

貯 法：室温保存
有効期間：30ヶ月

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	30300AMX00278000
販売開始	-

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

抗悪性腫瘍剤（EZH2阻害剤）

タゼメトスタット臭化水素酸塩製剤

タズベリク錠 200mg

Tazverik® tablets

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			色
		表	裏	側面	
タズベリク 錠200mg	フィルムコー ティング錠				赤色
	EZM 200	直径 (mm)	・ 質量 (mg)	・ 厚さ (mm)	
		10.1	412.5	5.6	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、EZH2遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関する注意

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

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

本剤の減量段階

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

本剤の休薬、減量又は中止基準

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

* : GradeはCTCAE version 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の1.1～1.6倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の4.2～4.7倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が報告されている¹⁾。[9.4、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.1、15.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 感染症（30.6%）

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

11.2 その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器	悪心（16.1%）	下痢、口内炎、腹痛	アミラーゼ増加、嘔吐、便秘、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、心窓部不快感
一般・全身症状		倦怠感、疲労、筋痙攣	筋肉痛、浮腫、転倒、四肢痛、出血、疼痛、発熱、非心臓性胸痛、ほてり、末梢冷感
精神神経系	味覚異常（24.2%）		頭痛、眩暈、記憶障害、不眠症、異常な夢、一過性全健忘、嗅覚錯認、錯乱状態、嗜眠、振戻、認知障害、末梢性ニューロパシー
代謝		食欲減退、低リン酸血症	血中クレアチニンホスホキナーゼ增加、高カリウム血症、高トリグリセリド血症

	15%以上	5～15%未満	5%未満
呼吸器			咳嗽、上気道の炎症、喘息、肺塞栓症、発声障害
皮膚	脱毛症（19.4%）	皮疹	爪の障害、皮膚乾燥、光線過敏症、紅斑、瘙痒、粘膜乾燥、毛髪成長異常
腎臓			血中クレアチニン増加
循環器			QT延長
肝臓			ALT増加、AST増加、トランスマニナーゼ上昇
その他			体重減少、外陰乾燥、血中免疫グロブリンG減少、失神寸前の状態、大赤血球症、低γグロブリン血症、寝汗、歯の障害、夜間頻尿

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *In vitro*光毒性試験において陽性結果が得られた。

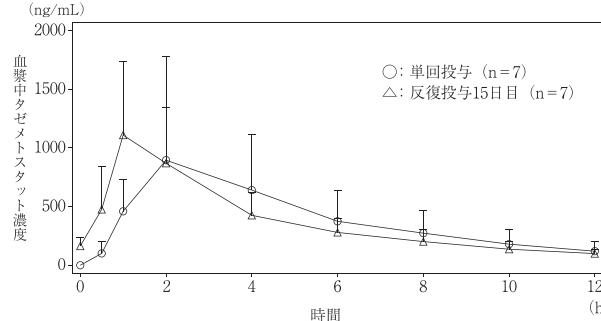
15.2.2 ラットを用いた13週間反復投与毒性試験において、臨床曝露量の11～18倍の曝露量に相当する用量でT細胞リンパ芽球性リンパ腫の発生が報告されている。[9.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

再発又は難治性の滤胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者7例に本剤800mgを単回経口投与し、4～9日経過した後、本剤800mgを1日2回反復経口投与したときの、初回投与及び反復投与15日目の血漿中タゼメトスタット濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した²⁾。また、反復投与第15日目におけるタゼメトスタットの累積率は1.09であった。



再発又は難治性の滤胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤800mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度（平均値+標準偏差）



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤800mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _(0-12h) (ng · h/mL)	t _{1/2a} (h)
単回投与	7	1150 (787)	2 (1.4)	4700 (2810)	7.59 (1.24)
反復投与 15日目	7	1290 (582)	1 (1.2)	4500 (1570)	4.59 (1.93)

平均値（標準偏差）、ただし t_{max}は中央値（最小値-最大値）

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤200mg^{注1)}を単回経口投与したときのタゼメトスタットのC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその90%信頼区間は、0.62（0.41、0.93）及び0.69（0.44、1.08）であり、絶食下と比較して摂食下では、t_{max}が3時間遅延した³⁾（外国人データ）。

16.2.2 絶対バイオアベイラビリティ

本剤800mgを1日2回14日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に本剤800mgを単回経口投与し、1時間後に約12μgの¹⁴C標識-タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの、絶対バイオアベイラビリティの平均値は34%であった⁴⁾（外国人データ）。

16.3 分布

血漿蛋白結合率（in vitro、ヒト血漿）は87.7%～91.1%（検討濃度：1～30 μmol/L）であった。タゼメトスタットは、アルブミン、α1-酸性糖蛋白質及びγ-グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した⁵⁾。

16.4 代謝

タゼメトスタットは主にCYP3A4によって代謝される（in vitro）⁶⁾。再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に¹⁴C標識-タゼメトスタット800mgを溶液で経口投与したとき、定常状態下における投与後12時間までの血漿中の主な代謝物として、EPZ-6930（N-脱エチル化体）及びEPZ006931（N-脱テトラヒドロピラン体）が検出された（血漿中の総放射能曝露量に対するタゼメトスタット、EPZ-6930及びEPZ006931の割合は、それぞれ22.4%、31.8%及び11.0%であった）（外国人データ）⁸⁾。
[10. 参照]

16.5 排泄

本剤800mgを1日2回15日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に¹⁴C標識-タゼメトスタット800mgを単回経口投与したとき、投与した放射能の投与192時間後までの総回収率は94%であり、79%が糞中、15%が尿中に排泄された⁷⁾。投与48時間後までの尿中に排泄された未変化体は投与量の平均1.4%であった⁸⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤400mg^{注1)}を1日2回19日間反復投与中に、16日目からフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）400mgを1日1回4日間反復投与したときのタゼメトスタットの15日目（単独投与）と19日目（併用時）のC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（フルコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、2.27（1.75、2.95）及び3.07（2.57、3.66）であった⁹⁾（外国人データ）。[102 参照]

16.7.2 ミダゾラム

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にミダゾラム（CYP3Aの基質）2mgを単回投与したときのミダゾラムのC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（本剤併用時/ミダゾラム単独投与時）とその90%信頼区間は、0.80（0.57、1.11）及び0.62（0.48、0.81）であった¹⁰⁾（外国人データ）。[102 参照]

16.7.3 レバグリニド

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にレバグリニド（CYP2C8の基質）0.25mgを単回投与したときのレバグリニドのC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（本剤併用時/レバグリニド単独投与時）とその90%信頼区間は、1.93（1.22、3.07）及び2.17（1.51、3.11）であった⁹⁾（外国人データ）。[102 参照]

16.7.4 その他

- (1) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回18日間反復投与中に、16日目からオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mgを1日1回4日間朝に反復投与したときのタゼメトスタットの16日目（単独投与）と19日目（併用時）のC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（オメプラゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、1.06（0.70、1.58）及び1.17（0.80、1.69）であった⁹⁾（外国人データ）。
- (2) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にオメプラゾール（CYP2C19の基質）20mgを単回投与したときのオメプラゾールのC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（本剤併用時/オメプラゾール単独投与時）とその90%信頼区間は、0.84（0.49、1.44）及び0.80（0.51、1.27）であった⁹⁾（外国人データ）。
- (3) タゼメトスタットはP-gpの基質であった¹¹⁾。また、タゼメトスタットはCYP2C9を誘導し¹²⁾、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2-Kを阻害した¹¹⁾（in vitro）。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、タゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（コホート1）

1つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者17例を対象に、本剤800mgを1日2回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は76.5（90%信頼区間：53.9、91.5）（13/17例）であった。

副作用発現頻度は、100%（17/17例）であった。主な副作用は味覚障害52.9%（9/17例）、リンパ球減少症29.4%（5/17例）、口内炎、好中球減少症、血小板減少症17.6%（各3/17例）、ALT増加、アミラーゼ増加、貧血、AST増加、血中クレアチニン増加、便秘、湿疹、低リン酸血症、倦怠感、鼻咽頭炎、恶心、体重減少、脱毛症11.7%（各2/17例）であった¹³⁾。[5.3 参照]

17.1.2 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（第Ⅱ相パート コホート4）

2つ以上の前治療歴^{注2)}を有する再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者45例を対象に、本剤800mgを1日2回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は68.9（95%信頼区間：53.4、81.8）（31/45例）であった。

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

副作用発現頻度は、84.4%（38/45例）であった。主な副作用は脱毛症22.2%（10/45例）、恶心17.8%（8/45例）、無力症15.6%（7/45例）、下痢、疲労、味覚異常13.3%（各6/45例）であった¹⁴⁾。[5.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タゼメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素であるEZH2の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。タゼメトスタットは、変異型EZH2（Y646F等）のメチル化活性を阻害することで、ヒストンH3の27番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている¹⁵⁾。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タゼメトスタット臭化水素酸塩

（Tazemetostat Hydrobromide）

化学名：N-[4-(6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド-臭化水素酸塩

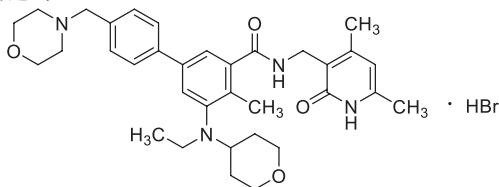
分子式：C₃₄H₄₄N₄O₄ · HBr

分子量：653.65

性状：白色の粉末である。

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

構造式：



分配係数：4.14

21. 承認条件

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

22. 包装

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：胚及び胎児発生に関する試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.1） [TAZ-0001]
- 2) 社内資料：国内106試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4） [TAZ-0002]
- 3) 社内資料：外国101試験：食事の影響（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.2） [TAZ-0003]
- 4) 社内資料：外国103試験：バイオアベイラビリティ（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.1） [TAZ-0004]
- 5) 社内資料：In vitro血漿タンパク結合率（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.2） [TAZ-0005]
- 6) 社内資料：代謝に関与するCYP（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.4） [TAZ-0006]
- 7) 社内資料：外国103試験：排泄（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.2） [TAZ-0007]
- 8) 社内資料：外国103試験：代謝物（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.3） [TAZ-0008]
- 9) 社内資料：外国105試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2.3） [TAZ-0009]
- 10) 社内資料：外国101試験：薬物相互作用（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.3） [TAZ-0010]
- 11) 社内資料：トランスポーターの基質性及び阻害能（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.8） [TAZ-0011]
- 12) 社内資料：CYP阻害及び誘導（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.5） [TAZ-0012]
- 13) 社内資料：国内206試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5） [TAZ-0013]
- 14) 社内資料：外国101試験：第2相パート（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7及び2.7.6.3.8） [TAZ-0014]
- 15) 社内資料：非臨床試験：作用機序（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.1） [TAZ-0015]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10



