

目次

2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 薬理学的分類	6
2.5.1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫及び皮膚 T 細胞リンパ腫の疫学と治療	6
2.5.1.2.1 悪性リンパ腫の疫学	6
2.5.1.2.2 PTCL の疫学	6
2.5.1.2.3 PTCL の治療	7
2.5.1.2.4 CTCL の疫学	8
2.5.1.2.5 CTCL の治療	9
2.5.1.3 臨床開発計画	10
2.5.1.3.1 臨床データパッケージ	10
2.5.1.3.2 国内 101 試験	11
2.5.1.3.3 国内 205 試験	11
2.5.1.3.4 外国 302 試験（参考資料：第 1 相パートのみ）	12
2.5.1.3.5 外国 93-04-10 試験（参考資料：E7272 の臨床試験）	12
2.5.1.3.6 外国 L4389-11 試験（参考資料：E7272 の臨床試験）	12
2.5.1.3.7 外国 L4389-14 試験（参考資料：E7272 の臨床試験）	13
2.5.1.3.8 外国 302 試験（第 3 相パート：実施中の試験）	13
2.5.1.3.9 対面助言	13
2.5.1.3.10 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点	14
2.5.1.3.11 GCP に関する陳述	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	14
2.5.3.1 患者における薬物動態	15
2.5.3.2 薬物動態の用量比例性	15
2.5.3.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響	15
2.5.3.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響	15
2.5.3.5 母集団薬物動態解析	15
2.5.3.6 免疫原性	16
2.5.4 有効性の概括評価	16
2.5.4.1 PTCL 及び CTCL を対象とした国内試験の概略	16
2.5.4.1.1 国内 101 試験	16
2.5.4.1.2 国内 205 試験	17
2.5.4.2 PTCL 及び CTCL を対象とした国内試験の被験者背景	18
2.5.4.2.1 国内 101 試験	18
2.5.4.2.2 国内 205 試験	18
2.5.4.3 PTCL 及び CTCL を対象とした国内試験における本薬の有効性	20

2.5.4.3.1 国内 101 試験	20
2.5.4.3.2 国内 205 試験	20
2.5.4.4 CTCL を対象とした外国試験における有効性	23
2.5.4.4.1 外国 L4389-11 試験 (E7272 の臨床試験)	23
2.5.4.5 PTCL 及び CTCL に対する有効性のまとめ	25
2.5.4.5.1 PTCL に対する有効性	25
2.5.4.5.2 CTCL に対する有効性	25
2.5.5 安全性の概括評価	27
2.5.5.1 安全性の評価方法	27
2.5.5.1.1 解析対象集団	27
2.5.5.1.2 安全性評価項目	27
2.5.5.1.3 集計方法	28
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び暴露の程度	28
2.5.5.2.1 本薬の休薬、次サイクル開始延期及び減量基準	28
2.5.5.2.2 治験薬の暴露状況	30
2.5.5.3 有害事象	31
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象	31
2.5.5.3.2 死亡	33
2.5.5.3.3 重篤な有害事象	33
2.5.5.3.4 中止に至った有害事象	34
2.5.5.3.5 休薬又は減量に至った有害事象	34
2.5.5.3.6 用量制限毒性 (DLT)	35
2.5.5.3.7 特に関心のある有害事象	35
2.5.5.3.8 臨床検査値異常、バイタルサイン、その他の検査	40
2.5.5.3.9 特別な患者集団における安全性	44
2.5.5.4 小児への使用	44
2.5.5.5 妊婦、産婦、授乳婦への使用	44
2.5.5.6 薬物相互作用	44
2.5.5.7 過量投与	44
2.5.5.8 市販後の使用経験	45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	45
2.5.6.1 治療の背景	45
2.5.6.1.1 疾患又は症状	45
2.5.6.1.2 現行の治療	45
2.5.6.2 ベネフィット	45
2.5.6.2.1 再発又は難治性の PTCL	45
2.5.6.2.2 再発又は難治性の CTCL	46
2.5.6.3 リスク	47
2.5.6.3.1 毛細血管漏出症候群	48

2.5.6.3.2 肝機能障害	49
2.5.6.3.3 血液毒性	49
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	50
2.5.6.4.1 再発又は難治性の PTCL	50
2.5.6.4.2 再発又は難治性の CTCL	53
2.5.7 参考文献	55

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン 2 リン酸
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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _(0-t)	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-inf)	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CHOP	CHOP therapy	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの多剤併用療法
CL	total clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DD	denileukin diftiox, genetical recombination	デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸臨床試験グループ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IL-2(R)	interleukin-2 (receptor)	インターロイキン-2（受容体）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides	菌状息肉症
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間

PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	基本語（医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議－医学用語集）
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QOL	quality of life	クオリティオブライフ
RD	recommended dose	推奨用量
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Sézary syndrome	セザリー症候群
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	最終相の消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血清中濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	施設基準値上限（正常上限値）
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）（以下、DD）は、ジフテリア毒素の部分配列とヒトインターロイキン-2（IL-2）からなる、細胞傷害性の遺伝子組換え融合タンパク質であり、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、スプ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ジフテリア毒素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、これによってジフテリア毒素断片の細胞質への移行が促進される。ジフテリア毒素断片は ADP リボシル化酵素としてペプチド伸長因子-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 $\beta\gamma$ 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 $\alpha\beta\gamma$ 型の IL-2R を発現する（Létourneau, et al., 2009）。IL-2 は $\alpha\beta\gamma$ 型と $\beta\gamma$ 型の IL-2R に結合することから（Waldmann, 1991; Takeshita, et al., 1992; Yu, et al., 2000）、DD はその IL-2 ドメインによって $\alpha\beta\gamma$ 型、 $\beta\gamma$ 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）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。

2.5.1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫及び皮膚 T 細胞リンパ腫の疫学と治療

2.5.1.2.1 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、本薬の対象となる末梢性 T 細胞リンパ腫（Peripheral T-cell lymphoma, PTCL）及び皮膚 T 細胞性リンパ腫（Cutaneous T-cell lymphoma, 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）。

2.5.1.2.2 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）、血管免疫芽球形 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)。

2.5.1.2.3 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 2.5.1-1 に示す。

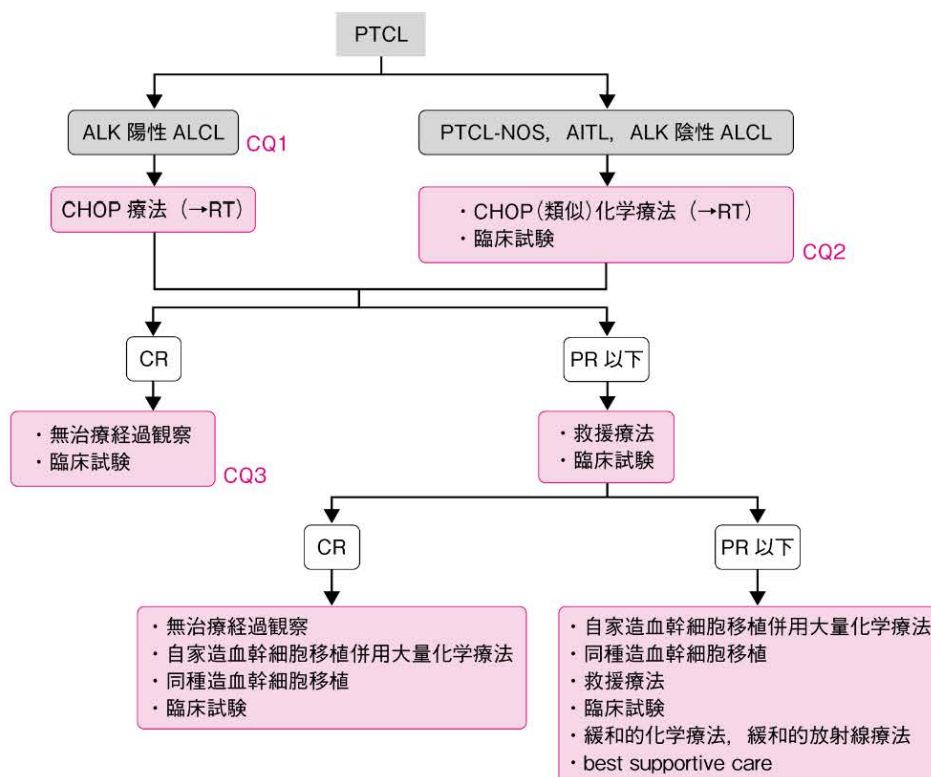


図 2.5.1-1 国内造血器腫瘍ガイドラインで推奨される PTCL の治療

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 プレンツキシマブ 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 (OS) 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済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 ヶ月、OS の中央値は 6.5 ヶ月であり、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、プレレンツキシマブ 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、プレレンツキシマブ 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。

2.5.1.2.4 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臍肉症 (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: 菌状臍肉症」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、内臓浸潤期では腫瘍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/ μ L 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）。

2.5.1.2.5 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 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 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	TSEB BRM 療法 （エトレチナート, IFN- α , IFN- γ ）	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	PUVA BB-UVB 療法 NB-UVB 療法	RePUVA IFN- α +PUVA IFN- γ +PUVA	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。
IIA	局所放射線照射	化学療法	
IIB	PUVA $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ IFN- α TSEB+ECP 化学療法 $\pm$ 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。ドキソルビンを含む多剤併用療法の奏効期間は、進行期の MF では 6 ヶ月以内（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 ヶ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、ポリノスタット、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ポ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、ポ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。

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示した。

本承認申請における適応症で実施した国内第 1 相試験（E7777-J081-101 試験、以下「国内 101 試験」）及び国内第 2 相試験（E7777-J081-205 試験、以下「国内 205 試験」）を評価資料とし、CTCL を対象として実施した外国第 1/3 相試験（E7777-G000-302 試験、以下「外国 302 試験」）の第 1 相パートを参考資料とした。また、本薬と同じ DD を有効成分とする E7272 の外国第 3 相試験 3 試験（外国 93-04-10 試験、外国 L4389-11 試験及び外国 L4389-14 試験）を有効性評価のための参考資料とした。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

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。

2.5.1.3.2 国内 101 試験

本試験は、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。

2.5.1.3.3 国内 205 試験

本試験は、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。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。

2.5.1.3.4 外国 302 試験（参考資料：第 1 相パートのみ）

本試験は、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。

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

本試験は、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。

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

本試験は、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、E7272 の多施設共同、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。

2.5.1.3.7 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。

2.5.1.3.8 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、XXXXXXXXXX XXXX CTCL を約 XXXX 例登録する予定である。20XXXX 年 XX 月に最初の被験者を登録し、現在継続中である。

2.5.1.3.9 対面助言

2.5.1.3.9.1 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、20XXXX 年 XX 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。

2.5.1.3.9.2 医薬品申請前相談

製造販売承認申請に際し、PMDA と 20 年 月に医薬品申請前相談、20 年 月に医薬品対面助言事後相談をそれぞれ実施し、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 2.5.1-2）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。

2.5.1.3.10 臨床試験の標準的方法との一致点、不一致点

国内における全ての臨床試験のデザインは、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 1101001 号 2005 年 11 月 1 日）に準じて設定した。また、有害事象評価にあたっては、「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)」又は邦訳にあたる「有害事象共通用語基準 日本語訳」を用いた。外国の本薬の臨床試験においては、有害事象評価にあたっては National Cancer Institute (NCI) の CTCAE を用いた。CTCAE の版については、各試験の計画立案時に最新の版を使用した。

2.5.1.3.11 GCP に関する陳述

全ての臨床試験において、国内では薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は医薬品規制調査国際会議（ICH）ガイドラインに則って実施された。外国では、ICH-GCP 及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬は点滴静脈内投与で使用するため、絶対的バイオアベイラビリティ試験や食事の影響を評価する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本薬の薬物動態は、再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL を対象に実施した国内 101 試験、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象に実施した国内 205 試験及び再発又は持続性

の CD25 陽性の CTCL を対象とした外国 302 試験の第 1 相パートで評価した。

2.5.3.1 患者における薬物動態

国内 101 試験において、再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者を対象に、本薬 6.84, 9 及び 13.68 µg/kg/日を点滴静脈内投与した際の Cycle 1 Day 1 の血清中 DD 濃度は、本薬の静脈内投与後、 C_{max} に達した後、速やかに消失した。データ数が限られていたものの、DD の暴露量 (C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$) は用量の増加に伴って、増加する傾向が見られ、CL 及び V_{ss} は投与量によらずほぼ一定であった。国内 205 試験において、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象に本薬 9 µg/kg を点滴静脈内投与した際の Cycle 1 Day 1 投与後の CL 及び V_{ss} は国内 101 試験の結果と類似していた。また、外国 302 試験（第 1 相パート）において、再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL 患者を対象に本薬 6, 9, 12 及び 15 µg/kg を点滴静脈内投与した際の Cycle 1 Day 1 の CL 及び V_{ss} は、6 及び 15 µg/kg においてやや低い値を示したが、投与量によらず概ね一定で、国内 101 試験及び国内 205 試験とほぼ同様の値を示した。Cycle 1 Day 1 の $t_{1/2}$ も各試験でほぼ同様の値を示し、75.5 分～106 分であった。なお、抗抗体との干渉の影響により、Cycle 3 以降の反復投与後の DD の薬物動態を評価する十分なデータは得られなかった。

2.5.3.2 薬物動態の用量比例性

国内 101 試験において、本薬 6.84, 9 及び 13.68 µg/kg を点滴静脈内投与した際の Cycle 1 Day 1 の C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$ は、用量の増加に伴って増加したが、評価可能なデータ数が限られていたため、本結果から血清中 DD 濃度の用量比例性を結論付けることはできなかった。(2.7.2.3.1 項)

2.5.3.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

再発・再燃又は治療抵抗性の日本人 PTCL 及び CTCL 患者を対象とした国内 101 試験及び再発又は難治性の日本人 PTCL 及び CTCL 患者を対象とした国内 205 試験と、再発又は持続性の CD25 陽性の外国人 CTCL 患者を対象とした外国 302 試験において、本薬 9 µg/kg を点滴静脈内投与したときの Cycle 1 Day 1 の薬物動態パラメータを比較した結果、統計学的な評価は行っていないが、日本人及び外国人患者で薬物動態パラメータは類似していた。(2.7.2.3.2 項)

2.5.3.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

本薬は遺伝子組換え融合タンパク質であり、主な消失経路はタンパク質代謝であると考えられるため、CYP 等の薬物代謝酵素の基質、誘導又は阻害薬との併用による本薬の薬物動態への影響及び薬物代謝酵素を介して代謝される他剤の薬物動態に本薬が及ぼす影響は低いと考えられた。したがって、薬物間相互作用試験等の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を検討する試験は実施していない。

2.5.3.5 母集団薬物動態解析

本薬の薬物動態を評価した臨床試験では、頻回採血により血清中 DD 濃度データが得られており、再発・再燃又は治療抵抗性の日本人 PTCL 及び CTCL 患者、再発又は難治性の日本人

PTCL 及び CTCL 患者並びに再発又は持続性の CD25 陽性の外国人 CTCL 患者におけるノンコンパートメントモデル解析による被験者ごとの薬物動態パラメータの算出が可能であった。したがって、再発又は難治性の日本人 PTCL 及び CTCL 患者並びに再発又は持続性の CD25 陽性の外国人 CTCL 患者を対象とした母集団薬物動態解析は実施していない。

2.5.3.6 免疫原性

国内 101 試験、国内 205 試験及び外国 302 試験において、抗 DD 抗体、抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性を評価した結果、本薬投与前の Cycle 1 Day 1 において、各試験でそれぞれ 13 例中 10 例 (76.9%)、37 例中 25 例 (67.6%) 及び 21 例中 19 例 (90.5%) で既に抗 DD 抗体が陽性であった。抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性に関しては本薬投与前に陽性であった被験者の割合は少なかった。本薬投与後は、抗 DD 抗体、抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性のいずれも陽性の被験者の割合が高かった。国内 101 試験において、本薬の投与中は、抗 DD 抗体の抗体価の増加に伴い、血清中 DD 濃度は低下した。抗 DD 抗体の抗体価が低いときは、血清中 DD 濃度の低下はみられなかったことから、血清中 DD 濃度の低下は、高い抗 DD 抗体の抗体価が影響を及ぼしていると考えられた。また、外国 302 試験においては、血清中 DD 濃度測定に影響を及ぼす高い抗体価の発現により、反復投与後の DD の暴露量の傾向を評価する十分なデータが得られなかったものの、Cycle 5 以降は DD の暴露量に減少傾向がみられた。抗 DD 抗体の抗体価が低いときは、血清中 DD 濃度の低下はみられなかったことから、血清中 DD 濃度の低下は高い抗 DD 抗体の抗体価が影響を及ぼしていると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の有効性は、再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 1 相試験（国内 101 試験）及び再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 2 相試験（国内 205 試験）の成績に基づき評価した。

また、CD25 陽性の CTCL を対象とした外国第 1/3 相試験（外国 302 試験）の第 1 相パート及び E7272 の外国第 3 相試験 3 試験（外国 93-04-10 試験、外国 L4389-11 試験、外国 L4389-14 試験 [CD25 陰性例を含む]）を参考資料とした。

2.5.4.1 PTCL 及び CTCL を対象とした国内試験の概略

2.5.4.1.1 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。また、本薬の抗腫瘍効果、腫瘍細胞中の CD25 発現及び免疫原性を予備的に検討した。

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。

予備的な抗腫瘍効果について、治験責任医師又は治験分担医師が、「Revised response criteria for malignant lymphoma (Cheson, et al., 2007)」を準用した評価基準、又は「modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) (Olsen, et al., 2007a)」に準じて評価可能な方法で有効性を評価した。なお、有効性評価には CT 検査の結果を使用し FDG-PET による結果は用いないことと

した。

腫瘍病変の検査はスクリーニング時にベースライン評価として実施したほか、治験薬初回投与開始日より6週間ごと及び中止時に実施した。

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。

2.5.4.1.2 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、オープン、単群の国内第2相試験であり、本薬の有効性及び安全性を評価した。

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。

抗腫瘍効果について、病態の部位別に腫大リンパ節（節性病変）、節外臓器の結節性腫瘤（節外性病変）、肝腫大/脾腫及び骨髓浸潤は「Revised response criteria for malignant lymphoma (Cheson, et al., 2007)」、皮膚病変及び末梢血病変は「Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome (Olsen, et al., 2011)」に準じて治験責任医師又は治験分担医師が総合効果及び最良総合効果を判定した。また、節性病変、節外性病変及び肝腫大/脾腫は画像判定委員会による中央判定を別途実施した。さらに、画像判定委員会による節性病変、節外性病変及び肝腫大/脾腫並びに治験責任医師又は治験分担医師による骨髓浸潤、皮膚病変及び末梢血病変の効果判定結果をもとに、効果安全性評価委員による中央判定を実施し、総合効果及び最良総合効果を判定した。

本治験の主要評価項目は、効果安全性評価委員により判定された最良総合効果の ORR とした。

本治験の対象となる患者は極めて少なく、また二次治療以降の標準療法及び生存期間を延長する治療法は確立されていないことから、対照群を設定しない単群試験とし、閾値 ORR 5%を上回ることによって本薬の有効性を評価できると考えた。

本治験のデザインを立案した2015年時点において、既承認であったモガムリズマブの適応は「再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL」に、ブレンツキシマブ ベドチンの適応は「再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫」にそれぞれ限定されており、CTCL の適応で承認されたボリノスタットの日本人を対象とした臨床試験では、十分な有効性が確認できていなかった（ゾリンザカプセル 100mg 審査報告書 [独立行政法人 医薬品医療機器総合機構, 2011]）。したがって、特に対象を限定しない再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対する本治験の期待 ORR は、既承認薬の中で投与対象が最も多いと考えられたモガムリズマブの国内第2相試験（CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 対象）（Ogura, et al., 2014）の期待 ORR と同程度以上とすることが適切と考え、当該試験と同様に期待 ORR を 25%として設定した。なお、当該試験の期待 ORR は、当時国内未承認であったプラトレキサートの外国第2相試験（PTCL 対象）における ORR 29%（32/109 例）（O'Connor, et al., 2011）を参考に設定されていた。

以上のことから、期待 ORR を 25%とし、検出力 90%で両側 95%信頼区間の下限值が閾値 ORR 5%を上回ることが示される症例数として目標症例数を 35 例とした。また、国内において特に希少な疾患である CTCL については、ボリノスタット及びモガムリズマブの主要な国内臨

床試験における症例数（それぞれ 6 及び 8 例）も参考にした上で、CTCL 患者の安全性を検討するのに最低限必要な例数として 6 例以上と設定した。

また、原疾患の中央病理診断及び腫瘍細胞中の CD25 陽性細胞率の中央測定を実施した。なお、中央病理診断委員会による原疾患の診断結果が実施医療機関と異なる場合は、中央病理診断委員会の判定を優先した。

2.5.4.2 PTCL 及び CTCL を対象とした国内試験の被験者背景

2.5.4.2.1 国内 101 試験

全被験者 13 例において、年齢の中央値は 64 歳（範囲：23～75 歳）であった。男性が 8 例（61.5%）、女性が 5 例（38.5%）であり、全例が日本人であった。ECOG PS は PS 0 が 11 例（84.6%）、PS 1 が 2 例（15.4%）であった。病型分類は、PTCL に分類される疾患病型が 10 例（76.9%、うち PTCL-nos が 4 例、AITL が 3 例、ALCL ALK+ が 1 例、ALCL ALK- が 1 例、腸管症関連 T 細胞リンパ腫 [Enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL] が 1 例）、CTCL に分類される疾患病型が 3 例（23.1%、うち MF が 3 例）であった。

2.5.4.2.2 国内 205 試験

有効性解析対象集団である FAS における主な被験者背景を表 2.5.4-1 に、疾患病型を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-1 国内 205 試験の主な被験者背景【FAS】

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
年齢（歳） ^a			
平均値（標準偏差）	66.7 (9.16)	55.3 (15.09)	60.7 (13.73)
中央値	66.0	52.0	64.5
最小値，最大値	49, 82	27, 81	27, 82
年齢区分 ^a ，n (%)			
65 歳未満	6 (35.3)	12 (63.2)	18 (50.0)
65 歳以上	11 (64.7)	7 (36.8)	18 (50.0)
性別，n (%)			
男性	12 (70.6)	13 (68.4)	25 (69.4)
女性	5 (29.4)	6 (31.6)	11 (30.6)
人種，n (%)			
日本人	17 (100.0)	19 (100.0)	36 (100.0)

表 2.5.4-1 国内 205 試験の主な被験者背景【FAS】

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
身長 (cm)			
平均値 (標準偏差)	162.59 (7.781)	164.73 (7.242)	163.72 (7.471)
中央値	164.00	163.40	163.70
最小値, 最大値	147.1, 173.6	152.1, 178.0	147.1, 178.0
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	61.06 (10.539)	63.31 (10.646)	62.25 (10.505)
中央値	60.40	59.20	60.05
最小値, 最大値	42.8, 83.6	38.8, 80.5	38.8, 83.6
ECOG Performance Status, n (%)			
0	10 (58.8)	13 (68.4)	23 (63.9)
1	7 (41.2)	6 (31.6)	13 (36.1)
CCR4 発現, n (%)			
陽性	13 (76.5)	15 (78.9)	28 (77.8)
陰性	1 (5.9)	3 (15.8)	4 (11.1)
不明	3 (17.6)	1 (5.3)	4 (11.1)
再発又は難治性の分布, n (%)			
再発 ^b	10 (58.8)	5 (26.3)	15 (41.7)
難治性 ^c	7 (41.2)	13 (68.4)	20 (55.6)
不明	0	1 (5.3)	1 (2.8)
CD25 陽性細胞率, n (%)			
1%未満	0	0	0
1%以上 10%未満	4 (23.5)	1 (5.3)	5 (13.9)
10%以上 20%未満	2 (11.8)	5 (26.3)	7 (19.4)
20%以上 50%未満	5 (29.4)	5 (26.3)	10 (27.8)
50%以上	6 (35.3)	8 (42.1)	14 (38.9)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, CCR4 = CC chemokine receptor 4, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

a: 同意取得時の年齢

b: 直近の全身化学療法に奏効した (CR 又は PR) 被験者

c: 直近の全身化学療法に奏効しなかった (SD 又は PD) 被験者

(表 2.7.3-5 を引用)

表 2.5.4-2 国内 205 試験被験者の疾患病型【FAS】

	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	全体 (N=36) n (%)
PTCL	17 (100.0)		17 (47.2)
末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型	13 (76.5)	–	13 (36.1)
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	3 (17.6)	–	3 (8.3)
全身性未分化大細胞リンパ腫, ALK 陽性	0	–	0
全身性未分化大細胞リンパ腫, ALK 陰性	1 (5.9)	–	1 (2.8)
腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0	–	0
肝脾 T 細胞リンパ腫	0	–	0
CTCL		19 (100.0)	19 (52.8)
菌状息肉症	–	12 (63.2)	12 (33.3)
セザリー症候群	–	2 (10.5)	2 (5.6)
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症	–	2 (10.5)	2 (5.6)
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	–	0	0
原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫	–	1 (5.3)	1 (2.8)
原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	–	1 (5.3)	1 (2.8)
原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫	–	0	0
末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型	–	1 (5.3)	1 (2.8)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

(表 2.7.3-6 を引用)

2.5.4.3 PTCL 及び CTCL を対象とした国内試験における本薬の有効性

2.5.4.3.1 国内 101 試験

全被験者 13 例の最良総合効果は、PR が 5 例、SD が 3 例、PD が 4 例、NE が 1 例であり、ORR は 38.5% (5/13 例) であった。PTCL 10 例の最良総合効果は PR が 4 例、SD が 1 例、PD が 4 例、NE が 1 例であった。CTCL 3 例の最良総合効果は PR が 1 例、SD が 2 例であった。

2.5.4.3.2 国内 205 試験

FAS において、主要評価項目である ORR は 36.1% (13/36 例) [95%信頼区間: 20.8%, 53.8%] であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 5%を上回り、本薬の有効性が示された。本試験における最良総合効果及び ORR を表 2.5.4.3 に、被験者背景別の ORR を表 2.5.4.4 に示した。

表 2.5.4-3 国内 205 試験における抗腫瘍効果（中央判定）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
最良総合効果（BOR）			
完全奏効（CR）， n (%)	1 (5.9)	0	1 (2.8)
部分奏効（PR）， n (%)	6 (35.3)	6 (31.6)	12 (33.3)
安定（SD）， n (%)	2 (11.8)	10 (52.6)	12 (33.3)
進行（PD）， n (%)	7 (41.2)	1 (5.3)	8 (22.2)
評価不能（NE）又は不明， n (%)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (8.3)
客観的奏効率（ORR; CR 又は PR）， n (%)	7 (41.2)	6 (31.6)	13 (36.1)
[95%信頼区間]	[18.4, 67.1]	[12.6, 56.6]	[20.8, 53.8]

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

（表 2.7.3-11 を引用）

表 2.5.4-4 国内 205 試験の被験者背景別 ORR（中央判定）

	奏効例/各部分集団の例数（ORR%） [95%信頼区間]		
	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
性別			
男性	5/12 (41.7) [15.2, 72.3]	6/13 (46.2) [19.2, 74.9]	11/25 (44.0) [24.4, 65.1]
女性	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	0/6 (0.0) [0.0, 45.9]	2/11 (18.2) [2.3, 51.8]
年齢区分			
65 歳未満	3/6 (50.0) [11.8, 88.2]	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	7/18 (38.9) [17.3, 64.3]
65 歳以上	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	2/7 (28.6) [3.7, 71.0]	6/18 (33.3) [13.3, 59.0]
ECOG performance status			
0	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	3/13 (23.1) [5.0, 53.8]	7/23 (30.4) [13.2, 52.9]
1	3/7 (42.9) [9.9, 81.6]	3/6 (50.0) [11.8, 88.2]	6/13 (46.2) [19.2, 74.9]
CCR4 発現			
陽性	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	5/15 (33.3) [11.8, 61.6]	10/28 (35.7) [18.6, 55.9]
陰性	0/1 (0.0) [0.0, 97.5]	1/3 (33.3) [0.8, 90.6]	1/4 (25.0) [0.6, 80.6]
CD25 陽性細胞率			
20%未満	2/6 (33.3) [4.3, 77.7]	1/6 (16.7) [0.4, 64.1]	3/12 (25.0) [5.5, 57.2]
20%以上	5/11 (45.5) [16.7, 76.6]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	10/24 (41.7) [22.1, 63.4]
再発又は難治性の区分			
再発	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	6/15 (40.0) [16.3, 67.7]
難治性	3/7 (42.9) [9.9, 81.6]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	7/20 (35.0) [15.4, 59.2]
全身化学療法の前治療歴			
2 レジメン以下	4/9 (44.4) [13.7, 78.8]	4/14 (28.6) [8.4, 58.1]	8/23 (34.8) [16.4, 57.3]
3 レジメン以上	3/8 (37.5) [8.5, 75.5]	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]
新規承認薬 ^a の前治療歴			
あり	3/5 (60.0) [14.7, 94.7]	4/8 (50.0) [15.7, 84.3]	7/13 (53.8) [25.1, 80.8]
なし	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	2/11 (18.2) [2.3, 51.8]	6/23 (26.1) [10.2, 48.4]

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, CCR4 = CC chemokine receptor 4, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

a: PTCL においてはモガムリズマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、フォロデシン、プララトレキサート、ロミデプシンを、CTCL においてはモガムリズマブ、ボリノスタット、ベキサロテンを新規承認薬とした

（表 2.7.3-20 を引用）

PTCL 17 例において、Revised response criteria for malignant lymphoma に準じて判定された ORR は 41.2%（7/17 例）[95%信頼区間：18.4%，67.1%] であった。CTCL 19 例において、Global Response Score (Olsen, et al., 2011) に準じて判定された ORR は 36.8%（7/19 例）[95%信頼区間：16.3%，61.6%] であった。

Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値は 3.09 カ月（95%信頼区間：1.87，6.01 カ月）であった。DOR の中央値は 4.76 カ月（95%信頼区間：1.71 カ月，算出不能）であった。TTR の中央値は 1.41 カ月であった。OS の中央値は 19.29 カ月（95%信頼区間：13.27，31.87 カ月）であった。

PTCL では、Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値は 2.14 カ月（95%信頼区間：1.05, 4.47 カ月）であった。DOR の中央値は 3.09 カ月（95%信頼区間：0.92, 4.76 カ月）であった。OS の中央値は 11.79 カ月（95%信頼区間：4.11, 19.29 カ月）であった。

CTCL では、Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値は 4.24 カ月（95%信頼区間：2.56 カ月，算出不能）であった。DOR の中央値は 4.83 カ月（95%信頼区間：2.66 カ月，算出不能）であった。OS の中央値は 31.87 カ月（95%信頼区間：16.85 カ月，算出不能）であった。

2.5.4.4 CTCL を対象とした外国試験における有効性

2.5.4.4.1 外国 L4389-11 試験（E7272 の臨床試験）

本試験は、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、E7272 の多施設共同、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、プラセボを対照として E7272（低用量群 [9 µg/kg/日群]，高用量群 [18 µg/kg/日群] 及び E7272 群合計）の有効性を評価した。有効性の主要評価項目は奏効率（最良効果が CR，CCR 又は PR の被験者の割合）であり、ITT 集団（無作為化された被験者）を対象に有効性の解析を実施した。

計 144 例を 9 µg/kg/日群（45 例），18 µg/kg/日群（55 例）又はプラセボ群（44 例）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。

全被験者 144 例において、年齢の中央値は 59 歳（範囲：23～84 歳），男性が 79 例（54.9%），女性が 65 例（45.1%）であり、病期分類は IIA 以前が 97 例（67.4%），IIB 以降が 47 例（32.6%）であった。プラセボ群 44 例において、年齢の中央値は 59 歳（範囲：23～80 歳），男性が 21 例（47.7%），女性が 23 例（52.3%）であり、病期分類は IIA 以前が 30 例（68.2%），IIB 以降が 14 例（31.8%）であった。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.5.4-5 に示した。いずれの評価項目においても CTCL 被験者における E7272 の有効性はプラセボより有意に優れることが示された。

表 2.5.4-5 L4389-11 試験における有効性評価結果

	プラセボ群 (N = 44)	E7272 群		
		9 µg/kg/日 群 (N = 45)	18 µg/kg/日 群 (N = 55)	E7272 群合計 (N = 100)
主要評価項目				
奏効率, n (%)	7 (15.9)	17 (37.8)	27 (49.1)	44 (44.0)
95%信頼区間 (%)	6.6, 30.1	23.8, 53.5	35.4, 62.9	34.1, 54.3
P 値 ^a	-	0.0297	0.0015	0.0026
オッズ比 ^a (95%信頼区間)	-	3.23 (1.12, 9.28)	4.85 (1.83, 12.82)	4.16 (1.65, 10.49)
副次評価項目				
無増悪生存期間				
第1四分位値 (日)	64	127	169	143
中央値 (日)	124	794	> 971	794
P 値 ^b	-	0.0024	< 0.0001	< 0.0001
ハザード比	-	0.42	0.27	0.32
奏効持続期間				
奏効例数	7	17	27	44
第1四分位値 (日)	52	127	88	88
中央値 (日)	81	277	220	236
P 値 ^b	-	0.0128	0.0038	0.0016
ハザード比	-	0.16	0.22	0.20
奏効までの期間				
第1四分位値 (日)	148	43	43	43
中央値 (日)	> 204	120	92	96
P 値 ^b	-	0.0152	0.0003	0.0011
ハザード比	-	2.87	3.81	3.43
治療成功期間				
第1四分位値 (日)	53	60.5	65	64
中央値 (日)	93	155	169	155
P 値 ^b	-	0.0047	0.0089	0.0022
ハザード比	-	0.47	0.51	0.50

奏効持続期間は奏効例を対象とした

奏効までの期間は全例を対象とした

a: 無作為割付比を層とし、投与群及び病期をカテゴリカル説明変数とした条件付ロジスティック回帰を用いた (米国 Food and Drug Administration との合意に基づき主要評価解析とした)

b: プラセボ群に対しログランク検定を用いた

(表 2.7.6.5-7, 表 2.7.6.5-9~表 2.7.6.5-12 を引用)

2.5.4.5 PTCL 及び CTCL に対する有効性のまとめ

国内 205 試験の主要評価項目である ORR は 36.1% (13/36 例) [95%信頼区間：20.8%, 53.8%] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値 5%を上回ったことから、本薬の有効性が示された。また、国内 205 試験における奏効までの期間 (TTR) の中央値は 1.41 ヶ月であり、本薬投与開始から速やかに奏効を示した。

なお、国内 101 試験では 13 例中 5 例 (38.5%) に奏効が認められた。

以下に、PTCL 及び CTCL それぞれに対する有効性について示す。

2.5.4.5.1 PTCL に対する有効性

国内 205 試験での PTCL (17 例) における ORR は 41.2% (7/17 例) [95%信頼区間：18.4%, 67.1%] であり、Revised response criteria for malignant lymphoma に準じて判定された ORR は 41.2% (7/17 例) [95%信頼区間：18.4%, 67.1%] であった。CD25 陽性細胞率が 20%未満の被験者において 6 例中 2 例に奏効が認められ、CD25 低発現の PTCL に対しても有効性が示された。また、特定の集団における ORR は先行する全身化学療法レジメン数が 3 以上の集団で 37.5% (3/8 例)、直近の全身化学療法で奏効が得られなかった集団で 42.9% (3/7 例) であり、予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有すると考えられる集団においても全 PTCL 集団と同程度の ORR が認められた。なお、国内 101 試験では PTCL 10 例中 4 例 (40.0%) に奏効が認められた。

国内 205 試験における TTR の中央値は 1.28 ヶ月であり、本薬投与開始から速やかに奏効を示した。PFS の中央値は 2.14 ヶ月、DOR の中央値は 3.09 ヶ月、OS の中央値は 11.79 ヶ月であった。

2.5.4.5.2 CTCL に対する有効性

国内 205 試験での CTCL (19 例) における ORR は 31.6% (6/19 例) [95%信頼区間：12.6%, 56.6%] であり、Global Response Score に準じて判定された ORR は 36.8% (7/19 例) [95%信頼区間：16.3%, 61.6%] であった。CD25 陽性細胞率が 20%未満の被験者において 6 例中 1 例に奏効が認められ、CD25 低発現の CTCL に対しても有効性が示された。また、特定の集団における ORR は先行する全身化学療法レジメン数が 3 以上の集団で 40.0% (2/5 例)、直近の全身化学療法で奏効が得られなかった集団で 30.8% (4/13 例) であり、予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有すると考えられる集団においても全 CTCL 集団と同程度の ORR が認められた。なお、国内 101 試験では CTCL 3 例中 1 例 (33.3%) に奏効が認められた。

国内 205 試験における TTR の中央値は 2.12 ヶ月であり、本薬投与開始から速やかに奏効を示した。PFS の中央値は 4.24 ヶ月、DOR の中央値は 4.83 ヶ月、OS の中央値は 31.87 ヶ月であった。

本薬と同じ DD を有効成分とする E7272 のプラセボ対照の二重盲検比較試験である外国 L4389-11 において、E7272 群はプラセボ群に対して有意に高い奏効率を示した。また、PFS、DOR、TTR 及び治療成功期間において CD25 陽性 CTCL 患者に対する E7272 の有効性がプラセボより有意に優れることが示された。外国 L4389-14 試験では、CD25 陰性のため外国 L4389-11 試験から除外された患者が組み入れられており、CD25 陰性 CTCL 36 例における奏効率は 30.6% (11/36 例) であった。CD25 陰性の CTCL に対しても DD の有効性が示されており、本薬の臨

床試験と一貫した結果が得られている。(2.7.3.2.6 項参照)。

外国 L4389-11 試験のプラセボ群における ORR は 15.9% (7/44 例) であり、患者によっては無治療でも症状が一定程度軽快する可能性も考えられることから、国内 205 試験と外国 L4389-11 試験のプラセボ群に組み入れられた被験者背景を比較し、国内 205 試験で認められた本剤の有効性を検討した。両集団の被験者背景を表 2.5.4-6 に示した。

表 2.5.4-6 外国 L4389-11 試験プラセボ群及び国内 205 試験 CTCL 集団の被験者背景

	外国 L4389-11 試験 プラセボ群 (N=44)	国内 205 試験 CTCL (N=19)
年齢 (歳)		
平均値 (標準偏差)	57.4 (14.8)	55.3 (15.09)
中央値	59.0	52.0
最小値, 最大値	23, 80	27, 81
年齢区分, n (%)		
65 歳未満	26 (59.1)	12 (63.2)
65 歳以上	18 (40.9)	7 (36.8)
性別, n (%)		
男性	21 (47.7)	13 (68.4)
女性	23 (52.3)	6 (31.6)
体重 (kg)		
平均値 (標準偏差)	83.6 (16.4)	63.31 (10.646)
中央値	80.0	59.20
最小値, 最大値	49, 120	38.8, 80.5
病期分類, n (%)		
IIA 以前	30 (68.2)	2 (11)
IIB 以降	14 (31.8)	17 (89)

(2.7.6.3.4 項及び添付資料 5.3.5.4.2 の Table 13, Table 14 を引用)

外国 L4389-11 試験では病期 IA～III に対象を限定した一方で、国内 205 試験では病期 IV も組入れ可能であったことから、病期分類に関連する被験者背景の差異を検討した。外国 L4389-11 試験のプラセボ群 44 例中、病期 IIA 以前は 68%、病期 IIB 以降は 32%であった。しかし、外国 L4389-11 試験で用いた病期分類では、組織学的に LN3 (皮膚病勢リンパ節, 大病巣あり) 以上のリンパ節病変及び内臓病変を有する場合は全て病期 IV に分類され、国内 205 試験で用いた病期分類において LN3 以上のリンパ節を有する患者が病期 IIB 以降に幅広く分類されるのに対し、外国 L4389-11 試験ではリンパ節病変及び内臓病変を有する被験者は含まれていなかった。外国 L4389-11 試験のプラセボ群における病期別の奏効率は病期 IIA 以前が 10% (3/30 例)、病期 IIB 以降が 28.6% (4/14 例) であった。しかし、皮膚病変及び末梢血病変のみを用いて奏効率を評価した外国 L4389-11 試験のプラセボ群において、末梢血病変を有する被験者 6 例の奏効例は 0 例であり、奏効が認められたのは皮膚病変のみを有する被験者であった (Prince, et al., 2012)。こ

のことから、皮膚病変のみを有する患者では、無治療でも症状が一定程度軽快する可能性があると考えられた。一方で、再発又は難治性の CTCL（病期：IB～IV）を対象にしたモガムリズマブ及びボリノスタットの第 3 相試験において、少なくともプラセボ以上の有効性を示すと考えられるボリノスタット群の Global Response Score に準じて評価された ORR は 5%（9/186 例）であったこと、皮膚病変の奏効率が 16%（29/186 例）であるのに対し、リンパ節病変及び内臓病変の奏効率がそれぞれ 4%（5/122 例）及び 0%（0/3 例）であったことを考慮すると（Kim, et al., 2018）、リンパ節病変及び内臓病変を含む集団において、皮膚以外の病変も含めて評価した場合、無治療での奏効は期待し難いと考えられた。

また、本薬の国内 205 試験では全身化学療法歴を有する患者を対象を限定したこと、外国 L4389-11 試験のプラセボ群における全身化学療法歴の有無を検討した。当該試験のプラセボ群 44 例中、前治療として多剤併用化学療法を施行した被験者が 3 例（6.8%）、単剤全身性化学療法が 11 例（25.0%）及び全身性レチノイド（ベキサロテン）が 1 例（2.3%）であり、全身化学療法歴なしの被験者が 7 割程度であった。奏効が得られた 7 例の内、5 例は全身化学療法歴なしの被験者であったこと（Prince, et al., 2012）、MF 及び SS では初回全身療法（PUVA、全身電子線療法、BRM 療法などを含む）として全身化学療法を行った場合に比べ、2 次以降の全身療法として全身化学療法を行った場合は有効性が低下し、次治療を要するまでの期間が有意に短縮するとの報告（Hughes, et al., 2015）を考慮すると、全身化学療法歴を有する集団において、無治療での奏効は期待し難いと考えられた。

国内 205 試験の CTCL 集団はリンパ節及び内臓病変（節性病変、節外性病変、肝腫大/脾腫及び骨髓浸潤）を有する被験者が 58%（11/19 例）含まれており、全例が全身化学療法歴を有していたことから、無治療でも奏効に至るまでに症状が改善する可能性は低いと考えられた。以上より、このような集団に対して得られた本薬の臨床成績は臨床的意義があると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は、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）の成績に基づき評価した。また、CD25 陽性の CTCL を対象とした外国第 1/3 相試験（外国 302 試験）の第 1 相パートを参考資料とした。

2.5.5.1 安全性の評価方法

2.5.5.1.1 解析対象集団

本薬の臨床試験における安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、評価可能な治験薬投与後の安全性データが 1 点以上ある被験者の集団とした。安全性解析対象集団に含まれる被験者は、国内 101 試験で 13 例、国内 205 試験で 37 例、外国 302 試験（第 1 相パート）で 21 例であった。

2.5.5.1.2 安全性評価項目

国内 101 試験、国内 205 試験及び外国 302 試験（第 1 相パート）の安全性評価項目を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1 各試験の安全性評価項目

国内 101 試験	国内 205 試験	外国 302 試験 (第 1 相パート)
有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 - 血液学的検査 - 血液生化学検査 - 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 ECOG PS 眼科検査	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 - 血液学的検査 - 血液生化学検査 - 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 ECOG PS 眼科検査	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 - 血液学的検査 - 血液生化学検査 - 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 ECOG PS 眼科検査

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status

(表 2.7.4-2 を引用)

2.5.5.1.3 集計方法

本薬の臨床試験では、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA の基本語及び器官別大分類に読み替えた。有害事象の重症度評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 を用いた。

2.5.5.2 被験者集団の特徴及び暴露の程度

国内 101 試験では再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL を、国内 205 試験では再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象とした。外国 302 試験では再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL を対象とした。

2.5.5.2.1 本薬の休薬、次サイクル開始延期及び減量基準

国内 101 試験及び国内 205 試験では発現した副作用による休薬、次サイクル開始及び減量基準が設定されていた。国内 101 試験における基準を表 2.5.5-2 に、国内 205 試験における基準を表 2.5.5-3 に示した。外国 302 試験においては Grade 3 以上の毛細血管漏出症候群、Grade 2 以上の infusion reaction、視力障害、7 日を超えて継続する Grade 3 以上の血液毒性（リンパ球減少症を除く）、悪心・嘔吐及び肝機能検査値異常を除く Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合に、中止、休薬及び減量することを規定した。

表 2.5.5-2 国内 101 試験の休薬、次サイクル開始及び減量基準

基準	国内 101 試験
休薬基準	治験薬との因果関係が否定できない下記(1)～(3)の毒性が認められた場合、Grade 2 以下に回復するまで本薬を休薬した。次サイクルの本薬投与予定日（前サイクル Day 22）より 21 日間を超えて投与再開できない場合、「被験者ごとの中止基準」に従って本薬の投与を中止した。 (1) Grade 4 の血液毒性（発熱性好中球減少、リンパ球減少を除く）。ただし、好中球減少、白血球減少、血小板減少については以下の事象。 1) 7 日間を超えて継続する Grade 4 の好中球減少、白血球減少 2) Grade 4 又は輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少 (2) Grade 3 以上の非血液毒性（発熱性好中球減少を含む）。ただし、以下の 1) の場合は除く。 1) 制吐剤又は止瀉剤によってコントロール可能な Grade 3 の悪心・嘔吐又は下痢 (3) その他、以下の 1) ～5) の事象。 1) 重篤な infusion reaction（本薬静脈内投与後 24 時間以内に発現した Grade 3 以上の注入に伴う反応） 2) 補液以外の医学的治療のための入院が必要となる毛細血管漏出症候群（入院期間の延長を含む） 3) Grade 3 以上の眼障害（網膜色素斑の有無を問わない視覚・色覚障害を伴う視力低下等） 4) 血清アルブミン値 ≤ 2.5 g/dL（本薬投与前の血清アルブミン値が ≤ 2.5 g/dL であった場合、本薬を投与せず、翌日以降に血清アルブミン値の > 2.5 g/dL への回復を確認後に本薬を投与した） 5) その他治験責任医師又は治験分担医師が本薬の休薬及び減量が妥当であると判断した場合
次サイクル開始基準	下記基準に合致する場合に次サイクル投与を開始した。合致しなかった場合、本基準に合致することが確認できるまで、予定の投与開始日より最長 21 日間、次サイクル開始を延長（投与延期）可能とした。なお、輸血による併用療法は次サイクル開始 7 日前まで許容した。 - 血清クレアチニン値 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 又は算出クレアチニン・クリアランス ≥ 50 mL/min - 総ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ - 血清アルブミン ≥ 3.0 g/dL - AST 及び ALT $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ - 好中球数 $\geq 1.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($1.0 \times 10^9 / \text{L}$) - 血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ - ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL
減量基準	「休薬基準」に該当した場合、以降のサイクルでは本薬の投与量を 50% 減量した。ただし、サイクル開始後 Day 22 までに Grade 2 以下に回復した Grade 3 の肝酵素・電解質異常、臨床症状を呈さない Grade 3 の一過性〔継続期間が 7 日以内〕の臨床検査値異常、血清アルブミン値 ≤ 2.5 g/dL の Grade 2 の低アルブミン血症、並びに治験責任医師又は治験分担医師が減量する必要がないと判断した場合には減量不要とした。 なお、$9 \mu\text{g/kg/日}$ の投与量から減量が必要な場合は $6 \mu\text{g/kg/日}$ に減量し、$6 \mu\text{g/kg/日}$ 以下の投与量で減量が必要な場合は、本薬の投与を中止した。また、減量は 1 回のみとし、更なる減量が必要な場合は本薬の投与を中止することとした。

(表 2.7.6.1-1 を引用)

表 2.5.5-3 国内 205 試験の休薬、次サイクル開始及び減量基準

基準	国内 205 試験
休薬基準	Day 2～5 の本薬投与開始前に治験薬と因果関係が否定できない Grade 3 以上の毒性（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）が認められた場合、当日の本薬の投与を休薬した。このほか、治験責任医師又は治験分担医師が、休薬を妥当と判断した場合は休薬した。 なお、本薬の投与を休薬し、後日投与を再開する際は、休薬時の理由に関連した検査を実施し、Grade 2 以下（低アルブミン血症については Grade 1 以下 [低アルブミン血症については治験実施計画書第 3 版で Grade 2 から Grade 1 に変更]）であることが確認された場合、同一用量での投与再開を許容した。
次サイクル開始基準	治験薬と因果関係が否定できない以下の毒性を認めた場合、次サイクルの開始を延期（投与延期）した。 • 血清アルブミン<3.0 g/dL • AST 及び ALT>3.0×ULN • 総ビリルビン>1.5×ULN • Grade 3 以上の毒性（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た臨床検査値異常を除く） このほか、治験責任医師又は治験分担医師が妥当と判断した場合は投与延期可能とした。予定の投与開始日より最長 21 日間、投与延期できることとした。
減量基準	以下のいずれかの基準に該当した場合、本薬の投与量を 6 µg/kg/日に減量した。なお、減量後の増量は禁止した。 • 治験薬と因果関係が否定できない毒性のため、2 サイクル連続で投与開始予定日（原則、前サイクル Day 22）に次サイクルを開始できなかった場合 • 治験責任医師又は治験分担医師が減量を要すると判断した場合 減量後も上記の基準に該当した場合、治療を中止した。ただし、治療期間内に奏効が認められ、治験責任医師又は治験分担医師が次サイクル開始の延期等により本薬 6 µg/kg/日の治験薬投与継続が可能かつ有用と考える場合は許容した。

(表 2.7.6.3-1 を引用)

2.5.5.2.2 治験薬の暴露状況

国内 101 試験において、治験薬を投与された 13 例における投与サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であり、5 サイクル以上投与された被験者は 4 例（30.8%）であった。投与期間の中央値は 47.0 日（範囲：5～160 日）であり、投与回数の中央値は 14.0 回（範囲：5～40 回）であった。

国内 205 試験における治験薬の暴露状況を表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-4 国内 205 試験における治験薬の暴露状況

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	その他 (N=1)	全体 (N=37)
投与サイクル数 ^a				
平均値 (標準偏差)	2.8 (1.88)	4.8 (2.93)	2.0 (算出不能)	3.8 (2.64)
中央値	2.0	5.0	2.0	4.0
最小値, 最大値	1, 7	1, 8	2, 2	1, 8
各サイクルの投与例数, n (%)				
Cycle 1	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
Cycle 2	11 (64.7)	14 (73.7)	1 (100.0)	26 (70.3)
Cycle 3	8 (47.1)	13 (68.4)	0	21 (56.8)
Cycle 4	6 (35.3)	13 (68.4)	0	19 (51.4)
Cycle 5	4 (23.5)	11 (57.9)	0	15 (40.5)
Cycle 6	1 (5.9)	8 (42.1)	0	9 (24.3)
Cycle 7	1 (5.9)	7 (36.8)	0	8 (21.6)
Cycle 8	0	7 (36.8)	0	7 (18.9)
投与期間 (日) ^b				
平均値 (標準偏差)	47.4 (46.04)	94.3 (68.82)	26.0 (算出不能)	70.9 (62.58)
中央値	27.0	89.0	26.0	68.0
最小値, 最大値	5, 152	3, 187	26, 26	3, 187
総投与回数 (回)				
平均値 (標準偏差)	13.9 (9.32)	23.8 (14.76)	10.0 (算出不能)	18.9 (13.19)
中央値	10.0	25.0	10.0	20.0
最小値, 最大値	5, 35	3, 40	10, 10	3, 40

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

a: 被験者が少なくとも 1 回治験薬を投与されたサイクルの数

b: 最終投与日-初回投与日+1

(表 2.7.6.3-5 を引用)

外国 302 試験において、治験薬を投与された 21 例における投与サイクル数の中央値は 6.0 サイクル (範囲: 1~21 サイクル) であった。総投与量の中央値は 19.2 mg (範囲: 2.4~146.5 mg) であり、投与期間の中央値は 15.7 週 (範囲: 0.3~63.7 週) であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.5.5.3.1.1 国内 101 試験

安全性解析対象集団 13 例において、主な有害事象 (50%以上) は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (92.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、疲労 (各 84.6%)、低アルブミン血症、リンパ球数減少 (各 76.9%)、悪心 (69.2%)、血小板減少症 (61.5%)、便秘、高トリグリセリド血症及び白血球増加症 (各 53.8%) であった。

主な副作用 (50%以上) は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (92.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、疲労 (各 84.6%)、低アルブミン血症、リンパ球

数減少（各 76.9%）、悪心、血小板減少症（各 61.5%）、便秘及び高トリグリセリド血症（各 53.8%）であった。

Grade 3 以上の主な有害事象（20%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.2%）、リンパ球数減少（61.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（46.2%）及び好中球数減少（23.1%）であった。

Grade 3 以上の主な副作用（20%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.2%）、リンパ球数減少（61.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（46.2%）及び好中球数減少（23.1%）であった。

2.5.5.3.1.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団 37 例において、主な有害事象（20%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%）、低アルブミン血症、リンパ球減少症（各 70.3%）、発熱（51.4%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%）、便秘（37.8%）、血小板減少症（35.1%）、倦怠感（32.4%）、食欲減退、悪心（各 29.7%）、高トリグリセリド血症、リパーゼ増加（各 27.0%）及び末梢性浮腫（21.6%）であった。

主な副作用（20%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%）、リンパ球減少症（70.3%）、低アルブミン血症（62.2%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%）、発熱（43.2%）、血小板減少症（32.4%）、食欲減退、倦怠感（各 29.7%）及び悪心（27.0%）であった。

Grade 3 以上の主な有害事象（10%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少症（各 56.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%）、リパーゼ増加（18.9%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板減少症（各 16.2%）、高トリグリセリド血症（13.5%）及び毛細血管漏出症候群（10.8%）であった。

Grade 3 以上の主な副作用（10%以上）は、リンパ球減少症（56.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、血小板減少症（各 16.2%）及び毛細血管漏出症候群（10.8%）であった。

2.5.5.3.1.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

安全性解析対象集団 21 例において、主な有害事象（20%以上）は、悪心（47.6%）、疲労（38.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 33.3%）、便秘、呼吸困難、低アルブミン血症及び嘔吐（各 23.8%）であった。

主な副作用（20%以上）は、悪心（38.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労（各 33.3%）及び嘔吐（23.8%）であった。

Grade 3 以上の主な有害事象（10%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.3%）であった。

Grade 3 以上の主な副作用（10%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.3%）であった。

2.5.5.3.2 死亡**2.5.5.3.2.1 国内 101 試験**

安全性解析対象集団 13 例において、12 µg/kg/日群で 1 例が呼吸不全及び肝不全により治験薬最終投与 33 日後に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、6 µg/kg/日群で 1 例が治験薬最終投与後 30 日以内に原疾患の増悪により死亡した。

2.5.5.3.2.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団 37 例において、死亡に至った有害事象は、横紋筋融解症の 1 例（2.7%）であり、副作用とされた。

2.5.5.3.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

安全性解析対象集団 21 例において、12 µg/kg/日群で 1 例が出血性十二指腸潰瘍により治験薬最終投与 28 日後に死亡した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象**2.5.5.3.3.1 国内 101 試験**

安全性解析対象集団 13 例において、重篤な有害事象は 5 例（38.5%）に発現し、重篤な副作用は 3 例（23.1%）に発現した。

重篤な有害事象は、疲労、肝不全、感染性皮膚潰瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、譫妄、低酸素症及び呼吸不全が各 1 例（7.7%）であった。

重篤な副作用は、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、譫妄及び低酸素症が各 1 例（7.7%）であった。

2.5.5.3.3.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団 37 例において、重篤な有害事象は 17 例（45.9%）に発現し、重篤な副作用は 13 例（35.1%）に発現した。

主な重篤な有害事象（5%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 13.5%）、毛細血管漏出症候群（10.8%）、発熱（8.1%）及びリンパ球減少症（5.4%）であった。

上記のうち副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 13.5%）、毛細血管漏出症候群（10.8%）、発熱、リンパ球減少症（各 5.4%）であった。

2.5.5.3.3.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

安全性解析対象集団 21 例において、重篤な有害事象は 9 例（42.9%）に発現し、重篤な副作用は 6 例（28.6%）に発現した。

主な重篤な有害事象（5%以上）は、毛細血管漏出症候群、嘔吐及び脱水（各 9.5%）であった。

上記のうち副作用は、毛細血管漏出症候群、嘔吐（各 9.5%）であった。