

再審査報告書

令和 5 年 4 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゾリンザカプセル 100 mg
有 効 成 分 名	ポリノスタット
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	皮膚 T 細胞性リンパ腫
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはポリノスタットとして 1 日 1 回 400 mg 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。
承 認 年 月 日	平成 23 年 7 月 1 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし*
備 考	*：承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断されている（平成 29 年 6 月 2 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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。）と判断した。（別紙参照）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾリンザカプセル 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）の患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性情報全般の把握及び有効性に関する情報についての検討を行う。
調査方法	全例調査方式
対象患者	承認用法・用量に従って本剤が投与された CTCL 患者
実施期間	平成 23 年 9 月～平成 28 年 3 月
目標症例数	100 例
観察期間	原則として、本剤投与開始後 1 年
実施施設数	128 施設（142 診療科）
収集症例数	213 例
安全性解析対象症例数	206 例
有効性解析対象症例数	204 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 90.8%（187/206 例）であり、主な副作用発現状況（MedDRA 基本語別で発現割合 5.0%以上）は、表 2 のとおりであった。また、重篤な副作用発現割合は 32.5%（67/206 例）であり、主な重篤な副作用（MedDRA 基本語別で発現割合 1.0%以上）は、血小板数減少 12.1%（25/206 例）、血小板減少症及び発熱 各 2.9%（6/206 例）、貧血、深部静脈血栓症、下痢及び腎機能障害 各 2.4%（5/206 例）、敗血症、汎血球減少症、脱水、食欲減退、悪心及び腎障害 各 1.9%（4/206 例）、帯状疱疹、味覚異常、急性腎不全、倦怠感及び好中球数減少各 1.5%（3/206 例）であった。

表 2 使用成績調査における副作用発現状況

副作用	発現症例数（発現割合%）
血液およびリンパ系障害	40（19.4）
貧血	23（11.2）
血小板減少症	12（5.8）

副作用	発現症例数（発現割合%）
代謝および栄養障害	59 (28.6)
高血糖	11 (5.3)
低カリウム血症	11 (5.3)
食欲減退	38 (18.5)
神経系障害	48 (23.3)
味覚異常	29 (14.1)
胃腸障害	69 (33.5)
下痢	25 (12.1)
悪心	46 (22.3)
腎および尿路障害	46 (22.3)
腎障害	19 (9.2)
腎機能障害	22 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (18.5)
倦怠感	23 (11.2)
発熱	12 (5.8)
臨床検査	136 (66.0)
血中クレアチニン増加	33 (16.0)
血小板数減少	107 (51.9)
白血球数減少	22 (10.7)

MedDRA/J Version (18.1)

初回承認時に検討が必要と考えられた事象の副作用発現状況は表 3 のとおりであった。承認時までの試験のうち、国内第 I 相試験（以下、「089 試験¹⁾」）は例数が 10 例と少なく比較は困難と考えたため、2 つの海外第 II 相試験（以下、「001 及び 005 試験」）と比較したところ、本調査で発現割合が高かった事象は、「腎及び尿路障害」及び「血小板減少関連事象」であり、本調査で Grade3 以上の発現割合が高かった事象は、「白血球減少症/白血球数減少関連事象」、「腎及び尿路障害」、「電解質異常関連事象」及び「血小板減少関連事象」であった。「白血球減少症/白血球数減少関連事象」に関して、本調査で Grade3 以上の発現がみられた 16 例のうち 1 例 1 件を除き転帰は回復又は軽快しており、本剤以外に併用薬等の影響も考えられた。「腎及び尿路障害」に関して、本調査の腎機能障害合併の有無別の副作用発現割合は、有り:36.0% (9/25 例)、無し:20.4% (37/181 例) であり、組入れ基準で腎機能が悪化している患者を除外している 001 及び 005 試験の副作用発現割合 10.6% (10/86 例) より高かったことから、腎機能障害の合併のない患者においても注意が必要であると考えた。「電解質異常関連事象」に関して、本調査で発現がみられた症例は、併用薬の影響や電解質異常関連の発現要因となる可能性がある下痢等が認められていた症例であった。「血小板減少関連事象」に関して、本調査の本剤投与前の血小板数別の副作用発現割合²⁾ は、10 万/ μ L 未満:50.0% (8/16 例)、10 万/ μ L 以上:58.0% (80/138 例) で、組入れ基準で血小板数 10 万/ μ L 以上の患者としている 001 及び 005 試験の副作用発現割合 26.7% (23/86 例) より高かったことから、本剤投与前の患者素因等に関わらず、注意が必要と考えた。いずれの事象も添付文書において注意喚起済みであることから、現時点で追加の対策は不要と考えた。

表 3 の事象の他に本調査で検討された事項について、「他の HDAC 阻害薬又はクマリン系抗凝固薬との薬物相互作用」は本調査で 9 例が本剤とワルファリンカリウムを併用しており、うち 1

- 1) 初回承認審査時は、全身療法施行歴を有する CTCL 患者を対象とした 6 例の結果を評価した。その後、更なる安全性及び有効性を評価する目的で、組入れ基準を変更し、前治療に紫外線療法等の局所療法歴を含めることとして新たに 4 例追加して試験を継続し、計 10 例で 089 試験を終了した。
- 2) 不明及び未記載の患者を除く

例でプロトロンビン時間延長が認められたが、転帰は回復であった。初回承認時に不足情報としていた肝機能障害を有する患者及び妊娠・授乳中の患者における安全性情報について、本調査で肝機能障害を有する患者は30例収集されたものの、肝機能障害の合併の有無による副作用の発現割合に明らかな差異は認められず、妊娠・授乳中に該当する症例は収集されなかった。また、「二次発がん関連事象」について、本調査において副作用の発現はなかった。

以上の本調査において発現した副作用の種類、重篤性等も含めて検討した結果、新たな対応は不要と考えた。

表3 使用成績調査における検討事象の副作用発現状況

調査/試験 (例数)	本調査 (206例)		089試験 (10例)		001及び005試験 (86例)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
副作用発現割合	90.8% (187/206例)		100% (10/10例)		93.0% (80/86例)	
調査項目	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
血栓塞栓症関連事象 ^{*1}	9 (4.4)	3 (1.5)	0	0	5 (5.8)	5 (5.8)
白血球減少症/白血球数減少関連事象 ^{*2}	29 (14.1)	16 (7.8)	5 (50.0)	1 (10.0)	9 (10.5)	3 (3.5)
溶血/溶血性貧血関連事象 ^{*3}	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	0	0
腎及び尿路障害 ^{*4}	46 (22.3)	9 (4.4)	3 (30.0)	0	10 (10.6)	0
脱水 ^{*5}	9 (4.4)	3 (1.5)	0	0	3 (3.5)	2 (2.3)
電解質異常関連事象 ^{*6}	17 (8.3)	10 (4.9)	4 (40.0)	0	5 (5.8)	0
胃腸障害 ^{*7}	69 (33.5)	13 (6.3)	7 (70.0)	0	64 (74.4)	6 (7.0)
血液及びリンパ系障害 ^{*8}	40 (19.4)	23 (11.2)	9 (90.0)	2 (20.0)	29 (33.7)	8 (9.3)
血管障害 ^{*9}	13 (6.3)	5 (2.4)	2 (20.0)	0	7 (8.1)	1 (1.2)
高血糖及び血中ブドウ糖増加 ^{*10}	15 (7.3)	8 (3.9)	3 (30.0)	0	6 (7.0)	0
QT/QTc延長 ^{*11}	0	0	0	0	0	0
血小板減少関連事象 ^{*12}	117 (56.8)	58 (28.2)	8 (80.0)	2 (20.0)	23 (26.7)	5 (5.8)

MedDRA/J Version (18.1)

下記リスクの定義において、MedDRAの標準検索式をSMQ、器官別大分類をSOC、基本語をPTとする。

*1: MedDRA SMQ「塞栓および血栓」の事象、ただし、MedDRA PT「心筋梗塞」及び「播種性血管内凝固」は除外して集計した。

*2: MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症」の事象、MedDRA PT「自己免疫性好中球減少症」を集計した。

*3: MedDRA SMQ「溶血性障害」の事象、MedDRA PT「自己免疫性溶血性貧血、血液型不適合による新生児溶血性貧血、心臓性溶血性貧血、冷式溶血性貧血、クームス試験陰性溶血性貧血、クームス試験陽性溶血性貧血、赤芽球症、胎児赤芽球症、エヴァンズ症候群、新生児溶血、溶血性貧血、溶血性尿毒症症候群、ヘモジデリン尿症、微小血管症性溶血性貧血、パッセンジャーリンパ球症候群、赤血球破碎症候群、温式溶血性貧血」を集計した。

*4: MedDRA SOC「腎および尿路障害」の事象を集計した。

*5: MedDRA PT「脱水」を集計した。

*6: MedDRA PT「血中カルシウム異常、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール異常、血中クロール減少、血中クロール増加、血中マグネシウム異常、血中マグネシウム減少、血中マグネシウム増加、血中カリウム異常、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中ナトリウム異常、血中ナトリウム減少、血中ナトリウム増加、電解質低下、電解質失調、高カルシウム血症、高クロール血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、低クロール血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、血中電解質異常、血中電解質減少、血中電解質増加」を集計した。

*7: MedDRA SOC「胃腸障害」の事象を集計した。

*8: MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」の事象を集計した。

*9: MedDRA SOC「血管障害」の事象を集計した。

*10: MedDRA PT「高血糖、血中ブドウ糖増加」を集計した。

*11: MedDRA PT「心電図QT延長、QT延長症候群」を集計した。

*12: MedDRA PT「血小板数減少、血小板減少症」を集計した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作

用はいずれも 228 例 795 件であった。再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 69 例 122 件、予測できない重篤な副作用は 39 例 67 件³⁾であった。予測できない主な副作用（MedDRA 基本語別で 5 件以上）は表 4 のとおりであった。なお、感染症症例の報告はなかった。予測できない副作用について、各事象における合併症、転帰等の検討をした結果、現時点で新たな対応の必要はなく、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 ⁴⁾	症例数	件数 ⁴⁾	症例数	件数 ⁴⁾
合計	98	180	39	70	69	110
感染症および寄生虫症	19	25	13	15	6	10
帯状疱疹	5	5	3	3	2	2
敗血症	5	5	5	5	0	0
肝胆道系障害	14	20	2	2	12	18
肝機能異常	8	13	1	1	7	12
肝障害	5	6	0	0	5	6
臨床検査	35	49	7	11	29	38
血中尿素増加	6	6	0	0	6	6
フィブリン D ダイマー増加	8	9	1	1	7	8

MedDRA/J version (24.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査の有効性は、Physician's Global Assessment（以下、「PGA」）等⁵⁾により臨床的完全奏効、部分奏効、不変、進行を判定し、有効性解析対象症例 204 例のうち判定不能であった 14 例を除外して奏効率（臨床的完全奏効及び部分奏効例の割合）を算出した結果、24.7%（47/190 例）であった。承認時までの臨床試験（005 試験）における PGA を評価指標とした奏効率は 24.2%（8/33 例）であり、患者背景等が異なるため比較が困難であるものの、本剤の有効性を否定するものではないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対

3) MedDRA 基本語別に発現した例数の合計を件数とした。

4) 同一症例において MedDRA 基本語が同一の副作用が複数回発現した場合の件数は、発現回数にて計算した。

5) 有効性解析対象症例 204 例のうち、PGA で評価されたのは 182 例、PGA 以外の評価方法（全身状態による評価等）で評価されたのは 19 例、評価方法不明が 3 例であった。申請者は、PGA で評価された 182 例のうち判定不能であった 6 例を除外した奏効率は 23.9%（42/176 例）であり、本調査の奏効率 24.7%（47/190 例）と大きな差異はないと考える旨を説明した。

応の必要はないと判断した。

以上