レミトロ®点滴静注用 300μg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）（以下，DD）は，Met_1 の後にジフテリア毒素（以下，DT）の部分配列（Gly_2-Thr_{387}，この内 N 末端の Gly_2-Arg_{194} 部分にアデノシン二リン酸[ADP]リボシル化酵素活性を有する）とヒトインターロイキン-2（IL-2）の全配列（Ala_{389}-Thr_{521}）を His_{388} で繋げた細胞傷害性の遺伝子組換え融合タンパク質であり（Williams, et al., 1987; Bacha, et al., 1988），腫瘍細胞の IL-2 受容体（IL-2R）と特異的に結合し，抗腫瘍効果を示す。DD は IL-2R に結合後，エンドサイトーシスにより細胞内エンドソームに取り込まれ，スブチリシン様セリンエンドプロテアーゼであるフューリン等の細胞内プロテアーゼにより ADP リボシル化酵素活性を有する DT 断片が切り出される。その後，エンドソームの酸性環境で立体構造変化が起き，これによって DT 断片の細胞質への移行が促進される。DT 断片は ADP リボシル化酵素として伸長因子 2 の ADP リボシル化を触媒し，その結果タンパク質合成が阻害され，最終的に細胞死がもたらされる（Williams, et al., 1987; Bacha, et al., 1988; vanderSpek, et al., 1993）。

IL-2R は α（CD25），β（CD122）及び γ（CD132）の 3 つのサブユニットから構成され，高親和性の IL-2R は α，β 及び γ サブユニットの三量体から，中親和性の IL-2R は，β 及び γ サブユニットの二量体から構成される（Takeshita, et al., 1992）。正常細胞では限られた免疫系細胞が IL-2R を発現しており，成熟 T 細胞は通常 βγ 型を，また免疫刺激で活性化したときは α が一過的に産生されて αβγ 型の IL-2R を発現する。Treg は恒常的に αβγ 型の IL-2R を発現している（Létourneau, et al., 2009）。成熟 T 細胞由来悪性腫瘍の多くは αβγ 型あるいは βγ 型の IL-2R を発現しており，ヒト皮膚 T 細胞性リンパ腫等では α サブユニット（CD25）が血中に遊離した可溶性 IL-2R が経過観察の指標になっている（Vonderheid, et al., 1998; Morris and Waldmann, 2000）。IL-2 は αβγ 型と βγ 型の IL-2R に結合しシグナル伝達を惹起する（Waldmann, 1991; Takeshita, et al., 1992; Yu, et al., 2000）。リガンド受容体複合体のエンドサイトーシスの過程で α は初期に IL-2 から遊離して細胞表面に戻るが，β と γ はエンドソームへの移行まで IL-2 の取り込みをサポートしている（Hémar, et al., 1995）。従って DD はその IL-2 ドメインによって αβγ 型，βγ 型いずれの IL-2R を発現している細胞にも取り込まれ，細胞死を誘導すると考えられ，α サブユニット（CD25）の発現の有無に関わらず，成熟 T 細胞由来の悪性腫瘍に対する有効性が期待される。

米国では，DD を有効成分とする薬剤である「E7272」が先行して開発され，悪性リンパ腫を対象とした外国第 1/2 相試験（外国 92-04-01 試験）（LeMaistre, et al., 1998）及び CD25 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（Cutaneous T-cell lymphoma，CTCL）を対象とした外国第 3 相試験（外国 93-04-10 試験）（Olsen, et al., 2001）の結果に基づき，「悪性細胞が IL-2R の構成要素 CD25 を発現している持続性若しくは再発性の CTCL の治療」を適応症として，1999 年 2 月に ONTAK®の名称で米国食品医薬品局（FDA）に迅速承認された（用法・用量：9 又は 18 μg/kg/日を 3 週間ごとに 5 日間連続投与）。その際，プラセボ対照第 3 相試験の実施，並びに製剤純度の向上が完全承認の条件となった。その後，E7272 は CD25 陽性の CTCL を対象としたプラセボ対照の外国第 3 相試験（外国 L4389-11 試験）（Prince, et al., 2010）及び当該試験に組入れられない CTCL（CD25 陰性例含む）を対象とした外国第 3 相試験（外国 L4389-14 試験）（Prince, et al., 2013）の結果をもって 2008 年 10 月に米国で完全承認された。

このことから，DD は「第 3 回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010 年 4

月 27 日)」において医療上の必要性が高い未承認薬と評価され，2010 年 5 月に厚生労働省より開発要請を受けている。

しかしながら，製剤純度の向上は未解決であったため，DD の純度を向上させた製剤である「E7777」を製造・開発することとした。

E7777（以下，本薬）は，E7272 の製造工程を改良して製造された DD 製剤であり，E7272 と比較して活性体であるタンパク質モノマーの含量が向上し，折り畳み不良のタンパク質やタンパク質凝集体などの含量が低下している。

国内では，本薬を用いて成熟 T 細胞由来の悪性腫瘍である末梢性 T 細胞リンパ腫（Peripheral T-cell lymphoma，PTCL）及び CTCL に対する臨床開発を開始し，国内第 1 相試験及び国内第 2 相試験を完了した。

米国では，E7272 を本薬に切り替えるため，CD25 陽性の CTCL を対象とした外国第 1/3 相試験を実施中であり，本薬は FDA より「再発又は難治性の CTCL」に対する希少疾病用医薬品指定を 2013 年 7 月 12 日に受領している。

1.5.2 PTCL 及び CTCL の疫学と治療

1.5.2.1 悪性リンパ腫の疫学

厚生労働省の平成 29 年患者調査によると，国内の悪性リンパ腫の総患者数は，約 70,000 人，国立がん研究センターがん対策情報センターの「全国がん罹患モニタリング集計」によると，2015 年の罹患者数は約 30,300 人と報告されている。

悪性リンパ腫は腫瘍細胞の表面抗原及び形態学的特徴により多様な疾患単位に分類され，予後予測及び治療法は疾患単位に応じて細分化されている。悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin's Lymphoma，NHL）に大別され，本薬の対象となる PTCL 及び CTCL は NHL の一部に分類される非常に稀な疾患である（Vose, et al., 2008）。

1.5.2.2 PTCL の疫学

PTCL は後胸腺を起源とする T 細胞由来の NHL の総称であり，多様な疾患分類により構成され，主要な疾患分類は末梢性 T 細胞リンパ腫-非特異型（PTCL-not otherwise specified，PTCL-nos），血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma，AITL）及び未分化大細胞リンパ腫（Anaplastic Large Cell Lymphoma，ALCL）である。厚生労働省の平成 29 年患者調査によると，国内の総患者数は「傷病基本分類別-C844：末梢性Ｔ細胞リンパ腫，他に分類されないもの」及び「傷病基本分類別-C865：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」としてそれぞれ約 1,000 人，「傷病基本分類別-C846：未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」及び「傷病基本分類別-C847：未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」としてそれぞれ 1,000 人未満と報告されている。また，国内の悪性リンパ腫の疾患分類別頻度の報告によると，PTCL の主要な 3 つの疾患分類である PTCL-nos，AITL，ALCL 合計の悪性リンパ腫における割合は 7.2%程度である（Chihara, et al., 2014）。これらの報告に基づいて，PTCL の国内総患者数は約 3,000～5000 人，罹患者数は年間約 1,300～2,200 人と推定される。

PTCL は多くの場合病変としてリンパ節腫脹を伴い，びまん性のリンパ球浸潤，増殖を認めることを特徴とする。また，リンパ節病変に加えて消化管，肝臓，骨髄及び皮膚等の節外病変か

らの発生及び浸潤，臨床症状として B 症状と呼ばれる発熱，盗汗及び体重減少を伴う場合がある。

PTCL の 5 年生存率は，主要な疾患分類である PTCL-nos 及び AITL では 32%，ALCL Anaplastic lymphoma kinase （ALK）陰性（ALK–）では 49%であり，ALCL ALK 陽性（ALK+）の 70%を除くと，一般的に予後不良であることが報告されている（Vose, et al., 2008）。

1.5.2.3 PTCL の治療

国内では PTCL の治療法を含めた造血器腫瘍診療ガイドラインが発行されている。造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（一般社団法人 日本血液学会編, 2018）で推奨される PTCL の治療法を図 1.5.2-1 に示す。

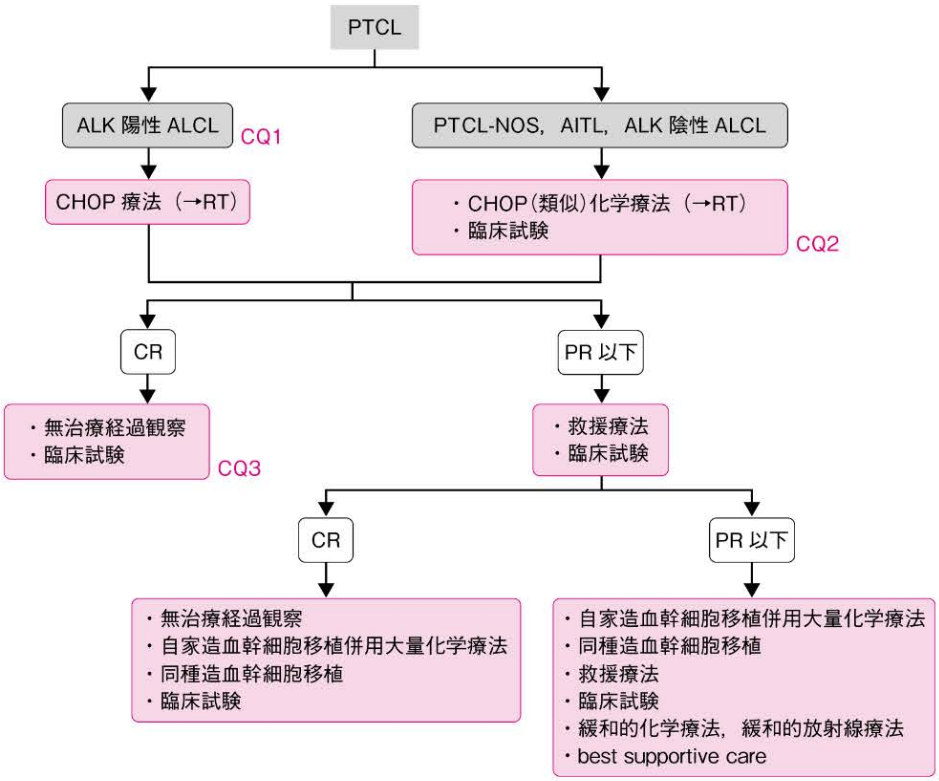


図 1.5.2-1 国内造血器腫瘍ガイドラインで推奨される PTCL の治療

PTCL の標準的な一次治療は，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンを併用する CHOP 療法などの多剤併用化学療法である（Fisher, et al., 1993）。PTCL に対し CHOP 療法を始めとしたアントラサイクリン系の薬剤を含んだ初回治療は約 50%の患者で奏効をもたらす（AbouYabis, et al., 2011）。また，未治療の CD30 陽性 PTCL においてはブレンツキシマブ　ベドチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン及びプレドニゾロンの併用療法が CHOP 療法に対し，有意に無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間を延長することが示されており（Horwitz, et al., 2019），国内でも 2019 年 12 月に CD30 陽性 PTCL に対し承認されているが，初回療法施行後に再発又は難治性となった場合に生存期間を延長する標準的治療法は確立して

いない。

適格例に対しては大量化学療法及び造血幹細胞移植が検討され，ALCL ALK+を除く PTCL に対する化学療法後の自家造血幹細胞移植の治療成績は 5 年生存率 51%と報告されている（Yared and Kimball, 2013）。一方，同種造血幹細胞移植については十分なエビデンスが得られておらず，その有用性は明確ではない。他の治療法として，イホスファミド，カルボプラチン，エトポシドを併用する ICE 療法，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチンを併用する GDP 療法等の多剤併用化学療法や単剤化学療法による救援療法が推奨されるが，再発又は難治性となった後の PFS の中央値は 3.7 ヵ月，全生存期間の中央値は 6.5 ヵ月であり，治療法に応じて高い優越性を示すものはなかったことが報告されている（Mak, et al., 2013）。

国内では再発又は難治性の PTCL に対して，ブレンツキシマブ　ベドチン（CD30 陽性 PTCL［2019 年 12 月までは CD30 陽性 ALCL］に限定），モガムリズマブ（CCR4 陽性 PTCL に限定），フォロデシン，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。造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版では，ブレンツキシマブ　ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対する治療選択肢として挙げられているが，他の薬剤はいずれも記載されておらず，他の治療選択肢として臨床試験も推奨されている。

これらのことから，国内における再発又は難治性の PTCL に対する既存の治療法は未だ十分ではなく，新たな治療が求められている。

1.5.2.4 CTCL の疫学

CTCL は皮膚を主病変とする T 細胞由来の NHL であり，主要な疾患分類は菌状息肉症（Mycosis Fungoides，MF）及びセザリー症候群（Sézary Syndrome，SS）である。厚生労働省の平成 29 年患者調査によると，国内の MF 及び SS の総患者数は，「傷病基本分類別-C840：菌状息肉症」として約 2,000 人，「傷病基本分類別-C841：セザリー病」として 1,000 人未満と報告されている。また，日本皮膚悪性腫瘍学会 皮膚がん予後統計委員会による「皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果 2016」における MF 及び SS の罹患者数は 167 人と報告されている（日本皮膚悪性腫瘍学会, 2016）。これらの報告に基づいて，CTCL の国内総患者数は約 2,500 人，罹患者数は年間約 170 人と推定される。

CTCL の病型は多様な疾患分類により構成されるが，主要な疾患分類は MF 及び SS である。最も発生頻度が高い病型は MF であり，体表面積の 80%以上の病変（紅皮症）と明らかな白血化を有する病態は SS と定義されている。MF は一般的に紅斑期，扁平浸潤期，腫瘍期，内臓浸潤期へと十数年かけて徐々に進行する疾患である。紅斑期では皮膚炎や乾癬に類似した皮疹が出現し，数年～十年以上継続する。続いて扁平浸潤期では浸潤性の扁平に隆起した皮疹を呈するようになり，腫瘍期，内臓浸潤期では腫瘤を形成してリンパ節転移や他臓器への浸潤をきたすようになる。SS は紅皮症に加えて末梢血の異型細胞（セザリー細胞）数が B2 基準（1,000/μL 以上）を満たすものと定義される。セザリー細胞は CD4+CD7–又は CD4+CD26–のいずれかの表現型を有する。

CTCL は再発を繰り返し，次第に衰弱していく慢性型の疾患であるが，進行期では原疾患の悪化による腫瘍の浸潤や感染に伴い死に至る。CTCL の主要な疾患分類である MF 及び SS 患者の予後は病期によって異なるが，5 年生存率は，IA，IB 期では 94%及び 84%，IIA，IIB 期では

78%及び 47%，IIIA，IIIB 期では 47%及び 40%，IVA1，IVA2，IVB 期ではそれぞれ 37%，18%及び 18%と，特に IIB 期以降は大きく低下することが報告されている（Agar, et al., 2010）。また，CTCL では疾患に伴う痛み，そう痒感，睡眠障害等の随伴症状や，外見上明らかな皮膚病変を有することに起因する社会的問題などを呈することが報告されている（Olsen, et al., 2011）。

1.5.2.5 CTCL の治療

国内では CTCL の治療法を含めた皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインが発行されている。皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版（日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会編, 2015）で推奨される CTCL の主要な疾患分類である MF 及び SS の治療法を表 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインで推奨される MF 及び SS の治療

病期	局所療法	全身療法	備考
IA	ステロイド外用療法 ニムスチン外用療法 PUVA BB-UVB 療法 NB-UVB 療法 局所放射線照射	TSEB BRM 療法 （エトレチナート，IFN-α，IFN-γ） RePUVA IFN-α+PUVA IFN-γ+PUVA 化学療法	局所療法に反応しない場合は第二，第三選択として全身療法を推奨する。
IB IIA			局所療法及び BRM 療法に抵抗性の病期 IB/IIA に対しては化学療法を第三選択として推奨する。
IIB	PUVA±局所放射線照射 局所放射線照射	IFN-α+PUVA BRM 療法 （エトレチナート，IFN-α，IFN-γ） TSEB 化学療法	治療抵抗性の病期 IIB，III 及び IV の MF に対しては化学療法を推奨する。
IIIA IIIB	PUVA TSEB	ECP±IFN-α TSEB+ECP BRM 療法 （エトレチナート，IFN-α，IFN-γ） 化学療法	
IVA1 IVA2 IVB	—	ECP±IFN-α TSEB+ECP 化学療法±IFN-α	

BB(NB)-UVB = 広（狭）帯域-紫外線，BRM = Biological Response Modifiers，ECP = 体外光化学療法，IFN = インターフェロン，PUVA= ソラレン-長波長紫外線，TSEB = 全身皮膚電子線

早期の MF（病期 IA，IB，IIA）に対してはステロイド外用療法，紫外線照射療法，局所放射線療法等の局所療法が行われるが，局所療法に反応しない場合はレチノイド（エトレチナート，ベキサロテン）やインターフェロン（IFN）を含む Biological Response Modifiers （BRM）療法及び化学療法が検討される。進行期の MF（病期 IIB 以上）及び SS（病期 IV）に対しては電子線療法，放射線療法，BRM 療法，化学療法が選択される。

CTCL に対する化学療法は，悪性リンパ腫の適応を有する薬剤から検討されるが，その効果は

限定的である。ドキソルビシンを含む多剤併用療法の奏効期間は，進行期の MF では 6 ヵ月以内（Grozea, et al., 1979），ゲムシタビンの再発又は難治性の MF 及び皮膚浸潤を有する T 細胞性リンパ腫に対する奏効期間は 15 ヵ月以内であることが報告されており（Zinzani, et al., 2000），生存期間を延長する標準的治療法は確立していない。

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版では，DD，ボリノスタット，ロミデプシンが再発又は難治性の MF 及び SS に対して有効である可能性があるが，国内で承認されているのはボリノスタットのみであること，治療の問題点として欧米と比べて使用可能な治療法が極端に少ないことが記載されている。なお，国内では再発又は難治性の CTCL に対する分子標的薬として，ボリノスタットの他にモガムリズマブが承認されているが，モガムリズマブの治療アルゴリズムでの位置づけや推奨度については，エビデンスレベルの高い文献を参照して作成されるべきものであり，慎重に検討する必要があることから，次回のガイドライン改訂の際に決定することとされている。

これらのことから，国内における再発又は難治性の CTCL に対する既存の治療法は未だ十分ではなく，新たな治療が求められている。

1.5.3 開発の経緯（品質及び非臨床）

本薬の開発において品質に関する試験は 19[redacted] 年（マスター・シードの特性解析含む），非臨床試験は 19[redacted] 年より開始された。これらの経緯図を以下の図 1.5-2 に示す。



図 1.5-2 開発の経緯図（品質・非臨床試験）

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬（DD）の化学構造の確認，製造方法並びに規格及び試験方法の検討は，Eisai Inc. / Exton Site（米国）において行った。原薬の基準ロットの安定性試験は，[redacted]（米国）において実施中である。長期保存安定性試験は [redacted] 箇月までの予定で試験を継続中であり，12 箇月までの結果を提出している。

製剤（レミトロ点滴静注用 300 μg）の処方，製造方法並びに規格及び試験方法の検討は，エ

ーザイ株式会社において行った。製剤の基準ロットの安定性試験は，[redacted]（イタリア）において実施中である。長期保存安定性試験は [redacted] 箇月までの予定で試験を継続中であり，30 箇月までの結果を提出している。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理

主薬効薬理試験は E7272 を用いて実施した。

E7272 は，IL-2 高親和性の αβγ 型（CD25 陽性）IL-2R を発現しているヒトがん細胞株に対して 10^{-12}～10^{-11} mol/L の IC_{50} 値，また，中親和性の βγ 型（CD25 陰性）IL-2R を発現しているがん細胞株に対して 10^{-10}～10^{-9} mol/L の IC_{50} 値で細胞傷害作用を示した。

高親和性 IL-2R を発現している CP3 マウスリンパ腫細胞株の同種移植モデルにおいて，E7272（7～60 μg/kg）の静脈内投与は 30 μg/kg まで良好な忍容性を示し，30 μg/kg ではリンパ腫発症までの日数及び生存日数を媒体対照の約 2 倍に延長した。E7272 は DT 免疫マウスを用いた CP3 移植モデルにおいても 30～60 μg/kg で，また中親和性 IL-2R を発現している EL-4 マウスリンパ腫細胞株の同種移植モデルにおいても 30～40 μg/kg で有意な生存日数延長を示した。一方，IL-2R 陰性の P388 マウス白血病細胞株を移植した同種移植モデルにおいて，E7272（30 μg/kg）は有意な生存日数延長を示さなかった。

E7272（10^{-10}～10^{-8} mol/L）をヒト末梢血単核球あるいはマウス脾臓細胞に加えると，これら細胞集団のなかで高親和性 IL-2R を発現している制御性 T 細胞（Treg）が選択的かつ E7272 の濃度依存的に減少した。また E7272（10^{-9}～10^{-7} mol/L）はマウス Treg の CD4 陽性 T 細胞増殖抑制作用を濃度依存的に抑制した。E7272（4.5 μg/animal）は，IL-2R 陰性の CT26 マウス大腸癌細胞株を移植した同種移植モデルに対し腫瘍増殖抑制作用を示したが，同細胞株を T 細胞が欠損している無胸腺マウスに移植したモデルに対しては腫瘍増殖抑制作用を示さなかった。以上の結果から DD が，免疫抑制的に働く Treg を選択的に除去することにより宿主の T 細胞依存の抗腫瘍効果を示す可能性も示唆された。

安全性薬理コアバッテリー試験のうち，中枢神経系はマウスを用いて実施した。心血管系はラット（血圧，心拍数）及びサル（心電図，反復投与毒性試験）を用いて実施した。呼吸器系については，E7272 のサルにおける反復投与毒性試験の中で評価した。また，補足的安全性薬理試験として，腎／泌尿器系についてラットを用いた検討も行った。

中枢神経系（CNS）：E7272 の雄マウス単回静脈内投与による運動量評価，また，E7272 あるいは本薬のマウス，ラット，サルにおける反復投与毒性試験の中で観察された症状を含め総合的に判断し，中枢神経系に与える影響は無いと考えられた。

心血管系：血圧，心拍数に与える影響についてはラットを，心電図に与える影響についてはサルを用いた反復投与毒性試験でそれぞれ評価し，いずれの試験においても生理学的に意義のある影響はみられなかった。

呼吸器系：サルにおける反復投与毒性試験において定量的に評価し，E7272 投与による影響はみられなかった。

さらに，補足的安全性薬理試験として腎／泌尿器系についてラットを用いた検討を行った結

果，10 日間投与により腎血行動態の軽度低下に伴う糸球体ろ過量の減少がみられた。

1.5.3.2.2 薬物動態

E7272 を用いたラット及びサルのトキシコキネティクス及び薬物動態試験で測定した静脈内投与後の血清中 DD 濃度の解析結果は，以下のように要約される。

- ✓ ラットでは 2～40 μg/kg/日，サルでは 2.5～25 μg/kg/日の用量範囲で血清中濃度は投与量に比例して増加した。
- ✓ 血清中濃度推移に性差はみられなかった。
- ✓ 反復投与による蓄積性はみられなかったが，抗 DD 抗体の産生によると思われる血清中濃度の低下が認められた。ただし，血清中の抗体価と血清中濃度の低下度合いの定量的な相関性は低かった。

あらかじめ DT で免疫した雌ラットに ^{35}S 標識 DD（[^{35}S]DD）を投与し血漿中放射能濃度，酵素免疫測定（ELISA）法及びバイオアッセイ法による血清中濃度を測定したところ，DT で免疫した動物群では血漿あるいは血清中濃度は免疫していない動物群より低値で推移し，抗体価の高い動物群の方がより低値となった。

本薬あるいは E7272 を雄性 SD ラットに単回静脈内投与（40 μg/kg）した時の血清中 DD 濃度を ELISA 法で測定したところ，本薬と E7272 の投与で大きな差は認められなかったが，バイオアッセイ法では本薬は E7272 に比して高い血清中濃度を示した。なお，消失半減期は両法でほぼ同等であり，0.61～0.80 時間であった。

本薬あるいは E7272 を雌雄 SD ラットに反復静脈内投与（40.53 μg/kg）した時の血清中 DD 濃度を ELISA 法で測定したところ，本薬投与と E7272 投与で曝露量に大きな差は認められず，雌雄間でも大きな差は認められなかった。本薬と E7272 のいずれにおいても投与 29 日目の血清中濃度は投与初日に比して低く，これは，抗 DD 抗体の産生により全身クリアランス（CL）が上昇したためと思われた。

ラット及びヒトの血液に[^{35}S]DD を添加後，血漿を分離したところ，大部分の放射能は血漿中に回収されたことから，DD の血液細胞成分への分布はほとんどないことが示唆された。DD は高分子量（>400 kDa）の血漿因子と特異的に非共有結合することが示唆されたが，結合割合は個体間の変動が大きかった。

DD は高分子化合物でありタンパク分解酵素により異化された後，[^{35}S]DD から遊離した標識アミノ酸はタンパク生合成に再利用されてタンパク質に取り込まれると考えられる。したがって[^{35}S]DD 投与後期の組織中放射能量は[^{35}S]DD 及びその断片に加え再利用されて標識化された内在性タンパク質の総和となると考えられる。

[^{35}S]DD を用いた放射能の組織分布は，雌雄ラットで検討した。放射能は主に肝臓と腎臓に分布した。これらの臓器には IL-2R は発現していないことから，非特異的な取り込みであると考えられた。肝臓の特異的な部位への集積は認められなかった。投与初期における肝臓中放射能濃度は DT により免疫されたラットの方が高く DD は抗 DD 抗体と結合することにより肝取り込みが促進されるものと思われた。雄ラットにおける放射能の組織分布は，雌ラットの分布と同様であり，生殖器への特異的分布は認められなかった。妊娠ラットにおける放射能の組織分布から，胎児への移行率は投与後 1 時間で投与放射能量のおよそ 1%であり，胎盤，羊膜嚢，羊水

への移行はそれ以下であった。

DD はタンパク分解酵素により，DT 部分の 2 つの領域を連結しているアルギニンリッチループ部分のアミド結合が切断され，nicked DD となる。Nicked DD は，DD と同等以上の細胞傷害性をもつ活性代謝物である。ラット血液に E7272 を添加後，あるいはラットに E7272 を投与後，DD と nicked DD の総和並びに DD のみを 2 種の ELISA 法で定量したところ，DD から nicked DD が生成されることが確認された。

雌雄ラットあるいはあらかじめ DT で免疫した雌ラットに[^{35}S]DD を静脈内投与後 48 時間までの尿及び糞に排泄された放射能の総和は，投与量の 25%未満であった。排泄率が低い理由は，タンパク分解を受けて遊離した標識アミノ酸が新たなタンパク質合成に再利用されたためと考えられる。

1.5.3.2.3 毒性

E7272 の in vitro 並びに in vivo 毒性試験は複数の動物種を用いて実施した。本薬の毒性試験は，E7272 を比較対象としてラットを用いた 3 サイクル投与毒性試験を実施した後，7 サイクル投与毒性試験も実施した。

マウス及びモルモットを用いた腹腔内投与による単回投与毒性試験では，マウスで 15 μg/例以上，モルモットは 450 μg/例以上で死亡がみられた。また，ラットの単回皮下投与においては，2430 μg/kg で 14 日間の観察期間に軽度の体重減少が認められたが，死亡は認められなかった。

げっ歯類（マウス及びラット）及びサルを用いた E7272 の静脈内投与による反復投与毒性試験では，E7272 の最大耐量（MTD）は動物種によって異なり，サル<マウス≤ラットの順であった。主要な毒性所見はいずれの動物種でも共通し，食欲減退，下痢，脱水，活動性低下，体重減少，白血球及びリンパ球の減少，好中球の増加，ALT 及び AST の増加，あるいはアルブミンの低下等がみられた。高用量ではクレアチニン及び BUN の増加もみられた。いずれの動物種でも標的臓器は肝及び腎であり，肝細胞と腎尿細管上皮細胞の壊死がみられた。さらに，長期反復投与毒性試験では，種々の臓器に著しい単核細胞浸潤がみられた。連続反復投与試験と間歇反復投与試験の結果から，投与期間が長くなると E7272 に対する忍容性が向上することが示唆された。

本薬のラットにおける静脈内投与による 3 サイクル投与毒性試験では，本薬との直接比較のために E7272 投与群も設定した。本薬の生物活性は E7272 の生物活性の約 2 倍であり，同じ投与量でみられた所見（死亡を含む）は本薬の方がやや強めに発現する傾向にあったが，体重増加量及び摂餌量の減少，リンパ球の減少，好中球の増加，肝及び腎機能パラメータの変動は両化合物に共通してみられ，病理組織学的には肝，腎を含む各種臓器へのリンパ球及び好酸球浸潤がみられた。これらはいずれも既に報告された E7272 の毒性試験の結果と同様であった。さらに，本薬の長期投与による毒性を評価するため，ラットを用いた 7 サイクル投与毒性試験を実施した。3 サイクル投与毒性試験と同様に 20 μg/kg/日群では様々な臓器，組織にリンパ球及び好酸球の細胞浸潤が認められた。長期投与により本薬の投与に起因する変化が増強することはなく，むしろ 3 サイクル投与毒性試験より減弱し，抗薬物抗体の産生によるものと考えられた。

遺伝毒性試験に関して，本薬はタンパク質であり，ICH S6 に記載されているように実施は必要とされない。しかしながら，E7272 の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに培養細胞を用いた

染色体異常試験が行われ，いずれも陰性であった。

がん原性試験については，本薬の適応症が進行がん患者の治療を目的としたものであり，ICH S9 ガイドラインにも記載されているように，必要とされないことから，実施していない。

生殖発生毒性試験に関して，本剤の薬理作用として Treg の傷害作用が報告されており，その機能低下あるいは Treg 数減少は動物でもヒトでも妊娠障害あるいは流産を引き起こすことが多くの文献で報告されている（Robertson, et al., 2018; Heitmann, et al., 2017; Ruocco, et al., 2014; Zenclussen, 2006; Aluvihare, et al., 2004; Darrasse-Jèze, et al., 2006; Shima et al., 2010; Zenclussen, et al., 2005; Bizargity, et al., 2009; Li, et al., 2017; Lin, et al., 2014; Care, et al., 2018; Samstein et al., 2012）。したがって，妊婦に対するリスクが明らかなため，生殖発生毒性試験は実施していない。

局所刺激性試験に関して，本薬あるいは E7272 を用いて独立した試験は実施していないが，静脈内投与で実施した反復投与毒性試験において投与部位における局所刺激性を評価した。その結果，刺激性は認められなかった。また，ヒト血管内皮細胞を用いた in vitro 実験において，内皮細胞への直接作用は認められなかった。

光毒性試験は実施していない。ICH S10 ガイドラインにおいても光毒性試験はタンパク質に適用されず，E7272 及び本薬の光毒性評価は不要と考えられた。

E7272 の免疫機能に関する種々の ex vivo パラメータ及び in vivo パラメータについて，E7272 の無毒性量で検討した結果，影響は認められなかった。

本薬及び E7272 の活性本体である DD はヒト IL-2 と DT を結合させた外来性の高分子タンパク質であり，ヒトを含むいずれの種においても強い免疫原性を示す。ラットの 3 サイクル投与試験において，本薬及び E7272 の 2 サイクル投与後に抗体産生がみられ，7 サイクル毒性試験では 3 サイクル毒性試験より毒性が減弱した。また，その他の E7272 のラット皮下投与，マウス，ラット及びサルの静脈内投与においても強い抗体産生が認められている。抗体の発現時期は動物種と投与スケジュールに依存し，抗体産生の程度は必ずしも投与量に依存しなかった。マウスでは最も短期に抗体産生がみられ，中和抗体の発現レベルも高かった。ラットやサルに比較して，長期反復投与の際にマウスで忍容性が高かった理由と考えられる。また，上記の知見と同様に，サルにおいても抗体の産生の時期と毒性の減弱がみられる時期とは関連があるように思われた。

その他，毒性発現の機序に関する試験として肝及び腎毒性，血管漏出症候群に関する検討を行った。動物及びヒトの細胞を用いた in vitro の肝及び腎毒性の検討においては，特異的な作用は認められなかった。ラットによる毛細血管透過性並びにヒト血管内皮細胞に及ぼす影響についても明確な作用は認められず，血管漏出症候群のメカニズム解明は困難と考えられた。また，不純物（凝集体）及び N 末バリアントについても評価を行い，凝集体が毒性に及ぼす影響は限定的であり，N 末バリアントのばらつきは活性並びに毒性に及ぼす影響はないと考えられた。さらに，IL-2 受容体のラット，ヒト組織における分布を確認し，いずれの種においてもリンパ球の細胞膜に陽性反応が見られた。

1.5.4 開発の経緯（臨床試験）

本承認申請における臨床試験一覧を表 1.5.4-1 に，臨床開発経緯を図 1.5.4-1 に示した。

本薬の国内第 1 相試験（E7777-J081-101 試験，以下「国内 101 試験」）を 2011 年 6 月に開始し

た。また，米国及びオーストラリアにおいて外国第 1/3 相試験（E7777-G000-302 試験，以下「外国 302 試験」）を 2013 年 5 月に開始した。

国内 101 試験の成績を踏まえ，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品後期第 2 相試験開始前相談を 2015 年 5 月に実施した後，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 2 相試験（E7777-J081-205 試験，以下「国内 205 試験」）を 2016 年 3 月に開始した。その結果，国内 205 試験の主要評価項目である客観的奏効率（ORR）において，事前に設定した閾値を統計学的に上回り，本薬の有効性が示された。

なお，本承認申請においては外国 302 試験の第 1 相パートの成績を参考資料として含めることとした。また，本薬と同じ DD を有効成分とする E7272 において，CTCL を対象とした外国第 3 相試験が 3 試験実施されており，これらの試験を有効性評価のための参考資料とした。

表 1.5.4-1 臨床試験一覧

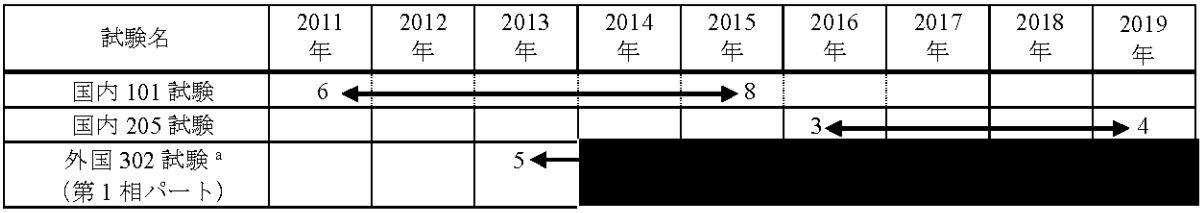
試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	被験者数	資料区分
本薬					
第 1 相	国内 101 試験	再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL	MTD の決定，RD の決定，安全性及び薬物動態の評価	13	評価
第 2 相	国内 205 試験	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL	有効性，安全性及び薬物動態の評価	37	
第 1/3 相[a]	外国 302 試験（第 1 相パート）	再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL	第 1 相パート: MTD の決定，RD の決定，安全性及び薬物動態の評価	21[b]	参考[c]
E7272					
第 3 相	外国 93-04-10 試験	再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL	有効性，安全性及び薬物動態の評価	71	参考
第 3 相	外国 L4389-11 試験	再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL	有効性，安全性及び薬物動態の評価	144	
第 3 相	外国 L4389-14 試験	他の E7272 の臨床試験に参加した又は CD25 陰性のため参加できなかった CTCL	有効性，安全性及び薬物動態の評価	92	

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, MTD = maximum tolerated dose, PTCL = peripheral T-cell lymphoma, RD = recommended dose

a: 第 3 相パートを実施中。

b: 第 1 相パートに登録された被験者数。

c: 第 1 相パートを参考資料とする。



◀▬▶ 試験期間，図中の数字は月を示す。

a: 有効性及び安全性を評価する第 3 相パート（予定被験者約[redacted] 例）を 20[redacted] 年[redacted] 月より実施中。

【E7272 臨床試験の実施時期】

外国 93-04-10 試験：19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

外国 L4389-11 試験：1995 年 3 月～2006 年 9 月

外国 L4389-14 試験：1995 年 9 月～2006 年 10 月

図 1.5.4-1 開発の経緯図：臨床試験

1.5.4.1 国内 101 試験

本治験は，再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL を対象とした多施設共同，オープン，用量漸増の国内第 1 相試験であり，本薬の忍容性，安全性及び薬物動態を評価した。

3 週間を 1 サイクルとし，本薬を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて最大 8 サイクルまで点滴静脈内投与した。初回投与量は 6 μg/kg/日とし，6～12 μg/kg/日の範囲で検討した結果，9 μg/kg/日が最大耐量（MTD）となった。また，効果安全性評価委員会の提言を受け，国内推奨用法・用量は「9 μg/kg /日を 3 週間ごとに 5 日間連続投与すること」に決定した。推奨用量（RD）において発現した副作用は，減量，休薬又は次サイクル開始延期（以下，投与延期）などの処置により，臨床管理可能であった。

なお，6 μg/kg/日群及び 12 μg/kg/日群の投与が完了した後，9 μg/kg/日群開始前（2012 年 7 月 18 日）に治験薬タンパク濃度測定法を変更した。6 μg/kg/日群及び 12 μg/kg/日群それぞれの投与量は，変更後の治験薬タンパク濃度測定法においては 6.84 μg/kg/日及び 13.68 μg/kg/日となる。

1.5.4.2 国内 205 試験

本治験は，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象とした多施設共同，単群の国内第 2 相試験であり，本薬の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

3 週間を 1 サイクルとし，本薬 9 μg/kg/日を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて最大 8 サイクルまで点滴静脈内投与した。その結果，主要評価項目である ORR において事前に設定した閾値を統計学的に上回り，本薬の有効性が示された。また，発現した副作用は，減量，休薬又は投与延期などの処置により，臨床管理可能であった。

1.5.4.3 外国 302 試験（参考資料：第 1 相パートのみ）

本治験は，再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL を対象とした多施設共同，オープンの第 1/3 相試験であり，本薬の忍容性，安全性及び薬物動態を評価する導入パート（第 1 相パート）と本薬の有効性，安全性及び薬物動態を評価する主要パート（第 3 相パート）で構成される。

第 1 相パートでは，3 週間を 1 サイクルとし，本薬を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて最大 8 サイクル（ただし，奏効が認められ，臨床的有用性が認められると担当医が判断した場合には 9 サイクル以降も投与可）まで点滴静脈内投与した。初回投与量は 6 μg/kg/日とし，6～

15 μg/kg/日の範囲で検討した結果，12 μg/kg/日が MTD となった。得られた有効性及び安全性情報を総合的に勘案し，外国推奨用法・用量は国内と同様「9 μg/kg /日を 3 週間ごとに 5 日間連続投与すること」に決定した。RD において発現した副作用は，休薬又は投与延期などの処置により，臨床管理可能であった。

1.5.4.4 外国 93-04-10 試験（参考資料：E7272 の臨床試験）

本治験は，再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL（病期 IB～III［前治療歴：4 レジメン以上］又は病期 IVA［前治療歴が 1 レジメン以上］）を対象とした，多施設共同，無作為化，二重盲検の外国第 3 相試験であり，E7272 の 2 用量における有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

被験者を 9 μg/kg/日群又は 18 μg/kg/日群に 1：1 の割合で無作為に割り付け，3 週間を 1 サイクルとし，E7272 を各サイクル Day 1～5 に連日 15～60 分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は最大 8 サイクルとしたが，奏効が認められ，臨床的有用性が認められると担当医が判断した場合には最大 11 サイクルまで投与可能とした。その結果，主要評価項目である奏効率（最良効果が完全奏効［CR］，臨床的完全奏効［CCR］又は部分奏効［PR］の被験者の割合）は，全体で 30%であり，9 μg/kg/日群で 23%，18 μg/kg/日群で 36%であった。奏効持続期間（DOR）の中央値は 19.3 週間であった。認められた有害事象は概ね軽度又は中等度であり，一過性のものが多かった。

1.5.4.5 外国 L4389-11 試験（参考資料：E7272 の臨床試験）

本治験は，再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL（病期 IA～III：前治療歴 3 レジメン以下）を対象とした，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検の外国第 3 相試験であり，E7272 の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

被験者を 9 μg/kg/日群，18 μg/kg/日群又はプラセボ群に無作為に割り付け，3 週間を 1 サイクルとし，E7272 を各サイクル Day 1～5 に連日 30 分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は最大 8 サイクルとしたが，被験者によっては 8 サイクルを超えての投与も許容した。その結果，主要評価項目である奏効率（最良効果が CR，CCR 又は PR の被験者の割合）において，E7272（9 μg/kg/日群，18 μg/kg/日群及び E7272 群合計）はプラセボとの比較で，統計学的に有意な改善を示した。副次的有効性評価項目（PFS，DOR，奏効までの期間［TTR］及び治療成功期間）においても，E7272 はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。認められた有害事象は，E7272 群及びプラセボ群ともに概ね軽度又は中等度であり，ほとんどは回復した。

1.5.4.6 外国 L4389-14 試験（参考資料：E7272 の臨床試験）

本治験は，下記の CTCL 患者を対象とした多施設共同，オープンの第 3 相試験であり，E7272 の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

外国 L4389-11 試験の関連試験として実施され，プラセボクロスオーバー群（L4389-11 試験でプラセボを投与され，投与期間中に進行［PD］が認められた患者及び 8 サイクルの投与終了時に安定［SD］が認められた患者），再発・再投与群（92-04-01 試験，93-04-10 試験又は L4389-11 試験で E7272 投与により奏効が認められた後，再発が認められた患者），8 サイクル SD 群（L4389-11 試験で E7272 を投与され，8 サイクルの投与終了時に SD が認められた患者），CD25

陰性群（CD25 陰性のみを理由として L4389-11 試験から除外された患者）のいずれかに該当する CTCL 患者を登録した。

3 週間を 1 サイクルとし，E7272 18 μg/kg を各サイクル Day 1～5 に連日 30 分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は最大 8 サイクルとしたが，被験者によっては 8 サイクルを超えての投与も許容した。その結果，主要評価項目である奏効率（最良効果が CR，CCR 又は PR の被験者の割合）は，8 サイクル SD 以外の群において外国 93-04-10 試験と同程度であった。8 サイクル SD 群においては，奏効が認められなかったものの，多くの症例において SD が維持された。認められた有害事象は概ね軽度又は中等度であり，ほとんどは回復した。

1.5.4.7 外国 302 試験（第 3 相パート：実施中の試験）

本治験は，再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL を対象とした多施設共同，オープンの第 1/3 相試験であり，本薬の忍容性，安全性及び薬物動態を評価する導入パート（第 1 相パート）と本薬の有効性，安全性及び薬物動態を評価する主要パート（第 3 相パート）で構成される。

第 3 相パートでは，第 1 相パートで決定した RD に従い，3 週間を 1 サイクルとし，本薬 9 μg/kg を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて最大 8 サイクル（ただし，奏効が認められ，臨床的有用性が認められると担当医が判断した場合には 9 サイクル以降も投与可）まで点滴静脈内投与する。主要評価項目を ORR とし，[redacted] の CTCL を約[redacted]例登録する予定である。20[redacted]年[redacted]月に最初の被験者を登録し，現在継続中である。

1.5.4.8 その他のがん腫に対する臨床開発

その他のがん腫に対する本薬の臨床開発は実施していない。

1.5.5 対面助言

1.5.5.1 医薬品後期第 2 相試験開始前相談

国内 205 試験の実施に際し，20[redacted]年[redacted]月に PMDA と医薬品後期第 2 相試験開始前相談を実施し，以下の点について協議した。

(1)国内第 2 相試験のデザインに関する下記項目設定の妥当性

1)主要評価項目を ORR とすること

2)対象疾患を再発又は再燃の PTCL 及び CTCL（CD25 の発現有無を問わない症例）とすること

3)対照群を設定しない単群試験とし，目標症例数を 35 例（内，CTCL：6 例以上）とすること

(2)PTCL 及び CTCL を対象とした E7777 の臨床申請データパッケージとして，国内第 1 相試験（国内 101 試験）及び国内第 2 相試験（国内 205 試験）の 2 試験を評価資料とすることの妥当性

PMDA との協議の結果，下記の助言を得た上で，国内 205 試験を実施した。

・化学療法等に治療抵抗性となった患者における本薬の有効性及び安全性についても情報が

得られるような開発計画を検討することを勧める。
- 承認申請時には，医療現場で使用されている薬剤と本薬との臨床的位置付けや使い分けについての説明が必要となることから，当該情報を入手可能となるように本試験を計画すべきと考える。

1.5.5.2 医薬品申請前相談

本承認申請に際し，20[redacted]年[redacted]月にPMDAと医薬品申請前相談を，20[redacted]年[redacted]月に医薬品対面助言事後相談を実施し，臨床データパッケージについて協議した。協議の結果，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師が，本薬の臨床成績を十分に理解し，本薬以外の治療の実施を慎重に検討した上で適応患者の選択を行うよう適切に注意喚起することを前提に，提示した臨床データパッケージ（表 1.5.4-1）を用いた製造販売承認申請が可能である旨の見解を得た。

1.5.5.3 医薬品安全性相談

本承認申請に際し，20[redacted]年[redacted]月に医薬品安全性相談並びに20[redacted]年[redacted]月に医薬品対面助言事後相談を実施し，PMDAと非臨床データパッケージの充足性について協議した。

PMDAと協議の結果，本薬を用いて実施した非臨床試験（ラットを用いた非臨床薬物動態試験並びに安全性試験）の成績に加えて，19[redacted]～[redacted]年代に実施されたE7272の薬理試験，薬物動態試験，毒性試験の非臨床試験成績を利用して非臨床データパッケージを構成することについて，PMDAから下記の助言を得た。

本剤の承認申請時には，本剤の曝露による中枢神経系，心血管系及び呼吸器系への影響に係る検討結果の提出は不要と考える一方で，げっ歯類又は非げっ歯類のいずれかの動物種を用いた3ヵ月以上の反復投与毒性試験の結果を提出する必要があると考える。

上記PMDAの助言を踏まえ，ラットにおける14週間間歇反復投与静脈内投与毒性試験（試験番号：B[redacted]0280）を実施した。

1.5.6 まとめ

再発又は難治性のPTCL及びCTCLは予後不良であり，既存の治療法は未だ十分ではないことから，新たな治療選択肢の開発が求められている。国内101試験の結果，本薬の国内推奨用法・用量は「9 μg/kg /日を3週間ごとに5日間連続投与すること」に決定し，続く国内205試験の結果，主要評価項目であるORRにおいて事前に設定した閾値を統計学的に上回り，本薬の再発又は難治性のPTCL及びCTCLに対する有効性が示された。発現した副作用は，減量，休薬又は投与延期などの処置により，臨床管理可能であった。

したがって，本薬は再発又は難治性のPTCL及びCTCLを適応とする有用な治療選択肢の一つとなると考えられ，承認申請に必要な試験成績が十分に得られていると判断したことから，以下の効能・効果及び用法・用量にて本薬の製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果：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
用法及び用量：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 9μg/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。

1.5.7 参考文献

AbouYabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. ISRN Hematol. 2011; Article ID 623924:14 pages

Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol. 2010;28:4730–9.

Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Immunol. 2004;5(3):266–71.

Bacha P, Williams DP, Waters C, Williams JM, Murphy JR, Strom TB. Interleukin 2 receptor-targeted cytotoxicity. Interleukin 2 receptor-mediated action of a diphtheria toxin-related interleukin 2 fusion protein. J Exp Med. 1988;167(2):612–22.

Bizargity P, Del Rio R, Phillippe M, Teuscher C, Bonney EA. Resistance to lipopolysaccharide-induced preterm delivery mediated by regulatory T cell function in mice. Biol Reprod. 2009;80(5):874–81.

Care AS, Bourque SL, Morton JS, Hjartarson EP, Robertson SA, Davidge ST. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice. Hypertension. 2018;72(1):177–87.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014;164:536–45.

Darrasse-Jèze G, Klatzmann D, Charlotte F, Salomon BL, Cohen JL. CD4+CD25+ regulatory/suppressor T cells prevent allogeneic fetus rejection in mice. Immunol Lett. 2006;102(1):106–9.

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;328:1002–6.

Grozea PN, Jones SE, McKelvey EM, Coltman CA Jr, Fisher R, et al. Combination chemotherapy for

mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep. 1979;63:647–53.

Heitmann RJ, Weitzel RP, Feng Y, Segars JH, Tisdale JF, Wolff EF. Maternal T regulatory cell depletion impairs embryo implantation which can be corrected with adoptive T regulatory cell transfer. Reprod Sci. 2017;24(7):1014–24.

Hémar A, Subtil A, Lieb M, Morelon E, Hellio R, Dautry-Varsat A. Endocytosis of interleukin 2 receptors in human T lymphocytes: Distinct intracellular localization and fate of the receptor α, β, and γ chains. J Cell Biol. 1995;129(1):55–64.

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393:229–40.

LeMaistre CF, Saleh MN, Kuzel TM, Foss F, Platanias LC, et al. Phase I trial of a ligand fusion-protein (DAB389IL-2) in lymphomas expressing the receptor for interkeukin-2. Blood. 1998;91:399–405.

Létourneau S, Krieg C, Pantaleo G, Boyman O. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(4):758–62.

Li L, Tu J, Jiang Y, Zhou J, Schust DJ. Regulatory T cells decrease invariant natural killer T cell-mediated pregnancy loss in mice. Mucosal Immunol. 2017;10(3):613–23.

Lin Y, Liu X, Shan B, Wu J, Sharma S, Sun Y. Prevention of CpG-induced pregnancy disruption by adoptive transfer of in vitro-induced regulatory T cells. PLoS One. 2014;9(4):e94702.

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;31:1970–6.

Morris JC, Waldmann TA. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. Ann Rheum Dis. 2000;59(suppl I):i109–14.

Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2001;19:376–88.

Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of

Cancer. J Clin Oncol. 2011;29:2598–607.

Prince HM, Duvic M, Martin A, Sterry W, Assaf C, Sun Y, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28:1870–7.

Prince HM, Martin AG, Olsen EA, Fivenson DP, Duvic M. Denileukin diftitox for the treatment of CD25 low-expression mycosis fungoides and Sézary syndrome. Leuk Lymphoma. 2013;54:69–75.

Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy: J Clin Invest. 2018;128(10):4224–35.

Ruocco MG, Chaouat G, Florez L, Bensussan A, Klatzmann D. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. Front Immunol. 2014;5:Article 389.

Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, Treuting PM, Rudensky AY. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. Cell. 2012;150(1):29–38.

Shima T, Sasaki Y, Itoh M, Nakashima A, Ishii N, Sugamura K, et al., Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. J Reprod Immunol. 2010;85(2):121–9.

Takeshita T, Asao H, Ohtani K, Ishii N, Kumaki S, Tanaka N, et al. Cloning of the γ chain of the human IL-2 receptor. Science. 1992;257(5068):379–82.

vanderSpek JC, Mindell JA, Finkelstein A, Murphy JR. Structure/function analysis of the transmembrane domain of DAB389-interleukin-2, an interleukin-2 receptor-targeted fusion toxin. J Biol Chem. 1993;268(16):12077–82.

Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR, Polansky M, Abrams JT, Bigler RD, et al. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 1998;38:207–20.

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

Waldmann TA. The interleukin-2 receptor. J Biol Chem. 1991;266(5):2681–4.

Williams DP, Parker K, Bacha P, Bishai W, Borowski M, Genbauffe F,et al. Diphtheria toxin receptor binding domain substitution with interleukin-2: genetic construction and properties of a diphtheria toxin-related interleukin-2 fusion protein. Protein Eng. 1987;1(6):493–8.

Yared J, Kimball A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: A review of the literature and new perspectives. Cancer Treat Rev. 2013;39:51–9.

Yu A, Olosz F, Choi CY, Malek TR. Efficient internalization of IL-2 depends on the distal portion of the cytoplasmic tail of the IL-2R common γ-chain and a lymphoid cell environment. J Immunol. 2000;165(5):2556–62.

Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Sollwedel A, Bertoja AZ, Ritter T, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model. Am J Pathol. 2005;166(3):811–22.

Zenclussen AC. Regulatory T cells in pregnancy. Springer Semin Immunopathol. 2006;28(1):31–9.

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymohoma: Experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000;18:2603–6.

一般社団法人 日本血液学会編. 造血器腫瘍ガイドライン. 2018 年版

日本皮膚悪性腫瘍学会，皮膚がん予後統計委員会 濱田 利久，岩月啓氏（岡山大学）. 皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果. 2016

日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン【第 2 版】. 2015

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2020 年 10 月現在，本薬は世界のいずれの国においても承認されていない。

なお，デニロイキン　ジフチトクス製剤としては，1999 年 2 月に ONTAK として米国で迅速承認されものの，原薬の純度の向上が承認条件として付されたため，品質を向上させた本薬を製造・開発し，米国では本薬への切り替えのための臨床試験を実施中である。さらに，米国で承認された ONTAK は，製造所の閉鎖に伴い 20[redacted] 年より市場供給が停止されている。

参考としてデニロイキン　ジフチトクス製剤の承認・許可・販売状況を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1　デニロイキン ジフチトクス製剤の全世界の承認・許可，販売状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	ONTAK	1999年2月5日	注射剤 （バイアル） 150 μg/mL	悪性細胞がインターロイキン2（IL-2）受容体の構成要素CD25を発現している（CD25+），持続性もしくは再発性の皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）の治療	1 サイクル 21 日間において，連続 5 日間，9μg/kg/day あるいは 18μg/kg/day を 30 分～60 分かけて点滴静注し，8 サイクル繰り返す。

1.6.2 外国における添付文書

本薬の外国における添付文書は存在しないが，参考として米国 ONTAK の添付文書（原文）を添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Ontak safely and effectively. See full prescribing information for Ontak.

ONTAK® (denileukin diftitox) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 1999

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS, CAPILLARY LEAK SYNDROME AND LOSS OF VISUAL ACUITY.
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Serious and fatal infusion reactions. Administer Ontak in a facility equipped and staffed for cardiopulmonary resuscitation. (5.1)**
- **Capillary leak syndrome resulting in death. (5.2)**
- **Loss of visual acuity and color vision. (5.3)**

INDICATIONS AND USAGE

Ontak is a CD25-directed cytotoxin indicated for the treatment of adult patients with persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma whose malignant cells express the CD25 component of the IL-2 receptor. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Premedicate with an antihistamine and acetaminophen prior to each Ontak infusion.
- Administer at 9 or 18 mcg/kg/day by intravenous infusion over 30 to 60 minutes for 5 consecutive days every 21 days for 8 cycles. (2.1, 2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Solution in a single-dose vial containing 150 mcg/mL (300 mcg in 2 mL). (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Infusion reactions**: Immediately stop and permanently discontinue Ontak for serious infusion reactions. Monitor patients following infusion. (5.1)
- **Capillary leak syndrome:** Monitor weight, edema, blood pressure and serum albumin levels. Obtain serum albumin levels prior to each course. Delay Ontak until serum albumin is ≥3 g/dL.(5.2)
- **Loss of Visual Acuity and Color Vision:** Monitor visual acuity and color vision. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥20%) were pyrexia, nausea, fatigue, rigors, vomiting, diarrhea, headache, peripheral edema, cough, dyspnea and pruritus. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai Inc. at 1-877-873-4724 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 2/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS, CAPILLARY LEAK SYNDROME AND LOSS OF VISUAL ACUITY.
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Schedule and Administration
2.2 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infusion Reactions
5.2 Capillary Leak Syndrome
5.3 Visual Loss
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Study 1: Placebo Controlled Study in CTCL (Stage Ia to III) Patients
14.2 Study 2: Dose Evaluation Study in CTCL (Stage IIb to IVa) Patients
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 4555418

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFUSION REACTIONS, CAPILLARY LEAK SYNDROME AND LOSS OF VISUAL ACUITY.

- **Serious and fatal infusion reactions. Administer Ontak in a facility equipped and staffed for cardiopulmonary resuscitation. Immediately stop and permanently discontinue Ontak for serious infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Capillary leak syndrome resulting in death. Monitor weight, edema, blood pressure and serum albumin levels prior to and during Ontak treatment *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**
- **Loss of visual acuity and color vision *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

Ontak® is indicated for the treatment of adult patients with persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma whose malignant cells express the CD25 component of the IL-2 receptor.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Schedule and Administration

- Premedicate with an antihistamine and acetaminophen prior to each Ontak infusion.
- Administer at 9 or 18 mcg/kg/day by intravenous infusion over 30-60 minutes for 5 consecutive days every 21 days for 8 cycles.
- Do not administer as a bolus injection.
- Withhold administration of Ontak if serum albumin levels are less than 3 g/dL.
- Discontinue for Grade 3 or higher adverse infusion reactions.

2.2 Preparation and Administration

- Thaw vials in the refrigerator at 2 to 8°C (36 to 46°F) for not more than 24 hours or at room temperature for 1 to 2 hours.
- Bring Ontak to room temperature, before preparing the dose.
- Mix the solution in the vial by gentle swirling; do not shake.
- Visually inspect for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Use only if the solution is clear, colorless and without visible particulate matter. After thawing, a haze may be visible which should clear when the solution is at room temperature.
- Do not refreeze Ontak after thawing.
- Prepare and hold diluted Ontak in plastic syringes or soft plastic intravenous bags. Do not use glass containers.
- Maintain concentration of Ontak at 15 mcg/mL or higher during all steps in the preparation of the solution for intravenous infusion.

- Withdraw the calculated dose from the vial(s) and inject it into an empty intravenous infusion bag. Do not add more than 9 mL of sterile saline without preservative to the intravenous bag for each 1 mL of Ontak.
- Do not mix Ontak with other drugs.
- Do not administer Ontak through an in-line filter.
- Administer prepared solutions of Ontak within 6 hours, using a syringe pump or intravenous infusion bag.
- Discard unused portions of Ontak immediately.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 150 mcg/mL (300 mcg in 2 mL) in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

Infusion reactions, defined as symptoms occurring within 24 hours of infusion and resolving within 48 hours of the last infusion in that course, were reported in 70.5% (165/234) of Ontak-treated patients across 3 clinical studies utilizing the approved doses and schedule. Serious infusion reactions were reported in 8.1% (19/234) of Ontak-treated patients. There have been post-marketing reports of infusion reactions resulting in death.

For patients completing at least 4 courses of Ontak treatment in Study 1 *[see Clinical Studies (14.1)]*, the incidence of infusion reactions was lower in the 3rd and 4th cycles as compared to the 1st and 2nd cycles of Ontak.

Resuscitative equipment should be available during Ontak administration. Immediately stop and permanently discontinue Ontak for Grade 3 or higher infusion reactions.

5.2 Capillary Leak Syndrome

Capillary leak syndrome was defined as the occurrence of at least 2 of the following 3 symptoms (hypotension, edema, serum albumin <3 g/dL) at any time during Ontak therapy. These symptoms were not required to occur simultaneously to be characterized as capillary leak syndrome. As defined, capillary leak syndrome was reported in 32.5% (76/234) of Ontak-treated patients. Among these 76 patients with capillary leak syndrome, one-third required hospitalization or medical intervention to prevent hospitalization. There have been post-marketing reports of capillary leak syndrome resulting in death.

The onset of symptoms in patients with capillary leak syndrome may be delayed, occurring up to 2 weeks following infusion. Symptoms may persist or worsen after the cessation of Ontak.

Regularly assess patients for weight gain, new onset or worsening edema, hypotension (including orthostatic changes) and monitor serum albumin levels prior to the initiation of each course of therapy and more often as clinically indicated. Withhold Ontak for serum albumin levels of less than 3 g/dL.

5.3 Visual Loss

Loss of visual acuity, usually with loss of color vision, with or without retinal pigment mottling has been reported following administration of Ontak. Recovery was reported in some of the affected patients; however, most patients reported persistent visual impairment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Infusion Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Capillary Leak Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Visual Loss *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Safety data are available for 3 clinical studies in which 234 patients received Ontak at 9 mcg/kg (n=80) or 18 mcg/kg (n=154) at the recommended schedule. Of these studies, 1 was placebo-controlled and dose-ranging (Study 1, 100 Ontak-treated patients), one was a dose-comparison of 9 and 18 mcg/kg (Study 2, n=71), and the third was a single-arm study using 18 mcg/kg (n=63); all studies were limited to adult patients with CTCL. The median age of patients across the clinical studies was 60 years (range 23-91 years) and 36% (n=85) were 65 years of age or older; 55% were men and 85% were Caucasian.

Across all 3 studies, the most common adverse reactions in Ontak-treated patients (≥20%) were pyrexia, nausea, fatigue, rigors, vomiting, diarrhea, headache, peripheral edema, cough, dyspnea and pruritus. The most common serious adverse reactions were capillary leak syndrome (11.1%), infusion reactions (8.1%), and visual changes including loss of visual acuity (4%). Ontak was discontinued in 28.2% (66/234) of patients due to adverse reactions.

The data described in Table 1 reflect exposure to Ontak in 100 patients administered as a single agent at the recommended dosing schedule in the randomized placebo-controlled trial (Study 1). The median number of Ontak cycles was 7 (range 1-10) for the 9 mcg/kg cohort and 6 (range 1-11) for the 18 mcg/kg cohort. The median age of patients was 59 years (range 23-84 years) and 34% (n=34) were 65 years of age or older; 55% were men and 86% were Caucasian.

Table 1: Incidence of Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Ontak-treated patients (18 mcg/kg group) and at a higher rate than Placebo in Study 1

Adverse Reaction	Placebo N=44 n (%)	Ontak 9 mcg/kg N=45 n (%)	Ontak 18 mcg/kg N=55 n (%)
Pyrexia	7 (15.9)	22 (48.9)	35 (63.6)

Nausea	10 (22.7)	21 (46.7)	33 (60.0)
Rigors	9 (20.5)	19 (42.2)	26 (47.3)
Fatigue	14 (31.8)	21 (46.7)	24 (43.6)
Vomiting	3 (6.8)	6 (13.3)	19 (34.5)
Headache	8 (18.2)	13 (28.9)	14 (25.5)
Edema peripheral	10 (22.7)	9 (20.0)	14 (25.5)
Diarrhea	4 (9.1)	10 (22.2)	12 (21.8)
Anorexia	2 (4.5)	4 (8.9)	11 (20.0)
Rash	2 (4.5)	11 (24.4)	11 (20.0)
Myalgia	2 (4.5)	8 (17.8)	11 (20.0)
Cough	3 (6.8)	9 (20.0)	10 (18.2)
Pruritus	4 (9.1)	7 (15.6)	10 (18.2)
Back pain	1 (2.3)	7 (15.6)	10 (18.2)
Asthenia	2 (4.5)	8 (17.8)	10 (18.2)
Hypotension	1 (2.3)	3 (6.7)	9 (16.4)
Upper respiratory tract infection	5 (11.4)	6 (13.3)	7 (12.7)
Dizziness	5 (11.4)	5 (11.1)	7 (12.7)
Arthralgia	5 (11.4)	7 (15.6)	7 (12.7)
Pain	3 (6.8)	5 (11.1)	7 (12.7)
Chest pain	1 (2.3)	2 (4.4)	7 (12.7)
Dysgeusia	1 (2.3)	0 (0)	6 (10.9)
Dyspnea	2 (4.5)	6 (13.3)	6 (10.9)

Hepatobiliary Disorders: Increase in serum alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) from baseline occurred in 84% of subjects treated with Ontak (197/234). In the majority of subjects, these enzyme elevations occurred during either the first or the second cycle; enzyme elevation resolved without medical intervention and did not require discontinuation of Ontak.

6.2 Immunogenicity

An immune response to denileukin diftitox was assessed using 2 enzyme-linked immunoassays (ELISA). The first assay measured reactivity directed against intact denileukin diftitox calibrated against anti-diphtheria toxin, and the second assay measured reactivity against the IL-2 portion of the protein. An additional *in vitro* cell-based assay that measured the ability of antibodies in serum to protect a human IL-2R-expressing cell line from toxicity by denileukin diftitox, was used to detect the presence of neutralizing antibodies which inhibited functional activity. The immunogenicity data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to the intact

fusion protein denileukin diftitox. These results are highly dependent on the sensitivity and the specificity of the assays. Additionally, the observed incidence of the antibody positivity may be influenced by several factors, including sample handling, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, the comparison of the incidence of antibodies to denileukin diftitox with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

In Study 1 *[see Clinical Studies (14.1)]*, of 95 patients treated with denileukin diftitox, 66% tested positive for antibodies at baseline probably due to a prior exposure to diphtheria toxin or its vaccine. After 1, 2, and 3 courses of treatment, 94%, 99%, and 100% of patients tested positive, respectively. Mean titers of antidenileukin diftitox antibodies were similarly increased in the 9 and 18 mcg/kg/day dose groups after 2 courses of treatment. Meanwhile, pharmacokinetic parameters decreased substantially (C_{max}~57%, AUC~80%), and clearance increased 2- to 8- fold.

In Study 2 *[see Clinical Studies (14.2)]*, 131 patients were assessed for binding antibodies. Of these, 51 patients (39%) had antibodies at baseline. Seventy-six percent of patients tested positive after 1 course of treatment and 97% after 3 courses of treatment. Neutralizing antibodies were assessed in 60 patients; 45%, 73%, and 97% had evidence of inhibited functional activity in the cellular assay at baseline and after 1 and 3 courses of treatment, respectively.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of Ontak. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Thyroid conditions: hyperthyroidism, thyroiditis, thyrotoxicosis, and hypothyroidism.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, denileukin diftitox may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. There are no available data on Ontak use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with denileukin diftitox .

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of denileukin diftitox in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with denileukin diftitox and for 7 days after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating Ontak *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Ontak may cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Ontak and for at least 7 days after the final dose.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Ontak did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

10 OVERDOSAGE

Doses of approximately twice the recommended dose (31 mcg/kg/day) resulted in moderate-to-severe nausea, vomiting, fever, chills and/or persistent asthenia.

11 DESCRIPTION

Ontak (denileukin diftitox), is a recombinant DNA-derived cytotoxic protein composed of the amino acid sequences for diphtheria toxin fragments A and B (Met_1-Thr_{387})-His and the sequences for human interleukin-2 (IL-2; Ala_1-Thr_{133}). It is produced in an *E. coli* expression system and has a molecular weight of 58 kD. Neomycin is used in the fermentation process but is undetectable in the final product. Ontak is supplied in single use vials as a sterile, frozen solution intended for intravenous (IV) administration. Each 2 mL vial of Ontak contains 300 mcg of recombinant denileukin diftitox in a sterile solution of citric acid (20 mM), EDTA (0.05 mM) and polysorbate 20 (<1%) in Water for Injection, USP. The solution has a pH range of 6.9 to 7.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Denileukin diftitox is a fusion protein designed to direct the cytocidal action of diphtheria toxin to cells which express the IL-2 receptor. *Ex vivo* studies report that after binding to the IL-2 receptor on the cell surface, denileukin diftitox is internalized by receptor-mediated endocytosis. The fusion protein is subsequently cleaved, releasing diphtheria toxin enzymatic and translocation domains from the IL-2 fragment, resulting in the inhibition of protein synthesis and ultimately, cell death.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters associated with denileukin diftitox were determined over a range of doses (3 to 31 mcg/kg/day) in patients with lymphoma. Denileukin diftitox was administered as an intravenous infusion following the schedule used in the clinical trials.

Following the first dose, denileukin diftitox displayed 2-compartment behavior with a distribution phase (half-life approximately 2 to 5 minutes) and a terminal phase (half-life approximately 70 to 80 minutes). Systemic exposure was variable but proportional to dose. Mean clearance was approximately 0.6 to 2.0 mL/min/kg and the mean volume of distribution was similar to that of circulating blood (0.06 to 0.09 L/kg). The mean clearance increased approximately 2- to 8-fold from course 1 to course 3 corresponding to a decrease in exposure of approximately 75%. No accumulation was evident between the first and fifth doses. Gender and age have no effect on pharmacokinetics of denileukin diftitox.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There have been no studies to assess the carcinogenic potential of denileukin diftitox. Denileukin diftitox showed no evidence of mutagenicity in the Ames test and the chromosomal aberration assay. There have been no studies to assess the effect of denileukin diftitox on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Study 1: Placebo Controlled Study in CTCL (Stage Ia to III) Patients

The safety and efficacy of Ontak were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm trial in patients with Stage Ia to III CD25(+) CTCL. Eligible patients were required to have expression of CD25 on ≥ 20% of biopsied malignant cells by immunohistochemistry. Patients were randomized to receive 0, 9 or 18 mcg/kg/day Ontak via intravenous infusion days 1-5 of each 21-day cycle, for up to 8 cycles. Randomization was stratified by disease stage (≤IIa vs. ≥IIb). The main efficacy outcome was objective response rate (ORR), using a Weighted Skin Severity Index, in conjunction with assessment of lymph node involvement and percentage of abnormal blood lymphocytes. A total of 144 patients were randomized: 44 patients to placebo, 45 patients to 9 mcg/kg/day Ontak and 55 patients to 18 mcg/kg/day Ontak. Randomization for the study was carried out at 1:1:1 for the first 73 patients, 4:1:4 for the next 31 patients, and 1:4:4 for the remaining 40 patients. The median age of patients was 59 years (range 23 to 84 years); 34% were ≥ 65 years. Fifty-five percent were men and 86% were Caucasian. Sixty-seven percent had early stage disease (≤ IIa). Patients had received a median of 2 anti-CTCL therapies (range 0 to 6) prior to study entry. Results for objective response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) are shown in the table below.

Table 2: Efficacy Results in Study 1

Efficacy Endpoint	Ontak 18 mcg/kg/day (N=55)	Ontak 9 mcg/kg/day (N=45)	Placebo (N=44)
ORR %[a]	46%	37%	15%
p-value[b]	p=0.002	p=0.03	--
Median Response Duration	220 days	277 days	81 days

PFS[c] Hazard ratio (95% CI) p-value	0.27 (0.14, 0.54) p=0.0002	0.42 (0.20, 0.86) p=0.02	--

a. Adjusted for disease stage and changes in randomization ratios

b. Logistic regression model adjusting for disease stage and changes in randomization ratios over the course of the study; comparisons relative to placebo.

c. Cox regression analysis stratified by randomization ratio and adjusted for disease stage; comparisons relative to placebo.

14.2 Study 2: Dose Evaluation Study in CTCL (Stage IIb to IVa) Patients

A randomized, double-blind study was conducted to evaluate doses of 9 or 18 mcg/kg/day in 71 patients with recurrent or persistent, Stage Ib to IVa CTCL. Entry to this study required demonstration of CD25 expression on at least 20% of the cells in any relevant tumor tissue sample (skin biopsy) or circulating cells. Tumor biopsies were not evaluated for expression of other IL-2 receptor subunit components (CD122/CD132). Ontak was administered as an intravenous infusion daily for 5 days every 3 weeks. Patients received a median of 6 courses of Ontak therapy (range 1 to 11). The study population had received a median of 5 prior therapies (range 1 to 12) with 63% of patients entering the trial with Stage IIb or more advanced stage disease. The median age of patients was 64 years (range 26 to 91 years); 49% were ≥ 65 years. Fifty-two percent were men and 75% were Caucasian.

Overall, 30% (95% CI: 18-41%) of patients treated with Ontak experienced an objective tumor response (50% reduction in tumor burden which was sustained for ≥6 weeks; Table 3). Seven patients (10%) achieved a complete response and 14 patients (20%) achieved a partial response. The overall median duration of response, measured from first day of response, was 4 months with a median duration for complete response of 9 months and for partial response of 4 months.

Table 3: Efficacy Results in Study 2

Clinical Response	9 mcg/kg/day	18 mcg/kg/day
Complete Response 95% Confidence Interval	9% (3/35) (2%, 23%)	11% (4/36) (3%, 26%)
Partial Response 95% Confidence Interval	14% (5/35) (9%, 30%)	25% (9/36) (12%, 42%)
Overall Response 95% Confidence Interval	23% (8/35) (10%, 40%)	36% (13/36) (21%, 54%)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Ontak is supplied as 150 mcg/ml, sterile, frozen solution (300 mcg in 2 mL) in a sterile single-dose vial.

NDC 62856-603-01, 6 vials in a package.
Store frozen at or below -10°C (14°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Discuss the following with patients prior to and during treatment with Ontak.

Infusion Reactions
Inform patients of the signs and symptoms of infusion reactions. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Capillary Leak Syndrome
Inform patients of the signs and symptoms of capillary leak syndrome. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs and symptoms of capillary leak syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Visual Loss
Advise patients to inform their healthcare provider if they experience visual changes *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Pregnancy
Inform pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Females and Males of Reproductive Potential
Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Ontak and for 7 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation
Advise women not to breastfeed during treatment with Ontak and for 7 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured and Distributed by:
Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677
US License No. 1862

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として，以下のとおりロミデプシン（イストダックス点滴静注用 10 mg），プララトレキサート（ジフォルタ注射液 20 mg），フォロデシン塩酸塩（ムンデシンカプセル 100 mg），ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（アドセトリス点滴静注用 50 mg），モガムリズマブ（遺伝子組換え）（ポテリジオ点滴静注 20 mg），ボリノスタット（ゾリンザカプセル 100 mg），ベキサロテン（タルグレチンカプセル 75 mg）の 7 製品を選定した。

同種同効品一覧表

販売名	レミトロ点滴静注用 300μg	イストダックス点滴静注用 10 mg	ジフォルタ注射液 20 mg	ムンデシンカプセル 100 mg	アドセトリス点滴静注用 50 mg	ポテリジオ点滴静注 20 mg	ゾリンザカプセル 100 mg	タルグレチンカプセル 75 mg
一般名	デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）	ロミデプシン	プララトレキサート	フォロデシン塩酸塩	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	ボリノスタット	ベキサロテン
会社名（製造販売会社）	エーザイ株式会社	セルジーン株式会社	ムンディファーマ株式会社	ムンディファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	協和キリン株式会社	MSD 株式会社	株式会社ミノファーゲン製薬
効能又は効果	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	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 末梢性 T 細胞リンパ腫	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 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	皮膚 T 細胞性リンパ腫	皮膚 T 細胞性リンパ腫
添付文書改訂日	-	2019 年 10 月	2017 年 7 月	2020 年 9 月	2019 年 12 月	2020 年 9 月	2017 年 9 月	2020 年 8 月

※※2019年10月改訂（第３版、下線部分）
※2018年４月改訂

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
８７４２９１

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤

劇薬
処方箋医薬品*

イストダックス®点滴静注用10mg

Istodax® Injection
ロミデプシン注射用

＊**注意**－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00586000
※薬価収載	2018年４月
※販売開始	2018年４月
国際誕生	2009年11月

【警　　告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組 成・性 状】

イストダックス点滴静注用10mg

成分		１バイアル中の分量
有効成分	ロミデプシン	11mg†
添加物	ポビドン	22mg
	pH調整剤	適量
性状	白色の固体、塊又は粉末	
pH‡	5.2～5.4	
浸透圧比‡, §	1.3～1.7	

†：イストダックス点滴静注用10mg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2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。
‡：専用溶解用液で溶解後、生理食塩液500mLで希釈したとき。
§：生理食塩液に対する比

専用溶解用液

成分	１バイアル中の分量#
プロピレングリコール	1.97g
無水エタノール	0.37g

#：専用溶解用液は、調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、充填量は2.4mLである。

【効 能・効 果】

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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

【用 法・用 量】

通常、成人にはロミデプシンとして14mg/㎡（体表面積）を１、８、15日目に４時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28日目）する。この28日間を１サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止基準

副作用		処置
血小板減少	血小板数が50,000/μL未満に減少	血小板数が75,000/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	血小板数が50,000/μL未満に再び減少又は25,000/μL未満に減少し、血小板輸血が必要	血小板数が75,000/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/㎡とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
好中球減少	好中球数が1,000/μL未満に減少	好中球数が1,500/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	好中球数が1,000/μL未満に再び減少又は500/μL未満に減少し、かつ38.5℃以上の発熱を伴う	好中球数が1,500/μL以上又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/㎡とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
非血液毒性*	Grade 3の非血液毒性	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後は同一用量で再開してもよい。
	Grade 3の非血液毒性の再発又はGrade 4の非血液毒性	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/㎡とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。
QTc間隔	500msを超える	本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/㎡とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

エーザイ株式会社

副作用		処置
不整脈	洞性頻脈（140/分を超える）、心房性律動異常（上室性頻脈、心房細動、心房粗動）、心拍数（120/分を超え、かつ前回評価時から20/分を超えて増加）、心室頻脈（3連発以上）	本剤を休薬する。 回復後に再開する場合の用量は10mg/㎡とする。 減量後再発した場合には、本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAEに基づく。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）骨髄抑制のある患者［重篤な血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び貧血が発現することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］

2）感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］

3）QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長を起こすおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］

4）肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］

2. 重要な基本的注意

1）本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。

2）節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型患者を対象とした外国臨床試験において、エプスタイン・バー（EB）ウイルスの再活性化による肝不全があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

3）本剤の投与により、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。

4）本剤の投与により、QT間隔延長等の心電図異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質を補正するなどの適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。

3. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
抗不整脈剤 アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等 **QT間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤** クラリスロマイシン、オンダンセトロン、メサドン、モキシフロキサシン、ベプリジル、ピモジド等	QT間隔延長等の重篤な心電図異常を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により増強する可能性がある。

4. 副作用

国内第1/2相臨床試験の再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）患者において、48例中48例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症47例（97.9%）、リンパ球減少症40例（83.3%）、白血球減少症39例（81.3%）、好中球減少症39例（81.3%）、味覚異常29例（60.4%）、悪心26例（54.2%）、食欲減退23例（47.9%）、発熱22例（45.8%）、嘔吐19例（39.6%）、貧血16例（33.3%）、疲労15例（31.3%）であった（承認時）。

1）重大な副作用[注1)]

(1) **骨髄抑制**：血小板減少症（97.9%）、リンパ球減少症（83.3%）、白血球減少症（81.3%）、好中球減少症（81.3%）、貧血（33.3%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(2) **感染症**：サイトメガロウイルス感染（4.2%）、肺炎（2.1%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症（B型肝炎ウイルス及びEBウイルスの再活性化を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(3) **QT間隔延長**：QT間隔延長（4.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

(4) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（6.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、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、生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(5) **過敏症**：呼吸困難（頻度不明）、低血圧（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2）その他の副作用[注1)]

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、口内炎			腹痛
心臓		心房細動	心電図ST-T変化、心電図ST-T部分上昇、心電図T波逆転	頻脈
呼吸器		上気道の炎症、低酸素症		咳嗽
肝	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加			
代謝	食欲減退、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	体重減少、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症		

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系	味覚異常、頭痛	末梢性感覚ニューロパチー		
全身症状	発熱、疲労、倦怠感		悪寒	
血管		静脈炎		深部静脈血栓症、肺塞栓症
その他	ヘモグロビン減少、注射部位反応、発疹		末梢性浮腫	出血

注１）国内第1/2相臨床試験結果に基づき発現頻度を記載した。
なお、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること［動物実験では、ラットにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児の死亡、催奇形性及び発育遅延が認められている。また、ラット及びイヌにおいて、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、精巣の萎縮等が認められている］。
2）授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること［ヒト乳汁中への移行は不明である］。

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない［使用経験はない］。

8. 適用上の注意
1）調製時
(1) 本剤は専用溶解用液に溶解して使用すること。
(2) 本剤は専用溶解用液2.2mLで溶解したときに5mg/mLとなる。
専用溶解用液はシリンジを用いて無菌的に必ず2.2mL抜き取り、その全量をゆっくりとバイアル内に注入する。
(3) 専用溶解用液を注入した後、直ちにバイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように静かに円を描くように回して十分に溶解させる（振り混ぜないこと）。
(4) 専用溶解用液で溶解後、８時間以内に使用すること。
(5) 本剤投与時には投与量に合わせ、無菌的に必要量をシリンジで抜き取り、日局生理食塩液500mLで希釈し、希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、24時間以内に使用すること。
(6) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。
2）投与時
(1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
(2) 本剤は４時間かけて点滴静注すること。

9. その他の注意
反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で、ラット及びイヌでは精巣への影響（精細管の変性又は萎縮、精子減少等）、ラットでは卵巣への影響（卵胞減少等）、子宮、膣及び乳腺の萎縮が認められ、精巣及び卵巣への影響については、休薬後においても回復性は認められなかった。

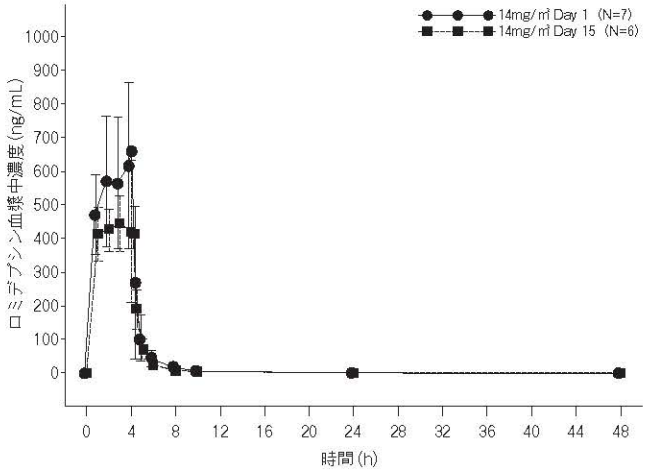
【薬物動態】

1. 血漿中濃度[1)]
再発又は難治性の日本人PTCL患者又は皮膚T細胞リンパ腫患者に本剤９又は14mg/㎡を１、８、15日目に４時間点滴静注したとき[注2)]の投与１日目（単回投与時）及び15日目（反復投与時）の薬物動態パラメータを示す。また、本剤14mg/㎡単回及び反復投与時の血漿中濃度推移を示す。なお、反復投与による本剤の蓄積性は認められなかった。

本剤の薬物動態パラメータ

用量	9mg/㎡		14mg/㎡	
	1日目 (N=3)	15日目 (N=3)	1日目 (N=7)	15日目 (N=6)
AUC_t (ng·h/mL)	1023.76 (66.7)	1024.66 (78.1)	2325.55 (35.3)	1825.74 (25.8)
AUC_∞ (ng·h/mL)	1027.08 (66.6)	NA	2330.91 (35.2)	NA
C_{max} (ng/mL)	269.75 (48.9)	250.05 (63.3)	593.47 (37.2)	489.47 (31.2)
t_{max} (h)	4.02 (1.9, 4.0)	1.95 (1.9, 3.9)	2.00 (1.0, 4.1)	2.94 (1.0, 4.3)
$t_{1/2}$ (h)	9.52 (19.8)	8.77 (18.6)	9.12 (11.6)	9.01 (15.8)
CL (L/h)	14.29 (60.8)	NA	9.31 (35.4)	NA
V_z (L)	196.24 (86.8)	NA	122.47 (40.4)	NA

幾何平均（%変動係数）
t_{max}は中央値（最小、最大）として示した。
NA：Not Applicable（該当データなし）



本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

2. 分布[2)]
本剤のヒト血漿中での蛋白結合率は50～1000ng/mLの濃度範囲で92%～94%と高く、主な結合蛋白はα1-酸性糖蛋白であった（in vitro試験）。

3. 代謝[3)]
本剤は主にCYP3A4によって代謝され、CYP3A5、CYP1A1、CYP2B6及びCYP2C19による代謝はわずかであった（in vitro試験）。

4. 排泄[4)]
進行性悪性腫瘍患者に本剤14mg/㎡を４時間点滴静注したときの投与24時間後までの本剤の尿中排泄率は0.5%未満であった（外国人の成績）。

※※5. 肝機能障害患者における薬物動態[5)]
肝機能正常患者、軽度障害患者、中等度障害患者、重度障害患者にそれぞれ本剤14mg/㎡、14mg/㎡、7mg/㎡、5mg/㎡を４時間点滴静注したとき[注2)]の本剤の薬物動態パラメータを示す（外国人の成績）。

肝機能障害患者での本剤の薬物動態パラメータ

肝機能障害 用量	正常 14mg/㎡ (N=12)	軽度障害 14mg/㎡ (N=8)	中等度障害 7mg/㎡ (N=5)	重度障害 5mg/㎡ (N=6)
AUC_∞ (ng·h/mL)	1692† (38.6)	2443‡ (30.2)	1921 (54.1)	1957 (44.8)
C_{max} (ng/mL)	428 (35.3)	494 (40.1)	411 (55.9)	405 (28.6)
t_{max} (h)	3.94 (3.82, 4.42)	3.84 (3.78, 4.12)	3.92 (3.80, 4.00)	4.00 (3.80, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	11.13† (18.9)	13.55‡ (10.4)	14.08 (27.6)	14.52 (29.2)
CL_s (L/h)	16.2† (53.9)	9.6‡ (27.8)	6.9 (50.6)	4.8 (57.6)
V_{ss} (L)	20.7† (60.6)	17.1‡ (14.7)	19.0 (33.4)	15.4 (33.5)

幾何平均（%変動係数）
t_{max}は中央値（最小、最大）として示した。
†：評価患者数10例、‡：評価患者数７例

肝機能障害の定義は以下のとおりとした。
・正常　　：ビリルビン値、AST値がともに正常範囲内
・軽度障害　：ビリルビン値は正常範囲内だがAST値が正常上限値を超える、又はビリルビン値が正常上限値を超えるが1.5倍以下（AST値は問わない）
・中等度障害：ビリルビン値が正常上限値の1.5倍を超えるが３倍以下（AST値は問わない）
・重度障害　：ビリルビン値が正常上限値の３倍を超える（AST値は問わない）

6. 薬物相互作用[6,7]
進行性悪性腫瘍患者15例に単独又はCYP3A阻害剤であるケトコナゾール（400mg、国内未承認の経口剤）との併用で本剤8mg/㎡を４時間点滴静注したとき[注2]、本剤のAUC∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約25%及び約10%増加した（外国人の成績）。
進行性悪性腫瘍患者14例に単独又はリファンピシン（600mg）との併用で本剤14mg/㎡を４時間点滴静注したとき、本剤のAUC∞及びC_{max}は単独投与時と比べて併用投与時でそれぞれ約80%及び約60%増加した（外国人の成績）。
本剤はP糖蛋白の基質であることが示されている（in vitro試験）。

注２）本剤の承認用法・用量は「14mg/㎡を４時間点滴静注」である（「用法・用量」の項参照）。

【臨床成績】

国内第1/2相臨床試験[1)]
再発又は難治性[注3)]のPTCL患者[注4)] 46例（第１相部分６例、第２相部分40例）を対象に、１サイクルを28日間として各サイクルの１、８、15日目に本剤14mg/㎡を４時間点滴静注した。第２相部分の有効性の解析対象40例における奏効率（部分寛解以上）は42.5%［95%信頼区間：27.2%～57.8%］であった。また、病理中央診断でPTCLと診断されなかった２例を除く、病理組織型別の奏効率は下表のとおりであった。

注３）１つ以上の化学療法歴を有し、①直近の化学療法で部分寛解以上の奏効が得られた後に病勢進行した再発患者、②部分寛解以上の奏効が得られず病勢進行した難治性患者又は③直近の化学療法の評価結果はないもののその後病勢進行した患者が対象とされた。
注４）対象とされた病理組織型は、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）、節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型（ただし、試験途中で対象とする病理組織型から除外）、腸管症関連T細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、皮膚原発γδT細胞リンパ腫（菌状息肉症、セザリー症候群を除く）、肝脾T細胞リンパ腫、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、自家造血幹細胞移植後に再発したALK陽性ALCL、形質転換菌状息肉症。

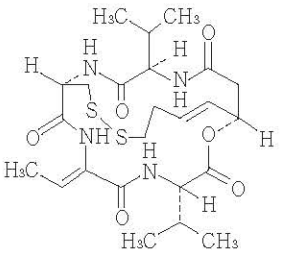
	病理組織型／例数		奏効	完全寛解	部分寛解	奏効率［95%信頼区間］
第１相部分及び第２相部分	合計	44	21	11	10	47.7%［33.0, 62.5］
	PTCL-NOS	20	9	5	4	45.0%［23.2, 66.8］
	AITL	20	9	5	4	45.0%［23.2, 66.8］
	ALK陰性ALCL	3	3	1	2	100%［100.0, 100.0］
	形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0%［0.0, 0.0］
第２相部分	合計	38	17	10	7	44.7%［28.9, 60.5］
	PTCL-NOS	17	7	4	3	41.2%［17.8, 64.6］
	AITL	18	8	5	3	44.4%［21.5, 67.4］
	ALK陰性ALCL	2	2	1	1	100%［100.0, 100.0］
	形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0%［0.0, 0.0］

【薬効薬理】

作用機序[8)]
ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の活性を阻害する。HDAC活性阻害によりヒストン等の脱アセチル化が阻害され、細胞周期停止及びアポトーシス誘導が生じることにより、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロミデプシン Romidepsin（JAN）
化学名：(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン
分子式：$C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$
分子量：540.70
化学構造式：



性　状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルム、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水には極めて溶けにくい。
融　点：約272℃

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

イストダックス点滴静注用10mg：１バイアル（専用溶解用液付）

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞
1) 社内資料：ロミデプシンの国内第1/2相臨床試験（ROMI-TCL-001試験）
2) 社内資料：ロミデプシンの薬物動態の検討（血漿蛋白結合率）
3) 社内資料：ロミデプシンの薬物動態の検討（代謝）
4) 社内資料：ロミデプシンの外国第１相臨床試験（GPI-06-0005試験）
5) 社内資料：ロミデプシンの肝機能障害患者を対象とした外国第１相臨床試験（NCI 9008試験）
6) Laille E. et al.：J Clin Pharmacol, 55 (12): 1378-1385, 2015
7) Xiao JJ. et al.：J Pharmacol Exp Ther, 313 (1): 268-276, 2005
8) Ververis K. et al.：Biologics, 7: 47-60, 2013

＜文献請求先・製品情報お問い合わせ先＞
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室
〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目７番２号
TEL 0120-786702
FAX 0120-786703
受付時間　9:00～18:00(土･日･祝日･弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ　https://www.celgene.co.jp

製造販売元
セルジーン株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目7番2号