

審議結果報告書

令和3年11月10日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ハイヤスタ錠10mg
[一般名] ツシジノスタット
[申請者名] Huya Japan合同会社
[申請年月日] 令和3年8月16日

[審議結果]

令和3年11月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

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。
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。

審査報告書

令和3年10月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ハイヤスタ錠 10 mg
[一般名] ツシジノスタット
[申請者] Huya Japan 合同会社
[申請年月日] 令和3年8月16日
[剤形・含量] 1錠中にツシジノスタット 10 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (27薬) 第373号、平成27年12月18日付け薬生審査発1218第1号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患及び不整脈 (QT 間隔延長を含む) について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40 mg を週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(変更なし)

[承認条件]

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。
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。

審査報告 (1)

令和3年8月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ハイヤスタ錠 10 mg
[一般名]	ツシジノスタット
[申請者]	Huya Japan 合同会社
[申請年月日]	令和3年8月16日
[剤形・含量]	1錠中にツシジノスタット 10 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 <u>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回 40 mg を週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
-------------	--

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	12
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	13

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、中国 Shenzhen Chipscreen Biosciences 社により創製された HDAC 阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、ヒストン等の脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2021年6月に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

PTCL に対する臨床開発として、海外において、中国 Shenzhen Chipscreen Biosciences 社により再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験 (TG0902CDM 試験) が 2009 年 5 月から実施された。また、申請者により再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第 II b 相試験 (203 試験) が 2017 年 3 月から実施された。

なお、2021 年 7 月時点において、本薬は再発又は難治性の PTCL に係る効能・効果にて 1 カ国で承認されている。

本邦においては、上記の 203 試験への患者登録が 2017 年 3 月から開始された。

今般、203 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の PTCL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2015 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (27 薬) 第 373 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I 相試験及び国際共同第 II b 相試験各 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	201	I	再発又は難治性の NHL 患者	14 ①7 ②7	本薬 1 日 1 回①30 又は②40 mg を週 2 回（第 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目）、食後に経口投与	安全性 PK
	国際共同	203	II b	再発又は難治性の PTCL 患者	55	本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回*、食後に経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	TG0902CDM	II	再発又は難治性の PTCL 患者	102 ①19 ②83	①1 サイクルを 6 週間とし、第 1、2、4 及び 5 週目に本薬 1 日 1 回 30 又は 50 mg を週 2 回、食後に経口投与 ②本薬 1 日 1 回 30 mg を週 2 回、食後に経口投与	有効性 安全性

*：投与間隔は 3 又は 4 日と設定された

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.R.3 安全性について」の項に記載した。また、201 試験及び TG0902CDM 試験¹⁾については、初回承認申請時に提出され、評価済みであることから（「令和 3 年 5 月 11 日付け審査報告書 ハイヤスタ錠 10 mg」参照）、試験成績の概略の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 II b 相試験（CTD 5.3.5.2-1：203 試験<2017 年 3 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：50～60 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本及び韓国の 2 カ国、31 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回（投与間隔は 3 又は 4 日）、食後に経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 74 例のうち²⁾、55 例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 39 例）。また、組入れ基準をすべて満たした上で本薬が投与された患者のうち、投与開始後に画像評価又は臨床所見により 1 回以上の有効性評価が実施された患者（49 例）が FAS³⁾ とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 37 例）。さらに、FAS のうち、①1 サイクル（28 日間）の本薬の投与が終了した患者、又は②第 1 サイクルにおいて疾患進行のため本薬の投与を中止した患者で、

¹⁾ TG0902CDM 試験のピボタルパートにおいて、本薬 1 日 1 回 30 mg を週 2 回、食後に経口投与した際の奏効率（最良効果）の結果は、32.9%（26/79 例）であった。なお、TG0902CDM 試験（2009 年 5 月～2012 年 9 月に実施）の終了後に 201 試験が実施（2014 年 6 月～2016 年 10 月）され、日本人患者に対する用法・用量等の検討が行われた。

²⁾ 16 例は組入れ基準を満たさず、3 例は同意撤回のため本薬が投与されなかった。

³⁾ 本薬が投与された 55 例から、治験実施計画書からの逸脱 4 例、中央判定により PTCL でないと判定された症例 2 例が除外された。

かつ本薬が1回以上投与された患者(46例)がPPS⁴⁾とされ、有効性の主要な解析対象とされた(うち、日本人患者は34例)。なお、有効性の結果については、特に記載のない限り、PPSの結果を記載する。

有効性について、全体集団及び日本人集団における、主要評価項目とされたLugano分類に含まれる治療効果判定規準(J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68)を一部改変した基準⁵⁾に基づく中央判定による奏効率⁶⁾の結果は、表2のとおりであった。

表2 最良総合効果及び奏効率(中央判定、PPS、20■■年■■月■■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 46例	日本人集団 34例
CR	5 (10.9)	3 (8.8)
PR	16 (34.8)	15 (44.1)
SD	12 (26.1)	8 (23.5)
PD	13 (28.3)	8 (23.5)
奏効 (CR又はPR) (奏効率 [95%CI] (%) *)	21 (45.7 [30.9, 61.0])	18 (52.9 [35.1, 70.2])

*: 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、再発⁷⁾のPTCL患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は53.6 [33.9, 72.5] (15/28例)、難治性⁸⁾のPTCL患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は33.3 [13.3, 59.0] (6/18例)であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後から30日以内の死亡は1/55例(1.8%、肺炎)に認められ、本薬との因果関係は否定された(日本人患者における死亡は認められなかった)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国際共同第IIb相試験(203試験)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成24年9月5日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、203試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

⁴⁾ FAS 49例から、有害事象又は同意撤回による第1サイクル中の本薬の投与中止3例が除外された。

⁵⁾ 皮膚病変が認められる場合には、皮膚病変に対してはmodified Severity Weighted Assessment Tool (Arch Dermatol 2002; 138: 42-8及びJ Clin Oncol 2011; 29: 2598-607)に基づき評価が行われ、当該評価結果も含めて最良総合効果が判定された。

⁶⁾ 再発又は難治性のPTCLに対する既存治療の奏効率(J Clin Oncol. 2011; 29: 1182-89、J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-63等)を考慮し、閾値奏効率は10%と設定された。

⁷⁾ 直近の治療に対してCR、CRu又はPRであった患者。

⁸⁾ 直近の治療に対してSD又はPDであった患者。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

203 試験において、主要評価項目とされた Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準⁵⁾に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (10%) を上回った (7.1.1.1 参照)。また、FAS における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準⁵⁾に基づく中央判定による奏効率 (%) [95%CI] は 42.9 [28.8, 57.8] (21/49 例) であった。

なお、ベースライン時に評価病変がある症例における節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ (二方向積和) の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、11.5 [5.4, NE] であった⁹⁾。



図 1 節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ (二方向積和) の最大変化率
(Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準、203 試験、PPS、中央判定)

また、203 試験の日本人集団での、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準⁵⁾に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 52.9 [35.1, 70.2] であり、全体集団の結果と比較して明確な差異は認められなかった (7.1.1.1 参照)。

申請者は、203 試験において主要評価項目とされた Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準⁵⁾に基づく奏効率について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁹⁾ 奏効期間の範囲は、0~15.0 カ月であった。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む））（「令和 3 年 5 月 11 日付け審査報告書 ハイヤスタ錠 10 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

203 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

表 3 安全性の概要（203 試験）

	例数 (%)		
	全体集団 55 例	日本人集団 39 例	外国人集団 16 例
全有害事象	55 (100)	39 (100)	16 (100)
うち、本薬との因果関係が否定できない事象	51 (92.7)	39 (100)	12 (75.0)
Grade 3 以上の有害事象	46 (83.6)	34 (87.2)	12 (75.0)
死亡に至った有害事象	1 (1.8)	0	1 (6.3)
重篤な有害事象	14 (25.5)	11 (28.2)	3 (18.8)
投与中止に至った有害事象	18 (32.7)	15 (38.5)	3 (18.8)
休薬に至った有害事象	37 (67.3)	28 (71.8)	9 (56.3)
減量に至った有害事象	21 (38.2)	16 (41.0)	5 (31.3)

203 試験において、日本人集団又は外国人集団のいずれかで発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 日本人集団又は外国人集団のいずれかで発現率が 20%以上の有害事象 (203 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体集団 55 例		日本人集団 39 例		外国人集団 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (100)	46 (83.6)	39 (100)	34 (87.2)	16 (100)	12 (75.0)
血液及びリンパ系障害						
貧血	18 (32.7)	9 (16.4)	14 (35.9)	7 (17.9)	4 (25.0)	2 (12.5)
血小板減少症	15 (27.3)	11 (20.0)	9 (23.1)	7 (17.9)	6 (37.5)	4 (25.0)
好中球減少症	11 (20.0)	5 (9.1)	9 (23.1)	3 (7.7)	2 (12.5)	2 (12.5)
胃腸障害						
下痢	17 (30.9)	1 (1.8)	14 (35.9)	0	3 (18.8)	1 (6.3)
悪心	12 (21.8)	0	9 (23.1)	0	3 (18.8)	0
一般・全身障害及び投与部位 の状態						
発熱	11 (20.0)	0	5 (12.8)	0	6 (37.5)	0
倦怠感	8 (14.5)	0	8 (20.5)	0	0	0
臨床検査						
血小板数減少	31 (56.4)	17 (30.9)	26 (66.7)	15 (38.5)	5 (31.3)	2 (12.5)
好中球数減少	20 (36.4)	15 (27.3)	18 (46.2)	13 (33.3)	2 (12.5)	2 (12.5)
白血球数減少	18 (32.7)	9 (16.4)	18 (46.2)	9 (23.1)	0	0
リンパ球数減少	11 (20.0)	8 (14.5)	11 (28.2)	8 (20.5)	0	0
GGT 増加	8 (14.5)	3 (5.5)	8 (20.5)	3 (7.7)	0	0
血中 ALP 増加	8 (14.5)	1 (1.8)	8 (20.5)	1 (2.6)	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	13 (23.6)	2 (3.6)	8 (20.5)	2 (5.1)	5 (31.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	6 (10.9)	0	2 (5.1)	0	4 (25.0)	0

203 試験において、死亡に至った有害事象は肺炎 1 例 (1.8%) であり、本薬との因果関係は否定された。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は発熱性好中球減少症 2 例 (3.6%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 5%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少 4 例 (7.3%) 及び血小板数減少 3 例 (5.5%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少 13 例 (23.6%)、好中球数減少 12 例 (21.8%)、血小板減少症 7 例 (12.7%) 及び好中球減少症 5 例 (9.1%) であった。発現率が 5%以上の本薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少 8 例 (14.5%)、血小板数減少 5 例 (9.1%) 及び血小板減少症 4 例 (7.3%) であった。

203試験において、外国人集団と比較して日本人集団で、発現が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、血小板数減少 (日本人集団: 26例 (66.7%)、外国人集団: 5例 (31.3%)、以下、同順)、白血球数減少 (18例 (46.2%)、0例)、好中球数減少 (18例 (46.2%)、2例 (12.5%))、リンパ球数減少 (11例 (28.2%)、0例)、倦怠感 (8例 (20.5%)、0例)、GGT増加 (8例 (20.5%)、0例) 及び血中ALP増加 (8例 (20.5%)、0例) であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、血小板数減少 (15例 (38.5%)、2例 (12.5%))、好中球数減少 (13例 (33.3%)、2例 (12.5%))、白血球数減少 (9例 (23.1%)、0例)、リンパ球数減少 (8例 (20.5%)、0例) 及びリンパ球減少症 (4例 (10.3%)、0例) であった。同様に、発現率が10%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板数減少 (11例 (28.2%)、1例 (6.3%)) 及び好中球数減少 (10例 (25.6%)、2例 (12.5%)) であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象、並びに発現率が10%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、再発又は難治性の PTCL と既承認の効能・効果（再発又は難治性の ATLL）との間における本薬の安全性の差異について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした 203 試験及び再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした 210 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（203 試験及び 210 試験）

	例数 (%)	
	203 試験 55 例	210 試験 23 例
全有害事象	55 (100)	23 (100)
Grade 3 以上の有害事象	46 (83.6)	18 (78.3)
死亡に至った有害事象	1 (1.8)	0
重篤な有害事象	14 (25.5)	7 (30.4)
投与中止に至った有害事象	18 (32.7)	9 (39.1)
休薬に至った有害事象	37 (67.3)	10 (43.5)
減量に至った有害事象	21 (38.2)	4 (13.0)

210 試験と比較して 203 試験で、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板減少症（203 試験：15 例（27.3%）、210 試験：3 例（13.0%）、以下、同順）、好中球減少症（11 例（20.0%）、1 例（4.3%））、リンパ球数減少（11 例（20.0%）、2 例（8.7%））、血中 ALP 増加（8 例（14.5%）、1 例（4.3%））及び咳嗽（6 例（10.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（11 例（20.0%）、3 例（13.0%））、リンパ球数減少（8 例（14.5%）、1 例（4.3%））及びリンパ球減少症（4 例（7.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象、並びに発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

203 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び外国人集団と比較して日本人集団で発現率が高かった有害事象並びに 210 試験と比較して 203 試験で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の PTCL 患者に対しても本薬投与は忍容可能であると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下のように設定されていた。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を、申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン¹⁰⁾ 及び血液学の代表的な教科書¹¹⁾ における、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の記載はなかった。

申請者は、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL は極めて希少な疾患であり、当該 PTCL 患者の予後は不良である。本邦において再発又は難治性の PTCL に対して承認されている抗悪性腫瘍剤（モガムリズマブ（遺伝子組換え）、フォロデシン塩酸塩、プララトレキサート、ロミデプシン、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）及びデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え））は、いずれも検証的な試験成績は得られておらず、標準的な治療は確立されていない。以上のような状況において、非対照試験である 203 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬と上記の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）は、再発又は難治性の患者に加えて未治療の患者に対しても投与可能¹²⁾ であるが、再発又は難治性の PTCL 患者に対しては、本薬と臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていない。また、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤についても、本薬と臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていない。以上より、本薬と上記の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるものの、各薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象となる患者の病理組織型について、以下のように説明している。

203 試験に組み入れられた病理組織型別の Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準⁵⁾ に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率は表 6 のとおりであり、PTCL のうち、PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL 及び腸管症関連 T 細胞リンパ腫については、本薬投与により奏効が認められていることから、当該病理組織型に対して本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

¹⁰⁾ NCCN ガイドライン（v.1.2021）及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編）

¹¹⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA）、Williams Hematology, 10th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2021, USA）

¹²⁾ 未治療の患者（CD30 陽性）に対しては、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用による。

表 6 病理組織型別の最良総合効果及び奏効率 (203 試験、中央判定、PPS)

病理組織型	例数 (%)	最良総合効果				奏効 (CR 又は PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	
PTCL-NOS	34 (73.9)	3	9	10	12	12 (35.3)
AITL	8 (17.4)	2	5	1	0	7 (87.5)
ALK 陰性 ALCL	3 (6.5)	0	1	1	1	1 (33.3)
腸管症関連 T 細胞リンパ腫	1 (2.2)	0	1	0	0	1 (100)

PTCL は、WHO 分類 (2008) では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される組織型である。成熟 T/NK 細胞腫瘍は、主な病変部位に基づき「節性」、「節外性」、「白血病型」、「皮膚型」の 4 つに分類される。このうち、①「白血病型」に分類される組織型¹³⁾ 及び「皮膚型」に分類される組織型¹⁴⁾ については、その他の病理組織型と病態、予後及び治療体系が異なること、②ENKL については、HDAC 阻害剤の投与により EBV 再活性化のリスクがあることを考慮し (Annals of Oncology 2016; 27: 508-13)、それぞれ 203 試験の組入れ対象から除外した。

一方、下記の点等を考慮すると、203 試験に組み入れられなかった病理組織型 (肝脾 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫及び ALK 陽性 ALCL) については、本薬の投与が許容されると考える。

- 本薬の腫瘍細胞に対する増殖抑制作用は、HDAC 阻害作用を介した遺伝子発現の調節による細胞周期の停止、アポトーシスの誘導等によると考えられ、HDAC 1、2 及び 3 の発現上昇が認められている PTCL に対して腫瘍増殖抑制作用が期待されること。
- PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL 及び腸管症関連 T 細胞リンパ腫患者に対する本薬の一定の有効性が示されていること等を考慮すると、203 試験の組入れ対象であったものの組み入れられなかった病理組織型の PTCL 患者に対しても、本薬の有効性は期待できると考えること。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、実際に組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を再発又は難治性の PTCL と設定することは可能と考える。なお、本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設において行うことが適切と考えることから、当該内容に関する注意喚起も設定する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象となる患者の病理組織型に関する上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、203 試験の組入れ対象とされた患者についても記載し、効能・効果に関連する注意の項において、上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

- 再発又は難治性の PTCL 患者に対して OS の延長が期待できる標準的治療はなく (7.R.4.1 参照)、病理組織型に応じた標準的治療も確立されていないこと。
- 再発又は難治性の PTCL の患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること。

¹³⁾ T 細胞性前リンパ球白血病、T 細胞大顆粒リンパ球白血病、アグレッシブ NK 細胞白血病及び AITL。

¹⁴⁾ 菌状息肉症、セザリイ症候群、皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症等。

- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40 mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、既承認の効能・効果（再発又は難治性のATLL）と同じ、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量ステップ

開始用量	40 mg
ステップ1 (1段階減量)	30 mg
ステップ2 (2段階減量)	20 mg
ステップ3	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用 ^注		処置
好中球減少	下記以外の1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	7日間を超えて持続する500 /mm ³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに基づく

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、本薬の用法・用量及び用量調節について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ相試験（201 試験）において、30 mg コホートと 40 mg コホートの安全性プロファイルは概ね同様であり、かつ本薬 1 日 1 回 40 mg の週 2 回投与までの忍容性が確認されたこと（「令和 3 年 5 月 11 日付け審査報告書 ハイヤスタ錠 10 mg」参照）等に基づき、国際共同第Ⅱb 相試験（203 試験）の用法・用量を本薬 1 日 1 回 40 mg の週 2 回投与と設定した。その結果、203 試験において、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。なお、本薬の用量調節基準について、203 試験では既承認の効能・効果で設定されていた基準と同様の基準が設定されたことから、用法・用量に関連する注意の項に設定されている本薬の休薬、減量、中止の目安については、既承認内容から変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、203 試験（再発又は難治性の PTCL 患者）と 210 試験（再発又は難治性の ATLL 患者）との間で、本薬投与時の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.3.1 参照）を考慮し、既承認の再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬投与時の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査（全例調査）における安全性検討事項と同一の事象（骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む））を設定した。

調査予定症例数については、203 試験における有害事象の発現率等を考慮し、170 例と設定した。

観察期間については、203 試験における上記の安全性検討事項に設定した事象の発現時期を考慮し、24 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬投与時の安全性情報は極めて限られていること、及び②現時点で再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年10月7日

申請品目

[販売名] ハイヤスタ錠 10 mg
[一般名] ツシジノスタット
[申請者] Huya Japan 合同会社
[申請年月日] 令和3年8月16日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国際共同第IIb相試験(203試験)において、主要評価項目とされたLugano分類に含まれる治療効果判定規準を一部改変した基準に基づく中央判定による奏効率[95%CI](%)は45.7[30.9, 61.0](21/46例)であり、奏効率の95%CIの下限值は、事前に設定された閾値奏効率(10%)を上回ったこと等から、再発又は難治性のPTCL患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のPTCL患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(骨髄抑制、感染症、ILD及び不整脈(QT間隔延長を含む))であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ①既承認のHDAC阻害剤ではウイルスの再活性化が発現する旨が報告されていること、②203試験では、上記①による懸念から、EBV再活性化のリスクを考慮し、ENKLの病理組織型の患者は組入

れ対象とされなかったことを踏まえ、本薬投与によるウイルスの再活性化について、注意喚起を行うことが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、本薬投与によるウイルスの再活性化の発現状況を確認した結果、現時点でウイルスの再活性化に関する新たな事象は認められなかった。しかしながら、専門委員からの指摘を踏まえ、同様の作用機序を有する HDAC 阻害剤においてウイルスの再活性化が発現することが報告されている旨、及び 203 試験において EBV 再活性化の懸念から ENKL が組入れ対象から除外されていた旨については、資材等で情報提供することが適切と判断した。また、ウイルスの再活性化により発現する有害事象については、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、203試験の組入れ対象とされた患者、並びに実際に組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 副作用が発現した際の、本薬の休薬等の目安について

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、調査予定症例数を 170 例、観察期間を 24 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は、本調査を製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者を対象とする調査として実施する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 7 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 8 及び 9 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 7 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">• 感染症• 骨髄抑制• ILD	<ul style="list-style-type: none">• 不整脈（QT 間隔延長を含む）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし。

表 8 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした市販直後調査 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした市販直後調査 再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（203 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした市販直後調査による情報提供 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 9 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与されたすべての再発又は難治性の PTCL 患者
観察期間	24 週間
調査予定症例数	170 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病理組織型、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、抗腫瘍効果等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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。
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。

[警告] (変更なし)

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族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。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫〉

1. 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

2. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

3. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

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。
2. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量ステップ

開始用量	40 mg
ステップ 1 (1段階減量)	30 mg
ステップ 2 (2段階減量)	20 mg
ステップ 3	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用 ^注		処置
好中球減少	下記以外の 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	7日間を超えて持続する 500 /mm ³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の 50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する 50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象 (臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AITL	angioidimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRu	unconfirmed complete response	不確定完全奏効
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
ENKL	extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HDAC	histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in T-cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
WHO	World Health Organization	世界保健機関
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
201 試験		HBI-8000-201 試験
203 試験		HBI-8000-203 試験
210 試験		HBI-8000-210 試験
本薬		ツシジノスタット