

TABLE OF CONTENTS

略号一覧	5
1. 製品開発の根拠	7
1.1. ロミデプシンの薬理学的分類	7
1.2. 末梢性 T 細胞リンパ腫の臨床的・病態生理学的側面	7
1.3. PTCL に対する治療	8
1.3.1. PTCL に対する初期治療	8
1.3.2. 再発又は難治性の PTCL に対するサルベージ療法	9
1.3.3. PTCL に対する治療上の問題	9
1.4. ロミデプシンの開発の経緯	10
1.4.1. 海外での開発の経緯	10
1.4.2. 国内での開発の経緯	10
1.4.3. ロミデプシンの医療上の必要性と臨床的位置付け	11
1.4.4. 規制当局とのやりとり	12
1.4.4.1. 医薬品 相談	12
1.4.4.2. 相談	12
1.5. 本承認申請で使用した臨床試験	13
2. 生物薬剤学に関する概括評価	16
3. 臨床薬理に関する概括評価	17
3.1. ヒト生体試料を用いた試験の概観	17
3.2. 臨床薬理試験の概観	17
4. 有効性の概括評価	20
4.1. 試験デザイン	20
4.1.1. 国内第 1/2 相試験 (TCL-001 試験) [評価資料]	20
4.1.2. 海外第 2 相試験 (GPI-06-0002 試験) [評価資料]	21
4.2. 有効性の結果の概括	21
4.2.1. 試験対象集団	21
4.2.1.1. 患者の内訳	21
4.2.1.2. 有効性解析対象集団	21
4.2.1.3. 患者背景及びベースライン時の疾患特性	22
4.2.2. 有効性の結果	22
4.2.2.1. 奏効割合	22
4.2.2.2. 奏効持続期間	24

4.2.2.3.	奏効までの期間	24
4.2.2.4.	無増悪期間 (TTP)	24
4.2.3.	有効性のサブグループ解析	24
4.3.	参考資料 (NCI 1312 試験)	25
4.4.	有効性の結論	25
5.	安全性の概括評価	27
5.1.	薬理学的分類に特徴的な有害作用とその観察・収集方法	27
5.2.	安全性の評価対象集団及び曝露状況	27
5.3.	有害事象	28
5.3.1.	有害事象の概要	28
5.3.2.	比較的良好にみられる有害事象	28
5.3.3.	治験薬との関連性が否定できない有害事象	29
5.3.4.	グレード3以上の有害事象	29
5.3.5.	死亡	29
5.3.6.	その他の重篤な有害事象	30
5.3.7.	治験薬の投与中止に至った有害事象	30
5.3.8.	治験薬の減量に至った有害事象	30
5.3.9.	治験薬の休薬に至った有害事象	30
5.3.10.	有害事象の時期別発現状況	30
5.3.11.	特定の有害事象	30
5.3.11.1.	骨髄抑制	31
5.3.11.2.	血小板減少症	31
5.3.11.3.	好中球減少症	31
5.3.11.4.	貧血	31
5.3.11.5.	リンパ球減少症	32
5.3.11.6.	感染症	32
5.3.11.7.	重度の感染症－肺炎及び敗血症	32
5.3.11.8.	重度の感染症－肺炎	32
5.3.11.9.	重度の感染症－敗血症	33
5.3.11.10.	日和見感染	33
5.3.11.11.	ウイルス再活性化	33
5.3.11.12.	心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT延長	33
5.3.11.13.	心電図変化－虚血性心疾患	34

5.3.11.14. 胃腸障害	34
5.3.11.15. 腫瘍崩壊症候群	34
5.3.11.16. 過敏症	35
5.3.11.17. 出血	35
5.3.11.18. 胃腸出血	35
5.3.11.19. 静脈血栓塞栓症	35
5.3.11.20. 生殖能障害	36
5.3.11.21. 催奇形性	36
5.3.11.22. 薬物相互作用	36
5.4. 臨床検査、バイタルサイン、心電図	36
5.5. 安全性に関するその他の事項	36
5.5.1. 特別な患者集団及び状況下における安全性	36
5.5.1.1. 内因性要因	36
5.5.1.2. 外因性要因	37
5.5.2. 薬物相互作用	37
5.5.2.1. ロミデプシンが他の薬剤に及ぼす影響	37
5.5.2.2. ロミデプシンに対する他の薬剤の影響	38
5.5.3. 妊婦又は授乳婦への使用	38
5.5.4. 過量投与	38
5.5.5. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	38
5.6. 市販後データ（定期安全性報告）	39
5.7. 安全性の結論	39
6. ベネフィットとリスクに関する結論	41
6.1. ベネフィット	41
6.2. リスク	42
6.3. 全般的結論	43
7. 参考文献	44

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧.....	5
Table 2: WHO 分類（2008 年）での成熟 T/NK 細胞腫瘍.....	7
Table 3: 臨床薬理に関するデータパッケージ.....	13
Table 4: 有効性及び安全性に関するデータパッケージ.....	14
Table 5: 最良奏効反応 [TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験]	23
Table 6: PTCL の状態別（再発又は難治性）での最良奏効反応 [TCL-001 試験 （第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験]	23

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
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 未分化リンパ腫リン酸化酵素
AUC	Area under the concentration- time curve 濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration- time curve from time zero to infinity 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳がん耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump 胆汁酸トランスポーター
CCR4	CC chemokine receptor type 4 CC ケモカイン受容体 4
CD	Cluster of differentiation 白血球分化抗原
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone シクロホスファミド、ドキシゾルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの併用
C _{max}	Maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CR	Complete response 完全寛解
CRu	Complete response unconfirmed 不確定完全寛解
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
DLT	Dose limiting toxicity 用量制限毒性
HDAC	Histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
iTCLP	International T-Cell Lymphoma Project 国際 T 細胞リンパ腫プロジェクト
ITT	Intent-to-treat 登録された全患者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MDR	Multidrug resistance protein 多剤耐性タンパク
MRP	Multidrug resistance-related protein 多剤耐性関連タンパク
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NE	Not estimable 推定不可
NK	Natural killer ナチュラルキラー
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
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
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response 部分寛解
PT	Preferred term MedDRA の基本語
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
PVP	Polyvinylpyrrolidone ポリビニルピロリドン (ポビドン)
QTc	Corrected QT interval 補正 QT
QTcF	Fridericia-corrected QT Fridericia 式を用いた補正 QT
SOC	System organ class MedDRA の器官別大分類
t _{1/2}	Terminal half-life 消失半減期
t _{max}	Time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
TTP	Time to progression 無増悪期間

略号	定義
V _z	Volume of distribution 分布容積
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 製品開発の根拠

1.1. ロミデプシンの薬理学的分類

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、ロミデプシンは本邦で「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。なお現在、海外でロミデプシンは「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。

1.2. 末梢性 T 細胞リンパ腫の臨床的・病態生理学的側面

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）。さらに、成熟 T/NK 細胞腫瘍は主な病変部位に基づき節性型、節外性型、白血病型、皮膚型の 4 つに分類され（Table 2）、申請者はこのうち主に節性型及び節外性型の成熟 T/NK 細胞腫瘍を PTCL と定義して臨床試験を実施している。

Table 2: WHO 分類（2008 年）での成熟 T/NK 細胞腫瘍

成熟 T/NK 細胞腫瘍	
節性型	末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, PTCL-NOS）
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL）
	ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, ALK 陽性 ALCL）
	ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫（Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative, ALK 陰性 ALCL）
節外性型	節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, NKTCL-鼻型）
	腸症型 T 細胞リンパ腫（Enteropathy-type T-cell lymphoma, EATL）
	肝脾型 T 細胞リンパ腫（Hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTL）
白血病型	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL）
	T 細胞性前リンパ球白血病（T-cell prolymphocytic leukemia）
	T 細胞大顆粒リンパ球白血病（T-cell large granular lymphocytic leukemia）
	アグレッシブ NK 細胞白血病（Aggressive NK-cell leukemia）
皮膚型	成人 T 細胞白血病/リンパ腫（Adult T-cell leukemia/lymphoma）
	菌状息肉症（Mycosis fungoides, MF）
	セザリー症候群（Sézary syndrome, SS）
	皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症（Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders, CD30 陽性 PCLPDs）

Reference: Rodriguez-Abreu, 2008

PTCLの主な病型は、末梢性T細胞リンパ腫 非特定型 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL)、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)、ALK陰性ALCLの4つで、いずれも節性型の腫瘍である。国際T細胞リンパ腫プロジェクト (iTCLP) が世界13カ国 (北米、ヨーロッパ、アジア) 22施設 (うち日本は4施設) で約1300名を対象に実施した後方視的研究では、PTCLと確定診断された1153名でのPTCLの病型の内訳は頻度の高い順にPTCL-NOSが約26%、AITLが約19%、ALCLが約12%であった (Vose, 2008)。

本邦でのPTCLの患者数は、2014年に実施された厚生労働省の患者調査 (傷病基本分類別統計) によると2000名以下 (「末梢性T細胞リンパ腫」及び「その他および詳細不明のT細胞リンパ腫」の患者数の合計) と推計されている (平成26年患者調査)。PTCLは通常成人で発症し、小児での発症は稀である。また、女性に比べて男性での発症が多い。PTCLは多様な疾患群で構成されることから、多彩な臨床症状を呈する。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。さらに、多くは発熱、体重減少、夜間盗汗等の全身症状を認める。また、PTCLは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) に分類され、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。上述のiTCLPの報告では、最も発症頻度の高い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 (OS) 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)。

1.3. PTCL に対する治療

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。NCCNガイドラインに掲載されている薬剤の一部は本邦で未承認であるものの、NCCNガイドラインと造血器腫瘍診療ガイドラインとの間でPTCLに対する治療アルゴリズムに顕著な違いはない。以下に、PTCLの中でも発症頻度の高いPTCL-NOS、AITL、ALK陰性ALCL、腸症型T細胞リンパ腫 (EATL)、ALK陽性ALCLに対する治療を中心に、NCCNガイドライン及び造血器腫瘍診療ガイドラインでの治療アルゴリズムの現状を述べる。

1.3.1. PTCL に対する初期治療

PTCLに対する初期治療としては、比較的予後が良好なALK陽性ALCLを除いて標準治療は確立しておらず、臨床試験への参加が推奨される。ALK陽性ALCLでは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、仮に奏効しても多くの場合短期間のうちに再発に至る。実際、アントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法と含まない多剤併用化学療法による治療を受けた患者の予後を比較した結果、これらの治療間に有意な差はなかったことが報告されている (Vose, 2008)。

1.3.2. 再発又は難治性の PTCL に対するサルベージ療法

初期治療後に再発した患者又は難治性の患者に対する治療選択肢としては、NCCN 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。しかし、いずれのレジメンもエビデンスは乏しく、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」、CD30 陽性の ALCL のみ適応）及びモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下「モガムリズマブ」、CC ケモカイン受容体 4 [CCR4] 陽性の PTCL のみ適応）が新たに承認された。

ブレンツキシマブ ベドチンは、2014 年に「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。本剤は抗 CD30 モノクローナル抗体-薬物複合体であり、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）。

モガムリズマブは、2014 年に「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。本剤は抗 CCR4 モノクローナル抗体であり、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に限られる。また、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ている。さらに、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）。

1.3.3. PTCL に対する治療上の問題

上述したとおり、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おり、標準治療は確立しておらず、NCCN の治療ガイドラインや造血器腫瘍診療ガイドラインでは臨床試験への参加が推奨されている。新規単剤療法であるブレンツキシマブ ベドチンはその奏効割合の高さから再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL に対する第一選択薬となりつつあるが、ALCL は PTCL のうち約 10%であり、適応患者が限定される。モガムリズマブもまた、CCR4 陽性の PTCL に適応患者が絞られる上、その反応性を考慮すると治療選択肢の一つとして位置付けられるにすぎない。さらに、これらの治療に奏効しない患者や、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。このような背景から、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。

1.4.3. ロミデプシンの医療上の必要性と臨床的位置付け

2.5-1.2 項及び 2.5-1.3 項で述べたとおり、PTCL は予後不良の難治性疾患であり、未治療患者に対する初期治療としては多剤併用化学療法による治療実績が多いものの、概して奏効割合は低く、また、仮に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する。

現在、再発又は難治性の PTCL に対する治療法として、NCCN の治療ガイドラインや本邦での造血器腫瘍診療ガイドラインでは臨床試験への参加が推奨されており、明確な標準治療は確立していない。その他の治療選択肢として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は期待できない。近年、本邦では PTCL に対する新規単剤療法としてブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブが新たに承認された。2.5-1.3.2 項に記載したとおり、ブレンツキシマブ ベドチンの効能・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、その奏効割合の高さから再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL に対する第一選択薬となりつつあるが、ALCL は PTCL のうち約 10% であり、適応患者が限定される。また、モガムリズマブの効能・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」であるが、PTCL 患者での CCR4 陽性率は約 4 割とされ、適応患者が絞られる上、その反応性を考慮すると治療選択肢の一つとして位置付けられるにすぎない。したがって、いずれの薬剤も適応となる患者は PTCL の一部であり、不均一な疾患群である 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。

このような状況下、ロミデプシンは再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験で一定の部分寛解 (PR) 以上の奏効及び完全奏効 (完全寛解 [CR] 又は不確定完全寛解 [CRu]) が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、PTCL の主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。また、安全性では発現した有害事象の多くは臨床的に管理可能で、忍容可能な範囲内と考えられた。さらに、TCL-001 試験では 3 名がモガムリズマブの治療歴、別の 1 名がブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有していたが、ロミデプシンによる治療開始後にモガムリズマブ治療歴がある患者 3 名中 1 名が PR、ブレンツキシマブ ベドチン治療歴がある患者 1 名中 1 名が CR を示し、これらの治療歴がある患者に対してもロミデプシンは一定の有効性を示すことが示唆された。

したがって、再発又は難治性の PTCL に対する治療法はまだ十分ではないという医療実態及び国内外の臨床試験の結果を考慮すると、ロミデプシンは再発又は難治性の PTCL 患者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る。

なお、ロミデプシンと既に本邦で承認されているブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブとの臨床的位置付けの違い又は使い分けは以下のように考える。

- ロミデプシン：不均一な疾患群である PTCL 全体に対する治療選択肢の一つ。ブレンツキシマブ ベドチンやモガムリズマブの限定された治療対象である「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」や「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」に対しても、これらの薬剤による治療歴の有無にかかわらず一定の有効性が期待できる。
- ブレンツキシマブ ベドチン：「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」に限定した患者に対する治療の第一選択肢。
- モガムリズマブ：「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」に限定した患者に対する治療選択肢の一つ。

1.5. 本承認申請で使用した臨床試験

本承認申請で使用した臨床試験として、ロミデプシンの臨床薬理に関するデータパッケージを **Table 3** に、PTCL 患者を対象とした有効性及び安全性に関するデータパッケージを **Table 4** に示す。

臨床薬理試験としては、ロミデプシンの薬物動態プロファイルや薬物相互作用を評価した試験、及び QT 間隔に及ぼす影響やポピュレーション薬物動態を解析した試験をデータパッケージに含めた。具体的には、悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態及び忍容性を海外第 1 相試験である T-95-0077 試験及び T-95-0022 試験で評価した。また、PTCL 患者を対象としたロミデプシンの薬物動態を国内第 1/2 相試験である TCL-001 試験及び医師主導型の海外第 2 相試験である NCI 1312 試験で評価した。さらに、進行性の悪性腫瘍患者を対象にチトクローム P450 (CYP) の阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用をそれぞれ海外第 1 相試験である ROMI-ADVM-001 試験及び ROMI-ADVM-002 試験で評価した。加えて、進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの QT 間隔に及ぼす影響を海外第 1 相試験である GPI-06-0005 試験のデータを用いて解析した。その他、ポピュレーション薬物動態等の解析を AN10018a、AN10022、AN10019、ROMI-MPK-001 で実施した。

再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの有効性及び安全性は国内第 1/2 相試験である TCL-001 試験及び海外第 2 相試験である GPI-06-0002 試験で評価した。国内 TCL-001 試験は、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に推奨用量、薬物動態、有効性、安全性を評価した多施設共同単群オープンラベル試験である。GPI-06-0002 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に有効性、安全性を評価した多施設共同単群オープンラベル試験であり、米国での承認申請時の主要な試験である。その他に有効性、安全性を検討した試験として、NCI が医師主導で実施した NCI 1312 試験があり、米国での承認申請時にも参考資料として提出されていることから、臨床データパッケージに含めた。

Table 3: 臨床薬理に関するデータパッケージ

地域	開発相	試験番号	試験内容	用法・用量	登録患者数	添付資料
海外	第 1 相	T-95-0077	難治性の悪性腫瘍患者を対象に、最大耐量 (MTD)、安全性、薬物動態を評価する多施設共同オープンラベル用量漸増試験	1 サイクルを 21 日間とし、ロミデプシン 1.0~24.9 mg/m ² を各サイクルの 1、5 日目に 4 時間かけて点滴静脈内投与 (点滴静注)	38 名	5.3.3.2.1
海外	第 1 相	T-95-0022	進行性の悪性腫瘍患者を対象に、用量制限毒性 (DLT)、MTD 及び薬物動態を評価する単施設オープンラベル用量漸増試験	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 1.0~23.54 mg/m ² を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注	33 名	5.3.3.2.2
海外	-	AN10018a	薬物動態のノンコンパートメントモデルの構築及び用量比例性の評価	-	-	5.3.3.2.3
海外	第 1 相	ROMI-ADVM-001	進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ケトコナゾール反復経口投与がロミデプシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する 2 期オープンラベル試験	1 及び 8 日目にロミデプシン 8 mg/m ² を 4 時間点滴静注、4~8 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与	15 名	5.3.3.4.1
海外	第 1 相	ROMI-ADVM-002	進行性の悪性腫瘍患者を対象に、リファンピン反復経口投与がロミデプシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する 2 期オープンラベル試験	1 及び 8 日目にロミデプシン 14 mg/m ² を 4 時間点滴静注、4~8 日目にリファンピン 600 mg を 1 日 1 回経口投与	14 名	5.3.3.4.2

地域	開発相	試験番号	試験内容	用法・用量	登録患者数	添付資料
海外	-	ANI0022	ポピュレーション薬物動態モデルの構築及びバリデーション	-	-	5.3.3.5.1
海外	-	ROMI-MPK-001	ポピュレーション薬物動態及び薬物-薬物相互作用	-	-	5.3.3.5.2
海外	-	ANI0019	曝露-QTc 反応ポピュレーション解析	-	-	5.3.4.2.1
海外	第1相	GPI-06-0005	進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンの経口バイオアベイラビリティ及び静脈内薬物動態を評価する単施設オープンラベル試験	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 8、10、12 mg/m ² を 1 時間点滴静注、又は 14 mg/m ² を 4 時間点滴静注、又は 14、20、28、42 mg/m ² を経口投与	29 名	5.3.4.2.2
国内	第 1/2 相	ROMI-TCL-001	再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、日本人患者での推奨用法・用量、有効性、安全性、薬物動態を検討する用量漸増オープンラベル試験	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 9 mg/m ² (コホート 1) 又は 14 mg/m ² (コホート 2) を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注	11 名 ^a (第 1 相期 : 薬物動態を評価)	5.3.5.2.1
海外	第 2 相	NCI 1312	再発性の PTCL 患者を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する医師主導型のオープンラベル試験	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 14 mg/m ² を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注 (45 名)、又は 1 サイクルを 21 日間とし、ロミデプシン 18 mg/m ² を各サイクルの 1、5 日目に 4 時間点滴静注 (2 名)	47 名 ^b	5.3.5.4.1

^a TCL-001 試験の第 1 相期では 11 名中 9 名が PTCL 患者、2 名が CTCL 患者。

^b NCI 1312 試験には PTCL 患者 47 名のほかに CTCL 患者 71 名が登録されている。

Table 4: 有効性及び安全性に関するデータパッケージ

地域	開発相	試験番号	試験内容	用法・用量	登録患者数	添付資料
国内	第 1/2 相	ROMI-TCL-001 (評価資料)	再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、日本人患者での推奨用法・用量、有効性、安全性、薬物動態を検討する用量漸増オープンラベル試験	第 1 相期 : 1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 9 mg/m ² (コホート 1) 又は 14 mg/m ² (コホート 2) を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注 第 2 相期 : 1 サイクルを 28 日間とし、第 1 相期で決定したロミデプシンの推奨用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注	11 名 ^a (第 1 相期) 40 名 (第 2 相期)	5.3.5.2.1
海外	第 2 相	GPI-06-0002 (評価資料)	再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、有効性及び安全性を検討するオープンラベル試験	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 14 mg/m ² を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注	131 名	5.3.5.2.2

地域	開発相	試験番号	試験内容	用法・用量	登録患者数	添付資料
海外	第2相	NCI 1312 (参考資料)	再発性の PTCL 患者を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する医師主導型のオープンラベル試験	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 14 mg/m ² を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注 (45 名)、又は 1 サイクルを 21 日間とし、ロミデプシン 18 mg/m ² を各サイクルの 1、5 日目に 4 時間点滴静注 (2 名)	47 名 ^b	5.3.5.4.1

^a TCL-001 試験の第 1 相期では 11 名中 9 名が PTCL 患者、2 名が CTCL 患者。第 2 相期では 40 名全員が PTCL 患者。

^b NCI 1312 試験には PTCL 患者 47 名のほかに CTCL 患者 71 名が登録されている。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本剤はロミデプシン 11 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと専用溶解用液 1 バイアルからなり、専用溶解用液で凍結乾燥粉末を溶解した後、生理食塩液で希釈して用いる（本剤は、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる）（2.3.P.1 項 [注射剤]、2.3.P.1 項 [溶解用液]）。

また、本剤は注射剤で、臨床開発中に添加物の変更や精製方法等の変更は行っていないことから、食事の影響を検討する試験や生物学的同等性を評価する試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. ヒト生体試料を用いた試験の概観

ヒト生体試料を用いた試験として、ロミデプシンの代謝経路、代謝物の同定、タンパク結合、各種トランスポーターとの相互作用等を評価した。以下にその結果の要約を示す。

- CRD030201 試験でロミデプシンの代謝に関与する CYP アイソザイムを同定し、CRD030209 試験及び ROMI-DMPK-1479 試験でアイソザイムによるロミデプシンの代謝速度を評価した結果、ロミデプシンは主に CYP 3A4 によって代謝され、CYP 3A5、1A1、2B6 及び 2C19 による代謝は少なかった (2.7.2-2.1.2 項及び 2.7.2-2.1.4 項)。
- ROMI-DMPK-001 試験で連続 2 日間ロミデプシン (0.5~10 μM) をヒト肝細胞培養内で処理した結果、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の触媒活性や mRNA 濃度の誘導はみられなかった。また、ロミデプシンは CYP1A2 をわずかに誘導したが (陽性対照の 10%未満)、この誘導の臨床的意義はないと考えられる (2.7.2-2.1.5 項)。
- CRD030200 試験で Sprague-Dawley ラット、雄性ビーグル犬及びヒトから作製した肝 S9 画分及びミクロソーム画分を用いてロミデプシン肝代謝の種差を検討した結果、ロミデプシンの代謝はいずれの動物種でも質的及び量的に同程度であった (2.7.2-2.1.3 項)。
- ROMI-ADVM-002 試験で採取したヒト血漿検体を用いて代謝物の同定を行った結果、血中循環化合物として同定されたのはロミデプシンの未変化体のみであり、その他に血漿中で同定された既知の代謝物はなかった。投与前後の血漿検体を比較したところ、新しい代謝物やヒト特有の代謝物は検出されなかった (2.7.2-2.1.7 項)。
- CRD040011 試験でタンパク結合率を評価した結果、ロミデプシンは 50~1000 ng/mL の濃度 (臨床での濃度範囲) で高いタンパク結合率を示し、ヒト血清中で 94%~95%、ヒト血漿中で 92%~94%であった。ロミデプシンとヒト血清中アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパクとの結合率はそれぞれ 19.9%及び 93.5%であった (2.7.2-2.1.1 項)。
- ROMI-DMPK-1442 試験で薬物取込トランスポーター及び薬物排出トランスポーターとロミデプシンとの相互作用を検討した結果、ロミデプシンは BCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 のいずれの基質でもなかった。また、ロミデプシンは BCRP、MRP2、MDR1、OAT3 のいずれも阻害しなかった。一方、OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP に対し 1 μM (臨床濃度) では阻害しなかったが、10 μM ではわずかな阻害が認められた (2.7.2-2.1.8 項)。

3.2. 臨床薬理試験の概観

臨床薬理試験として、ロミデプシンの薬物動態プロファイル、ポピュレーション薬物動態、QT 間隔に及ぼす影響、CYP450 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用を評価した。以下にその結果の要約を示す。

- 様々ながん患者を対象とした第 1 相及び第 2 相試験で、1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1 及び 5 日目にロミデプシンの 1.00~24.90 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与 (点滴静注) したとき、ロミデプシンの薬物動態は用量比例性かつ線形性を示した (2.7.2-2.2.1 項及び 2.7.2-2.2.3 項)。

- ROMI-ADVM-002 試験で、進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m²を4時間点滴静注したときの AUC_{inf} (幾何平均) は 2230 ng•h/mL、C_{max} (幾何平均) は 571 ng/mL、t_{1/2} (幾何平均) は 9.7 時間、t_{max} (中央値) は 3.0 時間後であった (2.7.2-2.2.10 項)。
- ROMI-TCL-001 試験で、日本人の PTCL 患者及び CTCL 患者を対象にロミデプシンの薬物動態を検討した結果、ロミデプシンの用量が約 1.5 倍 (9 mg/m²から 14 mg/m²) に増加すると、その曝露量 (AUC 及び C_{max}) は約 2 倍に増加した。14 mg/m²投与後の AUC_{inf} 及び C_{max} (いずれも幾何平均) はそれぞれ 2331 ng•h/mL 及び 593 ng/mL であった。単回投与時のクリアランス及び V_z は用量にかかわらず同様であった。t_{1/2} も用量にかかわらず、また単回/反復投与にかかわらず約 9 時間で、t_{max} も投与開始約 1~4 時間後であった。さらに、反復投与後もロミデプシンの蓄積性はみられなかった (2.7.2-2.2.11 項)。
- 日本人対象の ROMI-TCL-001 試験及び白人対象の ROMI-ADVM-002 試験で、ロミデプシン 14 mg/m²を4時間点滴静注したときのロミデプシンの薬物動態を比較した結果、薬物動態パラメータは同様で、日本人と白人との間に顕著な差は認められなかった (2.7.2-2.2.12 項)。
- ロミデプシンの薬物動態の特性を 3-コンパートメント線形薬物動態モデルを用いて検討した結果、ロミデプシンの薬物動態に中程度のばらつきがみられ、クリアランス及び中央コンパートメントの V_z (V₁) の被験者間ばらつきはそれぞれ約 34% 及び 47% であった。また、ポピュレーション薬物動態解析の結果、ロミデプシンの薬物動態に対して、年齢、人種、性別、軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害は影響を及ぼさなかった。ポピュレーション薬物動態モデルでのロミデプシンのクリアランスの最も重要な予測因子は試験効果と体重であった。ロミデプシンのクリアランスのばらつきの約 2% は体重に起因し、約 4% は試験効果に起因していた (2.7.2-2.2.5 項)。
- 血漿中ロミデプシン濃度が補正 QT (QTc) 間隔及び心拍数に及ぼす影響をポピュレーション解析によって検討した結果、ロミデプシンは Fridericia 式を用いた QTc 間隔 (QTcF 間隔)、QTcF 間隔のベースラインからの変化量、被験者ごとの QTc 間隔 (QTcI 間隔) に対して、薬力学的作用を及ぼさなかった。また、この解析で血漿中ロミデプシン濃度は心拍数に対して間接的な影響を及ぼしていた (2.7.2-2.2.6 項)。さらに、進行性の悪性腫瘍患者を対象に、心拍数で補正した QT 間隔をロミデプシンが延長する可能性を、混合効果モデルによる曝露-反応の検討、及び ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に規定される QTc 間隔の中心傾向解析とカテゴリカル解析によって評価した。その結果、ロミデプシンは 14 mg/m²の4時間点滴静注 (海外の承認用法・用量) での曝露量の最大で 2.5 倍より高い曝露量で、QTc 間隔に対し濃度依存的な影響を及ぼさなかった。中心傾向解析とカテゴリカル解析でも、心拍数で補正した QTcF 間隔に対するロミデプシンの影響は認められなかった。なお、14 mg/m²を4時間点滴静注したとき、投与開始 6 時間後に心拍数の平均増加量が最大値 (20 bpm) を示し、心拍数の遅発性の増加が認められた (2.7.2-2.2.7 項)。
- ロミデプシンの薬物相互作用を、ROMI-ADVM-001 試験 (ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬ケトコナゾールとの併用、2.7.2-2.2.9 項) 及び ROMI-ADVM-002 試験 (ロミデプシンと CYP3A4 誘導薬リファンピンの併用、2.7.2-2.2.10 項) で評価した。その結果、ケトコナゾール併用時のロミデプシンの薬物動態プロファイルの変化は総じてわずかであったことから、CYP3A4 阻害薬とロミデプシンを併用しても薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。一方、リファンピン併用ではロミデプシンの曝露量が増加した。ポピュレーション薬物動態解析 (ROMI-MPK-001 試験、2.7.2-2.2.13 項) の結果、リファ

ンピン又はリファンピン類似薬とロミデプシンの併用時はロミデプシンの用法・用量を調節する必要があることが示された。

4. 有効性の概括評価

再発又は難治性の PTCL を対象にロミデプシンの有効性を評価した臨床試験は、国内第 1/2 相試験の TCL-001 試験及び海外第 2 相試験の GPI-06-0002 試験である。TCL-001 試験は、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした臨床試験であり、第 2 相期では当該患者に対するロミデプシンの有効性評価を主要目的としていることから、本試験は日本人患者でのロミデプシンの有効性を評価するための主要な試験に位置付けられる。また、GPI-06-0002 試験は、登録された患者数の多さから考えて、再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの有効性を評価する上で重要な試験である。したがって、本項では TCL-001 試験の第 2 相期及び GPI-06-0002 試験を中心にロミデプシンの有効性を評価する。なお、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験で対象とした「再発」及び「難治性」の定義はそれぞれ以下のとおりである。

- 「再発」：直前の全身治療で CR、CRu 又は PR の奏効が得られた後に病勢進行した状態
- 「難治性」：直前の全身治療で PR 以上の奏効が得られず、病勢進行した状態

その他に NCI が医師主導で実施した NCI 1312 試験も有効性評価のための参考資料とした。当該試験の有効性の概要は 2.5-4.3 項に記載した。

4.1. 試験デザイン

4.1.1. 国内第 1/2 相試験 (TCL-001 試験) [評価資料]

TCL-001 試験は、第 1 相期と第 2 相期からなる第 1/2 相試験である。第 1 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者又は 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及び薬物動態を検討し、推奨用量を決定した。第 2 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベルデザインを用いて第 1 相期で決定した推奨用量でロミデプシンの有効性を検討した (2.7.3-2.1.1 項)。

第 1 相期でのロミデプシンの検討用量は 9 mg/m² (コホート 1: 検討開始用量) 又は 14 mg/m² (コホート 2) であり (患者の体表面積に基づき算出)、治療の 1 サイクルを 28 日間としてこれらの用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注した。各コホートのサイクル 1 での用量制限毒性 (DLT) の発現状況を標準 3+3 デザインを用いて評価し、最終的に DLT の発現患者数が 6 名中 2 名以下であった最大用量を推奨用量とすることとした。第 1 相期でロミデプシンの推奨用量が決定された後に第 2 相期を開始し、第 2 相期では治療の 1 サイクルを 28 日間として第 1 相期で決定したロミデプシンの推奨用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注した。第 1 相期、第 2 相期ともに、治験薬の投与は臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。

有効性の主要評価項目は、ロミデプシンの推奨用量が投与された第 2 相期での奏効割合 (CR、CRu 又は PR を示した患者の割合) であった。また、有効性の副次評価項目としては、PET による画像診断を取り入れた効果判定基準に基づく奏効割合を評価した。その他に、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪期間 (TTP)、PFS も評価した。個々の患者の治療効果は独立効果判定医 (中央判定) 及び治験責任医師が判定し、独立効果判定医による中央判定を有効性の主要評価として用いた (2.7.3-2.1.2.5 項)。

本試験は 2011 年 12 月 7 日に開始し、すべての患者で治験薬投与開始後 4 サイクルの評価が完了 (治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止) した以降に主解析を実施した (データカットオフ日: 2015 年 7 月 28 日)。なお、第 1 相期の結果、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者

に対するロミデプシンの推奨用量は 14 mg/m²に決定したことから、第 2 相期では当該用量を投与した。

4.1.2. 海外第 2 相試験 (GPI-06-0002 試験) [評価資料]

GPI-06-0002 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験である。本試験では、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、ロミデプシンを単独投与したときの有効性を評価した (2.7.3-2.2.1 項)。

治験薬の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m²を 4 時間点滴静注する方法であった。投与期間は 6 サイクルとし、病勢進行、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。6 サイクル完了時点で治療効果が認められた場合、7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。

有効性の主要評価項目は完全奏効割合 (CR 又は CRu を示した患者の割合) であった。また、有効性の副次評価項目としては、PR 以上の奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、TTP を評価した。さらに、探索的評価項目として PET による画像診断を取り入れた治療効果も評価した。個々の患者の治療効果は独立評価委員会 (中央判定) 及び治験責任医師が判定し、独立評価委員会による中央判定を有効性の主要評価として用いた (2.7.3-2.2.2.5 項)。

本試験は 2007 年 6 月 19 日に開始し、すべての患者で治験薬投与開始後 4 サイクルの評価が完了 (治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止) した時点 (データカットオフ日: 20 年 月 日)、及びそれ以降のデータが集積された時点 (20 年 月 日) で解析を実施した。

4.2. 有効性の結果の概括

本項では、TCL-001 試験 (第 2 相期) の 2015 年 7 月 28 日カットオフデータに基づく解析結果、及び GPI-06-0002 試験の 20 年 月 日カットオフデータに基づく解析結果を示す。

4.2.1. 試験対象集団

4.2.1.1. 患者の内訳

TCL-001 試験 (第 2 相期) では再発又は難治性の PTCL 患者 40 名が登録され、全員に治験薬が投与された。2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点で 33 名 (82.5%) が治験薬の投与を中止していた。一方、GPI-06-0002 試験では再発又は難治性の PTCL 患者 131 名が登録され、全員に治験薬が投与された。20 年 月 日データカットオフ時点で 125 名 (95.4%) が治験薬の投与を中止していた (2.7.3-3.1.1 項)。

データカットオフ時点までの治験薬投与期間の中央値 (範囲) は、TCL-001 試験 (第 2 相期) で 11.64 週 (0.1~75.4 週)、GPI-06-0002 試験で 44.0 日 (1~1765 日) であった (2.7.3-3.1.2 項)。

4.2.1.2. 有効性解析対象集団

TCL-001 試験での有効性の主要な解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与された ITT 集団であり、第 2 相期での ITT 集団は 40 名であった。また、GPI-06-0002 試験の有効性の主要な解析対象集団は、

治験薬が投与され中央評価で病理組織学的に PTCL と診断された患者集団（病理組織学的 PTCL 集団）であり、当該試験での病理組織学的 PTCL 集団は 130 名であった（2.7.3-3.1.3 項）。したがって、TCL-001 試験（第 2 相期）の ITT 集団 40 名、GPI-06-0002 試験の病理組織学的 PTCL 集団 130 名をここでの有効性解析対象集団とした。

4.2.1.3. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

有効性解析対象集団での年齢の中央値（範囲）は TCL-001 試験（第 2 相期）で 69.0 歳（43～83 歳）、GPI-06-0002 試験で 61.0 歳（20～83 歳）であった。いずれの試験でも男性の割合が多く、TCL-001 試験（第 2 相期）で 57.5%（28/40 名）、GPI-06-0002 試験で 67.7%（88/130 名）であった。また、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status では、TCL-001 試験（第 2 相期）、GPI-06-0002 試験のいずれもほとんどの患者が 0 又は 1 であった（2.7.3-3.1.4 項）。

ベースライン時の PTCL の疾患特性として、PTCL の罹病期間の中央値（範囲）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 2.20 年（0.6～14.0 年）、GPI-06-0002 試験で 1.4 年（0.24～17.00 年）であった。また、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 病期分類）は両試験とも多くの患者が III 又は IV であった。PTCL の病型（中央判定）の内訳は、TCL-001 試験（第 2 相期）では AITL（18 名、45.0%）及び PTCL-NOS（17 名、42.5%）が多く、その他の病型はいずれも 5%以下であった。GPI-06-0002 試験では PTCL-NOS が最も多く（69 名、53.1%）、次いで AITL（27 名、20.8%）、ALK 陰性 ALCL（21 名、16.2%）と続き、その他の病型はいずれも 5%未満であった（2.7.3-3.1.4 項）。

4.2.2. 有効性の結果

4.2.2.1. 奏効割合

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の有効性解析対象集団での最良奏効反応（中央判定）の結果を Table 5 に示す。CR、CRu 又は PR を示した患者の割合を PR 以上の奏効割合とし、CR 又は CRu を示した患者の割合を完全奏効割合とした。

PR 以上の奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 42.5% [95%信頼区間：27.180%～57.820%]、GPI-06-0002 試験で 26.2% [正確 95%信頼区間：18.8%～34.6%] であった。TCL-001 試験（第 2 相期）で奏効割合に対する片側検定の結果、帰無仮説（ H_0 ：奏効割合 \leq 10%）は棄却された（ $p < 0.0001$ ）。

また、完全奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 25.0% [95%信頼区間：11.581%～38.419%]、GPI-06-0002 試験で 15.4% [正確 95%信頼区間：9.7%～22.8%] であった。

Table 5: 最良奏効反応 [TCL-001 試験 (第2相期) 及び GPI-06-0002 試験]

試験名		TCL-001 試験 (第2相期) ^a	GPI-06-0002 試験 ^b
有効性解析対象集団		N = 40	N = 130
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解 (CR)	10 (25.0)	15 (11.5)
	不確定完全寛解 (CRu)	0	5 (3.8)
	部分寛解 (PR)	7 (17.5)	14 (10.8)
	病勢安定 (SD)	9 (22.5)	32 (24.6)
	病勢進行 (PD)	7 (17.5)	35 (26.9)
	評価不能 (NE)	7 (17.5)	29 (22.3)
PR 以上の奏効	奏効患者数 (%)	17 (42.5)	34 (26.2)
	奏効割合の [95%信頼区間] ^c	[27.180, 57.820]	[18.8, 34.6]
	p 値 ^d	< 0.0001	-
完全奏効	完全奏効患者数 (%)	10 (25.0)	20 (15.4)
	完全奏効割合の [95%信頼区間] ^e	[11.581, 38.419]	[9.7, 22.8]

a 2015年7月28日データカットオフ、mIWC 1999 (2.7.3-2.1.2.5項) に基づく中央判定

b 2015年7月28日データカットオフ、mIWC (2.7.3-2.2.2.5項) に基づく中央判定

c TCL-001 試験では奏効割合の95%信頼区間、GPI-06-0002 試験では奏効割合の正確95%信頼区間

d 奏効割合の帰無仮説 (H₀: 奏効割合 ≤ 10%) に対する2項検定

e TCL-001 試験では完全奏効割合の95%信頼区間、GPI-06-0002 試験では完全奏効割合の正確95%信頼区間

Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

4.2.2.1.1. PTCL の状態別 (再発又は難治性) での奏効割合

TCL-001 試験 (第2相期) 及び GPI-06-0002 試験で、直前の全身治療後の PTCL の状態別 (再発又は難治性) の最良奏効反応を評価した。その結果を Table 6 に示す。

PTCL の状態別 (再発又は難治性) の PR 以上の奏効割合は、TCL-001 試験 (第2相期) の再発患者で 52.4% (11/21 名)、難治性患者で 33.3% (5/15 名) であり、GPI-06-0002 試験の再発患者で 30.2% (16/53 名)、難治性患者で 25.0% (17/68 名) であった。

Table 6: PTCL の状態別 (再発又は難治性) での最良奏効反応 [TCL-001 試験 (第2相期) 及び GPI-06-0002 試験]

試験名		TCL-001 試験 (第2相期) ^a			GPI-06-0002 試験 ^b		
有効性解析対象集団		N = 40			N = 130		
PTCL の状態		再発 N = 21	難治性 N = 15	不明 N = 4	再発 N = 53	難治性 N = 68	不明 N = 9
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解 (CR)	7 (33.3)	2 (13.3)	1 (25.0)	5 (9.4)	9 (13.2)	1 (11.1)
	不確定完全寛解 (CRu)	0	0	0	3 (5.7)	2 (2.9)	0
	部分寛解 (PR)	4 (19.0)	3 (20.0)	0	8 (15.1)	6 (8.8)	0
	病勢安定 (SD)	6 (28.6)	3 (20.0)	0	16 (30.2)	13 (19.1)	3 (33.3)
	病勢進行 (PD)	4 (19.0)	2 (13.3)	1 (25.0)	12 (22.6)	21 (30.9)	2 (22.2)
	評価不能 (NE)	0	5 (33.3)	2 (50.0)	9 (17.0)	17 (25.0)	3 (33.3)
PR 以上の奏効	奏効患者数 (%)	11 (52.4)	5 (33.3)	1 (25.0)	16 (30.2)	17 (25.0)	1 (11.1)

a 2015年7月28日データカットオフ、mIWC 1999 (2.7.3-2.1.2.5項) に基づく中央判定

b 2015年7月28日データカットオフ、mIWC (2.7.3-2.2.2.5項) に基づく中央判定

Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書

4.2.2.2. 奏効持続期間

PR以上の奏効持続期間（PR以上の奏効反応の起点から病勢進行までの期間）では、TCL-001試験（第2相期）でPR以上の奏効を示した17名のうち病勢進行が認められたのは7名であり、Kaplan-Meier法による奏効持続期間の中央値〔95%信頼区間〕は337日〔50日～推定不可（NE）〕であった。また、GPI-06-0002試験でPR以上の奏効を示した34名のうち病勢進行が認められたのは8名であり、Kaplan-Meier法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった〔95%信頼区間：353日～NE〕（2.7.3-3.2.2項）。

完全奏効持続期間（完全奏効反応の起点から病勢進行までの期間）では、TCL-001試験（第2相期）で完全奏効を示した10名のうち病勢進行が認められたのは1名のみであり、Kaplan-Meier法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった〔95%信頼区間：78日～NE〕。また、GPI-06-0002試験でも完全奏効を示した20名のうち病勢進行が認められたのは2名のみであり、Kaplan-Meier法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった〔95%信頼区間：500日～NE〕（2.7.3-3.2.2項）。

4.2.2.3. 奏効までの期間

PR以上の奏効を示した患者での奏効までの期間（治験薬投与開始からPR以上の奏効反応の起点までの期間）の中央値（範囲）は、TCL-001試験（第2相期）で56.0日（49.0～71.0日）、GPI-06-0002試験で56.0日（43.0～162.0日）であった（2.7.3-3.2.3項）。

4.2.2.4. 無増悪期間（TTP）

Kaplan-Meier法によるTTP（治験薬投与開始から病勢進行までの期間）の中央値〔95%信頼区間〕は、TCL-001試験（第2相期）で170日〔99～392日〕、GPI-06-0002試験で182日〔106～290日〕であった（2.7.3-3.2.4項）。

4.2.3. 有効性のサブグループ解析

奏効割合に対し、TCL-001試験（第2相期）及びGPI-06-0002試験で年齢層別（65歳未満、65歳以上）、性別、及びPTCLの主な病型別（PTCL-NOS、AITL、ALK陰性ALCL）のサブグループ解析を実施した。その結果、いずれのサブグループ解析でも、評価患者数は少ないものの、全体と類似した有効性を示した。

年齢層別のPR以上の奏効割合は、TCL-001試験（第2相期）の65歳未満で50.0%（6/12名）、65歳以上で39.3%（11/28名）であり、GPI-06-0002試験の65歳未満で25.9%（21/81名）、65歳以上で26.5%（13/49名）であった。

性別でのPR以上の奏効割合は、TCL-001試験（第2相期）の男性で39.1%（9/23名）、女性で47.1%（8/17名）であり、GPI-06-0002試験の男性で25.0%（22/88名）、女性で28.6%（12/42名）であった。

PTCLの主な病型別のPR以上の奏効割合は、TCL-001試験（第2相期）のPTCL-NOSで41.2%（7/17名）、AITLで44.4%（8/18名）、ALK陰性ALCLで100%（2/2名）であり、GPI-06-0002試験のPTCL-NOSで29.0%（20/69名）、AITLで33.3%（9/27名）、ALK陰性ALCLで23.8%（5/21名）であった。なお、本邦でPTCLに対して承認を取得しているモガムリズマブ又はブレンツキシ

マブ ベドチンの治療歴がある患者での奏効反応では、TCL-001 試験（第2相期）のモガムリズマブの治療歴がある患者3名中1名でPRが認められ、ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者1名中1名でCRが認められた（2.7.3-3.3項）。

4.3. 参考資料（NCI 1312 試験）

NCI 1312 試験は、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象に、NCI が実施した医師主導型の第2相試験であり、多施設共同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を評価した（2.7.3-2.3項）。

治験薬の用法・用量は、当初、1サイクルを21日間とし、各サイクルの1、5日目にロミデプシン 18 mg/m²を4時間点滴静注する方法であったが、その後、忍容性を考慮して、1サイクルを28日間とし、各サイクルの1、8、15日目にロミデプシン 14 mg/m²を4時間点滴静注する方法に変更した。治療効果が認められた患者では6サイクル完了後も治験薬の投与を病勢進行、不可逆性の毒性の発現、同意撤回まで継続可であった。本試験の有効性の主要評価項目はPR以上の奏効割合であり、その他に奏効持続期間、奏効までの期間を評価した。治療効果は治験責任医師が判定した。本試験は2001年3月19日に開始し、20██年██月██日時点でデータをカットオフして解析を実施した。

本試験にはPTCL患者47名が登録され、全員に治験薬が投与された。治験薬投与期間の中央値（範囲）は85.0日（1～1883日）であった。治験薬が投与されたPTCL患者47名での年齢の中央値（範囲）は59歳（27～84歳）であり、性別は男性が25名（53.2%）、女性が22名（46.8%）であった。また、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor病期分類）はIIが2名（4.3%）、IIIが11名（23.4%）、IVが34名（72.3%）であった。PTCLの病型はPTCL-NOS（28名、59.6%）が最も多く、次いでAITL（7名、14.9%）であった。

有効性の評価が可能であった45名中、治験責任医師判定でPR以上の奏効を示した患者は17名であり、その奏効割合〔95%信頼区間〕は37.8%〔24%～53%〕であった。また、CRを示した患者は8名であり、その完全奏効割合は17.8%であった。PR以上の奏効を示した17名での奏効持続期間の中央値（範囲）は8.9ヵ月（2～74ヵ月）、奏効までの期間の中央値は1.8ヵ月であった。

4.4. 有効性の結論

再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国内TCL-001試験及び海外GPI-06-0002試験から得られた有効性評価の結論を以下に示す。

- PR以上の奏効割合（中央判定）は、TCL-001試験（第2相期）で42.5%〔95%信頼区間：27.180%～57.820%〕、GPI-06-0002試験で26.2%〔正確95%信頼区間：18.8%～34.6%〕であった。完全奏効割合（中央判定）はTCL-001試験（第2相期）で25.0%〔95%信頼区間：11.581%～38.419%〕、GPI-06-0002試験で15.4%〔正確95%信頼区間：9.7%～22.8%〕であった。
- PR以上の奏効割合及び完全奏効割合に対するサブグループ解析の結果、TCL-001試験及びGPI-06-0002試験の年齢層別、性別、PTCLの主な病型別のいずれのサブグループ解析でも、全体と類似した有効性を示し、サブグループ間で大きな差は認められなかった。TCL-001試験（第2相期）ではモガムリズマブの治療歴がある患者3名中1名にPRが認められ、ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者1名中1名にCRが認められた。

- PR以上の奏効を示した患者でのKaplan-Meier法による奏効持続期間の中央値は、TCL-001試験で337日[95%信頼区間：50日～NE]、GPI-06-0002試験ではまだ得られなかった[95%信頼区間：353日～NE]。完全奏効を示した患者でのKaplan-Meier法による完全奏効持続期間の中央値は、TCL-001試験及びGPI-06-0002試験のいずれでもまだ得られなかった[95%信頼区間：それぞれ78日～NE、500日～NE]。完全奏効を示した患者で病勢進行が認められたのはTCL-001試験で10名中1名、GPI-06-0002試験で20名中2名のみであった。
- PR以上の奏効を示した患者での奏効までの期間の中央値は、TCL-001試験で56.0日（範囲49.0～71.0日）、GPI-06-0002試験で56.0日（範囲43.0～162.0日）であった。
- TTPのKaplan-Meier法による中央値は、TCL-001試験で170日[95%信頼区間：99～392日]、GPI-06-0002試験で182日[95%信頼区間：106～290日]であった。

以上、再発又は難治性のPTCL患者に対してロミデプシン14 mg/m²を4時間点滴静注したとき、一定のPR以上の奏効及び完全奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、PTCLの主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。

5. 安全性の概括評価

再発又は難治性の PTCL を対象にロミデプシンの安全性を評価した臨床試験は、国内第 1/2 相試験の TCL-001 試験及び海外第 2 相試験の GPI-06-0002 試験である。国内 TCL-001 試験は、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした臨床試験であり、日本人 PTCL 患者に対するロミデプシンの安全性を評価する上で最も重要な試験に位置付けられる。また、海外 GPI-06-0002 試験は、登録された患者数の多さから考えて、再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの安全性を評価する上で重要な試験である。このことを踏まえ、本項では TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験を中心にロミデプシンの安全性を評価することとした。なお、TCL-001 試験には PTCL 患者に加え CTCL 患者も登録されたが、本項では PTCL 患者に焦点を当てて安全性の結果を述べる。また、これらの試験は試験デザイン、対象患者数、試験期間等が異なることから、安全性データを併合して評価することはせず、個々の試験ごとに提示することとした。

TCL-001 試験では 2015 年 7 月 28 日カットオフデータに基づく解析結果、GPI-06-0002 試験では 20 年 月 日カットオフデータに基づく解析結果を示す。

なお、その他に NCI が実施した医師主導型の第 2 相試験である NCI 1312 試験も安全性評価のための参考資料としており、当該 NCI 1312 試験の安全性データは 2.7.4 項に提示した。

5.1. 薬理学的分類に特徴的な有害作用とその観察・収集方法

TCL-001 試験と GPI-06-0002 試験では、これまでに得られているロミデプシンの安全性プロファイルを参考に、安全性の観察検査項目として、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査等を実施し、有害事象の発現の有無を確認した。

有害事象の評価では、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれも、治験薬投与開始から最終投与後 30 日目までに発現又は悪化した事象を有害事象として収集した。

5.2. 安全性の評価対象集団及び曝露状況

治験薬の用法・用量は、TCL-001 試験の第 1 相期では治療の 1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 9 又は 14 mg/m² を 4 時間点滴静注し、第 2 相期では 1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m² を 4 時間点滴静注する方法であった。また、GPI-06-0002 試験では 1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m² を 4 時間点滴静注する方法であった。

安全性解析対象集団は TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれも治験薬が 1 回以上投与された PTCL 患者とした。TCL-001 試験では PTCL 患者 49 名に治験薬が投与され、重大な GCP 違反 1 名を除く 48 名（開始用量 9 mg/m² : 2 名、14 mg/m² : 46 名）を安全性解析対象集団とした。また、GPI-06-0002 試験では PTCL 患者 131 名に治験薬が投与され、当該 131 名を安全性解析対象集団とした (2.7.4-1.1.2 項)。

安全性解析対象集団での治験薬投与期間の中央値は、TCL-001 試験で 89.0 日（範囲 1~931 日）、GPI-06-0002 試験で 44.0 日（範囲 1~1765 日）であった (2.7.4-1.2.1 項)。また、治験薬の平均 1 日投与量の中央値は TCL-001 試験で 13.817 mg/m²（範囲 8.42~14.15 mg/m²）、GPI-06-0002 試験で 13.953 mg/m²（範囲 9.78~18.10 mg/m²）であった (2.7.4-1.2.2 項)。

5.3. 有害事象

有害事象の解析では、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象を評価した。また、ロミデプシンの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して特定の有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価することとした。

有害事象のコーディングが試験ごとに異なっていたため、すべての試験の有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 18.1 に統一して再コーディングした。また、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれも、有害事象のグレードは NCI 有害事象共通用語規準 (CTCAE) version 3.0 を用いて判定した。

5.3.1. 有害事象の概要

TCL-001 試験全体では、有害事象は安全性解析対象集団 48 名全員 (100%) に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 48 名全員 (100%) に発現した。また、グレード3以上の有害事象は 44 名 (91.7%)、重篤な有害事象は 13 名 (27.1%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 名 (27.1%) に発現した。死亡に至った有害事象は 2 名 (4.2%) に認められた (2.7.4-2.1.1 項)。

GPI-06-0002 試験では、有害事象は安全性解析対象集団 131 名中 128 名 (97.7%) に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 121 名 (92.4%) に発現した。また、グレード3以上の有害事象は 89 名 (67.9%)、重篤な有害事象は 61 名 (46.6%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 名 (19.1%) に発現した。死亡に至った有害事象は 7 名 (5.3%) に認められた (2.7.4-2.1.1 項)。

5.3.2. 比較的好くみられる有害事象

TCL-001 試験全体で、器官別大分類 (SOC) 別の主な有害事象 (発現割合 50%以上) は「血液およびリンパ系障害」 (48 名、100%)、「胃腸障害」 (42 名、87.5%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」 (40 名、83.3%)、「代謝および栄養障害」 (39 名、81.3%)、「神経系障害」 (32 名、66.7%)、「臨床検査」 (30 名、62.5%) であった (2.7.4-2.1.2 項)。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の主な有害事象 (発現割合 50%以上) は「胃腸障害」 (108 名、82.4%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」 (104 名、79.4%)、「血液およびリンパ系障害」 (77 名、58.8%)、「感染症および寄生虫症」 (74 名、56.5%)、「代謝および栄養障害」 (72 名、55.0%) であった (2.7.4-2.1.2 項)。

TCL-001 試験全体で、基本語 (PT) 別の主な有害事象 (発現割合 20%以上) は「血小板減少症」 (47 名、97.9%)、「リンパ球減少症」 (42 名、87.5%)、「白血球減少症」 (40 名、83.3%)、「好中球減少症」 (39 名、81.3%)、「発熱」 (31 名、64.6%)、「味覚異常」 (29 名、60.4%)、「悪心」 (26 名、54.2%)、「食欲減退」 (26 名、54.2%)、「嘔吐」 (19 名、39.6%)、「下痢」 (17 名、35.4%)、「貧血」 (16 名、33.3%)、「便秘」 (16 名、33.3%)、「疲労」 (15 名、31.3%)、「倦怠感」 (13 名、27.1%)、「ヘモグロビン減少」 (12 名、25.0%)、「低カリウム血症」 (10 名、20.8%)、「低リン酸血症」 (10 名、20.8%) であった (2.7.4-2.1.2 項)。

GPI-06-0002 試験で、PT 別の主な有害事象 (発現割合 20%以上) は「悪心」 (77 名、58.8%)、「疲労」 (54 名、41.2%)、「血小板減少症」 (53 名、40.5%)、「嘔吐」 (51 名、38.9%)、「下痢」 (47 名、35.9%)、「発熱」 (47 名、35.9%)、「食欲減退」 (46 名、35.1%)、「好中球減少

症」(39名、29.8%)、「便秘」(39名、29.8%)、「貧血」(33名、25.2%)、「味覚異常」(27名、20.6%)であった(2.7.4-2.1.2項)。

5.3.3. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

TCL-001 試験全体で、PT別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象(発現割合20%以上)は「血小板減少症」(47名、97.9%)、「リンパ球減少症」(40名、83.3%)、「白血球減少症」(39名、81.3%)、「好中球減少症」(39名、81.3%)、「味覚異常」(29名、60.4%)、「悪心」(26名、54.2%)、「食欲減退」(23名、47.9%)、「発熱」(22名、45.8%)、「嘔吐」(19名、39.6%)、「貧血」(16名、33.3%)、「疲労」(15名、31.3%)、「便秘」(14名、29.2%)、「下痢」(13名、27.1%)、「倦怠感」(13名、27.1%)であった(2.7.4-2.1.3項)。

GPI-06-0002 試験で、PT別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象(発現割合20%以上)は「悪心」(71名、54.2%)、「血小板減少症」(52名、39.7%)、「疲労」(51名、38.9%)、「嘔吐」(44名、33.6%)、「食欲減退」(43名、32.8%)、「好中球減少症」(38名、29.0%)、「下痢」(30名、22.9%)、「貧血」(28名、21.4%)、「味覚異常」(27名、20.6%)であった(2.7.4-2.1.3項)。

5.3.4. グレード3以上の有害事象

TCL-001 試験全体で、PT別の主なグレード3以上の有害事象(発現割合10%以上)は「リンパ球減少症」(35名、72.9%)、「好中球減少症」(27名、56.3%)、「白血球減少症」(23名、47.9%)、「血小板減少症」(19名、39.6%)、「貧血」(6名、12.5%)、「ヘモグロビン減少」(6名、12.5%)、「食欲減退」(5名、10.4%)、「低リン酸血症」(5名、10.4%)であった(2.7.4-2.1.4項)。

GPI-06-0002 試験で、PT別の主なグレード3以上の有害事象(発現割合10%以上)は「血小板減少症」(32名、24.4%)、「好中球減少症」(26名、19.8%)、「貧血」(14名、10.7%)であった(2.7.4-2.1.4項)。

5.3.5. 死亡

TCL-001 試験の全試験期間(治験薬投与開始から最終投与後30日目まで)で死亡した患者は48名中2名であった。当該2名中1名の死因は悪性疾患による早期死亡(原疾患、治験薬及び脱水による多臓器不全)であり、当該患者での死亡に至った有害事象(PT)は「多臓器不全」で治験責任医師により治験薬との関連性が否定できないと判断された。もう1名の死因はその他の原因による早期死亡(ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎)であり、当該患者での死亡に至った有害事象(PT)は「細菌性肺炎」で治験責任医師により治験薬との関連性は否定された(2.7.4-2.1.5項)。

一方、GPI-06-0002 試験の全試験期間で死亡した患者は131名中68名であったが、その多くは治験薬最終投与後31日目以降の死亡であった。治験薬最終投与後30日以内の死亡は8名で認められ、死亡の主原因は、原疾患の病勢進行が3名、敗血症が2名、肺炎が1名、心停止が1名、報告なしが1名であった。死亡に至った有害事象は7名(5.3%)に発現し、このうち5名は治験薬最終投与後30日以内に死亡した。残りの2名(「水腎症」1名、「悪性新生物」1名)の死亡の時期は治験薬最終投与後31日目以降であった。7名中1名に発現した死亡に至った有害事象(「多臓器不全」、「筋力低下」、「敗血症」)は治験薬との関連性が否定できないと判断された(2.7.4-2.1.5項)。

5.3.6. その他の重篤な有害事象

TCL-001 試験全体では、PT 別の重篤な有害事象として「サイトメガロウイルス感染」及び「発熱」が各 2 名（4.2%）に認められた以外、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった（2.7.4-2.1.6 項）。

GPI-06-0002 試験で、PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「発熱」（11 名、8.4%）、「肺炎」（7 名、5.3%）であった（2.7.4-2.1.6 項）。

5.3.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

TCL-001 試験全体では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「好中球減少症」、「血小板減少症」、「心房細動」が各 2 名（4.2%）に認められた以外、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった（2.7.4-2.1.7.1 項）。

GPI-06-0002 試験では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 3%未満（3 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「血小板減少症」、「肺炎」（各 3 名、2.3%）であった（2.7.4-2.1.7.1 項）。

5.3.8. 治験薬の減量に至った有害事象

TCL-001 試験全体で、PT 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（8 名、16.7%）、「血小板減少症」（6 名、12.5%）であった（2.7.4-2.1.7.2 項）。

GPI-06-0002 試験で、PT 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は「血小板減少症」（4 名、3.1%）を除き、いずれも 2%未満（2 名以下）であった（2.7.4-2.1.7.2 項）。

5.3.9. 治験薬の休薬に至った有害事象

TCL-001 試験全体で、PT 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（12 名、25.0%）、「好中球減少症」（9 名、18.8%）であった（2.7.4-2.1.7.3 項）。

GPI-06-0002 試験で、PT 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（23 名、17.6%）、「好中球減少症」（15 名、11.5%）であった（2.7.4-2.1.7.3 項）。

5.3.10. 有害事象の時期別発現状況

有害事象の 12 週ごとの初回発現時期別解析を実施した結果、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験のいずれでも、ほとんどの PT 別の有害事象の発現は投与開始後 12 週以内に最も多く、それ以降に大きく増加することはなかった（2.7.4-2.1.8.1 項、2.7.4-2.1.8.2 項）。

5.3.11. 特定の有害事象

ロミデプシンの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して特定の有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価した（2.7.4-2.1.9 項）。選択した有害事象は、「骨髄抑制」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「リンパ球減少症」、「感染症」、「重度の感染症－肺炎及び敗血症」、「重度の感染症－肺炎」、「重度の感染症－敗血症」、「日和見感染」、

「ウイルス再活性化」、「心電図変化—トルサード・ド・ポアント/QT延長」、「心電図変化—虚血性心疾患」、「胃腸障害」、「腫瘍崩壊症候群」、「過敏症」、「出血」、「胃腸出血」、「静脈血栓塞栓症」、「生殖能障害」、「催奇形性」、「薬物相互作用」であり、これらの有害事象の検索には MedDRA version 18.1 の MedDRA 標準検索式 (SMQ) 又は MedDRA 階層用語 (高位語及び PT) を用いた (2.7.4 項 Table 53)。

5.3.11.1. 骨髄抑制

特定の有害事象としての「骨髄抑制」の発現割合は、TCL-001 試験で 100% (48 名)、GPI-06-0002 試験で 57.3% (75 名) であった。「骨髄抑制」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では血小板減少症 (47 名、97.9%)、リンパ球減少症 (42 名、87.5%)、好中球減少症 (39 名、81.3%)、貧血 (16 名、33.3%)、ヘモグロビン減少 (12 名、25.0%) であり、GPI-06-0002 試験では血小板減少症 (53 名、40.5%)、好中球減少症 (39 名、29.8%)、貧血 (33 名、25.2%) であった (2.7.4-2.1.9.1.1 項)。

また、グレード 3 以上の「骨髄抑制」の発現割合は、TCL-001 試験で 89.6% (43 名)、GPI-06-0002 試験で 38.9% (51 名) であった。重篤な「骨髄抑制」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 9.2% (12 名) であった。

5.3.11.2. 血小板減少症

特定の有害事象としての「血小板減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 97.9% (47 名)、GPI-06-0002 試験で 40.5% (53 名) であった。「血小板減少症」に該当する PT 別の有害事象はいずれの試験でも血小板減少症のみであった (2.7.4-2.1.9.1.2 項)。

また、グレード 3 以上の「血小板減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 39.6% (19 名)、GPI-06-0002 試験で 24.4% (32 名) であった。重篤な「血小板減少症」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 1.5% (2 名) であった。

5.3.11.3. 好中球減少症

特定の有害事象としての「好中球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 81.3% (39 名)、GPI-06-0002 試験で 29.8% (39 名) であった。「好中球減少症」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では好中球減少症 (39 名、81.3%) のみであった。一方、GPI-06-0002 試験での主な PT 別の有害事象も好中球減少症 (39 名、29.8%) であった (2.7.4-2.1.9.1.3 項)。

また、グレード 3 以上の「好中球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 56.3% (27 名)、GPI-06-0002 試験で 20.6% (27 名) であった。重篤な「好中球減少症」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 5.3% (7 名) であった。

5.3.11.4. 貧血

特定の有害事象としての「貧血」の発現割合は、TCL-001 試験で 56.3% (27 名)、GPI-06-0002 試験で 26.0% (34 名) であった。「貧血」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では貧血 (16 名、33.3%)、ヘモグロビン減少 (12 名、25.0%) であり、GPI-06-0002 試験では貧血 (33 名、25.2%) であった (2.7.4-2.1.9.1.4 項)。

また、グレード3以上の「貧血」の発現割合は、TCL-001 試験で 25.0% (12名)、GPI-06-0002 試験で 10.7% (14名) であった。重篤な「貧血」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 1.5% (2名) であった。

5.3.11.5. リンパ球減少症

特定の有害事象としての「リンパ球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 87.5% (42名)、GPI-06-0002 試験で 3.8% (5名) であった。「リンパ球減少症」に該当する PT 別の有害事象はいずれの試験でもリンパ球減少症のみであった (2.7.4-2.1.9.1.5 項)。

また、グレード3以上の「リンパ球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 72.9% (35名)、GPI-06-0002 試験で 3.1% (4名) であった。重篤な「リンパ球減少症」はいずれの試験でも認められなかった。

5.3.11.6. 感染症

特定の有害事象としての「感染症」の発現割合は、TCL-001 試験で 33.3% (16名)、GPI-06-0002 試験で 56.5% (74名) であった。「感染症」に該当する PT 別の主な有害事象は、TCL-001 試験では鼻咽頭炎 (3名、6.3%) であり、GPI-06-0002 試験では上気道感染 (12名、9.2%)、尿路感染 (9名、6.9%)、肺炎 (9名、6.9%)、口腔カンジダ症 (8名、6.1%)、敗血症 (7名、5.3%) であった (2.7.4-2.1.9.1.6 項)。

また、グレード3以上の「感染症」の発現割合は、TCL-001 試験で 14.6% (7名)、GPI-06-0002 試験で 19.8% (26名) であった。重篤な「感染症」の発現割合は、TCL-001 試験で 14.6% (7名)、GPI-06-0002 試験で 19.8% (26名) であった。

5.3.11.7. 重度の感染症－肺炎及び敗血症

特定の有害事象としての「重度の感染症－肺炎及び敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 8.3% (4名)、GPI-06-0002 試験で 13.7% (18名) であった。「重度の感染症－肺炎及び敗血症」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス血症、肺炎、細菌性肺炎、敗血症でいずれも 1名 (2.1%) のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では肺炎 (9名、6.9%)、敗血症 (7名、5.3%)、カンジダ性敗血症 (1名、0.8%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (1名、0.8%)、肺血性ショック (1名、0.8%) であった (2.7.4-2.1.9.1.7 項)。

また、グレード3以上の「重度の感染症－肺炎及び敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3% (3名)、GPI-06-0002 試験で 12.2% (16名) であった。重篤な「重度の感染症－肺炎及び敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3% (3名)、GPI-06-0002 試験で 11.5% (15名) であった。

5.3.11.8. 重度の感染症－肺炎

特定の有害事象としての「重度の感染症－肺炎」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2% (2名)、GPI-06-0002 試験で 7.6% (10名) であった。「重度の感染症－肺炎」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では肺炎、細菌性肺炎でいずれも 1名 (2.1%) のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では肺炎 (9名、6.9%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (1名、0.8%) であった (2.7.4-2.1.9.1.8 項)。

また、グレード3以上の「重度の感染症－肺炎」の発現割合は、TCL-001 試験で4.2%（2名）、GPI-06-0002 試験で6.1%（8名）であった。重篤な「重度の感染症－肺炎」の発現割合は、TCL-001 試験で4.2%（2名）、GPI-06-0002 試験で6.1%（8名）であった。

5.3.11.9. 重度の感染症－敗血症

特定の有害事象としての「重度の感染症－敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で4.2%（2名）、GPI-06-0002 試験で6.9%（9名）であった。「重度の感染症－敗血症」に該当するPT別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス血症、敗血症でいずれも1名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では敗血症（7名、5.3%）、カンジダ性敗血症（1名、0.8%）、肺血性ショック（1名、0.8%）であった（2.7.4-2.1.9.1.9 項）。

また、グレード3以上の「重度の感染症－敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002 試験で6.9%（9名）であった。重篤な「重度の感染症－敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002 試験で6.1%（8名）であった。

5.3.11.10. 日和見感染

特定の有害事象としての「日和見感染」の発現割合は、TCL-001 試験で10.4%（5名）、GPI-06-0002 試験で16.0%（21名）であった。「日和見感染」に該当するPT別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス感染（2名、4.2%）、インフルエンザ（2名、4.2%）であり、GPI-06-0002 試験では口腔カンジダ症（8名、6.1%）、インフルエンザ（4名、3.1%）、帯状疱疹（4名、3.1%）、カンジダ感染（2名、1.5%）であった（2.7.4-2.1.9.1.10 項）。

また、グレード3以上の「日和見感染」の発現割合は、TCL-001 試験で6.3%（3名）、GPI-06-0002 試験で3.1%（4名）であった。重篤な「日和見感染」の発現割合は、TCL-001 試験で6.3%（3名）、GPI-06-0002 試験で3.1%（4名）であった。

5.3.11.11. ウイルス再活性化

特定の有害事象としての「ウイルス再活性化」の発現割合は、TCL-001 試験で8.3%（4名）、GPI-06-0002 試験で3.8%（5名）であった。「ウイルス再活性化」に該当するPT別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス感染（2名、4.2%）、サイトメガロウイルス血症（1名、2.1%）、B型肝炎（1名、2.1%）であり、GPI-06-0002 試験では帯状疱疹（4名、3.1%）、B型肝炎（1名、0.8%）であった（2.7.4-2.1.9.1.11 項）。

また、グレード3以上の「ウイルス再活性化」の発現割合は、TCL-001 試験で6.3%（3名）であったが、GPI-06-0002 試験では認められなかった。重篤な「ウイルス再活性化」の発現割合は、TCL-001 試験で6.3%（3名）、GPI-06-0002 試験で0.8%（1名）であった。

5.3.11.12. 心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT延長

特定の有害事象としての「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT延長」の発現割合は、TCL-001 試験で6.3%（3名）、GPI-06-0002 試験で3.8%（5名）であった。「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT延長」に該当するPT別の有害事象は、TCL-001 試験では心電図QT延長（2名、4.2%）、心肺停止（1名、2.1%）であり、GPI-06-0002 試験では心電図QT延長（4名、3.1%）、

心電図再分極異常（1名、0.8%）、失神（1名、0.8%）であった。トルサード・ド・ポアントは、いずれの試験でも認められなかった（2.7.4-2.1.9.1.12項）。

また、グレード3以上の「心電図変化—トルサード・ド・ポアント/QT延長」の発現割合は、TCL-001試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002試験で1.5%（2名）であった。重篤な「心電図変化—トルサード・ド・ポアント/QT延長」の発現割合は、TCL-001試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002試験で2.3%（3名）であった。

5.3.11.13. 心電図変化—虚血性心疾患

特定の有害事象としての「心電図変化—虚血性心疾患」の発現割合は、TCL-001試験で6.3%（3名）、GPI-06-0002試験で3.8%（5名）であった。「心電図変化—虚血性心疾患」に該当するPT別の有害事象は、TCL-001試験では狭心症、心電図ST-T部分上昇、心電図T波逆転でいずれも1名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002試験では心電図T波逆転、心電図T波振幅減少、心電図再分極異常、心筋虚血、心内膜下虚血でいずれも1名（0.8%）のみの発現であった（2.7.4-2.1.9.1.13項）。

また、グレード3以上の「心電図変化—虚血性心疾患」の発現割合は、TCL-001試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002試験で1.5%（2名）であった。重篤な「心電図変化—虚血性心疾患」の発現割合は、TCL-001試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002試験で2.3%（3名）であった。

5.3.11.14. 胃腸障害

特定の有害事象としての「胃腸障害」の発現割合は、TCL-001試験で87.5%（42名）、GPI-06-0002試験で80.9%（106名）であった。「胃腸障害」に該当する主なPT別の有害事象は、TCL-001試験では悪心（26名、54.2%）、嘔吐（19名、39.6%）、下痢（17名、35.4%）、便秘（16名、33.3%）であり、GPI-06-0002試験では悪心（77名、58.8%）、嘔吐（51名、38.9%）、下痢（47名、35.9%）、便秘（39名、29.8%）、腹痛（18名、13.7%）であった（2.7.4-2.1.9.1.14項）。

また、グレード3以上の「胃腸障害」の発現割合は、TCL-001試験で4.2%（2名）、GPI-06-0002試験で13.0%（17名）であった。重篤な「胃腸障害」はTCL-001試験では認められず、GPI-06-0002試験での発現割合は8.4%（11名）であった。

5.3.11.15. 腫瘍崩壊症候群

特定の有害事象としての「腫瘍崩壊症候群」の発現割合は、TCL-001試験で6.3%（3名）、GPI-06-0002試験で1.5%（2名）であった。「腫瘍崩壊症候群」に該当するPT別の有害事象はいずれの試験でも腫瘍崩壊症候群のみであった（2.7.4-2.1.9.1.15項）。

また、グレード3以上の「腫瘍崩壊症候群」の発現割合は、TCL-001試験で2.1%（1名）、GPI-06-0002試験で1.5%（2名）であった。重篤な「腫瘍崩壊症候群」は、TCL-001試験では認められず、GPI-06-0002試験での発現割合は1.5%（2名）であった。

5.3.11.16. 過敏症

特定の有害事象としての「過敏症」の発現割合は、TCL-001 試験で 29.2% (14 名)、GPI-06-0002 試験で 45.8% (60 名) であった。「過敏症」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では発疹 (5 名、10.4%) であり、GPI-06-0002 試験では咳嗽 (24 名、18.3%)、呼吸困難 (17 名、13.0%) であった (2.7.4-2.1.9.1.16 項)。

また、グレード 3 以上の「過敏症」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2% (2 名)、GPI-06-0002 試験で 7.6% (10 名) であった。重篤な「過敏症」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1% (1 名)、GPI-06-0002 試験で 3.8% (5 名) であった。

5.3.11.17. 出血

特定の有害事象としての「出血」の発現割合は、TCL-001 試験で 8.3% (4 名)、GPI-06-0002 試験で 7.6% (10 名) であった。「出血」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では結膜出血、挫傷、胃腸出血、血便排泄、皮下出血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病でいずれも 1 名 (2.1%) のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では鼻出血 (3 名、2.3%)、胃腸出血 (1 名、0.8%)、歯肉出血 (1 名、0.8%)、吐血 (1 名、0.8%)、血尿 (1 名、0.8%)、喀血 (1 名、0.8%)、下部消化管出血 (1 名、0.8%)、月経過多 (1 名、0.8%) であった (2.7.4-2.1.9.1.17 項)。

また、グレード 3 以上の「出血」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 2.3% (3 名) であった。重篤な「出血」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1% (1 名)、GPI-06-0002 試験で 1.5% (2 名) であった。

5.3.11.18. 胃腸出血

特定の有害事象としての「胃腸出血」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2% (2 名)、GPI-06-0002 試験で 2.3% (3 名) であった。「胃腸出血」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では胃腸出血、血便排泄でいずれも 1 名 (2.1%) のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では胃腸出血、吐血、下部消化管出血でいずれも 1 名 (0.8%) のみの発現であった (2.7.4-2.1.9.1.18 項)。

また、グレード 3 以上の「胃腸出血」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 0.8% (1 名) であった。重篤な「胃腸出血」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1% (1 名)、GPI-06-0002 試験で 1.5% (2 名) であった。

5.3.11.19. 静脈血栓塞栓症

特定の有害事象としての「静脈血栓塞栓症」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 6.1% (8 名) であった。「静脈血栓塞栓症」に該当する GPI-06-0002 試験での PT 別の有害事象は深部静脈血栓症 (5 名、3.8%)、肺塞栓症 (3 名、2.3%)、大静脈血栓症 (1 名、0.8%) であった (2.7.4-2.1.9.1.19 項)。

また、GPI-06-0002 試験でのグレード 3 以上の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 4.6% (6 名) であり、重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 5.3% (7 名) であった。

5.3.11.20. 生殖能障害

特定の有害事象としての「生殖能障害」は TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれでも認められなかった (2.7.4-2.1.9.1.20 項)。

5.3.11.21. 催奇形性

特定の有害事象としての「催奇形性」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 1.5% (2 名) であった。「催奇形性」に該当する GPI-06-0002 試験での PT 別の有害事象は、形成不全 (1 名、0.8%)、成長障害 (1 名、0.8%) であった (2.7.4-2.1.9.1.21 項)。

また、GPI-06-0002 試験でグレード 3 以上の「催奇形性」は認められず、重篤な「催奇形性」の発現割合は 0.8% (1 名) であった。

なお、GPI-06-0002 試験で認められた形成不全及び成長障害は、「催奇形性」の検索条件に該当したものの、形成不全 (グレード 2) は 7 歳の男性患者で発現し、また、成長障害 (グレード 2) は 7 歳の女性患者で体重減少として報告されており、いずれも催奇形性ではないと考えられた。

5.3.11.22. 薬物相互作用

特定の有害事象としての「薬物相互作用」は TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれでも認められなかった (2.7.4-2.1.9.1.22 項)。

5.4. 臨床検査、バイタルサイン、心電図

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験では、有害事象として報告された所見以外に、臨床検査値、バイタルサイン、心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった (2.7.4-3 項、2.7.4-4.1 項、2.7.4-4.2 項)。

5.5. 安全性に関するその他の事項

5.5.1. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1.1. 内因性要因

内因性要因として、有害事象の発現割合に対する年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別、PTCL の主な病型 (PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL)、人種の影響を検討した。

5.5.1.1.1. 年齢

TCL-001 試験で 48 名中 65 歳未満は 13 名、65 歳以上は 35 名であり、GPI-06-0002 試験で 131 名中 65 歳未満は 81 名、65 歳以上は 50 名であった。いずれの試験でも、有害事象は年齢層別にかかわらず、ほぼすべての患者に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、死

亡に至った有害事象の発現割合でも、65歳未満と65歳以上で大きな差は認められなかった（2.7.4-5.1.1項）。

5.5.1.1.2. 性別

TCL-001試験で48名中男性は28名、女性は20名であり、GPI-06-0002試験で131名中男性は89名、女性は42名であった。いずれの試験でも、有害事象は性別にかかわらず、ほぼすべての患者に発現した。また、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、死亡に至った有害事象の発現割合でも、男性と女性で大きな差は認められなかった（2.7.4-5.1.2項）。

5.5.1.1.3. PTCLの主な病型

TCL-001試験で48名中PTCL-NOSは20名、AITLは21名、ALK陰性ALCLは3名であり、GPI-06-0002試験で131名中PTCL-NOSは69名、AITLは27名、ALK陰性ALCLは21名であった。いずれの試験でも、有害事象は病型にかかわらず、ほぼすべての患者に発現した。また、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、死亡に至った有害事象の発現割合でも大きな問題を有する病型は認められなかった（2.7.4-5.1.3項）。

5.5.1.1.4. 人種

国内、海外いずれでもPTCL患者を対象にロミデプシンの安全性に対する人種差の影響の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

TCL-001試験では48名全員が日本人であった。また、GPI-06-0002試験では131名中117名が白人、7名が黒人又はアフリカ系アメリカ人、3名がアジア人、4名がその他であったが、白人以外の患者数が極端に少ないことから、当該試験の中で有害事象の発現割合に対する人種の影響を評価することは困難と考えられた（2.7.4-5.1.4項）。

5.5.1.2. 外因性要因

外因性要因は検討していない。

5.5.2. 薬物相互作用

5.5.2.1. ロミデプシンが他の薬剤に及ぼす影響

CYPアイソザイムによるロミデプシンの代謝をin vitroで評価した結果、ロミデプシンがCYP3A4の基質であることが示された。また、ロミデプシンは臨床用量でCYPアイソザイムを阻害も誘導もしなかった。

薬物取込トランスポーター及び薬物排出トランスポーターとロミデプシンとの相互作用を検討した結果、ロミデプシンはBCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2の基質でないことが示された。さらに、ロミデプシンはBCRP、MRP2、MDR1、OAT3の阻害薬ではなく、

また、OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP に対しても臨床濃度の $1 \mu\text{M}$ では阻害は認められなかった (2.7.2-3.1 項)。

5.5.2.2. ロミデプシンに対する他の薬剤の影響

5.5.2.2.1. ロミデプシンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシン (8 mg/m^2 の 4 時間点滴静注) と CYP3A4 の阻害薬であるケトコナゾール (400 mg の 1 日 1 回経口投与) とを併用投与したときの相互作用を検討した結果、ロミデプシンの AUC_{inf} (幾何平均) は単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時に 24.6% 増加し、統計的な有意差が認められた。一方、ロミデプシンの C_{max} (幾何平均) は単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時に 9.5% 増加したが、統計的な有意差は認められなかった。全体として、ロミデプシンとケトコナゾールとを併用投与したとき、ロミデプシンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる (2.7.2-2.2.9 項)。

5.5.2.2.2. ロミデプシンの薬物動態に対するリファンピンの影響

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシン (14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注) と CYP3A4 誘導薬であるリファンピン (600 mg の 1 日 1 回経口投与) とを併用投与したときの相互作用を検討した結果、ロミデプシンの AUC_{inf} (幾何平均) は単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 79.6% 増加し、統計的な有意差が認められた。また、ロミデプシンの C_{max} (幾何平均) でも単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 59.1% 増加し、統計的な有意差が認められた (2.7.2-2.2.10 項)。

5.5.3. 妊婦又は授乳婦への使用

ラット胚・胎児発生試験の結果、ロミデプシンは器官形成期の胎児に有害作用を及ぼす可能性が示唆されたことから (2.6.6-6 項)、ロミデプシンを妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に投与する場合には、胎児に対するリスクを説明しなければならない。さらに、妊娠可能な女性患者にはロミデプシンによる治療中は妊娠を避けるよう指導する必要がある。

なお、授乳婦への使用は検討していない。

5.5.4. 過量投与

これまでにロミデプシンの過量投与の報告はない。なお、ロミデプシンに対する解毒薬は知られておらず、また、ロミデプシンが透析可能かどうか不明である。過量投与した場合には、必要に応じて、臨床モニタリング及び支持療法を行うことが適切である。

5.5.5. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していない。また、精神機能障害に関する特別な試験も実施していない。ロミデプシンが投与された患者で、有害事象として疲労、無力症、浮動性めま

い、傾眠、霧視が報告されていることから、自動車運転等の危険を伴う機械操作を避けるよう注意する必要がある。

5.6. 市販後データ（定期安全性報告）

ロミデプシンは、米国で全身治療歴がある CTCL の治療薬として 2009 年 11 月 5 日に、治療歴がある PTCL の治療薬として 2011 年 6 月 16 日に米国食品医薬品局から承認を取得した。また、イスラエルでも全身治療歴がある CTCL 及び治療歴がある PTCL の治療薬として承認を取得した。その他、韓国、オーストラリア、カナダでも治療歴がある PTCL の治療薬として承認を取得している。

米国での承認日である 2009 年 11 月 5 日以降 2015 年 11 月 4 日時点までのロミデプシンの使用者は約 7656 名（累計）であった。そのうち、Celgene 社が実施している臨床試験で 〇名、その他の臨床試験では 〇名にロミデプシンが投与され、臨床試験でロミデプシンが投与された患者の合計は 〇名と考えられる。一方、Named Patient Program（承認後に医師の要望に基づき製造販売業者が患者を登録した上で医薬品を提供するプログラム）やコンパッションエートユースも含め、市販後ではおよそ 〇名にロミデプシンが投与されたと推計される。

ロミデプシンの定期的安全性最新報告（PSUR）を 5.3.6.1 項に添付した。本報告の対象期間は 2014 年 11 月 5 日から 2015 年 11 月 4 日までである。当該報告期間に新たな安全性の懸念は認められていない。

5.7. 安全性の結論

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験から得られた安全性評価の結論を以下に示す。

- TCL-001 試験（48 名）及び GPI-06-0002 試験（131 名）での治験薬投与期間の中央値はそれぞれ 89.0 日（範囲 1～931 日）及び 44.0 日（範囲 1～1765 日）であった。
- TCL-001 試験で発現した主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「発熱」、「味覚異常」、「悪心」、「食欲減退」、「嘔吐」、「下痢」、「貧血」、「便秘」、「疲労」、「倦怠感」、「ヘモグロビン減少」、「低カリウム血症」、「低リン酸血症」であった。また、GPI-06-0002 試験で発現した主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「嘔吐」、「下痢」、「発熱」、「食欲減退」、「好中球減少症」、「便秘」、「貧血」、「味覚異常」であった。
- グレード 3 以上の主な有害事象（発現割合 10%以上）として、TCL-001 試験では「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「白血球減少症」、「血小板減少症」、「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「食欲減退」、「低リン酸血症」が認められ、GPI-06-0002 試験では「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」が認められた。
- TCL-001 試験で治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 2 名に認められ、その死因は悪性疾患による早期死亡（原疾患、治験薬及び脱水による多臓器不全）及びその他の原因による早期死亡（ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎）であった。また、GPI-06-0002 試験で治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 8 名に認められ、その死亡の主原因は、原疾患の病勢進行が 3 名、敗血症が 2 名、肺炎が 1 名、心停止が 1 名、報告なしが 1 名であった。

- 重篤な有害事象として、TCL-001 試験では「サイトメガロウイルス感染」や「発熱」等が認められたが、いずれの事象も2名（4.2%）以下の発現であった。また、GPI-06-0002 試験では主な重篤な有害事象（発現割合5%以上）として「発熱」、「肺炎」が認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は全体として少なかった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、TCL-001 試験では「好中球減少症」、「血小板減少症」、「心房細動」等が認められたが、いずれの事象も2名（4.2%）以下であった。また、GPI-06-0002 試験では「血小板減少症」や「肺炎」等が認められたが、いずれの事象も3名（2.3%）以下であった。
- 有害事象の発現状況に年齢や性別による大きな差はなかった。
- その他、臨床検査値、バイタルサイン、心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上、再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、発現した有害事象の多くは治験薬の休薬又は減量、あるいは対症療法によって臨床的に管理可能であり、治験薬の投与中止に至った有害事象も少なかったことから、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。また、日本人と外国人との間で安全性プロファイルに大きな相違はなく、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

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、WHO分類（2008）では成熟T/NK細胞腫瘍に分類される（Swerdlow, 2008）。PTCLは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り、最も発症頻度の高いPTCL-NOSの5年生存率は32%で半数以上が3年以内に死亡し、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、ロミデプシンが対象とする再発又は難治性のPTCLでは一段と病勢が進行しており、再発後のOS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）。

このような予後不良の難治性疾患であるPTCLに対し、明確な標準的治療法は確立されておらず、初期治療としては多剤併用化学療法による治療実績が多い。しかし、その治療効果は十分ではなく概して奏効割合は低く、また、仮に奏効しても多くの場合短期間のうちに再発に至る。そして、再発又は難治性のPTCL患者に対しても治療ガイドラインで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。近年、本邦ではPTCLに対する新規単剤療法としてブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブが承認された。しかし、ブレンツキシマブ ベドチンの効能・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、その奏効割合の高さから再発又は難治性のCD30陽性のALCLに対する第一選択薬となりつつあるが、ALCLはPTCLのうち約10%で、適応患者が限定される。また、モガムリズマブの効能・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」であるが、PTCL患者でのCCR4陽性率は約4割とされており、適応患者が絞られる上、その反応性を考慮すると治療選択肢の一つとして位置付けられるにすぎない。したがって、いずれの薬剤も適応となる患者はPTCLの一部であり、不均一な疾患群である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。このような医療上の問題から、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。

上述したUnmet medical needsが存在する中、ロミデプシンは再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国内第1/2相TCL-001試験及び海外第2相GPI-06-0002試験で良好な有効性と忍容可能な安全性を示した。したがって、これまで得られた臨床試験成績に基づき、当該患者に対するロミデプシンのベネフィットとリスクを以下に示す。

6.1. ベネフィット

再発又は難治性のPTCL患者に対して、ロミデプシンは以下のベネフィットを有すると考える。

1. ロミデプシンは再発又は難治性のPTCL患者に対し、良好なPR以上の奏効及び完全奏効を示す。

国内TCL-001試験（第2相期）の結果、日本人の再発又は難治性のPTCL患者に対するPR以上の奏効割合〔95%信頼区間〕は42.5%〔27.180%～57.820%〕、CRとCRuを合わせた完全奏効割合〔95%信頼区間〕は25.0%〔11.581%～38.419%〕であった。

海外GPI-06-0002試験の結果、再発又は難治性のPTCL患者に対するPR以上の奏効割合〔正確95%信頼区間〕は26.2%〔18.8%～34.6%〕、完全奏効割合〔正確95%信頼区間〕は15.4%〔9.7%～22.8%〕であった。

国内及び海外臨床試験のいずれでも再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの良好な奏効反応が確認された。

2. 再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの治療効果は長期的に持続する。

国内 TCL-001 試験（第 2 相期）の結果、PR 以上の奏効を示した 17 名のうち病勢進行が認められたのは 7 名であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値 [95%信頼区間] は 337 日 [50 日～NE] であった。また、完全奏効を示した 10 名のうち病勢進行が認められたのは 1 名のみであり、Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった [95%信頼区間：78 日～NE]。

海外 GPI-06-0002 試験の結果、PR 以上の奏効を示した 34 名のうち病勢進行が認められたのは 8 名のみであり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった [95%信頼区間：353 日～NE]。また、完全奏効を示した 20 名でも病勢進行が認められたのは 2 名のみで、半数以上（11 名）の奏効持続期間が 1 年以上であり、Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった [95%信頼区間：500 日～NE]。

3. ロミデプシンはサブグループ解析でも良好な有効性を示した。

国内 TCL-001 試験（第 2 相期）での PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対するサブグループ解析の結果、評価患者数は少ないものの、年齢層別、性別、PTCL の主な病型別のいずれのサブグループでも、全体と類似した有効性が示された。また、モガムリズマブの治療歴がある患者 3 名中 1 名に PR が認められ、ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者 1 名中 1 名に CR が認められた。

海外 GPI-06-0002 試験での PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対するサブグループ解析の結果からも、年齢層別、性別、PTCL の病型別のいずれのサブグループでも全体と類似した有効性が示された。

6.2. リスク

再発又は難治性の PTCL 患者に対して、ロミデプシンは以下のリスクを有すると考える。

1. 再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシン投与時の主な有害事象は、血液学的事象、胃腸障害、感染症、無力症関連事象である。

国内 TCL-001 試験での主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「発熱」、「味覚異常」、「悪心」、「食欲減退」、「嘔吐」、「下痢」、「貧血」、「便秘」、「疲労」、「倦怠感」、「ヘモグロビン減少」、「低カリウム血症」、「低リン酸血症」であった。また、海外 GPI-06-0002 試験での主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「嘔吐」、「下痢」、「発熱」、「食欲減退」、「好中球減少症」、「便秘」、「貧血」、「味覚異常」であった。

このように、国内及び海外臨床試験では上述した血液学的事象、胃腸障害、感染症、無力症関連事象を中心とした有害事象が発現し、また、血液学的事象を中心としたグレード 3 以上の有害事象も認められた。しかし、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかったことから、発現した

事象の多くはロミデプシンの休薬又は減量、あるいは対症療法によって、臨床的に管理可能と考えられる。

2. ロミデプシンの投与経路は4時間点滴静注である。

ロミデプシンの用法は、4時間の点滴静注であることから、患者に対して注射に伴う苦痛や不便を伴う可能性がある。注射に関連した有害事象として、国内 TCL-001 試験では「注射部位反応」が 12.5% (6/48 名)、「注入部位血管外漏出」が 2.1% (1/48 名)、「注射部位漏出」が 2.1% (1/48 名)、「注射部位疼痛」が 2.1% (1/48 名) 認められ、海外 GPI-06-0002 試験では「注射部位反応」が 2.3% (3/131 名)、「注入部位血管外漏出」が 0.8% (1/131 名)、「注射部位疼痛」が 0.8% (1/131 名) 認められた。

6.3. 全般的結論

再発又は難治性の PTCL に対する標準治療は確立しておらず、治療選択肢は極めて限定されている。近年、本邦では PTCL に対する新規単剤療法としてブレンツキシマブ ベドチン及びモガムリズマブが承認されたが、いずれの薬剤も適応となる患者は PTCL の一部であり、不均一な疾患群である 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。

このような医療実態の中、国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験でロミデプシンを再発又は難治性の PTCL 患者に投与したとき、一定の PR 以上の奏効及び完全奏効が得られ、これらの治療効果は長期的に持続するとともに、PTCL の主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。また、安全性でも、発現した有害事象の多くはロミデプシンの休薬又は減量、あるいは対症療法によって臨床的に管理可能であり、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

以上、ロミデプシンのベネフィット／リスク比を総合的に判断すると、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者にとってロミデプシンは有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

7. 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）.

厚生労働省. 平成 26 年患者調査 閲覧第 96 表 総患者数, 傷病基本分類別.

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(16):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.

Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. Hematol Oncol 2008;26(1):8-20.

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: IARC; 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.