

審査報告 (1)

令和3年3月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ハイヤスタ錠 10 mg
〔一 般 名〕	ツシジノスタット
〔申 請 者〕	Huya Japan 合同会社
〔申請年月日〕	令和2年9月30日
〔剤形・含量〕	1錠中にツシジノスタット 10 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはツシジノスタットとして 1 回 40 mg を 1 週間に 2 回食後に経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	44
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	44

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

HDAC は、ヒストンや転写因子等のタンパクのアセチル化されたリジン残基からアセチル基を取り除く反応（脱アセチル化）を触媒する酵素群である。これらの酵素群によるヒストンの脱アセチル化は、クロマチン構造を凝集させ、遺伝子の転写を抑制すると考えられている。

本薬は、中国 Shenzhen Chipscreen Biosciences 社により創製された HDAC 阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、ヒストン等の脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、中国 Shenzhen Chipscreen Biosciences 社により進行固形癌患者及び再発又は難治性の悪性リンパ腫患者を対象とした第 I 相試験（TG0702CDM 試験）が 20 年 月 から実施された。

なお、2021 年 2 月時点において、本薬は 1 カ国で承認されている¹⁾ が、再発又は難治性の ATLL に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の NHL 患者を対象とした第 I 相試験（201 試験）及び再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした第 IIb 相試験（210 試験）が、それぞれ 2014 年 6 月及び 2016 年 11 月から実施された。

今般、210 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能・効果として、2020 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2 薬）第 480 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、酸解離定数、分配係数、熱分析、粒子径及び吸湿性について検討されている。原薬には、少なくとも 3 種類の結晶形（Form A、B 及び C）が認められているが、実生産においては主に が生成されること及び安定性試験において は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、単結晶 X 線構造解析、NMR（¹H-及び ¹³C-NMR）、IR、UV/VIS、質量スペクトル及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 及び を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。

¹⁾ PTCL 及び乳癌に係る効能・効果にて 1 カ国（中国）で承認されている。

- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
██████████	██████████、██████████
██████████	██████████、██████████
██████████	██████████、██████████
██████████	██████████
██████	██████████、██████████
██████████	██████████、██████████
██████████	██████████

重要工程は、[]工程とされ、すべての反応・精製工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[]及び粗原薬が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（XXXXXXXXXX）、類縁物質（LC）、XXXXXXXXXX不純物 F（XXXXXXXXXX）及び残留溶媒（GC）、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法（LC）が設定されている。

*新薬承認情報提供時に不純物名を置き換え

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋+アルミ	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	ラミネート袋	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋及びアルミラミネート袋に入れて室温保存するとき、 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、 カ月まで継続予定である。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 10.0 mg を含有する即放性の FC 錠である。製剤には、ポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ホワイト [] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX～XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX
XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、バルク製剤の包装・表示、印字及び包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程は、[]及び[]工程とされ、[]及び[]工程、[]工程並びに[]工程において工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS、LC 及び [REDACTED]）、純度試験（類縁物質（LC）及びエタノール（GC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、微生物限度、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ([REDACTED])	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH	[REDACTED] 及びアルミニウム箔)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ([REDACTED] [REDACTED] 及びアルミニウム箔)に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、[REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 HDAC に対する阻害作用 (CTD 4.3-46; Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 901-9)

11 種類の HDAC アイソフォーム（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、酵素反応により放出される蛍光標識基質を用いて検討された。その結果、各 HDAC アイソフォームに対する本薬の IC₅₀ 値は表 4 のとおりであった。

表 4 各 HDAC アイソフォームに対する本薬の阻害作用

アイソフォーム	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	アイソフォーム	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
HDAC 1	0.095±0.030	HDAC 7	> 30
HDAC 2	0.160±0.064	HDAC 8	0.733±0.206
HDAC 3	0.067±0.028	HDAC 9	> 30
HDAC 4	> 30	HDAC10	0.078±0.029
HDAC 5	> 30	HDAC11	0.432±0.088
HDAC 6	> 30		

平均値±標準誤差、n=3

3.1.2 ヒストンの脱アセチル化に対する阻害作用 (CTD 4.3-46; Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 901-9)

ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞株及びヒト健康成人由来 PBMC を用いて、ヒストンの脱アセチル化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞においても、ヒストン H3 の脱アセチル化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.3 細胞周期停止作用 (CTD 4.3-30; Cancer Sci 2016; 107: 1124-33)

ヒト ATLL 由来 KOB、LMY1 及び KK1 細胞株を用いて、細胞周期阻害因子 p21 の発現に対する本薬の作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬による p21 の発現量の増加が認められた。

ヒト ATLL 由来 KOB、KK1、SO4 及び ST1 細胞株を用いて、PI 染色を指標としてフローサイトメトリ法により、本薬の細胞周期停止作用が検討された。その結果、KK1、SO4 及び ST1 細胞株において、本薬による G1 期での細胞周期停止作用が認められた。

3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.3-30; Cancer Sci 2016; 107: 1124-33)

3 例の ATLL 患者由来初代細胞並びに KOB 及び LMY1 細胞株を用いて、アポトーシス促進タンパク Bim 等の発現に対する本薬の作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞においても、本薬による Bim の発現量の増加が認められた。

6 例の ATLL 患者由来初代細胞を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 及び PI の二重染色を指標に検討された。その結果、いずれの細胞においても、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 白血病及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する作用

3.1.5.1.1 *in vitro* (CTD 4.3-30; Cancer Sci 2016; 107: 1124-33、4.3-46; Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 901-9)

3 種類のヒト白血病及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各種細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種ヒト白血病及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
IIL-60	前骨髄球性白血病	0.4±0.1
Jurkat	急性 T 細胞性白血病	6.3±0.9
Raji	バーキットリンパ腫	4.0±0.9

平均値±標準誤差、n≥3

10 例の ATLL 患者由来初代細胞に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各種細胞に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 ATLL 患者由来初代細胞に対する本薬の増殖抑制作用

	IC ₅₀ 値 (μmol/L)		IC ₅₀ 値 (μmol/L)
患者 1	9.1	患者 6	7.9
患者 2	17.8	患者 7	11.0
患者 3	8.2	患者 8	>20.0
患者 4*	18.2、>20.0	患者 9	>20.0
患者 5	4.8	患者 10	>20.0

n=1、*：1 例の患者から 2 種類の ATLL 細胞が採取された

3.1.5.2 白血病及び悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する作用

3.1.5.2.1 *in vitro* (CTD 4.3-46; Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 901-9)

14 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各種細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
A549	NSCLC	8.2±2.9	SK-N-SH	神経芽腫	>50
DU-145	前立腺癌	25±6.7	HCT-8	結腸・直腸癌	7.2±1.7
LNCaP		4.0±1.2	SMMC	肝細胞癌	16±3.2
MCF-7	乳癌	5.0±1.3	HepG2		4.0±1.5
MB-231		7.9±2.1	PANC-1	膵癌	6.3±2.1
SK-OV-3	卵巣癌	>50	SGC-7901	胃癌	>50
HeLa	子宮頸部癌	40±8.3	U2OS	骨肉腫	2.0±0.6

平均値±標準誤差、n≧3

3.1.5.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト結腸・直腸癌由来 HCT-8 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 3 日後を試験開始日 (第 1 日) とし、第 1 日目から①本薬 25 mg/kg を QD、又は本薬 50 mg/kg を②2 日に 1 回若しくは③3 日に 1 回、20 日間経口投与し、第 20 又は 21 日目に腫瘍重量が算出された。その結果、各本薬群の腫瘍増殖抑制率²⁾ は、それぞれ 49.3、46.3 及び 41.2% であり、対照 (0.2%カルボキシメチルセルロース及び 0.1%ポリソルベート 80) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p<0.001$ 、Student's *t* 検定)。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬投与による一般状態、体重等に対する影響がそれぞれ検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌを用いた①4 週間及び②13 週間反復経口投与毒性試験 (5.2 参照) において、①本薬 0.25、0.75 又は 1.25 mg/kg を QD で投与³⁾ 及び②本薬 0.25、0.75 又は 1.25 mg/kg を 2 日に 1 回投与した際の一般状態、体重等に対する影響がそれぞれ検討された。その結果、①本薬 0.75 又は 1.25 mg/kg 群で活動性低下、食欲不振、消瘦等、及び②すべての本薬群で歩行異常、四肢の使用制限等がそれぞれ認められた。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 5 μmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 5 μmol/L による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値±標準誤差、n=3) は、2.5±0.7%であった。また、対照 (1%DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液⁴⁾) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた ($p<0.05$ 、Dunnett の多重比較検定)。

²⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = { (対照群の平均腫瘍重量 - 本薬群の平均腫瘍重量) / (対照群の平均腫瘍重量) } × 100。

³⁾ 第 13 日目からは 2 日に 1 回投与とされた。

⁴⁾ 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 10 mmol/L HEPES (pH 7.4)。

3.2.2.2 心拍数及び心電図に及ぼす影響

イヌを用いた①4週間及び②13週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）において、①本薬 0.25、0.75 又は 1.25 mg/kg を QD で投与³⁾ 及び②本薬 0.25、0.75 又は 1.25 mg/kg を 2 日に 1 回投与した際の、心拍数及び心電図（RR、PR、QT 及び QRS 間隔）に対する影響がそれぞれ検討された。その結果、①の本薬 0.75 又は 1.25 mg/kg 群で QTc 間隔延長が認められた。

QT 間隔延長について、上記の所見に加えて、臨床試験等において心電図 QT 延長が認められていること（7.R.3.4 参照）等から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬投与による呼吸系に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び ATLL に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、HDAC 活性阻害を介してヒストン等の脱アセチル化を阻害し（3.1.1 及び 3.1.2 参照）、クロマチン構造を弛緩させること等で転写を活性化し（Cell 1996; 87: 5-8 等）、*p21*、*Bim* 遺伝子等の遺伝子発現を調節することにより、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を引き起こし（3.1.3 及び 3.1.4 参照）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる（3.1.5 参照）。

本薬は ATLL 患者由来初代細胞に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.1.1 参照）、ATLL において HDAC8 等の発現上昇が認められていること（Blood 2013; 121: 3640-9）等を考慮すると、ATLL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の HDAC 阻害剤であるボリノスタット、パノビノスタット及びロミデプシンとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

各薬剤の薬理学的特性は、下記のとおり薬剤間で異なる点も認められるものの、主にクラス I の HDAC（HDAC1、2、3 及び 8）の阻害を介してヒストンの脱アセチル化を阻害すること等により、細胞周期停止及びアポトーシスを引き起こし、腫瘍増殖抑制作用を示す点は同じである。

- 本薬、ボリノスタット及びパノビノスタットはクラス IIb の HDAC（HDAC10）を阻害することで、オートファジー等に関連する因子の制御を介して腫瘍増殖抑制作用に寄与することが示唆されている（Proc Natl Acad Sci USA 2013; 25: E2592-601 等）一方で、ロミデプシンは HDAC10 に対する阻害活性は低かった（Nat Biotechnol 2011; 29: 255-65 等）。
- ボリノスタット、パノビノスタット及びロミデプシンは、HDAC 以外の熱ショックタンパク（HSP）90、 α -チューブリン等の腫瘍形成に関わる非ヒストンタンパクの脱アセチル化を阻害することが示唆されている（Oncol Ther 2016; 4: 73-89、Expert Opin Investig Drugs 2015; 24: 965-79 等）一方で、本薬は上記の非ヒストンタンパクの脱アセチル化に対して阻害作用を示す知見は得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、ATLL において、本薬の脱アセチル化阻害作用によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く、本薬による HDAC 活性阻害と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連については不明である。ATLL に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

雌雄ラットに非絶食下で本薬 9、18 及び 36 mg/kg を 2 日に 1 回、4 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 8）。その結果、本薬の曝露量は雄と比較して雌で高値を示した。当該結果が得られた理由について、ラットの肝臓における各 CYP 分子種の発現量に性差があること（Toxicol Lett 1992; 64-65: 661-7 等）が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。反復投与による本薬の曝露量への明確な影響は認められなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ*（雌雄ラット、4 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{48h} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	9	438	712	0.5	0.5	2,610	3,600	6.5	8.8
	18	1,030	2,550	0.5	0.5	5,360	11,600	7.3	15.8
	36	2,520	4,410	0.5	0.5	12,800	16,200	10.2	8.5
27	9	468	817	0.5	0.5	2,740	3,750	6.5	5.5
	18	2,270	2,470	0.5	0.5	6,390	8,980	9.0	8.2
	36	3,670	6,640	0.5	0.5	15,000	21,600	15.9	24.7

* : PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出された

4.1.2 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 5 µmol/L の P_{app A→B} は、 0.36×10^{-6} cm/秒であった。当該結果及び中等度膜透過性のアテノロール 5 µmol/L の P_{app A→B} は 0.24×10^{-6} cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中等度であると考え、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに絶食下で ¹⁴C 標識体 9 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値に達した。副腎及び腎臓における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 2.40 及び 2.33 µg Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（0.335 µg Eq./g）

と比較して特に高値を示した。ぶどう膜以外の組織において、放射能濃度は投与 120 時間後までに定量下限値 (0.075 µg Eq./g) 未満となったものの、ぶどう膜では投与 840 時間後においても放射能が検出されたことから、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬 (0.3~3 µmol/L) を 37℃で 2.5 時間超遠心することにより、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 86.4~87.9、79.1~80.1 及び 88.9~89.4%であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬 (0.168、0.56 及び 1.68 µmol/L) を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血球移行率は、それぞれ 48.1~52.8、52.5~57.8 及び 59.2~76.0%であった。以上より、本薬は血球に移行することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。しかしながら、本薬の物理化学的性質 (分子量 : 390.41、log P 値 : 2.3) を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット及びヒトの肝細胞と本薬 (10 µmol/L) を、37℃で 6 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ラット及びヒトのいずれにおいても M1 (アミド加水分解体) 及び M2 (一酸化体) が検出された。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (5 µmol/L) を、NADPH 存在下及び非存在下において 37℃で 60 分間インキュベートし、本薬の代謝が検討された。その結果、NADPH 存在下において本薬は代謝された (本薬の残存率 59%) 一方で、NADPH 非存在下において本薬は代謝されなかった。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果に基づき、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と本薬 (0.5 µmol/L) を、NADPH 存在下において 37℃で 120 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 及び 2D6 存在下で 45.1 及び 63.2%であり、検討されたその他の CYP 分子種存在下で 96.9%以上であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (1 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、

2E1 及び 3A) の阻害剤⁵⁾ 存在下において 37℃で 3 分間インキュベート⁶⁾ した後に、NADPH 存在下において 37℃で 60 分間インキュベートした。その結果、CYP3A 阻害剤存在下において本薬の代謝は阻害された一方で、検討されたその他の CYP 分子種の阻害剤存在下において本薬の代謝は殆ど阻害されなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに絶食下で ¹⁴C 標識体 9 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は 66.3%）。投与 48 時間後までの尿中及び投与 72 時間後までの糞中には、いずれも主に未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 18.9 及び 30.1%、以下、同様）。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には主に構造未同定の代謝物が 2 種類検出され（3.46 及び 0.86%）、未変化体も検出された（0.53%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞、胆汁及び呼気中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに絶食下で ¹⁴C 標識体 9 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 240 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 30.4 及び 67.0%であり、投与 72 時間後までの呼気中に放射能は検出されなかった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 14.3、65.8 及び 9.49%であった。以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。しかしながら、本薬の物理化学的性質（log P 値：2.3）を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.1 µmol/L⁷⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C19 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。

⁵⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、8-メトキシブソラレン、チオテパ、クエルセチン、スルファフェナゾール、ベンジルニルパノール、キニジン、4-メチルピラゾール及びケトコナゾールが用いられた。

⁶⁾ CYP1A2 及び 2A6 の阻害剤を用いた検討では、15 分間インキュベートした。

⁷⁾ 日本人 NHL 患者を対象とした 201 試験において、本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、食後に反復経口投与した際の第 25 日目における C_{max} (6.2.1.1 参照) 及び血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) から算出した値。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.0412~30.0 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (2C8 及び 3A) の基質⁸⁾ 存在下でインキュベートした後に、NADPH とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 12.7 及び 1.47 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$ ⁹⁾) をインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁰⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 11.7、3.2¹¹⁾ 及び 5.08¹²⁾ $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$ ⁹⁾) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁰⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は 0.3~3 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲において、濃度依存的に CYP1A2 の mRNA 発現量を増加させ、本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) は陽性対照¹³⁾ の 8~17% の誘導作用を示した。CYP2C8 及び 3A4 の mRNA 発現に対して本薬 (0.3~1 $\mu\text{mol/L}$) は最大の誘導作用 (それぞれ陽性対照¹⁴⁾ の 15~45 及び 10~56%) を示し、CYP2B6 の mRNA 発現に対する本薬の誘導作用は陽性対照¹⁵⁾ の最大 19% であったものの、CYP2B6、2C8 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加にヒト肝細胞のドナー間で一貫した濃度依存性は認められなかった。また、CYP2C9 の mRNA 発現に対して本薬は濃度依存的な誘導作用を示さなかった。以上の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.1 $\mu\text{mol/L}$ ⁷⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果から、本薬は P-gp、BCRP、MRP2、OAT3 及び MATE2-K の基質であることが示されたものの、ヒトにおける本薬の CL_r は CL の 25% 未満であったこと (6.2.1.1 参照) を考慮すると、OAT3

⁸⁾ CYP2C8 及び 3A の基質として、それぞれバクリタキセル及びテストステロンが用いられた。

⁹⁾ CYP1A2、2D6 及び 3A の検討は 0.001~10 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、プロピオン、レパグリニド、ジクロフェナク、オメプラゾール及びデキストロメトर्फアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹¹⁾ オメプラゾールの代謝物として 5-ヒドロキシオメプラゾールを測定した際の IC₅₀ 値。なお、デスメチルオメプラゾールを測定した際の IC₅₀ 値は 4.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹²⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値。なお、テストステロンを用いた際の IC₅₀ 値は 6.82 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹³⁾ CYP1A2 の陽性対照として、オメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁴⁾ CYP2C8 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれフェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) 及びリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁵⁾ CYP2B6 の陽性対照として、フェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

及び MATE2-K 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。なお、P-gp、BCRP 及び MRP2 を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「4.R.2 薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp、BCRP 又は MRP2 を介した本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (valsopodar 1 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP 阻害剤 (Ko143 10 $\mu\text{mol/L}$) 及び MRP2 阻害剤 (MK-571 30 $\mu\text{mol/L}$) 存在下並びに非存在下において、それぞれ 27.2、9.9 及び 7.7 並びに 79.8 であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (1~50 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁶⁾) の輸送が検討された。その結果、OAT3 及び MATE2-K 非発現細胞株に対する OAT3 及び MATE2-K 発現細胞株における本薬の取込み量の比は、それぞれ 2.30 及び 2.90 であった。一方、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2 及び MATE1 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2 及び MATE1 発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

また、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} (0.1 $\mu\text{mol/L}$ ⁷⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp 及び BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁷⁾ の輸送に対する本薬 (0.412~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾ の輸送に対する本薬 (0.07~50 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 18.31 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬は検討された最高濃度において、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 の輸送をそれぞれ 34、37、29、23 及び 46%阻害した。一方、本薬は OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁶⁾ OATP1B1 の検討は 1~45 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3 の検討は 5 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT2 及び MATE2-K の検討は 1 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹⁷⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれジゴキシシン (10 $\mu\text{mol/L}$) 及びクラドリピン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁸⁾ ①OATP1B1、②OATP1B3、③OAT1、④OAT3、並びに⑤OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ①エストラジオール 17 β -D-グルクロニド (1 $\mu\text{mol/L}$)、②コレシストキニン-8 (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、③テノホビル (5 $\mu\text{mol/L}$)、④エストロン-3-硫酸 (1 $\mu\text{mol/L}$) 及び⑤メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁹⁾ OATP1B1 及び OAT3 の検討は 0.06~45 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと（4.2.1 参照）から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた反復投与毒性試験において、眼及び皮膚における毒性所見は認められなかったこと（5.2 参照）。
- 国内第Ⅰ相試験（201 試験）、国内第Ⅱb 相試験（210 試験）及び国際共同第Ⅱb 相試験（203 試験）において、①眼障害並びに②皮膚及び皮下組織障害の発現率は、それぞれ①0%（0/14 例）、4.3%（1/23 例）及び9.1%（5/55 例）並びに②21.4%（3/14 例）、34.8%（8/23 例）及び41.8%（23/55 例）であったものの、認められた事象の殆どは Grade 2 以下であり、安全性上の特段の懸念は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、代謝酵素（CYP2C19 及び 3A）及びトランスポーター（P-gp、BCRP 及び MRP2）を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、CYP2C19 及び 3A、P-gp、BCRP 並びに MRP2 を介した本薬の薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された（4.5.1 及び 4.5.3 参照）。

しかしながら、CYP2C19 及び 3A 並びに P-gp を介した薬物動態学的相互作用に関しては、国内第Ⅰ相試験（201 試験）、国内第Ⅱb 相試験（210 試験）及び国際共同第Ⅱb 相試験（203 試験）において、本薬と CYP2C19 及び 3A の基質、並びに P-gp の阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、当該基質又は阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

一方、BCRP 及び MRP2 を介した薬物動態学的相互作用に関しては、本薬の臨床試験で BCRP 及び MRP2 の阻害剤との併用例は認められなかったことから、当該阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性について明確に結論付けることは困難である。ただし、*in vitro* において本薬が BCRP 及び MRP2 の基質であることが示されたことは重要な知見であることから、医療現場に適切に情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2C19 及び 3A、P-gp、BCRP 並びに MRP2 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験の成績が提出された。

溶媒については、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では 10%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン及び 10%プロピレングリコールを含有する脱イオン水 (pH 2.5)、*in vitro* 試験では DMSO が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

イヌを用いた経口投与クロスオーバー試験、並びにラット及びイヌを用いた経口投与用量設定試験が実施され、本薬の急性毒性が評価された (表 9)。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料 CTD
雄 イヌ (ビーグル)	経口	10 mg、 1.25 mg/kg ^{a)}	特記すべき所見なし	>10 mg、 >1.25 mg/kg	4.2.3.1-1 参考
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口 (21 日間 反復)	10、20、 40 mg/kg/日 (2 日に 1 回 投与)	死亡：40 (雄 3/5 例、投与第 20 及び 21 日目) ≥20：体重増加量の低値、軟便、立毛 40：体重減少 (雄)	該当せず ^{b)}	4.2.3.2-1 参考
雄 イヌ (ビーグル)	経口 (19 日間 反復)	1、1.5、2、 2.5 mg/kg/日 ^{c)}	死亡・瀕死安楽殺：1、2 及び 2.5 mg/kg を投与された 1 例 (2.5 mg/kg に増量後 3 日目に死亡)、1、1.5 及び 2 mg/kg を投与された 1 例 (2 mg/kg に増量後 3 日目に瀕死安楽殺)、下血及びそれに伴う脱水症状	該当せず ^{d)}	4.2.3.2-4 参考

a) 第 1 及び 8 日目は 10 mg、第 15 日目は 1.25 mg/kg を投与、b) 40 mg/kg 投与群では忍容性なしと判断された、c) 第 1～8 日目は 1 mg/kg、第 9～13 日目は 1、1.5 又は 2 mg/kg、第 14～19 日目は 1.5、2 又は 2.5 mg/kg を投与、d) 2 mg/kg 投与群では忍容性なしと判断された

5.2 反復投与毒性試験

ラット (4 及び 13 週間) 及びイヌ (4 及び 13 週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 10)。その結果、主に、摂餌量の低下を伴う体重の増加抑制、消化管毒性、骨髄抑制に伴う赤血球系及び白血球系パラメータの低値、リンパ組織の萎縮性所見、グロブリン及びアルブミンの低値、血清カリウム及びカルシウムの低値が関与すると考えられる QTc の延長 (イヌ)、肺における炎症性変化、心臓の出血性所見 (ラット)、雌雄生殖器系組織の萎縮性変化等が認められた。

なお、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験での無毒性量 (ラット：3 mg/kg/日、イヌ：0.25 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、①雄性ラットでは 1.76 ng/mL 及び 7.00 ng・h/mL、②雌性ラットでは 6.61 ng/mL 及び 34.2 ng・h/mL、③雄性イヌでは 22.0 ng/mL 及び 55.6 ng・h/mL、④雌性イヌでは 38.1 ng/mL 及び 79.0 ng・h/mL であり、臨床曝露量²⁰⁾と比較して、①では 0.005 及び 0.001 倍、②では 0.017 及び 0.006 倍、③では 0.057 及び 0.009 倍、④では 0.099 及び 0.013 倍であった。なお、投与頻度に差異はあるものの、動物で瀕死状態が認められた投与量 (ラット 27 mg/kg/日、イヌ 1.25 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) においても、臨床曝露量と比較して十分な安全域は得られていない。

²⁰⁾ 日本人 NHL 患者を対象とした 201 試験において、本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、反復経口投与した際の第 25 日目における C_{max} は 385 ng/mL、 AUC_{0-4} は 6,010 ng・h/mL であった (6.2.1.1 参照)。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0、9、18、 36 (2 日に 1 回投与)	死亡：9 (雄 1/15 例) ^{a)} 、18 (雄 1/15 例) ^{a)} ≥ 9 ：摂餌量・体重低値、Ht 低値 (雄)、網状赤血球数低値、白血球数・好中球数・リンパ球数低値、総タンパク低値 (雄)、カルシウム低値、腎重量低値 (雄)、胸腺重量・下垂体重量低値、顎下腺重量低値 (雌)、脾臓の炎症所見 ≥ 18 ：Hb 低値 (雌)、Ht 低値、血小板数低値 (雌)、総タンパク低値、アルブミン低値 (雌)、グロブリン低値、BUN 高値、腎重量低値、顎下腺重量低値、骨髓低形成、胸腺萎縮、リンパ組織のリンパ球枯渇 36：赤血球数低値 (雄)、Hb 低値、血小板数低値、アルブミン低値、GGT 高値 (雄)、ビリルビン高値 (雄)、胸腺小型化 (雄) 回復性：あり ^{b)}	<9	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 + 回復 4 週間	0、3、9、 27 (2 日に 1 回投与)	瀕死安楽殺：3 (雌 1/15 例) ^{a)} 、27 (雌 1/15 例) ^{c)} 、活動性低下、脱水、円背位等 ≥ 3 ：摂餌量低値、MCHC 高値 (雄)、前立腺重量低値、骨髓低形成 (雄) ≥ 9 ：体重低値、MCHC 高値、網状赤血球数低値、白血球数・リンパ球数低値 (雄)、好中球数低値、BUN 高値 (雄)、総タンパク低値、グロブリン・アルブミン低値 (雌)、カルシウム低値、下垂体重量低値 (雄)、腸間膜リンパ節暗色化 (雄)、脾臓淡色巣 (雄)、胸腺小型化 (雄)、胃暗色巣 (雌)、骨髓低形成、脾臓の単核球炎症・線維症 (雄)、下垂体前葉萎縮 (雄)、胸腺リンパ球減少 (雄)、甲状腺濾胞拡張、リンパ節リンパ球減少 (雄)、乳腺萎縮 (雄) 27：MCH・MCV 低値、白血球数・リンパ球数低値、血小板数低値、GGT・BUN 高値、グロブリン・アルブミン低値、カリウム低値、胸腺重量・下垂体重量低値、腸間膜リンパ節暗色化、脾臓癒着 (雄)、胸腺小型化、肺暗色巣 (雄)、胃暗色巣、空腸・回腸暗色化 (雄)、盲腸暗色巣 (雌)、下垂体・甲状腺淡色化 (雄)、心筋の出血・炎症、肺出血・血管周囲浮腫・線維化 (雄)、肺胞内組織球集簇、胃出血 (雌)、空腸出血 (雄)、回腸・盲腸出血 (雌)、胸腺リンパ球減少、リンパ節リンパ球減少、乳腺萎縮 回復性：あり ^{d)}	3	4.2.3.2-3
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0、0.25、 0.75、1.25 (試験第 13 日目か らは 2 日 に 1 回投 与)	瀕死安楽殺：1.25 (雄 3/5 例、雌 1/5 例) ^{c)} ≥ 0.25 ：胸腺重量低値、胸腺萎縮 (雄) ≥ 0.75 ：摂餌量・体重低値、活動性低下 (雌)、食欲不振、消瘦、水様・粘液・変色便、QTc 延長、赤血球系パラメータの低値、リンパ球数低値、総タンパク・アルブミン・A/G 比の低値、電解質 (Na、K、Cl、Ca、P) 異常、胸腺小型化 (雌)、骨髓低形成 (雄)、胸腺萎縮 1.25：活動性低下、APTT 延長、クレアチニン低値、トロポニン I 検出 (雌)、脾臓重量低値、脾臓小型化 (雄)、骨髓低形成、脾臓のリンパ球枯渇、下顎・腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇 回復性：あり ^{d)}	0.25	4.2.3.2-5

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13週間 + 回復 4週間	0、0.25、 0.75、1.25 (2日に1 回投与)	≥ 0.25 : 歩行異常 (雄)、四肢の使用制限 (雄)、リンパ球数低値 (雄) ≥ 0.75 : 摂餌量低値 (雄)、円背位 (雌)、赤血球系パラメータの低値、リンパ球数低値、精巣・精巣上体・前立腺・卵巣・子宮重量の低値、肺の暗赤色化・斑状変色等、肺胞の炎症、精巣上体・前立腺・卵巣・子宮萎縮、腸管関連リンパ組織のリンパ球枯渇 1.25 : 体重低値 (雄)、四肢の使用制限、BUN 高値、グロブリン高値、アルブミン低値、A/G 比の低値、甲状腺重量の低値 (雄)、胸腺重量の低値 (雄)、精巣・精巣上体・前立腺・卵巣・子宮小型化、胸腺小型化 (雌)、胸腺異物沈着、脾臓小型化 (雄)、縦隔リンパ節暗色化 (雌)、皮下組織異物沈着 (雄)、肺胞出血、脾臓の結節性過形成 (雄)、精細管・子宮頸部・陰萎縮、胸腺のリンパ球枯渇、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、縦隔リンパ節の赤血球増多 (雌)、甲状腺の濾胞萎縮 (雄) 回復性：あり^{g)}	0.25	4.2.3.2-6

a) いずれも本薬投与との関連性はないものと判断された、b) 体重低値、白血球数・リンパ球数の低値、総タンパク・グロブリンの低値、胸腺重量の低値、骨髄の低形成所見は残存、c) 認められた所見から細菌感染が疑われた、d) MCHC の高値、白血球数・好中球数・リンパ球数の低値、脾臓の炎症・線維化、肺胞内組織球集簇、胃の浮腫、下垂体前葉萎縮、甲状腺濾胞拡張所見は残存、e) いずれもリンパ球枯渇に伴う肺炎が原因と考えられた、f) 活動性低下、水様・粘液・変色便は残存、g) 肺重量の高値、精巣・精巣上体・前立腺重量の低値、肺胞の炎症・線維化、精細管・精巣上体・前立腺・卵巣・子宮・子宮頸部・陰の萎縮、腸管関連リンパ組織のリンパ球枯渇、縦隔リンパ節・下顎リンパ節の赤血球増多は残存

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及び培養細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラットを用いた小核試験が実施された (表 11)。いずれの試験においても陰性であり、本薬に遺伝毒性は認められなかった、と申請者は説明している。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0、50、158、500、1,581、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0、50、158、500、1,581、5,000		
	培養細胞を用いる染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	S9－ (4 時間)	0、100、200、390	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9＋ (4 時間)	0、100、200、390 ^{a)}	陰性	
			S9＋ (21 時間)	0、100、200、390	陰性	
<i>in vivo</i>	ラットを用いた小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄		0、10、20、40 (経口、2 日間投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 処理終了時の培養液中に沈殿が認められた

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、ICH S9 ガイドラインに従い、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び薬理作用から胚・胎児発生への影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

以下の点等から、本薬が受胎能及び着床までの初期胚発生、並びに胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があるため、妊娠中の女性又は妊娠の可能性がある女性には本薬の投与を禁忌と設定する予定である、と申請者は説明している。

- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、雌雄生殖器系への萎縮性所見が認められていることから、本薬が受胎能に影響を与える可能性が示唆されること。
- 本薬の作用機序である HDAC 阻害作用に起因する催奇形性を含む発生毒性が報告されていること（Curr Pharm Des 2014; 20: 5438-42 等）から、本薬は胚・胎児発生毒性を有する可能性があると考えること。

5.6 その他の試験

5.6.1 不純物の毒性試験

原薬に含まれる潜在的な不純物である 不純物 F の復帰突然変異試験が実施された（表 12）。その結果は陽性であったことから、ICH M7 ガイドラインで規定された許容摂取量を下回る規格値（ $\blacksquare$ ppm）で管理する、と申請者は説明している。

表 12 不純物の毒性試験

不純物名	試験の種類	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	試験成績	添付資料 CTD
不純物 F	Ames 試験	0、15～5,000	陽性	4.2.3.7.6-1 参考

* 新薬承認情報提供時に不純物名を置き換え

5.6.2 光毒性試験

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され（表 13）、本薬は光毒性を示さない、と申請者は説明している。

表 13 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 光毒性	3T3 NRU 法	本薬 0 ^{a)} ～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加し、90 分後に 5 J/cm ² の UVA、23～25 mJ/cm ² の UVB を照射	光毒性なし	4.2.3.7.7-1

a) 1%DMSO 含有リン酸緩衝生理食塩水

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、素錠及び FC 錠があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 14）。また、市販予定製剤は FC 錠 10 mg である。なお、素錠²¹⁾ 10 mg と FC 錠 10 mg との間の生物学的同等

21) XXXXXXXXXX を含有する。国内第 II b 相試験（210 試験）等で用いられた製剤。

性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 14 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
素錠 ^{*1} (2.5、5 及び 10 mg)	海外第 I 相試験 (TG0702CDM 試験 ^{*3} 及び 101 試験 ^{*4})、海外第 II 相試験 (TG0902CDM 試験 ^{*5})
素錠 ^{*2} (5 及び 10 mg)	国内第 I 相試験 (201 試験)、国内第 II b 相試験 (210 試験 ^{*6})、国際共同第 II b 相試験 (203 試験 ^{*6})、海外第 I b/II 相試験 (302 試験 ^{*6})
FC 錠 (10 mg)	海外第 I 相試験 (304 試験)

*1：[] を含有しない、*2：[] を含有する、*3：[] が用いられた、*4：[] が用いられた、*5：[] が用いられた、*6：[] が用いられた

6.1.1 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はいずれも 1.00 ng/mL であった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : 304 試験<20[]年[]月～[]月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、食事及びイトラコナゾールが本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 11 日目に本薬 20 mg を空腹時²²⁾ 又は高脂肪食 (総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質 50%) 摂取 30 分後に経口投与し、第 17～24 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与²³⁾ するとともに、第 21 日目に本薬 20 mg を空腹時²²⁾ に経口投与することとされ、第 1 及び 11 日目の結果に基づき、食事が本薬の PK に及ぼす影響が検討された。なお、イトラコナゾールが本薬の PK に及ぼす影響については、「6.2.4.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.757 [0.615, 0.932] 及び 1.09 [0.968, 1.24] であり、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与では 2.0 時間、高脂肪食後投与では 4.5 時間であった。高脂肪食後投与により本薬の C_{max} が低下し、 t_{max} が遅延した理由について、胃内容排泄速度の低下に起因したと考える、と申請者は説明している。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

市販予定製剤を用いて検討した本薬の溶出率は、pH []～[] の範囲において、いずれも 15 分で []% 以上であったこと等を考慮すると、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾールとの併用投与時について検討された。

²²⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

²³⁾ 第 21 日目以外は食後に投与し、第 21 日目は 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 201 試験<2014 年 6 月～2016 年 10 月>)

再発又は難治性の NHL 患者 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1 日 1 回 30 及び 40 mg を週 2 回 (第 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目)、食後に経口投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。本薬 40 mg 投与時における本薬の蓄積比²⁴⁾ は 1.24 であった。また、本薬 40 mg 初回投与 72 時間後までの尿中未変化体排泄率は 25.2% であった。

表 15 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	CL _r (L/h)
30	1	7	199±105	3.98 (2.50, 11.9)	3,740±1,210	17.1±3.15	8.33±2.89	1.88±0.936
	25	6	240±79.6	5.00 (2.47, 12.0)	4,870±1,320	21.6±5.27	6.62±2.04	1.71±1.21 ^{*2}
40	1	7	590±464	2.42 (1.52, 5.95)	6,760±3,650	19.4±6.51	7.41±5.12	1.75±0.735
	25	4	385±218	4.19 (0.78, 12.0)	6,010±3,500	18.7±2.05	8.97±6.01	1.69±0.627

平均値±標準偏差、*1：中央値 (範囲)、*2：n=5

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第 II b 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 203 試験<2017 年 3 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>)

再発又は難治性の PTCL 患者 55 例 (PK 解析対象は 26 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、食後に経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

初回投与後における本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本薬の PK パラメータ

対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人患者	10	297±149	5.78 (1.83, 7.00)	5,620±1,590	19.6±3.61
外国人患者 ^{*2}	16	217±125	6.75 (2.08, 24.1)	4,480±1,590 ^{*3}	17.2±2.92 ^{*4}

平均値±標準偏差、*1：中央値 (範囲)、*2：韓国人、*3：n=14、*4：n=13

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : 302 試験 第 I b 相コホート<2016 年 8 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>)

進行固形癌患者 17 例 (PK 解析対象は 17 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験²⁵⁾ が実施された。用法・用量は、ニボルマブ²⁶⁾ との併用で、本薬 1 日 1 回 20～40 mg を週 2 回、食後に経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬初回投与時における本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった²⁷⁾。

²⁴⁾ 第 1 日目の AUC_{tau} に対する第 25 日目の AUC_{tau} の比。

²⁵⁾ 米国において実施された。

²⁶⁾ ニボルマブ 240 mg を Q2W で静脈内投与。

²⁷⁾ 40 mg コホートにおいて、曝露量が著しく高値 (C_{max} : 679 ng/mL、AUC_{24h} : 8,170 ng・h/mL) を示した症例が 1 例存在した。当該症例を除外した場合の 40 mg コホートの C_{max} 及び AUC_{24h} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 245±105 ng/mL 及び 3,455±1,325 ng・h/mL であった。

表 17 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
20	3	108±34.5	6.58 (5.00, 6.67)	1,637±489.5
30	7	123±38.4	6.50 (3.13, 26.2)	1,794±497.4
40	7	307±190	4.83 (1.00, 6.58)	4,129±2,154

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.4 薬物相互作用試験

6.2.4.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.1.1-1：304 試験<20■年■月～■月>）

健康成人 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、食事及びイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 11 日目に本薬 20 mg を空腹時又は食後に経口投与し、第 17～24 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与するとともに、第 21 日目に本薬 20 mg を空腹時に経口投与することとされ、本薬を空腹時投与した結果に基づき、イトラコナゾールが本薬の PK に及ぼす影響が検討された。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.41 [1.02, 1.94] 及び 1.46 [1.23, 1.72] であった。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

- 国内第 I 相試験（201 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.2.1.1 参照）。
- 国内第 I 相試験（201 試験）の 40 mg コホート、国内第 II b 相試験（210 試験）及び国際共同第 II b 相試験（203 試験）において、腎機能が正常な患者（20 例）、並びに軽度（31 例）及び中等度（34 例）の腎機能障害を有する患者²⁸⁾における①Grade 3 以上の有害事象及び②重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①70.0、83.9 及び 88.2%、並びに②25.0、19.4 及び 32.4%であり、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I b/II 相試験（302 試験）の第 I b 相コホートにおいて、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 14 例のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 40 mg を食後に単回経口投与した際の C_{max}（幾何平均値：259.3 ng/mL）における、ΔQTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。なお、臨床試験等における QT 間隔延長の発現状

²⁸⁾ CrCL (mL/分) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

況、当該発現状況等に基づく QT 間隔延長の注意喚起に関する検討は、「7.R.3.4 心臓障害」の項に記載する。

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験 (201 試験)、国際共同第 II b 相試験 (203 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (302 試験) で得られた本薬の PK データ (65 例、1,052 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。なお、本薬の PK は、3 つのトランジットコンパートメントを組み込んだ 1 次吸収過程及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②Vc/F 及び Vp/F、並びに③MTT に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、年齢、人種 (アジア人、白人及び白人以外の米国人)、癌腫、地域 (日本、韓国及び米国)、アルブミン、ALP、ALT、AST、総ビリルビン、CrCL、ECOG PS 及び併用薬²⁹⁾ の有無、②体重、性別、年齢、人種 (アジア人、白人及び白人以外の米国人)、癌腫、地域 (日本、韓国及び米国)、アルブミン及び ECOG PS、並びに③体重、性別、年齢、人種 (アジア人、白人及び白人以外の米国人)、癌腫、地域 (日本、韓国及び米国) 及び ECOG PS が検討された。その結果、CL/F 及び Vc/F に対する有意な共変量として、それぞれ CrCL 及び性別が選択された。当該検討結果について、以下の点等を考慮すると、CrCL 及び性別が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- CrCL の低下に伴い、定常状態における本薬の AUC が増加することが推定されたものの、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと (6.2.5 参照)。
- 定常状態における本薬の C_{max} は、男性患者と比較して女性患者で高値を示すことが推定されたものの、性別により有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 II b 相試験 (203 試験) の結果に基づき、定常状態における本薬の曝露量³⁰⁾ (C_{max}、C_{min} 及び AUC) と奏効との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験 (201 試験)、国際共同第 II b 相試験 (203 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (302 試験) の結果に基づき、定常状態における本薬の曝露量³⁰⁾ (C_{max}、C_{min} 及び AUC) と血小板減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 本薬の PK の国内外差

以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

²⁹⁾ CYP3A 阻害剤及び誘導剤、CYP2D6 阻害剤、並びに胃内 pH に影響を及ぼす薬剤。

³⁰⁾ PPK 解析 (6.2.7 参照) による推定値。

- 日本人患者と外国人患者との間で、本薬の PK に明確な差異は認められなかったこと (6.2.2.1 参照)。
- PPK 解析の結果、人種及び地域は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.7 参照)。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬の投与時期について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

臨床試験用製剤 (素錠³¹⁾) を用いた海外第 II 相試験 (0901/0902PK 試験³²⁾) において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆されたことから、国内第 II b 相試験 (210 試験) では本薬を食後に投与する旨を規定し、当該試験において本薬の臨床的有用性が認められた。その後、市販予定製剤 (FC 錠) を用いた海外第 I 相試験 (304 試験) が実施され、高脂肪食後投与と空腹時投与との間で本薬の AUC_{inf} に明確な差異は認められなかったものの、高脂肪食後投与と比較して空腹時投与で本薬の C_{max} は 1.32 倍増加することが示唆された (6.1.2.1 参照)。加えて、がん患者に本薬 40 mg を空腹時に投与した際の安全性情報は極めて限られていることを考慮し、用法・用量において、本薬を食後に投与する旨を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、用法・用量に関する申請者の説明及び機構の判断は、「7.R.5.1 本薬の用法・用量について」の項に記載する。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬は主に肝代謝により消失すると考えること (4.3.1 及び 6.2.1.1 参照) から、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性はある。しかしながら、海外第 I b/II 相試験 (302 試験) において、肝機能が正常な患者 (83 例) と軽度の肝機能障害を有する患者³³⁾ (6 例) との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと等から、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方、中等度以上の肝機能障害患者を有する患者に対する本薬の投与経験はないことから、当該患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を注意喚起する。なお、国内第 I 相試験 (201 試験) の 40 mg コホート、国内第 II b 相試験 (210 試験) 及び国際共同第 II b 相試験 (203 試験) において、肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³¹⁾ [] を含有しない 5 mg 錠。なお、当該製剤と市販予定製剤との間の生物学的同等性は検討されていない。

³²⁾ 本試験は、PTCL 及び CTCL 患者を対象とした TG0901CDM 試験及び TG0902CDM 試験に付随し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的として実施された。

³³⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①本薬は主に肝代謝により消失すること、及び②軽度も含めて肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する際には、肝機能障害の重症度によらず注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（304 試験）において、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が認められたこと（6.2.4.1 参照）から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

一方、本薬と強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性があるものの、本薬の曝露量と奏効との間に明確な関連が認められなかったこと（6.2.8.1 参照）等を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤との併用投与に関する申請者の説明を了承した。

また、CYP3A 誘導剤との併用投与について、海外第 I 相試験（304 試験）において強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が認められたこと（6.2.4.1 参照）から、本薬の代謝には CYP3A が一定程度寄与することが示唆されたことを考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性はある。しかしながら、強い CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験は実施されていないことから、強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量がどの程度低下するのかは不明であり、現時点において、当該低下が本薬の臨床使用時に問題となる可能性について明確に結論付けることは困難である。以上より、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すること（4.3.1 参照）については添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬と CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用に関する情報を引き続き収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国内第 I 相試験及び国内第 II b 相試験各 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す国際共同第 II b 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 3 試験、海外第 I b/II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	201	I	再発又は難治性の NHL 患者	14 ①7 ②7	本薬 1 日 1 回①30 又は②40 mg を週 2 回（第 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目）、食後に経口投与	安全性 PK
		210	II b	再発又は難治性の ATLL 患者	23	本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回 ^{*1} 、食後に経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	203	II b	再発又は難治性の PTCL 患者	55	本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回 ^{*1} 、食後に経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	304	I	健康成人	16	本薬 20 mg を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与後、第 11 日目にクロスオーバー投与、並びにイトラコナゾール併用下で本薬 20 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		101	I	進行固形癌患者及び再発又は難治性の悪性リンパ腫患者	25	1 サイクルを 4 週間とし、本薬 1 日 1 回 5～25 mg を週 3 回（第 1、3、5、8、10、12、15、17 及び 19 日目）、食後に経口投与	安全性 PK
		TG0702CDM	I	進行固形癌患者及び再発又は難治性の悪性リンパ腫患者	31	1 サイクルを 6 週間とし、第 1～4 週目は、本薬 1 日 1 回 5～50 mg を週 2 回、又は本薬 1 日 1 回 32.5 若しくは 50 mg を週 3 回、食後に経口投与	安全性 PK
		302	I b/ II	進行固形癌患者 ^{*2}	89 ①17 ②72	①ニボルマブ 240 mg Q2W 静脈内投与との併用で、本薬 1 日 1 回 20、30 又は 40 mg を週 2 回、食後に経口投与 ②ニボルマブ ^{*3} との併用で、本薬 1 日 1 回 30 mg を週 2 回、食後に経口投与	有効性 安全性 PK
		TG0902CDM	II	再発又は難治性の PTCL 患者	102 ①19 ②83	①1 サイクルを 6 週間とし、第 1、2、4 及び 5 週目に本薬 1 日 1 回 30 又は 50 mg を週 2 回、食後に経口投与 ②1 サイクルを 6 週間とし、本薬 1 日 1 回 30 mg を週 2 回、食後に経口投与	有効性 安全性

^{*1}：投与間隔は 3 又は 4 日と設定された、^{*2}：悪性黒色腫、腎細胞癌及び NSCLC が対象とされた、^{*3}：ニボルマブの添付文書及び治験実施施設の手順に従って投与することとされた

各試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する臨床試験は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：201 試験＜2014 年 6 月～2016 年 10 月＞）

再発又は難治性の NHL 患者（目標症例数：最大 18 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 日 1 回 30 又は 40 mg を週 2 回（第 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目）、食後に経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 22 例のうち、14 例（30 mg コホート及び 40 mg コホート各 7 例）に本薬が投与され³⁴⁾、安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、12 例³⁵⁾が DLT の評価対象とされた。

³⁴⁾ 6 例は組入れ基準を満たさず、2 例は同意撤回のため本薬が投与されなかった。

³⁵⁾ 本薬投与後に組入れ基準を満たさないことが判明した 30 mg コホートの 1 例、及び DLT 以外の有害事象により本薬が減量された 40 mg コホートの 1 例が、DLT 評価対象から除外された。

DLT の評価期間とされた本薬投与開始後 28 日間において、DLT は 40 mg コホート 2/6 例（Grade 3 の ALT 増加及び Grade 4 の好中球減少症各 1 例）に認められたが、Grade 3 の ALT 増加は無症候性で本薬の休薬により速やかに回復したこと、Grade 4 の好中球減少症は G-CSF 製剤の投与により速やかに回復したこと等を踏まえ、中央判定により、本薬 1 日 1 回 40 mg の週 2 回投与が MTD と判断された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 35 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱb 相試験（CTD 5.3.5.2-1：210 試験＜2016 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

再発又は難治性の ATLL 患者³⁶⁾（目標症例数：22 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 日 1 回 40 mg を週 2 回（投与間隔は 3 又は 4 日）、食後に経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 29 例のうち³⁷⁾、23 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、国際ヒトレトロウイルス会議基準（J Clin Oncol 2009; 27: 453-9）を一部改変した基準（表 19）に基づく中央判定による奏効率と設定された。

表 19 改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準

総合 効果	標的病変の 二方向積和	非標的病変		肝腫大 脾腫	皮膚病変 (mSWAT) *1	末梢血液像	骨髓浸潤	新病変
		節性	節外性					
CR*2	正常	正常	消失	消失	皮膚病変なし	白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%未満及びリンパ球数が 4000 /μL 未満	陰性	なし
CRu*2	75%以上縮小	正常	消失	消失	皮膚病変なし	同上	陰性	なし
PR*2	50%以上縮小	非増大	非増大	非増悪	50%以上減少	50%以上減少	変化なし (未検可)	なし
SD*2	50%未満縮小又は 50%未満増大	非増大	非増大	非増悪	PR 又は PD ではない	変化なし	変化なし (未検可)	なし
PD	50%以上増大	増大	増大	増悪	25%以上増加又は新たな腫瘍*3	最小値から 50%以上増加及びリンパ球数が 4000 /μL 以上	陰性化後の陽性	あり

*1：皮膚病変は、mSWAT（Arch Dermatol 2002; 138: 42-8）に準じて判定された、*2：4 週間以上の持続を確認する必要はない、*3：CR 又は PR を達成した患者の場合、mSWAT スコアの増加は、最小値とベースラインの総和からの 50%増加よりも大きい

有効性について、主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく中央判定による奏効率³⁸⁾は表 20 のとおりであった。

³⁶⁾ 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型のいずれかに分類され、モガムリズマブによる治療歴がある又はモガムリズマブに不耐容の再発又は難治性の ATLL 患者が対象とされた。

³⁷⁾ 6 例は組入れ基準を満たさなかった。

³⁸⁾ 再発又は難治性の ATLL に対する既存治療の奏効率（Oncology 2009; 14: 1250-6 及び J Clin Oncol 2012; 30: 837-42）を考慮し、当該患者に対して臨床的な意義がある閾値として 5%と設定された。

表 20 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	23 例
CR	1 (4.3)
CRu	0
PR	6 (26.1)
SD	5 (21.7)
PD	11 (47.8)
奏効 (CR、CRu 又は PR)	7
(奏効率 [95%CI] (%) *)	(30.4 [13.2, 52.9])

*: 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、再発³⁹⁾ の ATLL 患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 38.9 [17.3, 64.3] (7/18 例)、難治性⁴⁰⁾ の ATLL 患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 0 [0, 52.2] (0/5 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/23 例 (8.7%) に認められ、いずれも疾患進行であった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された (6.1.2.1 及び 6.2.4.1 参照)。当該試験において、本薬投与期間中又は投与終了後 10 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : 304 試験<20■年■月~■月>)

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第 II b 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 203 試験<2017 年 3 月~実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

再発又は難治性の PTCL 患者 (目標症例数 : 50~60 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 2 カ国、31 施設で実施された。

本試験に登録された 74 例のうち、55 例 (うち、日本人患者は 39 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は 1/55 例 (1.8%、肺炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された (日本人患者における死亡は認められなかった)。

7.2.3 海外臨床試験

7.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 101 試験<20■年■月~20■年■月>)

進行固形癌患者及び再発又は難治性の悪性リンパ腫患者 (目標症例数 : 17~30 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

³⁹⁾ 直近の治療に対して SD 以上であった患者。

⁴⁰⁾ 直近の治療に対して PD であった患者。

本試験に登録された 25 例⁴¹⁾ 全例（空腹時投与：5 mg コホート 1 例、10 mg コホート 2 例、20 mg コホート 3 例、25 mg コホート 6 例、食後投与：20 mg コホート 3 例、25 mg コホート及び 30 mg コホート各 5 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後から 35 日以内の死亡は 2/25 例（8.0%）（空腹時投与 25 mg コホート及び食後投与 30 mg コホート、いずれも心肺停止各 1 例）に認められ、空腹時投与 25 mg コホートの心肺停止 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3：TG0702CDM 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者及び再発又は難治性の悪性リンパ腫患者（目標症例数：24～40 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 31 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後から 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.3.3 海外第 I b/II 相試験（CTD 5.3.5.4-2：302 試験＜2016 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

進行固形癌患者（目標症例数：第 I b 相パート最大 18 例、第 II 相パート最大 100 例）を対象に、本薬とニボルマブとの併用投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 89 例全例（第 I b 相パート 17 例（20 mg コホート 3 例、30 mg コホート 7 例、40 mg コホート 7 例）、第 II 相パート 72 例）に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は、第 I b 相パート 20 mg コホート 1/3 例（33.3%、肺炎）、30 mg コホート 1/7 例（14.3%、肝不全/急性腎障害/敗血症性ショック/アシドーシス）、40 mg コホート 1/7 例（14.3%、肺塞栓症）、第 II 相パート 3/72 例（4.2%、うつ血性心不全、大動脈弁疾患及び心停止各 1 例）に認められた。このうち、第 I b 相パート 30 mg コホートの肝不全/急性腎障害/敗血症性ショック/アシドーシス 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.4 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.4-3：TG0902CDM 試験＜2009 年 5 月～2012 年 9 月＞）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：探索的パート 26 例、ピボタルパート 79 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、探索的パートは海外 13 施設、ピボタルパートは海外 15 施設で実施された。

本試験に登録された 102 例全例（探索的パート 19 例、ピボタルパート 83 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後から 1 カ月以内の死亡は、ピボタルパート 3/83 例（3.6%）に認められ、死因は、心突然死、腸管穿孔及び乳酸アシドーシス/肝機能異常各 1 例であった。このうち、心突然死及び肝機能異常⁴²⁾ 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

⁴¹⁾ すべて固形癌患者であり、悪性リンパ腫患者は組み入れられなかった。

⁴²⁾ 肝機能異常の治験薬との因果関係は分類不能とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした国内第 IIb 相試験（210 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の ATLL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

210 試験において、主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（5%）を上回った（7.1.1.2 参照）。

なお、ベースライン時に評価病変がある症例における節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、6.5 [2.6, 9.2] であった⁴³⁾。

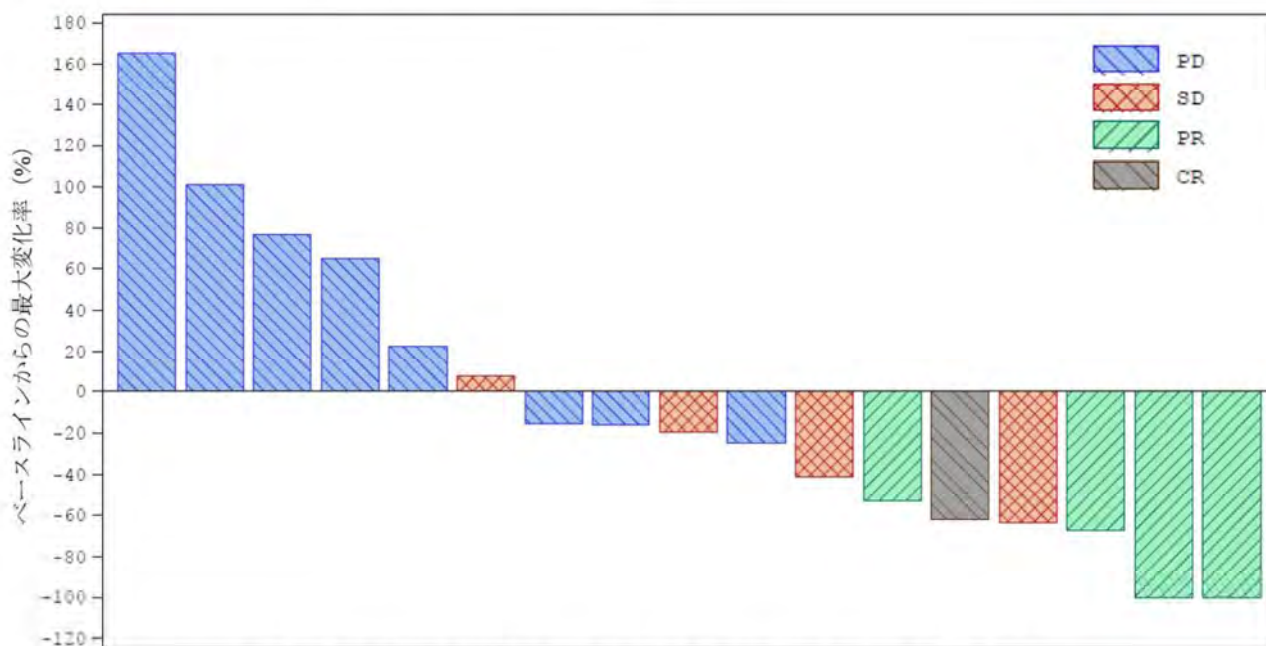


図 1 節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率
（改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準、210 試験、有効性の解析対象、中央判定）

210 試験に登録された病型別の改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく奏効率は、急性型では 46.2% (6/13 例)、リンパ腫型では 12.5% (1/8 例)、予後不良因子⁴⁴⁾を有する慢性型では 0% (0/2 例)であった。

⁴³⁾ 奏効期間の範囲は、0～9.3 カ月であった。

⁴⁴⁾ 血清アルブミン < 3.5 g/dL、LDH > 300 U/L、又は BUN > 25 mg/dL のうち、1 つ以上に該当するものと定義された。

申請者は、210 試験において主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく奏効率について、以下のように説明している。

再発又は難治性の ATLL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。ATLL を発症すると、全身リンパ節腫脹、皮疹等の重大な疾患関連症状が発現し、患者の生活の質に悪影響を及ぼす。当該患者において奏効が得られることは腫瘍量の減少を意味し、それに伴う随伴症状の改善、病勢進行の遅延、次治療を開始するまでの期間の延長等が期待されることから、臨床的に意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、病型別の有効性について、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考ええる。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

210 試験及び 201 試験の 40 mg コホートにおける安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 安全性の概要（210 試験及び 201 試験の 40 mg コホート）

	例数 (%)	
	210 試験 23 例	201 試験の 40 mg コホート 7 例
全有害事象	23 (100)	7 (100)
うち、本薬との因果関係が否定できない事象	23 (100)	7 (100)
Grade 3 以上の有害事象	18 (78.3)	6 (85.7)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	7 (30.4)	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象	9 (39.1)	4 (57.1)
休薬に至った有害事象	10 (43.5)	3 (42.9)
減量に至った有害事象	4 (13.0)	2 (28.6)

210 及び 201 試験の 40 mg コホートのいずれかで発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象（210 試験及び 201 試験の 40 mg コホート）

SOC PI*	例数 (%)			
	210 試験		201 試験の 40 mg コホート	
	23 例		7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	23 (100)	18 (78.3)	7 (100)	6 (85.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	8 (34.8)	4 (17.4)	0	0
血小板減少症	3 (13.0)	3 (13.0)	4 (57.1)	2 (28.6)
好中球減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (28.6)	2 (28.6)
胃腸障害				
下痢	6 (26.1)	0	1 (14.3)	0
悪心	3 (13.0)	0	2 (28.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	7 (30.4)	0	0	0
発熱	3 (13.0)	0	2 (28.6)	1 (14.3)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	0	0	2 (28.6)	0
臨床検査				
血小板数減少	15 (65.2)	9 (39.1)	3 (42.9)	0
好中球数減少	11 (47.8)	9 (39.1)	0	0
白血球数減少	9 (39.1)	7 (30.4)	1 (14.3)	1 (14.3)
体重減少	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (28.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	4 (17.4)	0	2 (28.6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8 (34.8)	0	2 (28.6)	0
低カルシウム血症	0	0	3 (42.9)	0

*：210 試験は MedDRA/J ver.21.1、201 試験は MedDRA/J ver.19.1

210 試験において、重篤な有害事象は、血小板数減少 2 例（8.7%）、好中球数減少、動悸、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、尿路感染、急性呼吸不全及び ILD 各 1 例（4.3%、重複あり）であった。このうち、急性呼吸不全以外の事象は本薬との因果関係が否定されなかった。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少各 3 例（13.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 5 例（21.7%）、血小板数減少 4 例（17.4%）であった。複数例に認められた本薬の減量に至った有害事象は血小板数減少 2 例（8.7%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

201 試験の 40 mg コホートにおいて、重篤な有害事象は、腹痛及び腸炎各 1 例（14.3%、重複あり）であり、うち、腹痛は本薬との因果関係が否定されなかった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は血小板数減少 2 例（28.6%）であった。死亡に至った有害事象、複数例に認められた本薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

210 試験、201 試験の 40 mg コホート、及び再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第 II b 相試験（203 試験）（7.3.8 参照）において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 210 試験における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象及び海外添付文書で注意喚起されている有害事象等に着目して検討を行い、201 試験及び 203 試験における重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現状況等についても確認することとした。また、本薬の投与経験は極めて限られていることから、発現頻度が少ない事象に関しては、他の提出された臨床試験成績及び海外の製造販売後情報についても確認することとした。

7.R.3.2 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

210 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23 複数例に認められた骨髄抑制の発現状況（210 試験）		
PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)	
	23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	19 (82.6)	16 (69.6)
血小板数減少	15 (65.2)	9 (39.1)
好中球数減少	11 (47.8)	9 (39.1)
白血球数減少	9 (39.1)	7 (30.4)
貧血	8 (34.8)	4 (17.4)
血小板減少症	3 (13.0)	3 (13.0)
リンパ球数減少	2 (8.7)	1 (4.3)

210 試験において、重篤な骨髄抑制は 2 例（8.7%：血小板数減少 2 例、好中球数減少 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った骨髄抑制は 5 例（21.7%）、休薬に至った骨髄抑制は 15 例（65.2%）、減量に至った骨髄抑制は 1 例（4.3%）に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

201 試験において、Grade 3 以上の骨髄抑制は、30 mg コホートで 4 例（57.1%：好中球数減少 2 例、好中球減少症、貧血、リンパ球数減少及び白血球数減少各 1 例（重複あり））、40 mg コホートで 3 例（42.9%：好中球減少症及び血小板減少症各 2 例、白血球数減少 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

203 試験において、Grade 3 以上の骨髄抑制は 41 例（74.5%：5%以上に認められた骨髄抑制は、血小板数減少 17 例、好中球数減少 15 例、血小板減少症 11 例、貧血及び白血球数減少各 9 例、リンパ球数減少 8 例、好中球減少症 5 例、リンパ球減少症 4 例、発熱性好中球減少症 3 例（重複あり））に認められた。重篤な骨髄抑制は 3 例（5.5%：発熱性好中球減少症 2 例、再生不良性貧血 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率が高いこと、本薬との因果関係が否定されていない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際に

は本薬の休薬、減量、投与中止等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

210 試験における感染症の発現状況は、表 24 のとおりであった。

表 24 感染症の発現状況 (210 試験)

PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%) 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	7 (30.4)	3 (13.0)
尿路感染	1 (4.3)	1 (4.3)
医療機器関連感染	1 (4.3)	1 (4.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (4.3)	1 (4.3)
CMV 感染	1 (4.3)	0
麦粒腫	1 (4.3)	0
口腔カンジダ症	1 (4.3)	0
皮膚感染	1 (4.3)	0
扁桃炎	1 (4.3)	0
上気道感染	1 (4.3)	0
細菌感染	1 (4.3)	0

210 試験において、重篤な感染症は 2 例 (8.7%：尿路感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 1 例 (4.3%)、及び休薬に至った感染症は 1 例 (4.3%) に認められた。死亡に至った感染症及び本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

201 試験において、Grade 3 以上の感染症、死亡に至った感染症及び重篤な感染症は認められなかった。

203 試験において、Grade 3 以上の感染症は 3 例 (5.5%：咽頭炎、肺炎、感染性小腸結腸炎、ブドウ球菌皮膚感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った感染症は 1 例 (1.8%、肺炎) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は 2 例 (3.6%：咽頭炎、肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、210 試験における①日和見感染症 (ウイルスの再活性化を含む) 及び HBV 感染症に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、スクリーニング時に HBs 抗原陽性の患者、抗 HBs 抗体陽性又は HBc 抗体陽性で HBV-DNA 量が陽性の患者は除外された。

上記②について、日和見感染症及び HBV 感染症に対する予防投与に関する規定はなかったものの、下記のように治験担当医師の判断で予防投与が実施された。

- CMV による感染症⁴⁵⁾について、予防投与は実施されなかった。CMV による感染症は 1/23 例 (4.3%) に認められた。
- 結核菌による感染症⁴⁶⁾について、3/23 例 (13.0%) に予防投与が実施された。結核菌による感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症⁴⁷⁾について、16/23 例 (69.6%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与が実施された患者では認められず、予防投与が実施されなかった 1/7 例 (1.4%) に認められた。
- VZV による感染症⁴⁸⁾について、5/23 例 (21.7%) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。
- HBV による感染症⁴⁹⁾について、1/23 例 (4.3%) で予防投与が実施された。HBV による感染症は、予防投与の有無によらず認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験における検討例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定されていない死亡例を含む、重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要であり、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、210 試験で実施された感染症に対する予防投与等の安全対策の内容については、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する PT を集計した。

210 試験において、全 Grade の ILD は 1 例 (4.3% : ILD)、Grade 3 以上の ILD は 1 例 (4.3% : ILD) に認められた。重篤な ILD は 1 例 (4.3% : ILD) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った ILD は 1 例 (4.3% : ILD) に認められた。死亡に至った ILD、本薬の休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。

201 試験において、Grade 3 以上の ILD、死亡に至った ILD 及び重篤な ILD は認められなかった。

203 試験において、Grade 3 以上の ILD は 3 例 (5.5% : 肺臓炎 2 例、ILD 1 例) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は 2 例⁵⁰⁾ (3.6% : ILD 及び肺臓炎各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験における検討例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定されていない重

⁴⁵⁾ MedDRA HLT の「サイトメガロウイルス感染」に該当する PT を集計した。

⁴⁶⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT を集計した。

⁴⁷⁾ MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT を集計した。

⁴⁸⁾ MedDRA HLT の「ヘルペスウイルス感染」に該当する PT を集計した。

⁴⁹⁾ MedDRA HLT の「肝炎ウイルス感染」に該当する PT のうち、B 型に該当する PT を集計した。

⁵⁰⁾ いずれも日本人患者。

篤なILDが複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時にはILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の休薬・減量、投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「心臓障害」及びMedDRA SMQの「トルサード ポアント/QT延長（狭域）」に該当するPTを集計した。

210試験において、全Gradeの心臓障害は2例（8.7%：第一度房室ブロック及び動悸各1例）に認められた。重篤な心臓障害は1例（4.3%：動悸）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害、本薬の投与中止、休薬及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

201試験において、全Grade及びGrade 3以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害並びに重篤な心臓障害は認められなかった。

203試験において、全Gradeの心臓障害は12例（21.8%：心電図QT延長5例、動悸3例、心房細動2例、不安定狭心症、不整脈及び心嚢液貯留各1例（重複あり））に認められた。Grade 3以上の心臓障害は1例（1.8%：不安定狭心症）に認められた。重篤な心臓障害は1例（1.8%：不安定狭心症）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った心臓障害は認められなかった。

提出された上記以外の臨床試験（101試験、TG0702CDM試験及びTG0902CDM試験）及び製造販売後の情報に基づく心臓障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 101試験において、Grade 3以上の心臓障害は2例（8.0%：心肺停止2例）に認められた。死亡に至った心臓障害は2例（8.0%：心肺停止2例）に認められ、うち1例は本薬との因果関係が否定されなかった⁵¹⁾。重篤な心臓障害は2例（8.0%：心肺停止2例）に認められ、うち1例は本薬との因果関係が否定されなかった⁵¹⁾。
- TG0702CDM試験において、Grade 3以上の心臓障害は1例⁵²⁾（3.2%：左室不全）に認められた。死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。
- TG0902CDM試験において、Grade 3以上の心臓障害は1例（1.2%：心突然死）に認められた。死亡に至った心臓障害は1例（1.2%：心突然死）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は1例（1.2%：心突然死）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった⁵³⁾。
- 海外の製造販売後に実施されたFocused Monitoring⁵⁴⁾において、Grade 3以上の心臓障害は心電図QT延長6/1,787例（0.34%）が認められた。死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。

⁵¹⁾ 61歳、男性、胆管癌の患者。本薬（25 mg）投与開始後5日目に心肺停止のため死亡。治験担当医師により、肺塞栓又は本薬と因果関係のない他の事象により発現した可能性があると判断された。当該患者は心肺停止の原因となりうる複数の合併症（肝不全、糖尿病及び高血圧）を有していた。

⁵²⁾ 50 mg コホート（週3回投与）

⁵³⁾ 54歳、男性、NK/Tリンパ腫の患者。本薬開始前より40℃の発熱と両腕の腫脹あり。本薬3回投与後、40℃の発熱と両腕の腫脹の悪化、食事摂取不可となり、2日後に頻呼吸、心停止となった。

⁵⁴⁾ 2015～2018年実施、登録例数1,787例（本剤単独投与された症例として）における製造販売後の積極的サーベイランス。本薬との因果関係が否定されていない事象のみが集計された。

また、申請者は、本薬投与時における QT 間隔延長について、以下のように説明している。

210 試験、201 試験及び 203 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施され、QTcF 値の変化は表 25 のとおりであった。

表 25 QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化 (210 試験、201 試験及び 203 試験)

	例数 (%)		
	210 試験 23 例	201 試験 14 例	203 試験 55 例
最大値			
450 ms 以下	20 (87.0)	9 (64.3)	50 (90.9)
450 ms 超 480 ms 以下	2 (8.7)	4 (28.6)	4 (7.3)
480 ms 超 500 ms 以下	1 (4.3)	1 (7.1)	1 (1.8)
500 ms 超	0	0	0
ベースラインからの増加 (最大値)			
0 ms 未満	8 (34.8)	0	5 (9.1)
0 ms 以上 30 ms 以下	13 (56.5)	10 (71.4)	42 (76.4)
30 ms 超 60 ms 以下	2 (8.7)	4 (28.6)	8 (14.5)
60 ms 超	0	0	0

以上より、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害の発現は極めて限られているものの、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で不整脈 (QT 間隔延長を含む) に関連する事象が認められていること等から、添付文書等を用いて不整脈 (QT 間隔延長を含む) について注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験及び製造販売後における心臓障害 (不整脈 (QT 間隔延長を含む)) の発現例数は限られていること等を考慮すると、現時点で、本薬投与と心臓障害 (不整脈 (QT 間隔延長を含む)) との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、①本薬との因果関係が否定されていない死亡例が認められていること、②QTcF 値が高値を示した患者が一部認められたこと (表 25)、③本薬と同様の作用機序を有するロミデプシン及びパノビノスタットにおいて QT 間隔延長等の発現に注意が必要である旨が注意喚起されていること等を考慮すると、本薬投与時には不整脈 (QT 間隔延長を含む) の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における不整脈 (QT 間隔延長を含む) の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、必要に応じて心電図検査等を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン⁵⁵⁾ 及び血液学の代表的な教科書⁵⁶⁾ における、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の記載はなかった。

申請者は、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

① 病型について：

ATLL は、急性型、リンパ腫型、慢性型及びくすぶり型の 4 種の臨床病型に分類される。このうち、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子⁴⁴⁾ を有する慢性型はアグレッシブ ATLL として分類される。アグレッシブ ATLL 患者に対しては多剤併用化学療法が施行されるものの、OS の延長等を示す標準的治療は確立されておらず、当該患者の予後は不良である（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編））。以上のような状況において、再発又は難治性のアグレッシブ ATLL 患者を対象とした 210 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、210 試験の組入れ対象とされなかった、くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型の患者への本薬の投与について、（i）皮膚病変を有するくすぶり型は予後不良であることが報告されていること（Journal of Dermatology 2014; 41: 26-8）、（ii）210 試験では皮膚病変を有するアグレッシブ ATLL 患者 5/8 例（62.5%）に奏効が認められたこと等を考慮すると、当該患者に対しても本薬の有効性が期待できると考えることから、許容可能と考える。

② 前治療歴について：

210 試験の対象患者はモガムリズマブによる治療歴を有する患者であり、当該患者において一定の奏効が認められたことから本薬の投与が推奨される。一方、モガムリズマブによる治療歴のない患者については、（i）投与経験は限られているものの、201 試験の 1/3 例（33.3%）で奏効が認められたこと、（ii）当該患者数は極めて希少であり、かつ当該患者に対する治療選択肢は極めて限られていること等を考慮すると、当該患者への本薬の投与は許容可能と考える。

なお、難治性の ATLL について、201 及び 210 試験において検討された症例は 6 例と限られており、奏効例は認められなかったものの、最良総合効果が SD であった患者（3 例）では、腫瘍量の減少が認められた。難治性の ATLL 患者を対象として臨床試験が行われ、承認された薬剤はないこと、及び難治性の ATLL では特に予後が不良であることを考慮すると、難治性の ATLL に対しても本薬の投与は許容可能と考える。

上記①及び②の検討等を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定した。なお、ATLL に対する他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、モガムリズマブは CCR4 陽性の ATLL 患者に対して、

⁵⁵⁾ NCCN ガイドライン（v.3.2019）及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補遺版（日本血液学会編）

⁵⁶⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA）、Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA）

再発又は難治性のみならず未治療の患者に対しても投与可能⁵⁷⁾であるが、再発又は難治性の ATLL に対して本邦で承認されているモガムリズマブ及びレナリドミドと本薬の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから明確に結論付けることは困難であるものの、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考える。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の ATLL 患者のうち、210 試験の対象とされなかった ATLL 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であり、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 難治性の ATLL に対しては、奏効例は認められなかったものの、上記の申請者の説明に加えて、ATLL に対する二次以降の治療は、前治療に対する反応の有無別に確立していないこと等を考慮すると、難治性の ATLL に対して本薬の投与は許容され则认为ること。
- 国内診療ガイドラインにおいて、未治療のくすぶり型又は予後不良因子のない慢性型の ATLL に対する治療は無治療経過観察と記載されている一方で、急性転化した場合には、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と同様の治療が推奨されており、当該治療後に病勢進行した際にも急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と同様の治療が推奨されていること。
- 再発又は難治性の ATLL に対して既承認のモガムリズマブ及びレナリドミドはいずれも当該患者に対して OS の延長を示しておらず、標準的な治療は確立されていないこと。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 回 40 mg を 1 週間に 2 回食後に経口投与する。」と設定されていた。しかしながら、本薬の投与間隔について、臨床試験における設定（3～4 日間間隔）を踏まえ、本承認申請後に用法・用量が変更され、「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 回 40 mg を 1 週間に 2 回、3～4 日間隔で、食後に経口投与する。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項において、副作用発現時の用量調節の目安が設定されていた。

機構は、「6.R.1 本薬の投与時期について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

⁵⁷⁾ 未治療の患者に対しては、他の抗悪性腫瘍剤との併用による。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量ステップ

開始用量	40 mg
ステップ 1 (1 段階減量)	30 mg
ステップ 2 (2 段階減量)	20 mg
ステップ 3	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
好中球減少	下記以外の 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与を再開することができる。20 mg まで減量後に再発した場合には、投与を中止する。
	7 日間を超えて持続する 500 /mm ³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。20 mg まで減量後に再発した場合には、投与を中止する。
血小板減少	下記以外の 50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与を再開することができる。20 mg まで減量後に再発した場合には、投与を中止する。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する 50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。20 mg まで減量後に再発した場合には、投与を中止する。
非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。20 mg まで減量後に再発した場合には、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE に基づく。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験（201 試験）において 30 mg コホートと 40 mg コホートの安全性プロファイルは概ね同様であり、かつ本薬 1 日 1 回 40 mg の週 2 回投与までの忍容性が確認されたことから、国内第 II b 相試験（210 試験）の用法・用量を本薬 1 日 1 回 40 mg の週 2 回投与と設定した。その結果、210 試験において、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

210 試験において、有害事象発現時の本薬の投与開始、休薬、減量及び投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、210 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

現時点において、再発又は難治性の ATLL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定することが適切と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である、骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む）に加えて、肝機能障害患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていること等を考慮し、肝機能障害患者における使用についても設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、210 試験における有害事象の発現状況及び OS の中央値（12.1 カ月）を考慮し、それぞれ 70 例及び 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与時の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を考慮し、骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む）を設定することが適切であると判断した。なお、肝機能障害患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られているものの、海外第 I b/II 相試験（302 試験）において、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと（6.R.2 参照）等を考慮すると、肝機能障害患者における使用については、

本調査の安全性検討事項として設定する必要性は低い、本調査の調査項目に肝機能障害の合併の有無を設定し、安全性情報を収集することが適切と考える。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で、再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (201 試験)

有害事象は、30 mg コホートで 6/7 例 (85.7%)、40 mg コホートで 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、30mg コホートで 6/7 例 (85.7%)、40mg コホートで 7/7 例 (100%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	30 mg コホート 7 例		40 mg コホート 7 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	6 (85.7)	5 (71.4)	7 (100)	6 (85.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	5 (71.4)	1 (14.3)	0	0
好中球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)
血小板減少症	2 (28.6)	0	4 (57.1)	2 (28.6)
胃腸障害				
下痢	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0
悪心	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0
発熱	1 (14.3)	0	2 (28.6)	1 (14.3)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	0	0	2 (28.6)	0
臨床検査				
好中球数減少	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0
血小板数減少	3 (42.9)	0	3 (42.9)	0
体重減少	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0
白血球数減少	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)
代謝及び栄養障害				
高尿酸血症	2 (28.6)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	3 (42.9)	0
低カリウム血症	2 (28.6)	0	1 (14.3)	0
食欲減退	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	0	0	2 (28.6)	0
神経系障害				
味覚異常	2 (28.6)	0	1 (14.3)	0

重篤な有害事象は、30 mg コホートで 1/7 例 (14.3%)、40 mg コホートで 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、30 mg コホートでパーキンソニズム 1 例 (14.3%)、40 mg コホートで腹痛及び腸炎各 1 例 (14.3%) であった。このうち、40 mg コホートの腹痛 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、30 mg コホートで 2/7 例（28.6%）、40 mg コホートで 4/7 例（57.1%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、30 mg コホートで血管周囲細胞浸潤性皮膚炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例（14.3%）、40 mg コホートで胸部コンピュータ断層撮影異常、腹痛、多形紅斑及び好中球減少症各 1 例（14.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅱb 相試験（210 試験）

有害事象は、23/23 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、23/23 例（100%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	23 (100)	18 (78.3)
血液及びリンパ系障害		
貧血	8 (34.8)	4 (17.4)
血小板減少症	3 (13.0)	3 (13.0)
胃腸障害		
下痢	6 (26.1)	0
腹痛	3 (13.0)	0
悪心	3 (13.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	7 (30.4)	0
疲労	3 (13.0)	2 (8.7)
発熱	3 (13.0)	0
臨床検査		
血小板数減少	15 (65.2)	9 (39.1)
好中球数減少	11 (47.8)	9 (39.1)
白血球数減少	9 (39.1)	7 (30.4)
体重減少	4 (17.4)	1 (4.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (34.8)	0
低アルブミン血症	3 (13.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (17.4)	0
神経系障害		
味覚異常	4 (17.4)	0

重篤な有害事象は 7/23 例（30.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、血小板数減少 2 例（8.7%）、好中球数減少、動悸、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尿路感染、急性呼吸不全及び ILD 各 1 例（4.3%）であった。このうち、急性呼吸不全 1 例以外では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/23 例（39.1%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少各 3 例（13.0%）、血小板減少症、疲労、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD、血中 ALP 増加及び GGT 増加各 1 例（4.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (TG0702CDM 試験)

有害事象は、①5 mg コホート (週 2 回投与) で 2/3 例 (66.7%)、②10 mg コホート (週 2 回投与) で 2/3 例 (66.7%)、③17.5 mg コホート (週 2 回投与) で 2/4 例 (50.0%)、④25 mg コホート (週 2 回投与) で 4/4 例 (100%)、⑤32.5 mg コホート (週 2 回投与) で 4/4 例 (100%)、⑥50 mg コホート (週 2 回投与) で 4/4 例 (100%)、⑦32.5 mg コホート (週 3 回投与) で 4/7 例 (57.1%)、⑧50 mg コホート (週 3 回投与) で 2/2 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 2/3 例 (66.7%)、②で 2/3 例 (66.7%)、③で 2/4 例 (66.7%)、④で 4/4 例 (100%)、⑤で 4/4 例 (100%)、⑥で 4/4 例 (100%)、⑦で 4/7 例 (57.1%)、⑧で 2/2 例 (100%) に認められた。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、③で疲労 2 例 (50.0%)、④で心筋壊死マーカー上昇 2 例 (50.0%)、⑤で疲労 3 例 (75.0%)、食欲減退、悪心、心筋壊死マーカー上昇及び尿検査異常各 2 例 (50.0%)、⑥で疲労 4 例 (100%)、発熱、貧血、血小板減少症及び好中球減少症各 2 例 (50.0%)、⑦で血小板減少症 5 例 (71.4%)、食欲減退及び好中球減少症各 3 例 (42.9%)、⑧で疲労、食欲減退、悪心及び下痢各 1 例 (50.0%) であった (①及び②は該当なし)。

重篤な有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑦で 1/7 例 (14.3%)、⑧で 2/2 例 (100%) に認められた (①～⑥は該当なし)。認められた投与中止に至った有害事象は、⑦で好中球減少症 1 例 (14.3%)、⑧で下痢及び嘔吐各 1 例 (50.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (101 試験)

有害事象は、①空腹時投与 5 mg コホートで 1/1 例 (100%)、②空腹時投与 10 mg コホートで 2/2 例 (100%)、③空腹時投与 20 mg コホートで 3/3 例 (100%)、④空腹時投与 25 mg コホートで 6/6 例 (100%)、⑤食後投与 20 mg コホートで 3/3 例 (100%)、⑥食後投与 25 mg コホートで 5/5 例 (100%)、⑦食後投与 30 mg コホートで 5/5 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/1 例 (100%)、②で 2/2 例 (100%)、③で 2/3 例 (66.7%)、④で 6/6 例 (100%)、⑤で 3/3 例 (100%)、⑥で 5/5 例 (100%)、⑦で 5/5 例 (100%) に認められた。各コホートで 2 例以上に発現し、かつ発現率が 40%以上の有害事象は、②で頭痛 2 例 (100%)、③で好中球数減少及び血小板数減少各 2 例 (66.7%)、④で疲労 4 例 (66.7%)、悪心及び食欲減退各 3 例 (50.0%)、⑤で疲労 2 例 (66.7%)、⑥で疲労 4 例 (80.0%)、貧血 3 例 (60.0%)、悪心、下痢、嘔吐、心電図 QT 延長及び食欲減退各 2 例 (40.0%)、⑦で疲労 4 例 (80.0%)、悪心、下痢及び発声障害各 2 例 (40.0%) であった (①は該当なし)。

重篤な有害事象は、①で 1/1 例 (100%)、②で 1/2 例 (50.0%)、④で 1/6 例 (16.7%)、⑥で 1/5 例 (20.0%)、⑦で 1/5 例 (20.0%) に認められた (③及び⑤は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①で低ナトリウム血症 1 例 (100%)、②で肺塞栓症 1 例 (50.0%)、④で心肺停止 1 例 (16.7%)、⑥で感染性関節炎 1 例 (20.0%)、⑦で心肺停止 1 例 (20.0%) であった。このうち、④の心肺停止 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった (①、②、⑥及び⑦は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③で 2/3 例 (66.7%)、④で 1/6 例 (16.7%)、⑤で 1/3 例 (33.3%)、⑥で 1/5 例 (20.0%) に認められた (①、②及び⑦は該当なし)。認められた投与中止に至った有害事象は、③で動脈塞栓症及び好中球数減少各 1 例 (33.3%)、④で心肺停止 1 例 (16.7%)、⑤で疲労 1 例 (33.3%)、⑥で感染性関節炎 1 例 (20.0%) であった。このうち、③の好中球数減少 1 例、④の心肺停止 1 例、⑤の疲労 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった (⑥は該当なし)。

7.3.5 海外第Ⅰ相試験 (304 試験)

有害事象は、①食後投与期で 1/16 例 (6.3%)、②空腹時投与期で 1/16 例 (6.3%)、③イトラコナゾール併用投与期で 3/15 例 (20.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は③で 3/15 例 (20.0%) に認められた (①及び②は該当なし)。各投与期で発現率が 10%以上の有害事象はなかった。

重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験 (302 試験)

有害事象は、20 mg コホートで 3/3 例 (100%)、30 mg コホートで 79/79 例 (100%)、40 mg コホートで 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、20 mg コホートで 3/3 例 (100%)、30 mg コホートで 72/79 例 (91.1%)、40 mg コホートで 6/7 例 (85.7%) に認められた。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、20 mg コホートで悪心、下痢、疲労、筋肉痛及び呼吸困難各 2 例 (66.7%)、30 mg コホートで疲労 48 例 (60.8%)、血小板数減少 41 例 (51.9%)、悪心及び下痢各 38 例 (48.1%)、貧血 34 例 (43.0%)、40 mg コホートで貧血及び食欲減退各 4 例 (57.1%)、心房細動、悪心、疲労、挫傷、血小板数減少、白血球数減少、呼吸困難及び低血圧各 3 例 (42.9%) であった。

重篤な有害事象は、20 mg コホートで 1/3 例 (33.3%)、30 mg コホートで 41/79 例 (51.9%)、40 mg コホートで 4/7 例 (57.1%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、30 mg コホートで肺炎及びリパーゼ増加各 4 例 (5.1%)、貧血、肺塞栓症、胸水、肺臓炎及び呼吸不全各 3 例 (3.8%)、嘔吐、胆石症及び慢性閉塞性肺疾患各 2 例 (2.5%) であった。このうち、30 mg コホートの肺臓炎 2 例、貧血、嘔吐、肺炎及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg コホートで 2/3 例 (66.7%)、30 mg コホートで 35/79 例 (44.3%)、40 mg コホートで 5/7 例 (71.4%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、30 mg コホートで疲労及びリパーゼ増加各 4 例 (5.1%)、貧血及び肺臓炎各 3 例 (3.8%)、下痢、嘔吐、アミラーゼ増加及び呼吸困難各 2 例 (2.5%)、40 mg コホートで疲労 2 例 (28.6%) であった。このうち、30 mg コホートの疲労 4 例、下痢及び嘔吐各 2 例、貧血、リパーゼ増加及び呼吸困難各 1 例、40 mg コホートの疲労 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第Ⅱ相試験 (TG0902CDM 試験)

7.3.7.1 探索的パート

有害事象は、30 mg コホートで 6/9 例 (66.7%)、50 mg コホートで 8/10 例 (80.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、30 mg コホートで 4/9 例 (44.4%)、50 mg コホートで 7/10 例 (70.0%) に認められた。各コホートで発現率が 20%以上の有害事象は、30 mg コホートで血小板数減少 3 例 (33.3%)、50 mg コホートで血小板数減少 6 例 (60.0%)、白血球数減少 4 例 (40.0%)、発熱及び無力症各 3 例 (30.0%)、悪心 2 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、50 mg コホートで 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、血小板数減少及び発熱各 1 例 (10.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、30 mg コホートで 2/9 例 (22.2%)、50 mg コホートで 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、30 mg コホートで血小板数減少、白血球数減少及び末梢性浮腫各 1 例 (11.1%)、50 mg コホートで血小板数減少及び尿中タンパク陽性各 1 例 (10.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7.2 ピボタルパート

有害事象は 68/83 例 (81.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、60/83 例 (72.3%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は血小板数減少 42 例 (50.6%)、白血球数減少 33 例 (39.8%)、好中球数減少 18 例 (21.7%) であった。

重篤な有害事象は 7/83 例 (8.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 14/83 例 (16.9%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 4 例 (4.8%)、白血球数減少 3 例 (3.6%)、肝機能異常 2 例 (2.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 国際共同第 II b 相試験 (203 試験)

有害事象は 55/55 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、51/55 例 (92.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、血小板数減少 31 例 (56.4%)、好中球数減少 20 例 (36.4%)、貧血及び白血球数減少各 18 例 (32.7%)、下痢 17 例 (30.9%)、血小板減少症 15 例 (27.3%)、食欲減退 13 例 (23.6%)、悪心 12 例 (21.8%)、好中球減少症、発熱及びリンパ球数減少各 11 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 14/55 例 (25.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 2 例 (3.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、18/55 例 (32.7%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、好中球数減少 4 例 (7.3%)、血小板数減少 3 例 (5.5%)、GGT 増加及び肺臓炎各 2 例 (3.6%) であった。このうち、肺臓炎 1 例以外では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の ATLL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ヒストン等の脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の ATLL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない
と考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年5月11日

申請品目

[販 売 名] ハイヤスタ錠 10 mg
[一 般 名] ツシジノスタット
[申 請 者] Huya Japan 合同会社
[申請年月日] 令和2年9月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のATLL患者を対象とした国内第Ⅱb相試験(210試験)において、主要評価項目とされた改変版国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づく中央判定による奏効率[95%CI](%)は30.4[13.2, 52.9](7/23例)であり、事前に設定された閾値奏効率(5%)を上回ったこと等から、再発又は難治性のATLL患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、ILD及び不整脈(QT間隔延長を含む)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、210試験の組入れ対象とされた患者の病型及び予後不良因子の有無等を記

載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはツシジノスタットとして1日1回40 mgを週2回、3又は4日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用が発現した際の、本薬の休薬等の目安について

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を70例、観察期間を52週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、ILD及び不整脈(QT間隔延長を含む)を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む）と設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 150 例及び 36 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 感染症 • 骨髄抑制 • ILD	• 不整脈（QT 間隔延長を含む）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 一般使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 30 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	36 週間
調査予定症例数	150 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、ILD 及び不整脈（QT 間隔延長を含む） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病型、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
38	6	「副作用発現時の休薬、減量、中止の目安」の表中の以下の記載（該当箇所 5 カ所）。 20 mg まで減量後に再発した場合には、投与を中止する。	当該記載の削除。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警 告]

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁 忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]

臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量ステップ

開始用量	40 mg
ステップ 1 (1 段階減量)	30 mg
ステップ 2 (2 段階減量)	20 mg
ステップ 3	投与中止

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
好中球減少	下記以外の 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与を再開することができる。
	7 日間を超えて持続する 500 /mm ³ 未満の好中球数減少 発熱又は感染症を伴う 1,000 /mm ³ 未満の好中球数減少	好中球数が 1,500 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。
血小板減少	下記以外の 50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与を再開することができる。
	臨床的に重大な出血を伴う又は血小板輸血を要する 50,000 /mm ³ 未満の血小板数減少	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。
非血液学的事象（臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は、1 段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE に基づく。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CI	confidence interval	信頼区間
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CRu	complete response unconfirmed	不確定完全奏効
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
FC	film coating	フィルムコーティング
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HBc 抗体	anti-hepatitis B core antigen	
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	
HBs 抗体	anti-hepatitis B surface antigen	
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HDAC	histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLT	high level term	高位語
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生薬審発 1110 第 3 号）

略語	英語	日本語
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MTT	mean transit time	平均移動時間
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app\ A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	病勢進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効

略語	英語	日本語
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Δ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
3T3-NRU	3T3 neutral red uptake phototoxicity test	3T3 細胞を用いた光毒性試験
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
UVB	ultraviolet B	紫外線 B 波
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメント分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
101 試験		HBI-8000-101 試験
201 試験		HBI-8000-201 試験
203 試験		HBI-8000-203 試験
210 試験		HBI-8000-210 試験
302 試験		HBI-8000-302 試験
304 試験		HBI-8000-304 試験
申請		製造販売承認申請
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
パノビノスタット		パノビノスタット乳酸塩
^{14}C 標識体		^{14}C 標識したツシジノスタット
本薬		ツシジノスタット
モガムリズマブ		モガムリズマブ（遺伝子組換え）
レナリドミド		レナリドミド水和物