ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

ムンディファーマ株式会社

目次

1　製品開発の根拠.....9
1.1　フォロデシンについて.....9
1.2　本申請の適応症（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）について.....10
1.2.1　末梢性 T 細胞リンパ腫の病態及び疫学的側面.....10
1.2.2　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療の現状と問題点.....12
1.2.3　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした開発の経緯.....17
1.3　臨床データパッケージ.....24
2　生物薬剤学に関する概括評価.....25
2.1　絶対的バイオアベイラビリティ.....25
2.2　食事の影響.....25
2.3　生物学的同等性.....25
3　臨床薬理に関する概括評価.....26
3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験.....26
3.2　薬物動態プロファイル.....26
3.2.1　健康被験者におけるフォロデシンの薬物動態.....26
3.2.2　造血器腫瘍患者におけるフォロデシンの薬物動態.....27
3.2.3　健康被験者と造血器腫瘍患者間でのフォロデシンに対する曝露の比較.....27
3.3　吸収，分布，代謝，排泄.....28
3.3.1　吸収.....28
3.3.2　分布.....29
3.3.3　代謝.....29
3.3.4　排泄.....29
3.4　薬物動態に及ぼす内因性要因による影響.....30
3.4.1　人種の影響.....30
3.4.2　腎機能障害の影響.....31
3.4.3　肝機能障害の影響.....32

3.4.4　クレアチニンクリアランスの影響.....32
3.4.5　年齢及び性別の影響.....32
3.4.6　体重の影響.....32
3.5　フォロデシンの薬物動態に及ぼす外因性要因による影響.....32
3.5.1　食事の影響.....32
3.5.2　薬物相互作用－併用薬がフォロデシンの薬物動態に及ぼす影響.....32
3.5.3　薬物相互作用－フォロデシンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響.....32
3.6　薬力学.....33
3.6.1　血漿中 dGuo 濃度.....33
3.6.2　血漿中 PNP 活性.....33
3.6.3　リンパ球中 dGTP 濃度.....34
3.6.4　血清中尿酸値.....34
3.6.5　リンパ球サブセット.....34
3.6.6　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性.....35
3.7　臨床効果と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性.....35
3.8　安全性と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性.....35
3.8.1　QT/QTc 間隔への影響.....35
4　有効性の概括評価.....37
4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略.....37
4.1.1　試験デザイン.....37
4.1.2　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性.....40
4.2　有効性の結果.....41
4.2.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）.....41
4.2.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）.....41
4.3　用法・用量の設定.....43
4.4　有効性の結論.....44
5　安全性の概括評価.....45

5.1　安全性の評価に用いた臨床試験 45
5.2　安全性の評価方法 45
5.3　試験対象集団 46
5.4　試験における曝露状況 46
5.5　安全性の評価結果 46
5.5.1　有害事象の要約 46
5.5.2　比較的よくみられる有害事象 47
5.5.3　死亡 48
5.5.4　重篤な有害事象 49
5.5.5　その他の重要な有害事象 50
5.5.6　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 54
5.5.7　部分集団及び特別な状況下における安全性 55
5.5.8　市販後の経験 57
6　ベネフィットとリスクに関する結論 58
6.1　治療の背景 58
6.1.1　疾患又は症状 58
6.1.2　現行の治療 58
6.2　ベネフィット 59
6.3　リスク 59
6.4　ベネフィット・リスク評価 64
6.5　補遺 66
7　参考文献 67

表目次

表 2.5.1 - 1　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患（WHO 分類第 4 版, 2008 年）
.....11

表 2.5.1 - 2　日本のリンパ系腫瘍に占める成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の疾患別発現割合
.....12

表 2.5.1 - 3　NCCN ガイドライン（Ver.2.2016）における PTCL の治療指針（抜粋）.....14

表 2.5.1 - 4　フォロデシンの開発の経緯（臨床データパッケージに含めた試験）.....18

表 2.5.1 - 5　フォロデシンの開発の経緯（臨床データパッケージに含めなかった試験）.....19

表 2.5.1 - 6　本申請における臨床データパッケージ.....24

表 2.5.3 - 1　健康被験者及び造血器腫瘍患者との反復経口投与後の定常状態での 薬物動態パラメータの比較.....28

表 2.5.3 - 2　日本人及び外国人でのフォロデシン反復投与時定常状態における薬物動態パラメータ.....31

表 2.5.4 - 1　リンパ腫（ATLL，CTCL を除く）の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験）.....38

表 2.5.4 - 2　CTCL の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験）.....38

表 2.5.5 - 1　海外臨床試験における有害事象の要約.....47

表 2.5.5 - 2　海外臨床試験で発現した重篤な副作用（安全性解析対象集団）.....49

表 2.5.5 - 3　リンパ球減少以外の血液毒性（副作用）発現状況（安全性解析対象集団）.....52

図目次

図 2.5.1 - 1　フォロデシンの作用機序 9

図 2.5.1 - 2　日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドラインでの PTCL 治療に関する アルゴリズム 16

略号一覧

記号	日本語	英語
AITL	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic Tcell lymphoma
ALB	アルブミン	Albumin
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ALK	-	Anaplastic lymphoma kinase
ANOVA	分散分析	Analysis of variance
ALT（GPT）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	Alanine aminotransferase (Glutamate pyruvate transaminase)
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	Aspartate aminotransferase (Glutamate oxaloacetate transaminase)
ATL	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	Adult T-cell Leukemia/Lymphoma
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
AUC_{0-24}	時間 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24-hour
AUC_{all}	時間 0 時間から最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last concentration
AUC_{inf}	時間 0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
AUC_{last}	最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve to the last measurable concentration
AUC_{tau}	投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
Caco-2	ヒト結腸がん由来	Caco-2
CCR4	-	CC chemokine receptor 4
CL	全身クリアランス	Total clearance
CL_{CR}	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
CLL	慢性リンパ性白血病	Chronic lymphocytic leukaemia
CL_R	腎クリアランス	Renal clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
C_{min}	血漿中トラフ濃度	Trough plasma concentration
CR	完全寛解	Complete response
CTCL	皮膚 T 細胞性リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
dCK	2’-デオキシシチジンキナーゼ	2’-Doxycytidine kinase
dGDP	2’-デオキグアノシン二リン酸	2’-Deoxyguanosine diphosphate
dGMP	2’-デオキグアノシン一リン酸	2’-Deoxyguanosine monophosphate
dGTP	2’-デオキグアノシン三リン酸	2’-Deoxyguanosine triphosphate

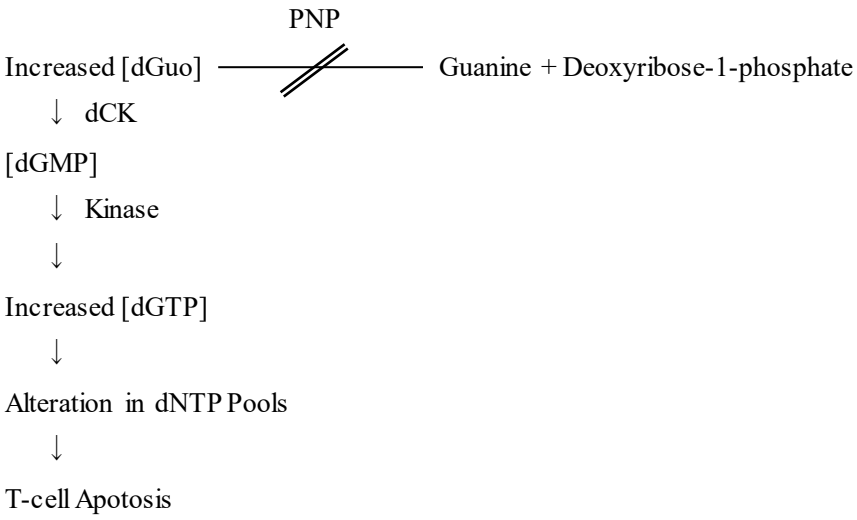
記号	日本語	英語
dGuo	2'-デオキシグアノシン	2'-Deoxyguanosine
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Diffuse large B-cell lymphoma
dNTP	2'-デオキシヌクレオチド	2'-Deoxynucleotide
ECOG PS	-	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
E_{max}	最大効果	Maximum effect
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
F_e	未変化体の投与量に対する尿中排泄率	Percent of dose excreted unchanged in urine
IPI	国際予後指標	International Prognostic Index
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
λz	みかけの消失速度定数	Apparent elimination rate constant
mSWAT	－	Modified Severity Weighted Assessment Tool
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NCCN	－	National Comprehensive Cancer Network
NE	評価不能	Not evaluable
NK	ナチュラルキラー	Natural Killer
ORR	客観的奏効割合	Objective response rate
OS	全生存期間	Overal survival
PFS	無増悪生存期間	Progression free survival
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
PR	部分寛解	Pertial response
PT	基本語	Preferred Term
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
SD	病勢安定	Stable disease
SOC	器官別大分類	System Organ Class
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration
$t_{1/2}$	消失半減期	Apparent elimination half life
TBIL	総ビリルビン	Total bilirubin
TTF	投与持続期間	Time to treatment falure
UMVUE	一様最小分散不偏推定量	Uniformly Minimum Variance Unbiased Estimator
V_Z	分布容積	Volume of distribution
WHO	世界保健機構	World Health Organization

1　製品開発の根拠

1.1　フォロデシンについて

フォロデシンは，新規のプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害剤で，これまでに研究されてきた PNP 阻害剤より 10～100 倍強力な阻害作用を示す（Bantia 2001）。フォロデシンは，動物の実験モデルにおいて PNP をほぼ完全に阻害し，プリン代謝経路の変化を生じさせ，T 細胞抑制作用をもたらした。その作用機序を図 2.5.1 - 1 に示した。

図 2.5.1 - 1　フォロデシンの作用機序



PNP は，デオキシイノシンや 2'-デオキシグアノシン（dGuo）の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している。PNP 欠損症の小児患者で特異的かつ稀な免疫不全が報告されたことにより，免疫系における PNP の重要性が明らかになった。PNP 欠損症の小児患者では，免疫系の T 細胞成分に顕著な機能障害が認められ，これらの患者の 30%では，B 細胞の機能障害も認められている（Markert 1991）。これらの患者では，赤血球中の 2'-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）濃度と血漿及び尿中の dGuo 濃度は増加しており，血漿中の dGuo 濃度は 2～14 µmol/L の範囲であった。通常，dGuo は PNP 活性が高いため，血中ではほぼ検出限界以下である。PNP 欠損症の小児患者の親は PNP 活性が低下しているが（通常の 30%～50%），免疫システムは正常であり，血漿中の dGuo 濃度についても増加が認められていない（Markert 1991）。一方，PNP 欠損症の小児患者では PNP 活性がほぼ完全に失われており（<5%），その結果，血漿中の dGuo の蓄積が生じていた。

dGuo の濃度が細胞内で増加すると，dGuo は 2'-デオキシシチジンキナーゼ（dCK）によって 2'-デオキシグアノシン一リン酸（dGMP）にリン酸化される。その後，dGMP はさらに細胞内のキナーゼの働きによって 2'-デオキシグアノシン二リン酸（dGDP）を経て dGTP に変換される。このように細胞内での dGuo のリン酸化を行う細胞の大部分は T 細胞であり，それは他の細胞と比較

して細胞内のキナーゼ活性が高く，ヌクレオチダーゼ活性が低いことに起因する。この活性比は，特に未成熟 T 細胞で特徴的であった（Kazmers 1981）。PNP 活性が正常の場合は，この活性比はあまり意味を持たないが，PNP 活性が低下したとき，T 細胞内に dGTP が蓄積するため，臨床的に重要となる。dGTP の蓄積は細胞内の 2'-デオキシヌクレオチド（dNTP）プールの変化をもたらし，アポトーシスによって細胞死を生じさせる。

このようにフォロデシンは，選択的に T 細胞を抑制する作用機序を有することから，T 細胞に起因する疾患である T 細胞白血病又は T 細胞リンパ腫に対して有効性を示すことが期待された。なお，dCK 活性が上昇している B 細胞性慢性リンパ球性白血病細胞でもフォロデシンに対する作用が認められることから（第 2.6.2.2.2.4 項），dCK 活性が上昇している B 細胞に起因する悪性腫瘍に対しても有効性を示すことが期待される。

1.2　本申請の適応症（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）について

1.2.1　末梢性 T 細胞リンパ腫の病態及び疫学的側面

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は，成熟した T 細胞／ナチュラルキラー（NK）細胞を起源とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。

PTCL は，病理組織学的には，世界保健機構（WHO）分類第 4 版（Swerdlow 2008）において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」のカテゴリに分類される（表 2.5.1 - 1）。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される疾患の主な臨床所見は，リンパ節病変（節性病変），非リンパ系臓器病変（節外性病変），皮膚病変及び末梢血病変である。

悪性リンパ腫全般に対しては，病理組織学的分類のほか，臨床分類として，悪性度（進行の速さ），活動性及び侵攻性を考慮したいくつかの分類が提唱されている。このうち，5 年以上の生存が期待できるか否かによる臨床分類では，成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍のうち「成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）」のくすぶり型，並びに CTCL に分類される「菌状息肉症」及び「セザリー症候群」が「インドレントリンパ腫（5 年以上の生存が期待できる）」に，「末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-NOS）」，「腸管症関連 T 細胞リンパ腫」，「未分化大細胞型リンパ腫」，「肝脾 T 細胞リンパ腫」，「アグレッシブ NK 細胞白血病」並びに ATL の急性型及びリンパ腫型が「アグレッシブリンパ腫（5 年以内の生存しか期待できない）」に分類される（日本血液学会　2013）。

表 2.5.1 - 1　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患（WHO 分類第 4 版，2008 年）

英語（略号）	日本語
Adult T-cell leukemia/ lymphoma（ATL）	成人 T 細胞白血病／リンパ腫
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖性疾患
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes	皮膚原発末梢 T 細胞リンパ腫，まれな亜型
・Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma	・皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫
・Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	・皮膚原発 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫
・Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma	・皮膚原発 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫
Mycosis fungoides	菌状息肉症
Sezary syndorome	セザリー症候群
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	腸管症関連 T 細胞リンパ腫
Hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified（PTCL-NOS）	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性
T-cell prolymphocytic leukemia	T 細胞前リンパ球白血病
T-cell large granular lymphocytic leukemia	T 細胞大顆粒リンパ球性白血病
Aggressive NK cell leukemia	アグレッシブ NK 細胞白血病
Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells	慢性 NK 細胞増加症
Epstein-Barr virus (EBV) positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood	小児 EBV 陽性 T 細胞リンパ球増殖症
・Systemic EBV+ T-cell lymphoproliferative disease of childhood	・小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖症
・Hydroa vacciniforme-like lymphoma	・種痘様水疱症様リンパ腫

ALK：anaplastic lymphoma kinase（未分化リンパ腫リン酸化酵素）

日本と米国で造血器腫瘍の診断頻度を比較した研究（Chihara 2014）によると，2003～2008 年に診断された悪性リンパ腫に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の割合は，米国で 6.8%であったのに対し，日本では 18.1%と比較的高くなっている。その背景として，ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 の感染により引き起こされる ATL が日本の西南部で多発することが挙げられる。平成 23 年 10 月の患者調査（厚生労働省 2011）によれば，ATL の患者数が約 2000 人，その他の「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の患者数が約 2000 人であった。

日本のリンパ系腫瘍に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の疾患別発現割合を表 2.5.1 - 2 に示す。日本では，ATL に次いで PTCL-NOS，「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」，「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」，及び ALCL の発現割合が高いことが報告されている。

表 2.5.1 - 2　日本のリンパ系腫瘍に占める成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の疾患別発現割合

疾患名	LSGJP　2000	Aoki　2008
成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍　全体	24.92	25.49
成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）	7.45	10.00
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-NOS）	6.67	4.51
節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	2.60	1.55
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	2.35	5.13
未分化大細胞型リンパ腫	1.53	1.99
菌状息肉症／セザリー症候群	1.16	0.49
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖性疾患	0.25	0.09
腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0.25	0.04
慢性 NK 細胞増加症	0.09	-
アグレッシブ NK 細胞白血病	0.09	-
肝脾 T 細胞リンパ腫	0.06	0.04
T 細胞前リンパ球白血病	0.06	-
T 細胞大顆粒リンパ球性白血病	0.06	-
皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0.06	-

PTCL の予後は，一般的に不良である（Savage 2007）。ただし，「ALK 陽性 ALCL」は 5 年生存率が約 80%と，予後が良好であることが知られている（直江 2010）。しかし，本疾患は，比較的若年層に多く発症し，40 歳未満の患者を除外すると 5 年生存率は 70%以下になると報告されている（Savage 2008）。International T-Cell Lymphoma Project として約 1300 例を対象に行われた多国間共同レトロスペクティブ研究によると，PTCL 及び NK/T 細胞リンパ腫について疾患別に調査された 5 年生存率は，ATL で 14%，ATL に次いで日本での発現割合が高いとされている「PTCL-NOS」及び「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」で各 32%，「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」で 42%であり，国際予後指標（IPI）に基づきハイリスクとされた患者での 5 年生存率は，それぞれ 7%，11%，25%，及び 0%であった（Vose 2008）。また，2013 年に報告された海外での疫学調査では，再発又は難治性の PTCL 患者はその予後が悪く，再発又は病勢進行後の 50%全生存期間及び 50%無増悪生存期間はそれぞれ，5.5 ヵ月及び 3.1 ヵ月であり，再発又は病勢進行後に化学療法を受けた患者においても 50%全生存期間及び 50%無増悪生存期間が劇的に延長することがなかった（50%全生存期間及び 50%無増悪生存期間はそれぞれ，6.5 ヵ月及び 3.7 ヵ月）と報告されている（Mak 2013）。

1.2.2　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療の現状と問題点

PTCL の治療については，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による非ホジキンリンパ腫の治療ガイドライン（NCCN 2016）が広く用いられている。なお，国内では日本血液学会より造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版（日本血液学会 2013）が提供されている。

NCCN のガイドライン（NCCN 2016）では，「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の中で比較的発症頻度が高く，アグレッシブリンパ腫に分類される PTCL-NOS,「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」，ALCL 及び「腸管症関連 T 細胞リンパ腫」を PTCL として包括的に治療指針が示されている。ま

た，PTCL の中で「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」については，別途治療指針が示されている。一方，ATL 並びに一般的に CTCL に分類される「菌状息肉症／セザリー症候群」及び「原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖性疾患」については，PTCL とは区別して治療指針が示されている。NCCN ガイドラインにおける PTCL に対する治療指針を表 2.5.1 - 3 に示す。

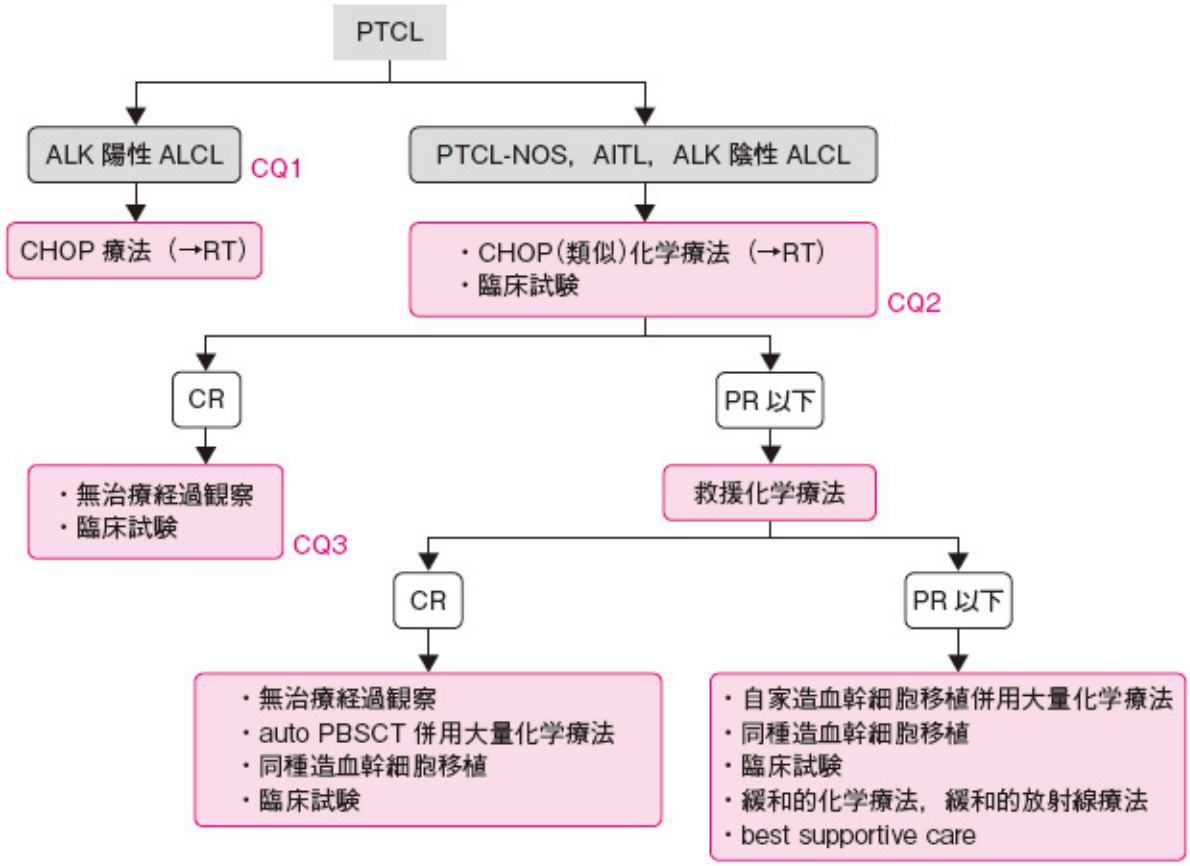
表 2.5.1 - 3　NCCN ガイドライン（Ver.2.2016）における PTCL の治療指針（抜粋）

疾患名		第一選択治療	地固め療法	第二選択治療	地固め療法
PTCL-NOS 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL） 未分化大細胞型リンパ腫（ALCL），ALK 陰性 腸管症関連T 細胞リンパ腫		臨床試験 多剤併用化学療法 ± 放射線療法 推奨化学療法：CHOEP，CHOP-14，CHOP-21，Dose-adjusted EPOCH 代替化学療法: CHOP followed by IVE alternating with intermediate-dose methotrexate（腸管症関連T 細胞リンパ腫のみで検討されたレジメン），Hyper CVAD alternating with high-dose methotrexate and cytarabine	第一選択治療が CR 臨床試験 造血幹細胞移植併用大量化学療法 経過観察	移植移行希望患者 臨床試験（推奨） 単独レジメン: Belinostat, ブレンツキシマブ ベドチン（CD30 陽性全身性 PTCL），プララトレキサート，ロミデプシン 多剤併用レジメン：DHAP，ESHAP， GDP，GemOx， ICE 代替化学療法: 単独レジメン（ベンダムスチン，ゲムシタビン，レナリドミド），多剤併用レジメン（GVD） 移植を望まない患者 臨床試験（推奨） 単独レジメン: Belinostat, ブレンツキシマブ ベドチン（CD30 陽性全身性 PTCL），プララトレキサート，ロミデプシン 代替化学療法: アレムツズマブ，ベンダムスチン，ボルテゾミブ，ゲムシタビン，レナリドミド， 放射線療法	第二選択治療が PR 以上 臨床試験 同種幹細胞移植（骨髄非破壊的又は破壊的） 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
ALCL， ALK 陽性		多剤併用化学療法 ± （Stage I 又は II のみ）放射線療法 推奨化学療法： CHOP-21 CHOEP	−		
節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	Stage I 及び II の鼻型	化学療法不適合患者 臨床試験又は放射線単独療法 化学療法適合患者 臨床試験 化学療法と放射線療法の併用 化学療法後，放射線療法 化学療法サンドイッチ療法	−	第一選択治療で CR 又は PR（生検陰性） 経過観察 第一選択治療で PR（生検陽性）又は抵抗性 臨床試験，二次化学療法後造血幹細胞移植（適合例），緩和ケア	−
	Stage IV の鼻型 Stage I～IV の鼻外型	臨床試験 化学療法と放射線療法の併用 Pegaspargase based 併用化学療法±放射線療法		第一選択治療で CR 又は PR（生検陰性） 経過観察 第一選択治療で PR（生検陽性）又は抵抗性 臨床試験，二次化学療法後造血幹細胞移植（適合例），緩和ケア	

CR：完全寛解，PR：部分寛解
多剤併用化学療法は以下のとおり。
CHOEP：シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，エトポシド，プレドニゾン
CHOP：シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン
DHAP：デキサメタゾン，シスプラチン，シタラビン
EPOCH：エトポシド，プレドニゾン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン
ESHAP：エトポシド，メチルプレドニゾロン，シタラビン，シスプラチン
GemOx：ゲムシタビン，オキサリプラチン
GVD：ゲムシタビン，vinorelbine，liposomal doxorubicin
Hyper CVAD：シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン，デキサメタゾン
ICE：イホスファミド，カルボプラチン，エトポシド
IVE：イホスファミド，エトポシド，エピルビシン

NCCN ガイドラインによる PTCL の第一選択治療及び第二選択治療は，「ALK 陽性 ALCL」を除いて，いずれも臨床試験が最も推奨されており，標準療法は確立していない。この背景として，PTCL は欧米では比較的頻度が低い悪性リンパ腫であることから，ランダム化比較試験が成立しにくく，臨床試験に基づく PTCL に対する治療エビデンスが蓄積されていないことが挙げられる（Foss 2011）。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでも，同様に「ALK 陽性 ALCL」に対しては CHOP 療法が推奨されているものの，PTCL-NOS，「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」及び「ALK 陰性 ALCL」に対する標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験が推奨されている（日本血液学会 2013，図 2.5.1 - 2）。

図 2.5.1 - 2　　日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドラインでの PTCL 治療に関するアルゴリズム



CHOP 療法等のアントラサイクリン系の薬剤（ドキソルビシン等）を含む多剤化学療法レジメンは，リツキサンが登場する以前は，アグレッシブリンパ腫の 80%を占める「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）」に対する標準療法であったことから，同じアグレッシブリンパ腫に分類される PTCL にも適用されてきたという経緯がある。しかし，レトロスペクティブな研究により，「ALCL」を除く全 PTCL の予後が DLBCL より不良であることが指摘された（Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1997）。CHOP 療法等に関する別のレトロスペクティブな解析によれば，主な PTCL に対し CHOP 療法等を施行した際の 5 年生存率は 20%～50%と報告されている

（Vose 2008）。特に IPI が 2（低中間リスク）以上の患者に対しては，アントラサイクリン系薬剤を含む既存のレジメンの生存への寄与はみられず，新規治療の対象とすべきとされている（Schmitz 2010）。なお，CHOP 療法等が施行された患者集団のうち，「ALK 陽性 ALCL」例の予後が特に良好であった（Savage 2008）ことから，「ALK 陽性 ALCL」に対しては CHOP 療法が推奨されている。

NCCN のガイドラインでは，第二選択治療で臨床試験に次いで推奨される治療として，Belinostat，ブレンツキシマブ ベドチン，プララトレキサート，ロミデプシンといった新規薬剤での単独療法が挙げられている。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，初回治療で部分寛解（PR）以下の患者については，治療選択に関するエビデンスは乏しいとされている（日本血液学会 2013）。NCCN ガイドラインに挙げられている新規薬剤は，日本国内ではブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性の「ALCL」に対する適応を取得している以外は，いずれも未承認又は PTCL の適応を取得していない。なお，NCCN ガイドラインには掲載されていないが，日本では，新規薬剤である抗 CC chemokine receptor 4（CCR4）抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL に対する承認を取得している。モガムリズマブの臨床試験において，前治療に奏効した再発・再燃例での奏効率は 35.1%と報告されている（ポテリジオ®点滴静注 20mg インタビューフォーム 2015）。PTCL における CCR4 の陽性率は 35%～65%と報告されており（Ishida 2004），残る 35%～65%の CCR4 陰性患者はモガムリズマブによる治療の対象外である。さらに，CD30 陽性 ALCL についても，CHOP 療法等の第一選択治療や第二選択治療の選択肢のひとつであるブレンツキシマブ ベドチンによる奏効率は他の病型と比較して良好であるものの，再発した場合の治療選択肢は限られている。

また，幹細胞移植については，第一選択治療及び第二選択治療に反応した患者での地固め療法として挙げられているが，「ALK 陽性 ALCL」を除く PTCL に対する CHOEP 療法後に自家幹細胞移植を施行した際の 5 年生存率は，51%と報告されており（Yared 2013），PTCL の治療における幹細胞移植の位置づけは今後の検討が待たれるところである。

以上に述べたとおり，既存の治療の有効性は十分ではなく，特に国内では第二選択治療として海外で使用されている新規薬剤が未承認又は PTCL に対する適応を取得していないため，PTCL 治療の選択肢は限られている。また，現行の治療法は注射剤による治療が中心であるため，持続点滴による身体的拘束が長期間に及ぶこと，静脈内投与であるため入院や頻回の通院が必要となることなど，患者に身体的・精神的負担だけでなく，経済的な負担をももたらしている。そのため，特に再発又は難治性の PTCL 患者にとって有効かつより安全性及び利便性の高い治療薬の開発が医療現場より強く求められている。

1.2.3　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした開発の経緯

国内及び海外におけるフォロデシンの開発の経緯について，概略を表 2.5.1 - 4 に示す。また，本申請の臨床データパッケージに含めなかったフォロデシン（注射用製剤又は経口製剤）の臨床試験の概略を参考として表 2.5.1 - 5 に示す。

表 2.5.1 - 4　フォロデシンの開発の経緯（臨床データパッケージに含めた試験）

試験番号	臨床試験報告書の項番号	試験の概要	実施期間
経口製剤を用いた海外臨床試験（20[redacted]年[redacted]月～）			
＜健康被験者での検討＞			
BCX1777-Hio-05-107	5.3.1.1.1	食事の影響	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
BCX1777-111	5.3.1.2.1	[redacted]製剤及び[redacted]製剤の生物学的同等性	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
BCX1777-116	5.3.4.1.1	注射用製剤と同等の曝露量が得られる経口投与レジメンの検討（反復投与）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
＜患者での検討＞			
BCX1777-105	5.3.4.2.1	CTCL 患者での第 I/II 相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
BCX1777-204	5.3.5.4.2	CLL 患者（フルダラビン既治療例）での第 II 相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
BCX1777-203	5.3.5.4.1	CTCL 患者での第 II 相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
BCX1777-210	5.3.5.4.3	CLL 患者での第 II 相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
＜特別な患者集団での検討＞			
BCX1777-112	5.3.3.3.1	腎機能障害による薬物動態及び安全性への影響の検討	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
経口製剤を用いた国内臨床試験（2009 年 1 月～）			
BCX1777-J01	5.3.3.2.1	T/NK 細胞腫瘍患者での第 I 相試験	2009 年 1 月～2013 年 7 月
FDS-J02	5.3.5.2.1	PTCL 患者での第 I/II 相試験	2013 年 1 月～継続中
＜治験相談＞			
医薬品[redacted]相談			20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]相談			20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.5.1 - 5　フォロデシンの開発の経緯（臨床データパッケージに含めなかった試験）

試験番号	試験の概要	実施期間
注射用製剤及び経口製剤を用いた海外臨床試験（20[redacted] 年[redacted] 月～）		
＜患者での第 I 相試験＞		
BC-01-02	侵攻性 T 細胞性悪性腫瘍患者での第 I/II 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
1777BC-101	難治性 T 細胞性及び非 T 細胞性悪性腫瘍患者での第 I 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
1777BC-102	難治性造血器悪性腫瘍患者での第 I 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
1777BC-103	難治性 CTCL 患者での第 I/II 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
BCX1777-106	前駆 B リンパ芽球性白血病／リンパ腫患者での第 I/II 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
BCX1777-108	前駆 T 細胞又は B 細胞リンパ芽球性白血病又は T 細胞非ホジキンリンパ腫の小児患者での第 I/II 相薬物動態試験（静注及び経口）	20[redacted] 年[redacted] 月
＜健康被験者での第 I 相試験＞		
BCX1777-115	バイオアベイラビリティ試験（経口）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
＜第 II/III 相試験＞		
BCX1777-201	前駆 T リンパ芽球性白血病／リンパ腫患者での第 II 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
BCX1777-202	2 レジメン以上の前治療が無効であった再発性又は難治性前駆リンパ芽球性白血病／リンパ腫患者での後期第 II 相試験（静注）	20[redacted] 年[redacted] 月

1.2.3.1　海外における開発の経緯

海外でのフォロデシンの臨床試験は，米国の BioCryst Pharmaceuticals 社により 20[redacted] 年に開始された。BioCryst Pharmaceuticals 社は，20[redacted] 年に英国の Mundipharma 社とライセンス契約を締結した。その後，20[redacted] 年に両社間のライセンス契約を変更し，BioCryst 社は，癌領域における全世界でのフォロデシンの開発権及び販売権を Mundipharma 社に供与した。

フォロデシンは，2004 年に米国食品医薬品局（FDA）より T 細胞非ホジキンリンパ腫（CTCL を含む），慢性リンパ性白血病（CLL）及び関連する白血病［T 細胞前リンパ球性白血病，成人 T 細胞白血病（ATL），及び有毛細胞白血病を含む］，並びに B 細胞性急性リンパ性白血病に対して，オーファンドラッグに指定された。また，欧州では欧州委員会により ATL 治療（EU/3/06/421），CTCL 治療（EU/3/06/428）及び CLL 治療（EU/3/10/780）に対するオーファンドラッグとして，それぞれ 2006 年 12 月 18 日，2007 年 1 月 29 日及び 2010 年 9 月 20 日に指定された。

海外での臨床試験は，フォロデシンの注射用製剤を用いて，再発又は難治性の T 細胞腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（BC-01-02 試験）より 20[redacted] 年[redacted] 月に開始された。その後，経口製剤（カプセル剤）が開発され，難治性の CTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（BCX1777-105 試験）が 20[redacted] 年[redacted] 月より実施された。続いて CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）が 20[redacted] 年[redacted] 月より実施され，200 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が検討された。BCX1777-203 試験において，客観的奏効がみられた被験者は，有効性の主解析の対象とした 101 例中 11 例（11%）にとどまり，客観的奏効割合（ORR）の両側 95%信頼区間の下限値が 15%を下回ったことから，フォロデシンの 200 mg 1 日 1 回投与は CTCL に対して有効であると結論できなかった。

CTCL 以外の疾患では，20[redacted] 年[redacted] 月よりフルダラビン既治療の CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験），20[redacted] 年[redacted] 月より前治療無効又は未治療の CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）試験が実施された。BCX1777-204 試験では，フォロデシン 200 mg が 1

日 1 回投与されたが有効性評価対象の 8 例に奏効はみられず，BCX1777-210 試験でも，フォロデシン 200 mg を 1 日 2 回投与された被験者で，主要評価項目として定義した「6 サイクル以内の奏効割合（22%）」の 95%信頼区間［7%～44%］の下限値が閾値奏効割合である 35%を下回ったことから, CLL に対するフォロデシンの有効性は限定的であると結論された。これらの試験結果より，CLL を対象とする場合, カプセル剤 200 mg の 1 日 1 回経口投与では曝露量が不十分であることが示唆された。

経口製剤の曝露量については，健康被験者を対象とした第 I 相試験である BCX1777-Hio-05-107 試験にて 20[redacted] 年 [redacted] 月より検討され，300 mg の単回経口投与時の曝露量は，40 mg/m^2 の単回静注時の曝露量に比べ有意に低いという結果が得られた。一方，注射用製剤を悪性腫瘍患者に静注した 3 つの臨床試験（1777BC-101 試験，1777BC-102 試験，1777BC-103 試験）において，フォロデシン 40 mg/m^2 の投与で病勢安定（SD）及び PR が認められた。これを踏まえ，注射用製剤の 40 mg/m^2 と同等の曝露が得られる経口製剤での投与レジメンを検討するため，健康被験者を対象とした BCX1777-116 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月より実施された。反復投与での検討の結果，300 mg 1 日 2 回経口投与及び 800 mg 1 日 1 回経口投与のレジメンで，$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値が静脈内投与のレジメンと同等であった。400 mg 1 日 1 回経口投与のレジメンで, 静脈内投与レジメンと同等の C_{min} に達した。

なお，フォロデシンの開発段階では，[redacted]製剤及び[redacted]製剤の 2 種類の経口製剤が検討されており，両製剤の生物学的同等性は健康被験者を対象として 20[redacted] 年 [redacted] 月より実施された BCX1777-111 試験で確認された。

そのほか，フォロデシンの薬物動態及び安全性に対する腎機能障害の影響を検討するため，腎機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした BCX1777-112 試験が 20[redacted] 年 [redacted] 月より実施された。

海外で実施された臨床試験のうち，フォロデシンの経口投与が検討された試験を，本申請の参考資料として臨床データパッケージに含めた。

1.2.3.2　　国内における開発の経緯

フォロデシンの国内での臨床開発は，ムンディファーマ株式会社が実施した。

フォロデシンは，2008 年 6 月 6 日にオーファンドラッグ指定（再発又は難治性の PTCL，ATL，CTCL，及び 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に対する）を受けた。

フォロデシンの作用機序，及び海外で実施された再発又は難治性 T 細胞性腫瘍を対象とした第 I 相試験の結果から，フォロデシンは再発又は難治性の T 細胞腫瘍に対して忍容性と効果が期待できると考えた。さらに，免疫学的な表面抗原や機能について T 細胞と関連が深い NK 細胞腫瘍も含め，国内最初の臨床試験として，再発又は難治性 T 細胞／NK 細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）を計画した。なお，国内第 I 相試験では，治験の主目的である安全性評価を適切に行うため，他の T 細胞腫瘍と比較して進行の程度が速い，進行性のリンパ腫／白血病である T 前駆細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫は除外することとした。

2009 年より国内第 I 相試験を開始し，2010 年 1 月までに全被験者の登録を終え，フォロデシン 300 mg/日までの忍容性に問題がないことが確認された。これを受け，次相の臨床試験として，再

発又は難治性の PTCL を対象とした FDS-J02 試験を計画し，この試験計画及び臨床データパッケージの妥当性について，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談を実施した（記録は第 1.13.2 項に添付）。本相談における PMDA の助言を以下にまとめた。

【医薬品[redacted]相談における助言】

1) 安全性の観点から，フォロデシンのカプセル剤を用いた FDS-J02 試験の第 I 相部分の開始用量を 300 mg 1 日 2 回投与と設定することは可能と考える。[redacted]がある。

2) [redacted]と考える。

3) [redacted]と考える。[redacted]と考える。[redacted]

4) [redacted]と考える。[redacted]

5) [redacted]

[redacted]と考える。

6) [redacted]と考える。

これらの助言を受け，FDS-J02 試験の試験計画を見直し，CTCL を含めない PTCL を対象とした試験として 2013 年 1 月より国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）を開始した。

国内第 I/II 相試験での用法・用量は，海外での BCX1777-116 試験の結果をもとに，注射用製剤 40 mg/m^2 投与時と同等の曝露が得られる 300 mg 1 日 2 回投与を選択した。第 I 相部分は，国内の被験者に対して 600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）を初めて投与することになるため，最初の 3 例での用量制限毒性（DLT）の発現状況によって被験者を 3 例まで追加して第 II 相部分への移行の可否を判断するデザインとした。第 II 相部分は Simon の 2 段階デザインを採用し，最初の 22 例（有効性評価対象例）が治験薬投与開始から 57 日目までの治験手順を完了した時点で中間解析を実施することとした。中間解析で無益性が示されなかった場合は治験を継続し，有効性評価対象例として 43 例を目標に被験者を登録することとした。また，対象とする疾患については，WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを PTCL と定義して組み入れることとした。

- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
- 腸管症関連 T 細胞リンパ腫
- 肝脾 T 細胞リンパ腫
- 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
- PTCL-NOS
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
- 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性
- 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性
- 形質転換菌状息肉症*

*国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の治験実施計画書では，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。

国内第 I/II 相試験の第 I 相部分において，最初の 3 例で DLT は発現しなかったため，当初の計画どおり 600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）の用量で第 II 相部分を開始した。中間解析時点で，画像評価委員会による奏効例は 22 例中 5 例であったことから，治験を継続することとした。

全有効性評価対象 41 例が治験薬投与開始から 24 週までの治験手順を終えた時点でのカットオフデータに基づく主要解析で，画像評価委員会の評価に基づく ORR の点推定値（一様最小分散不偏推定量，UMVUE）は 22.5%（9/41 例）［90%信頼区間：12.0%～35.3%］であり，2 項検定によ

り，フォロデシンの真の奏効割合が閾値奏効割合である 10%を下回るという帰無仮説が棄却されたことから，フォロデシンの再発又は難治性 PTCL に対する有効性が示された。

また，安全性の面ではフォロデシンの作用機序からリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症やエプスタイン・バーウイルスの再活性化が関与する B 細胞リンパ腫が懸念される点ではあるが，初回化学療法後に再発又は抵抗性を示した患者では，現時点での標準的な治療はほとんどなく，新たな治療選択肢が望まれている。以上を考慮すると，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとでこれらのリスクの発現を注意深く観察しながら本剤による治療を実施することは意義があるものと考える。

以上より，再発又は難治性の PTCL 患者に対し，フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回連日投与したときのベネフィットはリスクを上回ると考えた。

国内第 I/II 相試験で示された結果より，再発又は難治性 PTCL 患者に対するフォロデシンの投与は，ベネフィットがリスクを上回ると考えられ，さらに本項，第 1.2.2 章で述べたとおり，PTCL に対する治療の選択肢は限られており，またフォロデシンは経口投与剤であるという利便性を考慮すると，フォロデシンの臨床現場における有用性は高いと考えられる。

以上より，再発又は難治性の PTCL に対するフォロデシンの承認申請を行うこととした。[redacted]相談は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施し，本申請について了承された。

1.3　臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1 - 6 に示した。

表 2.5.1 - 6　　本申請における臨床データパッケージ

試験の相 試験番号	実施 地域	試験の課題	資料区分				臨床試験報告書の項番号
			生物薬剤学	薬物動態	有効性	安全性	
第 I 相 BCX1777-J01	国内	再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象としたフォロデシン（経口）の非盲検，用量漸増，第 I 相試験		○	○	○	5.3.3.2.1
第 I/II 相 FDS-J02	国内	日本人再発・難治性 PTCL 患者を対象としたフォロデシンの第 I/II 相臨床試験		○	○	○	5.3.5.2.1
第 I 相 BCX1777-Hio-05-107	海外	健康被験者を対象にフォロデシン経口投与及び静注時のバイオアベイラビリティ及び食事の影響（探索的検討）を検討する無作為化，3 期クロスオーバー試験	△				5.3.1.1.1
第 I 相 BCX1777-111	海外	健康被験者を対象にフォロデシン（経口）カプセル[redacted]製剤と[redacted]製剤の生物学的同等性を検討する非盲検，無作為化，単回投与，クロスオーバー第 I 相試験	△				5.3.1.2.1
第 I 相 BCX1777-112	海外	腎機能障害を有する被験者を対象にフォロデシン（経口）の安全性及び薬物動態を検討する非盲検，多施設共同，第 I 相試験		△			5.3.3.3.1
第 I 相 BCX1777-116	海外	健康被験者を対象にフォロデシンを静注及び経口投与後の用量比例性及び定常状態での薬物動態を検討する非盲検，無作為化，反復投与，第 I 相コホート試験		△			5.3.4.1.1
第 I/II 相 BCX1777-105	海外	難治性 CTCL 患者を対象にフォロデシン（経口）の安全性及び薬物動態を検討する非盲検，多施設共同，第 I/II 相反復投与試験		△			5.3.4.2.1
第 II 相 BCX1777-203	海外	CTCL 患者を対象としたフォロデシン単独療法の第 II 相試験				△	5.3.5.4.1
第 II 相 BCX1777-204	海外	フルダラビン既治療の進行 CLL 患者を対象としたフォロデシンの第 II 相試験				△	5.3.5.4.2
第 II 相 BCX1777-210	海外	進行 CLL 患者を対象としたフォロデシンの第 II 相試験				△	5.3.5.4.3

○：評価資料，△：参考資料

本申請における適応症で実施した国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）を，有効性，安全性及び薬物動態の評価資料とした。また，国内での評価例数が限られていることから，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）についても評価資料に含めることとした。海外での臨床試験は，検討された用法・用量及び対象疾患が本申請における用法・用量及び適応症と異なることから，評価資料とした国内臨床試験 2 試験のデータをサポートする安全性及び薬物動態，並びに生物薬剤学の参考資料とした。

なお，臨床データパッケージに含まれるすべての臨床試験は GCP を遵守して実施されたものである。

2　生物薬剤学に関する概括評価

BCX1777-116 試験では，フォロデシンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。BCX1777-Hio-05-107 試験では，フォロデシンの食事の影響を評価した。また，BCX1777-111 試験では[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルと[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの生物学的同等性を評価した。

2.1　絶対的バイオアベイラビリティ

絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 1 日 1 回投与で 9.46%～12.3%（平均値）及び 1 日 2 回投与で 13.0%～16.3%（平均値）であった（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。

2.2　食事の影響

フォロデシンカプセル 300 mg を絶食下及び食後経口投与したとき，食後投与では絶食下投与に比べて最高血漿中濃度（C_{max}）及び時間 0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 13%及び 18%増加したが，PNP 活性の推移は各投与間で類似しており，フォロデシンの曝露量との関連性は示されなかった（BCX1777-Hio-05-107 試験；第 5.3.1.1.1 項）。食後に服用することにより，本剤の曝露量が増大する傾向がみられたが，母集団薬物動態解析では，食事はフォロデシンの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

2.3　生物学的同等性

フォロデシンカプセルの製造工程では当初，[redacted]法を用いており，初期の臨床試験用ロットは当該製造方法で製造していた。しかしながら，[redacted]法では原薬の物理的特性（[redacted]，[redacted]）におけるロット間のばらつきにより，カプセル充填時に内容物の充填量のばらつきが認められた。そのため，フォロデシン塩酸塩[redacted]法による製造工程を開発し，国内の臨床試験用ロットは当該製造方法で製造した。

[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル（対照製剤）と[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル（試験製剤）の生物学的同等性を評価した。フォロデシンカプセル 200 mg を投与したとき，主要な薬物動態パラメータである C_{max}，最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及び時間 0 から 72 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}72}$）の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容基準である 80.00%～125.00%の範囲内であったことから，生物学的同等性が示された（BCX1777-111 試験；第 5.3.1.2.1 項）。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬物動態／薬力学試験では，日本人での臨床試験として T 細胞性悪性腫瘍患者を対象に 2 つの試験を実施した。T/NK 細胞腫瘍患者を対象にした BCX1777-J01 試験では，1 日 1 回連日経口投与時の薬物動態及び薬力学を検討し，血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性を検討した。PTCL 患者を対象にした FDS-J02 試験では，1 日 2 回連日経口投与時の薬物動態及び薬力学と臨床効果との関連性を検討した。

外国人での臨床試験として，健康被験者を対象にした BCX1777-116 試験では，40 mg/m^2 静脈内投与時と同等の全身曝露が得られる経口投与レジメンの決定を主要目的に，1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態及び薬力学を検討した。また，CLL 患者を対象にした BCX1777-210 試験では，1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態及び薬力学と臨床効果との関連性を検討した。さらに，腎機能障害を有する被験者を対象とした BCX1777-112 試験では，単回経口投与時の薬物動態に対する腎機能障害による影響の検討を主要目的に，薬物動態及び薬力学を検討した。

3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト血漿タンパク結合率は 0.2%～32%と低かった（00-BIOC.P01R2 試験；第 4.2.2.2.2 項）。

Caco-2 単層膜細胞を用いた膜透過性試験では，フォロデシンの頂端膜側から基底膜側への膜透過性は 0.32×10^{-6} cm/s であり，マンニトール（1.31×10^{-6} cm/s）よりも低かったことから，フォロデシンの低い膜透過性が示唆された。また，輸送比は 1.4～3.3 であり，P-gp 阻害剤存在下でも輸送比に変化がみられなかったことから，フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低いと考えられた（6425-128 試験；第 4.2.2.2.1 項及び 00-BIOC.P01R2；第 4.2.2.2.2 項）。さらに，フォロデシンは 5 µmol/L まで P-gp を阻害しなかった（試験番号 6425-128；第 4.2.2.2.1 項）。フォロデシンはヒト肝ミクロソーム中で安定であり，10 µmol/L で CYP2A6 を約 26%阻害したが，検討したその他の CYP を阻害しなかった。また，CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用も示さなかった（試験番号 6BIOCP18；第 4.2.2.6.1 項及び 6BIOCP17R1；第 4.2.2.6.2 項）。

3.2　薬物動態プロファイル

3.2.1　健康被験者におけるフォロデシンの薬物動態

外国人健康被験者を対象にした 200～400 mg 1 日 2 回及び 400～800 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与では，血漿中フォロデシン濃度はいずれも 5 日目までに定常状態に達した（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。時間 0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）及び C_{max} は，1 日 1 回及び 1 日 2 回のいずれの経口投与においても投与量の増加に伴って増大したが，増加は 1 回投与量 400 mg 以上では投与量比より小さかった。300 及び 400 mg 1 日 2 回投与と 600 及び 800 mg 1 日 1 回投与との比較では，C_{max} はいずれの投与量においても 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で類似していたが，$AUC_{0\text{-}24}$ はいずれの投与量においても 1 日 2 回投与で 1.4 倍大きかった。

絶対的バイオアベイラビリティは1日1回投与で9.46%～12.3%（平均値）及び1日2回投与で13.0%～16.3%（平均値）であった

3.2.2　造血器腫瘍患者におけるフォロデシンの薬物動態

3.2.2.1　日本人患者を対象とした試験

T/NK 細胞腫瘍患者を対象にした 100～300 mg での 1 日 1 回反復経口投与では，初回投与後の血漿中フォロデシン濃度は，いずれの投与量でも投与 4 時間後に C_{max} を示した（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項）。トラフ濃度は，投与開始翌日には定常状態に達した。また，C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC_{tau}］）には 100～300 mg の投与量範囲で用量比例性が示唆された。初回投与後の 24 時間尿中排泄率（平均値）は 100～300 mg の投与量範囲で，投与量の 5%～8%であり，投与量による違いは認められなかった。PTCL 患者を対象にした 1 日 2 回反復経口投与では，投与 1 日目及び投与 15 日目ともに初回投与後の血漿中フォロデシン濃度は投与後 4 時間まで経時的に上昇し，その後は緩やかに減少した（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。トラフ値（平均値）は，459.7 ng/mL（投与 3 日目）～540.4 ng/mL（投与 15 日目）の範囲で推移し，ほぼ同レベルを維持した。初回投与後の 0～24 時間までの尿中未変化体排泄率（Fe）は投与量の約 9%（平均値）であった。

3.2.2.1.1　外国人患者を対象とした試験

CLL 患者を対象にした 1 日 2 回反復経口投与での投与 0 日目，投与 7 日目及び投与 28 日目に測定したフォロデシンの平均血漿中トラフ濃度は，臨床効果を示した被験者と示さなかった被験者で類似していた（BCX1777-210 試験；第 5.3.5.4.3 項）。

3.2.3　健康被験者と造血器腫瘍患者間でのフォロデシンに対する曝露の比較

健康被験者と造血器腫瘍患者でのフォロデシン曝露量の比較検討では，外国人健康被験者を対象とした試験及び日本人 PTCL 患者を対象とした試験での 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与後の定常状態の薬物動態パラメータを用いた。薬物動態パラメータを表 2.5.3 - 1 に示す。

外国人健康被験者を対象にした 1 日 2 回反復経口投与後の定常状態での C_{max} 及び AUC_{tau}（いずれも平均値）は，682 ng/mL 及び 5850 ng· h/mL であった。日本人 PTCL 患者では 699 ng/mL 及び 6520 ng· h/mL であり，健康被験者と造血器腫瘍患者で曝露に大きな差はないと考えられた。

表 2.5.3 - 1　健康被験者及び造血器腫瘍患者との反復経口投与後の定常状態での薬物動態パラメータの比較

被験者	投与量 (mg/body/回)	薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{tau} [b] (ng· h/mL)
健康被験者 BCX1777-116 試験 [1)]	300, BID (n= 16)	682 ± 269	3.5 (2.0, 4.5)	5850 ± 2290
PTCL 患者 FDS-J02 試験 [2)]	300, BID (n=7)	699 ± 157	4.0 (2.0, 6.0)	6520 ± 1660

a：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
b：AUC_{0-12}
1) 反復経口投与 7 日目の薬物動態パラメータ，引用元： BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 14.4.1.2.2，BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）Pharmacokinetic Report　Table 9
2) 反復投与 15 日目の薬物動態パラメータ，引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5-1
BID：1 日 2 回投与

3.3　吸収，分布，代謝，排泄

3.3.1　吸収

非臨床薬物動態試験の Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から，フォロデシンの低い膜透過性が示唆された。また，フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低く，フォロデシンの経口吸収に P-gp の関与はないと考えられた（6425-128 試験；第 4.2.2.2.1 項及び 00-BIOC.P01R2 試験；第 4.2.2.2.2 項）。

フォロデシン塩酸塩を経口投与後の吸収は緩やかで，300 mg 投与時の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}，中央値）は投与後 4.0 時間に認められ，ばらつきはみられなかった（BCX1777-Hio-05-107 試験；第 5.3.1.1.1 項，BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項及び FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。

単回経口投与時のフォロデシンの曝露量には，100～300 mg の範囲で用量比例性が示された。また，C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は AUC_{tau}）は 1 日目と比較して 15 日目で大きかったが，投与量が増加しても，1 日目と 15 日目の差が大きくなる傾向は認められなかった（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項）。外国人健康被験者に 200～400 mg 1 日 2 回と 400～800 mg 1 日 1 回反復経口投与ともに，曝露量は投与量の増加に伴って増大したが，1 回投与量 400 mg 以上での増加の割合は投与量の増加比より小さかった。また，血漿中フォロデシン濃度はいずれの用法（200～400 mg 1 日 2 回又は 400～800 mg 1 日 1 回）でも 5 日目以前に定常状態に達し，AUC_{0-24} はいずれの用量においても 1 日 2 回投与で 1 日 1 回投与より大きかった（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。

日本人患者及び外国人健康被験者に反復経口投与後の薬物動態パラメータを表 2.5.3 - 2 に示す。300 mg 反復経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24}（いずれも平均値）は，それぞれ 422～699 ng/mL 及び 5587～6520 ng･hr/mL で，変動係数は 11.8%～39.4%と比較的小さなばらつきであった（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項，FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項及び BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。

また，300 mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24}（いずれも平均値）は 1 日 1 回投与で 422 ng/mL 及び 5587 ng･hr/mL，1 日 2 回投与で 682～699 ng/mL 及び 5850～6520 ng･hr/mL であった。（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項，BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項及び FDS-J02 試験：第 5.3.5.2.1 項）。

健康被験者に 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与後の変動指数（定常状態での C_{max} と C_{min} の比）は，1 日 1 回経口投与レジメンに比べ 1 日 2 回経口投与レジメンで大幅に小さく，1 日 2 回経口投与レジメンは，ピーク－トラフ変動のコントロールに優れていた（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。

以上のように，経口投与時のフォロデシンの薬物動態は，100～300 mg の範囲で線形性を示し，個体差は比較的小さく，反復投与による明らかな蓄積性もみられなかった。

3.3.2　分布

健康被験者に 40 mg/m^2 静脈内投与時の分布容積（Vz）（240 L：第 2.7.1.2.1.2 項）は体内総水分量（体重 60 kg で約 36 L）よりも非常に大きく，広範な組織内分布が示唆された。

フォロデシンのヒト血漿タンパク結合率は 0.2%～32%と低かった（00-BIOC.P01R2 試験；第 4.2.2.2.2 項）。

3.3.3　代謝

ヒト肝ミクロソームを用いたフォロデシンの代謝安定性試験での 60 分間インキュベート後の残存率は 98%であり，フォロデシンはミクロソーム中で安定であった（試験番号 00-BIOC.P01R2；第 4.2.2.2.2 項）。また，ラット及びサルでの単回経口及び単回静脈内投与後の血漿中には代謝物は検出されず（WIL-196049 試験；第 4.2.2.2.4 項及び WIL-196050 試験；第 4.2.2.2.6 項），フォロデシンは肝での CYP 代謝を受けないと考えられた。

3.3.4　排泄

日本人 T/NK 患者に単回経口投与後の未変化体の 24 時間尿中排泄率は 100～300 mg で投与量の 5%～8%（平均値），腎クリアランスは 3221～3719 mL/h（平均値）であり，いずれも投与量による違いは認められなかった（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項）。また，日本人 PTCL 患者に 1 日 2 回連日投与した時の未変化体の初回投与後 24 時間までの Fe は約 9%（平均値）であった（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。単回静脈内投与後のクリアランス（6312 mL/h，平均値；第 2.7.1.2.1.2 項）はクレアチニンクリアランス（80～120 mL/min）と同程度であり，投与後 24 時間で投与量の 91.0%（平均値）が尿中に排泄されたことから，主要排泄経路は尿中と考えられた。

3.4　薬物動態に及ぼす内因性要因による影響

3.4.1　人種の影響

健康被験者と悪性腫瘍患者では薬物動態に明らかな差はないと考えられたことから，両者の結果をあわせて考察した（本項，第 3.2.3 章）。

日本人 T/NK 及び PTCL 患者並びに外国人健康被験者に反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータを表 2.5.3 - 2 に示す。300 mg を 1 日 2 回反復経口投与時の C_{max} 及び AUC_{tau}（いずれも平均値）は日本人で 699 ng/mL 及び 6520 ng· h/mL，外国人で 682 ng/mL 及び 5850 ng· h/mL であり，日本人と白人の曝露に差はないと考えられた。また，母集団薬物動態解析でも人種はフォロデシンの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

以上のことから，経口投与後の薬物動態に人種による影響はないと考えられた。

表 2.5.3 - 2　日本人及び外国人でのフォロデシン反復投与時定常状態における薬物動態パラメータ

被験者	投与量（mg/body/回）	薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{tau} (ng·h/mL)
日本人 T/NK 患者 BCX1777-J01 試験 [1)]	100，QD (n=4)	216.5 ± 136.2 (CV: 62.9%)	4.11 (2.05, 6.10)	2729.5 ± 1358.2[b] (CV: 49.8%)
	200，QD (n=3)	499.0 ± 155.9 (CV: 31.2%)	3.97 (3.88, 3.98)	6302.5 ± 1051.7[b] (CV: 16.7%)
	300，QD (n=5)	421.6 ± 49.6 (CV: 11.8%)	4.03 (3.93, 4.13)	5587.0 ± 920.3[b] (CV: 16.5%)
日本人 PTCL 患者 FDS-J02 試験 [2)]	300，BID (n=7)	699 ± 157 (CV: 22.5%)	4.0 (2.0, 6.0)	6520 ± 1660[c] (CV: 25.1%)
外国人健康被験者 BCX1777-116 試験 [3)]	400，QD (n=15)	582 ± 272 (CV: 46.7%)	4.50 (3.00, 6.05)	5950 ± 1110[b] (CV: 18.7%)
	600，QD (n=16)	716 ± 252 (CV: 35.1%)	4.00 (2.88, 5.00)	8250 ± 3140[b] (CV: 38.1%)
	800，QD (n=18)	802 ± 197 (CV: 24.5%)	4.00 (3.00, 5.00)	8960 ± 1880[b] (CV: 21.0%)
	200，BID (n=15)	442 ± 123 (CV: 27.8%)	3.50 (1.00, 4.52)	3690 ± 1030[c] (CV: 28.1%)
	300，BID (n=16)	682 ± 269 (CV: 39.4%)	3.50 (2.00, 4.50)	5850 ± 2290[c] (CV: 39.1%)
	400，BID (n=17)	733 ± 225 (CV: 30.7%)	3.50 (3.00, 4.50)	6150 ± 1690[c] (CV: 27.4%)

a：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
b: AUC_{0-24}
c: AUC_{0-12}
QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与
1) 投与 15 日目のデータ，引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-2
2) 投与 7 日目のデータ，引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11-5-1
3) 投与 7 日目のデータ，引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）Pharmacokinetic Report　Table 9 及び Table 10

3.4.2　腎機能障害の影響

腎機能障害を有する被験者を対象とした 100 mg 単回経口投与試験では，C_{max} に腎機能の程度による差はみられなかったが，AUC_{last} は腎機能の低下とともに増加した（BCX1777-112 試験；第 5.3.3.3.1 項）。Fe は腎機能正常被験者（10.3%）に比べて軽度腎機能障害被験者（13.6%，平均値）で若干高かったが，腎機能の低下とともにも低下傾向を示した（中等度腎機能障害で 8.2%，高度腎機能障害で 7.6%，いずれも平均値）。

軽度腎機能障害を有する患者では，AUC_{last} が約 30%増加するものの，臨床的に重要ではなく，用量調整は必要ない。中等度腎機能障害を有する患者では AUC_{last} が腎機能正常者の約 1.5 倍増加すると考えられることから注意が必要である。高度腎機能障害を有する患者では AUC_{last} が約 2 倍増加すると考えられることから，用量を 200 mg に減量することも考慮する。

3.4.3　肝機能障害の影響

肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施していないが，フォロデシンは肝代謝を受けず，静脈内投与後に未変化体として主に尿中に排泄されることから，フォロデシンのクリアランスにおける肝代謝の寄与は小さく，肝機能障害が薬物動態を変動させる可能性は低いと考えられた。また，母集団薬物動態解析でもアルブミン（ALB），総ビリルビン（TBIL），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST（GOT）]及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ[ALT（GPT）]はフォロデシンの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

3.4.4　クレアチニンクリアランスの影響

母集団薬物動態解析の結果，CL_{CR} はフォロデシンの CL/F に最も影響を与える因子であった。

3.4.5　年齢及び性別の影響

母集団薬物動態解析の結果，年齢及び性別はフォロデシンの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

3.4.6　体重の影響

母集団薬物動態解析の結果，体重はフォロデシンの Vc/F に影響を与える因子であった。

3.5　フォロデシンの薬物動態に及ぼす外因性要因による影響

3.5.1　食事の影響

フォロデシンの薬物動態パラメータに対する食事の影響については本項, 第 2.3 章に記載した。

3.5.2　薬物相互作用－併用薬がフォロデシンの薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験では，フォロデシンは代謝されなかった。また，Caco-2 単層膜細胞を用いた膜透過試験では，フォロデシンは P-gp の基質でもなかった。したがって，フォロデシンの薬物動態が CYP を阻害又は誘導する薬剤及び P-gp を阻害する薬剤により影響を受ける可能性は低いと考えられる。

3.5.3　薬物相互作用－フォロデシンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験ではフォロデシンは CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった。また，CYP1A2 及び 3A4 に対する誘導作用もなかった。さらに，フォロデシンは P-gp を阻害しなかった。したがって，フォロデ

シンが CYP により代謝される薬剤及び P-gp の基質である薬剤の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられる。

3.6　薬力学

3.6.1　血漿中 dGuo 濃度

健康被験者を対象に 300 mg 単回経口投与及び 40 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC_{inf} に大きな差はみられなかった。また，経口投与においては食事による影響もみられなかった。血漿中 dGuo の t_{max} は血漿中フォロデシンの t_{max}（4 時間，中央値）より遅く，静脈内投与及び経口投与ともに投与 8 時間後（中央値）であった（BCX1777-Hio-05-107 試験；第 5.3.1.1.1 項）。

腎機能障害を有する被験者を対象に 100 mg 単回経口投与時の血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC は腎機能の低下とともに増加し，高度腎機能障害被験者で正常被験者のそれぞれ 2.4 倍及び 7.1 倍まで増加した。血漿中フォロデシンの AUC 増加は，高度腎機能障害被験者で正常被験者の 1.8 倍であり，血漿中 dGuo の曝露量増加は血漿中フォロデシンの曝露量増加より大きかった（BCX1777-112 試験；第 5.3.3.3.1 項）。

日本人 T/NK 患者に 100～300 mg 1 日 1 回反復経口投与時の反復投与後の血漿中 dGuo 濃度は初回投与後より高い値で推移したが，推移パターンは初回投与と同様であった（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項）。血漿中フォロデシンの曝露量（C_{max} 及び AUC）には 100～300 mg の用量範囲で用量比例性がみられたが，dGuo の曝露量には用量比例性は認められず，曝露量の増加は投与量の増加より小さかった。健康被験者に，さらに高用量である 200～400 mg 1 日 2 回及び 400～800 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時のフォロデシンの曝露量は 1 日 1 回及び 1 日 2 回のいずれの投与においても，投与量の増加に伴って増大したが，血漿中 dGuo の曝露量はいずれの投与においても投与量の増加に伴う増加はなく，すべての投与で類似していた。なお，血漿中 dGuo の C_{min} はすべての用量で 1 日 1 回より 1 日 2 回投与で高かった（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。日本人 PTCL 患者に 300 mg 1 日 2 回反復経口投与時の dGuo の C_{max} は，日本人 T/NK 患者に 1 日 1 回反復経口及び健康被験者に 1 日 2 回反復経口投与時の C_{max} と同程度であった（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。

3.6.2　血漿中 PNP 活性

健康被験者に 300 mg 単回経口投与及び 40 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PNP 活性は，ベースライン時の約 10%まで低下した（BCX1777-Hio-05-107 試験；第 5.3.1.1.1 項）。また，BCX1777 200 mg 1 日 2 回反復経口投与においても 7 日目及び 28 日目の血漿中 PNP 活性は，いずれもベースライン時の約 10%であった。したがって，血漿中 PNP 活性の抑制は BCX1777 300 mg の経口投与によりプラトーに達していると考えられた（試験番号 BCX1777-210；第 5.3.5.4.3 項）。

3.6.3　リンパ球中 dGTP 濃度

健康被験者に 300 mg 単回経口投与時の投与 24 時間後のリンパ球中 dGTP 濃度は投与前の 2.8～5.2 pmole/10^7 cells（平均値）から 26.0～35.6 pmole/10^7 cells（平均値）に上昇した（試験番号 BCX1777-Hio-05-107；第 5.3.1.1.1 項）。40 mg/m^2 静脈内投与においても 2.9 pmole/10^7 cells（平均値）から 28.5 pmole/10^7 cells（平均値）に上昇し，経口投与と静脈内投与での顕著な差はみられなかった。また，CLL 患者に 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与においても 7 日目及び 28 日目のリンパ球中 dGTP 濃度は，投与前の 2.5 pmole/10^7 cells（平均値）からそれぞれ 39.9 及び 31.0 pmole/10^7 cells（平均値）に上昇した（BCX1777-210 試験；第 5.3.5.4.3 項）。

3.6.4　血清中尿酸値

健康被験者に 7 日間反復経口投与時の 200～400 mg 1 日 2 回投与と 400～800 mg 1 日 1 回投与との比較では，1 日 2 回経口投与で 40 mg/m^2 静脈内投与を含む 1 日 1 回投与より大きな尿酸反応（ベースラインからの尿酸値低下）を示した。1 日 2 回経口投与では，血清中尿酸値の低下及び $AUC_{BN,\ 0\text{-}168h}$［ベースラインからの尿酸濃度低下率（%）の 168 時間後までの曲線下面積］に対する投与量の影響は，200～300 mg 投与では増大したが，400 mg 投与ではプラトーに達していると考えられた（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。また，日本人 PTCL 患者に 1 日 2 回反復経口投与後の血清尿酸値は投与 8 日目でベースラインの約−80%（平均値）を示し，その後も 60%超の減少が維持された（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。

腎機能障害を有する被験者に 100 mg 単回経口投与後の尿酸値は，最大低下を認めた 2 日目のベースラインからの変化率（%）に腎機能コホート間で差はみられず，ベースラインからの変化率は腎機能正常被験者で−13.7%（平均値），高度腎機能障害被験者で−14.7%（平均値）であった（BCX1777-112 試験；第 5.3.3.3.1 項）。

3.6.5　リンパ球サブセット

健康被験者に 200～400 mg 1 日 2 回及び 400～800 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与時の絶対リンパ球数並びに $CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD20^+$及び $CD56^+$リンパ球数のベースラインからの低下（%）は，用量にかかわらず，すべての投与で 40 mg/m^2 静脈内投与と類似していた。最大変化は，概ね 8 日目に観察された（BCX1777-116 試験；第 5.3.4.1.1 項）。

日本人 T/NK 患者に 100～300 mg 1 日 1 回反復経口投与時の末梢血中単核球の細胞表面マーカー（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD16^+$，$CD20^+$，$CD56^+$）の測定では，特定の細胞表面マーカーが著しい減少を示す傾向はなく，$CD4^+$及び $CD20^+$を含むリンパ球全体が緩やかに減少するものと考えられた（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項）。また，日本人 PTCL 患者に 300 mg 1 日 2 回投与では，投与 1 日目及び 15 日目のリンパ球サブセットの比較から，多くの被験者で細胞表面マーカーの減少がみられた（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。

3.6.6　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性

日本人 T/NK 患者に 100～300 mg 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性については，線形回帰モデルでの相関は低かったが，反応の飽和を仮定した最大効果（E_{max}）モデルでの相関関係が示唆された。また，血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}）と血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}）との関係については，被験者数が少なかったこともあり，線形回帰モデルでの相関は低かった（BCX1777-J01 試験；第 5.3.3.2.1 項）。日本人 PTCL 患者に 300 mg 1 日 2 回反復投与時の血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との間には，E_{max} モデルで正の相関関係がみられた（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。

3.7　臨床効果と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性

CLL 患者を対象とした 200 mg 1 日 2 回反復経口投与では，血漿中フォロデシン濃度は奏効例と非奏効例で同程度であった。血漿中 dGuo 濃度及びリンパ球中 dGTP 濃度は，奏効例で非奏効例に比べ高かったが，これらの結果はばらつきが大きく，また例数も少ないことから明確な結論は導き出せなかった。PNP 活性抑制率については，奏効例と非奏効例で差はなかった（BCX1777-210 試験；第 5.3.5.4.3 項）。また，日本人 PTCL 患者を対象とした 300 mg 1 日 2 回反復経口投与では，奏効例は非奏効例と比べて血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC がやや高い傾向がみられたが，血清尿酸値については，奏効例での被験者間のばらつきが大きく，傾向を見出すことは困難であった（FDS-J02 試験；第 5.3.5.2.1 項）。

3.8　安全性と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性

3.8.1　QT/QTc 間隔への影響

フォロデシン投与により CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）で規定されている Grade 3 以上の副作用が国内外の臨床試験で発現していることを考慮すると，他の抗がん剤と同様に，国内での健康人を対象とした QT/QTc 評価は困難であると考え，難治性の PTCL 患者を対象として有効性及び安全性を評価する臨床試験（FDS-J02 試験）で評価することとした。また，患者を対象とした臨床試験，特に治療選択肢が極めて限られている再発又は難治性の PTCL 患者が試験対象である試験では「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）で述べられている試験デザインを取ることが困難であるため，プラセボ及び陽性対照をおかないデザインでの評価とした。国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での 12 誘導心電図測定については，測定時間については特に規定しなかったが，海外の健康人を対象としたフォロデシンの 7 日間反復投与試験（BCX1777-116 試験）から，1 日 2 回投与ではピークトラフ変動のコントロールに優れていることが示されているため（第 2.7.2.2.4.2 章），FDS-J02 試験で心電図測定時間を t_{max} 付近に設定しなかったことが QT/QTc 間隔の評価に大きく影響を及ぼすものではないと考えた。

QT/QTc への影響の評価に関しては，12 誘導心電図の中央判定を行い検討した。その結果，ガイドラインで示されている標準的な QT/QTc 評価試験で得られる陰性結果に近い成績が得られていると判断した。

また，外国人の CTCL 患者を対象にした第 II 相試験（BCX1777-203 試験，200 mg/日）においても心電図の評価（12 誘導心電図及びホルター心電図）を行ったが，試験期間をとおして臨床上意味のある心電図の変動はみられなかった。

なお，海外で実施した再発又は難治性の小児 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病又は前駆 T 細胞性急性リンパ芽球性白血病若しくは T 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験（BCX1777-108 試験，データパッケージに含めなかった試験）において，小児被験者 1 例で突然死が報告されたことから，フォロデシン投与と QT/QTc 延長又は不整脈との関連性についての調査が実施されたが，PNP 阻害剤と不整脈又は突然死に関連する文献は得られず，非ホジキンリンパ腫での突然死の発現頻度も特定できなかった。

臨床データについて，安全性データベースを対象に不整脈及び突然死について検索した結果，フォロデシン投与後の事象で該当した事象を含む報告が 10 件確認された。10 件の報告を医学的に検討した結果，「突然死」と判断されたものは BCX1777-108 試験の 1 例のみであり，その他の 9 件では，フォロデシンにより誘発されたと考えられる QT 間隔延長や不整脈を強く示唆するエビデンスは示されなかった。BCX1777-108 試験での突然死例については，QT 延長と関連性があるボリコナゾールを肝機能障害存在下で併用したことによるボリコナゾール誘発性不整脈の可能性も考えられており，当該例において，フォロデシンが「突然死」に関与した可能性は極めて低いと考えられた。

なお，非臨床での安全性薬理試験（第 2.6.2.4.2 項）でも，フォロデシンの心血管系へ及ぼす影響は認められていない。

以上のことから，日本人 PTCL 患者でフォロデシン投与時に QT/QTc 延長が起きる可能性は少ないと考える。

4　有効性の概括評価

4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

フォロデシンは，選択的に T 細胞を抑制する作用機序を有することから，T 細胞の異常に起因する疾患である T 細胞白血病または T 細胞リンパ腫に対して有効性を示すことが期待されたことを受け，国内でのフォロデシンの開発では，再発又は難治性の T 細胞腫瘍を対象とし，免疫学的な表面抗原や機能について T 細胞と関連が深い，NK 細胞腫瘍も対象として進めることとした。そこで，日本人患者でのフォロデシンの初期忍容性を検討する国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，開発対象全体を含む疾患群である再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした。なお，有効性評価ついては副次目的とし，予備的な検討を実施した。再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍に含まれる病型分類のうち，国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）では，成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATLL）患者が組み入れられなかったこと，ATLL，CTCL 及び PTCL では，薬剤治療の効果判定規準がそれぞれ異なることから（Cheson 1999，Cheson 2007），有効性評価を主目的とする臨床試験では同一の実施計画の中で評価することが難しいことを考慮し，国内での第 II 相以降の臨床プログラムでは，先ずは再発又は難治性 PTCL 患者を対象として開発を進めることとした。したがって，再発又は難治性 PTCL 患者を対象としたフォロデシンの有効性及び安全性を評価する国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）を実施した。

再発又は難治性 PTCL を予定する効能・効果とする今回の申請の有効性評価には，治験の対象として再発又は難治性 PTCL を含めた国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）及び国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）をもとに評価した。

4.1.1　試験デザイン

4.1.1.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

第 5.3.3.2.1 項

本治験は，再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とし，フォロデシン 100 mg（コホート 1），200 mg（コホート 2）又は 300 mg（コホート 3）を 1 日 1 回経口投与したときのフォロデシンの安全性プロファイル及び忍容性並びに薬物動態を評価した非盲検，用量漸増，多施設共同第 I 相臨床試験であった。本治験では副次目的として血漿中のフォロデシン濃度と dGuo 濃度の関連及びフォロデシンの有効性についても評価した。

本治験では病変の生検病理診断にて組織学的に T 細胞又は NK 細胞腫瘍［1997 年 WHO 分類（Harris 1999）に基づく］と診断された患者（ただし，T 前駆細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫は除外）で，少なくとも 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍薬による治療歴を有する，再発・再燃又は難治性患者を対象とした。なお，登録時に Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0，1 であることとした。

有効性の評価項目は客観的抗腫瘍効果とし，対象となる疾患に応じて投与開始 57 日目，及びそれ以降は 8 週ごとにフォロデシンの臨床効果を評価した。疾患に応じて骨髄検査，血液検査，CT，内視鏡，生検等を実施した。

ATLL，CTCL を除くリンパ腫 PTCL 等の客観的抗腫瘍効果は，「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（Cheson 1999）」に基づき，標的病変，節性非標的病変，節外性非標的病変，身体所見，骨髄浸潤及び新病変の出現についてそれぞれ評価し，表 2.5.4 - 1 に従って総合効果を判定した。

表 2.5.4 - 1　リンパ腫（ATLL，CTCL を除く）の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験）

総合効果	身体所見	リンパ節	リンパ節腫瘤	骨髄
CR	正常	正常	正常	正常
CRu	正常	正常	正常	不確定
	正常	正常	75%以上の減少	正常又は不確定
PR	正常	正常	正常	陽性
	正常	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
	肝脾腫縮小	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
Relapse/Progression	肝脾腫腫大又は新病変	新病変又は増大	新病変又は増大	陽性化

PR に達しないが，病勢の進行を認めない場合は，SD と判定した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1） CSR 表 9.5-4

ATLL の客観的抗腫瘍効果は，標的病変，節性非標的病変及び節外性非標的病変，末梢血，皮膚病変，肝腫大・脾腫大・腎腫大，骨髄浸潤，並びに新病変の出現についてそれぞれ評価し，総合効果を判定することとしたが本治験には ATLL の患者は登録されなかった。

CTCL の客観的抗腫瘍効果は，表 2.5.4 - 2 の規準に従って判定した。

表 2.5.4 - 2　CTCL の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験）

mSWAT に基づく効果	リンパ節に対する効果 a)	総合効果 b), c)
CR	CR/PR/SD	CR
CR	PD	PD
PR	CR/PR/SD	PR
PR	PD	PD
SD	CR/PR/SD	SD
SD	PD	PD
PD c)	CR/PR/SD/PD	PD

mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool
a) リンパ節に対する効果は CT 及び触診によって決定する。
b) 総合効果はセザリー細胞に対する効果とは別途評価する。
c) CR，PR 及び PD の確定には，28 日後に再評価が必要となる。
引用元：BCX1777-J01 試験 CSR（5.3.3.2.1） 表 9.5-6

評価で用いた規準は，いずれも本治験実施時にそれぞれの規準の対象疾患で一般的に広く用いられていた規準であった。

有効性評価は本治験の副次評価項目であり，得られた結果について，最良総合効果の頻度分布，完全寛解割合とその 90%信頼区間，不確定完全寛解以上の被験者割合とその 90%信頼区間及び部分寛解以上の被験者の割合とその 90%信頼区間の解析を実施した。

4.1.1.2　　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

第 5.3.5.2.1 項

本治験は，再発又は難治性 PTCL 患者を対象とし，フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回 28 日間連日経口投与したときの安全性および忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定する第 I 相部分と，第 I 相部分で決定されたフォロデシンの推奨用法･用量(300 mg を 1 日 2 回 28 日間連日経口投与)における有効性，安全性及び薬物動態を評価した第 II 相部分で構成された多施設共同，反復投与，非無作為化，非盲検，単一投与群第 I/II 相試験であった。

本治験では病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL と診断された患者で，1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）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，再発または難治性患者を対象とした。二次登録時に ECOG PS が 0～1 であることとした。なお，本治験では WHO 分類第 4 版（Swerdlow 2008）における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを PTCL と定義した。

- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
- 腸管症関連 T 細胞リンパ腫
- 肝脾 T 細胞リンパ腫
- 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
- PTCL-NOS
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
- 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性
- 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性
- 形質転換菌状息肉症*

  *本治験実施計画書では，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。

フォロデシンの有効性の評価は，Visit 16（Week 25）までは 8 週おき，それ以降は 16 週おきに実施することとした。有効性評価のために，骨髄検査，PET/CT 検査，内視鏡検査，生検，身体所見（皮膚病変/肝腫大/脾腫/腎腫大の確認）などを実施した。

効果判定には「Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas (Cheson 2007)」に基づく判定規準を用いた。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）時に用いた規準（Cheson 1999）では，治療前後の CT により病変の二方向積和を求め，その縮小・増大割合により完全寛解（CR），不確定完全寛解)，PR, SD などを定義していたが，当該評価規準では，近年の[^{18}F]fluorodeoxyglucose- positron emission tomography（FDG-PET）の普及度と有用性を示唆する検討結果（Juweid 2005）を受けて，効果判定へ FDG-PET を導入したものであり，今日 PTCL を含む悪性リンパ腫の効果判定で広く用いられている規準である（日本血液学会 2013)。

有効性の主要評価項目は画像評価委員会の評価に基づく ORR［最大の解析対象集団（FAS）に含めた全ての被験者のうち画像評価委員会による評価結果による最良総合効果が CR または PR と評価された被験者の割合］とした。得られた結果からフォロデシンの真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを有意水準片側 5%で検定した［Simon の minimax 2 段階デザインにおいて，閾値奏効割合（P_0）を 10%に設定し，期待奏効割合（P_1）を 25%と想定して，α エラー<0.05 かつ β エラー<0.2（検出力≥0.8）を保持したうえで，帰無仮説 $H_0: P \leq P_0$ versus 対立仮説 $H_1: P \geq P_1$（ただし，P は本剤の真の奏効割合）を検定］。なお，期待奏効割合及び閾値奏効割合については再発又は再燃性 PTCL 患者を対象とした他剤単独使用時の臨床試験成績を参考に設定した（第 2.7.3.1.1.2.5 項）。

その他，副次評価項目として治験責任／分担医師の評価に基づく ORR，全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS），投与持続期間（TTF），奏効到達時間及び奏効期間を評価した。治験責任／分担医師の評価に基づく ORR については，最良総合効果ごとの被験者の割合，ORR 及びその 90%信頼区間を算出した。OS，PFS，TTF，奏効到達時間及び奏効期間については Kaplan-Meier 法を用いて各解析項目の期間の 75%点， 50%点，25%点の算出を行い，それぞれの両側 95%信頼区間を算出した。

4.1.2　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

4.1.2.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

本治験に組入れられた被験者 13 例（コホート 1：5 例，コホート 2：3 例，コホート 3：5 例）のうち，男性は 8 例（61.5%），女性は 5 例（38.5%）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 62.1 ± 13.4 歳，範囲は 30～77 歳で，70 歳以上の被験者が 6 例（46.2%）と約半数を占めていた。

病型分類は PTCL（非特定型）が最も多く 6 例（46.2%），次いで ALCL が 3 例（23.1%），菌状息肉症及び原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患（WHO 分類名：皮膚未分化大細胞リンパ腫）が各 2 例（15.4%）であった。ATL と診断された被験者はなかった。リンパ腫の病期は IA～IVA の範囲にあり，IIIA が 4 例（30.8%）と最も多かった。組入れ規準に従ってすべての被験者が 1 レジメン以上の先行化学療法を受けていた。ECOG PS は 11 例（84.6%）で「0」，骨髄での腫瘍細胞比率も 11 例（84.6%）で 25%以下であった。

本治験で，当該申請効能・効果である再発又は難治性 PTCL に含まれる疾患を有する被験者は 9 例［PTCL-NOS：6 例，ALCL：3 例］であった。

4.1.2.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

第 I 相部分の安全性解析対象集団被験者 4 例のうち，男性は 1 例（25.0%），女性は 3 例（75.0%）であった，年齢の平均値平均値 ± 標準偏差は 65.8 ± 16.0 歳，範囲は 42～76 歳で，65 歳以上の被験者が 3 例（75.0%）であった。病型分類（中央判定）は，「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 2 例（50.0%），「PTCL-NOS」及び「ALK 陽性 ALCL」が各 1 例（25.0%），病期分類（Ann Arbor 分類，形質転換菌状息肉症以外）は，Stage II が 3 例（75.0%），Stage IV が 1 例（25.0%）であっ

た。ECOG PS（投与直前）は，0 及び 1 が各 2 例（50.0%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 2 例（50.0%）及び 4 例（100.0%）であった。

第 II 相部分の安全性解析対象集団被験者 44 例のうち，男性は 30 例（68.2%），女性は 14 例（31.8%）であった，年齢の平均値平均値 ± 標準偏差は 65.4 ± 11.0 歳，範囲は 32～79 歳で，65 歳以上の被験者が 29 例（65.9%）であった。病型分類（中央判定）は，「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」が 21 例（47.7%），「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 17 例（38.6%），「ALK 陰性 ALCL」が 2 例（4.5%），「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」が 1 例（2.3%），「形質転換菌状息肉症」が 1 例（2.3%）であった。病期分類（Ann Arbor 分類，形質転換菌状息肉症以外）は，Stage III が 20 例（45.5%）で最も多く，次いで Stage IV が 13 例（29.5%），Stage II が 9 例（20.5%），Stage I が 1 例（2.3%）の順であった。ECOG PS（投与直前）は，0 が 27 例（61.4%），1 が 17 例（38.6%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 36 例（81.8%）及び 43 例（97.7%）であった。

病型分類，先行治療の内容から，本治験に組入れられた被験者は，本剤の市販後に使用が予測される患者集団を概ね表しているものと考える。

4.2　有効性の結果

4.2.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

最良総合効果は 13 例中 1 例で CR，2 例で PR，3 例で SD，6 例で病勢の進行（PD）と判定され，1 例では評価不能（NE）であった。CR の割合［95%信頼区間］は 7.7%［0.2%, 36.0%］，PR 以上の割合［95%信頼区間］は 23.1%［5.0%, 53.8%］であった。

PTCL［国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の対象とした疾患群］に含まれる疾患を有する被験者はコホート 1 に 5 例，コホート 3 に 4 例登録されたが，コホート 1 の 5 例では CR が 1 例，SD が 1 例，PD が 3 例であった。コホート 3 の 4 例では SD が 3 例，NE が 1 例であった（第 2.7.3.2.1 項，表 2.7.3-6）。

4.2.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

第 II 相部分の被験者での画像評価委員会に基づく ORR は，22.5%（9/41 例）（90% 信頼区間：12.0%～35.3%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（P=0.018）。このことから，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。

第 II 相部分の被験者での OS の推定値は，75% OS が 218.0 日（95%信頼区間：152.0～417.0 日），50% OS が 439.0 日（95%信頼区間：267.0～631.0 日），25% OS が 631.0 日（95%信頼区間：574.0～631.0 日）日であった。

PTCL が含まれる成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍は， ALCL を除いて B 細胞リンパ腫より予後不良とされている（Swerdlow 2008，Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1997）。また，造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版（日本血液学会 2013）では未治療例に対し，CHOP 療法（シクロホスファミド，ドキソルビン及びビンクリスチンの 3 種の抗がん剤とプレドニゾロンを組み合わせた治療）等のアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンが推奨されているが，PTCL-NOS，

AITL，ALK 陰性 ALCL 等の PTCL の各病型での CHOP 療法の効果は不十分であり，標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験への参加が推奨されている。また，初回治療で PR 以下の患者については，治療選択に関するエビデンスが乏しいとされている（日本血液学会 2013）。近年，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 治療薬として抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが国内で承認されたが，モガムリズマブによる治療によっても約 65%の患者では奏効（PR 以上）が得られておらず（ポテリジオ®点滴静注 20mg インタビューフォーム 2015），CCR4 陰性の再発又は難治性の PTCL 患者は当該治療の対象外である。このように推奨される治療選択肢が極めて少ない再発又は難治性 PTCL 患者に対し，ORR が 22.5%得られたフォロデシンの臨床的意義は大きいものと考える。

第 II 相部分での PFS の推定値は，75% PFS が 47.0（95%信頼区間：20.0～56.0）日，50% PFS が 57.0（95%信頼区間：54.0～141.0）日，25% PFS が 169.0（95%信頼区間：112.0～574.0）日であった。

客観的奏効例と非奏効例での PFS を比較したところ，第 I 相部分と第 II 相部分を合わせた FAS 45 例での客観的奏効例 10 例での 50% PFS はイベントが発生しなかったことから算出できず，非奏効例 35 例での 50% PFS は 56.0（95%信頼区間：49.0～58.0）日であった。非奏効例を基準としたハザード比は 0.120（95%信頼区間：0.036～0.402）であり，奏効を示した場合には効果が持続することが示唆された。

被験者の背景因子として性［男性，女性］，年齢［65 歳未満，65 歳以上］，先行レジメン数［1，2，3，4 以上］，病型分類，形質転換菌状息肉症以外での Ann Arbor 病期分類［Stage I，II，III，IV］，形質転換菌状息肉症での ISCL-EORTC 病期分類［I，II，III，IV］及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）［0，1］及びベースライン時の腫瘍の二方向積和（画像評価委員会）［14 cm^2 未満，14 cm^2 以上］別に ORR を検討した。

性別では，男性及び女性での ORR がそれぞれ 23.3%及び 20.0%であり，男女の違いで ORR が異なることはなかった。

年齢では，65 歳未満及び 65 歳以上での ORR がそれぞれ 31.3%及び 17.2%であった。それぞれの 95%信頼区間は重なることから明確な差は認められないものの，65 歳未満の被験者の ORR が高かった。

先行レジメン数では，レジメン数が 1 レジメン，2 レジメン，3 レジメン及び 4 レジメンでの ORR がそれぞれ 26.3%，33.3%，20.0%及び 0.0%であった。各レジメン数での被験者数が限られているものの，先行治療レジメン数が多い患者はより治療抵抗性であると考えられるが，3 レジメンであった被験者 10 例週 2 例に ORR が認められた意義は大きいと考える。

病型分類では，血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の ORR が 33.3%（6/18 例），末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS の ORR が 18.2%（4/22 例）であり，数値上の ORR は血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫でやや高かった。

Ann Arbor 分類（形質転換菌状息肉症以外）では，Stage II，III 及び IV で ORR は，それぞれ 18.2%，31.6%及び 15.4%であり，Stage の進行が本治験薬の ORR に影響する傾向はみられなかった。

ベースライン時の ECOG PS では，0 及び 1 であった被験者での ORR がともに 22.2%であり，ECOG PS の違いで ORR が異なることはなかった。

ベースライン時の腫瘍の二方向積和では，14 cm^2 未満及び 14 cm^2 以上での ORR がそれぞれ 26.9%及び 15.8%であった。評価対象例数が少ないものの，腫瘍が小さいほど ORR は高いことが示唆された。以上のことから，年齢（65 歳以上），病型分類（末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS），ベースライン時の腫瘍の二方向積和（14 cm^2 以上）で数値の上ではやや ORR が低かったものの，治療開始時の背景因子に関わらず一定の効果が得られることが示唆された。

4.3　用法・用量の設定

海外で実施された臨床試験成績でフォロデシン 40 mg/m^2 を静脈内投与した患者に有効性を示唆する結果が得られたことから，フォロデシンの経口投与時に同様の効果を達成するには，経口投与時の曝露量が 40 mg/m^2 を静脈内投与した時の曝露量と同等となる必要があった。

フォロデシンの経口投与時の用量比例性及び定常状態における薬物動態を評価することを目的とした健康人を対象とした海外第 I 相試験［BCX1777-116 試験（第 5.3.4.1.1 項）］の結果より，同一用量を 1 日 1 回投与した場合と 1 日 2 回に分けて投与した場合を比較すると，1 日 2 回投与のほうが，絶対的バイオアベイラビリティが高く，投与 7 日目における $AUC_{0\text{-}24}$ はカプセル剤 300 mg を 1 日 2 回投与した場合に注射剤 40 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与した場合と同様となることが明らかになった。さらに，この試験ではカプセル剤 300 mg を 1 日 2 回投与した場合の $AUC_{0\text{-}24}$，C_{max} 及び C_{min} は，200 mg を 1 日 2 回投与した場合に比べて有意に高い値を示したのに対し，300 mg と 400 mg の 1 日 2 回投与を比較した場合，統計学的な有意差は認められず，これ以上の用量を投与しても薬物動態パラメータはほとんど変化しないことが確認された。また，安全性に関しては，400～800 mg/日の用量コホート間で大きな差は認められなかった。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）の結果より，日本人と外国人との薬物動態はほぼ同様の傾向を示すことが示唆されている。また，本治験では PTCL 患者がコホート 1（フォロデシン 100 mg 1 日 1 回投与）に 5 例，コホート 3（フォロデシン 300 mg 1 日 1 回投与）に 4 例登録されたが，最良総合効果が CR 又は PR であった被験者はコホート 1 の 1 例のみであり（コホート 1：CR1 例，SD 1 例，PD 3 例，コホート 3：SD 3 例，NE 1 例），例数は少ないもののフォロデシン 300 mg 1 日 1 回投与では十分な効果が得られないことが示唆された。当該結果及び先に述べた海外第 I 相試験（BCX1777-116 試験）から得られた考察より，フォロデシンが PTCL 患者に対しても十分な効果を発揮するにはカプセル剤 300 mg を 1 日 2 回経口投与する必要があり，これより低い用量では本剤の効果が認められないものと考えた。

したがって，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の第 I 相部分では，フォロデシン 300 mg を再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫の日本人患者に 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間投与したときのフォロデシンの薬物動態，安全性及び忍容性を検討した。

第 I 相部分で，フォロデシン 300 mg の 1 日 2 回 28 日間投与は，良好な忍容性を示し，DLT 評価対象 3 例中 DLT が発現した被験者は認められなかった。

この結果を受け国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の第 II 相部分では，再発又は難治性 PTCL 日本人患者に対し，フォロデシン 300 mg の 1 日 2 回 28 日間投与による有効性を検討した。画像評価委員会に基づく ORR（ORR の点推定値として UMVUE）は 22.5%であり，その 90%信頼区間は 12.0%～35.3%であり，90%信頼区間が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示されたこ

とから（P=0.018），再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。他の副次評価項目においても良好な結果が得られた。

これらの結果に基づき，再発又は難治性 PTCL 患者に対するフォロデシンの推奨される用法・用量は「通常，成人にはフォロデシンとして 1 回 300 mg 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。」と考えた。

4.4　有効性の結論

再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）でフォロデシン 300 mg を 1 日 2 回 28 日間投与したところ， ORR（ORR の点推定値として UMVUE）は 22.5%であり，その 90%信頼区間は 12.0%～35.3%であり，90%信頼区間が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示されたことから（P=0.018），再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。

また，本治験での 50% OS 及び 50% PFS はそれぞれ，439.0 日及び 57.0 日であった。また，客観的奏効例と非奏効例での PFS を比較したところ，第 I 相部分と第 II 相部分を合わせた FAS 45 例での客観的奏効例 10 例での 50% PFS はイベントが発生しなかったことから算出できず，非奏効例 35 例での 50% PFS は 56.0（95%信頼区間：49.0～58.0）日であった。非奏効例を基準としたハザード比は 0.120（95%信頼区間：0.036～0.402）であり，奏効を示した場合には効果が持続することが示唆された。

例数は限られているものの，本治験に組入れられた被験者は被験者の背景やベースライン時の特性からフォロデシンを使用するであろう患者集団の特性を反映していた。なお，年齢（65 歳以上），病型分類（末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS），ベースライン時の腫瘍の二方向積和（14 cm^2 以上）で ORR が数値の上ではやや低値であったが，治療開始時の背景因子に関わらず一定の効果が得られることが示唆された。

以上のことから，フォロデシンは再発又は難治性 PTCL 患者に対し有効な治療選択肢のひとつとなり得ることが示された。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性については，本申請の適応症（再発又は難治性 PTCL）及び用法・用量にて実施した国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験，第 5.3.5.2.1 項）を評価資料とした。また，日本人への投与実績は限定されることから，再発又は難治性の PTCL を含む T/NK 細胞腫瘍を対象として，フォロデシンの 100～300 mg 1 日 1 回投与を検討した国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験，第 5.3.3.2.1 項）についても評価資料に含めた。海外で CTCL 又は CLL を対象として実施された第 II 相試験 3 試験［BCX1777-203 試験（第 5.3.5.4.1 項），BCX1777-204 試験（第 5.3.5.4.2 項），BCX1777-210 試験（第 5.3.5.4.3 項）］については，対象が本申請の適応症と異なるものの，フォロデシンの投与実績を補足しうることから，安全性の参考資料とした。

5.2　安全性の評価方法

本項では，主に有害事象による安全性の評価について述べることとする。なお，臨床検査値並びにバイタルサイン，身体的所見及び安全性の他の観察項目では，臨床的に重要な異常や変動がみられていない，又は有害事象として報告されているため，これらに関する分析は，有害事象に関する論述の中に含めることとした。

有害事象を「被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象をいい，治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義し収集した。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，重篤な有害事象を以下のいずれかに該当する有害事象と定義した。なお，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び参考資料とした海外臨床試験においても，重篤の区分が若干異なるものの，同様の概念で重篤な有害事象を定義した。

(1) 死亡
(2) 死亡につながるおそれのある症例
(3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
(4) 障害
(5) 障害につながるおそれのある症例
(6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤である症例
(7) 後世代における先天性の疾病又は異常

有害事象と治験薬との因果関係判定の取り扱いについては，国内第 I/II 相試験では因果関係を「あり」又は「なし」で判定し，因果関係「あり」と判定された事象を副作用として集計した。国内第 I 相試験では，因果関係を「関連なし」，「関連ないらしい」，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」の 5 段階で評価し，「関連ないらしい」，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」と判定された事象を副作用として集計した。海外臨床試験では，因果関係を「関連なし」，「関連ないらしい」，「関連あるかもしれない」，「多

分関連あり」及び「明らかに関連あり」の 5 段階で評価し，「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」と判定された事象を副作用として集計した。

症例報告書に記載された有害事象名は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）によりコーディングして集計した。

有害事象の重症度は，National Cancer Institute（NCI）- Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）を用いて判定した。

5.3　試験対象集団

安全性解析対象例は，治験薬が 1 回以上投与された被験者とし，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で 48 例，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で 13 例，BCX1777-203 試験で 144 例，BCX1777-204 試験で 8 例，BCX1777-210 試験で 33 例であった。

5.4　試験における曝露状況

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における投与期間の中央値は 64.25 日，総投与量の中央値は 38250.0 mg であった。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，投与期間の中央値は 110.0 日，総投与量の中央値は 16200.0 mg であった。海外臨床試験での投与期間は，BCX1777-203 試験で中央値が 132 日，BCX1777-204 試験で平均値が 63 日，BCX1777-210 試験で中央値が 96 日（1 日 2 回投与例 26 例）であった。

5.5　安全性の評価結果

5.5.1　有害事象の要約

1)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

有害事象及び副作用は，いずれも 48 例全例で発現した。Grade 3 以上の有害事象及び副作用は，いずれも 48 例中 46 例（95.8%）で発現した。有害事象による死亡例は 1 例（2.1%）であり，重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 19 例（39.6%）で発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（14.6%）で，治験薬の休薬／減量を要した有害事象は 14 例（29.2%）で発現した。治験薬の減量を要した有害事象は 1 例（2.1%）で発現した。

2)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

有害事象及び副作用は，いずれも 13 例全例で発現した。Grade 3 以上の有害事象及び副作用は，いずれも 13 例中 10 例（76.9%）で発現した。有害事象による死亡例はなく，重篤な有害事象は 4 例（30.8%）で発現した。治験薬の中止に至った有害事象は 2 例（15.4%）で，治験薬の休薬／減量を要した有害事象は 3 例（23.1%）で発現した。この 3 例のうち 1 例で，休薬後に治験薬が減量された。

3)　海外臨床試験

海外臨床試験における有害事象の要約を表 2.5.5 - 1 に示した。

表 2.5.5 - 1　海外臨床試験における有害事象の要約

試験番号	BCX1777-203	BCX1777-204	BCX1777-210	
投与量	200 mg/日 1 日 1 回 N=144	200 mg/日 1 日 1 回 N=8	200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=27
有害事象発現例	138 (96)	8 (100)	7 (100)	27 (100)
副作用発現例	89 (62)	1 (13)	6 (86)	22 (81)
Grade 3 以上の有害事象発現例	64 (44)	7 (88)	4 (57)	24 (89)
死亡例	6 (4)	2 (25)	0	2 (7)
重篤な有害事象発現例（死亡例含む）	48 (33)	6 (75)	2 (29)	19 (70)
治験薬の中止に至った有害事象の発現例	36 (25)	0	1 (14)	6 (22)
治験薬の休薬を要した有害事象の発現例	33 (23)	2 (25)	4 (57)	13 (48)
治験薬の減量を要した有害事象の発現例	24 (17)	NA	NA	NA

例数（%）
NA：not applicable（治験実施計画書で減量が許容されていないため）
1 日 1 回投与群に割付けられた 1 例（被験者番号： *001 ）は，Cycle 10 より 1 日 2 回投与に切り替えた。そのため，1 日 1 回投与時に発現した有害事象は 1 日 1 回投与群として，1 日 2 回投与時に発現した有害事象は 1 日 2 回投与群として，それぞれ要約されている。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 21，Table 23，Table 25，Table 14.20.1，Listing 16.2.23.1 改編，BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 16，Table 14.10，Listing 16.17 改編，BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 25，Table 27，Table 29，Listing 16.2.7.1 改編

5.5.2　比較的よくみられる有害事象

1)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

全体（48 例）の 30%以上でみられた有害事象は，「リンパ球数減少」（48 例，100.0%），「白血球数減少」（35 例，72.9%），「好中球数減少」（26 例，54.2%），「血小板数減少」（22 例，45.8%），「貧血」（20 例，41.7%）であった。全体の 30%以上でみられた副作用は，「リンパ球数減少」（47 例，97.9%），「白血球数減少」（29 例，60.4%），「貧血」（17 例，35.4%），「好中球数減少」（16 例，33.3%）であった。

20%以上の被験者で Grade 3 以上と判定された有害事象は，「リンパ球数減少」（46 例，95.8%），「白血球数減少」（20 例，41.7%），「好中球数減少」（16 例，33.3%），「血小板数減少」（12 例，25.0%），「貧血」（10 例，20.8%）であった。10%以上の被験者で Grade 3 以上と判定された副作用は，「リンパ球数減少」（45 例，93.8%），「白血球数減少」（12 例，25.0%），「貧血」（9 例，18.8%），「好中球数減少」（7 例，14.6%）であった。

2)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

全体（13 例）の 30%以上でみられた有害事象は，「リンパ球数減少」（61.5%），「便秘」（46.2%），「発疹」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」（各 38.5%），「貧血」，「リンパ球減少症」及び「悪心」（各 30.8%）であった。全体の 30%以上でみられた副作用は，「リンパ球数減少」（61.5%），「便秘」（38.5%），「貧血」，「リンパ球減少症」及び「発疹」（各 30.8%）であった。

複数の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象は，「リンパ球数減少」（38.5%）及び「リンパ球減少症」（30.8%）であり，複数の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用も「リンパ球数減少」（38.5%）及び「リンパ球減少症」（30.8%）であった。

3) 海外臨床試験

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）では，全体（144 例）の 15%以上でみられた有害事象は，「末梢性浮腫」（22%），「疲労」（17%），「不眠症」（15%）であり，全体の 10%以上でみられた副作用は，「末梢性浮腫」（14%）及び「疲労」（10%）であった。全体の 3%以上でみられた Grade 3 以上の有害事象は，「菌状息肉症」（8%），「リンパ球減少症」（5%），「CD4 リンパ球減少」（3%）であった。複数の被験者でみられた Grade 3 以上の副作用は，「リンパ球減少症」，「CD4 リンパ球減少」（各 3%），「帯状疱疹」，「リンパ球数減少」（各 2%），「貧血」，「血小板減少症」，「疲労」，「単純ヘルペス」，「皮膚感染」（各 1%）であった。

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）では，全体（8 例）の 30%以上でみられた有害事象は，「発熱」（63%），「咳嗽」，「呼吸困難」及び「寝汗」（各 38%）であった。副作用は同一被験者で発現した「貧血」，「好中球減少症」，「サイトメガロウイルス感染」及び「浮動性めまい」であった。複数の被験者でみられた Grade 3 以上の有害事象は，「貧血」，「発熱性好中球減少症」及び「好中球減少症」（各 25%）であり，Grade 3 以上の副作用は同一被験者で発現した「貧血」及び「好中球減少症」であった。

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）では，全体（33 例）の 30%以上でみられた有害事象は，「疲労」（73%），「悪心」（52%），「末梢性浮腫」（45%），「貧血」（42%），「頭痛」（39%），「呼吸困難」，「好中球減少症」，「発熱」（各 36%），「咳嗽」，「発疹」及び「上気道感染」（各 30%）であった。全体の 10%以上でみられた副作用は，「疲労」及び「悪心」（各 36%），「好中球減少症」（24%），「貧血」（21%），「下痢」，「頭痛」（各 18%），「不眠症」及び「嘔吐」（各 12%）であった。全体の 15%以上で発現した Grade 3 以上の有害事象は，「好中球減少症」，「発熱性好中球減少症」（各 27%），「貧血」（24%），「肺炎」（18%），「疲労」（15%）であった。複数の被験者でみられた Grade 3 以上の副作用は，「好中球減少症」（15%），「貧血」，「発熱性好中球減少症」（各 9%），「疲労」及び「肺炎」（各 6%）であった。

5.5.3　死亡

国内第 I/II 試験（FDS-J02 試験）では，1 例が「播種性血管内凝固」及び「多臓器不全」により死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，有害事象による死亡例はなかった。

海外臨床試験では，安全性の参考資料とした 3 試験の 185 例中 10 例で有害事象による死亡が報告されたが，BCX1777-203 試験での「敗血症」を発現した 1 例を除き，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象のうち，複数の被験者で報告された事象は，「敗血症性ショック」（BCX1777-203 試験の 2 例及び BCX1777-210 試験の 1 例）であった。他の死亡に至った有害事象は，「感染」，「食道癌」，「菌状息肉症」，「敗血症」（BCX1777-203 試験），「腹

痛」,「心肺不全」(BCX1777-204 試験),「自己免疫性血小板減少症」,「頭蓋内出血」,「肺炎」及び「呼吸不全」(BCX1777-210 試験)であった。

5.5.4　重篤な有害事象

国内第 I/II 相試験(FDS-J02 試験)では,死亡に至った有害事象を含め,19 例(39.6%)で 39 件の重篤な有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象(重篤な副作用)は 10 例(20.8%)で 21 件発現した。複数の被験者で発現した重篤な副作用は,「肺炎」(4 例,8.3%)であった。器官別大分類(SOC)別では,「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象がすべて副作用と判定され,発現例が 7 例(14.6%)と最も多かった。SOC「感染症および寄生虫症」以外の重篤な副作用は,「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」,「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」,「発熱」(各 1 例)であった。重篤な副作用のうち,治験薬の中止に至った事象が 3 件,治験薬の休薬を要した事象が 9 件,治験薬の減量を要した事象が 1 件であった。重篤な副作用 21 件中,12 件は回復が確認されたが,9 件は最終観察時点で継続中であった。

国内第 I 相試験(BCX1777-J01 試験)では,重篤な有害事象は 4 例(30.8%)で 7 件発現した。重篤な副作用は,4 例(30.8%)で 6 件報告された。重篤な副作用として報告された事象は,「帯状疱疹」(2 例),「大腸癌」,「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」,「ウイルス感染」及び「蜂巣炎」(各 1 例)であり,いずれも SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」又は「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」については,治験薬の投与が中止され,転帰「継続」のまま後治療が開始されたが,その他の重篤な副作用は,いずれも治験薬の処置(中止又は休薬)及び/又は併用薬・併用療法による処置後に回復した。

海外臨床試験で発現した重篤な副作用(死亡に至った事象を含む)を表 2.5.5 - 2 に示した。SOC「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」に分類される重篤な副作用が比較的多く発現した。

表 2.5.5 - 2　海外臨床試験で発現した重篤な副作用(安全性解析対象集団)

SOC	PT	例数
感染症および寄生虫症	皮膚感染	2
	帯状疱疹	2
	肺炎	2
	単純ヘルペス	2
	下気道感染	1
	菌血症	1
	敗血症	1
	丹毒	1
	真菌感染	1
	播種性帯状疱疹	1

表 2.5.5 - 2　海外臨床試験で発現した重篤な副作用（安全性解析対象集団）

SOC	PT	例数
心臓障害	心房細動	1
	うっ血性心不全	1
	心筋梗塞	1
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	3
	貧血	2
	血小板減少症	2
全身障害および投与局所様態	全身性浮腫	1
	末梢性浮腫	1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	腫瘍崩壊症候群	1
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1
	皮膚有棘細胞癌	1
代謝および栄養障害	低アルブミン血症	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚浮腫	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	発作性夜間呼吸困難	1
腎および尿路障害	急性腎不全	1
肝胆道系障害	細胆管炎	1
臨床検査	肝機能検査異常	1

SOC/PT は MedDRA ver.10.0 又は ver 10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
安全性解析対象集団は，BCX1777-203 試験（5.3.4.4.1）144 例，BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）8 例，BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）33 例。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Listing 16.2.23.2，BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Listing 16.2.7.1 改編

5.5.5　その他の重要な有害事象

5.5.5.1　治験薬の中止に至った有害事象及び休薬又は減量を要した有害事象

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の中止に至った有害事象は，7 例で 7 件発現した。内訳は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「急性骨髄性白血病」，「末梢性感覚ニューロパチー」，「筋力低下」，「貪食細胞性組織球症」，「肺炎」，「帯状疱疹」（各 1 例）であった。このうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「末梢性感覚ニューロパチー」，「筋力低下」，「肺炎」，「帯状疱疹」（各 1 例）であった。また，重篤な有害事象として報告された事象は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「急性骨髄性白血病」，「筋力低下」，「貪食細胞性組織球症」，「肺炎」（各 1 例）であった。治験薬の休薬を要した有害事象は，14 例で 31 件発現した。複数の被験者で治験薬の休薬を要した有害事象は，「鼻咽頭炎」（4 例），「肺炎」（3 例），「好中球数減少」，「斑状丘疹状皮疹」及び「帯状疱疹」（各 2 例）であった。治験薬の休薬を要した 31 件の有害事象のうち，19 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。また，10 件が重篤な有害事象として報告された。治験薬の減量を要した有害事象は，1 例で発現した「肺炎」であり，治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象として報告された。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の中止に至った有害事象は，「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」及び「ウイルス感染」であり，いずれも重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬を要した有害事象は，「大腸菌性胃腸炎」，「大腸癌」，「上気道の炎症」及び「帯状疱疹」であり，このうち「大腸癌」及び「帯状疱疹」は重篤な有害事象として報告された。「大腸癌」，「上気道の炎症」及び「帯状疱疹」については，治験薬との因果関係は否定されなかった。なお，減量を要した有害事象は，休薬を要した有害事象として報告された「帯状疱疹」のみであった。

海外臨床試験で治験薬の中止に至った有害事象うち，各試験で複数の被験者で報告された事象は，CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で「菌状息肉症」（144 例中 8 例，6%），「帯状疱疹」（4 例，3%），「そう痒症」，「敗血症」及び「血小板減少症」（各 2 例，1%），CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で「疲労」（33 例中 2 例，6%）であった。

5.5.5.2　　血液毒性

血液毒性のうち，リンパ球の減少は，T 細胞の抑制というフォロデシンの作用機序によりもたらされる副作用である。PTCL を対象とした国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，48 例中 47 例（97.9%）で「リンパ球減少」が副作用として報告された。このうち 45 例で Grade 3 以上の「リンパ球減少」がみられた。T 細胞／NK 細胞腫瘍を対象とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，13 例中 12 例（92.3%）で「リンパ球減少（症）」が副作用として報告され，うち 9 例で Grade 3 以上の「リンパ球減少（症）」がみられた。海外臨床試験で「リンパ球減少（症）」が発現した被験者数（%）は，CTCL を対象とした BCX1777-203 試験で 144 例中 19 例（13%），フルダラビン既治療の CLL を対象とした BCX1777-204 試験で 8 例中 0 例，CLL を対象とした BCX1777-210 試験で 33 例中 1 例（3%）であり，国内臨床試験と比べ発現割合が低かったが，対象疾患や被験者の原疾患に対する治療歴等の違いが影響している可能性がある。「リンパ球減少（症）」に対しては，ほとんどの場合，治験薬の処置及び／又は併用薬・併用療法による治療は行われず，無処置で経過観察されているが，特に Grade 3 以上の「リンパ球減少（症）」については，後述する感染症の併発に注意しながら経過を観察する必要がある。

その他の血液毒性では，国内及び海外の臨床試験で副作用として報告された事象（発現割合）は，「貧血」（1%～31%），「ヘモグロビン減少」（0%～60.4%），「赤血球数減少」（0%～8%），「白血球減少（症）」（PT「白血球数減少」及び「白血球減少症」）（0%～31%），「好中球減少（症）」（PT「好中球数減少」，「好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症」）（1%～33.3%）及び「血小板減少（症）」（PT「血小板数減少」及び「血小板減少症」）（0%～14.6%）であり（表 2.5.5 - 3），Grade 3 以上の毒性も散見されているため，フォロデシン投与時には，血液学的パラメータ全般について，注意深くモニターする必要があると考えられる。

表 2.5.5 - 3　リンパ球減少以外の血液毒性（副作用）発現状況（安全性解析対象集団）

	FDS-J02 N=48	BCX1777-J01 N=13	BCX1777-203 N=144	BCX1777-204 N=8	BCX1777-210 N=33
貧血	17 (35.4)	4 (31)	2 (1)	1 (13)	7 (21)
ヘモグロビン減少	0	2 (15)	3 (2)	0	1 (3)
赤血球数減少	0	1 (8)	0	0	0
白血球減少（症）	29 (60.4)	4 (31)	2 (1)	0	0
好中球減少（症）	16 (33.3)	3 (23)	1 (1)	1 (13)	11 (33)
血小板減少（症）	7 (14.6)	1 (8)	1 (1)	0	3 (9)

例数（%）
血液毒性は，以下のとおり定義した：「白血球減少（症）」（PT「白血球減少症」及び「白血球数減少」），「好中球減少（症）」（PT「好中球減少症」，「好中球数減少」及び「発熱性好中球減少症」），「血小板減少（症）」（PT「血小板減少症」及び「血小板数減少」），「ヘモグロビン減少」，「貧血」，「ヘマトクリット減少」，「赤血球数減少」，「リンパ球減少（症）」（PT「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」），「汎血球減少症」
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2-2, 表 14.4.1-5 改編，BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-4 改編，BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 14.17.1，Table 14.18.1，Listing 16.2.23.1 改編，BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 14.7，Table 14.8，Listing 16.17 改編，BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2，Listing 16.2.7.1 改編

5.5.5.3　感染症

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で 48 例中 29 例（60.4%），国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で 13 例中 8 例（61.5%），海外の BCX1777-203 試験で 144 例中 71 例（49%），BCX1777-204 試験で 8 例中 4 例（50%），BCX1777-210 試験で 33 例中 25 例（76%）に発現し，いずれの試験でも発現割合が高かった。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は，国内第 I/II 相試験では 23 例（47.9%），国内第 I 相試験では 8 例（61.5%），海外の BCX1777-203 試験で 22 例（15%），BCX1777-204 試験で 1 例（12.5%），BCX1777-210 試験で 12 例（36%）に発現した。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な副作用は，国内第 I/II 相試験では 7 例（14.6%），国内第 I 相試験では 3 例（23.1%）に発現した。海外臨床試験では，SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な副作用は報告されなかった。

国内第 I/II 相試験での感染症についての解析では，各被験者の初発の感染症をイベントとして解析した結果，25%発現までの期間は 40.0 日［95%信頼区間：34.0～51.0 日］，50%発現までの期間は 82.0 日［95%信頼区間：51.0～185.0 日］，75%発現までの期間は 199.0 日［95%信頼区間：130.0～241.0 日］と推定された。

国内第 I/II 相試験及び国内第 I 相試験で SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象が発現した 7 例及び 4 例では，Grade 4 又は Grade 3 の「リンパ球減少症」又は「リンパ球数減少」が発現していた。

本項，第 5.5.5.2 章で述べたとおり，リンパ球減少はフォロデシンの T 細胞抑制という作用機序からもたらされる副作用であり，加えてフォロデシンの血液毒性として好中球減少も報告されていることから，フォロデシン投与中は患者が易感染性に陥る可能性がある。そのため，細菌感染及びウイルス感染の徴候を注意深く観察し，徴候がみられた場合は，必要に応じて本剤の休薬，投与中止を検討するなど，適切な治療を行う必要があると考えられる。

5.5.5.4　　二次性悪性腫瘍

治験薬投与後に発現した悪性腫瘍のうち，治験薬との因果関係が否定されず，二次性悪性腫瘍の可能性が考えられた事象として，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」が，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」及び「大腸癌」が，海外臨床試験では，「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」及び「皮膚有棘細胞癌」が報告されている。この他，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）で安全性フォローアップ期間終了後に，第 II 相部分に組み入れられた 1 例（被験者番号：　*036　）でデータカットオフ後（治験薬継続投与中）に，それぞれエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。いずれも責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。なお，第 II 相部分治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。これらの事象は，治験薬投与開始から約 140～1400 日後に発現している。フォロデシンの作用機序からリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症やエプスタイン・バーウイルスの再活性化が関与する B 細胞リンパ腫が懸念されることから，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなどの注意を促す必要があると考えられる。

5.5.5.5　　神経障害

神経障害は，直接的な神経系の症状に加え，筋骨格系の症状も引き起こす可能性があることから，SOC「神経系障害」に加え，「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象の発現状況について分析した。その結果，国内及び海外の臨床試験での神経障害の発現割合は，SOC「神経系障害」に分類される副作用で 13%～33%，SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用で 0%～18%であり，神経障害は比較的多く発現する副作用であると考えられた。

神経障害は，多様な症状として現れることから，本剤投与開始後は，神経障害に関連する症状について十分留意し，必要に応じて本剤の休薬を検討するなど，適切な処置を行う必要があると考えられる。

5.5.5.6　　体液貯留

体液貯留は，フォロデシン投与時に比較的高頻度でみられる有害事象のひとつである。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「浮腫」が 7 例，「末梢性浮腫」が 5 例，「限局性浮腫」，「性器浮腫」，「末梢腫脹」，「腹水」，「胸水」及び「腹部膨満」が各 1 例で発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，重篤な有害事象として報告されたものはなかった。Grade 2 の「浮腫」，Grade 1 の「末梢性浮腫」，及び Grade 1 の「限局性浮腫」については，治験薬との因果関係が否定されなかった。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，「末梢性浮腫」が 3 例，「浮腫」が 1 例及び「リンパ浮腫」が 1 例で発現した。いずれも Grade 1 であった。「リンパ浮腫」以外はいずれも治

験薬との因果関係は否定されず，これら体液貯留関連の有害事象に対しては，治験薬の処置及び／又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。

海外臨床試験でも，体液貯留に関連する事象のうち「末梢性浮腫」の発現割合は特に高く，13%～45%であった。副作用として報告された「末梢性浮腫」の発現割合は，BCX1777-203 試験で 14%，BCX1777-204 試験で 0%，BCX1777-210 試験で 9%であった。重篤な有害事象として報告された「体液貯留」に関連する有害事象は，BCX1777-203 試験での「末梢性浮腫」（2 例），「皮膚浮腫」，「水分過負荷」，「全身性浮腫」（各 1 例）であった。

体液貯留に関連する個々の副作用の発現割合は比較的低いものの，重篤化する場合もあるため，本剤投与中は，体液貯留に関連する徴候の発現に十分留意し，悪化傾向がみられた場合や，発現時より重篤と判断される場合は，適切な処置を行う必要があると考えられる。

5.5.5.7　うっ血性心不全

うっ血性心不全は，海外臨床試験の 4 例で発現し，いずれも重篤な有害事象として報告された。うち 1 例（BCX1777-203 試験）では治験薬との因果関係が否定されなかった。

フォロデシンは，比較的高齢の患者に投与されることが予想されることから，うっ血性心不全に関連する徴候の発現には十分留意する必要があると考えられる。

5.5.5.8　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は，海外臨床試験の 1 例で重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係が否定されなかった。

発現頻度は高くないものの，腫瘍崩壊症候群はフォロデシン投与時に発現しうる事象として，留意する必要があると考えられる。

5.5.6　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

本申請の安全性評価に用いた臨床試験では，申請用法・用量である 300 mg 1 日 2 回投与が国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で検討されたほか，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では 100～300 mg 1 日 1 回投与，海外の BCX1777-203 試験及び BCX1777-204 試験では 200 mg 1 日 1 回投与，BCX1777-210 試験では 200 mg 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与が検討された。

国内第 I 相試験において，投与量の増加に伴い発現割合が増加した有害事象及び副作用はみられなかった。

フォロデシン 200 mg の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与が検討された BCX1777-210 試験で，1 日 2 回投与時に 1 日 1 回投与時に比べて発現割合が増加した副作用は，「悪心」（1 日 2 回：41%，1 日 1 回：14%），「不眠症」（15%，0%），「嘔吐」（15%，0%），「末梢性浮腫」（11%，0%），「発熱」（11%，0%），「発疹」（11%，0%），「発熱性好中球減少症」（11%，0%），「血小板減少症」（11%，0%）であった。

国内第 I/II 相試験での発現割合と国内第 I 相試験での発現割合を単純に比較することはできないが，1 日 2 回投与により血液毒性，「低アルブミン血症」をはじめとする SOC「代謝および栄養障

害」に分類される副作用，及び SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用の発現割合が高くなる傾向が認められた。

5.5.7　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.5.7.1　被験者背景の影響

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での発現割合が 10%以上であった有害事象及び副作用について，被験者背景（年齢，性別，投与直前の ECOG PS）別の解析を行った。その結果，有害事象についていずれかのカテゴリが 30%以上の発現率を示し，かつカテゴリ間の発現率に 2 倍以上の差がみられたのは，PT 別では「便秘」（性別：女 41.2%，男 16.1%），［ECOG PS（投与直前）：「0」37.9%，「1」5.3%］，「貧血」（年齢：65 歳以上 50.0%，65 歳未満 25.0%），「不眠症」（年齢：65 歳未満 43.8%，65 歳以上 9.4%），「発疹」（年齢：65 歳未満 31.3%，65 歳以上 9.4%），「血小板数減少」（年齢：65 歳以上 46.9%，65 歳未満 18.8%）であった。

同様に，副作用についていずれかのカテゴリが 30%以上の発現率を示し，カテゴリ間の発現率に 2 倍以上の差がみられたのは，PT 別では「貧血」（年齢：65 歳以上 43.8%，65 歳未満 18.8%）であった。

5.5.7.2　腎機能障害

海外で腎機能障害による影響を検討した第 I 相試験（BCX1777-112 試験，第 5.3.3.3.1 項）での薬物動態及び薬力学の検討において，腎機能障害を有する被験者では本剤及び薬力学パラメータである dGuo への曝露量が増加することが確認された。本剤の AUC_{last} は，腎機能正常被験者に対し，軽度腎機能障害被験者で 1.3 倍，中等度腎機能障害被験者で 1.5 倍，高度腎機能障害被験者で 1.8 倍に増加し，dGuo の AUC_{last} は，腎機能正常被験者に対し，軽度腎機能障害被験者で 2.5 倍，中等度腎機能障害被験者で 3.1 倍，高度腎機能障害被験者で 7.1 倍に増加した。

したがって，本剤の曝露量が増加しても忍容性は良好で，より高い抗腫瘍効果が得られる可能性があるものの，高度腎機能障害を有する患者では，本剤の 1 回用量を 200 mg に減量することも考慮する。

5.5.7.3　肝機能障害

肝機能障害患者に本剤を投与した際の安全性を検討する試験は実施していない。

本剤は，肝臓でほとんど代謝されないことがヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で確認されており，ヒトに投与した際に肝機能障害の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

5.5.7.4　薬物相互作用

薬物間相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

5.5.7.5　　食事の影響

本剤経口投与時の食事の影響については，海外の第 I 相試験（BCX1777-Hio-05-107 試験，第 5.3.1.1.1 項）で検討した。

食後経口投与では，絶食下経口投与に比べ C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 13%及び 18%増加した。本試験の安全性の結果では，絶食下および食後で明らかな差はみられなかったが，食後に服用することにより，本剤の曝露量が増大する傾向があると考えられる。

5.5.7.6　　小児への使用

小児を対象とした臨床試験は，本申請の適応症では実施していない。

5.5.7.7　　妊婦及び授乳時の使用

国内及び海外臨床試験において，妊娠中又は授乳中の女性は安全性の観点から除外しており，妊娠及び授乳時における安全性の検討は行われていない。

現時点では，本剤が受胎能への影響及び本剤の乳汁中への移行は不明であることから，FDA による薬剤胎児危険度分類（Pregnancy Category）は「C：危険性を否定することはできない」である。

5.5.7.8　　過量投与

本剤の申請用量である 600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）を超える用量は，臨床薬理試験のうち，海外第 I 相試験：健康被験者への反復投与試験（BCX1777-116 試験）（第 3.5.4.1.1 項）で 800 mg/日の投与（800 mg 1 日 1 回及び 400 mg 1 日 2 回）が 18 例に行われた。800 mg/日投与時の有害事象の発現割合は，600 mg/日以下の投与時と同様であった。

なお，800 mg/日を超える用量での投与は行われていない。

5.5.7.9　　薬物乱用

本剤の薬物乱用または薬物依存の可能性は報告されていない。

5.5.7.10　　離脱及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

5.5.7.11　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する臨床試験は実施していない。

なお，参考資料とした海外臨床試験において，SOC「神経系障害」に分類される「嗜眠」及び「失神」が Grade 3 の副作用として各 1 例で報告されており，本剤投与中は自動車運転及び機械操作を可能な限り避けることが望ましいと考えられる。

5.5.8　市販後の経験

本剤は，国内外で未承認であるため，該当しない。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

PTCL に対する初回治療では CHOP 療法等のアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンが推奨されているが，PTCL の各病型での CHOP 療法の効果は不十分であり，標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験への参加が推奨されている。また，初回治療で PR 以下の患者については，治療選択に関するエビデンスが乏しいとされている。

このように，本申請での申請効能・効果である再発又は難治性 PTCL は新たな治療法が強く望まれている疾患群である。

6.1.1　疾患又は症状

PTCL は，成熟した T 細胞／NK 細胞を起源とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。

PTCL は，病理組織学的には，WHO 分類第 4 版（Swerdlow 2008）において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」のカテゴリに分類される。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される疾患の主な臨床所見は，リンパ節病変（節性病変），非リンパ系臓器病変（節外性病変），皮膚病変及び末梢血病変であるが，皮膚病変の発症を特徴とする疾患群は一般的に CTCL に分類され，PTCL とは区別される。

悪性リンパ腫全般に対しては，病理組織学的分類のほか，臨床分類として，悪性度（進行の速さ），活動性及び侵攻性を考慮したいくつかの分類が提唱されている。このうち，5 年以上の生存が期待できないアグレッシブリンパ腫の病型分類として PTCL 疾患群に含まれる PTCL-NOS，腸管症関連 T 細胞リンパ腫, ALCL 及び肝脾 T 細胞リンパ腫が分類されており, 予後が不良である。予後不良因子として，IPI では，年齢 61 歳以上，血清 LDH が基準値上限超，PS 2～4，臨床病期 III 又は IV 及び節外病変数 2 つ以上が挙げられている。

6.1.2　現行の治療

造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版（日本血液学会 2013）では未治療例に対し，CHOP 療法（シクロホスファミド，ドキソルビン及びビンクリスチンの 3 種の抗がん剤とプレドニゾロンを組み合わせた治療）等のアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンが推奨されているが，推奨グレードとしては「比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で，統一したコンセンサスが存在する」カテゴリー2A である。PTCL-NOS，AITL，ALK 陰性 ALCL 等の PTCL の各病型での CHOP 療法の効果は不十分であり，標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験への参加が推奨されている。また，初回治療で PR 以下の患者については，治療選択に関するエビデンスが乏しいとされている（日本血液学会 2013）。近年，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 治療薬として抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが国内で承認されたが，CCR4 陰性の再発又は難治性の PTCL 患者は当該治療の対象外である。さらに，ALK 陽性 ALCL についても，CHOP 療法等の第一選択治療や第二選択治療のひとつであるブレンツキシマブ ベドチンによる奏効率は他の病型と比較し

て良好であるものの，再発した場合の治療選択肢は限られている。このように再発又は難治性のPTCL 患者に対する推奨された治療選択肢は非常に限られており，新たな治療が求められている。

6.2　ベネフィット

再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の成績から得られたフォロデシンのベネフィットは以下のとおりである。

- 画像評価委員会に基づく ORR
  ORR（ORR の点推定値として UMVUE）は 22.5%（9/41 例）（90% 信頼区間 : 12.0%～35.3%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（P=0.018）。このことから，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。一般的に予後が不良である PTCL 患者，特に前治療後に再発又は前治療に抵抗性を示した患者では，現時点での標準的な治療がほとんどないことから，ORR が 22.5%%得られたことの臨床的意義は大きい。また，部分集団での検討では性［男性，女性］，年齢［65 歳未満，65 歳以上］，先行レジメン数［1，2，3，4 以上］，病型分類，形質転換菌状息肉症以外での Ann Arbor 病期分類［Stage I，II，III，IV］，形質転換菌状息肉症での ISCL-EORTC 病期分類［I，II，III，IV］及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）［0，1］及びベースライン時の腫瘍の二方向積和（画像評価委員会）［14 cm^2 未満，14 cm^2 以上］別に ORR を検討したところ，年齢（65 歳以上），病型分類（末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS），ベースライン時の腫瘍の二方向積和（14 cm^2 以上）で数値の上ではやや ORR が低かったものの，治療開始時の背景因子に関わらず一定の効果が得られることが示唆された。

本治験での 50% OS 及び 50% PFS はそれぞれ，439.0 日及び 57.0 日であった。また，客観的奏効例と非奏効例での PFS を比較したところ，第 I 相部分と第 II 相部分を合わせた FAS 45 例での客観的奏効例 10 例での 50% PFS はイベントが発生しなかったことから算出できず，非奏効例 35 例での 50% PFS は 56.0（95%信頼区間 : 49.0～58.0）日であった。非奏効例を基準としたハザード比は 0.120（95%信頼区間 : 0.036～0.402）であり，奏効を示した場合には効果が持続することが示唆された。

なお，本試験で PTCL に含めた病型分類のうち，「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」の患者の組入れはなく，「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」，「ALK 陽性 ALCL」，「ALK 陰性 ALCL」及び「形質転換菌状息肉症」の患者で組み入れられた被験者数は 1～2 例と限られていたことから，これらの病型でのフォロデシンのベネフィットのエビデンスは得られていない。また，本試験では直近の治療で PR 以上が得られた患者を対象としたことから，直近の治療で PR 以上が得られなかった患者でのフォロデシンのベネフィットに関するエビデンスも得られていない。

6.3　リスク

これまでに実施された臨床試験成績から得られたフォロデシンのリスクは以下のとおりである。

- 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）
  国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で副作用は 48 例全例で発現した。全体の 30%以上でみられた副作用は，リンパ球数減少（97.9%），白血球数減少（60.4%），貧血（35.4%），好中球数減少（33.3%）であった。この結果は国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び CTCL 患者又は CLL 患者を対象とした海外臨床試験（BCX1777-203 試験，BCX1777-204 試験及び BCX1777-210 試験）でも同様の結果であった。
- 死亡例
  国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での死亡例は 1 例であった。当該被験者は第 II 相部分の 1 例であり，播種性血管内凝固及び多臓器不全により死亡に至った。これらの事象は，いずれも原疾患の増悪によるものと判断され，治験薬との因果関係は否定された。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，有害事象による死亡例はなかった。
- 重篤な副作用
  国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象（重篤な副作用）は 10 例（20.8%）で 21 件発現した。複数の被験者で発現した重篤な副作用は，「肺炎」（4 例，8.3%）のみであった。器官別大分類では「感染症および寄生虫症」に分類される事象が最も多く，7 例（14.6%）に発現した。重篤な副作用のうち，治験薬の中止に至った事象が 3 件，治験薬の休薬を要した事象が 9 件，治験薬の減量を要した事象が 1 件であった。重篤な副作用 21 件中，12 件は回復が確認されたが，9 件は最終観察時点で継続中であった。
  国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，重篤な副作用は 4 例（30.8%）で 6 件報告された。重篤な副作用として報告された事象は，帯状疱疹（2 例），大腸癌，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，ウイルス感染及び蜂巣炎（各 1 例）であり，いずれも SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」又は「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」については，治験薬の投与が中止され，転帰「継続」のまま後治療が開始されたが，その他の重篤な副作用は，いずれも治験薬の処置（中止又は休薬）及び／又は併用薬・併用療法による処置後に回復した。
  海外臨床試験で発現した重篤な副作用（死亡に至った事象を含む）は「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」に分類される重篤な副作用が比較的多く発現した。
- 治験薬の中止に至った有害事象及び休薬又は減量を要した有害事象
  国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の中止に至った有害事象は，7 例（14.6%）で 7 件発現した。減量／休薬に至った有害事象は，14 例（29.2%）に発現した。これらのうち，2 例以上で発現した有害事象は，鼻咽頭炎（4 例），肺炎（3 例），帯状疱疹，好中球数減少，斑状丘疹状皮疹（各 2 例）であった。
  国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の中止に至った有害事象は，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫及びウイルス感染であり，いずれも重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係は否定されなかった。減量／休薬に至った有害事象は，休薬を要した有害事象として報告された帯状疱疹のみであった。
  海外臨床試験で治験薬の中止に至った有害事象うち，各試験で複数の被験者で報告された事

象は，CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で菌状息肉症（144 例中 8 例，6%），帯状疱疹（4 例，3%），そう痒症，敗血症及び血小板減少症（各 2 例，1%），CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で疲労（33 例中 2 例，6%）であった。

- 血液毒性

血液毒性のうち，リンパ球の減少は，T 細胞の抑制というフォロデシンの作用機序によりもたらされる副作用である。PTCL を対象とした国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，48 例中 48 例（100.0%）で「リンパ球減少」がみられた。T 細胞／NK 細胞腫瘍を対象とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，13 例中 12 例（92.3%）で「リンパ球減少（症）」が副作用として報告され，うち 9 例で Grade 3 以上の「リンパ球減少（症）」がみられた。海外臨床試験で「リンパ球減少（症）」が発現した被験者数（%）は，CTCL を対象とした BCX1777-203 試験で 144 例中 19 例（13%），フルダラビン既治療の CLL を対象とした BCX1777-204 試験で 8 例中 0 例, CLL を対象とした BCX1777-210 試験で 33 例中 1 例（3%）であり，国内臨床試験と比べ発現割合が低かったが，対象疾患や被験者の原疾患に対する治療歴等の違いが影響している可能性があった。その他の血液毒性では，国内及び海外の臨床試験で副作用として報告された事象（発現割合）は，「貧血」（1%～31%），「ヘモグロビン減少」（0%～60.4%），「赤血球数減少」（0%～8%），「白血球減少（症）」（0%～31%），「好中球減少（症）」（1%～33.3%）及び「血小板減少（症）」（0%～14.6%）であり，Grade 3 以上の毒性も散見されているため，フォロデシン投与時には，血液学的パラメータ全般について，注意深くモニターする必要があると考えられる。

近年国内で再発又は難治の CCR4 陽性の PTCL を効能・効果として承認されたモガムリズマブの国内臨床試験（第 I 相試験 1 試験，第 II 相試験 2 試験）では，モガムリズマブ単独投与時に被験者の 10%以上にみられた血液毒性はリンパ球減少［71/80 例（88.3%）］，白血球減少［45/80 例（56.3%）］，好中球減少［38/80 例（47.5%）］，血小板減少［37/80 例（46.3%）］及びヘモグロビン減少［10/80 例（12.5%）］であった（ポテリジオ®点滴静注 20mg インタビューフォーム 2015）。試験の対象が異なることから単純に比較することはできないが，フォロデシンを投与したときに認められる血液毒性の種類及び頻度はモガムリズマブと大きく異ならないと思われる。

- 感染症

「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は，国内第 I/II 相試験では 23 例（47.9%），国内第 I 相試験では 8 例（61.5%），海外の BCX1777-203 試験で 22 例（15%），BCX1777-204 試験で 1 例（12.5%），BCX1777-210 試験で 12 例（36%）に発現した。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な副作用は，国内第 I/II 相試験では 7 例（14.6%），国内第 I 相試験では 3 例（23.1%）に発現した。海外臨床試験では，SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な副作用は報告されなかった。

モガムリズマブの単独投与時での感染症の発現頻度は 13.8%（ポテリジオ®点滴静注 20mg インタビューフォーム 2015）であり，フォロデシン投与時の発現頻度が数字の上では高かった。リンパ球減少はフォロデシンの T 細胞抑制という作用機序からもたらされる副作用であり，加えてフォロデシンの血液毒性として好中球減少も報告されていることから，フォロ

デシン投与中は患者が易感染性に陥る可能性がある。そのため，細菌感染及びウイルス感染の徴候を注意深く観察し，徴候がみられた場合は，適切な治療を行う必要があると考えられる。

- 二次性悪性腫瘍

  治験薬投与後に発現した悪性腫瘍のうち，治験薬との因果関係が否定されず，二次性悪性腫瘍の可能性が考えられた事象として，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫及び大腸癌が，海外臨床試験では，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び皮膚有棘細胞癌が報告されている。また，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，他に安全性フォローアップ期間終了後にエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫を発現した 1 例，データカットオフ後にエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫を発現した 1 例及び試験期間中因果関係が否定されたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現したが，データカットオフ後にエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫であったことが判明した 1 例が報告されており，いずれもフォロデシンとの因果関係は「関連あり」と判定された。これらの事象は，治験薬投与開始から約 140～1400 日後に発現している。フォロデシンの作用機序からリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症やエプスタイン・バーウイルスの再活性化が関与する B 細胞リンパ腫が懸念されることから，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなどの注意を促す必要があると考えられる。

- 神経障害

  国内及び海外の臨床試験での神経障害の発現割合は，SOC「神経系障害」に分類される副作用で 13%～33%，SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用で 0%～18%であり，神経障害は比較的多く発現する副作用であると考えられた。

  作用機序は不明であるものの，PNP 欠損状態で神経障害が認められることが知られており（Markert, 1991），本剤が PNP 阻害剤であることを考慮すると，本剤使用実態下においても重篤な神経障害の発現が懸念される。神経障害は，多様な症状として現れることから，本剤投与開始後は，神経障害に関連する症状について十分留意し，必要に応じて本剤の休薬を検討するなど，適切な処置を行う必要があると考えられる。

- 体液貯留

  国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「浮腫」が 7 例，「末梢性浮腫」が 5 例，「限局性浮腫」，「性器浮腫」及び「末梢腫脹」が各 1 例で発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり，重篤な有害事象として報告されたものはなかった。Grade 2 の「浮腫」，Grade 1 の「末梢性浮腫」，及び「限局性浮腫」については，治験薬との因果関係が否定されなかった。

  国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，「末梢性浮腫」が 13 例中 3 例（23.1%），「浮腫」が 1 例（7.7%）で発現した。これら体液貯留関連の有害事象に対しては，治験薬の処置及び／又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。海外臨床試験でも，体液貯留に関連する事象のうち「末梢性浮腫」の発現割合は特に高く，13%～45%であった。副作用として報告された「末梢性浮腫」の発現割合は，BCX1777-203 試験で 14%，BCX1777-204 試験で 0%，BCX1777-210 試験で 9%であった。重篤な有害事象として報告された「体液貯留」に関

連する有害事象は，BCX1777-203 試験での「末梢性浮腫」（2 例），「皮膚浮腫」，「水分過負荷」，「全身性浮腫」（各 1 例）であった。体液貯留に関連する個々の副作用の発現割合は比較的低いものの，重篤化する場合もあるため，本剤投与中は，体液貯留に関連する徴候の発現に十分留意し，悪化傾向がみられた場合や，発現時より重篤と判断される場合は，適切な処置を行う必要があると考えられる。

- うっ血性心不全

  うっ血性心不全は，海外臨床試験の 4 例で発現し，いずれも重篤な有害事象として報告された。うち 1 例（BCX1777-203 試験）では治験薬との因果関係が否定されなかった。

  フォロデシンは，比較的高齢の患者に投与されることが予想されることから，うっ血性心不全に関連する徴候の発現には十分留意する必要があると考えられる。

- 腫瘍崩壊症候群

  腫瘍崩壊症候群は，海外臨床試験の 1 例で重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係が否定されなかった。発現頻度は高くないものの，腫瘍崩壊症候群はフォロデシン投与時に発現しうる事象として，留意する必要があると考えられる。

- 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

  本申請の安全性評価に用いた臨床試験では，申請用法・用量である 300 mg 1 日 2 回投与が国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で検討されたほか，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では 100～300 mg 1 日 1 回投与，海外の BCX1777-203 試験及び BCX1777-204 試験では 200 mg 1 日 1 回投与，BCX1777-210 試験では 200 mg 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与が検討された。国内第 I 相試験において，投与量の増加に伴い発現割合が増加した有害事象及び副作用はみられなかった。フォロデシン 200 mg の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与が検討された BCX1777-210 試験で，1 日 2 回投与時に 1 日 1 回投与時に比べて発現割合が増加した副作用は，「悪心」（1 日 2 回：41%，1 日 1 回：14%），「不眠症」（15%，0%），「嘔吐」（15%，0%），「末梢性浮腫」（11%，0%），「発熱」（11%，0%），「発疹」（11%，0%），「発熱性好中球減少症」（11%，0%），「血小板減少症」（11%，0%）であった。国内第 I/II 相試験での発現割合と国内第 I 相試験での発現割合を単純に比較することはできないが，1 日 2 回投与により血液毒性，「低アルブミン血症」をはじめとする SOC「代謝および栄養障害」に分類される副作用，及び SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用の消化器症状の発現割合が高くなる傾向が認められた。

- 背景因子が及ぼす影響

  国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での発現割合が 10%以上であった有害事象及び副作用について，被験者背景（年齢，性別，投与直前の ECOG PS）別の解析を行った。その結果，有害事象についていずれかのカテゴリが 30%以上の発現率を示し，かつカテゴリ間の発現率に 2 倍以上の差がみられたのは，PT 別では「便秘」（性別：女 41.2%，男 16.1%），［ECOG PS（投与直前）：「0」37.9%，「1」5.3%］，「貧血」（年齢：65 歳以上 50.0%，65 歳未満 25.0%），「不眠症」（年齢：65 歳未満 43.8%，65 歳以上 9.4%），「発疹」（年齢：65 歳未満 31.3%，65 歳以上 9.4%），「血小板数減少」（年齢：65 歳以上 46.9%，65 歳未満 18.8%）であった。同様に，副作用についていずれかのカテゴリが 30%以上の発現率を示し，カテゴリ間の発現率に

2 倍以上の差がみられたのは，PT 別では「貧血」（年齢 : 65 歳以上 43.8%，65 歳未満 18.8%）であった。

- 腎機能障害
  海外で腎機能障害による影響を検討した第 I 相試験（BCX1777-112 試験）での薬物動態及び薬力学の検討において，腎機能障害を有する患者では本剤及び薬力学パラメータである dGuo への曝露量が増加することが確認された。AUC_{last} は，腎機能正常被験者に対し，軽度腎機能障害被験者で 1.3 倍，中等度腎機能障害被験者で 1.5 倍，高度腎機能障害被験者で 1.8 倍に増加し，dGuo の AUC_{last} は，腎機能正常被験者に対し，軽度腎機能障害被験者で 2.5 倍，中等度腎機能障害被験者で 3.1 倍，高度腎機能障害被験者で 7.1 倍に増加した。したがって，本剤の曝露量が増加しても忍容性は良好で，より高い抗腫瘍効果が得られる可能性があるものの，高度腎機能障害を有する患者では，本剤の 1 回用量を 200 mg に減量することが望ましい。
- 肝機能障害
  肝機能障害患者に本剤を投与した際の安全性を検討する試験は実施していない。本剤は，肝臓でほとんど代謝されないことがヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で確認されており，ヒトに投与した際に肝機能障害の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

6.4　ベネフィット・リスク評価

NCCN ガイドライン及び日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインともに PTCL の第一選択治療及び第二選択治療は，「ALK 陽性 ALCL」を除いて，いずれも臨床試験が最も推奨されており，標準療法は確立していない。また，海外で二次治療として用いられているロミデプシンやプララトレキサートは未承認であり，再発又は難治の PTCL に対する治療選択肢は非常に限られている。近年，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 治療薬として抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが国内で承認されたが，CCR4 陰性の再発又は難治性の PTCL 患者は当該治療の対象外である。このように再発又は難治性の PTCL 患者に対する推奨された治療選択肢はほとんどない状態であり，新たな治療の選択肢が求められている。

フォロデシンの国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での画像評価委員会に基づく ORR［ORR の点推定値として一様最小分散不偏推定量（UMVUE）］は 22.5%（9/41 例）（90%信頼区間：12.0%～35.3%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（P=0.018）。このことから，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。また，2013 年に報告された海外での疫学調査では，再発又は難治性の PTCL 患者はその予後が悪く，再発又は病勢進行後の 50%全生存期間及び 50%無増悪生存期間はそれぞれ，5.5 ヵ月及び 3.1 ヵ月であり，再発又は病勢進行後に化学療法を受けた患者においても 50%全生存期間及び 50%無増悪生存期間が劇的に延長することがなかった（50%全生存期間及び 50%無増悪生存期間はそれぞれ，6.5 ヵ月及び 3.7 ヵ月）と報告されている（Mak 2013）。このように再発又は難治性の PTCL 患者の予後は不良であり，全生存期間や無増悪生存期間を延長させることができる治療法は現時点で確立されていない。

PTCL の主なサブタイプうち，PTCL-NOS は進行期（病期が III 期，IV 期）になってから発見されることが多く，全身のリンパ節腫脹と B 症状と呼ばれる発熱，大量の寝汗，体重減少などがみられる。また，骨髄，肝臓，脾臓，節外臓器への浸潤を認めることが多く，検査所見としては，中等度の貧血，血小板数減少，血清 LDH 上昇，好酸球数増加などを認め，まれに血球貪食症候群を認める。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の場合は，この他に肝臓や脾臓の腫大，高免疫グロブリン血症，皮疹，多発性関節炎，胸腹水などが発現することがある。ALK 陽性 ALCL は，進行病期や B 症状を認めることが多く，節外病変は骨髄，骨，肺などに，ALK 陰性 ALCL では，節外病変は皮膚，消化管，肝臓などに認められる（飛内 2015）。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で用いた「Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas」の判定規準で CR や PR と判定されることは，少なくとも新病変は認められず，PET 診断が陰性である状態，又は PET 診断が陽性であっても標的病変の二方向積和が 50%以上縮小し，かつ非標的病変が正常又は非増大である状態を示しており，PTCL 患者の QoL（生活の質，quality of life）や臨床症状の改善が見込まれると考えられる。

このように一般的に予後が不良である PTCL 患者，特に前治療後に再発又は前治療に抵抗性を示した患者では，現時点での標準的な治療はほとんどないことから，ORR が 22.5%得られ，奏効を示した場合は効果が持続したことの臨床的意義は大きい。

安全性に関しては，臨床試験で比較的よくみられた副作用は，リンパ球数減少等の血液毒性，感染症，末梢性浮腫等の体液貯留に含まれる事象であった。フォロデシンの作用機序からリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症やエプスタイン・バーウイルスの再活性化が関与する B 細胞リンパ腫が安全性上懸念されることではあるが，前述のとおり前治療後に再発又は前治療に抵抗性を示した患者では，現時点での標準的な治療はほとんどなく，新たな治療選択肢が望まれていることを考慮すると，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとでこれらのリスクの発現を注意深く観察しながら本剤による治療を実施することに意義があるものと考える。

以上より，再発又は難治性の PTCL 患者に対し，フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回連日投与したときのベネフィットはリスクを上回ると考えた。

日本では，抗 CCR4 抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL に対する承認を取得している。モガムリズマブは注射剤であり，腫瘍細胞に発現している CCR4 に特異的に結合し，これに NK 細胞等のエフェクター細胞の Fc 受容体が結合し，エフェクター細胞が腫瘍細胞を傷害することにより抗腫瘍効果を示す抗体製剤である。一方，フォロデシンは経口 PNP 阻害剤であり，PNP 活性を阻害し細胞内の dGTP を蓄積させることで dNTP プールの不均衡を生じさせ，リンパ球のアポトーシスを誘導する低分子化合物である。このように，モガムリズマブの適応は CCR4 陽性患者に限られるものの，両剤とも作用機序が異なることから，いずれの薬剤も再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢のひとつとなると考える。

なお，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，先行治療としてモガムリズマブの投与を受けた患者が 3 例（モガムリズマブによる治療効果は PR が 1 例，SD が 2 例）組入れられた。これらの被験者に本剤を投与した結果，治療効果は 3 例とも SD であり奏効例は認められなかったが，本剤の投与期間は FDS-J02 試験全体の中央値（64.25 日）を上回るものであった。

また，本試験では 48 例中 19 例（39.5%）で重篤な有害事象が発現したが，先行治療としてモガムリズマブの投与を受けた 3 例では 1 例に重篤な有害事象（有害事象名：肺炎）が報告された。モガムリズマブによる治療歴ありの被験者となしの被験者とで，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 33.3%と 40.0%と，大きく異なることはないものと思われる。

以上のことから，現時点では症例数が非常に限られるため明確な結論を出すことはできないものの，モガムリズマブによる治療歴を有する患者に対し本剤を使用することについて特に問題となる懸念はなく，本剤はモガムリズマブによる治療歴の有無にかかわらず再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢のひとつとなると思われる。

また，再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL に対しては，ブレンツキシマブ ベドチンが承認されており，その奏効率は国内臨床試験（第 II 相パート）で 100%（5/5 例），海外第 II 相試験で 86%（50/58 例）と他の病型と比較して良好であった（アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書 2015）。しかしながら，当該治療後に再発した場合の治療選択肢は他の病型と同様現在も確立していない。このことから，再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL 患者に対して，本剤はブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発例に対する治療選択肢のひとつとなり得ると思われる。

このように，予後が不良であり，かつ未だ治療法が確立していない再発又は難治性の PTCL 患者に対し，本剤による新しい治療の選択肢を医療現場に提供することは非常に有益であると考える。

なお，本項，第 6.2 章に記載したとおり，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，再発又は難治性の PTCL のすべての病型分類で本剤のベネフィットのエビデンスは得られいない。PTCL 自体希少疾病であり，PTCL に含まれる病型別にみると，より大きな分類である成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に占める発現割合が非常に少ない病型が含まれている（表 2.5.1 - 2）。したがって，臨床試験にすべての病型を含めることは極めて困難であり，近年米国で承認され，効能・効果に「再発又は難治性の PTCL」が含まれる Belinostat，プララトレキサート及びロミデプシンのいずれの薬剤でも，承認根拠となった主な臨床試験ですべての病型が組入れられたわけではなかった（O'Connor 2015，Allos 2009，Piekarz 2011，Coiffier 2012）。

また，直近の治療で PR 以上が得られなかった患者でのフォロデシンのベネフィットに関するエビデンスも得られていない。前述のとおり，PTCL は概してその予後は不良であることから，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，直近の治療で PR 以上が得られない治療反応性に乏しい患者の場合，急激な病勢進行により本剤の有効性及び安全性を評価し得るだけの本剤投与を実施すること自体が難しくなる場合もあると考え，試験の対象には含めなかった。

しかしながら，本剤の選択的に T 細胞を抑制する作用機序を考慮すると，エビデンスが得られていない病型の患者や国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験））の対象としなかった患者に対しても効果が期待できること，及び再発又は難治性の PTCL 自体の予後が不良であり，前治療に対する反応性別に治療体系が確立していないことから，これらの患者に対しても本剤による治療の機会を設けることは重要であると思われる。

6.5　補遺

該当しない。

7　参考文献

Allos Therapeutics Inc. ODAC briefing document - Pralatrexate injection. US Food and Drug Administration, 2009.（第 5.4.1 項）

Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.（第 5.4.2 項）

Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)—a novel potent and orally active immunosuppressive agent. Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1199-210.（第 5.4.6 項）

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.（第 5.4.8 項）

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma, revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.（第 5.4.9 項）

Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.（第 5.4.10 項）

Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):631-6.（第 5.4.11 項）

Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.（第 5.4.16 項）

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12): 3835-49.（第 5.4.18 項）

Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5494-500.（第 5.4.19 項）

Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4652-61.（第 5.4.20 項）

Kazmers IS, Mitchell BS, Dadonna PE, et al. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts. Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.（第 5.4.21 項）

Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000 Sep;50(9):696-702.（第 5.4.22 項）

Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1970-6.（第 5.4.23 項）

Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.（第 5.4.24 項）

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf（第 5.4.26 項）

Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997 Jun1;89(11):3909-18.（第 5.4.27 項）

O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2492-9.（第 5.4.28 項）

Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2011 Jun 2;117(22):5827-34.（第 5.4.29 項）

Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. Blood Rev. 2007 Jul;21(4):201-16.（第 5.4.32 項）

Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise

specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.（第 5.4.33 項）

Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.（第 5.4.35 項）

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.（書籍につき第 5 部へ添付せず）

Vose J, Amitage J, Weisenburger D, International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.（第 5.4.36 項）

Yared J, Kimball A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives. Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):51-9.（第 5.4.37 項）

アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書　2015 年 10 月改訂（第 3 版）（第 5.4.39 項）

厚生労働省．　平成 23 年 10 月患者調査 閲覧第 97 表 総患者数，傷病基本分類別
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075（Web 公開資料につき第 5 部へ添付せず）

直江知樹，朝長万左男，中村栄男，他編．　WHO 血液腫瘍分類～WHO 分類 2008 をうまく活用するために～．　大阪．　医薬ジャーナル社; 2010 年（第 5.4.40 項）

日本血液学会．　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html　（第 5.4.41 項）

飛内賢正，木下朝博，塚崎邦弘，「III　治療の実際，1. 病型別診療方針－標準的治療，研究的な治療」，悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第 4 版．南江堂，2015 年（書籍につき第 5 部へ添付せず）

ポテリジオ®点滴静注 20 mg インタビューフォーム　2015 年 5 月改訂（第 5 版）（第 5.4.42 項）