0.32 であった。また，E7272 群合計（中央値 236.0 日）ではプラセボ群（中央値 81.0 日）と比較して DOR の有意な延長が認められ（*P*=0.0016；log rank 検定），プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 0.20 であった。E7272 群合計（中央値 155.0 日）ではプラセボ群（中央値 93.0 日）と比較して治療成功期間（治療不成功イベントは，病勢進行［PD］又は有害事象による中止）にも有意な延長が認められ（*P*=0.0022；log rank 検定），プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 0.50 であった。さらに，E7272 群合計（中央値 96.0 日）ではプラセボ群（中央値 204 日超）と比較して TTR の有意な短縮が認められ（*P*=0.0011；log rank 検定），プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 3.43 であった。

2.7.3.2.6 外国 L4389-14 試験（参考資料 5.3.5.4.3）

外国 L4389-14 試験は CTCL を対象とした E7272 の多施設共同，オープンの第 3 相試験である。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 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。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（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，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に E7272 18 μg/kg/日を連日 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。

本治験には 95 例が登録され，うち 92 例が E7272 を投与されて ITT 集団に採用された。内訳は，プラセボクロスオーバー群 27 例，再発・再投与群 20 例，8 サイクル SD 群 9 例，CD25 陰性群 36 例であった。

ITT 集団における年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：23～80 歳）であり，92 例中 66 例（71.7%）が 65 歳未満，26 例（28.3%）が 65 歳以上であった。被験者の大部分は白人（83.7%）であり，女性（40.2%）よりも男性（59.8%）が多かった。また，被験者の大部分（61 例，66.3%）は CTCL 病期が IIA 以下であり，31 例（33.7%）は CTCL 病期が IIB 以上であった。

奏効率は，プラセボクロスオーバー群 59.3%（95%信頼区間：38.8%，77.6%），再発・再投与群 40.0%（95%信頼区間：19.1%，63.9%），CD25 陰性群 30.6%（95%信頼区間：16.3%，48.1%）であり，8 サイクル SD 群の 9 例では奏効は認められなかった。また，Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値は，プラセボクロスオーバー群 870 日，再発・再投与群 205 日，8 サイクル SD 群 183 日，CD25 陰性群 487 日超（最終データ時点，中央値未達）であった。治療成功期間の中央値は，プラセボクロスオーバー群 102 日，再発・再投与群 189 日，8 サイクル SD 群 183 日，CD25 陰性群 68.5 日であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本 2.7.3.3 項においては，国内で実施し，日本人のみが登録された国内 205 試験及び国内 101

試験の結果を記載した。外国で本薬を対象として実施した外国 302 試験（第 1 相パート）の結果，並びに製剤の異なる E7272 を用いた外国試験の結果は本項には含めなかった。

なお，国内 205 試験，国内 101 試験及び外国 302 試験（第 1 相パート）の有効性の主な結果（BOR 及び ORR）を付録 2.7.3.1 にまとめて示した。また，本項では PTCL 及び CTCL を合わせた全体の結果を主に示し，PTCL 及び CTCL それぞれの結果については補足的に示した。PTCL 及び CTCL の有効性の結果のまとめを付録 2.7.3.2 及び付録 2.7.3.3 にそれぞれ示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内 205 試験は再発又は難治性の PTCL 及び CTCL を対象とした。国内 101 試験の治験実施計画書では再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL（CTCL を含む）と定義し，表現は異なるものの，対象とした患者集団は国内 205 試験と同一であった。

以下に国内 205 試験及び国内 101 試験の主な選択基準及び主な除外基準を示した。

国内 205 試験

主な選択基準

(1)病理組織学的に下記 PTCL 又は CTCL と診断された患者。

- 末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-nos）
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）
- 全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL），未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALK+）
- 全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL），未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALK–）
- 腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）
- 肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL）
- 菌状息肉症
- セザリー症候群
- 原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症
- 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
- 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫
- 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
- 原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫

(2)測定可能病変を有する患者。

1)PTCL の場合，以下の全てを満たす病変を有すること

- コンピュータ断層撮影（CT）による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節，又は節外臓器の結節性腫瘤。
- CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能。
- CT 断面像にて長径が 1.5 cm 以上又は長径が 1.5 cm 未満の場合は短径が 1.0 cm 超。

2)CTCL 患者の場合，皮膚病変（紅斑，局面，腫瘤）を有すること

(3)全身化学療法（副腎皮質ホルモン剤単独療法，ソラレン長波長紫外線（PUVA）療法，インターフェロン，エトレチナートを除く）による前治療歴を有する患者。

(4)CD30 陽性の ALCL については，ブレンツキシマブ　ベドチンによる前治療歴を有する又は同薬剤が不適である患者。

(5)全身化学療法中に PD 若しくは奏効（CR 又は PR）が得られなかった患者，又は全身化学療法後に再発若しくは再増悪した患者。

(6)中央病理診断及び CD25 陽性細胞率測定用の腫瘍組織標本を提供できる患者。

主な除外基準
(1)臨床症状を有する，又は治療を要する中枢神経浸潤を有する患者。
(2)治療を要する活動性の感染症を有する患者。
(3)過去に DD の投与を受けたことがある患者。
(4)治験薬投与開始までに以下の 1)～3)に該当する前治療を受けた若しくは受ける予定の患者。
1)輸血，アルブミン製剤，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）：2 週間以内
2)抗腫瘍効果を目的とした全身性の副腎皮質ホルモン剤（ただし，同意取得前からの原疾患に対する低用量［プレドニゾロン 10 mg/日相当以下と同程度］の継続使用を除く）を含む化学療法，放射線療法，電子線療法，光化学療法，全身性レチノイド，インターフェロン，脱ヒストンアセチル化酵素阻害剤等：4 週間以内（早急に他の抗がん治療が必要と判断される場合は，有効性及び安全性への影響を十分に考慮の上，殺細胞性化学療法を除いて 2 週間を限度に，より短期間とすることを可能とした）。
3)抗腫瘍効果を目的とした抗体療法：12 週間以内

国内 101 試験

主な選択基準
(1)組織学的又は細胞学的に以下の末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された患者。
- 末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-nos）
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）
- 未分化大細胞リンパ腫，（ALCL），未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALK+）
- 未分化大細胞リンパ腫，（ALCL），未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALK–）
- 腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）
- 肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL）
- 菌状息肉症
- セザリー症候群
- 原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症
- 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
- 原発性皮膚 γδ 型 T 細胞リンパ腫
- 原発性皮膚 CD8 陽性侵攻性細胞障害性 T 細胞リンパ腫
- 原発性皮膚 CD4 陽性小・中型 T 細胞リンパ腫

(2)評価可能病変を有する患者。
(3)化学療法（PUVA 療法及びレチノイドを含む）による前治療歴を有し，再発・再燃又は治療抵抗性となった患者。

主な除外基準
(1)臨床症状を有するか，又は治療を要する中枢神経浸潤を有する患者。
(2)治療を要する重度の活動性の感染症を有する患者。
(3)過去に本薬，E7272 又は DAB_{486}IL-2（E7272 類縁体）の投与を受けたことがある患者。
(4)治験薬投与開始までに以下の期間内に前治療を受けた若しくは受ける予定の患者。
1)外科的処置（生検を除く），内分泌療法，免疫療法，輸血，血液製剤，G-CSF 等の造血製剤：2 週間以内
2)化学療法，放射線療法：4 週間以内

3)抗体療法：3 ヵ月以内

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国内 205 試験

被験者 45 例が本治験のスクリーニングを受け，37 例（82.2%）が本治験に登録された。スクリーニング脱落例 8 例（17.8%）の内訳は，選択除外基準を満たさなかったため 7 例，その他（被験者の申し出）1 例であった。

登録例における被験者の内訳を表 2.7.3-3 に示した。

37 例の登録例の内訳は，PTCL 17 例，CTCL 19 例，その他のリンパ腫 1 例（節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型［ENKL］）であった。その他のリンパ腫に分類された被験者は，治験実施施設において PTCL-nos と診断されて治験に組み入れられたが，中央病理診断において 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。その他のリンパ腫（ENKL）の 1 例を除く 36 例が FAS に採用された。

37 例の登録例の全例に治験薬が投与され，7 例（いずれも CTCL）が本治験で計画した 8 サイクルの投与を完了し，30 例が治験薬の投与を中止した。PTCL は 17 例全例が中止例であり，主な中止理由は明らかな病勢の進行（7 例，41.2%），被験者の申し出（3 例，17.6%），有害事象（2 例，11.8%），治験薬と因果関係の否定できない毒性のため，投与予定日より 21 日間を超えて投与を再開できなかった（1 例，5.9%），その他（4 例，23.5%；その他には臨床的病勢進行 2 例，病勢進行の疑い 1 例及び医師判断 1 例を含む）であった。CTCL については 12 例（63.2%）の中止例の主な中止理由は，明らかな病勢の進行（3 例，15.8%），有害事象（3 例，15.8%），被験者の申し出（2 例，10.5%），治験薬と因果関係の否定できない毒性のため，投与予定日より 21 日間を超えて投与を再開できなかった（1 例，5.3%），その他（3 例，15.8%；その他には治験責任医師の判断 1 例，疾患重症度を抑制する効果が不十分 1 例及び臨床的病勢進行 1 例を含む）であった。なお，その他のリンパ腫（ENKL）の 1 例は明らかな病勢の進行により治験を中止した。

表 2.7.3-3 被験者の内訳（国内 205 試験，登録例）

	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他[a] (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
未投与例	0	0	0	0
投与例	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
完了例（Cycle 8 まで投与を完了した被験者）	0	7 (36.8)	0	7 (18.9)
中止例	17 (100.0)	12 (63.2)	1 (100.0)	30 (81.1)
主な中止理由				
病勢進行	7 (41.2)	3 (15.8)	1 (100.0)	11 (29.7)
予定日より 21 日間を超えて次サイクル投与を開始できず	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
有害事象	2 (11.8)	3 (15.8)	0	5 (13.5)
被験者の申し出	3 (17.6)	2 (10.5)	0	5 (13.5)
その他	4 (23.5)	3 (15.8)	0	7 (18.9)

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

a: 治験実施施設において PTCL-nos と診断されて治験に組み入れられたが，中央病理診断において 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。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 4 を引用）

国内 101 試験

被験者延べ 15 例が本治験のスクリーニングを受け，13 例（86.7%）が治療期に登録された。スクリーニング脱落例 2 例の脱落理由は，除外基準（同種造血幹細胞移植を受けた患者）に抵触したため 1 例，その他（スクリーニング開始後 28 日以内に治験薬の投与を開始できなかったため）1 例であった。なお，このうちの後者については，再スクリーニングの結果適格と判定され，治療期に登録された。

登録例における被験者の内訳を表 2.7.3-4 に示した。

治験実施計画書に規定した 3+3 デザインに基づき，6 μg/kg/日群（3 例），12 μg/kg/日群（3 例）の順に忍容性を検討後，減量して 9 μg/kg/日群（7 例）で忍容性を検討した。治療期登録例 13 例のうち，9 μg/kg/日群の 1 例（Grade 3 以上の非血液毒性により Cycle 1 Day 5 の治験薬投与が行われなかった）を除く 12 例が DLT 評価を完了した。

本治験では，DLT 評価期（Cycle 1）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 2 以降も治験薬投与を継続可能とした。13 例の投与例のうち，Cycle 8 まで完了した被験者は 9 μg/kg/日群の 1 例であった。残り 12 例の被験者の主な中止理由は，明らかな病勢の進行 4 例，被験者の申し出 4 例，有害事象 3 例，その他（治験担当医師の判断）1 例であった。

表 2.7.3-4 被験者の内訳（国内 101 試験，登録例）

	6 μg/kg/日群[a] (N=3) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)	12 μg/kg/日群[a] (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
未投与例	0	0	0	0
投与例	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
用量制限毒性（DLT）評価対象	3 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	12 (92.3)
完了例（Cycle 8 まで投与を完了した被験者）	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
中止例	3 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	12 (92.3)
主な中止理由				
病勢進行	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	4 (30.8)
有害事象	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
被験者の選択	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	4 (30.8)
その他	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)

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/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 7 を引用）

2.7.3.3.1.2 被験者背景

国内 205 試験

FAS における被験者背景の要約を表 2.7.3-5 に示した。

FAS の 36 例における年齢の中央値は 64.5 歳（範囲：27～82 歳），身長の中央値は 163.70 cm（範囲：147.1～178.0 cm），体重の中央値は 60.05 kg（範囲：38.8～83.6 kg）であった。男性 25 例（69.4%）及び女性 11 例（30.6%）で，いずれも日本人の被験者であった。ベースライン時の ECOG PS は 0 が 23 例（63.9%），1 が 13 例（36.1%）であった。

PTCL の 17 例における年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：49～82 歳），身長の中央値は 164.00 cm（範囲：147.1～173.6 cm），体重の中央値は 60.40 kg（範囲：42.8～83.6 kg）であった。男性 12 例（70.6%）及び女性 5 例（29.4%）で，ベースライン時の ECOG PS は 0 が 10 例（58.8%），1 が 7 例（41.2%）であった。

CTCL の 19 例における年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：27～81 歳），身長の中央値は 163.40 cm（範囲：152.1～178.0 cm），体重の中央値は 59.20 kg（範囲：38.8～80.5 kg）であった。男性 13 例（68.4%）及び女性 6 例（31.6%）で，ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）は 0 が 13 例（68.4%），1 が 6 例（31.6%）であった。

FAS 36 例における CCR4 の発現は，陽性が 28 例（77.8%），陰性が 4 例（11.1%），不明が 4 例（11.1%）であった。CCR4 陽性の被験者は PTCL で 13/17 例（76.5%），CTCL で 15/19 例（78.9%）であった。

再発（直近の全身化学療法において CR 又は PR）の被験者は 15 例（41.7%），難治性（直近の全身化学療法において SD 又は PD）の被験者は 20 例（55.6%）であり，直近の全身化学療法の結果が不明であった被験者は 1 例（2.8%）であった。

表 2.7.3-5 被験者背景（FAS）（国内 205 試験）

	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 (%)			
Japanese	17 (100.0)	19 (100.0)	36 (100.0)
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)
再発又は難治性の区分，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)

CCR4 = CC chemokine receptor 4，CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 6 を引用）

被験者の疾患病型の内訳を表 2.7.3-6 に示した。

PTCL の内訳（中央判定）は，PTCL-nos 13 例，AITL 3 例，ALCL-ALK– 1 例であった。また，Ann Arbor 分類（Carbone, et al., 1971）に基づいて判定した病期は，II 期 1 例，III 期 8 例及び IV 期 8 例であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.3.1）。

一方，CTCL は菌状息肉症 12 例，セザリー症候群，原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症が各 2 例，原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫，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，PTCL-nos が各 1 例であった。TNMB 分類（Olsen, et al., 2007b）（治験担当医師が菌状息肉症/セザリー症候群以外と診断した場合は TNM 分類［Kim, et al., 2007］を準用）に基づいて判定した病期は IA 期 2 例，IIB 期 11 例，IIIA 期，IVA 期及び IVB 期が各 2 例であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.3.1）。

表 2.7.3-6 被験者の疾患病型（FAS）（国内 205 試験）

	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（PTCL-nos）	13 (76.5)	–	13 (36.1)
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	3 (17.6)	–	3 (8.3)
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALCL-ALK+）	0	–	0
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALCL-ALK–）	1 (5.9)	–	1 (2.8)
腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）	0	–	0
肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL）	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 γδT 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（PTCL-nos）	–	1 (5.3)	1 (2.8)

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 7 を引用）

前化学療法の内訳を表 2.7.3-7 に示した。

FAS の 36 例全例が前化学療法歴を有しており，前化学療法レジメン数の中央値は 2.0（範囲：1～10），PTCL 17 例では 2.0（範囲：1～10），CTCL 19 例では 1.0（範囲：1～6）であった。36 例中 19 例（52.8%；PTCL 14/17 例及び CTCL 5/19 例）が CHOP 療法の前治療歴を有しており，CHOP-like 療法の前治療歴を有していたのは 4 例（11.1%）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.4.2.1）。

表 2.7.3-7 前化学療法（FAS）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	全体 (N=36) n (%)
前化学療法歴	17 (100.0)	19 (100.0)	36 (100.0)
前化学療法のレジメン数			
0	0	0	0
1	6 (35.3)	11 (57.9)	17 (47.2)
2	3 (17.6)	3 (15.8)	6 (16.7)
3	3 (17.6)	3 (15.8)	6 (16.7)
4	1 (5.9)	0	1 (2.8)
≥5	4 (23.5)	2 (10.5)	6 (16.7)
平均（標準偏差）	3.6 (3.28)	1.9 (1.47)	2.7 (2.59)
中央値	2.0	1.0	2.0
最小値，最大値	1，10	1，6	1，10

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 8 を引用）

国内 101 試験

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）における被験者背景の要約を表 2.7.3-8 に示した。

投与群合計で，平均年齢は 58.2 歳（範囲：23～75 歳）であり，男性は 13 例中 8 例（61.5%）であった。平均身長は 160.72 cm（範囲：143.9～175.2 cm），平均体重は 56.75 kg（範囲：45.1～73.1 kg）で，いずれの被験者も日本人であった。13 例中 10 例（76.9%）が PTCL，3 例（23.1%）が CTCL であり，ベースライン時の ECOG PS は 11 例（84.6%）が 0，2 例（15.4%）が 1 であった。

ほとんどの被験者（13 例中 12 例，92.3%）は化学療法による抗がん剤治療歴があり，そのうち 4 例は 3 レジメン以上の化学療法歴があった（最大 8 レジメン）。また，1 例（7.7%）は手術療法，3 例（23.1%）は放射線療法，4 例（30.8%）はその他の抗がん療法（ナローバンド中波長紫外線［NB-UVB］，PUVA，インターフェロン等）の前治療歴があった（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 10，Listing 16.2.4.7.4）。

PTCL の内訳は，PTCL-nos 4 例，AITL 3 例，ALCL-ALK–，ALCL-ALK+，EATL 各 1 例であった。PTCL の病期は，I 期 1 例，II 期 2 例，III 期 3 例及び IV 期 4 例であった。一方，CTCL はいずれも菌状息肉症であり，病期は IIA，IIB 及び IVA 各 1 例であった。CD25 の発現は 13 例中 10 例で検討され，うち 9 例で 1%未満～98.2%の発現が認められた（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-8 被験者背景（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

	6 μg/kg/日群[b] (N=3)	9 μg/kg/日群 (N=7)	12 μg/kg/日群[b] (N=3)	合計 (N=13)
年齢[a]（歳）				
平均値（標準偏差）	69.7 (5.51)	49.9 (17.74)	66.3 (4.16)	58.2 (15.98)
中央値	70.0	44.0	65.0	64.0
最小値，最大値	64, 75	23, 75	63, 71	23, 75
性別，n (%)				
男性	2 (66.7)	4 (57.1)	2 (66.7)	8 (61.5)
女性	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	5 (38.5)
人種，n (%)				
Japanese	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	158.77 (2.230)	160.14 (10.892)	164.03 (10.955)	160.72 (9.168)
中央値	157.90	161.10	169.80	161.10
最小値，最大値	157.1, 161.3	143.9, 175.2	151.4, 170.9	143.9, 175.2
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	55.67 (9.236)	60.64 (8.409)	48.77 (3.247)	56.75 (8.741)
中央値	59.70	60.20	47.20	56.60
最小値，最大値	45.1, 62.2	47.4, 73.1	46.6, 52.5	45.1, 73.1
ECOG Performance Status，n (%)				
0	3 (100.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	11 (84.6)
1	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (15.4)
疾患分類，n (%)				
PTCL	3 (100.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	10 (76.9)
CTCL	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (23.1)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma， ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group， PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

a: 同意取得時の年齢

b: 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/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 9 を引用）

2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況

国内 205 試験

FAS における治験薬の暴露状況を表 2.7.3-9 に示した。

PTCL 17 例の投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲：1～7 サイクル）であり，4/17 例（23.5%）が 5 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 27.0 日（範囲：5～152 日）であり，総投与回数の中央値は 10.0 回（範囲：5～35 回）であった。CTCL 19 例の投与サイクル数の中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であり，11/19 例（57.9%）が 5 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 89.0 日（範囲：3～187 日）であり，総投与回数の中央値は 25.0 回（範囲：3～40 回）であった。

表 2.7.3-9 治験薬の暴露状況（FAS）（国内 205 試験）

項目	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)
投与サイクル数 [a]		
平均値（標準偏差）	2.8 (1.88)	4.8 (2.93)
中央値	2.0	5.0
最小値，最大値	1, 7	1, 8
各サイクルの投与例数，n (%)		
Cycle 1	17 (100.0)	19 (100.0)
Cycle 2	11 (64.7)	14 (73.7)
Cycle 3	8 (47.1)	13 (68.4)
Cycle 4	6 (35.3)	13 (68.4)
Cycle 5	4 (23.5)	11 (57.9)
Cycle 6	1 (5.9)	8 (42.1)
Cycle 7	1 (5.9)	7 (36.8)
Cycle 8	0	7 (36.8)
投与期間（日）[b]		
平均値（標準偏差）	47.4 (46.04)	94.3 (68.82)
中央値	27.0	89.0
最小値，最大値	5, 152	3, 187
総投与回数		
平均値（標準偏差）	13.9 (9.32)	23.8 (14.76)
中央値	10.0	25.0
最小値，最大値	5, 35	3, 40

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
注記：安全性解析対象集団を対象とした引用元の表から，その他 1 例及び全体の集計結果を除いて作成
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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 21 を引用）

国内 101 試験

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）における治験薬の暴露状況を表 2.7.3-10 に示した。

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。

表 2.7.3-10 治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

	6 μg/kg/day (N=3)	9 μg/kg/day (N=7)	12 μg/kg/day (N=3)	Total (N=13)
投与サイクル数 [a]				
平均値（標準偏差）	3.3 (2.08)	3.7 (2.69)	2.3 (1.53)	3.3 (2.25)
中央値	4.0	3.0	2.0	3.0
最小値，最大値	1, 5	1, 8	1, 4	1, 8
各サイクルの投与例数，n (%)				
Cycle 1	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
Cycle 2	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (66.7)	9 (69.2)
Cycle 3	2 (66.7)	4 (57.1)	1 (33.3)	7 (53.8)
Cycle 4	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (33.3)	6 (46.2)
Cycle 5	1 (33.3)	3 (42.9)	0	4 (30.8)
Cycle 6	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)
Cycle 7	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Cycle 8	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
投与期間（日）[b]				
平均値（標準偏差）	80.3 (69.18)	79.7 (73.78)	51.0 (49.27)	73.2 (63.91)
中央値	95.0	47.0	45.0	47.0
最小値，最大値	5, 141	5, 160	5, 103	5, 160
総投与回数				
平均値（標準偏差）	15.3 (8.96)	17.9 (13.99)	11.7 (7.64)	15.8 (11.31)
中央値	20.0	14.0	10.0	14.0
最小値，最大値	5, 21	5, 40	5, 20	5, 40

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

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 19 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

以下に示す有効性データを本項に記載した。

評価項目	記載項	国内 205 試験	国内 101 試験
客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）	2.7.3.3.2.1 項	○[a]	○[a]
無増悪生存期間（PFS）	2.7.3.3.2.2 項	○	–
奏効持続期間（DOR）	2.7.3.3.2.3 項	○	–
奏効までの期間（TTR）	2.7.3.3.2.4 項	○	–
全生存期間（OS）	2.7.3.3.2.5 項	○	–
腫瘍縮小効果	2.7.3.3.2.6 項	○	–
B 症状の評価	2.7.3.3.2.7 項	○	–
皮膚病変の mSWAT スコアに基づく評価	2.7.3.3.2.8 項	○	–

a: 完全奏効（CR）率及び病勢コントロール率（DCR）（国内 101 試験のみ）についても示した。

2.7.3.3.2.1 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）

国内 205 試験

FAS における中央判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-11 に示した。

FAS 36 例の BOR は CR 1 例（2.8%），PR 12 例（33.3%），SD 12 例（33.3%），PD 8 例（22.2%），評価不能（NE）又は不明 3 例（8.3%）であり，奏効例は 13 例であった。主要評価項目である ORR 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。

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。また 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。

なお，副次評価項目の 1 つである CR 率は FAS において 2.8%（95%信頼区間：0.1%，14.5%）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1.1.1）。

表 2.7.3-11 抗腫瘍効果（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	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.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 9 を引用）

Revised response criteria for malignant lymphoma（Cheson, et al., 2007）に準じて評価した PTCL における抗腫瘍効果を表 2.7.3-12 に示した。

PTCL 17 例の BOR は CR 1 例（5.9%），PR 6 例（35.3%），SD 2 例（11.8%），PD 7 例（41.2%），NE 又は不明 1 例（5.9%）であり，奏効例は 7 例であった。ORR は 41.2%（95%信頼区間：18.4%，67.1%）であった。

表 2.7.3-12 Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma に基づく抗腫瘍効果（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)
最良総合効果（BOR）	
完全奏効（CR），n (%)	1 (5.9)
部分奏効（PR），n (%)	6 (35.3)
安定（SD），n (%)	2 (11.8)
進行（PD），n (%)	7 (41.2)
評価不能（NE）又は不明，n (%)	1 (5.9)
客観的奏効率（ORR；CR 又は PR），n (%)	7 (41.2)
［95%信頼区間］	[18.4, 67.1]

PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 10 を引用）

Global Response Score（Olsen, et al., 2011）に準じて評価した CTCL における抗腫瘍効果を表 2.7.3-13 に示した。

CTCL 19 例の BOR は PR 7 例（36.8%），SD 9 例（47.4%），PD 1 例（5.3%），NE 又は不明 2 例（10.5%）であり，奏効例は 7 例であった。ORR は 36.8%（95%信頼区間：16.3%，61.6%）であった。

表 2.7.3-13 Global Response Score に基づく抗腫瘍効果（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	CTCL (N=19)
最良総合効果（BOR）	
完全奏効（CR），n (%)	0
部分奏効（PR），n (%)	7 (36.8)
安定（SD），n (%)	9 (47.4)
進行（PD），n (%)	1 (5.3)
評価不能（NE）又は不明，n (%)	2 (10.5)
客観的奏効率（ORR；CR 又は PR），n (%)	7 (36.8)
［95%信頼区間］	[16.3, 61.6]

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11 を引用）

国内 101 試験

治験担当医師の判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.3-14 に示した。

投与群全体で，有効性解析対象集団 13 例中，PR が 5 例（38.5%），SD が 3 例（23.1%），PD が 4 例（30.8%），NE が 1 例（7.7%）であった。

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。病勢コントロール率（disease control rate；DCR）は投与群合計で 61.5%（95%信頼区間：31.6%，86.1%）であり，投与群別では 6 μg/kg/日群 66.7%，9 μg/kg/日群 57.1%，12 μg/kg/日群 66.7%であった。また，CR 例は認められず，CR 率は 0%（95%信頼区間：0.0%，24.7%）であった（添付資料 5.3.3.2.1 の

Table 14.2.1.1）。

表 2.7.3-14 抗腫瘍効果（有効性解析対象集団；治験担当医師判定）（国内 101 試験）

	6 μg/kg/日群[a] (N=3)	9 μg/kg/日群 (N=7)	12 μg/kg/日群[a] (N=3)	合計 (N=13)
最良総合効果（BOR），n (%)				
完全奏効（CR），n (%)	0	0	0	0
部分奏効（PR），n (%)	2 (66.7)	2 (28.6)	1 (33.3)	5 (38.5)
安定（SD），n (%)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (23.1)
進行（PD），n (%)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	4 (30.8)
評価不能（NE），n (%)	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
客観的奏効率（ORR；CR 又は PR），n (%) ［95%信頼区間］	2 (66.7) [9.4, 99.2]	2 (28.6) [3.7, 71.0]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	5 (38.5) [13.9, 68.4]
病勢コントロール率（DCR；CR，PR 又は SD），n (%) ［95%信頼区間］	2 (66.7) [9.4, 99.2]	4 (57.1) [18.4, 90.1]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	8 (61.5) [31.6, 86.1]

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/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 12 を引用）

2.7.3.3.2.2 無増悪生存期間（PFS）

国内 205 試験

Kaplan-Meier 法により推定した PFS を表 2.7.3-15 に示し，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-3 に示した。

FAS における PFS の中央値は 3.09 ヵ月（95%信頼区間：1.87，6.01 ヵ月）であり，PTCL では 2.14 ヵ月（95%信頼区間：1.05，4.47 ヵ月），CTCL では 4.24 ヵ月（95%信頼区間：2.56 ヵ月，算出不能）であった。

FAS における 6 ヵ月 PFS 率は 33.5%（95%信頼区間：17.3%，50.5%）であり，PTCL では 18.3%（95%信頼区間：3.1%，43.5%），CTCL では 45.5%（95%信頼区間：21.1%，67.0%）であった。

表 2.7.3-15　Kaplan-Meier 法に基づく無増悪生存期間（PFS）（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
イベント例，n (%)	12 (70.6)	10 (52.6)	22 (61.1)
PD	12 (70.6)	9 (47.4)	21 (58.3)
死亡	0	1 (5.3)	1 (2.8)
打ち切り例，n (%)	5 (29.4)	9 (47.4)	14 (38.9)
PFS（月）			
中央値（95%信頼区間）	2.14 (1.05, 4.47)	4.24 (2.56, NE)	3.09 (1.87, 6.01)
第 1 四分位値（95%信頼区間）	1.18 (0.59, 1.28)	2.66 (0.36, 3.78)	1.51 (0.72, 2.66)
第 3 四分位値（95%信頼区間）	4.47 (2.14, NE)	NE (4.24, NE)	6.47 (3.78, NE)
PFS 率（%）			
3 ヵ月時点（95%信頼区間）	27.4 (7.3, 52.7)	70.8 (43.5, 86.7)	51.8 (33.1, 67.7)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）	18.3 (3.1, 43.5)	45.5 (21.1, 67.0)	33.5 (17.3, 50.5)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）	NE (NE, NE)	30.3 (6.9, 58.7)	20.9 (6.8, 40.2)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，NE = 算出不能，PD = progressive disease，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
PFS（月）=（無増悪生存の最終日–治験薬の初回投与日＋1）× 12/365.25.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 12 を引用）

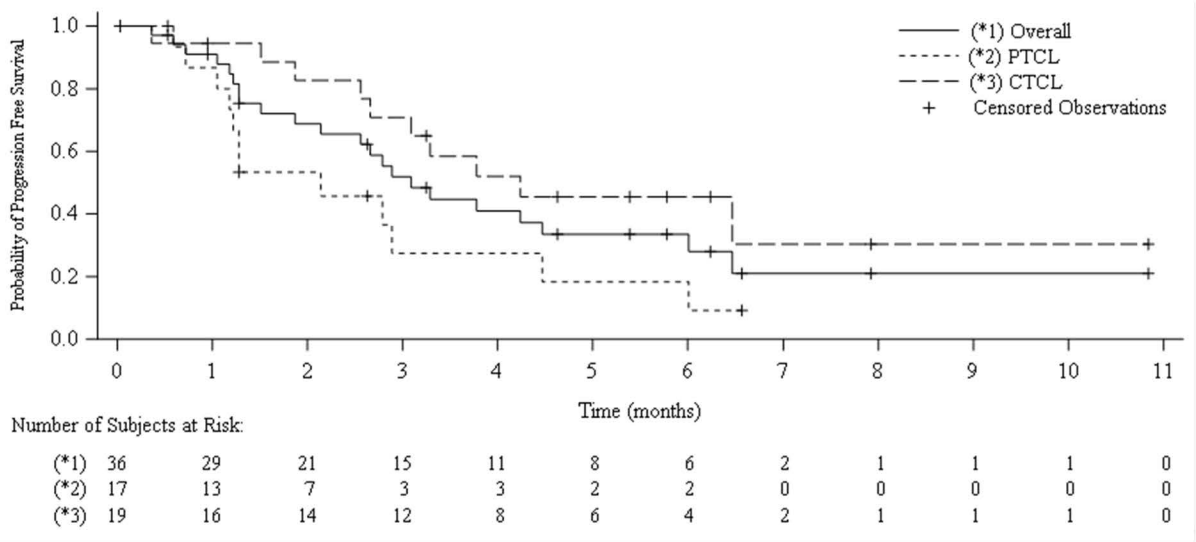


図 2.7.3-3　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 3 を引用）

2.7.3.3.2.3 奏効持続期間（DOR）

国内 205 試験

Kaplan-Meier 法により推定した DOR を表 2.7.3-16 に示し，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-4 に示した。

中央判定に基づく奏効例は，FAS で 13/36 例（PTCL 7/17 例，CTCL 6/19 例）であった。FAS の奏効例における DOR の中央値は 4.76 ヵ月（95%信頼区間：1.71 ヵ月，算出不能）であり，PTCL では 3.09 ヵ月（95%信頼区間：0.92，4.76 ヵ月），CTCL では 4.83 ヵ月（95%信頼区間：2.66 ヵ月，算出不能）であった。

FAS における 3 ヵ月 DOR 率は 68.2%（95%信頼区間：29.7%，88.6%）であり，PTCL では 62.5%（95%信頼区間：14.2%，89.3%），CTCL では 75.0%（95%信頼区間：12.8%，96.1%）であった。

表 2.7.3-16 Kaplan-Meier 法に基づく奏効持続期間（DOR）（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
奏効例，n	7	6	13
完全奏効（CR），n (%)	1 (14.3)	0	1 (7.7)
部分奏効（PR），n (%)	6 (85.7)	6 (100.0)	12 (92.3)
奏効後の増悪又は死亡例，n (%)	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
打ち切り例，n (%)	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)
DOR（月）			
中央値（95%信頼区間）	3.09 (0.92, 4.76)	4.83 (2.66, NE)	4.76 (1.71, NE)
第 1 四分位値（95%信頼区間）	1.71 (0.92, 4.76)	3.75 (2.66, NE)	2.66 (0.92, 4.76)
第 3 四分位値（95%信頼区間）	4.76 (1.71, 4.76)	NE (2.66, NE)	4.83 (3.09, NE)
DOR 率（%）			
3 ヵ月時点（95%信頼区間）	62.5 (14.2, 89.3)	75.0 (12.8, 96.1)	68.2 (29.7, 88.6)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，NE = 算出不能，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
DOR（月）=（奏効期間の最終日–奏効が初めて認められた日＋1）× 12/365.25.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 13 を引用）

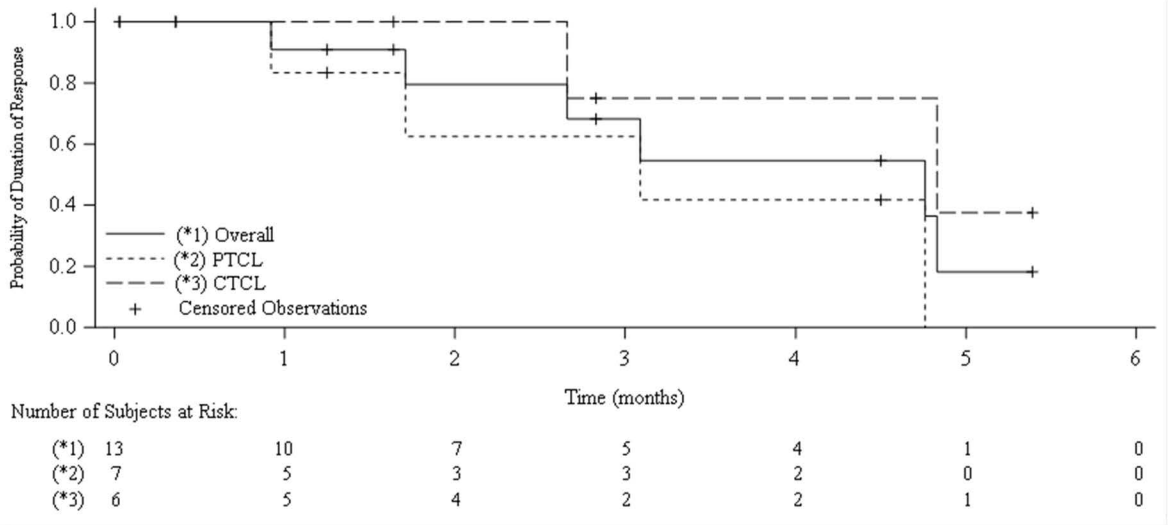


図 2.7.3-4 奏効持続期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 4 を引用）

2.7.3.3.2.4 奏効までの期間（TTR）

国内 205 試験

TTR の要約統計量を表 2.7.3-17 に示した。

FAS の奏効例において，TTR の中央値は 1.41 ヵ月（範囲：1.0，4.6 ヵ月）であり，PTCL では 1.28 ヵ月（範囲：1.0，2.1 ヵ月），CTCL では 2.12 ヵ月（範囲：1.0，4.6 ヵ月）であった。

表 2.7.3-17 奏効までの期間（TTR）（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
奏効例，n (%)	7 (41.2)	6 (31.6)	13 (36.1)
TTR（月）			
n	7	6	13
平均値（標準偏差）	1.38 (0.356)	2.34 (1.286)	1.82 (1.001)
中央値	1.28	2.12	1.41
第 1 四分位値，第 3 四分位値	1.22, 1.41	1.61, 2.60	1.25, 2.10
最小値，最大値	1.0, 2.1	1.0, 4.6	1.0, 4.6

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
TTR（月）=（奏効が初めて認められた日–治験薬の初回投与日＋1）× 12/365.25.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14 を引用）

2.7.3.3.2.5 全生存期間（OS）

国内 205 試験

Kaplan-Meier 法により推定した OS を表 2.7.3-18 に示し，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-5 に示した。

FAS における OS の中央値は 19.29 ヵ月（95%信頼区間：13.27，31.87 ヵ月）であり，PTCL では 11.79 ヵ月（95%信頼区間：4.11，19.29 ヵ月），CTCL では 31.87 ヵ月（95%信頼区間：16.85 ヵ月，算出不能）であった。

FAS における 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点での OS 率はそれぞれ 69.8%（95%信頼区間：50.7%，82.6%）及び 44.6%（95%信頼区間：25.0%，62.4%）であり，PTCL ではそれぞれ 44.1%（95%信頼区間：19.6%，66.3%）及び 14.7%（95%信頼区間：2.5%，37.1%），CTCL ではそれぞれ 94.7%（95%信頼区間：68.1%，99.2%）及び 78.9%（95%信頼区間：47.0%，92.9%）であった。

表 2.7.3-18 Kaplan-Meier 法に基づく全生存期間（OS）（FAS）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
死亡例，n (%)	14 (82.4)	5 (26.3)	19 (52.8)
打ち切り例，n (%)	3 (17.6)	14 (73.7)	17 (47.2)
OS（月）			
中央値（95%信頼区間）	11.79 (4.11, 19.29)	31.87 (16.85, NE)	19.29 (13.27, 31.87)
第 1 四分位値（95%信頼区間）	5.16 (2.20, 9.00)	31.34 (0.36, NE)	9.00 (3.81, 16.69)
第 3 四分位値（95%信頼区間）	19.29 (11.79, NE)	NE (31.34, NE)	NE (28.09, NE)
OS 率（%）			
6 ヵ月時点（95%信頼区間）	70.6 (43.1, 86.6)	94.7 (68.1, 99.2)	83.3 (66.6, 92.1)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）	44.1 (19.6, 66.3)	94.7 (68.1, 99.2)	69.8 (50.7, 82.6)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）	29.4 (9.5, 52.9)	78.9 (47.0, 92.9)	54.5 (34.9, 70.4)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）	14.7 (2.5, 37.1)	78.9 (47.0, 92.9)	44.6 (25.0, 62.4)
30 ヵ月時点（95%信頼区間）	7.4 (0.5, 28.0)	78.9 (47.0, 92.9)	39.0 (19.9, 57.7)
生存調査の期間（月）			
中央値（95%信頼区間）	35.45 (8.31, 35.45)	18.73 (8.21, 32.79)	26.25 (17.51, 33.94)
第 1 四分位値（95%信頼区間）	35.45 (8.31, 35.45)	8.21 (6.05, 17.54)	14.09 (6.90, 18.73)
第 3 四分位値（95%信頼区間）	35.45 (NE, NE)	32.79 (18.73, 34.99)	33.94 (28.32, 35.45)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，NE = 算出不能，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
OS（月）=（生存の最終日–治験薬の初回投与日＋1）× 12/365.25.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 15 を引用）

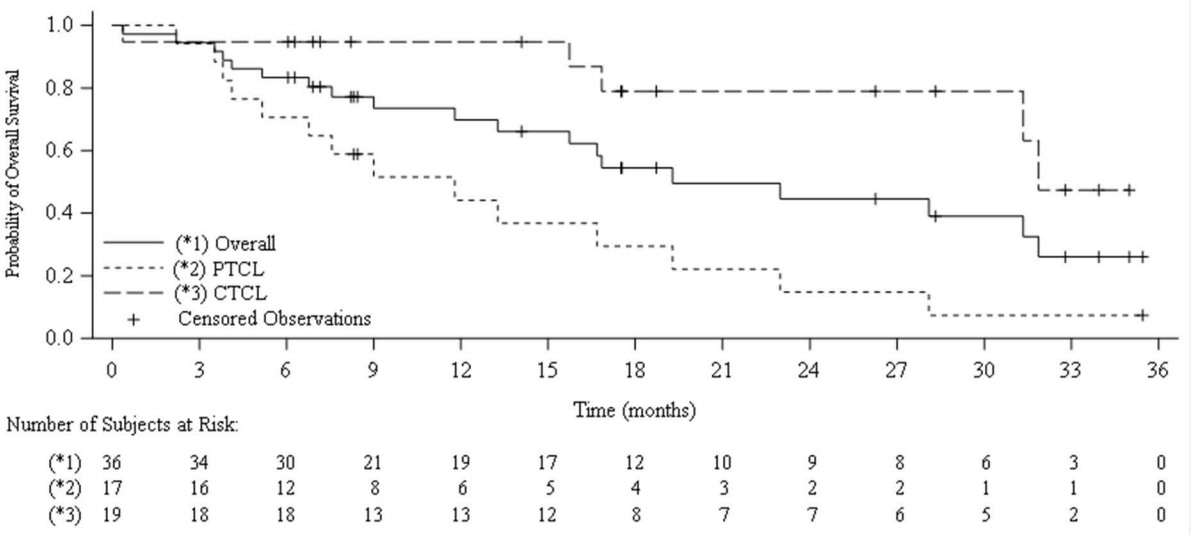


図 2.7.3-5 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 5 を引用）

2.7.3.3.2.6 腫瘍縮小効果

国内 205 試験

二方向積和のベースラインから最小値への変化率の water fall プロットを図 2.7.3-6 に示した。

ベースライン及び投与後の二方向積和測定データを有する 22 例（PTCL 16 例及び CTCL 6 例）のうち，16 例（PTCL 10 例及び CTCL 6 例）において，投与後の二方向積和の縮小が認められ，そのうち 10 例（PTCL 8 例及び CTCL 2 例）では縮小率が 50%以上であった。

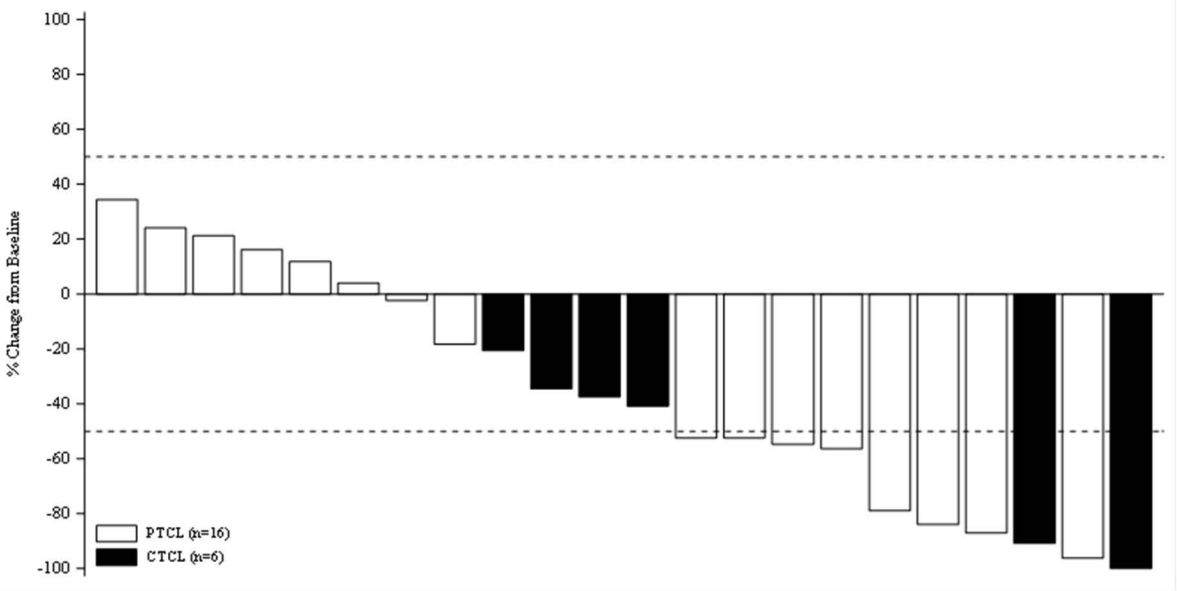


図 2.7.3-6 二方向積和のベースラインから最小値への変化率（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

ベースライン及び投与後の両方のデータを有する被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 6 を引用）

2.7.3.3.2.7 B 症状の評価

国内 205 試験

投与開始後，2 例の被験者で B 症状が認められ，うち 1 例では投与前にも B 症状が認められていた。PTCL の 1 例は，スクリーニング時及び Cycle 2 では B 症状が認められなかったものの，中止時の検査で B 症状（38°C 超の発熱）を発現した（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.6.1.9）。

2.7.3.3.2.8 皮膚病変の mSWAT スコアに基づく評価

国内 205 試験

mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率の water fall プロットを図 2.7.3-7 に示した。

ベースライン及び投与後の mSWAT スコアデータを有する 19 例（PTCL 2 例及び CTCL 17 例）のうち，16 例（PTCL 2 例及び CTCL 14 例）において，投与後の mSWAT スコアの減少が認められ，そのうち 10 例（PTCL 2 例及び CTCL 8 例）では減少率が 50%以上であった。

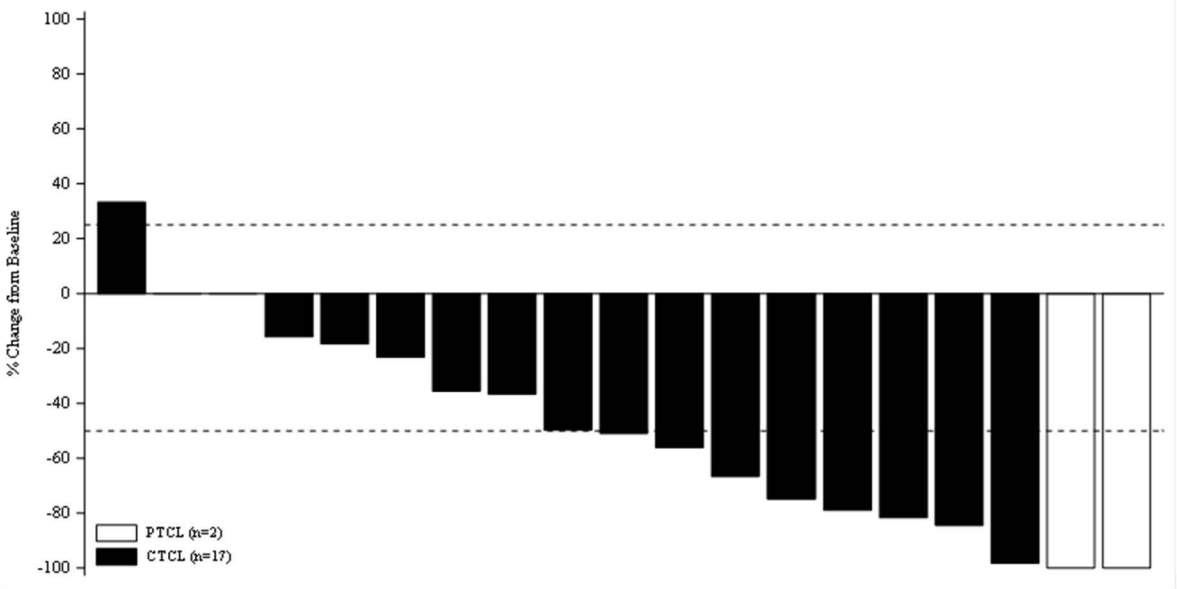


図 2.7.3-7　mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（FAS；主治医判定）（国内 205 試験）

ベースライン及び投与後の両方のデータを有する被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 7 を引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内 205 試験

中央判定の ORR について，疾患病型別の解析の結果を表 2.7.3-19 に示した。

奏効は，PTCL のうち PTCL-nos 4/13 例（30.8%）及び AITL 3/3 例（100.0%），CTCL のうち菌状息肉症 5/12 例（41.7%）及び原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症 1/2 例（50.0%）で認められた。本治験では奏効が認められなかった疾患病型もあったが，対象例数がそれぞれ 1～2 例と少なかった。

表 2.7.3-19　疾患病型別の客観的奏効率（ORR）（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

	例数	奏効例	ORR (%)
全体	36	13	36.1
PTCL	17	7	41.2
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-nos）	13	4	30.8
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	3	3	100.0
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALCL-ALK+）	0	0	–
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALCL-ALK–）	1	0	0.0
腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）	0	0	–
肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL）	0	0	–
CTCL	19	6	31.6
菌状息肉症	12	5	41.7
セザリー症候群	2	0	0.0
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症	2	1	50.0
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	0	0	–
原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫	1	0	0.0
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	0	0.0
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（PTCL-nos）	1	0	0.0

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 16 を引用）

中央判定の ORR について，部分集団解析の結果を表 2.7.3-20 に示した。

各部分集団の例数は限られていたものの，検討したいずれの部分集団においても客観的奏効が認められ，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。さらに，日本で新たに認められた薬剤（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，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）の前治療歴がある被験者においても，ORR は 53.8%（7/13 例）に認められた。

表 2.7.3-20 客観的奏効率（ORR）の部分集団解析（FAS；中央判定）（国内 205 試験）

部分集団	奏効例／各部分集団の例数，（ORR%）及び［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（Relapsed）	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（Refractory）	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]

CCR4 = CC chemokine receptor 4，CD25 = α-chain, subunit of the interleukin-2 receptor，CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 17 を引用）

国内 101 試験

各被験者の背景及び BOR を表 2.7.3-21 に示した。

PTCL 10 例のうち，PR は 4 例（6 及び 9 μg/kg/日群各 2 例）に認められた。この 4 例の腫瘍における CD25 発現は低い順に<1%，1.2%，1.9%及び 12%であり，CD25 発現のレベルに関わらず抗腫瘍効果が示された。また，当該 4 例はいずれも前化学療法を 1 又は 2 レジメン受けており，本治験中に本薬を 2～8 サイクル投与された。

CTCL 3 例のうち，PR は 1 例（12 μg/kg/日群）に認められた。また他の 2 例（9 μg/kg/日群）はいずれも SD であった。PR 例は前化学療法を 1 レジメン受けており，本治験中に本薬を 4 サイクル（Cycle 1：12 μg/kg/日，Cycle 2 以降：6 μg/kg/日）投与された。なお，CD25 発現レベル測定用の検体は入手できなかった。

表 2.7.3-21 各被験者の背景及び最良総合効果（BOR）（有効性解析対象集団）（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	PTCL／CTCLの別 （病理学的分類）	診断時の病期 ECOG PS	前化学療法歴のレジメン数	CD25発現	投与サイクル数	BOR
6 μg/kg/日群[a]						
10021201 7[redacted]歳，男性	PTCL（末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型；PTCL-nos）	IV 0	3	<1%	1	PD
10021202 7[redacted]歳，男性	PTCL（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫；AITL）	IV 0	2	<1%	5	PR
10021203 6[redacted]歳，女性	PTCL（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫；AITL）	I 0	1	12%	4	PR
9 μg/kg/日群						
10011302 5[redacted]歳，男性	PTCL（末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型；PTCL-nos）	II 0	1	1.2%	8	PR
10011303 7[redacted]歳，男性	CTCL（菌状息肉症）	IVA 1	8	NA[b]	5	SD
10021306 4[redacted]歳，男性	PTCL（未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陰性；ALCL-ALK–）	II 0	1	2.5%	3	PD
10021307 2[redacted]歳，女性	CTCL（菌状息肉症）	IIA 0	0	30.5%	6	SD
10041301 7[redacted]歳，男性	PTCL（末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型；PTCL-nos）	III 0	1	1.9%	2[b]	PR
10041302 4[redacted]歳，女性	PTCL（末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型；PTCL-nos）	III 0	5	0.7%	1	PD
10041303 4[redacted]歳，女性	PTCL（未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陽性；ALCL-ALK+）	IV 0	7	98.2%	1	NE
12 μg/kg/日群[a]						
10011401 6[redacted]歳，男性	PTCL（腸管症関連 T 細胞リンパ腫；EATL）	IV 0	2	陰性	1	PD
10021404 6[redacted]歳，男性	CTCL（菌状息肉症）	IIB 1	1	NA[b]	4[c]	PR
10021405 7[redacted]歳，女性	PTCL（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫；AITL）	III 0	1	NA[b]	2[c]	SD

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status，NE = not evaluable，PD = progressive disease，PTCL = peripheral T-cell lymphoma, PR = partial response，SD = stable disease.

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/日であった。

b: 検体入手できず。

c: Cycle 2 以降，投与量を 6 μg/kg/日（実際の投与量は 6.84 μg/kg/日）に減量した。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 13 を引用）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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

【用法及び用量の設定根拠】

本薬の用法及び用量は，主に再発又は難治性のPTCL及びCTCLを対象とした国内205試験の結果に基づき設定した。国内205試験の用法及び用量は，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）の結果に基づき設定した。

国内101試験において，3週間（21日間）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MTDとなった。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。また，効果安全性評価委員会の提言を受け，国内推奨用法及び用量は「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。

その後，国内205試験において，3週間（21日間）を1サイクルとして，本薬9 μg/kg/日を各サイクルDay 1～5に連日60分かけて最大8サイクルまで点滴静脈内投与した。その結果，主要評価項目であるORR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，発現した副作用は，休薬，投与延期又は減量などの処置により，臨床管理可能であった。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続に関する評価項目として，国内205試験でDORを評価した（2.7.3.3.2.3 項）。

FASの奏効例におけるDORの中央値は4.76 ヵ月（95%信頼区間：1.71 ヵ月，算出不能）であり，PTCLでは3.09 ヵ月（95%信頼区間：0.92，4.76 ヵ月），CTCLでは4.83 ヵ月（95%信頼区間：2.66 ヵ月，算出不能）であった。FASにおける3 ヵ月DOR率は68.2%（95%信頼区間：29.7%，88.6%）であり，PTCLでは62.5%（95%信頼区間：14.2%，89.3%），CTCLでは75.0%（95%信頼区間：12.8%，96.1%）であった。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3.1 有効性を評価した試験の主な結果（E7777；最良総合効果及び客観的奏効率） ...40
付録 2.7.3.2 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）における有効性のまとめ 41
付録 2.7.3.3 皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）における有効性のまとめ 42

付録 2.7.3.1　有効性を評価した試験の主な結果（E7777；最良総合効果及び客観的奏効率）

有効性評価項目	国内 205 試験 <第 2 相試験>（Full Analysis Set［FAS］；中央判定）［評価資料］			国内 101 試験 <第 1 相試験>（有効性解析対象集団；治験担当医師判定）[a]［評価資料］				外国 302 試験 <第 1 相パート>（有効性解析対象集団；治験担当医師判定）［参考資料］	
	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)	6 μg/kg/日群 (N=3)	9 μg/kg/日群 (N=7)	12 μg/kg/日群 (N=3)	合計 (N=13)	9 μg/kg/日群 (N=8)	合計[b] (N=18)
最良総合効果（BOR）									
完全奏効（CR），n (%)	1 (5.9)	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
部分奏効（PR），n (%)	6 (35.3)	6 (31.6)	12 (33.3)	2 (66.7)	2 (28.6)	1 (33.3)	5 (38.5)	4 (50.0)	7 (38.9)
安定（SD），n (%)	2 (11.8)	10 (52.6)	12 (33.3)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (23.1)	4 (50.0)	6 (33.3)
進行（PD），n (%)	7 (41.2)	1 (5.3)	8 (22.2)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	4 (30.8)	0	2 (11.1)
評価不能（NE）又は不明，n (%)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0	2 (11.1)
客観的奏効率（ORR；CR 又は PR），n (%) [95%信頼区間]	7 (41.2) [18.4, 67.1]	6 (31.6) [12.6, 56.6]	13 (36.1) [20.8, 53.8]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	2 (28.6) [3.7, 71.0]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	5 (38.5) [13.9, 68.4]	4 (50.0) [15.7, 84.3]	8 (44.4) [21.5, 69.2]

a:　国内 101 試験の 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/日であった。

b:　6 μg/kg/日群（N=2），9 μg/kg/日群（N=8），12 μg/kg/日群（N=7）及び 15 μg/kg/日群（N=1）を含む

（表 2.7.3-11，表 2.7.3-14 及び添付資料 5.3.3.2.2 の Table 12 を引用）

付録 2.7.3.2 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）における有効性のまとめ

国内 205 試験に登録された PTCL 17 例の全例に治験薬が投与され，全例が FAS に採用された。17 例全例が 8 サイクルの投与を完了せずに治験薬投与を中止し，主な中止理由は明らかな病勢の進行（7 例，41.2%），被験者の申し出（3 例，17.6%），有害事象（2 例，11.8%），治験薬と因果関係の否定できない毒性のため，投与予定日より 21 日間を超えて投与を再開できなかった（1 例，5.9%），その他（4 例，23.5%；その他には臨床的病勢進行 2 例，病勢進行の疑い 1 例及び医師判断 1 例を含む）であった（2.7.3.3.1.1 項）。

PTCL の 17 例における年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：49～82 歳），身長の中央値は 164.00 cm（範囲：147.1～173.6 cm），体重の中央値は 60.40 kg（範囲：42.8～83.6 kg）であった。男性 12 例（70.6%）及び女性 5 例（29.4%）で，ベースライン時の ECOG PS は 0 が 10 例（58.8%），1 が 7 例（41.2%）であった。CCR4 陽性の被験者は 13/17 例（76.5%）であり，再発（直近の全身化学療法において CR 又は PR）の被験者は 10 例（58.8%），難治性（直近の全身化学療法において SD 又は PD）の被験者は 7 例（41.2%）であった（表 2.7.3-5）。PTCL の内訳（中央判定）は，PTCL-nos 13 例，AITL 3 例，ALCL-ALK– 1 例であった（表 2.7.3-6）。また，Ann Arbor 分類（Carbone, et al., 1971）に基づいて判定した病期は，II 期 1 例，III 期 8 例及び IV 期 8 例であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.3.1）。

PTCL 17 例の投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲：1～7 サイクル）であり，4/17 例（23.5%）が 5 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 27.0 日（範囲：5～152 日）であり，総投与回数の中央値は 10.0 回（範囲：5～35 回）であった（表 2.7.3-9）。

国内 205 試験での PTCL（17 例）における ORR は 41.2%（95%信頼区間：18.4%，67.1%）であり（表 2.7.3-11），Revised response criteria for malignant lymphoma に準じて判定された ORR は 41.2%（95%信頼区間：18.4%，67.1%）であった（表 2.7.3-12）。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。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（表 2.7.3-20）。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（表 2.7.3-21）。

国内 205 試験において国内で 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）のいずれかの前治療歴を有する集団での ORR は 60.0%（3/5 例）であり，既承認薬使用後の患者にとって，有効な治療選択肢となる可能性を示唆した（表 2.7.3-20）。

国内 205 試験の PTCL における PFS の中央値は 2.14 ヵ月（表 2.7.3-15），OS の中央値は 11.79 ヵ月（表 2.7.3-18）であった。奏効例における TTR の中央値は 1.28 ヵ月（表 2.7.3-17）であり，本薬投与開始から速やかに奏効を示した。DOR の中央値は 3.09 ヵ月（表 2.7.3-16）であった。

付録 2.7.3.3 皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）における有効性のまとめ

国内 205 試験に登録された CTCL 19 例の全例に治験薬が投与され，全例が FAS に採用された。そのうち 7 例が本治験で計画した 8 サイクルの投与を完了し，12 例が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は，明らかな病勢の進行（3 例，15.8%），有害事象（3 例，15.8%），被験者の申し出（2 例，10.5%），治験薬と因果関係の否定できない毒性のため，投与予定日より 21 日間を超えて投与を再開できなかった（1 例，5.3%），その他（3 例，15.8%；その他には治験責任医師の判断 1 例，疾患重症度を抑制する効果が不十分 1 例及び臨床的病勢進行 1 例を含む）であった（2.7.3.3.1.1 項）。

CTCL の 19 例における年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：27～81 歳），身長の中央値は 163.40 cm（範囲：152.1～178.0 cm），体重の中央値は 59.20 kg（範囲：38.8～80.5 kg）であった。男性 13 例（68.4%）及び女性 6 例（31.6%）で，ベースライン時の ECOG PS は 0 が 13 例（68.4%），1 が 6 例（31.6%）であった。CCR4 陽性の被験者は 15/19 例（78.9%）であり，再発（直近の全身化学療法において CR 又は PR）の被験者は 5 例（26.3%），難治性（直近の全身化学療法において SD 又は PD）の被験者は 13 例（68.4%）であり，直近の全身化学療法の結果が不明であった被験者は 1 例（5.3%）であった（表 2.7.3-5）。CTCL は菌状息肉症 12 例，セザリー症候群，原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症が各 2 例，原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫，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，PTCL-nos が各 1 例であった（表 2.7.3-6）。TNMB 分類（Olsen, et al., 2007b）（治験担当医師が菌状息肉症/セザリー症候群以外と診断した場合は TNM 分類［Kim, et al., 2007］を準用）に基づいて判定した病期は IA 期 2 例，IIB 期 11 例，IIIA 期，IVA 期及び IVB 期が各 2 例であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.3.1）。

CTCL 19 例の投与サイクル数の中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であり，11/19 例（57.9%）が 5 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 89.0 日（範囲：3～187 日）であり，総投与回数の中央値は 25.0 回（範囲：3～40 回）であった（表 2.7.3-9）。

国内 205 試験での CTCL（19 例）における ORR は 31.6%（95%信頼区間：12.6%，56.6%）であり（表 2.7.3-11），Global Response Score に準じて判定された ORR は 36.8%（95%信頼区間：16.3%，61.6%）であった（表 2.7.3-13）。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。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（表 2.7.3-20）。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（表 2.7.3-21）。CTCL を対象とした外国 302 試験では Global Response Score に基づき有効性評価が可能であった 18 例中 8 例（44.4%）に奏効が認められた（2.7.3.2.3 項）。

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集団での ORR は 50.0%（4/8 例）であり，既承認薬使用後の患者にとって，有効な治療選択肢となる可能性を示唆した（表 2.7.3-20）。

国内 205 試験の CTCL における PFS の中央値は 4.24 ヵ月（表 2.7.3-15），OS の中央値は 31.87

ヵ月（表 2.7.3-18）であった。TTR の中央値は 2.12 ヵ月（表 2.7.3-17）であり，本薬投与開始から速やかに奏効を示した。また，DOR の中央値は 4.83 ヵ月（表 2.7.3-16）であった。

本薬と同じデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）を有効成分とする E7272 の外国第 3 相試験である外国 93-04-10 試験において，E7272 投与例 71 例中 21 例に奏効が認められた（2.7.3.2.4 項）。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 ORR 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 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（2.7.3.2.5 項）。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 ORR は 30.6%であった。CD25 陰性の CTCL に対しても DD の有効性が示され，本薬の臨床試験と一貫した結果が得られた（2.7.3.2.6 項）。

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への暴露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性の評価方法 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.2.1 国内 101 試験 7
2.7.4.1.2.2 国内 205 試験 8
2.7.4.1.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート） 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.3.1 国内 101 試験 10
2.7.4.1.3.2 国内 205 試験 11
2.7.4.1.3.3 外国 302 試験（第 1 相パート） 14
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 国内 101 試験 15
2.7.4.2.1.2 国内 205 試験 16
2.7.4.2.1.3 外国 302 試験（第 1 相パート） 17
2.7.4.2.1.4 比較的よく見られる有害事象 18
2.7.4.2.1.5 死亡 29
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 34
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 52
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 55
2.7.4.3 臨床検査値の評価 56
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
2.7.4.4.1 バイタルサイン 61
2.7.4.4.1.1 国内 101 試験 61
2.7.4.4.1.2 国内 205 試験 61
2.7.4.4.1.3 外国 302 試験（第 1 相パート） 62
2.7.4.4.2 心電図 62
2.7.4.4.2.1 国内 101 試験 62
2.7.4.4.2.2 国内 205 試験 62
2.7.4.4.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート） 63
2.7.4.4.3 ECOG PS 63
2.7.4.4.3.1 国内 101 試験 63
2.7.4.4.3.2 国内 205 試験 63
2.7.4.4.4 眼科検査 64

2.7.4.4.4.1 国内 101 試験 64
2.7.4.4.4.2 国内 205 試験 64
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.7.4.5.1 内因性要因 64
2.7.4.5.1.1 性別 64
2.7.4.5.1.2 年齢 66
2.7.4.5.1.3 ECOG PS 67
2.7.4.5.1.4 疾患分類 69
2.7.4.5.2 外因性要因 69
2.7.4.5.3 薬物相互作用 69
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 69
2.7.4.5.5 過量投与 69
2.7.4.5.6 薬物乱用 69
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 70
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 70
2.7.4.6 市販後データ 70

臨床的安全性の略号一覧表

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	未分化リンパ種キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CR	complete response	完全奏効
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
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
ENKL	extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HLGT	high level group terms	高位グループ用語（MedDRA における用語の一種）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
PD	progressive disease	進行
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	基本語（MedDRA における用語の一種）
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
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	heart rate corrected-QT using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
RD	recommended dose	推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類（MedDRA における用語の一種）
TNM	tumor, node, metastasis	TNM 分類
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）製剤 E7777（以下本薬）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4-1 に示した。

本薬の安全性は，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）を対象とした E7777-J081-101（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 E7777-J081-205 試験（国内 205 試験）を中心に評価した。また，再発又は持続性の CD25 陽性 CTCL を対象とした E7777-G000-302 試験（外国 302 試験）の第 1 相パートについても安全性評価に含めた。

安全性の評価には，安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は，国内 101 試験及び国内 205 試験では本治験薬を 1 回以上投与され，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，外国 302 試験では本治験薬を投与された被験者の集団とした。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	被験者数
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
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，主要パートにおける RD の決定，安全性及び薬物動態の評価	21[b]

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

なお，実施中である外国 302 試験の第 3 相パートの安全性情報として，重篤な有害事象の一覧及び重篤な有害事象の叙述を 5.3.3.2.2 項に添付した。

2.7.4.1.1.1 安全性の評価方法

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 2.7.4-2 に示した。