

タズベリク錠 200 mg

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
はエーザイ株式会社にあります。
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。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

タゼメトスタット臭化水素酸塩（E7438、以下本薬）は、EZH2 に対する選択的かつ可逆的な経口の低分子阻害薬である。

遺伝子発現のエピジェネティクス制御において、クロマチンの主要タンパク質であるヒストンの翻訳後修飾（メチル化、アセチル化、ユビキチン化、リン酸化等）は重要な役割を果たしており、様々ながんの発症や悪性化に関与している。このうちヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（H3K27）のトリメチル化は、造血幹細胞など多くの幹細胞やがん細胞のクロマチンにおいて亢進しており、細胞分化にかかわる遺伝子あるいは癌遺伝子の発現制御や細胞増殖に関与している（Margueron and Reinberg, 2011; Copeland, 2013）。EZH2 は H3K27 を基質とする特異的なヒストンメチル基転移酵素（HMT）であり、ポリコーム複合体 PRC2 のサブユニットとして、H3K27 のモノメチル化、ジメチル化及びトリメチル化を触媒する（Margueron and Reinberg, 2011; Copeland, 2013）。EZH2 の遺伝子変異、遺伝子増幅・過剰発現、あるいは活性亢進は、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、悪性ラブドイド腫瘍、滑膜肉腫、高カルシウム血症型卵巣小細胞癌（SCCOHT）、乳癌、前立腺癌、悪性黒色腫、膀胱癌等で報告があり、EZH2 を標的とする薬剤は新たな抗がん治療法となる可能性がある（Varambally, et al., 2002; Arisan, et al., 2005; Chase and Cross, 2011; Yoo and Hennighausen, 2012; Zingg, et al., 2015; Kim and Roberts, 2016）。本薬は EZH2 に対するファーストインクラスの低分子阻害薬であり、これらの EZH2 異常あるいは H3K27 トリメチル化の亢進を伴うがん腫に対する新たな治療法を提供する可能性がある。

外国では Epizyme, Inc.（以下、Epizyme 社）、国内ではエーザイ株式会社（以下、エーザイ）の主導のもと臨床試験を実施している。EZH2 遺伝子変異検査に関する体外診断薬では、ロシュグループ診断薬事業部門が開発を主導しており、国内では日本法人であるロシュ・ダイアグノスティックス社が開発に参画している。本申請は、「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）」を予定効能・効果とした医薬品製造販売承認申請である。

1.5.2 濾胞性リンパ腫の現状及び治療

FL は、非ホジキンリンパ腫全体の 10%～20%を占める代表的な低悪性度 B 細胞リンパ腫である。ほとんどの患者がリンパ節腫大をきたして診断に至るが、診断時 70%～85%の患者が臨床病期 III・IV の進行期であり、骨髄浸潤を高率に認める。FL は、一般的に経過が緩徐であり、かつ当初は化学療法感受性が良好である。しかし、FL 患者は再発を繰り返すことが多く、その傾向は進行期において顕著である。リツキシマブ導入以前のデータでは、FL 患者の 50%生存期間は 7～10 年とされていたが、最近の報告では診断時 40 歳以下の患者においては 50%生存期間が 20 年を超えるとされている（日本血液学会編, 2018）。

初発進行期の高腫瘍量 FL に対する標準的な治療法として、シクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチン／プレドニゾロンの多剤併用化学療法にリツキシマブ（R）を併用する R-CHOP 療法、R-CHOP 療法からドキソルビシンを除いた R-CVP 療法、又は R とベンダムスチン併用する BR 療法が挙げられる（カテゴリー1）。初発進行期の低腫瘍量 FL に対する標準的な

治療法は、経過観察（カテゴリー1）又はR単剤（カテゴリー2A）が挙げられる。なお、Rに代わり、オビヌツズマブが用いられることがある（日本血液学会編, 2018）。

再発 FL に対して、国内では複数の治療選択肢が存在するものの、高リスクの若年者に対する自家移植併用大量化学療法を除き、治療選択肢に関する統一したコンセンサスは認められておらず（カテゴリー2B 以下）、標準的な治療法はない。国内の治療ガイドラインでは初回再発の FL に対する薬剤として、リツキシマブ、フルダラビン及びベンダムスチン等が挙げられているが、リツキシマブ及びベンダムスチンは、初回再発のみならず初発の FL に対する効能・効果も有しており、主に早期の治療で用いられることが多い。また、ベンダムスチン及びフルダラビン等の化学療法は血液毒性等の副作用により、治療の中断を余儀なくされる場合がある。さらに、再発後の二次治療以降（初発に対する治療を含めて三次治療以降に該当）についてはガイドラインに記載がない（日本血液学会編, 2018）。また、米国で FL の三次治療以降で承認されている PI3 キナーゼ阻害剤は国内では未承認であり、外国と比べても国内の再発 FL に対する治療のうち、特に三次治療以降に対する治療選択肢は限られている。

以上より、再発を繰り返す FL において薬物治療のニーズは満たされておらず、特に FL の三次治療以降に対する新たな治療選択肢が必要とされている。

厚生労働省の平成 29 年患者調査によると、「傷病基本分類別 C820～829」において濾胞性リンパ腫は計 9000 人と報告されている（厚生労働省, 2018）。FL の患者数に対し、三次治療の対象患者数は約 16.5%と報告されていること（Link, et al., 2019）、及び FL の 7%～27%が EZH2 遺伝子の機能獲得型変異を有するとの報告を考慮すると（Bödör, et al., 2013; Morin, et al., 2010）、EZH2 遺伝子変異を有する FL のうち三次治療以降の対象となる総患者数は約 100～400 人と推定される。

1.5.3 開発の経緯（品質及び非臨床試験）

本薬の開発において品質及び非臨床試験は 20 年より開始された。これらの経緯図を以下の図 1.5.3-1 に示す。

試験の種類／内容	
構造決定、物性並びに規格及び試験方法	
安定性 原薬 製剤	
薬理 効力を裏付ける試験 副次的薬理 安全性薬理	
薬物動態	
毒性 単回/反復 遺伝 生殖発生 その他	

試験期間、図中の数字は月を示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯図（品質・非臨床試験）

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬（タゼメトスタット臭化水素酸塩）の化学構造の決定、物性、製造方法並びに規格及び試験方法に関する検討は 社（米国）及び 社（英国）において、安定性試験は 社（米国）において実施した。長期保存試験は 箇月までの予定で試験を継続中であり、申請時には 24 箇月までの結果を得ている。

製剤（タズベリク錠 200 mg）の処方並びに規格及び試験方法に関する検討は 社（以下、 社）（米国）において、製造方法に関する検討は 社（米国）及びエーザイにおいて、安定性試験はエーザイにおいて実施した。長期保存試験は 箇月までの予定で試験を継続中であり、申請時には 12 箇月までの結果を得ている。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理

本薬の非臨床薬理試験は 20 年 月から 20 年 月にかけて 社及びエーザイによって実施された。なお、ヒト FL で *EZH2* 変異を有する細胞株は知られていないことから、本薬の非臨床薬理試験ではヒト B 細胞リンパ腫として、ヒト胚中心 B 細胞（GCB）型 DLBCL の細胞株を用いた。GCB 型 DLBCL は、FL と同様に、リンパ節濾胞の胚中心芽細胞及び胚中心細胞を由来とする B 細胞リンパ腫であり、高頻度の *EZH2* 変異が報告され、*EZH2* 変異を有する細胞株は変異 *EZH2* に依存した増殖を起こすことが知られている（Morin, et al., 2010; Sneeringer, et al.,

2010; Yap, et al., 2011; Bodor, et al., 2013)。

In vitro 試験として、野生型 EZH2, 変異型 EZH2 を含む各種 HMT に対する本薬の阻害活性を評価した。また、各種細胞株核内 H3K27 のメチル化レベル等に対する影響を評価した。EZH2 変異を有する各種 DLBCL 細胞株、また EZH2 の活性亢進が考えられる各種ヒトがん細胞株 (INI1 を欠損した各種悪性ラブドイド腫瘍細胞株, INI1 がタンパク質として不安定化している各種滑膜肉腫細胞株、また SMARCA2 及び SMARCA4 をともに欠損している SCCOHT の細胞増殖に対する本薬の阻害作用を評価した。

In vivo 試験として、EZH2 変異を有する各種ヒト DLBCL 細胞株、及び EZH2 が野生型である DLBCL 細胞株のマウス移植モデルにおける本薬の抗腫瘍効果を評価した。EZH2 変異を有する各種ヒト DLBCL 細胞株移植モデルにおいては、本薬の抗腫瘍効果と本薬の腫瘍内レベル及び腫瘍内 H3K27me3 の低下との対応を確認した。また、本薬と DLBCL の治療に使用される化学療法レジメンとの併用による抗腫瘍効果も評価した。腫瘍組織及び非腫瘍組織 (ラット及びカンクイザルの末梢血単核球、骨髄、脾臓及び皮膚) における細胞内 H3K27me3 レベルに対する本薬の作用を評価した。

副次的薬理試験として、各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルからなる 80 種類の分子パネルのリガンド結合に対する本薬の影響を、標識リガンド結合アッセイで評価した。また、40 種類のヒトキナーゼの酵素活性に対する本薬の影響を評価した。

本薬の心血管系に及ぼす影響について、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) 導入ヒト胎児腎臓 (HEK) 293 細胞を用いた電気生理学的 in vitro 試験、ウサギ心室ウェッジ標本を用いた電気生理学的 ex vivo 試験、テレメトリー送信機を埋め込んだ覚醒サル単回経口投与試験を行った。中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響については、サル反復経口投与毒性試験に組み込んだ神経学的機能検査及び呼吸機能測定で評価を行った。

1.5.3.2.2 薬物動態

本薬の薬物動態試験は 20 年 月 から 20 年 月 に実施した。

本薬の薬物動態 (PK) 試験で用いた動物種 (系統) は、マウス (CD-1), ラット (Sprague Dawley [SD]), ウサギ (New Zealand white) 及びサル (カンクイ) であった。ラット (SD) 及びサル (カンクイ) は薬理試験及び毒性試験で用いられている動物種 (系統) であり、ウサギ (New Zealand white) は胚・胎児発生毒性試験で用いられている動物種 (系統) であった。反復投与時の薬物動態は、ラット (SD) 及びサル (カンクイ) での毒性試験時のトキシコキネティクス (TK) の結果を利用した。白色ラット (SD), 有色ラット (Long-Evans) 又はサル (カンクイ) の吸収、分布、代謝又は排泄は、¹⁴C 標識-本薬 ([¹⁴C]本薬) を用いて評価した。血漿タンパク結合率及び血球移行性は、in vitro で評価した。代謝については、肝細胞、遺伝子組換えヒトチトクローム P450 (rCYP) 又は肝ミクロソームを用いた in vitro 試験系により評価した。チトクローム P450 (CYP) 誘導及び阻害作用は、それぞれヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は、トランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いて評価した。

1.5.3.2.3 毒性

毒性評価については、代謝プロファイルを元にラット及びカニクイザルを動物種として選択し、単回から 13 週間までの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験（Ames 試験、in vitro 及び in vivo 小核試験）、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、光毒性試験を実施した。また、不純物プロファイルが異なるロットでのラット 4 週間反復投与毒性試験、ラットでみられたリンパ腫に関する各種検討試験を実施した。

タゼメトスタットの単回経口投与では、ラット及びサルいずれの種でも 1000 mg/kg まで死亡はみられなかった。

4 週間の反復投与毒性試験では 1000 mg/kg はいずれの種でも致死量であり、消化管毒性がみられた。13 週間の反復投与毒性試験では、ラットでは 300 mg/kg 以上で T 細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）の発生による死亡が、サルでは 600 mg/kg で原因は特定できなかったが瀕死が認められた。ラット及びサルの反復投与毒性試験における主な所見は、消化管毒性（潰瘍、びらん）及びリンパ組織のリンパ球減少であった。その他の重要な所見は、ラットの T-LBL 及び骨梁形成、皮膚／皮下局所の膿瘍、サルの肝細胞及びクッパー細胞の肥大（ときにクッパー細胞の色素沈着及び胆管過形成を伴う変化）、及びサルの糸球体病変であった。ラットの T-LBL とサルの胆管過形成及び糸球体病変は、いずれも 13 週間反復投与毒性試験でのみ認められた変化であった。

実施したいずれの遺伝毒性試験でもタゼメトスタットによる遺伝毒性はみられなかった。

生殖発生毒性試験の結果、タゼメトスタットは催奇形性を有することが示唆された。タゼメトスタットの投与により、ラットでは 50 mg/kg、ウサギでは 100 mg/kg の用量で骨格変異がみられ、ラットの 100 mg/kg、ウサギの 200 mg/kg では骨格の異常がみられた。ラットの 200 mg/kg、ウサギの 400 mg/kg では生存胎児の減少並びに低体重がみられ、ウサギの 400 mg/kg では内臓の異常がみられた。

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いて実施した in vitro 光安全性試験では UV 照射による光毒性のポテンシャルを示した。

1.5.4 開発の経緯（臨床試験）

臨床データパッケージを表 1.5.4-1、臨床開発経緯を図 1.5.4-1 に示した。臨床開発開始時はエーザイ主導で試験を実施していたが、2015 年以降、外国では Epizyme 社、国内ではエーザイの主導のもと臨床試験を実施している。

本薬の臨床開発は、2013 年 6 月に外国で開始した。最初に実施した固形がん又は B 細胞リンパ腫を対象とした第 1/2 相試験（外国 101 試験）の第 1 相パートにおいて、第 2 相試験の推奨用量（RP2D）を 800 mg を 1 日 2 回（BID）投与に決定したことを受け、外国では同用法用量を用いて、2 つの FL コホート（EZH2 遺伝子変異を有する FL [FL-MT] 群、EZH2 遺伝子変異のない FL [FL-WT] 群）を含む外国 101 試験の第 2 相パートを実施した。国内では、同用法用量を用いた国内第 1 相試験（国内 106 試験）を 2017 年 1 月に開始した。同試験において本薬 800 mg BID 投与の忍容性が認められたこと、外国 101 試験において本薬の有効性が EZH2 遺伝子変異を有する患者に多く認められていたことから、FL-MT 及び EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL（DLBCL-MT）を対象とした第 2 相試験（国内 206 試験）を 2018 年 4 月に開始した。そ

の結果、同試験の FL-MT コホートにおいて、本薬の有効性が示された。

また、外国では Epizyme 社が 2 つの臨床薬理試験（外国 103 試験及び外国 105 試験）を実施した。

表 1.5.4-1 臨床データパッケージ

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	被験者数
【評価資料】					
第 1/2 相	外国 101 試験 (第 1 相パート)	固形がん又は B 細胞リンパ腫	忍容性 RP2D 安全性 薬物動態 ^a	用量漸増：100~1600 mg BID 食事の影響：200 mg 単回投与後、 400 mg BID 薬物相互作用：800 mg BID とミダゾラム 2 mg 単回投与	64
	外国 101 試験 (第 2 相パート)	FL 又は DLBCL	有効性 (ORR) 安全性	800 mg BID	333 (FL-MT：45)
第 1 相	国内 106 試験	FL 又は DLBCL	忍容性 安全性 薬物動態	800 mg 単回投与 (C0 D1) 800 mg BID (C1D1 以降)	7 (FL-MT：1)
第 2 相	国内 206 試験	FL-MT 又は DLBCL-MT	有効性 (ORR) 安全性	800 mg BID	20 (FL-MT：17)
【参考資料】					
第 1 相	外国 103 試験	B 細胞リンパ腫	絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス	800 mg BID 500 nCi の ¹⁴ C 標識された本薬を含む 12 µg 単回静脈内投与 400 µCi (14.8 MBq) の ¹⁴ C 標識された本薬を含む 800 mg 単回経口投与	3
第 1 相	外国 105 試験	固形がん又は B 細胞リンパ腫等	薬物相互作用	パート A： 400 mg BID +フルコナゾール 400 mg QD 投与後、800 mg BID パート B： 800 mg BID + レパグリニド 0.25 mg QD 及びオメプラゾール 20 mg QD 投与後、 800 mg BID	32

BID=1 日 2 回、DLBCL=びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、DLBCL-MT=EZH2 遺伝子変異を有するびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 C=Cycle、D=Day、FL=濾胞性リンパ腫、FL-MT=EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫、ORR=客観的奏効率、RP2D=第 2 相試験の推奨用量、QD=1 日 1 回

a: 本薬の薬物動態に対する食事の影響、ミダゾラムとの薬物相互作用、及び本薬の血中濃度と QTc の関連性の評価を含む。

試験名	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
国内 106 試験						1 ←		→ 12	
国内 206 試験							4 ←	→ 12	
外国 101 試験		6 ←						→ 8	
外国 103 試験							6 ←	→ 5	
外国 105 試験						3 ←		→ 5	

←→ 総括報告書記載の試験期間。

全ての試験は投与継続例が含まれるため、図中の数字は開始月～カットオフ時点の月を示す。

図 1.5.4-1 開発経緯図

1.5.4.1 国内 106 試験

本試験は、再発又は難治性の FL 又は DLBCL を対象とした、単群、非盲検の第 1 相試験であり、本薬の忍容性、安全性、薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。4 日間から成る第 0 サイクルでは 1 日目に本薬 800 mg を単回投与し、第 1 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg BID が投与された。

その結果、外国 101 試験において決定された RP2D である 800 mg BID の忍容性が本試験でも認められた。

1.5.4.2 国内 206 試験

本試験は、1 レジメン以上の前治療歴を有し、標準的治療の選択肢がない再発又は難治性の FL-MT 又は DLBCL-MT を対象とした、非盲検の第 2 相試験である。主要目的として、FL-MT 又は DLBCL-MT のそれぞれのコホートで本薬の有効性を客観的奏効率（ORR）で評価した。本試験では、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg BID が投与され、FL-MT コホートにおける本薬の有効性が示された。発現した副作用は休薬、減量等で管理可能であった。なお、DLBCL-MT コホートについては、Epizyme 社による外国での DLBCL における本薬単剤開発の中止（1.5.4.3 項）を受けて、新たな DLBCL-MT 患者の登録を試験途中で中止した。

1.5.4.3 外国 101 試験

本試験の第 1 相パートは、進行又は転移性固形がん又は B 細胞リンパ腫を対象とした非盲検試験であり、最大耐量（MTD）の他に、食事の影響及び薬物相互作用が検討された。用量漸増パートでは、28 日間を 1 サイクルとして、本薬を BID 反復経口投与した。初回投与量 100 mg BID から開始し、200, 400, 800 及び 1600 mg BID を検討したところ、1600 mg BID で 1 例に用量制限毒性（DLT）が認められたが、MTD には到達しなかった。第 1 相パートで得られた安全性、薬物動態、バイオマーカー及び抗腫瘍効果の結果に基づいて、RP2D は 800 mg BID に決定された。

本試験の第 2 相パートは、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の DLBCL 又は FL を対象とした、非盲検試験である。6 つのコホート（1. DLBCL-MT [GCB type], 2. DLBCL-WT [GCB type], 3. DLBCL-WT [non-GCB type], 4. FL-MT, 5. FL-WT, 6. DLBCL-WT プレドニゾロン併用）から成り、それぞれのコホートで本薬の有効性を ORR で評価した。コホート 1

～5 では 28 日間を 1 サイクルとして本薬 800 mg BID 投与し、コホート 6 では本薬 800 mg BID とプレドニゾロン（プレドニゾロンは 40 mg/m² 1 日 1 回 Day 1～5, Day 15～19 投与を 4 サイクル）を併用投与した。

その結果、FL-MT 及び FL-WT コホートにおける本薬の有効性が示され、発現した副作用は休薬、減量等で管理可能であった。

なお、外国 101 試験において Epizyme 社が中間評価を実施した結果、DLBCL（単剤及びプレドニゾロン併用）における有効性が開発を継続するのに十分ではないと結論付けられたため、2018 年 8 月に DLBCL 患者の登録が中止された。

1.5.4.4 臨床薬理試験

臨床薬理試験については、第 1 相試験 2 試験（外国 101 試験第 1 相パート及び国内 106 試験）に加え、2 試験を外国にて実施した。B 細胞リンパ腫又は固形がん患者を対象とし、本薬の絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスを検討する外国 103 試験、本薬の薬物相互作用を検討する外国 105 試験を実施した。また、外国 101 試験において、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響、CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討した。QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響に関しては、ICH-E14 ガイドラインに基づき、外国 101 試験の血漿中タゼメトスタット-QT 関係及び代謝物 ER-89738 濃度-QT 関係についてモデル解析を実施し評価した。

1.5.4.5 外国での承認申請に関する情報

外国では、濾胞性リンパ腫以外の癌腫に関しても臨床開発が行われている。米国では Epizyme 社が、類上皮肉腫に対する本薬の承認を 2020 年 1 月に取得し、濾胞性リンパ腫に対する承認を 2020 年 6 月に取得した。

1.5.5 対面助言

1.5.5.1 医薬品申請前相談

国内における製造販売承認申請に際し 20 年 月に実施した医薬品申請前相談において、本薬の の適切性及びそれに基づく について協議し、PMDA より である旨の見解を得た。

1.5.5.2 医薬品品質相談

国内における製造販売承認申請に際し、 , , , の 4 項目について 20 年 月に実施した医薬品品質相談で協議し、助言を得た。

1.5.6 まとめ

外国 101 試験（第 2 相パート）の結果、有効性の主要評価項目である ORR において、本薬は 2 レジメン以上の治療歴を有し EZH2 遺伝子変異を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（すなわち三次治療以降）の患者に対する有効性が示された。国内 206 試験においても、同様の有

効性が認められた。また、発現した副作用は、休薬・減量等で管理可能であった。

以上より、本薬は EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫に対する承認申請に必要な試験成績が十分に得られていると判断し、以下の効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

効能・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）

用法・用量：通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800 mg 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。

1.5.7 参考文献

Arisan S, Buyuktuncer ED, Palavan-Unsal N, Çaşkurlu T, Çakir OO, Ergenekon E. Increased expression of EZH2, a polycomb group protein, in bladder carcinoma. *Urologia Internationalis*. 2005;75:252–7.

Bödör C, Grossmann V, Popov N, Okosun J, O'riain C, Tan K, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 2013;122:3165–8.

Chase A, Cross NCP. Aberrations of EZH2 in Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17:2613–8.

Copeland RA. Molecular pathways: protein methyltransferases in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013;19:6344–50.

Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med*. 2016;22:128–34.

Link BK, Day B, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *British journal of Haematology*. 2019;184:660-3.

Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature*. 2011;469:343–9.

Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nature genetics*. 2010;42:181–5.

Sneeringer CJ, Scott MP, Kuntz KW, Knutson SK, Pollock RM, Richon VM, et al. Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107:20980–5.

Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, et al. The polycomb

group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*. 2002;419:624–9.

Yap DB, Chu J, Berg T, Schapira M, Cheng SWG, Moradian A, et al. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation. *Blood*. 2011;117:2451–9.

Yoo KH, Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. *International journal of biological sciences*. 2012;8:59–65.

Zingg D, Debbache J, Schaefer SM, Tuncer E, Frommel SC, Cheng P, et al. The epigenetic modifier EZH2 controls melanoma growth and metastasis through silencing of distinct tumour suppressors. *Nat Commun*. 2015;6:6051.

一般社団法人 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 東京：金原出版株式会社. 2018

厚生労働省. 平成 29 年患者調査. 2018

1.6 外国における使用状況等に関する資料**1.6.1 外国における承認・許可状況**

2021年2月現在のタゼメトスタット臭化水素酸塩の承認・許可状況は以下のとおりである。

表 1.6-1 に全世界の承認・許可、販売状況を示した。

タゼメトスタット臭化水素酸塩は、類上皮肉腫に対する効能・効果について、2019年5月にEpizyme社が米国において承認申請を行い、2020年1月23日に承認された。

また、濾胞性リンパ腫に対する効能・効果について、2019年12月に同社が米国において承認申請を行い、2020年6月18日に承認された。

表 1.6-1 タゼメトスタット臭化水素酸塩の全世界の承認・許可、販売状況

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	TAZVERIK	2020年1月23日	錠剤・200mg	類上皮肉腫	1回800mgを1日2回 経口投与する。
		2020年6月18日		再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫	

1.6.2 外国における添付文書

本薬は2020年1月23日に世界で最初に米国において、類上皮肉腫に対する効能又は効果について承認され、2020年6月18日に再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫について承認された。

以上のことから、本項では再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認取得時の米国添付文書を添付し、その和訳（概要）を下表に記載した。

また、企業中核データシート（CCDS）については、作成されていない。

表 1.6-2 外国における添付文書

承認国	アメリカ
承認日	2020年1月23日：類上皮肉腫の効能・効果に対する承認 2020年6月18日：再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫の効能・効果に対する承認
引用作成年月	2020年6月
販売名	TAZVERIK
剤型・含量	1錠中に200mgのタゼメトスタットを含有する。（タゼメトスタット臭化水素酸塩として228mgに相当する。）
効能・効果	1. 類上皮肉腫 本剤は、転移または局所進行が認められる類上皮肉腫を有し、完全切除が不適応な成人および16歳以上の小児患者の治療に適応とされる。本適応は全奏効率および奏効期間に基づき迅速承認された。本適応の継続的な承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証および説明が条件となる可能性がある。 2. 再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫 ・本剤は、FDA承認試験で検出されたEZH2遺伝子変異が陽性であり、2種類以上の全身療法を受けたことのある再発性または難治性（R/R）濾胞性リンパ腫（FL）の成人患者の治療に適応とされる。 ・本剤は、十分な代替治療法がないR/R FLの成人患者の治療に適応とされる。 ・本適応は全奏効率および奏効期間に基づき迅速承認された〔臨床試験(14.2)参照〕。本適応の継続的な承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証および説明が条件となる可能性がある。

表 1.6-2 外国における添付文書

用法・用量

1.患者の選定

腫瘍検体中のコドン Y646, A682 または A692 の EZH2 変異の存在に基づき, R/R FL 患者を本剤による治療の対象として選択する [臨床試験 (14.2) 参照]。
再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫における EZH2 変異の検出のための FDA 承認の検査に関する情報 : <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>

2.本剤の推奨用量

本剤の推奨用量は, 病状進行または容認不能な毒性が認められるまで 800 mg 1 日 2 回経口投与である。本剤は食事の有無にかかわらず投与可能である。
錠剤全体を嚥下する。錠剤を切断したり, 砕いたり, 噛んだりしないこと。
本剤の投与忘れまたは投与後嘔吐の場合は, 用量を補うことなく, 次回用量を予定どおり投与する。

3.副作用による用量調節

副作用が発現した場合の本剤の推奨用量減量を表 1 に, 推奨用量調節を表 2 に要約する。

表 1. 副作用による本剤の推奨用量減量

用量減量	用量
1 回目	600 mg 1 日 2 回経口投与
2 回目	400 mg 1 日 2 回経口投与*

*400 mg 1 日 2 回経口投与に対する忍容性が不良な患者には, 本剤の投与を永続的に中止する。

表 2. 副作用による本剤の推奨用量調節

副作用	重症度	用量調節
好中球減少症	好中球数 1 × 10 ⁹ /L 未満	- 好中球数が 1 × 10⁹/L 以上になるまで, またはベースラインに回復するまで本剤の投与を中断する。 - 初回発現の場合は, 同じ用量で再開する。 2 回目, 3 回目発現の場合は, 用量を減量して再開する。 4 回目発現の場合は本剤の投与を永久に中止する。

表 2. 副作用による本剤の推奨用量調節

副作用	重症度	用量調節
血小板減少症	血小板数 50 × 10 ⁹ /L 未満	- 血小板数が 75 × 10⁹/L 以上になるまで, またはベースラインに回復するまで本剤の投与を中断する。 1 回目, 2 回目発現の場合は, 用量を減量して再開する。 3 回目発現の場合は本剤の投与を永久に中止する。
貧血	ヘモグロビン 8 g/dL 未満	グレード 1 以上に改善するまで, またはベースラインに回復するまで本剤の投与を中断した後, 同じ用量または減量した用量で再開する。

表 1.6-2 外国における添付文書

	その他の副作用	グレード 3	- グレード 1 以上に改善するまで、またはベースラインに回復するまで本剤の投与を中断する。 1 回目、2 回目発現の場合は、用量を減量して再開する。 3 回目発現の場合は本剤の投与を永久に中止する。
		グレード 4	- グレード 1 以上に改善するまで、またはベースラインに回復するまで本剤の投与を中断する。 - 初回発現の場合は、用量を減量して再開する。 2 回目発現の場合は本剤の投与を永久に中止する。
	個々の副作用については、副作用の項参照。		
4.薬物相互作用による用量調節			
強力および中等度の CYP3A 阻害剤			
強力または中等度の CYP3A 阻害剤と本剤との併用投与は避ける。中等度の CYP3A 阻害剤との併用投与が避けられない場合は、以下の表 3 に示すように本剤の用量を減量する。中等度の CYP3A 阻害剤の投与を消失半減期の 3 倍時間が経過するまで中止した後、阻害剤投与を開始する前の用量で本剤の投与を再開する。[薬物相互作用 (7.1), 臨床薬理 (12.3) 参照]			
表 3. 中等度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合の本剤の推奨用量減量			
		現行用量	調節後の用量
		800 mg 1 日 2 回経口投与	400 mg 1 日 2 回経口投与
		600 mg 1 日 2 回経口投与	初回用量 400 mg, 2 回目用量 200 mg
		400 mg 1 日 2 回経口投与	200 mg 1 日 2 回経口投与
禁忌	— (設定されていない)		
警告・使用上の注意	1. 2 次発がん 本剤の投与後、2 次発がんを発症するリスクが上昇する。本剤 800 mg を 1 日 2 回投与した各臨床試験全体で、成人患者 729 例中 0.7% が骨髄異形成症候群 (MDS)、または急性骨髄性白血病 (AML) を発症した。小児患者 1 例は T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) を発症した。2 次発がんの発現について、患者を長期的に監視する。 2. 胚・胎児への毒性 動物試験の結果および本剤の作用機序を踏まえた場合、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を引き起こす可能性がある。本剤を妊婦に投与した場合の本剤関連のリスクに関するデータはない。器官形成期の妊娠ラット及びウサギへの投与において、母体曝露量がヒト曝露量 (800mg を 1 日 2 回服用時) の AUC [血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (AUC _{0-45h})] の約 1.5 倍になった時点から認めら		

表 1.6-2 外国における添付文書

	れ、いずれの動物種でも骨格形成異常が用量依存的に増加した。 胎児への潜在的リスクについて妊婦に助言する。妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中および最終投与後 6 週間は、効果的な避妊法を行うよう指導する。パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤の投与期間中および最終投与後 3 ヶ月間は、効果的な避妊法を行うよう指導する。 [特定の患者集団での使用参照]
薬物相互作用	1.TAZVERIK に対する他の薬剤の作用 <u>強力および中等度の CYP3A 阻害剤</u> 本剤を強力または中等度の CYP3A 阻害剤と併用投与すると、本剤の血漿中濃度が上昇し [臨床薬理 (12.3) 参照]、副作用の頻度または重症度が高くなる可能性がある。強力または中等度の CYP3A 阻害剤と本剤との併用投与は避けること。中等度の CYP3A 阻害剤との併用投与が避けられない場合は、本剤の用量を減量する [用法・用量 (2.3) 参照]。 <u>強力および中等度の CYP3A 誘導剤</u> 本剤を強力または中等度の CYP3A 誘導剤と併用投与すると、本剤の血漿中濃度が低下し [臨床薬理 (12.3) 参照]、本剤の有効性が低下する可能性がある。強力または中等度の CYP3A 誘導剤と本剤との併用投与は避けること。 2.他の薬剤に対する TAZVERIK の作用 <u>CYP3A 基質薬</u> ホルモン避妊薬を含む CYP3A 基質薬と本剤を併用投与すると、CYP3A 基質薬の血中濃度および有効性が低下する可能性がある [特定の患者集団での使用 (8.3)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

表 1.6-2 外国における添付文書

副作用/有害事象	臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。 1. 類上皮肉腫 本剤の安全性は、類上皮肉腫患者を登録した EZH-202 試験のコホート（コホート 5）を対象に評価した [臨床試験（14）参照]。患者（n=62）に本剤 800 mg を 1 日 2 回経口投与した。本剤投与患者のうち 44%には 6 ヶ月以上、24%には 1 年以上投与した。 重篤な副作用は、本剤投与患者の 37%で発現した。本剤投与患者の 3%以上で発現した重篤な副作用は、出血、胸水、皮膚感染、呼吸困難、疼痛および呼吸窮迫であった。 気分変化の副作用が発現した患者 1 例（2%）に対しては、本剤の投与を永久に中止した。 副作用による投与中断は、本剤投与患者の 34%で生じた。投与中断を必要とした最も頻度の高い副作用（発現率 3%以上）は、出血、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。 副作用による減量は、本剤投与患者の 1 例（2%）で生じた。用量を減量したこの患者に発現した副作用は、食欲減退であった。 最もよくみられる副作用（発現率 20%）は、疼痛、疲労、悪心、食欲減退、嘔吐および便秘であった。 EZH-202 試験のコホート 5 の類上皮肉腫患者にみられた副作用を表 4 に示す。
----------	---

表 1.6-2 外国における添付文書

副作用/有害事象	表 4. EZH-202 試験のコホート 5 で本剤の投与を受けた類上皮肉腫患者にみられた副作用 (発現率 10%以上)	
	TAZVERIK N=62	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
副作用		
一般・全身障害		
疼痛 ^a	52	7
疲労 ^b	47	1.6
胃腸障害		
悪心	36	0
嘔吐	24	0
便秘	21	0
下痢	16	0
腹痛 ^c	13	1.6
代謝および栄養障害		
食欲減退	26	4.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	18	0
呼吸困難 ^d	16	4.8
血管障害		
出血 ^e	18	4.8
神経系障害		
頭痛	18	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	16	13
臨床検査		
体重減少	16	7

a 腫瘍疼痛、四肢痛、非心臓性胸痛、側腹部痛、背部痛、関節痛、骨痛、癌疼痛、筋骨格痛、筋肉痛、頸部痛を含む

b 疲労および無力症を含む

c 腹痛、消化器痛、下腹部痛を含む

d 呼吸困難および労作性呼吸困難を含む

e 創傷出血、直腸出血、肺出血、頭蓋内出血、脳出血、喀血を含む

表 1.6-2 外国における添付文書

副作用/有害事象

EZH-202 試験のコホート 5 の類上皮肉腫患者に認められた特定の臨床検査値異常を、表 5 に要約する。

表 5. EZH-202 試験のコホート 5 で本剤の投与を受けた類上皮肉腫患者の 10%以上で、ベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常

臨床検査値異常	TAZVERIK*	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
血液学的検査		
ヘモグロビン減少	49	15
リンパ球減少	36	13
白血球数減少	19	0
血液生化学検査		
トリグリセリド増加	36	3.3
ブドウ糖増加	33	1.6
ナトリウム減少	30	1.7
リン酸塩減少	28	1.7
アルブミン減少	23	0
アルカリホスファターゼ増加	23	1.7
カリウム減少	20	1.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	3.5
カルシウム減少	16	0
ブドウ糖減少	16	0
部分トロンボプラスチン時間延長	15	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	3.4
クレアチニン増加	12	0
カリウム増加	12	0

* 発現率の計算に使用した分母は、ベースライン値、および投与後 1 回以上の評価値が得られた患者数に基づき、39～61 の範囲で異なる。

表 1.6-2 外国における添付文書

	2. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 本剤の安全性は、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を登録したE7438-G000-101 試験の 2 つのコホート(コホート 4 及びコホート 5) で評価した [臨床試験 (14.2) 参照]。患者(n=99)に本剤 800 mg を 1 日 2 回経口投与した。本剤投与患者の 68%が 6 ヶ月以上、39%が 12 ヶ月以上、21%が 18 ヶ月以上曝露された。年齢中央値は 62 歳 (範囲 36～87 歳)、54%が男性、95%が Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータスが 0～1 であった。前治療歴数の中央値は 3 (範囲 1～11) であった。患者は、Cockcroft and Gault の式に基づきクレアチニンクリアランス 40 mL/min 以上であることが必要であった。 重篤な副作用は本剤投与患者の 30%に発現した。本剤投与患者の 2%以上に発現した重篤な副作用は、全身健康状態悪化、腹痛、肺炎、敗血症、貧血であった。副作用による永続的な中止は、本剤投与患者の 8%で生じた。永続的な中止を必要とした副作用 (発現率 2%以上) は、2 次発がんであった。 副作用による投与中断は、本剤投与患者の 28%で生じた。投与中断を必要とした副作用(発現率 3%以上) は、血小板減少症及び疲労であった。 副作用による減量は、本剤投与患者の 9%で生じた。 最もよくみられる副作用 (発現率 20%以上) は、疲労、上気道感染、筋骨格痛、悪心、腹痛であった。 E7438-G000-101 試験のコホート 4 及びコホート 5 の再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫患者にみられた副作用を、表 6 に示す。
--	---

表 1.6-2 外国における添付文書

表 6. E7438-G000-101 試験のコホート 4 および 5 で本剤の投与を受けた再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に発現した副作用 (10%以上)		
副作用	TAZVERIK N=99	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
一般・全身障害		
疲労 ^a	36	5
発熱	10	0
感染症		
上気道感染 ^b	30	0
下気道感染 ^c	17	0
尿路感染 ^d	11	2
胃腸障害		
悪心	24	1
腹痛 ^e	20	3
下痢	18	0
嘔吐	12	1
筋骨格系および結合組織		
筋骨格痛 ^f	22	1
皮膚および皮下組織		
脱毛症	17	0
皮疹 ^g	15	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽 ^h	17	0
神経系障害		
頭痛 ⁱ	13	0
a 疲労および無力症を含む b 喉頭炎、上咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染を含む c 気管支炎、下気道感染、気管気管支炎 d 膀胱炎、尿路感染、ブドウ球菌性尿路感染を含む e 腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛を含む f 背部痛、四肢不快感、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋肉痛、頸部痛、非心臓性胸痛、四肢痛、顎痛、脊椎痛を含む g 紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱を含める h 咳嗽、湿性咳嗽を含む i 頭痛、片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛を含む 本剤投与患者の 10%未満で発生した、臨床的に重要な副作用は以下のとおり： ・感染：敗血症 (2%) 肺炎 (2%)、带状疱疹 (2%)		

表 1.6-2 外国における添付文書

E7438-G000-101 試験のコホート 4 及びコホート 5 の濾胞性リンパ腫患者に認められた特定の臨床検査値異常を、表 7 に要約する。

表 7. E7438-G000-101 試験のコホート 4 及びコホート 5 で、本剤の投与を受けた再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫患者の 10%以上で、ベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常

臨床検査値異常	TAZVERIK*	
	全グレード (%)	グレード3又は4 (%)
血液学的検査		
リンパ球減少	57	18
ヘモグロビン減少	50	8
血小板減少	50	7
白血球減少	41	9
好中球減少	20	7
血液生化学検査		
ブドウ糖増加	53	10
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	2.3
アルカリホスファターゼ増加	18	1.0
クレアチニン増加	17	0

* 発現率の計算に使用した分母は、ベースライン値、および投与後 1 回以上の評価値が得られた患者数に基づき、88～96 の範囲で異なる。

表 1.6-2 外国における添付文書

腎機能障害患者	軽度から重度の腎障害患者、または末期腎疾患患者に対して、本剤の用量調節は推奨されない。[臨床薬理 (12.3) 参照]
肝機能障害患者	軽度の肝障害患者 [総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1~1.5 倍超、または AST が ULN 超] に対して、本剤の用量調節は推奨されない。 中等度 (総ビリルビンが ULN の 1.5~3 倍超) または重度 (総ビリルビンが ULN の 3 倍超) の肝障害患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。[臨床薬理 (12.3) 参照]
高齢者への投与	本剤の臨床試験の対象とした 65 歳以上の類上皮肉腫又は、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫の症例数は、若年患者と高齢患者の間で反応に差があるかどうかを評価するには不十分であった。
生殖能を有する者	<妊娠検査> 本剤の投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること。 [特定の患者集団での使用 (8.1) 参照] <リスクの概要> 本剤を妊婦に投与すると胎児に害を引き起こす可能性がある。 [特定の患者集団での使用 (8.1) 参照] <避妊> 女性 妊娠可能な女性には、本剤の投与期間中および最終投与後 6 ヶ月間は、効果的な非ホルモン避妊法を行うよう指導する。ホルモン避妊法の中には、本剤によってその効果が減弱するものもある。[薬物相互作用 (7.2) 参照] 男性 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤の投与期間中および最終投与後、少なくとも 3 ヶ月間は、効果的な避妊法を行うよう指導する。
妊婦への投与	<リスクの概要> 動物試験の結果および本剤の作用機序を踏まえた場合 [臨床薬理 (12.1) 参照]、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を引き起こす可能性がある。本剤を妊婦に投与した場合の本剤関連のリスクに関するデータはない。器官形成期の妊娠ラット及びウサギへの投与において、母体曝露量がヒト曝露量 (800mg を 1 日 2 回服用時) の AUC [血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-45h})] の約 1.5 倍になった時点から認められ、いずれの動物種でも骨格形成異常が用量依存的に増加した (データ参照)。胎児への潜在的リスクについて妊婦に助言する。 米国の一般集団において、臨床的に認知された妊娠における主要な先天性欠損および流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4% および 15~20% である。

表 1.6-2 外国における添付文書

妊婦への投与	<データ> <u>動物データ</u> 器官形成期（妊娠 7～17 日目）の妊娠ラットにタゼメトスタットを 1 日 1 回経口投与した結果、100 mg/kg/日までの用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 6 倍）では母体への有害作用はみられなかった。50 mg/kg 以上の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 2 倍）では、胎仔の骨格奇形・変異が認められた。200 mg/kg の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 14 倍）では、主な所見として着床後の胚損失、四肢欠損、脊椎骨癒合、小脳低形成、頭蓋骨癒合、胎仔体重減少がみられた。 妊娠ウサギにタゼメトスタットを妊娠 7～19 日目に 1 日 1 回経口投与した結果、400 mg/kg/日の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 7 倍）では母体への有害作用はみられなかった。100 mg/kg 以上の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 1.5 倍）では、胎仔の骨格変異が認められ、200 mg/kg/日以上用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 5.6 倍）では骨格奇形がみられた。400 mg/kg の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 7 倍）を投与した場合の主な所見として、着床後の胚損失、口蓋裂による鼻変形の増加がみられた。
授乳婦への投与	<リスクの概要> タゼメトスタットのヒト母乳中への移行、またはタゼメトスタットが乳児や乳汁産生に及ぼす影響に関する動物データまたはヒトデータはない。本剤は乳幼児に対する重篤な副作用の潜在的リスクがあるため、本剤投与期間中および最終投与後 1 週間は授乳しないよう指導する。
小児への投与	転移または局所進行が認められる類上皮肉腫を有する 16 歳以上の小児・若年患者における本剤の安全性および有効性は確立されている。この適応に対する本剤の使用は、成人患者（16 歳の若年患者 3 例を含む）を対象に、適切な対照を置き、よく管理された試験のエビデンスにより支持されている。 [副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床試験（14.1）参照] 16 歳未満の小児患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。 <幼若動物毒性データ> 幼若ラットでの 13 週間反復投与毒性試験では、タゼメトスタットを生後 7 日～97 日まで（新生仔から成熟ラットまでにほぼ相当）1 日 1 回連日投与した。その結果、 • 50 mg/kg 以上の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 2.8 倍）では T-LBL を発症した。 • 100 mg/kg 以上の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量の約 10 倍）では骨梁が増加した。 • 50 mg/kg 以上の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量とほぼ同等）では体重が増加した。 • 50 mg/kg 以上の用量（800 mg 1 日 2 回の用量によるヒト曝露量とほぼ同

表 1.6-2 外国における添付文書

	等) では雄で睾丸が膨張した。
--	-----------------

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TAZVERIK™ safely and effectively. See full prescribing information for TAZVERIK.

TAZVERIK (tazemetostat) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2020

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, relapsed or refractory follicular lymphoma

(1.2) 06/2020

Dosage and Administration, Patient Selection (2.1) 06/2020

INDICATIONS AND USAGE

TAZVERIK is a methyltransferase inhibitor indicated for the treatment of:

- Adults and pediatric patients aged 16 years and older with metastatic or locally advanced epithelioid sarcoma not eligible for complete resection. (1.1)
- Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma whose tumors are positive for an EZH2 mutation as detected by an FDA-approved test and who have received at least 2 prior systemic therapies. (1.2)
- Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma who have no satisfactory alternative treatment options. (1.2)

These indications are approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dosage is 800 mg taken orally twice daily with or without food. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Secondary Malignancies:** TAZVERIK increases the risk of developing secondary malignancies, including T-cell lymphoblastic lymphoma, myelodysplastic syndrome, and acute myeloid leukemia. Monitor patients long-term for the development of secondary malignancies. (5.1)
- Embryo-Fetal Toxicity:** Can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective non-hormonal contraception. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

- The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions in patients with epithelioid sarcoma are pain, fatigue, nausea, decreased appetite, vomiting, and constipation. (6.1)
- The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions in patients with follicular lymphoma are fatigue, upper respiratory tract infection, musculoskeletal pain, nausea, and abdominal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Epizyme at 1-866-4EPZMED or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong and Moderate Cytochrome P450 (CYP)3A Inhibitors:** Avoid coadministration of strong and moderate CYP3A inhibitors with TAZVERIK. Reduce the dose of TAZVERIK if coadministration of moderate CYP3A inhibitors cannot be avoided. (2.3, 7.1)
- Strong and Moderate CYP3A Inducers:** Avoid coadministration with TAZVERIK. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation:** Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 06/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Epithelioid Sarcoma
- 1.2 Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Dosage Modifications for Drug Interactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Secondary Malignancies
- 5.2 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on TAZVERIK
- 7.2 Effect of TAZVERIK on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

8.2 Lactation**8.3 Females and Males of Reproductive Potential****8.4 Pediatric Use****8.5 Geriatric Use****8.6 Renal Impairment****8.7 Hepatic Impairment****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY****12.1 Mechanism of Action****12.2 Pharmacodynamics****12.3 Pharmacokinetics****13 NONCLINICAL TOXICOLOGY****13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility****14 CLINICAL STUDIES****14.1 Epithelioid Sarcoma****14.2 Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma****15 REFERENCES****16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Epithelioid Sarcoma

TAZVERIK is indicated for the treatment of adults and pediatric patients aged 16 years and older with metastatic or locally advanced epithelioid sarcoma not eligible for complete resection.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies (14.1)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.2 Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

- TAZVERIK is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) whose tumors are positive for an EZH2 mutation as detected by an FDA-approved test and who have received at least 2 prior systemic therapies.
- TAZVERIK is indicated for the treatment of adult patients with R/R FL who have no satisfactory alternative treatment options.

These indications are approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies (14.2)*]. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients with R/R FL for treatment with TAZVERIK based on the presence of EZH2 mutation of codons Y646, A682, or A692 in tumor specimens [see *Clinical Studies (14.2)*]. Information on FDA-approved tests for the detection of EZH2 mutation in relapsed or refractory follicular lymphoma is available at: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of TAZVERIK is 800 mg orally twice daily with or without food until disease progression or unacceptable toxicity.

Swallow tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.

Do not take an additional dose if a dose is missed or vomiting occurs after TAZVERIK, but continue with the next scheduled dose.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Table 1 summarizes the recommended dose reductions, and Table 2 summarizes the recommended dosage modifications of TAZVERIK for adverse reactions.

Table 1. Recommended Dose Reductions of TAZVERIK for Adverse Reactions

Dose Reduction	Dosage
First	600 mg orally twice daily
Second	400 mg orally twice daily*

*Permanently discontinue TAZVERIK in patients who are unable to tolerate 400 mg orally twice daily.

Table 2. Recommended Dosage Modifications of TAZVERIK for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Neutropenia [see Adverse Reactions (6.1)]	Neutrophil count less than $1 \times 10^9/L$	- Withhold until neutrophil count is greater than or equal to $1 \times 10^9/L$ or baseline. - For first occurrence, resume at same dose. - For second and third occurrence, resume at reduced dose. - Permanently discontinue after fourth occurrence.
Thrombocytopenia [see Adverse Reactions (6.1)]	Platelet count less than $50 \times 10^9/L$	- Withhold until platelet count is greater than or equal to $75 \times 10^9/L$ or baseline. - For first and second occurrence, resume at reduced dose. - Permanently discontinue after third occurrence.
Anemia [see Adverse Reactions (6.1)]	Hemoglobin less than 8 g/dL	Withhold until improvement to at least Grade 1 or baseline, then resume at same or reduced dose.
Other adverse reactions [see Adverse Reactions (6.1)]	Grade 3	- Withhold until improvement to at least Grade 1 or baseline. - For first and second occurrence, resume at reduced dose. - Permanently discontinue after third occurrence.
	Grade 4	- Withhold until improvement to at least Grade 1 or baseline. - For first occurrence, resume at reduced dose. - Permanently discontinue after second occurrence.

2.4 Dosage Modifications for Drug Interactions

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid coadministration of TAZVERIK with strong or moderate CYP3A inhibitors. If coadministration with a moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the TAZVERIK dose as shown in Table 3 below. After discontinuation of the moderate CYP3A inhibitor for 3 elimination half-lives, resume the TAZVERIK dose that was taken prior to initiating the inhibitor [see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)].

Table 3. Recommended Dose Reductions of TAZVERIK for Moderate CYP3A Inhibitors

Current Dosage	Adjusted Dosage
800 mg orally twice daily	400 mg orally twice daily
600 mg orally twice daily	400 mg for first dose and 200 mg for second dose
400 mg orally twice daily	200 mg orally twice daily

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg film-coated, red, round, biconvex shape and debossed with “EZM 200” on one side and plain on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Secondary Malignancies

The risk of developing secondary malignancies is increased following treatment with TAZVERIK. Across clinical trials of 729 adults who received TAZVERIK 800 mg twice daily, myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML) occurred in 0.7% of patients. One pediatric patient developed T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL). Monitor patients long-term for the development of secondary malignancies.

5.2 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, TAZVERIK can cause fetal harm when administered to pregnant women. There are no available data on TAZVERIK use in pregnant women to inform the drug-associated risk. Administration of tazemetostat to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in dose-dependent increases in skeletal developmental abnormalities in both species beginning at maternal exposures approximately 1.5 times the adult human exposure (area under the plasma concentration time curve [AUC_{0-45h}]) at the 800 mg twice daily dose.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAZVERIK and for 6 months after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAZVERIK and for 3 months after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Secondary Malignancies [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Epithelioid Sarcoma

The safety of TAZVERIK was evaluated in a cohort (Cohort 5) of Study EZH-202 that enrolled patients with epithelioid sarcoma [see *Clinical Studies* (14.1)]. Patients received TAZVERIK 800 mg orally twice daily (n=62). Among patients who received TAZVERIK, 44% were exposed for 6 months or longer and 24% were exposed for greater than one year.

Serious adverse reactions occurred in 37% of patients who received TAZVERIK. Serious adverse reactions in ≥3% of patients who received TAZVERIK were hemorrhage, pleural effusion, skin infection, dyspnea, pain, and respiratory distress.

One patient (2%) permanently discontinued TAZVERIK due to an adverse reaction of altered mood.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 34% of patients who received TAZVERIK. The most frequent adverse reactions requiring dosage interruptions in ≥3% were hemorrhage, increased alanine aminotransferase (ALT), and increased aspartate aminotransferase (AST).

Dose reduction due to an adverse reaction occurred in one (2%) patient who received TAZVERIK; the dose was reduced in this patient for decreased appetite.

The most common adverse reactions (≥20%) were pain, fatigue, nausea, decreased appetite, vomiting, and constipation.

Table 4 presents adverse reactions in patients with epithelioid sarcoma in Cohort 5 of Study EZH-202.

Table 4. Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Epithelioid Sarcoma Who Received TAZVERIK in Cohort 5 of Study EZH-202

Adverse Reaction	TAZVERIK N=62	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
General		
Pain ^a	52	7
Fatigue ^b	47	1.6
Gastrointestinal		
Nausea	36	0
Vomiting	24	0
Constipation	21	0
Diarrhea	16	0
Abdominal pain ^c	13	1.6
Metabolism and nutrition		
Decreased appetite	26	4.8
Respiratory, thoracic and mediastinal		
Cough	18	0
Dyspnea ^d	16	4.8
Vascular		
Hemorrhage ^e	18	4.8
Nervous system		
Headache	18	0
Investigations		
Weight decreased	16	7

a Includes tumor pain, pain in extremity, non-cardiac chest pain, flank pain, back pain, arthralgia, bone pain, cancer pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain

b Includes fatigue and asthenia

c Includes abdominal pain, gastrointestinal pain, abdominal pain lower

d Includes dyspnea and dyspnea exertional

e Includes wound hemorrhage, rectal hemorrhage, pulmonary hemorrhage, hemorrhage intracranial, cerebral hemorrhage, hemoptysis

Table 5 summarizes select laboratory abnormalities in patients with epithelioid sarcoma in Cohort 5 of Study EZH-202.

Table 5. Select Laboratory Abnormalities ($\geq 10\%$) Worsening from Baseline in Patients with Epithelioid Sarcoma Who Received TAZVERIK in Cohort 5 of Study EZH-202

Laboratory Abnormality	TAZVERIK*	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Decreased hemoglobin	49	15
Decreased lymphocytes	36	13
Decreased white blood cell count	19	0
Chemistry		
Increased triglycerides	36	3.3
Increased glucose	33	1.6
Decreased sodium	30	1.7
Decreased phosphate	28	1.7
Decreased albumin	23	0
Increased alkaline phosphatase	23	1.7
Decreased potassium	20	1.7
Increased aspartate aminotransferase	18	3.5
Decreased calcium	16	0
Decreased glucose	16	0
Increased partial thromboplastin time	15	5
Increased alanine aminotransferase	14	3.4
Increased creatinine	12	0
Increased potassium	12	0

*The denominator used to calculate the rate varied from 39 to 61 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

The safety of TAZVERIK was evaluated in two cohorts (Cohorts 4 and 5) of Study E7438-G000-101 that enrolled patients with relapsed or refractory follicular lymphoma [see *Clinical Studies (14.2)*]. Patients received TAZVERIK 800 mg orally twice daily (n=99). Among patients who received TAZVERIK, 68% were exposed for 6 months or longer, 39% were exposed for 12 months or longer, and 21% were exposed for 18 months or longer.

The median age was 62 years (range 36 to 87 years), 54% were male, and 95% had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1. The median number of prior therapies was 3 (range 1 to 11). Patients were required have a creatinine clearance ≥ 40 mL/min per the Cockcroft and Gault formula.

Serious adverse reactions occurred in 30% of patients who received TAZVERIK. Serious adverse reactions in $\geq 2\%$ of patients who received TAZVERIK were general physical health deterioration, abdominal pain, pneumonia, sepsis, and anemia.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 8% of patients who received TAZVERIK. Adverse reaction resulting in permanent discontinuation in $\geq 2\%$ of patients was second primary malignancy.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 28% of patients who received TAZVERIK. Adverse reactions requiring dosage interruptions in $\geq 3\%$ of patients were thrombocytopenia and fatigue.

Dose reduction due to an adverse reaction occurred in 9% of patients who received TAZVERIK.

The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were fatigue, upper respiratory tract infection, musculoskeletal pain, nausea, and abdominal pain.

Table 6 presents adverse reactions in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma in Cohorts 4 and 5 of Study E7438-G000-101.

Table 6. Adverse Reactions ($\geq 10\%$) in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Who Received TAZVERIK in Cohorts 4 and 5 of Study E7438-G000-101

Adverse Reaction	TAZVERIK N=99	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
General		
Fatigue ^a	36	5
Pyrexia	10	0
Infections		
Upper respiratory tract infection ^b	30	0
Lower respiratory tract infection ^c	17	0
Urinary tract infection ^d	11	2
Gastrointestinal		
Nausea	24	1
Abdominal pain ^e	20	3
Diarrhea	18	0
Vomiting	12	1
Musculoskeletal and connective tissue		
Musculoskeletal pain ^f	22	1
Skin and subcutaneous tissue		
Alopecia	17	0
Rash ^g	15	0
Respiratory and mediastinal system		
Cough ^h	17	0
Nervous system		
Headache ⁱ	13	0

a Includes fatigue and asthenia

b Includes laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, upper respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection

c Includes bronchitis, lower respiratory tract infection, tracheobronchitis

d Includes cystitis, urinary tract infection, urinary tract infection staphylococcal

e Includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper

f Includes back pain, limb discomfort, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, pain in jaw, spinal pain

g Includes erythema, rash, rash erythematous, rash generalized, rash maculo-papular, rash pruritic, rash pustular, skin exfoliation

h Includes cough and productive cough

i Includes headache, migraine, sinus headache

Clinically relevant adverse reactions occurring in <10% of patients who received TAZVERIK included:

- Infection: sepsis (2%), pneumonia (2%), and herpes zoster (2%)

Table 7 summarizes select laboratory abnormalities in patients with follicular lymphoma in Cohorts 4 and 5 of Study E7438-G000-101.

Table 7. Select Laboratory Abnormalities ($\geq 10\%$) Worsening from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Who Received TAZVERIK in Cohorts 4 and 5 of Study E7438-G000-101

Laboratory Abnormality	TAZVERIK*	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Decreased lymphocytes	57	18
Decreased hemoglobin	50	8
Decreased platelets	50	7
Decreased white blood cells	41	9
Decreased neutrophils	20	7
Chemistry		
Increased glucose	53	10
Increased aspartate aminotransferase	24	0
Increased alanine aminotransferase	21	2.3
Increased alkaline phosphatase	18	1.0
Increased creatinine	17	0

*The denominator used to calculate the rate varied from 88 to 96 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on TAZVERIK

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Coadministration of TAZVERIK with a strong or moderate CYP3A inhibitor increases tazemetostat plasma concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may increase the frequency or severity of adverse reactions. Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A inhibitors with TAZVERIK. If coadministration of moderate CYP3A inhibitors cannot be avoided, reduce TAZVERIK dose [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Strong and Moderate CYP3A Inducers

Coadministration of TAZVERIK with a strong or moderate CYP3A inducer may decrease tazemetostat plasma concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may decrease the efficacy of TAZVERIK. Avoid coadministration of moderate and strong CYP3A inducers with TAZVERIK.

7.2 Effect of TAZVERIK on Other Drugs

CYP3A Substrates

Coadministration of TAZVERIK with CYP3A substrates, including hormonal contraceptives, can result in decreased concentrations and reduced efficacy of CYP3A substrates [see *Use in Specific Populations* (8.3), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology* (12.1)], TAZVERIK can cause fetal harm when administered to pregnant women. There are no available data on TAZVERIK use in pregnant women to inform the drug-associated risk. Administration of tazemetostat to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in dose-dependent increases in skeletal developmental abnormalities in both species beginning at maternal exposures approximately 1.5 times the adult human exposure [AUC_{0-45h}] at the 800 mg twice daily dose (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In pregnant rats, once daily oral administration of tazemetostat during the period of organogenesis from gestation day (GD) 7 through 17 resulted in no maternal adverse effects at doses up to 100 mg/kg/day (approximately 6 times the adult human exposure at 800 mg twice daily). Skeletal malformations and variations occurred in fetuses at doses of ≥ 50 mg/kg (approximately 2 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose). At 200 mg/kg (approximately 14 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose), major findings included increased post implantation loss, missing digits, fused vertebrae, domed heads and fused bones of the skull, and reduced fetal body weights.

In pregnant rabbits, no adverse maternal effects were observed after once daily oral administration of 400 mg/kg/day tazemetostat (approximately 7 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose) from GD 7 through 19. Skeletal variations were present at doses ≥ 100 mg/kg/day (approximately 1.5 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose), with skeletal malformations at ≥ 200 mg/kg/day (approximately 5.6 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose). At 400 mg/kg (approximately 7 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose), major findings included increased post implantation loss and cleft palate and snout.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no animal or human data on the presence of tazemetostat in human milk or on its effects on the breastfed child or milk production. Because of the potential risk for serious adverse reactions from TAZVERIK in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TAZVERIK and for one week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TAZVERIK [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Risk Summary

TAZVERIK can cause fetal harm when administered to pregnant women [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with TAZVERIK and for 6 months after the final dose. TAZVERIK can render some hormonal contraceptives ineffective [see *Drug Interactions* (7.2)].

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAZVERIK and for at least 3 months after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TAZVERIK have been established in pediatric patients aged 16 years and older (adolescents) with metastatic or locally advanced epithelioid sarcoma. Use of TAZVERIK for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults (including 3 adolescent patients aged 16 years) [see *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), *Clinical Studies* (14.1)].

The safety and effectiveness of TAZVERIK in pediatric patients aged less than 16 years have not been established.

Juvenile Animal Toxicity Data

In a 13-week juvenile rat toxicology study, animals were dosed daily from post-natal day 7 to day 97 (approximately equivalent to neonate to adulthood). Tazemetostat resulted in:

- T-LBL at doses ≥ 50 mg/kg (approximately 2.8 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose)
- Increased trabecular bone at doses ≥ 100 mg/kg (approximately 10 times the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose)
- Increased body weight at doses ≥ 50 mg/kg (approximately equal to the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose)
- Distended testicles in males at doses ≥ 50 mg/kg (approximately equal to the adult human exposure at the 800 mg twice daily dose)

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of TAZVERIK did not include sufficient numbers of patients with epithelioid sarcoma or relapsed or refractory follicular lymphoma aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of TAZVERIK is recommended for patients with mild to severe renal impairment or end stage renal disease [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

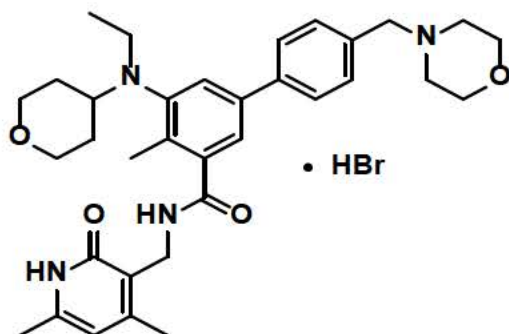
8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment of TAZVERIK is recommended for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin > 1 to 1.5 times upper limit of normal [ULN] or AST $> \text{ULN}$). TAZVERIK has not been studied in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN) or severe (total bilirubin > 3 times ULN) hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

Tazemetostat is a methyltransferase inhibitor. Tazemetostat hydrobromide has the following chemical name: [1,1'-Biphenyl]-3-carboxamide, *N*-[(1,2-dihydro-4,6-dimethyl-2-oxo-3-pyridinyl)methyl]-5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-4-methyl-4'-(4-morpholinylmethyl)-, hydrobromide (1:1). The

molecular formula of tazemetostat hydrobromide is $C_{34}H_{44}N_4O_4 \cdot HBr$. Tazemetostat hydrobromide has a molecular weight of 653.66 g/mol and the following structural formula:



Tazemetostat hydrobromide is a white to off-white solid that is slightly soluble in water and has pKa values of 5.26, 6.88, and 12.62. A saturated aqueous solution of tazemetostat hydrobromide has a pH of approximately 5 at ambient conditions.

TAZVERIK (tazemetostat) tablets for oral use contain 200 mg tazemetostat, equivalent to 228 mg tazemetostat hydrobromide.

Each tablet is film-coated and contains the following inactive ingredients in the tablet core: hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, and sodium starch glycolate. The film-coat contains hypromellose, polyethylene glycol, red iron oxide, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tazemetostat is an inhibitor of the methyltransferase, EZH2, and some EZH2 gain-of-function mutations including Y646X, A682G, and A692V. Tazemetostat also inhibited EZH1 with a half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of 392 nM, approximately 36 times higher than the IC_{50} for inhibition of EZH2.

The most well-characterized function of EZH2 is as the catalytic subunit of the polycomb repressive complex 2 (PRC2), catalyzing mono-, di-, and trimethylation of lysine 27 of histone H3. Trimethylation of histone H3 leads to transcriptional repression.

SWItch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF) complexes can antagonize PRC2 function in the regulation of the expression of certain genes of patients with epithelioid sarcoma. Preclinical in vitro and in vivo models with the loss or dysfunction of certain SWI/SNF complex members (e.g., integrase interactor 1 [INI1/SNF5/SMARCB1/BAF47], SMARCA4, and SMARCA2) can lead to aberrant EZH2 activity or expression and a resulting oncogenic dependence on EZH2.

Tazemetostat suppressed proliferation of B-cell lymphoma cell lines in vitro and demonstrated antitumor activity in a mouse xenograft model of B-cell lymphoma with or without EZH2 gain-of-function mutations. Tazemetostat demonstrated greater effects on the inhibition of proliferation of lymphoma cell lines with mutant EZH2.

12.2 Pharmacodynamics

Tazemetostat exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic responses are unknown.

Cardiac Electrophysiology

The effect of orally administered TAZVERIK, at doses ranging from 100 mg to 1600 mg twice daily (0.125 to 2 times the approved recommended dosage) for 15 days, on the heart-rate corrected QT (QTc) interval was evaluated in a dose-finding study in 38 patients with advanced malignancies. Tazemetostat and its metabolite EPZ-6930 did not cause a large mean increase (i.e. >20 ms) on the QTc interval at the 800 mg twice daily dose.

The largest mean increase (upper bound of 90% confidence interval) in QTc were 6.1 ms (8.5 ms) and 9.3 ms (12.5 ms) at a dose of 800 mg twice daily and 1600 mg twice daily, respectively.

12.3 Pharmacokinetics

The systemic exposure of tazemetostat is approximately dose proportional over the dose range of 200 mg to 1600 mg twice daily of TAZVERIK (0.25 to 2 times the approved recommended dosage). Following TAZVERIK 800 mg orally twice daily, steady-state was reached by Day 15. The mean (coefficient of variation [CV]%) steady-state peak plasma concentration ($C_{\max}$) was 829 (56%) ng/mL and AUC_{0-12h} was 3340 (49%) ng•h/mL. Tazemetostat exhibited time-dependent pharmacokinetics (PK). The mean accumulation ratio (measured by AUC) was 0.58.

Absorption

The mean absolute oral bioavailability of tazemetostat is approximately 33%. The median time to reach the peak plasma concentration of tazemetostat is 1 to 2 hours.

Effect of Food

A high-fat, high-calorie (approximately 800 to 1000 calories) meal does not have a significant effect on tazemetostat exposure.

Distribution

The mean (CV%) apparent volume of distribution at steady-state (V_{ss}/F) is 1230 L (46%). Tazemetostat is 88% bound to human plasma proteins in vitro. The blood-to-plasma ratio is 0.73.

Elimination

At steady-state, the estimated mean (CV%) terminal elimination half-life of tazemetostat is 3.1 hours (14%) and the apparent total clearance (CL_{ss}/F) is 274 L/h (49%).

Metabolism

In vitro, tazemetostat is metabolized by CYP3A to form the inactive major metabolites M5 (EPZ-6930) and M3 (EPZ006931). M5 undergoes further metabolism by CYP3A.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled tazemetostat, 94% of the total radioactivity was recovered over 12 days, with 15% excreted into urine and 79% into feces.

Specific Populations

Age (16 to 91 years), sex, race (White, Black, Asian), body weight (37.3 to 173 kg), mild hepatic impairment (total bilirubin > 1 to 1.5 times ULN or AST > ULN) and renal impairment, including end stage renal disease, have no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of tazemetostat. The effect of moderate to severe hepatic impairment has not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of CYP3A Inhibitors on Tazemetostat:

Coadministration of fluconazole (a moderate CYP3A inhibitor) with TAZVERIK 400 mg twice daily in patients increased tazemetostat steady-state AUC_{0-8h} by 3.1-fold and $C_{\max}$ by 2.3-fold.

Effect of Gastric Acid Reducing Agents on Tazemetostat:

Coadministration of omeprazole (a proton pump inhibitor) with TAZVERIK 800 mg twice daily in patients increased tazemetostat steady-state AUC_{0-8h} by 26% and $C_{\max}$ by 25%, which is not expected to have clinically relevant impact.

Effect of Tazemetostat on CYP3A Substrate:

Coadministration of TAZVERIK 800 mg twice daily with oral midazolam (a sensitive CYP3A substrate) in patients decreased midazolam AUC_{0-12h} by 40% and C_{max} by 21%.

Effect of Tazemetostat on CYP2C8 and CYP2C19 Substrates:

Coadministration of TAZVERIK 800 mg twice daily with repaglinide (a sensitive CYP2C8 substrate) and omeprazole (a sensitive CYP2C19 substrate) in patients increased repaglinide AUC_{0-8h} by 80% and C_{max} by 51%; and had no effect on the exposure of omeprazole.

*In Vitro Studies**Metabolic Enzymes:*

Tazemetostat does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, and CYP2D6 at clinically relevant concentrations.

Drug Transporters:

Tazemetostat is a substrate of p-glycoprotein (P-gp). Tazemetostat is not a substrate of breast cancer resistance protein (BCRP); renal transporters organic cation transporter 2 (OCT2), organic anion transporter 3 (OAT3), and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1); or hepatic transporters organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) and organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3).

Tazemetostat is an inhibitor of MATE1 and multidrug and toxin extrusion transporter 2-K (MATE2-K). Tazemetostat does not inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organic cation transporter 1 (OCT1), OCT2, organic anion transporter 1 (OAT1), OAT3, or bile salt export pump (BSEP) at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Dedicated carcinogenicity studies were not conducted with tazemetostat, but T-LBL, MDS, and AML have been reported clinically and T-LBL occurred in juvenile and adult rats after ~9 or more weeks of tazemetostat administration during 13-week toxicity studies. Based on nonclinical studies in rats, the risk of T-LBL appears to be greater with longer duration dosing.

Tazemetostat did not cause genetic damage in a standard battery of studies including a screening and pivotal bacterial reverse mutation (Ames) assay, an in vitro micronucleus assessment in human peripheral blood lymphocytes, and an in vivo micronucleus assessment in rats after oral administration.

Fertility and early embryonic development studies have not been conducted with tazemetostat; however, an assessment of male and female reproductive organs were included in 4- and 13-week repeat-dose toxicity studies in rats and Cynomolgus monkeys. Oral daily administration of tazemetostat did not result in any notable effects in the adult male and female reproductive organs [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Epithelioid Sarcoma

The efficacy of TAZVERIK was evaluated in an open-label, single-arm cohort (Cohort 5) of a multi-center study (Study EZH-202, NCT02601950) in patients with histologically confirmed, metastatic or locally advanced epithelioid sarcoma. Patients were required to have INI1 loss, detected using local tests, and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0-2. Patients received TAZVERIK 800 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor response assessments were performed every 8 weeks. The major efficacy outcome measures were confirmed overall response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 as assessed by blinded independent central review (BICR) and duration of response (DOR). Median duration of follow-up was 14 months (range 0.4 to 31).

Among the 62 patients who received TAZVERIK, median age was 34 years (range 16 to 79); 63% were male, 76% were White, 11% were Asian, 44% had proximal disease, 92% had an ECOG PS of 0 or 1, and 8% had an ECOG PS of 2. Prior surgery occurred in 77% of patients; 61% received prior systemic chemotherapy.

Efficacy results are summarized in Table 8.

Table 8. Efficacy Results for Patients with Epithelioid Sarcoma Enrolled in Cohort 5 of Study EZH-202

Efficacy Endpoints	TAZVERIK N=62
Overall Response Rate (95% CI)*	15% (7%, 26%)
Complete Response	1.6%
Partial Response	13%
Duration of Response	
% with duration ≥ 6 months	67%
Range in months	3.7, 24.5+

CI = Confidence Interval

*Time to response ranged from 1.4 to 18.4 months.

14.2 Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

The efficacy of TAZVERIK was evaluated in two open-label, single-arm cohorts (Cohorts 4 and 5) of a multi-center study (Study E7438-G000-101, NCT01897571) in patients with histologically confirmed follicular lymphoma after at least 2 prior systemic therapies. Patients were required to have ECOG PS of 0-2 and were enrolled based on EZH2 mutation status. EZH2 mutations were identified prospectively using formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples, which were centrally tested using the cobas® EZH2 Mutation Test; the cobas EZH2 Mutation test is designed to detect the following mutations: Y646X [S,H,C], Y646F, Y646N, A682G, and A692V. Patients received TAZVERIK 800 mg orally twice daily until confirmed disease progression or unacceptable toxicity. Tumor response assessments were performed every 8 weeks through Week 24 and then every 12 weeks. The major efficacy outcome measures were ORR and DOR according to the International Working Group Non-Hodgkin Lymphoma (IWG-NHL) criteria¹ as assessed by Independent Review Committee. Median duration of follow-up was 22 months (range 3 months to 44 months) for patients with EZH2 MT positive tumors and 36 months (range 32 months to 39 months) for patients whose tumors did not have an EZH2 mutation detected.

A total of 99 patients were enrolled, including 45 patients whose tumors had one of these EZH2 mutations (mutant) and 54 patients whose tumors did not have one of these mutations (wild-type).

Among the 45 patients with EZH2 mutant follicular lymphoma, median age was 62 years (range 38 to 80), 58% were female, 42% had early progression following front-line therapy (POD24), and all had an ECOG PS of 0 or 1. Race was reported in 84% of patients; of these patients, 82% were White. Based on the cobas EZH2 Mutation test, 36%, 29%, 27%, 11% and 2% of patients had the following mutations: Y646X [S,H,C], Y646F, Y646N, A682G, and A692V, respectively. The median number of lines of prior systemic therapy was 2 (range 1 to 11), with 49% refractory to rituximab, 49% refractory to their last therapy, and 9% had received prior stem cell transplant.

Among the 54 patients with EZH2 wild-type follicular lymphoma, median age was 61 years (range 36 to 87), 63% were male, 59% had POD24, and 91% had an ECOG PS of 0 or 1. Race was reported in 57% of patients; of these patients, 48% were White and 3% were Asian. The median number of lines of prior systemic therapy was 3 (range 1 to 8), with 59% refractory to rituximab, 41% refractory to their last therapy, and 39% had received prior stem cell transplant.

The approval of TAZVERIK was based upon the efficacy in 95 patients (42 EZH2 Mutant, 53 EZH2 Wild-Type) who had received at least 2 prior systemic therapies and is presented in Table 9.

Table 9. Efficacy Results for Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Enrolled into Cohorts 4 and 5 of Study E7438-G000-101

Efficacy Endpoints	TAZVERIK N=95	
	EZH2 Mutant Follicular Lymphoma N=42	EZH2 Wild-Type Follicular Lymphoma N=53
Overall Response Rate (95% CI)*	69% (53%, 82%)	34% (22%, 48%)
Complete Response	12%	4%
Partial Response	57%	30%
Duration of Response		
Median (95% CI) in months	10.9 (7.2, NE)	13.0 (5.6, NE)
Range in months	0.0+, 22.1+	1, 22.5+

CI = Confidence Interval; NE = Not Estimable.

*Median time to response for patients with EZH2 MT follicular lymphoma was 3.7 months (range 1.6 to 10.9) and for patients with EZH2 WT follicular lymphoma was 3.9 months (range 1.6 to 16.3).

15 REFERENCES

- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TAZVERIK 200 mg film-coated tablets are red, round, biconvex shape and debossed with “EZM 200” on one side and plain on the other. TAZVERIK is available in:

Bottles of 240 tablets with a desiccant; NDC 72607-100-00

Do not store above 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Secondary Malignancies

Advise patients of the increased risk of secondary malignancies, including AML, MDS, and T-LBL. Advise patients to inform their healthcare provider if they experience fatigue, easy bruising, fever, bone pain, or paleness [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with TAZVERIK and for 6 months after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAZVERIK and for 3 months after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.3), *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TAZVERIK and for 1 week after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid St. John's wort, grapefruit, and grapefruit juice while taking TAZVERIK [*see Drug Interactions (7.1)*].

Manufactured for:
Epizyme, Inc.
400 Technology Square
Cambridge, MA 02139

©2020 Epizyme, Inc.

MEDICATION GUIDE
TAZVERIK™ (taz vayr' ik)
(tazemetostat)
tablets

What is the most important information I should know about TAZVERIK?

TAZVERIK can cause serious side effects, including:

- **Risk of new cancers.** An increase in new (second) cancers has happened in people who were treated with TAZVERIK. Talk with your healthcare provider about your risk of developing new cancers. Your healthcare provider will monitor you for new cancers after your treatment with TAZVERIK. Tell your healthcare provider if you are more tired than usual, or have easy bruising, fever, bone pain, or paleness.

See “**What are the possible side effects of TAZVERIK**” for more information about side effects.

What is TAZVERIK?

TAZVERIK is a prescription medicine used to treat:

- adults and children aged 16 years and older with epithelioid sarcoma that has spread or grown and cannot be removed by surgery.
- adults with follicular lymphoma when the disease has come back or did not respond to treatment, whose tumors have an abnormal EZH2 gene, **and** who have been treated with at least two prior medicines. Your healthcare provider will perform a test to make sure TAZVERIK is right for you.
- adults with follicular lymphoma when the disease has come back or did not respond to treatment, who have no other satisfactory treatment options.

It is not known if TAZVERIK is safe and effective in children less than 16 years of age.

Before taking TAZVERIK tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. TAZVERIK can harm your unborn baby. Your healthcare provider will give you a pregnancy test before you start treatment with TAZVERIK. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant.
 - **Females** who are able to become pregnant should use effective non-hormonal birth control (such as condoms) during treatment and for 6 months after the final dose of TAZVERIK. Birth control pills (oral contraceptives) and other hormonal forms of birth control may not be effective if used during treatment with TAZVERIK. Talk to your healthcare provider about birth control options that are right for you.
 - **Males** with female partners who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment and for 3 months after the final dose of TAZVERIK.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TAZVERIK passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after the final dose of TAZVERIK.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. TAZVERIK may affect the way other medicines work and other medicines may affect how TAZVERIK works.

How should I take TAZVERIK?

- Take TAZVERIK exactly as your healthcare provider tells you.
- Take TAZVERIK 2 times each day.
- Take TAZVERIK with or without food.
- Swallow TAZVERIK tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.
- If you miss a dose or vomit after taking your dose, just skip that dose and take the next dose at your regular time.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or completely stop treatment with TAZVERIK if you get certain side effects.

What should I avoid while taking TAZVERIK?

- Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice during treatment with TAZVERIK.
- Avoid taking St. John's wort during treatment with TAZVERIK.

What are the possible side effects of TAZVERIK?

TAZVERIK can cause serious side effects. See “What is the most important information I should know about TAZVERIK?”

The most common side effects of TAZVERIK in people with epithelioid sarcoma include:

- | | | |
|-------------|----------------------|----------------|
| • pain | • nausea | • vomiting |
| • tiredness | • decreased appetite | • constipation |

The most common side effects of TAZVERIK in people with follicular lymphoma include:

- | | |
|--|----------------------------|
| • tiredness | • bone and muscle pain |
| • cold-like symptoms (upper respiratory infection) | • nausea |
| | • stomach (abdominal) pain |

These are not all the possible side effects of TAZVERIK.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TAZVERIK?

Do not store TAZVERIK tablets above 86°F (30°C).

Keep TAZVERIK and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TAZVERIK.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use TAZVERIK for a condition for which it was not prescribed. Do not give TAZVERIK to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TAZVERIK that is written for health professionals.

What are the ingredients in TAZVERIK?

Active Ingredient: tazemetostat.

Inactive Ingredients: Tablet core: hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, and sodium starch glycolate. Film-coating: hypromellose, polyethylene glycol, red iron oxide, talc, and titanium dioxide.

Manufactured for: Epizyme, Inc. 400 Technology Square, Cambridge, MA 02139

For more information, contact Epizyme at 1-866-4EPZMED.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: June/2020

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表

販売名	タズベリク錠 200mg	レブラミドカプセル 2.5mg レブラミドカプセル 5mg	ガザイバ点滴静注 1000mg	トレアキシシン点滴静注 用 25mg トレアキシシン点滴静注 用 100mg	フルダラ錠 10mg
一般名	タゼメトスタット臭化 水素酸塩	レナリドミド水和物	オビヌツズマブ（遺伝 子組換え）	ベンダムスチン塩酸塩	フルダラビンリン酸エ ステル
会社名	エーザイ株式会社	セルジーン株式会社	中外製薬株式会社	製造販売元 シンバイオ製薬株式 会社	製造販売（輸入） サノフィ株式会社
効能又は 効果	再発又は難治性の <i>EZH2</i> 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）	○多発性骨髄腫 ○5 番染色体長腕部欠 失を伴う骨髄異形成 症候群 ○再発又は難治性の成 人 T 細胞白血病リン パ腫 ○再発又は難治性の濾 胞性リンパ腫及び辺 縁帯リンパ腫	CD20 陽性の濾胞性リ ンパ腫	1. 低悪性度 B 細胞性 非ホジキンリンパ腫 及びマントル細胞リ ンパ腫 2. 慢性リンパ性白血病 3. 腫瘍特異的 T 細胞輸 注療法の前処置	●再発又は難治性の下 記疾患 低悪性度 B 細胞性非 ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ 腫 ●貧血又は血小板減少 症を伴う慢性リンパ 性白血病
添付文書 改訂年月	-	2020 年 2 月	2019 年 10 月	2020 年 12 月	2015 年 6 月

最新の添付文書を参照すること

同種同効品一覧表

販売名	タズベリク錠 200mg	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	ベネクレクスタ錠 10mg ベネクレクスタ錠 50mg ベネクレクスタ錠 100mg	イムブルビカカプセル 140mg
一般名	タゼメトスタット臭化水素酸塩	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤	ベネトクラクス	イブルチニブ
会社名	エーザイ株式会社	全薬工業株式会社	アヅヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の <i>EZH2</i> 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）	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）	○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫
添付文書改訂年月	-	2020 年 2 月	2021 年 2 月	2019 年 8 月

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

レブラミド® カプセル 2.5mg

レブラミド® カプセル 5mg

Revlimid® Capsules

毒薬
処方箋医薬品^(注)

	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル 5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5 参照]
- 1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること¹⁾。[2.2、9.5 参照]
- 1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5 参照]
- 1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。[9.4.2、16.3 参照]
- 1.5 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のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
- 1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5 参照]
- 2.2 適正管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル 5mg
有効成分 (1カプセル中)	レナリドミド2.5mg (レナリドミド水和物として2.587mg)	レナリドミド5mg (レナリドミド水和物として5.174mg)
添加剤	カプセル 内容物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
	カプセル 本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル 5mg
色	ボディ：白色～灰黄白色 (不透明) キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形		
大きさ	長径	14.3mm
	短径	5.32mm
	カプセル 号数	4

*4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
- 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉
- 5.1 「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。
- 〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉
- 5.2 国際予後判定システム (International prognostic scoring system : IPSS) によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉
- 5.3 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。

*6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[9.2、16.6.1 参照]

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1 参照]

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.6 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/ μ L未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（25mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/ μ L以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/ μ L以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^(注) 下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/ μ L以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/ μ Lから50,000/ μ Lであった場合。
好中球減少	500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^(注) 下げた用量で再開。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

7.8 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。

7.9 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が50,000/ μ L以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/ μ L未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル ^(注) 下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/ μ L以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症 [好中球数500/ μ L未満かつ体温38.5℃以上の発熱 (適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続)] の場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^(注) 下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを連日経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

*7.10 リツキシマブ (遺伝子組換え) の投与に際しては、[17. 臨床成績] の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

*7.11 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3 参照]

血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/ μ L未満が7日以上持続又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合) 又は500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/ μ L未満が7日以上持続 又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合) 又は500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3 参照]

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液

学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[7.6、7.7、7.9、7.11、9.1.2、11.1.3 参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.5、11.1.4 参照]

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8 参照]

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.17 参照]

*8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等の特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.1 参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。[7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、11.1.3 参照]

9.1.3 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底 (男性は必ずコンドームを着用) させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5 参照]

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[1.4、16.3 参照]

9.5 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。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
* ジギタリス製剤（ジゴキシン等） [16.7.1 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

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。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、肺塞栓症（3.0%）
[1.6、9.1.1 参照]

* 11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

* 11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2 参照]

* 11.1.4 感染症（22.0%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、9.1.5 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%）

* 11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

* 11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5 参照]

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

* 11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

* 11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

* 11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）

[8.6 参照]

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

* 11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

* 11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

AST、ALT、 γ -GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

* 11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

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。[9.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
* 胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嗄声
筋骨格	筋痙攣	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
* 精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
* 皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
* その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%） ^{注）} 、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注）再発又は再燃の成人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濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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、更には穿孔を起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。