

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

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 10mgHiyasta[®] tablets

剤形	錠剤（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（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 ツシジノスタット 10mg
一般名	和名：ツシジノスタット（JAN） 洋名：Tucidinostat（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10月20日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2022年11月改訂（第7版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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と略す）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（<http://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て、「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。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「X II. 参考資料」、「X III. 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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	10
1. 開発の経緯.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10
2. 製品の治療学的特性.....	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）...	10
3. 製品の製剤学的特性.....	3	9. 溶出性.....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	10. 容器・包装.....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	(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	11
(1) 承認条件	3	(2) 包装	11
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(3) 予備容量	11
6. RMP の概要	4	(4) 容器の材質	11
II. 名称に関する項目	5	11. 別途提供される資材類.....	11
1. 販売名.....	5	12. その他.....	12
(1) 和名	5	V. 治療に関する項目	13
(2) 洋名	5	1. 効能又は効果.....	13
(3) 名称の由来	5	2. 効能又は効果に関連する注意.....	13
2. 一般名.....	5	3. 用法及び用量.....	14
(1) 和名（命名法）	5	(1) 用法及び用量の解説	14
(2) 洋名（命名法）	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
(3) ステム (stem)	5	4. 用法及び用量に関連する注意.....	15
3. 構造式又は示性式.....	5	5. 臨床成績.....	16
4. 分子式及び分子量.....	6	(1) 臨床データパッケージ	16
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6	(2) 臨床薬理試験	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6	(3) 用量反応探索試験	23
III. 有効成分に関する項目	7	(4) 検証的試験	41
1. 物理化学的性質.....	7	(5) 患者・病態別試験	41
(1) 外観・性状	7	(6) 治療的使用	41
(2) 溶解性	7	(7) その他	42
(3) 吸湿性	7	VI. 薬効薬理に関する項目	43
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	7	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	43
(5) 酸塩基解離定数	7	2. 薬理作用.....	43
(6) 分配係数	7	(1) 作用部位・作用機序	43
(7) その他の主な示性値	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8	(3) 作用発現時間・持続時間	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8	VII. 薬物動態に関する項目	51
IV. 製剤に関する項目	9	1. 血中濃度の推移.....	51
1. 剤形.....	9	(1) 治療上有効な血中濃度	51
(1) 剤形の区別	9	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	51
(2) 製剤の外観及び性状	9	(3) 中毒域	52
(3) 識別コード	9	(4) 食事・併用薬の影響	52
(4) 製剤の物性	9	2. 薬物速度論的パラメータ.....	54
(5) その他	9	(1) 解析方法	54
2. 製剤の組成.....	9	(2) 吸収速度定数	54
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	9	(3) 消失速度定数	54
(2) 電解質等の濃度	9	(4) クリアランス	54
(3) 熱量	10	(5) 分布容積	54
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10	(6) その他	54
4. 力価.....	10	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	55
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	(1) 解析方法	55
		(2) パラメータ変動要因	55

4. 吸収.....	56	(1) 単回投与毒性試験	78
5. 分布.....	56	(2) 反復投与毒性試験	78
(1) 血液－脳関門通過性	56	(3) 遺伝毒性試験	79
(2) 血液－胎盤関門通過性	56	(4) がん原性試験	79
(3) 乳汁への移行性	56	(5) 生殖発生毒性試験	79
(4) 髄液への移行性	57	(6) 局所刺激性試験	80
(5) その他の組織への移行性	57	(7) その他の特殊毒性	80
(6) 血漿蛋白結合率	57		
6. 代謝.....	58	X. 管理的事項に関する項目.....	81
(1) 代謝部位及び代謝経路	58	1. 規制区分.....	81
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、		2. 有効期間.....	81
寄与率	58	3. 包装状態での貯法.....	81
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	58	4. 取扱い上の注意.....	81
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、		5. 患者向け資材.....	81
存在比率	59	6. 同一成分・同効薬.....	81
7. 排泄.....	59	7. 国際誕生年月日.....	82
8. トランスポーターに関する情報.....	59	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、	
9. 透析等による除去率.....	59	薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ...	82
10. 特定の背景を有する患者.....	60	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
11. その他.....	62	等の年月日及びその内容	82
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目... 63		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
1. 警告内容とその理由.....	63	及びその内容	82
2. 禁忌内容とその理由.....	63	11. 再審査期間.....	82
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64	12. 投薬期間制限に関する情報.....	82
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64	13. 各種コード.....	82
5. 重要な基本的注意とその理由.....	64	14. 保険給付上の注意.....	82
6. 特定の背景を有する患者に関する注意... 65		XI. 文献.....	83
(1) 合併症・既往歴等のある患者	65	1. 引用文献.....	83
(2) 腎機能障害患者	65	2. その他の参考文献.....	84
(3) 肝機能障害患者	65	XII. 参考資料	85
(4) 生殖能を有する者	66	1. 主な外国での発売状況.....	85
(5) 妊婦	66	2. 海外における臨床支援情報.....	87
(6) 授乳婦	66	XIII. 備考	89
(7) 小児等	67	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(8) 高齢者	67	あたっての参考情報.....	89
7. 相互作用.....	67	(1) 粉碎	89
(1) 併用禁忌とその理由	67	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの	
(2) 併用注意とその理由	67	通過性	89
8. 副作用.....	68	2. その他の関連資料.....	89
(1) 重大な副作用と初期症状	68		
(2) その他の副作用	71		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	75		
10. 過量投与.....	75		
11. 適用上の注意.....	76		
12. その他の注意.....	76		
(1) 臨床使用に基づく情報	76		
(2) 非臨床試験に基づく情報	76		
IX. 非臨床試験に関する項目	77		
1. 薬理試験.....	77		
(1) 薬効薬理試験	77		
(2) 安全性薬理試験	77		
(3) その他の薬理試験	78		
2. 毒性試験.....	78		

略語表

略語	略語内容
AcH3	acetylated histone H3 : アセチル化H-3
AITL	angiimmunoblastic T-cell lymphoma : 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma : 未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase : 未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
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 leukemia/lymphoma : 成人T細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 (pre-dose) to the time of the last quantifiable concentration : 0時間(投与前)から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the end of the dosing interval (tau) : 0時点から次投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve from 0 (pre-dose) extrapolated to infinity : 0時間(投与前)から無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{ss}	area under the plasma concentration-time curve at the steady-state : 定常状態下での血漿中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet : 企業中核データシート
CI	confidence interval : 信頼区間
CL/F	apparent total clearance : 見かけの総クリアランス
C _{max}	maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
CPR	Central Pathology Review : 中央病理評価委員会
CR	complete response : 完全奏効
CRCL	creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CRu	unconfirmed complete response : 不確定完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma : 皮膚T細胞リンパ腫
CYP	cytochrome P-450 : チトクロムP-450
DCR	disease control rate : 病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity : 用量制限毒性
DOR	duration of response : 奏効期間
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma : 腸管症関連T細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group : 米国東海岸がん臨床試験グループ
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type : 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型
EPO	erythropoietin : エリスロポエチン
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
GI ₅₀	50% growth inhibitory concentration : 50%増殖阻害濃度
H-3	histone H3 : ヒストンH3
HDAC	histone deacetylase : ヒストン脱アセチル化酵素
hERG	human ether-a-go-go-related gene : ヒトether-a-go-go関連遺伝子
HSTCL	hepatosplenic T-cell lymphoma : 肝脾T細胞リンパ腫
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus type 1 : ヒトT細胞白血病ウイルス1型
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration : 50%阻害濃度
IL	interleukin : インターロイキン
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee : 独立総合効果判定委員会
IRR	Independent Radiology Review : 独立画像判定
JCOG	Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides : 菌状息肉症
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool : Severity-Weighted Assessment Tool 改訂版
MTD	maximum tolerated dose : 最大耐量

NADPH	nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, reduced form : 還元型ニコチンアミドジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin's lymphoma : 非ホジキンリンパ腫
NOAEL	no-observed-adverse-effect level : 無毒性量
NSCLC	non-small cell lung cancer : 非小細胞肺癌
ORR	objective response rate : 客観的奏効率
OS	overall survival : 全生存期間
PD	progressive disease : 進行
PFS	progression-free survival : 無増悪生存期間
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
PS	performance status : パフォーマンスステータス
PTCL	peripheral T-cell lymphoma : 末梢性T細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified : 末梢性T細胞リンパ腫・非特定型
PTP	press through pack
QD	quaque die : 1日1回
QOD	quaque altera die : 2日に1回
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正したQT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method : Fridericiaの補正式を用いたQT間隔
RCC	renal cell carcinoma : 腎細胞がん
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画書
SAF	safety analysis set : 安全性解析対象集団
SD	stable disease : 安定
SPTCL	subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma : 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫
$t_{1/2}$	elimination half-life : 消失半減期
t_{max}	time of the maximum observed concentration : 最高血漿中濃度到達時間
TPO	thrombopoietin : トロンボポエチン
TTR	time to response : 奏効までの期間
ULN	upper limit of normal : 基準値上限
VC/F	apparent central compartment volume of distribution : 見かけの中央コンパートメントにおける分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
γ -GT	gamma-glutamyl transferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハイヤスタ[®]錠 10mg の有効成分であるツシジノスタット（中国では chidamide）は、中国の Shenzhen Chipscreen Biosciences Co., Ltd. により発見・開発された、経口投与が可能な、ベンズアミド系の HDAC 阻害剤である。

ツシジノスタットは、主にクラス I の HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 並びにクラス II b の HDAC10 の酵素活性を阻害することで、腫瘍細胞のヒストン等のアセチル化を増加させ、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、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられる。

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患者を対象とした海外第 I 相試験（TG0702CDM 試験）及び再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした海外第 II 相ピボタル試験（TG0902CDM 試験）が実施された。その結果、PTCL 患者に対する有効性及び安全性が示されたことから、2014 年 12 月に、再発又は難治性 PTCL の適応で承認を取得した。また、2019 年 11 月に、局所進行性又は転移性の乳がんに対するアロマターゼ阻害剤との併用投与での治療で承認された。

米国の HUYABIO International, LLC は、中国以外の国・地域での開発販売権を取得し、米国では固形がん又はリンパ腫の患者を対象とした海外第 I 相試験（HBI-8000-101 試験）を完了し、固形がんを対象とした本薬と他の抗悪性腫瘍剤併用投与時の安全性及び有効性を評価する海外第 I b/II 相試験（HBI-8000-302 試験）を実施中である。

本邦においては、非臨床試験及び海外における臨床試験成績に基づき、ATL 患者及び PTCL 患者における有効性を期待し、ATL 及び PTCL を含む NHL 患者を対象とした国内第 I 相試験（HBI-8000-201 試験）を実施した。その試験成績より、ハイヤスタ[®]錠 10mg の許容可能な忍容性が示され、日本人 NHL 患者に対する有効性が示唆されたことから、再発又は難治性 ATL 患者を対象とした国内第 II b 相試験（HBI-8000-210 試験）を実施した。その結果、ATL 患者に対するハイヤスタ[®]錠 10mg の有効性及び安全性が示されたことから、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」の効能・効果にて承認、同年 8 月に薬価基準収載、同年 10 月に発売された。

なお、本剤は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定効能又は効果として 2020 年 8 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(R2 薬) 第 480 号] を受けている。

また、日本及び韓国において、再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした国際共同第 II b 相試験（HBI-8000-203 試験）を実施し、PTCL 患者に対するハイヤスタ[®]錠 10mg の有効性及び安全性が示されたことから、本邦において「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」の効能・効果が、2021 年 11 月に追加された。

なお、本剤は「末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定効能又は効果として 2015 年 12 月 18 日に厚生労働大

臣により、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：(27 薬) 第 373 号〕を受けている。

その後、安定性試験データに基づき 2022 年 2 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得し有効期間が延長（3 年）され、2022 年 11 月に Meiji Seika ファルマ株式会社が Huya Japan 合同会社より製造販売承認を承継した。

注）：本邦における本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本邦における本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

本邦における本剤の用法・用量に関する注意に、「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。」との記載がある。

2. 製品の治療学的特性

(1) ベンズアミド系のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤である。

(2) 主に HDAC の HDAC1、HDAC2 及び HDAC3（クラス I）並びに HDAC10（クラス II b）の酵素活性を阻害した。HDAC 活性阻害により、腫瘍の増殖が抑制されると推測されている（*in vitro*）。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(3) 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫及び再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を有する患者に対し、通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 再発又は難治性 ATL〔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〕を有する日本人患者を対象とした国内第 II b 相試験において、ツシジノスタット 40mg を食後に週 2 回、3 又は 4 日間隔で経口投与したときの ORR^{*}は、30.4%（95%CI：13.2，52.9）であった〔主要評価項目〕。（「V. 5. (3) 1) ATL 患者を対象とする国内第 II b 相試験（日本：HBI-8000-210 試験）」の項参照）

※：CR、CRu 又は PR が認められた患者の割合

(5) 再発又は難治性 PTCL を有する日本人及び韓国人患者を対象とした国際共同第 II b 相試験において、ツシジノスタット 40mg を食後に週 2 回、3 又は 4 日間隔で経口投与したときの ORR^{*}は、45.7%（95%CI：30.9，61.0）であった〔主要評価項目〕。なお、組み入れられた患者の病理組織型は PTCL-NOS（末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型）、AITL（血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫）、ALCL ALK⁻（未分化リンパ腫キナーゼ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）であった。（「V. 5. (3) 2) PTCL 患者を対象とする国際共同第 II b 相試験（日本及び韓国：HBI-8000-203 試験）」の項参照）

※：CR 又は PR が認められた患者の割合

(6) 追加の医薬品安全性監視活動として、再発又は難治性 ATL 患者及び再発又は難治性 PTCL 患者に対し、一般使用成績調査(全例調査)を実施中である。「I. 5. (1)承認条件」、「I. 6. RMP の概要」、「V. 5. (6)治療的使用」の項参照)

(7) 重大な副作用として、骨髄抑制(血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、リンパ球減少、発熱性好中球減少症等)、間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺疾患等)、感染症(ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尿路感染、肺炎等)、不整脈及びQT 間隔延長(QT 間隔延長、動悸、第一度房室ブロック、心房細動、不整脈等)が報告されている。

また、主な副作用として、下痢、悪心、倦怠感、 γ -GTP 増加、食欲減退(いずれも10%以上)等が認められている(承認事項一部変更承認時)。「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

再発又は難治性の ATL 及び再発又は難治性の PTCL に対して、経口投与が可能な HDAC 阻害剤である。「IV. 1. 剤形」の項参照)

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：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	無	

(2022年11月30日現在)

本剤は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定効能又は効果として 2020 年 8 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(R2 薬) 第 480 号] を受けている。また、本剤は「末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定効能又は効果として 2015 年 12 月 18 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(27 薬) 第 373 号] を受けている。

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。「I. 6. RMP の概要」の項参照)
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

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 間質性肺疾患 感染症	不整脈（QT間隔延長を含む）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画		リスク最小化計画
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、 製造販売後調査等より報告される有害事象情 報の収集、評価		通常 <small>の</small> リスク最小化活動 ・電子添文による情報提供・注意喚起 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意 喚起
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（再発又は難治性のATL患 者、全例調査） ・一般使用成績調査（再発又は難治性のPTCL 患者、全例調査）		追加 <small>の</small> 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 作成と提供（「XIII.2.その他の関連資料」 の項参照）
有効性に関する調査・試験の計画		
該当なし		

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイヤスタ[®]錠 10mg

(2) 洋名

Hiyasta[®] tablets

(以下、販売名の「[®]」は省略する。)

(3) 名称の由来

H (HUYA Bioscience International 社) + IYAS (癒やす) + Tucidinostat

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ツシジノスタット (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tucidinostat (JAN)

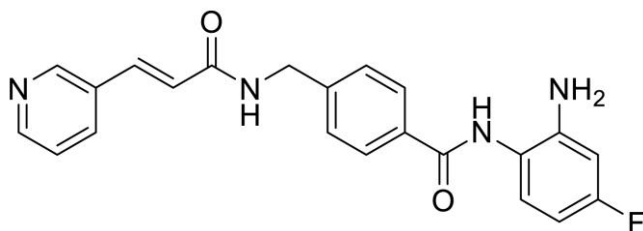
tucidinostat (INN, USAN)

(3) ステム (stem) ¹⁾

histone deacetylase inhibitors : -inostat

3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{19}FN_4O_2$

分子量 : 390.42

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

薬剤コード番号 : HBI-8000

会社・研究所コード : CS055

その他の名称 : chidamide (Royal society of chemistry(王立化学会)で登録された名称、中国での慣用名)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の固体である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解性表記
ジメチルホルムアミド	23	やや溶けにくい
メタノール	2.69	溶けにくい
メタノール/水混液 (9 : 1)	2.71	溶けにくい
エタノール (99.5)	1.29	溶けにくい
エタノール/水混液 (9 : 1)	2.46	溶けにくい
オクタノール	0.14	極めて溶けにくい
水	<0.1	ほとんど溶けない
水 (pH 1.2 緩衝液)	3.59	溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない (25°C/0~95% RH における重量変化は 0.2% 以下)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 235~240°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ = (1.6~1.7)

pKa₂ = (4.3~4.7)

(6) 分配係数

Log P (1-オクタノール/水分配係数) = 2.3

(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	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	低密度ポリエチレン袋、 アルミラミネート袋	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	低密度ポリエチレン袋、 アルミラミネート袋	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯 (1.05 万 lux/hr)	バイアル	24 時間	規格内
	紫外蛍光灯 (9.72W/m ² /hr) +	バイアル	24 時間 +	規格内
	白色蛍光灯 (1.05 万 lux/hr)		24 時間	

試験項目：性状、含量、純度、類縁物質、水分、微生物限度、確認試験

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


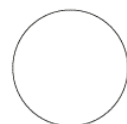

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表面	裏面	側面
ハイヤスタ錠 10mg	フィルムコー ティング錠	白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			9.7	3.9	257.5

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：HBI10

(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	有効成分（1錠中）	添加剤
ハイヤスタ錠10mg	ツシジノスタット10mg	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（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物（有効成分由来の原料、中間体、分解生成物）は、検出限界以下あるいは極めて低レベルである。

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

試験	保存条件	保存形態 [*]	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	両面アルミニウム製 ブリスター包装	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	両面アルミニウム製 ブリスター包装	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 ≥ 120 万 lux·hr 総紫外放射エネルギー ≥ 200 W·hr/m ²	無包装（曝光）	—	規格内

試験項目：性状、含量、類縁物質、溶出性、水分、微生物限度、確認試験

※：ハイヤスタ錠 10mg は両面アルミニウム製ブリスター包装である。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

（方法）溶出試験法（日局パドル法）

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

PTP 包装 8錠 (8錠×1)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

両面アルミニウム製ブリスター：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

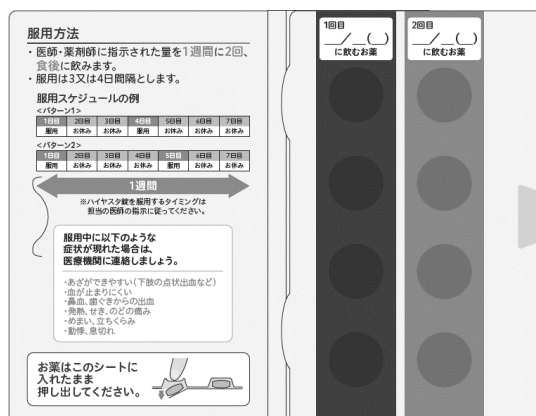
11. 別途提供される資材類

ハイヤスタ[®]錠 10mg 服薬シート

<外面>

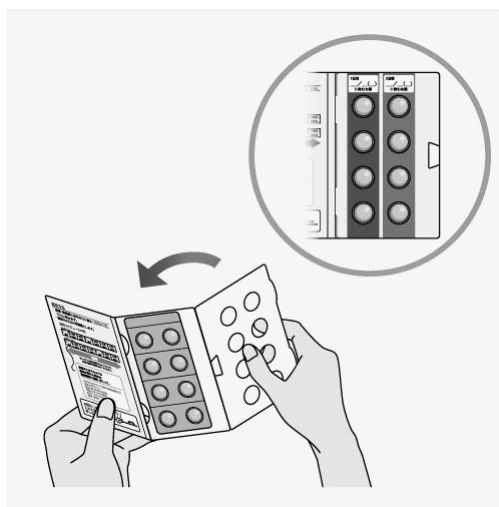
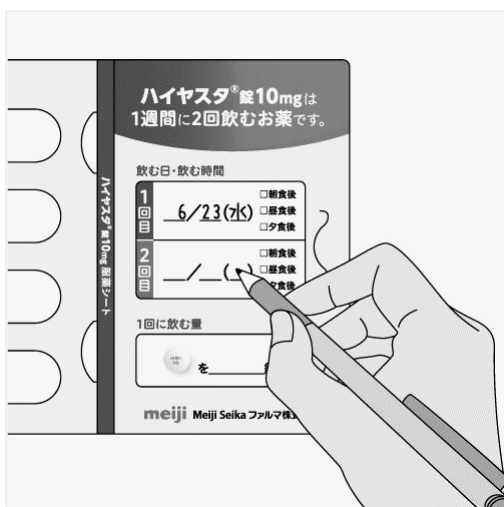


<内面>

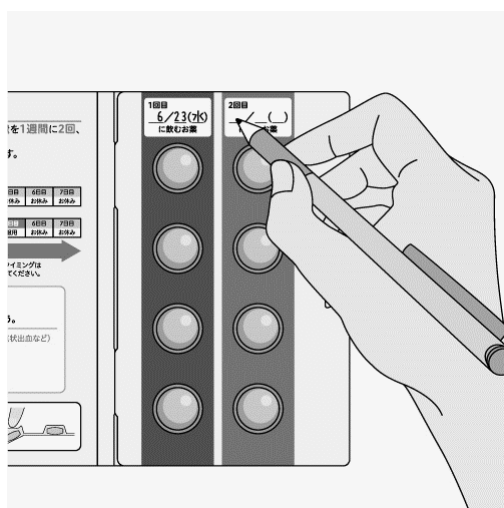


服薬シートの使用方法

- ①表紙に服用日、服用時間、服用量を記入します。 ②服薬シートに PTP シートをセットします。



- ③中面に服用日を記入します。



- ④中面の記載を参考に、患者さんに服用方法、副作用についてご説明ください。



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

- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能・効果に関連する注意</p> <p>〈再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫〉</p> <p>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]</p> <p>〈再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉</p> <p>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。</p> <p>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]</p>
--

(解説)

○再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

本剤の使用に際し、患者の病型及び予後不良因子の有無等を適切に診断し、効能・効果並びに臨床試験の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択し本剤を使用することが重要であることから設定した。

○再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

本剤の使用に際し、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により、適応となる疾患及びその病理組織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き適応患者を選択し本剤を使用することが重要であることから設定した。

(「V. 5. (3)1)ATL 患者を対象とする国内第 II b 相試験 (日本 : HBI-8000-210 試験)」、「V. 5. (3)2)PTCL 患者を対象とする国際共同第 II b 相試験 (日本及び韓国 : HBI-8000-203 試験)」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人 NHL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (HBI-8000-201 試験)³⁾ の成績に基づき、第 II 相試験以降の臨床推奨用量として、40mg 週 2 回投与 (BIW) を開始用量とした。

国内第 II b 相試験 (HBI-8000-210 試験)⁴⁾ 及び国際共同第 II b 相試験 (HBI-8000-203 試験)⁵⁾ において、40mg BIW (3~4 日間隔) を開始用量として投与したところ臨床的に許容可能な忍容性が確認され、その奏効率は 30.4% 及び 45.7% であった。また、両試験において、1 回以上減量を行った被験者の割合は約 45% であり、本剤の相対用量強度はそれぞれ 81.0% 及び 85.4% であった。両試験で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 35% 程度であった。両試験では被験者の安全性を管理するため、副作用発現時の用量調節 (休薬、減量、中止) の目安を設けた。なお、患者を対象とした臨床試験は、「食後」条件下で実施しており、食前投与時での有効性及び安全性データは得られていない。食事の影響を評価した海外第 I 相試験 (HBI-8000-304 試験) では、健康成人 16 例に本剤 20mg を単回経口投与したとき、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%CI) は、それぞれ 0.757 (0.615, 0.932) 及び 1.094 (0.968, 1.237) となり、空腹時投与と比較して食後投与で t_{max} が 2.5 時間遅延した⁶⁾ とのデータが得られた。

上述の結果に基づき、再発又は難治性の ATL 患者並びに再発又は難治性の PTCL 患者における本剤の用法・用量を「通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

(「V. 5. (2)1) NHL 患者を対象とする国内第 I 相試験 (日本: HBI-8000-201 試験)」、「V. 5. (3)1) ATL 患者を対象とする国内第 II b 相試験 (日本: HBI-8000-210 試験)」、「V. 5. (3)2) PTCL 患者を対象とする国際共同第 II b 相試験 (日本及び韓国: HBI-8000-203 試験)」、「VII. 1. (4)1) 食事の影響 (外国人データ)」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

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	40mg	
ステップ 1 (1段階減量)	30mg	
ステップ 2 (2段階減量)	20mg	
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		

(解説)

他の抗悪性腫瘍剤との併用については、臨床試験での検討は行っておらず、有効性と安全性は確立していない。

休薬、減量及び投与中止基準については、国内第 II b 相試験 (HBI-8000-210 試験) 及び国際共同第 II b 相試験 (HBI-8000-203 試験) で用いた基準に基づき設定した。国内第 II b 相試験 (HBI-8000-210 試験) 及び国際共同第 II b 相試験 (HBI-8000-203 試験) において、本剤投与による骨髄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て定期的に血液学的検査を実施して血球数をモニタリングした上で適切な用量調節を行うことが必要と考え設定した。骨髄抑制の詳細や対処法については「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」を参照のこと。非血液毒性についても、患者の安全確保のため用量調節の目安を設定した。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1. 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫（承認年月日：2021年6月23日）

試験区分 (試験番号)	対象※	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第I相 (HBI-8000-201)	ATLを含む NHL 14例 (ATL 5例)	◎	◎	◎	日本における安全性、忍容性、薬物動態、予備的有効性を検討した、非盲検非無作為化用量漸増試験
国内第IIb相 (HBI-8000-210)	再発又は難治性のATL 23例	◎	◎		日本における有効性、安全性、忍容性を検討した、非盲検非無作為化単一群試験
国際共同第IIb相 (HBI-8000-203)	再発又は難治性のPTCL 55例 (日本人 39例)		○	○	日本及び韓国における有効性、安全性、忍容性、薬物動態を検討した、非盲検非無作為化単一群試験
海外第I相 (HBI-8000-101)	固形がん/再発又は難治性のリンパ腫 25例		○	○	米国における安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、予備的有効性を検討した、非盲検非無作為化用量漸増試験
海外第Ib/II相 (HBI-8000-302)	固形がん 89例		○	○	米国におけるニボルマブ併用時の安全性、忍容性、MTD、第II相推奨用量、有効性、薬物動態及び本剤のQTcへの影響を検討した、実薬併用投与非盲検非無作為化用量漸増試験
海外第I相 (TG0702CDM)	固形がん/ リンパ腫 31例		○		中国における安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、予備的有効性を検討した、非盲検非無作為化用量漸増試験
海外第II相 (TG0902CDM)	再発又は難治性のPTCL 19例		○	○	探索的試験パート：中国における有効性、安全性、推奨用法・用量を検討した、非盲検無作為化試験
	再発又は難治性のPTCL 83例		○		ピボタル試験パート：中国における有効性、安全性を検討した非盲検非無作為化単一群試験
海外第I相 (HBI-8000-304)	健康成人 16例			○	米国における薬物動態（食事の影響及び薬物相互作用）、安全性を検討した非盲検3期クロスオーバー試験

◎：評価資料 ○：参考資料 ※：SAFの症例数を記載

表V-2. 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫（承認年月日：2021年11月25日）

試験区分 (試験番号)	対象※	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第I相 (HBI-8000-201)	PTCLを含む NHL 14例 (PTCL 2例)	◎	◎	◎	日本における安全性、忍容性、薬物動態、予備的有効性を検討した、非盲検非無作為化用量漸増試験
国際共同第IIb相 (HBI-8000-203)	再発又は難治性のPTCL 55例 (日本人 39例)	◎	◎	◎	日本及び韓国における有効性、安全性、忍容性、薬物動態を検討した、非盲検非無作為化単一群試験
海外第II相 (TG0902CDM)	再発又は難治性のPTCL 19例	○	○	○	探索的試験パート：中国における有効性、安全性、推奨用法・用量を検討した、非盲検無作為化試験
	再発又は難治性のPTCL 83例	○	○		ピボタル試験パート：中国における有効性、安全性を検討した非盲検非無作為化単一群試験

◎：評価資料 ○：参考資料 ※：SAFの症例数を記載

注)：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」であり、用法・用量に関連する注意として「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。」が設定されている。

(2) 臨床薬理試験

1) NHL 患者を対象とする国内第 I 相試験 (日本 : HBI-8000-201 試験) ³⁾

目的	標準的治療法が適さない NHL を有する日本人成人患者を対象に、ツシジノスタットを 4 週間のサイクルで週 2 回経口投与したときの DLT の発現頻度に基づき、ツシジノスタットの MTD を決定する。
試験デザイン	国内、多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増試験
対象	標準的治療法が適さない NHL を有する日本人成人患者 14 例 DLT 解析対象集団 : 12 例 有効性解析対象集団 : 13 例 SAF : 14 例
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none">・ 組織学的又は細胞学的に NHL と診断された患者・ 測定可能病変が 1 つ以上認められる患者・ ECOG PS が 0~2 である患者・ 余命が 3 ヶ月超と判断された患者・ 主要な臓器の機能が十分である患者・ 臓器移植を受けていない患者・ 自家幹細胞移植を受けていない患者・ 活動性感染症がない患者・ QTc の延長がない患者・ 中枢神経系浸潤がない患者

<p>主 な 除 外 基 準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中枢神経系浸潤の合併又は既往を有する、もしくは臨床的に疑われる患者 ・ スクリーニング時に QTcF が >450msec の男性、又は、QTcF が >470msec の女性 <p>QT 延長症候群、治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に慢性うっ血性心不全 [ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類Ⅲ又はⅣ] を発症した患者、心室性頻脈、心室細動、第 2～3 度の心ブロック、不安定狭心症、冠動脈形成又はステント留置、心筋梗塞、心筋症を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性腫瘍の既往歴又は合併症を有する患者。ただし、無病期間 5 年以上の患者は組み入れ可能。また、以下の悪性腫瘍の既往を有する患者で、当該腫瘍が完全に切除されて治療が成功している場合も除外対象とはならない <ul style="list-style-type: none"> - 皮膚基底細胞がん - 皮膚有棘細胞がん - 子宮頸部上皮内がん - 乳房上皮内がん - 組織検査で偶然見つかった前立腺がん [腫瘍-リンパ節-転移 (TNM) 分類: T1a 又は T1b] - 内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が行われた早期胃がん ・ 同種幹細胞移植を受けた患者 ・ 臓器移植を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前 12 週間 (84 日間) 以内に自家幹細胞移植を受けた患者 ・ 造血骨髄の ≥30% に及ぶ広範囲を対象とする放射線療法歴を有する患者。ただし、自家幹細胞移植の前処置として行われた全身照射は除く ・ コントロール不良の併発感染を有する患者 ・ B 型肝炎表面 (HBs) 抗原が陽性又は C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体が陽性の患者。HBs 抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア抗体、HBs 抗体が陽性の場合には B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA 検査 [リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法] を実施する。HBV DNA 検査で陽性の患者は除外する ・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体の血清陽性の患者
<p>試 験 方 法</p>	<p>ツシジノスタットを週 2 回、朝食後に経口投与した。投与量は 30mg から開始し、1 サイクル目 (初回投与後 4 週間) で観察された DLT の発現頻度に基づき、40mg 及び 50mg まで用量を漸増することとした。ただし DLT を発現した被験者は、毒性が Grade 1 以下のレベルに回復するまで投薬を中断及び延期し、投与中断後 2 週間以内に毒性が Grade 1 以下に回復した場合は投与量を 1 段階下げて投与を再開することとした。DLT を発現した被験者は投与を中止するか、又は用量調節及び中断の基準に従って投与を中断することとした。用量漸増の可否はデータモニタリング委員会及び安全性モニタリング委員会のガイドラインの定義に基づき決定し、MTD に達したと判断された場合は、用量漸増は行わないこととした。</p>
<p>治 療 期 間</p>	<p>DLT 評価期間である 1 サイクル目 (初回投与後 4 週間) を完了して、PD、許容できない毒性の発現又は試験参加の中止に至るまで。</p>

主要評価項目	<p>初回投与開始後4週間で認められたDLTの発現頻度に基づくMTD</p> <p>【本試験におけるDLTの定義】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 4の好中球減少症及びGrade 4の血小板減少症を含むGrade 4の血液毒性 • Grade 3の発熱性好中球減少症 • 血小板輸血を要する血小板減少症等、臨床的に重大な出血を伴うGrade 3の血小板減少症 • 下記を除く、Grade 3以上の非血液毒性 <ul style="list-style-type: none"> - 適切な下痢治療を行う前に発現したGrade 3の下痢 - 適切な制吐治療を行う前に発現したGrade 3の悪心又は嘔吐 - 適切な治療を行う前に発現し、関連する心電図変化を伴わないGrade 3の無症候性の臨床検査値異常（血清カリウム、マグネシウム又はリン酸等） - 降圧剤2剤以下の追加で良好にコントロールされているGrade 3の高血圧 - 脱毛症 • 3日間継続して認められた Grade 1 の心筋トロポニン I 増加（トロポニン I の測定ができない場合は、トロポニン T）
副次評価項目	有効性（最良総合効果）、薬物動態
安全性評価項目	有害事象等（MedDRA ver. 19.1、CTCAE ver. 4.03）
解析方法	<p>主要評価項目</p> <p>初回投与開始後4週間で認められたDLTの発現頻度に基づくMTDの解析は、SAFからDLT以外の理由で初回投与用量による1サイクル目を完了できなかった被験者を除いたDLT解析対象集団を対象として行った。投与開始後4週間をDLT評価期間とし、期間中に発現したDLTの件数及び発現頻度を投与量別及び全体で要約した情報を基にMTDを決定した。</p> <p>副次評価項目</p> <p>有効性の解析は、本薬を2回以上投与し、スクリーニング時及び投与後に有効性の妥当な評価が可能であったすべての被験者を含む有効性解析対象集団を対象として行った。新しい抗がん治療開始後に得られた有効性データは、解析から除いた。治験担当医師が判定した有効性の総合効果について、記述統計量（被験者の数及び割合）を用いて要約した。ATLを対象としたサブグループ解析を実施し、ATLにおける総合効果はJCOGのATLに対する効果判定基準を参考に作成した判定基準、ATL以外のNHLにおける総合効果はChesonの効果判定基準に従い、治験担当医師が判定した。</p>
結果	ツシジノスタットは14例に投与され、その内訳は30mg投与が7例、40mg投与が7例であった。全例が試験を中止し、その主な理由は、有害事象（6例、許容できない毒性を含む）及びPD（4例）であった。

主要評価項目 (DLT 解析対象集団)

DLT解析対象集団は12例 (30mg投与6例、40mg投与6例) であった。ツシジノスタット30mg投与ではDLTの発現は認められなかった。ツシジノスタット40mg投与では、2例にDLTが認められたが (Grade 3のALT増加、Grade 4の好中球減少症各1件)、いずれも臨床的に対応可能であり、その後回復したことから、ツシジノスタット40mgの週2回投与をMTDとした。

副次評価項目

最良総合効果 (有効性解析対象集団) [サブグループ解析]

ATL 患者 5 例において、ツシジノスタット 30mg が 1 例に、40 mg が 4 例に投与された。40 mg 投与 4 例のうち、3 例は PR、1 例は SD であった。

PTCL 患者 2 例はともにツシジノスタット 30mg が投与された。

*30mg 投与症例の効果は、承認用法用量外のため記載していない。

安全性 (SAF)

副作用発現率は、ツシジノスタット 30mg 投与で 85.7% (6/7 例)、40mg 投与で 100.0% (7/7 例) であった。主な副作用 (3 例以上) は、ツシジノスタット 30mg 投与では貧血 5 例 (71.4%)、疲労、血小板数減少、白血球数減少各 3 例 (42.9%) (重複例含む)、40mg 投与では血小板減少症 4 例 (57.1%)、血小板数減少 3 例 (42.9%) であった。

重篤な有害事象は、2 例に認められ、ツシジノスタット 30mg 投与ではパーキンソニズム 1 例 (14.3%)、40mg 投与では腹痛及び腸炎 1 例 (14.3%) であった。投与中止に至った有害事象は、6 例に認められ、ツシジノスタット 30mg 投与では血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血管周囲細胞浸潤性皮膚炎各 1 例 (14.3%)、40mg 投与では好中球減少症、腹痛、胸部コンピュータ断層撮影異常、多形紅斑各 1 例 (14.3%) であった。

14 例全例が試験を中止し、DLT 評価期間であるサイクル 1 以降のサイクルで死亡した症例は認められなかった。

表 V-3. 有害事象及び副作用の発現率 (SAF)

	ツシジノスタット 30mg (n=7)		ツシジノスタット 40mg (n=7)		ツシジノスタット 合計 (n=14)	
	被験者 数	発現率 (%)	被験者 数	発現率 (%)	被験者 数	発現率 (%)
全 Grade の副作用	6	85.7	7	100.0	13	92.9
Grade 3 以上の有害事象	5	71.4	6	85.7	11	78.6
重篤な有害事象	1	14.3	1	14.3	2	14.3
投与中止に至った有害事象	2	28.6	4	57.1	6	42.9
死亡に至った有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA ver. 19.1、CTCAE ver. 4.03

注) : 本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 固形がん及びリンパ腫患者を対象とする海外第 I 相試験（米国：HBI-8000-101 試験）⁷⁾

進行性の固形がん米国人患者 25 例（リンパ腫患者の登録なし）を対象に、非盲検、非無作為化、用量漸増試験を実施した。絶食下でツシジノスタット 5～25mg を週 3 回経口投与し、又は非絶食下で 20～30mg を週 3 回経口投与した。4 週間を 1 サイクルとし、3 週間連続して投与し、最後の週（4 週目）は休薬期間とした。DLT の頻度及び程度に基づく、ツシジノスタットの MTD について検討した。

安全性の評価項目である本剤の MTD は、非絶食下で 25mg であった。

注）：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3) 固形がん患者を対象とする海外第 I b/II 相試験（米国：HBI-8000-302 試験）⁸⁾

進行性の固形がん（悪性黒色腫、RCC 及び NSCLC）を有する米国人患者 14 例に、ツシジノスタット 20mg（1 例）、30mg（6 例）又は 40mg（7 例）を朝食後に単回経口投与したときの QT/QTcF に対する影響を表 V-4 に示した。いずれの用量においても QTcF は 450msec 以下、 Δ QTcF は 30msec 以下であった。また、血漿中ツシジノスタット濃度の上昇に伴う、 Δ QTcF 変化量の低下が認められた。 Δ QTcF 平均変化量の 90%CI の上限は、用量を通じて -1.1～-2.8msec であり、重要な影響とみなす閾値である 10msec を下回る値であった。

表 V-4. ツシジノスタット単回経口投与後の最大濃度時点における Δ QTcF の平均変化量の推定値

ツシジノスタット 投与量	患者数/観察数	C _{max} （幾何平均） （ng/mL）	Δ QTcF の平均変化 （msec）	90%CI
20mg	1/5	104.9	-2.259	-3.373, -1.145
30mg	6/30	117.6	-2.533	-3.782, -1.284
40mg	7/32	259.3	-5.584	-8.339, -2.830

すべての測定時点をモデルに組み入れた。定量限界未満の値は 0 とした。

注）：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

本剤の併用注意として、「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、ペプリジル等）」が設定されており、「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。」ことから、「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。」が設定されている。

(3) 用量反応探索試験

1) ATL 患者を対象とする国内第Ⅱb 相試験（日本：HBI-8000-210 試験）⁴⁾

目的	<p>再発又は難治性 ATL^{※1} を有する日本人患者を対象に、ツシジノスタットを 4 週間のサイクルで週 2 回経口投与したときの有効性^{※2} 及び安全性を検討する。</p> <p>※1：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）を有する慢性型の ATL</p> <p>※2：有効性は、修正した国際コンセンサス会議の基準（Tsukasaki 2009）及び mSWAT（Stevens 2002、Olsen 2011）に準じて評価した</p>
試験デザイン	国内、多施設共同、非盲検、非無作為化、単一群試験
対象	<p>モガムリズマブ投与歴があるもしくはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した、他の標準的治療法が適さない再発又は難治性 ATL を有する日本人患者 23 例</p> <p>有効性解析対象集団 FAS：23 例 PPS：23 例</p> <p>安全性解析対象集団 SAF：23 例</p>
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的又は細胞学的に ATL と診断された患者 ・ 評価可能病変が 1 つ以上認められる患者 ・ ECOG PS が 0～2 である患者 ・ 余命が 3 ヶ月超と判断された患者 ・ 臓器移植を受けていない患者 ・ 同種幹細胞移植を受けていない患者 ・ 治験薬投与開始前 12 週間以内に自家幹細胞移植を受けていない患者 ・ 活動性感染症がない患者 ・ 心臓の異常又は不整脈を有さない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に中枢神経系リンパ腫が認められた患者 ・ スクリーニング時に QTcF が >450msec の男性、又は、QTcF が >470msec の女性 ・ 先天性 QT 延長症候群、臨床的に重大な不整脈、うっ血性心不全（NYHA 分類Ⅲ又はⅣ）の既往を有する患者、又は治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に急性心筋梗塞を発症した患者 ・ 治験対象疾患以外の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、根治目的の治療を受け、過去 5 年間に再発の徴候がみられていない場合は組み入れ可能（下記に記載されている疾患を除く）。また、以下の悪性腫瘍の既往を有し、根治目的の治療を受け、過去 2 年間に再発の兆候がみられていない場合は組み入れ可能 <ul style="list-style-type: none"> - 皮膚基底細胞がん - 皮膚有棘細胞がん - 子宮頸部上皮内がん

	<ul style="list-style-type: none"> - 乳房上皮内がん - 組織検査で偶然見つかった前立腺がん (TNM分類: T1a又はT1b) - 内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が行われた早期胃がん ・ 同種幹細胞移植を受けた患者 ・ 臓器移植を受けた患者 (自家造血幹細胞移植を除く) ・ 治験薬投与開始前 12 週間 (84 日間) 以内に自家幹細胞移植を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に手術又は放射線治療を受けた患者 ・ コントロール不良の併発感染を有する患者 ・ HBs 抗原が陽性又は HCV 抗体が陽性の患者。B 型肝炎表面抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア抗体、B 型肝炎表面抗体が陽性の場合には HBV DNA 検査 (リアルタイム PCR 法) を実施する。HBV DNA 検査で陽性の患者は除外する ・ HIV 検査陽性の既往、又は既知の後天性免疫不全症候群の既往を有する患者
試験方法	対象患者にツンジノスタット 40mg を食後 (食事から約 30 分後) に週 2 回 (投与間隔 3~4 日) 経口投与し、投与サイクルは 1 サイクルあたり 4 週間とした。
治療期間	PD 又は最適な支持療法の実施にもかかわらず許容できない毒性が認められるまで。
主要評価項目	PPS における ORR ^{※3} (IOERC 評価) ^{※3} : CR、CRu 又は PR が認められた患者の割合
副次評価項目	(1)ATL 病型別 ORR [サブグループ解析] (2)PFS 及びその中央値 (IOERC 評価) (3)DOR ^{※4} 及びその中央値 (IOERC 評価) ^{※4} : 最初に CR、CRu 又は PR が認められてから PD 又は死亡までの期間。打ち切りの場合は最後の総合効果判定日
探索的評価項目	(1)OS (2)DCR ^{※5} (3)TTR ^{※6} (4)腫瘍縮小効果 (標的病変の総腫瘍サイズ、皮膚病変の mSWAT スコアのベースラインからの最大変化、異常リンパ球数のベースラインからの最大変化) (5)部分集団別 ORR [サブグループ解析]、等 ^{※5} : CR、CRu、PR 又は SD が認められた患者の割合 ^{※6} : 初回投与から PR 以上の効果が認められるまでの期間

安 全 性 評 価 項 目	有害事象等 (MedDRA ver. 21.1、NCI-CTCAE ver. 4.03)
解 析 方 法	<p>安全性及び有効性のすべてのパラメータは、記述統計を用いて解析した。カテゴリー変数は度数分布（被験者数及び割合）を用いて要約した。連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。Time-to-event型変数はKaplan-Meier法及びKaplan-Meier曲線の図示による中央値の推定を用いて要約した。主要評価項目である有効性の解析は、IOERC及びIRRによる評価に基づきPPSを対象とし、ORRは正確な二項分布の95%CIで要約した。サブグループ解析として、性別、年齢、ECOG PS、ATL病型、ATLサブセット、前治療のレジメン数、直近のがん治療、過去のモガムリズマブ治療、直近のがん治療からの期間の評価が事前規定された。CIの下限值が5%の閾値より高い場合、ORRは5%より有意に優れていると結論付けるものとした。なお、カットオフ日（最終被験者の治療終了時評価完了時点）までのデータを基に解析した。</p>

有効性

データカットオフ時点ですべての被験者が治療終了時来院を完了しており、13例(56.5%)が試験を完了、10例がPD又は生存確認のための長期追跡調査中であった。

主要評価項目

PPSにおけるORR (IOERC評価、PPS)

IOERC評価によるORR及び最良総合効果を表V-5に示した。

主要評価項目であるPPSのORRは30.4% (7/23例) (95%CI : 13.2, 52.9)であり、本試験の目標である30%を超え、95%CIの下限が本試験で規定した5%の閾値を上回っていた。

表V-5. ORR 及び最良総合効果 (IOERC 評価、PPS)

例数 N	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	〔主要評価項目〕	
						ORR n/N (%)	95%CI
23	1 (4.3)	0 (0.0)	6 (26.1)	5 (21.7)	11 (47.8)	7/23 (30.4)	13.2, 52.9

n/N : 該当する被験者数/解析対象集団の被験者数

副次評価項目

(1)ATL 病型別 ORR (IOERC 評価、PPS) [サブグループ解析]

ベースライン時のATL病型は、急性型が13例、リンパ腫型が8例、予後不良因子を有する慢性型が2例であった。ATL病型別ORR及び最良総合効果を表V-6に示した。

表V-6. ATL 病型別 ORR 及び最良総合効果 (IOERC 評価、PPS)

	例数 N	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	〔副次評価項目〕	
							ORR n/N (%)	95%CI
急性型	13	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (38.5)	2 (15.4)	5 (38.5)	6/13 (46.2)	19.2, 74.9
リンパ腫型	8	0	0	1	2	5	1/8	-
予後不良因子 を有する 慢性型	2	0	0	0	1	1	0/2	-

n/N : 該当する被験者数/ATL病型別の被験者数

結
果

(2) PFS 及びその中央値 (IOERC 評価、PPS)

PFS を図 V-1 に示した。データカットオフ日までに 23 例中 17 例 (73.9%) に PD が確認された。

PFS の中央値は、7.6 週 (95%CI : 3.4, 32.1) であった。

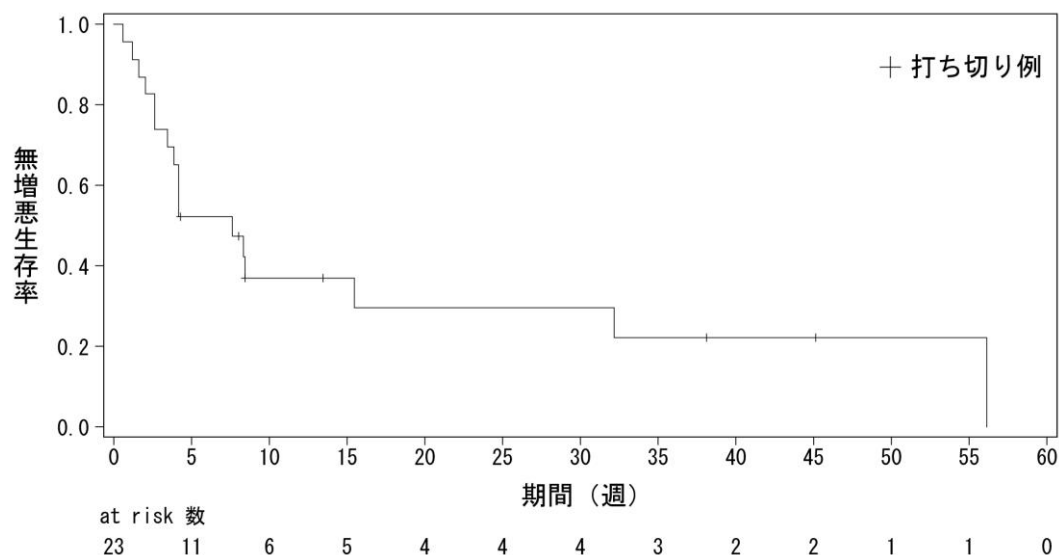


図 V-1. PFS (IOERC 評価、PPS)

* 打ち切り例 : 同意撤回した症例又は後治療を開始した症例を含む

(3) DOR 及びその中央値 (IOERC 評価、PPS)

データカットオフ日までに客観的奏効が認められた 7 例中 3 例に PD が確認された。

DOR の中央値は、28.1 週であった。

探索的評価項目

(1) OS (PPS)

OS の中央値は、52.7 週 (95%CI : 9.3, -) であった。

データカットオフ日までに、23 例中 12 例 (52.2%) の死亡が報告された。

(2) DCR (IOERC 評価、PPS)

DCR は、52.2% (95%CI : 30.6, 73.2) であった。

表 V-7. DCR 及び最良総合効果 (IOERC 評価、PPS)

例数 N	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	[探索的評価項目]	
						DCR n/N (%)	95%CI
23	1 (4.3)	0 (0.0)	6 (26.1)	5 (21.7)	11 (47.8)	12/23 (52.2)	30.6, 73.2

n/N : 該当する被験者数/解析対象集団の被験者数

(3) TTR (IOERC 評価、PPS)

客観的奏効が認められた7例におけるTTRの中央値は、13.4週であった。

(4) 腫瘍縮小効果 (IRR・IOERC 評価、PPS)

ベースライン時に認められた腫瘍は、測定可能な節性及び節外性標的病変が20例、皮膚病変が8例、末梢血病変が5例であった。それぞれの腫瘍縮小効果を、標的病変の総腫瘍サイズ^{※7}、皮膚病変のmSWATスコア^{※8}及び末梢血データ(異常リンパ球数)^{※9}のベースラインからの最大変化等で評価した結果を表V-8に示した。

※7: 標的病変の効果判定 (CR: 腫大リンパ節がなく、節外性病変がすべて消失、CRu: 2方向積和の縮小率が75%以上であるが、病変が残存、PR: 2方向積和の縮小率が50%以上、75%未満、SD: PR未満の効果であるが、PDではない、PD: 2方向積和の増大率が50%以上)

※8: 皮膚病変の効果判定 [CR: 皮膚病変なし(残存病変と正常皮膚組織の区別が困難な場合は、生検を行い皮膚病変の消失を確認)、PR: 皮膚病変があるが、mSWATスコアがスクリーニング時と比べて50%以上減少、SD: PR未満の効果であるが、PDではない、PD: ベースラインから25%以上のmSWATスコアの増加又は新たな皮膚腫瘍(1cm超、深達性又は垂直方向への増殖を示す節性病変)又は効果減弱、CR又はPRの患者で、mSWATスコアが、最小値とベースラインスコアの50%の合計値よりも増加]

※9: 異常リンパ球の効果判定 [CR: 白血球数に対する異常リンパ球の割合が5%未満、かつリンパ球数(正常リンパ球と異常リンパ球の総数)が4000/mm³未満、PR: 異常リンパ球数の実数がスクリーニング時と比べて50%以上減少、SD: PR未満であるが、PDではない、PD: リンパ球数(正常リンパ球と異常リンパ球の総数)が4000/mm³以上、かつ異常リンパ球の実数がスクリーニング時以降の最小値と比べて50%以上増加]

表V-8. 腫瘍縮小効果 (IRR・IOERC 評価、PPS)

	例数 N	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	NA n (%)	ORR n/N (%)	95%CI
測定可能な節性及び節外性標的病変 (IRR・IOERC 評価)	20	4 (20.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	6/20 (30.0)	11.9, 54.3
皮膚病変 (IOERC 評価 ^{*1})	8	2	-	3	1	2	0	5/8	-
末梢血病変 (IOERC 評価 ^{*2})	5	1	-	2	1	1	0	3/5	-

*1: 治験担当医師のmSWATスコアを基にIOERCが評価

*2: 実施施設の検査結果を基にIOERCが評価

NA: 該当しない

n/N: 該当する被験者数/各病変が認められた被験者数

(5) 部分集団別 ORR (PPS) [サブグループ解析]

患者背景に基づく部分集団別の ORR 及び最良総合効果を表 V-9 に示した。

表 V-9. 部分集団別の ORR 及び最良総合効果 (PPS)

	例数 N	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	[探索的評価項目]	
							ORR n/N (%)	95%CI
再発、再燃又は難治性 ATL*								
再発又は再燃	18	1 (5.6)	0 (0.0)	6 (33.3)	3 (16.7)	8 (44.4)	7/18 (38.9)	17.3, 64.3
再発	5	1	0	3	1	0	4/5	-
再燃	13	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (15.4)	8 (61.5)	3/13 (23.1)	5.0, 53.8
難治性	5	0	0	0	2	3	0/5	-
性別								
男性	15	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	9 (60.0)	2/15 (13.3)	1.7, 40.5
女性	8	1	0	4	1	2	5/8	-
年齢								
<65 歳	1	0	0	1	0	0	1/1	-
≥65 歳、 <75 歳	13	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (30.8)	2 (15.4)	6 (46.2)	5/13 (38.5)	13.9, 68.4
≥75 歳	9	0	0	1	3	5	1/9	-
前治療のレジメン数								
<3	11	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (36.4)	1 (9.1)	5 (45.5)	5/11 (45.5)	16.7, 76.6
≥3	12	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	6 (50.0)	2/12 (16.7)	2.1, 48.4
直近のがん治療								
化学療法のみ	6	0	0	1	2	3	1/6	-
モガムリズマブ 併用	8	1	0	3	1	3	4/8	-
モガムリズマブ 単独	6	0	0	2	0	4	2/6	-
レナリドミド 単独	3	0	0	0	2	1	0/3	-
過去のモガムリズマブ単独療法								
あり	12	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	2/12 (16.7)	2.1, 48.4
なし	11	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	4 (36.4)	5/11 (45.5)	16.7, 76.6
過去のモガムリズマブ併用療法								
あり	11	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	4 (36.4)	5/11 (45.5)	16.7, 76.6
なし	12	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	2/12 (16.7)	2.1, 48.4

表 V-9. 部分集団別の ORR 及び最良総合効果 (PPS) (続き)

	例数 N	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	[探索的評価項目]	
							ORR n/N (%)	95%CI
直近のがん治療からの期間								
<3 ヶ月	12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	0/12 (0.0)	0.0, 26.5
≥3 ヶ月	11	1 (9.1)	0 (0.0)	6 (54.5)	1 (9.1)	3 (27.3)	7/11 (63.6)	30.8, 89.1
ベースライン時の ECOG PS								
0	12	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	6/12 (50.0)	21.1, 78.9
1	10	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	7 (70.0)	1/10 (10.0)	0.3, 44.5
2	1	0	0	0	0	1	0/1	-

※：各患者のツシジノスタット投与前の臨床情報から、直近の全身がん治療に対する反応に基づき、再発（直近の全身がん治療で CR 又は CRu）、再燃（直近の全身がん治療で PR 又は SD）、難治性（直近の全身がん治療で PD）に分類した。

n/N：該当する被験者数/部分集団別の被験者数

安全性

ツシジノスタット 40mg 群における副作用発現率は、100.0% (23/23 例) であった。主な副作用（10%以上、重複例含む）は、血小板減少症^{※10}18 例（78.3%）、好中球減少症^{※11}12 例（52.2%）、白血球減少症^{※12}10 例（43.5%）、貧血^{※13}9 例（39.1%）、食欲減退 8 例（34.8%）、倦怠感 7 例（30.4%）、下痢 5 例（21.7%）、体重減少、味覚異常各 4 例（17.4%）、悪心、低アルブミン血症各 3 例（13.0%）であった。

重篤な有害事象（重複例含む）は、7 例に認められ、血小板減少症^{※10}2 例（8.7%）、好中球減少症^{※11}、動悸、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尿路感染、急性呼吸不全、間質性肺疾患各 1 例（4.3%）であった。

投与中止に至った有害事象（重複例含む）は、9 例に認められ、血小板減少症^{※10}4 例（17.4%）、好中球減少症^{※11}3 例（13.0%）、疲労、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、血中 ALP 増加、γ-GT*増加、間質性肺疾患各 1 例（4.3%）であった。

本試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

※10：血小板数減少を含む

※11：好中球数減少及び顆粒球減少症を含む

※12：白血球数減少を含む

※13：ヘモグロビン減少を含む

*：電子添文では「γ-GTP」と記載している。

表 V-10. 有害事象及び副作用の発現率

	ツシジノスタット 40mg (n=23)	
	被験者数	発現率 (%)
全 Grade の副作用	23	100.0
Grade 3 以上の有害事象	18	78.3
重篤な有害事象	7	30.4
投与中止に至った有害事象	9	39.1
死亡に至った有害事象	0	0.0

MedDRA ver. 21.1、NCI-CTCAE ver. 4.03

2) PTCL 患者を対象とする国際共同第 II b 相試験（日本及び韓国：HBI-8000-203 試験）⁵⁾

目的	<p>再発又は難治性 PTCL^{*1} を有する日本人及び韓国人患者を対象に、ツシジノスタットを 4 週間のサイクルで週 2 回経口投与したときの有効性^{*2} 及び安全性を検討する。</p> <p>※1：対象患者の病理組織型；PTCL-NOS、AITL、ALCL ALK⁻、EATL、HSTCL、SPTCL、ALK 陽性 ALCL (ALCL ALK⁺)</p> <p>※2：治療効果及び PTCL の PD は、リンパ腫における治療効果判定基準改訂版（Cheson 2014）に従って評価し、皮膚病変は、mSWAT（Stevens 2002、Olsen 2011）に従って評価した</p>
試験デザイン	<p>国際共同、多施設共同、非盲検、非無作為化、単一群試験</p>
対象	<p>抗がん剤による全身療法を 1 レジメン以上施行し、他の標準的治療法が適さない再発又は難治性 PTCL を有する日本人又は韓国人患者 55 例（日本人 39 例）</p> <p>有効性解析対象集団</p> <p>FAS：49 例（日本人 37 例）</p> <p>PPS：46 例（日本人 34 例）</p> <p>安全性解析対象集団</p> <p>SAF：55 例（日本人 39 例）</p>
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的又は細胞学的に PTCL と診断された患者 [WHO 分類（2008）に基づく] ・ 評価可能病変が 1 つ以上認められる患者 ・ ECOG PS が 0～2 である患者 ・ 余命が 3 ヶ月超と判断された患者 ・ 臓器移植を受けていない患者 ・ 同種幹細胞移植を受けていない患者 ・ 治験薬投与開始前 12 週間以内に自家幹細胞移植を受けていない患者 ・ 活動性感染症がない患者 ・ 心臓の異常又は不整脈を有さない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に中枢神経系リンパ腫が認められた患者 ・ スクリーニング時に QTcF が >450msec の男性、又は、QTcF が >470msec の女性 ・ 先天性 QT 延長症候群、臨床的に重大な不整脈を有する患者、うっ血性心不全（NYHA 分類 III 又は IV）の既往を有する患者、又は治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に急性心筋梗塞を発症した患者 ・ 治験対象疾患以外の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、根治目的の治療を受け、過去 5 年間に再発の兆候がみられていない場合は組み入れ可能（下記に記載されている疾患は除く）。また、以下の悪性腫瘍の既往を有する患者で、根治目的の治療を受け、過去 2 年間に再発の兆候がみられていない場合は組み入れ可能 <ul style="list-style-type: none"> - 皮膚基底細胞がん - 皮膚有棘細胞がん

	<ul style="list-style-type: none"> - 子宮頸部上皮内がん - 乳房上皮内がん - 組織検査で偶然見つかった前立腺がん (TNM分類: T1a又はT1b) - 内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が行われた早期胃がん - 根治目的の治療を受けた組織型が分化型の甲状腺がん (乳頭がん等) <ul style="list-style-type: none"> ・ 同種幹細胞移植を受けた患者 ・ 臓器移植を受けた患者 (自家造血幹細胞移植を除く) ・ 治験薬投与開始前 12 週間 (84 日間) 以内に自家幹細胞移植を受けた患者 ・ コントロール不良の併発感染を有する患者 ・ HBs 抗原が陽性又は HCV 抗体が陽性の患者。HBs 抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア抗体、HBs 抗体が陽性の場合には HBV DNA 検査 (リアルタイム PCR 法) を実施する。HBV DNA 検査で陽性の患者は除外する ・ HIV 検査陽性の既往。又は既知の後天性免疫不全症候群の既往を有する患者
試験方法	対象患者にツンジノスタット 40mg を食後 (食事から約 30 分後) に週 2 回 (投与間隔 3~4 日) 経口投与し、投与サイクルは 1 サイクルあたり 4 週間とした。
治療期間	PD 又は適切な本薬の休薬もしくは減量にもかかわらず許容できない毒性のいずれかが最初に認められるまで。
主要評価項目	PPS における ORR ^{※3} (IOERC 評価) ※3: CR 又は PR が認められた患者の割合
副次評価項目	(1) PTCL 病理組織型別 ORR [サブグループ解析] (2) PFS 及びその中央値 (IOERC 評価) (3) DOR 及びその中央値 (IOERC 評価)
探索的評価項目	(1) OS (2) DCR ^{※4} (3) TTR ^{※5} (4) 腫瘍縮小効果 (標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化、皮膚病変の mSWAT スコア) (5) 部分集団別 ORR [サブグループ解析] (6) 薬物動態 ^{※6} 、等

	<p>※4：CR、PR 又は SD が認められた患者の割合</p> <p>※5：初回投与から PR 以上の効果が認められるまでの期間</p> <p>※6：特定の治験実施医療機関のみ</p>
安全性評価項目	有害事象等 (MedDRA ver. 21.1、NCI-CTCAE ver. 4.03)
解析方法	<p>安全性及び有効性のすべてのパラメータは、記述統計を用いて解析した。カテゴリー変数は度数分布（被験者数及び割合）を用いて要約した。連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。Time-to-event型変数はKaplan-Meier法及びKaplan-Meier曲線の図示による中央値の推定を用いて要約した。主要評価項目である有効性の解析は、IOERC及びIRRによる評価に基づきPPSを対象とし、ORRは正確な二項分布の95%CIで要約した。サブグループ解析として、国別、性別、年齢、ECOG PS、PTCL病理組織型、PTCLサブセット、前治療のレジメン数、直近のがん治療からの期間の評価が事前規定された。CIの下限值が10%の閾値より高い場合、ORRは10%より有意に優れていると結論付けた。なお、カットオフ日（最終被験者の2回目の有効性評価完了時点）までのデータを基に解析した。</p>

有効性

データカットオフ時点で 14.5% (8/55 例) が本薬の投与継続中であり、36.4% (20/55 例) が生存追跡調査を継続中であった。

主要評価項目

PPS における ORR (IOERC 評価、PPS)

IOERC 評価による ORR 及び最良総合効果を表 V-11 に示した。

主要評価項目である PPS の ORR は 45.7% (21/46 例) (95%CI : 30.9, 61.0) であり、本試験の目標である 30%を超え、95%CI の下限が本試験で規定した 10%の閾値を上回っていた。

表 V-11. ORR 及び最良総合効果 (IOERC 評価、PPS)

例数 N	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	〔主要評価項目〕	
					ORR n/N (%)	95%CI
46	5 (10.9)	16 (34.8)	12 (26.1)	13 (28.3)	21/46 (45.7)	30.9, 61.0

n/N : 該当する被験者数/解析対象集団の被験者数

結
果

副次評価項目

(1) PTCL 病理組織型別 ORR (IOERC 評価、PPS) [サブグループ解析]

CPR によって確認された PTCL 病理組織型は、PTCL-NOS が 34 例、AITL が 8 例、ALCL ALK⁻ が 3 例、EATL が 1 例であった。ALCL ALK⁺、HSTCL 及び SPTCL の被験者はいなかった。PTCL 病理組織型別 ORR 及び最良総合効果を表 V-12 に示した。

表 V-12. CPR による PTCL 病理組織型別 ORR 及び最良総合効果 (IOERC 評価、PPS)

	例数 N	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	〔副次評価項目〕	
						ORR n/N (%)	95%CI
PTCL-NOS	34	3 (8.8)	9 (26.5)	10 (29.4)	12 (35.3)	12/34 (35.3)	19.7, 53.5
AITL	8	2	5	1	0	7/8	-
ALCL ALK ⁻	3	0	1	1	1	1/3	-
EATL	1	0	1	0	0	1/1	-

n/N : 該当する被験者数/PTCL 病理組織型別の被験者数

(2) PFS 及びその中央値 (IOERC 評価、PPS)

PFS を図 V-2 に示した。データカットオフ時点で 46 例中 24 例 (52.2%) に PD が確認された。

PFS の中央値は、24.1 週 (95%CI : 12.7, 58.1) であった。

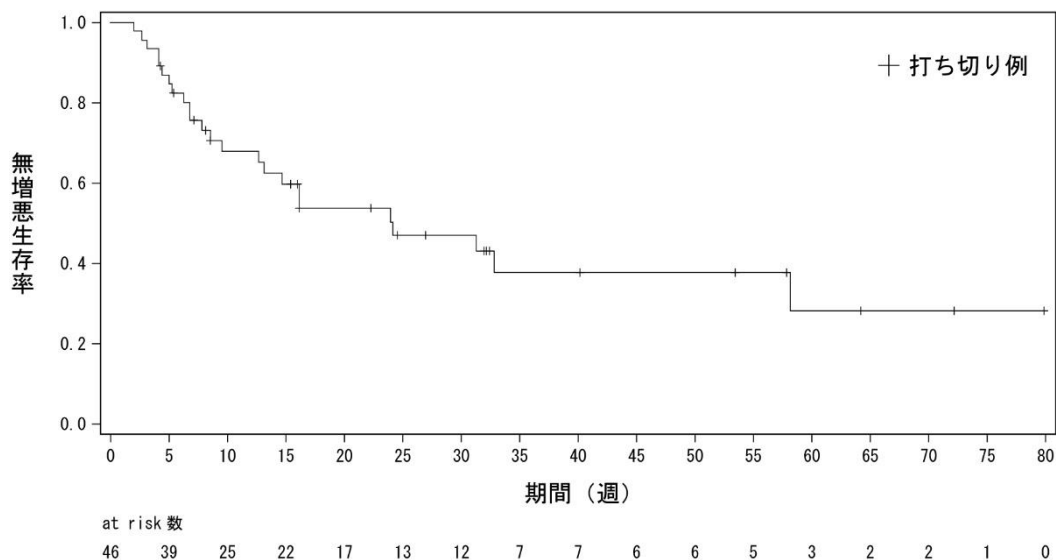


図 V-2. PFS (IOERC 評価、PPS)

* 打ち切り例：同意撤回した症例又は後治療を開始した症例を含む

(3) DOR 及びその中央値 (IOERC 評価、PPS)

DOR を図 V-3 に示した。データカットオフ時点で客観的奏効が認められた 21 例中 5 例 (23.8%) に PD が確認された。

DOR の中央値は、50.1 週 (95%CI : 23.3, -) であった。

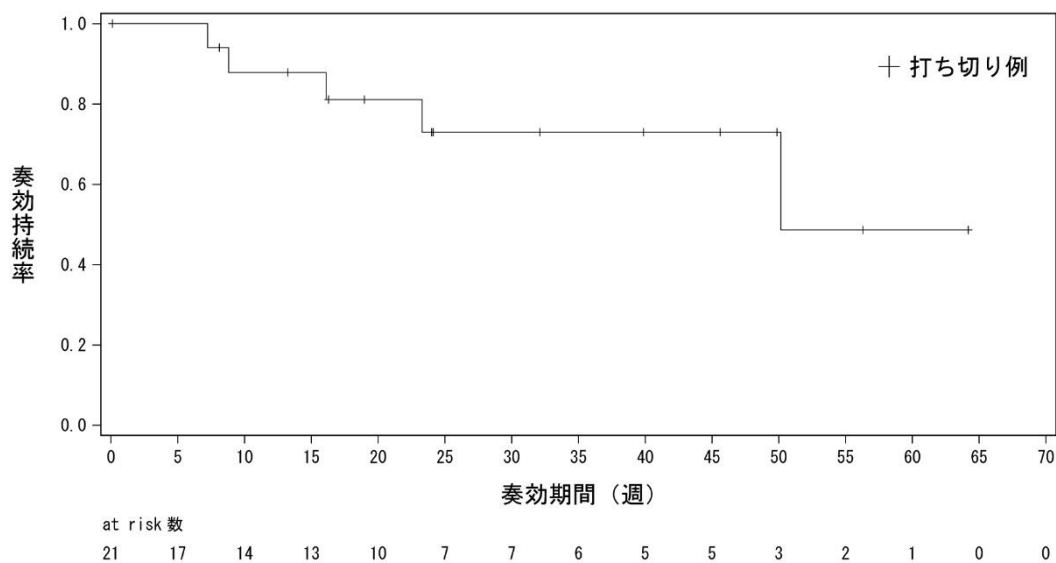


図 V-3. DOR (IOERC 評価、PPS)

* 打ち切り例：同意撤回した症例又は後治療を開始した症例を含む

探索的評価項目

(1) OS (PPS)

OSの中央値は、99.1週（95%CI：54.9，-）であった。

データカットオフ日までに、46例中14例（30.4%）の死亡が報告された。

(2) DCR (IOERC 評価、PPS)

DCRは、71.7%（95%CI：56.5，84.0）であった。

表V-13. DCR及び最良総合効果（IOERC 評価、PPS）

例数 N	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	[探索的評価項目]	
					DCR n/N (%)	95%CI
46	5 (10.9)	16 (34.8)	12 (26.1)	13 (28.3)	33/46 (71.7)	56.5, 84.0

n/N：該当する被験者数/解析対象集団の被験者数

(3) TTR (IOERC 評価、PPS)

奏効が認められた21例におけるTTRの中央値は、8.1週（95%CI：8.0，8.4）であった。

(4) 腫瘍縮小効果 (IRR・IOERC 評価、PPS)

ベースライン時に認められた腫瘍は、測定可能な節性及び節外性標的病変が46例、皮膚病変が8例であった。それぞれの腫瘍縮小効果を、標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化、皮膚病変のmSWATスコア^{*7}等で評価した結果を表V-14に示した。

※7：皮膚病変の効果判定 [CR：皮膚病変が100%消失（残存病変と正常皮膚組織との区別が困難な場合には、生検を行い皮膚病変の消失を確認）、PR：皮膚疾患がベースラインから50～99%の割合で減少し、新たな病変が認められない、SD：皮膚疾患がベースラインから25%未満の割合で増加～50%未満の割合で減少し、新たな病変が認められない、PD：ベースラインから25%以上のmSWATスコアの増加又は新たな皮膚腫瘍（1cm超、深達性又は垂直方向への増殖を示す結節性病変）又は効果減弱、CR又はPRの患者で、mSWATスコアが、最小値とベースラインスコアの50%の合計値よりも増加している]

表 V-14. 腫瘍縮小効果 (IRR・IOERC 評価、PPS)

	例数 N	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	NA n (%)	ORR n/N (%)	95%CI
測定可能な節性及び節外性標的病変 (IRR・IOERC 評価)	46	15 (32.6)	8 (17.4)	17 (37.0)	5 (10.9)	1 (2.2)	23/46 (50.0)	34.9, 65.1
皮膚病変 (IOERC 評価*)	8	2	2	3	1	0	4/8	-

*：治験担当医師の mSWAT スコアを基に IOERC が評価

NA：評価不能

n/N：該当する被験者数/各病変が認められた被験者数

(5) 部分集団別 ORR (PPS) [サブグループ解析]

患者背景に基づく部分集団別の ORR 及び最良総合効果を表 V-15 に示した。

表 V-15. 部分集団別の ORR 及び最良総合効果 (PPS)

	例数 N	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	[探索的評価項目]	
						ORR n/N (%)	95%CI
再発又は難治性 PTCL [※]							
再発	28	4 (14.3)	11 (39.3)	8 (28.6)	5 (17.9)	15/28 (53.6)	33.9, 72.5
難治性	18	1 (5.6)	5 (27.8)	4 (22.2)	8 (44.4)	6/18 (33.3)	13.3, 59.0
国別							
日本	34	3 (8.8)	15 (44.1)	8 (23.5)	8 (23.5)	18/34 (52.9)	35.1, 70.2
韓国	12	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	5 (41.7)	3/12 (25.0)	5.5, 57.2
性別							
男性	31	3 (9.7)	12 (38.7)	8 (25.8)	8 (25.8)	15/31 (48.4)	30.2, 66.9
女性	15	2 (13.3)	4 (26.7)	4 (26.7)	5 (33.3)	6/15 (40.0)	16.3, 67.7
年齢							
< 65 歳	13	2 (15.4)	5 (38.5)	3 (23.1)	3 (23.1)	7/13 (53.8)	25.1, 80.8
≥65 歳、 < 75 歳	19	2 (10.5)	8 (42.1)	5 (26.3)	4 (21.1)	10/19 (52.6)	28.9, 75.6
≥75 歳	14	1 (7.1)	3 (21.4)	4 (28.6)	6 (42.9)	4/14 (28.6)	8.4, 58.1
前治療のレジメン数							
< 3	29	5 (17.2)	12 (41.4)	7 (24.1)	5 (17.2)	17/29 (58.6)	38.9, 76.5
≥3	17	0 (0.0)	4 (23.5)	5 (29.4)	8 (47.1)	4/17 (23.5)	6.8, 49.9
直近のがん治療からの期間							
< 3 ヶ月	20	1 (5.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	9 (45.0)	7/20 (35.0)	15.4, 59.2
≥3 ヶ月	26	4 (15.4)	10 (38.5)	8 (30.8)	4 (15.4)	14/26 (53.8)	33.4, 73.4
ベースライン時の ECOG PS							
0	24	2 (8.3)	10 (41.7)	6 (25.0)	6 (25.0)	12/24 (50.0)	29.1, 70.9
1	21	3 (14.3)	6 (28.6)	6 (28.6)	6 (28.6)	9/21 (42.9)	21.8, 66.0
2	1	0	0	0	1	0/1	—

※：各患者のツジジノスタット投与前の臨床情報から、直近の全身がん治療に対する反応に基づき、再発（直近の全身がん治療で CR、CRu 又は PR）、難治性（直近の全身がん治療で SD 又は PD）に分類した。

n/N：該当する被験者数/部分集団別の被験者数

安全性

全体集団における副作用発現率は、92.7% (51/55 例) であった。主な副作用 (10%以上、重複例含む) は、血小板減少症^{※8}42 例 (76.4%)、好中球減少症^{※9}31 例 (56.4%)、白血球減少症^{※10}21 例 (38.2%)、リンパ球減少症^{※11}16 例 (29.1%)、貧血^{※12}、食欲減退各 12 例 (21.8%)、悪心 11 例 (20.0%)、下痢 10 例 (18.2%)、倦怠感 8 例 (14.5%)、 γ -GT* 増加 7 例 (12.7%)、血中 ALP 増加 6 例 (10.9%) であった。

重篤な有害事象 (重複例含む) は、14 例に認められ、発熱性好中球減少症 2 例 (3.6%)、再生不良性貧血、不安定狭心症、疲労、発熱、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、咽頭炎、肺炎、C-反応性蛋白増加、低ナトリウム血症、PTCL-NOS、急性腎障害、上気道の炎症、肺臓炎、間質性肺疾患、末梢動脈閉塞性疾患各 1 例 (1.8%) であった。

投与中止に至った有害事象 (重複例含む) は、18 例に認められ、好中球減少症^{※9}5 例 (9.1%)、血小板減少症^{※8}4 例 (7.3%)、リンパ球減少症^{※11}、 γ -GT* 増加、肺臓炎各 2 例 (3.6%)、白血球減少症^{※10}、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中 ALP 増加、PTCL-NOS、呼吸困難、間質性肺疾患各 1 例 (1.8%) であった。

死亡に至った有害事象は、肺炎 1 例 (1.8%) であった。死因は被験者の原疾患を考慮して治験薬との関連性はないと判断された。

※8：血小板数減少を含む

※9：好中球数減少及び顆粒球減少症を含む

※10：白血球数減少を含む

※11：リンパ球数減少を含む

※12：ヘモグロビン減少を含む

*：電子添文では「 γ -GTP」と記載している。

表 V-16. 有害事象及び副作用の発現率

	ツシジノスタット 40mg (n=55)	
	被験者数	発現率 (%)
全 Grade の副作用	51	92.7
Grade 3 以上の有害事象	46	83.6
重篤な有害事象	14	25.5
投与中止に至った有害事象	18	32.7
死亡に至った有害事象	1	1.8

MedDRA ver. 21.1、NCI-CTCAE ver. 4.03

(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

①一般使用成績調査 [再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者、実施中]

【目的】

再発又は難治性の ATL 患者の使用実態下における安全性情報として本剤投与時の「骨髄抑制」、「間質性肺疾患」、「感染症」、「不整脈（QT 間隔延長を含む）」の発現状況について検討する。

【実施計画】

- ・ 調査期間：本剤の販売開始時点から 4 年間
- ・ 登録期間：本剤の販売開始時点から 3 年間
- ・ 調査方法：全例調査方式
- ・ 目標症例数：150 例
- ・ 観察期間：本剤投与開始後 36 週間

②一般使用成績調査 [再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者、実施中]

【目的】

再発又は難治性の PTCL 患者の使用実態下における安全性情報として本剤投与時の「骨髄抑制」、「間質性肺疾患」、「感染症」、「不整脈（QT 間隔延長を含む）」の発現状況について検討する。

【実施計画】

- ・ 調査期間：承認事項一部変更承認日から 3 年間
- ・ 登録期間：承認事項一部変更承認日から 2 年間
- ・ 調査方法：全例調査方式
- ・ 目標症例数：170 例
- ・ 観察期間：本剤投与開始後 24 週間

③製造販売後臨床試験（再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした HBI-8000-203 試験の継続試験、実施中）

【目的】

HBI-8000-203 試験に登録された日本人及び韓国人被験者を対象に、病勢進行（該当する場合）及

び生存状況を、最後の被験者が市販薬に切り替える時点までの間、追跡調査する。なお、承認事項一部変更承認日の時点で投与継続中の被験者については併せて安全性及び有効性の評価も、製造販売後に市販薬が利用可能となるまでの間継続する。

【実施計画】

- ・実施期間：本剤の承認事項一部変更承認日から、本剤市販薬が利用可能となるまでの期間
- ・症例数：19例（承認事項一部変更承認日の時点での投与継続例数を含む生存例数）

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

(7) その他

PTCL患者を対象とする海外第Ⅱ相試験（中国：TG0902CDM試験）^{9) 10)}

中国において、再発又は難治性のPTCL患者を対象とした、探索的試験及びピボタル試験を実施した。

1) 探索的試験⁹⁾

対象患者19例にツシジノスタット30mg（9例）又は50mg（10例）を朝食後に週2回、2週間経口投与し、1週間休薬したときの安全性、忍容性及び有効性を探索的に評価し、ピボタル試験における推奨用法・用量を検討した。有効性及び安全性を総合的に評価した結果、ピボタル試験では、本剤30mg週2回の継続投与（休薬期間なし）が推奨された。なお、有効性の詳細な結果については、本邦で承認された用法・用量と異なることから記載していない。

安全性評価項目である有害事象発現率は73.7%（14/19例）であった。副作用発現率は57.9%（11/19例）で、ツシジノスタット30mg群では44.4%（4/9例）、50mg群では70.0%（7/10例）であった。主な副作用は、血液毒性（血小板数減少9例、白血球数減少5例）、無力症3例、悪心2例であった。重篤な副作用は、ツシジノスタット50mg群の1例に認められ、血小板数減少であった。投与中止に至った有害事象は19例中3例に認められ、このうち2例以上に認められた事象は血小板数減少（2例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

2) ピボタル試験¹⁰⁾

対象患者83例にツシジノスタット30mgを朝食後に週2回、6週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。本邦で承認された用法・用量と異なることから、以下に安全性評価のみ記載した。

安全性評価項目である有害事象発現率は81.9%（68/83例）、副作用発現率は72.3%（60/83例）であった。主な副作用（重複例を含む）は、血液毒性50例（血小板減少症39例、白血球減少症31例等）、胃腸障害12例（下痢6例、悪心4例、嘔吐3例）、食欲減退7例であった。重篤な副作用は2例に認められ、内訳は各1例（1.2%）に発現した血小板減少症及び心突然死であった。投与中止に至った有害事象は、14例（16.9%）に認められ、このうち2例以上に認められた事象は、血小板減少症（4例）、白血球減少症（3例）、肝機能障害（2例）であった。死亡に至った有害事象は3例に認められ、このうち1例（心突然死）は本剤との関連が否定されなかった。他2例（腸管穿孔及び乳酸アシドーシス）はいずれも病勢進行に起因するものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。

注）：本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

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

HDAC 阻害薬

一般名：ボリノスタット、パノビノスタット乳酸塩、ロミデプシン

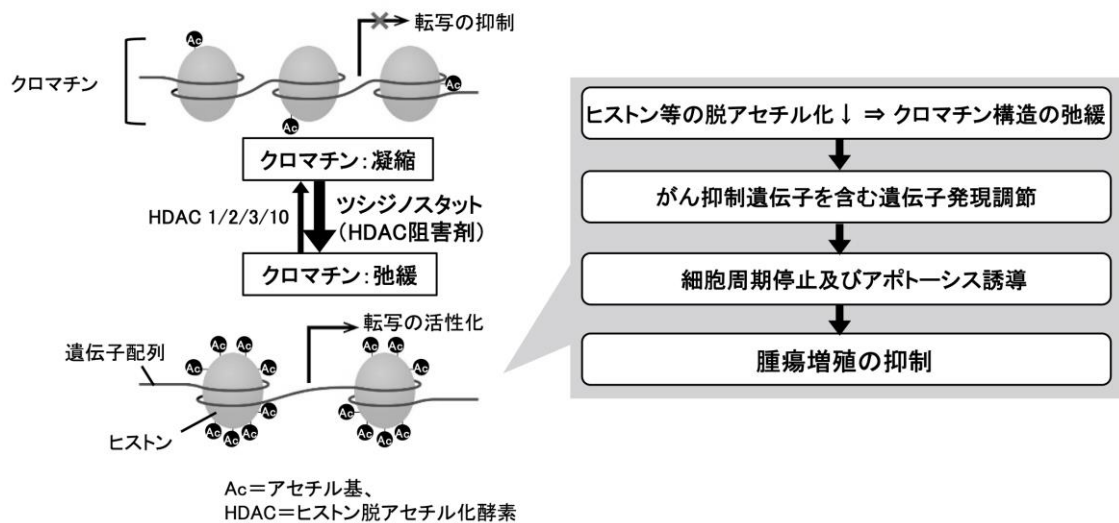
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{11) 12)}

ツシジノスタットは、HDAC である HDAC1、HDAC2 及び HDAC3（クラス I）、並びに HDAC10（クラス II b）の酵素活性を阻害する¹¹⁾。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。

ツシジノスタットは、*in vitro*において、ATL 由来初代細胞に対して、増殖抑制作用を示した¹²⁾。



図VI-1. ツシジノスタットの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) H-3 に対する作用 (固形がん/リンパ腫、海外データ)¹³⁾

固形がん又は悪性リンパ腫を有する中国人患者 13 例に、ツシジノスタット 25mg (2 例)、32.5mg (8 例) 又は 50mg (3 例) を単回経口投与したときの、末梢血単核細胞の H-3 アセチル化に対する作用を図 VI-2 に示した。いずれの用量においても H-3 アセチル化への誘導が上昇した。アセチル化誘導作用は投与後 6 時間より観察され、24~48 時間で最大に達し、72 時間後には低下した。

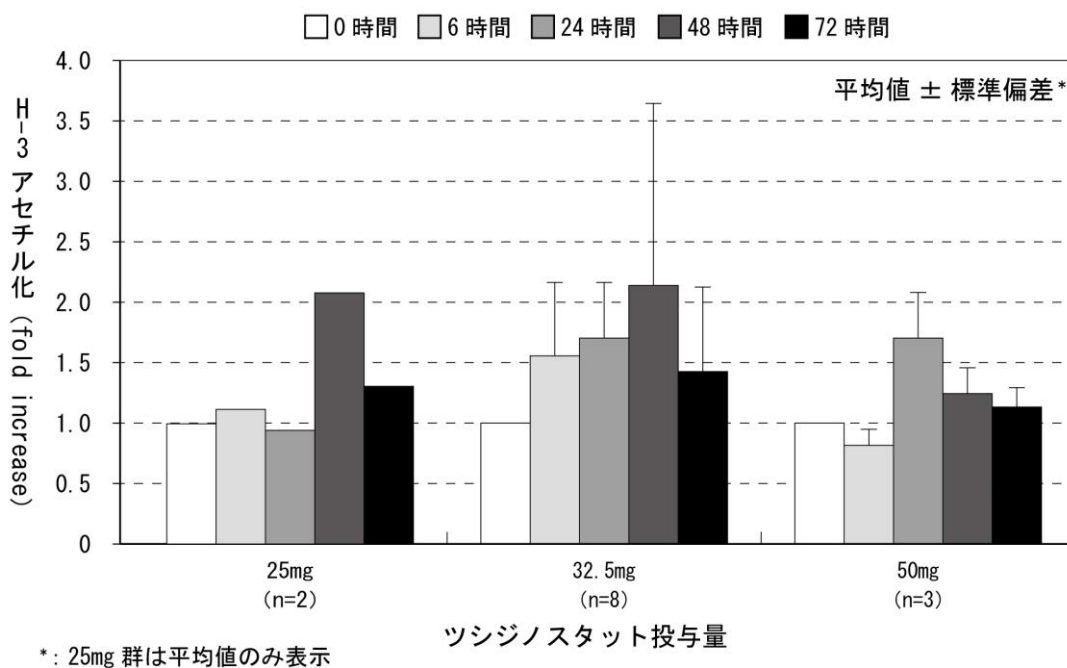


図 VI-2. ツシジノスタット単回経口投与後の末梢血単核細胞の H-3 アセチル化に対する作用

注) : 本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) HDAC 酵素阻害 (*in vitro*)¹¹⁾

ヒト組換え HDAC タンパク質を用いて、ツシジノスタットの HDAC アイソタイプ酵素に対する選択性及び効力を検討した。ツシジノスタットはクラス I に属する HDAC1、HDAC2 及び HDAC3、並びにクラス IIb に属する HDAC10 を低濃度で阻害することが示され、その IC₅₀ は 67~160nM であった。

表 VI-1. ツシジノスタットの HDAC 酵素阻害 (*in vitro*)

HDAC 酵素	クラス I				クラス IIa				クラス IIb		クラス IV
	1	2	3	8	4	5	7	9	6	10	11
IC ₅₀ (μM)	0.095	0.160	0.067	0.733	>30	>30	>30	>30	>30	0.078	0.432

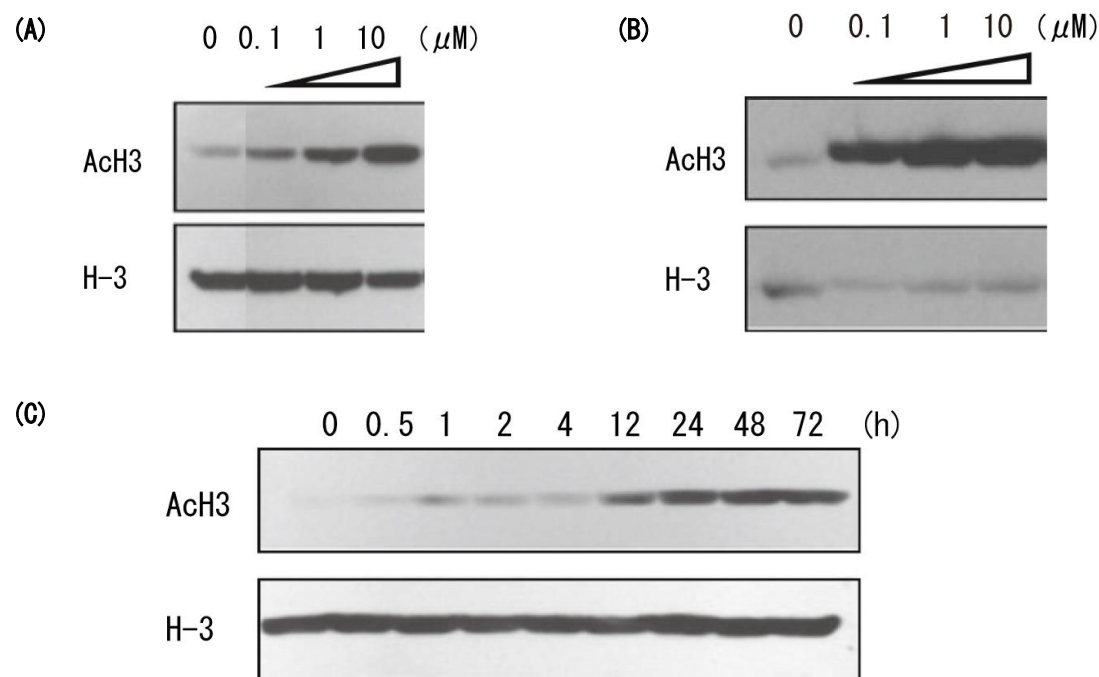
平均値 (n=3)

Adapted with kind permission from Springer-Verlag: Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Apr;69(4):901-9, Ning Z-Q, et al.

3) H-3 アセチル化に対する作用 (*in vitro*, *ex vivo*)¹¹⁾

ヒト子宮頸部腺がん HeLa 細胞及び健常人から採取したヒト末梢血単核細胞を用いて、ツシジノスタット (0, 0.1, 1, 10 μ M) による H-3 アセチル化について検討した。いずれの細胞においても、ツシジノスタットによるアセチル化への誘導が示された [図VI-3. (A) (B)]。

また、H-3 アセチル化は、ツシジノスタット (1 μ M) 処理後 0.5~1 時間の時点で認められ、24~72 時間で最大に達した [図VI-3. (C)]。



Adapted with kind permission from Springer-Verlag: Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Apr;69(4):901-9, Ning Z-Q, et al.

図VI-3. ヒトがん細胞及びヒト末梢血単核細胞におけるツシジノスタットの H-3 アセチル化誘導 (*in vitro*, *ex vivo*)

(A) HeLa 細胞 (ツシジノスタット 24 時間処理)、(B) ヒト末梢血単核細胞 (ツシジノスタット 24 時間処理)、(C) HeLa 細胞における H-3 アセチル化の経時的変化

抗 AcH3 抗体及び再プローブした抗 H-3 抗体を用いたウェスタン免疫ブロット法による解析。

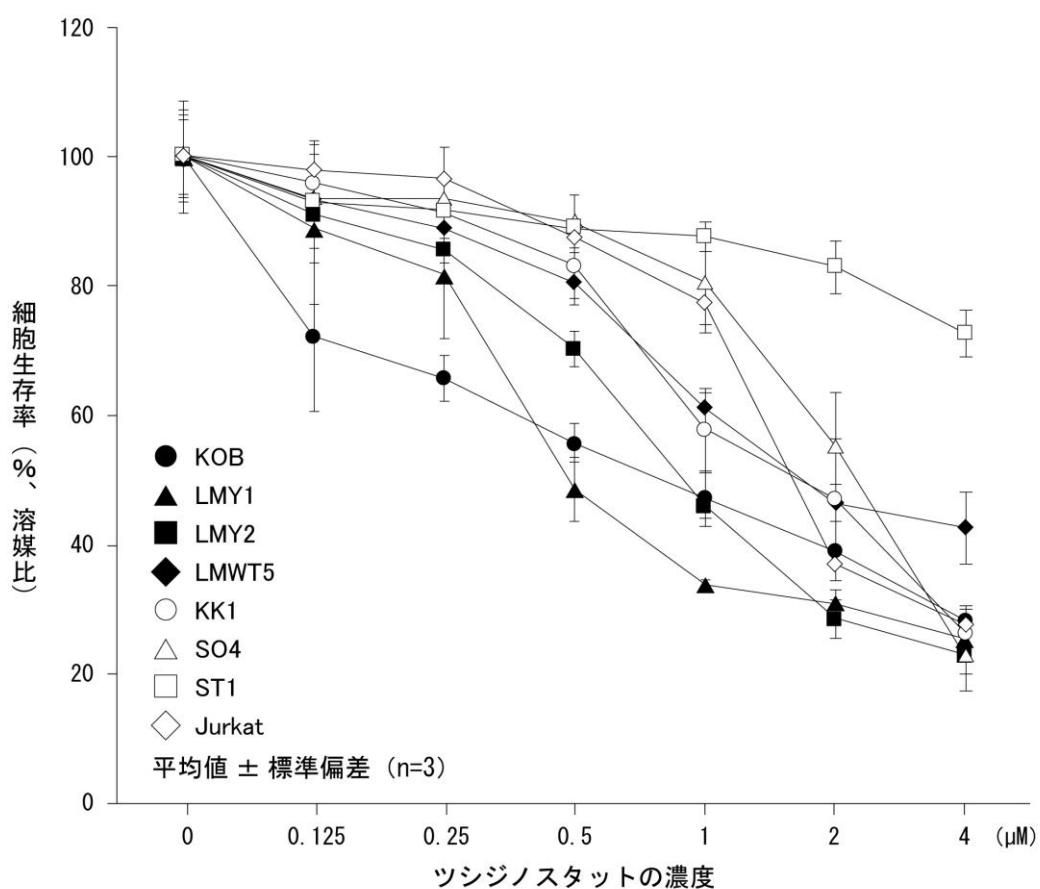
4) がん細胞増殖抑制に対する作用 (*in vitro*)¹¹⁾

18 種のヒト腫瘍由来細胞株 (A549、DU-145、LNCaP、MCF-7、MB-231、SK-OV-3、HeLa、SK-N-SH、HCT-8、SMMC、HepG2、PANC-1、SGC-7901、U2OS、Raji、HL-60、28SC、Jurkat) 及び正常細胞 (CCC-HEK、CCC-HEL) を用いて、ツシジノスタット (72 時間処理) による細胞増殖抑制に対する作用について検討した (n \geq 3)。ツシジノスタットの GI₅₀ は、卵巣がん、神経芽細胞腫及び胃癌由来細胞株を除く腫瘍細胞で低値を示した (GI₅₀ \pm 標準誤差: 急性 T 細胞白血病由来 Jurkat で 6.3 \pm 0.9、前骨髄球性白血病由来 HL-60 で 0.4 \pm 0.1、バーキットリンパ腫由来 Raji で 4.0 \pm 0.9、肝がん由来 SMMC、HepG2 でそれぞれ 16 \pm 3.2、4.0 \pm 1.5)。一方、ヒト胎児腎臓由来 (CCC-HEK) 及び肝臓由来 (CCC-HEL) の正常細胞に対しての毒性は低く (GI₅₀: ともに 100 超)、正常細胞とがん細胞では、ツシジノスタットに対する細胞毒性反応性は異なることが示唆された。

5) 抗腫瘍活性 (*in vitro*, *ex vivo*)¹²⁾

①細胞生存能力の抑制 (*in vitro*)¹²⁾

7種の初代ATL由来細胞株 (KOB、LMY1、LMY2、LMWT5、KK1、SO4及びST1)、及びHDAC阻害剤が奏効することが知られているヒト急性T細胞白血病由来Jurkat株を用いて、ATL由来細胞株におけるツシジノスタット (0~4 μ Mで72時間処理)の活性を評価した。なお、Jurkat及びST1以外にはIL-2を添加した。すべての細胞株で細胞の生存能力の低下が示された。また、Jurkatは非ATL由来細胞であること、Jurkat及びST1ではIL-2が添加されていないこと、KOB、LMY1、LMY2及びST1は野生型がん抑制タンパク質p53を保持している細胞株であることなどから、HTLV-1感染、IL-2依存性及びp53遺伝子発現の有無はツシジノスタットへの反応に影響を及ぼさないことが示唆された。



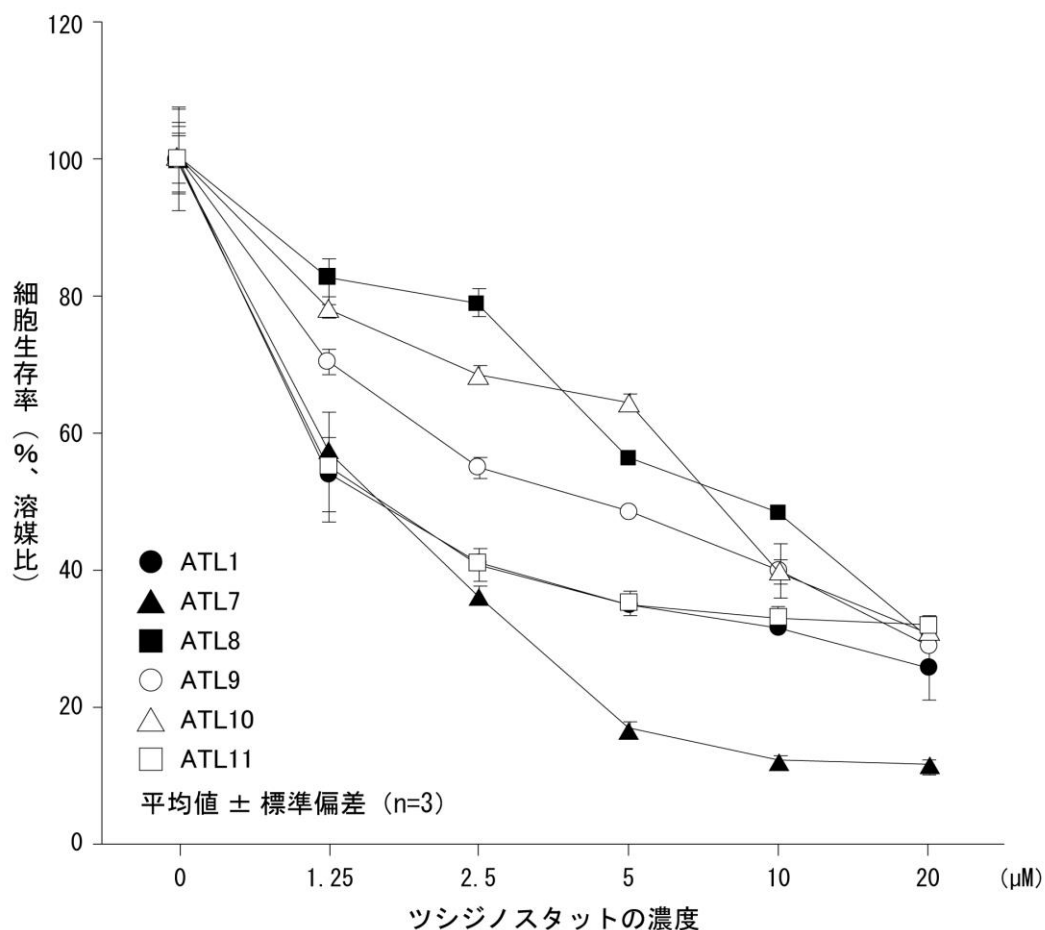
Induction of apoptosis by HBI-8000 in adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with activation of Bim and NLRP3, Hasegawa H, et al. Cancer Sci. 2016 Aug;107(8):1124-33. © 2016 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association. Reproduced with permission of John Wiley and Sons, Inc.

図VI-4. 初代ATL由来細胞株におけるツシジノスタットの細胞生存能力の抑制 (*in vitro*)

細胞生存率 (溶媒との比較) について、MTS アッセイ [5-(3-カルボメトキシフェニル)-2-(4,5-ジメチルチアゾイル)-3-(4-スルフォフェニル)テトラゾリウムアッセイ] を用いて評価。

②細胞生存能力の抑制 (*ex vivo*)¹²⁾

ATL 患者 10 例から採取した 11 種の初代 ATL 細胞のうち、再発 2 例 (ATL1 及び ATL10)、及び予後不良因子を有する慢性型 2 例 (ATL7 及び ATL8) を含む 6 種の初代 ATL 細胞を用いて、ATL 細胞におけるツシジノスタット (0~20 μ M で 72 時間処理) の活性を検討した。すべての細胞において用量依存的な生存能力の低下が示された。



Induction of apoptosis by HBI - 8000 in adult T - cell leukemia/lymphoma is associated with activation of Bim and NLRP3, Hasegawa H, et al. Cancer Sci. 2016 Aug;107(8):1124-33. © 2016 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association. Reproduced with permission of John Wiley and Sons, Inc.

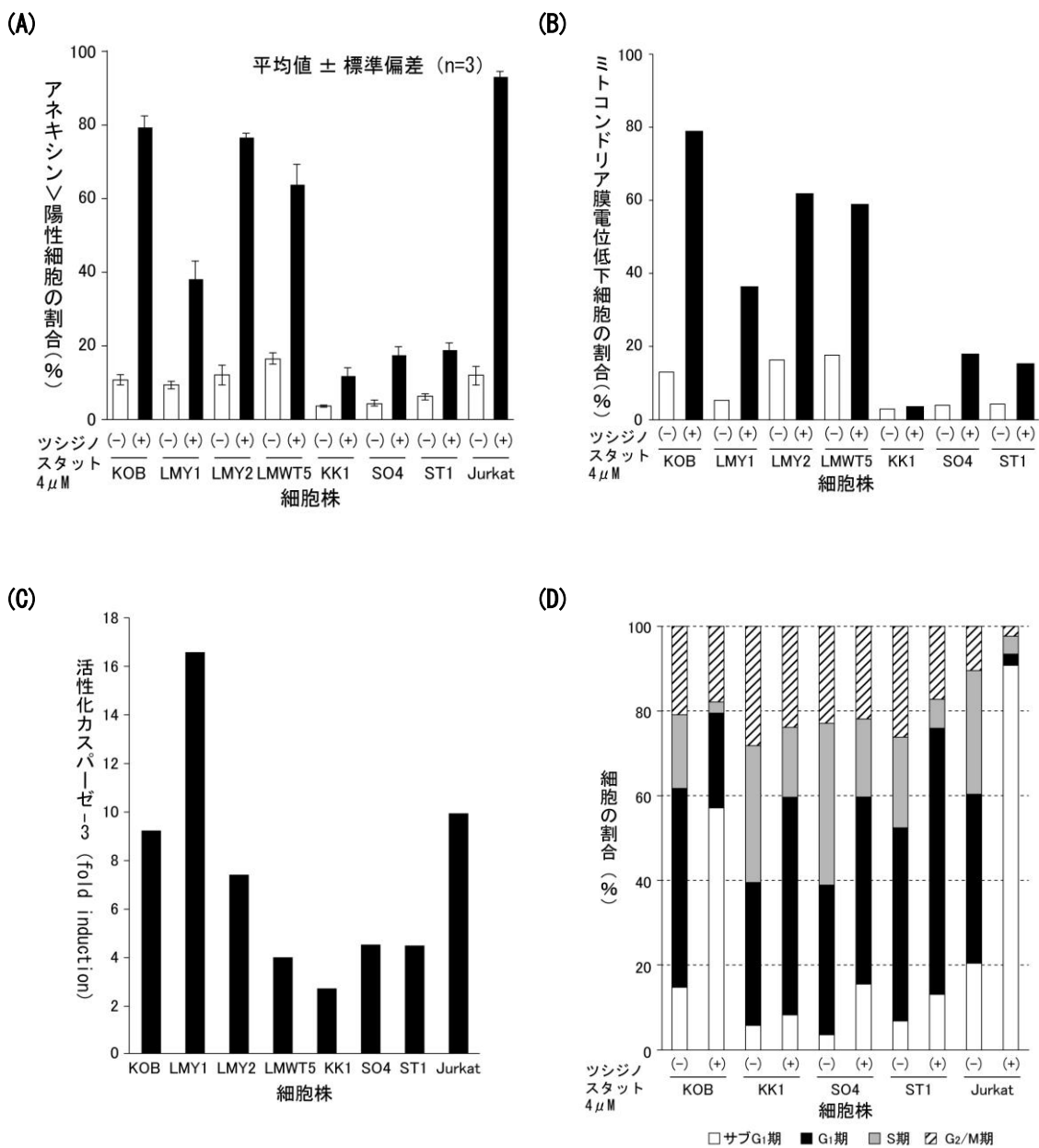
図VI-5. 初代 ATL 細胞におけるツシジノスタットの細胞生存能力の抑制 (*ex vivo*)

細胞生存率 (溶媒との比較) について、MTS アッセイを用いて評価。

③アポトーシスの誘導 (*in vitro*)¹²⁾

7種の初代ATL由来細胞株 (KOB、LMY1、LMY2、LMWT5、KK1、SO4及びST1)、及びヒト急性T細胞白血病由来 Jurkat 株における、ツシジノスタット (0、4 μ Mで48時間処理) によるアポトーシスの誘導について、4つのアッセイを用いて評価した。その結果、[図VI-6. (A)] アネキシンV結合、[図VI-6. (B)] ミトコンドリア膜電位低下、[図VI-6. (C)] カスパーゼ-3 活性化のいずれにおいても、KOB、LMY1、LMY2、LMWT5及びJurkatで、ツシジノスタットによるアポトーシスの誘導が示された。

また、[図VI-6. (D)] 細胞周期においては、KK1、SO4及びST1で、ツシジノスタットによるG₁期での細胞周期停止の誘導が認められた。



Induction of apoptosis by HBI - 8000 in adult T - cell leukemia/lymphoma is associated with activation of Bim and NLRP3, Hasegawa H, et al. Cancer Sci. 2016 Aug;107(8):1124-33. © 2016 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association. Reproduced with permission of John Wiley and Sons, Inc.

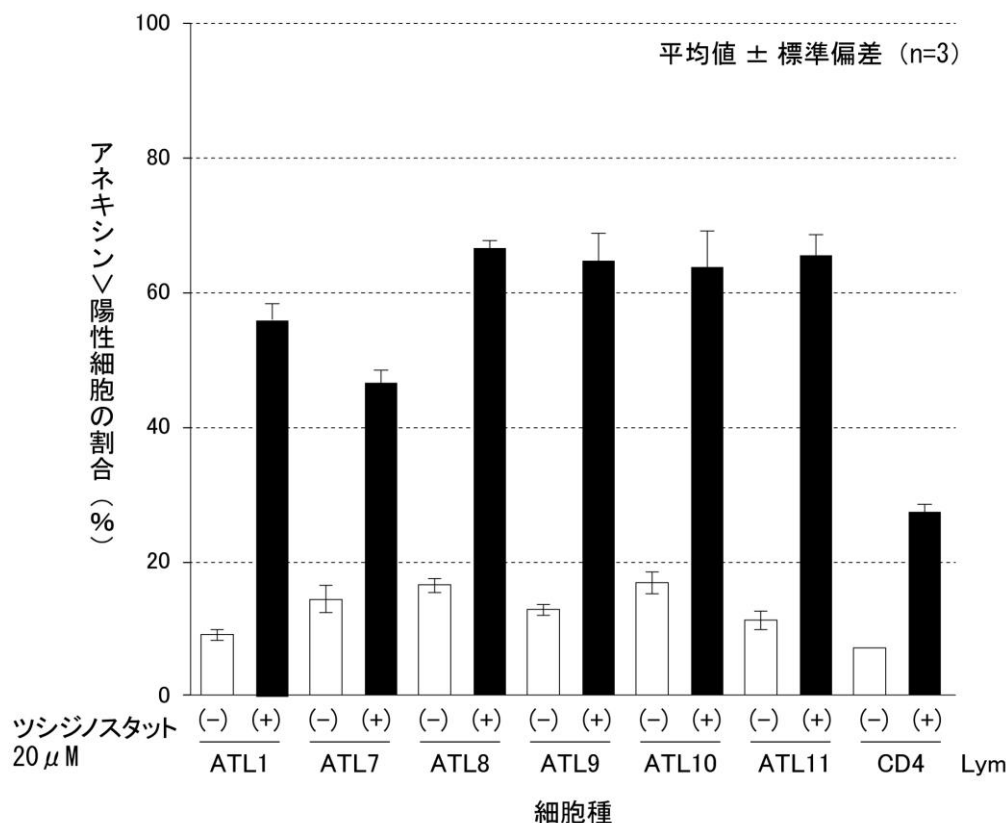
図VI-6. 初代 ATL 由来細胞株におけるツシジノスタットによるアポトーシス誘導 (*in vitro*)

(A) アネキシン V 結合 (アネキシン V/ヨウ化プロピジウム染色を行い、アネキシン V 陽性細胞の割合を評価)、
 (B) ミトコンドリア膜電位低下 (細胞を JC-1 色素とともにインキュベートし、フローサイトメトリーで分析することにより、JC-1 赤色蛍光強度の低い細胞の割合を求め、ミトコンドリア膜電位の低下を評価)、
 (C) カスパーゼ-3 活性化 [活性化された (切断された) カスパーゼ-3 を APOPCYTE™ caspase-3 colorimetric assay kit により評価]、
 (D) 細胞周期のサブ G₁ 期ピークにおける細胞蓄積 [Cell Cycle Test kit (BD Bioscience, San Jose, CA, USA) を用いて細胞周期を評価し、各相にある細胞の割合を算出]。

④アポトーシスの誘導 (*ex vivo*)¹²⁾

ATL 患者 10 例から採取した 11 種の初代 ATL 細胞のうち、再発 2 例 (ATL1 及び ATL10)、及び予後不良因子を有する慢性型 2 例 (ATL7 及び ATL8) を含む 6 種の初代 ATL 細胞における、ツシジノスタット (0、20 μM で 48 時間処理) によるアポトーシスの誘導について、アネキシン V/ヨウ化プロピジウムアッセイを用いて評価した。

すべての ATL 細胞において、アネキシン V 陽性細胞の割合が 50% 超であったことから、ツシジノスタットは初代 ATL 細胞においてアポトーシスによる細胞死を誘導したことが示された。なお、対照である CD4 陽性細胞におけるアネキシン V 陽性細胞の割合は 30% 未満であった。



Induction of apoptosis by HBI - 8000 in adult T - cell leukemia/lymphoma is associated with activation of Bim and NLRP3, Hasegawa H, et al. Cancer Sci. 2016 Aug;107(8):1124-33. © 2016 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association. Reproduced with permission of John Wiley and Sons, Inc.

図VI-7. 初代 ATL 細胞におけるツシジノスタットによるアポトーシス誘導 (*ex vivo*)

アネキシン V/ヨウ化プロピジウム染色を行い、アネキシン V 陽性細胞の割合を評価。

- (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

1) 単回及び反復投与 (NHL) ¹⁴⁾

日本人 NHL 患者 14 例にツシジノスタット 30mg 又は 40mg を朝食後に週 2 回、3 又は 4 日間隔で経口投与したときの、投与 1 日目 (単回投与) 及び 25 日目 (反復投与) の血漿中ツシジノスタット濃度推移及び薬物動態パラメータを図 VII-1 及び表 VII-1 に示した。血漿中ツシジノスタット濃度は、投与量及び投与回数にかかわらず、投与後 3~6 時間で C_{max} に到達し、 $t_{1/2}$ は約 17~22 時間であった。また、反復投与時の AUC_{0-tau} 及び C_{max} の累積係数 ($RAUC_{0-tau}$ 及び RC_{max}) に基づく蓄積は、116%~127%であった。

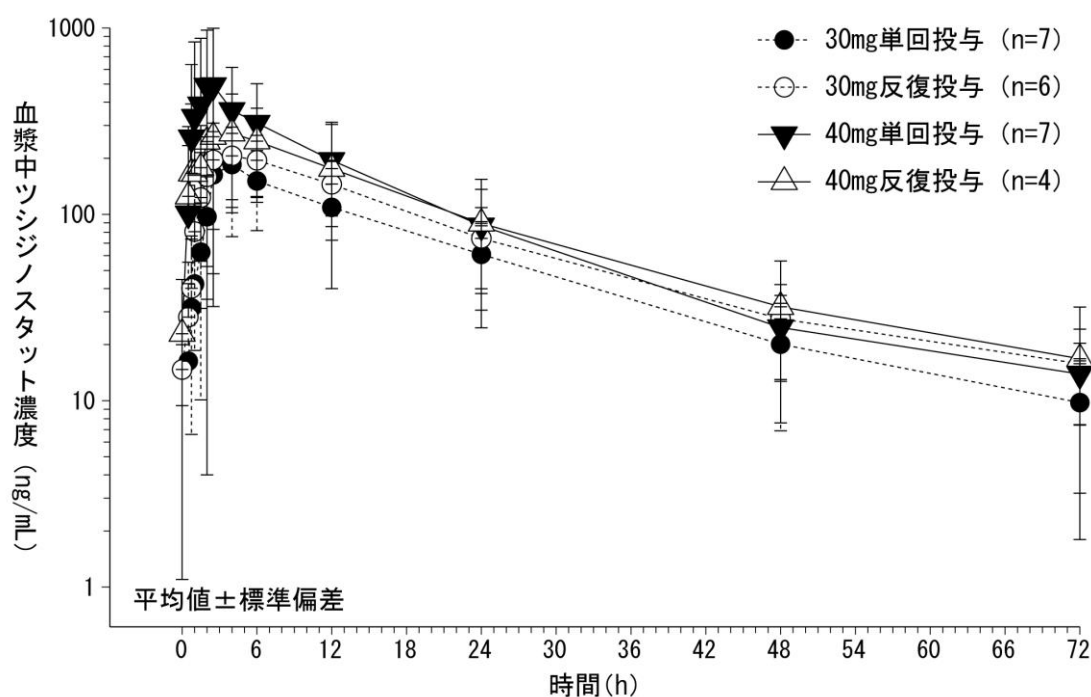


図 VII-1. 日本人 NHL 患者におけるツシジノスタット 30mg 又は 40mg 単回及び反復経口投与時の血漿中ツシジノスタット濃度推移

表Ⅶ-1. 日本人 NHL 患者におけるツシジノスタット 30mg 又は 40mg 単回及び反復経口投与時のツシジノスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ツシジノスタット 30mg		ツシジノスタット 40mg	
	投与1日目 (単回投与) (n=7)	投与25日目 (反復投与) (n=6)	投与1日目 (単回投与) (n=7)	投与25日目 (反復投与) (n=4)
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]
C_{max} (ng/mL)	199±105 [93.3, 405]	240±79.6 [153, 318]	590±464 [123, 1440]	385±218 [84.0, 581]
$t_{1/2}$ (h)	17.1±3.15 [12.9, 21.2]	21.6±5.27 [14.4, 29.2]	19.4±6.51 [12.5, 32.1]	18.7±2.05 [16.5, 21.2]
AUC_{0-tau} (ng·h/mL)	3740±1210 [2210, 5280]	4870±1320 [3070, 6250]	6760±3650 [2070, 13700]	6010±3500 [2270, 10700]
$RAUC_{0-tau}$ (%) ^{a)}	—	123 (8.8) [111, 139]	—	124 (38.5) [69.7, 184]
RC_{max} (%) ^{b)}	—	116 (23.8) [78.5, 165]	—	127 (44.0) [68.3, 176]

平均値±標準偏差、[最小, 最大]、(変動係数 %)

* : 中央値

a) 投与 25 日目の AUC_{0-tau} /投与 1 日目の AUC_{0-tau} の比 (%)

b) 投与 25 日目の C_{max} /投与 1 日目の C_{max} の比 (%)

注) : 本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」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)⁶⁾

米国人健康成人 16 例に、ツシジノスタット (予定されている市販製剤と同じ製剤) 20mg を食後 30 分又は絶食下で単回経口投与し、交叉試験法により薬物動態を検討したときの、食後及び絶食下の血漿中ツシジノスタットの薬物動態パラメータを表Ⅶ-2 に示した。

血漿中ツシジノスタット濃度は、食後投与では絶食下投与に比べて、 t_{max} の遅延と低値の C_{max} を示したが、 t_{max} 以降は投与後 72 時間まで高値で推移した。絶食下投与に対する食後投与における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (90%CI) は、それぞれ 0.757 (0.615, 0.932) 及び 1.094 (0.968, 1.237) であった。

表Ⅶ-2. 外国人健康成人における食後又は絶食下のツシジノスタット 20mg 単回経口投与時のツシジノスタットの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	食後投与 (n=16)	絶食下投与 (n=16)
t_{max} (h) ^{a)}	4.5 (2.0, 8.0)	2.0 (1.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	104.48 (38.0)	137.93 (43.4)
$t_{1/2}$ (h)	19.33 (45.0)	24.25 (41.5) ^{b)}
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	1502.0 (27.9)	1366.4 (31.9)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1605.9 (26.2)	1417.9 (29.5) ^{b)}

幾何平均値（幾何変動係数 %）

a) 中央値（最小，最大）

b) n=15

食後投与：高脂肪食（総カロリー約 800～1000kcal のうち脂質 50%）を摂取 30 分後に投与

注）：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

イトラコナゾール（外国人データ）¹⁵⁾

米国人健康成人 16 例を対象とした試験でイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）が投与された 15 例では、イトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ツシジノスタット 20mg を単回経口投与した。ツシジノスタット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%CI）は、それぞれ 1.41（1.02, 1.94）及び 1.46（1.23, 1.72）であった。

注）：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

本剤の併用注意として、「強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン等）、グレープフルーツ含有食品」が設定されており、「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。」ことから、「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。」が設定されている。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁴⁾

ツシジノスタットの血漿中濃度の薬物動態解析にはモデル非依存的解析を用いた。(日本人 NHL 患者)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁴⁾

日本人 NHL 患者 14 例にツシジノスタット 30mg 又は 40mg を朝食後に週 2 回経口投与したときの、投与 1 日目 (単回投与) 及び 25 日目 (反復投与) の CL/F の平均値は、投与量、投与回数にかかわらずほぼ一定で、6.62~8.97L/h であった。

注) : 本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(5) 分布容積¹⁴⁾

日本人 NHL 患者 14 例にツシジノスタット 30mg 又は 40mg を朝食後に週 2 回経口投与したときの、投与 1 日目 (単回投与) 及び 25 日目 (反復投与) の V_z/F の平均値は、投与量、投与回数にかかわらずほぼ一定で、206~231L であった。

注) : 本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(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¹⁶⁾

固形がん又は血液がんを有する患者を対象とした臨床試験、すなわち国内第 I 相試験（HBI-8000-201 試験）、国際共同第 II b 相試験（HBI-8000-203 試験）及び海外第 I b/ II 相試験（HBI-8000-302 試験）から得られたデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した。これらの試験では、ツシジノスタット 20mg、30mg 又は 40mg を単回経口投与した。合計 65 例の患者（NHL 患者 14 例、PTCL 患者 26 例、固形がん患者 25 例）における 1052 点のデータを解析した。

ツシジノスタットの薬物動態解析には、吸収は連続した一次速度を持つモデル、血漿中濃度は線形クリアランスを持つ 2-コンパートメントモデルを構造モデルとして用いた。

共変量として、体重、性、年齢、人種/地域（米国、韓国及び日本）、血漿アルブミン、肝機能、CRCL、疾患（がん種）、ECOG PS 及び併用薬を評価した。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

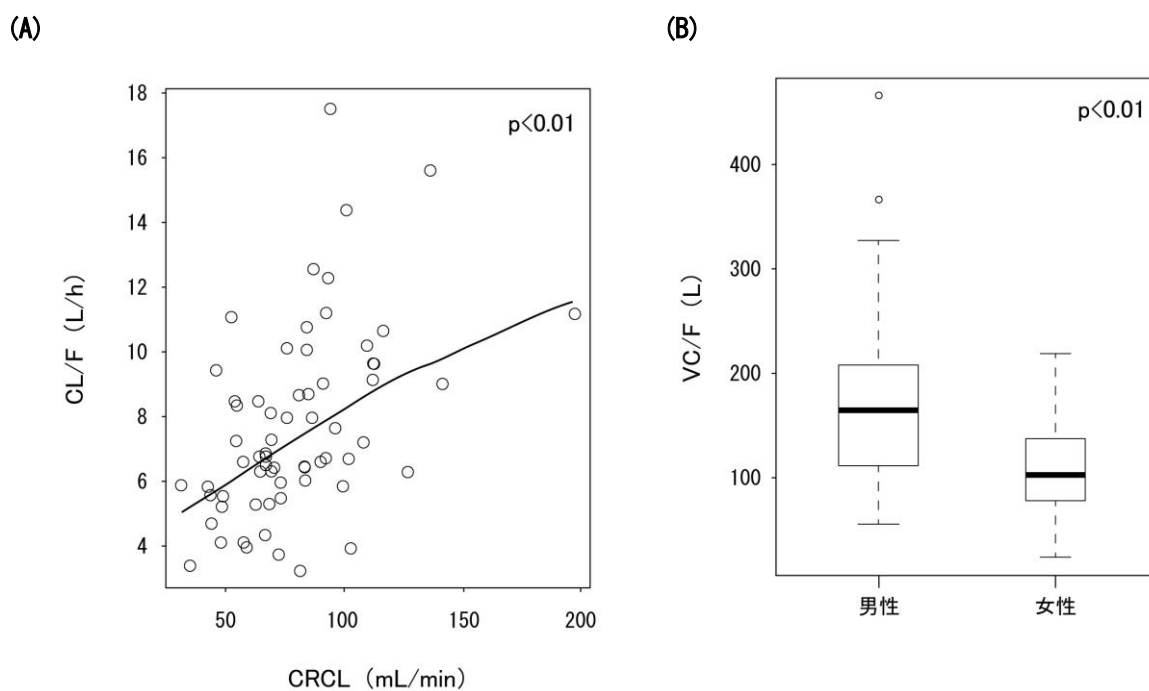
注）：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) パラメータ変動要因¹⁶⁾

CL/F や VC/F に対する患者特有因子のインパクトを評価するために、ステップワイズ法（変数増加及び変数減少法）を用いて共変量を選択した。評価した共変量のうち、性と CRCL が影響のある共変量として選択された。CL/F と CRCL 及び VC/F と性との関連性を図 VII-2 に示した（ともに $p < 0.01$ 、直線回帰分析及び ANOVA）。（一部外国人データ）

（「VII. 10. (3) 男女における薬物動態（母集団薬物動態解析、一部外国人データ）」の項参照）



図VII-2. CL/F と CRCL 及び VC/F と性との関連性

(A)CL/F と CRCL、(B)VC/F と性

箱ひげ図は、上から 75%四分位、中央値、25%四分位を示し、バーの上段が 95%分位点、下段が 5%分位点を示す。

(A)直線回帰分析、(B)ANOVA

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性¹⁷⁾

該当資料なし

<参考>単回経口投与（ラット）

部分有色ラット（Long Evans 系、雄 9 匹）に、¹⁴C-ツシジノスタットを 9mg/kg で単回経口投与し、投与後 2～840 時間の放射能の組織分布を評価した。脳及び脊髄では、放射能濃度が定量下限未満で推移したことから、ツシジノスタットは血液脳関門を通過しないことが示された。

(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

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 血球移行性 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒト、Sprague-Dawley 系ラット及びビーグル犬の全血を用いて、ツシジノスタットの赤血球への移行性について検討したところ、0.168~1.68 μ M の濃度範囲におけるツシジノスタットの血球への平均分配率(全血/血漿濃度比)は、ヒトで59.2~76.0%、ラットで48.1~52.8%、イヌで52.5~57.8%であった。また、ヒトでの血球分配率は濃度の上昇につれて低下した。

2) 組織への移行性¹⁷⁾

該当資料なし

<参考>単回経口投与(ラット)

部分有色ラット(Long Evans 系、雄9匹)に、¹⁴C-ツシジノスタットを9mg/kgで単回経口投与し、投与後2~840時間の放射能の組織分布を評価した。

高濃度の放射能が認められた組織は副腎及び腎臓で、比較的高濃度の放射能が認められた組織は膀胱壁、肝臓、下垂体、脾臓、ハーダー腺及び大動脈であった(消化管内容物を除く)。

放射能は、投与後2時間で大部分の組織に認められたが、大腸内容物、脳/脊髄、骨、白色脂肪及び水晶体では定量下限未満であった。

組織内放射能は、大部分の組織において、投与後2~8時間で最高濃度に達した。投与後8時間以降に最高濃度に達した組織は、下垂体、ブドウ膜、ハーダー腺、リンパ節、脾臓、胸腺及び膀胱内容物であった(消化管内容物を除く)。

ブドウ膜では、投与後24時間に最高濃度に達し、最終採取時の投与後840時間まで残存したことから、ツシジノスタット由来成分のメラニン親和性が示された。

ブドウ膜を除くすべての組織において、組織内放射能は投与後24時間には減少が認められ、投与後120時間までには定量下限未満となった。

循環血では、放射能濃度は大部分の組織より低く推移し、投与後24時間までに定量下限未満となった。

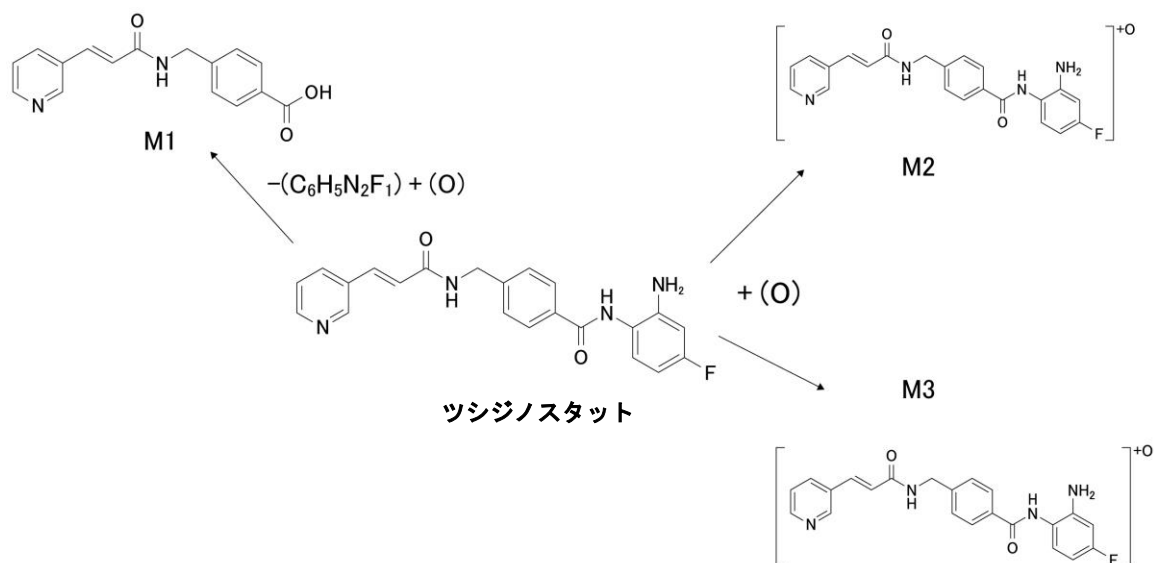
(6) 血漿蛋白結合率¹⁹⁾

ヒト、Sprague-Dawley 系ラット及びビーグル犬の血漿を用いて、ツシジノスタットの血漿蛋白結合を、超遠心法で検討したところ、0.3~3 μ M の濃度範囲におけるツシジノスタットの結合率は、ヒトで88.9~89.4%、ラットで86.4~87.9%、イヌで79.1~80.1%であった。*(in vitro)*

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{20) 21)}

ヒト肝ミクロソーム、ヒト及びラット肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、ツシジノスタットは主に CYP3A4 による代謝を受けることが示され、代謝物として、酸化体及び脱アルキル化体の3つの第 I 相代謝物が検出された。また、ツシジノスタットの代謝は、NADPH 非存在下で安定していることが示唆され、ツシジノスタットの 11~41% が NADPH 存在下で代謝を受けるものと考えられた。*(in vitro)*



図VII-3. ツシジノスタットの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。*(in vitro)*²⁰⁾

1) CYP 阻害 (*in vitro*)²⁰⁻²³⁾

In vitro 試験において、ツシジノスタットは CYP3A4 の基質であり、NADPH 存在下で 11~41% が主に CYP3A4 で代謝されると報告されている^{20) 21)}。また、CYP 阻害試験において、主に CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害することが報告されている^{22) 23)}。

2) CYP 誘導 (*in vitro*)^{23) 24)}

CYP 誘導試験において、ツシジノスタットは、CYP3A4 の軽度の誘導作用を有することが示唆された。

(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²¹⁾

ヒト又は Sprague-Dawley 系ラットの凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、ツシジノスタットの代謝物の特定を行ったところ、3 種の代謝物 (M1、M2 及び M3) が認められた。代謝物は、いずれもツシジノスタット及びその代謝物の合計の 2.9%以下であり、未変化体であるツシジノスタットが合計の 95%超を占めた。(*in vitro*)

7. 排泄¹⁴⁾

日本人 NHL 患者 14 例にツシジノスタット 40mg を朝食後に単回経口投与し、投与後 72 時間の尿中回収率について検討したところ、総投与量の 25.2%が投与後 72 時間までに未変化体として尿中に排泄された。

注) : 本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

8. トランスポーターに関する情報^{23) 25)}

トランスポーター阻害試験において、ツシジノスタットは、取り込みトランスポーター (MATE2-K) を軽度阻害することが報告されている。また、トランスポーター基質性試験において、いくつかの取り込みトランスポーター (OAT3 及び MATE2-K) 及び排出トランスポーター (P-gp、BCRP 及び MRP2) の基質となることが報告されている。(*in vitro*)

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

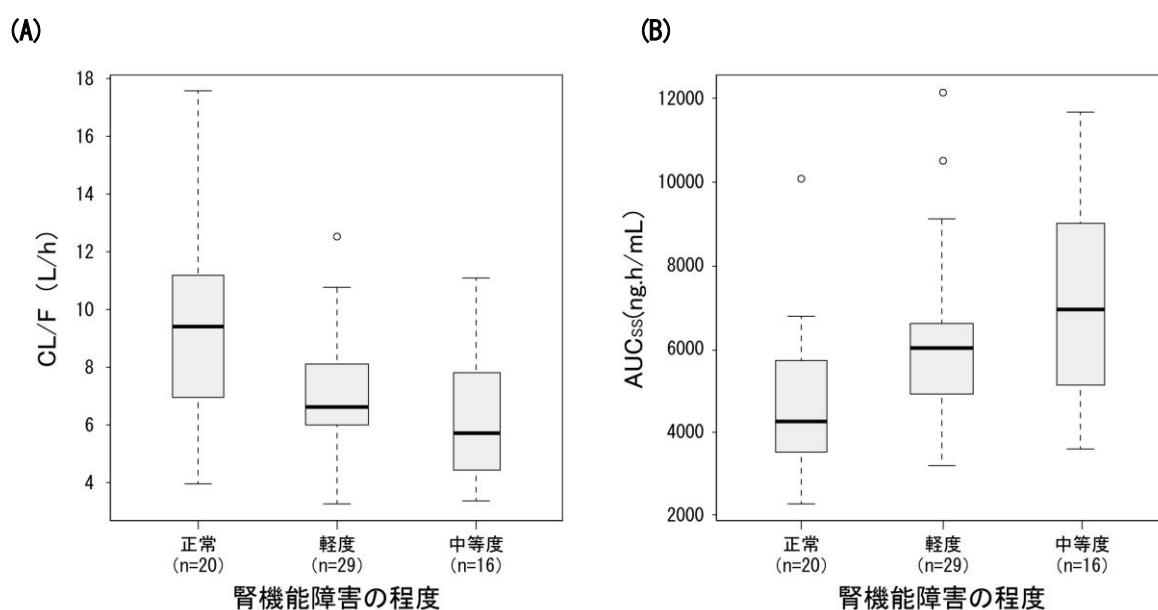
(1) 腎機能障害者における薬物動態（母集団薬物動態解析、一部外国人データ）¹⁶⁾

固形がん又は血液がんを有する患者を対象とした母集団薬物動態解析では、CRCLの低下に伴い曝露量（AUC）が上昇する傾向が認められた。

母集団薬物動態解析におけるCRCL中央値（76mL/分）の標準患者に対して、CRCL43mL/分（5パーセンタイル値）又は125mL/分（95パーセンタイル値）の患者におけるAUC変動は25%以内と推定された。

腎機能障害の程度とCL/F及び定常状態下の曝露量（AUC_{ss}）との関連性を図VII-4に示した。その結果、腎機能障害の重症度に伴うCL/Fの減少とAUC_{ss}の増加が示された。

（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）



図VII-4. ツシジノスタットのCL/F及びAUC_{ss}に対する腎機能障害の影響

(A) CL/F、(B) AUC_{ss}

箱ひげ図は、上から75%四分位、中央値、25%四分位を示し、バーの上段が95%分位点、下段が5%分位点を示す。正常患者：CRCL≥90mL/分、軽度腎機能障害患者：90mL/分>CRCL≥60mL/分、中等度腎機能障害患者：60mL/分>CRCL≥30mL/分、重度腎機能障害患者：30mL/分>CRCL

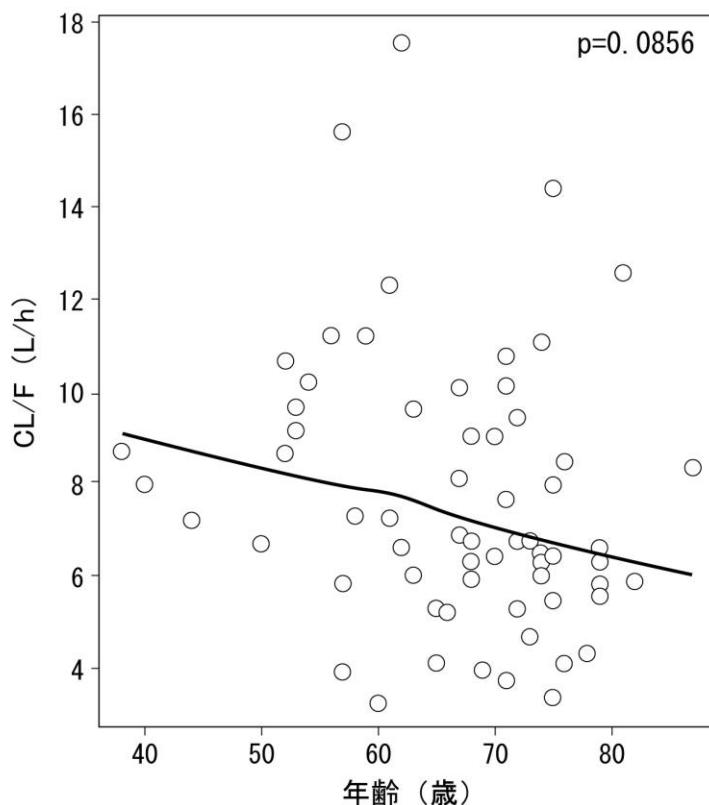
注）：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 高齢者における薬物動態（母集団薬物動態解析、一部外国人データ）¹⁶⁾

固形がん又は血液がんを有する患者を対象とした母集団薬物動態解析における、年齢と CL/F との関連性を図VII-5 に示した。その結果、加齢に伴う CL/F の低下傾向がみられたが、有意な関連性は認められなかった（ $p=0.0856$ 、直線回帰分析）。

（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）



図VII-5. 年齢と CL/F との関連性

直線回帰分析

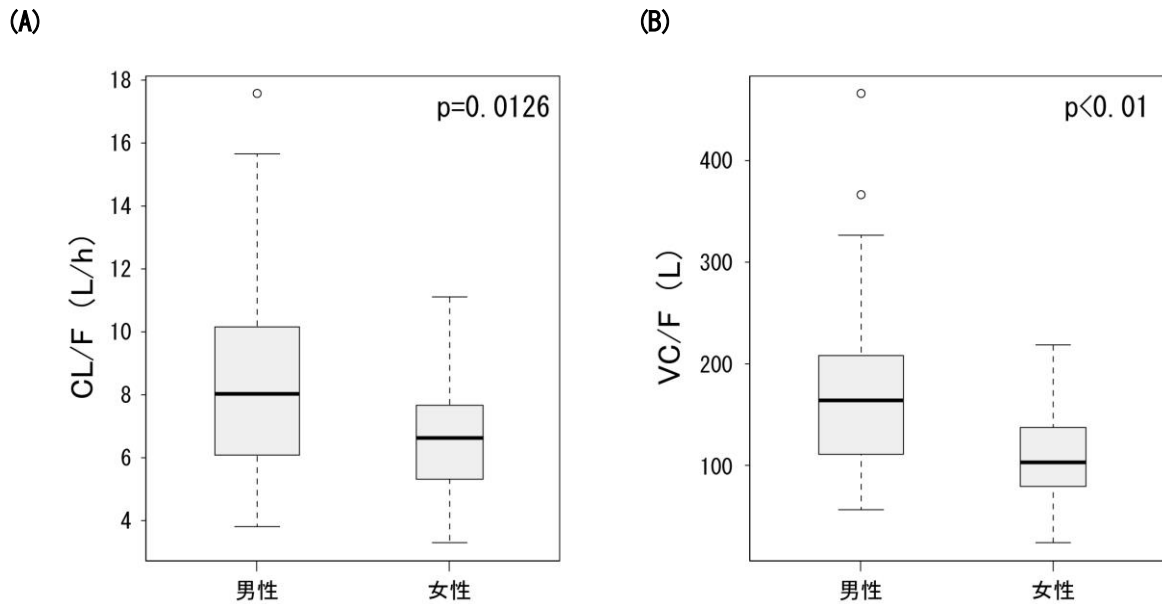
注)：本剤の承認された効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」及び「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 男女における薬物動態（母集団薬物動態解析、一部外国人データ）¹⁶⁾

固形がん又は血液がんを有する患者を対象とした母集団薬物動態解析における、性別と CL/F 及び VC/F との関連性を図VII-6 に示した。その結果、いずれも男性に比べて女性で有意に低いことが示された（いずれも $p < 0.05$ 、ANOVA）。

（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）



図VII-6. 性別と CL/F 及び VC/F との関連性

(A) CL/F、(B) VC/F

箱ひげ図は、上から 75%四分位、中央値、25%四分位を示し、バーの上段が 95%分位点、下段が 5%分位点を示す。

(A)、(B)ともに ANOVA

11. その他

該当資料なし

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。

（解説）

本剤は抗悪性腫瘍薬であり、高度副作用が発現する可能性があるため、本剤投与を受ける患者は適切に選択され、発現する副作用に応じて用量調節を含む適切な安全性管理が行われる必要がある。したがって、本剤投与にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要がある旨についての注意喚起を行うために設定した。

また、本剤の治療開始に先立ち、副作用発現の可能性を含め、治療上の有効性及び危険性を患者やその家族が十分理解することが必要であることから、注意喚起のために設定した。

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）

- 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]

（解説）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症反応を発現する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

有効成分	ツジジノスタット
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（部分けん化物）
	酸化チタン
マクロゴール 4000	

2.2 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないこと、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ことから、投与禁忌として設定した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

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」を参照すること。

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」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

- 8.1 本剤の投与により、最もよくみられた副作用として骨髄抑制（血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、リンパ球減少及び発熱性好中球減少症）が報告されている。Grade 3 以上の骨髄抑制の発現割合は約 70% であり、休薬・減量に至った事象も約半数の被験者で認められた。骨髄抑制は、ほとんどは投与開始後 4 週間以内に発現しており、休薬や減量による用量調節を行い、必要に応じて輸血又は顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）投与などの支持療法が行われた。
本剤投与による骨髄抑制が高頻度に発現し、慎重な安全性管理が必要であることから、定期的な血液検査、適切な用量調節及び必要に応じた輸血又は G-CSF 製剤などの使用を推奨する。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2 本剤の投与との関連性が否定できない、投与中止に至った Grade 4 の間質性肺疾患が国内第 II b 相試験（HBI-8000-210 試験）で 1 例（4.3%）報告されており、国際共同第 II b 相試験（HBI-8000-203 試験）でも本剤との関連性が否定できない Grade 3 の肺臓炎及び間質性肺疾患 3 例（5.5%）が報告されている。そのため、発症早期で患者の初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）のモニタリング及び定期的な胸部画像診断の実施等、観察を十分に行う様に注意喚起することにより、迅速な治療及び患者の安全確保につなげるため設定した。必要に応じて酸素飽和度、CRP、KL-6、SP-A 並びに SP-D 等の血清マーカーの検査の実施を推奨する。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 本剤の投与により、関連性が否定できない第一度房室ブロック及び動悸が国内第 II b 相試験（HBI-8000-210 試験）でそれぞれ 1 例（4.3%）報告されている。また、国際共同第 II b 相試験（HBI-8000-203 試験）では心電図 QT 延長（5 例、9.1%）、動悸（2 例、3.6%）、不整脈（1 例、

1.8%)、心房細動(1例、1.8%)及び心嚢液貯留(1例、1.8%)が認められている。非臨床試験ではQT間隔延長が認められ、その要因として電解質異常が示唆されている。これらを踏まえて安全性管理に必要な防止策について設定した。(「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、
「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

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

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]

(解説)

- 9.1.1 骨髄機能低下を有する患者では、本剤投与により骨髄抑制が増悪する可能性が高いと考えられることから、注意喚起のために記載した。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、
「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 9.1.2 本剤の投与により、本剤との関連性が否定できない第一度房室ブロック及び動悸が国内第IIb相試験(HBI-8000-210試験)で報告されており、また、国際共同第IIb相試験(HBI-8000-203試験)においては動悸、心房細動及び不整脈が報告されている。不整脈のある患者又はその既往歴のある患者では症状の悪化や再発のおそれがあることから、注意喚起のために記載した。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 9.1.3 国際共同第IIb相試験(HBI-8000-203試験)でQT延長が認められていること、また、非臨床試験でQT間隔延長が認められていることから、注意喚起のために記載した。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)

本剤が主に肝臓において代謝されるため、肝障害患者では曝露量に影響を与える可能性があり、それに伴う安全性上の影響を考慮して設定した。また、肝機能障害患者を対象とした臨床試験での検討は行っておらず、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性情報は限られている。したがって、注意喚起のために記載した。

(4) 生殖能を有する者

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）²⁶⁾。

(解説)

9.4.1 及び 9.4.2

本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていない。本剤の動物試験では生殖器所見²⁶⁾が認められていること、及び他の HDAC 阻害剤で催奇形性が認められていることから、本剤がヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないと考え、注意喚起のために記載した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」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。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^{27) 28)}、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]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌としていること、及び他の HDAC 阻害剤で催奇形性を含む発生毒性が報告^{27) 28)}されていることから設定した。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されておらず安全性が確立されていないことから、注意喚起のために記載した。

(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)

小児を対象とした臨床試験での検討は行っていないことから記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。[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
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、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。

(解説)

本剤は CYP3A4 により主に代謝される²⁰⁾。健康成人（外国人）に、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%CI] は、それぞれ 1.41 [1.02, 1.94] 及び 1.46 [1.23, 1.72] であり、本剤の曝露量に軽度な上昇が認められた¹⁵⁾。したがって、国内第 II b 相試験（HBI-8000-210 試験）及び国際共同第 II b 相試験（HBI-8000-203 試験）で用いた基準を踏まえて、強い CYP3A 阻害剤との併用に関する注意を設定した。また、本剤との関連性の否定できない QT 間隔延長が報告されていることから、相加的な QT 間隔延長を起こ

す可能性がある抗不整脈薬及びその他の QT 間隔を延長させることが知られている薬剤についても、国内第Ⅱb 相試験（HBI-8000-210 試験）及び国際共同第Ⅱb 相試験（HBI-8000-203 試験）で用いた基準を踏まえて注意を設定した。

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）

臨床試験から得られた安全性成績に基づいて、特に注意を要する副作用について記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

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・イロペチイ肺炎（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]

（解説）

11.1.1 国内第Ⅱb 相試験（HBI-8000-210 試験）において骨髄抑制は最もよくみられた副作用であり、Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない骨髄抑制の発現割合は 69.6%であった。また、国際共同第Ⅱb 相試験（HBI-8000-203 試験）において Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない骨髄抑制の発現割合は 67.3%であった。一方で休薬や減量による用量調節、又は輸血や G-CSF 投与などの適切な支持療法を行うことにより、多くの被験者で投与継続が可能であった。このため、本剤投与に伴う血球減少の早期把握のためには定期的な臨床検査が必要であり、血球減少発現時には本剤の用量調節と適切な支持療法によって治療継続につなげることが重要であることから、注意喚起のため記載した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.2 国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210 試験）において間質性肺疾患を発症した症例は1例であったが、Grade 4の重篤な副作用で治験薬投与を中止した。当該事象は抗生物質及びステロイドパルス等による治療後に回復した。

また、国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203 試験）で、5例（9.1%）に本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患が報告された。報告された事象は肺臓炎（4例）及び間質性肺疾患（1例）であった。Grade 3の事象はそのうち3例（5.5%）に認められ、その内訳は肺臓炎（2例）及び間質性肺疾患（1例）であった。Grade 4の間質性肺疾患は国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203 試験）では報告されていない。

したがって、本剤投与中は十分に観察を行い、必要に応じて、胸部X線や胸部CT検査等を実施して、間質性肺疾患の発現又は悪化に十分注意を払う必要がある。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

以下に国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210 試験）及び国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203 試験）における間質性肺疾患発現症例の一覧を示す。

国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210 試験）及び国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203 試験）における間質性肺疾患症例一覧

症例番号	1	2	3	4	5	6	
原疾患	急性型 ATL	PTCL-NOS	PTCL-NOS	PTCL-NOS	PTCL-NOS	AITL	
年齢・性別等	60歳代・男性 日本人	60歳代・男性 日本人	70歳代・男性 日本人	60歳代・女性 韓国人	60歳代・男性 日本人	70歳代・女性 日本人	
有害事象名	間質性肺疾患	肺臓炎	間質性肺疾患	肺臓炎	肺臓炎	肺臓炎	
Grade	Grade 4	Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 1	Grade 2	
重篤性	生命を脅かすもの、入院、臨床的に重要な事象	入院	入院	—	—	—	
有害事象	発現日	Day35	Day84	Day57	Day124	Day57	Day281
	回復日	Day74	Day220	未回復	未回復	Day65	未回復
治験薬 最終投与日	Day26	Day73	Day54	Day123	Day39	Day277	
対処方法	本剤投与中止	本剤投与中止	本剤投与中止	本剤投与中止	該当なし	該当なし	
治療	ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾン）	プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、タゾバクタム・ピペラシリン水和物、アトバロン、プレドニゾン	アジスロマイシン水和物、アンプロキシール塩酸塩、アセトアミノフェン	レボフロキサシン、エルドステイン	—	—	

11.1.3 国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210試験）において、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症が2例（8.7%）に報告された。報告された事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び尿路感染（各1例）であった。これらはいずれもGrade 3であった。日和見感染としては、上記のニューモシスチス・イロベチイ肺炎の他に、Grade 2のサイトメガロウイルス感染が1例に報告されている。

また、国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203試験）で、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症として、Grade 3の肺炎及びGrade 3のニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各1例（1.8%）に報告されている。

本剤投与に伴う感染症は臨床的に管理可能と考えるが、免疫力が低下しているATL及びPTCL患者では感染症の管理が治療継続において重要であること及び本剤投与に伴い感染症に関連する重篤な副作用を発現する可能性があることから、本剤投与中の感染症の発現又は悪化には十分注意する必要がある。また、必要に応じて日和見感染症に対する抗生剤の予防投与等の安全対策を講じる。

11.1.4 国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210試験）において、本剤との関連性が否定できないGrade 1の第一度房室ブロック及び動悸が各1例（4.3%）に報告されている。これらの副作用による休薬、減量又は中止はみられなかった。

また、国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203試験）で、4例（7.3%）に本剤との関連性が否定できない不整脈関連事象として、Grade 1の動悸（2例）、Grade 1の心房細動（1例）及びGrade 2の不整脈（1例）が報告されている。

したがって、不整脈について発現頻度は稀であるものの、事象の重症度に鑑みて注意喚起することが重要であると考え設定した。

QT間隔延長については、外国の製造販売後調査（PTCL患者）において、Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない心電図QT間隔延長が1.5%（51/3382例）の患者で報告されている。また、国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203試験）において、Grade 1又は2の本剤との関連性が否定できない心電図QT延長が5例（9.1%）に認められた。

更に、非臨床試験で用量依存的な血清カリウム濃度及び血清カルシウム濃度の低下が認められ、これらに伴うと考えられるQTc間隔の延長が認められている。

したがって、QT間隔延長についても注意喚起が必要と考え記載した。本剤の投与によるQT間隔延長等の心電図異常の要因として電解質異常が示唆されていることから、本剤の投与開始前及び投与中に、適宜心機能検査（心電図及び心エコー検査等）や電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の心機能の状態を注意深く確認し、異常がみられた場合には電解質の補正や適切な用量調節を行うようにする。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、
「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	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
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・非特定型、心嚢液貯留

(解説)

国内第 II b 相試験 (HBI-8000-210 試験) 及び国際共同第 II b 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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (承認時: 承認年月日; 2021 年 6 月 23 日) ⁴⁾

	ツシジノスタット 40mg (n=23)
1 件以上の副作用が発現した症例	23 (100.0)
血液及びリンパ系障害	19 (82.6)
血小板減少症 ^{※1}	18 (78.3)
好中球減少症 ^{※2}	12 (52.2)
白血球減少症 ^{※3}	10 (43.5)

貧血 ^{※4}	9 (39.1)
リンパ球減少症 ^{※5}	2 (8.7)
好酸球増加症	1 (4.3)
発熱性好中球減少症	1 (4.3)
心臓障害	2 (8.7)
第一度房室ブロック	1 (4.3)
動悸	1 (4.3)
胃腸障害	7 (30.4)
下痢	5 (21.7)
悪心	3 (13.0)
腹痛	1 (4.3)
口内炎	1 (4.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	10 (43.5)
倦怠感	7 (30.4)
疲労	2 (8.7)
発熱	2 (8.7)
悪寒	1 (4.3)
末梢性浮腫	1 (4.3)
感染症及び寄生虫症	5 (21.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (4.3)
医療機器関連感染	1 (4.3)
口腔カンジダ症	1 (4.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (4.3)
皮膚感染	1 (4.3)
尿路感染	1 (4.3)
臨床検査	8 (34.8)
体重減少	4 (17.4)
AST 増加	2 (8.7)
γ -GT* 増加	2 (8.7)
ALT 増加	1 (4.3)
血中 ALP 増加	1 (4.3)
好酸球数増加	1 (4.3)
リパーゼ増加	1 (4.3)
代謝及び栄養障害	12 (52.2)
食欲減退	8 (34.8)
低アルブミン血症	3 (13.0)
低ナトリウム血症	2 (8.7)
低カリウム血症	1 (4.3)
低リン酸血症	1 (4.3)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (4.3)
関節痛	1 (4.3)
神経系障害	7 (30.4)
味覚異常	4 (17.4)
味覚消失	1 (4.3)
頭痛	1 (4.3)
傾眠	1 (4.3)
腎及び尿路障害	1 (4.3)
尿瘻	1 (4.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (8.7)
鼻出血	1 (4.3)

間質性肺疾患	1 (4.3)
皮膚及び皮下組織障害	5 (21.7)
紅斑	1 (4.3)
多形紅斑	1 (4.3)
光線過敏性反応	1 (4.3)
そう痒症	1 (4.3)
発疹	1 (4.3)
皮膚潰瘍	1 (4.3)
血管障害	1 (4.3)
高血圧	1 (4.3)

n (%)

※1：血小板数減少を含む

※2：好中球数減少及び顆粒球減少症を含む

※3：白血球数減少を含む

※4：ヘモグロビン減少を含む

※5：リンパ球数減少を含む

*：電子添文では「 γ -GTP」と記載している。

MedDRA ver. 21.1、NCI-CTCAE ver. 4.03

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（承認時：承認年月日；2021 年 11 月 25 日）⁵⁾

	ツシジノスタット 40mg (n=55)
1 件以上の副作用が発現した症例	51 (92.7)
血液及びリンパ系障害	47 (85.5)
血小板減少症 ^{※1}	42 (76.4)
好中球減少症 ^{※2}	31 (56.4)
白血球減少症 ^{※3}	21 (38.2)
リンパ球減少症 ^{※4}	16 (29.1)
貧血 ^{※5}	12 (21.8)
発熱性好中球減少症	3 (5.5)
再生不良性貧血	1 (1.8)
心臓障害	4 (7.3)
動悸	2 (3.6)
不整脈	1 (1.8)
心嚢液貯留	1 (1.8)
心房細動	1 (1.8)
耳及び迷路障害	1 (1.8)
回転性めまい	1 (1.8)
眼障害	1 (1.8)
結膜出血	1 (1.8)
胃腸障害	25 (45.5)
悪心	11 (20.0)
下痢	10 (18.2)
便秘	1 (1.8)
嘔吐	1 (1.8)
心窩部不快感	1 (1.8)
消化不良	1 (1.8)

胃炎	1 (1.8)
腹痛	1 (1.8)
腹部不快感	1 (1.8)
齲齒	1 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	17 (30.9)
倦怠感	8 (14.5)
疲労	4 (7.3)
末梢性浮腫	2 (3.6)
発熱	2 (3.6)
歩行障害	1 (1.8)
無力症	1 (1.8)
胸部不快感	1 (1.8)
感染症及び寄生虫症	8 (14.5)
気管支炎	2 (3.6)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.8)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (1.8)
上咽頭炎	1 (1.8)
肺炎	1 (1.8)
膀胱炎	1 (1.8)
膿痂疹	1 (1.8)
臨床検査	20 (36.4)
γ-GT* 増加	7 (12.7)
血中 ALP 増加	6 (10.9)
心電図 QT 延長	5 (9.1)
AST 増加	4 (7.3)
ALT 増加	4 (7.3)
体重減少	2 (3.6)
好酸球数増加	2 (3.6)
血中クレアチニン増加	2 (3.6)
C-反応性蛋白増加	2 (3.6)
リパーゼ増加	1 (1.8)
心胸郭比増加	1 (1.8)
心電図 T 波逆転	1 (1.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (1.8)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (1.8)
代謝及び栄養障害	16 (29.1)
食欲減退	12 (21.8)
低アルブミン血症	2 (3.6)
低カリウム血症	2 (3.6)
低カルシウム血症	2 (3.6)
低ナトリウム血症	2 (3.6)
糖尿病	1 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害	7 (12.7)
筋痙縮	3 (5.5)
四肢痛	1 (1.8)
筋肉疲労	1 (1.8)
筋骨格硬直	1 (1.8)
背部痛	1 (1.8)

関節炎	1 (1.8)
関節腫脹	1 (1.8)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1 (1.8)
PTCL-NOS	1 (1.8)
神経系障害	4 (7.3)
味覚異常	2 (3.6)
頭痛	2 (3.6)
浮動性めまい	1 (1.8)
腎及び尿路障害	1 (1.8)
蛋白尿	1 (1.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9 (16.4)
肺臓炎	4 (7.3)
呼吸困難	2 (3.6)
咳嗽	1 (1.8)
胸水	1 (1.8)
間質性肺疾患	1 (1.8)
鼻出血	1 (1.8)
皮膚及び皮下組織障害	12 (21.8)
発疹	3 (5.5)
蕁麻疹	3 (5.5)
全身性そう痒症	2 (3.6)
紫斑	2 (3.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.8)
多形紅斑	1 (1.8)
斑状丘疹状皮膚炎	1 (1.8)
点状出血	1 (1.8)

n (%)

※1：血小板数減少を含む

※2：好中球数減少及び顆粒球減少症を含む

※3：白血球数減少を含む

※4：リンパ球数減少を含む

※5：ヘモグロビン減少を含む

*：電子添文では「 γ -GTP」と記載している。

MedDRA ver. 21.1、NCI-CTCAE ver. 4.03

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

11. 適用上の注意

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。

(解説)

本剤はブリスター包装であるが、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)の「PTP誤飲対策について」に準じて記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 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²⁹⁾

動物種/系統 (性別、n)	用法・用量 (mg/kg)	投与 期間	投与 経路	結果
hERG 導入 HEK-293 細胞	5 μ M	—	<i>in vitro</i>	<p>【心血管系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 溶解限界により IC₅₀ 値は求められなかったが、5 μM を上回ったことから、hERG 電流に対する毒性学的意義がある阻害作用はないと判断された。
ラット/Sprague-Dawley系 (雄雌 各 n=15/ 群)	9、18、36 QOD	4 週間 (+4 週間回復試験)	経口	<p>【中枢神経系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見は認められなかった。 <p>【呼吸器系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見は認められなかった。
ラット/Sprague-Dawley系 (雄雌 各 n=15/ 群)	3、9、27 QOD	13 週間 (+4 週間回復試験)	経口	<p>【中枢神経系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見は認められなかった。 <p>【呼吸器系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見は認められなかった。
イヌ/ビーグル (雄雌 各 n=5/ 群)	0.25、0.75、 1.25 12 日間 QD、 13 日目は投 与中止、そ の後 QOD	4 週間 (+4 週間回復試験)	経口	<p>【心血管系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 収縮期、拡張期及び平均動脈圧値には、投与に関連する所見が認められなかった。 0.75mg/kg 群で 1 回、1.25mg/kg 群で 2 回の 10% 超の QTc 延長が認められ、投与用量に関連した血清カリウム及び血清カルシウムの減少に起因すると推察され、有害な影響と判断された。 <p>【中枢神経系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.75 及び 1.25mg/kg 群で、投与 7 日目から活動低下、食欲不振、消瘦及び異常便（水様、粘液、変色）が認められ、有害な影響と判断された。 回復期間内に、これらの影響の大部分に可逆性が認められた。 <p>【呼吸器系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見は認められなかった。
イヌ/ビーグル (雄雌 各 n=5/ 群)	0.25、0.75、 1.25 QOD	13 週間 (+4 週間回復試験)	経口	<p>【心血管系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見は認められなかった。 <p>【中枢神経系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 全用量群で、一過性、かつ間歇性の異常歩行、四肢の使用制限、円背位の臨床徴候が認められた。 <p>【呼吸器系への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> 特記すべき所見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³⁰⁾

イヌ（ビーグル、雄6例/群）にツシジノスタットを1.25mg/kg/日又は10mg/頭/日（錠剤）で単回経口投与したとき、いずれも良好な忍容性が認められた。MTDは1.25mg/kg及び10mg/頭であった。

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

1) ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験

ラット（Sprague-Dawley系、雄雌各15例/群）に、ツシジノスタット9、18、36mg/kgを2日に1回で4週間経口投与し、回復期間を4週間とした。

その結果、全例に用量依存性の摂食量の減少及びそれに伴う体重増加量の減少が認められた。病理組織学的検査において、18mg/kg以上に骨髄低形成、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、脾臓表面に炎症が認められ、投与に関連する血液学的変化及び臨床検査値異常が認められた。

全用量で脾臓表面の慢性又は線維性炎症の発現増加が認められた。これらの変化は、回復期間終了時に回復又は改善傾向が認められた。

NOAELは判定できず、MTDは36mg/kg以上であった。

2) ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験

ラット（Sprague-Dawley系、雄雌各15例/群）に、ツシジノスタット3、9、27mg/kgを2日に1回で13週間経口投与し、回復期間を4週間とした。

その結果、9mg/kg以上に体重増加量及び摂食量の減少が認められた。また、血液学的変化及び臨床検査値異常として、9mg/kg以上に総白血球数、好中球数、リンパ球数及び網状赤血球数の減少、 γ -GT及び尿素窒素の増加、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少、27mg/kgにカルシウム及びカリウムの減少が認められた。臓器重量変化及び病理組織学的検査では、3mg/kg以上に前立腺重量、9mg/kg以上に下垂体、甲状腺及び胸腺重量の減少が認められた。これらの変化は、回復期間終了時に回復又は改善傾向が認められた。

27mg/kgで雌1例が死亡したが、死因不明で、細菌感染に伴う脳・髄膜炎が疑われた。

NOAELは3mg/kg、MTDは9mg/kgであった。

3) イヌにおける4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験

イヌ（ビーグル、雄雌各5例/群）に、ツシジノスタット0.25、0.75、1.25mg/kgを1日1回で12日間投与、その後4週間まで2日に1回で経口投与し、回復期間を4週間とした。

その結果、0.75mg/kg以上に体重増加量及び摂食量の減少が認められた。また、血液学的変化及び臨床検査値異常として、0.75mg/kg以上で赤血球系パラメータ及びリンパ球数の減少、並びに電解質の変化、1.25mg/kgで活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、測定可能なレベルのトロポニ

ンIが認められた。心電図検査では、0.75mg/kg以上にQTc延長が認められ、投与用量に関連した血清カリウム及び血清カルシウムの減少に起因すると推察された。病理組織学的検査では、0.75mg/kg以上に骨髄、リンパ節、脾臓及び胸腺に影響が認められた。また、0.75mg/kgで雄1例に軽度の骨髄低形成及び中等度の胸腺萎縮がみられたが、回復期間終了時には消失した。

1.25mg/kgで雄3例、雌1例が瀕死状態を示したため、安楽殺による剖検を行ったところ、骨髄低形成、リンパ節、脾臓及び胸腺でのリンパ球枯渇による肺炎が認められた。

NOAELは0.25mg/kgであった。

4) イヌにおける13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験

イヌ（ビーグル、雄雌各5例/群）に、ツシジノスタット0.25、0.75、1.25mg/kgを2日に1回で13週間経口投与し、回復期間を4週間とした。

その結果、血液学的変化として、0.75mg/kg以上に赤血球系パラメータ及びリンパ球数の減少が認められた。病理組織学的検査では、0.75mg/kg以上にリンパ組織のリンパ球枯渇、肺胞の混合細胞性炎症、生殖器の萎縮（精巣上体、前立腺、子宮、卵巣等）、1.25mg/kgに甲状腺の濾胞萎縮、肺胞の出血、脾臓の結節性過形成が認められた。これらの変化は、回復期間終了時に回復又は改善傾向が認められた。

NOAELは0.25mg/kg、MTDは1.25mg/kg以上であった。

(3) 遺伝毒性試験³¹⁾

ツシジノスタットは、細菌[ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) 及び大腸菌 (*Escherichia coli*)]を用いた復帰突然変異試験（処理濃度 50~5000 µg/plate）において、遺伝子突然変異を誘発せず、ヒト末梢血リンパ球を用いた哺乳類染色体異常試験（処理濃度 0.8~390 µg/mL）において、染色体異常を誘発しなかった。（*in vitro*）

また、ラット小核試験（10、20及び40mg/kgで2日間反復経口投与）において、小核誘発性は認められなかった。（ラット、*in vivo*）

いずれの試験においてもツシジノスタットに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁶⁾

生殖発生毒性試験は実施しなかったが、雌雄の受胎能への影響は、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験により評価した。

ラット（Sprague-Dawley系、雄雌各15例/群）を用いた13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験において、ツシジノスタット3、9、27mg/kgを2日に1回で13週間経口投与したところ、前立腺重量の減少が認められた。

また、イヌ（ビーグル、雄雌各5例/群）を用いた13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験において、ツシジノスタット0.25、0.75、1.25mg/kgを2日に1回で13週間経口投与したところ、ツシジノスタットに関連する用量依存的な精巣所見（精巣の小型化、精巣重量減少、精細管の

萎縮)及び前立腺の萎縮が雄で認められた。また、卵巣と子宮の萎縮が雌で認められた。これらの変化はすべて、部分的に回復した。

雌雄の生殖器で認められたこれらの所見に基づいて、ツシジノスタットが男女の受胎能に影響を与える可能性が示唆された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 (*in vitro*)³²⁾

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験において、ツシジノスタット (処理濃度 0.178 ~10.0 µg/mL) の光毒性は認められなかった。

2) 原薬の潜在的な不純物の復帰突然変異試験 (*in vitro*)³³⁾

ツシジノスタットの潜在的な不純物における遺伝毒性を検討するため、細菌 [ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) 及び大腸菌 (*Escherichia coli*)] を用いた復帰突然変異試験を実施したところ、代謝活性化系の存在下で、ツシジノスタットの潜在的な不純物のネズミチフス菌に対する変異原性が認められた。

なお、この不純物は検出限界以下あるいは極めて低レベルであるが、ICH M7 ガイドラインで規定された許容摂取量を下回る規格値を設けて管理をしている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ハイヤスタ錠 10mg 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

有効成分：ツシジノスタット 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

<RMP のリスク最小化活動のために作成された資材>

医療従事者向け資材

・適正使用ガイド

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」 「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

<患者向け指導箋>

・再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫の治療でハイヤスタ[®]錠を服用される患者さんへ

・再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫の治療でハイヤスタ[®]錠を服用される患者さんへ

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：レナリドミド水和物、モガムリズマブ (遺伝子組換え)、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、フォロデシン塩酸塩、デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)、ダリナパルシン、バレメトスタットトシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2014年12月23日（最初に承認された国：中国）

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

履歴	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
ハイヤスタ錠 10mg	2021年6月23日	30300AMX00293000	2021年8月12日	2021年10月20日
製造販売承認承継	承継年月日 2022年11月30日	同上	同上	

製造販売承認事項一部変更承認年月日：2022年2月22日（有効期間延長）

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

効能追加 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 2021年11月25日

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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

10年：2021年6月23日～2031年6月22日（希少疾病用医薬品）

〈再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫〉

10年：2021年11月25日～2031年11月24日（希少疾病用医薬品）

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
ハイヤスタ錠 10mg	4291074F1023	4291074F1023	128716501	622871601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2018. (StemBook2018) (World Health Organization)
- 2) 社内資料：安定性試験【D002861】
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（HBI-8000-201 試験）（承認時評価資料）（2021年11月25日承認、CTD 2.7.6.1）【D002807】
- 4) 社内資料：国内第Ⅱb相試験（HBI-8000-210 試験）（承認時評価資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2）[添付文書 10]【D002810】
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅱb相試験（HBI-8000-203 試験）（承認時評価資料）（2021年11月25日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2）[添付文書 11]【D002811】
- 6) 社内資料：食事の影響試験（HBI-8000-304 試験）（承認時参考資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.3.1）[添付文書 5]【D002816】
- 7) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（HBI-8000-101 試験）（承認時参考資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3）【D002808】
- 8) 社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（HBI-8000-302 試験）～QT/QTcFに及ぼす影響の検討～（承認時参考資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）【D002809】
- 9) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（TG0902CDM 試験）（承認時参考資料）（2021年11月25日承認、CTD 2.7.6.3）【D002812】
- 10) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（TG0902CDM 試験）（承認時参考資料）（2021年11月25日承認、CTD 2.7.6.4）【D002813】
- 11) Ning Z-Q, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2012; 69(4): 901-9. (PMID: 22080169) [添付文書 12]
- 12) Hasegawa H, et al.: Cancer Sci. 2016; 107(8): 1124-33. (PMID: 27193821) [添付文書 13]
- 13) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（TG0702CDM 試験）～ヒストンH3（H-3）に対する作用の検討～（承認時参考資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）【D002814】
- 14) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（HBI-8000-201 試験（薬物動態））（承認時評価資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）[添付文書 4]【D002815】
- 15) 社内資料：薬物相互作用試験（HBI-8000-304 試験）（承認時参考資料）（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.3.2）[添付文書 8]【D002817】
- 16) 社内資料：母集団薬物動態解析（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.2）【D002818】
- 17) 社内資料：ラットにおける組織分布（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.1）【D002821】
- 18) 社内資料：血球移行（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4）【D002820】
- 19) 社内資料：血漿タンパク結合（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）[添付文書 6]【D002819】
- 20) 社内資料：代謝に関与するCYPフェノタイプの特異性（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）[添付文書 7]【D002822】
- 21) 社内資料：代謝物と代謝酵素（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.5）【D002823】
- 22) 社内資料：CYP阻害作用（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.6）【D002824】

- 23) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2021年6月23日承認、CTD 2.4.4.6）【D002825】
- 24) 社内資料：代謝酵素誘導（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.7）【D002826】
- 25) 社内資料：トランスポーターへの影響（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.8）[添付文書 9]
【D002827】
- 26) 社内資料：反復経口投与毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6）[添付文書 1]【D002828】
- 27) Eikel D, et al.: Chem Res Toxicol. 2006; 19(2): 272-8. (PMID: 16485903) [添付文書 2]
- 28) Wise LD, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007; 80(1): 57-68. (PMID: 17294457) [添付文書 3]
- 29) 社内資料：安全性薬理試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.4）【D002829】
- 30) 社内資料：単回投与毒性試験～イヌを用いた単回投与毒性試験～（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.2）【D002830】
- 31) 社内資料：遺伝毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.4）【D002831】
- 32) 社内資料：光毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.8.2）【D002832】
- 33) 社内資料：その他の毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.8.1）【D002833】

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

ツシジノスタットは、2014年12月に中国において再発又は難治性のPTCLの適応で初めて承認され、2019年11月に局所進行性又は転移性の乳がんの適応が追加された。2021年7月31日時点で、中国1カ国で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、中国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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

また、本剤の中国での承認状況は以下の通りである。

外国での承認状況（2022年8月16日時点）

中国（2014年12月承認）
一般名：Chidamide 錠
販売名：Epidaza®
剤形・規格：錠剤、5mg
【適応症】 1. 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。本剤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。 2. 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。
【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30mg（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併用する場合は、エキセメスタンの推奨用量を1日1回、25mg/回とする（具体的な用法用量については、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 $9.0g/dL$ 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。

Grade 3 又は Grade 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、本剤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 Grade 3 の好中球数減少又は Grade 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 Grade 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20mg/回に減量できるものとする。過去に発現した有害反応が Grade 4 であった場合は、投与再開時の用量を20mg/回に減量しなければならない。

Grade 3 又は Grade 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、IL-11 又は 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 Grade 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20mg/回に減量できるものとする。過去に発現した有害反応が Grade 4 であった場合は、投与再開時の用量を20mg/回に減量しなければならない。

Grade 3 又は Grade 4 の貧血（ヘモグロビン濃度が $8.0g/dL$ 未満まで減少）が発現した場合は、本剤の投与を暫定的に中止し、EPO による治療を実施する。ヘモグロビン濃度が $5.0g/dL$ 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 $9.0g/dL$ 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 Grade 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20mg/回に減量できるものとする。過去に発現した有害反応が Grade 4 であった場合は、投与再開時の用量を20mg/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、Grade 4 の血液学的有害反応、又は38.5°Cを超える発熱を伴う Grade 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

Grade 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 Grade 1 以下に軽快した後、本剤の投与を再開できるものとするが、用量を20mg/回に減量しなければならない。用量減量後に Grade 3 以上の有害反応が再び発

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。

投与期間中に Grade 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 Grade 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。当該有害反応が本剤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。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

国内の電子添付の「2. 禁忌」、「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り、中国の添付文書とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.4.2 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）。

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。

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。

中国の添付文書の記載（2019年11月18日時点）

【禁忌】

妊娠期の女性患者には本剤を投与しないこと。

【妊婦及び授乳婦への投与】

妊娠

現在のところ、本剤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。

妊娠中は本剤を投与しないこと。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。出産可能年齢の女性に対し、本剤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。

<小児等への投与に関する情報>

国内の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、中国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

中国の添付文書の記載（2019年11月18日時点）

【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本剤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。

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社

医薬情報担当者

2. その他の関連資料

＜RMP のリスク最小化活動のために作成された資料＞

医療従事者向け資料（適正使用ガイド）

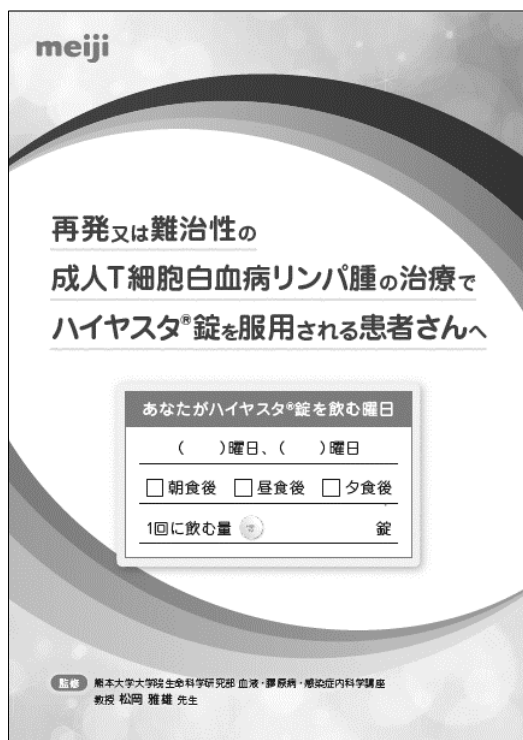
（表紙）



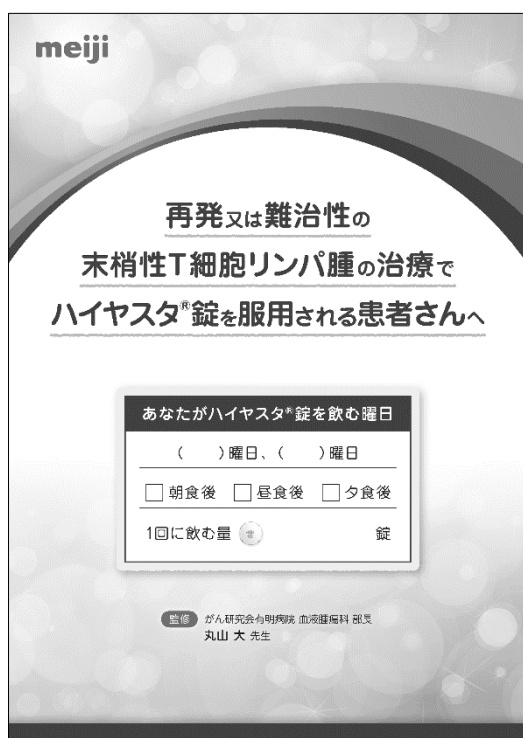
参照先 URL : <https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/product/rmp/>

<患者向け指導箋>

- ・再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫の治療でハイヤスタ[®]錠を服用される患者さんへ
(表紙)



- ・再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫の治療でハイヤスタ[®]錠を服用される患者さんへ
(表紙)



<患者向けサイト>

ハイスタ[®]錠を服用される患者さんへ

URL : <https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/atl-ptcl/patient/>

※患者向けサイト内でハイスタ[®]錠の服薬カレンダーを作成することができます。

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFHY022508