

ハイスタ錠 10mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は Huya Japan 合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Huya Japan 合同会社

ツシジノスタット ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid. デオキシリボ核酸
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NSCLC	non-small cell lung cancer 非小細胞肺がん
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
RCC	renal cell carcinoma 腎細胞がん

目次

	頁
略号一覧表.....	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ツシジノスタット（中国では chidamide）（以下、本薬）は、中国の Shenzhen Chipscreen Biosciences Co., Ltd.（以下、Chipscreen 社）により発見・開発された。米国カリフォルニア州サンディエゴ市に本社を置く HUYABIO International, LLC（以下、HUYABIO 社）は、本化合物について中国以外の国・地域での開発販売権を取得している。本申請資料において、ツシジノスタット（一般名：JAN）、chidamide（中国名）及び HBI-8000（薬剤コード番号）の用語を同一化合物を指す用語として用いた。特に中国での本薬の開発及び使用に関する事項については chidamide の化合物名を用いている。

本薬は、ベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤の 1 つであり、クラス I の HDAC の触媒ポケットを阻害するように設計されている。本薬は、経口投与で吸収が可能な、がん細胞関連 HDAC を低 nM 濃度で阻害する阻害剤であり、デオキシリボ核酸（DNA）配列を改変することなく、遺伝子発現を変化させる。したがって本薬は、腫瘍細胞にみられる複数の異常な遺伝子、抑制された遺伝子、又は過剰な遺伝子の発現を変化させることができる。

本薬の開発は、中国の Chipscreen 社で開始された。中国では、進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験（TG0702CDM 試験）において本薬を評価し、安全性及び忍容性が確認された。中国での承認取得を目的に、本薬単独療法の第 2 相ピボタル試験が、再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に実施され（TG0902CDM 試験）、意義のある有効性及び良好な安全性が示され、当該試験成績に基づき 2014 年 12 月に再発又は難治性 PTCL に対する承認を取得した。また、2019 年 11 月に中国において、局所進行性又は転移性の乳癌に対するアロマターゼ阻害剤との併用投与での治療での承認も得た。本薬は、中国では、Chipscreen 社により皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）及び非小細胞肺癌（NSCLC）を対象として試験が実施されている。

米国では、固形がん又はリンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験（HBI-8000-101 試験）、並びに本薬の安全性及び有効性を評価する第 1b/2 相試験（HBI-8000-302 試験）の第 1b 相試験部分[進行性 NSCLC、腎細胞がん（RCC）及び黒色腫患者を対象とした本薬とニボルマブとの併用投与]を完了した。HBI-8000-302 試験の第 2 相部分（黒色腫患者を対象としたニボルマブ併用投与時の有効性及び安全性評価）については、現在実施中である。

日本では、日本人非ホジキンリンパ腫（NHL）患者（ATL 患者を含む）を対象とした第 1 相試験（HBI-8000-201 試験）を 2014 年 6 月より開始した。HBI-8000-201 試験成績により、本薬の許容可能な忍容性が示され、日本人 NHL 患者に対して臨床的に有効であることが示唆されたことから、再発又は難治性の ATL 患者を対象とした第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）及び再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験）が、それぞれ 2016 年 11 月及び 2017 年 3 月より実施された。HBI-8000-210 試験は国内臨床試験として実施した一方で、HBI-8000-203 試験は日本及び韓国で実施した。再発又は難治性の ATL に対しては、HBI-8000-210 試験の主解析結果に基づき 2020 年 9 月 30 日に医薬品製造販売承認申請を行い、2021 年 6 月 23 日に「ハイヤスタ錠 10mg」の販売名で「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得した。

今般、HBI-8000-203 試験成績より、本薬は再発又は難治性の PTCL に対しても新たな治療選択肢の一つとなる可能性が示唆されたことから、再発又は難治性の PTCL に対する効能追加申請を行うこととした。本計画は 20 年 月 日 実施した医薬品 相談（ ）において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の合意を得た（1.13.2-4）。

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については、2.4 項及び 2.5 項に要約した。

非臨床試験については、HBI-8000 は、再発又は難治性 ATL 患者に対する治療剤としての使用を裏付けるため、薬理試験、薬物動態試験及び非臨床安全性試験を含む包括的な非臨床試験プログラムの中で評価されており、PTCL について特異的な非臨床試験は実施していない。従って、PTCL のための効能追加承認申請に関する非臨床 CTD モジュールは本質的に初回承認申請時のモジュールと同一である。非臨床薬物動態及び毒性試験データには初回承認申請時のデータからの変更はないことより、予定する効能追加承認申請に際して新たなモジュールの提示は行わないこととし、非臨床薬物動態及び毒性データについては、本非臨床試験概括評価のみを 2.4 項に提示した。

臨床試験については、再発又は難治性の PTCL に関する臨床データパッケージに含めた臨床試験に関する開発の経緯を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1 再発又は難治性の PTCL に関する臨床試験の経緯

国／地域	相	治験実施 計画書番号	対象患者	試験期間
国内（時系列）				
日本	1	HBI-8000-201	NHL 患者（ATL 患者を含む）	2014 年 6 月～2016 年 10 月
日本／韓国	2b	HBI-8000-203	PTCL 患者	2017 年 3 月～20 年 月（主解析のデータカットオフ日、試験継続中）
海外（時系列）				
中国	2	TG0902CDM	PTCL 患者	2009 年 3 月～2012 年 9 月（最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日）

ATL = 成人 T 細胞白血病リンパ腫; NHL = 非ホジキンリンパ腫; NSCLC = 非小細胞肺癌; PTCL = 末梢性 T 細胞リンパ腫; RCC = 腎細胞がん

ツシジノスタット ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Huya Japan 合同会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2021 年 7 月 31 日時点で、ツシジノスタットは外国では中国 1 カ国でのみ承認を取得しており（表 1.6.1-1）、米・英・独・仏・加・豪、及びその他 EU 地域では承認されていない。なお、中国では chidamide を化合物名（慣用名）として用いている。

表 1.6.1-1 外国における承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
中国	Epidaza [®]	2014 年 12 月 23 日	錠剤、5 mg	1 種類以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）	成人における推奨用量は、1 回 30 mg（6 錠）の週 2 回投与である。投与間隔は 3 日以上空けること（例えば、月・木、火・金、又は水・土等）。食事の 30 分後に服用すること。
		2019 年 11 月 18 日	錠剤、5 mg	内分泌療法後に再発又は進行した閉経後のホルモン受容体陽性、HER2 陰性、局所進行性又は転移性の乳癌	成人における推奨用量は、1 回 30 mg（6 錠）を週 2 回である。投与間隔は 3 日以上空けること（例えば、月・木、火・金、又は水・土等）。食事の 30 分後に服用すること。アロマターゼ阻害剤であるエキセメスタンと併用する場合、エキセメスタンの推奨用量は 1 日 1 回 25 mg である。

HER2：ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 中国添付文書

1.6.2.1.1 中国語原文版添付文書

1.6.2.1.2 日本語翻訳版添付文書

1.6.2.2 企業中核データシート

核准日期：2014 年 12 月 23 日
修改日期：2015 年 01 月 19 日
修改日期：2015 年 05 月 29 日
修改日期：2016 年 05 月 13 日
修改日期：2017 年 12 月 13 日
修改日期：2018 年 05 月 03 日
修改日期：2019 年 08 月 15 日
修改日期：2019 年 11 月 18 日

西达本胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

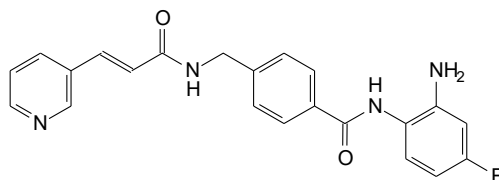
通用名称：西达本胺片
商品名称：爱谱沙®（英文：Epidaza®）
英文名称：Chidamide Tablets
汉语拼音：Xidaben'an Pian

【成份】

本品主要成份为西达本胺。

化学名称：N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺

化学结构式：



分子式：C₂₂H₁₉FN₄O₂

分子量：390.42

【性状】

本品为类白色片。

【适应症】

1. 用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者。该适应症是基于单臂临床研究的客观缓解率结果给予的有条件批准。有关本品用药后长期生存方面的获益尚未得到证实，随机对照设计的确证性临床试验正在进行中。
2. 联合芳香化酶抑制剂用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

【规格】

5mg

【用法用量】

本品需在有经验的医生指导下使用。

推荐剂量及方式

西达本胺片为口服用药，成人推荐每次服药 30 mg（6 片），每周服药两次，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等），餐后 30 分钟服用。

与芳香化酶抑制剂依西美坦联用时，依西美坦推荐剂量为 25mg/次，每天一次（具体参考依西美坦说明书）。

若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。

剂量调整

针对血液学及非血液学不良反应的剂量调整原则见下。

血液学不良反应的处理和剂量调整

在使用本品前，应进行血常规检查，相关指标满足以下条件方可开始用药：中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ 。用药期间需定期检测血常规（通常为每周一次）。

3 级或 4 级中性粒细胞降低（中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ ）时，暂停本品用药。如果出现 3 级中性粒细胞降低伴体温高于 38.5°C 或 4 级中性粒细胞降低，则应予以 G-CSF 等细胞因子治疗。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待中性粒细胞绝对值恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20 mg/次。

3 级或 4 级血小板降低（血小板计数 $< 50.0 \times 10^9/L$ ）时，暂停本品用药，给予白介素 11 或促血小板生成素（TPO）治疗；如血小板计数 $< 25.0 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时，应考虑给予成份输血治疗。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待血小板恢复至 $\geq 75.0 \times 10^9/L$ ，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20mg/次。

3 级或 4 级贫血（血红蛋白降低至 $< 8.0 \text{ g/dL}$ ）：暂停本品用药，使用红细胞生成素（EPO）治疗；当血红蛋白 $< 5.0 \text{ g/dL}$ 时，应给予成份输血。应定期检测血常规（隔天一次或至少每周两次），待血红蛋白恢复至 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ ，并经连续两次检查确认，可继续本品治疗：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20 mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20 mg/次。

针对以上血液学不良反应进行处理和剂量降低后，如果再次出现 4 级血液学不良反应或 3 级中性粒细胞降低伴体温高于 38.5°C ，应停止本品治疗。

非血液学不良反应的处理和剂量调整

如果出现 3 级非血液学不良反应，应暂停用药并给予对症治疗。医生应根据具体不良反应情况，定期进行相关项目的检查和监测，待不良反应缓解至 ≤ 1 级时可恢复西达本胺用药，但剂量应降低至 20 mg/次。如降低剂量后再次发生 ≥ 3 级不良反应，应停止西达本胺治疗。

用药过程中如果出现 4 级非血液学不良反应，应停止本品治疗。

联合用药下出现 3 级非血液学不良反应时，医生应根据具体不良反应情况判断其与相关药物的关联性；如果该不良反应与西达本胺所联合的药物相关，应参考该药物的说明书进行相应的处理和剂量调整。

特殊人群

尚缺乏肝功能损伤和肾功能损伤人群的用药信息。

【不良反应】

由于临床试验中的患者人群、观察人数及实施条件等综合情况有所不同，所研究药物在不同临床试验中所观察到的不良反应发生率可能并不一致，也可能无法准确反映出临床治疗实践中观察到的情况。

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）

西达本胺片单药在 PTCL 患者中的安全性数据，主要来源于一项关键性、单臂、开放、II 期临床试验（n=83）和一项探索性、单臂、开放、II 期临床试验（n=19）的研究结果；西达本胺片上市后 PTCL 患者单药与联合用药应用的安全性数据，主要来源于临床治疗真实世界的主动性监测结果。

临床研究不良反应情况

不良反应情况，来自以下两项临床研究。

PTCL 关键性 II 期临床试验：研究入组 83 例患者，采用每周服药两次、每次 30 mg 的服药方式，平均治疗时间为 4.4 月（范围：<1 月~37.4+月），治疗时间≥6 个月的患者有 16 例（19.3%），治疗时间超过 1 年的患者有 8 例（9.6%）。PTCL 探索性 II 期临床试验：研究入组 19 例患者，分为两个组，分别接受 30 mg/次和 50 mg/次的治疗，每周服药两次，连续服药两周后停药休息一周。所有患者的平均治疗时间为 7.6 月（范围：<1 月~52.1+月），治疗时间≥6 个月的患者有 3 例（15.8%），治疗时间超过 1 年的患者有 2 例（10.5%）。

常见不良反应

临床试验中观察到的常见不良反应有：血液学不良反应，包括血小板计数降低、白细胞或中性粒细胞计数降低、血红蛋白降低；全身不良反应，包括乏力、发热；胃肠道不良反应，包括腹泻、恶心和呕吐；代谢及营养系统不良反应，包括食欲下降、低钾血症和低钙血症；以及其他不良反应，包括头晕、皮疹等。

不良事件

表 1 列出了两项临床试验中出现的全部不良事件发生情况（以关键性试验发生率高低排序；未考虑与药物的因果关系）。

表 1 西达本胺片 PTCLII 期临床试验不良事件的发生情况

不良事件	关键性试验（N=83）		探索性试验（N=19）	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
实验室检查				
血液学				
血小板计数降低	42 (50.6)	18 (21.7)	9 (47.4)	6 (31.6)
白细胞计数降低	33 (39.8)	11 (13.3)	5 (26.3)	2 (10.5)
中性粒细胞计数降低	18 (21.7)	9 (10.8)	1 (5.3)	1 (5.3)
血红蛋白浓度降低	7 (8.4)	4 (4.8)	2 (10.5)	1 (5.3)
红细胞计数降低	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白细胞计数增加	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴细胞百分比降低	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血生化				
γ-谷氨酰转移酶升高	7 (8.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

不良事件	关键性试验 (N=83)		探索性试验 (N=19)	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
丙氨酸氨基转移酶升高	6 (7.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌酸磷酸激酶升高	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (5.3)	0 (0.0)
血肌酸磷酸激酶 MB 降低	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血钾降低	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血钙降低	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血胆红素升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌酐升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血肌红蛋白升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血磷降低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心电图				
QTc 间期延长	11 (13.3)	1 (1.2)	2 (10.5)	0 (0.0)
尿分析				
尿蛋白	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿葡萄糖	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿胆原	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫				
血免疫球蛋白 G 降低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血免疫球蛋白 G 升高	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性状况				
乏力	8 (9.6)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)
发热	7 (8.4)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)
疲乏	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外周水肿	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)
软组织炎症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃肠道系统疾病				
腹泻	7 (8.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
恶心	7 (8.4)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
呕吐	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (5.3)	0 (0.0)
口腔溃疡	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牙疼	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
口咽疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)

不良事件	关键性试验 (N=83)		探索性试验 (N=19)	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
代谢及营养性疾病				
食欲下降	7 (8.4)	2 (2.4)	1 (5.3)	0 (0.0)
低钾血症	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低钙血症	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心脏疾病				
心包积液	6 (7.2)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
感染及传染性疾病				
肺部感染	5 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上呼吸道感染	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻窦炎	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性鼻窦炎	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道感染	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坏疽	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮肤及皮下组织疾病				
皮疹	4 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
过敏性皮炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘙痒	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神经系统疾病				
头晕	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜睡	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
头痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感觉减退	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道、胸及纵膈疾病				
憋闷感	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸急促	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
咳痰	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
上气道梗阻	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
关节痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
颈痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

不良事件	关键性试验 (N=83)		探索性试验 (N=19)	
	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)	所有级别 例(%)	3/4 级* 例(%)
肢体疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴系统疾病				
淋巴结病	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
淋巴结疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾脏及泌尿系统疾病				
肾功能不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
精神疾病				
认知障碍	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管疾病				
静脉血栓	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*按美国国家癌症研究所（NCI）CTC-AE V3.0 标准分级。

严重不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 7 例患者（8.4%）发生 8 件严重不良事件（SAE），其中 1 例血小板计数降低被判定与西达本胺用药有关；1 例心源性猝死与西达本胺用药的关系无法判断；右脚趾坏疽、肠穿孔、白细胞计数增加、乳酸酸中毒各 1 例，被判定与西达本胺用药无关或可能无关；1 例患者先后发生左肺炎、右侧腋窝淋巴结肿大，被判定与西达本胺用药无关或可能无关。在探索性 II 期临床试验的 19 例患者中，有 1 例（5.3%）患者同时发生了血小板计数减少和发热，被判定与西达本胺用药有关。

导致停药的不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 14 例患者（16.9%）因不良事件导致停用西达本胺片。停药原因包括血小板计数降低 3 例（3.6%），白细胞计数降低、肝功能异常各 2 例（2.4%），食欲下降、肠穿孔、咳嗽咳痰、肺部感染及肾功能不全、乳酸酸中毒、嗜睡、白细胞计数增加各 1 例（1.2%）。在探索性 II 期临床试验的 19 例患者中，有 3 例患者（15.8%）因不良事件导致停用西达本胺片，其中有 2 例是因 2 件不良事件同时发生而停药。停药原因包括血小板计数降低 2 例（10.5%），白细胞计数降低、尿蛋白阳性和右下肢水肿各 1 例（5.3%）。

导致剂量调整的不良事件

在西达本胺片关键性 II 期临床试验的 83 例患者中，有 6 例患者（7.2%）因不良事件对剂量进行了调整，分别为：3 级血小板计数降低 3 例（3.6%），3 级白细胞计数降低 2 例（2.4%），2 级乏力、2 级食欲下降、4 级白细胞计数降低、4 级中性粒细胞计数降低和 4 级血小板计数降低各 1 例（1.2%）。其中 1 例患者将剂量调整至 25mg，服药三次后又升高至 30 mg，另外 5 例患者均调整剂量至 20 mg，并一直维持该剂量至结束试验。

上市后应用不良事件报道

西达本胺片上市后应用的安全性数据主要来自一项上市后主动监测研究。这项研究于 2015 年 3 月启动，截至 2017 年 12 月，共计对 1716 例真实世界的 PTCL 患者进行安全性随访。由于本项安全性数据监测为非干预性研究，大部分患者服用西达本胺片时还联合了其他抗肿瘤药物，因此不能可靠地估计不良事件发生与西达本胺片的因果关系。

西达本胺片上市后主动监测研究不良事件报告率见表 2。

表 2 西达本胺片上市后主动监测研究不良事件报告情况 (n=1716)

不良事件	所有级别 例 (%)	3/4 级 例 (%)
各类检查		
血液学		
中性粒细胞计数降低	798(46.51)	335 (19.52)
血小板计数降低	784 (45.69)	317 (18.47)
血红蛋白降低	607 (35.37)	167 (9.73)
红细胞计数下降	17 (0.99)	10 (0.58)
血生化		
丙氨酸氨基转移酶升高	122 (7.11)	21 (1.22)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	101 (5.89)	22 (1.28)
血肌酐升高	32 (1.86)	6 (0.35)
血胆红素升高	6 (0.35)	0 (0.00)
血肌酸磷酸激酶升高	3 (0.17)	0 (0.00)
凝血酶原时间延长	1 (0.06)	/
血纤维蛋白原降低	1 (0.06)	/
球蛋白降低	1 (0.06)	0 (0.00)
血葡萄糖升高	1 (0.06)	0 (0.00)
转氨酶升高	1 (0.06)	0 (0.00)
心血管检查（不包括酶检查）		
心电图 QT 间期延长	27 (1.57)	5 (0.29)
射血分数降低	2 (0.12)	/
血压降低	3 (0.18)	/
心功能检查异常	2 (0.12)	/
尿液分析		
蛋白尿	34 (1.98)	2 (0.12)
尿潜血阳性	1 (0.06)	/
体检和器官系统状态主题		
体重降低	1 (0.06)	0 (0.00)
全身性系统疾病及给药部分各种反应		
乏力	708 (41.26)	114(6.64)
发热	178 (10.37)	9 (0.52)
外周水肿	11 (0.64)	0 (0.00)
水肿	6 (0.35)	3 (0.17)
面部水肿	1 (0.06)	0 (0.00)
倦怠	1 (0.06)	0 (0.00)
粘膜炎症	1 (0.06)	1 (0.06)
反应迟缓	1 (0.06)	0 (0.00)
胃肠系统疾病		
恶心	392 (22.84)	34 (1.98)
呕吐	392 (22.84)	34 (1.98)

不良事件	所有级别 例 (%)	3/4 级 例 (%)
腹泻	177 (10.31)	16 (0.93)
胃肠动力障碍	5 (0.29)	1 (0.06)
腹痛	2 (0.12)	1 (0.06)
口腔溃疡	1 (0.06)	/
口腔粘膜炎	1 (0.06)	1 (0.06)
便秘	1 (0.06)	0 (0.00)
上腹痛	1 (0.06)	0 (0.00)
打嗝	1 (0.06)	/
代谢及营养性疾病		
食欲下降	9 (0.52)	1 (0.06)
低蛋白血症	2 (0.12)	0 (0.00)
低钾血症	1 (0.06)	0 (0.00)
乳酸酸中毒	1 (0.06)	1 (0.06)
心脏器官疾病		
心动过速	58 (3.38)	/
心力衰竭	10 (0.58)	/
心动过缓	9 (0.52)	/
室性心律失常	1 (0.06)	0 (0.00)
心悸	1 (0.06)	0 (0.00)
心包积液	1 (0.06)	/
感染及侵染类疾病		
肺部感染	9 (0.52)	2 (0.12)
腹部感染	1 (0.06)	1 (0.06)
尿路感染	1 (0.06)	/
真菌感染	1 (0.06)	/
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹	11 (0.64)	0 (0.00)
瘙痒症	4 (0.23)	0 (0.00)
皮肤疼痛	1 (0.06)	0 (0.00)
皮肤肿块	1 (0.06)	0 (0.00)
丘疹	1 (0.06)	1 (0.06)
脱发	1 (0.06)	1 (0.06)
多毛症	1 (0.06)	0 (0.00)
各类神经系统疾病		
感觉减退	1 (0.06)	0 (0.00)
温度觉过敏	1 (0.06)	/
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
间质性肺疾病	4 (0.23)	1 (0.06)
肺部炎症	8 (0.47)	1 (0.06)
咳嗽	1 (0.06)	0 (0.00)
胸部不适	2 (0.12)	1 (0.06)

不良事件	所有级别 例 (%)	3/4 级 例 (%)
胸腔积液	1 (0.06)	/
肺结核	2 (0.12)	/
肺纤维化	1 (0.06)	/
血管与淋巴管类疾病		
栓塞	28 (1.63)	2 (0.12)
瘀点	1 (0.06)	1 (0.06)
弥漫性血管内凝血	1 (0.06)	1 (0.06)
淋巴结核	1 (0.06)	/
肾脏及泌尿系统疾病		
出血性膀胱炎	1 (0.06)	1 (0.06)
排尿困难	1 (0.06)	/
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨痛	1 (0.06)	0 (0.00)
骨骼肌肉疼痛	1 (0.06)	0 (0.00)
肝胆系统疾病		
肝功能异常	1 (0.06)	0 (0.00)
精神病类		
抑郁	1 (0.06)	/
耳及迷路类疾病		
听觉减退	1 (0.06)	/

上市后监测

上市后监测到心力衰竭和间质性肺炎的不良事件报告,发生率不明,相关性尚无法排除。

乳腺癌

西达本胺片在乳腺癌患者中的安全性数据,主要来源于一项多中心、随机、双盲对照的确证性 III 期临床试验。试验共入组 365 例激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。试验组接受西达本胺联合依西美坦治疗,西达本胺每周服药两次、每次 30mg (6 片),依西美坦每日服药一次、每次 25mg。西达本胺与依西美坦联合治疗的平均时间为 7.8 个周期(范围 0~31 周期,每周周期 28 天),治疗时间 ≥ 6 个周期的患者有 135 例(55.3%),治疗时间超过 12 个周期的患者有 61 例(25.0%)。对照组接受安慰剂联合依西美坦治疗,安慰剂每周服药两次、每次 6 片,依西美坦每日服药一次、每次 25mg。安慰剂与依西美坦联合治疗的平均时间为 6.7 个周期(范围 1~28 周期,每周周期 28 天),治疗时间 ≥ 6 个周期的患者有 52 例(43.0%),治疗时间超过 12 个周期的患者有 25 例(20.7%)。

常见不良反应

在西达本胺片与依西美坦片联合用药方案下(即与任一治疗药物相关),常见不良反应(发生率 $\geq 10\%$)主要为血液学不良反应,包括中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低和血红蛋白降低。非血液学常见不良反应主要包括代谢营养类疾病和胃肠系统疾病。表 3 列出了西达本胺片与依西美坦片联合用药方案下发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应情况。

表 3 乳腺癌 III 期临床试验中西达本胺联合依西美坦的常见不良反应（发生率≥10%）

不良反应	西达本胺+依西美坦 (N=244)		安慰剂+依西美坦 (N=121)	
	所有级别 例 (%)	3/4 级* 例 (%)	所有级别 例 (%)	3/4 级* 例 (%)
实验室检查				
中性粒细胞计数降低	197 (80.74)	119 (48.77)	23 (19.01)	1 (0.83)
白细胞计数降低	193 (79.10)	42 (17.21)	25 (20.66)	1 (0.83)
血小板计数降低	181 (74.18)	66(27.05)	13 (10.74)	2 (1.65)
血红蛋白降低	73 (29.92)	8 (3.28)	16 (13.22)	1 (0.83)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	45 (18.44)	0 (0.00)	18 (14.88)	2 (1.65)
丙氨酸氨基转移酶升高	43 (17.62)	0 (0.00)	15 (12.40)	2 (1.65)
γ-谷氨酰转移酶升高	35 (14.34)	7 (2.87)	8 (6.61)	1(0.83)
代谢及营养类疾病				
高甘油三酯血症	46 (18.85)	8 (3.28)	12 (9.92)	0 (0.00)
高血糖症	44 (18.03)	1 (0.41)	10 (8.26)	0 (0.00)
低钙血症	41 (16.80)	0 (0.00)	3 (2.48)	0 (0.00)
食欲下降	37 (15.16)	3 (1.23)	7 (5.79)	0 (0.00)
低钾血症	42 (17.21)	10 (4.10)	1 (0.83)	0 (0.00)
胃肠道系统疾病				
恶心	55 (22.54)	1 (0.41)	3 (2.48)	0 (0.00)
腹泻	43 (17.62)	3 (1.23)	5 (4.13)	0 (0.00)
呕吐	30 (12.30)	1 (0.41)	1 (0.83)	0 (0.00)
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力	31 (12.70)	1 (0.41)	8 (6.61)	0 (0.00)

*按美国国家癌症研究所（NCI）CTC-AE V4.0 标准分级。

西达本胺片与依西美坦片联合用药方案下发生率≥5%且<10%的不良反应包括：血肌酸磷酸激酶升高（9.4%）、体重降低（9.4%）、头晕（9.4%）、心电图 QT 间期延长（7.8%）、疲乏（7.8%）、尿路感染（7.4%）、咳嗽（7.4%）、血胆红素升高（7.0%）、低白蛋白血症（7.0%）、发热（5.7%）、血胆固醇升高（5.3%）、血乳酸脱氢酶升高（5.3%）、头痛（5.3%）。

联合用药方案下的血液学不良反应与西达本胺单药已知不良反应相似，大部分患者可以通过对症处理、暂停使用西达本胺或降低西达本胺服药剂量等措施得到控制和继续治疗。有 5 例因血液学不良反应终止了试验药物治疗，包括 3 例(1.2%)血小板计数降低和 2 例(0.8%)中性粒细胞计数降低。无患者出现发热性中性粒细胞降低；无患者因血小板计数降低导致出血。

联合用药方案下的非血液学不良反应与西达本胺和依西美坦已知不良反应特征相似，严重程度以 1~2 级为主，均可好转或恢复，无后遗症发生。

【禁忌】

对西达本胺或其任何成份过敏患者、妊娠期女性患者、严重心功能不全患者【纽约心脏病学会（NYHA）心功能不全分级 IV 级】，禁用本品。

【注意事项】

一般注意事项

血液学不良反应

服用西达本胺片治疗时，可能会出现血小板计数降低、白细胞计数降低、血红蛋白浓度降低等血液学不良反应。

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），50.0%患者发生血小板计数降低，37.3%患者发生白细胞计数降低，18.6%患者发生中性粒细胞计数降低，8.8%患者发生血红蛋白浓度降低。其中≥3 级的血小板计数降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低和血红蛋白浓度降低分别为 23.5%、12.7%、9.8%和 4.9%（详见【不良反应】表 1）。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的血液学不良反应发生率分别为：中性粒细胞计数降低 80.7%，白细胞计数降低 79.1%，血小板计数降低 74.2%，血红蛋白降低 29.9%；安慰剂与依西美坦组（n=121）的血液学不良反应发生率分别为：中性粒细胞计数降低 19.0%，白细胞计数降低 20.7%，血小板计数降低 10.7%，血红蛋白降低 13.2%。其中≥3 级血液学不良反应发生率分别为：西达本胺与依西美坦联合治疗方案下中性粒细胞计数降低 48.8%，白细胞计数降低 17.2%，血小板计数降低 27.1%，血红蛋白降低 3.3%；安慰剂与依西美坦组中性粒细胞计数降低 0.8%，白细胞计数降低 0.8%，血小板计数降低 1.7%，血红蛋白降低 0.8%（详见【不良反应】表 3）。

在服药过程中，建议每周进行一次血常规检查。当出现≥3 级血液学不良反应时，应进行对症处理和暂停用药，至少隔天进行一次血常规检查，待相关血液学不良反应缓解至用药条件后可以恢复用药（详见【用法用量】血液学不良反应的处理和剂量调整）。

肝功能异常

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），观察到有部分患者出现肝功能检测指标异常，包括 γ-谷氨酰转移酶（γ-GGT）升高（6.9%）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（5.9%）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（4.9%）、胆红素升高（1.0%）。这些异常多为 1~2 级，3 级异常的情况为 γ-GGT 升高（2.0%）、ALT 升高（1.0%）、AST 升高（1.0%）。在上市后主动监测中，观察到有 ALT 升高（7.1%）、AST 升高（5.9%）、胆红素升高（0.4%）等肝功能检测指标异常，多为 1~2 级。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的肝功能检测指标异常，主要包括 AST 升高（18.4%）、ALT 升高（17.6%）、γ-GGT 升高（14.3%）、胆红素升高（7.0%）；其中≥3 级的分别为 γ-GGT 升高（2.9%）、胆红素升高（0.4%），其它均为 1~2 级。在安慰剂与依西美坦组（n=121）中，肝功能检测指标异常包括 AST 升高（14.9%）、ALT 升高（12.4%）、γ-GGT 升高（6.6%）、胆红素升高（2.5%）；其中≥3 级的分别为 ALT 升高（1.7%）、AST 升高（1.7%）、γ-GGT 升高（0.8%），其它均为 1~2 级。

在服用本品前，如果 γ-GGT、ALT 或 AST>正常上限 2.5 倍，建议暂缓用药，待相关指标降至正常值时再进行首次药物服用。在用药过程中应至少每三周检测一次肝功能相关指标，如果出现≥3 级肝功能指标异常，需暂停用药，进行对症治疗，增加肝功能指标检查频率，直至不良反应缓解至≤1 级或用药前水平，恢复用药时应减量使用（详见【用法用量】非

血液学不良反应的处理和剂量调整)。

目前尚未针对肝功能损伤人群进行研究。中/重度肝功能损伤患者应谨慎服用。

肾功能异常

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，观察到有部分患者出现 1 或 2 级肾功能检测指标异常，包括蛋白尿 (4.9%)、尿糖阳性 (2.0%)、血肌酐升高 (1.0%)，均在 1~2 周内好转。在上市后主动监测中，观察到血肌酐升高 (1.9%)、尿蛋白 (2.0%)。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下 (n=244) 与任一治疗药物相关的肾功能异常主要包括蛋白尿 (3.7%)、血肌酐升高 (2.1%)，均为 1~2 级。在安慰剂与依西美坦组 (n=121) 中，观察到血肌酐升高 (2.5%)、蛋白尿 (0.8%)，均为 1~2 级。

建议在用药过程中应至少每三周检测一次肾功能指标，如果某一项肾功能检测指标出现 ≥ 3 级异常情况，应暂停用药，进行对症处理，增加相关肾功指标检查频率，直至不良反应缓解至 ≤ 1 级或用药前水平，恢复用药时应减量使用 (详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整)。

目前尚未针对肾功能损伤人群进行研究。中/重度肾功能损伤患者应谨慎服用。

电解质紊乱

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102)，观察到低钾血症 (4.9%)、低钙血症 (2.0%)，均为 1~2 级。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下 (n=244) 与任一治疗药物相关的电解质紊乱包括低钾血症 (17.2%)，4.1% 为 3 级，其余均为 1~2 级；低钙血症 (16.8%)，均为 1~2 级。安慰剂与依西美坦组 (n=121) 中低钙血症 2.5% (均为 1~2 级)、低钾血症 0.8% (1 级)。

建议在用药过程中应关注电解质，定期检测。出现 ≥ 3 级异常时应暂停用药，对症处理，增加电解质检测频率，直至不良反应缓解至 ≤ 1 级或用药前水平可恢复用药 (详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整)。

特别注意事项

心源性猝死

在西达本胺片单药治疗 PTCL 关键性 II 期临床试验中，1 例患者发生猝死，120 现场考虑为心源性。该例患者为 NK/T 鼻型，经多程放疗和化疗后复发，服用本品三次，其猝死与西达本胺用药的关系无法判断。在本品用药过程中，应定期进行心脏安全性相关指标监测，包括但不限于心电图和心脏超声检查等。

QTc 间期延长

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中 (n=102) 中，观察到部分患者有 QTc 间期延长 (12.7%)，多为 1~2 级，1 例 (1.0%) 为 3 级，偶发，不伴有临床症状，大多数 QTc 异常患者在结束西达本胺治疗时可恢复到正常值范围。在上市后主动监测中，观察到 QTc 间期延长的患者比例为 1.6%。在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下 (n=244) 有 7.8% 患者观察到 QTc 间期延长，均为 1~2 级。在安慰剂与依西美坦组 (n=121) 中，3.3% 患者 QTc 间期延长，均为 1~2 级。

本品在美国开展的一项 I 期临床研究中，使用浓度-QTcF (concentration-QTcF, CQT) 模型评价西达本胺对 QTc 间期的作用，在服药剂量为 20mg~40mg 下，所观察的 14 例肿瘤患者均为 QTcF < 450ms， Δ QTcF 均 ≤ 30 ms。CQT 模型分析显示，西达本胺片在 20~40mg 单剂量下，无延长 QTcF 间期作用。

与本品作用机制相似的药物已有导致严重 QTc 间期延长的报道，建议在首次服用本品前，如果血钾、血钙或血镁检查指标异常，则应在相关指标恢复至正常后方可用药。在本品

用药过程中，建议每 3 周进行一次心电图和电解质检查。如出现 QTc > 500 ms，应暂停用药，增加心电图检查频率，待异常缓解或排除后，恢复用药应减量（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。对于有 QTc 间期延长病史、先天性 QT 延长综合征患者、QTc 药物的患者，应慎用本品，或咨询心脏专科医生的意见后用药。

心包积液

在 PTCL 关键性 II 期临床试验和探索性 II 期临床试验共计 102 例患者中，共观察到 8 例（7.8%）患者出现少量或极少量心包积液，不伴有临床症状。在上市后主动监测中，心包积液事件罕见。在乳腺癌 III 期临床试验中，未观察到与治疗药物相关的心包积液事件发生。与本品作用机制相似的药物已有导致严重心包积液的报道，建议在本品用药过程中，每 6 周进行一次心脏超声检查以便对心包积液情况进行监测。如出现较严重的异常，应暂停用药，增加心脏超声检查频率，待异常缓解或排除，并咨询心脏专科医生的意见后用药。恢复用药应进行减量处理（详见【用法用量】非血液学不良反应的处理和剂量调整）。

感染

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），13.7% 患者出现感染相关的不良事件，其中肺部感染 4.9%，包括 1 例 3 级肺部感染。另有 3.9% 患者观察到呼吸道感染。在西达本胺上市后主动监测中，1.0% 患者报告了肺部感染或肺炎，腹部感染、尿路感染和真菌感染各 1 例（0.06%）患者。

在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的感染事件发生率为 14.8%，主要包括尿路感染（7.4%）、上呼吸道感染（2.5%）、感染性肺炎（1.2%）。在安慰剂与依西美坦组（n=121）中治疗相关的感染事件发生率为 4.1%，主要包括上呼吸道感染（2.5%）、感染性肺炎（0.8%）。

目前尚不完全明确感染与本品治疗之间的关系。在本品用药过程中，应注意是否出现发热或呼吸道、泌尿道、皮肤等各系统感染症状，如有症状应尽快进行相应检查 and 对症治疗。

血栓

在西达本胺片单药治疗 PTCL 的探索性和关键性 II 期临床试验中（n=102），有 1 例患者（1.2%）发生 1 级静脉血栓不良事件。在西达本胺上市后主动监测中，1.6% 患者报告了血栓，与本品的相关性无法判定。在乳腺癌 III 期临床试验中，西达本胺与依西美坦联合治疗方案下（n=244）与任一治疗药物相关的血栓事件发生率为 0.8%。目前尚不明确静脉血栓与服用本品的关系。与本品作用机制相似的药物已有导致血栓栓塞事件的报道，建议在本品用药过程中，注意血栓发生的可能。如出现血栓相关症状或体征，应及时诊断和治疗，医生可根据综合情况，做出继续服用或停用本品的决定。对于有活动性出血、咳血、咯血或新发血栓性疾病的患者，应避免使用本品。在本品治疗期间避免同时使用对凝血功能有影响的药物。

男性生殖影响

动物试验结果显示，西达本胺可导致雄性大鼠精子密度降低，提示本品可能会对男性生殖能力产生一定影响。男性患者在接受本药治疗期间及治疗后 3 个月内，应避免生育计划。

其他

上市后监测到心力衰竭和间质性肺炎的不良事件报告，发生率不明，相关性尚无法排除。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚未进行西达本胺片用于妊娠妇女的研究。大鼠生殖毒性试验结果显示，在约相当于 2 倍的人体给药剂量下，西达本胺对怀孕雌鼠具有一定的母体毒性，并可导致胎仔发育迟缓，内脏及骨骼变异率升高，死胎数、着床后丢失率升高及胎仔外观畸形，提示西达本胺对动物

胚胎的发育存在毒性作用。

妊娠期间禁止服用西达本胺片。如果患者在妊娠期间服用了本品，或者在用药期间怀孕，应告知患者本品对胎儿的潜在风险。应劝告育龄妇女在接受西达本胺片治疗期间避免怀孕。

哺乳期妇女

本品是否经人乳汁分泌尚不确定。建议哺乳期妇女在接受本品治疗时停止哺乳。

【儿童用药】

目前尚未在 18 岁以下患者中进行西达本胺片的有效性和安全性研究，故不推荐使用。

【老年用药】

对 33 例 T 细胞淋巴瘤患者的药代动力学研究结果显示，本品在老年患者（≥65 岁）中有药物达峰时间缩短、消除半衰期延长、吸收峰浓度和暴露量增加的趋势，但无统计学上的差异。群体药代动力学分析提示，年龄对西达本胺的药代行为无显著性影响。医生可根据老年患者的综合情况，指导患者用药或进行剂量调整。

【药物相互作用】

体外研究显示西达本胺对人肝微粒体 CYP450 酶各主要亚型均无明显的直接抑制作用。对 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 的直接抑制作用 IC₅₀ 值均大于 30 μM，对 CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4（睾酮作为底物）和 CYP3A4（咪达唑仑作为底物）的直接抑制作用 IC₅₀ 值分别为 4.33, 14.9, 6.27 和 2.8 μM，高于本品临床推荐剂量下的稳态峰浓度（0.14 μM）。

体外采用人肝细胞进行 CYP450 酶诱导试验结果显示，在 0.1 μM 浓度下，西达本胺对肝细胞 CYP3A4 和 CYP1A2 均无诱导作用。在 0.5 和 3 μM 浓度下，对 CYP1A2 的诱导作用分别约为阳性对照的 30.2~41.7%和 67.74~84.9%，对 CYP3A4 无影响。

在本品联合紫杉醇和卡铂以非小细胞肺癌为适应症的 Ib 期临床研究中观察到，西达本胺对紫杉醇（CYP3A4 的底物）的体内药代动力学参数无明显影响，紫杉醇或卡铂对西达本胺的体内动力学参数也无明显影响。

西达本胺和依西美坦单次联合用药的药代动力学研究以及 III 期临床试验两药联合多次给药的药代动力学研究结果显示，西达本胺对依西美坦的体内暴露水平基本无影响，而联合依西美坦后，西达本胺在受试者体内暴露水平有所增加，这可能与西达本胺本身即存在多次给药蓄积以及试验未设计清洗期等因素相关。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用西达本胺可能产生的症状，也没有针对过量服用西达本胺的特异治疗方法。在本品 I 期临床研究中，部分患者服用西达本胺的最高剂量可达到 50mg/次，每周 3 次，连续服药 4 周停 2 周，在此剂量下观察到的不良反应主要为血液学不良反应和 3 度呕吐、腹泻。

如果过量服用西达本胺，应由专业医生进行包括洗胃等的对症治疗和支持治疗。

【临床试验】

外周 T 细胞淋巴瘤

共开展了两项西达本胺片单药治疗复发或难治性 PTCL 的临床试验，包括一项探索性、单臂、开放、多中心、II 期试验和一项关键性、单臂、开放、多中心、II 期试验。

在探索性 II 期临床试验中，共入组了 19 例 PTCL 患者，分为两组，其中一组患者（N=9）

每次服药 30 mg，另一组患者（N=10）每次服药 50 mg。两组患者均接受每周服药两次、服药两周后停药一周的给药方案，直至病情进展或者出现不能耐受的不良反应为止。试验的主要疗效指标为客观缓解率（ORR）。缓解包括完全缓解（CR）、未确定的完全缓解（CRu）和部分缓解（PR）。采用 NCCN 2008 版推荐的国际工作组制定的非霍奇金淋巴瘤疗效评定标准（International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphoma, IWC）进行疗效评价，每 6 周一次，以研究者评价结果为准。

在关键性 II 期临床试验中，共入组了 83 例 PTCL 患者，全部接受每次 30 mg、每周两次的西达本胺片单药治疗，直至病情进展或者出现不能耐受的不良反应为止。在入组的患者中，有 79 例的病理诊断符合入选标准，进行疗效评价。试验的主要疗效指标为 ORR。缓解包括 CR、CRu 和 PR。疗效评价每 6 周进行一次，主要依据 IWC 标准对淋巴结及器官病灶进行评价。同时增加了皮肤病灶评价，选择 6 个最大皮肤病灶，按最大垂直径乘积之和（SPD）进行评估，最终结合淋巴结及器官病灶和皮肤病灶进行综合评价。主要疗效指标 ORR 分别进行研究者评价和独立专家委员会评价，以独立审核结果为准。

表 4 和表 5 分别列出了 PTCL 探索性 II 期试验和关键性 II 期试验的基线特征以及主要疗效结果。

表 4 PTCL II 期临床试验患者基线特征

项目	探索性 II 期试验		关键性 II 期试验 (N=79)
	30mg (N=9)	50mg (N=10)	
性别， n (%)			
男	6 (66.7)	8 (80.0)	53 (67.1)
女	3 (33.3)	2 (20.0)	26 (32.9)
年龄（岁）			
中位数（范围）	53 (38-77)	52 (29-71)	53 (20-77)
ECOG 评分， n (%)			
0	8 (88.9)	3 (30.0)	28 (35.4)
1	1 (11.1)	7 (70.0)	50 (63.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
距首次疾病确诊时间（年）			
中位数（范围）	1.5 (0.2-8.1)	1.1 (0.2-2.5)	1.1 (0.1-9.1)
PTCL 亚型， n (%)			
PTCL-非特指型	9 (100.0)	10 (100.0)	23 (29.1)
NK/T 细胞淋巴瘤， 鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
间变性大细胞淋巴瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.4)
其它	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (19.0)
既往化疗方案数（个）			
中位数（范围）	3 (2-5)	2 (1-6)	3 (1-9)

表 5 PTCL II 期临床试验疗效结果

项目	探索性 II 期试验		关键性 II 期试验	
	30mg (N=9)	50mg (N=10)	研究者 (N=79)	独立审核 (N=79)
缓解率, n (%)				
CR	1 (11.1)	1 (10.0)	8 (10.1)	7 (8.9)
CRu	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (3.8)	4 (5.1)
PR	0 (0.0)	1 (10.0)	12 (15.2)	11 (13.9)
ORR (CR+CRu+PR)	1 (11.1)	3 (30.0)	23 (29.1)	22 (27.8)
95%置信区间	0.3-48.2	6.7-65.2	19.4-40.4	18.3-39.0
缓解持续时间 (月)				
中位数	58.7	14.5	9.9	*
范围	(58.7+) [#]	(8.5-57.4+) [#]	(1.1+40.8+) [#]	
95%置信区间	/	4.9-24.1	3.7-16.1	

注：#：“+”表示数据为删失数据，即统计时尚未达到终点事件（统计数据截止至 2014 年 6 月）。

*：指标未经独立审核。

总生存期

西达本胺关键性 II 期临床试验的患者长期生存获益随访结果显示，本品单药治疗复发或难治 PTCL 的中位总生存时间（OS）为 21.4 月（0.3~61.8 月）。

对接受西达本胺上市后治疗的 1064 例复发或难治 PTCL 患者进行了总生存期随访，中位 OS 为 13.1 月（95% CI, 11.3 ~ 18.4 月）。

本品治疗 PTCL 适应症是按照有条件批准程序获准注册上市，这意味着生产企业后续需提供进一步的临床研究数据，包括长期生存获益的证据以及与标准化疗比较的随机对照研究结果。国家食品药品监督管理总局将每年对更新的研究信息进行评价，并将必要的更新信息纳入说明书中。

乳腺癌

乳腺癌 III 期临床试验为多中心、随机、双盲、西达本胺片联合依西美坦片与安慰剂联合依西美坦片对照的临床研究。入选人群为年龄 18~75 岁的绝经后、激素受体阳性、HER-2 阴性、经既往内分泌（辅助或解救）治疗复发/转移的晚期乳腺癌患者。体力状况评分（ECOG 评分）0 分或 1 分，具有可测量病灶或单纯骨转移病灶。以 2:1 随机至西达本胺联合依西美坦组和安慰剂联合依西美坦组，分层因素为是否存在内脏转移。依西美坦 25mg 每日一次联合安慰剂/西达本胺 30mg 每周两次，至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。依据实体瘤 RECIST 1.1 版（2009 年）标准进行疗效评价。主要终点指标为研究者评价无进展生存期（PFS），次要终点指标包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和临床获益率（CBR）。共随机入组 365 例患者，西达本胺联合依西美坦组（试验组）和安慰剂联合依西美坦组（对照组）各入组 244 例和 121 例。

主要终点疗效结果：至 2018 年 3 月 9 日数据截止日，试验组和对照组的中位 PFS 分别为 7.4（95% CI, 5.5 ~ 9.2）月和 3.8（95% CI, 3.7 ~ 5.5）月（HR=0.755；95% CI, 0.582 ~ 0.978；P=0.0336）。独立专家委员会评估结果：试验组和对照组的中位 PFS 分别为 9.2（95% CI, 7.2 ~ 10.9）月和 3.8（95% CI, 3.6 ~ 7.4）月（HR=0.713；95% CI, 0.532 ~ 0.956；P=0.0240）。

次要终点疗效结果：客观缓解率（ORR）：试验组为 18.4%，对照组为 9.1%，具有显著差异（ $P=0.026$ ）。中位缓解持续时间：试验组为 12.9 个月，对照组因事件比例低，目前无法评估。临床获益率：试验组与对照组分别为 46.7%和 35.5%，具有统计学显著差异（ $P=0.034$ ）。截止至 2018 年 3 月 9 日，试验尚有 263 例受试者有待 OS 结果观察，当前无法获取准确的 OS 数据分析结果。

受试者基线特征和主要疗效结果分别见表 6、表 7。

表 6 乳腺癌 III 期临床试验受试者基线特征（全分析集）

基线特征	西达本胺+依西美坦 (N=244)	安慰剂+依西美坦 (N=121)
中位年龄 (最小值, 最大值)	54.5 (29, 75)	55.0 (27, 75)
ECOG 评分, n (%)		
0	95 (38.9)	38 (31.4)
1	149 (61.1)	83 (68.6)
入组时疾病分期, n (%)		
III	3 (1.2)	0 (0.0)
IV	241 (98.8)	121 (100)
具有可测量病灶, n (%)	193 (79.1)	96 (79.3)
内脏转移, n (%)	138 (56.6)	62 (51.2)
肝	70 (28.7)	32 (26.4)
肺	86 (35.2)	36 (29.8)
肝和肺	19 (7.8)	6 (5.0)
单纯骨转移, n (%)	52 (21.3)	26 (21.5)
既往治疗方案数, n (%)		
1	12 (4.9)	7 (5.8)
2	93 (38.1)	41 (33.9)
3	87 (35.7)	45 (37.2)
4	51 (20.9)	28 (23.1)
5	1 (0.4)	0 (0.0)
既往内分泌治疗方案数, n (%)		
1	148 (60.7)	66 (54.6)
2	87 (35.7)	52 (43.0)
3	9 (3.7)	3 (2.5)
既往解救治疗, n (%)		
内分泌治疗	115 (47.1)	59 (48.8)
化疗	69 (28.3)	41 (33.9)

表 7 乳腺癌 III 期临床试验主要疗效结果（全分析集）

变量	西达本胺+依西美坦 (N=244)	安慰剂+依西美坦 (N=121)	P value	Hazard ratio (95% CI)
PFS	244	121		
事件数, n (%)	162 (66.4)	90 (74.4)	0.03	0.75 (0.58,0.98)
中位值 (月)	7.4	3.8		
95% CI	5.5-9.2	3.7-5.5		
PFS (内脏转移)	138	64		
事件数, n (%)	100 (72.5)	53 (82.8)	0.03	0.70 (0.50,0.97)
中位值 (月)	5.5	2		
95% CI	3.7-7.4	1.9-3.7		
PFS (无内脏转移)	106	57		
事件数, n (%)	62 (58.5)	37 (64.9)	0.5	0.87 (0.58,1.31)
中位值 (月)	9.4	5.6		
95% CI	7.3-11.0	3.9-11.0		
ORR, n (%)	45 (18.4)	11 (9.1)	0.03	
CR	1 (0.4)	0		
PR	44 (18.0)	11 (9.1)		
CBR, n (%)	114 (46.7)	43 (35.5)	0.03	

PFS: 无进展生存期, ORR: 客观缓解率, CR: 完全缓解, PR: 部分缓解, CBR: 临床获益率。

【药理毒理】

药理毒理

药理作用

西达本胺为苯酰胺类组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylase, HDAC）亚型选择性抑制剂，主要针对第 I 类 HDAC 中的 1、2、3 亚型和第 IIb 类的 10 亚型，具有对肿瘤异常表观遗传功能的调控作用。西达本胺通过选择性抑制相关 HDAC 亚型，产生针对多条信号传递通路基因表达的改变（即表观遗传改变），进而抑制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡，同时对机体细胞免疫具有整体调节活性，诱导和增强自然杀伤细胞（NK）和抗原特异性细胞毒 T 细胞（CTL）介导的肿瘤杀伤作用。与抗雌激素治疗药物具有抑制肿瘤生长的协同作用。西达本胺还通过表观遗传调控机制，诱导肿瘤干细胞分化、逆转肿瘤细胞的上皮间充质表型转化（EMT），进而在恢复耐药肿瘤细胞对药物的敏感性和抑制肿瘤转移、复发等方面发挥潜在作用。

毒理研究

一般毒性：西达本胺单次给药毒性试验研究结果显示，小鼠经口给药的最大耐受剂量（MTD）大于 5 g/kg，犬单次经口给药的最高非致死剂量为 0.25 g/kg。

SD 大鼠经口给予西达本胺（1.5、4.5、13.5 mg/kg）6 个月（4 个给药周期，恢复期 4 周），Beagle 犬经口给予西达本胺（0.5、1.5、4.5 mg/kg）6 个月（4 个给药周期，恢复期 4 周），至少在一种动物种属出现了胃肠道反应、白细胞系数量降低、眼白内障似病理改变、心电图 ST 段延长、血糖水平升高及肝细胞糖原储积减少等毒性反应。在中、高剂量给药（即高于人体实际的药物暴露量）的动物中，还出现红细胞系降低、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、脾及胸腺萎缩、心肌灶性坏死及炎细胞浸润、胃肠道淤血与出血、睾丸精原细胞及卵

巢卵母细胞的发育与成熟过程受损、慢性前列腺炎、膀胱浆膜层慢性炎细胞浸润及间质性肾炎等毒性反应。在停药一个月后,除大鼠间质性肾炎外,以上所有异常改变均可以得到恢复。在比格犬中的无明显毒性作用剂量 (NOAEL) 为 0.5 mg/kg, 相当于 70 kg 重的人体每次服用 20 mg 的剂量。大鼠试验未获得 NOAEL。

遗传毒性: 西达本胺在微生物回复突变试验、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验和啮齿类动物微核试验中, 未显示遗传毒性作用。

生殖毒性: 一般生殖毒性研究表明, 大鼠经口给予西达本胺, 可导致雄鼠精子密度降低, 其它生殖关联指标未见明显异常; 西达本胺对雌鼠的体重、摄食量、妊娠率、胎盘子宫重、黄体数、着床腺数、活胎数、死胎数、吸收胎数、着床前死亡率及着床后死亡率等各项生殖关联指标均未见明显异常。大鼠受孕 6 天后的 II 段生殖毒性研究结果显示, 4.5、13.5 mg/kg 组有母体毒性, 表现为孕鼠体重及摄食量降低, 13.5 mg/kg 组可见胚胎胎仔毒性, 表现为发育迟缓, 内脏及骨骼变异率升高, 且个别动物见死胎数、着床后丢失率升高及胎仔外观畸形。1.5 mg/kg 组不会对孕鼠、胚胎及胎仔发育有影响, 为 NOAEL 水平, 该剂量约为人体剂量每次剂量 (30 mg) 的 1/2, 提示本品在肿瘤患者长期用药对可能受孕人群有毒性风险。

致癌性: 目前尚未开展致癌性试验。

【药代动力学】

吸收

在 33 例 T 细胞淋巴瘤患者中对西达本胺的药代动力学特征进行了研究分析。单次餐后口服 30 mg 西达本胺片后, 体内达峰时间 (T_{max}) 平均约为 4 小时, 血浆药物峰浓度 (C_{max}) 平均约为 60 ng/mL, 药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 平均约为 660 ng×h/mL, 终末消除半衰期 ($t_{1/2_z}$) 平均约为 17 小时。表 8 显示了 33 例患者餐后单次口服西达本胺片 30 mg 后的平均药代动力学参数情况。

表 8 西达本胺片单次餐后服药的药代动力学参数

	T_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{0-t} ng×h/mL	$AUC_{0-\infty}$ ng×h/mL	MRT_{0-t} h	$t_{1/2_z}$ h	Vd/F L	CL/F L/h
平均值	3.9	59.6	658.5	765.8	14.9	16.7	1210.0	53.0
标准差	3.5	47.0	383.9	435.1	5.4	8.4	832.1	39.9

在 19 例 T 细胞淋巴瘤患者中, 对连续多次口服 30 mg 西达本胺片的药代动力学行为进行了研究评价。与单次服药相比, 第 8 次服药后的 AUC_{0-t} 值平均升高 1.8 倍, 两者差异具有统计学意义 ($p<0.01$)。连续多次服药后本品在体内暴露量的增加与药物疗效和/或安全性的关系, 目前尚不明确。

在 21 例晚期实体瘤和淋巴瘤患者中对不同剂量西达本胺片口服的药代动力学特征进行了研究分析。患者单次餐后口服 25、32.5 和 50 mg (剂量比 1: 1.3: 2) 西达本胺片后, AUC_{0-t} 值分别为 809 ± 390 , 828 ± 509 和 1120 ± 438 ng×h/mL (1: 1.0: 1.4), 提示西达本胺片的体内暴露量随服药剂量的增加呈现非等比增加关系, 可能具有剂量饱和趋势。

未进行西达本胺片的绝对生物利用度研究。

对 7 例 T 细胞淋巴瘤患者进行了食物影响的药代动力学研究。结果显示, 进食标准餐 (麦当劳早餐全餐一份, 含 2 块麦松饼、1 块脆薯饼、1 块猪柳和 1 份炒鸡蛋, 总热量约 600 千卡) 30 分钟后口服 30 mg 西达本胺片, 其平均血浆暴露量高于空腹服用相同剂量患者的 2.3 倍。临床试验中观察到, 餐后服用本品可能有助于缓解部分患者因药物对胃肠道刺激所引起的潜在不适症状。推荐餐后 30 分钟服用本品。

研究中观察到, 西达本胺片的药代动力学参数在不同患者中存在着一定差异。随着患者年龄的增加, 具有药物在体内达峰时间缩短、吸收峰浓度提高的趋势; 在相同服药剂量下,

男性患者的平均药物暴露量（单位 AUC_{last} 值）约为女性患者的 80%。目前尚不明确造成这些差异的原因及其与疗效和安全性的关系，建议医生在治疗中结合疗效和安全性的评价，考虑到本品药代动力学的潜在个体差异，指导患者用药。

分布

本品在人体内具有较大的表观分布容积（ V_d/F ），提示药物在体内具有较为广泛的分布。体外研究结果表明，在 20~150 ng/mL 浓度范围，西达本胺与人血浆蛋白结合率为 89.1~99.3%。

代谢和清除

应用核磁共振（ ^{19}F NMR）和液质联用（LC-MS/MS）分析方法，对 4 例 T 细胞淋巴瘤患者口服西达本胺片后的体内生物转化和物质平衡进行了研究。

不同患者单次口服 30 mg 西达本胺片后的药物排出量及排出途径相似，服药后 168 小时（7 天）尿液和粪便中西达本胺的总排泄量占服药量的 $80.2\% \pm 9.5\%$ ，绝大部分的排出集中于前 72 小时。药物吸收后大部分经过肾脏由尿液排出体外，占总服药量的 $67.6\% \pm 12.7\%$ ，粪便排出占总服药量的 $12.6\% \pm 7.7\%$ 。西达本胺原形药的排出占总服药量的 $37.6\% \pm 9.2\%$ ，约占尿液排泄量的 39.4%；粪便中绝大部分为原形药，约占粪便总排出量的 86.9%。

西达本胺在人体尿液和粪便中除原形药外，共发现 5 个主要代谢产物，代谢途径主要有两种，分别为不同位置的单氧化和酰胺键水解。

特殊人群

肝功能损害患者

目前尚无西达本胺对肝功能损害患者的临床试验数据。动物研究和人体外研究显示，肝脏是西达本胺清除的主要途径之一。群体药代动力学研究分析结果显示，轻度肝功能损害不会显著影响西达本胺片的体内药物动力学行为。目前尚缺乏西达本胺对中、重度肝功能损害患者药代动力学影响的评估，建议相关患者谨慎服用本品。

肾功能损害患者

目前尚无西达本胺对肾功能损害患者的临床试验数据。群体药物动力学研究分析结果显示，与肾功能指标正常患者相比，西达本胺在肾功能指标轻度异常患者中无显著性差异，目前尚缺乏西达本胺对中、重度肾功能损害患者药代动力学影响的评估，建议相关患者谨慎服用本品。

【贮藏】

遮光，密封，25℃ 以下保存。

【包装】

双铝泡罩包装，12 片/板；1 板/盒、2 板/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH04382014

【批准文号】

国药准字 H20140129

【上市许可持有人】

持有人名称：深圳微芯生物科技股份有限公司

持有人地址：深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地 2 号楼 601-606 室

免费咨询电话：4001066030

产品网址：www.epidaza.com

【生产企业】

企业名称：深圳微芯药业有限责任公司

生产地址：深圳市坪山新区坑梓街道锦绣东路 21 号

邮政编码：518122

电话号码：0755-84533320

传真号码：0755-84533306

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

Chidamide 錠 添付文書

添付文書をよく読み、医師の指示に従って使用すること

【医薬品名】

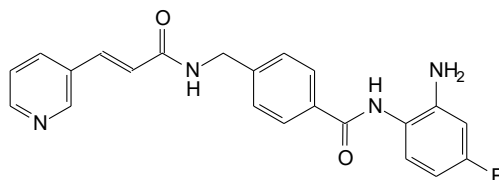
一般名: Chidamide 錠
商品名: 愛譜沙® (英語表記: Epidaza®)
英語名: Chidamide Tablets
中国語ピンイン: Xidaben'an Pian

【成分】

本品の主要成分は chidamide である。

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

化学構造式:



分子式: C₂₂H₁₉FN₄O₂
分子量: 390.42

【性状】

本品は類白色の錠剤である。

【適応症】

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

【規格】

5 mg

【用法用量】

本剤は、経験豊富な医師の指導に従って投与すること。

推奨用量及び方法

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

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

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

用量調整

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

血液学的有害反応の処置及び用量調整

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

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

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

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

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

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

非血液学的有害反応の処置及び用量調整

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

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

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

特殊な患者集団

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

【有害反応】

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

末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)

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

臨床研究における有害反応の状況

有害反応の情報は、次に掲げる二つの臨床試験を出典とする。

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

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

一般的な有害反応

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

有害事象

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

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

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

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

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

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

重篤な有害事象

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

投与中止に至った有害事象

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

投与量調整に至った有害事象

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

市販後における有害事象の報告

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

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

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

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

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

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

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

市販後の能動的な安全性調査

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

乳腺がん

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

一般的な有害反応

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

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

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

γ-グルタミルトランスフェラーゼ 上昇	35 (14.34)	7 (2.87)	8 (6.61)	1 (0.83)
代謝及び栄養性疾患				
高トリグリセリド血症	46 (18.85)	8 (3.28)	12 (9.92)	0 (0.00)
高血糖症	44 (18.03)	1 (0.41)	10 (8.26)	0 (0.00)
低カルシウム血症	41 (16.80)	0 (0.00)	3 (2.48)	0 (0.00)
食欲不振	37 (15.16)	3 (1.23)	7 (5.79)	0 (0.00)
低カリウム血症	42 (17.21)	10 (4.10)	1 (0.83)	0 (0.00)
消化器系疾患				
悪心	55 (22.54)	1 (0.41)	3 (2.48)	0 (0.00)
下痢	43 (17.62)	3 (1.23)	5 (4.13)	0 (0.00)
嘔吐	30 (12.30)	1 (0.41)	1 (0.83)	0 (0.00)
全身性疾患及び投薬部位の各種反応				
倦怠感	31 (12.70)	1 (0.41)	8 (6.61)	0 (0.00)

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

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

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

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

【禁忌】

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

【注意事項】

基本的注意事項

血液学的有害反応

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

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

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

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

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

肝機能異常

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

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

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

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

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

腎機能異常

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

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

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

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

電解質異常

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

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

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

特に注意を要する事項

心臓突然死

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

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

QTc 間隔延長

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

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

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

心嚢液貯留

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

感染

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

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

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

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

血栓

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

男性生殖機能に対する影響

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

その他

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

【妊婦及び授乳婦への投与】

妊娠

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

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

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

授乳婦

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

【小児への投与】

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

【高齢者への投与】

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

【薬物相互作用】

In vitro 研究において、chidamide はヒト肝ミクロソーム CYP450（チトクローム P450）の各主要なサブタイプに対する明らかな直接阻害作用を有さないことが示唆された。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 に対する直接阻害作用を示す IC₅₀ 値は、いずれも 30 μM を上回り、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4（テストステロンを基質とする）及び CYP3A4（ミダゾラムを基質とする）に対する直接阻害作用を示す IC₅₀ 値は、それぞれ 4.33、14.9、6.27 及び 2.8 μM であり、本剤の臨床推奨用量下における定常状態最高濃度（0.14 μM）を上回るものであった。

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

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

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

【薬物過量投与】

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

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

【臨床試験】

末梢性 T 細胞リンパ腫

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

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

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

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

表 4 PTCL 第Ⅱ相臨床試験における患者のベースライン特性

項目	探索の第Ⅱ相臨床試験		ピボタル第Ⅱ相臨床試験 (N=79)
	30 mg (N=9)	50mg (N=10)	
性別、n (%)			
男性	6 (66.7)	8 (80.0)	53 (67.1)
女性	3 (33.3)	2 (20.0)	26 (32.9)
年齢 (歳)			
中央値 (範囲)	53 (38 - 77)	52 (29 - 71)	53 (20 - 77)

ECOG スコア、n (%)			
0	8 (88.9)	3 (30.0)	28 (35.4)
1	1 (11.1)	7 (70.0)	50 (63.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
疾患の初回確定診断からの期間 (年)			
中央値 (範囲)	1.5 (0.2 - 8.1)	1.1 (0.2 - 2.5)	1.1 (0.1 - 9.1)
PTCL サブタイプ、n (%)			
PTCL-非特定制	9 (100.0)	10 (100.0)	23 (29.1)
NK/T 細胞リンパ腫、鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
未分化大細胞型リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (19.0)
過去に受けた化学療法レジメン数 (個)			
中央値 (範囲)	3 (2 - 5)	2 (1 - 6)	3 (1 - 9)

表 5 PTCL 第 II 相臨床試験における有効性評価の結果

項目	探索的 第 II 相臨床試験		ピボタル 第 II 相臨床試験	
	30 mg (N=9)	50 mg (N=10)	臨床試験担当医 (N=79)	独立審査委員会 (N=79)
寛解率、n (%)				
CR	1 (11.1)	1 (10.0)	8 (10.1)	7 (8.9)
CRu	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (3.8)	4 (5.1)
PR	0 (0.0)	1 (10.0)	12 (15.2)	11 (13.9)
ORR (CR+CRu+PR)	1 (11.1)	3 (30.0)	23 (29.1)	22 (27.8)
95%信頼区間	0.3 - 48.2	6.7 - 65.2	19.4 - 40.4	18.3 - 39.0
寛解持続時間 (月)				
中央値 範囲 95%信頼区間	58.7 (58.7+) # /	14.5 (8.5 - 57.4+) # 4.9-24.1	9.9 (1.1 +- 40.8+) # 3.7-16.1	*

注: #: 「+」はデータが打ち切りデータであること、即ち統計時点において最終的なイベントが発生せずに観察期間が終了したこと（統計データは 2014 年 6 月まで）を示す。

*: 指標が独立した審査を経ていないことを示す。

全生存期間

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

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

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

乳腺がん

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

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

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

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

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

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

ベースライン特性	Chidamide + エキセメスタン (N=244)	プラセボ + エキセメスタン (N=121)
年齢中央値 (最小値, 最大値)	54.5 (29, 75)	55.0 (27, 75)
ECOG スコア、n (%)		
0	95 (38.9)	38 (31.4)
1	149 (61.1)	83 (68.6)
組入れ時の病期、n (%)		
III	3 (1.2)	0 (0.0)
IV	241 (98.8)	121 (100)
測定可能な病巣、n (%)	193 (79.1)	96 (79.3)
内臓転移、n (%)	138 (56.6)	62 (51.2)
肝臓	70 (28.7)	32 (26.4)
肺	86 (35.2)	36 (29.8)
肝臓及び肺	19 (7.8)	6 (5.0)
単発性骨転移、n (%)	52 (21.3)	26 (21.5)
過去に受けた化学療法レジメン数、n (%)		
1	12 (4.9)	7 (5.8)
2	93 (38.1)	41 (33.9)
3	87 (35.7)	45 (37.2)
4	51 (20.9)	28 (23.1)
5	1 (0.4)	0 (0.0)
過去に受けた内分泌療法計画数、n (%)		
1	148 (60.7)	66 (54.6)
2	87 (35.7)	52 (43.0)
3	9 (3.7)	3 (2.5)

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

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

変量	Chidamide + エキセメスタン (N=244)	プラセボ + エキセメスタン (N=121)	P value	Hazard ratio (95% CI)
PFS	244	121		
イベント数、n (%)	162 (66.4)	90 (74.4)	0.03	0.75 (0.58, 0.98)
中央値 (月)	7.4	3.8		
95% CI	5.5 - 9.2	3.7 - 5.5		
PFS (内臓転移あり)	138	64		
イベント数、n (%)	100 (72.5)	53 (82.8)	0.03	0.70 (0.50, 0.97)
中央値 (月)	5.5	2		
95% CI	3.7 - 7.4	1.9 - 3.7		
PFS (内臓転移なし)	106	57		
イベント数、n (%)	62 (58.5)	37 (64.9)	0.5	0.87 (0.58, 1.31)
中央値 (月)	9.4	5.6		
95% CI	7.3 - 11.0	3.9 - 11.0		
ORR, n (%)	45 (18.4)	11 (9.1)	0.03	
CR	1 (0.4)	0		
PR	44 (18.0)	11 (9.1)		
CBR, n (%)	114 (46.7)	43 (35.5)	0.03	

PFS:無増悪生存期間、ORR:客観的奏効率、CR:完全寛解、PR:部分寛解、CBR:臨床的有用率。

【薬理毒理】

薬理毒理

薬理作用

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

毒性研究

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

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

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

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

発がん性: 現在のところ、発がん性試験は実施されていない。

【薬物代謝動態】

吸収

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

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

	T _{max} h	C _{max} ng/mL	AUC _{0-t} ng×h/mL	AUC _{0-∞} ng×h/mL	MRT _{0-t} h	t _{1/2, z} h	Vd/F L	CL/F L/h
平均値	3.9	59.6	658.5	765.8	14.9	16.7	1210.0	53.0
標準偏差	3.5	47.0	383.9	435.1	5.4	8.4	832.1	39.9

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

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

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

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

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

分布

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

代謝及び消失

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

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

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

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

特殊な患者集団

肝機能障害患者

現在のところ、肝機能障害患者を対象とした chidamide の臨床試験データは存在しない。動物実験及び *In vitro* 研究において、肝臓が chidamide の主な消失経路の一つであることが明らかになっている。母集団薬物動態研究における分析の結果、軽度の肝機能障害は体内での chidamide 錠の薬物動態挙動に明らかな影響を及ぼさないことが明らかになっている。現在のところ、中、重度の肝機能障害が chidamide 錠の薬物代謝動態に及ぼす影響についての評価は不十分であり、これら患者には本剤を慎重に投与することを推奨する。

腎機能障害患者

現在のところ、腎機能障害患者を対象とした chidamide の臨床試験データは存在しない。母集団薬物代謝動態研究における分析の結果、腎機能指標が正常な患者と腎機能指標に軽度の異常が認められる患者との比較において、chidamide の薬物代謝動態挙動に明らかな差異は認められないことが示唆されている。しかしながら、現在のところ、中、重度の腎機能障害が chidamide 錠の薬物代謝動態に及ぼす影響についての評価は不十分であり、これら患者には本剤を慎重に投与することを推奨する。

【貯法】

遮光下において、密封の上、25°C 以下で保存すること。

【包装】

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

【有効期間】

36 ヶ月

【適用標準】

YBH04382014

【承認番号】

国薬准字 H20140129

【上市許可証所持者】

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

【製造企業】

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

Version: [REDACTED]

Date of issue [REDACTED]

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

ツシジノスタット ハイヤスタ錠 10 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

Huya Japan 合同会社

1.7 同種同効品一覧表

1.7.1 同種同効品一覧表

ツシジノスタット及び同種同効品の情報を表 1.7.1-1 に示す。同様の効能・効果（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）を有する薬剤として、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、フォロデシン塩酸塩、プラトトレキサート、ロミデプシン及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）を選択した。

ツシジノスタット
1.7 同種同効品一覧表

Huya Japan 合同会社

表 1.7.1-1 同種同効品一覧表

同様の効能・効果を持つ同種同効品						
販売名	ハイヤスタ錠 10mg	アドセトリス® 点滴静注用 50mg	イストダックス® 点滴静注用 10mg	ジフォルタ® 注射液 20mg	ムンデシン® カプセル 100mg	ポテリジオ® 点滴静注 20 mg
一般的名称	ツシジノスタット	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	ロミデプシン	プララトレキサート	フロロデシン塩酸塩	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
会社名	Huya Japan 合同会社	武田薬品工業 株式会社	セルジーン株式会社	ムンディファーマ 株式会社	ムンディファーマ 株式会社	協和キリン株式会社
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（承認申請審査中） 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 	CD30 陽性の下記疾患： <ul style="list-style-type: none"> ホジキンリンパ腫 末梢性 T 細胞リンパ腫 	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性のCCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
添付文書作成・改訂年月日	—	2019 年 12 月改訂 (第 1 版)	2019 年 10 月改訂 (第 3 版)	2017 年 7 月作成 (第 1 版)	2020 年 9 月改訂 (第 1 版)	2020 年 9 月改訂 (第 2 版)

CCR4：CC ケモカイン受容体 4



最新の添付文書を参照のこと

* 2019年12月改訂(第1版、効能又は効果変更)

抗悪性腫瘍剤／

日本標準商品分類番号

微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体

874291

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

有効期間：4年

アドセトリス®点滴静注用50mg

「タケダ」

Adcetris® for I.V. Infusion 50mg

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600.AMX00031
販売開始	2014年4月

1. 警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤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。

1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え） ^{注1)} 55mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 770mg クエン酸水和物 2.3mg クエン酸ナトリウム水和物 61.7mg ポリソルベート80 2.2mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	白色～灰白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	約6.6（日局注射用水10.5mLにて溶解時）
浸透圧比 ^{注3)}	約1（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注3) 日局生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

CD30陽性の下記疾患：

○ホジキンリンパ腫

* ○末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

* 〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソビシン塩酸塩及びブレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

* 〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

* 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。

7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業すること。[8.2、11.1.4参照]

好中球数	処置
1,000/mm ³ 以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm ³ 未満	ベースライン又は1,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

7.3 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業、減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	Grade2以下に回復するまで休業する。回復した場合は、0.9mg/kgに減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

* 〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 末梢神経障害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、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade3（日常生活に支障がある）	
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAEに基づく。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4参照]

8.3 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等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 急性腎炎があらわれることがあるので、定期的に尿検査を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.5 劇症肝炎、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

＊〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

8.6 本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。[11.1.4参照]

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。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス値<30mL/min）

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。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 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。MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度（Child-Pugh分類 B及びC）の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている¹⁾。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3、17.1.7、17.1.8参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

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
ブレオマイシン塩酸塩（ブレオ） [2.2参照]	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD療法 ^{注1)} ）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた ^{3～5)} 。

注1) ABVD：ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC _{0-∞} 及びCmaxが34%及び25%増加した ⁶⁾ 。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、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。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

＊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 末梢神経障害（58.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（33.4%）、末梢性ニューロパチー（14.9%）、錯感覚（8.1%）、末梢性運動ニューロパチー（5.9%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.4%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.7%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2参照]

11.1.2 感染症（25.1%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.9%）、敗血症（2.2%）等）があらわれることがある。また、ニューモシステス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.4 骨髄抑制 (61.4%)

好中球減少 (51.8%)、発熱性好中球減少症 (14.5%)、貧血 (13.7%)、白血球減少 (10.1%)、血小板減少 (4.8%)、リンパ球減少 (2.6%) があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6参照]

11.1.5 Infusion reaction (7.8%)

アナフィラキシー (頻度不明)、悪心 (2.1%)、悪寒 (1.0%)、そう痒症 (0.5%)、咳嗽 (0.5%)、じん麻疹 (0.3%)、呼吸困難 (0.4%)、低酸素症 (0.1%) 等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置 (酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等) を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。[8.1参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。[8.3参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.2%)

11.1.8 急性肺炎 (0.1%)

腹痛等の肺炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.9 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (9.1%)

劇症肝炎、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.10 肺障害 (1.2%)

呼吸不全 (0.4%)、肺浸潤 (0.4%)、肺臓炎 (0.6%)、間質性肺疾患 (0.1%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)、器質性肺炎 (頻度不明) 等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心(42.8%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙攣、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、頭痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、ALP増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明〜わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。
＜必要量の計算＞

必要量 (mL) = 用量 (mg/kg) × 体重⁽¹⁾ (kg) / 5 (mg/mL)

注1) 体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2〜8℃ (凍結させないこと) で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4〜1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2〜8℃ (凍結させないこと) で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験 (ラット) 及び反復投与毒性試験 (ラット及びサル) において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

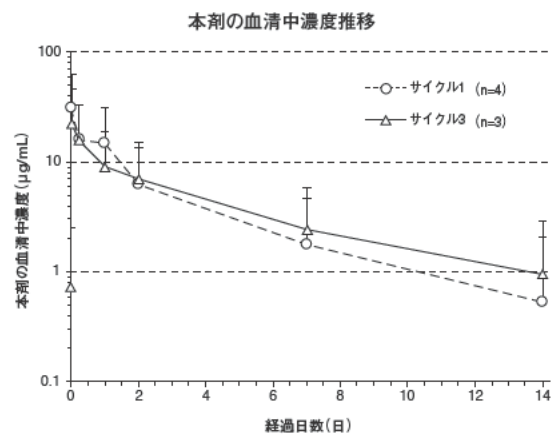
15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法 (エームズ試験) において変異原性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

16.1.1 日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目 (C1D1) に対するサイクル3の1日目 (C3D1) 投与時のAUC_{0-τ}の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁷⁾。



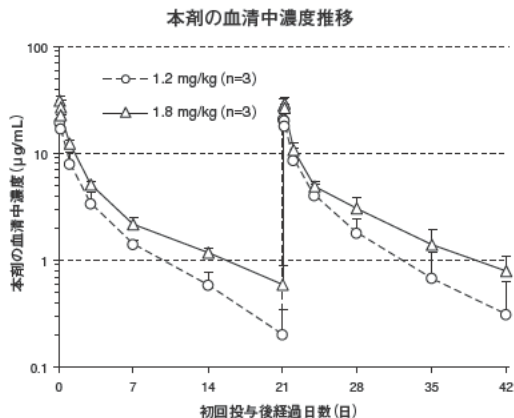
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均 (%変動係数)

* 〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

16.1.2 日本人患者に3週間に1回本剤1.2 mg/kg又は1.8 mg/kg⁽¹⁾を点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ1.07〜1.12及び0.94〜1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁸⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

投与量 ^(注1)	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg (n=3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8mg/kg (n=3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (15)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均 (%変動係数)

注1) 本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8mg/kgを3週間に1回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は6～10Lであった⁶⁾。MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった。また、*in vitro*試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された⁹⁾。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された⁹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

造血器腫瘍患者に本剤1.8mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された⁶⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった⁶⁾ (外国人データ)。[9.2.1参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計(n=10)
	軽度(n=4)	中等度(n=3)	重度(n=3)	
AUC _{0-∞}	0.85	1.09	1.90	1.16
C _{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値): 軽度 (> 50～80mL/min)、中等度 (30～50mL/min)、重度 (< 30mL/min)

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった⁶⁾ (外国人データ)。[1.2.9.3参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計(n=7)
	軽度(n=1)	中等度(n=5)	重度(n=1)	
AUC _{0-∞}	3.51	2.21	1.77	2.29
C _{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

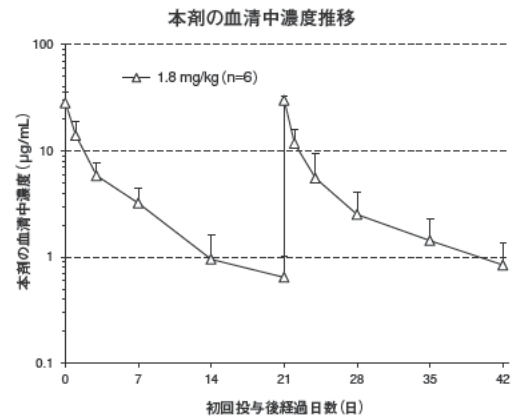
肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

肝機能障害 (Child-Pugh分類): 軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

* 16.6.3 小児等

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

- (1) 2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった¹⁰⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.8mg/kg (n=6)	1	28.77 (25.88)	71.22 (29.48)	4.541 (37.65)
	2	29.76 (9.049)	62.10 (46.52)	5.101 (56.78)

幾何平均 (%変動係数)

17. 臨床成績

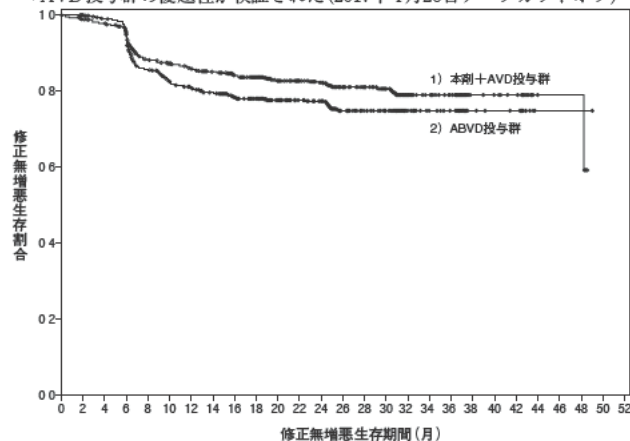
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (非盲検試験)

未治療の進行期 (Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期) 古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例 (日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群^(注1) 664例、ABVD投与群^(注2) 670例)を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間 (mPFS)^(注3)は盲検下にて中央判定委員会により評価 (中央判定)され、ABVD投与群に対する本剤+AVD投与群の優越性が検証された (2017年4月20日データカットオフ)⁷⁾。



at risk 数

1) 664 637 623 600 54 526 5 3 493 463 439 347 328 309 96 85 69 96 85 77 26 24 2 4 4 0 0

2) 670 636 626 593 52 490 474 459 432 4 3 326 306 292 77 64 53 76 66 62 6 3 2 0 0

中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (2017年4月20日データカットオフ)

国際共同第Ⅲ相試験成績 (中央判定)

	本剤+AVD投与群 ^(注1) (n=664)	ABVD投与群 ^(注2) (n=670)
mPFSイベント数 (件)	117	146
ハザード比 (95%信頼区間) ^(注4)	0.770 (0.603, 0.983)	
p値 ^(注5)	0.035	
mPFSの中央値 (月) (95%信頼区間)	NE ^(注6) (48.2, NE)	NE (NE, NE)

注1) 本剤+AVD投与: 4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩25mg/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2) ABVD投与: 4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩25mg/m²、プレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注3) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

注4) 無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注5) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

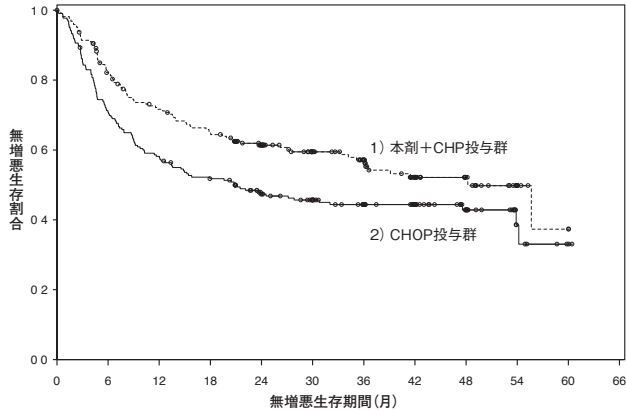
注6) NE: Not Estimable (推定不能)

副作用発現頻度は、本剤+AVD投与群で97%〔641/662例（日本人10例含む）〕及びABVD投与群で94%〔617/659例（日本人13例含む）〕であった。主な副作用は、好中球減少症〔本剤+AVD投与群55%（366例）、ABVD投与群41%（270例）、以下同順〕、悪心〔48%（319例）、52%（342例）〕、便秘〔33%（216例）、25%（168例）〕、嘔吐〔27%（182例）、24%（156例）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔27%（180例）、16%（107例）〕、疲労〔26%（169例）、27%（178例）〕、末梢性ニューロパチー〔25%（163例）、11%（73例）〕、脱毛症〔24%（159例）、20%（135例）〕及び発熱性好中球減少症〔18%（120例）、7%（46例）〕であった。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者^{注7)} 452例（日本人患者43例を含む。本剤+CHP投与群^{注8)}及びCHOP投与群^{注9)}各226例を対象に、CHOP投与を対照として本剤+CHP投与の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）^{注10)}は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、CHOP投与群に対する本剤+CHP投与群の優越性が検証された（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。

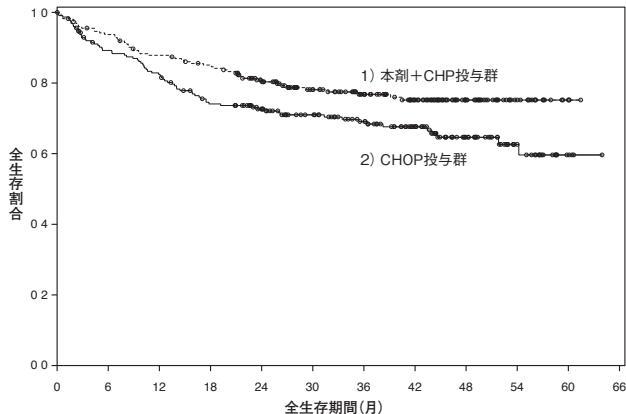


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
PFS イベント数 (件)	95	124
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.71 (0.54, 0.93)	
p 値 ^{注12)}	0.0110	
PFS の中央値(月) (95%信頼区間)	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)

副次評価項目である全生存期間（OS）は、CHOP投与群と比較して本剤+CHP投与群で統計学的に有意な延長が認められた（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。



全生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OS イベント数 (件)	51	73
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.66 (0.46, 0.95)	
p 値 ^{注12)}	0.0244	

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OS の中央値(月) (95%信頼区間)	NE ^{注13)} (NE, NE)	NE (54.2, NE)

注7) 対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、末梢性T細胞リンパ腫・非特定制型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症関連T細胞リンパ腫（EATL）、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注8) 本剤+CHP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビン塩酸塩50mg/m²、本剤1.8mg/kgを静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注9) CHOP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（上限2mg）を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注10) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化学療法を受けた場合も含めてPFSと定義した。

注11) 無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注12) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注13) NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90%〔201/223例（日本人20例含む）〕及びCHOP投与群で85%〔193/226例（日本人23例含む）〕であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤+CHP投与群44%（98例）、CHOP投与群38%（87例）、以下同順〕、好中球減少症〔34%（75例）、30%（68例）〕、悪心〔32%（71例）、27%（61例）〕、便秘〔21%（47例）、22%（50例）〕、脱毛症〔17%（38例）、13%（30例）〕、下痢〔16%（36例）、7%（16例）〕、疲労〔16%（36例）、16%（36例）〕及び発熱性好中球減少症〔16%（35例）、12%（28例）〕であった。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.3 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった⁸⁾。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=5)
完全寛解(CR) 例数 (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解(PR) 例数 (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

副作用発現頻度は、100%（14/14例）であった。主な副作用は、好中球減少症86%（12例）、リンパ球減少症、白血球減少症〔以上、71%（10例）〕、末梢性感覚ニューロパチー 64%（9例）、疲労36%（5例）、貧血、鼻咽頭炎〔以上、29%（4例）〕、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染〔以上、21%（3例）〕であった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹²⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=102)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (33)
部分寛解(PR) 例数 (%)	42 (41)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)

副作用発現頻度は、91%（93/102例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 42%（43例）、悪心35%（36例）及び疲労34%（35例）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹³⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=58)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (59)
部分寛解(PR) 例数 (%)	16 (28)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	86% (74.6, 93.9)

副作用発現頻度は、91%（53/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 41%（24例）、悪心26%（15例）及び疲労22%（13例）であった。

＊ 17.1.6 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁴⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（治験責任医師判定）

	合計 (n=34)	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (n=13)	末梢性T細胞リンパ腫・非特定期 (n=21)
完全寛解(CR)例数 (%)	8 (24)	5 (38)	3 (14)
部分寛解(PR)例数 (%)	6 (18)	2 (15)	4 (19)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	41% (24.6, 59.3)	54% (25.1, 80.8)	33% (14.6, 57.0)

副作用発現頻度は、80% (28/35例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 37% (13例)、疲労20% (7例) であった。

＊ 17.1.7 国内第Ⅰ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁰⁾。

国内第Ⅰ相試験成績（治験責任医師判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=4)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=1)
完全寛解(CR)例数 (%)	1 (25)	1 (100)
部分寛解(PR)例数 (%)	1 (25)	0 (0)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	50% (6.8, 93.2)	100% (2.5, 100.0)

副作用発現頻度は、100% (6/6例) であった。主な副作用は、白血球数減少83% (5例)、発熱67% (4例)、好中球数減少50% (3例)、リンパ球数減少、ALT増加、AST増加、体重減少〔以上、33% (2例)〕であった。

＊ 17.1.8 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満¹⁴⁾の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し16サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁵⁾。

海外第Ⅰ／Ⅱ相試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=15)
完全寛解(CR)例数 (%)	2 (22)	6 (40)
部分寛解(PR)例数 (%)	1 (11)	2 (13)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	33% (7.5, 70.1)	53% (26.6, 78.7)

注14) ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

副作用発現頻度は、70% (23/33例) であった。主な副作用は、悪心24% (8例)、錯感覚、発熱〔以上、15% (5例)〕、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー〔以上、12% (4例)〕であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L540cy細胞株及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫由来Karpas 299細胞株の増殖を阻害した¹⁷⁾。

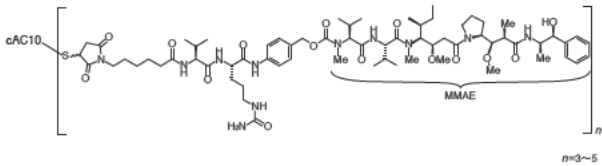
18.2.2 *In vivo* 試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L428細胞株及びL540cy細胞株、又はKarpas 299細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
(Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)) [JAN]

化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1- (6-[(2S)-1-[(2S)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ]-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]（メチル）アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ|メチルフェニル）アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅；分子量：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗ヒトCD30抗体の変異部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

＊ 23. 主要文献

- 1) ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.3）
- 2) ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6）
- 3) Duggan DB et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 (4) : 607-614.
- 4) Martin WG et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23 (30) : 7614-7620.
- 5) Hoskin PJ et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 (32) : 5390-5396.
- 6) ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.2.3）
- 7) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績①（社内資料）
- 8) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.6.5）
- 9) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4, 2.6.4.5）
- 10) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第Ⅰ相試験成績（社内資料）
- 11) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績②（社内資料）
- 12) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①（2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2, 2.7.6.3）
- 13) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.4）
- 14) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③（社内資料）
- 15) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④（社内資料）
- 16) Katz J et al. : Clin Cancer Res. 17 (20) : 6428-6436, 2011.
- 17) ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）
- 18) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

抗悪性腫瘍剤

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤

劇薬
処方箋医薬品*

イストダックス®点滴静注用10mg

Istodax® Injection

ロミデプシン注射用

*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00586000
※薬価収載	2018年4月
※販売開始	2018年4月
国際誕生	2009年11月

【警 告】

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（次の患者には投与しないこと）】

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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組 成・性 状】

イストダックス点滴静注用10mg

成分	1バイアル中の分量
有効成分	ロミデプシン 11mg†
添加物	ポリドロン 22mg
	pH調整剤 適量
性状	白色の固体、塊又は粉末
pH‡	5.2～5.4
浸透圧比†、§	1.3～1.7

†：イストダックス点滴静注用10mgは、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。

‡：専用溶解用液で溶解後、生理食塩液500mLで希釈したとき。

§：生理食塩液に対する比

専用溶解用液

成分	1バイアル中の分量‡
プロピレングリコール	1.97g
無水エタノール	0.37g

‡：専用溶解用液は、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、充填量は2.4mLである。

【効 能・効 果】

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 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。
2. 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】

通常、成人にはロミデプシンとして14mg/m²（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日目を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

副作用	処置
血小板減少	血小板数が50,000/μL未満に減少 血小板数が75,000/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。
	血小板数が50,000/μL未満に再び減少又は25,000/μL未満に減少し、血小板輸血が必要 血小板数が75,000/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
好中球減少	好中球数が1,000/μL未満に減少 好中球数が1,500/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。
	好中球数が1,000/μL未満に再び減少又は500/μL未満に減少し、かつ38.5℃以上の発熱を伴う 好中球数が1,500/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
非血液毒性*	Grade 3の非血液毒性 Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。
	Grade 3の非血液毒性の再発又はGrade 4の非血液毒性 Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
QTc間隔	500msを超える 本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

副作用		処置
不整脈	洞性頻脈（140/分を超える）、心房性律動異常（上室性頻脈、心房細動、心房粗動）、心拍数（120/分を超え、かつ前回評価時から20/分を超えて増加）、心室頻脈（3連発以上）	本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/m ² とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAEに基づく。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 骨髄抑制のある患者〔重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長を起こすおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
- 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- 本剤の投与により、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
- 本剤の投与により、QT間隔延長等の心電図異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。

3. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

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 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、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（「薬物動態」の項参照）。	これらの薬剤が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。
リファンピシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、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（「薬物動態」の項参照）。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 アミオダロン、ジソピラミド、プロカイナムイド、キニジン、ソタロール等 QT間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、オンダンセトロン、メサドン、モキシフロキサシン、ペブリジル、ピモジド等	QT間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。

4. 副作用

国内第1/2相臨床試験の再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）患者において、48例中48例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症47例（97.9%）、リンパ球減少症40例（83.3%）、白血球減少症39例（81.3%）、好中球減少症39例（81.3%）、味覚異常29例（60.4%）、悪心26例（54.2%）、食欲減退23例（47.9%）、発熱22例（45.8%）、嘔吐19例（39.6%）、貧血16例（33.3%）、疲労15例（31.3%）であった（承認時）。

1) 重大な副作用^{（注1）}

- 骨髄抑制**：血小板減少症（97.9%）、リンパ球減少症（83.3%）、白血球減少症（81.3%）、好中球減少症（81.3%）、貧血（33.3%）等の骨髄抑制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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- 感染症**：サイトメガロウイルス感染（4.2%）、肺炎（2.1%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症（B型肝炎ウイルス及びEBウイルスの再活性化を含む）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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- QT間隔延長**：QT間隔延長（4.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- 腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（6.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 過敏症**：呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) その他の副作用^{（注1）}

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、口内炎			腹痛
心臓		心房細動	心電図ST-T変化、心電図ST-T部分上昇、心電図T波逆転	頻脈
呼吸器		上気道の炎症、低酸素症		咳嗽
肝	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加			
代謝	食欲減退、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	体重減少、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症		

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系	味覚異常、頭痛	末梢性感覚ニューロパチー		
全身症状	発熱、疲労、倦怠感		悪寒	
血管		静脈炎		深部静脈血栓症、肺塞栓症
その他	ヘモグロビン減少、注射部位反応、発疹		末梢性浮腫	出血

注1) 国内第1/2相臨床試験結果に基づき発現頻度を記載した。
なお、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、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〔動物実験では、ラットにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。また、ラット及びイヌにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巣の萎縮等が認められている〕。
- 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること〔ヒト乳汁中への移行は不明である〕。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない〔使用経験はない〕。

8. 適用上の注意

1) 調製時

- 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。
- 本剤は専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。
専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず2.2mL抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。
- 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。
- 専用溶解用液で溶解後、8時間以内に使用すること。
- 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液500mLで希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24時間以内に使用すること。
- 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

2) 投与時

- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 本剤は4時間かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、ラット及びイヌでは精巣への影響（精細管の変性又は萎縮、精子減少等）、ラットでは卵巣への影響（卵胞減少等）、子宮、膣及び乳腺の萎縮が認められ、精巣及び卵巣への影響については、休薬後においても回復性は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

再発又は難治性の日本人PTCL患者又は皮膚T細胞リンパ腫患者に本剤9又は14mg/m²を1、8、15日目に4時間点滴静注したとき^{注2)}の投与1日目（単回投与時）及び15日目（反復投与時）の薬物動態パラメータを示す。また、本剤14mg/m²単回及び反復投与時の血漿中濃度推移を示す。なお、反復投与による本剤の蓄積性は認められなかった。

本剤の薬物動態パラメータ

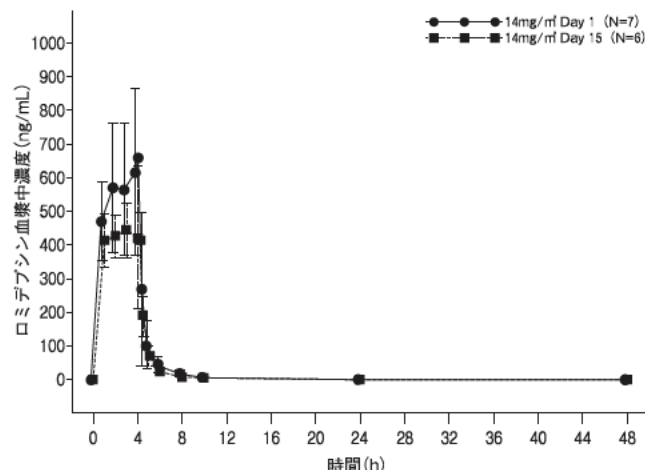
用量	9mg/m ²		14mg/m ²	
	1日目 (N=3)	15日目 (N=3)	1日目 (N=7)	15日目 (N=6)
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	1023.76 (66.7)	1024.66 (78.1)	2325.55 (35.3)	1825.74 (25.8)

用量	9mg/m ²		14mg/m ²	
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	1027.08 (66.6)	NA	2330.91 (35.2)	NA
C _{max} (ng/mL)	269.75 (48.9)	250.05 (63.3)	593.47 (37.2)	489.47 (31.2)
t _{max} (h)	4.02 (1.9, 4.0)	1.95 (1.9, 3.9)	2.00 (1.0, 4.1)	2.94 (1.0, 4.3)
t _{1/2} (h)	9.52 (19.8)	8.77 (18.6)	9.12 (11.6)	9.01 (15.8)
CL (L/h)	14.29 (60.8)	NA	9.31 (35.4)	NA
V _d (L)	196.24 (86.8)	NA	122.47 (40.4)	NA

幾何平均（%変動係数）

t_{max}は中央値（最小、最大）として示した。

NA：Not Applicable（該当データなし）



本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

2. 分布²⁾

本剤のヒト血漿中での蛋白結合率は50～1000ng/mLの濃度範囲で92%～94%と高く、主な結合蛋白はα₁-酸性糖蛋白であった（in vitro試験）。

3. 代謝³⁾

本剤は主にCYP3A4によって代謝され、CYP3A5、CYP1A1、CYP2B6及びCYP2C19による代謝はわずかであった（in vitro試験）。

4. 排泄⁴⁾

進行性悪性腫瘍患者に本剤14mg/m²を4時間点滴静注したときの投与24時間後までの本剤の尿中排泄率は0.5%未満であった（外国人の成績）。

※5. 肝機能障害患者における薬物動態⁵⁾

肝機能正常患者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者にそれぞれ本剤14mg/m²、14mg/m²、7mg/m²、5mg/m²を4時間点滴静注したとき^{注2)}の本剤の薬物動態パラメータを示す（外国人の成績）。

肝機能障害患者での本剤の薬物動態パラメータ

肝機能障害 用量	正常 14mg/m ² (N=12)	軽度障害 14mg/m ² (N=8)	中等度障害 7mg/m ² (N=5)	重度障害 5mg/m ² (N=6)
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	1692 [†] (38.6)	2443 [‡] (30.2)	1921 (54.1)	1957 (44.8)
C _{max} (ng/mL)	428 (35.3)	494 (40.1)	411 (55.9)	405 (28.6)
t _{max} (h)	3.94 (3.82, 4.42)	3.84 (3.78, 4.12)	3.92 (3.80, 4.00)	4.00 (3.80, 4.00)
t _{1/2} (h)	11.13 [†] (18.9)	13.55 [‡] (10.4)	14.08 (27.6)	14.52 (29.2)
CL _r (L/h)	16.2 [†] (53.9)	9.6 [‡] (27.8)	6.9 (50.6)	4.8 (57.6)
V _d (L)	20.7 [†] (60.6)	17.1 [‡] (14.7)	19.0 (33.4)	15.4 (33.5)

幾何平均（%変動係数）

t_{max}は中央値（最小、最大）として示した。

†：評価患者数10例、‡：評価患者数7例

肝機能障害の定義は以下のとおりとした。

- ・ 正常 : ビリルビン値、AST値がともに正常範囲内
- ・ 軽度障害 : ビリルビン値は正常範囲内だがAST値が正常上限値を超える、又はビリルビン値が正常上限値を超えるが1.5倍以下 (AST値は問わない)
- ・ 中等度障害 : ビリルビン値が正常上限値の1.5倍を超えるが3倍以下 (AST値は問わない)
- ・ 重度障害 : ビリルビン値が正常上限値の3倍を超える (AST値は問わない)

6. 薬物相互作用^{6,7)}

進行性悪性腫瘍患者15例に単独又はCYP3A阻害剤であるケトコナゾール (400mg、国内未承認の経口剤) との併用で本剤 8mg/m² を4時間点滴静注したとき^{註2)}、本剤のAUC_∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約25%及び約10%増加した (外国人の成績)。

進行性悪性腫瘍患者14例に単独又はリファンピシン (600mg) との併用で本剤14mg/m² を4時間点滴静注したとき、本剤のAUC_∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約80%及び約60%増加した (外国人の成績)。

本剤はP糖蛋白の基質であることが示されている (in vitro試験)。

注2) 本剤の承認用法・用量は「14mg/m²を4時間点滴静注」である (「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

国内第1/2相臨床試験¹⁾

再発又は難治性^{註3)}のPTCL患者^{註4)} 46例 (第1相部分6例、第2相部分40例) を対象に、1サイクルを28日間として各サイクルの1、8、15日目に本剤14mg/m²を4時間点滴静注した。第2相部分の有効性の解析対象40例における奏効率 (部分寛解以上) は42.5% [95%信頼区間: 27.2%~57.8%] であった。また、病理中央診断でPTCLと診断されなかった2例を除く、病理組織型別の奏効率は下表のとおりであった。

注3) 1つ以上の化学療法歴を有し、①直近の化学療法で部分寛解以上の奏効が得られた後に病勢進行した再発患者、②部分寛解以上の奏効が得られず病勢進行した難治性患者又は③直近の化学療法の評価結果はないもののその後病勢進行した患者が対象とされた。

注4) 対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫、非特定制 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫 (AITL)、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (ただし、試験途中で対象とする病理組織型から除外)、腸管症関連T細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、皮膚原発 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫 (菌状息肉症、セザリ-症候群を除く)、肝脾T細胞リンパ腫、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)、自家造血幹細胞移植後に再発したALK陽性ALCL、形質転換菌状息肉症。

	病理組織型/例数	奏効	完全寛解	部分寛解	奏効率 [95%信頼区間]
第1相部分 及び 第2相部分	合計	44	21	11	47.7% [33.0, 62.5]
	PTCL-NOS	20	9	5	45.0% [23.2, 66.8]
	AITL	20	9	4	45.0% [23.2, 66.8]
	ALK陰性ALCL	3	3	2	100% [100.0, 100.0]
	形質転換 菌状息肉症	1	0	0	0% [0.0, 0.0]
第2相部分	合計	38	17	7	44.7% [28.9, 60.5]
	PTCL-NOS	17	7	3	41.2% [17.8, 64.6]
	AITL	18	8	3	44.4% [21.5, 67.4]
	ALK陰性ALCL	2	2	1	100% [100.0, 100.0]
	形質転換 菌状息肉症	1	0	0	0% [0.0, 0.0]

【薬効薬理】

作用機序⁸⁾

ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の活性を阻害する。HDAC活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

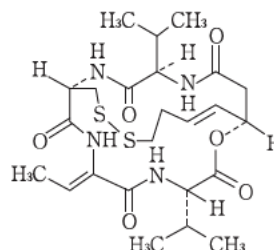
一般名: ロミデプシン Romidepsin (JAN)

化学名: (1S,4S,10S,16E,21R)-7-[(2Z)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコ-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン

分子式: C₂₄H₃₆N₄O₆S₂

分子量: 540.70

化学構造式:



性状: 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルム、エタノール (99.5) 又はアセトンにやや溶けにくく、水には極めて溶けにくい。

融点: 約272℃

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

イストダックス点滴静注用10mg: 1バイアル (専用溶解用液付)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料: ロミデプシンの国内第1/2相臨床試験 (ROMI-TCL-001試験)
- 2) 社内資料: ロミデプシンの薬物動態の検討 (血漿蛋白結合率)
- 3) 社内資料: ロミデプシンの薬物動態の検討 (代謝)
- 4) 社内資料: ロミデプシンの外国第1相臨床試験 (GPI-06-0005試験)
- 5) 社内資料: ロミデプシンの肝機能障害患者を対象とした外国第1相臨床試験 (NCI 9008試験)
- 6) Laille E. et al.: J Clin Pharmacol, 55 (12): 1378-1385, 2015
- 7) Xiao JJ. et al.: J Pharmacol Exp Ther, 313 (1): 268-276, 2005
- 8) Ververis K. et al.: Biologics, 7: 47-60, 2013

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

TEL ☎ 0120-786702

FAX ☎ 0120-786703

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ <https://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注1)}
貯 法	遮光で冷蔵(2℃～8℃)保管する。
使用期限	外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤

ジフォルタ®注射液 20mg

DIFOLTA® Injection 20mg

プラトトレキサート注射液

日本標準商品分類番号	874229
承認番号	22900AMX00585000
薬価基準収載	2017年 8 月
販売開始	2017年 8 月
国際誕生	2009年 9 月

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【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と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。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1 バイアル(1 mL)中の分量

有効成分	プラトトレキサート 20mg	
添加物	等張化剤	塩化ナトリウム 6.3mg
	pH調節剤	
性状	本剤は黄色澄明の液である。	
pH	7.5～8.5	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 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。
2. 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】

通常、成人には、プラトトレキサートとして、1日1回30 mg/m²(体表面積)を3～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを6週連続で行い、7週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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. 重度の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、本剤の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。(【薬物動態】の項参照)

3. 本剤投与前に患者が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

項目	程度*
粘膜炎	Grade 1以下
血小板数	初回投与時は10万/μL以上、2回目投与時以降は5万/μL以上
好中球数	1,000/μL以上

* : GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

4. 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、減量又は投与中止すること。なお、減量後、再度増量はしないこと。

休薬、減量又は中止基準

項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	・ Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は30mg/m ² とする。 ・ 30mg/m ² で再開後に再発した場合には、Grade 1に回復するまで休薬し、再度再開する場合の用量は20mg/m ² とする。 ・ 20mg/m ² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 3	・ Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m ² とする。 ・ 20mg/m ² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	・ 投与中止する。
血小板数	5万/μL未満	・ 5万/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 > 持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量 > 持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m ² ・ 持続期間が3週間以上の場合又は持続期間2週間以上(2回目)の場合には、投与中止する。
	500/μL以上、1,000/μL未満(発熱なし)	・ 1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は休薬前と同一用量とする。 ・ 持続期間が3週間以上の場合には、投与中止する。
好中球数	500/μL以上、1,000/μL未満(発熱あり)又は500/μL未満	・ 1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 > 持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量 > 持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m ² ・ 持続期間が3週間以上の場合又は持続期間2週間以上(2回目)の場合には、投与中止する。
	500/μL以上、1,000/μL未満(発熱あり)又は500/μL未満	・ 1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 > 持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量 > 持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m ² ・ 持続期間が3週間以上の場合又は持続期間2週間以上(2回目)の場合には、投与中止する。
上記以外	Grade 3	・ Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m ² とする。 ・ 20mg/m ² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	・ 投与中止する。

* : GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

5. 本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与すること。

(1) 本剤初回投与日の10日以上前から、葉酸として1日1回1.0～1.25mgを連日経口投与する。本剤の投与終了日から30日間は投与を継続する。

(2) 本剤初回投与日の10日以上前から、ビタミンB₁₂として1回1mgを8～10週ごとに筋肉内投与する。本剤投与中は、投与を継続する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。海外製造販売後において、透析中の末期腎障害患者で、本剤初回投与後に中毒性表皮壊死融解症を発現し死亡に至った例が報告されている。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照）〕

(2) 骨髓機能低下のある患者〔骨髓機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

血小板減少症、貧血（ヘモグロビン減少を含む）、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症等の骨髓抑制があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、日和見感染等の発現に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

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
プロベネシド	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用を避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が必要な場合は、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。	機序は不明である。【薬物動態】の項参照）

4. 副作用

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験¹⁾では、安全性評価対象25例中、25例(100%)に副作用が認められた。主な副作用(30%以上)は、口内炎84.0%(21例)、血小板減少症64.0%(16例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加60.0%(15例)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)60.0%(15例)、リンパ球減少症52.0%(13例)、好中球減少症44.0%(11例)、白血球減少症44.0%(11例)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加40.0%(10例)であった。(承認時)再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験²⁾では、安全性評価対象111例中、106例(95.5%)に副作用が認められた。主な副作用(25%以上)は、口内炎66.7%(74例)、血小板減少症39.6%(44例)、悪心33.3%(37例)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)32.4%(36例)、疲労29.7%(33例)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用^{※2)}

1) 口内炎

口内炎(66.7%)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。

2) 骨髓抑制

血小板減少症(39.6%)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)(32.4%)、好中球減少症(24.3%)、白血球減少症(10.8%)、発熱性好中球減少症(3.6%)、リンパ球減少症(1.8%)等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。

3) 感染症

細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症(ニューモシスチス肺炎(頻度不明)、敗血症(2.7%)、带状疱疹(2.7%)、肺炎(2.7%)等)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。

4) 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)、皮膚潰瘍(5.4%)等の重度の皮膚障害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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群(0.9%)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等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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。

6) 間質性肺疾患

間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用^{※2)}

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系		頭痛	味覚異常、不眠症、錯感覚、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、蟻走感、記憶障害、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、感覚消失、失神、不安、激越、錯乱状態、妄想	
血液・リンパ系			リンパ節痛、脾腫	好酸球増加症、白血球数増加
循環器(心・血管系)			頻脈、心肺停止、心拡大、駆出率減少、低血圧、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症	血圧上昇

	10%以上	5%～ 10%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器	鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、呼吸困難	発声障害、咽喉の炎症、咽喉乾燥、胸水、湿性咳嗽、しゃっくり、低酸素症、肺硬化、鼻閉、胸膜痛、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性喉頭炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感	鼻の炎症、上気道の炎症
消化器	悪心、嘔吐、下痢、便秘	上腹部痛	口腔内痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、口唇炎、肛門の炎症、口の感覚鈍麻、腹痛、口渇、消化不良、痔核、鼓腸、胃炎、食道炎、口唇症、口唇乾燥、嚥下障害、歯肉浮腫、歯肉痛、痔出血、口唇障害、口唇痛、口唇潰瘍、嚥下痛、食道痛、口腔障害、口腔粘膜紅斑、腭炎、口の錯感覚、肛門周囲紅斑、直腸出血、舌変色、歯痛、早期満腹	腹部膨満、口角口唇炎、心窩部不快感、軟便、歯菌
眼		眼刺激	眼充血、流涙増加、結膜充血、霧視、結膜炎、眼乾燥、眼瞼紅斑、眼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、光視症、強膜充血、ぶどう膜炎、視力低下	
耳			耳鳴、難聴、聴力低下、回転性めまい	
筋・骨格系		四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	背部痛、関節痛、筋骨格痛、頸部痛、肋軟骨炎、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格硬直、肉離れ	
腎臓・泌尿器			腎不全、排尿躊躇、血中クレアチン増加	頻尿、腎機能障害、血中クレアチニン増加
乳房・生殖器			亀頭包皮炎、性器発疹、性器潰瘍形成、外陰腔そう痒症、包茎	精巣痛

	10%以上	5%～ 10%未満	5%未満	頻度不明
代謝		食欲減退、低カリウム血症、体重減少	低マグネシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、脱水、低リン酸血症、細胞死、高カルシウム血症、高血糖、低血糖、血中尿酸増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中リン増加	体重増加、低アルブミン血症
肝臓		ALT増加	AST増加、高ビリルビン血症、胆管炎、肝脾腫大、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
投与部位			注入に伴う反応	注射部位反応
その他	末梢性浮腫、発熱、疲労	無力症、粘膜の炎症	顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛	肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫

注2)「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項について、副作用の発現率は海外第Ⅱ相臨床試験(PDX-008試験)²⁾に基づいて記載した。また、当該試験以外で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、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。〔動物実験(ラット及びウサギ)において胚・胎児毒性(胚・胎児死亡数及び着床後胚損失率の高値等)が認められている。〕(「その他の注意」の項参照)

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

8. 過量投与

過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1)本剤は黄色澄明の液である。開封前に容器内溶液の状態を観察し、色調の異常や粒子状物質が認められる場合は、使用しないこと。
- (2)本剤は投与速度を守り、静脈内投与によってのみ使用すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3)体表面積に応じて算出された本剤投与量が無菌的に注射筒で吸引し、速やかに使用すること。
- (4)本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前の調製及び投与の際は手袋を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹸及び水で完全に洗い

流すこと。また、本剤が粘膜に接触した場合、水でしっかりと洗い流すこと。

10. その他の注意

本剤の遺伝毒性試験のうち、ラット小核試験の用量設定試験で陽性を示唆する結果が報告されている。また、他の薬酸代謝拮抗剤を用いたマウス小核試験で陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

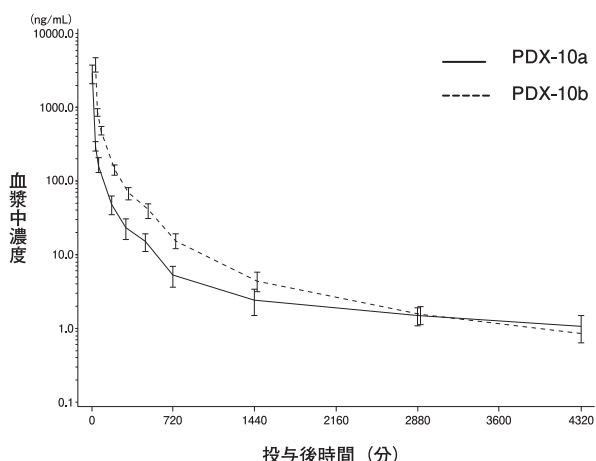
日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者6例に、ビタミンB₁₂及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を3～5分間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移を以下に示す。いずれのジアステレオマーも、単回投与(第1サイクルVisit 1)及び反復投与(第1サイクルVisit 6)後の薬物動態パラメータに顕著な差はなく、本剤の週1回投与による蓄積はみられなかった。

静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng/mL・分)	CL _{tot} (mL/分)	t _{1/2} (分)	t _{1/2} ^{term} (分)
PDX-10a	単回投与 (N=6)	2945± 2035	94500± 68300	367±170	12±4	1198± 954
	反復投与 (N=5)	2729± 1093	75600± 27500	379±115	10±2	1398± 855
PDX-10b	単回投与 (N=6)	3888± 2094	178000± 78100	166±59.6	20±15	718± 435
	反復投与 (N=5)	3754± 985.9	156000± 30600	173±32.6	14±1	1006± 503

平均値±標準偏差

t_{1/2}^{term} : 終末相半減期



単回静脈内投与したときの血漿中薬物濃度推移
(平均±標準偏差、n=6)

2. 分布

本剤の定常状態における分布容積は102±138 L (PDX-10a)及び30.0±20.1 L (PDX-10b)であった。In vitroでのヒト血漿蛋白結合率は約67%～86%であった。

3. 代謝

ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、S9分画、CYP発現系及びモノアミノオキシダーゼ発現系を用いたin vitro試験では、本剤の代謝物は検出されず、本剤は広範な代謝を受けないことが示唆された。

4. 排泄

- 日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者6例に、ビタミンB₁₂及び葉酸併用下で本剤30mg/m²を3～5分間かけて静脈内投与したとき、投与量に対する未変化体の投与後72時間累積尿中排泄率は、約22% (PDX-10a)及び約30% (PDX-10b)であった。
- 外国人進行癌患者6例に本剤225mg* (1.85MBq)の¹⁴C標識体を含むを投与したとき、投与後144時間までの投与量に対する尿中排泄率は放射能(32%)と未変化体(39%)でほぼ同様であったことから、尿中への代謝物の排泄はないと考えられた。また、投与後144時間までの投与量に対する糞中放射能排泄

率は34%であり、糞中に脱グルタミン酸代謝物の存在が示唆された。

*承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

5. 腎機能障害患者(外国人における成績)

正常な腎機能又は軽度から重度の腎機能障害を有する進行がん患者に本剤を静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

腎機能正常患者及び軽度から重度の腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	腎機能	投与量 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng/mL・分)	CL _{tot} (mL/分)	t _{1/2} ^{term} (分)
PDX-10a	正常 (n=6)	30	2365± 1247	99786± 28197	293±99	1312± 459
	軽度 (n=7)	30	2976± 2145	126002± 56997	245±81	1376± 739
	中等度 (n=6)	30	2805± 460	117958± 69576	302±119	1413± 827
	重度 (n=6)	15*	1672± 814	87830± 29490	173±53	1591± 830
PDX-10b	正常 (n=6)	30	2942± 1193	164871± 35807	171±43	967± 557
	軽度 (n=7)	30	3664± 2022	238252± 80060	122±28	1072± 415
	中等度 (n=6)	30	3228± 644	214821± 93576	154±50	704± 378
	重度 (n=6)	15*	1915± 856	179136± 63066	88±30	1310± 884

平均値±標準偏差

t_{1/2}^{term} : 終末相半減期

腎機能(推算糸球体濾過量): 正常(90mL/分/1.73m²以上)、軽度(60mL/分/1.73m²以上90mL/分/1.73m²未満)、中等度(30mL/分/1.73m²以上60mL/分/1.73m²未満)、重度(15mL/分/1.73m²以上30mL/分/1.73m²未満)

*承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

6. 薬物相互作用

- 外国人進行固形癌患者17例に本剤40mg/m²*とプロベネシド(70mg/m²～233mg/m²)を併用したとき、プロベネシドの用量漸増に伴い、t_{1/2}は1.8時間から3.4時間に延長し、本剤のラセミ体のAUCは27%増大した。

*承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

- in vitro試験において、本剤はMRP3を阻害した(IC₅₀値0.3 μmol/L未満)。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)¹⁾

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者*25例(第Ⅰ相部分: 3例、第Ⅱ相部分: 22例)に、ビタミンB₁₂及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週を1サイクルとして、投与を繰り返した。第Ⅱ相部分の有効性解析対象20例における奏効率は45.0%(9/20例、完全奏効2例、部分奏効7例)(90%信頼区間: 25.9～65.3%)であった。WHO分類第4版に基づく病理組織型別の奏効率を以下に示す。

*対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫、非特定制型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)、ALK陽性ALCL、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状肉症、腸管症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫。

病理組織型	第Ⅰ相部分+第Ⅱ相部分		第Ⅱ相部分	
	奏効例数/対象例数	奏効率(%) (90%信頼区間)	奏効例数/対象例数	奏効率(%) (90%信頼区間)
合計	11/23	47.8 (29.6～66.5)	9/20	45.0 (25.9～65.3)
PTCL-NOS	6/12	50.0 (24.5～75.5)	5/10	50.0 (22.2～77.8)
AITL	4/9	44.4 (16.9～74.9)	4/9	44.4 (16.9～74.9)
ALK陰性ALCL	1/2	50.0 (2.5～97.5)	0/1	-

2. 海外臨床試験(第Ⅱ相臨床試験)²⁾

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者111例に、ビタミンB₁₂及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。有効性解析対象109例における奏効率は29.4% (32/109例、完全奏効11例、不確定完全奏効1例、部分奏効20例) (95%信頼区間: 21.0%~38.8%)であった。

【薬効薬理】³⁾

作用機序

プラトレキサートは、葉酸からジヒドロ葉酸、及びジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元反応を触媒するジヒドロ葉酸還元酵素を競合的に阻害することにより、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

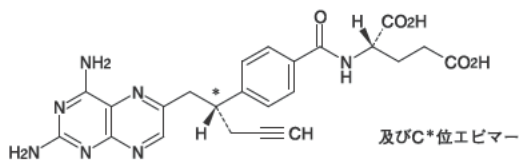
一般名: プラトレキサート (JAN) Pralatrexate (INN)

化学名: *N*-[4-[(2*RS*)-1-(2,4-Diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl]-L-glutamic acid

分子式: C₂₅H₂₃N₇O₅

分子量: 477.47

構造式:



性状: 微黄白色～黄色の固体

溶解性: 水、クロロホルム及びエタノール(95)中に極めて溶けにくい。

融点: 216～220℃

分配係数: 中性では0.025及びモノアニオン性では0.011である。

【取扱い上の注意】

本剤の包装を開封した後も、バイアルを箱に入れて保管すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ジフォルタ注射液20mg: 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 社内資料(日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、PDX-JP1試験)
- 2) O' Connor OA., et al.: J Clin Oncol., 29, 1182(2011)
- 3) Sirotnak FM., et al.: Cancer Chemother Pharmacol., 42, 313 (1998)

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

電話 0120-525-272



製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

®: ジフォルタ及びDIFOLTAはムンディファーマの登録商標です。

F11G1B03

貯 法：室温保存
有効期間：4年劇薬
処方箋医薬品^(注1)抗悪性腫瘍剤/PNP^(注2)阻害剤ムンデシン[®]カプセル100mg
mundesine[®]Capsule 100mg
フォロデシン塩酸塩カプセル

承認番号	22900AMX00532000
販売開始	2017年5月

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること
注2) Purine Nucleoside Phosphorylase

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と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）

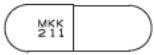
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ムンデシンカプセル 100mg
有効成分・含量 (1カプセル中)	フォロデシン塩酸塩 113.6mg (フォロデシンとして 100mg)
添加物	結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄を含有

3.2 製剤の性状

色・剤形	頭部黄色、胴部淡黄色の硬カプセル剤
外形	
大きさ	長径 19.4mm、短径 6.9mm、質量約 326mg、1号カプセル
識別コード	MKK211

4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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、「17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法・用量

通常、成人にはフォロデシンとして1回 300mg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・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 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

＜本剤の休薬・減量・中止の基準＞

副作用*	処置
Grade3 以上の非血液毒性 Grade4 の好中球減少及び血小板減少	・副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本剤の減量を考慮する。なお、減量後に再度増量はしないこと。 ・減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本剤の投与を中止する。

* Grade は NCI-CTCAE v4.0 による

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2, 11.1.2 参照]
- 8.2 本剤投与により、重篤な感染症や日和見感染が発現又は増悪することがあり、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹ウイルス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等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。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, 11.1.1 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

感染症が増悪するおそれがある。[8.2, 11.1.1 参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少が増悪するおそれがある。[8.1, 11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の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。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1 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治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量（AUC）の約 12.1 倍及び 1.1 倍で骨化遅延が認められた。

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。乳汁中に移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

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 感染症

帯状疱疹（14.6%）、サイトメガロウイルス感染（10.4%）、肺炎（8.3%）、ニューモシスチス・イロペチ肺炎（2.1%）、帯状疱疹性髄膜炎（2.1%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス等の再活性化があらわれることがある。[8.2, 9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制

リンパ球減少（97.9%）、白血球減少（60.4%）、貧血（35.4%）、好中球減少（33.3%）、血小板減少（14.6%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1, 9.1.2 参照]

11.1.3 エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫（8.3%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛，不眠症		ヘルペス後神経痛，抑うつ症状，浮動性めまい，味覚異常，痙攣発作，強直性痙攣，末梢性感覚ニューロパチー，感覚鈍麻，末梢性ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー	
血液・リンパ系			リンパ節炎，好酸球増加，白血球増加，血中免疫グロブリンA減少，血中免疫グロブリンE減少，血中免疫グロブリンG減少，血中免疫グロブリンM減少，免疫グロブリン減少	
呼吸器			咳嗽，低酸素症，鼻炎，気管支炎	喉頭炎，上気道の炎症，口腔咽頭不快感
心・血管系				心不全，うつ血性心不全
消化器	便秘	悪心，口内炎	胃腸炎，口唇炎，下痢，口内乾燥，小腸穿孔，嘔吐，心窩部不快感	上腹部痛，消化不良，胃潰瘍
内分泌				甲状腺機能低下症
皮膚	発疹	そう痒症	毛包炎，皮膚炎，水疱性皮膚炎，皮膚乾燥，湿疹，紅斑，嵌入爪，陰茎潰瘍形成，乾癬，脂漏性皮膚炎，中毒性皮膚疹，多形紅斑，膿疱性乾癬，斑状丘疹状皮膚疹	
眼			眼の異常感，眼精疲労，アレルギー性結膜炎，眼そう痒症，結膜炎	
筋・骨格系			筋力低下，関節痛，背部痛，滑液包炎，筋痙攣，筋攣縮	
泌尿器	尿中蛋白陽性		出血性膀胱炎，蛋白尿，腎機能障害，膀胱炎，尿中血陽性，血中クレアチニン増加，血中尿素増加	排尿困難
代謝	低アルブミン血症		糖尿病，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，血中トリグリセリド増加，総蛋白減少	低蛋白血症
肝臓	ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加		血中ビリルビン増加，肝機能異常，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，B型肝炎DNA測定陽性	肝機能検査値異常，血中乳酸脱水素酵素増加
その他		倦怠感，発熱	末梢性浮腫，体重減少，過敏症，疲労，食欲減退，浮腫，限局性浮腫，血圧上昇，血中アルカリホスファターゼ増加，C-反応性蛋白増加	異常感，血圧低下，腫瘍疼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

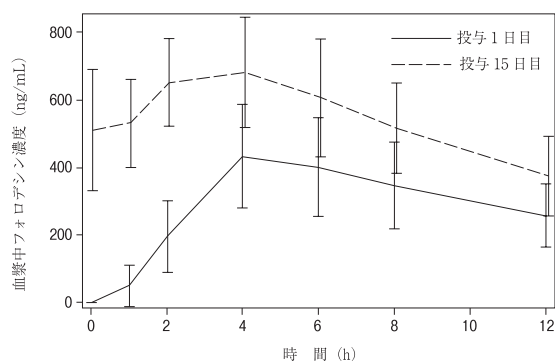
16.1.1 単回及び反復投与

日本人の末梢性T細胞リンパ腫患者7例に本剤300mgを1日2回反復経口投与したときの，投与1日目及び15日目における薬物動態パラメータ及び血漿中フォロデシン濃度推移は以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ	投与1日目 (7例)	投与15日目 (7例)
C _{max} (ng/mL) 平均値±標準偏差	450 ± 156	699 ± 157
t _{max} (h) 中央値（範囲）	4 (4-6)	4 (2-6)
AUC (ng・hr/mL) 平均値±標準偏差	3540 ± 1250	6520 ± 1660

投与1日目のAUCは，投与0～12時間後の測定時点のデータを用いて算出した。

投与15日目のAUCは，投与間隔を12時間とした場合の定常状態でのデータを用いて算出した。



再発又は難治性の日本人末梢性T細胞リンパ腫患者に本剤300mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中フォロデシン濃度の推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人の健康成人に本剤300mgを絶食下及び食後経口投与^{注3)}したときの絶対的バイオアベイラビリティは，絶食下で19.5%，食後経口で23.2%であった。食後投与では絶食下投与に比べて最高濃度(C_{max})及びAUCはそれぞれ13%及び18%増加する傾向が認められた。

16.3 分布

本剤の血漿タンパク結合率を*in vitro*で評価したところ，0.1～100 μmol/Lの濃度範囲で0.2%～32%であった。

16.4 代謝

本剤はヒト肝ミクロソーム中で安定であったことから，ほとんど代謝されないと考えられた。

16.5 排泄

外国人の健康成人に本剤300mgを絶食下及び食後に単回経口投与^{注3)}したときの，投与72時間後までの本剤の尿中排泄率は，絶食下で12.5%，食後投与で14.1%であった。また，外国人の健康成人に本剤40mg/m²を単回静脈内投与したときの，投与72時間後までの本剤の尿中排泄率は91.0%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

外国人の腎機能障害患者に本剤 100mg を単回経口投与^{注3)}したとき、腎機能の低下とともに AUC が増加し、高度腎機能障害患者では正常被験者の 1.8 倍であった。

外国人腎機能障害患者に本剤 100mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常 (9 例)	軽度腎機能障害 (8 例)	中等度腎機能障害 (3 例)	高度腎機能障害 (5 例)
C _{max} (ng/mL) 平均値 ± 標準偏差	214 ± 134	248 ± 90.8	218 ± 72.6	257 ± 115
t _{max} (h) 中央値 (範囲)	3 (2-48)	2 (2-5)	5 (2-6)	4 (3-12)
AUC _{last} (ng・hr/mL) 平均値 ± 標準偏差	8949 ± 3227.5	11640 ± 2457.3	13183 ± 2093.6	16382 ± 2950.4

注3) 承認用法・用量は 300mg を 1 日 2 回反復経口投与

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Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 (FDS-J02 試験)¹⁾

直近の治療で部分奏効以上が認められた、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫^{注4)} 患者 48 例 (第Ⅰ相部分 4 例, 第Ⅱ相部分 44 例) を対象に、本剤 300mg を 1 日 2 回経口投与した。第Ⅱ相部分の有効性解析対象 41 例における奏効は 9 例に認められ、主要評価項目とされた奏効率は、22.5% (90%信頼区間: 12.0% ~ 35.3%) と推定された (一様最小分散不変推定量)。

また、第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分を合わせた有効性の解析対象 45 例を対象とした病理組織型別の奏効率は、下表のとおりであった。

注4) 対象とされた病理組織型は、末梢性 T 細胞性リンパ腫、非特定型 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球形 T 細胞性リンパ腫 (AITL)、ALK 陽性未分化大細胞性リンパ腫 (ALCL)、ALK 陰性 ALCL、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状息肉症、腸管症関連 T 細胞リンパ腫、肝脾 T 細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫。

対象例数	完全奏効	部分奏効	奏効例数	奏効率 (95%信頼区間) (%)
合計	45	4	6	10 22.2 (11.2 ~ 37.1)
PTCL-NOS	22	2	2	4 18.2 (5.2 ~ 40.3)
AITL	18	2	4	6 33.3 (13.3 ~ 59.0)
ALK 陰性 ALCL	2	0	0	0 (0 ~ 84.2)
ALK 陽性 ALCL	1	0	0	0 (0 ~ 97.5)
節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型	1	0	0	0 (0 ~ 97.5)
形質転換菌状息肉症	1	0	0	0 (0 ~ 97.5)

安全性評価対象 48 例中、48 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、リンパ球減少 47 例 (97.9%)、白血球減少 29 例 (60.4%)、貧血 17 例 (35.4%)、好中球減少 16 例 (33.3%)、鼻咽頭炎 8 例 (16.7%)、頭痛 8 例 (16.7%)、帯状疱疹 7 例 (14.6%)、低アルブミン血症 7 例 (14.6%)、発疹 7 例 (14.6%)、血小板減少 7 例 (14.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例 (14.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 例 (14.6%)、尿中蛋白陽性 7 例 (14.6%)、便秘 6 例 (12.5%)、サイトメガロウイルス感染 5 例 (10.4%)、不眠症 5 例 (10.4%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フォロデシンは、PNP を阻害し、細胞内に蓄積された 2'-デオキシグアノシン (dGuo) がリン酸化され、2'-デオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) が蓄積されることにより、アポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。フォロデシンは、ヒト赤血球由来 PNP を阻害し、その IC₅₀ (50%阻害濃度) 値は 1.19nmol/L であった。²⁾

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般名：フォロデシン塩酸塩 (JAN) forodesine (INN)

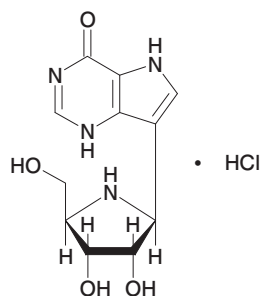
化学名：7-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-d']pyrimidin-4-one monohydrochloride

分子式：C₁₁H₁₄N₄O₄・HCl

分子量：302.71

性状：白色から微褐色の粉末

構造式：



融点：約 294℃ (分解)

分配係数：*n*-オクタノール／水分配係数は log P = -3.42 である。

溶解性：水にやや溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けにくく、*N,N*-ジメチルホルムアミド及びエタノール (99.5) 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、高温になら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。

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

ムンデシンカプセル 100mg：84 カプセル (PTP)

23. 主要文献

- 社内資料 (日本人再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたフォロデシンの第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験, FDS-J02 試験) (2017 年 3 月 30 日承認, CTD2.7.6.2.1.2)
- 社内資料 (BCX1777: Inhibition of nonhuman and human red blood cell purine nucleoside phosphorylase by forodesine, P98-1777-001) (2017 年 3 月 30 日承認, CTD2.6.2.2.1.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室
〒108-6019 東京都港区港南 2-15-1
電話 0120-525-272

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ムンディファーマ株式会社
〒108-6019 東京都港区港南 2-15-1

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

®：ムンデシン及び® mundesine はムンディファーマの登録商標です。

E11G1005

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^(注)

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗CCケモカイン受容体4(CCR4)モノクローナル抗体
モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00660
販売開始	2012年5月

1. 警告

1.1 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、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、以下の事項に注意すること。[11.1.2参照]

- ・重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間で降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
- ・皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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	ポテリジオ点滴静注20mg	
容量	1バイアル5mL	
有効成分	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	20mg
添加剤	グリシン	112.5mg
	ポリソルベート80	1mg
	塩酸	(適量)
	水酸化ナトリウム	(適量)
	クエン酸水和物	2.0~2.5mg

本剤の有効成分モガムリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

3.2 製剤の性状

販売名	ポテリジオ点滴静注20mg	
色・性状	無色澄明の注射液	
pH	5.2~5.8	
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)	

4. 効能又は効果

- CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
- 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

5.1 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。

〈CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)〉

5.2 CCR4抗原は、フローサイトメトリー(FCM)又は免疫組織化学染色(IHC)法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]

〈CCR4陽性のATL〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL、再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)〉

5.4 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

6. 用法及び用量

(CCR4陽性のATL)

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

〈再発又は難治性のCTCL〉

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後にInfusion reactionが再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと。[8.1、11.1.1参照]

7.2 本剤は2時間かけて点滴静注すること。

(化学療法未治療のCCR4陽性のATL)

7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のATL又はPTCL、再発又は難治性のCTCL〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与は、重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にもあらわれることがあり、また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.1参照]

8.2 本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。[9.1.4、11.1.4参照]

8.3 重度の血液毒性があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]

8.5 本剤投与後に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。[11.1.5参照]

8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝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]

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

好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3、11.1.6参照]

9.1.2 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

本剤投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。

9.1.3 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.4 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。

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IgGは母乳中に移行することが知られている。

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

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。

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 Infusion reaction(40.9%：単、44.8%：併)

発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のInfusion reactionを認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。また、異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.1、8.1参照]

11.1.2 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明：単・併)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.4%：単)、薬疹(3.0%：単)、発疹(1.9%：単、3.4%：併)、丘疹性皮疹(0.4%：単、20.7%：併)、紅斑性皮疹(0.4%：単、6.9%：併)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。[1.2参照]

11.1.3 感染症(23.9%：単、58.6%：併)

細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明：単・併)、肝炎(0.4%：単)

異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.4参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(1.1%：単、20.7%：併)

異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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。[8.5参照]

11.1.6 重度の血液毒性

リンパ球減少(71.3%：単、96.6%：併)、白血球減少(5.7%：単、100%：併)、好中球減少(5.7%：単、100%：併)、血小板減少(2.3%：単、89.7%：併)、発熱性好中球減少症(0.8%：単、89.7%：併)、貧血(1.1%：単、96.6%：併)及びヘモグロビン減少(0.4%：単)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.7 肝機能障害

ALT上昇(12.9%：単、37.9%：併)、AST上昇(10.6%：単、27.6%：併)、Al-P上昇(9.1%：単、17.2%：併)、LDH上昇(5.3%：単、24.1%：併)、高ビリルビン血症(2.7%：単、13.8%：併)、 γ -GTP上昇(1.9%：単、6.9%：併)及び肝機能異常(0.8%：単、13.8%：併)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 間質性肺炎患

間質性肺炎(0.4%：単、10.3%：併)、肺臓炎(0.4%：単、3.4%：併)等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 高血糖(2.3%：単、37.9%：併)

注)発現頻度は、単：本剤の単独投与時、併：本剤の併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)時に基づく。

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、末梢性ニューロパチー、不眠症
眼			霧視
血液			好酸球増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器		血圧上昇、頻脈	血圧低下、ほてり、潮紅、左室機能不全、心拍数増加、心室性期外収縮、心電図QT延長、急性心筋梗塞
呼吸器			低酸素血症、咳嗽、口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉、胸水、喘鳴
消化器	悪心	下痢	便秘、嘔吐、口内炎、口内乾燥、腹痛、腹部不快感
泌尿器			蛋白尿、クレアチニン上昇、尿中血陽性、急性腎障害、血中尿素増加、尿中ウロビリノーゲン増加
皮膚			そう痒症、脱毛症、多汗症
筋・骨格系			筋骨格痛、関節痛、筋痙攣、背部痛、四肢痛、筋力低下、頸部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、マグネシウム)	低アルブミン血症	高尿酸血症、低リン酸血症、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、疲労、悪寒		食欲減退、浮腫、倦怠感、体重増加、無力症、めまい、体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

11.2.2 併用投与(VCAP/AMP/VECP療法)

	40%以上	20～40%未満	20%未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図QT延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200～250mLに添加する。

14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている^{1,2)}。

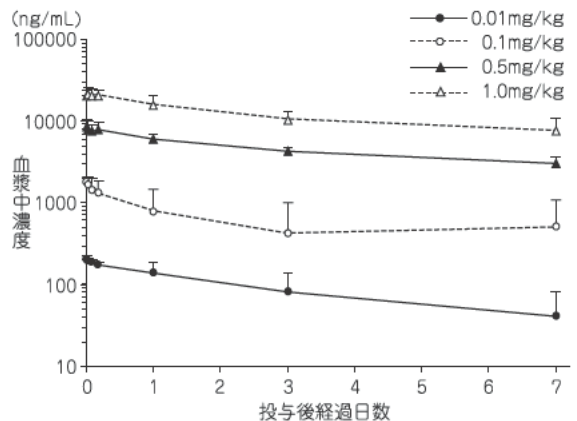
15.1.2 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある³⁻⁶⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤0.01～1mg/kg^{註1)}を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差、各採血時点での被験者数n=2～6)

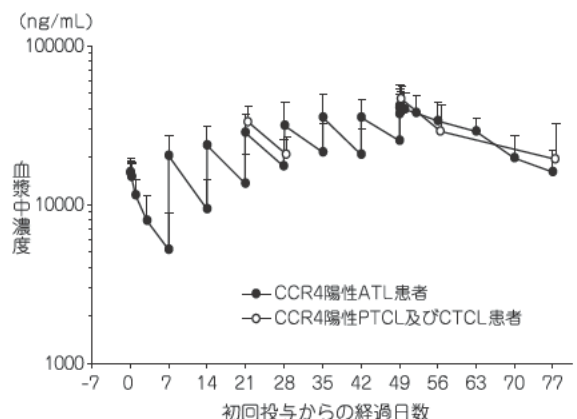
単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7days} (μg・h/mL)
CCR4陽性ATL患者 又は CCR4陽性PTCL患者 又は CCR4陽性CTCL患者	0.01 (n=3)	206.0 ±23.1	41.0 ±39.0	14.9 ±7.7
	0.1 (n=4)	1831.7 ±334.1	254.9 ±447.4	87.6 ±93.7
	0.5 (n=3)	8353.2 ±1993.4	2985.0 ±605.8	761.9 ±130.8
	1 (n=6)	21758.0 ±3495.4	7544.2 ±3008.8	1901.2 ±466.6

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤1mg/kgを1週間間隔で8回反復静脈内投与^{註2)}したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{8,9)}。



1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差、各採血時点での被験者数n=3～27)

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7days} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
CCR4陽性ATL患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2 ^{a)}	6297.4 ±1812.5 ^{a)}	422 ±147
CCR4陽性PTCL患者 又は CCR4陽性CTCL患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	—	—

平均値±標準偏差

a)n=4

注1)本剤の承認用量は1回量1mg/kgである。

注2)本剤のCTCLに対する承認用量は、1回量1mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注である。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

CCR4陽性ATL患者、CCR4陽性PTCL患者又はCCR4陽性CTCL患者に本剤0.01～1mg/kgを1週間間隔で4回反復静脈内投与したときの分布容積は102.7～115.8mL/kgであり、おおむね血液容量に相当した⁷⁾。

16.3.2 体組織への分布

¹²⁵I 標識したモガムリズマブ1mg/kgを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したとき、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の4.86%であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で0.26(脾臓)であった¹⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈CCR4陽性のATL〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性^{注1)}の再発・再燃ATL患者27例を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象26例を対象とした奏効率は50.0%(95%信頼区間：29.9～70.1%)であった。26例の内訳は、急性型14例、リンパ腫型6例、予後不良因子を有する慢性型6例であり、病型別での奏効率は、急性型42.9%(6/14例)、リンパ腫型33.3%(2/6例)、予後不良因子を有する慢性型83.3%(5/6例)であった⁸⁾。副作用の発現は、27例全例に認められた。主な副作用は、リンパ球数減少96.3%(26/27例)、注入に伴う反応88.9%(24/27例)、発熱85.2%(23/27例)、白血球数減少66.7%(18/27例)、悪寒59.3%(16/27例)、好中球数減少、血小板数減少及び発疹 各51.9%(14/27例)、ALT増加40.7%(11/27例)、AST増加及び血中LDH増加 各37.0%(10/27例)、頻脈及びヘモグロビン減少 各29.6%(8/27例)、血圧上昇及び血中Al-P増加 各22.2%(6/27例)であった。

対象 被験者数	完全 寛解	不確定 完全寛解	部分 寛解	奏効 被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
26	8	0	5	13	50.0% (29.9～70.1%)

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した1例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST上昇、ALT上昇、発熱及び体重増加であった。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。[5.2、5.3参照]

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

急性型、リンパ腫型又は予後不良因子(LDH高値、BUN高値及びアルブミン低値)を有する慢性型のCCR4陽性^{注1)}の化学療法未治療ATL患者54例を対象に、化学療法(VCAP、AMP、VECP療法)と化学療法+本剤を比較する第Ⅱ相試験を実施した。化学療法は、VCAP療法(ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソピシン塩酸塩、プレドニゾン：Day1)、AMP療法(ドキシソピシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾン：Day8)及びVECP療法(ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾン：Day15)の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与(2、4コース：Day-2～1)を4週(Day28)1コースとして合計4コース行った。化学療法+本剤は、化学療法に加え本剤1mg/kgをVCAP療法投与開始日(1コース目はVCAP投与日の翌日(4日後まで可))に投与し、2コース目以降はVCAP投与日の前日(3日前まで可)に投与)及びVECP療法投与開始日(VECP投与日の前日(3日前まで可))に投与)を基準として2週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象53例を対象とした完全寛解率は、化学療法+本剤が51.7%(15/29例)(95%信頼区間：32.5～70.6%)、化学療法が33.3%(8/24例)(95%信頼区間：15.6～55.3%)であった。病型別での完全寛解率は、化学療法+本剤及び化学療法の順に、急性型が55.0%(11/20例)及び29.4%(5/17例)、リンパ腫型が50.0%(3/6例)及び42.9%(3/7例)、予後不良因子を有する慢性型が33.3%(1/3例)及び該当被験者なしであった¹¹⁾。

投与群	対象 被験者数	完全寛解	不確定 完全寛解	完全寛解 被験者数 ^{a)}	完全寛解率 (95%信頼区間)
化学療法 + 本剤	29	9	6	15	51.7% (32.5～70.6%)
化学療法	24	5	3	8	33.3% (15.6～55.3%)

a) 完全寛解被験者数：完全寛解+不確定完全寛解

副作用の発現は、化学療法+本剤において29例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各100%(29/29例)、貧血及びリンパ球数減少 各96.6%(28/29例)、発熱性好中球減少症89.7%(26/29例)、発熱82.8%(24/29例)、脱毛症79.3%(23/29例)、食欲減退72.4%(21/29例)、体重減少65.5%(19/29例)、悪心及び便秘 各62.1%(18/29例)、口内炎55.2%(16/29例)、嘔吐及び倦怠感 各44.8%(13/29例)、頭痛及び丘疹性皮疹各41.4%(12/29例)、ALT増加、高血糖及び味覚異常 各37.9%(11/29例)、下痢及び血中アルブミン減少 各34.5%(10/29例)、浮腫、AST増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチー 各27.6%(8/29例)、悪寒、血中カリウム減少、血中LDH増加、口腔咽頭痛及び紅斑性皮疹 各24.1%(7/29例)、発疹20.7%(6/29例)であった。[5.2、5.3、7.4参照]

〈再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及び再発又は難治性のCTCL〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除くCCR4陽性^{注2)}の再発・再燃PTCL患者29例及びCTCL患者8例(合計37例)を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1%(13/37例)(95%信頼区間：20.2～52.5%)であった^{9,12)}。副作用発現頻度は、97.3%(36/37例)であった。主な副作用は、リンパ球数減少81.1%(30/37例)、白血球数減少43.2%(16/37例)、血小板数減少及び好中球数減少 各37.8%(14/37例)、発熱29.7%(11/37例)、ALT増加及び血中Al-P増加 各21.6%(8/37例)であった。

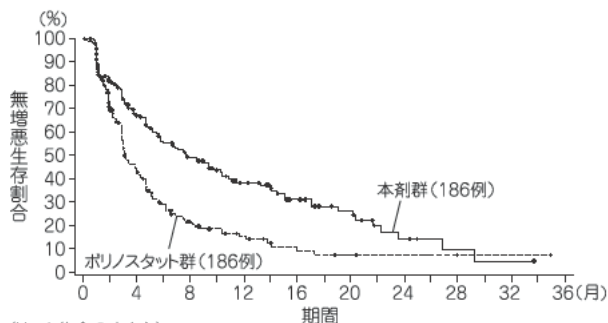
対象被験者数	完全 寛解	不確定 完全寛解	部分 寛解	奏効 被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
合計：37	4	1	8	13	35.1% (20.2～52.5%)
PTCL：29	4	1	5	10	34.5% (17.9～54.3%)
末梢性T細胞リンパ腫 —非特定制：16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球性T細胞 リンパ腫：12	3	0	3	6	50.0%
未分化大細胞型リン パ腫、未分化リンパ腫 リン酸化酵素陰性：1	0	1	0	1	100.0%
CTCL：8	0	0	3	3	37.5% (8.5～75.5%)
菌状肉腫：7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発CD30陽性T 細胞リンパ増殖異常 症：1	0	0	1	1	100.0%

本試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した6例に本剤が再投与された。6例のうち3例(PTCL2例及びCTCL1例)は再投与を含め治験を完了し、うち2例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮疹(各2例)、Al-P上昇、そう痒症、電解質異常(カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮疹及び血小板減少(各1例)であった⁹⁾。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例(いずれもPTCL)であった。[5.2、5.4参照]

〈再発又は難治性のCTCL〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

前治療として全身療法を1レジメン以上受けた菌状肉腫患者及びセザリ症候群患者372例(うち日本人患者15例)を対象に、本剤とボリノスタットを比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤は4週(Day 28)を1コースとして、1コース目は1mg/kgをDay 1、8、15、22、2コース目以降はDay 1、15に静脈内投与した。ボリノスタットは400mgを1日1回経口投与した。投与期間は、疾患進行、薬剤不耐性若しくは忍容できない有害事象が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまでとした。Intention-to-treat解析対象372例(本剤群：186例、ボリノスタット群：186例)における治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目とした。Kaplan-Meier法で推定されるPFS中央値は、本剤群が7.70ヵ月(95%信頼区間：5.67～10.33ヵ月)、ボリノスタット群が3.10ヵ月(95%信頼区間：2.87～4.07ヵ月)、ハザード比は0.53(95%信頼区間：0.41～0.69)、P<0.0001(層別ログランク検定)であり、本剤はボリノスタットと比較してPFSを有意に延長した¹³⁾。副作用発現頻度は、本剤群において84.8%(156/184例)であった。主な副作用は、注入に伴う反応33.2%(61/184例)及び薬疹22.8%(42/184例)であった。[5.4参照]



〈リスク集合の大きさ〉										
本剤群	186	100	65	39	22	14	5	2	1	0
プラセボ群	186	61	23	13	5	3	2	1	1	0

- 注1) CCR4抗原検査はFCM又はIHC法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。
- 注2) CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリー症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合はFCM法による検査も可能としていた。本試験ではセザリー症候群の患者は登録されなかったため、FCM法による検査の経験はない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を介して、CCR4陽性細胞を傷害すると考えられる^{14,15)}。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

- モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株 (TL-Oml、ATN-1及びATL102) 及びCTCL由来細胞株 (HH及びHut78) (ターゲット細胞) に対して、ヒト末梢血単核細胞 (エフェクター細胞) 存在下でADCC活性を示した¹⁴⁾。
- モガムリズマブは、ATL患者由来のCD3陽性細胞¹³⁾ (ターゲット細胞) に対して、同一患者由来のCD3陰性細胞 (autologousなエフェクター細胞) 存在下でADCC活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS患者由来のCD3陽性¹³⁾ (ターゲット細胞) に対して、健康成人由来のCD3陰性細胞 (allogeneicなエフェクター細胞) 存在下でADCC活性を示した¹⁵⁾。

18.2.2 *in vivo*試験

モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株 (TL-Oml) 及びCTCL由来細胞株 (HH) を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁶⁾。

注) CCR4陽性細胞を含む。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

モガムリズマブ (遺伝子組換え)
(Mogamulizumab (Genetical Recombination))

分子量

約149,000

本質

ヒトCCケモカイン受容体4に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される449個のアミノ酸残基からなる重鎖2分子及び219個のアミノ酸残基からなる軽鎖2分子で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

* 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：海外第I相臨床試験
- Sato T, et al. : N Engl J Med. 2018; 378: 529-538
- Fuji S, et al. : J Clin Oncol. 2016; 34: 3426-3433
- Inoue Y, et al. : Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 725-727
- Sugio T, et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1608-1614
- Iyama S, et al. : Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17: 23-30
- 社内資料：国内第I相臨床試験の薬物動態 (2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- Ishida T, et al. : J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842
- 社内資料：CCR4陽性の再発・再燃PTCL・CTCL国内第II相臨床試験 (2014年3月17日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：薬物動態試験 (分布：カニクイザル組織分布試験) (2012年3月30日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 社内資料：CCR4陽性の化学療法未治療ATL国内第II相臨床試験 (2014年3月17日承認、CTD2.7.6.1)
- Ogura M, et al. : J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163
- 社内資料：再発・難治性CTCL国際共同第III相臨床試験 (2018年8月21日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：薬理試験 (抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 試験) (2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.4)
- Ishii T, et al. : Clin Cancer Res. 2010; 16: 1520-1531
- 社内資料：薬理試験 (抗腫瘍効果試験) (2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.12)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

ツシジノスタット ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ALP	alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
BIW	biweekly 週 2 回
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
CT	computed tomography コンピュータ断層撮影法
CYP	cytochrome P450 チトクローム P450
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
IC ₅₀	inhibitory concentrations 50% 50%阻害濃度
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee 独立画像判定委員会
IRR	Independent Radiology Review 独立総合効果判定委員会
NCI-CTC-AE	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events 米国国立がん研究所による有害事象共通用語規準
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
ORR	objective response rate 客観的奏効率
PK	pharmacokinetics 薬物動態
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
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	corrected QT interval 補正 QT 間隔

目次

	頁
略号一覧表.....	2
1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 添付文書（案）	4
1.8.2 添付文書（案） の設定根拠.....	5
1.8.2.1 効能又は効果（案） 及びその設定根拠	5
1.8.2.2 用法及び用量（案） 及びその設定根拠	7
1.8.2.3 使用上の注意（案） 及びその設定根拠	8

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと

**2021 年 X 月改訂（第 X 版、効能変更）

*2021 年 8 月改訂

貯法：室温保存

有効期間：2 年

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤

ツシジノスタット錠

ハイヤスタ[®]錠 10mg

Hiyasta[®] tablets

承認番号

30300AMX00293000

販売開始

—

注） 注意－ 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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。

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 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	ハイヤスタ錠10mg
有効成分 (1錠中)	ツシジノスタット 10 mg
添加剤	ポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分ケン化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000

3.2 製剤の性状

販売名	ハイヤスタ錠10mg
剤形	フィルムコーティング錠
色	白色
大きさ	直径: 9.7 mm 厚さ: 3.9 mm
外形	 表面 裏面 側面
質量	257.5 mg

**4. 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

**5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫〉

- 5.1 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.1 参照]

〈再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

- 5.2 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。
- 5.3 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.2 参照]

6. 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。

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。 [8.1、9.1.1 参照]

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔7.2、9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。〔11.1.2 参照〕
- 8.3 QT 間隔延長、不整脈等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中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必

要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。〔9.1.2、9.1.3、11.1.4 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 骨髄機能低下のある患者

好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれがある。〔7.2、8.1、11.1.1 参照〕

9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。

〔8.3、11.1.4 参照〕

9.1.3 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長を起こすおそれがある。〔8.3、11.1.4 参照〕

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害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

9.4.1 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〕

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物試験（ラット及びイヌ）では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められている（精巣の縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮）¹⁾。

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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。HDAC 活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており^{2),3)}、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。

〔2.2、9.4.1 参照〕

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト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。

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。〔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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ボリコナゾール、 クラリスロマイシン等 グレープフルーツ含有食品 [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、併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
抗不整脈薬 アミオダロン、 ジソピラミド、 プロカインアミド等 QT間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ベプリジル等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。併用する場合には、患者の状態をより慎重に観察すること。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告があり、相加的なQT間隔延長を起こすことがある。

**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（76.9%）、好中球減少（55.1%）、白血球減少（39.7%）、貧血（26.9%）、リンパ球減少（23.1%）、発熱性好中球減少症（5.1%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎（5.1%）、間質性肺疾患（2.6%）等があらわれることがある。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。[8.2 参照]

11.1.3 感染症

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.6%）、尿路感染（1.3%）、肺炎（1.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.4 不整脈、QT間隔延長

QT間隔延長（6.4%）、動悸（3.8%）、第一度房室ブロック（1.3%）、心房細動（1.3%）、不整脈（1.3%）等があらわれることがある。[8.3、9.1.2、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～ 10%未満	5%未満
血液及びリンパ球系障害		好酸球増加	再生不良性貧血
胃腸障害	下痢、悪心		腹痛、腹部不快感、便秘、齲歯、消化不良、心窩部不快感、胃炎、口内炎、嘔吐
一般・全身障害	倦怠感	疲労、発熱	末梢性浮腫、悪寒、無力症、胸部不快感、歩行障害
臨床検査	γ-GTP 増加	ALP 増加、 体重減少、 AST 増加、 ALT 増加、	血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、リパーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼMB増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中免疫グロブリンA減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、心胸郭比増加、心電図T波逆転
代謝	食欲減退	低アルブミン血症、低ナトリウム血症	低カリウム血症、低カルシウム血症、糖尿病、低リン酸血症
筋骨格系			筋痙攣、関節痛、関節炎、背部痛、関節腫脹、筋肉疲労、筋骨格硬直、四肢痛
神経系		味覚異常	頭痛、味覚消失、浮動性めまい、傾眠
腎泌尿器			蛋白尿、尿瘻
呼吸器			呼吸困難、鼻出血、咳嗽、胸水
皮膚		発疹	蕁麻疹、多形紅斑、全身性そう痒症、紫斑、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、点状出血、光線過敏性反応、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍
その他			高血圧、回転性めまい、結膜出血、末梢性T細胞リンパ腫・非特定制、心嚢液貯留

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤は使用前にPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

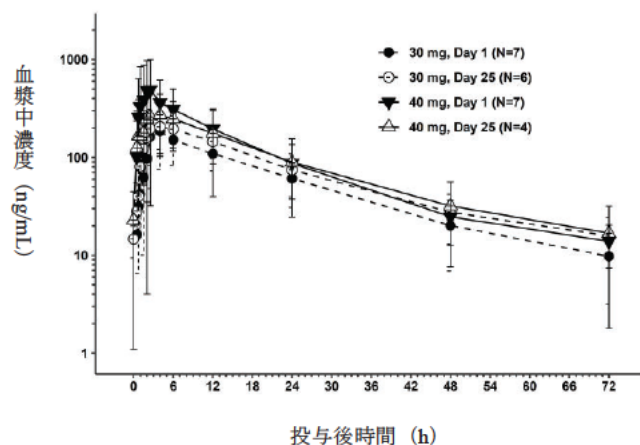
16.1.1 単回及び反復投与

非ホジキンリンパ腫患者14例に本剤30又は40mgを週2回^{注)}、3又は4日間隔で食後に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す。本剤40mgを投与したときの投与25日目における本剤の蓄積比は1.24であった⁴⁾。

本剤のPKパラメータ

用量 (mg)	30		40	
投与日 (日)	1	25	1	25
N	7	6	7	4
C _{max} (ng/mL)	199±105	240±79.6	590±464	385±218
t _{max} * (h)	3.98 (2.50, 11.9)	5.00 (2.47, 12.0)	2.42 (1.52, 5.95)	4.19 (0.78, 12.0)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	3,740±1,210	4,870±1,320	6,760±3,650	6,010±3,500
t _{1/2} (h)	17.1±3.15	21.6±5.27	19.4±6.51	18.7±2.05

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）



本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例に本剤20mgを単回経口投与^{注)}したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、それぞれ0.757〔0.615, 0.932〕及び1.094〔0.968, 1.237〕であり、空腹時

投与と比較して食後投与でt_{max}は2.5時間遅延した⁵⁾（外国人データ）。

16.3 分布

本剤のヒト血漿タンパク結合率は88.9～89.4%であり、ヒト血球移行率は59.2～76.0%であった⁶⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4により代謝される⁷⁾（*in vitro*）。〔10.参照〕

16.5 排泄

非ホジキンリンパ腫患者における本剤40mgの単回投与時^{注)}には、本剤の総投与量の25%が投与後72時間までに尿中に未変化体として排泄された⁴⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人16例において、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回反復経口投与し、本剤20mgを単回経口投与^{注)}したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、それぞれ1.41〔1.02, 1.94〕及び1.46〔1.23, 1.72〕であった⁸⁾（外国人データ）。〔10.2参照〕

16.7.2 その他

本剤はP-gp、BCRP及びMRP2の基質であり、CYP2C19及び3Aを阻害した⁹⁾（*in vitro*）。

注) 本剤の承認用法・用量は「1回40mgを週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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210試験）

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者^{注)}を対象に、本剤1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は、下表のとおりであった。組み入れられた患者の病型別での奏効率は、急性型46.2%（6/13例）、リンパ腫型12.5%（1/8例）、予後不良因子を有する慢性型0%（0/2例）であった¹⁰⁾。

最良総合効果	例数 (%)
完全奏効	1 (4.3)
不確定完全奏効	0 (0)
部分奏効	6 (26.1)
安定	5 (21.7)
病勢進行	11 (47.8)
奏効（奏効率〔95%信頼区間〕）	7 (30.4〔13.2, 52.9〕)

安全性評価症例 23 例中 23 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 18 例（78.3%）、好中球減少 12 例（52.2%）、白血球減少 10 例（43.5%）、貧血 9 例（39.1%）、食欲減退 8 例（34.8%）及び倦怠感 7 例（30.4%）であった¹⁰⁾。[5.1 参照]

注) HBI-8000-210 試験対象患者の詳細

- ・ モガムリズマブ（遺伝子組換え）治療歴がある又はモガムリズマブ（遺伝子組換え）に不耐容の患者
- ・ 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型

〈再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

17. 1. 2 国際共同第 IIb 相試験（HBI-8000-203 試験）
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者^{注)} 46 例（日本人患者 34 例を含む）を対象に、本剤 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は、45.7%（21/46 例）（95%信頼区間：30.9～61.0%）であった。組み入れられた患者の病理組織型別の奏効率は、下表のとおりであった¹¹⁾。

病理組織型	例数	最良総合効果				奏効 (奏効率 (%))
		完全 奏効	部分 奏効	安定	病勢 進行	
合計	46	5	16	12	13	21 (45.7)
PTCL-NOS	34	3	9	10	12	12 (35.3)
AITL	8	2	5	1	0	7 (87.5)
ALCL ALK ⁺	3	0	1	1	1	1 (33.3)
EATL	1	0	1	0	0	1 (100)

PTCL-NOS：末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型、AITL：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、ALCL ALK⁺：ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫、EATL：腸管症関連 T 細胞リンパ腫

安全性評価症例 55 例中 51 例（92.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 42 例（76.4%）、好中球減少 31 例（56.4%）、白血球減少 21 例（38.2%）、貧血 12 例（21.8%）、食欲減退 12 例（21.8%）及び悪心 11 例（20.0%）であった¹¹⁾。[5.3 参照]

注) HBI-8000-203 試験対象患者の病理組織型

- ・ PTCL-NOS、AITL、ALCL ALK⁺、EATL、肝脾 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ツシジノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する¹²⁾。HDAC 活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細

胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることに
より、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。
しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍作用

ツシジノスタットは、*in vitro* において、成人 T 細胞白血病リンパ腫由来初代細胞に対して、増殖抑制作用を示した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

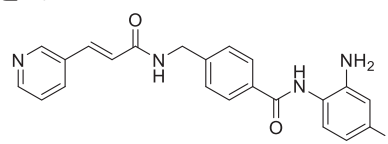
一般的名称：ツシジノスタット（Tucidinostat）

化学名：N-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-[(2E)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methylbenzamide

分子式：C₂₂H₁₉FN₄O₂

分子量：390.42

化学構造式：



性状：白色の結晶性の固体

融点：235～240℃

分配係数：2.3

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

ハイヤスタ錠 10mg 8 錠（8 錠 PTP×1）

**23. 主要文献

- 社内資料：反復経口投与毒性試験（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.6.6.6）
- Eikel D, et al.: Chem Res Toxicol. 2006; 19(2): 272-8.
- Wise LD, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007; 80(1): 57-68.
- 社内資料：国内第 I 相試験（HBI-8000-201 試験）（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.7.2.2.2.1.1）
- 社内資料：食事の影響試験（HBI-8000-304 試験）（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.7.2.3.3.1）
- 社内資料：血漿タンパク結合（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.7.2.2.1.3）
- 社内資料：代謝に関与する CYP フェノタイプの特定（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.6.4.5.1）

- 8) 社内資料：薬物相互作用試験（HBI-8000-304 試験）（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.7.2.3.3.2）
- 9) 社内資料：トランスポーターへの影響（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.7.2.2.1.8）
- 10) 社内資料：国内第 IIb 相試験（HBI-8000-210 試験）（承認年月日：2021 年 6 月 23 日、CTD 2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
- 11) 社内資料：国際共同第 IIb 相試験（HBI-8000-203 試験）（承認年月日：XXXX 年 XX 月 XX 日、CTD 2.7.3.3.2.1、2.7.4.2.1.2.1）
- 12) Ning Z-Q, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2012; 69: 901-9.
- 13) Hasegawa H, et al.: Cancer Sci. 2016; 107: 1124-33.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396
電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2022年8月末日までは、投薬量は1回14日分を限度とする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Huya Japan 合同会社
東京都千代田区内幸町 1-1-1

26.2 販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

ツシジノスタット（以下、本薬）は、国内では 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・効果として製造販売承認を受けた。

本製造販売承認事項一部変更承認申請は、効能・効果の追加を目的としており、既存の添付文書〔2021 年 8 月改訂（第 3 版）〕に対する追加・変更事項を下線で示す。

1.8.2.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

〔効能又は効果（案）〕

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

〔効能又は効果に関連する注意〕

〈再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫〉

5.1 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.1 参照〕

〈再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

5.2 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。

5.3 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.2 参照〕

効能又は効果（案）の設定根拠

本薬は、ベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤の 1 つであり、クラス I の HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 並びにクラス IIb の HDAC10 に対する阻害作用を有する。これらの酵素に対する 50%阻害濃度（IC₅₀）は、67～160 nM の範囲であった。

HBI-8000 の非臨床薬理試験により、HBI-8000 に関連して、直接的な抗腫瘍機序、免疫調節機序、エピジェネティック制御の 3 つの作用機序が明確に示された。本薬は、腫瘍細胞にみられる複数の異常なシグナル伝達経路、発現抑制したシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に標的とすることができるエピジェネティック制御因子である。

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者での臨床的有効性及び安全性を、非ホジキンリンパ腫（NHL）患者（PTCL 患者を含む）を対象とする国内第 1 相試験（HBI-8000-201 試験）及び再発又は難治性の PTCL 患者を対象とする国内第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験）において評価した。

HBI-8000-203 試験は、再発又は難治性の日本人及び韓国人の PTCL 患者を対象に本薬 40 mg 週 2 回（BIW）投与の有効性及び安全性を評価した第 2b 相、非盲検、単群試験であった。HBI-8000-203 試験では、計 55 例に HBI-8000 が投与され、55 例全例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団から 6 例を除外し、有効性の評価に使用する最大の解析対象集団（FAS）とした。

本試験では、急激な悪化がみられる進行 PTCL 患者が組み入れられたにもかかわらず、本薬 40 mg BIW 投与時の客観的奏効率（ORR）は 45.7% [46 例中 21 例（95%CI：30.9%～61.0%）] であり、本試験の目標値である 30%を達成し、95%CI の下限値は本試験で事前に規定した閾値である 10%を上回っていた。また日本人被験者の ORR は、52.9%[34 例中 18 例（95%CI:35.1%～70.2%）] であり、本薬の有効性は日本人被験者においても示された。

結論として、HBI-8000-203 試験において、標準治療が存在せず、高いアンメットメディカルニーズが存在する患者層である再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬の臨床的に意義のある有効性が示された。

HBI-8000-203 試験及び HBI-8000-201 試験から得られた日本人患者の安全性成績に基づくと、最もよくみられた有害事象は、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症及び貧血などの血液学的有害事象であり、その多くは本薬の休薬又は減量などの投与方法調整、及び対症療法により回復し、管理可能であった。これらの試験で観察された安全性プロファイルは、これまでに実施した再発又は難治性の ATL 患者を対象に実施した第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）の日本人安全性プロファイル、並びに他の海外臨床試験及び中国で実施された市販後調査から報告されたプロファイルと同様であった。

HBI-8000-203 試験及び HBI-8000-201 試験から得られた全般的な有効性及び安全性データに基づき、HBI-8000 が再発又は難治性の日本人 PTCL 患者に対して、有益な新規治療となり得ると考えることから、本薬の効能又は効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定した。

効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の使用に際しては、適応となる疾患及びその病理組織型等を適切に診断するとともに、本剤の有効性と安全性に基づくベネフィットとリスクを十分理解する必要があると考え設定した。

1.8.2.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

【用法及び用量（案）】

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。

【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。[8.1, 9.1.1 参照]

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	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。
	発熱又は感染症を伴う 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	
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

用法及び用量の設定根拠

日本人 NHL 患者（PTCL を含む）を対象とした第1相用量設定試験の HBI-8000-201 試験の成績に基づき、再発又は難治性の PTCL 患者に対する以降の第2b相試験の臨床推奨用量として、40 mg BIW を開始用量とすることが決定された。

第2b相試験の HBI-8000-203 試験において、本薬は、再発又は難治性の PTCL 患者における有効性を示し、その ORR は 45.7%であった。また、HBI-8000-203 試験における HBI-8000 の相対用

量強度の平均は約 80%であった。

さらに、HBI-8000-203 試験及び HBI-8000-201 試験において、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者における 40 mg BIW の許容可能な忍容性が示され、その結果は再発又は難治性の ATL 患者を対象に実施した HBI-8000-210 試験成績と同様であった。

なお、PTCL 患者における臨床データはいずれも食後投与条件下で収集した

上述の結果に基づき、再発又は難治性の PTCL 患者における本薬の用法及び用量を「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。」と設定した。

用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用については、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床的有用性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、他の抗悪性腫瘍剤との併用についての注意喚起について変更はない。

本薬の休薬、減量及び中止の目安については、臨床試験で用いた基準に基づき設定した。臨床試験において、本薬投与による骨髓抑制の発現が認められており、好中球減少及び血小板減少に対して特に注意した上で適切な用量調整を行うことが必要と考え設定した。非血液毒性についても、被験者の安全確保のため用量調整の目安を設定した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	既存の添付文書からの 変更有無 有の場合は設定根拠
警告	
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。	変更なし
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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]	変更なし
8. 重要な基本的注意	
8.1 骨髓抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、9.1.1、11.1.1 参照]	変更なし
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]	変更なし
8.3 QT 間隔延長、不整脈等があらわれることがあるので、本剤の投与	変更なし

使用上の注意（案）	既存の添付文書からの 変更有無 有の場合は設定根拠
開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.4 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 骨髄機能低下のある患者 好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等を増悪させるおそれがある。[7.2、8.1、11.1.1 参照]	変更なし
9.1.2 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者 不整脈を悪化又は再発させるおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]	変更なし
9.1.3 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者 QT 間隔延長を起こすおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]	変更なし
9.3 肝機能障害患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	変更なし
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 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] 9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物試験（ラット及びイヌ）では、ヒトの臨床用量を下回る用量で、雄雌の生殖器所見が認められている（精巣の 縮小、精巣重量の低下、精巣の精細管萎縮及び卵巣・子宮の萎縮）。	変更なし
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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。HDAC 活性阻害により催奇形性を含む発生毒性が報告されており、本剤が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。[2.2、9.4.1 参照]	変更なし
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。	変更なし
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。	変更なし

使用上の注意（案）		既存の添付文書からの 変更有無 有の場合は設定根拠									
10. 相互作用											
本剤は主に CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]		変更なし									
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>強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、 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 含有食品 [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、併用する場 合には、本剤の減量を考慮する とともに、患者の状態をより 慎重に観察し、副作用の 発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等の強い CYP3A 阻害作用により、 本剤の代謝が阻害され、本 剤の血中濃度が上昇す る可能性がある。</td></tr><tr><td>抗不整脈薬 アミオダロン、 ジソピラミド、 プロカインアミド 等 QT 間隔を延長させ ることが知られて いる他の薬剤 クラリスロマイシ ン、モキシフロキサ シン、ベプリジル等</td><td>QT 間隔延長を増強するおそ れがあるため、併用を避ける ことが望ましい。併用する場 合には、患者の状態をより 慎重に観察すること。</td><td>これらの薬剤では QT 間隔 を延長するとの報告があ り、相加的な QT 間隔延長 を起こすことがある。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、 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 含有食品 [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、併用する場 合には、本剤の減量を考慮する とともに、患者の状態をより 慎重に観察し、副作用の 発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強い CYP3A 阻害作用により、 本剤の代謝が阻害され、本 剤の血中濃度が上昇す る可能性がある。	抗不整脈薬 アミオダロン、 ジソピラミド、 プロカインアミド 等 QT 間隔を延長させ ることが知られて いる他の薬剤 クラリスロマイシ ン、モキシフロキサ シン、ベプリジル等	QT 間隔延長を増強するおそ れがあるため、併用を避ける ことが望ましい。併用する場 合には、患者の状態をより 慎重に観察すること。	これらの薬剤では QT 間隔 を延長するとの報告があ り、相加的な QT 間隔延長 を起こすことがある。
薬剤名等	臨床症状・ 措置方法		機序・ 危険因子								
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、 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 含有食品 [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、併用する場 合には、本剤の減量を考慮する とともに、患者の状態をより 慎重に観察し、副作用の 発現に十分注意すること。	これらの薬剤等の強い CYP3A 阻害作用により、 本剤の代謝が阻害され、本 剤の血中濃度が上昇す る可能性がある。									
抗不整脈薬 アミオダロン、 ジソピラミド、 プロカインアミド 等 QT 間隔を延長させ ることが知られて いる他の薬剤 クラリスロマイシ ン、モキシフロキサ シン、ベプリジル等	QT 間隔延長を増強するおそ れがあるため、併用を避ける ことが望ましい。併用する場 合には、患者の状態をより 慎重に観察すること。	これらの薬剤では QT 間隔 を延長するとの報告があ り、相加的な QT 間隔延長 を起こすことがある。									
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。		再発又は難治性の ATL を対象とした国内第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）及び再発又は難治性の PTCL を対象とした国際共同第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験）等から得られた安全性成績に基づいて、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち特に注意を要する副作用について記載した。									
11.1 重大な副作用											
11.1.1 骨髄抑制 血小板減少（76.9%）、好中球減少（55.1%）、白血球減少（39.7%）、貧血（26.9%）、リンパ球減少（23.1%）、発熱性好中球減少症（5.1%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1, 9.1.1 参照]											
11.1.2 間質性肺疾患（4.3%） 肺臓炎（5.1%）、間質性肺疾患（2.6%）等があらわれることがある。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。[8.2 参照]											
11.1.3 感染症 ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.6%）、尿路感染（1.3%）、肺炎（1.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。											
11.1.4 不整脈、QT 間隔延長 QT 間隔延長（6.4%）、動悸（3.8%）、第一度房室ブロック（1.3%）、心											

使用上の注意（案）				既存の添付文書からの 変更有無 有の場合は設定根拠
房細動（1.3%）、不整脈（1.3%）等があらわれることがある。[8.3、9.1.2、9.1.3 参照]				
11.2 その他の副作用				再発又は難治性の ATL を対象とした国内第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験）及び再発又は難治性の PTCL を対象とした国際共同第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験）で報告され、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち「重大な副作用」の項に記載しなかった事象について頻度別に記載した。
	10%以上	5%～ 10%未満	5%未満	
血液及びリンパ球系障害		好酸球増加	<u>再生不良性貧血</u>	
胃腸障害	下痢、悪心		<u>腹痛、腹部不快感、便秘、齲歯、消化不良、心窩部不快感、胃炎、口内炎、嘔吐</u>	
一般・全身障害	倦怠感	疲労、発熱	<u>末梢性浮腫、悪寒、無力症、胸部不快感、歩行障害</u>	
臨床検査	<u>γ-GTP 増加</u>	<u>ALP 増加、体重減少、AST 増加、ALT 増加</u>	<u>血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、リパーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中免疫グロブリン A 減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、心胸郭比増加、心電図 T 波逆転</u>	
代謝	食欲減退	<u>低アルブミン血症、低ナトリウム血症</u>	<u>低カリウム血症、低カルシウム血症、糖尿病、低リン酸血症</u>	
筋骨格系			<u>筋痙縮、関節痛、関節炎、背部痛、関節腫脹、筋肉疲労、筋骨格硬直、四肢痛</u>	
神経系		<u>味覚異常</u>	<u>頭痛、味覚消失、浮動性めまい、傾眠</u>	
腎泌尿器			<u>蛋白尿、尿瘻</u>	
呼吸器			<u>呼吸困難、鼻出血、咳嗽、胸水</u>	
皮膚		<u>発疹</u>	<u>蕁麻疹、多形紅斑、全身性そう痒症、紫斑、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、点状出血、光線過敏性反応、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍</u>	
その他			<u>高血圧、回転性めまい、結膜出血、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定制、心嚢液貯留</u>	
14. 適用上の注意				
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は使用前に PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発すること				変更なし

使用上の注意（案）	既存の添付文書からの 変更有無 有の場合は設定根拠
がある。	

ツシジノスタット ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

Huya Japan 合同会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

医薬品一般的名称 (JAN) は、平成 30 年 10 月 9 日付薬食審査発 1009 第 1 号により以下のとおり通知された。

JAN :

(日本名) ツシジノスタット

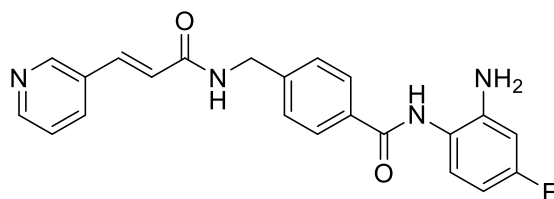
(英 名) Tucidinostat

化学名 :

(日本名) *N*-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-{[(2*E*)-3-(ピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド]メチル}ベンズアミド

(英 名) *N*-(2-Amino-4-fluorophenyl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl}benzamide

化学構造式 :



分子式: $C_{22}H_{19}FN_4O_2$

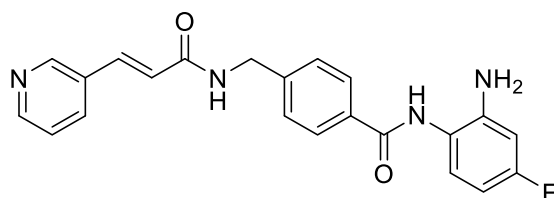
1.9.2 国際一般的名称 (INN)

Recommended International Nonproprietary Name (INN) として WHO Drug Information, Vol.31, No. 1, 2017, List 77, p.139 に以下のとおり収載された。

INN : tucidinostat

化学名 : *N*-(2-amino-4-fluorophenyl)-4-{[(2*E*)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamido]methyl}benzamide

化学構造式 :



分子式: $C_{22}H_{19}FN_4O_2$

ツシジノスタット ハイヤスタ錠 10mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

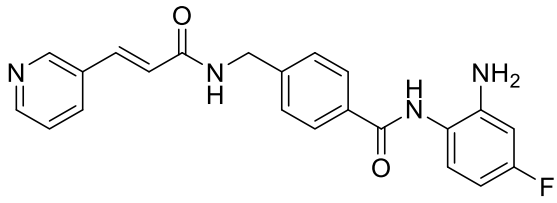
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

Huya Japan 合同会社

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示す。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-4-[(2E)-3-(ピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド]メチル}ベンズアミド				
構造式					
効能・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				
用法・用量	＜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＞ 通常、成人にはツシジノスタットとして 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。				
劇薬等の指定	劇薬				
市販名及び有効成分・分量	原体：ツシジノスタット 製剤：ハイヤスタ錠 10mg（1 錠中ツシジノスタット 10 mg 含有）				
毒 性	[急性毒性：致死用量（mg/kg）概算]				
	動物種			強制経口投与	
	ラット	雄	40 ^{a)}		
		雌	27 ^{b)}		
	イヌ	雄	1.25 ^{c)}		
		雌	1.25 ^{c)}		
	a) ラットにおける HBI-8000 の 21 日間反復経口投与毒性試験より b) ラットにおける HBI-8000 の 13 週間反復経口投与毒性試験より c) イヌにおける HBI-8000 の 4 週間反復経口投与毒性試験より				
	[反復投与毒性：経口投与時]				
	動物種	投与期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	主な所見
	ラット	4 週間	9、18 又は 36 mg/kg (隔日投与)	判断でなかつた	体重増加量↓、摂餌量↓、 総白血球数↓、好中球数↓、 リンパ球数↓、網状赤血球数↓、 血小板数↓、グロブリン↓、 アルブミン↓、カルシウム↓、 GGT↑、総ビリルビン↑、 尿素窒素↑、腎重量↓、 胸腺重量↓、下垂体重量↓、 顎下腺重量↓、胸腺の小型化、 骨髄低形成、リンパ節、パ

					イエル板及び胸腺におけるリンパ球枯渇、脾臓表面の炎症、脾臓の癒着
	ラット	13 週間	3、9 又は 27 mg/kg (隔日投与)	3	体重増加量↓、摂餌量↓、総白血球数↓、好中球数↓、リンパ球数↓、血小板数↓、網状赤血球数↓、MCV↓、MCH↓、MCHC↑、GGT↑、尿素窒素↑、総タンパク質↓、アルブミン↓、グロブリン↓、アルブミン/グロブリン比↑、カルシウム↓、カリウム↓、腸間膜リンパ節の変色、脾臓の淡色巣及び癒着、胃の暗色化、胸腺の小型化、下垂体の淡色化、下垂体の淡色化、盲腸の暗色化、回腸の暗色化、空腸の暗色化、胸腺の小型化、前立腺重量↓、最終体重↓、下垂体重量↓、甲状腺重量↓、胸腺重量↓、骨髓低形成、脾臓の単核球炎症及び線維症、心筋出血、心外膜の混合細胞性炎症、心膜脂肪組織の混合細胞性炎症、肺胞内組織球集積、腸での出血、下垂体前葉の萎縮、リンパ球枯渇、甲状腺の濾胞拡張、乳腺の萎縮
	イヌ	4 週間	0.25、0.75 又は 1.25 mg/kg (12 日間 QD で強制経口投与 後、残りの試験 期間では投与頻 度を QOD に変 更)	0.25	活動低下、食欲不振、消瘦、水様/粘液/変色便、体重↓、摂餌量↓、RR 間隔↑、QTc↑、赤血球数↓、ヘモグロビン↓、ヘマトクリット値↓、網状赤血球数↓、リンパ球数↓、APTT↑、ナトリウム↓、カリウム↓、クロール↓、カルシウム↓、リン↓、総タンパク質↓、アルブミン↓、アルブミン/グロブリン比↓、クレアチニン↓、トロポニン I↑、胸腺重量↓、脾臓重量↓、胸腺の小型化、脾臓の小型化、骨髓低形成並びにリンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇
	イヌ	13 週間	0.25、0.75 又は 1.25 mg/kg (隔日投与)	0.25	体重増加量↓、摂餌量↓、赤血球数↓、ヘモグロビン↓、ヘマトクリット

					ト値↓、リンパ球数↓、 尿素窒素↑、グロブリン ↑、アルブミン↓、アル ブミン／グロブリン比 ↓、肺の暗色化及び斑状 の変色、雌雄の生殖器官 の小型化、リンパ組織の 暗色化・異物沈着、脾臓 の小型化、皮下組織の異 物沈着、精巣上体重量 ↓、前立腺重量↓、卵巢 重量↓、精巣重量↓、子 宮重量↓、最終体重↓、 甲状腺重量↓、胸腺重量 ↓、肺重量↑、リンパ球 枯渇、肺胞における混合 細胞性炎症、甲状腺の濾 胞萎縮、脾臓の結節性過 形成、精巣精細管の萎縮																												
APTT= 活性化部分トロンボプラスチン時間、GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ、MCV = 平均赤血球容積、MCH=平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC=平均赤血球ヘモグロビン濃度、MTD=最大耐量、NOAEL=無毒性量、QTc=補正 QT 間隔																																	
副作用	<p><再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫> 国内第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験） 副作用／臨床検査値異常の発現率：23 例中 23 例（100%）</p> <table><tr><th>主な副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>血小板減少症</td><td>18 例（78.3%）</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>12 例（52.2%）</td></tr><tr><td>白血球減少症</td><td>10 例（43.5%）</td></tr><tr><td>貧血</td><td>9 例（39.1%）</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>8 例（34.8%）</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>7 例（30.4%）</td></tr></table> <table><tr><th>試験薬に関連する主な臨床検査値異常の種類</th><th>副作用が発現した 例数（%）</th></tr><tr><td>血小板減少症</td><td>18 例（78.3%）</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>12 例（52.2%）</td></tr><tr><td>白血球減少症</td><td>10 例（43.5%）</td></tr><tr><td>貧血</td><td>9 例（39.1%）</td></tr><tr><td>体重減少</td><td>4 例（17.4%）</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>2 例（8.7%）</td></tr></table>					主な副作用の種類	例数（%）	血小板減少症	18 例（78.3%）	好中球減少症	12 例（52.2%）	白血球減少症	10 例（43.5%）	貧血	9 例（39.1%）	食欲減退	8 例（34.8%）	倦怠感	7 例（30.4%）	試験薬に関連する主な臨床検査値異常の種類	副作用が発現した 例数（%）	血小板減少症	18 例（78.3%）	好中球減少症	12 例（52.2%）	白血球減少症	10 例（43.5%）	貧血	9 例（39.1%）	体重減少	4 例（17.4%）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 例（8.7%）
主な副作用の種類	例数（%）																																
血小板減少症	18 例（78.3%）																																
好中球減少症	12 例（52.2%）																																
白血球減少症	10 例（43.5%）																																
貧血	9 例（39.1%）																																
食欲減退	8 例（34.8%）																																
倦怠感	7 例（30.4%）																																
試験薬に関連する主な臨床検査値異常の種類	副作用が発現した 例数（%）																																
血小板減少症	18 例（78.3%）																																
好中球減少症	12 例（52.2%）																																
白血球減少症	10 例（43.5%）																																
貧血	9 例（39.1%）																																
体重減少	4 例（17.4%）																																
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 例（8.7%）																																

	<再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫> 国内第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験） 副作用／臨床検査値異常の発現率：55 例中 51 例（92.7%）	
	主な副作用の種類	例数（%）
	血小板減少症	42 例（76.4%）
	好中球減少症	31 例（56.4%）
	白血球減少症	21 例（38.2%）
	リンパ球減少症	16 例（29.1%）
	貧血	12 例（21.8%）
	食欲減退	12 例（21.8%）
	悪心	11 例（20.0%）
	試験薬に関連する主な臨床検査値異常の種類	副作用が発現した 例数（%）
	血小板減少症	42 例（76.4%）
	好中球減少症	31 例（56.4%）
	白血球減少症	21 例（38.2%）
	リンパ球減少症	16 例（29.1%）
	貧血	12 例（21.8%）
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 例（12.7%）
	血中アルカリホスファターゼ増加	6 例（10.9%）
会 社	Huya Japan 合同会社 製剤：輸入	

第3部添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考の別
該当資料なし					

第4部添付資料一覽

資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考 の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4 2 1 1-1	HBI-8000 NCI-60 Screening and COMPARE Analysis for HDAC Inhibitors (Report 1008NS06)	HUYA Bioscience International, LLC	米国	海外	社内資料	参考資料
4 2 1 1-2	Pharmacodynamic Studies of Chidamide Anti-tumor Activity (Report CXHL0502435)		中国	海外	社内資料	参考資料
4 2 1 1-3	Animal Pharmacodynamics Study (Intermittent Dosing) (Report CXHB0801220)		中国	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験						
	該当資料なし					
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4 2 1 3-1	Effects of HBI-8000 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (Report 080415 IVZ)		米国	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
	該当資料なし					
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
	該当資料なし					
4.2.2.2 吸収						
	該当資料なし					
4.2.2.3 分布						
	該当資料なし					
4.2.2.4 代謝						
	該当資料なし					
4 2.2.5 排泄						
	該当資料なし					
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)						
	該当資料なし					
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
	該当資料なし					
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4 2 3 2-1	HBI-8000: 4-Week Oral Toxicity Study in Rats with A 4-Week Recovery (Study 1515-002)		米国	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 2-2	A 13-Week Study of HBI-8000 by Oral Gavage in Rats with a 4-Week Recovery Period (Study 20092736)		米国	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 2-3	HBI-8000: 4-Week Oral Toxicity Study in Dogs with A 4-Week Recovery (Study 1515-001)		米国	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 2-4	A 13-Week Study of HBI-8000 by Oral Gavage in Dogs with a 4-Week Recovery Period (Study 20092737)		米国	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In vitro試験						
	該当資料なし					
4.2.3.3.2 In vivo試験						
	該当資料なし					
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.4.3 その他の試験						
	該当資料なし					

資料番号	タイトル	著者	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考 の別
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
	該当資料なし					
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
	該当資料なし					
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
	該当資料なし					
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
	該当資料なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7.4 依存性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
	該当資料なし					
4.2.3.7.7 その他の試験						
	該当資料なし					
4.3 参考文献						
4 3-1	Ankier SI New hot plate tests to quantify anti-nociceptive and narcotic antagonist activities Eur J Pharmacol 1974 Jun;27(1):1-4	Ankier SI	-	-	Eur J Pharmacol 1974	—
4 3-2	Apuri S, Sokol L An overview of investigational histone deacetylase inhibitors (HDACis) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma Expert Opin Investig Drugs 2016;25:687-696	Apuri S, et al	-	-	Expert Opin Investig Drugs 2016	—
4 3-3	Bali P, Pranpat M, Bradner J, et al Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90 J Biol Chem 2005;280(29):26729-26734	Bali P, et al	-	-	J Biol Chem 2005	—
4 3-4	Blumenschein Jr GR, Kies MS, Papadimitrakopoulou VA, et al Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (Zolinza™, suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer Invest New Drugs 2008;26(1):81-87	Blumenschein Jr GR, et al	-	-	Invest New Drugs 2008	—
4 3-5	Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors Nat Rev Drug Discov 2006;5(9):769-784	Bolden JE, et al	-	-	Nat Rev Drug Discov 2006	—
4 3-6	Bonfils C, Kalita A, Dubay M, et al Evaluation of the pharmacodynamic effects of MGCD0103 from preclinical models to human, using a novel HDAC enzyme assay Clin Cancer Res 2008;14:3441-3449	Bonfils C, et al	-	-	Clin Cancer Res 2008	—
4 3-7	Ceccacci E, Minucci S Inhibition of histone deacetylases in cancer therapy: Lessons from leukaemia Br J Cancer 2016;114 605-611	Ceccacci E, et al	-	-	Br J Cancer 2016	—
4 3-8	Chou CJ, Herman D, Gottesfeld JM Pimelic diphenylamide 106 is a slow, tight-binding inhibitor of Class I histone deacetylases J Biol Chem 2008;283:35402-35409	Chou CJ, et al	-	-	J Biol Chem 2008	—
4 3-9	Chung EJ, Lee M-J, Lee S, Trepel JB Assays for pharmacodynamic analysis of histone deacetylase inhibitors Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006;2:213-230	Chung EJ, et al	-	-	Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考 の別
4 3-10	Crump M, Coiffier B, Jacobsen ED, et al Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in relapsed diffuse large-B-cell lymphoma Ann Oncol 2008;19(5):964-969	Crump M, et al	-	-	Ann Oncol 2008	—
4 3-11	Duan H, Heckman CA, Boxer LM Histone deacetylase inhibitors down-regulate bcl-2 expression and induce apoptosis in t(14;18) lymphomas Mol Cell Biol 2005;25(5):1608- 1619	Duan H, et al	-	-	Mol Cell Biol 2005	—
4 3-12	Eckschlager T, Plch J, Stilborova M, Hrabeta J Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs Int J Mol Sci 2017;18:1414	Eckschlager T, et al	-	-	Int J Mol Sci 2017	—
4 3-13	Eikel D, Lampen A, Nau H Teratogenic effects mediated by inhibition of histone deacetylases: evidence from quantitative structure activity relationships of 20 valproic acid derivatives Chem Res Toxicol 2006;19(2):272-278	Eikel D, et al	-	-	Chem Res Toxicol 2006	—
4 3-14	Fournel M, Bonfils C, Hou Y, et al MGCD0103, a novel isotype-selective histone deacetylase inhibitor, has broad spectrum antitumor activity in vitro and in vivo Mol Cancer Ther 2008;7(4):759-768	Fournel M, et al	-	-	Mol Cancer Ther 2008	—
4 3-15	Fridericia LS Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken Acta Med Scand 1920;53:469-486	Fridericia LS Die systolendauer	-	-	Acta Med Scand 1920	—
4 3-16	Fritzsche FR, Weichert W, Röske A, et al Class I histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in renal cell cancer BMC Cancer 2008;8:381	Fritzsche FR, et al	-	-	BMC Cancer 2008	—
4 3-17	Frys S, Simons Z, Hu Q, et al Entinostat, a novel histone deacetylase inhibitor is active in B-cell lymphoma and enhances the anti-tumor activity of rituximab and chemotherapy agents Br J Haematol 2015;169:506-519	Frys S, et al	-	-	Br J Haematol 2015	—
4 3-18	Glaser KB, Li J, Pease LJ, et al Differential protein acetylation induced by novel histone deacetylase inhibitors Biochem Biophys Res Commun 2004;325(3):683-690	Glaser KB, et al	-	-	Biochem Biophys Res Commun 2004	—
4 3-19	Glaser KB HDAC inhibitors: clinical update and mechanism-based potential Biochem Pharmacol 2007;74(5):659-671	Glaser KB HDAC inhibitors: c	-	-	Biochem Pharmacol 2007	—
4 3-20	Haberland M, Montgomery RL, Olson EN The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy Nat Rev Genet 2009;10(1):32-42	Haberland M, et al	-	-	Nat Rev Genet 2009	—
4 3-21	Luu TH, Morgan RJ, Leong L, et al A phase II trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in metastatic breast cancer: a California Cancer Consortium study Clin Cancer Res 2008;14(21):7138-7142	Luu TH, et al	-	-	Clin Cancer Res 2008	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考 の別
4 3-22	Marquard L, Gjerdrum LM, Christensen Ib J, et al Prognostic significance of the therapeutic targets histone deacetylase 1, 2, 6 and acetylated histone H4 in cutaneous T-cell lymphoma Histopathology 2008;53:267-277	Marquard L, et al	-	-	Histopathology 2008	—
4 3-23	Marquard L, Christian BP, Gjerdrum LM, et al Histone deacetylase 1, 2, 6 and acetylated histone H4 in B- and T-cell lymphomas Histopathology 2009;54:688-698	Marquard L, et al	-	-	Histopathology 2009	—
4 3-24	Minucci S, Pelicci PG Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer Nat Rev Cancer 2006;6(1):38-51	Minucci S, et al	-	-	Nat Rev Cancer 2006	—
4 3-25	Modesitt SC, Sill M, Hoffman JS, Bender DP A phase II study of vorinostat in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study Gynecol Oncol 2008;109(2):182-186	Modesitt SC, et al	-	-	Gynecol Oncol 2008	—
4 3-26	Moser VC, McCormick JP, Creason JP, MacPhail RC Comparison of chlordimeform and carbaryl using a functional observation battery Fund Appl Toxicol 1988;11:189-206	Moser VC, et al	-	-	Fund Appl Toxicol 1988	—
4 3-27	Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, et al Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues Oncol Rep 2007;18(4):769-774	Nakagawa M, et al	-	-	Oncol Rep 2007	—
4 3-28	Ning Z-Q, Li Z-B, Newman MJ, et al Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:901-909	Ning Z-Q, et al	-	-	Cancer Chemother Pharmacol 2012	—
4 3-29	Park J-H, Kim S-H, Choi M-C, et al Class II histone deacetylase play pivotal roles in heat shock protein 90-mediated proteasome degradation of vascular endothelial growth factor receptors Biochem Biophys Res Commun 2008;368(2):318-322	Park J-H, et al	-	-	Biochem Biophys Res Commun 2008	—
4 3-30	Rasheed W, Bishton M, Johnstone RW, Prince HM Histone deacetylase inhibitors in lymphoma and solid malignancies Expert Rev Anticancer Ther 2008;8(3):413-432	Rasheed W, et al	-	-	Expert Rev Anticancer Ther 2008	—
4 3-31	Rasheed WK, Johnstone RW, Prince HM Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy Expert Opin Investig Drugs 2007;16(5):659-678	Rasheed WK, et al	-	-	Expert Opin Investig Drugs 2007	—
4 3-32	Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, et al Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development Cardiovascular Research 2003;58(1):32-45	Redfern WS, et al	-	-	Cardiovascular Research 2003	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考 の別
4 3-33	Rodriguez-Gonzalez A, Lin T, Ikeda AK, et al Role of the aggresome pathway in cancer: targeting histone deacetylase 6-dependent protein degradation Cancer Res 2008;68(8):2557-2560	Rodriguez-Gonzalez A, et al	-	-	Cancer Res 2008	—
4 3-34	Roth SY, Allis CD Histone acetylation and chromatin assembly: A single escort, multiple dances? Cell 1996;87:5-8	Roth SY, et al	-	-	Cell 1996	—
4 3-35	Schemies J, Sippl W, Jung M Histone deacetylase inhibitors that target tubulin Cancer Lett 2009;280(2):222-232	Schemies J, et al	-	-	Cancer Lett 2009	—
4 3-36	Tang J, Yan H, Zhang S Histone deacetylase as targets for treatment of multiple diseases Clin Sci 2013;124:651-662	Tang J, et al	-	-	Clin Sci 201	—
4 3-37	Vansteenkiste J, Van Cutsem E, Dumez H, et al Early phase II trial of oral vorinostat in relapsed or refractory breast, colorectal, or non-small cell lung cancer Invest New Drugs 2008;26(5):483-488	Vansteenkiste J, et al	-	-	Invest New Drugs 2008	—
4 3-38	Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathological findings and clinical outcomes J Clin Oncol 2008;26:4124-30	Vose J, et al	-	-	J Clin Oncol 2008	—
4 3-39	Weichert W, Röske A, Gekeler V, et al Histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in prostate cancer and HDAC2 expression is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy Br J Cancer 2008;98(3):604-610	Weichert W, et al	-	-	Br J Cancer 2008	—
4 3-40	Witt O, Deubzer HE, Milde T, Oehme I HDAC family: What are the cancer relevant targets? Cancer Lett 2009;277(1):8-21	Witt O, et al	-	-	Cancer Lett 2009	—
4 3-41	古川雄祐 PTCLにおけるHDAC阻害薬の基礎的背景と治療的意義 血液内科 2018;76 (6):824-830	古川雄祐	-	-	血液内科 2018	—

第5部添付資料一覧

資料番号	タイトル	試験実施 場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価／参考 の別	電子データ 提出の有無
5.2 全臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.1.3 In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
	該当資料なし					
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						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5 3 3 2-1	A Phase 1 Open-label Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of HBI-8000 in Japanese Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (Study HBI-8000-201)	日本	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
	該当資料なし					
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5 3 5 2-1	A Phase 2b Open-Label Single Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral HBI-8000 in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) (Study HBI-8000-203)	日本、韓国	国内／海外	社内資料	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						
	該当資料なし					
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5 3 5 4-1	Phase II Clinical Trial of Chidamide Tablets for Treatment of Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (Exploratory) (Study TG0902CDM - p2a)	日本	国内	社内資料	参考資料	無
5 3 5 4-2	Phase II Clinical Trial of Chidamide Tablets for Treatment of Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (Study TG0902CDM - p2b)	中国	海外	社内資料	参考資料	無
5 3 5 4-3	Additional Analyses (HBI-8000-210, HBI-8000-203)	-	-	社内資料	評価資料 参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5 3 6-1	2018 Periodic Safety Update Report	-	-	-	参考資料	無
5 3 6-2	2020 Development Safety Update Report	-	-	-	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 症例一覧表						
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧表						
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表						
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表						
5.4 参考文献						
5 4-1	参考文献一覧及び参考文献	参考文献一覧及び参考文献を添付				