

抗悪性腫瘍剤
 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

ゾリンザ® カプセル100mg

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

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22300AMX00597000 |
| 薬価収載 | 2011年9月 |
| 販売開始 | 2011年9月 |
| 国際誕生 | 2006年10月 |

貯法：室温保存
 使用期間：2年
 使用期限：外箱に表示

ZOLINZA® Capsules 100mg
 ボリノスタットカプセル



【警告】

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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実施すること。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説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の肝障害患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕「臨床成績」の項参照〕

【組成・性状】

| | |
|-------------------|--|
| 販売名 | ゾリンザ®カプセル100mg |
| 有効成分の名称 | ボリノスタット |
| 含量： ボリノスタットとして | 100mg |
| 添加物 | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン |
| 外観・性状 | 白色の硬カプセル剤 |
| 外形等 | カプセル3号 長径：約15.9mm 短径：約5.82mm |
| 識別コード | 568 100 mg |

【効能・効果】

皮膚T細胞性リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 「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。
- (2) 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照

【用法・用量】

通常、成人にはボリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 全身投与による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。
- (2) 本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。

海外第Ⅱ相試験（001試験）の休薬、減量又は投与中止基準

＜休薬＞

NCI CTCAE ver.3.0 Grade 3又は4の毒性が認められた場合、Grade 1以下に回復するまで、最大2週間休薬する。休薬に至った毒性がGrade 1以下に回復した後減量して再開する。ただし、Grade 3の貧血及び血小板減少症は、休薬は必須ではない。

＜用量変更＞

投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。
 1回目の用量変更：1日1回300mg
 2回目の用量変更：1日1回300mg 5日間投与後2日間休薬

＜投与中止＞

休薬に至った毒性が2週間以上Grade 1以下まで回復しない場合、又は2回目の用量変更を実施したにもかかわらず、再度、休薬を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者〔肺塞栓症、深部静脈血栓症が発現、悪化するおそれがある。〔重大な副作用〕の項参照〕
- (2) 軽度及び中等度の肝障害患者〔使用経験が少ない。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。また、軽度の肝障害患者に対する最大耐用量は300mg、中等度の肝障害患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されている。〔薬物動態〕「臨床成績」の項参照〕
- (3) 糖尿病又はその疑いのある患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〔重要な基本的注意〕「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔重大な副作用〕の項参照
- (2) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔重大な副作用〕の項参照
- (3) 血小板減少、貧血、腎機能障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に、血液検査（血球数算定、電解質/血清クレアチニンを含む血液生化学検査）を行うこと。

3. 相互作用

〔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 |
|----------------------|---|---------|
| クマリン系抗凝血剤： ワルファリン | プロトロンビン時間（PT）延長及びINR上昇があらわれることがある。PT及びINRを注意深くモニターすること。 | 機序不明 |
| パルプロ酸 | 消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。 | 機序不明 |



4. 副作用

※国内臨床試験（治験）

皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした第I相臨床試験では、CTCL患者10例中10例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症が8例、悪心が6例、倦怠感が5例、嘔吐、高クレアチニン血症、食欲不振及び味覚異常が各4例、高ビリルビン血症、高血糖、高マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、白血球減少症、リンパ球減少症及び体重減少が各3例、下痢、頭痛、高血圧、発熱、貧血、疲労及び腎機能障害が各2例であった。

〔国内臨床試験（089試験）終了時〕

海外臨床試験（治験）

海外で実施された2つの臨床試験において、CTCL患者86例中80例（93.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢40例（46.5%）、疲労39例（45.3%）、悪心33例（38.4%）、食欲不振30例（34.9%）、血小板減少症22例（25.6%）、味覚異常20例（23.3%）であった。

〔承認時〕

※※使用成績調査

安全性評価対象206例中187例（90.8%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、血小板数減少107例（51.9%）、悪心46例（22.3%）、食欲減退38例（18.4%）、血中クレアチニン増加33例（16.0%）、味覚異常29例（14.1%）、下痢25例（12.1%）、貧血及び倦怠感の各23例（11.2%）、腎機能障害及び白血球数減少の各22例（10.7%）であった。

〔調査終了時〕

(1) 重大な副作用

- 肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 血小板減少症（25.6%）：血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 貧血（12.8%）：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 脱水症状（1.2%）：脱水症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 高血糖（4.7%）：高血糖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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 腎不全（頻度不明*）：腎不全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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類／頻度 | 頻度不明* | 10%以上 | 10%未満 |
|--------|---------|-------|-----------------------|
| 感染症 | 憩室炎 | | レンサ球菌性菌血症 |
| 血液 | 溶血 | | 好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少 |
| 精神・神経系 | 虚血性脳卒中 | | 浮動性めまい、頭痛、錯感覚、嗜眠、失神 |
| 循環器 | 低血圧、血管炎 | | 高血圧、動悸 |
| 呼吸器 | 咯血 | | 呼吸困難、咳嗽 |

| | | | |
|------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 消化器 | 嚥下障害 | 下痢、悪心、口内乾燥、嘔吐、便秘 | 腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、胃腸出血 |
| 肝胆道系 | 肝虚血、高ビリルビン血症 | | ALT増加、AST増加 |
| 皮膚 | | 脱毛症 | 皮膚剥脱、多汗症 |
| 泌尿器 | 尿閉 | 血中クレアチニン増加 | 蛋白尿、血尿 |
| 電解質 | 低ナトリウム血症 | | 高マグネシウム血症、低カリウム血症 |
| その他 | 腫瘍出血、霧視、難聴、無力症、高トリグリセリド血症、倦怠感 | 筋痙縮、味覚異常、疲労、悪寒、食欲不振、体重減少 | 味覚減退、発熱、胸痛、末梢性浮腫、冷感、血管神経性浮腫 |

CTCL患者を対象にした海外臨床試験（001試験及び005試験）において1日1回400mg投与で認められた副作用の頻度を基に記載した。

*：CTCL患者を対象にした国内臨床試験（089試験、1日1回400mg投与）、CTCL以外の患者を対象にした海外臨床試験及びCTCL患者を対象にした海外臨床試験（001試験及び005試験）において1日1回400mg投与以外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には本剤投与中は妊娠しないよう指導すること。〔動物実験では、ラット受胎能試験において本剤投与に関連した黄体数の増加が報告され、ラットの受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用が報告されている。また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に関する試験及びトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤通過、生存胎児の平均体重の減少、骨化遅延及び骨格変異が報告されている。〕¹⁾
- 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

進行性固形がん患者に対し、最大用量として海外では1日1回800mg、国内では1日1回500mgが投与されている。この際に観察された副作用は、承認用量で認められたものと同様であった。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

- 薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内の粉末を皮膚又は粘膜に直接接触させないこと。直接接触した場合には、完全に洗い流すこと。

10. その他の注意

本剤のがん原性試験は実施していない。本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）において*in vitro*で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に対して*in vitro*で染色体異常を誘発した。また、マウスへの本剤の投与により小核を有する赤血球の発現数を増加させた（マウス小核試験）。²⁾



【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

固形がん患者におけるポリノスタット100～500mg食後単回経口投与^{注1)}後の血清中濃度時間曲線下面積(AUC)及び最高血清中濃度(Cmax)はおおむね用量に比例して増加した(図1及び表1)。³⁾

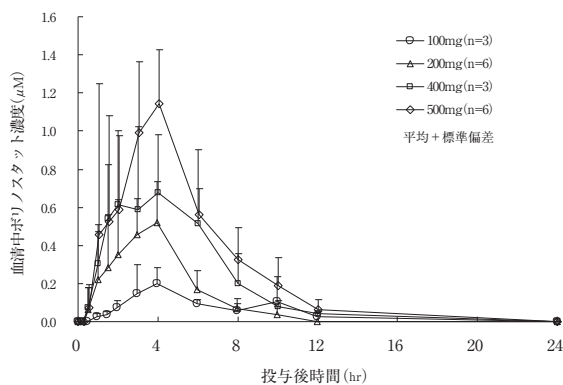


図1 固形がん患者におけるポリノスタット食後単回経口投与後の平均血清中濃度推移

表1 固形がん患者におけるポリノスタット食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

| 用量 (mg) | 例数 | AUC _{0-∞} (μM・hr) | Cmax (μM) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
|---------|----|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| 100 | 3 | 0.98* | 0.21 ± 0.14 | 4.00 (2.98, 10.00) | 1.62* |
| 200 | 6 | 2.22 ± 0.89 | 0.59 ± 0.22 | 3.00 (2.00, 4.00) | 1.36 ± 0.28 |
| 400 | 3 | 4.30 ± 0.37 | 0.93 ± 0.12 | 3.00 (1.50, 6.08) | 2.01 ± 1.47 |
| 500 | 6 | 5.93 ± 1.78 | 1.35 ± 0.39 | 3.49 (1.00, 4.03) | 1.60 ± 0.66 |

平均 ± 標準偏差, Tmax: 中央値 (最小値, 最大値), *: n = 2

注1) 本剤の承認用法・用量は、通常、成人にはポリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与である。

(2) 反復投与

CTCL患者におけるポリノスタット400mg 28日間1日1回食後反復経口投与後のAUC_{0-∞}、Cmax、Tmax及びt_{1/2}(平均 ± 標準偏差、Tmaxは中央値 [範囲])はそれぞれ5.56 ± 1.46 μM・hr、1.17 ± 0.37 μM、3.7 [2.94, 3] hr及び2.30 ± 1.10 hrであり、初回投与時と比べ、これらパラメータに顕著な変化はみられなかった。AUCに基づく累積係数は1.18であった。⁴⁾

(3) 食事の影響 (海外臨床試験成績)

固形がん患者におけるポリノスタット400mg食後(高脂肪食)単回経口投与後のAUC_{0-∞}及びCmaxは空腹時単回経口投与後のそれぞれ1.38倍及び0.91倍であった。摂食によりTmaxは1.5時間から4時間に遅延したが、t_{1/2}は変化しなかった。⁵⁾

2. 分布 (In vitro試験成績)

1.9～190 μMの濃度範囲において、ポリノスタットのヒト血漿蛋白結合率は68～76%であった。⁶⁾

3. 代謝・排泄

(1) 固形がん患者におけるポリノスタット400mg反復経口投与後(定常状態)の主要代謝物はO-グルクロン酸抱合体及びヒドロキサム酸基の加水分解後のβ-酸化で生成する4-アニリノ-4-オキソプタン酸であり^{注2)}、血清中曝露量はポリノスタットと比べ、それぞれ約2及び8倍高かった。^{3)、7)} また、投与後24時間の未変化体及びこれら代謝物の尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満、23%及び57%であった。

注2) 両代謝物は薬理活性を有さない。

(2) ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、チトクロームP450 (CYP)の関与を示唆するポリノスタットの代謝物は認められなかった。また、ポリノスタットはヒトcDNA発現系のUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT) 1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、2B7及び2B17によりグルクロン酸抱合を受けた。ヒト肝細胞では、ポリノスタットは臨床血清中濃度より高い10 μMにおいてCYP2C9とCYP3A4の代謝活性を抑制した。(In vitro試験成績)⁸⁾

4. 肝機能障害患者 (海外試験)⁹⁾

肝機能^{注3)}の異なる固形がん患者に本剤400mgを経口単回投与後の血清中薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。なお、これらの患者間で統計的に有意な差はなかった。(「臨床成績」の項参照)

表2 肝機能の異なる固形がん患者におけるポリノスタット400mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ

| 肝機能 | n | AUC _{0-∞} (μM・hr) | Cmax (μM) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) | CL _{app} (L/min) |
|-----|----|----------------------------|-----------|-----------|-----------------------|---------------------------|
| 正常 | 15 | 5.1 ± 1.9 | 1.4 ± 0.5 | 1.4 ± 0.8 | 2.5 ± 1.2 | 6.4 ± 5.1 |
| 軽度 | 15 | 7.7 ± 3.4 | 2.2 ± 1.1 | 2.3 ± 2.0 | 2.0 ± 1.4 | 4.0 ± 1.8 |
| 中等度 | 15 | 7.5 ± 2.4 | 1.7 ± 0.6 | 2.7 ± 1.9 | 3.5 ± 2.8 | 3.8 ± 1.6 |
| 重度 | 9 | 8.3 ± 5.1 | 1.8 ± 0.7 | 2.6 ± 2.2 | 2.9 ± 1.5 | 4.2 ± 2.3 |

平均 ± 標準偏差、CL_{app}: みかけの血清クリアランス

注3) 肝機能はNCI-ODWG基準により分類

※【臨床成績】

1. 海外後期第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験

CTCL患者を対象とした臨床試験(海外001試験及び国内089試験)において、本剤1日1回400mgが投与されたCTCL患者の有効性は下表のとおりであった。

| | 海外後期第Ⅱ相試験 (001試験) ¹⁰⁾ (74例) | 国内第Ⅰ相試験 (089試験) ⁴⁾ (10例) |
|----------------------------------|--|---|
| 治験実施計画書 前治療規定数 ^{注4)} | 2種類以上 | 1種類以上 ^{注5)} |
| 対象病期 (Stage) | Stage II B以上 ^{注7)} | Stage II B以上 |
| 奏効率 ^{注6)} | | |
| 全体 | 29.5% (18/61) | 10% (1/10) ^{注8)} |
| 菌状息肉症 | 25.8% (8/31) | 10% (1/10) ^{注8)} |
| セザリ-症候群 | 33.3% (10/30) | NA (0/0) |

注4) 前治療は全身療法を対象とし、ステロイド外用や紫外線療法などの局所療法は除外

注5) 前治療として局所療法のみを施行した2例を含む。

注6) Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) による評価で完全奏効(疾患のエビデンスが4週間以上持続して認められない)又は部分奏効(ベースラインと比較して50%以上のmSWAT皮膚評価スコア減少が4週間以上持続する)であった患者の占める割合

注7) 001試験に実際に組み入れられた患者はStage I B以上であったが、Stage II B以上を主要解析対象とした。

注8) 奏効例は前治療として全身療法を施行した患者であった。

2. 海外前期第Ⅱ相試験¹¹⁾

海外前期第Ⅱ相試験(005試験)において、1日1回400mgが投与された患者の奏効率(評価方法: Physician's Global Assessment; PGA)は30.8%(4/13例)であった。なお、005試験の対象病期はStage I A以上であったが、実際に組み入れられた患者はStage I B以上であった。また各患者の全身投与による前治療は1種類以上であった。

3. 肝機能障害患者 (海外試験)⁹⁾

肝機能^{注9)}の異なる固形がん患者57例(肝機能正常者16例、軽度肝障害患者15例、中等度肝障害患者15例、重度肝障害患者11例)に本剤を1日1回反復経口投与したときの安全性について評価した。400mgコホートの軽度肝障害患者2/7例で用量制限毒性(Grade3の脱水及び下痢1例、Grade3の脱水及びGrade4の血小板減少症1例)が認められ、軽度の肝障害患者での最大耐用量は300mgであった。300mgコホートの中等度肝障害患者2/4例で用量制限毒性(Grade4の血小板減少症2例)が認められ、中等度の肝障害患者での最大耐用量は200mgであった。200mgコホートの重度肝障害患者2/3例で用量制限毒性(Grade4の血小板減少症2例)が認められ、重度の肝障害患者での最大耐用量は100mgであった。(「薬物動態」の項参照)

注9) 肝機能はNCI-ODWG基準により分類

【薬効薬理】

1. 作用機序

ポリノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)であるHDAC1、HDAC2及びHDAC3(クラスI)、並びにHDAC6(クラスIIb)の酵素活性を阻害する。HDACの阻害によりヒストン等のアセチル化が増加すると、クロマチン構造の弛緩等を介して、がん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加し、分化やアポトーシスが誘導され、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。^{12)、13)}

2. 抗腫瘍効果

(1) In vitro

ポリノスタットは、ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株に対して、細胞増殖抑制作用を示した。¹⁴⁾

(2) In vivo

ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株を皮下移植したマウスにおいて、ポリノスタット投与により腫瘍の増殖を遅延させる傾向が認められた。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリノスタット (Vorinostat)

化学名：N-Hydroxy-N'-phenyloctanediamide

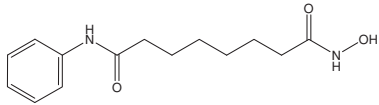
分子式：C₁₄H₂₀N₂O₃

分子量：264.32

性状：白色～淡橙色の粉末である。

1-メチル-2-ピロリドンにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

構造式：



【包装】

ゾリンザ®カプセル100mg：PTP 28カプセル (14カプセル×2)

【主要文献】

- 1) 生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 2) 遺伝毒性試験 (社内資料)
- 3) Fujiwara Y, et al. : Cancer Sci, 100(9) : 1728, 2009
- 4) 国内第 I 相試験 (089試験) (社内資料)
- 5) Rubin EH, et al. : Clin Cancer Res, 12(23) : 7039, 2006
- 6) *In vitro*における血漿蛋白結合 (社内資料)
- 7) 国内第 I 相試験 (029試験) : 薬物動態成績 (社内資料)
- 8) ヒト試料による *in vitro* 代謝 (社内資料)
- 9) Ramalingam SS, et al. : J Clin Oncol, 28(29) : 4507, 2010
- 10) Olsen EA, et al. : J Clin Oncol, 25(21) : 3109, 2007
- 11) Duvic M, et al. : Blood, 109(1) : 31, 2007
- 12) ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用 (社内資料)
- 13) ボリノスタットの作用機序 (社内資料)
- 14) *In vitro* 増殖阻害作用 (社内資料)
- 15) *In vivo* 有効性試験 (社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451



販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7004991300