2.7.6.1 国内 101 試験［再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした E7777 の第 1 相試験］

……（評価資料 5.3.3.2.1）

2.7.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
試験実施 計画書番号	E7777-J081-101
目的	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）患者（注記：皮膚 T 細胞性リンパ腫［cutaneous T-cell lymphoma：CTCL］患者を含む）を対象として，本薬を投与したときの以下の項目について検討する。 主要目的： 用量制限毒性（DLT）を観察し，本薬単剤投与時の最大耐量（MTD）を決定する。 副次目的： (1)安全性及び忍容性を評価する。 (2)次相臨床試験の推奨用量（RD）を決定する。 (3)本薬の薬物動態を検討する。 探索的な目的： (1)抗腫瘍効果を予備的に評価する。 (2)腫瘍組織標本を入手できた患者を対象に，CD25 発現について検討する。 (3)抗デニロイキン　ジフチトクス（DD）抗体，抗インターロイキン 2（IL-2）抗体の有無を検討する。また，血清中の中和抗体の活性を評価する。 (4)血清中の可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）値を予備的に評価する。
治験デザイン	本治験は，PTCL（CTCL を含む）患者を対象とした本薬の多施設共同，オープンの用量漸増第 I/Ib 相試験である。再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 患者を対象とし，本薬単剤での忍容性及び安全性を評価した。なお，CHOP 療法を施行する PTCL 患者を対象とし，本薬及び CHOP 療法併用時の忍容性及び安全性を評価する第 Ib 相パートに関しては，治験依頼者の判断により実施しなかった。 本治験は，準備期及び治療期で構成された。 準備期は，同意取得，スクリーニング，登録及びベースライン評価で構成され，治療期は，DLT 評価期，継続投与期，中止時及び最終観察で構成された。 治療期は 3 週間を 1 サイクルとし，Cycle 1 を DLT 評価期とした。DLT 評価期においては Day 22 まで DLT の発現を観察した。次サイクル投与予定日（各サイクル Day 22）より本薬の投与を延期した場合，本薬の次の投与日を次サイクル開始日（Day 1）としたが，DLT 評価は，投与延期の有無に関わらず Cycle 1 Day 22 までとした。 継続投与期は Cycle 2 開始から投与中止日までとした。投与中止後 7 日以内に中止時の評価を行い，本薬の投与中止後，最終投与 30 日後に最終観察を行った。 DLT の評価においては，「Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0」に準じて重症度（Grade）を判定した。Cycle 1 Day 22 までに発

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	現し，治験薬との因果関係が否定できない下記(1)～(3)の毒性を DLT とした。DLT の判定が困難な場合及び下記(3)の毒性が発現した場合は，治験依頼者，各治験責任医師及び医学専門家が協議の上決定することとした。この際，必要に応じて効果安全性評価委員会の提言を得た。なお，本治験の 6 及び 12 μg/kg/日群を完了後に，効果安全性評価委員会の提言に基づいて医学専門家と全ての治験責任医師と協議の上で DLT の定義を変更したため，下記のとおり 6 及び 12 μg/kg/日群とその後に実施した 9 μg/kg/日群とで用いた DLT の定義が異なる。 ［6 及び 12 μg/kg/日群における DLT の定義］ (1)Grade 4 の血液毒性（発熱性好中球減少を除く）。ただし，好中球減少，血小板減少については以下の事象とした。 1)7 日間を超えて継続した Grade 4 の好中球減少 2)Grade 4 又は輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少 (2)Grade 3 以上の非血液毒性（発熱性好中球減少を含む）。ただし，以下の場合は DLT としなかった。 1)制吐剤又は止瀉剤によってコントロール可能な Grade 3 の悪心・嘔吐又は下痢 2)治療を必要としない Grade 3 の一過性（継続期間が 7 日間以内）の臨床検査値異常 (3)その他，以下の事象を DLT とした。なお，これらの事象は(2)とは別に定義した。 1)重篤な infusion reaction（本薬静脈内投与後 24 時間以内に発現した Grade 3 以上の注入に伴う反応。ただし，治療後 24 時間以内に Grade 2 以下に回復した場合は DLT としない）。 2)補液以外の医学的治療のための入院が必要となる毛細血管漏出症候群（入院期間の延長を含む）。 3)Grade 3 以上の眼障害（網膜色素斑の有無を問わない視覚・色覚障害を伴う視力低下等） ［9 μg/kg/日群における DLT の定義］ (1)Grade 4 の血液毒性（発熱性好中球減少，リンパ球減少を除く）。ただし，好中球減少，白血球減少，血小板減少については以下の事象とした。 1)7 日間を超えて継続した Grade 4 の好中球減少，白血球減少 2)Grade 4 又は輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少 (2)Grade 3 以上の非血液毒性（発熱性好中球減少を含む）。ただし，以下の場合は DLT としなかった。 1)制吐剤又は止瀉剤によってコントロール可能な Grade 3 の悪心・嘔吐又は下痢 2)Cycle 1 Day 22 までに Grade 2 以下に回復した Grade 3 の肝酵素，電解質異常 3)臨床症状を呈さない Grade 3 の一過性（継続期間が 7 日間以内）の臨床検査値異常* *なお，DLT の決定に関し，臨床検査値異常が最初に Grade 3 以上を認めた日から 7 日目に臨床検査が実施できなかった場合は，当該臨床検査値異常の取扱いについて治験責任医師，医学専門家，治験依頼者において協議し，必要に応じ効果安全性評価委員の提言を得る。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	(3)その他，以下の事象を DLT とした。なお，これらの事象は(2)とは別に定義した。 1)重篤な infusion reaction（本薬静脈内投与後 24 時間以内に発現した Grade 3 以上の注入に伴う反応。ただし，治療後 24 時間以内に Grade 2 以下に回復した場合は DLT としない）。 2)補液以外の医学的治療のための入院が必要となる毛細血管漏出症候群（入院期間の延長を含む） 3)Grade 3 以上の眼障害（網膜色素斑の有無を問わない視覚・色覚障害を伴う視力低下等）
対象	再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL（注記：CTCL を含む）
選択基準	以下の全ての基準を満たす被験者を，本治験の対象とした。 (1)本人より治験参加の同意が文書で得られている患者。 (2)同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の男女。 (3)組織学的又は細胞学的に以下の PTCL 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），未分化リンパ種キナーゼ陽性（ALK+） ・未分化大細胞リンパ腫（ALCL），未分化リンパ種キナーゼ陰性（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 (4)評価可能病変を有する患者。 (5)化学療法（ソラレン長波長紫外線［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。 (6)Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0 又は 1 の患者。 (7)治験薬投与開始から 3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者。 (8)前治療の効果及び治験薬の安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる副作用（Grade 1 の神経障害，脱毛を除く）が持ち越されていない患者。 (9)十分な腎機能を有する患者。 血清クレアチニン値≤ 1.5 × 施設基準値上限（ULN）又は算出クレアチニン・クリアランス≥ 50 mL/min （クレアチニン・クリアランスは Cockcroft-Gault 法にて算出する。） (10)十分な肝機能を有する患者。 ・総ビリルビン≤ 1.5×ULN ・血清アルブミン≥ 3.0 g/dL ・AST 及び ALT≤ 3.0×ULN (11)十分な骨髄機能を有する患者。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	• 好中球数≥ 1.0×10^3 /μL（1.0×10^9/L） • 血小板数≥ 5.0×10^4 /μL • ヘモグロビン≥ 8.0 g/dL (12)治験責任医師又は治験分担医師（以下，併せて「治験担当医師」と記載）の指示に従い，規定された全ての検査や観察を受けることのできる患者。 (13)Cycle 1 Day 1～5 までの入院が可能な患者。
除外基準	以下の各基準のいずれかに該当する被験者は，本治験の対象から除外した。 (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，顆粒球コロニー刺激因子（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 (5)以下の重篤な合併症又は既往歴を有する患者。 1)同意取得前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を認める患者。 2)治療を要する虚血性心疾患，不整脈等の心疾患の合併（高血圧に伴う左室肥大，軽度の左室負荷，軽度の右脚ブロック等を除く）を認める患者。 3)肝硬変の合併を認める患者。 4)間質性肺炎又は肺線維症の合併を認める患者。 5)臨床的に意義のある出血事象（脳出血など）又は血栓性事象（肺塞栓症など）の合併を認める患者。 (6)タンパク質製剤に対する過敏症の既往歴のある患者。 (7)HIV，HCV の抗体あるいは HBs 抗原の陽性が判明している患者。 (8)PTCL 以外の悪性腫瘍の既往歴があり，寛解してから 5 年未満の患者 (9)妊娠可能な女性又は妊娠させる可能性がある男性の場合，同意取得後から最終投与 30 日後までの期間，医学的に適切な避妊方法（例えば禁欲，子宮内避妊用具の使用，コンドームと殺精子薬の併用，コンドームと殺精子薬を伴う避妊ペッサリーの併用，経口避妊薬の使用，精管切除術など）を用いることに同意が得られない患者及び妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性がある女性。 1)女性が治験に参加する場合には，スクリーニング時及びベースライン時の妊娠検査（血清又は尿）が陰性であることを必ず確認する。ただし，閉経後の女性（年齢以外に他の原因が疑われず，少なくとも 12 ヵ月間は無月経である場合），不妊手術を受けている女性又は妊娠しないことが明らかな場合（治験薬投与前 6 ヵ月以上前に両側卵管結紮術を受けている場合，子宮摘出を受けている場合，治験薬投与前 2 ヵ月以上前に両側卵巣摘除を受けている場合）については例外とする。なお，妊娠の可能性があり経口避妊薬を使用している全ての女性は，治験薬投与前少なくとも 4 週間は使用する経口避妊薬の用量の変更を禁止する。また，使用している経口避妊薬を，治験期間中及び治験薬最終投与 30 日後まで使用を継続する。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	2)男性が治験に参加する場合には，パートナーが経口避妊薬を使用している場合であっても，男性本人は上記に記載した適切な避妊方法を併用しなければならない。 (10)同種造血幹細胞移植を受けた患者。 (11)自家造血幹細胞移植後 6 ヵ月以内に再発した患者。 (12)他の治験に参加している患者又は治験薬最終投与から 4 週間（抗体薬は 3 ヵ月）以内の患者。 (13)治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。
投与量 投与方法 投与期間	用量漸増計画： 本治験における本薬の投与量は 6，12，15 及び 18 μg/kg/日とし，各投与量について 3 又は 6 例で DLT 及び安全性を確認しながら段階的に増量することとした。ただし，初回投与量である 6 μg/kg/日の忍容性が認められなかった場合，次投与群では本薬の投与量を減量して 3 μg/kg/日を設定することとした。また，6 μg/kg/日での忍容性が認められた後，12 μg/kg/日の忍容性が認められなかった場合，次投与群として 9 μg/kg/日を設定することとした。 必要に応じて，効果安全性評価委員会の提言を得た上でその他の投与量群の設定及び移行の可否，症例追加の要否等を検討した。 実際に本治験では，6 μg/kg/日群（実際の投与量は 6.84 μg/kg/日），12 μg/kg/日群（実際の投与量は 13.68 μg/kg/日）及び 9 μg/kg/日群（実際の投与量も 9 μg/kg/日）の順に検討した。 投与方法： 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した。サイクル内は同一投与量とし，増量及び減量を禁止した。また，同一被験者での本薬の増量を禁止した。 「被験者ごとの中止基準」又は「減量基準」に該当しないかぎり，同一被験者では Cycle 2 以降も前サイクルと同一投与量にて治験を継続することとした。「減量基準」に該当した場合，以降のサイクルでは本薬の投与量を減量可能とした。各投与量群で初回の減量後，更なる減量が必要な場合，「被験者ごとの中止基準」に従って本薬の投与を中止することとした。また，「休薬基準」に該当した場合，本薬の投与を休薬することとした。本薬の投与予定日（前サイクル Day 22）より 21 日間を超えて投与を再開できない場合，「被験者ごとの中止基準」に従って本薬の投与を中止することとした。 「被験者ごとの中止基準」に該当するまで又は Cycle 8 完了時まで投与した。 【被験者ごとの中止基準】 (1)明らかに病勢の進行（新病変の出現を含む）が認められたと治験担当医師が診断した場合。 (2)生命を脅かす重篤なアレルギー反応が認められた場合。 (3)本薬の投与予定日（各サイクル Day 22）より 21 日間を超えて投与を再開できない場合。 (4)治験薬の減量範囲での投与量が維持できない場合。 (5)被験者が妊娠した場合及び男性被験者のパートナーが妊娠を希望した場合。 (6)登録後に，被験者が対象として不適格であったと判明した場合。 (7)被験者より治験参加継続拒否の申し出又は同意撤回があった場合。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	(8)被験者が治験担当医師の指示に従い，規定された検査や観察を受けることができず，治験担当医師が安全性確保の目的で治験の継続が不適切と判断した場合。 (9)治験担当医師が治験の中止を適切と判断した場合。 【休薬基準】 治験薬との因果関係が否定できない下記(1)～(3)の毒性が認められた場合，Grade 2 以下に回復するまで本薬を休薬した。次サイクルの本薬投与予定日（前サイクル Day 22）より 21 日間を超えて投与再開できない場合，「被験者ごとの中止基準」に従って本薬の投与を中止した。 (1)Grade 4 の血液毒性（発熱性好中球減少，リンパ球減少を除く）。ただし，好中球減少，白血球減少，血小板減少については以下の事象。 1)7 日間を超えて継続する Grade 4 の好中球減少，白血球減少 2)Grade 4 又は輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少 (2)Grade 3 以上の非血液毒性（発熱性好中球減少を含む）。ただし，以下の 1)の場合は除く。 1)制吐剤又は止瀉剤によってコントロール可能な Grade 3 の悪心・嘔吐又は下痢 (3)その他，以下の 1)～5)の事象。 1)重篤な infusion reaction（本薬静脈内投与後 24 時間以内に発現した Grade 3 以上の注入に伴う反応） 2)補液以外の医学的治療のための入院が必要となる毛細血管漏出症候群（入院期間の延長を含む） 3)Grade 3 以上の眼障害（網膜色素斑の有無を問わない視覚・色覚障害を伴う視力低下等） 4)血清アルブミン値≤2.5 g/dL（なお，本薬投与前の血清アルブミン値が≤2.5 g/dL であった場合，本薬を投与せず，翌日以降に血清アルブミン値の> 2.5 g/dL への回復を確認後に本薬を投与した）。 5)その他，治験担当医師が本薬の休薬及び減量が妥当であると判断した場合 【減量基準】 「休薬基準」に該当した場合，以降のサイクルでは本薬の投与量を 50%減量した。ただし，サイクル開始後 Day 22 までに Grade 2 以下に回復した Grade 3 の肝酵素・電解質異常，臨床症状を呈さない Grade 3 の一過性（継続期間が 7 日以内）の臨床検査値異常，血清アルブミン値≤2.5 g/dL の Grade 2 の低アルブミン血症，並びに治験担当医師が減量する必要がないと判断した場合には減量不要とした。 なお，9 μg/kg/日の投与量から減量が必要な場合は 6 μg/kg/日に減量し，6 μg/kg/日以下の投与量で減量が必要な場合は，本薬の投与を中止した。また，減量は 1 回のみとし，更なる減量が必要な場合は本薬の投与を中止することとした。 【次サイクル開始基準】 下記基準に合致する場合に次サイクル投与を開始した。合致しなかった場合，本基準に合致することが確認できるまで，予定の投与開始日より最長 21 日間，次

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	サイクル開始を延長（投与延期）可能とした。なお，輸血による併用療法は次サイクル開始 7 日前まで許容した。 • 血清クレアチニン値≤1.5×ULN 又は算出クレアチニン・クリアランス≥50 mL/min • 総ビリルビン≤1.5×ULN • 血清アルブミン≥3.0 g/dL • AST 及び ALT≤3.0×ULN • 好中球数≥ 1.0×10^3 /μL（1.0×10^9/L） • 血小板数≥ 5.0×10^4 /μL • ヘモグロビン≥8.0 g/dL
併用療法	以下の(1)～(6)に記載した併用療法及び薬剤の原疾患の治療に対する使用及び(7)の薬剤は，本治験への症例登録日から最終観察日まで併用禁止した。なお，被験者の状態の悪化により早急に他の抗がん剤治療等を開始する必要がある場合には，他の抗がん剤治療等を開始する前に実施する最終観察まで禁止した。 (1)化学療法 (2)放射線療法 (3)免疫療法 (4)内分泌療法（避妊薬及びステロイドは除く） (5)手術療法 (6)他の治験薬（治験中にある承認済みの医薬品を含む） (7)アミノグリコシド及びアムホテリシン（lipid form のアムホテリシンは除く）の注射剤 併用禁止以外の薬剤で，合併症の治療，有害事象の治療あるいは症状緩和に使用する薬剤（G-CSF，血液製剤，輸血［治験薬投与開始 7 日前まで］，輸液，抗生物質，ステロイド剤，止瀉剤，精神安定剤等）は，治験担当医師の判断で併用可能とした。 Cycle 1 のみ G-CSF による支持療法を原則として禁止したが，被験者の救命措置として治験担当医師の医学的判断から投与される場合には認めた。その場合，当該有害事象が DLT と判断されるか否か，並びに当該被験者の取扱いについて，治験依頼者，各治験責任医師及び医学専門家が協議した上で効果安全性評価委員へ報告し，提言を得た。 Cycle 1 においては，本薬の毒性の軽減を目的とした薬剤の予防的投与を行わなかった。Cycle 2 以降については，Cycle 1 で発現した有害事象に対する予防的投与を許容した。 予防を目的とした併用療法のうち，以下の薬剤の投与については許容した。 • 本薬投与のための前投薬 • 腫瘍崩壊症候群に対するアロプリノール又はラスブリカーゼの予防投与及び輸液等 • 悪心・嘔吐のコントロールのための制吐剤 • 抗生剤 • 避妊薬
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
評価項目	有効性： 治験担当医師は，Revised response criteria for malignant lymphoma（Cheson, et al., 2007）を準用した又は 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。有効性評価には CT 検査の結果を使用し，^{18}F-フルオロデオキシグルコース-PET（FDG-PET）による結果は用いなかった。評価は 6 週間ごと（6 週目以内）及び中止時に実施し，サイクルの延期等があった場合も当初の予定に従い評価した。 薬物動態： 以下の薬物動態パラメータを算出し，本薬の薬物動態を評価した。 最高血清中濃度（C_{max}），最高血清中濃度到達時間（t_{max}），血清中濃度－時間曲線下面積（AUC），最終消失速度定数（λ_z），最終消失半減期（$t_{1/2}$），最終消失相の分布容積（V_z），総クリアランス（CL） 薬力学： 血清中 sIL-2R 値を探索的に測定し，評価した。 免疫原性： 各サイクルの投与開始前に採取した検体を用い，血清中抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の有無を定性分析した。また，血清中の中和抗体の活性を評価した。 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，定期的に実施した血液学的，血液生化学及び尿検査，並びに定期的に調査したバイタルサイン，心電図所見を評価した。安全性は，「CTCAE v4.0」に従って評価した。
解析方法	解析対象集団： 安全性解析対象集団 少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，評価可能な治験薬投与後の安全性データが 1 点以上ある被験者の集団。 DLT 評価対象集団 安全性解析対象集団から DLT 評価不能例を除いた集団。なお，DLT 評価不能例とは，登録後に本治験薬が投与された被験者集団のうち，適格性に問題がある，あるいは毒性以外の理由による早期中止などの理由で DLT 評価不能と治験依頼者が判断した被験者とした。 薬物動態解析対象集団 少なくとも薬物動態パラメータが一つ以上算出できる被験者の集団。 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。 薬力学解析対象集団 少なくとも sIL-2R データが 1 点以上ある被験者の集団。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（国内 101 試験）

項　　目	内　　容
	有効性の解析： 有効性の解析は有効性解析対象集団に基づいて実施した。投与群別及び全体で，最良総合効果（BOR）を要約し，完全奏効率（CRR），客観的奏効率（ORR），病勢コントロール率（DCR）及びその 95%信頼区間を算出した。 薬物動態の解析： 薬物動態解析対象集団を対象とし，血清中本薬濃度から，作図により，血清中本薬濃度推移について検討した。また，血清中濃度データからモデルインディペンデント解析により薬物動態パラメータを算出した。 薬力学の解析： 全体及び投与群ごとの各評価時期の測定値について，要約統計量を算出した。また，各項目について，被験者ごとの推移図を作成した。 免疫原性の解析： 全体及び投与群ごとに，各測定時期の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体に関して，各分類の例数及び割合を算出した。また，中和抗体活性に関して本薬の殺細胞効果に対する抑制を評価した。 安全性の解析： DLT 評価対象集団を対象とし，投与群ごと及び全体で，DLT の発現例数及び発現率を算出した。同様に DLT の種類ごとの集計も実施した。 安全性解析対象集団を対象とし，全体及び投与群ごとに有害事象の発現件数・例数及び割合（発現率）を算出した。器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別，因果関係別及び Grade 別にも集計した。また，治験薬の投与中止，減量，及び休薬に至った有害事象の例数及び割合をそれぞれ算出した。 臨床検査値，バイタルサイン，体重，ECOG PS 及び心電図については，連続変数の検査項目については，全体及び投与群ごとで，測定値及びベースラインからの変化を時期別に要約した。分類変数の検査項目に関しては，全体及び投与群ごとで，各分類に含まれる例数及び割合を時期別に算出した。
症例数の設定根拠	本治験の主目的は本薬の安全性及び忍容性の評価であるため，臨床的な仮説や判断基準を設定せず，統計的考察により被験者数を算出したものではない。1 投与量あたり 3 又は 6 例は，初期の増量可能性を判断するための安全性評価として妥当と考えて設定した。
目標症例数	最大 24 例
実施施設	日本，5 施設
実施期間	2011 年 6 月～2015 年 8 月

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 101 試験）

期／期間[a]／サイクル	準備期		治療期																
	スクリーニング	ベースライン[n]	DLT 評価期								継続投与期							中止時[v]	最終観察[w]
			Cycle 1								Cycle 2～8[u]								
Day	–28～	–7～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	8[t]	15[t]	1[x]	2	3	4	5	8[t]	15[t]		
同意取得[b]	X										[X]								
既往歴/合併症	X																		
選択/除外基準	X																		
12 誘導心電図[c]	X	X	X	X							X							X	
妊娠検査 血清又は尿[d]	X	X									X[y]								
眼科検査[e]	X									X							[X]	X	X
ウイルス検査	X																		
骨髄生検又は骨髄穿刺[f]	[X]										[X]								
前治療歴/併用療法[g]	←																		→
バイタルサイン及び体重[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見[g]	←																		→
尿検査[i]	X	X	X					X	X	X	X[y]					X	X	X	X
血液学的検査[i]	X	X	X					X	X	X	X[y]					X	X	X	X
血液生化学検査[i]	X	X	X		[X]	[X]	[X]	X	X	X	X[y]	[X]	[X]	[X]	[X]	X	X	X	X
薬物動態（DD）[j]			X	X				X			X							[X]	[X]
抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体及び中和抗体[k]			X[s]								X[s]							[X]	[X]
可溶性 IL-2R[l]			X[s]						X	X	X[s]								
本薬投与[m]			X		X	X	X	X			X	X	X	X	X				

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 101 試験）

期／期間[a]／サイクル	準備期		治療期																
	スクリーニング	ベースライン[r]	DLT 評価期								継続投与期							中止時[v]	最終観察[w]
			Cycle 1								Cycle 2～8[u]								
Day	–28～	–7～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	8[t]	15[t]	1[x]	2	3	4	5	8[t]	15[t]		
有害事象[n]	◀																		▶
DLT 観察[o]			◀							▶									
腫瘍評価[p]	X										[X]							X	
ECOG PS	X	X	X								X							X	
血液凝固検査（INR）	X							X											
CD25 検査[q]	[X]																		

[X]：必要に応じて実施する。DD＝ デニロイキン　ジフチトクス，DLT＝dose limiting toxicity，ECOG＝Eastern Cooperative Oncology Group

a: 準備期（スクリーニング期：投与前 28 日以内，ベースライン評価：投与前 7 日以内），治療期（DLT 評価期：3 週間を 1 サイクルとし，DLT 発現を観察する Cycle 1 Day 22 まで，継続投与期：Cycle 2 開始から投与中止日又は Cycle 8 完了まで，中止時：治験中止又は Cycle 8 完了後 7 日以内に中止時の評価を行った日まで，最終観察：治験薬最終投与 30 日後又は Cycle 8 完了時の中止時）

b: Cycle 2 以降投与を継続する場合（減量する場合も含む），被験者に改めて同意書（継続投与用）による同意を得た。（Cycle 2 開始前のみ実施）

c: 12 誘導心電図は実施施設において測定した。QT/QTcF 間隔をスクリーニング期，ベースライン評価，各サイクル Day 1 の本薬投与前，投与終了前及び投与終了 3 時間後，中止時に測定した。

d: 妊娠可能な女性のみ実施。ただし，血清での検査はスクリーニング時のみ実施可能とした。

e: スクリーニング時，奇数サイクル Day 15，中止時及び最終観察時に実施した。なお，中止時又は最終観察時 14 日以内の他のデータが存在する場合，当該検査のデータとしての使用を許容した。

f: 骨髄生検又は骨髄穿刺は治験薬投与前 28 日以内に実施されていないかぎり，スクリーニング期に実施することとした。スクリーニング時に腫瘍の骨髄浸潤が認められ，その後の有効性評価において CR 確定の必要がある場合，継続投与期においても再度骨髄生検又は骨髄穿刺を実施することとした。

g: 訪問ごとに行った。

h: 訪問ごとに行った。全ポイントでバイタルサインを測定し，体重はスクリーニング時，ベースライン評価及び本薬投与前に測定した。身長はスクリーニング時にのみ測定した。

i: 治験薬投与期間中は投与前に測定した。DLT 評価期間（Cycle 1）は Day 1～5 の連日，本薬投与前に血清アルブミン値を測定した。Cycle 2 以降の Day 2～5 は必要に応じて本薬投与前に血清アルブミン値を測定した。

j: Cycle 1 Day 1 及び 5 の投与前，投与開始後 30 分，投与終了直後，投与終了後 30，60，90 及び 120 分に実施した。また，Cycle 3，5 及び 7 の Day 1 に同様の測定ポイントにて実施した。また，中止時，最終観察時に被験者の容態等に応じて実施することとした。

k: Cycle 1 Day 1 の治験薬投与前に実施した。また，Cycle 2 以降各サイクル Day 1 の治験薬投与前，中止時，最終観察時に実施した。

l: Cycle 1 Day 1 の治験薬投与前，Day 8 及び Day 15 に実施した。また，Cycle 2 以降各サイクル Day 1 の治験薬投与前に実施した。

m: 各サイクル Day 1～5 に連日 60 分（± 10 分）かけて静脈内投与した。

n: 訪問ごとに有害事象を調査した。
o: Cycle 1 Day 22 の治験薬投与開始直前までの DLT 発現を観察した。
p: スクリーニング時，治験薬投与開始時より 6 週間ごと（6 週目以内）及び中止時に実施した。ただし，被験者の容態に応じて中止時に実施できない場合は許容した。中止前 28 日以内に他のデータが存在する場合，中止時のデータとして使用することを許容した。治験薬の投与延期などにより予定日が変更となる場合も当初の予定日に実施することとした。
q: CD25 検査は，治験薬投与開始までを目安に腫瘍標本が入手できた場合に実施することとした。（検査は Cycle 1 終了時までを目安に実施した。）
r: 各サイクル Day 1 の投与前（–7 日以内）に実施した。スクリーニング時のデータが治験薬投与開始前 7 日以内の場合は，ベースライン評価の値としての使用を許容した。
s: 治験薬投与開始前 180 分以内に実施した。
t: 各サイクル Day 8 及び 15 の検査観察日の許容範囲は規定日の± 1 日とした。ただし，Cycle 2 以降の Day 15 の検査観察日の許容範囲については規定日の± 3 日とした。また，Cycle 1 の眼科検査の許容範囲は規定日の±3 日とした。
u: 治験薬の投与は最大で Cycle 8 までとした。
v: 「被験者ごとの中止基準」に該当した場合又は Cycle 8 完了後に本治験を中止又は終了した。中止又は終了後 7 日以内に中止時の評価を行った。
w: 本薬の投与中止後，最終投与 30 日後（±3 日）に最終観察を行った。ただし，被験者の状態の悪化により早急に他の抗がん剤等を開始する必要がある場合には，他の抗がん剤治療等を開始する前に最終観察を実施可能とした。また，Cycle 8 を完了した場合，中止時の評価をもって最終観察とした。
x: Cycle 3 以降の Day 1 の投与日の許容範囲は，前サイクルの Day 22–1 日とした。次サイクル開始基準を満たさない場合，各サイクル Day 22 から最長 21 日間投与の開始を延期可能とした。
y: Cycle 2 以降の Day 1 の検査は，投与前日のデータの使用を許容した。（ただし，Cycle 1 Day 21 のデータは使用不可とした。）

2.7.6.1.2 被験者の内訳

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。

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。DLT 評価を完了した 12 例のうち，Cycle 8 まで完了した被験者（完了例）は 9 μg/kg/日群の 1 例であった。DLT 評価を完了しなかった 1 例を含む中止例 12 例の主な中止理由は，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，治験担当医師の判断 1 例であった。

なお，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）。

2.7.6.1.3 解析対象集団

治験薬が投与された 13 例（6 μg/kg/日群 3 例，9 μg/kg/日群 7 例及び 12 μg/kg/日群 3 例）全例が安全性解析対象集団，有効性解析対象集団，薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団に採用された。一方，DLT 評価対象集団からは，上述のとおり，Cycle 1 Day 5 に治験薬を投与されなかった 9 μg/kg/日群の 1 例が除外された。

2.7.6.1.4 被験者背景

本治験の安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.6.1-3 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 の患者，3 例（23.1%）が CTCL 患者であり，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。

PTCL 患者の内訳は，PTCL-nos 4 例，AITL 3 例，ALCL-ALK–，ALCL-ALK+，EATL 各 1 例であった。PTCL 患者の病期は，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 患者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 2.7.6.1-3　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）

2.7.6.1.5 治験薬の投与期間

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。

2.7.6.1.6 薬物動態の結果

PTCL 10 例及び CTCL 3 例を対象に 21 日間を 1 サイクルとし，本薬 6，9 及び 12 μg/kg/日を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて点滴静脈内投与した。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，新しい測定法では，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。本薬を 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 2.7.6.1-1 に示した。また，本薬の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 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。各投与量を通して Cycle 1 Day 1 投与後における消失半減期の平均値は，75.5～92.5 分であった。また，CL 及び V_{ss} はそれぞれ 0.393～0.430 mL/min/kg 及び 47.9～58.4 mL/kg 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。

2 回目の薬物動態パラメータ評価（Cycle 1 Day 5）以降の血清中 DD 濃度は，Cycle 1 Day 1 の初回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。これらの被験者において，抗 DD 抗体の抗体価は，投与回数とともに増加し，血清中 DD 濃度を低下させたと考えられた。血清中 DD 濃度が低い被験者から得られた血清中の抗 DD 抗体の抗体価は，血清中 DD 濃度が比較的高い患者と比較して，高い値を示した。

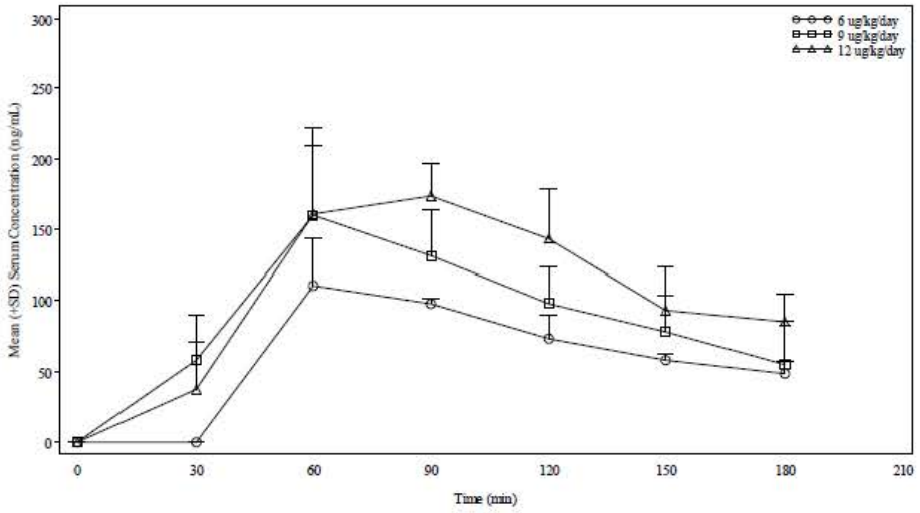


図 2.7.6.1-1　Cycle 1 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（国内 101 試験）

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 2.7.6.1-4　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
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•min/mL)	11000±1530	16400±4200	14000, 23200
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (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
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (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	–
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (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	–
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (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 及び Cycle 5 Day 1 では，1 名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）

Cycle 1 Day 1 の血清中 DD 濃度データから得られた薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$）に関して，用量比例性の検討を行った。用量比例性に関する統計学的解析結果を表 2.7.6.1-5 に示す。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）であった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$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。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，増加したが，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 2.7.6.1-5 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）

2.7.6.1.7 免疫原性の結果

抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体に関して，13 例の被験者から得られた 59 検体を評価した。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，11 例中 9 例（81.8%）が抗 DD 抗体陽性であり，11 例中 8 例（72.7%）が抗 IL-2 抗体陽性であった。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ず，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。

2.7.6.1.8 有効性の結果

治験担当医師の判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.6.1-6 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。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。

表 2.7.6.1-6 抗腫瘍効果（有効性解析対象集団）（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 及び 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 及び 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）

各被験者の背景及び BOR を表 2.7.6.1-7 に示した。

PTCL 患者 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 患者 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 2.7.6.1-7　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

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

2.7.6.1.9 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.1-8 に示した。

安全性解析対象集団 13 例全例が有害事象を発現し，全例が副作用を発現した。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現率は 6 μg/kg/日群で 100.0%（3/3 例），9 μg/kg/日群で 85.7%（6/7 例），12 μg/kg/日群で 100.0%（3/3 例）であった。死亡に至った有害事象は 7.7%（1/13 例，12 μg/kg/日群）に認められ，死亡以外の重篤な有害事象は 30.8%（4/13 例，6 μg/kg/日群 1 例及び 9 μg/kg/日群 3 例）に認められた。治験薬投与の中止に至った有害事象は 23.1%（3/13 例，各投与群 1 例），減量に至った有害事象は 23.1%（3/13 例，9 μg/kg/日群 1 例及び 12 μg/kg/日群 2

例），休薬に至った有害事象は 15.4%（2/13 例，いずれも 9 μg/kg/日群）に認められた。

表 2.7.6.1-8　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（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)
有害事象	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
副作用	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象	3 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	12 (92.3)
重篤な有害事象	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	5 (38.5)
死亡	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
その他の重篤な有害事象				
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	1 (33.3)	3 (42.9)	0	4 (30.8)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
減量に至った有害事象	0	1 (14.3)	2 (66.7)	3 (23.1)
休薬に至った有害事象	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)

発現例数（%）
Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
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 14.3.1.2.2.1 を引用）

2.7.6.1.9.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（投与群合計で発現率 10%以上）及びそのうち Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.1-9 に示し，主な副作用（投与群合計で発現率 10%以上）及びそのうち Grade 3 以上の副作用を表 2.7.6.1-10 に示した。

安全性解析対象集団（13 例）で発現率が高かった有害事象（50%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92.3%［12/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，疲労（各 84.6%［11/13 例］），リンパ球数減少，低アルブミン血症（各 76.9%［10/13 例］），悪心（69.2%［9/13 例］），血小板数減少（61.5%［8/13 例］），便秘，高トリグリセリド血症，白血球増加症（各 53.8%［7/13 例］）であった。発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（20%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.2%［9/13 例］），リンパ球数減少（61.5%［8/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（46.2%［6/13 例］），好中球数減少（23.1%［3/13 例］）であった。

安全性解析対象集団（13 例）で発現率が高かった副作用（50%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92.3%［12/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，疲労（各 84.6%［11/13 例］），リンパ球数減少，低アルブミン血症（各 76.9%［10/13 例］），悪心，血小板数減少（各 61.5%［8/13 例］），便秘，高トリグリセリド血症（各 53.8%［7/13 例］）であった。発現率が高かった Grade 3 以上の副作用（20%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.2%［9/13 例］），リンパ球数減少（61.5%［8/13 例］），アスパラギ

ン酸アミノトランスフェラーゼ増加（46.2%［6/13 例］），好中球数減少（23.1%［3/13 例］）であった。

全有害事象の SOC/PT 別の発現率を付録 2.7.6-1 に示し，Grade 3 以上の有害事象の SOC/PT 別の発現率を付録 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6.1-9 投与群合計で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	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)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	0	7 (100.0)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	13 (100.0)	2 (15.4)
疲労	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
発熱	0	0	4 (57.1)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (46.2)	1 (7.7)
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
倦怠感	0	0	4 (57.1)	0	0	0	4 (30.8)	0
顔面浮腫	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0
全身性浮腫	0	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
臨床検査	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (85.7)	6 (85.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	12 (92.3)	9 (69.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	6 (85.7)	4 (57.1)	3 (100.0)	2 (66.7)	11 (84.6)	6 (46.2)
リンパ球数減少	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	10 (76.9)	8 (61.5)
血小板数減少	2 (66.7)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (61.5)	2 (15.4)
リパーゼ増加	2 (66.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	4 (30.8)	0
好中球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (30.8)	3 (23.1)
体重増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
アミラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
血中コレステロール増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
血中アルブミン減少	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0

表 2.7.6.1-9　投与群合計で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	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)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
代謝および栄養障害	3 (100.0)	0	7 (100.0)	3 (42.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	6 (46.2)
食欲減退	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
低アルブミン血症	3 (100.0)	0	5 (71.4)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (76.9)	2 (15.4)
高トリグリセリド血症	3 (100.0)	0	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	7 (53.8)	2 (15.4)
低カリウム血症	1 (33.3)	0	0	0	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (30.8)	2 (15.4)
高血糖	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (15.4)
低リン酸血症	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
高カリウム血症	2 (66.7)	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (76.9)	3 (23.1)
白血球増加症	3 (100.0)	0	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0	7 (53.8)	0
貧血	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (38.5)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	10 (76.9)	1 (7.7)
悪心	2 (66.7)	0	4 (57.1)	0	3 (100.0)	0	9 (69.2)	0
便秘	2 (66.7)	0	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0	7 (53.8)	0
下痢	0	0	0	0	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	7 (53.8)	1 (7.7)
発疹	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
中毒性皮疹	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)	0
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	6 (46.2)	0
肺炎	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
低酸素症	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (23.1)	2 (15.4)
腎および尿路障害	0	0	2 (28.6)	0	2 (66.7)	0	4 (30.8)	0
蛋白尿	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
血管障害	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	2 (15.4)
低血圧	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (15.4)	1 (7.7)
免疫系障害	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
過敏症	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
精神障害	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	3 (23.1)	1 (7.7)
不眠症	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0

MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) Version 18.0
発現例数（%）
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 14.3.1.2.3.1 及び Table 14.3.1.2.11.1 を引用）

表 2.7.6.1-10　投与群合計で発現率 10%以上の副作用（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	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)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
副作用	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	0	7 (100.0)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	13 (100.0)	2 (15.4)
疲労	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
発熱	0	0	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0	6 (46.2)	0
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
倦怠感	0	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (23.1)	0
臨床検査	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (85.7)	6 (85.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	12 (92.3)	9 (69.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	6 (85.7)	4 (57.1)	3 (100.0)	2 (66.7)	11 (84.6)	6 (46.2)
リンパ球数減少	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	10 (76.9)	8 (61.5)
血小板数減少	2 (66.7)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (66.7)	0	8 (61.5)	1 (7.7)
リパーゼ増加	2 (66.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
好中球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (30.8)	3 (23.1)
体重増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	0	4 (30.8)	0
アミラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
血中コレステロール増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
血中アルブミン減少	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
代謝および栄養障害	3 (100.0)	0	7 (100.0)	3 (42.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	6 (46.2)
食欲減退	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	0	11 (84.6)	1 (7.7)
低アルブミン血症	3 (100.0)	0	5 (71.4)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (76.9)	2 (15.4)
高トリグリセリド血症	3 (100.0)	0	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	7 (53.8)	2 (15.4)
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (15.4)
低リン酸血症	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
高血糖	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)
高カリウム血症	2 (66.7)	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (15.4)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0	3 (100.0)	0	10 (76.9)	0
悪心	2 (66.7)	0	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0	8 (61.5)	0
便秘	2 (66.7)	0	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0	7 (53.8)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (61.5)	2 (15.4)
貧血	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
白血球増加症	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0

表 2.7.6.1-10　投与群合計で発現率 10%以上の副作用（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	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)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	7 (53.8)	1 (7.7)
発疹	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
中毒性皮疹	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)	0
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
肺炎	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
蛋白尿	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
免疫系障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
過敏症	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0

MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) Version 18.0
発現例数（%）
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 14.3.1.2.3.2 及び Table 14.3.1.2.11.2 を引用）

2.7.6.1.9.2 DLT

開始用量の 6 μg/kg/日群（実際の投与量：6.84 μg/kg/日）では，本薬を投与した 3 例のうち DLT を発現した被験者はいなかった。当該用量における忍容性が確認された。

次に検討した 12 μg/kg/日群（実際の投与量：13.68 μg/kg/日）では，本薬を投与した 3 例全例において DLT が認められた（表 2.7.6.1-11 参照）。したがって，当該用量の忍容性は認められなかった。

次用量に移行する前に，効果安全性評価委員会の提言に基づき，医学専門家と全ての治験責任医師と協議の上で DLT の定義を変更した（表 2.7.6.1-1 参照）。9 μg/kg/日群（実際の投与量も同じ）では本薬を投与された 7 例中 6 例で DLT の評価が可能であった（残り 1 例は，Grade 3 以上の肝酵素異常により Cycle 1 Day 5 の治験薬投与を実施できなかったため，DLT 評価対象集団から除かれた）。6 例の DLT 評価例のうち，2 例で DLT が認められ，効果安全性評価委員会の評価に基づき，MTD 及び次相臨床試験の RD は 9 μg/kg/日と判定された。

表 2.7.6.1-11　DLT 発現状況（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	DLTの 有無	DLT に関連する有害事象 MedDRA 基本語（Grade）
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	なし	－
10021202 7[redacted]歳，男性	PTCL（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫；AITL）	IV 0	なし	－
10021203 6[redacted]歳，女性	PTCL（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫；AITL）	I 0	なし	－
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	なし	－
10011303 7[redacted]歳，男性	CTCL（菌状息肉症）	IVA 1	なし	－
10021307 2[redacted]歳，男性	CTCL（菌状息肉症）	IIA 0	なし	－
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	あり	食欲減退（Grade 3）
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	なし	－
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	あり	疲労（Grade 3）
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	あり	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，発疹（以上，Grade 3）
10021404 6[redacted]歳，男性	CTCL（菌状息肉症）	IIB 1	あり	リンパ球数減少，低ナトリウム血症（以上，Grade 4），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症（以上，Grade 3）
10021405 7[redacted]歳，女性	PTCL（血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫；AITL）	III 0	あり	リパーゼ増加（Grade 3）

MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) Version 18.0
DLT = dose limiting toxicity, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, PTCL = peripheral T-cell lymphoma
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 23 を引用）

2.7.6.1.9.3 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1-12 に示し，治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡例を表 2.7.6.1-13 に示した。

死亡に至った有害事象は 12 μg/kg/日群の 1 例で呼吸不全及び肝不全が報告された，いずれの事象についても治験薬との因果関係は関連なしと判定された。死因は肺及び肝臓への悪性リンパ腫の浸潤による呼吸及び肝機能の不全と考えられた。

一方，治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡例は 6 μg/kg/日群の 1 例であった。当該被験者は Cycle 1 Day 22 に病勢進行により治験を中止し，その 2 日後に PTCL に対する次治療を開始した。当該被験者は本薬の最終投与（Day 5）の 28 日後に，病勢進行及び次治療による肺炎及び呼吸不全により死亡した。死亡に際して担当医師から有害事象は報告されず，死因は病勢進行であると報告された。

表 2.7.6.1-12　死亡に至った有害事象の一覧（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日 転帰日	治験薬の処置／ その他の処置	転帰／ 治験薬との 因果関係
12 μg/kg/日群					
10011401 6[redacted] 歳，男性	呼吸不全	Grade 4 22 日間	Day 17 Day 38	治験薬の投与中止／ 処置あり，治験中止	死亡／ 関連なし
		Grade 5 1 日間	Day 38 Day 38		
	肝不全	Grade 4 15 日間	Day 24 Day 38	該当せず／ なし	死亡／ 関連なし
		Grade 5 1 日間	Day 38 Day 38		

Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) Version 18.0
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 27 を引用）

表 2.7.6.1-13　治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡例（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	死因	死亡日	最終投与量	投与期間	治験中止理由	最終投与から死亡までの期間
6 μg/kg/日群 [a]						
10021201[b] 7[redacted] 歳，男性	病勢進行 [a]	Day 33	6 μg/kg (351 μg)	5 日間	病勢進行	28 日間

a:　6 μg/kg/日群の実際の投与量は，6.84 μg/kg/日であった。
b:　当該被験者は病勢進行及び次治療による肺炎及び呼吸不全により死亡した。死亡に際して担当医師から有害事象は報告されず，死因は病勢進行であると報告された。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 28 を引用）

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に認められた死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6.1-14 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は 6 μg/kg/日群の 1 例及び 9 μg/kg/日群の 3 例で認められた。6 μg/kg/日群の 1 例に認められた感染性皮膚潰瘍については，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。一方，9 μg/kg/日群の 3 例に認められた重篤な有害事象（譫妄 1 例，食欲減退及び低酸素症 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び疲労 1 例）についてはいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.1-14　治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に発現した死亡以外の重篤な有害事象（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA Version 18.0 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日 転帰日	重篤の種類 [a]	治験薬の処置 ／その他の処置	転帰 ／治験薬との因果関係
6 μg/kg/日群 [b]						
10021201 7[redacted] 歳，男性	感染性皮膚潰瘍	Grade 2 –	Day 9 –	3	変更なし ／処置あり	軽快 ／関連なし
9 μg/kg/日群						
10011303 7[redacted] 歳，男性	譫妄	Grade 2 – Grade 3 –	Day 156 – Day 175 –	3	治験薬の投与中止／処置あり，治験中止	未回復 ／関連あるかもしれない
10041301 7[redacted] 歳，男性	食欲減退	Grade 2 25 日間 Grade 3 24 日間	Day 6 Day 30 Day 7 Day 30	3	治験薬の減量 ／処置あり	回復 ／関連あるかもしれない
	低酸素症	Grade 3 3 日間	Day 30 Day 32	3	治験薬の投与減量 ／処置あり	回復 ／おそらく関連あり
10041303 4[redacted] 歳，女性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1 32 日間 Grade 2 29 日間	Day 5 Day 36 Day 8 Day 36	3	変更なし ／処置あり	回復 ／おそらく関連あり
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1 32 日間 Grade 2 29 日間 Grade 3 28 日間	Day 5 Day 36 Day 8 Day 36 Day 9 Day 36	3	変更なし ／処置あり	回復 ／おそらく関連あり
	疲労	Grade 3 15 日間	Day 8 Day 22	3	変更なし ／処置なし	回復 ／おそらく関連あり

Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) Version 18.0
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
a:　3 = 入院又は入院期間の延長。
b:　6 μg/kg/日群の実際の投与量は，6.84 μg/kg/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 29 を引用）

死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述を付録 2.7.6-3 に示した。

2.7.6.1.9.4 投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 例中 3 例（23.1%）に認められた。6 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10021202）は Grade 2 の過敏症により治験薬の投与を中止した。治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定されたが，当日中に回復した。9 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10011303）は Grade 3 の譫妄により治験薬投与を中止した。当該事象は重篤な有

害事象（表 2.7.6.1-14 参照）であり，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。なお，当該事象の回復は病勢進行により当該被験者が死亡するまで認められなかった。12 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10011401）は Grade 4 の呼吸不全により治験薬の投与を中止した。当該被験者は呼吸不全及び肝不全（いずれも Grade 5，治験薬との因果関係は関連なし）により死亡した。

2.7.6.1.9.5 休薬又は減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 例中 3 例（23.1%）に認められた。9 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10041301）は Cycle 1 の本薬投与後に Grade 3 の食欲減退を発現した。治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定され，Cycle 2 では 6 μg/kg/日に減量した。当該事象は Cycle 2 開始前に回復した。12 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10021404）は Cycle 1 の本薬投与後に低ナトリウム血症を発現した。治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定され，Cycle 2 以降では 6 μg/kg/日（実際の投与量は 6.84 μg/kg/日）に減量した。当該事象は発現の 2 日後に回復した。12 μg/kg/日群の別の 1 例（被験者番号 10021405）はリパーゼ増加を Cycle 1 の本薬投与後に発現した。治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定され，Cycle 2 以降では 6 μg/kg/日（実際の投与量は 6.84 μg/kg/日）に減量した。当該事象は Cycle 2 Day 1 の投与前に回復が確認された。

治験薬の投与休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 例中 2 例（15.4%）に認められた。いずれも 9 μg/kg/日群の被験者で，認められた事象は 1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，別の 1 例で低酸素症であった。いずれの事象も重症度は Grade 3，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された。

2.7.6.1.9.6 臨床検査値

臨床検査項目の平均値の推移について検討したところ，Cycle 1 の Day 1～5 に本薬を投与後，Day 8 においてリンパ球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアルブミン減少が認められたが，治験薬最終投与後及び最終来院日の検査ではいずれも回復が認められた。このほかの臨床検査項目については，平均値の推移に臨床的に重要な異常は認められなかった。

安全性解析対象集団全体で発現率が高かった（≥50.0%）TEMAV はリンパ球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 11 例，84.6%），アルブミン減少（8 例，61.5%）であった。

2.7.6.1.9.7 バイタルサイン

バイタルサイン及び体重の平均値の推移について検討したところ，臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサイン又は体重に関連した重篤な有害事象の発現は認められなかった。また，バイタルサイン又は体重に関連して治験薬投与中止又は減量に至った有害事象の発現は認められなかった。

バイタルサイン又は体重に関連した Grade 3 又は 4 の有害事象は 12 μg/kg/日群で 1 例に

Grade 4 の発熱，低血圧及び Grade 3 の体重増加が認められたが，これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.1.9.8 心電図

治験薬投与後の心電図評価において，2 例に臨床的に顕著な心電図異常が認められた。これらの被験者はベースラインの心電図評価は正常で，投与後に心電図に関連した有害事象の発現が認められた。

被験者 10021202（6 μg/kg/日群）は Day 26 に Grade 1 の心房細動を発現し，Day 29 には Grade 2 に悪化した。治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。被験者 10011302（9 μg/kg/日群）は Day 71（Cycle 4 Day 1）及び Day 92（Cycle 5 Day 1）の投与終了後 3 時間の心電図検査で Grade 1 の心電図 QT 延長を経験した。いずれも次のサイクルの開始前の検査では回復が認められ，因果関係はそれぞれ「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」と判定された。

ベースラインからの QTcF 値の延長に関して，全体で 13 例中 2 例（15.4%；いずれも 9 μg/kg/日群）で>30 ms が認められ，うち 1 例では>60 ms が認められた。また，5 例（38.5%；6 及び 12 μg/kg/日群で各 2 例，9 μg/kg/日群で 1 例）で治験薬投与後に>450 ms が認められたが，うち 4 例は≤480 ms であった。9 μg/kg/日群の 1 例で，最終時評価において QTcF 値 526 ms（ベースラインから 85 ms の延長）を認めたが，当該事象に関連した有害事象は報告されなかった。

2.7.6.1.9.9 ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS 評価では，13 例中 11 例が 0，2 例が 1 であった。最終時評価においては 8 例がベースラインから変化せず，4 例が 1 又は 2 段階悪化した。残り 1 例（重篤な有害事象の譫妄を発現した 9 μg/kg/日群の被験者）では ECOG PS がベースライン時の 1 から最終評価時の 4 に 3 段階悪化した。

2.7.6.1.9.10 眼科検査

眼科検査において，ベースラインから投与後評価時の悪化が 1 例（9 μg/kg/日群）で認められた。当該被験者では視力検査において臨床的に顕著な異常（右目 0.8 から 0.03 への悪化，左目 1.2 から 0.3 への悪化）が認められ，Grade 1 の霧視が発現した。

2.7.6.1.10 結論

- 6 μg/kg/日群（実際の投与量：6.84 μg/kg/日）では，本薬を投与した 3 例のうち DLT を発現した被験者はいなかった。一方，12 μg/kg/日群（実際の投与量：13.68 μg/kg/日）では，本薬を投与した 3 例全例において DLT が認められた。9 μg/kg/日群（実際の投与量も同じ）では 6 例の DLT 評価例のうち，2 例で DLT が認められ，効果安全性評価委員会の評価に基づき，MTD 及び次相臨床試験の RD は 9 μg/kg/日と判定された。
- 本薬の点滴静脈内投与後，E7777 の血清中濃度は C_{max} に達した後，速やかに消失した。各投与量を通して Cycle 1 Day 1 投与後における消失半減期の平均値は，75.5～92.5 分であった。また，CL 及び V_{ss} はそれぞれ 0.393～0.430 mL/min/kg 及び 47.9～58.4 mL/kg であった。

E7777 の暴露量（C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$）は用量の増加に伴って，増加したが，データ数が限られていたため，本結果から血清中 E7777 濃度の用量比例性を結論付けることはできなかった。

- E7777 の投与中は，抗 DD 抗体の抗体価の増加に伴い，血清中 E7777 濃度は減少した。抗 DD 抗体の抗体価が低いときは，E7777 濃度の減少はみられず，E7777 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。
- 有効性解析対象集団 13 例における ORR は投与群合計で 38.5%（95%信頼区間：13.9%，68.4%）であり，奏効例は 5 例（いずれも PR）であった。PTCL10 例中，CD25 発現のレベルにかかわらず 4 例で奏効が認められ，CTCL では 3 例中 1 例で奏効が認められた。

2.7.6.2 外国 302 試験［再発又は持続性の CTCL 患者を対象とした E7777 の第 1/3 相試験］（第 1 相パート）

……（参考資料 5.3.3.2.2，5.3.3.2.3）

2.7.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（外国 302 試験）

項　　目	内　　容
試験実施計画書番号	E7777-G000-302［第 1 相パート］
目的	主要目的： 本薬の MTD を決定し，主要パートにおける本薬の投与量を選択する。 副次目的： 本薬の安全性，抗腫瘍効果，薬物動態及び免疫原性を評価する。 探索的な目的： 健康関連の生活の質を評価する。（治験実施計画書 Amendment 2 にて追加）
治験デザイン	本治験は再発又は持続性の CTCL 患者を対象とした本薬の多施設，オープン，単群試験である。本治験は第 1 相パート（導入パート）及び第 3 相パート（主要パート）で構成された。 第 1 相パートでは約 20 例を対象として，continual reassessment method（CRM）デザインを用いて，3～18 μg/kg/日の用量で DLT 発現率が約 20%となる本薬の用量を推定し，MTD を決定した。 ［DLT の定義］ 米国の ONTAK の添付文書に記載の既知の毒性に基づき，Cycle 1 で発現した以下の事象とした。 (1)重篤な Infusion reaction： 「注入に伴う反応」に該当する Grade 4 の有害事象，又は初発後の全身ステロイドの前投与にもかかわらず再発した Grade 3 の有害事象。なお，「注入に伴う反応」は治験薬の注入から 24 時間以内に発現する症状（例えば，疲労，悪心，嘔吐，関節痛，発熱，悪寒，硬直）と定義した。 ［注記：治験実施計画書第 2 版までは，全身ステロイドの前投与により予防できるか否かに関わらず，Grade 3 以上の「注入に伴う反応」を全て重篤な infusion reaction とした］ (2)Grade 4 又は Grade 3（ただし輸液又は利尿薬の予防的投与等の例外あり）の毛細血管漏出症候群： 毛細血管漏出症候群は，低血圧，浮腫及び血清アルブミン値<3.0 g/dL のうち少なくとも 2 つの顕著な発現と定義した。ただし，これらの事象が同時に発現している必要はない。 ［注記：治験実施計画書第 2 版までは，CTCAE グレードに関わらず，入院又は治療を要する毛細血管漏出症候群を DLT とした］ (3)臨床的な視覚障害： 視力低下，色覚異常など (4)Infusion reaction に該当する可能性のある Grade 4 以上の有害事象 (5)Infusion reaction に該当する可能性のある Grade 3 以上の有害事象で，当該事象に対する処置を行っても，本薬の投与を変更する必要が生じたもの (6)その他の本薬投与との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象で，

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（外国 302 試験）

項　　目	内　　容
	安全性評価委員会により DLT と判断されたもの なお，主要パートでは約 70 例を対象として第 1 相パートの結果より決定した推奨用量を用いて本薬の有効性及び安全性を検討する。
対象	再発又は持続性の CTCL 患者
主な選択基準	• 皮膚生検，リンパ節又は血液の評価に基づいて組織学的に CTCL（菌状息肉症又はセザリー症候群）と確定診断された 18 歳以上の男女で，十分な骨髄機能，肝機能及び腎機能を有する者。 • CD25 陽性腫瘍を有すること。なお，中央病理測定による生検皮膚病変の免疫組織化学染色により，総リンパ球浸潤の 20%以上で CD25 が検出可能であった場合に陽性とした。スクリーニング時に採取又は保管しておいた（6 ヵ月以内）皮膚生検を使用可能であり，本治験で規定した中央測定施設で測定を実施した。直前の生検後に進行又は再発が認められた場合又は抗がん療法を受けた場合は再度の生検が必要。 • CTCL に対する前治療歴を有していること（レジメン数は問わない）。ただし，局所療法（局所化学療法剤を除く）及びステロイドについては前治療歴とみなさない。 • 直前の CTCL の治療から本薬の初回投与まで 4 週間以上休薬期間をあけることが望ましい。本薬の投与開始前までに，以前の CTCL 治療に起因する有害事象が CTCAE Grade 2 未満にまで回復していなければならない。 • ECOG PS が 0，1 又は 2。 • 余命 3 ヵ月以上。
主な除外基準	• CNS 病変を伴う CTCL 患者。 • 過去にデニロイキン　ジフチトクス治療を受けたことのある患者。 • 初回投与前 14 日以内にステロイド外用剤の投与を受けた患者。ただし，長期間にわたり局所の副腎皮質ホルモン剤（外用）又は低用量の全身性副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン 10 mg/日相当以下と同程度）を投与されていた紅皮症患者で，投与中止により再燃する可能性がある場合には許容した。長期間にわたってステロイドを投与されていた場合には，ステロイドの種類，投与経路及び用量が変わらなければ併用可能とした。 • 過去 24 ヵ月以内に CTCL 以外の悪性腫瘍（ただし，非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部の上皮内がんを除く）を有していた患者。 • うっ血性心不全，重度の冠動脈疾患，心筋症，制御不能な不整脈，不安定狭心症，心筋梗塞等の治療を要する重大な心臓疾患の既往を同意取得前 6 ヵ月以内に認める患者。 • 妊婦又は授乳中の女性。
投与量 投与方法 投与期間	投与量： CRM デザインを用いて，3，6，9，12，15 及び 18 μg/kg/日の用量のうち，DLT 発現率が 20%以下となる本薬の最高用量を MTD と定義した。開始用量を 6 μg/kg/日とし，実際には 3 及び 18 μg/kg/日の用量を投与された被験者はいなかった。 投与方法： 3 週間を 1 サイクルとし，本薬を各サイクル Day 1～Day 5 まで連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（外国 302 試験）

項　　目	内　　容
	投与期間： 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。 前投薬： 本薬の前投薬として，アセトアミノフェン，ジフェンヒドラミン，制吐剤及び輸液の投与を Cycle 1 から Cycle 3 では必須，Cycle 4 以降では必要に応じて実施した。前投薬は本薬の各投与の開始約 30 分前に実施した。
併用療法	アスピリン，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs），低分子量ヘパリン（LMWH）については慎重に投与することとした。G-CSF 又は同等の薬剤については，米国臨床腫瘍学会（ASCO），施設又は国のガイドラインに基づいて使用可能とした。エリスロポエチンについては，ASCO，施設又は国のガイドラインに基づいて，赤血球数の増加を注意深く確認した上で使用可能とした。 治験期間中，他の抗がん療法の使用を禁止した。被験者が他の抗がん療法（化学療法，ホルモン療法，緩和的放射線療法，免疫療法等）を受けた場合，進行とみなして治験薬の投与を中止することとした。治験薬の投与を中止した被験者については，治験薬投与中止時の全評価を実施するとともにフォローアップ期において生存調査を実施することとした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照
評価項目	有効性 ISCL/EORTC による Response Criteria for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome（Olsen, et al., 2011）に基づいて有効性を評価した。この ISCL/EORTC 基準では，皮膚，リンパ節，血液及び内臓の疾患の複合的な評価により腫瘍量を評価する。Global Response Score は複合的な評価に基づく総合効果を評価したものである。各施設で実施した腫瘍評価を CRF に記載し，この施設評価の結果は各被験者における治療判断に使用された。 腫瘍評価スケジュールは以下のとおり。 • スクリーニング時：皮膚病変評価，触診によるリンパ節評価，血液評価，並びにリンパ節及び内臓疾患を評価するためのコンピューター断層撮影（CT）スキャン • 治験薬投与中：(1)皮膚及び血液病変の評価（各サイクルの Day 1），(2)触診によるリンパ節の評価及び必要に応じてリンパ節及び内臓病変の CT スキャン，(3)リンパ節生検は組織学的評価の結果が Global Response Score に影響する状況においてのみ推奨した。 • フォローアップ：皮膚及び血液病変の評価（投与終了から 1 年間は 4 週に 1 回，それ以降 3 年後までは 12 週に 1 回実施。ただし臨床上必要な場合はそれより早く実施することとした。） 腫瘍量の測定は以下の方法で実施した。 • 皮膚病変：mSWAT 評価 • リンパ節病変：触診，CT スキャン又は生検

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（外国 302 試験）

項　　目	内　　容
	• 血液腫瘍量：フローサイトメトリーによる CD4+CD26–細胞の定量（CD26 陽性被験者では CD4+CD7–細胞により評価） • 内臓病変：CT スキャン Skindex-29 及び Functional Assessment of Cancer Therapy–General（FACT-G）質問票を用いて健康関連の生活の質を評価した。 薬物動態： 全被験者を対象に Cycle 1，Cycle 3 及び Cycle 5 の Day 1 に血液検体の連続サンプリング，Cycle 8 にスパースサンプリングを実施することにより本薬の薬物動態を評価した。バリデートした生物学的分析法を用いて E7777 の血清中濃度を測定した。 免疫原性： 全被験者を対象に免疫原性（抗 E7777 抗体の生成）を評価した。バリデートした生物学的分析法を用いて抗 E7777，抗 IL-2 及び中和抗体をスクリーニング，同定した。E7777 又は IL-2 に対する抗体が陽性であると確認された検体についてのみ中和抗体のアッセイを実施した。Cycle 1，2，3，5 及び 8 の Day 1 の投与前に血液検体を採取した。また，いずれかの時点で抗 IL-2 抗体が陽性であった被験者については，その 6 及び 12 ヵ月後並びにその後 1 年ごと，抗体価がベースラインレベルまで減少するか治験終了まで抗 IL-2 抗体の抗体価を測定した。 安全性： 有害事象（「CTCAE v4.03」に基づき，Grade の増減ともに評価），重篤な有害事象，定期的に実施した血液学的，血液生化学及び尿検査，並びにバイタルサイン，心電図所見，身体所見を評価した。
解析方法	解析対象集団： 第 1 相パート解析対象集団： 第 1 相パートに登録された全被験者の集団。 用量探索解析対象集団： 第 1 相パートに登録され，Cycle 1 の投与及び DLT の評価を完了した被験者の集団。 有効性解析対象集団： ベースライン及び治験薬投与後の評価可能な腫瘍評価データを有する被験者の集団。 安全性解析対象集団： 本薬を投与された被験者の集団。 薬物動態解析対象集団： 本薬を少なくとも 1 回投与され，少なくとも薬物動態パラメータが 1 つ以上算出できる被験者の集団。 第 1 相パートにおける用量漸増法に関する統計学的デザイン： 第 1 相パートは約 20 例を対象とした用量探索試験であった。CRM デザインを用

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（外国 302 試験）

項　　目	内　　容
	い，本薬の MTD を決定した。DLT 発現率が 20%以下となる本薬の最高用量を MTD と定義した。結果として本治験では 6，9，12 及び 15 μg/kg の 4 用量を評価した。6 μg/kg から開始し，各被験者が Cycle 1 の DLT 評価を完了するたびに DLT のデータを累積することにより，ロジスティックパラメータ P_T を用いた事前分布を更新した。追加被験者は，事後確率に基づき 50%以上の確率で忍容性がある（すなわち DLT 発現率が 20%以下と考えられる）中の最も高い用量に割り当てられた。なお，それまでに得られた全ての安全性データに基づいて，DLT 評価を実施する安全性評価委員に相談の上で，次に割り当てる用量は変更された。最初の 4 例は連続して投与され（各被験者が Cycle 1 を完了する前に次の被験者の投与を開始可能），5 例目からオープン登録が開始された。増量する際には，用量レベルを 1 段階ずつ上げることとした。MTD は約 20 例で DLT 評価を実施した後，又は無益であることが判明した後に決定された。 安全性の解析： DLT は用量探索解析対象集団（第 1 相パート解析対象集団と同一集団）を対象とし，用量ごとに要約及び一覧を作成した。有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見については安全性解析対象集団（第 1 相パート解析対象集団と同一集団）を対象に評価した。連続変数の検査項目については，用量ごとに測定値及びベースラインからの変化を時期別に要約した。分類変数の検査項目に関しては，用量ごとに各分類に含まれる例数及び割合を時期別に算出した。 有効性の解析： Global Response Score criteria に基づく腫瘍評価について，各用量及び全体で要約した。Clopper-Pearson 法を用いて奏効率及びその 95%信頼区間を算出した。腫瘍評価については第 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要約した。奏効例を対象とし，DOR 及び TTR についても要約した。 健康関連の生活の質について，Skindex-29 及び FACT-G 質問票の結果を評価した。 薬物動態の解析： E7777 血清中濃度測定結果を各用量について時点ごとに要約した。ノンコンパートメントモデルを用いて薬物動態パラメータを算出した。 免疫原性の解析： E7777 抗体，IL-2 抗体及び中和抗体について一覧で示した。
症例数の設定根拠	第 1 相パート：CRM デザインで必要な例数として約 20 例と設定した。
目標症例数	約 20 例
実施施設	米国，5 施設 豪州，1 施設
実施期間	2013 年 5 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 302 試験　第 1 相パート）

期 [a]	準備期		治療期							追跡調査期 [r]
期間 [a]	スクリーニング	ベースライン	Cycles 1～8（該当する場合は Cycle 9 以降も同様）[a]						中止（完了）時	
Day	–28～投与前	–7～投与前	1	2	3	4	5	8		
文書同意取得	X									
被験者背景・既往歴	X									
選択／除外基準の確認	X									
CTCL 診断用の皮膚生検 [b]	X									
CTCL 診断用の血液検体又はリンパ節生検 [c]	X									
前治療薬・併用薬 [d]	X	X	X						X	
バイタルサイン [e]		X	X	X	X	X	X	X	X	
身体所見及び ECOG PS[e]		X	X						X	
心電図 [f]		X	X	[X]	[X]	[X]	[X]		X	
妊娠検査（血清中 β-hCG）[h]	X	X							X	
妊娠検査（尿）[g]			X							
尿検査 [g]		X	X							
血液学的検査 [h]	X	X	X					X	X	
血液生化学検査 [h]	X	X	X					X	X	
眼科検査 [i]	X								X	[X]
薬物動態用採血 [j]			[X]							[X]
E7777 投与 [k]			X	X	X	X	X			
腫瘍評価：皮膚及び血液病変及びリンパ節 PE[l]	X		X					[X]	[X]	[X][q]
主観的そう痒症評価 [m]	X		X						[X]	[X]
CT スキャン [n]	X		[X]						[X]	[X]
有害事象 [o]		X	X						X	X
生存調査 [p]										X
生活の質 [q]		X	X						X	X

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, β-hCG = beta-human chorionic gonadotropin, BUN = blood urea nitrogen, CR = complete response, CT = computed tomography, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, LDH = lactate dehydrogenase, mSWAT = modified severity-weighted