容体陽性、ヒト上皮成長因子受容体-2 陰性、閉経後、内分泌療法を受けた後に再発又は局所進行性又は転移性乳がんの患者に適用する。

【規格】

5 mg

【用法用量】

本剤は、経験豊富な医師の指導に従って投与すること。

推奨用量及び方法

Chidamide 錠は経口薬であり、成人では 1 回 30 mg（6 錠）を 1 週間に 2 回経口投与することを推奨し、2 回の投与間隔は 3 日以上（月曜日及び木曜日、火曜日及び金曜日、水曜日及び土曜日）としなければならず、食後 30 分以内に経口投与する。

アロマターゼ阻害剤のエキセメスタンを併用する場合は、エキセメスタンの推奨用量を 1 日 1 回、25 mg/回とする（具体的な用量用法については、エキセメスタンの添付文書を参照すること）。

症状の進行又は忍容不能な有害反応の発現が認められない場合は、継続して経口投与することを推奨する。

用量調整

血液学及び非血液学的有害反応が発現した場合の用量調整の原則については、下記を参照すること。

血液学的有害反応の処置及び用量調整

本剤を投与する前に、血液検査を実施し、関連する検査値が次の条件を満たす場合に限り、投与を開始できるものとする。好中球数絶対値 1.5×10^9/L 以上、血小板数 75×10^9/L 以上、ヘモグロビン濃度 9.0 g/dL 以上。本剤の投与期間中、定期的（通常は 1 週間に 1 回とする）に血液検査を実施する必要がある。

グレード 3 又はグレード 4 の好中球数減少（(好中球数 1.0×10^9/L 未満）が発現した場合は、本品の投与を暫定的に中止すること。38.5 ℃ を超える発熱を伴うグレード 3 の好中球数減少又はグレード 4 の好中球数減少が発現した場合は、G-CSF 等のサイトカイン治療を実施しなければならない。定期的（2 日に 1 回又は 1 週間に 2 回以上）に血液検査をし、好中球数の絶対値が 1.5×10^9/L 以上に回復したことを連続的に実施した 2 回の検査で確認した場合は、本剤による治療を継続できるものとする。過去に発現した有害反応がグレード 3 であった場合は、投与再開時に当初の用量を維持するか、又は用量を 20 mg/回に減量できるものとする。過去に発現した有害反応がグレード 4 であった場合は、投与再開時の用量を 20 mg/回に減量しなければならない。

グレード 3 又はグレード 4 の血小板数減少（血小板数 50.0×10^9/L 未満）が発現した場合は、本剤の投与を暫定的に中止し、インターロイキン 11 又はトロンボポエチン（TPO）による治療を実施しなければならない。血小板数が 25.0×10^9/L 未満である場合、又は出血傾向が認められる場合は、成分輸血療法を検討しなければならない。定期的（2 日に 1 回又は 1 週間に 2 回以上）に血液検査を実施し、血小板数が 75.0×10^9/L 以上に回復したことを連続的に実施した 2 回の検査で確認した場合は、本剤による治療を継続できるものとする。過去に発現した有害反応がグレード 3 であった場合は、投与再開時に当初の用量を維持するか、又は用量を 20 mg/回に減量できるものとする。過去に発現した有害反応がグレード 4 であった場合は、投与再開時の用量を 20 mg/回に減量しなければならない。

グレード 3 又はグレード 4 の貧血（ヘモグロビン濃度が 8.0 g/dL 未満まで減少）： 本品の投与を暫定的に中止し、エリスロポエチン（EPO）による治療を実施する。ヘモグロビン濃度が 5.0 g/dL 未満に減少した場合は、成分輸血を実施しなければならない。定期的（2 日に 1 回又は 1 週間に 2 回以上）に血液検査を実施し、ヘモグロビン濃度が 9.0 g/dL

以上に回復したことを連続的に実施した 2 回の検査で確認した場合は、本剤による治療を継続できるものとする。過去に発現した有害反応がグレード 3 であった場合は、投与再開時に当初の用量を維持するか、又は用量を 20 mg/回に減量できるものとする。過去に発現した有害反応がグレード 4 であった場合は、投与再開時の用量を 20 mg/回に減量しなければならない。

上記の血液学的有害反応に対する処置及び用量の減量を行った後、グレード 4 の血液学的有害反応、又は 38.5 °C を超える発熱を伴うグレード 3 の好中球数減少が再び発現した場合は、本剤による治療を中止しなければならない。

非血液学的有害反応の処置及び用量調整

グレード 3 の非血液学的有害反応が発現した場合は、本剤の投与を暫定的に中止し、対症療法を実施しなければならない。医師は具体的な有害反応の状況に応じて、定期的に関連項目の検査及びモニタリングを実施し、有害反応が グレード 1 以下に軽快した後、chidamide の投与を再開できるものとするが、用量を 20 mg/回に減量しなければならない。用量減量後に グレード 3 以上の有害反応が再び発現した場合は、chidamide による治療を中止しなければならない。

投与期間中にグレード 4 の血液学的有害反応が発現した場合は、本剤による治療を中止しなければならない。

併用治療中にグレード 3 の非血液学的有害反応が発現した場合、医師は具体的な有害反応の状況に応じて併用治療薬との因果関係を判断しなければならない。当該有害反応が chidamide と併用する医薬品との関連性を有する場合は、当該医薬品の添付文書に準じて処置し、また用量調整を実施しなければならない。

特殊な患者集団

現状、肝機能障害及び腎機能障害患者集団への投与についての十分なデータは得られていない。

【有害反応】

臨床試験における患者群、患者数及び実施条件等の総合的な状況に若干の相違が認められることから、各臨床試験での観察された試験薬の有害反応の発現率がそれぞれ異なる可能性があり、また実際の臨床治療での観察される状況を正確に反映できていない可能性がある。

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）

Chidamide 錠の PTCL 患者における安全性データは、主にピボタル、単一群、非盲検、第 II 相臨床試験（n=83）及び探索的、単一群、非盲検、臨床試験（n=19）の研究結果に基づく。Chidamide 錠の市販後における PTCL 患者への単剤投与及び多剤併用時の安全性データは、主に実際の臨床治療の能動的な安全性調査を出所とする。

臨床研究における有害反応の状況

有害反応の情報は、次に掲げる二つの臨床試験を出典とする。

PTCL ピボタル第 II 相臨床試験: 83 例の患者を登録し、1 回 30 mg、週 2 回、経口投与する方法とした。平均治療期間は 4.4 ヵ月（範囲: < 1 月~37.4+月）であり、治療期間が ≥ 6 ヵ月の患者は 16 例（19.3%）、治療期間が 1 年を超える患者は 8 例（9.6%）であった。PTCL 探索的第 II 相臨床試験: 19 例の患者を登録し、2 群に割り付け、それぞれ用量が 30 mg/回及び 50 mg/回、週 2 回の投与を行い、2 週間連続して投与した後、1 週間の休薬期間を設けた。全ての患者の平均治療期間は 7.6 ヵ月（範囲: < 1 月~52.1+月）であり、治療

期間が≥ 6 ヵ月の患者は 3 例（15.8%）、治療期間が 1 年を超える患者は 2 例（10.5%）であった。

一般的な有害反応

臨床試験において観察された一般的な有害反応は次のとおりであった。血小板数減少、白血球又は好中球数減少、ヘモグロビン濃度低下を含む血液学的有害反応。倦怠感、発熱を含む全身的有害反応。下痢、悪心及び嘔吐を含む消化管有害反応。食欲不振、低カリウム血症及び低カルシウム血症を含む代謝及び栄養系有害反応。並びに眩暈、皮疹等を含むその他有害反応であった。

有害事象

表 1 に 2 試験の臨床試験において発現した全ての有害事象の発現状況を列記した（ピボタル試験における発現率を降順に記載した。医薬品との因果関係は考慮していない）。

表 1　PTCL 第 II 相臨床試験における chidamide 錠の有害事象発現状況

有害事象	ピボタル試験（N=83）		探索的試験（N=19）	
	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）
臨床検査				
血液学				
血小板数減少	42（50.6）	18（21.7）	9（47.4）	6（31.6）
白血球数減少	33（39.8）	11（13.3）	5（26.3）	2（10.5）
好中球数減少	18（21.7）	9（10.8）	1（5.3）	1（5.3）
ヘモグロビン濃度低下	7（8.4）	4（4.8）	2（10.5）	1（5.3）
赤血球数減少	2（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
白血球数増加	2（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
リンパ球比率減少	1（1.2）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
血液生化学検査				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇	7（8.4）	2（2.4）	0（0.0）	0（0.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	6（7.2）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
血清クレアチンホスホキナーゼ上昇	5（6.0）	0（0.0）	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上昇	4（4.8）	1（1.2）	1（5.3）	0（0.0）
血清クレアチンホスホキナーゼ MB 分画蛋白量（CK-MB）低下	4（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中カリウム低下	2（2.4）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
血中カルシウム低下	2（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中ビリルビン上昇	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中クレアチニン上昇	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中ミオグロビン上昇	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中リン濃度低下	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
心電図				
QTc 間隔延長	11（13.3）	1（1.2）	2（10.5）	0（0.0）

有害事象	ピボタル試験（N=83）		探索的試験（N=19）	
	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）
尿分析				
尿蛋白	4（4.8）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
尿糖	1（1.2）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
ウロビリノーゲン	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
免疫				
血中免疫グロブリン G 低下	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中免疫グロブリン G 上昇	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
全身的有害反応の状況				
倦怠感	8（9.6）	0（0.0）	3（15.8）	0（0.0）
発熱	7（8.4）	0（0.0）	4（21.1）	0（0.0）
疲労感	3（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
末梢浮腫	2（2.4）	0（0.0）	1（5.3）	1（5.3）
軟組織炎症	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
消化管疾患				
下痢	7（8.4）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
悪心	7（8.4）	0（0.0）	2（10.5）	0（0.0）
嘔吐	4（4.8）	1（1.2）	1（5.3）	0（0.0）
口腔潰瘍	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）
歯痛	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）
中咽頭痛	0（0.0）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
代謝及び栄養性疾患				
食欲不振	7（8.4）	2（2.4）	1（5.3）	0（0.0）
低カリウム血症	5（6.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
低カルシウム血症	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）
心臓疾患				
心嚢液貯留	6（7.2）	0（0.0）	2（10.5）	0（0.0）
感染及び伝染性疾患				
肺感染症	5（6.0）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
上気道感染症	3（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
副鼻腔炎	2（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
慢性副鼻腔炎	2（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
呼吸器感染症	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
壊疽	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
皮膚及び皮下組織疾患				
皮疹	4（4.8）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
アレルギー性皮膚炎	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
掻痒感	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

有害事象	ピボタル試験（N=83）		探索的試験（N=19）	
	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）
神経系疾患				
眩暈	3（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
嗜眠	1（1.2）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
頭痛	1（1.2）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
感覚麻鈍	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
呼吸器、胸部及び縦隔疾患				
呼吸困難	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
呼吸促迫	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
咳嗽（せき）	1（1.2）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
喀痰	1（1.2）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
上気道閉塞	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
筋肉骨格及び結合組織疾患				
背部痛	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
関節痛	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
筋肉痛	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
頸部痛	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
四肢痛	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
リンパ系疾患				
リンパ節腫脹	1（1.2）	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）
リンパ節疼痛	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
腎臓及び泌尿器系疾患				
腎機能不全	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血尿	0（0.0）	0（0.0）	1（5.3）	0（0.0）
精神疾患				
認知障害	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血管疾患				
静脈血栓症	1（1.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

* 米国国立がん研究所（NCI）CTC-AE V3.0 基準に従ってグレードを分類した。

重篤な有害事象

Chidamide 錠のピボタル第 II 相臨床試験における 83 例の患者中、7 例の患者（8.4%）に 8 件の重篤な有害事象（SAE）が発現し、うち 1 例の血小板数減少が chidamide 錠の投与と因果関係を有すると判定された。1 例の心突然死と chidamide 錠の投与との因果関係の有無については判断できなかった。右足指の壊疽、腸穿孔、白血球数増加、乳酸アシドーシス各 1 例については chidamide 錠の投与と関連性がない、又はおそらく関連性がないと判定された。1 例の患者に相前後して発現した左肺の肺炎、右側腋下リンパ節腫大は chidamide 錠の投与と関連性がない、又はおそらく関連性がないと判定された。探索的第 II 相臨床試験における 19 例の患者中、1 例（5.3%）の患者に血小板数減少と発熱が同時に発現し、chidamide の投与と関連性ありと判定された。

投与中止に至った有害事象

Chidamide 錠のピボタル第 II 相臨床試験における 83 例の患者中、14 例の患者（16.9%）が有害事象によって chidamide 錠の投与を中止した。投与中止の原因は、血小板数減少 3 例（3.6%）、白血球数減少、肝機能異常各 2 例（2.4%）、食欲不振、腸穿孔、咳嗽喀痰、肺感染症及び腎機能不全、乳酸アシドーシス、嗜眠、白血球数増加各 1 例（1.2%）であった。探索的第 II 相臨床試験における 19 例の患者中、3 例の患者（15.8%）が有害事象によって chidamide 錠の投与を中止し、うち 2 例が 2 件の有害事象の同時発現によって投与中止に至った。投与中止の原因は、血小板数減少 2 例（10.5%）、白血球数減少、尿蛋白陽性及び右下肢浮腫各 1 例（5.3%）であった。

投与量調整に至った有害事象

Chidamide 錠のピボタル第 II 相臨床試験における 83 例の患者中、6 例の患者（7.2%）が有害事象によって用量を調整するに至り、（原因となった有害事象は）それぞれグレード 3 の血小板数減少 3 例（3.6%）、グレード 3 の白血球減少 2 例（2.4%）、グレード 2 の倦怠感、グレード 2 の食欲不振、グレード 4 の白血球数減少、グレード 4 の好中球数減少及びグレード 4 の血小板数減少各 1 例（1.2%）であった。うち 1 例の患者は用量を 25mg に調整し、3 回投与した後、再び用量を 30 mg に引き上げ、残り 5 例の患者はいずれも 20 mg に用量調整し、試験終了まで当該用量を維持した。

市販後における有害事象の報告

Chidamide 錠が上市された後の臨床使用における安全性データは、主に上市後の能動的な安全性調査を出所とする。当該研究は、2015 年 3 月から 2017 年 12 月にかけて、実臨床使用での計 1,716 例の PTCL 患者に対し、安全性に関する追跡調査を実施したものである。なお、本安全性データの観察は非介入調査であり、大部分の患者が chidamide 錠の投与時に他の抗がん剤を併用していたことから、有害事象の発現と chidamide 錠の関連性を正確に判断出来るものではなかった。

Chidamide 錠の市販後の能動的な安全性調査における有害事象報告については表 2 を参照すること。

表 2　Chidamide 錠の市販後の能動的な安全性調査における有害事象報告状況（n=1716）

有害事象	全グレード 例（%）	グレード 3/4 例（%）
各種検査		
血液学		
好中球数減少	798（46.51）	335（19.52）
血小板数減少	784（45.69）	317（18.47）
ヘモグロビン低下	607（35.37）	167（9.73）
赤血球数減少	17（0.99）	10（0.58）
血液生化学検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	122（7.11）	21（1.22）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇	101（5.89）	22（1.28）
血中クレアチニン上昇	32（1.86）	6（0.35）
血中ビリルビン上昇	6（0.35）	0（0.00）
血清クレアチンホスホキナーゼ上昇	3（0.17）	0（0.00）

有害事象	全グレード 例（%）	グレード3/4 例（%）
プロトロンビン時間延長	1（0.06）	/
血中フィブリノーゲン低下	1（0.06）	/
グロブリン低下	1（0.06）	0（0.00）
血糖値上昇	1（0.06）	0（0.00）
アミノトランスフェラーゼ上昇	1（0.06）	0（0.00）
心臓血管検査（酵素検査を含まず）		
心電図 QT 間隔延長	27（1.57）	5（0.29）
駆出率低下	2（0.12）	/
血圧低下	3（0.18）	/
心機能検査の異常	2（0.12）	/
尿分析		
尿蛋白	34（1.98）	2（0.12）
尿潜血陽性	1（0.06）	/
主な身体所見及び器官系統状態		
体重減少	1（0.06）	0（0.00）
全身性疾患及び投薬部位の各種反応		
倦怠感	708（41.26）	114（6.64）
発熱	178（10.37）	9（0.52）
末梢浮腫	11（0.64）	0（0.00）
浮腫	6（0.35）	3（0.17）
顔面浮腫	1（0.06）	0（0.00）
疲労感	1（0.06）	0（0.00）
粘膜炎症	1（0.06）	1（0.06）
反応遅鈍	1（0.06）	0（0.00）
消化器系疾患		
悪心	392（22.84）	34（1.98）
嘔吐	392（22.84）	34（1.98）
下痢	177（10.31）	16（0.93）
消化管運動障害	5（0.29）	1（0.06）
腹痛	2（0.12）	1（0.06）
口腔潰瘍	1（0.06）	/
口腔粘膜炎	1（0.06）	1（0.06）
便秘	1（0.06）	0（0.00）
上腹部痛	1（0.06）	0（0.00）
曖気（げっぷ）	1（0.06）	/
代謝及び栄養性疾患		
食欲不振	9（0.52）	1（0.06）
低蛋白血症	2（0.12）	0（0.00）
低カリウム血症	1（0.06）	0（0.00）
乳酸アシドーシス	1（0.06）	1（0.06）
心臓循環器疾患		
心悸亢進	58（3.38）	/
心不全	10（0.58）	/

有害事象	全グレード 例（%）	グレード3/4 例（%）
徐脈	9（0.52）	/
心室性不整脈	1（0.06）	0（0.00）
動悸	1（0.06）	0（0.00）
心嚢液貯留	1（0.06）	/
感染及び伝染性疾患		
肺感染症	9（0.52）	2（0.12）
腹部感染症	1（0.06）	1（0.06）
尿道感染症	1（0.06）	/
真菌感染症	1（0.06）	/
皮膚及び皮下組織疾患		
皮疹	11（0.64）	0（0.00）
掻痒感	4（0.23）	0（0.00）
皮膚痛	1（0.06）	0（0.00）
皮膚腫瘍	1（0.06）	0（0.00）
丘疹	1（0.06）	1（0.06）
脱毛	1（0.06）	1（0.06）
多毛症	1（0.06）	0（0.00）
各種神経系疾患		
感覚麻鈍	1（0.06）	0（0.00）
温度覚過敏	1（0.06）	/
呼吸器系、胸部及び縦隔疾病		
間質性肺炎	4（0.23）	1（0.06）
肺の炎症	8（0.47）	1（0.06）
咳嗽（せき）	1（0.06）	0（0.00）
胸部不快感	2（0.12）	1（0.06）
胸水	1（0.06）	/
肺結核	2（0.12）	/
肺繊維化	1（0.06）	/
血管及びリンパ管疾患		
塞栓	28（1.63）	2（0.12）
点状出血	1（0.06）	1（0.06）
播種性血管内凝固	1（0.06）	1（0.06）
リンパ節結核	1（0.06）	/
腎臓及び泌尿器系疾患		
出血性膀胱炎	1（0.06）	1（0.06）
排尿困難	1（0.06）	/
各種筋肉骨格及び結合組織疾患		
骨痛	1（0.06）	0（0.00）
骨格系及び筋疼の疼痛	1（0.06）	0（0.00）
肝、胆道系疾患		
肝機能異常	1（0.06）	0（0.00）

有害事象	全グレード 例（%）	グレード3/4 例（%）
精神疾患類		
抑うつ	1（0.06）	/
耳部及び迷路系疾患		
聴覚低下	1（0.06）	/

市販後の能動的な安全性調査

市販後に心不全及び間質性肺炎の有害事象が観察されたとの報告があり、発現率は不明、因果関係は否定できなかった。

乳腺がん

乳腺がん患者における chidamide 錠の安全性データは、主に多施設、無作為化、二重盲検比較デザインによる検証的第 III 相臨床試験を出所とする。試験は計 365 例のホルモン受容体陽性、ヒト上皮成長因子受容体-2 陰性、閉経後、内分泌療法を受けた後に再発又は進行した局所進行性又は転移性乳がんの患者を対象として実施された。（本剤）試験群では chidamide 及びエキセメスタン併用による治療を行い、chidamide は 1 週間に 2 回、1 回 30 mg（6 錠）を投与し、エキセメスタンは 1 日 1 回、1 回 25mg を投与した。Chidamide 及びエキセメスタン併用による治療の平均期間は 7.8 コース（範囲 0~31 コース、1 コース 28 日）であり、治療期間が 6 コース以上の患者は 135 例（55.3%）、治療期間が 12 コースを超える患者は 61 例（25.0%）であった。対照群ではプラセボ及びエキセメスタン併用による治療を行い、プラセボは 1 週間に 2 回、1 回 6 錠を投与し、エキセメスタンは 1 日 1 回、1 回 25 mg を投与した。プラセボ及びエキセメスタン併用による治療の平均期間は 6.7 コース（範囲 1~28 コース、1 コース 28 日）であり、治療期間が 6 コース以上の患者は 52 例（43.0%）、治療期間が 12 コースを超える患者は 25 例（20.7%）であった。

一般的な有害反応

Chidamide 錠及びエキセメスタン併用レジメンにおける（いずれかの治療薬と関連性を有する）一般的な有害反応（発現率 10%以上）は、主に好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン濃度低下を含む血液学的有害反応であった。一般的な非血液学的有害反応は、主に代謝及び栄養性疾患、消化器系疾患であった。表 3 に chidamide 錠及びエキセメスタン併用レジメンにおける発現率が 10%以上の有害反応の発現状況を列記した。

表 3　乳腺がん第 III 相臨床試験の chidamide 及びエキセメスタン併用治療における一般的な有害反応（発現率 10%以上）

有害反応	Chidamide+エキセメスタン（N=244）		プラセボ+エキセメスタン（N=121）	
	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）	全グレード 例（%）	グレード 3/4* 例（%）
臨床検査				
好中球数減少	197（80.74）	119（48.77）	23（19.01）	1（0.83）
白血球数減少	193（79.10）	42（17.21）	25（20.66）	1（0.83）
血小板数減少	181（74.18）	66（27.05）	13（10.74）	2（1.65）
ヘモグロビン低下	73（29.92）	8（3.28）	16（13.22）	1（0.83）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇	45（18.44）	0（0.00）	18（14.88）	2（1.65）
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	43（17.62）	0（0.00）	15（12.40）	2（1.65）

γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇	35（14.34）	7（2.87）	8（6.61）	1（0.83）
代謝及び栄養性疾患				
高トリグリセリド血症	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）
低カルシウム血症	41（16.80）	0（0.00）	3（2.48）	0（0.00）
食欲不振	37（15.16）	3（1.23）	7（5.79）	0（0.00）
低カリウム血症	42（17.21）	10（4.10）	1（0.83）	0（0.00）
消化器系疾患				
悪心	55（22.54）	1（0.41）	3（2.48）	0（0.00）
下痢	43（17.62）	3（1.23）	5（4.13）	0（0.00）
嘔吐	30（12.30）	1（0.41）	1（0.83）	0（0.00）
全身性疾患及び投薬部位の各種反応				
倦怠感	31（12.70）	1（0.41）	8（6.61）	0（0.00）

* 米国国立がん研究所（NCI）CTC-AE V4.0 基準に従ってグレードを分類した。

Chidamide 錠及びエキセメスタン併用レジメン下における発現率が 5%以上かつ 10%未満の有害反応は、次のとおりであった。血清クレアチンホスホキナーゼ上昇（9.4%）、体重減少（9.4%）、眩暈（9.4%）、心電図 QT 間隔延長（7.8%）、疲労感（7.8%）、尿路感染（7.4%）、咳嗽（7.4%）、血中ビリルビン上昇（7.0%）、低アルブミン血症（7.0%）、発熱（5.7%）、血中コレステロール上昇（5.3%）、血中乳酸脱水素酵素上昇（5.3%）、頭痛（5.3%）

併用レジメン下における血液学的有害反応と chidamide 単剤の既知の有害反応は、類似するものであり、多くの患者は対症療法、chidamide の暫定的な使用中止、又は chidamide の用量減量等の処置により症状をコントロールし、治療を継続出来た。血小板数減少 3 例（1.2%）、好中球数減少 2 例（0.8%）を含む 5 例が血液学的有害反応によって試験薬による治療を終了した。いずれの患者にも発熱を伴う好中球減少は発現しなかった。また、いずれの患者にも血小板数減少による出血は発現しなかった。

併用レジメン下における非血液学的有害反応と chidamide 及びエキセメスタンの既知の有害反応の特徴は類似するものであり、重篤度は主にグレード 1～2 であって、何れも症状は軽快又は回復し、後遺症の出現は認められなかった。

【禁忌】

Chidamide 又はそのいずれかの成分に対し過敏症を有する患者、妊娠期の女性患者、重篤な心機能不全患者【ニューヨーク心臓協会（NYHA））の心機能不全分類が IV 度に該当する】には本剤を投与しないこと。

【注意事項】

基本的注意事項

血液学的有害反応

Chidamide 錠を投与して治療を行う場合に、血小板数減少、白血球数減少、ヘモグロビン濃度低下等の血液学的有害反応が発現することがある。

Chidamide 錠単剤による PTCL 治療の探索的及びピボタル第 II 相臨床試験（n=102）において、50.0%の患者に血小板数減少が、37.3%の患者に白血球数減少が、18.6%の患者に好中球数減少が、8.8%の患者にヘモグロビン濃度低下がそれぞれ発現した。そのうち、グ

レード3以上の血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少及びヘモグロビン濃度低下の割合は、それぞれ23.5%、12.7%、9.8%及び4.9%であった（詳細は【有害反応】表1を参照すること）。

乳腺がん第III相臨床試験のchidamide及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）におけるいずれか一種の治療薬と関連する血液学的有害反応の発現率はそれぞれ次のとおりであった。好中球数減少80.7%、白血球数減少79.1%、血小板数減少74.2%、ヘモグロビン濃度低下29.9%。また、プラセボ及びエキセメスタン群（n=121）における血液学的有害反応の発現率は、それぞれ次のとおりであった。好中球数減少19.0%、白血球数減少20.7%、血小板数減少10.7%、ヘモグロビン濃度低下13.2%。そのうち、グレード3以上の血液学的有害反応の発現率は、Chidamide及びエキセメスタン併用治療レジメン下において好中球数減少48.8%、白血球数減少17.2%、血小板数減少27.1%、ヘモグロビン濃度低下3.3%であった。プラセボ及びエキセメスタン群において好中球数減少0.8%、白血球数減少0.8%、血小板数減少1.7%、ヘモグロビン濃度低下0.8%であった（詳細は【有害反応】表3を参照すること）。

投与期間中、週1回の血液検査を実施することを推奨する。グレード3以上の血液学的有害反応が発現した場合は、対症療法を行い、投与を暫定的に中止し、少なくとも2日に1回の血液検査を行う必要があり、関連の血液学的有害反応が投与条件を満たすまで改善した後、投与を再開できるものとする（詳細は【用法用量】血液学的有害反応の処置及び用量調整を参照すること）。

肝機能異常

Chidamide錠単剤によるPTCL治療の探索的及びピボタル第II相臨床試験（n=102）において一部の患者にγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GGT）上昇（6.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇（5.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇（4.9%）、ビリルビン上昇（1.0%）を含む肝機能検査指標の異常が観察された。これらの異常の多くはグレード1~2であり、グレード3に該当する異常の発現状況はγ-GGT上昇（2.0%）、ALT上昇（1.0%）、AST上昇（1.0%）であった。市販後の能動的な安全性調査において、ALT上昇（7.1%）、AST上昇（5.9%）、血中ビリルビン上昇（0.4%）等の肝機能検査指標の異常が観察され、その多くはグレード1～2であった。

乳腺がん第III相臨床試験のchidamide及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）において、いずれか一種の治療薬と関連する肝機能検査指標の異常は、主にAST上昇（18.4%）、ALT上昇（17.6%）、γ-GGT上昇（14.3%）、血中ビリルビン上昇（7.0%）であった。そのうち、グレード3以上の異常は、それぞれγ-GGT上昇（2.9%）、血中ビリルビン上昇（0.4%）であり、その他の異常はいずれもグレード1～2であった。プラセボ及びエキセメスタン群（n=121）における肝機能検査指標の異常は、AST上昇（14.9%）、ALT上昇（12.4%）、γ-GGT上昇（6.6%）、血中ビリルビン上昇（2.5%）であった。そのうち、グレード3以上の異常は、それぞれALT上昇（1.7%）、AST上昇（1.7%）、γ-GGT上昇（0.8%）であり、その他の異常はいずれもグレード1～2であった。

本剤を投与する前に、γ-GGT、ALT又はASTが正常値上限の2.5倍を超える場合は、本剤の投与を暫定的に延期し、関連の指標が正常値に低下した後、本剤の初回投与を行うことを推奨する。投与期間中には、少なくとも3週間に1回、肝機能関連指標の検査を行わなければならず、グレード3以上の肝機能指標の異常が発現した場合は、有害反応がグレード1以下、又は肝機能検査値検査が投与前の水準に改善するまで、暫定的に医薬品の投与を中止し、対症療法を行い、肝機能指標検査の頻度を高める必要がある。投与再開時

には用量を減量しなければならない（詳細は【用法用量】非血液学的有害反応の処置及び用量調整を参照されたい）。

現在のところ、肝機能障害患者集団を対象とする研究は実施されていない。中/重度肝機能障害患者には慎重に投与すること。

腎機能異常

chidamide 錠単剤による PTCL 治療の探索的及びピボタル第 II 相臨床試験（n=102）において、一部の患者に蛋白尿（4.9%）、尿糖陽性（2.0%）、血中クレアチニン上昇（1.0%）を含むグレード 1 又は 2 の腎機能検査指標の異常が観察され、いずれも 1~2 週間以内に好転した。上市後の自主的モニタリングにおいて、血中クレアチニン上昇（1.9%）、尿蛋白（2.0%）が観察された。

乳腺がん第 III 相臨床試験の chidamide 及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）において、いずれか一種の治療薬と関連する腎機能異常は主に蛋白尿（3.7%）、血中クレアチニン上昇（2.1%）であり、いずれもグレード 1~2 であった。プラセボ及びエキセメスタン群（n=121）において、血中クレアチニン上昇（2.5%）、蛋白尿（0.8%）が観察され、いずれもグレード 1～2 であった。

投与期間中には、少なくとも 3 週間に 1 回、腎機能関連指標の検査を行わなければならず、いずれか 1 項目の腎機能検査指標にグレード 3 以上の異常が発現した場合は、有害反応がグレード 1 以下、又は腎機能が投与前の水準に改善するまで、暫定的に医薬品の投与を中止し、対症療法を行い、腎機能指標検査の頻度を高める必要がある。投与再開時には用量を減量しなければならない（詳細は【用法用量】非血液学的有害反応の処置及び用量調整を参照すること）。

現在のところ、腎機能障害患者集団を対象とする研究は実施されていない。中/重度腎機能障害患者には慎重に投与すること。

電解質異常

Chidamide 錠単剤による PTCL 治療の探索的及び中枢的第 II 相臨床試験（n=102）において、低カリウム血症（4.9%）、低カルシウム血症（2.0%）が観察され、いずれもグレード 1~2 であった。

乳腺がん第 III 相臨床試験の chidamide 及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）において、いずれか一種の治療薬と関連する電解質異常は次のとおりであった。低カリウム血症（17.2%）、うち 4.1%がグレード 3 であり、それ以外はいずれもグレード 1~2 であった。低カルシウム血症（16.8%）、いずれもグレード 1~2 であった。プラセボ及びエキセメスタン群（n=121）における低カリウム血症の発現率は 2.5%（いずれもグレード 1~2 であった）、低カルシウム血症の発現率は 0.8%（グレード 1）であった。

投与期間中には電解質に注意を払い、定期的に検査することを推奨する。≥グレード 3 の異常が発現した場合は、投与を暫定的に中止し、対症療法を行い、電解質検査の頻度を高めなければならず、有害反応がグレード 1 以下、又は電解質が投与前の水準に改善すれば、投与を再開できるものとする（詳細は【用法用量】非血液学的有害反応の処置及び用量調整を参照されたい）。

特に注意を要する事項

心臓突然死

Chidamide 錠単剤による PTCL 治療のピボタル第 II 相臨床試験において、1 例の患者が突然死し、緊急搬送先において心臓性であると考察された。当該患者は NK/T 細胞リンパ腫、鼻型であり、複数コースの放射線療法及び化学療法を受けた後に再発し、本剤の投与を 3 回に渡って受けていたが、その突然死と chidamide 投与との関連性の有無については

判断出来なかった。本剤の投与期間においては、定期的に心電図及び心エコー検査等を含む（但し、これらのみに限定されるものではない）心（機能）安全性関連指標の観察を実施しなければならない。

QTc 間隔延長

Chidamide 錠単剤による PTCL 治療の探索的及びピボタル第 II 相臨床試験（n=102）において、一部の患者に QTc 間隔延長（12.7%）が観察され、多くがグレード 1～2 であり、1 例（1.0%）のみがグレード 3 であった。偶発的で臨床症状を伴わず、多くの QTc 異常を認めた患者は chidamide による治療完了後に正常値範囲に回復した。市販後の能動的な安全性調査において、QTc 間隔延長が観察された患者の割合は 1.6%であった。乳腺がん第 III 相臨床試験の chidamide 及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）において、7.8%の患者に QTc 間隔延長が観察され、いずれもグレード 1～2 であった。プラセボ及びエキセメスタン群（n=121）において、3.3%の患者に QTc 間隔延長が観察され、いずれもグレード 1～2 であった。

米国で実施された本品の第 I 相臨床研究において、薬物濃度-QTcF（concentration-QTcF, CQT）モデルを用いて chidamide の QTc 間隔に対する作用を評価したところ、用量 20mg～40mg 下において、観察した 14 例のがん患者はいずれも QTcF 450ms 未満で、その ΔQTcF は 30ms 以下であった。CQT モデル解析の結果、chidamide 錠は単回用量 20～40mg 下において QTcF 間隔を延長する作用を有さないことが示唆された。

本剤と作用機序の類似する医薬品が重篤な QTc 間隔延長を引き起こすことが報告されており、本剤の初回投与前に、血中カリウム、血中カルシウム又は血中マグネシウム検査指標に異常が認められる場合は、関連の指標が正常値に回復した後に、本剤を投与することを推奨する。本品の投与期間において、3 週間に 1 回の心電図及び電解質検査の実施を推奨する。QTc 500ms を超える場合は、本剤の投与を暫定的に中止し、心電図検査の頻度を高めなければならず、異常が改善又は解消した後に、投与を再開するものとし、投与再開時には用量を減量しなければならない（詳細は【用法用量】非血液学的有害反応の処置及び用量調整を参照されたい）。QTc 間隔延長の既往歴がある患者、先天性 QT 延長症候群患者、現在、抗不整脈薬又はその他 QTc の延長を引き起こし得る医薬品の投与を受けている患者には、本剤を慎重に投与するか、又は心臓専門医に相談の上、本剤を投与しなければならない。

心嚢液貯留

PTCL のピボタル中枢的第 II 相臨床試験及び探索的第 II 相臨床試験の計 102 例の患者中、8 例（7.8%）に臨床症状を伴わない少量又は極く少量の心嚢液貯留が発現した。市販後の能動的な安全性調査において心嚢液貯留事象は極めて稀であった。乳腺がん第 III 相臨床試験において、治療薬と関連性を有する心嚢液貯留事象の発現は観察されなかった。本剤と作用機序の類似する医薬品が重篤な心嚢液貯留を引き起こすことが報告されており、本品の投与期間において、6 週間に 1 回の心臓エコー検査を実施し、心嚢液貯留状況を観察することを推奨する。重篤な異常が発現した場合は、本剤の投与を暫定的に中止し、心臓エコー検査の頻度を高め、異常が改善又は解消した後、心臓専門医に相談の上、本品の投与を再開する。投与再開時には投与量の減量を行わなければならない（詳細は【用法用量】非血液学的有害反応の処置及び用量調整を参照されたい）。

感染

Chidamide 錠単剤による PTCL 治療の探索的及びピボタル第 II 相臨床試験（n=102）において、13.7%の患者に感染症に関連する有害事象が発現し、そのうち、グレード 3 の肺感染症 1 例を含む肺感染症が 4.9%であった。残り、3.9%の患者には呼吸器感染症が観察

された。Chidamide 市販後の能動的な安全性調査において、肺感染症又は肺炎が 1.0%の患者に発現し、腹部感染症、尿路感染症及び真菌感染症（0.06%）が各 1 例の患者に発現したことが報告された。

乳腺がん第 III 相臨床試験の chidamide 及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）において、いずれか一種の治療薬と関連する感染症事象の発現率は 14.8%であり、主に尿路感染症（7.4%）、上気道感染症（2.5%）、感染性肺炎（1.2%）の発現が確認された。プラセボ及びエキセメスタン群（n=121）において治療と関連する感染症事象の発現率は 4.1%であり、主に上気道感染症（2.5%）、感染性肺炎（0.8%）の発現が確認された。

現在のところ、感染症と本品による治療との関連性は完全には明らかになっていない。本品の投与期間においては、発熱又は呼吸器、泌尿器、皮膚等の各系統の感染症状の発現の有無に注意を払わなければならず、症状が認められる場合は、可能な限り早急に対応する検査と対症療法を実施しなければならない。

血栓

Chidamide 錠単剤による PTCL 治療の探索的及びピボタル第 II 相臨床試験（n=102）において、1 例の患者（1.2%）に有害事象である静脈血栓（グレード 1）が発現した。Chidamide 市販後の能動的な安全性調査において，1.6%の患者に血栓の発現が認められたことが報告され、本剤との関連性の有無については判断できなかった。乳腺がん第 III 相臨床試験の chidamide 及びエキセメスタン併用治療レジメン下（n=244）において、いずれか一種の治療薬と関連する血栓事象の発現率は 0.8%であった。現在のところ、静脈血栓と本品の投与との関連性は不明である。本品と作用機序の類似する医薬品が血栓塞栓事象を引き起こすことが報告されており、本品の投与期間においては、血栓の発現の可能性に注意を払うことを推奨する。血栓に関連する症状又は身体的兆候が出現した場合は、速やかに診断及び治療を行う必要があり、医師は、総合的な情報に基づき、本剤を引き続き投与するか、又は本剤の投与を中止するかを決定しなければならない。活動性出血、喀血が認められる患者又は初発の血栓性疾患患者には、本剤の投与を避けること。本剤による治療期間においては血液凝固機能に対して影響を及ぼす医薬品の併用を避けること。

男性生殖機能に対する影響

動物試験において、chidamide は雄ラットの精子濃度を低下させることが明らかになっており、本剤が男性生殖機能に対して一定の影響を及ぼすことが示唆されている。男性患者は本薬による治療期間中及び治療後 3 ヵ月以内は、女性の妊娠を目的とする性交渉を避けること。

その他

市販後に心不全及び間質性肺炎の有害事象が認められたとの報告があり、発現率は不明、関連性は否定できないと判断された。

【妊婦及び授乳婦への投与】

妊娠

現在のところ、chidamide 錠を妊婦に使用した研究は実施されていない。ラットの生殖毒性試験結果は、人体への投与量の約 2 倍の用量下において、chidamide が妊娠ラットに対して母体毒性を有し、かつ胎仔の発育遅延を引き起こすおそれがあることを示し、内臓及び骨格変異率の上昇、胎仔死亡数と着床後（胚）損失率の上昇及び胎仔外観奇形は、chidamide が動物胚胎の発育に対して毒性作用を有することを示唆するものであった。

妊娠中は chidamide 錠を投与しないこと。妊娠中に患者に本剤を投与し、又は投与期間中に妊娠した場合は、患者に本剤の胎児に対する潜在的なリスクを告知しなければならな

い。出産可能年齢の女性に対し、chidamide 錠での治療期間中には、避妊するよう指導しなければならない。

授乳婦

本剤が乳汁中に分泌されるかどうかは明らかになっていない。本剤での治療を受ける場合、授乳婦は授乳を中止することを推奨する。

【小児への投与】

現在のところ、18 歳以下の患者を対象とする chidamide 錠の有効性及び安全性研究は実施されていないことから、使用を推奨しない。

【高齢者への投与】

T 細胞リンパ腫患者 33 例を対象とした薬物代謝動態研究の結果、高齢患者（65 歳を超える）では本剤に最高血中濃度到達時間の短縮、消失半減期の延長、吸収ピーク濃度及び曝露量の増加といった傾向が認められたが、有意差は認められなかった。母集団薬物動態分析では年齢が chidamide の薬物代謝動態挙動に明らかな影響を及ぼさないことが示唆された。医師は高齢患者の総合的な状態に基づき患者への投与又は用量調整の実施を指導できるものとする。

【薬物相互作用】

In vitro 研究において、chidamide はヒト肝ミクロソーム CYP450（チトクローム P450）の各主要なサブタイプに対する明らかな直接阻害作用を有さないことが示唆された。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 に対する直接阻害作用を示す IC_{50} 値は、いずれも 30 μM を上回り、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4（テストステロンを基質とする）及び CYP3A4（ミダゾラムを基質とする）に対する直接阻害作用を示す IC_{50} 値は、それぞれ 4.33、14.9、6.27 及び 2.8 μM であり、本剤の臨床推奨用量下における定常状態最高濃度（0.14 μM）を上回るものであった。

In vitro でのヒト肝細胞を用いた CYP450 誘導能評価試験の結果、0.1 μM 濃度下において chidamide は肝細胞 CYP3A4 及び CYP1A2 に対する誘導作用を有さないことが示唆された。0.5 及び 3 μM 濃度下において、CYP1A2 に対する誘導作用は、それぞれ陽性対照の 30.2～41.7%及び 67.74～84.9%であり、CYP3A4 に影響を及ぼさないことが明らかになった。

本剤とパクリタキセル及びカルボプラチンを併用した非小細胞肺がんを適応症とする第 Ib 相臨床試験において、chidamide はパクリタキセル（CYP3A4 の基質）の体内薬物代謝動態パラメータに対して影響を及ぼさず、またパクリタキセル又はカルボプラチンも chidamide の体内動態パラメータに明らかな影響を及ぼさないと考察された。

Chidamide 及びエキセメスタン単回併用時の薬物代謝動態研究及び第 III 相臨床試験における 2 剤併用反復投与時の薬物代謝動態研究の結果、chidamide はエキセメスタンの体内曝露レベルにほぼ影響を及ぼさず、エキセメスタン併用後に被検者体内での chidamide の曝露レベルはやや上昇することが明らかになった。これは chidamide 自体に反復投与による蓄積が存在すること、並びにウォッシュアウト期間等の要素がデザインされた試験ではなかったことに関連すると考えられた。

【薬物過量投与】

現在のところ、chidamide の過量投与が引き起こし得る症状は不明であり、chidamide の過量投与に対する特異的治療方法も存在しない。本剤の第 I 相臨床研究において、一部の患者を対象として chidamide の投与可能な最高用量 50mg/回を 1 週間に 3 回、4 週間連続投与し 2 週間休薬した結果、当該用量下において観察された有害反応は主に血液学的有害反応及びグレード 3 の嘔吐、下痢であった。

chidamide を過量投与した場合は、専門医が胃洗浄等の対症療法及び支持療法を実施しなければならない。

【臨床試験】

末梢性 T 細胞リンパ腫

探索的、単群、非盲検、多施設、第 II 相臨床試験及びピボタル、単群、非盲検、多施設、第 II 相臨床試験という 2 件の再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした chidamide 錠単剤による治療に関する臨床試験が実施された。

探索的第 II 相臨床試験では、19 例の PTCL 患者を組入れ、2 群に割り付け、1 群の患者（N=9）には 1 回 30 mg を投与し、別の 1 群の患者（N=10）には 1 回 50 mg を投与した。両群の患者はいずれも 1 週間に 2 回の投与を受け、2 週間に渡り投与した後、1 週間の休薬期間を設けるという投与計画を症状が進行し又は忍容不能な有害反応が出現するまで継続した。本試験における有効性主要評価項目は客観的奏効率（ORR）とした。寛解には完全寛解（CR）、不確定完全寛解（CRu）及び部分寛解（PR）を含めるものとした。6 週間に 1 回、NCCN 2008 版が推奨する国際ワークショップが制定した非ホジキンリンパ腫有効性評価基準（International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphoma, IWC）を用いて有効性評価を実施し、臨床試験担当医師による評価結果を基準とした。

ピボタル第 II 相臨床試験では、83 例の PTCL 患者を組入れ、全患者が 1 回 30 mg を 1 週間に 2 回投与する chidamide 錠単剤治療を受けるものとし、当該治療を症状が進行し又は忍容不能な有害反応が出現するまで継続した。組入れ患者中、病理診断が選択基準に適合した 79 例について有効性評価を実施した。本試験における有効性主要評価項目は ORR とした。寛解には CR、CRu 及び PR を含めるものとした。有効性評価は、6 週間に 1 回、実施するものとし、主に IWC 基準に基づき、リンパ節及び臓器病変に対する評価を実施した。また、皮膚病変の評価を追加し、6 ヵ所の最大皮膚病変を選択し、最大二方向積和（SPD）を元に評価を行うものとし、最終的にリンパ節及び臓器病変と皮膚病変を踏まえて総合的な評価を実施した。有効性主要評価項目の ORR については、臨床試験担当医師と独立専門家委員会がそれぞれ評価を行うものとし、独立した審査の結果を基準とした。

表 4 及び表 5 に PTCL 探索的第 II 相臨床試験とピボタル第 II 相臨床試験のベースライン特性及び有効性主要評価の結果を列記した。

表 4　PTCL 第 II 相臨床試験における患者のベースライン特性

項目	探索的第 II 相臨床試験		ピボタル第 II 相臨床試験 (N=79)
	30 mg (N=9)	5 0mg (N=10)	
性別、n（%）			
男性	6（66.7）	8（80.0）	53（67.1）
女性	3（33.3）	2（20.0）	26（32.9）
年齢（歳）			
中央値（範囲）	53（38 - 77）	52（29 - 71）	53（20 - 77）

ECOG スコア、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）
疾患の初回確定診断からの期間（年）			
中央値（範囲）	1.5（0.2 - 8.1）	1.1（0.2 - 2.5）	1.1（0.1 - 9.1）
PTCL サブタイプ、n（%）			
PTCL-非特定型	9（100.0）	10（100.0）	23（29.1）
NK/T 細胞リンパ腫、鼻型	0（0.0）	0（0.0）	16（20.3）
未分化大細胞型リンパ腫	0（0.0）	0（0.0）	16（20.3）
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	0（0.0）	0（0.0）	9（11.4）
その他	0（0.0）	0（0.0）	15（19.0）
過去に受けた化学療法レジメン数（個）			
中央値（範囲）	3（2 - 5）	2（1 - 6）	3（1 - 9）

表 5　PTCL 第 II 相臨床試験における有効性評価の結果

項目	探索的第 II 相臨床試験		ピボタル第 II 相臨床試験	
	30 mg（N=9）	50 mg（N=10）	臨床試験担当医（N=79）	独立審査委員会（N=79）
寛解率、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）	1（11.1）	3（30.0）	23（29.1）	22（27.8）
95%信頼区間	0.3 - 48.2	6.7 - 65.2	19.4 - 40.4	18.3 - 39.0
寛解持続時間（月）				
中央値 **範囲** **95%信頼区間**	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:　#:　「+」はデータが打ち切りデータであること、即ち統計時点において最終的なイベントが発生せずに観察期間が終了したこと（統計データは 2014 年 6 月まで）を示す。

*:　指標が独立した審査を経ていないことを示す。

全生存期間

Chidamide のピボタル第 II 相臨床試験において患者の長期生存ベネフィットを追跡した結果、本剤、単剤による再発又は難治性 PTCL 治療の全生存期間（OS）中央値は、21.4 ヵ月（0.3~61.8 ヵ月）であった。

市販後に chidamide 治療を受けた 1064 例の再発又は難治性 PTCL 患者の全生存期間を追跡した結果、その OS 中央値は 13.1 ヵ月（95% CI、 11.3 ~ 18.4 ヵ月）であった。

本剤による PTCL を適応症とする治療は、条件付き承認手順に従い承認されたものであり、製造企業が引き続き、長期生存ベネフィットのエビデンス及び標準的化学療法を比較対照とする無作為化比較研究の結果を含む、より掘り下げた臨床研究データを提供する必要があることを意味するものである。国家食品薬品監督管理総局は、毎年、更新された研究情報に対する評価を実施し、かつ必要な更新情報を添付文書に追加する予定である。

乳腺がん

乳腺がん第 III 相臨床試験は、多施設、無作為化、二重盲検、chidamide 錠及びエキセメスタン錠併用、並びにプラセボ及びエキセメスタン錠併用比較デザインによる臨床研究である。年齢 18~75 歳の閉経後、ホルモン受容体陽性、HER-2 陰性、過去に内分泌（補助又は救済）療法を受けた再発/転移進行乳腺がんに罹患し、パフォーマンスステータススコア（ECOG スコア）が 0 又は 1 であり、測定可能な病巣又は単発性骨転移巣を有する患者を被検者集団として組み入れた。2:1 の割合で chidamide 及びエキセメスタン併用群とプラセボ及びエキセメスタン群に無作為に割り付け、層別化因子は内臓転移の有無とした。エキセメスタン 25mg を 1 日 1 回投与することに加え、プラセボ/chidamide 30mg を 1 週間に 2 回併用する治療を病状が進行し又は忍容不能な毒性反応が出現するまで継続した。固形がんのための RECIST 1.1 版（2009 年）基準に基づき有効性の評価を行った。主要評価項目は臨床試験担当医師が評価した無増悪生存期間（PFS）とし、副次的評価項目には全生存期間（OS）、客観的奏効率（ORR）、寛解持続期間（DOR）及び臨床的有用率（CBR）

を含めるものとした。計 365 例の患者を無作為に組入れ、244 例を chidamide 及びエキセメスタン群（試験群）に、121 例をプラセボ及びエキセメスタン群（対照群）に、それぞれ割り付けた。

有効性主要評価項目の結果: 2018 年 3 月 9 日のデータカット時点で、試験群及び対照群の PFS 中央値はそれぞれ 7.4（95% CI、5.5～9.2）ヵ月及び 3.8（95% CI、3.7～5.5）ヵ月であった（HR=0.755; 95% CI、0.582～0.978; P=0.0336）。独立専門家委員会による評価の結果: 試験群及び対照群の PFS 中央値は、それぞれ 9.2（95% CI、 7.2～10.9）ヵ月及び 3.8（95% CI、3.6～ 7.4）ヵ月であった（HR=0.713; 95% CI、0.532～0.956; P=0.0240）。

有効性副次的評価項目の結果: 客観的奏効率（ORR）: 試験群では 18.4%、対照群では 9.1%であり、有意差が認められた（P=0.026）。寛解持続期間中央値: 試験群では 12.9 ヵ月、対照群ではイベントの割合が低く、評価不能であった。臨床的有用率: 試験群及び対照群において、それぞれ 46.7%及び 35.5%であり、有意差が認められた（P=0.034）。2018 年 3 月 9 日時点において、本試験の被験者 263 例が OS 結果の考察を待機しており、正確な OS データ解析結果を取得できていない。

被験者のベースライン特性および有効性主要評価項目の結果は、それぞれ表 6、表 7 に示す。

表 6　乳腺がん第 III 相臨床試験における被検者のベースライン特性
（最大の解析対象集団）

ベースライン特性	Chidamide＋ エキセメスタン（N=244）	プラセボ ＋ エキセメスタン（N=121）
年齢中央値（最小値，最大値）	54.5（29, 75）	55.0（27, 75）
ECOG スコア、n（%）		
0	95（38.9）	38（31.4）
1	149（61.1）	83（68.6）
組入れ時の病期、n（%）		
III	3（1.2）	0（0.0）
IV	241（98.8）	121（100）
測定可能な病巣、n（%）	193（79.1）	96（79.3）
内臓転移、n（%）	138（56.6）	62（51.2）
肝臓	70（28.7）	32（26.4）
肺	86（35.2）	36（29.8）
肝臓及び肺	19（7.8）	6（5.0）
単発性骨転移、n（%）	52（21.3）	26（21.5）
過去に受けた化学療法レジメン数、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）
過去に受けた内分泌療法計画数、n（%）		
1	148（60.7）	66（54.6）
2	87（35.7）	52（43.0）
3	9（3.7）	3（2.5）

ベースライン特性	Chidamide＋ エキセメスタン（N=244）	プラセボ ＋ エキセメスタン（N=121）
過去に受けた救済治療、n（%）		
内分泌療法	115（47.1）	59（48.8）
化学療法	69（28.3）	41（33.9）

表 7　乳腺がん第 III 相臨床試験における有効性主要評価項目の結果
（最大の解析対象集団）

変量	Chidamide＋ エキセメスタン（N=244）	プラセボ ＋ エキセメスタン（N=121）	P value	Hazard ratio（95% CI）
PFS	244	121		
イベント数、n（%）	162（66.4）	90（74.4）	0.03	0.75（0.58, 0.98）
中央値（月）	7.4	3.8		
95% CI	5.5 - 9.2	3.7 - 5.5		
PFS（内臓転移あり）	138	64		
イベント数、n（%）	100（72.5）	53（82.8）	0.03	0.70（0.50, 0.97）
中央値（月）	5.5	2		
95% CI	3.7 - 7.4	1.9 - 3.7		
PFS（内臓転移なし）	106	57		
イベント数、n（%）	62（58.5）	37（64.9）	0.5	0.87（0.58, 1.31）
中央値（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:無増悪生存期間、ORR:客観的奏効率、CR:完全寛解、PR:部分寛解、CBR:臨床的有用率。

【薬理毒理】

薬理毒理

薬理作用

Chidamide はベンズアミド系ヒストン脱アセチル化酵素（Histone Deacetylase, HDAC）サブタイプ選択的阻害製剤であり、主に第 I 類 HDAC 中のサブタイプ 1、2、3 及び第 IIb 類のサブタイプ 10 に対し、異常な腫瘍遺伝子発現機能を制御する作用を有する。chidamide は、これら HDAC のサブタイプを選択的に阻害することによって、複数のシグナル伝達経路に応じた遺伝子発現の変化（即ち、エピジェネティックな変化）を生じさせ、腫瘍細胞周期を阻害し、腫瘍細胞アポトーシスを誘発すると同時に、人体の細胞性免疫に対する全体的な調節活性を有し、ナチュラルキラー細胞（NK）及び抗原特異的細胞傷害性 T 細胞（CTL）によって媒介される腫瘍細胞殺傷効果を誘発及び増強する。また抗エストロゲン治療薬との併用により腫瘍増殖阻害の相乗的効果を発揮する。更に chidamide は遺伝子発現制御機構を介して腫瘍肝細胞の分化を誘導し、腫瘍細胞の上皮間葉表現型転換（EMT）を逆転させることによって、薬剤耐性を有する腫瘍細胞の薬物に対する感受性の回復及び腫瘍の転移、再発の抑制等の面において潜在的な効果を発揮する。

毒性研究

一般毒性: Chidamide 単回投与毒性試験研究の結果、ラットへの経口投与時の最大耐量（MTD）が 5 g/kg を超え、イヌへの単回投与時の最大非致死用量が 0.25 g/kg であることが明らかになった。

SD ラットに chidamide（1.5、4.5、13.5 mg/kg）を 6 ヵ月（4 コースの反復投与、回復期間 4 週間）にわたり経口投与し、またビーグル犬に chidamide（0.5、1.5、4.5 mg/kg）を 6 ヵ月（4 コースの反復投与、回復期間 4 週間）にわたり経口投与した結果、一種以上の動物に消化器症状、白血球系細胞数の減少、眼部の白内障様病理学的変化、心電図 ST 間隔の延長、血糖レベルの上昇及び肝細胞内のグリコーゲン貯蔵の減少等の毒性反応が認められた。中、高用量（即ち、臨床試験の薬物曝露量を上回る用量）を投与した動物において、更に赤血球系細胞の減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇、脾臓及び胸腺の萎縮、心筋の巣状壊死及び炎症細胞浸潤、消化管のうっ血及び出血、睾丸精原細胞及び卵巣卵母細胞の発育及び成熟プロセスへのダメージ、慢性前立腺炎、膀胱漿膜の慢性炎症細胞浸潤及び間質性腎炎等の毒性反応が出現した。休薬から 1 ヵ月後に、ラットの間質性腎炎を除き、上述の異常な変化は全て回復した。ビーグル犬に対する無毒性量（NOAEL）は 0.5 mg/kg であり、これは体重 70 kg の人間に対する 1 回当たり 20 mg の投与量に相当する。ラット試験において NOAEL は得られていない。

遺伝毒性: Chidamide の細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞染色体異常試験及びげっ歯類小核試験において、遺伝毒性作用は認められなかった。

生殖毒性: 一般生殖毒性研究において、ラットに chidamide を経口投与したところ、雄ラットの精子濃度を低下させることが明らかになったが、その他生殖関連指標に明らかな異常は認められなかった。また chidamide を投与した雌ラットの体重、摂食量、妊娠率、胎盤子宮重量、黄体数、着床数、胎仔生存数、胎仔死亡数、吸収胎数、着床前死亡率及び着床後死亡率等の各生殖関連指標のいずれにも明らかな異常は認められなかった。妊娠 6 日目のラットを用いた第 II 段階生殖毒性研究の結果、4.5、13.5 mg/kg 群において母体毒性が認められ、妊娠ラットの体重及び摂食量の減少が出現し、13.5 mg/kg 群では胚胎仔毒性が認められ、発育遅延、内臓及び骨格変異率の上昇が出現した。また一部のラットにおいて胎仔死亡数、着床後損失率の上昇及び胎仔外観異常が認められた。1.5 mg/kg 群においては、妊娠ラット、胚胎及び胎仔の発育に影響は認められず、NOAEL 水準であった。当該用量は人体への 1 回当たりの用量（30 mg）の約 1/2 に相当し、がん患者の本剤の長期的な投与が妊娠している可能性のある女性集団に対して毒性リスクを有することが示唆された。

発がん性: 現在のところ、発がん性試験は実施されていない。

【薬物代謝動態】

吸収

33 例の T 細胞リンパ腫患者を対象として chidamide の薬物代謝動態特性に対する研究及び分析を実施した。食後に 30 mg の chidamide 錠を単回経口投与したところ、最高血中濃度到達時間（T_{max}）の平均は約 4 時間、最高血中濃度（C_{max}）の平均は約 60 ng/mL、血中濃度曲線下面積（AUC_{0-t}）の平均は約 660 ng×h/mL、終末相消失半減期（$t_{1/2_z}$）の平均は約 17 時間であった。表 8 は、33 例の患者に対して食後に chidamide 錠 30 mg を単回経口投与した後の平均薬物代謝動態パラメータの状況を示したものである。

表 8　食後に chidamide 錠を単回経口投与した後の薬物代謝動態パラメータ

	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
平均値	3.9	59.6	658.5	765.8	14.9	16.7	1210.0	53.0
標準偏差	3.5	47.0	383.9	435.1	5.4	8.4	832.1	39.9

19 例の T 細胞リンパ腫患者を対象として 30 mg の chidamide 錠を連続的に反復経口投与した後の薬物代謝動態挙動に対する研究及び評価を実施した。単回経口投与に比べ、第 8 回経口投与後の AUC_{0-t} 値の平均が 1.8 倍に上昇し、両者間に有意差が認められた（$p<0.01$）。連続的に反復経口投与した後の体内における本剤の曝露量の増加と有効性及び/又は安全性との関係は、現在のところ、不明である。

21 例の末期固形がん及びリンパ腫患者を対象として用量の異なる chidamide 錠を経口投与した後の薬物代謝動態特性に対する研究及び分析を実施した。患者に 25、32.5 及び 50 mg（用量比 1:1.3:2）の chidamide 錠を食後に単回経口投与したところ、AUC_{0-t} 値はそれぞれ 809±390、828±509 及び 1120±438 ng×h /mL（1:1.0:1.4）であり、chidamide 錠の用量増加に伴う体内曝露量は非比例的な増加関係を示し、用量飽和傾向を有する可能性が示唆された。

Chidamide 錠の絶対的バイオアベイラビリティ研究は実施されていない。

7 例の T 細胞リンパ腫患者を対象として、食物の薬物代謝動態に及ぼす研究を実施した。その結果、標準食（マクドナルドのブレックファスト 1 セット（マフィン×2、ハッシュポテト×1、ベーコン×1 及びスクランブルエッグ×1、総カロリー約 600 キロカロリー）の摂取より 30 分後に 30 mg の chidamide 錠を経口投与したところ、その平均血漿中曝露量は空腹時に同一用量を経口投与した患者の 2.3 倍となることが明らかになった。臨床試験において、食後に本剤を経口投与することが一部患者の消化管に対する薬物の刺激に起因する潜在的な不快症状を緩和することが観察された。食後 30 分後に本剤を経口投与することを推奨する。

本研究では、患者毎に chidamide 錠の薬物代謝動態パラメータに差異のあることが観察された。患者が高齢になるに従い、最高血中濃度到達時間の短縮、吸収ピーク濃度の上昇傾向が認められた。また、同一用量下において、男性患者の平均薬物曝露量（単位 AUC_{last} 値）は女性患者の約 80%であった。現在のところ、これらの差異が生じる原因及びその有効性と安全性との関係は明らかではない。医師が治療中に有効性及び安全性の評価を踏まえ、本品の薬物代謝動態の潜在的な個人差を考慮の上、患者に服薬指導することを推奨する。

分布

本剤は体内でかなり広範な見かけの分布容積（Vd/F）を有し、薬物が体内においてかなり広範に分布することが示唆された。*In vitro* 研究の結果、20～150 ng/mL の濃度範囲において、chidamide とヒト血漿タンパク結合率は 89.1~99.3%であることが明らかになった。

代謝及び消失

核磁気共鳴法（^{19}F NMR）及び液体クロマトグラフィー/質量分析法（LC-MS/MS）を使用し、4 例の T 細胞リンパ腫患者に対して chidamide 錠を経口投与した後の生体内変換及び物質収支について研究を実施した。

複数の患者に 30 mg の chidamide 錠を単回経口投与した後の薬物排泄量及び排泄経路は類似するものであり、経口投与より 168 時間（7 日）後における chidamide の尿及び糞便中総排泄量は投与量の 80.2%±9.5%を占め、大部分の排泄が投与後 72 時間までに集中していた。薬物吸収後の大部分は腎臓を経て尿中に入り体外に排泄され、尿中排泄量は総投与量の 67.6%±12.7%を占め、糞便中排泄量は総投与量の 12.6%±7.7%を占めた。Chidamide 未

変化体の排泄量は、総投与量の 37.6%±9.2%を占め、尿中排泄量の 39.4 %を占め、糞便中の大部分は未変化体であり、糞便中総排泄量の 86.9%を占めた。

Chidamide では尿及び糞便中において未変化体以外に 5 種類の主要な代謝産物が確認されており、主な代謝経路は、異なる部位での単独の酸化及びアミド結合の加水分解の二種類である。

特殊な患者集団

肝機能障害患者

現在のところ、肝機能障害患者を対象とした chidamide の臨床試験データは存在しない。動物実験及び *In vitro* 研究において、肝臓が chidamide の主な消失経路の一つであることが明らかになっている。母集団薬物動態研究における分析の結果、軽度の肝機能障害は体内での chidamide 錠の薬物動態挙動に明らかな影響を及ぼさないことが明らかになっている。現在のところ、中、重度の肝機能障害が chidamide 錠の薬物代謝動態に及ぼす影響についての評価は不充分であり、これら患者には本剤を慎重に投与することを推奨する。

腎機能障害患者

現在のところ、腎機能障害患者を対象とした chidamide の臨床試験データは存在しない。母集団薬物代謝動態研究における分析の結果、腎機能指標が正常な患者と腎機能指標に軽度の異常が認められる患者との比較において、chidamide の薬物代謝動態挙動に明らかな差異は認められないことが示唆されている。しかしながら、現在のところ、中、重度の腎機能障害が chidamide 錠の薬物代謝動態に及ぼす影響についての評価は不充分であり、これら患者には本剤を慎重に投与することを推奨する。

【貯法】

遮光下において、密封の上、25℃ 以下で保存すること。

【包装】

ダブルアルミブリスターパック、12 錠/シート; 1 シート/箱、2 シート/箱。

【有効期間】

36 ヵ月

【適用標準】

YBH04382014

【承認番号】

国薬准字 H20140129

【上市許可証所持者】

所持者名: 深圳微芯生物科技股份有限公司
所持者住所: 深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地 2 号棟 601-606 室
フリーダイヤル: 4001066030
製品 URL: www.epidaza.com

【製造企業】

企業名: 深圳微芯薬業有限責任公司
製造拠点: 深圳市坪山新区坑梓街道錦繍東路 21 号
郵便番号: 518122
電話番号: 0755-84533320
ファクシミリ番号:0755-84533306

[redacted]
Version: [redacted]
Date of issue [redacted]

Item	Content
Name of the Medical Product	HIYASTA® (tucidinostat) Tablet 10 mg ハイヤスタ（ツシジノスタット）10 mg 錠
Active Ingredient	Generic (United States Adopted Name [USAN]) Name: tucidinostat International Nonproprietary Names (INN) tucidinostat Japanese Accepted Name (JAN): tucidinostat Chipscreen: chidamide * [redacted]
Description	[redacted] * [redacted] * [redacted]
Therapeutic Class	Anticancer Drug (Japan) Benzamide Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor * [redacted]
Indications	**Target indication under development by HUYABIO** ・ [redacted]

2ページ～23ページは新薬承認情報提供時に削除とした