目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 ヒト血清中 DD 濃度測定法 4
2.7.1.1.2 ヒト血清中抗抗体分析法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

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）
DD	denileukin diftitox, genetical recombination	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）
DT	diphtheria toxin	ジフテリア毒素
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay	電気化学発光免疫測定
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
ISR	incurred sample reanalysis	測定法の再現性確認のための実検体再測定

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観

（1）製剤開発経緯

国内の第 1 相試験（国内 101 試験）では，–10°C（医療施設）を保存条件とする凍結製剤が用いられたが，第 2 相試験（国内 205 試験）では，安定性が向上した凍結乾燥製剤を用いた（表 2.7.1-1 参照）。凍結製剤と凍結乾燥製剤の成分及び分量を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1 国内の臨床試験において使用した製剤

開発の相	試験番号	使用製剤	ロット番号	試験報告書添付場所
第 1 相	E7777-J081-101	凍結製剤	OIP-CTM1 OIP-CTM3	5.3.3.2.1
第 2 相	E7777-J081-205	凍結乾燥製剤	L1014022 （P5A58）[a]	5.3.5.2.1

a:　包装ロット番号

表 2.7.1-2 凍結製剤と凍結乾燥製剤の成分及び分量

成分	配合目的	濃度	
		凍結製剤 [a]	凍結乾燥製剤 [b]
デニロイキン　ジフチトクス	有効成分	150 μg/mL	150 μg/mL
トレハロース水和物	賦形剤	–	5 w/v%
L-メチオニン	抗酸化剤	–	10 mmol/L
ポリソルベート 20	界面活性剤	1 w/v%未満	0.06 w/v%
エデト酸ナトリウム水和物	安定剤	0.05 mmol/L	0.05 mmol/L
クエン酸水和物	pH 調節剤	20 mmol/L	10 mmol/L

a:　凍結前及び融解後の濃度
b:　凍結乾燥前及び注射用水 2.1 mL にて再溶解後の濃度

凍結製剤と凍結乾燥製剤について，品質試験結果及び短期安定性の比較を行って同等性を評価した結果，国内 205 試験に用いられた凍結乾燥製剤は凍結製剤と同等以上の品質を有し，より安定であることが確認された（2.3.P.2.2.5 凍結製剤及び凍結乾燥製剤間の同等性の項参照）。

（2）測定方法

この項ではヒト血清中デニロイキン　ジフチトクス（DD）濃度，ヒト血清中抗 DD 抗体及び抗インターロイキン-2（IL-2）抗体の有無，抗抗体の中和活性の有無を評価するために使用された分析法を示す。いずれの分析法もバリデーション試験を実施し，測定に十分な真度・精度を有することを確認している。DD 濃度，抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の有無の評価は [redacted]，米国），中和活性の有無の評価は [redacted]，米国）及び [redacted]，日本）で行った。臨床試験での濃度測定は全てバリデートされた測定法を用いて行われた。なお，本申請に際して，生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.1.1 ヒト血清中 DD 濃度測定法

ヒト血清中 DD 濃度は電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を用いて測定した。最初に確立した測定法［添付資料 5.3.1.4.6（報告書番号 AOW2 ）］ では抗毒素抗体と DD との結合を解離させる目的で検体を酸処理後，捕獲抗体としてビオチン標識した抗ジフテリア毒素（DT）抗体を，検出抗体としてルテニウム標識した抗 IL-2 抗体を使用した。その後，高感度定量法［添付資料 5.3.1.4.7（報告書番号 RCQG5）］を確立した。高感度測定法においては同様な酸処理を行った後に捕獲抗体として抗 IL-2 抗体を，検出抗体としてルテニウム標識した抗 DT 抗体を使用した。本測定法のバリデーション試験における定量範囲，真度・精度の結果及び対象臨床試験を表 2.7.1-3 に示す。両測定法において真度は±20%以下，精度は 20%以下であった。安定性については室温下安定性，凍結融解安定性，凍結長期安定性を検討した。その結果，室温では最大 24 時間，凍結融解は最大 5 回，凍結（–80°C）では最大 405 日間安定であった。選択性や回収率，プロゾン効果についても評価し問題ないことを確認した。高感度定量法（報告書番号 RCQG5）については sensitivity 評価において，健康成人血清を用いた評価に加え，がん患者の血清を用いた評価を実施したところ定量下限が 5.0 ng/mL から 10.0 ng/mL に変更された［添付資料 5.3.1.4.8（報告書番号 RCQG7）］。以上のことから本測定法はヒト血清中 DD を測定するのに適していると判断した。

表 2.7.1-3 ヒト血清中 DD 濃度測定法の概要

報告書番号	AOW2	RCQG5
添付資料	5.3.1.4.6	5.3.1.4.7
測定施設	[redacted]	[redacted]
定量範囲	30.0～3000 ng/mL	5.0 (10.0[b])～3000 ng/mL
最小希釈倍率	15	26
プロゾン効果	なし	なし
測定内真度	–9.62%～0.248%	–13.5%～8.58%
測定間真度	–3.44%～6.31%[a]	–11.2%～2.81%
測定内精度	2.06%～15.5%[a]	1.09%～17.6%
測定間精度	3.54%～18.6%[a]	2.80%～9.16%
抗薬物抗体による耐性	評価せず	Titer　約 2933 以下 (抗 DD 抗体) Titer　81 未満（抗 IL-2 抗体）
希釈再現性	400 倍	100 倍
室温安定性	24 時間	8 時間
凍結融解安定性	5 サイクル	3 サイクル
凍結安定性	405 日間（–70°C 保存）	1107 日間（–80°C 保存）
対象臨床試験	101	205 及び 302

報告書番号 AOW2 及び RCQG5 から抜粋。
a:　アンカー濃度での真度及び精度を含む。
b:　がん患者血清を用いた sensitivity 評価を行ったところ定量下限が 10.0 ng/mL へ変更となった［添付資料 5.3.1.4.8（RCQG7）］。

本測定法を用いた検体測定において Incurred sample reanalysis (ISR)を実施した。国内 101 試験及び国内 205 試験においては評価した検体数の 91%及び 97.4%の検体が初回値との乖離が±30%以内であり許容基準内（ISR で評価した全体の 2/3 以上の検体が初回値との乖離が±30%以内）であった。以上のことから本測定法は十分な再現性を有することが示唆された。

2.7.1.1.2 ヒト血清中抗抗体分析法

DD は IL-2 と DT からなる融合タンパクであることから，DD をヒトに投与後 IL-2 に対する抗抗体（以下，抗 IL-2 抗体）と DT に対する抗抗体（以下，抗 DD 抗体）の 2 種が産生する可能性がある。ヒト血清中抗 DD 抗体及びヒト血清中抗 IL-2 抗体は ECLIA 法を用いブリッジングアッセイにより測定した。検体中の抗抗体の有無は三段階の異なる評価を用いて行った。すなわち，最初に抗抗体の陽性及び陰性を確認するスクリーニング試験を行い，陽性と判断された検体について確認試験で特異性を判断した。確認試験で陽性となった検体を最終的に抗抗体陽性と判断し，抗体価の評価を実施した。そのため，バリデーション試験においてはスクリーニング試験及び確認試験において陽性・陰性を判断するカットオフ値を統計学的に算出するとともにサロゲート抗抗体を陽性対象として用いた際の測定のパフォーマンス（真度・精度及び安定性）を評価した。

2.7.1.1.2.1 スクリーニング試験及び確認試験

ヒト血清中抗 IL-2 抗体をブリッジングアッセイ法を用いて分析した［添付資料 5.3.1.4.10（報告書番号 APW2）］。検体中の抗 IL-2 抗体をビオチン標識した IL-2 及びルテニウム標識した IL-2 と混合し免疫複合体を形成させ，それをストレプトアビジンコートしたウェルに結合させ，電気化学的手法でシグナルを検出した。スクリーニング試験においてはカットオフ値以上のシグナルを示した検体を陽性候補とした。続いて確認試験においては過剰量の IL-2 を添加し同様の方法で測定しカットオフ値を超えてシグナルが減少した検体を陽性と判断した。

ヒト血清中抗 DD 抗体評価も同様に行った［添付資料 5.3.1.4.9（報告書番号 ZOW2）］。すなわち検体中の抗 DD 抗体をビオチン標識 DD 及びルテニウム標識 DD と混合し，形成された免疫複合体をストレプトアビジンコートプレートに結合させ電気化学的手法でシグナルを検出した。大部分の被験者は幼少期のジフテリアトキシン接種により抗毒素抗体を有していることから抗毒素抗体についての最終的な陽性判断はスクリーニング試験においては同じ被験者の DD 投与後の抗毒素抗体の抗体価と投与前の抗体価の比がカットオフ値以上の場合に確認試験を行った。確認試験においては過剰量の DD を添加しシグナルの減少率がカットオフ値以上の検体を最終的に抗抗体陽性検体と判断した。

スクリーニング及び確認試験でのカットオフ値は少なくとも 50 個体のブランクヒト血清を用いてシグナル値を算出し，得られたデータのそれぞれ 95 及び 99 パーセンタイルに基づき統計的に設定した。抗 DD 抗体検出のカットオフ値はスクリーニング試験においては投与後の抗体価と投与前の抗体価の比が 1.191，確認試験においてはシグナル減少率 21.3%であった（報告書番号 ZOW2）。抗 IL-2 抗体検出のカットオフ値はスクリーニング試験においては陰性対照のシグナル値の 1.10 倍，確認試験においてはシグナル減少率 10.8%であった（報告書番号 APW2）。

本分析法のバリデーション試験における感度，精度，安定性の結果及び対象臨床試験を表 2.7.1-4 に示す。検出限界は抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体でそれぞれ 152 及び 2.44～4.88 ng/mL であった（サロゲート抗体を用い算出）。抗抗体の安定性についてもサロゲート抗体を用いて検討し，室温下（約 24 時間），凍結融解（5 サイクル）安定性を確認した。

抗体価測定においては通常 5 倍希釈系列で試料を抗体陰性の血清で希釈した。その後，各試料の複数の希釈液を分析し本測定法での抗体価カットオフ値を上回る最大希釈倍数（抗体価）

を決定した。

表 2.7.1-4 ヒト血清中抗 DD 及び IL-2 抗体検出法の概要

測定対象	抗 DD 抗体	抗 IL-2 抗体
報告書番号	ZOW2	APW2
添付資料	5.3.1.4.9	5.3.1.4.10
測定施設	[redacted]	[redacted]
定量範囲	152 ng/mL	2.44～4.88 ng/mL
最小希釈倍率	15	5
薬物耐性 [a]	9.50 μg/mL（抗抗体濃度が HPC） 1.19 μg/mL（抗抗体濃度が LPC）	25 μg/mL（抗抗体濃度が HPC） 0.391 μg/mL（抗抗体濃度が LPC）
精度	1.80%～4.20%（測定内） 4.45%～4.58%（測定間）	1.84%～2.26%（測定内） 26.0%～31.4%（測定間）
室温安定性	24 時間	24.75 時間
凍結融解安定性	5 サイクル	5 サイクル
対象臨床試験	101，205 及び 302	101，205 及び 302

報告書番号 ZOW2 及び APW2 から抜粋。
a: HPC (positive control at high concnetration)及び LPC (positive control at low concentration)。

2.7.1.1.2.2 ヒト血清中抗 DD 中和抗体分析法

ヒト血清中の抗 DD 抗体の中和活性の有無について細胞アッセイ系を用いて分析した。原理としては HH 細胞を培養し，細胞殺作用を有する DD を添加することで減少する ATP 量について中和活性を有する抗 DD 抗体存在下では ATP 減少が阻害されることを利用した分析法である。50 例以上のヒトブランク血清に DD 添加しシグナル値の 99 パーセンタイルをカットオフとし，カットオフ値と平均値の比を normalization ファクターとして 1.40［添付資料 5.3.1.4.11（報告書番号 45-1102)］及び 1.36［添付資料 5.3.1.4.12（報告書番号 P[redacted]-47104)］と算出された。これは投与後検体に規定量の DD を添加し得られるシグナル値が陰性対照ブランク血清に規定量 DD を添加して得られるシグナル値の normalization ファクター倍以上である場合に陽性と判断されるということを意味する。本分析法のバリデーション試験における感度，精度，安定性の結果及び対象臨床試験を表 2.7.1-5 に示す。精度は測定内及び測定間において基準内（±30%）であった。薬剤耐性は DD が 1 μg/mL まで定量に影響を及ぼさないことを確認した。また 2 つの方法間で定量下限値が異なる理由として報告書番号 45-1102 と報告書番号 P[redacted]-47104 で使用したウサギ抗毒素抗体精製度の違い（アフィニティ精製と Protein A 精製）に起因すると考えられた。安定性は室温安定性，凍結融解安定性，凍結安定性を評価し，それぞれ最大 6 時間，5 サイクル，91 日間安定であることを確認した。

表 2.7.1-5 ヒト血清中抗 DD 抗体の中和活性検出法の概要

報告書番号	45-1102	P[redacted]-47104
添付資料	5.3.1.4.11	5.3.1.4.12
測定施設	[redacted]	[redacted]
定量下限値	9.60 μg/mL	78.3 μg/mL
最小希釈倍率	100	5
薬物耐性	1 μg/mL	1.00 μg/mL
精度	0.8%～7.1%（測定内） 15.9%（測定間）	0.6%～3.1%（測定内） 6.8%～11.1%（測定間）
室温安定性	6 時間	6 時間
凍結融解安定性	5 サイクル	5 サイクル
凍結安定性	91 日間（-70°C 保存）	評価せず
対象臨床試験	101 及び 302	205

報告書番号 45-1102 及び P[redacted]-47104 から抜粋。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本薬の申請に際して，ヒトにおける生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本薬の申請に際して，ヒトにおける生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.4 付録

該当せず。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 3
2.7.2.1.2 ヒトでの検討 4
2.7.2.1.2.1 臨床試験の概要 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 4
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 4
2.7.2.2.2.1 患者を対象とした臨床試験 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1 薬物動態の用量比例性 10
2.7.2.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 10
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 11
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析 11
2.7.2.4 特別な試験 11
2.7.2.4.1 免疫原性 11
2.7.2.4.1.1 国内 101 試験 11
2.7.2.4.1.2 国内 205 試験 11
2.7.2.4.1.3 外国 302 試験 12
2.7.2.5 付録 12

臨床薬理試験の略号一覧表

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）
$AUC_{(0-t)}$	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
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DD	Denileukin Diftitox, genetical recombination	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）
IL-2(R)	Interleukin-2 (receptor)	インターロイキン-2（受容体）
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NC	not calculated	算出せず
PR	partial response	部分奏効
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
RD	recommended dose	推奨用量
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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。

本薬の臨床試験は，再発・再燃又は治療抵抗性の末梢性 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）を対象に最大耐量（MTD）及び推奨用量（RD）の決定，並びに安全性及び薬物動態の評価を目的とした国内第 1 相試験（E7777-J081-101 試験，以下「国内 101 試験」），再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象に有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的とした国内第 2 相試験（E7777-J081-205 試験，以下「国内 205 試験」）を実施した。また，外国試験として，再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL を対象とした外国第 1/3 相試験（E7777-G000-302 試験，以下「外国 302 試験」）を実施中である。外国 302 試験は第 1 相パートを完了していることから，本承認申請においては外国 302 試験の第 1 相パートの成績を記載することとした。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

DD のヒト血漿タンパクとの結合性及びヒト血球移行性に関する in vitro 試験成績を概要文 2.6.4 項に示し，本項ではこれら試験の結果の概要を記した。また，個々の試験の概要表については 2.6.5 項に示した。

抗 DD 抗体陰性のラット及びヒト血漿（各 2 例）に ^{35}S 標識 DD（[^{35}S]DD）を 2 μg/mL となるように添加した試料の HPSEC では DD モノマーに相当する分子量（分子量およそ 60 kDa）画分に 60%～70%，高分子量（分子量>350 kDa）画分に 30%～40%の放射能が回収された。抗 DD 抗体陽性のラット及びヒト血漿（各 2 例）では高分子量画分に 97%以上の放射能が回収された。血清を用いた結果も同様であった。別実験にて[^{35}S]DD を 2 μg/mL となるように添加したラット血清（2 例）試料の HPSEC では個体間差が大きく高分子量（分子量>400 kDa）画分に 30%及び 2%の放射能が回収された。高分子量画分に溶出した放射能は過剰量の非標識 DD 添加により消失した。以上のことから血液には，抗 DD 抗体とは別の DD に可逆的かつ特異的に結合する内因性物質が存在することが示唆された（2.6.4.4.2 項参照）。

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（2.6.4.4.3 項参照）。

2.7.2.1.2 ヒトでの検討

2.7.2.1.2.1 臨床試験の概要

本薬の薬物動態を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1 臨床試験一覧

試験名	本薬投与量	対象	試験の主な目的
国内 101 試験	6，9，12 μg/kg/日 [a]	再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL	MTD の決定，安全性，RD の決定及び薬物動態の評価
国内 205 試験	9 μg/kg/日	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
外国 302 試験（第 1 相パート）[b]	6，9，12，15 μg/kg/日	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL	第 1 相パート: MTD の決定，安全性，RD の決定及び薬物動態の評価

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

a: 6 及び 12 μg/kg/日の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/day であった。

b: 第 3 相パートを実施中。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験成績の概要を 2.7.2.1.1 項に記した。In vitro 2 試験の一覧を付録 2.7.2-1 に示した。検討された in vitro 試験は，血漿タンパク結合性 1 試験，血球移行性 1 試験である。個々の試験の概要表は 2.6.5 項に示した。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1.1 再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした試験（国内 101 試験）

再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者 13 例を対象に，21 日間を 1 サイクルとし，6，9 及び 12 μg/kg/日群に対して各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて点滴静脈内投与した際の薬物動態について，多施設共同，オープン，用量漸増試験により検討した。なお，6 及び 12 μg/kg/日群の投与終了後にバイアル中の活性物質の測定法を変更したところ，実際の投与量はそれぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。

再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者に本薬 6.84～13.68 μg/kg を Cycle 1 Day 1 に点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移を図 2.7.2-1 に示した。また，DD の薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。

血清中 DD 濃度は，Cycle 1 Day 1 における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}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$）は用量の増加に伴って，増加する傾向が見られた。CL 及び V_{ss} は投与量によらずほぼ一定であった。いずれの投与量においても $t_{½}$はほぼ一定であり，75.5～92.5 分であった。なお，薬物動態解析対象集団 13 例のうち，投与開始時刻と終了時刻が不明確であった被験者の血清中 DD 濃度及び薬物動態パラメータの結果は要約統計量の算出には含めなかった。

Cycle 1 Day 5 以降の血清中 DD 濃度は，Cycle 1 Day 1 投与後と比較して類似した値を維持していたが，Cycle 3 Day 1 以降においては，血清中 DD 濃度が低下し，C_{max} が定量下限値未満となる被験者も見られた。

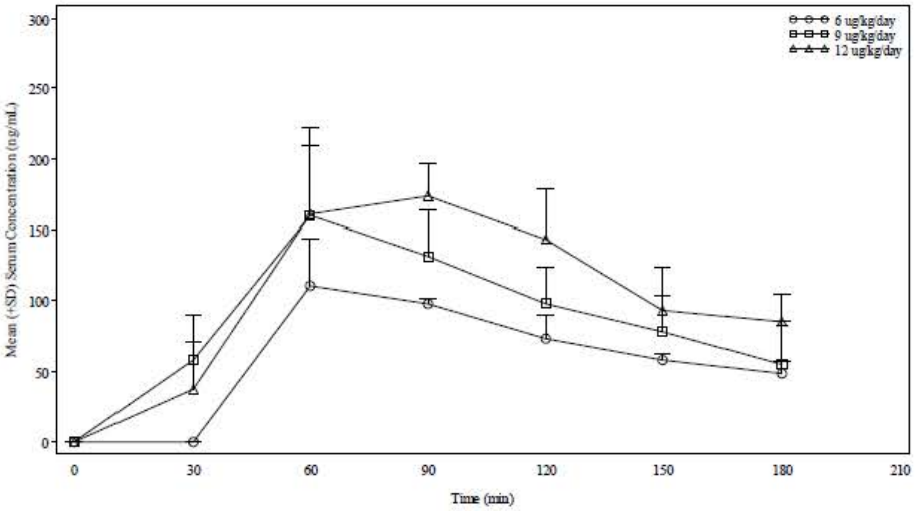


図 2.7.2-1 Cycle 1 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（国内 101 試験）

6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/day であった。
図中のポイントは平均値+標準偏差を示した。
6 μg/kg/日群: N=3, 9 μg/kg/日群: N=5, 12 μg/kg/日群: N=2

（添付資料 5.3.3.2.1 の Figure 3 を引用）

表 2.7.2-2 本薬を点滴静脈内投与したときの DD の
薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（国内 101 試験）

	薬物動態パラメータ	6 μg/kg/日群 [a] (N=3)	9 μg/kg/日群 (N=5)	12 μg/kg/日群 [a] (N=2)
Cycle 1 Day 1	C_{max} (ng/mL)	120±16.5	164±46.1	158, 204
	t_{max} (min)	64.00 (64.00–86.00)	64.00 (60.00–98.00)	64.00, 85.00
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	11000±1530	16400±4200	14000, 23200
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•min/mL)	17300±1380	23100±6990[b]	35600
	$t_{½}$ (min)	92.5±14.8	75.5±21.0[b]	87.4
	CL (mL/min/kg)	0.398±0.0241	0.430±0.169[b]	0.393
	V_{ss} (mL/kg)	58.4±3.24	47.9±12.5[b]	54.1
Cycle 1 Day 5	C_{max} (ng/mL)	87.9±23.5	195±40.7	159, 241
	t_{max} (min)	86.00 (60.00–87.00)	67.00 (62.00–118.00)	61.00, 90.00
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	8190±2780	21600±3460	18900, 21600
	$t_{½}$ (min)	70.3, 135	83.8±7.21[b]	110
Cycle 3 Day 1	C_{max} (ng/mL)	140	154	–
	t_{max} (min)	63.00	150.00	–
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	13800	20100	–
	$t_{½}$ (min)	–	–	–
Cycle 5 Day 1	C_{max} (ng/mL)	106	156	–
	t_{max} (min)	89.00	93.00	–
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	9800	15900	–
	$t_{½}$ (min)	77.7	55.4	–

a: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/day であった。
b: n=4
-: no data
値は平均値±標準偏差を示し，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示した。
n=1 又は 2 の場合には，個別値を示した。
6 μg/kg/日群の Cycle 3 Day 1 及び 9 μg/kg/日群の Cycle 3 Day 1 では，2 例に本薬が投与され，そのうち 1 例において全採血時点で血清中 DD 濃度が定量下限値未満であった。
6 μg/kg/日群の Cycle 5 Day 1 及び 9 μg/kg/日群の Cycle 5 Day 1 では，それぞれ 1 例及び 2 例に本薬が投与され，9 μg/kg/日群においては，1 例において全採血時点で血清中 DD 濃度が定量下限値未満であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14～Table 17 を引用）

2.7.2.2.2.1.2 再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした試験（国内 205 試験）

本治験に登録された 37 例のうち，ノンコンパートメントモデル解析用に頻回採血を実施した再発又は難治性の PTCL 患者及び CTCL 患者 11 例を対象に，21 日間を 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 分かけて点滴静脈内投与した際の薬物動態について，多施設共同，単群試験により検討した。

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に本薬 9 μg/kg を Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 に点滴静脈内投与した際の平均血清中 DD 濃度推移を図 2.7.2-2 に示した。また，

各サイクルにおけるDDの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示した。

なお，抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が血清中 DD 濃度測定に影響を及ぼすため，抗抗体が血清中 DD 濃度測定に影響を及ぼさないことが確認されたカットオフ値以下（抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2933 及び 81 以下）のときの血清中 DD 濃度のみノンコンパートメントモデル解析に使用した。そのため，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 に関しては，ノンコンパートメントモデル解析に使用できたのは1例のみであった。

血清中 DD 濃度は，Cycle 1 Day 1 における本薬の静脈内投与後，C_{max}に達した後に速やかに消失した。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。Cycle 1 Day 1 投与後の $t_{½}$の平均値は，96.0 分であった。Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 の薬物動態パラメータが算出できたのは 1 例のみであったが，Cycle 1 Day 1 と比較して，C_{max} に基づいた累積係数は，それぞれ 0.993 及び 0.979 であった。また，Cycle 1 Day 1 と比較して，Cycle 5 Day 1 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$に基づいた累積係数は 0.827 であった。

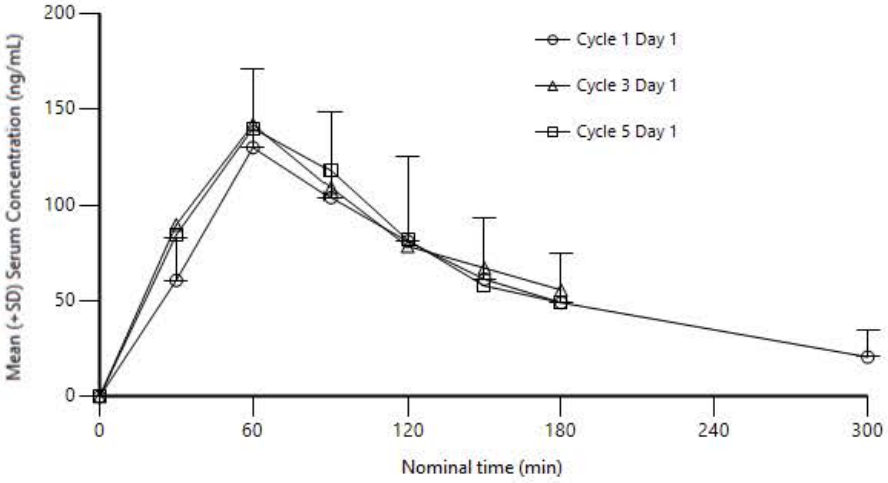


図 2.7.2-2 Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（国内 205 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示した。
Cycle 1 Day 1: N=11, Cycle 3 Day 1: N=1, Cycle 5 Day 1: N=1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 8 を引用）

表 2.7.2-3 各サイクルにおける薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（国内 205 試験）

薬物動態パラメータ	9 μg/kg		
	Cycle 1 Day 1 (N=11)	Cycle 3 Day 1 (N=1)	Cycle 5 Day 1 (N=1)
C_{max} (ng/mL)	132±43.1	142	140
t_{max} (min)	63.00 (59.00–99.00)	65.00	80.00
$t_{½}$ (min)	96.0±19.6 [a]	116	69.2
$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	17600±8040	15800	16500
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•min/mL)	23000±7830 [a]	NC	21400
MRT (min)	136±29.2 [a]	NC	105
CL (mL/min/kg)	0.465±0.250 [a]	NC	0.421
V_{ss} (mL/kg)	57.4±13.5 [a]	NC	44.1
R_{ac} (C_{max})	–	0.993	0.979
R_{ac} (AUC)	–	NC	0.827

NC: 算出せず
値は平均値±標準偏差を示し，t_{max}は中央値（最小値–最大値）を示した。
N=1 の場合には，個別値を示した。
a: n=10

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 18 を引用）

2.7.2.2.2.1.3 再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL 患者を対象とした試験（外国 302 試験）

本治験の第 1 相パートに登録された再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL 患者 21 例を対象に，21 日間を 1 サイクルとし，本薬 6，9，12 及び 15 μg/kg を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて点滴静脈内投与した際の薬物動態について，多施設共同，オープン，用量漸増試験により検討した。

国内 205 試験と同様に，抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2933 及び 81 以下のときの血清中 DD 濃度のみをノンコンパートメントモデル解析に使用した。

再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL 患者に本薬 6～15 μg/kg を Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 に点滴静脈内投与した際の平均血清中 DD 濃度推移を図 2.7.2-3 に示した。また，Cycle 1 Day 1 における投与量ごとの薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。

DD の C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた。また，Cycle 1 Day 1 の C_{max}及び $AUC_{(0-t)}$は，いずれも投与量に比例して増加した。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あった。$t_{½}$は，いずれの用量もほぼ同様の値を示し，92.0～106 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 の暴露量を評価する十分なデータは得られなかった。

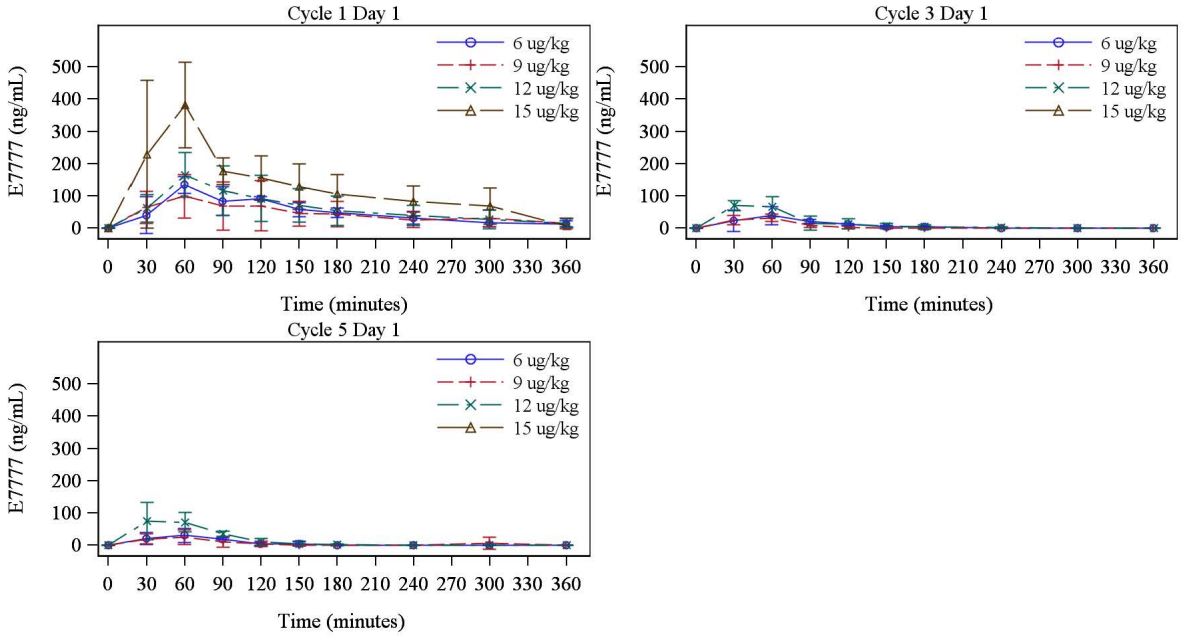


図 2.7.2-3 Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 302 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示した。

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 4 を引用）

表 2.7.2-4 Cycle 1 Day 1 における投与量ごとの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 302 試験）

薬物動態パラメータ	6 μg/kg (N=2)	9 μg/kg (N=7)	12 μg/kg (N=8)	15 μg/kg (N=2)
C_{max} (ng/mL)	135±26.2	118±70.8	183±65.3	383±133
t_{max} (min)	75 (60–90)	60 (30–180)	62 (49–90)	60 (60, 60)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•min/mL)	18500±6050	18200±13100	23600±12900	39700±4200
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•min/mL)	20600±7810	27000±16500[a]	30000±12900[b]	43500
$t_{½}$ (min)	92.0±24.7	106±37.0[a]	95.2±27.9[b]	100±40.4
CL (mL/min/kg)	0.316±0.121	0.491±0.376[a]	0.552±0.483[b]	0.359
V_{ss} (mL/kg)	39.8±4.84	60.3±19.5[a]	61.0±21.8[b]	37.0

値は平均値±標準偏差を示し，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示した。
N=1 の場合には，個別値を示した。
a: n=4
b: n=5

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 13 及び添付資料 5.3.3.2.3 の Table 1 を引用）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の用量比例性

再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者 13 例を対象とした国内 101 試験において，本薬の用量比例性を評価した。本薬 6.84，9 及び 13.68 μg/kg を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて点滴静脈内投与した際の Cycle 1 Day 1 の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は，用量の増加に伴って，増加した。用量比例性を検討した結果を表 2.7.2-5 に示した。Cycle 1 Day 1 における C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の β の点推定値及びその 95%信頼区間は，それぞれ 0.589（–0.0539～1.23），0.725（–0.0876～1.54）及び 1.02（0.00923～2.03）であり，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の β の点推定値は 1 に近かったが，95%信頼区間は非常に広かった。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。

表 2.7.2-5 Cycle 1 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの DD の薬物動態パラメータの用量比例性の検討（薬物動態解析対象集団）（国内 101 試験）

薬物動態パラメータ	β の点推定値	β の 95%信頼区間（下限値，上限値）
C_{max} (ng/mL)	0.589	–0.0539, 1.23
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•min/mL)	0.725	–0.0876, 1.54
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•min/mL)	1.02	0.00923, 2.03

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 18 を引用）

2.7.2.3.2 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 試験の薬物動態パラメータ結果から，本薬の薬物動態に対する民族の影響を検討した。それぞれの試験において本薬 9 μg/kg を点滴静脈内投与したときの Cycle 1 Day 1 の主な薬物動態パラメータの結果を表 2.7.2-6 に示した。統計学的な評価は行っていないが，日本人及び外国人で薬物動態パラメータは類似していた。

表 2.7.2-6 国内 101 試験，国内 205 試験及び外国 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

薬物動態パラメータ	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	再発又は持続性の CD25 陽性の外国人 CTCL 患者
	国内 101 試験 (N=5)	国内 205 試験 (N=11)	外国 302 試験 (N=7)
C_{max} (ng/mL)	164±46.1	132±43.1	118±70.8
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•min/mL)	23100±6990[a]	23000±7830[b]	27000±16500[a]
$t_{½}$ (min)	75.5±21.0[a]	96.0±19.6[b]	106±37.0[a]
CL (mL/min/kg)	0.430±0.169[a]	0.465±0.250[b]	0.491±0.376[a]
V_{ss} (mL/kg)	47.9±12.5[a]	57.4±13.5[b]	60.3±19.5[a]

値は平均値±標準偏差を示した。
a: n=4
b: n=10

（表 2.7.2-2，表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-4 を引用）

2.7.2.3.3 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，チトクローム P450 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。

2.7.2.3.4 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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 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。

2.7.2.4.1.1 国内 101 試験

本薬が投与された 13 例中 10 例（76.9%）の被験者で Cycle 1 Day 1（投与前）で既に抗 DD 抗体が陽性であった。しかし，抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性に関しては，Cycle 1 Day 1 で陽性の被験者はいなかった。投与後の評価においては，11 例中 9 例（81.8%）が抗 DD 抗体陽性，11 例中 8 例（72.7%）が抗 IL-2 抗体陽性，11 例中 8 例（72.7%）が抗 DD 抗体の中和活性陽性であった。最良総合効果が PR を示した 5 例全てで抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体はいずれも陽性であった。また，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 濃度は減少した。抗 DD 抗体の抗体価が低いときは，血清中 DD 濃度の減少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。

2.7.2.4.1.2 国内 205 試験

本薬が投与された 37 例のうち，本薬投与後の抗抗体のデータがあったのは 35 例であった。抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性の本薬投与前及び投与後の発現割合を表 2.7.2-7 に示した。本薬投与後の 35 例中 26 例（74.3%）で抗 DD 抗体が陽性，19 例（54.3%）で抗 IL-2 抗体が陽性，20 例（57.1%）で抗 DD 抗体の中和活性が陽性であった。抗 DD 抗体の抗体価の平均値は，投与前と比較して投与後で約 100～500 倍高い値を示した。抗 IL-2 抗体の抗体価の平均値は Cycle 8 Day 1 まで上昇していた。

表 2.7.2-7 抗抗体及び中和活性の発現割合（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

測定対象	Visit	PTCL	CTCL	その他	全体
抗 DD 抗体	投与前	11/17 (64.7)	13/19 (68.4)	1/1 (100)	25/37 (67.6)
	投与後	10/16 (62.5)	15/18 (83.3)	1/1 (100)	26/35 (74.3)
抗 IL-2 抗体	投与前	1/17 (5.9)	1/19 (5.3)	0/1 (0.0)	2/37 (5.4)
	投与後	4/16 (25.0)	15/18 (83.3)	0/1 (0.0)	19/35 (54.3)
抗 DD 抗体の中和活性	投与前	0/17 (0.0)	0/19 (0.0)	0/1 (0.0)	0/37 (0.0)
	投与後	8/16 (50.0)	12/18 (66.7)	0/1 (0.0)	20/35 (57.1)

値は ADA 又は中和活性が陽性の被験者数/投与後の ADA 又は中和活性のデータがある被験者数（%）を示した。投与後のデータは，いずれかの時点で陽性であった被験者を含めた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 20 を引用）

2.7.2.4.1.3 外国 302 試験

本薬が投与された 21 例中 19 例（90.5%）の被験者で Cycle 1 Day 1（投与前）で抗 DD 抗体が陽性であった。また，抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性に関しても，それぞれ 21 例中 1 例（4.8%）及び 2 例（9.5%）で陽性であった。投与後の評価においては，Cycle 2 開始時は，抗 DD 抗体はほとんどの被験者で陽性であり，Cycle 3 以降は全ての被験者で陽性であった。抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性に関しても，投与後はほとんどの被験者で陽性であった。抗 DD 抗体の抗体価の平均値は，Cycle 1 と比べて Cycle 2 では約 100 倍の値を示し，Cycle 8 までに緩やかに減少した。抗 IL-2 抗体の抗体価は，Cycle 2 から Cycle 5 まで増加し，Cycle 8 まで維持していた。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。

2.7.2.5 付録

付録 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

Study No.	Study Title	CTD location
[redacted]165	Partition of [^{35}S] DAB_{389}IL-2 in whole rat and human blood	5.3.2.1.1
[redacted]009	Investigation into the potential for interaction of [^{35}S]DAB_{389}IL-2 with a high molecular weight entity in serum	5.3.2.1.2

付録 2.7.2-2 臨床試験一覧

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法，投与量，投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 1/1b 相 （評価試料）	E7777-J081-101	5.3.3.2.1	MTD， 安全性， 薬物動態， 有効性	多施設共同，オープン，用量漸増	E7777 6.84，9 及び 13.68 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	登録：13 投与：13	再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL	「被験者ごとの中止基準」に該当するまで又は治験薬投与 Cycle 8 完了時まで投与した。	完了 完全な報告書
第 2 相 （評価資料）	E7777-J081-205	5.3.5.2.1	有効性， 安全性， 薬物動態， 免疫原性	多施設共同，単群試験	E7777 9 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	登録：37 投与：37	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL	「被験者ごとの中止基準」に該当するまで，又は治験薬投与 Cycle 8 完了時まで投与した。	完了 完全な報告書
第 1/3 相（第 1 相パート） （参考資料）	E7777-G000-302	5.3.3.2.2， 5.3.3.2.3	MTD， 安全性， 有効性， 薬物動態， 免疫原性， 生活の質（QOL）	多施設共同，オープン，用量漸増試験	E7777 6，9，12 及び 15 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	登録：21 投与：21	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL	8 サイクルの投与を完了するか，進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。ただし，皮膚腫瘍において奏効が認められ，臨床的有用性が認められる場合には，治験担当医師の判断により 9 サイクル以降の投与を可能とした。	第 1 相パート： 完了 完全な報告書（補遺を含む） 第 3 相パート： 継続中

付録 2.7.2-3 ノンコンパートメント解析による DD の薬物動態パラメーター一覧

試験番号	投与量	評価時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•min/mL)	$t_{½}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
国内 101 試験	6.84 µg/kg	Cycle 1 Day 1	120 (16.5)	64.00 (64.00–86.00)	11000 (1530)	17300 (1380)	92.5 (14.8)	0.398 (0.0241)	58.4 (3.24)
		Cycle 1 Day 5	87.9 (23.5)	86.00 (60.00–87.00)	8190 (2780)	NC	70.3, 135	NC	NC
		Cycle 3 Day 1	140	63.00	13800	NC	NC	NC	NC
		Cycle 5 Day 1	106	89.00	9800	NC	77.7	NC	NC
	9 µg/kg	Cycle 1 Day 1	164 (46.1)	64.00 (60.00–98.00)	16400 (4200)	23100 (6990)	75.5 (21.0)	0.430 (0.169)	47.9 (12.5)
		Cycle 1 Day 5	195 (40.7)	67.00 (62.00–118.00)	21600 (3460)	NC	83.8 (7.21)	NC	NC
		Cycle 3 Day 1	154	150.00	20100	NC	NC	NC	NC
		Cycle 5 Day 1	156	93.00	15900	NC	55.4	NC	NC
	13.68 µg/kg	Cycle 1 Day 1	158, 204	64.00, 85.00	14000, 23200	35600	87.4	0.393	54.1
		Cycle 1 Day 5	159, 241	61.00, 90.00	18900, 21600	NC	110	NC	NC
		Cycle 3 Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		Cycle 5 Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
国内 205 試験	9 µg/kg	Cycle 1 Day 1	132 (43.1)	63.00 (59.00–99.00)	17600 (8040)	23000 (7830)	96.0 (19.6)	0.465 (0.250)	57.4 (13.5)
		Cycle 3 Day 1	142	65.00	15800	NC	116	NC	NC
		Cycle 5 Day 1	140	80.00	16500	21400	69.2	0.421	44.1
外国 302 試験（第 1 相パート）	6 µg/kg	Cycle 1 Day 1	135 (26.2)	75 (60–90)	18500 (6050)	20600 (7810)	92.0 (24.7)	0.316 (0.121)	39.8 (4.84)
		Cycle 3 Day 1	59.5	60	4670	4960	39.6	1.21	69.1
	9 µg/kg	Cycle 1 Day 1	118 (70.8)	60 (30–180)	18200 (13100)	27000 (16500)	106 (37.0)	0.491 (0.376)	60.3 (19.5)
	12 µg/kg	Cycle 1 Day 1	183 (65.3)	62 (49–90)	23600 (12900)	30000 (12900)	95.2 (27.9)	0.552 (0.483)	61.0 (21.8)
		Cycle 5 Day 1	105	60	6730	6900	20.5	1.80	53.3
	15 µg/kg	Cycle 1 Day 1	383 (133)	60 (60, 60)	39700 (4200)	43500	100 (40.4)	0.359	37.0

NC = not calculated
値は平均値（標準偏差）を示し，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示した。
n=1 又は 2 の場合には，個別値を示した。

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 4
2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略 8
2.7.3.1.3 有効性評価項目の定義 10
2.7.3.1.4 解析手法 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 国内 205 試験（評価資料 5.3.5.2.1） 11
2.7.3.2.2 国内 101 試験（評価資料 5.3.3.2.1） 12
2.7.3.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート）（参考資料 5.3.3.2.2） 12
2.7.3.2.4 外国 93-04-10 試験（参考資料 5.3.5.4.1） 12
2.7.3.2.5 外国 L4389-11 試験（参考資料 5.3.5.4.2） 13
2.7.3.2.6 外国 L4389-14 試験（参考資料 5.3.5.4.3） 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 17
2.7.3.3.1.2 被験者背景 19
2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況 24
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 25
2.7.3.3.2.1 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR） 26
2.7.3.3.2.2 無増悪生存期間（PFS） 28
2.7.3.3.2.3 奏効持続期間（DOR） 29
2.7.3.3.2.4 奏効までの期間（TTR） 31
2.7.3.3.2.5 全生存期間（OS） 31
2.7.3.3.2.6 腫瘍縮小効果 33
2.7.3.3.2.7 B 症状の評価 33
2.7.3.3.2.8 皮膚病変の mSWAT スコアに基づく評価 33
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 34
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 38
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 38
2.7.3.6 付録 39

臨床的有効性の略号一覧表

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）
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK–	anaplastic lymphoma kinase negative	未分化リンパ種キナーゼ陰性
ALK+	anaplastic lymphoma kinase positive	未分化リンパ種キナーゼ陽性
BOR	best overall response	最良総合効果
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
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DD	denileukin diftitox, 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
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma	腸管症関連 T 細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ENKL	extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
IL-2R	interleukin-2 receptor	インターロイキン-2 受容体
HSTL	hepatosplenic T-cell lymphoma.	肝脾 T 細胞リンパ腫
ITT	intent-to-treat	–
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	–
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NB-UVB	narrow-band ultraviolet B	ナローバンド中波長紫外線
NE	not evaluable	評価不能
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
PR	partial response	部分奏効

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）
PS	performance status	一般状態
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-nos	peripheral T-cell lymphoma, NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型
PUVA	8-methoxypsoralen plus ultraviolet A	ソラレン長波長紫外線
SD	stable disease	安定
TTR	time to response	奏効までの期間

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

米国ではデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）（以下，DD）を有効成分とする製剤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（92-04-01試験）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）の結果に基づいて「悪性細胞がインターロイキン-2受容体（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」を適応症として，1999年2月に米国食品医薬品局（FDA）に迅速承認された。その後，さらに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）及び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）を実施し，2008年10月に完全承認された。しかし，E7272についてはFDAから製造純度の向上を求められていたため，より製造純度の高いE7777（以下，本薬）を開発し，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る（第1相パートを完了し，第3相パートを実施中）。

一方，国内では製造純度の高い本薬を用い，再発・再燃又は治療抵抗性の末梢性T細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma，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（国内101試験）を実施し，本薬の忍容性，安全性及び薬物動態を評価した。9 μg/kg/日の投与量において良好な忍容性が認められたため，引き続き再発又は難治性の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（国内205試験）を実施し，本薬の有効性及び安全性を評価した。

なお，本薬の有効性は，国内で実施し，PTCL及びCTCLを対象とした第2相試験（国内205試験）及び第1相試験（国内101試験）の結果を用いて評価した。

一方，外国でCTCLを対象に実施した外国302試験の第1相パート，並びに製剤の異なるE7272を用いて外国で実施した3つの第3相試験（外国93-04-10試験，外国L4389-11試験及び外国L4389-14試験）については，各試験における有効性の概要を「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」の各項に示した。

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

DDの有効性を評価した臨床試験のデザインの概略を表2.7.3-1に示した。

表 2.7.3-1 デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）の有効性を評価した臨床試験のデザインの概略

試験名	試験デザイン 対照の種類	試験薬，投与方法， 投与量，投与経路	有効性 解析対象 例数	対象被験者	実施国	有効性主要 評価項目
評価資料（本薬を対象とした国内試験）						
国内 205 試験	多施設共同，単群試験	E7777 9 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	36 例	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL	日本	客観的奏効率（ORR）
国内 101 試験	多施設共同，オープン，用量漸増試験	E7777 6.84，9 及び 13.68 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	13 例	再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL	日本	該当せず
参考資料（本薬を対象とした外国試験）						
外国 302 試験[a] 第 1 相パート	多施設共同，オープン，用量漸増試験	E7777 6，9，12 及び 15 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	18 例[b]	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL	米国 豪州	該当せず
参考資料（E7272 を対象とした外国試験）						
外国 93-04-10 試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間試験	E7272 9 又は 18 μg/kg/日 各サイクルの最初の 5 日間に，15～60 分間かけて点滴静脈内投与	71 例	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL	米国	奏効率
外国 L4389-11 試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	E7272 9 又は 18 μg/kg/日又はプラセボ 各サイクルの最初の 5 日間に，E7272 又はプラセボを 30 分間かけて点滴静脈内投与	144 例	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL（病期 IA～III）	米国他，計 10 ヵ国	奏効率
外国 L4389-14 試験	多施設共同，オープン試験	E7272 18 μg/kg/日 各サイクルの最初の 5 日間に，E7272 を 30 分間かけて点滴静脈内投与	92 例	CTCL（CD25 陰性例を含む）	米国他，計 9 ヵ国	奏効率

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
a: 第 3 相パートを実施中
b: 第 1 相パートの有効性解析対象集団

本薬の有効性評価に用いた国内 205 試験及び国内 101 試験のデザインについて以下に示した。

国内 205 試験

本治験（E7777-J081-205 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，単群の第 2 相試験であり，E7777 の有効性，安全性，薬物動態及び免疫原性について評価した。本治験の試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。

本治験は準備期，治療期，追跡調査期の 3 つの期で構成された。同意取得後にスクリーニングを実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を治験に登録した。治験薬の投与開始 7 日前から投与直前までにベースライン評価を実施し，適格性が確認された被験者は治療期へ移行した。治療期は 3 週間を 1 サイクルとし，Cycle 1 Day 1 の治験薬投与開始時から「被験者ごとの中止基準」に該当（中止）するか，又は Cycle 8 Day 21 まで（完了）とした。中止（又は完了）例は中止（又は完了）時の評価を 7 日間以内に実施し，その後の追跡調査期では治験薬最終投与 30 日（+7 日）後に最終観察を実施した。中止（又は完了）時を起点として原疾患の進行が認められるまで 6～8 週間ごとに腫瘍評価（PET を除く）を実施（原疾患の進行により治療を中止した場合及び次の抗がん剤治療へ移行した場合を除く）し，中止（又は完了）時を起点として 12～16 週間ごとに生存調査を実施した。また，追跡調査期では，後治療としての抗がん剤及び療法の投与期間及び最良総合効果（best overall response ; BOR）に関する情報を可能な限り収集した。

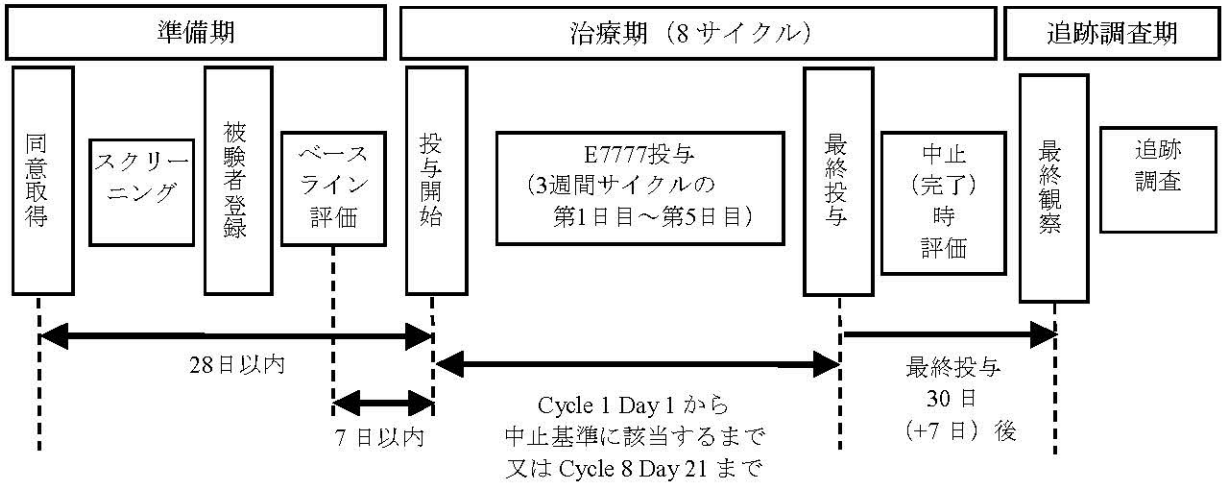


図 2.7.3-1 試験デザイン（国内 205 試験）

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客観的奏効率（objective response rate ; 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は確立されていない。そこで，対照群を設定しない単群試験とし，ORR の 95%信頼区間の下限値が閾値 5%を上回ることで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 CC ケモカイン受容体 4（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

限定されていた。また，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患者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 と同程度以上にすることが適切と考え，当該試験と同じ 25%に設定した。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）を参考に設定されたものである（O'Connor, et al., 2011）。

以上のことから，期待 ORR を 25%とし，検出力 90%で両側 95%信頼区間の下限値が閾値 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 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。

本治験のデザインは，国内第 1 相試験の結果を基に「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 日付）に準じて設定した。有効性の臨床評価方法は，悪性リンパ腫を対象とした治験で通常用いられる標準的なものとした（2.7.3.1.2 項参照）。

CTCL を含めた PTCL を対象とした国内第 1 相試験（国内 101 試験）における E7777 の推奨用法・用量に基づき，本治験の用法・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」と設定された。また，国内 101 試験及び外国 302 試験（第 1 相パート）で 6 μg/kg/日群の被験者でも有効性が示唆されたことから，本治験では当該用量への減量を可能とした。

国内 101 試験

本治験（E7777-J081-101 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，オープンの第 1 相試験であり，E7777 の忍容性及び安全性を評価するとともに，有効性について探索的に評価した。本治験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示した。

本治験は準備期，治療期の 2 つの期で構成された。同意取得後にスクリーニングを実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を治験に登録した。治験薬の投与開始 7 日前から投与直前までにベースライン評価を実施し，適格性が確認された被験者は治療期へ移行した。治療期は 3 週間を 1 サイクルとし，Cycle 1 を用量制限毒性（DLT）評価期とした。DLT 評価期を終了した被験者は，「被験者ごとの中止基準」に該当しないかぎり Cycle 8 まで治験を継続可能（継続投与期）とした。中止時（Cycle 8 完了時を含む）の評価を 7 日間以内に実施し，治験薬最終投与 30 日後に最終観察を実施した。本治験では，腫瘍評価及び生存調査の追跡調査を実施しなかった。

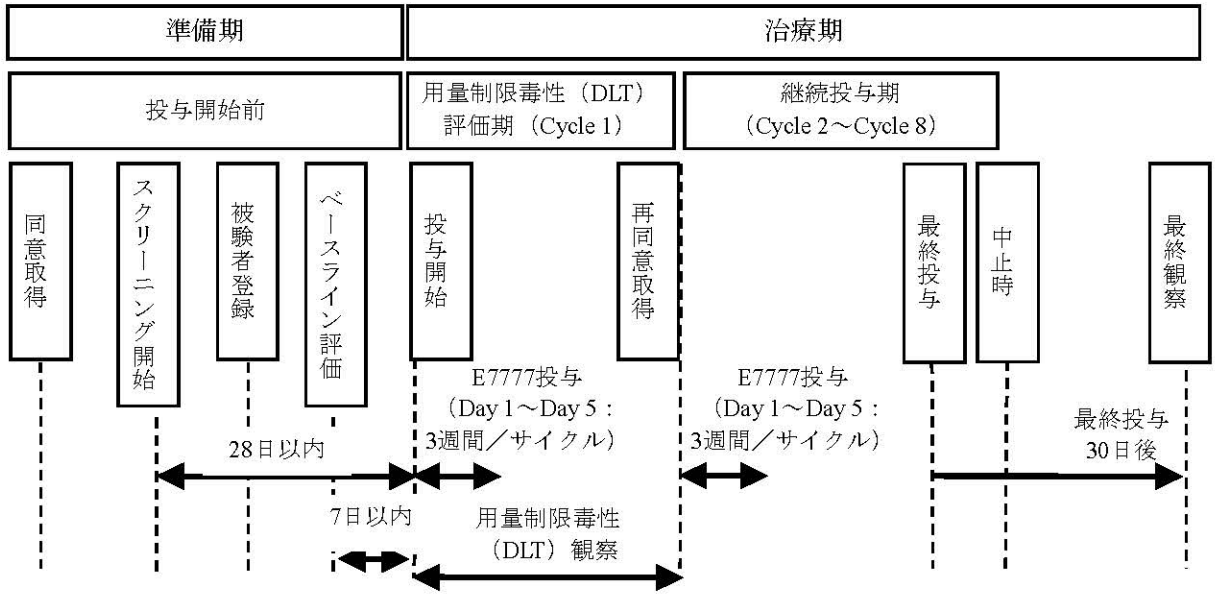


図 2.7.3-2 試験デザイン（国内 101 試験）

本治験のデザインは，PTCL 及び CTCL を対象とした治験で通常用いられる標準的なものとした（2.7.3.1.2 項参照）。

本治験における本薬の投与量は 6，12，15 及び 18 μg/kg/日と設定した。本薬は米国で製造販売承認を受けた E7272 と比較して活性単量体の割合が向上し，ラットの薬物動態比較試験及び in vitro での生物活性評価では約 1.5～2 倍の活性を持つことが確認された。また，ラットの毒性比較試験において E7777 と E7272 の毒性は質的に同等であった。外国で実施された E7272 の第 1/2 相試験（外国 92-04-01 試験）では本試験と同様の投与法にて最大耐量（MTD）が 27 μg/kg/日と決定され，その後の 3 つの第 3 相試験（外国 93-04-10 試験，外国 L4389-11 試験及び外国 L4389-14 試験）では 18 μg/kg/日での有効性，安全性及び忍容性が認められた。

そこで本治験では，E7272 の MTD（27 μg/kg/日）の 1/4.5 の用量であり，E7272 の外国での承認用量である 18 μg/kg/日の 1/3 の用量である 6 μg/kg/日を本薬の初回投与量として設定した。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略

本薬の有効性評価に用いた国内 205 試験及び国内 101 試験における有効性評価方法の概略を表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2　有効性の評価方法の概略

	国内 205 試験（第 2 相試験）	国内 101 試験（第 1 相試験）
主要評価項目	客観的奏効率（ORR）	該当せず
副次評価項目	無増悪生存期間（PFS） 奏効持続期間（DOR） 奏効までの期間（TTR） 完全奏効（CR）率 全生存期間（OS）	該当せず
その他の評価項目	最良総合効果（BOR） 腫瘍縮小率 B 症状 modified severity-weighted assessment tool（mSWAT）スコア	［探索的評価項目として］ 最良総合効果（BOR） 客観的奏効率（ORR） 完全奏効（CR）率 病勢コントロール率（DCR）
主要な 解析対象集団	最大の解析対象集団（full analysis set；FAS；本治験に登録され，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者の集団）	有効性解析対象集団（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有効性データが 1 点以上ある被験者の集団）
腫瘍評価方法	評価方法：抗腫瘍効果については，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/脾腫及び骨髄浸潤は「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）」に準じて治験担当医師が総合効果及び最良総合効果（BOR）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/脾腫並びに治験担当医師による骨髄浸潤，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 BOR を判定した。	評価方法：Revised response criteria for malignant lymphoma（Cheson, et al., 2007）を準用した「2007 IWG-NHL-Radiology Review Summary Guide」（治験実施計画書の別紙として添付）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。 判定：治験担当医師判定 評価時期：治験薬初回投与開始日より 6 週間ごと（6 週目以内）及び中止時

表 2.7.3-2　有効性の評価方法の概略

	国内 205 試験（第 2 相試験）	国内 101 試験（第 1 相試験）
腫瘍評価方法（続き）	上記の総合効果判定に加え，PTCL は「Revised response criteria for malignant lymphoma」に，CTCL は「Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome」の Global Response Score に準じた総合効果判定も実施した。 判定：中央判定（主要な判定結果），治験担当医師判定 評価時期：治験薬投与開始前，並びに Cycle 2，4，6 及び 8 の Day 15～22 の間（次サイクルを延期する場合は次サイクル開始まで，Cycle 8 完了時は 7 日以内）及び中止時に実施	
生存調査	治験中止時又は完了時を起点として 12～16 週間ごとに実施	設定なし

2.7.3.1.3 有効性評価項目の定義

国内 205 試験における有効性評価項目の定義を以下に示した。

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 ORR（BOR が完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］の被験者の割合）とした。また，以下の項目（全生存期間［OS］以外は効果安全性評価委員に判定された結果）を副次評価項目とした。

- 無増悪生存期間（progression-free survival；PFS）：
  治験薬の初回投与日を起算日として最初にイベント（進行［PD］又は理由を問わない死亡のうちいずれか早い方）が確認された日までの期間
- 奏効持続期間（duration of response；DOR）：
  最初に奏効が確認された日から PD が確認された日までの期間
- 奏効までの期間（time to response；TTR）：
  治験薬の初回投与日を起算日として最初に奏効が確認された日までの期間
- 完全奏効率（conplete response rate；CR 率）：
  BOR が CR の被験者の割合
- 全生存期間（overall survival；OS）：
  治験薬の初回投与日を起算日として理由を問わない死亡が確認された日までの期間

PFS 及び DOR の打ち切りについては以下のとおり定義した。

- ベースライン時の腫瘍評価データがない場合：初回投与日で打ち切り
- 投与後の腫瘍評価実施前に投与中止した場合：初回投与日で打ち切り
- 病勢進行前に新たな抗悪性腫瘍薬を開始した場合：新たな抗悪性腫瘍薬の開始前に実施した最終腫瘍評価の実施日
- 腫瘍評価の欠測後に死亡又は病勢進行した場合：欠測前に実施した最終腫瘍評価の実施日

OS の打ち切りについては以下のとおり定義した。

- 生存調査のカットオフ時に生存している場合：カットオフ日
- 死亡又は上記の何れでもない場合：最終の生存確認日

2.7.3.1.4 解析手法

国内 205 試験における有効性の解析手法を以下に示した。

主要評価項目である ORR については，BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，ORR の二項確率に基づく 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目のうち CR 率については，BOR が CR と判定された被験者の割合を算出し，CR 率の二項確率に基づく 95%信頼区間を算出した。また，PFS 及び OS については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を算出するとともに，PFS 率及び OS 率とその 95%信頼区間を算出した。DOR については，奏効例を対象とし，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を算出するとともに DOR 率とその 95%信頼区間を算出した。TTR については，奏効例を対象として要約統計量を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内 205 試験（評価資料 5.3.5.2.1）

国内 205 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，オープン，単群の国内第 2 相試験である。最大の解析対象集団（full analysis set；FAS）を対象とし，効果安全性評価委員による中央判定結果に基づく客観的奏効率（ORR）を主要評価項目とした。本薬の投与量は 9 μg/kg/日とし，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて最大 Cycle 8 まで点滴静脈内投与した。

本治験の登録例 37 例全例に治験薬（本薬）が投与され，中央病理診断において節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型（ENKL）である（すなわち，PTCL 及び CTCL には該当しない）と判定された 1 例を除いた 36 例（PTCL 17 例及び CTCL 19 例）が FAS に採用された。FAS の被験者背景を 2.7.3.3.1.2 項に示した。

本項では有効性の主な結果を記述し，詳細な結果を 2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項に示した。

FAS における ORR（中央判定；主要評価項目）は 36.1%（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。また，PTCL 17 例のうち奏効例は 7 例（CR 1 例，PR 6 例）であり，ORR は 41.2%（95%信頼区間：18.4%，67.1%）であった。CTCL 19 例のうち奏効例は 6 例（いずれも PR）であり，ORR は 31.6%（95%信頼区間：12.6%，56.6%）であった。ORR の部分集団解析においては，全身化学療法の治療歴が 3 レジメン以上の集団（38.5%，5/13 例），直近の全身化学療法で奏効が得られなかった集団（35.0%，7/20 例）など，予後不良又は治療抵抗性の因子を有すると考えられる部分集団においても奏効が認められた。また，CD25 陽性細胞率が 20%未満の集団及び 20%以上の集団における ORR はそれぞれ 25.0%（3/12 例）及び 41.7%（10/24 例）であり，CD25 の陽性率に関わらず客観的奏効が認められた。

中央判定に基づく PFS の中央値は 3.09 ヵ月（95%信頼区間：1.87，6.01 ヵ月）であり，OS の

中央値は 19.29 ヵ月（95%信頼区間：13.27，31.87 ヵ月）であった。中央判定に基づく奏効例 13 例を対象とした TTR の中央値は 1.41 ヵ月（範囲：1.0，4.6 ヵ月）であり，DOR の中央値は 4.76 ヵ月（95%信頼区間：1.71 ヵ月，算出不能）であった。

2.7.3.2.2 国内 101 試験（評価資料 5.3.3.2.1）

国内 101 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，オープンの第 1 相試験である。本治験では有効性の主要評価項目を設定せず，探索的な目的の位置づけで有効性解析対象集団における ORR 等を評価（治験担当医師）した。本治験では，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて最大 Cycle 8 まで本薬を点滴静脈内投与した。

本治験の治療期登録例 13 例（6 μg/kg/日群 3 例，12 μg/kg/日群 3 例，9 μg/kg/日群 7 例）の全例に治験薬が投与され，全例が有効性解析対象集団に採用された。なお，本治験実施中における治験薬タンパク濃度測定法の変更により，3 投与量群のうち，先に検討された 6 μg/kg/日及び 12 μg/kg/日の実際の投与量は，それぞれ 6.84 μg/kg/日及び 13.68 μg/kg/日であったことが判明した（9 μg/kg/日群については，濃度測定法変更後に実施されたため変更なし）。安全性解析対象集団（有効性解析対象集団と同一被験者からなる集団）の被験者背景を 2.7.3.3.1.2 項に示した。

本項では有効性の主な結果を記述し，詳細な結果を 2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項に示した。

治験担当医師に基づく ORR は投与群合計で 38.5%（95%信頼区間：13.9%，68.4%）であり，投与群別では 6 μg/kg/日群 66.7%，9 μg/kg/日群 28.6%，12 μg/kg/日群 33.3%であった。

2.7.3.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート）（参考資料 5.3.3.2.2）

外国 302 試験（第 1 相パート）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のオープン試験である。本治験（第 1 相パート）では有効性の主要評価項目を設定せず，副次目的の位置づけで第 1 相パート解析対象集団及び有効性解析対象集団の両方について ORR を評価（Global Response Score［Olsen et al., 2011］に基づく治験担当医師による評価）した。本治験では，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて最大 Cycle 8（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）まで本薬を点滴静脈内投与した。

本治験の登録例 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）の全例に治験薬が投与され，投与後に腫瘍評価が実施されなかった 3 例を除く 18 例（6 μg/kg/日群 2 例，9 μg/kg/日群 8 例，12 μg/kg/日群 7 例，15 μg/kg/日群 1 例）が有効性解析対象集団に採用された。

有効性解析対象集団 18 例のうち 8 例で奏効（CR：1 例，PR：7 例）が認められ，ORR は 44.4%（95%信頼区間：21.5%，69.2%）であった。投与群別では，6，9，12 及び 15 μg/kg/日群でそれぞれ 1/2 例，4/8 例，3/7 例，0/1 例に奏効が認められた。

2.7.3.2.4 外国 93-04-10 試験（参考資料 5.3.5.4.1）

外国 93-04-10 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，臨床的完全奏効［CCR］又は PR の被験者の割合）であり，intent-to-treat（ITT）集団（E7272 の投与を 1 回以上受けた被験者）を対象に有効性の解析を実施した。本治験では，被験者を E7272 9 μg/kg/日群及び 18 μg/kg/日群に無作為に割り付け，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの 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（約 6 ヵ月）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。

72 例が無作為化され，このうち 71 例が E7272（9 μg/kg/日群 35 例，18 μg/kg/日群 36 例）を投与され，ITT 集団に採用された。ITT 集団の 71 例において，年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：26～90 歳），男性が 37 例（52%），女性が 34 例（48%）であり，病期分類は IIA 以前が 26 例（37%），IIB 以降が 45 例（63%）であった。病型分類は循環異常リンパ球数 5%を基準に分類し，菌状息肉症が 54 例（76%），セザリー症候群が 17 例（24%）であった。前抗がん治療歴の範囲は 1～12 回であった。

9 μg/kg/日群及び 18 μg/kg/日群における奏効率はそれぞれ 23%（95%信頼区間：7.5%，38.2%）及び 36%（95%信頼区間：19.0%，53.2%）であった。奏効例 21 例のうち 14 例（67%）では，Cycle 2 又は Cycle 3 で奏効が認められ，DOR の中央値は 19.3 週間であった。

2.7.3.2.5 外国 L4389-11 試験（参考資料 5.3.5.4.2）

外国 L4389-11 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。本治験では，被験者をプラセボ群，E7272 9 μg/kg/日群及び 18 μg/kg/日群に無作為に割り付け，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの 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。

144 例が無作為化され，プラセボ群（44 例），9 μg/kg/日群（45 例）又は 18 μg/kg/日群（55 例）にそれぞれ割り付けられた。無作為化された 144 例全例が ITT 集団に採用された。ITT 集団の 144 例において，年齢の中央値は 59.0 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，E7272 群合計，9 μg/kg/日群，18 μg/kg/日群における奏効率はそれぞれ 15.9%（95%信頼区間：6.6%，30.1%），44.0%（95%信頼区間：34.1%，54.3%），37.8%（95%信頼区間：23.8%，53.5%）及び 49.1%（95%信頼区間：35.4%，62.9%）であった。E7272 群合計，9 μg/kg/日群及び 18 μg/kg/日群のいずれも，プラセボ群と比較して奏効率の統計学的に有意な改善が認められ（それぞれ P=0.0026，P=0.0297 及び P=0.0015；条件付きロジスティック回帰モデルを用いた両側検定），プラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 4.16，3.23 及び 4.85 であった。

E7272 群合計（中央値 794.0 日）でプラセボ群（中央値 124.0 日）と比較して PFS の有意な延長が認められ（P<0.0001；log rank 検定），プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は