

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 2013 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阻害剤

ゾリンザ[®]カプセル100mg

ZOLINZA[®] Capsules 100mg

剤形	硬カプセル剤
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	ゾリンザ [®] カプセル 100mg : 1カプセル中ボリノスタット 100mg 含有
一般名	和名：ボリノスタット (JAN) 洋名：Vorinostat (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 発売年月日：2011年9月14日
開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：MSD株式会社 販売元：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451 受付時間：9時00分～17時30分(土・日・祝日を除く) 医薬関係者向けホームページ http://www.taiho.co.jp/

本 IF は 2015 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要項に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ① 「I F記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	10
		3. 臨床成績	12
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 一般名	3	2. 薬理作用	19
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	22
5. 化学名(命名法)	3	2. 薬物速度論的パラメータ	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 吸 収	25
7. CAS 登録番号	3	4. 分 布	26
		5. 代 謝	27
III. 有効成分に関する項目		6. 排 泄	29
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	29
3. 有効成分の確認試験法	5		
4. 有効成分の定量法	5	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	30
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30
1. 剤 形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	31
2. 製剤の組成	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	5. 慎重投与内容とその理由	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	33
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 相互作用	33
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	8. 副作用	35
7. 溶出性	7	9. 高齢者への投与	46
8. 生物学的試験法	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	11. 小児等への投与	47
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
11. 力 価	7		
12. 混入する可能性のある夾雑物	7		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8		
14. その他	8		

13. 過量投与	47
14. 適用上の注意	48
15. その他の注意	48
16. その他	48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	50

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	54
2. 有効期間又は使用期限	54
3. 貯法・保存条件	54
4. 薬剤取扱い上の注意点	54
5. 承認条件等	54
6. 包装	54
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54

11. 薬価基準収載年月日	54
12. 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	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	55
14. 再審査期間	55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55

XI. 文献

1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	56

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57

XIII. 備考

その他の関連資料	59
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾリンザ®カプセル 100mg (一般名: ボリノスタット) は、経口投与可能かつ強力なヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) 阻害剤である。抗悪性腫瘍剤としては、世界で初めての HDAC 阻害の作用機序を有する薬剤である。

本剤は、クラス I (HDAC1、2 及び 3) 及びクラス II (HDAC6) の HDAC の触媒ポケットに直接結合し、その酵素活性を低濃度 ($IC_{50} \leq 86nM$) で阻害する。また、培養細胞においてヒストンアセチル化を誘導し、種々の培養がん細胞において細胞周期の停止、アポトーシス又は分化を誘導することが示されている。さらに、マウス及びヒトがん細胞に対して *in vitro* で生物学的活性及び抗腫瘍活性を発揮することが示されている。

本剤の抗悪性腫瘍剤としての臨床開発は、2000 年 2 月に米国で開始された。再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、CTCL) 患者を対象に実施した前期第 II 相試験 (005 試験) 及び後期第 II 相試験 (001 試験) などの試験結果を基に、2006 年 4 月に米国で承認申請が行われ、2006 年 10 月に「2 種類以上の全身療法の施行中又は施行後に再発又は難治性の病態を示す CTCL 患者の皮膚病変の治療」を適応として承認された。2015 年 8 月末時点で、ボリノスタットは世界 14 カ国で承認されている。

本邦においては、2008 年 8 月から CTCL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (089 試験) が実施され、これらの臨床試験に加え、種々の血液悪性腫瘍及び固形がん患者を対象に本剤の臨床試験 (臨床薬理試験を含む) が実施された。ボリノスタットは 2010 年 6 月 16 日に CTCL に対する治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受け、2011 年 7 月に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」の適応で承認を取得した。

2. 製品の治療学的・
製剤学的特性

- (1) 皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) の適応を持つ、新規のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤である。
- (2) ヒト CTCL 細胞株において、濃度依存的に細胞増殖抑制作用及びアポトーシス誘導作用を示した。(in vitro) (20 ページ参照)
- (3) 海外臨床試験において、再発又は難治性の CTCL に対して 29.7%の奏効率を示した。(15 ページ参照)
- (4) 1 日 1 回の経口投与である。
- (5) 安全性情報

国内臨床試験

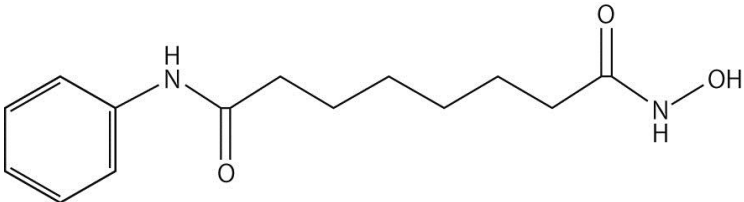
皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) を対象とした第 I 相臨床試験では、CTCL 患者 10 例中 10 例に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。主な副作用は、血小板減少症が 8 例、悪心が 6 例、倦怠感が 5 例、嘔吐、高クレアチニン血症、食欲不振及び味覚異常が各 4 例、高ビリルビン血症、高血糖、高マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、白血球減少症、リンパ球減少症及び体重減少が各 3 例、下痢、頭痛、高血圧、発熱、貧血、疲労及び腎機能障害が各 2 例であった。〔国内臨床試験 (089 試験) 終了時〕 (35 ページ参照)

海外臨床試験

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〕 (35 ページ参照)

重大な副作用：肺塞栓症 (4.7%)、深部静脈血栓症 (1.2%)、血小板減少症 (25.6%)、貧血 (12.8%)、脱水症状 (1.2%)、高血糖 (4.7%)、腎不全 (頻度不明) (36 ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ゾリンザ®カプセル 100mg
(2) 洋名	Zolinza®Capsules 100mg
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ボリノスタット (JAN)
(2) 洋名(命名法)	Vorinostat (JAN) vorinostat (INN)
(3) ステム	酵素阻害剤：-stat
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ 分子量：264.32
5. 化学名(命名法)	<i>N</i> -Hydroxy- <i>N'</i> -phenyloctanediamide (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	別名：suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) 治験成分番号：MK-0683
7. CAS 登録番号	149647-78-9

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～淡橙色の粉末

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 ポリノスタットの各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解性
1-メチル-2-ピロリドン	やや溶けやすい
メタノール	溶けにくい
エタノール (99.5)	溶けにくい
水	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

25.0°C/95%RH において、0.1～0.5%の質量増加を示した。

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

融点：162～164°C (DSC)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.2 (外挿により算出)

(6) 分配係数

分配係数 (1-オクタノール/水混液)：0.96

(7) その他の主な示性値

旋光性：ポリノスタットにはキラル中心はなく、光学活性はない。
pH：約 6.6 (飽和水溶液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ポリノスタットは長期保存試験期間を通じて安定であり、また加速試験及び光安定性試験においても安定であることが確認された。

表Ⅲ-2 ポリノスタットの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	二重ポリエチレン袋 /ファイバーボードドラム	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	二重ポリエチレン袋 /ファイバーボードドラム	6 ヶ月	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上 総近紫外線 照射エネルギー 200W・h/m ² 以上	無包装	—	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

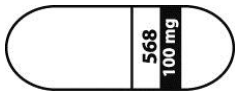
区別：硬カプセル剤
性状：白色
材質：ゼラチン、酸化チタン

(2) 製剤の物性

内容物の性状：白色～淡橙色の粉末

(3) 識別コード

表IV-1 識別コード

外形	 カプセル3号、長径：約15.9mm、短径：約5.82mm
識別コード	568 100 mg

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ゾリンザ®カプセル 100mg：1カプセル中ポリノスタット 100mg 含有

(2) 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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2 製剤の安定性

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間 [‡]	結果
長期保存試験	30℃ ±2℃	65%RH± 5%RH	暗所	PVDC ブリスター包装*	3、6、9、12、 18、 24 、 36 ヶ月	24 ヶ月 安定
加速試験	40℃ ±2℃	75%RH± 5%RH	暗所	PVDC ブリスター包装*	3、6 ヶ月	6 ヶ月 安定
光安定性試験	25℃ ±2℃	成りゆき 湿度	白色蛍光灯及び近紫外線蛍光灯	無包装 対照試料 [†]	120 万 lux・hr 及び 200W・h/m ²	安定

*PVDCブリスター及び片面アルミニウム箔

†無包装品をアルミホイルで包んだ試料

‡太字の数字は現時点で得られている安定性試験結果を示す

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

日局「溶出試験法 パドル法」により試験を行う。
条件：回転数 100rpm
試験液：2.0%ポリソルベート 80 溶液 900mL
分析：液体クロマトグラフィー

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の 確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の 定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある 夾雑物

アニリン

13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	該当資料なし
14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

皮膚 T 細胞性リンパ腫

<解説>

海外では、2種類以上の全身療法の施行中又は施行後に、再発又は難治性の病態を有する CTCL 患者 74 例を対象に非盲検非対照の後期第 II 相試験（001 試験）が実施された。本剤 1 日 1 回 400mg が投与された Stage II B 以上の CTCL 患者における奏効率は 29.5%（18/61 例）であり、本剤の臨床的有用性が示された。

国内では、既存の治療法に抵抗性を示した進行期 CTCL 患者 10 例中 1 例において、本剤単独投与により部分奏効（PR）が認められ、6 例に不変（SD）が認められた。SD を示した 6 例中 5 例で mSWAT 皮膚評価スコアの減少が認められ、2 例では奏効に迫る効果（投与前値と比較して 40%を上回る mSWAT 皮膚評価スコア減少が連続した 2 回の評価時点で確認）が認められた。そのうち 1 例はその後も約 1 年 5 ヶ月にわたり疾患の不変（SD）が確認された。

<参考：投与が推奨される対象患者層>

本剤の投与が推奨される対象は下記の通りである。

- ・菌状息肉症又はセザリ－症候群
- ・Stage II B 以上
- ・全身療法の治療歴あり

菌状息肉症及びセザリ－症候群を対象に実施した国内外の臨床試験成績については、「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績（2）臨床効果」の項を参照すること。

<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〕

1. 効能又は効果
(つづき)

<解説>

- (1) 「臨床成績」の項に、海外 001 試験、海外 005 試験及び国内 089 試験の骨子（組み入れ患者の全身療法歴や対象病期等の情報）、並びに病型別を含めた本剤の有効性の結果を記載し、本剤の投与対象について情報提供及び注意喚起を行っている。これらの内容を十分に理解した上で、本剤の投与を検討すること。
- (2) Stage II A 以下の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。『皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫』¹⁾では、Stage II A 以下の治療として、ステロイド外用療法、PUVA 療法、紫外線療法、及び局所放射線照射などの治療選択肢があげられている。特に Stage II A 以下の患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療選択肢についても慎重に検討すること。
- (3) 海外 001 試験及び海外 005 試験では、皮膚及び皮膚以外の病変（内臓等）を有する患者が組み入れられた。しかしながら、海外 001 試験では皮膚病変のみを評価（mSWAT）し、また、海外 005 試験では、皮膚や皮膚以外の病変などを含む疾患状態を総合的に評価（PGA）したため、皮膚以外の病変（内臓等）のみに改善がみられたか否かは明らかとなっていない。

2. 用法及び用量^{2, 3)}

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。

<解説>

CTCL 患者を対象とした海外臨床試験（後期第Ⅱ相試験：001 試験）において、本剤 1 日 1 回 400mg 投与に対する臨床的ベネフィットが認められたことから、米国では 1 日 1 回 400mg 投与の用法・用量で承認された。国内では CTCL 患者を対象とした第Ⅰ相試験（089 試験）において、海外臨床試験と同じ 1 日 1 回 400mg 食後経口投与の忍容性が確認され、薬物動態プロファイルも国内外において類似していたことから、用法・用量を「1 日 1 回 400mg を食後経口投与する」とした。

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量 (つづき)^{2, 3)}

<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。

<解説>

- (1) 全身投与による本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用経験について、本剤とインターフェロン- γ 又は本剤とベキサロテン（国内未承認）との併用投与が報告されている^{2, 3)}。しかしながら、これらの全身性の抗悪性腫瘍剤と本剤との併用時における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤投与に伴う毒性（NCI CTCAE ver. 3.0 Grade 3 又は 4）が発現した場合の休薬、減量又は中止基準の参考として、海外 001 試験の基準を記載している。これらの基準を目安に、患者の状態を観察しながら適切に休薬、減量又は中止の判断を行うこと。

3. 臨床成績^{4~9)}

(1) 臨床データ
パッケージ

表V-1 主な臨床データパッケージ

	日本人					外国人																
	CTCL	血液悪性腫瘍	固形がん		他剤併用療法	CTCL		血液悪性腫瘍			血液悪性腫瘍／固形がん		固形がん				他剤併用療法					
試験番号	089	030	029	048	066	005	001	003	004	013	006	075	008	070	002	011	014	012	015	016	058	025
開発の相	I	I	I	I	I	II	II	I	I/II	II	I	I	I	I	II	II	III	I	I	I	I	I/II
薬物動態	○	○	○	○									○	△								
有効性	○					○	○															
安全性	○	○	○	○	△	○	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△

○：評価資料

△：参考資料

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果^{4~7)}

菌状息肉症及びセザリ－症候群を対象に実施した国内外の臨床試験成績を下記に示す。

表 V-2 国内外の臨床試験における Stage 別の奏効
(1日1回400mg投与例)

	海外 005 試験 ⁴⁾ (13 例)	海外 001 試験 ^{5, 6)} (74 例)	国内 089 試験 ⁷⁾ (10 例)
評価基準	PGA	mSWAT	mSWAT
Stage I A	—	—	—
Stage I B	0/1	4/11	—
Stage II A	0/1	0/2	—
Stage II B	0/2	4/19	0/5
Stage III	0/1	7/22	—
Stage IV A	2/5	6/16	1/5
Stage IV B	2/3	1/4	—

表 V-3 国内外の臨床試験における病型別の奏効
(1日1回400mg投与例)

	海外 005 試験 ⁴⁾ (13 例)	海外 001 試験 ^{5, 6)} (74 例)	国内 089 試験 ⁷⁾ (10 例)
評価基準	PGA	mSWAT	mSWAT
菌状息肉症	3/10	12/44	1/10
セザリ－症候群	1/3	10/30	—

(2) 臨床効果
(つづき)^{4~7)}

1) 国内第 I 相試験 (089 試験)⁷⁾

国内第 I 相試験は 2 つのパート (パート 1 およびパート 2) から構成された。パート 1 およびパート 2 とともに非盲検、多施設共同、単一投与群試験 (本剤 1 日 1 回 400mg 投与) であり、少なくとも 1 種類以上の全身療法 (パート 2 においては紫外線療法、放射線療法を含む) による前治療歴を有する再発又は難治性の CTCL 患者対象とした。パート 1 における主要目的は安全性および忍容性の評価であり、6 例が組み入れられた。パート 2 の主要目的は安全性の評価であり、本剤の安全性を承認審査期間中も継続して確認するために実施され、4 例が組み入れられた。パート 1、パート 2 を合わせた 10 例において、mSWAT^{注 1)} による有効性評価で奏効^{注 2)} が得られた症例は部分奏効 (PR) であった 1 例であった。同評価が不変 (SD) であった症例は 6 例であり、このうち 5 例で mSWAT 皮膚評価スコアの減少が認められた。1 次評価でのみ部分奏効 (PR) であった 1 例 (不確定の PR) と長期間 (510 日) の不変 (SD) を持続した 1 例では、投与前と比較して 40%を上回る mSWAT 皮膚評価スコアの減少が、連続した 2 回の評価時点で確認された。また、ベースラインのそう痒症スコアが 3 点以上であった 6 例のうち、そう痒症の緩和^{注 3)} は 1 例で得られ、その 1 例では完全緩和^{注 4)} も得られた。当該患者におけるそう痒症の緩和までの期間は 29 日であり、そう痒症の緩和持続期間は 482 日以上であった。

注 1) Modified severity-weighted assessment tool

注 2) 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

注 3) ベースラインのそう痒症スコア (0~10 点スケールによる評価) が 3 点以上の患者のうち、抗そう痒薬の使用量の増加を伴わずに、3 点以上のスコア減少が 4 週間以上持続

注 4) ベースラインのそう痒症スコア (0~10 点スケールによる評価) が 3 点以上の患者のうち、抗そう痒薬の使用量の増加を伴わずに、そう痒症なし (スコア=0) の状態が 4 週間以上持続

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき) 4~7)

2) 海外後期第Ⅱ相試験 (001 試験) (海外臨床試験) 5, 6)

組織学的に CTCL と診断され、かつ 2 種類以上の全身治療の施行後又は施行中に再発又は難治性を示した成人患者 (Stage I B 以上) 74 例を対象とした非盲検、多施設共同、単一投与群試験 (本剤 1 日 1 回 400mg 投与) において、全症例及び Stage II B 以上の 61 例における有効性は下表のとおりであった。なお、有効性における主要解析対象の病期は Stage II B 以上とした。

表 V-4 1 日 1 回 400mg 投与時の有効性

	客観的 奏効率 ^{注1)}	奏効までの期間 (日) 中央値 (範囲)	奏効期間 (日) 中央値 (範囲)	無増悪期間 (日) 中央値 (範囲)	そう痒症の 緩和 ^{注2)}	そう痒症の 完全緩和 ^{注3)}
全症例	29.7% (22 例/74 例)	55 (28~171)	未到達 (34+~441+)	未到達 (78+~470+)	31.9% (23 例/72 例)	11.1% (8 例/72 例)
Stage II B 以上	29.5% (18 例/61 例)	56 (28~171)	未到達 (34+~441+)	未到達 (85~470+)	30.5% (18 例/59 例)	13.6% (8 例/59 例)

注 1) 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 2) ベースラインのそう痒症スコア (0~10 点スケールによる評価) が 3 点以上の患者のうち、抗そう痒薬の使用量の増加を伴わずに、3 点以上のスコア減少が 4 週間以上持続した患者の占める割合

注 3) ベースラインのそう痒症スコア (0~10 点スケールによる評価) が 3 点以上の患者のうち、抗そう痒薬の使用量の増加を伴わずに、そう痒症なし (スコア=0) の状態が 4 週間以上持続した患者の占める割合

(3) 臨床薬理試験^{8, 9)}<単回経口投与（070 試験：海外臨床試験）>⁸⁾

再発性又は難治性進行がん患者（外国人、25 例）を対象とし、臨床用量を超える本剤 800mg を単回投与する無作為、部分盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験を行い、忍容性、特に QTc について検討した。患者を A 群（本剤 800mg 投与後プラセボ）又は B 群（プラセボ投与後本剤 800mg）に無作為に割り付け、集中的に ECG をモニタリングし QTcF を評価した。プラセボで補正したベースラインからの平均変化量に関する 90%信頼区間の上限は、すべての時点において 10msec を超えなかった。重篤な臨床症状及び臨床検査値の有害事象は報告されなかった。

注意：本剤の皮膚 T 細胞リンパ腫に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

<反復経口投与（089 試験）>⁹⁾

CTCL 患者（6 例、日本人）に本剤 1 日 1 回 400mg を 28 日間食後反復経口投与し、用量制限毒性（dose limiting toxicity : DLT）について検討した。DLT は Grade 4 の血小板減少症が 1 例に認められたが、忍容性が示唆された。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験⁴⁾

1) 海外前期第Ⅱ相試験（005試験）（海外臨床試験）⁴⁾

組織学的に CTCL 又は末梢 T 細胞性リンパ腫と診断され、従来の治療法に難治性又は不耐容な患者 33 例（CTCL のみ組み入れられた）を対象とした非盲検、単施設、用量探索試験の結果、有効性は下表のとおりで、本剤 1 日 1 回 400mg 投与で有用性と忍容性が示唆された。

表 V-5 各種投与レベルにおける有効性

		客観的奏効率 ^{注1)}	そう痒症の緩和 ^{注2)}
投与レベル 1～3	全症例	24.2% (8 例/33 例)	50.0% (13 例/26 例)
	Stage II B 以上	25.0% (7 例/28 例)	—
投与レベル 1	全症例	30.8% (4 例/13 例)	72.7% (8 例/11 例)
	Stage II B 以上	36.4% (4 例/11 例)	—
投与レベル 2	全症例	9.1% (1 例/11 例)	20.0% (2 例/10 例)
	Stage II B 以上	10.0% (1 例/10 例)	—
投与レベル 3	全症例	9 例中 3 例	5 例中 3 例
	Stage II B 以上	7 例中 2 例	—

投与レベル 1：400mg を 1 日 1 回、連日経口投与

投与レベル 2：300mg を 1 日 2 回、3 日間投与後 4 日間休薬を 1 サイクルとして繰り返す
(1 日 600mg)

投与レベル 3：300mg を 1 日 2 回、14 日間投与後 7 日間休薬を 1 サイクルとする。1 サイクル終了後、部分奏効 (PR) が得られなければ、200mg を 1 日 2 回、連日経口投与に変更する

注 1) PGA (Physician's Global Assessment) 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 (疾患所見の 50% 以上の改善が 4 週間以上持続する) であった患者の占める割合とした。

注 2) ベースラインのそう痒症スコア (0～10 点スケールによる評価) が 3 点以上の患者のうち、抗そう痒薬の使用量の増加を伴わずに、3 点以上のスコア減少が 4 週間以上持続した患者の占める割合

(5) 検証的試験	該当資料なし
1) 無作為化並行 用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	<p>肝機能障害患者（海外試験）¹⁰⁾</p> <p>肝機能*の異なる固形がん患者 57 例（肝機能正常者 15 例、軽度肝障害患者 16 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。</p> <p>*肝機能は NCI-ODWG 基準により分類</p>
(6) 治療的使用	該当資料なし
1) 使用成績調査・特 定使用成績調査 (特別調査)・製造 販売後臨床試験 (市販後臨床試 験)	該当資料なし
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した試 験の概要	<p>承認条件に基づき、本剤が使用される CTCL の症例を、製造販売後一定の例数に達するまで全例登録し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する全例調査（特定使用成績調査）を実施する。</p> <p>[承認条件]については、「X. 管理的事項に関する項目 5. 承認条件等」の項を参照すること。</p>

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

該当しない

2. 薬理作用^{11~14)}

(1) 作用部位・作用機序^{11, 12)}

ポリノスタットは、HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 (クラス I)、並びに HDAC6 (クラス II) の酵素活性を阻害する (IC₅₀ ≤ 86nM)。HDAC は、ヒストンや転写因子などのタンパク質のリジン残基からアセチル基を離脱させる酵素であり、ヒストンの脱アセチル化はクロマチン構造を強固にし、遺伝子転写を抑制する。HDAC の抑制によりヒストンにアセチル基が蓄積するとクロマチン構造が弛緩し、がん抑制遺伝子などの転写活性が促進される。それにより分化やアポトーシスが誘導され、腫瘍増殖が抑制されるものと考えられる^{11, 12)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{11, 13, 14)}

1) HDAC 活性阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁾

HDAC 活性に対するポリノスタットの阻害能を、アフィニティクロマトグラフィ精製した遺伝子組換え HDAC を用いて、*in vitro* で評価したところ、クラス I の HDAC (HDAC1、HDAC2、HDAC3)、クラス II の HDAC6 の酵素活性を低濃度で阻害した。これに対して、クラス I の HDAC8 に対する阻害能はそれより約 10 倍低く、クラス II a の HDAC4、5、7 に対しては約 100 倍低い阻害能を示した。クラス III の HDAC である SIRT1 活性に対しては、100,000nM の高濃度でも阻害しなかった。

表 VI-1 ポリノスタットによる HDAC 活性の阻害

酵素	n	IC ₅₀ (nM)
HDAC1	5	30
HDAC2	1	49
HDAC3	4	86
HDAC4	3	> 10,000
HDAC5	1	5,000nM で 58%阻害
HDAC6	4	37
HDAC7	1	≤ 5,000nM で阻害せず
HDAC8	5	779
SIRT1	1	≤ 100,000nM で阻害せず

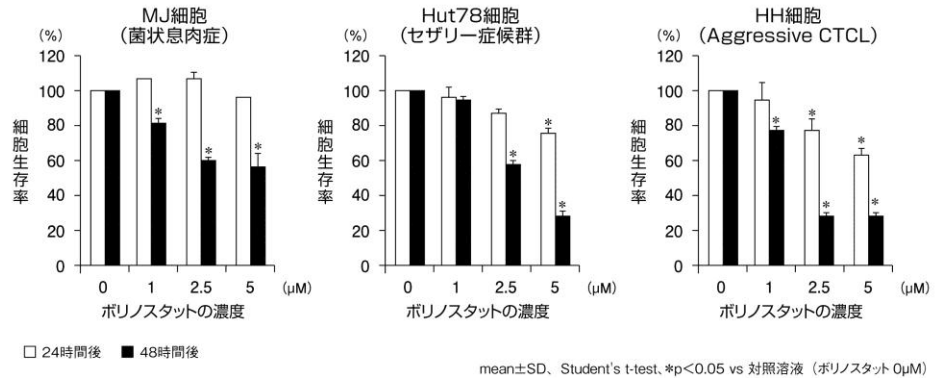
数値は平均値を示す。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき) 11, 13, 14)

2) ヒト CTCL 細胞株に対する増殖抑制作用 (*in vitro*) 13)

ポリノスタットは、ヒト CTCL 由来の MJ 細胞 (菌状息肉症)、Hut78 細胞 (セザリー症候群)、HH 細胞 (菌状息肉症/セザリー症候群以外の aggressive CTCL) に対して、添加 24 時間後には Hut78 細胞及び HH 細胞で、添加 48 時間後にはすべての細胞で濃度依存的に増殖抑制作用を示した。

図 VI-1 ポリノスタットによるヒト CTCL 細胞株増殖抑制作用



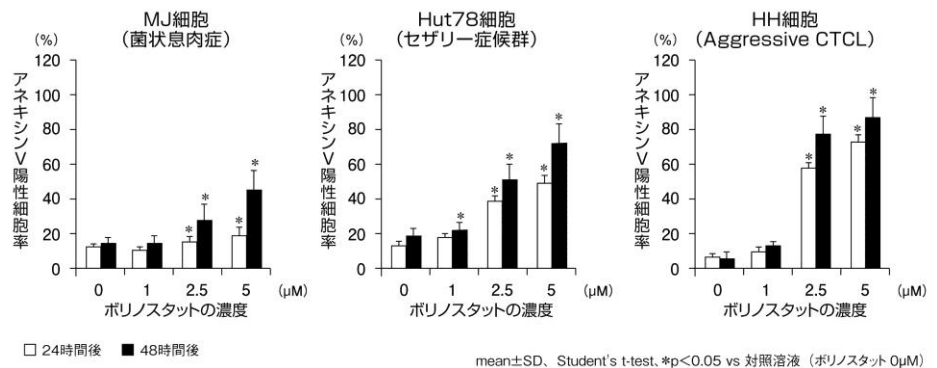
方法: ヒト CTCL 由来の MJ 細胞、Hut78 細胞、HH 細胞にポリノスタットをそれぞれ 0μM、1μM、2.5μM、5μM 添加して培養し、24 時間後及び 48 時間後に MTS 試薬を加えて吸光度を測定することにより細胞生存率を算出した。

Zhang C, et al. : J Invest Dermatol 2005, 125, 1045 一部改変

3) ヒト CTCL 細胞株に対するアポトーシス誘導作用 (*in vitro*) 13)

ポリノスタットは、ヒト CTCL 由来の MJ 細胞 (菌状息肉症)、Hut78 細胞 (セザリー症候群)、HH 細胞 (菌状息肉症/セザリー症候群以外の aggressive CTCL) に対して、添加 24 時間後に濃度依存的にアポトーシス誘導作用を示した。

図 VI-2 ポリノスタットによるヒト CTCL 細胞株アポトーシス誘導作用



方法: ヒト CTCL 由来の MJ 細胞、Hut78 細胞、HH 細胞にポリノスタットをそれぞれ 0μM、1μM、2.5μM、5μM 添加して培養し、24 時間後及び 48 時間後に冷却したリン酸緩衝生理食塩水で洗浄したのち蛍光標識アネキシン V 試薬及びヨウ化プロピジウムにより染色し、フローサイトメトリーを用いてアネキシン V 陽性細胞率を算出した。

注) アネキシン V 陽性細胞率が高いほど細胞のアポトーシスが誘導されていることを示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき) 11, 13, 14)

(3) 作用発現時間・
持続時間

4) 腫瘍増殖阻害作用 (マウス) 14)

ヒト皮膚 T 細胞性リンパ腫由来 HH 細胞株皮下移植マウスモデルに、溶媒対照又はポリノスタット 150、200 及び 225mg/kg を 1 日 1 回腹腔内投与し (各群 n=10)、経時的に腫瘍体積を測定したところ、腫瘍体積がエンドポイントである 2,000mm³ 又は第 34 日に到達するまでの時間 (time-to-endpoint : TTE) の中央値は、それぞれ 17.6 日、19.9 日、22.0 日、21.7 日で、溶媒対照群と比較してポリノスタット 150mg/kg 群及び 200mg/kg 群で延長傾向を認めた。225mg/kg 群では、投与期間中に投与に関連した死亡 (2 匹) 及び中等度の体重減少が認められたため第 13 日で投与が中止されたが、150mg/kg 群及び 200mg/kg 群では良好な忍容性が認められた。腫瘍増殖遅延率 (対照群に対する投与群の TTE 中央値の変化率) は、150mg/kg 群で 13%、200mg/kg 群で 25%、225mg/kg 群で 23%であった。

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・測定法^{10, 15~18)}

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度
到達時間

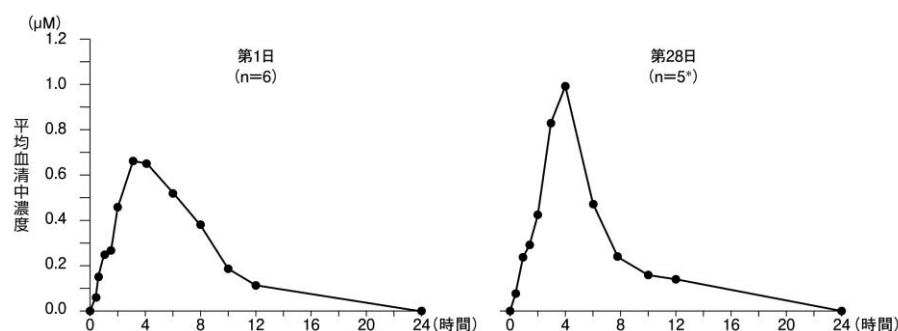
「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

(3) 臨床試験で確認され
た血中濃度^{10, 15~17)}

1) CTCL 患者における平均血清中濃度推移 (089 試験)¹⁵⁾

CTCL 患者 (6 例、日本人) にボリノスタット 400mg を 28 日間 1 日 1 回食後反復経口投与したとき、血清中濃度は初回投与時で投与 2.00~6.00 時間後、最終投与時で投与 2.93~4.28 時間後に C_{max} に到達した。本剤の $t_{1/2}$ は平均 1.94~2.30 時間で、血清中から速やかに消失し、 AUC_{0-24hr} は初回投与時で $4.59 \pm 2.34 \mu M \cdot hr$ 、最終投与時で $5.59 \pm 1.24 \mu M \cdot hr$ 、 C_{max} は初回投与時で $0.83 \pm 0.37 \mu M$ 、最終投与時で $1.17 \pm 0.37 \mu M$ であった。初回投与時と比べ、これらのパラメータに顕著な変化はみられず、本用法用量におけるボリノスタットの AUC に基づく累積係数は 1.18 であった。

図VII-1 日本人 CTCL 患者におけるボリノスタット 1 日 1 回 400mg 28 日間
反復経口投与時の平均血清中濃度推移



*1 例の患者が投与第 11 日に DLT により投与を中止したため、投与第 28 日は n=5 の平均濃度推移である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度
(つづき) 10, 15~17)

表VII-1 日本人 CTCL 患者におけるポリノスタット 1日1回 400mg
28日間反復経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	投与第1日		投与第28日	
	n	幾何平均± 幾何標準偏差	n	幾何平均± 幾何標準偏差
AUC _{0-∞} (μM·hr)	5 [†]	4.47±2.59	4 ^{†,‡}	5.56±1.46
AUC _{0-24hr} (μM·hr)	6	4.59±2.34	5 [‡]	5.59±1.24
C _{max} (μM)	6	0.83±0.37	5 [‡]	1.17±0.37
T _{max} (hr)	6	2.91 (2.00~6.00) §	5 [‡]	3.73 (2.93~4.28) §
t _{1/2} (hr)	5 [†]	1.94±1.30 ^{‡,‡}	4 ^{†,‡}	2.30±1.10 ^{‡,‡}
累積係数	—	—	5 [‡]	1.18 [¶]

† 1例で消失相の解析ができなかった。 ‡ 1例がDLT発現のため、治験を中止した。

§ 中央値(最小値~最大値) ; 調和平均±ジャックナイフ標準偏差

¶ AUC_{0-24hr, Day 28}/AUC_{0-24hr, Day 1} — 該当なし

2) 単回投与時における投与量と薬物動態パラメータとの相関性 (029試験)^{16,17)}

固形がん患者(18例、日本人)にポリノスタット 100mg(3例)、200mg(6例)、400mg(3例)、500mg(6例)を食後単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}はおおむね用量に比例して増加した。

3) 肝障害患者における薬物動態 (075試験: 海外臨床試験)¹⁰⁾

肝機能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VII-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。

表VII-2 外国人の肝障害を有する固形がん患者における
ポリノスタット 400mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均±標準偏差

*肝機能は NCI-ODWG 基準により分類

†経口投与時の血清クリアランス

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき) ^{10, 15~17)}	<p>4) 主要代謝物の血清中曝露量 (029 試験) ^{16, 17)}</p> <p>O-グルクロン酸抱合体及び β-酸化体はヒトの主要代謝物であり、いずれも薬理活性を示さなかった。固形がん患者 (18 例、日本人) に本剤 1 日 2 回 200mg (100mg×2、3 例)、1 日 2 回 400mg (200mg×2、6 例)、1 日 1 回 400mg (400mg×1、3 例)、1 日 1 回 500mg (500mg×1、6 例) を食後経口投与したとき、単回投与後及び定常状態と考えられる最終投与後のいずれにおいても、これらの代謝物の平均血清中曝露量はポリノスタットよりも高く、それぞれポリノスタットの約 2~3 倍及び 6~12 倍に相当していた。</p>
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響 ¹⁸⁾	<p><食事の影響 (008 試験：海外臨床試験) > ¹⁸⁾</p> <p>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 C_{max} 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 T_{max} 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。</p> <p><併用薬による影響></p> <p>「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。</p>
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ ^{19~21)}	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	<p><参考></p> <p>「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項の T_{max} を参照すること。</p>
(3) バイオアベイラビリティ ¹⁹⁾	<p><参考:006 試験 (海外臨床試験) > ¹⁹⁾</p> <p>進行がん患者 (73 例、外国人) に本剤 200~600mg を空腹時に経口投与したとき、推定バイオアベイラビリティは 43% であった。</p>
(4) 消失速度定数	<p><参考></p> <p>「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項の t_{1/2} を参照すること。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス ²⁰⁾	「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 3) 肝障害患者における薬物動態 (海外臨床試験)」の項を参照すること。 <参考> ラット及びイヌにポリノスタットを 2mg/kg (それぞれ 12 及び 40mg/m ² に相当) で単回静脈内投与したとき、血液クリアランスはそれぞれ 107.9 及び 78.1mL/min/kg と見積もられ、各動物種における肝血流量を超えていた ²⁰⁾ 。
(6) 分布容積 ²⁰⁾	<参考> ラット及びイヌにポリノスタットを 2mg/kg (それぞれ 12 及び 40mg/m ² に相当) で単回静脈内投与したとき、定常状態分布容積はそれぞれ 1.6 及び 0.6L/kg であった ²⁰⁾ 。
(7) 血漿蛋白結合率 ²¹⁾	<参考 : <i>in vitro</i> > 1.9~190μM 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 ²¹⁾ 。
3. 吸収 ²⁰⁾	
(1) 吸収部位 ²⁰⁾	<参考> ラット及びイヌにポリノスタットを 20mg/kg (それぞれ 120mg/m ² 及び 400mg/m ² に相当) の投与量で単回経口投与したとき、ポリノスタットの吸収は速く、投与後 0.3 時間で最高血清中濃度を示した。いずれにおいても経口バイオアベイラビリティは低く、ラットで 11%、イヌで 1.8% であった。ポリノスタットはラットではほぼ完全に吸収され、イヌでは高い吸収率 (Fa : 約 0.8) が示されているため、経口バイオアベイラビリティが低かったのは高い初回通過効果によるものと考えられた ²⁰⁾ 。

4. 分布^{21, 22)}(1) 血液－脳関門
通過性²²⁾

<参考>

雄ラット(n=4)に¹⁴C-ポリノスタットを20mg/kgで経口投与したとき、投与後15分の放射能濃度は大脳、小脳ともに1.5µg/gであった²²⁾。

(2) 血液－胎盤関門
通過性²¹⁾

<参考>

雌ラットにポリノスタット15mg/kg/day(n=15)あるいは50mg/kg/day(n=15)の投与量で妊娠6日目から20日目に連日反復経口投与した。妊娠20日目のポリノスタットの母体血清中濃度に対する胎児中濃度の比は投与後0.5時間(15mg/kg/day投与時:0.46、50mg/kg/day投与時:0.40)と投与後2時間(15mg/kg/day投与時:0.52、50mg/kg/day投与時:0.34)でいずれも同程度であった²¹⁾。

雌ウサギにポリノスタット50mg/kg/day(n=15)あるいは150mg/kg/day(n=15)の投与量で妊娠7日目から20日目に連日反復経口投与した。妊娠20日目のポリノスタットのウサギ母体血清中濃度に対する胎児濃度の比は、50mg/kg/day投与時では投与後0.5時間で0.1であり、150mg/kg/day投与時では投与後0.5時間で0.08、投与後6時間で0.32であった²¹⁾。

(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²²⁾

<参考>

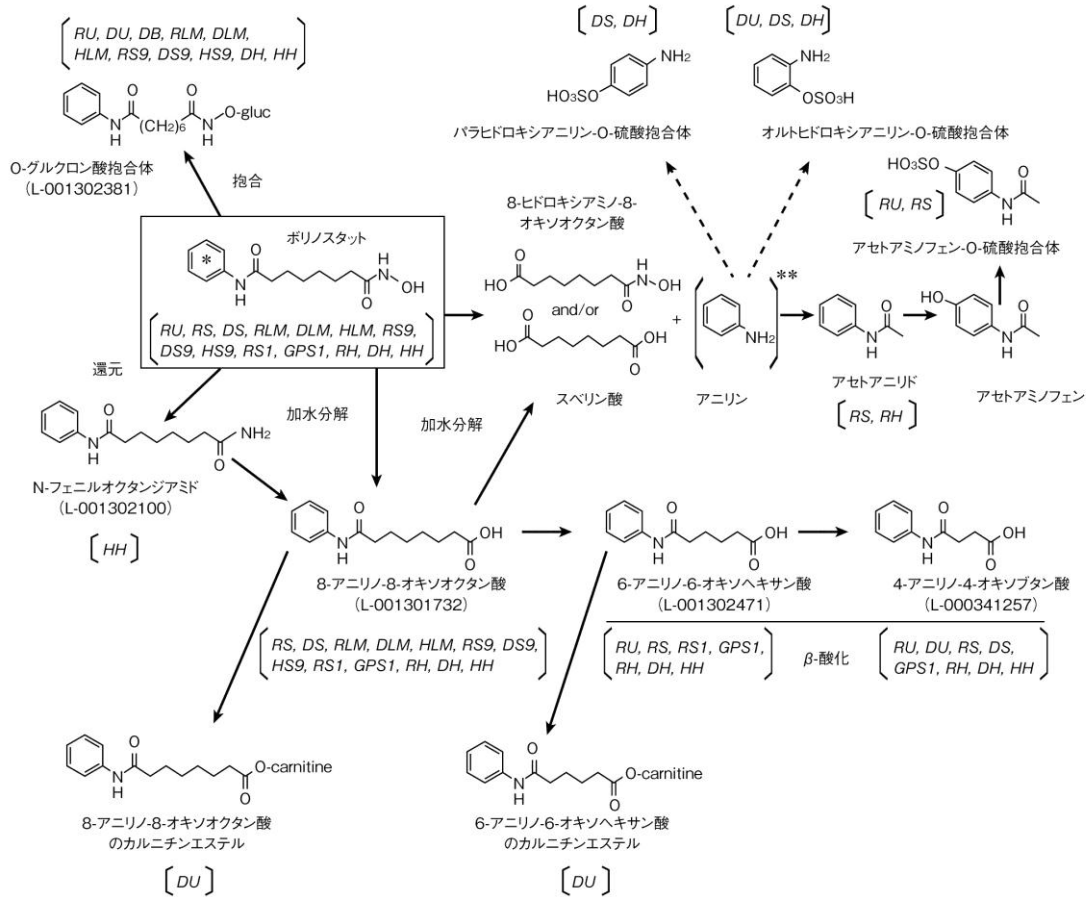
雄ラット(n=4)に¹⁴C-ポリノスタットを20mg/kgで経口投与したとき、放射能は全身に広範かつ速やかに分布した。ほとんどの組織では、投与後15分に最高放射能濃度(C_{max})を示し、血漿中では投与後15分でC_{max}(11,940ng eq./mL)に到達した。眼球、大腿骨及び精巣では投与後2時間、盲腸では投与後8時間でC_{max}に到達し、膀胱、腎臓及び胃の投与後15分の放射能濃度は血漿中放射能濃度のそれぞれ8.19、5.71及び3.14倍であった。他の組織はいずれも血漿中放射能濃度と同程度かそれより低い濃度であった。各組織に移行した放射能は、盲腸及び大腸を除くほとんどの組織で血漿中放射能濃度推移と並行して速やかに減少した。投与後24時間にはすべての組織で投与放射能の0.1%以下であった。血液－血漿濃度比は投与後15分、2及び8時間でそれぞれ0.7、0.8、1.5であった²²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝 ^{23, 24)} (1) 代謝部位及び代謝経路 ²³⁾

ポリノスタットの主要代謝経路は、グルクロン酸抱合及び加水分解後のβ-酸化である。

図VII-2 ポリノスタットの推定代謝経路



括弧内の略号はポリノスタット及び代謝物が検出された生体試料を示す。
 RU=ラット尿、DU=イヌ尿、DB=イヌ胆汁、RS=ラット血清、DS=イヌ血清、RLM=ラット肝ミクロソーム、DLM=イヌ肝ミクロソーム、HLM=ヒト肝ミクロソーム、RS9=ラット肝S9分画、DS9=イヌ肝S9分画、HS9=ヒト肝S9分画、RS1=ラット肝S1分画、GPS1=モルモット肝S1分画、RH=ラット肝細胞、DH=イヌ肝細胞、HH=ヒト肝細胞
 *¹⁴Cの標識位置を示す。**アニリンは試料中に検出されなかったが推定代謝物である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 ²³⁾

1) ボリノスタットの代謝に関与する代謝酵素 ²³⁾

ヒト cDNA 発現系の UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) を用いて ¹⁴C-ボリノスタット (1、10 及び 100 μ M) の *in vitro* 代謝を検討したところ、ボリノスタット (10 及び 100 μ M) は種々の UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B17) によってグルクロン酸抱合を受けることが確認されており、UGT 活性の変化による薬物相互作用は起こりにくいと推察される。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝の検討において、ボリノスタットはチトクローム P450 (CYP) によりほとんど代謝されないことが示されており、CYP の阻害剤及び誘導剤と併用しても薬物-薬物間相互作用は起こさないと推察される。

2) CYP 阻害 ²³⁾

ヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 に対して、ボリノスタットは強力な可逆的な阻害作用を示さなかった (IC₅₀ > 75 μ M)。ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP3A4 に対するプレインキュベーション時間に依存した阻害も検討した。ボリノスタットはこれらの CYP 活性に対してプレインキュベーション時間に依存した阻害を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<参考>

「3. 吸収」の項を参照すること。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ²⁴⁾

<参考>

ボリノスタット代謝物の HDAC1 (アフィニティクロマトグラフィ精製標品) に対する阻害能、及び MEL 細胞の増殖に対する阻害能を検討した結果、ラット及びイヌの経口投与時に認められる血清中主要代謝物はいずれも、*in vitro* において HDAC1 活性を阻害せず (IC₅₀ > 10 μ M)、また、MEL 細胞の増殖を阻害しなかった (IC₅₀ > 20 μ M) ²⁴⁾。

表VII-3 ボリノスタット及び主要代謝物の活性

化合物	HDAC1 活性に対する IC ₅₀ (μ M)	MEL 増殖に対する IC ₅₀ (μ M)
ボリノスタット	0.07	0.66
ボリノスタットの O-グルクロン酸抱合体	> 10	> 20
ボリノスタットコハク酸 (4-アニリノ-4-オキシブタン酸)	> 10	> 20
ボリノスタットアジピン酸 (6-アニリノ-6-オキシヘキサン酸)	> 10	> 20
ボリノスタット一級アミド (N-フェニルオクタンジアミド)	> 10	> 20
ボリノスタット酸 (8-アニリノ-8-オキソオクタン酸)	> 10	> 20
アセトアニリド	> 10	> 20

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄 ¹⁶⁾	
(1) 排泄部位及び経路	ボリノスタットは代謝クリアランスが高く、主に代謝物として尿中に排泄される。
(2) 排泄率 ¹⁶⁾	固形がん患者におけるボリノスタット 400mg 反復経口投与後 24 時間の未変化体、O-グルクロン酸抱合体及び 4-アニリノ-4-オキシブタン酸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 ¹⁶⁾ 。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	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

【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。

<解説>

本剤による治療は、重篤な副作用が発現することもあるなど、安全性に留意する必要があるため、緊急時に十分な観察と対応ができる医療施設で、かつ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、本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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〕

<解説>

- (1)：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられる。したがってこれらの患者には本剤の投与は行わないこと。
- (2)：肝障害患者を対象として米国 National Cancer Institute (NCI) により実施された海外臨床試験(075試験)において、正常な肝機能患者と比較し重度^{注)}の肝障害患者において、本剤投与により高頻度に重度の副作用(血小板減少症など)が認められたことから、重度の肝障害患者への本剤の投与は禁忌とした。

注) 参考：肝機能障害の分類〔NCI-ODWG (Organ Dysfunction Working Group) 基準による〕

肝機能障害	正常	軽度	中等度	重度
総ビリルビン	≦施設基準値上限	軽度1：≦施設基準値上限 軽度2：>1.0~1.5 ×施設基準値上限	>1.5~3.0 ×施設基準値上限	>3.0 ×施設基準値上限
AST (GOT)	≦施設基準値上限	軽度1：>施設基準値上限 軽度2：規定なし	規定なし	規定なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1.効能又は効果」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2.用法及び用量」の項を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由¹⁰⁾

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）〕

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)¹⁰⁾

<解説>

- (1) : 海外 001 試験及び海外 005 試験で本剤 1 日 1 回 400mg を投与された患者において、肺塞栓症 (4.7%、4/86 例) 及び深部静脈血栓症 (1.2%、1/86 例) が認められている。国内 089 試験では、静脈血栓塞栓症の発現は認められなかったが、静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者への本剤の投与は慎重に行うこと。
- (2) : 肝障害 (NCI-ODWG基準) を有する固形がん患者を対象とした海外臨床試験 (075試験)¹⁰⁾において、軽度及び中等度肝障害患者に対する本剤の最大耐容量が確認された。
軽度及び中等度の肝障害患者においては、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤投与開始時には (本試験結果を参考に) 慎重に投与量を検討すること。
注) 「禁忌」 <解説> 注釈参照
- (3) : 海外臨床試験 (001 試験及び 005 試験) で血中ブドウ糖増加は、臨床検査値の異常変動の中で最も多く認められた事象であった。本剤投与により、糖代謝異常が高頻度に認められていることから、糖尿病又はその疑いのある患者に本剤を投与する場合は、慎重に行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

<解説>

- (1)：海外臨床試験において嘔吐、嘔気、下痢（いずれも10%以上）が報告されている。また国内臨床試験においても悪心（60.0%、6/10例）、嘔吐（40.0%、4/10例）、下痢（20.0%、2/10例）が報告されている。脱水症状を予防するため、必要に応じて補液及び電解質補充等を行うこと。本剤の投与にあたっては、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は、医師の診察を受けるよう患者に指導を行うこと。
- (2)：海外及び国内の臨床試験において高血糖が報告されている。本剤の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。
- (3)：副作用の早期発見のため、本剤投与中は定期的に検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由 該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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
バルプロ酸	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

<解説>

クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）を本剤と併用すると、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報告されているため、本剤と併用する際はPT及びINRを注意深くモニターすること。

バルプロ酸を本剤と併用すると、消化管出血、貧血を伴う重度（NCI CTCAE Grade 4；<25,000mm³）の血小板減少があらわれたとの報告があるため、本剤との併用は避けること。

*INR：国際正常化指数（International Normalized Ratio）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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〕

<解説>

国内臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験で本剤が投与された CTCL 患者 10 例において 2 例以上で認められた副作用を記載した。なお、「血中クレアチニン増加」は「高クレアチニン血症」に、「血小板数減少」は「血小板減少症」、「リンパ球数減少」は「リンパ球減少症」に読替え記載した。

国内において CTCL 患者を対象に実施された臨床試験（089 試験）における副作用別発現頻度を表 VIII-1（39、40 ページ）に示す。

海外臨床試験（治験）

海外で実施された第 II 相臨床試験（001 試験及び 005 試験）において本剤 1 日 1 回 400mg が投与された CTCL 患者 86 例のうち 20 例以上で認められた主な副作用を記載した。なお、「白血球数減少」は「白血球減少症」に、「リンパ球数減少」は「リンパ球減少症」、「食欲減退」は「食欲不振」に読替え記載した。

CTCL 患者を対象に海外で実施された第 II 相臨床試験（001 試験及び 005 試験）における副作用別発現頻度を表 VIII-2（41～45 ページ）に示す。

(2) 重大な副作用と
初期症状

- 1) **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。
- 2) **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。
- 3) **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。
- 4) **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。
- 5) **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。
- 6) **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。

* : 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

<解説>

- (1) : CTCL 患者を対象に国内で実施された臨床試験 (089 試験) では発現が認められなかったが、CTCL 患者を対象に海外で実施された第 II 相臨床試験 (001 試験及び 005 試験) において重篤な副作用として発現していることから、「重大な副作用」の項に記載した。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。(「慎重投与」の項を参照すること。)
- (2) : CTCL 患者を対象に海外で実施された臨床試験 (001 試験及び 005 試験) において重篤な副作用として発現していること、また CTCL 患者を対象に国内で実施された臨床試験 (089 試験) において 10 例中 8 例 (80.0%) に発現が認められていることから、「重大な副作用」の項に記載した。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。(「重要な基本的注意」の項を参照すること。)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

- (3) : CTCL 患者を対象に海外で実施された第Ⅱ相臨床試験(001 試験及び 005 試験)において重篤な副作用として発現していること、また CTCL 患者を対象に国内で実施された臨床試験(089 試験)において 10 例中 2 例(20.0%)に発現が認められていることから、「重大な副作用」の項に記載した。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。「重要な基本的注意」の項を参照すること。
- (4) : CTCL 患者を対象に海外で実施された第Ⅱ相臨床試験(001 試験及び 005 試験)において重篤な副作用として発現していることから、「重大な副作用」の項に記載した。異常が認められ、標準的な対症療法で脱水症状が改善されない場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。「重要な基本的注意」の項を参照すること。
- (5) : CTCL 患者を対象に海外で実施された第Ⅱ相臨床試験(001 試験及び 005 試験)において発現していること、また CTCL 患者を対象に国内で実施された臨床試験(089 試験)において 10 例中 3 例(30.0%)に発現が認められていることから、「重大な副作用」の項に記載した。投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を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。「重要な基本的注意」の項を参照すること。
- (6) : CTCL 患者を対象に海外(001 試験及び 005 試験)及び国内(089 試験)で実施された臨床試験において発現は認められなかったものの、CTCL 以外の患者を対象に海外で実施された臨床試験において認められていることから、「重大な副作用」の項に記載した。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。「重要な基本的注意」の項を参照すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 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

<解説>

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を集計し、一覧表に記載した。また 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）および国内臨床試験（089 試験）において 1 日 1 回 400mg 投与以外で認められた副作用のうち、注意喚起が必要と判断した副作用を頻度不明として記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時まで実施された本剤の臨床試験（単剤投与）の副作用発現頻度を以下に記した。

表VIII-1 CTCL患者を対象に国内で実施された臨床試験（089試験）における副作用別発現頻度一覧

被験者数	n=10			
	n=10		100.0 (%)	
	全 Grade		Grade 3~5	
副作用	n	%	n	%
血小板減少症	8	80.0	2	20.0
悪心	6	60.0	0	0.0
倦怠感	5	50.0	0	0.0
食欲不振	4	40.0	0	0.0
味覚異常	4	40.0	0	0.0
嘔吐	4	40.0	0	0.0
高クレアチニン血症	4	40.0	0	0.0
高クレアチニン血症	2	20.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	2	20.0	0	0.0
高ビリルビン血症	3	30.0	0	0.0
高血糖	3	30.0	0	0.0
高マグネシウム血症	3	30.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	3	30.0	0	0.0
白血球減少症	3	30.0	0	0.0
体重減少	3	30.0	0	0.0
リンパ球減少症	3	30.0	3	30.0
リンパ球減少症	2	20.0	2	20.0
リンパ球数減少	1	10.0	1	10.0
貧血	2	20.0	0	0.0
下痢	2	20.0	0	0.0
疲労	2	20.0	0	0.0
頭痛	2	20.0	0	0.0
高血圧	2	20.0	0	0.0
発熱	2	20.0	0	0.0
腎機能障害	2	20.0	0	0.0
上腹部痛	1	10.0	0	0.0
味覚消失	1	10.0	0	0.0
口唇炎	1	10.0	0	0.0
悪寒	1	10.0	0	0.0
糖尿病	1	10.0	0	0.0
口内乾燥	1	10.0	0	0.0
消化不良	1	10.0	0	0.0
ヘモグロビン尿	1	10.0	0	0.0
肝機能異常	1	10.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	10.0	0	0.0
高カリウム血症	1	10.0	0	0.0
高リン酸塩血症	1	10.0	0	0.0
低カリウム血症	1	10.0	0	0.0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

表VIII-1 CTCL患者を対象に国内で実施された臨床試験(089試験)における副作用別発現頻度一覧(つづき)

副作用	n=10			
	n=10		100.0 (%)	
副作用	全 Grade		Grade 3~5	
	n	%	n	%
ヘルペス性角膜炎	1	10.0	0	0.0
嗜眠	1	10.0	0	0.0
好中球減少症	1	10.0	0	0.0
末梢性浮腫	1	10.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	10.0	0	0.0
顎痛	1	10.0	0	0.0
蛋白尿	1	10.0	0	0.0
ウイルス感染	1	10.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	10.0	0	0.0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

表VIII-2 CTCL患者を対象に海外で実施された第II相臨床試験(001試験及び005*試験)における副作用別発現頻度一覧

被験者数	400 mg 1日1回連続投与 (n=86)			
	n=80		93.0 (%)	
副作用発現頻度	全 Grade		Grade 3~5	
	n	%	n	%
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	22	25.6	5	5.8
貧血	11	12.8	2	2.3
好中球減少症	4	4.7	1	1.2
白血球減少症	6	7.0	1	1.2
白血球減少症	3	3.5	1	1.2
白血球数減少	3	3.5	0	0.0
赤血球大小不同症	1	1.2	0	0.0
橢円赤血球症	1	1.2	0	0.0
心臓障害				
動悸	3	3.5	0	0.0
洞性徐脈	2	2.3	0	0.0
頻脈	2	2.3	0	0.0
左室肥大	1	1.2	0	0.0
心室性期外収縮	1	1.2	0	0.0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	1	1.2	0	0.0
眼障害				
眼乾燥	1	1.2	0	0.0
胃腸障害				
下痢	40	46.5	0	0.0
悪心	33	38.4	3	3.5
口内乾燥	14	16.3	0	0.0
嘔吐	10	11.6	0	0.0
便秘	9	10.5	0	0.0
腹痛	7	8.1	1	1.2
上腹部痛	4	4.7	0	0.0
腹部膨満	1	1.2	0	0.0
消化不良	2	2.3	0	0.0
鼓腸	1	1.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	3	3.5	1	1.2
レッチング	2	2.3	0	0.0
腹部不快感	1	1.2	0	0.0
腹部圧痛	1	1.2	0	0.0
便通不規則	1	1.2	0	0.0
胃腸出血	1	1.2	1	1.2
消化器痛	1	1.2	0	0.0
口唇腫脹	1	1.2	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	1.2	0	0.0
口腔内痛	1	1.2	0	0.0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	39	45.3	2	2.3

* : 005試験は投与レベル1の症例のみ安全性集計対象とした。005試験では治験実施計画書改訂にて投与レベル1の投与量を250mg/m²/日から400mg/日(固定用量)に変更しており、400mg/日で投与されなかった1例は安全性集計対象から除いた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

表VIII-2 CTCL患者を対象に海外で実施された第II相臨床試験(001試験及び005*試験)における副作用別発現頻度一覧(つづき)

副作用	全 Grade		Grade 3~5	
	n	%	n	%
悪寒	9	10.5	1	1.2
発熱	4	4.7	0	0.0
胸痛	3	3.5	1	1.2
末梢性浮腫	3	3.5	0	0.0
冷感	3	3.5	0	0.0
疼痛	2	2.3	0	0.0
口渇	2	2.3	0	0.0
胸部不快感	1	1.2	0	0.0
早期満腹	1	1.2	0	0.0
びくびく感	1	1.2	0	0.0
易刺激性	1	1.2	0	0.0
限局性浮腫	1	1.2	0	0.0
温度変化不耐症	1	1.2	0	0.0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	2	2.3	0	0.0
せつ	1	1.2	0	0.0
帯状疱疹	1	1.2	0	0.0
口腔カンジダ症	1	1.2	0	0.0
レンサ球菌性菌血症	1	1.2	1	1.2
尿路感染	1	1.2	0	0.0
臨床検査				
体重減少	17	19.8	1	1.2
血中クレアチニン増加	11	12.8	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	4.7	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4.7	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	2	2.3	0	0.0
二酸化炭素減少	2	2.3	0	0.0
リンパ球数減少	5	5.8	2	2.3
リンパ球数減少	3	3.5	0	0.0
リンパ球減少症	2	2.3	2	2.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.2	0	0.0
血中尿素増加	1	1.2	0	0.0
心電図 QT 延長	1	1.2	0	0.0
心電図 ST 部分異常	1	1.2	0	0.0
心電図 ST-T 部分異常	2	2.3	0	0.0
好酸球数増加	2	2.3	0	0.0
平均赤血球容積増加	2	2.3	0	0.0
単球数減少	2	2.3	0	0.0
赤血球数減少	1	1.2	0	0.0
血中アルブミン減少	1	1.2	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.2	0	0.0
血中クロール減少	1	1.2	0	0.0
血中クロール増加	1	1.2	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	1.2	0	0.0

* : 005試験は投与レベル1の症例のみ安全性集計対象とした。005試験では治験実施計画書改訂にて投与レベル1の投与量を250mg/m²/日から400mg/日(固定用量)に変更しており、400mg/日で投与されなかった1例は安全性集計対象から除いた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

表VIII-2 CTCL患者を対象に海外で実施された第II相臨床試験(001試験及び005*試験)における副作用別発現頻度一覧(つづき)

副作用	全 Grade		Grade 3~5	
	n	%	n	%
CD4/CD8 比増加	1	1.2	0	0.0
尿中結晶陽性	1	1.2	0	0.0
心電図異常 P 波	1	1.2	0	0.0
心電図 ST-T 変化	1	1.2	0	0.0
心電図異常 T 波	1	1.2	0	0.0
心電図再分極異常	1	1.2	0	0.0
好中球数減少	1	1.2	0	0.0
総蛋白減少	1	1.2	0	0.0
赤血球分布幅増加	1	1.2	0	0.0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	30	34.9	3	3.5
食欲不振	20	23.3	2	2.3
食欲減退	10	11.6	1	1.2
脱水	1	1.2	0	0.0
高血糖	4	4.7	0	0.0
高マグネシウム血症	3	3.5	0	0.0
低カリウム血症	2	2.3	0	0.0
低リン酸血症	2	2.3	0	0.0
高脂血症	1	1.2	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	1.2	0	0.0
低カルシウム血症	1	1.2	0	0.0
低ナトリウム血症	1	1.2	0	0.0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	14	16.3	2	2.3
筋力低下	1	1.2	0	0.0
筋肉痛	2	2.3	0	0.0
背部痛	1	1.2	0	0.0
四肢痛	1	1.2	0	0.0
神経系障害				
味覚異常	20	23.3	0	0.0
浮動性めまい	6	7.0	1	1.2
頭痛	5	5.8	0	0.0
味覚減退	3	3.5	0	0.0
味覚消失	1	1.2	0	0.0
錯感覚	4	4.7	0	0.0
嗜眠	1	1.2	0	0.0
末梢性ニューロパチー	2	2.3	1	1.2
失神	1	1.2	1	1.2
灼熱感	1	1.2	0	0.0
体位性めまい	1	1.2	0	0.0
知覚過敏	1	1.2	0	0.0
感覚鈍麻	1	1.2	0	0.0
振戦	1	1.2	0	0.0

* : 005 試験は投与レベル 1 の症例のみ安全性集計対象とした。005 試験では治験実施計画書改訂にて投与レベル 1 の投与量を 250mg/m²/日から 400mg/日(固定用量)に変更しており、400mg/日で投与されなかった 1 例は安全性集計対象から除いた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

表VIII-2 CTCL患者を対象に海外で実施された第II相臨床試験(001試験及び005*試験)における副作用別発現頻度一覧(つづき)

副作用	全 Grade		Grade 3~5	
	n	%	n	%
精神障害				
不眠症	2	2.3	0	0.0
リビド消失	1	1.2	0	0.0
神経過敏	1	1.2	0	0.0
腎及び尿路障害				
蛋白尿	7	8.1	0	0.0
血尿	3	3.5	0	0.0
頻尿	2	2.3	0	0.0
結晶尿	1	1.2	0	0.0
糖尿	1	1.2	0	0.0
ケトン尿	1	1.2	0	0.0
尿閉	1	1.2	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	6	7.0	0	0.0
咳嗽	4	4.7	0	0.0
肺塞栓症	4	4.7	4	4.7
喘息	1	1.2	0	0.0
労作性呼吸困難	1	1.2	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1.2	0	0.0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	14	16.3	0	0.0
皮膚剥脱	4	4.7	1	1.2
多汗症	3	3.5	0	0.0
爪変色	2	2.3	0	0.0
爪破損	2	2.3	0	0.0
発疹	1	1.2	0	0.0
血管浮腫(血管神経性浮腫)	1	1.2	0	0.0
冷汗	1	1.2	1	1.2
アレルギー性皮膚炎	1	1.2	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	1.2	1	1.2
皮膚乾燥	1	1.2	0	0.0
紅斑	1	1.2	0	0.0
内出血発生の増加傾向	1	1.2	0	0.0
寝汗	1	1.2	0	0.0
色素沈着障害	1	1.2	0	0.0
そう痒症	1	1.2	0	0.0
皮膚病変	1	1.2	0	0.0
皮膚異常臭	1	1.2	0	0.0
皮膚熱感	1	1.2	0	0.0

*: 005試験は投与レベル1の症例のみ安全性集計対象とした。005試験では治験実施計画書改訂にて投与レベル1の投与量を250mg/m²/日から400mg/日(固定用量)に変更しており、400mg/日で投与されなかった1例は安全性集計対象から除いた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

表VIII-2 CTCL患者を対象に海外で実施された第II相臨床試験(001試験及び005*試験)における副作用別発現頻度一覧(つづき)

副作用	全 Grade		Grade3~5	
	n	%	n	%
血管障害				
高血圧	3	3.5	0	0.0
深部静脈血栓症	1	1.2	1	1.2
ほてり	2	2.3	1	1.2
虚血	1	1.2	0	0.0
収縮期高血圧	1	1.2	0	0.0

CTCAE. ver.3.0

* : 005 試験は投与レベル1の症例のみ安全性集計対象とした。005 試験では治験実施計画書改訂にて投与レベル1の投与量を 250mg/m²/日から 400mg/日(固定用量)に変更しており、400mg/日で投与されなかった1例は安全性集計対象から除いた

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」の項を参照すること。

9. 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。

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しているため投与する場合は、患者の状態に十分注意しながら行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(つづき)

<解説>

(1) : 動物実験において、本剤の胎盤通過が認められている〔ウサギ; 150mg/kg/day、ラット; 15 及び 50mg/kg/day (いずれも AUC₀₋₂₄ に基づく、ヒトでの曝露量の 1 倍未満)〕。ウサギ及びラットではこれらの濃度において、催奇形性は見られていないが、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。また、妊娠した雌ラットではこれらの濃度において、黄体数の増加及び胚致死作用が報告されている。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が本剤の胎児に及ぼす危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず本剤を妊娠中に投与する場合には、患者に本剤の胎児に及ぼす危険性について十分説明を行うこと。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十分指導を行うこと。

(2) : 本剤の乳汁への移行は確認されていないが、その可能性は否定できないため、授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を中止するよう十分説明を行うこと。

11. 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。〕

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していないため、本剤の安全性及び有効性は確立していないので小児等へ投与する場合は十分注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

<解説>

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し、一般的な過量投与の対処方法を実施すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

- (1) **薬剤投与時**：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。〕
- (2) 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。

<解説>

- (1)：PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項であるため、本項にその旨を記載した。
- (2)：カプセル内の粉末が飛散し、皮膚又は粘膜に直接接触する可能性があるため、カプセルを開けたり、つぶしたりしないよう取扱いに注意すること。もし直接接触した場合には、直ちに大量の流水で洗い流すこと。

15. 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)。

<解説>

本剤のがん原性試験は実施していない。 *In vitro* 試験及びマウスを用いた試験結果を参考として記載した。

本剤は細菌を用いた試験において *in vitro* で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた試験で *in vitro* で染色体異常を誘発した。またマウスに対する試験において、小核を有する赤血球の発現数が増加した。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験²⁵⁾

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項を参照すること。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²⁵⁾

1) 呼吸機能試験 (ラット)

雄 Sprague-Dawley ラットに 20、50、150mg/kg のポリノスタットを単回経口投与し、全身プレチスモグラフィにより呼吸機能に対する影響を検討した。呼吸機能パラメータとして、呼吸数、1 回換気量、分時換気量、PenH (気道抵抗性の指標) を評価したが、いずれのポリノスタット投与群においても、呼吸機能パラメータに投与に関連した変化は認められなかった²⁵⁾。

2) 機能観察総合評価 (FOB) 試験 (ラット)

雄 Sprague-Dawley ラットに 20、50、150mg/kg のポリノスタットを単回経口投与し、中枢神経系機能に対する影響を検討した。投与後約 30 分より、FOB 観察 (ケージ内観察、ハンドリング観察、オープンフィールド観察、刺激反応性、握力、着地時後肢開脚度及び体温測定) を行ったが、投与に関連した神経行動学的変化は観察されなかった²⁵⁾。

3) 電気生理学的評価 (hERG 発現細胞、*in vitro*)

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) -K1 細胞に異種発現させた hERG チャンネルに対するポリノスタットの影響を、標準的な whole-cell voltage clamp 法を用いて検討した結果、ポリノスタットは最高 300µM の濃度で、hERG 電流に影響を及ぼさなかった²⁵⁾。

4) 心血管系テレメトリ試験 (イヌ)

覚醒雌ビーグル犬にポリノスタットのカプセル剤を用量漸増経口投与し、心血管系への影響を検討した。ポリノスタットは賦形剤を含む混合物製剤として供給され、4 匹のイヌに、プラセボ、30、90、240mg/kg (ポリノスタットとして 0、20、60、160mg/kg) のカプセル剤を用量漸増経口投与した結果、90 及び 240mg/kg (ポリノスタットとして 60 及び 160mg/kg) 群で心拍数がそれぞれ 24% 及び 25% 増加した。また、両群で PR 間隔の短縮及び QT 間隔の短縮が認められた。その他の投与に関連した心血管系への影響及び一般状態変化は認められず、また QT/QTc 間隔の延長を示す変化も認められなかった²⁵⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験^{26~30)}(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

雌雄 Crl:CD-1 (ICR) BR マウスを用いた単回経口投与毒性試験では、最大耐量は $>2,000\text{mg/kg}$ ($>6,000\text{mg/m}^2$) であり、ポリノスタットは体重、摂餌量及び一般状態に全くあるいはほとんど影響しなかった。これに対し、雌雄 HSD:ICR マウスに、 250mg/kg (体表面積換算で 750mg/m^2) を上回る用量の静脈内投与を行った場合、10%致死用量 (LD_{10}) は $1,534\text{mg/kg}$ ($4,602\text{mg/m}^2$) と見積もられ、最大耐量は $1,250\text{mg/kg}$ ($3,750\text{mg/m}^2$) であった²⁶⁾。

雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いた単回経口投与毒性試験では、最大耐量は $>2,000\text{mg/kg}$ ($>12,000\text{mg/m}^2$) であり、ポリノスタットは体重、摂餌量及び一般状態に全くあるいはほとんど影響しなかった。雌 Sprague-Dawley ラットに 50mg/kg (300mg/m^2) を静脈内投与した場合、ポリノスタット投与に関連した毒性は認められなかった²⁶⁾。

雌雄ビーグル犬を用いた単回投与毒性試験において、 0 、 150mg/kg ($3,000\text{mg/m}^2$)、 200mg/kg ($4,000\text{mg/m}^2$) のポリノスタットを4時間持続静脈内投与した。試験期間中の死亡は認められなかったが、 150mg/kg 及び 200mg/kg 群のすべてのイヌで嘔吐がみられた。 200mg/kg 群の雌雄で、軽度から顕著な流涎に加え、咬みつき、攻撃性増大、異常発声といった攻撃性の行動がみられた。さらに 200mg/kg 群の雌雄で、骨髄に対する影響 (好中球数の変動、有核赤血球の出現)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及びビリルビン増加 (肝細胞傷害、胆汁うっ滞を示唆) が認められた。これらの変化は、Day 7 までに回復した²⁶⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験では、20、50 及び 150mg/kg/day (それぞれ 120、300 及び 900mg/m²/day) のポリノスタットを 1 日 1 回経口投与した。これらの用量で観察された主な毒性は摂餌量減少、体重増加抑制及び血液毒性で、休薬により回復に向かい、瀕死状態による安楽殺が行われたラットはいなかった。ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験では、50 及び 150mg/kg/day 群の雌雄で体重増加量減少及び摂餌量減少が認められた。グロブリン及び白血球数減少 (主にリンパ球減少: 免疫表現型検査によりすべての B 細胞及び T 細胞サブタイプを含む)、網赤血球数増加 (血管外溶血に対する応答と考えられる) がすべての用量で少なくとも雌雄いずれかに 2 回以上の検査時期に観察され、特に 150mg/kg/day 群で顕著であった。病理検査では、胸腺重量減少、脾臓及び胸腺のリンパ様細胞減少、骨髄における赤血球系細胞の過形成/骨髄球系の低形成が認められ、これらの所見はポリノスタットによる細胞分化や細胞死の誘導メカニズムに関連すると考えられた。ポリノスタットの毒性所見はいずれも 4 週間の休薬により部分的若しくは完全に回復した²⁷⁾。

イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験では、ポリノスタット 100mg/kg/day (2,000mg/m²/day) 投与により、体重減少及び食欲不振、消化管障害、重度の一般状態所見、血液毒性がみられたため、16 日間の投与後、一部の動物を早期安楽殺した。しかしながら残りの動物では、2 週間の休薬後に、投与に関連する毒性はほとんど回復した。イヌにおける 26 週間反復経口投与毒性試験では、160mg/kg/day (3,200mg/m²/day) まで漸増したポリノスタット高用量群で消化管障害を示す一般状態所見、剖検所見又は病理組織学的所見が認められたが、時間経過とともに回復した。病理組織学的検査では、いずれの臓器にも重度の不可逆的障害は認められなかった²⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験²⁸⁾

ラットを用いた生殖毒性試験では、雌受胎能に対するポリノスタットの無作用量は $\geq 150\text{mg/kg/day}$ ($\geq 900\text{mg/m}^2/\text{day}$)であった。また繁殖成績に関する無作用量は、黄体数増加により $< 15\text{mg/kg/day}$ ($< 90\text{mg/m}^2/\text{day}$)であった。黄体数増加の臨床的意義は不明である。雄ラットでは、いずれの群においても交尾行動、受胎能、胚/胎児生存率、精子数及び精子運動能、精巣重量、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかった²⁸⁾。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、母動物及び胎児に対する発生毒性として、高用量群における生存胎児の平均体重減少、骨化遅延、骨格変異が認められた。ラットでは母動物毒性に関する無作用量は $\geq 50\text{mg/kg/day}$ ($\geq 300\text{mg/m}^2/\text{day}$)で、発生毒性に関する無作用量は 15mg/kg/day ($90\text{mg/m}^2/\text{day}$)であった。ウサギでは、母動物毒性に関する無作用量は $\geq 150\text{mg/kg/day}$ ($1,800\text{mg/m}^2/\text{day}$)、発生毒性に関する無作用量は 50mg/kg/day ($600\text{mg/m}^2/\text{day}$)であった。さらにラット及びウサギで、ポリノスタット及びその代謝物は速やかに胎盤を透過し胎児に到達した。ラットにおいて、ポリノスタットは投与後 30 分以内に経胎盤的な平衡状態に達した²⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

27, 29, 30)

< 遺伝毒性 >²⁹⁾

ポリノスタットは、細菌を用いた復帰突然変異試験で、弱陽性（対照の約 2 倍の変異頻度）を示した。CHO 細胞を用いた染色体異常試験では陽性を示し、これは細胞増殖阻害にかかわると考えられた。ポリノスタット処理した CHO 細胞では DNA 合成の顕著な阻害も観察され、DNA 合成の攪乱に伴い間接的に染色体異常が誘発されたことが示唆され、低濃度ではこのような異常は生じないと推測された。ヒトの正常末梢血から分離したリンパ球培養細胞の染色体異常試験においては陰性を示したことから、ポリノスタットが正常細胞とは異なる作用を形質転換細胞に示す可能性が示唆された。マウス小核試験においては弱陽性の染色体異常誘発能を示し、 500mg/kg 以上の用量で投与 24 時間後に小核を有する多染性赤血球が増加した。得られたデータから、ポリノスタットは弱い遺伝毒性を有すると考えられた。

< がん原性 >

ICH S1A ガイドラインに基づき、進行した全身性疾患の治療を目的とした抗腫瘍剤については、通常、がん原性試験を必要としないため、ポリノスタットのがん原性試験は必要ないと判断した。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性
(つづき) 27, 29, 30)

<局所刺激性> 30)

マウスを用いた局所リンパ節増殖試験、ウサギを用いた皮膚刺激性試験、*in vitro* ウシ角膜混濁／透過性試験、並びに皮膚モデルバイオアッセイキットを用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験において、ポリノスタットは刺激性を示さなかった。

<免疫毒性> 27)

ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験の中で行われた末梢血の免疫表現型検査において、総リンパ球数のみならず総 T リンパ球、ヘルパー T リンパ球、サプレッサー／細胞傷害性 T リンパ球、B リンパ球が顕著に減少した。ナチュラルキラー細胞には、ポリノスタット投与による一貫した変化は認められなかった。本試験で認められた変化はいずれも、休薬後の解剖時には回復した。これらの所見は、ポリノスタットが細胞分化や細胞死を誘導するメカニズムに関係すると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製剤：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：ポリノスタット 劇薬</p>
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（安定性試験結果による）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱いについて	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。
5. 承認条件等	<p>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。</p>
6. 包装	ゾリンザ®カプセル 100mg：PTP 28カプセル（14カプセル×2）
7. 容器の材質	<p>ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、アルミニウム箔(PTPシート) ポリプロピレン、低密度ポリエチレン（ピロー（袋））</p>
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：なし 同効薬：なし</p>
9. 国際誕生年月日	2006年10月6日（米国）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>承認年月日：2011年7月1日 承認番号：22300AMX00597000</p>
11. 薬価基準収載年月日	2011年9月12日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

- | 13.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 | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|--------------------|-----------|--------------|-----------|
| 14.再審査期間 | 10年（2011年7月1日～2021年6月30日） | | | | | | | | |
| 15.投薬期間制限医薬品
に関する情報 | 本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。 | | | | | | | | |
| 16.各種コード | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT（9桁）番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト
電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾリンザ®カプセル
100mg</td> <td>120874001</td> <td>4291025M1029</td> <td>622087401</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード | ゾリンザ®カプセル
100mg | 120874001 | 4291025M1029 | 622087401 |
| 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード | | | | | | |
| ゾリンザ®カプセル
100mg | 120874001 | 4291025M1029 | 622087401 | | | | | | |
| 17.保険給付上の注意 | 該当しない | | | | | | | | |

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会：皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫 2010
- 2) Gardner JM, et al. : J Am Acad Dermatol 2009, 61, 112
- 3) Steinhoff M, et al. : J Am Acad Dermatol 2008, 58 (5 Suppl 1) , S88
- 4) Duvic M, et al. : Blood 2007, 109, 31
- 5) Olsen EA, et al. : J Clin Oncol 2007, 25, 3109
- 6) 海外第Ⅱ相試験 (001 試験) : そう痒症の緩和 (社内資料)
- 7) 国内第Ⅰ相試験 (089 試験) : 臨床成績 (社内資料)
- 8) Munster PN, et al. : Clin Cancer Res 2009, 15, 7077
- 9) 国内第Ⅰ相試験 (089 試験) : 用量制限毒性 (社内資料)
- 10) Ramalingam SS, et al. : J Clin Oncol 2010, 28, 4507
- 11) ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用 (社内資料)
- 12) ポリノスタット作用機序 (社内資料)
- 13) Zhang C, et al. : J Invest Dermatol 2005, 125, 1045
- 14) *In vivo* 有効性試験 (社内資料)
- 15) 国内第Ⅰ相試験 (089 試験) : 薬物動態成績 (社内資料)
- 16) Fujiwara Y, et al. : Cancer Sci 2009, 100, 1728
- 17) 国内第Ⅰ相試験 (029 試験) : 薬物動態成績 (社内資料)
- 18) Rubin EH, et al. : Clin Cancer Res 2006, 12, 7039
- 19) Kelly WK, et al. : J Clin Oncol 2005, 23, 3923
- 20) *In vivo* における吸収 (社内資料)
- 21) *In vivo* 及び *in vitro* における分布 (社内資料)
- 22) *In vivo* における分布 (社内資料)
- 23) *In vivo* 及び *in vitro* における代謝 (社内資料)
- 24) 副次的薬理試験 (社内資料)
- 25) 安全性薬理試験 (社内資料)
- 26) 単回投与毒性試験 (社内資料)
- 27) 反復投与毒性試験 (社内資料)
- 28) 生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 29) 遺伝毒性試験 (社内資料)
- 30) 局所刺激試験 (社内資料)

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

ゾリンザ®カプセルは、2015年8月末時点で、米国等、世界14ヵ国で再発・難治性のCTCLを適応とする販売承認を取得している。米国では、2006年10月に優先審査により承認された。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（米国FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA、オーストラリア分類ともにカテゴリーDに分類される。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕

2. 海外における臨床
支援情報(つづき)

表XII-1 海外における妊婦への投与（米国FDA、オーストラリア分類）

	分類
FDA : Pregnancy Category	D
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。]

表XII-2 海外における小児等への投与に関する記載

	記載内容
米国の添付文書（2010年10月）	Pediatric use : No established use.

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

販売元
資料請求先
(医薬品情報課)



大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <http://www.taiho.co.jp>

製造販売元



MSD

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

15.11.77G001E-SY