ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

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
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
JCOG	Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
JSH	Japanese Society of Hematology 日本血液学会
MST	median survival time 50%生存期間・生存期間中央値
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NMPA	National Medical Products Administration 国家薬品監督管理局
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫

目次

頁

略号一覧表 2
2.2 緒言 4
2.2.1 序論 4
2.2.2 申請する効能又は効果等 5
2.2.3 参考文献 5

2.2 緒言

2.2.1 序論

ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）（以下、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。本薬は低分子化合物であり、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、DNA 配列を改変することなく、遺伝子発現を変化させる。よって本薬は、がん細胞にみられる複数の異常シグナル伝達経路、発現抑制されたシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に阻害できるエピジェネティック制御因子である［Ning 2012、Pan 2014］。

本薬は、中国で 2014 年 12 月に再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対して、国家薬品監督管理局（NMPA、旧国家食品薬品監督管理総局）により承認され、Epidaza®（chidamide）の販売名で用いられている。また、2019 年 11 月に中国において、アロマターゼ阻害剤との併用投与で局所進行性又は転移性の乳癌に対して承認されている。本邦では、HUYABIO 社は本薬の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者［成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を含む］に対する第 1 相試験（HBI-8000-201、以下 201 試験）及び再発又は難治性 ATL に対する第 2b 相試験（HBI-8000-210、以下 210 試験）を実施した。

本製造販売承認申請における対象疾患の ATL は、根治療法がない生命を脅かす疾患であり、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）の潜伏感染により発症する［Oshima 2017］。厚生労働省（以下、厚労省）により 2019 年に公表された 2017 年度の患者調査では、本邦での ATL 患者は約 2000 人であり［厚労省 2017］、2005 年以降、一定である［厚労省 2005、厚労省 2008、厚労省 2011、厚労省 2014］。ATL の疾患情報は、日本血液学会（JSH）が作成した「造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）」（以下、JSH ガイドライン）に以下のように示されている。

本邦での ATL の年間死亡者数は約 700 から 1000 人である。ATL は、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の臨床病型分類 4 亜種に分類され、予後を考慮してアグレッシブ ATL とインドレント ATL に分けられる。アグレッシブ ATL には、臨床病型分類の「急性型」、「リンパ腫型」、及び予後不良因子を有する「慢性型」が含まれる。アグレッシブ ATL の 50%生存期間（MST）は、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型で、各々6 ヵ月、10 ヵ月及び 15 ヵ月とされている。インドレント ATL は、「くすぶり型」及び予後不良因子を有さない「慢性型」を含み、4 年生存率は 63%から 70%とされている［JSH ガイドライン 2018］。また、Katsuya らは、急性型、リンパ腫型、慢性型及びくすぶり型の MST を各々8.3 ヵ月、10.6 ヵ月、31.5 ヵ月及び 55.0 ヵ月、4 年生存率を各々11%、16%、36%及び 52%と報告している［Katsuya 2015］。

再発又は難治性 ATL に対して、本邦ではモガムリズマブ及びレナリドミドが承認されている。これらの治療により、一定の奏効が治療開始時に認められるものの、いずれの治療薬でも最終的に疾患を制御することができず、ほとんどの患者で治療後短期間に ATL が進行する。したがって、より進行したアグレッシブな再発又は難治性の ATL 患者では、有効性かつ忍容性を有する新規治療に対するアンメットメディカルニーズは高い。特に、本邦における既存の薬剤とは異なる、本薬のような新規の作用機序を有する治療法の開発が望まれている。

2.2.2 申請する効能又は効果等

申請する本薬の効能・効果及び用法・用量を以下に示す。

効能・効果	用法・用量
再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	通常、成人にはツシジノスタットとして 1 回 40 mg を 1 週間に 2 回食後に経口投与する。

再発又は難治性 ATL 患者に対する本薬の開発において、非臨床及び臨床試験を実施した。これらの試験において、申請する対象疾患に対する本薬の、臨床的に意味のある有効性及び許容できる安全性プロファイルが示された。よって、申請者は本邦にて、再発又は難治性 ATL に対する本薬の承認申請を行うこととした。

2.2.3 参考文献

Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. ATL-Prognostic Index Project. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. Blood 2015;126:2570-7.

Ning ZQ, Li ZB, Newman MJ, et al. Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:901-9.

Oshima K, et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, revised 4th edition, Volume 2. Lyon, IARC; 2017, p363-7.

Pan DS, Yang QJ, Fu X, et al. Discovery of an orally active subtype selective HDAC inhibitor, chidamide, as an epigenetic modulator for cancer treatment. Med Chem Commun 2014;5:1789-96.

厚生労働省　平成 17 年（2005）患者調査の概況　引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167

厚生労働省　平成 20 年（2008）患者調査の概況　引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167

厚生労働省　平成 23 年（2011）患者調査の概況　引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167

厚生労働省　平成 26 年（2014）患者調査の概況　引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167

厚生労働省　平成 29 年（2017）患者調査の概況　引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167

日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（JSH ガイドライン）、2018 年　引用先：http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html