

薬食審査発 0703 第 1 号
平成 27 年 7 月 3 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

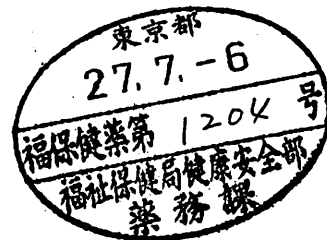
 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

パノビノスタット乳酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について

パノビノスタット乳酸塩製剤（販売名：ファリーダックカプセル 10mg、同カプセル 15mg）（以下「本剤」という。）については、本日、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、骨髄抑制、QT 延長等の重篤な副作用があらわれること等から、その使用にあたっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記



1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査をその条件として付したこと。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 本剤の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意に

については、別添の添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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患者のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。

【効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(効能又は効果に関連する使用上の注意)

1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20 mgを週3回、2週間(1、3、5、8、10及び12日目)経口投与した後、9日間休薬(13～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。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使用上の注意)

1. 本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. ボルテゾミブ及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤を16サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
5. 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照)
6. 本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。

(投与開始基準)

血小板数	100,000/ μ L 以上
好中球数	1,500/ μ L 以上
QTc 間隔	450msec 未満 (電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。)
血中電解質 ^{注1)}	電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。

注 1) 血中カリウム、マグネシウム及びリン

7. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード^{注2)} 等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル 3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は 5mg 単位で行い、10 mg/日未満に減量しないこと。

(副作用に対する休薬、減量及び中止基準)

	休薬・減量基準	投与量調節
血小板数	25,000/ μ L 未満 又は 50,000/ μ L 未満で 出血を伴う場合	血小板数が 50,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること
好中球数	500/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満	好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	500/ μ L 未満	好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与

		を中止すること。
	発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L未満で 38.5°C以上の発熱を 伴う場合)	発熱が消失し、好中球数が1,000/ μ L以上 に回復するまで本剤を休薬し、再開する 場合には、休薬前の投与量から1回 5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様 とし、1回10mgに減量した後に、再 び副作用が発現した場合には、本剤の投 与を中止すること。
下痢 (止瀉薬の使 用にも関わら ず持続する場 合)	グレード2	グレード1以下に回復するまで本剤を 休薬し、再開する場合には、休薬前と同 じ用量で再開すること。
	グレード3	グレード1以下に回復するまで本剤を 休薬し、再開する場合には、休薬前の投 与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様 とし、1回10mgに減量した後に、再 び副作用が発現した場合には、本剤の投 与を中止すること
	グレード4	本剤の投与を中止すること。
悪心、嘔吐 (制吐剤の使 用にも関わら ず持続する場 合)	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで本剤を 休薬し、再開する場合には、休薬前の投 与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様 とし、1回10mgに減量した後に、再 び副作用が発現した場合には、本剤の投 与を中止すること。
QTc 間隔	480 msec 以上 500 msec 以下の延長 又は ベースラインから 60 msec を超える延長	本剤を休薬し、7日以内に回復しない場 合には、本剤の投与を中止すること。ま た、7日以内に回復した場合には、休薬 前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7日以内に回 復した場合には、休薬前の投与量から1 回5mg減量すること。その後再び発 現した場合も同様とし、1回10mgに 減量した後に、再び副作用が発現した場 合には、本剤の投与を中止すること。

	500 msec を超える延長	本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード 3 以上の副作用 又は グレード 2 の副作用の再発	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

注 2) NCI-CTCAE v.4.0

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

別添

〔2015年6月作成（新様式第1版）〕

日本標準商品分類番号

貯法：

室温保存

（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤

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）

ファリーダックカプセル 10mg

ファリーダックカプセル 15mg

Farydak® capsules

パノピノスタット乳酸塩カプセル

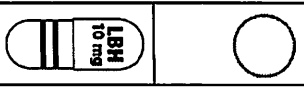
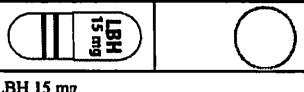
承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2015年2月

NOVARTIS

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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患者のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。

【組成・性状】

ファリーダックカプセル 10 mg	成分・含量	1カプセル中パノピノスタット乳酸塩12.576 mg (パノピノスタットとして10 mg) を含有する。	
	添加物	D-マンニトール、セルロース、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色1号、三二酸化鉄含有	
	性状	外観	うすい緑色不透明の硬カプセル
		内容物	白色の粉末
	外形		
	識別コード	LBH 10 mg	
大きさ（約）	長径：15.9 mm 短径：5.8 mm 質量：0.168 g		
ファリーダックカプセル 15 mg	成分・含量	1カプセル中パノピノスタット乳酸塩18.864 mg (パノピノスタットとして15 mg) を含有する。	
	添加物	D-マンニトール、セルロース、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	性状	外観	橙色不透明の硬カプセル
		内容物	白色の粉末
	外形		
	識別コード	LBH 15 mg	
大きさ（約）	長径：19.4 mm 短径：6.9 mm 質量：0.255 g		

【効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

®登録商標

【用法及び用量】

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20 mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。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使用上の注意>

- (1) 本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) ボルテゾミブ及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤を16サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (5) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）
- (6) 本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。

投与開始基準

血小板数	100,000/ μ L 以上
好中球数	1,500/ μ L 以上
QTc 間隔	450msec 未満 (電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。)
血中電解質 ^{注1)}	電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。

注1) 血中カリウム、マグネシウム及びリン

- (7) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード^{注2)}等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1サイクル3週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は5mg単位で行い、10 mg/日未満に減量しないこと。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	休薬・減量基準	投与量調節
血小板数	25,000/ μ L未満 又は 50,000/ μ L未満で 出血を伴う場合	血小板数が50,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。
好中球数	500/ μ L以上1,000/ μ L未満	好中球数が1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	500/ μ L未満	好中球数が1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	発熱性好中球減少症(1,000/ μ L未満で38.5℃以上の発熱を伴う場合)	発熱が消失し、好中球数が1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
下痢 (止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合)	グレード2	グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	グレード3	グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	グレード4	本剤の投与を中止すること。
悪心、嘔吐 (制吐剤の使用にも関わらず持続する場合)	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
QTc 間隔	480 msec 以上 500 msec 以下の延長 又は ベースラインから60 msec を超える延長	本剤を休薬し、7日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、7日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。その後再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	500 msec を超える延長	本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード3以上の副作用 又は グレード2の副作用の再発	グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

注2) NCI-CTCAE v.4.0

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者〔出血のおそれがある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「2. 重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）
- 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与により、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照）
- 本剤投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照）
- 本剤投与により、重度の下痢、悪心・嘔吐及び便秘があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は、血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）をモニタリングすること。下痢や嘔吐の症状が認められた場合には、止瀉薬や制吐薬の投与等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常が認められた場合には、電解質の補正、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用」の項参照）
- 本剤投与により、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。（「4. 副作用」の項参照）

- (5) 本剤投与により、QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正するとともにQT間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）
- (6) 本剤投与により、AST (GOT)、ALT (GPT)、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照）
- (7) 本剤投与により、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。（「4. 副作用」の項参照）
- (8) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「10. その他の注意」の項参照）

3. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質となる。また、本剤はCYP2D6を阻害することが示されている。

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
強いCYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール [®] 等) リトナビル サキナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 〔【薬物動態】の項参照〕	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されると考えられる。
強いCYP3A誘導剤 リファンピシシ カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)〕含有食品等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。 〔【薬物動態】の項参照〕	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP2D6の基質 デキストロメトルファン タモキシフェン プロパフェノン リスベリドン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。 〔【薬物動態】の項参照〕	本剤によるCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ペプリジル ピモジド等	本剤を併用した場合、相加的なQT間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。 本剤を併用した場合、相加的なQT間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。	これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告がある。

※経口剤は国内未発売

4. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、本剤投与381例(日本人18例含む)中、副作用は345例(90.6%)に認められた。主な副作用は、血小板減少症213例(55.9%)、下痢194例(50.9%)、疲労118例(31.0%)、貧血101例(26.5%)、好中球減少症90例(23.6%)等であった。(承認時までの集計)
副作用の頻度については、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 重度の下痢 (18.9%)**：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 脱水症状 (2.6%)**：脱水症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) 骨髄抑制**：血小板減少症(55.9%)、貧血(26.5%)、好中球減少症(23.6%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 出血**：胃腸出血(1.0%)、肺出血(0.3%)等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 5) 感染症**：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症(肺炎(8.4%)、敗血症(0.8%)等)があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。患者の状態を十

分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 6) **QT 間隔延長** (1.3%) : QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）
- 7) **心障害** : 頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等）(5.5%)、心筋梗塞 (0.3%)、心不全 (0.3%)、狭心症（頻度不明）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **肝機能障害** (9.2%) : AST (GOT)、ALT (GPT)、総ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 9) **腎不全** : 腎不全 (1.0%) 等の腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 10) **静脈血栓塞栓症** : 肺塞栓症 (0.8%)、深部静脈血栓症 (0.5%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 11) **低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失** : 低血圧 (6.3%)、起立性低血圧 (4.7%)、失神 (2.1%)、意識消失 (0.8%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
感染症	ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症	-	上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎	B 型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・デイフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎
血液及びリンパ系障害	-	白血球減少症、リンパ球減少症	-	-
内分泌障害	-	-	甲状腺機能低下症	-
代謝及び栄養障害	-	食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マ	高尿酸血症、体液貯留

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
		リウム血症	グネシウム血症	
精神障害	-	-	不眠症	-
神経系障害	-	浮動性めまい、味覚異常	頭痛、振戦	頭蓋内出血
眼障害	-	-	-	結膜出血
心臓障害	徐脈	-	動悸	-
血管障害	-	-	高血圧、血腫	出血性ショック
呼吸器系障害	ラ音、喘鳴	-	呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸不全、喀血
胃腸障害	血便排泄	悪心 (23.4%)、嘔吐 (16.3%)、腹痛、消化不良	腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸	口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血
皮膚及び皮下組織障害	皮膚病変	-	発疹、紅斑	点状出血
筋骨格系障害	-	-	-	関節腫脹
腎及び尿路障害	-	-	-	血尿、尿失禁
全身障害	-	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	けん怠感	悪寒
臨床検査	糸球体濾過率減少	体重減少	血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、ALP 増加	-

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：血小板減少症、汎血球減少症、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振等の発現が増加するおそれがある。

処置：心機能、電解質及び血小板数のモニタリングを行い、症状に応じた適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (1) イヌを用いた4週間及び13週間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められたとの報告がある。
- (2) 細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性の結果が示された。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、核内倍加の出現頻度の増加が認められたとの報告がある。
- (3) イヌを用いた5日間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約5倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人における成績

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者にパノピノスタット20mgを週3回、2週投与1週休薬の投与サイクルで経口投与し未変化体の血漿中濃度推移を測定した(1、3、5、8、10及び12日目に投与、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用)。1日目の投与後、血漿中濃度は投与後2時間(T_{max}中央値)でC_{max}に達し、その後、15.4時間の半減期(T_{1/2})で消失した。1日目に比べ8日目でAUCの累積比は1.5であった。¹⁾

(2) 外国人における成績

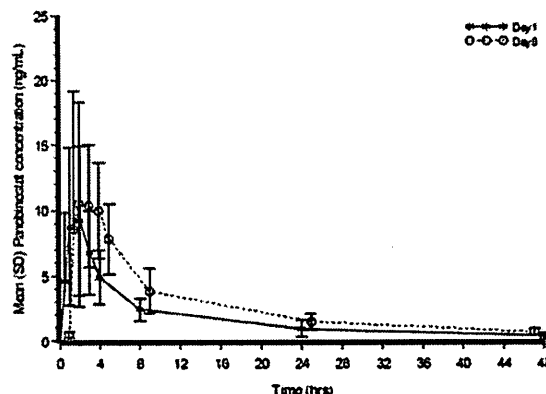
外国人患者(進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫患者、並びに、進行性血液悪性腫瘍患者)で、パノピノスタット15~80mgを初回経口投与したとき(各用量3~53例)、60mgまでの用量ではC_{max}及びAUCは投与量にほぼ比例して増大したが、60mgと80mgではC_{max}及びAUCに大きな違いはなく、60mgを超える用量では曝露量はほぼ頭打ちになると考えられた。^{2,3)}

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にパノピノスタット20mgを週3回、3週の投与サイクルで経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

C _{max} (ng/mL)	T _{max} [#] (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
10.8 ± 5.7 (n = 13) (9.16)	2.00 (0.5 - 4.0)	81.8 ± 28.2 (76.0)	15.4 ± 2.3 (15.2)
16.4 ± 6.8 (n = 12) (15.3)	2.02 (0.5 - 4.0)	123 ± 33.8 (119)	17.0 ± 3.7 (16.7)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [#] (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
1日目 (n = 13)	10.8 ± 5.7 (9.16)	2.00 (0.5 - 4.0)	81.8 ± 28.2 (76.0)	15.4 ± 2.3 (15.2)
8日目 (n = 12)	16.4 ± 6.8 (15.3)	2.02 (0.5 - 4.0)	123 ± 33.8 (119)	17.0 ± 3.7 (16.7)

平均値 ± 標準偏差(幾何平均値)、※中央値(最小値 - 最大値)



＜再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にパノピノスタット20mgを週3回、3週の投与サイクルで経口投与したときの血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差)＞

(3) 食事の影響

進行固形癌患者(34例)を対象に空腹時及び食後(通常食及び高脂肪食)にパノピノスタット20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べ、通常食及び高脂肪食後でC_{max}はそれぞれ36%及び44%低下し、T_{max}は1.5時間及び2.5時間遅延したが、AUCは14%及び16%の減少であった。⁴⁾

(外国人のデータ)

2. 分布

パノピノスタットのヒト血漿蛋白結合率は89.6%であった。血液/血漿濃度比は1.4であった(*in vitro*試験)。⁵⁾

3. 代謝

進行癌患者(4例)に¹⁴C標識したパノピノスタット20mgを単回経口投与したとき、血漿中における未変化体の割合は全薬物関連放射能に対し15.6%(C_{max})及び1.2%(AUC)であった。パノピノスタットの大部分は、酸化、還元、加水分解、炭素鎖の短縮及びグルクロン酸抱合等による広範な代謝を受け体内から排泄されると考えられた。⁶⁾ ヒト肝ミクロソームでの酸化的代謝に寄与する主なCYP分子種はCYP3A4である(肝ミクロソームでの代謝の70~98%、経口クリアランスの44%に寄与)。^{7,8)}

(外国人のデータ及び*in vitro*試験)

4. 排泄

進行癌患者に放射性標識体を経口投与した試験で、放射能の87%以上が投与7日後までに回収された(尿:29~51%、糞:44~77%)。未変化体の排泄率はわずかで(尿:2.4%以下、糞:3.3%以下)、パノ

ピノスタットは主に代謝により消失すると考えらえる。⁹⁾ (外国人のデータ)

5. 肝機能障害患者

進行固形癌患者を NCI-CTEP (National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program) の基準に従い肝機能正常群、軽度、中等度及び高度肝機能障害群に群分けし (高度肝機能障害群は 1 例のみ)、パノピノスタット 30mg を単回経口投与したとき、Cmax は、正常群に比べ軽度及び中等度障害群でそれぞれ 57%及び 83%増加し (高度肝機能障害の 1 例では 69%増加)、AUC は、それぞれ 43%及び 105%増加した (高度肝機能障害の 1 例では 81%増加)。Tmax 及び T_{1/2} は群間で同様であった (各群 10、7、6 及び 1 例)。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

6. 腎機能障害患者

進行固形癌患者をクレアチニンクリアランス (CLcr) に基づき腎機能正常群 (CLcr 80mL/min 以上)、軽度腎機能障害群 (CLcr 50~80mL/min)、中等度腎機能障害群 (CLcr 30~50mL/min) 及び高度腎機能障害群 (CLcr 30mL/min 未満) に群分けし、パノピノスタット 30mg を単回経口投与したとき、腎機能正常群に比べ腎機能障害群 (軽度、中等度及び高度) で血漿中濃度の上昇は認められなかった (各群 11、10、10 及び 6 例)。末期腎疾患患者及び透析を受けている患者での試験は行っていない。¹¹⁾ (外国人のデータ)

7. 薬物相互作用

進行固形癌患者 (14 例) にケトコナゾール (経口剤は国内未発売) 400mg (5~9 日目に投与) 及びパノピノスタット 20mg (1 日目及び 8 日目に投与) を併用したとき、パノピノスタットの Cmax 及び AUC はそれぞれ 62%及び 78%増加した。⁸⁾ (外国人のデータ)

進行性又は転移性の固形癌患者 (14 例) にデキストロメトर्फアン 60mg (1 日目及び 8 日目に投与) 及びパノピノスタット 20mg (3 日目、5 日目及び 8 日目に投与) を併用したとき、デキストロメトर्फアンの Cmax 及び AUC は 83%及び 64%増加した。¹²⁾ (外国人のデータ)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (15 例) にパノピノスタット 20mg (週 3 回、2 週間) 及びボルテゾミブ 1.3mg/m² (週 2 回、2 週間) を併用したときと比べ、パノピノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン 20mg (週 4 回、2 週間) を併用したとき、パノピノスタットの AUC は 20%減少した。¹³⁾ (外国人のデータ)

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、パノピノスタットとリファンピシンを併用投与した場合、パノピノスタットの AUC が約 70%減少すると推定された。¹⁴⁾

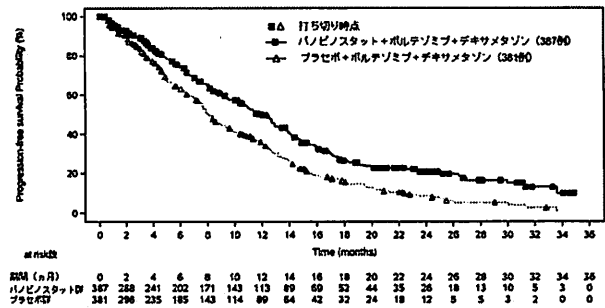
In vitro において、パノピノスタットは P-糖タンパク (P-gp) の基質であることが示されている。

(本剤の承認された効能・効果、用法・用量はそれぞれ【効能又は効果】、【用法及び用量】の項を参照)

【臨床成績】

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (日本を含めた世界 34 カ国で実施された二重盲検比較試験)¹⁾

1~3 回の前治療歴を有する再発又は難治性^{注 3)} の多発性骨髄腫患者を対象に、ボルテゾミブ^{注 4)} 及びデキサメタゾン^{注 5)} の併用下で、プラセボを対照群としてパノピノスタット 20mg^{注 6)} を経口投与した。合計 768 例 (日本人患者 34 例を含む) がパノピノスタット群 (387 例、うち日本人は 18 例) 又はプラセボ群 (381 例、うち日本人は 16 例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の最終解析結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、パノピノスタット群で 11.99 [10.32~12.94] カ月、プラセボ群で 8.08 [7.56~9.23] カ月であり、パノピノスタット群で有意な延長が認められた (ハザード比 0.63、95%信頼区間 0.52~0.76: 層別ログランク検定 p<0.0001、2013 年 9 月 10 日データカットオフ)。また、副次評価項目である全生存期間の中間解析結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、パノピノスタット群で 38.24 [34.63~45.37] カ月、プラセボ群で 35.38 [29.37~39.92] カ月であり、有意な延長は認められていない (ハザード比 0.87、95%信頼区間 0.70~1.07: 層別ログランク検定 p=0.1783、2014 年 8 月 18 日データカットオフ)



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線

注 3) ①直近の治療により奏効が認められ、治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行が認められなかった再発例、又は②1 レジメン以上の前治療に対して再発し、ボルテゾミブ以外の前治療に対して奏効が認められなかった又は治療中若しくは治療後 60 日以内に病勢進行が認められた難治性例が対象とされた。ただし、前治療でボルテゾミブに抵抗性を示した患者は除外された。

注 4) ボルテゾミブの用法・用量は、1.3mg/m² (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8 及び 11 日目) 静脈内に投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) した。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返した。8 サイクルを超えて継続投与する場合には、週 1 回、2 週間 (1 及び 8 日目) 静脈内に投与した後、13 日間休薬 (9~21 日目) し、6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクル投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注 5) デキサメタゾンの用法・用量は、1 日 1 回 20mg を週 4 回、2 週間 (1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目) 経口投与した後、9 日間休薬 (13~21 日目) した。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返した。8 サイクルを超えて継続投与する場合には、週 2 回、2 週間 (1、2、8 及び 9 日目) 経口投与した後、12 日間休薬 (10~21 日目) し、6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクル投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注6) パノビノスタットの用法・用量は、1日1回20mgを週3回、2週間(1、3、5、8、10、12日目)経口投与した後、9日間休薬(13~21日目)した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。

【薬効薬理】

1. 作用機序

パノビノスタットは、脱アセチル化酵素(DAC)の活性を阻害する。¹⁵⁾ DAC活性阻害によりヒストン及び非ヒストンタンパクのアセチル化が促進され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

2. 薬理作用

(1) *In vitro*

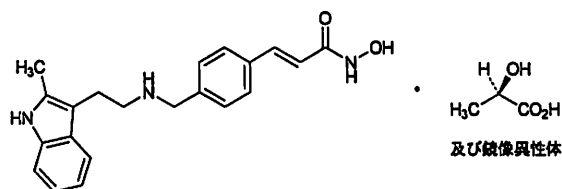
パノビノスタットは、ヒト多発性骨髄腫由来MM1.S、MM1.R、U266、U266LR7及びU266DOX4細胞株の増殖を抑制した。¹⁶⁾

(2) *In vivo*

パノビノスタットは、MM1.S細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。¹⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：パノビノスタット乳酸塩 (Panobinostat Lactate)

化学名：

(2E)-N-Hydroxy-3-[4-([2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]prop-2-enamide mono[(2RS)-2-hydroxypropanoate]

分子式：C₂₁H₂₃N₃O₂·C₃H₆O₃

分子量：439.50

性状：白色～微黄色又は微褐色の粉末である。水、メタノール又はエタノールに溶けにくく、1-オクタノールにほとんど溶けない。

【取扱上の注意】

湿気を避けるため、服用時にPTPシートからカプセルを取り出すよう指導すること。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、

に、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ファリーダックカプセル 10mg 12カプセル (PTP)

ファリーダックカプセル 15mg 12カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：再発又は難治性の多発性骨髄腫(MM)患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(D2308試験) [FARU00001]
- 2) 社内資料：進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外IA相臨床試験(B2101試験) [FARU00011]
- 3) 社内資料：進行性血液悪性腫瘍患者を対象とした海外I/II相臨床試験(B2102試験) [FARU00012]
- 4) Shapiro, G.I. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 69(2), 555, 2012 [FARF00008]
- 5) 社内資料：*In vitro* 血漿蛋白結合と血球移行 [FARU00002]
- 6) 社内資料：進行癌患者を対象にマスマランス及び代謝物を検討した海外第I相臨床試験(B2108試験) [FARU00005]
- 7) 社内資料：*In vitro* 代謝酵素、代謝酵素阻害作用及び誘導作用 [FARU00003]
- 8) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用(海外第I相臨床試験；B2110試験) [FARU00006]
- 9) Clive, S. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 70(4), 513, 2012 [FARF00009]
- 10) Slingerland, M. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 74(5), 1089, 2014 [FARF00004]
- 11) Sharma, S. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 75(1), 87, 2015 [FARF00005]
- 12) Feld, R. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 72(4), 747, 2013 [FARF00011]
- 13) San-Miguel, J.F. et al. : J Clin Oncol. 31(29), 3696, 2013 [FARF00003]
- 14) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用(モデルによる予測) [FARU00004]
- 15) 社内資料：ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)に対するパノビノスタットの酵素阻害活性 [FARU00008]
- 16) Maiso, P. et al. : Cancer Res. 66(11), 5781, 2006 [FARF00014]
- 17) Ocio, E.M. et al. : Haematologica. 95(5), 794, 2010 [FARF00015]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

(01)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1