

た抗 IL-2 抗体（定量下限値：30.0 ng/mL）⁹⁾。

- ② 固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した抗 IL-2 抗体及びルテニウム標識した抗 DT フラグメント B 抗体（定量下限値：10.0 ng/mL）¹⁰⁾。

上記②の測定法では、検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2,933 及び 81 超の場合、本薬の測定に影響を及ぼすことが確認された。なお、上記①の測定法では、検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の測定に及ぼす影響は評価されていない。

6.1.1.2 抗 DD 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 DD 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：152 ng/mL）。

ヒト血清中の抗 DD 中和抗体の検出は、ヒト CTCL 由来 HH 細胞株及び本薬を用いた測定法により行われた（検出感度：9.60 µg/mL¹¹⁾）。

6.1.1.3 抗 IL-2 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 IL-2 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した IL-2 及びルテニウム標識した IL-2 を用いた ECL 法により行われた（検出感度：2.44～4.88 ng/mL）。

6.1.2 開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4 参照）。本申請で提出された国内第 I 相試験（101 試験）では製法 A の原薬、国内第 II 相試験（205 試験）では製法 B の原薬が使用された。

製法 A から申請製法に至るまでの間における原薬の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であることが確認されている（2.1.4 参照）。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：101 試験＜2011 年 6 月～2015 年 8 月＞）

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 13 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 6.84～13.68 µg/kg¹²⁾ を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

⁹⁾ 101 試験の血清検体が測定された。

¹⁰⁾ 205 試験及び 302 試験の血清検体が測定された。

¹¹⁾ 205 試験の血清検体は、検出感度 78.3 µg/mL の測定法で検出された。

¹²⁾ 6.84 及び 13.68 µg/kg の投与量について、試験計画時はそれぞれ 6 及び 12 µg/kg と設定されていたが、本薬のタンパク濃度測定法の変更に伴い、実際の投与量はそれぞれ 6.84 及び 13.68 µg/kg となった。なお、9 µg/kg 投与は当該濃度測定法の変更に実施されたため、実際の投与量に変更はない。

表 16 本薬の PK パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	サイクル	投与日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_t ($\text{ng}\cdot\text{min/mL}$)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
6.84	1	1	3	120 ± 16.5	$11,000\pm 1,530$	92.5 ± 14.8	0.398 ± 0.0241	58.4 ± 3.24
		5	3	87.9 ± 23.5	$8,190\pm 2,780$	$70.3, 135^{*1}$	—	—
	3	1	1	140	13,800	—	—	—
	5	1	1	106	9,800	77.7	—	—
9	1	1	5	164 ± 46.1	$16,400\pm 4,200$	$75.5\pm 21.0^{*2}$	$0.430\pm 0.169^{*2}$	$47.9\pm 12.5^{*2}$
		5	5	195 ± 40.7	$21,600\pm 3,460$	$83.8\pm 7.21^{*2}$	—	—
	3	1	1	154	20,100	—	—	—
	5	1	1	156	15,900	55.4	—	—
13.68	1	1	2	158, 204	14,000, 23,200	87.4^{*3}	0.393^{*3}	54.1^{*3}
		5	2	159, 241	18,900, 21,600	110^{*3}	—	—

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=2、*2 : n=4、*3 : n=1、— : 算出せず

6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 205 試験<2016 年 3 月~2019 年 4 月>)

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 37 例 (PK 解析対象は 37 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 日間として、本薬 9 $\mu\text{g/kg}$ を第 1~5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータ¹³⁾ は表 17 のとおりであった。本薬の累積係数¹⁴⁾ は 0.827 であった。

表 17 本薬の PK パラメータ

サイクル	投与日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_t ($\text{ng}\cdot\text{min/mL}$)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1	1	11	132 ± 43.1	$17,600\pm 8,040$	$96.0\pm 19.6^*$	$0.465\pm 0.250^*$	$57.4\pm 13.5^*$
3	1	1	142	15,800	116	—	—
5	1	1	140	16,500	69.2	0.421	44.1

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、* : n=10、— : 算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験 第Ⅰ相パート (CTD 5.3.3.2.2 : 302 試験<2013 年 5 月~2014 年 12 月>)

再発又は難治性の CTCL 患者 21 例 (PK 解析対象は 21 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 日間として、本薬 6~15 $\mu\text{g/kg}$ を第 1~5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータ¹³⁾ は表 18 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_t は概ね線形性を示した。

表 18 本薬の PK パラメータ

投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	サイクル	投与日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_t ($\text{ng}\cdot\text{min/mL}$)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
6	1	1	2	116, 153	14,200, 22,800	74.5, 109	0.23, 0.402	36.4, 43.2
	3	1	1	59.5	4,670	39.6	1.21	69.1
9	1	1	7	118 ± 70.8	$18,200\pm 13,100$	$106\pm 37.0^{*1}$	$0.491\pm 0.376^{*1}$	$60.3\pm 19.5^{*1}$
12	1	1	8	183 ± 65.3	$23,600\pm 12,900$	$95.2\pm 27.9^{*2}$	$0.552\pm 0.483^{*2}$	$61.0\pm 21.8^{*2}$
	5	1	1	105	6,730	20.5	1.80	53.3
15	1	1	2	289, 477	36,800, 42,700	71.5, 129	0.359^{*3}	37.0^{*3}

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=4、*2 : n=5、*3 : n=1

¹³⁾ 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の測定に影響を及ぼさないことが確認された抗体価 (それぞれ 2,933 及び 81, 6.1.1.1 参照) 以下であった患者のデータのみを PK パラメータの解析に使用した。

¹⁴⁾ 第 1 日目の AUC_{inf} に対する第 85 日目の AUC_{inf} の比。

6.2.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第Ⅰ相試験（101 試験）、国内第Ⅱ相試験（205 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（302 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_t ）と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.3.1 曝露量と有効性との関連

第 1 サイクル第 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_t と奏効との関連について検討された。奏効例及び非奏効例における本薬の① C_{max} 及び② AUC_t は、それぞれ① 149 ± 31.3 及び 144 ± 56.7 ng/mL、並びに② $19,200 \pm 6,450$ 及び $18,100 \pm 10,900$ ng·min/mL であり、両者間で明確な差異は認められなかった。

6.2.3.2 曝露量と安全性との関連

本薬の C_{max} 及び AUC_t と Grade 3 以上の有害事象の発現との関連について検討された。当該事象の発現例及び非発現例における本薬の① C_{max} 及び② AUC_t は、それぞれ① 158 ± 57.9 及び 108 ± 65.2 ng/mL、並びに② $19,600 \pm 9,580$ 及び $13,900 \pm 11,700$ ng·min/mL であり、非発現例と比較して発現例で高値を示す傾向が認められた。

6.2.4 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK 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。

- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチドに分解されることにより消失することから、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 国内第Ⅰ相試験（101 試験）、国内第Ⅱ相試験（205 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（302 試験）の第Ⅰ相パートにおいて、腎機能及び肝機能の程度別に本薬の曝露量を検討した結果は下記のとおりであったこと。
 - 肝機能が正常な患者（57 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者¹⁵⁾（9 例）における、投与量で補正した本薬の① C_{max} 及び② AUC_t （平均値±標準偏差）は、それぞれ① 16.1 ± 5.47 及び 17.1 ± 3.72 (ng/mL)/(mg/kg)、並びに② $2,020 \pm 1,020$ 及び $1,820 \pm 498$ (ng·min/mL)/(mg/kg)であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかった。
 - 腎機能が正常な患者（39 例）、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者¹⁶⁾（それぞれ 21、5 及び 1 例）における、投与量で補正した本薬の① C_{max} 及び② AUC_t （平均値±標準偏差）は、それぞれ① 16.0 ± 4.79 、 17.2 ± 5.59 、 16.6 ± 7.11 及び $7.57^{17)}$ (ng/mL)/(mg/kg)、並びに② $1,920 \pm 851$ 、 $2,140 \pm 1,040$ 、 $2,000 \pm 1,410$ 及び $1,110^{17)}$ (ng·min/mL)/(mg/kg)であり、腎機能の程度間で明確な差異は認められなかった。

¹⁵⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁶⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

¹⁷⁾ 個別値。

6.2.5 本薬の PK の国内外差

国内第Ⅱ相試験（205 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（302 試験、第Ⅰ相パート）において、本薬 9 µg/kg を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（6.2.1.2 及び 6.2.2.1 参照）等から、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

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の発現状況並びに当該抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の発現状況は、国内第Ⅰ相試験（101 試験）、国内第Ⅱ相試験（205 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（302 試験、第Ⅰ相パート）において検討された。101 試験、205 試験及び 302 試験（第Ⅰ相パート）で抗 DD 抗体が評価¹⁸⁾された患者において、本薬投与前では 54/71 例¹⁹⁾（76.1%）、本薬投与後では 50/62 例（80.6%）に抗 DD 抗体が検出された。このうち、本薬投与前の 2 例（2.8%）及び本薬投与後の 43 例（69.4%）で中和抗体が検出された。また、抗 IL-2 抗体が評価された患者において、本薬投与前では 3/71 例（4.2%）、本薬投与後では 42/62 例（67.7%）に抗 IL-2 抗体が検出された。

検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の濃度測定に影響を及ぼしたこと（6.1.1.1 参照）から、205 試験及び 302 試験（第Ⅰ相パート）において、本薬の濃度測定に影響を及ぼさない抗体価であった時点における血清中本薬濃度のデータを用いて、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について検討された。個体内の血清中本薬濃度のデータに基づき評価可能²⁰⁾であった患者では、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の発現前と比較して発現後で本薬の C_{max} が 61～64%低下²¹⁾する傾向が認められた一方で、本薬投与前を含めた複数サイクルにおいて抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体がいずれも陰性であった患者では、反復投与による C_{max} の低下率は最大 25%であった（表 19）。

以上より、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体は本薬の PK に影響を及ぼす可能性があると考える。

¹⁸⁾ 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が測定された時点における血清中本薬濃度は、ほとんどの検体で定量下限値未満であった。

¹⁹⁾ 本薬投与前に抗 DD 抗体が検出された原因について、幼少期におけるジフテリアトキソイド接種に起因したと考える旨を、申請者は説明している。

²⁰⁾ 第 1 サイクル第 1 日目投与前に抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が陰性であり、第 3 又は 5 サイクル第 1 日目投与前に抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が陽性となった患者。

²¹⁾ 第 3 及び 5 サイクルで減量された患者（被験者番号：10201001）を除く。

表19 抗DD抗体及び抗IL-2抗体の発現状況並びに血清中本薬濃度

表1 抗DD抗体及び抗IL-2抗体の発現状況並びに血清中薬濃度							
	試験名	被験者 番号	測定時点*1	抗 DD 抗体	抗 DD 中和抗体	抗 IL-2 抗体	C _{max} (ng/mL)
抗 DD 抗体 及び抗 IL-2 抗体 発現例	205	10061002	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	149
			第 3 サイクル第 1 日目	+	+	+	53.7
		10201001*2	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	161
			第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	66.9
			第 5 サイクル第 1 日目	+	—	+	36.8
	302	10051002	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	153
			第 3 サイクル第 1 日目	+	—	+	59.5
抗 DD 抗体 及び抗 IL-2 抗体 非発現例	205	10031002	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	152
			第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	114
		10031003	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	162
			第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	132
			第 5 サイクル第 1 日目	—	—	—	127
		10041001	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	143
			第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	142
			第 5 サイクル第 1 日目	—	—	—	140

＋：陽性、－：陰性、*1：抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体は各サイクルの第 1 日目投与前に、C_{max} は各サイクルの第 1 日目に測定、*2：第 1 サイクルは 9 µg/kg、第 3 及び 5 サイクルは 6 µg/kg が投与された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料からは、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に影響を及ぼすことが示唆されているものの、下記の点等を考慮すると、現時点で当該影響について明確に結論付けることは困難であると考え。したがって、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、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判断した。なお、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.4 で議論する。

- 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について検討するための臨床試験成績は限られていること。
- 臨床試験で用いられた本薬の測定法では、検体中に共存する抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の濃度測定に影響を及ぼした可能性があること（6.1.1.1 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す国内第 I 相試験 1 試験及び国内第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 20 に示す海外第 I / III 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 3 試験が提出された。なお、上記の参考資料のうち、海外臨床試験 3 試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）では、本薬の米国の既承認製剤（ONTAK）²²⁾ が用いられた。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	101	I	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者	13	1 サイクルを 21 日間として、本薬 6.84、9 又は 13.68 µg/kg を第 1～5 日目に静脈内投与（最大 8 サイクル）	安全性 PK
		205	II	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者	37	1 サイクルを 21 日間として、本薬 9 µg/kg を第 1～5 日目に静脈内投与（最大 8 サイクル）	有効性 安全性 PK
参考	海外	302	I / III ^{*1}	再発又は難治性の CTCL 患者	第 I 相パート : 21	第 I 相パート : 1 サイクルを 21 日間として、本薬 6、9、12 又は 15 µg/kg を第 1～5 日目に静脈内投与	安全性 PK
		04-10 ^{*2}	III	再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者	71 ①35 ②36	1 サイクルを 21 日間として、本薬①9 又は②18 µg/kg を第 1～5 日目に静脈内投与（最大 11 サイクル）	有効性 安全性
		L4389-11 ^{*2}	III	再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者	144 ①45 ②55 ③44	1 サイクルを 21 日間として、本薬①9 若しくは②18 µg/kg 又は③プラセボを第 1～5 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		L4389-14 ^{*2}	III	再発又は難治性の CTCL 患者	92	1 サイクルを 21 日間として、本薬 18 µg/kg を第 1～5 日目に静脈内投与	有効性 安全性

*1：第 III 相パートは実施中のため、第 I 相パートの試験成績のみ提出された、*2：米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された臨床試験

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

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：101 試験＜2011 年 6 月～2015 年 8 月＞）

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者（目標症例数：最大 24 例）を対象に、本薬の安全性、PK 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 5 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 6.84、9 又は 13.68 µg/kg¹²⁾ を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与を最大 8 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 13 例全例（6.84 µg/kg 群 3 例、9 µg/kg 群 7 例及び 13.68 µg/kg 群 3 例）²³⁾ に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、Grade 3 以上の肝酵素異常により第 1 サイクルの 5 日目の投与が行われなかった 9 µg/kg 群 1 例を除く 12 例が DLT の評価対象とされた。

²²⁾ 本薬の米国承認時の製剤であり、本申請製剤と有効成分は同一であるものの、本薬の生物活性、純度等が異なっている（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

²³⁾ PTCL 10 例（6 µg/kg 群 3 例、9 µg/kg 群 5 例及び 12 µg/kg 群 2 例）、CTCL 3 例（9 µg/kg 群 2 例、12 µg/kg 群 1 例）。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクル (21 日間) において、DLT は 5/12 例に認められ、内訳は 9 µg/kg 群 2/6 例 (Grade 3 の食欲減退及び疲労各 1 例)、13.68 µg/kg 群 3/3 例 (Grade 3 の低ナトリウム血症/Grade 3 の低アルブミン血症/Grade 3 の ALT 増加/Grade 3 の疲労/Grade 3 の発疹、Grade 4 のリンパ球数減少/Grade 4 の低ナトリウム血症/Grade 3 の ALT 増加/Grade 3 の低カリウム血症、Grade 3 のリパーゼ増加各 1 例) であった。以上の結果を踏まえ、効果安全評価委員会の評価に基づき、本薬の MTD は 9 µg/kg とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/13 例 (7.7%) (13.68 µg/kg 群 1 例) に認められ、死因は呼吸不全/肝不全であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 205 試験<2016 年 3 月～2019 年 4 月>)

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者²⁴⁾ (目標症例数 : 35 例、うち、CTCL 6 例以上) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 9 µg/kg を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与を最大 8 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 37 例のうち、中央判定で病理組織学的に PTCL 又は CTCL と診断された 36 例²⁵⁾ が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 37 例全例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、改変版抗腫瘍効果判定基準 (表 21) に基づく中央判定による奏効率と設定され、当該奏効率は PTCL と CTCL を合わせて評価することとされた。

表 21 改変版抗腫瘍効果判定基準*

総合効果	節性/節外性 標的病変	節性/節外性 非標的病変	肝腫大/脾腫	骨髄浸潤	皮膚病変	末梢血病変	新病変
CR	正常又は消失	正常又は消失	正常又は消失	陰性	正常又は消失	異常リンパ球 5%以下	なし
PR	正常又は消失 又は 50%以上 縮小	正常又は消失又 は非増大	正常又は消失 又は非増悪	問わない (未検可)	50%以上の消失 かつ腫瘍の新生 なし	50%を超えて減少	なし
SD	CR、PR、PD 又は NE のいずれにも判定されない場合						
PD	50%以上増大	増大	増悪	出現又は陰 性化後の陽 性化	①ベースライン 時と比較して 25%以上の悪 化、②腫瘍の新 生あり、又は③ 効果の消失	①異常リンパ球が 5% 以下から 1,000 /µL に 増加、又は②異常リン パ球がベースライン若 しくは③最良効果時か ら 50%を超える増加で かつ 5,000 /µL 以上	あり
NE	いずれかの項目が評価不能または未実施で総合効果が判定できない場合						

* : 節性及び節外病変、肝腫大、脾腫及び骨髄浸潤に対して Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく基準、並びに皮膚病変及び末梢血病変に対して Global Response Score (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607) の基準が用いられた

²⁴⁾ 全身化学療法による治療歴を有する再発又は難治性の PTCL 及び CTCL とされた。なお、PTCL のうち、CD30 陽性の ALCL については、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療歴を有する又は不適応と判断された患者が対象とされた。

²⁵⁾ 有効性の解析対象から除外された 1 例について、治験担当医師による判定では PTCL-NOS と診断され、試験へ組み入れられたものの、中央判定では ENKL と診断されたため、有効性の解析対象から除外された。なお、当該患者は、第 2 サイクルにおいて、治験担当医師により PD と判断され治験中止となったが、中央判定による最良総合効果は SD と判断された。

有効性について、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく中央判定による奏効率²⁶⁾は表 22 のとおりであった。

表 22 最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）	
最良総合効果	例数 (%)
	36 例
CR	1 (2.8)
PR	12 (33.3)
SD	12 (33.3)
PD	8 (22.2)
NE	3 (8.3)
奏効 (CR 又は PR)	13
(奏効率 [95%CI] * (%))	(36.1 [20.8, 53.8])

* : 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、再発²⁷⁾ の患者の奏効率は 40.0% (6/15 例)、難治性²⁸⁾ の患者の奏効率は 35.0% (7/20 例) であった²⁹⁾。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/37 例 (2.7%) (CTCL 集団 1 例) に認められ、死因は横紋筋融解症であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I / III 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : 302 試験 第 I 相パート<2013 年 5 月～2013 年 12 月>)

再発又は難治性の CTCL 患者 (目標症例数 : 第 I 相パート 20 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 21 例全例 (6 µg/kg 群 2 例、9 µg/kg 群 8 例、12 µg/kg 群 9 例及び 15 µg/kg 群 2 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は、1/21 例 (4.8%) (12 µg/kg 群 1 例) に認められ、死因は出血性十二指腸潰瘍であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.2 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.4.1 : 04-10 試験<1999 年 1 月～1999 年 12 月>)

再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者 (目標症例数 : 64 例) を対象に、本薬³⁰⁾ の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 20 施設で実施された。

本試験に登録された 72 例のうち、本薬が投与された 71 例 (9 µg/kg 群 35 例、18 µg/kg 群 36 例) が安全性の解析対象とされた。

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、3/71 例 (4.2%) (18 µg/kg 群 3 例) に認められ、死因は、心筋梗塞 2 例及び急性腎不全 1 例であり、心筋梗塞及び急性腎不全各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

²⁶⁾ 205 試験の対象となる患者は極めて少なく、二次治療以降の標準療法及び生存期間を延長する治療法は確立していないことから、臨床的に意義のある閾値として、閾値奏効率は 5% と設定された。

²⁷⁾ 直近の全身化学療法に対して CR 又は PR であった患者。

²⁸⁾ 直近の全身化学療法に対して SD 又は PD であった患者。

²⁹⁾ CTCL の 1 例では、直近の全身化学療法の最良総合効果が不明であったため、集計から除外された。

³⁰⁾ 米国の既承認製剤 (ONTAK)。

7.2.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4.2 : L4389-11 試験<1995 年 5 月～2006 年 9 月>)

再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者 (目標症例数 : 195 例) を対象に、本薬³⁰⁾の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 42 施設で実施された。

本試験に登録された 144 例のうち、100 例³¹⁾ (9 µg/kg 群 45 例、18 µg/kg 群 55 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は 1/100 例 (1.0%) (18 µg/kg 群 1 例) に認められ、死因は両側基底肺炎であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4.3 : L4389-14 試験<1995 年 9 月～2006 年 10 月>)

再発又は難治性の CTCL 患者³²⁾ (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬³⁰⁾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 35 施設で実施された。

本試験に登録された 95 例のうち、本薬が投与された 92 例が安全性の解析対象とされた。

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

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 及び CTCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (205 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 及び CTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

205 試験において、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (5.0%) を上回った (7.1.1.2 参照)。

また、PTCL 集団及び CTCL 集団別での奏効率は表 23 のとおりであり、また、CD25 陽性集団及び陰性集団別³³⁾での奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 41.7 [22.1, 63.4] (10/24 例) 及び 25.0 [5.5, 57.2] (3/12 例) であった。

³¹⁾ 登録された 144 例のうち、44 例はプラセボ群。

³²⁾ 次の①～③の患者が対象とされた (①L4389-11 試験において、本薬又はプラセボによる 8 サイクルの投与終了時に SD であった患者、若しくはプラセボ投与期間中に PD となった患者、②CD25 陰性の CTCL 患者、③04-10 試験、L4389-11 試験等で本薬投与による奏効が得られた後に再発した患者)。

³³⁾ CD25 陽性細胞発現率 20%以上を陽性、20%未満を陰性とした。

表 23 最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）

最良総合効果	例数 (%)	
	PTCL 集団 17 例	CTCL 集団 19 例
CR	1 (5.9)	0
PR	6 (35.3)	6 (31.6)
SD	2 (11.8)	10 (52.6)
PD	7 (41.2)	1 (5.3)
NE	1 (5.9)	2 (10.5)
奏効 (CR 又は PR)	7	6
(奏効率 [95%CI] * (%))	(41.2 [18.4, 67.1])	(31.6 [12.6, 56.6])

*：二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、節性/節外性標的病変（ベースライン時に評価病変がある症例のみ）及び皮膚病変（mSWAT スコア）の最大変化率は図 2 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、全体、PTCL 集団及び CTCL 集団でそれぞれ 4.76 [1.71, NA]、3.09 [0.92, 4.76] 及び 4.83 [2.66, NA] であった³⁴⁾。

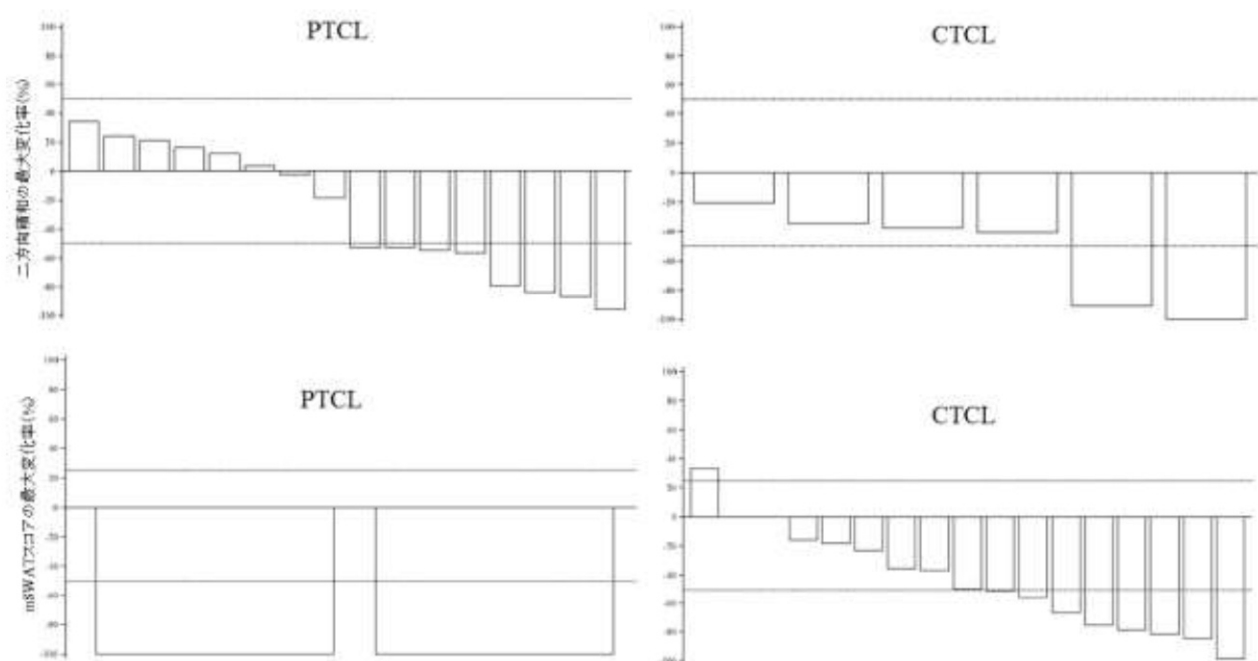


図 2 節性/節外性標的病変（二方向積和）の最大変化率（上図、Revised RC、中央判定）
及び皮膚病変（mSWAT スコア）の最大変化率（下図、Global Response Score、治験責任医師判定）
（205 試験、有効性の解析対象）

また、米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された、プラセボ対照二重盲検無作為化比較海外第Ⅲ相試験（L4389-11 試験）において、主要評価項目である中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は、本薬 9 µg/kg 群 37.8 [23.8, 53.5]（17/45 例）、本薬 18 µg/kg 群 49.1 [35.4, 62.9]（27/55 例）、プラセボ群 15.9 [6.6, 30.1]（7/44 例）であり、プラセボ群に対する本薬 9 及び 18 µg/kg 群の優越性が示された。

³⁴⁾ 奏効期間の範囲は、全体、PTCL 集団及び CTCL 集団でそれぞれ 0～5.4、0.4～4.8 及び 0～5.4 カ月であった。

申請者は、205 試験において主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく奏効率について、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える。また、CTCL は、疾患に伴う疼痛、そう痒感、睡眠障害等の随伴症状等により QOL が著しく低下し (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607)、特に再発又は難治性の場合には奏効期間が短期間であることが報告されている (J Clin Oncol 2000; 18: 2603-6)。再発又は難治性の CTCL 患者において、OS の延長を示した標準的な治療は確立していないことから、当該患者において奏効が得られ、症状や病変が改善することには臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、眼障害、心臓障害及び皮膚障害であり、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べきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理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。ただし、本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した (7.R.7 参照)。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、205 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。

205 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (205 試験)

	例数 (%)		
	全体 ³⁵⁾ 37 例	PTCL 集団 17 例	CTCL 集団 19 例
全有害事象	37 (100)	17 (100)	19 (100)
Grade 3 以上の有害事象	35 (94.6)	17 (100)	17 (89.5)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)	0	1 (5.3)
重篤な有害事象	17 (45.9)	9 (52.9)	8 (42.1)
投与中止に至った有害事象	9 (24.3)	5 (29.4)	4 (21.1)
休薬に至った有害事象	4 (10.8)	1 (5.9)	3 (15.8)
減量に至った有害事象	3 (8.1)	1 (5.9)	2 (10.5)

³⁵⁾ 205 試験に組み入れられた ENKL 1 例は、その他のリンパ腫として集計されたため全体の集計には含まれているが、PTCL 集団及び CTCL 集団の集計には含まれていない (ENKL 患者に認められた有害事象は、7.3.2 参照)。

205 試験において、全体、PTCL 又は CTCL いずれかの集団で発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象 (205 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 ³⁵⁾ 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	37 (100)	35 (94.6)	17 (100)	17 (100)	19 (100)	17 (89.5)
血液及びリンパ系障害						
リンパ球減少症	26 (70.3)	21 (56.8)	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)
血小板減少症	13 (35.1)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)
白血球増加症	4 (10.8)	0	0	0	4 (21.1)	0
白血球減少症	4 (10.8)	1 (2.7)	4 (23.5)	1 (5.9)	0	0
胃腸障害						
便秘	14 (37.8)	0	4 (23.5)	0	10 (52.6)	0
悪心	11 (29.7)	0	5 (29.4)	0	6 (31.6)	0
嘔吐	7 (18.9)	0	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	19 (51.4)	0	11 (64.7)	0	7 (36.8)	0
倦怠感	12 (32.4)	0	4 (23.5)	0	8 (42.1)	0
末梢性浮腫	8 (21.6)	0	5 (29.4)	0	3 (15.8)	0
臨床検査						
AST 増加	33 (89.2)	16 (43.2)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)
ALT 増加	32 (86.5)	21 (56.8)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	11 (57.9)
GGT 増加	17 (45.9)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)
リパーゼ増加	10 (27.0)	7 (18.9)	6 (35.3)	4 (23.5)	4 (21.1)	3 (15.8)
体重増加	7 (18.9)	0	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0
代謝及び栄養障害						
低アルブミン血症	26 (70.3)	2 (5.4)	12 (70.6)	1 (5.9)	14 (73.7)	1 (5.3)
食欲減退	11 (29.7)	2 (5.4)	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (26.3)	1 (5.3)
高トリグリセリド血症	10 (27.0)	5 (13.5)	5 (29.4)	2 (11.8)	5 (26.3)	3 (15.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
筋肉痛	4 (10.8)	0	0	0	4 (21.1)	0
精神障害						
不眠症	7 (18.9)	0	3 (17.6)	0	4 (21.1)	0
血管障害						
CLS	5 (13.5)	4 (10.8)	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)
高血圧	5 (13.5)	1 (2.7)	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (21.1)	0

205 試験において、重篤な有害事象は、AST 増加及び ALT 増加各 5 例 (13.5%)、CLS 4 例 (10.8%)、発熱 3 例 (8.1%)、リンパ球減少症 2 例 (5.4%)、血小板減少症、CMV 性脈絡網膜炎、腫瘍熱、意識変容状態、末梢性感覚ニューロパチー、喉頭出血、薬疹、リンパ節症、肝機能異常、带状疱疹、肺炎、横紋筋融解症及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (2.7%) であった。このうち、AST 増加及び ALT 増加各 5 例、CLS 4 例、発熱及びリンパ球減少症各 2 例、血小板減少症、CMV 性脈絡網膜炎、意識変容状態、末梢性感覚ニューロパチー、薬疹、肝機能異常、肺炎及び横紋筋融解症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症、疲労、CMV 性脈絡網膜炎、アミラーゼ増加、意識変容状態、末梢性感覚ニューロパチー、喉頭出血、疲労、肺炎、リパーゼ増加及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (2.7%) であった。このうち、血小板減少症、疲労、CMV 性脈絡網膜炎、アミラーゼ増加、意識変容状態及び末梢性感覚ニューロパチー、疲労、肺炎及びリパーゼ増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った有害事象は、洞性徐脈、上室性期外収縮、心電図 QT 延

長、リパーゼ増加、低アルブミン血症及びCLS 各 1 例 (2.7%) であった。本薬の減量に至った有害事象は、ALT 増加 2 例 (5.4%)、AST 増加及び全身性剥脱性皮膚炎各 1 例 (2.7%) であった。

CTCL 集団と比較して、PTCL 集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、リンパ球減少症 (PTCL 集団: 14 例 (82.4%)、CTCL 集団: 11 例 (57.9%)、以下、同順)、発熱 (11 例 (64.7%)、7 例 (36.8%))、血小板減少症 (9 例 (52.9%)、3 例 (15.8%)) 及び白血球減少症 (4 例 (23.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 (12 例 (70.6%)、8 例 (42.1%))、AST 増加 (10 例 (58.8%)、6 例 (31.6%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、AST 増加 (4 例 (23.5%)、1 例 (5.3%))、ALT 増加 (4 例 (23.5%)、1 例 (5.3%)) 及び発熱 (3 例 (17.6%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

PTCL 集団と比較して、CTCL 集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、白血球増加症 (PTCL 集団: 0 例、CTCL 集団: 4 例 (21.1%)、以下、同順)、便秘 (4 例 (23.5%)、10 例 (52.6%))、筋肉痛 (0 例、4 例 (21.1%)) 及び CLS (0 例、5 例 (26.3%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、CLS (0 例、4 例 (21.1%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、CLS (0 例、4 例 (21.1%)) 及びリンパ球減少症 (0 例、2 例 (10.5%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、米国の既承認製剤 (ONTAK) の海外臨床試験における安全性の概要は、7.3.4～7.3.6 項のとおりであった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

205 試験及び米国の既承認製剤 (ONTAK) が投与された海外臨床試験において発現率が高かった有害事象に加えて、205 試験において認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。なお、PTCL と CTCL との間での安全性プロファイルの差異については、検討された例数が限られており明確に結論付けることは困難であることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、205 試験における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象、及び米国の既承認製剤 (ONTAK) の添付文書で注意喚起されている事象に着目して検討を行い、101 試験及び 302 試験³⁶⁾ における発現状況についても確認することとした。また、本薬の投与経験は極めて限られていることから、発現頻度が少ない事象に関しては、米国の既承認製剤 (ONTAK) が投与された海外臨床試験 (04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験) における、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象についても確認することとした。

³⁶⁾ 101 試験では、6 µg/kg 群 3 例、9 µg/kg 群 7 例及び 12 µg/kg 群 3 例、302 試験の第 I 相パートでは、6 µg/kg 群 2 例、9 µg/kg 群 8 例、12 µg/kg 群 9 例及び 15 µg/kg 群 2 例が組み入れられ、各試験の 6 µg/kg 群と 9 µg/kg 群について検討した。

7.R.3.2 CLS

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

CLS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「毛細血管漏出症候群」を集計した。

205 試験において、全 Grade の CLS は 5 例 (13.5%、CTCL 集団)、Grade 3 以上の CLS は 4 例 (10.8%、CTCL 集団) に認められた。重篤な CLS は 4 例 (10.8%、CTCL 集団) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った CLS は 1 例 (2.7%、CTCL 集団) に認められた。死亡に至った CLS、並びに本薬の投与中止及び減量に至った CLS は認められなかった。

101 試験において、Grade 3 以上の CLS は、9 µg/kg 群で 1 例 (14.3%) に認められた。死亡に至った CLS 及び重篤な CLS は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の CLS、死亡に至った CLS 及び重篤な CLS は認められなかった。

上記の臨床試験において、本薬投与により CLS が認められた患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 臨床試験において CLS を発現した患者一覧

試験名	対象疾患	年齢	性別	Grade	重篤性	発現時の本薬の用量	発現日 持続期間	本薬との 因果関係	本薬の 投与変更	転帰
101	PTCL	75	男	3	非重篤	9 µg/kg	第 12 日目 11 日間	あり	なし	回復
				2	非重篤	9 µg/kg	第 30 日目 31 日間	あり	なし	回復
		52	男	2	非重篤	9 µg/kg	第 29 日目 5 日間	あり	なし	回復
				2	重篤	9 µg/kg	第 49 日目 9 日間	あり	なし	回復
205	CTCL	67	女	3	重篤	9 µg/kg	第 8 日目 22 日間	あり	なし	回復
		64	男	2	非重篤	9 µg/kg	第 9 日目 7 日間	あり	なし	未回復
				3	重篤	9 µg/kg	第 15 日目 不明	あり	なし	軽快
		58	男	2	非重篤	9 µg/kg	第 4 日目 2 日間	あり	なし	未回復
				3	非重篤	9 µg/kg	第 5 日目 15 日間	あり	投与中断	回復
		39	女	3	重篤	9 µg/kg	第 6 日目 不明	あり	なし	未回復

また、申請者は、CLS に対する対策について、以下のように説明している。

205 試験では、本薬の投与前後に生理食塩液 250～500 mL (又は治験担当医師が適切と判断した輸液製剤) による輸液を行うこととされ、本薬の投与開始前及び投与期間中³⁷⁾に定期的に血清アルブミン値、血圧、体重等の確認を行うこととされた。当該内容を踏まえ、本薬の投与に際しては、当該対応を行うとともに、血清アルブミンにかかる休薬及び次サイクル開始基準を設定し、適切に本薬投与が行われるように添付文書等で注意喚起を行うこととした。

³⁷⁾ 血清アルブミン及び体重は、第 1 サイクルの第 1～5 日目投与開始前、第 6、8 及び 15 日目に、第 2 サイクル以降の第 1 日目投与開始前、第 8 及び 15 日目 (必要に応じて第 2～5 日目投与前に実施) に測定することとされた。また、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) は、第 1 サイクルの第 1～5 日目投与開始前、第 6、8 及び 15 日目に、第 2 サイクル以降の第 1～5 日目投与開始前、第 8 及び 15 日目に測定することとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤かつ Grade 3 以上の CLS が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には CLS の発現に注意が必要である。また、本薬投与に際しては、臨床試験における設定に基づき、CLS の発現の軽減を目的とした本薬投与前後の輸液投与を考慮するとともに、CLS の発現時には速やかに適切な対応がなされるよう、臨床試験における CLS の発現状況、本薬投与前及び投与期間中の各種検査、輸液投与等の CLS の対策について、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、本薬投与により CLS を発症した患者の発症時期等の詳細については、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

7.R.3.3 infusion reaction

①発現状況及び発現時期について：

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

infusion reaction に関連する有害事象として、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「悪寒」、「発熱」、「悪心」、「疲労」、「倦怠感」、「ほてり」、「関節痛」、「浮動性めまい」及び「注射部位紅斑」を集計した。

205 試験における infusion reaction の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 発現率が 10%以上の infusion reaction の発現状況（205 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 ³⁵⁾ 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	19 (51.4)	2 (5.4)	7 (41.2)	0	11 (57.9)	2 (10.5)
倦怠感	8 (21.6)	0	3 (17.6)	0	5 (26.3)	0
発熱	8 (21.6)	0	3 (17.6)	0	4 (21.1)	0
悪心	5 (13.5)	0	3 (17.6)	0	2 (10.5)	0
全身性浮腫	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)
関節痛	2 (5.4)	0	1 (5.9)	0	1 (5.3)	0
浮動性めまい	2 (5.4)	0	0	0	2 (10.5)	0
疲労	2 (5.4)	0	2 (11.8)	0	0	0
ほてり	2 (5.4)	0	0	0	2 (10.5)	0

205 試験において、本薬の投与中止に至った infusion reaction は 1 例（2.7%、PTCL 集団：疲労）に認められた。死亡に至った infusion reaction、重篤な infusion reaction、並びに本薬の休薬及び減量に至った infusion reaction は認められなかった。

101 試験及び 302 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction、死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）における infusion reaction の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction は、9 µg/kg 群で 15 例（42.9%、5 例以上に認められた事象は、悪寒及び疲労各 6 例）、18 µg/kg 群で 24 例（66.7%、5 例以上に認められた事象は、発熱 11 例、悪心 8 例、疲労 7 例、悪寒 6 例、呼吸困難 5 例（重複あり））に認められた。重篤な infusion reaction は、9 µg/kg 群で 3 例（8.6%、発熱 2 例、低血圧 1 例）、18 µg/kg 群で 6 例（16.7%、

発熱 3 例、低血圧 2 例、呼吸困難及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

- L4389-11 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction は、9 $\mu\text{g/kg}$ 群で 17 例（37.8%、5 例以上に認められた事象は、悪寒 6 例、発熱 5 例）、18 $\mu\text{g/kg}$ 群で 23 例（41.8%、5 例以上に認められた事象は、悪心及び疲労各 8 例）に認められた。重篤な infusion reaction は、9 $\mu\text{g/kg}$ 群で 3 例（6.7%、血圧低下、全身性剥脱性皮膚炎及び発熱各 1 例）、18 $\mu\text{g/kg}$ 群で 5 例（9.1%、低血圧 2 例、疲労、発疹及びそう痒性皮疹各 1 例）に認められ、うち、9 $\mu\text{g/kg}$ 群の血圧低下、全身性剥脱性皮膚炎及び発熱各 1 例、18 $\mu\text{g/kg}$ 群の疲労、そう痒性皮疹及び低血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。
- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction は 30 例（32.6%、5 例以上に認められた事象は、悪心 8 例、疲労 6 例、呼吸困難 5 例）に認められた。重篤な infusion reaction は 17 例（18.5%、2 例以上に認められた有害事象は、発熱 6 例、悪心 5 例、過敏症 3 例、浮動性めまい及び呼吸困難各 2 例（重複あり））に認められ、発熱 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

また、205 試験における投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 投与時期別の infusion reaction の発現状況（205 試験）

投与時期 (サイクル数)	症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	37	14 (37.8)	2 (5.4)	14 (37.8)
2	26	8 (30.8)	0	4 (15.4)
3	21	7 (33.3)	0	1 (4.8)
4	19	3 (15.8)	0	0
5	15	3 (20.0)	0	0
6	9	3 (33.3)	0	0
7	8	3 (37.5)	0	0
8	7	2 (28.6)	0	0

②前投与について：

申請者は、205 試験における本薬投与時の前投与について、以下のように説明している。

205 試験において、本薬投与の 120 分以内（経口投与の場合は 30～60 分以内）に、（i）副腎皮質ホルモン剤（DEX）4～8 mg の静脈内投与、（ii）解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン）500 mg の経口投与、（iii）抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン 20 mg、d-クロルフェニラミン 5 mg 又はクロルフェニラミン 10 mg）の静脈内投与を実施する旨を設定した。なお、米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）では、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与は設定されていたものの、副腎皮質ホルモン剤の前投与は設定されていなかった。

上記の設定により 205 試験が実施され、本薬の忍容性が示されたことから、当該試験における前投与について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する（7.R.6 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において高頻度で infusion reaction が発現したこと等を考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。

infusion reaction は初回投与時に最も多く認められているが、複数サイクル投与後に infusion reaction が初めて発現した患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められていることを考慮すると、当該状況も含め、臨床試験における infusion reaction の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、205 試験で設定された、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.4 横紋筋融解症

申請者は、本薬投与による横紋筋融解症の発現状況について、以下のように説明している。

横紋筋融解症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」及び「筋酵素上昇」を集計した。

205 試験において、全 Grade の横紋筋融解症は 4 例（10.8%、PTCL 集団：血中 CPK 増加 1 例、CTCL 集団：横紋筋融解症 2 例、血中 CPK 増加 1 例）、Grade 3 以上の横紋筋融解症は 1 例（2.7%、CTCL 集団：横紋筋融解症）に認められた。死亡に至った横紋筋融解症は 1 例（2.7%、CTCL 集団：横紋筋融解症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な横紋筋融解症は 1 例（2.7%、CTCL 集団：横紋筋融解症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止、休薬及び減量に至った横紋筋融解症は認められなかった。

101 試験及び 302 試験において、Grade 3 以上の横紋筋融解症、死亡に至った横紋筋融解症及び重篤な横紋筋融解症は認められなかった。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）及び製造販売後の情報に基づく横紋筋融解症の発現状況は、以下のとおりであった。

- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の横紋筋融解症は 2 例（2.2%、横紋筋融解症及びミオパチー各 1 例）に認められた。重篤な横紋筋融解症は 2 例（2.2%、横紋筋融解症及びミオパチー各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った横紋筋融解症は認められなかった。
- 04-10 試験及び L4389-11 試験において、Grade 3 以上の横紋筋融解症、死亡に至った横紋筋融解症及び重篤な横紋筋融解症は認められなかった。
- 米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において、死亡に至った横紋筋融解症は 2 例（横紋筋融解症 2 例）報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な横紋筋融解症は 2 例（横紋筋融解症 2 例）報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

また、申請者は、横紋筋融解症を発現した症例について、以下のように説明している。

205 試験で死亡に至った横紋筋融解症 1 例³⁸⁾、米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（L4389-14 試験）における重篤な横紋筋融解症 2 例、及び米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後の横紋筋融解症

³⁸⁾ 39 歳、女性、MF 患者。本薬 9 µg/kg を第 1 サイクルの第 1～5 日目に投与し、第 6 日目に本薬による肺炎及び CLS（いずれも Grade 3）が認められた。第 9 日目より大腿部疼痛、血中 CK 上昇、血尿が認められ、横紋筋融解症が疑われた。第 10 日目に、血中 CK 高値が持続し、ミオグロビン尿が認められ、横紋筋融解症と診断され、第 11 日目に死亡に至った。

2例³⁹⁾は、いずれも横紋筋融解症の発現前にCLS又はその関連症状（低アルブミン血症、低血圧又は浮腫）が発現していた。CLSと横紋筋融解症との関連性は明確ではないものの、特発性全身性CLS患者において、36%に横紋筋融解症が認められた旨が報告されている（Mayo Clin Proc 2010; 85: 905-12）。

以上を踏まえ、CLS発現後に横紋筋融解症を発現して死亡に至った患者が認められた旨について、添付文書等を用いて注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない死亡に至った横紋筋融解症が認められたこと、米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外臨床試験において重篤な横紋筋融解症が認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には横紋筋融解症の発現に注意が必要である。

また、国内外で死亡に至った横紋筋融解症が発現した患者において、横紋筋融解症の発現前にCLSが認められた。CLSと横紋筋融解症との関連について明確に結論付けることは困難であるものの、本薬投与時にCLSが認められた場合には横紋筋融解症の発現にも注意が必要である。

以上より、臨床試験における横紋筋融解症の発現状況及び臨床経過について医療現場に情報提供するとともに、定期的に採血等を実施し、異常が認められた際には本薬の投与中止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.3.5 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の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当するPTのうち、PT「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性感染」を除外して集計した。

205試験における骨髄抑制の発現状況は、表29のとおりであった。

表 29 骨髄抑制の発現状況（205試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 ³⁵⁾ 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	29 (78.4)	23 (62.2)	16 (94.1)	13 (76.5)	12 (63.2)	9 (47.4)
リンパ球減少症	26 (70.3)	21 (56.8)	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)
血小板減少症	13 (35.1)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)
貧血	5 (13.5)	2 (5.4)	3 (17.6)	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (5.3)
白血球減少症	4 (10.8)	1 (2.7)	4 (23.5)	1 (5.9)	0	0
好中球減少症	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0

205試験において、重篤な骨髄抑制は3例（8.1%、PTCL集団：血小板減少症1例、CTCL集団：リンパ球減少症2例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った骨髄抑制は1例（2.7%、PTCL集団：血小板減少症1例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制、並びに本薬の休薬及び減量に至った骨髄抑制は認められなかった。

³⁹⁾ ①47歳、女性、PTCL患者。第1及び2日目に本薬、第3日目にCHOPを施行。治療後より、筋肉痛、筋疲労、筋力低下が出現。第8日目に入院し、浮腫が認められた。第11日目に死亡に至った。病理解剖で後腹膜部の筋肉に横紋筋融解が認められた。②53歳、男性、CTCL患者。詳細は不明であるが、本薬を3日間連続で投与した後の4回目の投与時に、めまいと一過性の失神があり、入院。入院2日目に重度の筋肉痛、チアノーゼ、呼吸不全及びCLSを認めた。入院3日目にCKの上昇を認め、横紋筋融解症と診断され、入院4日目に死亡に至った。

101 試験において、Grade 3 以上の骨髄抑制は、6.84 $\mu\text{g/kg}$ 群で 3 例（100%、リンパ球数減少 3 例）、9 $\mu\text{g/kg}$ 群で 3 例（42.9%、リンパ球数減少 2 例、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の骨髄抑制、死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制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。

国内臨床試験において本薬との因果関係が否定されていない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。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.3.6 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 の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

205 試験において、複数例に認められた感染症の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 複数例に認められた感染症の発現状況（205 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 ³⁵⁾ 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	18 (48.6)	6 (16.2)	9 (52.9)	4 (23.5)	9 (47.4)	2 (10.5)
肺炎	2 (5.4)	2 (5.4)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.3)	1 (5.3)
肺感染	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0
口角口唇炎	2 (5.4)	0	1 (5.9)	0	1 (5.3)	0

205 試験において、重篤な感染症は 3 例（8.1%、PTCL 集団：CMV 性脈絡網膜炎 1 例、CTCL 集団：帯状疱疹及び肺炎各 1 例）に認められ、うち、CMV 性脈絡網膜炎及び肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 2 例（5.4%、PTCL 集団：CMV 性脈絡網膜炎 1 例、CTCL 集団：肺炎 1 例）に認められた。死亡に至った感染症、並びに本薬の休薬及び減量に至った感染症は認められなかった。

101 試験において、重篤な感染症は、6.84 $\mu\text{g/kg}$ 群で 1 例（33.3%、感染性皮膚潰瘍）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った感染症及び Grade 3 以上の感染症は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の感染症は、9 $\mu\text{g/kg}$ 群で 1 例（12.5%、急性副鼻腔炎）に認められた。死亡に至った感染症及び重篤な感染症は認められなかった。

機構は、205 試験における①日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）及び HBV 感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、スクリーニング時に HBs 抗原陽性の患者、抗 HBs 抗体陽性又は HBc 抗体陽性で HBV-DNA 量が検出感度以上の患者は除外された。

上記②について、日和見感染症及び HBV 感染に対する予防投与に関する規定はなかったものの、下記のように治験担当医師の判断で予防投与が実施された。

- CMV による感染症⁴⁰⁾ について、2/37 例 (5.4%、PTCL 集団 2 例) で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与が実施された患者 (PTCL 集団 2 例) では認められず、予防投与が実施されなかった 2/35 例 (5.7%、PTCL 及び CTCL 集団各 1 例) に認められた。
- 結核菌による感染症⁴¹⁾ について、205 試験で予防投与は実施されず、結核菌による感染症は認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症⁴²⁾ について、4/37 例 (10.8%、PTCL 集団 3 例、CTCL 集団 1 例) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。
- VZV による感染症⁴³⁾ について、9/37 例 (24.3%、PTCL 集団 7 例、CTCL 集団 2 例) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与が実施された患者 (PTCL 集団 7 例、CTCL 集団 2 例) では認められず、予防投与が実施されなかった 1/28 例 (3.6%、CTCL 集団) に認められた。
- HBV による感染症⁴⁴⁾ について、1/37 例 (2.7%、PTCL 集団) で予防投与が実施された。HBV による感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に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、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況について、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、205 試験で実施された感染症に対する予防投与等の安全対策の内容については、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

7.R.3.7 肝機能障害

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

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (広域)」、MedDRA HLGT の「肝及び胆道系障害」又は「胆道系検査」に該当する PT のうち、PT「腹水」及び「血中アルブミン減少」を除外して集計した。

205 試験における肝機能障害の発現状況は、表 31 のとおりであった。

⁴⁰⁾ MedDRA HLT の「CMV 感染」に該当する PT を集計した。

⁴¹⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT を集計した。

⁴²⁾ MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT を集計した。

⁴³⁾ MedDRA HLT の「ヘルペスウイルス感染」に該当する PT のうち、PT に水痘又は帯状疱疹が含まれる PT を集計した。

⁴⁴⁾ MedDRA HLT の「肝炎ウイルス感染」に該当する PT のうち、PT に B 型肝炎を含み、PT「非 A 非 B 型肝炎」を除いた PT を集計した。

表 31 肝機能障害の発現状況 (205 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 ³⁵⁾ 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	33 (89.2)	25 (67.6)	16 (94.1)	12 (70.6)	16 (84.2)	12 (63.2)
AST 増加	33 (89.2)	16 (43.2)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)
ALT 増加	32 (86.5)	21 (56.8)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	11 (57.9)
GGT 増加	17 (45.9)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)
血中 ALP 増加	6 (16.2)	0	2 (11.8)	0	3 (15.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1 (5.9)	0	0	0
肝機能異常	1 (2.7)	0	0	0	1 (5.3)	0

205 試験において、重篤な肝機能障害は 6 例 (16.2%、PTCL 集団：AST 増加及び ALT 増加各 4 例、CTCL 集団：AST 増加、ALT 増加及び肝機能異常各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の減量に至った肝機能障害は 2 例 (5.4%、PTCL 集団 1 例、CTCL 集団 1 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害、並びに本薬の投与中止及び休薬に至った肝機能障害は認められなかった。

101 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害は、6.84 µg/kg 群で 1 例 (33.3%、ALT 増加 1 例)、9 µg/kg 群で 6 例 (85.7%、ALT 増加 6 例、AST 増加 4 例及び GGT 増加 1 例 (重複あり)) に認められた。重篤な肝機能障害は、9 µg/kg 群で 1 例 (14.3%、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害は、9 µg/kg 群で 2 例 (25.0%、ALT 増加 2 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

205 試験、101 試験及び 302 試験では、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当した患者は認められなかった。また、米国の既承認製剤 (ONTAK) の臨床試験において Hy's law の検査値の基準に該当した患者は、L4389-11 試験の 18 µg/kg 群で 3 例 (トランスアミナーゼ上昇 2 例及び中毒性肝炎 1 例)、L4389-14 試験で 2 例 (トランスアミナーゼ上昇 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。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な肝機能障害が複数例に認められたこと、及び米国の既承認製剤 (ONTAK) が投与された海外の臨床試験において Hy's law の基準を満たす肝機能障害が複数例に認められたことを考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害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肝機能検査を実施し、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.3.8 眼障害

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

眼障害に関連する有害事象として、MedDRA HLGT の「視覚障害」に該当する PT 及び MedDRA PT の「色覚異常」を集計した。

205 試験において、全 Grade の眼障害は 1 例 (2.7%、CTCL 集団：光視症及び霧視各 1 例⁴⁵⁾ (重複あり)) に認められた。Grade 3 以上の眼障害、重篤な眼障害、死亡に至った眼障害、並びに本薬の投与中止、休薬及び減量に至った眼障害は認められなかった。

101 試験において、全 Grade の眼障害は、6.84 µg/kg 群で 1 例 (33.3%、色覚異常)、9 µg/kg 群で 2 例 (28.6%、視力障害⁴⁶⁾ 及び霧視⁴⁷⁾ 各 1 例) に認められた。Grade 3 以上の眼障害、死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。

302 試験において、全 Grade の眼障害は 9 µg/kg 群で 1 例 (12.5%、霧視) に認められた。Grade 3 以上の眼障害、死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。

また、米国の既承認製剤 (ONTAK) の臨床試験 (04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験) 及び製造販売後の情報に基づく眼障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、全 Grade の眼障害は、18 µg/kg 群で 1 例 (2.8%、視力障害) に認められた。Grade 3 以上の眼障害、死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。
- L4389-11 試験において、全 Grade の眼障害は、9 µg/kg 群で 4 例 (8.9%、視力障害 2 例、失明⁴⁸⁾ 及び霧視各 1 例)、18 µg/kg 群で 3 例 (5.5%、霧視 3 例)、Grade 3 以上の眼障害は、18 µg/kg 群で 1 例 (1.8%、霧視) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。
- L4389-14 試験において、全 Grade の眼障害は 4 例 (4.3%、色覚異常、失明、一過性失明及び霧視各 1 例)、Grade 3 以上の眼障害は 3 例 (3.3%、失明、一過性失明及び霧視各 1 例) に認められ、うち、失明及び霧視各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な眼障害は 1 例 (1.1%、失明⁴⁹⁾) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った眼障害は認められなかった。
- 米国の既承認製剤 (ONTAK) の製造販売後において、眼障害は 15 例 (失明 6 例、霧視 5 例、視力障害 4 例⁵⁰⁾、光視症、視力低下及び視野欠損各 1 例 (重複あり)) 報告された。重篤な眼障害は 10 例 (失明 5 例、視力障害 3 例、霧視 2 例、視力低下及び視野欠損各 1 例 (重複あり)) 報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。なお、転帰が報告された失明に至った患者 3 例の内訳は、軽快 1 例及び未回復 2 例であった。死亡に至った眼障害は報告されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①国内臨床試験において視力低下が認められた患者 (101 試験) が認められていること、②米国の既承認製剤 (ONTAK) が投与された海外臨床試験において本薬との因果関係が否定されない失明が認めら

⁴⁵⁾ 27 歳、女性、CTCL 患者。第 1 サイクルの第 1 日目より光視症及び霧視は断続的に認められたが (持続期間 3~14 日間)、回復が確認された。本薬との因果関係が否定されなかった。

⁴⁶⁾ 44 歳女性、PTCL 患者。第 1 サイクルの第 13 日目に視力障害が認められたが、同日中に回復。

⁴⁷⁾ 70 歳男性、CTCL 患者。霧視は、第 3 サイクルの第 8 日目を暗視感 (スクリーニング時の視力：右 0.8、左 1.2 より、霧視出現時の視力：右 0.5、左 0.9) が認められたが、Grade 1 のまま悪化しなかったため、治療継続。第 5 サイクルの第 9 日目にせん妄、第 15 日目の視力は右 0.03、左 0.3 への悪化が認められたが、せん妄症状のため、視力検査の数値の正確性に疑問がある旨報告された。せん妄及び暗視感 (霧視) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

⁴⁸⁾ 失明は、本薬投与終了 33 日後に認められ、持続期間は 21 日間であり、回復が確認された。本薬との因果関係は否定された。

⁴⁹⁾ 56 歳、女性、CTCL 患者。合併症に糖尿病、狭角緑内障あり。菌血症に対する治療を行いながら、本薬の治療を開始。第 1 サイクルの第 9 日目に両側性の重篤な失明あり (対称性の周辺部領域の失明)。色覚障害 (すべてが灰色のみ)、0.5 m 先の指は見る事ができるが、顔の表情は区別できない状態となり、眼科医に視神経症 (糖尿病では説明がつかない) と診断された。MRI では異常所見なし。脳脊髄液検査で炎症を示唆する所見はあったが、感染、腫瘍によるものは否定的であった。第 27 日目にわずかに視力の回復が確認されたものの、視力は未回復とされた。

⁵⁰⁾ 視力障害 4 例のうち、2 例は色覚異常が認められている。