

## 審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ムンデシンカプセル100 mg  
[一 般 名]      フォロデシン塩酸塩  
[申 請 者 名]    ムンディファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日]   平成 28 年 6 月 7 日

### [審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 3 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

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

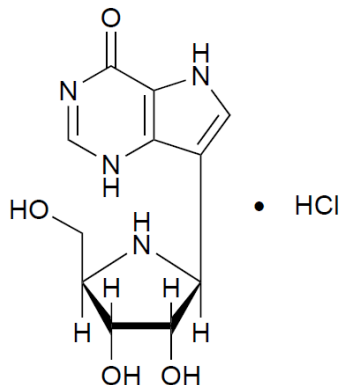
## 審査報告書

平成 29 年 2 月 22 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] ムンデシンカプセル 100 mg  
[一 般 名] フォロデシン塩酸塩  
[申 請 者] ムンディファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 7 日  
[剤形・含量] 1 カプセル中にフォロデシン塩酸塩 113.6 mg (フォロデシンとして 100 mg) 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 :  $C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl$

分子量 : 302.71

化学名 :

(日 本 名) 7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1,5-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[3,2-*d*]ピリミジン-4-オン 一塩酸塩

(英 名) 7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one monohydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (20 薬) 第 212 号、平成 20 年 6 月 6 日付け薬食審査発第 0606011 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、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判断する。

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。なお、血液毒性、感染症、エプスタイン・バーウイルス関連悪性リンパ腫（エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患を含む）、エプスタイン・バーウイルス関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

#### [効能・効果]

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

#### [用法・用量]

通常、成人にはフォロデシンとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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 28 年 12 月 28 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ムンデシンカプセル 100 mg
[一般名]	フロロデシン塩酸塩
[申請者]	ムンディファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 6 月 7 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にフロロデシン塩酸塩 113.6 mg (フロロデシンとして 100 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはフロロデシンとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	22
8. 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 .....	46
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	46

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AITL	angioimmunoblastic T cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	bis in die	1 日 2 回

CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	complete remission	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCL	cutaneous T cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
dCK	2'-deoxycytidine kinase	2'-デオキシシチジンキナーゼ
dCyt	2'-deoxycytidine	2'-デオキシシチジン
dGMP	2'-deoxyguanosine monophosphate	2'-デオキシグアノシン一リン酸
dGTP	2'-deoxyguanosine triphosphate	2'-デオキシグアノシン三リン酸
dGuo	2'-deoxyguanosine	2'-デオキシグアノシン
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNFB	2,4-dinitrofluorobenzene	ジニトロフルオロベンゼン
dNTP	2'-deoxynucleotide triphosphate	2'-デオキシヌクレオチド三リン酸
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
GVH	graft-versus-host	移植片対宿主
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IL-2	interleukin-2	インターロイキン 2
IR	infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル
J01 試験		BCX1777-J01 試験
J02 試験		FDS-J02 試験
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PBL	peripheral blood lymphocyte	末梢血リンパ球
PD	progressive disease	病勢進行

P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNP	purine nucleoside phosphorylase	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
SCID マウス	severe combined immunodeficient mice	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ST 合剤		スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤
T-ALL	T-cell acute lymphoblastic leukemia	T 細胞急性リンパ性白血病
T-ALL/T-LBL	T-acute lymphoblastic leukemia / T-acute lymphoblastic lymphoma	T 細胞急性リンパ性白血病/T 細胞リンパ芽球性リンパ腫
TID	ter in die	1 日 3 回
T/NK 細胞腫瘍		成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc/F	apparent central volume of distribution	みかけの中央コンパートメントの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
105 試験		BCX1777-105 試験
112 試験		BCX1777-112 試験
116 試験		BCX1777-116 試験
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したフォロデシン塩酸塩
203 試験		BCX1777-203 試験
204 試験		BCX1777-204 試験
210 試験		BCX1777-210 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）
申請		製造販売承認申請
ブレンツキシマブ		ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
本薬		フォロデシン塩酸塩
モガムリズマブ		モガムリズマブ（遺伝子組換え）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

PNPは、dGuo、デオキシイノシン等のプリンヌクレオシドから塩基とデオキシリボース-1-リン酸への加リン酸分解を触媒する。また、PNP欠損症の患者ではT細胞の枯渇が生じることから、T細胞の増殖にはPNPが必要であると考えられている（Immunodeficiency Rev 1991; 3: 45-81）。

本薬は、米国BioCryst Pharmaceuticals社により創製された、PNP阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、T細胞の増殖に必要であると考えられているPNPを阻害することにより細胞内にdGuoを蓄積させ、アポトーシスを誘導し（Molecules 2009; 14: 1183-226）、T細胞由来の悪性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

本邦において、申請者により、再発又は難治性のT/NK細胞腫瘍患者を対象とした第I相試験（J01試験）が2009年1月から実施された。また、申請者により、再発又は難治性のPTCL患者を対象とした第I/II相試験（J02試験）が2013年1月から実施された。

海外においては、今般の申請効能・効果であるPTCL患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、2016年10月時点において、PTCL以外の効能・効果も含め、本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、J02試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「再発・難治性の下記疾患：末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞性白血病/リンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、T細胞急性リンパ性白血病/T細胞リンパ芽球性リンパ腫」を予定される効能・効果として、2008年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（20薬）第212号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、4種類の結晶形（Form A、Form B、Form B1及びForm C）の存在が確認されており、原薬においてはForm A及びForm Bが混在している。なお、Form A及びForm Bの溶出性、安定性等について明確な差異は認められていない。

原薬の化学構造は、元素分析、塩化物含量、UV/VIS、IR、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル及び粉末X線回折パターンにより確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は [redacted] 及び [redacted] を出発物質として合成される。

---

1) [redacted]

2) [redacted]





## 2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP (ポリ塩化ビニルコートしたポリ塩化ビニリデン/アルミニウム箔) に包装し、これをアルミピロー (ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンラミネートフィルム) に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 PNP 阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト、マウス、ラット、イヌ及びサル赤血球由来 PNP に対する本薬の阻害作用が、<sup>14</sup>C 標識したイノシン ([8-<sup>14</sup>C] イノシン) から [8-<sup>14</sup>C] ヒポキサンチンへの変換量を指標に検討された。その結果、各 PNP に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 3 のとおりであった。

表 3 本薬の PNP 阻害活性

動物種	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
ヒト	1.19 ± 0.21
マウス	0.48 ± 0.13
ラット	1.24 ± 0.17
イヌ	1.57 ± 0.14
サル	0.66 ± 0.04

平均値 ± 標準誤差、n = 3~4

#### 3.1.2 PNP からの解離半減期 (CTD 4.2.1.1.2)

PNP に対する本薬の結合特性を明らかにするため、平衡透析法により採取した本薬とヒト赤血球由来 PNP との結合体を用いて、解離半減期 (PNP からの本薬の 50% 解離に要する時間) が、PNP 活性を指標に検討された。その結果、解離半減期は 72 時間 (n = 1) であった。

#### 3.1.3 リンパ球及び悪性腫瘍に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.3、CTD4.2.1.1.4、CTD4.2.1.1.5、CTD4.2.1.1.8)

- ヒト PBL を用いて、IL-2 刺激及び同種抗原刺激によるリンパ球増殖に対する本薬の増殖抑制作用が、ともに <sup>3</sup>H 標識したチミジンの細胞内取込み量を指標に検討された。その結果、dGuo の存在下において、いずれの刺激によっても本薬の増殖抑制作用が認められ、IC<sub>50</sub> 値 (平均値 ± 標準誤差) はそれぞれ 0.06 ± 0.02 及び 0.06 ± 0.03 μmol/L (それぞれ n = 7 及び 4) であった。
- ヒト PBL を用いて、IL-2 刺激による①リンパ球増殖に対する本薬の増殖抑制作用及び②細胞内 dGTP 濃度に対する作用が、それぞれ①<sup>3</sup>H 標識したチミジンの細胞内取込み量を指標に、及び②ポリメラ

ーゼアッセイにより検討された。その結果、dGuo の存在下において、それぞれ本薬の①増殖抑制作用及び②細胞内 dGTP 濃度の増加作用が認められ、当該作用は、dGuo から dGMP への変換を触媒する dCK を阻害する dCyt の存在下において低下した (表 4)。なお、ヒト以外の PBL 等を用いた同様の検討においては、本薬の上記①及び②の作用は認められなかった。

表 4 本薬の増殖抑制作用及び細胞内 dGTP 濃度に対する作用

本薬濃度 (μmol/L)	dGuo	dCyt	増殖抑制率* (%)	細胞内 dGTP 濃度 (pmol/8×10 <sup>6</sup> cells)
0 (対照)	なし	なし	0	3.8±0.5
0.1	あり	なし	51.7±6.1	17.6±3.6
1	あり	なし	75.9±3.9	29.1±3.3
1	あり	あり	32.8±11.9	10.8±2.7

平均値±標準誤差、n=4、\*：増殖抑制率 = {1 - (対照群の増殖度を 1 とした際の本薬群の増殖度の割合)} × 100

- ヒト T-ALL 由来 CEM 細胞株並びにヒト CTCL 由来 MJ 及び Hut-78 細胞株を用いて、①本薬のアポトーシス誘導作用及び②増殖抑制作用が、それぞれ①アネキシン V 染色及び②<sup>3</sup>H 標識したチミジンの細胞内取込み量を指標に検討された。その結果、dGuo の存在下において、CEM 細胞株に対する本薬の①アポトーシス誘導作用及び②増殖抑制作用が認められた一方、MJ 及び Hut-78 細胞株に対しては当該作用が認められなかった。
- CEM 細胞株を用いて、本薬の細胞内 dNTP 濃度に対する作用が、ポリメラーゼアッセイにより検討された。その結果、dGuo の非存在下と比較して、存在下で細胞内 dGTP 濃度は 154.4±20.1 (平均値±標準誤差) 倍に増加した (n=3)。また、本薬の増殖抑制作用及び細胞内 dGTP 濃度に対する作用は、dCyt の存在下において低下した。

なお、T 細胞由来の悪性腫瘍以外のヒト細胞株 (乳癌由来 MCF7、結腸癌由来 DLD-1、腎細胞癌由来 A-498、前骨髄球性白血病由来 HL-60、リンパ腫由来 H33HJ-JA1、悪性黒色腫由来 SK-MEL-5、前立腺癌由来 PC-3、類表皮癌由来 A-431 及び B リンパ芽球由来 MGL8) に対して、dGuo の有無によらず、本薬の増殖抑制作用は認められなかった。

### 3.1.4 GVH 反応及び遅延型過敏反応に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

- 抗アシアロ GM1 抗体を単回腹腔内投与し、放射線照射による前処置を行った後、ヒト PBL を腹腔内投与することにより GVHD を発症させた SCID マウス (5 例/群) に、本薬 1 回 10 mg/kg が PBL 投与 5 日前から BID 経口投与され、生存期間が検討された。その結果、対照 (0.5%カルボキシメチルセルロース) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた (p<0.001、t 検定)。
- 第 0 及び 1 日目に 0.5%DNFB 25 μL を腹部に塗布し、第 5 日目に 0.3%DNFB 20 μL を右耳介の両側に塗布することにより遅延型過敏反応を誘発した Balb/c マウスに、本薬 30 mg/kg が第 0~5 日目に QD 経口投与され、耳介腫脹を指標に、本薬の遅延型過敏反応に対する抑制作用が検討された。その結果、本薬の遅延型過敏反応に対する抑制作用は認められなかった。
- C57BL/6 マウスの脾細胞を腹腔内投与することにより GVH 反応を誘発した B6C3F1<sup>5)</sup> マウス (4~7 例/群) に、本薬 30 mg/kg QD 腹腔内投与又は本薬 30 mg/kg QD 若しくは 50 mg/kg TID 経口投与され、投与 10 日目における体重に対する脾臓の重量の比を指標に、本薬の GVH 反応に対する抑制作

<sup>5)</sup> C57BL/6 マウスと C3H/He マウスの交雑マウス。

用が検討された。その結果、腹腔内及び経口投与のいずれにおいても、本薬の GVH 反応に対する抑制作用は認められなかった。

## 3.2 安全性薬理試験

### 3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (6 例/群) に本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回静脈内投与され、一般状態及び行動に対する本薬の影響が、Irwin 法により検討された。その結果、軽度で一過性の皮膚潮紅が認められた。皮膚潮紅について、軽度かつ一過性の所見であることから、本薬の臨床使用時において安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

### 3.2.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響が検討されたが、検討された本薬の最高濃度 3,000  $\mu\text{mol/L}$  での hERG カリウム電流の阻害率 (平均値  $\pm$  標準誤差) は  $6.3 \pm 0.1\%$  であり、 $\text{IC}_{50}$  値は算出できなかった。

#### 3.2.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3 [参考資料]、4.2.1.3.4)

ラット (8 例) に本薬 50 及び 150 mg/kg が順次単回静脈内投与され、心拍数及び血圧に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 50 mg/kg 投与により、心拍数がわずかに増加したが、150 mg/kg 投与では影響は認められなかった。血圧に対しては本薬投与による影響は認められなかった。

カニクイザル (4 例) に本薬 10、30 及び 90 mg/kg がラテン方格法により単回静脈内投与され、心拍数、血圧及び心電図 (PR、QRS、RR、QT 及び QTc 間隔並びに R 振幅) に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3.2.2.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5)

ラット (6 例/群) に本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時拍出量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬が PTCL に対して有効性を示す可能性はあると判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び PTCL に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び PTCL に対する有効性について、以下のように説明している。

PNP は、dGuo、デオキシイノシン等のプリンヌクレオシドから塩基とデオキシリボース-1-リン酸への加リン酸分解を触媒する。本薬は、PNP 阻害作用を有する低分子化合物であり、当該阻害作用により細胞内に蓄積した dGuo は dCK 等により dGTP に変換され、細胞内に dGTP が蓄積すると、dNTP プールに不均衡が生じ、アポトーシスを誘導し (Molecules 2009; 14: 1183-226)、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

また、ヒト PTCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られておらず、T 細胞由来の悪性腫瘍の一種である CTCL 由来の MJ 及び Hut-78 細胞株に対して本薬は増殖抑制作用を示さなかった (3.1.3 参照) もの、下記の公表論文等を考慮すると、本薬は、PNP 阻害作用により T 細胞由来の悪性腫瘍細胞内に dGTP を蓄積させ、アポトーシスを誘導することにより、T 細胞由来の悪性腫瘍の一種である PTCL に対して有効性を示す可能性はあると考える。

- PNP 欠損症の患者では T 細胞の枯渇が生じることから、T 細胞の増殖には PNP が必要であると考えられていること (Immunodeficiency Rev 1991; 3: 45-81)。
- 他の細胞と比較して T 細胞では、相対的に dGuo を dGTP に変換する dCK 等の活性が高く、一方、dGTP を dGuo に変換するヌクレオチダーゼの活性が低いこと (Science 1981; 214: 1137-9 等)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、PTCL と同様に T 細胞由来の悪性腫瘍の一種である CTCL に由来する細胞株に対して本薬の増殖抑制作用は認められておらず、PTCL が T 細胞由来の悪性腫瘍の一種であることに基づいて PTCL に対する本薬の有効性を説明することには限界がある。PTCL に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、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。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサル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、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与

雌性マウスに非絶食下で本薬 10 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 5)。本薬 10 mg/kg 経口投与時の BA は 63%であった。

雄性ラットに非絶食下で本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 1、5、10 及び 20 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 5)。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{all}$  は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。本薬 1 mg/kg 経口投与時の BA は 11.1%であった。

雄性サルに非絶食下で本薬 1、5 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 5、10 及び 20 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 5)。本薬を経口投与した際の  $C_{max}$  及び  $AUC_{all}$  は、検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。当該理由については、本薬の膜透過性が低いこと (4.1.3 参照) から、投与量の増加に伴い本薬の吸収率が低下したことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、本薬を静脈内投与した際の  $C_{max}$  及び  $AUC_{all}$  は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。本薬 5 及び 10 mg/kg 経口投与時の BA はそれぞれ 13.0 及び 8.41%であった。

表5 各動物種における本薬のPKパラメータ（単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>all</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h)
マウス*1	静脈内	10	雌	4	5.96	0.083	4.74	0.77	—
	経口	10	雌	4	0.879	0.625	2.97	2.15	—
ラット	静脈内	1	雄	5	2.03±0.45	0.08±0	2.62±1.21	1.08±0.25	101±40.0
	経口	1	雄	6	0.04±0.04	6.33±4.41	0.29±0.17	26.76*2	—
		5	雄	7	0.24±0.19	3.00±3.42	1.40±0.63	7.04±7.95	—
		10	雄	7	0.20±0.04	2.00±2.65	1.46±0.71	6.78±5.76	—
		20	雄	5	0.59±0.41	5.20±3.83	6.54±4.79	8.45±7.17	—
サル	静脈内	1	雄	3	1.20±0.18	0.08±0	3.12±0.53	1.93±0.68	1,262±178.2
		5	雄	3	3.75±0.63	0.22±0.24	7.71±4.01	2.48±0.31	2,221±182.5
		10	雄	3	12.0±3.52	0.08±0	19.45±4.70	2.83±1.08	2,135±258.8
	経口	5	雄	3	0.04±0.02	11.3±11.4	0.80±0.46	—	—
		10	雄	3	0.10±0.04	8.67±5.77	1.69±0.73	—	—
		20	雄	3	0.10±0.04	3.33±1.15	1.28±0.35	—	—

平均値±標準偏差、\*1：PKパラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、\*2：n=1、—：算出せず

雌雄サルに非絶食下で<sup>14</sup>C標識体10mg/kg<sup>6)</sup>を単回静脈内投与、又は<sup>14</sup>C標識体100mg/kg<sup>6)</sup>を単回経口投与し、血液及び血漿中の放射能濃度が検討された。静脈内又は経口投与後の血液及び血漿中の放射能濃度に明確な性差は認められなかった。静脈内投与後における血漿中放射能のVdは45L/kg<sup>7)</sup>を超え、サルの体液量（約0.7L/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、本薬は広範の組織へ分布することが示唆された、と申請者は説明している。

#### 4.1.2 反復投与

雌雄サルに非絶食下で本薬13、39及び117mg/kg QD、26週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表6）。

検討された用量範囲において、本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は用量比を下回って増加した。当該理由について、本薬の膜透過性が低いこと（4.1.3参照）を考慮すると、投与量の増加に伴い本薬の吸収率が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>に明確な性差は認められなかった。また、反復投与によるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>への明確な影響は認められなかった。

表6 本薬のPKパラメータ（雌雄サル、26週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)
0*	13	雄	4	0.121±0.0418	2.5±1.0	1.430±0.203
		雌	4	0.179±0.0384	2.5±1.0	1.743±0.352
	39	雄	4	0.515±0.135	2.5±1.0	3.972±0.846
		雌	4	0.577±0.221	1.5±1.0	3.952±1.126
	117	雄	6	0.917±0.205	2.0±1.1	6.171±0.990
		雌	6	1.070±0.217	1.3±0.8	6.255±0.595
87	13	雄	4	0.144±0.016	4.5±1.7	2.105±0.099
		雌	4	0.117±0.010	6.0±0	1.759±0.319
	39	雄	4	0.327±0.119	2.0±1.2	3.782±1.244
		雌	4	0.323±0.039	3.8±1.5	3.887±0.674
	117	雄	6	0.629±0.064	1.7±1.0	6.507±0.723
		雌	6	0.756±0.137	2.0±1.1	8.278±1.344

6) 遊離塩基換算量。

7) 体液比重を1として換算。

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)
175	13	雄	4	0.171±0.038	1.3±1.3	2.529±0.457
		雌	4	0.167±0.026	4.0±2.4	2.522±0.438
	39	雄	4	0.289±0.127	3.3±2.1	3.779±0.773
		雌	4	0.292±0.0155	3.3±2.1	4.048±0.840
	117	雄	6	0.565±0.132	1.7±1.0	5.457±1.221
		雌	6	0.623±0.151	3.2±1.6	6.964±1.317

平均値±標準偏差、\*：投与初日

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 (5 µmol/L) の P<sub>app A→B</sub> は  $0.32 \times 10^{-6}$  cm/秒であった。陰性対照である <sup>14</sup>C 標識したマンニトール (10 µmol/L) の P<sub>app A→B</sub> は  $1.31 \times 10^{-6}$  cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雌雄アルビノラットに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg<sup>6</sup> を単回静脈内投与、又は雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg<sup>6</sup> を単回静脈内投与若しくは <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg<sup>6</sup> を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。なお、アルビノラットでは投与 2~72 時間後、有色ラットでは投与 8~504 時間後における組織中の放射能濃度が測定された。

アルビノラットでは、投与 2 時間後の膀胱 (雌雄でそれぞれ 48.3 及び 78.3 µg Eq./g) において放射能濃度が最も高値を示した。組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して概ね高値を示した。組織/血漿中放射能濃度比は経時的に増加したことから、本薬の血漿から組織への移行又は血漿からの消失は、組織からの消失と比較して速いことが示唆された、と申請者は説明している。有色ラットにおいて、静脈内又は経口投与 504 時間後の眼、皮膚及び脂肪で放射能が検出された。

### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬 (0.1~100 µmol/L) を 37°C で 15 分間インキュベートし、限外濾過法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 0~28、1.1~38、0~61 及び 0.2~32% であった。

雌雄サルに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg<sup>6</sup> を単回静脈内投与、又は <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg<sup>6</sup> を単回経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。血液/血漿中放射能濃度比は、経口投与 4 時間後及び静脈内投与 8 時間後まで約 1 を示した後、経時的に増加し、経口投与 96 時間後及び静脈内投与 72 時間後にそれぞれ 4.2 及び 9.2 となり、定常状態に到達した。以上より、血漿中放射能は血球中放射能と比較して速やかに消失することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性は検討されていないものの、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児に骨化遅延が認められていること (5.5.2 参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

### 4.3 代謝

以下の検討結果に基づき、本薬の消失に対する肝代謝の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

- ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬 (5 µmol/L) を 37°C で 60 分間インキュベートした結果、本薬の残存率はそれぞれ 102、96 及び 98% であった。
- 雌雄ラット及び雌雄サルに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg<sup>6)</sup> を単回静脈内投与、又は <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg<sup>6)</sup> を単回経口投与した結果、血漿中には未変化体のみが検出され、本薬の代謝物は検出されなかった。

### 4.4 排泄

#### 4.4.1 尿及び糞中排泄

雌雄ラット及び雌雄サルに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg<sup>6)</sup> を単回静脈内投与、又は <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg<sup>6)</sup> を単回経口投与し、本薬の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討され、以下の結果が得られた。当該結果に基づき、本薬の経口投与後には主に糞中、静脈内投与後には主に尿中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

- 雌雄ラットにおいて、経口投与 72 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 7.45 及び 93.6%、雌でそれぞれ 6.61 及び 86.4% であった。また、静脈内投与 72 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 84.3 及び 2.61%、雌でそれぞれ 87.6 及び 2.49% であった。
- 雌雄サルにおいて、経口投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 1.37 及び 82.5%、雌でそれぞれ 2.66 及び 78.8% であった。また、静脈内投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 7.25 及び 4.47%、雌でそれぞれ 23.9 及び 4.34% であり、ケージの洗浄液等から検出された放射能を含めた総回収率は、雌雄でそれぞれ 77.8 及び 61.5% であった。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていないものの、本薬は弱塩基性であること、タンパク結合率が低いこと (4.2.2 参照) 等を考慮すると、乳汁中に排泄される可能性はあると考える、と申請者は説明している。

### 4.5 薬物動態学的相互作用

#### 4.5.1 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質<sup>8)</sup> を本薬 (10 µmol/L) 存在下でインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬 (1、10 及び 100 µmol/L) を 3 日間処置し、CYP 分子種 (1A2 及び 3A) の酵素活性が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の酵素活性に対しても、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

<sup>8)</sup> CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の基質として、それぞれ 7-ethoxyresorufin、クマリン、トルブタミド、S-メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン及びミダゾラムが用いられた。

#### 4.5.3 トランスポーター

Caco-2 細胞株を用いて、本薬 (5  $\mu\text{mol/L}$ ) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、P-gp 阻害剤 (ベラパミル 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び非存在下における本薬の efflux ratio は、それぞれ 1.71 及び 1.41 であった。以上より、本薬は P-gp の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。

Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した  $^3\text{H}$  標識したジゴキシン (1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (0.05、0.5 及び 5  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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入れ可能と判断した。

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、アルビノラットと比較して、有色ラットにおいて組織からの本薬の消失が遅延する可能性が示唆されたこと (4.2.1 参照) から、本薬のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時において安全性上問題とな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。

下記の点を考慮すると、本薬のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

- サルを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験等において、本薬投与による眼及び皮膚に対する毒性所見は認められていないこと (5.2.4 参照)。
- J02 試験において認められた眼障害並びに皮膚及び皮下組織障害のうち、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象として多形紅斑、膿疱性乾癬及び斑状丘疹状皮疹各 1 例が認められたものの、いずれも本薬のメラニン含有組織への分布に起因すると考えられる事象ではなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 4.R.2 トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

機構は、本申請において、P-gp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用に関する試験の成績が提出されなかったことから、当該試験を実施し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。

下記の点等を考慮すると、P-gp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えることから、上記の試験を実施しなかった。

- 本薬の主な消失経路は肝代謝ではないことが示唆されていること (4.3 参照) 等から、本薬の消失に対する肝臓のトランスポーターの寄与は小さいと考えること。
- J02 試験において、当該相互作用に起因すると考えられる安全性上の問題は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P-gp 以外のトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する試験は実施されておらず、現時点において、当該相互作用については明確ではない。トランスポーターを介した本薬の薬物動態学



的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報について今後も収集し、有益な情報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。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、反復投与毒性試験における高用量群の初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された(5.2項参照)。

マウス 21 日間、ラット 6 カ月間及びカニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験において、それぞれ本薬 50、270 及び 720 mg/kg が経口投与された。本薬の投与に関連する一般状態の変化及び死亡は認められなかった。以上より、経口投与における概略の致死量はマウス、ラット及びカニクイザルで、それぞれ 50、270 及び 720 mg/kg 超と判断された。

ラット及びカニクイザル 14 日間反復静脈内投与毒性試験において、それぞれ本薬 150 及び 90 mg/kg が静脈内投与された。本薬の投与に関連する一般状態の変化及び死亡は認められなかった。以上より、静脈内投与における概略の致死量はラット及びカニクイザルで、それぞれ 150 及び 90 mg/kg 超と判断された。

### 5.2 反復投与毒性試験

#### 5.2.1 マウス 21 日間反復経口投与毒性試験

マウス (CD-1、対照群及び 50 mg/kg 群：雄 10 例/群、5 mg/kg 群：雄 5 例/群) に本薬 0 (溶媒：0.5% カルボキシメチルセルロース溶液)、5 及び 50 mg/kg QD、21 日間経口投与された。また、対照群及び 50 mg/kg 群の 5 例では、投与期間終了後に 14 日間の休薬期間が設けられた。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。50 mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに心臓重量増加が認められたが、関連した病理組織学的所見は認められなかった。14 日間の休薬期間後に、いずれの所見についても回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

#### 5.2.2 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、対照群及び 270 mg/kg 群：雌雄各 30 例/群、30 及び 90 mg/kg 群：雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒：脱イオン水)、30、90 及び 270 mg/kg QD、6 カ月間経口投与された。また、対照群及び 270 mg/kg 群の雌雄各 10 例では、投与期間終了後に 28 日間の休薬期間が設けられた。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。30 mg/kg 以上の群で尿比重の高値、尿量減少、尾部の落屑、肛門性器部及び泌尿生殖器部の痂皮形成、膨張及び赤色化、耳介部の赤色化及び膨張、脾臓及び副腎の重量増加、胸腺のリンパ球壊死、骨髄細胞充実性亢進、脾臓のリンパ球過形成及び褐色色素沈着、腎臓の単核球浸潤及び炎症、尾部の炎症及び潰瘍並びに副腎皮質の過形成及び褐色色素沈着、90 mg/kg 以上の群で耳介部の炎症、肝臓の重量増加及びうっ血並びに肝臓及び肺の単核球浸潤及び炎症、270 mg/kg 群で好酸球数の低値、腎臓及び心臓の重量増加、胸腺の萎縮、心臓及び脾臓の単核球浸潤及び炎症、膵外分泌腺細胞の単細胞壊死、甲状腺の C 細胞過形成並びに心筋症が認められた。28 日間の休薬期間後も、270 mg/kg 群で骨髄細胞充実性亢進、脾臓重量増加、肺の炎症、副腎皮質の過形成及び褐色色素沈着並びに肝臓のうっ血が認められた。270 mg/kg 群で認められた①甲状腺の C 細胞過形成並びに②膵臓の膵外分泌腺の単細胞壊死及び心筋症について、それぞれ①加齢に伴いラットで自然発症する変化

であると考え、及び②発現機序は不明であるが、サル 13 週間反復経口投与毒性試験において当該所見は認められず、また、臨床試験において当該事象を示唆する所見は認められなかったことから、臨床使用時に上記①及び②の事象が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日未満と判断された。

なお、本試験の 30 mg/kg 群における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  (それぞれ 0.44~0.61  $\mu\text{g/mL}$  及び 3.29~3.50  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、臨床曝露量<sup>9)</sup> のそれぞれ 0.63~0.87 及び 0.25~0.27 倍であった。

### 5.2.3 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (対照群及び 720 mg/kg 群 : 雌雄各 8 例/群、120 及び 300 mg/kg 群 : 雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒: 精製水)、120、300 及び 720 mg/kg BID、13 週間経口投与された。また、対照群及び 720 mg/kg 群の雌雄各 4 例では、投与期間終了後に 4 週間の休薬期間が設けられた。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。120 mg/kg 以上の群で白血球数及びリンパ球数の低値並びに胸腺の小型化、暗色化及び萎縮、300 mg/kg 以上の群で蒼白化した便、720 mg/kg 群で体重増加量の増加並びに下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及び脾臓のリンパ組織過形成が認められた。4 週間の休薬期間後に、いずれの所見についても回復が認められた。下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及び脾臓のリンパ組織過形成について、本薬の薬理作用に関連した変化と判断されたが、①当該所見の発現頻度は低くいずれも軽度であったこと、②回復群では当該事象が消失したこと、及び③J02 試験で当該所見に関連する有害事象 (リンパ節炎) は軽度であったことから、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は 1,440 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の無毒性量における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  (それぞれ 3.48~5.04  $\mu\text{g/mL}$  及び 51.5~66.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、臨床曝露量<sup>9)</sup> のそれぞれ 4.98~7.21 及び 3.95~5.08 倍であった。

### 5.2.4 サル 6 カ月間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (対照群及び 117 mg/kg 群 : 雌雄各 6 例/群、13 及び 39 mg/kg 群 : 雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒: 脱イオン水)、13、39 及び 117 mg/kg QD、6 カ月間経口投与された。また、対照群及び 117 mg/kg 群の雌雄各 2 例では、投与期間後に 28 日間の休薬期間が設定された。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。13 mg/kg 以上の群で白血球数の低値、胸腺の重量減少、小型化及びリンパ球枯渇並びに胸腺におけるアポトーシスの増加、39 mg/kg 以上の群でリンパ球数の低値が認められた。これらの所見は本薬の薬理作用であると判断された。28 日間の休薬期間後にいずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 117 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の無毒性量における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  (それぞれ 0.57~0.62  $\mu\text{g/mL}$  及び 5.46~6.96  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、臨床曝露量<sup>9)</sup> のそれぞれ 0.82~0.89 及び 0.42~0.53 倍であった。

<sup>9)</sup> 国内第 I / II 相試験 (J02 試験) において、PTCL 患者に本薬 300 mg BID 経口投与した際の  $C_{max}$  は 0.699  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、 $AUC_{tau}$  (投与間隔を 12 時間とした場合の定常状態での AUC) 6.52  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  から推定した  $AUC_{0-24h}$  は 13.04  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

### 5.2.5 ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験 (参考資料)

ラット (Wistar、対照群及び 50 mg/kg 群：雌雄各 7 例/群、5 及び 15 mg/kg 群：雌雄各 5 例/群) に本薬 1 回 0 (溶媒：乳酸加リンゲル液)、5、15 及び 50 mg/kg BID、28 日間静脈内投与された。また、対照群及び 50 mg/kg 群の雌雄各 2 例では、投与期間後に 21 日間の休薬期間が設定された。なお、病理組織学的検査は対照群及び 50 mg/kg 群のみで実施された。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。5 mg/kg 以上の群で総タンパク及びグロブリン濃度の低値、15 mg/kg 以上の群でコレステロールの低値、50 mg/kg 群でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、AST の高値、腎臓、肝臓、肺及び甲状腺/副甲状腺の重量増加、膵臓及び腎臓の間質細胞浸潤並びに肝臓のクッパー細胞突出が認められた。

### 5.2.6 サル 28 日間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル (90 mg/kg 群：雌雄各 5 例/群、対照群並びに 10 及び 30 mg/kg 群：雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒：乳酸加リンゲル液)、10、30 及び 90 mg/kg QD、28 日間静脈内投与された。また、90 mg/kg 群の雌雄各 2 例では、投与期間後に 2 週間の休薬期間が設定された。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。10 mg/kg 以上の群で胸腺の重量減少及びリンパ球枯渇、90 mg/kg 群で好中球数の低値、血中クレアチニンの高値及び胸腺のリンパ球枯渇の重症化が認められた。2 週間の休薬期間後に、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、90 mg/kg 群において胸腺のリンパ球枯渇の重症化が認められたことから、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験(細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験は参考資料)

*in vitro* 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験並びにヒト末梢血リンパ球及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 遺伝毒性試験として、ラットを用いた骨髄の小核試験が実施された。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、S9mix 非存在下の 24 時間処理で染色体の構造異常及び異数性が認められたものの、当該所見は、本薬のアポトーシス誘導に関連するものであり、遺伝毒性ではないと判断された。復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び小核試験においては陰性の結果が得られた。以上より、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験が実施された。

なお、申請者は、本薬の受胎能に対する影響について、以下のように説明している。

マウス、ラット及びサル反復投与毒性試験において、生殖器に本薬の投与に関連した病理組織学的所見は認められなかったことから、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

#### 5.5.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、25 例/群) を対象に、妊娠第 7~17 日目に、本薬 0 (溶媒：生理食塩液)、15、45 及び 120 mg/kg QD、静脈内投与された。

母動物では、45 mg/kg 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、胚・胎児では、120 mg/kg 群で尾椎及び後肢中足骨の骨化遅延が認められた。胚・胎児の外観、内臓及び骨格検査において奇形や変異は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 15 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 45 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ （それぞれ 8.20 及び 24.60  $\mu\text{g/mL}$  並びに 19.66 及び 58.98  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床曝露量<sup>9)</sup> のそれぞれ 11.7 及び 35.2 倍並びに 1.51 及び 4.52 倍であった。

### 5.5.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（NZW、20 例/群）を対象に、妊娠第 7～19 日目に、本薬 0（溶媒：生理食塩液）、15、45 及び 120 mg/kg QD、静脈内投与された。

母動物では、120 mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、胚・胎児では、15 mg/kg 以上の群で前肢中足骨の骨化遅延、45 mg/kg 以上の群で尾椎及び前肢指節骨の骨化遅延が認められた。15 mg/kg 群で認められた所見は前肢中足骨の骨化遅延のみであったことから、毒性とは判断されなかった。胚・胎児の外観、内臓及び骨格検査において奇形や変異は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 45 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 15 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ （それぞれ 14.3 及び 4.42  $\mu\text{g/mL}$  並びに 45.7 及び 14.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床曝露量<sup>9)</sup> のそれぞれ 20.46 及び 6.32 倍並びに 3.50 及び 1.11 倍であった。

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 ベンダムスチン及びリツキシマブとの併用投与試験

カニクイザル（雌 5 例/群<sup>10)</sup>）に、リツキシマブ又はベンダムスチンの併用下で本薬 0（溶媒：精製水）及び 120 mg/kg QD、31 日間経口投与された。リツキシマブは 31.25 及び 41.66 mg/kg がそれぞれ第 1 及び 29 日目に、ベンダムスチンは 5.83 mg/kg が第 1、2、29 及び 30 日目に静脈内投与された。また、2 例では、投与期間後に 4 週間の休薬期間が設定された。

本薬の併用投与により、リツキシマブの単独投与時並びにリツキシマブ及びベンダムスチンの併用投与時における毒性所見の重症化は認められなかった。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

<sup>10)</sup> 投与群は、①本薬 0 mg/kg 及びリツキシマブ群、②本薬 120 mg/kg 及びリツキシマブ群、③本薬 0 mg/kg、リツキシマブ及びベンダムスチン群、④本薬 120 mg/kg、リツキシマブ及びベンダムスチン群。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、臨床試験用製剤（100 mg カプセル）及び市販予定製剤（100 mg カプセル）があり、両製剤を用いて PK 等が検討された。

表 6 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験用製剤*1	海外第 I 相試験 (BCX1777-Hio-05-107 試験及び BCX1777-111 試験)、海外第 I / II 相試験 (105 試験) 及び海外第 II 相試験 (204 試験)
市販予定製剤*2	国内第 I 相試験 (J01 試験)、国内第 I / II 相試験 (J02 試験)、海外第 I 相試験 (BCX1777-111 試験、112 試験及び 116 試験)、海外第 I / II 相試験 (105 試験) 及び海外第 II 相試験 (203 試験、204 試験及び 210 試験)

\*1：直接混合法を用いて製造された製剤、\*2：流動層造粒法を用いて製造された製剤

#### 6.1.1 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬濃度の測定は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 2.5 ng/mL<sup>11)</sup> 及び 10 ng/mL<sup>12)</sup> であった。

#### 6.1.2 海外臨床試験

##### 6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : BCX1777-111 試験<20■■年■月～■月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 33 例) を対象に、臨床試験用製剤と市販予定製剤との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を絶食下で単回経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 34 日間とされた。

その結果、市販予定製剤投与時に対する臨床試験用製剤投与時における本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-72h}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.000 [0.897, 1.116]、1.028 [0.969, 1.090] 及び 1.037 [0.983, 1.095] であり、本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-72h}$  及び  $AUC_{last}$  の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

以上より、臨床試験用製剤と市販予定製剤は生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

##### 6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : BCX1777-Hio-05-107 試験<20■■年■月～■月>)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、食事の影響及び絶対的 BA を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、臨床試験用製剤を用いて本薬 300 mg を絶食下 (投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食) 若しくは高脂肪食 (総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質約 50%) 摂取終了 30 分以内に単回経口投与、又は本薬 40 mg/m<sup>2</sup> を絶食下で単回静脈内投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。なお、各投与期の間の休薬期間は 20 日間とされた。

その結果、絶食下投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.127 [0.984, 1.291] 及び 1.184 [1.055, 1.328] であり、 $t_{max}$  の中央値は食事条件によらず同程度であった。食事摂取により本薬の曝露量が増加することが示唆されたものの、PPK 解析に

<sup>11)</sup> BCX1777-Hio-05-107 試験及び 105 試験の検体は、定量下限値 5 ng/mL の定量法で測定された。

<sup>12)</sup> BCX1777-Hio-05-107 試験の一部の検体及び J02 試験の検体は、それぞれ定量下限値 5,000 及び 2.5 ng/mL の定量法で測定された。

において、食事条件は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.3 参照）等から、本薬の用法・用量において食事条件を設定する必要はない、と申請者は説明している。また、絶食下経口投与及び高脂肪食後投与における本薬の絶対的 BA はそれぞれ 19.5 及び 23.2% であり、絶食下経口投与、高脂肪食後投与及び静脈内投与 72 時間後までの本薬の尿中排泄率（投与量に対する割合、以下、同様）はそれぞれ 12.5、14.1 及び 91.0% であった。

### 6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

本薬の溶解度は、pH3、5.8 及び 7.6 においてそれぞれ約 100、10 及び 5 mg/mL であり、pH の上昇に伴い低下した。しかしながら、pH1.2～6.8 の範囲において製剤中からの本薬の溶出挙動は類似したことから、pH の変動は製剤中からの本薬の溶出に影響を及ぼさず、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1 : J01 試験<2009 年 1 月～2013 年 7 月>）

再発又は難治性の T-ALL/T-LBL を除く T/NK 細胞腫瘍患者 13 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100、200 又は 300 mg QD 経口投与とされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。パワーモデルを用いた解析を行った結果、第 1 及び 15 日目における本薬の  $C_{max}$  及び AUC は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。

表 7 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg)	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{*1}$ (h)	AUC <sup>*2</sup> (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	100	5	139.2±83.1	4.00 (3.98, 22.58)	1,948.0±883.6	13.01±3.83 <sup>*3</sup>
	200	3	335.3±106.2	4.08 (1.95, 6.00)	4,608.0±1,029.9	14.06±10.32
	300	5	328.0±64.0	4.00 (3.73, 5.77)	4,595.6±938.9	14.43±6.84
15	100	4	216.5±136.2	4.11 (2.05, 6.10)	2,729.5±1,358.2	—
	200	3	499.0±155.9	3.97 (3.88, 3.98)	6,302.5±1,051.7	—
	300	5	421.6±49.6	4.03 (3.93, 4.13)	5,587.0±920.3	—

平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：第 1 日目では AUC<sub>last</sub>、第 15 日目では AUC<sub>tau</sub>、\*3：n=4、—：算出せず

#### 6.2.1.2 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1 : J02 試験<2013 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：2015 年 8 月 3 日] >）

再発又は難治性の PTCL 患者<sup>13)</sup> 69 例（PK 解析対象は 7 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg BID 経口投与とされ、血漿中本薬濃度が検討された。

<sup>13)</sup> 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤による治療歴を有し、直近の抗悪性腫瘍剤による治療で PR 以上の効果が得られた後に増悪した患者。

本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。また、第 3～15 日目における本薬の血漿中トラフ濃度は概ね一定であった。

表 8 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sup>*2</sup> (ng・h/mL)
1	450±156	4.0 (3.9, 6.1)	3,540±1,250
15	699±157	4.0 (2.0, 6.0)	6,520±1,660

平均値±標準偏差、n=7、\*1：中央値（範囲）、\*2：第 1 日目では AUC<sub>last</sub>、第 15 日目では AUC<sub>tau</sub>

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : 116 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 54 例 (PK 解析対象は 49 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、①本薬 200、300 若しくは 400 mg BID 経口投与、②本薬 400、600 若しくは 800 mg QD 経口投与、又は③本薬 40 mg/m<sup>2</sup> QD 静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。なお、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

各投与期の第 7 日目における本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。BID 経口投与後における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、1 回 200 mg と 1 回 300 mg の間で用量の増加に伴い増加したものの、1 回 300 mg と 1 回 400 mg の間では同程度であった。また、検討された用量範囲において、QD 経口投与後における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、用量比を下回って増加した。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> が用量比を下回って増加した理由について、本薬の膜透過性が低いこと (4.1.3 参照) から、用量の増加に伴い本薬の吸収率が低下したことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

表 9 本薬の PK パラメータ

投与経路	用法・用量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng・h/mL)
経口	200 mg BID	15	442±123 <sup>*2</sup>	3.50 (1.00, 4.52) <sup>*2</sup>	7,840±1,861	3,690±1,030 <sup>*2</sup>
	300 mg BID	16	682±269 <sup>*2</sup>	3.50 (2.00, 4.50) <sup>*2</sup>	12,087±4,787	5,850±2,290 <sup>*2</sup>
	400 mg BID	17	733±225 <sup>*2</sup>	3.50 (3.00, 4.50) <sup>*2</sup>	12,500±3,369	6,150±1,690 <sup>*2</sup>
	400 mg QD	15	582±272	4.50 (3.00, 6.05)	5,955±1,114	4,270±891
	600 mg QD	16	716±252	4.00 (2.88, 5.00)	8,246±3,139	5,730±2,100
	800 mg QD	18	802±197	4.00 (3.00, 5.00)	8,959±1,882	6,410±1,460
静脈内	40 mg/m <sup>2</sup> QD	47	1,955±352.3	0.50 (0.35, 0.53)	9,499±880.2	—

平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：各投与期の第 7 日目第 1 回目投与後のデータ、—：算出せず

### 6.2.2.2 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1: 112 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 9 例並びに軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者 16 例 (それぞれ 8、3 及び 5 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における本薬の AUC<sub>last</sub> は、健康成人と比較して、それぞれ約 1.3、1.5 及び 1.8 倍高値を示した。一方、C<sub>max</sub> に明確な差異は認められなかった。また、投与 168 時間後までの本薬の尿中排泄率は、健康成人並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ 10.3、13.6、8.2 及び 7.6%であった。

表 10 健康成人及び腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度*1	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> *2 (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)
正常	9	214±134	3.00 (2.00, 48.0)	8,949±3,228	63.0±29.4	160±59.8
軽度	8	248±90.8	2.00 (2.00, 5.00)	11,640±2,457	40.3±25.0	117±40.5
中等度	3	218±72.6	5.00 (2.00, 6.00)	13,183±2,094	57.7±9.79	97.2±7.98
重度	5	257±115	4.00 (3.00, 12.0)	16,382±2,950	81.8±62.0	73.4±27.9

平均値±標準偏差、\*1：CrCLが80 mL/分超では正常、50 mL/分以上80 mL/分以下では軽度、30 mL/分以上50 mL/分未満では中等度、30 mL/分未満では重度と判定された、\*2：中央値（範囲）

### 6.2.3 PPK 解析

国内臨床試験（J01 試験及び J02 試験）及び海外臨床試験（105 試験、BCX1777-Hio-05-107 試験、BCX1777-111 試験、112 試験、BCX1777-115 試験、116 試験、203 試験及び 204 試験）で得られた本薬の PK データ（209 例、5,298 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.2.0）。なお、本薬の PK は 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②V<sub>c</sub>/F 及び③吸収速度定数に対する共変量として、それぞれ①性別、食事条件、理想体重、CrCL、アルブミン、総ビリルビン、AST 及び ALT、②性別、理想体重、CrCL、AST 及び ALT、並びに③性別、食事条件、人種及び総ビリルビンが検討された。その結果、①CL/F 及び②V<sub>c</sub>/F に対する有意な共変量として、それぞれ①CrCL 及び②理想体重が選択された。

申請者は、上記の結果について、以下のように説明している。

- 本薬の CL/F は、CrCL が 80 mL/分の患者と比較して、50 及び 30 mL/分の患者ではそれぞれ 40.0 及び 65.7% 低値を示すことが推定された。当該結果は、海外第 I 相試験（112 試験）において、腎機能の低下に伴い本薬の CL/F の低下が認められたこと（6.2.2.2 参照）と概ね一致した。
- 理想体重が最小値（36.2 kg）の患者と最大値（86.0 kg）の患者との間で、PPK 解析により推定された本薬の C<sub>max</sub>（それぞれ 940 及び 808 ng/mL）に明確な差異は認められなかったことから、理想体重が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

### 6.2.4 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第 I / II 相試験（J02 試験）の結果を基に、本薬の C<sub>min</sub> と有効性及び安全性との関連が検討された。

本薬の C<sub>min</sub> と奏効との関連について検討した結果、本薬の C<sub>min</sub> と奏効との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬の C<sub>min</sub> と Grade 3 以上の有害事象の発現との関連について検討した結果、本薬の C<sub>min</sub> と当該事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬の消失に対する肝代謝の寄与は小さいことが示唆されていること（4.3 参照）。
- PPK 解析において、アルブミン、総ビリルビン、ALT 及び AST は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.3 参照）。



- J02 試験において、肝機能が正常な PTCL 患者と肝機能障害のある PTCL 患者<sup>14)</sup> との間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

## 6.2.6 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第 I / II 相試験 (J02 試験) 及び海外第 I 相試験 (116 試験) の結果、本薬 300 mg を BID 経口投与した際の本薬の定常状態における  $C_{max}$  及び AUC に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.2 及び 6.2.2.1 参照)。
- PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.3 参照)。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (BCX1777-Hio-05-107 試験) において、静脈内投与時における本薬の尿中排泄率が 91.0% であったこと (6.1.2.2 参照) から、本薬は主に腎排泄により消失することが示唆された。また、腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (112 試験) において、本薬の  $AUC_{last}$  は腎機能障害の重症度の上昇に伴い増加した (6.2.2.2 参照)。加えて、J02 試験及び 112 試験における有害事象の発現状況 (7.R.5.2 参照) 等も考慮し、腎機能障害患者における本薬の投与について、重症度別に下記のように判断した。

- 軽度及び中等度の腎機能障害患者に対しては本薬の用量を減量する必要はない。
- 中等度以上の腎機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する必要がある。
- 重度の腎機能障害患者に対しては本薬の 1 回投与量を 200 mg に減量することを考慮すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

112 試験の結果、腎機能障害患者に対して本薬を投与した際には本薬の曝露量が増加することが示唆されていることから、当該患者に対して本薬を投与する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。また、112 試験の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、腎機能障害患者に対する本薬の用量については、臨床薬理的な観点からは不明であり、臨床試験における本薬の安全性情報を考慮した上で検討する (7.R.5.2 参照)。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 11 に示す海外第 I 相試験 4 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 3 試験の計 8 試験が提出された。

---

<sup>14)</sup> スクリーニング時の AST 又は ALT が NCI-CTCAE Grade 1 に該当した患者。

表 11 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J01	I	再発又は難治性の T/NK 細胞腫瘍*1 患者	13	本薬 100、200 又は 300 mg QD 経口投与	安全性 PK
		J02	I / II	再発又は難治性の PTCL 患者*2	48 ①4 ②44	本薬 300 mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	BCX177 7-Hio- 05-107	I	健康成人	18	絶食下若しくは食後に本薬 300 mg 単回経口投与、又は絶食下で本薬 40 mg/m <sup>2</sup> 単回静脈内投与	安全性 PK
		BCX177 7-111	I	健康成人	36	本薬 200 mg 単回経口投与	安全性 PK
		112	I	健康成人又は腎機能障害患者	25	本薬 100 mg 単回経口投与	安全性 PK
		116	I	健康成人	54	以下の用法・用量を7日間ずつ、7日間以上の休薬期間を設けてクロスオーバー投与 ① 本薬 200 mg BID 経口投与、本薬 400 mg QD 経口投与及び本薬 40 mg/m <sup>2</sup> QD 静脈内投与 ② 本薬 300 mg BID 経口投与、本薬 600 mg QD 経口投与及び本薬 40 mg/m <sup>2</sup> QD 静脈内投与 ③ 本薬 400 mg BID 経口投与、本薬 800 mg QD 経口投与及び本薬 40 mg/m <sup>2</sup> QD 静脈内投与	安全性 PK
		105	I / II	再発又は難治性の CTCL 患者	64	① 第 I 相：本薬 40、80、160 又は 320 mg/m <sup>2</sup> QD 経口投与 ② 第 II 相：本薬 80 mg/m <sup>2</sup> QD 経口投与、300 mg QD 経口投与又は 300 mg QD、2 週間経口投与後、2 週間休薬を繰り返す	安全性 PK
		203	II	再発又は難治性の CTCL 患者	144	本薬 200 mg QD 経口投与	有効性 安全性
		204	II	再発又は難治性の CLL 患者	8	本薬 200 mg QD 経口投与	有効性 安全性
210	II	CLL 患者	33	本薬 200 mg QD 又は 200 mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK		

\*1：WHO 分類（J Clin Oncol. 1999; 17: 3835-49）に基づく、\*2：J02 試験では 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤による治療歴を有し、直近の抗悪性腫瘍剤による治療で PR 以上の効果が得られた後に増悪した患者

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、「7.3 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、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：J01 試験＜2009 年 1 月～2013 年 7 月＞）

再発又は難治性の T-ALL/T-LBL を除く T/NK 細胞腫瘍患者（目標症例数：3～24 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100、200 又は 300 mg QD 経口投与とされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、本薬が投与された 13 例全例（100 mg 群 5 例、200 mg 群 3 例、300 mg 群 5 例）が安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始 28 日目までが DLT の評価期間とされ、いずれの投与群においても DLT は認められず、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.1.1.2 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: J02 試験<2013 年 1 月～実施中 [データカットオフ日: 2015 年 8 月 3 日] >)

再発又は難治性の PTCL 患者<sup>13)</sup> (目標症例数: 第 I 相部分 3~6 例、第 II 相部分 43 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg BID とされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 48 例全例 (第 I 相部分 4 例、第 II 相部分 44 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、選択基準を満たさなかった 3 例<sup>15)</sup> を除く 45 例 (第 I 相部分 4 例、第 II 相部分 41 例) が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第 II 相部分における Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率<sup>16)</sup> は、表 12 のとおりであった。

表 12 最良総合効果及び奏効率  
(中央判定、有効性の解析対象 (第 II 相部分)、2015 年 8 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	41 例
CR	4 (9.8)
PR	5 (12.2)
SD	7 (17.1)
PD	24 (58.5)
NE	1 (2.4)
奏効 (CR+PR)	9
(奏効率 [90%CI] * (%))	(22.5 [12.0, 35.3])

\* : 一様最小分散不偏推定量 (Statist Med 2004; 23: 881-96)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は播種性血管内凝固/多臓器不全の 1/48 例 (2.1%) であり、本薬との因果関係は否定された。

<sup>15)</sup> 中央病理判定にて治験実施計画書の対象外の組織型と判定された症例 2 例 (形質芽細胞性リンパ腫及び濾胞樹状細胞肉腫各 1 例) 及び評価可能な標的病変を有していない 1 例。

<sup>16)</sup> 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤 (Romidepsin (本邦未承認)、ゲムシタピン塩酸塩、Belinostat (本邦未承認)、レナリドミド水和物、Pralatrexate (本邦未承認) 及び Denileukin diftitox (本邦未承認)) 単独投与時の臨床試験成績 (Blood 2011; 117: 5827-34、Ann Oncol 2010; 21: 860-3、Blood 2009; 114: 920、Cancer 2010; 116: 4541-8、J Clin Oncol 2011; 29: 1182-9、Br J Haematol 2007; 136: 439-47) における奏効割合の 95%CI の最下限値が 9% であったことから、閾値奏効率は 10% と設定された。Simon の 2 段階デザイン (mini-max 法) により、閾値奏効率 10%、期待奏効率 25%、有意水準片側 5%、検出力 80% として、第 1 段階で 22 例中 3 例以上の場合に第 2 段階へ移行し、40 例中 8 例以上の場合に有効性が期待できると判断する計画とされた。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人及び腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験4試験が提出され(6.1及び6.2参照)、当該試験において試験期間中<sup>17)</sup>に死亡例は認められなかった。

7.2.1.1 海外第I相試験(CTD 5.3.1.1.1: BCX1777-Hio-05-107 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

7.2.1.2 海外第I相試験(CTD 5.3.1.2.1: BCX1777-111 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

7.2.1.2 海外第I相試験(CTD 5.3.3.3.1: 112 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

7.2.1.3 海外第I相試験(CTD 5.3.4.1.1: 116 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

### 7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第I/II相試験(CTD 5.3.4.2.1: 105 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

再発又は難治性のCTCL患者(目標症例数: 52~72例)を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外11施設で実施された。

本試験に登録された64例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は疾患進行の1/64例(1.6%)であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第II相試験(CTD 5.3.5.4.1: 203 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

再発又は難治性のCTCL患者(目標症例数: 100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37施設で実施された。

本試験に登録された144例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は6/144例(4.2%)に認められた。死因は、敗血症性ショック2例、感染、敗血症、食道癌、及び菌状息肉症各1例であった。このうち、敗血症1例では本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.3 海外第II相試験(CTD 5.3.5.4.2: 204 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

再発又は難治性のCLL患者(目標症例数: 30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1施設で実施された。

本試験に登録された8例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は2/8例(25.0%)に認められた。死因は、腹痛及び心肺不全各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>17)</sup> 107試験及び111試験: 本薬投与期間中又は投与終了後21日以内、112試験: 本薬投与期間中又は投与終了後10日以内、116試験: 本薬投与期間中又は投与終了後41日以内。

#### 7.2.2.4 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.3：210 試験<20■■年■月～20■■年■月>）

再発若しくは難治性の、又は標準的治療が適応とならない<sup>18)</sup>未治療の CLL 患者（目標症例数：26 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 9 施設で実施された。

本試験に登録された 33 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/33 例（6.1%）に認められた。死因は、自己免疫性血小板減少症/頭蓋内出血及び敗血症性ショック/肺炎/呼吸不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

### 7.R 機構における審査の概略

#### 7.R.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重要な試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（J02 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

#### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

##### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、J02 試験における主要評価項目及び再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療が確立していないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があることから、J02 試験の主要評価項目として奏効率を設定したことは適切であると考えられる。

また、J02 試験の第Ⅱ相部分について、8 例以上の奏効が認められた場合に有効性が認められたと判断する旨を事前に治験実施計画書に規定して試験を実施した結果、9 例の奏効が認められたこと（7.1.1.2 参照）から、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

評価項目については、再発又は難治性の PTCL 患者に対して奏効が得られることに臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。また、上記の結果等から、再発又は難治性の PTCL 患者において、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

<sup>18)</sup> 66 歳以上、ECOG PS 2 若しくは 3、又は標準的な化学療法に不耐容と医師が判断した場合の少なくとも 1 つに合致する場合。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 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、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、血液毒性、感染症及び二次性悪性腫瘍であり、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る必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に加えて、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の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。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、J02 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

J02 試験における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要（J02 試験）

	例数 (%)
	48 例
全有害事象	48 (100)
Grade 3 以上の有害事象	46 (95.8)
死亡に至った有害事象	1 (2.1)
重篤な有害事象	19 (39.6)
投与中止に至った有害事象	7 (14.6)
休薬に至った有害事象	14 (29.2)
減量に至った有害事象	1 (2.1)

J02 試験において、発現率が 10%以上の有害事象は、リンパ球数減少 100% (48/48 例)、白血球数減少 72.9% (35/48 例)、好中球数減少 54.2% (26/48 例)、血小板数減少 45.8% (22/48 例)、貧血 41.7% (20/48 例)、鼻咽頭炎、低アルブミン血症及び便秘各 25.0% (12/48 例)、頭痛 22.9% (11/48 例)、不眠症、発熱及び ALT 増加各 20.8% (10/48 例)、口内炎 18.8% (9/48 例)、悪心、発疹及び AST 増加各 16.7% (8/48 例)、帯状疱疹、食欲減退、そう痒症、倦怠感、浮腫及び尿タンパク陽性各 14.6% (7/48 例)、嘔吐及び肝機能異常各 12.5% (6/48 例)、CMV 感染、肺炎、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症及び末梢性浮腫各 10.4% (5/48 例)であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 95.8% (46/48 例)、白血球数減少 41.7% (20/48 例)、好中球数減少 33.3% (16/48 例)、血小板数減少 25.0% (12/48 例)、貧血 20.8% (10/48 例)、発熱性好中球減少症 10.4% (5/48 例)、肺炎及び低ナトリウム血症各 8.3% (4/48 例)、食欲減退 6.3% (3/48 例)、低アルブミン血症、下痢、肝機能異常及び斑状丘疹状皮疹各 4.2% (2/48 例)であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 8.3% (4/48 例)、発熱 6.3% (3/48 例)であった。2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、鼻咽頭炎 6.3% (3/48 例)、好中球数減少、帯状疱疹、肺炎及び斑状丘疹状皮疹各 4.2% (2/48 例)であった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J02 試験で発現率が高かった有害事象に加えて、J02 試験において発現した重篤な有害事象及び Grade

3以上の有害事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について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、本薬の安全性情報は極めて限られることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に J02 試験における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上又は重篤な有害事象及び発現率が高かった Grade 3 以上又は重篤な有害事象に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性について、以下のように説明している。

血液毒性に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「造血障害による血球減少症」に該当する PT を集計した。

J02 試験における血液毒性の発現状況は表 14 のとおりであった。

PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	48 (100)	46 (95.8)
リンパ球数減少	48 (100)	46 (95.8)
白血球数減少	35 (72.9)	20 (41.7)
好中球数減少	26 (54.2)	16 (33.3)
血小板数減少	22 (45.8)	12 (25.0)
貧血	20 (41.7)	10 (20.8)
発熱性好中球減少症	5 (10.4)	5 (10.4)
骨髓機能不全	1 (2.1)	1 (2.1)

J02 試験において、死亡に至った血液毒性は認められなかった。重篤な血液毒性は 1/48 例 (2.1% : 貧血) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った血液毒性は 2/48 例 (4.2% : 好中球数減少 2 例、白血球数減少 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、好中球数減少 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った血液毒性及び減量に至った血液毒性は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J02 試験において、本薬投与による Grade 3 以上の血液毒性の発現率が高いこと、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な血液毒性も認められていることから、本薬投与による血液毒性については注意する必要があると考える。また、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量、輸血等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.18.1) の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

J02 試験における 2 例以上に認められた感染症の発現状況は表 15 のとおりであった。

**表 15 2 例以上に認められた感染症の発現状況 (J02 試験)**

PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	29 (60.4)	6 (12.5)
鼻咽頭炎	12 (25.0)	0
带状疱疹	7 (14.6)	1 (2.1)
肺炎	5 (10.4)	4 (8.3)
CMV 感染	5 (10.4)	0
上気道感染	4 (8.3)	0
気管支炎	2 (4.2)	1 (2.1)
陰部ヘルペス	2 (4.2)	0
口腔カンジダ症	2 (4.2)	0

J02 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 7/48 例 (14.6% : 肺炎 4 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、細菌性肺炎、消化管感染、上気道感染、真菌性副鼻腔炎、胃腸炎、気管支炎及び带状疱疹性髄膜炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った感染症は 2/48 例 (4.2% : 带状疱疹及び肺炎各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った感染症は 7/48 例 (14.6% : 鼻咽頭炎 3 例、肺炎及び带状疱疹各 2 例、消化管感染、上気道感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、真菌性副鼻腔炎、インフルエンザ及び気管支炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、鼻咽頭炎 1 例を除き本薬との因果関係は否定されなかった。減量に至った感染症は 1/48 例 (2.1% : 肺炎) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、J02 試験では感染症予防として ST 合剤、抗ヘルペスウイルス剤等の併用が可能であったことから、J02 試験における①本薬投与による日和見感染症及び HBV 再活性化の発現状況、並びに②感染症に対する予防投与及びウイルスマーカーのモニタリングの実施状況に関して言及した上で、本薬投与時における感染症に関する注意喚起の必要性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①については、表 15 に記載されたものに加えて、带状疱疹性髄膜炎、単純ヘルペス、播種性带状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び HBV 再活性化各 1 例 (重複あり) が認められた。死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象は 2/48 例 (4.2% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び带状疱疹性髄膜炎各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

②については、下記のとおりであった。

- HBV について、試験組入れ時のスクリーニング検査で HBs 抗原陽性の患者、又は HBs 抗体若しくは HBe 抗体陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者は組入れから除外された。本薬投与開始後は、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)」 (日本肝臓学会編) に従い、定期的なモニタリングが実施された。その結果、HBV 再活性化が 1/48 例 (2.1% : B 型肝炎 DNA 測定陽性) に認められたが、抗ウイルス剤の投与により当該事象は回復した。
- CMV について、試験組入れ時のスクリーニング検査で CMV 抗原 (アンチジェネミア法) 陽性の患者は組入れから除外された。本薬投与開始後は、定期的なモニタリングの実施は規定されなかった



が、CMV 抗原検査が実施され CMV 感染症が認められた場合には、医師の判断により抗ウイルス剤を投与することとした。その結果、CMV 感染症が 5/48 例（10.4%）に認められ、いずれも抗ウイルス剤が投与された。転帰は 2 例で回復、3 例で未回復であった。

- 結核菌について、試験組入れ時のスクリーニング検査及び定期的なモニタリングは実施されなかったが、結核に関連する有害事象は認められなかった。
- 単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹ウイルス感染症について、医師の判断により抗ウイルス剤を予防投与できることとされ、27/48 例（56.3%）に抗ウイルス剤が予防投与された。その結果、ヘルペスウイルス感染症は、予防投与あり 4/27 例（14.8%）及び予防投与なし 6/21 例（28.6%）の計 10/48 例（20.8%：帯状疱疹 7 例、陰部ヘルペス 2 例、播種性帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜炎及び単純ヘルペス各 1 例（重複あり））に認められ、転帰は、予防投与あり 4 例ではいずれも回復、予防投与なし 6 例では回復及び未回復各 3 例であった。

以上より、HBV、CMV 等の再活性化を含む感染症が発現する可能性があることから、本薬投与中及び投与終了後は継続してウイルスマーカーのモニタリングを行う等、患者を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に注意喚起する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬と因果関係の否定できない重篤な感染症が認められていること等から、J02 試験における感染症の発現状況については、添付文書等を用いて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、①J02 試験における定期的なウイルスマーカーのモニタリング等の HBV の再活性化に対する安全対策に係る規定、及び②J02 試験において具体的な安全対策に係る規定はなかったものの、医師の判断により予防投与等が許容されていた単純ヘルペス、帯状疱疹、CMV 感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の感染症に対して、医師の判断により実際に行われていた安全対策の内容については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.3.4 二次性悪性腫瘍について

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.18.1）の「悪性腫瘍」に該当する PT のうち、原疾患の悪化を示す事象を除く PT を集計した<sup>19)</sup>。

J02 試験において、二次性悪性腫瘍を発現した患者の詳細は表 16 のとおりであった。

<sup>19)</sup> データカットオフ日（2015 年 8 月 3 日）以降、2016 年 12 月 9 日までに報告された新たな二次性悪性腫瘍の発現患者を含む。

表 16 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧 (J02 試験)

年齢	性別	病理組織型	PT (MedDRA/J ver.18.1)	Grade	重篤度	発現時期 (日目)	因果関係	転帰
71	女	AITL	EBV 関連リンパ腫	3	重篤	450	あり	未回復
71	男	PTCL-NOS	芽球発症	3	非重篤	11	なし	未回復
			急性骨髄性白血病	4	重篤	18	なし	未回復
71	女	AITL	EBV 関連リンパ腫	3	重篤	203	あり	未回復
71	女	AITL	EBV 関連リンパ腫	—*1	重篤	435*2	あり	死亡
51	男	AITL	骨髄異形成症候群	4	重篤	631*2	あり	未回復
71	女	PTCL-NOS	EBV 関連リンパ腫	3	重篤	280	あり	死亡
61	女	PTCL-NOS	DLBCL	3	重篤	505	あり	未回復
61	男	AITL	胃癌	—*1	重篤	1108	あり	未回復

\*1: 副作用報告書に Grade の記載がなかった、\*2: 原疾患の増悪を認めたため、後治療を受けていた

J02 試験において、投与中止に至った二次性悪性腫瘍は 5/48 例 (10.4% : EBV 関連リンパ腫 2 例、急性骨髄性白血病、DLBCL 及び胃癌各 1 例) に認められ、うち、急性骨髄性白血病を除く 4 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬及び減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

なお、EBV 関連リンパ腫については、J02 試験において発現した 4 例のうち 2 例が死亡していること、免疫抑制状態で EBV が再活性化することにより、EBV に感染した B 細胞が増殖することで腫瘍を形成すると考えられていること (日本内科学会雑誌 2001; 90: 94-9) 等から、本薬投与中及び投与終了後は継続して患者を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要があると考える。

機構は、国内臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現例数が限られるため、今般の申請効能・効果及び用法・用量とは異なるものの、海外臨床試験 (105 試験、203 試験、204 試験及び 210 試験) における二次性悪性腫瘍の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の海外臨床試験において、二次性悪性腫瘍は 17/249 例 (6.8% : 扁平上皮癌 7 例、基底細胞癌 4 例、DLBCL 2 例、皮膚有棘細胞癌、皮膚型リンパ腫、神経膠芽細胞腫、肺新生物、肺腺癌及び食道癌各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、6 例 (DLBCL 2 例、神経膠芽細胞腫、肺新生物、皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌各 1 例) では本薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、国内外の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った二次性悪性腫瘍が認められたこと等を考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、EBV 関連悪性リンパ腫を含む二次性悪性腫瘍について、J02 試験に組み入れられた患者及び当該事象を発現した患者は限られていることから、現時点において、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現について、明確に結論付けることは困難である。したがって、二次性悪性腫瘍の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き情報収集を行い、新たな情報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。

### 7.R.3.5 その他

機構は、以下の項では、J02 試験において発現率は比較的低いものの Grade 3 以上の事象が複数例で認められた①末梢神経障害及び②皮膚障害、並びに造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外臨床試験 (105 試

験、203 試験、204 試験及び 210 試験)の結果から本薬投与時に懸念される③心不全に着目して検討を行った。

申請者は、本薬投与による①末梢神経障害、②皮膚障害及び③心不全について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 末梢神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「末梢性ニューロパチー」に該当する PT を集計した。J02 試験において、末梢神経障害は 7/48 例 (14.6%) に認められた。重篤な末梢神経障害は 1/48 例 (2.1% : 筋力低下) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の末梢神経障害は 2/48 例 (4.2% : 筋力低下及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った末梢神経障害は認められなかった。
- ② 皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.18.1) の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。J02 試験において、皮膚障害は 25/48 例 (52.1%) に認められた。Grade 3 以上の皮膚障害は 3/48 例 (6.3% : 斑状丘疹状皮疹 2 例、多形紅斑、膿疱性乾癬及び皮膚潰瘍各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、斑状丘疹状皮疹、多形紅斑及び膿疱性乾癬各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な皮膚障害及び死亡に至った皮膚障害は認められなかった。
- ③ 心不全に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「心不全」に該当する PT を集計した。J02 試験において心不全は 1/48 例 (2.1% : 急性心不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。海外臨床試験 (105 試験、203 試験、204 試験及び 210 試験) において、心不全は 9/249 例 (3.6% : うっ血性心不全 5 例、肺水腫 2 例、心不全及び心肺不全各 1 例) に認められた。死亡に至った心不全は 1/249 例 (0.4% : 心肺不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心不全は 6/249 例 (2.4% : うっ血性心不全 5 例及び心肺不全 1 例) に認められ、うち、うっ血性心不全 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

末梢神経障害及び皮膚障害について、J02 試験に組み入れられた患者数及び当該事象を発現した患者は限られていることから、現時点において本薬投与による当該事象の発現について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象又は複数の Grade 3 の有害事象が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては末梢神経障害及び皮膚障害の発現に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

また、心不全について、J02 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な心不全は認められていないこと等から、現時点において本薬投与による心不全について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、海外臨床試験 (105 試験、203 試験、204 試験及び 210 試験) において本薬との因果関係が否定できない重篤な心不全が複数認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては心不全の発現に注意が必要であり、海外臨床試験における当該事象の発現状況等については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.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、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」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おいて、以下の旨が設定されていた。

- 病理学的検査により PTCL と診断された患者に使用すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織学的分類等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、J02 試験に組み入れられた患者の病理組織型等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン<sup>20)</sup> 及び国際的な臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書<sup>21)</sup> に、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の投与については記載されていない。

機構は、再発又は難治性の PTCL 患者における本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

J02 試験の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の有効性が認められたことから、本薬は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、J02 試験に組み入れられた病理組織型別の Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率は表 17 のとおりであり、PTCL のうち、PTCL-NOS 及び AITL については、本薬投与により奏効例が認められていることから、本薬の臨床的有用性が期待できると考える。

表 17 病理組織型別の最良総合効果及び奏効率  
(J02 試験、中央判定、有効性の解析対象 (第 I 相部分+第 II 相部分)、2015 年 8 月 3 日データカットオフ)

病理組織型	例数 (%) 45 例	最良総合効果 (例数)					奏効 (CR+PR) 例 (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
PTCL-NOS	22 (48.9)	2	2	5	12	1	4 (18.2)
AITL	18 (40.0)	2	4	2	9	1	6 (33.3)
ALK 陰性 ALCL	2 (4.4)	0	0	0	2	0	0
ALK 陽性 ALCL	1 (2.2)	0	0	0	1	0	0
節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型	1 (2.2)	0	0	0	1	0	0
形質転換菌状息肉症*	1 (2.2)	0	0	0	1	0	0

\*：病理学的に細胞が大型化し、腫瘤を形成している菌状息肉症を形質転換菌状息肉症と定義した

<sup>20)</sup> NCCN ガイドライン (v.3.2016)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26 suppl 5: v108-115.) 及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (日本血液学会編)

<sup>21)</sup> 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南光堂、2015 年)、Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA)、Williams Hematology, Ninth Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA) 及び DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Tenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA)

また、下記の点等を考慮すると、PTCLのうち、J02試験に組み入れられたものの奏効が認められなかった病理組織型（ALK陽性ALCL、ALK陰性ALCL、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型、及び形質転換菌状肉腫）及びJ02試験に組み入れられなかった病理組織型（腸管症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫）、並びにJ02試験の対象から除外された直近の抗悪性腫瘍剤による治療でPR以上の効果が得られなかった患者に対しても、本薬の投与は許容されると考える。

- 本薬のPNP阻害作用によりT細胞由来の悪性腫瘍細胞内にdGTPを蓄積させ、アポトーシスを誘導することにより、T細胞由来の悪性腫瘍の一種であるPTCLに対して腫瘍増殖抑制作用が期待されること（3.R.1参照）。
- PTCL-NOS及びAITLに一定の有効性が示されていること等を考慮すると、J02試験の組入れ対象であったものの奏効が認められなかった病理組織型のPTCL患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること。

以上から、添付文書の臨床成績の項に、J02試験の対象患者は直近の抗悪性腫瘍剤による治療でPR以上の効果が得られた後に増悪した患者であったこと、並びにJ02試験に組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「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必要がある旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」と設定した。

なお、再発又は難治性のPTCLに対してモガムリズマブ及びブレンツキシマブが承認されているが、本薬とモガムリズマブ又はブレンツキシマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではこれらの薬剤の使い分けについては不明であり、各薬剤の作用機序等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適正な薬剤が選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、本薬の臨床的位置付け及び投与対象に関する申請者の説明は概ね了承可能である。

- PTCL患者に対するOSの延長が期待できる治療法はなく、病理組織型ごとの治療体系に差異はないと考えられること（7.R.4.1参照）。
- PTCL患者数は極めて少なく、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

また、効能・効果等に関する上記の申請者の説明は概ね了承可能であり、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」と設定することは可能と考えるものの、PTCLの病理診断において、病理組織型の鑑別には血液病理医による評価が必要である旨が提唱されていること（J Clin Oncol 2008; 26: 4124-30、NCCNガイドライン）等を考慮し、添付文書の臨床成績の項にJ02試験の組入れ対象とされた病理組織型等を記載し、下記の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回投与する。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おいて、以下の旨が設定されていた。

- 腎機能障害患者における用量調節について。
- 副作用発現時の本薬の休薬等の目安について。
- 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、「6.R.1 腎機能障害患者に対する本薬の投与について」の項及び以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

本薬の休薬・減量・中止の基準

副作用*	処置
Grade 3 以上の非血液毒性 Grade 4 の好中球減少症及び血小板減少症	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本薬の減量を考慮する。なお、減量後に再度増量はしないこと。</li> <li>減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本薬の投与を中止する。</li> </ul>

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 による。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした 116 試験において、QD 経口投与後と比較して、同一用量を BID 経口投与後の AUC<sub>0-24h</sub> は高値を示した (6.2.2.1 参照)。また、BID 経口投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は、1 回 200 mg と比較して 1 回 300 mg で増加したが、1 回 300 mg と 1 回 400 mg との間では同程度であった (6.2.2.1 参照)。

上記の結果等に基づき実施された J02 試験の第 I 相部分において、本薬 300 mg BID 経口投与により DLT は認められず、推奨投与量は本薬 300 mg BID 経口投与と判断した。当該用法・用量にて実施された J02 試験の第 II 相部分において、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2.1 参照) から、J02 試験における用法・用量を申請用法・用量として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 腎機能障害患者における用量調節について

申請者は、腎機能障害患者における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（112 試験）において、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における本薬 100 mg 単回経口投与後の AUC<sub>last</sub> は、腎機能が正常な健康成人と比較して、それぞれ約 1.3、1.5 及び 1.8 倍高値を示した（6.2.2.2 参照）。

J02 試験では、選択基準として CrCL 50 mL/分以上の腎機能を有する旨が規定され、腎機能が正常な患者及び軽度の腎機能障害患者が、それぞれ 18 及び 30 例組み入れられた。

112 試験及び J02 試験における腎機能障害の重症度別での安全性の概要は、表 18 のとおりであった。

表 18 腎機能障害の重症度別の安全性の概要（112 試験及び J02 試験）

	例数 (%)					
	112 試験				J02 試験	
	正常 9 例	軽度 8 例	中等度 3 例	重度 5 例	正常 18 例	軽度 30 例
全有害事象	3 (33.3)	3 (37.5)	1 (33.3)	2 (40.0)	18 (100)	30 (100)
Grade 3 以上の有害事象	0	0	0	0	17 (94.4)	29 (96.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	4 (22.2)	15 (50.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	2 (11.1)	5 (16.7)
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	5 (27.8)	9 (30.0)
減量に至った有害事象	0	0	0	0	1 (5.6)	0

J02 試験において、腎機能が正常の患者と軽度の腎機能障害患者との間で有害事象の発現状況に差異は認められず、軽度の腎機能障害患者において、本薬を休薬することにより有害事象の管理は可能であった。一方、中等度及び重度の腎機能障害患者については、J02 試験から除外されており、当該患者に対して本薬 300 mg BID 経口投与した際の有効性及び安全性は不明であることから、中等度以上の腎機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する必要があると考える。また、重度の腎機能障害患者については、健康成人と比較して AUC<sub>last</sub> が約 1.8 倍に増加したこと（6.2.2.2 参照）から、本薬の 1 回投与量を 200 mg に減量することを考慮すべきと考える。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定した。

- 本薬の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害患者では、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。特に重度腎機能障害患者では患者の状態により 1 回投与量を 200 mg に減量することも考慮すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、中等度以上の腎機能障害患者に対して本薬 300 mg BID 経口投与した際の有効性及び安全性の臨床試験成績、並びに重度の腎機能障害患者に対して本薬 200 mg BID 経口投与した際の有効性及び安全性の臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対する減量後の具体的な用法・用量について結論付けることは困難である。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、J02 試験における腎機能障害の重症度別の有効性及び安全性の結果については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

### 7.R.5.3 本薬の用量調節について

機構は、副作用発現時における本薬の用量調節について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

J02 試験の第Ⅱ相部分では、下記の本薬の休薬等の基準が設定され、当該基準に従うことにより、本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を目安として本薬の用量調節を行う必要がある旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した。

- ① 本薬投与後、以下の副作用が発現した場合には、本薬投与を休薬し、患者の状態に応じて適切な処置を行う。休薬期間は最大2週間とし、本薬投与を再開できない場合には投与を中止する。
  - Grade 3 又は 4 の非血液毒性（未処置の悪心、嘔吐および下痢は除く）
  - 7日間以上継続する  $500/\text{mm}^3$  未満の好中球数減少
  - 7日間以上継続する  $25,000/\text{mm}^3$  未満の血小板数減少（血小板輸血を実施した場合も含む）
- ② 上記①の副作用の回復後、本薬投与を再開する場合には、用量は 200 mg BID とし、以後の増量は認めない。
- ③ 本薬 200 mg BID 投与時に上記①の副作用が発現した場合には投与を中止する。
- ④ 上記①に該当しない副作用等が発現した場合においても、患者の状態を十分に観察し、処置のために本薬の一時中断が必要であると判断した場合には休薬する。

機構は、J02 試験における本薬の用量調節の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の基準に従って休薬した患者は 16 例（①6 例、④13 例（重複あり））であった。①により休薬した患者で認められた事象はすべて非血液毒性であった。一方、④により休薬した患者で認められた事象は、Grade 1 の腹部不快感 1 例及び合併症の検査目的の休薬 2 例を除き、Grade 2 若しくは 3 の非血液毒性、又は Grade 4 の好中球減少症若しくは血小板減少症であった。Grade 4 の好中球減少症又は血小板減少症が認められた 2 例では、7 日間以上継続する前に、医師の判断により本薬が休薬された。①及び④により休薬した患者のうち、事象が回復し、本薬投与が再開された患者はそれぞれ 1 及び 8 例であった。なお、J02 試験では、休薬後に再開する場合の用量は 200 mg と設定されたが、当該基準に従い本薬を減量し再開した患者は 1 例のみであり、本薬 200 mg BID に減量した際の有効性及び安全性の臨床試験成績は十分に得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、J02 試験における本薬の用量調節の実施状況を考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、J02 試験における用量調節の規定及び休薬に至った患者の概要については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

本薬の休薬・減量・中止の基準

副作用*	処置
Grade 3 以上の非血液毒性 Grade 4 の好中球減少症及び血小板減少症	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本薬の減量を考慮する。なお、減量後に再度増量はしないこと。</li> <li>• 減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本薬の投与を中止する。</li> </ul>

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 による。



#### 7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られておらず、有効性及び安全性は確立していないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.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安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、J01 試験又は J02 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、血液毒性、感染症及び二次性悪性腫瘍を設定する予定である。

症例数については、J02 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、J02 試験において、重点調査項目に設定した事象のうち、血液毒性及び感染症の多くが本薬投与開始後 52 週以内に発現したこと等から、製造販売後の使用実態下における血液毒性及び感染症の発現状況を十分に把握することが可能と考える期間として、本薬投与開始後 52 週間と設定した。また、二次性悪性腫瘍については、J02 試験では本薬投与開始後 53 週以降にも発現が認められたことから、本薬の投与を第 53 週以降も継続する症例については、最長で本薬投与開始後 2 年間にわたり調査を行うこととした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の PTCL 患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、本薬投与時に注意を要すると考えられる有害事象である血液毒性、感染症、二次性悪性腫瘍、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全を設定することが適当であると判断した。調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目に追加する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると考える。

#### 7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は、現時点において、国内外における小児の再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の開発予定はない旨を回答した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の小児の再発又は難治性の PTCL に対する開発が適切に実施されるよう、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析し、必要に応じて、本邦で臨床試験を実施する等の適切な対応を講じるべきと考える。

### 7.3 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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」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。

#### 7.3.1 国内第 I 相試験 (J01 試験)

有害事象は 100 mg 群 5/5 例 (100%)、200 mg 群 3/3 例 (100%)、300 mg 群 5/5 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 100 mg 群 5/5 例 (100%)、200 mg 群 3/3 例 (100%)、300 mg 群 5/5 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)					
	100 mg 群 5 例		200 mg 群 3 例		300 mg 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	4 (80.0)	3 (100)	2 (66.7)	5 (100)	4 (80.0)
血液及びリンパ系障害						
リンパ球減少症	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (40.0)	2 (40.0)
貧血	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)
胃腸障害						
便秘	3 (60.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
悪心	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害						
紅斑	2 (15.4)	0	0	0	0	0
発疹	1 (20.0)	0	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
全身障害及び投与局所様態						
末梢性浮腫	0	0	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0
臨床検査						
リンパ球数減少	4 (80.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	2 (40.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
ヘモグロビン減少	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0
白血球数減少	0	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0

重篤な有害事象は 100 mg 群 2/5 例 (40.0%)、200 mg 群 1/3 例 (33.3%)、300 mg 群 1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、100 mg 群で憩室炎、大腸癌、DLBCL、帯状疱疹及びウイルス感染各 1 例 (7.7%)、200 mg 群で蜂巣炎 1 例 (33.3%)、300 mg 群で帯状疱疹 1 例 (20.0%) であった。このうち、100 mg 群の大腸癌、DLBCL、帯状疱疹及びウイルス感染各 1 例、200 mg 群の蜂巣炎 1 例、300 mg 群の帯状疱疹 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 100 mg 群 2/5 例 (40.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、ウイルス感染及び DLBCL 各 1 例 (20.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### 7.3.2 国内第 I / II 相試験 (J02 試験)

有害事象は 48/48 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 48/48 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	48 (100)	46 (95.8)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	12 (25.0)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	20 (41.7)	10 (20.8)
代謝及び栄養障害		
低アルブミン血症	12 (25.0)	2 (4.2)
精神障害		
不眠症	10 (20.8)	0
神経系障害		
頭痛	11 (22.9)	0
胃腸障害		
便秘	12 (25.0)	1 (2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	10 (20.8)	1 (2.1)
臨床検査		
リンパ球数減少	48 (100)	46 (95.8)
白血球数減少	35 (72.9)	20 (41.7)
好中球数減少	26 (54.2)	16 (33.3)
血小板数減少	22 (45.8)	12 (25.0)
ALT 増加	10 (20.8)	1 (2.1)

重篤な有害事象は 19/48 例 (39.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例 (8.3%)、発熱 3 例 (6.3%)、気管支炎、胃腸炎、消化管感染、上気道感染、真菌性副鼻腔炎、細菌性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、帯状疱疹性髄膜炎、急性骨髄性白血病、DLBCL、EBV 関連リンパ腫、貧血、播種性血管内凝固、貪食細胞性組織球症、過敏症、高カリウム血症、脳梗塞、痙攣発作、強直性痙攣、核性白内障、急性心不全、呼吸困難、胸水、腹水、イレウス、小腸穿孔、肝機能異常、筋力低下、倦怠感及び多臓器不全各 1 例 (2.1%) であった。このうち、肺炎 4 例、気管支炎、胃腸炎、消化管感染、上気道感染、真菌性副鼻腔炎、細菌性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、帯状疱疹性髄膜炎、DLBCL、EBV 関連リンパ腫、貧血、過敏症、痙攣発作、強直性痙攣、小腸穿孔、筋力低下、倦怠感及び発熱各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 7/48 例 (14.6%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、帯状疱疹、肺炎、急性骨髄性白血病、EBV 関連リンパ腫、貪食細胞性組織球症、末梢性感覚ニューロパチー及び筋力低下各 1 例 (2.1%) であった。このうち、帯状疱疹、肺炎、EBV 関連リンパ腫、末梢性感覚ニューロパチー及び筋力低下各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.3 海外第 I 相試験 (BCX1777-Hio 05-107 試験)

有害事象は絶食下経口投与期 13/15 例 (86.7%)、食後経口投与期 15/18 例 (83.3%)、絶食下静脈内投与期 16/17 例 (94.1%) 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絶食下経口投与期 13/15 例 (87%)、食後経口投与期 11/18 例 (61.1%)、絶食下静脈内投与期 16/17 例 (94.1%) に認められた。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)					
	絶食下経口投与期 15 例		食後経口投与期 18 例		絶食下静脈内投与期 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (86.7)	0	15 (83.3)	0	16 (94.1)	2 (11.8)
神経系障害						
頭痛	13 (86.7)	0	10 (55.6)	0	14 (82.4)	1 (5.9)
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	0	4 (23.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咽喉頭疼痛	0	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	0
全身障害及び投与局所様態						
悪寒	0	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
胃腸障害						
悪心	2 (13.3)	0	2 (11.1)	0	3 (17.6)	1 (5.9)
嘔吐	2 (13.3)	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	0	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	0

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.4 海外第 I 相試験 (BCX1777-111 試験)

有害事象は臨床試験用製剤投与期で 28/35 例 (80.0%)、及び市販予定製剤投与期で 31/34 例 (91.2%) 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臨床試験用製剤投与期で 27/35 例 (77.1%)、及び市販予定製剤投与期で 30/34 例 (88.2%) に認められた。各投与期で発現率が 20%以上の有害事象は、臨床試験用製剤投与期で心拍数増加 15/35 例 (42.9%)、頭痛 14/35 例 (40.0%)、市販予定製剤投与期で心拍数増加 21/34 例 (61.8%)、頭痛 16/34 例 (47.1%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.5 海外第 I 相試験 (BCX1777-112 試験)

有害事象は腎機能正常患者群 3/9 例 (33.3%)、軽度腎機能障害患者群 3/8 例 (37.5%)、中等度腎機能障害患者群 1/3 例 (33.3%)、重度腎機能障害患者群 3/5 例 (60.0%) 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腎機能正常患者群 1/9 例 (11.1%)、軽度腎機能障害患者群で 2/8 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、悪心 (腎機能正常患者群 2 例) 及び末梢性浮腫 (軽度腎機能障害患者群及び重度腎機能障害患者群各 1 例) 各 2 例 (8.0%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.6 海外第 I 相試験 (BCX1777-116 試験)

有害事象は 200 mg BID 投与期 11/18 例 (61.1%)、300 mg BID 投与期 13/16 例 (81.3%)、400 mg BID 投与期 11/17 例 (64.7%)、400 mg QD 投与期 8/15 例 (53.3%)、600 mg QD 投与期 11/17 例 (64.7%)、800 mg QD 投与期 11/18 例 (61.1%)、静脈内投与期 38/47 例 (80.9%) 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 200 mg BID 投与期 9/18 例 (50.0%)、300 mg BID 投与期 13/16 例 (81.3%)、400 mg BID 投与期 11/17 例 (64.7%)、400 mg QD 投与期 7/15 例 (46.7%)、600 mg QD 投与期 11/17 例 (64.7%)、800 mg QD 投与期 8/18 例 (44.4%)、静脈内投与期 32/47 例 (68.1%) に認められた。各投与期で発現率が 20%以上の有害事象は、200 mg BID 投与期で頭痛 7/18 例 (38.9%)、悪心 4/18 例 (22.2%)、

300 mg BID 投与期で頭痛 10/16 例 (62.5%)、上気道感染及び不眠症各 4/16 例 (25.0%)、400 mg BID 投与期で頭痛 11/17 例 (64.7%)、400 mg QD 投与期で頭痛 4/15 例 (26.7%)、600 mg QD 投与期で頭痛 9/17 例 (52.9%)、800 mg QD 投与期で頭痛 6/18 例 (33.3%)、静脈内投与期で頭痛 24/47 例 (51.1%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 200 mg BID 投与期で 1/18 例 (5.6%)、300 mg BID 投与期で 1/16 例 (6.3%)、600 mg QD 投与期で 1/17 例 (5.9%) であり、それぞれ悪寒、インフルエンザ及び上気道感染であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.7 海外第 I / II 相試験 (BCX1777-105 試験)

有害事象は 40 mg/m<sup>2</sup> 群 3/3 例 (100%)、80 mg/m<sup>2</sup> 群 34/34 例 (100%)、160 mg/m<sup>2</sup> 群 3/3 例 (100%)、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群 14/15 例 (93.3%)、300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群 4/5 例 (80.0%)、320 mg/m<sup>2</sup> 群 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 40 mg/m<sup>2</sup> 群 3/3 例 (100%)、80 mg/m<sup>2</sup> 群 32/34 例 (94.1%)、160 mg/m<sup>2</sup> 群 2/3 例 (66.7%)、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群 11/15 例 (73.3%)、300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群 4/5 例 (80.0%)、320 mg/m<sup>2</sup> 群 4/4 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)					
	40 mg/m <sup>2</sup> 群 3 例		80 mg/m <sup>2</sup> 群 34 例		160 mg/m <sup>2</sup> 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	34 (100)	18 (52.9)	3 (100)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	3 (100)	0	16 (47.1)	0	0	0
疾患進行	2 (66.7)	0	9 (26.5)	2 (5.9)	0	0
発熱	2 (66.7)	0	7 (20.6)	0	1 (33.3)	0
末梢性浮腫	0	0	13 (38.2)	0	2 (66.7)	0
胃腸障害						
悪心	2 (66.7)	0	14 (41.2)	0	2 (66.7)	0
感染症及び寄生虫症						
膿痂疹	0	0	0	0	0	0
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0
神経系障害						
浮動性めまい	1 (33.3)	0	6 (17.6)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0
臨床検査						
肝機能検査異常	0	0	1 (2.9)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	0	0	4 (11.8)	0	0	0
精神障害						
不眠症	0	0	6 (17.6)	0	2 (66.7)	0

表 22 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象 (続き)

SOC PT (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)					
	300 mg/m <sup>2</sup> 連続投与群 15 例		300 mg/m <sup>2</sup> 間欠投与群 5 例		320 mg/m <sup>2</sup> 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14 (93.3)	7 (46.7)	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (100)	2 (50.0)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	5 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0
疾患進行	5 (33.3)	3 (20.0)	0	0	2 (50.0)	0
発熱	4 (26.7)	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0
末梢性浮腫	7 (46.7)	2 (13.3)	2 (40.0)	0	2 (50.0)	0
胃腸障害						
悪心	5 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
感染症及び寄生虫症						
膿痂疹	0	0	0	0	2 (50.0)	0
シュードモナス感染	3 (20.0)	0	2 (40.0)	0	0	0
敗血症	2 (13.3)	0	2 (40.0)	0	0	0
神経系障害						
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (50.0)	0
皮膚及び皮下組織障害						
顔面腫脹	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
皮膚亀裂	1 (6.7)	0	2 (40.0)	0	0	0
臨床検査						
肝機能検査異常	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (6.7)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	1 (6.7)	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0
精神障害						
不眠症	1 (6.7)	0	1 (20.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、40 mg/m<sup>2</sup> 群 1/3 例 (33.3%)、80 mg/m<sup>2</sup> 群 11/34 例 (32.4%)、160 mg/m<sup>2</sup> 群 1/3 例 (33.3%)、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群 9/15 例 (60.0%)、300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群 3/5 例 (60.0%)、320 mg/m<sup>2</sup> 群 1/4 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 (80 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群 3 例) 及び敗血症 (300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群 3 例、300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群 1 例) 各 4 例 (6.3%)、発熱 (300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群及び 320 mg/m<sup>2</sup> 群各 1 例)、蜂巣炎 (80 mg/m<sup>2</sup> 群及び 300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群各 1 例) 及び肺炎 (80 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例及び 300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群各 1 例) 各 2 例 (3.1%) であった。このうち、80 mg/m<sup>2</sup> 群の肺炎 1 例、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群の疾患進行、敗血症、発熱及び肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 40 mg/m<sup>2</sup> 群で 2/3 例 (66.7%)、80 mg/m<sup>2</sup> 群で 16/34 例 (47.1%)、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群で 7/15 例 (46.7%)、300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群で 2/5 例 (40.0%)、320 mg/m<sup>2</sup> 群で 4/4 例 (100%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、疾患進行 15 例 (23.4 : 40 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例、80 mg/m<sup>2</sup> 群 8 例、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群 4 例、320 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例)、心房細動 (80 mg/m<sup>2</sup> 群及び 320 mg/m<sup>2</sup> 群各 1 例)、肺炎 (80 mg/m<sup>2</sup> 群及び 300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群各 1 例)、肝機能検査異常 (80 mg/m<sup>2</sup> 群及び 300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群各 1 例) 及び急性腎不全 (80 mg/m<sup>2</sup> 群及び 300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群各 1 例) 各 2 例 (3.1%) であった。このうち、疾患進行 5 例 (80 mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、300 mg/m<sup>2</sup> 連続投与群及び 320 mg/m<sup>2</sup> 群各 1 例)、300 mg/m<sup>2</sup> 間欠投与群の肝機能検査異常 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.8 海外第Ⅱ相試験 (BCX1777-203 試験)

有害事象は 138/144 例 (95.8%) 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 112/144 例 (77.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は末梢性浮腫 32/144 例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は 48/144 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、菌状息肉症 9 例 (6.3%)、帯状疱疹及び皮膚感染各 4 例 (2.8%)、血小板減少症及び敗血症性ショック各 3 例 (2.1%)、貧血、心房細動、末梢性浮腫、丹毒、敗血症及びそう痒症各 2 例 (1.4%) であった。このうち、帯状疱疹 3 例、貧血、血小板減少症、敗血症及び皮膚感染各 2 例、心房細動、末梢性浮腫、丹毒及びそう痒症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投薬中止又は休薬に至った有害事象<sup>22)</sup> は 36/144 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投薬中止又は休薬に至った有害事象は、菌状息肉症 8 例 (5.6%)、帯状疱疹 4 例 (2.8%)、そう痒症、敗血症及び血小板減少症各 2 例 (1.4%) であった。このうち、帯状疱疹 4 例、敗血症及び血小板減少症各 2 例、そう痒症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.9 海外第Ⅱ相試験 (BCX1777-204 試験)

有害事象は 8/8 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 7/8 例 (87.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 23 のとおりであった。

表 23 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.10.0)	例数 (%) 8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	6 (75.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	5 (62.5)	1 (12.5)
血液及びリンパ系障害		
貧血	2 (25.0)	2 (25.0)
発熱性好中球減少症	2 (25.0)	2 (25.0)
好中球減少症	2 (25.0)	2 (25.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	3 (37.5)	1 (12.5)
咳嗽	3 (37.5)	0
鼻出血	2 (25.0)	0
胃腸障害		
下痢	2 (25.0)	0
代謝及び栄養障害		
低マグネシウム血症	2 (25.0)	0
精神障害		
不眠症	2 (25.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
寝汗	3 (37.5)	0

重篤な有害事象は 6/8 例 (75.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 2 例 (25.0%)、腹痛、発熱、心房細動、感染、貧血、心肺不全、呼吸困難、高カリウム血症、肺炎、及び肺臓炎各 1 例 (12.5%) であった。このうち、発熱、心房細動及び発熱性好中球減少症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>22)</sup> 当該試験では、投与中止と休薬の区別なく集計された。

### 7.3.10 海外第Ⅱ相試験 (BCX1777-210 試験)

有害事象は 33/33 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 28/33 例 (85%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.10.1)	例数 (%) 33 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	18 (84.8)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	24 (72.7)	5 (15.2)
末梢性浮腫	15 (45.5)	0
発熱	12 (36.4)	0
胃腸障害		
悪心	17 (51.5)	1 (3.0)
下痢	9 (27.3)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	14 (42.4)	8 (24.2)
好中球減少症	12 (36.4)	9 (27.3)
発熱性好中球減少症	9 (27.3)	9 (27.3)
血小板減少症	7 (21.2)	5 (15.2)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	10 (30.3)	2 (6.1)
肺炎	9 (27.3)	6 (18.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	12 (36.4)	1 (3.0)
咳嗽	10 (30.3)	0
神経系障害		
頭痛	13 (39.4)	0
臨床検査		
体重減少	9 (27.3)	1 (3.0)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	10 (30.3)	1 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	7 (21.2)	0
精神障害		
不眠症	9 (27.3)	0

重篤な有害事象は 21/33 例 (63.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 8 例 (24.2%)、肺炎 6 例 (18.2%)、うっ血性心不全 3 例 (9.1%)、発熱 2 例 (6.1%)、悪心、医学的観察、下痢、原発性性腺機能低下、呼吸不全、細気管支炎、自己免疫性血小板減少症、心室性頻脈、真菌性肺炎、脱水、頭蓋内出血、脳血管発作、播種性帯状疱疹、敗血症性ショック、皮膚有棘細胞癌及び慢性リンパ性白血病各 1 例 (3.0%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 6 例、肺炎 5 例、発熱 2 例、うっ血性心不全、悪心、医学的観察、原発性性腺機能低下、細気管支炎、真菌性肺炎、脳血管発作、播種性帯状疱疹及び皮膚有棘細胞癌各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 7/33 例 (21.2%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、疲労 2 例 (6.1%)、自己免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、倦怠感、体重減少、白血球数増加、体位性めまい、頭蓋内出血、悪心、嘔吐、真菌性肺炎、うつ病、骨盤不快感及び咳嗽各 1 例 (3.0%) であった。このうち、疲労 2 例、自己免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、倦怠感、体重減少、体位性めまい、悪心、嘔吐、真菌性肺炎、うつ病、骨盤不快感及び咳嗽各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。



## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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た。その結果、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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2.1、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の休薬後の用量に係る規定の不遵守）。
- 一部の被験者において、治験参加の継続について被験者の意思に影響を与える情報が提供されていなかった。
- 一部の被験者において、再採血にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL に対する一定の有効性は示され、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、T 細胞の増殖に必要であると考えられている PNP を阻害することにより細胞内に dGuo を蓄積させ、アポトーシスを誘導し、T 細胞由来の悪性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 20 日

### 申請品目

[販 売 名]	ムンデシンカプセル 100 mg
[一 般 名]	フォロデシン塩酸塩
[申 請 者]	ムンディファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 6 月 7 日

### 1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、「PTCL」）患者を対象とした国内第 I / II 相試験（FDS-J02 試験、以下、「J02 試験」）の第 II 相部分において、事前に治験実施計画書に規定した判断基準を満たす奏効が認められたこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、血液毒性、感染症、二次性悪性腫瘍、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の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。

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。

- PTCL のうち、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫では、エプスタイン・バーウイルス（以下、「EBV」）関連リンパ増殖性疾患（以下、「EBV-LPD」）又は EBV 関連悪性リンパ腫が一定の割合で合併することが知られているものの、J02 試験における EBV 関連悪性リンパ腫の発現率は、極めて高いと考える。したがって、二次性悪性腫瘍のうち、特に EBV 関連悪性リンパ腫については、早期診断及び適切な処置を行う方策を検討するとともに、当該事象の発現状況等について医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

機構は、①PTCL 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤の臨床試験における EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫の発現状況、並びに②本薬投与中及び投与後の EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫に関する注意喚起の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。

PTCL 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤 (Romidepsin (本邦未承認)、Belinostat (本邦未承認)、Pralatrexate (本邦未承認)、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 及びモガムリズマブ (遺伝子組換え)) の臨床試験 (Blood 2011; 117: 5827-34、J Clin Oncol 2015; 33: 4292-9、J Clin Oncol 2011; 29: 1182-9、J Clin Oncol 2012; 30: 2190-6、J Clin Oncol 2014; 32: 1157-64 等) において、EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫が認められたのは Romidepsin の海外第 II 相試験の 1/47 例 (2.1%) であった。また、本薬の作用機序も考慮すると、本薬投与による EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫を発現するリスクは高い可能性があると考ええる。

EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫は早期診断が極めて重要であることから、本薬の投与にあたっては、定期的な CT 検査による画像検査等を含め、患者の状態を注意深く観察し、EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫の発現が疑われた場合には、早期にリンパ節生検等を実施の上、適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PTCL 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤の臨床試験における EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫の発現状況等を考慮すると、J02 試験における EBV 関連悪性リンパ腫の発現状況 (4/48 例 (8.3%)) 及び用法・用量が J02 試験と異なるものの J01 試験における EBV 関連悪性リンパ腫の発現状況 (1/13 例 (7.7%)) からは、本薬投与による EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫を発現するリスクは高い可能性がある。

以上より、機構は、EBV-LPD 及び EBV 関連悪性リンパ腫について、上記のとおり適切に注意喚起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。

### 1.3 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) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項に J02 試験の組入れ対象とされた病理組織型等を記載し、以下の旨を効能・効果に関する使用上の注意の項において注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定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>

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・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。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはフロロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

本薬の休薬・減量・中止の基準

副作用*	処置
Grade 3以上の非血液毒性 Grade 4の好中球減少症及び血小板減少症	<ul style="list-style-type: none"><li>• 副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本薬の減量を考慮する。なお、減量後に再度増量はしないこと。</li><li>• 減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本薬の投与を中止する。</li></ul>

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 による。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項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。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を300例、観察期間を本薬投与開始後52週間とする製造販売後調査の実施を計画している。また、申請者は、本薬の投与を第53週以降も継続する患者については、最長で本薬投与開始後2年間にわたり、二次性悪性腫瘍に関する調査を行うことを計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、本薬投与時に注意を要すると考えられる有害事象である血液毒性、感染症、二次性悪性腫瘍、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目に追加する事象のJ02試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

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、以下の意見が出された。

- J02 試験における EBV 関連悪性リンパ腫の発現率が極めて高いと考えること（審査報告（2）1.2 参照）から、当該事象を重点調査項目に追加すべきと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目として、血液毒性、感染症、EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む）、EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全を設定する。
- 目標症例数については、重点調査項目に設定する事象の J02 試験における発現率等を考慮し、160 例（安全性の解析対象として 143 例）と設定する。
- 観察期間については、J02 試験における血液毒性、感染症、末梢神経障害、皮膚障害及び心不全の発現状況を考慮し、本薬投与開始後 24 週間と設定する。また、EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む）及び EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍の観察期間は J02 試験における発現時期を考慮し、最長で本薬投与開始後 2 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 26 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血液毒性</li> <li>• 感染症</li> <li>• EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍</li> <li>• 末梢神経障害</li> <li>• 皮膚障害</li> <li>• 心不全</li> <li>• 腎機能障害患者における安全性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 製造販売後調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

表 27 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	本薬投与開始後 24 週間（EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む）及び EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍の観察期間は、本薬投与開始後 2 年間）
予定症例数	160 例
主な調査項目	患者背景（年齢、病理組織型、合併症、既往歴）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象、有効性（奏効率）等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と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、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

### [用法・用量]

通常、成人にはフロロデシンとして1回300 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### [承認条件]

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

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と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投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

### [禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### [効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 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. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

本剤の休薬・減量・中止の基準

副作用*	処置
Grade 3 以上の非血液毒性 Grade 4 の好中球減少及び血小板減少	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本剤の減量を考慮する。なお、減量後に再度増量はしないこと。</li> <li>• 減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本剤の投与を中止する。</li> </ul>

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 による。

以上