ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10 mg

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma 未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫キナーゼ
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
JSH	Japanese Society of Hematology 日本血液学会
NCCN	National Comprehensive Cancer Network —
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NKTCL	natural killer/ T-cell lymphoma ナチュラルキラー／T 細胞リンパ腫
NMPA	National Medical Products Administration 国家薬品監督管理局
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified 非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫

目次

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

2.2 緒言

2.2.1 序論

ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）（以下、本薬）は、ベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤の 1 つであり、クラス I の HDAC の触媒ポケットを阻害するように設計されている。本薬は低分子化合物であり、中国の Shenzhen Chipscreen Biosciences Co., Ltd.（以下、Chipscreen 社）により発見・開発された。米国カリフォルニア州サンディエゴ市に本社を置く 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。本薬は、経口投与で吸収が可能な、がん細胞関連 HDAC を低 nM 濃度で阻害する阻害剤であり、DNA 配列を改変することなく、遺伝子発現を変化させる。よって本薬は、がん細胞にみられる複数の異常シグナル伝達経路、発現抑制されたシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に阻害できるエピジェネティック制御因子である［Ning 2012、Pan 2014］。

本薬は、中国で 2014 年 12 月に再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対して、国家薬品監督管理局（NMPA、旧国家食品薬品監督管理総局）により承認され、Epidaza® (chidamide) の販売名で用いられている。また、2019 年 11 月に中国において、アロマターゼ阻害剤との併用投与で局所進行性又は転移性の乳癌に対して承認されている。

本邦では、HUYABIO 社は本薬の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者［PTCL 患者及び成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を含む］に対する第 1 相試験（HBI-8000-201）及び再発又は難治性 ATL に対する第 2b 相試験（HBI-8000-210）を実施した。本邦及び韓国では、HUYABIO 社は本薬の再発又は難治性 PTCL に対する第 2b 相試験（HBI-8000-203）を実施した。再発又は難治性の ATL については、これらの結果に基づき、2021 年 6 月に「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・効果とした医薬品製造販売承認を取得した。

本承認申請における対象疾患の PTCL は NHL の 1 つで、成熟した T 細胞に由来し、通常進行が早く、比較的治療抵抗性を示す多様ながん種から成る［Vose 2008］。PTCL は、通常、臨床的、病理学的、免疫表現型、及び遺伝的特徴に基づいて様々なサブタイプに分類される［Jaffe 2009］。

PTCL 又はナチュラルキラー／T 細胞リンパ腫（NKTCL）と確定診断された 1153 人の被験者を対象としたレトロスペクティブな研究（International T-Cell Lymphoma Project）において、頻度の高い PTCL サブタイプは非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL-NOS; 25.9%）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL; 18.5%）、及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性 未分化大細胞リンパ腫（ALCL）（6.6%］、又は ALK 陰性 ALCL（5.5%）であった［Vose 2008］。

厚生労働省（以下、厚労省）により 2019 年に公表された 2017 年度の患者調査では、PTCL-NOS、ALK 陽性 ALCL、ALK 陰性 ALCL、及び AITL を含む本邦 PTCL 患者は約 2000 人であった［厚労省 2019］。

一般に、ALK 陽性 ALCL は、ALK 陰性 ALCL、PTCL-NOS 及び AITL と比較して臨床的に予後は良好であるが、高齢かつ予後リスクスコアが高い患者では、予後は悪くなる［Gascoyne 1999、Savage 2008、Sibon 2012、Abramson 2014、Gleeson 2018］。2008 年に実施された International T-cell Lymphoma Project での解析で、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンでの ALK 陽性 ALCL 患者の予後は、ALK 陰性 ALCL 患者と比較して、5 年治療成功生存割合（60% vs 36%; p=0.015）及び全生存割合（70% vs 49%; p=0.016）の両方で有意に優れていた。また、ALK 陰性 ALCL 患者の予後は、PTCL-NOS 患者と比較して、5 年治療成功生存割合（36% vs 20%; p=0.012）及び全生

存割合（49% vs 32%; p=0.032）の両方で優れていた［Savage 2008］。

本邦では、再発又は難治性の PTCL（若しくはそのサブタイプ）患者の治療に、以下に示す 6 つの薬剤が承認されている；モガムリズマブ（ヒト化抗 CC ケモカイン受容体 4 モノクローナル抗体)、フォロデシン（プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤)、プララトレキサート（葉酸代謝拮抗剤)、ロミデプシン（HDAC 阻害剤)、ブレンツキシマブ ベドチン（抗 CD30 抗体であるブレンツキシマブと抗有糸分裂薬であるベドチンからなる抗体薬物複合体）及びアレクチニブ（ALK 阻害剤)。しかしながら、これらの承認された治療により、一定の奏効が治療開始時に認められるものの、それらの多くは最終的に疾患を制御することができず、ほとんどの患者で治療後短期間に PTCL が進行する。現行の造血器腫瘍診療ガイドライン［日本血液学会（JSH）ガイドライン 2018 補訂版］及び National Comprehensive Cancer Network （NCCN）ガイドライン［NCCN ガイドライン 2020］に示すように、臨床試験への参加が推奨され、再発又は難治性の PTCL の標準治療レジメンは確立されていない。したがって、再発又は難治性の PTCL の効果的な治療法に対するアンメットメディカルニーズが未だ残されている。

2.2.2 申請する効能又は効果等

申請する本薬の効能又は効果並びに用法及び用量を以下に示す。

効能又は効果	用法及び用量
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。

再発又は難治性 PTCL 患者に対する本薬の開発において、非臨床及び臨床試験を実施した。これらの試験において、申請する対象疾患に対する本薬の、臨床的に意味のある有効性及び許容できる安全性プロファイルが示された。よって、申請者は本邦にて、再発又は難治性 PTCL に対する本薬の一部変更承認申請を行うこととした。

2.2.3 参考文献

Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. Ann Oncol. 2014; 25: 2211–17.

Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood. 1999; 93: 3913–21.

Gleeson M, Peckitt C, Cunningham D, et al. Outcomes following frontline chemotherapy in peripheral T -cell lymphoma: 10-year experience at The Royal Marsden and The Christie Hospital. Leuk Lymphoma. 2018; 59: 1586–95.

Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:523–31.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology T-Cell Lymphomas, Version 1.2020, January 6, 2020.

Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp

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: 901–9.

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

Savage KJ, Harris NL, Vase JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008; 111: 5496–504.

Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomas de I'Adulte trials. J Clin Oncol. 2012; 30: 3939–46.

Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008; 26: 4124–30.

厚生労働省　平成 29 年（2017）患者調査の概況、2019 年、引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E7%B7%8F%E6%82%A3%E8%80%85%E6%95%B0%EF%BC%8C%E5%82%B7%E7%97%85%E5%9F%BA%E6%9C%AC%E5%88%86%E9%A1%9E%E5%88%A5&layout=dataset&kikan=00450&stat_infid=000031790842&metadata=1&data=1

日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン（JSH ガイドライン）2018 年版補訂版（2020 年 5 月 25 日発行　第 2 版補訂版）、2020 年
引用先：http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html