2.7.6.4.8.2 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 2.7.6.4-8 に示した。

本治験では 18 μg/kg/日群の 3 例が死亡した。1 例（被験者番号 2119）は急性腎不全のため死亡し，2 例（被験者番号 2301 及び 2601）は心筋梗塞のため死亡した。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。9 μg/kg/日群では死亡は認められなかった。

表 2.7.6.4-8　死亡に至った有害事象の一覧（外国 93-04-10 試験）

被験者番号	年齢／性別	投与群	最終投与日[a]	死亡日[a]	発現日	有害事象名	治験薬との因果関係
2119[b]	5[redacted]歳／男性	18 μg/kg/日	4	63	C1 D31	急性腎不全	おそらく関連なし
2301	7[redacted]歳／男性	18 μg/kg/日	124	149	C6 D149	心筋梗塞	関連なし
2601	6[redacted]歳／男性	18 μg/kg/日	5	31	C1 D31	心筋梗塞	おそらく関連なし

C = Cycle, D = Day.
a: 治験薬の初回投与日（Day 1）からの日数。
b: 当該被験者は，有害事象の発現前に治験実施計画書違反のため治験を中止した。
（添付資料 5.3.5.4.1 の Table 6.3-1 を引用）

重篤な有害事象は，9 μg/kg/日群 20 例（57%），18 μg/kg/日群 21 例（58%）に認められた。全体で 3 例以上に報告された重篤な有害事象は，発熱，感染，皮膚癌（各 6 例），敗血症（5 例），肺炎（4 例），呼吸困難，低血圧，発疹（各 3 例）であった。

重篤な副作用は，9 μg/kg/日群 10 例（29%），18 μg/kg/日群 14 例（39%）に認められた。全体で 3 例以上に報告された重篤な副作用は，発熱（5 例），感染，低血圧，発疹（各 3 例）であった。

2.7.6.4.8.3 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は，9 μg/kg/日群 11 例（31%），18 μg/kg/日群 15 例（42%）に認められた。全体で 2 例以上に報告された治験中止に至った有害事象は，発熱（3 例），うっ血性心不全，錯乱，呼吸困難，肺炎，発疹，斑状丘疹状皮疹，血管脆弱化，低アルブミン血症，悪心，無呼吸（各 2 例）であった。

2.7.6.4.8.4 臨床検査値

基準値上限の 1.5 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の増加が 41/71 例（58%）で認められた（9 μg/kg/日群 17/35 例［49%］，18 μg/kg/日群 24/36 例［67%］）。これらの 41 例のうち 38 例（93%）では最終評価時に正常値まで回復した。これらの AST 値増加のため治験を中止した被験者はいなかった。

基準値上限の 1.5 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の増加が 42/71 例（59%）で認められた（9 μg/kg/日群 18/35 例［51%］，18 μg/kg/日群 24/36 例［67%］）。これらの 42 例のうち 35 例（83%）では最終評価時に正常値まで回復した。これらの ALT 値増加のため治験を中止した被験者はいなかった。3/71 例（4%）ではベースラインで ALT の異常値が認められた。

Grade 3～4 のリンパ球減少症が 47/71 例（66%）で認められた（9 μg/kg/日群 21/35 例［60%］, 18 μg/kg/日群 26/36 例［72%］）。これらの 47 例のうち 40 例（85%）では最終評価時までに改善が認められた。これらのリンパ球減少症のため治験を中止した被験者はいなかった。52/71 例（73%）ではベースラインでリンパ球数の異常値が認められ，このうち 16 例は Grade 3～4 であった。

2.7.6.4.8.5 バイタルサイン

バイタルサインの各測定時点の値とベースラインからの変化量について平均値を算出した。各バイタルサインの臨床的に意義のある変動は，収縮期血圧はベースライン値からの 15 mmHg を超える増減，拡張期血圧はベースライン値からの 10 mmHg を超える増減，心拍数はベースライン値からの 15 bpm を超える増減と定義した。

収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数の平均値について，いずれの測定時点においても，これらの基準に該当する変動は認められなかった。

2.7.6.4.9 結論

- CTCL 患者に E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日を投与したときの奏効率は 30%であり，DOR の中央値は 19.3 週間であった。
- E7272 の両用量群の全ての被験者に有害事象が認められたが，報告された事象は概ね軽度から中等度で一過性であり，有害事象の大半は多くの前治療歴を有する本治験の CTCL 患者において予想される範囲内のものであった。

2.7.6.5 外国 L4389-11 試験［CD25 陽性 CTCL 患者を対象とした E7272 の第 3 相プラセボ対象試験］

……（参考資料 5.3.5.4.2）

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（外国 L4389-11 試験）

項　　目	内　　容
試験実施 計画書番号	E7272 L4389-11
目的	• CD25 陽性の皮膚 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）により，E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日を投与したときの臨床ベネフィットを評価しプラセボと比較する。 • E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日を投与したときの CTCL の症状及び機能状態の変化を評価する。 • E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日を投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する。
治験デザイン	本治験は，3 レジメン以下の前治療歴を有する病期 IA～III の再発性又は持続性 CTCL 患者を対象として，低用量（9 μg/kg/日）及び高用量（18 μg/kg/日）の E7272 を投与したときの有効性を評価する，第 3 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。当初の割付比はプラセボ：E7272 低用量：E7272 高用量=1：1：1 であったが，治験実施計画書の Amendment 5.0 で本薬に割り付けられる割合を高めることで被験者の登録が進むことを企図し，プラセボ：E7272 低用量：E7272 高用量=1：2：2 に変更した。 生検により CD25 陽性であることが確認されている患者（生検により採取した皮膚病変検体において，免疫組織化学染色の結果，CD25 受容体発現 T 細胞が 20%以上認められることと定義）を本治験に適格とした。 本治験（L4389-11 試験）の終了後，一定の基準を満たした被験者は，クロスオーバー法により L4389-14 試験に移行し E7272 の投与を継続することを可能とした。
対象	皮膚病変の生検で CD25 陽性が確認されている，病期 IA～III の CTCL 患者
選択基準	主な選択基準： • 18 歳以上の男女。 • 前治療歴が 3 レジメン以下の患者。 • 皮膚又は血液の評価可能病変を有する病期 IA～III の CTCL 患者であり，生検により CD25 陽性であることが確認された患者。 • 12 ヵ月以上の生存が見込まれる患者。 • Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0 又は 1 の患者。 • 心臓，肝臓，腎臓及び肺の機能が正常な患者。 • 血小板，ヘモグロビン及びヘマトクリット値が正常な患者。 • E7272 又は DAB_{486} インターロイキン 2（IL-2）の投与歴がない患者。
除外基準	主な除外基準： • 骨髄，肝臓又は脾臓に CTCL の浸潤を有する，若しくは生検によりリンパ節の状態が LN3（皮膚病性リンパ節あり，大病巣あり）以上であることが確認された患者。 • 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。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（外国 L4389-11 試験）

項　　目	内　　容
	• 血清検査で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（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。 • 本治験の登録前 14 日以内に他の抗がん治療を受けている患者。 • 他の抗がん治療に関連する有害事象から回復していない又は他の抗がん治療による効果が持続している患者。
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）又はプラセボを 30 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。 なお，被験者によっては 8 サイクルを超えての投与も許容した。 Grade 2 又は 3 の毒性に対して，最大 7 日間までの休薬を許容した。用量制限毒性（DLT）が認められた被験者については，次のサイクルを最大 14 日間まで延期することを許容した。
併用療法	E7272（又はプラセボ）の点滴静脈内投与の 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を投与した。また，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）などの制吐剤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（1.75 オンス／チューブ），Eucerin ローション（1.75 オンス／ボトル）Aveeno Bath（1 回分包装）。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.5-2 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。副次評価項目は，無増悪生存期間（PFS），DOR，奏効までの期間（TTR），治療成功期間とした。その他の評価項目として，患者及び医師報告による疾患の徴候・症状の改善（患者による全般的な皮膚状態の評価，患者によるそう痒感の評価，医師による紅皮症の重症度の評価，医師による全般的な CTCL の重症度の評価の 4 項目），救援治療薬の使用率，Functional Assessment in Cancer Therapy-General（FACT-G）を用いた生活の質（QOL）の評価を実施した。 奏効は，各来院時における腫瘍のベースラインからの変化率に基づいて評価した。皮膚病変のみを有する被験者では，腫瘍量の変化率は，皮膚病変の面積（重

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（外国 L4389-11 試験）

項　　目	内　　容
	症度により調整）の変化率に基づいて評価した。皮膚病変とともにベースラインで末梢血リンパ球の 20%以上に異常リンパ球が認められた被験者では，腫瘍量の変化率は，皮膚病変の面積（重症度により調整）の変化率と，末梢血異常リンパ球数の変化率の平均に基づいて評価した。リンパ節の検査は，LN3 以上の状態の発現（進行［PD］又は再発と考えられる）をモニタリングするために実施し，腫瘍量の評価には使用しなかった。 奏効の評価は以下の基準に基づいた。 CR：疾患の臨床的エビデンスが認められず，かつ，皮膚生検で異常細胞がないことを確認。 CCR：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又は病理組織学的検査の結果が得られていない。 PR：腫瘍評価において 50%以上の減少。 PD：腫瘍評価において 25%以上の増加，新たな皮膚腫瘤病変の出現，新たなリンパ節浸潤の出現（組織学的に LN3 以上），又は内臓病変の出現。 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。 CR，CCR，PR は，合計で 3 回の連続する来院，かつ 6 週間以上の期間にわたって同様に判定された場合に，評価を確定した。 全ての被験者について，PD，再発又は新たながん治療の開始まで追跡調査をすることとした。PD が認められた，又は新たながん治療を開始した被験者は，治験を中止することとした。追跡調査期間中，有効性の評価は 4 週間ごとに 12 ヵ月間実施し，その後は 3 ヵ月ごとに実施することとした。 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： 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}），最高血清中濃度到達時間（t_{max}），投与時から投与後無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$），消失半減期（$t_{1/2}$），血中クリアランス（CL），定常状態の分布容積（V_{ss}）
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，無作為化された全ての被験者を含めた。 有効性の主要評価項目は，各投与群での奏効率（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。 ペアワイズ法による投与群間の仮説検定は，両側有意水準を 0.05 としステップダウン式多重比較法で行った。割付比（1:1:1，4:1:4，1:4:4）を層，投与群（プラセボ，E7272 低用量，E7272 高用量）及び病期（IIA 以下，IIB 以上）をカテゴリカル説明変数とした条件付ロジスティック回帰モデルを使用した。最初に高用量群とプラセボ群を比較し，両側有意水準 0.05 で有意であった場合に，両側有意水準 0.05 で低用量群とプラセボ群を比較した。さらに，E7272 群（高用量群及び低用量群）合計とプラセボ群を比較した。投与群ごとに奏効率の正確な両側 95%信頼区間を算出した。主解析の結果を確認してその頑健性を示すために，その他の統計解析を実施した。 副次評価項目（PFS，DOR，TTR，治療成功期間）の解析には，Kaplan-Meier 推

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（外国 L4389-11 試験）

項　　目	内　　容
	定法，Log rank 検定，Cox 回帰分析により推定したハザード比を用いた。 患者及び医師報告による疾患の徴候・症状の評価では，各項目で臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合を投与群ごとに算出した。また，投与群ごとにベースラインから 20%以上及び 50%以上の改善が認められた被験者の割合も算出した。救援治療薬の使用率は，サイクルごと及び投与群ごとに算出した。Functional Assessment in Cancer Therapy-General（FACT-G）を用いた QOL の評価データは，記述統計量を用いて要約した。 安全性の解析： 安全性解析対象集団には，治験薬を投与された全ての被験者を含めた。 有害事象は MedDRA バージョン 6.1 でコード化し，器官別大分類及び基本語別に集計した。また，重症度別及び治験薬（E7272 又はプラセボ）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「関連あり」，「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，投与群ごとに記述統計量（平均値，標準偏差及び範囲）を用いて要約した。ベースライン及び各サイクル終了時までの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： 血液検体の採取に同意した被験者を対象に，以下の時点での薬物動態を評価した：Cycle 1，3，5 及び 7 の Day 1 の投与前，静脈内投与開始後 15 分，投与終了時，投与終了後 5，15，30，60，90，120 及び 180 分。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	試験開始時の治験実施計画書 初版では，プラセボ群に対する E7272 高用量群の統計学的な有意差を検出するのに十分な症例数として，目標症例数は 120 例，割付比は 1：1：1（プラセボ群 40 例，E7272 低用量群 40 例，E7272 高用量群 40 例）とした。 治験実施計画書 改訂 5.0 版（1999 年 3 月 3 日）にて，目標症例数を 150 例に増加し（93-04-10 試験で認められた奏効率 30%に基づく），割付比を 1：2：2（プラセボ群 30 例，E7272 低用量群 60 例，E7272 高用量群 60 例）に変更した（実薬の投与を受ける確率を上げることによって治験に参加する患者を増やすことを目的とした）。 治験実施計画書 改訂 6.0 版（1999 年 7 月 30 日）にて，米国食品医薬品局（FDA）との協議後に，目標症例数を 195 例に増加し，割付比を 1：2：2（プラセボ群 39 例，E7272 低用量群 78 例，E7272 高用量群 78 例）に変更したが，2006 年 3 月までにプラセボ群で十分な被験者数（44 例）が登録されたことから，それ以上の被験者を登録することなくデータ解析を実施することで治験依頼者と FDA が合意した。 FDA との協議後（2006 年 3 月 23 日），実際の症例数は 144 例（プラセボ群 44 例，E7272 低用量群 45 例，E7272 高用量群 55 例）で登録を締め切った。
目標症例数	治験実施計画書 改訂 6.0 版： 195 例（プラセボ群 39 例，E7272 低用量群 78 例，E7272 高用量群 78 例）
実施施設	米国，オーストリア，オーストラリア，カナダ，ドイツ，オランダ，ポーランド，ロシア，スイス及び英国，42 施設
実施期間	1995 年 5 月～2006 年 9 月

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 L4389-11 試験）

実施項目	ベースライン[m]	Course 1（Cycle 1）							Course 2～8（Cycle 2～8）							Course 8（Cycle 8）終了時又は中止時	追跡調査
Day	−14～−1	1	2	3	4	5	10±2	18±3	1	2	3	4	5	10±2	18±3		
病歴[m]	X																
皮膚生検[m]	X															X	
リンパ節生検[m]	X[a]								X[a]							X[a]	X[a]
血清 βHCG 検査	X																
血液生化学検査／血液学的検査	X	X[o]				X[o]	X	X	X[o]				X[o]	X	X	X	
尿検査	X	X[o]				X[o]	X	X	X[o]				X[o]	X	X	X	
救援治療薬	X[l]	X							X							X	X
QOL 質問票	X	X							X							X	X
身体所見	X						X	X[k]	X[o]					X	X[k]	X	
心電図[n]	X																
胸部 X 線	X								X[i,o]							X	
FACS 分析	X								X[b,o]							X[b]	X[b]
疾患／症状の評価	X								X[h,o]							X	X
安全性の評価		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT 検査	X								X[e]							X[f]	X[g]
骨髄生検	X[c]																
皮膚病変の撮影	X								X[d,o]							X	X[d]
抗 DD 抗体		X[o]							X[o]							X	
治験薬投与		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X				
薬物動態評価用の検体採取		X[j]							X[j]								

βHCG = human chorionic gonadotropin beta, CT = computed tomography, DD = denileukin diftitox, FACS = Fluorescence activated cell sorter, QOL = quality of life.

a: ベースラインでアデノパシーが認められた場合にリンパ節生検を実施した。リンパ節への浸潤により PD 又は再発と判断された場合にも実施した。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た場合，最終来院時又は試験中止時にリンパ節生検を実施した。

b: 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，継続的な疾患／症状評価の一環として FACS 分析を実施した。

c: 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。骨髄への浸潤を有する被験者は組入れ不可とした。

d: 奏効（CR，CCR 及び PR），PD 又は再発が確認された際に実施した。

e: ベースラインでリンパ節の病変を有していた被験者に対して，CCR を確認するために実施した。

f: ベースラインでリンパ節の病変を有していた全ての奏効例に対して実施した。

g: 効果の持続について確認するため，6 ヵ月目，12 ヵ月目，それ以降は 1 年ごとに実施した。

h: 薬剤の投与前 3 日以内に実施することとした。

i: 肺の状態に変化がみられた場合に実施した。

j: Cycle 1，3，5 及び 7 の Day 1 に実施した。

k: Day 10 の結果に応じて実施した。

l: Day −14 及び Day −7 に交付した。

m: 病歴，皮膚生検及びリンパ節生検は，Day −21～Day −1 の間に実施することとした。

n: 治験登録前 90 日以内の結果であれば使用可とした。

o: 薬剤の投与前に検体採取／評価を実施した。

2.7.6.5.2 被験者の内訳

本治験では 144 例が無作為化され，内訳はプラセボ群が 44 例，E7272 低用量群（9 μg/kg/日）が 45 例，E7272 高用量群（18 μg/kg/日）が 55 例であった。全例が割り付けられた治験薬の投与を受け，144 例中 58 例（40.3%）が 8 サイクル以上の投与を完了した（プラセボ群 25.0%，E7272 低用量群 48.9%，E7272 高用量群 45.5%）。投与を完了した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，E7272 低用量群及び高用量群でいずれも高かった。144 例中 86 例（59.7%）は，8 サイクルの投与を完了する前に治験を中止した（プラセボ群 75.0%，E7272 低用量群 51.1%，E7272 高用量群 54.5%）。投与を中止した被験者の割合は，E7272 低用量群及び高用量群と比較して，プラセボ群で高い傾向が認められた。主な中止理由は，PD（28.5%）及び有害事象（16.7%）であった。

2.7.6.5.3 有効性及び安全性の解析対象

無作為化された 144 例全例（プラセボ群 44 例，E7272 低用量群 45 例，E7272 高用量群 55 例）が ITT 集団に採用され，全ての解析に ITT 集団を用いた。

2.7.6.5.4 被験者背景

本治験の ITT 集団における人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.5-3 に示した。

本治験の被験者全体の年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：23～84 歳）であり，144 例中 95 例（66.0%）が 65 歳未満，49 例（34.0%）が 65 歳以上であった。被験者の大部分（89.6%）は 40～79 歳であった。被験者の大部分は白人（86.1%）であり，女性（45.1%）よりも男性（54.9%）がわずかに多かった。

被験者の大部分（97 例，67.4%）は CTCL 病期が IIA 以下であった。47 例（32.6%）は CTCL 病期が IIB 以上であった。被験者の大部分（123 例，85.4%）で皮膚病変は菌状息肉症と診断されており，14 例（9.7%）は紅皮症であった。4 例（2.8%）はこれらの病態の両方を呈していた。また，3 例（2.1%）では明確な皮膚病変が報告されなかった。被験者の大部分（125 例，91.2%）は，血中の異常なリンパ球が 20%未満であった。

144 例中 124 例（86.1%）にがんに対する前治療歴があり，このうち 36 例（25.0%）は 1 レジメン，47 例（32.6%）は 2 レジメン，33 例（22.9%）は 3 レジメン，8 例（5.6%）は 4 レジメン以上の前治療歴を有していた。前治療歴がない被験者は 20 例（13.9%）であった。主な前治療の内容は，光線療法（47.9%），局所化学療法（25.0%），電子線照射療法（23.6%），インターフェロンα（19.4%）及び単剤での細胞毒性全身化学療法（18.1%）であった。

表 2.7.6.5-3　人口統計学的特性（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	合計 (N=144)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	57.4 (14.8)	57.6 (12.0)	59.5 (10.9)	58.3 (12.5)
中央値（範囲）	59.0 (23～80)	58.0 (32～82)	61.0 (32～84)	59.0 (23～84)
年齢層，n (%)				
65 歳未満	26 (59.1)	32 (71.1)	37 (67.3)	95 (66.0)
65 歳以上	18 (40.9)	13 (28.9)	18 (32.7)	49 (34.0)
性別，n (%)				
女性	23 (52.3)	19 (42.2)	23 (41.8)	65 (45.1)
男性	21 (47.7)	26 (57.8)	32 (58.2)	79 (54.9)
人種，n (%)				
White	34 (77.3)	40 (88.9)	50 (90.9)	124 (86.1)
Black	8 (18.2)	5 (11.1)	5 (9.1)	18 (12.5)
Hispanic	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
その他：Indian	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	83.6 (16.4)	80.1 (17.7)	82.7 (19.4)	82.1 (17.9)
中央値（範囲）	80.0 (49～120)	77.5 (46～117)	77.9 (48～135)	78.5 (46～135)

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 13 を引用）

2.7.6.5.5 治験薬の投与期間

被験者全体での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）であった。被験者の大部分（89 例，61.8%）は 5 サイクル以上の投与を受けた。58 例（40.3%）が 8 サイクル以上の投与を完了し，このうち 47 例（32.6%）は治験実施計画書に規定した 8 サイクルの投与を受け，11 例は 9～11 サイクルの投与を受けた。

2.7.6.5.6 薬物動態の結果

血清中 E7272 濃度推移について評価可能な 9 μg/kg/日群の 21 例及び 18 μg/kg/日群の 28 例を対象として，E7272 の薬物動態を評価した。

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 濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示した。

血清中 E7272 濃度は静脈内投与開始後 30 分でピークに達し（持続時間は 15～30 分程度），その後の 3 時間で緩やかに低下した。

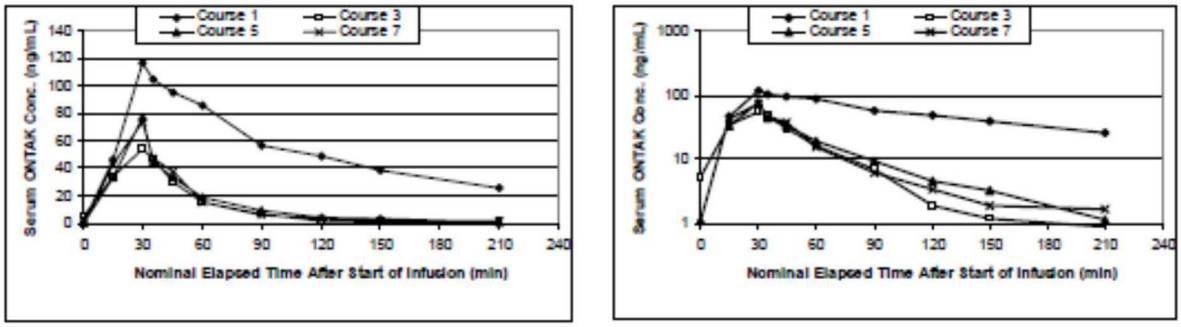


図 2.7.6.5-1 Cycle 1，3，5 及び 7 において E7272 を 9 μg/kg/日で投与したときの平均血清中 E7272 濃度推移（外国 L4389-11 試験）

ONTAK = E7272
左図：線形目盛，右図：対数目盛

（添付資料 5.3.5.4.2 の Figure 3 を引用）

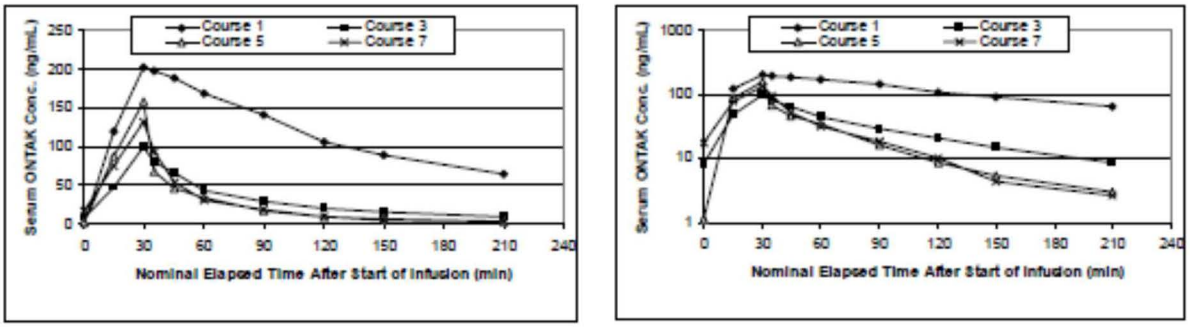


図 2.7.6.5-2 Cycle 1，3，5 及び 7 において E7272 を 18 μg/kg/日で投与したときの平均血清中 E7272 濃度推移（外国 L4389-11 試験）

ONTAK = E7272
左図：線形目盛，右図：対数目盛

（添付資料 5.3.5.4.2 の Figure 4 を引用）

E7272 9 μg/kg/日及び 18 μg/kg/日を投与したときの E7272 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示した。

E7272 の暴露量パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$）は，Cycle 1 のベースラインでの E7272 投与時において，その後の投与期間よりも顕著に高かった。Cycle 3，5 及び 7 での平均 C_{max} は，Cycle 1 と比較して，9 μg/kg/日群ではそれぞれ 56%，42%及び 38%，18 μg/kg/日群では 57%，53%及び 38%減少した。t_{max} は Cycle 1 と比べて Cycle 3，5 及び 7 で短縮した。Cycle 1 と Cycle 3 の間で平均 $AUC_{(0\text{-inf})}$は約 80%減少し，全身クリアランスは 5 倍に増加した。また，$t_{1/2}$ も約 50%短縮したが，t_{max} については顕著な変化はみられなかった。Cycle 3 以降，E7272 の血清中暴露量は比較的安定であり，Cycle 1 の約 25%であった。

C_{max}，$AUC_{(0\text{-inf})}$及び $t_{1/2}$ の減少はベースライン（Cycle 1）と Cycle 3 の間で認められたが，この期間は抗 DD 抗体価の約 5 倍の上昇（両用量群でおよそ 1.0 から 4.75 に上昇，抗体濃度は約 650 倍に上昇）が認められている期間と一致していた。いずれの用量群でも Cycle 5 及び 7 の E7272 濃度は Cycle 3 と同程度であったことから，Cycle 3 以降の血清中 E7272 濃度及び薬物動態にはほとんど変化がないことが示唆された。

表 2.7.6.5-4 Cycle 1，3，5 及び 7 において E7272 を 9 μg/kg/日で投与したときの薬物動態パラメータ（外国 L4389-11 試験）

薬物動態パラメータ	統計量	Cycle 1	Cycle 3	Cycle 5	Cycle 7
C_{max} (ng/mL)	平均値	134	59	77	83
	標準偏差	51	38	60	54
t_{max} (min)	平均値	49	26	29	34
	標準偏差	32	10	10	16
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•min/mL)	平均値	14,433	2,904	3,088	3,676
	標準偏差	6,380	2,421	2,780	2,660
$t_{1/2}$ (min)	平均値	71	21	23	19
	標準偏差	19	10	13	14
CL (mL/min/kg)	平均値	0.79	4.2	4.5	4.2
	標準偏差	0.48	2.3	2.5	3.5
V_{ss} (mL/kg)	平均値	88	118	143	106
	標準偏差	74	52	98	60

$AUC_{(0\text{-inf})}$ = area under the curve of serum concentration vs. time, from 0 to infinity, CL = rate of clearance of drug from the blood, C_{max} = maximum serum concentration measured, t_{max} = time from the start of administration to attain the maximum serum concentration, $t_{1/2}$ = the time required for the plasma level of drug to fall to half of a measured level, V_{ss} = steady state volume of distribution.

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 18 を引用）

表 2.7.6.5-5　Cycle 1，3，5 及び 7 において E7272 を 18 μg/kg/日で投与したときの薬物動態パラメータ（外国 L4389-11 試験）

薬物動態パラメータ	統計量	Cycle 1	Cycle 3	Cycle 5	Cycle 7
C_{max} (ng/mL)	平均値	252	108	118	156
	標準偏差	102	80	113	114
t_{max} (min)	平均値	45	39	28	37
	標準偏差	21	24	11	29
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•min/mL)	平均値	35,267	8,199	5,528	6,409
	標準偏差	14,300	9,980	4,910	3,640
$t_{1/2}$ (min)	平均値	99	46	33	29
	標準偏差	36	33	21	17
CL (mL/min/kg)	平均値	0.60	4.6	5.9	3.9
	標準偏差	0.27	3.6	5.2	2.4
V_{ss} (mL/kg)	平均値	79	311	220	159
	標準偏差	26	397	183	130

$AUC_{(0\text{-inf})}$ = area under the curve of serum concentration vs. time, from 0 to infinity, CL = rate of clearance of drug from the blood, C_{max} = maximum serum concentration measured, t_{max} = time from the start of administration to attain the maximum serum concentration, $t_{1/2}$ = the time required for the plasma level of drug to fall to half of a measured level, V_{ss} = steady state volume of distribution.

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 19 を引用）

E7272 の薬物動態パラメータに関して，用量比例性の検討を行った。Cycle 1 及び 3 における用量補正した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ を表 2.7.6.5-6 に示す。各サイクルの用量補正 C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ は，9 μg/kg/日と 18 μg/kg/日の用量間で同程度であったことから，E7272 の全身暴露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$）の用量比例性が示された。

表 2.7.6.5-6　Cycle 1 及び 3 における E7272 9 μg/kg/日と 18 μg/kg/日の投与時での用量補正した薬物動態パラメータの比較（外国 L4389-11 試験）

Cycle	用量 (μg/kg/日)	統計量	用量補正 C_{max} (ng/mL/μg/kg)	用量補正 $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•min/mL/μg/kg)
1	9	平均値	14.92	1604
		標準偏差	5.64	709
		例数	21	20
	18	平均値	13.99	1959
		標準偏差	5.67	794
		例数	28	28
		P 値 [a]	0.574	0.110
3	9	平均値	6.56	323
		標準偏差	4.24	269
		例数	15	14
	18	平均値	5.99	455
		標準偏差	4.45	554
		例数	21	20
		P 値 [a]	0.699	0.362

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the curve of serum concentration vs. time, from 0 to infinity, C_{max} = maximum serum concentration measured.
a:　平均値の有意差検定。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 20 を引用）

抗 DD 抗体濃度及び t_{max} を除く E7272 の薬物動態パラメータで認められた変化から，薬物動態パラメータの変化と抗体産生との相関が示唆された。抗 DD 抗体価の上昇は，E7272 の血中クリアランスの上昇と相関すると考えられたが，Cycle 1 及び 3 における E7272 のクリアランスと抗 DD 抗体価に対する線形回帰分析を行った結果，抗体産生と薬物クリアランスとの明確な関連性は示されなかった。

投与期間全体での抗 DD 抗体価の推移について奏効例と非奏効例で比較したところ，ベースライン（Cycle 1）の抗体価及びその後のサイクルにおける抗体価の上昇は，両集団で同様であった。このことから，E7272 の奏効・非奏効には抗体価の上昇は影響しないと考えられた。奏効例と非奏効例で Cycle 1，3，5 及び 7 の暴露量パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$）について混合モデルにより比較したところ，有意差は認められなかった。

また，ベースラインで抗 DD 抗体価が 1 以上であった被験者（感染又はワクチン接種によるジフテリア毒素への暴露が原因と考えられる）と抗体が検出されなかった被験者とで，奏効率に明らかな差はみられなかった（それぞれ 42.9%，50.0%）。いずれの集団でも，全ての奏効例で Cycle 2 までに明確な抗体価の上昇が認められており，大部分の奏効例ではその後から奏効が認められた。抗 DD 抗体濃度は Cycle 3 までに定常状態に達するのに対し，多くの被験者ではそれ以降のサイクルで効果の発現や改善が認められた。これらのデータは，投与を開始して早期に抗 DD 抗体が急速に産生され，全身暴露量が減少しているにもかかわらず，Cycle 3 以降で奏効を達成するのに十分な血清中 E7272 濃度が維持されていることを示している。

2.7.6.5.7 有効性の結果

2.7.6.5.7.1 主要評価項目：奏効率

主要評価項目である奏効率（最良効果が CR，CCR 又は PR の被験者の割合）の解析結果を表 2.7.6.5-7 に示した。

奏効率は，E7272 高用量群で 49.1%，低用量群で 37.8%，E7272 群合計で 44.0%であり，プラセボ群では 15.9%であった。E7272 高用量群，低用量群及び E7272 群合計のいずれも，プラセボ群と比較して奏効率の統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ *P*=0.0015，*P*=0.0297，*P*=0.0026）。プラセボ群に対する E7272 群合計のオッズ比は 4.16 であった。

主解析の頑健性を確認するために実施した他の解析結果でも，プラセボ群に対する E7272 群合計の有意差が確認された。また，解析結果から，3 つの異なる割付比や病期による奏効率への影響は認められなかった。

表 2.7.6.5-7 奏効率（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
奏効例数 [a]	7	17	27	44
奏効率(%)	15.9	37.8	49.1	44.0
正確な両側 95%信頼区間	6.6, 30.1	23.8, 53.5	35.4, 62.9	34.1, 54.3
P 値 [b]	--	0.0297	0.0015	0.0026
オッズ比（95%信頼区間） [c]	--	3.23 (1.12, 9.28)	4.85 (1.83, 12.82)	4.16 (1.65, 10.49)

P 値は両側検定であり，プラセボ群との比較を示す。

a: 奏効例は，最良効果に基づく完全奏効（CR），臨床的完全奏効（CCR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者とした（効果は各サイクル終了後に Data Endpoint Review Committee が評価）。

b: ステップダウン式多重比較法による検定とし，最初に 18 μg/kg/日群とプラセボ群との比較を実施した。割付比を層，投与群及び病期をカテゴリカル説明変数とした条件付ロジスティック回帰モデルを使用した。

c: 値が>1 の場合，プラセボ群より E7272 群合計の結果が優れている。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 21 を引用）

最良効果の内訳を表 2.7.6.5-8 に示した。

E7272 群合計の奏効例（最良効果が CR，CCR 又は PR の被験者，44 例）で最も多かった最良効果は PR であり，34 例に認められた。CR 又は CCR は 10 例に認められた。

表 2.7.6.5-8 最良効果（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
完全奏効（CR）及び臨床的完全奏効（CCR），n (%)	1 (2.3)	5 (11.1)	5 (9.1)	10 (10.0)
部分奏効（PR），n (%)	6 (13.6)	12 (26.7)	22 (40.0)	34 (34.0)
安定（SD），n (%)	14 (31.8)	16 (35.6)	19 (34.5)	35 (35.0)
進行（PD），n (%)	23 (52.3)	12 (26.7)	9 (16.4)	21 (21.0)

最良効果は，PD が認められる前の確認された最も良い効果と定義した（効果は各サイクル終了後に Data Endpoint Review Committee が評価）。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 23 を引用）

2.7.6.5.7.2 副次評価項目

2.7.6.5.7.2.1 無増悪生存期間（PFS）

PFS の解析結果を表 2.7.6.5-9 に示し，Kaplan-Meier を図 2.7.6.5-3 に示した。

E7272 群合計ではプラセボ群と比較して PFS の有意な延長が認められた（*P*<0.0001）。プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 0.32 であった。

表 2.7.6.5-9 無増悪生存期間（PFS）（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
増悪イベント[a]が認められた被験者, n (%)	26 (59.1)	14 (31.1)	15 (27.3)	29 (29.0)
PFS				
観察日数の中央値（範囲）	77 (22～218)	79 (22～794)	103 (31～288)	94 (22～794)
Kaplan-Meier 法により推定した日数の第 1 四分位値	64.0	127.0	169.0	143.0
Kaplan-Meier 法により推定した日数の中央値（95%信頼区間）[b]	124.0 (92.0, 176.0)	794.0 (155.0, NE)	> 971[c]	794.0 (281.0, NE)
Log rank 検定（E7272 vs プラセボ）	--	*P*=0.0024	*P*<0.0001	*P*<0.0001
ハザード比（95%信頼区間）[d]	--	0.42 (0.20, 0.86)	0.27 (0.14, 0.54)	0.32 (0.18, 0.58)

NE = not estimable from the available data.
a: 増悪イベントは，進行（PD）又は死亡と定義した。
b: 増悪イベントが認められなかった被験者は，最終評価時点で打切りとした。
c: 最終データ時点に基づく。中央値未達。
d: 割付比で層別し，病期により調整した Cox 回帰分析。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 24 及び Table 103 を引用）

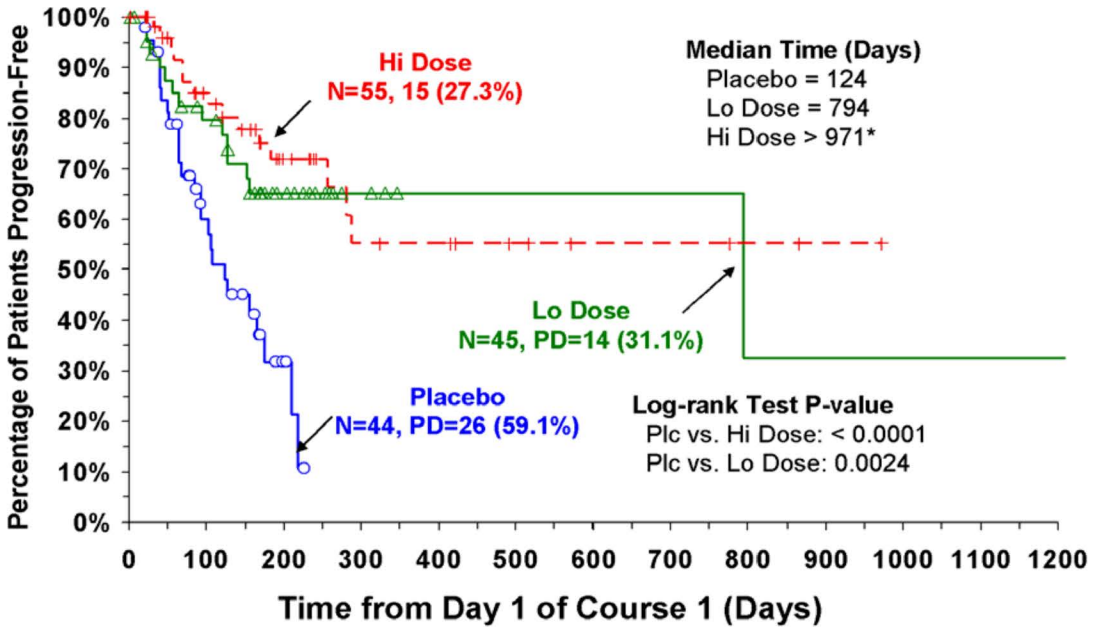


図 2.7.6.5-3 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

PD = progressive disease.

PFS は，Cycle 1 の Day 1 から PD が最初に認められた時点又は死亡（原因を問わない）までの期間と定義した。

*: 最終データ時点。中央値未達。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Figure 5 を引用）

2.7.6.5.7.2.2 奏効持続期間（DOR）

DOR の解析結果を表 2.7.6.5-10 に示した。

E7272 群合計ではプラセボ群と比較して DOR の有意な延長が認められた（P=0.0016）。プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 0.20 であった。

表 2.7.6.5-10　奏効持続期間（DOR）（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
奏効例数	7	17	27	44
再発[a]が認められた被験者，例数（奏効例数に対する%）	5 (71.4)	7 (41.2)	15 (55.6)	22 (50.0)
DOR[b]				
観察日数の中央値（範囲）	63 (43～92)	65 (43～619)	123 (50～236)	106 (43～619)
Kaplan-Meier 法により推定した日数の第 1 四分位値	52.0	127.0	88.0	88.0
Kaplan-Meier 法により推定した日数の中央値（95%信頼区間）	81.0 (52.0, 92.0)	277.0 (127.0, NE)	220.0 (128.0, NE)	236.0 (130.0, 619.0)
Log rank 検定（E7272 vs プラセボ）	--	*P*=0.0128	*P*=0.0038	*P*=0.0016
ハザード比（95%信頼区間）[c]	--	0.16 (0.04, 0.61)	0.22 (0.07, 0.71)	0.20 (0.06, 0.63)

NE = not estimable from the available data.
a: 再発は，最良効果の時点と比較して 50%以上の腫瘍量の増加，新たな皮膚病変の出現，組織学的に LN3 以上のリンパ節の出現，又は内臓病変の出現と定義した。
b: DOR は，最初に確認された奏効が認められた時点（各時点の効果は Data Endpoint Review Committee が評価）から再発までの時間と定義した。
c: 割付比で層別し，病期により調整した Cox 回帰分析。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 25 及び Table 102 を引用）

2.7.6.5.7.2.3 奏効までの期間（TTR）

TTR の解析結果を表 2.7.6.5-11 に示した。

E7272 群合計ではプラセボ群と比較して TTR の有意な短縮が認められた（*P*=0.0011）。プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 3.43 であった。

表 2.7.6.5-11　奏効までの期間（TTR）（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目[a]	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
奏効例数	7	17	27	44
TTR				
観察日数の中央値（範囲）	64 (21～148)	43 (22～120)	43 (18～113)	43 (18～120)
Kaplan-Meier 法により推定した日数の第 1 四分位値	148.0	43.0	43.0	43.0
Kaplan-Meier 法により推定した日数の中央値（95%信頼区間）	> 204[b]	120.0 (68.0, NE)	92.0 (57.0, 113.0)	96.0 (68.0, NE)
Log rank 検定（E7272 vs プラセボ）	--	*P*=0.0152	*P*=0.0003	*P*=0.0011
ハザード比（95%信頼区間）[c]	--	2.87 (1.14, 7.22)	3.81 (1.63, 8.93)	3.43 (1.51, 7.78)

NE = not estimable from the available data.
a: 奏効例は，奏効が確認された被験者とした（各時点の効果は Data Endpoint Review Committee が評価）。本解析では，最初に確認された奏効が認められた日付を用いた。奏効が認められなかった被験者は，最終評価時点で打切りとした。
b: 最終データ時点。中央値未達。
c: 割付比で層別し，病期により調整した Cox 回帰分析。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 26 及び Table 101 を引用）

2.7.6.5.7.2.4 治療成功期間

治療成功期間の解析結果を表 2.7.6.5-12 に示した。

E7272 群合計ではプラセボ群と比較して治療成功期間の有意な延長が認められた（*P*=0.0022）。プラセボ群に対する E7272 群合計のハザード比は 0.50 であった。

表 2.7.6.5-12　治療成功期間（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
治療不成功イベント[a]が認められた被験者，n (%)	35 (79.5)	24 (53.3)	34 (61.8)	58 (58.0)
治療成功期間				
観察日数の中央値（範囲）	87 (22～211)	68 (6～794)	80 (22～288)	75 (6～794)
Kaplan-Meier 法により推定した日数の第 1 四分位値	53.0	60.5	65.0	64.0
Kaplan-Meier 法により推定した日数の中央値（95%信頼区間）[b]	93.0 (68.0, 127.0)	155.0 (120.0, NE)	169.0 (100.0, 281.0)	155.0 (120.0, 281.0)
Log rank 検定（E7272 vs プラセボ）	--	*P*=0.0047	*P*=0.0089	*P*=0.0022
ハザード比（95%信頼区間）	--	0.47 (0.27, 0.84)	0.51 (0.31, 0.84)	0.50 (0.31, 0.78)

NE = not estimable from the available data.
a: 治療不成功イベントは，進行（PD）又は有害事象による中止と定義した。
b: 治療不成功イベントが認められなかった被験者は，最終評価時点で打切りとした。
（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 27 及び Table 104 を引用）

2.7.6.5.7.3 その他の評価項目

2.7.6.5.7.3.1 疾患の徴候・症状の改善（患者及び医師報告による評価）

疾患の徴候・症状の改善に関して，患者及び医師報告による評価で臨床的に意義のある改善が認められた被験者の要約を表 2.7.6.5-13 に示した。

(1)患者による全般的な皮膚状態の評価

臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（9.1%）と比較して E7272 群合計（39.0%）で有意に高かった（*P*<0.05）。

(2)患者によるそう痒感の評価

臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（9.1%）と比較して E7272 群合計（25.0%）で有意に高かった（*P*<0.05）。

治療期又は追跡調査期間中のいずれかの時点でベースラインから 20%以上の改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（15.9%）と比較して E7272 群合計（43.0%）で有意に高かった（*P*<0.05）。また，ベースラインから 50%以上の改善が認められた被験者の割合も，プラセボ群（9.1%）と比較して E7272 群合計（34.0%）で有意に高かった（*P*<0.05）。

(3)医師による紅皮症の重症度の評価

臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（6.8%）と比較して

E7272 群合計（22.0%）で有意に高かった（$P<0.05$）。

(4)医師による全般的な CTCL の重症度の評価

臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（13.6%）と比較して E7272 群合計（26.0%）で高かった。

治療期又は追跡調査期間中のいずれかの時点でベースラインから 20%以上の改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（25.0%）と比較して E7272 群合計（51.0%）で有意に高かった（$P<0.05$）。また，ベースラインから 50%以上の改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（13.6%）と比較して E7272 群合計（29.0%）で高かった。

表 2.7.6.5-13　疾患の徴候・症状について臨床的に意義のある改善が認められた被験者の要約（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

項目	臨床的に意義のある改善が認められた被験者 n (%)			
疾患の徴候・症状の評価 評価時点	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
患者による全般的な皮膚状態の評価 [a]				
治療期中	4 (9.1)	16 (35.6)*	23 (41.8)*	39 (39.0)*
治療期及び追跡調査期間中	4 (9.1)	17 (37.8)*	24 (43.6)*	41 (41.0)*
患者によるそう痒感の評価 [b]				
治療期中	4 (9.1)	6 (13.3)	19 (34.5)*	25 (25.0)*
治療期及び追跡調査期間中	4 (9.1)	6 (13.3)	19 (34.5)*	25 (25.0)*
いずれかの時点で 20%以上の改善 [e]	7 (15.9)	16 (35.6)	27 (49.1)*	43 (43.0)*
いずれかの時点で 50%以上の改善	4 (9.1)	13 (28.9)*	21 (38.2)*	34 (34.0)*
医師による紅皮症の重症度の評価 [c]				
治療期中	3 (6.8)	7 (15.6)	15 (27.3)*	22 (22.0)*
治療期及び追跡調査期間中	3 (6.8)	7 (15.6)	15 (27.3)*	22 (22.0)*
医師による全般的な CTCL の重症度の評価 [d]				
治療期中	6 (13.6)	6 (13.3)	20 (36.4)*	26 (26.0)
治療期及び追跡調査期間中	6 (13.6)	6 (13.3)	20 (36.4)*	26 (26.0)
いずれかの時点で 20%以上の改善	11 (25.0)	19 (42.2)	32 (58.2)*	51 (51.0)*
いずれかの時点で 50%以上の改善	6 (13.6)	9 (20.0)	20 (36.4)*	29 (29.0)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma.
ベースライン後の来院間の欠測値は LOCF 法で補完した。
a: 臨床的に意義のある改善は，+2 以上の値が 6 週間以上維持されることと定義した。
b: 臨床的に意義のある改善は，ベースラインから 2 cm の減少が 6 週間以上維持されることと定義した。
c: 臨床的に意義のある改善は，ベースラインから 1 ポイントの減少が 6 週間以上維持されることと定義した。
d: 臨床的に意義のある改善は，ベースラインから 2 cm の減少が 6 週間以上維持されることと定義した。
e: VAS に基づく評価の改善率は，ベースラインに対する最良の改善に基づくものとし，6 週間の確認期間を必要とした。
* プラセボ群との統計学的な有意差あり（$P<0.05$，正確ロジスティック回帰分析による）。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 28 を引用）

2.7.6.5.7.3.2 救援治療

被験者の 90%以上（プラセボ群 95.5%，E7272 群合計 93.0%）が治験期間中に救援治療薬を 1 回以上使用した。プラセボ群と E7272 群合計との間で，救援治療薬の使用率に差は認められなかった。

2.7.6.5.7.3.3 生活の質（QOL）

バリデートされた FACT-G 質問票を用いて被験者の QOL を評価した。

FACT-G の 5 つのサブスケール（身体面，社会・家族面，心理面，機能面及び医師との関係）のいずれにおいても，E7272 群合計とプラセボ群の間で統計学的な有意差は認められなかった。また，治験期間中の QOL の悪化も認められなかった。

E7272 群合計とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められなかったことの理由として，ベースラインのスコアが高かったために，改善の測定が困難であったことが考えられた。

2.7.6.5.8 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.5-14 に示した。

有害事象の発現率は投与群間で同程度であり，E7272 群合計で 97.0%（97/100 例），プラセボ群で 90.9%（40/44 例）であった。E7272 の 2 用量群で有害事象の発現率は同程度であった。

重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現率は，プラセボ群（それぞれ 20.5%及び 11.4%）よりも E7272 群合計（それぞれ 32.0%及び 24.0%）で高かった。

副作用の発現率は E7272 群合計で 93.0%（93/100 例），プラセボ群で 59.1%（26/44 例）であった。

投与変更（治験薬の減量，休薬又は投与中止）に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群（いずれも 9.1%）よりも E7272 群合計（それぞれ 32.0%及び 20.0%）で高かった。

表 2.7.6.5-14 有害事象の概要（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

有害事象の区分 [a]	プラセボ群 (N=44)	9 μg/kg/日群 (N=45)	18 μg/kg/日群 (N=55)	E7272 群合計 (N=100)
有害事象	40 (90.9)	44 (97.8)	53 (96.4)	97 (97.0)
副作用	26 (59.1)	41 (91.1)	52 (94.5)	93 (93.0)
重篤な有害事象	9 (20.5)	16 (35.6)	16 (29.1)	32 (32.0)
重篤な副作用	2 (4.5)	12 (26.7)	13 (23.6)	25 (25.0)
高度の有害事象	5 (11.4)	13 (28.9)	11 (20.0)	24 (24.0)
高度の副作用	1 (2.3)	9 (20.0)	8 (14.5)	17 (17.0)
投与変更に至った有害事象	4 (9.1)	14 (31.1)	18 (32.7)	32 (32.0)
治験中止に至った有害事象	4 (9.1)	8 (17.8)	12 (21.8)	20 (20.0)

a: 被験者は各区分につき 1 回のみカウントした。したがって，複数の事象を発現した被験者は 1 回のみカウントしている。

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 32 を引用）

2.7.6.5.8.1 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 2.7.6.5-15 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 2.7.6.5-16 に示した。

E7272 群合計で発現率が 20%以上であった有害事象は，発熱（57.0%），悪心（54.0%），疲労，悪寒（各 45.0%），頭痛（27.0%），嘔吐（25.0%），末梢性浮腫（23.0%），下痢，発疹（各 22.0%）であった。プラセボ群で発現率が 20%以上であった有害事象は，疲労（31.8%），悪心，末梢性浮腫（各 22.7%），悪寒（20.5%）であった。

発熱，悪心，疲労及び悪寒の発現率は，E7272 のいずれの用量群も 40%超であった。このうち，発熱，悪心及び悪寒の発現率は，プラセボ群と比較して E7272 のいずれの用量群も有意に高かった。しかし，これらの有害事象で「やや高度」又は「高度」と判定されたものは少なかった。その他の主な有害事象についても，大部分の事象は「軽度」又は「中等度」であり，「やや高度」又は「高度」と判定されたものは少なかった。

E7272 群合計で発現率が 20%以上であった副作用は，発熱（53.0%），悪心（49.0%），悪寒（43.0%），疲労（41.0%），嘔吐（21.0%），頭痛（20.0%）であった。プラセボ群で発現率が 20%以上であった副作用は，疲労（22.7%）であった。

表 2.7.6.5-15　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 L4389-11 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=44) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=45) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=55) n (%)	E7272 群合計 (N=100) n (%)
胃腸障害	15 (34.1)	27 (60.0)	34 (61.8)	61 (61.0)
悪心	10 (22.7)	21 (46.7)	33 (60.0)	54 (54.0)
嘔吐	3 (6.8)	6 (13.3)	19 (34.5)	25 (25.0)
下痢	4 (9.1)	10 (22.2)	12 (21.8)	22 (22.0)
全身障害および投与局所様態	30 (68.2)	39 (86.7)	48 (87.3)	87 (87.0)
発熱	7 (15.9)	22 (48.9)	35 (63.6)	57 (57.0)
疲労	14 (31.8)	21 (46.7)	24 (43.6)	45 (45.0)
悪寒	9 (20.5)	19 (42.2)	26 (47.3)	45 (45.0)
末梢性浮腫	10 (22.7)	9 (20.0)	14 (25.5)	23 (23.0)
無力症	2 (4.5)	8 (17.8)	10 (18.2)	18 (18.0)
疼痛	3 (6.8)	5 (11.1)	7 (12.7)	12 (12.0)
胸痛	1 (2.3)	2 (4.4)	7 (12.7)	9 (9.0)
感染症および寄生虫症	21 (47.7)	25 (55.6)	25 (45.5)	50 (50.0)
上気道感染	5 (11.4)	6 (13.3)	7 (12.7)	13 (13.0)
鼻咽頭炎	2 (4.5)	7 (15.6)	2 (3.6)	9 (9.0)
代謝および栄養障害	9 (20.5)	12 (26.7)	20 (36.4)	32 (32.0)
食欲不振	2 (4.5)	4 (8.9)	11 (20.0)	15 (15.0)
食欲減退	1 (2.3)	6 (13.3)	3 (5.5)	9 (9.0)
低アルブミン血症	5 (11.4)	2 (4.4)	3 (5.5)	5 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	12 (27.3)	19 (42.2)	26 (47.3)	45 (45.0)
筋痛	2 (4.5)	8 (17.8)	11 (20.0)	19 (19.0)
背部痛	1 (2.3)	7 (15.6)	10 (18.2)	17 (17.0)

表 2.7.6.5-15　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 L4389-11 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=44) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=45) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=55) n (%)	E7272 群合計 (N=100) n (%)
関節痛	5 (11.4)	7 (15.6)	7 (12.7)	14 (14.0)
神経系障害	18 (40.9)	22 (48.9)	26 (47.3)	48 (48.0)
頭痛	8 (18.2)	13 (28.9)	14 (25.5)	27 (27.0)
浮動性めまい	5 (11.4)	5 (11.1)	7 (12.7)	12 (12.0)
味覚異常	1 (2.3)	0 (0.0)	6 (10.9)	6 (6.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (22.7)	23 (51.1)	22 (40.0)	45 (45.0)
咳嗽	3 (6.8)	9 (20.0)	10 (18.2)	19 (19.0)
呼吸困難	2 (4.5)	6 (13.3)	6 (10.9)	12 (12.0)
咽喉頭疼痛	2 (4.5)	6 (13.3)	4 (7.3)	10 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	18 (40.9)	28 (62.2)	32 (58.2)	60 (60.0)
発疹	2 (4.5)	11 (24.4)	11 (20.0)	22 (22.0)
そう痒症	4 (9.1)	7 (15.6)	10 (18.2)	17 (17.0)
紅斑	4 (9.1)	6 (13.3)	5 (9.1)	11 (11.0)
血管障害	6 (13.6)	10 (22.2)	14 (25.5)	24 (24.0)
低血圧	1 (2.3)	3 (6.7)	9 (16.4)	12 (12.0)

MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) Version 6.1
被験者は各基本語につき 1 回のみカウントし，各器官別大分類でも 1 回までのカウントとした。
（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 34 を引用）

表 2.7.6.5-16　いずれかの投与群で発現率 10%以上の副作用
（ITT 集団）（外国 L4389-11 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=44) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=45) n (%)	18 μg/kg/日群 (N=55) n (%)	E7272 群合計 (N=100) n (%)
胃腸障害	7 (15.9)	23 (51.1)	31 (56.4)	54 (54.0)
下痢	0 (0.0)	7 (15.6)	9 (16.4)	16 (16.0)
悪心	6 (13.6)	18 (40.0)	31 (56.4)	49 (49.0)
嘔吐	1 (2.3)	4 (8.9)	17 (30.9)	21 (21.0)
全身障害および投与局所様態	23 (52.3)	36 (80.0)	48 (87.3)	84 (84.0)
無力症	0 (0.0)	5 (11.1)	8 (14.5)	13 (13.0)
疲労	10 (22.7)	19 (42.2)	22 (40.0)	41 (41.0)
末梢性浮腫	7 (15.9)	7 (15.6)	12 (21.8)	19 (19.0)
疼痛	1 (2.3)	3 (6.7)	6 (10.9)	9 (9.0)
発熱	6 (13.6)	21 (46.7)	32 (58.2)	53 (53.0)
悪寒	7 (15.9)	18 (40.0)	25 (45.5)	43 (43.0)
代謝および栄養障害	6 (13.6)	9 (20.0)	19 (34.5)	28 (28.0)
食欲不振	1 (2.3)	3 (6.7)	10 (18.2)	13 (13.0)
低アルブミン血症	5 (11.4)	2 (4.4)	3 (5.5)	5 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (13.6)	15 (33.3)	25 (45.5)	40 (40.0)
関節痛	4 (9.1)	6 (13.3)	6 (10.9)	12 (12.0)
背部痛	0 (0.0)	5 (11.1)	9 (16.4)	14 (14.0)
筋痛	0 (0.0)	8 (17.8)	11 (20.0)	19 (19.0)
神経系障害	7 (15.9)	14 (31.1)	22 (40.0)	36 (36.0)
浮動性めまい	2 (4.5)	5 (11.1)	7 (12.7)	12 (12.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.9)	6 (6.0)
頭痛	3 (6.8)	8 (17.8)	12 (21.8)	20 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (22.7)	24 (53.3)	25 (45.5)	49 (49.0)
そう痒症	2 (4.5)	3 (6.7)	6 (10.9)	9 (9.0)
発疹	2 (4.5)	9 (20.0)	10 (18.2)	19 (19.0)

MedDRA (medical dictionary for regulatory activities) Version 6.1
被験者は各基本語につき 1 回のみカウントし，各器官別大分類でも 1 回までのカウントとした。副作用は，治験薬との因果関係が「関連あり」「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 5.3.5.4.2 の Table 37 を引用）

2.7.6.5.8.2 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 2.7.6.5-17 に示した。

E7272 高用量群の 1 例（被験者番号 92106）が Day 31 に両側基底肺炎のため死亡した。治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判定した。

このほかに 2 例（被験者番号 92123 及び 2453）が追跡調査期間中に死亡したが，いずれも治験薬の最終投与から 2 ヵ月以上経過後の死亡であった。

表 2.7.6.5-17 死亡に至った有害事象の一覧（外国 L4389-11 試験）

被験者番号	投与群	死 因	死亡日（試験日）	完了したサイクル数
92106	E7272 18 μg/kg/日	両側基底肺炎	Day 31	Cycle 1 全体と Cycle 2 の 1 日

（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 43 を引用）

重篤な有害事象は，プラセボ群 9 例（20.5%），E7272 低用量群 16 例（35.6%），高用量群 16 例（29.1%）に認められた。E7272 群合計で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は，脱水，毛細血管漏出症候群，発熱（各 4 例），低血圧（3 例），肺炎，皮膚感染，低アルブミン血症，高ナトリウム血症，皮膚障害，胸痛，疲労（各 2 例）であった。プラセボ群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は，敗血症（3 例），発熱（2 例）であった。

重篤な副作用は，プラセボ群 2 例（4.5%），E7272 低用量群 12 例（26.7%），高用量群 13 例（23.6%）に認められた。E7272 群合計で 2 例以上に報告された重篤な副作用は，脱水，毛細血管漏出症候群（各 4 例），発熱（3 例），低血圧，胸痛，疲労，皮膚障害，低アルブミン血症（各 2 例）であった。プラセボ群で 2 例以上に報告された重篤な副作用はなかった。

2.7.6.5.8.3 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は 24 例（プラセボ群 4 例，E7272 低用量群 8 例，高用量群 12 例）に認められた。治験中止に至った副作用は 20 例（プラセボ群 3 例，E7272 低用量群 6 例，高用量群 11 例）に認められた。6 例は重篤な有害事象のために治験を中止した（血圧低下，膵炎，退形成星細胞腫，再発リンパ腫，毛細血管漏出症候群，四肢静脈血栓症）。E7272 群合計で 2 例以上に報告された治験中止に至った有害事象は，疲労（3 例），無力症（2 例）であった。プラセボ群で 2 例以上に報告された治験中止に至った有害事象は，低アルブミン血症（2 例）であった。

2.7.6.5.8.4 投与変更に至った有害事象

治験薬の減量，休薬又は投与中止に至った有害事象が 50 例（プラセボ群 6 例，E7272 群合計 44 例）に認められた。このうち 36 例（プラセボ群 4 例，E7272 群合計 32 例）では，これらの事象は治験薬の副作用と判断された。E7272 の各用量群の約 30%の被験者で投与変更に至った副作用が認められた。これらの投与変更に至った副作用で最も多かったのは，器官別大分類「全身障害および投与局所様態」に属する事象であったが（減量：E7272 群合計 1 例，休薬：プラセボ群 2 例，E7272 群合計 5 例，投与中止：プラセボ群 1 例，E7272 群合計 4 例），この器官別大分類において特定の種類の有害事象（基本語）に高い発現率は認められなかった。

2.7.6.5.8.5 臨床検査値

E7272 の各用量群の被験者では Cycle 1 に肝酵素値の上昇が認められたが（プラセボ群でこのような上昇は認められず），このことは肝臓により代謝されるタンパク質製剤を静脈内投与したときに予想される作用と一致していた。Cycle 1 及び 2 でアルブミン値がやや減少したが，その後のサイクルではベースライン値まで回復し，比較的安定していた。Cycle 1 及び 2 でクレアチニン値のわずかな上昇が認められたが，その後のサイクルでは比較的安定していた。Cycle 1 でリンパ球絶対数の低下が認められたが，その後のサイクルではベースライン値まで回復し，比較的安定していた。

2.7.6.5.8.6 バイタルサイン

プラセボ群と比較して，E7272 の各用量群の被験者でバイタルサイン異常のリスク増加を示唆する所見は認められなかった。収縮期血圧（平均値及び中央値）は，多くの測定時点で 120 mmHg をやや上回っていたが，これらは臨床的に意義のあるものではないと考えられた。拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数（平均値及び中央値）は，いずれの測定時点についても基準範囲内であるか又は臨床的に意義のある異常ではないと考えられるものであった。

E7272 群合計では 2 例がバイタルサインの異常のために治験を中止した。被験者 92126（E7272 低用量群）は E7272 の最終投与から 5 日後に高度の血圧低下のため中止した。また，被験者 573（E7272 高用量群）は E7272 の最終投与から 17 日後に軽度の低血圧やその他の症状のため中止した。これらの事象は治験薬の最終投与後 5 又は 17 日後に発現していることから，E7272 が直接的な原因ではないと考えられた。

2.7.6.5.9 結論

本試験の結果は，CTCL 患者に対する E7272 の臨床ベネフィットを支持するものであり，CTCL 患者に E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日を投与したときの有効性はプラセボより優れ，安全性プロファイルは概して良好であった。

2.7.6.6 外国 L4389-14 試験［CTCL 患者を対象とした E7272 の第 3 相試験］

……（参考資料 5.3.5.4.3）

2.7.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（外国 L4389-14 試験）

項　　目	内　　容
試験実施 計画書番号	E7272 L4389-14
目的	• CD25 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）患者で，L4389-11 試験で E7272 又はプラセボによる 8 サイクルの投与終了時に安定（SD）が認められた，若しくはプラセボ投与期間中に進行（PD）が認められた患者を対象に，E7272 を投与したときの有効性を示す。 • 生検により CD25 陰性が確認されている CTCL 患者を対象に E7272 を投与したときの有効性を示す。 • CD25 陽性の CTCL 患者で，92-04-01 試験，93-04-10 試験又は L4389-11 試験で E7272 による最初の奏効が認められた後で再発が認められた患者を対象に，E7272 を投与したときの有効性を示す。 • 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。 • E7272 を投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する。
治験デザイン	本治験は，CTCL 患者に対して E7272 18 μg/kg/日を投与したときの安全性及び有効性を評価する，多施設共同，オープン，第 3 相試験である。この治験は L4389-11 試験の関連試験として実施され，以下に記載の(1)プラセボクロスオーバー群，(2)再発・再投与群，(3)8 サイクル SD 群，(4)CD25 陰性群のいずれかに該当する CTCL 患者を組み入れた。
対象	(1)プラセボクロスオーバー群 L4389-11 試験でプラセボを投与され，投与期間中に PD が認められた患者，及び 8 サイクルの投与終了時に SD が認められた患者。 (2)再発・再投与群 92-04-01 試験，93-04-10 試験又は L4389-11 試験で E7272 による最初の奏効が認められた後で，再発が認められた患者。 (3)8 サイクル SD 群 L4389-11 試験で E7272 を投与され，8 サイクルの投与終了時に SD が認められた患者。 (4)CD25 陰性群 CD25 陰性のみを理由として L4389-11 試験から除外された患者。
選択基準	先行試験（92-04-01 試験，93-04-10 試験又は L4389-11 試験）に登録された被験者では，当該試験の全ての選択基準を満たしていることとした。 CD25 陰性群の新規患者では，L4389-11 試験のスクリーニング時に CD25 陽性以外の全ての選択基準を満たしていることに加えて，本治験のベースラインで以下の選択基準を満たしていることとした。 主な選択基準（CD25 陰性群）： • 病期 IA～III の CTCL 患者。 • 前治療歴が 3 レジメン以下の患者。 • 皮膚又は血液の評価可能病変を有する患者。 • 12 ヵ月以上の生存が見込まれる患者。 • Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0 又

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（外国 L4389-14 試験）

項　　目	内　　容
	は 1 の患者。 • 心臓，肝臓，腎臓及び肺の機能が正常な患者。 • 血小板，ヘモグロビン及びヘマトクリット値が正常な患者。 • E7272 又は DAB_{486} インターロイキン 2（IL-2）の投与歴がない患者。
除外基準	主な除外基準： • 骨髄，肝臓又は脾臓に CTCL の浸潤を有する，若しくは生検によりリンパ節の状態が LN3（皮膚病性リンパ節あり，大病巣あり）以上であることが確認された患者。 • 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。 • 血清検査で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（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。 • 先行試験の登録後（CD25 陰性群を除く）又は本治験の登録前 14 日以内（CD25 陰性群）に他の抗がん治療を受けた患者。 • 先行試験において，E7272 との因果関係が否定できないと判断された有害事象（副作用）のため治験を中止した患者。 • 他の抗がん治療に関連する有害事象から回復していない又は他の抗がん治療による効果が持続している患者（CD25 陰性群に関する基準）。
投与量 投与方法 投与期間	投与量： E7272 の投与量は 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 18 μg/kg/日を 30 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。 なお，被験者によっては 8 サイクルを超えての投与も許容した。 一定の基準を満たす毒性に対して休薬を許容した。用量制限毒性（DLT）が認められた被験者については，投与の安全性基準を満たしている場合，治験担当医師の判断で 9 μg/kg/日に減量しての投与を許容した。
併用療法	E7272 の点滴静脈内投与の 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（経口又は静注）を投与した。また，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）などの制吐剤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（1.75 オンス／チューブ），Eucerin ローション（1.75 オンス／ボトル），Aveeno Bath（1 回分包装）。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（外国 L4389-14 試験）

項　　目	内　　容
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照
評価項目	有効性： 有効性の主要評価項目は奏効率（最良効果が完全奏効［CR］，臨床的完全奏効［CCR］又は部分奏効［PR］の被験者の割合）とした。副次評価項目は，無増悪生存期間（PFS）及び治療成功期間とした。その他の評価項目として，奏効までの期間（TTR），奏効持続期間（DOR），患者及び医師報告による疾患の徴候・症状の改善（患者による全般的な皮膚状態の評価，患者によるそう痒感の評価，医師による紅皮症の重症度の評価，医師による全般的な CTCL の重症度の評価の 4 項目）の評価を実施した。 奏効は，各来院時における腫瘍のベースラインからの変化率に基づいて評価した。皮膚病変のみを有する被験者では，腫瘍量の変化率は，皮膚病変の面積（重症度により調整）の変化率に基づいて評価した。皮膚病変とともにベースラインで末梢血リンパ球の 20%以上に異常リンパ球が認められた被験者では，腫瘍量の変化率は，皮膚病変の面積（重症度により調整）の変化率と，末梢血異常リンパ球数の変化率の平均に基づいて評価した。リンパ節の検査は，LN3（組織学的な結節性浸潤）以上の状態の発現（PD 又は再発と考えられる）をモニタリングするために実施し，腫瘍量の評価には使用しなかった。 奏効の評価は以下の基準に基づいた。 CR：疾患の臨床的エビデンスが認められず，かつ，皮膚生検で異常細胞がないことを確認。 CCR：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又は病理組織学的検査の結果が得られていない。 PR：腫瘍評価において 50%以上の減少が認められるが，CR 又は CCR の基準を満たさない。 PD：腫瘍評価において 25%以上の増加，新たな皮膚腫瘤病変の出現，新たなリンパ節浸潤の出現（組織学的に LN3 以上），又は内臓病変の出現。 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。 CR，CCR，PR は，合計で 3 回の連続する来院，かつ 6 週間以上の期間にわたって同様に判定された場合に，評価を確定した。 全ての被験者について，PD，再発又は新たながん治療の開始まで追跡調査をすることとした。PD が認められた，又は新たながん治療を開始した被験者は，治験を中止することとした。追跡調査期間中，有効性の評価は 4 週間ごとに 12 ヵ月間実施し，その後は 3 ヵ月ごとに実施することとした。 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： 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}），最高血清中濃度到達時間（t_{max}），投与時から投与後無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$），消失半減期（$t_{1/2}$），血中クリアランス（CL），定常状態の分布容積（V_{ss}）

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（外国 L4389-14 試験）

項　　目	内　　容
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 回以上受けた全ての被験者を含めた。 有効性の主要評価項目は，奏効率（CR，CCR 又は PR が確認された被験者の割合）とした。4 つの患者群ごとの奏効率の正確な両側 95%信頼区間を算出した。Data Endpoint Review Committee の評価に基づく各被験者の最良効果を本解析に用いた。 副次評価項目は PFS 及び治療成功期間とし，Kaplan-Meier 推定法を用いて解析した。 その他の評価項目として以下の解析を行った。TTR 及び DOR は，Kaplan-Meier 推定法を用いて解析した。患者及び医師報告による疾患の徴候・症状の評価では，各項目で臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合，並びにベースラインから 20%以上及び 50%以上の改善が認められた被験者の割合を算出した。 安全性の解析： 安全性解析対象集団には，E7272 を投与された全ての被験者を含めた。 有害事象は MedDRA バージョン 6.1 でコード化し，器官別大分類及び基本語別に集計した。また，重症度別及び治験薬（E7272）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「関連あり」，「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，患者群ごとに記述統計量（平均値，標準偏差及び範囲）を用いて要約した。ベースライン及び各サイクル終了時までの臨床的に意義のある臨床検査値異常の頻度を集計した。バイタルサイン及び身体所見は被験者ごとの各評価時点の結果の一覧表を作成した。 薬物動態の解析： 任意の薬物動態試験への参加に同意した被験者を対象に，薬物動態を評価した。採血は以下の時点で実施した：Cycle 1，3，5 及び 7 の Day 1 の投与前，静脈内投与開始後 15 分，投与終了時，投与終了後 5，15，30，60，90，120 及び 180 分。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。各被験者の薬物動態パラメータを比較して，これらの経時的変化及び抗体価との相関について検討した。
症例数の設定根拠	試験開始時の治験実施計画書 初版では，本治験の対象は以下の基準に該当する患者のみとし，先行試験から移行する適格患者数の予想に基づき，目標症例数は約 40 例とした。 • L4389-11 試験でプラセボ投与中に PD が認められた，若しくは E7272 又はプラセボによる 8 サイクルの投与終了時に SD が認められた患者 • 92-04-01 試験，93-04-10 試験又は L4389-11 試験で E7272 による最初の奏効が認められた後で再発が認められた患者 治験実施計画書 改訂 3.0 版（1999 年 3 月 3 日）では，上述の対象患者のうち再発が認められた患者の登録を中止し，CD25 陰性のため L4389-11 試験で不適格とされた患者の登録が追加された。これらの変更の結果，予定症例数は 77 例に変更された（CD25 陰性患者 29 例，その他の患者 48 例）。 治験実施計画書 改訂 4.0 版（1999 年 7 月 30 日）では，L4389-11 試験からの移

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（外国 L4389-14 試験）

項　　目	内　　容
	行患者の増加のため，予定症例数を 86 例に変更した（CD25 陰性患者は治験実施計画書 改訂 3.0 版から変更なし，CD25 陰性患者 29 例，その他の患者 57 例）。 治験実施計画書 改訂 6.0 版（2005 年 12 月 14 日）では，L4389-11 試験からの移行患者の増加，及び以降の数年間で予想される CD25 陰性患者の登録率に基づき，予定症例数を 150 例に変更した（CD25 陰性患者 87 例，その他の患者 63 例）。 2006 年 3 月 23 日の米国食品医薬品局（FDA）との協議後，L4389-11 試験とともに本治験（L4389-14 試験）の患者登録を締め切った。この時点で実際に登録された症例数は 95 例であった。
目標症例数	治験実施計画書 改訂 6.0 版：150 例
実施施設	オーストリア，オーストラリア，カナダ，ドイツ，ポーランド，ロシア，スイス，英国及び米国，35 施設
実施期間	1995 年 9 月～2006 年 10 月

表 2.7.6.6-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 L4389-14 試験）

実施項目	ベースライン[m]	Course 1（Cycle 1）							Course 2～8（Cycle 2～8）							Course 8（Cycle 8）終了時又は中止時	追跡調査
Day	−21～−1	1	2	3	4	5	10±2	18±3	1	2	3	4	5	10±2	18±3		
病歴	X																
皮膚生検	X															X	
リンパ節生検	X[a]								X[a]							X[a]	X[a]
血清 βHCG 検査	X																
血液生化学検査／血液学的検査	X	X[o]				X[o]	X	X	X[o]				X[o]	X	X	X	
尿検査	X	X[o]				X[o]	X	X	X[o]				X[o]	X	X	X	
救援治療薬	X[l]	X							X							X	X
QOL 質問票	X	X							X							X	X
身体所見	X						X	X[k]	X[o]					X	X[k]	X	
心電図[n]	X																
胸部 X 線	X								X[i,o]							X	
FACS 分析	X								X[b,o]							X[b]	X[b]
疾患／症状の評価	X								X[h,o]							X	X
安全性の評価		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT 検査	X								X[e]							X[f]	X[g]
骨髄生検	X[c]																
皮膚病変の撮影	X								X[d,o]							X	X[d]
抗 DD 抗体		X[o]							X[o]							X	
E7272 の投与		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X				
薬物動態評価用の検体採取		X[j]							X[j]								

βHCG = human chorionic gonadotropin beta, CT = computed tomography, DD = denileukin diftitox, FACS = Fluorescence activated cell sorter, QOL = quality of life.

a: ベースラインでアデノパシーが認められた場合にリンパ節生検を実施した。リンパ節への浸潤により PD 又は再発と判断された場合にも実施した。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た場合，最終来院時又は試験中止時にリンパ節生検を実施した。

b: 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，継続的な疾患／症状評価の一環として FACS 分析を実施した。

c: 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。骨髄への浸潤を有する被験者は組入れは不可とした。

d: 奏効（CR，CCR 及び PR），PD 又は再発が確認された際に実施した。

e: ベースラインでリンパ節の病変を有していた被験者に対して，CCR を確認するために実施した。

f: ベースラインでリンパ節の病変を有していた全ての奏効例に対して実施した。

g: 効果の持続について確認するため，6 ヵ月目，12 ヵ月目，それ以降は 1 年ごとに実施した。

h: 薬剤の投与前 3 日以内に実施することとした。

i: 肺の状態に変化がみられた場合に実施した。

j: Cycle 1，3，5 及び 7 の Day 1 に実施した。

k: Day 10 の結果に応じて実施した。

l: Day −14 及び Day −7 に交付した。

m: 先の試験において 28 日以内に実施されている検査については，再度実施しなくてよいこととした。

n: 治験登録前 90 日以内の結果であれば使用可能とした。

o: 薬剤の投与前に検体採取／評価を実施した。

2.7.6.6.2 被験者の内訳

本治験では 95 例が登録された。このうち 3 例は E7272 の投与を受けなかった（治験薬投与開始前に発現した再発性敗血症の重篤な有害事象のため 1 例，糖尿病の合併症のため 1 例，セザリー症候群／敗血症の悪化のため 1 例）。92 例が E7272 の投与を受け，内訳はプラセボクロスオーバー群が 27 例（L4389-11 試験から移行），再発・再投与群が 20 例（92-04-01 試験，93-04-10 試験，L4389-11 試験からの移行はそれぞれ 2 例，9 例，9 例），CD25 陰性群が 36 例（新規登録），8 サイクル SD 群が 9 例（L4389-11 試験から移行）であった。先行試験で E7272 の投与を受けた被験者（再発・再投与群と 8 サイクル SD 群の被験者の合計）は 29 例，E7272 の投与を受けていない被験者（プラセボクロスオーバー群と CD25 陰性群の被験者の合計）は 63 例であった。

本治験で E7272 の投与を受けた 92 例のうち，37 例（40.2%）が 8 サイクル以上の投与を完了し（プラセボクロスオーバー群 37.0%，再発・再投与群 60.0%，CD25 陰性群 30.6%，8 サイクル SD 群 44.4%），55 例（59.8%）が 8 サイクルの投与を完了する前に治験を中止した（プラセボクロスオーバー群 63.0%，再発・再投与群 40.0%，CD25 陰性群 69.4%，8 サイクル SD 群 55.6%）。主な中止理由は，有害事象（26.1%）及び PD（15.2%）であった。

2.7.6.6.3 有効性及び安全性の解析対象

E7272 の投与を受けた 92 例全例（プラセボクロスオーバー群 27 例，再発・再投与群 20 例，CD25 陰性群 36 例，8 サイクル SD 群 9 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。

2.7.6.6.4 被験者背景

本治験の ITT 集団における年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：23～80 歳）であり，92 例中 66 例（71.7%）が 65 歳未満，26 例（28.3%）が 65 歳以上であった。被験者の大部分は白人（83.7%）であり，女性（40.2%）よりも男性（59.8%）が多かった。

被験者の大部分（61 例，66.3%）は CTCL 病期が IIA 以下であった。31 例（33.7%）は CTCL 病期が IIB 以上であった。被験者の大部分（78 例，84.8%）で皮膚病変は菌状息肉症と診断されており，8 例（8.7%）は紅皮症であった。5 例（5.4%）はこれらの両方の病態を呈していた。また，1 例（1.1%）では明確な皮膚病変が報告されなかった。

本治験の被験者には多くの前治療歴があり，主な前治療の内容は光線療法（PUVA）／フォトフォレシス（60.9%），電子線照射療法（40.2%），インターフェロン α（26.1%），局所化学療法（25.0%）及び単剤化学療法（23.9%）であった。

2.7.6.6.5 治験薬の投与期間

本治験の患者群ごとの投与サイクル数の中央値は，プラセボクロスオーバー群 5 サイクル（範囲：1～10 サイクル），再発・再投与群 8 サイクル（範囲：1～10 サイクル），CD25 陰性群 4 サイクル（範囲：1～8 サイクル），8 サイクル SD 群 6 サイクル（範囲：3～8 サイクル）であった。

全体で 40.2%が 8 サイクル以上の投与を完了した（プラセボクロスオーバー群 37.0%，再発・再投与群 60.0%，CD25 陰性群 30.6%，8 サイクル SD 群 44.4%）。E7272 未投与の群（プラセボ