

## 審議結果報告書

令和3年2月4日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レミトロ点滴静注用300 μg  
[一般名] デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）  
[申請者名] エーザイ株式会社  
[申請年月日] 令和2年3月26日

### [審議結果]

令和3年1月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は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、再審査期間は8年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和 3 年 1 月 7 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] レミトロ点滴静注用 300 µg  
[一 般 名] デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)  
[申 請 者] エーザイ株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和 2 年 3 月 26 日  
[剤 形・含 量] 1 バイアル中にデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) 330 µg を含有する用時溶解注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[本 質] デニロイキン ジフチトクスは、遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～387 番目はジフテリア毒素の部分配列、389～521 番目はヒトインターロイキン-2 から構成される。デニロイキン ジフチトクスは、521 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。  
Denileukin diftitox is a recombinant fusion protein composed of partial sequence of diphtheria toxin at positions 2-387 and human interleukin-2 at positions 389-521. Denileukin diftitox is a protein consisting of 521 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

MGADDVVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNYDDD
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA
ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG	TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL
SCINLDWDVI	RDKTTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EEKAKQYLEE
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNNSYNRPA	YSPGHKTHAP	TSSSTKKTQL
QLEHLLLDLQ	MILNGINNYK	NPKLTRMLTF	KFYMPKKATE	LKHLQCLEEE
LKPLEEVNLN	AQSKNFHLRP	RDLISNINVI	VLELGKGSETT	FMCEYADETA
TIVEFLNRWI	TFCQSIISTL	T		

鎖内ジスルフィド結合：実線

部分的ホルミルメチオニン：M1

部分的プロセシング：M1

分子式：C<sub>2560</sub>H<sub>4038</sub>N<sub>678</sub>O<sub>799</sub>S<sub>17</sub>

分子量：57,642.62

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫及び再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、毛細血管漏出症候群、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

[用法及び用量]

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 9 µg/kg を 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 21 日間を 1 サイクルとして、最大 8 サイクル投与を繰り返す。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。

## 審査報告 (1)

令和2年11月20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]	レミトロ点滴静注用 300 µg
[一般名]	デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和2年3月26日
[剤形・含量]	1 バイアル中にデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）330 µg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として9 µg/kgを1日1回1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この3週間を1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [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 .....	3
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.....	7
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.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
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	21
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.....	27
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.....	56
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	56

## [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

成熟 T 細胞を含むリンパ球及び T 細胞性腫瘍の細胞表面に発現している IL-2R は、IL-2 と結合することで二量体を形成し、下流のシグナル伝達を介して T 細胞の活性化、増殖等に関与することが報告されている (J Immunol 2000; 165: 2556-62、Pathol Int 2008; 58: 89-97 等)。

本薬は、米国 Seragen 社（現 Ligand Pharmaceuticals 社）により創製された DT の一部のアミノ酸配列とヒト IL-2 の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換え融合タンパクである。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-2R に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT が切断され、遊離した DT（酵素活性部位）がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外では、本薬の臨床開発として、米国 Seragen 社により、悪性リンパ腫患者を対象とした第 I / II 相試験 (04-01 試験) が 19█ 年 █ 月から実施された (Blood 1998; 91: 399-405)。その後、Seragen 社により、再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者を対象とした第 III 相試験 (L4389-11 試験及び 04-10 試験) 及び再発又は難治性の CTCL 患者 (CD25 陰性の患者を含む) を対象とした第 III 相試験 (L4389-14 試験) が、それぞれ 1995 年 5 月、19█ 年 █ 月及び 1995 年 9 月から実施された。

米国では、04-10 試験を主要な臨床試験成績として、1997 年 12 月に CD25 陽性の再発又は難治性の CTCL に関する本薬の承認申請が行われ、1999 年 2 月に 「ONTAK is indicated for the treatment of patients with persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma whose malignant cells express the CD25 component of the IL-2 receptor.」 を効能・効果として迅速承認 (accelerated approval) された。その際、①プラセボ対照第 III 相試験成績の提出及び②製剤純度の向上が完全承認の条件とされた。その後、上記①の条件への対応として L4389-11 試験及び L4389-14 試験の成績が提出され、当該試験成績に基づき、2008 年 10 月に 「Ontak is indicated for the treatment of patients with persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma whose malignant cells express the CD25 component of the IL-2 receptor.」 を効能・効果として完全承認 (full approval) された。しかしながら、申請者は、上記②の条件については未対応であったことから、完全承認後に、本薬の純度を向上させた本申請製剤の開発を行うこととした（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

なお、2020 年 10 月時点において、本薬は再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている<sup>1)</sup>。

本邦では、2010 年 4 月に開催された第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬について医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 5 月に厚生労働省から本薬の再発又は難治性の CTCL に対する開発が要請された ([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/) (最終確認日：2020 年 11 月 20 日))。以上を踏まえ、申請者により、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした本薬の①第 I 相試験 (101 試験) 及び②第 II 相試験 (205 試験) が、それぞれ①2011 年 6 月及び②2016 年 3 月から実施された。

今般、205 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の申請が行われた。

<sup>1)</sup> 海外で承認されているのは旧原薬を含有する製剤 (ONTAK) であり、新原薬を含有する本申請製剤が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の米国での迅速承認時において、製剤中に不純物（DNA、変化体A\*、  
変化体B\*）が高含量で認められていたことから、製剤中の本薬の純度を向上させ、当該不純物の含量を低下させるために製造方法を改良する旨が承認条件とされた（1.2 参照）。当該承認条件を踏まえ、[REDACTED] 工程の改良及び [REDACTED] 工程の追加等により旧原薬の製造方法が改良され、有効成分\* の含量の向上及び 変化体B\*、変化体A\* 等の含量の低下に伴い、生物活性<sup>2)</sup> が向上した新原薬が開発された。本項では、上記の改良後の新原薬及び当該新原薬を用いた製剤の品質について評価した。

## 2.1 原薬

### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

したヒト IL-2 遺伝子及び DT の酵素部位の遺伝子配列を結合し得られた遺伝子断片を、ベクターに挿入することにより、DD の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を大腸菌株に導入し、得られた細胞株から DD の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素（気相）で保存される。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて更新される。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、生産培養（拡大培養及び [REDACTED]）、回収（セル・ハーベスト、[REDACTED]、[REDACTED]-1 及び 2 並びに [REDACTED]）、精製（[REDACTED]、逆相クロマトグラフィー、[REDACTED]、陰イオン交換クロマトグラフィー及び [REDACTED]）及び最終ろ過・充てん工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]  
及び [REDACTED] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、MCB 調製時に用いる培地にウシ乳由來のカゼインペプトン、並びに WCB 調製時に用いる培地及び培養工程で用いる培地にウシ乳由來のカザミノ酸が使用されており、いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

2) IL2-R を発現した [REDACTED] を用いて、細胞内に取り込まれた [REDACTED] の代謝により生成するタンパクの減少を測定することにより、本薬（旧原薬及び新原薬）の生物活性（細胞傷害活性）を評価した結果、本薬（旧原薬）と比較して本薬（新原薬）で生物活性が高かった（それぞれ [REDACTED] ~ [REDACTED] 及び [REDACTED] ~ [REDACTED] kU/mg）。

#### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬（新原薬）の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法A、B及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、製法A及びBの原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法Aから製法B：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]  
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]の変更等。
- ・ 製法Bから申請製法：[REDACTED]の追加、[REDACTED]及び[REDACTED]の変更等。

品質に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発にはQbDの手法が利用されている（2.3参照）。

#### 2.1.5 特性

##### 2.1.5.1 構造及び特性

表1に示す特性解析が実施された。

表1 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造
物理的化学的性質	分子量、等電点、吸光係数、[REDACTED]
生物学的性質	IL-2R 結合活性 細胞傷害活性

生物学的性質について、検討が行われ、以下のとおりであった。

- ・ 競合的結合試験法により、本薬のIL-2Rへの結合活性が確認された（3.1.1参照）。
- ・ 細胞により[REDACTED]を測定することにより、[REDACTED]  
[REDACTED]に対する細胞傷害活性が確認された。
- ・ C91/PL細胞株を用いて、ADPリボシル化の程度を<sup>3</sup>H標識したNADの取込み量を測定することにより、DTによるADPリボシル化を介した細胞傷害活性を示すことが確認された（3.1.2参照）。

##### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、[REDACTED]（変化体C\*）が目的物質関連物質とされた。また、変化体A\*、変化体D\*、変化体E\*、変化体F\*、変化体G\* 及び[REDACTED]（変化体I\*）が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

##### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*、宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来DNAが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来DNAは原薬の規格及び試験方法により管理される。

## 2.1.6 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（██████）、浸透圧、pH、メチオニン、ポリソルベート 20、純度試験（逆相 LC、電気泳動（非還元）、イオン交換クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動（還元及び非還元）、████████（ペプチドマップ）、宿主細胞由来タンパク（ECL 法）及び宿主細胞由来 DNA（qPCR 法））、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（細胞傷害活性測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-70±10°C	12 カ月	
加速試験	申請製法	1	████±█°C	████ カ月	████ キャップ付き █████
苛酷試験	申請製法	1	████±█°C	████ カ月	████ 製容器
	申請製法	1	████±█°C、████±█%RH	████ カ月	

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（█ °C）では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（█ °C）では、████████における不純物量の増加及び主ピークの減少、████████における████████の増加及び主ピークの減少、並びに████████の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、████ キャップ付き █████ 製容器を用いて、-70±10°Cで保存するとき、12 カ月とされた。なお、長期保存試験は █ カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアルあたり原薬 330 µg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、トレハロース水和物、L-メチオニン、ポリソルベート 20、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 2.1 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 150 µg/mL）した際に本薬 300 µg を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、均一化、無菌ろ過、無菌充てん、凍結乾燥、巻き締め、外観選別、バルク包装、外観選別、表示及び包装工程からなる。重要工程は、████、████ 及び █████ 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B 及び申請製法とする）。

- ・ 製法 A から製法 B : █████の変更。
- ・ 製法 B から申請製法 : █████、████等の変更。

品質に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。  
製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

#### 2.2.4 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（■■■）、pH、メチオニン、ポリソルベート 20、溶状、純度試験（逆相 LC、電気泳動（非還元）、イオン交換クロマトグラフィー及びキャピラリー電気泳動（還元及び非還元））、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解性、生物活性（細胞傷害活性測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

#### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	30 カ月	
加速試験	3	■±■°C、■±■%RH	■ カ月	
苛酷試験	3	■±■°C、■±■%RH	■ カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux·h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m <sup>2</sup> 以上		ゴム栓、ガラスバイアル及びアルミニウムキャップ

\*：申請製法で製造された製剤

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速及び苛酷試験では、■の増加及び主ピークの減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、■ゴム栓、ガラスバイアル及びアルミニウムキャップを用いて、2~8°Cで保存するとき、30 カ月とされた。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

### 2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

- 原薬の CQA : ■、宿主細胞由来タンパク、変化体E\*、変化体B\*、DNA、変化体A\*、pH、ポリソルベート 20、エンドトキシン、微生物限度
- 製剤の CQA : 無菌、エンドトキシン、生物活性、タンパク濃度、純度、不溶性微粒子、不溶性異物、製剤均一性、■、pH

- 工程の特性解析：

CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

• 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

## 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

非臨床薬理試験では、本薬として旧原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 IL-2R に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.4）

C91/PL 細胞株を用いて、IL-2R に対する本薬の結合親和性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の  $K_i$  値（平均値±標準偏差、n=5）は  $95.5 \pm 121.1 \text{ pmol/L}$  であった。

#### 3.1.2 ADP リボシル化作用（CTD 4.2.1.1.5）

C91/PL 細胞株を用いて、EF-2 の本薬による ADP リボシル化作用が、 $^3\text{H}$  標識した NAD の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 1、10、100 及び 1,000 pmol/L で処理<sup>3)</sup> した C91/PL 細胞株における EF-2 の ADP リボシル化率<sup>4)</sup> は、それぞれ 38、93、100 及び 100% であった。

#### 3.1.3 タンパク合成に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.5）

HH 細胞株、ヒト ATLL 由来 MT-2 細胞株、C91/PL 細胞株、及びヒト T-ALL 由来 C8215 細胞株を用いて、細胞のタンパク合成に対する本薬の阻害作用が、 $^{14}\text{C}$  標識したロイシンの取込み量を指標に検討された。その結果、タンパク合成に対する本薬の阻害作用が認められた一方で、クロロキン添加時において、タンパク合成率の上昇が認められた（表 4）。

表 4 タンパク合成に対する本薬の阻害作用

細胞株	由来	本薬濃度 (pmol/L) <sup>*1</sup>	タンパク合成率 (%) <sup>*2</sup>	
			クロロキン非添加	クロロキン添加
HH	CTCL	110	50	91
MT-2	ATL	110	47	79
C91/PL		12	41	79
C8215	T-ALL	120	53	>100

n=1、\*1：各種細胞株における本薬の IC<sub>50</sub> 値、\*2：本薬非処理時のタンパク合成率を 100%としたときの、本薬処理時のタンパク合成率が算出された

<sup>3)</sup> 本薬 1、10、100 及び 1,000 pmol/L で処理した後、再度本薬による処理を行い、新たに EF-2 が ADP リボシル化される量を算出した。

<sup>4)</sup> 本薬で処理した C91/PL 細胞株における EF-2 の ADP リボシル化率 (%) = 100 - (再度本薬で処理したときの C91/PL 細胞株における EF-2 の ADP リボシル化率 (%))

### 3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.7)

ヒト PBMC に対する本薬のアポトーシス誘導作用が、DNA の断片化を指標に検討された。その結果、本薬 0、40 及び 10,000 pmol/L におけるアポトーシス細胞の割合（平均値±標準偏差、n=7）は、それぞれ 10±6、32±17 及び 54±15% であった。

### 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 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

21 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、<sup>14</sup>C 標識したロイシンの取り込み量を指標に検討された。その結果、各細胞における本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 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 <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	細胞株	由来	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
HUT102/6TG	CTCL	0.002	YT2C2	T-ALL	2
MJ		0.004	C8215		2
HH		0.4	SKW6.4		90
H9		>100	HL-60	急性前骨髄球性白血病	>100
HUT78		>100	THP-1	AML	>100
MT-2	ATLL	0.01	SW684	軟部肉腫	>100
C91/PL		0.01	HT1080	線維肉腫	>100
C10/MJ		0.01	MCF7	乳癌	>100
MT-1		>100	U118MG	膠芽腫	>100
U937	組織球性リンパ腫	>100	NCI-H929	骨髄腫	>100
Daudi	バーキットリンパ腫	>100			

n=1

#### 3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.11)

マウス T 細胞リンパ腫由来 CP3 細胞株を尾静脈内に移植したマウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍移植日を第 0 日とし、第 1 日目から本薬 7、15、30 及び 60 µg/kg を QD で 10 日間静脈内投与し、生存期間が測定された。その結果、対照（生理食塩液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（図 1）。

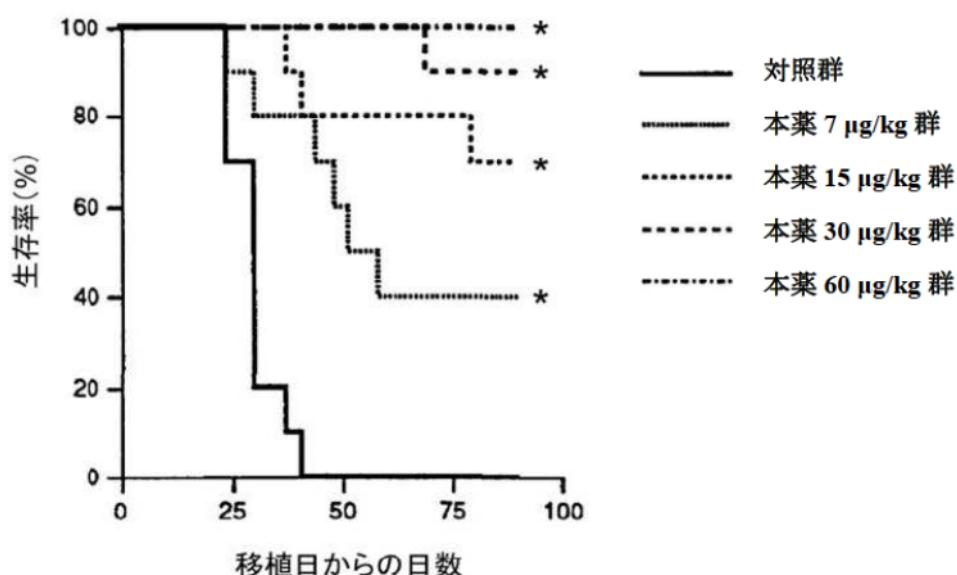


図 1 CP3 細胞株を尾静脈内に移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=10、\*：対照群に対して p<0.001 (Mantel-Cox log-rank 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 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験] )

マウス（9又は10例/群）に本薬27、85及び270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回静脈内投与され、運動量等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3.2.2 心血管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2 [非 GLP 試験] )

ラット（4例/群）に本薬14.8、53.2及び149 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が5日間反復静脈内投与され、心拍数及び血圧（平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬149 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群において、死亡並びに平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められた。

#### 3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

以下の毒性試験において、本薬投与による呼吸数に及ぼす影響が検討され、本薬による影響は認められなかった。

- カニクイザルを用いた本薬31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与の14日間反復投与毒性試験（5.2参照）。
- カニクイザルを用いた本薬2.5、10及び25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与の2及び4週間反復投与毒性試験、並びに6週間間歇反復投与毒性試験（5.2参照）。

#### 3.2.4 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3 [非 GLP 試験] )

ラット（10例/群）に本薬25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が10日間反復静脈内投与され、腎機能（GFR及びRPF）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与によりRPFの減少等が認められた。

腎機能障害等について、上記の結果に加えて、臨床試験においても腎不全等の腎・泌尿器系への影響が認められていること（7.3参照）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.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、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、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、本薬の作用機序並びにPTCL及びCTCLに対する有効性について、以下のように説明している。

成熟T細胞を含むリンパ球及びT細胞性腫瘍の細胞表面に発現しているIL-2Rは、IL-2と結合することで二量体を形成し、下流のシグナル伝達を介してT細胞の活性化、増殖等に関与することが報告されている（J Immunol 2000; 165: 2556-62、Pathol Int 2008; 58: 89-97等）。

本薬は、DTの一部のアミノ酸配列とヒトIL-2の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換えタンパクであり、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するIL-2Rに結合し（3.1.1参照）、細胞内に取り込まれた後にセリンプロテアーゼによりDTが分解され、DT（酵素活性部位）が遊離する（J Biol Chem 1993; 268: 26461-5等）。遊離したDT（酵素活性部位）は細胞質内へ移行し（J Biol Chem 1993; 268: 12077-82）、EF-2のADPリボシル化を介してタンパク合成を阻害し（3.1.2及び3.1.3参照）、アポトーシスを誘導すること

により（3.1.4 参照）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト CTCL 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.1 参照）等を考慮すると、CTCL に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、ヒト PTCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬はヒト T 細胞性腫瘍由来細胞株（ヒト ATLL 由来 MT-2、C91/PL 及び C10/MJ 細胞株、ヒト T-ALL 由来 YT2C2 及び C8215 細胞株等）を含む複数の腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.1 参照）等を考慮すると、T 細胞性腫瘍の一つである PTCL に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 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

非臨床薬物動態試験では、特に記載のない限り、本薬として旧原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

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 分析法

###### 4.1.1 本薬の測定法

ラット血清中の本薬の定量は、固相化した抗 DT フラグメント B 抗体、ビオチン化した抗 IL-2 抗体、及び ALP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた。

###### 4.1.2 抗 DD 抗体の測定法

ラット血清中の抗 DD 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。

##### 4.2 吸収

###### 4.2.1 単回投与

雄性ラットに本薬（①新原薬<sup>5)</sup> 及び②旧原薬）40 µg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 6）。上記①と②の原薬間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

表 6 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内投与）

本薬	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
新原薬	977±172	627±76	0.61±0.10	64.6±7.69	49.0±6.02
旧原薬	1,041±515	654±108	0.80±0.20	63.0±12.7	60.5±13.9

平均値±標準偏差、n=9

###### 4.2.2 反復投与

雌雄ラットに、1 サイクルを 14 日間として、本薬<sup>5)</sup> 40.53 µg/kg を第 1～5 日目に QD で反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 7）。本薬の曝露量に明確な性差及び蓄積は認められなかった。

抗 DD 抗体は雌 1/6 例で検出された。

<sup>5)</sup> 本薬として新原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

表7 本薬のPKパラメータ（雌雄ラット、4週間反復静脈内投与）

測定日 (日)	性別	n	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
1	雄	7	1,165±207	852±142	0.60±0.07	49±7.3	42±4.7
	雌	7	1,248±299	716±67	0.58±0.10	57±5.8	48±9.1
5	雄	7	1,189±386	806±238	0.61±0.15	54±17	45±9.8
	雌	7	946±408	645±208*	0.61±0.09*	70±29*	59±18*
29	雄	2	1,820、2,337	810、653	0.50、0.32	50、62	35、27
	雌	6	1,421±480	648±261	0.38±0.18	69±19	33±7.2

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、\*: n=6

## 4.3 分布

### 4.3.1 組織分布

雌雄アルビノラットに<sup>35</sup>S 標識体 25 μg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。雌雄アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血漿を含む大部分の組織における投与放射能に対する割合は投与 24 時間後までに最高値に達した。投与 15 分後における投与放射能に対する割合が特に高値を示した組織は、肝臓及び腎臓（雄でそれぞれ 7.6 及び 1.8%、並びに雌でそれぞれ 13.4 及び 3.7%）であった。大部分の組織において投与 48 時間後まで放射能が検出された。卵巣、精巣上体及び前立腺における投与放射能に対する割合はいずれも 1%未満であった。

### 4.3.2 血球移行性

ラット及びヒトの血液に<sup>35</sup>S 標識体 (0.4 又は 0.5 μg/mL) を添加し、本薬の血球移行性が検討された。ラット及びヒトにおける放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.41~0.55 及び 0.52~0.79 であった。以上より、本薬は主に血漿に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.3.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに<sup>35</sup>S 標識体 25 μg/kg を単回静脈内投与し、放射能の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。投与 1 及び 24 時間後の①胎児及び②胎盤において放射能が検出された結果、投与放射能に対する割合は、それぞれ①0.7 及び 1.2%、並びに②0.2 及び 0.1%であった。以上より、本薬又は本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

## 4.4 代謝

以下の検討結果に基づき、本薬投与後の循環血中において本薬から nicked DD (DT を構成するフラグメント A とフラグメント B の間のアミド結合が開裂した代謝物) が生成することが示唆された、と申請者は説明している。

- ラットの血液に<sup>35</sup>S 標識体 (1.5 μg/mL) を添加した後の血清中における本薬と nicked DD の和に対する本薬の割合は 20~32% であった。
- 雌性ラットに本薬 25 μg/kg を単回静脈内投与した後の血漿中における本薬と nicked DD の和に対する本薬の割合は経時的に低下した。

## 4.5 排泄

### 4.5.1 尿及び糞中排泄

雌雄ラットに<sup>35</sup>S 標識体 25 μg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対

する割合)が検討された。その結果、投与48時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ6.8及び18.0%、雌でそれぞれ11.7及び7.8%であった。放射能の尿及び糞中排泄率が低値を示した理由について、本薬はタンパク製剤であることから、タンパク分解酵素によって本薬から遊離した標識アミノ酸がタンパク合成に再利用されたことに起因したと考える、と申請者は説明している。

#### 4.5.2 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、本薬の構成成分であるIL-2はヒト乳汁中に検出される旨が報告されていること(Cytokine 2006; 33: 289-93)等を考慮すると、本薬も乳汁に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の考察は受け入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験では、特に記載のない限り、本薬として旧原薬が用いられた(「2 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)。

また、本項では、特に記載のない限り、本薬は注射用生理食塩液又はリン酸緩衝生理食塩水に溶解して用いられた。

#### 5.1 単回投与毒性試験

ラットにおける以下の毒性試験の結果に基づき、本薬<sup>5)</sup>の急性毒性が評価され、静脈内投与下の概略の致死量は40 µg/kg/日超であった(表8)。また、マウス、モルモット及びラットを用いた本薬単回経口投与毒性試験がそれぞれ腹腔内、腹腔内、及び皮下投与下で実施され、概略の致死量はそれぞれ15 µg/日超、450 µg/日、及び2,430 µg/kg/日超であった(表8)。

表8 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
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0、2、10、40 <sup>5)</sup> (µg/kg/日)	急性毒性について、反復静脈内投与毒性試験(5.2項)の結果に基づき評価  ≥2: ポルフィリンによる被毛の汚れ ≥10: 自発運動の低下、不安定な呼吸、軟便、体重増加抑制・減少、摂餌量減少	>40 (µg/kg/日)	4.2.3.2.8
雌 マウス (ICR)	腹腔内	0、7.5、15、30 (µg/日)	7.5: 体重減少(軽度) ≥15: 被毛の汚れ、死亡	15 <sup>b)</sup> (µg/日)	4.2.3.1.1 参考
雌 モルモット (Hartley)	腹腔内	0、75、150、450 (µg/日)	75: 体重減少(軽度) 450: 死亡	450 <sup>c)</sup> (µg/日)	
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	皮下	0 <sup>a)</sup> 、2,430 (µg/kg/日)	2,430: 体重減少(軽度)、AST・ALT・SDHの増加	>2,430 (µg/kg/日)	4.2.3.1.2 参考

a) 100 µmol/L グルタチオン、3%マンニトール、0.35%ポリソルベート-20、50 µmol/L EDTA 及び 12 mmol/L クエン酸塩を含むクエン酸緩衝液(pH 7.2)、b) 体重当たりの概略の致死量は 691 µg/kg/日、c) 体重当たりの概略の致死量は 1,230 µg/kg/日

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット（6 及び 14 週間間歇）を用いた本薬<sup>5)</sup>の反復投与毒性試験が実施された（表 9）。また、マウス（2 週間反復、2~4 週間間歇）、ラット（10 日間反復、6 週間間歇）及びカニクイザル（2 及び 4 週間）を用いた本薬の反復投与毒性試験が実施された（表 9）。本薬投与より、主に活動性低下、体重減少、摂餌量減少、白血球数及びリンパ球数減少、好中球数の増加、アルブミンの低下、肝及び腎毒性、種々の臓器におけるリンパ球/好酸球浸潤等が認められ、毒性プロファイルに種差は認められなかった。ラットを用いた本薬<sup>5)</sup>の 14 週間反復投与毒性試験の無毒性量（2 µg/kg/日未満）における本薬の曝露量（C<sub>0</sub> 及び AUC<sub>0-5h</sub>）は、それぞれ 34.4 ng/mL 及び 13.7 ng·h/mL であり、臨床曝露量<sup>6)</sup>と比較して、0.26 及び 0.05 倍未満であった。

表 9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/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)	静脈内	6 週間間歇 (1 サイクル 14 日間（5 日 間投与+9 日 間休薬）を 3 サイクル）	0、2、10、 40 <sup>5)</sup> 、40 <sup>a)</sup>	死亡又は瀕死：40（雄 5/15 例、雌 3/15 例） ≥2：被毛の汚れ、体重増加量・摂餌量減少、リンパ球数減少、種々の臓器におけるリンパ球/好酸球の浸潤等 ≥10：網赤血球数增加 <sup>4)</sup> 、血中 ALT·AST·GGT 増加、副腎皮質空胞化、骨髄顆粒球系造血亢進等 40：便性状・排便量の変化、活動性低下、円背位、触知時冷感、皮膚緊張度の低下、削瘦等の一般状態変化、体重・摂餌量減少、好中球数・血小板数の増加、リンパ球数・赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・平均赤血球容積減少、プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血中尿素窒素・クレアチニン・ALP 増加、血中アルブミン・AG 比・総コレステロール減少、腎臓・肝臓・ハーダー腺・甲状腺・消化管・肺・副腎等の色調変化、雄生殖器の小型化、肺・脾臓相対重量増加、副腎・下垂体重量減少、副腎出血、腎臓再生性尿細管、肝臓の単細胞壊死・クッパー細胞肥大、脾臓萎縮、精巣精細管の萎縮、精巣上体精子細胞減少、前立腺腺房萎縮、精囊分泌物減少、肺慢性炎症（限局性）、骨髄造血細胞減少、十二指腸のびらん、脾臓・胸腺のリンパ球数減少等	<2	4.2.3.2.8
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	14 週間間歇 (1 サイクル 14 日間（5 日 間投与+9 日 間休薬）を 7 サイクル）	0、2、10、 20 <sup>5)</sup>	瀕死：20（雄 2/17 例） ≥2：臼歯の歯肉におけるリンパ球/好酸球浸潤 ≥10：耳介浮腫、歯の白色化、体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺におけるリンパ球/好酸球浸潤等 20：白血球数・好中球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・血小板数増加、血中 AST·ALT·尿素窒素・トリグリセリド・ナトリウム・クロール増加、胸腺・脾臓白脾髄・下頸リンパ節・回腸ペイエル板・切歯乳頭層・精巣・精巣上体・前立腺・乳腺腺房の萎縮、種々の臓器におけるリンパ球/好酸球浸潤、腎臓再生性尿細管、精巣上体上皮細胞単細胞壊死、精囊・凝固膜の分泌物減少、下垂体前葉好塩基性細胞肥大、副腎皮質の肥大・空胞化、耳介軟骨症等	<2	4.2.3.2.9
雌 マウス (ICR)	静脈内	2 週間 (QD)	0、19、38、 77、164、 327、653	死亡又は瀕死：≥327（全例） ≥19：体重増加抑制、肺の出血・急性炎症、リンパ組織のリンパ球数減少・過形成等 ≥38：腎間質の炎症 ≥77：肺壊死 <sup>4)</sup> 、体重減少、腎臓の好酸球浸潤・尿細管壊死、肝臓の壊死・髄外造血亢進・脂肪変化、副腎皮質境界部壊死、脾臓のリンパ球数減少・過形成、胸腺の壊死・胸腺細胞減少、大腿骨骨髄の造血亢進、血中 AST·ALT 増加等	評価なし	4.2.3.2.1 参考

<sup>6)</sup> 日本人の再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした 205 試験において、1 サイクルを 21 日間として、本薬 9 µg/kg/日を第 1~5 日目に 1 時間かけて静脈内投与した際の第 1 サイクルの投与 1 日目の本薬の C<sub>max</sub> (132 ng/mL) 及び AUC<sub>0-t</sub> (293 ng·h/mL)。

試験系	投与経路	投与期間	用量(μg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
				≥164：肺慢性炎症 <sup>d)</sup> 、活動性低下、血管周囲の出血・炎症(投与部位)等 ≥327：削瘦 <sup>d)</sup> 、粗毛、姿勢異常、異常呼吸、血中尿素窒素・クレアチニン・ALT増加等 653：血中ALP増加等		
雌マウス(ICR)	静脈内	2又は4週間間歇(1サイクル7日間(5日間投与+2日間休薬)を2又は4サイクル)	0, 10, 25	死亡：25(1/45例) ≥10：血中カリウム・AST・ALT・総ビリルビン増加 <sup>d)</sup> 、肝細胞空胞化、脾臓リンパ球過形成、肺肉芽腫性炎症等 25：体重減少、血中AST・ALT・総ビリルビン増加、血中グロブリン減少又は増加等	評価なし	4.2.3.2.3参考
雌雄ラット(Sprague Dawley)	静脈内	10日間(QD)	0, 30, 75, 90	≥30：体重增加抑制 <sup>d)</sup> 、腎尿細管上皮細胞の壊死・再生、肝臓の炎症細胞浸潤、肝細胞壊死 <sup>e)</sup> 等 ≥75：粗毛、削瘦、体重減少、血中AST・ALT増加等 90：活動性低下等	評価なし	4.2.3.2.6参考
雌雄ラット(Sprague Dawley)	静脈内	6週間間歇(1サイクル14日間(5日間投与+9日間休薬)を3サイクル)	0, 2, 10, 40	≥2：色素性鼻汁、腎臓・肝臓・肺・脾臓・精巣上体・前立腺等の血管周囲リンパ球浸潤、副腎皮質空胞化、投与部位炎症 <sup>d)</sup> 等 ≥10：耳介の肥厚・発赤、体重・体重増加量減少、血中ALT・AST増加、肝臓・脾臓相対重量増加、副腎相対重量減少等 40：紅涙、活動性低下、摂餌量減少、白血球数・リンパ球数減少又は増加、好中球数増加、腎臓相対重量増加等	<2	4.2.3.2.7参考
雌雄カニクイザル	静脈内	2週間(QD)	31	切迫剖検：31(雌1/3例) 31：投与部位の紫斑 <sup>g)</sup> 、粘膜蒼白、脱水(軽度)、体重減少、白血球数・リンパ球数減少、単球数増加、血中AST・ALT・クレアチニン増加、血中アルブミン減少等	評価なし	4.2.3.2.10参考
雌雄カニクイザル	静脈内	2若しくは4週間(QD)又は6週間間歇(15日間投与+14日休薬+15日投与)	0, 2.5 <sup>b)</sup> , 10 <sup>b)</sup> , 25 <sup>c)</sup>	死亡又は瀕死：25(雄1/7例、雌4/9例) ≥2.5：体重・摂餌量減少、リンパ球数減少、血中GGT・カルシウム減少等 ≥10：異常便、食欲不振、脱水、活動性低下、削瘦、脾臓・リンパ節の腫大、血中AST・ALT・グロブリン・LDH増加、血中アルブミン・総タンパク減少、脾臓重量増加、胸腺重量減少、種々の臓器における単核細胞/好酸球の浸潤、脾臓・胸腺・リンパ節のリンパ球枯渇、肝細胞の空胞化・変性・壊死、クッパー細胞の色素沈着・肥大、肝臓における血管炎、腎糸球体細胞数増加、赤脾髄血管内皮細胞の過形成、精巣精細管変性、骨髓過形成等 25：網赤血球数増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少等	<2.5	4.2.3.2.11参考 4.2.3.2.12参考

a) 40 μg/kg/日群のみ、新原薬に加えて、比較対照として旧原薬が設定された。両原薬で同様の毒性所見が認められたものの、新原薬と比較して旧原薬の毒性の程度は軽く、死亡及び瀕死は認められなかった、b) 4週間(30日)投与群が設定された、c) 4週間(29日)投与群、2週間(15日)投与群及び6週間間歇投与群(2週間(15日)投与後14日休薬し、さらに2週間(15日)投与する分割投与群)が設定された、d) 当該用量のみ観察された、e) 90 μg/kg/日群を除く、f) 対照群を含む、g) 肉眼的に紫斑がみられたが、病理組織学的な炎症性変化は認められなかった

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であり、DNA及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えられないものの、本薬について、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験(CTD 4.2.3.3.1.1、参考資料)及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験(CTD 4.2.3.3.1.2、参考資料)がそれぞれ実施され、いずれも陰性であった。

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、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

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び胚・胎児発生への悪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。

以下の理由等から、本薬が受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある、と申請者は説明している。

- 本薬の薬理作用として、Treg 細胞の増殖抑制作用が報告されていること (Blood 2007; 110: 3192-201、J Immunol 2006; 177: 84-91 等) に加えて、Treg の機能等について、下記の点が報告されていること。
  - 胎盤形成に必要な血管形成等を介して胎盤発達と妊娠の維持に重要な役割を担っていること (Hypertension 2018; 72: 177-87、Cell 2012; 150: 29-38) 。
  - 胎児母体間の免疫寛容の維持に重要な役割を担っていること (Front Immunol 2014; 5: Article 389、J Clin Invest 2018; 128: 4224-35) 。
  - 精巣における自己免疫防御機構に重要な役割を担っており、当該機構の破綻は自己免疫性精巣炎や男性不妊の原因になることが報告されていること (Am J Reprod Immunol 2015; 73: 109-25、Andrologia 2018; 50: e13092 等) 。
- 本薬<sup>5)</sup>のラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、男性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺）における広範なリンパ球及び好酸球の浸潤、萎縮性変化等が認められたこと。

## 5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、本薬<sup>5)</sup>のラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、局所刺激性が評価された。病理組織学的には、2 µg/kg/日（2 µg/mL/日）以上の群で薬理作用に関連するリンパ球/好酸球浸潤等が認められた一方で、肉眼的には、40 µg/kg/日（40 µg/mL/日）までの群で局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

また、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた本薬の反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、局所刺激性が評価された。病理組織学的には、164 µg/kg/日（41 µg/mL/日）、2 µg/kg/日（2 µg/mL/日）及び 10 µg/kg/日（60 µg/mL/日）の群でリンパ球/好酸球浸潤等が認められた一方で、肉眼的には、164 µg/kg/日（41 µg/mL/日）、40 µg/kg/日（40 µg/mL/日）及び 31 µg/kg/日（329 µg/mL/日）の群でも局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

本薬の局所刺激性について、薬理作用に関連する病理組織学的な炎症性変化等が生じる可能性はあるものの、肉眼的に観察される局所刺激性は認められず、本薬に薬剤起因性の重篤な局所刺激性は有さない、と申請者は説明している。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 免疫毒性試験

マウス及びラットを用いた本薬の免疫毒性試験が実施された（表 10）。マウスへの免疫機能に影響は認められなかった。また、マウスへの DT 又はラットへの本薬感作は本薬の毒性を軽減又は軽減する傾向を示した（表 10）。

表 10 免疫毒性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
免疫毒性	マウス <sup>a)</sup> (B6C3F1)	本薬 0 及び 36 µg/kg/日を 10 日間反復静脈内投与し、 <i>ex vivo</i> (マイトイジエン刺激、混合リンパ球反応、NK 細胞毒性、マクロファージ細胞毒性) 及び <i>in vivo</i> (抗 SRBC 抗体産生能、遲延型過敏反応、B16 メラノーマ移植に対する抵抗性、リストリア感染への抵抗性) にて免疫機能を評価。	影響なし	4.2.3.7.2.1 参考
DT 感作の影響	雌 マウス (ICR)	DT 50 µg/日を週 1 回 3 回皮下投与後、2 週間経過した後に、本薬 0、36 及び 106 µg/kg/日を 10 日間反復静脈内投与。DT 感作が本薬の一般毒性に及ぼす影響を評価。	<DT 感作あり> 一般毒性に影響なし  <DT 感作なし> 106: 体重減少、血中 AST・ALT・LDH 増加、肝細胞壊死、尿細管壊死	4.2.3.7.2.2 参考
本薬感作の影響	雌 ラット (Sprague Dawley)	本薬 50 µg/日を 4 日間皮下投与後、約 3 週間経過した後に、本薬 0 <sup>b)</sup> 、25 及び 100 µg/kg/日をそれぞれ 14、14 及び 3 日間反復静脈内投与。本薬感作が本薬の一般毒性に及ぼす影響を評価。	<本薬感作あり> ≥25: 呼吸困難、チアノーゼ、よろめき歩行、被毛の汚れ、うずくまり、削瘦、腎臓好塩基性尿細管等 100: 肝臓多巣性単核細胞浸潤  <本薬感作なし> 25: 肝臓多巣性単核細胞浸潤 ≥25: 被毛の汚れ、うずくまり、削瘦、体重減少、腎好塩基性尿細管等	4.2.3.7.2.3 参考

a) 性別不明、b) 55 µmol/L EDTA、1%ポリソルベート 20 及び 21 mmol/L クエン酸ナトリウムを含むクエン酸緩衝液

## 5.7.2 毒性発現機序に関する試験

### 5.7.2.1 肝臓及び腎臓への影響に関する試験

①ラット肝及び腎初代培養細胞及び②ヒト肝及び腎スライスを用いた本薬の肝臓及び腎臓への影響に関する *in vitro* 試験が実施された。①ラットにおいて非特異的エンドサイトーシスによると考えられるタンパク合成阻害が高濃度処理時に認められた一方で、②ヒト肝及び腎スライスのタンパク合成能に対する影響は認められなかった（表 11）。

また、ヒト各種初代培養細胞を用いた本薬の肝臓及び腎臓への影響に関する *in vitro* 試験が実施され、ヒト各種初代培養細胞において IL-2R は発現していない又は低レベルの発現しか認められず、本薬によるタンパク合成能に影響は認められなかった（表 11）。

表 11 肝臓及び腎臓への影響に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラット初代培養肝及び腎細胞に対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.06~11,529 ng/mL をラット初代培養肝細胞、腎近位尿細管上皮細胞、クッパー細胞に処理した際の細胞傷害活性について、タンパク合成能を指標に評価。さらに、クッパー細胞については、IL-1 $\beta$ 及び TNF- $\alpha$ 放出刺激活性を評価。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の細胞毒性は、いずれの細胞においても IL-2 による阻害を示さなかった。</li> <li>本薬はクッパー細胞のサイトカイン放出を刺激しなかった。</li> </ul>	4.2.3.7.3.1 参考
ヒト肝及び腎スライスに対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.06~576 ng/mL をヒト肝及び腎スライスに処理した際のタンパク合成能を評価。	タンパク合成に影響は認められなかった。	4.2.3.7.3.2 参考
種々のヒト初代培養細胞に対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.3~576 ng/mL を種々のヒト初代培養細胞（ヒト上皮、腎、内皮、平滑筋、骨格筋、表皮角化細胞、線維芽細胞）に処理した際の①IL-2R の p55 及び p75 鎖の mRNA 発現及び②細胞傷害活性について、タンパク合成能を指標に評価。	<ul style="list-style-type: none"> <li>mRNA 発現解析では、腎メサンギウム細胞、骨格筋細胞及び表皮角化細胞において、IL-2R の p75 鎖が低レベルに認められるのみであった。</li> <li>ヒト悪性腫瘍由来細胞株と異なり、いずれの細胞株も細胞毒性は認められなかった。</li> </ul>	4.2.3.7.3.3 参考

### 5.7.2.2 血管透過性への影響に関する試験

本薬の臨床試験において、CLS、infusion reaction 等の有害事象が認められたこと（7.R.3.2 及び 7.R.3.3 参照）から、検討試験が実施された（表 12）。ヒトの血管内皮細胞に対する本薬の直接作用は認められなかった。また、本薬を投与したラットでは血漿中サイトカインに明らかな影響は認められなかったものの、血管透過性に対する軽度の影響が認められた（表 12）。

表 12 血管透過性への影響に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト初代培養血管内皮細胞に対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.6~5,765 ng/mL をヒト初代培養血管内皮細胞に処理した際のタンパク合成阻害活性、細胞の形態変化及びサイトカイン（IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 及び IL-6）産生に対する影響を評価。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬 2,882 ng/mL で処理した際に、正常ヒト肺動脈内皮細胞で非特異的な作用が認められたが、ヒトの皮膚、肺の毛細血管内皮細胞及び臍帯静脈内皮細胞では影響は認められなかった。</li> <li>本薬 5,765 ng/mL で処理した際に、形態学的な変化が認められたものの、比較対照<sup>a)</sup>でも同様の変化が認められたことから、非特異的な変化と考えられた。</li> <li>サイトカイン産生に対する影響は認められなかった。</li> </ul>	4.2.3.7.3.4 参考
毛細血管透過性への影響	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 25 $\mu$ g/kg/日を単回又は 10 日間投与した後に $^{125}$ I 標識ウシ血清アルブミンを静脈内投与した際の各臓器（肝、腎、脾、肺及び耳）の湿重量当たりの放射活性量を指標に毛細血管透過性への影響を評価。また、本薬 5 $\mu$ g/kg/日を 4 日間投与後、本薬 25 $\mu$ g/kg/日を 1 又は 10 日間投与し、本薬感作が透過性に及ぼす影響も評価。	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬単回投与後の透過性指数は、脾及び耳介で 20%~30% 上昇、腎で 20% 低下した。</li> <li>本薬投与 10 日後の透過性指数は、耳介で 40% 低下、その他の組織では増加（肝臓・腎臓・脾臓：20%、肺：30%）した。</li> <li>本薬感作後、投与 1 及び 2 日の投与直後に、重篤な活動性の低下とチアノーゼが観察されたものの、それ以後に変化は認められなかった。本薬投与 10 日後の透過性指数は脾及び肺で増加（20%）、腎臓で低下（40%）した。</li> </ul>	4.2.3.7.3.5 参考
サイトカイン放出への影響	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 50 $\mu$ g/kg/日を 1 又は 10 日間投与した際のサイトカイン（IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及び IFN- $\gamma$ ）産生に対する影響を評価。	影響なし	4.2.3.7.3.6 参考

a) DD の構造異性体 ( $D_{A\text{gh}53}B_{389}\text{IL-2}$  及び  $DAB_{389}\text{IL-2}_{\Delta 8-19}$ )、IL-2、フィブロネクチン（脱グリコシルリシン A 鎖による臍帯静脈障害に対する阻害作用を有する）及びヒトアルブミン（非特異的タンパクとして）

### 5.7.3 その他の試験

#### 5.7.3.1 不純物に関する試験

本薬の不純物である変化体A\*（変化体J\*、変化体K\* 又は変化体L\*）<sup>7)</sup>の毒性及び免疫原性を評価するために、ラットを用いた本薬有効成分\*及び変化体A\*の反復静脈内投与試験が実施された（表13）。有効成分\*と比較して、変化体A\*で血中クリアランスは高く、変化体A\*の血中曝露は低かった。また、変化体A\*投与群で認められた毒性は体重増加抑制のみであり、本薬又は有効成分\*投与群で認められた種々の毒性は認めらなかつた。

上記の点等から、変化体A\*が毒性発現に及ぼす影響は限定的であり、本薬の臨床使用に際し安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

表13 不純物の毒性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
変化体A*の毒性	雌性ラット(Sprague Dawley)	本薬0及び75 µg/kg/日、有効成分*、変化体J*、変化体K*又は変化体L*を10日間反復静脈内投与した際の一般毒性を評価。	本薬及び有効成分*投与群： 一般状態の悪化、体重減少、血中グルコース・コレステロール減少、血中尿素窒素・クレアチニン・総ビリルビン・GGT・ALT・AST增加）、肝・腎における病理組織学的变化（両群で同程度の変化が認められた） すべての変化体A*投与群： 体重増加抑制のみ  すべての変化体A*投与群で有効成分*投与群と比較して、血中クリアランスは高く、血中曝露量は低かった。	4.2.3.7.6.1 参考
変化体A*の免疫原性に対する影響	雌性ラット(Sprague Dawley)	本薬25 µg/kg/日、有効成分*、変化体J*、変化体K*又は変化体L*を5日間反復静脈内投与後、16日間休薬し、さらに5日間反復静脈内投与した際の投与19及び40日の抗DD抗体及び抗DD中和抗体を評価。	• 本薬、有効成分*、変化体K*及び変化体L*群で投与19日目に、全群で投与40日に抗DD抗体を検出した。 • 有効成分*、変化体K*及び変化体L*投与群で投与40日に抗DD中和抗体を検出した。 • 有効成分*投与群の抗DD抗体及び抗DD中和抗体価は本薬投与群よりも高く、すべての変化体A*投与群の抗DD抗体及び抗DD中和抗体価は本薬投与群の同程度以下であった。	4.2.3.7.6.2 参考

#### 5.7.3.2 [ ]に関する試験

本薬の不純物である[ ]（変化体H\*、変化体C\*および変化体I\*）が本薬の毒性発現に及ぼす影響を評価するために、ラットを用いた本薬及び[ ]（変化体H\*及び変化体C\*）の反復静脈内投与毒性試験が実施された（表14）。本薬と[ ]（変化体H\*及び変化体C\*）との間で毒性の程度にわずかな差異（本薬と比較して、変化体H\*で弱く、変化体C\*で強い傾向）が認められたものの、毒性プロファイルに明確な差異は認められなかった。また、本薬と[ ]（変化体H\*及び変化体C\*）との間でPKに明確な差異は認められなかった。

上記に加え、以下の点等から、変化体I\*を含む[ ]について、本薬の臨床使用に際し安全性上の懸念はない、と申請者は説明している。

<sup>7)</sup> 品質の審査においては、変化体J\*、変化体K\*及び変化体L\*を纏めて「変化体A\*」として評価した（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

- (変化体H\*、変化体C\*および 変化体I\*) の生物活性について、標準物質に対する相対力価がそれぞれ約 ■ 、 ■ 及び ■ %と推定されたこと。
- 本薬の米国申請時には、変化体I\*の分離及び分析法が確立されておらず、■ も規格設定されていなかったことから、■ (変化体H\*及び変化体C\*) の毒性を評価した反復投与毒性試験において変化体I\*の定量及び評価は行われていなかったものの、下記の点等を踏まえると、これまでに実施された毒性試験においても実質的には変化体I\*が含まれており、変化体I\*も含む本薬の毒性が評価されていると考えられること。
 

➤ 変化体I\* は大腸菌のタンパク合成の初期に作られるタンパクで、大腸菌の ■ による ■ により変化体H\*となるが、一部が変化体I\*としてそのまま残存すること。

表 14 ■ に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
■ の毒性	雌性 ラット (Sprague Dawley)	本薬及び ■ (変化体H*及び変化体C*) (いずれも 0、25 及び 75 µg/kg/日) を 10 日間反復静脈内投与した際の一般状態、体重、血液生化学的及び病理組織学的影響を評価。	本薬 : 25 µg/kg/日以上で体重減少、胆管上皮細胞の過形成 変化体C* : 25 µg/kg/日以上で粗毛、体重減少 変化体H* : 75 µg/kg/日で体重減少 共通の変化 <sup>a)</sup> : 75 µg/kg/日で肝細胞の変性・壊死、細胞質空胞化、有糸分裂増加、肝細胞肥大、近位尿細管の変性・壊死	4.2.3.7.7.4 参考

a) 毒性発現の程度について、本薬と比較して、変化体H\*は弱く、変化体C\*で強い傾向が認められた

### 5.7.3.3 DD 構造変異体に関する試験

本薬の毒性発現における構造特異性を評価するために、マウス又はラットを用いた本薬及び DD の構造異性体 (①IL-2R 結合能はあるが DT の酵素活性が欠損している DA<sub>glu53</sub>B<sub>389</sub>IL-2、及び②IL-2R 結合能は欠損しているが DT の酵素活性が存在する DAB<sub>389</sub>IL-2<sub>Δ8-19</sub>) の反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 15)。

DT の酵素活性又は IL-2R 結合能の欠損により毒性が消失したことから、本薬の毒性発現には DT の酵素活性及び IL-2R 結合ドメインの両方が必要であると考えるものの、DT の酵素活性が存在する DAB<sub>389</sub>IL-2<sub>Δ8-19</sub>において、本薬と類似した軽度な毒性が認められたこと等から、DT の非特異的な酵素活性も本薬の毒性発現に部分的に関与することが示唆された、と申請者は説明している。

表 15 DD 構造変異体に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウスにおける DD 構造変異体の毒性	雌性マウス (ICR)	本薬 (0 及び 82 µg/kg/日)、DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2 (74 µg/kg/日) 又は DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub> (81 µg/kg/日) を 10 日間反復静脈内投与した際の一般状態、体重、血液生化学検査及び病理組織学的検査（肝臓、腎臓等）を実施。	本薬：体重減少、血中 ALT・AST・LDH 増加、肝細胞壊死、腎尿細管壊死等 DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2：影響なし DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub> ：影響なし	4.2.3.7.7.5 参考
ラットにおける DD 構造変異体の毒性	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 (0, 50 µg/kg/日)、DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2 (200 µg/kg/日) 又は DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub> (200 µg/kg/日) を 10 日間反復静脈内投与した際の一般状態、体重、血液生化学検査及び病理組織学的検査（肝臓、腎臓等）を実施。	本薬：粗毛、削瘦、体重減少、血中 ALT・AST 増加、肝細胞壊死、腎尿細管壊死、再生尿細管等 DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2：影響なし DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub> ：粗毛、体重減少、血中 ALT・AST 增加、肝細胞壊死、腎尿細管壊死、再生尿細管等 <sup>c)</sup>	4.2.3.7.7.6 参考
	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 (0 <sup>a)</sup> , 25 µg/kg/日)、DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2 (170 µg/kg/日)、DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub> (112 µg/kg/日) を 4 週間間歇反復静脈内投与 <sup>b)</sup> した際の一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査（肝臓、腎臓、脾臓、肺等）を実施。	瀕死：本薬投与群の 1/10 例  本薬：粗毛、尾腫脹、耳介発赤、体重減少、血中 ALT・AST 増加、血小板数増加、腎好塩基性尿細管、肝臓単核細胞浸潤、脾臓リンパ球過形成等 DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2：影響なし DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub> ：影響なし	4.2.3.7.7.7 参考

a) 50 µmol/L EDTA、0.5%ポリソルベート 20 及び 20 mmol/L クエン酸ナトリウムを含むクエン酸緩衝液、b) 1 サイクル 7 日間（5 日間投与+2 日休薬）を 4 サイクル投与、c) いずれの所見も本薬と比較して軽度であった

## 5.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。なお、本薬の毒性試験では、本申請製剤に含まれる新原薬及び米国既承認製剤に含まれる旧原薬が用いられたが、両原薬は①同一の MCB から作製されていること、②活性体は同一であること、③反復投与毒性試験の結果から、毒性プロファイルに明確な差異はないと考えられたこと（5.2 参照）等から、当該毒性試験等の成績に基づき、本薬の毒性を評価することは可能と判断した。

### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

本薬の胚・胎児発生に対するリスク（5.5 参照）を踏まえると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には、本薬の薬理作用に起因して胎盤発達、妊娠維持等に影響を与え、妊娠障害、流産等の悪影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は推奨されない。しかしながら、本薬の適応となる再発又は難治性の PTCL 及び CTCL は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、医師及び患者が本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分理解することを前提として、本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、本薬投与時の胚・胎児発生に対するリスクについて、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5.R.2 視力低下について

機構は、本薬の国内外の臨床試験及び米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において失明を含む視力低下が認められていること（7.R.3.8 参照）等から、本薬投与後に認められた視力低下に関して、本薬の薬理作用との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験及び製造販売後に認められた視力低下は、①中心視野欠損や色覚異常が認められ、黄斑部の色素変化、網膜電位図の振幅低下等を伴う網膜機能障害による視力低下、及び②中心暗点や色覚異常が認められる後部虚血性視神経症による視力低下であり、重度又は重篤な変化であった。上記①の視力低下については、Treg を枯渇させた胸腺摘出マウスにおいて、網膜への自己抗体が生成され、網膜炎が発症する旨が報告されている（Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 1879-86）。また、上記②の視力低下については、低血圧に関連して発症する可能性が示唆されており、本薬の持続静脈内投与による低血圧や、本薬投与後に発現するCLS に関連した低血圧が認められる場合がある旨が報告されている（Leuk Lymphoma 2007; 48: 808-11）。以上の点等を踏まえると、上記①及び②の視力低下の発現に、本薬の薬理作用が関与している可能性は否定できないものの、下記の点等を考慮すると、患者の背景病変等が関与している可能性も考えられることから、本薬投与後に認められた視力低下と薬理作用の関連性について明確に結論付けることは困難と考える。ただし、安全性の観点等を考慮し、本薬投与による視力低下の発現について、添付文書等を用いて適切に注意喚起するとともに、慎重にモニタリングを行う旨を注意喚起する。

- ・ 本薬のラット及びカニクイザルを用いた非臨床安全性試験の眼科学的検査において影響は認められなかったこと。
- ・ 本薬の国内外の臨床試験<sup>8)</sup>で認められた眼障害（霧視、光視症、色覚異常及び視力障害）（7.R.3.8 参照）は、上記①及び②の視力低下との関連を示唆する事象ではないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

視力低下は、発現した場合に患者に及ぼす影響が大きく、発症後の QOL が著しく低下すること等を考慮すると、視力低下の発現に関して添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。また、視力低下の発現機序及びリスク因子については、本薬の製造販売後も引き続き情報収集、評価・検討を行い、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考える。なお、本薬の臨床使用時の眼に対する安全性については 7.R.3.8 に記載する。

## 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

臨床薬理試験では、本薬として新原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

##### 6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、以下の①又は②を用いた ECL 法により行われた。

- ① 固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した抗 DT フラグメント B 抗体及びルテニウム標識し

<sup>8)</sup> 205 試験、101 試験及び 302 試験。

- た抗 IL-2 抗体（定量下限値：30.0 ng/mL）<sup>9)</sup>。
- ② 固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した抗 IL-2 抗体及びルテニウム標識した抗 DT フラグメント B 抗体（定量下限値：10.0 ng/mL）<sup>10)</sup>。

上記②の測定法では、検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2,933 及び 81 超の場合、本薬の測定に影響を及ぼすことが確認された。なお、上記①の測定法では、検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の測定に及ぼす影響は評価されていない。

#### 6.1.1.2 抗 DD 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 DD 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：152 ng/mL）。

ヒト血清中の抗 DD 中和抗体の検出は、ヒト CTCL 由来 HH 細胞株及び本薬を用いた測定法により行われた（検出感度：9.60 μg/mL<sup>11)</sup>）。

#### 6.1.1.3 抗 IL-2 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 IL-2 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した IL-2 及びルテニウム標識した IL-2 を用いた ECL 法により行われた（検出感度：2.44～4.88 ng/mL）。

### 6.1.2 開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4 参照）。本申請で提出された国内第 I 相試験（101 試験）では製法 A の原薬、国内第 II 相試験（205 試験）では製法 B の原薬が使用された。

製法 A から申請製法に至るまでの間における原薬の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であることが確認されている（2.1.4 参照）。

## 6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

### 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 : 101 試験<2011 年 6 月～2015 年 8 月>）

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 13 例（PK 解析対象は 13 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 21 日間として、本薬 6.84～13.68 μg/kg<sup>12)</sup> を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

<sup>9)</sup> 101 試験の血清検体が測定された。

<sup>10)</sup> 205 試験及び 302 試験の血清検体が測定された。

<sup>11)</sup> 205 試験の血清検体は、検出感度 78.3 ng/mL の測定法で検出された。

<sup>12)</sup> 6.84 及び 13.68 μg/kg の投与量について、試験計画時はそれぞれ 6 及び 12 μg/kg と設定されていたが、本薬のタンパク濃度測定法の変更に伴い、実際の投与量はそれぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg となった。なお、9 μg/kg 投与は当該濃度測定法の変更後に実施されたため、実際の投与量に変更はない。

表 16 本薬の PK パラメータ

投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	サイクル	投与日 (日)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_t$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
6.84	1	1	3	120±16.5	11,000±1,530	92.5±14.8	0.398±0.0241	58.4±3.24
		5	3	87.9±23.5	8,190±2,780	70.3、135 <sup>*1</sup>	—	—
	3	1	1	140	13,800	—	—	—
	5	1	1	106	9,800	77.7	—	—
9	1	1	5	164±46.1	16,400±4,200	75.5±21.0 <sup>*2</sup>	0.430±0.169 <sup>*2</sup>	47.9±12.5 <sup>*2</sup>
		5	5	195±40.7	21,600±3,460	83.8±7.21 <sup>*2</sup>	—	—
	3	1	1	154	20,100	—	—	—
	5	1	1	156	15,900	55.4	—	—
13.68	1	1	2	158、204	14,000、23,200	87.4 <sup>*3</sup>	0.393 <sup>*3</sup>	54.1 <sup>*3</sup>
		5	2	159、241	18,900、21,600	110 <sup>*3</sup>	—	—

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1 : n=2、\*2 : n=4、\*3 : n=1、— : 算出せず

### 6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 205 試験<2016年3月～2019年4月>)

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 37 例 (PK 解析対象は 37 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 21 日間として、本薬 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータ<sup>13)</sup> は表 17 のとおりであった。本薬の累積係数<sup>14)</sup> は 0.827 であった。

表 17 本薬の PK パラメータ

サイクル	投与日 (日)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_t$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
1	1	11	132±43.1	17,600±8,040	96.0±19.6*	0.465±0.250*	57.4±13.5*
3	1	1	142	15,800	116	—	—
5	1	1	140	16,500	69.2	0.421	44.1

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、\*: n=10、— : 算出せず

### 6.2.2 海外臨床試験

#### 6.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験 第Ⅰ相パート (CTD 5.3.3.2.2 : 302 試験<2013年5月～20[ ]年[ ]月>)

再発又は難治性の CTCL 患者 21 例 (PK 解析対象は 21 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 21 日間として、本薬 6～15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータ<sup>13)</sup> は表 18 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_t$  は概ね線形性を示した。

表 18 本薬の PK パラメータ

投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	サイクル	投与日 (日)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_t$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
6	1	1	2	116、153	14,200、22,800	74.5、109	0.23、0.402	36.4、43.2
	3	1	1	59.5	4,670	39.6	1.21	69.1
9	1	1	7	118±70.8	18,200±13,100	106±37.0 <sup>*1</sup>	0.491±0.376 <sup>*1</sup>	60.3±19.5 <sup>*1</sup>
12	1	1	8	183±65.3	23,600±12,900	95.2±27.9 <sup>*2</sup>	0.552±0.483 <sup>*2</sup>	61.0±21.8 <sup>*2</sup>
	5	1	1	105	6,730	20.5	1.80	53.3
15	1	1	2	289、477	36,800、42,700	71.5、129	0.359 <sup>*3</sup>	37.0 <sup>*3</sup>

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1 : n=4、\*2 : n=5、\*3 : n=1

<sup>13)</sup> 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の測定に影響を及ぼさないことが確認された抗体価 (それぞれ 2,933 及び 81、6.1.1.1 参照) 以下であった患者のデータのみを PK パラメータの解析に使用した。

<sup>14)</sup> 第 1 日目の  $AUC_{\infty}$  に対する第 85 日目の  $AUC_{\infty}$  の比。

### 6.2.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第I相試験（101試験）、国内第II相試験（205試験）及び海外第I/III相試験（302試験）の結果に基づき、本薬の曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_t$ ）と有効性及び安全性との関連が検討された。

#### 6.2.3.1 曝露量と有効性との関連

第1サイクル第1日目における本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_t$ と奏効との関連について検討された。奏効例及び非奏効例における本薬の① $C_{max}$ 及び② $AUC_t$ は、それぞれ① $149 \pm 31.3$ 及び $144 \pm 56.7 \text{ ng/mL}$ 、並びに② $19,200 \pm 6,450$ 及び $18,100 \pm 10,900 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ であり、両者間で明確な差異は認められなかった。

#### 6.2.3.2 曝露量と安全性との関連

本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_t$ とGrade 3以上の有害事象の発現との関連について検討された。当該事象の発現例及び非発現例における本薬の① $C_{max}$ 及び② $AUC_t$ は、それぞれ① $158 \pm 57.9$ 及び $108 \pm 65.2 \text{ ng/mL}$ 、並びに② $19,600 \pm 9,580$ 及び $13,900 \pm 11,700 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ であり、非発現例と比較して発現例で高値を示す傾向が認められた。

### 6.2.4 腎機能及び肝機能の低下が本薬のPKに及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬のPKを検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の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。

- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチドに分解されることにより消失することから、肝機能及び腎機能の低下が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 国内第I相試験（101試験）、国内第II相試験（205試験）及び海外第I/III相試験（302試験）の第I相パートにおいて、腎機能及び肝機能の程度別に本薬の曝露量を検討した結果は下記のとおりであったこと。
  - 肝機能が正常な患者（57例）及び軽度の肝機能障害を有する患者<sup>15)</sup>（9例）における、投与量で補正した本薬の① $C_{max}$ 及び② $AUC_t$ （平均値±標準偏差）は、それぞれ① $16.1 \pm 5.47$ 及び $17.1 \pm 3.72 \text{ (ng/mL)/(mg/kg)}$ 、並びに② $2,020 \pm 1,020$ 及び $1,820 \pm 498 \text{ (ng} \cdot \text{min/mL)/(mg/kg)}$ であり、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明確な差異は認められなかった。
  - 腎機能が正常な患者（39例）、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者<sup>16)</sup>（それぞれ21、5及び1例）における、投与量で補正した本薬の① $C_{max}$ 及び② $AUC_t$ （平均値±標準偏差）は、それぞれ① $16.0 \pm 4.79$ 、 $17.2 \pm 5.59$ 、 $16.6 \pm 7.11$ 及び $7.57^{17)}$ （ $\text{ng/mL}/(\text{mg/kg})$ 、並びに② $1,920 \pm 851$ 、 $2,140 \pm 1,040$ 、 $2,000 \pm 1,410$ 及び $1,110^{17)}$ （ $\text{ng} \cdot \text{min/mL}/(\text{mg/kg})$ ）であり、腎機能の程度間で明確な差異は認められなかった。

<sup>15)</sup> NCI-ODWG基準に基づき分類された。

<sup>16)</sup> eGFR（ $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ）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、15以上30未満では重度の腎機能障害と分類された。

<sup>17)</sup> 個別値。

## 6.2.5 本薬のPKの国内外差

国内第II相試験（205試験）及び海外第I / III相試験（302試験、第I相パート）において、本薬9 µg/kgを静脈内投与した際の本薬のPKパラメータに明確な差異は認められなかつたこと（6.2.1.2及び6.2.2.1参照）等から、本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

## 6.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、本薬の臨床薬理等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。

### 6.R.1 抗DD抗体及び抗IL-2抗体が本薬のPKに及ぼす影響について

申請者は、抗DD抗体及び抗IL-2抗体の発現状況並びに当該抗体が本薬のPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗DD抗体及び抗IL-2抗体の発現状況は、国内第I相試験（101試験）、国内第II相試験（205試験）及び海外第I / III相試験（302試験、第I相パート）において検討された。101試験、205試験及び302試験（第I相パート）で抗DD抗体が評価<sup>18)</sup>された患者において、本薬投与前では54/71例<sup>19)</sup>（76.1%）、本薬投与後では50/62例（80.6%）に抗DD抗体が検出された。このうち、本薬投与前の2例（2.8%）及び本薬投与後の43例（69.4%）で中和抗体が検出された。また、抗IL-2抗体が評価された患者において、本薬投与前では3/71例（4.2%）、本薬投与後では42/62例（67.7%）に抗IL-2抗体が検出された。

検体中の抗DD抗体及び抗IL-2抗体が本薬の濃度測定に影響を及ぼしたこと（6.1.1.1参考）から、205試験及び302試験（第I相パート）において、本薬の濃度測定に影響を及ぼさない抗体値であった時点における血清中本薬濃度のデータを用いて、抗DD抗体及び抗IL-2抗体が本薬のPKに及ぼす影響について検討された。個体内の血清中本薬濃度のデータに基づき評価可能<sup>20)</sup>であった患者では、抗DD抗体及び抗IL-2抗体の発現前と比較して発現後で本薬のC<sub>max</sub>が61～64%低下<sup>21)</sup>する傾向が認められた一方で、本薬投与前を含めた複数サイクルにおいて抗DD抗体及び抗IL-2抗体がいずれも陰性であった患者では、反復投与によるC<sub>max</sub>の低下率は最大25%であった（表19）。

以上より、抗DD抗体及び抗IL-2抗体は本薬のPKに影響を及ぼす可能性があると考える。

<sup>18)</sup> 抗DD抗体及び抗IL-2抗体が測定された時点における血清中本薬濃度は、ほとんどの検体で定量下限値未満であった。

<sup>19)</sup> 本薬投与前に抗DD抗体が検出された原因について、幼少期におけるジフテリアトキソイド接種に起因したと考える旨を、申請者は説明している。

<sup>20)</sup> 第1サイクル第1日目投与前に抗DD抗体及び抗IL-2抗体が陰性であり、第3又は5サイクル第1日目投与前に抗DD抗体及び抗IL-2抗体が陽性となった患者。

<sup>21)</sup> 第3及び5サイクルで減量された患者（被験者番号：10201001）を除く。

表19 抗DD抗体及び抗IL-2抗体の発現状況並びに血清中本薬濃度

	試験名	被験者番号	測定時点 <sup>*1</sup>	抗 DD 抗体	抗 DD 中和抗体	抗 IL-2 抗体	C <sub>max</sub> (ng/mL)
抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体発現例	205	10061002	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	149
			第 3 サイクル第 1 日目	+	+	+	53.7
		10201001 <sup>*2</sup>	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	161
	302	10051002	第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	66.9
			第 5 サイクル第 1 日目	+	—	+	36.8
			第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	153
抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体非発現例	205	10031002	第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	114
			第 5 サイクル第 1 日目	—	—	—	127
		10031003	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	162
			第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	132
			第 5 サイクル第 1 日目	—	—	—	143
		10041001	第 1 サイクル第 1 日目	—	—	—	142
			第 3 サイクル第 1 日目	—	—	—	140
			第 5 サイクル第 1 日目	—	—	—	—

+ : 陽性、- : 陰性、\*1 : 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体は各サイクルの第 1 日目投与前に、C<sub>max</sub> は各サイクルの第 1 日目に測定、\*2 : 第 1 サイクルは 9 µg/kg、第 3 及び 5 サイクルは 6 µg/kg が投与された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料からは、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に影響を及ぼすことが示唆されているものの、下記の点等を考慮すると、現時点で当該影響について明確に結論付けることは困難であると考える。したがって、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、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。なお、抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.4 で議論する。

- 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について検討するための臨床試験成績は限られていること。
- 臨床試験で用いられた本薬の測定法では、検体中に共存する抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の濃度測定に影響を及ぼした可能性があること（6.1.1.1 参照）。

## 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 20 に示す国内第 I 相試験 1 試験及び国内第 II 相試験 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 20 に示す海外第 I / III 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 3 試験が提出された。なお、上記の参考資料のうち、海外臨床試験 3 試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）では、本薬の米国の既承認製剤（ONTAK）<sup>22)</sup>が用いられた。

表 20 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	101	I	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者	13	1 サイクルを 21 日間として、本薬 6.84、9 又は 13.68 µg/kg を第 1~5 日目に静脈内投与（最大 8 サイクル）	安全性 PK
		205	II	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者	37	1 サイクルを 21 日間として、本薬 9 µg/kg を第 1~5 日目に静脈内投与（最大 8 サイクル）	有効性 安全性 PK
参考	海外	302	I / III <sup>*1</sup>	再発又は難治性の CTCL 患者	第 I 相パート : 21	第 I 相パート： 1 サイクルを 21 日間として、本薬 6、9、12 又は 15 µg/kg を第 1~5 日目に静脈内投与	安全性 PK
		04-10 <sup>*2</sup>	III	再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者	71 ①35 ②36	1 サイクルを 21 日間として、本薬①9 又は② 18 µg/kg を第 1~5 日目に静脈内投与（最大 11 サイクル）	有効性 安全性
		L4389-11 <sup>*2</sup>	III	再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者	144 ①45 ②55 ③44	1 サイクルを 21 日間として、本薬①9 若しくは②18 µg/kg 又は③プラセボを第 1~5 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		L4389-14 <sup>*2</sup>	III	再発又は難治性の CTCL 患者	92	1 サイクルを 21 日間として、本薬 18 µg/kg を第 1~5 日目に静脈内投与	有効性 安全性

\*1：第 III 相パートは実施中のため、第 I 相パートの試験成績のみ提出された、\*2：米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された臨床試験

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 : 101 試験<2011 年 6 月～2015 年 8 月>）

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者（目標症例数：最大 24 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 5 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 6.84、9 又は 13.68 µg/kg<sup>12)</sup> を第 1~5 日目に 1 時間かけて静脈内投与を最大 8 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 13 例全例（6.84 µg/kg 群 3 例、9 µg/kg 群 7 例及び 13.68 µg/kg 群 3 例）<sup>23)</sup> に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、Grade 3 以上の肝酵素異常により第 1 サイクルの 5 日目の投与が行われなかった 9 µg/kg 群 1 例を除く 12 例が DLT の評価対象とされた。

<sup>22)</sup> 本薬の米国承認時の製剤であり、本申請製剤と有効成分は同一であるものの、本薬の生物活性、純度等が異なっている（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

<sup>23)</sup> PTCL 10 例（6 µg/kg 群 3 例、9 µg/kg 群 5 例及び 12 µg/kg 群 2 例）、CTCL 3 例（9 µg/kg 群 2 例、12 µg/kg 群 1 例）。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクル (21 日間)において、DLT は 5/12 例に認められ、内訳は 9 µg/kg 群 2/6 例 (Grade 3 の食欲減退及び疲労各 1 例)、13.68 µg/kg 群 3/3 例 (Grade 3 の低ナトリウム血症/Grade 3 の低アルブミン血症/Grade 3 の ALT 増加/Grade 3 の疲労/Grade 3 の発疹、Grade 4 のリンパ球数減少/Grade 4 の低ナトリウム血症/Grade 3 の ALT 増加/Grade 3 の低カリウム血症、Grade 3 のリバーゼ増加各 1 例) であった。以上の結果を踏まえ、効果安全評価委員会の評価に基づき、本薬の MTD は 9 µg/kg 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 30 日以内の死亡は、1/13 例 (7.7%) (13.68 µg/kg 群 1 例) に認められ、死因は呼吸不全/肝不全であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 205 試験<2016 年 3 月～2019 年 4 月>）

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者<sup>24)</sup>（目標症例数：35 例、うち、CTCL 6 例以上）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、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 9 µg/kg を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与を最大 8 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 37 例のうち、中央判定で病理組織学的に PTCL 又は CTCL と診断された 36 例<sup>25)</sup>が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 37 例全例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、改変版抗腫瘍効果判定基準（表 21）に基づく中央判定による奏効率と設定され、当該奏効率は PTCL と CTCL を合わせて評価することとされた。

表 21 改変版抗腫瘍効果判定基準\*

総合効果	節性/節外性 標的病変	節性/節外性 非標的病変	肝腫大/脾腫	骨髄浸潤	皮膚病変	末梢血病変	新病変
CR	正常又は消失	正常又は消失	正常又は消失	陰性	正常又は消失	異常リンパ球 5%以下	なし
PR	正常又は消失 又は 50%以上 縮小	正常又は消失又 は非増大	正常又は消失 又は非増悪	問わない (未検可)	50%以上の消失 かつ腫瘍の新生 なし	50%を超えて減少	なし
SD	CR、PR、PD 又は NE のいずれにも判定されない場合						
PD	50%以上増大	増大	増悪	出現又は陰 性化後の陽 性化	①ベースライン 時と比較して 25%以上の悪 化、②腫瘍の新 生あり、又は③ 効果の消失	①異常リンパ球が 5% 以下から 1,000 /µL に 増加、又は②異常リン パ球がベースライン若 しくは③最良効果時か ら 50%を超える増加で かつ 5,000 /µL 以上	あり
NE	いずれかの項目が評価不能または未実施で総合効果が判定できない場合						

\* : 節性及び節外病変、肝腫大、脾腫及び骨髄浸潤に対して Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく基準、並びに皮膚病変及び末梢血病変に対して Global Response Score (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607) の基準が用いられた

<sup>24)</sup> 全身化学療法による治療歴を有する再発又は難治性の PTCL 及び CTCL とされた。なお、PTCL のうち、CD30 陽性の ALCL については、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療歴を有する又は不適応と判断された患者が対象とされた。

<sup>25)</sup> 有効性の解析対象から除外された 1 例について、治験担当医師による判定では PTCL-NOS と診断され、試験へ組み入れられたものの、中央判定では ENKL と診断されたため、有効性の解析対象から除外された。なお、当該患者は、第 2 サイクルにおいて、治験担当医師により PD と判断され治験中止となったが、中央判定による最良総合効果は SD と判断された。

有効性について、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく中央判定による奏効率<sup>26)</sup>は表22のとおりであった。

表22 最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）

最良総合効果	例数 (%)
	36例
CR	1 (2.8)
PR	12 (33.3)
SD	12 (33.3)
PD	8 (22.2)
NE	3 (8.3)
奏効（CR又はPR） (奏効率 [95%CI] * (%) )	13 (36.1 [20.8, 53.8] )

\*：二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、再発<sup>27)</sup>の患者の奏効率は40.0%（6/15例）、難治性<sup>28)</sup>の患者の奏効率は35.0%（7/20例）であった<sup>29)</sup>。

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1/37例（2.7%）（CTCL集団1例）に認められ、死因は横紋筋融解症であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外臨床試験

#### 7.2.1.1 海外第I/III相試験（CTD 5.3.3.2.2 : 302試験 第I相パート<2013年5月～20■年■月>）

再発又は難治性のCTCL患者（目標症例数：第I相パート20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、海外6施設で実施された。

本試験に登録された21例全例（6μg/kg群2例、9μg/kg群8例、12μg/kg群9例及び15μg/kg群2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30日以内の死亡は、1/21例（4.8%）（12μg/kg群1例）に認められ、死因は出血性十二指腸潰瘍であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.1.2 海外第III相試験（CTD 5.3.5.4.1 : 04-10試験<19■年■月～19■年■月>）

再発又は難治性のCD25陽性のCTCL患者（目標症例数：64例）を対象に、本薬<sup>30)</sup>の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外20施設で実施された。

本試験に登録された72例のうち、本薬が投与された71例（9μg/kg群35例、18μg/kg群36例）が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30日以内の死亡は、3/71例（4.2%）（18μg/kg群3例）に認められ、死因は、心筋梗塞2例及び急性腎不全1例であり、心筋梗塞及び急性腎不全各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>26)</sup> 205試験の対象となる患者は極めて少なく、二次治療以降の標準療法及び生存期間を延長する治療法は確立していないことから、臨床的に意義のある閾値として、閾値奏効率は5%と設定された。

<sup>27)</sup> 直近の全身化学療法に対してCR又はPRであった患者。

<sup>28)</sup> 直近の全身化学療法に対してSD又はPDであった患者。

<sup>29)</sup> CTCLの1例では、直近の全身化学療法の最良総合効果が不明であったため、集計から除外された。

<sup>30)</sup> 米国既承認製剤（ONTAK）。

### 7.2.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.2 : L4389-11 試験<1995年5月～2006年9月>）

再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者（目標症例数：195 例）を対象に、本薬<sup>30)</sup>の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 42 施設で実施された。

本試験に登録された 144 例のうち、100 例<sup>31)</sup>（9 µg/kg 群 45 例、18 µg/kg 群 55 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 30 日以内の死亡は 1/100 例（1.0%）（18 µg/kg 群 1 例）に認められ、死因は両側基底肺炎であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.2.1.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.3 : L4389-14 試験<1995年9月～2006年10月>）

再発又は難治性の CTCL 患者<sup>32)</sup>（目標症例数：150 例）を対象に、本薬<sup>30)</sup>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、海外 35 施設で実施された。

本試験に登録された 95 例のうち、本薬が投与された 92 例が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 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 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 PTCL 及び CTCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（205 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 PTCL 及び CTCL 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

205 試験において、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定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（5.0%）を上回った（7.1.1.2 参照）。

また、PTCL 集団及び CTCL 集団別での奏効率は表 23 のとおりであり、また、CD25 陽性集団及び陰性集団別<sup>33)</sup>での奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 41.7 [22.1, 63.4]（10/24 例）及び 25.0 [5.5, 57.2]（3/12 例）であった。

<sup>31)</sup> 登録された 144 例のうち、44 例はプラセボ群。

<sup>32)</sup> 次の①～③の患者が対象とされた（①L4389-11 試験において、本薬又はプラセボによる 8 サイクルの投与終了時に SD であった患者、若しくはプラセボ投与期間中に PD となった患者、②CD25 陰性の CTCL 患者、③04-10 試験、L4389-11 試験等で本薬投与による奏効が得られた後に再発した患者）。

<sup>33)</sup> CD25 陽性細胞発現率 20%以上を陽性、20%未満を陰性とした。

表 23 最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）

最良総合効果	例数 (%)	
	PTCL 集団 17 例	CTCL 集団 19 例
CR	1 (5.9)	0
PR	6 (35.3)	6 (31.6)
SD	2 (11.8)	10 (52.6)
PD	7 (41.2)	1 (5.3)
NE	1 (5.9)	2 (10.5)
奏効 (CR 又は PR)	7	6
(奏効率 [95%CI] * (%) )	(41.2 [18.4, 67.1] )	(31.6 [12.6, 56.6] )

\* : 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、節性/節外性標的病変（ベースライン時に評価病変がある症例のみ）及び皮膚病変（mSWAT スコア）の最大変化率は図 2 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、全体、PTCL 集団及び CTCL 集団でそれぞれ 4.76 [1.71, NA]、3.09 [0.92, 4.76] 及び 4.83 [2.66, NA] であった<sup>34)</sup>。

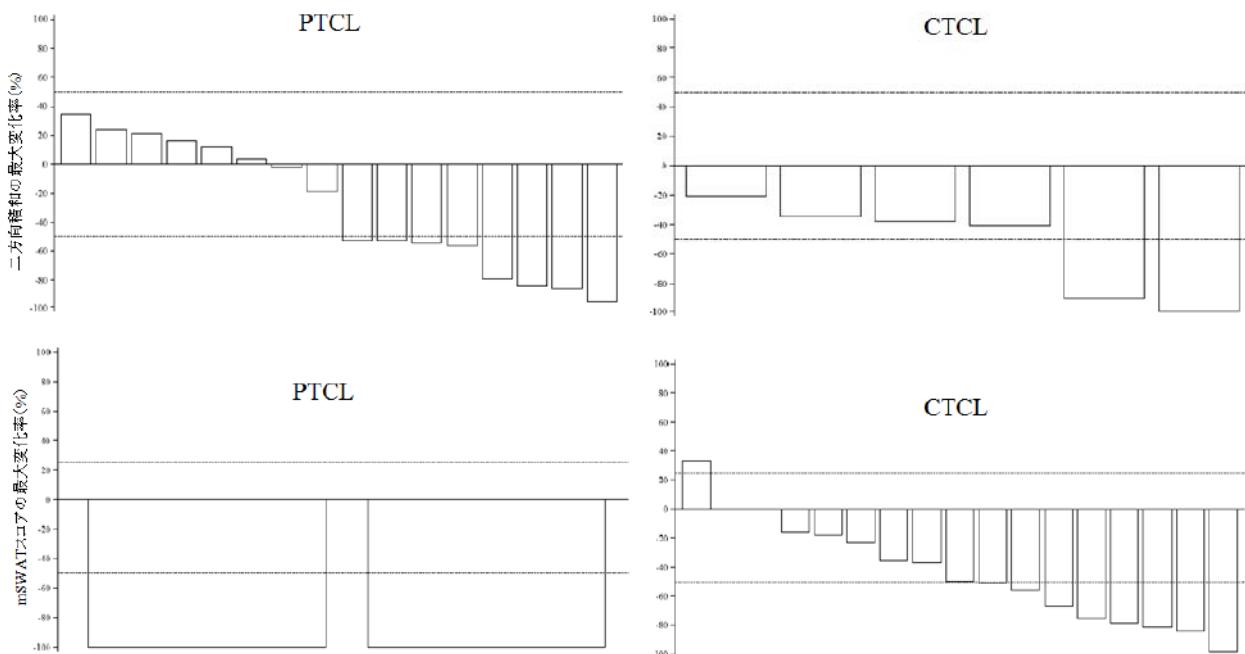


図 2 節性/節外性標的病変（二方向積和）の最大変化率（上図、Revised RC、中央判定）  
及び皮膚病変（mSWAT スコア）の最大変化率（下図、Global Response Score、治験責任医師判定）  
(205 試験、有効性の解析対象)

また、米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された、プラセボ対照二重盲検無作為化比較海外第Ⅲ相試験（L4389-11 試験）において、主要評価項目である中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬 9 µg/kg 群 37.8 [23.8, 53.5] (17/45 例)、本薬 18 µg/kg 群 49.1 [35.4, 62.9] (27/55 例)、プラセボ群 15.9 [6.6, 30.1] (7/44 例) であり、プラセボ群に対する本薬 9 及び 18 µg/kg 群の優越性が示された。

<sup>34)</sup> 奏効期間の範囲は、全体、PTCL 集団及び CTCL 集団でそれぞれ 0~5.4、0.4~4.8 及び 0~5.4 カ月であった。

申請者は、205 試験において主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定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 PTCL 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こと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考える。また、CTCL は、疾患に伴う疼痛、そう痒感、睡眠障害等の随伴症状等により QOL が著しく低下し (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607)、特に再発又は難治性の場合は奏効期間が短期間であることが報告されている (J Clin Oncol 2000; 18: 2603-6)。再発又は難治性の CTCL 患者において、OS の延長を示した標準的な治療は確立していないことから、当該患者において奏効が得られ、症状や病変が改善することには臨床的意義があると考える。

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 PTCL 及び CTCL 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。

#### 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、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、眼障害、心臓障害及び皮膚障害であり、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、がん化学療法に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理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、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.7 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、205 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

205 試験における安全性の概要是、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（205 試験）

	例数 (%)		
	全体 <sup>35)</sup>	PTCL 集団	CTCL 集団
	37 例	17 例	19 例
全有害事象	37 (100)	17 (100)	19 (100)
Grade 3 以上の有害事象	35 (94.6)	17 (100)	17 (89.5)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)	0	1 (5.3)
重篤な有害事象	17 (45.9)	9 (52.9)	8 (42.1)
投与中止に至った有害事象	9 (24.3)	5 (29.4)	4 (21.1)
休薬に至った有害事象	4 (10.8)	1 (5.9)	3 (15.8)
減量に至った有害事象	3 (8.1)	1 (5.9)	2 (10.5)

<sup>35)</sup> 205 試験に組み入れられた ENKL 1 例は、その他のリンパ腫として集計されたため全体の集計には含まれているが、PTCL 集団及び CTCL 集団の集計には含まれていない（ENKL 患者に認められた有害事象は、7.3.2 参照）。

205 試験において、全体、PTCL 又は CTCL いずれかの集団で発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象（205 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 <sup>35)</sup> 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	37 (100)	35 (94.6)	17 (100)	17 (100)	19 (100)	17 (89.5)
血液及びリンパ系障害						
リンパ球減少症	26 (70.3)	21 (56.8)	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)
血小板減少症	13 (35.1)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)
白血球増加症	4 (10.8)	0	0	0	4 (21.1)	0
白血球減少症	4 (10.8)	1 (2.7)	4 (23.5)	1 (5.9)	0	0
胃腸障害						
便秘	14 (37.8)	0	4 (23.5)	0	10 (52.6)	0
悪心	11 (29.7)	0	5 (29.4)	0	6 (31.6)	0
嘔吐	7 (18.9)	0	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	19 (51.4)	0	11 (64.7)	0	7 (36.8)	0
倦怠感	12 (32.4)	0	4 (23.5)	0	8 (42.1)	0
末梢性浮腫	8 (21.6)	0	5 (29.4)	0	3 (15.8)	0
臨床検査						
AST 増加	33 (89.2)	16 (43.2)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)
ALT 増加	32 (86.5)	21 (56.8)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	11 (57.9)
GGT 増加	17 (45.9)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)
リバーゼ増加	10 (27.0)	7 (18.9)	6 (35.3)	4 (23.5)	4 (21.1)	3 (15.8)
体重増加	7 (18.9)	0	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0
代謝及び栄養障害						
低アルブミン血症	26 (70.3)	2 (5.4)	12 (70.6)	1 (5.9)	14 (73.7)	1 (5.3)
食欲減退	11 (29.7)	2 (5.4)	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (26.3)	1 (5.3)
高トリグリセリド血症	10 (27.0)	5 (13.5)	5 (29.4)	2 (11.8)	5 (26.3)	3 (15.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
筋肉痛	4 (10.8)	0	0	0	4 (21.1)	0
精神障害						
不眠症	7 (18.9)	0	3 (17.6)	0	4 (21.1)	0
血管障害						
CLS	5 (13.5)	4 (10.8)	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)
高血圧	5 (13.5)	1 (2.7)	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (21.1)	0

205 試験において、重篤な有害事象は、AST 増加及び ALT 増加各 5 例 (13.5%) 、CLS 4 例 (10.8%) 、発熱 3 例 (8.1%) 、リンパ球減少症 2 例 (5.4%) 、血小板減少症、CMV 性脈絡網膜炎、腫瘍熱、意識変容状態、末梢性感觉ニューロパチー、喉頭出血、薬疹、リンパ節症、肝機能異常、帯状疱疹、肺炎、横紋筋融解症及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (2.7%) であった。このうち、AST 増加及び ALT 増加各 5 例、CLS 4 例、発熱及びリンパ球減少症各 2 例、血小板減少症、CMV 性脈絡網膜炎、意識変容状態、末梢性感觉ニューロパチー、薬疹、肝機能異常、肺炎及び横紋筋融解症各 1 例は、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有害事象は、血小板減少症、疲労、CMV 性脈絡網膜炎、アミラーゼ増加、意識変容状態、末梢性感觉ニューロパチー、喉頭出血、疲労、肺炎、リバーゼ増加及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (2.7%) であった。このうち、血小板減少症、疲労、CMV 性脈絡網膜炎、アミラーゼ増加、意識変容状態及び末梢性感觉ニューロパチー、疲労、肺炎及びリバーゼ増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った有害事象は、洞性徐脈、上室性期外収縮、心電図 QT 延

長、リバーゼ増加、低アルブミン血症及びCLS 各 1 例（2.7%）であった。本薬の減量に至った有害事象は、ALT 増加 2 例（5.4%）、AST 増加及び全身性剥脱性皮膚炎各 1 例（2.7%）であった。

CTCL 集団と比較して、PTCL 集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、リンパ球減少症（PTCL 集団：14 例（82.4%）、CTCL 集団：11 例（57.9%）、以下、同順）、発熱（11 例（64.7%）、7 例（36.8%））、血小板減少症（9 例（52.9%）、3 例（15.8%））及び白血球減少症（4 例（23.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（12 例（70.6%）、8 例（42.1%））、AST 増加（10 例（58.8%）、6 例（31.6%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、AST 増加（4 例（23.5%）、1 例（5.3%））、ALT 増加（4 例（23.5%）、1 例（5.3%））及び発熱（3 例（17.6%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

PTCL 集団と比較して、CTCL 集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、白血球増加症（PTCL 集団：0 例、CTCL 集団：4 例（21.1%）、以下、同順）、便秘（4 例（23.5%）、10 例（52.6%））、筋肉痛（0 例、4 例（21.1%））及びCLS（0 例、5 例（26.3%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、CLS（0 例、4 例（21.1%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、CLS（0 例、4 例（21.1%））及びリンパ球減少症（0 例、2 例（10.5%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、米国の既承認製剤（ONTAK）の海外臨床試験における安全性の概要は、7.3.4～7.3.6 項のとおりであった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

205 試験及び米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外臨床試験において発現率が高かった有害事象に加えて、205 試験において認められた死亡に至った有害事象及び重篤な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。なお、PTCL と CTCL との間での安全性プロファイルの差異については、検討された例数が限られており明確に結論付けることは困難であることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、205 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つた重篤な有害事象、及び米国の既承認製剤（ONTAK）の添付文書で注意喚起されている事象に着目して検討を行い、101 試験及び 302 試験<sup>36)</sup>における発現状況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、米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）における、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象についても確認することとした。

<sup>36)</sup> 101 試験では、6 µg/kg 群 3 例、9 µg/kg 群 7 例及び 12 µg/kg 群 3 例、302 試験の第 I 相パートでは、6 µg/kg 群 2 例、9 µg/kg 群 8 例、12 µg/kg 群 9 例及び 15 µg/kg 群 2 例が組み入れられ、各試験の 6 µg/kg 群と 9 µg/kg 群について検討した。

### 7.R.3.2 CLS

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

CLSに関連する有害事象として、MedDRA PTの「毛細血管漏出症候群」を集計した。

205試験において、全GradeのCLSは5例(13.5%、CTCL集団)、Grade3以上のCLSは4例(10.8%、CTCL集団)に認められた。重篤なCLSは4例(10.8%、CTCL集団)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。本薬の休薬に至ったCLSは1例(2.7%、CTCL集団)に認められた。死亡に至ったCLS、並びに本薬の投与中止及び減量に至ったCLSは認められなかった。

101試験において、Grade3以上のCLSは、9μg/kg群で1例(14.3%)に認められた。死亡に至ったCLS及び重篤なCLSは認められなかった。

302試験において、Grade3以上のCLS、死亡に至ったCLS及び重篤なCLSは認められなかった。

上記の臨床試験において、本薬投与によりCLSが認められた患者の詳細は表26のとおりであった。

表26 臨床試験においてCLSを発現した患者一覧

試験名	対象疾患	年齢	性別	Grade	重篤性	発現時の本薬の用量	発現日持続期間	本薬との因果関係	本薬の投与変更	転帰
101	PTCL	75	男	3	非重篤	9 μg/kg	第12日目 11日間	あり	なし	回復
				2	非重篤	9 μg/kg	第30日目 31日間	あり	なし	回復
	CTCL	52	男	2	非重篤	9 μg/kg	第29日目 5日間	あり	なし	回復
				2	重篤	9 μg/kg	第49日目 9日間	あり	なし	回復
205	PTCL	67	女	3	重篤	9 μg/kg	第8日目 22日間	あり	なし	回復
				2	非重篤	9 μg/kg	第9日目 7日間	あり	なし	未回復
		64	男	3	重篤	9 μg/kg	第15日目 不明	あり	なし	軽快
				2	非重篤	9 μg/kg	第4日目 2日間	あり	なし	未回復
	CTCL	58	男	3	非重篤	9 μg/kg	第5日目 15日間	あり	投与中断	回復
				3	重篤	9 μg/kg	第6日目 不明	あり	なし	未回復

また、申請者は、CLSに対する対策について、以下のように説明している。

205試験では、本薬の投与前後に生理食塩液250～500mL(又は治験担当医師が適切と判断した輸液製剤)による輸液を行うこととされ、本薬の投与開始前及び投与期間中<sup>37)</sup>に定期的に血清アルブミン値、血圧、体重等の確認を行うこととされた。当該内容を踏まえ、本薬の投与に際しては、当該対応を行うとともに、血清アルブミンにかかる休薬及び次サイクル開始基準を設定し、適切に本薬投与が行われるように添付文書等で注意喚起を行うこととした。

<sup>37)</sup> 血清アルブミン及び体重は、第1サイクルの第1～5日目投与開始前、第6、8及び15日目に、第2サイクル以降の第1日目投与開始前、第8及び15日目(必要に応じて第2～5日目投与前に実施)に測定することとされた。また、バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)は、第1サイクルの第1～5日目投与開始前、第6、8及び15日目に、第2サイクル以降の第1～5日目投与開始前、第8及び15日目に測定することとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤かつ Grade 3 以上の CLS 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 CLS の発現に注意が必要である。また、本薬投与に際しては、臨床試験における設定に基づき、CLS の発現の軽減を目的とした本薬投与前後の輸液投与を考慮するとともに、CLS の発現時には速やかに適切な対応がなされるよう、臨床試験における CLS の発現状況、本薬投与前及び投与期間中の各種検査、輸液投与等の CLS の対策について、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、本薬投与により CLS を発症した患者の発症時期等の詳細については、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 infusion reaction

#### ①発現状況及び発現時期について：

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

infusion reaction に関する有害事象として、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「悪寒」、「発熱」、「恶心」、「疲労」、「倦怠感」、「ほてり」、「関節痛」、「浮動性めまい」及び「注射部位紅斑」を集計した。

205 試験における infusion reaction の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 発現率が 10%以上の infusion reaction の発現状況（205 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	全体 <sup>35)</sup>		例数 (%)			
	37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	19 (51.4)	2 (5.4)	7 (41.2)	0	11 (57.9)	2 (10.5)
倦怠感	8 (21.6)	0	3 (17.6)	0	5 (26.3)	0
発熱	8 (21.6)	0	3 (17.6)	0	4 (21.1)	0
恶心	5 (13.5)	0	3 (17.6)	0	2 (10.5)	0
全身性浮腫	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)
関節痛	2 (5.4)	0	1 (5.9)	0	1 (5.3)	0
浮動性めまい	2 (5.4)	0	0	0	2 (10.5)	0
疲労	2 (5.4)	0	2 (11.8)	0	0	0
ほてり	2 (5.4)	0	0	0	2 (10.5)	0

205 試験において、本薬の投与中止に至った infusion reaction は 1 例 (2.7%、PTCL 集団：疲労) に認められた。死亡に至った infsion reaction、重篤な infusion reaction、並びに本薬の休薬及び減量に至った infusion reaction は認められなかった。

101 試験及び 302 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction、死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。

米国の既承認製剤 (ONTAK) の臨床試験 (04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験) における infusion reaction の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction は、9 µg/kg 群で 15 例 (42.9%、5 例以上に認められた事象は、悪寒及び疲労各 6 例)、18 µg/kg 群で 24 例 (66.7%、5 例以上に認められた事象は、発熱 11 例、恶心 8 例、疲労 7 例、悪寒 6 例、呼吸困難 5 例 (重複あり)) に認められた。重篤な infusion reaction は、9 µg/kg 群で 3 例 (8.6%、発熱 2 例、低血圧 1 例)、18 µg/kg 群で 6 例 (16.7%、

発熱 3 例、低血圧 2 例、呼吸困難及び斑状丘疹状皮疹各 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。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

- L4389-11 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction は、9 µg/kg 群で 17 例（37.8%、5 例以上に認められた事象は、悪寒 6 例、発熱 5 例）、18 µg/kg 群で 23 例（41.8%、5 例以上に認められた事象は、恶心及び疲労各 8 例）に認められた。重篤な infusion reaction は、9 µg/kg 群で 3 例（6.7%、血圧低下、全身性剥脱性皮膚炎及び発熱各 1 例）、18 µg/kg 群で 5 例（9.1%、低血圧 2 例、疲労、発疹及びそう痒性皮疹各 1 例）に認められ、うち、9 µg/kg 群の血圧低下、全身性剥脱性皮膚炎及び発熱各 1 例、18 µg/kg 群の疲労、そう痒性皮疹及び低血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。
- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の infusion reaction は 30 例（32.6%、5 例以上に認められた事象は、恶心 8 例、疲労 6 例、呼吸困難 5 例）に認められた。重篤な infusion reaction は 17 例（18.5%、2 例以上に認められた有害事象は、発熱 6 例、恶心 5 例、過敏症 3 例、浮動性めまい及び呼吸困難各 2 例（重複あり））に認められ、発熱 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

また、205 試験における投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 投与時期別の infusion reaction の発現状況（205 試験）

投与時期 (サイクル数)	症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	37	14 (37.8)	2 (5.4)	14 (37.8)
2	26	8 (30.8)	0	4 (15.4)
3	21	7 (33.3)	0	1 (4.8)
4	19	3 (15.8)	0	0
5	15	3 (20.0)	0	0
6	9	3 (33.3)	0	0
7	8	3 (37.5)	0	0
8	7	2 (28.6)	0	0

## ②前投与について：

申請者は、205 試験における本薬投与時の前投与について、以下のように説明している。

205 試験において、本薬投与の 120 分以内（経口投与の場合は 30~60 分以内）に、(i) 副腎皮質ホルモン剤 (DEX) 4~8 mg の静脈内投与、(ii) 解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン) 500 mg の経口投与、(iii) 抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン 20 mg、d-クロルフェニラミン 5 mg 又はクロルフェニラミン 10 mg) の静脈内投与を実施する旨を設定した。なお、米国の既承認製剤 (ONTAK) の臨床試験 (04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験) では、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与は設定されていたものの、副腎皮質ホルモン剤の前投与は設定されていなかった。

上記の設定により 205 試験が実施され、本薬の忍容性が示されたことから、当該試験における前投与について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する (7.R.6 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において高頻度で infusion reaction が発現したこと等を考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。

infusion reaction は初回投与時に最も多く認められているが、複数サイクル投与後に infusion reaction が初めて発現した患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められていることを考慮すると、当該状況も含め、臨床試験における infusion reaction の発現状況等について、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。

また、205 試験で設定された、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.6 参照）。

#### 7.R.3.4 横紋筋融解症

申請者は、本薬投与による横紋筋融解症の発現状況について、以下のように説明している。

横紋筋融解症に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「血中クレアチニンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ MM 増加」及び「筋酵素上昇」を集計した。

205 試験において、全 Grade の横紋筋融解症は 4 例（10.8%、PTCL 集団：血中 CPK 増加 1 例、CTCL 集団：横紋筋融解症 2 例、血中 CPK 増加 1 例）、Grade 3 以上の横紋筋融解症は 1 例（2.7%、CTCL 集団：横紋筋融解症）に認められた。死亡に至った横紋筋融解症は 1 例（2.7%、CTCL 集団：横紋筋融解症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な横紋筋融解症は 1 例（2.7%、CTCL 集団：横紋筋融解症）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、休薬及び減量に至った横紋筋融解症は認められなかった。

101 試験及び 302 試験において、Grade 3 以上の横紋筋融解症、死亡に至った横紋筋融解症及び重篤な横紋筋融解症は認められなかった。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）及び製造販売後の情報に基づく横紋筋融解症の発現状況は、以下のとおりであった。

- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の横紋筋融解症は 2 例（2.2%、横紋筋融解症及びミオパチー各 1 例）に認められた。重篤な横紋筋融解症は 2 例（2.2%、横紋筋融解症及びミオパチー各 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。死亡に至った横紋筋融解症は認められなかった。
- 04-10 試験及び L4389-11 試験において、Grade 3 以上の横紋筋融解症、死亡に至った横紋筋融解症及び重篤な横紋筋融解症は認められなかった。
- 米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において、死亡に至った横紋筋融解症は 2 例（横紋筋融解症 2 例）報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な横紋筋融解症は 2 例（横紋筋融解症 2 例）報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

また、申請者は、横紋筋融解症を発現した症例について、以下のように説明している。

205 試験で死亡に至った横紋筋融解症 1 例<sup>38)</sup>、米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（L4389-14 試験）における重篤な横紋筋融解症 2 例、及び米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後の横紋筋融解症

<sup>38)</sup> 39 歳、女性、MF 患者。本薬 9 µg/kg を第 1 サイクルの第 1～5 日目に投与し、第 6 日目に本薬による肺炎及び CLS（いずれも Grade 3）が認められた。第 9 日目より大腿部疼痛、血中 CK 上昇、血尿が認められ、横紋筋融解症が疑われた。第 10 日目に、血中 CK 高値が持続し、ミオグビン尿が認められ、横紋筋融解症と診断され、第 11 日目に死亡に至った。

2例<sup>39)</sup>は、いずれも横紋筋融解症の発現前にCLS又はその関連症状（低アルブミン血症、低血圧又は浮腫）が発現していた。CLSと横紋筋融解症との関連性は明確ではないものの、特発性全身性CLS患者において、36%に横紋筋融解症が認められた旨が報告されている（Mayo Clin Proc 2010; 85: 905-12）。

以上を踏まえ、CLS発現後に横紋筋融解症を発現して死亡に至った患者が認められた旨について、添付文書等を用いて注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない死亡に至った横紋筋融解症が認められたこと、米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外臨床試験において重篤な横紋筋融解症が認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には横紋筋融解症の発現に注意が必要である。

また、国内外で死亡に至った横紋筋融解症が発現した患者において、横紋筋融解症の発現前にCLSが認められた。CLSと横紋筋融解症との関連について明確に結論付けることは困難であるものの、本薬投与時にCLSが認められた場合には横紋筋融解症の発現にも注意が必要である。

以上より、臨床試験における横紋筋融解症の発現状況及び臨床経過について医療現場に情報提供するとともに、定期的に採血等を実施し、異常が認められた際には本薬の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.3.5 骨髓抑制

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

骨髓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のうち、PT「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性感染」を除外して集計した。

205試験における骨髓抑制の発現状況は、表29のとおりであった。

表29 骨髓抑制の発現状況（205試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 <sup>35)</sup> 37例		PTCL集団 17例		CTCL集団 19例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
骨髓抑制	29 (78.4)	23 (62.2)	16 (94.1)	13 (76.5)	12 (63.2)	9 (47.4)
リンパ球減少症	26 (70.3)	21 (56.8)	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)
血小板減少症	13 (35.1)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)
貧血	5 (13.5)	2 (5.4)	3 (17.6)	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (5.3)
白血球減少症	4 (10.8)	1 (2.7)	4 (23.5)	1 (5.9)	0	0
好中球減少症	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0

205試験において、重篤な骨髓抑制は3例（8.1%、PTCL集団：血小板減少症1例、CTCL集団：リンパ球減少症2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骨髓抑制は1例（2.7%、PTCL集団：血小板減少症1例）に認められた。死亡に至った骨髓抑制、並びに本薬の休薬及び減量に至った骨髓抑制は認められなかった。

<sup>39)</sup> ①47歳、女性、PTCL患者。第1及び2日目に本薬、第3日目にCHOPを施行。治療後より、筋肉痛、筋疲労、筋力低下が出現。第8日目に入院し、浮腫が認められた。第11日目に死亡に至った。病理解剖で後腹膜部の筋肉に横紋筋融解が認められた。②53歳、男性、CTCL患者。詳細は不明であるが、本薬を3日間連続で投与した後の4回目の投与時に、めまいと一過性の失神があり、入院。入院2日目に重度の筋肉痛、チアノーゼ、呼吸不全及びCLSを認めた。入院3日目にCKの上昇を認め、横紋筋融解症と診断され、入院4日目に死亡に至った。

101 試験において、Grade 3 以上の骨髓抑制は、6.84 µg/kg 群で 3 例（100%、リンパ球数減少 3 例）、9 µg/kg 群で 3 例（42.9%、リンパ球数減少 2 例、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髓抑制及び重篤な骨髓抑制は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の骨髓抑制、死亡に至った骨髓抑制及び重篤な骨髓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。

国内臨床試験において本薬との因果関係が否定されていない重篤な骨髓抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髓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髓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.3.6 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。

205 試験において、複数例に認められた感染症の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 複数例に認められた感染症の発現状況（205 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 <sup>35)</sup>		PTCL 集団		CTCL 集団	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	18 (48.6)	6 (16.2)	9 (52.9)	4 (23.5)	9 (47.4)	2 (10.5)
肺炎	2 (5.4)	2 (5.4)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.3)	1 (5.3)
肺感染	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0
口角口唇炎	2 (5.4)	0	1 (5.9)	0	1 (5.3)	0

205 試験において、重篤な感染症は 3 例（8.1%、PTCL 集団：CMV 性脈絡網膜炎 1 例、CTCL 集団：帯状疱疹及び肺炎各 1 例）に認められ、うち、CMV 性脈絡網膜炎及び肺炎各 1 例は、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 2 例（5.4%、PTCL 集団：CMV 性脈絡網膜炎 1 例、CTCL 集団：肺炎 1 例）に認められた。死亡に至った感染症、並びに本薬の休薬及び減量に至った感染症は認められなかった。

101 試験において、重篤な感染症は、6.84 µg/kg 群で 1 例（33.3%、感染性皮膚潰瘍）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った感染症及び Grade 3 以上の感染症は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の感染症は、9 µg/kg 群で 1 例（12.5%、急性副鼻腔炎）に認められた。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。

機構は、205 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 HC 抗体陽性で HBV-DNA 量が検出感度以上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<sup>40)</sup>について、2/37 例（5.4%、PTCL 集団 2 例）で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与が実施された患者（PTCL 集団 2 例）では認められず、予防投与が実施されなかつた 2/35 例（5.7%、PTCL 及び CTCL 集団各 1 例）に認められた。
- 結核菌による感染症<sup>41)</sup>について、205 試験で予防投与は実施されず、結核菌による感染症は認められなかつた。
- ニューモシスチス・イロベチによる感染症<sup>42)</sup>について、4/37 例（10.8%、PTCL 集団 3 例、CTCL 集団 1 例）で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチによる感染症は、予防投与の有無によらず認められなかつた。
- VZV による感染症<sup>43)</sup>について、9/37 例（24.3%、PTCL 集団 7 例、CTCL 集団 2 例）で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与が実施された患者（PTCL 集団 7 例、CTCL 集団 2 例）では認められず、予防投与が実施されなかつた 1/28 例（3.6%、CTCL 集団）に認められた。
- HBV による感染症<sup>44)</sup>について、1/37 例（2.7%、PTCL 集団）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つた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な感染症（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、205 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.3.7 肝機能障害

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

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徵候及び症状（広域）」、MedDRA HLGT の「肝及び肝胆道系障害」又は「肝胆道系検査」に該当する PT のうち、PT「腹水」及び「血中アルブミン減少」を除外して集計した。

205 試験における肝機能障害の発現状況は、表 31 のとおりであった。

<sup>40)</sup> MedDRA HLT の「CMV 感染」に該当する PT を集計した。

<sup>41)</sup> MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT を集計した。

<sup>42)</sup> MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT を集計した。

<sup>43)</sup> MedDRA HLT の「ヘルペスウイルス感染」に該当する PT のうち、PT に水痘又は帯状疱疹が含まれる PT を集計した。

<sup>44)</sup> MedDRA HLT の「肝炎ウイルス感染」に該当する PT のうち、PT に B 型肝炎を含み、PT「非 A 非 B 型肝炎」を除いた PT を集計した。

表 31 肝機能障害の発現状況（205 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 <sup>35)</sup> 37 例		PTCL 集団 17 例		CTCL 集団 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	33 (89.2)	25 (67.6)	16 (94.1)	12 (70.6)	16 (84.2)	12 (63.2)
AST 増加	33 (89.2)	16 (43.2)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)
ALT 增加	32 (86.5)	21 (56.8)	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	11 (57.9)
GGT 増加	17 (45.9)	6 (16.2)	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)
血中 ALP 増加	6 (16.2)	0	2 (11.8)	0	3 (15.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1 (5.9)	0	0	0
肝機能異常	1 (2.7)	0	0	0	1 (5.3)	0

205 試験において、重篤な肝機能障害は 6 例 (16.2%、PTCL 集団 : AST 増加及び ALT 増加各 4 例、CTCL 集団 : AST 増加、ALT 増加及び肝機能異常各 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。本薬の減量に至った肝機能障害は 2 例 (5.4%、PTCL 集団 1 例、CTCL 集団 1 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害、並びに本薬の投与中止及び休薬に至った肝機能障害は認められなかった。

101 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害は、6.84 µg/kg 群で 1 例 (33.3%、ALT 増加 1 例) 、9 µg/kg 群で 6 例 (85.7%、ALT 増加 6 例、AST 増加 4 例及び GGT 増加 1 例 (重複あり) ) に認められた。重篤な肝機能障害は、9 µg/kg 群で 1 例 (14.3%、AST 増加及び ALT 増加各 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。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害は、9 µg/kg 群で 2 例 (25.0%、ALT 増加 2 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

205 試験、101 試験及び 302 試験では、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当した患者は認められなかった。また、米国の既承認製剤 (ONTAK) の臨床試験において Hy's law の検査値の基準に該当した患者は、L4389-11 試験の 18 µg/kg 群で 3 例 (トランスアミナーゼ上昇 2 例及び中毒性肝炎 1 例) 、L4389-14 試験で 2 例 (トランスアミナーゼ上昇 2 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な肝機能障害が複数例に認められたこと、及び米国の既承認製剤 (ONTAK) が投与された海外の臨床試験において Hy's law の基準を満たす肝機能障害が複数例に認められたことを考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害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肝機能検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬、減量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.3.8 眼障害

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

眼障害に関連する有害事象として、MedDRA HLGT の「視覚障害」に該当する PT 及び MedDRA PT の「色覚異常」を集計した。

205 試験において、全 Grade の眼障害は 1 例（2.7%、CTCL 集団：光視症及び霧視各 1 例<sup>45)</sup>（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の眼障害、重篤な眼障害、死亡に至った眼障害、並びに本薬の投与中止、休薬及び減量に至った眼障害は認められなかった。

101 試験において、全 Grade の眼障害は、6.84 μg/kg 群で 1 例（33.3%、色覚異常）、9 μg/kg 群で 2 例（28.6%、視力障害<sup>46)</sup> 及び霧視<sup>47)</sup> 各 1 例）に認められた。Grade 3 以上の眼障害、死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。

302 試験において、全 Grade の眼障害は 9 μg/kg 群で 1 例（12.5%、霧視）に認められた。Grade 3 以上の眼障害、死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。

また、米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）及び製造販売後的情報に基づく眼障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、全 Grade の眼障害は、18 μg/kg 群で 1 例（2.8%、視力障害）に認められた。Grade 3 以上の眼障害、死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。
- L4389-11 試験において、全 Grade の眼障害は、9 μg/kg 群で 4 例（8.9%、視力障害 2 例、失明<sup>48)</sup> 及び霧視各 1 例）、18 μg/kg 群で 3 例（5.5%、霧視 3 例）、Grade 3 以上の眼障害は、18 μg/kg 群で 1 例（1.8%、霧視）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。
- L4389-14 試験において、全 Grade の眼障害は 4 例（4.3%、色覚異常、失明、一過性失明及び霧視各 1 例）、Grade 3 以上の眼障害は 3 例（3.3%、失明、一過性失明及び霧視各 1 例）に認められ、うち、失明及び霧視各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な眼障害は 1 例（1.1%、失明<sup>49)</sup>）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った眼障害は認められなかった。
- 米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において、眼障害は 15 例（失明 6 例、霧視 5 例、視力障害 4 例<sup>50)</sup>、光視症、視力低下及び視野欠損各 1 例（重複あり））報告された。重篤な眼障害は 10 例（失明 5 例、視力障害 3 例、霧視 2 例、視力低下及び視野欠損各 1 例（重複あり））報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。なお、転帰が報告された失明に至った患者 3 例の内訳は、軽快 1 例及び未回復 2 例であった。死亡に至った眼障害は報告されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①国内臨床試験において視力低下が認められた患者（101 試験）が認められていること、②米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外臨床試験において本薬との因果関係が否定されない失明が認めら

<sup>45)</sup> 27 歳、女性、CTCL 患者。第 1 サイクルの第 1 日目より光視症及び霧視は断続的に認められたが（持続期間 3～14 日間）、回復が確認された。本薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>46)</sup> 44 歳女性、PTCL 患者。第 1 サイクルの第 13 日目に視力障害が認められたが、同日中に回復。

<sup>47)</sup> 70 歳男性、CTCL 患者。霧視は、第 3 サイクルの第 8 日目を暗視感（スクリーニング時の視力：右 0.8、左：1.2 より、霧視出現時の視力：右 0.5、左 0.9）が認められたが、Grade 1 のまま悪化しなかったため、治療継続。第 5 サイクルの第 9 日目にせん妄、第 15 日目の視力は右 0.03、左 0.3 への悪化が認められたが、せん妄症状のため、視力検査の数値の正確性に疑問がある旨報告された。せん妄及び暗視感（霧視）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>48)</sup> 失明は、本薬投与終了 33 日後に認められ、持続期間は 21 日間であり、回復が確認された。本薬との因果関係は否定された。

<sup>49)</sup> 56 歳、女性、CTCL 患者。合併症に糖尿病、狭角緑内障あり。菌血症に対する治療を行いながら、本薬の治療を開始。第 1 サイクルの第 9 日目に両側性の重篤な失明あり（対称性の周辺部領域の失明）。色覚障害（すべてが灰色のみ）、0.5m 先の指は見ることができるが、顔の表情は区別できない状態となり、眼科医に視神経症（糖尿病では説明がつかない）と診断された。MRI では異常所見なし。脳脊髄液検査で炎症を示唆する所見はあったが、感染、腫瘍によるものは否定的であった。第 27 日目にわずかに視力の回復が確認されたものの、視力は未回復とされた。

<sup>50)</sup> 視力障害 4 例のうち、2 例は色覚異常が認められている。

れていること、③米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において、本薬との因果関係が否定されない失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常が複数例に認められており、かつ一部の視力障害の転帰は未回復であったこと等を考慮すると、本薬投与時には眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験及び製造販売後における眼障害の発現状況を医療現場に情報提供とともに、本薬投与時には定期的に視力検査等の眼科検査を実施し、異常が認められた際には本薬の投与中止等の処置が可能となるよう、眼科医と連携して治療を行う旨を含めて、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。

#### 7.R.3.9 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 ド ポアント/QT 延長（広域）」に該当する PT を集計した。

205 試験において、全 Grade の心臓障害は 3 例 (8.1%、PTCL 集団：心拡大、心電図 QT 延長、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮及び心室性不整脈各 1 例（重複あり）) に認められた。休薬に至った心臓障害は 1 例 (2.7%、PTCL 集団：心電図 QT 延長、洞性徐脈及び上室性期外収縮各 1 例（重複あり）) に認められた。Grade 3 以上 の心臓障害、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害並びに本薬の投与中止及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

101 試験及び 302 試験において、Grade 3 以上 の心臓障害、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。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）における心臓障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、Grade 3 以上 の心臓障害は、9 µg/kg 群で 3 例 (8.6%、うつ血性心不全 2 例、失神、頻脈及び不整脈各 1 例（重複あり）) 、18 µg/kg 群で 4 例 (11.1%、頻脈、うつ血性心不全、心筋梗塞、心停止、急性心筋梗塞及び不安定狭心症各 1 例（重複あり）) に認められた。死亡に至った心臓障害は、18 µg/kg 群で 2 例 (5.6%、急性心筋梗塞及び心停止各 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は、9 µg/kg 群で 1 例 (2.9%、不整脈) 、18 µg/kg 群で 5 例 (13.9%、頻脈、うつ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心停止、急性心筋梗塞及び不安定狭心症各 1 例（重複あり）) に認められ、うち、9 µg/kg 群の不整脈 1 例、18 µg/kg 群の頻脈、うつ血性心不全、狭心症及び不安定狭心症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。
- L4389-11 試験において、Grade 3 以上 の心臓障害は、9 µg/kg 群で 3 例 (6.7%、心タンポナーデ、意識消失及び心筋虚血各 1 例) 、18 µg/kg 群で 4 例 (7.3%、失神 2 例、チアノーゼ、徐脈及び左室不全各 1 例（重複あり）) に認められた。死亡に至った心臓障害は、18 µg/kg 群で 1 例 (1.8%、左室不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は、9 µg/kg 群で 3 例 (6.7%、心タンポナーデ、意識消失及び心筋虚血各 1 例) 、18 µg/kg 群で 1 例 (1.8%、徐脈及び左室不全各 1 例（重複あり）) に認められ、うち、9 µg/kg 群の意識消失及び心筋虚血各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。
- L4389-14 試験において、Grade 3 以上 の心臓障害は 7 例 (7.6%、頻脈、心不全及び失神各 2 例、徐脈及び心房細動各 1 例（重複あり）) に認められた。重篤な心臓障害は 4 例 (4.3%、心不全 2 例、心房細動、徐脈及び頻脈各 1 例（重複あり）) に認められ、うち、徐脈、心不全及び頻脈各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った心臓障害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。

米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外の臨床試験及び製造販売後において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な心臓障害が複数例に認められていること等から、本薬投与時には心臓障害の発現に注意が必要であり、臨床試験等における心臓障害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。

#### 7.R.3.10 皮膚障害

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

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

205 試験において、全 Grade の皮膚障害は 12 例（32.4%、PTCL 集団：全身性剥脱性皮膚炎、皮膚症、薬疹及び全身性皮疹各 1 例、CTCL 集団：そう痒症及び皮膚びらん各 2 例、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚囊腫、接触皮膚炎、皮膚亀裂、皮膚潰瘍及び中毒性皮疹各 1 例（重複あり））、Grade 3 以上の皮膚障害は 2 例（5.4%、PTCL 集団：全身性剥脱性皮膚炎及び薬疹各 1 例）に認められた。重篤な皮膚障害は 1 例（2.7%、PTCL 集団：薬疹）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。減量に至った皮膚障害は 1 例（2.7%、CTCL 集団）に認められた。死亡に至った皮膚障害、並びに本薬の投与中止及び休薬に至った皮膚障害は認められなかった。

101 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害、死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかった。

302 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は、9 µg/kg 群で 1 例（12.5%、そう痒症及びそう痒性皮疹各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な皮膚障害は、9 µg/kg 群で 1 例（12.5%、そう痒症及びそう痒性皮疹各 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。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験（04-10 試験、L4389-11 試験及び L4389-14 試験）及び製造販売後の情報に基づく皮膚障害の発現状況は、以下のとおりであった。

- 04-10 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は、9 µg/kg 群で 10 例（28.6%、複数例に認められた事象は、紅斑及び顔面腫脹各 2 例）、18 µg/kg 群で 9 例（25.0%、複数例に認められた事象は、そう痒症及び全身性剥脱性皮膚炎各 2 例）に認められた。重篤な皮膚障害は、9 µg/kg 群で 1 例（2.9%、そう痒性皮疹）、18 µg/kg 群で 3 例（8.3%、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑性皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 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。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。
- L4389-11 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は、9 µg/kg 群で 12 例（26.7%、複数例に認められた事象は、発疹、そう痒症、紅斑、皮膚疼痛及び全身性皮疹各 2 例）、18 µg/kg 群で 7 例（12.7%、複数例に認められた事象は、そう痒症 3 例及びそう痒性皮疹 2 例）に認められた。重篤な皮膚障害は、9 µg/kg 群で 4 例（8.9%、皮膚障害 2 例、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑及び全身性皮疹各 1 例）、18 µg/kg 群で 2 例（3.6%、発疹及びそう痒性皮疹各 1 例）に認められ、うち、18 µg/kg 群の発疹 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。
- L4389-14 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は 22 例（23.9%、複数例に認められた事象は、発疹 5 例、そう痒症 4 例、紅斑性皮疹 3 例、紅斑及び斑状丘疹状皮疹各 2 例）に認められた。重篤な

- 皮膚障害は8例（8.7%、そう痒症及び皮膚潰瘍各2例、紅斑、過敏性血管炎、皮膚疼痛、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚障害及び血管炎性皮疹各1例（重複あり））に認められ、うち、紅斑、過敏性血管炎、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及び血管炎性皮疹各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。
- 米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において、死亡に至った皮膚障害は1例（TEN<sup>51)</sup>）報告され、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な皮膚障害は11例（発疹3例、紅斑及びTEN<sup>52)</sup>各2例、皮膚炎、斑状出血、脂肪組織萎縮症及び尋麻疹各1例）報告され、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いて、本薬との因果関係が否定されていない重篤な皮膚障害が認められていること、及び米国の既承認製剤（ONTAK）が投与された海外の臨床試験及び製造販売後において、死亡例を含む重篤な皮膚障害が複数例認められること等を考慮すると、本薬投与時には皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況を医療現場に情報提供とともに、異常が認められた際には本薬の休薬、減量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.4 抗薬物抗体について

申請者は、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

205試験において、抗DD抗体、抗DD中和抗体又は抗IL-2抗体の陽性患者は、それぞれ30/36例(83.3%)、20/36例(55.6%)及び20/36例(55.6%)に認められた<sup>53)</sup>。

有効性について、抗DD抗体陽性患者での奏効率は33.3%(10/30例)、抗DD中和抗体陽性患者での奏効率は30.0%(6/20例)、抗IL-2抗体での奏効率は45.0%(9/20例)であり、205試験の全体集団での奏効率(36.1%)と比較して明確な差異は認められなかった。

安全性について、抗DD抗体、抗DD中和抗体又は抗IL-2抗体の陰性患者と比較して陽性患者で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

以上の結果から、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に対して、臨床的に問題となる影響は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすことを明確に示唆する結果は得られていない。しかしながら、臨床試験において認められた抗薬物抗体の有無別の検討結果は限られていることから、抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であり、臨床試験において抗薬物抗体が発現した患者が報告された旨について、添付文書等を用いて医療

<sup>51)</sup> 45歳、男性、濾胞性リンパ腫の患者。本薬投与の5サイクル投与終了後7日目（Day11）に紅斑、浮腫、体幹部、顔、下腿部に水疱、大腿部に紫斑、唇に黒色に色調変化を伴うびらんが認められた。Day17に他院に転院し、TENと診断され、転帰は死亡であった。

<sup>52)</sup> 1例は死亡に至った患者。その他の1例は42歳、女性、CTCL患者。本薬投与に際し、殆どのサイクルで皮疹が発現していた。最後のサイクル投与後に皮疹が出現した際、初めはステロイドに反応していたが、TENに至った。Day16にTENのため入院となった。以降の情報は得られていない。

<sup>53)</sup> 安全性解析集団における抗DD抗体、抗DD中和抗体又は抗IL-2抗体の陽性患者はそれぞれ、31/37例(83.8%)、20/37例(54.1%)及び20/37例(54.1%)であった。

現場に適切に情報提供する必要があると判断した。加えて、本薬の製造販売後において、当該有効性及び安全性に関する情報について公表論文等も含めて引き続き収集し、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。

#### 7.R.5 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、「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正がなされ、以下の内容が設定された。

- 本薬の投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。
- 「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、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、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

##### 7.R.5.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内の診療ガイドライン及び血液学の代表的な教科書における、再発又は難治性のCTCLに対する本薬の記載内容については以下のとおりであった。なお、当該内容の記載は、いずれも米国の既承認製剤(ONTAK)<sup>22)</sup>に基づくものである。また、再発又は難治性のPTCLに対する本薬の記載はなかった。

##### <診療ガイドライン>

- 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン2020（日本皮膚科学会編）：再発又は難治性のCD25陽性のCTCL(MF及びSS)患者を対象とした第III相試験において、本薬9μg/kg群と18μg/kg群の間で奏効率に有意な差は認められず、全体での奏効率は30%（CR率10%）であった。また、CD25陽性のMF及びSS患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験において、奏効率及び無進行生存率はプラセボ群と比較して本薬群の方が高かった。

##### <教科書>

- Williams Hematology, 9<sup>th</sup> Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2015, USA)：プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験において、プラセボ群に対して本薬群で統計学的に有意な奏効率が得られた。

機構は、本薬の再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に係る臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の PTCL は極めて希少な疾患であり、当該 PTCL 患者の予後は不良である。本邦における再発又は難治性の PTCL に対する治療について、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）、フォロデシン塩酸塩、プララトレキサート及びロミデプシンが承認されているが、上記のいずれの治療においても検証的な試験成績は得られておらず、標準的な治療は確立されていない。以上のような状況において、205 試験の結果、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）等を考慮すると、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、再発又は難治性の CTCL も極めて希少な疾患である。当該疾患に対して使用可能な薬剤のうち、モガムリズマブ（遺伝子組換え）は、ボリノstatt を対照とした検証的な試験成績に基づき承認されているものの、当該患者に対して OS の延長を示した試験成績は得られておらず、予後不良である。加えて、当該患者における治療選択肢は非常に限られており、上記の既承認の抗悪性腫瘍剤と作用機序が異なる本薬を用いた 205 試験で臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、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。

なお、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対する既承認の抗悪性腫瘍剤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、本薬と当該抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるが、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。ただし、再発又は難治性の CTCL に対しては検証的な試験成績に基づき承認された薬剤（モガムリズマブ（遺伝子組換え））がある一方で、①本薬では、上記のとおり、既承認薬との臨床的有用性を比較した試験成績は得られていないこと、②205 試験の対象患者における本薬の投与経験は限られていること等を考慮し、本薬の適応患者の選択をする際には、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考える。

以上より、効能・効果に関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「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定した。

- 「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、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。

本邦において、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対して承認されている抗悪性腫瘍剤と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬と当該抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるものの、上記の申請者の説明について一定の理解は可能である。したがって、効能・効果に関する注意の項において、本薬の使用にあたっては、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL に対して本邦既承認の抗悪性腫瘍剤を含めた他の治療選択肢も慎重に検討し、適応患者の選択を行う旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

### 7.R.5.2 患者の病理組織型について

申請者は、本薬の投与対象となる患者の病理組織型について、以下のように説明している。

205 試験に組み入れられた病理組織型別の改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率は表 32 のとおりであり、PTCL のうち PTCL-NOS 及び AITL、CTCL のうち MF 及び CD30 陽性 PCLPDs については、本薬投与により奏効が認められていることから、当該病理組織型に対して本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

表 32 205 試験における病理組織型別の最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）

組織型	例数 (%)	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
<b>PTCL</b>							
PTCL-NOS	13 (76.5)	1	3	2	6	1	4 (30.8)
AITL	3 (17.6)	0	3	0	0	0	3 (100)
ALK 陰性 ALCL	1 (5.9)	0	0	0	1	0	0
<b>CTCL</b>							
MF	12 (63.2)	0	5	5	1	1	5 (41.7)
SS	2 (10.5)	0	0	1	0	1	0
CD30 陽性 PCLPDs	2 (10.5)	0	1	1	0	0	1 (50.0)
原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0
原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0
PTCL-NOS、CTCL	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0

PTCL 及び CTCL は、WHO 分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される病理組織型である。このうち、「白血病型」に分類される病理組織型<sup>54)</sup>は、その他の病理組織型と病態、予後及び治療体系が異なることから、205 試験の組入れ対象から除外した。また、ENKL についても PTCL 及び CTCL と治療体系が異なることから、205 試験の対象から除外した。

一方、下記の点等を考慮すると、①205 試験に組み入れられたものの奏効が認められなかった病理組織型（PTCL : ALK 陰性 ALCL、CTCL : SS、原発性皮膚  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫及び PTCL-NOS (CTCL)）、②205 試験に組み入れられなかった病理組織型（PTCL : ALK 陽性 ALCL、腸管症関連 T 細胞リンパ腫及び肝脾 T 細胞リンパ腫、CTCL : 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫及び原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫）、及び③205 試験の組入れ対象から除外された ENKL に対しても、本薬の投与は許容されると考える。

- 成熟 T 細胞は IL-2R を発現しており（J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 758-62）、IL-2R に結合し細胞死を誘導する本薬は、成熟 T 細胞由来の悪性腫瘍である病理組織型に対する有効性が期待されること。
- PTCL-NOS、AITL、MF 及び CD30 陽性 PCLPDs に一定の有効性が示されていること等を考慮すると、205 試験の組入れ対象であったものの奏効が認められなかった病理組織型、及び 205 試験に組み入れられなかった病理組織型の PTCL 及び CTCL 患者に対しても本薬の有効性は期待できること。
- ENKL は NK 細胞又は T 細胞由来であり、T 細胞同様、NK 細胞においても IL-2R が発現している（J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 758-62、Medical oncology 2013; 30: 723）ことから、上記の作用機序の観点から本薬の有効性が期待できること。また、米国の既承認製剤（ONTAK）の海外第Ⅱ相試

<sup>54)</sup> T 細胞性前リンパ球性白血病、T 細胞大顆粒リンパ球性白血病、アグレッシブ NK 細胞白血病及び ATLL。

験に組み入れられた ENKL 患者 1/1 例で奏効が認められた旨が報告されていること（Br J Haematol 2006; 136: 439-47）。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、205 試験の対象及び組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を再発又は難治性の PTCL 及び CTCL と設定することは可能と考える。なお、本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設において行うことが適切と考えることから、当該内容に関する注意喚起も設定する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

本薬の投与対象となる患者の病理組織型に関する上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、添付文書において上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を再発又は難治性の PTCL 及び CTCL と設定することは可能と判断した。

- 再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対して OS の延長が期待できる標準的治療はなく、病理組織型に応じた標準的治療も確立されていないこと（7.R.5.1 参照）。
- 再発又は難治性の PTCL 及び CTCL の患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること。
- 本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。
- ENKL について、205 試験の除外基準として設定されていたことから、当該試験で組み入れられた 1 例<sup>25)</sup> は有効性の解析対象から除外されたものの、①当該患者において安全性上懸念される事象は認められていないこと、②米国の既承認製剤（ONTAK）の海外臨床試験において ENKL 患者で奏効が認められたこと、③本薬の腫瘍細胞に対する効果は IL-2R を介した機序であること等を考慮すると、ENKL を本薬の効能・効果等から除外する必要性は低いと考えること。

#### 7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として 9 μg/kg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。しかしながら、本薬の投与期間について、国内臨床試験では 8 サイクルを超えて投与した経験がないこと等を踏まえ、本申請後に、投与期間に関する内容が追加され、「通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として 9 μg/kg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとして、最大 8 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定された。また、用法・用量に関する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- CLS を軽減させる目的の輸液の実施について。
- Infusion reaction を軽減させる目的の抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与について。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。

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、それぞれ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、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として1日1回9 µg/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法及び用量に関する注意>

- 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。
- 本薬投与によるCLSを軽減させるために、本薬投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
- 本薬投与によるInfusion reactionを軽減するために、本薬投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、休薬、減量又は中止すること。

サイクル開始基準 <sup>*1</sup>	以下の基準のいずれかを満たさない場合、投与を延期する。 <ul style="list-style-type: none"><li>血清アルブミン：3.0 g/dL未満</li><li>ALT及びAST：施設基準値上限の3倍超</li><li>総ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍超</li><li>上記以外の副作用<sup>*2</sup>：Grade 3以上</li></ul>
休薬基準 <sup>*1</sup>	各サイクルの第2～5日目の投与開始前にGrade 3以上の副作用 <sup>*2</sup> が認められた場合、Grade 2以下（低アルブミン血症はGrade 1以下）に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6 µg/kgに減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 <ul style="list-style-type: none"><li>生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合</li><li>次サイクル開始予定日より21日を超えて投与を再開できない場合</li><li>6 µg/kgに減量後、さらに減量が必要な場合</li></ul>

\*1 : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

\*2 : リンパ球減少症、Grade 3 の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

#### 7.R.6.1 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。

米国の既承認製剤(ONTAK)の承認用法・用量<sup>55)</sup>及び当該製剤の原薬(旧原薬)と本申請時の原薬(新原薬)との間での生物活性の差異(「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)等を考慮し、101試験の用法・用量は、1サイクルを21日間として、本薬6.84～13.68 µg/kgを第1～5日にQDで1時間かけて点滴静脈内投与すると設定され、本薬のMTDが検討された。その結果、本薬のMTDは9 µg/kgのQD投与と判断された(7.1.1.1参照)。当該結果等に基づき、本薬の用量を9

<sup>55)</sup> 1サイクルを21日間として、9又は18 µg/kg/日を5日間連日静脈内投与し、最大8サイクル繰り返す。

$\mu\text{g}/\text{kg}$  と設定し 205 試験を実施した結果、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 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、当該試験での設定に基づき、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.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のように説明している。

205 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・用量に関する注意の項において、205 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.7 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、205 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、CLS、感染症、infusion reaction 及び視力障害と設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 205 試験における発現率を考慮し、85 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 205 試験における初回発現時期等を考慮し、本薬の投与開始から最終サイクルまでと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、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。

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」の項における検討を踏まえ、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害を設定することが適切であると判断した。

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べきと考える上記の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

#### 7.3.1 国内第 I 相試験（101 試験）

有害事象は、①本薬  $6.84 \mu\text{g}/\text{kg}$ /日群で 3/3 例（100%）、②本薬  $9 \mu\text{g}/\text{kg}$ /日群で 7/7 例（100%）、③本薬  $13.68 \mu\text{g}/\text{kg}$ /日群で 3/3 例（100%）に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、①で白血球増加症、疲労、ALT 増加、リンパ球数減少、

食欲減退、低アルブミン血症及び高トリグリセリド血症各 3 例（100%）、貧血、恶心、便秘、末梢性浮腫、AST 増加、血小板数減少、リバーゼ増加及び高カリウム血症各 2 例（66.7%）、②で ALT 増加及び AST 増加各 6 例（85.7%）、疲労、食欲減退及び低アルブミン血症各 5 例（71.4%）、恶心、発熱、倦怠感、リンパ球数減少、血小板数減少及び高トリグリセリド血症各 4 例（57.1%）、③で 悪心、下痢、疲労、ALT 増加、AST 増加、リンパ球数減少、食欲減退及び低カリウム血症各 3 例（100%）、貧血、便秘、発熱、血小板数減少、リバーゼ増加、好中球数減少、体重増加、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、発疹、中毒性皮疹及び低血压各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、①で 1/3 例（33.3%）、②で 3/7 例（42.9%）、③で 1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で感染性皮膚潰瘍 1 例（33.3%）、②で疲労、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、譫妄及び低酸素症各 1 例（14.3%）、③で肝不全及び呼吸不全各 1 例（33.3%）であり、うち、②の疲労、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、譫妄及び低酸素症各 1 例は、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有害事象は、①で 1/3 例（33.3%）、②で 1/7 例（14.3%）、③で 1/3 例（33.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で過敏症 1 例（33.3%）、②で譫妄 1 例（14.3%）、③で呼吸不全 1 例（33.3%）であり、うち、①の過敏症 1 例及び②の譫妄各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 国内第Ⅱ相試験（205 試験）

有害事象<sup>56)</sup>は、①PTCL 集団 17/17 例（100%）、②CTCL 集団 19/19 例（100%）に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象は、表 25 のとおりであった。

重篤な有害事象は、①で 9/17 例（52.9%）、②で 8/19 例（42.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で ALT 増加及び AST 増加各 4 例（23.5%）、発熱 3 例（17.6%）、血小板減少症、CMV 性脈絡網膜炎、腫瘍熱、意識変容状態、末梢性感覚ニューロパチー、喉頭出血及び薬疹各 1 例（5.9%）、②で CLS 4 例（21.1%）、リンパ球減少症 2 例（10.5%）、リンパ節症、肝機能異常、帶状疱疹、肺炎、ALT 増加、AST 増加、横紋筋融解症及び皮膚有棘細胞癌各 1 例（5.3%）であり、うち、①の ALT 増加及び AST 増加各 4 例（23.5%）、発熱 2 例（11.8%）、血小板減少症、CMV 性脈絡網膜炎、意識変容状態、末梢性感覚ニューロパチー及び薬疹各 1 例（5.9%）、②の CLS 4 例（21.1%）、リンパ球減少症 2 例（10.5%）、肝機能異常、肺炎、ALT 増加、AST 増加及び横紋筋融解症各 1 例（5.3%）は、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有害事象は、①で 5/17 例（29.4%）、②で 4/19 例（21.1%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で血小板減少症、疲労、CMV 性脈絡網膜炎、アミラーゼ増加、意識変容状態、末梢性感覚ニューロパチー及び喉頭出血各 1 例（5.9%）、②で疲労、肺炎、リバーゼ増加及び皮膚有棘細胞癌各 1 例（5.3%）であり、うち、①の血小板減少症、疲労、CMV 性脈絡網膜炎、アミラーゼ増加、意識変容状態及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例（5.9%）、②の疲労、肺炎及びリバーゼ増加各 1 例（5.3%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>56)</sup> ENKL 1 例は、その他のリンパ腫として集計されたため、PTCL 集団及び CTCL 集団の集計には含まれていない。当該症例では、リンパ球減少症、血小板減少症、発熱、AST 増加、GGT 増加、血中 ALP 増加、食欲減退、低ナトリウム血症、蛋白尿、下痢、C-反応性蛋白增加、背部痛及び発疹が認められた。下痢及び背部痛以外の事象では本薬との因果関係が否定されなかったものの、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 海外第I / III相試験（302試験 第I相パート）

有害事象は、①本薬 6 µg/kg/日群 2/2 例 (100%)、②本薬 9 µg/kg/日群 8/8 例 (100%)、③本薬 12 µg/kg/日群 9/9 例 (100%)、④本薬 15 µg/kg/日群 2/2 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/2 例 (50.0%)、②で 7/8 例 (87.5%)、③で 8/9 例 (88.9%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた。

各群で発現率が 50%以上の有害事象は、①で好酸球増加症、血小板減少症、ドライアイ、嚥下障害、恶心、口内炎、嘔吐、疲労、悪寒、末梢性浮腫、発熱、移植片対宿主病、アシネトバクター感染、口角口唇炎、ブドウ球菌性創感染、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、体重増加、低カリウム血症、錯覚、筋肉痛、頭痛、外陰腔乾燥、呼吸困難、鼻閉、皮膚乾燥、紅斑性皮疹及び潮紅各 1 例 (50.0%)、③で恶心及び疲労各 6 例 (66.7%)、④で CLS 2 例 (100%)、心房細動、食欲減退、脱水、低カリウム血症及び四肢痛各 1 例 (50.0%) であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象は、②で 3/8 例 (37.5%)、③で 4/9 例 (44.4%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた (①は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、②で浮動性めまい、呼吸困難、そう痒症、そう痒性皮疹及び皮膚手術各 1 例 (12.5%)、③で嘔吐 2 例 (22.2%)、貧血、血小板減少症、下痢、出血性十二指腸潰瘍、恶心、脱水、低アルブミン血症、腫瘍フレア、失神、急性腎障害、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (11.1%)、④で CLS 2 例 (100%)、心房細動及び脱水各 1 例 (50.0%) であり、うち、②のそう痒症及びそう痒性皮疹各 1 例、③の嘔吐 2 例、血小板減少症、下痢、恶心、低アルブミン血症、腫瘍フレア、急性腎障害、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例、④の CLS 2 例は、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有害事象は、③で 2/9 例 (22.2%)、④で 2/2 例 (100%) に認められた (①及び②は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、③で慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症各 1 例 (11.1%)、④で CLS 2 例 (100%) であり、うち、③の肺塞栓症 1 例、④の CLS 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第III相試験（04-10 試験）

有害事象は、①本薬 9 µg/kg/日群 35/35 例 (100%)、②本薬 18 µg/kg/日群 36/36 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 31/35 例 (88.6%)、②で 35/36 例 (97.2%) に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①で発熱 22 例 (62.9%)、疲労 21 例 (60.0%)、恶心及び悪寒各 20 例 (57.1%)、下痢 14 例 (40.0%)、食欲減退及び咳嗽各 11 例 (31.4%)、②で恶心、発熱及び疲労各 23 例 (63.9%)、悪寒 22 例 (61.1%)、食欲減退 20 例 (55.6%)、下痢及び頭痛各 13 例 (36.1%)、嘔吐 12 例 (33.3%)、呼吸困難 11 例 (30.6%) であった。

重篤な有害事象は、①で 19/35 例 (54.3%)、②で 20/36 例 (55.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で発熱及び肺炎各 3 例 (8.6%)、胸痛、皮膚感染、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性敗血症及び呼吸困難各 2 例 (5.7%)、②で発熱、死亡及び扁平上皮癌各 3 例 (8.3%)、脱水、精神状態変化及び低血圧各 2 例 (5.6%) であり、うち、①の発熱 2 例、肺炎、胸痛及びブドウ球菌感染各 1 例、②の発熱 3 例、脱水及び低血圧各 2 例、精神状態変化 1 例は、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有害事象は、①で 11/35 例 (31.4%)、②で 15/36 例 (41.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①でうつ血性心不全及び肺炎各 2 例

(5.7%)、②で発熱及び呼吸困難各2例(5.6%)であり、うち、①の肺炎1例、②の発熱及び呼吸困難各2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.5 海外第Ⅲ相試験（L4389-11試験）

有害事象は、本薬9μg/kg/日群で44/45例(97.8%)、本薬18μg/kg/日群で53/55例(96.4%)、プラセボ群で40/44例(90.9%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬9μg/kg/日群で41/45例(91.1%)、本薬18μg/kg/日群で52/55例(94.5%)、プラセボ群で26/44例(59.1%)に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表33のとおりであった。

表33 いざれかの群で発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数(%)					
	本薬9μg/kg/日群 45例		本薬18μg/kg/日群 55例		プラセボ群 44例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	44 (97.8)	29 (64.4)	53 (96.4)	37 (67.3)	40 (90.9)	16 (36.4)
胃腸障害						
悪心	21 (46.7)	4 (8.9)	33 (60.0)	8 (14.5)	10 (22.7)	1 (2.3)
嘔吐	6 (13.3)	2 (4.4)	19 (34.5)	4 (7.3)	3 (6.8)	1 (2.3)
下痢	10 (22.2)	2 (4.4)	13 (23.6)	0	4 (9.1)	1 (2.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	22 (48.9)	7 (15.6)	35 (63.6)	5 (9.1)	7 (15.9)	3 (6.8)
疲労	21 (46.7)	4 (8.9)	24 (43.6)	11 (20.0)	14 (31.8)	3 (6.8)
悪寒	19 (42.2)	7 (15.6)	26 (47.3)	6 (10.9)	9 (20.5)	1 (2.3)
末梢性浮腫	8 (17.8)	1 (2.2)	13 (23.6)	3 (5.5)	8 (18.2)	1 (2.3)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	10 (22.2)	1 (2.2)	14 (25.5)	3 (5.5)	2 (4.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
筋肉痛	8 (17.8)	4 (8.9)	11 (20.0)	4 (7.3)	2 (4.5)	1 (2.3)
神経系障害						
頭痛	13 (28.9)	1 (2.2)	13 (23.6)	2 (3.6)	8 (18.2)	1 (2.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	9 (20.0)	1 (2.2)	10 (18.2)	0	3 (6.8)	2 (4.5)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	11 (24.4)	2 (4.4)	11 (20.0)	0	2 (4.5)	0

重篤な有害事象は、本薬9μg/kg/日群で16/45例(35.6%)、本薬18μg/kg/日群で16/55例(29.1%)、プラセボ群で9/44例(20.5%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬9μg/kg/日群で発熱、胸痛、皮膚障害及びCLS各2例(4.4%)、本薬18μg/kg/日群で脱水及び低血圧各3例(5.5%)、発熱、皮膚感染、高ナトリウム血症、低アルブミン血症及びCLS各2例(3.6%)、プラセボ群で敗血症3例(6.8%)、発熱2例(4.5%)であり、うち、本薬9μg/kg/日群の発熱、胸痛、皮膚障害及びCLS各2例、本薬18μg/kg/日群の脱水3例、低血圧、低アルブミン血症及びCLS各2例、発熱及び高ナトリウム血症各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、本薬9μg/kg/日群で8/45例(17.8%)、18μg/kg/日群で12/55例(21.8%)、プラセボ群で4/44例(9.1%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、18μg/kg/日群で疲労2例(3.6%)であり、うち、疲労1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(本薬9μg/kg/日群及びプラセボ群では該当なし)。

### 7.3.6 海外第Ⅲ相試験（L4389-14 試験）

有害事象は、89/92 例（96.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、84/92 例（91.3%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 49 例（53.3%）、発熱 41 例（44.6%）、疲労 38 例（41.3%）、悪寒 36 例（39.1%）、嘔吐 29 例（31.5%）であった。

重篤な有害事象は、38/92 例（41.3%）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 9 例（9.8%）、悪心 8 例（8.7%）、CLS 6 例（6.5%）、嘔吐 5 例（5.4%）、呼吸困難及び末梢性浮腫各 4 例（4.3%）、下痢、浮腫、過敏症、血管デバイス感染、脱水、低アルブミン血症、悪性新生物進行、肺水腫及び低血圧各 3 例（3.3%）、好酸球増加症、心不全、蜂巣炎、肺炎、敗血症、浮動性めまい、胸水、そう痒症及び皮膚潰瘍各 2 例（2.2%）であり、うち、悪心 8 例、発熱及びCLS 各 6 例、嘔吐 5 例、末梢性浮腫 4 例、浮腫、過敏症、脱水、呼吸困難及び低血圧各 3 例、下痢、低アルブミン血症、脱水、浮動性めまい、胸水及び肺水腫各 2 例、好酸球増加症、心不全、蜂巣炎、敗血症及びそう痒症各 1 例は、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有害事象は 24/92 例（26.1%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、CLS 5 例（5.4%）、そう痒症 3 例（3.3%）、好酸球増加症、過敏症及び低アルブミン血症各 2 例（2.2%）であり、うち、CLS 5 例、そう痒症 3 例、過敏症及び低アルブミン血症各 2 例、好酸球増加症 1 例は、本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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 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 PTCL 及び再発又は難治性の CTCL 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。本品目は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-2R に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT が切断され、遊離した DT（酵素活性部位）がタンパク合成を阻害すること等により、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 PTCL 及び再発又は難治性の CTCL 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る。また、機構は、本薬の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果等については、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1月7日

### 申請品目

[販売名]	レミトロ点滴静注用 300 μg
[一般名]	デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和2年3月26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PTCL及びCTCL患者を対象とした国内第II相試験（205試験）において、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく中央判定による奏効率[95%CI]（%）は36.1[20.8, 53.8]（13/36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PTCL及びCTCL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、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、眼障害、心臓障害及び皮膚障害であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に対して十分な知識・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、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 眼障害について、眼科医との連携の下で管理するにあたって、眼科検査の項目及び検査スケジュール等の具体的な内容を医療現場に提供することが望ましい。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、205 試験において設定された眼科検査の項目及び検査スケジュール<sup>57)</sup> 等について、資材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。

以上より、機構は、上記について適切に対応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。

### 1.3 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.5 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、205試験の組入れ対象とされた患者の病理組織型等を記載し、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「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」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>

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果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。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 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、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として1日1回9 µg/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。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。

<sup>57)</sup> 検査項目は、視力検査、色覚検査（必要に応じて視野検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査等）が設定され、投与開始前、奇数サイクル（第1、3、5及び7サイクル）の第15日目、中止又は投与終了時、最終観察時に実施することとされた。

- ・ 本薬投与による CLS を軽減するために、本薬投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
- ・ 本薬投与による Infusion reaction を軽減するために、本薬投与開始 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
- ・ 副作用発現時の用量調節の目安について。

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 85 例、観察期間を本薬の投与開始から最終サイクルまでと設定した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.7 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、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害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、専門協議における議論を踏まえ、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、CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害を設定する。
- ・ 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等を考慮し、それぞれ 85 例及び 24 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 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 及び 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表34 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLS</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• 横紋筋融解症</li> <li>• 骨髓抑制</li> <li>• 感染症</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 視力障害・色覚異常</li> <li>• 虚血性心疾患・不整脈・心不全</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> </ul>	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表35 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>• 患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表36 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	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。
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	本薬の投与開始から 24 週間
調査予定症例数	85 例
主な調査項目	安全性検討事項：CLS、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髓抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、診断名、病理組織型、前治療歴、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象、有効性等

## 2. 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

### 3.1 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。

### 3.2 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。

## 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、がん化学療法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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

#### [効能・効果]

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫  
再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫

#### [用法・用量]

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として1日1回9μg/kgを1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして、最大8サイクル投与を繰り返す。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]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法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症例についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与すること。
2. 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮するとともに、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、毛細血管漏出症候群の発現後に、横紋筋融解症を発現し死亡に至った症例も報告されている。
3. 失明を含む重篤な視力障害及び色覚異常があらわれ、回復しなかった症例も報告されている。眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### [禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関する注意]

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。また、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等についても同様に理解した上で、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. 本剤投与による毛細血管漏出症候群を軽減させるために、本剤投与の前後に生理食塩液等の輸液を行うことを考慮すること。
3. 本剤投与による Infusion reaction を軽減するために、本剤投与開始 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。
4. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、休薬、減量又は中止すること。

サイクル開始基準 <sup>*1</sup>	以下の基準のいずれかを満たさない場合、投与を延期する。 <ul style="list-style-type: none"><li>• 血清アルブミン : 3.0 g/dL 未満</li><li>• ALT 及び AST : 施設基準値上限の 3 倍超</li><li>• 総ビリルビン : 施設基準値上限の 1.5 倍超</li><li>• 上記以外の副作用<sup>*2</sup> : Grade 3 以上</li></ul>
休薬基準 <sup>*1</sup>	各サイクルの第 2~5 日目の投与開始前に Grade 3 以上の副作用 <sup>*2</sup> が認められた場合、Grade 2 以下（低アルブミン血症は Grade 1 以下）に回復するまで休薬する。回復後は、同一用量で再開することができる。
減量基準	副作用等により、2 サイクル連続で次サイクルの投与を延期した場合、6 µg/kg に減量すること。
中止基準	以下の基準のいずれかに該当した場合、投与を中止すること。 <ul style="list-style-type: none"><li>• 生命を脅かす重篤な副作用が認められた場合</li><li>• 次サイクル開始予定日より 21 日を超えて投与を再開できない場合</li><li>• 6 µg/kg に減量後、さらに減量が必要な場合</li></ul>

\*1 : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

\*2 : リンパ球減少症、Grade 3 の電解質異常、その他臨床的に意義がないと判断される臨床検査値異常を除く。

以上

## 略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
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
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髓性白血病
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
C <sub>0</sub>	extrapolated concentration at time 0	時間 0 に外挿した濃度
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CD30 陽性 PCLPDs	primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症
CHOP	cyclophosphamide 、 doxorubicin 、 vincristine、 prednisone	シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及び prednisone (本邦未承認) の併用
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CLS	capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DA <sub>glu53</sub> B <sub>389</sub> IL-2		DT 部分の変異により酵素活性を持たない DD の構造変異体
DAB <sub>389</sub> IL-2 <sub>Δ8-19</sub>		IL-2 結合部分の変異により IL-2R への結合能を有さない DD の構造変異体
DD	denileukin ditox	デニロイキン ジフチトクス
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DT	diphtheria toxin	ジフテリア毒素
DTT	dithiothreitol	ジチオトレイトール
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EF-2	elongation factor-2	伸長因子-2
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ENKL	extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B ガイドライン		「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン		「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」(平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
ICR	Institute of Cancer Research	— (マウス系統名)
IFN- $\gamma$	interferon- $\gamma$	インターフェロン- $\gamma$
IL-1 $\alpha$	interleukin-1 $\alpha$	インターロイキン-1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	interleukin-1 $\beta$	インターロイキン-1 $\beta$
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IL-2R	interleukin-2 receptor	IL-2 受容体
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K <sub>i</sub>	inhibition constant	阻害定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MF	mycosis fungoides	菌状息肉腫
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not applicable	
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチニアミドアデニンジヌクレオチド
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NPT II	neomycin phosphotransferase II	ネオマイシンホスホトランスクレオチダーゼ II
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	病勢進行

PK	pharmacokinetics	薬物動態
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	periphera T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 PCR
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
RPF	renal plasma flow	腎血漿流量
<sup>35</sup> S 標識体		<sup>35</sup> S 標識した本薬
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
SS	sézary syndrome	セザリー症候群
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T-ALL	acute lymphoblastic leukemia	T 細胞急性リンパ性白血病
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$	腫瘍壊死因子- $\alpha$
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキング・セル・バンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
旧原薬		米国の承認条件に基づく改良が行われていない原薬
抗 DD 抗体		抗デニロイキン ジフチトクス抗体
抗 DD 中和抗体		抗デニロイキン ジフチトクス中和抗体
04-01 試験		92-04-01 試験
04-10 試験		E7272-93-04-10 試験
L4389-11 試験		E7272-L4389-11 試験
L4389-14 試験		E7272-L4389-14 試験
101 試験		E7777-J081-101 試験
205 試験		E7777-J081-205 試験
302 試験		E7777-G000-302 試験
新原薬		米国の承認条件に基づく改良が行われた原薬
申請		製造販売承認申請
本薬		デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)