2026年7月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号
874291

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阻害剤

ボリノスタットカプセル

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、INN）
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：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 販売開始年月日：2011年9月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2026年5月改訂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

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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、「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「XII. 参考資料」、「XIII. 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ．製剤に関する項目 5

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性 6
10. 容器・包装 6
11. 別途提供される資材類 6
12. その他 6

Ⅴ．治療に関する項目 7

1. 効能又は効果 7
2. 効能又は効果に関連する注意 7
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績 9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 18

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18
2. 薬理作用 18

Ⅶ．薬物動態に関する項目 21

1. 血中濃度の推移 21
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 母集団（ポピュレーション）解析 23
4. 吸収 24
5. 分布 24
6. 代謝 25
7. 排泄 27
8. トランスポーターに関する情報 27
9. 透析等による除去率 27
10. 特定の背景を有する患者 27
11. その他 27

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . . 28

1. 警告内容とその理由 28
2. 禁忌内容とその理由 28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 28
5. 重要な基本的注意とその理由 29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 29
7. 相互作用 32
8. 副作用 32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 41
10. 過量投与 41

11. 適用上の注意.....41
12. その他の注意.....42
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 43
1. 薬理試験.....43
2. 毒性試験.....43
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 46
1. 規制区分.....46
2. 有効期間.....46
3. 包装状態での貯法.....46
4. 取扱い上の注意.....46
5. 患者向け資材.....46
6. 同一成分・同効薬.....46
7. 国際誕生年月日.....46
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.....46
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.....46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....46
11. 再審査期間.....46
12. 投薬期間制限に関する情報.....47
13. 各種コード.....47
14. 保険給付上の注意.....47
Ⅺ. 文献..... 48
1. 引用文献.....48
2. その他の参考文献.....48
Ⅻ. 参考資料..... 49
1. 主な外国での発売状況.....49
2. 海外における臨床支援情報.....50
XIII. 備考 53
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.....53
2. その他の関連資料.....53

略語表

略語	定義	
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 細胞性リンパ腫
HDAC	Histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanease version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mSWAT	Modified Severity-Weighted Assessment Tool	重症度加重評価法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ODWG	Organ Dysfunction Working Group	臓器機能不全ワーキンググループ
PGA	Physician’s Global Assessment	医師総合評価
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

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、米国の Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）と Colombia University のグループによって 1996 年に分化誘導剤として報告された経口投与可能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}≦86nM）で阻害する（*in vitro*）。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。

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。2025 年 9 月時点で、ボリノスタットは世界 7 ヵ国で承認されている。

本邦においては、2008 年 8 月から CTCL 患者を対象とした第Ⅰ相試験（089 試験）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。なお、2023 年 6 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の適応を持つ、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*）（「Ⅵ．2．(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(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。（「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験②海外後期第Ⅱ相試験（001 試験）」の項参照）

(4) 1 日 1 回の経口投与である。

(5) 安全性情報

重大な副作用：

1) 肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）、2) 血小板減少症（25.6%）、3) 貧血（12.8%）、4) 脱水症状（1.2%）、5) 高血糖（4.7%）、6) 腎不全（頻度不明）

主な副作用（10%以上）：

下痢、悪心、口内乾燥、嘔吐、便秘、脱毛症、血中クレアチニン増加、筋痙縮、味覚異常、疲労、悪寒、食欲不振、体重減少

（主な副作用は、皮膚 T 細胞性リンパ腫（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。）

安全性情報については、「Ⅷ．8．副作用」の項参照。

・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〕（「Ⅷ．8．◆副作用発現頻度一覧表」の項「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」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〕（「Ⅷ．8．◆副作用発現頻度一覧表」の項「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」参照）

3. 製品の製剤学的特性
該当しない

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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

（2026年7月時点）

本剤は「皮膚T細胞性リンパ腫」を効能・効果として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（指定番号：（22薬）第228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
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要
該当しない

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）

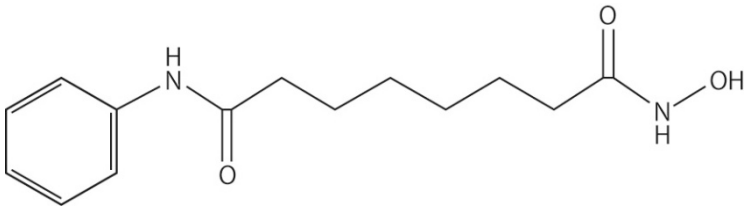
Vorinostat（JAN）

vorinostat（INN）

(3) ステム（stem）

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：$C_{14}H_{20}N_2O_3$

分子量：264.32

5. 化学名（命名法）又は本質

N-Hydroxy-*N*′-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

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

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℃/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℃（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：ボ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）

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	二重ポリエチレン袋/ファイバーボードドラム	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	二重ポリエチレン袋/ファイバーボードドラム	6 ヵ月	規格内
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	－	規格内

測定項目：含量、性状、確認試験、純度試験、強熱残分、水分、定量法等

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

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

区別：硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

識別コード	568 100 mg
記載場所	カプセル、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当しない

(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	ゾリンザカプセル 100mg
有効成分	1 カプセル中ボリノスタット 100mg 含有
添加剤	内容物：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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

アニリン

6. 製剤の各種条件下における安定性

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ヵ月	24ヵ月規格内
加速試験	40℃±2℃	75%RH±5%RH	暗所	PVDCブリスター包装*	3、6ヵ月	6ヵ月規格内
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ランプ	無包装対照試料†	120万lux・hr及び200W・h/m^2	規格内

*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
測定項目：含量、性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出性及び定量法等

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 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

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

該当資料なし

(2) 包装

28カプセル［14カプセル（PTP）×2］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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））

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

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 ⅡB 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 modified Severity-Weighted Assessment Tool：重症度加重評価法（以下、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 ヵ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とおりである。

・菌状息肉症又はセザリー症候群

・Stage ⅡB 以上

・全身療法の治療歴あり

菌状息肉症及びセザリー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．5．(4) 検証的試験」の項参照。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 「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。

5.2 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。

5.3 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。［17.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 本剤の電子添文「17. 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。

5.2 Stage ⅡA 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 ⅡA 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 ⅡA 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。

5.3 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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、用法及び用量を「1 日 1 回 400mg を食後経口投与する」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。［9.3.2、16.6.1、17.3.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 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*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。

7.2 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。

7.3 肝機能の異なる固形がん患者を対象（NCI-ODWG 基準）とした海外臨床試験（海外第Ⅰ相試験：075 試験）[4)]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結果、軽度の肝障害患者での最大耐用量は 300mg、中等度の肝障害患者での最大耐用量は 200mg であった。

*ベキサロテンは試験時に国内未承認。2016 年 1 月：国内承認済

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

(2) 臨床薬理試験

＜単回経口投与（070 試験：海外臨床試験）＞[5)]

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異常は報告されなかった。

注意：本剤の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対して承認されている用法及び用量は、「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）＞[6)]

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。

(3) 用量反応探索試験

1）海外前期第Ⅱ相試験（005 試験）（海外臨床試験）[7)]

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、非対照、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。

各種投与レベルにおける有効性

		主要評価項目及び そのサブグループ解析	副次評価項目
		客観的奏効率[注 1)]	そう痒症の緩和[注 2)]
投与レベル 1～3	〈主要解析〉 全症例	24.2%（8 例/33 例）	50.0%（13 例/26 例）
	〈サブグループ解析〉 Stage ⅡB 以上	25.0%（7 例/28 例）	―
投与レベル 1	〈主要解析〉 全症例	30.8%（4 例/13 例）	72.7%（8 例/11 例）
	〈サブグループ解析〉 Stage ⅡB 以上	36.4%（4 例/11 例）	―
投与レベル 2	〈主要解析〉 全症例	9.1%（1 例/11 例）	20.0%（2 例/10 例）
	〈サブグループ解析〉 Stage ⅡB 以上	10.0%（1 例/10 例）	―
投与レベル 3	〈主要解析〉 全症例	9 例中 3 例	5 例中 3 例
	〈サブグループ解析〉 Stage ⅡB 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

＜参考＞
ゾリンザの用法及び用量
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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

菌状息肉症及びセザリー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。

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 [7] （13 例）	海外 001 試験 [8), 9)] （74 例）	国内 089 試験 [10] （10 例）
評価基準	PGA	mSWAT	mSWAT
Stage ⅠA	—	—	—
Stage ⅠB	0/1	4/11	—
Stage ⅡA	0/1	0/2	—
Stage ⅡB	0/2	4/19	0/5
Stage Ⅲ	0/1	7/22	—
Stage ⅣA	2/5	6/16	1/5
Stage ⅣB	2/3	1/4	—

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 [7] （13 例）	海外 001 試験 [8), 9)] （74 例）	国内 089 試験 [10] （10 例）
評価基準	PGA	mSWAT	mSWAT
菌状息肉症	3/10	12/44	1/10
セザリー症候群	1/3	10/30	—

①国内第Ⅰ相試験（089 試験）[10]

【目的】

主要目的：

再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者に対して本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与した際の安全性及び忍容性（パート 1 のみ）を評価する。

副次目的（パート 1 のみ）：

再発又は難治性CTCL患者に対して本剤400mgを1日1回経口投与した際の薬物動態を評価する。

探索的目的：

再発又は難治性 CTCL 患者に対して本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与した際の抗腫瘍効果を評価する。

【試験デザイン】

非盲検、多施設共同、非対照試験

【対象】

少なくとも 1 種類以上†の前治療歴‡を有する再発又は難治性（進行性あるいは持続性§）で Stage IIB 以上‖の CTCL 患者

† 前治療として局所療法のみを施行した 2 例を含む

‡ パート 1 における前治療は非経口又は経口にて投与される治験薬を含む抗悪性腫瘍薬又は生物学的療法（全身療法）、パート 2 の前治療は全身療法の他、紫外線療法、放射線療法とした。

§ 持続性とは、毒性によって治療に不耐容な場合を除き、少なくとも 3 ヵ月間治療を行ったにもかかわらず 50%以上の改善が認められないものとした。

‖ パート 2 では Stage IB 症例も登録可能としたが、実際に組み入れられた症例は Stage IIB 症例のみであった。

【評価症例数】
10 例（パート 1：6 例、パート 2：4 例）

【投与方法】
28 日間を 1 サイクルとして本剤 400mg を食後に 1 日 1 回経口投与した。次サイクルの開始基準を満たし、原疾患の進行（PD）又は許容できない毒性の発現等の中止基準に該当しない限り継続した。

【評価項目】
安全性
有効性：抗腫瘍効果、無増悪期間、そう痒症の緩和等
薬物動態（パート 1 のみ）

【解析計画】
安全性：
1 コース目の DLT について、DLT の頻度、発現期間、グレード及び発現までの期間を要約した。有害事象は器官分類及び基本語ごとに 1 件以上有害事象の発現した症例数（%）を要約した。また、有害事象の発現時期、重症度、因果関係ごとに発現件数や発現率を算出した。さらに、ECOG PS、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図を要約した。欠損値に対する補完は行わなかった。
有効性：
奏効期間、無増悪期間及び奏効までの期間を Kaplan-Meier 法により推定した。また CTCL 患者に対する効果［CCR、PR、不変（SD）及び PD］をカテゴライズした。欠損値に対する補完は行わないこととした。
薬物動態：
すべての薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$）の要約統計量を算出し、必要に応じて適切なプロットを作成した。また、本剤の反復投与による薬物動態への影響を評価するため、Day 1 の $AUC_{0-\infty}$に対する Day 28 の $AUC_{0-24\,hr}$の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。さらに Day 4 では本剤のトラフ値の要約統計量を算出した。

【判定基準】
安全性：
CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.3.0 に従う。
有効性：
抗腫瘍効果；modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）を用いて全般的皮膚病変の評価を行う。「奏効」は臨床的完全奏効（CCR）、及び部分奏効（PR）とした。
そう痒症の緩和；患者質問表を用いて皮膚そう痒感の程度（そう痒症スコア）の評価を行う。臨床的に意味のある「そう痒症の緩和」はそう痒症スコアの 3 点以上の減少が、抗そう痒薬の増量を必要とせずに少なくとも 4 週間持続すること、「そう痒症の完全緩和」は痒みなしが少なくとも 4 週間持続することとした。

【結果】

有効性：

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[注 3)] 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 4)] は 1 例で得られ、その 1 例では完全緩和[注 5)] 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）奏効例は前治療として全身療法を施行した患者

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、3 点以上のスコア減少が 4 週間以上持続

注 5）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

安全性及び忍容性：

本剤 1 日 1 回 400mg が投与された 10 例中 10 例（100%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。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。用量制限毒性（DLT）が 1 例に認められ、その内容は Grade 4 の血小板減少症であった。減量又は休薬を必要とした有害事象は合計 5 例に認められた。重篤な副作用は、1 例で悪心及び嘔吐が認められた。有害事象又は副作用の発現により試験を中止した患者及び死亡した患者はいなかった。

薬物動態：

CTCL 患者における本剤 400mg28 日間 1 日 1 回食後反復経口投与後の $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$（平均±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］）はそれぞれ 5.56±1.46μM・hr、1.17±0.37μM、3.73［2.93～4.28］hr 及び 2.30±1.10hr 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。

「Ⅶ．1．血中濃度の推移」の項参照。

②海外後期第Ⅱ相試験（001 試験）（海外臨床試験）[8),9)]

【目的】
再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者に対する有効性及び安全性の評価

【試験デザイン】
非盲検、多施設共同、非対照試験

【対象】
組織学的に CTCL と診断され、かつ 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を示した成人患者（Stage ⅠB 以上）。ただし、禁忌でない限り、全身療法[注)]のひとつにはベキサロテン（レチノイド剤†）を含む。
注）前治療としてステロイド外用や紫外線療法などの局所療法は除外
† 試験時：国内未承認。2016 年 1 月：国内承認済。

【評価症例数】
74 例

【投与方法】
28 日間を 1 サイクルとして本剤 400mg を 1 日 1 回食後反復経口投与し、原疾患の進行（PD）又は忍容できない毒性の発現等の中止基準に該当しない限り継続した。

【評価項目】
有効性：
主要評価項目；
Stage ⅡB 以上の患者に対する皮膚病変全体の客観的奏効率
副次的評価項目；
奏効までの期間、奏効期間、無増悪期間及びそう痒症の緩和
安全性

【解析計画】
有効性：
主要解析は、1 回以上治験薬を投与された Stage ⅡB 以上の CTCL 患者のうち、mSWAT を用いた皮膚病変全体の評価において臨床的完全奏効（CCR）あるいは部分奏効（PR）が認められた患者の割合とした。CCR は、臨床的に疾患のエビデンスなし（100%改善）と定義した。PR は、ベースラインと比較して SWAT 皮膚評価スコアが 50%以上減少し、4 週間以上持続した場合と定義した。評価可能な Stage ⅡB 以上の CTCL 患者が 50 例以上となるように 74 例が組み入れられ、61 例がこの基準に合致した。前治療として 2 種類以上の全身療法を実施した患者において予測される自然寛解率は最高でも 5%未満であるとし、本剤投与により、皮膚病変全体に対する奏効率が 20.0%、その 95%信頼区間の下側信頼限界が 5%を超えた場合に、本剤は CTCL に対して効果があると考えた。真の奏効率が 23%であり、95%信頼区間の下側信頼限界が 5%を超えるとすると、評価症例数を 60 例とした場合の検出力は 90%となる。また、真の奏効率が 19%であり、帰無仮説の奏効率が 5%であることを棄却する場合でも、検出力は同じである。また、全症例、セザリー症候群、皮膚腫瘤ありの患者を対象にサブグループ解析を実施した。

Stage ⅡB 以上の患者を対象に奏効までの期間、奏効期間、無増悪期間は Kaplan-Meier 法により推定し、前出と同様にサブグループ解析も実施した。
そう痒症の緩和は、患者質問表を用いて皮膚そう痒感の程度（そう痒症スコア）‡の評価を行った。

安全性：
治験薬を投与されたすべての患者を安全性評価対象とした。

【判定基準】
有効性：
客観的奏効率；mSWAT を用いて全般的皮膚病変の評価を行う。「奏効」は CCR 及び PR とした。
そう痒症の緩和； 患者質問表を用いて皮膚そう痒感の程度（そう痒症スコア）‡の評価を行う。臨床的に意味のある「そう痒症の緩和」はそう痒症スコアの 3 点以上の減少が、抗そう痒薬の増量を必要とせずに少なくとも 4 週間持続すること、「そう痒症の完全緩和」は痒みなしが少なくとも 4 週間持続することとした。

安全性：
NCI-CTC（National Cancer Institute Common Terminology Criteria）ver.3.0 に従う。

‡ そう痒症スコア： 患者自身が来院前 1 週間の皮膚そう痒症を 0～10 点のスケール（0 点：痒みなし、10 点：最悪の痒み）を用いて評価した。

【結果】
有効性：
主要評価項目である Stage ⅡB 以上の症例における本剤の客観的奏効率及び事前に設定した全例のサブグループ解析の結果、副次評価項目である Stage ⅡB 以上の症例における本剤の奏効までの期間、奏効期間、無増悪期間、そう痒症の緩和及び事前に設定した全例のサブグループ解析の結果は下表のとおりであった（皮膚病変全体に対する奏効率が 20.0%、その 95%信頼区間の下側信頼限界が 5%を超えた場合に、本剤は CTCL に対して効果があると解析計画で設定した）。

1 日 1 回 400mg 投与時の有効性

	主要評価項目及びサブグループ解析	副次評価項目及びサブグループ解析				
	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)]
〈主要解析〉 Stage ⅡB 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）
〈サブグループ解析〉 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）

（Kaplan-Meier 法による）

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

＋＝Response ongoing

安全性：

評価症例 74 例のうち、臨床症状の副作用は 68 例（91.9%）に、臨床検査値異常は 74 例（100%）に認められた。評価症例 74 例の全 Grade で 10%以上の発現率だった副作用は下痢が 36 例（48.6%）、疲労が 34 例（45.9%）、悪心が 32 例（43.2%）、食欲不振が 19 例（25.7%）、味覚異常が 18 例（24.3%）、血小板減少症が 16 例（21.6%）、体重減少が 15 例（20.3%）、脱毛症が 13 例（17.6%）、筋攣縮が 12 例（16.2%）、血中クレアチニン上昇が 11 例（14.9%）、貧血、悪寒及び嘔吐が各 9 例（12.2%）、便秘及び口渇が各 8 例（10.8%）であった。重篤な有害事象は血栓塞栓症が 4 例（5.4%）、貧血、血中クレアチニン上昇、脱水、胃腸出血、虚血性脳卒中、レンサ球菌性菌血症、失神及び血小板減少が各 1 例（1.4%）であった。投与中止に至った有害事象は剥脱性皮膚炎、深部静脈血栓症、胸痛、死亡、血管神経性浮腫、肺塞栓症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、無力症及び無気力が各 1 例（1.4%）であった。また、治療関連死は脳卒中及び原因不明の 2 例（2.7%）に認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

肝機能障害患者［海外第Ⅰ相試験（075 試験）］[4)]

肝機能*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。

*肝機能は NCI-ODWG 基準により分類

(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

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）

［使用成績調査(終了)］[11)]

承認条件に基づき、2011 年 9 月から 2016 年 3 月までの期間に、213 例を対象とした全例調査による使用成績調査を実施した。安全性評価対象 206 例における副作用発現率は 90.8%（187/206 例）であった。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（18.5%）、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。

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

「Ⅴ．5．(6) 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」の項参照

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

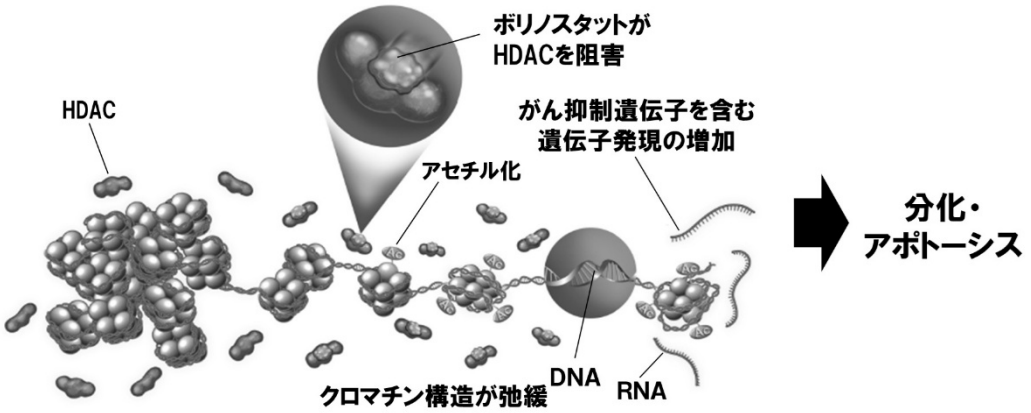
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ボリノスタットは、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（IC_{50}≦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。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[12), 13)]。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）HDAC 活性阻害作用（*in vitro*）[12)]

HDAC 活性に対するボ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Ⅱa 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。

ボリノスタットによる HDAC 活性の阻害

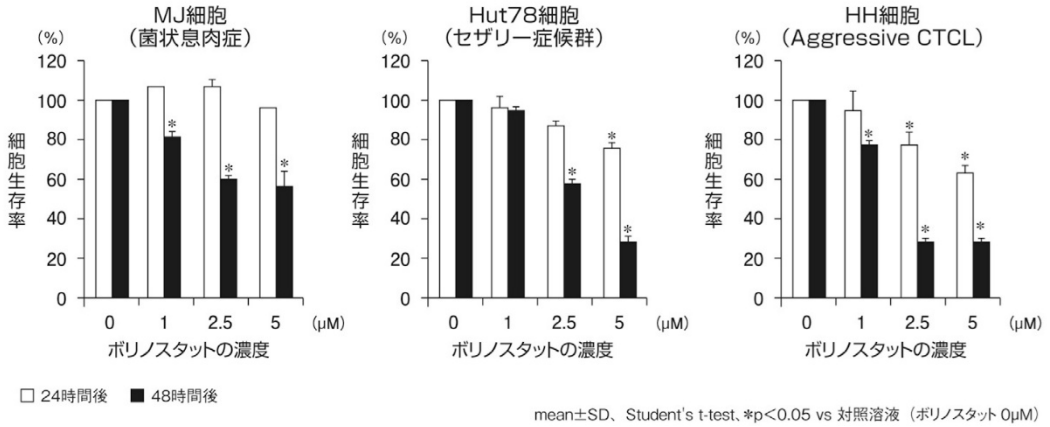
酵素	n	IC_{50}（nM）
HDAC1	5	30
HDAC2	1	49
HDAC3	4	86
HDAC4	3	＞10,000
HDAC5	1	5,000nM で 58%阻害
HDAC6	4	37
HDAC7	1	≦5,000nM で阻害せず
HDAC8	5	779
SIRT1	1	≦100,000nM で阻害せず

数値は平均値を示す。

2）ヒト CTCL 細胞株に対する増殖抑制作用（*in vitro*）[14), 15)]

ボリノスタットは、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。

ボリノスタットによるヒト CTCL 細胞株増殖抑制作用



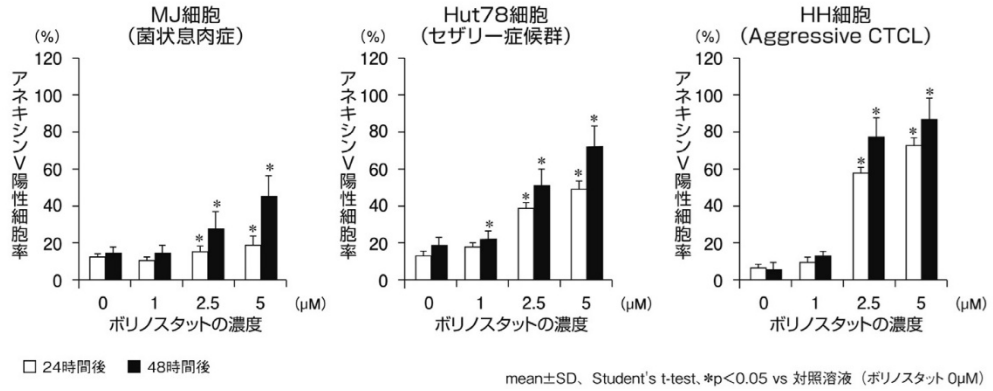
方法：ヒト CTCL 由来の MJ 細胞、Hut78 細胞、HH 細胞にボリノスタットをそれぞれ 0μM、1μM、2.5μM、5μM 添加して培養し、24 時間後及び 48 時間後に MTS 試薬を加えて吸光度を測定することにより細胞生存率を算出した。

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*）[14), 15)]

ボリノスタットは、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。

ボ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 細胞にボ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。

4）腫瘍増殖阻害作用（マウス）[16)]

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、溶媒対照又はボリノスタット 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 2,000mm^3 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ボリノスタット 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。

(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

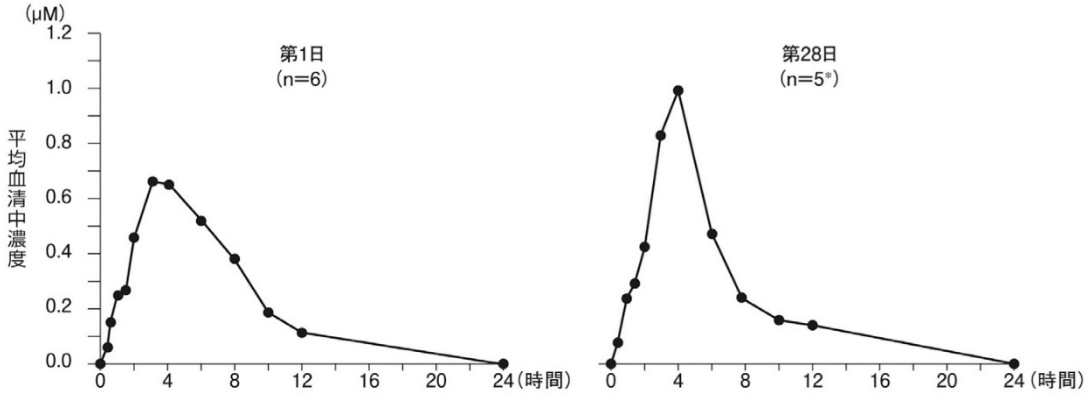
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 [17)-19)]

1）CTCL 患者における平均血清中濃度推移（089 試験）[17)]

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、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は初回投与時で 4.59±2.34μM･hr、最終投与時で 5.59±1.24μM･hr、C_{max} は初回投与時で 0.83±0.37μM、最終投与時で 1.17±0.37μM 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。

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。

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

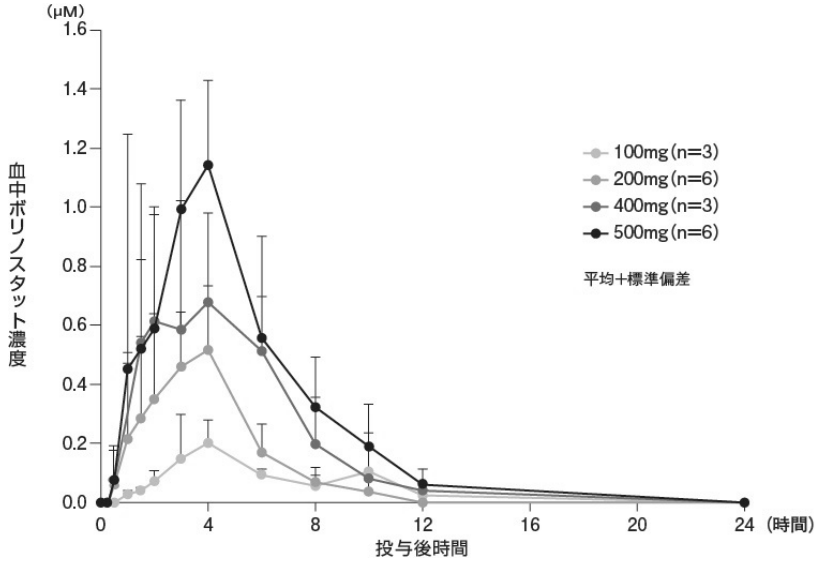
薬物動態パラメータ	投与第 1 日		投与第 28 日	
	n	幾何平均±幾何標準偏差	n	幾何平均±幾何標準偏差
$AUC_{0\text{-}\infty}$（μM·hr）	5†	4.47±2.59	4†,‡	5.56±1.46
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μM·hr）	6	4.59±2.34	5‡	5.59±1.24
C_{max}（μM）	6	0.83±0.37	5‡	1.17±0.37
T_{max}（hr）	6	2.91（2.00～6.00）§	5‡	3.73（2.93～4.28）§
$t_{1/2}$（hr）	5†	1.94±1.30‖	4†,‡	2.30±1.10‖
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
¶ $AUC_{0\text{-}24hr,\ Day\ 28}/AUC_{0\text{-}24hr,\ Day\ 1}$ － 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）[18), 19)]

固形がん患者（18 例、日本人）にボリノスタット 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、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はおおむね用量に比例して増加した。

日本人固形がん患者におけるボ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



日本人固形がん患者におけるボ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	$AUC_{0-\infty}$（μM·hr）	C_{max}（μM）	T_{max}（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、T_{max}：中央値（最小値～最大値） * n＝2

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

3）主要代謝物の血清中曝露量（029 試験）[18), 19)]

O-グルクロン酸抱合体及び β-酸化体（4-アニリノ-4-オキソブタン酸）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ボリノスタットよりも高く、それぞれボリノスタットの約 2～3 倍及び 6～12 倍に相当していた。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

＜食事の影響（008 試験：海外臨床試験）＞[20)]

固形がん患者におけるボリノスタット 400mg 食後（高脂肪食）単回経口投与後の $AUC_{0\sim\infty}$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（外国人データ）。

＜併用薬による影響＞

「Ⅷ．7．相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

＜参考＞

「Ⅶ．1．(2) 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。

(3) 消失速度定数

＜参考＞

「Ⅶ．1．(2) 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。

(4) クリアランス

「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照

＜参考＞

ラット及びイヌにボリノスタットを 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[21)]。

(5) 分布容積

＜参考＞

ラット及びイヌにボリノスタットを 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[21)]。

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

＜参考＞

ラット及びイヌにボリノスタットを 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、ボ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。ボ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[21]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞

雄ラット（n＝4）に ^{14}C-ボリノスタットを 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

＜参考＞

雌ラットにボリノスタット 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 日目のボ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[23]。

雌ウサギにボリノスタット 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 日目のボ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[23]。

(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

＜参考＞

雄ラット（n＝4）に ^{14}C-ボリノスタットを 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]。

(6) 血漿蛋白結合率

＜参考：*in vitro*＞

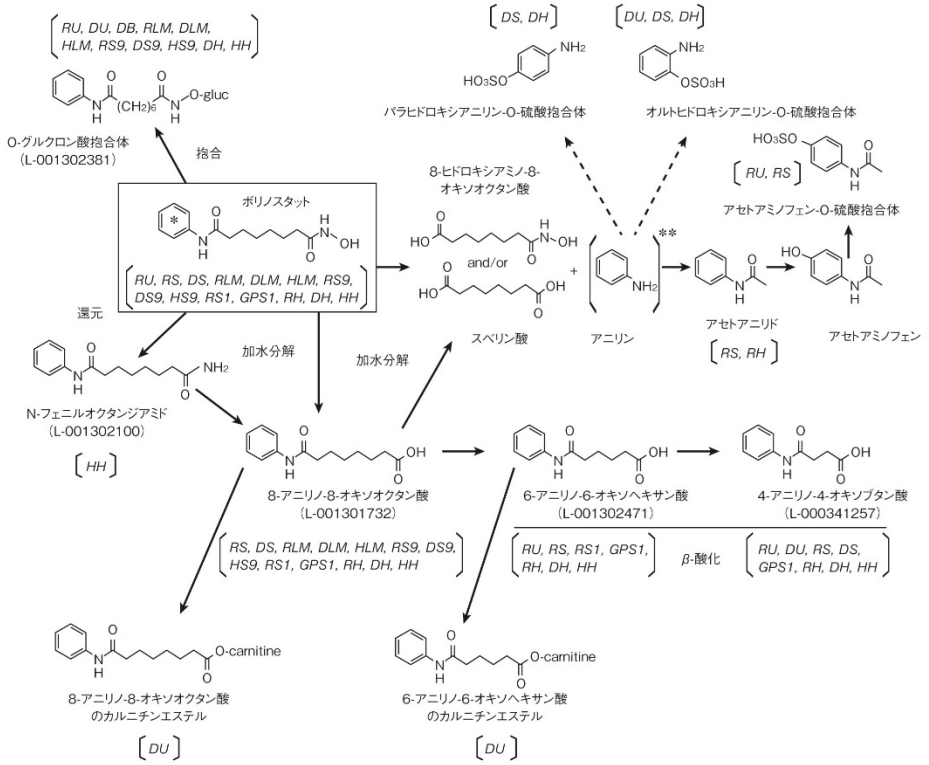
1.9～190μM の濃度範囲において、ボリノスタットのヒト血漿蛋白結合率は 68～76%であった [23]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ボ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 [24]。

ボリノスタットの推定代謝経路



括弧内の略号はボ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
＊^{14}C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（CYP 等）の分子種、寄与率

1）ボリノスタットの代謝に関与する代謝酵素 [24]

ヒト cDNA 発現系の UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を用いて ^{14}C-ボリノスタット（1、10 及び 100μM）の *in vitro* 代謝を検討したところ、ボリノスタット（10 及び 100μM）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）肝細胞中 CYP の遺伝子発現変化 [24)]

ヒト肝細胞では、ボリノスタットは臨床血清中濃度より高い 10μM において CYP2C9 と CYP3A4 の代謝活性を抑制した（*In vitro*）。

3）CYP 阻害 [24)]

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で可逆的な阻害作用を示さなかった（IC_{50}＞75μM）。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＞

「Ⅶ. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

＜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（IC_{50}＞10μM）、また、MEL 細胞の増殖を阻害しなかった（IC_{50}＞20μM）[25)]。

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}（μM）	MEL 増殖に対する IC_{50}（μM）
ボリノスタット	0.07	0.66
ボリノスタットの O-グルクロン抱合体	＞10	＞20
ボリノスタットコハク酸 （4-アニリノ-4-オキソブタン酸）	＞10	＞20
ボリノスタットアジピン酸 （6-アニリノ-6-オキソヘキサン酸	＞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

7. 排泄

＜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。

＜排泄率＞

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（定常状態）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-オキソ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[18]。

＜排泄速度＞

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

肝機能障害患者における薬物動態（075 試験：海外第Ⅰ相試験）[4]

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、下表のとおりであった。なお、正常または肝機能障害のカテゴリー間で、薬物動態パラメータに有意差はなかった（外国人データ）。

外国人の肝障害を有する固形がん患者における ボリノスタット 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)	$AUC_{0-\infty}$ (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

（Kruskal-Wallis 検定）　　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

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

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 重度の肝障害患者[9.3.1、16.6.1、17.3.1 参照]

(解説) *(解説)の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 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。

2.2 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

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 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。［11.1.4 参照］

8.2 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。［9.1.2、11.1.5 参照］

8.3 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。［11.1.2、11.1.3、11.1.6 参照］

（解説） *（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

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 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。［11.1.1 参照］

9.1.2 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。［8.2、11.1.5 参照］

（解説） *（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 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。

9.1.2 海外臨床試験（001 試験[8),9)]及び 005 試験[7)]）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。

(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
本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。
9.3.1 重度の肝障害患者
投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.2、16.6.1、17.3.1 参照］
9.3.2 軽度及び中等度の肝障害患者
［7.3、16.6.1、17.3.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

肝機能の異なる固形がん患者を対象（NCI-ODWG 基準）とした海外臨床試験（海外第Ⅰ相試験：075 試験）[4]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)「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」（解説）の注）を参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2 参照］
9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2 参照］

（解説）
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ことが報告されている。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の増加が報告されている。妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。

(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、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。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[26]。［9.4.1 参照］

（解説）
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 $AUC_{0\text{-}24}$ 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にのみ投与すること。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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

（解説）
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。

(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）
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。

(8) 高齢者

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

（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。

7. 相互作用

(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
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；＜25,000mm^3）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）

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）

［9.1.1 参照］

11.1.2 血小板減少症（25.6%）

［8.3 参照］

11.1.3 貧血（12.8%）

［8.3 参照］

11.1.4 脱水症状（1.2%）

［8.1 参照］

11.1.5 高血糖（4.7%）

［8.2、9.1.2 参照］

11.1.6 腎不全（頻度不明*）

［8.3 参照］

*：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）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 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。

11.1.2 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。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3 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。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.4 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。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.5 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。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.6 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。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明*
感染症		レンサ球菌性菌血症	憩室炎
血液		好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少	溶血
精神・神経系		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、嗜眠、失神	虚血性脳卒中
循環器		高血圧、動悸	低血圧、血管炎
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	喀血
消化器	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	嚥下障害
肝胆道系		ALT 増加、AST 増加	肝虚血、高ビリルビン血症
皮膚	脱毛症	皮膚剥脱、多汗症	
泌尿器	血中クレアチニン増加	蛋白尿、血尿	尿閉
電解質		高マグネシウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症
その他	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	腫瘍出血、霧視、難聴、無力症、高トリグリセリド血症、倦怠感

皮膚 T 細胞性リンパ腫（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）及び国内臨床試験（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。

◆副作用発現頻度一覧表

承認時までに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。

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			
副作用発現頻度	n＝10		100.0（%）	
副作用*1	全 Grade*2		Grade 3～5*2	
	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

＊1 MedDRA/J ver.12.0

＊2 CTCAE ver.3.0

被験者数	n＝10			
副作用発現頻度	n＝10		100.0（%）	
副作用*1	全 Grade*2		Grade 3～5*2	
	n	%	n	%
低カリウム血症	1	10.0	0	0.0
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

＊1 MedDRA/J ver.12.0
＊2 CTCAE ver.3.0

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*1 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）			
副作用発現頻度	n＝80		93.0（%）	
副作用*2	全 Grade*3		Grade 3～5*3	
	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
楕円赤血球症	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

＊1：005 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/m^2/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。
＊2：MedDRA/J ver.12.0
＊3：CTCAE ver.3.0

被験者数	400 mg 1 日 1 回連続投与（n＝86）			
副作用発現頻度	n＝80		93.0（%）	
副作用*2	全 Grade*3		Grade 3～5*3	
	n	%	n	%
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
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

＊1：005 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/m^2/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。

＊2：MedDRA/J ver.12.0

＊3：CTCAE ver.3.0

被験者数	400 mg 1 日 1 回連続投与（n＝86）			
副作用発現頻度	n＝80		93.0（%）	
副作用*2	全 Grade*3		Grade 3～5*3	
	n	%	n	%
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
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

＊1：005 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/m^2/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。

＊2：MedDRA/J ver.12.0

＊3：CTCAE ver.3.0

被験者数	400 mg 1 日 1 回連続投与（n＝86）			
副作用発現頻度	n＝80		93.0（%）	
副作用*2	全 Grade*3		Grade 3～5*3	
	n	%	n	%
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

＊1：005 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/m^2/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。

＊2：MedDRA/J ver.12.0

＊3：CTCAE ver.3.0

被験者数	400 mg 1 日 1 回連続投与（n＝86）			
副作用発現頻度	n＝80		93.0（%）	
副作用*2	全 Grade*3		Grade 3～5*3	
	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

＊1：005 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/m^2/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。

＊2：MedDRA/J ver.12.0

＊3：CTCAE ver.3.0

被験者数	400 mg 1 日 1 回連続投与（n＝86）			
副作用発現頻度	n＝80		93.0（%）	
副作用*2	全 Grade*3		Grade 3～5*3	
	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

＊1：005 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/m^2/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。

＊2：MedDRA/J ver.12.0

＊3：CTCAE ver.3.0

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

＜参考＞

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。

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

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 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ある。

14.2 薬剤投与時の注意

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）　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1 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。

14.2 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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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）[27]。［9.4.1、9.4.2 参照］

（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。

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

1）呼吸機能試験（ラット）

雄 Sprague-Dawley ラットに 20、50、150mg/kg のボ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、いずれのボ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[28)]。

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 のボ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[28)]。

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 チャネルに対するボ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、ボ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[28)]。

4）心血管系テレメトリ試験（イヌ）

覚醒雌ビーグル犬にボ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。ボ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（ボ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（ボ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[28)]。

(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

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＞2,000mg/kg（＞6,000mg/m^2）であり、ボ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 1,534mg/kg（4,602mg/m^2）と見積もられ、最大耐量は 1,250mg/kg（3,750mg/m^2）であった[29)]。

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＞2,000mg/kg（＞12,000mg/m^2）であり、ボ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、ボリノスタット投与に関連した毒性は認められなかった[29)]。

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（3,000mg/m^2）、200mg/kg（4,000mg/m^2）のボリノスタットを 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[29]。

(2) 反復投与毒性試験

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/m^2/day）のボリノスタットを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、これらの所見はボ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。ボ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[30]。

イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験では、ボリノスタット100mg/kg/day（2,000mg/m^2/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/m^2/day）まで漸増したボ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[30]。

(3) 遺伝毒性試験

ボリノスタットは、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。ボ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、ボ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、ボリノスタットは弱い遺伝毒性を有すると考えられた[27]。

(4) がん原性試験

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、ボリノスタットのがん原性試験は必要ないと判断した。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた生殖毒性試験では、雌受胎能に対するボリノスタットの無作用量は≧150mg/kg/day（≧900mg/m^2/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＜15mg/kg/day（＜90mg/m^2/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[26]。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≧50mg/kg/day（≧300mg/m^2/day）で、発生毒性に関する無作用量は15mg/kg/day（90mg/m^2/day）であった。ウサギでは、母動物毒性に関する無作用量は≧150mg/kg/day（1,800mg/m^2/day）、発生毒性に関する無作用量は 50mg/kg/day（600mg/m^2/day）であった。さらにラット及びウサギで、ボ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、ボ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[26]。

(6) 局所刺激性試験

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、ボリノスタットは刺激性を示さなかった[31]。

(7) その他の特殊毒性

＜免疫毒性＞

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、ボ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、ボ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[30]。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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：ボリノスタット 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

服用のてびき（「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：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2006 年 10 月 6 日（米国）

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

販売名	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
ゾリンザ カプセル 100mg	2011 年 7 月 1 日	22300AMX00597000	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 14 日

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023 年 6 月 28 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年（2011 年 7 月 1 日～2021 年 6 月 30 日）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
ゾリンザ カプセル 100mg	4291025M1029	4291025M1029	120874002	622087401

14. 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（PMID：19539845）
3）Steinhoff M, et al.：J Am Acad Dermatol 2008, 58（5 Suppl 1）, S88（PMID：18489056）
4）Ramalingam SS, et al.：J Clin Oncol 2010, 28, 4507（PMID：20837947）
5）Munster PN, et al.：Clin Cancer Res 2009, 15, 7077（PMID：19887475）
6）国内第Ⅰ相試験（089試験）：用量制限毒性（社内資料）
7）Duvic M, et al.：Blood 2007, 109, 31（PMID：16960145）
8）Olsen EA, et al.：J Clin Oncol 2007, 25, 3109（PMID：17577020）
9）海外第Ⅱ相試験（001試験）：そう痒症の緩和（社内資料）
10）国内第Ⅰ相試験（089試験）：臨床成績（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.7.6.2）
11）再審査報告書（2023年6月28日）
12）ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.2）
13）ボリノスタット作用機序（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.2）
14）Zhang C, et al.：J Invest Dermatol 2005, 125, 1045（PMID：16297208）
15）*In vitro*増殖阻害作用（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.2）
16）*In vivo*有効性試験（社内資料）
17）国内第Ⅰ相試験（089試験）：薬物動態成績（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.7.2.2）
18）Fujiwara Y, et al.：Cancer Sci 2009, 100, 1728（PMID：19575752）
19）国内第Ⅰ相試験（029試験）：薬物動態成績（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.7.2.2）
20）Rubin EH, et al.：Clin Cancer Res 2006, 12, 7039（PMID：17145826）
21）*In vivo*における吸収（社内資料）
22）*In vivo*における分布（社内資料）
23）*In vivo*及び*in vitro*における分布（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.4.4）
24）*In vivo*及び*in vitro*における代謝（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.4.5）
25）副次的薬理試験（社内資料）
26）生殖発生毒性試験（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.6）
27）遺伝毒性試験（社内資料）（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.4）
28）安全性薬理試験（社内資料）
29）単回投与毒性試験（社内資料）
30）反復投与毒性試験（社内資料）
31）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

ボリノスタットは、2025 年 9 月時点で、米国等、世界 7 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。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（2026 年 7 月時点）

米国（2006 年 10 月承認）
会社名：Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA
販売名：ZOLINZA
剤形・規格：capsules：100mg
効能又は効果 1 INDICATIONS AND USAGE ZOLINZA® is indicated for the treatment of cutaneous manifestations in patients with cutaneous T-cell lymphoma who have progressive, persistent or recurrent disease on or following two systemic therapies.
用法及び用量 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Information The recommended dose is 400 mg orally once daily with food. Treatment may be continued as long as there is no evidence of progressive disease or unacceptable toxicity. ZOLINZA capsules should not be opened or crushed *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*. 2.2 Dose Modifications *For Toxicity* If a patient is intolerant to therapy, the dose may be reduced to 300 mg orally once daily with food. The dose may be further reduced to 300 mg once daily with food for 5 consecutive days each week, as necessary. *Hepatic Impairment* Reduce the starting dose to 300 mg orally once daily with food in patients with mild to moderate hepatic impairment (bilirubin 1 to 3 x ULN or AST greater than ULN). There is insufficient evidence to recommend a starting dose for patients with severe hepatic impairment (bilirubin greater than 3 x ULN) *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

皮膚 T 細胞性リンパ腫

6. 用法及び用量

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。

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、オーストラリア分類）

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

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 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2 参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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[26]。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

米国添付文書（2022 年 7 月版）の記載内容
8.1 Pregnancy Risk Summary Based on its mechanism of action and findings from animal studies, ZOLINZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are insufficient data on ZOLINZA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, administration of vorinostat to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes at maternal exposures approximately 0.5 times the human exposure based on $AUC_{0\text{-}24\ hours}$ (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Data *Animal Data* Results of animal studies indicate that vorinostat crosses the placenta and is found in fetal plasma at levels up to 50% of maternal concentrations. Doses up to 50 and 150 mg/kg/day were tested in rats and rabbits, respectively (~0.5 times the human exposure based on $AUC_{0\text{-}24\ hours}$). Treatment-related developmental effects including decreased mean live fetal weights, incomplete ossifications of the skull, thoracic vertebra, sternebra, and skeletal variations (cervical ribs, supernumerary ribs, vertebral count and sacral arch variations) were seen in rats at the highest dose of vorinostat tested. Reductions in mean live fetal weight

and an elevated incidence of incomplete ossification of the metacarpals were seen in rabbits dosed at 150 mg/kg/day. The no observed effect levels (NOELs) for these findings were 15 and 50 mg/kg/day (<0.1 times the human exposure based on AUC) in rats and rabbits, respectively. A doserelated increase in the incidence of malformations of the gall bladder was noted in all drug treatment groups in rabbits versus the concurrent control.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ZOLINZA or its metabolites in human milk, the effects on a breastfed child, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse drug reactions in a nursing child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with ZOLINZA and for at least 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

ZOLINZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Warnings and Precautions (5.7) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Perform pregnancy testing in females of reproductive potential within 7 days prior to initiating therapy with ZOLINZA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZOLINZA and for at least 6 months after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception and to avoid fathering a child during treatment with ZOLINZA and for at least 3 months after the last dose.

Infertility

Based on findings in animals, vorinostat has the potential to affect female fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

海外における妊婦への投与（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類 （The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	D （2025 年 8 月）

＜参考：分類の概要＞

オーストラリアの分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines 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

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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。

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（2022 年 7 月）	8.4 Pediatric use The safety and effectiveness of ZOLINZA in pediatric patients have not been established.

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) 粉砕

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

その他の患者向け資材

服用のてびき：医療関係者からの説明後、患者に配布する冊子

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年7月改訂