2.7.6.3.8 有効性の結果
2.7.6.3.8.1 抗腫瘍効果

FAS における中央判定に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.6.3-8 に示した。

FAS 36 例の BOR は CR 1 例（2.8%），PR 12 例（33.3%），SD 12 例（33.3%），PD 8 例（22.2%），評価不能（NE）又は不明 3 例（8.3%）であり，奏効例は 13 例であった。主要評価項目である ORR は 36.1%（95%信頼区間：20.8%，53.8%）であり，95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 5%を上回った。

PTCL 17 例のうち奏効例は 7 例（CR 1 例，PR 6 例）であり，ORR は 41.2%（95%信頼区間：18.4%，67.1%）であった。また CTCL 19 例のうち奏効例は 6 例（いずれも PR）であり，ORR は 31.6%（95%信頼区間：12.6%，56.6%）であった。

なお，副次評価項目の 1 つである完全奏効率は FAS において 2.8%（95%信頼区間：0.1%，14.5%）であった。

表 2.7.6.3-8　抗腫瘍効果（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
最良総合効果（BOR）			
完全奏効（CR），n (%)	1 (5.9)	0	1 (2.8)
部分奏効（PR），n (%)	6 (35.3)	6 (31.6)	12 (33.3)
安定（SD），n (%)	2 (11.8)	10 (52.6)	12 (33.3)
進行（PD），n (%)	7 (41.2)	1 (5.3)	8 (22.2)
評価不能（NE）又は不明，n (%)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (8.3)
客観的奏効率（ORR；CR 又は PR），n (%) ［95%信頼区間］	7 (41.2) [18.4, 67.1]	6 (31.6) [12.6, 56.6]	13 (36.1) [20.8, 53.8]

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 9 を引用）

Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, et al., 2007）に準じて評価した PTCL における抗腫瘍効果を表 2.7.6.3-9 に示した。

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

表 2.7.6.3-9　Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma に基づく抗腫瘍効果（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

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

PTCL = peripheral T-cell lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 10 を引用）

Global Response Score（Olsen, et al., 2011）に準じて評価した CTCL における抗腫瘍効果を表 2.7.6.3-10 に示した。

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

表 2.7.6.3-10　Global Response Score に基づく抗腫瘍効果（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

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

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11 を引用）

2.7.6.3.8.2 無増悪生存期間（PFS）

Kaplan-Meier 法により推定した PFS を表 2.7.6.3-11 に示し，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3-2 に示した。

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

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

表 2.7.6.3-11　Kaplan-Meier 法に基づく無増悪生存期間（PFS）（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

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

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 12 を引用）

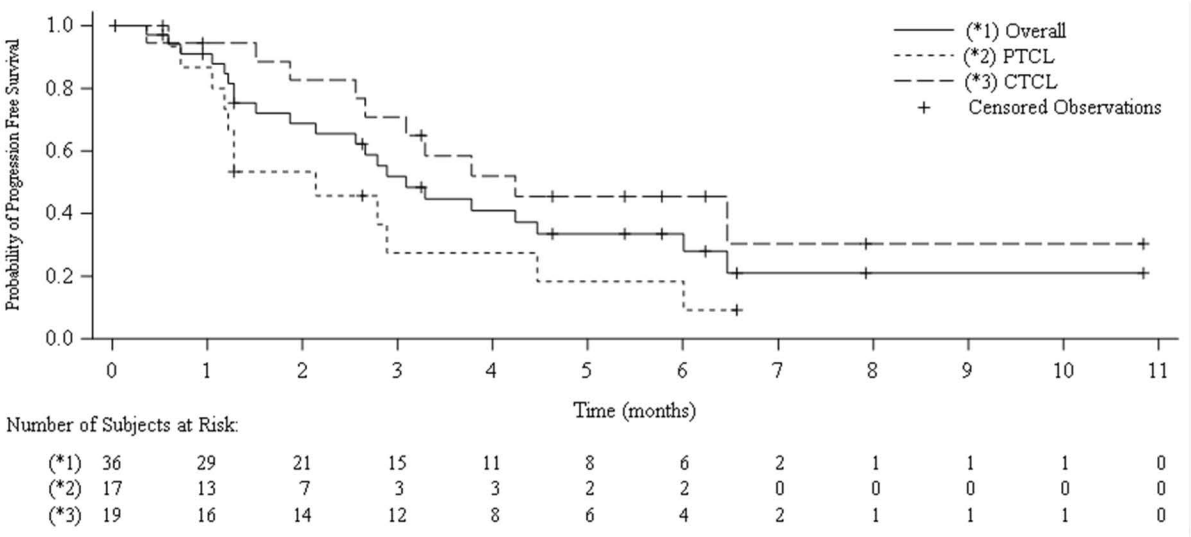


図 2.7.6.3-2　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 3 を引用）

2.7.6.3.8.3 奏効持続期間（DOR）

Kaplan-Meier 法により推定した DOR を表 2.7.6.3-12 に示し，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3-3 に示した。

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

表 2.7.6.3-12　Kaplan-Meier 法に基づく奏効持続期間（DOR）（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

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

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，NE = 算出不能，PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
DOR（月）=（奏効期間の最終日–奏効が初めて認められた日＋1）×12/365.25.
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 13 を引用）

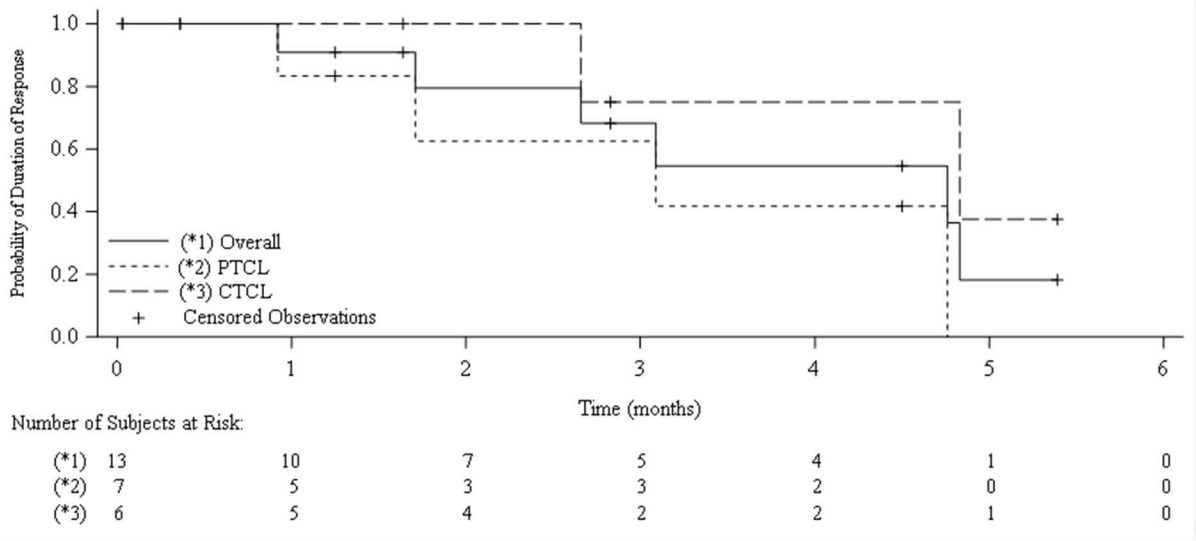


図 2.7.6.3-3　奏効持続期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 4 を引用）

2.7.6.3.8.4 奏効までの期間（TTR）

TTR の要約統計量を表 2.7.6.3-13 に示した。

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

表 2.7.6.3-13　奏効までの期間（TTR）（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

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

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma,　PTCL = peripheral T-cell lymphoma.
奏効までの期間（月）=（奏効が初めて認められた日−治験薬の初回投与日＋1）× 12/365.25.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14 を引用）

2.7.6.3.8.5 全生存期間（OS）

Kaplan-Meier 法により推定した OS を表 2.7.6.3-14 に示し，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3-4 に示した。

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

ヵ月，算出不能）であった。

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

表 2.7.6.3-14　Kaplan-Meier 法に基づく全生存期間（OS）（Full Analysis Set）（国内 205 試験）

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

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 15 を引用）

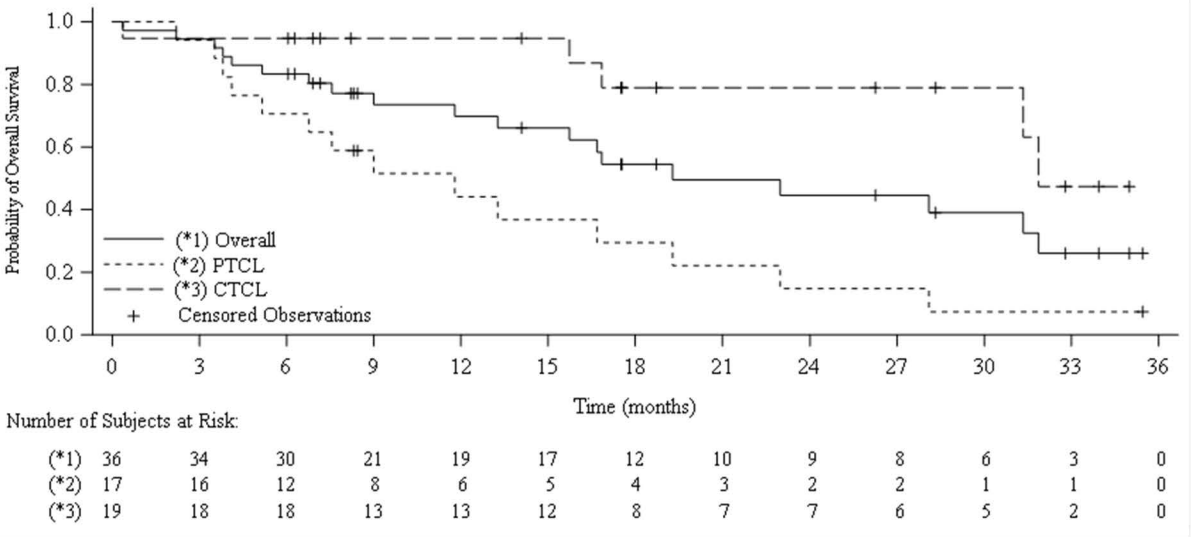


図 2.7.6.3-4 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（Full Analysis Set）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 5 を引用）

2.7.6.3.8.6 疾患病型別の有効性（客観的奏効率；ORR）

中央判定の ORR について，疾患病型別の解析の結果を表 2.7.6.3-15 に示した。

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

表 2.7.6.3-15　疾患病型別の客観的奏効率（ORR）（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

	例数	奏効例	ORR (%)
全体	36	13	36.1
PTCL	17	7	41.2
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-nos）	13	4	30.8
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	3	3	100.0
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALCL-ALK+）	0	0	–
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALCL-ALK–）	1	0	0.0
腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）	0	0	–
肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL）	0	0	–
CTCL	19	6	31.6
菌状息肉症	12	5	41.7
セザリー症候群	2	0	0.0
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症	2	1	50.0
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	0	0	–
原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫	1	0	0.0
原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	1	0	0.0
原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫	0	0	–
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	1	0	0.0

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 16 を引用）

2.7.6.3.8.7 部分集団別の有効性（客観的奏効率；ORR）

中央判定の ORR について，部分集団解析の結果を表 2.7.6.3-16 に示した。

各部分集団の例数は限られていたものの，検討したいずれの部分集団においても客観的奏効が認められ，全身化学療法の前治療歴が 3 レジメン以上の集団（38.5%，5/13 例），直近の全身化学療法で奏効が得られなかった集団（35.0%，7/20 例）など，予後不良又は治療抵抗性の因子を有すると考えられる部分集団においても奏効が認められた。また，CD25 陽性細胞率が 20%未満の集団及び 20%以上の集団における ORR はそれぞれ 25.0%（3/12 例）及び 41.7%（10/24 例）であり，CD25 の陽性率に関わらず客観的奏効が認められた。さらに，国内における新規承認薬（PTCL においてはモガムリズマブ，ブレンツキシマブ　ベドチン，フォロデシン，プララトレキサート，ロミデプシン，CTCL においてはモガムリズマブ，ボリノスタット，ベキサロテン）の前治療歴がある被験者においても，ORR は 53.8%（7/13 例）に認められた。

表 2.7.6.3-16　客観的奏効率（ORR）の部分集団解析（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

部分集団	奏効例／各部分集団の例数，（ORR %）及び［95%信頼区間］		
	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	全体 (N=36)
性別			
男性	5/12 (41.7) [15.2, 72.3]	6/13 (46.2) [19.2, 74.9]	11/25 (44.0) [24.4, 65.1]
女性	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	0/6 (0.0) [0.0, 45.9]	2/11 (18.2) [2.3, 51.8]
年齢区分			
65 歳未満	3/6 (50.0) [11.8, 88.2]	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	7/18 (38.9) [17.3, 64.3]
65 歳以上	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	2/7 (28.6) [3.7, 71.0]	6/18 (33.3) [13.3, 59.0]
ECOG performance status			
0	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	3/13 (23.1) [5.0, 53.8]	7/23 (30.4) [13.2, 52.9]
1	3/7 (42.9) [9.9, 81.6]	3/6 (50.0) [11.8, 88.2]	6/13 (46.2) [19.2, 74.9]
CCR4 発現			
陽性	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	5/15 (33.3) [11.8, 61.6]	10/28 (35.7) [18.6, 55.9]
陰性	0/1 (0.0) [0.0, 97.5]	1/3 (33.3) [0.8, 90.6]	1/4 (25.0) [0.6, 80.6]
CD25 陽性細胞率			
20%未満	2/6 (33.3) [4.3, 77.7]	1/6 (16.7) [0.4, 64.1]	3/12 (25.0) [5.5, 57.2]
20%以上	5/11 (45.5) [16.7, 76.6]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]	10/24 (41.7) [22.1, 63.4]
再発又は難治性の区分			
再発（Relapsed）	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	6/15 (40.0) [16.3, 67.7]
難治性（Refractory）	3/7 (42.9) [9.9, 81.6]	4/13 (30.8) [9.1, 61.4]	7/20 (35.0) [15.4, 59.2]
全身化学療法の前治療歴			
2 レジメン以下	4/9 (44.4) [13.7, 78.8]	4/14 (28.6) [8.4, 58.1]	8/23 (34.8) [16.4, 57.3]
3 レジメン以上	3/8 (37.5) [8.5, 75.5]	2/5 (40.0) [5.3, 85.3]	5/13 (38.5) [13.9, 68.4]
新規承認薬[a]の前治療歴			
あり	3/5 (60.0) [14.7, 94.7]	4/8 (50.0) [15.7, 84.3]	7/13 (53.8) [25.1, 80.8]
なし	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	2/11 (18.2) [2.3, 51.8]	6/23 (26.1) [10.2, 48.4]

CCR4 = CC chemokine receptor 4, CD25 = α-chain, subunit of the interleukin-2 receptor, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

a：PTCL においてはモガムリズマブ，ブレンツキシマブ　ベドチン，フォロデシン，プララトレキサート，ロミデプシンを，CTCL においてはモガムリズマブ，ボリノスタット，ベキサロテンを国内における新規承認薬とした

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 17 を引用）

2.7.6.3.8.8 腫瘍縮小効果

二方向積和のベースラインから最小値への変化率の water fall プロットを図 2.7.6.3-5 に示した。

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

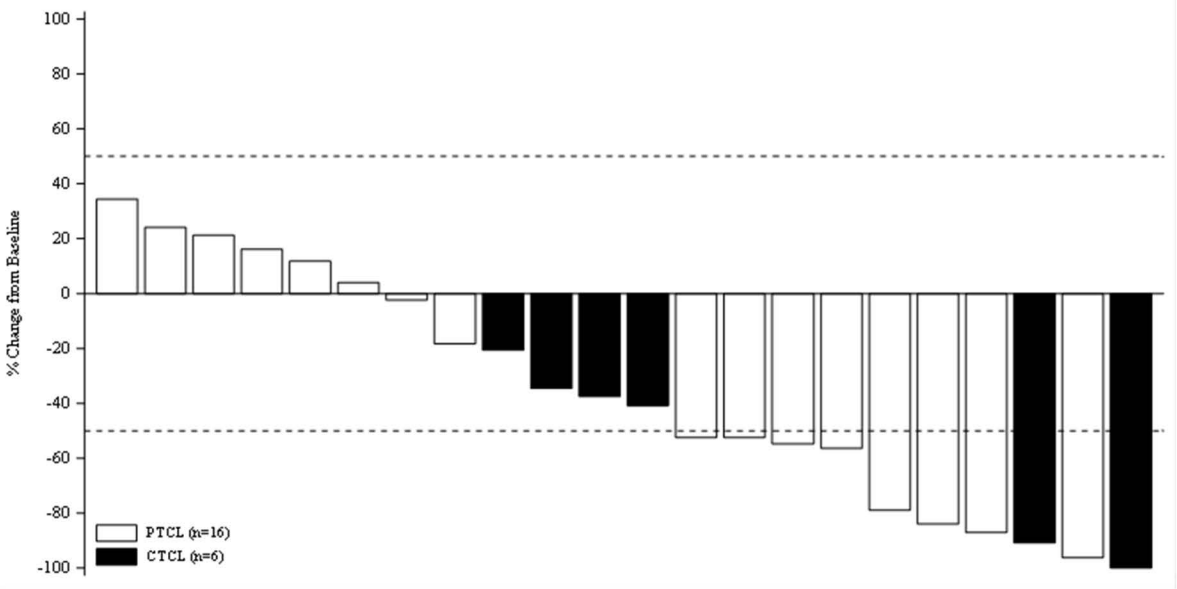


図 2.7.6.3-5 二方向積和のベースラインから最小値への変化率（Full Analysis Set；中央判定）（国内 205 試験）

ベースライン及び投与後の両方のデータを有する被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 6 を引用）

2.7.6.3.8.9 B 症状の評価

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

2.7.6.3.8.10 皮膚病変の mSWAT スコアに基づく評価

mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率の water fall プロットを図 2.7.6.3-6 に示した。

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

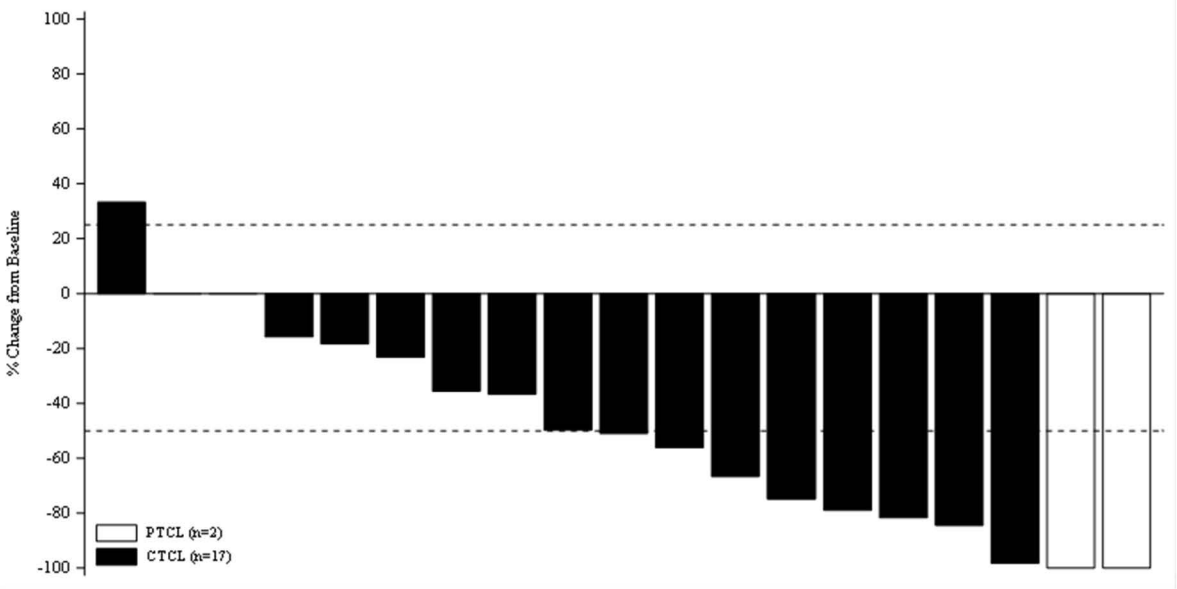


図 2.7.6.3-6 mSWAT スコアのベースラインから最小値への変化率（Full Analysis Set；主治医判定）（国内 205 試験）

ベースライン及び投与後の両方のデータを有する被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 7 を引用）

2.7.6.3.9 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.3-17 に示した。

安全性解析対象集団 37 例（PTCL 17 例，CTCL 19 例，その他 1 例）の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 94.6%（35/37 例）であった。

重篤な有害事象は 45.9%（17/37 例）に認められ，うち死亡に至った有害事象は 2.7%（1/37 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は 24.3%（9/37 例），減量に至った有害事象は 8.1%（3/37 例），休薬に至った有害事象は 10.8%（4/37 例），投与延期に至った有害事象は 27.0%（10/37 例）にそれぞれ認められた。

表 2.7.6.3-17　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

Category	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
有害事象	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
副作用	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	17 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)	35 (94.6)
重篤な有害事象	9 (52.9)	8 (42.1)	0	17 (45.9)
死亡	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
その他の重篤な有害事象				
生命を脅かす	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
入院又は入院期間の延長	9 (52.9)	8 (42.1)	0	17 (45.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
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	5 (29.4)	4 (21.1)	0	9 (24.3)
減量に至った有害事象	1 (5.9)	2 (10.5)	0	3 (8.1)
休薬に至った有害事象	1 (5.9)	3 (15.8)	0	4 (10.8)
投与延期に至った有害事象	3 (17.6)	7 (36.8)	0	10 (27.0)

Common Terminology Criteria for Adverse Events（CRCAE）v4.03 を用いて有害事象のグレードを決定した。
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 22 を引用）

2.7.6.3.9.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（全体で発現率 10%以上）について，全 Grade 及び Grade 3 以上の集計を表 2.7.6.3-18 に示した。

安全性解析対象集団 37 例において，発現率が高かった有害事象（発現率 20%以上）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%），低アルブミン血症，リンパ球減少症（各 70.3%），発熱（51.4%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），便秘（37.8%），血小板減少症（35.1%），倦怠感（32.4%），食欲減退，悪心（各 29.7%），高トリグリセリド血症，リパーゼ増加（各 27.0%）及び末梢性浮腫（21.6%）であった。

発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（発現率 10%以上）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球減少症（各 56.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%），リパーゼ増加（18.9%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加，血小板減少症（各 16.2%），高トリグリセリド血症（13.5%）及び毛細血管漏出症候群（10.8%）であった。

全有害事象の SOC/PT 別の発現率を付録 2.7.6-4 に示し，Grade 3 以上の有害事象の SOC/PT 別の発現率を付録 2.7.6-5 に示した。

表 2.7.6.3-18　全体で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)		CTCL (N=19) n (%)		その他 (N=1) n (%)		全体 (N=37) n (%)	
	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	17 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)	35 (94.6)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	13 (76.5)	15 (78.9)	9 (47.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	32 (86.5)	23 (62.2)
リンパ球減少症	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (70.3)	21 (56.8)
血小板減少症	9 (52.9)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	13 (35.1)	6 (16.2)
貧血	3 (17.6)	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	5 (13.5)	2 (5.4)
白血球増加症	0	0	4 (21.1)	0	0	0	4 (10.8)	0
白血球減少症	4 (23.5)	1 (5.9)	0	0	0	0	4 (10.8)	1 (2.7)
胃腸障害	13 (76.5)	0	15 (78.9)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	29 (78.4)	1 (2.7)
便秘	4 (23.5)	0	10 (52.6)	0	0	0	14 (37.8)	0
悪心	5 (29.4)	0	6 (31.6)	0	0	0	11 (29.7)	0
嘔吐	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0	0	0	7 (18.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (82.4)	0	16 (84.2)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	31 (83.8)	1 (2.7)
発熱	11 (64.7)	0	7 (36.8)	0	1 (100.0)	0	19 (51.4)	0
倦怠感	4 (23.5)	0	8 (42.1)	0	0	0	12 (32.4)	0
末梢性浮腫	5 (29.4)	0	3 (15.8)	0	0	0	8 (21.6)	0
疲労	3 (17.6)	0	1 (5.3)	0	0	0	4 (10.8)	0
臨床検査	16 (94.1)	13 (76.5)	17 (89.5)	14 (73.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	34 (91.9)	28 (75.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)	1 (100.0)	0	33 (89.2)	16 (43.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	11 (57.9)	0	0	32 (86.5)	21 (56.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	17 (45.9)	6 (16.2)
リパーゼ増加	6 (35.3)	4 (23.5)	4 (21.1)	3 (15.8)	0	0	10 (27.0)	7 (18.9)
体重増加	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0	0	0	7 (18.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	0	3 (15.8)	0	1 (100.0)	0	6 (16.2)	0
アミラーゼ増加	3 (17.6)	2 (11.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	5 (13.5)	3 (8.1)
血中コレステロール増加	3 (17.6)	0	2 (10.5)	0	0	0	5 (13.5)	0
代謝および栄養障害	14 (82.4)	6 (35.3)	15 (78.9)	6 (31.6)	1 (100.0)	1 (100.0)	30 (81.1)	13 (35.1)
低アルブミン血症	12 (70.6)	1 (5.9)	14 (73.7)	1 (5.3)	0	0	26 (70.3)	2 (5.4)
食欲減退	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	11 (29.7)	2 (5.4)
高トリグリセリド血症	5 (29.4)	2 (11.8)	5 (26.3)	3 (15.8)	0	0	10 (27.0)	5 (13.5)
高血糖	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	4 (10.8)	3 (8.1)
低ナトリウム血症	3 (17.6)	2 (11.8)	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (10.8)	3 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	10 (27.0)	1 (2.7)
筋肉痛	0	0	4 (21.1)	0	0	0	4 (10.8)	0
精神障害	5 (29.4)	0	5 (26.3)	0	0	0	10 (27.0)	0
不眠症	3 (17.6)	0	4 (21.1)	0	0	0	7 (18.9)	0
腎および尿路障害	2 (11.8)	0	2 (10.5)	0	1 (100.0)	0	5 (13.5)	0
蛋白尿	2 (11.8)	0	1 (5.3)	0	1 (100.0)	0	4 (10.8)	0

表 2.7.6.3-18　全体で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)		CTCL (N=19) n (%)		その他 (N=1) n (%)		全体 (N=37) n (%)	
	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
血管障害	2 (11.8)	1 (5.9)	12 (63.2)	4 (21.1)	0	0	14 (37.8)	5 (13.5)
毛細血管漏出症候群	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)	0	0	5 (13.5)	4 (10.8)
高血圧	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (21.1)	0	0	0	5 (13.5)	1 (2.7)

発現例数（%）
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 21.1.
Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 を用いて有害事象のグレードを決定した。
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 23 を引用）

主な副作用（全体で発現率 10%以上）について，全 Grade 及び Grade 3 以上の集計を表 2.7.6.3-19 に示した。

発現率が高かった副作用（20%以上）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%），リンパ球減少症（70.3%），低アルブミン血症（62.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），発熱（43.2%），血小板減少症（32.4%），食欲減退，倦怠感（各 29.7%）及び悪心（27.0%）であった。

発現率が高かった Grade 3 以上の副作用（10%以上）は，リンパ球減少症（56.8%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，リパーゼ増加，血小板減少症（各 16.2%）及び毛細血管漏出症候群（10.8%）であった。

表 2.7.6.3-19　全体で発現率 10%以上の副作用（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)		CTCL (N=19) n (%)		その他 (N=1) n (%)		全体 (N=37) n (%)	
	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	17 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)	35 (94.6)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	13 (76.5)	14 (73.7)	9 (47.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	31 (83.8)	23 (62.2)
リンパ球減少症	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (70.3)	21 (56.8)
血小板減少症	8 (47.1)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	12 (32.4)	6 (16.2)
白血球増加症	0	0	4 (21.1)	0	0	0	4 (10.8)	0
胃腸障害	8 (47.1)	0	10 (52.6)	1 (5.3)	0	0	18 (48.6)	1 (2.7)
悪心	5 (29.4)	0	5 (26.3)	0	0	0	10 (27.0)	0
便秘	2 (11.8)	0	4 (21.1)	0	0	0	6 (16.2)	0
嘔吐	3 (17.6)	0	3 (15.8)	0	0	0	6 (16.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)	0	16 (84.2)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	28 (75.7)	1 (2.7)
発熱	8 (47.1)	0	7 (36.8)	0	1 (100.0)	0	16 (43.2)	0
倦怠感	3 (17.6)	0	8 (42.1)	0	0	0	11 (29.7)	0
末梢性浮腫	4 (23.5)	0	2 (10.5)	0	0	0	6 (16.2)	0
臨床検査	16 (94.1)	13 (76.5)	16 (84.2)	13 (68.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	33 (89.2)	27 (73.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)	1 (100.0)	0	33 (89.2)	16 (43.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	9 (52.9)	16 (84.2)	11 (57.9)	0	0	32 (86.5)	20 (54.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	17 (45.9)	6 (16.2)
リパーゼ増加	4 (23.5)	4 (23.5)	3 (15.8)	2 (10.5)	0	0	7 (18.9)	6 (16.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	0	3 (15.8)	0	1 (100.0)	0	6 (16.2)	0
体重増加	4 (23.5)	0	1 (5.3)	0	0	0	5 (13.5)	0
代謝および栄養障害	13 (76.5)	5 (29.4)	15 (78.9)	5 (26.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	29 (78.4)	11 (29.7)
低アルブミン血症	9 (52.9)	1 (5.9)	14 (73.7)	1 (5.3)	0	0	23 (62.2)	2 (5.4)
食欲減退	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	11 (29.7)	2 (5.4)
高トリグリセリド血症	3 (17.6)	1 (5.9)	4 (21.1)	2 (10.5)	0	0	7 (18.9)	3 (8.1)
血管障害	0	0	8 (42.1)	4 (21.1)	0	0	8 (21.6)	4 (10.8)
毛細血管漏出症候群	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)	0	0	5 (13.5)	4 (10.8)

発現例数（%）
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 21.1.
Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 を用いて有害事象のグレードを決定した。
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 24 を引用）

2.7.6.3.9.2 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 2.7.6.3-20 に示した。

死亡に至った有害事象として，CTCL の 1 例で横紋筋融解症が報告され，治験薬との因果関係は関連ありと判定された。当該事象に関し，治験担当医師は病理解剖診断及び所見報告書に基づいて以下の通り総括した。解剖においては腎尿細管にミオグロビン沈着を認め，横紋筋融解症に合致する所見であった。右大腿直筋の委縮に関しては横紋筋融解後の像を見ている可能性が考えられた。直接死因については病理学的には明らかではなかった。治験薬（本薬）の何らかの毒性や横紋筋融解症に伴う急激なイオンバランスの変化などが心停止を引き起こした可能性はある。

表 2.7.6.3-20　死亡に至った有害事象の一覧（国内 205 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	発現日 持続期間 (日)	治験薬との 因果関係	治験薬の処置 /その他の処置	CTCAE Grade/ 転帰
CTCL					
10141003 3[redacted] 歳，女性	横紋筋融解症	Day 9 3 日間	関連あり	該当せず /処置あり	3/ 未回復
		Day 11 1 日間	関連あり		5/ 死亡

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 21.1.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 25 を引用）

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6.3-21 に示した。

重篤な有害事象は 17/37 例（45.9%）に認められ，複数の被験者に認められた重篤な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例，13.5%），毛細血管漏出症候群（4 例，10.8%），発熱（3 例，8.1%）及びリンパ球減少症（2 例，5.4%）であった。重篤な副作用は 13/37 例（35.1%）に認められ，複数の被験者に認められた重篤な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例，13.5%），毛細血管漏出症候群（4 例，10.8%），発熱及びリンパ球減少症（各 2 例，5.4%）であった。

表 2.7.6.3-21　死亡以外の重篤な有害事象（国内 205 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	発現日 持続期間 (日)	治験薬との 因果関係/ 重篤の種類 [a]	治験薬の処置 /その他の処置	CTCAE Grade/ 転帰
PTCL					
10011001 5[redacted] 歳，男性	腫瘍熱	Day 7 –	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 軽快
	喉頭出血	Day 15 4 日間	関連なし/ 2, 3	治験薬の投与中止/ 処置あり，治験中止	4/ 回復
10011002 6[redacted] 歳，男性	血小板減少症	Day 10 57 日間	関連あり/ 3	治験薬の投与中止/ 処置あり，治験中止	4/ 回復
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	Day 31 146 日間	関連あり/ 3, 4	治験薬の投与中止/ 処置あり，治験中止	3/ 回復（後遺症あり）
10021001 7[redacted] 歳，男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 19 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 17 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復

表 2.7.6.3-21　死亡以外の重篤な有害事象（国内 205 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	発現日 持続期間 (日)	治験薬との 因果関係/ 重篤の種類[a]	治験薬の処置 /その他の処置	CTCAE Grade/ 転帰
10021002 5[redacted] 歳，女性	発熱	Day 7 11 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	1/ 回復
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 4 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 軽快
		Day 11 2 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 未回復
		Day 12 18 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 2 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 軽快
		Day 9 3 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 軽快
		Day 11 2 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	1/ 未回復
		Day 12 4 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 回復
10021003 6[redacted] 歳，男性	薬疹	Day 9 45 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 2 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 軽快
		Day 9 7 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	1/ 未回復
		Day 15 3 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 軽快
		Day 17 3 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 軽快
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 2 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 軽快
		Day 9 7 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	1/ 未回復
		Day 15 3 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 未回復
		Day 17 3 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 軽快
10031001 7[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	Day 8 10 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Day 8 22 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
10071001 7[redacted] 歳，男性	意識変容状態	Day 12 11 日間	関連あり/ 3	治験薬の投与中止/ 治験中止	2/ 回復
	末梢性感覚ニューロパチー	Day 12 27 日間	関連あり/ 3	治験薬の投与中止/ 処置あり，治験中止	3/ 回復
	意識変容状態	Day 36 4 日間	関連なし/ 3	該当せず/ 処置なし	2/ 回復

表 2.7.6.3-21　死亡以外の重篤な有害事象（国内 205 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	発現日 持続期間 (日)	治験薬との 因果関係/ 重篤の種類[a]	治験薬の処置 /その他の処置	CTCAE Grade/ 転帰
10131001 5[redacted] 歳，男性	発熱	Day 71 5 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 回復
10191002 8[redacted] 歳，男性	発熱	Day 21 –	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	1/ 未回復
CTCL					
10031008 6[redacted] 歳，男性	肝機能異常	Day 12 5 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 軽快
10041001 5[redacted] 歳，男性	リンパ球減少症	Day 8 8 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置なし	4/ 回復
	毛細血管漏出症候群	Day 49 9 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	2/ 回復
10041002 6[redacted] 歳，女性	毛細血管漏出症候群	Day 8 22 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
	リンパ球減少症	Day 9 3 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置なし	4/ 回復
	皮膚有棘細胞癌	Day 130 –	関連なし/ 3	治験薬の投与中止/ 処置あり，治験中止	3/ 未回復
10061001 6[redacted] 歳，男性	毛細血管漏出症候群	Day 15 –	関連あり/ 3	変更なし/ 処置なし	3/ 軽快
10061002 6[redacted] 歳，男性	帯状疱疹	Day 160 9 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
10101001 3[redacted] 歳，男性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 6 17 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Day 6 17 日間	関連あり/ 3	変更なし/ 処置あり	3/ 回復
10131002 4[redacted] 歳，男性	リンパ節症	Day 93 23 日間	関連なし/ 3	変更なし/ 処置なし	1/ 回復
10141003 3[redacted] 歳，女性	肺炎	Day 6 –	関連あり/ 3	治験薬の投与中止/ 処置あり，治験中止	3/ 未回復
	毛細血管漏出症候群	Day 6 –	関連あり/ 3	変更なし/ 処置なし	3/ 未回復

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 21.1.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a:　1: 死に至るもの，2: 生命を脅かすもの，3: 入院又は入院期間の延長が必要となるもの，4: 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの，5: 先天異常を来すもの，6: 医学的に重要な事象

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 26 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 2.7.6-6 に示した。

2.7.6.3.9.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 9/37 例（24.3%）に認められ，複数の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は疲労（2 例，5.4%）であった。投与中止に至った副作用は 7/37 例（18.9%）に認められ，複数の被験者に認められた投与中止に至った副作用は疲労（2 例，5.4%）であった。

2.7.6.3.9.4 休薬，減量又は投与延期に至った有害事象

休薬に至った有害事象は 4/37 例（10.8%）に認められ，複数の被験者に認められた休薬に至った有害事象はなかった。休薬に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が関連ありと判定された。減量に至った有害事象は 3/37 例（8.1%）に認められ，複数の被験者に認められた減量に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例，5.4%）であった。減量に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が関連ありと判定された。投与延期に至った有害事象は 10/37 例（27.0%）に認められ，複数の被験者に認められた投与延期に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例，13.5%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例，5.4%）であった。投与延期に至った副作用は 9/37 例（24.3%）に認められ，複数の被験者に認められた投与延期に至った副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例，13.5%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例，5.4%）であった。

2.7.6.3.9.5 臨床検査値

臨床検査項目のうち，臨床的に留意すべき平均値の推移が認められたのは，リンパ球数，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアルブミンであった。これらの臨床検査項目について以下の各項に記載した。

2.7.6.3.9.5.1 リンパ球数

治験期間中のリンパ球数の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.6.3-7 に示した。

リンパ球数の平均値（標準偏差）は，ベースライン時の 1.266 (0.8328) $\times 10^9$/L から本薬の 5 日間投与を経て Cycle 1 Day 8 では 0.701 (0.8767) $\times 10^9$/L に減少したが，Cycle 1 Day 15 では 1.793 (2.5856) $\times 10^9$/L に回復した。Cycle 2 以降では，各サイクルの開始時（Day 1 投与前）と比べて 5 日間投与後（Day 8）のリンパ球数平均値の減少の程度は小さかった。

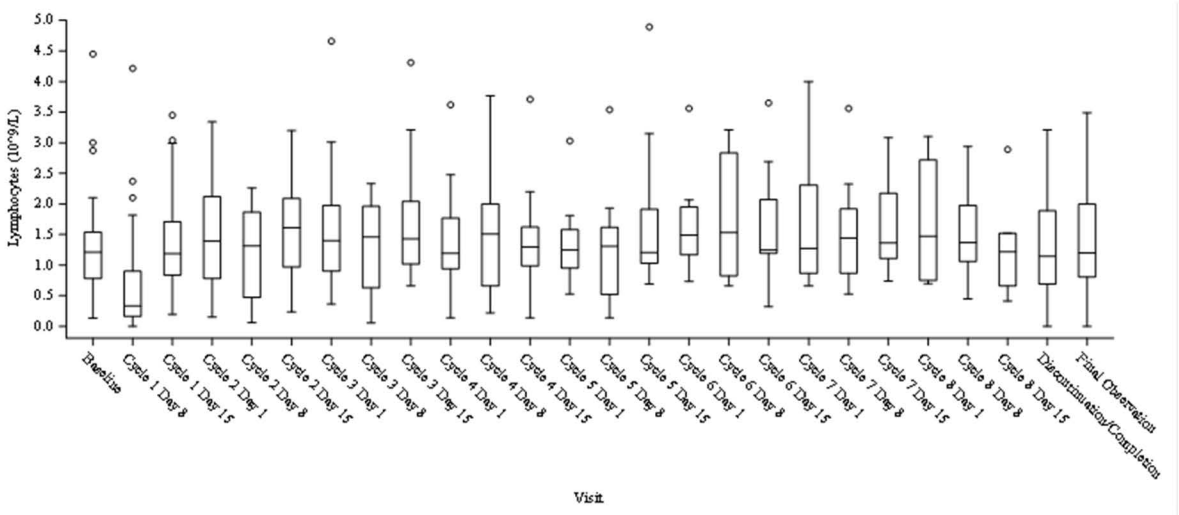


図 2.7.6.3-7 治験期間中のリンパ球数の推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 12 を引用）

2.7.6.3.9.5.2 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

治験期間中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの推移を Box-Plot を用いて図 2.7.6.3-8 に示した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの平均値（標準偏差）は，ベースライン時の 24.8 (9.74) U/L から本薬の 5 日間投与を経て Cycle 1 Day 8 では 135.3 (97.28) U/L に増加したが，Cycle 1 Day 15 では 64.5 (36.84) U/L，Cycle 2 Day 1 の投与前では 29.5 (8.33) U/L に回復した。Cycle 2 以降では，各サイクルの投与開始前（Day 1 投与前）と比べて 5 日間投与後（Day 8）のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ平均値の増加の程度は小さかった。

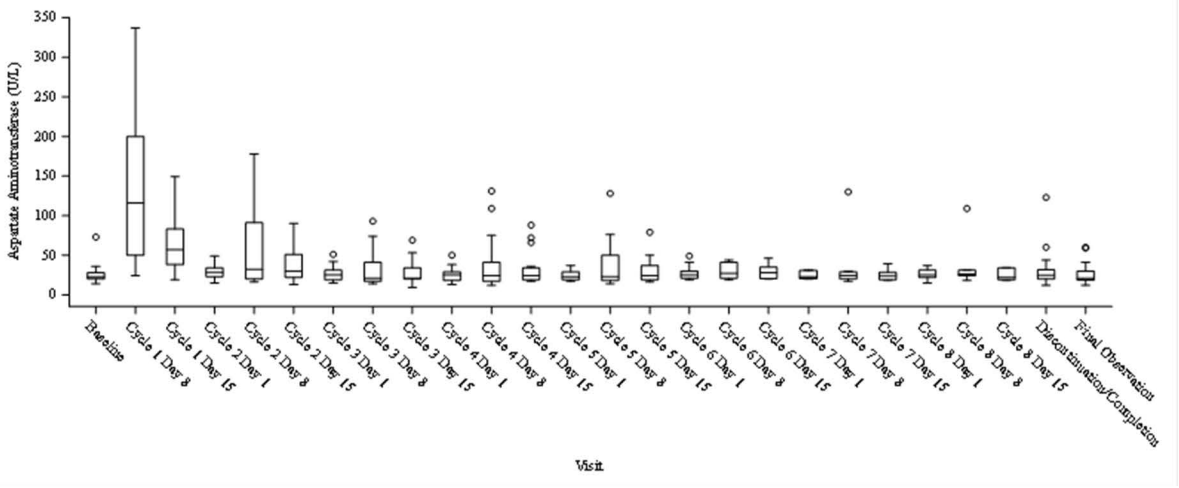


図 2.7.6.3-8 治験期間中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 13 を引用）

2.7.6.3.9.5.3 アラニンアミノトランスフェラーゼ

治験期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼの推移を Box-Plot を用いて図 2.7.6.3-9 に示した。

アラニンアミノトランスフェラーゼの平均値（標準偏差）は，ベースライン時の 22.3 (16.21) U/L から本薬の 5 日間投与を経て Cycle 1 Day 8 では 191.7 (168.85) U/L に増加したが，Cycle 1 Day 15 では 142.0 (100.67) U/L，Cycle 2 Day 1 の投与前では 50.1 (24.94) U/L に回復した。Cycle 2 以降では，各サイクルの投与開始前（Day 1 投与前）と比べて 5 日間投与後（Day 8）のアラニンアミノトランスフェラーゼ平均値の増加の程度は小さかった。

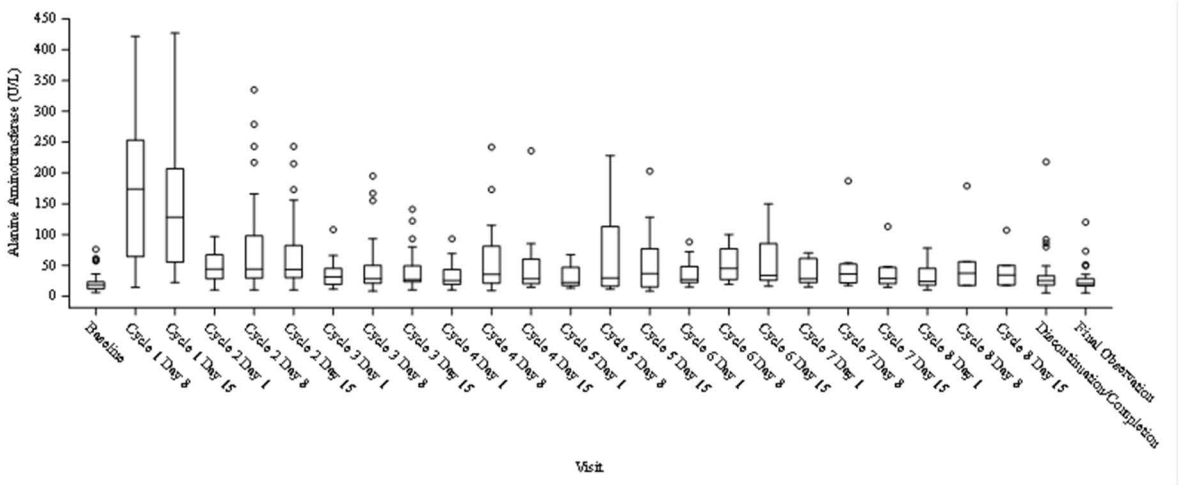


図 2.7.6.3-9 治験期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼの推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14 を引用）

2.7.6.3.9.5.4 アルブミン

治験期間中のアルブミンの推移を Box-Plot を用いて図 2.7.6.3-10 に示した。

アルブミンの平均値（標準偏差）は，ベースライン時の 39.4 (3.58) g/L から本薬の 5 日間投与を経て Cycle 1 Day 8 では 31.5 (3.44) g/L に減少したが，Cycle 2 Day 1（投与前）では 37.1 (3.26) g/L に回復した。Cycle 2 以降では，各サイクルの開始時（Day 1 投与前）と比べて 5 日間投与後（Day 8）のアルブミンの減少の程度は小さかった。

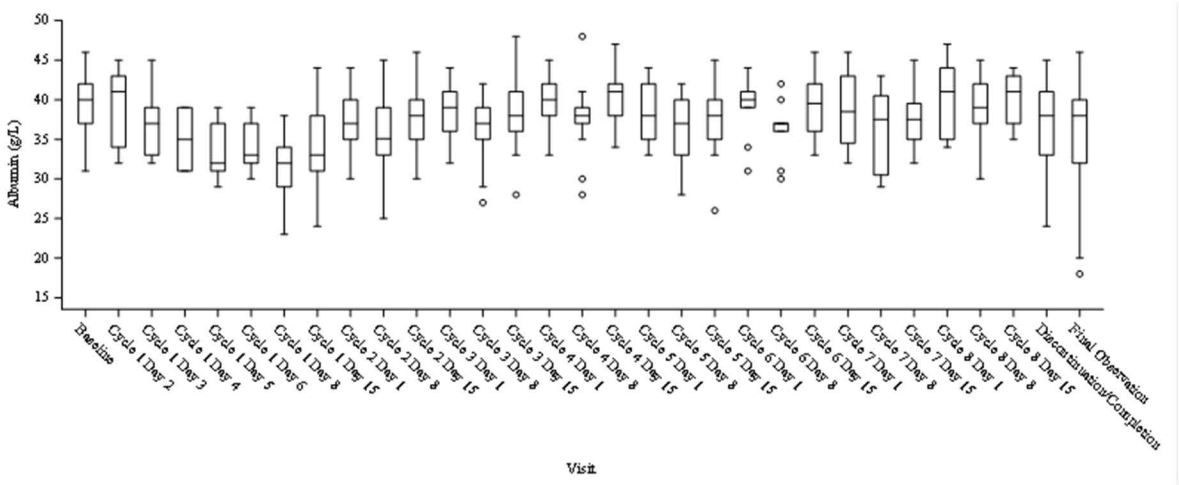


図 2.7.6.3-10 治験期間中のアルブミンの推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 15 を引用）

2.7.6.3.9.5.5 顕著な臨床検査値異常

本治験において，発現率が高かった（50%以上）顕著な臨床検査値異常は，リンパ球数低値（29/36 例，80.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ高値 27/36 例，75.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（24/36 例，66.7%），トリグリセリド高値（19/37 例，51.4%）であった。

2.7.6.3.9.6 バイタルサイン

本治験では発熱の有害事象が 19 例（51.4%）に認められたことから，治験期間中の体温の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.6.3-11 に示した。

本薬投与開始後，38 度以上を含む発熱を呈する被験者は散見されたものの，体温の平均値は治験期間を通じて大きくは変動しなかった。すなわち，バイタルサインの各検査項目（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）並びに体重に関し，臨床上の大きな問題は示唆されなかった。

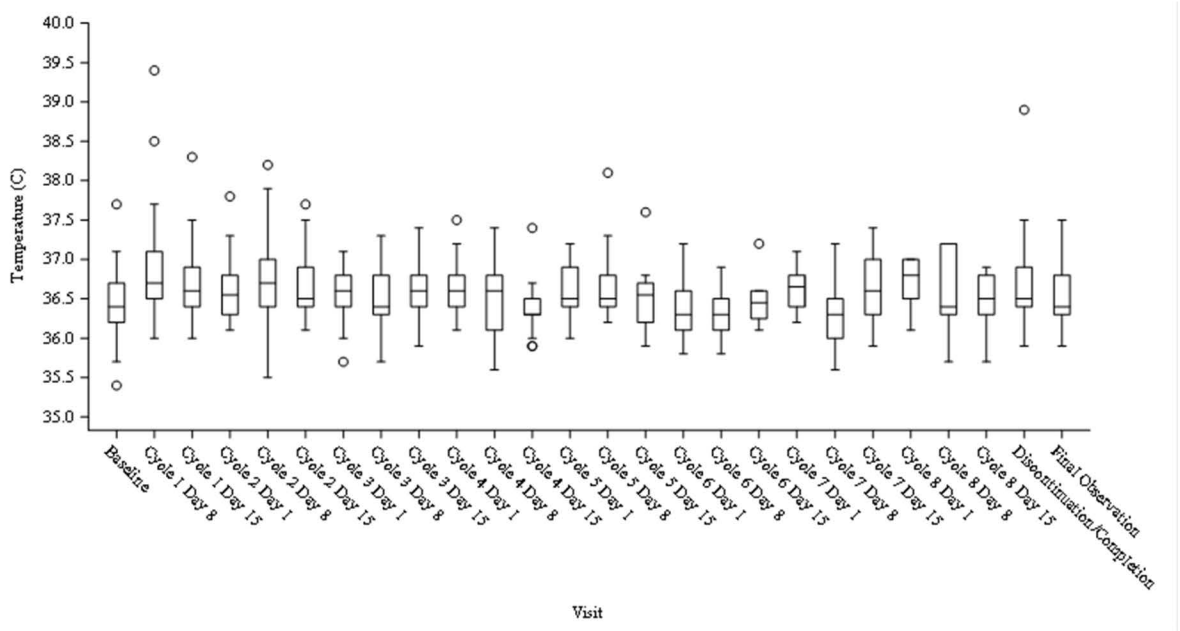


図 2.7.6.3-11 治験期間中の体温の推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 16 を引用）

バイタルサイン及び体重に関連し，本薬投与後に認められた重篤な有害事象は発熱（3/37 例，8.1%）であった。また，Grade 3 以上の事象としては，Grade 3 の高血圧が 1/37 例（2.7%）に認められた。

2.7.6.3.9.7 心電図

PTCL の 1 例でベースラインの心電図は正常であったものの，投与後の Cycle 2 Day 4 で臨床的に顕著な心電図異常が認められた。当該被験者は同日に心電図 QT 延長の有害事象を発現し，治験薬の投与を休薬したが，翌日（Cycle 2 Day 5）には同事象の回復が認められた。なお，この他 2 例において，治験薬投与前と投与後の両方で臨床的に顕著な心電図異常と判定された。

本治験期間中，一度でも 30 ms 超の QTcF の延長を経験した被験者は 3/37 例（8.1%）で，うち 1 例（2.7%）は 60 ms 超の延長を経験した。当該被験者では，ベースライン時の QTcF が 338 ms と低く，Cycle 2 Day 1 から最終観察の各 visit の QTcF は 418～438 ms であったため，いずれの時点でもベースラインと比べて 60 ms 超の延長と判定された。また，治験薬投与後の QTcF が 450 ms 超であった被験者は 5/37 例（13.5%）であったが，480 ms を超えた被験者はいなかった。

なお，本治験では Cycle 1 Day 1 の投与後にも心電図検査を実施した。同時点において，3 例の QTcF が 450 ms 超（ただし 480 ms 以下）であり，別の 1 例でベースラインからの QTcF の 30 ms 超の延長（ただし 60 ms 以下）が認められた。

2.7.6.3.9.8 ECOG PS

ベースラインで ECOG PS が 0 であった 23 例のうち，投与後に 0 のままであった被験者が 19 例，1 に悪化した被験者が 4 例であり，2 以上への悪化は認められなかった。また，ベースラインで ECOG PS が 1 であった 13 例のうち，0 に改善した被験者が 1 例，1 のままであった被験者が 9 例，2 及び 3 に悪化した被験者がそれぞれ 1 例及び 2 例であった。

2.7.6.3.9.9 眼科検査

眼科検査において，ベースラインで正常かつ投与後に 臨床的に顕著な異常と判定された被験者は 2 例（いずれも PTCL）であった。1 例は Day 15 にサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎を発現し，同事象と血小板減少症のために治験を中止した。別の 1 例は Day 57 にアレルギー性結膜炎を発現し，Day 123 に回復が認められた。サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎及びアレルギー性結膜炎のいずれも治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

なお，このほかに別の 1 例が光視症及び霧視を発現した。

2.7.6.3.10 結論

- 再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に本薬を静脈内投与後，主要評価項目である中央判定に基づく ORR は 36.1%（95%信頼区間：20.8%，53.8%）であり，95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 5%を上回り，臨床的に意味のある有効性が示された。
- 中央判定に基づく PFS の中央値は 3.09 ヵ月（95%信頼区間：1.87，6.01 ヵ月）であり，OS の中央値は 19.29 ヵ月（95%信頼区間：13.27，31.87 ヵ月）であった。中央判定に基づく奏効例 13 例を対象とした TTR の中央値は 1.41 ヵ月（範囲：1.0，4.6 ヵ月）であり，DOR の中央値は 4.76 ヵ月（95%信頼区間：1.71 ヵ月，算出不能）であった。
- 本薬の点滴静脈内投与後，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 投与後における CL 及び V_{ss} はそれぞれ 0.465 mL/min/kg 及び 57.4 mL/kg であった。これらの結果は，これまでに実施した本薬の試験結果と類似していた。
- 本薬の投与後，肝胆道系障害，血液毒性，毛細血管漏出症候群，横紋筋融解症等の有害事象が認められた。これらの有害事象の発現に十分留意することにより，本薬の安全性プロファイルは再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対して忍容可能であると考えられた。

2.7.6.4 外国 93-04-10 試験［CD25 陽性 CTCL 患者を対象とした E7272 の安全性，有効性及び薬物動態を評価する第 3 相試験］

……（参考資料 5.3.5.4.1）

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（外国 93-04-10 試験）

項　　目	内　　容
試験実施 計画書番号	E7272 93-04-10
目的	• 前治療歴を有する再発性又は持続性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者を対象として，完全奏効（CR），臨床的完全奏効（CCR）及び部分奏効（PR）の割合及び奏効持続期間（DOR）を評価することにより E7272 の有効性を示す。 • E7272 を投与したときの CTCL の症状及び機能状態の変化を評価する。 • 検討する用法・用量で E7272 を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 • CTCL 患者を対象として E7272 の薬物動態を検討する。
治験デザイン	本治験は，病期 IB～III（前治療歴が 4 レジメン以上）又は病期 IVA（前治療歴が 1 レジメン以上）の再発性又は持続性 CTCL 患者を対象として，E7272 の 2 用量（9 μg/kg/日及び 18 μg/kg/日）を投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価する，多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。 本治験はベースライン期，治療期，フォローアップ期の 3 つの期間で構成された。治療期（8 サイクルの治療を約 6 ヵ月間）の終了後，フォローアップ期では，最終評価及び奏効例に対する DOR の評価を目的とした追跡調査を行った。追跡調査は，再発又は新たながん治療が必要となるまで継続した。
対象	生検でインターロイキン 2（IL-2）受容体の発現が確認されている（注記：CD25 ≥20%を基準として判定［すなわち CD25 陽性］），病期 IB～III で前治療歴が 4 レジメン以上，又は病期 IVA で前治療歴が 1 レジメン以上の再発性又は持続性 CTCL 患者
選択基準	主な選択基準： • 生検により IL-2 受容体を発現した CTCL であることが確認された患者。 • 病期 IB～III で 4 レジメン以上の前治療歴を有する，又は病期 IVA で 1 レジメン以上の前治療歴を有する再発性又は持続性の CTCL 患者 • Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0，1 又は 2 の患者。 • 心臓，肝臓，腎臓及び肺の機能が正常な患者。 • 血小板数が 100,000/μL 以上であり，ヘモグロビン（9 g/dL 以上）及びヘマトクリット値（27%以上）が臨床的に安定している患者。 • 3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者。 • E7272 又は DAB_{486}IL-2 の投与歴がない患者。
除外基準	主な除外基準： • 皮膚，血液，リンパ節のいずれの部位にも測定可能病変を有さない患者。 • 骨髄（リンパ節の状態が LN3 以上，又は血中の異常なリンパ球が 20%以上と定義），肝臓又は脾臓に CTCL の浸潤を有する患者。 • 高悪性度／大細胞型，低分化型の腫瘍を有する患者。 • 活動性の感染症のために抗生物質の非経口投与を必要とする患者，若しくはヒト免疫不全ウイルス（HIV），ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1），C 型肝炎ウイルスに対する抗体又は B 型肝炎ウイルス表面抗

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（外国 93-04-10 試験）

項　　目	内　　容
	原が陽性の患者。 • コントロール不良な発作障害又は活動性の中枢神経系疾患の既往歴がある患者。 • CTCL 以外の悪性腫瘍（切除済みの皮膚基底細胞癌や扁平上皮癌，及び子宮頚部上皮内癌などの低悪性度のものを除く）の既往歴があり，寛解してから 5 年未満の患者。 • 他の抗がん治療を受けてから 14 日未満の患者，他の抗がん治療により十分な効果が得られていない患者又は他の抗がん治療による有害事象から回復していない患者。
投与量 投与方法 投与期間	投与量： E7272 の投与量は 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日とした。 投与方法： 各サイクルの最初の 5 日間に，E7272（9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日）を 15～60 分間かけて点滴静脈内投与した。投与は外来にて実施した。 投与期間： 21 日間のサイクルを最大 8 サイクルまでとし，全体で約 6 ヵ月間とした。ただし，腫瘍評価に基づき奏効が確認された被験者，又は PR が認められ臨床的に意義のあるベネフィットが継続している被験者については，最大 11 サイクルまでの追加サイクルを可能とした。
併用療法	治験薬投与中，以下の薬剤及び療法の併用を許容した。 • 治験薬投与中及び投与後に起こり得る発熱／インフルエンザ様症状や，胸部絞扼感，腰背部痛，軽度の過敏症などの症状を緩和するため，臨床的な必要性に応じて，E7272 点滴静脈内投与の 30～60 分前に，325～650 mg のアセトアミノフェン及び治療用量の抗ヒスタミン薬（鎮静作用のないもの）の投与を可能とした。 • 悪心や嘔吐のコントロールのため，必要に応じて，プロメタジン 25 mg 又はプロクロルペラジン 10 mg の投与を可能とした。 • CTCL の症状緩和のため，以下の救援治療薬を必要に応じて使用することを認め，被験者に提供した：アタラックス（ヒドロキシジン）25 mg 錠，Aquaphor，Eucerin，Aveeno oatmeal Bath。腫瘍評価前の 12 時間は，CTCL 症状緩和のための局所薬の使用を控えることとした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
評価項目	有効性： 有効性の主要評価項目は奏効率（最良効果が CR，CCR 又は PR の被験者の割合）とした。その他の評価項目として，DOR，治療成功期間，奏効までの期間（TTR）を評価した。 奏効の評価は以下の基準に基づいた。 CR：腫瘍評価において疾患の臨床的エビデンスが認められず，かつ，病理組織学的検査で異常細胞がないことを確認。 CCR：腫瘍評価において疾患の臨床的エビデンスが認められないが，病理組織学的検査で異常細胞の存在が認められる。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（外国 93-04-10 試験）

項　　目	内　　容
	PR：腫瘍評価において 50%以上の減少。 進行（PD）：腫瘍評価において 50%以上の増加，新たなリンパ節浸潤の出現（病理組織学的に LN3［皮膚病性リンパ節あり，大病巣あり］以上），最小限の皮膚病変が認められていた患者における 3 ヵ所以上の新たな皮膚病変の出現，又は内臓病変の出現。 安定（SD）：CR，CCR，PR 又は PD と判定するのに十分な腫瘍量の変化が認められない。 安全性： 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び身体所見を評価した。 薬物動態： Cycle 1 及び 3 の各サイクルの Day 1 及び Day 5 に採血を行った。実施施設のうち 5 施設では各日の以下の時点で採血を実施した：静脈内投与開始後 5，10，20，30，45，60，90，120，180 及び 240 分。残りの 15 施設では，各日の静脈内投与開始後 10，20，30 及び 60 分の時点で採血を実施した。 以下の薬物動態パラメータを算出し，E7272 の薬物動態を評価した。 最高血清中濃度（C_{max}），血清中濃度－時間曲線下面積（AUC），初期及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$），全身クリアランス（CL），分布容積（V_d）
解析方法	有効性の解析： 有効性の解析は Intent-to-treat（ITT）集団を対象に実施した。ITT 集団には，E7272 の投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。 有効性の主要評価項目は奏効率（CR，CCR 又は PR）とした。各被験者における最良効果を本解析に用いた。各用量群及び両群の合計での奏効率に対して，両側 95%信頼区間を算出した。DOR は記述統計量を用いて用量群ごとに要約した。治療成功期間は Kaplan-Meier 推定法により算出した。TTR は，各サイクルにおける奏効例数（初回奏効に基づく）を集計した。 安全性の解析： E7272 の投与を受けた被験者を安全性の解析対象集団に含めた。 有害事象は COSTART でコード化し，事象別に頻度を集計した。また，重症度別及び治験薬との因果関係別の集計も行った。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は，治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定されたものとした。臨床検査値は，臨床的に意義のある臨床検査値異常の頻度を集計した。バイタルサインは記述統計量を用いて時点ごとに要約した。 薬物動態の解析： 血清中 E7272 濃度推移について検討し，血清中薬物動態パラメータを算出した。
症例数の設定根拠	有害事象の真の発現率における 35%の群間差を，両側有意水準 0.05 で 84%の検出力で検出するのに必要な症例数を設定した。
目標症例数	64 例（各群 32 例）
実施施設	米国，20 施設
実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.4-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 93-04-10 試験）

実施項目	ベースライン期			治療期 Course 1（Cycle 1）					治療期 Course 2～8（Cycle 2～8）					終了時評価	フォローアップ期[l]
Day	–21	–14	–7	1	2-4	5	10±2	18±3	1	2-4	5	10±2	18±3		
同意取得	X														
病歴及び診断歴	X														
生検[a]（IL-2 受容体及び CTCL の検査）	X													X[a]	
血液塗抹検査	X[b]														
B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体，HIV 抗体，HTLV-1 抗体，βHCG 検査		X													
骨髄生検		X[c]													
心電図検査		X[m]													
腫瘍評価[d]		X							X[e]					X	X
FACS 分析	X[c]	X							X[f]					X[f]	X[f]
皮膚病変の撮影		X							X[g]					X	X[g]
CT 検査		X[h]							X[h]					X[h]	X[h]
胸部 X 線		X		X[i]					X[i]					X	
患者によるそう痒感の VAS 評価		X							X[e]					X	X
患者による全般的な皮膚状態の評価									X[e]					X	X
救援治療薬[j]		X	X	X					X						X
QOL 質問票		X		X					X					X	X
血液生化学検査，血液学的検査，尿検査		X		X[k]		X[k]	X	X	X[k]		X[k]	X	X	X	
身体所見（バイタルサイン含む）		X					X	X	X			X	X	X	
薬物動態評価用の検体採取（Cycle 1 及び 3 のみ）				X		X									
抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体検査				X					X					X	
E7272 の投与				X	X	X			X	X	X				

βHCG = human chorionic gonadotropin beta, CT = computed tomography, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, DD = denileukin diftitox, FACS = Fluorescence activated cell sorter, HIV = human immunodeficiency virus, HTLV-1 = human T-lymphotropic virus type 1, IL-2 = interleukin-2, QOL = quality of life, VAS = visual analog scale.

a: 皮膚生検は，最終来院時又は治験中止時に実施した。リンパ節生検は，リンパ節への浸潤により PD と判断された場合，及びベースラインでリンパ節への浸潤が認められなかった場合に実施した。また，治験期間中に CCR が確認された場合や，リンパ節への浸潤が疑われている場合又はベースラインでリンパ節への浸潤が認められた場合，最終来院時又は治験中止時にリンパ節生検を実施した。

b: セザリー症候群との臨床診断を受けた被験者に対して実施した。Day –21 に実施した場合は，Day –14 及び Day –7 に再度検査を実施しなくてよいこととした。

c: リンパ節でセザリー症候群又は CTCL が認められた被験者に対して実施した。骨髄への浸潤を有する被験者は組入れは不可とした。

d: 以下の評価を含めた：紅皮症の皮膚病変の面積及び重症度の測定，皮膚病変／リンパ節浸潤の特定，観察及び測定，医師による紅皮症の重症度及び全般的な CTCL の重症度の評価，抗腫瘍効果の評価。その他の腫瘍評価（生検，FACS 分析，皮膚病変の撮影，CT 検査）の実施時期は異なるため，個別に示した。

e: 治験薬投与前 3 日以内に実施することとした。

f: ベースラインで血中に異常なリンパ球が 20%以上認められた被験者に対して実施した。

g: 奏効（CR，CCR 及び PR）が確認された際に実施した。

h: スクリーニング時は腋窩部，腹部及び骨盤部の CT 検査を実施することとし，特に臨床的に必要でない場合は，治験薬投与前 6 週間以内の CT 検査結果であれば使用可能とした。治療期には，ベースラインでリンパ節への浸潤が認められた被験者に対して，CCR の確認のため特定の部位の CT 検査を実施した。終了時評価では，ベースラインでリンパ節への浸潤が認められた全ての奏効例（CR，CCR 及び PR）に対して特定の部位の CT 検査を実施した。フォローアップ期では，奏効例に対して奏効持続の確認のため 6 ヵ月目，12 ヵ月目，それ以降は 1 年ごとに検査を実施した。

i: 臨床的な必要性に応じて（肺の状態に変化がみられた場合に）実施した。

j: 治験実施計画書に規定した救援治療薬の患者日誌を交付した。救援治療薬の使用は症例報告書に直接記録し，患者日誌は利用しなかった。

k: 治験薬投与前に採血を実施した。

l: 奏効例（CR，CCR 及び PR）に対する追跡調査。

m: 治験登録前 90 日以内の結果であれば使用可能とした。

2.7.6.4.2 被験者の内訳

スクリーニングを受けた 276 例のうち，適格と判定された 72 例が本治験に登録された。スクリーニング脱落例 204 例のうち，151 例は生検の適格基準を満たさず（CTCL と診断されなかった又は IL-2 受容体発現細胞が認められなかった），53 例は他の適格基準を満たさなかったため，本試験に登録されなかった。

72 例が無作為化され，このうち 71 例が E7272 の投与を受けた。内訳は E7272 9 μg/kg/日が 35 例，18 μg/kg/日が 36 例であった。1 例（被験者番号 2701）は無作為化後，本治験に不適格（薬物使用のため）であることが判明したため，E7272 の投与を受けることなく本治験から除外された。

E7272 の投与を受けた 71 例中 30 例（42%）が 8 サイクル以上の投与を受けた（9 μg/kg/日群 43%，18 μg/kg/日群 42%）。41 例（58%）は，8 サイクルの投与を完了する前に治験を中止した（9 μg/kg/日群 57%，18 μg/kg/日群 58%）。主な中止理由は，有害事象（37%）及び PD／疾患の悪化（11%）であった。13 例（18%）が治療期の終了後，フォローアップ期に移行した（9 μg/kg/日群 14%，18 μg/kg/日群 22%）。

2.7.6.4.3 有効性及び安全性の解析対象

E7272 の投与を受けた 71 例が ITT 集団に採用され，有効性及び安全性の解析に ITT 集団を用いた。

2.7.6.4.4 被験者背景

本治験の ITT 集団における年齢の平均値は 60.8 歳（範囲：26～90 歳）であり，71 例中 36 例（51%）が 65 歳未満，35 例（49%）が 65 歳以上であった。被験者の大部分は白人（75%）であり，女性（48%）よりも男性（52%）がわずかに多かった。

71 例中 26 例（37%）は CTCL 病期が IIA 以下であり，45 例（63%）は IIB 以上であった。診断からの期間の平均値は 5.4 年（範囲：0.3～15.3 年）であった。全例が CTCL に対する前治療歴を有しており，被験者の大部分（62 例，87%）は 4 レジメン以上の前治療歴があった。主な前治療の内容は，局所化学療法（76%），光線療法（75%），電子線照射療法（68%），インターフェロン α（51%）であった。

2.7.6.4.5 治験薬の投与期間

本治験の被験者における投与サイクル数の中央値は 6 サイクル（範囲：1～11 サイクル），投与回数の中央値は 28 回（範囲：1～53 回）であった。30 例が 8 サイクル以上の投与を受けた。

2.7.6.4.6 薬物動態の結果

E7272 9 μg/kg/日及び 18 μg/kg/日の投与を受けた被験者における平均血清中 E7272 濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-3 に示した。

Cycle 1 の薬物動態データの解析結果から，E7272 の血清中濃度には用量比例性が認められた。Cycle 1 の Day 1 における 18 μg/kg/日群の C_{max} 及び AUC の平均値は 9 μg/kg/日群と比較してそれぞれ約 1.5 倍及び 2 倍であり，血清中 E7272 濃度は多くの測定時点で約 2 倍であった。5 日間の

反復投与後に E7272 の蓄積は認められなかった。

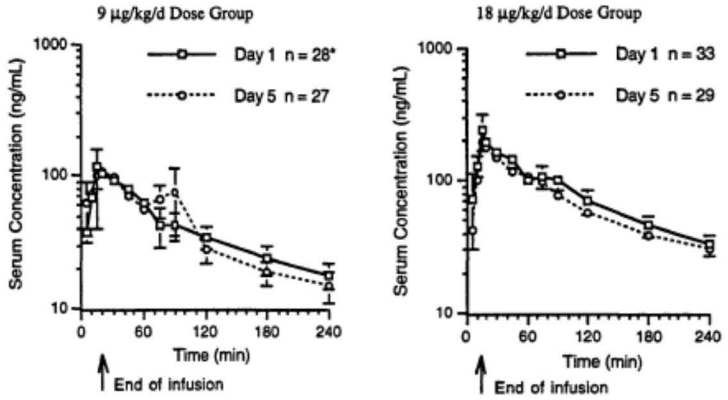


図 2.7.6.4-1 Cycle 1 において E7272 を 9 µg/kg/日及び 18 µg/kg/日で投与したときの平均血清中 E7272 濃度推移（外国 93-04-10 試験）

平均値±標準誤差

（添付資料 5.3.5.4.1 の Figure 3.2-2 を引用）

表 2.7.6.4-3 Cycle 1 及び 3 において E7272 を 9 µg/kg/日及び 18 µg g/kg/日で投与したときの薬物動態パラメータ（外国 93-04-10 試験）

9 µg/kg/日群 (N=31)				
薬物動態パラメータ	Cycle 1 Day 1 n=28	Cycle 1 Day 5 n=25	Cycle 3 Day 1 n=21	Cycle 3 Day 5 n=20
静脈内投与時間 (min)	16.4±5.0	19.8±13.3	17.2±5.1	18.1±7.7
C_{max} (ng/mL)	141±114	147±105	89±55	76±66
V_d (mL/kg)	57±19	47±13	86±33	96±37
初期 $t_{1/2}$ (min)	4±10	2±3	4±4	4±5
終末相 $t_{1/2}$ (min)	82±60	68±25	44±31	43±36
AUC (ng/mL•min)	11306±7765	10021±4553	2985±1689	2226±1266
Cl (mL/kg•min)	1.56±1.82	1.09±0.52	3.97±2.03	6.03±4.80
18 µg/kg/日群 (N=34)				
薬物動態パラメータ	Cycle 1 Day 1 n=31	Cycle 1 Day 5 n=25	Cycle 3 Day 1 n=20	Cycle 3 Day 5 n=18
静脈内投与時間 (min)	18.7±10.4	18.5±9.7	19.8±11.8	18.5±7.3
C_{max} (ng/mL)	196±98	186±94	101±29	90±43
V_d (mL/kg)	83±63	88±99	82±20	94±66
初期 $t_{1/2}$ (min)	2±4	3±7	2±4	4±8
終末相 $t_{1/2}$ (min)	71±71	72±72	43±22	50±52
AUC (ng/mL•min)	15695±13527	14950±8123	4877±2554	3518±1541
Cl (mL/kg•min)	2.04±1.63	1.59±0.90	4.39±1.74	7.08±6.36

AUC = area under the curve, Cl = rate of clearance, C_{max} = maximum serum concentration, $t_{1/2}$ = half-life, V_d = volume of distribution.

平均値±標準偏差

n = 薬物動態パラメータの評価例数

（添付資料 5.3.5.4.1 の Table 3.2-2 を引用）

2.7.6.4.7 有効性の結果

2.7.6.4.7.1 主要評価項目：奏効率

最良効果の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した。

全体での奏効率は 30%であり，9 μg/kg/日群で 23%，18 μg/kg/日群で 36%であった。

表 2.7.6.4-4 最良効果（ITT 集団）（外国 93-04-10 試験）

項目	9 μg/kg/日群 (N=35)	18 μg/kg/日群 (N=36)	合計 (N=71)
奏効例[a]，n (%)			
完全奏効（CR）	0 (0)	1 (3)	1 (1)
臨床的完全奏効（CCR）	1 (3)	1 (3)	2 (3)
部分奏効（PR）	7 (20)	11 (31)	18 (25)
非奏効例[a]，n (%)			
安定（SD）	15 (43)	8 (22)	23 (32)
進行（PD）	2 (6)	0 (0)	2 (3)
その他[b,c]	10 (29)	15 (42)	25 (35)
全奏効例（CR，CCR 及び PR），n (%)	8 (23)	13 (36)	21 (30)
95%信頼区間[d]	7.5, 38.2	19.0, 53.2	18.3, 40.9

a: 治験実施計画書の定義によると，確認された奏効とは，治療に対する最初の奏効に対して，6 週間以上の期間にわたって追加の 2 回の腫瘍評価による確認後にレトロスペクティブに評価したものである。
b: 疾患の評価が 2 回以下しか行われなかった被験者を含む。
c: ベースライン後の評価が 1 回も行われなかった被験者を含む。
d: 連続性補正を伴う二項分布の正規近似に基づく。
確認された奏効が複数認められる被験者は，最も良い効果でカウントした。

（添付資料 5.3.5.4.1 の Table 5.4-1 を引用）

2.7.6.4.7.2 奏効持続期間（DOR）

DOR の中央値は，全体で 19.3 週間であった（9 μg/kg/日群 24.9 週間，18 μg/kg/日群 19.0 週間）。

2.7.6.4.7.3 治療成功期間

治療成功期間の中央値（Kaplan-Meier 法による推定値）は，全体で 15.0 週間であった（9 μg/kg/日群 15.0 週間，18 μg/kg/日群 19.0 週間）。

2.7.6.4.7.4 奏効までの期間（TTR）

本治験の奏効例 21 例のうち 14 例（67%）では，初回奏効は Cycle 2 及び Cycle 3 で認められており，初回奏効時期の中央値は Cycle 2 であった。

2.7.6.4.8 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.4-5 に示した。

E7272 の投与を受けた 71 例全例に有害事象が認められた。副作用の発現率は全体で 93%（66/71 例）であり，9 μg/kg/日群で 89%（31/35 例），18 μg/kg/日群で 97%（35/36 例）であった。高度（Grade 4）の有害事象，重篤な有害事象，及び治験中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ 54%（38/71 例），58%（41/71 例）及び 37%（26/71 例）であった。本治験では 3 例の死亡が認められ，いずれも 18 μg/kg/日群の被験者であった。

表 2.7.6.4-5 有害事象の概要（ITT 集団）（外国 93-04-10 試験）

	9 μg/kg/日群 (N=35) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=36) n (%)	合計 (N=71) n (%)
有害事象	35 (100)	36 (100)	71 (100)
副作用	31 (89)	35 (97)	66 (93)
高度（Grade 4）の有害事象	17 (49)	21 (58)	38 (54)
重篤な有害事象	20 (57)	21 (58)	41 (58)
死亡	0 (0)	3 (8)	3 (4)
治験中止に至った有害事象	11 (31)	15 (42)	26 (37)

（添付資料 5.3.5.4.1 の Table 6.2-1 を引用）

2.7.6.4.8.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上に発現）を表 2.7.6.4-6 に示し，主な副作用（いずれかの投与群で 10%以上に発現）を表 2.7.6.4-7 に示した。

全体で発現率が 20%以上であった有害事象は，無力症（66%），発熱（63%），悪寒（62%），悪心（61%），食欲不振（44%），下痢（38%），疼痛（35%），嘔吐，呼吸困難（各 34%），感染（32%），頭痛（28%），浮動性めまい，末梢性浮腫，発疹（各 27%），咳嗽増加，浮腫（各 24%），咽頭炎，筋肉痛（各 23%），背部痛，そう痒症（各 21%）であった。

全体で発現率が 20%以上であった副作用は，無力症，悪寒，発熱（各 59%），悪心（55%），食欲不振（41%），下痢（30%），嘔吐（27%），呼吸困難（25%），頭痛（24%），筋肉痛（23%），浮動性めまい，発疹（各 21%）であった。

表 2.7.6.4-6 いずれかの投与群で発現率 10%以上の有害事象
（ITT 集団）（外国 93-04-10 試験）

器官系 COSTART 基本語	9 μg/kg/日群 (N=35) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=36) n (%)	合計 (N=71) n (%)
有害事象	35 (100)	36 (100)	71 (100)
全身状態	35 (100)	33 (92)	68 (96)
無力症	22 (63)	25 (69)	47 (66)
発熱	22 (63)	23 (64)	45 (63)
悪寒	22 (63)	22 (61)	44 (62)
疼痛	13 (37)	12 (33)	25 (35)
感染	12 (34)	11 (31)	23 (32)
頭痛	7 (20)	13 (36)	20 (28)
背部痛	7 (20)	8 (22)	15 (21)
腹痛	5 (14)	4 (11)	9 (13)
顔面浮腫	5 (14)	4 (11)	9 (13)
胸痛	6 (17)	2 (6)	8 (11)
倦怠感	1 (3)	7 (19)	8 (11)
敗血症	4 (11)	4 (11)	8 (11)
胸部絞扼感	2 (6)	5 (14)	7 (10)
消化器系	27 (77)	34 (94)	61 (86)
悪心	20 (57)	23 (64)	43 (61)
食欲不振	11 (31)	20 (56)	31 (44)
下痢	14 (40)	13 (36)	27 (38)
嘔吐	9 (26)	15 (42)	24 (34)
便秘	3 (9)	5 (14)	8 (11)
嚥下障害	2 (6)	4 (11)	6 (8)
口内乾燥	5 (14)	0 (0)	5 (7)
呼吸器系	23 (66)	24 (67)	47 (66)
呼吸困難	12 (34)	12 (33)	24 (34)
咳嗽増加	11 (31)	6 (17)	17 (24)
咽頭炎	7 (20)	9 (25)	16 (23)
鼻炎	5 (14)	4 (11)	9 (13)
肺障害	3 (9)	4 (11)	7 (10)
上気道感染	4 (11)	3 (8)	7 (10)
神経系	20 (57)	16 (44)	36 (51)
浮動性めまい	9 (26)	10 (28)	19 (27)
錯感覚	8 (23)	3 (8)	11 (15)
不眠症	4 (11)	5 (14)	9 (13)
錯乱	5 (14)	4 (11)	9 (13)
不安	5 (14)	2 (6)	7 (10)
うつ病	6 (17)	0 (0)	6 (8)

表 2.7.6.4-6　いずれかの投与群で発現率 10%以上の有害事象
（ITT 集団）（外国 93-04-10 試験）

器官系 COSTART 基本語	9 μg/kg/日群 (N=35) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=36) n (%)	合計 (N=71) n (%)
代謝および栄養障害	24 (69)	25 (69)	49 (69)
末梢性浮腫	8 (23)	11 (31)	19 (27)
浮腫	9 (26)	8 (22)	17 (24)
体重減少	5 (14)	5 (14)	10 (14)
低カリウム血症	5 (14)	3 (8)	8 (11)
低アルブミン血症	2 (6)	5 (14)	7 (10)
トランスアミナーゼ上昇	2 (6)	4 (11)	6 (8)
脱水	1 (3)	4 (11)	5 (7)
皮膚および皮膚付属器	23 (66)	26 (72)	49 (69)
発疹	12 (34)	7 (19)	19 (27)
そう痒症	9 (26)	6 (17)	15 (21)
斑状丘疹状皮疹	2 (6)	4 (11)	6 (8)
皮膚癌	2 (6)	4 (11)	6 (8)
心血管系	18 (51)	19 (53)	37 (52)
血管拡張術	7 (20)	6 (17)	13 (18)
低血圧	1 (3)	9 (25)	10 (14)
頻脈	5 (14)	3 (8)	8 (11)
筋骨格系	13 (37)	13 (36)	26 (37)
筋肉痛	8 (23)	8 (22)	16 (23)
関節痛	4 (11)	3 (8)	7 (10)
尿生殖器系	11 (31)	13 (36)	24 (34)
尿路感染	3 (9)	5 (14)	8 (11)
血液およびリンパ系	7 (20)	10 (28)	17 (24)
貧血	3 (9)	5 (14)	8 (11)

（添付資料 5.3.5.4.1 の Table 6.2-2 を引用）

表 2.7.6.4-7　いずれかの投与群で発現率 10%以上の副作用
（ITT 集団）（外国 93-04-10 試験）

器官系 COSTART 基本語	9 μg/kg/日群 (N=35) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=36) n (%)	合計 (N=71) n (%)
副作用	31 (89)	35 (97)	66 (93)
全身状態	31 (89)	31 (86)	62 (87)
無力症	19 (54)	23 (64)	42 (59)
悪寒	20 (57)	22 (61)	42 (59)
発熱	19 (54)	23 (64)	42 (59)
頭痛	7 (20)	10 (28)	17 (24)
背部痛	5 (14)	7 (19)	12 (17)
疼痛	5 (14)	6 (17)	11 (15)
倦怠感	1 (3)	7 (19)	8 (11)
胸痛	5 (14)	1 (3)	6 (8)
胸部絞扼感	2 (6)	4 (11)	6 (8)
心血管系	12 (34)	17 (47)	29 (41)
血管拡張術	6 (17)	6 (17)	12 (17)
低血圧	1 (3)	9 (25)	10 (14)
消化器系	23 (66)	30 (83)	53 (75)
悪心	17 (49)	22 (61)	39 (55)
食欲不振	9 (26)	20 (56)	29 (41)
下痢	10 (29)	11 (31)	21 (30)
嘔吐	6 (17)	13 (36)	19 (27)
代謝および栄養障害	19 (54)	20 (56)	39 (55)
浮腫	8 (23)	5 (14)	13 (18)
末梢性浮腫	5 (14)	8 (22)	13 (18)
低アルブミン血症	2 (6)	5 (14)	7 (10)
体重減少	3 (9)	4 (11)	7 (10)
トランスアミナーゼ上昇	2 (6)	4 (11)	6 (8)
筋骨格系	10 (29)	8 (22)	18 (25)
筋肉痛	8 (23)	8 (22)	16 (23)
神経系	11 (31)	12 (33)	23 (32)
浮動性めまい	6 (17)	9 (25)	15 (21)
錯感覚	5 (14)	2 (6)	7 (10)
呼吸器系	13 (37)	17 (47)	30 (42)
呼吸困難	9 (26)	9 (25)	18 (25)
咳嗽増加	3 (9)	4 (11)	7 (10)
皮膚および皮膚付属器	13 (37)	18 (50)	31 (44)
発疹	8 (23)	7 (19)	15 (21)
そう痒症	4 (11)	5 (14)	9 (13)

副作用は，治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」と判定された有害事象とした。

（添付資料 5.3.5.4.1 の Table 6.2-3 及び Table 6.2-1 を引用）