

抗がん剤「タズベリク®錠 200mg」(一般名:タゼメスタット臭化水素酸塩)  
日本において、*EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫に係る効能効果で新発売

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は本日、日本において、「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫(標準的な治療が困難な場合に限る)」を効能効果とする、抗がん剤 *EZH2* 阻害剤「タズベリク®錠 200mg」(一般名:タゼメスタット臭化水素酸塩)を新発売したことをお知らせします。本剤は、2021年6月23日に製造販売承認を取得し、8月12日に薬価収載されました。



「タズベリク」は、Epizyme, Inc.(本社:米国マサチューセッツ州)の創薬プラットフォームを活用して創出されたファースト・イン・クラスの経口 *EZH2* 阻害剤です。本剤は、エピジェネティクス関連タンパク質群のうち、ヒストンメチル基転移酵素の一つであり、発がんプロセスに関与する *EZH2* を選択的に阻害することで、がん関連遺伝子の発現を制御し、がん細胞の増殖を抑制すると考えられています<sup>1</sup>。本剤の開発および商業化は、日本では当社が、それ以外の地域では Epizyme, Inc.が担っています。

日本における「タズベリク」の承認は、当社が国内で実施した多施設共同、非盲検、単群の臨床第II相試験(206試験)<sup>2</sup>および Epizyme, Inc.が海外で実施した臨床試験<sup>3</sup>の結果などに基づいています。

濾胞性リンパ腫は非ホジキンリンパ腫の10~20%を占める低悪性度B細胞リンパ腫です。濾胞性リンパ腫は一般的に進展が緩徐であり、化学療法への感受性は良好です。しかし、再発を繰り返すことが多いことから依然として治療が困難な疾患であり、新たな治療戦略が求められています。濾胞性リンパ腫のうち、7~27%が *EZH2* 遺伝子に機能獲得型変異を有すると報告されていることから<sup>4,5</sup>、国内の濾胞性リンパ腫患者様のうち、約600~2,400人が当該変異を有していると推定されます。*EZH2* 遺伝子変異検出のためのコンパニオン診断薬としてロシュ・ダイアグノスティクス株式会社(本社:東京都)の「コバス® *EZH2* 変異検出キット」が2021年5月に承認されています。

本剤の生産については、当社川島工園(岐阜県)が技術開発に成功した革新的な医薬品製造技術である連続生産(Continuous Manufacturing)を適用しており、連続生産による製造許可を当社で初めて取得しました。連続生産は、原料を連続的に製造工程に投入し、できあがった製品を連続的に取り出す生産方法であり、製造の自動化と品質のリアルタイムモニタリング技術を融合した先端生産技術です。省スペース、省エネルギーにより環境負荷低減につながる高い生産効率を実現するとともに、医薬品の品質向上と安定供給に貢献します。

当社は、日本において「タズベリク」を *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫治療の新たな選択肢としてお届けするとともに、本剤の承認条件として定められている特定使用成績調査(全例調査)を適切に実施し、適正使用を推進してまいります。当社は、本剤によるがん患者様とご家族、さらには医療従事者の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

以上

報道関係者お問い合わせ先	医療関係者お問い合わせ先
<p>エーザイ株式会社 PR 部 TEL:03-3817-5120</p>	<p>エーザイ <i>hhc</i> ホットライン TEL:0120-419-497 受付:平日 9 時～18 時、土日・祝日 9 時～17 時、 365 日対応</p>

#### 参考資料

##### 1. 製品概要

製品名: タズベリク®錠 200mg

一般名: タゼメスタット臭化水素酸塩

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

用法・用量: 通常、成人にはタゼメスタットとして 1 回 800 mg 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。

薬価: タズベリク錠 200mg1 錠 3,004.60 円

包装: タズベリク錠 200mg56 錠 (PTP14T×4)

##### 2 「タズベリク錠 200mg」(一般名:タゼメスタット臭化水素酸塩)について

「タズベリク」は、*EZH2* を標的とするファースト・イン・クラスの経口低分子阻害剤です。当社と Epizyme, Inc. は、2011 年 3 月に締結した *EZH2* を標的とする研究・開発・販売に関する提携契約に基づき、Epizyme, Inc. が独自に持つ創薬プラットフォームを活用して共同で研究開発を行ってきました。本剤は *EZH2* を選択的、かつ S-アデノシルメチオニン(メチル基供与体)と競合的に阻害することで H3K27 のメチル化を抑制し、がん関連遺伝子の発現を制御します。2015 年 3 月の両社における提携契約の変更により、本剤の開発および商業化は、日本では当社が、それ以外の地域では Epizyme, Inc. が担っています。

本剤の生産については、川島工園が技術開発に成功した革新的な医薬品製造技術である連続生産(Continuous Manufacturing)を適用しており、連続生産による製造許可を当社で初めて取得しました。連続生産は、原料を連続的に製造工程に投入し、できあがった製品を連続的に取り出す生産方法であり、製造の自動化と品質のリアルタイムモニタリング技術を融合した先端生産技術です。省スペース、省エネルギーにより環境負荷低減につながる高い生産効率を実現するとともに、医薬品の品質向上と安定供給に貢献します。当社は、連続生産システム(CTS-MiGRA)をいち早く導入し、本技術を本剤の生産に適用しました。

米国では 2020 年 1 月に「成人または 16 歳以上の小児における根治切除不適応の転移性または局所進行性類上皮肉腫」の適応で迅速承認を受けています。また、同年 6 月には、「少なくとも 2 レジメン以上の前治療歴があり、FDA が承認した *EZH2* 遺伝子変異の検査で陽性と診断された成人の再発・難治性の濾胞性リンパ腫」、および「他に治療手段がない成人の再発・難治性の濾胞性リンパ腫」の適応で迅速承認を受けています。

### 3. 206 試験について

206 試験では、前治療後に再発・増悪した *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者様などが登録され、主要評価項目として奏効率 (Objective Response Rate: ORR)、副次評価項目として安全性などが評価されました。本試験における再発または難治性の *EZH2* 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者様 (17 人) の独立判定による ORR は、76.5% (90%信頼区間 (CI): 53.9-91.5) であり、事前に設定した閾値奏効率を統計学的に有意に上回り、主要評価項目を達成しました。また、本試験で認められた主な有害事象 (Treatment-emergent adverse events、発現率 25%以上) は、味覚異常 (52.9%)、上咽頭炎 (35.3%)、リンパ球減少症 (29.4%) および血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (29.4%) でした。

### 4. エピジェネティクスについて

エピジェネティクス (epigenetics) とは、遺伝子機能の後天的な活性化・不活性化のための機構の一種で、DNA の塩基配列の変化を伴わずに細胞分裂後も継承される遺伝子機能の変化のしくみ、またはそれを研究する学問領域を指します。遺伝子発現の制御につながる修飾として、DNA のメチル化や、ヒストンタンパクの修飾 (メチル化、アセチル化、リン酸化等) が挙げられます。

### 5. EZH2 について

EZH2 は、エピジェネティクス関連タンパク質群のうちヒストンメチル基転移酵素に属し、ヒストンタンパク H3 の 27 番目のリジン残基 (H3K27) のメチル化を特異的に触媒することで種々の遺伝子発現を制御します。*EZH2* 遺伝子の機能獲得型変異や過剰発現、あるいは EZH2 抑制因子の機能不全による H3K27 のメチル化の亢進が発がんおよび腫瘍増殖に重要な役割を担っていると考えられています。

<sup>1</sup> Sarah K. Knutson, Satoshi Kawano, Yukinori Minoshima, et al. Selective Inhibition of EZH2 by EPZ-6438 Leads to Potent Antitumor Activity in EZH2-Mutant Non-Hodgkin Lymphoma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2014 Apr; 13(4):842-854.

<sup>2</sup> Shinya Rai, et al. Phase 2 Study of Tazemetostat in Japanese patients with Relapsed or Refractory EZH2 mutation-positive B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *AACR Meet*. 2021, CT176.

<sup>3</sup> Franck Morschhauser, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Nov; 21(11):1433-1442.

<sup>4</sup> Csaba Bödör, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*, 2013 Oct; 122(18), 3165-3168.

<sup>5</sup> Ryan D. Morin, et al. Somatic mutation of EZH2 (Y641) in Follicular and Diffuse Large B-cell Lymphomas of Germinal Center Origin. *Nature Genetics*. 2010 Feb; 42(2):181-185.