

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゴリンザカプセル100mg

[一 般 名] ボリノスタット

[申 請 者] MSD株式会社

[申請年月日] 平成22年6月30日

[審 議 結 果]

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

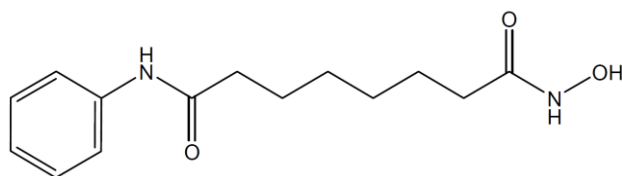
平成 23 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ゾリンザカプセル 100mg
- [一 般 名] ポリノスタット
- [申 請 者 名] 萬有製薬株式会社 (現 MSD 株式会社)
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 6 月 30 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にポリノスタット 100mg を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式 : $C_{14}H_{20}N_2O_3$

分子量 : 264.32

化学名 :

(日本名) *N*-ヒドロキシ-*N'*-フェニルオクタンジアミド

(英 名) *N*-hydroxy-*N'*-phenyloctanediamide

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 22 年 6 月 16 日付薬食審査発第 0616 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成23年5月19日

[販 売 名] ゾリンザカプセル 100mg
[一 般 名] ボリノスタット
[申 請 者 名] 萬有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、胃腸障害、血液障害、高血糖、血管障害、QT/QTc 延長、溶血性貧血、脱水、腎機能障害及び電解質異常や、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等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 皮膚 T 細胞性リンパ腫
[用法・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。
[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。

審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 29 日

I. 申請品目

[販売名]	ゾリンザカプセル 100mg
[一般名]	ボリノスタット
[申請者名]	萬有製薬株式会社 (現 MSD 株式会社)
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にボリノスタット 100mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
[申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylase、以下、「HDAC」) は、ヌクレオソーム・コアヒストン (以下、「ヒストン」) や転写因子等のタンパク質のリジン残基からアセチル基を取り除く反応 (脱アセチル化) を触媒する酵素群である。これらの酵素群によるヒストンの脱アセチル化は、クロマチン構造を凝縮させ、遺伝子の転写を抑制すると考えられている。

ボリノスタット (以下、「本薬」) は、1996 年に米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (以下、「MSKCC」) と Columbia University の研究グループにより分化誘導剤として報告された、ヒドロキサム酸骨格を有する化合物である (Proc Natl Acad Sci 1996: 93; 5705-8)。本薬は、十分な検討はされていないものの、特定の HDAC (クラス I の HDAC1、2 及び 3、並びにクラス IIb の HDAC6) に結合し、その酵素活性を阻害することを介してヒストン等のアセチル化を増加させ、その結果、クロマチン構造を弛緩させること等で転写を活性化し、がん抑制遺伝子等の遺伝子発現を調節することにより、分化誘導、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制する、と申請者は推測している。

(2) 開発の経緯等

海外において、MSKCC により、2000 年 1 月から固形癌及び血液悪性腫瘍患者を対象とした本薬経口製剤の第 I 相試験 (006 試験) が実施された。その後、米国 Aton Pharma, Inc. により、2000 年 1 月から全身療法施行歴を有する皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、「CTCL」) 患者を対象とした第 II 相試験 (005 試験)、及び Aton Pharma, Inc. を 2004 年に買収した米国 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (以下、「Merck & Co., Inc.」) (現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.) により、2004 年 3 月から全身療法施行歴を有する CTCL 患者を対象とした第 II 相試験 (001 試験) が実施された。

米国では、005 試験及び 001 試験成績に基づき、Merck & Co., Inc. により、2006 年 4 月に本薬の承認申請が行われ、「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.」を効能・効果として、2006 年 10 月に承認された。

EU でも同様に、005 試験及び 001 試験成績に基づき、Merck & Co., Inc. により、2007 年

11月に本薬の承認申請が行われた。しかしながら、欧州医薬品委員会により、以下に示す3つの大きな懸念事項が提示されたことから、Merck & Co., Inc.は、2009年2月に本薬の承認申請を取り下げた。

- ・ 無作為化比較臨床試験を実施していない根拠が適切に説明されていないこと。
- ・ 全生存期間（以下、「OS」）に関するデータが得られていないこと。
- ・ 無作為化比較臨床試験が実施されておらず、本薬投与による血栓塞栓症のリスクを評価できないこと。

2011年2月時点において、本薬はCTCLに関する効能・効果にて20の国又は地域で承認されている。

本邦では、海外001試験開始後の2005年6月から、固形癌を対象とした第I相試験（029試験）及び悪性リンパ腫患者を対象とした第I相試験（030試験）が実施された。また、2007年4月に開催された第12回未承認薬使用問題検討会議において、作業班より「本薬剤の臨床開発を行っている米国メルク社（機構注：Merck & Co., Inc.）と万有製薬（株）（機構注：萬有製薬株式会社）は、わが国ではCTCL患者が少ないことを理由に、非ホジキンリンパ腫に対する国内第II相試験実施には消極的であり、より患者数が多い非小細胞肺癌、急性骨髄性白血病の臨床試験を先行させようとしている。この状況では、わが国のCTCL患者に本剤が投与可能になる時期が遅延することが懸念される。本検討会での討議がきっかけになって、CTCLを含む非ホジキンリンパ腫に対する国内第II相試験が1日でも早く実施されることを期待する。」との報告がなされ、EUでの承認申請後の2008年9月から、全身療法施行歴を有するCTCL患者を対象とした国内臨床試験（089試験）が開始された。

今般、国内089試験、並びに海外005試験及び001試験を主な試験成績として、本薬の承認申請がなされた。

なお、本薬は「皮膚T細胞性リンパ腫」を予定される効能・効果として、2010年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（22薬）第228号）。また、2010年4月に開催された第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、2010年5月に厚生労働省から申請者に対して本薬のCTCLに対する開発要請がなされている（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12k_Part1.pdf）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

①一般特性

原薬の一般特性として性状、溶解性、分配係数、pH、解離定数（pKa）、結晶多形、吸湿性、熱分析及び旋光性が検討された。なお、市販用製剤であるゾリンザカプセル100mg（以下、「本剤」）は、海外臨床試験（001試験及び008試験）で使用された製剤（ロット番号0683DFC004A001、以下、「臨床試験用製剤」）と同等の有効成分の放出を保証することを目的として、XXXXXXXXXXして製剤化されることから、固体状態における物理的・化学的特性（結晶多形、吸湿性及び熱挙動）は、XXXXXXXXXXについて、XXXXXXXXXX検討された。

本薬は、白色から淡橙色の粉末で、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。分配係数（Log P）は0.96（1-オクタノール/水）、飽和水溶液のpHは6.6、pKaは9.2と推定された。結晶多形は認められなかった。吸湿性はXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、熱挙動はXXXXXXXXXX大きな違いは認められなかった。なお、本薬には不斉中心がないため、旋光性はない。

②構造決定

本薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル (MS) 及び単結晶 X 線解析により支持されている。

2) 製造方法

①製造工程

本薬は [redacted] 及び [redacted] を出発物質として、以下の7工程により、[redacted] (米国) にて合成される。

Step 1 : [redacted] 工程

[redacted] 及び [redacted] を [redacted] に加え、[redacted] する。[redacted] で [redacted] が [redacted] になるまで [redacted] を加える。水層を分取した後、有機層に [redacted] 及び [redacted] を加え、水層を分取する。両水層を [redacted] で [redacted] 洗浄する。水層に [redacted]、必要に応じて [redacted] を加えて [redacted] する。ろ過後、[redacted] 及び [redacted] で洗浄し、減圧乾燥して、[redacted] を得る。

Step 2 : [redacted] 工程

[redacted] を [redacted] に加え、[redacted] する。[redacted] を加えて [redacted] を [redacted] に調整し、反応が終了するまで [redacted] を保持する。反応が終了しない場合には、更に [redacted] を加える。[redacted] を加えて反応を終了させた後、[redacted] し、[redacted] を加え、更に [redacted] する。得られた結晶をろ過し、ろ過物を [redacted] で洗浄した後、減圧乾燥し、[redacted] を得る。

Step 3 : [redacted] 工程

[redacted] を [redacted] に加える。[redacted] を [redacted] に保ちながら、必要に応じて [redacted] の [redacted] を加え、[redacted] し、[redacted] する。更に [redacted] しながら、反応が終了するまで [redacted] を加え、[redacted] を [redacted] に保つ。反応が完結しない場合には、更に [redacted] を加える。その後、[redacted] を保ちながら、[redacted] に [redacted] を加える。必要に応じて [redacted] 又は [redacted] で [redacted] し、[redacted] する。ろ過後、ろ過物を [redacted] で洗浄し、減圧条件下で [redacted] が [redacted] となるまで乾燥し、[redacted] を得る。得られた [redacted] を [redacted] に加える。更に [redacted] 及び [redacted] の [redacted] を加え、[redacted] し、ろ過する。ろ液をゆっくり冷却し、結晶化させる。得られた結晶をろ過し、[redacted] で洗浄後、減圧乾燥し、*N*-ヒドロキシ-*N'*-フェニルオクタンジアミド (ポリノスタット) を得る。

Step 4 : [redacted] 工程

Step [redacted] で得られた [redacted] を [redacted] に加える。[redacted] の [redacted] を、[redacted] し、ろ過する。ろ過物を [redacted] で洗浄後、減圧乾燥し、[redacted] を得る。結晶の塊をほぐす。

Step 5 : [redacted] 工程

Step [redacted] で得られ [redacted] を [redacted] に加える。この [redacted] における [redacted] 含量は [redacted] ~ [redacted] vol% である。減圧下で、[redacted] を [redacted] ~ [redacted] °C に加熱し、溶解した後 [redacted] ~ [redacted] °C とする。この温度で [redacted] を加え [redacted] ~ [redacted] °C で攪拌し、[redacted] する。得られた結晶をろ過し、ろ過物を [redacted] で洗浄後、減圧乾燥し、[redacted] を得る。結晶の塊をほぐす。

Step 6 : 包装工程

二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラム又はその同等品に詰める。
Step 7 : 保管・試験工程

試験し、保管する。

②重要工程及び重要中間体の管理

重要工程として、を管理している Step、及びの
を管理している Step が設定されている。

重要中間体として、Step における、Step における、
及び Step における が設定され、管理されている。

③出発物質の管理

の管理項目として、性状（外観）、確認試験（IR）、類縁物質（ガスクロマトグラフィー（GC））、水分及び含量（GC）が設定されている。また、の管理項目として、性状（外観）、確認試験（IR）、類縁物質（GC）、水分及び含量（GC）が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、強熱残分、水分、
及び定量法（液体クロマトグラフィー（LC））が設定されている。

4) 原薬の安定性

本薬の安定性試験として、（米国）にて実生産スケールで製造された 3 ロットの長期保存試験及び加速試験、並びに実験室スケールで製造された 1 ロットの光安定性試験が実施された。実施された安定性試験における保存条件及び保存期間を下表に示す。

安定性試験における試験条件

試験	保存条件			保存期間
	温度	湿度	保存形態	
長期保存試験	25℃	60% RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	36 カ月
加速試験	40℃	75% RH		6 カ月
光安定性試験	—		無包装	総照度 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上

長期保存試験及び加速試験の結果、各試験項目について、試験開始時から経時変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、各試験項目について、変化は認められなかった。

以上の結果から、本薬を二重ポリエチレン袋で包装し、ファイバードラムに詰めて 25℃で保存するとき、リテスト期間は 3 年と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、1 カプセル中に本薬 100mg を含有するカプセル製剤である。本剤の処方は以下のとおりである。

MSD 株式会社 妻沼工場

第5工程：試験工程

試験する。

第6工程：一次・二次包装工程

包装機を用いて [] フィルムにカプセルを充てんし、アルミニウム箔をシールする。得られた包装品を紙函に入れる。

第7工程：保管工程

保管する。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（LC）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性試験（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（LC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

本剤の安定性試験として、 [] []（カナダ）にて実生産スケールで製造された3ロットの長期保存試験及び加速試験が実施されている。また、別ロットの光安定性試験が実施された。実施された安定性試験における保存条件及び保存期間を下表に示す。

安定性試験における試験条件

試験	保存条件			保存期間
	温度	湿度	保存形態	
長期保存試験	30℃	65% RH	PVDC プリスター*	36 カ月（1 ロット分） 12 カ月（3 ロット分）
加速試験	40℃	75% RH		6 カ月
光安定性試験	25℃	成り行き湿度	無包装	総照度 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上

*： [] フィルム及び片面アルミニウム箔のプリスター

長期保存試験の結果、現時点において、各試験項目について、試験開始時から経時変化は認められていない。

加速試験の結果、試験開始時から、分解生成物（生成物A* 及び類縁物質の総量）の経時的な増加（いずれも []% から最大 []% まで増加）及び溶出性（溶出試験開始後 [] 分経過時点の溶出率）の低下（最大 []%（試験開始時 []% → [] カ月後 []%））が認められた。その他の試験項目については、試験開始時から経時変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、各試験項目について、試験開始時から変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤を室温保存したとき、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付、医薬審発第0603004号）に基づき、有効期間は18カ月と設定された。

(3) 標準物質

1) ボリノスタット標準品

ボリノスタット標準品の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、¹H-NMR）、純度試験（類縁物質、残留溶媒 []）、水分、強熱残分及び定量法（LC）が設定されている。

2) ボリノスタット一次標準品

ボリノスタット一次標準品は、ボリノスタット原薬又はボリノスタット標準品のうち、規格及び試験方法として設定された純度試験（類縁物質、残留溶媒 []）、水

分及び強熱残分を用いて、純度（マスバランス法）の規格を満たすものとして位置付けられている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 処方変更前後の生物学的同等性について

本剤は、カプセル充てん時のスティッキング防止を目的として、海外001試験実施中に製剤処方の変更（XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXX）が行われた（「<提出された資料の概略> (2) 2) ② i) 製剤の質量均一性に影響を及ぼす因子」の項参照）。当該処方変更による製剤の処方変更前後の製剤の生物学的同等性について、申請者は以下のように説明している。

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成18年11月24日付、薬食審査発第1124004号、以下、「生物学的同等性試験ガイドライン」）に基づき、処方変更の水準を評価した結果、当該変更はB水準に相当する。当該ガイドラインに準じて溶出試験を行い生物学的同等性の評価を行った結果、pH 4.0緩衝液の試験液において、個々の溶出率に関する溶出挙動同等性の判定基準を満たすことができなかった。しかしながら、①本薬は難溶性薬物であり、試験液間で溶出挙動に大きなばらつきが認められていること、②両製剤の処方の違いはXXXXXXXXXXでXXXX%及びXXXXXXXXXXでXX%とわずかであること、及び③上記溶出試験ではpH 4.0以外のすべての条件において溶出挙動の同等性が示されたことから、両製剤のヒト生体内での溶出性に著しい差はないと考える。

機構は、生物学的同等性ガイドラインに準じて実施した試験において、pH 1.2及び6.8の緩衝液では同等性の判定基準が満たされたのに対して、同様の溶解性を示すpH 4.0の緩衝液においてのみ、個々の溶出率に関する溶出挙動同等性の判定基準が満たされなかった理由については、申請者に確認中である。

(2) 製造工程におけるカプセル充てんピンの改善について

本剤の製造方法の開発段階において、スティッキング発生の防止を目的として実施された、カプセル充てん機のタンピングピンの検討内容（「<提出された資料の概略> (2) 2) ② i) 製剤の質量均一性に影響を及ぼす因子」の項参照）について、申請者は以下のように説明している。

XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXの原薬を用いて、XXXXXXXXXXをコーティングしたタンピングピン（以下、「XXXXXXXXXXコーティングピン」）を使用した場合の製剤の質量均一性及びカプセルへの圧縮力（充てん量及びディスク内の体積比率からカプセル内密度として換算し、評価された。）を検討した。XXXXXXXXXXをコーティングしていない標準タンピングピンを使用し、カプセル内密度をXXXX～XXXXg/cm³の範囲で製剤化した場合、質量均一性の相対標準偏差（RSD）はXX～XX%で変動し、カプセル内密度がXXXXg/cm³以上でスティッキングが認められた。一方、XXXXXXXXXXコーティングピンを使用して、カプセル内密度をXXXX～XXXXg/cm³の範囲で製剤化した場合（注：臨床で使用されるバッチを製造する際に用いられるカプセル内密度は、XXXX～XXXXg/cm³である。）、質量均一性のRSDはXX%未満であり、いずれの圧縮力においても、スティッキングは認められなかった。以上の結果から、スティッキング防止を目的として、実生産ではXXXXXXXXXXコーティングピンを使用することとした。

機構は、カプセル充てん工程において、XXXXXXXXXXコーティングピンを使用することは本剤の質量均一性を維持する上で重要と考えることから、XXXXXXXXXXコーティングピンを

使用する旨を承認申請書に記載するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 原薬 [] 及び [] の [] の管理について

本剤の製剤設計において、[] が [] 及び [] の [] を使用して、[] の [] の違いによる溶出性への影響が検討されているものの、原薬の規格及び試験方法において、[] の [] は、溶出性の検討範囲を超える [] ～ [] として設定されている。また、[] の [] については、[] の [] を使用して、[] の [] の工程管理値の上限である [] %過量充てんした製剤の溶出率を臨床試験用製剤と比べたとき、同等と判定されなかったことから、規格及び試験方法において、[] ～ [] として設定されている。

1) [] について

機構は、[] の [] が検討された [] よりも広範囲に設定されている理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤は、[] と [] を [] して製造しており、溶出時には [] [] でも、[] [] により、臨床試験用製剤と同等の溶出プロファイルとなるように設計している。また、[] が [] 又は [] の [] を [] で使用した [] 製剤バッチの溶出プロファイルは同等であり、試験開始から [] 分で溶出率はいずれも約 [] %に達したことから、[] の [] は、[] を [] した製剤の溶出プロファイルに大きな影響を及ぼさないと考えられた。

以上を踏まえ、パイロットスケールで製造された5ロットの [] の [] は、[] から [] の範囲（ [] 及び []、平均値： []、RSD： [] %、平均値±3σ： [] ～ [] ）であったことから、本品の規格を [] ～ [] に設定した。

機構は、以下のように考える。

[] の管理値の設定根拠に関する申請者の回答は、製造工程から得られる [] の [] が [] ～ [] の範囲であることを説明しているに過ぎず、[] が [] ～ [] の [] が溶出プロファイルに与える影響について、詳細な検討はなされていないと考える。したがって、[] の [] が検討された [] よりも広範囲に設定する根拠及び設定意義は不明と考える。なお、[] の [] が本剤の溶出プロファイルに大きな影響を与えないとの申請者の考察は理解できること、及び本剤の溶出性については製剤の規格及び試験方法において設定されており、溶出率については担保されていると考える。

2) [] について

機構は、[] が [] の [] を使用して [] の工程管理値の上限である [] %過量充てんした製剤の溶出プロファイルが、臨床試験用製剤と同等であると判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

[] の [] を使用して [] %過量充てんした製剤の溶出プロファイルは、臨床試験用製剤と同等と判定されなかったものの、ほぼ同程度（ f_2 関数： [] ）であったことから、[] の [] の規格下限値を [] に規定することで、臨床試験用製剤と同等の溶出プロファイルが担保されると考えた。

機構は、以下のように考える。

[] の [] の規格下限値を [] と設定している理由については、[] の [] を [] %過量充てんした際の溶出プロファイルは確認されていないことから、当該規格下限値を [] に設定する根拠は不明であると考ええる。なお、本剤の溶出性については製剤

の規格及び試験方法において設定されており、溶出率については担保されていると考える。

(4) 純度試験（類縁物質）におけるシステム適合性（検出の確認）について

本剤の承認申請時において、原薬及び標準物質で規格設定されている純度試験（類縁物質：LC）のシステム適合性（検出の確認）では、ポリノスタットのピークのシグナル対ノイズ（S/N）比、又は回収率のいずれかを確認する設定とされていた。

機構は、第十五改正日本薬局方（以下、「日局」）では、日常作業として、限度値付近でのレスポンスの直線性を確認するように求めている状況であることから、検出の確認については、S/N比ではなく、限度値付近でのレスポンスの直線性が確認できる設定に変更し、かつ日局に準じた記載に修正するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

in vitro :

ヒト CTCL 由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 PD001）

ヒト CTCL 由来 HH 細胞株に対する本薬 (0~30 μ mol/L) の細胞増殖抑制作用が検討され、IC₅₀ 値は 0.39 μ mol/L であった。

また、HH 細胞株に対する本薬 0.37 μ mol/L 及びベキサロテン 0.60 μ mol/L の細胞増殖抑制作用が検討された。本薬及びベキサロテン単独処理時の細胞生存率はそれぞれ 63%及び 64%であったこと、並びに本薬とベキサロテン併用時では 44%であったことから、本薬とベキサロテンとの併用により、相加作用が認められた、と申請者は説明している。

in vivo :

ヒト大腸癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 PD006）

CTCL 患者の皮膚の病態を反映した *in vivo* モデルは報告されていないこと等を理由として、申請者は、ヒト大腸癌由来 HCT-116 細胞株を皮下移植した雌性ヌードラットを用いて、本薬の *in vivo* における腫瘍増殖抑制作用を検討した。

HCT-116 細胞株を移植後、既定の腫瘍体積に達した日 (Day 1) から、本薬 50mg/kg/日若しくは溶媒を 24 時間かけて、又は本薬 50mg/kg/日を 8 時間かけて連日持続静脈内投与し、Day 7 における腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率（以下、「TGI」）が算出された（下表）。

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)

投与群		腫瘍体積 (mm ³)		TGI (%)
		Day 1	Day 7	
溶媒	24 時間持続投与	341±29	1,460±131	—
本薬 50mg/kg	24 時間持続投与	341±29	601±33*	59
本薬 50mg/kg	8 時間持続投与	346±45	539±71*	64

平均値±標準誤差、n=5、*：溶媒対照群に対してp<0.01 (Mann-Whitney検定)、TGI (%) = [1 - (Day 7の各本薬投与群の腫瘍体積中央値/Day 7の溶媒対照群の腫瘍体積中央値)] × 100

溶媒対照群と比較して、本薬 50mg/kg 投与群では、いずれの投与スケジュールにおいても有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、*in vivo* における本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

2) 作用機序

①本薬のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用 (報告書 PD001)

i) 生化学的検討:

遺伝子組換え HDAC (以下、「組換え HDAC」) を用いて、本薬の HDAC 阻害作用が検討された。HDAC はアミノ酸配列の相同性により 3 つのクラスに分類 (クラス I、クラス II (II a 及び II b)、クラス III) される。クラス I (HDAC1、2、3 及び 8) 及びクラス II b (HDAC6) に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 30、49、86、779 及び 37nmol/L であった。一方、クラス II a (HDAC4、5 及び 7) 及びクラス III (SIRT1) に対する IC₅₀ 値は、5,000nmol/L 以上と阻害作用はほとんど認められなかった。

本薬は、クラス I 及び II の特定の HDAC (HDAC1、2、3 及び 6) を選択的に阻害することが示された、と申請者は説明している。

ii) *in vitro* での検討:

本薬によるアセチル化ヒストンの増加と細胞増殖抑制作用との関連性を検討する目的で、HCT-116 細胞株に対し、本薬 (0.01~20µmol/L) を 48 時間曝露した際の細胞増殖抑制作用、及び本薬 (0.2~50µmol/L) を 6 時間曝露した際のアセチル化ヒストン H3 の量が検討された。その結果、HCT-116 細胞株に対して、本薬は濃度依存的な増殖抑制作用を示し、IC₅₀ 値は 0.79µmol/L であった。また、アセチル化ヒストン H3 量は、本薬の濃度に依存して増加し、本薬 0.62µmol/L の 6 時間曝露の条件では、溶媒対照と比較して 3 倍に増加した。

本薬は、細胞増殖抑制作用を示す濃度で、アセチル化ヒストン H3 の量を増加させることが示された、と申請者は説明している。

iii) *in vivo* での検討:

HCT-116 細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウスを用いて、以下に示す検討が行われた。

- 本薬 5、15、50、100 又は 150mg/kg が単回腹腔内投与され、投与後 0.5、1、2、4、8 及び 12 時間における腫瘍組織中のアセチル化ヒストン H3 量が算出された。その結果、本薬投与後 1、2 及び 4 時間では、本薬の用量依存的にアセチル化ヒストン H3 量が増加した。一方、本薬投与後 8 及び 12 時間では、いずれの用量においても投与前と比較して本薬によるアセチル化ヒストン H3 の増加は認められなかった。
- 本薬 30、100、300 又は 600mg/kg が単回腹腔内投与され、投与後 2 時間における本薬の血漿中及び腫瘍中濃度、並びに腫瘍組織におけるアセチル化ヒストン H3 量が算出された。その結果、本薬の用量依存的に、血漿中及び腫瘍中の本薬濃度が増加するとともに、腫瘍組織におけるアセチル化ヒストン H3 量も増加した。
- 本薬 150mg/kg が単回腹腔内投与され、経時的に本薬の血漿中及び腫瘍中濃度、並びに腫瘍組織におけるアセチル化ヒストン H3 量が算出された。その結果、本薬の腫瘍中濃度は血漿中濃度と同様の経時的推移を示し、投与後 1~2 時間で最大値に達した。また、腫瘍組織におけるアセチル化ヒストン H3 は、投与後 1 時間後から検出され、投与後 4 時間で最大値に達した。

腫瘍組織におけるアセチル化ヒストン H3 量について、本薬投与により、用量依存的かつ時間依存的に推移することから、血漿中及び腫瘍中本薬濃度推移と関連することが示唆された、と申請者は説明している。

②本薬のヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) に対する作用 (報告書 PD002)

ヒストンのアセチル化は HDAC により抑制され、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (以下、「HAT」) により促進されることから、本薬の HAT に対する作用について検討された。その結果、本薬 10 及び 50µmol/L は、HCT-116 細胞株から抽出した HAT に対して、それぞれ 8%及び 12%の阻害活性を示した。

本薬によるアセチル化ヒストンの増加は、HAT の活性化を介した作用ではなく、HDAC に対する阻害作用によるものであることが示唆された、と申請者は説明している。

(2) 副次的薬理試験

1) 本薬の特異性 (報告書 PD001)

HDAC 以外の 25 種類の酵素に対する本薬の阻害活性が検討された。その結果、本薬 10 μ mol/L は、検討された酵素のうち、CYP2C19 及び 2D6 に対して、それぞれ 80%及び 64% の阻害活性を示した。

2) 本薬の代謝物の影響 (報告書 PD001)

本薬の主要代謝物である、①L-001302381 (O-グルクロン酸抱合体)、②L-001301732 (スベラニル酸：ヒドロキサム酸基が加水分解された代謝物)、③L-000341257 及び④L-001302471 (③及び④ともに②が β 酸化された代謝物)、⑤L-001302100 (還元体)、並びに⑥アセトアニリドについて、マウス赤白血病由来 MEL 細胞株及び組換え HDAC1 を用いて、細胞増殖抑制作用及び HDAC 阻害作用が検討された。その結果、未変化体は、10 μ mol/L で MEL 細胞株の細胞増殖及び HDAC1 活性を阻害したが、検討されたいずれの代謝物も 10 μ mol/L の濃度では当該阻害作用を示さなかった。

本薬の代謝物は HDAC1 活性及び細胞増殖に影響を及ぼさないことが示された、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 TT#■■■-5655)

雄性ラット (各群 6 匹) に本薬 20、50 又は 150mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び行動への影響が FOB 法により検討されたが、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 TT#■■■-4720、報告書 TT#■■■-5656)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) 導入チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞株を用いて、カリウムイオン電流 (I_{Kr}) に及ぼす本薬の影響が、whole-cell voltage clamp 法により検討された。その結果、本薬 100 及び 300 μ mol/L 処理時の、溶媒対照に対する hERG 電流の平均抑制率は、それぞれ 4%及び 8%であり、本薬の影響はほとんど認められなかった。

雌性イヌ (各群 4 匹) に、本薬 20、60 又は 160mg/kg が用量漸増経口投与され、心拍数、血圧及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 60 及び 160mg/kg 投与群において、それぞれ 24%及び 25%の心拍数増加、9%の PR 間隔短縮、並びに 5%及び 12% の QT 間隔短縮が認められた。

なお、イヌを用いた *in vivo* 安全性薬理試験成績について、申請者は以下の内容を説明している。

イヌを用いた安全性薬理試験からは、臨床使用時における本薬の曝露量の安全域は示されていないと考える。しかしながら、①一般状態、QT/QTc 間隔の延長及び血圧への影響は認められなかったこと、②PR 間隔及び QT 間隔の短縮は心拍数増加の影響によるものと考えられたこと、並びに③がん患者に臨床推奨用量を上回る本薬 800mg を単回投与した際に心血管系への影響は認められなかったこと (「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 海外第 I 相試験」の項参照) から、本薬の臨床使用時において、心血管系に対して懸念される作用はないと考える。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (報告書 TT#■■■-5654)

雄性ラット (各群 6 匹) に本薬 20、50 又は 150mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び PenH (Enhanced Pause、機構注：気道過敏症の単位) が全身プレ

チスモグラフィ法により測定されたが、本薬投与による影響は認められなかった。

申請者は、上記の *in vivo* 安全性薬理試験における本薬の用量設定について、以下のように説明している。

ラットの最高用量 150mg/kg における AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は、臨床用量を投与された日本人と比較して、それぞれ 0.8 倍及び 1.5 倍、イヌの最高用量 160mg/kg における C_{max} は、日本人の 0.8 倍であった。したがって、*in vivo* 安全性薬理試験成績からは、臨床使用時における本薬の曝露量の安全域は担保されていないが、本薬の臨床用量に対する忍容性及び安全性は、国内外で実施された臨床試験成績によって確認されていると考える。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CTCL に対する本薬の有効性を具体的に裏付ける根拠は脆弱であり、申請者の説明は推測の域に留まるものと考え。CTCL に対する本薬の有効性とその作用機序については、今後も積極的に検討する必要があると考える。

(1) CTCL に対する本薬の作用機序及び有効性について

機構は、CTCL に対する本薬の作用機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

提出した評価資料及び以下の公表論文から、本薬は、HDAC 活性阻害を介してヒストン等のアセチル化を増加させ、その結果、クロマチン構造を弛緩させること等で転写を活性化し、がん抑制遺伝子等の遺伝子発現を調節することにより、分化誘導、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考える。

- ・ アセチル化ヒストン量の増加により、クロマチン構造の凝縮が解除され、転写が活性化されると考えられている (Nat Rev Cancer 2001; 1: 194-202)。
- ・ ヒトマンントリンパ腫由来 JeKo-1 細胞株、ヒト膀胱癌由来 T24 細胞株、ヒト乳癌由来 MCF-7 細胞株等において、本薬処理により、p21、p27、TRPM-2 等の遺伝子発現の誘導、及びサイクリン D1、サイクリン D2、Bcl-2、VEGF 等の遺伝子発現の抑制が報告されている (Eur J Haematol 2006; 76: 42-50、Mol Cancer Ther 2003; 2: 151-63、Proc Natl Acad Sci 2002; 99: 11700-5、Clin Cancer Res 2004; 10: 1141-9)。
- ・ ヒト乳癌由来 MB-468 細胞株やヒト肝癌由来 HepG2 細胞株等において、本薬処理により、チューブリン、Hsp90 及び p53 がアセチル化されることが報告されている (Clin Cancer Res 2005; 11: 6382-9、Biochem Biophys Res Commun 2004; 325: 683-90、Int J Oncol 2008; 32: 177-84)。また、アセチル化された Hsp90 及び p53 は、p21、XIAP、Bcl-2 等の遺伝子発現変化を介して、アポトーシス誘導することが報告されている (Clin Cancer Res 2005; 11: 6382-9、Cancer Res 2007; 67: 3145-52)。

また、本薬が投与された CTCL 患者の末梢血リンパ球において、アセチル化ヒストン (H2B、H3 及び H4) 量の増加、並びに p21 及び Bax 発現量の増加が認められたとの報告もある (J Invest Dermatol 2005; 125: 1045-52)。

しかしながら、CTCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (001 試験) における遺伝子発現解析の結果からは、申請者が想定する本薬の当該作用機序を薬理的に裏付ける結果は得られていない。

機構は、以下のように考える。

CTCL の病因にアセチル化の亢進が関与するか不明であること、及び本薬投与によって発現調節される遺伝子は明らかになっておらず、本薬による HDAC 活性阻害と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連性が不明であることから、CTCL に対する本薬の作用機序に関する申請者の説明を裏付ける具体的なデータに乏しく、推測の域に留まると考える。本薬の作用

機序については、CTCL に対する本薬の有効性を裏付ける根拠として重要であることから、非臨床及び臨床により今後も引き続き検討し、明らかにすることが望ましいと考える。

次に、機構は、今般の承認申請における効力を裏付ける *in vivo* 試験として、申請癌腫である CTCL ではなく、大腸癌由来の HCT-116 細胞株に対する試験成績が、評価資料として提出されたことから（「提出された資料の概略」(1) 1) 腫瘍増殖抑制作用」の項参照)、当該試験成績を基に、本薬が CTCL に対しても有効性が期待できると判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CTCL に対する本薬の有効性について、以下に示す *in vitro* 試験の結果から、大腸癌に対する有効性と同様に裏付けられていると考える。

- 本薬はヒト CTCL 由来細胞株に対して細胞増殖抑制作用を示した（「提出された資料の概略」(1) 1) 腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。また、CTCL 患者由来末梢血リンパ球に対しても、本薬は細胞増殖抑制作用を示すことが報告されている（*J Invest Dermatol* 2005; 125: 1045-52）。
- 大腸癌由来の HCT-116 細胞株においては、MAPK 経路及び PI3K 経路の恒常的な活性化が、細胞のがん化に関与すると考えられる（*Cancer* 1995; 76: 201-9、*Cancer Cell* 2005; 7: 561-73）。一方、CTCL 細胞は、IL-2 の自己分泌による増殖シグナルの活性化が恒常的な細胞増殖に関与することが示唆されているものの（*J Exp Med* 1981; 154: 1403-18）、がん化に関与する特定の遺伝子は現在明らかになっていない。以上より、HCT-116 細胞株と CTCL 細胞では、がん化に関連する遺伝子及びシグナル伝達系は異なる可能性が考えられる。

しかしながら、HCT-116 細胞株及び CTCL 細胞いずれに対しても、本薬は、細胞増殖抑制作用、アセチル化ヒストン H3 及び H4 量の増加、p21 発現量増加、並びにカスパーゼ 3 の活性化を示しており（*BMC Med Genomics* 2009; 2: 67、*J Invest Dermatol* 2005; 125: 1045-52）、HCT-116 細胞株及び CTCL 細胞に対する本薬の作用は類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

申請者は、CTCL に対する本薬の有効性を裏付ける *in vivo* での根拠は、本薬が大腸癌由来の HCT-116 細胞株に対して *in vivo* で腫瘍増殖抑制作用を示したことと説明している。しかしながら、①CTCL に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序は明らかでないこと、及び②CTCL 細胞と大腸癌細胞のがん化に関連する遺伝子、シグナル伝達系等が同一であるか不明であり、大腸癌細胞に対する作用と同一の機序により、CTCL 細胞の増殖を抑制できると判断することが困難であることから、当該根拠は CTCL に対する本薬の有効性を裏付ける根拠としては脆弱であると考ええる。

機構は、CTCL に対する本薬の有効性を裏付けていく上では、CTCL 由来の細胞株を用いた *in vivo* 試験を実施し、非臨床から本薬の効力を確認しておく意義は高いと考えることから、当該試験を実施する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、ヒト CTCL 由来 ■■■ 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いた *in vivo* 試験を 20■■年 ■月 から開始し（20■■年 ■月に試験を終了予定）、CTCL に対する本薬の有効性を非臨床の観点から検討予定である旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。また、実施中の当該薬理試験については、結果が得られ次第、速やかに公開し、情報提供する必要があると考える。

(2) 本薬に対する耐性獲得機序について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明を求め、申請者は以下のように回答し

た。

公表論文では、①本薬に対する感受性が低い細胞株では、高い細胞株と比較して、STAT1、3及び5が活性化している傾向が認められること、②本薬と pan-JAK 阻害剤の併用投与により、相乗的な細胞増殖抑制作用及び抗アポトーシス遺伝子の発現抑制が認められることから、STAT 経路の活性化が、本薬に対する耐性獲得機序に関連する可能性が報告されているものの (Cancer Res 2008; 68: 3785-94)、現時点では耐性獲得機序の詳細は明確になっていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬耐性細胞において STAT 経路が活性化していることが示されていないこと、及び STAT 経路の活性化以外の耐性獲得機序 (本薬の代謝的不活性化や薬物排出ポンプによる本薬の排出亢進等) については検討されていないことから、本薬に対する耐性獲得機序は検討の初期段階であると考え。本薬に対する耐性獲得機序の解明は本薬の患者選択に有益な情報となる可能性もあることから、今後、申請者自らが積極的に検討していくことが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) は、主にラット又はイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす影響は、ヒト又は動物の生体試料を用いてそれぞれ検討されている。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性のラット又はイヌにそれぞれ本薬 2mg/kg を単回静脈内投与又は 20mg/kg を単回経口投与し、本薬とその代謝物 (L-001302381 (O-グルクロン酸抱合体) 及び L-000341257 (β酸化された代謝物)) の血清中濃度が検討された。本薬の PK パラメータは下表のとおりである。静脈内投与時の血清中本薬濃度の低下は速やかであり、CL は肝血流量 (ラット: 約 70mL/min/kg、イヌ: 約 32mL/min/kg (Pharm Res 1993; 10: 1093-5 等)) より高値を示した。また、本薬の $V_{d_{ss}}$ は体内総水分量 (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) に比べて、ラットでは約 2.4 倍高値を、イヌでは同程度の値を示し、本薬の組織移行性に種差がある可能性が示唆された。また、経口投与時において、血清中本薬濃度は、ラット及びイヌでそれぞれ投与後 0.3 時間及び 0.7 時間で C_{max} に到達した。経口投与時のバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は、ラット及びイヌでそれぞれ 11% 及び 1.8% と低値を示したが、本薬の吸収率は高いと考えられることから (「(4) 排泄」の項参照)、BA の低値は初回通過効果に起因する、と申請者は考察している。

ラット及びイヌにおける代謝物と未変化体との AUC_{0-t} 比 (代謝物/未変化体) は、静脈内投与に比し経口投与で高かった。静脈内投与時の当該 AUC_{0-t} 比は、ラットでは L-001302381 及び L-000341257 でそれぞれ 0.95 及び 10、イヌではそれぞれ 2.3 及び 23 であった。

雄性のラット又はイヌに本薬を単回静脈内投与又は単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	投与経路	投与量 (mg/kg)	AUC_{0-t} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	CL (mL/min/kg)	$V_{d_{ss}}$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (min)	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} (h)
ラット	静脈内	2	0.96±0.09	129.5±14.1	1.6±0.1	12±1	—	—
	経口	20	1.05±0.46	—	—	—	0.66±0.07	0.3±0.1
イヌ	静脈内	2	2.38±0.62	54.7±12.9	0.6±0.2	12±1	—	—
	経口	20	0.42±0.22	—	—	—	0.26±0.11	0.7±0.4

平均値±標準偏差、n=4、—: 算出せず

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 20、50 又は 150mg/kg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与し、本薬とその代謝物 (L-001302381 及び L-000341257) の血清中濃度が検討された。本薬の PK パラメータは下表のとおりである。

雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	AUC _{0-6h} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)		t _{1/2} (h)		C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)		t _{max} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	Day 1	1.34	0.80	2.16	2.47	0.75	0.54	0.50	0.50
	Day 28	2.63	1.60	—	1.01	1.54	1.08	0.33	0.33
50	Day 1	2.57	2.28	1.52	1.58	1.14	1.06	0.50	0.50
	Day 28	2.79	2.47	2.52	1.73	0.92	0.95	0.33	0.17
150	Day 1	5.51	4.11	2.51	—	1.60	1.36	0.50	0.17
	Day 28	6.98	4.70	—	1.65	1.80	1.52	0.50	1.00

各 PK パラメータは各測定時点で 3 匹のラットから得られた平均値より算出された、—: 算出せず (終末消失相が推定できなかったため)

雌雄ラットに本薬 20、50 又は 150mg/kg を 1 日 1 回 26 週間連日経口投与し、本薬とその (L-001302381 及び L-000341257) の血清中濃度が検討された。本薬の PK パラメータは下表のとおりである。また、代謝物の累積係数は、L-001302381 では雄及び雌でそれぞれ 0.9 ~ 1.4 及び 1.1 ~ 1.3、L-000341257 では雄及び雌でそれぞれ 1.3 ~ 1.4 及び 1.0 ~ 1.3 であった。

雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	AUC _{0-t} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)		t _{1/2} (h)		C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)		t _{max} (h)		累積係数*	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	Day 7	0.67	0.74	0.970	1.30	0.37	0.37	0.50	0.50	—	—
	Week 26	0.89	1.00	1.28	0.830	0.62	0.98	0.25	0.25	1.3	1.4
50	Day 7	1.80	1.89	2.18	2.01	0.65	0.74	0.75	0.25	—	—
	Week 26	2.54	2.16	1.40	1.08	0.92	1.18	0.25	0.25	1.4	1.1
150	Day 7	6.22	3.94	1.36	2.55	1.41	1.34	0.50	0.75	—	—
	Week 26	4.65	4.40	1.58	1.39	1.74	1.65	0.51	0.75	0.7	1.1

各 PK パラメータは各測定時点で 3 匹のラットから得られた平均値より算出された、

*: Week 26 の AUC_{0-t} / Day 7 の AUC_{0-t}

以上のラット反復投与試験成績を基に、申請者は以下のように説明している。

- ・ 未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC は、用量比を下回って上昇する傾向を示した。
- ・ 反復投与による蓄積性について、4 週間反復投与試験において、未変化体の AUC_{0-6h} は、20mg/kg 群を除いて Day 1 と Day 28 とで同様であり、顕著な蓄積性は認められなかった。代謝物の AUC_{0-6h} は、20 及び 150mg/kg 群では、Day 1 に比し Day 28 でやや高値 (L-001302381 : 1.40 ~ 1.63 倍、L-000341257 : 1.41 ~ 1.69 倍) を示したものの、50mg/kg 群では測定日間で同様であった。
- ・ PK の性差について、4 週間反復投与試験において、未変化体の AUC_{0-6h} は雌に比べて雄で、代謝物の AUC_{0-6h} は雄に比べて雌で高い傾向を示した。しかしながら、26 週間反復投与試験では、Day 7 における 150mg/kg 群の未変化体の AUC_{0-t} を除いて、未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね雌雄で同様であったことから、一貫した明らかな性差は認められていないと考える。

雌雄イヌに本薬 15、40 又は 100mg/kg を 1 日 1 回 4 週間 (100mg/kg 群は Day 17 まで) 連日経口投与し、本薬とその代謝物 (L-001302381 及び L-000341257) の血清中濃度が検討された。

雌雄イヌに本薬 20、60 又は 80mg/kg を 1 日 1 回 26 週間連日経口投与し、Day 7、56、116 及び 175 における本薬とその代謝物 (L-001302381 及び L-000341257) の血清中濃度が検討された。なお、80mg/kg 群の用量は、Day 16、30 及び 97 にそれぞれ 100、125 及び 160mg/kg に増量された。本薬の PK パラメータは下表のとおりである。

雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	測定日	AUC _{0-t} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)		t _{1/2} (h)		C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)		t _{max} (h)		累積係数*1	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	4	Day 7	0.35±0.34	0.29±0.16	7.81* ²	2.13* ²	0.16±0.12	0.15±0.07	1.01±0.395	1.25±0.639	—	—
		Day 175	0.94±1.17	0.55±0.07	6.26* ²	1.13* ²	0.32±0.28	0.27±0.10	0.500±0.000	1.13±0.750	2.71	1.90
60	4	Day 7	0.94±0.26	0.90±0.32	11.8±6.6	9.52* ³	0.28±0.04	0.25±0.08	1.13±0.471	1.13±0.750	—	—
		Day 175	1.31±1.53	1.45±0.97	0.255* ³	2.80* ²	0.50±0.46	0.37±0.19	1.00±0.000	1.25±0.500	1.39	1.62
80	6	Day 7	0.84±0.34	1.13±0.56	4.48* ³	24.9±22.2* ⁴	0.25±0.16	0.36±0.17	1.00±0.548	1.00±0.632	—	—
160	5	Day 175	1.23±0.35	1.51±0.80	6.53±5.6* ⁵	8.67±5.0* ⁴	0.51±0.18	0.48±0.12	1.09±0.484	0.707±0.268	—	—

平均値±標準偏差、*1 : Day 175 の AUC_{0-t} / Day 7 の AUC_{0-t}、*2 : n=2、*3 : n=1、*4 : n=3、*5 : n=5

以上のイヌ反復投与試験成績を基に、申請者は以下のように説明している。

- 未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC は、ラットと同様に、雌雄とも用量比を下回って上昇する傾向を示した。
- 反復投与による蓄積性について、4 週間反復投与試験において、Day 17 又は 28 の AUC_{0-6h} は、Day 1 に比べて、未変化体、L-001302381 及び L-000341257 でそれぞれ 1.34~7.19 倍、1.79~7.80 倍及び 1.09~4.46 倍高値を示し、未変化体及び代謝物ともに蓄積性が示唆された。
- 本薬の PK の性差について、4 週間反復投与試験において、C_{max} 及び AUC_{0-6h} は Day 1 では雄より雌で高値を示したものの、Day 17 又は 28 では 15mg/kg 群の C_{max} が雄で高値を示したことを除いて、雌雄で同様であった。また 26 週間反復投与試験でも、C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね雌雄で同様であったことから、本薬の PK に明らかな性差は認められていないと考える。
- 代謝物の PK の性差について、26 週間反復投与試験において、Day 175 における L-000341257 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は雄に比し雌で高値を示す傾向が認められたものの、4 週間反復投与試験では、両代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-6h} に投与量及び測定日を通して一貫した性差は認められなかったことから、代謝物の PK に明らかな性差は認められていないと考える。

また、反復経口投与試験での t_{1/2} は、ラット及びイヌともに単回静脈内投与試験時の t_{1/2} に比し延長したが、この要因として、①終末消失相とした測定時点が試験間で異なっていたこと、及び②経口投与では消化管からの吸収が終末消失相とした測定時点における血清中本薬濃度推移に影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

3) *in vitro* での膜透過性

Caco-2 細胞単層膜の頂側膜側に本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加後、60 分間インキュベートし、頂側膜側から側底膜側への膜透過性を検討した結果、本薬の見かけの透過係数 (P_{app}) は 1.70×10⁻⁶cm/sec であった。同様に検討した高透過性のプロプラノロール及び低透過性のアテノロール(ヒトにおける吸収率はそれぞれ約 90%及び約 50%(J Pharm Sci 2004; 93: 1945-56)) の P_{app} はそれぞれ 1.57×10⁻⁵ 及び 1.89×10⁻⁷cm/sec であったことから、本薬は中程度の膜透過性を有する、と申請者は考察している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性 SD ラットに ^{14}C 標識した本薬 20mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。投与後の放射能は全身に広範かつ速やかに分布した。血漿中及び検討したほとんどの組織中の放射能濃度は、初回測定時点である投与後 15 分に最高濃度を示したが、眼球、大腿骨及び精巣では投与後 2 時間に、盲腸では投与後 8 時間にそれぞれ最高濃度を示した。投与後 15 分において、放射能濃度が血漿より高かった組織は膀胱、腎臓及び胃であり、それぞれ血漿中濃度の 8.2 倍、5.7 倍及び 3.1 倍であった。盲腸及び大腸を除くほとんどの組織では、組織中放射能濃度は、血漿中濃度と同様に経時的に速やかに低下した。最終測定時点である投与後 24 時間では、いずれの組織中放射能濃度も、最高濃度の 3.3%以下又は検出限界未満に低下した。

なお、雌性動物を用いた組織分布試験は実施されていないが、雌性 SD ラットを用いた毒性試験において、黄体数増加が認められたことから（「(iii) <提出された資料の概略> (5) 1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」の項参照）、本薬の卵巣への分布が示唆される、と申請者は考察している。

2) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 15 若しくは 50mg/kg を妊娠 6 日目から 20 日目まで、又は妊娠ウサギに本薬 50 若しくは 150mg/kg を妊娠 7 日目から 20 日目まで、1 日 1 回連日経口投与したとき、妊娠 20 日目における胎児/母体血清中濃度比は、ラットでは投与後 30 分～2 時間で最大 0.52、ウサギでは投与後 30 分～6 時間で最大 0.32 であったことから、本薬はラット及びウサギの胎盤を通過して胎児に移行する、と申請者は説明している。

3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

本薬 (1.9～190 $\mu\text{mol/L}$) をマウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒトの血漿と 37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間インキュベートし、限外ろ過法により血漿タンパク結合性が検討された。血漿タンパク結合率 (各濃度の平均値) は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 24～41%、28～35%、61～64%、40～45%及び 68～76%であり、いずれの種においても本薬 38 $\mu\text{mol/L}$ 以上 (臨床用量を投与したときの C_{max} は約 2 $\mu\text{mol/L}$ (「4. (ii) <提出された資料の概略>

(3) 国内第 I 相試験」の項参照) で、濃度の上昇に伴い、結合率が低下する傾向が認められた。

本薬 (1.9～190 $\mu\text{mol/L}$) をヒト血清アルブミン (40mg/mL) 又はヒト α_1 -酸性糖タンパク質 (1mg/mL) と 37 $^{\circ}\text{C}$ で 15 分間インキュベートしたとき、結合率はそれぞれ 54～72%及び 8.2～26%であったことから、本薬はヒト生体内では主に血清アルブミンに結合する、と申請者は考察している。

^{14}C 標識した本薬 (1、10 又は 100 $\mu\text{mol/L}$) をラット、イヌ又はヒトの血液と 37 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間インキュベートしたとき、放射能の血液/血漿濃度比 (各濃度の平均値) は、ラット及びイヌでそれぞれ 1.1～1.3 及び 0.7～0.8 であった。ヒトでは本薬 1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 1.8、2.2 及び 1.3 であり、100 $\mu\text{mol/L}$ でやや低下した。以上の結果から、本薬の血球中への分布はイヌではわずかであり、ヒト及びラットに比べて低いと考えられるが、分布に種差が認められた要因は明らかではない、と申請者は説明している。

雄性 SD ラットに ^{14}C 標識した本薬 20mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の血液/血漿濃度比は投与後 15 分、2 時間及び 8 時間でそれぞれ 0.7、0.8 及び 1.5 であった。放射能の血液/血漿濃度比が経時的に上昇した要因は明らかではない、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

^{14}C 標識した本薬 (1、10 又は 100 $\mu\text{mol/L}$) をラット、イヌ又はヒトの肝ミクロソーム及び肝 S9 画分と、それぞれ 37 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間インキュベートしたとき、いずれの動物種におい

でも、主要な代謝物として *O*-グルクロン酸抱合体である L-001302381 が認められ、未変化体のヒドロキサム酸基が加水分解された代謝物である L-001301732 (スベラニル酸) も少量認められた。また、肝ミクロソームと肝 S9 画分の代謝プロファイルは同様であった。

¹⁴C 標識した本薬 (1, 10 又は 100 μ mol/L) を遺伝子組換えヒト UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B15 及び 2B17) と 37 $^{\circ}$ C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬は UGT1A1, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9, 2B7 及び 2B17 によりグルクロン酸抱合を受けた。

¹⁴C 標識した本薬 (100 μ mol/L) をラット又はモルモットの肝 S1 画分と 37 $^{\circ}$ C で 2 時間インキュベートし、本薬の β 酸化が検討された。モルモットでは L-001301732 が β 酸化された代謝物である L-001302471 及び L-000341257 が認められ、ラットでは L-001302471 のみが認められた。モルモット肝 S1 画分における L-001302471 の生成は、 β 酸化を阻害することが報告されている *R,S*-フルルビプロフェン (100 及び 250 μ mol/L)、バルプロ酸 (100 μ mol/L) 及びアミオダロン (250 μ mol/L) (J Hepatology 1997; 26: 43-53, Biochem Pharmacol 1999; 57: 837-44) によりそれぞれ 100%、51%及び 33%阻害された。

¹⁴C 標識した本薬 (1, 10 又は 100 μ mol/L) をラット、イヌ又はヒト肝細胞と 4 時間インキュベートしたとき、いずれの動物種においても L-001301732、L-001302471 及び L-000341257 が認められ、イヌ及びヒトでは L-001302381 も認められた。未変化体又は L-001301732 のカルボン酸体 (8-ヒドロキシアミノ-*S*-オキソオクタン酸又はスベリン酸) への加水分解により生じると推定されるアニリン関連代謝物として、ラットではアセトアニリドが、イヌでは *p*-又は *o*-ヒドロキシアニリン-*O*-硫酸抱合体がそれぞれ認められた。また、ヒトでは未変化体の還元体である L-001302100 が認められた。

なお、本薬の代謝に関する検討において、CYP 分子種の関与を示唆する代謝物は認められなかったことから、遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いた検討は実施されていない。

2) *in vivo*

雄性のラット又はイヌにそれぞれ ¹⁴C 標識した本薬 2mg/kg を静脈内投与又は 20mg/kg を経口投与し、投与後 15 分 (経口投与) 又は 30 分 (静脈内投与) 時点の血清中代謝物、及び投与後 24 時間までの尿中代謝物が検討された。

ラットでは、尿中代謝物 (投与量に対する%) は、L-000341257 (静脈内投与: 47.2%、経口投与: 47.9%、以下同順)、アセトアミノフェン-*O*-硫酸抱合体 (15.9%、18.5%)、L-001302471 (14.4%、9.5%) 及び L-001302381 (0.7%、1.2%) であり、未変化体 (5.0%、0.7%) は少量であった。血清中代謝物は L-000341257 が最も多く、次いでアセトアミノフェン-*O*-硫酸抱合体、L-001301732 及び L-001302471 であった。静脈内投与では、さらにアセトアニリドも認められた。

イヌでは、尿中代謝物は、L-000341257 (33.5%、33.1%)、*o*-ヒドロキシアニリン-*O*-硫酸抱合体 (20.6%、17.2%)、L-001301732 のカルニチンエステル (8.0%、6.8%)、L-001302471 のカルニチンエステル (2.1%、0.4%) 及び L-001302381 (1.0%、検出されず) であり、未変化体はいずれの投与経路においても検出されなかった。血清中代謝物は、L-000341257、*o*-ヒドロキシアニリン-*O*-硫酸抱合体、L-001301732 及び *p*-ヒドロキシアニリン-*O*-硫酸抱合体であった。

いずれの動物種でも、各試料中の代謝プロファイルは両投与経路で同様であった。

雌雄ラットに本薬 350mg/kg を、又は雌雄イヌに本薬 100 若しくは 250mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連日経口投与したとき、雌性ラット及び雌雄イヌの尿中からは、上記試験で認めら

れた代謝物に加え、L-001302100 が認められた。

雌雄イヌに本薬 25、100 又は 250mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連日経口投与したとき、胆汁中に認められた代謝物は L-001302381 のみであり、未変化体は検出されなかった。

以上より、ラット及びイヌに本薬を静脈内投与又は経口投与したとき、本薬は代謝後に、主に尿中に排泄される。本薬の主要代謝経路はヒドロキサム酸基の加水分解後に起こる β 酸化と考えられる。なお、この加水分解に関与する代謝酵素は明らかではない。また、他の代謝経路として、未変化体のグルクロン酸抱合、及びカルボン酸体（8-ヒドロキシアミノ-8-オキソオクタン酸又はスベリン酸）への加水分解が考えられる。

CYP 分子種の関与を示唆する代謝物は認められなかったことから、本薬の代謝は CYP 阻害能又は誘導能を有する薬剤による影響を受けないと考えられる。また、本薬のグルクロン酸抱合は複数の UGT 分子種を介しているため、特定の UGT 分子種の活性の変動が本薬の代謝に及ぼす影響は低いと考えられる、と申請者は説明している。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雄性のラット又はイヌにそれぞれ ^{14}C 標識した本薬 2mg/kg を静脈内投与又は 20mg/kg を経口投与し、尿中及び糞中排泄が検討された。

ラットでは、放射能はいずれの投与経路においても、投与後 24 時間までの尿中及び糞中に投与量の 88%超が排泄され、投与後 96 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 90.9%及び 1.8%、経口投与ではそれぞれ 88.5%及び 1.2%であった。

イヌでは、放射能はいずれの投与経路においても投与後 24 時間までの尿中及び糞中に 63%超が排泄され、投与後 96 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 81.4%及び 7.8%、経口投与ではそれぞれ 67.5%及び 9.1%であった。

以上のように、動物における放射能の主な排泄経路は尿中排泄であり、また経口投与時の尿中排泄率の結果から、動物における本薬の吸収率は高いと考えられる、と申請者は説明している。

2) 胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施した雌性イヌに ^{14}C 標識した本薬 15mg/kg を 5 時間かけて持続静脈内投与したとき、投与開始後 7 時間（投与終了後 2 時間）までの放射能の胆汁中及び尿中排泄率は、それぞれ 25.3%及び 47.9%であった。回収された総放射能に占める胆汁中排泄の割合は、上記のイヌ尿中及び糞中排泄の検討における糞中排泄の割合に比し高く、胆汁中に排泄された放射能が消化管から再吸収される可能性が示唆されたが、イヌ単回投与試験（「(1) 1) 単回投与」の項参照）における血清中本薬濃度推移からは腸肝循環を示唆する所見は認められていない、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討した試験は実施されておらず、乳汁中排泄は不明である。添付文書では、授乳婦に対して本薬投与中の授乳を避ける旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬（0.1、1、10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$ ）で 2 日間処置し、CYP 分子種の mRNA 量及び酵素活性（1A1、1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4（1A1 は mRNA 量のみ））が検討された。その結果、CYP2C9 及び 3A4 の mRNA 量及び酵素活性が 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で概

ね低下し、10 $\mu\text{mol/L}$ における CYP2C9 の mRNA 量及び酵素活性（ジクロフェナク 4'-水酸化活性）は溶媒対照と比較してそれぞれ 0.3~0.6 倍及び 0.4~0.9 倍、3A4 の mRNA 量及び酵素活性（テストステロン 6 β -水酸化活性）はそれぞれ 0.04~1.0 倍及び 0.1~0.8 倍であった。また、50 $\mu\text{mol/L}$ ではすべての CYP 分子種の mRNA 及び酵素活性が低下する傾向が認められた。

以上、本薬による CYP 分子種の mRNA 量及び酵素活性の誘導は認められなかった。一方、CYP2C9 及び 3A4 の mRNA 量及び酵素活性の低下が認められたが、これは臨床用量を投与したときの C_{max} （約 2 $\mu\text{mol/L}$ ）を超える濃度で認められたことから、臨床使用時に本薬がこれらの CYP 活性に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は考察している。

2) 酵素阻害

本薬（0.046~100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質をヒト肝ミクロソームと 37 $^{\circ}\text{C}$ で 10~30 分間インキュベートし、本薬の CYP 分子種に対する阻害能の検討が検討された。その結果、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても IC_{50} は 79.8 $\mu\text{mol/L}$ 以上の値を示したことから、本薬は CYP 分子種に対して強い阻害作用は示さない、と申請者は説明している。また、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）と事前に 5~30 分間インキュベートしたヒト肝ミクロソームを、CYP 分子種（1A2、2C9、2C19 及び 3A4）の基質と 37 $^{\circ}\text{C}$ で 10~30 分間インキュベートしたとき、これらの CYP 活性に対する阻害作用は認められなかった。

3) トランスポーター

本薬（1 又は 5 $\mu\text{mol/L}$ ）を、ヒト P 糖タンパク質（P-gp）を発現させた LLC-PK1 細胞（LLC-MDR1 細胞）又は P-gp 非発現の LLC-PK1 細胞（陰性対照）と 3 時間インキュベートした。P_{app} の比（B \rightarrow A/A \rightarrow B）は、LLC-PK1 細胞では本薬 1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 1.4 及び 1.5、LLC-MDR1 細胞ではいずれの本薬濃度においても 1.1 であった。また、ヒト P-gp の基質であるビンブラスチンを本薬（1~100 $\mu\text{mol/L}$ ）とインキュベートしたとき、本薬によるビンブラスチン輸送の阻害は認められなかった。以上より、本薬は、ヒト P-gp の基質ではなく、また臨床使用時での C_{max} （約 2 $\mu\text{mol/L}$ ）において P-gp を阻害しない、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ラットにおいて認められた PK の性差を除いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

ラット及びイヌにおける本薬の PK

機構は、①ラットの 26 週間反復投与試験において未変化体及び代謝物の PK に明らかな性差が認められなかった一方で、4 週間反復投与試験では未変化体の AUC_{0-t} が雄で、代謝物の AUC_{0-t} が雌でそれぞれ高値を示し、PK に性差が認められた（「<提出された資料の概略>（1）2）反復投与」の項参照）ことの要因、並びに②ラット及びイヌ反復投与試験における本薬の C_{max} 及び AUC が用量比を下回って上昇した（「<提出された資料の概略>（1）2）反復投与」の項参照）ことの要因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①のラット反復投与試験間で PK の性差に関して一貫した結果が得られなかった要因については、本薬の PK は個体間変動が大きいと、4 週間反復投与試験では個体間変動に起因して、結果的に未変化体及び代謝物の PK に性差が認められたものとする。本薬は難溶性であるため、本薬の吸収は摂餌量（消化管内容物量）により影響を受ける可能性があり、自由摂餌下で実施した 4 週間反復投与試験では各個体の摂餌量の差異が個体間変動の要因の一つとなった可能性が考えられる。

②の本薬の C_{max} 及び AUC が用量比を下回って上昇した要因については、本薬は難溶性であるため、高用量では、本薬の消化管内での溶解が飽和し、吸収量が低下した可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

①については、ラット 4 週間反復投与試験では、ほぼすべての投与量及び測定日において、未変化体の AUC_{0-t} は雄で、代謝物の AUC_{0-t} は雌でそれぞれ高値を示し、一貫した傾向を示していること、並びに 4 週間反復投与試験と同様に 26 週間反復投与試験も自由摂餌下で実施されていたことから、PK の性差に関して試験間で一貫しない結果が得られた要因を PK の個体間変動によるものとする申請者の説明は根拠が脆弱であると考え。

②については、本薬の溶解性が低いことに起因した可能性もあると考え、申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は静脈内投与で検討され、臨床推奨用量である経口投与での 400mg/body (250mg/m² 相当) を体表面積換算で上回る用量が投与された。なお、マウスの経口投与毒性試験は GLP 非適用で実施され、参考資料として提出されている。

雌雄の ICR マウスに本薬 0、1,250、1,500、1,750 又は 2,000mg/kg (それぞれ 0、3,750、4,500、5,250 又は 6,000mg/m² 相当) が 4 時間かけて持続静脈内投与された。1,500mg/kg 以上の投与群では投与中から投与終了後 1 日までに死亡が認められ、生存動物では一般状態悪化、間代性痙攣、正向反射の消失等が認められた。最大耐量は 1,250mg/kg、概略の致死量は 1,534mg/kg (4,602mg/m²) と判断された。

雌雄のビーグルイヌに本薬 0、72 又は 144mg/kg/日 (それぞれ 0、1,440 又は 2,880mg/m²/日相当) が 120 時間かけて持続静脈内投与されたが、一般状態悪化のため、72mg/kg/日群は投与開始 52~84 時間、144mg/kg/日群は投与開始約 26 時間で投与が中止された。投与を中止した個体では、脾臓及び胸腺のリンパ球並びに骨髄細胞の壊死又は減少、白血球パラメータの低下等が認められた。本試験における概略の致死量は 72mg/kg/日未満と判断された。

雌雄の ICR マウスを用いた単回経口投与毒性試験において、投与に起因する異常は認められず、概略の致死量は 2,000mg/kg (6,000mg/m² 相当) 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験 (4 週間及び 26 週間) が実施された。

1) ラット 4 週間経口投与毒性試験

雌雄の SD ラットに本薬 0、20、50 又は 150mg/kg/日 (それぞれ 0、120、300 又は 900mg/m²/日相当) が 1 日 1 回 4 週間連日経口投与 (最終投与後 2 週間の休薬期間あり) された結果、死亡は認められなかった。20mg/kg/日以上雄で血小板数の減少、胸腺重量減少 (いずれも雌は 150mg/kg/日群のみ)、50mg/kg/日以上で血液毒性を示唆する血液学的パラメータの低下、プロトロンビン時間 (以下、「PT」) の延長、脾臓や胸腺等のリンパ球の減少、脾臓の色素沈着 (雌は 20mg/kg/日以上)、雄で体重増加抑制、摂餌量減少、各種臓器 (腎臓、肝臓、精巣上体、副腎等) 重量の減少 (雌は 150mg/kg/日群のみ)、150mg/kg/日で一般状態悪化、大腿骨及び胸骨の骨髄細胞の減少、雄で脾臓の重量減少が認められた。これらの所見について、脾臓の色素沈着及び雄の腎臓重量減少以外は休薬後に回復性が認められた。無毒性量は、雄で 20mg/kg/日未満、雌で 20mg/kg/日、最大耐量は 150mg/kg/日と判断された。

2) ラット 26 週間経口投与毒性試験

雌雄のSDラットに本薬0、20、50又は150mg/kg/日（それぞれ0、120、300又は900mg/m²相当）が1日1回26週間連日経口投与（最終投与後4週間の休薬期間あり）された結果、本薬投与に起因する死亡は認められなかった。20mg/kg/日以上で血液毒性を示唆する血液学的パラメータの低下、PT及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長、血清中カリウムの低下、脾臓の色素沈着、黄体数減少、大腿骨及び胸骨の骨髓細胞の減少、50mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、肝重量の減少、副腎皮質層の消失、150mg/kg/日で胸腺及び精嚢の重量減少、脾臓及び胸腺のリンパ球の減少が認められた。これらの所見について、雄の血液学的パラメータの低下以外は休薬後に回復性が認められた。以上の結果から、最大耐量は150mg/kg/日と判断された。

トキシコキネティクス（以下、「TK」）について、本薬及び代謝物（L-001302381（O-グルクロン酸抱合体）及びL-000341257（β酸化された代謝物））のAUC_{0-t}は、用量比を下回って上昇する傾向を示した。

3) イヌ4週間経口投与毒性試験

雌雄のビーグルイヌに本薬0、15、40又は100mg/kg/日（それぞれ0、300、800又は2,000mg/m²/日相当）が1日1回4週間連日経口投与（最終投与後2週間の休薬期間あり）された。投与17日目に全身状態が悪化したため切迫屠殺された100mg/kg/日群の雌雄各3匹の組織所見では、消化管障害（胃粘膜の出血及び壊死、十二指腸や空腸等の陰窩細胞の壊死及び炎症等）、精巣の細胞変性、発育卵胞数の減少、大腿骨及び胸骨の骨髓細胞の減少、胸腺、脾臓、パイエル板等のリンパ球の減少、脾臓の色素沈着が認められた。100mg/kg/日群の生存動物（雌雄各2匹）は投与18日目から休薬し、29又は30日目に剖検された。40mg/kg/日以上で異常便（液状便、粘液便等）、雌で赤血球パラメータの低下、100mg/kg/日群で、体重増加抑制、摂餌量減少、血液毒性を示唆する血液学的パラメータの変動、APTTの延長、トリグリセリドの上昇、尿量増加、雌で血清グルコース及びコレステロールの上昇が認められた。休薬期間において、消化管障害、リンパ球の減少、精巣の細胞変性が引き続き認められ、また、前立腺萎縮、発育卵胞数の減少が認められた。

40mg/kg/日群で認められた所見は軽度であるとして、無毒性量は40mg/kg/日と判断された。

4) イヌ26週間経口投与毒性試験

雌雄のビーグルイヌに本薬0、20、60又は80mg/kg/日（それぞれ0、400、1,200又は1,600mg/m²/日相当）が1日1回26週間連日経口投与（最終投与後4週間の休薬期間あり）された。なお、80mg/kg/日投与では、16、30及び97日目に本薬の用量がそれぞれ100、125及び160mg/kg/日（それぞれ2,000、2,500及び3,200mg/m²/日相当）に増量された（以下、「高用量群」）。高用量群の投与量は、探索的な用量漸増反復経口投与毒性試験において、夜間の給餌（投与5～7時間後から次回投与1時間前まで）を行った結果、本薬を80mg/kg/日から160mg/kg/日まで漸増投与（35日間）の条件で忍容性が確認されたことに基づき設定された。

高用量群の雌1匹は全身状態が悪化したため、投与162日目に切迫屠殺され、この個体の組織所見では、4週間試験の切迫屠殺例と同様の所見が認められた。高用量群の生存動物で認められた体重増加抑制、摂餌量減少及び異常便は、4週間試験より高用量で認められ、また発現時期も遅かったが、これは本試験の給餌スケジュールが4週間試験と異なることによる影響である、と申請者は考察している。また、高用量群では、消化管障害（胃腸粘膜の出血、十二指腸や空腸等の陰窩細胞の壊死、再生及び炎症等）が雄で雌より高頻度に認められ、雌では血球パラメータの低下、血小板数の増加が認められたが、休薬期間に回復傾向が認められた。以上の結果から、無毒性量は60mg/kg/日と判断された。

TKについて、本薬及び代謝物（L-001302381及びL-000341257）のAUC_{0-t}は、用量比を下回って上昇する傾向を示した。

ラット（26週間試験）における最大耐量（150mg/kg/日）及びイヌ（26週間試験）におけ

る無毒性量（60mg/kg/日）での本薬の AUC_{0-t}（ラット：1,197ng・h/mL、イヌ：365ng・h/mL）は、本薬の臨床推奨用量（400mg/日）をヒトに投与した場合の AUC_{0-t}（1,448ng・h/mL）を下回った。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において、ラット肝 S9 画分存在の有無に関わらず、最高用量（5000 μ g/プレート）で陰性対照群の 2.0~2.2 倍に変異頻度が増加し、「弱陽性」と判断されたが、予備的なフルオロウラシル（5-FU）正方向突然変異試験では「陰性」と判断された。

チャイニーズハムスター卵母細胞（CHO 細胞）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び DNA 合成阻害/細胞周期検討試験では、本薬 5 時間処理においてラット肝 S9 画分存在の有無に関わらず 100 μ g/mL 以上、本薬 3 時間処理において S9 画分存在下で 650 μ mol/L 以上及び S9 画分非存在下で 350 μ mol/L 以上で「陽性」と判断された。一方、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では「陰性」と判断された。以上より、本薬は形質転換細胞に作用を及ぼすが、正常細胞には影響しない可能性がある、と申請者は考察している。また、CHO 細胞を用いた予備的な *in vitro* 染色体異常試験において、本薬 200 μ mol/L 以上で細胞周期の S 期が早期に停止し、顕著な DNA 合成阻害が認められた。

マウス骨髄小核試験では、本薬 500mg/kg（1,500mg/m²）以上で「弱陽性」を示したが、本薬の臨床推奨用量（400mg/日、250mg/m²/日相当）における遺伝毒性のリスクは低いと判断された。

(4) がん原性試験

がん原性試験については、実施されていない（機構注：本薬は形質転換細胞において遺伝毒性が認められており、ヒトにおける二次発がんのリスクは否定できないものと考えることから、当該内容については情報提供するよう申請者に指示した。）。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、ラット及びウサギにおいて本薬の胎盤通過性が示されている（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 胎盤透過性及び胎児移行性」の項参照）。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験について、出生前の発生に及ぼす本薬の影響は、胚・胎児発生に関する試験において評価され、出生後の発生及び母体の機能に関する試験は実施されていない。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌性の SD ラットに本薬 0、15、50 又は 150mg/kg/日が交配前 2 週間から妊娠後 7 日まで 1 日 1 回連日経口投与された結果、本薬群で用量依存的な黄体数の増加が認められるとともに、50mg/kg/日以上で着床前胚損失率増加、150mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量減少、吸収胚数及び死亡胎児数の増加が認められた。

雄性の SD ラットに本薬 0、20、50 又は 150mg/kg/日が交配前約 10 週間から解剖前日まで（約 14 週間）1 日 1 回連日経口投与された結果、150mg/kg/日の雄で体重増加抑制及び一般状態悪化が認められたが、いずれの投与群でも授胎能に影響は認められなかった。

無毒性量は、親動物の一般毒性については雌雄いずれも 50mg/kg/日、受胎能については雌雄いずれも 150mg/kg/日、初期胚発生については 15mg/kg/日未満と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 SD ラットに本薬 0、5、15 又は 50mg/kg/日 が妊娠 6～20 日に 1 日 1 回連日経口投与された結果、母動物の一般毒性は認められず、胎児において、50mg/kg/日群で吸収胚数の増加、低体重、骨化遅延及び骨格変異の発現頻度増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性については 50mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生についてはいずれも 15mg/kg/日と判断された。

②ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 DB 系ウサギに本薬 0、20、50 又は 150mg/kg/日 が妊娠 7～20 日に 1 日 1 回連日経口投与された結果、母動物の一般毒性は認められず、胎児において、150mg/kg/日群で低体重及び骨化遅延の発現頻度増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性については 150mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生についてはいずれも 50mg/kg/日と判断された。

(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の結果から、本薬は「皮膚刺激反応を惹起しない」と判断された。ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び EpiDerm 皮膚モデルアッセイによる *in vitro* 皮膚刺激性試験の結果から、本薬は「皮膚刺激性を示さない」と判断された。また、ウシ角膜混濁/透過性試験の結果から、本薬は「眼刺激性を示さない」と判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 免疫毒性評価

免疫毒性評価として、ラット 26 週間経口投与毒性試験において、末梢血リンパ球の免疫表現型検査が投与 4、14 及び 26 週に実施された。総リンパ球、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 リンパ球及び B リンパ球は用量依存的に減少し、150mg/kg/日群では顕著な減少が認められた。

これらのリンパ球の減少、並びに胸腺、骨髄及び脾臓の病理組織学的所見は、4 週間の休薬後に回復性又は回復傾向が認められたことから、本薬の免疫系に対する作用は可逆的である、と申請者は考察している。

2) 不純物の毒性試験

原薬の不純物のうち、安全性確認が必要とされる閾値を超える規格値が設定されている不純物は、不純物 A* (機構注：SAHA (Suberoylanilide hydroxamic acid) は本薬の別名)、不純物 B*、不純物 C*、不純物 D* 及び不純物 E* である。当該不純物の安全性については、イヌ 26 週間経口投与毒性試験及び遺伝毒性試験、並びに *in silico* での検討により評価が行われた。その結果、不純物 E* に遺伝毒性が示唆されたが、当該化合物は本薬と同一構造から構成されており、その活性は本薬と同一又は本薬より弱いと推定されたことから、不純物 E* が本薬を上回る遺伝毒性を有する可能性は低い、と申請者は考察している。不純物 E* 以外の不純物については、本薬の臨床使用において規格値の上限まで投与された場合にも、安全性上の問題が生じる可能性は極めて低いものと判断された。

3) 溶血性試験

in vitro 溶血性試験の結果、本薬 20mg/mL において溶血性は認められなかった。

4) ラット後肢灌流モデルを用いた探索的試験

本薬の臨床使用において血糖値の変動及び疲労が報告されていることから、グルコースの取込みに及ぼす本薬の影響が検討された。

雌性の SD ラットに本薬 150 又は 300mg/kg/日 が 1 日 1 回 10 日間連日経口投与された。最

終投与約20時間の摂餌制限後に摘出した後肢を³H-2-デオキシグルコース及び¹⁴C-マンニトール含有 Modified Krebs 緩衝液で45分間灌流し、後肢のタイプI及びII筋線維におけるグルコース取込み活性が測定された。その結果、本薬投与は筋線維のグルコース取込み活性に対し影響を及ぼさなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬には安全域は存在しないものの、本薬の適応対象となる患者の疾患の重篤性等を考慮すると臨床使用は可能と判断した。ただし、本薬の臨床使用にあたっては、非臨床毒性試験において様々な臓器（骨髄、胸腺、脾臓等の免疫系及び造血組織、消化管、肝臓等）、並びに胚及び胎児に対する毒性が認められていることについて、十分な注意が必要と考える。

(1) 胎児及び卵巣に対する影響について

申請時の添付文書案において、「動物実験（ウサギ、ラット）において、本薬の胎盤通過、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。」旨が記載されていた。

機構は、雌性ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、黄体数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加が認められており（「<提出された資料の概略> (5) 1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」の項参照）、本薬の胚致死作用及び卵巣機能に対する影響についても情報提供することが適切と考えたことから、当該記載内容を再考するよう求めた。

申請者は、添付文書案の記載内容を変更し、「動物試験では、雌ラットの受胎能試験において、本薬投与に関連した黄体数の増加及び胚致死作用が報告されている。」旨を記載すると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、雌性ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット胚・胎児発生に関する試験において、ヒトの臨床用量での曝露量を下回る曝露量において、吸収胚数及び死亡胎児数の増加が認められており、本薬の胚致死作用は明らかであると考え。したがって、妊婦に本薬を使用する場合には治療による有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に限定する必要があると考える。また、妊娠する可能性のある女性に本薬を投与する場合には、本薬の胎児に及ぼす危険性について適切に説明するとともに、避妊の指導を行う必要があると考える。なお、本薬の添付文書案において、妊婦又は妊娠する可能性のある女性を対象に、本薬の胎児に及ぼす危険性及び避妊の必要性について注意喚起されていることを確認した。

(2) 血糖値に対する影響について

イヌ4週間反復経口投与毒性試験等で血清グルコースが高値を示しており（「<提出された資料の概略> (2) 3) イヌ4週間経口投与毒性試験」の項参照）、また、本薬の臨床試験において、有害事象として高血糖が認められている（「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) 糖代謝異常について」の項参照）。

機構は、本薬投与による高血糖の発現機序を理解しておくことは、本薬投与に伴う高血糖を管理する上で有益な情報になると考えることから、当該機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

in vitro 試験において、本薬によるHDAC活性阻害が、インスリンを介するシグナル伝達経路の阻害に関連することが報告されている（Proc Natl Acad Sci 2004; 101: 540-5）。しかしながら、①ラット後肢灌流モデルを用いた試験の結果、本薬投与によるインスリン抵抗性は認められていないこと（「<提出された資料の概略> (7) 4) ラット後肢灌流モデルを用

いた探索的試験」の項参照)、及び②インスリン及び血糖調節に関わるホルモンの分泌、並びに自律神経系に対する本薬の影響について検討した研究報告はなされていないことから、現時点では、本薬投与による高血糖の発現機序は明らかではないと考える。なお、本薬 400mg が単独投与された国内外の臨床試験において、高血糖は 41/156 例 (26.3%) に発現したが、高血糖により本薬が投与中止又は減量された患者はなかった。

機構は、以下のように考える。

①イヌ 4 週間反復投与毒性試験で認められた高血糖は休薬により回復性が認められること、②ラット及びイヌの 26 週間反復投与毒性試験においては高血糖は認められていないこと、③膵臓に対する毒性は認められていないこと、及び④添付文書案において、臨床使用においては、血糖値のモニタリングを実施し、適宜、高血糖に対する処置を行うことが注意喚起されていることを踏まえ、本薬の臨床使用は可能と考える。しかしながら、本薬投与による高血糖の発現機序は、本薬投与に伴う高血糖の管理のために有益な情報となる可能性もあることから、今後、申請者自らが積極的に検討していくことが望ましいと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

海外第 I 相試験 (008 試験) 及び国内第 I 相試験 (029 試験) の PK について、本薬の PK に及ぼす食事の影響以外の議論は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載する。

<提出された資料の概略>

(1) 定量法

ヒト血清中及び尿中の本薬及び代謝物 (L-001302381 (O-グルクロン酸抱合体) 及び L-000341257 (β 酸化された代謝物)) の濃度は LC-MS/MS により測定された。

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.10 : 008 試験<2004 年 11 月~2005 年 8 月>)

固形癌患者 23 例を対象に、本薬 400mg を空腹時 (1 日目) 又は食後 (5 及び 28 日目 : 高脂肪食 (900~1,000kcal、うち 500~600kcal は脂肪)、7~27 日目 : 食事内容に関する規定なし) に 1 日 1 回経口投与したときの本薬の PK パラメータは下表のとおりである。

外国人固形癌患者における本薬の PK パラメータ

測定時期 (投与条件)	n	AUC _{0-∞} (μmol/L·h)	AUC _{0-24h} (μmol/L·h)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} * ¹ (h)	t _{1/2} * ² (h)	比 (食後/空腹時) * ³		累積係数* ⁴
							AUC _{0-∞}	C _{max}	
1 日目 (空腹時)	23	3.87±1.67	—	1.12±0.37	1.50 (0.50, 10.0)	1.74±0.78	—	—	—
5 日目 (食後)	20* ⁵	5.33±1.73	5.33±1.72	1.02±0.61	4.00 (2.00, 10.0)	1.44±0.65	1.38 (1.21, 1.57)	0.91 (0.75, 1.12)	—
28 日目 (食後)	14	—	6.46±1.87	1.13±0.53	4.21 (0.50, 14.0)	1.34±0.58* ⁶	—	—	1.21 (1.06, 1.38)

幾何平均±幾何標準偏差、*¹: 中央値 (範囲)、*²: 調和平均±ジャックナイフ標準偏差、*³: 5 日目の AUC_{0-∞} / 1 日目の AUC_{0-∞} (幾何平均比及び 95%信頼区間) *⁴: 28 日目の AUC_{0-24h} / 5 日目の AUC_{0-24h} (幾何平均比及び 95%信頼区間)、*⁵: 投与中止した 2 例及び血清中濃度測定に欠落のあった 1 例が解析から除外された、*⁶: n=13 (消失相が解析不能な 1 例が解析から除外された)

(3) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.12 : 029 試験<2005 年 6 月~2009 年 8 月>)

固形癌患者 18 例を対象に、本薬 100、200、400 又は 500mg を空腹時 (1 日目) 又は食後 (3 日目 : 食事内容に関する規定なし) に 1 日 1 回経口投与したときの本薬の PK パラメータは下表のとおりである。500mg 群では、100~400mg 群と比較して、食事により、AUC_{0-∞} 及び C_{max} が大きく上昇した。この要因としては、空腹時の高投与量では消化管における本薬の溶解が飽和しているが、食事により消化管における本薬の溶解性が上昇し、本薬の吸収が増大した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

日本人固形癌患者における本薬の PK パラメータ

1 回投与量 (mg)	測定時期 (投与条件)	n	AUC _∞ (μmol/L·h)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} * ¹ (h)	t _{1/2} * ² (h)	比 (食後/空腹時) * ³	
							AUC _∞	C _{max}
100	1 日目 (空腹時)	3	1.20±0.27	0.49±0.15	1.00 (0.50, 1.03)	1.08±0.30	—	—
	3 日目 (食後)	3	0.98* ⁴	0.21±0.14	4.00 (2.98, 10.0)	1.62* ⁴	0.91 (0.29, 2.82)	0.43 (0.14, 1.33)
200	1 日目 (空腹時)	6	2.31±0.96	0.77±0.13	1.50 (1.00, 3.02)	1.83±0.53	—	—
	3 日目 (食後)	6	2.22±0.89	0.59±0.22	3.00 (2.00, 4.00)	1.36±0.28	0.96 (0.89, 1.03)	0.76 (0.58, 0.99)
400	1 日目 (空腹時)	3	3.96±1.62	1.19±0.20	2.98 (1.50, 3.00)	1.90±0.72	—	—
	3 日目 (食後)	3	4.30±0.37	0.93±0.12	3.00 (1.50, 6.08)	2.01±1.47	1.08 (0.67, 1.79)	0.78 (0.72, 0.85)
500	1 日目 (空腹時)	6	3.47±2.21	1.06±0.52	1.74 (1.00, 3.00)	1.93±0.67	—	—
	3 日目 (食後)	6	5.93±1.78	1.35±0.39	3.49 (1.00, 4.03)	1.60±0.66	1.71 (1.17, 2.50)	1.27 (0.98, 1.64)

幾何平均±幾何標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：調和平均±ジャックナイフ標準偏差、*3：3 日目の AUC_{0-∞} / 1 日目の AUC_{0-∞}（幾何平均比及び 90%信頼区間）、*4：n=2（消失相が解析不能な 1 例が解析から除外された）

(4) 本薬の PK に及ぼす食事の影響に関する申請者の考察

高脂肪食を規定した 008 試験では、食事により、本薬の t_{max} は遅延したものの、AUC_{0-∞} の上昇は 1.38 倍程度であり、C_{max} にも顕著な変化は認められなかった。また、食事内容を規定しなかった 029 試験においても、臨床用量である 400mg までの用量では、食事により、t_{max} が遅延し、C_{max} が低下したものの、AUC_{0-∞} に顕著な変化は認められなかった。以上から、本薬の PK に及ぼす食事の影響は小さいと考えられる。

なお、本薬の用法については、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）での設定内容も踏まえ、食後投与が推奨されると考える。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK に及ぼす食事の影響について

機構は、本薬の用法を「食後投与」として開発した経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CTCL 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験（001 試験及び 005 試験）開始時点において、食事が本薬の PK に及ぼす影響に関するデータは得られていなかったものの、当該 2 試験の実施中又は終了後に開始した海外 008 試験及び国内 029 試験において、食事が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考えられたことから、結果的に本薬の用法を「食後投与」とすることを支持する情報が得られたと判断した。

機構は、以下のように考える。

海外 008 試験では市販用製剤と異なる処方製剤が使用されたものの、食事内容（高脂肪食摂取）を規定して実施された当該試験で、食後投与では空腹時投与に比べて本薬の t_{max} の遅延及び AUC_{0-∞} の上昇が認められていることから、本薬の PK が食事の影響を受ける可能性は否定できないと考える。しかし、①CTCL 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）では食後投与（食事内容に関する規定なし）が用法として設定されていたこと、及び②空腹時投与では食後投与に比べて曝露量が低下する可能性があり、当該曝露量の低下が本薬の有効性に及ぼす影響は不明と考えることから、用法として食後投与を設定することは可能と考える。ただし、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討し

た試験成績については適切に情報提供する必要があると考える。

本薬の開発では、CTCL に対する本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験（001 試験及び 005 試験）の用法の設定は、食事の影響を考慮して設定されたものではなかった。食事が PK に及ぼす影響は経口製剤の開発において極めて重要と考えられ、当該影響については、001 試験及び 005 試験開始前に適切に検討し、明確にしておくことが適切であったと考える。

なお、国内外の臨床試験における有効性及び安全性に関する試験成績を踏まえた用法・用量の設定に関する審査の概要については、「(iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項に記載する。

(2) 消化管内 pH が本薬の PK に及ぼす影響について

機構は、低胃酸状態又はプロトンポンプ阻害剤投与等に伴う胃内 pH の上昇が、本薬の PK に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の溶解性に pH 依存性は認められていない。また、国内第Ⅰ相試験（029 試験、030 試験及び 048 試験）において、制酸剤（ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム配合剤又は酸化マグネシウム）を併用した患者が認められたが、当該患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に特段の傾向は認められなかった。以上から、胃内 pH の上昇は、本薬の PK に影響を及ぼさないと考える。

機構は、現時点までに得られている試験成績において、胃内 pH の上昇により本薬の PK が著しく変動することを示唆する結果は得られていないと考えるものの、本薬とプロトンポンプ阻害剤等との薬物動態学的相互作用の検討を主目的とした試験は実施されておらず、消化管内 pH が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることは困難と考える。したがって、消化管内 pH が本薬の PK に及ぼす影響については、今後も公表論文等を含めて情報を収集することが望ましいと考える。

(3) 処方変更前後の生物学的同等性について

本剤は、海外第Ⅱ相試験（001 試験）実施中に製剤処方の変更（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）が行われたが、溶出試験において、処方変更前後の 100mg 製剤の生物学的同等性が示されていない（「2. <審査の概略> (1) 処方変更前後の生物学的同等性について」の項参照）。なお、本薬の PK を検討した試験のうち、海外第Ⅰ相試験（008 試験）では処方変更前の製剤、国内第Ⅰ相試験 4 試験（029 試験、030 試験、048 試験及び 089 試験）及び海外第Ⅰ相試験（070 試験）では処方変更後の製剤が、それぞれ使用された。

両製剤の同等性について、処方変更前後における 100mg 製剤の溶出挙動（pH 4.0）の差異が、本薬の PK に及ぼす影響については、「2. <審査の概略> (1) 処方変更前後の生物学的同等性について」の項の照会に対する申請者回答も踏まえて、判断する。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

CTCL を含むがん患者における本薬の PK は、単独投与時について検討された。

(1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.5.2.12：029 試験<2005 年 6 月～2009 年 8 月>）

固形癌患者 18 例を対象に、本薬 100、200、400 又は 500mg を経口投与し、本薬とその代謝物（L-001302381 及び L-000341257）の血清中及び尿中濃度が検討された。本薬の投与は、1 日目は空腹時に単回投与、3 及び 19 日目は食後（食事内容に関する規定はなし）に単回投与、5～18 日目は食後に 1 日 2 回（100 及び 200mg 群）又は 1 回（400 及び 500mg 群）連

日投与とされた。

本薬の PK パラメータは下表のとおりである。単回投与時において、血清中本薬濃度は C_{max} に到達した後、速やかに低下した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は個体間変動が大きかった。また、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は食後投与では概ね用量比に従って上昇したが、空腹時投与では 400mg 投与に対する 500mg 投与の上昇が用量比より低かった。3 日目と 19 日目の比較から、反復投与により t_{max} 及び $t_{1/2}$ に大きな変化は認められず、顕著な蓄積性も認められなかった。なお、測定時期（投与条件）を問わず、血清中本薬濃度推移に二次ピークを示す症例（5/18 例）が認められた。

L-001302381 及び L-000341257 の 19 日目における $AUC_{0-12h/24h}$ はそれぞれ未変化体の 2~3 倍及び 6~12 倍であった。投与後 24 時間までの尿中排泄率（100mg 群及び 200mg 群の 19 日目以外）は、未変化体、L-001302381 及び L-000341257 でそれぞれ 1%未満、12~23%及び 41~63%であり、また投与後 12 時間までの尿中排泄率（100mg 群及び 200mg 群の 19 日目）は、それぞれ 1%未満、17~19%及び 46~49%であったことから、未変化体の消失における腎排泄の寄与は大きくなく、主に L-001302381 及び L-000341257 に代謝され消失する、と申請者は説明している。

日本人固形癌患者における本薬の PK パラメータ

1 回投与量 (mg)	測定時期 (投与条件)	n	AUC_{∞} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	$AUC_{0-12h/24h}$ *1 ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} *2 (h)	$t_{1/2}$ *3 (h)	累積係数*4
100	1 日目 (空腹時)	3	1.20±0.27	1.19±0.27	0.49±0.15	1.00 (0.50, 1.03)	1.08±0.30	—
	3 日目 (食後)	3	0.98*5	1.06±0.23	0.21±0.14	4.00 (2.98, 10.0)	1.62*5	—
	19 日目 (食後)	3	1.33±0.23	1.29±0.26	0.29±0.25	4.00 (3.98, 6.00)	1.95±0.54	1.21 (0.83, 1.77)
200	1 日目 (空腹時)	6	2.31±0.96	2.27±0.92	0.77±0.13	1.50 (1.00, 3.02)	1.83±0.53	—
	3 日目 (食後)	6	2.22±0.89	2.19±0.87	0.59±0.22	3.00 (2.00, 4.00)	1.36±0.28	—
	19 日目 (食後)	5	2.76±0.85	2.73±0.82	0.84±0.56	4.00 (1.50, 4.00)	1.42±0.50	1.42 (1.06, 1.89)
400	1 日目 (空腹時)	3	3.96±1.62	4.02±1.66	1.19±0.20	2.98 (1.50, 3.00)	1.90±0.72	—
	3 日目 (食後)	3	4.30±0.37	4.35±0.38	0.93±0.12	3.00 (1.50, 6.08)	2.01±1.47	—
	19 日目 (食後)	3	5.41*5	5.48±1.57	0.86±0.61	4.02 (3.00, 6.00)	1.98*5	1.26 (0.92, 1.72)
500	1 日目 (空腹時)	6	3.47±2.21	3.47±2.28	1.06±0.52	1.74 (1.00, 3.00)	1.93±0.67	—
	3 日目 (食後)	6	5.93±1.78	6.05±1.81	1.35±0.39	3.49 (1.00, 4.03)	1.60±0.66	—
	19 日目 (食後)	5	6.33±1.53	6.37±1.44	1.09±0.30	5.98 (2.00, 6.05)	1.30±0.41	1.13 (0.84, 1.52)

幾何平均±幾何標準偏差、*1：100 及び 200mg 群は AUC_{0-12h} 、400 及び 500mg 群は AUC_{0-24h} 、*2：中央値（範囲）、*3：調和平均±ジャックナイフ標準偏差、*4：19 日目の $AUC_{0-12h/24h}$ / 3 日目の $AUC_{0-12h/24h}$ （幾何平均比及び 90%信頼区間）、*5：n=2（消失相が解析不能な 1 例が解析から除外された）

以上の本薬の PK データについて、申請者は以下のように考察している。

- 空腹時投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の比（500mg 投与/400mg 投与）が用量比より小さかった理由として、個体間変動以外の要因として、消化管での本薬の溶解が飽和した可能性が考えられる。
- 血清中本薬濃度の二次ピークについては、他の国内外の第 I 相試験（030 試験、048 試

験、089 試験及び 008 試験)でも認められている。ヒト代謝物として *O*-グルクロン酸抱合体 (L-001302381) が認められていること、及び ¹⁴C 標識した本薬が投与されたイヌにおいて胆汁中に排泄された放射能が消化管から再吸収される可能性が示唆されていること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 胆汁中排泄」の項参照) から、二次ピークが腸肝循環に起因する可能性は否定できない。しかしながら、二次ピーク発現の有無には個体間及び個体内での再現性にばらつきがあるため、本薬の低い溶解性 (Biopharmaceutics Classification System では Class 4 (low solubility, low permeability) に分類) に起因する持続的な吸収の変動によるものと考えられる。

また、本薬の薬力学的検討として、3 日目の投与後の末梢血単核球におけるアセチル化ヒストンを測定した結果、全ヒストン H3 に占めるアセチル化ヒストン H3 の割合は、100 及び 200mg 群では投与後 4 時間に、400 及び 500mg 群では投与後 8 時間に最大となり、それぞれ投与前の 1.23、1.70、1.07 及び 2.15 倍まで上昇した。

(2) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.8 : 030 試験<2005 年 6 月~実施中 [データカットオフ : 20 年 月] >)

悪性リンパ腫患者 10 例を対象に、本薬 100 又は 200mg を経口投与し、本薬とその代謝物 (L-001302381 及び L-000341257) の血清中及び尿中濃度が検討された。本薬の投与は、食後 (食事内容に関する規定はなし) とされ、1 及び 17 日目は単回投与、3~16 日目は 1 日 2 回連日投与とされた。本薬の PK パラメータは下表のとおりである。L-001302381 及び L-000341257 の 17 日目における AUC_{0-12h} はそれぞれ未変化体の 2~3 倍及び 9~10 倍であった。未変化体、L-001302381 及び L-000341257 の尿中排泄率は、029 試験の結果と同様であった、と申請者は説明している。

日本人悪性リンパ腫患者における本薬の PK パラメータ

1 回投与量 (mg)	測定時期	n	AUC _∞ (µmol/L·h)	AUC _{0-12h} (µmol/L·h)	C _{max} (µmol/L)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} ^{*2} (h)	累積係数 ^{*3}
100	1 日目	4	1.03±0.45	1.01±0.44	0.28±0.10	3.44 (0.45, 4.10)	1.27±0.51	—
	17 日目	3	1.42±0.61	1.41±0.59	0.34±0.12	1.50 (1.00, 5.78)	1.34±0.27	1.35 (0.93, 1.95)
200	1 日目	6	2.67±0.88	2.65±0.87	0.66±0.23	2.98 (1.98, 4.02)	1.25±0.24	—
	17 日目	5	3.77±1.29	3.30±0.27	0.83±0.28	3.05 (1.95, 11.3)	1.40±0.89	1.34 (1.05, 1.71)

幾何平均±幾何標準偏差、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : 調和平均±ジャックナイフ標準偏差、*3 : 17 日目の AUC_{0-12h} / 1 日目の AUC_{0-12h} (幾何平均比及び 90%信頼区間)

1 日目の末梢血単核球における全ヒストン H3 に占めるアセチル化ヒストン H3 の割合は、100mg 群ではほとんど変化しなかったが、200mg 群では投与後 8 時間まで上昇 (投与前の 1.77 倍) した。

(3) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.13 : 048 試験<2006 年 7 月~2007 年 10 月>)

固形癌患者 16 例を対象に、本薬 1 回 300mg を 1 日 2 回 3 日間連日経口投与後 4 日間休薬、又は本薬 400mg を 1 日 1 回連日経口投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。なお、投与は食後 (食事内容に関する規定はなし) に行われた。本試験における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は 029 試験に比し高値を示した、と申請者は説明している。

日本人固形癌患者における本薬の PK パラメータ

投与量	測定時期	n	AUC _∞ (μmol/L·h)	AUC _{0-12h/24h} *1 (μmol/L·h)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} *2 (h)	t _{1/2} *3 (h)	累積係数*4
300mg 1日2回	1日目	10	3.94±1.56	3.92±1.52	1.17±0.43	1.99 (0.50, 5.97)	1.05±0.32	—
	3日目	10	4.15±2.15*5	4.19±1.84	1.32±0.75	0.99 (0.25, 6.00)	0.94±0.54*5	1.07*5 (0.97, 1.18)
400mg 1日1回	1日目	5*6	7.75±2.79	7.97±3.05	1.62±0.52	3.93 (3.80, 6.00)	1.49±0.82	—
	21日目	2	8.30	8.45	2.04	3.33 (2.98, 3.67)	1.17	1.50

幾何平均±幾何標準偏差、*1：300mg 群は AUC_{0-12h}、400mg 群は AUC_{0-24h}、*2：中央値（範囲）、*3：調和平均±ジャックナイフ標準偏差、*4：3日目の AUC_{0-12h} 又は 21日目の AUC_{0-24h} / 1日目の AUC_{0-12h} 又は AUC_{0-24h}（幾何平均比及び90%信頼区間）、*5：n=9（消失相の解析不能な1例が解析から除外された）、*6：投与後に嘔吐した1例が解析から除外された

(4) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.3 : 089 試験<2008年9月～実施中 [データカットオフ：2008年11月] >)

CTCL 患者 6 例を対象に、本薬 400mg を食後（食事内容に関する規定はなし）に 1 日 1 回連日経口投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。

日本人 CTCL 患者における本薬の PK パラメータ

測定時期	N	AUC _∞ (μmol/L·h)	AUC _{0-24h} (μmol/L·h)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} *1 (h)	t _{1/2} *2 (h)	累積係数*3
1日目	6	4.47±2.59*4	4.59±2.34	0.83±0.37	2.91 (2.00, 6.00)	1.94±1.30*4	—
28日目	5	5.56±1.46*5	5.59±1.24	1.17±0.37	3.71 (2.93, 4.28)	2.30±1.10*5	1.18 (0.70, 1.98)

幾何平均±幾何標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：調和平均±ジャックナイフ標準偏差、*3：28日目の AUC_{0-24h} / 1日目の AUC_{0-24h}（幾何平均比及び90%信頼区間）、*4：n=5、*5：n=4（*4及び*5ともに消失相が解析できなかった1例が解析から除外された）

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.10 : 008 試験<2004年11月～2005年8月>)

固形癌患者 23 例を対象に、本薬 400mg を経口投与し、本薬とその代謝物（L-001302381 及び L-000341257）の血清中及び尿中濃度が検討された。本薬の投与時期は、1日目は空腹時、5及び28日目は食後（高脂肪食）、7～27日目は食後（食事内容に関する規定はなし）とされた。本薬の PK パラメータは、「(i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項のとおりである。L-001302381 及び L-000341257 の 28 日目における AUC_{0-24h} はそれぞれ未変化体の 3 倍及び 11 倍であった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は、未変化体、L-001302381 及び L-000341257 でそれぞれ 1%未満、11～18%及び 24～36%であった。

(6) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.9 : 070 試験<2007年7月～2008年5月>)

固形癌及び血液悪性腫瘍患者を対象に、本薬 800mg を 25 例（PK 及び QTcF 間隔解析対象は 24 例）に、又はプラセボを 23 例に空腹時単回経口投与し、血清中本薬濃度及び本薬の QTcF 間隔へ及ぼす影響を検討する 2 期クロスオーバー試験が実施された。本薬投与後において、投与前値からの QTcF 間隔の変化量の 90%信頼区間の上限は、いずれの測定時点においても 10msec 未満であり、本薬による QTcF 間隔の延長は認められなかった、と申請者は説明している。

外国人がん患者における本薬の PK パラメータ

n	AUC _∞ (μmol/L·h)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} *1 (h)	t _{1/2} *2 (h)
24	7.46±5.68	1.58±0.67	2.1 (0.5, 6.0)	2.08±1.56

幾何平均±幾何標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：調和平均±ジャックナイフ標準偏差

なお、今般の承認申請において、本薬の PK が検討された海外臨床試験として、上記 008

試験及び 070 試験の他に、静脈内投与及び経口投与にて複数用量での検討を行った海外第 I 相試験 (006 試験) が提出されている。しかしながら、当該試験で使用された血清中本薬濃度測定法はバリデートされていなかったため、当該試験で得られた PK データは本申請での PK 評価に使用しなかった、と申請者は説明している。

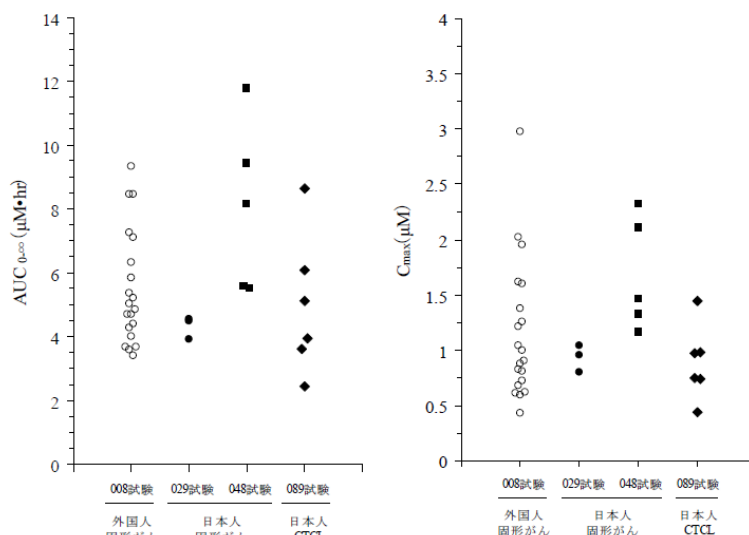
(7) 申請者による考察

1) 日本人と外国人における本薬の PK の差異

海外 008 試験、並びに国内 029 試験、048 試験及び 089 試験における本薬 400mg 食後経口投与時の本薬の PK パラメータ (反復投与前) 及び尿中排泄率を比較した。

048 試験を除いて、各試験における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} (平均値) は同様であり、個別値の分布にも明らかな差異は認められなかった (下図)。また t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び本薬の尿中排泄率も試験間で大きな差異は認められなかった。さらに、海外 008 試験及び国内 029 試験において、本薬 400mg を空腹時に投与したときの本薬の PK パラメータを比較した結果、日本人症例数は 3 例と少数ではあるものの、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明らかな差異は認められなかった。以上から、本薬の PK に明らかな民族差は示唆されていないと考える。なお、048 試験の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、029 試験に比し高値を示したものの、008 試験での個別値の分布とは大きく異ならなかったことから、両試験間での曝露量の差異は個体間変動に起因するものと考えられる。

一方、代謝物である L-000341257 の尿中排泄率 (本薬 400mg、空腹時) は、008 試験 (24%) に比し 029 試験 (48%) で高値を示した。当該原因は明らかではないものの、未変化体の PK パラメータ及び尿中排泄率に明らかな民族差は認められていないこと、及び当該代謝物は薬効の発現に関与しないと考えられること (「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 2 本薬の代謝物の影響」の項参照) から、当該代謝物で認められた尿中排泄率の差異に臨床的な意義はないと考えられる。



日本人 (029 試験、048 試験及び 089 試験) 及び外国人 (008 試験) に本薬 400mg を食後経口投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の個別値の分布

2) 本薬の PK と安全性との関係

008 試験、089 試験及び 029 試験/048 試験 (2 試験を併せて解析) において、本薬 400mg 食後投与時の本薬の $AUC_{0-\infty}$ が中央値以上の集団では、 $AUC_{0-\infty}$ が中央値未満の集団に比し、Grade 2 以上の副作用の発現件数が多かったことから ($AUC_{0-\infty}$ が中央値超及び以下の集団でそれぞれ 22 件及び 9 件、10 件及び 0 件、14 件及び 4 件)、本薬の $AUC_{0-\infty}$ と副作用の発現には関連性があることが示唆された。一方、本薬の C_{max} と副作用の発現には明確な関係は認

められなかった。

3) 本薬の PK に影響を及ぼす要因について

008 試験、029 試験、048 試験及び 089 試験における本薬 400mg 投与時の PK データを併合し、性別（男性、女性）、年齢（20 才以上 45 才未満、45 才以上 65 才未満、65 才以上）及び体重（65kg 未満、65kg 以上）が本薬の PK に及ぼす影響について検討した。その結果、何れの患者背景因子についても、各集団ごとに算出した本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に明らかな差異は認められず、当該患者背景因子と本薬の PK との間に特段の関連性は示唆されなかった。

<審査の概略>

(1) 国内第 I 相試験 (048 試験) における本薬の PK について

機構は、048 試験における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が 029 試験に比し高値を示していることから、個体間変動以外の要因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

029 試験 (400mg 群) と 048 試験 (400mg 群) の患者背景を比較したところ、①048 試験で平均体重が低い傾向 (029 試験: 79.2kg、048 試験: 55.8kg)、②048 試験に組み入れられた胃癌患者 (029 試験: 0/3 例、048 試験: 2/6 例) で曝露量が高い傾向、③048 試験ではスクリーニング時に肝機能を示す臨床検査値 (総ビリルビン値、AST 及び ALT) が異常値を示す症例が多かったこと (029 試験: 0/3 例、048 試験: 5/6 例)、④048 試験の患者では前治療化学療法数 (中央値) が多く (029 試験: 2、048 試験: 4.5)、また概してより侵襲性が高いと考えられる多剤併用化学療法が施行されていたことが認められた。しかしながら、①については、体重は本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に影響を及ぼさないことが示唆されている (C_{max} : 65kg 未満及び 65kg 以上でそれぞれ 1.44 ± 0.65 及び $0.93 \pm 0.38 \mu\text{mol/L}$ 、 $AUC_{0-\infty}$: 同 6.66 ± 2.38 及び $4.79 \pm 1.48 \mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) (「<提出された資料の概略> (7) 3) 本薬の PK に影響を及ぼす要因について」の項参照)。また、②~④については、少数例での検討結果であること等の理由により、当該背景因子が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることはできず、本薬の曝露量が 029 試験に比し 048 試験で高値を示した要因を特定することはできなかった。

機構は、以下のように考える。

低体重 (65kg 未満) の患者において本薬の曝露量がやや増加する傾向が認められていると考えるものの、現時点、本薬の PK に影響を及ぼす要因は明確にはされておらず、029 試験に比し 048 試験で本薬の曝露量が高値を示した理由は不明であると考え。本薬の PK に影響を及ぼす要因を特定することは本薬の適正使用に繋がると考えられることから、今後も公表論文等を含め、本薬の PK に影響を及ぼす要因について情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 日本人と外国人における本薬の PK について

海外 008 試験、並びに国内 029 試験、048 試験及び 089 試験における本薬の PK パラメータ及び尿中排泄率の結果から、本薬の PK に明らかな民族差は示唆されていない、と申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

国内外の PK の比較は 1 用量 (本薬 400mg 投与) のみで行われていること、国内外の臨床試験における PK は少数例での検討結果であること、及び使用された製剤の処方が異なることから、線形性を含め、日本人と外国人における本薬の PK の比較には限界があると考え。ただし、現時点において、400mg 投与時に明らかな民族差を示唆する結果は得られていないと考える。

また、代謝物である L-000341257 の尿中排泄率は 008 試験に比べて 029 試験で 2 倍高値を示し、また AUC_{0-24h} (本薬 400mg 投与、空腹時) は 029 試験 ($27.07\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) に比べて 008 試験 ($43.11\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) で高値を示した。L-000341257 は非臨床において細胞増殖及び HDAC1 活性に及ぼさないことが示唆されている (「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 2) 本薬の代謝物の影響」の項参照)。しかしながら、当該結果・情報は限られたものであり、L-000341257 の PK の差異の臨床的意義について結論付けることは困難と考える。

日本人と外国人における本薬の PK の比較は非常に限られた試験成績に基づくものであること、並びに日本人と外国人における L-000341257 の PK の差異についてはその機序及び臨床的意義は不明と考えることから、今後、本薬及びその代謝物の PK の民族差について比較可能な情報を収集するとともに、民族差の原因・機序について検討していくことが望ましいと考える。

(3) 肝機能障害患者を対象とした試験について

申請者は、National Cancer Institute (以下、「NCI」) が実施した肝機能障害患者を対象とした本薬の海外第 I 相試験 (075 試験) について、公表論文 (J Clin Oncol 2010; 28: 4507-12) に基づいて以下のように説明した。なお、当該試験の総括報告書 (2010 年 12 月完成予定) は NCI から入手する予定である旨を申請者は説明している。

075 試験では、①正常肝機能、並びに②軽度、③中等度及び④重度の肝機能障害 (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準) を有する進行がん患者 57 例 (PK 解析対象は 54 例) を対象に、本薬 400mg を単回経口投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。その結果、肝機能障害患者と正常肝機能の患者との間で、PK パラメータの統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、正常肝機能患者と比較し、重度の肝機能障害患者では用量制限毒性 (以下、「DLT」) が高頻度に認められたことから、重度の肝機能障害患者を禁忌に設定する予定である。また、軽度及び中等度の肝機能障害に対する用量調節の必要性については、本試験の総括報告書入手した後に判断する。

肝機能障害患者における本薬の PK パラメータ

肝機能障害の程度	n	C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	Cl_{App} (L/min)
正常	15	1.4±0.5	1.4±0.8	2.5±1.2	5.1±1.9	6.4±5.1
軽度	15	2.2±1.1	2.3±2.0	2.0±1.4	7.7±3.4	4.0±1.8
中等度	15	1.7±0.6	2.7±1.9	3.5±2.8	7.5±2.4	3.8±1.6
重度	9	1.8±0.7	2.6±2.2	2.9±1.5	8.3±5.1	4.2±2.3

平均値±標準偏差

機構は、統計学的有意差は認められていないものの、肝機能障害がより重症の患者で、本薬の $AUC_{0-\infty}$ が上昇する傾向が認められていると考える。本薬は主に肝代謝により消失すると考えられることから、海外 075 試験成績については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、075 試験の総括報告書入手し次第、申請者は肝機能障害患者に対する用量調節の必要性及び更なる注意喚起の必要性について速やかに検討し、適切に対応する必要があると考える。

(4) QT/QTc 間隔延長について

申請者は、海外 070 試験の結果を基に、本薬による QTcF 間隔の延長は認められなかった旨を説明している (「<提出された資料の概略> (6) 海外第 I 相試験」の項参照)。

機構は、海外 070 試験では陽性対照が設定されておらず、当該試験成績を以て、QTcF 間隔に対する本薬の影響を否定することは困難であると考えことから、製造販売後調査等において情報収集を継続し (「(iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照)、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 4 試験（うち、CTCL に対しては 1 試験）、及び海外で実施された第Ⅱ相試験 2 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験 9 試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅱ相試験 4 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 17 試験が提出された。

臨床試験等の一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	本薬の用法・用量	主な評価項目
評価	国内	089	Ⅰ	全身療法施行歴を有する CTCL	6	400mg QD を連日投与。	安全性 PK
		030		悪性リンパ腫	10	①100mg BID 又は②200mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬。	安全性 PK
		029		進行性固形癌	18	①100mg BID、②200mg BID、③400mg QD 又は④500mg QD を 14 日間投与後 7 日間休薬。	安全性 PK
		048		進行性固形癌	16	①300mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す。②400 mg QD を 21 日間連日投与。	安全性 PK
	海外	005	Ⅱ	既存療法が無効の CTCL 及び PTCL	34	①400mg QD を連日投与。 ②300mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す（ただし、5 日間投与後 2 日間休薬、及び 14 日間投与後 7 日間休薬も許容された）。 ③導入療法：300mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬、維持療法：200mg BID を連日投与。	有効性 安全性
		001		進行性 CTCL	74	400mg QD を連日投与。	有効性 安全性
参考	国内	066	Ⅰ	化学療法未実施の進行性 NSCLC	3	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用で、300mg QD を 14 日間投与後 7 日間休薬。	安全性 PK
	海外	003	Ⅰ	進行性白血病又は骨髄異形成症候群	41	①100mg TID、②150mg TID、③200mg TID、④250mg TID、⑤300mg TID、⑥300mg BID 又は⑦200mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬。	安全性
		006	Ⅰ	進行性固形癌又は造血器悪性腫瘍	73	①200mg QD、②400mg QD、③400mg BID、④600mg QD、⑤200mg BID 又は⑥300mg BID を連日投与。 ⑦300mg BID 又は⑧400mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す。	安全性
		075	Ⅰ	正常肝機能又は肝機能障害を有する進行性固形癌及び悪性リンパ腫	57	<パート 1>400mg QD を単回投与 <パート 2>①正常肝機能：400mg QD を連日投与、 ②軽度肝機能障害：300 又は 400mg QD を連日投与、 ③中等度肝機能障害：200～400mg QD を連日投与、 重度肝機能障害：100～400mg QD を連日投与。	安全性 PK 有効性
		008	Ⅰ	進行性がん	23	400mg QD を連日投与。②	安全性 PK
		070	Ⅰ	進行性固形癌	25	<パート 1>800mg QD 又はプラセボを単回投与。 <パート 2>400mg QD を連日投与。	安全性 PK
	012	Ⅰ	進行性固形癌	31	<ペメトレキセド及びシスプラチンとの併用> 本薬 200～400mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬。 投与<ペメトレキセド及びシスプラチンとの併用> A：第 1 サイクルは 300mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を各サイクル 1～3 週間繰り返す。 B：300～600mg QD を 7 日間投与後 14 日間休薬。 投与<ペメトレキセドとの併用> C：200 若しくは 300mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を各サイクル 1～3 週間繰り返す。 D：300～500mg QD を 7 日間投与後 14 日間休薬、又は 400mg QD を 14 日間投与後 7 日間休	安全性 PK	

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	本薬の用法・用量	主な評価項目
						薬、若しくは21日間連日投与300。	
		015	I	進行性多発性骨髄腫	10	ボルテゾミブとの併用で、①200mg BID 又は②300mg BID を14日間投与後7日間休薬。	安全性 PK
		016	I	進行性CTCL	15	ベキサロテンとの併用で、①200mg QD、②300mg QD 又は③400mg QD を連日投与。	安全性 PK
		025	I/II	再発性NSCLC	22	<ul style="list-style-type: none"> エルロチニブ塩酸塩との併用で、本薬400mg QD を21日間投与後7日間休薬。 エルロチニブ塩酸塩との併用で、300mg～500mg QD、3日間投与後4日間休薬を繰り返す。 塩酸塩との併用で、200若しくは300mg BID、3日間投与後4日間休薬を繰り返す、又は⑤300mg BID を7日間投与後14日間休薬。	安全性 PK 有効性
		004	I/II	進行性多発性骨髄腫	13	①200mg BID 又は②250mg BID、5日間投与後2日間休薬を繰り返す。 ③200mg BID を14日間投与後7日間休薬。	安全性 有効性
		058	I	進行性NSCLC	3	シスプラチンとゲムシタビン塩酸塩との併用で、本薬400mg QD を14日間投与後7日間休薬。	安全性
		013	II	再発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	18	①300mg BID を14日間投与後7日間休薬。 ②300mg BID、3日間投与後4日間休薬を繰り返す。	有効性 安全性
		002	II	再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌	12	400mg QD を連日投与。	有効性 安全性
		011	II	再発又は難治性の乳癌、結腸直腸癌及びNSCLC	16	①400mg BID、②300mg BID 又は③200mg BID を14日間投与後7日間休薬。	有効性 安全性
		007	II	進行性がん	26	001試験、006試験、008試験、012試験及び013試験に組み入れられ、臨床的有用性が認められた進行性がん患者に、各試験で用いた用法・用量を継続する。	安全性
		014	III	全身化学療法歴のある進行性悪性胸膜中皮腫	135	本薬300mg 又はプラセボ BID、3日間投与後4日間休薬を繰り返す。	有効性 安全性

CTCL：皮膚T細胞性リンパ腫、PTCL：末梢T細胞性リンパ腫、NSCLC：非小細胞肺癌、PK：薬物動態、QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第I相試験 (5.3.5.2.3 : 089試験<2008年9月～実施中 [データカットオフ：2011年12月]>)

1種類以上の全身療法(抗悪性腫瘍剤)の治療歴を有するStage II B以上のCTCL患者(目標症例数：最大6例)を対象に、本薬の安全性及び忍容性、PK、並びに探索的に有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内5施設で実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、本薬400mgを1日1回(以下、「QD」)連日食後経口投与することとされた。第1サイクルはDLT評価期間、第2サイクル以降は継続投与期間とされ、次サイクルの開始基準を満たし、かつ患者ごとの中止基準(病勢進行(PD)又は忍容できない毒性の発現等)に該当しない限り、次サイクルへの移行は可能とされた。

本試験に登録された6例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、modified Severity Weighted Assessment Tool(以下、「mSWAT」)*¹を用いて奏効(Physician Assessment of Overall Skin Disease)*²を評価した結果、データカットオフ

フ時点で奏効が得られた患者はなかったが、二次評価による確定前のPR（不確定PR）が1例、第2サイクルで得られた。

安全性について、1/6例にDLT（Grade 4の血小板減少症）が認められたが、データカットオフまでに死亡例は認められなかった。

*1：「SWAT」では、病変のタイプ（紅斑、局面、腫瘍又は潰瘍）を人体図上に描いた後、人体図上に point-counting gridを置き、病変部の面積を病変のタイプ毎に計算する。一方、本試験で使用した「mSWAT」では、患者の掌を転写したシート（4本の指を閉じて親指を含めない掌の面積は、全体表面積全体の1%に相当するものとした）を用い、各タイプの病変部の面積を直接計測し、以下の計算式で皮膚点数（mSWAT皮膚評価スコア）を算出した。なお、mSWATにおける程度の重み係数として、紅斑（Patch：平坦な紅斑又は軽度の浸潤を伴う紅斑）は1、局面（Plaque：隆起した紅斑又は中等度の浸潤を伴う紅斑）は2、腫瘍又は潰瘍（tumor or ulceration：亀裂を伴う紅斑、潰瘍又は腫瘍）は4と設定された。

mSWAT皮膚評価スコア = (紅斑の全体表面積に対する病変領域%×1) + (局面の全体表面積に対する病変領域%×2) + (腫瘍又は潰瘍の全体表面積に対する病変領域%×4)

*2：奏効の定義（CCR、PR及びPDは、一次評価後、二次評価による確定が必要とされた。）

臨床的完全奏効 (Clinical complete response : CCR)	臨床的に疾患のエビデンスなし (100%改善)
部分奏効 (Partial response : PR)	ベースラインと比較してmSWATによる皮膚評価スコアが50%以上減少し、4週間持続
不変 (Stable disease : SD)	ベースラインと比較してmSWATによる皮膚評価スコアが50%未満の減少、又は、ベースラインと比較してmSWATによる皮膚評価スコアが25%未満の増加
病勢進行 (Progressive disease : PD)	治験薬服用期間中にベースラインと比較してmSWATによる皮膚評価スコアが25%以上の増加、又は、治験薬服用期間中にベースラインと比較して病理学的に陽性なリンパ節（生検にて確認）の垂直方向の2つの最長径の積の和（二方向積和）が50%以上の増加。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.8 : 030試験<2005年6月～実施中 [データカットオフ:2009年 月] >)

本試験に登録された悪性リンパ腫患者 10 例全例に本薬が食後経口投与された (21 日間を 1 サイクルとして、100mg を 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) 又は 200mg **BID**、14 日間投与後 7 日間休薬)。

100mg **BID**群 (3例) ではDLTは認められなかったが、200mg **BID**群で1/6例にDLT (Grade 3の食欲不振及び血中カリウム減少) が認められた。なお、100mg **BID**群の4例のうち、1例は服薬率が75%未満となり、DLT評価は不能とされた。

試験期間中の死亡は、200mg **BID** 群で 1 例に認められた。死因は、呼吸不全であり、本薬との因果関係は否定された。

3) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.12 : 029試験<2005年6月～2009年8月 >)

本試験に登録された標準的治療がない又は標準的治療が無効である固形癌患者 18 例全例に本薬が食後経口投与された (21 日間を 1 サイクルとして、100mg **BID** (投与レベル 1)、200mg **BID** (投与レベル 2)、400mg **QD** (投与レベル 2')、又は 500mg **QD** (投与レベル 3') を、14 日間投与後 7 日間休薬)。

投与レベル 1 (3 例) 及び投与レベル 2' (3 例) では DLT は認められなかったが、投与レベル 2 及び投与レベル 3' で、それぞれ DLT は 2/6 例 (Grade 4 の血小板数減少 2 件、及び Grade 3 の食欲不振 1 件) 及び 1/6 例 (Grade 3 の食欲不振及び疲労) に認められた。

試験期間中に死亡は認められなかった。

4) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.13 : 048試験<2006年7月~2007年10月>)

本試験に登録された標準的治療がない又は標準的治療が無効である固形癌患者16例全例に本薬が食後経口投与された (21日間を1サイクルとして、300mg BID、3日間投与後4日間休薬を繰り返す (投与レベル1)、又は400mg QDを21日間連日投与 (投与レベル2))。

投与レベル1 (10例) ではDLTは認められなかったが、投与レベル2で2/4例にDLT (Grade 4の血小板数減少2件) が認められた。なお、投与レベル2で本薬が投与された6例のうち、2例は服薬率が75%未満となり、DLT評価は不能とされた。

試験期間中の死亡は1例に認められた。死因は、病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : 005試験<2000年11月~2001年11月>)

既存治療法に対し難治性又は不耐容な成人CTCL又は末梢T細胞性リンパ腫 (以下、「PTCL」) 患者 (目標症例数: 各投与レベル10~14例) を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設で実施された。なお、本試験では最終的に、PTCL患者は組み入れられなかった。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、以下に示す3つの投与レベルが検討された。また、本薬は、有害事象による中止又は病勢進行まで投与可能とされた。

- 投与レベル1: 当初は体表面積に基づく250mg/m² QD連日経口投与で試験が開始されたが、治験実施計画書が改訂され、400mg QD連日投与に変更された。
- 投与レベル2: 300mg BID、3日間投与後4日間休薬を繰り返す。ただし、5日間投与後2日間休薬の用法も許容され、また、最初の21日間で発現した有害事象がGrade 2以下、かつCCRに達しなかった患者に対しては、14日間投与後7日間休薬の用法も許容された。
- 投与レベル3: 導入療法として300mg BID、14日間投与後7日間休薬。投与開始後3週間以内にPR以上が得られなかった患者に対しては、維持療法として200mg BID連日投与。

投与レベル1に組み入れられた患者のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた3例は、体表面積に基づく250mg/m² (実投与量は500又は550mg/body) で投与が開始され、うち、2例は第1サイクルの途中で400mg QDに変更されたが、残りの10例は、最初から400mg QDが投与された。また、投与レベル2に組み入れられた患者のうち、5例は、300mg BID、3日間投与後4日間休薬の用法で開始され、5日間投与後2日間休薬に変更された。

本試験に登録された34例のうち、同意撤回により本薬未投与の1例を除く33例中4例は2つの投与レベルに登録されたため、のべ37例 (投与レベル1: 13例、投与レベル2: 12例、投与レベル3: 12例) が安全性の解析対象とされた。一方、2つの投与レベルに登録された4例については、最初に組み入れられた投与レベルに含めて集計され、治験薬を投与されたすべての患者 (All Patients as Treated、以下、「APaT集団」) である33例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効は、標的/非標的の皮膚病変、皮膚腫瘍、リンパ節及びすべての病的徴候について医師総合評価 (Physician's Global Assessment、以下、「PGA」) を用いて評価され、APaT集団33例のうち、8例にPRが認められ (投与レベル1: 4/13例、投与レベル2: 1/11例、投与レベル3: 3/9例)、奏効割合は24.2% (95%信頼区間 [11.1%, 42.3%]) であった。

奏効割合 (APaT集団、PGA評価)

	奏効例数/評価例数	奏効割合 (%) [95%信頼区間]
全投与レベル		
全患者	8/33	24.2 [11.1, 42.3]
Stage I 及び II A	1/5	20.0 [0.5, 71.6]
Stage II B 以上	7/28	25.0 [10.7, 44.9]
セザリー症候群	4/11	36.4 [10.9, 69.2]

安全性について、試験期間中の死亡は、2例に認められた。死因は、病勢進行及び敗血症であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第II相試験 (5.3.5.2.2 : 001試験<2004年3月~2006年5月>)

2種類以上の全身療法 (抗悪性腫瘍剤又はフォトフェレーシス (本邦未承認)。うち、一つは、不耐性又は不適格であった場合を除きベキサロテン (本邦未承認) を含む。) の施行中又は施行後に組織学的に進行性と診断されたStage I B以上の再発又は難治性のCTCL患者 (目標症例数: 評価可能症例数として50例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外18施設で実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、本薬400mg QDを連日経口投与することとされ、PD又は忍容できない毒性が認められるまで、投与を継続することとされた。なお、本薬に関連する毒性が認められた場合、2回の投与量の減量 (1回目: 300mg QD連日投与、2回目: 300mg QD、5日間投与後2日間休薬) が許容された。

本試験に登録された74例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされ、うち、Stage II B以上のCTCL患者61例が評価可能症例とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目であるmSWATで評価した医師判定による奏効 (CCR又はPR) は、18/61例 (29.5%、95%信頼区間 [18.5%, 42.6%]) で認められ、事前に設定された95%信頼区間の下側信頼限界 (5%) を上回った。なお、本試験では、Stage II B 以上のCTCL患者30例が3カ月以上観察された時点で中間解析が実施され、認められた奏効割合 (33.3% (10例)) が、事前に規定した基準 (5%) を満たしていたことから、治験が継続されている。

安全性について、試験期間中の死亡は、3例に認められた。死因は、病勢進行、脳卒中及び不明であり、病勢進行を除いて本薬との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

(1) 国内臨床試験

国内第I相試験 (5.3.5.2.14 : 066試験<2007年1月~2007年3月>)

本試験に登録された化学療法未実施の進行性非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者3例全例に本薬が投与された (21日間を1サイクルとして、カルボプラチン AUC=6 mg・min/mL 及びパクリタキセル200mg/m² (いずれも各サイクル1日目) との併用で、本薬300mg QDを14日間投与後7日間休薬)。試験期間中に死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第I相試験 (5.3.5.2.4 : 003試験<2000年1月~2000年12月>)

本試験に登録された進行性白血病又は骨髄異形成症候群患者41例全例に本薬が投与された (21日間を1サイクルとして、本薬100~300mgを1日3回、又は200若しくは300mg BID、14日間投与後7日間休薬)。試験期間中の死亡は6例 (病勢進行4例、真菌性肺炎及び不明各1例) 認められ、死因不明以外は本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.6 : 006試験<20■■年■月~20■■年■月>)

本試験に登録された進行性固形癌又は造血器悪性腫瘍患者 73 例全例に本薬が投与された (28 日間を 1 サイクルとして、本薬 200~600mg QD 若しくは 200~400mg BID を連日投与、又は 300 若しくは 400mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す)。試験期間中の死亡は 7 例 (病勢進行 5 例、病勢進行に伴う合併症 2 例) 認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.10 : 075試験<2007年6月~2009年7月>)

本試験は、NCI により実施された肝機能障害を有する固形癌又は悪性リンパ腫患者を対象とした試験である (J Clin Oncol 2010; 28: 4507-12)。申請者は、本試験の総括報告書 (20■■年■■月完成予定) を NCI から入手する予定である。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.10 : 008試験<2004年11月~2005年8月>)

本試験に登録された進行性がん患者23例全例に本薬が投与された (28日間を1サイクルとして、400mg QDを連日投与)。試験期間中に死亡は認められなかった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.3 : 070試験<パート1:2007年7月~2008年5月、パート2 : 実施中>)

本試験のパート1に登録された進行性固形癌患者25例全例に本薬800mg QDが、また23例にプラセボが単回投与 (2期クロスオーバー) され、死亡は認められなかった。パート2 (400mg QD連日投与) は現在実施中である。

6) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.4 : 012試験<2005年6月~実施中 [安全性のデータカットオフ : 20■■年■月] >)

カットオフ時点で、本試験に登録された進行性固形癌患者31例全例に本薬が投与された (21日間を1サイクルとして、ペメトレキセド500mg/m²及びシスプラチン75mg/m² (いずれも各サイクル3日目) との併用で、本薬200~400mg BIDを14日間投与後7日間休薬。その後、治験実施計画書改訂により、ペメトレキセド及びシスプラチンとの併用で、コホートA : 300mg BID、3日間投与後4日間休薬を各サイクル1~3週間繰り返す、コホートB : 400~600mg QD、7日間投与後14日間休薬。また、ペメトレキセドとの併用で、コホートC : 200若しくは300mg BID、3日間投与後4日間休薬を各サイクル1~3週間繰り返す、コホートD : 300~500mg QDを7日間投与後14日間休薬、又は400mg QDを14日間投与後7日間休薬、若しくは21日間連日投与)。2例の死亡 (肺炎、病勢進行/脳梗塞) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.5 : 015試験<2005年10月~実施中 [安全性のデータカットオフ : 20■■年■月] >)

データカットオフ時点で、本試験に登録された進行性多発性骨髄腫患者10例全例に本薬が投与された (21日間を1サイクルとして、ボルテゾミブ0.7~1.1mg/m² (各サイクル4、8、11及び15日目) との併用で、本薬200若しくは300mg BIDを14日間投与後7日間休薬)。死亡は認められなかった。

8) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.6 : 016試験<2005年9月~実施中 [安全性のデータカットオフ : 20■■年■月] >)

データカットオフ時点で、本試験に登録された進行性CTCL患者15例全例に本薬が投与された (28日間を1サイクルとして、ベキサロテン150~300mg/m² QDとの併用で、本薬200~400mg QDを連日投与)。ベキサロテン150mg/m² QD及び本薬300mg QDを併用投与した1例で肺炎による死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

9) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.4.7 : 025 試験 < 2006 年 3 月 ~ 実施中 [安全性のデータカットオフ : 20 年 月] >)

データカットオフ時点で、本試験に登録された再発性 NSCLC 患者 26 例全例に本薬が投与された (28 日間を 1 サイクルとして、エルロチニブ塩酸塩 150mg QD との併用で、本薬 400mg QD を 21 日間投与後 7 日間休薬。その後、治験実施計画書改訂により、28 日間を 1 サイクルとして、エルロチニブ塩酸塩 150mg QD との併用で、本薬 300~500mg QD、3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す、200 若しくは 300mg BID、3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す、又は 300mg BID を 7 日間投与後 14 日間休薬)。死亡は認められなかった。

10) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.5 : 004 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

本試験に登録された進行性多発性骨髄腫患者 13 例全例に本薬が投与された (28 日間を 1 サイクルとして、本薬 200 若しくは 250mg BID、5 日間投与後 2 日間休薬を繰り返す、又は 21 日間を 1 サイクルとして、200mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬)。試験期間中の死亡は認められなかった。

11) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.8 : 058 試験 < 2007 年 3 月 ~ 実施中 [安全性のデータカットオフ : 20 年 月] >)

データカットオフ時点で、本試験に登録された進行性 NSCLC 患者 3 例全例に本薬が投与された (21 日間を 1 サイクルとして、ゲムシタビン塩酸塩 1,250mg/m² (各サイクル 3 及び 10 日目) 及びシスプラチン 75mg/m² (各サイクル 3 日目) との併用で、本薬 400mg QD を 7 日間投与後 14 日間休薬)。死亡は認められなかった。

12) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.7 : 013 試験 < 2005 年 5 月 ~ 2006 年 8 月 >)

本試験に登録された再発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 18 例全例に本薬が投与された (21 日間を 1 サイクルとして、300mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬、又は 3 日間投与後 4 日間休薬を繰り返す)。試験期間中に 2 例の死亡 (心筋梗塞、胃腸出血/出血性ショック) が認められた。心筋梗塞は本薬との因果関係が否定されなかった。

13) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.9 : 002 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

本試験に登録された再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者 12 例全例に本薬が投与された (28 日間を 1 サイクルとして、400mg QD を連日投与)。試験期間中に死亡は認められなかった。

14) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.11 : 011 試験 < 2004 年 12 月 ~ 2005 年 10 月 >)

本試験に登録された再発又は難治性の乳癌、結腸直腸癌及び NSCLC 患者 16 例全例に本薬が投与された (21 日間を 1 サイクルとして、本薬 200~400mg BID を 14 日間投与後 7 日間休薬)。試験期間中に 5 例の死亡 (病勢進行 2 例、全身的な健康状態の悪化、悪液質及び腫瘍出血各 1 例) が認められた。腫瘍出血以外は本薬との因果関係は否定された。

15) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.9 : 007 試験 < 2006 年 3 月 ~ 実施中 [データカットオフ : 20 年 月] >)

先行する複数の海外臨床試験 (001 試験、006 試験、008 試験、012 試験及び 013 試験) において、本薬投与により臨床的有用性が認められたがん患者に対する本薬長期投与時の安全性を確認することを目的とした本継続投与試験に登録された患者 26 例全例に本薬が投与され、データカットオフ時点で死亡は認められなかった。

16) 海外第 III 相試験 (5.3.5.4.2 : 014 試験 < 2005 年 7 月 ~ 実施中 [安全性のデータカットオフ : 20 年 月] >)

データカットオフ時点で、本試験に登録された全身化学療法歴のある進行性悪性胸膜中

皮腫患者135例全例に治験薬が投与された（21日間を1サイクルとして、本薬300mg又はプラセボ BID、14日間投与後7日間休薬。その後、治験実施計画書改訂により、3日間投与後4日間休薬を繰り返す）。26例の死亡が認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、2種類以上の全身療法の施行中又は施行後に組織学的に進行性と診断された Stage II B 以上の CTCL 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験（001 試験）と判断した。ただし、CTCL に対する本薬の有効性評価にあたっては、海外 001 試験で設定された mSWAT での評価以外の指標で評価する必要があると考え（「(2) 1) 有効性の評価項目及び評価指標の設定について」の項参照）、従来の治療法に対し難治性又は不耐容の CTCL 患者を対象に実施された海外第 II 相試験（005 試験）についても、併せて検討する方針とした。

また、日本人 CTCL 患者における本薬の安全性及び有効性については、国内第 I 相試験（089 試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、海外 001 試験及び 005 試験について、以下の検討を行った結果、前治療として全身療法が施行された Stage II B 以上の CTCL 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 有効性の評価項目及び評価指標の設定について

申請者は、CTCL に対する最終的な治療目的は、CTCL による病変の消失、CTCL に伴う不快な症状の軽減及び OS の改善であるが、CTCL は低悪性度のリンパ腫の一種であり、症状の進行が緩徐なため、OS に基づいた有効性評価は困難であると考え、本薬の有効性の評価項目として奏効を設定した。また、奏効の評価指標としては、海外 001 試験及び国内 089 試験では mSWAT、並びに海外 005 試験では PGA を設定した。

なお、申請者は、国内外の臨床試験において評価指標として設定された mSWAT 及び PGA の特徴について、以下のように説明している。

mSWAT は、皮膚病変の面積を基に、皮膚病変タイプ（紅斑、局面、腫瘤又は潰瘍）を考慮した上でスコア化した、皮膚病変のみを評価する指標である。一方、PGA は、標的及び非標的となる皮膚病変、皮膚腫瘤、リンパ節病変及び他のすべての疾患症状を医師が考慮し、全般的な疾患状態を評価する指標である。当該評価指標は、それぞれ下表に示すメリット・デメリットを有しており、標準的な評価指標として確立したものではないが、SWAT と PGA との間で良好な相関性が認められている（Arch Dermatol 2002; 138: 42-8）。

mSWAT及びPGAの特徴

	mSWAT	PGA
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CTCL患者はすべて皮膚病変を有しているため、すべての病気の患者を同一の基準で評価することが可能。 ➤ 皮膚病変を面積で算出し、さらに皮膚病変タイプ毎に規定された重み係数を使用する。そのため、計測値を基に一定の基準で効果判定を行うことが可能。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ すべてのCTCLの病変を評価するため、各病変の状態とPGA評価に乖離が生じる可能性が少ない。 ➤ 評価のための準備が不要であり、医師が簡便に評価することが可能。
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 皮膚病変のみを評価するため、皮膚外病変の状態と皮膚病変に基づく効果判定に乖離が生じる可能性がある。 ➤ シートに掌を転写したり、人体図に病変部位を記録するため、評価手技が煩雑。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 皮膚病変及び皮膚外病変の評価に一定の基準が設けられていない。また、皮膚病変タイプ毎の重み付けもないため、同一の症例について評価者間で効果判定が異なる可能性がある。 ➤ CTCLの皮膚病変の面積に対する正式な測定法がない。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性の評価項目として奏効を設定したことについては、CTCLに伴う病変の消失又は改善が、CTCLに対する治療目的の一つとされていることから、第II相試験における薬効の指標として許容できると考える。

SWAT及びPGAが相関するとの報告 (Arch Dermatol 2002; 138: 42-8) はあるものの、CTCLに対する本薬の有効性評価にあたっては、標準的な評価指標として確立したものはないため、単独の指標ではなく、異なる指標で有効性を確認することが妥当であると判断した。また、本薬の有効性の評価にあたっては、当該指標に加えて、mSWATで評価されない皮膚以外の臓器病変及びセザリー症候群 (以下、「SS」) におけるセザリー細胞数に対する本薬の効果についても確認する必要があると判断した。

2) 有効性の評価結果について

本薬が、CTCLの皮膚以外の臓器病変に及ぼす効果、及びOSに及ぼす効果は明確でないものの、下記の①及び②における検討の結果から、CTCL患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。しかしながら、皮膚以外の臓器病変に対する本薬の有効性は、薬理学的に皮膚病変と同様に期待されるものの、実際の臨床試験成績からは詳細が不明であることから、当該内容については、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える (「(4) 2) 本薬の投与対象について」の項参照)。

①皮膚病変に対する評価結果について

海外001試験において、mSWAT評価により奏効が得られた (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 海外第II相試験」の項参照)。

また、海外005試験において、PGA評価により奏効が得られ (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第II相試験」の項参照)、さらに、本薬の申請用法・用量である本薬400mg QD連日経口投与においても、下表のとおり、一定の奏効が認められた。

奏効割合 (海外005試験、APaT集団、PGA評価)

	奏効例数/評価例数	奏効割合 (%) [95%信頼区間]
投与レベル1		
全患者	4/13	30.8 [9.1, 61.4]
Stage I 及び II A	0/2	0 [0.0, 84.2]
Stage II B 以上	4/11	36.4 [10.9, 69.2]
SS	1/3	33.3 [0.8, 90.6]

以上から、機構は、前治療として全身療法が施行された Stage II B 以上の CTCL に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

②皮膚以外の臓器病変に対する評価結果について

海外001試験に組み入れられたSS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例について、本薬により、セザリー細胞数がベースラインから25%以上減少したSS患者の割合は、51.9% (95%信頼区間 [31.9%, 71.3%]) であった。

また、海外001試験において、皮膚以外の臓器病変を有するStageIVBの患者1/4例で、mSWATに基づく奏効が認められているが、皮膚以外の臓器病変に対する改善効果については不明であった。

機構は、皮膚以外の臓器病変に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PGAは、皮膚以外の臓器病変を含む全般的な疾患状態を評価する指標であるが、海外005試験においては、患者の来院時に医師によって総合的に評価が行われたため、個々の病変の変化に関するデータは収集されなかった。したがって、海外005試験において、皮膚以外の臓器病変を有するStageIVBの患者4/8例で、PGAに基づく部分奏効が認められているが、皮膚以外の臓器病変が改善されたか否かは不明である。

また、海外001試験において、皮膚以外の臓器病変を有するStageIVBの患者1/4例で、mSWATに基づく奏効が認められているが、mSWATには皮膚以外の臓器病変の評価が含まれていないため、皮膚以外の臓器病変が改善されたか否かは不明である。

以上から、国内外の臨床試験成績からは、皮膚以外の臓器病変に対する本薬の有効性は不明である。

機構は、申請者の回答を了承した。セザリー細胞数の減少が一定の割合で認められているものの、皮膚以外の臓器病変に対する本薬の有効性は、臨床指標では不明であることから、当該内容については、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える（「(4) 2) 本薬の投与対象について」の項参照）。また、今後、当該内容について新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 日本人患者における本薬の有効性について

国内089試験において、mSWATによる奏効が得られた患者は認められなかったが、奏効に迫る効果（投与前値と比較して40%を上回るmSWATの減少効果が、連続した2時点で確認された）が日本人CTCL患者2例で得られた。

また、承認申請後に、「安全性確認試験」として実施中の国内089試験（パート2、089-10試験）に組み入れられた2例のうち、菌状息肉症（以下、「MF」）患者1例で、mSWATによる奏効（部分奏効：連続した2時点でmSWATスコアが50%以上減少）が認められた。

機構は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように考える。

国内外で実施された臨床試験における対象患者の前治療について、それぞれの試験で規定が異なっていたことから、海外 001 試験及び 005 試験の結果と国内 089 試験の結果を比較検討することには限界があると考ええる。しかしながら、国内 089-10 試験で mSWAT による奏効が得られた患者も、前治療として全身療法が施行されていたことから、海外 001 試験及び 005 試験成績を踏まえ、全身療法施行歴を有する日本人患者においても、本薬の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、血栓塞栓症、

血小板減少症/血小板数減少、貧血、糖代謝異常、消化管障害及び腎機能障害であると判断した。本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、国内で得られた安全性情報は限られていることから、製造販売後も、継続的に情報収集・提供を行う必要があると考える。

1) 本薬の安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

本薬400mg QDが投与された外国人CTCL患者86例のうち、30%以上に発現した有害事象は、疲労及び下痢各45例 (52.3%)、悪心35例 (40.7%) であった。また、5%以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、血小板減少症5例 (5.8%) であり、2%以上に発現した重篤例は、肺塞栓症4例 (4.7%)、扁平上皮癌3例 (3.5%)、貧血2例 (2.3%) であった。

日本人CTCL患者6例のうち、30%以上に発現した有害事象は、悪心及び血小板減少症各4例 (66.7%)、発熱、下痢、嘔吐、低アルブミン血症及び高ビリルビン血症各3例 (50.0%)、疲労、倦怠感、便秘、タンパク尿、ヘモグロビン尿、頭痛、高血圧及びAST増加各2例 (33.3%) であった。また、5%以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、血小板減少症及びγ-GTP増加各1例 (16.7%) であり、重篤例は、悪心/嘔吐/感染1例 (16.7%) であった。

本薬400mg QDが投与された外国人CTCL患者86例と比較し、日本人CTCL患者6例のみに発現した有害事象のうち、2例以上で発現した有害事象は、高ビリルビン血症3例 (50.0%) 及びヘモグロビン尿2例 (33.3%) であり、複数例に発現した臨床検査値の有害事象は認められなかった。

また、本薬が単独投与された外国人がん患者303例 (001試験、002試験、003試験、004試験、005試験、006試験、008試験、011試験及び013試験を統合) と比較し、日本人がん患者50例 (029試験、030試験、048試験及び089試験を統合) のみに発現した有害事象のうち、2例以上に認められた有害事象は、飛蚊症3例 (6.0%)、ヘモグロビン尿、眼瞼紅斑、眼脂、眼そう痒症、異常感、舌炎、肝機能異常、リンパ浮腫及び口腔咽頭不快感各2例 (4.0%) であり、複数例に発現した臨床検査値の有害事象は、γ-GTP増加7例 (14.0%)、ヘマトクリット減少4例 (8.0%)、血中ブドウ糖減少及び血中トリグリセリド増加各3例 (6.0%)、C-反応性タンパク増加、尿沈渣異常、尿中ウロビリリン陽性及び血中コレステロール減少各2例 (4.0%) であった。

血小板減少症、消化管障害等は、日本人CTCL患者の発現率が高かった。しかしながら、国内089試験では、当該事象による投与中止例は認められず、休薬又は減量等の適切な処置により本薬の投与継続は可能であった。また、日本人CTCL患者のみに発現したGrade 3以上の有害事象は、γ-GTP増加のみであり、本薬との因果関係は否定された。以上から、日本人CTCL患者に対してのみ注意を要する事象は認められておらず、日本人CTCL患者の安全性プロファイルは外国人CTCL患者と同様であると考えられる。

機構は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように考える。

日本人CTCL患者における症例数が極めて少ないことから、本薬の安全性プロファイルの国内外差についての比較には限界があるものの、悪心、血小板減少症、発熱、嘔吐、低アルブミン血症、高ビリルビン血症、倦怠感、便秘、タンパク尿、ヘモグロビン尿、頭痛、高血圧、AST増加については、日本人で2/6例以上に発現し、外国人と比較して発現率が高い可能性があることを、資料等を用いて、適切に情報提供する必要があると考える。ただし、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、日本人CTCL患者においても、本薬は忍容可能であると判断した。

なお、本薬の製造販売後においては、本薬の日本人CTCL患者における安全性情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、本薬を使用した全症例を対象とする

調査（以下、「全例調査」）により本薬の安全性情報を迅速に収集し、適切に情報を提供する必要があると考える（「（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

2) 血栓塞栓症について

海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、静脈血栓塞栓症の発現は、肺塞栓症4例（4.7%）、深部静脈血栓症1例（1.2%）で認められ、全例がGrade 4かつ重篤例とされた。

国内089試験において本薬が投与（400mg QD）された6例のうち、静脈血栓塞栓症の発現は認められなかった。

機構は、本薬投与により、静脈血栓塞栓症だけでなく、動脈血栓塞栓症を発現するリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、動脈血栓塞栓症の発現は、心筋梗塞/冠動脈疾患1例（1.2%）、虚血1例（1.2%）で認められた。うち、Grade 3以上は、心筋梗塞1例であり、重篤例とされた。

現時点において、本薬投与により、動脈血栓塞栓症の発現リスクが増大することを結論付ける結果は得られていない。現在、米国において、多発性骨髄腫又は悪性中皮腫患者を対象とした、それぞれ600例を超える2つの二重盲検プラセボ対照試験（088試験及び014試験）を実施中であり、当該試験結果により、本薬投与による動脈血栓塞栓症のリスクについて、より多くの情報が得られると考える。なお、当該試験の最終成績は、2019年末に得られる予定である。

次に、機構は、本薬投与時において、血栓塞栓症に対する予防的投与を行う必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

血栓塞栓イベントと血管の異常が反映される可能性のある臨床検査項目（血清クレアチニン、血清アルブミン及び尿タンパク）との間に相関が認められておらず、現時点において、血栓塞栓イベントの危険因子の特定には至っていないことから、海外の製造販売後において血栓塞栓症に対する予防的投与は行われておらず、その必要性は低いと考える。

機構は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように考える。

国内外で実施された本薬の臨床試験において、血液凝固系関連検査（TAT等）は実施されておらず、血液凝固に対する本薬の影響の詳細は不明と考える。しかし、NSCLC患者を対象とした臨床試験において、対照群と比較して本薬群で血栓塞栓イベントの発現率が高かったとの報告（J Clin Oncol 2010; 28: 56-62）があり、本薬投与により血栓塞栓症を発現する可能性があることから、動脈系又は静脈系を問わず、血栓塞栓症の発現例についての情報を周知し、注意喚起する必要があると考える。また、血栓塞栓症に対する積極的な予防的投与の必要性については、現時点では明確な根拠はないことから、医師が既知の血栓塞栓症の危険因子の有無等を考慮した上で、個々の患者においてその必要性を判断することが適切と考える。

また、血栓塞栓イベントの発現状況については、今後も製造販売後調査や公表論文も含めて情報収集し、危険因子や予防的投与の必要性に関して新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 血小板減少症・血小板数減少及び貧血について

海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、血液毒性の発現は、血小板減少症22例（25.6%）、貧血12例（14.0%）、好中球減少症4例（4.7%）、白血球減少症3例（3.5%）で認められた。うち、Grade 3以上は、血小板減少症5例（5.8%）、貧血2例（2.3%）、好中球減少症及び白血球減少症各1例（1.2%）、重篤例は、血小板減少症1例（1.2%）、

貧血2例(2.3%)で認められた。臨床検査値の異常変動については、血小板数減少40例(4.6%)、白血球数減少及びリンパ球数減少各3例(3.5%)、赤血球数減少及び好中球数減少各1例(1.2%)で認められた。血小板減少症4例(4.7%)、好中球減少症及び白血球減少症各1例(1.2%)については、血液毒性により減量された。

国内089試験において本薬が投与(400mg QD)された6例のうち、血液毒性の発現は、血小板減少症4例(66.7%)、貧血及び白血球減少症各1例(16.7%)で認められた。うち、Grade 3以上は、血小板減少症1例(16.7%)で認められ、重篤例は認められなかった。臨床検査値の異常変動については、血小板数減少は4例(66.7%)、ヘモグロビン減少は1例(16.7%)に認められた。血小板減少症の1例については、血液毒性により減量された。

機構は、本薬投与による血小板減少症・血小板数減少及び貧血について、以下のように考える。

以下に示す理由から、本薬投与中に血小板数を定期的に測定し、血小板減少症・血小板数減少の発現に注意が必要であると考え。また、貧血についても、海外001試験及び005試験において、Grade 3の貧血による投与中止例が1例認められていることから、注意が必要であると考え。

- ・ 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与する転写因子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ること(Eur J Pharmacol 2007; 571: 88-96)。
- ・ 固形癌患者を対象として実施された国内第I相試験(048試験)において、本薬400mg QDが21日間連続投与された6例のうち、DLT評価解析除外2例を除く2/4例でGrade 4の血小板数減少が認められたこと(「<提出された資料の概略><評価資料>(1)4 国内第I相試験」の項参照)。
- ・ 国内089試験において報告されたDLTが、Grade 4の血小板減少症・血小板数減少であったこと。

4) 糖代謝異常について

海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、糖代謝異常の発現は、血中ブドウ糖増加60例(69.8%)であり、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。うち、Grade 3以上は5例(5.8%)で認められ、重篤例は認められなかった。高血糖については、7例(8.1%)で認められ、うち、Grade 3以上が1例(1.2%)、重篤例は認められなかった。

国内089試験において本薬が投与(400mg QD)された6例のうち、糖代謝異常の発現は、血中ブドウ糖増加5例(83.3%)で認められ、Grade 3以上及び重篤例は認められなかった。高血糖については、1例(16.7%)で認められ、Grade 3以上及び重篤例は認められなかった。

機構は、本薬投与による糖代謝異常について、以下のように考える。

本薬投与により、糖代謝異常が高頻度に認められていること、及び日本人がん患者のみに血中ブドウ糖減少が認められていること(「(3)1 本薬の安全性の国内外差について」の項参照)から、添付文書案等で申請者が説明しているとおり、①本薬投与前に耐糖能の評価を行うこと、及び②投与前の耐糖能異常の有無に関わらず、本薬投与中に血糖値を定期的に測定し、糖代謝異常の発現に注意することが必要であると考え。

5) 消化管障害について

海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、消化管障害の発現は、下痢45例(52.3%)、悪心35例(40.7%)、味覚異常24例(27.9%)、食欲不振21例(24.4%)等、消化管障害が多く認められた。うち、Grade 3以上及び重篤例は認められなかった。

国内089試験において本薬が投与(400mg QD)された6例のうち、消化管障害の発現は、

悪心4例（66.7%）、下痢、嘔吐及び食欲不振各3例（50.0%）に認められた。うち、Grade 3以上及び重篤例は悪心/嘔吐1例（16.7%）で認められた。

機構は、本薬投与による消化管障害について、本薬400mg QD投与により、日本人患者においても高頻度に発現し、また、重篤例も認められていることから、消化管障害の発現に注意が必要であると考ええる。

6) 腎機能障害について

海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、血中クレアチニン増加は、41例（47.1%）に認められた。うち、Grade 3以上は2例（2.3%）、重篤例は認められなかった。

国内089試験において、本薬400mg QD投与された6例のうち、血中クレアチニン増加は認められなかった。

造血器悪性腫瘍患者を対象に本薬が単独投与された国内外の臨床試験（海外003、004、006及び013試験、並びに国内030試験）において、臨床検査が行われた患者の47.6%（50/105例）に血中クレアチニン増加が報告され、いずれもGrade 2以下であった。固形癌患者を対象に本薬が単独投与された国内外の臨床試験（海外002試験、006試験、008試験及び011試験、並びに国内029及び048試験）において、臨床検査が行われた患者の57.0%（73/128例）に血中クレアチニン増加が報告され、うち、Grade 3は2/128例（1.6%）であった。

また、海外001試験及び005試験において本薬400mg QD投与された86例のうち、タンパク尿は、8例（9.3%）に認められ、いずれもGrade 2以下であった。タンパク尿を発現した8例のうち、Grade 1の6例は回復し、回復までの期間は15～169日間であったが、Grade 2の2例は回復しなかった。

機構は、本薬投与により約半数の患者で腎機能に関連する臨床検査値の異常変動が認められており、腎機能等のモニタリングを定期的実施するように注意喚起し、休薬・減量を含め、適切な対応について情報提供する必要があると考ええる。

7) その他

①二次発がんについて

申請者は、本薬投与による二次発がんについて、以下のように説明している。

海外では、様々な癌腫を対象とした本薬の臨床試験において、2010年9月28日までに重篤な有害事象として報告された1,153例3,032件のうち、2例3件で二次発がん（皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌及び基底細胞癌）が報告されているが、いずれについても、本薬との因果関係は否定されている。また、海外製造販売後における二次発がんの発現状況としては、2010年9月28日までに、55例196件の重篤な有害事象（医療従事者による自発報告）、85例279件の非重篤な有害事象が報告されているが、二次発がんとして報告された事象はない。

国内では、本薬が投与された157例のうち、1例（0.6%）に二次発がんとして乳癌が報告されている。当該患者については、治験担当医師により、本薬と二次発がんとの因果関係は否定できないと判断された。

以上から、国内外で実施された臨床試験及び海外製造販売後における二次発がんの発現状況（日本人患者0.6%）を踏まえると、本薬投与による二次発がんのリスクは低いと考える。

機構は、本薬投与による二次発がんについて、以下のように考える。

申請者は、本薬の作用機序を、HDAC阻害作用であり、がん抑制遺伝子等の遺伝子発現を調節することにより、腫瘍の増殖を抑制すると推測している。しかし、本薬の作用が、が

ん抑制遺伝子に対してのみ特異的に作用する根拠が示されていないことから、本薬が、がんの進展に寄与する遺伝子群の発現に影響し、二次発がんを引き起こす可能性も推察される。国内において、1例の因果関係が否定できない二次発がんが認められていることから、本薬のHDAC阻害作用に起因する二次発がんについては、今後も公表論文の調査等により、HDAC阻害と二次発がんとの関係について情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

②溶血について

NCI主導による臨床試験（National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Protocol [redacted]）において、脳幹神経膠腫患者に対する本薬300mg/m²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る。

申請者は、製造販売後調査において、当該事象についての情報を収集する旨を説明している。

機構は、現時点において本薬投与と溶血との関係は明確ではないことから、製造販売後において、本薬投与と溶血との関係について公表論文も含め情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

③脱水について

海外006試験及び005試験において、それぞれ6/26例（23.1%）及び1/13例（7.7%）にGrade 3以上の脱水が認められたことから、海外001試験では、1日2L以上の水分を摂取するよう患者指導がなされ、また、消化管障害に対する支持療法が可能とされた。その結果、海外001試験における脱水は、2/74例（2.7%）で認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による脱水の発現機序については不明であるものの、本薬が投与された日本人がん患者50例のうち、6例（12.0%）に脱水が報告されている。このうち、消化管障害発現時のみならず、その回復後にも脱水を発現した症例が認められていることから、本薬投与中は、自覚所見の有無を含めた適切なモニタリングを行った上で、脱水の発現には注意が必要であると考えられる。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項には、全身療法未治療例における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨が記載されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、及び以下に示す本項の検討の結果、本薬の効能・効果を、「皮膚T細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。ただし、以下に示す内容については効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- ・ 本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。
- ・ 本薬の皮膚以外の病変に対する有効性は不明であること。

なお、添付文書の「臨床成績」の項において、海外001試験、海外005試験及び国内089試験の骨子（組入れ患者の全身療法歴等の情報を含む）、並びに病型及び病期別を含めた本薬の有効性の結果に関する情報を記載し、注意喚起する必要があると判断した。

1) 各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の主要な診療ガイドライン及び教科書における、再発又は難治性 CTCL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- ・ 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas (v.2.2011) (以下、「NCCNガイドライン」)において、本薬は、MF及びSSに対するStage I B及びII Aの二次治療、並びにStage II B以上の一次治療の選択肢の一つとして記載されている。
- ・ 欧州臨床腫瘍学会の皮膚リンパ腫診療ガイドライン (ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2010; 21 suppl 5: v177-80))において、本薬は、進行性又は難治性のMFに対する選択肢の一つになる可能性はあるが、確立した治療法ではない旨が記載されている。
- ・ 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII: 皮膚リンパ腫 (日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2010年)) (以下、「国内ガイドライン」)において、本薬は、海外001試験の結果を基に、推奨度C1 (行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない) として、治療抵抗性のMF及びSSに対して有効な治療薬である旨が記載されている。

<教科書>

- ・ 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書であるWintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA) 及びDevita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA) において、本薬は、MF及びSSに対する治療選択肢の一つとして記載されている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の検討結果から、上記の診療ガイドライン等における記載内容も踏まえ、本薬は、全身療法施行後に他に治療選択肢のないCTCL患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

2) 本薬の投与対象について

①CTCLの病型及び病期

CTCL は、T 細胞性悪性リンパ腫のうち、皮膚を主たる病変として広範な CD4 陽性細胞の浸潤が認められる節外性悪性リンパ腫の総称である。CTCL には MF、SS をはじめとした様々な病型が含まれており、2008 年の国内調査では、MF 及び SS が CTCL の約半数を占めると報告されている (Skin Cancer 2009; 24: 192-8)。

機構は、CTCL に対する「病型別」の本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内ガイドラインを参考に、製造販売後に本薬が投与される可能性のある CTCL の病型として、下表に示す病型が考えられる。

CTCL の病型

菌状息肉症
菌状息肉症のバリエーションと亜型
毛包向性菌状息肉症
パジェット様細網症
肉芽腫様弛緩皮膚
セザリー症候群
成人 T 細胞白血病・リンパ腫*
原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫
リンパ腫様丘疹症
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
種痘様水疱症様リンパ腫
原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫
原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫
原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫
末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定

*：皮膚病変のみを有するもの

海外 001 試験及び 005 試験では、MF 及び SS 以外の CTCL の病型及び末梢性 T 細胞リンパ腫（海外 005 試験のみ）患者も組入れ可能とされていたものの、結果的に MF 及び SS 以外の病型の組入れはなかった。また、国内 089 試験に登録された 6 例全例が MF であった。

しかし、実施中の海外 Compassionate use program (042 試験) では、MF 及び SS 以外の病型に対しても、本薬投与により奏効例が認められている（下表）。

したがって、MF 及び SS 以外の病型に対する本薬の臨床的有用性を示唆するデータは、非常に乏しいものの、MF 及び SS 以外の病型の CTCL 患者が国内外を問わず少ないことを考慮すると、当該患者に対する本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

なお、本薬の投与経験のない又は少ない CTCL の病型に対する本薬の安全性及び有効性については、製造販売後の調査等を通じて情報収集する予定である。

病型別の奏効（海外 042 試験、mSWAT、APaT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

病理組織型	例数	最良効果 (mSWAT)					
		CR	PR	SD	PD	uCR	uPR
全患者	13	2	2	9	0	0	0
MF	7	0	1	6	0	0	0
SS	2	0	0	2	0	0	0
その他							
節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型	1	0	1	0	0	0	0
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	2	1	0	1	0	0	0
未分化大細胞リンパ腫	1	1	0	0	0	0	0
末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定	0	0	0	0	0	0	0

病型別の奏効（海外042試験、PGA、APaT集団、2019年12月1日データカットオフ）

病理組織型	例数	最良効果 (PGA)					
		CR	PR	SD	PD	uCR	uPR
全患者	38	6	6	11	7	1	7
MF	26	4	4	6	6	1	5
SS	7	0	1	4	0	0	2
その他							
節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型	1	1	0	0	0	0	0
皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫	1	0	1	0	0	0	0
未分化大細胞リンパ腫	2	1	0	1	0	0	0
末梢性T細胞リンパ腫、非特定	1	0	0	0	1	0	0

次に、機構は、CTCLに対する「病期別」の本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外001試験及び005試験、並びに国内089試験における病期別の本薬の奏効は、下表のとおりであった。なお、海外005試験において、Stage I AのMF 1例に対して本薬が投与され、投与開始後153日でPGAによる奏効が認められているが、当該症例は300mg BID14日間経口投与後7日間休薬の投与方法にて治験が開始され、治験実施計画書の改訂により200mg BID連続投与に変更されていることから、下表に含めていない。

海外001試験及び005試験において、Stage I B以上の患者が組み入れられ、Stage II A以外の患者において、mSWATによる奏効が得られていることから、Stage I B以上のCTCL患者に対して、本薬の臨床的有用性は認められると考える。

国内外の臨床試験における病期別の奏効（400mg QD 投与例、APaT 集団）

評価基準	海外 005 試験 (13 例)	海外 001 試験 (74 例)	国内 089 試験 (6 例)
	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	0/4
Stage III	0/1	7/22	—
Stage IV A	2/5	6/16	0/2
Stage IV B	2/3	1/4	—

機構は、CTCLの病型別及び病期別の本薬の臨床的有用性について、以下のように考える。

日本人CTCL患者ではMF以外の病型患者に対する本薬の投与経験はないことから、MF以外の病型のCTCL患者に対する本薬の臨床的有用性は不明であると考え。また、海外001試験の有効性評価対象集団及び国内089試験の組入れ対象は、Stage II B以上のCTCL患者であったこと、及び当該患者において、mSWATによる奏効が得られていることから、本薬の投与が推奨される対象の病期は、Stage II B以上であると考え。

しかしながら、以下に示す理由から、本薬の効能・効果に関しては、本薬の投与対象の病期別の設定はせず、かつMF以外の病型患者を包含した「皮膚T細胞性リンパ腫」と設定することは許容されたと考える。

- ・ 海外001試験において、Stage I BのCTCL患者においてもmSWATによる奏効が得られていること。
- ・ 外国人CTCL患者において、MF以外の病型に対しても奏効例が認められており、MF以外の病型に対する本薬投与の臨床有用性を否定する情報は得られていないこと。

- ・ CTCLの各病型別の患者は極めて限られており、各病型ごとに治験で検討することは困難と判断したこと。

②全身療法未治療のCTCL患者

申請者は、本薬の申請効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項の設定理由について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験において、全身療法施行歴を有するCTCL患者に対して本薬の臨床的有用性が認められていること、及び全身療法未治療のCTCL患者に対する本薬の臨床的有用性の検討はなされないことから、申請効能・効果を、「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」と設定した。また、本薬の適正使用を推進する観点から、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「全身療法未治療例における本薬の有効性及び安全性は確立していない」旨を設定した。

機構は、本薬の投与対象となるCTCL患者の前治療について検討を行った結果、本薬の効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項の設定について、以下のように考える。

海外001及び005試験、並びに国内安全性確認試験では、前治療として全身療法施行後のCTCL患者を対象として実施され、奏効が得られたことから、本薬は、全身療法施行後のCTCL患者に対して投与されることが適切であると考ええる。

しかしながら、海外の診療ガイドラインに記載されているベキサロテン、デニロイキン・ジフチトクス、ロミデプシン、アレムツズマブ（遺伝子組換え）等、CTCLに対する全身療法剤は、現時点では本邦において未承認のため、本薬は、他に治療法がない疾患領域の唯一の薬剤となる。

以上の状況、全身療法未治療のCTCL患者に対する本薬の臨床的有用性を否定する情報は得られていないこと、及び本疾患が希少疾病であることを踏まえ、前治療として全身療法歴のないCTCL患者に対する本薬の投与も患者への十分な説明と同意のもとで許容されることが適切であると考ええる。したがって、効能・効果として「再発又は難治性」に限定しないことが適切であると考ええる。加えて、臨床試験の正確な情報提供は行う必要はあるが、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「全身療法未治療例における本薬の有効性及び安全性は確立していない」旨を記載し注意喚起する必要はないと考える。ただし、CTCL患者に対しては、局所療法等の治療選択肢もあることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること」の旨を記載し、注意喚起することが適切であると考ええる。

機構は、上記①及び②における検討を踏まえ、以下のように考える。

本薬の効能・効果を「皮膚T細胞性リンパ腫」と設定し、添付文書の「臨床成績」の項に、海外001試験及び005試験、並びに国内089試験の骨子（組入れ患者の全身療法歴等の情報を含む）、並びに病型及び病期別を含めた本薬の有効性の結果を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、資料も含めて、実施された臨床試験で検討された本薬の投与対象について情報提供・注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- ・ 本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。
- ・ 本薬の皮膚以外の病変に対する有効性は不明であること。

また、日本人CTCLにおける病型別の本薬の有効性及び安全性の情報について、公表論文を含めて新たな知見が得られた場合、及び、海外042試験（64例登録）の結果（総括報告書：

20■年■月完成予定) が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはボリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、以下の旨が記載されていた。

- ・ 本薬の治療に対し忍容性が認められない場合、1日1回300mgに減量し、食後経口投与する。さらに減量が必要な場合は、1日1回300mgを5日間食後経口投与2日間休薬し、これを1サイクルとして投与を繰り返す。
- ・ 増悪又は忍容できない毒性が認められない限り治療を継続する。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量として、申請どおり「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。」旨を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の減量・休薬・再開基準の目安。
- ・ 全身性の他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していないこと。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第I相試験(006試験)では、8つの用法・用量が検討され、最大耐性量(以下、「MTD」)の結果を基に、以下に示す3つの用法・用量(すべて21日間が1サイクル)について、次相である海外第II相試験(005試験)で検討することが決定された。

- ・ 投与レベル1: 400mg QD食後投与
- ・ 投与レベル2: 300mg BID、3日間食後投与後4日間休薬
- ・ 投与レベル3: 300mg BID、14日間食後投与後7日間休薬(3週間の治療後にPRが得られなければ、200mg BID連日投与に変更)

海外第II相試験(005試験におけるPGAで評価した奏効割合は投与レベル1及び投与レベル3で高く(下表)、そう痒症の緩和率は投与レベル1で最も高かった(投与レベル1: 72.7%(8/11例)、投与レベル2: 18.2%(2/11例)、投与レベル3: 44.4%(4/9例))。

解析対象集団及び投与レベル別のPGA評価による奏効割合(005試験)

	例数 (%)	
	II B 以上例数 (%)	APaT 集団例数 (%)
全例	4/28 (25.0)	8/33 (24.2)
投与レベル1	4/11 (36.4)	4/13 (30.8)
投与レベル2	1/10 (10.0)	1/11 (9.1)
投与レベル3	2/7 (28.6)	3/9 (33.3)

海外005試験の安全性については、副作用の発現率に投与レベル間で差はなかったが、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、投与レベル1が他の投与レベルよりも低かったことから、次相である海外第II相試験(001試験)の推奨用量として投与レベル1が選択され、その結果、CTCLに対する当該用法・用量の臨床的有用性が示唆された。

また、日本人CTCL患者を対象とした第I相試験(089試験)において、本薬400mg QD食後投与により発現したDLTは1/6例(Grade 4の血小板減少症)であり、忍容性及び安全性が示唆され、さらに日本人と外国人を比較し、本薬のPKは概ね類似していた(「(ii) <提出された資料の概略> (7) 1) 日本人と外国人における本薬のPKの差異」の項参照)。

以上を踏まえ、本邦における本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、以下のように考える。

食事により本薬のPKが影響を受ける可能性は否定できないと考える（「(i) <審査の概略> (1) 本薬のPKに及ぼす食事の影響について」の項参照）ものの、本薬400mg QD食後投与が検討された海外001試験において、本薬の奏効が期待され、かつ忍容性が示されていることから、申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量として、「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。」旨を設定することは可能であると判断した。

なお、申請時に提出された添付文書案では、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、増悪又は忍容できない毒性が認められない限り治療を継続する旨が設定されていたが、本薬の投与継続の可否は、医師が個々の患者の状態に応じて判断が行われるべき内容であることから、当該注意喚起を取って明記する必要はないと判断した。

2) 本薬の減量・休薬・再開基準について

海外 001 試験及び国内 089 試験における減量・休薬・投与再開基準は下表のとおりであった。

海外001試験及び国内089試験における減量・休薬・投与再開基準

	海外 001 試験	国内 089 試験
休薬 (投与再開基準含む)	CTCAE v3.0 Grade 3又は4の本薬との因果関係が否定できない毒性 ^{†‡} 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。 [†] : 本薬との因果関係が否定された場合でも、治験責任医師により休薬が必要と判断されれば休薬する。 [‡] : ただし、Grade 3の貧血及び血小板減少症については、休薬は必須ではない。	用量制限毒性 (DLT [§] が認められた場合、CTCAE v3.0 Grade 1以下又は患者のベースラインに回復するまで、最大2週間休薬する。 [§] : DLT ・ 38.5℃以上の発熱を伴う、Grade 3又は4の好中球数減少症 ・ 5日間以上持続するGrade 4の好中球減少症 ・ 抗生剤又は抗真菌剤による治療が必要な感染を伴うGrade 3又は4の好中球減少症 ・ Grade 4の血小板数減少症 ・ その他のGrade 4の血液毒性 (ヘモグロビン低下を含む) ・ Grade 3又は4の非血液毒性 (ただし、支持療法によりコントロール可能なGrade 3又は4の悪心、嘔吐及び疲労等は除く。)
減量	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。 投与量の減量は、「用量変更」に示した方法に従って実施する。	休薬に至った毒性がGrade 1以下又は患者のベースラインに回復した後、投与量を減量し次サイクルから開始するか、又は治験を中止するかを決定する。 投与量の減量は、「用量変更」に示した方法に従って実施する。
用量変更*	< 400mg QD > 1回目: 300mg QD 2回目: 300mg QD、5日間投与後2日間休薬	< 400mg QD > 1回目: 300mg QD 2回目: 300mg QD、5日間投与後2日間休薬

*: 治験実施計画書最終改訂時の投与量変更

機構は、本薬の休薬・減量・投与再開基準について、検討された患者数は限られており、有効性及び安全性の情報は限られていると考えるが、本薬の有効性が期待できる結果が確認された海外001試験で規定された減量・休薬・投与再開基準を利用することが現時点で選択し得る最善の方策であると考え。したがって、当該基準を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項及び資料を用いて、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬と全身性の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は

以下のように回答した。

本薬とインターフェロン- γ との併用投与について報告(J Am Acad Dermatol 2009; 61: 112-6等)がなされているものの、国内外で実施された001試験、005試験及び089試験では、本薬は単独投与されたことから、全身療法施行後に進行性と診断されたCTCL患者に対して、本薬と全身性の他の抗悪性腫瘍剤を併用投与することを裏付ける成績は得られていない。したがって、当該CTCL患者に対して、本薬は単独投与されることを想定しているが、併用投与される可能性は否定できないことから、本薬の適正使用を周知徹底する。

機構は、以下のように考える。

本薬と全身性の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、有効性及び安全性の情報や相互作用の情報が得られておらず、推奨できないと考える。したがって、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

4) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

NCI主導により、肝機能障害を有する固形癌及び悪性リンパ腫患者を対象として進行中の海外第I相試験(075試験)の予備的な解析の結果、本薬200mg QD投与を受けた重度の肝機能障害を有する患者2例中2例にDLT(それぞれ血小板減少症及び脱水)が発現したこと(「4. (ii) <審査の概略> (3) 肝機能障害を有する患者を対象とした試験について」の項参照)から、安全性を考慮し、当該試験における重度の肝機能障害を有する患者の組入れは中止された。その結果、重度の肝機能障害を有するMTD及び推奨用量は、本薬100mg QD投与と決定された。

申請者は、重度の肝障害患者に対する本薬の投与については、本薬の推奨用法・用量は400mg QDであり、100mg QD投与の有効性は期待できないことから、禁忌に設定する旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。また、軽度及び中等度の肝障害患者に対する本薬の投与については、現時点では海外075試験の結論は得られていないこと(総括報告書: 20■■年■■月完成予定)から、本薬の投与を行う際には慎重に行う必要があると考える。したがって、当該内容について、添付文書等で情報提供・注意喚起する必要があると考える。また、海外075試験の総括報告書を入手し次第、申請者は肝機能障害患者に対する用量調節の必要性及び更なる注意喚起の必要性について速やかに検討し、適切に対応する必要があると考える(「4. (ii) <審査の概略> (5) 肝機能障害を有する患者を対象とした試験について」の項参照)。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬のCTCL患者における安全性情報全般の把握、及び有効性に関する情報の収集を目的として、本薬を使用したすべての患者を対象とする全例調査の実施を計画している。

本全例調査においては、以下に示す調査項目について特に注目した上で、安全性情報全般を収集する予定である。

<特に注目する調査項目>

1) 本薬投与時における潜在的な懸念

胃腸障害(悪心、嘔吐及び下痢)、血液障害(血小板減少症及び貧血)、高血糖、血管障害(肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓症、塞栓症等)、QT/QTc延長、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、溶血性貧血

2) 重要な不足情報

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における安全性情報、妊娠・授乳中の患者における安全性情報

上記の調査項目のうち、特に、国内臨床試験では発現が認められなかったものの、致死的な経過を辿る可能性が高い肺塞栓症について、海外臨床試験における発現率が5%であったことを踏まえ、目標症例数は、肺塞栓症を95%の確率で2例以上検出可能となるように100例と設定した。

観察期間は、多くの有害事象は本薬の投与開始後早期に発現しているが、本薬投与開始から296日目に有害事象の発現が認められた報告もあることから、1年間と設定した。なお、本薬が使用される可能性がある国内施設は約100施設と予想しているが、このうち、1/3の施設（約34施設）から使用成績調査への協力が得られた場合、登録期間を2年間、調査期間を4年間と設定することで、100例の情報収集が可能と見込んでいる。

最終解析は100例における観察期間1年間の情報に基づき実施する予定である。また、投与開始から一定期間経過後（1カ月、3カ月、6カ月及び1年）に調査票を回収し、回収した情報に基づき、定期的（製造販売開始から2年間は1カ月ごと、それ以降は3カ月ごと）に、社内の医学専門家を含めた委員会において、本薬の適正使用に関する検討を行う予定である。

有効性については、PGAを評価指標とした全般改善度、及び自覚症状（そう痒感）を情報収集する予定である。

機構は、提出された製造販売後調査計画等について、以下のように考える。

本承認申請において提出された資料では、本薬の日本人CTCL患者における安全性情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、全例調査方式で調査を実施する必要があると考える。

製造販売後における調査項目、調査期間、調査方法及び症例数については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (089試験)

有害事象は6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。また、臨床検査値異常は4/6例（66.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値の有害事象（以下、「臨床検査値異常」）は2/6例（33.3%）に認められた。2例以上に認められた有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

有害事象及び臨床検査値異常（2例以上）

	例数 (%)	
	6例	
	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象		
発現例数	6 (100)	1 (16.7)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	4 (66.7)	1 (16.7)
胃腸障害		
便秘	2 (33.3)	0 (0)
下痢	3 (50.0)	0 (0)

	例数 (%)	
	6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	4 (66.7)	0 (0)
嘔吐	3 (50.0)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	3 (50.0)	0 (0)
倦怠感	2 (33.3)	0 (0)
発熱	3 (50.0)	0 (0)
肝胆道系障害		
高ビリルビン血症	3 (50.0)	0 (0)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	3 (50.0)	0 (0)
低アルブミン血症	3 (50.0)	0 (0)
神経系障害		
頭痛	2 (33.3)	0 (0)
腎及び尿路障害		
ヘモグロビン尿	2 (33.3)	0 (0)
蛋白尿	3 (50.0)	0 (0)
血管障害		
高血圧	2 (33.3)	0 (0)
臨床検査値異常		
発現例数	4 (66.7)	1 (16.7)
AST 増加	2 (33.3)	0 (0)

重篤な有害事象は1/6例（16.7%）に悪心、嘔吐及び感染が認められ、このうち悪心及び嘔吐は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常、並びに本薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験 (030試験)

有害事象は100mg BID群及び200mg BID群でそれぞれ4/4例（100%）及び6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ3/4例（75.0%）及び6/6例（100%）に認められた。また、臨床検査値異常は100mg BID群及び200mg BID群でそれぞれ4/4例（100%）及び6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常はいずれの投与群においても全例で認められた。いずれかの投与群で50%以上に認められた有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

有害事象及び臨床検査値異常 (いずれかの投与群で 50%以上)

	例数 (%)			
	100mg BID 群 (4 例)		200mg BID 群 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象				
発現例数	4 (100)	1 (25.0)	6 (100)	5 (83.3)
胃腸障害				
腹痛	0 (0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
上腹部痛	1 (25.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
下痢	1 (25.0)	0 (0)	6 (100)	1 (16.7)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
悪心	2 (50.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
嘔吐	2 (50.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態				
胸痛	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
悪寒	2 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	2 (50.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
疼痛	3 (75.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
発熱	2 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	例数 (%)			
	100mg BID 群 (4 例)		200mg BID 群 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症及び寄生虫症				
感染	1 (25.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
臨床検査				
体重減少	0 (0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	3 (75.0)	0 (0)	6 (100)	1 (16.7)
神経系障害				
味覚異常	0 (0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
頭痛	1 (25.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
上気道の炎症	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
剥脱性発疹	3 (75.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
爪の障害	0 (0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
発疹	1 (25.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
臨床検査値異常				
発現例数	4 (100)	1 (25.0)	6 (100)	5 (83.3)
APTT 短縮	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
ALT 増加	1 (25.0)	0 (0)	4 (66.7)	1 (16.7)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
血中アルブミン減少	3 (75.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
血中 ALP 増加	1 (25.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
血中カルシウム減少	1 (25.0)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	0 (0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	4 (100)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
血中 LDH 増加	1 (25.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
血中マグネシウム増加	2 (50.0)	0 (0)	4 (66.7)	2 (33.3)
血中カリウム減少	1 (25.0)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)
血中ナトリウム減少	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
血中尿素増加	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
ヘモグロビン減少	2 (50.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
好中球数減少	1 (25.0)	0 (0)	6 (100)	3 (50.0)
血小板数減少	1 (25.0)	0 (0)	6 (100)	2 (33.3)
総蛋白減少	2 (50.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
尿中蛋白陽性	1 (25.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
赤血球数減少	0 (0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
白血球数減少	1 (25.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
白血球数増加	1 (25.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)

重篤な有害事象は200mg BID群の3/6例 (50.0%) で認められ、内訳は状態悪化、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫及び呼吸困難各1例 (16.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、いずれの投与群においても重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は200mg BID群の1/6例 (16.7%) に呼吸困難が認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った臨床検査値異常はいずれの投与群においても認められなかった。

3) 国内第 I 相試験 (029試験)

有害事象は投与レベル1、2、2'及び3'でそれぞれ3/3例 (100%)、6/6例 (100%)、3/3例 (100%) 及び6/6例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ3/3例 (100%)、6/6例 (100%)、2/3例 (66.7%) 及び6/6例 (100%) に認められた。また、臨

床検査値異常は投与レベル1、2、2'及び3'でそれぞれ3/3例（100%）、6/6例（100%）、3/3例（100%）及び6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常はいずれの投与レベルにおいても全例で認められた。いずれかの投与レベルで2例以上に認められた有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

有害事象及び臨床検査値異常（いずれかの投与レベルで2例以上）

	例数 (%)							
	投与レベル1 (3例)		投与レベル2 (6例)		投与レベル2' (3例)		投与レベル3' (6例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象								
発現例数	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	2 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	2 (33.3)
血液及びリンパ系障害								
貧血	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
胃腸障害								
便秘	1 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
下痢	1 (33.3)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
悪心	1 (33.3)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
嘔吐	1 (33.3)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態								
疲労	1 (33.3)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)
発熱	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
臨床検査								
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
心電図 ST-T 変化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
体重減少	1 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
代謝及び栄養障害								
食欲不振	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)
臨床検査値異常								
発現例数	3 (100)	0 (0)	6 (100)	3 (50.0)	3 (100)	0 (0)	6 (100)	1 (16.7)
ALT 増加	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
AST 増加	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
血中カルシウム減少	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中コレステロール増加	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
血中LDH 増加	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血中カリウム減少	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血中ナトリウム減少	1 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
血中トリグリセリド増加	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中尿酸減少	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
INR 増加	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
好中球数減少	1 (33.3)	0 (0)	5 (83.3)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血小板数減少	1 (33.3)	0 (0)	6 (100)	2 (33.3)	3 (100)	0 (0)	4 (66.7)	1 (16.7)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
赤血球数減少	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)

重篤な有害事象は投与レベル2及び2'でそれぞれ1/6例（16.7%）及び1/3例（33.3%）に認められた。内訳は、投与レベル2では肺炎、投与レベル2'では肝機能異常、心嚢液貯留及び腎機能障害であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は投与レベル2及び3'でそれぞれ1/6例（16.7%）

及び1/6例（16.7%）に認められた。内訳は、投与レベル2では体重減少、投与レベル3では食欲不振及び疲労であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は投与レベル2の1/6例（16.7%）に血小板数減少が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

4) 国内第 I 相試験 (048試験)

有害事象は投与レベル1及び2でそれぞれ10/10例（100%）及び6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれの投与レベルにおいても全例で認められた。また、臨床検査値異常は投与レベル1及び2でそれぞれ10/10例（100%）及び6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常はいずれの投与レベルにおいても全例で認められた。いずれかの投与レベルで2例以上に認められた有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

有害事象及び臨床検査値異常（いずれかの投与レベルで2例以上）

	例数 (%)			
	投与レベル 1 (10 例)		投与レベル 2 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象				
発現例数	10 (100)	3 (30.0)	6 (100)	1 (16.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害				
腹痛	2 (20.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
口唇炎	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
便秘	6 (60.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
下痢	4 (40.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
悪心	8 (80.0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
嘔吐	5 (50.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	8 (80.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
倦怠感	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮腫	2 (20.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
発熱	2 (20.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
臨床検査				
体重減少	6 (60.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	9 (90.0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
脱水	2 (20.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
神経系障害				
味覚異常	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	2 (20.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
発声障害	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査値異常				
発現例数	10 (100)	2 (20.0)	6 (100)	5 (83.3)
ALT 増加	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	0 (0)
AST 増加	6 (60.0)	2 (20.0)	3 (50.0)	0 (0)
血中アルブミン減少	2 (20.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
血中 ALP 増加	3 (30.0)	0 (0)	3 (50.0)	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (50.0)	1 (16.7)
血中カルシウム減少	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	5 (50.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	6 (60.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)
血中 LDH 増加	2 (20.0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
血中マグネシウム増加	3 (30.0)	0 (0)	3 (50.0)	1 (16.7)
血中リン減少	5 (50.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)

	例数 (%)			
	投与レベル1 (10例)		投与レベル2 (6例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中カリウム増加	3 (30.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血中ナトリウム減少	4 (40.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
ヘモグロビン減少	2 (20.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
INR 増加	5 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リンパ球数減少	5 (50.0)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
好中球数減少	3 (30.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
血小板数減少	3 (30.0)	1 (10.0)	6 (100)	4 (66.7)
尿中蛋白陽性	2 (20.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
尿沈渣異常	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	3 (30.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)

重篤な有害事象は投与レベル1の4/10例 (40.0%) に認められ、内訳は腹痛2例、下痢、嘔吐、病勢進行及び高ビリルビン血症各1例であった。このうち腹痛2例、下痢及び嘔吐各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は投与レベル2の1/6例 (16.7%) にアセトン血性嘔吐症及び胃出血が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

5) 国内第 I 相試験 (066試験)

有害事象は3/3例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例で認められた。50%以上に認められた有害事象は貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、下痢、悪心、嘔吐、疲労、発熱及び食欲不振各2例 (66.7%) であった。臨床検査値異常は3/3例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は全例で認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常は好中球数減少2例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は1/3例 (33.3%) に食欲不振が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は1/3例 (33.3%) にALT増加及びAST増加が認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 II 相試験 (005試験)

有害事象は投与レベル1、2及び3でそれぞれ12/13例 (92.3%)、12/12例 (100%) 及び12/12例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ12/13例 (92.3%)、12/12例 (100%) 及び12/12例 (100%) に認められた。また、臨床検査値異常は投与レベル1、2及び3でそれぞれ4/13例 (30.8%)、7/12例 (58.3%) 及び4/12例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常はそれぞれ2/13例 (15.4%)、5/12例 (41.7%) 及び3/12例 (25.0%) に認められた。いずれかの投与レベルで20%以上に認められた有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

有害事象及び臨床検査値異常 (いずれかの投与レベルで 20%以上)

	例数 (%)					
	投与レベル1 (13例)		投与レベル2 (12例)		投与レベル3 (12例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象						
発現例数	12 (92.3)	4 (30.8)	12 (100)	7 (58.3)	12 (100)	7 (58.3)
血液及びリンパ系障害						
貧血	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)
血小板減少症	7 (53.8)	1 (7.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	10 (83.3)	5 (41.7)

	例数 (%)					
	投与レベル1 (13例)		投与レベル2 (12例)		投与レベル3 (12例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害						
下痢	7 (53.8)	0 (0)	6 (50.0)	1 (8.3)	9 (75.0)	0 (0)
口内乾燥	8 (61.5)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	5 (41.7)	0 (0)
悪心	5 (38.5)	0 (0)	9 (75.0)	1 (8.3)	8 (66.7)	0 (0)
レッチング	3 (23.1)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	4 (30.8)	0 (0)	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態						
悪寒	3 (23.1)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)
疲労	12 (92.3)	0 (0)	8 (66.7)	1 (8.3)	9 (75.0)	0 (0)
発熱	3 (23.1)	0 (0)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0)
温度変化不耐症	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)	0 (0)
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	1 (7.7)	0 (0)	3 (25.0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
臨床検査						
体重減少	4 (30.8)	0 (0)	4 (33.3)	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)
代謝及び栄養障害						
食欲不振	1 (7.7)	0 (0)	3 (25.0)	0 (0)	4 (33.3)	0 (0)
食欲減退	3 (23.1)	0 (0)	3 (25.0)	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)
脱水	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (16.7)	0 (0)	4 (33.3)	2 (16.7)
高血糖	4 (30.8)	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系及び結合組織障害						
筋痙縮	3 (23.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋力低下	4 (30.8)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
神経系障害						
味覚消失	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)	0 (0)
味覚異常	5 (38.5)	0 (0)	8 (66.7)	0 (0)	6 (50.0)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (23.1)	0 (0)	6 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	3 (23.1)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)
労作性呼吸困難	3 (23.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害						
深部静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)	3 (25.0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査値異常						
発現例数	4 (30.8)	1 (7.7)	7 (58.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	1 (8.3)
血中クレアチニン増加	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (16.7)	0 (0)	2 (16.7)	0 (0)

重篤な有害事象は投与レベル1、2及び3でそれぞれ3/13例 (23.1%)、6/12例 (50.0%) 及び5/12例 (41.7%) に認められた。2例以上に認められた事象は、投与レベル1では感染2例、投与レベル2では脱水、嘔吐、低血圧、悪心及び肺塞栓症各2例、投与レベル3ではT細胞性リンパ腫及び血小板減少症各2例であった。このうち、投与レベル2の脱水、嘔吐、低血圧、悪心及び肺塞栓症各1例、投与レベル3の血小板減少症2例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は投与レベル1の1/13例 (7.7%) に血中クレアチニン増加が認められ、本薬との因果関係は否定された。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は投与レベル1、2及び3でそれぞれ1/13例 (7.7%)、4/12例 (33.3%) 及び4/12例 (33.3%) に認められた。2例以上に認められた事象は、投与レベル3のT細胞性リンパ腫2例であり、本薬との因果関係は否定された。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常はいずれの投与レベルにおいても認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (001試験)

有害事象は70/74例 (94.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は68/74例 (91.9%) に認められた。また、臨床検査値異常は22/74例 (29.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は20/74例 (27.0%) に認められた。発現

率が10%以上の有害事象及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

有害事象及び臨床検査値異常（発現率 10%）

有害事象	例数 (%)	
	74例	
	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象		
発現例数	70 (94.6)	33 (44.6)
血液及びリンパ系障害		
貧血	13 (17.6)	1 (1.4)
血小板減少症	16 (21.6)	4 (5.4)
胃腸障害		
便秘	12 (16.2)	0 (0)
下痢	38 (51.4)	0 (0)
口内乾燥	8 (10.8)	0 (0)
悪心	32 (43.2)	3 (4.1)
嘔吐	11 (14.9)	1 (1.4)
全身障害及び投与局所様態		
悪寒	13 (17.6)	1 (1.4)
疲労	38 (51.4)	5 (6.8)
末梢性浮腫	10 (13.5)	0 (0)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	10 (13.5)	0 (0)
臨床検査		
体重減少	16 (21.6)	1 (1.4)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	20 (27.0)	2 (2.7)
食欲減退	9 (12.2)	1 (1.4)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋痙縮	14 (18.9)	2 (2.7)
神経系障害		
浮動性めまい	12 (16.2)	1 (1.4)
味覚異常	20 (27.0)	0 (0)
頭痛	10 (13.5)	0 (0)
腎及び尿路障害		
蛋白尿	8 (10.8)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	8 (10.8)	0 (0)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	16 (21.6)	0 (0)
そう痒症	11 (14.9)	1 (1.4)
臨床検査値異常		
発現例数	25 (33.8)	1 (1.4)
血中クレアチニン増加	14 (18.9)	1 (1.4)

重篤な有害事象は16/74例（21.6%）に認められ、2例以上に認められた事象は肺塞栓症4例、扁平上皮癌3例、T細胞性リンパ腫2例であった。このうち肺塞栓症4例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は1/74例（1.4%）に血中クレアチニン増加が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は9/74例（12.2%）に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

3) 海外第 I 相試験 (003試験)

有害事象は41/41例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例で認められた。50%以上に認められた有害事象は、下痢32例（78.0%）、悪心28例（68.3%）、高血糖26例（63.4%）、疲労24例（58.5%）、貧血、血小板減少症及び嘔吐各22例（53.7%）、

食欲不振21例（51.2%）であった。また、臨床検査値異常は26/41例（63.4%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は21/41例（51.2%）で認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常はなかった。

重篤な有害事象は25/41（61.0%）に認められ、2例以上に認められた事象は、発熱性好中球減少症12例、急性骨髄性白血病4例、胃腸出血、肺炎及び硬膜下血腫各2例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は2/41例（4.9%）に認められ、内訳は無力症及び疲労各1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

4) 海外第 I 相試験（006試験）

有害事象は73/73例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は72/73例（98.6%）に認められた。50%以上に認められた有害事象は、疲労67例（91.8%）、高血糖62例（84.9%）、悪心54例（74.0%）、食欲不振44例（60.3%）、呼吸困難43例（58.9%）、下痢40例（54.8%）であった。また、臨床検査値異常は72/73例（98.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は69/73例（94.5%）に認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常は血中クレアチニン増加46例（63.0%）、ヘモグロビン減少57例（78.1%）、血小板減少40例（54.8%）、プロトロンビン時間延長38例（52.1%）であった。

重篤な有害事象は43/73例（58.9%）に認められ、2例以上に認められた事象は脱水11例、下痢6例、呼吸困難及び感染各4例、ブドウ球菌感染及び血栓症各3例、錯乱状態、塞栓症、発熱、血小板減少症及び低酸素症各2例であった。このうち、脱水11例、下痢6例、発熱及び血小板減少症各2例、血栓症1例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は4/73例（5.5%）に認められ、2例以上に認められた重篤な臨床検査値異常はヘモグロビン減少2例であり、2例とも本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は6/73例（8.2%）に認められ、2例以上に認められた事象は血栓症2例であり、1例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は1/73例（1.4%）に認められた。

5) 海外第 I 相試験（008試験）

有害事象は23/23例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は20/23例（87.0%）に認められた。50%以上に認められた有害事象は、疲労17例（73.9%）、食欲不振16例（69.6%）、悪心15例（65.2%）、嘔吐12例（52.2%）であった。また、臨床検査値異常は8/23例（34.8%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は7/23例（30.4%）に認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常はなかった。

重篤な有害事象は5/23例（21.7%）に認められ、脱水1例（4.3%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は1/23例（4.3%）に血中クレアチニン増加1例であり、本薬との因果関係は否定された。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は3/23例（13.0%）に認められ、2例以上に認められた事象は食欲不振2例（8.7%）であり、2例とも本薬との因果関係が否定されなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

6) 海外第 I 相試験（070試験パート1）

有害事象は本薬投与時及びプラセボ投与時でそれぞれ11/25例（44.0%）及び5/23例（21.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ5/25例（20.0%）及び1/23例（4.3%）に認められた。また、臨床検査値異常は本薬投与時で2/25例（8.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は1/25例（4.0%）に認められた。プラセボ投与時に臨床検査値異常は認められなかった。

本薬投与時及びプラセボ投与時において、発現率が20%以上の有害事象及び臨床検査値異

常は認められなかった。また、重篤な有害事象及び臨床検査値異常、並びに本薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。

7) 海外第 I 相試験 (012試験<20■■年■■月時点の解析結果>)

有害事象は31/52例 (59.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は31/52例 (59.6%) に認められた。30%以上に認められた有害事象は、悪心25例 (48.1%)、疲労20例 (38.5%)、脱水18例 (34.6%) であった。また、臨床検査値異常は7/52例 (13.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は5/52例 (9.6%) に認められた。30%以上に認められた臨床検査値異常はなかった。

重篤な有害事象は14/52例 (26.9%) に認められ、2例以上に認められた事象は、脱水3例、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肺炎及び脳虚血各2例であり、このうち肺塞栓症及び脱水各2例、深部静脈血栓症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は10/52例 (19.2%) に認められ、2例以上に認められた事象は脱水2例であり、1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は1/52例 (1.9%) に認められた。

8) 海外第 I 相試験 (015試験<20■■年■■月時点の解析結果>)

有害事象は11/34例 (32.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は10/34例 (29.4%) で認められた。50%以上に認められた有害事象はなかった。臨床検査値異常は2/34例 (5.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は1/34例 (2.9%) で認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常はなかった。

重篤な有害事象は3/34例 (8.8%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は5/34例 (14.7%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験 (016試験<20■■年■■月時点の解析結果>)

有害事象は15/23例 (65.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は15/23例 (65.2%) に認められた。30%以上に認められた有害事象は、高トリグリセリド血症9例 (39.1%)、甲状腺機能低下症8例 (34.8%) であった。また、臨床検査値異常は5/23例 (21.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は5/23例 (21.7%) に認められた。30%以上に認められた臨床検査値異常はなかった。

重篤な有害事象は6/23例 (26.1%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3/23例 (13.0%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

10) 海外第 I 相試験 (025試験<20■■年■■月時点の解析結果>)

有害事象は23/30例 (76.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は22/30例 (73.3%) で認められた。50%以上に認められた有害事象は下痢19例 (63.3%)、発疹15例 (50.0%) であった。臨床検査値異常は1/30例 (3.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は認められなかった。

重篤な有害事象は12/30例 (40.0%) に認められ、2例以上に認められた事象はNSCLC2例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は8/30例 (26.7%) に認められ、2例以上に認められた事象はNSCLC2例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬の投

与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

11) 海外第 I / II 相試験 (004試験)

有害事象は13/13例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は13/13例 (100%) で認められた。50%以上に認められた有害事象は食欲不振10例 (76.9%)、下痢、疲労及び高血糖各9例 (69.2%)、悪心7例 (53.8%) であった。臨床検査値異常は11/13例 (84.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は3/13例 (23.1%) で認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常は血中クレアチニン増加7例 (53.8%) であった。

重篤な有害事象は2/13例 (15.4%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、重篤な臨床検査値異常、並びに本薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。

12) 海外第 I / II 相試験 (058試験)

有害事象は4/4例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は2/4例 (50.0%) に認められた。50%以上に認められた有害事象は、貧血2例 (50%) であった。また、臨床検査値異常は1/4例 (25.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は認められなかった。

重篤な有害事象は2/4例 (50.0%) に認められ、発熱及び貧血各1例であった。このうち貧血は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。

13) 海外第 II 相試験 (013試験)

有害事象は18/18例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は18/18例 (100%) で認められた。50%以上に認められた有害事象は下痢11/18例 (61.1%)、疲労9/18例 (50.0%) であった。臨床検査値異常は4/18例 (22.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は4/18例 (22.2%) で認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常はなかった。

重篤な有害事象は7/18例 (38.9%) に認められ、2例以上に認められた事象は全身健康状態低下2例であり、1例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は1/18例 (5.6%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

14) 海外第 II 相試験 (002試験)

有害事象は12/12例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は12/12例 (100%) で認められた。50%以上に認められた有害事象は疲労及び高血糖各9例 (75.0%)、貧血及び体重減少各8例 (66.7%)、血小板減少症、悪心及び食欲不振各7例 (58.3%)、嘔吐6例 (50.0%) であった。臨床検査値異常は12/12例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は全例で認められた。50%以上に認められた臨床検査値異常は血中ALP増加及び血中尿素増加各7例 (58.3%)、血中クレアチニン増加6例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は4/12例 (33.3%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は1/12例 (8.3%) に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

15) 海外第 II 相試験 (011試験)

有害事象は16/16例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は15/16例（93.8%）で認められた。50%以上に認められた有害事象は食欲不振13例（81.3%）、疲労、悪心及び嘔吐各11例（68.8%）、下痢9例（56.3%）、便秘、腫瘍疼痛、血小板減少症及び体重減少各8例（50.0%）であった。また、臨床検査値異常は認められなかった。

重篤な有害事象は11/16例（68.8%）に認められ、2例以上に認められた事象は嘔吐3例（18.8%）、疲労、全身健康状態低下、悪心及び新生物進行各2例であり、このうち嘔吐、悪心各2例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬本薬の投与中止に至った有害事象は11/16例（68.8%）に認められ、2例以上に認められた事象は血小板減少症、嘔吐及び無力症各2例であり、このうち血小板減少症及び無力症各2例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、本薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

16) 海外第Ⅱ相試験（007試験<20██年██月時点の解析結果>）

有害事象は26/27例（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は25/27例（92.6%）で認められた。50%以上に認められた有害事象は疲労22例（81.5%）、下痢18例（66.7%）、悪心15例（55.6%）であった。臨床検査値異常は1/27例（3.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は1/27例（3.7%）で認められた。

重篤な有害事象は8/27例（29.6%）に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、重篤な臨床検査値異常は1/27例（3.7%）に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3/27例（11.1%）に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。また、治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。

17) 海外第Ⅲ相試験（014試験）

本試験は盲検下で実施中であるため、現時点において各群における有害事象は明らかではない。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-3、5.3.5.2-8、5.3.5.2-12 及び 5.3.5.2-13）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営が手順書に従って実施されていない事例（治験実施計画書、治験薬概要書及び説明文書の改訂に係る治験の継続の適否に関する調査審議）、同意文書に治験協力者の記名捺印又は署名及び日付が記載されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（本薬の中止基準不遵守）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験審査委員会の運営に関し手順書に従った適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い事例が認められた。以上のような改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、全身療法施行歴を有する皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本薬の有

効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ヒストン脱アセチル化阻害作用を有しており、当該作用が皮膚 T 細胞性リンパ腫の病態改善に寄与する可能性が推測されている新有効成分含有医薬品であり、皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する治療選択として、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 18 日

I. 申請品目

[販売名] ズリンザカプセル100mg
[一般名] ポリノスタット
[申請者名] 萬有製薬株式会社 (現 MSD株式会社)
[申請年月日] 平成22年6月30日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、皮膚T細胞性リンパ腫 (以下、「CTCL」) に伴う病変の消失又は改善が、CTCL に対する治療目的の一つとされていることを踏まえ、希少疾病用医薬品に指定されている本薬の有効性の評価項目として、海外第 II 相試験で設定された「奏効」に基づいて薬効評価を行うことは許容できると判断した。ただし、CTCL では「奏効」の標準的な評価指標として確立した指標はないことから、臨床試験で設定された CTCL に伴う病変に対する 2 つの指標 (modified Severity Weighted Assessment Tool (以下、「mSWAT」) による評価及び医師による総合評価 (Physician's Global Assessment、以下、「PGA」)) の両方を用いて有効性を確認することが適切であると判断した。

その結果、提出された 2 つの海外第 II 相試験 (001 試験及び 005 試験) において、前治療として全身療法が施行された Stage II B 以上の CTCL 患者に対して、mSWAT 及び PGA 評価ともに、一定の奏効が得られたことから、CTCL 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、CTCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、血栓塞栓症、血小板減少症/血小板数減少、貧血、糖代謝異常、消化管障害及び腎機能障害であると判断した。本薬の使用においては、当該有害事象の発現に特に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な処置や対応が行なわれるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象として、白血球減少症/白血球数減少及び溶血も含めることが適切と考える。
- 本薬が投与された日本人 CTCL 患者 6 例のうち、高ビリルビン血症が 3 例 (50.0%)、また、ヘモグロビン尿が 2 例 (33.3%) に認められていることから、本薬による溶血が日本人に多く発現する可能性について、注意が必要と考える。
- 本薬投与による脱水の発現に関連する注意喚起は必要であるが、申請時の添付文書 (案) の「少なくとも 1 日あたり 2L の飲料を摂取すること」の記載のように、1 日あ

たりの摂水量について具体的な数値を記載して注意喚起する必要はないと考える。仮に添付文書に当該記載がされた場合には、患者及び担当医師に過度な負担を与えるとともに、欧米より体格の小さい本邦においては、過剰な水分補給により、浮腫、心不全等を引き起こす懸念がある。

- 代謝物である L-000341257 の尿中排泄率は、外国人に比べて日本人で高値を示している（審査報告 (1) 「II. 4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 1) 日本人と外国人における本薬の PK の差異」の項参照)。当該代謝物は、未変化体のヒドロキサム酸基が加水分解された後に β 酸化されたものであり、ヒドロキシルアミンの生成量が外国人より日本人において増加する可能性が示唆されていることから、本薬投与により生じるヒドロキシルアミンが、血液障害、眼障害等の有害事象を発現するリスクについて検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、本薬投与によって溶血が日本人に多く発現する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験において、3,400 例を超える患者に本薬が投与され、このうち、本薬に関連した溶血が 3 例に報告されていることから、本薬投与により溶血が発現する可能性は否定できないと考える。しかしながら、日本人がん患者 50 例 (CTCL : 6 例、CTCL 以外 : 44 例) において、本薬投与により溶血が発現した例は認められておらず、日本人で当該事象が多く発現するリスクは現時点では不明である。したがって、製造販売後調査において、溶血に関する情報を収集・分析する予定である。

次に、機構は、本薬投与時に生成するヒドロキシルアミンにより、血液障害、眼障害等の有害事象が発現するリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を投与したラット、イヌ及びヒトでは、代謝物として L-000341257 が認められており、いずれの種においてもヒドロキシルアミンが産生されていると考えられる。ヒドロキシルアミンは、マウス、ラット及びウサギにおいて、メトヘモグロビンの形成を伴う溶血性貧血を誘導することが示唆されている (Crit Rev Toxicol 1985; 14: 87-99)。しかしながら、ラット及びイヌを用いた本薬の反復投与毒性試験、並びに臨床試験のいずれにおいても、明らかな溶血性貧血は認められていない。

また、ヒドロキシルアミンは、眼に対する局所投与により、眼に対して刺激性を有することが示唆されているものの (Crit Rev Toxicol 1985; 14: 87-99)、本薬は経口投与されることから、本薬投与によって生成するヒドロキシルアミンによる眼障害は臨床上問題にならないと考える。

以上のことから、本薬投与時に生成するヒドロキシルアミンにより、臨床上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答は受け入れ可能と考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、以下の内容を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 白血球減少症/白血球数減少については、血小板数減少及び貧血と比較し、現時点において特段の注意を要するような重篤例は認められていないものの、製造販売後調査における現行の調査票から得られる発現状況等の情報に加えて、公表論文等も含めて情報収集し、新たな情報が得られた場合には適切に情報提供すること。
- 海外臨床試験において溶血の発現が報告されていることから、本薬投与による溶血の発現状況については、製造販売後調査に加えて、公表論文等も含めて情報収集を行い、国内外差等の新たな情報が得られた場合には、適切に情報提供すること。
- 添付文書における本薬投与による脱水の発現に関する注意喚起については、水分摂取量の具体的な数値 (1 日 2L 以上) を記載する根拠が不明確であることから、具体的な

数値は明示せず、本薬投与時は適切な水分摂取が必要である旨を注意喚起すること。

- 本薬の非臨床試験及び臨床試験において、明らかな溶血性貧血は認められていないものの、ヒドロキシルアミンは溶血性貧血を誘導することが報告されていること (Crit Rev Toxicol 1985; 14: 87-99) から、本薬投与による溶血性貧血の発現については、公表論文等も含めて情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供すること。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) における「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討を踏まえ、本薬は、全身療法施行後の他に治療選択肢のないCTCL患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

また、機構は、臨床試験成績に加え、CTCLを効能とする薬剤の現時点での国内承認状況や疾患の希少性も考慮し、本薬の効能・効果を「再発又は難治性」に限定することなく「皮膚T細胞性リンパ腫」と設定し、添付文書の「臨床成績」の項で、海外001試験、海外005試験及び国内089試験の骨子（組入れ患者の全身療法歴等の情報）、並びに病型及び病期別を含めた本薬の有効性の結果を情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、実施された臨床試験で検討された本薬の投与対象と有効性について情報提供・注意喚起することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。
- 本薬の皮膚以外の病変に対する有効性は不明であること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- Stage II A 以下の CTCL 患者に対する本薬の有効性は、明らかになっていないことを注意喚起する必要がある。
- 海外 001 試験において、有効性評価対象集団とされなかったものの、Stage I B の CTCL 患者においても、mSWAT による奏効が得られたことから、効能・効果から Stage I B の患者を除外しないことは妥当と考える。しかしながら、Stage I A については、国内外の臨床試験（海外 001 試験、海外 005 試験及び国内 089 試験）において投与経験がなく、有効性を示唆する試験成績がまったく得られていないことから、Stage I A の患者は効能・効果に含めないことも一案と考える。
- CTCL は、菌状息肉症（以下、「MF」）とセザリ－症候群（以下、「SS」）以外の病型は診断基準が明確ではないため、本邦で多い成人 T 細胞白血病/リンパ腫（以下、「ATL」）やヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (Human adult T cell leukemia-1、以下、「HTLV-1」) 感染が示唆される MF 等も CTCL に含まれる可能性がある。しかしながら、①ATL の病因はウイルス感染であり、皮膚病変がある場合でも、MF や SS とは別の病態である可能性があること、及び②海外 Compassionate use program (042 試験) においても、HTLV-1 感染に起因する病型に対する本薬の投与経験はないことから、効能・効果に含めることについて議論の余地があると考えられる。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬の投与対象となるCTCLの病型及び病期について、以下に示す理由・対応等から、承認事項である効能・効果に明記する必要はないと判断した。

<理由>

- 本薬は、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行わ

れる薬剤であること。

- CTCL自体が希少疾病であり、患者数は極めて限られることから、病型ごと又は病期ごとに治験で検討することは困難と判断したこと。
- 海外001試験、海外005試験及び国内089試験の骨子（組入れ患者の全身療法歴等の情報）、並びに病型及び病期別を含めた本薬の有効性の結果を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、『「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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』の旨を記載し、実施された臨床試験で組み入れられた本薬の投与対象について、添付文書において情報提供・注意喚起すること。
- Stage I Aについては、皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫（日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編（金原出版株式会社、2010年））においても、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に加え、経過観察が治療選択肢としてあげられており、Stage I Aに対しては治療を行わずに注意深く経過を観察してもよい旨の記載があることについて、情報提供資料等で周知すること。
- HTLV-1感染に起因する病型に対して、本薬の投与経験はなく、本薬の投与は推奨できないことについて、情報提供資料等で周知すること。

以上から、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定し、本薬の投与が推奨される患者の詳細については、添付文書の「臨床成績」の項及び資料により、臨床現場に分かりやすく正確に情報提供することが適切であると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

皮膚T細胞性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬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。
- 本薬の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。

(4) 用法・用量について

機構は、CTCLに対する本薬の用法・用量として、申請どおり「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。」旨を設定することが適切であると判断した。また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 全身性の他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していないこと。
- 本薬の減量・休薬・再開基準の目安。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、本薬の血清中濃度には著しい個体間変動が認められているが、その原因は不明であり、用法・用量に反映すべき変動因子は明らかになっていないことから、今後も情報収集を継続する必要がある旨の意見が出された。

機構は、本薬の血清中濃度に著しい個体間変動が認められているものの、本薬の血清中濃度と有効性及び安全性との関係は明確ではないため、現時点では患者毎の血清中濃度測定の結果を踏まえて用量調節する根拠は乏しいと考える。しかしながら、個体間変動の原

因については、本薬の適正使用に繋がると考えられることから、公表論文等も含め情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供等を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・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・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 本薬の投与については、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

<p><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。</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日間休薬</p>
<p><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。</p>

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、目標症例数 100 例、観察期間 1 年間とする、本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査（以下、「全例調査」）の実施を予定している。調査項目については、申請者が特に注目する以下の調査項目を含め、本薬投与による安全性情報全般を収集することを計画している（審査報告（1）「Ⅱ.4.（iii）<審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

<特に注目する調査項目>

- 1) 本薬投与時における潜在的な懸念
胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）、血液障害（血小板減少症及び貧血）、高血糖、血管障害（肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓症、塞栓症等）、QT/QTc 延長、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、溶血性貧血
- 2) 重要な不足情報
軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における安全性情報、妊娠・授乳中の患者における安全性情報

機構は、提出された製造販売後の調査計画案について検討した結果、以下のように判断した。

- ① 本薬の日本人CTCL患者における安全性情報は極めて限られているため、本薬を使用したすべての症例を対象とする全例調査方式で製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速に収集する必要がある。

- ② 申請者が特に注目する調査項目として設定した内容に加え、以下の内容についても確実に実施が可能となる調査計画に変更する必要がある。
- 本薬投与時に特に注意を要すると考える有害事象の腎機能障害(審査報告(1)「Ⅱ.4.(iii) <審査の概略> (3) 6) 腎機能障害について」の項参照)の発現率、重症度、発現時期等の情報を収集すること。
 - 本薬投与時に脱水が起こる原因や病態は、現在得られている情報では不明確であること(審査報告(1)「Ⅱ.4.(iii) <審査の概略> (3) 7) ③脱水について」の項参照)から、本薬投与時に発現する脱水の臨床的な留意点について、考察すること。
 - 本薬投与時に i) 電解質異常の発現が認められていること、及び ii) 電解質異常を来す可能性が潜在的にある脱水や腎機能障害の発現が認められていることから、電解質異常の発現率、重症度、発現時期等の情報を収集するとともに、電解質異常を来した原因についても考察すること。
- ③ 申請者が特に注目する調査項目として設定した内容のうち、「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」については、米国におけるPost-market Commitmentとして実施された検討の結果、国内承認申請後に新たな臨床上の懸念は認められていない。したがって、i) 国内の全例調査において、副作用発現状況と併用された他のHDAC阻害薬又はクマリン系抗凝固薬との関係が分析可能な情報を収集すること、及び ii) 公表論文等による情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、当該薬物相互作用の検討を目的とした更なる製造販売後臨床試験等の要否を検討すること、を実施すべきと考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、観察期間は1年とされているが、本薬を1年間以上投与する患者が一定数以上想定される場合には、より長期間の観察も必要と考える旨の意見が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえ、日本人CTCL患者に対しても本薬が1年間以上投与されることが一定の割合で想定される。しかしながら、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の情報からは、本薬の長期投与時における安全性について、現時点では特段の懸念は認められていないため、申請者が提案した観察期間は受け入れ可能と判断した。ただし、本薬が1年間以上投与された際の安全性情報については、公表論文等も含めて情報収集を行い、新たな問題が見出された場合には、適切に情報提供するとともに、更なる製造販売後調査等の要否について、申請者が判断する必要があると考える。

以上から、機構は、製造販売後調査計画について、上記②及び③の内容を踏まえて変更するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

なお、溶血の発現状況については、製造販売後調査において溶血に関連する臨床検査値異常も含めた情報収集を行うとともに、公表論文等からも情報収集する必要があると考える(「(2) 安全性について」の項参照)。

(6) その他

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

- 臨床試験において、本薬のCTCLに対する有効性を示す結果が得られているものの、実施中のヒトCTCL由来[]細胞株を皮下移植したSCIDマウスを用いた*in vivo*試験(審査報告(1)「Ⅱ.3.(i) <審査の概略> (1) CTCLに対する本薬の作用機序及び有効性について」の項参照)の結果は本薬の有効性を裏付ける極めて重要な試験であり、本来、CTCL患者を対象とする治験開始前に実施されるべき試験であったと考える。

- 本薬投与により CTCL 患者では一定の奏効割合が示されているものの、本薬が有する HDAC 阻害作用と奏効との関係は不明であることから、より高い奏効割合が期待される対象集団を明らかにするための方策を、今後、非臨床試験からも検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本承認申請の対象疾患である CTCL は、希少疾病であり、当該患者を対象とした臨床試験の実施には限界があることは理解できる。したがって、非臨床試験をより積極的に実施し、本薬の有効性を裏付ける必要があったと考える。申請者は、今後の医薬品開発においては、非臨床試験から得られる情報の重要性を軽視することなく、適切な時期に必要な非臨床試験を実施した上で、本薬の有効性について、非臨床試験からも明確な説明をする必要があると考える。

また、CTCL の種々の病型のうち、本薬投与が推奨される対象集団については、現時点で不明な点が残されていることから、今後も申請者自らが非臨床試験を積極的に実施すべきと考える。

非臨床試験について、上記の主旨で申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で申請者に確認中であった事項等について、以下に記載する。

2. 品質に関する資料

<審査の概略>

(1) 処方変更前後の生物学的同等性について

機構は、臨床試験で使用された製剤の処方変更前後での溶出性の比較検討の結果、pH 4.0 の緩衝液においてのみ、個々の溶出率に関する溶出挙動同等性の判定基準が満たされなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

承認申請時に提出した4種類の試験液 (pH 1.2、pH 4.0及びpH 6.8緩衝液、並びに水) を用いた溶出試験では、いずれの試験液においても、試験途中にサンプリング方法が変更されており、このサンプリング方法の違いが処方変更に伴う溶出性評価に影響を与えた可能性があると考えられた。4種類の試験液 (pH 1.2、pH 4.0及びpH 6.8緩衝液、並びに水) について、同一のサンプリング条件で追加試験を実施した結果、pH 4.0緩衝液の試験液も含めて、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日付、薬食審査発第1124004号、以下、「生物学的同等性試験ガイドライン」) の判定基準を満たす結果が得られた。したがって、処方変更前後の生物学的同等性は示されたと考える。

機構は、承認申請後に実施された追加試験の結果、いずれの試験液においても生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準が満たされたことから、処方変更前後の生物学的同等性は担保されたものと判断した。ただし、一つの試験内でサンプリング方法を変更し、処方変更の影響について適切に評価がなされないまま開発が進められたことは不適切であり、試験途中にサンプリング方法を変更すべきではなかったと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<審査の概略>

(3) 処方変更前後の生物学的同等性について

機構は、承認申請後に実施された4種類の試験液 (pH 1.2、pH 4.0及びpH 6.8緩衝液、並びに水) を用いた追加溶出試験において、いずれの試験液においても生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準を満たす結果が得られたことを確認した(「2. <審査の概略> (1)

処方変更前後の生物学的同等性について」の項参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

<参考資料>

(2) 海外臨床試験

6) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.4 : 012試験<2005年6月~2007年12月>)

承認申請時には2005年6月データカットオフの中間成績が提出されたが、承認申請後に2007年12月時点の解析結果(本薬投与例数: 52例)及び総括報告書(試験終了日: 2007年12月、本薬投与例数: 52例)が提出された。新たに2例の死亡(呼吸困難、病勢進行)が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、審査報告(1)「II. 4. (iv) 7) 海外第 I 相試験 (012試験)」の項は、2007年12月時点の解析結果を基に記載した。

7) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.5 : 015試験<2005年10月~実施中>)

承認申請時には2005年10月データカットオフの中間成績が提出されたが、承認申請後に2005年10月時点の解析結果(本薬投与例数: 34例)が提出された。新たな死亡は認められなかった。

8) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.6 : 016試験<2005年9月~2008年10月>)

承認申請時には2005年9月データカットオフの中間成績が提出されたが、承認申請後に2008年10月時点の解析結果(本薬投与例数: 23例)及び総括報告書(試験終了日: 2008年10月、本薬投与例数: 23例)が提出された。新たな死亡は認められなかった。なお、審査報告(1)「II. 4. (iv) 9) 海外第 I 相試験 (016試験)」の項は、2008年10月時点の解析結果を基に記載した。

9) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.4.7 : 025試験<2006年3月~実施中>)

承認申請時には2006年3月データカットオフの中間成績が提出されたが、承認申請後に2006年3月時点の解析結果(本薬投与例数: 30例)が提出された。新たに1例の死亡(病勢進行)が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

15) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.9 : 007試験<2006年3月~実施中>)

承認申請時には2006年3月データカットオフの中間成績が提出されたが、承認申請後に2006年3月時点の解析結果(本薬投与例数: 27例)が提出された。新たに1例の死亡(病勢進行)が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

IV. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
39	表中(058試験:登録例数)	3	4
39	表中(058試験:本薬の用法・用量)	400mg QD 14日間投与後 7日間休薬	300mg QD 7日間投与後 14日間休薬
43	21	31例全例	31例
43	33	10例全例	10例
44	3	26例全例	22例
44	16	3例	4例

44	18	<u>400mg QD</u>	<u>300mg QD</u>
44	19	<u>死亡は認められなかった</u>	<u>ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンを併用投与した 1 例で病勢進行による死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された</u>
45	1	<u>135 例全例</u>	<u>135 例</u>
50	1	<u>血小板数減少 40 例 (4.6%)、白血球数減少及びリンパ球数減少各 3 例 (3.5%)、赤血球数減少及び好中球数減少各 1 例 (1.2%)</u>	<u>ヘモグロビン減少 51 例 (59.3%)、血小板数減少 40 例 (46.5%)、リンパ球数減少 30 例 (34.9%)、白血球数減少 21 例 (24.4%) 及び好中球数減少 10 例 (11.6%)</u>
50	8	<u>血小板数減少は 4 例 (66.7%)、ヘモグロビン減少は 1 例 (16.7%)</u>	<u>ヘモグロビン減少は 5 例 (83.3%)、血小板数減少は 4 例 (66.7%)</u>
50	43	<u>Grade 3 以上及び</u>	<u>Grade 3 以上は悪心 3 例 (3.5%)、食欲不振 2 例 (2.3%) であり、</u>
51	1	<u>Grade 3 以上及び</u>	<u>Grade 3 以上は認められず、</u>
51	8	<u>47.1%</u>	<u>47.7%</u>
51	8	<u>Grade 3 以上は 2 例 (2.3%)、重篤例は認められなかった</u>	<u>Grade 3 以上及び重篤例は 1 例 (1.2%) で認められた</u>
54	「病型別の奏効」の表中	< 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 > 例数 : 1、PR : 1 < 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 > 例数 : 2、CR : 1、PR : 0、SD : 1 < 未分化大細胞リンパ腫 > 例数 : 1、SD : 0 < 末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定 > 例数 : 0、CR : 0 (記載なし)	< 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 > 例数 : 0、PR : 0 < 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 > 例数 : 1、CR : 0、PR : 1、SD : 0 < 未分化大細胞リンパ腫 > 例数 : 2、SD : 1 < 末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定 > 例数 : 1、CR : 1 < 未分類 > 例数 : 0、CR : 0、PR : 0、SD : 0、PD : 0、 uCR : 0、uPR : 0
55	「病型別の奏効」の表中	< 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 > 例数 : 1、PR : 1 < 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 > CR : 0、PR : 1 < 未分化大細胞リンパ腫 > 例数 : 2、CR : 1、PR : 0、SD : 1 < 末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定 > 例数 : 1、CR : 0、SD : 0、PD : 1 (記載なし)	< 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 > 例数 : 0、PR : 0 < 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 > CR : 1、PR : 0 < 未分化大細胞リンパ腫 > 例数 : 1、CR : 0、PR : 1、SD : 0 < 末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定 > 例数 : 2、CR : 1、SD : 1、PD : 0 < 未分類 > 例数 : 1、CR : 0、PR : 0、SD : 0、PD : 1、 uCR : 0、uPR : 0
70	17	<u>発熱</u>	<u>発熱、血小板減少症、病勢進行</u>
70	17	<u>このうち貧血</u>	<u>このうち貧血及び血小板減少症</u>

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、効能・効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 皮膚 T 細胞性リンパ腫

[用法・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。

[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。

[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。

[禁忌] (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 重度の肝障害患者（副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。）

[効能・効果に関連する使用上の注意] (1) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
(2) 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
(3) 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (1) 全身投与による他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。

海外第Ⅱ相試験（001試験）の休薬、減量又は投与中止基準

<休薬> NCI CTCAE ver. 3.0 Grade 3又は4の毒性が認められた場合、Grade 1以下に回復するまで、最大2週間休薬する。休薬に至った毒性がGrade 1以下に回復した後減量して再開する。ただし、Grade 3の貧血及び血小板減少症は、休薬は必須ではない。
<用量変更> 投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。 1回目の用量変更：1日1回300mg 2回目の用量変更：1日1回300mg 5日間投与後2日間休薬
<投与中止> 休薬に至った毒性が2週間以上Grade 1以下まで回復しない場合、又は2回目の用量変更を実施したにもかかわらず、再度、休薬を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。