

れていること、③米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において、本薬との因果関係が否定されない失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常が複数例に認められており、かつ一部の視力障害の転帰は未回復であったこと等を考慮すると、本薬投与時には眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験及び製造販売後における眼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視力検査等の眼科検査を実施し、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、眼科医と連携して治療を行う旨を含めて、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。

7.R.3.9 心臓障害

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

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」及び MedDRA SMQ の「トルサード・ド・ポアント/QT 延長（広域）」に該当する PT を集計した。

205 試験において、全 Grade の心臓障害は 3 例（8.1%、PTCL 集団：心拡大、心電図 QT 延長、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮及び心室性不整脈各 1 例（重複あり））に認められた。休薬に至った心臓障害は 1 例（2.7%、PTCL 集団：心電図 QT 延長、洞性徐脈及び上室性期外収縮各 1 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害並びに本薬の投与中止及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

101 試験及び 302 試験において、Grade 3 以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害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）における心臓障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、Grade 3 以上の心臓障害は、9 µg/kg 群で 3 例（8.6%、うつ血性心不全 2 例、失神、頻脈及び不整脈各 1 例（重複あり））、18 µg/kg 群で 4 例（11.1%、頻脈、うつ血性心不全、心筋梗塞、心停止、急性心筋梗塞及び不安定狭心症各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った心臓障害は、18 µg/kg 群で 2 例（5.6%、急性心筋梗塞及び心停止各 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は、9 µg/kg 群で 1 例（2.9%、不整脈）、18 µg/kg 群で 5 例（13.9%、頻脈、うつ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心停止、急性心筋梗塞及び不安定狭心症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、9 µg/kg 群の不整脈 1 例、18 µg/kg 群の頻脈、うつ血性心不全、狭心症及び不安定狭心症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。
- L4389-11 試験において、Grade 3 以上の心臓障害は、9 µg/kg 群で 3 例（6.7%、心タンポナーデ、意識消失及び心筋虚血各 1 例）、18 µg/kg 群で 4 例（7.3%、失神 2 例、チアノーゼ、徐脈及び左室不全各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った心臓障害は、18 µg/kg 群で 1 例（1.8%、左室不全）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は、9 µg/kg 群で 3 例（6.7%、心タンポナーデ、意識消失及び心筋虚血各 1 例）、18 µg/kg 群で 1 例（1.8%、徐脈及び左室不全各 1 例（重複あり））に認められ、うち、9 µg/kg 群の意識消失及び心筋虚血各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。
- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の心臓障害は 7 例（7.6%、頻脈、心不全及び失神各 2 例、徐脈及び心房細動各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な心臓障害は 4 例（4.3%、心不全 2 例、心房細動、徐脈及び頻脈各 1 例（重複あり））に認められ、うち、徐脈、心不全及び頻脈各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った心臓障害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。

米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外の臨床試験及び製造販売後において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な心臓障害が複数例に認められていること等から、本薬投与時には心臓障害の発現に注意が必要であり、臨床試験等における心臓障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 皮膚障害

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

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

205 試験において、全 Grade の皮膚障害は 12 例（32.4%、PTCL 集団：全身性剥脱性皮膚炎、皮膚症、薬疹及び全身性皮疹各 1 例、CTCL 集団：そう痒症及び皮膚びらん各 2 例、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚腫脹、接触皮膚炎、皮膚亀裂、皮膚潰瘍及び中毒性皮疹各 1 例（重複あり））、Grade 3 以上の皮膚障害は 2 例（5.4%、PTCL 集団：全身性剥脱性皮膚炎及び薬疹各 1 例）に認められた。重篤な皮膚障害は 1 例（2.7%、PTCL 集団：薬疹）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。減量に至った皮膚障害は 1 例（2.7%、CTCL 集団）に認められた。死亡に至った皮膚障害、並びに本薬の投与中止及び休薬に至った皮膚障害は認められなかった。

101 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害、死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は、9 µg/kg 群で 1 例（12.5%、そう痒症及びそう痒性皮疹各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な皮膚障害は、9 µg/kg 群で 1 例（12.5%、そう痒症及びそう痒性皮疹各 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。死亡に至った皮膚障害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皮膚障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は、9 µg/kg 群で 10 例（28.6%、複数例に認められた事象は、紅斑及び顔面腫脹各 2 例）、18 µg/kg 群で 9 例（25.0%、複数例に認められた事象は、そう痒症及び全身性剥脱性皮膚炎各 2 例）に認められた。重篤な皮膚障害は、9 µg/kg 群で 1 例（2.9%、そう痒性皮疹）、18 µg/kg 群で 3 例（8.3%、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑性皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 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。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。
- L4389-11 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は、9 µg/kg 群で 12 例（26.7%、複数例に認められた事象は、発疹、そう痒症、紅斑、皮膚疼痛及び全身性皮疹各 2 例）、18 µg/kg 群で 7 例（12.7%、複数例に認められた事象は、そう痒症 3 例及びそう痒性皮疹 2 例）に認められた。重篤な皮膚障害は、9 µg/kg 群で 4 例（8.9%、皮膚障害 2 例、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び全身性皮疹各 1 例）、18 µg/kg 群で 2 例（3.6%、発疹及びそう痒性皮疹各 1 例）に認められ、うち、18 µg/kg 群の発疹 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。
- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は 22 例（23.9%、複数例に認められた事象は、発疹 5 例、そう痒症 4 例、紅斑性皮疹 3 例、紅斑及び斑状丘疹状皮疹各 2 例）に認められた。重篤な

皮膚障害は 8 例 (8.7%、そう痒症及び皮膚潰瘍各 2 例、紅斑、過敏性血管炎、皮膚疼痛、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚障害及び血管炎性皮疹各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、紅斑、過敏性血管炎、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及び血管炎性皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚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、死亡に至った皮膚障害は 1 例 (TEN⁵¹⁾) 報告され、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な皮膚障害は 11 例 (発疹 3 例、紅斑及び TEN⁵²⁾ 各 2 例、皮膚炎、斑状出血、脂肪組織萎縮症及び蕁麻疹各 1 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な皮膚障害が認められていること、及び米国の既承認製剤 (ONTAK) が投与された海外の臨床試験及び製造販売後において、死亡例を含む重篤な皮膚障害が複数例認められていること等を考慮すると、本薬投与時には皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、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.4 抗薬物抗体について

申請者は、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

205 試験において、抗 DD 抗体、抗 DD 中和抗体又は抗 IL-2 抗体の陽性患者は、それぞれ 30/36 例 (83.3%)、20/36 例 (55.6%) 及び 20/36 例 (55.6%) に認められた⁵³⁾。

有効性について、抗 DD 抗体陽性患者での奏効率は 33.3% (10/30 例)、抗 DD 中和抗体陽性患者での奏効率は 30.0% (6/20 例)、抗 IL-2 抗体での奏効率は 45.0% (9/20 例) であり、205 試験の全体集団での奏効率 (36.1%) と比較して明確な差異は認められなかった。

安全性について、抗 DD 抗体、抗 DD 中和抗体又は抗 IL-2 抗体の陰性患者と比較して陽性患者で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

以上の結果から、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に対して、臨床的に問題となる影響は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすことを明確に示唆する結果は得られていない。しかしながら、臨床試験において認められた抗薬物抗体の有無別の検討結果は限られていることから、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であり、臨床試験において抗薬物抗体が発現した患者が報告された旨について、添付文書等を用いて医療

⁵¹⁾ 45 歳、男性、濾胞性リンパ腫の患者。本薬投与の 5 サイクル投与終了後 7 日目 (Day 11) に紅斑、浮腫、体幹部、顔、下腿部に水疱、大腿部に紫斑、唇に黒色に色調変化を伴うびらんが認められた。Day 17 に他院に転院し、TEN と診断され、転帰は死亡であった。

⁵²⁾ 1 例は死亡に至った患者。その他の 1 例は 42 歳、女性、CTCL 患者。本薬投与に際し、殆どのサイクルで皮疹が発現していた。最後のサイクル投与後に皮疹が出現した際、初めはステロイドに反応していたが、TEN に至った。Day 16 に TEN のため入院となった。以降の情報は得られていない。

⁵³⁾ 安全性解析集団における抗 DD 抗体、抗 DD 中和抗体又は抗 IL-2 抗体の陽性患者はそれぞれ、31/37 例 (83.8%)、20/37 例 (54.1%) 及び 20/37 例 (54.1%) であった。

現場に適切に情報提供する必要があると判断した。加えて、本薬の製造販売後において、当該有効性及び安全性に関する情報について公表論文等も含めて引き続き収集し、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。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正がなされ、以下の内容が設定された。

- 本薬の投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内の診療ガイドライン及び血液学の代表的な教科書における、再発又は難治性の CTCL に対する本薬の記載内容については以下のとおりであった。なお、当該内容の記載は、いずれも米国の既承認製剤 (ONTAK)²²⁾ に基づくものである。また、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020 (日本皮膚科学会編) : 再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL (MF 及び SS) 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本薬 9 µg/kg 群と 18 µg/kg 群の間で奏効率に有意な差は認められず、全体での奏効率は 30% (CR 率 10%) であった。また、CD25 陽性の MF 及び SS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験において、奏効率及び無進行生存率はプラセボ群と比較して本薬群の方が高かった。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2015, USA) : プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験において、プラセボ群に対して本薬群で統計学的に有意な奏効率が得られた。

機構は、本薬の再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に係る臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の PTCL は極めて希少な疾患であり、当該 PTCL 患者の予後は不良である。本邦における再発又は難治性の PTCL に対する治療について、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）、フォロデシン塩酸塩、プララトレキサート及びロミデプシンが承認されているが、上記のいずれの治療においても検証的な試験成績は得られておらず、標準的な治療は確立されていない。以上のような状況において、205 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、再発又は難治性の CTCL も極めて希少な疾患である。当該疾患に対して使用可能な薬剤のうち、モガムリズマブ（遺伝子組換え）は、ポリノスタットを対照とした検証的な試験成績に基づき承認されているものの、当該患者に対して OS の延長を示した試験成績は得られておらず、予後不良である。加えて、当該患者における治療選択肢は非常に限られており、上記の既承認の抗悪性腫瘍剤と作用機序が異なる本薬を用いた 205 試験で臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対する既承認の抗悪性腫瘍剤と本薬の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と当該抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるが、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考え。ただし、再発又は難治性の CTCL に対しては検証的な試験成績に基づき承認された薬剤（モガムリズマブ（遺伝子組換え））がある一方で、①本薬では、上記のとおり、既承認薬との臨床的有用性を比較した試験成績は得られていないこと、②205 試験の対象患者における本薬の投与経験は限られていること等を考慮し、本薬の適応患者の選択をする際には、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦において、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対して承認されている抗悪性腫瘍剤と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬と当該抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるものの、上記の申請者の説明について一定の理解は可能である。したがって、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の使用にあたっては、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対して本邦既承認の抗悪性腫瘍剤を含めた他の治療選択肢も慎重に検討し、適応患者の選択を行う旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 患者の病理組織型について

申請者は、本薬の投与対象となる患者の病理組織型について、以下のように説明している。

205 試験に組み入れられた病理組織型別の改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率は表 32 のとおりであり、PTCL のうち PTCL-NOS 及び AITL、CTCL のうち MF 及び CD30 陽性 PCLPDs については、本薬投与により奏効が認められていることから、当該病理組織型に対して本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

表 32 205 試験における病理組織型別の最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）

組織型	例数 (%)	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
PTCL							
PTCL-NOS	13 (76.5)	1	3	2	6	1	4 (30.8)
AITL	3 (17.6)	0	3	0	0	0	3 (100)
ALK 陰性 ALCL	1 (5.9)	0	0	0	1	0	0
CTCL							
MF	12 (63.2)	0	5	5	1	1	5 (41.7)
SS	2 (10.5)	0	0	1	0	1	0
CD30 陽性 PCLPDs	2 (10.5)	0	1	1	0	0	1 (50.0)
原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0
原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0
PTCL-NOS、CTCL	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0

PTCL 及び CTCL は、WHO 分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される病理組織型である。このうち、「白血病型」に分類される病理組織型⁵⁴⁾は、その他の病理組織型と病態、予後及び治療体系が異なることから、205 試験の組入れ対象から除外した。また、ENKL についても PTCL 及び CTCL と治療体系が異なることから、205 試験の対象から除外した。

一方、下記の点等を考慮すると、①205 試験に組み入れられたものの奏効が認められなかった病理組織型（PTCL：ALK 陰性 ALCL、CTCL：SS、原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫及び PTCL-NOS (CTCL)）、②205 試験に組み入れられなかった病理組織型（PTCL：ALK 陽性 ALCL、腸管症関連 T 細胞リンパ腫及び肝脾 T 細胞リンパ腫、CTCL：皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫及び原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫）、及び③205 試験の組入れ対象から除外された ENKL に対しても、本薬の投与は許容され则认为る。

- 成熟 T 細胞は IL-2R を発現しており（J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 758-62）、IL-2R に結合し細胞死を誘導する本薬は、成熟 T 細胞由来の悪性腫瘍である病理組織型に対する有効性が期待されること。
- PTCL-NOS、AITL、MF 及び CD30 陽性 PCLPDs に一定の有効性が示されていること等を考慮すると、205 試験の組入れ対象であったものの奏効が認められなかった病理組織型、及び 205 試験に組み入れられなかった病理組織型の PTCL 及び CTCL 患者に対しても本薬の有効性は期待できること。
- ENKL は NK 細胞又は T 細胞由来であり、T 細胞同様、NK 細胞においても IL-2R が発現している（J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 758-62、Medical oncology 2013; 30: 723）ことから、上記の作用機序の観点から本薬の有効性が期待できること。また、米国の既承認製剤（ONTAK）の海外第Ⅱ相試

⁵⁴⁾ T 細胞性前リンパ球性白血病、T 細胞大顆粒リンパ球性白血病、アグレッシブ NK 細胞白血病及び ATLL。

験に組み入れられた ENKL 患者 1/1 例で奏効が認められた旨が報告されていること (Br J Haematol 2006; 136: 439-47)。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、205 試験の対象及び組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を再発又は難治性の PTCL 及び CTCL と設定することは可能と考える。なお、本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設において行うことが適切と考えることから、当該内容に関する注意喚起も設定する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象となる患者の病理組織型に関する上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、添付文書において上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を再発又は難治性の PTCL 及び CTCL と設定することは可能と判断した。

- 再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対して OS の延長が期待できる標準的治療はなく、病理組織型に応じた標準的治療も確立されていないこと (7.R.5.1 参照)。
- 再発又は難治性の PTCL 及び CTCL の患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること。
- 本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。
- ENKL について、205 試験の除外基準として設定されていたことから、当該試験で組み入れられた 1 例²⁵⁾は有効性の解析対象から除外されたものの、①当該患者において安全性上懸念される事象は認められていないこと、②米国の既承認製剤 (ONTAK) の海外臨床試験において ENKL 患者で奏効が認められたこと、③本薬の腫瘍細胞に対する効果は IL-2R を介した機序であること等を考慮すると、ENKL を本薬の効能・効果等から除外する必要性は低いと考えること。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) として 9 µg/kg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。しかしながら、本薬の投与期間について、国内臨床試験では 8 サイクルを超えて投与した経験がないこと等を踏まえ、本申請後に、投与期間に関する内容が追加され、「通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) として 9 µg/kg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとして、最大 8 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- CLS を軽減させる目的の輸液の実施について。
- Infusion reaction を軽減させる目的の抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与について。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として1日1回9 µg/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与によるCLSを軽減させるために、本薬投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
- 本薬投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本薬投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、休薬、減量又は中止すること。

サイクル開始基準 ^{*1}	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を延期する。 • 血清アルブミン：3.0 g/dL 未満 • ALT 及び AST：施設基準値上限の3倍超 • 総ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍超 • 上記以外の副作用^{*2}：Grade 3 以上
休薬基準 ^{*1}	各サイクルの第2～5日目の投与開始前にGrade 3以上の副作用 ^{*2} が認められた場合、Grade 2以下（低アルブミン血症はGrade 1以下）に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6 µg/kgに減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 • 生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合 • 次サイクル開始予定日より21日を超えて投与を再開できない場合 • 6 µg/kgに減量後、さらに減量が必要な場合

^{*1}：Grade はNCI-CTCAE v4.0に準じる。

^{*2}：リンパ球減少症、Grade 3の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

米国の既承認製剤（ONTAK）の承認用法・用量⁵⁵⁾及び当該製剤の原薬（旧原薬）と本申請時の原薬（新原薬）との間での生物活性の差異（「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）等を考慮し、101試験の用法・用量は、1サイクルを21日間として、本薬6.84～13.68 µg/kgを第1～5日目にQDで1時間かけて点滴静脈内投与すると設定され、本薬のMTDが検討された。その結果、本薬のMTDは9 µg/kgのQD投与と判断された（7.1.1.1参照）。当該結果等に基づき、本薬の用量を9

⁵⁵⁾ 1サイクルを21日間として、9又は18 µg/kg/日を5日間連日静脈内投与し、最大8サイクル繰り返す。

μg/kg と設定し 205 試験を実施した結果、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験での設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のように説明している。

205 試験において、有害事象発現時の本薬の投与開始、休薬、減量及び投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、205 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、205 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、CLS、感染症、infusion reaction 及び視力障害と設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 205 試験における発現率を考慮し、85 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 205 試験における初回発現時期等を考慮し、本薬の投与開始から最終サイクルまでと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1 国内第 I 相試験 (101 試験)

有害事象は、①本薬 6.84 μg/kg/日群で 3/3 例 (100%)、②本薬 9 μg/kg/日群で 7/7 例 (100%)、③本薬 13.68 μg/kg/日群で 3/3 例 (100%) に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、①で白血球増加症、疲労、ALT 増加、リンパ球数減少、

食欲減退、低アルブミン血症及び高トリグリセリド血症各 3 例 (100%)、貧血、悪心、便秘、末梢性浮腫、AST 増加、血小板数減少、リパーゼ増加及び高カリウム血症各 2 例 (66.7%)、②で ALT 増加及び AST 増加各 6 例 (85.7%)、疲労、食欲減退及び低アルブミン血症各 5 例 (71.4%)、悪心、発熱、倦怠感、リンパ球数減少、血小板数減少及び高トリグリセリド血症各 4 例 (57.1%)、③で悪心、下痢、疲労、ALT 増加、AST 増加、リンパ球数減少、食欲減退及び低カリウム血症各 3 例 (100%)、貧血、便秘、発熱、血小板数減少、リパーゼ増加、好中球数減少、体重増加、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、発疹、中毒性皮疹及び低血圧各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①で 1/3 例 (33.3%)、②で 3/7 例 (42.9%)、③で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で感染性皮膚潰瘍 1 例 (33.3%)、②で疲労、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、譫妄及び低酸素症各 1 例 (14.3%)、③で肝不全及び呼吸不全各 1 例 (33.3%) であり、うち、②の疲労、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、譫妄及び低酸素症各 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、①で 1/3 例 (33.3%)、②で 1/7 例 (14.3%)、③で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で過敏症 1 例 (33.3%)、②で譫妄 1 例 (14.3%)、③で呼吸不全 1 例 (33.3%) であり、うち、①の過敏症 1 例及び②の譫妄各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験 (205 試験)

有害事象⁵⁶⁾ は、①PTCL 集団 17/17 例 (100%)、②CTCL 集団 19/19 例 (100%) に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象は、表 25 のとおりであった。

重篤な有害事象は、①で 9/17 例 (52.9%)、②で 8/19 例 (42.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で ALT 増加及び AST 増加各 4 例 (23.5%)、発熱 3 例 (17.6%)、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、喉頭出血及び薬疹各 1 例 (5.9%)、②で CLS 4 例 (21.1%)、リンパ球減少症 2 例 (10.5%)、リンパ節症、肝機能異常、带状疱疹、肺炎、ALT 増加、AST 増加、横紋筋融解症及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (5.3%) であり、うち、①の ALT 増加及び AST 増加各 4 例 (23.5%)、発熱 2 例 (11.8%)、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及び薬疹各 1 例 (5.9%)、②の CLS 4 例 (21.1%)、リンパ球減少症 2 例 (10.5%)、肝機能異常、肺炎、ALT 増加、AST 増加及び横紋筋融解症各 1 例 (5.3%) 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、①で 5/17 例 (29.4%)、②で 4/19 例 (21.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で血小板減少症、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及び喉頭出血各 1 例 (5.9%)、②で疲労、肺炎、リパーゼ増加及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (5.3%) であり、うち、①の血小板減少症、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各 1 例 (5.9%)、②の疲労、肺炎及びリパーゼ増加各 1 例 (5.3%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

⁵⁶⁾ ENKL 1 例は、その他のリンパ腫として集計されたため、PTCL 集団及び CTCL 集団の集計には含まれていない。当該症例では、リンパ球減少症、血小板減少症、発熱、AST 増加、GGT 増加、血中 ALP 増加、食欲減退、低ナトリウム血症、蛋白尿、下痢、C-反応性蛋白増加、背部痛及び発疹が認められた。下痢及び背部痛以外の事象では本薬との因果関係が否定されなかったものの、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験 (302 試験 第Ⅰ相パート)

有害事象は、①本薬 6 µg/kg/日群 2/2 例 (100%)、②本薬 9 µg/kg/日群 8/8 例 (100%)、③本薬 12 µg/kg/日群 9/9 例 (100%)、④本薬 15 µg/kg/日群 2/2 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/2 例 (50.0%)、②で 7/8 例 (87.5%)、③で 8/9 例 (88.9%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた。

各群で発現率が 50%以上の有害事象は、①で好酸球増加症、血小板減少症、ドライアイ、嚥下障害、悪心、口内炎、嘔吐、疲労、悪寒、末梢性浮腫、発熱、移植片対宿主病、アシネトバクター感染、口角口唇炎、ブドウ球菌性創感染、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、体重増加、低カリウム血症、錯感覚、筋肉痛、頭痛、外陰腔乾燥、呼吸困難、鼻閉、皮膚乾燥、紅斑性皮疹及び潮紅各 1 例 (50.0%)、③で悪心及び疲労各 6 例 (66.7%)、④で CLS 2 例 (100%)、心房細動、食欲減退、脱水、低カリウム血症及び四肢痛各 1 例 (50.0%) であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象は、②で 3/8 例 (37.5%)、③で 4/9 例 (44.4%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた (①は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、②で浮動性めまい、呼吸困難、そう痒症、そう痒性皮疹及び皮膚手術各 1 例 (12.5%)、③で嘔吐 2 例 (22.2%)、貧血、血小板減少症、下痢、出血性十二指腸潰瘍、悪心、脱水、低アルブミン血症、腫瘍フレア、失神、急性腎障害、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (11.1%)、④で CLS 2 例 (100%)、心房細動及び脱水各 1 例 (50.0%) であり、うち、②のそう痒症及びそう痒性皮疹各 1 例、③の嘔吐 2 例、血小板減少症、下痢、悪心、低アルブミン血症、腫瘍フレア、急性腎障害、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例、④の CLS 2 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、③で 2/9 例 (22.2%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた (①及び②は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、③で慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症各 1 例 (11.1%)、④で CLS 2 例 (100%) であり、うち、③の肺塞栓症 1 例、④の CLS 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (04-10 試験)

有害事象は、①本薬 9 µg/kg/日群 35/35 例 (100%)、②本薬 18 µg/kg/日群 36/36 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 31/35 例 (88.6%)、②で 35/36 例 (97.2%) に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①で発熱 22 例 (62.9%)、疲労 21 例 (60.0%)、悪心及び悪寒各 20 例 (57.1%)、下痢 14 例 (40.0%)、食欲減退及び咳嗽各 11 例 (31.4%)、②で悪心、発熱及び疲労各 23 例 (63.9%)、悪寒 22 例 (61.1%)、食欲減退 20 例 (55.6%)、下痢及び頭痛各 13 例 (36.1%)、嘔吐 12 例 (33.3%)、呼吸困難 11 例 (30.6%) であった。

重篤な有害事象は、①で 19/35 例 (54.3%)、②で 20/36 例 (55.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で発熱及び肺炎各 3 例 (8.6%)、胸痛、皮膚感染、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性敗血症及び呼吸困難各 2 例 (5.7%)、②で発熱、死亡及び扁平上皮癌各 3 例 (8.3%)、脱水、精神状態変化及び低血圧各 2 例 (5.6%) であり、うち、①の発熱 2 例、肺炎、胸痛及びブドウ球菌感染各 1 例、②の発熱 3 例、脱水及び低血圧各 2 例、精神状態変化 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、①で 11/35 例 (31.4%)、②で 15/36 例 (41.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①でうつ血性心不全及び肺炎各 2 例

(5.7%)、②で発熱及び呼吸困難各 2 例 (5.6%) であり、うち、①の肺炎 1 例、②の発熱及び呼吸困難各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (L4389-11 試験)

有害事象は、本薬 9 µg/kg/日群で 44/45 例 (97.8%)、本薬 18 µg/kg/日群で 53/55 例 (96.4%)、プラセボ群で 40/44 例 (90.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 9 µg/kg/日群で 41/45 例 (91.1%)、本薬 18 µg/kg/日群で 52/55 例 (94.5%)、プラセボ群で 26/44 例 (59.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	本薬 9 µg/kg/日群 45 例		本薬 18 µg/kg/日群 55 例		プラセボ群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44 (97.8)	29 (64.4)	53 (96.4)	37 (67.3)	40 (90.9)	16 (36.4)
胃腸障害						
悪心	21 (46.7)	4 (8.9)	33 (60.0)	8 (14.5)	10 (22.7)	1 (2.3)
嘔吐	6 (13.3)	2 (4.4)	19 (34.5)	4 (7.3)	3 (6.8)	1 (2.3)
下痢	10 (22.2)	2 (4.4)	13 (23.6)	0	4 (9.1)	1 (2.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	22 (48.9)	7 (15.6)	35 (63.6)	5 (9.1)	7 (15.9)	3 (6.8)
疲労	21 (46.7)	4 (8.9)	24 (43.6)	11 (20.0)	14 (31.8)	3 (6.8)
悪寒	19 (42.2)	7 (15.6)	26 (47.3)	6 (10.9)	9 (20.5)	1 (2.3)
末梢性浮腫	8 (17.8)	1 (2.2)	13 (23.6)	3 (5.5)	8 (18.2)	1 (2.3)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	10 (22.2)	1 (2.2)	14 (25.5)	3 (5.5)	2 (4.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
筋肉痛	8 (17.8)	4 (8.9)	11 (20.0)	4 (7.3)	2 (4.5)	1 (2.3)
神経系障害						
頭痛	13 (28.9)	1 (2.2)	13 (23.6)	2 (3.6)	8 (18.2)	1 (2.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	9 (20.0)	1 (2.2)	10 (18.2)	0	3 (6.8)	2 (4.5)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	11 (24.4)	2 (4.4)	11 (20.0)	0	2 (4.5)	0

重篤な有害事象は、本薬 9 µg/kg/日群で 16/45 例 (35.6%)、本薬 18 µg/kg/日群で 16/55 例 (29.1%)、プラセボ群で 9/44 例 (20.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬 9 µg/kg/日群で発熱、胸痛、皮膚障害及び CLS 各 2 例 (4.4%)、本薬 18 µg/kg/日群で脱水及び低血圧各 3 例 (5.5%)、発熱、皮膚感染、高ナトリウム血症、低アルブミン血症及び CLS 各 2 例 (3.6%)、プラセボ群で敗血症 3 例 (6.8%)、発熱 2 例 (4.5%) であり、うち、本薬 9 µg/kg/日群の発熱、胸痛、皮膚障害及び CLS 各 2 例、本薬 18 µg/kg/日群の脱水 3 例、低血圧、低アルブミン血症及び CLS 各 2 例、発熱及び高ナトリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 9 µg/kg/日群で 8/45 例 (17.8%)、18 µg/kg/日群で 12/55 例 (21.8%)、プラセボ群で 4/44 例 (9.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、18 µg/kg/日群で疲労 2 例 (3.6%) であり、うち、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (本薬 9 µg/kg/日群及びプラセボ群では該当なし)。

7.3.6 海外第Ⅲ相試験 (L4389-14 試験)

有害事象は、89/92 例 (96.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、84/92 例 (91.3%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 49 例 (53.3%)、発熱 41 例 (44.6%)、疲労 38 例 (41.3%)、悪寒 36 例 (39.1%)、嘔吐 29 例 (31.5%) であった。

重篤な有害事象は、38/92 例 (41.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 9 例 (9.8%)、悪心 8 例 (8.7%)、CLS 6 例 (6.5%)、嘔吐 5 例 (5.4%)、呼吸困難及び末梢性浮腫各 4 例 (4.3%)、下痢、浮腫、過敏症、血管デバイス感染、脱水、低アルブミン血症、悪性新生物進行、肺水腫及び低血圧各 3 例 (3.3%)、好酸球増加症、心不全、蜂巣炎、肺炎、敗血症、浮動性めまい、胸水、そう痒症及び皮膚潰瘍各 2 例 (2.2%) であり、うち、悪心 8 例、発熱及び CLS 各 6 例、嘔吐 5 例、末梢性浮腫 4 例、浮腫、過敏症、脱水、呼吸困難及び低血圧各 3 例、下痢、低アルブミン血症、脱水、浮動性めまい、胸水及び肺水腫各 2 例、好酸球増加症、心不全、蜂巣炎、敗血症及びそう痒症各 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 24/92 例 (26.1%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、CLS 5 例 (5.4%)、そう痒症 3 例 (3.3%)、好酸球増加症、過敏症及び低アルブミン血症各 2 例 (2.2%) であり、うち、CLS 5 例、そう痒症 3 例、過敏症及び低アルブミン血症各 2 例、好酸球増加症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-2R に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT が切断され、遊離した DT (酵素活性部位) がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年1月7日

申請品目

[販 売 名] レミトロ点滴静注用 300 µg
[一 般 名] デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(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[95%CI](%)は36.1[20.8, 53.8](13/36例)であり、事前に設定された閾値奏効率(5%)を上回ったこと等から、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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ると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 眼障害について、眼科医との連携の下で管理するにあたって、眼科検査の項目及び検査スケジュール等の具体的な内容を医療現場に提供することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、205 試験において設定された眼科検査の項目及び検査スケジュール⁵⁷⁾等について、資材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。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、205試験の組入れ対象とされた患者の病理組織型等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として1日1回9 µg/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

⁵⁷⁾ 検査項目は、視力検査、色覚検査（必要に応じて視野検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査等）が設定され、投与開始前、奇数サイクル（第1、3、5及び7サイクル）の第15日目、中止又は投与終了時、最終観察時に実施することとされた。

- 本薬投与による CLS を軽減させるために、本薬投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
- 本薬投与による Infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 85 例、観察期間を本薬の投与開始から最終サイクルまでと設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 85 例及び 24 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 及び 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• CLS • infusion reaction • 横紋筋融解症 • 骨髄抑制 • 感染症 • 肝機能障害 • 視力障害・色覚異常 • 虚血性心疾患・不整脈・心不全 • 重度の皮膚障害	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 36 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	本薬の投与開始から 24 週間
調査予定症例数	85 例
主な調査項目	安全性検討事項：CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、診断名、病理組織型、前治療歴、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象、有効性等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認

条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として1日1回9 µg/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮するとともに、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、毛細血管漏出症候群の発現後に、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例も報告されている。
3. 失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常があらわれ、回復しなかった症例も報告されている。眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために、本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
3. 本剤投与による Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与開始 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
4. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、休薬、減量又は中止すること。

サイクル開始基準 ^{*1}	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を延期する。 • 血清アルブミン：3.0 g/dL 未満 • ALT 及び AST：施設基準値上限の 3 倍超 • 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍超 • 上記以外の副作用^{*2}：Grade 3 以上
休薬基準 ^{*1}	各サイクルの第 2～5 日目の投与開始前に Grade 3 以上の副作用 ^{*2} が認められた場合、Grade 2 以下（低アルブミン血症は Grade 1 以下）に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2 サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6 µg/kg に減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 • 生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合 • 次サイクル開始予定日より 21 日を超えて投与を再開できない場合 • 6 µg/kg に減量後、さらに減量が必要な場合

^{*1}：Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

^{*2}：リンパ球減少症、Grade 3 の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

以上

略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病/リンパ腫
C ₀	extrapolated concentration at time 0	時間 0 に外挿した濃度
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CD30 陽性 PCLPDs	primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症
CHOP	cyclophosphamide 、 doxorubicin 、 vincristine、 prednisone	シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及び prednisone（本邦未承認）の併用
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CLS	capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DA _{glu53} B ₃₈₉ IL-2		DT 部分の変異により酵素活性を持たない DD の構造変異体
DAB ₃₈₉ IL-2 Δ ₈₋₁₉		IL-2 結合部分の変異により IL-2R への結合能を有さない DD の構造変異体
DD	denileukin diftitox	デニロイキン ジフチトクス
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DT	diphtheria toxin	ジフテリア毒素
DTT	dithiothreitol	ジチオトレイトール
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EF-2	elongation factor-2	伸長因子-2
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ENKL	extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B ガイドライン		「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン		「「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」(平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
ICR	Institute of Cancer Research	ー (マウス系統名)
IFN- γ	interferon- γ	インターフェロン- γ
IL-1 α	interleukin-1 α	インターロイキン-1 α
IL-1 β	interleukin-1 β	インターロイキン-1 β
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IL-2R	interleukin-2 receptor	IL-2 受容体
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
K _i	inhibition constant	阻害定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MF	mycosis fungoides	菌状糸肉腫
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not applicable	
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NPT II	neomycin phosphotransferase II	ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ II
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	病勢進行

PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	periphera 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
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 PCR
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
RPF	renal plasma flow	腎血漿流量
³⁵ S 標識体		³⁵ S 標識した本薬
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
SS	sézary syndrome	セザリー症候群
T-ALL	acute lymphoblastic leukemia	T 細胞急性リンパ性白血病
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキング・セル・バンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
旧原薬		米国の承認条件に基づく改良が行われていない原薬
抗 DD 抗体		抗デニロイキン ジフチトクス抗体
抗 DD 中和抗体		抗デニロイキン ジフチトクス中和抗体
04-01 試験		92-04-01 試験
04-10 試験		E7272-93-04-10 試験
L4389-11 試験		E7272-L4389-11 試験
L4389-14 試験		E7272-L4389-14 試験
101 試験		E7777-J081-101 試験
205 試験		E7777-J081-205 試験
302 試験		E7777-G000-302 試験
新原薬		米国の承認条件に基づく改良が行われた原薬
申請		製造販売承認申請
本薬		デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）