16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

非ホジキンリンパ腫患者11例にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤、経口剤：国内未承認）400mgを1日1回7日間投与時に本剤50mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.3倍、AUC_{∞}は6.4倍に増加した[11]（外国人データ）。

16.7.2 リトナビル

健康被験者6例にリトナビル（P-gp及び強いCYP3A阻害薬）100mgを単回投与時に本剤10mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.3倍、AUC_{∞}は8.1倍に増加した[12]（外国人データ）。[2.2、7.4、10.1、10.2参照]

16.7.3 リファンピシン

単回投与

健康被験者11例にリファンピシン（P-gp阻害剤）600mgを単回投与時に本剤200mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は2.1倍、AUC_{∞}は1.8倍に増加した[13]（外国人データ）。

反復投与

健康被験者10例にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回13日間投与時に本剤200mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は42%、AUC_{∞}は71%減少した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 アジスロマイシン

健康被験者12例に初日にアジスロマイシン500mg、その後アジスロマイシン250mgを4日間投与時に本剤100mg[注]を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は25%、AUC_{∞}は35%減少した[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 ワルファリン

健康被験者3例に本剤400mg[注]とワルファリン5mgを食後に単回併用投与したとき、ワルファリン単独投与時（8例）と比較してR-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{∞}はいずれも1.2倍に増加し、S-ワルファリンのC_{max}は1.2倍、AUC_{∞}は1.3倍に増加した[15]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 ジゴキシン

健康被験者10例に本剤100mg[注]とジゴキシン0.5mgを食後に単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}は1.4倍、AUC_{∞}は1.1倍に増加した[16]（外国人データ）。[10.2参照]

＊16.7.7 ポサコナゾール

急性骨髄性白血病患者に本剤50mg及び100mgとポサコナゾール300mgを併用したとき、本剤400mg単独投与時と比較してベネトクラクスのC_{max}はそれぞれ61%及び86%増加し、AUC_{24}は90%及び144%増加した（外国人データ）。[2.2、7.4、10.1、10.2参照]

16.7.8 イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）

イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）、エリスロマイシン及びフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）と本剤400mg[注]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC_{∞}はそれぞれ5.8、4.9及び2.7倍増加すると推定された。

エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）と本剤400mg[注]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC_{∞}は61%減少すると推定された[17]。[2.2、7.4、10.1、10.2参照]

16.7.9 その他

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、フルボキサミン（弱いCYP3A阻害剤）及びプレドニゾン（弱いCYP3A誘導剤、国内未承認）と本剤400mg[注]を併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC_{∞}に明確な影響を及ぼさないことが推定された[17]。

ベネトクラクスは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であり、BCRP及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1を阻害した[18]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は、「用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回7日間投与、その後の維持投与期は、400mgを1日1回投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者389例を対象とし、本剤及びリツキシマブの併用療法（V+R）をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）と比較するランダム化非盲検第Ⅲ相試験である。V+R群では本剤の用量漸増期[注1)]完了後、本剤を1日1回400mgで病態の悪化等が認められるまで最大2年間継続投与した。リツキシマブ[注2)]は28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとして投与した。BR群ではベンダムスチンを1回量70mg/m^{2}で2日間投与した。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間において、V+R群はBR群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2017年5月8日）。

注1）本剤の漸増方法（用量漸増期）：第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。

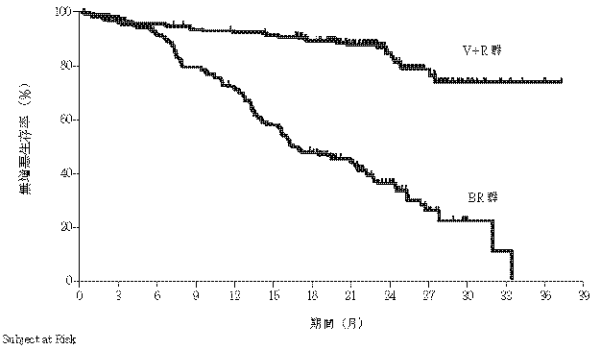
注2）リツキシマブは初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を28日ごとに投与した。V+R群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し、BR群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始した。

表1：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）における成績

	V+R群	BR群
症例数	194	195
イベント発現例数	32	114
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	未到達	17.0 （15.5-21.6）
ハザード比[a] （95%信頼区間）	0.17（0.11-0.25） p<0.0001	

a：層別log-rank検定（有意水準：両側0.0047）

図1：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



V+R群194例のうち、160例（82.5%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症104例（53.6%）、下痢43例（22.2%）、悪心29例（14.9%）等であった[4)、19)]。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験 Arm D）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者6例を対象として本剤とリツキシマブを併用投与した単群非盲検第Ⅱ相試験である。本剤は20 mgより投与を開始し400mg1日1回まで漸増を行った後、400mg1日1回投与を病態の悪化等が認められるまで継続した。リツキシマブは本剤の漸増期間完了後に投与を開始し、初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を28日ごとに投与した。28日を1サイクルとし、最大投与回数は6サイクルとした。主要評価項目である奏効率は66.7%（4/6例）（95% CI：22.3-95.7%）であった。

本剤を投与された6例のうち、6例（100%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例（66.7%）、悪心4例（66.7%）、白血球減少症3例（50.0%）、リンパ球減少症3例（50.0%）等であった[6)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベネトクラクスは抗アポトーシス作用を有するBcl-2に結合し、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導すると考えられる[20]。

18.2 抗腫瘍作用

ベネトクラクスは慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来CLL細胞に対して増殖抑制作用を示した[21]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベネトクラクス（Venetoclax）［JAN］

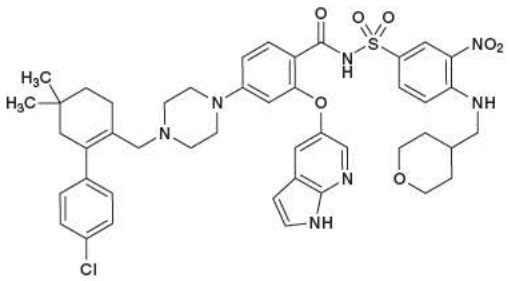
化学名：4-（4-｛[2-（4-クロロフェニル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル］メチル｝ピペラジン-1-イル）-*N*-［(3-ニトロ-4-｛[(オキサン-4-イル）メチル］アミノ｝フェニル）スルホニル］-2-［(1*H*-ピロロ［2,3-*b*］ピリジン-5-イル）オキシ］ベンズアミド

分子式：$C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$

分子量：868.44

性　状：淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である。

構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ベネクレクスタ錠10mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］、14錠［2錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠50mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠100mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］、7錠［7錠（PTP）×1］、
14錠［2錠（PTP）×7］、28錠［4錠（PTP）×7］

23. 主要文献

1)社内資料：反復投与毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.3）

2)社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.6）

3)社内資料：分布・排泄に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.4）

4)Seymour JF, et al.: N Engl J Med. 2018；378：1107-1120

5)社内資料：海外第Ⅰ相試験（M12-175試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

6)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.3.1）

7)社内資料：食事の影響に関する試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）

8)社内資料：代謝に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.5）

9)社内資料：マスバランス試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

10)社内資料：肝機能障害患者における試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

11)社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

12)社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

13)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

14)社内資料：アジスロマイシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

15)社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

16)社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）

17)社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）

18)社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.7）

19)社内資料：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.3.1）

20)社内資料：*in vitro*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2）

21)社内資料：*ex vivo*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室

〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル　0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

劇薬
処方箋医薬品※

イブルチニブカプセル

イムブルビカ®カプセル140mg

IMBRUVICA® Capsules
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00387000
販売開始	2016年5月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]
2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者[10.1、16.7.1、16.7.7参照]
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	(1カプセル中) イブルチニブ140mg
添加剤	(内容物) 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm　直径：7.6mm　重量：426mg
識別コード	ibr 140mg

4. 効能又は効果

○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トル細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉
未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉
通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉
通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。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

7.1 Grade 3[注]以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。
注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

7.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.3 ボリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。[10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。
8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]
8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]
8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]
8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度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。[11.1.7参照]
8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]
8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

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 感染症を合併している患者
骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者
血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

エーザイ株式会社

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量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。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット：心血管系の奇形、ウサギ：胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

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

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3[注)]以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

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
CYP3A阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル		
テラプレビル		
ボリコナゾール [7.3、16.7.2参照] フルコナゾール		
エリスロマイシン [16.7.3参照] シプロフロキサシン		
ジルチアゼム [16.7.7参照] ベラパミル アミオダロン		
アプレピタント		
グレープフルーツ含有食品 [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン [16.7.4、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

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 出血

脳出血(0.2%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

11.1.3 感染症

肺炎(8.8%)、敗血症(2.2%)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、結核、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.4 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すること。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には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.5 骨髄抑制

貧血(10.6%)、好中球減少症(14.0%)、血小板減少症(10.6%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

11.1.6 不整脈

心房細動(2.8%)、心房粗動(0.6%)、心室性不整脈(頻度不明)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.3参照]

11.1.7 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(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。[8.5参照]

11.1.8 過敏症(0.2%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.11 間質性肺疾患(頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			上気道感染、皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			扁平上皮癌、基底細胞癌	前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群
血液及びリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝及び栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
* 神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害[注)]			霧視、眼乾燥、流涙増加、視力低下、結膜炎	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血、咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、爪破損、紅斑、蕁麻疹、血管浮腫	脂肪織炎
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫、無力症、硬膜下血腫	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をお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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

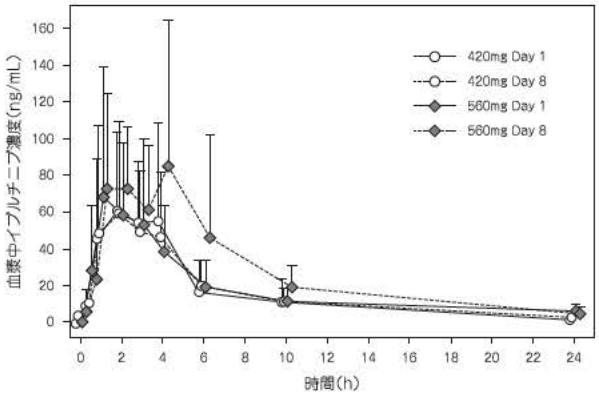
16.1.1 単回投与及び反復投与

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg[注1)]～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのCmax及びAUCは個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。[1)]

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

測定日	用量(mg)	n	Cmax (ng/mL)	tmax [a)] (h)	AUClast (ng・h/mL)	t1/2 (h)
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99[b)] ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、5.33[c)]
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60[b)] ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、4.23[c)]

算術平均値±標準偏差、a):中央値(範囲)、b):n=6、c):個別値(n=2)



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回(Day 1)又は反復(Day 8)経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時[注2)]及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%(90%CI:2.1～3.9%)及び7.6%(90%CI:6.4～9.0%)であった[2)]。健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのCmax及びAUClastは、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した[3)]。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのCmax及びAUC0-24hは、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した[4)]。(外国人データ)

16.3 分布

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域(*in vitro*、50～1000ng/mL)で概ね一定であった[5)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L[2)]、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積(Vdz/F)は10837Lであった[4)]。(外国人データ)

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)[6),7)]。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトンチロシン型キナーゼ(BTK)に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す[8)]。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった[1)]。

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった[9)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった[2)]。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス(CL/F)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった[2)]。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例にイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したときのAUClastの幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、

8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUClastはそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される[10]。(外国人データ)[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤:国内未発売)400mg(4~9日目に投与)とイブルチニブ120mg及び40mg[注1](それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した[11]。(外国人データ)[2.3、10.1参照]

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1]を併用投与したとき、イブルチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した[12]。(外国人データ)[7.3、10.2参照]

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1]を併用投与したとき、イブルチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した[12]。(外国人データ)[10.2参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4~13日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した[13]。(外国人データ)[10.2参照]

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mg[注1]を併用投与(非絶食時)したとき、イブルチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した[2]。(外国人データ)[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3~7日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのCmaxは約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった[14]。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブルチニブ140mg[注1]とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11及び4.4倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。[15][2.3、10.1、10.2参照]

注1)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

注2)一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食。

17. 臨床成績

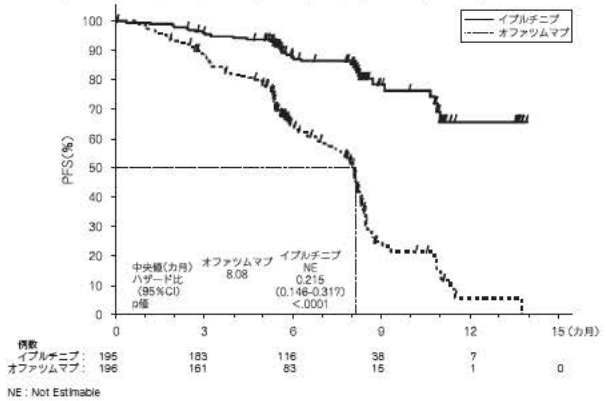
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

17.1.1 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験:PCYC-1112-CA試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブを対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与(modified fasting投与)した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。[16]

本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験:PCI-32765-JPN-101試験)

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者(8例)では、7例がカットオフ時点[注]で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%(5/8例)であった(95%CI:24.5~91.5%)。[1]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例(50.0%)、貧血4例(50.0%)、発疹3例(37.5%)、口内炎3例(37.5%)等であった。

注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点。

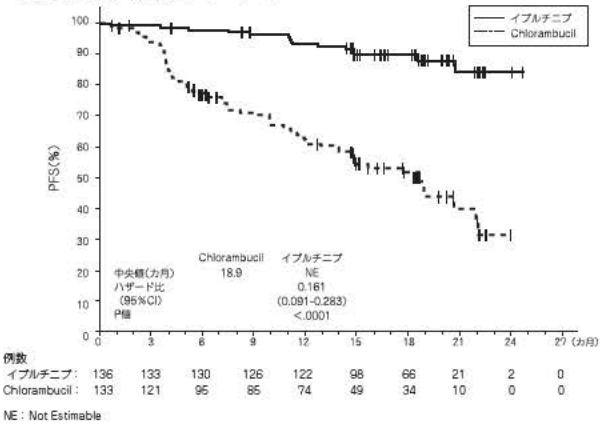
17.1.3 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験:PCYC-1115-CA試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注1]を対象とし、chlorambucil[注2]を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった[17]。

本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。

注1)フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。

注2)本邦では、承認されていない。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.4 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験:54179060LEU1001試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注]を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95% CI:34.9~96.8%)。[18]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球数減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。

注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

17.1.5 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験:PCI-32765-MCL3001試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス[注]を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI:10.4~NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI:4.2~7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI:0.32~0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)[19]。

本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙縮14例(10.1%)等であった。

注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

17.1.6 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験:PCI-32765-MCL2002試験)

1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI:65.6~97.7%)[20]。

本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基(Cys-481)と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株(Mino、Jeko-1等)の増殖を抑制した[21),22)]。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株(Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した[22),23)]。

*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した[21)]。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた[24)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ(Ibrutinib)

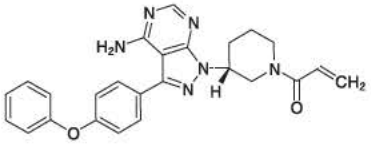
化学名：1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量：440.50

性　状：白色の固体

化学構造式：



融　点：149～158℃

分配係数：3.97(Log P，1-オクタノール/pH7緩衝液)

溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23．主要文献

1) 社内資料：イブルチニブの国内第I相試験(PCI-32765-JPN-101)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2)
2) 社内資料：イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討(PCI-32765CLL1011)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9)
3) 社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討(PCI-32765CLL1001)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7)
4) 社内資料：イブルチニブの海外第Ib/II相試験(PCYC-1102-CA)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3)
5) 社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討(12-083-Hu-X-PB)(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3)
6) 社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討(12-013-Hu-X-MT)(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
7) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討(12-014-Hu-X-MT)(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
8) 社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討(13-047-Hu-X-ENZ)(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3)
9) 社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討(PCI-32765CLL1004)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6)
10) 社内資料：肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討(PCI-32765CLL1006)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10)
11) 社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討(PCI-32765CLL1002)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5)
12) 社内資料：イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討(PCI-32765LYM1003)
13) 社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討(PCI-32765CLL1010)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8)
14) 社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討(PCI-32765CLL1005)(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.3)
15) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
16) Byrd JC, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 213-223
17) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験(PCYC-1115-CA)(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.1)
18) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験(54179060LEU1001)(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.2)
19) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験(PCI-32765-MCL3001)(2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3)
20) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験(PCI-32765-MCL2002)(2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1)
21) Ponader S, et al.: Blood. 2012; 119: 1182-1189
22) 社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用(2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
23) de Rooij MFM, et al.: Blood. 2012; 119: 2590-2594
24) 社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用(2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2)

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
FAX　0120-275-831
受付時間　9:00～17:40(土・日・祝日及び会社休日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発
Pharmacyclics LLC

JP503074GN

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成(第 1 版)

日本標準商品分類番号

貯　　法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

抗悪性腫瘍剤（EZH2 阻害剤）
タゼメトスタット臭化水素酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品注)

タズベリク錠 200mg　（案）

Tazverik tablets

承認番号	
販売開始	年　月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タズベリク錠200mg
有効成分	1錠中にタゼメトスタット臭化水素酸塩228.3mg （タゼメトスタットとして200mg）
添加剤	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			色
		表	裏	側面	
タズベリク錠200mg	フィルムコーティング錠				赤色
	EZM 200	直径（mm） 10.1	・質量（mg） 412.5	・厚さ（mm） 5.6	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*EZH2*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 本剤による治療は、少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

5.3 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。[11.1.1 参照]

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数 750/mm^3未満	好中球数 750/mm^3以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） ・忍容性がない Grade 2 ・Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

＊：Grade は CTCAE version 4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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が望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の1.1～1.6倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の4.2～4.7倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が報告されている[1]。[9.4、9.6参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.1、15.2.2参照]

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。

10. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を誘導する。また、本剤は CYP2C8 の阻害作用を有する。[16.4 参照]

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
CYP3A 阻害剤 フルコナゾール ボリコナゾール クラリスロマイシン　等 グレープフルーツジュース [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム 経口避妊薬（エチニルエストラジオール等） トリアゾラム　等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド モンテルカスト ピオグリタゾン　等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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 骨髄抑制
血小板減少（11.3%）、好中球減少（9.7%）、リンパ球減少（8.1%）、貧血（6.5%）等があらわれることがある。[7.2、8.参照]

11.1.2 感染症（30.6%）
肺炎、ニューモシスチス肺炎、異型肺炎、肺感染（各1.6%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器	悪心（16.1%）	下痢、口内炎、腹痛	アミラーゼ増加、嘔吐、便秘、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、心窩部不快感
一般・全身症状		倦怠感、疲労、筋痙縮	筋肉痛、浮腫、転倒、四肢痛、出血、疼痛、発熱、非心臓性胸痛、ほてり、末梢冷感
精神神経系	味覚異常（24.2%）		頭痛、眩暈、記憶障害、不眠症、異常な夢、一過性全健忘、嗅覚錯誤、錯乱状態、嗜眠、振戦、認知障害、末梢性ニューロパチー
代謝		食欲減退、低リン酸血症	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高カリウム血症、高トリグリセリド血症
呼吸器			咳嗽、上気道の炎症、喘息、肺塞栓症、発声障害
皮膚	脱毛症（19.4%）	皮疹	爪の障害、皮膚乾燥、光線過敏症、紅斑、瘙痒、粘膜乾燥、毛髪成長異常
腎臓			血中クレアチニン増加
循環器			QT延長
肝臓			ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
その他			体重減少、外陰膣乾燥、血中免疫グロブリンG減少、失神寸前の状態、大赤血球症、低γグロブリン血症、寝汗、歯の障害、夜間頻尿

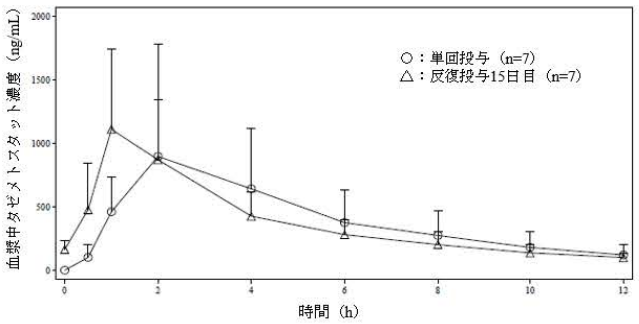
14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の低分化型脊索腫（承認外効能・効果）患者で T 細胞リンパ芽球性リンパ腫が発現したとの報告がある。[9.6 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。

15.2.2 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、臨床曝露量の 11～18 倍の曝露量に相当する用量で T 細胞リンパ芽球性リンパ腫の発生が報告されている。[9.6 参照]

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回及び反復投与
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 7 例に本剤 800mg を単回経口投与し、4～9 日経過した後、本剤 800mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与15日目の血漿中タゼメトスタット濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した[2]。また、反復投与第 15 日目におけるタゼメトスタットの累積率は 1.09 であった。



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に本剤 800mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度
（平均値+標準偏差）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に本剤 800mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-12h)}$ (ng·h/mL)	$t_{½}^{a}$ (h)
単回投与	7	1150 (787)	2 (1-4)	4700 (2810)	7.59 (1.24)
反復投与 15 日目	7	1290 (582)	1 (1-2)	4500 (1570)	4.59 (1.93)

平均値（標準偏差）、ただし t_{max} は中央値（最小値-最大値）
a: 投与から最終採血までの時間は、単回投与時は 72 時間、反復投与後は 12 時間である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤200mg[注1)]を単回経口投与したときのタゼメトスタットのC_{max}及び$AUC_{(0-t)}$の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその90%信頼区間は、0.62（0.41、0.93）及び0.69（0.44、1.08）であり、絶食下と比較して摂食下では、t_{max}が3時間遅延した[3)]（外国人データ）。

16.2.2 絶対バイオアベイラビリティ

本剤 800mg を 1 日 2 回 14 日以上反復投与している再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者 3 例に本剤 800mg を単回経口投与し、1 時間後に約 12μg の ^{14}C 標識-タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの、絶対バイオアベイラビリティの平均値は 34%であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿）は 87.7%～91.1%（検討濃度：1～30μmol/L）であった。タゼメトスタットは、アルブミン、α1-酸性糖蛋白質及び γ-グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した[5)]。

16.4 代謝

タゼメトスタットは主に CYP3A4 によって代謝される（*in vitro*）[6)]。再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者 3 例に ^{14}C 標識-タゼメトスタット 800mg を溶液で経口投与したとき、定常状態下における投与後 12 時間までの血漿中の主な代謝物として、EPZ-6930（*N*-脱エチル化体）及び EPZ006931（*N*-脱テトラヒドロピラン体）が検出された（血漿中の総放射能曝露量に対するタゼメトスタット、EPZ-6930 及び EPZ006931 の割合は、それぞれ 22.4%、31.8%及び 11.0%であった）（外国人データ）[8)]。[10.参照]

16.5 排泄

本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日以上反復投与している再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者 3 例に ^{14}C 標識-タゼメトスタット 800mg を単回経口投与したとき、投与した放射能の投与 192 時間後までの総回収率は 94%であり、79%が糞中、15%が尿中に排泄された[7)]。投与 48 時間後までの尿中に排泄された未変化体は投与量の平均 1.4%であった[8)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 16 例に本剤 400mg[注1)]を 1 日 2 回 19 日間反復投与中に、16 日目からフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）400mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与したときのタゼメトスタットの 15 日目（単独投与）と 19 日目（併用時）の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値の比（フルコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその 90%信頼区間は、2.27（1.75、2.95）及び 3.07（2.57、3.66）であった[9)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 ミダゾラム

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 13 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与時にミダゾラム（CYP3A の基質）2mg を単回投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/ミダゾラム単独投与時）とその 90%信頼区間は、0.80（0.57、1.11）及び 0.62（0.48、0.81）であった[10)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 レパグリニド

再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 16 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与時にレパグリニド（CYP2C8 の基質）0.25mg を単回投与したときのレパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/レパグリニド単独投与時）とその 90%信頼区間は、1.93（1.22、3.07）及び 2.17（1.51、3.11）であった[9)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 その他

(1) 再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 16 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 18 日間反復投与中に、16 日目からオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mg を 1 日 1 回 4 日間朝に反復投与したときのタゼメトスタットの 16 日目（単独投与）と 19 日目（併用時）の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値の比（オメプラゾール併用時/本剤単独投与時）とその 90%信頼区間は、1.06（0.70、1.58）及び 1.17（0.80、1.69）であった[9)]（外国人データ）。

(2) 再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 16 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与時にオメプラゾール（CYP2C19 の基質）20mg を単回投与したときのオメプラゾールの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/オメプラゾール単独投与時）とその 90%信頼区間は、0.84（0.49、1.44）及び 0.80（0.51、1.27）であった[9)]（外国人データ）。

(3) タゼメトスタットは P-gp の基質であった[11)]。また、タゼメトスタットは CYP2C9 を誘導し[12)]、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を阻害した[11)]（*in vitro*）。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、タゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 II 相試験（コホート 1）

1 つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者 17 例を対象に、本剤 800mg を 1 日 2 回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は 76.5（90%信頼区間：53.9、91.5）（13/17 例）であった。

副作用発現頻度は、100%（17/17 例）であった。主な副作用は味覚障害 52.9%（9/17 例）、リンパ球減少症 29.4%（5/17 例）、口内炎、好中球減少症、血小板減少症 17.6%（各 3/17 例）、ALT 増加、アミラーゼ増加、貧血、AST 増加、血中クレアチニン増加、便秘、湿疹、低リン酸血症、倦怠感、鼻咽頭炎、悪心、体重減少、脱毛症 11.7%（各 2/17 例）であった[13)]。[5.3 参照]

17.1.2 海外第 I/II 相試験（第 II 相パート コホート 4）

2つ以上の前治療歴[注2)]を有する再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者 45 例を対象に、本剤 800mg を 1 日 2 回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は 68.9（95%信頼区間：53.4、81.8）（31/45 例）であった。

[注2)] 少なくとも 1 つの抗 CD20 抗体を含む治療レジメン、及びアルキル化剤（シクロホスファミド水和物、ベンダムスチン塩酸塩等）を含む治療レジメンを含む、2 つ以上の標準的な治療による治療歴を有し、治癒的治療の選択肢がない患者

副作用発現頻度は、84.4%（38/45 例）であった。主な副作用は脱毛症 22.2%（10/45 例）、悪心 17.8%（8/45 例）、無力症 15.6%（7/45 例）、下痢、疲労、味覚異常 13.3%（各 6/45 例）であった[14)]。［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タゼメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素である EZH2 の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。タゼメトスタットは、変異型 EZH2（Y646F 等）のメチル化活性を阻害することで、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている[15)]。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一 般 名：タゼメトスタット臭化水素酸塩（Tazemetostat Hydrobromide）

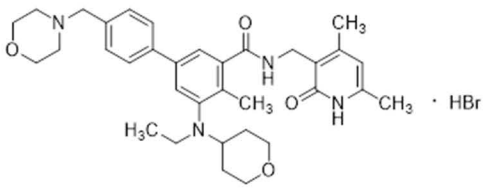
化 学 名：*N*-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-[(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド 一臭化水素酸塩

分 子 式：$C_{34}H_{44}N_4O_4 \cdot HBr$

分 子 量：653.65

性 状：白色の粉末である。
ベンジルアルコールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

構 造 式：



分配係数：4.14

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

56 錠［14 錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：胚及び胎児発生に関する試験
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.6.6.1） ［XXX-XXXX］

2）社内資料：国内106試験
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.4） ［XXX-XXXX］

3）社内資料：外国101試験：食事の影響
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.3.6.2） ［XXX-XXXX］

4）社内資料：外国103試験：バイオアベイラビリティ
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.1.3.1） ［XXX-XXXX］

5）社内資料：*In vitro* 血漿タンパク結合率
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.2） ［XXX-XXXX］

6）社内資料：代謝に関与するCYP
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.4） ［XXX-XXXX］

7）社内資料：外国103試験：排泄
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.1.3.2） ［XXX-XXXX］

8）社内資料：外国103試験：代謝物
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.1.3.3） ［XXX-XXXX］

9）社内資料：外国105試験
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.3） ［XXX-XXXX］

10）社内資料：外国101試験：薬物相互作用
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.3.6.3） ［XXX-XXXX］

11）社内資料：トランスポーターの基質性及び阻害能
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.8） ［XXX-XXXX］

12）社内資料：CYP阻害及び誘導
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.5） ［XXX-XXXX］

13）社内資料：国内206試験
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.5） ［XXX-XXXX］

14）社内資料：外国101試験：第2相パート
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.3.7及び2.7.6.3.8）
［XXX-XXXX］

15）社内資料：非臨床試験：作用機序
（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1） ［XXX-XXXX］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

【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）

【効能・効果の設定根拠】

外国第 1/2 相試験（外国 101 試験）及び国内第 2 相試験（国内 206 試験）の 2 試験の成績に基づき，本薬の効能・効果を上記のとおり設定した。設定根拠を以下に示す。

外国 101 試験の第 2 相パートでは，2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象に本薬 800 mg を 1 日 2 回反復投与し，有効性及び安全性を検討した。独立画像判定の結果，主要評価項目である ORR（95%信頼区間）は，EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫（FL-MT）コホートにおいて 68.9%（53.4，81.8）であり，信頼区間の下限値が事前に設定した閾値 20%を上回ったことから，本薬の有効性が示された。

国内 206 試験では，1 レジメン以上の前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない EZH2 遺伝子変異を有する再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象に本薬 800 mg を 1 日 2 回反復投与し，有効性及び安全性を検討した。独立画像判定の結果，主要評価項目である ORR（90%信頼区間）は，FL-MT コホートにおいて 76.5%（53.9，91.5）であり，信頼区間の下限値が事前に設定した閾値 10%を上回ったことから，本薬の有効性が示された。また，2 レジメン以上の前治療歴を有する集団（外国 101 試験と同様の集団）において，ORR は 73.3%であった。

以上の結果より，本薬は FL-MT 患者に対し，外国 101 試験においては三次治療以降，国内 206 試験では二次治療以降（かつ標準的治療の選択肢がない患者）において，高い奏効率を示した。また，国内 206 試験において三次治療以降の集団においても同様の有効性を示した。濾胞性リンパ腫（FL）の治療体系において，特に三次治療以降における標準治療は確立しておらず（1.5 項），本薬の有用性は三次治療以降でも高いと考えられた（2.5.6 項）。再発・難治性 FL の初回治療（FL に対する二次治療）においては，オビヌツズマブ及びベンダムスチン併用療法並びにレナリドミド及びリツキシマブ併用療法が，第 3 相試験において有効性を示した。したがって，本医薬品製造販売承認申請の効能・効果を「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）」と設定した。

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【効能・効果に関連する使用上の注意】
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により，*EZH2* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては，承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお，承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 本剤による治療は，少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
5.3 「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，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと。［17.1.1，17.1.2 参照］

【効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠】

5.1 について

本薬の適応となる患者の選択に際して，EZH2 遺伝子変異の検査に関する注意喚起及び情報提供を行う必要があると考え，設定した。

5.2 について

本薬の有効性は主に FL に対する三次治療以降の集団（2 レジメン以上の前治療歴を有する集団）において認められたことから設定した。

5.3 について

本薬は濾胞性リンパ腫に対する既承認薬と比較して有用性を示したと考えるが（2.5.6 項），本薬の有効性及び安全性は単群の第 2 相試験結果によるものであり，既承認薬との直接比較によるものではない。したがって，本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本薬の適応となる患者の選択に際して既承認薬も考慮する必要があり，その旨の注意喚起及び情報提供を行う必要があると考え，設定した。

1.8.2.3 用法・用量及びその設定根拠

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

【用法・用量の設定根拠】

外国 101 試験の第 1 相パートにおいて，本薬 100～1,600 mg BID の忍容性を検討した結果，1,600 mg BID において 1 例に用量制限毒性が認められたが，最大耐量には到達しないと結論付けられた。本薬 800 mg BID において，忍容性が認められ，抗腫瘍効果が認められたこと，十分な血漿中濃度が得られたこと，及びバイオマーカーの評価結果から EZH2 に対する十分な阻害効果が見込めると判断されたことから，800 mg BID が推奨用法用量であると判断された。

外国 101 試験の第 2 相パートにおいて，本用法用量を用いて FL-MT に対する高い有効性が認められ，良好な安全性プロファイルが認められた（1.8.2.1 項）。

国内 106 試験において，本用法用量の日本人における忍容性が確認され，本薬の薬物動態プロファイルは外国人と比較して大きな差異は認められなかった。

国内 206 試験において，日本人 FL-MT 患者に対して本用法用量を投与した結果，高い有効性が認められ，良好な安全性プロファイルが認められた（1.8.2.1 項）

以上の結果から，800 mg BID を用法用量と設定した。なお，上記試験において，休薬・減量基準を設定して副作用を管理していたことから，患者の状態により適宜減量することを設定した。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与中に副作用が発現した場合は，以下の基準を参考に，本剤を休薬，減量又は中止すること。［11.1.1 参照］

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数 750/mm^3 未満	好中球数 750/mm^3 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） ・忍容性がない Grade 2 ・Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし，悪心，嘔吐，下痢の場合は，適切な処置を行い，コントロールできない場合に休薬する）。 回復後は 1 段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は，Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

*：Grade は CTCAE version 4.03 に準じる。

【用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠】

7.1 について

外国 101 試験及び国内 206 試験において，他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止されていた。そのため，EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用について，十分な有効性及び安全性データは得られていないことから設定した。

7.2 について

国内 206 試験において設定した休薬・減量基準に基づき，「減量，休薬及び中止基準」を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，本剤による治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること。	1.警告 本薬の使用にあたっては，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験が必要であることから設定した。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 本薬の投与によって過敏症があらわれる可能性があるため設定した。
8.重要な基本的注意 骨髄抑制があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］	8.重要な基本的注意 本薬の安全性の評価対象試験である国内 106 試験，国内 206 試験，外国 101 試験（第 2 相パート）において，国内 106 試験，国内 206 試験では骨髄抑制に関連する重篤な副作用は報告されていないものの，外国 101 試験を含めて Grade3 以上の副作用（白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，貧血，汎血球減少症）が報告されていることから設定した。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため，中等度以上の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。なお，中等度以上（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては，本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 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が望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において，臨床曝露量の 1.1～1.6 倍に相当する用量で胎児における骨格変異が，臨床曝露量の 4.2～4.7 倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が	9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者 NCI-ODWG 基準の中等度から重度の患者に対する臨床試験は実施していないが，本薬は肝臓で代謝されることから，慎重に投与すべき背景を有する患者として設定した。 9.4 生殖能を有する者 9.5 妊婦 非臨床試験（ラット及びウサギ）で，催奇形性を示唆する外表・内臓・骨格異常等の胎児所見が認められていることから設定した。

<table>
<tr>
<td>報告されている[1)]。［9.4，9.6 参照］
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり，乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合，乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.1、15.2.2 参照］
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。</td>
<td>9.6 授乳婦
非臨床試験等のデータがなく，ヒトで哺乳中の児における影響は不明であるが，乳汁を介し乳児が本薬を摂取した場合に，本薬の副作用が発現する可能性があることから設定した。
9.7 小児等
濾胞性リンパ腫の効能又は効果に関し，小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
</tr>
<tr>
<td>10.相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され，CYP3A4 を誘導する。また，本剤は CYP2C8 の阻害作用を有する。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害剤
フルコナゾール
ボリコナゾール
クラリスロマイシン　等
グレープフルーツジュース
〔16.7.1 参照〕</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので，CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮し，併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A の基質となる薬剤
ミダゾラム
経口避妊薬（エチニルエストラジオール等）
トリアゾラム　等
〔16.7.2 参照〕</td><td>これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>本剤が CYP3A を誘導することにより，これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 の基質となる薬剤
レパグリニド
モンテルカスト
ピオグリタゾン　等
〔16.7.3 参照〕</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。</td><td>本剤が CYP2C8 を阻害することにより，これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）
＜CYP3A 阻害剤，グレープフルーツジュース＞
CYP3A の中程度の阻害剤であるフルコナゾールとの薬物相互作用試験において，単独投与時と比較してタゼメトスタットの C_{max} は 127%上昇し，$AUC_{(0-t)}$は 207%増加した。CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用やグレープフルーツジュースの摂取により，本薬の副作用が増強するおそれがあることから，併用注意に設定した。
＜CYP3A の基質となる薬剤＞
CYP3A の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験において，単独投与時と比較してミダゾラムの C_{max} は 20%低下，$AUC_{(0-t)}$は 38%減少した。本薬との併用により，これらの薬剤の作用が減弱するおそれがあることから，併用注意に設定した。
＜CYP2C8 の基質となる薬剤＞
CYP2C8 の基質であるレパグリニドとの薬物相互作用試験において，単独投与時と比較して，レパグリニドの C_{max} は 93%上昇，$AUC_{(0-t)}$は 117%増加した。本薬との併用により，これらの薬剤の作用が増強するおそれがあることから，併用注意に設定した。</td>
</tr>
</table>

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 骨髄抑制
血小板減少（11.3%），好中球減少（9.7%），リンパ球減少（8.1%），貧血（6.5%）等があらわれることがある。[7.2，8.参照]
11.1.2 感染症（30.6%）
肺炎，ニューモシスチス肺炎，異型肺炎，肺感染（各 1.6%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器	悪心（16.1%）	下痢，口内炎，腹痛	アミラーゼ増加，嘔吐，便秘，腹部不快感，口内乾燥，鼓腸，心窩部不快感
一般・全身症状		倦怠感，疲労，筋痙縮	筋肉痛，浮腫，転倒，四肢痛，出血，疼痛，発熱，非心臓性胸痛，ほてり，末梢冷感
精神神経系	味覚異常（24.2%）		頭痛，眩暈，記憶障害，不眠症，異常な夢，一過性全健忘，嗅覚錯誤，錯乱状態，嗜眠，振戦，認知障害，末梢性ニューロパチー
代謝		食欲減退，低リン酸血症	血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高カリウム血症，高トリグリセリド血症
呼吸器			咳嗽，上気道の炎症，喘息，肺塞栓症，発声障害
皮膚	脱毛症（19.4%）	皮疹	爪の障害，皮膚乾燥，光線過敏症，紅斑，瘙痒，粘膜乾燥，毛髪成長異常
腎臓			血中クレアチニン増加
循環器			QT延長
肝臓			ALT増加，AST増加，トランスアミナーゼ上昇
その他			体重減少，外陰膣乾燥，血中免疫グロブリンG減少，失神寸前の状態，大赤血球症，低γグロブリン血症，寝汗，歯の障害，夜間頻尿

11.副作用

11.1 重大な副作用
国内 206 試験及び外国 101 試験第 2 相パートにおける EZH2 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫患者群での副作用発現状況から特定した本薬のリスクについて記載した。
11.1.1 骨髄抑制
上記試験・患者群における骨髄抑制に関する副作用の発現頻度と主な副作用名を記載した。
11.1.2 感染症（30.6%）
上記試験・患者群における感染症に関する副作用の発現頻度と臨床上重要と考えられる副作用名を記載した。

11.2 その他の副作用
上記試験・患者群において発現した副作用について，「11.1.1 骨髄抑制」及び「11.1.2 感染症」以外の副作用名と発現頻度を記載した。

14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 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，更には穿孔をお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。	14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）及び日薬連発第 178 号「新記載要領に基づく医療用薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について（その 1）」（平成 30 年 3 月 14 日付）に基づいて設定した。
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 臨床試験において，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また，小児の低分化型脊索腫（承認外効能・効果）患者で T 細胞リンパ芽球性リンパ腫が発現したとの報告がある。［9.6 参照］ 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。 15.2.2 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において，臨床曝露量の 11～18 倍の曝露量に相当する用量で T 細胞リンパ芽球性リンパ腫の発生が報告されている。［9.6 参照］	15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国内 106 試験，国内 206 試験及び外国 101 試験（第 2 相パート）において二次性悪性腫瘍の発現が報告されていることから設定した。 有害事象名については，本薬との因果関係が否定できない骨髄異形成症候群（1 例）、及び本薬との因果関係は否定されたが重篤な造血器腫瘍として報告された急性骨髄性白血病（1 例）を記載した。 また，本承認申請のデータパッケージに含まれていない海外臨床試験において，国内承認申請外効能・効果である低分化型脊索腫の小児に，T 細胞リンパ芽球性リンパ腫が見られていることも記載した。 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 15.1.1 外国臨床試験において 1 例報告があり，非臨床試験（マウス，ラット及びサル）で，薬力学的作用として皮膚への分布が認められていること，及び *in vitro* の光毒性試験において光毒性の可能性が確認されていることから設定した。 15.2.2　非臨床試験（ラット）で，T 細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）が報告されていることから設定した。 本剤の標的分子である Enhancement of zeate homolog 2（EZH2）は正常なリンパ球の発達に影響していることが知られており，本薬の薬理作用と関連していることが考えられるが，曝露量レベルで解離が見られること，また成人では加齢に伴い胸腺の退縮が進むことから，本薬の投与対象での T-LBL の発生リスクは低いものと考える。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

2018 年 9 月 21 日に医薬品一般的名称届出書（登録番号［30-4-B6］）を提出し，2018 年 12 月 28 日付薬生薬審発 1228 第 2 号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称（JAN）

英名：Tazemetostat Hydrobromide

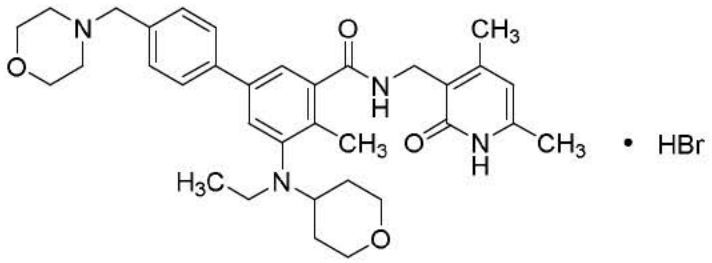
和名：タゼメトスタット臭化水素酸塩

化学名

英名：*N*-[(4,6-Dimethyl-2-o xo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-[ethyl(oxan-4-yl)amino]-4-methyl-4'-[(morpholin-4-yl)methyl]biphenyl-3-carboxamide monohydrobromide

和名：*N*-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-[(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド　一臭化水素酸塩

構造式



1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) List74, Page424-425 (WHO Drug Information, Vol.29, No.3, 2015)に以下のとおり収載された。

一般的名称（INN）：tazemetostat

化学名：*N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-[ethyl(oxan-4-yl)amino]-4-methyl-4'-[(morpholin-4-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamide

薬生薬審発 1228 第 2 号
平成 30 年 12 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

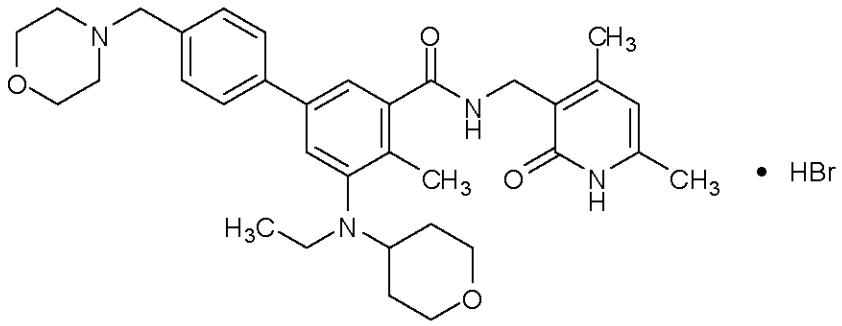
医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　30-4-B6
JAN（日本名）：タゼメトスタット臭化水素酸塩
JAN（英　名）：Tazemetostat Hydrobromide



$C_{34}H_{44}N_4O_4 \cdot HBr$

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-[(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド　一臭化水素酸塩

N-[(4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-[ethyl(oxan-4-yl)amino]-4-methyl-4'-[(morpholin-4-yl)methyl]biphenyl-3-carboxamide monohydrobromide

WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015 Recommended INN: List 74

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

susoctocog alfa

analogue du facteur de coagulation VIII porcin dont le domaine B a été supprimé, produit dans des cellules BHK21, à partir d'ADN recombinant:
dès-(753-1418)-facteur VIII de coagulation (composant procoagulant) de *Sus scrofa* (porc), glycosylé

susoctocog alfa

análogo del factor de coagulación VIII porcino del cual se ha suprimido el dominio B, producido en células BHK21, a partir de ADN recombinante:
des-(753-1418)-factor VIII de coagulación (componente procoagulante) de *Sus scrofa* (cerdo) glicosilado

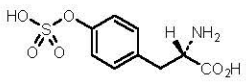
Sequence / Séquence / Secuencia

```
AIRRYYLGAV ELSWDYRQSE LLRELHVDTR FPATAPGALP LGPSVLYKKT  50
VFVEFTDQLF SVARPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVVTLK NMASHPVSLH 100
AVGVSFWKSS EGAEYEDHTS QREKEDDKVL PGKSQTYVWQ VLKENGPTAS 150
DPPCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLTRERT QNLHEFVLLF 200
AVFDEGKSWH SARNDSWTRA MDPAPARAQP AMHTVNGYVN RSLPGLIGCH 250
KKSVYWHVIG MGTSPEVHSI FLEGHTFLVR HHRQASLEIS PLTFLTAQTF 300
LMDLGQFLLF CHISSHHHGG MEAHVRVESC AEEPQLRRKA DEEEDYDDNL 350
YDSDMDVVRL DGDDVSPFIQ IRSVAKKHPK TWVHYISAEE EDWDYAPAVP 400
SPSDRSYKSL YLNSGPQRIG RKYKKARFVA YTDVTFKTRK AIPYESGILG 450
PLLYGEVGDT LLIIFKNKAS RPYNIYPHGI TDVSALHPGR LLKGWKHLKD 500
MPILPGETFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSSINLE KDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRGNQMMSDK RNVILFSVFD ENQSWYLAEN IQRFLPNPDG 600
LQPQDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SVGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWVL GCHNSDLRNR 700
GMTALLKVYS CDRDIGDYYD NTYEDIPGFL LSGKNVIEPR SFAQNSRPPS 750
ASAPKPPVLR RHQRDISLPT FQPEEDKMDY DDIFSTETKG EDFDIYGEDE 800
NQDPRSFQKR TRHYFIAAVE QLWDYGMSES PRALRNRAQN GEVPRFKKVV 850
FREFADGSFT QPSYRGELNK HLGLLGPYIR AEVEDNIMVT FKNQASRPYS 900
FYSSLISYPD DQEQGAEPRH NFVQPNETRT YFWKVQHHMA PTEDEFDCKA 950
WAYFSDVDLE KDVHSGLIGP LLICRANTLN AAHGRQVTVQ EFALFFTIFD 1000
ETKSWYFTEN VERNCRAPCH LQMEDPTLKE NYRFHAINGY VMDTLPGLVM 1050
AQNQRIRWYL LSMGSNENIH SIHFSGHVFS VRKKEEYKMA VYNLYPGVFE 1100
TVEMLPSKVG IWRIECLIGE HLQAGMSTTF LVYSKECQAP LGMASGRIRD 1150
FQITASGQYG QWAPKLARLH YSGSINAWST KDPHSWIKVD LLAPMIIHGI 1200
MTQGARQKFS SLYISQFIIM YSLDGRNWQS YRGNSTGTLM VFFGNVDASG 1250
IKHNIFNPPI VARYIRLHPT HYSIRSTLRM ELMGCDLNSC SMPLGMQNKA 1300
ISDSQITASS HLSNIFATWS PSQARLHLQG RTNAWRPRVS SAEEWLQVDL 1350
QKTVKVTGIT TQGVKSLLSS MYVKEFLVSS SQDGRRWTLF LQDGHTKVFQ 1400
GNQDSSTPVV NALDPPLFTR YLRIHPTSWA QHIALRLEVL GCEAQDLY   1448
```

Disulfide bridges location / Positions des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
154-180 249-330 528-554 630-711 948-974 1015-1019 1137-1285 1290-1442

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
346-718-719-723-780-796
O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N,S,T) / Sites de glycosylation (N,S,T) / Posiciones de glicosilación (N,S,T)
Ser-44 Asn-214 Asn-240 Ser-353 Asn-582
Ser-741 Ser-752 Thr-770 Asn-926 Asn-1234

tazemetostatum

tazemetostat

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-[ethyl(oxan-4-yl)amino]-4-methyl-4'-[(morpholin-4-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamide

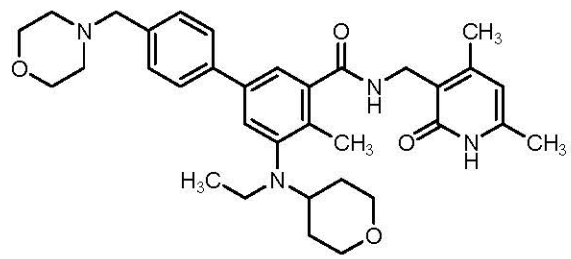
tazémétostat

N-[(4,6-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)méthyl]-5-[éthyl(oxan-4-yl)amino]-4-méthyl-4'-[(morpholin-4-yl)méthyl][1,1'-biphényl]-3-carboxamide

tazemetostat

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metil-4'-[(morfolin-4-il)metil][1,1'-bifenil]-3-carboxamida

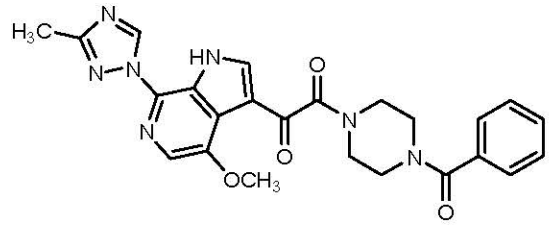
$C_{34}H_{44}N_4O_4$



temsavirum

temsavir	1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]ethane-1,2-dione
temsavir	1-(4-benzoylpipérazin-1-yl)-2-[4-méthoxy-7-(3-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]éthane-1,2-dione
temsavir	1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]etano-1,2-diona

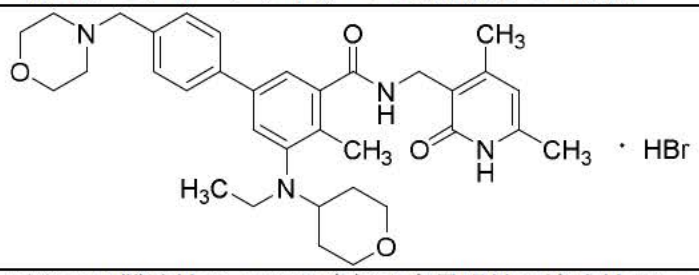
$C_{24}H_{23}N_7O_4$



tesidolumabum #

tesidolumab	immunoglobulin G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* C5 (complement C5)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 (117-214), hinge (215-229), CH2 (230-339) L1.3>A (233), L1.2>A (234), CH3 (340-444), CHS (445-446) (117-446)], (219-213')-disulfide with lambda2 light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (88.20%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide
tésidolumab	immunoglobuline G1-lambda2, anti-[*Homo sapiens* C5 (complément C5)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03 (CH1 (117-214), charnière (215-229), CH2 (230-339) L1.3>A (233), L1.2>A (234), CH3 (340-444), CHS (445-446) (117-446)], (219-213')-disulfure avec la chaîne légère lambda2 (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-9*01 (88.20%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01 (109'-214')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-[(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド
（別名タゼメトスタット），その塩類及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：タゼメトスタット臭化水素酸塩
製剤：タズベリク錠 200 mg（1 錠中タゼメトスタット 200 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>a.急性毒性
動物種　概略の致死量（経口）
ラット　>1000 mg/kg
サル　>1000 mg/kg

b.亜急性毒性及び慢性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見等</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>100, 300, 1000</td><td>300</td><td>1000 mg/kg：腺胃粘膜のびらん／潰瘍，腺胃粘膜及び消化管上皮の変性／壊死，腎尿細管における好酸性小滴及び上皮細胞壊死，骨髄の細胞減少，リンパ組織のリンパ球減少，骨芽細胞の過形成／骨梁形成），死亡</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>100, 300, 600</td><td>雄：<100
雌：100</td><td>100 mg/kg 以上：皮膚/皮下局所の膿瘍（口唇結節）
300 mg/kg 以上：リンパ芽球性リンパ腫，リンパ球の減少，大腿骨及び胸骨における骨梁形</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						成，上部消化管におけるびらん／潰瘍及び再生性の変化，腎盂の顆粒状物質，死亡 600 mg/kg：切歯の異形成
	サル	4 週	経口	100, 300,1000 (投与 11/12 日より 600 に減量)	100	300 mg/kg 以上：リンパ球減少 1000(600) mg/kg：嘔吐，活動性低下，傾眠，円背位，肝細胞及び Kupffer 細胞の肥大，尿細管上皮での色素沈着，瀕死
	サル	13 週	経口 (bid)	100, 300, 600 （1 日量として）	100	300 mg/kg 以上：リンパ球減少，肝での胆管過形成， 600 mg/kg：嘔吐，活動性低下，体温低下，円背位，振戦，糸球体病変，尿細管上皮での色素沈着，瀕死

副作用

EZH2 遺伝子変異を有する再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象にした国内第 2 相試験において本剤が投与された 20 例において，副作用が 20 例（100%）に認められた。

副作用発現率　20/20=100%

副作用の種類	例数
味覚障害	10
リンパ球減少症	5
脱毛	3
好中球減少症	3
口内炎	3
血小板減少症	3
	等

会社	エーザイ株式会社

第3部　品質に関する文書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	3.2.S.1.1	Nomenclature 名称	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
2	3.2.S.1.2	Structure 構造	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
3	3.2.S.1.3	General Properties 一般特性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
4	3.2.S.2.1	Manufacturer(s) 製造業者	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
5	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）／[redacted]（インド）／[redacted]（インド）	外国	社内報	評価資料
6	3.2.S.2.3	Control of Materials 原材料の管理	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）／[redacted]（インド）／[redacted]（インド）	外国	社内報	評価資料
7	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）／[redacted]（インド）／[redacted]（インド）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	3.2.S.2.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）／（インド）／（インド）	外国	社内報	評価資料
9	3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）／（インド）／（インド）／（米国）	外国	社内報	評価資料
10	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
11	3.2.S.3.2	Impurities 不純物	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
12	3.2.S.4.1	Specification 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
13	3.2.S.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
14	3.2.S.4.2.1	Appearance 性状（外観）	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
15	3.2.S.4.2.2	Identification by Fourier Transform Infrared Spectroscopy 確認試験（IR）	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
16	3.2.S.4.2.3	Identification, Assay, and Related Substances by HPLC 確認試験，定量及び類縁物質（HPLC）	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	3.2.S.4.2.4	Hydrogen Bromide Content by Potentiometric Precipitation Titration 臭化水素酸含量	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
18	3.2.S.4.2.5	Water Content by Karl Fisher 水分	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
19	3.2.S.4.2.6	Residual Solvents by GC 残留溶媒	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
20	3.2.S.4.2.7	Solid-State Form by X-Ray Powder Diffraction 粉末X線回折	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
21	3.2.S.4.2.8	Residue on Ignition 強熱残分	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
22	3.2.S.4.2.9	Partcle Size Distribution by Laser Diffraction 粒度分布	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
23	3.2.S.4.2.10	Elemental Impurities by ICP-MS 元素不純物	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
24	3.2.S.4.2.11	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
25	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
26	3.2.S.4.3.1	Identification by FTIR 確認試験（IR）	エーザイ株式会社	—	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料
27	3.2.S.4.3.2	Identification, Assay, and Related Substances by HPLC 確認試験，定量及び類縁物質（HPLC）	エーザイ株式会社	—	[redacted](米国)／[redacted](米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
28	3.2.S.4.3.3	Hydrogen Bromide Content by Potentiometric Precipitation Titration 臭化水素酸含量	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
29	3.2.S.4.3.4	Water Content by Karl Fischer 水分	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
30	3.2.S.4.3.5	Residual Solvents by GC 残留溶媒	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
31	3.2.S.4.3.6	Solid-State Form by X-Ray Powder Diffraction 粉末X線回折	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
32	3.2.S.4.3.7	Residue on Ignition 強熱残分	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
33	3.2.S.4.3.8	Partcle Size Distribution by Laser Diffraction 粒度分布	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
34	3.2.S.4.3.9	Elemental Impurities by ICP-MS 元素不純物	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
35	3.2.S.4.3.10	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
36	3.2.S.4.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
37	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
38	3.2.S.5	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
39	3.2.S.6	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
40	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[redacted]-（実施中）	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
41	3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
42	3.2.S.7.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted]-（実施中）	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
43	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
44	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product 製剤成分	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
45	3.2.P.2.2	Drug Product ([redacted]) 製剤（[redacted]）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
46	3.2.P.2.2	Drug Product ([redacted]) 製剤（[redacted]）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
47	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development ([redacted]) 製造工程の開発の経緯（[redacted]）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
48	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development ([redacted]) 製造工程の開発の経緯（[redacted]）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
49	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
50	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
51	3.2.P.2.6	Compatibility 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
52	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
53	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
54	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls ([redacted]) 製造工程及びプロセス・コントロール（[redacted]）	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
55	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls ([redacted]) 製造工程及びプロセス・コントロール（[redacted]）	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
56	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates ([redacted]) 重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）／[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
57	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates ([redacted]) 重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
58	3.2.P.3.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
59	3.2.P.4.1	Specifications 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
60	3.2.P.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
61	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
62	3.2.P.4.4	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
63	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
64	3.2.P.4.6	Novel Excipients 新規添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
65	3.2.P.5.1	Specification(s) 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
66	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
67	3.2.P.5.2.1	Appearance 性状（外観）	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
68	3.2.P.5.2.2	Identification 確認試験	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
69	3.2.P.5.2.3	Assay and Related Substances 定量及び類縁物質	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
70	3.2.P.5.2.4	Dissolution 溶出性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
71	3.2.P.5.2.5	Uniformity of Dosage Units 製剤均一性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料
72	3.2.P.5.2.6	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料
73	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料
74	3.2.P.5.3.1	Identification, Assay, and Related Substances 確認試験，定量及び類縁物質	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社 [redacted] (米国) [redacted] (米国) [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料
75	3.2.P.5.3.2	Dissolution 溶出性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社 [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料
76	3.2.P.5.3.3	Uniformity of Dosage Units 製剤均一性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社 [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料
77	3.2.P.5.3.4	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
78	3.2.P.5.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社 [redacted] (米国)／ [redacted] (米国)	国内／外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
79	3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities 不純物の特性	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
80	3.2.P.5.6	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社／[redacted]（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
81	3.2.P.6	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	—	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
82	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
83	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[redacted]-（実施中）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
84	3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
85	3.2.P.8.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted]-（実施中）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.1.1.1	Activity of EPZ-6438 in Cell-Free Biochemical Assays (E7438-PD006)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
2	4.2.1.1.2	In Vitro Target Inhibition by EPZ-6438 in a Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell Line (E7438-PD007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
3	4.2.1.1.3	Cellular Effects of EPZ-6438 on a Panel of Wild Type and Mutant EZH2 Lymphoma Cell Lines (E7438-PD009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
4	4.2.1.1.4	Activity of EPZ-6438 Metabolites in Biochemical and Cellular Assay of EZH2 Activity (E7438-PD018)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
5	4.2.1.1.5	Effect of EPZ-6438 Assay in a Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a 6-Day High-Throughput Proliferation Assay (E7438-PD008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
6	4.2.1.1.6	Analysis of Histone H3 Lysine 27 (H3K27) di- and tri-Methylation Levels in a Panel of Cancer Cell Lines (E7438-PD010)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
7	4.2.1.1.7	Effects of the EZH2 Inhibitor E7438 in Preclinical Models of Malignant Rhabdoid Tumors (E7438-PD011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	4.2.1.1.8	Cellular Effects of E7438 HBr on Proliferation of Human Synovial Sarcoma Cell Lines (M[redacted]023)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
9	4.2.1.1.9	In Vitro Cellular Effects of Tazemetostat in Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type (E7438-PD026)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
10	4.2.1.1.10	In Vivo Target Inhibition by EPZ-6438 in WSU-DLCL2 Xenograft Tumor Bearing Mice (E7438-PD001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
11	4.2.1.1.11	Effects of E7438 on Human Diffuse Large B Cell Lymphoma KARPAS-422 Xenograft in Mice (M[redacted]024)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
12	4.2.1.1.12	Effects of E7438 on a Human Diffuse Large B Cell Lymphoma KARPAS-422 Xenograft Murine Model in Three Dosing Schedules (M[redacted]002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
13	4.2.1.1.13	Inhibitory Effects of E7438 Against Histone H3 Lysine 27 Trimethylation in Human Diffuse Large B Cell Lymphoma KARPAS-422 Xenograft in Mice (W-20[redacted]0483)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
14	4.2.1.1.14	Effects of E7438 (ER-581982-06) in the in Vivo Pfeiffer Xenograft Model (PPC20[redacted]-03N)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.（米国）	外国	社内報	評価資料
15	4.2.1.1.15	In Vivo Test of Anti-Tumor Efficacy of Epizyme Compounds EPZ006438 in the Treatment of Subcutaneous OCI-Ly19 Xenografts (CPB-P[redacted]-5184-OCI-Ly19)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
16	4.2.1.1.16	In Vivo Test of Anti-Tumor Efficacy of Epizyme Compounds EPZ006438 in the Treatment of Subcutaneous Toledo Xenografts (CPB-P[redacted]-5184-Toledo)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (中国)	外国	社内報	評価資料
17	4.2.1.1.17	In Vivo Test of Anti-Tumor Efficacy of Epizyme Compounds EPZ006438 in the Treatment of Subcutaneous MC116 Xenografts (CPB-P[redacted]-5184-MC116)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (中国)	外国	社内報	評価資料
18	4.2.1.1.18	In Vivo Target Inhibition by EPZ-6438 in SU-DHL-10 Xenograft Tumor Bearing Mice (E7438-PD002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
19	4.2.1.2.1	In Vitro Pharmacology: Study of EPZ006438 (864269-864279-864288)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (フランス)	外国	社内報	評価資料
20	4.2.1.2.2	Profiling Services Project Report (EPI001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	評価資料
21	4.2.1.2.3	In Vivo Target Inhibition by 7 Days Treatment With EPZ-6438 in Female Sprague Dawley Rats (E7438-PD003)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
22	4.2.1.2.4	In Vivo Target Inhibition by 22 and 28 Days Treatment With E7438 in Sprague Dawley Rats (E7438-PD004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
23	4.2.1.2.5	In Vivo Target Inhibition After 28 Days Treatment With E7438 in Cynomolgus Monkeys (E7438-PD005)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
24	4.2.1.3.1	Effects of Test Article on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells ([redacted]0517.FQJ)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
25	4.2.1.3.2	In Vitro Effects of EPZ006438-7 on QT, QRS, Tp-e and Arrhythmogenesis in the Rabbit Left Ventricular Wedge Preparation (LIMR-20[redacted]0801)	[redacted]	SDサイン署名日: 20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
26	4.2.1.3.3	E7438: A Cardiovascular Safety Pharmacology Assessment in Telemetered Cynomolgus Monkeys (20026297)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

4.2.2　薬物動態試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.2.1.1	Validation of LC/MS/MS Methods for the Determination of E7438 in Rat and Monkey Plasma (DMPKA20[redacted]-004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
2	4.2.2.1.2	Method Validation for the Quantitation of EPZ-6438 (ER-581982-06, E7438) and EPZ-6930 (ER-897387-00) in Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (150536VSMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
3	4.2.2.1.3	Validation of an LC-MS/MS Assay for E7438 Free Base and ER-897387-00 in Sodium Heparin Rat Plasma (0130-1309)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
4	4.2.2.1.4	Method Validation for the Quantitation of EPZ-6438 (ER-581982-06, E7438) and EPZ-6930 (ER-897387-00) in Rabbit Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (150539VSMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
5	4.2.2.1.5	Validation of an LC-MS/MS Assay for E7438 Free Base and ER-897387-00 in Sodium Heparin Monkey Plasma (0130-1310)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
6	4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of E7438 Following Intravenous and Oral Administrations to Mice (DMPKA20[redacted]-064)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
7	4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of E7438 Following Intravenous and Oral Administrations to Sprague Dawley Rats (DMPKA20[redacted]-060, DMPKA20[redacted]-063)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
8	4.2.2.2.3	A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tazemetostat by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (20097368)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
9	4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of E7438 Following Intravenous and Oral Administrations to Cynomolgus Monkeys (1045-022)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
10	4.2.2.4.1	Identification, Profiling, and Quantitation of the Metabolites of [^{14}C]EPZ-6438 in Plasma, Urine, Bile, and Feces From Male Sprague Dawley Rats Following Single Oral Administration (45N-1403)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
11	4.2.2.4.2	Identification, Profiling, and Quantitation of the Metabolites of [^{14}C]EPZ-6438 in Plasma, Urine, and Feces From Non-Naïve Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Single Intravenous and Oral Administration (514N-1502)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
12	4.2.2.5.1	E7438: Excretion Mass Balance, Pharmacokinetics, and Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Sprague Dawley and Long-Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]E7438 (45N-1402)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
13	4.2.2.5.2	Absorption, Excretion/Mass Balance, and Radiokinetics of [^{14}C]EPZ-6438 in Non-Naïve Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Single Intravenous and Oral Administration (11661)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

4.2.3　毒性試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.3.1.1	ER-581982-24: Single Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (T[redacted]030)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
2	4.2.3.2.1	ER-581982-24: A 7-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (T[redacted]032)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
3	4.2.3.2.2	E7438: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats (K[redacted]004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
4	4.2.3.2.3	E7438: A 13-Week Oral Toxicity Study with 4-Week Recovery Period in Rats (K[redacted]009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
5	4.2.3.2.4	An Oral Dose Range Finding Study of E7438 in Cynomolgus Monkeys (20024292)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
6	4.2.3.2.5	E7438: A 28-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (20024293)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
7	4.2.3.2.6	E7438: A 13-Week Oral Toxicity Study Followed by a 28-day Recovery Period in Cynomolgus Monkeys (20047690)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
8	4.2.3.3.1.1	ADME-Tox: AMES Study of EPZ006438 (864270)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
9	4.2.3.3.1.2	E7438: Reverse Mutation Assay in Bacteria (9600848)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（カナダ）	外国	社内報	評価資料
10	4.2.3.3.1.3	E7438: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (9600891)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（カナダ）	外国	社内報	評価資料
11	4.2.3.3.2.1	E7438: Micronucleus Assay in Rats after Oral Administration (9800206)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（カナダ）	外国	社内報	評価資料
12	4.2.3.5.2.1	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of Tazemetostat by Oral Gavage in Rats (20097363)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
13	4.2.3.5.2.2	An Embryo-Fetal Development Study of Tazemetostat by Oral Gavage in Rats (20097364)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
14	4.2.3.5.2.3	An Acute Dose Range-Finding Study of Tazemetostat by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (20097367)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
15	4.2.3.5.2.4	A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study of Tazemetostat by Oral (Stomach Tube) in Pregnant Rabbits (20097365)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
16	4.2.3.5.2.5	An Embryo-Fetal Development Study of Tazemetostat by Oral (Stomach Tube) Administration in Rabbits (20097366)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
17	4.2.3.5.4.1	E7438: A 4-Week Oral (Gavage) Dose Range Finding Toxicity Study in Juvenile Rats ([redacted]-779008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）（現：[redacted]）	外国	社内報	参考資料
18	4.2.3.5.4.2	An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study of EPZ-6438 in Sprague Dawley Rats ([redacted]-154506)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
19	4.2.3.7.3.1	The Lineage Analysis of the Cells in the Lymphoid and Hematopoietic Tissues in Rats Treated With E7438 for 13 Weeks (W-20[redacted]1042)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
20	4.2.3.7.3.2	EPZ-6438: Rat Leukemia Virus Reintegration Assay ([redacted]-CR-2917)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
21	4.2.3.7.3.3	Notch target gene expression in thymus samples from a 13 week rat toxicology study with EPZ-6438 (EPZ-6438-PD012)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
22	4.2.3.7.3.4	E7961 tartrate: A 13-Week Oral Toxicity Study with 8-Week Recovery Period in Rats (K[redacted]040)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
23	4.2.3.7.3.5	The Lineage Analysis of Thymic Lymphoid Cells From Lymphomatous Rats Treated With E7961 Tartrate - Interim Assessment (M[redacted]002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
24	4.2.3.7.3.6	Thymus Sample Collection From Rats Treated With E7961 Tartrate for 13 Weeks (M[redacted]004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
25	4.2.3.7.3.7	The Lineage Analysis of Thymic Lymphoid Cells in Rats Treated With E7961 Tartrate for 13 Weeks (M[redacted]006)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
26	4.2.3.7.3.8	A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of EPZ011989 in Sprague Dawley Rats ([redacted]-154502)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）（現：[redacted]）	外国	社内報	参考資料
27	4.2.3.7.3.9	Notch target gene expression in thymus samples from a 13 week rat toxicology study with EPZ011989 (EPZ-6438-PD014)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
28	4.2.3.7.3.10	*Myc* gene expression in thymus samples from a 13 week rat toxicology study with EPZ011989 (EPZ-6438-PD015)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
29	4.2.3.7.3.11	Analysis of RNAseq data derived from thymus samples from a 13 week rat toxicology study with EPZ011989 (EPZ-6438-PD016)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
30	4.2.3.7.6.1	E7438: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats (Additional Study) (K[redacted]025)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
31	4.2.3.7.7.1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of Tazemetostat in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts (20079676)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料
32	4.2.3.7.7.2	An Investigative Study on the Determination of Thymic Involution in Aged Sprague Dawley Rats ([redacted]-154505)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（米国）（現：[redacted]）	外国	社内報	参考資料

4.3 参考文献

番号	タイトル
1	Alimova I, Birks DK, Harris PS, Knipstein JA, Venkataraman S, Marquez VE, et al. Inhibition of EZH2 suppresses self-renewal and induces radiation sensitivity in atypical rhabdoid teratoid tumor cells. Neuro-oncology. 2013;15:149–60.
2	Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403:503–11.
3	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.
4	Arvey A, van der Veeken J, Samstein R, Feng Y, Stamatoyannopoulos J, Rudensky A. Inflammation-induced repression of chromatin bound by the transcription factor Foxp3 in regulatory T-cells. Nat Immunol. 2014;15(6):580-7.
5	Baleydier F, Decouvelaere AV, Bergeron J, Gaulard P, Canioni D, Bertrand Y, et al. T cell receptor genotyping and HOXA/TLX1 expression define three T lymphoblastic lymphoma subsets which might affect clinical outcome. Clin Cancer Res. 2008;14(3):692-700.
6	Beguelin W, Popovic R, Teater M, Jiang Y, Bunting KL, Rosen M, et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. Cancer Cell. 2013;23:677–92.

番号	タイトル
7	Beguelin W, Teater M, Gearhart MD, Calvo Fernández MT, Goldstein RL, Cárdenas MG, et al. EZH2 and BCL6 cooperate to assemble CBX8-BCOR complex to repress bivalent promoters, mediate germinal center formation and lymphomagenesis. Cancer cell. 2016;30:197–213.
8	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.
9	Bonn B, Huge A, Rohde M, Oschlies I, Klapper W, Voss R, et al. Whole exome sequencing hints at a unique mutational profile of paediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. Br J Haematol. 2015;168(2):308 13.
10	Brach D, Johnston-Blackwell D, Drew A, Lingaraj T, Motwani V, Warholic NM, et al. EZH2 inhibition by tazemetostat results in altered dependency on B-cell activation signaling in DLBCL. Molecular Cancer Therapeutics. 2017;16:2586–97.
11	Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickerhoff R, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin frankfurt-muenster group. J Clin Oncol. 2009;27(20):3363-9.
12	Caganova M, Carrisi C, Varano G, Mainoldi F, Zanardi F, Germain P-L, et al. Germinal center dysregulation by histone methyltransferase EZH2 promotes lymphomagenesis. The Journal of clinical investigation. 2013;123:5009–22.
13	Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019-32.

番号	タイトル
14	Chan-Penebre E, Armstrong K, Drew A, Grassian AR, Feldman I, Knutson SK, et al. Selective killing of SMARCA2- and SMARCA4-deficient small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type cells by inhibition of EZH2: in vitro and in vivo preclinical models. Molecular Cancer Therapeutics. 2017;16:850–60.
15	Chase A, Cross NCP. Aberrations of EZH2 in cancer. Clinical Cancer Research. 2011;17:2613–8.
16	Copeland RA. Molecular pathways: protein methyltransferases in cancer. Clinical Cancer Research. 2013;19:6344–50.
17	Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:304-17.
18	Courtney CL, Kim SN, Walsh KM, Watkins JR, Dominick MA. Proliferative bone lesions in rats given anticancer compounds. Toxicol Pathol. 1991;19(2):184-8.
19	Dang CV, MYC on the Path to Cancer, Cell. 2012 March 30; 149(1): 22–35.
20	Dose M, Emmanuel A, Chaumeil J, Zhang J, Sun T, Germar K, et al. beta-Catenin induces T-cell transformation by promoting genomic instability. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(1):391-6.

番号	タイトル
21	Dobenecker M, Kim J, Marcello J, Fang T, Prinjha R, Bosselut R, et al. Coupling of T cell receptor specificity to natural killer T cell development by bivalent histone H3 methylation. J Exp Med. 2015;212(3):297-306.
22	DuPage M, Chopra G, Quiros J, Rosenthal W, Morar M, Holohan D, et al. The chromatin-modifying enzyme Ezh2 is critical for the maintenance of regulatory T cell identity after activation. Immunity. 2015;42(2):227-38.
23	Elin RJ, Robertson EA, Johnson E. Bromide interferes with determination of chloride by each of four methods. Clin Chem. 1981;27(5):778-9.
24	Ennishi D, Takata K, Béguelin W, Duns G, Mottok A, Farinha P, et al. Molecular and genetic characterization of MHC deficiency identifies EZH2 as therapeutic target for enhancing immune recognition. Cancer Discovery. 2019;9:546–63.
25	Goronzy J, Weyand C. T cell development and receptor diversity during aging. Curr Opin Immunol. 2005;17(5):468-75.
26	Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. Blood. 2018;131:595–604.
27	Gruver A, Hudson L, Sempowski G. Immunosenescence of ageing. J Pathol. 2007;211(2):144-156.

番号	タイトル
28	Gunawan M, Venkatesan N, Loh J, Wong J, Berger H, Neo W, et al. The methyltransferase Ezh2 controls cell adhesion and migration through direct methylation of the extranuclear regulatory protein talin. Nat Immunol. 2015;16(5):505-16.
29	He S, Xie F, Liu Y, Tong Q, Mochizuki K, Lapinski P, et al. The histone methyltransferase Ezh2 is a crucial epigenetic regulator of allogeneic T-cell responses mediating graft-versus-host disease. Blood. 2013;122(25):4119-28.
30	Hock H. A complex Polycomb issue: the two faces of EZH2 in cancer. Genes Dev. 2012;26(8):751-5.
31	Jelinic P, Schlappe BA, Conlon N, Tseng J, Olvera N, Dao F, et al. Concomitant loss of SMARCA2 and SMARCA4 expression in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. Modern pathology. 2016;29:60–6.
32	Kadoch C, Crabtree GR. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. Cell. 2013;153:71–85.
33	Kadoch C, Copeland RA, Keilhack H. PRC2 and SWI/SNF chromatin remodeling complexes in health and disease. Biochemistry. 2016;55:1600-14.
34	Kawano S, Grassian AR, Tsuda M, Knutson SK, Warholic NM, Kuznetsov G, et al. Preclinical evidence of anti-tumor activity induced by EZH2 inhibition in human models of synovial sarcoma. PLoS One. 2016;11:e0158888.

番号	タイトル
35	Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. Nat Med. 2016;22:128–34.
36	Knutson SK, Warholic NM, Wigle TJ, Klaus CR, Allain CJ, Raimondi A, et al. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110:7922–7.
37	Knutson SK, Kawano S, Minoshima Y, Warholic NM, Huang K-C, Xiao Y, et al. Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma. Molecular Cancer Therapeutics. 2014;13:842–54.
38	Lai C, Dunleavy K. NK/T-cell lymphomas in children. Best Pract Res Clin Haematol. 2013;26(1):33-41.
39	Larmonie N, Dik W, Meijerink J, Homminga I, van Dongen J, Langerak A. Breakpoint sites disclose the role of the V(D)J recombination machinery in the formation of T-cell receptor (TCR) and non-TCR associated aberrations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2013;98(8):1173-84.
40	Lee SY, Howard TM, Rasheed S. Genetic analysis of the rat leukemia virus: influence of viral sequences in transduction of the c-ras proto-oncogene and expression of its transforming activity. J Virol. 1998;72(12):9906-17.
41	Liu P, Li P, Burke S. Critical roles of Bcl11b in T-cell development and maintenance of T-cell identity. Immunol Rev. 2010;238(1):138-49.

番号	タイトル
42	Lones MA, Heerema NA, Le Beau MM, Spostod R, Perkinsf SL, Kading ME, et al. Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. Cancer Genet Cytogenet. 2007;172(1):1-11.
43	Lynch H, Goldberg G, Chidgey A, Van den Brink M, Boyd R, Sempowski G. Thymic involution and immune reconstitution. Trends Immunol. 2009;30(7):366-73.
44	Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. Nature. 2011;469:343–9.
45	McCabe MT, Ott HM, Ganji G, Korenchuk S, Thompson C, Van Aller GS, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. Nature. 2012;492:108–12.
46	Mlynarczyk C, Fontán L, Melnick A. Germinal center-derived lymphomas: The darkest side of humoral immunity. Immunological reviews. 2019;288:214–39.
47	Mochizuki-Kashio M, Aoyama K, Sashida G, Oshima M, Tomioka T, Muto T, et al. Ezh2 loss in hematopoietic stem cells predisposes mice to develop heterogeneous malignancies in an Ezh1-dependent manner. Blood. 2015;126(10):1172-83.
48	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.

番号	タイトル
49	Morrison G. Serum chloride. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. Boston: Butterworths; 1990. p. 890-4.
50	Nagarsheth N, Peng D, Kryczek I, Wu K, Li1 W, Zhao E, et al. PRC2 epigenetically silences Th1-Type chemokines to suppress effector T-Cell trafficking in colon cancer. Cancer Res. 2016;76(2):275-82.
51	Neumann M, Vosberg S, Schlee C, Heesch S, Schwartz S, Gökbuget N, et al. Mutational spectrum of adult T-ALL. Oncotarget. 2015;6(5):2754-66.
52	Ntziachristos P, Tsirigos A, Van Vlierberghe P, Nedjic J, Trimarchi T, Flaherty MS, et al. Genetic inactivation of the polycomb repressive complex 2 in T cell acute lymphoblastic leukemia. Nat Med. 2012; 18: 298–301.
53	Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35:246–55.
54	Palmer S, Albergante L, Blackburn C, Newmana T. Thymic involution and rising disease incidence with age. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(8):1883-8.
55	Patel B, Kang Y, Cui K, Litt M, Riberio MSJ, Deng C, et al. Aberrant TAL1 activation is mediated by an interchromosomal interaction in human T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2014;28(2):349-61.

番号	タイトル
56	Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, Zhao L, Wei S, Wang W, et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy. Nature. 2015;527(7577):249-53.
57	Pon JR, Marra MA. Clinical impact of molecular features in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. Blood. 2016;127:181–6.
58	Portell CA, Sweetenham JW. Adult lymphoblastic lymphoma. Cancer J. 2012;18(5):432 8.
59	Raaphorst F, Otte A, van Kemenade F, Blokzijl T, Fieret E, Hamer K, et al. Distinct BMI-1 and EZH2 expression patterns in thymocytes and mature T cells suggest a role for Polycomb genes in human T cell differentiation. J Immunol. 2001;166(10):5925-34.
60	Salam N, Rane S, Das R, Faulkner M, Gund R, Kandpal U, et al. T cell ageing: effects of age on development, survival & function. Indian J Med Res. 2013;138(5):595-608.
61	Sanchez-Martin M, Ferrando A. The NOTCH1-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;129(9):1124-33.
62	Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi Y, et al. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. Haematologica. 2011;96(5):712-9.

番号	タイトル
63	Schaefer IM, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. Mod Pathol. 2016;29(1):4-13.
64	Shen JK, Cote GM, Gao Y, Choy E, Mankin HJ, Hornicek FJ, et al. Targeting EZH2-mediated methylation of H3K27 inhibits proliferation and migration of synovial sarcoma in vitro. Scientific Reports. 2016;6:25239.
65	Shi X, Ma A, Xue L, Li M, Nguyen H, Yang J, et al. miR-124 and androgen receptor signaling inhibitors repress prostate cancer growth by downregulating androgen receptor splice variants, EZH2, and Src. Cancer Res. 2015;75(24):5309-17.
66	Simon C, Chagraoui J, Krosl J, Gendron P, Wilhelm B, Lemieux S, et al. A key role for EZH2 and associated genes in mouse and human adult T-cell acute leukemia. Genes Dev. 2012;26(7):651-6.
67	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.
68	Steinmann G, Klaus B, Muller-Hermelink H. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. Scand J Immunol. 1985;22(5):563-75.
69	Stoye J, Moroni C, Coffin J. Virological events leading to spontaneous AKR thymomas. J Virol. 1991;65(3):1273-85.

番号	タイトル
70	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon France: IARC Press; 2008. p.149-176.
71	Telesnitsky A, Goff S. Reverse Transcriptase and the Generation of Retroviral DNA. In: Coffin J, Hughes S, Varmus H, eds. Retroviruses. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
72	Tumes D, Onodera A, Suzuki A, Shinoda K, Endo Y, Iwamura C, et al. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells. Immunity. 2013;39(5):819-32.
73	Van Besien K, Schouten H. Follicular lymphoma: a historical overview. Leukemia & Lymphoma. 2007;48:232–43.
74	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.
75	Velichutina I, Shaknovich R, Geng H, Johnson NA, Gascoyne RD, Melnick AM, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing in germinal center B cells contributes to proliferation and lymphomagenesis. Blood. 2010;116:5247–55.
76	Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. Mol Pharmacol. 2009;76(2):215-28.

番号	タイトル
77	Wilson BG, Wang X, Shen X, Mckenna ES, Lemieux ME, Cho YJ, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. Cancer Cell. 2010;18:316–28.
78	Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, et al. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-kappaB pathway in adult T cell leukemia and other cancers. Cancer Cell. 2012;21(1):121-35.
79	Yang X, Jiang K, Hirahara K, Vahedi G, Afzali B, Sciume G, et al. EZH2 is crucial for both differentiation of regulatory T cells and T effector cell expansion. Sci Rep. 2015;5:10643.
80	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.
81	Yoo KH, Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. International journal of biological sciences. 2012;8:59–65.
82	Zhang J, Ji F, Liu Y, Lei X, Li H, Ji G, et al. Ezh2 regulates adult hippocampal neurogenesis and memory. J Neurosci. 2014;34(15):5184-99.
83	Zhang X, Zhao X, Fiskus W, Lin J, Lwin T, Rao R, et al. Coordinated silencing of MYC-mediated miR-29 by HDAC3 and EZH2 as a therapeutic target of histone modification in aggressive B-Cell lymphomas. Cancer Cell. 2012;22(4):506-23.

番号	タイトル
84	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.

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.1.1.1	EZH-103:TAZEMETOSTAT(EPZ-6438)AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, TWO-PART,PHASE 1 STUDY TO CHARACTERIZE THE PHARMACOKINETICS OF AN INTRAVENOUS MICRO-DOSE OF [^{14}C]-TAZEMETOSTAT (EPZ-6438) AND THE ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND ELIMINATION OF AN ORAL [^{14}C]-LABELED DOSE OF TAZEMETOSTAT IN SUBJECTS WITH B-CELL LYMPHOMAS OR ADVANCED SOLID TUMORS	Epizyme, Inc.	2018.6～実施中（データカットオフ日：2019.5.7）	2施設（英国）	外国	社内報	参考資料	無
2	5.3.1.1.2	EZH-103: An Open-Label, Multi-Center, Two-Part, Phase 1 Study to Characterize the Pharmacokinetics of an Intravenous Micro-Dose of Tazemetostat (EPZ-6438) and the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of an Oral [14C]-Labeled Dose of Tazemetostat in Subjects with B-Cell Lymphomas or Advanced Solid Tumors NONCOMPARTMENTAL PHARMACOKINETIC ANALYSIS REPORT	Epizyme, Inc.	2019.3（報告書作成年月）	Epizyme, Inc.（米国）	外国	社内報	参考資料	無
3	5.3.1.1.3	EZH-103: Tazemetostat (EPZ-6438): Disposition and Mass Balance of [^{14}C]-Tazemetostat following Oral Administration to Patients with B-Cell Lymphomas or Advanced Solid Tumours (8335443)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]（英国）	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
4	5.3.1.4.1	An Analytical Method Validation Study of EPZ-6438 in Aqueous Formulations ([redacted]-154507)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料	無
5	5.3.1.4.2	Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of E7438 and ER-897387 in Human Plasma ([redacted]114605QB04)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	参考資料	無
6	5.3.1.4.3	Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of E7438 in Human Urine ([redacted]114605QB05)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	参考資料	無
7	5.3.1.4.4	The Long Term Stability of E7438 and ER-897387 in Human Plasma at -20°C and -80°C ([redacted]114605QB12)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	参考資料	無
8	5.3.1.4.5	The Long Term Stability of E7438 in Human Urine at -20°C and -80°C ([redacted]114605QB13)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	参考資料	無
9	5.3.1.4.6	Method Validation for the Quantitation of EPZ-6438 (ER-581982-06, E7438), EPZ-6930 (ER-897387-00), EPZ006931, and EPZ034163 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (151136VSMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料	無
10	5.3.1.4.7	Method Validation of a Quantitative HPLC+AMS Assay for the Analysis of [^{14}C]-EPZ-6438 (Tazemetostat) in Human Plasma (K_2-EDTA) (161/002V)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	参考資料	無
11	5.3.1.4.8	Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of Midazolam, 1-OH Midazolam and 4-OH Midazolam in Human Plasma ([redacted]114605QB06)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	参考資料	無
12	5.3.1.4.9	Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of 4β-Hydroxycholesterol in Human Plasma ([redacted]114605QB07)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
13	5.3.1.4.10	Method Validation for the Quantitation of Fluconazole in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (161558VSMB_QIN)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
14	5.3.1.4.11	Method Validation for the Quantitation of Omeprazole, 5-Hydroxy Omeprazole, and Omeprazole Sulfone in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (150531VRM_QIN)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
15	5.3.1.4.12	Method Validation for the Quantitation of Repaglinide, Repaglinide-M1, and Repaglinide-M4 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS (161291VSMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
16	5.3.1.4.13	Determination of E7438 and ER-897387 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS From Clinical Study E7438-G000-101: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas) ([redacted]114605QB08)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	参考資料	無
17	5.3.1.4.14	Determination of E7438 in Human Urine Samples by LC-MS/MS From Clinical Study E7438-G000-101: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas) ([redacted]114605QB09)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	参考資料	無
18	5.3.1.4.15	Determination of Midazolam, 1-OH Midazolam and 4-OH Midazolam in Human Plasma Samples by LC-MS/MS From Clinical Study E7438-G000-101: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas) ([redacted]114605QB10)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	参考資料	無
19	5.3.1.4.16	Determination of 4β-Hydroxycholesterol in Human Plasma Samples by LC-MS/MS From Clinical Study E7438-G000-101: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas) ([redacted]114605QB11)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	参考資料	無
20	5.3.1.4.17	Determination of E7438 and ER-897387 in Human Plasma and of E7438 in Human Urine Samples by LC-MS/MS From Clinical Study E7438-J081-106 ([redacted]293472QB01)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
21	5.3.1.4.18	Determination of E7438 in Human Plasma by LC-MS/MS From Clinical Study E7438-J081-206 (EZH-206) ([redacted]310803QB20)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	評価資料	無
22	5.3.1.4.19	Determination of EPZ-6438 and EPZ-6930 in Human Plasma by LC-MS/MS From Clinical Study EZH-202 ([redacted]270755QB01)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	参考資料	無
23	5.3.1.4.20	Quantitative Determination of EPZ-6438 (ER-581982-06, E7438), EPZ-6930 (ER-897387-00), EPZ006931, and EPZ034163 in Human Plasma From Study EZH-203 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS (160331ASMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
24	5.3.1.4.21	Determination of EPZ-6438 and EPZ-6930 in Human Plasma From Clinical Study EZH-103 ([redacted]283771QB01)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](英国)	外国	社内報	参考資料	無
25	5.3.1.4.22	Analysis of Plasma Samples Derived From Humans With B-Cell Lymphomas Following Intravenous (IV) Infusion of [^{14}C]-EPZ-6438 (Tazemetostat; ~12.3 µg Containing 500 nCi) by HPLC+AMS for the Concentrations of [^{14}C]EPZ-6438 (161/001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
26	5.3.1.4.23	Quantitative Determination of EPZ-6438 (ER-581982-06, E7438), EPZ-6930 (ER-897387-00), EPZ006931, and EPZ034163 in Human Plasma From Study EZH-105 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS (161297ASMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
27	5.3.1.4.24	Quantitative Determination of Repaglinide, Repaglinide-M1, and Repaglinide-M4 in Human Plasma From Study EZH-105 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS (161293ASMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
28	5.3.1.4.25	Quantitative Determination of Fluconazole in Human Plasma From Study EZH-105 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS (161294ASMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無
29	5.3.1.4.26	Quantitative Determination of Omeprazole, 5-Hydroxy Omeprazole, and Omeprazole Sulfone in Human Plasma From Study EZH-105 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS (161295ASMB_ECM)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted](米国)	外国	社内報	参考資料	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.2.1.1	Plasma Protein Binding of ER-581982 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human (DMPKA20[redacted]-142)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
2	5.3.2.1.2	In Vitro Binding of EPZ-6438 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Plasma (161025)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
3	5.3.2.1.3	Identification of Human Plasma Binding Proteins for E7438 (AL-7384-G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
4	5.3.2.2.1	E7438: Evaluation of Metabolic Stability Using Hepatocytes and Liver Microsomes (DMPKA20[redacted]-041)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
5	5.3.2.2.2	E7438: Assessment of Metabolic Stability in Human Hepatocytes (DMPKA20[redacted]-117)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
6	5.3.2.2.3	E7438: Metabolite Identification (DMPKA20[redacted]-042)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
7	5.3.2.2.4	E7438: In Vitro Metabolism of [^{14}C]E7438 in Cryopreserved Hepatocytes of Sprague Dawley Rats, New Zealand White Rabbits, Cynomolgus Monkeys, and Humans (45N-1404)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
8	5.3.2.2.5	E7438: CYP Reaction Phenotyping (DMPKA20[redacted]-044)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
9	5.3.2.2.6	E7438: Evaluation of Potential Inhibition of CYP Activities in Human Liver Microsomal Preparations (DMPKA20[redacted]-002, DMPKA20[redacted]-171)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
10	5.3.2.2.7	E7438: Investigation of Potential Induction of CYP Forms in Human Hepatocytes (DMPKA20[redacted]-040)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
11	5.3.2.2.8	Characterization of Tazemetostat (EPZ-6438) and Metabolites in Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma, and Human Urine (14099&14430)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
12	5.3.2.2.9	Assessment of EPZ-6438 (Tazemetostat) as an Inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 Using Cryopreserved Human Hepatocytes (151294)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
13	5.3.2.2.10	Evaluation of EPZ-6930, EPZ006931 and EPZ034163 (Metabolites of EPZ-6438, Tazemetostat) as Inhibitors of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A in Human Liver Microsomes (151295)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
14	5.3.2.2.11	Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of EPZ-6438 (Tazemetostat) and a Major Metabolite EPZ-6930 (151341)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
15	5.3.2.2.12	Evaluation of EPZ-6438 (Tazemetostat) as an Inhibitor of CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A in Human Liver Microsomes (151245/151340/160432)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成年月)	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
16	5.3.2.2.13	Tazemetostat (EPZ-6438): Investigation of Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Faeces Following Oral Administration of [^{14}C]-Tazemetostat to Patients With β-Cell Lymphomas or Advanced Solid Tumours (8335444)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (英国)	外国	社内報	評価資料
17	5.3.2.3.1	In Vitro Blood to Plasma Ratio Determination of E7438 in Multiple Species (DMPKA20[redacted]-062)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
18	5.3.2.3.2	In Vitro Evaluation of E7438's Interactions With P-gp and BCRP (DMPKA20[redacted]-003)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
19	5.3.2.3.3	E7438: In Vitro Evaluation as a Potential Inhibitor and Substrate of OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3 (DMPKA20[redacted]-076)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
20	5.3.2.3.4	E7438: Evaluation of the Potential Inhibition of BSEP Using Vesicle Membranes (DMPKA20[redacted]-118)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
21	5.3.2.3.5	Assessment of 1. EPZ-6930, EPZ006931 and EPZ034163 as Inhibitors of the Transport Mediated by Human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 2. EPZ-6438 as an Inhibitor of the Transport Mediated by Human MATE1, MATE2-K and OCT2 (OPT-20[redacted]-072, OPT-20[redacted]-074, OPT-10[redacted]-101, OPT-20[redacted]-102)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
22	5.3.2.3.6	Assessment of EPZ-6438 (Tazemetostat) as a Substrate of Human OATP1B1, OATP1B3 and MATE1 (OPT-20[redacted]-073 and OPT-20[redacted]-103)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.3.4.1	EZH-105: TAZEMETOSTAT (EPZ-6438) AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO-PART, PHASE 1 STUDY TO CHARACTERIZE THE EFFECTS OF A MODERATE CYP3A INHIBITOR ON THE PHARMACOKINETICS OF TAZEMETOSTAT (EPZ-6438) (PART A), THE EFFECTS OF TAZEMETOSTAT ON THE PHARMACOKINETICS OF CYP2C8 AND CYP2C19 SUBSTRATES, AND THE EFFECT OF INCREASED GASTRIC PH ON THE PHARMACOKINETICS OF TAZEMETOSTAT (PART B) IN SUBJECTS WITH B-CELL LYMPHOMAS OR ADVANCED SOLID TUMORS Interim Synoptic Clinical Study Report	Epizyme, Inc.	2017.3～実施中 （データカットオフ日：2019.5.24）	3施設 （米国）	外国	社内報	参考資料	有
2	5.3.3.4.2	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO-PART, PHASE 1 STUDY TO CHARACTERIZE THE EFFECTS OF A MODERATE CYP3A INHIBITOR ON THE PHARMACOKINETICS OF TAZEMETOSTAT (EPZ-6438) (PART A), THE EFFECTS OF TAZEMETOSTAT ON THE PHARMACOKINETICS OF CYP2C8 AND CYP2C19 SUBSTRATES, AND THE EFFECT OF INCREASED GASTRIC PH ON THE PHARMACOKINETICS OF TAZEMETOSTAT (PART B) IN SUBJECTS WITH B-CELL LYMPHOMAS OR ADVANCED SOLID TUMORS Noncompartmental Pharmacokinetic Analysis Report for Protocol EZH-105	Epizyme, Inc.	2019.2 （報告書作成年月）	Epizyme, Inc. （米国）	外国	社内報	参考資料	有

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
3	5.3.3.4.2-2	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO-PART, PHASE 1 STUDY TO CHARACTERIZE THE EFFECTS OF A MODERATE CYP3A INHIBITOR ON THE PHARMACOKINETICS OF TAZEMETOSTAT (EPZ-6438) (PART A), THE EFFECTS OF TAZEMETOSTAT ON THE PHARMACOKINETICS OF CYP2C8 AND CYP2C19 SUBSTRATES, AND THE EFFECT OF INCREASED GASTRIC PH ON THE PHARMACOKINETICS OF TAZEMETOSTAT (PART B) IN SUBJECTS WITH B-CELL LYMPHOMAS OR ADVANCED SOLID TUMORS Noncompartmental Pharmacokinetic Analysis Report Addendum for Protocol EZH-105	エーザイ株式会社	2020.6 （報告書作成年月）	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料	有
4	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics and Simulation of tazemetostat in patients with Cancer (CPMS-E7438-001R-v1)	[redacted] （米国）	20[redacted]	[redacted] （米国）	外国	社内報	参考資料	有

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.2.1	PHASE 1 PORTION OF STUDY E7438-G000-101: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE 1/2 STUDY OF TAZEMETOSTAT (EZH2 HISTONE METHYL TRANSFERASE [HMT] INHIBITOR) AS A SINGLE AGENT IN SUBJECTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS OR WITH B CELL LYMPHOMAS AND TAZEMETOSTAT IN COMBINATION WITH PREDNISOLONE IN SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA (Protocol Number: E7438-G000-101)	Epizyme, Inc.	2013.6-2016.9	2施設 （フランス）	外国	社内報	評価資料	有
2	5.3.5.2.2	An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B cell Lymphomas NONCOMPARTMENTAL PHARMACOKINETIC ANALYSIS REPORT (Protocol Number: E7438-G000-101)	Epizyme, Inc.	2019.10 （報告書作成年月）	Epizyme, Inc. （米国）	外国	社内報	評価資料	有
3	5.3.5.2.2-2	An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B cell Lymphomas NONCOMPARTMENTAL PHARMACOKINETIC ANALYSIS REPORT ADDENDUM (Protocol Number: E7438-G000-101)	エーザイ株式会社	2020.6 （報告書作成年月）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料	有
4	5.3.5.2.3	Phase 2 Portion of Study E7438-G000-101: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects with Advanced Solid Tumors or with B Cell Lymphomas and Tazemetostat in Combination with Prednisolone in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma (Protocol Number: E7438-G000-101)	Epizyme, Inc.	2015.7～実施中 （データカットオフ日：2019.8.9）	38施設 （欧州，北米）	外国	社内報	評価資料	有

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
5	5.3.5.2.4	A Phase 1 Study of Tazemetostat in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (Protocol Number: E7438-J081-106)	エーザイ株式会社	2017.1～実施中（データカットオフ日：2019.5.21）	2施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
6	5.3.5.2.5	A Phase 1 Study of Tazemetostat in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM (Protocol Number: E7438-J081-106)	エーザイ株式会社	2017.1～実施中（データカットオフ日：2019.12.2）	2施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
7	5.3.5.2.6	A Phase 2 Study of Tazemetostat in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma with EZH2 Gene Mutation (Protocol Number: E7438-J081-206)	エーザイ株式会社	2018.4～実施中（データカットオフ日：2019.12.2）	28施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.3.1	タゼメトスタットの安全性に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料	有

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表　(外国E7438-G000-101試験：第1相パート)	Epizyme, Inc.	2013.6-2016.9	2施設 (フランス)	外国	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	症例一覧表　(外国E7438-G000-101試験：第2相パート)	Epizyme, Inc.	2015.7～実施中 (データカットオフ日:2019.8.9)	38施設 (欧州，北米)	外国	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	症例一覧表　(国内E7438-J081-106試験)	エーザイ株式会社	2017.1～実施中 (データカットオフ日:2019.5.21)	2施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	症例一覧表　(国内E7438-J081-206試験)	エーザイ株式会社	2018.4～実施中 (データカットオフ日:2019.12.2)	28施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	有害事象一覧表　(外国E7438-G000-101試験：第1相パート)	Epizyme, Inc.	2013.6-2016.9	2施設 (フランス)	外国	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	有害事象一覧表　(外国E7438-G000-101試験：第2相パート)	Epizyme, Inc.	2015.7～実施中 (データカットオフ日:2019.8.9)	38施設 (欧州，北米)	外国	社内報	評価資料