TABLE OF CONTENTS

1. 緒言 2
2. 参考文献 4

1. 緒言

ロミデプシンは、Chromobacterium violaceum 968 株から単離された二環式デプシペプチドであり、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害を特徴とする新規の抗腫瘍薬である。また、ロミデプシンは HDAC 阻害作用に加え、遺伝子発現調節、細胞周期停止、細胞増殖阻害、細胞分化、形質転換細胞の形態復帰、アポトーシス誘導、血管新生抑制など多彩な活性を有し、広範な抗腫瘍効果を発揮することが示唆されている。これらの薬理作用に基づき、ロミデプシンは現在海外で「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として米国、韓国、オーストラリア、カナダ、イスラエルで承認を取得し、「全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として米国、イスラエルで承認を取得している。そして、本邦では「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」に対する治療薬として開発されている。

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は、胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した T 細胞を由来とする非ホジキンリンパ腫の 1 つであり、世界保健機関（WHO）分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される（Swerdlow, 2008）。PTCL は多様な疾患群で構成され、悪性リンパ腫の中でもアグレッシブリンパ腫（中悪性度リンパ腫）に該当し、無治療では月単位の病勢進行を示す予後不良な疾患である。国際 T 細胞リンパ腫プロジェクト（iTCLP）の報告では、最も発症頻度の高い末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）の 5 年生存率は 32%で半数以上が 3 年以内に死亡した。また、最も予後が悪いとされる肝脾型 T 細胞リンパ腫の 5 年生存率はわずか 7%であった（Vose, 2008）。さらに、再発又は難治性の PTCL では一段と病勢が進行しており、再発後の全生存期間の中央値は 5.5 ヵ月、再発後の 3 年生存率は 18%と報告されている（Mak, 2013）。PTCL はその臨床症状も多彩で、腫瘍病変部位としてはリンパ節が最も多く、リンパ節腫脹を示す場合が多いが、骨髄浸潤、脾腫、肝腫、皮膚病変などの節外性病変を伴う場合もある。また、多くは発熱、体重減少、夜間盗汗等の全身症状を認める。

PTCL に対する現在の治療法は、非ホジキンリンパ腫に対する国際的標準治療指針である National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）による治療ガイドライン（NCCN, 2016）及び本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン（2013 年版）（日本血液学会, 2013）で示されているが、いずれのガイドラインでも PTCL に対する明確な標準的治療法は確立されておらず、臨床試験への参加等が推奨されている。PTCL に対する初期治療として、比較的予後が良好な未分化リンパ腫リン酸化酵素陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陽性 ALCL）に対しては CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの併用）やその類似療法で良好な治療成績が報告されている。一方、ALK 陽性 ALCL 以外の PTCL に対してはやはり CHOP 療法等のアントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法による治療実績が多いものの、その治療効果は十分ではなく（日本血液学会, 2013）、概して奏効割合は低い。また、奏効が得られたとしても多くの場合短期間のうちに再発に至る。

そして、初期治療後の再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療選択肢としては、NCCN の治療ガイドラインで DHAP（デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン）、ESHAP（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン）、GDP（ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン）、GemOx（ゲムシタビン、オキサリプラチン）、ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）といった多剤併用化学療法が挙げられているが、いずれのレジメンもエビデンスに乏しく、予後の改善が期待できる治療法は存在しない。また、新規単独薬剤療法としてロミデプシン、ベリノスタット、プララトレキセート、ブレンツキシマブ ベドチンが挙げられているが、ロミデプシン、ベリノスタット、プララトレキセートは 2016 年 7 月時点で本邦では PTCL に対する承認を取得していない。本邦では近年、再発又は難治性の PTCL に対する治療薬として、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下「ブレンツキシマブ ベドチン」）及びモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下「モガムリズマブ」）が新たに承認された。ブレンツキシマブ ベドチンは抗 CD30 モ

ノクローナル抗体－薬物複合体で、その効能・効果は「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」であり、海外第 2 相試験での CD30 陽性の全身性 ALCL に対する奏効割合は 86%（50/58 名）であった。しかし、PTCL 全体に占める ALCL の割合は 10%程度であり、ALCL 以外の多くの PTCL 患者ではブレンツキシマブ ベドチンを使用できない。また、ブレンツキシマブ ベドチンでは副作用として末梢神経障害が高頻度に発現することが知られており、海外第 2 相試験での末梢神経障害の発現割合は 53%と報告されている（アドセトリス®添付文書）。一方、モガムリズマブは抗 CC ケモカイン受容体 4（CCR4）モノクローナル抗体で、その効能・効果は「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」であり、国内第 2 相試験での再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL に対する奏効割合は 34.5%（10/29 名）であった。しかし、PTCL 患者での CCR4 陽性率は約 4 割とされており（Ishida, 2004）、モガムリズマブもまた適応となる患者が限られる。さらに、モガムリズマブでは infusion reaction が高頻度に発現することが知られ、皮膚障害も多く、中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群等による死亡例も報告されている（ポテリジオ®添付文書）。

このように、再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢は極めて限定されている。現在承認されている薬剤の適応患者は PTCL の一部であり、多様な疾患群である PTCL 全体に対し有効性が確認されている治療法は存在しない。また、これらの薬剤による治療で奏効に至らなかった患者あるいは治療後に再発又は病勢進行した患者では治療選択肢がない。こういった医療上の問題から、本邦では再発又は難治性の PTCL に対する新たな治療薬の開発が強く望まれている。

再発又は難治性の PTCL に対するロミデプシンの臨床試験としては、藤沢薬品工業株式会社（現、アステラス製薬株式会社）との共同開発契約の下、米国国立がん研究所（NCI）が皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者及び再発性の PTCL 患者を対象に第 2 相試験（NCI 1312 試験）を 2001 年より開始した。その後、米国 Gloucester 社がロミデプシンの開発権を獲得し、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験（GPI-06-0002 試験）を 2007 年より開始した。当該 GPI-06-0002 試験で多施設共同単群オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した結果、良好な有効性と忍容可能な安全性が示されたことから、米国でこの試験を有効性及び安全性の主要試験として承認申請し、2011 年 6 月に「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として迅速承認を取得した。その他、韓国、オーストラリア、カナダ、イスラエルでも同様の効能・効果で承認を取得している。

本邦では 2011 年より、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に国内第 1/2 相試験（ROMI-TCL-001 試験）を開始した。ROMI-TCL-001 試験では、第 1 相期で日本人の再発又は難治性の PTCL 患者及び CTCL 患者を対象に多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性に基づく推奨用法・用量を検討するとともに薬物動態も評価し、第 2 相期では多施設共同オープンラベルデザインを用いて日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対する推奨用法・用量での有効性及び安全性を評価した。その結果、第 1 相期で日本人患者での推奨用法・用量が決定され、外国人患者と日本人患者で薬物動態に顕著な違いがないことが示され、第 2 相期で良好な有効性と忍容可能な安全性が示された。

以上の背景を踏まえ、ロミデプシンは本邦で再発又は難治性の PTCL に対する新たな治療薬として期待でき、有用な治療選択肢の一つになると考えられたことから、以下の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

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^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。

2. 参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編．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.

医療用医薬品添付文書「アドセトリス®点滴静注用 50mg」2015 年 10 月改訂（第 3 版）.

医療用医薬品添付文書「ポテリジオ®点滴静注 20mg」2015 年 5 月改訂（第 5 版）.

Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res 2004;10:5494-500.

Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol 2013;31(16):1970-6.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) non-Hodgkin's lymphomas Version 3. 2016.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.

Vose JM, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26(25):4124-30.