

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 (EZH2 阻害剤)

# タズベリク<sup>®</sup>錠 200mg

タゼメトスタット臭化水素酸塩製剤

## Tazverik<sup>®</sup> tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中にタゼメトスタット臭化水素酸塩 228.3mg (タゼメトスタットとして 200mg) 含有
一般名	和名: タゼメトスタット臭化水素酸塩 (JAN) 洋名: Tazemetostat Hydrobromide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2021年6月23日 薬価基準収載年月日: 2021年8月12日 販売開始年月日: 2021年8月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2022年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索  
ページで確認してください。

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される、ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

る。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
  - (1) 承認条件…………… 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
  - (1) 和名…………… 4
  - (2) 洋名…………… 4
  - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
  - (1) 和名 (命名法)…………… 4
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
  - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
  - (1) 外観・性状…………… 5
  - (2) 溶解性…………… 5
  - (3) 吸湿性…………… 5
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 5
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
  - (6) 分配係数…………… 5
  - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
  - (1) 剤形の区別…………… 6
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
  - (3) 識別コード…………… 6
  - (4) 製剤の物性…………… 6
  - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 6
  - (2) 電解質等の濃度…………… 6
  - (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6

5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 7
9. 溶出性…………… 7
10. 容器・包装…………… 7
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 7
  - (2) 包装…………… 7
  - (3) 予備容量…………… 7
  - (4) 容器の材質…………… 7
11. 別途提供される資材類…………… 7
12. その他…………… 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 9
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 9
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 10
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
  - (2) 臨床薬理試験…………… 10
  - (3) 用量反応探索試験…………… 11
  - (4) 検証的試験…………… 14
  - (5) 患者・病態別試験…………… 14
  - (6) 治療的使用…………… 14
  - (7) その他…………… 14

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 15
2. 薬理作用…………… 15
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 15
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 16
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 17

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 18
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 18
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 18
  - (3) 中毒域…………… 18
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
  - (1) 解析方法…………… 21
  - (2) 吸収速度定数…………… 21
  - (3) 消失速度定数…………… 21
  - (4) クリアランス…………… 21
  - (5) 分布容積…………… 21
  - (6) その他…………… 21
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析…………… 21

(1) 解析方法	21
(2) パラメータ変動要因	21
4. 吸収	22
5. 分布	22
(1) 血液-脳関門通過性	22
(2) 血液-胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	22
(6) 血漿蛋白結合率	24
6. 代謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	25
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
(1) 合併症・既往歴等のある患者	27
(2) 腎機能障害患者	27
(3) 肝機能障害患者	28
(4) 生殖能を有する者	28
(5) 妊婦	28
(6) 授乳婦	28
(7) 小児等	28
(8) 高齢者	29
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	30
(1) 重大な副作用と初期症状	30
(2) その他の副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34
(1) 臨床使用に基づく情報	34

(2) 非臨床試験に基づく情報	34
-----------------	----

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験	35
(2) 安全性薬理試験	35
(3) その他の薬理試験	35
2. 毒性試験	35
(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 反復投与毒性試験	36
(3) 遺伝毒性試験	36
(4) がん原性試験	36
(5) 生殖発生毒性試験	36
(6) 局所刺激性試験	37
(7) その他の特殊毒性	37

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	38
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39

## XI. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	44
(1) 粉碎	44
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	44
2. その他の関連資料	44

## 略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>(0-t)</sub>	投与時から定量が可能であった最終採血時間 (t) までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>(0-x)</sub>	投与時から x 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク
BID	1 日 2 回
BMI	体格指数
BQL	定量限界未満
CI	信頼区間
CL/F	みかけのクリアランス
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P450
DCR	病勢コントロール率
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効持続期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推定糸球体濾過量
EZH2	enhancer of zeste homolog 2
FDA	米国食品医薬品局
FL	濾胞性リンパ腫
H3K27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
HMT	ヒストンメチル基転移酵素
IC <sub>50</sub>	50% 阻害濃度
Ki	阻害定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
MATE	多剤・毒性化合物排出
me3	トリメチル化
MTD	最大耐用量
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P 糖タンパク
PRC2	ポリコーム抑制複合体 2
RAF	relative activity factor
rCYP	遺伝子組換えヒトチトクローム P450
RP2D	第 II 相パートにおける推奨用量
SAM	S-アデノシルメチオニン
t <sub>1/2</sub>	最終消失半減期
t <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TTR	奏効到達期間
ULN	施設基準値上限
Vc/F	中央コンパートメントのみかけの分布容積

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

タズベリク<sup>®</sup>錠（以下本剤、一般名：タゼメトスタット臭化水素酸塩、以下タゼメトスタット）は、米国Epizyme社が創製したEZH2を選択的かつ可逆的に阻害する経口のEZH2阻害剤である。EZH2は、ヒストンH3の27番目のリジン残基（H3K27）に対するヒストンメチル基転移酵素（HMT）であり、ポリコーム複合体PRC2のサブユニットとして、H3K27のモノメチル化、ジメチル化及びトリメチル化を触媒する。H3K27のトリメチル化は、造血幹細胞など多くの幹細胞やがん細胞のクロマチンにおいて亢進し、細胞分化にかかわる遺伝子あるいはがん遺伝子の発現制御や細胞増殖に関与している。タゼメトスタットは、変異型EZH2（Y646F等）のメチル化活性を阻害することで、H3K27等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている。

臨床開発は、2013年6月に外国で開始された。外国第I/II相臨床試験（外国101試験）の第I相パートでは再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者を対象として推奨用量が検討され、第II相パートでは再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）患者又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として実施され、EZH2遺伝子変異陽性/陰性FLでの有効性及び安全性が確認された。なお、DLBCLでは、中間解析で有効性が開発を継続するのに十分でないと結論づけられ、登録が中止された。米国では、2020年1月に「16歳以上の完全切除不能な転移・局所進行性類上皮肉腫」の適応で迅速承認を受けた後、同年6月に「少なくとも2レジメン以上の前治療歴があり、FDAが承認したEZH2遺伝子変異検査で陽性と診断された成人の再発又は難治性のFL」及び「十分な代替の治療法がない成人の再発又は難治性のFL」の適応で迅速承認を受けている。

国内では、2017年1月に再発又は難治性のFL患者又はDLBCL患者を対象とした国内第I相臨床試験（国内106試験）が開始された。国内106試験および外国101試験の結果を受けて、EZH2遺伝子変異陽性の再発又は難治性のFL患者又はDLBCL患者を対象として国内第II相臨床試験（国内206試験）が実施され、EZH2遺伝子変異陽性FLでの有効性及び安全性が確認された。なお、外国101試験でのDLBCL登録中止を受けて、国内206試験においても試験途中でDLBCLの登録が中止された。

本剤は、これらの臨床成績に基づき、2021年6月、再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、EZH2 を選択的かつ可逆的に阻害するファーストインクラスの経口EZH2 阻害剤である（「VI. 薬効薬理に関する項目」16 頁参照）。
- (2) タゼメトスタットは、変異型EZH2（Y646F等）のメチル化活性を阻害することで、ヒストンH3 の27番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている（「VI. 薬効薬理に関する項目」15 頁参照）。
- (3) 再発又は難治性のEZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（FL）患者17例を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（国内206試験）コホート1において、主要評価項目である奏効率は76.5%（90%信頼区間：53.9-91.5）であった（「V. 治療に関する項目」13 頁参照）。
- (4) 国内第Ⅱ相臨床試験（国内206試験）コホート1において、17例中全例に副作用が認められ、主なものは味覚障害52.9%（9例）、リンパ球減少症29.4%（5例）、口内炎、好中球減少症、血小板減少症が各17.6%（3例）などであった（「V. 治療に関する項目」13 頁参照）。
- (5) 重大な副作用として、骨髄抑制、感染症があらわれることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」30 頁参照）。
- (6) 本剤は、全症例を対象に特定使用成績調査を実施している（本ページ「5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：タズベリク®適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年8月11日 保医発0811第3号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2022年12月時点）

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

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

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない



# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	肝機能障害患者での使用
感染症	光線過敏症	CYP3A阻害剤との薬物相互作用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査（全例調査） ・ 再発又は難治性のEZH2遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫における製造販売後臨床試験（国内206試験の継続試験）
有効性に関する調査・試験の計画 ・ 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末

##### (2) 溶解性

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

0.1mol/L塩酸にやや溶けやすく、pH 3のBritton-Robinson緩衝液に溶けにくく、pH 5のBritton-Robinson緩衝液に極めて溶けにくく、pH 7又はpH 9のBritton-Robinson緩衝液にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

25℃、相対湿度0～90%の範囲において、重量変化は0.1%以下であり、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

熱分析（TG-DTA）において、255℃に重量減少を伴う吸熱ピークが認められた。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：5.26、6.88及び12.62

##### (6) 分配係数

log P：4.14

log D：4.02（1-オクタノール／水系、pH 7.4）

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋 （二重）/樹脂製ドラム	36ヵ月	性状、確認試験、 結晶形、純度試験 （類縁物質）、水分、 微生物限度、含量	規格内
中間的試験	30℃、75%RH		36ヵ月		規格内
加速試験	40℃、75%RH		6ヵ月	性状、確認試験、 結晶形、純度試験 （類縁物質）、水分、 含量	規格内
苛酷試験（光）	高輝度光 25℃、60%RH	シャーレ開放	総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫 外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	性状、純度試験（類 縁物質）、水分、含 量	性状が白色から黄色 に変化し、類縁 物質が増加して規 格外となったが、 その他は規格内で あった

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー


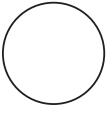

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

外形			色
表	裏	側面	
			赤色
直径 (mm)	質量 (mg)	厚さ (mm)	
10.1	412.5	5.6	

#### (3) 識別コード

EZM 200

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に含まれる不純物は、原薬で検出されている不純物だけである。製剤において、新規の類縁物質の生成は認められなかった。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	PTP	42ヵ月	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、微生物限度、含量	規格内
加速試験	40°C、75%RH		6ヵ月	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量	規格内
苛酷試験(光)	D65 ランプ 25°C、60%RH	シャーレ開放	総照度 120 万 lx・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量	規格内

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

### 9. 溶出性

溶出試験法：パドル法(50rpm、0.1mol/L 塩酸 900mL)

規格値：30 分間の Q 値は 80%

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

56 錠 [14 錠 (PTP) × 4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装品

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

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

##### 【設定理由】

2つ以上の前治療歴\*を有する再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象とした外国 101 試験第Ⅱ相パート（コホート 4）、また1つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性のFL患者を対象とした国内 206 試験（コホート 1）の結果に基づき設定した。

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

##### 【解説】

5.1：本剤の適応となる患者の選択に際して、*EZH2* 遺伝子変異検査に関する注意喚起及び情報提供を行う必要があるため設定した。

5.2：本剤の有効性は、主にFLに対する3次治療以降の集団（2レジメン以上の前治療歴を有する集団）において認められたことから設定した。

5.3：本剤を用いた検証的試験の成績は得られておらず、既存の治療選択肢と比較して臨床的有用性を示す直接的な根拠は得られていないこと、再発又は難治性のFL患者に対する本剤の投与例数が限られていることを踏まえ、本剤の臨床成績を十分に理解した医師が、本剤以外の治療の実施を慎重に検討した上で適応患者の選択を行うことが必要であると判断し、注意喚起を行うこととした。

## V. 治療に関する項目

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

外国 101 試験の第 I 相パートにおいて本剤 800mg1 日 2 回投与が推奨用法用量と判断された。外国 101 試験の第 I 相パートにより決定した用法及び用量に基づき実施した第 II 相パートのコホート 4、ならびに国内 206 試験のコホート 1 の成績より、本剤の用法及び用量と設定した。また、臨床試験では、休薬・減量基準を設定して副作用を管理していたことから、患者の状態により適宜減量することを設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準

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

\*：Grade は CTCAE version 4.03 に準じる。

#### 【解説】

7.1：外国 101 試験及び国内 206 試験では他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止されており、*EZH2* 遺伝子変異陽性の FL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用について、十分な有効性及び安全性データは得られていないことから設定した。

7.2：国内 206 試験で設定した休薬・減量基準に基づき、「減量段階」「休薬、減量又は中止基準」を設定した。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

##### 評価資料

試験	試験デザイン	対象	主な評価項目	被験者数
外国第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験 (外国 101 試験)	第Ⅰ相パート	再発又は難治性のB細胞リンパ腫又は進行固形がん患者	忍容性、第Ⅱ相パートにおける推奨用量、安全性、薬物動態、食事の影響、薬物相互作用	64
	第Ⅱ相パート	再発又は難治性のFL又はDLBCL患者	有効性、安全性	333
国内第Ⅰ相臨床試験 (国内 106 試験)	多施設共同、単群、オープン、第Ⅰ相臨床試験	再発又は難治性のFL又はDLBCL患者	忍容性、安全性、薬物動態	7
国内第Ⅱ相臨床試験 (国内 206 試験)	多施設共同、単群、オープン、第Ⅱ相臨床試験	再発又は難治性のFL又はDLBCL患者	有効性、安全性	20

##### 参考資料

試験	対象	主な評価項目	被験者数
外国第Ⅰ相臨床試験 (外国 103 試験)	再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者	絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス	3
外国第Ⅰ相臨床試験 (外国 105 試験)	再発又は難治性のB細胞リンパ腫又は進行固形がん患者	薬物相互作用	32

#### (2) 臨床薬理試験

##### 1) 用量-薬力学解析 (外国 101 試験)<sup>1)</sup>

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者にタゼメトスタット投与前及びタゼメトスタット 100、200、400、800 及び 1600mg を 1 日 2 回 (BID) 投与中の Cycle 2 Day 1 に採取した皮膚組織で免疫組織化学的検査を行い、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化 (H3K27me3) レベルを測定した結果、800mg BID までは用量依存的に H3K27me3 レベルのベースラインからの低下率が大きくなったが、800mg BID でプラトーに達し、1600mg BID での低下はわずかであったことから、用量と薬力学的関係の観点からは本剤の推奨用量は 800mg BID と考えられた。

##### 2) 薬物濃度-QTc解析 (外国 101 試験)<sup>2)</sup>

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者にタゼメトスタット 100~1600mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与したとき、血漿中タゼメトスタット濃度-反応モデルから予測したタゼメトスタット 800mg 投与時のベースラインからの変化 ( $\Delta QTcI$ ) は 1.86msec (90%CI : 0.544-3.18) であり、また、タゼメトスタット 1600mg 単回投与後の  $C_{max}$  の幾何平均値の 3 倍の濃度における  $\Delta QTcI$  の予測値の 90%CI の上限は 20msec より低かった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫、進行固形がんを対象とした外国第I / II相臨床試験（外国101試験）<sup>3,4)</sup>

	第I相パート（用量漸増コホート）	第II相パート コホート4
目的	再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者、進行固形がん患者を対象に最大耐用量（MTD）、第II相パートにおける推奨用量（RP2D）の決定、安全性及び忍容性、薬物動態、有効性を評価	再発又は難治性のEZH2 遺伝子変異陽性のFL患者を対象に有効性、安全性及び忍容性を評価
試験デザイン	多施設共同、オープン、用量漸増試験	多施設共同、オープン試験
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者21例、進行固形がん患者43例</li> <li>用量制限毒性（DLT）解析対象24例</li> </ul>	再発又は難治性のEZH2 遺伝子変異陽性のFL患者45例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織学的及び/又は病理組織学的に進行又は転移性固形がん、B細胞リンパ腫と診断され、既存治療後に病勢進行あるいは標準治療が利用できない患者</li> <li>ECOG PS 0-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>病理組織学的にFLと診断され、2レジメン以上の前治療歴（抗CD20抗体を含む）を有する再発又は難治性の患者</li> <li>中央検査機関において、腫瘍のEZH2 遺伝子変異が確認された患者</li> <li>ECOG PS 0-2</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>EZH2 阻害剤治療歴のある患者</li> <li>髄膜転移又は脳転移の既往のある患者</li> <li>全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者</li> </ul>	
方法	タゼメトスタット100mg及び200mg懸濁剤又は100mg及び200mg錠剤を用いて、100～1600mgBID経口投与をPD又は許容できない毒性発現まで継続	タゼメトスタット200mg錠剤を用いて、800mgBID経口投与をPD又は許容できない毒性発現まで継続
評価項目	<p>DLTに基づくMTD、安全性、奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、薬物動態など</p> <p><b>DLTの定義（サイクル1に評価）：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7日以上持続するGrade 4、あるいは&gt;38.5℃の発熱を伴うGrade 3の好中球減少症</li> <li>Grade 4、あるいは出血を伴うか7日を超えて持続するGrade 3の血小板減少症</li> <li>7日を超えて持続するGrade 3の疲労、ECOG PS 2ポイント低下</li> <li>Grade 4、あるいは7日を超えて持続するGrade 3のAST増加、ALT増加</li> <li>Grade ≥ 2の神経毒性、心毒性</li> <li>Grade 2の過敏性反応</li> <li>十分な支持療法にもかかわらず持続するGrade 3/4の悪心、嘔吐、下痢</li> <li>入院を要するGrade ≥ 3の非血液毒性の臨床検査値異常</li> </ul> <p><b>MTD：</b>6例中2例以上にDLTが認められた最高投与量</p> <p><b>RP2D：</b>MTD投与によるサイクル1を完遂したB細胞リンパ腫患者12例以上のデータに基づき決定</p>	<p><b>主要評価項目：</b>効果安全性評価委員会判定によるRevised response criteria for malignant lymphoma (IWG-2007)に基づくORR</p> <p><b>副次評価項目：</b>効果安全性評価委員会判定による奏効持続期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、安全性</p> <p><b>探索的評価項目：</b>全生存期間（OS）、最初の後治療までの期間（TFST）</p>

## V. 治療に関する項目

結果	<p><b>DLT、MTD、RP2D：</b> DLTは、1600mgBID群1例に認められた（Grade 4の血小板減少症）。DLTの発現は6例中1例であったため、1600mgBIDはMTDに達していない。RP2Dは、安全性、薬物動態に基づき、800mgBIDと決定された</p> <p><b>安全性：</b> 全Gradeの副作用は64例中49例（77%）に認められ、主なものは無力症21例（33%）、悪心13例（20%）、貧血、血小板減少症、筋痙縮が各9例（14%）、皮膚乾燥7例（11%）などであった</p>	<p><b>ORR（主要評価項目）：</b> 中央判定によるORRは68.9%（95%CI：53.4-81.8）、95%CIの下限値は事前に規定した閾値（20%）を上回った</p> <p><b>PFS（副次評価項目）</b> 中央判定によるPFS中央値は13.8ヵ月であった</p> <p><b>安全性：</b> 全Gradeの副作用は45例中38例（84.4%）に認められ、主なものは、脱毛症10例（22.2%）、悪心8例（17.8%）、無力症7例（15.6%）、下痢、疲労、味覚異常が各6例（13.3%）など、Grade3/4の副作用は6例（13.3%）に認められ、主なものは、血小板減少症2例（4.4%）などであった。重篤な副作用は一過性全健忘を1例（2.2%）、投与中止に至った副作用は、口腔ヘルペス、真菌性舌感染及び体重減少を1例（2.2%）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった</p>
----	--	---

社内資料：外国101試験第I相パート（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7及び2.7.6.3.8）  
社内資料：外国101試験第II相パート（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7及び2.7.6.3.8）

注）本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### 2) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫を対象とした国内第I相臨床試験（国内106試験）<sup>5)</sup>

目的	再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者を対象として、忍容性、安全性、薬物動態、予備的な抗腫瘍効果を評価					
試験デザイン	多施設共同、単群、オープン、第I相臨床試験					
対象	再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者7例（FL4例、DLBCL3例）					
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>測定可能病変を有する病理組織学的にFLあるいはDLBCL（形質転換型リンパ腫を除く）と診断された患者</li> <li>化学療法又は抗体療法歴を有し、前治療中にPDもしくは非奏効、又は治療後に再発・増悪し、標準的な治療選択肢がない患者</li> <li>ECOG PSが0-1</li> </ul>					
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>中枢神経浸潤の既往又は合併を有する患者</li> <li>全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者</li> <li><i>EZH2</i> 阻害剤治療歴を有する患者</li> </ul>					
方法	本剤は、サイクル0（4日間）では800mgを単回経口投与、サイクル1以降は28日を1サイクルとして、800mg1日2回経口投与をPD又は許容できない毒性発現まで継続					
評価項目	<p><b>主要評価項目：</b>DLT：サイクル0、1を評価期間とし、本剤と因果関係のある有害事象とした</p> <table border="1" data-bbox="418 1715 1471 1984"> <thead> <tr> <th data-bbox="418 1715 943 1760">血液毒性</th> <th data-bbox="943 1715 1471 1760">非血液毒性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="418 1760 943 1984"> <ul style="list-style-type: none"> <li>7日を超えて持続するGrade 4又は造血因子製剤の使用を要する好中球減少症</li> <li>Grade 3以上の発熱性好中球減少症</li> <li>Grade 4又は出血を伴うGrade 3又は血小板輸血を要する血小板減少症</li> <li>Grade 4又は赤血球輸血を要する貧血</li> </ul> </td> <td data-bbox="943 1760 1471 1984"> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大限の支持療法にもかかわらず7日を超えて持続するGrade 3以上の悪心、嘔吐、下痢</li> <li>臨床症状を呈し、7日を超えて持続するGrade 3以上の臨床検査値異常</li> <li>その他、7日を超えて持続するGrade 3又は期間を問わないGrade 4の非血液毒性</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>関連する毒性のため、服薬回数がCycle 1の規定投与回数の75%（42/56回）未満</p> <p><b>副次評価項目：</b>安全性、薬物動態、奏効率（ORR）</p>		血液毒性	非血液毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>7日を超えて持続するGrade 4又は造血因子製剤の使用を要する好中球減少症</li> <li>Grade 3以上の発熱性好中球減少症</li> <li>Grade 4又は出血を伴うGrade 3又は血小板輸血を要する血小板減少症</li> <li>Grade 4又は赤血球輸血を要する貧血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>最大限の支持療法にもかかわらず7日を超えて持続するGrade 3以上の悪心、嘔吐、下痢</li> <li>臨床症状を呈し、7日を超えて持続するGrade 3以上の臨床検査値異常</li> <li>その他、7日を超えて持続するGrade 3又は期間を問わないGrade 4の非血液毒性</li> </ul>
血液毒性	非血液毒性					
<ul style="list-style-type: none"> <li>7日を超えて持続するGrade 4又は造血因子製剤の使用を要する好中球減少症</li> <li>Grade 3以上の発熱性好中球減少症</li> <li>Grade 4又は出血を伴うGrade 3又は血小板輸血を要する血小板減少症</li> <li>Grade 4又は赤血球輸血を要する貧血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>最大限の支持療法にもかかわらず7日を超えて持続するGrade 3以上の悪心、嘔吐、下痢</li> <li>臨床症状を呈し、7日を超えて持続するGrade 3以上の臨床検査値異常</li> <li>その他、7日を超えて持続するGrade 3又は期間を問わないGrade 4の非血液毒性</li> </ul>					

## V. 治療に関する項目

結果	<p><b>DLT:</b> DLTは認められなかった</p> <p><b>安全性:</b> 全Gradeの副作用は、7例中6例(85.7%)に認められ、主なものは、血小板減少症、味覚異常が各3例(42.9%)など、Grade<math>\geq</math>3の副作用は3例(42.9%)に認められ、主なものは血小板減少症2例(28.6%)などであった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった</p>
----	---

社内資料：国内106試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫(標準的な治療が困難な場合に限る)」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### 3) 再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫を対象とした国内第II相臨床試験(国内206試験) コホート1<sup>6)</sup>

目的	<p>コホート1：再発又は難治性の<i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性のFL患者を対象として、有効性、安全性、薬物動態を評価</p> <p>バイオマーカー解析：再発又は難治性のB細胞性リンパ腫患者を対象として<i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性率を評価</p>
試験デザイン	多施設共同、単群、オープン、第II相臨床試験
対象	コホート1：再発又は難治性の <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性のFL患者17例 バイオマーカー解析：100例(FL57例、DLBCL43例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>測定可能病変を有し、病理組織学的にFLと診断され、中央検査機関において、腫瘍の<i>EZH2</i> 遺伝子変異が確認された患者</li> <li>化学療法又は抗体療法歴を有し、前治療中にPDもしくは非奏効、又は治療後に再発・増悪し、標準的な治療の選択肢がない患者</li> <li>ECOG PSが0-1</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>中枢神経浸潤の既往又は合併を有する患者</li> <li>全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者</li> <li><i>EZH2</i> 阻害剤治療歴を有する患者</li> </ul>
方法	本剤は、28日を1サイクルとして、800mg1日2回経口投与をPD又は許容できない毒性発現まで継続
評価項目	<p><b>主要評価項目：</b>効果安全性評価委員会判定による Revised response criteria for malignant lymphoma (IWG-2007) に基づく ORR</p> <p><b>副次評価項目：</b>効果安全性評価委員会判定による PFS、DOR、TTR、安全性</p> <p><b>探索的評価項目：</b>薬物動態、<i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性率</p>
結果	<p><b><i>EZH2</i> 遺伝子変異の頻度：</b> <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性率は、全体で25.0%、FLで31.6%であった</p> <p><b>ORR (主要評価項目)：</b> 中央判定によるORRは76.5% (90%CI: 53.9-91.5) であり、90%CIの下限値が事前に規定した閾値(10%)を上回った。また、6例(35.3%)にCRが得られた</p> <p><b>PFS (副次評価項目)：</b> 中央判定によるPFSは中央値に達しておらず、12ヵ月PFS率は94.1%であった</p> <p><b>安全性：</b> 全Gradeの副作用は、17例中17例(100.0%)に認められ、主なものは、味覚障害9例(52.9%)、リンパ球減少症5例(29.4%)、口内炎、好中球減少症、血小板減少症が各3例(17.6%)など、Grade<math>\geq</math>3の副作用は6例(35.3%)に認められ、主なものはリンパ球減少症2例(11.8%)などであった。重篤な副作用は3例(17.6%：異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎および肺炎、上気道の炎症が各1例)、投与中止に至った副作用は2例(11.8%：異型肺炎、筋痙直が各1例)に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった</p>

社内資料：国内206試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫(標準的な治療が困難な場合に限る)」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## V. 治療に関する項目

---

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

##### 【承認条件】

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。

##### 【特定使用成績調査（全例調査）の概要】

〈医薬品リスク管理計画書（RMP）に設定した本剤の安全性検討事項〉

骨髄抑制、感染症、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症

〈調査の目的〉

本調査は、国内臨床試験の症例数が限られていることから、再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者に対する本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。

(1) 副作用の発現状況

(2) 骨髄抑制、感染症、二次性悪性腫瘍及び光線過敏症の発現状況

(3) 骨髄抑制及び感染症の発現に影響を与えらるる要因

〈実施計画〉

調査期間：本剤の販売開始日から 2028 年 3 月（6 年 7 ヶ月）

登録期間：本剤の販売開始日から 2026 年 9 月（5 年 1 ヶ月）

予定症例数：再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者 145 例

観察期間：1 例あたりの観察期間について、1 年間（52 週）とする。

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### EZH2 阻害剤

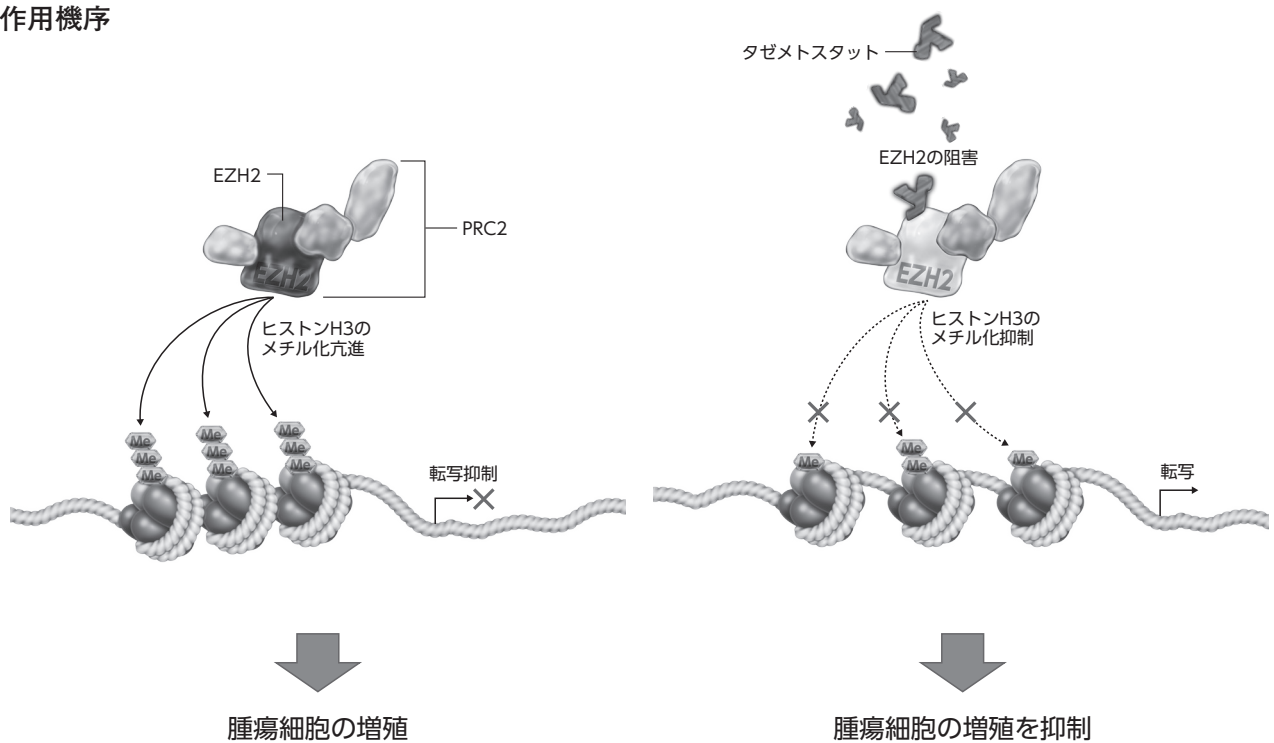
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

タゼメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素である EZH2 の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。タゼメトスタットは、変異型 EZH2 (Y646F 等) のメチル化活性を阻害することで、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている<sup>7)</sup>。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

#### 作用機序



## VI. 薬効薬理に関する項目

(参考)<sup>8-20)</sup>

遺伝子発現のエピジェネティクス制御において、クロマチンにおけるヒストン修飾（メチル化、アセチル化、ユビキチン化、リン酸化等）は様々ながんの発症や悪性化に関与している。このうち、ヒストンH3の27番目のリジン残基（H3K27）のトリメチル化（me3）は、造血幹細胞など多くの幹細胞やがん細胞のクロマチンにおいて亢進し、細胞分化にかかわる遺伝子あるいはがん遺伝子の発現制御、細胞増殖に関与している。EZH2はH3K27を特異基質とするヒストンメチル基転移酵素（HMT）であり、ポリコーム抑制複合体2（PRC2）の活性サブユニットとして、H3K27のモノメチル化、ジメチル化及びトリメチル化を触媒する。

FLは、胚中心芽細胞及び胚中心細胞を起源としている。胚中心芽細胞が胚中心細胞になる過程で、免疫グロブリン遺伝子の可変領域は繰り返し体細胞突然変異を起こして多様性を獲得するが、この中でEZH2による遺伝子発現のエピジェネティクス制御は、胚中心（芽）細胞の増殖と突然変異の厳密な制御及びがん化防止に重要な役割を担っている。EZH2の発現レベルは、B細胞の活性化に伴って増加し、胚中心芽細胞で最大となり、EZH2によって生じるH3K27me3レベルの亢進は、細胞分化に係る転写因子や細胞周期阻害因子等の遺伝子発現を抑制し、分化抑制・増殖促進の状態を保つ。その後、胚中心細胞の成熟化にむけてEZH2発現は減少し、細胞分化が進捗する。一方、この過程におけるEZH2の制御が外れてH3K27me3が恒常的に高レベルになると、分化関連因子や細胞周期阻害因子の抑制が継続され、FL発症の一因になると考えられている。

FLではEZH2のSETドメイン領域での遺伝子変異が報告されており、EZH2活性の亢進により高レベルのH3K27me3が生成されて、変異型EZH2に依存した腫瘍増殖をおこす。また、変異型EZH2は組織適合性抗原クラスIとクラスIIの発現を抑制し、宿主からの免疫攻撃を回避することによって腫瘍を悪性化するということが報告されている。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 無細胞系での各種メチル基転移酵素阻害作用（*in vitro*）<sup>7)</sup>

タゼメトスタットのEZH2に対する選択性を検討するため、無細胞系において、ヒト野生型EZH2及び変異型EZH2を含む24種類のヒストンメチル基転移酵素（HMT）に対するタゼメトスタットの阻害作用を検討した。EZH1およびEZH2では、ポリコーム抑制複合体2（PRC2）のサブユニットとして酵素活性を発揮するため、PRC2としてHMT活性を測定した。メチル基を提供する基質（ドナー基質）にはS-アデノシルメチオニン（SAM）、メチル基を受け取る基質（アクセプター基質）には各酵素に対応したヒストン由来のペプチド（EZH1およびEZH2ではH3K27を含むペプチド）、あるいは細胞から抽出したオリゴヌクレオソームを用いた。

IC<sub>50</sub>値は、ヒト野生型EZH2では11~16nmol/L、ヒト変異型EZH2では2~38nmol/L、ヒトEZH1では392nmol/L、その他のHMT（CARM1、DOT1L、EHMT1、EHMT2、PRMT1、PRMT3、PRMT5/MEP50、PRMT6、PRMT8、SETD7、SMYD2、SMYD3、WHSC1、WHSC1L1）では50,000nmol/L以上であり、タゼメトスタットのEZH2に対する選択性（EZH1に比べ36倍、14種類のHMTに対し3000倍以上）が示唆された。

## VI. 薬効薬理に関する項目

無細胞系における各種HMTに対するタゼメトスタットの阻害作用 (*in vitro*)

		IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	10,000nmol/Lにおける %阻害 (n=2)
ヒト EZH2 野生型 <sup>*1</sup>	EZH2	11 ± 5 (n=4)	ND
	EZH2 <sup>*2</sup>	16 ± 12 (n=6)	100 ± 1
ヒト EZH2 変異型 <sup>*1</sup>	A682G	2 (n=2)	ND
	A692V	2 (n=2)	ND
	Y646F	14 ± 5 (n=3)	ND
	Y646C	16 (n=1)	ND
	Y646H	6 (n=1)	ND
	Y646N	38 (n=2)	ND
	Y646S	6 (n=1)	ND
ヒト EZH1 <sup>*1</sup>	EZH1	392 ± 72 (n=4)	98 ± 1
その他のヒト HMT	CARM1	> 50,000 (n=2)	5 ± 3
	DOT1L <sup>*2</sup>	> 50,000 (n=1)	2 ± 8
	EHMT1	> 50,000 (n=1)	6 ± 6
	EHMT2	> 50,000 (n=1)	7 ± 3
	PRMT1	> 50,000 (n=1)	5 ± 4
	PRMT3	ND	2 ± 2
	PRMT5/MEP50	> 50,000 (n=1)	2 ± 6
	PRMT6	ND	3 ± 3
	PRMT8	> 50,000 (n=1)	7 ± 3
	SETD7	ND	4 ± 3
	SMYD2	> 50,000 (n=1)	1 ± 2
	SMYD3 <sup>*3</sup>	ND	0 ± 5
	WHSC1 <sup>*2</sup>	> 100,000 (n=1)	8 ± 3
	WHSC1L1 <sup>*2</sup>	> 100,000 (n=1)	9 ± 8

平均値/平均値±標準偏差

ND：測定なし

※1：PRC2としての酵素活性を測定

※2：アクセプター基質にヌクレオソームを使用

※3：アクセプター基質にMEKK2を使用

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

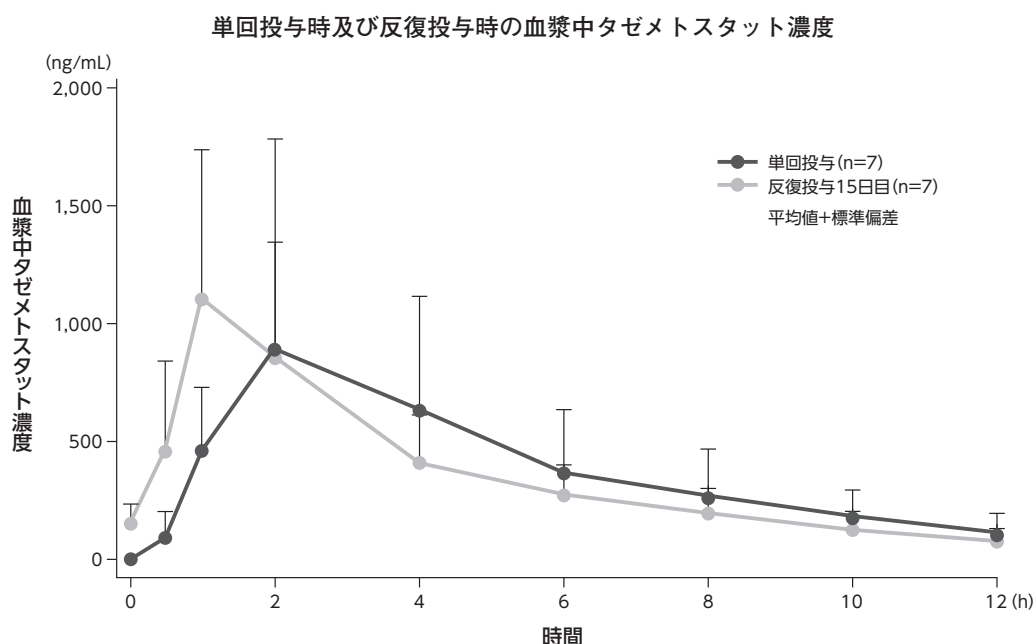
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

国内第Ⅰ相臨床試験（国内 106 試験）において、再発又は難治性のFL患者及びDLBCL患者 7 例に本剤 800mg を単回経口投与し、4～9 日経過した後、本剤 800mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、単回投与では 2 時間（中央値）で最高濃度（ $C_{max}$ ）に達し、最終消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均値は 7.59 時間、反復投与では 1 時間（中央値）で  $C_{max}$  に達し、 $t_{1/2}$  の平均値は 4.59 時間であった<sup>5)</sup>。また、反復投与 15 日目におけるタゼメトスタットの累積率の平均値は 1.09 であった。



単回投与時及び反復投与時の血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	AUC <sub>(0-12h)</sub> (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ <sup>*</sup> (h)
単回投与 (n=7)	1150 ± 787	2 (1-4)	4700 ± 2810	7.59 ± 1.24
反復投与 15 日目 (n=7)	1290 ± 582	1 (1-2)	4500 ± 1570	4.59 ± 1.93

平均値 ± 標準偏差、 $t_{max}$  は中央値（範囲）

※投与から最終採血までの時間は、単回投与時は 72 時間、反復投与後は 12 時間である

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>21)</sup>

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 13 例に本剤 200mg を単回経口投与したときのタゼメトスタットの  $C_{max}$  及び AUC<sub>(0-4)</sub> の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその 90% 信頼区間は、0.62 (0.41, 0.93) 及び 0.69 (0.44, 1.08) であり、絶食下と比較して摂食下では、 $t_{max}$  が 3 時間遅延した。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2) 併用薬の影響

〔Ⅷ. 7. 相互作用〕の項参照]

#### ①フルコナゾール（外国人データ）<sup>22)</sup>

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

単独投与及びフルコナゾール併用投与時のタゼメトスタット薬物動態パラメータ

	本剤 400mg (n=14)	本剤 400mg + フルコナゾール 400mg (n=14)	幾何平均値の比 (併用時/単独時) [90%CI]
$C_{max}$ (ng/mL)	425.94	967.94	2.27 [1.75-2.95]
$AUC_{(0-4)}$ (ng · h/mL)	1338.65	4104.54	3.07 [2.57-3.66]
$t_{1/2}$ (h)	2.91 ± 0.491 <sup>*1</sup>	3.58 ± 0.453 <sup>*2</sup>	—

$C_{max}$ 、 $AUC_{(0-4)}$  は幾何平均値、 $t_{1/2}$  は平均値 ± 標準偏差

※ 1 n=12 ※ 2 n=6

#### ②ミダゾラム（外国人データ）<sup>23)</sup>

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 13 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与時にミダゾラム（CYP3Aの基質）2mg を単回投与したときのミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-4)}$  の幾何平均値の比（本剤併用時/ミダゾラム単独投与時）とその 90% 信頼区間は、0.80 (0.57、1.11) 及び 0.62 (0.48、0.81) であった。

単独投与及び本剤併用投与時のミダゾラム薬物動態パラメータ

	ミダゾラム 2mg (n=13)	ミダゾラム 2mg + 本剤 800mg (n=11)	幾何平均値の比 (併用時/単独時) [90%CI]
$C_{max}$ (ng/mL)	15.5	12.4	0.80 [0.57-1.11]
$AUC_{(0-4)}$ (ng · h/mL)	46.7	29.6	0.62 [0.48-0.81]
$t_{1/2}$ (h)	5.38 ± 1.18 <sup>*1</sup>	4.98 ± 1.99 <sup>*2</sup>	—

$C_{max}$ 、 $AUC_{(0-4)}$  は幾何平均値、 $t_{1/2}$  は平均値 ± 標準偏差

※ 1 n=8 ※ 2 n=5

#### ③レパグリニド（外国人データ）<sup>22)</sup>

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 16 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与時にレパグリニド（CYP2C8の基質）0.25mg とオメプラゾール 20mg を同時に単回投与したときのレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-4)}$  の幾何平均値の比（本剤併用時/レパグリニド単独投与時）とその 90% 信頼区間は、1.93 (1.22、3.07) 及び 2.17 (1.51、3.11) であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

単独投与及び本剤併用投与時のレパグリニド薬物動態パラメータ

	レパグリニド 0.25mg + オメプラゾール 20mg (n=12)	レパグリニド 0.25mg + オメプラゾール 20mg + 本剤 800mg (n=12)	幾何平均値の比 (併用時/単独時) [90%CI]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.92	9.52	1.93 [1.22-3.07]
AUC <sub>(0-4)</sub> (ng · h/mL)	8.00	17.34	2.17 [1.51-3.11]
t <sub>1/2</sub> (h)	1.46 ± 0.340 <sup>*1</sup>	1.10 ± 0.390 <sup>*2</sup>	—

C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-4)</sub> は幾何平均値、t<sub>1/2</sub> は平均値 ± 標準偏差

※ 1 n=6 ※ 2 n=11

### ④オメプラゾール（外国人データ）<sup>22)</sup>

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

単独投与及びオメプラゾール併用投与時のタゼメトスタット薬物動態パラメータ

	本剤 800mg		幾何平均値の比 (反復投与後/反復投与前) [90%CI]
	オメプラゾール 20mg 反復投与前 (n=12)	オメプラゾール 20mg 反復投与後 (n=10)	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	603.70	637.96	1.06 [0.70-1.58]
AUC <sub>(0-4)</sub> (ng · h/mL)	1946.56	2270.06	1.17 [0.80-1.69]
t <sub>1/2</sub> (h)	2.72 ± 0.667 <sup>*1</sup>	2.65 ± 0.266 <sup>*2</sup>	—

C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-4)</sub> は幾何平均値、t<sub>1/2</sub> は平均値 ± 標準偏差

※ 1 n=9 ※ 2 n=6

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 16 例に本剤 800mg を 1 日 2 回 15 日間反復投与時にオメプラゾール（CYP2C19 の基質）20mg とレパグリニド 0.25mg を同時に単回投与したときのオメプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-4)</sub> の幾何平均値の比（本剤併用時/オメプラゾール単独投与時）とその 90% 信頼区間は、0.84 (0.49、1.44) 及び 0.80 (0.51、1.27) であった。

単独投与及び本剤併用投与時のオメプラゾール薬物動態パラメータ

	レパグリニド 0.25mg + オメプラゾール 20mg (n=12)	レパグリニド 0.25mg + オメプラゾール 20mg + 本剤 800mg (n=12)	幾何平均値の比 (併用時/単独時) [90%CI]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	262.78	220.10	0.84 [0.49-1.44]
AUC <sub>(0-4)</sub> (ng · h/mL)	614.57	492.32	0.80 [0.51-1.27]
t <sub>1/2</sub> (h)	1.09 ± 0.451 <sup>*</sup>	1.29 ± 0.624 <sup>*</sup>	—

C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-4)</sub> は幾何平均値、t<sub>1/2</sub> は平均値 ± 標準偏差

※ n=4

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

個々の臨床薬理試験におけるタゼメトスタットの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。また、母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータは、2-コンパートメントモデルにより算出した。

#### (2) 吸収速度定数

外国臨床試験に登録された再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 681 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数は 2.42 1/hであった（外国人データ）<sup>24)</sup>。

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

国内第I相臨床試験（国内 106 試験）において、再発又は難治性のFL患者及びDLBCL患者 7 例に本剤 800mgを単回経口投与し、4～9日経過した後、本剤 800mgを1日2回反復経口投与したとき、みかけのクリアランス（平均値±標準偏差）は、単回投与では  $175 \pm 90.4\text{L/h}$ 、反復投与15日目では  $205 \pm 98.6\text{L/h}$ であった<sup>5)</sup>。

#### (5) 分布容積

国内第I相臨床試験（国内 106 試験）において、再発又は難治性のFL患者及びDLBCL患者 7 例に本剤 800mgを単回経口投与し、4～9日経過した後、本剤 800mgを1日2回反復経口投与したとき、みかけの分布容積（平均値±標準偏差）は、単回投与では  $1,910 \pm 1,050\text{L}$ 、反復投与15日目では  $1,580 \pm 1,540\text{L}$ であった<sup>5)</sup>。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

ラグタイム有りの1次吸収過程と線形消失過程を有する2-コンパートメントモデル

#### (2) パラメータ変動要因

外国臨床試験に登録された再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 681 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態に年齢、性別、人種及びがん腫の有意な影響は認められなかった。体格を表す共変量として、体表面積がみかけのクリアランス（CL/F）及び中央コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）の共変量として同定されたが、体表面積によるタゼメトスタット曝露量（AUC及びC<sub>max</sub>）の変化は個体間変動の範囲内であり、体表面積によって投与量を補正する必要はないと考えられた（外国人データ）<sup>24)</sup>。

注）本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収

#### 1) 絶対バイオアベイラビリティ (外国人データ) <sup>25)</sup>

外国 103 試験において、本剤 800mg を 1 日 2 回 14 日以上反復投与している再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者 3 例に本剤 800mg を単回経口投与し、1 時間後に約 12  $\mu$ g の [<sup>14</sup>C] タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの絶対バイオアベイラビリティの平均値は 34% であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

「Ⅶ.5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

「Ⅶ.5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

#### (5) その他の組織への移行性

##### 1) 組織移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

雄白色ラットに [<sup>14</sup>C] タゼメトスタット 50mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1 時間に心血流中およびほとんどの組織で  $C_{max}$  に達し、心血流中では投与後 72 時間、大動脈、肝、腎皮質、甲状腺を除くほとんどの組織で投与後 168 時間以内にほぼ消失した。中枢神経系組織 (小脳、大脳、髄質および脊髄) ではすべて放射能濃度は定量限界未満であった <sup>26)</sup>。

雄白色ラットに [<sup>14</sup>C] タゼメトスタット 50mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布 (白色ラット)

	組織内放射能濃度 ( $\mu$ g eq./g)					
	0.25 時間	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血漿	1.327	5.782	1.152	0.041	BQL	BQL
大動脈	3.240	11.015	12.515	1.074	1.463	0.955
血液 (心臓)	1.435	7.549	2.601	0.757	BQL	BQL
骨髄	1.518	8.443	3.240	BQL	BQL	BQL
リンパ節	0.666	4.005	2.741	BQL	BQL	BQL
脾臓	2.960	10.065	4.516	0.683	0.327	BQL
胸腺	0.467	2.826	3.412	BQL	BQL	BQL
胆汁 (管内)	896.117	2208.596*	331.980	16.632	0.401	BQL
腎臓 (皮質)	5.804	20.580	7.395	1.005	0.541	0.405
腎臓 (髄質)	8.769	29.099	13.530	0.927	0.292	BQL
肝臓	62.215	193.170	38.587	3.578	1.158	0.591

## VII. 薬物動態に関する項目

	組織内放射能濃度 (µg eq./g)					
	0.25 時間	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間
膀胱	0.534	4.108	16.506	BQL	BQL	BQL
膀胱 (内容物)	4.180	5.625	599.179	2.262	BQL	BQL
脳 (大脳)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脳 (小脳)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脳 (延髄)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
副腎	5.885	16.977	6.238	0.678	BQL	BQL
脳下垂体	2.202	9.830	3.773	BQL	BQL	BQL
甲状腺	5.060	20.021	6.561	0.605	0.924	0.387
ハーダー腺	1.372	6.494	20.599	BQL	BQL	BQL
乳腺領域	0.613	1.615	1.115	BQL	BQL	BQL
脾臓	2.616	9.620	2.575	0.278	BQL	BQL
唾液腺	2.895	11.037	4.046	BQL	BQL	BQL
褐色脂肪組織	2.730	7.606	3.365	0.372	BQL	BQL
白色脂肪組織	0.421	2.178	1.028	BQL	BQL	BQL
皮膚 (色素無沈着)	0.555	2.204	3.010	1.777	0.283	BQL
精巣上体	0.237	1.899	4.831	0.295	BQL	BQL
前立腺	0.891	3.548	3.816	BQL	BQL	BQL
精囊	0.742	0.864	4.842	BQL	BQL	BQL
精巣	BQL	0.311	1.746	BQL	BQL	BQL
骨	BQL	1.092	0.753	BQL	BQL	BQL
心臓	2.800	9.365	2.315	BQL	BQL	BQL
骨格筋	0.463	3.779	2.254	BQL	BQL	BQL
肺	2.533	10.617	3.427	0.429	BQL	BQL
盲腸	2.923	5.170	2.439	1.979	BQL	BQL
盲腸 (内容物)	BQL	8.396	516.510	123.672	0.377	BQL
結腸	0.499	9.172	1.591	0.446	BQL	BQL
結腸 (内容物)	1.370	28.372	BQL	BQL	0.963	BQL
食道	3.396	8.374	2.129	0.258	BQL	BQL
口腔粘膜	0.832	4.196	2.129	1.695	BQL	BQL
大腸	1.268	8.945	5.006	1.356	BQL	BQL
大腸 (内容物)	BQL	43.789	194.013	123.425	0.708	BQL
小腸	2.246	24.288	13.904	1.772	BQL	BQL
小腸 (内容物)	131.833	4452.700*	3953.535*	103.202	0.334	BQL
胃 (胃粘膜)	11.181	18.791	7.516	0.775	BQL	BQL
胃 (内容物)	4844.655*	3309.447*	74.235	124.609	BQL	BQL
眼 (ブドウ膜)	BQL	2.919	0.870	BQL	BQL	BQL
眼 (水晶体)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

定量的全身オートラジオグラフィー(各時点1例)による検討結果

BQL: 定量限界未満

※: 定量上限超

### 2) 血球移行性 (外国人データ)<sup>27)</sup>

外国 103 試験において、再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者 3 例にタゼメトスタット ([<sup>14</sup>C] タゼメトスタットを含む) 800mg を 1 日 2 回 16 日間反復投与したとき、血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比は 0.63~0.75 であったことから、投与薬物関連物質の赤血球への移行性は高くないと示唆された。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおける血漿蛋白結合率は 87.7~91.1% (検討濃度: 1~30  $\mu\text{mol/L}$ ) であり、アルブミン、 $\alpha$  1-酸性糖蛋白質及び  $\gamma$ -グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した (*in vitro*)<sup>28)</sup>。

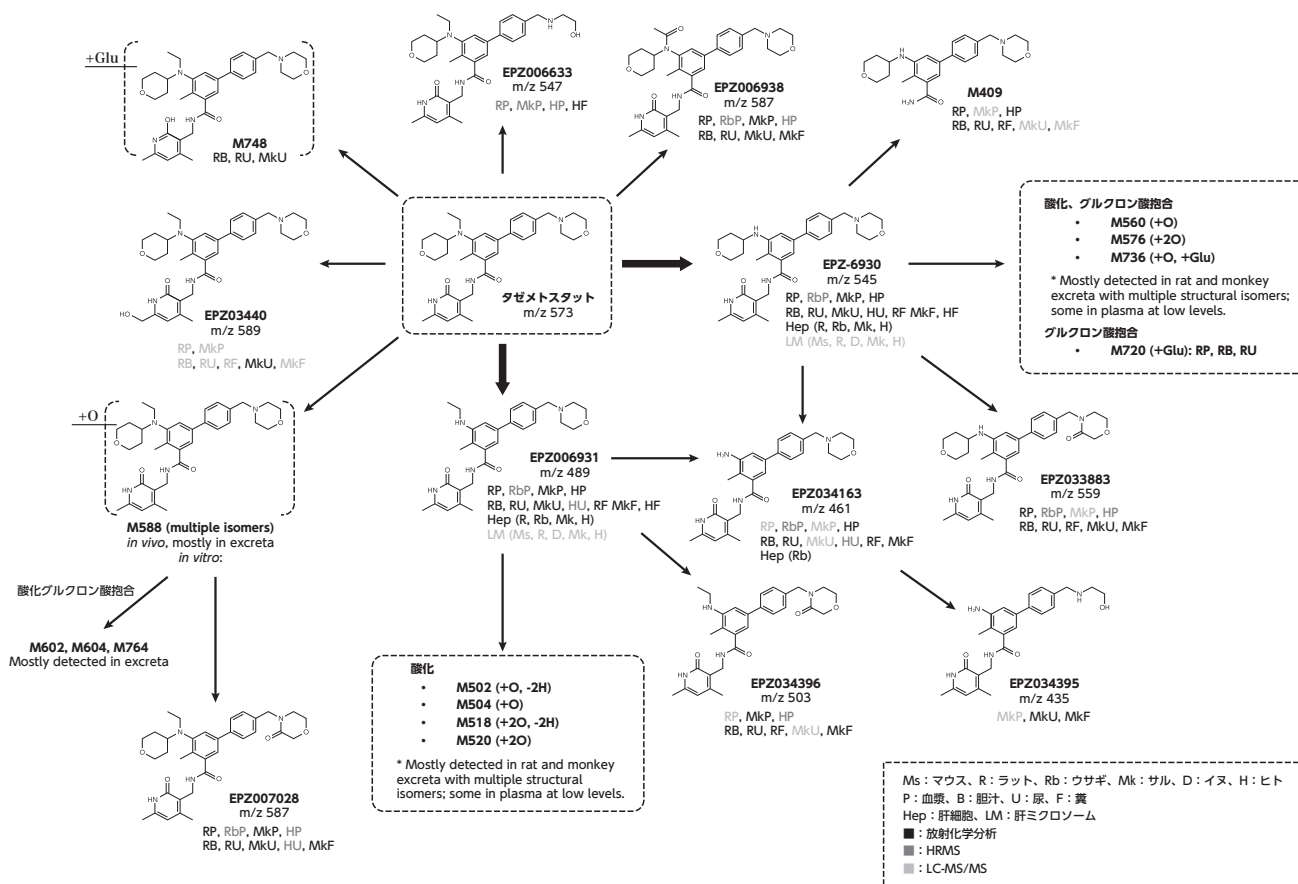
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおけるタゼメトスタットの主要代謝経路はアニリン窒素の脱アルキル化反応と考えられ、*N*-脱エチル及び *N*-脱テトラヒドロピラン代謝により、それぞれ代謝物 EPZ-6930 及び EPZ006931 を生成した。これらに加え、タゼメトスタットは複数の位置にて脱アルキル化及び酸化代謝を受け、マイナー代謝物を生成した。これらの代謝経路とその後の代謝反応の組み合わせにより、タゼメトスタットは多数の代謝物を生成した。ヒト血漿、尿及び糞中における代謝物プロファイルはサル及びラットと概ね一致しており、血漿中で総薬物関連曝露量の 10% を超える、又は排泄物中で総量の 10% を超えるヒト特異的代謝物はみられなかった<sup>29, 30)</sup>。

外国 103 試験において、再発又は難治性の B 細胞リンパ腫患者 3 例に [<sup>14</sup>C] タゼメトスタット 800mg を溶液で経口投与したとき、定常状態下における投与後 12 時間までの血漿中の主な代謝物として、EPZ-6930 (*N*-脱エチル化体) 及び EPZ006931 (*N*-脱テトラヒドロピラン体) が検出された。血漿中の総放射能曝露量に対する割合は、タゼメトスタットが 22.4%、EPZ-6930 が 31.8%、EPZ006931 が 11.0% であった (外国人データ)<sup>31)</sup>。

*In vitro* (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト) 及び *in vivo* (ラット、サル及びヒト) の各種代謝試験成績に基づくタゼメトスタットの推定代謝経路



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いて、各CYP選択的阻害剤の存在下または非存在下でタゼメトスタットの代謝に関与するCYP分子種を検討した結果、タゼメトスタットの代謝はケトコナゾール (選択的CYP3A阻害剤) により阻害され (阻害度 94.8%)、またそれより程度は低くなるもののモンテルカスト (CYP2C8阻害剤) やキニジン (CYP2D6阻害剤) によっても阻害された。一方、遺伝子組換えヒトチトクローム P450 (rCYP) を用いた検討では、タゼメトスタットの代謝を生じさせた分子種はCYP3A4のみであった。以上から、タゼメトスタットの代謝には主としてCYP3Aが関与し、またそれより程度は低くなるもののCYP2C8及びCYP2D6も関与している可能性が示唆された (*in vitro*)<sup>32)</sup>。また、RAF法により見積もられたタゼメトスタットのヒト肝ミクロソームにおける代謝にかかわるCYP3A4の寄与率は、99%であった (*in vitro*)<sup>32)</sup>。

ヒト肝ミクロソームにおける各CYP活性に対するタゼメトスタットの阻害定数 ( $K_i$ ) 値は、CYP2C8で  $1.27 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2C9で  $15.0 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2C19で  $6.65 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2D6で  $9.16 \mu\text{mol/L}$ 、CYP3Aで  $3.06 \mu\text{mol/L}$  (使用基質テストステロン) であった。また、タゼメトスタットは時間依存的にCYP3Aを阻害し (テストステロン  $6\beta$ -水酸化活性での評価)、50%不活性化濃度 ( $K_i$ ) は  $6.4 \mu\text{mol/L}$ 、最大不活性化速度定数 ( $k_{inact}$ ) は  $0.077\text{min}^{-1}$  であった。 (*in vitro*)<sup>33)</sup>。

ヒト凍結肝細胞 (n=3) を用いて、タゼメトスタットのCYPに対する誘導能を検討した結果、mRNAレベルは、CYP2C8で 2.9~4.29倍、CYP2C9で 1.55~3.19倍、CY3A4で 9.14~15.3倍に増加し、誘導能を認めた<sup>33)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

タゼメトスタットの薬理作用は、EPZ-6930と比較して11倍以上強かった (*in vitro*)<sup>34)</sup>。

## 7. 排泄

外国 103 試験において、本剤 800mg を 1日 2回 15日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者 3例に [<sup>14</sup>C] タゼメトスタット 800mgを単回経口投与したとき、投与した放射能の投与 192時間後までの総回収率は 94%であり、79%が糞中、15%が尿中に排泄された<sup>35)</sup>。投与 48時間後までの尿中に排泄された未変化体は投与量の平均 1.4%であった (外国人データ)<sup>31)</sup>。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして 1回 800mgを 1日 2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

P糖タンパク (P-gp) 発現細胞でのタゼメトスタットの輸送比 ( $CR_E$  値) は 5.1~133.6であり、P-gp阻害剤によって 2.4~3.5に低下したことから、タゼメトスタットはP-gpの基質であることが示された (*in vitro*)<sup>36)</sup>。また、タゼメトスタットの  $IC_{50}$  値は、P-gp及びBCRPで 5.9及び  $34.1 \mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1及びOATP1B3で 19.7及び  $4.4 \mu\text{mol/L}$ 、MATE1及びMATE2-Kで 2.65及び  $1.89 \mu\text{mol/L}$ であり、これらに対する阻害作用が示された (*in vitro*)<sup>36)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>24)</sup>

外国臨床試験に登録された再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 681 例を対象として、母集団薬物動態解析を行った。ベースライン時の推定糸球体濾過量（eGFR）で6コホートに層別解析した結果、正常に比べたみかけのクリアランス（CL/F）は、軽度、軽～中等度、中～重度の腎機能障害では10%未満の差と影響は軽微であったが、重度の腎機能障害、末期腎不全では、初回投与後で32～42%低下、定常状態で約25%低下した。しかしながら、正常な患者との分布の重なりも大きく、その差は個体間変動の範囲内と考えられるとともに、クレアチニンクリアランスの変動によるタゼメトスタットの曝露量の変化も踏まえて、腎機能患者における用量調節は不要と考えられた。

腎機能別のCL/F：母集団薬物動態解析（外国人データ）

腎機能障害	eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	例数 (n=681)	CL/F：正常との比較	
			初回投与後	定常状態
正常	≥ 90	337	対照	対照
軽度	60-89	209	< 10%	< 10%
軽～中等度	45-59	73	< 10%	< 10%
中～重度	30-44	40	< 10%	< 10%
重度	15-29	17	32～42%低下	約 25%低下
末期腎不全	< 15	5		

#### 2) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>24)</sup>

外国臨床試験に登録された再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者 681 例を対象として、母集団薬物動態解析を行った。ベースライン時のビリルビン、ASTで4コホートに層別解析した結果、軽度でのCL/Fは、正常に比べて初回投与後で8.7%低下、定常状態で8.6%低下した。以上から、軽度の肝機能障害患者と正常でのCL/Fの差は軽微であり、軽度の肝機能障害患者では用量調節は不要と考えられた。なお、中等度、重度の肝機能障害患者でのデータは得られていない。

肝機能別のCL/F：母集団薬物動態解析（外国人データ）

NCI-ODWGの肝機能分類			例数 (n=681)	CL/F：正常との比較	
肝機能	ビリルビン	AST		初回投与後	定常状態
正常	≤ ULN	≤ ULN	515	対照	対照
軽度	> 1.0-1.5 × ULN	> ULN	166	8.7%低下	8.6%低下
中等度	> 1.5-3.0 × ULN	規定なし	0	-	-
重度	> 3.0 × ULN	規定なし	0	-	-

ULN：施設基準値上限

### 11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」、用法及び用量は「通常、成人にはタゼメトスタットとして1回 800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

(解説)

本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験が必要であることから設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

(解説)

本剤の投与によって過敏症があらわれる可能性があるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

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

(解説)

本剤の安全性の評価対象試験である国内第Ⅰ相臨床試験（国内 106 試験）、国内第Ⅱ相臨床試験（国内 206 試験）、外国第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験（外国 101 試験）第Ⅱ相パートにおいて、国内 106 試験、国内 206 試験では骨髄抑制に関連する重篤な副作用は報告されていないものの、外国 101 試験を含めて Grade 3 以上の副作用（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、貧血、汎血球減少症）が報告されていることから設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

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

（解説）

NCI-ODWG基準の中等度以上の患者に対する臨床試験は実施していないが、本剤は肝臓で代謝されることから、慎重に投与すべき背景を有する患者として設定した〔「VII.10. 特定の背景を有する患者」の項参照〕。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

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

（解説）

非臨床試験（ラット及びウサギ）で、催奇形性を示唆する外表・内臓・骨格異常等の胎児所見が認められていることから設定した〔「IX.2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照〕。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の1.1～1.6倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の4.2～4.7倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が報告されている<sup>37)</sup>。[9.4、9.6 参照]

（解説）

非臨床試験（ラット及びウサギ）で、催奇形性を示唆する外表・内臓・骨格異常等の胎児所見が認められていることから設定した〔「IX.2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照〕。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

（解説）

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるが、乳汁を介し乳児が本剤を摂取した場合に、本剤の副作用が発現する可能性があることから設定した。

### (7) 小児等

#### 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。

（解説）

濾胞性リンパ腫の効能又は効果に関し、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

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

(解説)

「VII.6. 代謝」の項参照

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

(解説)

< CYP3A 阻害剤、グレープフルーツジュース >

CYP3A の中程度の阻害剤であるフルコナゾールとの薬物相互作用試験において、単独投与時と比較してタゼメトスタットの  $C_{max}$  は 127% 上昇し、 $AUC_{(0-4)}$  は 207% 増加した。CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用やグレープフルーツジュースの摂取により、本剤の副作用が増強するおそれがあることから、併用注意に設定した [「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照]。

< CYP3A の基質となる薬剤 >

CYP3A の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験において、単独投与時と比較してミダゾラムの  $C_{max}$  は 20% 低下、 $AUC_{(0-4)}$  は 38% 減少した。本剤との併用により、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがあることから、併用注意に設定した [「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照]。

< CYP2C8 の基質となる薬剤 >

CYP2C8 の基質であるレパグリニドとの薬物相互作用試験において、単独投与時と比較して、レパグリニドの  $C_{max}$  は 93% 上昇、 $AUC_{(0-4)}$  は 117% 増加した。本剤との併用により、これらの薬剤の作用が増強するおそれがあることから、併用注意に設定した [「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照]。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### 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。

（解説）

外国第 I / II 相臨床試験（外国 101 試験）第 II 相パート及び国内第 II 相臨床試験（国内 206 試験）における *EZH2* 遺伝子変異を有する FL 患者群での副作用発現に基づき設定した。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1.1 骨髄抑制

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

（解説）

Grade 3/4 の骨髄抑制は、外国 101 試験第 II 相パート、コホート 4 では、血小板減少症が 2 例（4.4%）、好中球減少症及び貧血が各 1 例（2.2%）、国内 206 試験コホート 1 では、リンパ球減少症が 2 例（11.8%）、好中球減少症が 1 例（5.9%）に報告されている。

##### 11.1.2 感染症（30.6%）

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

（解説）

Grade 3/4 の感染症は、外国 101 試験第 II 相パート、コホート 4 では認められず、国内 206 試験コホート 1 では、肺炎、ニューモシスチス肺炎、異型肺炎が各 1 例（5.9%）に報告されている。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

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

（解説）

外国第 I / II 相臨床試験（外国 101 試験）第 II 相パート及び国内第 II 相臨床試験（国内 206 試験）における *EZH2* 遺伝子変異を有する FL 患者群において発現した副作用のうち、重大な副作用に記載していない事象を記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆副作用頻度一覧表等

#### 国内 206 試験コホート 1、外国 101 試験第Ⅱ相パート、コホート 4

	国内 206 試験コホート 1 (n=17)		外国 101 試験第Ⅱ相パート、コホート 4 (n=45)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全副作用	17 (100.0)	6 (35.3)	38 (84.4)	6 (13.3)
感染症および寄生虫症				
口腔ヘルペス	1 (5.9)	0	3 (6.7)	0
気管支炎	1 (5.9)	0	2 (4.4)	0
上気道感染	1 (5.9)	0	1 (2.2)	0
下気道感染	0	0	2 (4.4)	0
上咽頭炎	2 (11.8)	0	0	0
鼻ヘルペス	0	0	1 (2.2)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (2.2)	0
真菌性舌感染	0	0	1 (2.2)	0
気管炎	0	0	1 (2.2)	0
水痘	0	0	1 (2.2)	0
咽頭炎	0	0	1 (2.2)	0
尿路感染	0	0	1 (2.2)	0
肺感染	0	0	1 (2.2)	0
性器感染	0	0	1 (2.2)	0
膀胱炎	0	0	1 (2.2)	0
爪囲炎	1 (5.9)	0	0	0
膿痂疹	1 (5.9)	0	0	0
異型肺炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
単純ヘルペス	1 (5.9)	0	0	0
肺炎	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	3 (17.6)	0	4 (8.9)	2 (4.4)
好中球減少症	3 (17.6)	1 (5.9)	3 (6.7)	1 (2.2)
リンパ球減少症	5 (29.4)	2 (11.8)	0	0
貧血	2 (11.8)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
白血球減少症	1 (5.9)	0	1 (2.2)	0
大赤血球症	0	0	1 (2.2)	0
免疫系障害				
低γグロブリン血症	0	0	1 (2.2)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	0	4 (8.9)	0
低リン酸血症	2 (11.8)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
高カリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (4.4)	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
精神障害				
不眠症	0	0	2 (4.4)	0
錯乱状態	0	0	1 (2.2)	0
異常な夢	0	0	1 (2.2)	0
神経系障害				
味覚異常	9 (52.9)	0	5 (11.1)	0
浮動性めまい	0	0	3 (6.7)	0

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	国内 206 試験コホート 1 (n=17)		外国 101 試験第Ⅱ相パート、コホート 4 (n=45)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
記憶障害	0	0	2 (4.4)	0
頭痛	0	0	2 (4.4)	0
振戦	0	0	1 (2.2)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
味覚障害	0	0	1 (2.2)	0
嗜眠	0	0	1 (2.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.2)	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (2.2)	0
片頭痛	0	0	1 (2.2)	0
一過性全健忘	0	0	1 (2.2)	0
認知障害	0	0	1 (2.2)	0
筋痙直	1 (5.9)	0	0	0
<b>血管障害</b>				
リンパ浮腫	0	0	1 (2.2)	0
ほてり	0	0	1 (2.2)	0
末梢冷感	0	0	1 (2.2)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
咳嗽	0	0	1 (2.2)	0
肺塞栓症	0	0	1 (2.2)	0
発声障害	0	0	1 (2.2)	0
喘息	1 (5.9)	0	0	0
上気道の炎症	1 (5.9)	0	0	0
<b>胃腸障害</b>				
悪心	2 (11.8)	0	8 (17.8)	0
下痢	0	0	6 (13.3)	0
便秘	2 (11.8)	0	1 (2.2)	0
嘔吐	0	0	3 (6.7)	0
口内炎	3 (17.6)	0	0	0
腹痛	0	0	2 (4.4)	0
上腹部痛	0	0	2 (4.4)	0
腹部不快感	0	0	2 (4.4)	0
唾液腺痛	0	0	1 (2.2)	0
口内乾燥	0	0	1 (2.2)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (2.2)	0
鼓腸	0	0	1 (2.2)	0
心窩部不快感	1 (5.9)	0	0	0
歯の障害	1 (5.9)	0	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
脱毛症	2 (11.8)	0	10 (22.2)	0
発疹	1 (5.9)	0	2 (4.4)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (4.4)	0
湿疹	2 (11.8)	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	1 (2.2)	0
斑状出血	0	0	1 (2.2)	0
毛髪成長異常	0	0	1 (2.2)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (2.2)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (2.2)	0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	国内 206 試験コホート 1 (n=17)		外国 101 試験第 II 相パート、コホート 4 (n=45)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
紅斑性皮疹	0	0	1 (2.2)	0
寝汗	0	0	1 (2.2)	0
爪の障害	1 (5.9)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	0	0	3 (6.7)	0
筋肉痛	0	0	2 (4.4)	0
筋骨格痛	0	0	1 (2.2)	0
四肢痛	1 (5.9)	0	0	0
腎および尿路障害				
夜間頻尿	0	0	1 (2.2)	0
生殖系および乳房障害				
外陰陰乾燥	0	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	0	0	7 (15.6)	0
疲労	0	0	6 (13.3)	0
倦怠感	2 (11.8)	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	1 (2.2)	0
発熱	0	0	1 (2.2)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (2.2)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.2)	0
臨床検査				
体重減少	2 (11.8)	0	1 (2.2)	0
アミラーゼ増加	2 (11.8)	0	1 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	0	2 (4.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (11.8)	0	1 (2.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0
血中免疫グロブリン G 減少	0	0	1 (2.2)	0
白血球数減少	0	0	1 (2.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
心電図 Q T 延長	1 (5.9)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	1 (5.9)	0	1 (2.2)	0

副作用名は MedDRA/J v 22.0、Grade は CTCAE version 4.03 に基づく  
同一症例で複数回発現した場合は、最も高い Grade をカウントした

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

（解説）

日薬連発第 240 号「PTPの誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付) 及び日薬連発第 178 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて（その 1）」(平成 30 年 3 月 14 日付) に基づいて設定した。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

（解説）

化学療法等の前治療の影響や患者背景等の影響も考えられるが、外国第 I / II 相臨床試験（101 試験）第 II 相パート、国内第 I 相臨床試験（国内 106 試験）、国内第 II 相臨床試験（国内 206 試験）において二次性悪性腫瘍の発現が報告されていることから設定した。有害事象名については、本剤との因果関係が否定できない骨髄異形成症候群（1 例）、及び本剤との因果関係は否定されたが重篤な造血器腫瘍として報告された急性骨髄性白血病（1 例）を記載した。

また、本承認申請のデータパッケージに含まれていない海外臨床試験において、国内承認申請外効能・効果である低分化型脊索腫の小児に、T細胞リンパ芽球性リンパ腫がみられていることも記載した。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。

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

（解説）

15.2.1：外国臨床試験において 1 例報告があり、非臨床試験（マウス、ラット及びサル）で、薬力学的作用として皮膚への分布が認められていること、及び *in vitro* の光毒性試験において光毒性の可能性が確認されていることから設定した（「Ⅸ.2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）。

15.2.2：非臨床試験（ラット）で、T細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）が報告されていることから設定した。本剤の標的分子である EZH2 は正常なリンパ球の発達に影響していることが知られており、本剤の薬理作用と関連していることが考えられるが、曝露量レベルで解離がみられること、また成人では加齢に伴い胸腺の退縮が進むことから、本剤の投与対象での T-LBL の発生リスクは低いものとする（「Ⅸ.2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。



## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

試験項目		動物種	タゼメトスタット 投与量	結果
中枢神経系 <sup>38)</sup>	一般症状及び 行動	サル (4例/性/群)	100、300、1000mg/kg/日、 28日間	・300mg/kgまで影響なし ・1000mg/kgで雄2例に両側後肢の筋 緊張低下がみられたが、一般状態の 悪化によるものと考えられた
心血管系 <sup>39)</sup>	hERGチャネル (パッチクラン プ法)	hERGチャネル を発現させた HEK293細胞 (n=4)	10μmol/L	・10μmol/LでhERGカリウム末尾電 流を15.1±1.4%阻害した
	QT間隔、T <sub>pe</sub> 間 隔、QRS時間 及び不整脈	摘出ウサギ左 心室ウェッジ 標本 (n=6)	0.75、2.0、7、20μmol/L	・2.0μmol/Lまで影響なし ・7μmol/LでT <sub>pe</sub> 間隔の短縮、20μmol/L でT <sub>pe</sub> 間隔およびQT間隔の短縮がみ られた ・予測TdPスコアは7及び20μmol/L で減少した ・20μmol/Lまで催不整脈作用は認め られなかった
	心拍数、血圧、 心電図	覚醒サル (雌4例/群)	100、300、1000mg/kg 単回経口投与	・影響は認められなかった
呼吸系 <sup>40)</sup>	呼吸数、 1回換気量	サル (4例/性/群)	100、300、1000mg/kg/日、 28日間	・影響は認められなかった

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>41)</sup>

ラット (3例/性/群) 及びサル (1例/性/群) にタゼメトスタット 100、300 および 1000mg/kg を単回投与した結果、いずれの動物種においても 1000mg/kg まで忍容性は良好であった。概略致死量は、ラット、サルいずれにおいても > 1000mg/kg と推定された。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験<sup>42)</sup>

動物種	タゼメトスタット 投与方法	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット (10例/性/群)	100、300、1000mg/kg 経口投与 4週間	300	1000mg/kg：腺胃粘膜のびらん／潰瘍、腺胃粘膜及び消化管上皮の変性／壊死、腎尿細管における好酸性小滴及び上皮細胞変性／壊死、骨髄の細胞減少、リンパ組織のリンパ球減少、骨芽細胞の過形成／骨梁形成、死亡
ラット (10例/性/群)	100、300、600mg/kg 経口投与 13週間	雄<100 雌100	100mg/kg以上：皮膚／皮下局所の膿瘍（口唇結節） 300mg/kg以上：T細胞リンパ芽球性リンパ腫、リンパ球の減少、大腿骨及び胸骨における骨梁形成、上部消化管におけるびらん／潰瘍及び再生性の変化、腎盂の顆粒状物質、死亡 600mg/kg：切歯の異形成
サル (4例/性/群)	100、300、1000mg/kg 経口投与 4週間	100	300mg/kg以上：リンパ球減少 1000(600)mg/kg：嘔吐、活動性低下、傾眠、円背位、肝細胞及びKupffer細胞の肥大、尿管上皮での色素沈着、瀕死
サル (4例/性/群)	100、300、600mg/kg/日 経口投与 13週間	100	300mg/kg以上：リンパ球減少、肝での胆管過形成 600mg/kg：嘔吐、活動性低下、体温低下、円背位、振戦、糸球体病変、尿管上皮での色素沈着、瀕死

### (3) 遺伝毒性試験

*In vitro* の復帰突然変異試験及び小核試験、*in vivo* のラット小核試験を実施したが、いずれも陰性であった<sup>43)</sup>。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>37, 44)</sup>

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、タゼメトスタット 50、100 及び 200mg/kg を妊娠 7～17 日に反復経口投与した。その結果、200mg/kg で母動物に体重増加抑制と着床後胚死亡の増加による生存胎児数の減少、胎児体重の低値がみられた。胎児観察では、100mg/kg 以上で肋骨と椎骨、200mg/kg で頭蓋骨及び前肢骨の異常、50mg/kg 以上で肋骨と頸椎、100mg/kg 以上で頭蓋骨、200mg/kg で胸骨の変異がみられた。

ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、タゼメトスタット 100、200 及び 400mg/kg を妊娠 7～19 日に反復経口投与した。その結果、母動物では一般状態及び肉眼検査で異常はみられなかった。400mg/kg では、生存胎児数の減少及び早期及び後期吸収胚増加による着床後死亡の増加がみられた。胎児検査では、400mg/kg で頭部・四肢及び尾の異常の他、全身浮腫などの外表異常がみられ、内臓観察では心血管系異常、肺・腎の異常、横隔膜ヘルニア、小眼球、内臓の位置異常がみられた。骨格観察では、100mg/kg 以上で骨格変異（体幹及び体肢の骨化における発達異常や遅延）、200mg/kg 以上では催奇形性（頭蓋骨の奇形あるいは欠損、四肢及び脊椎の奇形）が観察された。

幼若ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（50、100、150/300 及び 150/600mg/kg）では、生後 7 日齢より 13 週間反復投与して毒性を評価するとともに 4 週間の回復性を検討した。その結果、先に実施した成熟ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験同様、雌雄ラットの胸腺に T-LBL が 50mg/kg より認められた。T-LBL の発生時期は投与 11 週以降であり、成熟ラットの結果と同様であった。生後の発育分化（亀頭包皮分離及び陰開口）で投与に起因した異常はみられず、Functional observational battery 検査において、薬物の直接的な中枢神経系への作用は認められなかった。

## 区. 非臨床試験に関する項目

---

### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性に特化した試験は実施されていない。経口投与による消化管への影響は経口投与毒性試験で評価された<sup>45)</sup>。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 光毒性試験 (*in vitro*)<sup>46)</sup>

タゼメトスタットのUV/可視光線吸収スペクトルとして、290nm以降に極大吸収を認めたため、3T3細胞を用いた*in vitro*光毒性試験を実施した。溶解度の上限である100 $\mu$ g/mLまで検討した結果、タゼメトスタットは光毒性のポテンシャルを有することが示された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：タズベリク錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：タゼメトスタット臭化水素酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3.5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：

一般名	商品名
レナリドミド水和物	レブラミドカプセル 2.5mg・カプセル 5mg
オピヌツツマブ（遺伝子組換え）	ガザイバ点滴静注 1000mg
バンダムスチン塩酸塩	トレアキシ点点滴静注用 25mg・点滴静注用 100mg トレアキシ点点滴静注液 100mg/4mL
フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10mg・静注用 50mg
リツキマブ（遺伝子組換え）	リツキサン点滴静注 100mg・点滴静注 500mg
ベネトクラクス	ベネクレクスタ錠 10mg・錠 50mg・錠 100mg
イブルチニブ	イムブルピカカプセル 140mg

### 7. 国際誕生年月日

2020年1月23日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タズベリク錠 200mg	2021年6月23日	30300AMX00278000	2021年8月12日	2021年8月16日

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年（2021年6月23日～2029年6月22日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
タブバリク錠 200mg	4291073F1029	4291073F1029	128676201	622867601

### 14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*EZH2* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、*EZH2* 遺伝子変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(令和3年8月11日 保医発 0811 第3号)

## XI. 文献

文献請求番号

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：外国 101 試験：用量-薬力学解析  
(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.4) TAZ-0016
- 2) 社内資料：外国 101 試験：QTc解析 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.5) TAZ-0017
- 3) 社内資料：外国 101 試験：第1相パート  
(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7 及び 2.7.6.3.8) TAZ-0018
- 4) 社内資料：外国 101 試験：第2相パート  
(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7 及び 2.7.6.3.8) TAZ-0014
- 5) 社内資料：国内 106 試験 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4) TAZ-0002
- 6) 社内資料：国内 206 試験 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5) TAZ-0013
- 7) 社内資料：非臨床試験：作用機序 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.1) TAZ-0015
- 8) Margueron R, Reinberg D.: Nature 2011; 469: 343-349 [PMID: 21248841] TAZ-0019
- 9) Copeland RA.: Clin.Cancer Res. 2013; 19: 6344-6350 [PMID: 23958745] TAZ-0020
- 10) Velichutina I, et al.: Blood 2010; 116: 5247-5255 [PMID: 20736451] TAZ-0021
- 11) Green MR.: Blood 2018; 131: 595-604 [PMID: 29158360] TAZ-0022
- 12) Mlynarczyk C, et al.: Immunol.Rev. 2019; 288: 214-239 [PMID: 30874354] TAZ-0023
- 13) Béguelin W, et al.: Cancer Cell 2013; 23: 677-692 [PMID: 23680150] TAZ-0024
- 14) Caganova M et al.: J.Clin.Invest. 2013; 123: 5009-5022 [PMID: 24200695] TAZ-0025
- 15) Béguelin W, et al.: Cancer Cell 2016; 30: 197-213 [PMID: 27505670] TAZ-0026
- 16) Morin RD, et al.: Nat.Genet. 2010; 42: 181-185 [PMID: 20081860] TAZ-0027
- 17) Sneeringer CJ, et al.: Proc.Natl.Acad.Sci.U S A. 2010; 107: 20980-20985 [PMID: 21078963] TAZ-0028
- 18) Yap DB, et al.: Blood 2011; 117: 2451-2459 [PMID: 21190999] TAZ-0029
- 19) Bödör C, et al.: Blood 2013; 122: 3165-3168 [PMID: 24052547] TAZ-0030
- 20) Ennishi D, et al.: Cancer Discov. 2019; 9: 546-563 [PMID: 30705065] TAZ-0031
- 21) 社内資料：外国 101 試験：食事の影響 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.2) TAZ-0003
- 22) 社内資料：外国 105 試験 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2.3) TAZ-0009
- 23) 社内資料：外国 101 試験：薬物相互作用 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.3) TAZ-0010
- 24) 社内資料：薬物動態に及ぼす内因性要因の影響  
(2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.3) TAZ-0034
- 25) 社内資料：外国 103 試験：バイオアベイラビリティ  
(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.1) TAZ-0004
- 26) 社内資料：ラットにおける放射能の分布 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.1) TAZ-0035
- 27) 社内資料：外国 103 試験：分布 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.1) TAZ-0036
- 28) 社内資料：*in vitro* 血漿タンパク結合率 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.2) TAZ-0005
- 29) 社内資料：主要代謝経路 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.3) TAZ-0037
- 30) 社内資料：推定代謝経路 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.2) TAZ-0038
- 31) 社内資料：外国 103 試験：代謝物 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.3) TAZ-0008
- 32) 社内資料：代謝に関与する CYP (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.4) TAZ-0006
- 33) 社内資料：CYP 阻害及び誘導 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.5) TAZ-0012
- 34) 社内資料：代謝物の薬理作用 (*in vitro*) (2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.1.3) TAZ-0032
- 35) 社内資料：外国 103 試験：排泄 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.2) TAZ-0007
- 36) 社内資料：トランスポーターの基質性及び阻害能  
(2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.8) TAZ-0011
- 37) 社内資料：胚及び胎児発生に関する試験 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6.1) TAZ-0001
- 38) 社内資料：安全性薬理試験：中枢神経系 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.4.2) TAZ-0039

## XI. 文献

---

39) 社内資料：安全性薬理試験：心血管系（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.4.1）	TAZ-0040
40) 社内資料：安全性薬理試験：呼吸系（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.4.3）	TAZ-0041
41) 社内資料：単回投与毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.2）	TAZ-0042
42) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.3）	TAZ-0043
43) 社内資料：遺伝毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.4）	TAZ-0044
44) 社内資料：幼若動物毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6.2）	TAZ-0045
45) 社内資料：局所刺激性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.7）	TAZ-0046
46) 社内資料：光安全性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.8.1）	TAZ-0047

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

タゼメトスタットは、米国において、類上皮肉腫、濾胞性リンパ腫の治療薬として販売されている。

#### 外国における販売状況

国名	米国
販売名	TAZVERIK
剤形・含量	錠剤・200mg
効能又は効果	・16歳以上の完全切除不能な転移・局所進行性類上皮肉腫 ・少なくとも2レジメン以上の前治療歴があり、FDAが承認したEZH2遺伝子変異検査で陽性と診断された、あるいは十分な代替の治療法がない成人の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
用法及び用量	1回800mgを1日2回経口投与する。

注) 本邦で承認された効能又は効果は、「再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」である。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 1) 妊婦、授乳婦、生殖能を有する者に関する情報（米国添付文書：2020年6月改訂）

##### 8.1 Pregnancy

###### Risk Summary

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

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

###### Data

###### *Animal Data*

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

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



## 8.2 Lactation

### Risk Summary

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

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Pregnancy Testing

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

### Risk Summary

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

### Contraception

#### Females

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

#### Males

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

注) 本邦における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

### **9.4 生殖能を有する者**

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

### **9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の 1.1~1.6 倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の 4.2~4.7 倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が報告されている<sup>37)</sup>。[9.4、9.6 参照]

### **9.6 授乳婦**

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

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資材 :「タブベリク<sup>®</sup>適正使用ガイド」

本資材は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) 及び弊社医療関係者向けホームページ (<https://medical.eisai.jp/>) に掲載していますので、ご参照ください。



