

# ゾリンザ® 適正使用ガイド

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)

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® 薬価基準収載  
カプセル  
100mg

ZOLINZA® Capsules 100mg

ポリノスタットカプセル



この適正使用ガイドでは、重大な副作用とその対策、対象患者の選択などについて解説しています。本剤の使用にあたっては、「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項」等を電子添文で確認し、**本ガイドを熟読の上、十分な注意を払ってください。**

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してください。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してください。

## 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。

## 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]

# CONTENTS

1. 適正使用に関するお願い	2
2. ゾリンザ®治療スケジュール	3
3. 重大な副作用とその対策	4
3.1 肺塞栓症・深部静脈血栓症	5
3.2 血小板減少症	9
3.3 貧血	13
3.4 脱水症状	15
3.5 高血糖	17
3.6 腎不全	19
4. 投与に際しての注意事項	21
4.1 対象患者の選択	21
4.2 患者又は家族への説明と同意	25
4.3 適正使用基準	26
4.4 用法及び用量	27
4.5 副作用による休薬及び減量	29
4.6 臨床検査のスケジュール	31
4.7 薬物相互作用	32
5. Q&A	33
〈参考〉副作用発現状況	37
1 国内臨床試験における副作用発現状況	37
2 海外臨床試験における副作用発現状況	38
3 使用成績調査における副作用発現状況	40

監修：中東遠総合医療センター 参与 兼 皮膚科・皮膚腫瘍科 診療部長  
浜松医科大学 名誉教授

戸倉 新樹 先生

# 1. 適正使用に関するお願い

ゾリンザ®カプセル100mg(以下、本剤)は、ヒストンの脱アセチル化を阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制すると推測されている抗悪性腫瘍剤です。本剤は2011年7月に「皮膚T細胞性リンパ腫」(CTCL)を適応症として、承認を取得しました。

本剤では特に注意を要する副作用として、「肺塞栓症・深部静脈血栓症」、「血小板減少症」、「貧血」、「脱水症状」、「高血糖」、「腎不全」が報告されています。

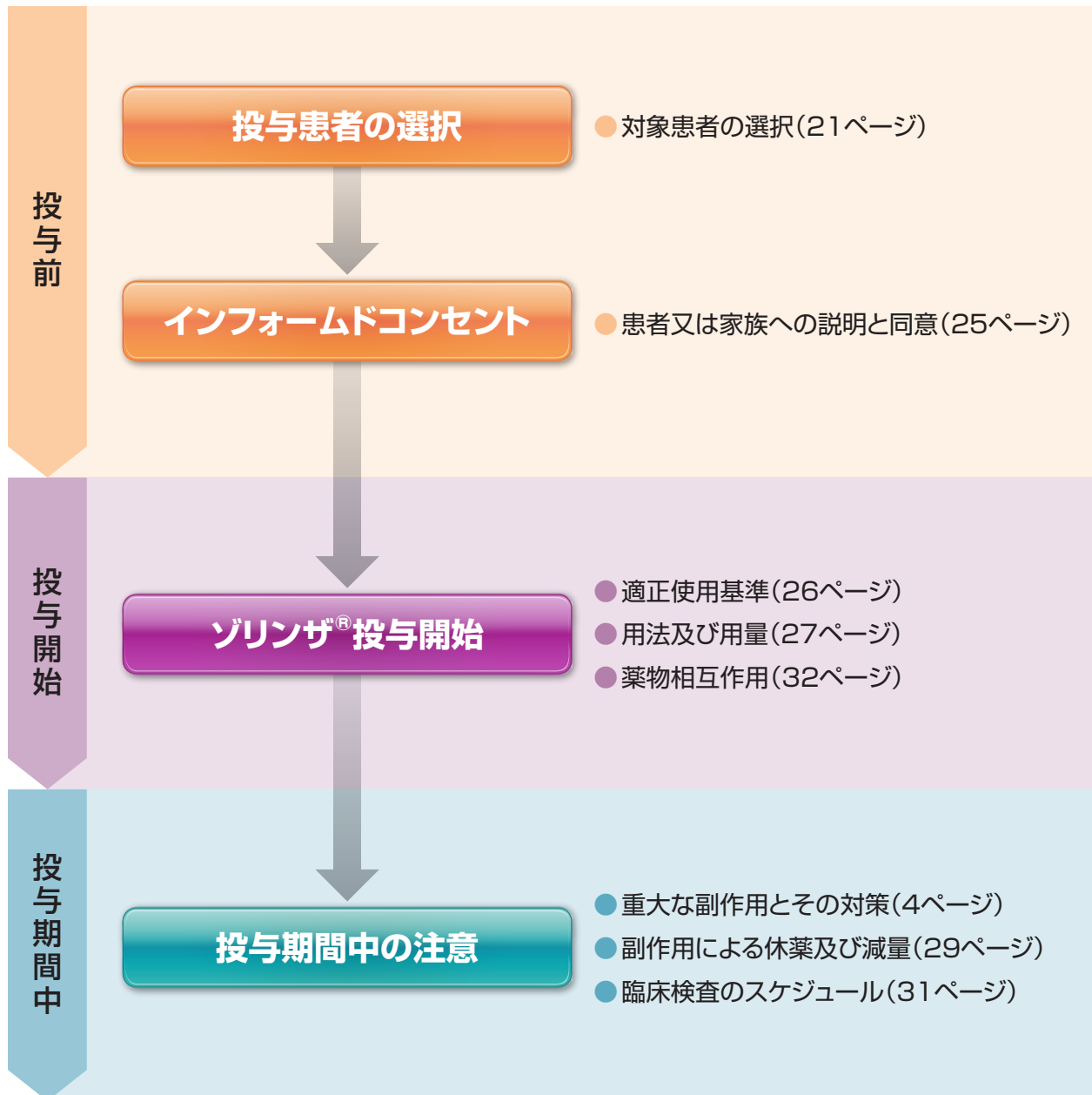
この適正使用ガイドでは、本剤を安全かつ適正にご使用いただくために、これら副作用の発現状況及びその対策を中心に、患者の選択、治療期間中の注意事項などを解説しました。

本剤をご使用いただく前にご熟読いただき、本剤を適正に使用するためのガイドとしてご活用ください。

## 2. ゾリンザ<sup>®</sup>治療スケジュール

ゾリンザ<sup>®</sup>の投与にあたり、いくつかの注意事項があります。

必ず以下のフローチャートを確認し、次ページからの解説をお読みください。



# 3. 重大な副作用とその対策

次ページより、以下の重大な副作用とその対策について紹介します。初回投与前には必ず確認し、患者にも十分に説明を行ってください。

## 重大な副作用

- 肺塞栓症・深部静脈血栓症 5ページ
- 血小板減少症 9ページ
- 貧血 13ページ
- 脱水症状 15ページ
- 高血糖 17ページ
- 腎不全 19ページ

本ガイドに記載されていない未知の副作用が発現する可能性もありますので、患者を注意深くモニタリングしてください。

## 3.1 肺塞栓症・深部静脈血栓症

### ● 発現状況(頻度)

#### 海外臨床試験(001試験+005試験)

症例数	発現例数	Grade	転帰
86例	4例*(4.7%)	全例がGrade 4	回復2例 未回復2例

\*4例が肺塞栓症を発症し、うち1例で深部静脈血栓症を併発した

投与量：400mg/日 対象：外国人CTCL患者

#### 国内臨床試験(089試験)

症例数	発現例数
10例	0例(0.0%)

投与量：400mg/日 対象：日本人CTCL患者

#### 使用成績調査

症例数	発現例数	Grade
206例	9例(4.37%)	Grade 3以上：3例(1.46%)

- 使用成績調査において、血栓塞栓症関連事象が9例10件発現しました。その内訳は、深部静脈血栓症6件、血栓性静脈炎、塞栓症、肺塞栓症(深部静脈血栓症の1例と同一症例)及び血栓症が各1件でした。そのうち死亡に至ったのは血栓症の1例でした。

### ● 対策

#### 【本剤投与中】

- 観察を十分に行い、**呼吸困難、胸痛、発熱、失神、咳嗽、四肢の腫脹・疼痛・色調変化**などの症状に注意する
- D-ダイマー**及び**FDP**を定期的に測定し、**静脈血栓塞栓症**を有する又は既往歴のある患者に対しては特に注意する

#### 【異常が認められた場合】

減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う

#### 【患者さんへの指導】

本剤投与中に症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するように指導する

## ● 対処法

- Grade 3以上の血栓塞栓症が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで、最大2週間休薬してください。
- 必要に応じて、未分画ヘパリンなどによる抗凝固療法や血栓溶解療法などを考慮してください。

参考文献：田村雄一, ほか. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン(2025年改訂版). 日本循環器学会/日本肺高血圧症・肺循環学会合同ガイドライン; 2025年3月29日発行(2025年5月20日更新)

### 参考 海外臨床試験における肺塞栓症及び深部静脈血栓症発症例(400mg/日)

	性別・年齢	有害事象	投与開始から発症までの期間	発現から回復までの期間	本剤との関連性	処置	結果	関連性が疑われる症状の既往	関連性が疑われる症状・疾患	薬剤の予防投与	投与薬剤
患者A	女性 40歳代	Grade 4 深部静脈血栓症	56日	15日	あり	投与中止	回復	なし	下肢の疼痛及び腫脹	なし	なし
		Grade 4 肺塞栓症	63日	8日	あり	—	回復	なし	Grade 4 深部静脈血栓症	なし	なし
患者B	男性 50歳代	Grade 4 肺塞栓症	141日	—	あり	投与継続	回復せず	なし	なし	なし	アスピリン、ヘパリン、エノキサパリン、ワルファリン
患者C	男性 60歳代	Grade 4 肺塞栓症	185日	—	あり	投与中止	回復せず	なし	胸痛、呼吸困難	なし	エノキサパリン、ワルファリン
患者D	男性 50歳代	Grade 4 肺塞栓症	28日	7日	あり	投与延期	回復	下肢腫脹	胸痛、咳嗽	なし	なし

### 参考 CTCAE v.5.0-JCOG(抜粋)

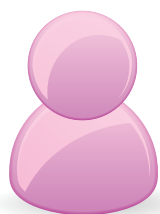
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓塞栓症	内科的治療を要さない(例: 表在性血栓症)	内科的治療を要する	緊急の内科的治療を要する(例: 肺塞栓症または心臓内血栓)	循環動態が不安定または神経学的に不安定で生命を脅かす	死亡

## ● 症例紹介(国内症例)

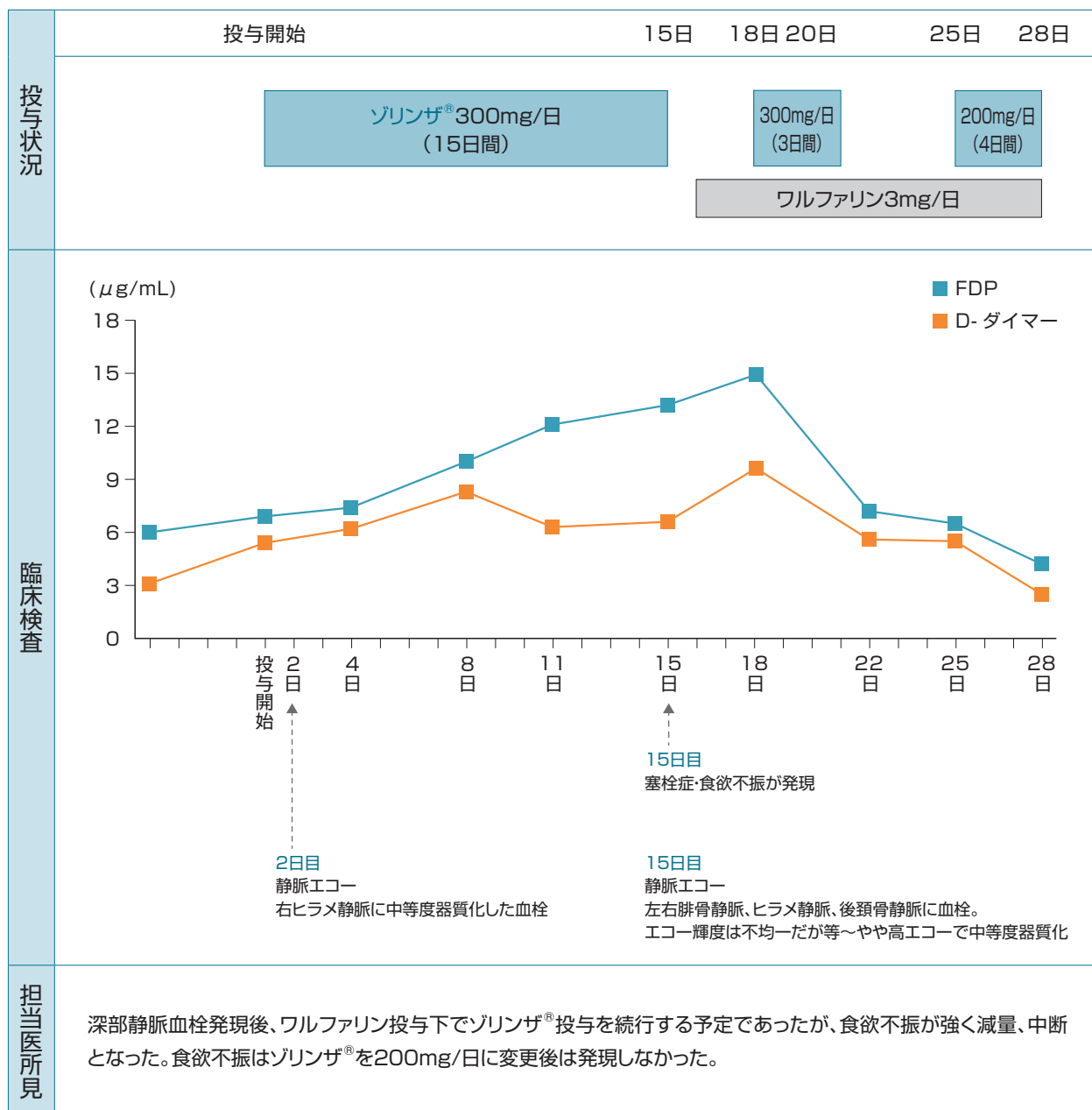
ゾリンザ®投与開始15日目に深部静脈血栓症が認められた症例です。FDP、D-ダイマーの検査値との相関が認められました。

No.10055

### 患者背景



性別・年齢	女性・60歳代
原疾患	菌状息肉症
合併症	ニューモシスチス肺炎、骨粗鬆症
アレルギー歴	ネコ、ハウスダスト



※D-ダイマー及び測定値について  
施設基準値 FDP: 5.0µg/mL未満、D-ダイマー: 1.0µg/mL未満

## MEMO

## FDP

(fibrin/fibrinogen degradation products : フィブリン/フィブリノゲン分解産物)

## 線溶亢進状態の把握に用いられる検査

線溶亢進によって生じたプラスミンは、フィブリンやフィブリノゲンを分解してフィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)を産生する。FDPは分解過程で生じるX分画、Y分画、D分画、E分画からなる総称名である。

高値 : DIC、感染症、ショックなど

基準値ハンドブック(南江堂)より

## D-ダイマー

## FDPとの併用で、一次・二次線溶亢進の鑑別に用いる検査

二次線溶で生じたFDPは、D-ダイマー測定によって鑑別される。  
(線溶亢進によって生じたプラスミンは、FDPを産生する。フィブリノゲンはX分画、Y分画を経て、2分子のD分画と1分子のE分画を生ずる。他方、フィブリンは活性化第XIII因子によって架橋されているために、D分画はダイマーとして出現する。)

高値 : DIC、深部静脈血栓症、肺塞栓症など

基準値ハンドブック(南江堂)より

## 血栓症とは

血栓症とは、血栓で血管が突然閉塞する病気であり、どこの血管が閉塞するかによって、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症など病名が変わる。

血栓症の症状は、どの部位の血管が閉塞するかによって異なり、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが共通した特徴である。

疾患	早期に認められる症状
脳梗塞	四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛
心筋梗塞	胸痛、不整脈、心不全症状、ショック
深部静脈血栓症	急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感
肺塞栓	胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・咯血、ショック、意識消失
網膜血栓	突然の視力障害

重篤副作用疾患別対応マニュアル：血栓症(厚生労働省)より

## 臨床検査(画像検査を含む)

## 深部静脈血栓症、肺塞栓

## ●疑われた場合は速やかに下肢静脈エコー、全身造影CT(胸部から下肢まで)を施行

造影CTで肺動脈の大血管内血栓の有無は評価可能だが、肺末梢循環に関しては原則として肺換気スキャンとともに肺血流スキャンを施行する。

## ●D-ダイマーはnegative predictive value(陰性的中率)としての意義が極めて高い

D-ダイマーが高いからといって深部静脈血栓症または肺塞栓と診断されるわけではないが、逆にD-ダイマーが正常であればこれらの疾患を極めて高い可能性で否定できる。

## ●肺塞栓が疑われた場合は下記の検査を追加

- ・血液ガス分析
- ・心電図
- ・胸部レントゲン写真
- ・心エコー検査

重篤副作用疾患別対応マニュアル：血栓症(厚生労働省)より

## 3.2 血小板減少症

### ● 発現状況(頻度)

#### 海外臨床試験(001試験+005試験)

症例数	発現例数	Grade
86例	22例(25.6%)	Grade 2以下: 17例(19.8%) Grade 3以上: 5例(5.8%)

投与量: 400mg/日 対象: 外国人CTCL患者

#### 国内臨床試験(089試験)

症例数	発現例数	Grade
10例	8例(80.0%)	Grade 2以下: 6例(60.0%) Grade 3以上: 2例(20.0%)

投与量: 400mg/日 対象: 日本人CTCL患者

Grade 4の1例(男性・70歳代)では、本剤を休業後、必要に応じて適切な支持療法を行うことにより、約1週間後に投与開始時の水準まで回復しました。

- 国内臨床試験(089試験)において、投与開始から約2週後までに血小板の減少傾向が示されています。投与開始後2週間以内の血液検査の実施が重要となります。

※海外臨床試験・国内臨床試験ともに死亡例は認められていません。

#### 使用成績調査

症例数	発現例数	Grade
206例	117例(56.80%)	Grade 3以上: 58例(28.16%)

- 使用成績調査において、血小板減少症関連事象が117例119件発現しました。その内訳は、血小板減少症12件及び血小板数減少107件でした。発現した117例のうち、1例が死亡例でした。

### ● 発現機序

HDAC阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により、巨核球の分化及び成熟に関する転写因子GATA-1のトランス活性化機能が低下し、その結果、巨核球の成熟に遅延が生じ、血小板減少症に至ることが報告されています。

### ● 対策

#### 【本剤投与中】

定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行う

#### 【異常が認められた場合】

減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う

#### 【患者さんへの指導】

**出血**がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導する

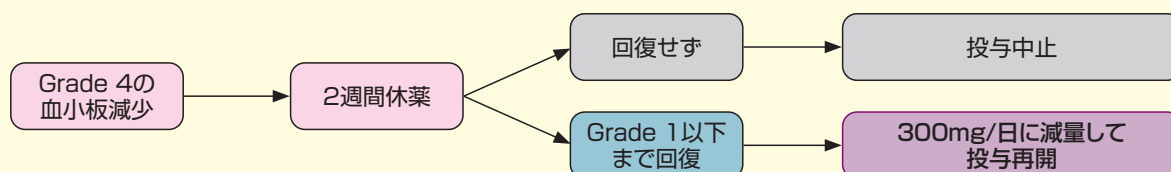
## ● 対処法

- Grade 4の血小板減少が認められた場合は、下記の海外001試験での休薬基準を目安にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。Grade 3の血小板減少については休薬は必須ではありません。

### 海外臨床試験(001試験)における血小板減少発現時の休薬基準

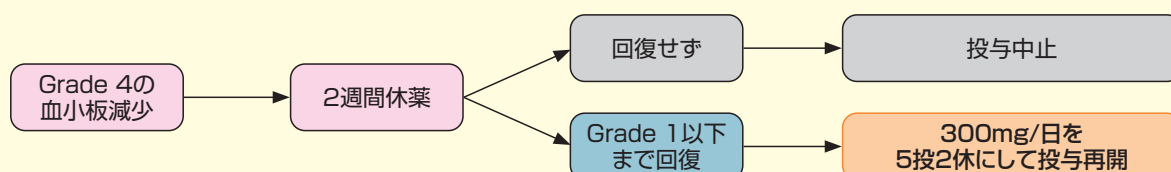
#### 初回発現時

Grade 4の血小板減少が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、1段階減量(300mg/日)して投与を再開する。



#### 投与再開後の再発時

Grade 4の血小板減少が認められた場合は、再度Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、もう1段階減量(300mg/日を5投2休)して投与を再開する。



- 必要に応じて、血小板輸血を考慮してください。

参考文献：厚生労働省、「輸血療法の実施に関する指針」(2020)及び「血液製剤の使用指針」(平成31年3月)

### 参考 CTCAE v.5.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血小板数減少	<LLN-75,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0×10e9/L	-

LLN: (施設)基準値下限

## ● 症例紹介(国内症例)

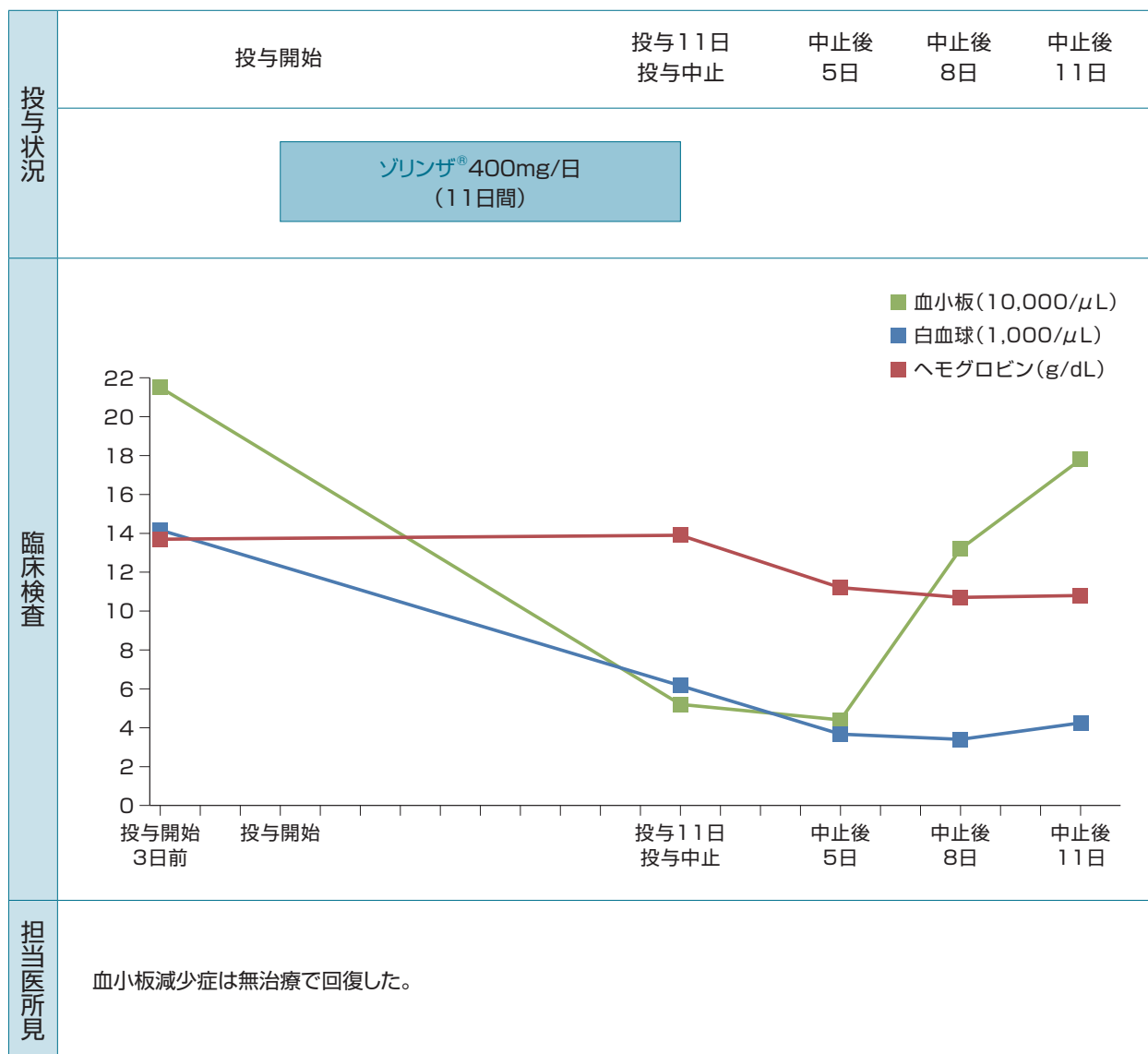
ゾリンザ®投与開始11日目に血小板減少症が認められた症例です。

No.10042

### 患者背景



性別・年齢	男性・80歳代
原疾患	原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫
合併症	心室性期外収縮、不完全右脚ブロック、前壁中隔心筋障害
アレルギー歴	なし



## ● 症例紹介(国内症例)

ゾリンザ®投与開始15日目に血小板数減少が認められた症例です。

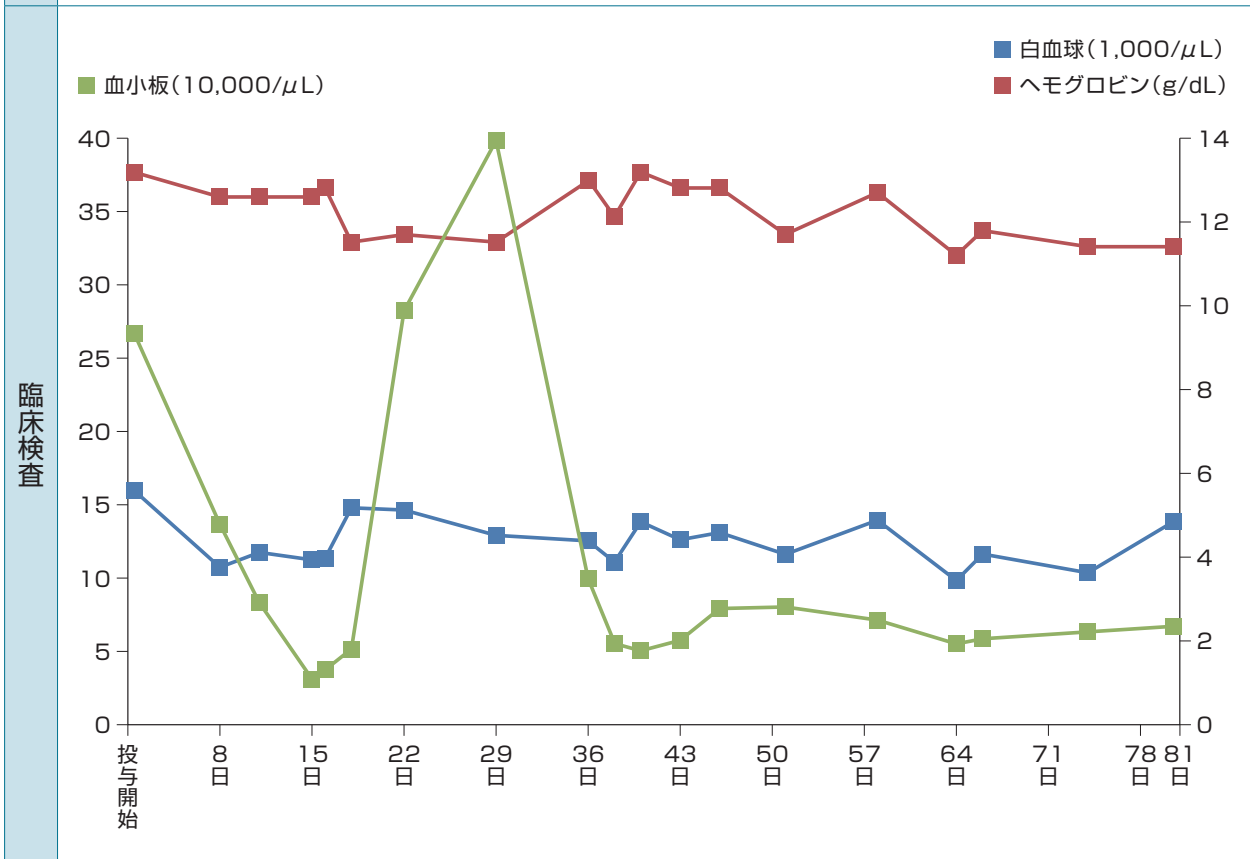
No.10021

### 患者背景



性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫
合併症	下腿疼痛、しびれ
アレルギー歴	なし

投与状況	投与開始	15日	24日	81日
	ゾリンザ® 400mg/日 (15日間)	8日間 休薬	300mg/日 (58日間)	



担当医所見  
有害事象はゾリンザ®の休薬・減量により軽快した。

## 3.3 貧血

### ● 発現状況(頻度)

#### 海外臨床試験(001試験+005試験)

症例数	発現例数	Grade
86例	11例(12.8%)	Grade 2以下: 9例(10.5%) Grade 3以上: 2例(2.3%)

投与量: 400mg/日 対象: 外国人CTCL患者

- 海外臨床試験(005試験)において1例(女性・80歳代)で本剤との因果関係が否定できないGrade 3の貧血が認められ、本剤の投与が中止されています。本剤は第31日まで投与されていましたが、貧血は第43日目に認められ、投与中止後1日で回復しました。

#### 国内臨床試験(089試験)

症例数	発現例数	Grade
10例	2例(20.0%)	Grade 2以下: 2例(20.0%) Grade 3以上: 0例(0.0%)

投与量: 400mg/日 対象: 日本人CTCL患者

#### 使用成績調査

症例数	発現例数	Grade
206例	23例(11.17%)	Grade 3以上: 11例(5.34%)

※海外臨床試験、国内臨床試験及び使用成績調査ともに死亡例は認められていません。

### ● 対策

#### 【本剤投与中】

定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行う

#### 【異常が認められた場合】

減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う

#### 【患者さんへの指導】

息切れや動悸、失神などがみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導する

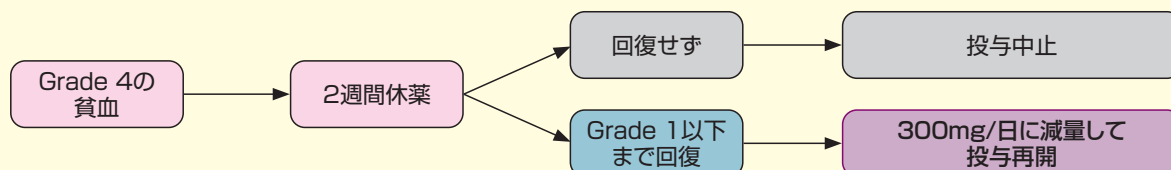
## ● 対処法

- Grade 4の貧血が認められた場合は、下記の海外001試験での休薬基準を目安にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。Grade 3の貧血については休薬は必須ではありません。

### 海外臨床試験(001試験)における貧血発現時の休薬基準

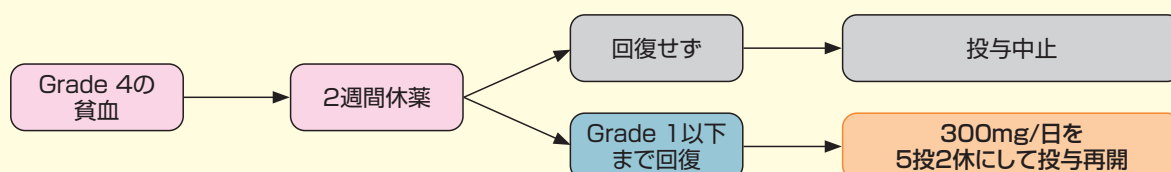
#### 初回発現時

Grade 4の貧血が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、1段階減量(300mg/日)して投与を再開する。



#### 投与再開後の再発時

Grade 4の貧血が認められた場合は、再度Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、もう1段階減量(300mg/日を5投2休)して投与を再開する。



- 必要に応じて、赤血球輸血を考慮してください。

参考文献：厚生労働省、「輸血療法の実施に関する指針」(2020)及び「血液製剤の使用指針」(平成31年3月)

### 参考 CTCAE v.5.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L;輸血を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡

LLN: (施設)基準値下限

## 3.4 脱水症状

### ● 発現状況(頻度)

#### 海外臨床試験(001試験+005試験)

症例数	発現例数	Grade
86例	1例(1.2%)	Grade 2以下: 1例(1.2%)

投与量: 400mg/日 対象: 外国人CTCL患者

- 海外臨床試験(001試験、005試験)とは異なる海外初期臨床試験において、脱水症状が高頻度に発現しました。以降の臨床試験では、1日2リットル以上の水分を摂取するよう患者指導がなされ、001試験及び005試験の400mg/日投与例においては、脱水が認められたのは1例で、Grade 2以下でした。胃腸障害発現時のみならず、その回復後に脱水症状を発現した症例も認められており、注意が必要です。

#### 国内臨床試験(089試験)

症例数	発現例数
10例	0例(0.0%)

投与量: 400mg/日 対象: 日本人CTCL患者

#### 使用成績調査

症例数	発現例数	Grade
206例	9例(4.37%)	Grade 3以上: 3例(1.46%)

- 使用成績調査において、脱水を発現した9例中8例に食欲減退、悪心、嘔吐、下痢などの脱水の原因となる可能性のある事象の併発または前駆症状が認められました。

### ● 対策

#### 【本剤投与中】

必要に応じて、**補液、電解質補充**等を行う。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  
米国では、「添付文書」及び「患者向け医薬品情報」で「1日2リットル以上の水分摂取」が推奨されています。

#### 【異常が認められた場合】

**嘔吐、下痢**等の胃腸障害が認められた場合は、必要に応じて**制吐剤**あるいは**止瀉薬**を投与する  
本剤の投与による脱水症状発症の原因は不明ですが、推測される1つの原因として胃腸障害が考えられます。

#### 【患者さんへの指導】

過度の**嘔吐**又は**下痢**が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導する

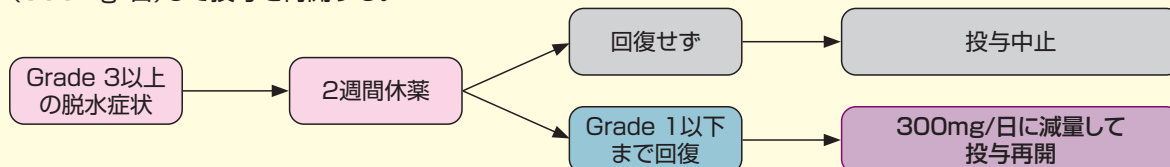
## ● 対処法

- Grade 3以上の脱水症状が認められた場合は、下記の海外001試験での休薬基準を目安にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。

### 海外臨床試験(001試験)における脱水症状発現時の休薬基準

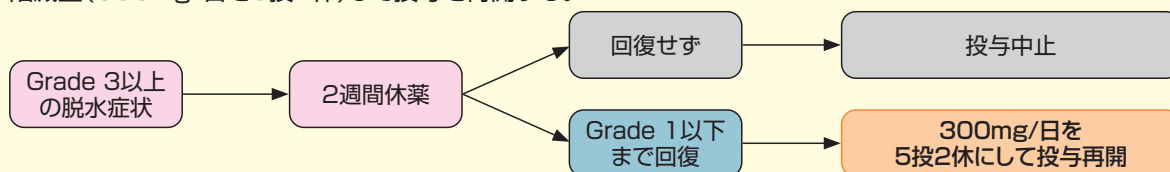
#### 初回発現時

Grade 3以上の脱水症状が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、1段階減量(300mg/日)して投与を再開する。



#### 投与再開後の再発時

Grade 3以上の脱水症状が認められた場合は、再度Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、もう1段階減量(300mg/日を5投2休)して投与を再開する。



- 必要に応じて、補液、電解質補充を考慮してください。

### 参考 CTCAE v.5.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脱水	経口水分補給の増加を要する；粘膜の乾燥；皮膚ツルゴールの低下	静脈内輸液を要する	入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

### 参考 制吐剤・止瀉薬の投与について

#### ■ 制吐剤

海外臨床試験2試験で、再発・難治性のCTCL患者111例中、本剤(400mg/日)が投与された86例において、10例(11.6%)にGrade 3未満の嘔吐が認められました。米国のNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis(v.2.2025)において、本剤の催吐性リスクは最小度～軽度に分類されていますが、必要に応じて制吐剤の投与を考慮してください。具体的には、本邦で広く投与されているデキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の投与を検討してください。また、メクロプラミドあるいはプロクロルペラジンなどもオプションの一つとなります。

参考文献：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis: v.2.2025  
制吐薬適正使用ガイドライン(第3版)：日本癌治療学会；2023、改訂(2023年10月)

#### ■ 止瀉薬

海外臨床試験2試験で、再発・難治性のCTCL患者111例中、本剤(400mg/日)が投与された86例において、40例(46.5%)にGrade 3未満の下痢が認められました。海外臨床試験では、Grade 3以上の下痢が認められた場合あるいは主治医が必要と判断した場合に、Grade 1以下に回復するまで休薬が行われました。初回投与時における止瀉薬の予防的投与は行われず、Grade 2以上の下痢が認められた場合に止瀉薬が投与されました。Grade 2以上の下痢が認められた場合は、ロペラミドなどの止瀉薬の投与及び休薬を必要に応じて考慮してください。

参考文献：Duvic M, et al.: *Blood.*, 109(1): 31, 2007  
Benson III AB, et al.: *J Clin Oncol.*, 22(14): 2918, 2004

## 3.5 高血糖

### ● 発現状況(頻度)

#### 海外臨床試験(001試験+005試験)

症例数	発現例数	Grade
86例	4例(4.7%)	Grade 2以下: 4例(4.7%)

投与量: 400mg/日 対象: 外国人CTCL患者

- 本剤400mg/日が投与された外国人CTCL患者86例(001試験+005試験)において認められた臨床検査値の異常変動において、血中ブドウ糖増加は最も多く認められた有害事象(因果関係なしを含む)でした。

#### 国内臨床試験(089試験)

症例数	発現例数	Grade
10例	3例(30.0%)	Grade 2以下: 3例(30.0%)

投与量: 400mg/日 対象: 日本人CTCL患者

#### 使用成績調査

症例数	発現例数	Grade
206例	15例(7.28%)	Grade 3以上: 8例(3.88%)

- 使用成績調査において、高血糖(血中ブドウ糖増加)は15例16件発現しました。その内訳は、高血糖11件、血中ブドウ糖増加5件でした。

### ● 対策

#### 【本剤投与前・投与開始後】

定期的に**血糖値**の測定を行う。また、投与開始前に血糖値を適切にコントロールしておく

#### 【本剤投与中】

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止など適切な処置を行う

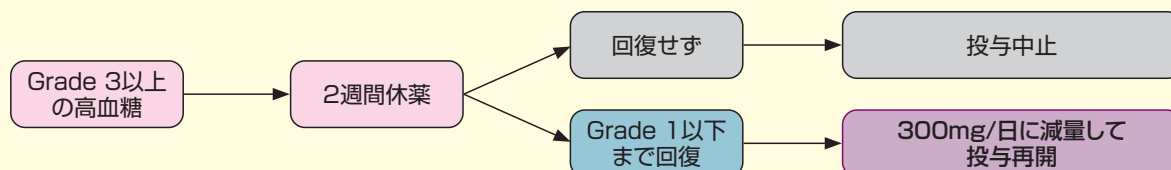
## ● 対処法

- Grade 3以上の高血糖が認められた場合は、下記の海外001試験での休薬基準を目安にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。

### 海外臨床試験(001試験)における高血糖発現時の休薬基準

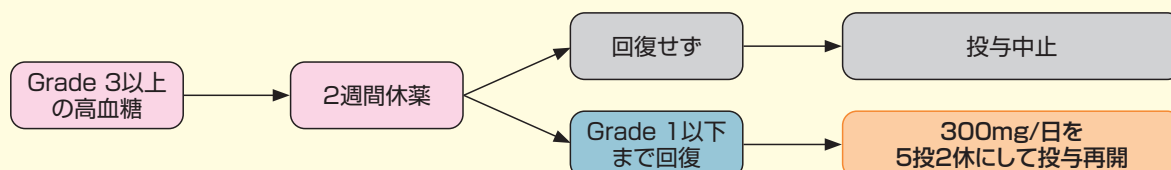
#### 初回発現時

Grade 3以上の高血糖が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、1段階減量(300mg/日)して投与を再開する。



#### 投与再開後の再発時

Grade 3以上の高血糖が認められた場合は、再度Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、もう1段階減量(300mg/日を5投2休)して投与を再開する。



- 必要に応じて、血糖降下薬の投与を考慮してください。

### 参考 CTCAE v.5.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高血糖	血糖値がベースラインを超える、内科的治療を要さない	糖尿病に対する日常管理の変更を要する；経口血糖降下薬を要する；糖尿病の精密検査を要する	インスリン療法を要する；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

ULN：(施設)基準値上限

## 3.6 腎不全

### ● 発現状況(頻度)

#### 海外臨床試験(001試験+005試験)

症例数	発現例数	
86例	腎不全： 0例(0.0%)	血中クレアチニン増加： Grade 2以下：11例(12.8%)

投与量：400mg/日 対象：外国人CTCL患者

- 固形癌患者を対象とした海外臨床試験において、ポリノスタット(第1～3日に1日2回300mg、3週毎)、ペメトレキセド(第3日に500mg/m<sup>2</sup>、3週毎)、シスプラチン(第3日に75mg/m<sup>2</sup>、3週毎)を併用投与した前立腺癌の1例で、本剤の投与開始から13日目にGrade 4の腎不全が認められました。腎不全との因果関係が「多分関係あり」とされた被疑薬は、ポリノスタット、シスプラチン、ゾレドロン酸(第3日に投与されていた)であった。なお、本症例は本剤の投与開始から15日目に試験治療との因果関係が「確実になし」とされたGrade 5の肺炎によって死亡しています。

#### 国内臨床試験(089試験)

症例数	発現例数	
10例	腎不全： 0例(0.0%)	血中クレアチニン増加： Grade 2以下：4例(40.0%)

投与量：400mg/日 対象：日本人CTCL患者

#### 使用成績調査

症例数	発現例数	Grade
206例	46例(22.33%)	Grade 3以上：9例(4.37%)

- 使用成績調査において、腎及び尿路障害は46例46件発現しました。その内訳は、腎障害22件、腎不全19件、急性腎不全3件、腎機能障害2件でした。また、発現時期等には特定の傾向は認められませんでした。

### ● 対策

#### 【本剤投与中】

定期的に**血清クレアチニン**を含む血液生化学検査を行うとともに、観察を十分に行う

#### 【異常が認められた場合】

減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う

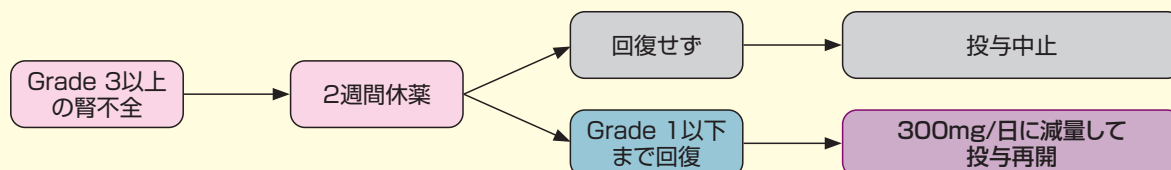
## ● 対処法

- Grade 3以上の腎不全が認められた場合は、下記の海外001試験での休薬基準を目安にして、休薬、減量又は投与中止の判断を行ってください。

### 海外臨床試験(001試験)における腎不全発現時の休薬基準

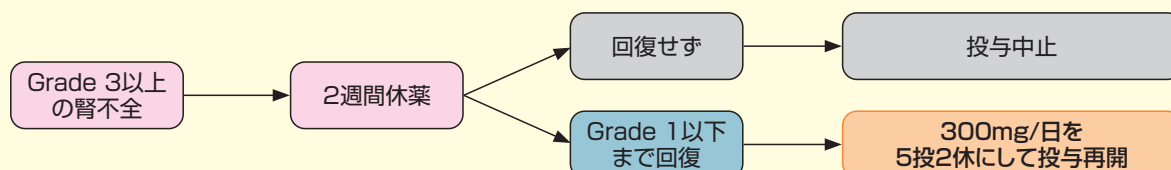
#### 初回発現時

Grade 3以上の腎不全が認められた場合は、Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、1段階減量(300mg/日)して投与を再開する。



#### 投与再開後の再発時

Grade 3以上の腎不全が認められた場合は、再度Grade 1以下に回復するまで最大2週間休薬し、もう1段階減量(300mg/日を5投2休)して投与を再開する。



### 参考

CTCAE v.5.0-JCOG(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
慢性腎臓病	GFR推定値またはクレアチンクリアランスが<LLN-60mL/min/1.73m <sup>2</sup> または蛋白尿が2+; 蛋白/クレアチニン比>0.5	GFR推定値またはクレアチンクリアランスが59-30mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	GFR推定値またはクレアチンクリアランスが<30-15mL/min/1.73m <sup>2</sup>	GFR推定値またはクレアチンクリアランスが<15mL/min/1.73m <sup>2</sup> ; 人工透析/腎移植を要する	死亡

#### 4. 効能又は効果

皮膚T細胞性リンパ腫

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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。

# 4. 投与に際しての注意事項

## 4.1 対象患者の選択

### ● 効能又は効果

皮膚T細胞性リンパ腫

### ● 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]

#### 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す。

- ・ 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、5. Q&A Q1 (p.33)をご参照ください。また、関連する内容として、Q2～5 (p.33～34)もご参照ください。

### ● 投与禁忌の患者

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者、重度の肝障害患者

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]

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ます。したがってこれらの患者には本剤の投与は行わないでください。

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の肝障害患者(総ビリルビン値>施設基準値上限の3倍)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ました。

参考文献: Ramalingam SS, et al.: *J Clin Oncol.*, 28(29): 4507, 2010

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

## ● 特定の背景を有する患者

静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者、軽度及び中等度の肝障害患者、糖尿病又はその疑いのある患者

### 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 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]

#### 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]

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)が認められています。国内089試験では、静脈血栓塞栓症の発現は認められませんが、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ってください。

9.1.2 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した。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、慎重に行ってください。

9.3 肝障害患者を対象として米国NCIIにより実施された海外臨床試験(075試験)結果に基づき、軽度及び中等度肝障害患者<sup>注)</sup>に対する本剤の最大耐用量を設定しています。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してください。

参考文献: Ramalingam SS, et al.: *J Clin Oncol.*, 28(29): 4507, 2010

注)「投与禁忌の患者」参考参照

参考

肝障害患者を対象とした第I相試験の結果(075試験：海外臨床試験)

米国National Cancer Institute(NCI)により、肝機能\*の異なる固形がん患者を対象とした第I相試験(075試験)が実施されました。①薬物動態パラメータ、②用量制限毒性、③最大耐用量は以下のとおりでした。なお、重度の肝障害患者への投与は禁忌とされています。 \*肝機能はNCI-ODWG基準により分類

①肝機能の異なる固形がん患者における薬物動態パラメータ(ポリノスタット400mg単回経口投与)

肝機能	n	C <sub>max</sub> (μM)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (ht)	AUC <sub>0-∞</sub> (μM・hr)	CL <sub>APP</sub> <sup>†</sup> (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

†経口投与時の血清クリアランス

平均±標準偏差

②肝機能別の用量制限毒性

用量	軽度	中等度	重度
100mg/日	—	—	1/6 Grade 4血小板減少 1例
200mg/日	—	1/6 Grade 4血小板減少 1例	2/2 Grade 4血小板減少 2例
300mg/日	2/7 Grade 4血小板減少 1例 Grade 3下痢及び脱水 1例	2/4 Grade 4血小板減少 2例	—
400mg/日	1/5 Grade 4血小板減少 1例	—	—

③肝機能別の最大耐用量

軽度肝障害	300mg/日
中等度肝障害	200mg/日
重度肝障害*	100mg/日

\*重度肝障害への投与は禁忌です。

Reprinted with Permission. ©American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Ramalingam S, et al: J Clin Oncol Vol. 28, 2010: 4507-4512.

4. 効能又は効果  
皮膚T細胞性リンパ腫

## ● 本剤投与に伴いリスクが予想される患者

### (1) 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦

#### 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 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。[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。

9.4 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ます。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ます。

9.5 動物実験において、本剤の胎盤通過が認められています[ウサギ:150mg/kg/day、ラット:15及び50mg/kg/day(いずれもAUC<sub>0-24</sub>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ませんが、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ます。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ます。

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してください。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ってください。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ってください。

9.6 本剤の乳汁への移行は確認されていませんが、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ってください。

### (2) 小児

#### 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 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。

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ませんので小児等へ投与する場合は十分注意してください。

### (3) 高齢者

#### 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 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。

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ってください。

## 4.2 患者又は家族への説明と同意

治療を開始するにあたっては、患者又はその家族に対して、本剤の投与による有効性及び危険性について十分に説明し、必ず同意を取得してください。

本剤の投与によって発現する可能性のある副作用については、十分に説明を行ってください。（「3. 重大な副作用とその対策」参照）

### 参考 患者向け資料

説明にあたっては、以下の患者向け資料をご活用ください。



## 4.3 適正使用基準

本剤の投与に際しては症例の選択を慎重に行い、投与前には必ず臨床検査を実施し、可能な限り、下記の基準を満たしていることを確認してください。

### 適正使用の目安

	検査項目	適正使用基準	慎重投与
全身	Performance Status(PS)	PS 0~2	PS 3
肝機能	総ビリルビン (mg/dL)	≤ULN	≤ULN×3*
	AST(IU/L)	≤100	≤150
	ALT(IU/L)		肝転移を有する場合：≤200
腎機能	クレアチニン(mg/dL)	≤ULN	≤2.0
膵機能	血糖(空腹時)(mg/dL)	≤160	≤200
血液機能	好中球数(/mm <sup>3</sup> )	≥1,500	≥1,000
	血小板数(/mm <sup>3</sup> )	≥10万	≥7.5万
	ヘモグロビン(g/dL)	≥10.0	≥8.0
凝固機能	D-ダイマー(μg/mL)	≤1.0	≤4.0

\*減量投与の必要性をご検討ください。 ULN：(施設)基準値上限

### 適正使用のためのチェックリスト

適正使用の目安の確認にあたっては、以下の資料をご活用ください。

医療関係者用

商品名 処方薬医薬品 (は薬-医師等の処方により使用する) 抗癌性腫瘍剤 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

ボリノスタットカプセル

### 適正使用のためのチェックリスト

ゾリンザ®の適正使用のために、本チェックリストをご用意いたしました。適応患者の選択の際に本チェックリストをご活用ください。

MSD

### ゾリンザ®「適正使用のためのチェックリスト」

診療科	医師名	記載日	年 月 日
患者イニシャル	姓( )名( )	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 年齢 歳 カルテ番号
対象	<input type="checkbox"/> 皮膚増殖性リンパ腫 <input type="checkbox"/> 高状態肉腫 <input type="checkbox"/> セザリ-症候群 <input type="checkbox"/> その他( )		

施設又は施設に勤務する診療(電子表)

1) 「臨床成績」の項の内容を熟読し、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ってください。  
2) 本剤以外の治療の有効性についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行ってください。  
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ません。

**投与に際して**

同意の取得 はい 本人 家族 年 月 日

「服用のてびき」の説明 はい 本人 家族

投与開始予定日 年 月 日

**禁忌**

次の項目の「はい」に全てチェックがある場合のみ投与可能です。

はい 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
はい 重度の肝障害患者

**服用薬の確認**

「はい」にチェックがある場合は併用注意です。患者さんの状態を十分観察しながら慎重に投与してください。

はい はい 抗マブ-系抗凝薬：ワルファリン  
はい はい 抗血小板薬：バルプロ酸

**適正使用の目安**

実測値をご記入の上、該当する「はい」でチェックしてください。適正使用基準に回復するまで投与を中断することが望ましく、本剤の投与を必要とする場合には投与開始時は頻回(例：1, 2, 4, 6, 8週目)に検査し、慎重に観察しながら投与してください。

(臨床検査実施日： 年 月 日) ULN：(施設)基準値上限

検査項目	実測値	適正使用基準	慎重投与
全身	Performance Status (PS)	( )	<input type="checkbox"/> PS 0~2 <input type="checkbox"/> PS 3
肝機能	総ビリルビン (mg/dL)	( )	<input type="checkbox"/> ≤ULN <input type="checkbox"/> ≤ULN×3*
	AST (IU/L)	( )	<input type="checkbox"/> ≤150
	ALT (IU/L)	( )	<input type="checkbox"/> ≤100 肝転移を有する場合 <input type="checkbox"/> ≤200
腎機能	クレアチニン (mg/dL)	( )	<input type="checkbox"/> ≤ULN <input type="checkbox"/> ≤2.0
膵機能	血糖(空腹時) (mg/dL)	( )	<input type="checkbox"/> ≤160 <input type="checkbox"/> ≤200
血液機能	好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	( )	<input type="checkbox"/> ≥1,500 <input type="checkbox"/> ≥1,000
	血小板数 (/mm <sup>3</sup> )	( )	<input type="checkbox"/> ≥10万 <input type="checkbox"/> ≥7.5万
	ヘモグロビン (g/dL)	( )	<input type="checkbox"/> ≥10.0 <input type="checkbox"/> ≥8.0
凝固機能	D-ダイマー (μg/mL)	( )	<input type="checkbox"/> ≤1.0 <input type="checkbox"/> ≤4.0

\*減量投与の必要性をご検討ください。

MSD

## 4.4 用法及び用量

### ● 用法及び用量

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

### ● 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]

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ます。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ません。

参考文献：Gardner JM, et al.: *J Am Acad Dermatol.*, 61(1): 112, 2009

Steinhoff M, et al.: *J Am Acad Dermatol.*, 58(5 Suppl 1): S88, 2008

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ます。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ってください。

**参考** 食事の影響

固形がんを対象とした海外第I相試験において、食事(高脂肪食)により、本剤の $t_{max}$ は遅延し、 $AUC_{0-\infty}$ は1.38倍程度上昇し、 $C_{max}$ には顕著な変化は認められませんでした。以上から、本剤のPKが食事による影響を受ける可能性は否定できないものの、CTCL患者を対象とした国内外の臨床試験(089試験、001試験及び005試験)で食後投与と設定されていたことを考慮し、本剤の用法を食後経口投与と設定しました。

**参考** 本剤投与中に定期的なモニタリングが推奨される検査項目

- 脱水症状、電解質異常、腎不全に対して  
Na、Cl、K、Mg、BUN、クレアチニン
- 高血糖に対して  
血糖値
- 血小板減少症、貧血、血液毒性に対して  
Plt、RBC、Hb、Ht、WBC、Differential WBC (Neutro、Lympho、Mono)
- 肺塞栓症・深部静脈血栓症に対して(p.5参照)  
D-ダイマー、FDP

4. 効能又は効果  
皮膚T細胞性リンパ腫

## 4.5 副作用による休薬及び減量

海外001試験では、下記の基準で休薬の判断を行いました。

- Grade 4の血小板減少症あるいは貧血の発現時
- 血小板減少症・貧血を除くGrade 3～4の有害事象発現時
- 主治医の判断

- ・ 休薬は、原因となった有害事象がGrade 1以下に回復するまで継続しました。
- ・ ポリノスタットに起因する有害事象により休薬した場合、回復後は1日1回300mgに減量して投与を再開しました。
- ・ 2度目の休薬を行った場合は、1日1回300mgを5日間投与し、2日間休薬の投与スケジュールにて投与を再開しました。

参考文献: Olsen EA, et al.: *J Clin Oncol.*, 25(21): 3109, 2007

### ゾリンザ®の用法及び用量

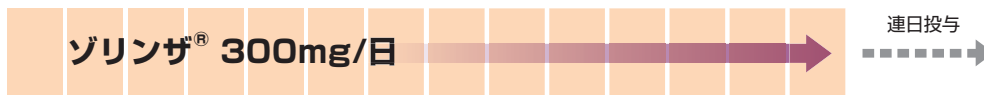
ゾリンザ®は通常、成人には1日1回400mgを食後経口投与します。



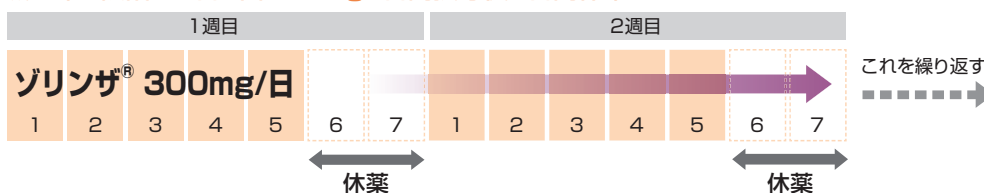
### 【減量投与時】

投与量の変更は、下記に示した方法に従って実施します。

減量第1段階：1日1回300mg



減量第2段階：1日1回300mg5日間投与後2日間休薬



**参考** 休薬・再開の目安

項目	休薬の目安	再開の目安
血栓塞栓症	内科的治療を要する ・血栓症(合併症のない肺静脈血栓症) ・心内動脈血栓症	回復
血小板減少	血小板数： $<2.5$ 万/mm <sup>3</sup>	血小板数： $\geq 7.5$ 万/mm <sup>3</sup>
貧血	・生命を脅かす ・緊急処置を要する	ヘモグロビン： $\geq 10.0$ g/dL
脱水	・24時間以上の静脈内輸液を要する ・入院	経口での水分補給でコントロール可能
高血糖	空腹時血糖： $>250$ mg/dL	空腹時血糖： $\leq 160$ mg/dL
腎不全	クレアチニン： $>4.0$ mg/dL	クレアチニン： $\leq 2.0$ mg/dL
総ビリルビン	$>3.0$ mg/dL	$\leq 1.5$ mg/dL
好中球数	$<1,000$ /mm <sup>3</sup>	$\geq 1,500$ /mm <sup>3</sup>
AST ALT	$>200$ IU/L	$\leq 120$ IU/L
その他	Grade 3以上	Grade 1以下

## 4.6 臨床検査のスケジュール

本剤の投与開始後は、可能な限り、下記のスケジュールで臨床検査を実施してください。

### 臨床検査のスケジュール

	投与前	投与開始後2ヵ月間								3ヵ月以降	
		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	3ヵ月	4ヵ月
臨床検査	●	△	●		●		●		●	●	●
臨床症状	●	臨床症状、全身状態の変化について問診									

△：慎重投与の場合に追加

- ・ 投与開始後の2ヵ月間は2週に1回、その後は1ヵ月に1回、臨床検査を実施し、患者の状態を確認してください。
- ・ 慎重投与に該当する場合は、投与開始後1週目にも臨床検査を実施し、患者の状態を確認してください。
- ・ 臨床検査のほかにも、血栓塞栓症・脱水などの症状や、食欲不振・倦怠感の有無などに関する問診を実施し、患者の状態を確認してください。

## 4.7 薬物相互作用

### ● 併用注意の薬剤

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

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ますので、本剤と併用する際はPT及びINRを注意深くモニターしてください。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; <math><25,000/\text{mm}^3</math>)の血小板減少があらわれたとの報告がありますので、本剤との併用は避けてください。

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

# 5. Q & A

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、巻末のDIページをご参照ください。

**Q1** 臨床試験によりゾリンザ®が投与され奏効が得られているStageや病型はどのようなものですか？

**A** 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は下記の通りです。なお、海外001試験に実際に組み入れられた患者はStage IB以上でしたが、Stage IIB以上を主要解析対象としました。

●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 (13 例)	海外 001 試験 (74 例)	国内 089 試験 (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	—

●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 (13 例)	海外 001 試験 (74 例)	国内 089 試験 (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	—

投与が推奨される対象患者層については、4.1 対象患者の選択「投与対象患者」(p.21)をご参照ください。なお、海外のCompassionate Use試験(042試験)では、菌状息肉症とセザリ－症候群以外のCTCLの病型に対してもゾリンザ®が投与されています。

**Q2** Stage II A以下の患者に対してゾリンザ®を投与してもよいですか？

**A** 国内089試験、海外001試験、海外005試験の結果を考慮すると、ゾリンザ®の有効性及び安全性が検討されているのはStage IIB以上であり、Stage IIA以下の症例に対する使用経験は乏しいため、投与は推奨されません。Stage IIA以下の患者に対しては、本邦の診療ガイドラインである『皮膚がん診療ガイドライン第4版皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2025』(日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会ほか)を基に、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ってください。

**Q3** 治療歴が局所療法<sup>注)</sup>のみの患者に対してゾリンザ®を投与してもよいですか？

**A** 全身療法の治療歴のない患者に対するゾリンザ®の使用経験は少なく、投与は推奨されません。全身療法の治療歴のない患者に対しては、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ってください。

注)PUVA療法をはじめとする光線療法、放射線療法、ステロイド外用療法など

#### Q4 皮膚以外の病変を呈する患者に対してゾリンザ®は有効ですか？

**A** 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)を有する患者に奏効が認められています。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ません。なお、海外001試験に組み入れられたセザリー患者30例のうち、ベースラインでのセザリー細胞数が計測できなかった3例を除いた27例において、51.9%(95%信頼区間[31.9%, 71.3%])でセザリー細胞数がベースラインから25%以上減少しました。

#### Q5 皮膚原発のHTLV-1陽性成人T細胞白血病/リンパ腫患者に対してゾリンザ®を投与してもよいですか？

**A** 皮膚原発のHTLV-1陽性成人T細胞白血病/リンパ腫患者に対するゾリンザ®の使用経験はなく、投与は推奨されません。

#### Q6 ゾリンザ®と他の薬物療法を併用してもよいですか？

**A** CTCL患者への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ます。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ません。

参考文献: Gardner JM, et al.: *J Am Acad Dermatol.*, 61(1): 112, 2009  
Steinhoff M, et al.: *J Am Acad Dermatol.*, 58(5 Suppl 1): S88, 2008

#### Q7 ゾリンザ®と局所療法を併用してもよいですか？

**A** ゾリンザ®と局所療法との併用を検討した臨床データはありません。局所療法が適用となる患者に対しては、ゾリンザ®の投与は推奨されません。

#### Q8 肝機能障害を有する患者にゾリンザ®を投与してもよいですか？

**A** 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<sup>注)</sup>重度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ました。また、軽度及び中等度<sup>注)</sup>の肝障害患者に対する最大耐用量を「用法及び用量に関連する注意」に記載しました。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ため、軽度及び中等度の肝障害患者に本剤を投与する場合は、慎重に行ってください。

注)4.1 対象患者の選択「投与禁忌の患者」「特定の背景を有する患者」参考(p.21~23)参照

## Q9 腎機能障害を有する患者にゾリンザ<sup>®</sup>を投与してもよいですか？

**A** ゾリンザ<sup>®</sup>の腎障害患者に対する有効性及び安全性は確立していません。ただし、ポリノスタットの大部分は代謝によって消失することが明らかになっており、尿中には主に代謝物として排泄され、未変化体としての排泄はわずか(投与量の1%未満)であることが確認されています。一方で、国内外の臨床試験において、約半数の患者で腎機能に関連する臨床検査値異常がみられていることから、腎障害患者に本剤を投与する場合は定期的なモニタリング<sup>注1)</sup>を行うことが推奨されます。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ってください<sup>注2)</sup>。

注1)Q13参照

注2)4.4 用法及び用量(p.27)参照

## Q10 ゾリンザ<sup>®</sup>の長期安全性に関する情報はありますか？

**A** ゾリンザ<sup>®</sup>は、CTCL患者を対象とした長期投与試験は実施していません。米国の市販後データでは、2006年10月6日から2009年9月30日にかけて本剤400mgを1日1回投与された推定患者2,053例のうち、136件の自発報告が確認され、このうち重篤な有害事象は47件でした。本剤の投与期間が6ヵ月以上の患者についての自発報告は4件で、このうち2件が重篤な有害事象でした。

更に、CTCL患者を対象とした使用成績調査において、本剤の投与期間が360日以上であった症例は、安全性評価対象206例中23例(11.17%)で、23例中22例(95.65%)で副作用が認められました。発現した主な副作用は、下痢、好酸球性蜂巣炎、血小板数減少の3件(13.0%)でした。本剤の投与期間が360日未満に発現した副作用と比較し、長期投与に伴って発現リスクが上昇する事象は認められませんでした。

## Q11 ゾリンザ<sup>®</sup>はQTc間隔に影響を与えますか？

**A** 他のHDAC阻害剤(ロミデプシン)の投与によりQTc間隔の延長が報告されています。再発又は難治性の進行がん患者25例を対象とした海外第I相試験において、本剤の臨床用量を超える800mgを単回投与し、集中的にECGをモニタリングしてQTcFを評価したところ、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を超えませんでした。本試験では陽性対照は用いていないことから、試験結果からは本剤のQTc間隔への影響を完全に否定することはできません。

- |   |
|---|
| <p>4. 効能又は効果<br/>皮膚T細胞性リンパ腫</p> <p>6. 用法及び用量<br/>通常、成人にはポリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> |
|---|

**Q12** ゾリンザ®の投与例に溶血が認められることはありますか？

**A** NCI主導による臨床試験において、脳幹神経膠腫患者に対する本剤300mg/m<sup>2</sup>投与により、Grade 1の溶血が1例に認められたことが報告されています。また、CTCL患者に対する国内089試験において、本剤が投与された10例中、高ビリルビン血症が3例、ヘモグロビン尿が1例に認められていました。なお、CTCL患者を対象とした使用成績調査では、溶血性貧血が1例認められました。定期的に血液検査を実施するなど患者の観察を十分に行い、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ってください。

**Q13** 検査はどのくらいの頻度で行えばよいですか？

**A** 海外001試験では、投与開始後の2ヵ月間は隔週ごとに患者を来院させ、検査・観察を行い、その後は患者の追跡を4週間に1回行っています。また、米国の添付文書でも、最初の2ヵ月間は2週ごと、以降は1ヵ月ごとに患者をモニターすることが規定されています。患者の来院時には注意深くモニタリングしてください。

**Q14** ゾリンザ®の服用のタイミングはいつですか？

**A** ゾリンザ®の用法は、1日1回食後経口投与です。空腹時にゾリンザ®を投与すると、食後投与に比べて曝露量が低下する可能性があります。食事の影響については、4.4 用法及び用量「用法及び用量」(p.27～28)もご参照ください。

**Q15** ゾリンザ®を飲み忘れた時の対応は？

**A** ゾリンザ®を飲み忘れたことに気づいた場合は、すぐに飲み忘れた分を服用し、次回以降はできる限り同じ時間帯の食後へと服用時間を変更するよう患者に指導してください。1日のうちに2回服用せず、服用の間隔は12時間以上あけてから服用するよう患者に指導してください。

# 〈参考〉副作用発現状況

## 1 国内臨床試験における副作用発現状況

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(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められました。主な副作用は、血小板減少症が8例(80.0%)、悪心が6例(60.0%)、倦怠感が5例(50.0%)、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(40.0%)、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(30.0%)、下痢、頭痛、高血圧、発熱、貧血、疲労及び腎機能障害が各2例(20.0%)でした。〔国内臨床試験(089試験)終了時〕

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 副作用発現頻度 副作用*1	n=10			
	全Grade*2		100.0%	
	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
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

## 2 海外臨床試験における副作用発現状況

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)が認められました。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%)でした。〔承認時〕

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<sup>\*1</sup>)における副作用別発現頻度一覧

被験者数	400mg 1日1回連続投与 (n=86)			
	n=80		93.0%	
	全Grade <sup>*3</sup>		Grade 3~5 <sup>*3</sup>	
副作用 <sup>*2</sup>	n	%	n	%
	<b>血液及びリンパ系障害</b>			
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
橈円赤血球症	1	1.2	0	0.0
<b>心臓障害</b>				
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
<b>内分泌障害</b>				
甲状腺機能低下症	1	1.2	0	0.0
<b>眼障害</b>				
眼乾燥	1	1.2	0	0.0
<b>胃腸障害</b>				
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
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>				
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
<b>感染症及び寄生虫症</b>				
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
<b>臨床検査</b>				
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

\*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ました。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<sup>2</sup>/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きました。

\*2 MedDRA/J ver.12.0

\*3 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試験<sup>\*1</sup>)における副作用別発現頻度一覧(続き)

被験者数	400mg1日1回連続投与 (n=86)			
	全Grade <sup>*3</sup>		Grade 3~5 <sup>*3</sup>	
	n	%	n	%
副作用 <sup>*2</sup>				
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
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

被験者数	400mg1日1回連続投与 (n=86)			
	全Grade <sup>*3</sup>		Grade 3~5 <sup>*3</sup>	
	n	%	n	%
副作用 <sup>*2</sup>				
感覚鈍麻	1	1.2	0	0.0
振戦	1	1.2	0	0.0
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
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ました。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<sup>2</sup>/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きました。

\*2 MedDRA/J ver.12.0

\*3 CTCAE ver.3.0

### 3 使用成績調査における副作用発現状況

CTCL患者を対象に、国内製造販売後の使用実態下で実施された使用成績調査において、安全性評価対象206例中187例(90.8%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められました。主な副作用は、血小板数減少107例(51.9%)、悪心46例(22.3%)、食欲減退38例(18.4%)、血中クレアチニン増加33例(16.0%)、味覚異常29例(14.1%)、下痢25例(12.1%)、貧血及び倦怠感の各23例(11.2%)、腎機能障害及び白血球数減少の各22例(10.7%)でした。(調査終了時)

CTCL患者を対象とした使用成績調査における副作用別発現頻度一覧

安全性評価対象例数	n=206			
	n=187		90.78%	
	全Grade*2		Grade 3~5*2	
副作用*1	n	%	n	%
<b>感染症および寄生虫症</b>				
口角口唇炎	1	0.49	0	0.00
蜂巣炎	1	0.49	0	0.00
サイトメガロウイルス感染	1	0.49	0	0.00
帯状疱疹	5	2.43	5	2.43
膿痂疹	1	0.49	1	0.49
感染	1	0.49	1	0.49
食道カンジダ症	1	0.49	0	0.00
口腔カンジダ症	2	0.97	0	0.00
耳下腺炎	2	0.97	0	0.00
肺炎	1	0.49	1	0.49
腎盂腎炎	1	0.49	1	0.49
敗血症	4	1.94	4	1.94
皮膚感染	1	0.49	0	0.00
尿路感染	1	0.49	1	0.49
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	0.49	1	0.49
細菌感染	1	0.49	1	0.49
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
貧血	23	11.17	11	5.34
播種性血管内凝固	1	0.49	1	0.49
好酸球増加症	1	0.49	0	0.00
溶血性貧血	1	0.49	0	0.00
白血球減少症	2	0.97	2	0.97
リンパ球減少症	1	0.49	1	0.49
好中球減少症	1	0.49	1	0.49
汎血球減少症	4	1.94	3	1.46
血小板減少症	12	5.83	9	4.37
骨髄機能不全	2	0.97	1	0.49
<b>代謝および栄養障害</b>				
脱水	9	4.37	3	1.46
糖尿病	3	1.46	3	1.46
葉酸欠乏	1	0.49	0	0.00
高血糖	11	5.34	6	2.91
高カリウム血症	2	0.97	0	0.00
高ナトリウム血症	1	0.49	0	0.00
高尿酸血症	2	0.97	0	0.00
低アルブミン血症	1	0.49	0	0.00
低クロール血症	1	0.49	1	0.49

\*1 MedDRA/J ver.18.1

\*2 CTCAE ver.4.0

副作用*1	全Grade*2		Grade 3~5*2	
	n	%	n	%
低カリウム血症	11	5.34	7	3.40
低ナトリウム血症	2	0.97	2	0.97
食欲減退	38	18.45	8	3.88
高クレアチニン血症	1	0.49	0	0.00
<b>精神障害</b>				
不眠症	2	0.97	0	0.00
<b>神経系障害</b>				
意識変容状態	1	0.49	0	0.00
浮動性めまい	5	2.43	0	0.00
味覚異常	29	14.08	0	0.00
頭痛	4	1.94	0	0.00
感覚鈍麻	2	0.97	0	0.00
味覚減退	4	1.94	0	0.00
筋痙直	1	0.49	0	0.00
末梢性ニューロパチー	3	1.46	1	0.49
ヘルペス後神経痛	1	0.49	1	0.49
傾眠	1	0.49	0	0.00
<b>眼障害</b>				
眼瞼浮腫	1	0.49	0	0.00
<b>耳および迷路障害</b>				
聴力低下	1	0.49	0	0.00
<b>心臓障害</b>				
不整脈	1	0.49	0	0.00
心筋梗塞	1	0.49	1	0.49
頻脈	1	0.49	0	0.00
左室肥大	1	0.49	0	0.00
<b>血管障害</b>				
高血圧	4	1.94	2	0.97
血栓性静脈炎	1	0.49	1	0.49
血栓症	1	0.49	0	0.00
深部静脈血栓症	6	2.91	1	0.49
塞栓症	1	0.49	1	0.49
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
窒息	1	0.49	1	0.49
誤嚥性肺炎	1	0.49	1	0.49
肺塞栓症	1	0.49	1	0.49
急性好酸球性肺炎	1	0.49	1	0.49
<b>胃腸障害</b>				
腹部不快感	1	0.49	0	0.00

CTCL患者を対象とした使用成績調査における副作用別発現頻度一覧(続き)

副作用*1	全Grade*2		Grade 3~5*2	
	n	%	n	%
腹部膨満	1	0.49	1	0.49
上腹部痛	2	0.97	0	0.00
便秘	7	3.40	1	0.49
下痢	25	12.14	6	2.91
腸炎	1	0.49	0	0.00
胃潰瘍	1	0.49	0	0.00
胃腸出血	1	0.49	0	0.00
舌痛	1	0.49	0	0.00
イレウス	1	0.49	0	0.00
腸管拡張症	1	0.49	1	0.49
悪心	46	22.33	7	3.40
口内炎	2	0.97	0	0.00
嘔吐	8	3.88	0	0.00
肝胆道系障害				
肝機能異常	8	3.88	1	0.49
肝障害	5	2.43	1	0.49
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	7	3.40	0	0.00
ざ瘡様皮膚炎	1	0.49	0	0.00
剥脱性皮膚炎	1	0.49	1	0.49
湿疹	1	0.49	0	0.00
皮下出血	1	0.49	0	0.00
皮膚疼痛	1	0.49	0	0.00
皮膚剥脱	1	0.49	1	0.49
好酸球性蜂巣炎	1	0.49	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	3	1.46	0	0.00
腎および尿路障害				
腎障害	19	9.22	4	1.94
腎不全	2	0.97	1	0.49
腎機能障害	22	10.68	3	1.46
急性腎不全	3	1.46	1	0.49
生殖系および乳房障害				
不規則月経	1	0.49	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態				
死亡	1	0.49	0	0.00
疲労	3	1.46	2	0.97
倦怠感	23	11.17	2	0.97
粘膜障害	1	0.49	0	0.00
末梢性浮腫	1	0.49	0	0.00
疼痛	1	0.49	0	0.00
発熱	12	5.83	2	0.97
全身健康状態低下	1	0.49	0	0.00

副作用*1	全Grade*2		Grade 3~5*2	
	n	%	n	%
臨床検査				
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	0.49	0	0.00
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	7	3.40	3	1.46
アミラーゼ増加	1	0.49	0	0.00
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	2.91	2	0.97
血中ビリルビン増加	4	1.94	0	0.00
血中クロール減少	1	0.49	0	0.00
血中クレアチニン異常	1	0.49	0	0.00
血中クレアチニン増加	33	16.02	2	0.97
血中ブドウ糖異常	1	0.49	0	0.00
血中ブドウ糖増加	5	2.43	2	0.97
血中乳酸脱水素酵素増加	3	1.46	0	0.00
血中カリウム増加	1	0.49	1	0.49
血圧低下	1	0.49	0	0.00
血圧上昇	2	0.97	0	0.00
血中ナトリウム減少	2	0.97	1	0.49
血中尿素増加	6	2.91	0	0.00
血中尿酸減少	1	0.49	0	0.00
C-反応性蛋白増加	3	1.46	1	0.49
好酸球数増加	1	0.49	0	0.00
フィブリンDダイマー増加	8	3.88	1	0.49
フィブリン分解産物増加	3	1.46	1	0.49
グリコヘモグロビン増加	1	0.49	1	0.49
ヘマトクリット減少	1	0.49	0	0.00
ヘモグロビン減少	2	0.97	0	0.00
国際標準比増加	1	0.49	1	0.49
リンパ球数減少	1	0.49	1	0.49
好中球数減少	10	4.85	8	3.88
酸素飽和度低下	1	0.49	1	0.49
血小板数減少	107	51.94	51	24.76
プロトロンビン時間延長	1	0.49	0	0.00
プロトロンビン時間短縮	1	0.49	0	0.00
赤血球数減少	4	1.94	1	0.49
体重減少	7	3.40	2	0.97
白血球数減少	22	10.68	7	3.40
白血球数増加	1	0.49	0	0.00
血小板数増加	1	0.49	0	0.00
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.49	0	0.00
尿量減少	1	0.49	1	0.49
肝酵素上昇	1	0.49	0	0.00

\*1 MedDRA/J ver.18.1

\*2 CTCAE ver.4.0



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）  
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

ポリノスタットカプセル

貯 法:室温保存  
有効期限:24箇月

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22300AMX00597000
販売開始	2011年9月

## 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。

## 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ゾリンザ®カプセル100mg
有効成分	ポリノスタット
分量:ポリノスタットとして	100mg
添加剤	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

### 3.2 製剤の性状

販売名	ゾリンザ®カプセル100mg
外観・性状	白色の硬カプセル剤
外形等	カプセル3号 長径:約 15.9mm 短径:約 5.82mm
識別コード	568 100 mg

## 4. 効能又は効果

### 皮膚T細胞性リンパ腫

## 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]

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 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、休業、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)の休業、減量又は投与中止基準

<p>〈休業〉 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週間休業する。休業に至った毒性が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、休業は必須ではない。</p>
<p>〈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日間休業</p>
<p>〈投与中止〉 休業に至った毒性が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、休業を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。</p>

- 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]

## 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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]  
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。副作用が強くなるおそれがある。 [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]  
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。 [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。

## 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。

## 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。

## 10. 相互作用

### 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
クマリン系抗凝薬: 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

### 11. 副作用

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

- 11.1 重大な副作用  
11.1.1 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]  
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	咯血
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	筋痙攣、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

## 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。

## 15. その他の注意

### 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)。 [9.4.1、9.4.2 参照]

## 22. 包装

28カプセル [14カプセル(PTP)×2]

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元

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  
https://www.msd.co.jp/

**Zolinza**<sup>®</sup>  
[vorinostat] capsules



製造販売元

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  
<https://www.msd.co.jp/>

2026年4月作成  
ZOL26PH0004