assessment tool, PD = progressive disease, PR = partial response, TSH = thyroid-stimulating hormone.
X は実施時期を示す。なお，[X]は当該時点で実施する場合がある，あるいは一部の被験者について実施する必要がある項目を示す。

a: 準備期：スクリーニング期は治験薬投与開始前 28 日間。ベースライン期は治験薬投与開始前 7 日間。投与期：1 サイクルあたり 21 日間， 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。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許容。 追跡調査期：最長 3 年間。

b: 被験者を本治験に登録する前にホルマリン固定パラフィン包埋した皮膚生検検体を中央測定施設に送付し，免疫組織染色により CD25 の発現を測定した。この際，スクリーニング時に採取又は保管しておいた皮膚生検（6 ヵ月以内）を使用可能とした。ただし，被験者が直近の生検以降に疾患の進行又は再発した場合には，最も代表的な病変を選択して再生検を実施することとした。

c: CTCL の診断に血液評価が必要な場合は，フローサイトメトリー分析を実施するために全血を採血した。CTCL の診断又は病期分類に必要な場合にはリンパ節生検を実施した。

d: 全ての visit において併用薬を調査した（最終投与 30 日後まで）。Cycle 1 Day 1 前 14 日以内の局所又は全身ステロイドの使用については治験実施計画書に記載した一部の例外を除いて許容しなかった。

e: 治験薬投与日の投与前，投与終了時及び投与終了 30 分後，並びに各サイクルの Day 8（±1 日）にバイタルサインを測定した。包括的な身体所見をベースライン時，各サイクルの Day 1 及び治験終了時（中止時）に実施した。全ての visit において症状に基づいた検査を実施した。血管漏出症候群の可能性を調べるために，全ての身体所見検査において体重及び血圧検査を実施した。

f: 12 誘導心電図検査をベースライン時，Cycle 1 の Day 1～5，Cycle 2～8 の Day 1 並びに投与終了時に実施した。治験薬投与開始前，投与終了直前及び投与終了 3 時間後に 3 回ずつ測定した。QT/QTcF 間隔の解析については中央測定施設で実施した。

g: Cycle 1 Day 1 において，尿検査用の尿検体を治験薬投与前に採取した。尿検査には糖，タンパク，白血球，亜硝酸塩，ケトン体，ビリルビン，鮮血，ウロビリノーゲン，pH 及び尿比重が含まれる。尿沈渣の検査には，細菌，円柱，結晶，上皮細胞，赤血球及び白血球が含まれる。実施施設における尿検査が必要な場合には，尿検査試薬検査ストリップ（URS-10）を使用した。Cycle 1 Day 1 において，尿検体を用いた妊娠検査を投与前に実施した。

h: 血液生化学検査の項目には血清 β-hCG 及び LDH（スクリーニング時のみ）Cl，K，Na，BUN，血清クレアチニン，リン，Ca，アルブミン，総タンパク，アルカリホスファターゼ，ALT，AST，総ビリルビン，血清 TSH（遊離 T_3 及び遊離 T_4 ；これらに異常が認められた場合にはさらに抗サイログロブリン抗体，抗サイログロブリンペルオキシダーゼ抗体の中央測定）が含まれた。血液学的検査にはヘマトクリット，ヘモグロビン，白血球，赤血球数，白血球数，白血球分画（桿状核球，好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）及び絶対好中球数が含まれた。実施施設で測定された臨床検査結果を治験薬投与前に確認した。

i: ドイツのフライブルクの Bach というバリデートされたウェブベースの視力検査及び視覚歪像検査という 2 種類の眼科検査を実施した。眼科検査はスクリーニング時，投与終了時，並びに追跡調査期において被験者が症状を呈した際に実施した。

j: 薬物動態及び免疫原性（抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体及び中和抗体）の測定のために血液検体を採取した。第 1 相パートでは全例を対象に本薬の薬物動態を評価した。血液検体は Cycle 1，3，5 の Day 1 に頻回採血するとともに，Cycle 8 にスパースサンプリングを実施した。頻回採血においては，投与前，投与開始 30 分後，投与終了時，投与終了後 30，60，90，120，180，240 及び 300 分後に採血した。スパースサンプリングにおいては，投与前，投与終了時及び投与終了後 60～180 分に採血した。第 1 相パートでは全例を対象に免疫原性を検討した。Cycle 1，2，3，5 及び 8 の Day 1 の投与前に免疫原性評価用の血液検体を採取し，その後はいずれかの時点で IL-2 抗体陽性と判定された被験者において，6 ヵ月後，1 年後及びそれ以降毎年 IL-2 抗体がベースラインレベルに戻るまで追跡検査することとした。免疫原性評価用の血液検体の採取は投与前に実施した。

k: 本薬を 60 分（±10 分）かけて静脈内投与した。Cycle 1～3 では前投薬を実施した。

l: mSWAT スコアによる皮膚疾患の評価，フローサイトメトリーによる血液病変の評価（中央測定）及び身体所見に基づくリンパ節病変の評価。追跡調査期においては，治験薬投与終了後 1 年間は 4 週（±1 週）ごとに評価し，その後 3 年後までは 12 週間（±3 週）ごとに評価した（臨床上必要な場合はそれより前

に実施）。

m: 自発報告に基づくそう痒症の評価を mSWAT 評価と同時点にて実施した。

n: スクリーニング時には結節性又は内臓疾患の評価のために CT スキャン（首，胸，腹部及び骨盤）を実施した（Cycle 1 Day 1 の前 6 ヵ月以内に実施した場合を除く）。投与期間中 CT 判定の際，ベースライン時に結節性病変が記録された被験者については CT スキャンを実施した。奏効（PR 又は CR）例のうちベースライン時に結節性病変が記録され，当該時点で最終投与後の結節性病変の関与を疑われない場合，投与終了時，最終投与 6 ヵ月後，12 ヵ月後，2 年後，3 年後に CT スキャンを実施した。

o: 全ての visit において有害事象を調査した（最終投与 30 日後まで）。

p: 生存追跡調査を投与終了後 3 年間，3 ヵ月ごとに実施した。.

q: 生活の質を投与期間の各サイクルの Day 1，投与終了時及び追跡調査期の腫瘍評価来院時に調査した。

r: 腫瘍評価（PD による中止例を除く），免疫原性及び PD の追跡調査を，再発，次治療の全身性抗がん療法を開始するまで，若しくは最終投与後 3 年間実施した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳

36 例が本治験の第 1 相パートのスクリーニングを受けた。そのうち 15 例（41.7%）がスクリーニング脱落し，21 例（58.3%）が治験に登録された。

治験に登録された 21 例全例が本薬の投与を受けた（6 μg/kg/日：2 例，9 μg/kg/日：8 例，12 μg/kg/日：9 例，15 μg/kg/日：2 例）。21 例のうち 18 例（85.7%）は治験実施計画書の規定に基づいて治験を中止した。各被験者の中止理由は，4 例（19.0%）は臨床的増悪，7 例（33.3%）は Global Response Score に基づく病勢進行，5 例（23.8%）は有害事象，1 例（4.8%）は被験者の選択，1 例（4.8%）はそのほかの理由（同種移植を実施するため）であった。

2.7.6.2.3 解析対象集団

治験薬が投与された 21 例全例が安全性解析対象集団，用量探索解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。一方，投与後に腫瘍評価が実施されなかった 3 例については有効性解析対象集団から除外された。

2.7.6.2.4 被験者背景

第 1 相パートに登録された 21 例において，年齢の中央値は 63 歳，身長の中央値は 163 cm，体重の中央値は 86.0 kg であった。男性 10 例（47.6%），女性 11 例（52.4%）が登録され人種別では White 15 例（71.4%），Black or African American 6 例（28.6%）であった。ECOG PS は 0 が 15 例（71.4%），1 が 5 例（23.8%），2 が 1 例（4.8%）であった。

病期別の集計では，IA/IB 期 3 例（14.3%），IIA/IIB 期 10 例（47.6%），IIIA/IIIB 期 2 例（9.5%），IVA/IVB 期 6 例（28.6%）であった。CTCL の組織型の内訳は，16 例（76.2%）が菌状息肉症，他の 5 例（23.8%）がセザリー症候群であった。

2.7.6.2.5 治験薬の投与期間

第 1 相パートの投与期において，第 1 相パート解析対象集団 21 例の全例が本薬を投与され，うち 8 例が 8 サイクル以上投与された。投与サイクル数の中央値は 6.0 サイクル（範囲：1～21 サイクル）であった。投与期間の中央値は 15.7 週（範囲：0.3～63.7 週），総投与量の中央値は 19.2 mg（範囲：2.4～146.5 mg）であった。

2.7.6.2.6 薬物動態の結果

第 1 相パートに登録された CTCL 患者全 21 例を対象に，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 分かけて点滴静脈内投与した。免疫原性（抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体）に関しても第 1 相パートに登録された全被検者を対象に評価した。血清中 DD 濃度測定に際しては，method validation の結果，抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2933 及び 81 以下の場合，血清中 DD 濃度の測定に影響を及ぼさないと考えられた。そのため，上記の抗体価のカットオフ値以下のときの血清中 DD 濃度のみをノンコンパートメントモデル解析に使用した。

ノンコンパートメントモデル解析に使用した Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 における投与量ごとの平均血清中 E7777 濃度推移を図 2.7.6.2-1 に示す。また，Cycle 1 Day 1 に

おける薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に，サイクルごとの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に示す。投与量によらず，Cycle 1 Day 1 の初回投与後，決められた最終採血ポイントまで，被験者の大部分は血清中 DD 濃度を測定可能であった。DD の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた。また，Cycle 1 Day 1 の C_{max}及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は，いずれも投与量に比例して増加した。しかしながら，抗抗体との干渉により，Cycle 3 以降の反復投与後の DD の暴露量を評価する十分なデータはなかった。Cycle 1 Day 1 における DD の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$t_{½}$，CL 及び V_{ss}は，国内 101 試験結果と同様の値を示した。

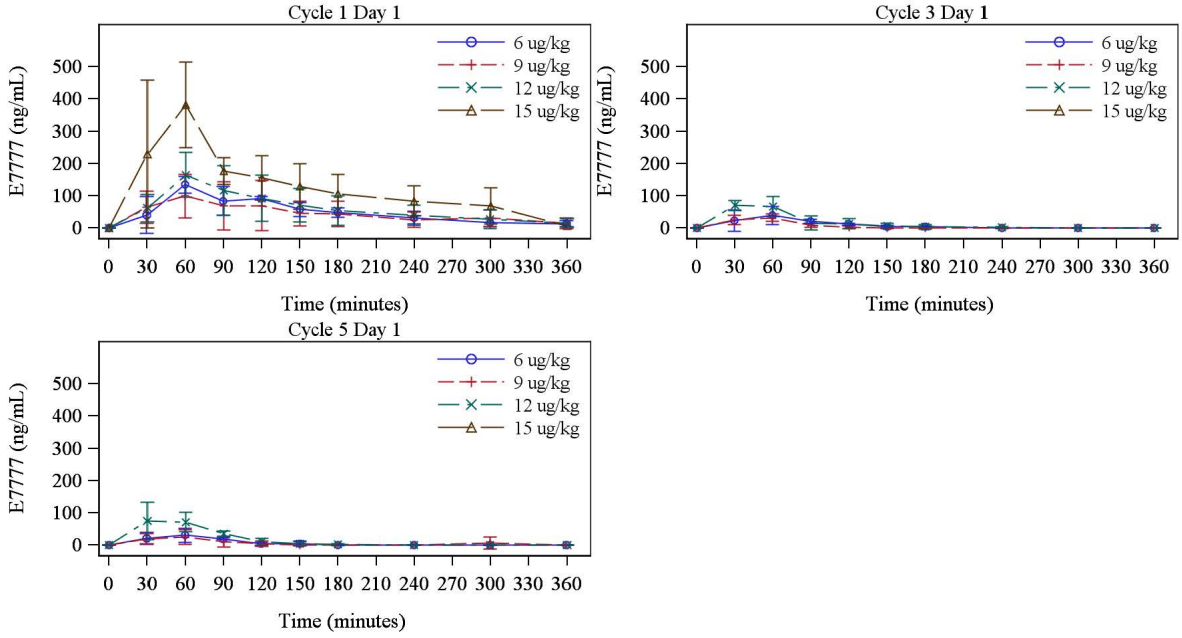


図 2.7.6.2-1 Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 302 試験 第 1 相パート）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示した。

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 4 を引用）

表 2.7.6.2-3　Cycle 1 Day 1 における投与量ごとの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）
（外国 302 試験　第 1 相パート）

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

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

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

表 2.7.6.2-4　各サイクルにおける薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）
（外国 302 試験　第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	6 μg/kg (N=2)	6 μg/kg (N=1)	12 μg/kg (N=8)	12 μg/kg (N=1)
Cycle	1	3	1	5
C_{max} (ng/mL)	135±26.2	59.5	183±65.3	105
t_{max} (min)	75 (60–90)	60	62 (49–90)	60
$AUC_{(0-t)}$ (ng•min/mL)	18500±6050	4670	23600±12900	6730
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•min/mL)	20600±7810	4960	30000±12900[a]	6900
$t_{½}$ (min)	92.0±24.7	39.6	95.2±27.9[a]	20.5
CL (mL/min/kg)	0.316±0.121	1.21	0.552±0.483[a]	1.80
V_{ss} (mL/kg)	39.8±4.84	69.1	61.0±21.8[a]	53.3

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

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14 及び添付資料 5.3.3.2.3 の Table 2 を引用）

2.7.6.2.7 免疫原性の結果

抗 DD 抗体の抗体価の平均値は，Cycle 1 と比べて Cycle 2 では約 100 倍の値を示し，Cycle 8 までに緩やかに減少した。抗 IL-2 抗体の抗体価は，Cycle 2 から Cycle 5 まで増加し，Cycle 8 まで維持していた。Cycle 2 開始時は，抗 DD 抗体はほとんどの被験者で陽性であった。Cycle 3 及びそれ以降においては，血清中 DD 濃度測定に影響を及ぼす高い抗体価の発現により，反復投与後の DD の暴露量の傾向を評価する十分なデータが得られなかったものの，Cycle 5 以降は DD の暴露量は減少傾向がみられた。抗 DD 抗体の抗体価が低いときは，血清中 DD 濃度の低下

はみられず，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。

2.7.6.2.8 有効性の結果

有効性解析対象集団を対象とし，Global Response Score（Olsen et al., 2011）に基づいて治験担当医師が評価した抗腫瘍効果を表 2.7.6.2-5 に示した。

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

また，DCR は投与群合計で 77.8%（95%信頼区間：52.4%，93.6%）であった。

表 2.7.6.2-5 抗腫瘍効果（有効性解析対象集団）（外国 302 試験 第 1 相パート）

項目	6 μg/kg/日群 (N=2)	9 μg/kg/日群 (N=8)	12 μg/kg/日群 (N=7)	15 μg/kg/日群 (N=1)	合計 (N=18)
最良総合効果（BOR）					
完全奏効（CR），n (%)	1 (50.0)	0	0	0	1 (5.6)
部分奏効（PR），n (%)	0	4 (50.0)	3 (42.9)	0	7 (38.9)
安定（SD），n (%)	1 (50.0)	4 (50.0)	1 (14.3)	0	6 (33.3)
進行（PD），n (%)	0	0	1 (14.3)	1 (100.0)	2 (11.1)
評価不能（NE），n (%)	0	0	2 (28.6)	0	2 (11.1)
客観的奏効率（ORR；CR 及び PR），n (%) ［95%信頼区間］	1 (50.0) [1.3, 98.7]	4 (50.0) [15.7, 84.3]	3 (42.9) [9.9, 81.6]	0 [0, 97.5]	8 (44.4) [21.5, 69.2]
病勢コントロール率 （DCR；CR，PR 及び SD），n (%) ［95%信頼区間］	2 (100.0) [15.8, 100.0]	8 (100.0) [63.1, 100.0]	4 (57.1) [18.4, 90.1]	0 [0, 97.5]	14 (77.8) [52.4, 93.6]

（ ）内は解析対象例数（各投与群）に対する割合(%)

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 12 を引用）

皮膚腫瘍量について mSWAT に基づいて評価したときの，ベースラインからの最大減少率を図 2.7.6.2-2 に示した。6，9 及び 12 μg/kg/日の各用量において，皮膚腫瘍の縮小が認められた。

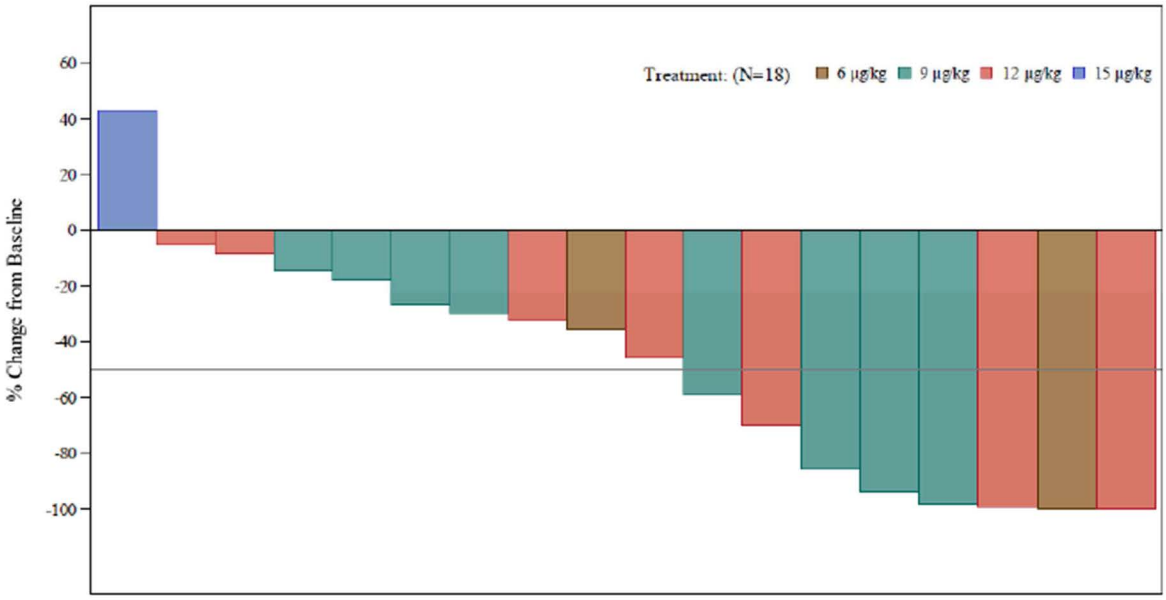


図 2.7.6.2-2　mSWAT 基準に基づく Waterfall プロット（有効性解析対象集団）
（外国 302 試験　第 1 相パート）

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 3 を引用）

2.7.6.2.9 安全性の結果

本治験の第 1 相パートにおける有害事象の概要を表 2.7.6.2-6 に示した。

安全性解析対象集団 21 例の全例が有害事象を発現し，18 例（85.7%）が副作用を発現した。副作用の発現率は 6 µg/kg/日群で 50.0%（1/2 例），9 µg/kg/日群で 87.5%（7/8 例），12 µg/kg/日群で 88.9%（8/9 例），15 µg/kg/日群で 100.0%（2/2 例）であった。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現率は 6 µg/kg/日群で 50.0%（1/2 例），9 µg/kg/日群で 37.5%（3/8 例），12 µg/kg/日群で 66.7%（6/9 例），15 µg/kg/日群で 100.0%（2/2 例）であった。また，CTCAE Grade 3 以上の副作用の発現率は 6 µg/kg/日群で 50.0%（1/2 例），9 µg/kg/日群で 25.0%（2/8 例），12 µg/kg/日群で 33.3%（3/9 例），15 µg/kg/日群で 100.0%（2/2 例）であった。

安全性解析対象集団全体で死亡に至った有害事象は 4.8%（1/21 例，12 µg/kg/日群）に認められ，死亡以外の重篤な有害事象は 42.9%（9/21 例，9 µg/kg/日群 3 例，12 µg/kg/日群 4 例及び 15 µg/kg/日群 2 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 µg/kg/日群 2 例及び 15 µg/kg/日群 2 例），休薬に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 µg/kg/日群 3 例及び 15 µg/kg/日群 1 例）に認められた。

表 2.7.6.2-6　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（外国 302 試験　第 1 相パート）

	6 μg/kg/日群 (N=2)	9 μg/kg/日群 (N=8)	12 μg/kg/日群 (N=9)	15 μg/kg/日群 (N=2)	合計 (N=21)
有害事象	2 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	21 (100.0)
副作用	1 (50.0)	7 (87.5)	8 (88.9)	2 (100.0)	18 (85.7)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	1 (50.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	2 (100.0)	12 (57.1)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	2 (100.0)	8 (38.1)
重篤な有害事象	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
死亡	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
その他の重篤な有害事象	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
生命を脅かす	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	4 (19.0)
減量に至った有害事象	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (19.0)

数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 を用いて有害事象のグレードを決定した。
（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 17 を引用）

2.7.6.2.9.1 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）を表 2.7.6.2-7 に示し，主な副作用（投与群合計で発現率 10%以上）を表 2.7.6.2-8 に示した。

本治験の第 1 相パート解析対象集団（21 例）で発現率が高かった有害事象（20%以上）は悪心（47.6%［10/21 例］），疲労（38.1%［8/21 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 33.3%［7/21 例］），便秘，呼吸困難，低アルブミン血症，嘔吐（各 23.8%［5/21 例］）であった。また，発現率が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象（5%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.3%［3/21 例］）であった。

本治験の第 1 相パート解析対象集団（21 例）で発現率が高かった副作用（20%以上）は悪心（38.1%［8/21 例］），疲労（33.3%［7/21 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 33.3%［7/21 例］），嘔吐（23.8%［5/21 例］）であった。また，発現率が高かった Grade 3 又は 4 の副作用（5%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.3%［3/21 例］）であった。

表 2.7.6.2-7 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）（外国 302 試験，第 1 相パート）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 (2 例) n (%)	9 μg/kg/日群 (8 例) n (%)	12 μg/kg/日群 (9 例) n (%)	15 μg/kg/日群 (2 例) n (%)	合計 (21 例) n (%)
有害事象	2 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	21 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	0	6 (28.6)
貧血	0	0	3 (33.3)	0	3 (14.3)
血小板減少症	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
胃腸障害	1 (50.0)	5 (62.5)	7 (77.8)	0	13 (61.9)
便秘	0	1 (12.5)	4 (44.4)	0	5 (23.8)
下痢	0	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (19.0)
悪心	1 (50.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	10 (47.6)
嘔吐	1 (50.0)	2 (25.0)	2 (22.2)	0	5 (23.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (100.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	11 (52.4)
悪寒	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
疲労	1 (50.0)	1 (12.5)	6 (66.7)	0	8 (38.1)
末梢性浮腫	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (14.3)
発熱	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	0	12 (57.1)
口角口唇炎	1 (50.0)	2 (25.0)	0	0	3 (14.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (19.0)
注入に伴う反応	0	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
臨床検査	2 (100.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	11 (52.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	0	7 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	0	7 (33.3)
代謝および栄養障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (50.0)	8 (38.1)
食欲減退	0	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (50.0)	3 (14.3)
低アルブミン血症	0	2 (25.0)	3 (33.3)	0	5 (23.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (50.0)	8 (38.1)
関節痛	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
背部痛	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
筋肉痛	1 (50.0)	2 (25.0)	0	0	3 (14.3)
神経系障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	0	7 (33.3)
浮動性めまい	0	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
頭痛	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (14.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (100.0)	5 (62.5)	4 (44.4)	0	11 (52.4)
呼吸困難	1 (50.0)	1 (12.5)	3 (33.3)	0	5 (23.8)
鼻閉	1 (50.0)	2 (25.0)	0	0	3 (14.3)
血管障害	1 (50.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (23.8)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (11.1)	2 (100.0)	3 (14.3)

MedDRA Version 20.0

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14.3.2.2.1 を引用）

表 2.7.6.2-8　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）（外国 302 試験，第 1 相パート）

MedDRA 基本語	6 μg/kg/日群（2 例） n (%)	9 μg/kg/日群（8 例） n (%)	12 μg/kg/日群（9 例） n (%)	15 μg/kg/日群（2 例） n (%)	合計（21 例） n (%)
副作用	1 (50.0)	7 (87.5)	8 (88.9)	2 (100.0)	18 (85.7)
悪心	1 (50.0)	2 (25.0)	5 (55.6)	0	8 (38.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	0	7 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	0	7 (33.3)
疲労	1 (50.0)	1 (12.5)	5 (55.6)	0	7 (33.3)
嘔吐	1 (50.0)	2 (25.0)	2 (22.2)	0	5 (23.8)
低アルブミン血症	0	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (19.0)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (11.1)	2 (100.0)	3 (14.3)
下痢	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
頭痛	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (14.3)
注入に伴う反応	0	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
血小板減少症	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)

MedDRA Version 20.0

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14.3.2.6.1 を引用）

2.7.6.2.9.2 DLT

6，9 及び 12 μg/kg/日群では DLT の発現は認められなかった。一方，15 μg/kg/日群の 2 例ではいずれも DLT が認められた。1 例では Grade 3 の毛細血管漏出症候群が発現し，後に Grade 4 に悪化した。別の 1 例は Grade 2 の毛細血管漏出症候群を発現し，入院した。これらの事象の治験薬との因果関係はいずれも「おそらく関連あり」と判定され，当該被験者 2 例は治験薬の投与を中止した。これらの結果から，15 μg/kg/日は忍容性がないと判定され，MTD は 12 μg/kg/日と判定された。

2.7.6.2.9.3 死亡及び重篤な有害事象

本治験の第 1 相パートにおいて，21 例中 1 例（4.8%）が投与期間中（最終投与から 30 日以内）に死亡した。当該被験者は CTCL（セザリー症候群）患者の 8[redacted] 歳女性で Grade 5 の出血性十二指腸潰瘍により最終投与 28 日後に死亡した。担当医師により，治験薬と死亡との因果関係は関連なしと判定された。

なお，治験薬最終投与 30 日経過後の死亡例は 2 例（9 及び 12 μg/kg/日群各 1 例）であった。

表 2.7.6.2-9　死亡例一覧（外国 302 試験　第 1 相パート）

被験者番号	死亡日	投与期間	最終投与量	最終投与から死亡までの期間	死因	有害事象発現日 治験薬との因果関係
治験薬最終投与後 30 日以内の死亡						
12 μg/kg/日群						
10041005	Day 33	5 days	611.5 μg	28 days	出血性十二指腸潰瘍	Day 33 関連なし
治験薬最終投与後 30 日以降の死亡						
9 μg/kg/日群						
10051011	Day 335	152 days	809.1 μg	183 days	病勢進行	–
12 μg/kg/日群						
10041004	Day 191	24 days	1122.9 μg	167 days	不明	–

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 24 及び Listing 16.2.10.1.1 を引用）

本治験の第 1 相パート解析対象集団（21 例）で重篤な有害事象は 42.9%（9/21 例，9 μg/kg/日群 3 例，12 μg/kg/日群 4 例及び 15 μg/kg/日群 2 例）に認められた。本治験の第 1 相パートで認められた重篤な有害事象（死亡含む）は，嘔吐，脱水，毛細血管漏出症候群（各 9.5%［2/21 例］），貧血，血小板減少症，心房細動，下痢，出血性十二指腸潰瘍，悪心，低アルブミン血症，腫瘍フレア，浮動性めまい，失神，急性腎障害，慢性閉塞性肺疾患，呼吸困難，肺塞栓症，そう痒症，そう痒性皮疹，皮膚手術，深部静脈血栓症（各 4.8%［1/21 例］）であった。

表 2.7.6.2-10　治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に発現した重篤な有害事象
（外国 302 試験　第 1 相パート）

被験者番号 初回投与日	MedDRA 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日	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
9 μg/kg/日群						
10041002 2014 年 4 月 21 日	そう痒症	Grade 3 –	2014 年 4 月 29 日	3	変更なし ／処置あり	軽快 ／おそらく関連あり
	そう痒性皮疹	Grade 3 8 days	2014 年 4 月 29 日	3	変更なし ／処置あり	回復（後遺症あり） ／おそらく関連あり
10051005 2014 年 3 月 10 日	呼吸困難	Grade 2 4 days	2014 年 3 月 18 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連なし
	浮動性めまい	Grade 2 4 days	2014 年 3 月 18 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連なし
10051011 2014 年 4 月 21 日	皮膚手術	Grade 1 2 days	2014 年 6 月 27 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連なし
12 μg/kg/日群						
20011001 2014 年 6 月 2 日	腫瘍フレア	Grade 2 5 days	2014 年 6 月 2 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連あるかもしれない
10031003 2014 年 6 月 23 日	慢性閉塞性肺疾患	Grade 3 –	2014 年 6 月 27 日	3	投与中止 ／処置あり，治験中止	未回復 ／関連なし
	失神	Grade 3 –	2014 年 6 月 27 日	3	該当せず ／処置あり	未回復 ／関連なし
10041004 2014 年 5 月 19 日	下痢	Grade 3 3 days	2014 年 5 月 26 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連あるかもしれない
	急性腎障害	Grade 1 18 days	2014 年 5 月 26 日	3	変更なし ／処置あり	未回復 ／関連あるかもしれない
		Grade 2 9 days	2014 年 6 月 12 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連あるかもしれない
	脱水	Grade 2 26 days	2014 年 5 月 26 日	3	該当せず ／処置なし	回復 ／関連なし
	嘔吐	Grade 2 11 days	2014 年 5 月 30 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連あるかもしれない
	肺塞栓症	Grade 3 9 days	2014 年 6 月 12 日	3	投与中止 ／処置あり，治験中止	回復 ／関連あるかもしれない
	深部静脈血栓症	Grade 2 8 days	2014 年 6 月 13 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連あるかもしれない

表 2.7.6.2-10　治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に発現した重篤な有害事象
（外国 302 試験　第 1 相パート）

被験者番号 初回投与日	MedDRA 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日	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
10041005 2014 年 7 月 14 日	悪心	Grade 2 –	2014 年 8 月 6 日	3	変更なし ／処置なし	軽快 ／おそらく関連あり
	嘔吐	Grade 2 6 days	2014 年 8 月 6 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／おそらく関連あり
	低アルブミン血症	Grade 2 7 days	2014 年 8 月 7 日	3	変更なし ／処置なし	回復 ／関連あるかもしれない
	出血性十二指腸潰瘍	Grade 4 9 days	2014 年 8 月 7 日	3	投与中止 ／処置あり，治験中止	未回復 ／関連なし
		Grade 5 1 day	2014 年 8 月 15 日	1, 3	該当せず ／治験中止	死亡 ／関連なし
	低アルブミン血症	Grade 3 –	2014 年 8 月 13 日	3	変更なし ／処置なし	軽快 ／関連あるかもしれない
	血小板減少症	Grade 3 –	2014 年 8 月 13 日	3	変更なし ／処置なし	軽快 ／関連あるかもしれない
	貧血	Grade 3 –	2014 年 8 月 13 日	3	変更なし ／処置あり	軽快 ／関連なし
10011004 2014 年 6 月 16 日	毛細血管漏出症候群	Grade 3 –	2014 年 6 月 19 日	3	投与中止 ／処置あり，治験中止	未回復 ／おそらく関連あり
		Grade 4 13 days	2014 年 6 月 21 日	3	投与中止 ／処置あり，治験中止	回復 ／おそらく関連あり
10061003 2013 年 11 月 4 日	心房細動	Grade 3 4 days	2013 年 11 月 8 日	3	投与休薬 ／処置あり	回復 ／関連なし
	脱水	Grade 3 4 days	2013 年 11 月 8 日	3	変更なし ／処置あり	回復 ／関連なし
	毛細血管漏出症候群	Grade 2 6 days	2013 年 11 月 15 日	3	投与中止 ／処置あり，治験中止	回復 ／おそらく関連あり

MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) Version 20.0
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a:　1 = 死亡，3 = 入院又は入院期間の延長。

（添付資料 5.3.3.2.2 の Listing 16.2.8.15，Listing 16.2.10.3 を引用）

なお，実施中の外国 302 試験（第 3 相パート）について，2019 年 4 月 26 日時点の CIOMS 情報に基づく重篤な有害事象一覧を付録 2.7.6-7 に示した。

2.7.6.2.9.4 投与中止に至った有害事象

本治験の第 1 相パート解析対象集団（21 例）で投与中止に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 μg/kg/日群 2 例及び 15 μg/kg/日群 2 例）に認められた。本治験の第 1 相パートで認められた投与中止に至った有害事象は，毛細血管漏出症候群（9.5%［2/21 例］），慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症（各 4.8%［1/21 例］）であった。これらの事象のうち，毛細血管漏出症候群及び肺塞栓症については治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.2.9.5 休薬に至った有害事象

本治験の第 1 相パート解析対象集団（21 例）で休薬に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 μg/kg/日群 3 例及び 15 μg/kg/日群 1 例）に認められた。本治験の第 1 相パートで認められた休薬に至った有害事象は，心房細動，頻脈，非心臓性胸痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，呼吸困難（各 4.8%［1/21 例］）であった。これらの事象のうち，頻脈，非心臓性胸痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加及び呼吸困難については治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.2.9.6 臨床検査値

臨床的に留意すべき異常がリンパ球数（減少）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値（増加）で認められた。これ以外の臨床検査値異常については，Grade 1 又は Grade 2 への 1 又は 2 段階の悪化であった。

9 μg/kg/日群では，1 例で投与後に Grade 3 のリンパ球数減少が新たに認められ，別の 1 例では Grade 3 から Grade 4 へのリンパ球数減少が認められた。12 μg/kg/日群では，1 例で投与後に Grade 3 のリンパ球数減少が新たに認められた。さらに，9 μg/kg/日群の 2 例及び 12 μg/kg/日群の 1 例で，投与後に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が新たに認められた。

2.7.6.2.9.7 バイタルサイン

バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温）に関し，臨床的に留意すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.9.8 心電図

心電図に関し，臨床的に留意すべき異常は認められなかった。

2.7.6.2.10 結論

- 本治験で認められた有害事象は ONTAK（E7272）で認められたデニロイキン ジフチトクスの安全性プロファイルと同様であった。
- 6，9 及び 12 μg/kg/日群では DLT の発現は認められず，忍容性が認められた。一方，15 μg/kg/日群では 2 例中 2 例で DLT が発現し，忍容性が認められなかった。
- 第 1 相パートにおける MTD は 12 μg/kg/日と判定されたが，第 3 相パートの RD は安全性プロファイル及び有効性の結果を踏まえて 9 μg/kg/日と決定された。
- DD の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた。
- Cycle 1 Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は，いずれも投与量に比例して増加した。また，Cycle 1

Day 1 における DD の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$t_{½}$，CL 及び V_{ss} は，国内 101 試験の結果と同様の値を示した。

- 抗 DD 抗体の抗体価の平均値は，Cycle 1 と比べて Cycle 2 では約 100 倍の値を示し，Cycle 8 までに緩やかに減少した。抗 IL-2 抗体の抗体価は，Cycle 2 から Cycle 5 まで増加し，Cycle 8 まで維持していた。Cycle 5 以降は DD の暴露量は減少傾向がみられたが，抗 DD 抗体の抗体価が低いときは，血清中 DD 濃度の低下はみられず，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。
- 有効性評価が可能であった 18 例のうち 8 例（CR：1 例，PR：7 例）で奏効が認められ，ORR は 44.4%（95%信頼区間：21.5%，69.2%）であった。

2.7.6.3 国内 205 試験［再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした E7777 の第 2 相試験］

……（評価資料 5.3.5.2.1）

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
試験実施 計画書番号	E7777-J081-205
目的	主要目的： 再発又は難治性の末梢性 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）を対象とした本薬の有効性を，客観的奏効率（ORR）を用いて評価する。 副次目的： (1)本薬の有効性を，以下の指標を用いて評価する。 • 無増悪生存期間（PFS） • 奏効持続期間（DOR） • 奏効までの期間（TTR） • 完全奏効（CR）率 • 全生存期間（OS） (2)本薬の安全性を評価する。 (3)本薬の薬物動態及び免疫原性（抗デニロイキン　ジフチトクス［遺伝子組換え］［DD］抗体及び抗 IL-2 抗体の有無，抗 DD 抗体の中和活性の有無）を評価する。 探索的な目的： 以下の腫瘍及び血液のバイオマーカーについて予備的検討を行う。 (1)免疫組織化学染色により，腫瘍細胞中の CD25 陽性細胞率を測定する。 (2)血清中の可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）値及び LDH 値を測定する。 (3)末梢血中の T 細胞サブセットを測定する。
治験デザイン	本治験は再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした多施設共同，単群の第 2 相試験であり，本薬の有効性，安全性，薬物動態及び免疫原性について評価した。本治験は準備期，治療期，追跡調査期の 3 つの期で構成された。 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た。同意は治験薬投与開始日の最大 28 日前から取得可能とした。スクリーニング評価終了後，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録した。治験薬の投与 7 日前から投与直前までにベースライン評価を実施した。ベースライン評価後，選択基準，除外基準のいずれにも抵触しないことを確認してから治療期へ移行した。 治療期は 3 週間を 1 サイクルとし，Cycle 1 Day 1 の治験薬投与開始時から「被験者ごとの中止基準」に該当（中止）又は Cycle 8 Day 21 まで（完了）とした。 治療を中止又は完了した場合，7 日以内に中止（又は完了）時の評価を実施した。
対象	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
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)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），未分化リンパ種キナーゼ陽性（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 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 患者の場合，以下の全てを満たす病変を有すること • 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 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫については，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)全身化学療法中に進行（progressive disease ; PD]）若しくは奏効（完全奏効［complete response; CR］又は部分奏効［partial response; 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。 (7)Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0 又は 1 の患者。 (8)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。 (9)前治療による治験薬の安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる Grade 2 以上の有害事象（脱毛を除く）が持ち越されていない患者。 (10)腎機能が十分保持されている患者。 • 血清クレアチニン値≤1.5×施設基準値上限（ULN） (11)肝機能が十分保持されている患者。 • 総ビリルビン≤1.5×ULN • 血清アルブミン≥3.5 g/dL（アルブミン製剤の投与から 2 週間以降に確認）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
	［治験実施計画書第 2 版までは血清アルブミン≥3.0 g/dL］ • AST 及び ALT≤3.0×ULN (12)骨髄機能が十分保持されている患者。 （顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］の投与及び輸血から 2 週間以降に確認） • 好中球数≥1.5×10^3 /μL（1.5×10^9/L） • 血小板数≥7.5×10^4 /μL • ヘモグロビン≥8.0 g/dL (13)Cycle 1 Day 1～8 の入院が可能な患者。 (14)同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者。 (15)本人より治験参加の同意が文書で得られている患者。
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，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，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 (5)他の治験に参加している又は治験薬最終投与から 4 週間（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）。（抗体薬は 12 週間）以内の患者。 (6)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。 (7)心電図検査において，QT／QTc が著しく延長するなど，臨床上問題となる異常（例えば 500 ms を超える QT／QTc が繰り返し認められる場合）が認められる患者。 (8)タンパク質製剤に対する過敏症の既往歴のある患者。 (9)ヒト免疫不全ウイルス（HIV），C 型肝炎ウイルス（HCV）の抗体あるいは B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原が陽性の患者。HBs 抗体陽性又は B 型肝炎ウイルス核（HBc）抗体陽性で B 型肝炎ウイルス（HBV）–DNA 量が検出感度以上の患者。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
	(10)同意取得前 36 ヵ月以内に本治験に登録可能な PTCL 又は CTCL 以外の活動性の悪性腫瘍を有する患者（治療済みの非浸潤性メラノーマ，皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，子宮頚部などの上皮内癌を除く）。 (11)生殖能力のある男性及び妊娠する可能性のある女性の場合，本人及びパートナーが同意取得から治験中及び治験薬最終投与 30 日後までの期間を通じて医学的に適切な避妊方法を用いることに同意しない患者。 (12)女性の場合には，授乳中，あるいは妊娠している患者。 (13)同種造血幹細胞移植を受けた患者。 (14)自家造血幹細胞移植後から治験薬投与開始まで 6 ヵ月以内の患者。 (15)被験者の医学的又はその他の要因により本治験への参加対象として不適格であると，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）により判断された患者。 (16)多発性筋炎，皮膚筋炎，ミトコンドリアミオパチー，悪性高熱及びそれらの類縁疾患の合併症又は既往歴を有する患者。 ［治験実施計画書第 2 版までは除外基準(16)を規定せず］
投与量 投与方法 投与期間	投与方法： 本薬の投与量は 9 μg/kg/日とし，3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて最大 Cycle 8 まで点滴静脈内投与した。 前投薬： 本薬投与前約 120 分以内に以下の前投薬を実施した。ただし，経口薬については投与前約 30～60 分の間を目処に投与した。 Cycle 1～3 では前投薬を必須としたが，Cycle 4 以降は治験担当医師の判断で前投薬しないことを許容した。 治験担当医師の判断により，同等の効果が期待できると考えられる場合，投与経路や投与量の変更を許容した。また，有害事象が発現した場合，発現した有害事象に応じて前投薬レジメンの変更（増量，薬剤変更等）を許容した。 • アセトアミノフェン 500 mg を経口投与 • ジフェンヒドラミン 20 mg，d-クロルフェニラミン 5 mg 又はクロルフェニラミン 10 mg を静脈内投与 • デキサメタゾン 4～8 mg を静脈内投与 • 各実施施設の使用状況に基づいた制吐剤を投与 また，本薬投与前後に以下の処置を実施又は検討した。 • 本薬投与の前及び後に生理食塩水 250～500 mL（若しくは治験担当医師が適切と判断した輸液製剤）による輸液。 • 腫瘍崩壊症候群のリスクを有する患者に対しては予防的治療（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）を検討。 【休薬基準】 Day 2～5 の本薬投与開始前に治験薬と因果関係が否定できない Grade 3 以上の毒性（リンパ球減少症，Grade 3 の電解質異常，その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く）が認められた場合，当日の本薬の投与を休薬した。このほか，治験担当医師が，休薬を妥当と判断した場合は休薬を許容した。なお，本薬の投与を休薬し，後日投与を再開する際は，休薬時の理由に関連した検査を実施し，Grade 2 以下（低アルブミン血症については Grade 1 以下［低ア

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
	ルブミン血症については治験実施計画書第 3 版で Grade 2 から Grade 1 に変更]）であることが確認された場合，同一用量での投与再開を許容した。 【減量基準】 以下のいずれかの基準に該当した場合，本薬の投与量を 6 μg/kg/日に減量した。なお，減量後の増量は禁止した。 • 治験薬との因果関係が否定できない毒性により，2 サイクル連続で投与開始予定日（原則，前サイクルの Day 22）に次サイクルを開始できなかった場合 • 治験担当医師が減量を要すると判断した場合 減量後も上記の基準に該当した場合，治療を中止した。ただし，治療期間内に奏効が認められ，治験担当医師が次サイクル開始の延期等により本薬 6 μg/kg/日の治験薬投与継続が可能かつ有用と考える場合は許容した。 【次サイクル開始基準】 治験薬と因果関係が否定できない以下の毒性を認めた場合，次サイクルの開始を延期（投与延期）した。 • 血清アルブミン <3.0 g/dL • AST 及び ALT >3.0×ULN • 総ビリルビン >1.5×ULN • Grade 3 以上の毒性（リンパ球減少症，Grade 3 の電解質異常，その他臨床的に意義がないと判断された臨床検査値異常を除く） このほか，治験担当医師が妥当と判断した場合は投与延期可能とした。予定の投与開始日より最長 21 日間，投与延期できることとした。 投与期間： 「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)明らかな病勢の進行（PD）が認められた場合。 (2)生命を脅かす重篤な有害事象が認められた場合。 (3)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（原則，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。 (4)治験薬の減量基準に従って治療の中止が必要な場合。ただし，治療期間内に奏効が認められ，治験担当医師が本薬 6 μg/kg/日の治験薬投与継続が可能かつ有用と考える場合は許容した。 (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，重大な選択除外基準違反が判明した場合（治療の継続可否については必要に応じて治験依頼者と協議した）。 (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。 (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。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
	(9)治験担当医師が治療の中止を適切と判断した場合。
併用療法	原疾患に対する化学療法（副腎皮質ホルモン剤を含む），抗体療法，放射線療法等の抗悪性腫瘍療法の併用は禁止した。 ただし，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（プレドニゾロン 10 mg/日相当以下と同程度）については，同意取得前より投与を継続しており，治験担当医師により投与継続が必須と考えられる場合は同一薬剤の併用を許容した（増量は不可）。皮膚症状の緩和を目的とした抗悪性腫瘍薬以外の薬剤を許容した。その他，あらゆる治験薬の併用を禁止した。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
評価項目	有効性： 抗腫瘍効果について，病態の部位別に腫大リンパ節（節性病変），節外臓器の結節性腫瘤（節外性病変），肝腫大/脾腫及び骨髄浸潤は「Revised response criteria for malignant lymphoma（Cheson, et al., 2007）」，皮膚病変及び末梢血病変は「Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome（Olsen, et al., 2011）」に準じて治験担当医師が総合効果及び最良総合効果（BOR；各規定時点での総合効果の中で最も良い結果）を判定した。また，節性病変，節外性病変及び肝腫大/脾腫は画像判定委員会による中央判定を別途実施した。さらに，画像判定委員会による節性病変，節外性病変及び肝腫大/脾腫並びに治験担当医師による骨髄浸潤，皮膚病変及び末梢血病変の効果判定結果をもとに，効果安全性評価委員による中央判定を実施し，総合効果及び BOR を判定した。 本治験の主要評価項目は，効果安全性評価委員により判定された ORR（BOR が CR 又は PR の被験者の割合）とした。また，以下の項目（OS 以外は効果安全性評価委員に判定された結果）を副次評価項目とした。 • PFS： 治験薬の初回投与日を起算日として最初にイベント（PD 又は理由を問わない死亡のうちいずれか早い方）が確認された日までの期間。 • DOR： 最初に奏効が確認された日から PD が確認された日までの期間。 • TTR： 治験薬の初回投与日を起算日として最初に奏効が確認された日までの期間。 • CR 率： BOR が CR の被験者の割合。 • OS： 治験薬の初回投与日を起算日として理由を問わない死亡が確認された日までの期間。 上記の総合効果判定に加え，PTCL は「Revised response criteria for malignant lymphoma」に，CTCL は「Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome」の Global Response Score に準じた総合効果判定を実施し，集計した。 薬物動態： 血清中濃度データを用いて本薬の薬物動態特性を検討した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
	免疫原性： 血清中抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体の有無及び抗 DD 抗体の中和活性の有無を定性分析した。 薬力学： 血清中の sIL-2R 値及び LDH 値を探索的に測定した。 薬物動態/薬力学： 該当せず。 安全性： 安全性評価には，発現した全ての有害事象，重篤な有害事象，定期的に実施した血液学的，血液生化学，尿，眼科検査，並びに定期的に調査したバイタルサイン，心電図所見を用いた。「CTCAE v4.03」に従って安全性を評価した。 免疫組織化学的染色： 腫瘍検体を提出した全ての被験者を対象に，腫瘍細胞中の CD25 陽性細胞率を測定した。 T 細胞サブセット： 末梢血リンパ球中の T 細胞サブセット（CD4 陽性，CD4 陽性/CD25 陽性，CD4 陽性/CD25 陽性/Foxp3 陽性，*CD4 陽性/CD7 陰性，*CD4 陽性 CD26 陰性の細胞集団の比率及び実数）を測定した（*菌状息肉症，セザリー症候群のみ測定）。
解析方法	解析対象集団： 最大の解析対象集団（Full Analysis Set；FAS） 本治験に登録され，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者の集団。 安全性解析対象集団 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安全性データが 1 点以上ある被験者の集団。 薬物動態解析対象集団 少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，評価可能な血清中濃度を 1 点以上有する被験者の集団。 薬力学解析対象集団： 少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，治験薬投与前及び投与後に評価可能な薬力学データが 1 点以上ある被験者の集団。 有効性の解析： FAS を解析対象集団として実施した。有効性の全ての集計は，全体及び疾患分類（PTCL，CTCL）ごとに行った。 主要評価項目の解析： BOR が CR 又は PR と判定された症例の割合を算出し，ORR の二項確率に基づく 95%信頼区間を算出した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
	副次評価項目の解析： • PFS の解析：Kaplan-Meier 法を用いて PFS を要約した。 • DOR の解析：奏効例を対象とし，Kaplan-Meier 法を用いて DOR を要約した。 • TTR の解析：奏効例を対象とし，TTR を要約した。 • CR 率の解析：BOR が CR と判定された症例の割合を算出し，その二項確率に基づく 95%信頼区間を算出した。 • OS の解析：Kaplan-Meier 法を用いて OS を要約した。 薬物動態： 薬物動態解析対象集団を対象とし，ノンコンパートメント解析用に採取したサンプルの血清中 DD 濃度から，作図により，血清中 DD 濃度推移について検討した。また，血清中濃度データから NCA により以下を含む薬物動態パラメータを算出した。 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），最終消失半減期（$t_{1/2}$），最終消失相の分布容積（V_z），全身クリアランス（CL） 母集団薬物動態解析用に採取したサンプルの血清中濃度に関しては，濃度の一覧を作成した。 本治験及び他の治験の血清中 DD 濃度データを統合し，母集団薬物動態解析により DD の薬物動態モデルを構築した。さらに，そのモデルを用いて，血清中濃度と人口統計学的特性との関係について探索的に検討した。 免疫原性： 安全性解析対象集団を対象とし，血清中抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性の有無に関して，測定結果の一覧表を作成した。 薬力学： 全体及び疾患分類（PTCL，CTCL）ごとに各評価時期の測定値及び必要があれば変化について，連続変数は例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値等を用い，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。 免疫組織化学染色： 腫瘍検体提出例を対象とし，全体及び疾患分類（PTCL，CTCL）ごとに腫瘍細胞中の CD25 陽性率について，分類した頻度及び割合を算出した。 安全性の解析： 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とした。全体及び疾患分類（PTCL，CTCL，その他）ごとに有害事象の発現例数及び発現率を算出した。器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別，因果関係別及び重症度別にも集計した。臨床検査値，バイタルサイン及び心電図パラメータの各測定値及びベースライン値からの変化量について，要約統計量や頻度及び割合を全体及び疾患分類（PTCL，CTCL，その他）ごとに算出した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（国内 205 試験）

項　　目	内　　容
症例数の設定根拠	本治験の主要評価項目である ORR の 95%信頼区間について，期待奏効率を 25%とし，検出力 90%で本信頼区間の下限値が閾値 5%を上回ることが示される症例数として 35 例を設定した。また，CTCL については疾患特異的に安全性を検討するにあたって最低限必要と考えられる 6 例以上を設定した。
目標症例数	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 35 例（うち，CTCL：6 例以上）
実施施設	日本，20 施設
実施期間	2016 年 3 月～2019 年 4 月

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 205 試験）

期／期間	準備期			治療期									追跡調査期	
	同意	スクリーニング	ベースライン[p]	Cycle 1～8								中止（完了）時	最終観察	追跡調査
Day		–28～投与前	–7～投与前	1[q]	2	3	4	5	6	8（+3 日）	15（±3 日）	（+7 日）	最終投与 30 日後（+7 日）	
文書同意取得	X													
被験者背景		X												
選択／除外基準の確認		X												
登録		X												
前治療歴		X												
既往歴/合併症		X												
身長		X												
体重[a,b]		X	X	X	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	X	X	X	X	
身体所見		X	X	X	X	X	X	X	[X]	X	X	X	X	
バイタルサイン[b]		X		X	X	X	X	X	[X]	X	X	X	X	
ECOG PS[a,b]		X	X	X								X	X	
12 誘導心電図[b,c]		X		X								X	X	
妊娠検査（必要な場合のみ）		X										X		
ウイルス検査		X												
血液学的検査[a,b,d]		X	X	X						X	X	X	X	
血液生化学検査[a,b,e]		X	X	X	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	X	X	X	X	
尿検査[a,b]		X	X	X					[X]	X	X	X	X	
眼科検査[f]		X									[X]	X	X	
本薬投与				X	X	X	X	X						
薬物動態[g]				[X]										
抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体及び中和活性測定[h]				[X]								X		
血清可溶性 IL-2 受容体値及び LDH 値[h]				[X]								X		

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 205 試験）

期／期間	準備期			治療期									追跡調査期	
	同意	スクリーニング	ベースライン[p]	Cycle 1～8								中止（完了）時	最終観察	追跡調査
Day		–28～投与前	–7～投与前	1[q]	2	3	4	5	6	8（+3 日）	15（±3 日）	（+7 日）	最終投与 30 日後（+7 日）	
T 細胞サブセット[i]				[X]						[X]	[X]	X		
腫瘍評価[j]		X									[X]	X		[X]
骨髄生検[k]		X		[X]										
B 症状[l]		X									[X]	X		
中央病理診断，CD25 及び CCR4 測定用腫瘍検体提出[m]	同意取得から最終観察までの全期間													
併用薬剤/併用療法[n]	同意取得から最終観察までの全期間													[X]
有害事象	同意取得から最終観察までの全期間													
生存調査[o]														X

X は実施時期を示す。なお，[X]は当該時点で実施する場合がある項目を示す。

ALT = alanine aminotransferase，AST = aspartate aminotransferase，BUN = blood urea nitrogen，CCR4 = CC chemokine receptor 4，CPK = creatine phosphokinase，CT = computed tomography，DD = denileukin diftitox，ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，IL-2 = interleukin-2，LDH = lactate dehydogenase，PET = positron emission tomography，PS = performance status

a: Cycle 1 Day 1 はベースラインのデータの使用を許容した。

b: 治験薬投与日は投与開始前に実施した。Cycle 1 のみ Day 2～6 に体重測定及び以下の血液生化学検査（総蛋白，アルブミン，Na，K，Cl，BUN，クレアチニン，LDH，CPK）を実施し，Day 6 に身体所見調査，バイタルサイン測定及び尿検査を実施した。Cycle 2 以降は，前サイクルにおいて上記項目に関連する有害事象により治験薬を休薬した場合又は必要に応じて Day 2～5 に体重測定及び同様の血液生化学検査を実施した。

c: Cycle 1 Day 1 は投与終了直後（+5 分以内を目安）にも実施した。

d: 次サイクル開始基準を満たしていることを確認（白血球分画を除く）してから治験薬を投与した。

e: 次サイクル開始基準を満たしていることを確認（AST，ALT，総ビリルビン，アルブミンを必須とし，その他結果が明らかな項目について確認）してから治験薬を投与した。

f: スクリーニング時，奇数サイクル Day 15，中止又は完了時及び最終観察時に実施した。なお，中止又は完了時及び最終観察時 14 日以内の他のデータが存在する場合は，当該検査のデータとして使用可能とした。その他，臨床的に必要な場合実施することとした。

g: Cycle 5 まで継続する患者が 6 名になるまで，以下の採血時間を目安にノンコンパートメント解析用血液サンプルを採取した。
Cycle 1，3 及び 5 の Day 1 の投与開始前（180 分以内），投与開始 30 分後（±5 分以内），投与終了直後（+5 分以内），投与終了 30 分後（±5 分以内），60

分後（±5 分以内），90 分後（±5 分以内），120 分後（±10 分以内），*240 分後（±10 分以内）［* Cycle 1 のみ］。
Cycle 5 まで継続する患者が 6 名を超えた後に治験薬投与を開始する被験者を対象として，以下の採血時間を目安に母集団薬物動態解析用血液サンプルを採取した。
Cycle 1，3，5 及び 8 の Day 1 の投与開始前（180 分以内），投与終了直後（+5 分以内），投与終了 60～180 分後。

h: Cycle 1，2，3，5 及び 8 の Day 1 の投与開始前（180 分以内）及び治験中止又は完了時に採取した。

i: Cycle 1 及び 2 の Day 1 の投与開始前（180 分以内），Day 8 及び 15，Cycle 3，5 及び 8 の投与開始前（180 分以内）及び中止又は完了時に採取した。

j: スクリーニング時の腫瘍評価のうち，PET 及び CT のデータは，治験実施計画書に規定された要件を満たす場合にかぎり，治験薬投与前 28 日以内であれば同意取得前のデータの使用を許容した。腫瘍評価は治験薬投与開始後，Cycle 2，4，6 及び 8 の Day 15～22 の間（次サイクルを延期する場合は次サイクル開始まで，Cycle 8 完了時は 7 日以内に実施すればよい）及び中止時に実施した。なお，PET 評価はスクリーニング時に実施し，陽性であった場合は Cycle 4 及び 8 の Day 15～22 の間（次サイクルを延期する場合は次サイクル開始まで，Cycle 8 完了時は 7 日以内に実施すればよい）及び中止時に可能なかぎり実施した。また，有効性の評価確定及び臨床的に必要であればより短い間隔で腫瘍評価を実施した。中止時 14 日以内に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。追跡調査期では治療の中止又は完了時を起点として原疾患の進行が認められるまで 6～8 週間ごとに腫瘍評価（PET を除く）を実施（原疾患の進行により治療を中止した場合及び次の抗がん剤治療へ移行した場合を除く）した。

k: 骨髄生検（実施が困難である場合はスクリーニング時の骨髄穿刺を可能とする）のデータは，治験実施計画書に規定された要件を満たす場合にかぎり，治験薬投与前 28 日以内であれば同意取得前のデータの使用を許容した。治験薬投与後の総合評価判定において CR 確定の必要がある場合，スクリーニング時の腫瘍の骨髄浸潤が陽性，不確定又は骨髄生検未実施（骨髄穿刺を実施）の被験者を対象に再度骨髄生検を実施した。その他臨床的に必要な場合は，全ての被験者を対象に骨髄生検を実施可能とした。

l: スクリーニング時，Cycle 2，4，6 及び 8 の Day 15～22 の間（治験薬投与を延期した場合は Day 42 まで可）及び中止時に実施した。

m: 治験薬投与開始前の腫瘍検体を最終観察までに中央測定機関に提出する。CCR4 発現について免疫組織化学染色による過去のデータが存在する場合は，当該情報の使用を許容した。

n: 追跡調査期の併用薬剤/併用療法は抗がん剤及び療法のみ収集し，可能なかぎり投与期間及び最良総合効果（BOR）に関する情報も収集した。

o: 治験中止時又は完了時を起点として 12～16 週間ごとに実施した。

p: スクリーニング時のデータが治験薬の投与 7 日前から投与直前までである場合，ベースライン時のデータとしての使用を許容した。

q: Cycle 2 以降は治験薬投与開始予定日より±1 日の範囲で次サイクルを開始した。また，Day 1 にかぎり前日データの使用を許容した（バイタルサイン及び 12 誘導心電図を除く）。また，Cycle 1 の Day 1～8 までは入院とした。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

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。

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。

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。

2.7.6.3.3 解析対象集団

本治験に登録された 37 例（PTCL 17 例，CTCL 19 例，その他のリンパ腫 1 例）の全例に治験薬が投与され，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。CTCL の 1 例（被験者 10141003）は投与後の sIL-2R 値，LDH 値及び T 細胞サブセットのデータがいずれも無かったため，薬力学解析対象集団には採用されなかった。またその他のリンパ腫（ENKL）の 1 例（被験者 10051001）は FAS 及び薬力学解析対象集団には採用されず，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。結果として，FAS は 36 例（PTCL 17 例，CTCL 19 例），薬力学解析対象集団は 35 例（PTCL 17 例，CTCL 18 例）であった。

2.7.6.3.4 被験者背景

FAS における被験者背景の要約を表 2.7.6.1-3 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 ECOG 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安定［stable disease，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 2.7.6.3-3 被験者背景（Full Analysis Set）（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)

表 2.7.6.3-3　被験者背景（Full Analysis Set）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
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)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, CCR4 = CC chemokine receptor 4, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
a: 同意取得時の年齢
b: 直近の全身化学療法に奏効した（完全奏効又は部分奏効）被験者
c: 直近の全身化学療法に奏効しなかった（安定又は進行）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 2.7.6.3-4 に示した。

PTCL 患者の内訳（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。

一方，CTCL 患者は菌状息肉症 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。

表 2.7.6.3-4　被験者の疾患病型（Full Analysis Set）（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）

2.7.6.3.5 治験薬の投与期間

治験薬の暴露状況の内訳を表 2.7.6.3-5 に示した。

安全性解析対象集団において，各被験者の投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であり，15/37 例（40.5%）が 5 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 68.0 日（範囲：3～187 日）であり，総投与回数の中央値は 20.0 回（範囲：3～40 回）であった。

表 2.7.6.3-5　治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

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

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
a：被験者が少なくとも 1 回治験薬を投与されたサイクルの数
b：最終投与日−初回投与日+1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 21 を引用）

2.7.6.3.6 薬物動態の結果

本治験に登録された 37 例のうち，ノンコンパートメントモデル解析用に頻回採血を実施した 11 例に，本薬 9 μg/kg を各サイクル Day 1～5 に連日 60 分かけて点滴静脈内投与した際の Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 における平均血清中 DD 濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示した。また，各サイクルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-6 に示した。血清中 DD 濃度測定に際しては，抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2933 及び 81 以下の場合，抗抗体と干渉しないと考えられた。そのため，抗抗体が血清中 DD 濃度測定に影響を及ぼさないことが確認されたカットオフ値以下のときの血清中 DD 濃度のみノンコンパートメントモデル解析に使用した。Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 に関しては，抗抗体の干渉の影響がなく，ノンコンパートメントモデル解析に使用できたのは 1 例のみであった。

本薬を各サイクルの Day 1 に点滴静脈内投与した際，血清中 DD 濃度は C_{max} に達した後，速やかに消失した。Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 の投与後の消失半減期はそれぞれ 96.0，116 及び 69.2 分であった。また，CL は Cycle 1 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 でそれぞれ

0.465 及び 0.421 mL/min/kg，V_{ss}は 57.4 及び 44.1 mL/kg であった。これらの値は，国内 101 試験及び外国 302 試験の結果と類似していた。Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 の薬物動態パラメータが算出できたのは 1 例のみであったが，R_{ac} (C_{max})はそれぞれ 0.993 及び 0.979，Cycle 5 Day 1 の R_{ac} (AUC)は 0.827 であった。抗抗体との干渉により，Cycle 3 以降の反復投与後の DD の暴露量を評価するための十分なデータはなかった。

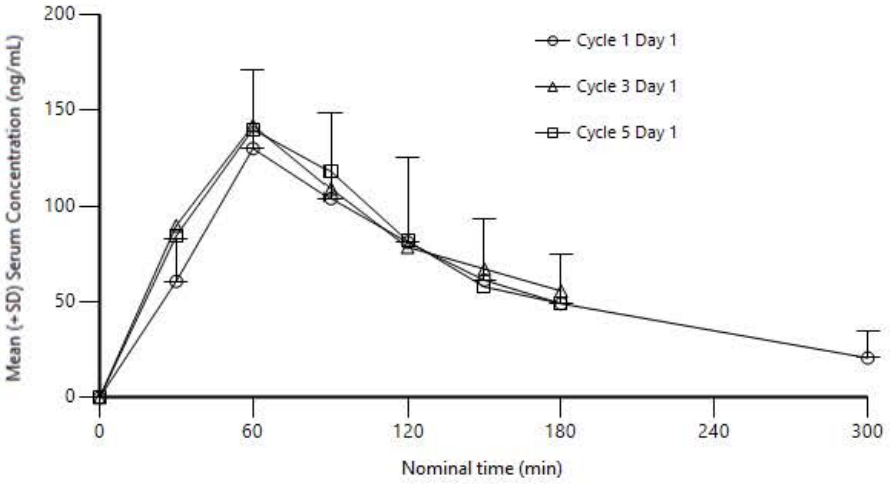


図 2.7.6.3-1 Cycle 1 Day 1，Cycle 3 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 において本薬を点滴静脈内投与したときの平均血清中 DD 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（国内 205 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 8 を引用）

表 2.7.6.3-6　各サイクルにおける薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）
（国内 205 試験）

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

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 18 を引用）

2.7.6.3.7 免疫原性の結果

本治験に登録された 37 例のうち，本薬投与後の抗抗体のデータがあったのは 35 例であった。抗 DD 抗体，抗 IL-2 抗体及び抗 DD 抗体の中和活性の本薬投与前及び投与後の発現割合を表 2.7.6.3-7 に示した。本薬投与後の 35 例中 26 例（74.3%）で抗 DD 抗体が陽性，19 例（54.3%）で抗 IL-2 抗体が陽性，20 例（57.1%）で抗 DD 抗体の中和活性が陽性であった。抗 DD 抗体の抗体価の平均値は，投与前と比較して投与後で約 100～500 倍高い値を示した。抗 IL-2 抗体の抗体価の平均値は Cycle 8 Day 1 まで上昇していた。

表 2.7.6.3-7 抗抗体及び中和活性の発現割合（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

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

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 20 を引用）