2.5.5.3.4 中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.1 国内 101 試験

安全性解析対象集団 13 例において，中止に至った有害事象は 3 例（23.1%）に発現し，副作用は 2 例（15.4%）に発現した。

中止に至った有害事象は，過敏症，譫妄及び呼吸不全が各 1 例（7.7%）であった。

中止に至った副作用は，過敏症及び譫妄が各 1 例（7.7%）であった。

2.5.5.3.4.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団 37 例において，中止に至った有害事象は 9 例（24.3%）に発現し，副作用は 7 例（18.9%）に発現した。

中止に至った有害事象は，疲労（5.4%），意識変容状態，アミラーゼ増加，サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，喉頭出血，リパーゼ増加，末梢性感覚ニューロパチー，肺炎，皮膚有棘細胞癌及び血小板減少症（各 2.7%）であった。

中止に至った副作用は，疲労（5.4%），意識変容状態，アミラーゼ増加，サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，リパーゼ増加，末梢性感覚ニューロパチー，肺炎及び血小板減少症（各 2.7%）であった。

2.5.5.3.4.3 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，中止に至った有害事象は 4 例（19.0%）に発現し，副作用は 3 例（14.3%）に発現した。

中止に至った有害事象は，毛細血管漏出症候群（9.5%），慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症（各 4.8%）であった。

中止に至った副作用は，毛細血管漏出症候群（9.5%）及び肺塞栓症（4.8%）であった。

2.5.5.3.5 休薬又は減量に至った有害事象

2.5.5.3.5.1 国内 101 試験

安全性解析対象集団 13 例において，休薬に至った有害事象は 2 例（15.4%）に発現し，いずれも副作用とされた。

休薬に至った有害事象及び副作用は，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及び低酸素症が各 1 例（7.7%）であった。

減量に至った有害事象は 3 例（23.1%）に発現し，いずれも副作用とされた。

減量に至った有害事象及び副作用は，食欲減退，低ナトリウム血症及びリパーゼ増加が各 1 例（7.7%）であった。

2.5.5.3.5.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団 37 例において，休薬に至った有害事象は 4 例（10.8%）に発現し，いずれも副作用とされた。

休薬に至った有害事象及び副作用は，毛細血管漏出症候群，心電図 QT 延長，低アルブミン血症，リパーゼ増加，洞性徐脈及び上室性期外収縮（各 2.7%）であった。

次サイクル開始延期（以下，投与延期）に至った有害事象は 10 例（27.0%）に発現し，副作

用は 9 例（24.3%）に発現した。

投与延期に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.5%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，毛細血管漏出症候群，全身性剥脱性皮膚炎，帯状疱疹，低アルブミン血症，リパーゼ増加，リンパ節症，好中球減少症，皮膚びらん及び血小板減少症（2.7%）であった。

投与延期に至った副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.5%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，毛細血管漏出症候群，全身性剥脱性皮膚炎，低アルブミン血症，リパーゼ増加，好中球減少症，皮膚びらん及び血小板減少症（2.7%）であった。

減量に至った有害事象は 3 例（8.1%）に発現し，いずれも副作用とされた。

減量に至った有害事象及び副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び全身性剥脱性皮膚炎（各 2.7%）であった。

2.5.5.3.5.3 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，休薬に至った有害事象は 4 例（19.0%）に発現した。

休薬に至った有害事象は心房細動，頻脈，非心臓性胸痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，及び呼吸困難（各 4.8%）であった。

減量に至った有害事象はなかった。

2.5.5.3.6 用量制限毒性（DLT）

国内 101 試験では，DLT 解析対象集団 12 例（6 μg/kg/日群：3 例，9 μg/kg/日群：6 例，12 μg/kg/日群：3 例）において， DLT は 9 μg/kg/日群における 6 例中 2 例及び 12 μg/kg/日群における 3 例中 3 例に発現した。

DLT と判断された有害事象は，9 μg/kg/日群における食欲減退（1 例）及び疲労（1 例），12 μg/kg/日群における低ナトリウム血症，低アルブミン血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，疲労及び皮疹（1 例），リンパ球数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低ナトリウム血症及び低カリウム血症（1 例）及びリパーゼ増加（1 例）であった。

外国 302 試験（第 1 相パート）では，DLT 解析対象集団 21 例（6 μg/kg/日群：2 例，9 μg/kg/日群：8 例，12 μg/kg/日群：9 例，15 μg/kg/日群：2 例）において，DLT は 15 μg/kg/日群における 2 例中 2 例に発現した。DLT と判断された有害事象は，毛細血管漏出症候群（2 例）であった。

2.5.5.3.7 特に関心のある有害事象

本薬の安全性プロファイルを考慮して，国内 205 試験において「特に関心のある有害事象」を選択した。選択した有害事象は「infusion reaction」，「毛細血管漏出症候群及び関連事象」，「視覚障害」，「肝胆道系障害」，「血液毒性」，「感染症」，「皮膚障害」及び「横紋筋融解症及び関連事象」であった。

2.5.5.3.7.1 Infusion reaction

「Infusion reaction」は，治験薬投与日及び投与翌日に発現した有害事象について，治験責任医

師又は治験分担医師が「注入に伴う反応」と判定した有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「infusion reaction」に該当する有害事象は 4 例（10.8%）に発現し，いずれも副作用とされた。「Infusion reaction」に該当する有害事象及び副作用は，ほてり（5.4%），疲労，注射部位紅斑，発熱，関節痛，浮動性めまい及び中毒性皮疹（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「infusion reaction」に該当する有害事象及び副作用はなかった。

2.5.5.3.7.2 毛細血管漏出症候群及び関連事象

「毛細血管漏出症候群及び関連事象」は，発現した有害事象のうち「毛細血管漏出症候群，低アルブミン血症，浮腫，低血圧，体重増加，腹水」のいずれかと考えられる有害事象として MedDRA PT「毛細血管漏出症候群，低アルブミン血症，末梢性浮腫，全身性浮腫，顔面浮腫，低血圧，体重増加及び腹水」を抽出した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象は 32 例（86.5%）に発現し，副作用は 29 例（78.4%）に発現した。「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象は，低アルブミン血症（70.3%），末梢性浮腫（21.6%），体重増加（18.9%），毛細血管漏出症候群（13.5%），全身性浮腫（8.1%），腹水，顔面浮腫及び低血圧（各 2.7%）であった。「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する副作用は，低アルブミン血症（62.2%），末梢性浮腫（16.2%），体重増加，毛細血管漏出症候群（各 13.5%），全身性浮腫（8.1%），腹水及び低血圧（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象は 5 例（13.5%）に発現し，いずれも副作用とされた。Grade 3 以上の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象及び副作用は，毛細血管漏出症候群（10.8%），低アルブミン血症（5.4%）及び全身性浮腫（2.7%）であった。

投与サイクル別の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象の発現率は Cycle 1 が 81.1%（30/37 例），Cycle 2 が 19.2%（5/26 例）であり，Cycle 3 以降では 20%以下であった。Grade 3 以上の有害事象は全て Cycle 1 に発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。投与サイクル別の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する副作用の発現率は Cycle 1 が 78.4%（29/37 例），Cycle 2 が 19.2%（5/26 例）であり，Cycle 3 以降では 20%以下であった。Grade 3 以上の副作用は全て Cycle 1 に発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。

2.5.5.3.7.3 視覚障害

「視覚障害」は，MedDRA 高位グループ用語（HLGT）の「視覚障害」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「視覚障害」に該当する有害事象は 1 例（2.7%）に発現し，いずれも副作用とされた。「視覚障害」に該当する有害事象及び副作用は，光視症及び霧視（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「視覚障害」に該当する有害事象及び副作用はなかった。

2.5.5.3.7.4 肝胆道系障害

「肝胆道系障害」は，MedDRA HLGT の「肝および肝胆道系障害」及び「肝胆道系検査」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「肝胆道系障害」に該当する有害事象は 33 例（89.2%）に発現し，副作用は 33 例（89.2%）に発現した。「肝胆道系障害」に該当する有害事象は，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%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），血中アルカリホスファターゼ増加（16.2%），肝機能異常及び血中ビリルビン増加（各 2.7%）であった。「肝胆道系障害」に該当する副作用は，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%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），血中アルカリホスファターゼ増加（16.2%），肝機能異常及び血中ビリルビン増加（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「肝胆道系障害」に該当する有害事象は 25 例（67.6%）に発現し，副作用は 25 例（67.6%）に発現した。Grade 3 以上の「肝胆道系障害」に該当する有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（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%）及び γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（16.2%）であった。Grade 3 以上の「肝胆道系障害」に該当する副作用は，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%）及び γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（16.2%）であった。

投与サイクル別の「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は Cycle 1 が 89.2%（33/37 例）であり，Cycle 2 以降では 19.0%～34.6%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は Cycle 1 が 62.2%（23/37 例）であり，Cycle 2 以降では 0.0%～12.5%であった。投与サイクル別の「肝胆道系障害」の副作用発現率は Cycle 1 が 89.2%（33/37 例）であり，Cycle 2 以降では 14.3%～34.6%であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は Cycle 1 が 62.2%（23/37 例）であり，Cycle 2 以降では 0.0%～12.5%であった。

2.5.5.3.7.5 血液毒性

「血液毒性」は，MedDRA 標準検索式（SMQ）で「造血障害による血球減少症」に含まれる有害事象のうち，SOC「感染症および寄生虫症」に包含される PT を除く事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「血液毒性」に該当する有害事象は 29 例（78.4%）に発現し，副作用は 29 例（78.4%）に発現した。「血液毒性」に該当する有害事象は，リンパ球減少症（70.3%），血小板減少症（35.1%），貧血（13.5%），白血球減少症（10.8%）及び好中球減少症（5.4%）であった。「血液毒性」に該当する副作用は，リンパ球減少症（70.3%），血小板減少症（32.4%），貧血，白血球減少症（各 5.4%）及び好中球減少症（2.7%）であった。

Grade 3 以上の「血液毒性」に該当する有害事象は 23 例（62.2%）に発現し，副作用は 23 例（62.2%）に発現した。Grade 3 以上の「血液毒性」に該当する有害事象は，リンパ球減少症（56.8%），血小板減少症（16.2%），貧血，好中球減少症（各 5.4%）及び白血球減少症（2.7%）であった。Grade 3 以上の「血液毒性」に該当する副作用は，リンパ球減少症（56.8%），血小板

減少症（16.2%），及び好中球減少症（2.7%）であった。

投与サイクル別の「血液毒性」の有害事象の発現率は Cycle 1 が 75.7%（28/37 例），Cycle 2 が 53.8%（14/26 例）であり，Cycle 3 以降では 14.3%～33.3%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は Cycle 1 が 56.8%（21/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例）であり，Cycle 3 以降では 9.5%～22.2%であった。投与サイクル別の「血液毒性」の副作用の発現率は Cycle 1 が 75.7%（28/37 例），Cycle 2 が 53.8%（14/26 例）であり，Cycle 3 以降では 14.3%～33.3%であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は Cycle 1 が 56.8%（21/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例）であり，Cycle 3 以降では 9.5%～22.2%であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率が 10%以上の血液毒性はリンパ球減少症（56.8%）及び血小板減少症（16.2%）であった。

投与サイクル別のリンパ球減少症の有害事象の発現率は Cycle 1 が 70.3%（26/37 例），Cycle 2 が 50.0%（13/26 例）であり，Cycle 3 以降では 12.5%～23.8%%であった。Grade 3 以上のリンパ球減少症の有害事象の発現率は Cycle 1 が 51.4%（19/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例）であり，Cycle 3 以降では 9.5%～20.0%であった。リンパ球数の減少は各サイクルの Day 8 に多く認められたが，遷延傾向は認められなかった。リンパ球数及び CD4 陽性リンパ球の推移について，2.5.5.3.8.4 に示した。

血小板減少症に関しては，投与サイクル別の有害事象の発現率は Cycle 1 が 29.7%（11/37 例），Cycle 2 以降では 0%～11.1%であった。Grade 3 以上の血小板減少症の有害事象は Cycle 1 で 4/37 例（10.8%）に認められたものの，Cycle 2 以降は複数例に認められなかった。

2.5.5.3.7.6 感染症

「感染症」は，MedDRA 器官別大分類（SOC）で「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「感染症」に該当する有害事象は 18 例（48.6%）に発現し，副作用は 7 例（18.9%）に発現した。「感染症」に該当する主な有害事象（5%以上）は，口角口唇炎，肺感染及び肺炎（各 5.4%）であった。「感染症」に該当する副作用で 5%以上に認められた副作用はなかった。

Grade 3 以上の「感染症」に該当する有害事象は 6 例（16.2%）に発現し，副作用は 4 例（10.8%）に発現した。Grade 3 以上の「感染症」に該当する有害事象は，肺炎（5.4%），サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，帯状疱疹，肺感染及び耳下腺炎（各 2.7%）であった。Grade 3 以上の「感染症」に該当する副作用は，肺炎，サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，肺感染及び耳下腺炎（各 2.7%）であった。

2.5.5.3.7.7 皮膚障害

「皮膚障害」は，MedDRA SOC で「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「皮膚障害」に該当する有害事象は 12 例（32.4%）に発現し，副作用は 7 例（18.9%）に発現した。「皮膚障害」に該当する有害事象は，全身性剥脱性皮膚炎，そう痒症，皮膚びらん（各 5.4%），皮膚嚢腫，接触皮膚炎，皮膚症，

薬疹，発疹，全身性皮疹，皮膚亀裂，皮膚潰瘍及び中毒性皮疹（各 2.7%）であった。「皮膚障害」に該当する副作用は，全身性剥脱性皮膚炎（5.4%），薬疹，発疹，全身性皮疹，皮膚びらん，皮膚亀裂及び中毒性皮疹（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「皮膚障害」に該当する有害事象は 2 例（5.4%）に発現し，いずれも副作用とされた。Grade 3 以上の「皮膚障害」に該当する有害事象及び副作用は，全身性剥脱性皮膚炎及び薬疹（各 2.7%）であった。

2.5.5.3.7.8 横紋筋融解症及び関連事象

「横紋筋融解症及び関連事象」は，MedDRA SMQ で「横紋筋融解症」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象は 8 例（21.6%）に発現し，副作用は 7 例（18.9%）に発現した。「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象は，筋肉痛（10.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，横紋筋融解症（各 5.4%），血中クレアチニン増加，低カルシウム血症及び腎機能障害（各 2.7%）であった。「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する副作用は，筋肉痛（8.1%），横紋筋融解症（5.4%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加，低カルシウム血症及び腎機能障害（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象は，横紋筋融解症の 1 例（2.7%）であり，副作用とされた。

投与サイクル別の「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象の発現率は Cycle 1 が 21.6%（8/37 例），Cycle 2 が 7.7%（2/26 例），Cycle 4 が 5.3%（1/19 例）であり，それ以外の Cycle では認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は Cycle 1 に 1 例（2.7%）発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。投与サイクル別の「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する副作用の発現率は Cycle 1 が 18.9%（7/37 例），Cycle 2 が 7.7%（2/26 例）であり，Cycle 3 以降では認められなかった。Grade 3 以上の副作用は Cycle 1 に 1 例（2.7%）発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。「横紋筋融解症及び関連事象」は「毛細血管漏出症候群及び関連事象」と同様，本薬投与開始初期に多く認められた。

「横紋筋融解症及び関連事象」において，特に注意すべき有害事象及び副作用は 2 例（5.4%）に認められた横紋筋融解症である。当該 2 例の Cycle 1 における「毛細血管漏出症候群及び関連事象」並びに「横紋筋融解症及び関連事象」の発現状況を表 2.5.5-5 に示した。いずれの症例も横紋筋融解症が認められる 3 日前に Grade 3 の毛細血管漏出症候群を発現していたことから，横紋筋融解症は毛細血管漏出症候群に引き続いて発現する可能性が否定できないと考えられた。

表 2.5.5-5 横紋筋融解症発現例における毛細血管漏出症候群及び関連事象の発現状況

被験者識別コード	有害事象名	発現日	重症度	転帰	転帰日	因果関係
10091001	毛細血管漏出症候群	Day 4	Grade 2	-	-	あり
		Day 5	Grade 3	回復	Day 19	あり
	横紋筋融解症	Day 8	Grade 1	-	-	あり
		Day 12	Grade 2	回復	Day 19	あり
10141003	全身性浮腫	Day 5	Grade 3	未回復	-	あり
	低アルブミン血症	Day 6	Grade 2	未回復	-	あり
		Day 11	Grade 3	未回復	-	あり
	毛細血管漏出症候群	Day 6	Grade 3	未回復	-	あり
	横紋筋融解症	Day 9	Grade 3	-	-	あり
		Day 11	Grade 5	死亡	Day 11	あり

（表 2.7.4-39 を引用）

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

国内 205 試験の「特に関心のある有害事象」に関連する臨床検査値として，国内 205 試験における血清アルブミン値，AST，ALT 値，リンパ球数について以下に記載する。

2.5.5.3.8.1 血清アルブミン値

ベースラインにおける血清アルブミン値の平均値は，39.4 g/L（標準偏差：3.58）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 31.5 g/L（標準偏差：3.44）に低下した後，Cycle 1 Day 15 に 34.1 g/L（標準偏差：4.82），Cycle 2 Day 1 に 37.1 g/L（標準偏差：3.26）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に低下し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった（図 2.5.5-1 参照）。

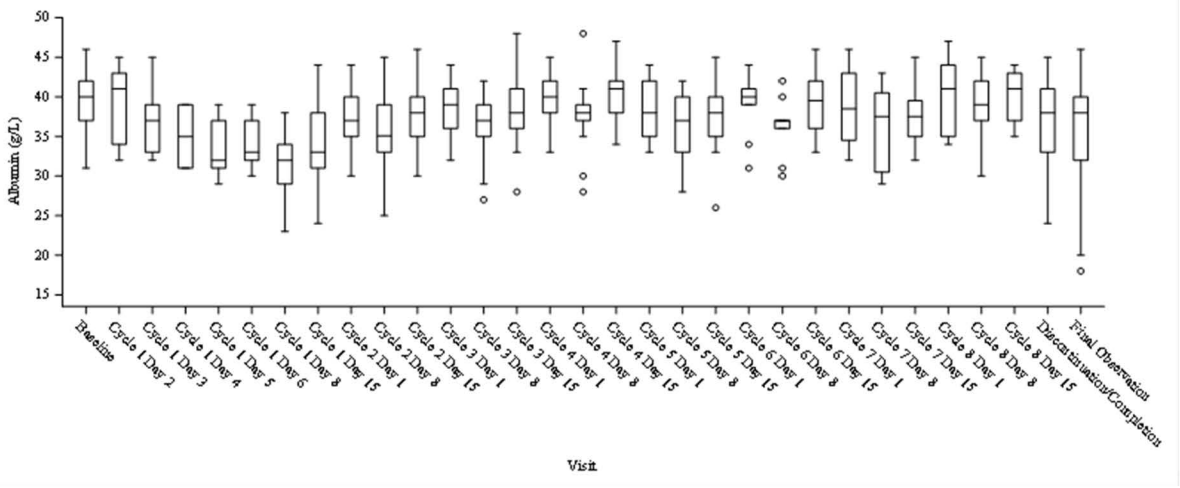


図 2.5.5-1 国内 205 試験における血清アルブミン値のボックスプロット

（図 2.7.6.3-10 を引用）

2.5.5.3.8.2 AST 値

ベースラインにおける AST 値の平均値は，24.8 U/L（標準偏差：9.74）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 135.3 U/L（標準偏差：397.28）に上昇した後，Cycle 1 Day 15 に 64.5 U/L（標準偏差：36.84），Cycle 2 Day 1 に 29.5 U/L（標準偏差：8.33）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に上昇し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった（図 2.5.5-2 参照）。

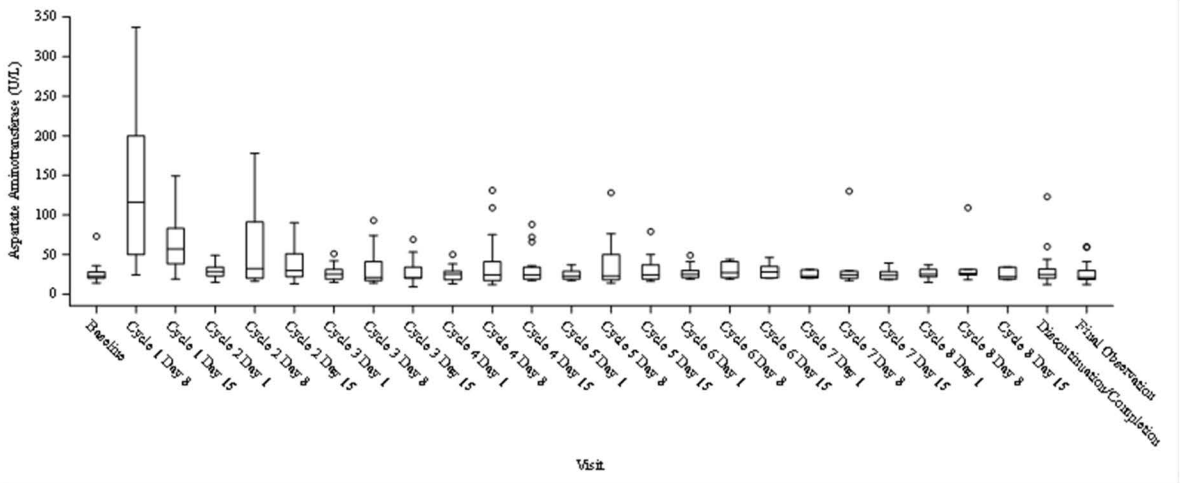


図 2.5.5-2 国内 205 試験における AST 値のボックスプロット

中心傾向の視認性を高めるため，当該 box-plot に表示しなかった外れ値データは以下のとおり：10011003 (Visit: Cycle 1 Day 8)，10031003 (Visit: Cycle 6 Day 8)

（図 2.7.6.3-8 を引用）

2.5.5.3.8.3 ALT 値

ベースラインにおける ALT 値の平均値は，22.3 U/L（標準偏差：16.21）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 191.7 U/L（標準偏差：168.85）に上昇した後，Cycle 1 Day 15 に 142.0 U/L

（標準偏差：100.67），Cycle 2 Day 1 に 50.1 U/L（標準偏差：24.94）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に上昇し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった（図 2.5.5-3 参照）。

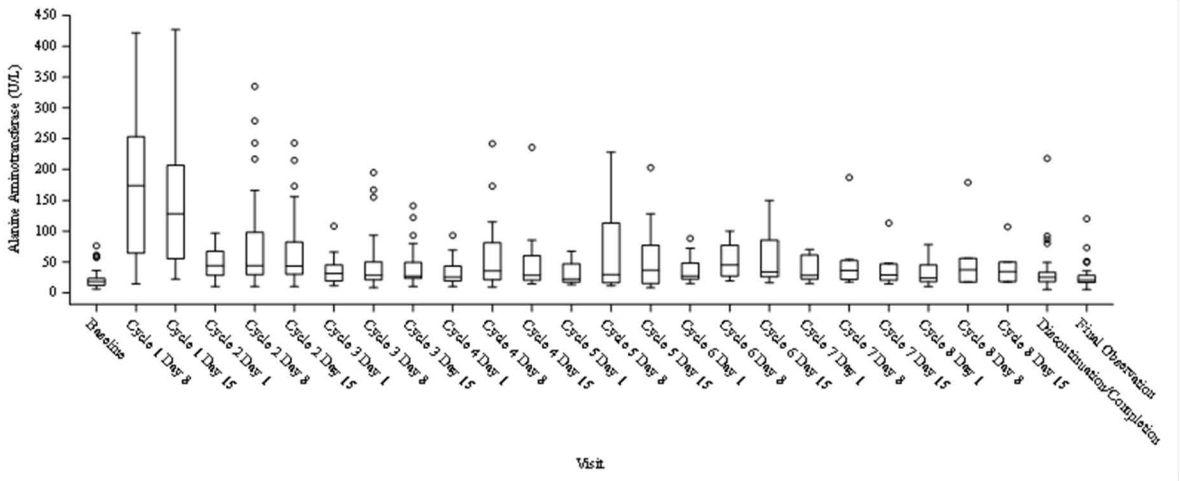


図 2.5.5-3 国内 205 試験における ALT 値のボックスプロット

中心傾向の視認性を高めるため，当該 box-plot に表示しなかった外れ値データは以下のとおり：10011003 (Visit: Cycle 1 Day 8)，10031003 (Visit: Cycle 6 Day 8)，10101001 (Visit: Cycle 1 Day 8)

（図 2.7.6.3-9 を引用）

2.5.5.3.8.4 リンパ球数

ベースラインにおけるリンパ球数の平均値は，1.266 $\times 10^9$/L（標準偏差：0.8328）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 0.701 $\times 10^9$/L（標準偏差：0.8767）に低下した後，Cycle 1 Day 15 に 1.793 $\times 10^9$/L（標準偏差：2.5856），Cycle 2 Day 1 に 1.429 $\times 10^9$/L（標準偏差：0.7789）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に低下し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった（図 2.5.5-4 参照）。

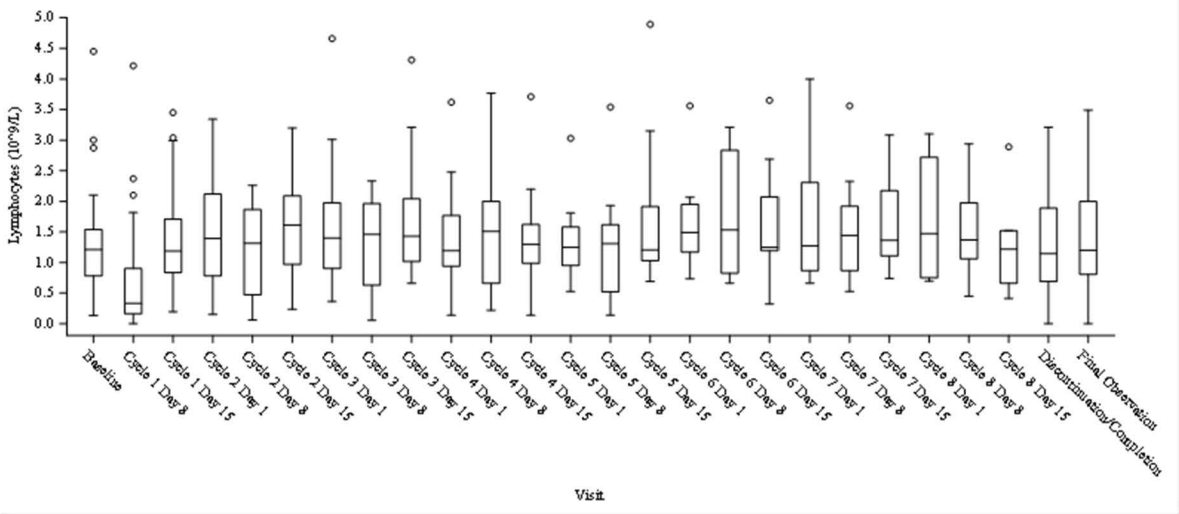


図 2.5.5-4 国内 205 試験におけるリンパ球数のボックスプロット

中心傾向の視認性を高めるため，当該 box-plot に表示しなかった外れ値データは以下のとおり：10031002 (Visit: Cycle 2 Day 15, Cycle 3 Day 1)，10101001 (Visit: Cycle 2 Day 8, Cycle 2 Day 15, Cycle 3 Day 8)，10131001 (Visit: Cycle 3 Day 15, Cycle 5 Day 15)，10131003 (Visit: Cycle 1 Day 15, Discontinuation/Completion, Final Observation)

（図 2.7.6.3-7 を引用）

また，T 細胞サブセットの測定結果より，CD4 陽性リンパ球数の推移を表 2.5.5-6 に示した。

表 2.5.5-6 国内 205 試験における CD4 陽性リンパ球数の推移（×10⁶/L）

評価時点	Base	C1D8	C1D15	C2D1	C2D8	C2D15	C3D1	C5D1	C8D1
例数	34	32	32	25	25	25	21	15	7
平均値	1116	1374	1118	518	512	559	511	585	479
標準偏差	3107	5517	2617	332	380	327	310	445	174
中央値	448	230	570	472	365	480	442	443	474
最小値	19	5	11	10	65	29	60	156	193
最大値	18198	31506	15238	1386	1438	1368	1210	1896	692

CXDX = Cycle X Day X

（表 2.7.4-46 を引用）

Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 8 において，CD4 陽性リンパ球数の中央値は各 Cycle の本薬投与前（ベースライン及び Cycle 2 Day 1）より減少しているものの，Day 15 には本薬投与前と同等の値に回復しており，その後の評価時点においてもベースラインと同等の値を示していた。

以上より，一時的なリンパ球数及び CD4 陽性リンパ球を始めとする T 細胞の減少が認められるものの，骨髄抑制等による長期化する減少傾向は認められなかった。

2.5.5.3.9 特別な患者集団における安全性

2.5.5.3.9.1 内因性要因

内因性要因として，国内 205 試験において有害事象の発現に関する年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），疾患分類（PTCL，CTCL，その他）の影響を検討した。

2.5.5.3.9.1.1 年齢

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，65 歳未満は 18 例（48.6%），65 歳以上は 19 例（51.4%）であった。年齢別による有害事象の発現傾向に大きな差は認められなかった。

2.5.5.3.9.1.2 性別

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，男性は 25 例（67.6%），女性は 12 例（32.4%）であった。性差による有害事象の発現傾向に大きな差は認められなかった。

2.5.5.3.9.1.3 疾患分類

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，PTCL は 17 例，CTCL は 19 例，その他は 1 例であった。毛細血管漏出症候群が PTCL では認められなかったのに対し，CTCL の 5 例（26.3%）に認められたものの，その関連事象である低アルブミン血症（PTCL: 70.6%, CTCL: 73.7%），末梢性浮腫（PTCL: 29.4%, CTCL: 15.8%）及び体重増加（PTCL: 23.5%, CTCL: 15.8%）の発現率に大きな差はなく，PTCL 及び CTCL に共通するリスクであると考えられた。その他の有害事象において，疾患分類による発現傾向に大きな差は認められなかった。

2.5.5.4 小児への使用

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.5.5 妊婦，産婦，授乳婦への使用

本薬の臨床試験においては妊娠中及び授乳中の女性は除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと規定した。このため，妊婦又は授乳中の女性に対する投与経験は集積されていない。

2.5.5.6 薬物相互作用

薬物間相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

2.5.5.7 過量投与

本薬の承認申請用量である 9 μg/kg/日を超える用量は，国内 101 試験において 3 例（12 μg/kg/日群：3 例），外国 302 試験（第 1 相パート）において 11 例（12 μg/kg/日群：9 例，15 μg/kg/日群：2 例）に投与された。

国内 101 試験では 12 μg/kg/日群における 3 例中 3 例，外国 302 試験では 15 μg/kg/日群における 2 例中 2 例に DLT と判断された有害事象が発現した。

2.5.5.8 市販後の使用経験

本申請時では，本薬は世界のいずれの国においても市販されていないため，市販後の使用経験はない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PTCL については 2.5.1.2.2 項に，CTCL については 2.5.1.2.4 項に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

PTCL については 2.5.1.2.3 項に，CTCL については 2.5.1.2.5 項に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内 205 試験において，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%を上回った。これにより，本薬の有効性が示された。再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内 101 試験における ORR は 38.5%（5/13 例）であり，国内の患者を対象とした両試験において一貫した結果が得られている。また，国内 205 試験における TTR の中央値は 1.41 ヵ月であり，本薬投与開始から速やかに奏効を示した。

PTCL 及び CTCL に対する二次以降の治療において，生存期間の延長を示す標準的な治療法は確立されていない。また，薬剤によって奏効がもたらされることにより，PTCL では病変の縮小及び肝脾腫の改善による B 症状（発熱，盗汗［顕著な寝汗］，体重減少）の消失や造血幹細胞移植を含む後治療の成績改善につながることが期待され，CTCL では皮膚疾患に伴う痛み，そう痒感，睡眠障害等の随伴症状や外見上の問題により著しく低下する QOL の改善が期待される。したがって，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL においては奏効が得られること自体に臨床的意義がある。

2.5.6.2.1 再発又は難治性の PTCL

再発又は難治性の PTCL に対する本薬のベネフィットは，以下のとおりである。

- 国内 205 試験の主要な評価基準において，PTCL 集団における 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（Cheson, et al., 2007）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。本治験において事前に定められた評価基準及び当該疾患において国際的に用いられている評価基準のいずれにおいても，同程度の ORR が示された。本薬の ORR は，CD30 陽性 ALCL に対するブレンツキシマブ ベドチンを除き，再発又は難治性の PTCL に対して承認されている主な新規薬剤（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）の国内臨床試験と同程度であった（2.5.6.4 項参照）。
- 国内 205 試験において，国内で再発又は難治性の PTCL に対して承認されている主な新規薬剤のいずれかの前治療歴を有する PTCL 集団での ORR は 60.0%（3/5 例）であり，新規

薬剤使用後に再発又は難治性となった場合においても有効性が期待できると考えられた。

- 国内 205 試験において，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 PTCL 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 PTCL 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 を示した。
- 国内 205 試験の PTCL 集団における TTR の中央値は 1.28 ヵ月であり，本薬投与開始から速やかに奏効を示した。
- 国内 205 試験の PTCL 集団における PFS の中央値（mPFS）は 2.14 ヵ月，DOR の中央値は 3.09 ヵ月，OS の中央値（mOS）は 11.79 ヵ月であった。mPFS 及び mOS は，国内 205 試験開始前に再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL に承認されたモガムリズマブの国内第 2 相試験（Ogura, et al., 2014）の PTCL 集団と，同程度（mPFS: 2.0 ヵ月，mOS: 14.2 ヵ月）であった。

2.5.6.2.2 再発又は難治性の CTCL

再発又は難治性の CTCL に対する本薬のベネフィットは，以下のとおりである。

- 国内 205 試験の主要な評価基準において，CTCL 集団における ORR は 31.6%（6/19 例）［95%信頼区間：12.6%，56.6%］であり，Global Response Score（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。本治験において事前に定められた評価基準及び当該疾患において国際的に用いられている評価基準のいずれにおいても，同程度の ORR が示された。本薬の ORR は，主に病期 IIB 期以降の CTCL に対し，化学療法としての使用が検討される既承認薬であるモガムリズマブ及びボリノスタットの国内臨床試験結果と比較して，同程度又は上回っていた（2.5.6.4.2 項参照）。
- 国内 205 試験において，国内で CTCL に対して承認されている主な新規薬剤（モガムリズマブ，ボリノスタット，ベキサロテン）のいずれかの前治療歴を有する CTCL 集団での ORR は 50.0%（4/8 例）であり，新規薬剤使用後に再発又は難治性となった場合においても有効性が期待できる。
- 国内 205 試験において，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 CTCL 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 CTCL 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 を示した。
- CTCL の主病変である皮膚病変の評価において，国内 205 試験の本薬投与前及び投与後に評価可能な mSWAT スコアが 1 点以上ある CTCL 被験者 17 例中 14 例が，スコアの改善を示し，うち 8 例が 50%以上のスコアの改善を示した。
- 国内 205 試験の CTCL 集団における TTR の中央値は 2.12 ヵ月であり，本薬投与開始から速やかに奏効を示した。
- 国内 205 試験の CTCL 集団における mPFS は 4.24 ヵ月，DOR の中央値は 4.83 ヵ月，mOS は 31.87 ヵ月であった。mPFS は，国内 205 試験開始前に再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL に承認されたモガムリズマブの国内第 2 相試験の CTCL 集団と，同程度

（mPFS: 103 日）であった（協和発酵キリン株式会社，2014）。
- 本薬と同じ DD を有効成分とする E7272 の CD25 陽性の CTCL を対象とした第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験（外国 L4389-11 試験）において，E7272 群はプラセボ群に対して有意に高い奏効率（プラセボ群：15.9%，E7272 群：44%）及び PFS の延長（プラセボ群の第 1 四分位値：64 日，E7272 群の第 1 四分位値：143 日）を示した。
- E7272 の外国 L4389-14 試験において，DD が CD25 陰性の CTCL に対して腫瘍縮小効果を有することが示されており，本薬の臨床試験においても一貫した結果が得られた。

2.5.6.3 リスク

国内 205 試験の安全性解析対象集団 37 例において，頻度の高い副作用（30%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%）及び血小板減少症（32.4%）であった。Grade 3 以上の副作用で頻度の高いもの（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（51.4%），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。

本薬の作用機序，対象疾患及び類薬で報告されているリスクを参考に，特に関心のある有害事象を「infusion reaction」，「毛細血管漏出症候群及び関連事象」，「視覚障害」，「肝胆道系障害」，「血液毒性」，「感染症」，「皮膚障害」及び「横紋筋融解症及び関連事象」と設定し，国内 205 試験における発現状況を評価した。

特に関心のある有害事象のうち，「infusion reaction」，「皮膚障害」及び「視覚障害」については，副作用として 10%未満であり，Grade 3 以上の副作用は全身性剥脱性皮膚炎及び薬疹が各 1 例のみであり，本薬の投与に際して重大なリスクとはならないと考えられた。しかしながら，「infusion reaction」及び「視覚障害」に関しては，DD を有効成分とする E7272 において報告されていた（Olsen, et al., 2001; Ruddle and Prince, 2007）ことから，重要な潜在的リスクに該当すると判断し，添付文書（案）に「その他の副作用」として記載した。「横紋筋融解症及び関連事象」については，国内 205 試験で発現した横紋筋融解症がいずれも毛細血管漏出症候群発現後に認められていること，本薬における一過性の毛細血管漏出症候群とは異なる病態ではあるものの，特発性全身性毛細血管漏出症候群患者において，その 36%に横紋筋融解症が認められたことが報告されている（Kapoor, et al., 2010）ことから，毛細血管漏出症候群が横紋筋融解症のリスク要因になると考えられ，毛細血管漏出症候群と合わせてリスク管理する必要があると判断した。「肝胆道系障害」については，認められた副作用が主に肝機能障害に該当するものであったため「肝機能障害」として注意喚起するのが適切と判断した。そのため，「毛細血管漏出症候群」，「肝機能障害」，「血液毒性」及び「感染症」が本薬のリスクになると考え，添付文書（案）に重大な副作用として記載した。

これらのうち，国内 205 試験において全 Grade 及び Grade 3 以上の発現率が高かった「毛細血管漏出症候群」，「肝機能障害」及び「血液毒性」のリスクは以下のとおりである。

2.5.6.3.1 毛細血管漏出症候群

国内 205 試験の安全性解析対象集団 37 例において，副作用として報告された毛細血管漏出症候群及び関連事象は 29 例（78.4%）に発現し，低アルブミン血症（62.2%），末梢性浮腫（16.2%），体重増加，毛細血管漏出症候群（各 13.5%），全身性浮腫（8.1%），腹水及び低血圧（各 2.7%）であった。Grade 3 以上の副作用は 5 例（13.5%）に発現し，毛細血管漏出症候群（10.8%），低アルブミン血症（5.4%）及び全身性浮腫（2.7%）であった。

投与中止及び減量に至った副作用はなく，休薬に至った副作用は毛細血管漏出症候群及び低アルブミン血症の各 1 例（2.7%），投与延期に至った副作用は毛細血管漏出症候群及び低アルブミン血症の各 1 例（2.7%）であった。

投与サイクル別の副作用の発現率は Cycle 1 が 78.4%（29/37 例），Cycle 2 が 19.2%（5/26 例）であり，Cycle 3 以降では 20%以下であった。Grade 3 以上の副作用は全て Cycle 1 に発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。

毛細血管漏出症候群に関しては添付文書（案）「用法及び用量に関連する使用上の注意」のとおり，投与前後の輸液を推奨するとともに，休薬，投与延期，減量又は投与中止基準を設けることにより，適切な対処が行われるよう注意喚起することとした。

副作用として報告された横紋筋融解症及び関連事象は 7 例（18.9%）に認められ，筋肉痛（8.1%），横紋筋融解症（5.4%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加，低カルシウム血症及び腎機能障害（各 2.7%）であった。Grade 3 以上の副作用は横紋筋融解症の 1 例（2.7%）であり，転帰は死亡であった。投与中止，減量，休薬及び投与延期に至った副作用は認められなかった。

投与サイクル別の副作用の発現率は Cycle 1 が 18.9%（7/37 例），Cycle 2 が 7.7%（2/26 例）であり，Cycle 3 以降では認められなかった。Grade 3 以上の副作用は Cycle 1 のみに発現し，Cycle 2 以降では認められなかった。毛細血管漏出症候群及び関連事象と同様，本薬投与開始初期に多く認められた。

横紋筋融解症及び関連事象において，特に注意すべき副作用は 2 例（5.4%）に認められた横紋筋融解症である。発現頻度が高くはなく，原因の特定は困難なものの，いずれもその発現の 3 日前に Grade 3 の毛細血管漏出症候群を発現していた（2.5.5.3.7.8 参照）。また，本薬における一過性の毛細血管漏出症候群とは異なる病態ではあるものの，特発性全身性毛細血管漏出症候群患者において，その 36%に横紋筋融解症が認められたことが報告されていることから（Kapoor, et al., 2010），毛細血管漏出症候群が横紋筋融解症のリスク要因になると考えられる。このことから，本薬の使用に際しては，毛細血管漏出症候群を特定された重要なリスクとして管理するとともに，毛細血管漏出症候群及び関連事象が認められた症例においては，横紋筋融解症が発現する恐れがある旨の注意喚起を行う必要があると判断した。

以上より，毛細血管漏出症候群に引き続き横紋筋融解症が発現する可能性は否定できないことから，毛細血管漏出症候群は本薬の重要なリスクであると考えた。一方，毛細血管漏出症候群の多くは輸液の実施及び休薬又は投与延期等により管理可能であり，血清アルブミン値，血

圧，浮腫の状態等に留意し，特に本薬投与開始初期の臨床症状を十分観察することでリスクを最小化できると考えられた。

2.5.6.3.2 肝機能障害

国内 205 試験の安全性解析対象集団 37 例において，肝機能障害の副作用は 33 例（89.2%）に発現し，頻度が高い副作用（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%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%）であった。Grade 3 以上の副作用は 25 例（67.6%）に発現し，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%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（16.2%）であった。

投与中止又は休薬に至った副作用はなく，投与延期に至った副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.5%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.7%）であり，減量に至った副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.7%）であった。

投与サイクル別の肝機能障害の副作用発現率は Cycle 1 が 89.2%（33/37 例）であり，Cycle 2 以降では 14.3%～34.6%であった。Grade 3 以上の副作用発現率は Cycle 1 が 62.2%（23/37 例）であり，Cycle 2 以降では 0.0%～12.5%であった。

以上より，本薬による肝機能障害は投与開始初期に留意が必要なものの，休薬，投与延期又は減量により管理可能であった。

2.5.6.3.3 血液毒性

国内 205 試験の安全性解析対象集団 37 例において，血液毒性の副作用は 29 例（78.4%）に発現し，リンパ球減少症（70.3%），血小板減少症（32.4%），貧血，白血球減少症（各 5.4%）及び好中球減少症（2.7%）であった。Grade 3 以上の副作用は 23 例（62.2%）に発現し，リンパ球減少症（56.8%），血小板減少症（16.2%），及び好中球減少症（2.7%）であった。

投与中止に至った副作用は血小板減少症の 1 例（2.7%）であり，休薬及び減量に至った副作用はなく，投与延期に至った副作用は血小板減少症及び好中球減少症の各 1 例（2.7%）であった。

投与サイクル別の血液毒性の副作用の発現率は Cycle 1 が 75.7%（28/37 例），Cycle 2 が 53.8%（14/26 例）であり，Cycle 3 以降では 14.3%～33.3%であった。Grade 3 以上の副作用は Cycle 1 が 56.8%（21/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例）であり，Cycle 3 以降では 9.5%～22.2%であった。

リンパ球減少症は，IL-2R を介して細胞死を誘導する本薬の作用機序によりもたらされる副作用であり，リンパ球数及び CD4 陽性リンパ球をはじめとする T 細胞の一時的な減少が認められるものの，遷延傾向は認められなかった（2.5.5.3.8.4 参照）。

血小板減少症に関しては，投与サイクル別の副作用の発現率は Cycle 1 が 27.0%（10/37 例），Cycle 2 以降では 0%～11.1%であった。Grade 3 以上の有害事象は Cycle 1 で 10.8%（4/37 例）に認められたものの，Cycle 2 以降は複数例に認められなかった。中止に至る血小板減少症は AITL の 1 例に認められ，当該副作用については担当医よりその臨床経過も踏まえて「原疾患に合併

する自己免疫性血小板減少症」が最も疑われると指摘されている。PTCL 及び CTCL のようなリンパ増殖性疾患は自己免疫性血小板減少症を伴うことがあり，本薬の使用に関わらず一定の頻度で発現すると考えられる。当該副作用については本薬の投与開始初期に特に留意が必要なものの，適切な注意喚起を行うとともに，造血器悪性腫瘍の治療に際して十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されることにより，管理可能であると考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本薬は国内 205 試験において，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対する有効性を示した。3 レジメン以上の前治療歴を有する被験者や，直近の治療に抵抗性であった被験者に対しても一貫して有効性が認められている。再発又は難治性の PTCL 及び CTCL は標準的な治療法が確立されていない進行性の予後不良な疾患であり，このような背景因子を有する患者において奏効が得られることの臨床的意義は大きい。

また，国内 205 試験には，試験終了時点で PTCL 又は CTCL に対して承認されていた主な新規薬剤（PTCL: 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，CTCL: モガムリズマブ，ボリノスタット，ベキサロテン）の前治療歴を有する被験者も一定数組み入れられており，これら被験者の部分集団における ORR は 53.8%であった。本薬は既存の治療法のいずれとも異なる作用機序を有しており，新規薬剤で再発又は難治性となった場合においても有効性が期待できると考えられた。

本薬の使用に際しては「毛細血管漏出症候群」，「肝機能障害」，「血液毒性」，「感染症」，「infusion reaction」及び「視覚障害」の発現に留意が必要であるが，添付文書において適切に注意喚起するとともに，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで，休薬及び減量等の処置を行うことで，リスクを最小化できると考えた。

これらのことから，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対し本薬を使用した際のベネフィットは，リスクを上回ると考えられた。一方で，再発又は難治性の CTCL については，検証的試験成績に基づきモガムリズマブが承認されている。本薬を用いた検証的試験の成績は得られておらず，既存の治療選択肢と比較して臨床的有用性を示す直接的な根拠は得られていないこと，再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の投与例数が限られていることを踏まえ，本薬の使用に際しては，本薬の臨床成績を十分に理解した医師が，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ことが必要であると考えられた。再発又は難治性の PTCL 及び CTCL それぞれに関する本薬のベネフィット・リスクと他の既承認薬との臨床的位置づけは以下のとおりであり，本薬は再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対する，有用な治療選択肢の一つになると考えられた。

2.5.6.4.1 再発又は難治性の PTCL

再発又は難治性の PTCL は予後不良な疾患であり，生存期間の延長を示す標準的な治療法が確立されていないこと等を考慮すると，当該患者において奏効が得られることには臨床的意義がある。再発又は難治性の PTCL に対し，国内 205 試験における本薬の ORR は 41.2%であり，Revised response criteria for malignant lymphoma に準じて判定された ORR も 41.2%であった。本薬の ORR は，CD30 陽性 ALCL に対するブレンツキシマブ　ベドチンを除き，再発又は難治性の

PTCL に対して承認されている主な新規薬剤（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）の国内臨床試験と同程度であった。また，国内 205 試験において特定の集団における ORR は， 3 レジメン以上の全身化学療法歴を有する被験者の集団で 37.5%，直近の全身化学療法で奏効が得られなかった被験者の集団で 42.9%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一貫して有効性が認められている。再発又は難治性の PTCL は進行性の予後不良な疾患であり，このような背景因子を有する患者において奏効が得られることの臨床的意義は大きい。

国内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 PTCL に対する適応を取得しているが，CD30 の発現率は PTCL-nos で 58%～64%，AITL で 43%～63%と報告されており（Horwitz, et al., 2019），一部の PTCL 患者は当該薬剤に不適となる。また，当該薬剤は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との併用療法が，未治療の CD30 陽性 PTCL において，CHOP 療法に対し有意に PFS 及び OS を延長することが示されている（Horwitz, et al., 2019）。当該併用療法は国内でも 2019 年 12 月に未治療の CD30 陽性 PTCL に対し承認されていることから，CD30 陽性 PTCL 初回治療における標準的治療になると考えられる。そのため CD30 陽性 PTCL においても，初回治療後の再発又は難治例に対してはブレンツキシマブ ベドチンを含まない治療が必要になると考えられる。国内ではブレンツキシマブ ベドチン以外の治療選択肢としてモガムリズマブ（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，再発又は難治性の PTCL に対して承認されている。これら薬剤の国内臨床試験結果と本薬の国内 205 試験における ORR は同程度であり，本薬はこれらの薬剤とは異なる作用機序及び安全性プロファイルを有することから，個々の患者に適した治療を検討する際の選択肢の一つとなりうる。また，国内 205 試験において，これら既承認薬剤のいずれかの前治療歴を有する PTCL の部分集団における ORR は 60.0%（3/5 例）であり，新規薬剤使用後に再発又は難治性となった場合においても本薬の有効性が期待される。

モガムリズマブは，国内第 2 相試験（Ogura, et al., 2014）において PTCL に対する奏効率は 34%（95%信頼区間：18%，54%）であったが，当該試験では直近の化学療法に不応な難治例は対象外であった。その後，欧州において再発又は難治性の PTCL（CCR4 陽性）に対する臨床試験が実施され，難治例が約半数（17/38 例）組み入れられた上で示した奏効率は 11%（4/35 例）であり，難治例において奏効が認められたのは 1 例であった（Zinzani, et al., 2016）。また，モガムリズマブの使用は CCR4 陽性の PTCL に限定されており，ポテリジオテスト等を用いた事前の鑑別が必要になる。事前の検査に一定の時間を要し，速やかな治療開始に適さないこと，鑑別用の臨床検体が必要になること，難治性の PTCL に対し期待される奏効率が十分とは言えないことなどから，事前の鑑別を要することなく，また難治性の PTCL に対する ORR が 42.9%（3/7 例）であった本薬は，一部の PTCL 患者にとってより有用な可能性がある。なお，国内 205 試験においてモガムリズマブの前治療歴を有する被験者は PTCL 17 例中 1 例であった。当該 1 例に対する本薬の最良総合効果は PR であり，モガムリズマブの前治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性が期待される。

フォロデシンは，国内第 1/2 相試験の第 2 相パート（Maruyama, et al., 2018）において PTCL に対する奏効率は 22%（90%信頼区間：12%，35%）であったが，当該試験では直近の化学療法

に不応な難治例は対象外であり，難治例に対する有効性は検討されていない。また，当該薬剤はリンパ球減少，好中球減少，血小板減少等の骨髄抑制に留意が必要な薬剤であり，帯状疱疹（14.6%），サイトメガロウイルス感染（10.4%）及び肺炎（8.3%）等の感染症や EBV（エプスタインバールウイルス）関連悪性リンパ腫（8.3%）等の重大な副作用が認められている（ムンディファーマ株式会社，2018）。国内においては PTCL の初回治療として CHOP 療法などの多剤併用化学療法が推奨されており，治療実績も多い。そのため，再発又は難治例においてはその影響による骨髄抑制や日和見感染に留意が必要であり，骨髄抑制のリスクが高い治療を避ける必要のある患者が多く存在する。本薬はそのような再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢として臨床的有用性のある治療であると考えられる。なお，国内 205 試験においてフォロデシンの前治療歴を有する被験者は PTCL 17 例中 1 例であり，当該 1 例に対する本薬の最良総合効果は SD であった。

プララトレキサートは，国内第 1/2 相試験（Maruyama, et al., 2017a）の第 2 相パートにおいて再発又は難治性の PTCL に対する奏効率が 45%（90%信頼区間：26%，65%）であり，本薬の PTCL に対する ORR と同程度である。一方，当該薬剤も骨髄抑制に留意が必要な薬剤であり，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（8.0%），敗血症（4.0%）及び腹膜炎（4.0%）等の感染症が認められている（ムンディファーマ株式会社，2019）。また，当該薬剤は投与開始 10 日前から葉酸の経口投与及びビタミン B12 の筋肉内注射を行う必要があり，速やかな治療開始に適さない。主な副作用として口内炎（Grade 1: 20%, Grade 2: 44%, Grade 3: 20%，合計: 84%）が報告されており，CTCAE v4.0 – JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）において口腔粘膜炎の Grade 2 は食事の変更を要する程度，Grade 3 は経口摂取に支障がある程度とされていることを鑑みると，日常生活への影響が懸念される。そのため，当該薬剤の使用に際しては，患者の状態及び本人の希望も踏まえて適否を検討されるものと考えられ，本薬は当該薬剤に代わる治療選択肢の一つとなる。なお，国内 205 試験においてプララトレキサートの前治療歴を有する被験者は PTCL 17 例中 3 例であった。当該 3 例に対する本薬の最良総合効果は PR が 1 例， SD が 1 例， NE が 1 例であり，プララトレキサートの前治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性が期待される。

ロミデプシンは，国内第 1/2 相試験（Maruyama, et al., 2017b）の第 2 相パートにおいて再発又は難治性の PTCL に対する奏効率が 43%（95%信頼区間：27%，58%）であり，本薬の PTCL に対する ORR と同程度である。一方，当該薬剤も骨髄抑制に留意が必要な薬剤であり，サイトメガロウイルス感染（4.2%），肺炎（2.1%）及び敗血症（2.1%）等の重篤な感染症が認められている（セルジーン株式会社，2019）。また，QT 間隔延長（4.2%）が報告されており，QT 間隔延長及び不整脈に留意が必要な薬剤であることから，不整脈合併例等においては当該薬剤の使用を避ける必要がある。本薬はそのような再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢として，臨床的有用性のある治療であると考えられる。なお，国内 205 試験においてロミデプシンの前治療歴を有する被験者は PTCL17 例中 2 例であった。当該 2 例に対する本薬の最良総合効果は CR が 1 例，SD が 1 例であり，ロミデプシンの前治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性が期待される。

国内における既承認薬の作用機序は以下のとおりである。

・ブレンツキシマブ　ベドチンは，CD30 発現細胞に抗体複合体が結合し，細胞内に取り込ま

れた後，蛋白質分解反応によってモノメチルアウリスタチン E が遊離することによって腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

- モガムリズマブは，腫瘍細胞に発現している CCR4 に結合し，これにナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞の Fc 受容体が結合し，エフェクター細胞が腫瘍細胞を障害すると考えられている。
- フォロデシンは，プリンヌクレオシドホスホリラーゼを阻害し，細胞内に蓄積された 2'-デオキシグアノシンがリン酸化され，2'-デオキシグアノシン三リン酸が蓄積されることにより，アポトーシスを誘導し，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。
- プララトレキサートは，葉酸からジヒドロ葉酸及びジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元反応を触媒するジヒドロ葉酸還元酵素を競合的に阻害することにより，腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。
- ロミデプシンは，ヒストン脱アセチル化酵素活性阻害により，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考えられている。

本薬はいずれの既承認薬とも作用機序及び副作用の種類・発現傾向等の安全性プロファイルが異なることから，本薬の臨床成績を十分に理解した医師が適応患者の選択を行うことにより，標準的な治療法が確立されていない再発又は難治性の PTCL に対して個々の患者に最適な治療を検討する際の選択肢の一つとなる。

2.5.6.4.2 再発又は難治性の CTCL

CTCL 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を呈する疾患であり，奏効によって問題が改善することには臨床的意義がある。再発又は難治性の CTCL に対し，国内 205 試験における本薬の ORR は 31.6%であり，Global Response Score に準じて判定された ORR は 36.8%であった。本薬の ORR は，国内において病期 IIB 以降の CTCL に対し化学療法としての使用が検討される既承認薬であるモガムリズマブ及びボリノスタットと比較して，同程度又は上回っていた。また，国内 205 試験において，特定の集団における ORR は，3 レジメン以上の全身化学療法歴を有する被験者の集団で 40.0%，直近の全身化学療法で奏効が得られなかった被験者の集団で 30.8%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一貫して有効性が認められている。再発又は難治性の 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り，このような背景因子を有する患者において奏効が得られることの臨床的意義は大きい。また，本薬投与後に mSWAT による皮膚病変評価が行われた被験者において，その 8 割以上がスコアの改善を示し，半数近い被験者において 50%以上のスコアの改善が認められた。その多くがそう痒症を伴う皮膚症状を有し，再発を繰り返しながら進行する CTCL において，皮膚症状を改善させることは QOL の改善に繋がり，臨床的意義がある。

本薬と同じ DD を有効成分とする E7272 の外国第 3 相試験（外国 L4389-11 試験）において，E7272 群は CD25 陽性の CTCL に対し，プラセボ群と比較して有意な PFS の延長を示した。本薬を用いて行われた検証的試験の結果ではないものの，同一の成分を有効成分とする薬剤の第 3

相試験において PFS の延長を示したことは，本薬の有用性を支持するものと考えられる。また，外国 L4389-14 試験において，E7272 は CD25 陰性の CTCL に対し腫瘍縮小効果を有することが示されており，本薬の臨床試験においても一貫した結果が得られている。このことから，本薬は CD25 発現の有無を問わない，再発又は難治性の CTCL 全体において有効性が期待される。

国内では CTCL に対する治療薬としてベキサロテン，ボリノスタット及びモガムリズマブが承認されている。ベキサロテンはレチノイドの 1 種であり，BRM 療法に用いられる薬剤である。皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版において，BRM 療法は早期（病期 IIA 以前）から使用が検討される療法であり，再発及び難治性の CTCL を対象とする本薬とは臨床的位置づけが異なる。

モガムリズマブは，ボリノスタットを対照とする国際共同第 3 相試験（Kim, et al., 2018）において，ボリノスタットより有意に PFS を延長することが示されており，当該試験の成績をもって再発又は難治性の CTCL に対する適応を取得している。本薬においては検証的試験が実施されておらず，既存の治療選択肢と比較して臨床的有用性を示す直接的な根拠は得られていないことを考慮すると，再発又は難治性の CTCL に対しては，モガムリズマブが投与可能な患者に対しては，本薬投与よりもモガムリズマブ投与が優先されるべきと考えられた。一方，国内 205 試験で本薬の一定の臨床的有用性が認められたこと，及び本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師より使用されることを考慮すると，モガムリズマブの投与が困難な場合等には，本薬を投与する余地はあると考えられる。なお，国内 205 試験においてモガムリズマブの前治療歴を有する被験者は CTCL 19 例中 3 例であった。当該 3 例に対する本薬の最良総合効果は SD が 3 例であったが，PTCL では 1 例中 1 例が PR であり，モガムリズマブの前治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性が期待される。

ボリノスタットは，承認申請時の国内臨床試験において奏効が認められておらず（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］），モガムリズマブと比較した国際共同第 3 相試験における ORR は 5%（9/186 例）であったことから（Kim, et al., 2018），国内における有効性は十分に確立しているとは言えない。また，当該薬剤の外国臨床試験では，国内で承認された用法及び用量である 1 日 1 回 400 mg 投与において 86 例中 4 例（4.7%）に Grade 3 以上の肺塞栓症の副作用が，1 例（1.2%）に Grade 3 以上の深部静脈血栓症の副作用が認められており，静脈血栓塞栓症を有する患者においては当該薬剤の使用を避ける必要がある（MSD 株式会社，2015）。国内 205 試験で本薬の一定の臨床的有用性が認められたこと，及び本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師より使用されることを考慮すると，本薬はボリノスタットと同様，治療選択肢の一つになると考えられた。なお，国内 205 試験においてボリノスタットの前治療歴を有する被験者は CTCL 19 例中 4 例であり，当該 4 例に対する本薬の最良総合効果は PR が 3 例，SD が 1 例であり，ボリノスタットの前治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性が期待される。

国内における既承認薬の作用機序は以下のとおりである。

- ベキサロテンは，レチノイド X 受容体（RXRα，RXRβ 及び RXRγ）に結合し，転写を活性化することにより，アポトーシス誘導及び細胞周期停止作用を示し，腫瘍増殖を抑制する

と考えられている。
- モガムリズマブは，腫瘍細胞に発現している CCR4 に結合し，これにナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞の Fc 受容体が結合し，エフェクター細胞が腫瘍細胞を障害すると考えられている。
- ボリノスタットは，ヒストン脱アセチル化酵素の阻害により，ヒストン等のアセチル化が増加し，クロマチン構造の弛緩等を介してがん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加することで，分化やアポトーシスが誘導され，腫瘍増殖が抑制されると考えられている。

本薬は既承認薬のいずれとも作用機序が異なる。また，国内 205 試験において，国内既承認薬のいずれかの前治療歴を有する CTCL の部分集団における ORR は 50%（4/8 例）であり，既承認薬使用後に再発又は難治性となった場合においても本薬の有効性が期待される。このような患者では治療選択肢が極めて限られることも踏まえ，本薬の臨床成績を十分に理解した医師が適応患者の選択を行うことにより，再発又は難治性の CTCL に対して個々の患者に最適な治療を検討する際の選択肢の一つとして，本薬は臨床的意義があるものと考えられた。

2.5.7 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.

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.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:579–86.

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.

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.

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;393:229–240.

Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Blood. 2015;125:71–81.

Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome（Clarkson's disease）: the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc. 2010;85:905–912.

Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:1192–204.

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;123:758–62.

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.

Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, Nakane T, Shimoyama T, Nakazato T, et al. Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Cancer Sci. 2017a;108:2061–8.

Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, Uchida T, Hatake K, Taniwaki M, et al. Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. Int J Hematol. 2017b;106(5):655–65.

Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, Maeda Y, Shibayama H, Nagai H, et al. Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol. 2018;DOI:10.1007/s00277-018-3418–2.

O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29:1182–9.

Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2014;32:1157–63.

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, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007a;25:3109–15.

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, Straus DJ. Incidence of spontaneous remission in patients with CD25-positive mycosis fungoides/Sezary syndrome receiving placebo. J Am Acad Dermatol. 2012;67:867–75.

Ruddle JB, Prince HM. Denileukin diftitox and vision loss. Leuk Lymphoma. 2007;48(4):655–6.

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.

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.

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

Zinzani PL, Karlin L, Radford J, Caballero D, Fields P, Chamuleau ME, d'Amore F, et al. European phase II study of mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. Haematologica. 2016;101:e407–10.

MSD 株式会社. ゾリンザカプセル 100mg, 医薬品インタビューフォーム. 2015 年 11 月改訂（第 5 版）

セルジーン株式会社. イストダックス点滴静注用 10mg, 医薬品インタビューフォーム. 2019 年 10 月改訂（第 3 版）

ムンディファーマ株式会社. ジフォルタ注射液 20mg, 医薬品インタビューフォーム. 2019 年 6 月改訂（第 3 版）

ムンディファーマ株式会社. ムンデシンカプセル 100mg, 医薬品インタビューフォーム. 2018 年 10 月改訂（第 3 版）

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

協和発酵キリン株式会社. ポテリジオ点滴静注 20mg. 申請資料概要. 2014

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. ゾリンザカプセル 100mg, 審査報告書. 2011.

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