

## 審議結果報告書

平成 29 年 6 月 7 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イストダックス点滴静注用10mg  
[一 般 名] ロミデプシン  
[申 請 者 名] セルジーン株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 9 月 2 日

### [審 議 結 果]

平成 29 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

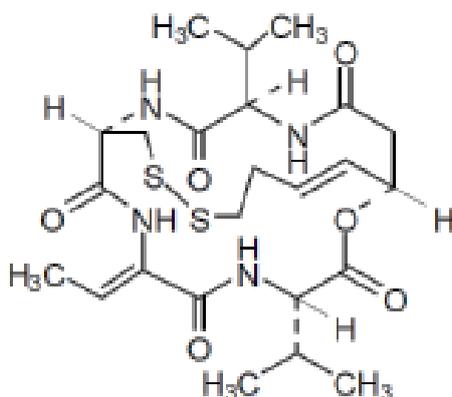
## 審査報告書

平成 29 年 5 月 10 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] イストダックス点滴静注用 10 mg  
[一 般 名] ロミデプシン  
[申 請 者] セルジーン株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 9 月 2 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にロミデプシン 11 mg を含有する用時溶解注射剤  
[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 :  $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$

分子量 : 540.70

化学名 :

(日 本 名) (1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン

(英 名) (1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-Ethylidene]-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (28 薬) 第 387 号、平成 28 年 8 月 24 日付け薬生薬審発第 0824 第 7 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、骨髄抑制、感染症、心臓障害（特に QT 間隔延長等の心電図異常）、腫瘍崩壊症候群、過敏症、出血及び静脈血栓塞栓症について、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、成人にはロミデプシンとして  $14 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 29 年 3 月 27 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]      | イストダックス点滴静注用 10 mg  |
| [一般名]      | ロミデプシン  |
| [申請者]      | セルジーン株式会社   |
| [申請年月日]    | 平成 28 年 9 月 2 日   |
| [剤形・含量]    | 1 バイアル中にロミデプシン 11 mg を含有する用時溶解注射剤   |
| [申請時効能・効果] | 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫  |
| [申請時用法・用量] | 通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16～28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。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.....              | 5  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                    | 5  |
| 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.....                | 8  |
| 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.....              | 12 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 17 |
| 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 .. | 25 |
| 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.....        | 29 |
| 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.....       | 56 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                     | 56 |

## [略語等一覧]

| 略語    | 英語                                 | 日本語              |
|-------|------------------------------------|------------------|
| A/G 比 | albumin/globulin ratio             | アルブミン/グロブリン比     |
| 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      |
| ALP   | alkaline phosphatase               | アルカリホスファターゼ      |
| ALT   | alanine aminotransferase           | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| APA   | action potential amplitude         | 活動電位振幅           |

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
| APD <sub>90</sub>      | action potential duration at 90% repolarization                      | 90%再分極時の活動電位持続時間                                    |
| APTT                   | activated partial thromboplastin time                                | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                    |
| 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   |
| BCRP                   | breast cancer resistance protein                                     | 乳癌耐性タンパク  |
| BSEP                   | bile salt export pump  | 胆汁酸排泄ポンプ  |
| BUN                    | blood urea nitrogen  | 血中尿素窒素  |
| CBDCA                  | carboplatin  | カルボプラチン   |
| CI                     | confidence interval  | 信頼区間  |
| CK                     | creatin kinase   | クレアチンキナーゼ   |
| CMV                    | cytomegalovirus  | サイトメガロウイルス  |
| CPT-11                 | irinotecan hydrochloride hydrate                                     | イリノテカン塩酸塩水和物  |
| CR                     | complete response  | 完全奏効  |
| CRu                    | complete response unconfirmed  | 不確定完全奏効   |
| CTCL                   | cutaneous T cell lymphoma  | 皮膚T細胞リンパ腫   |
| CYP                    | cytochrome P450  | シトクロム P450  |
| DLT                    | dose limiting toxicity   | 用量制限毒性  |
| DMSO                   | dimethyl sulfoxide   | ジメチルスルホキシド  |
| DNA                    | deoxyribonucleic acid  | デオキシリボ核酸  |
| dV/dt max              | maximum rate of rise   | 最大立ち上がり速度   |
| DXR                    | doxorubicin hydrochloride  | ドキシソルビシン塩酸塩   |
| EBV                    | Epstein-Barr virus   | エプスタイン・バーウイルス                                       |
| ESMO                   | European Society for Medical Oncology                                |   |
| FDA                    | Food and Drug Administration   | 米国食品医薬品局  |
| γ-GTP                  | gamma-glutamyl transferase   | γ-グルタミルトランスフェラーゼ                                    |
| GC                     | gas chromatography   | ガスクロマトグラフィー   |
| Hb                     | hemoglobin   | ヘモグロビン  |
| HBV                    | hepatitis B virus  | B型肝炎ウイルス  |
| HCT                    | hematocrit value   | ヘマトクリット値  |
| HDAC                   | histone deacetylase  | ヒストン脱アセチル化酵素  |
| 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                                       |
| IR                     | infrared absorption spectrum   | 赤外吸収スペクトル   |
| IRB                    | institutional review board   | 施設内審査委員会  |
| ITT                    | intent-to-treat  |   |
| IWC                    | International Workshop Response Criteria for non-Hodgkin's lymphomas |   |
| JCOG                   | Japan Clinical Oncology Group  | 日本臨床腫瘍研究グループ  |
| JCOG 基準                |  | JCOG が作成した基準 (JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会、2003) |
| K <sub>ATP</sub> チャンネル | ATP-sensitive potassium channels                                     | ATP 感受性カリウムチャンネル                                    |
| K <sub>i</sub>         | inhibition constant  | 阻害定数  |
| 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                                |
| LDH                    | lactate dehydrogenase  | 乳酸脱水素酵素   |
| LSG                    | Lymphoma Study Group   | リンパ腫研究グループ  |
| MCB                    | master cell bank   | マスターセルバンク   |

|                           |   |                           |
|---------------------------|---|---------------------------|
| MCH                       | mean corpuscular hemoglobin   | 平均赤血球ヘモグロビン量              |
| MCHC                      | mean corpuscular hemoglobin concentration   | 平均赤血球ヘモグロビン濃度             |
| MCV                       | mean corpuscular volume   | 平均赤血球容積                   |
| 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           |
| mIWC                      | modified International Workshop Response Criteria for non-Hodgkin's lymphomas                           |                           |
| MMC                       | mitomycin C   | マイトマイシン C                 |
| mRNA                      | messenger ribonucleic acid  | メッセンジャーリボ核酸               |
| MRP                       | multidrug resistance-associated protein   | 多剤耐性関連タンパク                |
| MST                       | median survival time  | 生存期間中央値                   |
| MTD                       | maximum tolerated dose  | 最大耐量                      |
| MWCB                      | manufacturing working cell bank   | 製造用ワーキングセルバンク             |
| NADPH                     | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen  | 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸  |
| NCCN ガイドライン               | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas |                           |
| NCI                       | National Cancer Institute   | 国立がん研究所                   |
| NCI-ODWG                  | National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group   |                           |
| NCI-PDQ                   | National Cancer Institute Physician Data Query, Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment                    |                           |
| NE                        | not evaluated   | 評価不能                      |
| NK2                       | neurokinin2   | ニューロキニン2                  |
| NMR                       | nuclear magnetic resonance spectrum   | 核磁気共鳴スペクトル                |
| NZW                       | New Zealand White   | ニュージーランドホワイト              |
| OAT                       | organic anion transporter   | 有機アニオントランスポーター            |
| OATP                      | organic anion transporting polypeptide  | 有機アニオン輸送ポリペプチド            |
| OCT                       | organic cation transporter  | 有機カチオントランスポーター            |
| OS                        | overall survival  | 全生存期間                     |
| $P_{app A \rightarrow B}$ | apparent permeability in apical to basolateral direction  | 頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数      |
| $P_{app B \rightarrow A}$ | apparent permeability in basolateral to apical direction  | 側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数      |
| PD                        | progressive disease   | 病勢進行                      |
| PFS                       | progression-free survival   | 無増悪生存期間                   |
| P-gp                      | P-glycoprotein  | P-糖タンパク                   |
| PK                        | pharmacokinetics  | 薬物動態                      |
| PPK                       | population pharmacokinetics   | 母集団薬物動態                   |
| PR                        | partial response  | 部分奏効                      |
| 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         |
| PTX                       | paclitaxel  | パクリタキセル                   |
| QOL                       | quality of life   | 生活の質                      |
| QTcF                      |   | Fridericia 法により補正した QT 間隔 |

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
| ΔQTcF                  |  | QTcF のベースライン（本薬投与前かつ制吐薬投与後）からの変化量             |
| QTcI                   |  | 個別の被験者データを用いた心拍数補正法により補正した QT 間隔              |
| RT-PCR                 | reverse transcription polymerase chain reaction        | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応                                 |
| SCID マウス               | severe combined immunodeficiency mouse                 | 重症複合型免疫不全マウス                                  |
| SD                     | stable disease   | 安定  |
| SK <sub>CA</sub> チャンネル | small-conductance calcium-activated potassium channels | 小コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル                     |
| 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                         |
| TG                     | triglyceride   | トリグリセリド                                       |
| TLS                    | tumor lysis syndrome                                   | 腫瘍崩壊症候群                                       |
| 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                                   |
| VEGF                   | vascular endothelial growth factor                     | 血管内皮増殖因子                                      |
| WHO                    | World Health Organization                              | 世界保健機関  |
| <sup>14</sup> C 標識体    |  | <sup>14</sup> C 標識したロミデプシン                    |
| 0002 試験                |  | GPI-06-0002 試験                                |
| 001 試験                 |  | ROMI-TCL-001 試験                               |
| 5-FU                   | 5-fluorouracil   | フルオロウラシル                                      |
| 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）                         |
| 本製剤                    |  | イストダックス点滴静注用                                  |
| 本薬                     |  | ロミデプシン  |
| 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

HDAC は、ヒストンや転写因子等のタンパクのアセチル化されたリジン残基からアセチル基を取り除く反応（脱アセチル化）を触媒する酵素群である。これらの酵素群によるヒストンの脱アセチル化は、クロマチン構造を凝集させ、遺伝子の転写を抑制すると考えられている。

本薬は、藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）により *Chromobacterium violaceum* 968 株から単離された HDAC 阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、ヒストン等の脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制する、と申請者は推測している。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、藤沢薬品工業株式会社及び米国 NCI により、進行固形がん患者を対象とした第 I 相試験（T-95-0022 試験）が 1997 年 2 月から実施された。また、再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（NCI 1312 試験）が 2001 年 3 月から実施された。その後、米国 Gloucester 社により、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験（0002 試験）が 2007 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、0002 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2010 年 12 月及び 2011 年 3 月に PTCL に係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2011 年 6 月に「ISTODAX is a histone deacetylase (HDAC) inhibitor indicated for treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in patients who have received at least one prior therapy.」として迅速承認された。一方、EU では、無作為化比較試験成績が得られておらず、本薬の臨床的有用性が確立されていないことを理由として、2013 年に承認申請の取下げ勧告がなされた。

なお、2017 年 2 月時点において、本薬は、PTCL に係る効能・効果にて、5 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした第 I / II 相試験（001 試験）が 2011 年 12 月から実施された。

今般、001 試験及び 0002 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「末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2016 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(28 薬) 第 387 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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、旋光度、熱分析及び吸湿性について検討されている。原薬には 6 種類の結晶形（結晶形 1、2、3、4、5 及び 6）\*が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 1 のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、質量スペクトル、IR、UV/VIS、元素分析及び単結晶 X 線回折により確認されている。また、原薬は、4 つの不斉中心を有するものの、単一の立体構造として製造される。

\* 新薬承認情報提供時に置換え

## 2.1.2 製造方法

原薬は、*Chromobacterium violaceum* 968 株の変異株である *Chromobacterium violaceum* 1986 株を起源に MCB 及び MWCB が調製され、細胞培養及びハーベスト [ ] クロマトグラフィーを用いた単離、 [ ] クロマトグラフィーによる精製、 [ ] クロマトグラフィーによる精製及び [ ] [ ] クロマトグラフィーによる精製、 [ ] 結晶化並びに [ ] 再結晶化工程により製造される。

重要工程として、 [ ] 工程、 [ ] クロマトグラフィーによる精製工程及び [ ] 工程が設定されており、製造の全工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

| 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 | 高密度ポリエチレン容器+ポリプロピレン蓋 | 60 カ月 |
| 加速試験   | 実生産スケール：3 ロット | 40℃ | 75%RH |                      | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、高密度ポリエチレン容器に入れ、ポリプロピレン蓋をして遮光し、室温で保存するとき、60 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 11 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、ポビドン及び塩酸が添加剤として含まれる。なお、添付溶解液 2.2 mL で溶解したときに、原薬 5 mg/mL の溶液を 2 mL 採取できるように、表示量に対して過量充てんされている。

また、添付溶解液として、ガラス製バイアルに充てんされたプロピレングリコール/無水エタノール混液（4：1）（2.2 mL）が添付されている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻き締め、外観検査、表示及び包装からなる工程により製造される。重要工程として、 [ ] 工程、 [ ] 工程及び [ ] 工程が設定され、 [ ] 工程及び [ ] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

添付溶解液の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、巻き締め、外観検査及び表示からなる工程により製造される。重要工程として、 [ ] 工程が設定され、 [ ] 工程及び [ ] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験（溶状、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

添付溶解液の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（GC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（GC）が設定されている。

### 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、製剤は光に不安定であった。

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 | ガラスバイアル+ゴム栓+紙箱 | 36 カ月 |
| 加速試験   | 実生産スケール：3 ロット | 40℃ | 75%RH |                | 6 カ月  |

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れゴム栓（プロモブチルゴム）で封をし、これを添付溶解液と共に紙箱に入れて遮光し、室温で保存するとき、36 カ月と設定された。

なお、添付溶解液について、長期保存試験（25℃/60%RH）48 カ月間及び加速試験（40℃/75%RH）6 カ月間の安定性試験が実施され、室温で保存するとき 48 カ月まで安定であることが示されている。

## 2.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、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。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤に含有されるポビドンは、静脈内投与において使用前例がないため、新添加剤に該当する。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

ポビドンは日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

ポビドンの毒性に関する資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、がん原性試験及び薬物動態試験が提出された。

申請者は、ポビドンの安全性について、以下のように説明している。

イヌ単回静脈内投与試験において、ポビドン 6.5 mg/kg 以上の投与により過敏症反応が認められたこと（J Exp Clin Cancer Res 2013; 32: 74 等）から、製剤に使用されるポビドンの静脈内投与時に過敏症反応が懸念される。また、化粧品に使用されるポビドンの安全性再評価において、高分子量のポビドンは動物に非経口投与した際に、様々な組織中に長時間にわたり保持されることが報告されている（CIR Expert Panel Meeting June 10-11, 2013）。しかしながら、製剤に使用されるポビドンは K 値が 17 であり、薬物動態試験成績等から K 値が 18 未満のポビドンは速やかに排泄されることが報告されている（N Engl J Med 1952; 247: 921-9、Am J Clin Pathol 1953; 23: 311-21）ため、高分子量のポビドンと異なり、組織中

に蓄積することに起因する安全性上の懸念は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は受入れ可能であり、また、適応疾患の重篤性を考慮すると、本製剤に対するポビドンの使用は許容可能と判断した。ただし、本製剤の臨床使用時にポビドンに起因する過敏症が発現する可能性があることから、静脈内投与する製剤に用いられるポビドンについては、使用前例としない添加物として取り扱う必要があると判断した。

### 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 HDAC に対する阻害作用 (CTD4.3.3; Nat Chem Biol 2010; 6: 238-43)

酵素反応により放出される蛍光標識基質を用いて、11 種類の HDAC アイソフォーム（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、各 HDAC アイソフォームに対する本薬の  $K_i$  値は表 3 のとおりであった。

表 3 各 HDAC アイソフォームに対する本薬の阻害作用

| アイソフォーム | $K_i$ 値 (nmol/L)    |
|---------|---------------------|
| HDAC1   | $0.0015 \pm 0.0001$ |
| HDAC2   | $0.038 \pm 0.003$   |
| HDAC3   | $0.15 \pm 0.03$     |
| HDAC4   | $20.5 \pm 3.5$      |
| HDAC5   | $550 \pm 60$        |
| HDAC6   | $9.5 \pm 4.0$       |
| HDAC7   | $1,250 \pm 200$     |
| HDAC8   | $0.15 \pm 0.03$     |
| HDAC9   | $1,100 \pm 220$     |
| HDAC10  | —                   |
| HDAC11  | —                   |

平均値±標準偏差、n=3、—：検出できず

##### 3.1.2 脱アセチル化阻害作用 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.7)

ヒト悪性リンパ腫由来 U-937 細胞株を用いて、クロマチン免疫沈降法により、細胞周期阻害因子 *p21* 遺伝子のプロモーター領域のヒストンに対する本薬の脱アセチル化阻害作用が検討された。その結果、本薬によるヒストン H3 及び H4 の脱アセチル化阻害作用が認められた。

ヒト前立腺癌由来 PC-3 細胞株を用いて、クロマチン免疫沈降法により、*VEGF* 遺伝子のプロモーター領域のヒストンに対する本薬の脱アセチル化阻害作用が検討された。その結果、本薬によるヒストン H3 及び H4 の脱アセチル化阻害作用が認められた。

##### 3.1.3 細胞周期停止作用 (CTD 4.2.1.1.2)

U-937 細胞株を用いて、RT-PCR 法により、*p21* 遺伝子発現に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬による *p21* mRNA の発現量の増加が認められた。

U-937 細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により、本薬の細胞周期停止作用が検討された。その結果、本薬による G1 及び G2/M 期での細胞周期停止作用が認められた。

### 3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.5)

U-937 及び PC-3 細胞株を用いて、アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム染色を指標に、本薬のアポトーシス誘導作用が検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

### 3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.5.1 白血病及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する作用

##### 3.1.5.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3)

生細胞由来の還元酵素活性を指標に、各種ヒト白血病由来細胞株及び U-937 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 4 のとおりであった。

表 4 各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

| 細胞株      | IC <sub>50</sub> (ng/mL) |
|----------|--------------------------|
| CCRF-CEM | 3.76                     |
| THP-1    | 4.09                     |
| ML-3     | 3.31                     |
| HL-60    | 0.60                     |
| JOSK-1   | 3.75                     |
| K562     | 4.52                     |
| JOK-1    | 2.97                     |
| U-937    | 3.20                     |

n=3 (平均値)

##### 3.1.5.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.4)

U-937 細胞株を腹腔内に移植した SCID マウスに、移植後第 1 日目から本薬が 1 週間に 1 又は 2 回腹腔内投与され、MST を指標に、本薬の生存期間に及ぼす影響が検討された。その結果、対照 (10% ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 含有生理食塩液) 群と比較して、すべての用法・用量の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<0.01、Peto's test) (表 5)。

表 5 U-937 細胞株を腹腔内移植した SCID マウスにおける本薬の生存期間に及ぼす影響

| 投与方法               | 本薬の投与量 (mg/kg/回) | n  | MST (日) | T/C 値* (%) |
|--------------------|------------------|----|---------|------------|
| 対照群                | 0                | 12 | 20.0    | 100        |
| 本薬群<br>1 週間に 1 回投与 | 0.10             | 6  | 22.5    | 113        |
|                    | 0.18             | 6  | 27.0    | 135        |
|                    | 0.32             | 6  | 28.0    | 140        |
|                    | 0.56             | 6  | 30.5    | 153        |
|                    | 1.00             | 6  | 28.0    | 140        |
| 本薬群<br>1 週間に 2 回投与 | 0.10             | 6  | 25.0    | 125        |
|                    | 0.18             | 6  | 26.0    | 130        |
|                    | 0.32             | 6  | 33.0    | 165        |
|                    | 0.56             | 6  | 27.0    | 135        |
|                    | 1.00             | 6  | 25.5    | 128        |

\*: T/C 値 = { (本薬群の MST) / (対照群の MST) } × 100

#### 3.1.5.2 白血病及び悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.4, 4.2.1.1.8, 4.2.1.1.9)

以下のマウスにおいて、本薬による腫瘍増殖抑制作用が認められた。

- マウス結腸・直腸癌由来 Colon38 細胞株、マウス細網肉腫由来 M5076 細胞株及びマウス悪性黒色腫由来 B16 細胞株をそれぞれ皮下移植したマウス。

- ヒト肺癌由来 LU-65、LC-6 及び NCI-H522 細胞株、ヒト胃癌由来 SC-6 細胞株、ヒト乳癌由来 MX-1 細胞株、ヒト悪性黒色腫由来 LOX (IMVI) 細胞株、ヒト腎細胞癌由来 RXF-631L 細胞株並びにヒト前立腺癌由来 PC-3 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス。

## 3.2 安全性薬理試験

### 3.2.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

ラット (6 例/群) に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg が 4 時間静脈内持続投与され、Irwin 法により、一般状態及び行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、0.3 mg/kg 群で一過性の自発運動の低下、四肢の緊張及び握力低下、1.0 mg/kg 群で死亡、運動失調、歩行異常等が認められた。

イヌ (4 例/群) に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg が 4 時間静脈内持続投与され、一般状態及び行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、0.1 及び 0.3 mg/kg 群で自発運動量の増加、0.3 mg/kg 群で体温上昇、1.0 mg/kg 群で摂餌量の低下及び体温上昇が認められた。

本薬の中枢神経系への移行が低いこと (4.2.1 参照) 等から、ラット及びイヌで認められた所見が本薬の中枢神経系への直接的な影響によるものである可能性は低い、と申請者は説明している。

### 3.2.2 心血管系に対する影響

#### 3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

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 (0.3、1.0 及び 10.0 µg/mL) の影響が検討された。その結果、1.0 及び 10.0 µg/mL で hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 ± 標準誤差) はそれぞれ  $18.0 \pm 1.4$  及び  $37.3 \pm 2.0\%$  であり、対照 (細胞外灌流液<sup>1)</sup>) 群 ( $8.3 \pm 0.6\%$ ) と比較して統計学的に有意な阻害作用が認められた ( $p < 0.001$ 、Dunnett's multiple test)。

#### 3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.4)

モルモットから摘出した心臓乳頭筋を用いて、心筋の活動電位 (APD<sub>90</sub>、APA、静止膜電位及び dV/dt max) に対する本薬 (0.3、1.0 及び 10.0 µg/mL) の影響が検討された。その結果、10.0 µg/mL 群の APD<sub>90</sub> 及び APA で、対照 (タイロード液<sup>2)</sup>) 群と比較して、それぞれ統計学的に有意な短縮及び低下が認められた ( $p < 0.01$ 、Student's t-test)。

イヌ (4 例) に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg が 4 時間静脈内持続投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図 (PR、QRS、RR、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、1.0 mg/kg 群で、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇、心拍数の増加、RR 間隔の短縮並びに QTc 間隔延長が認められた。

申請者は、本薬投与による QT/QTc 間隔延長について、上記の試験に加えて臨床試験 (7.R.3 参照) においても認められていることから、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である旨を説明している。

<sup>1)</sup> 137.0 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 10 mmol/L HEPES、pH7.4。

<sup>2)</sup> 137.0 mmol/L 塩化ナトリウム、4.7 mmol/L 塩化カリウム、0.4 mmol/L リン酸二水素ナトリウム二水和物、23.8 mmol/L 炭酸水素ナトリウム、11.0 mmol/L グルコース、2.2 mmol/L 塩化カルシウム六水和物及び 1.3 mmol/L 塩化マグネシウム六水和物。

### 3.2.3 呼吸器系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.2)

イヌ (4 例) に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg が 4 時間静脈内持続投与され、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度に対する本薬の影響が検討された。その結果、0.1 及び 1.0 mg/kg 投与群で統計学的に有意な呼吸数の増加が認められた (それぞれ  $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$ 、Dunnett's multiple test)。

申請者は、上記の結果について、用量反応相関が認められなかったことから、呼吸数の増加が本薬投与に関連する可能性は低い旨を説明している。

### 3.2.4 造血系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.2)

イヌ (4 例) に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg が 4 時間静脈内持続投与され、白血球数、リンパ球数、赤血球数、Hb、HCT、MCV、平均赤血球色素量、MCHC 及び血小板数に対する本薬の影響が検討された。その結果、0.1 mg/kg 群で血小板数の増加、0.3 mg/kg 以上の群で MCHC の増加並びにリンパ球数及び MCV の減少、1 mg/kg 群で赤血球数及び Hb の増加が認められた。

申請者は、上記の試験に加えて、臨床試験においてもリンパ球数減少が認められていること (7.R.3 参照) から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である旨を説明している。

### 3.2.5 受容体及びイオンチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5、4.2.1.3.6 [以上、非 GLP 試験])

カリウムイオンチャネル (hERG、 $K_{ATP}$  及び  $SK_{CA}$ ) に対する本薬 10  $\mu\text{mol/L}$  の作用が、それぞれ  $^3\text{H}$  標識したアステミゾール、 $^3\text{H}$  標識したグリベンクラミド及び  $^{125}\text{I}$  標識したプロペリシアジンをを用いて検討された。その結果、hERG 及び  $K_{ATP}$  チャネルに対する本薬の阻害率は、それぞれ 7 及び 15%であった。

62 種類の各種受容体及びイオンチャネルに対する本薬 0.3、1.0 及び 10.0  $\mu\text{g/mL}$  の作用が  $^3\text{H}$  又は  $^{125}\text{I}$  標識したリガンドを用いて検討された。その結果、エストロゲン受容体及び NK2 受容体に対する本薬の阻害率は、それぞれ 9.3、26.6 及び 97.8%、並びに 7.3、16.3 及び 71.4%であった。

申請者は、ヒトにおける臨床曝露量 ( $C_{\text{max}}$ : 593.5 ng/mL)<sup>3)</sup> 及び上記の非臨床試験での濃度 (10,000 ng/mL) を考慮すると、本薬の臨床使用時において上記受容体及びイオンチャネルの阻害に起因する有害事象が起こる可能性は低いと考える旨を説明している。

### 3.3 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4.2)

マウスリンパ性白血病由来 L1210 細胞株を腹腔内移植したマウスを用いて、併用係数を指標に、本薬と CPT-11、CBDCA、PTX、MMC 及び DXR との併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬又は DXR の単独投与と比較して、本薬 (0.14 mg/kg) と DXR (1 mg/kg) との併用投与により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。また、本薬、PTX 又は CBDCA の単独投与と比較して、本薬 (0.14 mg/kg) と PTX (12.5 mg/kg) との併用、及び本薬 (0.14 mg/kg) と CBDCA (0.5 mg/kg) との併用投与により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

### 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。

<sup>3)</sup> 国内第 I / II 相試験 (001 試験) において、再発又は難治性の PTCL 患者に本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を 4 時間静脈内持続投与した際の  $C_{\text{max}}$  の幾何平均値。

### 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。

本薬は、HDAC 活性阻害を介してヒストン等の脱アセチル化を阻害し、クロマチン構造を弛緩させること等で転写を活性化し、*p21* 遺伝子等の遺伝子発現を調節することにより、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を引き起こし (Biochem Pharmacol 2005; 69: 603-16 等)、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.1~4 参照)。

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いないものの、本薬はヒト悪性リンパ腫由来 U-937 細胞株を含む複数の腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.5 参照)、並びに PTCL において HDAC1、2 及び 6 の発現上昇が認められていること (Histopathology 2009; 54: 688-98) を考慮すると、本薬は、PTCL に対して有効性を示す可能性はあると考える。

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、PTCL において、本薬の脱アセチル化阻害作用によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く、本薬による HDAC 活性阻害と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連については不明である。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、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、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

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 0.3 mg/kg を単回急速静脈内投与し、血液及び血漿中の放射能濃度が検討された。静脈内投与後、血液及び血漿中の放射能は速やかに消失した。血液及び血漿中における放射能の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  はそれぞれ 2,546.4 及び 483.5 ng Eq.·h/mL であった。

雌雄イヌに本薬 0.3 及び 1.0 mg/kg を 4 時間かけて単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 6)。本薬の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{\text{last}}$  に明確な性差は認められなかった。

表 6 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回静脈内投与)

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $C_{\text{max}}$ (ng/mL) | $t_{\text{max}}$ (h) | $\text{AUC}_{\text{last}}$ (ng·h/mL) |
|-------------|----|--------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| 0.3         | 雄  | 48.8±23.4                | 1.0±0                | 163±90.1                             |
|             | 雌  | 43.3±8.4                 | 1.7±0.6              | 143±31.6                             |
| 1.0         | 雄  | 218±77                   | 1.0±0                | 671±201                              |
|             | 雌  | 146±49                   | 1.3±0.6              | 454±159                              |

平均値±標準偏差、n=3

#### 4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 0.1、0.33 及び 0.67 mg/kg を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に急速静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 7)。なお、0.67 mg/kg 群に

については、第 15 日目以降は 1.0 mg/kg に増量された。

いずれの測定日においても、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  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。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  に明確な性差は認められなかった。また、第 176 日目における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、第 1 日目と比較して高値を示した。

表 7 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、26 週間反復静脈内投与)

| 測定日<br>(日) | 投与量<br>(mg/kg) | 性別 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{last}$<br>(ng·h/mL) | $t_{1/2}$<br>(h) |
|------------|----------------|----|----------------------|---------------------------|------------------|
| 1          | 0.1            | 雄  | 9.50                 | 1.76                      | —                |
|            |                | 雌  | 17.9                 | 2.49                      | —                |
|            | 0.33           | 雄  | 53.0                 | 11.7                      | 0.722            |
|            |                | 雌  | 37.1                 | 7.96                      | 0.208            |
|            | 0.67           | 雄  | 60.7                 | 17.0                      | 0.867            |
|            |                | 雌  | 93.0                 | 18.7                      | 0.479            |
| 176        | 0.1            | 雄  | 19.0                 | 5.16                      | 0.206            |
|            |                | 雌  | 19.2                 | 4.22                      | 0.229            |
|            | 0.33           | 雄  | 129                  | 28.7                      | 1.11             |
|            |                | 雌  | 92.3                 | 20.4                      | 0.681            |
|            | 1.0            | 雄  | 377                  | 86.9                      | 1.95             |
|            |                | 雌  | 362                  | 73.2                      | 1.18             |

平均値、3 例/測定時点 (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)、—: 算出せず

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性アルビノラットに  $^{14}C$  標識体 0.3 mg/kg を単回急速静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。回腸を除く組織における放射能濃度は投与 5 分後に最高値に達し、腎臓、膀胱、空腸、肝臓及び副腎 (それぞれ 2,187.3、791.0、684.3、663.7 及び 586.7 ng Eq./mL) で特に高値を示した。投与 4 時間後には、脳、精巣及び眼球を除く組織における放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。投与 24 時間後における組織/血漿中放射能濃度比は投与 4 時間後と比較して高値を示したことから、放射能の組織からの消失は血漿からの消失と比較して緩徐であることが示された、と申請者は説明している。投与 168 時間後における各組織中の放射能濃度は、投与 5 分後の 21.5% 以下に低下し、脳、白色脂肪及び前立腺では検出されなかった。

### 4.2.2 血漿タンパク結合

ヒトの血漿又はラット、イヌ及びヒトの血清と  $^{14}C$  標識体 (50~5,000 ng/mL) を 37°C で 3 分間インキュベートし、限外ろ過法を用いて本薬の血漿又は血清タンパク結合が検討された。ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は 82.3~93.8% であり、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血清タンパク結合率は、それぞれ 37.8~40.8、73.1~87.7 及び 82.2~94.5% であった。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 又はヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (1 mg/mL) と  $^{14}C$  標識体 (50~5,000 ng/mL) を 37°C で 3 分間インキュベートし、限外ろ過法を用いて放射能のヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。ヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの本薬の結合率はそれぞれ 19.9 及び 93.5% であった。

以上より、ヒト血漿及び血清中において、本薬は主に  $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液に  $^{14}\text{C}$  標識体 (50~5,000 ng/mL) を添加し、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、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 0.68~0.75、0.58~0.65 及び 0.56~0.61 であり、血球移行率はそれぞれ 15.6~25.2、1.5~12.3 及び 1.4~8.7%であった。以上より、いずれの動物種においても、本薬は血球と比較して血漿に多く分布することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.4 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、本薬は低分子化合物であり、脂溶性であることを考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと  $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 存在下において 37°C で 40 分間インキュベートし、本薬の代謝が検討された。その結果、いずれの動物種においても主に未変化体が検出され、代謝物は 20 種類以上が検出された。また、放射能の回収率はラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 76.4、89.8 及び 75.9%であり、本薬の消失速度はそれぞれ 117、49.7 及び 192 pmol/分/mg であった。

ラット、イヌ及びヒトの肝 S9 画分と  $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を、グルタチオン存在下において 37°C で 10 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、本薬の代謝物として主に M1 (還元体) が検出されたことから、本薬が細胞内に取り込まれた後、速やかに M1 が生成することが示唆された、と申請者は説明している。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示された、と申請者は説明している。

- ヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 及び 4A11) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと  $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 存在下において 37°C で 10 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、本薬は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝され、CYP1A1、2B6 及び 2C19 によりわずかに代謝された。他の CYP 分子種において、本薬はほとんど代謝されなかった。
- ヒト肝ミクロソームと  $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 及び CYP3A 阻害剤 (ケトコナゾール 0.1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は CYP3A4 に対するモノクローナル抗体存在下において、37°C で 7.5 分間インキュベートし、本薬の代謝における CYP3A の寄与が検討された。その結果、CYP3A 阻害剤の濃度依存的に本薬の代謝が阻害され、CYP3A4 に対するモノクローナル抗体存在下において本薬の代謝が 90%以上阻害された。

### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 0.3 mg/kg を単回急速静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。その結果、胆管カニューレ未施術の雄性ラットにおいて、投与 4 時間後までの血漿中には未変化体 (各試料中総放射能の 5.2~14.8%) に加えて、12 種類の代謝物 (いずれも 9.1%以下) が検出された。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおいて、投与 48

時間後までの尿、糞及び胆汁中には、未変化体（それぞれ投与放射能の 4.2、1.6 及び 3.0%）に加えて、それぞれ 21、30 及び 24 種類の代謝物（いずれも 4.9%以下）が検出された。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、胆汁、糞及び呼気中排泄

胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 0.3 mg/kg を単回急速静脈内投与し、放射能の尿、糞、呼気及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、胆管カニューレ未施術の雄性ラットにおいて、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 16.5 及び 79.4%であり、投与 72 時間までの放射能の呼気中排泄率は 0.1%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおいて、投与 48 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 20.0、5.2 及び 66.1%であった。

以上の検討結果を基に、本薬は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

### 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、本薬は脂溶性であることを考慮すると、乳汁中に排泄される可能性がある、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

本薬の CYP 分子種に対する阻害作用が検討され、以下の結果が得られた。当該検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の  $C_{\max}$  は約 1  $\mu\text{mol/L}$  であること（6.2.1.1 参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の阻害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、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質<sup>4)</sup>を本薬（1~100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートした結果、本薬は CYP2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はいずれも 10  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。一方、本薬は CYP1A2、2C9 及び 2E1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（2B6 及び 2C8）の基質<sup>5)</sup>を本薬（0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートした結果、本薬は CYP2B6 及び 2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はいずれも 100  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。また、本薬は CYP2B6 及び 2C8 に対して時間依存的な阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はいずれも 30  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。

### 4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（0.5~10  $\mu\text{mol/L}$ ）を 2 日間処置し、本薬の CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A）に対する誘導作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2 の酵素活性及び mRNA に対して誘導作用を示

<sup>4)</sup> CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれエトキシレゾルフィン、トルブタミド、S-メフェニトイン、硫酸デブリソキン及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質としてニフェジピン及びテストステロンが用いられた。

<sup>5)</sup> CYP2B6 及び 2C8 の基質として、それぞれブプロピオン及び PTX が用いられた。

し、本薬群における酵素活性及び mRNA 発現量は、溶媒 (0.1%DMSO 溶液) 群に対してそれぞれ 1.0~3.8 及び 2.2~8.5 倍増加し、陽性対照であるオメプラゾール (50  $\mu\text{mol/L}$ ) の CYP1A2 に対する誘導作用のそれぞれ 0.2~9.6 及び 0.8~5.2%であった。一方、本薬は CYP2B6 及び 3A の酵素活性及び mRNA 発現量に対して明確な誘導作用を示さなかった。

①以上の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の  $C_{\text{max}}$  は約 1  $\mu\text{mol/L}$  であること (6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導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、と申請者は説明している。

#### 4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果を基に、本薬は P-gp 及び MRP1 の基質であることが示された。しかしながら、①ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体を単回静脈内投与した際の未変化体の尿中排泄率は 4.2%であったこと (4.3.2 参照)、②臨床試験 (001 試験及び 0002 試験) において MRP1 阻害剤との併用例と非併用例との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、臨床使用時において本薬と P-gp 又は MRP1 阻害剤を併用した際に、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、と申請者は説明している。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.5~20  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された結果、本薬の  $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$  に対する  $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$  の比は、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン 5 mol/L 及びベラパミル 100 mol/L) 存在下ではそれぞれ 1.65 及び 2.47 であり、P-gp 阻害剤非存在下では 32 であった (J Pharmacol Expt Ther 2005; 313: 268-76)。
- ヒト赤血球及び MRP1 を発現させた HL60Adr 細胞株を用いて、MRP1 を介した本薬 (1.8~18  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された結果、MRP1 阻害剤 (MK571 50  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下では、ヒト赤血球への本薬の取込み量及び HL60Adr 細胞株に対する本薬の細胞傷害活性が増加した (J Pharmacol Expt Ther 2005; 313: 268-76)。
- ヒト BCRP、BSEP 又は MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された結果、BCRP、BSEP 又は MRP2 発現膜小胞への本薬の取込み量は、BCRP、BSEP 又は MRP2 非発現膜小胞と同程度であった。
- ヒト OAT1 又は 3 を発現させたマウス腎臓由来 S2 細胞株を用いて、OAT1 及び 3 を介した本薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された結果、OAT1 又は 3 発現細胞株への本薬の取込み量は、OAT1 又は 3 非発現細胞株と同程度であった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT2 発現細胞株への本薬の取込み量は、OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT2 非発現細胞株と同程度であった。

また、以下の検討結果を基に、本薬は BSEP、OAT1、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT2 を阻害することが示された。しかしながら、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の  $C_{\text{max}}$  は約 1  $\mu\text{mol/L}$  であること (6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BSEP、OAT1、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT2 の阻害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、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 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 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は  $^3\text{H}$  標識したジゴキシンの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト BCRP、BSEP 又は MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、BCRP、BSEP 又は MRP2 を介した各トランスポーターの基質<sup>6)</sup> の輸送に対する本薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BSEP の基質の輸送を 39.7 及び 57.3% 阻害し、BCRP 又は MRP2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1 又は 3 を発現させた S2 細胞株を用いて、OAT1 又は 3 を介した各トランスポーターの基質<sup>6)</sup> の輸送に対する本薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は検討された最高濃度において OAT1 の基質の輸送を 41.3% 阻害したものの、OAT3 の基質の輸送に対しては明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質<sup>6)</sup> の輸送に対する本薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 の基質の輸送を 35.9 及び 80.4% 阻害し、検討された最高濃度において OATP1B3 又は OCT2 の基質の輸送をそれぞれ 56.5 及び 32.1% 阻害した。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

### 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

##### 5.1.1 ラット単回静脈内投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (陰性対照：生理食塩液)、0 (溶媒：80%プロピレングリコール水溶液)、0.7、1.0、1.4、1.9、2.6、3.6 及び 5.1 mg/kg が単回静脈内投与された。

0.7 mg/kg 群の雄 1 例、3.6 mg/kg 群の雄全例及び雌 1 例、並びに 5.1 mg/kg 群の雄全例及び雌 4 例が死亡し、胸腺の白濁及び暗赤色斑並びに肺の暗色化が認められた。0.7 mg/kg 群の死亡例について、1.0~2.6 mg/kg 群で死亡例が認められていないこと、並びに 0.7 mg/kg 群の死亡例及び 3.6 mg/kg 群の雄の死亡例のうち 1 例は、投与後 10 分以内の死亡である一方、他の死亡例は投与翌日以降に死亡したこと等から、当該死亡例の死因は溶媒 (プロピレングリコール) による毒性 (Pharm Res 2004; 21: 201-30) であり、本薬投与との関連は低い、と申請者は説明している。

生存例では、1.4 mg/kg 以上の群で胸腺の白色巣、胸腺実質の白濁、腺胃の点状出血、尾端喪失及び尾の変色、5.1 mg/kg 群で脾臓の変色等が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は雄 2.6~3.6 mg/kg、雌 3.6 mg/kg と判断された。

##### 5.1.2 イヌ単回静脈内投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒：生理食塩液で希釈したプロピレングリコール及び

<sup>6)</sup> 各トランスポーターの基質として、BCRP に対しては  $^3\text{H}$  標識したメトトレキサート (100  $\mu\text{mol/L}$ )、BSEP に対しては  $^3\text{H}$  標識したタウロコール酸 (2  $\mu\text{mol/L}$ )、MRP2 並びに OATP1B1 及び 1B3 に対しては  $^3\text{H}$  標識したエストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド (それぞれ 10、0.05 及び 0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT1 に対しては  $^3\text{H}$  標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT3 に対しては  $^3\text{H}$  標識したエストロン硫酸 (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT2 に対しては  $^{14}\text{C}$  標識したメトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

エタノール溶液)、0.01、0.1及び1.0 mg/kg が単回静脈内投与され、投与後14日間観察された。

死亡例は認められず、0.1 mg/kg 以上の群では自発運動の低下、流涙、鼻端乾燥、嘔吐、体温上昇(投与翌日)、体重の低値、摂餌量の減少、リンパ球数相対値の低値、胸腺萎縮及び胸腺皮質リンパ球の減少、1.0 mg/kg の群では振戦、不規則な心拍数、頻呼吸、咳嗽、流涎、投与中の体温低下、白血球数低値、AST、グルコース及び総コレステロールの高値並びにカルシウム、カリウム及びBUNの低値が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は1.0 mg/kg 超と判断された。

### 5.1.3 ラット単回投与毒性試験(参考資料)

雌性ラット(SD、1~2例/群)に本薬17.5、55、175及び550 mg/kg が単回経口投与され、55 mg/kg 群の1/2例、175 mg/kg 群の2/2例及び550 mg/kg 群の1/1例が死亡又は重度の一般状態の変化及び体重減少により切迫屠殺された。

以上より、本試験における単回経口投与による50%致死量は55 mg/kg と推定された。

## 5.2 反復投与毒性試験

### 5.2.1 マウス4週間間欠反復静脈内投与試験(参考資料)

雄性マウス(CD2F1、10例/群)に本薬3.6、5.3及び8.0 mg/kg が1週間に1回又は本薬0(溶媒:生理食塩液で希釈したプロピレングリコール及びエタノール溶液)、3.6、5.3及び8.0 mg/kg が1週間に2回、4週間急速静脈内投与され、一部の動物では4週間の投与終了後に22日間(週2回投与群)又は27日間(週1回投与群)の回復期間が設けられた。

8.0 mg/kg 週1回投与群の2例が第4日に死亡し、2例が一般状態悪化により第15日に切迫屠殺された。8.0 mg/kg 週2回投与群の2例が一般状態悪化により第20日に切迫屠殺された。死亡及び切迫屠殺例では、尾の皮膚の炎症、脾臓における骨髓球系細胞増殖並びに赤芽球系細胞増殖及び壊死、骨髓の造血細胞増殖又は造血細胞枯渇、肝脂肪変性、肝臓における髓外造血、胸腺萎縮並びに精巣変性が認められた。

生存例では、3.6 mg/kg 以上の群で体重増加量の低値、投与部位の尾の腫脹及び皮膚の炎症性病変、大腿骨の骨髓褪色、脾臓の腫大並びに精巣小型化、5.3 mg/kg 以上の群で円背位及び削瘦、赤血球数、Hb及びHCTの低値並びに白血球数の高値、8.0 mg/kg 群でMCV、MCH、血小板数及び網状赤血球数の高値、MCHCの減少、脾臓の褪色、骨髓の造血細胞枯渇、精巣変性並びに赤脾臓の萎縮が認められた。

投与終了後に認められた所見のうち、精巣の所見は回復性が認められなかったが、その他の所見はいずれも回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における最大耐量は5.3 mg/kg 週1回又は2回投与と判断された。

### 5.2.2 ラット3週間間欠反復静脈内投与毒性試験

ラット(SD、雌雄各10~12例/群)に本薬0(溶媒:生理食塩液で希釈したプロピレングリコール及びエタノール溶液)、0.1、0.3及び1.0 mg/kg が1週間に1回、3週間静脈内持続投与され、一部の動物では3週間の投与終了後に2週間の回復期間が設けられた。

1.0 mg/kg 群の雄4/11例及び雌5/12例が初回投与2~3日後に死亡し、自発運動の低下、振戦、強直性痙攣、間代性痙攣、緩徐呼吸、流涎、腹臥位、軟便、鼻口周囲の汚れ、投与部位(大腿静脈)の血栓及び血管内膜の肥厚、副腎皮質の壊死、骨髓の造血細胞枯渇、回腸及び盲腸のリンパ球の壊死、結腸上皮

の変性及び壊死、リンパ節のリンパ球の壊死及び枯渇、肺の肉芽腫、乳腺、唾液腺及び顎下腺の腺房細胞壊死、脾臓のリンパ球の壊死及び枯渇、胃の上皮変性及び壊死並びに胸腺のリンパ球の壊死が認められた。

生存例では、0.1 mg/kg 以上の群で一過性の摂餌量減少、胸腺のリンパ組織壊死及び骨髄の可染小体マクロファージ増加、0.3 mg/kg 群で ALP 低値、0.3 mg/kg 以上の群で水晶体の限局性混濁、白血球数及びリンパ球の白血球百分率の低値、分葉核及び棒状核好中球の白血球百分率の高値、プロトロンビン時間及び APTT の延長、AST 及び LDH の高値、胸腺及び副腎重量の低値、脾臓のリンパ球の壊死、リンパ節のリンパ球の壊死、顎下腺の腺房細胞壊死、大腿骨骨髄の骨化、肝臓における髓外造血、回腸及び盲腸のリンパ球の壊死並びに卵胞減少及び黄体小型化、1.0 mg/kg 群で一過性の体重減少、摂水量の増加、尿量増加、尿の浸透圧低値、赤血球数、HCT、Hb、MCV 及び網状赤血球の低値、MCHC の高値、単球の白血球百分率の高値、フィブリノゲン、アミラーゼ及び CK の高値、カリウム及びカルシウムの低値、コレステロール、リン脂質及び  $\alpha 2$  グロブリン比率の高値、 $\gamma$  グロブリン、ナトリウム、クロール及び A/G 比の低値、ALT 及び ALP の高値、TG の変化（雄で高値、雌で低値）、唾液腺、脾臓及び卵巣重量の低値、心臓の暗赤色巣、脾臓のリンパ球及び造血細胞枯渇、胃粘膜の鉍質沈着、十二指腸、空腸及び回腸の上皮変性及び壊死、十二指腸のびらん、乳腺腺房細胞の萎縮、副腎の皮質細胞壊死、副腎の髓質の好酸性小滴並びに心臓うっ血が認められた。

投与終了後に認められた所見のうち、回復期間後の卵巣の所見は投与終了後よりも発現頻度が高く重度であったが、その他の所見は回復又は回復傾向が認められた。また、回復期間後に脾臓の造血細胞の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1 mg/kg/回未満と判断された。

### 5.2.3 ラット 26 週間間欠反復静脈内投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に本薬 0（溶媒：生理食塩液で希釈したエタノール溶液）、0.1、0.33 及び 0.67/1.0 mg/kg が、1 週間に 1 回、3 週間投与後、1 週間休薬するスケジュールで 26 週間急速静脈内投与された。なお、0.67/1.0 mg/kg 群では初めの 2 回は 0.67 mg/kg が投与され、3 回目以降は 1.0 mg/kg が投与された。

0.1 mg/kg 群の 1 例が死亡し、肢爪の破損、被毛の褐色着色及び皮膚の剥離が認められたが、死因は特定されなかった。

生存例では、0.1mg/kg 以上の群で網状赤血球数及び赤血球分布幅容積の高値、白血球数及び好酸球数の低値、胸腺重量の低値、胸腺及び卵巣の小型化、骨髄の造血細胞減少及び色素沈着、脾臓の色素沈着、胸腺のリンパ球の萎縮及び壊死、胸腺のリンパ球過形成、肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着、卵巣の萎縮、卵巣の黄体数及び卵胞の減少、卵巣の嚢胞数の増加、子宮及び膣の萎縮、子宮粘膜上皮の厚さの減少及び内膜腺の活性低下、膣上皮の粘液分泌並びに乳腺萎縮、0.33 mg/kg 以上の群で平均血小板容積の高値、リンパ球数の低値、ALT の高値、総タンパクの低値、副腎、腎臓、肝臓、卵巣及び前立腺の重量低値、下垂体重量の高値、下垂体の腫大、下垂体前葉の過形成、脾臓のリンパ組織の萎縮及びリンパ球の壊死、髓外造血の増加、膣上皮の変性及び壊死並びに精細管上皮の変性及び萎縮、0.67/1.0 mg/kg 群でアルブミン及びカルシウムの低値、プロトロンビン時間延長、子宮重量の低値、骨髄の巨核球の増加並びに下垂体前葉の空胞化が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1 mg/kg/回未満と判断された。なお、0.1 mg/kg 群における AUC

(4.22~5.16 ng·h/mL) は、臨床曝露量<sup>7)</sup> 未満であった。

#### 5.2.4 イヌ 9 日間間欠反復静脈内投与毒性試験 (4 日に 1 回、3 回投与試験)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例/群) に本薬 0 (溶媒: 生理食塩液で希釈したプロピレングリコール及びエタノール溶液)、1.0 及び 2.0 mg/kg が、4 日に 1 回、1 回あたり 4 時間 (1.0 及び 2.0 mg/kg 群) 又は 24 時間 (0 及び 2.0 mg/kg 群) かけて、合計 3 回静脈内持続投与され、一部の動物では 9 日間の投与終了後に 42 日間の回復期間が設けられた。

2.0 mg/kg を 24 時間かけて投与した群の 4 例が第 2 日に死亡した。また、2.0 mg/kg を 4 時間かけて投与した群の 1 例が第 4 日に感染症に起因すると考えられる一般状態悪化により切迫屠殺された。死亡及び切迫屠殺例では、血性下痢、嘔吐、流涎、頻呼吸、強膜充血、耳及び歯肉の発赤、骨髄の造血細胞の枯渇、心臓、肺及び脳出血、大腸粘膜の出血及び壊死、小腸粘膜の壊死、リンパ節の出血及び萎縮、脾臓のリンパ濾胞の萎縮、胸腺及び扁桃腺の萎縮、膀胱の出血並びに投与部位の皮膚の浮腫が認められた。

生存例では、1.0 mg/kg 群で攻撃行動、瞬膜突出並びに乳腺及び腸管膜の出血、1.0 mg/kg 以上の群で嘔吐、下痢、流涎、眼分泌物、強膜充血、耳及び歯肉の発赤、跛行、投与部位の腫脹、炎症及び浮腫、好中球数の高値、リンパ球数の低値、AST 及び CK の高値、小腸粘膜の変性、リンパ節、胸腺及び扁桃腺の萎縮、脾臓のリンパ濾胞の萎縮、精巣及び精巣上体の精子減少並びに精細管変性、2.0 mg/kg 群で歯肉の蒼白化、皮膚の発赤、ALT 高値、プロトロンビン時間延長、大腸粘膜の形質細胞浸潤、大腸の粘液腺拡張、肺出血並びにリンパ節の炎症が認められた。

投与終了後に認められた所見のうち、リンパ節、胸腺及び扁桃腺の萎縮、脾臓のリンパ濾胞の萎縮、投与部位の皮膚の炎症並びに精巣の精子減少は回復性が認められなかった。

以上より、本試験における最大耐量は 1.0 mg/kg/回 (4 日に 1 回投与) と判断された。

#### 5.2.5 イヌ 3 週間間欠反復静脈内投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: 生理食塩液で希釈したプロピレングリコール及びエタノール溶液)、0.3 及び 1.0 mg/kg が、1 週間に 1 回、1 回あたり 4 時間かけて、3 週間静脈内持続投与され、一部の動物では 3 週間の投与終了後に 2 週間の回復期間が設けられた。

死亡例は認められず、0.3 mg/kg 以上の群で嘔吐、軟便、一過性の体重及び摂餌量の減少、心拍数増加、QT 間隔延長、赤血球数、Hb、HCT、網状赤血球比率、白血球数及びリンパ球比率の低値、好中球比率の高値、フィブリノゲン高値、APTT 延長、AST 及び LDH の高値、BUN の低値、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム及びクロールの低値、骨髄の造血細胞の壊死、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血、脾臓及びリンパ節のリンパ濾胞萎縮及びリンパ球の壊死、胸腺の萎縮及びリンパ球の壊死、リンパ節及び胃の炎症性細胞浸潤、腎臓の好塩基性尿細管及び間質の単核細胞浸潤、精巣の精細管萎縮並びに前立腺の萎縮、1.0 mg/kg 群で暗赤色水様便、頻呼吸、筋緊張の亢進、投与部位の腫脹、QTc 延長、ALT 及び CK の高値、相対腎重量高値、相対精巣重量低値、投与部位の血管周囲の壊死、骨髄の造血細胞数減少、脾臓の炎症性細胞浸潤、小腸及び大腸の粘膜上皮変性並びに精巣上体の精子減少が認められた。なお、血液生化学的検査値の変動は、主に初回投与終了後に認められたが、3 回投与終了後の検査では概ね回復した。

<sup>7)</sup> PTCL 患者に本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を 1、8 及び 15 日目に投与した際の 15 日目の AUC<sub>t</sub> は 1,825.74 ng·h/mL であった (001 試験)。

投与終了後に認められた所見のうち、脾臓のヘモジデリン沈着、リンパ濾胞萎縮及び髄外造血、胸腺の萎縮及びリンパ球の壊死、リンパ節のリンパ濾胞萎縮及び炎症性細胞浸潤、精巣の精細管萎縮、精巣上体の精子減少並びに前立腺萎縮は回復性が認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 0.3 mg/kg/週未満と判断された。なお、0.3 mg/kg 群における推定 AUC (143.2~163.4 ng・h/mL) は、臨床曝露量<sup>7)</sup> 未満であった。

### 5.3 遺伝毒性試験

*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及びマウスリンパ腫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。

復帰突然変異試験及び小核試験の結果は、いずれも陰性であった。また、染色体異常試験では、突然変異頻度の増加が認められた。

申請者は、染色体異常試験において生物学的意義があると考えられる突然変異頻度の増加が認められた用量は、細胞毒性が認められた用量であること及びラット小核試験において最大耐量 (雄 1 mg/kg、雌 3 mg/kg) まで投与した際に小核誘発が認められなかったことから、本薬の臨床使用時における遺伝毒性のリスクは低いと考える旨を説明している。

### 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

#### 5.5.1 受胎能に関する試験

本薬の受胎能に関する試験は実施されていないが、反復投与毒性試験における雌雄生殖器の所見に基づき、本薬の雌雄受胎能への影響が評価された。

ラット反復投与毒性試験 (5.2.2、5.2.3 参照) において、雌性生殖器の所見として、卵巣萎縮、卵巣の卵胞減少及び黄体小型化並びに子宮及び膣の所見が認められ、卵巣の所見は回復性が認められなかった。

マウス、ラット及びブイヌ反復投与毒性試験 (5.2.1 及び 5.2.3~5 参照) において、雄性生殖器の所見として、前立腺萎縮、精巣の小型化、精細管上皮の変性及び壊死、精巣及び精巣上体の精子減少等が認められ、精巣の所見は回復性が認められなかった。

申請者は、上記の毒性試験成績に基づき、本薬の男女受胎能への影響について、以下のように説明している。

本薬の反復投与毒性試験で認められた雌雄生殖器の所見は、本薬の臨床使用時においても発現する可能性があり、男女の受胎能に対して影響を及ぼす可能性を示唆するものと考えことから、添付文書等において上記の毒性試験成績を情報提供するとともに、適切な注意喚起を行う予定である。

#### 5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、21~25 例/群) に本薬 0 (溶媒：生理食塩液で希釈したエタノール溶液)、0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg が、妊娠第 6~17 日に 1 日 1 回急速静脈内投与され、0.5 mg/kg 群の母動物 1 例が妊娠第 18 日に死亡した。

生存例の母動物では、0.1 mg/kg 以上の群で体重、体重増加量及び摂餌量の減少、0.2 mg/kg 以上の群で妊娠子宮重量の減少、0.2 mg/kg 群で早期吸収胚の増加、0.5 mg/kg 群で膣周囲の褐色又は赤色物質、円

背位、脱水、尾の腫脹、耳及び四肢の蒼白、自発運動低下並びに全胚吸収が認められた。

胎児では、0.2 mg/kg 群で後肢捻転及び網膜褶曲を有する胎児の発現頻度の増加、0.2 mg/kg 以上の群で胎児体重減少及び骨化遅延、0.5 mg/kg 群で過剰肋骨の発現頻度の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物に対して 0.1 mg/kg 未満、胚胎児発生に関して 0.1 mg/kg と判断された。なお、0.1 mg/kg 群における  $AUC_t$  (2.44 ng·h/mL) は、臨床曝露量<sup>7)</sup> 未満であった。

## 5.6 局所刺激性試験

### 5.6.1 ウサギ皮膚刺激性試験

雄性ウサギ (NZW、1 例/群) の腹側部に本薬 0 及び 0.5 g を含有するガーゼパッチ (2.5 cm×2.5 cm) を 4 時間貼付し、パッチ除去 1、24、48 及び 72 時間後の貼付部位の皮膚反応及び一般状態を観察した結果、本薬の投与に関連した所見は認められなかったことから、本薬は皮膚に対する刺激性を示さないと判断された。

### 5.6.2 局所リンパ節試験

雌性マウス (CBA/Ca、5 例/群) に本薬 0 (溶媒：アセトン及びオリーブ油 4:1 (v/v))、0.025、0.05、0.1 及び 0.25 % の溶液 (25 µL) が 3 日間、耳の裏側に塗布された。最終塗布 3 日後に、リンパ節のリンパ球の増殖が認められたことから、本薬はマウスに対して感作性ありと判断された。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 *t*-ブチルアルコールの反復投与毒性試験

本薬に含有される不純物である *t*-ブチルアルコールの安全性を評価するために、ラットを用いた反復毒性試験が実施された。

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に *t*-ブチルアルコール 0 (溶媒：生理食塩液)、5、50 及び 500 mg/kg が 1 週間に 1 回、計 3 回急速静脈内投与され、初回投与後第 16 日に剖検された。

5 mg/kg 以上の群において尿量増加及び尿比重低下が認められ、利尿作用による可能性が示唆されたが、5 及び 50 mg/kg 群の変化については、関連する臨床検査値の変化及び病理組織学的所見等を伴わないことから、毒性所見とは判断されなかった。500 mg/kg 群において、一般状態の変化 (異常歩行、運動失調、全身衰弱、横臥位、浅呼吸、努力性呼吸、筋緊張低下、部分閉眼、赤色尿等)、注射部位 (尾) の変化 (皮膚の変色、皮膚乾燥、痂皮及び腫脹、炎症、血栓症、潰瘍形成等)、雄の腎臓の近位尿管硝子滴の発現頻度及び重症度の増加等が認められた。

以上より、本試験における *t*-ブチルアルコールの無毒性量は 50 mg/kg/週と判断された。

申請者は、本薬に含有される *t*-ブチルアルコールの安全性について、以下のように説明している。

「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」 (平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号) 及び本試験の無毒性量 (50 mg/kg/週) に基づき、*t*-ブチルアルコールの 1 週間許容曝露量は 10 mg/週であると考えられる。臨床使用時における本薬の 1 回あたりの最大投与量に含まれる規格値の上限の *t*-ブチルアルコール (1.6 mg/週) が 1 週間許容曝露量を下回ることから、安全性上問題となる可能性は低いと考える。

### 5.7.2 ノードマウスを用いた循環器毒性試験 (参考資料)

マウスにおける本薬の心毒性を評価するために、雌性ノードマウス (NCr、5 例/群) に本薬 0~5.3 mg/kg 又は 0~8.0 mg/kg (溶媒：ポリエチレングリコール水溶液又は水、以下、同様) が 4 日に 1 回、計 3 回

腹腔内又は静脈内投与、本薬 0～2.16 mg/kg が 1 日 1 回、5 日間静脈内投与並びに本薬 0～0.66 mg/kg が 3 時間毎に 8 回/日で 4 日に 1 日、計 3 日腹腔内投与され、最終投与 3～5 日後に心臓の病理組織学的検査等が実施された。

申請者は、本薬投与群のマウスの心臓の病理組織学的検査において、2.16 mg/kg/日を 5 日及び 5.3 mg/kg/回を 3 回静脈内投与した群で慢性局所性炎症が認められたことから、本薬の心臓への影響の可能性が示唆される旨を説明している。

### 5.7.3 *in vitro* 心毒性試験 (参考資料)

新生児 F344 ラット、新生児 SD ラット及びビーグル犬から採取した心筋細胞、並びに W1 不死化ヒト胎児心筋細胞株に対する本薬 (0.1～100 µmol/L) の細胞毒性及び心筋細胞からの LDH 遊離の誘発性が評価された。本薬は検討したすべての心筋細胞に対して細胞毒性及び LDH 遊離の誘発性を示し、ヒト胎児心筋細胞株において、本薬 0.1 µmol/L 以上の濃度で細胞毒性が認められた。なお、本薬の細胞毒性及び LDH 遊離の誘発作用は、陽性対照として用いたミノキシジル (0.1～100 µmol/L) 及び DXR (0.001～10 µmol/L) と比較して強かったことから、申請者は、本薬の心臓への影響の可能性が示唆されると説明している。

### 5.7.4 *in vitro* 骨髄毒性試験 (参考資料)

雄性 CD2F1 マウス、ビーグル犬及びヒトの骨髄細胞に対する本薬 (0.001～10.0 nmol/L) の増殖抑制作用が検討された。細胞増殖を 50%抑制する本薬濃度は、マウス骨髄細胞及びイヌ骨髄細胞でそれぞれ 1.0 及び 0.35 nmol/L であったのに対し、ヒト骨髄細胞では 0.03 nmol/L であった。

### 5.7.5 未成熟雌ラットを用いた子宮への影響検討試験

未成熟雌性ラット (SD、10 例/群) に本薬 0 (溶媒：生理食塩液で希釈したエタノール溶液)、0.1 及び 0.4 mg/kg が生後第 19～21 日の 3 日間急速静脈内投与され、体重、子宮、卵巣及び卵管の重量が評価された。

本薬 0.1 mg/kg 以上の群で体重増加量の低値及び体重減少、0.4 mg/kg 群で卵巣重量及び卵管重量の低値が認められたが、本薬投与群において子宮重量の変化は認められなかった。

以上より、申請者は、本薬は未成熟雌ラットにおいて子宮肥大を誘発しないことが示唆される旨を説明している。

### 5.7.6 光安全性の評価

本薬の光安全性を評価する試験は実施されていないが、本薬は 290～700 nm の波長の光を吸収しないこと等から、申請者は、本薬の光毒性の懸念はないと考える旨を説明している。

## 5.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、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。

### 5.R.1 水晶体の混濁について

機構は、ラット 3 週間間欠反復静脈内投与毒性試験 (5.2.2 参照) において認められた水晶体の限局性

混濁のヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等から、ラットで認められた水晶体混濁のヒトへの外挿性は乏しいと考える。

- ラット 26 週間間欠反復静脈内投与毒性試験（5.2.3 参照）及びイヌ反復投与毒性試験（5.2.4、5.2.5 参照）において、水晶体の混濁及びその他の眼の所見が認められていないこと。
- 臨床試験（001 試験、0002 試験及び NCI 1312 試験）において、眼に関する有害事象の発現率は 20% 未満（6.9～10%）であり（7.3.1、7.3.2 及び 7.3.8 参照）、また、海外の製造販売後において、眼に関する有害事象が 16 件報告されている（2016 年 10 月 31 日データカットオフ）。しかしながら、当該有害事象のうち、主な有害事象である①眼窩周囲浮腫等については過敏症又は感染症による可能性が高いと考えられること、並びに②水晶体混濁と関連すると考えられる白内障（NCI 1312 試験で 2 例及び海外製造販売承認後の有害事象として 1 件報告されている）については本薬との因果関係が否定されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット胚・胎児発生に関する試験（5.5.2 参照）において、臨床使用時の曝露量未満の曝露量となる用量で、胎児に有害な影響が認められたこと等から、本薬を妊婦に投与した場合及び本薬を投与中の患者が妊娠した場合に、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対しては本薬の投与を禁忌とすべきであると考えられる。また、妊娠可能な女性には、本薬の投与中は妊娠を避けるように添付文書等で注意喚起すべきであると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、妊娠可能な女性患者について、女性の排卵周期及び本薬の消失半減期等を考慮すると、本薬の投与期間中だけでなく、本薬最終投与後の一定期間は避妊を行うよう注意喚起する必要があると判断した。

### 5.R.3 男性患者の避妊の必要性について

機構は、マウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験（5.2 参照）において精巣毒性が認められたことから、男性患者の避妊の必要性及び精巣の所見の回復性が確認されていない旨を添付文書等で注意喚起する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。

反復投与毒性試験において雄性生殖器の変化が認められたことから、本薬の臨床使用時に男性生殖能に影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には本薬の投与期間中は適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書等に記載し、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。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の消失半減期及び男性の精子形成に要する時間等も考慮した上で、本薬の投与期間中だけでなく、本薬最終投与後の一定期間も避妊を行うよう注意喚起する必

要があると判断した。

## 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

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量はLC-MS/MS法により行われ、定量下限値はいずれも0.1 ng/mLであった。

### 6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール又はリファンピシンの併用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/II相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験<2011年12月～実施中 [データカットオフ日 : 2015年7月28日] >)

再発又は難治性のPTCL患者51例(第I相パートではCTCL患者2例を含む、PK解析対象は10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、1サイクルを28日間とし、PKが評価された第I相パートでは本薬9又は14 mg/m<sup>2</sup>を1日1回、第1、8及び15日目に4時間かけて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。

本薬のPKパラメータは表8のとおりであった。いずれの投与量においても、反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

表8 本薬のPKパラメータ

| 測定日<br>(日) | 投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | n | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(L/h) | V <sub>z</sub><br>(L) |
|------------|-----------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| 1          | 9                           | 3 | 269.8 (48.9)                | 4.0 (1.9, 4.0)                        | 1,023.8 (66.7)                | 9.5 (19.8)              | 14.3 (60.8) | 196.2 (86.8)          |
|            | 14                          | 7 | 593.5 (37.2)                | 2.0 (1.0, 4.1)                        | 2,325.6 (35.3)                | 9.1 (11.6)              | 9.3 (35.4)  | 122.5 (40.4)          |
| 15         | 9                           | 3 | 250.1 (63.3)                | 2.0 (1.9, 3.9)                        | 1,024.7 (78.1)                | 8.8 (18.6)              | —           | —                     |
|            | 14                          | 6 | 489.5 (31.2)                | 2.9 (1.0, 4.3)                        | 1,825.7 (25.8)                | 9.0 (15.8)              | —           | —                     |

幾何平均値(変動係数%)、\*1:中央値(範囲)、—:算出せず

#### 6.2.2 海外臨床試験

##### 6.2.2.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : T-95-0077 試験<1997年8月～1999年11月>)

進行固形がん患者38例(PK解析対象は35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、1サイクルを21日間とし、本薬1.0～24.9 mg/m<sup>2</sup>を1日1回、第1及び5日目に4時間かけて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。

本薬のPKパラメータは表9のとおりであった。いずれの測定日においても、本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>t</sub>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。

表9 本薬のPKパラメータ

| 測定日<br>(日) | 投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | n            | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h)   | CL<br>(mL/min/m <sup>2</sup> ) | V <sub>ss</sub><br>(L/m <sup>2</sup> ) |
|------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|
| 1          | 1.0                         | 3            | 29.1 (100.2)                | 114 (74.2)                    | 1.7, 2.7 <sup>*1</sup>    | 138 (74.4)                     | 9.9, 3.6 <sup>*1</sup>                 |
|            | 1.7                         | 3            | 32.9 (35.0)                 | 145 (53.1)                    | 13.3 (74.9)               | 188 (56.7)                     | 31.3 (64.1)                            |
|            | 2.5                         | 3            | 31.1 (102.8)                | 87 (92.3)                     | 1.2, 5.6 <sup>*1</sup>    | 478 (91.6)                     | 30.6 (68.6)                            |
|            | 3.5                         | 1            | 81                          | 234                           | 11.8                      | 248                            | 38.3                                   |
|            | 6.5                         | 3            | 179.3 (32.3)                | 533 (9.3)                     | 6.9 (45.2)                | 202 (9.2)                      | 17.6 (22.7)                            |
|            | 9.1                         | 4            | 174.6 (21.2)                | 527 (33.8)                    | 9.1 (79.8) <sup>*2</sup>  | 277 (33.5)                     | 28.5 (108.4)                           |
|            | 12.7                        | 2            | 187.6 <sup>*3</sup>         | 349 <sup>*3</sup>             | 9.0, 17.6                 | 593 <sup>*3</sup>              | 119.5 <sup>*3</sup>                    |
|            | 17.8                        | 7            | 545.6 (62.6)                | 1,619 (68.1)                  | 11.4 (15.4) <sup>*4</sup> | 181 (68.2)                     | 20.4 (117.7)                           |
| 22         | 24.9                        | 8            | 411.4 (66.9)                | 1,510 (77.2)                  | 6.7 (80.1) <sup>*5</sup>  | 274 (77.2)                     | 17.8 (44.7)                            |
|            | 1.0                         | 2            | 24.2, 40.2                  | 81, 138                       | 2.1 <sup>*3</sup>         | 204, 118                       | 6.6, 8.1                               |
|            | 1.7                         | 2            | 26.6, 74.7                  | 88, 290                       | 1.3, 11.7                 | 320, 97                        | 12.1, 19.6                             |
|            | 2.5                         | 3            | 52.3 (71.9)                 | 140 (35.9)                    | 1.8 (75.7)                | 296 (36.4)                     | 33.5 (46.1)                            |
|            | 3.5                         | 1            | 200.1                       | 570                           | 7.2                       | 101                            | 14.6                                   |
|            | 6.5                         | 2            | 324.5, 177.4                | 661, 725                      | 11.2, 6.3                 | 163, 149                       | 32.0, 24.3                             |
|            | 9.1                         | 3            | 140.1 (59.5)                | 363 (70.1)                    | 4.3 (154.2)               | 416 (69.4)                     | 41.9 (52.4)                            |
|            | 12.7                        | 3            | 155.9 (270.4)               | 454 (255.3)                   | 8.8, 8.8 <sup>*1</sup>    | 458 (251.5)                    | 45.8 (316.4)                           |
|            | 17.8                        | 7            | 395.9 (39.8)                | 1,446 (39.9)                  | 8.9 (62.0)                | 203 (40.2)                     | 26.3 (69.4)                            |
| 24.9       | 4                           | 385.2 (75.2) | 1,493 (74.9)                | 8.3 (61.6) <sup>*2</sup>      | 277 (75)                  | 15 (44.0)                      |  |

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1 : n=2、\*2 : n=3、\*3 : n=1、\*4 : n=5、\*5 : n=7

### 6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2.2 : GPI-06-0005 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

進行性の固形がん又は造血器悪性腫瘍患者 29 例 (PK 解析対象は 29 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、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 期及び第 2 期の第 1 サイクルでは本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、第 1、8 及び 15 日目に 4 時間かけて静脈内投与し、第 1 期の第 2 サイクルでは本薬 14、20、28 又は 42 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、第 1 日目に経口投与し、第 2 期の第 2 サイクルでは本薬 8、10 又は 12 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、第 1 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度<sup>8)</sup> が検討された。なお、第 1 期の経口投与時における本薬の PK パラメータの結果の詳細については記載を省略する。

本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。本薬の CL、t<sub>1/2</sub> 及び V<sub>z</sub> は、いずれの投与量においても同程度であった。また、静脈内投与 24 時間後までの本薬の尿中排泄率は、いずれの投与量においても 0.5% 未満であった。

表 10 本薬の PK パラメータ

| 測定日<br>(日) | 投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | n  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(L/h) | V <sub>z</sub><br>(L) |
|------------|-----------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| 1          | 14 <sup>*2</sup>            | 29 | 761.3 (31.2)                | 3.0 (1.1, 4.0)                        | 3,151.6 (33.9)                   | 3.7 (8.3)               | 8.4 (36.8)  | 44.5 (40.3)           |
| 29         | 8 <sup>*3</sup>             | 3  | 1,096.9 (8.3)               | 1.0 (0.5, 1.4)                        | 1,483.4 (17.0)                   | 4.9 (5.4)               | 9.6 (19.1)  | 68.1 (13.6)           |
|            | 10 <sup>*3</sup>            | 6  | 1,341.1 (43.0)              | 1.0 (0.5, 1.3)                        | 1,672.2 (49.0)                   | 4.9 (11.4)              | 11.1 (38.2) | 78.3 (41.5)           |
|            | 12 <sup>*3</sup>            | 6  | 1,862.7 (37.6)              | 1.0 (0.5, 1.0)                        | 2,800.2 (54.6)                   | 4.3 (7.5)               | 8.7 (60.9)  | 54.4 (63.2)           |

幾何平均値 (変動係数%)、\*1 : 中央値 (範囲)、\*2 : 4 時間かけて静脈内投与、\*3 : 1 時間かけて静脈内投与

### 6.2.3 薬物相互作用試験

#### 6.2.3.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : ROMI-ADVM-001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

進行がん患者 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール (CYP3A 阻

<sup>8)</sup> 尿中本薬濃度は、本薬 8、12 又は 14 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与した際の検体のみ測定された。

害剤)の影響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 8 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、第 1 及び 8 日目に 4 時間かけて静脈内投与するとともに、第 4～8 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.095 [0.949, 1.264] 及び 1.246 [1.090, 1.424] であった。以上より、CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が増加することが示されたことから、CYP3A 阻害剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

表 11 本薬単独又はケトコナゾール併用投与時における本薬の PK パラメータ

|           | n  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·h/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------|----|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 本薬単独      | 15 | 229.1 (76.1)                | 911.0 (76.0)                  | 915.3 (75.9)                    | 9.7 (26.4)              |
| ケトコナゾール併用 | 13 | 224.8 (45.2)                | 1,020.7 (56.4)                | 1,027.6 (59.3)                  | 10.2 (15.5)             |

幾何平均値 (変動係数%)

### 6.2.3.2 リファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : ROMI-ADVM-002 試験<20 年 月～20 年 月)

進行がん患者 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン (CYP3A 誘導剤) の影響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 14 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、第 1 及び 8 日目に 4 時間かけて静脈内投与するとともに、第 4～8 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.591 [1.358, 1.865] 及び 1.796 [1.605, 2.010] であった。

申請者は、上記の結果を基に、以下のように説明している。

リファンピシンの併用により本薬の曝露量が増加することが示されたことから、リファンピシンの併用について注意喚起が必要である。なお、当該機序は不明であるが、下記の点等を考慮すると、臨床使用時において本薬とリファンピシン以外の CYP3A 誘導剤を併用した際に、本薬の曝露量が増加する可能性は低いと考える。

- 001 試験、0002 試験及び NCI 1312 試験において、リファンピシン以外の CYP3A 誘導剤との併用例において安全性上の懸念は認められなかったこと。
- CYP3A 誘導剤 (フェニトイン及びオクスカルバゼピン) 併用例と非併用例との間で、本薬の曝露量に明確な差異は認められていない旨が報告されていること (Neuro Oncol 2011; 13: 509-16) 。

表 12 本薬単独又はリファンピシン併用投与時における本薬の PK パラメータ

|           | n  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·h/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------|----|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 本薬単独      | 14 | 571.2 (81.0)                | 2,225.1 (71.4)                | 2,229.8 (71.3)                  | 9.7 (27.9)              |
| リファンピシン併用 | 13 | 900.1 (104.9)               | 3,966.3 (76.5)                | 3,980.7 (76.1)                  | 8.3 (24.0)              |

幾何平均値 (変動係数%)

### 6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (GPI-06-0005 試験) において、QTcF、QTcI 及び ΔQTcF と血漿中本薬濃度との関連について、非線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血漿中本薬濃度と QTcF、QTcI 及び ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を 4 時間かけて静脈内投与した際の、

$\Delta QTcF$  の 90%CI の上限値は、いずれの測定時点においても 10 ms を下回った。

以上より、本薬は QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 6.2.5 PPK 解析

海外臨床試験（NCI 1312 試験、FJ-228-0001 試験<sup>9)</sup> 及び GPI-06-0005 試験）で得られた本薬の PK データ（137 例、930 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 VI）。なお、本薬の PK は 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL に対する共変量として、年齢、人種、性別、腎機能障害<sup>10)</sup>、肝機能障害<sup>11)</sup>、試験効果及び体重が検討された。その結果、有意な共変量として体重及び試験効果が選択され、CL の個体間変動の約 2 及び 4% はそれぞれ体重及び試験効果に起因すると推定された。しかしながら、CL の個体間変動が約 34% であったことを考慮すると、体重及び試験効果が本薬の CL に及ぼす影響は限定的であると考え、と申請者は説明している。

### 6.2.6 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害が本薬の 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。

- 本薬の消失には主に肝代謝が寄与し、腎排泄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、腎機能障害は本薬の 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（6.2.5 参照）。

### 6.2.7 本薬の PK の国内外差

国内第 I / II 相試験（001 試験）及び海外第 I 相試験（ROMI-ADVM-002 試験）の結果、本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を 4 時間かけて静脈内投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.3.2 参照）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、と申請者は説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝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。

肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（NCI 9008 試験）において、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討した。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、肝機能が正常な患者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者に対してそれぞれ本薬 14、14、7 及び 5 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、第 1、8 及び 15 日目に 4 時間かけて静脈内投与することとされた。

NCI 9008 試験における本薬の PK パラメータの予備的な解析結果は表 13 のとおりであった（20██年██月～実施中 [データカットオフ日：2016 年 7 月 12 日]）。本薬の CL は肝機能障害の重症度の上昇に伴い低下し、肝機能が正常な患者及び軽度の肝機能障害患者に本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を投与した際の曝露量は、

<sup>9)</sup> 遠隔転移を有する腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験。

<sup>10)</sup> FDA のガイダンス（Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function—Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. May 1998）に基づき分類された。

<sup>11)</sup> NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

中等度及び重度の肝機能障害患者にそれぞれ 7 及び 5 mg/m<sup>2</sup> を投与した際の曝露量と同程度であった。

以上より、軽度の肝機能障害患者に対して本薬の開始用量を減量する必要はなく、中等度及び重度の肝機能障害患者に対する開始用量をそれぞれ 7 及び 5 mg/m<sup>2</sup> に減量する旨を情報提供する必要があると考える。なお、NCI 9008 試験の最終解析結果が得られる時期は未定である。

**表 13 肝機能が正常な患者及び肝機能障害患者における本薬の PK パラメータ (2016 年 7 月 12 日データカットオフ)**

| 肝機能障害の重症度 <sup>*1</sup> | 投与量 (mg/m <sup>2</sup> ) | n  | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) | CL (L/h)                  |
|-------------------------|--------------------------|----|--------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 正常                      | 14                       | 12 | 428 (35.3)               | 1,692 (38.6) <sup>*2</sup>   | 16.2 (54.0) <sup>*2</sup> |
| 軽度                      | 14                       | 8  | 494 (40.1)               | 2,444 (30.2) <sup>*3</sup>   | 9.6 (27.9) <sup>*3</sup>  |
| 中等度                     | 7                        | 3  | 551 (38.8)               | 2,451 (43.8)                 | 5.8 (79.5)                |
| 重度                      | 5                        | 4  | 425 (30.6)               | 2,136 (46.3)                 | 4.2 (80.7)                |

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: NCI-ODWG 基準に基づき分類された、\*2: n=10、\*3: n=7

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NCI 9008 試験の結果を考慮すると、肝機能障害患者に本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が増加する可能性が考えられることから、曝露量の上昇に伴う副作用発現に対する注意が必要となる。しかしながら、当該患者に対して本薬を減量した際の有効性を検討した臨床試験成績は得られておらず、曝露量と有効性との関連を検討した結果も得られていないことから、現時点において、申請者が提示する肝機能に応じた開始用量設定の適切性については不明と考える。したがって、添付文書等により、NCI 9008 試験の結果について医療現場に適切に情報提供した上で、当該患者に本薬を投与する場合には、当該結果を参考にして本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中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旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した (7.R.5 参照)。なお、実施中の NCI 9008 試験の最終解析結果が得られた場合には、適切に医療現場へ情報提供すべきと考える。

## 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 14 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 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 14 に示す海外第 I 相試験 5 試験、海外第 II 相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。

表 14 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  | 例数               | 用法・用量の概略   | 主な評価項目           |
|----------|------|--------------------------|--------------------|---|------------------|--|------------------|
| 評価       | 国内   | 001                      | I / II             | 再発又は難治性の PTCL 患者<br>(第 I 相パートでは CTCL 患者を含む)   | 51<br>①11<br>②40 | ①第 I 相パート:1 サイクルを 28 日間とし、本薬 9 又は 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与<br>②第 II 相パート:1 サイクルを 28 日間とし、本薬 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与   | 有効性<br>安全性<br>PK |
|          | 海外   | 0002                     | II                 | 再発又は難治性の PTCL 患者  | 131              | 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与  | 有効性<br>安全性       |
| 参考       | 海外   | T-95-0077                | I                  | 進行固形がん患者  | 38               | 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 1.0、1.7、2.5、3.5、6.5、9.1、12.7、17.8 又は 24.9 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 5 日目に静脈内投与  | 安全性<br>PK        |
|          |      | T-95-0022                | I                  | 進行固形がん患者  | 33               | 1 サイクルを 28 日間とし、1.0、2.0、3.25、5.0、7.5、10.0、13.3、17.7 又は 23.54 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与   | 安全性<br>PK        |
|          |      | ROMI-ADVM-001            | I                  | 進行がん患者  | 15               | 本薬 8 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に静脈内投与  | 安全性<br>PK        |
|          |      | ROMI-ADVM-002            | I                  | 進行がん患者  | 14               | 本薬 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に静脈内投与   | 安全性<br>PK        |
|          |      | GPI-06-0005              | I                  | 進行性の固形がん又は造血器悪性腫瘍患者   | 29<br>①13<br>②16 | ①第 1 期:1 サイクルを 28 日間とし、本薬 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与*<br>②第 2 期:1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルのみ本薬 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、第 2 サイクル以降、本薬 8、10 又は 12 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 | 安全性<br>PK        |
| NCI 1312 | II   | 再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者 | 131<br>①126<br>② 5 | ①1 サイクルを 28 日間とし、本薬 14 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与<br>②1 サイクルを 21 日間とし、本薬 18 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 5 日目に静脈内投与 | 有効性<br>安全性       |  |                  |

\*: 第 2 サイクルの第 1 日目のみ本薬 14、20、28 又は 42 mg/m<sup>2</sup> を単回経口投与

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 / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験<2011 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 7 月 28 日] >)

再発又は難治性の PTCL 患者 (目標症例数: 第 I 相パート<sup>12)</sup> 最大 12 例、第 II 相パート 40 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 18 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 I 相パートでは、本薬 9 又は 14 mg/m<sup>2</sup> を、第 II 相パート

<sup>12)</sup> 第 I 相パートでは、CTCL 患者も組入れ可能とされ、9 mg/m<sup>2</sup> 及び 14 mg/m<sup>2</sup> 各 1 例を含む。

では、本薬 14 mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、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。

本試験の第 I 相パートに登録された 11 例のうち、GCP 違反<sup>13)</sup>が認められた 1 例を除く 10 例 (9 mg/m<sup>2</sup>群 3 例、14 mg/m<sup>2</sup>群 7 例) 及び第 II 相パートに登録された 40 例全例が安全性の解析対象とされた。また、第 II 相パートに登録された 40 例が ITT 集団として、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 mIWC1999<sup>14)</sup>に基づく中央判定による最良総合評価効果及び奏効率<sup>15)</sup>は表 15 のとおりであった。なお、再発<sup>16)</sup>の PTCL 患者及び難治性<sup>16)</sup>の PTCL 患者における奏効率は、それぞれ 52.4% (11/21 例) 及び 33.3% (5/15 例) であった。

表 15 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 相パート)、2015 年 7 月 28 日データカットオフ)

| 最良総合効果                                    | 例数 (%)<br>40 例             |
|---|----------------------------|
| CR  | 10 (25.0)                  |
| CRu                                       | 0                          |
| PR  | 7 (17.5)                   |
| SD  | 9 (22.5)                   |
| PD  | 7 (17.5)                   |
| NE  | 7 (17.5)                   |
| 奏効 (CR、CRu 又は PR)<br>(奏効率 [95%CI] (%) *1) | 17<br>(42.5 [27.2, 57.8] ) |
| p 値 (片側) *2                               | <0.0001                    |

\*1: 正規近似 (Wald 型)、\*2: 有意水準片側 0.05、二項検定

安全性について、投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は 2/50 例 (4.0%) に認められた。死因は、多臓器不全及び細菌性肺炎各 1 例であり、多臓器不全 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 0002 試験<2007 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の PTCL 患者 (目標症例数 : 100 例以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討

<sup>13)</sup> IRB で承認される前の同意説明文書を用いて同意取得がなされたため GCP 違反となった。

<sup>14)</sup> IWC1999 (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) 及び JCOG 基準を改変した効果判定基準。

| 総合効果   | 標的病変の二方向積和        | 非標的病変   |         | 肝腫大、脾腫、腎腫大 | 腫瘍関連症状<br>腫瘍関連検査値異常 | 骨髄浸潤       | 新病変 |
|--------|-------------------|---------|---------|------------|---------------------|------------|-----|
|        |                   | 節性      | 節外性     |            |                     |            |     |
| CR     | 75%以上縮小           | 正常      | 消失      | 消失         | 正常                  | 陰性         | なし  |
| CRu    | 75%以上縮小           | 正常      | 消失      | 消失         | 正常                  | 不確定        | なし  |
| PR     | 75%以上縮小           | 正常      | 消失      | 消失         | 正常                  | 陽性         | なし  |
|        | 50%以上縮小           | 正常又は非増大 | 消失又は非増大 | 消失又は非増悪    | 正常又は非増悪             | 問わない (未検可) | なし  |
| SD     | 50%未満縮小かつ 50%未満増大 | 正常又は非増大 | 消失又は非増大 | 消失又は非増悪    | 正常又は非増悪             | 問わない (未検可) | なし  |
| 再発/ PD | 50%以上増大           | 増大      | 増大      | 増悪         | 増悪                  | 陰性化後の陽性    | あり  |

<sup>15)</sup> 0002 試験 (20 年 月 日データカットオフ) の奏効率の 95%CI の下限が 19.9%であったこと、001 試験計画時に確立した治療法がなかったこと等から閾値奏効率は 10%と設定された。

<sup>16)</sup> 直近の前治療で CR、CRu 又は PR であった患者を「再発」、PR 以上の奏効が得られなかった患者を「難治性」と定義した。なお、直近の治療で NE 又はデータなしの患者は「難治性」には含めていない。

することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 48 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 14 mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、8 及び 15 日に静脈内投与することとされ、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 131 例のうち、中央評価で病理組織学的に PTCL と診断された 130 例が有効性の解析対象とされ、本薬が投与された 131 例全例が安全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 mIWC<sup>17)</sup> に基づく中央判定による最良総合効果及び完全奏効率<sup>18)</sup> は表 16 のとおりであった。なお、再発<sup>16)</sup> の PTCL 患者及び難治性<sup>16)</sup> の PTCL 患者における奏効率は、それぞれ 30.2% (16/53 例) 及び 25.0% (17/68 例)、完全奏効率は、それぞれ 15.1% (8/53 例) 及び 16.2% (11/68 例) であった。

表 16 最良総合効果及び完全奏効率  
(中央判定、有効性解析集団、20██年██月██日データカットオフ)

| 最良総合効果                                   | 例数 (%)<br>130 例            |
|--|----------------------------|
| CR                                       | 15 (11.5)                  |
| CRu                                      | 5 (3.8)                    |
| PR                                       | 14 (10.8)                  |
| SD                                       | 32 (24.6)                  |
| PD                                       | 35 (26.9)                  |
| NE                                       | 29 (22.3)                  |
| 奏効 (CR、CRu 又は PR)<br>(奏効率 [95%CI] (%) )  | 34<br>(26.2 [18.8, 34.6] ) |
| 完全奏効 (CR 又は CRu)<br>(完全奏効率 [95%CI] (%) ) | 20<br>(15.4 [ 9.7, 22.8] ) |

安全性について、投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は 8/131 例 (6.1%) に認められた。疾患進行による死亡 3 例を除く患者の死因は、敗血症/多臓器不全、肺炎/急性腎不全、敗血症性ショック、カンジダ性敗血症/肺炎及び敗血症/心原性ショック/心内膜下虚血/胃腸出血各 1 例であり、敗血症/多臓器不全 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

進行性の固形がん又は造血器悪性腫瘍患者を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された (6.2 参照)。本薬投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は、T-95-0022 試験において 4/33 例 (12.1%)、

<sup>17)</sup> IWC1999 を改変した効果判定基準。

| 総合効果 | 身体所見               | リンパ節             | リンパ節腫瘍           | 節外性及び皮膚病変        | 骨髄      |
|------|--------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| CR   | 正常                 | 正常               | 正常               | 消失               | 陰性      |
| CRu  | 正常                 | 正常               | 正常               | 消失               | 不確定     |
|      | 正常                 | 正常               | 75%以上縮小          | 消失               | 陰性又は不確定 |
| PR   | 正常                 | 正常               | 正常               | 50%以上縮小          | 陰性      |
|      | 正常                 | 50%以上縮小          | 50%以上縮小          | 50%以上縮小          | 問わない    |
| PD   | 肝臓又は脾臓の縮小          | 50%以上縮小          | 50%以上縮小          | 50%以上縮小          | 問わない    |
|      | 肝臓又は脾臓の肥大、又は新病変の出現 | 新病変の出現、又は既存病変の増大 | 新病変の出現、又は既存病変の増大 | 新病変の出現、又は消失後の再出現 | 陰性化後の陽性 |

<sup>18)</sup> 本試験では閾値完全奏効率は設定されなかった。

ROMI-ADVM-001 試験において 2/15 例 (13.3%)、GPI-06-0005 試験において 1/29 例 (3.4%) に認められた。疾患進行による死亡 5 例を除く死因は肺塞栓症及び肺炎球菌性敗血症 (T-95-0022 試験) 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : T-95-0077 試験<1997 年 8 月~1999 年 11 月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : T-95-0022 試験<1997 年 2 月~1999 年 6 月>)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : ROMI-ADVM-001 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : ROMI-ADVM-002 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2.2 : GPI-06-0005 試験<20 年 月~20 年 月>)

## 7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.4.1 : NCI 1312 試験<2001 年 3 月~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者 (目標症例数 : 161 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 7 施設で実施された。

本試験に登録された 131 例 (PTCL 患者 47 例、CTCL 患者 84 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

PTCL 患者における安全性について、投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は 7/47 例 (14.9%) に認められた。疾患進行による死亡 3 例を除く死因は、疾患進行/心嚢液貯留、疾患進行/浮腫、AST 増加及び死亡各 1 例であり、疾患進行/心嚢液貯留、AST 増加及び死亡各 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

## 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 (001 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 主要評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、本薬の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法は確立され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と考えことから、001 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。

また、001 試験の効果判定基準については、試験計画時、国際的に認められている非ホジキンリンパ腫に対する効果判定基準が IWC1999 及び JCOG 基準 (JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル

第 1 版、JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会編（財団法人長寿科学振興財団、2003 年）とされていたことから、包括的な評価が可能となるように 2 つの基準を踏まえ、さらに PTCL の疾患特性から皮膚病変に対する評価を追加し、mIWC1999 を設定した。

001 試験の第 II 相パートにおいて、二項検定による p 値（片側）は 0.0001 未満であり、事前に設定された閾値奏効率を有意に上回った（7.1.1.1 参照）ことから、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。

なお、001 試験における mIWC1999 以外の基準による最良総合効果及び奏効率については、下記のとおりであった。

- IWC1999 に基づく解析については、当該基準での解析に必要な計測データが得られていない<sup>19)</sup> ため評価できなかったものの、当該基準に可能な限り合わせた基準<sup>20)</sup> に基づく最良総合効果の奏効率 [95%CI] (%) は 38.9 [23.0, 54.8] (14/36 例) であった。
- JCOG 基準に基づく最良総合効果の奏効率 [95%CI] (%) は 42.5 [27.2, 57.8] (17/40 例) であった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

主要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、IWC1999 に可能な限り合わせた基準及び JCOG 基準に基づく解析において、mIWC1999 に基づく解析と同様に奏効例が認められていること等を考慮すると、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。

### 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、骨髄抑制、感染症、心臓障害（特に QT 間隔延長等の心電図異常）、TLS、過敏症、出血及び静脈血栓塞栓症であり、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、これらの有害事象の発現に注意する必要があるが、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、001 試験及び 0002 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。

001 試験及び 0002 試験における本薬の安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

<sup>19)</sup> IWC1999 では、測定可能病変は 1.0 cm 超の病変とされているが、001 試験では測定可能病変の大きさは最大径が 1.5 cm 超としており、投与開始前に最大径が 1.5 cm 以下の病変を測定可能病変として評価するためのデータが得られていない。IWC1999 では、「腫大リンパ節」又は「リンパ節塊」に区別して評価するが、001 試験では、すべて「腫大リンパ節」としてデータが収集された。さらに、IWC1999 では測定可能なリンパ節病変すべてを評価病変としているのに対して、001 試験では標的病変として選択された最大 6 個の病変のみが測定された。

<sup>20)</sup> 測定可能病変の大きさを 1.5 cm 超の病変、標的病変最大 6 個のみの計測とし、脾臓・肝臓以外の節外病変及び皮膚病変のみを有する症例は除外された。

表 17 安全性の概要 (001 試験及び 0002 試験)

|                  | 例数 (%)         |                  |
|------------------|----------------|------------------|
|                  | 001 試験<br>50 例 | 0002 試験<br>131 例 |
| 有害事象             | 50 (100)       | 128 (97.7)       |
| Grade 3 以上の有害事象* | 46 (92.0)      | 89 (67.9)        |
| 死亡に至った有害事象       | 2 (4.0)        | 7 (5.3)          |
| 重篤な有害事象          | 15 (30.0)      | 61 (46.6)        |
| 投与中止に至った有害事象     | 13 (26.0)      | 25 (19.1)        |
| 休薬に至った有害事象       | 28 (56.0)      | 63 (48.1)        |
| 減量に至った有害事象       | 21 (42.0)      | 14 (10.7)        |

\* : Grade が不明な事象を含む

001 試験及び 0002 試験において、いずれかの試験で発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象 (001 試験及び 0002 試験)

| PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)         |            |                  |            |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                           | 001 試験<br>50 例 |            | 0002 試験<br>131 例 |            |
|                           | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade          | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                     | 50 (100)       | 46 (92.0)  | 128 (97.7)       | 89 (67.9)  |
| 血小板減少症                    | 49 (98.0)      | 19 (38.0)  | 53 (40.5)        | 32 (24.4)  |
| リンパ球減少症                   | 44 (88.0)      | 37 (74.0)  | 5 (3.8)          | 4 (3.1)    |
| 白血球減少症                    | 42 (84.0)      | 23 (46.0)  | 16 (12.2)        | 8 (6.1)    |
| 好中球減少症                    | 40 (80.0)      | 27 (54.0)  | 39 (29.8)        | 26 (19.8)  |
| 発熱                        | 33 (66.0)      | 3 (6.0)    | 47 (35.9)        | 8 (6.1)    |
| 味覚異常                      | 31 (62.0)      | 0          | 27 (20.6)        | 0          |
| 食欲減退                      | 28 (56.0)      | 5 (10.0)   | 46 (35.1)        | 3 (2.3)    |
| 悪心                        | 27 (54.0)      | 0          | 77 (58.8)        | 3 (2.3)    |
| 嘔吐                        | 21 (42.0)      | 0          | 51 (38.9)        | 6 (4.6)    |
| 下痢                        | 18 (36.0)      | 0          | 47 (35.9)        | 3 (2.3)    |
| 貧血                        | 17 (34.0)      | 6 (12.0)   | 33 (25.2)        | 14 (10.7)  |
| 便秘                        | 16 (32.0)      | 1 (2.0)    | 39 (29.8)        | 1 (0.8)    |
| 疲労                        | 16 (32.0)      | 2 (4.0)    | 54 (41.2)        | 8 (6.1)    |
| 倦怠感                       | 13 (26.0)      | 2 (4.0)    | 2 (1.5)          | 0          |
| Hb 減少                     | 13 (26.0)      | 6 (12.0)   | 0                | 0          |
| 低カリウム血症                   | 10 (20.0)      | 0          | 14 (10.7)        | 3 (2.3)    |
| 低リン酸血症                    | 10 (20.0)      | 5 (10.0)   | 3 (2.3)          | 1 (0.8)    |
| ALT 増加                    | 10 (20.0)      | 2 (4.0)    | 5 (3.8)          | 1 (0.8)    |
| 体重減少                      | 10 (20.0)      | 1 (2.0)    | 14 (10.7)        | 0          |

001 試験において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、CMV 感染及び発熱各 2 例 (4.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、血小板減少症及び心房細動各 2 例 (4.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

0002 試験において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、発熱 11 例 (8.4%)、肺炎 7 例 (5.3%)、敗血症及び嘔吐各 6 例 (4.6%)、蜂巣炎及び深部静脈血栓症各 5 例 (3.8%)、腹痛及び発熱性好中球減少症各 4 例 (3.1%) であり、うち、発熱 8 例、嘔吐 6 例、蜂巣炎 4 例、肺炎、深部静脈血栓症及び発熱性好中球減少症各 3 例、敗血症及び腹痛各 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。発現率が 3%以上の投与中止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。

001 試験及び 0002 試験において発現率が高かった有害事象に加えて、001 試験及び 0002 試験において認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った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、製造販売後には引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、日本人患者を対象とした 001 試験と外国人患者を対象とした 0002 試験の有害事象の発現状況に基づき、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

0002 試験と比較して 001 試験で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板減少症 (001 試験 : 49/50 例 (98.0%)、0002 試験 : 53/131 例 (40.5%)、以下、同順)、リンパ球減少症 (44 例 (88.0%)、5 例 (3.8%) )、白血球減少症 (42 例 (84.0%)、16 例 (12.2%) )、好中球減少症 (40 例 (80.0%)、39 例 (29.8%) )、発熱 (33 例 (66.0%)、47 例 (35.9%) )、味覚異常 (31 例 (62.0%)、27 例 (20.6%) )、食欲減退 (28 例 (56.0%)、46 例 (35.1%) )、Hb 減少 (13 例 (26.0%)、0 例) 及び倦怠感 (13 例 (26.0%)、2 例 (1.5%) ) であった。0002 試験と比較して 001 試験において発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 (37 例 (74.0%)、4 例 (3.1%) )、好中球減少症 (27 例 (54.0%)、26 例 (19.8%) )、白血球減少症 (23 例 (46.0%)、8 例 (6.1%) )、血小板減少症 (19 例 (38.0%)、32 例 (24.4%) )、Hb 減少 (6 例 (12.0%)、0 例)、高マグネシウム血症 (5 例 (10.0%)、0 例)、低リン酸血症 (5 例 (10.0%)、1 例 (0.8%) ) 及び食欲減退 (5 例 (10.0%)、3 例 (2.3%) ) であった。0002 試験と比較して 001 試験の発現率が高く、複数例に認められた重篤な有害事象は、CMV 感染 (2 例 (4.0%)、0 例) であった。0002 試験と比較して 001 試験において発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。0002 試験と比較して 001 試験において発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板減少症 (13 例 (26.0%)、23 例 (17.6%) )、好中球減少症 (9 例 (18.0%)、15 例 (11.5%) ) 及び低カリウム血症 (3 例 (6.0%)、1 例 (0.8%) )、0002 試験と比較して 001 試験において発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症 (8 例 (16.0%)、2 例 (1.5%) )、血小板減少症 (6 例 (12.0%)、4 例 (3.1%) )、心房細動 (4 例 (8.0%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験の患者数が限られていることから国内外差に関する比較には限界があるが、0002 試験と比較して 001 試験で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、国内外の臨床試験での本薬の安全性の差異に係る検討結果については、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。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られることから、製造販売後には引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、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 001 試験及び 0002 試験における安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、発現率が高かった Grade 3 以上又は重篤な有害事象、0002 試験と比較して 001 試験で発現率が高かった有害事象、海外の添付文書で注意喚起されている有害事象及び海外の製造販売後の情報に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制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。

001 試験及び 0002 試験における骨髄抑制の発現状況は表 19 のとおりであった。

表 19 骨髄抑制の発現状況 (001 試験及び 0002 試験)

| PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)         |            |                  |            |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                           | 001 試験<br>50 例 |            | 0002 試験<br>131 例 |            |
|                           | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade          | Grade 3 以上 |
| 骨髄抑制                      | 50 (100)       | 46 (92.0)  | 75 (57.3)        | 51 (38.9)  |
| 血小板減少症                    | 49 (98.0)      | 19 (38.0)  | 53 (40.5)        | 32 (24.4)  |
| リンパ球減少症                   | 44 (88.0)      | 37 (74.0)  | 5 (3.8)          | 4 (3.1)    |
| 白血球減少症                    | 42 (84.0)      | 23 (46.0)  | 16 (12.2)        | 8 (6.1)    |
| 好中球減少症                    | 40 (80.0)      | 27 (54.0)  | 39 (29.8)        | 26 (19.8)  |
| 貧血                        | 17 (34.0)      | 6 (12.0)   | 33 (25.2)        | 14 (10.7)  |
| Hb 減少                     | 13 (26.0)      | 6 (12.0)   | 0                | 0          |
| 発熱性好中球減少症                 | 0              | 0          | 5 (3.8)          | 4 (3.1)    |
| 汎血球減少症                    | 0              | 0          | 2 (1.5)          | 1 (0.8)    |
| 小球性貧血                     | 0              | 0          | 1 (0.8)          | 0          |

001 試験において、死亡に至った骨髄抑制又は重篤な骨髄抑制は認められなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 4 例 (8.0% : 血小板減少症及び好中球減少症各 2 例)、休薬に至った骨髄抑制は 21 例 (42.0% : 血小板減少症 13 例、好中球減少症 9 例 (重複あり)) 及び減量に至った骨髄抑制は 13 例 (26.0% : 好中球減少症 8 例、血小板減少症 6 例 (重複あり)) に認められた。

0002 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 13/131 例 (9.9% : 発熱性好中球減少症 4 例、好中球減少症 3 例、血小板減少症、白血球減少症及び貧血各 2 例及び汎血球減少症 1 例 (重複あり)) に認められ、発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少症 3 例、血小板減少症、白血球減少症及び貧血各 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 5 例 (3.8% : 血小板減少症 3 例、好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症各 1 例 (重複あり))、休薬に至った骨髄抑制は 33 例 (25.2% : 血小板減少症 23 例、好中球減少症 15 例、貧血 2 例、白血球減少症 1 例 (重複あり)) 及び減量に至った骨髄抑制は 6 例 (4.6% : 血小板減少症 4 例、好中球減少症 2 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 0002 試験において、本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現が多く認められること、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていることから、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、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判断した。

### 7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、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。

001 試験及び 0002 試験における感染症の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの試験で発現率が 2%以上の感染症の発現状況 (001 試験及び 0002 試験)

| PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)         |            |                  |            |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                           | 001 試験<br>50 例 |            | 0002 試験<br>131 例 |            |
|                           | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade          | Grade 3 以上 |
| 感染症                       | 18 (36.0)      | 8 (16.0)   | 74 (56.5)        | 26 (19.8)  |
| 鼻咽頭炎                      | 4 (8.0)        | 0          | 5 (3.8)          | 0          |
| インフルエンザ                   | 3 (6.0)        | 0          | 4 (3.1)          | 1 (0.8)    |
| CMV 感染                    | 2 (4.0)        | 2 (4.0)    | 0                | 0          |
| 上気道感染                     | 2 (4.0)        | 0          | 12 (9.2)         | 2 (1.5)    |
| 尿路感染                      | 2 (4.0)        | 1 (2.0)    | 9 (6.9)          | 1 (0.8)    |
| 細菌感染                      | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 0                | 0          |
| B 型肝炎                     | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 1 (0.8)          | 0          |
| ニューモシスチス・イ<br>ロベチイ肺炎      | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 1 (0.8)          | 1 (0.8)    |
| 肺炎                        | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 9 (6.9)          | 7 (5.3)    |
| 細菌性肺炎                     | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    |                  |            |
| 敗血症                       | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 7 (5.3)          | 7 (5.3)    |
| 結膜炎                       | 1 (2.0)        | 0          | 1 (0.8)          | 0          |
| 膀胱炎                       | 1 (2.0)        | 0          | 2 (1.5)          | 0          |
| CMV 血症                    | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 感染性皮膚嚢腫                   | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 感染                        | 1 (2.0)        | 0          | 4 (3.1)          | 2 (1.5)    |
| 口腔ヘルペス                    | 1 (2.0)        | 0          | 5 (3.8)          | 0          |
| 歯周炎                       | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 副鼻腔炎                      | 1 (2.0)        | 0          | 3 (2.3)          | 0          |
| 口腔カンジダ症                   | 0              | 0          | 8 (6.1)          | 1 (0.8)    |
| 蜂巣炎                       | 0              | 0          | 6 (4.6)          | 5 (3.8)    |
| 咽頭炎                       | 0              | 0          | 6 (4.6)          | 0          |
| 気管支炎                      | 0              | 0          | 5 (3.8)          | 0          |
| 鼻炎                        | 0              | 0          | 5 (3.8)          | 0          |
| 帯状疱疹                      | 0              | 0          | 4 (3.1)          | 0          |
| ブドウ球菌感染                   | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 2 (1.5)    |
| 気道感染                      | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 1 (0.8)    |
| 真菌感染                      | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 0          |
| 胃腸炎                       | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 0          |
| 下気道感染                     | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 0          |

001 試験において、死亡に至った感染症は 1 例 (2.0% : 細菌性肺炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は 8 例 (16.0% : CMV 感染 2 例、尿路感染、細菌感染、B 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、細菌性肺炎及び敗血症各 1 例 (重複あり)) に認められ、細菌性肺炎以外の事象は、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った感染症は 4 例 (8.0% : CMV 感染、細菌感染、B 型肝炎、細菌性肺炎及び敗血症各 1 例 (重複あり))、休薬に至った感染症は 4 例 (8.0% : インフルエンザ及び上気道感染各 2 例) 及び減量に至った感染症は 1 例 (2.0% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) に認められた。

0002 試験において、死亡に至った感染症は 5 例 (3.8% : 肺炎及び敗血症各 2 例、カンジダ性敗血症及び敗血症性ショック各 1 例 (重複あり)) に認められ、敗血症 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な感染症は 26 例 (19.8% : 肺炎 7 例、敗血症 6 例、蜂巣炎 5 例、尿路感染及びブドウ球

菌感染各 2 例、口腔カンジダ症、帯状疱疹、感染、気道感染、副鼻腔炎、医療機器関連感染、ウイルス性上気道感染、カンジダ性敗血症、丹毒、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症性ショック各 1 例（重複あり））に認められ、蜂巣炎 4 例、肺炎 3 例、敗血症 2 例、尿路感染、ブドウ球菌感染、口腔カンジダ症、帯状疱疹、感染、気道感染及び腹膜炎各 1 例（重複あり）では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った感染症は 6 例（4.6%：肺炎 3 例、敗血症 2 例、上気道感染及びカンジダ性敗血症各 1 例（重複あり））、休薬に至った感染症は 19 例（14.5%：上気道感染 4 例、肺炎 3 例、蜂巣炎、気管支炎及び気道感染各 2 例、尿路感染、敗血症、帯状疱疹、感染、インフルエンザ、胃腸炎、下気道感染、適用部位感染、カンジダ感染、丹毒、B 型肝炎、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び RS ウイルス感染各 1 例（重複あり））及び減量に至った感染症は 1 例（0.8%：インフルエンザ）に認められた。

機構は、001 試験、0002 試験及び NCI 1312 試験における①CMV、EBV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、帯状疱疹ウイルスによる日和見感染症及び HBV に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、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の規定及び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。

①については、下記のとおりであった。

感染症のスクリーニング及びモニタリングに関して、001 試験においてのみ、HBV についてスクリーニングが行われ、HBs 抗原陽性、又は HBs 抗体若しくは HBc 抗体陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者は除外された。HBs 抗体又は HBc 抗体陽性者においては、HBV DNA のモニタリングが行われた。その他の感染症のスクリーニング及びモニタリングはいずれの試験においても規定されなかった。

HBV 再活性化に関しては、001 試験でスクリーニング時に HBs 抗体又は HBc 抗体陽性であった 16 例（HBs 抗体陽性 12 例、HBc 抗体陽性 13 例（重複あり））のうち、2 例で HBV DNA 陽性化が認められ、エンテカビル水和物<sup>21)</sup> が投与された。0002 試験及び NCI 1312 試験においては、スクリーニング時に HBV に関する検査が行われていなかったため、再活性化の特定は困難であるが、0002 試験で B 型肝炎 1 例が認められた。

日和見感染症（CMV、EBV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、帯状疱疹ウイルス）に関しては、表 20 に記載された事象に加えて、NCI 1312 試験において PTCL 患者で EBV 感染 1 例（死亡）が認められ、EBV 感染については本薬との因果関係は否定されなかった。また、001 試験、0002 試験及び NCI 1312 試験以外の海外医師主導治験（RM-TCL-PI-0038 試験）において、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型の患者で EBV の再活性化による肝不全 2 例（重篤）が認められ、1 例は死亡に至った。本薬との因果関係はいずれも否定されなかったことから、001 試験では、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型は、試験途中で選択基準から除外された。001 試験において EBV に関するモニタリングは規定されなかったが、肝機能検査が定期的に行われていた。なお、001 試験において EBV による感染症は認められなかった。

②については、下記のとおりであった。

001 試験では、感染症予防として CD4 陽性 T リンパ球が一度でも 200/μL 以下となった患者に対して、ST 合剤、抗ヘルペスウイルス製剤の予防投与が推奨された。ST 合剤は 35/50 例、抗ヘルペスウイルス製剤は 14/50 例で投与された。その結果、ニューモシスチス・イロベチイ感染症は、予防投与された患者では認められず、予防投与されなかった患者において 1/15 例（6.7%）に認められた。帯状疱疹は、予

<sup>21)</sup> エンテカビル水和物は 3 例に投与され、HBV DNA 陽性化が認められなかった 1 例は HBV DNA のモニタリングは行われず、エンテカビル水和物が予防投与された。

防投与の有無にかかわらず認められなかった。

0002 試験及び NCI 1312 試験では、感染症に対する予防投与の規定はなく、治験期間中の併用薬について使用目的の詳細は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 0002 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な感染症が複数例認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要であり、臨床試験における感染症の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると考える。また、HBV 及び EBV に関しては、再活性化が認められていることから、本薬の投与開始前には HBV 感染の有無を確認するとともに、投与中は定期的に肝機能検査等の血液検査によるモニタリングを行い、HBV 及び EBV の再活性化の徴候に注意するよう、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判断した。また、臨床試験において実際に行われていた感染症に対する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判断した。

### 7.R.3.5 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「トルサード ド ポアント/QT 延長 (広義)」、「その他の虚血性心疾患 (広義)」及び「心筋梗塞 (広義)」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「心電図再分極異常」、「心電図 2 相性 T 波」及び「心電図 T 波振幅減少」を集計した。

001 試験及び 0002 試験における心臓障害の発現状況は表 21 のとおりであった。

**表 21 心臓障害の発現状況 (001 試験及び 0002 試験)**

| PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)         |            |                  |            |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                           | 001 試験<br>50 例 |            | 0002 試験<br>131 例 |            |
|                           | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade          | Grade 3 以上 |
| 心臓障害                      | 8 (16.0)       | 3 (6.0)    | 9 (6.9)          | 4 (3.1)    |
| 心電図 QT 延長                 | 3 (6.0)        | 0          | 4 (3.1)          | 1 (0.8)    |
| 狭心症                       | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 0                | 0          |
| 心肺停止                      | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 0                | 0          |
| QT 延長症候群                  | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 0                | 0          |
| 心電図 ST-T 部分上昇             | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 心電図 T 波逆転                 | 1 (2.0)        | 0          | 1 (0.8)          | 0          |
| 心筋虚血                      | 0              | 0          | 1 (0.8)          | 1 (0.8)    |
| 心内膜下虚血                    | 0              | 0          | 1 (0.8)          | 1 (0.8)    |
| 失神                        | 0              | 0          | 1 (0.8)          | 1 (0.8)    |
| 心電図 T 波振幅減少               | 0              | 0          | 1 (0.8)          | 0          |
| 心電図再分極異常                  | 0              | 0          | 1 (0.8)          | 0          |

001 試験において、死亡に至った心臓障害は認められなかった。重篤な心臓障害は 2 例 (4.0% : 狭心症及び心肺停止各 1 例) に認められ、心肺停止 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は 1 例 (2.0% : 心肺停止) に認められ、休業又は減量に至った心臓障害は認められなかった。

0002 試験において、死亡に至った心臓障害は 1 例 (0.8% : 心内膜下虚血) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は 5 例 (3.8% : 心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、心電図再分極異

常、心内膜下虚血及び失神各 1 例) に認められ、心内膜下虚血以外の事象は、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は 2 例 (1.5% : 心電図 QT 延長及び心電図 T 波振幅減少各 1 例)、休薬に至った心臓障害は 1 例 (0.8% : 心電図再分極異常) 及び減量に至った心臓障害は 1 例 (0.8% : 心電図 QT 延長) に認められた。

海外の製造販売後の使用経験 (2017 年 2 月 11 日データカットオフ)<sup>22)</sup> において、心臓障害が 112 例に認められた。死亡に至った心臓障害は、16 例 (突然死 5 例、心停止及び心肺不全各 4 例、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋梗塞及び心筋虚血各 1 例 (重複あり)) に認められ、突然死 3 例、心肺不全 2 例、心筋虚血 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な心臓障害は、105 例に認められた。5 例以上に認められた重篤な心臓障害は、心電図 QT 延長 27 例、失神 10 例、心筋梗塞 8 例、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波逆転、末梢性浮腫及びトロポニン I 増加各 6 例、突然死及び心室性頻脈各 5 例であり、うち心電図 QT 延長 14 例、失神、トロポニン I 増加及び心室性頻脈各 4 例、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波逆転及び突然死各 3 例、心筋梗塞 2 例、末梢性浮腫 1 例では、本薬との因果関係は否定できなかった。

機構は、本薬投与時における QT 間隔延長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。

心電図異常に対する安全対策 (薬剤性トルサード・ド・ポワントや心臓突然死の予防) として、001 試験及び 0002 試験において、血清カリウム及びマグネシウム値について、投与当日又は前日に基準値下限以上であることを確認し、基準値未満の場合、カリウム及びマグネシウムの補正を施行してから投与すること、500 ms を超える QTc 間隔延長等の心電図異常が認められた場合、休薬・減量することが規定された。当該規定及び国内外の臨床試験及び海外の製造販売後における心臓障害の発現状況を考慮し、QT 間隔延長を含む心電図異常について、添付文書を用いて適切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。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な心臓障害が複数例認められていること等から、本薬投与時には心臓障害の発現に注意が必要であり、臨床試験等における心臓障害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、QT 間隔延長に関しては特に注意が必要であり、本薬の投与開始前、投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査 (カリウム、マグネシウム等) を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量、電解質の補正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判断した。

#### 7.R.3.6 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「腫瘍崩壊症候群 (狭義)」に該当する PT を集計した。

001 試験において、TLS は 3/50 例 (6.0% : TLS 3 例) に認められ、うち 1 例は Grade 3 であった。死亡に至った TLS、重篤な TLS、投与中止、休薬又は減量に至った TLS は認められなかった。Grade 3 の TLS

<sup>22)</sup> PTCL 以外の患者も含む。

が認められた 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、Grade 3 の TLS が認められた症例の発現時期は、投与開始後 1 日目であり、回復した。

0002 試験において、TLS は 2/131 例 (1.5% : TLS 2 例) に認められ、いずれも Grade 3 以上であった。死亡に至った TLS は認められなかった。重篤な TLS は 2 例 (1.5% : TLS 2 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。なお、TLS の発現時期は、投与開始後 1 又は 2 日目であり、いずれも回復した。減量に至った TLS は 1 例 (0.8%) に認められ、投与中止又は休薬に至った TLS は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験 (2017 年 2 月 11 日データカットオフ)<sup>22)</sup> において、TLS が 14 例に認められた。死亡に至った TLS は 2 例認められ、うち 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な TLS は 14 例に認められ、うち 9 例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。

海外の臨床試験及び製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な TLS が複数例認められていること等から、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要であり、臨床試験等における TLS の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な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情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「アナフィラキシー反応 (広義)」及び「重症皮膚副作用 (狭義)」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「過敏症」及び「薬物過敏症」を集計した。

001 試験及び 0002 試験における過敏症の発現状況は表 22 のとおりであった。

| PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)         |            |                  |            |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                           | 001 試験<br>50 例 |            | 0002 試験<br>131 例 |            |
|                           | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade          | Grade 3 以上 |
| 過敏症                       | 15 (30.0)      | 2 (4.0)    | 60 (45.8)        | 10 (7.6)   |
| 発疹                        | 5 (10.0)       | 0          | 10 (7.6)         | 1 (0.8)    |
| 低血圧                       | 3 (6.0)        | 1 (2.0)    | 11 (8.4)         | 2 (1.5)    |
| 咳嗽                        | 2 (4.0)        | 0          | 24 (18.3)        | 0          |
| 顔面浮腫                      | 2 (4.0)        | 0          | 1 (0.8)          | 0          |
| 心肺停止                      | 1 (2.0)        | 1 (2.0)    | 0                | 0          |
| 呼吸困難                      | 1 (2.0)        | 0          | 17 (13.0)        | 3 (2.3)    |
| 紅斑                        | 1 (2.0)        | 0          | 4 (3.1)          | 0          |
| 浮腫                        | 1 (2.0)        | 0          | 6 (4.6)          | 0          |
| そう痒症                      | 1 (2.0)        | 0          | 12 (9.2)         | 0          |
| 眼窩周囲浮腫                    | 0              | 0          | 4 (3.1)          | 0          |
| 過敏症                       | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 1 (0.8)    |

001 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は 1 例 (2.0% : 心肺停止) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った過敏症は 1 例 (2.0% : 心肺停止)、休薬に至った過敏症は 1 例 (2.0% : 発疹) に認められ、減量に至った過敏症は認められなかった。

0002 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は 5 例（3.8%：呼吸困難 3 例、低血圧及び過敏症各 1 例）に認められ、呼吸困難 1 例以外の事象は、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った過敏症は 2 例（1.5%：呼吸困難 2 例、上気道性喘鳴及び咽喉絞扼感各 1 例（重複あり））、休薬に至った過敏症は 1 例（0.8%：過敏症）及び減量に至った過敏症は 1 例（0.8%：低血圧）に認められた。

海外の製造販売後の使用経験（2017 年 2 月 11 日データカットオフ）<sup>22)</sup>において、過敏症が 154 例に認められた。死亡に至った過敏症は、15 例（呼吸不全 6 例、呼吸困難及び急性呼吸不全各 3 例、心血管不全、低血圧、呼吸停止及び呼吸窮迫各 1 例（重複あり））に認められ、本薬との因果関係について情報提供が得られなかった 8 例以外は、因果関係は否定された。重篤な過敏症は、110 例に認められた。5 例以上に認められた重篤な過敏症は、呼吸困難 33 例、低血圧 30 例、呼吸不全 9 例、咳嗽 8 例及び発疹 5 例であり、うち低血圧 13 例、呼吸困難 10 例、咳嗽 2 例、発疹 1 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。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が複数例認められていることから、本薬投与時には過敏症の発現に注意が必要であり、臨床試験等における過敏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判断した。

### 7.R.3.8 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.1) の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭義）」に該当する PT を集計した。

001 試験及び 0002 試験における出血の発現状況は表 23 のとおりであった。

| PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)         |            |                  |            |
|---------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                           | 001 試験<br>50 例 |            | 0002 試験<br>131 例 |            |
|                           | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade          | Grade 3 以上 |
| 出血                        | 5 (10.0)       | 0          | 10 (7.6)         | 3 (2.3)    |
| 挫傷                        | 2 (4.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 結膜出血                      | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 胃腸出血                      | 1 (2.0)        | 0          | 1 (0.8)          | 1 (0.8)    |
| 血便排泄                      | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 皮下出血                      | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| ヘノッホ・シェーン<br>ライン紫斑病       | 1 (2.0)        | 0          | 0                | 0          |
| 鼻出血                       | 0              | 0          | 3 (2.3)          | 1 (0.8)    |

001 試験において、死亡に至った出血は認められなかった。重篤な出血は 1 例（2.0%：胃腸出血）に認められ、本薬との因果関係は否定された。投与中止、休薬又は減量に至った出血は認められなかった。

0002 試験において、死亡に至った出血は 1 例（0.8%：胃腸出血）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は 2 例（1.5%：胃腸出血及び下部消化管出血各 1 例）に認められ、下部消化管出血では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止、休薬又は減量に至った出血は認められな

った。

海外の製造販売後の使用経験（2017年2月11日データカットオフ）<sup>22)</sup>において、出血が51例に認められた。死亡に至った出血は、11例（脳出血4例、頭蓋内出血2例、動脈出血、播種性血管内凝固、胃出血、胃腸出血及び肺出血各1例）に認められ、脳出血及び播種性血管内凝固各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な出血は、45例に認められた。複数例に認められた出血は、鼻出血5例、脳出血及び肺出血各4例、播種性血管内凝固、胃出血、胃腸出血及び血尿各3例、メレナ、直腸出血、動脈出血、頭蓋内出血及び硬膜下血腫各2例であり、うち鼻出血、肺出血、播種性血管内凝固及びメレナ各2例、脳出血、胃出血、胃腸出血、血尿及び硬膜下血腫各1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。

海外臨床試験及び海外の製造販売後における本薬との因果関係が否定できない出血の発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から、本薬投与と出血の発現の関連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、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な出血が複数例認められていることから、本薬の投与時には当該事象の発現に注意が必要であり、臨床試験等における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情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症の発現状況について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の（MedDRA/J ver.18.1）の「静脈の塞栓及び血栓（狭義）」に該当するPTを集計した。

001 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する有害事象は認められなかった。

0002 試験において、静脈血栓塞栓症は8/131例（6.1%：深部静脈血栓症5例、肺塞栓症3例、大静脈血栓症1例（重複あり））に認められ、うち深部静脈血栓症及び大静脈血栓症各1例以外はGrade 3以上の事象であった。死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は7例（5.3%：深部静脈血栓症5例及び肺塞栓症3例（重複あり））に認められ、深部静脈血栓症及び肺塞栓症各3例（重複あり）では、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、深部静脈血栓症の発現時期は、投与開始後3、22、23、29及び938日であり、1例未回復、肺塞栓症の発現時期は、29、63及び148日であり、1例未回復であった。投与中止又は休薬に至った静脈血栓塞栓症は各1例（0.8%：肺塞栓症）に認められ、減量に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験（2017年2月11日データカットオフ）<sup>22)</sup>において、静脈血栓塞栓症が43例に認められた。死亡に至った静脈血栓塞栓症は、3例（肺塞栓症2例及び四肢静脈血栓症1例）に認められ、いずれも本薬との因果関係について情報提供が得られなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は、43例に認められた。複数例に認められた重篤な静脈血栓塞栓症は、肺塞栓症24例、深部静脈血栓症17例及び頸静脈血栓症2例であり、うち肺塞栓症12例、深部静脈血栓症4例、頸静脈血栓症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。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後における本薬との因果関係が否定できない静脈血栓塞栓症の

発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から本薬投与と静脈血栓塞栓症の関連を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、海外の臨床試験及び製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が複数例認められていることから、本薬投与時には静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要であり、臨床試験等における静脈血栓塞栓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判断した。

#### 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。

- 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。

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、001 試験に組み入れられた患者の病理組織型等を記載した上で、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった<sup>23)</sup>。

###### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v3.2016) : PTCL 患者に対する二次治療以降の治療法の一つとして、造血幹細胞移植の適応の有無にかかわらず本薬の単独投与が推奨される。(カテゴリー2A<sup>24)</sup>)
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5) : v108-15) : 再発又は難治性の PTCL に対して、第 II 相試験成績に基づき米国で承認されている。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 6 月 1 日版) : 再発又は難治性の PTCL に対する奏効率は、pralatrexate (本邦未承認) と同様 (30%) であった。(エビデンスレベル 3iiiDiv<sup>25)</sup>)

###### <教科書>

- Williams Hematology, 9<sup>th</sup> Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2015, USA) : 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした 0002 試験及び NCI 1312 試験において奏効率が最大 38%、完全奏効を示した患者 (対象患者全体の 15%) での PFS 中央値が 29 カ月であり、米国において承認されている。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 13<sup>th</sup> Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013 USA) : 本薬は HDAC 阻害剤であり、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした NCI 1312 試験において奏効率が 38% (CR

<sup>23)</sup> 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (金原出版株式会社、2013 年)、本邦の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) において、本薬に関する記載はなかった。

<sup>24)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>25)</sup> 非連続のケースシリーズで、評価項目は奏効率で評価。

は 18%) であった。

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 本薬は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした 0002 試験において奏効率が 25~30%、奏効持続期間中央値が 18 カ月未満であり、米国において承認されている。

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について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

001 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。

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トキシマブが承認されているが、本薬の有効性及び安全性と直接比較した臨床試験成績が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る。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切な薬剤が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

001 試験及び 0002 試験に組み入れられた病理組織型別の中央判定による最良総合効果及び奏効率は表 24 及び 25 のとおりであり、PTCL のうち、PTCL-NOS、AITL 及び ALK 陰性 ALCL 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 24 001 試験における病理組織型別の最良総合効果及び奏効率 (中央判定、001 試験の第 I 相<sup>26)</sup> 及び II 相パート)

| 組織型                               | 例数 (%)<br>46 例 | 最良総合効果 |     |    |    |    |    | 奏効 (CR+CRu+PR)<br>(奏効率 (%)) |
|-----------------------------------|----------------|--------|-----|----|----|----|----|-----------------------------|
|                                   |                | CR     | CRu | PR | SD | PD | NE |                             |
| PTCL-NOS                          | 20 (43.5)      | 5      | 0   | 4  | 3  | 2  | 6  | 9 (45.0)                    |
| AITL                              | 20 (43.5)      | 5      | 0   | 4  | 4  | 5  | 2  | 9 (45.0)                    |
| ALK 陰性 ALCL                       | 3 (6.5)        | 1      | 0   | 2  | 0  | 0  | 0  | 3 (100)                     |
| 形質転換菌状肉腫                          | 1 (2.2)        | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 1  | 0                           |
| ALK 陽性 ALCL                       | 0              | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |
| 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 <sup>27)</sup> | 0              | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |
| 腸管症関連 T 細胞リンパ腫                    | 0              | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |
| 肝脾 T 細胞リンパ腫                       | 0              | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |
| 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫                 | 0              | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |
| 皮膚原発 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫      | 0              | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |
| その他 <sup>28)</sup>                | 2 (4.3)        | 0      | 0   | 0  | 2  | 0  | 0  | 0                           |

<sup>26)</sup> 第 I 相パートのうち、本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を投与された IIT 集団の 6 例。

<sup>27)</sup> 韓国で実施された再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした医師主導試験 (RM-TCL-PI-0038 試験) での安全性報告を受け、試験期間中に実施計画書を改訂し、対象疾患から除外した。

<sup>28)</sup> 治験責任医師は PTCL と診断したが、病理中央診断で PTCL と診断されなかった 2 例 (びまん性大細胞 B リンパ腫と AITL の重複癌及び濾胞樹状細胞肉腫各 1 例)。

表 25 0002 試験における病理組織型別の最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性解析集団）

| 組織型                          | 例数 (%)<br>130 例 | 最良総合効果 |     |    |    |    |    | 奏効 (CR+CRu+PR)<br>(奏効率 (%)) |
|------------------------------|-----------------|--------|-----|----|----|----|----|-----------------------------|
|                              |                 | CR     | CRu | PR | SD | PD | NE |                             |
| PTCL-NOS                     | 69 (53.1)       | 6      | 4   | 10 | 16 | 21 | 12 | 20 (29.0)                   |
| AITL                         | 27 (20.8)       | 5      | 1   | 3  | 8  | 4  | 6  | 9 (33.3)                    |
| ALK 陰性 ALCL                  | 21 (16.2)       | 4      | 0   | 1  | 5  | 5  | 6  | 5 (23.8)                    |
| 腸管症関連 T 細胞リンパ腫               | 6 (4.6)         | 0      | 0   | 0  | 1  | 2  | 3  | 0                           |
| 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫            | 3 (2.3)         | 0      | 0   | 0  | 1  | 1  | 1  | 0                           |
| ALK 陽性 ALCL                  | 1 (0.8)         | 0      | 0   | 0  | 0  | 1  | 0  | 0                           |
| 形質転換菌状息肉症                    | 1 (0.8)         | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 1  | 0                           |
| 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型           | 1 (0.8)         | 0      | 0   | 0  | 0  | 1  | 0  | 0                           |
| 皮膚原発 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫 | 1 (0.8)         | 0      | 0   | 0  | 1  | 0  | 0  | 0                           |
| 肝脾 T 細胞リンパ腫                  | 0               | —      | —   | —  | —  | —  | —  | —                           |

PTCL は、WHO 分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される組織型である。成熟 T/NK 細胞腫瘍は主な病変部位に基づき「節性」、「節外性」、「白血病型」、「皮膚型」の 4 つに分類される。このうち、「白血病型」に分類される組織型<sup>29)</sup> 及び「皮膚型」に分類される組織型<sup>30)</sup> は治療方針が異なることから、001 試験の組入れ対象から除外した。

また、再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型患者を対象とした医師主導試験（RM-TCL-PI-0038 試験）で、EBV の再活性化による肝不全が 2 例報告されたことから、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型患者については 001 試験の途中で選択基準から除外した。当該患者において EBV の再活性化による致死的な肝不全が報告されていることから、当該患者を本薬の投与対象に含めることは不適切であると考えられる。

一方、下記の点等を考慮すると、PTCL のうち、001 試験及び 0002 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、腸管症関連 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫、形質転換菌状息肉症及び皮膚原発  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫）並びに 001 試験及び 0002 試験に組み入れられなかった病理組織型（肝脾 T 細胞リンパ腫）の患者に対しても、本薬の投与は許容されると考える。

- 本薬の腫瘍細胞に対する増殖抑制作用は、HDAC 阻害作用を介した遺伝子発現の調整による細胞周期の停止、アポトーシスの誘導等によると考えられ、HDAC1、2 及び 6 の発現上昇が認められている PTCL に対して腫瘍増殖抑制作用が期待されること。
- PTCL-NOS、AITL 及び ALK 陰性 ALCL に一定の有効性が示されていること等を考慮すると、001 試験及び 0002 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及び組み入れ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こと。

以上から、添付文書の臨床成績の項に、001 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>29)</sup> T 細胞性前リンパ球白血病、T 細胞大顆粒リンパ球白血病、アグレッシブ NK 細胞白血病及び成人 T 細胞白血病/リンパ腫。

<sup>30)</sup> 菌状息肉症、セザリー症候群及び皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症。

上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮し、本薬の投与対象に関する申請者の説明を概ね了承した。

- PTCL 患者に対する OS の延長が期待できる治療法はなく、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、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。

以上より、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判断した。ただし、PTCL の病理診断において、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、001 試験の組入れ対象とされた病理組織型等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果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。さらに、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型患者については、EBV の再活性化による致命的な肝不全が報告され、001 試験の途中で選択基準から除外されたことは本薬の適応患者の選択を行う上で重要な情報と考えるため、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、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。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、以下の内容が設定されていた。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 注射液の調製法及び点滴時間について。
- 副作用発現時の本薬の休薬、減量又は中止基準について。

機構は、「6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」、「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は可能であると判断した。また、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように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おける有効性及び安全性は確立していない。
- 肝機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 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、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

| 副作用    |  | 処置   |
|--------|--|--|
| 血小板減少  | 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満に減少  | 血小板数が 75,000/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。   |
|        | 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満に再び減少又は 25,000/ $\mu$ L 未満に減少し、血小板輸血が必要                              | 血小板数が 75,000/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。 |
| 好中球減少  | 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満に減少   | 好中球数が 1,500/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。  |
|        | 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満に再び減少又は 500/ $\mu$ L 未満に減少し、かつ 38.5℃以上の発熱を伴う                          | 好中球数が 1,500/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。  |
| 非血液毒性* | Grade 3 の非血液毒性   | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。   |
|        | Grade 3 の非血液毒性の再発又は Grade 4 の非血液毒性   | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。               |
| QTc 間隔 | 500 ms を超える  | 本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。  |
| 不整脈    | 洞性頻脈 (140/分を超える)、心房性律動異常 (上室性頻脈、心房細動、心房粗動)、心拍数 (120/分を超え、かつ前回評価時から 20/分を超えて増加)、心室頻脈 (3 連発以上) | 本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。  |

\* : Grade は CTCAE に基づく。

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形がん患者を対象とした T-95-0022 試験において、1 サイクルを 28 日間として第 1、8 及び 15 日目に本薬を投与し、MTD は 13.3 mg/m<sup>2</sup> とされた。その後、再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした NCI 1312 試験を実施し、1 サイクルを 28 日間として第 1、8 及び 15 日目に本薬 14 mg/m<sup>2</sup> を投与し、忍容性に明確な問題は認められなかった。当該結果に基づき、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした 0002 試験において、NCI 1312 試験と同一の用法・用量を設定し、本薬の一定の有効性が認められた。

日本人における本薬の用法・用量については、001 試験の第 I 相パートにおいて 0002 試験と同じ投与スケジュールで本薬 9 及び 14 mg/m<sup>2</sup> の忍容性が確認されたため、第 II 相パートにおいて、0002 試験と同一の用法・用量を設定し、本薬の一定の有効性が認められた (7.R.2.1 参照)。

以上より、001 試験における用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

001 試験及び 0002 試験では、休薬・減量・投与中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が確認されたことから、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の変更を加えた上で、001 試験及び 0002 試験における本薬の休薬・減量・投与中止基準を参考とした下記の目安を設定した。

- 血小板数について、0002 試験では血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬することとされていたが、001 試験では血小板数が 75,000/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬することとされたため、001 試験と同様に設定した。
- 非血液毒性について、001 試験及び 0002 試験では、Grade 1 又は Grade 2 の有害事象発現時、001 試験では Grade 3 の有害事象が認められた場合の休薬後再開時に、患者の QOL に重大な影響を与える と治験責任医師が判断した場合は減量してもよいとされたが、医療現場で判断されると考えられることから、当該規定を設定しなかった。
- 心臓障害について、001 試験及び 0002 試験では T 波逆転（4 mm 以上）及び ST 低下（2 mm 以上）が認められた場合、本薬を休薬し、回復後 10 mg/m<sup>2</sup> に減量して再開し、再発した場合及び回復しない場合は、休薬、投与中止等が規定されていたが、同事象で本薬を休薬、減量又は投与中止した患者は認められなかった。また、001 試験で心房細動が認められた 4 例並びに 0002 試験で心室性期外収縮及び頻脈が認められた各 1 例で、本薬の休薬、減量又は投与中止が行われたが、定期的に心電図検査を行うことを注意喚起し、必要に応じて本薬の休薬、減量、投与中止等の処置がされると考えられたため、目安には本薬で特に注意が必要な QTc 間隔延長のみを記載することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、心臓障害については、不整脈の発現により本薬の用量調節が行われた患者が認められたことから、001 試験で設定された不整脈に関する休薬・減量・投与中止基準についても、用法・用量に関連する使用上の注意の項に目安として設定する必要があると判断した。

### 7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

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、001 試験及び 0002 試験の結果に基づき、発現率及び発現した場合の重篤性を考慮し、骨髄抑制、感染症及び心電図異常（QT 間隔延長、T 波及び ST 部分の異常）を設定した。

予定症例数については、重点調査項目のうち、最も発現率の低い心電図異常（QT 間隔延長、T 波及び ST 部分の異常）の発現状況等を考慮し、100 例と設定した。なお、臨床試験における上記の重点調査項目の発現状況を考慮した場合、当該例数を収集することで、心電図異常（QT 間隔延長、T 波及び ST 部分の異常）以外の重点調査項目に関する情報についても収集可能と考える。

観察期間については、001 試験及び 0002 試験の結果に基づき、重点調査項目に設定した事象の大部分の初回発現が本薬投与開始後 24 週までに認められていたことに加え、投与期間により発現率が明確に

増加傾向を示す有害事象は認められていないことを考慮し、6 サイクル（24 週間）と設定した。

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 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が限られていることから、製造販売後調査を実施し、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。ただし、①本薬は、2009 年 11 月に米国で承認<sup>31)</sup> されて以来、2016 年 11 月までに約 9,000 例の海外における使用経験が蓄積されていること、②本薬と同様の HDAC 阻害作用を有する他の抗悪性腫瘍剤が本邦で既に承認され、一定の使用経験が得られていること等を考慮すると、適切に情報収集及び情報提供を行うことを前提として、本薬が投与された全症例を対象とした調査を実施する必要性は低いと考える。

本調査の重点調査項目については、臨床試験の結果等から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骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長及び過敏症を設定することが適切であると判断した。

予定症例数については、001 試験及び 0002 試験において得られている安全性情報と本調査で得られる情報との間で、重点調査項目に設定する事象等の発現状況を比較することも考慮した上で、再検討する必要があると判断した。

観察期間については、重点調査項目に設定する各事象を含めて、多くの有害事象は本薬投与開始後 6 サイクル（24 週間）以内に初回発現しており、6 サイクル（24 週間）を超えて増加傾向を示す有害事象が認められていないこと等を考慮し、申請者の設定した内容で差し支えないと判断した。

### 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 / II 相試験（001 試験）

有害事象は 50 例全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 20%以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 発現率が 20%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)<br>50 例 |            |
|----------------------------------|----------------|------------|
|                                  | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                            | 50 (100)       | 46 (92.0)  |
| 血液及びリンパ系障害                       |                |            |
| 血小板減少症                           | 49 (98.0)      | 19 (38.0)  |
| リンパ球減少症                          | 44 (88.0)      | 37 (74.0)  |
| 白血球減少症                           | 42 (84.0)      | 23 (46.0)  |
| 好中球減少症                           | 40 (80.0)      | 27 (54.0)  |
| 貧血                               | 17 (34.0)      | 6 (12.0)   |
| 胃腸障害                             |                |            |
| 悪心                               | 27 (54.0)      | 0          |
| 嘔吐                               | 21 (42.0)      | 0          |
| 下痢                               | 18 (36.0)      | 0          |
| 便秘                               | 16 (32.0)      | 1 (2.0)    |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                 |                |            |
| 発熱                               | 33 (66.0)      | 3 (6.0)    |

<sup>31)</sup> CTCL に関する効能・効果で承認された。

| SOC<br>PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)    |            |
|----------------------------------|-----------|------------|
|                                  | 50 例      |            |
|                                  | 全 Grade   | Grade 3 以上 |
| 疲労                               | 16 (32.0) | 2 (4.0)    |
| 倦怠感                              | 13 (26.0) | 2 (4.0)    |
| 代謝及び栄養障害                         |           |            |
| 食欲減退                             | 28 (56.0) | 5 (10.0)   |
| 低カリウム血症                          | 10 (20.0) | 0          |
| 低リン酸血症                           | 10 (20.0) | 5 (10.0)   |
| 神経系障害                            |           |            |
| 味覚異常                             | 31 (62.0) | 0          |
| 臨床検査                             |           |            |
| Hb 減少                            | 13 (26.0) | 6 (12.0)   |
| ALT 増加                           | 10 (20.0) | 2 (4.0)    |
| 体重減少                             | 10 (20.0) | 1 (2.0)    |

重篤な有害事象は 15/50 例 (30.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、CMV 感染症及び発熱各 2 例 (4.0%)、アカシジア、細菌感染、B 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、細菌性肺炎、敗血症、尿路感染、狭心症、急性心不全、心肺停止、多臓器不全、脱水、高カリウム血症、癌疼痛、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腫瘍熱、意識変容状態、意識レベルの低下、網膜剥離、胃腸出血、肝機能異常及び胸水各 1 例 (2.0%) であった。うち、CMV 感染症及び発熱各 2 例、細菌感染、B 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、敗血症、尿路感染、多臓器不全、心肺停止、網膜剥離、高カリウム血症及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13/50 例 (26.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、血小板減少症及び心房細動各 2 例 (4.0%)、心肺停止、上室性期外収縮、細菌感染、CMV 感染、B 型肝炎、細菌性肺炎、敗血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症及び多臓器不全各 1 例 (2.0%) であった。うち、細菌性肺炎 1 例以外では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.2 海外第Ⅱ相試験 (0002 試験)

有害事象は 128/131 例 (97.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 126/131 例 (96.2%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 発現率が 20%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)     |            |
|----------------------------------|------------|------------|
|                                  | 131 例      |            |
|                                  | 全 Grade    | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                            | 128 (97.7) | 89 (67.9)  |
| 胃腸障害                             |            |            |
| 悪心                               | 77 (58.8)  | 3 (2.3)    |
| 嘔吐                               | 51 (38.9)  | 6 (4.6)    |
| 下痢                               | 47 (35.9)  | 3 (2.3)    |
| 便秘                               | 39 (29.8)  | 1 (0.8)    |
| 一般・全身傷害及び投与部位の状態                 |            |            |
| 疲労                               | 54 (41.2)  | 8 (6.1)    |
| 発熱                               | 47 (35.9)  | 8 (6.1)    |
| 血液及びリンパ系障害                       |            |            |
| 血小板減少症                           | 53 (40.5)  | 32 (24.4)  |
| 好中球減少症                           | 39 (29.8)  | 26 (19.8)  |
| 貧血                               | 33 (25.2)  | 14 (10.7)  |

| SOC<br>PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)    |            |
|----------------------------------|-----------|------------|
|                                  | 131 例     |            |
|                                  | 全 Grade   | Grade 3 以上 |
| 代謝及び栄養障害                         |           |            |
| 食欲減退                             | 46 (35.1) | 3 (2.3)    |
| 神経系障害                            |           |            |
| 味覚異常                             | 27 (20.6) | 0          |

重篤な有害事象は 61/131 例 (46.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 11 例 (8.4%)、肺炎 7 例 (5.3%)、敗血症及び嘔吐各 6 例 (4.6%)、蜂巣炎及び深部静脈血栓症各 5 例 (3.8%)、腹痛及び発熱性好中球減少症各 4 例 (3.1%)、胸痛、脱水、呼吸困難、肺塞栓症及び好中球減少症各 3 例 (2.3%)、尿路感染、ブドウ球菌感染、低ナトリウム血症、TLS、大腸炎、低酸素症、貧血、自己免疫性溶血性貧血、白血球減少症、血小板減少症、精神状態変化、急性腎不全及び腎不全各 2 例 (1.5%) であった。うち、発熱 8 例、嘔吐 6 例、蜂巣炎 4 例、肺炎、発熱性好中球減少症、好中球減少症、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 3 例、敗血症、胸痛、脱水、低ナトリウム血症、TLS、貧血、白血球減少症、血小板減少症、腹痛、大腸炎、精神状態変化及び呼吸困難各 2 例、尿路感染、ブドウ球菌感染、急性腎不全及び腎不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25/131 例 (19.1%) 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、血小板減少症及び肺炎各 3 例 (2.3%)、敗血症、疲労及び呼吸困難 2 例 (1.5%) であった。うち、血小板減少症 3 例、疲労及び呼吸困難各 2 例、肺炎及び敗血症各 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 (T-95-0077 試験)

有害事象<sup>32)</sup> は 41/45 例 (91.1%) 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 41/45 例 (91.1%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、悪心 33 例 (73.3%)、嘔吐 30 例 (66.7%)、無力症 27 例 (60.0%)、発熱 25 例 (55.6%)、食欲減退 21 例 (46.7%)、心筋虚血 19 例 (42.2%)、低カルシウム血症 15 例 (33.3%)、白血球減少症 13 例 (28.9%)、頭痛 12 例 (26.7%)、味覚異常 11 例 (24.4%)、便秘及び血小板減少症各 9 例 (20.0%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例 (6.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、喀血、脾臓障害及び感染各 1 例であった。うち、脾臓障害及び感染では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.4 海外第 I 相試験 (T-95-0022 試験)

有害事象<sup>32)</sup> は 42 例全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 20% 以上の有害事象は、悪心 33 例 (78.6%)、無力症 31 例 (73.8%)、食欲減退 23 例 (54.8%)、貧血及び嘔吐各 22 例 (52.4%)、高血糖 20 例 (47.6%)、血小板減少症及び体重減少各 15 例 (35.7%)、発熱 12 例 (28.6%)、血中 ALP 増加及び血中尿素増加各 11 例 (26.2%)、胸痛 10 例 (23.8%)、背部痛及び関節痛各 9 例 (21.4%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例 (23.8%) 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無力症 4 例 (9.5%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>32)</sup> 本試験では、有害事象に対する重篤性の情報が収集されなかった。

### 7.3.5 海外第 I 相試験 (ROMI-ADVIM-001 試験)

有害事象は 15 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 14/15 例 (93.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、悪心 11 例 (73.3%)、嘔吐及び食欲減退各 8 例 (53.3%)、疲労 7 例 (46.7%)、頭痛 5 例 (33.3%)、便秘 3 例 (20.0%)、上腹部痛、下痢、無力症、全身健康状態低下、味覚異常、関節痛、肺炎及び尿路感染各 2 例 (13.3%) であった。

重篤な有害事象は 4 例 (26.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、全身健康状態低下及び肺炎各 2 例 (13.3%)、心房細動及び胆管癌各 1 例 (6.7%) であった。うち、心房細動では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (6.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.6 海外第 I 相試験 (ROMI-ADVIM-002 試験)

有害事象は 13/14 例 (92.9%) 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 13/14 例 (92.9%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、悪心 10 例 (71.4%)、嘔吐及び疲労各 7 例 (50%)、食欲減退 6 例 (42.9%)、下痢及び血小板減少症各 5 例 (35.7%)、貧血及び不安各 3 例 (21.4%)、便秘、低カリウム血症、関節痛、筋骨格不快感、筋骨格痛及び味覚異常各 2 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象は 2 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血 2 例 (14.3%)、血小板減少症、メレナ、悪心、嘔吐及び疲労各 1 例 (7.1%) であった。うち、血小板減少症、悪心、嘔吐及び疲労各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.7 海外第 I 相試験 (GPI-06-0005 試験)

有害事象は 29 例全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。各投与期 (第 1 期 13 例、第 2 期 16 例) で 20% 以上に認められた有害事象は、第 1 期で、嘔吐 NOS 12 例 (92.3%)、悪心及び疲労各 10 例 (76.9%)、食欲不振 8 例 (61.5%)、便秘及び味覚異常各 7 例 (53.8%)、貧血 NOS 6 例 (46.2%)、下痢 NOS 及び頭痛各 5 例 (38.5%)、腹痛 NOS、消化不良、発熱、浮動性めまい、背部痛及び視力低下各 3 例 (23.1%)、第 2 期で、悪心 12 例 (75.0%)、嘔吐 NOS 及び疲労各 11 例 (68.8%)、貧血 NOS 9 例 (56.3%)、下痢 NOS 及び食欲不振各 7 例 (43.8%)、便秘及び血小板減少症各 6 例 (37.5%)、浮動性めまい 5 例 (31.3%)、末梢性浮腫、味覚異常、筋痙縮、四肢痛、呼吸困難及び咳嗽各 4 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は第 1 期で 5 例 (38.5%)、第 2 期で 8 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、第 1 期で、肺炎 NOS 2 例 (15.4%)、悪心、嘔吐 NOS、細菌性肺炎 NOS、水腎症、股関節部骨折、嚥下性肺臓炎、皮膚出血、異常行動 NOS 及び失神各 1 例 (7.7%)、第 2 期で、心房細動及び下痢 NOS 各 2 例 (12.5%)、悪心、嘔吐 NOS、直腸出血、水腎症、心嚢液貯留、疲労、精神状態変化、悪性新生物進行、発熱性好中球減少症、脱水及び関節痛各 1 例 (6.3%) であった。うち、第 1 期の悪心、嘔吐 NOS、細菌性肺炎 NOS、皮膚出血、失神及び異常行動 NOS 各 1 例、第 2 期の心房細動 2 例、発熱性好中球減少症、脱水、悪心、嘔吐 NOS、下痢 NOS 及び疲労各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は第 1 期で 1 例 (7.7%)、第 2 期で 3 例 (18.8%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、第 1 期の皮膚出血 1 例 (7.7%)、第 2 期の関節痛、心房細動、

下痢 NOS 及び疲労各 1 例（6.3%）であった。うち、第 1 期の皮膚出血 1 例、第 2 期の心房細動、下痢 NOS 及び疲労各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.8 海外第 II 相試験（NCI 1312 試験）

PTCL 患者<sup>33)</sup>において、有害事象は 47 例全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 20%以上の有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 PTCL 患者において発現率が 20%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA/J ver.18.1) | 例数 (%)<br>47 例 |            |
|----------------------------------|----------------|------------|
|                                  | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                            | 47 (100)       | 40 (85.1)  |
| 血液及びリンパ系障害                       |                |            |
| 血小板減少症                           | 34 (72.3)      | 17 (36.2)  |
| 好中球減少症                           | 31 (66.0)      | 22 (46.8)  |
| 貧血                               | 29 (61.7)      | 13 (27.7)  |
| 白血球減少症                           | 26 (55.3)      | 21 (44.7)  |
| リンパ球減少症                          | 19 (40.4)      | 18 (38.3)  |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                 |                |            |
| 疲労                               | 35 (74.5)      | 9 (19.1)   |
| 発熱                               | 22 (46.8)      | 8 (17.0)   |
| 胃腸障害                             |                |            |
| 悪心                               | 35 (74.5)      | 3 (6.4)    |
| 便秘                               | 19 (40.4)      | 1 (2.1)    |
| 嘔吐                               | 19 (40.4)      | 4 (8.5)    |
| 下痢                               | 17 (36.2)      | 1 (2.1)    |
| 代謝及び栄養障害                         |                |            |
| 低カルシウム血症                         | 28 (59.6)      | 7 (14.9)   |
| 低アルブミン血症                         | 24 (51.1)      | 5 (10.6)   |
| 食欲減退                             | 21 (44.7)      | 1 (2.1)    |
| 高血糖                              | 18 (38.3)      | 4 (8.5)    |
| 低マグネシウム血症                        | 15 (31.9)      | 0          |
| 高尿酸血症                            | 14 (29.8)      | 3 (6.4)    |
| 低ナトリウム血症                         | 10 (21.3)      | 3 (6.4)    |
| 低リン酸血症                           | 10 (21.3)      | 6 (12.8)   |
| 臨床検査                             |                |            |
| 心電図 T 波振幅減少                      | 32 (68.1)      | 0          |
| AST 増加                           | 18 (38.3)      | 6 (12.8)   |
| ALT 増加                           | 17 (36.2)      | 7 (14.9)   |
| 神経系障害                            |                |            |
| 頭痛                               | 16 (34.0)      | 1 (2.1)    |
| 味覚異常                             | 13 (27.7)      | 0          |
| 感染症及び寄生虫症                        |                |            |
| 感染                               | 10 (21.3)      | 6 (12.8)   |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                     |                |            |
| 咳嗽                               | 10 (21.3)      | 0          |
| 呼吸困難                             | 10 (21.3)      | 2 (4.3)    |
| 血管障害                             |                |            |
| 低血圧                              | 13 (27.7)      | 5 (10.6)   |
| 肝胆道系障害                           |                |            |
| 高ビリルビン血症                         | 14 (29.8)      | 4 (8.5)    |

重篤な有害事象は 30/47 例（63.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 8

<sup>33)</sup> PTCL 又は CTCL 患者が本試験に登録され、安全性の解析対象とされた PTCL 患者は 47 例であった。

例（17.0%）、AST 増加及び低血圧各 6 例（12.8%）、疾患進行、貧血、血小板減少症及び ALT 増加各 5 例（10.6%）、感染、脱水及び呼吸困難各 4 例（8.5%）、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、低酸素症、リンパ球減少症及び好中球減少症各 3 例（6.4%）、医療機器関連感染、心室性不整脈、高尿酸血症、低アルブミン血症、失神、嘔吐、肺臓炎、発熱性好中球減少症、白血球減少症、過敏症、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血各 2 例（4.3%）であった。うち、疾患進行 4 例及び発熱 1 例以外では、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13/47 例（27.7%）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 4 例（8.5%）、血小板減少症 3 例（6.4%）、ALT 増加 2 例（4.3%）であった。うち、疾患進行 3 例以外では、いずれも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 5.3.5.2.1）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及び治験依頼者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及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<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（12 誘導心電図検査の一部未実施、治験薬投与開始基準に係る規定の不遵守、治験薬の休薬に係る規定の不遵守、休薬実施後の治験薬投与再開に係る規定の不遵守）。

治験依頼者

- 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延。

## 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、ヒストン等の脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考え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られる。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 5 月 8 日

### 申請品目

|         |                    |
|---------|--------------------|
| [販 売 名] | イストダックス点滴静注用 10 mg |
| [一 般 名] | ロミデプシン             |
| [申 請 者] | セルジーン株式会社          |
| [申請年月日] | 平成 28 年 9 月 2 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（ROMI-TCL-001 試験、以下、「001 試験」）の第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた modified International Workshop Response Criteria for non-Hodgkin's lymphomas (mIWC) 1999 に基づく中央判定による奏効率 [95%信頼区間] (%) は 42.5 [27.2, 57.8] であり、事前に設定された閾値奏効率 (10%) を有意に上回ったこと等から、当該患者に対するロミデプシン（以下、「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、骨髄抑制、感染症、心臓障害（特に QT 間隔延長等の心電図異常）、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）、過敏症、出血及び静脈血栓塞栓症であると判断した。

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。

- 血小板減少症を含む骨髄抑制が注意喚起されるのであれば、出血について添付文書で注意喚起する必要性は低いと考える。一方で、血小板減少症以外の要因（腫瘍の組織浸潤、副腎皮質ステロイド投与等）によっても出血の発現が認められることから、血小板減少症と出血との関連の有無を確認した上で、適切に注意喚起する必要がある。

- 本薬投与によるエプスタイン・バーウイルス（以下、「EBV」）の再活性化には特に注意が必要であり、臨床試験における発現状況について情報提供するとともに、本薬の投与中は、定期的に肝機能検査を実施する等、患者の状態を十分に観察し、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。

機構は、本薬投与による出血と血小板減少症との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

001 試験において、出血は 5/50 例（10.0%）、血小板減少症は 49/50 例（98.0%）に認められた。血小板減少症が認められた患者のうち出血が認められた患者の割合は 8.2%（4/49 例）、血小板減少症が認められなかった患者のうち出血が認められた患者の割合は 100%（1/1 例）であった。また、重篤又は Grade 3 以上の出血が 1 例（2.0%）に認められ、出血発現時点の血小板数<sup>34)</sup> は、 $22.5 \times 10^4/\text{mm}^3$  であった。

海外第 II 相試験（GPI-06-0002 試験、以下、「0002 試験」）において、出血は 10/131 例（7.6%）、血小板減少症は 53/131 例（40.5%）に認められた。血小板減少症が認められた患者のうち出血が認められた患者の割合は 11.3%（6/53 例）、血小板減少症が認められなかった患者のうち出血が認められた患者の割合は 5.1%（4/78 例）であった。また、重篤又は Grade 3 以上の出血が 4 例（3.1%）に認められ、出血発現時点の血小板数<sup>34)</sup> は、それぞれ  $4.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $4.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $8.6 \times 10^4/\text{mm}^3$  及び  $11.2 \times 10^4/\text{mm}^3$  であった。

以上より、001 試験及び 0002 試験において出血が認められた患者数が限られており評価には限界があるものの、現時点において、出血の発現と血小板減少症との関連を強く示唆する傾向は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上より、機構は、出血の発現と血小板減少症との関連に関する検討結果も含めた臨床試験における出血の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、EBV の再活性化について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 001 試験の組入れ対象とされた患者の病理組織型等を記載し、以下の旨を効能・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。

<sup>34)</sup> 出血の発現前後で直近の血小板数（ただし、本薬初回投与前の測定値が直近の場合は、本薬投与後の測定値のうち直近の血小板数）。

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において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。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おける有効性及び安全性は確立していない。
- 肝機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 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、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

| 副作用    | 処置   |  |
|--------|--|--|
| 血小板減少  | 血小板数が 50,000/μL 未満に減少  | 血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。   |
|        | 血小板数が 50,000/μL 未満に再び減少又は 25,000/μL 未満に減少し、血小板輸血が必要  | 血小板数が 75,000/μL 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。 |
| 好中球減少  | 好中球数が 1,000/μL 未満に減少   | 好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。  |
|        | 好中球数が 1,000/μL 未満に再び減少又は 500/μL 未満に減少し、かつ 38.5℃以上の発熱を伴う                                      | 好中球数が 1,500/μL 以上又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。  |
| 非血液毒性* | Grade 3 の非血液毒性   | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。   |
|        | Grade 3 の非血液毒性の再発又は Grade 4 の非血液毒性   | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。         |
| QTc 間隔 | 500 ms を超える  | 本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。                                  |
| 不整脈    | 洞性頻脈 (140/分を超える)、心房性律動異常 (上室性頻脈、心房細動、心房粗動)、心拍数 (120/分を超え、かつ前回評価時から 20/分を超えて増加)、心室頻脈 (3 連発以上) | 本薬を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本薬の投与を中止する。                                  |

\*: Grade は CTCAE に基づく。

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 100 例、観察期間を 6 サイクル（24 週間）とする製造販売後調査の実施を計画している。

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、本邦で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た製造販売後調査を実施し、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。ただし、機構は、①海外において、本薬は約 9,000 例に対する使用経験を有すること、②本邦において、本薬と同様のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害作用を有する他の抗悪性腫瘍剤が承認され、一定の使用経験が得られていること等を考慮すると、適切に情報収集及び情報提供を行うことを前提として、当該調査を全例調査方式により実施する必要性は低いと判断した。

また、機構は、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、臨床試験の発現状況等から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骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長及び過敏症を設定することが適切である。
- 目標症例数については、001 試験及び 0002 試験において得られている安全性情報と本調査で得られる情報との間で、重点調査項目に設定する事象等の発現状況を比較することも考慮した上で、再検討する必要がある。
- 観察期間については、001 試験及び 0002 試験において、重点調査項目に設定する事象の大部分が本薬投与開始から 24 週間以内に発現していること等を考慮し、申請者が設定したとおり 24 週間と設定することで差し支えない。

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、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のよう

- 本調査は、全例調査方式として実施せず、本薬が投与された再発又は難治性の PTCL 患者を対象とする製造販売後調査として実施する。
- 重点調査項目については、骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長及び過敏症を設定する。
- 調査予定症例数については、重点調査項目に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、130 例と設定する。

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 29 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 30 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 29 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>骨髄抑制</li> <li>感染症（B型肝炎ウイルス及びEBVの再活性化を含む）</li> <li>QT間隔延長</li> <li>TLS</li> <li>過敏症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>心臓障害（心室性不整脈、虚血性心疾患等）</li> <li>出血</li> <li>静脈血栓塞栓症</li> <li>肝機能障害患者における使用</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 30 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</li> <li>製造販売後臨床試験（001試験の継続試験）</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 31 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   | 中央登録方式  |
| 対象患者   | 本薬が投与された再発又は難治性のPTCL患者  |
| 観察期間   | 6サイクル（24週間）   |
| 予定症例数  | 130例  |
| 主な調査項目 | 重点調査項目：骨髄抑制、感染症、QT間隔延長及び過敏症<br>上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、病理組織型、既往歴又は合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象、臨床効果等 |

## 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・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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び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、成人にはロミデプシンとして14 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1、8、15日目に4時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[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おける有効性及び安全性は確立していない。
2. 肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
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、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

| 副作用    |  | 処置   |
|--------|--|--|
| 血小板減少  | 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満に減少  | 血小板数が 75,000/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。   |
|        | 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満に再び減少又は 25,000/ $\mu$ L 未満に減少し、血小板輸血が必要                              | 血小板数が 75,000/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。 |
| 好中球減少  | 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満に減少   | 好中球数が 1,500/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。  |
|        | 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満に再び減少又は 500/ $\mu$ L 未満に減少し、かつ 38.5℃以上の発熱を伴う                          | 好中球数が 1,500/ $\mu$ L 以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。  |
| 非血液毒性* | Grade 3 の非血液毒性   | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後は同一用量で再開してもよい。   |
|        | Grade 3 の非血液毒性の再発又は Grade 4 の非血液毒性   | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。               |
| QTc 間隔 | 500 ms を超える  | 本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。  |
| 不整脈    | 洞性頻脈 (140/分を超える)、心房性律動異常 (上室性頻脈、心房細動、心房粗動)、心拍数 (120/分を超え、かつ前回評価時から 20/分を超えて増加)、心室頻脈 (3 連発以上) | 本剤を休薬する。回復後に再開する場合の用量は 10 mg/m <sup>2</sup> とする。減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。  |

\*: Grade は CTCAE に基づく。

以上