TABLE OF CONTENTS

略号一覧 2
1. 背景及び概観 3
1.1. 臨床試験で用いた分析法 3
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 4
4. 付録 4

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 2
Table 2: 臨床試験で用いた分析法の概要 3

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
CV	Coefficient of variation 変動係数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
RE	Relative error 相対誤差

1. 背景及び概観

レナリドミドは、国内で既に「多発性骨髄腫」及び「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認されている。

本項では「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とした製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）にあたり、レナリドミド濃度を測定するために用いた分析法を示す。なお、本一変申請にあたり、レナリドミドの製剤特性に関して生物薬剤学試験に基づく新たな知見は得られていない。

1.1. 臨床試験で用いた分析法

日本人の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした国内第 1 相試験（CC-5013-ATLL-001 試験）では、レナリドミドの血漿中濃度及び尿中濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて分析しており、それぞれ CC-5013-DMPK-018 試験（DMPK-018 試験）及び CC-5013-DMPK-024 試験（DMPK-024 試験）でバリデートされた分析法が用いられた。DMPK-018 試験の概要は、既承認申請時に提出していることから、DMPK-024 試験の概要を Table 2 に示す。

Table 2:　臨床試験で用いた分析法の概要

試験番号 （添付資料番号）	**試験名**	**分析性能**	**関連する臨床試験番号**
CC-5013-DMPK-024 （5.3.1.4.1）	ヒト尿中レナリドミド定量用 LC-MS/MS 法のバリデーション （実施施設：[redacted]、米国）	検量線範囲：100～20000 ng/mL 定量下限：100 ng/mL 定量上限：20000 ng/mL 日内変動の精度（%CV）：2.0～5.0 日間変動の精度（%CV）：0.0～2.8 日間変動の真度（%RE）：0.9～3.1	CC-5013-ATLL-001

CV = 変動係数; RE = 相対誤差

2. 個々の試験結果の要約

該当なし。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 付録

該当なし。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 2
1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 4
2.1. 成人 T 細胞白血病リンパ腫患者での薬物動態 4
2.1.1. 治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験（ATLL-001 試験）での薬物動態評価［CC-5013-ATLL-001-PK］ 4
2.1.1.1. レナリドミドの血漿中及び尿中の薬物動態 4
2.2. 結論 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 6
4. 特別な試験 7
5. 付録 8

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 2
Table 2: 臨床薬理試験の一覧 3
Table 3: レナリドミドの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ［ATLL-001 試験］ 5
Table 4: 患者背景 6
Table 5: レナリドミド（25 mg）単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ 6
Table 6: 臨床薬理試験の要約 8

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
Ae_{24}	Cumulative amount excreted in urine from 0-24 hours after a dose 時間 0 から 24 時間までの累積尿中排泄量
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC_{∞}	Area under the plasma concentration- time curve from time zero to infinity 時間 0 から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the plasma concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours 時間 0 から投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積
CLcr	Creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total plasma clearance 経口クリアランス（全身クリアランス）
CL_r	Renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation 変動係数
Fe_{24}	Cumulative fraction of administered dose excreted unchanged in urine 0-24 hours after a dose 時間 0 から 24 時間までの尿中排泄率
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
NA	Not applicable 該当データなし
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
$t_{1/2,z}$	Terminal phase half-life in plasma 終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution when dosed orally 経口投与時のみかけの分布容積

1. 背景及び概観

レナリドミドは、国内で既に「多発性骨髄腫」及び「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）では、「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とし、当該効能・効果に対するレナリドミドの用法・用量は「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」を予定している。

本一変申請にあたり、成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するレナリドミドの薬物動態の特性を明らかにするために実施された臨床試験は、国内第 1 相試験の CC-5013-ATLL-001 試験（ATLL-001 試験）である（Table 2）。その他に、直近で承認を取得した未治療の多発性骨髄腫を含む「多発性骨髄腫」に対するレナリドミドの一変申請以降、新たに得られた臨床薬理に関する知見はない。したがって、本項では ATLL-001 試験で得られた薬物動態の結果を示す。

Table 2: 臨床薬理試験の一覧

試験（実施地域）	対象患者	試験デザイン	評価項目	登録患者数
ATLL-001 試験（国内）	治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者	第 1 相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増	最大耐量、安全性、有効性、薬物動態	14 名

ATLL-001 試験では、日本人の ATL 患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に、レナリドミド 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与又は反復経口投与してレナリドミドの薬物動態を評価した。また、ATLL-001 試験での薬物動態データをより詳細に検討するべく、日本人の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした CC-5013-MM-017 試験（MM-017 試験）及び白人 MM 患者を対象とした CDC-501-001 試験でのレナリドミドの既知の薬物動態データと比較することとした。なお、これらのデータは過去のレナリドミドの MM を対象とした製造販売承認申請時に既に提出済みである。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 成人 T 細胞白血病リンパ腫患者での薬物動態

2.1.1. 治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験（ATLL-001 試験）での薬物動態評価［CC-5013-ATLL-001-PK］ 5.3.3.2.1［評価資料］

ATLL-001 試験は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いてレナリドミド単独投与時の最大耐量、安全性、有効性、薬物動態を検討した。本試験での薬物動態の評価は別途解析してその結果を総括報告書にまとめた（総括報告書番号 CC-5013-ATLL-001-PK［ATLL-001-PK］）。

本試験では、レナリドミドの用法・用量を以下の 3 つのコホートで検討した。

- コホート 1（25 mg 周期）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与
- コホート 2（25 mg 連日）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与
- コホート 3（35 mg 連日）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 35 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与

薬物動態の評価は各コホートのサイクル 1 で実施した。薬物動態評価のための血液検体は、サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目の治験薬投与前及び治験薬投与 1、2、3、4、6、10、24 時間後に採取した。尿検体はサイクル 1 の 1 日目及び 8 日目の治験薬投与前、及び治験薬投与後 0～4、4～8、8～12、12～24 時間の間隔で蓄尿して採取した。なお、レナリドミドは各投与日の朝の同じ時間帯に投与し、薬物動態評価用の検体採取日では治験薬投与前後 2 時間は食事を摂取しないこととした。

本試験には計 14 名が登録された。このうち 13 名（ATL 患者 9 名、PTCL 患者 4 名）にレナリドミドが投与され、薬物動態が評価されたことから、当該 13 名を薬物動態解析対象集団とした。コホート別の投与患者数は、コホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 6 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であった。なお、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CLcr）は 13 名全員 60 mL/min 以上であった。

2.1.1.1. レナリドミドの血漿中及び尿中の薬物動態

レナリドミドの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータを Table 3 に示す。

レナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与（1 日目）したとき、用量にかかわらずレナリドミドは投与後急速に吸収された後、速やかに排泄された。いずれの用量でも t_{max}（中央値）は投与 1～2 時間後、$t_{1/2,z}$（幾何平均）は約 3 時間であり、C_{max} 及び AUC（いずれも幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）は用量間で差はみられなかった。また、単回経口投与時（1 日目）と反復経口投与時（8 日目）との間でも血漿中薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

レナリドミドの未変化体の尿中排泄は、いずれの用量でも単回経口投与時（1 日目）、反復経口投与時（8 日目）にかかわらず、ほとんどの患者で投与 12 時間後までにほぼ完了した。単回経口投与時（1 日目）に尿中排泄された未変化体の割合は、投与量の約 72%～82%であったことから、レナリドミドの主な排泄経路は腎排泄であるとともに、日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの経口バイオアベイラビリティが良好であることが示された。Ae_{24}（幾何平均）は 25～35 mg

の範囲で概ね用量に比例して増加し、CL_r（幾何平均）は用量間で差はみられなかった。また、単回経口投与時（1 日目）と反復経口投与時（8 日目）との間で尿中薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

Table 3: レナリドミドの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ［ATLL-001 試験］

薬物動態パラメータ	コホート 1（25 mg 周期）		コホート 2（25 mg 連日）		コホート 3（35 mg 連日）	
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
評価患者数	3	3	6	5	4	4
血漿中						
AUC_t（ng•h/mL）	2228 (37.2)	2758 (51.5)	2364 (48.0)	2317 (36.2)	2961 (17.8)	3326 (36.4)
AUC_{24}（ng•h/mL）	2422 (29.1)	2829 (47.8)	2521 (40.3)	2540 (29.0)	3147 (13.9)	3423 (31.7)
AUC_∞（ng•h/mL）	2441 (30.1)	NA	2547 (41.6)	NA	3159 (14.0)	NA
C_{max}（ng/mL）	544 (9.3)	538 (15.0)	462 (14.7)	474 (17.2)	728 (36.1)	779 (51.1)
t_{max}（h）	1.93 (0.92, 2.02)	1.03 (0.95, 1.08)	1.03 (0.98, 2.00)	1.00 (1.00, 2.97)	0.95 (0.92, 1.97)	0.99 (0.83, 2.93)
$t_{1/2,z}$（h）	3.20 (27.6)	3.75 (34.6)	3.30 (27.9)	3.30 (20.9)	2.67 (25.4)	3.38 (25.0)
CL/F（mL/min）	171 (30.1)	147 (47.8)	164 (41.6)	164 (29.0)	185 (14.0)	170 (31.7)
V_z/F（L）	47 (2.3)	48 (20.3)	47 (14.8)	47 (22.1)	43 (26.2)	50 (24.3)
尿中						
Ae_{24}（mg）	18.3 (6.7)	18.6 (6.8)	20.5 (20.0)	19.1 (15.6)	25.3 (8.2)	24.5 (13.0)
Fe_{24}（%）	73.2 (6.7)	74.5 (6.8)	82.2 (20.0)	76.3 (15.6)	72.1 (8.2)	70.1 (13.0)
CL_r（mL/min）	126 (33.9)	110 (55.8)	136 (52.9)	125 (41.1)	134 (17.1)	119 (33.8)

NA = Not applicable（該当データなし）
幾何平均（幾何 CV%）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Table 8、Table 10

2.2. 結論

- 日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与したとき、t_{max}（中央値）は投与 1～2 時間後、$t_{1/2,z}$（幾何平均）は約 3 時間であった。また、尿中排泄されたレナリドミドの未変化体の割合は投与量の約 72%～82%であった。これらの結果は反復経口投与時でも同様であった。
- レナリドミドの曝露（AUC 及び C_{max}）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。一方、$t_{1/2,z}$、CL/F、CL_r は用量や単回・反復にかかわらず一定であった。
- 日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの薬物動態は、これまでに得られている日本人 MM 患者及び白人 MM 患者の既知の薬物動態データと類似した（3 項）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

日本人 ATL 患者（ATLL-001 試験の ATL 患者）にレナリドミドを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを、日本人 MM 患者（MM-017 試験）及び白人 MM 患者（CDC-501-001 試験）でのデータと比較した。

日本人 ATL 患者、日本人 MM 患者、白人 MM 患者での患者背景を Table 4 に、レナリドミド 25 mg 単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータを Table 5 に示す。なお、レナリドミドのクリアランスには腎機能が影響を及ぼすため、当該比較は腎機能が比較的良好な患者（正常／軽症：CLcr ≥ 60 mL/min）を対象に実施した。また、レナリドミドの投与量が 25 mg でなかった患者での曝露量（AUC_{∞}、C_{max}）のデータは 25 mg のレベルに補正して比較することとした。

その結果、患者間でのばらつきを考慮すると、日本人 ATL 患者でのレナリドミド 25 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは、日本人 MM 患者及び白人 MM 患者でのデータと類似した。

Table 4: 患者背景

試験名（PK の総括報告書番号）	ATLL-001 試験（ATLL-001-PK）	MM-017 試験（MM-017-PK）	CDC-501-001 試験（1398/271）
対象患者	**日本人 ATL 患者**	**日本人 MM 患者**	**白人 MM 患者**
評価患者数	9	12	23
年齢（歳）	69 (60, 74)	63 (43, 66)	57 (40, 69)
体重（kg）	67 (50, 72)	59 (48, 75)	84 (66, 118)
CLcr[a]（mL/min）	89 (61, 96)	91 (63, 135)	101 (68, 155)

[a] Cockcroft-Gault 式で算出
中央値（最小値、最大値）

Table 5: レナリドミド（25 mg）単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ

試験名（PK の総括報告書番号）	ATLL-001 試験（ATLL-001-PK）	MM-017 試験（MM-017-PK）	CDC-501-001 試験（1398/271）
対象患者	**日本人 ATL 患者**	**日本人 MM 患者**	**白人 MM 患者**
評価患者数	9	12	23
AUC_{∞}[a]（ng•h/mL）	2539 (32.7)	2300 (23.3)	2074 (25.7)
C_{max}[a]（ng/mL）	517 (24.4)	572 (33.2)	476 (20.8)
t_{max}（h）	1.0 (0.9, 2.0)	1.0 (0.4, 2.0)	1.0 (0.4, 4.0)
CL/F（mL/min）	164 (32.7)	181 (23.7)	201 (25.7)
$t_{1/2,z}$（h）	3.16 (29.8)	2.67 (19.3)	3.29 (19.4)
V_z/F（L）	45.0 (19.5)	41.8 (14.4)	57 (24.0)

[a] レナリドミド 25 mg レベルに補正した値
幾何平均（CV%）、ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）

なお、未治療の MM を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果とする一変申請時に提出したレナリドミドのポピュレーション薬物動態解析（CC-5013-MCL-001 試験）の結果、レナリドミドのクリアランスに影響を及ぼす因子は腎機能（CLcr）のみで、血液腫瘍の種類、年齢、体重、性別、人種、軽度肝機能障害は影響しないことが示されている。今回の ATLL-001 試験の薬物動態の結果もこれを支持するものであった。したがって、レナリドミドの薬物動態が血液腫瘍の種類によらず類似していること、及び腎機能が正常又は軽症（CLcr ≥ 60 mL/min）の ATL 患者でのレナリドミドの開始用量は 25 mg で同腎機能の MM 患者での開始用量と同じであることを考慮し、腎機能障害（CLcr < 60 mL/min）を有する ATL 患者では、MM 患者と同様の腎機能に応じたレナリドミドの開始用量を調節することが推奨される。

4. 特別な試験

その他の特別な臨床薬理試験は実施していない。

5. 付録

Table 6: 臨床薬理試験の要約

試験種	試験 報告書番号 （添付資料番号）	開始日 患者数： 登録／完了 施設数	試験デザイン	投与方法	試験目的	男性／女性	対象患者
ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした薬物動態試験	ATLL-001 試験 ATLL-001-PK （5.3.3.2.1）	2010 年 7 月 16 日[a] 14 名／13 名（うち ATL 患者は 9 名） 6 施設	第 1 相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増	コホート 1：28 日サイクルの 1～21 日目にレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回経口投与 コホート 2：28 日サイクルの 1～28 日目にレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回経口投与 コホート 3：28 日サイクルの 1～28 日目にレナリドミドの 35 mg を 1 日 1 回経口投与	レナリドミドの単回又は反復経口投与時の薬物動態を検討	9 名／4 名	治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者

[a] 最初の登録患者の同意取得日

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 5
1. 背景及び概観 6
1.1. 試験計画の概略 7
1.1.1. 試験デザイン 7
1.1.1.1. 国内第 2 相試験（ATLL-002 試験） 7
1.1.1.2. 国内第 1 相試験（ATLL-001 試験） 8
1.1.2. 対象患者 9
1.1.3. 有効性評価項目 12
1.1.4. 統計解析手法 14
1.1.5. 対象患者数の設定根拠 15
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. 国内第 2 相試験（ATLL-002 試験） 16
2.2. 国内第 1 相試験（ATLL-001 試験） 16
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1. 試験対象集団 18
3.1.1. 患者の内訳 18
3.1.2. 解析対象集団 18
3.1.3. 患者背景 19
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 25
3.2.1. 奏効反応 25
3.2.1.1. 奏効割合 25
3.2.1.2. 病変部位別の最良奏効反応 26
3.2.1.3. 奏効持続期間 27
3.2.1.4. 奏効までの期間 29
3.2.2. 病勢コントロール割合 30
3.2.3. 無増悪生存期間（PFS） 30
3.2.4. 無増悪期間（TTP） 32
3.2.5. 全生存期間（OS） 33
3.3. 部分集団での結果の比較 34
3.3.1. 年齢別 34
3.3.2. 性別 35
3.3.3. 病型分類別 35

3.3.4. モガムリズマブ治療歴有無別 36
3.3.5. モガムリズマブ治療歴の有無＋前治療レジメン数別 36
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 38
5. 効果の持続、耐薬性 40
6. 付録 41
6.1. 効果判定の評価方法 41
6.2. 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の効果判定規準 45

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 5
Table 2: レナリドミドの有効性評価に関する臨床データパッケージ 6
Table 3: 有効性評価対象試験での主な選択・除外基準 10
Table 4: 各試験での有効性評価項目 12
Table 5: 有効性評価項目の定義 12
Table 6: ATL の治療効果判定規準 13
Table 7: ATL の治療効果判定規準の定義 13
Table 8: 各試験の有効性解析対象集団 14
Table 9: ATL 患者の内訳 18
Table 10: 解析対象集団［ATLL-002 試験］ 19
Table 11: 解析対象集団［ATLL-001 試験、ATL 患者のみ］ 19
Table 12: 治験薬が投与された ATL 患者での主な患者背景
［ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験］ 20
Table 13: 治験薬が投与された ATL 患者でのベースライン時の疾患特性［ATLL-002 試験］ 21
Table 14: 治験薬が投与された ATL 患者でのベースライン時の疾患特性［ATLL-001 試験］ 23
Table 15: 最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 25
Table 16: 最良奏効反応（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］
（治験責任医師判定） 25
Table 17: 病変部位別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］
（ESEC 中央判定） 26
Table 18: 病変部位別の最良奏効反応（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）
［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定） 27
Table 19: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 28
Table 20: 奏効持続期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］
（治験責任医師判定） 29
Table 21: 奏効までの期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 29
Table 22: 奏効までの期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］
（治験責任医師判定） 30
Table 23: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 31
Table 24: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］
（治験責任医師判定） 32
Table 25: 無増悪期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 32
Table 26: 無増悪期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］
（治験責任医師判定） 33

Table 27: 全生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 33
Table 28: 年齢別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 35
Table 29: 性別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 35
Table 30: 病型分類別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 36
Table 31: モガムリズマブによる治療歴有無別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 36
Table 32: モガムリズマブによる治療歴の有無＋前治療レジメン数別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 37
Table 33: 皮膚病変の評価基準（PGA 評価）（ATL 患者のみ） 44
Table 34: PTCL の治療効果判定規準 45
Table 35: PTCL の治療効果判定規準の定義 46

LIST OF FIGURES

Figure 1: 試験デザインの概略［ATLL-002 試験］ 7
Figure 2: 試験デザインの概略［ATLL-001 試験］ 9
Figure 3: 奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 28
Figure 4: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 31
Figure 5: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 34

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ALK	Anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫リン酸化酵素
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
CCR	Clinical complete response 臨床的完全奏効
CD	Cluster of differentiation 白血球分化抗原
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン
CLcr	Creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CR	Complete response 完全奏効
CRP	C-reactive Protein C-反応性蛋白
CRu	Complete response unconfirmed 不確定完全奏効
CT	Computerized tomography コンピュータ断層撮影
DLT	Dose-limiting toxicity 用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
ESEC	Efficacy-Safety Evaluation Committee 効果安全性評価委員会
HBs	Hepatitis B virus surface B 型肝炎ウイルス表面
H_0	Null hypothesis 帰無仮説
H_1	Alternative hypothesis 対立仮説
IL-2	Interleukin-2 インターロイキン-2
IPI	International Prognostic Index 国際予後指標
ITT	Intent to treat 登録された全患者
JCOG	Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LSG15	VCAP-AMP-VECP VCAP：ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン AMP：ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン VECP：ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン
mLSG15	modified LSG15
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MRI	Magnetic resonance imaging 磁気共鳴映像法
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NA	Not assessable 評価不可
NA	Not applicable 該当なし
NE	Not estimable 推定不可
NE	Not evaluable 評価不能
NHL	Non-Hodgkin’s lymphoma 非ホジキンリンパ腫
OS	Overall survival 全生存期間
PD	Progressive disease 病勢進行
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PGA	Physician’s Global Assessment of Clinical Condition 皮膚病変の評価基準
PR	Partial response 部分奏効
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
RD	Relapsed disease 再発
SD	Stable disease 病勢安定
SPD	Sum of the products of the greatest diameters 二方向積和
TTP	Time to progression 無増悪期間
ULN	Upper limit of normal 基準値上限
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 背景及び概観

レナリドミドは、国内で既に「多発性骨髄腫」及び「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）では、「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とした。再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対するレナリドミドの用法・用量は、「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」を予定している。

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの有効性を評価した試験の一覧を Table 2 に示す。

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの有効性を評価するために申請者が実施した臨床試験は日本人を対象とした国内第 2 相試験（CC-5013-ATLL-002 試験［ATLL-002 試験］）である。また、その他に国内第 1 相試験（CC-5013-ATLL-001 試験［ATLL-001 試験］）として、治療歴のある日本人の ATL 患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象にレナリドミドの安全性を検討した臨床試験を実施しており、当該試験では副次的に有効性も評価した。

国内、海外を通じて ATL 患者を対象として申請者が実施した臨床試験はこれら 2 試験のみであり、本一変申請では当該 2 試験を有効性評価対象試験としてレナリドミドの有効性を評価する。なお、ATLL-001 試験には世界保健機関（WHO）分類（2008 年）で ATL と同じ成熟 T 細胞腫瘍に分類される PTCL 患者も含まれたが、本項での有効性の成績は ATL 患者に焦点を当てて示すこととした。

Table 2: レナリドミドの有効性評価に関する臨床データパッケージ

項目	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験
実施地域：施設数	日本：20 施設	日本：6 施設
対象患者	再発又は再燃の ATL 患者	治療歴のある ATL 患者及び PTCL 患者
試験デザイン	第 2 相、多施設共同、非対照、オープンラベル	第 1 相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増
用法・用量	レナリドミド 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与 原疾患の増悪（病勢進行又は再発）、忍容できない有害事象の発現、他の理由による治験薬の投与中止、もしくは治験薬が当該対象疾患を適応とした承認を取得するまで治験薬の投与継続可能	・コホート 1：28 日サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与 ・コホート 2：28 日サイクルの 1～28 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与 ・コホート 3：28 日サイクルの 1～28 日目にレナリドミド 35 mg を 1 日 1 回経口投与 サイクル 1 での用量制限毒性の発現状況により最大耐量を決定、サイクル 1 終了後は病勢進行、再発又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで治験薬の投与継続可能
試験期間	2012 年 11 月 12 日[a]～継続中（主解析：2014 年 11 月 20 日データカットオフ）	2010 年 7 月 16 日[a]～2013 年 12 月 20 日（最後の患者の最終観察日）
登録患者数	目標：25 名 解析時：26 名	目標：最大 18 名（各コホート最大 6 名、3 コホートで実施） 解析時：14 名（コホート 1：3 名、コホート 2：7 名、コホート 3：4 名）
有効性の評価項目	奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、無増悪期間、病勢コントロール割合、全生存期間	奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、無増悪期間
添付資料番号	5.3.5.2.1	5.3.5.2.2

[a] 最初の登録患者の同意取得日

1.1. 試験計画の概略

1.1.1. 試験デザイン

1.1.1.1. 国内第 2 相試験（ATLL-002 試験）

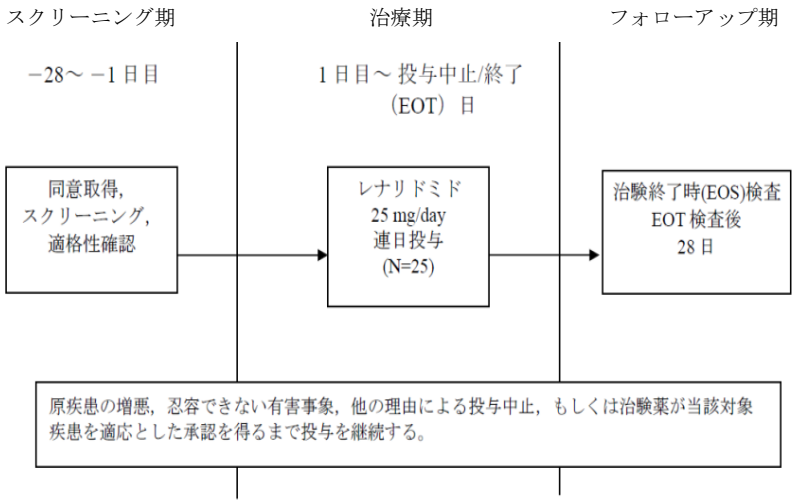
ATLL-002 試験のデザインの概略を Figure 1 に示す。

ATLL-002 試験は、化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした第 2 相試験である。本試験では、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いてレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日投与したときの有効性及び安全性を評価した。

本試験は、スクリーニング期、治療期、フォローアップ期の 3 期で構成された。同意取得後、スクリーニング期で適格性が調査され、適格であることが確認された患者は治療期に移行した。治療期では、レナリドミド 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与した（25 mg 連日）。治験薬の投与は、原疾患の増悪（病勢進行［PD］又は再発［RD］）、忍容できない有害事象の発現、他の理由による治験薬の投与中止、もしくは治験薬が当該対象疾患を適応とした承認を取得するまで継続可能であった。治験薬の投与を中止又は終了した患者はフォローアップ期に移行して治験薬投与中止又は終了 28 日後に検査・観察を実施した。また、本試験では、同意取得日から最終患者の登録後少なくとも 5 年以内に発現したすべての二次発がんの情報を収集することとし、当該期間中は生存期間調査のために生死情報も収集することとした。

有効性の主要評価項目は奏効割合（部分奏効［PR］以上の奏効を示した患者の割合）であり、International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に設定した規準に基づいて効果安全性評価委員会（ESEC）が中央判定した。また、ESEC での中央判定に用いる画像評価は、独立画像評価委員会が実施した。副次評価項目として奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間（PFS）、無増悪期間（TTP）、病勢コントロール割合、全生存期間（OS）を評価した。本試験は、2012 年 11 月 12 日に開始し、継続中である。有効性の主解析は、治験薬が投与された患者全員が投与開始後少なくとも 1 回の効果判定を実施又はその前（投与開始後 8 週経過より前）に中止した以降にデータをカットオフして実施した（データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日）。本項では、当該カットオフデータに基づく試験成績を示した。

Figure 1: 試験デザインの概略［ATLL-002 試験］



Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験実施計画書 図 1

1.1.1.2. 国内第 1 相試験（ATLL-001 試験）

ATLL-001 試験のデザインの概略を Figure 2 に示す。

ATLL-001 試験は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験である。本試験では、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せて ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。

MTD は以下の 3 つのコホートのサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況に基づき評価することとし、総投与量が最も少ないコホート 1（25 mg 周期）からコホート 2（25 mg 連日）、コホート 3（35 mg 連日）の順に検討した。DLT に該当する有害事象の定義は M 2.7.6-2.1 項 Table 1（治験方法）に示した。

- コホート 1（25 mg 周期）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与
- コホート 2（25 mg 連日）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与
- コホート 3（35 mg 連日）：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 35 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与

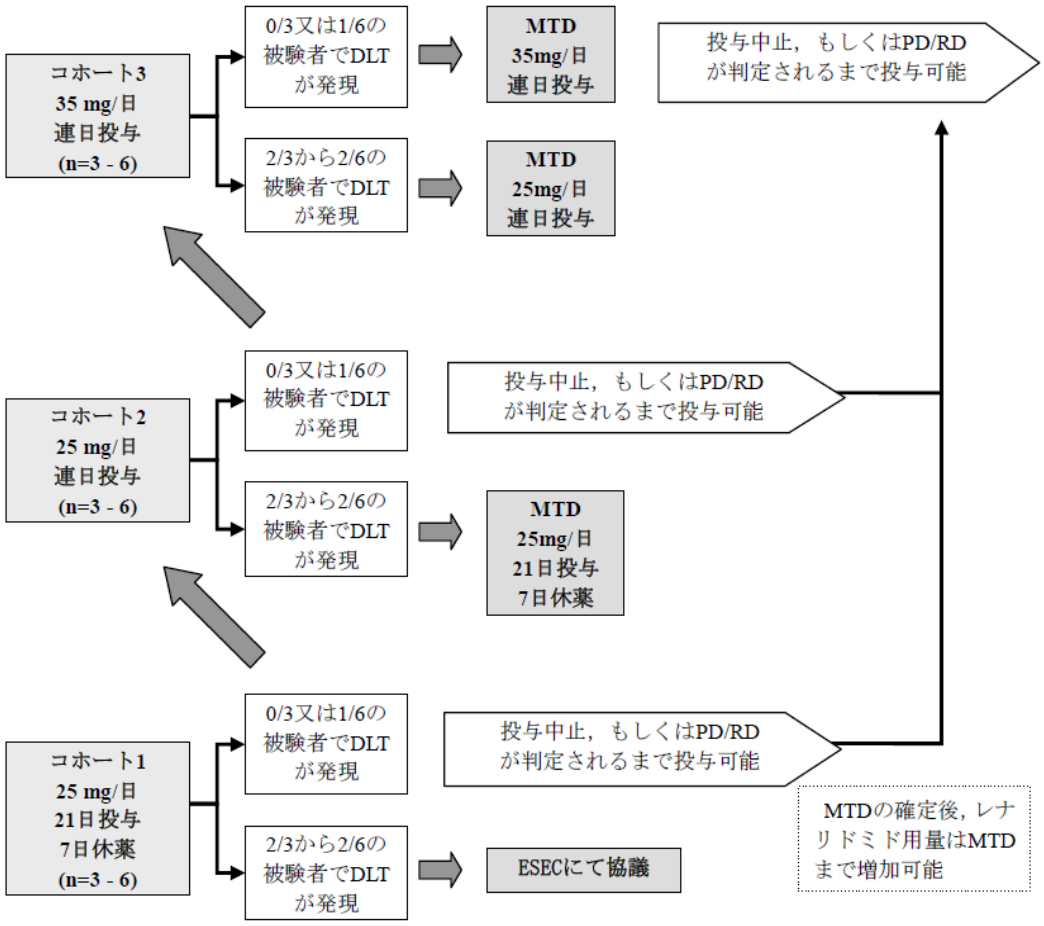
同意取得後、治験薬投与開始前 28 日以内に患者の適格性を確認し、適格であることが確認された患者は、コホート 1 から順に検討するコホートに 3 名ずつ組み入れられた。サイクル 1 での DLT の発現状況により各コホート最大 6 名まで組入れ可能であり、最終的に各コホートでの DLT 発現患者数が 6 名中 1 名以下で最も総投与量が多い用法・用量を MTD とした。

サイクル 1 の終了後、治験薬の投与は、PD、RD 又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで継続可能であった。なお、MTD 決定時点で MTD を上回る用量で投与されている患者は MTD まで減量し、MTD より低い用量で投与されている患者は、DLT に相当する有害事象が発現せず忍容である場合には MTD まで増量可能とした。また、DLT に相当する有害事象等が発現した場合には治験薬の休薬又は減量が可能であった。

有効性は副次目的として評価した。評価項目は、奏効割合及び奏効持続期間であり、その他、奏効までの期間、PFS、TTP も併せて評価した。ATL 患者での治療効果は、International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に設定した規準に基づき治験責任医師が判定した。PTCL 患者では「非ホジキンリンパ腫（NHL）の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート（Cheson, 1999）」をもとに日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫研究グループが作成した規準（JCOG 版効果判定規準）（JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会, 2003）に基づき治験責任医師が判定した。

本試験は 2010 年 7 月 16 日に開始し、2013 年 12 月 20 日に最後の患者の最終観察が終了したため、最終解析を実施した。本項では、最終解析データに基づく試験成績を示した。

Figure 2: 試験デザインの概略［ATLL-001 試験］



DLT = 用量制限毒性; ESEC = 効果安全性評価委員会; MTD = 最大耐量; PD = 病勢進行; RD = 再発
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験実施計画書 図 1

1.1.2. 対象患者

ATLL-002 試験では、「化学療法治療歴がある再発又は再燃の ATL 患者のうち、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型」を対象とした。「化学療法治療歴がある患者」とは、1 種類以上の化学療法剤で前治療を受けた患者と定義した。また、「再発」とは直近の治療で完全奏効（CR）又は不確定完全奏効（CRu）と判定された後に同意取得時点で RD となった状態、「再燃」とは直近の治療で PR 又は病勢安定（SD）と判定された後に同意取得時点で PD となった状態と定義した。

ATL の臨床病型（急性型、リンパ腫型及び慢性型）の診断には「ATL 臨床病型の診断基準」（Shimoyama, 1991）を用いた。また、予後不良因子を有する慢性型とは、慢性型に該当する患者のうち、以下の 3 つの予後不良因子のうち一つ以上に該当する場合とした。

- 血清アルブミン低値（施設基準値下限未満）
- 乳酸脱水素酵素（LDH）高値（施設基準値上限超）
- 血中尿素窒素高値（施設基準値上限超）

ATLL-001 試験では、「治療歴のある再発又は再燃の ATL 患者及び PTCL 患者」を対象とした。当該試験での ATL 患者は、ATLL-002 試験と同様に「急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型」を対象とし、PTCL 患者は WHO 分類（2008 年）の診断基準に合致した患者を対象とした。「治療歴のある患者」とは、1 種類以上の化学療法剤で前治療を受けた患者で、「再発」及び「再燃」の定義も ATLL-002 試験と同一であったことから、ATLL-001 試験で定義した対象患者は ATLL-002 試験の「化学療法治療歴がある再発又は再燃の患者」と同一であった。

有効性評価対象試験での主な選択・除外基準を Table 3 に示す。

Table 3: 有効性評価対象試験での主な選択・除外基準

	ATLL-002 試験	**ATLL-001 試験**
主な 選択基準	年齢 20 歳以上	ATLL-002 試験と同じ
	急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型の ATL と診断された患者（ATL の診断：血液細胞学的又は病理組織学的にリンパ系腫瘍と診断されており、表面マーカーの検査で末梢 T 細胞由来が証明され、血清ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型が陽性である）	ATL 患者は ATLL-002 試験と同じ。 PTCL 患者は WHO 分類（2008 年）で PTCL と診断された患者 －PTCL not otherwise specified (NOS) －Angioimmunoblastic T-cell lymphoma －Enteropathy type T-cell lymphoma －Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma －Hepatosplenic T-cell lymphoma －ALK-negative anaplastic large cell lymphoma －ALK-positive anaplastic large cell lymphoma patients must have relapsed after autologous transplantation
	1 種類以上の化学療法剤で前治療を受け、直近の治療で SD 又はそれ以上の効果に達したと判断され、かつ、同意取得時点で RD 又は PD と判断されている患者	ATLL-002 試験と同じ
	登録時に効果判定可能な病変（測定可能病変、末梢血病変、皮膚病変のいずれか一つ以上）を有する患者	規定なし
	ECOG の performance status が 0～2 の患者	ATLL-002 試験と同じ
	規定なし	治験薬投与開始前日から 10 日間入院できる患者
主な 除外基準	規定なし	・NK 細胞リンパ腫の患者 ・T 細胞白血病の患者 ・皮膚 T 細胞リンパ腫の患者（菌状息肉腫、セザリー症候群、皮膚 CD30 陽性 T リンパ球増殖症、皮膚ガンマ･デルタ型 T 細胞リンパ腫）
	中枢神経浸潤の既往歴又は中枢神経症状を有する患者のうち、スクリーニング期間中に脳脊髄液の細胞診、頭部 CT スキャン又は脳 MRI により中枢神経リンパ腫が認められる患者	ATLL-002 試験と同じ
	妊娠又は授乳中の女性患者	ATLL-002 試験と同じ
	以下に示すような重度の疾患を有する患者 ・コントロール不良と判断された糖尿病 ・慢性うっ血性心不全（NYHA 分類 III 又は IV） ・不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術又は心筋梗塞（治験薬投与開始前 6 ヵ月以内） ・症候性あるいは治療を要する不整脈、又は無症候性の持続性心室性頻拍（無症候性のコントロール可能な心房細動は組入れ可） ・治験薬投与開始前 28 日以内の手術歴（入院を伴わない又は低侵襲性の手術を除く）	ATLL-002 試験の規定に加え、その他治験責任医師等によりコントロール不良と判断された疾患を有する患者 （ただし、治験薬投与開始前 28 日以内の手術歴の規定は含まれない）

Table 3: 有効性評価対象試験での主な選択・除外基準 (Continued)

	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験
	グレード 4 の神経障害を有する患者	ATLL-002 試験と同じ
	血栓リスクが高く、かつ静脈血栓の予防措置を受け入れない患者	治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に深部静脈血栓症又は肺塞栓症等の病歴を有する患者
	活動性の結核性疾患、単純ヘルペス、全身の真菌症、又は、抗生剤、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の全身投与が必要なその他の活動性の感染症を有する患者	ATLL-002 試験と同じ
	ヒト免疫不全ウイルス陽性患者	ATLL-002 試験と同じ
	B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体陽性患者 ただし、HBs 抗原が陰性であっても B 型肝炎ウイルスコア抗体又は HBs 抗体が陽性の場合には B 型肝炎ウイルス DNA 検査を実施し、検出された場合は対象から除外	ATLL-002 試験と同じ （ウイルス DNA 検査に関する規定はなし）
	同種造血幹細胞移植の既往歴のある患者	ATLL-002 試験と同じ
	治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内の自家造血幹細胞移植の治療歴を有する患者	ATLL-002 試験と同じ
	レナリドミドの使用歴のある患者	ATLL-002 試験と同じ
	サリドマイド服用中に落屑性（水疱状）発疹の既往歴がある患者	ATLL-002 試験と同じ
	治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内の抗体療法による ATL 治療歴を有する患者	規定なし
	治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内の化学療法剤、免疫調節剤による ATL 治療歴を有する患者	ATLL-002 試験と同じ
	治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内の放射線による ATL 治療歴を有する患者	ATLL-002 試験と同じ
	ATL 以外の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、非浸潤性乳癌、前立腺癌の偶発性組織学的所見［TNM 病期分類 T1a 又は T1b］、内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が適応の早期胃癌は除く）の病歴を有する患者（無病生存期間 5 年以上は組入れ可）	ATL 又は PTCL 以外の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、前立腺癌の偶発性組織学的所見［TNM 病期分類 T1a 又は T1b］は除く）の病歴を有する患者（無病生存期間が 5 年以上は組入れ可）
	登録前 1 週間（7 日）以内の検査で、以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者 ・好中球数：1200/μL（1.2×10^9 /L）未満 ・血小板数：75,000/μL（75×10^9 /L）未満 ・血清 AST/SGOT 又は ALT/SGPT：基準値上限の 3 倍超 ・ビリルビン値：基準値上限の 1.5 倍超 ・クレアチニンクリアランス：60 mL/min 未満	ATLL-002 試験と同じ

ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; ALT/SGPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ; AST/SGOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ; CT = コンピュータ断層撮影; DNA = デオキシリボ核酸; ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; MRI = 磁気共鳴映像法; NYHA = ニューヨーク心臓協会; TNM = Tumor Node Metastasis

1.1.3. 有効性評価項目

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での有効性評価項目を Table 4 に、各有効性評価項目の定義を Table 5 に示す。

ATLL-002 試験では有効性の主要評価項目として奏効割合を評価し、副次評価項目として奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP、病勢コントロール割合、OS を評価した。ATLL-001 試験では、有効性評価は副次目的であり、奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP を評価した。

また、上述の有効性評価の基となる ATL の個々の患者の治療効果は、ATLL-002 試験、ATLL-001 試験ともに International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に設定した規準（Table 6、Table 7）に基づき判定された。なお、当該規準に含まれている皮膚病変のグレードは皮膚 T 細胞リンパ腫の効果判定に用いられる Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）（Table 33）に基づき判定された。効果判定の評価方法は付録 6.1 に示す。ATLL-002 試験での個々の患者の治療効果は ESEC（中央判定）及び治験責任医師が判定し、ESEC による判定を有効性の主解析に用いた。一方、ATLL-001 試験での個々の患者の治療効果は治験責任医師により判定された。

なお、ATLL-001 試験での PTCL の個々の患者の治療効果は、「NHL の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート（Cheson, 1999）」をもとに JCOG リンパ腫研究グループが作成した規準（付録 6.2）に基づき治験責任医師が判定した。

Table 4: 各試験での有効性評価項目

評価項目	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験
奏効割合	◎	○
奏効持続期間	○	○
奏効までの期間	○	○
PFS	○	○
TTP	○	○
病勢コントロール割合	○	－
OS	○	－

OS = 全生存期間; PFS = 無増悪生存期間; TTP = 無増悪期間
◎：主要評価項目、○：その他の評価項目、－：評価せず

Table 5: 有効性評価項目の定義

項目	定義
奏効割合	PR 以上の奏効を示した患者の割合
奏効持続期間	PR 以上の奏効を示した患者を対象に、PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間
奏効までの期間	PR 以上の奏効を示した患者を対象に、治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間
PFS	治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間
TTP	治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間
病勢コントロール割合	SD 以上の効果を示した患者の割合
OS	治験薬投与開始から死亡（死因を問わない）までの期間

OS = 全生存期間; PD = 病勢進行; PFS = 無増悪生存期間; PR = 部分奏効; RD = 再発; SD = 病勢安定; TTP = 無増悪期間

Table 6: ATL の治療効果判定規準

総合効果	標的病変の SPD[a]	非標的病変		肝腫大 脾腫	皮膚（PGA）	末梢血液像	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性					
CR	正常	正常	消失	消失	グレード 0	正常	陰性	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	グレード 0	正常	陰性	なし
PR	50%以上縮小	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	グレード 1, 2, 3	≥ 50% 減少	問わない（未検可）	なし
SD	50%未満縮小 かつ 50%未満増大	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	グレード 4, 5	変化なし	変化なし	なし
PD/RD	50%以上増大	増大	増大	増悪	グレード 6	≥ 50% 増加	陰性化後の陽性	あり

CR = 完全奏効; CRu = 不確定完全奏効; PD = 病勢進行; PGA = Physician's Global Assessment of Clinical Condition; PR = 部分奏効; RD = 再発; SD = 病勢安定; SPD = 二方向積和

[a] すべての標的病変の二方向積の和

Table 7: ATL の治療効果判定規準の定義

総合効果	定義
CR	以下のすべてを満たす ① 標的病変が正常[a]（最大径［以下、長径］≤ 1.5 cm） ② 節性非標的病変がすべて正常[b] ③ 節外性非標的病変がすべて消失 ④ 肝腫大、脾腫がない（いずれも消失） ⑤ 皮膚評価がグレード 0 ⑥ 末梢血液像が正常[c] ⑦ 骨髄浸潤が陰性 ⑧ 新病変の出現がない
CRu	以下のすべてを満たす ① 不変残存腫瘤が認められるが、標的病変の SPD がベースラインに比して 75%以上減少（縮小） ② 節性非標的病変がすべて正常 [b] ③ 節外性非標的病変がすべて消失 ④ 肝腫大、脾腫がない（いずれも消失） ⑤ 皮膚評価がグレード 0 ⑥ 末梢血液像が正常 [c] ⑦ 骨髄浸潤が陰性 ⑧ 新病変の出現がない
PR	以下のすべてを満たす ① 標的病変の SPD がベースラインに比して 50%以上減少（縮小） ② 節性非標的病変がすべて正常 [b] 又は非増大（増大がない） ③ 節外性非標的病変がすべて消失又は非増大（増大がない）[d] ④ 肝腫大、脾腫のいずれもが消失もしくは非増悪（増悪がない） ⑤ 皮膚評価がグレード 3 以下 ⑥ 末梢血液像の評価が 50%以上減少 ⑦ 骨髄浸潤は問わない。未検でも可 ⑧ 新病変の出現がない
SD	PR 未満の効果があるが、PD ではない

Table 7: ATL の治療効果判定規準の定義 (Continued)

総合効果	定義
PD/RD	CR 又は CRu と判定される前に以下のいずれかを満たす場合は PD、CR 又は CRu と判定された後に以下のいずれかを満たす場合は RD とする ① 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大 ② 節性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）又は再出現 ③ 節外性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）又は再出現 ④ 肝腫大、脾腫の明らかな増悪又は再出現 ⑤ 皮膚評価がグレード 6 ⑥ 末梢血液像で新病変又は 50%以上増加 ⑦ 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化 ⑧ 新病変の出現（皮膚を除く）

CR = 完全奏効; CRu = 不確定完全奏効; PD = 病勢進行; PR = 部分奏効; RD = 再発; SD = 病勢安定; SPD = 二方向積和
[a] 節外性病変は消失（ATLL-001 試験では記載なし）
[b] 腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）がない
[c] 異常リンパ球残存が 5%未満かつ、異常リンパ球を含む絶対リンパ球数が 4×10^9/L 未満
[d] 上部消化管病変の内視鏡評価は未検でも可（ATLL-001 試験では記載なし）

1.1.4. 統計解析手法

各試験の有効性解析対象集団の定義を Table 8 に示す。

Table 8: 各試験の有効性解析対象集団

試験	解析対象集団	定義
ATLL-002 試験	ITT 集団	登録された全患者
	有効性解析対象集団	適格性基準を満たし、治験薬が少なくとも 1 回投与され、治験薬投与後に有効性評価が実施された全患者
ATLL-001 試験	有効性解析対象集団	適格性基準を満たし、治験薬が少なくとも 1 回投与され、治験薬投与後に有効性評価が実施された全患者から、症例検討会で不採用と判断された患者を除外した集団

ITT = intent to treat

ATLL-002 試験では、有効性の主解析は有効性解析対象集団を用いて実施し、intent to treat（ITT）集団でも副次的に有効性解析を実施した。いずれの解析集団に対しても、奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP、病勢コントロール割合、OS を算出した。主要評価項目である ESEC による中央判定に基づく奏効割合は、仮説（帰無仮説 H_0：奏効割合 ≤ 5%、対立仮説 H_1：奏効割合 > 5%）に対する正確検定を実施し、p 値を算出した（有意水準 5%）。奏効持続期間、PFS、TTP、OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

ATLL-001 試験では、有効性解析対象集団での奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP を算出した。奏効持続期間、PFS、TTP は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

1.1.5. 対象患者数の設定根拠

ATLL-002 試験での対象患者数設定に際しては、ATL に対するレナリドミドの投与経験は限られているため、期待奏効割合は ATLL-001 試験での結果に加え、PTCL や皮膚 T 細胞リンパ腫を対象とした海外臨床試験や研究報告（Dueck, 2010；Querfeld, 2006）での奏効割合を参考に 25%と仮定し、閾値奏効割合は 5%と設定した。正確検定を用いて、帰無仮説 H_0：奏効割合 ≤ 5%、対立仮説 H_1：奏効割合 > 5%に対する検定を有意水準 5%で行うこととした。奏効割合が 25%の場合、検出力が 90%以上となる患者数は 25 名と算出された。

ATLL-001 試験では、MTD 評価のため 1 コホートを 3 名から 6 名とし、3 コホートで評価することから、最大 18 名と設定した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 国内第 2 相試験（ATLL-002 試験）

ATLL-002 試験では 26 名が登録され、全員に治験薬が投与された。2014 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点で 5 名が治験薬の投与を継続しており、21 名が試験を中止していた。主な中止理由は「病勢進行又は再発」（13 名）であった（Table 9）。

データカットオフ時点の治験薬投与・観察期間の中央値（範囲）は 17.0 週（2.1～85.0 週）であった。

登録された 26 名全体での年齢の中央値（範囲）は 68.5 歳（53～81 歳）で、65 歳未満が 9 名（34.6%）、65 歳以上が 17 名（65.4%）であった。性別は、男性が 14 名（53.8%）、女性が 12 名（46.2%）であった（Table 12）。

ATL の病型の内訳は急性型 15 名（57.7%）、リンパ腫型 7 名（26.9%）、予後不良因子を有する慢性型 4 名（15.4%）であった。罹患期間の中央値は 2.1 年で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）はステージ IV が 16 名（61.5%）、ステージ III が 6 名（23.1%）、ステージ II が 3 名（11.5%）、ステージ I が 1 名（3.8%）であった（Table 13）。すべての患者が ATL に対する化学療法の治療歴を有しており、化学療法の主なレジメンは CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）（7 名）、modified LSG15（mLSG15）療法（VCAP［ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン］-AMP［ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン］-VECP［ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン］）（6 名）であった。なお、化学療法以外の治療レジメンとしてモガムリズマブの治療歴も有する患者が 11 名おり、このうち 8 名はモガムリズマブが単独で投与、2 名は mLSG15 療法との併用で投与、1 名はモガムリズマブが単独で投与された後にソブゾキサンとエトポシドとの併用で再投与されていた。

有効性解析対象集団 26 名中、主解析のデータカットオフ時点での ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 11 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］であった。最良奏効反応の内訳は、CR が 4 名（15.4%）、CRu が 1 名（3.8%）、PR が 6 名（23.1%）であった（Table 15）。奏効割合に対する正確検定の結果、帰無仮説（奏効割合 ≤ 5%）は棄却された（$p < 0.0001$）。また、SD 以上の効果を示した患者は 26 名中 19 名であり、病勢コントロール割合［正確 95%信頼区間］は 73.1%［52.2%～88.4%］であった。

奏効を示した 11 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていない（Table 19）。また、当該 11 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1 週（7.9～16.0 週）であった（Table 21）。Kaplan-Meier 法による PFS 及び TTP の中央値［95%信頼区間］はいずれも 16.3 週［8.1 週～推定不可（NE）］であった（Table 23、Table 25）。さらに、データカットオフ時点で 7 名が死亡しており、Kaplan-Meier 法による OS の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［39.4 週～NE］であった（Table 27）。

2.2. 国内第 1 相試験（ATLL-001 試験）

ATLL-001 試験では 14 名が登録され、このうち 1 名は治験薬投与開始前に中止されたため、最終的に 13 名に治験薬が投与された。13 名中 ATL 患者は 9 名、PTCL 患者は 4 名であった。コホート別の投与患者数は、コホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 6 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であり、このうち ATL 患者はコホート 1（25 mg 周期）が 2 名、コホート 2

（25 mg 連日）が 4 名、コホート 3（35 mg 連日）が 3 名であった。すべての ATL 患者が試験を中止しており、その主な中止理由は「病勢進行」（5 名）であった（Table 9）。

ATL 患者 9 名全体での治験薬投与・観察期間の中央値（範囲）は 14.0 週（4.7～121.7 週）であった。

治験薬が投与された ATL 患者 9 名全体での年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（60～74 歳）で、65 歳未満は 4 名（44.4%）、65 歳以上が 5 名（55.6%）であった。性別は、男性が 6 名（66.7%）、女性が 3 名（33.3%）であった（Table 12）。ATL の病型の内訳は、急性型が 6 名、予後不良因子を有する慢性型が 2 名、リンパ腫型が 1 名であった。ATL の罹患期間の中央値（範囲）は 2.0 年（0.6～6.7 年）で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）では ATL 患者全員がステージ IV であった。また、ATL に対する過去の治療レジメン数は 1 が 5 名で最も多く、2 が 3 名、3 が 1 名であった（Table 14）。主なレジメンは LSG15 療法（5 名）であった。なお、モガムリズマブの治療歴を有する患者が 2 名いた。

治験薬が投与された ATL 患者 9 名中、有効性解析対象集団は 7 名（コホート 1［25 mg 周期］：2 名、コホート 2［25 mg 連日］：2 名、コホート 3［35 mg 連日］：3 名）であった。PR 以上の奏効を示した患者は 7 名中 3 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.9%［9.9%～81.6%］であった。コホート別の奏効割合は、コホート 1（25 mg 周期）で 50.0%（1/2 名）、コホート 2（25 mg 連日）で 50.0%（1/2 名）、コホート 3（35 mg 連日）で 33.3%（1/3 名）であった（Table 16）。

ATL の有効性解析対象集団で、奏効を示した 3 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［72.1～104.1 週］であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 7.9 週（7.7～8.1 週）であった（Table 20、Table 22）。

ATL の有効性解析対象集団 7 名での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～111.7 週］であった（Table 24）。TTP の解析結果も PFS と同じであった（Table 25）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

ATLL-002 試験は日本人の再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの有効性を評価することを主要目的として実施した試験であり、レナリドミドの有効性を評価するための主要な試験に位置付けられる。また、ATLL-001 試験は日本人の ATL 患者及び PTCL 患者に対するレナリドミドの安全性の評価を主要目的とした試験であるが、有効性も副次的に評価していることから、ATL 患者での有効性の成績も本項に含めることとした。なお、ATLL-001 試験には ATLL-002 試験とは異なる用法・用量が含まれているため、両試験を併合せずに並べて提示することとした。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 患者の内訳

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での患者の内訳を Table 9 に示す。

ATLL-002 試験では ATL 患者 26 名に治験薬が投与された。データカットオフ時点で 5 名が治験薬の投与を継続中であり、21 名が中止していた。

ATLL-001 試験では ATL 患者 9 名に治験薬が投与された。ATL 患者のコホート別の内訳は、コホート 1（25 mg 周期）が 2 名、コホート 2（25 mg 連日）が 4 名、コホート 3（35 mg 連日）が 3 名であった。当該試験ではすべての患者が治験薬の投与を中止した。

ATLL-002 試験、ATLL-001 試験ともに主な中止理由は「病勢進行又は再発」であった。

Table 9: ATL 患者の内訳

		ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
		全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
治験薬投与患者数		26	9	2	4	3
試験継続中の患者数（%）		5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験を中止した患者数（%）		21 (80.8)	9 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)
中止理由［n（%）］	病勢進行又は再発	13 (50.0)	5 (55.6)	2 (100.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
	有害事象	6 (23.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (66.7)
	死亡	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
	その他	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ATLL-002 試験データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.1、Listing 16.2.1.1、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.4.1

3.1.2. 解析対象集団

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での解析対象集団の内訳をそれぞれ Table 10 及び Table 11 に示す。

ATLL-002 試験では、有効性の解析対象集団として ITT 集団及び有効性解析対象集団を定義した。ITT 集団は登録された全患者、有効性解析対象集団は適格性基準を満たし、治験薬が少なくとも 1 回投与され、治験薬投与開始後に有効性評価が実施された全患者とした。ATLL-002 試験では、有

効性の主解析には有効性解析対象集団を用いた。ATLL-002 試験では、ITT 集団及び有効性解析対象集団ともに 26 名であった。

ATLL-001 試験では、有効性の解析対象集団として有効性解析対象集団を定義した。有効性解析対象集団の定義は ATLL-002 試験と同様であった。ATLL-001 試験での ATL の有効性解析対象集団は全体で 7 名、コホート別ではコホート 1（25 mg 周期）が 2 名、コホート 2（25 mg 連日）が 2 名、コホート 3（35 mg 連日）が 3 名であった。

Table 10: 解析対象集団［ATLL-002 試験］

解析対象集団	全体 （25 mg 連日）
登録患者数	26
治験薬投与患者数	26 (100.0)
ITT 集団	26 (100.0)
有効性解析対象集団	26 (100.0)

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.1 n（%）

Table 11: 解析対象集団［ATLL-001 試験、ATL 患者のみ］

解析対象集団	コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
登録患者数	2	5	3	10
治験薬投与患者数	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
有効性解析対象集団	2 (100.0)	2 (50.0)	3 (100.0)	7[a] (77.8)

n（%）

[a] 適格性基準違反（スクリーニング時に ATL の標的病変とされた肝病変が治験薬投与開始後に転移性肝癌であったことが判明）1 名、治験薬投与後の有効性評価が未実施 1 名の計 2 名が有効性解析対象集団から除外された

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1、Listing 16.2.3.1、Lisitng 16.2.4.1

3.1.3. 患者背景

ATLL-002 試験、ATLL-001 試験で治験薬が投与された ATL 患者（それぞれ 26 名、9 名）での主な患者背景を Table 12 に示す。

全体として、両試験の ATL 患者の患者背景は概ね類似した。年齢の中央値（範囲）は ATLL-002 試験で 68.5 歳（53～81 歳）、ATLL-001 試験で 69.0 歳（60～74 歳）であった。性別ではいずれの試験でも男性の割合が多く、ATLL-002 試験で 53.8%（14/26 名）、ATLL-001 試験で 66.7%（6/9 名）であった。また、両試験ともにクレアチニンクリアランス（CLcr）はすべての患者で 60 mL/min 以上であった。

Table 12: 治験薬が投与された ATL 患者での主な患者背景［ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験］

項目		ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
		全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
治験薬が投与された ATL 患者		26	9	2	4	3
年齢（歳）	平均値	67.5	66.4	66.5	66.3	66.7
	標準偏差	7.20	5.05	3.54	6.40	5.86
	中央値	68.5	69.0	66.5	65.0	69.0
	最小値、最大値	53.0, 81.0	60, 74	64, 69	61, 74	60, 71
年齢分布［n（%）］	< 65 歳	9 (34.6)	4 (44.4)	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
	≥ 65 歳	17 (65.4)	5 (55.6)	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
性別［n（%）］	男性	14 (53.8)	6 (66.7)	1 (50.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
	女性	12 (46.2)	3 (33.3)	1 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)
民族［n（%）］	日本人	26 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)
身長（cm）	平均値	157.3	160.67	161.45	162.65	157.50
	標準偏差	10.23	6.289	12.940	3.995	5.196
	中央値	157.0	160.50	161.45	161.80	160.50
	最小値、最大値	139.0, 174.3	151.5, 170.6	152.3, 170.6	159.0, 168.0	151.5, 160.5
体重（kg）	平均値	55.7	62.94	65.35	61.50	63.27
	標準偏差	10.17	7.840	5.020	9.584	9.240
	中央値	56.3	67.00	65.35	62.15	68.40
	最小値、最大値	37.6, 73.9	50.2, 71.5	61.8, 68.9	50.2, 71.5	52.6, 68.8
CLcr（mL/min）	平均値	78.6	80.85	77.58	78.34	86.37
	標準偏差	15.37	14.942	21.095	17.157	12.643
	中央値	73.7	89.35	77.58	77.90	91.14
	最小値、最大値	61.8, 121.8	61.2, 96.4	62.7, 92.5	61.2, 96.4	72.0, 95.9

CLcr = クレアチニンクリアランス
ATLL-002 試験データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.2、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 1.2

ATLL-002 試験、ATLL-001 試験で治験薬が投与された ATL 患者（それぞれ 26 名、9 名）でのベースライン時の疾患特性をそれぞれ Table 13 及び Table 14 に示す。

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験では、ATL 患者に対する主な選択・除外基準に大きな違いはなく（Table 3）、全体として両試験でベースライン時の疾患特性に顕著な差は認められなかった。

ATL の病型の内訳は、ATLL-002 試験では急性型が最も多く（15 名、57.7%）、リンパ腫型（7 名、26.9%）、予後不良因子を有する慢性型（4 名、15.4%）と続いた。ATLL-001 試験でも急性型が最も多く（6 名、66.7%）、予後不良因子を有する慢性型（2 名、22.2%）、リンパ腫型（1 名、11.1%）と続いた。

罹患期間の中央値は、ATLL-002 試験、ATLL-001 試験とも 2 年程度であり、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）はステージ IV が最も多かった。ATL に対する過去の治療レジメン数は両試験とも 1 が最も多く、治験薬が投与された全患者が ATL に対する化学療法治療歴を有していた。ATLL-002 試験での化学療法の主なレジメンは CHOP 療法（7 名）、mLSG15 療法（6 名）、ATLL-001 試験での化学療法の主なレジメンは LSG15 療法（5 名）であった。化学療法以外の治療レジメンとしてモガムリズマブの治療歴も有する患者は、ATLL-002 試験で 11 名、ATLL-001 試験では 2 名であった。

Table 13: 治験薬が投与された ATL 患者でのベースライン時の疾患特性［ATLL-002 試験］

項目			全体 （25 mg 連日）
治験薬が投与された ATL 患者			**26**
罹患期間（年）[a]		平均値	3.4
		標準偏差	3.85
		中央値	2.1
		最小値、最大値	0.3, 17.5
ATL の臨床病型 ［n（%）］		急性型	15 (57.7)
		リンパ腫型	7 (26.9)
		予後不良因子を有する慢性型	4 (15.4)
リンパ腫病期（Ann Arbor 分類） ［n（%）］		I	1 (3.8)
		II	3 (11.5)
		III	6 (23.1)
		IV	16 (61.5)
国際予後指標（IPI）Risk Group 分類 ［n（%）］		Low risk	2 (7.7)
		Low intermediate risk	9 (34.6)
		High intermediate risk	8 (30.8)
		High risk	7 (26.9)
ECOG performance status ［n（%）］		0	13 (50.0)
		1	9 (34.6)
		2	4 (15.4)
心電図所見 ［n（%）］		正常	18 (69.2)
		臨床的意義のない異常	7 (26.9)
		臨床的意義のある異常	1 (3.8)
ATL に対する前治療	治療レジメン数 ［n（%）］	1	11 (42.3)
		2	8 (30.8)
		3	6 (23.1)
		4	1 (3.8)
	モガムリズマブ治療歴 ［n（%）］	モガムリズマブ治療歴あり	11 (42.3)
		モガムリズマブ単独投与[b]	9 (34.6)
		化学療法との併用投与	3 (11.5)
		モガムリズマブ治療歴なし	15 (57.7)
	造血幹細胞移植歴 ［n（%）］	あり	0 (0.0)
		なし	26 (100.0)
	放射線療法歴 ［n（%）］	あり	4 (15.4)
		なし	22 (84.6)
	がん切除歴 ［n（%）］	あり（1 回）[c]	1 (3.8)
		なし	25 (96.2)
骨髄浸潤 ［n（%）］		陽性	4 (15.4)
		不確定	0 (0.0)
		陰性	22 (84.6)
可溶性インターロイキン-2 レセプター（U/mL）		平均値	4064.9
		標準偏差	4422.27
		中央値	2775.5
		最小値、最大値	272.0, 17895
上部消化管内視鏡 ［n（%）］		陽性	3 (11.5)
		陰性	23 (88.5)
リンパ球絶対数[d]（/μL）		平均値	1275.8
		標準偏差	832.44
		中央値	992.0
		最小値、最大値	430.0, 3240.0

Table 13: 治験薬が投与された ATL 患者でのベースライン時の疾患特性［ATLL-002 試験］ (Continued)

項目		全体 （25 mg 連日）
治験薬が投与された ATL 患者		**26**
異常リンパ球数 [d] （/μL）	平均値	1021.5
	標準偏差	2394.2
	中央値	54.5
	最小値、最大値	0.0, 11065
LDH ［n（%）］	≤ ULN	11 (42.3)
	> ULN	15 (57.7)
補正カルシウム ［n（%）］	≤ ULN	26 (100.0)
	> ULN	0 (0.0)
CD4（%）	平均値	43.9
	標準偏差	22.97
	中央値	36.9
	最小値、最大値	3.7, 88.9
CD8（%）	平均値	27.4
	標準偏差	15.49
	中央値	30.8
	最小値、最大値	1.9, 70.5
CD4/CD8	平均値	4.0
	標準偏差	7.31
	中央値	1.1
	最小値、最大値	0.2, 36.2
CD25（%）[e]	平均値	29.8
	標準偏差	24.54
	中央値	21.2
	最小値、最大値	6.6, 84.8

CD = 白血球分化抗原; ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; LDH = 乳酸脱水素酵素; ULN = 基準値上限（施設基準値）

[a] 初めて ATL と診断されてから治験薬投与開始日までの期間

[b] モガムリズマブが単独で投与された後に併用で再投与された 1 名を含む

[c] 顔面の腫瘍切除

[d] スクリーニング時

[e] 評価患者数 17 名

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.2、Listing 16.2.4.10、Listing 16.2.4.13、Additional analyses for CTD Table 2、Additional analyses for CTD Table 3.2

Table 14: 治験薬が投与された ATL 患者でのベースライン時の疾患特性［ATLL-001 試験］

項目			コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
治験薬が投与された ATL 患者			**2**	**4**	**3**	**9**
罹患期間（年）		平均値	1.80	2.58	4.17	2.93
		標準偏差	0.990	2.809	3.121	2.544
		中央値	1.80	1.45	5.50	2.00
		最小値、最大値	1.1, 2.5	0.7, 6.7	0.6, 6.4	0.6, 6.7
ATL の臨床病型［n（%）］		急性型	1 (50.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	6 (66.7)
		予後不良因子を有する慢性型	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (22.2)
		リンパ腫型	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
リンパ腫病期（Ann Arbor 分類）［n（%）］		I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		IV	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
国際予後指標（IPI）Risk Group 分類［n（%）］		Low risk	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Low intermediate risk	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (22.2)
		High intermediate risk	1 (50.0)	3 (75.0)	1 (33.3)	5 (55.6)
		High risk	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (22.2)
ECOG performance status［n（%）］		0	1 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
		1	1 (50.0)	1 (25.0)	3 (100.0)	5 (55.6)
心電図所見［n（%）］		正常	2 (100.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	6 (66.7)
		臨床的意義のない異常	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
		臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
ATL に対する前治療	治療レジメン数［n（%）］	1	1 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	5 (55.6)
		2	1 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)
	自家幹細胞移植歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
	同種幹細胞移植歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
	放射線療法歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
	がん切除歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
骨髄浸潤［n（%）］		陽性	2 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	5 (55.6)
		不確定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		陰性	0 (0.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (44.4)
可溶性インターロイキン-2 レセプター（U/mL）		平均値	5295.0	4095.8	15023.3	8004.8
		標準偏差	4433.56	6205.48	19837.25	11967.67
		中央値	5295.0	1064.5	4590.0	2580.0
		最小値、最大値	2160, 8430	854, 13400	2580, 37900	854, 37900
リンパ球絶対数（10^9/L）		平均値	2.88	2.62	2.95	2.79
		標準偏差	0.420	1.580	1.969	1.397
		中央値	2.88	2.53	1.94	2.58
		最小値、最大値	2.6, 3.2	1.2, 4.3	1.7, 5.2	1.2, 5.2

Table 14: 治験薬が投与された ATL 患者でのベースライン時の疾患特性［ATLL-001 試験］ (Continued)

項目		コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
治験薬が投与された ATL 患者		**2**	**4**	**3**	**9**
白血球数（10^9/L）	平均値	19.80	5.97	12.44	11.20
	標準偏差	8.485	2.805	5.860	7.299
	中央値	19.80	6.10	15.33	8.76
	最小値、最大値	13.8, 25.8	2.9, 8.8	5.7, 16.3	2.9, 25.8
異常リンパ球数（10^9/L）	平均値	11.92	0.27	6.04	4.78
	標準偏差	9.050	0.263	4.760	6.280
	中央値	11.92	0.23	5.87	1.37
	最小値、最大値	5.5, 18.3	0.0, 0.6	1.4, 10.9	0.0, 18.3
LDH［n（%）］	≤ ULN	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (22.2)
	> ULN	1 (50.0)	4 (100.0)	2 (66.7)	7 (77.8)
補正カルシウム［n（%）］	≤ ULN	2 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
	> ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; LDH = 乳酸脱水素酵素; ULN = 基準値上限（施設基準値）
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 1.2、Additional analyses for CTD Table 3.1

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 奏効反応

3.2.1.1. 奏効割合

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）での最良奏効反応の結果をそれぞれ Table 15 及び Table 16 に示す。PR 以上の奏効を示した患者の割合を奏効割合とした。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点で、ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 26 名中 11 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］であった。最良奏効反応の内訳は、CR が 4 名（15.4%）、CRu が 1 名（3.8%）、PR が 6 名（23.1%）であり、CR と CRu を合わせた完全奏効割合［正確 95%信頼区間］は 19.2%［6.6%～39.4%］であった。

ATLL-001 試験では、ATL 患者で PR 以上の奏効を示した患者は 7 名中 3 名で、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.9%［9.9%～81.6%］であり、ATLL-002 試験と同程度であった。

Table 15: 最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体 （25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	4 (15.4)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (3.8)
	部分奏効（PR）	6 (23.1)
	病勢安定（SD）	8 (30.8)
	病勢進行（PD）	7 (26.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	11 (42.3)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[23.35, 63.08]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

Table 16: 最良奏効反応（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
	病勢安定（SD）	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[1.26, 98.74]	[1.26, 98.74]	[0.84, 90.57]	[9.90, 81.60]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

3.2.1.2. 病変部位別の最良奏効反応

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）での病変部位別の最良奏効反応の結果をそれぞれ Table 17 及び Table 18 に示す。病変部位別の最良奏効反応では、標的病変、皮膚病変、末梢血病変に分けて、ベースライン時に該当病変を有する患者を対象に評価した。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点で、ESEC 中央判定で標的病変の評価対象患者 16 名中 4 名（25.0%）が CR、1 名（6.3%）が CRu を示した。皮膚病変（PGA 評価）では、評価対象患者 8 名中 4 名（50.0%）が臨床的完全奏効（CCR）、2 名（25.0%）が PR を示した。また、末梢血病変では、評価対象患者 10 名中 4 名（40.0%）が CR、2 名（20.0%）が PR を示した。

ATLL-001 試験では、標的病変の評価対象患者 4 名中 1 名（25.0%）が PR を示した。皮膚病変（PGA 評価）では、評価対象患者 3 名中 1 名（33.3%）が CCR、1 名（33.3%）が PR を示した。また、末梢血病変では、評価対象患者 7 名中 2 名（28.6%）が CR、2 名（28.6%）が PR を示した。

Table 17:病変部位別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体 （25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
標的病変		
評価対象患者数		16
奏効反応の分布 ［n（%）］	完全奏効（CR）	4 (25.0)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (6.3)
	部分奏効（PR）	0 (0.0)
	病勢安定（SD）	8 (50.0)
	病勢進行（PD）	2 (12.5)
	評価不能（NE）	1 (6.3)
皮膚病変（PGA 評価）		
評価対象患者数		8
奏効反応の分布 ［n（%）］	臨床的完全奏効（CCR）	4 (50.0)
	部分奏効（PR）	2 (25.0)
	病勢安定（SD）	2 (25.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)
末梢血病変		
評価対象患者数		10
奏効反応の分布 ［n（%）］	完全奏効（CR）	4 (40.0)
	部分奏効（PR）	2 (20.0)
	病勢安定（SD）	2 (20.0)
	病勢進行（PD）	2 (20.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)

PGA = Physician’s Global Assessment of Clinical Condition
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.5

Table 18: 病変部位別の最良奏効反応（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
標的病変					
評価対象患者数		1	1	2	4
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	病勢安定（SD）	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変（PGA 評価）					
評価対象患者数		0	1	2	3
奏効反応の分布［n（%）］	臨床的完全奏効（CCR）	0 (NA)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
	部分奏効（PR）	0 (NA)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	病勢安定（SD）	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	病勢進行（PD）	0 (NA)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
	評価不能（NE）	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血病変					
評価対象患者数		2	2	3	7
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
	部分奏効（PR）	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
	病勢安定（SD）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NA = 該当なし; PGA = Physician's Global Assessment of Clinical Condition
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

3.2.1.3. 奏効持続期間

ATLL-002 試験の有効性解析対象集団で奏効を示した患者での奏効持続期間の結果と Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Table 19 及び Figure 3 に示す。また、ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）で奏効を示した患者での奏効持続期間を Table 20 に示す。奏効持続期間は、いずれの試験でも PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間として算出した。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点で、ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した 11 名のうち PD 又は RD が認められたのは 4 名であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった［95%信頼区間：2.0 週～NE］。

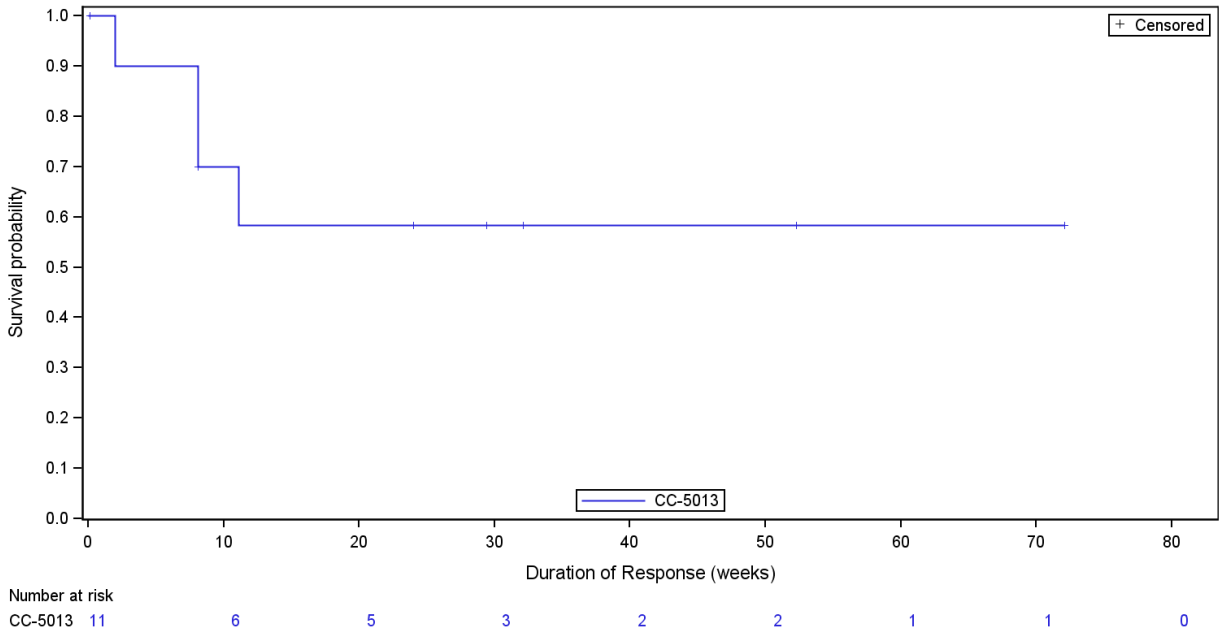
ATLL-001 試験では、ATL 患者（7 名）で PR 以上の奏効を示した 3 名中 2 名に PD 又は RD が認められ、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［72.1～104.1 週］であった。

Table 19: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体 （25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
奏効持続期間	評価患者数	11
PD 又は RD	該当患者数（%）	4 (36.4)
評価打ち切り	該当患者数（%）	7 (63.6)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	NE
	［95%信頼区間[a]］	[2.00, NE]
	平均値[b]	22.49
	標準偏差	22.725
	最小値、最大値	0.1+, 72.1+

+ = 打ち切り; NE = 推定不可; PD = 病勢進行; RD = 再発
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1、Listing 16.2.6.2.1

Figure 3: 奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）



データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Figure 14.2.3.1

Table 20: 奏効持続期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効持続期間	評価患者数	1	1	1	3
PD 又は RD	該当患者数（%）	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	72.10	NE	104.10	88.10
	［95%信頼区間[a]］	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[72.10, 104.10]
	平均値[b]	72.10	13.10	104.10	63.10
	標準偏差	NA	NA	NA	46.163
	最小値、最大値	72.1, 72.1	13.1, 13.1	104.1, 104.1	13.1, 104.1

NA = 評価不可; NE = 推定不可; PD = 病勢進行; RD = 再発
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.2

3.2.1.4. 奏効までの期間

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）で奏効を示した患者での奏効までの期間（治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間）をそれぞれ Table 21 及び Table 22 に示す。なお、治験薬投与開始後の最初の効果判定はいずれの試験も治験薬投与開始 8 週経過後に実施すると規定されていた。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点で、ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した 11 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1 週（7.9～16.0 週）であった。

ATLL-001 試験では、ATL 患者（7 名）で PR 以上の奏効を示した 3 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 7.9 週（7.7～8.1 週）であり、ATLL-002 試験と同程度であった。

Table 21: 奏効までの期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体（25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
奏効までの期間（週）	評価患者数	11
	平均値	8.94
	標準偏差	2.397
	中央値	8.10
	最小値、最大値	7.9, 16.0

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.6.1

Table 22: 奏効までの期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効までの期間（週）	評価患者数	1	1	1	3
	平均値	8.10	7.90	7.70	7.90
	標準偏差	NA	NA	NA	0.200
	中央値	8.10	7.90	7.70	7.90
	最小値、最大値	8.1, 8.1	7.9, 7.9	7.7, 7.7	7.7, 8.1

NA = 評価不可
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.2

3.2.2. 病勢コントロール割合

ATLL-002 試験では、病勢コントロール割合（SD 以上の効果を示した患者の割合）を算出した。

データカットオフ時点で、ESEC 中央判定で SD 以上の効果を示した患者は 26 名中 19 名で、その病勢コントロール割合［正確 95%信頼区間］は 73.1%［52.2%～88.4%］であった（M 2.7.6-3.2.6.2.5 項）。

なお、ATLL-001 試験では病勢コントロール割合は評価項目として設定していなかったが、7 名中 4 名が SD 以上の効果を示した（Table 16）。

3.2.3. 無増悪生存期間（PFS）

ATLL-002 試験の有効性解析対象集団での PFS の結果と Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Table 23 及び Figure 4 に示す。また、ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）での PFS の結果を Table 24 に示す。

PFS は、いずれの試験でも治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間として算出した。なお、PD、RD 又は死亡のイベントが認められなかった患者では、最終観察日で評価を打ち切った。

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で ATL 患者 26 名中 14 名にイベント（PD、RD 又は死亡）が認められており、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 16.3 週［8.1 週～NE］であった。

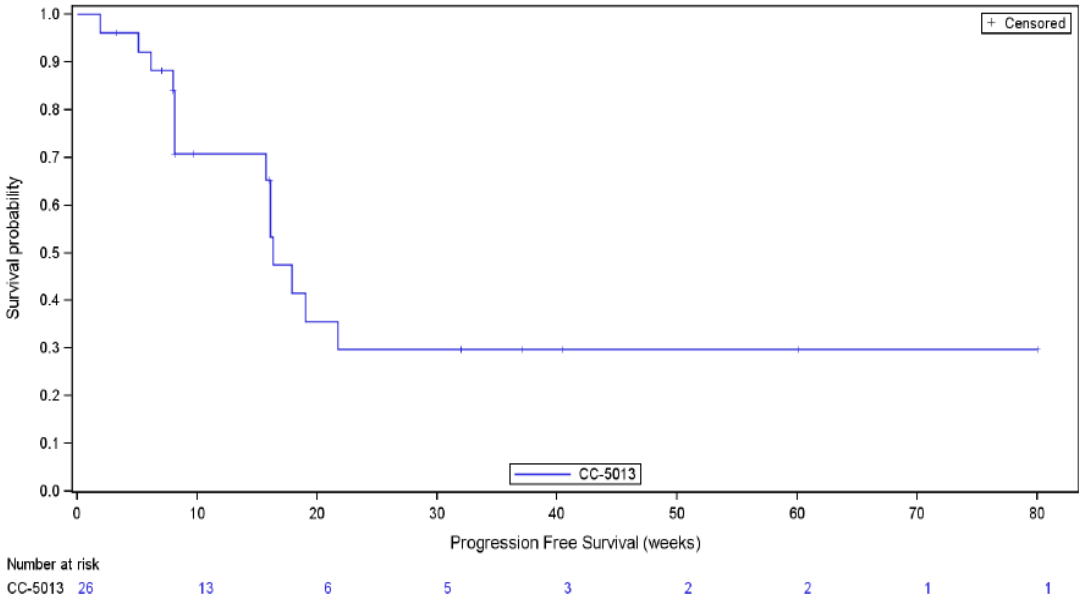
ATLL-001 試験では、ATL 患者 7 名中 6 名にイベント（PR、RD 又は死亡）が認められ、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は、14.7 週［4.1～111.7 週］であった。

Table 23: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体 （25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
PFS		
イベント発生	該当患者数（%）	14 (53.8)
評価打ち切り	該当患者数（%）	12 (46.2)
PFS（週）	中央値[a]	16.30
	［95%信頼区間[a]］	[8.10, NE]
	平均値[b]	18.38
	標準偏差	18.300
	最小値、最大値	1.9, 80.0+

+ = 打ち切り; NE = 推定不可; PFS = 無増悪生存期間
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1、Listing 16.2.6.4.1

Figure 4: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）



データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1

Table 24: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
PFS					
イベント発生	該当患者数（%）	2 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	6 (85.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
PFS（週）	中央値[a]	47.40	NE	4.40	14.70
	［95%信頼区間[a]］	[14.70, 80.10]	[10.00, NE]	[4.10, 111.70]	[4.10, 111.70]
	平均値[b]	47.40	15.45	40.07	35.13
	標準偏差	46.245	7.707	62.036	42.903
	最小値、最大値	14.7, 80.1	10.0, 20.9	4.1, 111.7	4.1, 111.7

NE = 推定不可; PFS = 無増悪生存期間
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.2

3.2.4. 無増悪期間（TTP）

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）での TTP の結果をそれぞれ Table 25 及び Table 26 に示す。

TTP は、いずれの試験でも治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間として算出した。なお、PD 又は RD が認められなかった患者では、最終観察日で評価を打ち切った。

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で 26 名中 14 名に PD 又は RD が認められており、Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 16.3 週［8.1 週～NE］であった。

ATLL-001 試験では、ATL 患者 7 名中 6 名に PD 又は RD が認められ、Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～111.7 週］であった。

Table 25: 無増悪期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体（25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
TTP		
PD 又は RD	該当患者数（%）	14 (53.8)
評価打ち切り	該当患者数（%）	12 (46.2)
TTP（週）	中央値[a]	16.30
	［95%信頼区間[a]］	[8.10, NE]
	平均値[b]	18.38
	標準偏差	18.300
	最小値、最大値	1.9, 80.0+

+ = 打ち切り; NE = 推定不可; PD = 病勢進行; RD = 再発; TTP = 無増悪期間
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.5.1、Listing 16.2.6.3.1

Table 26: 無増悪期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
TTP					
PD 又は RD	該当患者数（%）	2 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	6 (85.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
TTP（週）	中央値[a]	47.40	NE	4.40	14.70
	［95%信頼区間[a]］	[14.70, 80.10]	[10.00, NE]	[4.10, 111.70]	[4.10, 111.70]
	平均値[b]	47.40	15.45	40.07	35.13
	標準偏差	46.245	7.707	62.036	42.903
	最小値、最大値	14.7, 80.1	10.0, 20.9	4.1, 111.7	4.1, 111.7

NE = 推定不可; PD = 病勢進行; RD = 再発; TTP = 無増悪期間
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.4.2

3.2.5. 全生存期間（OS）

ATLL-002 試験の有効性解析対象集団での OS の結果と Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Table 27 及び Figure 5 に示す。なお、ATLL-001 試験では OS は評価項目として設定していなかった。

OS は、治験薬投与開始から死亡（死因を問わない）までの期間として算出した。なお、データカットオフ時点で生存していた、又は追跡できなかった患者では、最終観察日等で評価を打ち切った。

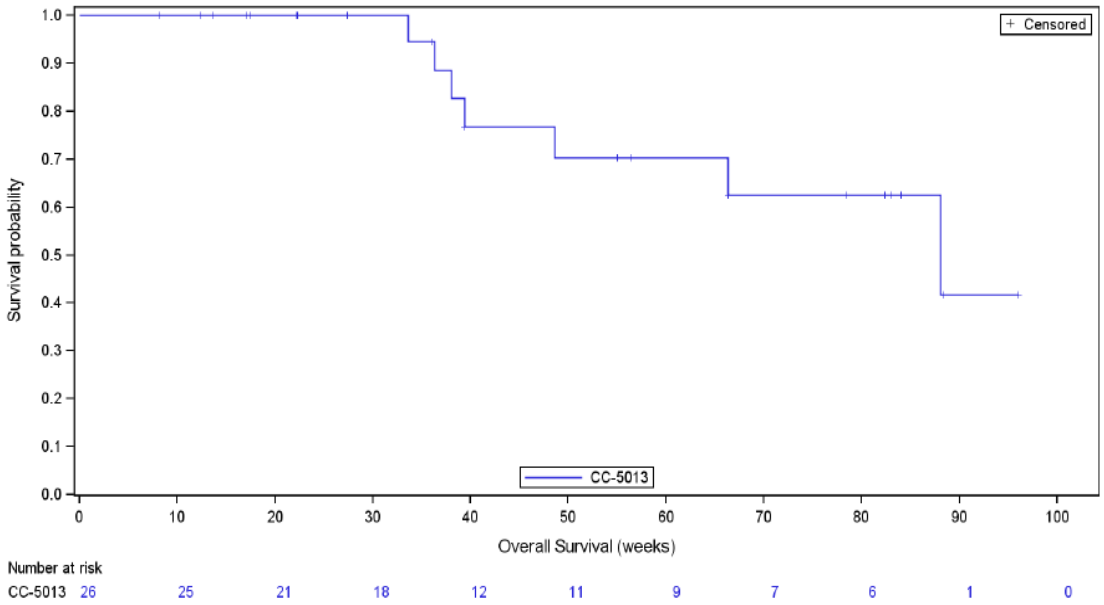
ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で 26 名中 7 名が死亡しており、Kaplan-Meier 法による OS の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［39.4 週～NE］であった。

Table 27: 全生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

		全体（25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
全生存期間		
死亡	該当患者数（%）	7 (26.9)
打ち切り	該当患者数（%）	19 (73.1)
全生存期間（週）	中央値[a]	88.10
	［95%信頼区間[a]］	[39.40, NE]
	平均値[b]	48.30
	標準偏差	27.852
	最小値、最大値	8.1+, 96.0+

+ = 打ち切り; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.4.1、Listing 16.2.6.19

Figure 5: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］



データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Figure 14.2.2

3.3. 部分集団での結果の比較

ATLL-002 試験で実施した年齢別、性別及び病型分類別のサブグループ解析の結果を示す。評価患者数は少ないものの、いずれのサブグループでも全体と類似した有効性を示した。また、併せて、本邦で再発又は難治性を含む CCR4 陽性の ATL に対する効能・効果を有するモガムリズマブによる治療歴の有無別のサブグループ解析、さらにはモガムリズマブによる治療歴の有無＋前治療レジメン数別のサブグループ解析の結果も示す。

3.3.1. 年齢別

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 28 に示す。

年齢別での奏効割合は 65 歳未満が 44.4%（4/9 名）、65 歳以上が 41.2%（7/17 名）であり、いずれの患者集団に対しても有効性解析対象集団全体と同様に有効であった。

Table 28: 年齢別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		65 歳未満	65 歳以上
有効性解析対象集団		**9**	**17**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	4 (23.5)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	1 (5.9)
	部分奏効（PR）	4 (44.4)	2 (11.8)
	病勢安定（SD）	3 (33.3)	5 (29.4)
	病勢進行（PD）	2 (22.2)	5 (29.4)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu、PR［n（%）］	4 (44.4)	7 (41.2)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[13.70, 78.80]	[18.44, 67.08]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.9

3.3.2. 性別

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点での性別の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 29 に示す。

性別での奏効割合は男性が 35.7%（5/14 名）、女性が 50.0%（6/12 名）であり、いずれの患者集団に対しても有効性解析対象集団全体と同様に有効であった。

Table 29: 性別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		男性	女性
有効性解析対象集団		**14**	**12**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	1 (7.1)	3 (25.0)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (7.1)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	3 (21.4)	3 (25.0)
	病勢安定（SD）	4 (28.6)	4 (33.3)
	病勢進行（PD）	5 (35.7)	2 (16.7)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	5 (35.7)	6 (50.0)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[12.76, 64.86]	[21.09, 78.91]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.17

3.3.3. 病型分類別

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点での病型分類別（急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型）の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 30 に示す。

病型分類別での奏効割合は急性型が 33.3%（5/15 名）、リンパ腫型が 57.1%（4/7 名）、予後不良因子を有する慢性型が 50.0%（2/4 名）であり、いずれの患者集団に対しても有効性解析対象集団全体と同様に有効であった。

Table 30:病型分類別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		急性型	リンパ腫型	予後不良因子を有する慢性型
有効性解析対象集団		**15**	**7**	**4**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	2 (13.3)	2 (28.6)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	2 (13.3)	2 (28.6)	2 (50.0)
	病勢安定（SD）	6 (40.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
	病勢進行（PD）	4 (26.7)	3 (42.9)	0 (0.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	5 (33.3)	4 (57.1)	2 (50.0)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[11.82, 61.62]	[18.41, 90.10]	[6.76, 93.24]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: Additional analyses for CTD Table 1

3.3.4. モガムリズマブ治療歴有無別

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点でのモガムリズマブによる治療歴の有無別の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 31 に示す。

モガムリズマブによる治療歴の有無別での奏効割合は前治療ありが 18.2%（2/11 名）、前治療なしが 60.0%（9/15 名）であった。モガムリズマブによる治療歴のある患者に対しても一定の効果を示す可能性が示唆された。

Table 31: モガムリズマブによる治療歴有無別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

モガムリズマブによる治療歴		**あり**	**なし**
有効性解析対象集団		**11**	**15**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	4 (26.7)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (9.1)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	1 (9.1)	5 (33.3)
	病勢安定（SD）	6 (54.5)	2 (13.3)
	病勢進行（PD）	3 (27.3)	4 (26.7)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	2 (18.2)	9 (60.0)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[2.28, 51.78]	[32.29, 83.66]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: Additional analyses for CTD Table 4

3.3.5. モガムリズマブ治療歴の有無＋前治療レジメン数別

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点でのモガムリズマブ治療歴の有無＋前治療レジメン数別の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 32 に示す。

モガムリズマブによる治療歴を有する患者のうち、前治療レジメン数が 1 であった患者（いずれもモガムリズマブは mLSG15 療法との併用で投与）での奏効割合は 50.0%（1/2 名）、2 以上であった

患者での奏効割合は 11.1%（1/9 名）であった。一方、モガムリズマブによる治療歴を有さない患者のうち、前治療レジメン数が 1 であった患者での奏効割合は 55.6%（5/9 名）、2 以上であった患者での奏効割合は 66.7%（4/6 名）であった。

Table 32: モガムリズマブによる治療歴の有無＋前治療レジメン数別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

モガムリズマブによる治療歴		**あり**		**なし**	
前治療レジメン数		**1**	**≥ 2**	**1**	**≥ 2**
有効性解析対象集団		**2**	**9**	**9**	**6**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (33.3)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	1 (50.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	2 (33.3)
	病勢安定（SD）	1 (50.0)	5 (55.6)	2 (22.2)	0 (0.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	1 (50.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	4 (66.7)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[1.26, 98.74]	[0.28, 48.25]	[21.20, 86.30]	[22.28, 95.67]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: Additional analyses for CTD Table 10.1

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの推奨用法・用量は第 1 相試験である ATLL-001 試験及び第 2 相試験である ATLL-002 試験に基づいて設定した。

以下に推奨用法・用量の決定に至った経緯を述べる。

ATLL-001 試験で検討したレナリドミドの用法・用量は、多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした海外第 1 相試験（CDC-501-001 試験、以下 MM-001 試験）及び日本人の MM 患者を対象とした国内第 1 相試験（CC-5013-MM-017 試験、以下 MM-017 試験）に基づき設定した。

MM-001 試験では、単施設オープンラベル非ランダム化用量漸増デザインを用いて、再発又は難治性の MM 患者を対象にレナリドミドの 5、10、25、50 mg を 1 日 1 回 28 日間連日経口投与し、MTD、安全性、有効性を検討した。治験薬投与開始後 28 日目までに DLT に該当する有害事象を発現しない場合には、治験薬投与開始後 29 日目以降も同じ用法・用量で継続投与した。その結果、投与開始後 28 日目までの期間では 10 mg が投与された患者のうち 1 名で DLT（グレード 3 の白血球減少症及び好中球減少症）が認められたのみであった。しかし、投与開始後 29 日目以降にグレード 3 又は 4 の骨髄抑制が 50 mg を投与された患者 13 名中 12 名で発現し、これらの 12 名の患者は 25 mg に減量した。これらの有害事象の発現状況から、レナリドミドの 1 日 1 回連日投与での MTD は 25 mg と判断された。

MM-017 試験では、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いて、再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に、レナリドミド単独投与での MTD を検討するとともに、レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与での有効性、安全性、薬物動態を検討した。治療の 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 10 mg 又は 25 mg を単独で 1 日 1 回 21 日間連日経口投与して、28 日間での MTD を検討した結果、DLT は 25 mg の 1 名に認められたのみであった（グレード 3 の低酸素症）。よって、再発又は難治性の日本人 MM 患者に対し、1 サイクルを 28 日間としてレナリドミドを 1 日 1 回 21 日間連日経口投与（周期投与）するときの MTD は 25 mg と判断された。

ATL 患者に初めてレナリドミドを投与した ATLL-001 試験では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の MTD、安全性、有効性、薬物動態を検討することとした。当該試験のレナリドミドの用法・用量としては、上述の MM-017 試験の結果に基づき、再発又は難治性の日本人 MM 患者で忍容性が確認されている 25 mg 周期投与を検討開始用法・用量（コホート 1）とした。また、非臨床試験成績ではレナリドミドの造血器腫瘍細胞に対する直接的な増殖抑制作用は G1 期の増殖停止又はアポトーシスによると報告されていることから、レナリドミドの最大効果を期待して、休薬期間のない 25 mg の 1 日 1 回連日経口投与（コホート 2：MM-001 試験での MTD）及び 35 mg の 1 日 1 回連日経口投与（コホート 3）も検討することとした。なお、25 mg から 35 mg への増量は、前述の海外 MM-001 試験の初回投与量 5 mg を n としたフィボナッチの変法に準じて設定した。その結果、DLT は 35 mg 連日投与で 4 名中 2 名に発現したが（グレード 3 の疲労及びグレード 4 の血小板数減少が 1 名、グレード 3 の心電図 QT 延長が 1 名）、25 mg 連日投与では 6 名中 1 名のみに認められ（グレード 4 の血小板数減少）、25 mg 周期投与では DLT は発現しなかった。したがって、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg 連日投与と判断された。

ATLL-002 試験では、再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とし、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いてレナリドミドを単独投与したときの有効性、安全性を評価した。当該試験のレナリドミドの用法・用量は、上述の ATLL-001 試験の結果に基づき、25 mg の 1 日 1 回連日経口投与と設定した。その結果、有効性解析対象集団 26 名中 11 名（42.3%）に PR 以上の奏効が認められ、CR と CRu を合わせた完全奏効割合も 19.2%と良好な奏効反応を示した。安全性もレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似しており、忍容可能な範囲内であった。

また、ATLL-001 試験、ATLL-002 試験ともに、治療期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合には減量、休薬等の用量調節を行う規定を設けていた。特に好中球減少や血小板減少などの有害事象が発現した場合にはその程度に応じてレナリドミドを減量又は休薬し症状をコントロールすることで治療継続が可能になると考えられた。

以上、ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験で、再発又は再燃の ATL 患者にレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときの有効性は良好で、安全性も忍容可能な範囲内であったことから、当該対象患者でのレナリドミドの推奨用法・用量は、「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

なお、以前に実施・提出したレナリドミドのポピュレーション薬物動態解析（CC-5013-MCL-001-PK 試験［MCL-001-PK 試験］）の結果、CLcr が 60 mL/min 未満の腎機能障害がレナリドミドのクリアランスに影響を及ぼすこと、また、血液腫瘍の種類、年齢、体重、性別、人種、軽度肝機能障害は影響を及ぼさないことが示されている。ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験では、CLcr が 60 mL/min 未満の患者は登録されていないが、M 2.7.2-3 項に記載したとおり、レナリドミドの薬物動態が血液腫瘍の種類によらず類似していること、及び腎機能が正常又は軽症（CLcr ≥ 60 mL/min）の ATL 患者でのレナリドミドの開始用量（25 mg）が MM 患者と同じであることを考慮し、腎機能障害（CLcr < 60 mL/min）を有する ATL 患者では、MM 患者と同様に腎機能に応じてレナリドミドの開始用量を調節することが推奨される。

5. 効果の持続、耐薬性

効果の持続及び耐薬性を評価する試験は計画していない。

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で PR 以上の奏効を示した 11 名のうち 7 名で PD 又は RD は認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていない。データカットオフ時点で奏効を示した 11 名のうち 5 名の奏効持続期間は 24 週以上、そのうち 2 名は 52 週以上であった。

6. 付録

6.1. 効果判定の評価方法

6.1.1. 腫大リンパ節の定義

- ベースラインのコンピュータ断層撮影（CT）断面像で、最大径（以下、長径）が 1.5 cm を超える（> 1.5 cm）リンパ節を「腫大リンパ節」とする。
- 複数のリンパ節が癒合して一塊となっているものは、ベースラインでは 1 個の腫大リンパ節か複数の腫大リンパ節が融合したものかどうかの区別は困難なことがあるため区別しない。腫大リンパ節が治療開始後に複数のリンパ節に分離した場合、二方向積和（SPD）の算出においては分離したリンパ節それぞれの二方向積の和を足し合わせる。

6.1.2. 測定可能病変の定義

以下の①②③すべてを満たす病変を測定可能病変とする。

① 腫大リンパ節（節性病変）、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘤（節外性病変）である。

② CT 断面像にて直交する二方向で明確に測定可能である。

③ CT 断面像にて長径が 1.5 cm を超える（> 1.5 cm）。

- 上記のいずれか一つでも満たさないすべての病変を測定不能病変とする。
- 腫瘍径の測定には CT フィルムを用い、3 次元構築画像による冠状断や矢状断画像における頭尾側方向の径は用いない（測定に磁気共鳴映像法［MRI］は用いない）。
- 生検又は手術により消失した病変も病期診断のうえでは病変存在部位とするが、測定可能病変とはしない。

6.1.3. 治療前（ベースライン）評価

6.1.3.1. 画像評価

5 mm 以下のスライスの頸・胸・腹・骨盤部 CT にて評価を行う。原則として造影 CT とする。腎機能障害あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純 CT でも可とする。有効性評価の際にはベースラインと同じ方法を用いる。

6.1.3.2. 標的病変（Target lesion）の選択

測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず、以下の選択規準に従って最大 6 個までの病変を選択して標的病変とする。測定可能病変が 6 個以下の場合は、すべての測定可能病変を選択する。

① CT 断面像上、長径の大きい順に選択する。

② 同一リンパ節領域内や同一臓器内に複数の測定可能病変がある場合、最大のもの以外の病変では他の領域の病変を優先して選択する（身体の各所にあるように選択する）。

③ 縦隔や後腹膜領域に測定可能病変がある場合は必ず選択する。

選択した標的病変すべてについて、それぞれ長径と短径を測定し、両者の積（二方向積）を求める。すべての標的病変の二方向積の和を「二方向積和（SPD）」とする。

6.1.3.3. 非標的病変（Non-target lesion）の評価

測定可能でない病変、及び標的病変に選ばれなかった測定可能病変を「非標的病変」とする。非標的病変は節性の非標的病変（節性非標的病変）と節外性の非標的病変（節外性非標的病変）に分ける。長径が 1.5 cm 以下のリンパ節（「腫大リンパ節」ではない）は病変とはしない。

「節性非標的病変」は、リンパ節領域ごとに腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）が「あり」、「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった脾の結節性腫瘤は節性非標的病変とする。

「節外性非標的病変」は、節外臓器部位ごとに「あり」、「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった肝又は腎の結節性腫瘤は節外性非標的病変とする。

6.1.3.4. 肝腫大･脾腫の有無の評価

リンパ節の浸潤によると判断される肝腫大、脾腫の有無（あり、なし）を判定する。CT 画像上の肝腫大、脾腫の有無と、触知可能・触知不能を区別して記録する。

6.1.3.5. 腫瘍関連症状の評価（PTCL 患者のみ）

腫瘍性の下記の症状を「腫瘍関連症状」とし、それらの有無を評価し、記録する。

発熱：38°C より高い理由不明の発熱

盗汗（寝汗）：寝具（マットレス以外の掛け布団、シーツなどを含む、寝間着は含まない）を変えなければならない程のずぶ濡れになる汗

体重減少：診断前の 6 ヵ月以内に通常体重の 10%を超す理由不明の体重減少

6.1.3.6. 腫瘍関連検査値異常の評価（PTCL 患者のみ）

腫瘍性の LDH 高値及び C-反応性蛋白（CRP）高値を「腫瘍関連検査値異常」とし、それらの有無を評価し、記録する。

6.1.3.7. 骨髄浸潤の評価

骨髄穿刺もしくは骨髄生検による、骨髄浸潤の有無は以下のいずれかに分類する。

陽性（positive）：明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの悪性所見あり

不確定（indeterminate）：異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加

陰性（negative）：リンパ球集簇がないか、あってもごく少数

6.1.4. 病変ごとの効果判定

6.1.4.1. 標的病変の二方向積和（SPD）の縮小率と増大率

標的病変の縮小率及び増大率は以下の式により算出する。

$$\text{SPD の縮小率（\%）} = \frac{\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100$$

$$\text{SPD の増大率（\%）} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{最小の SPD}}{\text{最小の SPD}} \times 100$$

6.1.4.2. 節性非標的病変の判定

すべての節性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

「正常」　：いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）」がない。

「非増大」　：一つ以上の腫大リンパ節があり、かつそれ以前の画像評価に比して明らかに増大した腫大リンパ節がない。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。

「増大」　：それ以前の画像評価に比して明らかに増大したリンパ節がある。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。

「評価不能」：評価ができないリンパ節領域がある。

6.1.4.3. 節外性非標的病変の判定

すべての節外性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

「消失」　：画像上、節外性非標的病変がすべて消失*、又はベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。

「非増大」　：一つ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかに増大した節外性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。

「増大」　：明らかに増大した節外性非標的病変がある。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。

「評価不能」：評価ができない節外性非標的病変がある。

*スクリーニング時に上部消化管に病変のある患者は、内視鏡で病変消失が確認されること（ATLL-002 試験のみ規定）

6.1.4.4. 肝腫大・脾腫の有無の評価

肝、脾の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

「消失」　：肝腫大、脾腫がいずれも消失（画像上縮小し、かつ触知しない）、又はベースライン評価時から肝腫大、脾腫がない。

「非増悪」　：肝腫大、脾腫のいずれかが残存しているが明らかな増悪がない。

「増悪」　：肝腫大、脾腫のいずれかがそれ以前の評価に比して明らかに増悪。

「評価不能」：肝腫大、脾腫いずれかの評価ができない。

6.1.4.5. 皮膚病変の評価基準（PGA 評価）（ATL 患者のみ）

PGA（Table 33）に基づき評価する。なお、CCR は組織学的検査による確認は不要である。

Table 33: 皮膚病変の評価基準（PGA 評価）（ATL 患者のみ）

効果判定	グレード	定義	
CCR	0	完全消失	病巣なし：100%消失
PR	1	ほぼ消失	ベースラインと比べて 90%以上 100%未満の改善：病巣の痕のみ残存
	2	著明な改善	ベースラインと比べて 75%以上 90%未満の改善：いくらかの病巣が残存
	3	改善	ベースラインと比べて 50%以上 75%未満の改善
SD	4	わずかな改善	ベースラインと比べて 25%以上 50%未満の改善：明らかな病巣が存在
	5	不変	ベースラインと比べて不変：25%未満の改善又は 25%未満の悪化
PD	6	悪化	ベースラインと比べて 25%以上の悪化

CCR = 臨床的完全奏効; PD = 病勢進行; PR = 部分奏効; SD = 病勢安定

皮膚病変が存在する患者は、スクリーニング時及び各評価時に、病変の面積や性状に応じてスケッチ又はカラー写真撮影（もしくは併用）により PGA 判定の根拠を原資料に記録する（ATLL-002 試験のみ規定）。

6.1.4.6. 末梢血液像の判定（ATL 患者のみ）

異常リンパ球（ATL 細胞）数及びリンパ球数を評価し、以下に基づき分類する。

「正常」　：異常リンパ球（ATL 細胞）残存が 5%未満かつ、異常リンパ球（ATL 細胞）を含む絶対リンパ球数が 4×10^9/L 未満。

「≥ 50%減少」：異常リンパ球（ATL 細胞）数がベースラインと比べて 50%以上減少。

「変化なし」　：いずれの基準にも合致しない。

「≥ 50%増」　：異常リンパ球（ATL 細胞）数が最小値から 50%以上増加かつ、異常リンパ球（ATL 細胞）を含む絶対リンパ球数が 4×10^9/L 以上。

6.1.4.7. 腫瘍関連症状と腫瘍関連検査値異常の判定（PTCL 患者のみ）

発熱、盗汗、体重減少、血清 LDH、血清 CRP の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

「正常」 ：発熱、盗汗、体重減少のいずれもなく、LDH と CRP のいずれも施設基準値上限以下。

「非増悪」 ：発熱、盗汗、体重減少、LDH 高値、CRP 高値のいずれかがみられるが、それ以前の評価に比して明らかな増悪や増加がない。

「増悪」 ：発熱、盗汗、体重減少のいずれかがそれ以前の評価に比して明らかに増悪、又は LDH と CRP のいずれかが明らかに増加。

「評価不能」：発熱、盗汗、体重減少など、血清 LDH、血清 CRP などのいずれかの評価ができない。

6.1.4.8. 骨髄浸潤の判定

判定の区分はスクリーニング時（ベースライン）評価と同じ、「陽性」、「不確定」、「陰性」を用いる。

6.1.4.9. 新病変出現の判定

ベースライン評価時に存在しなかった病変が出現した場合、「新病変出現」とする。

6.2. 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の効果判定規準

Table 34: PTCL の治療効果判定規準

総合効果	標的病変の SPD[a]	非標的病変		肝腫大 脾腫	腫瘍関連症状 腫瘍関連検査値異常	骨髄 浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陰性	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	不確定	なし
PR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陽性	なし
	50%以上縮小	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	問わない（未検可）	なし
SD	50%未満縮小 かつ 50%未満増大	正常 or 非増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	問わない（未検可）	なし
PD/RD	50%以上増大	増大	増大	増悪	増悪	陰性化後の陽性	あり

CR = 完全奏効; CRu = 不確定完全奏効; PD = 病勢進行; PR = 部分奏効; RD = 再発; SD = 病勢安定; SPD = 二方向積和

[a] すべての標的病変の二方向積和

Table 35: PTCL の治療効果判定規準の定義

総合効果	定義
CR	以下のすべてを満たす ① 標的病変の SPD がベースラインに比して 75%以上減少（縮小） ② 節性非標的病変がすべて正常 ③ 節外性非標的病変がすべて消失 ④ 肝腫大、脾腫がない（いずれも消失） ⑤ 腫瘍関連症状（発熱、盗汗、体重減少）がない（すべて消失）、かつ腫瘍関連検査値異常（LDH 高値、CRP 高値）がない（いずれも正常） ⑥ ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であった場合、骨髄浸潤が陰性。ベースライン評価で骨髄浸潤が陰性であった場合は必須ではないため「陰性」扱いとする ⑦ 新病変の出現がない
CRu	ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であり、かつ以下のすべてを満たす ① 標的病変の SPD がベースラインに比して 75%以上減少（縮小） ② 節性非標的病変がすべて正常 ③ 節外性非標的病変がすべて消失 ④ 肝腫大、脾腫がない（いずれも消失） ⑤ 腫瘍関連症状（発熱、盗汗、体重減少）がない（すべて消失）、かつ腫瘍関連検査値異常（LDH 高値、CRP 高値）がない（いずれも正常） ⑥ 骨髄浸潤が不確定 ⑦ 新病変の出現がない
PR	CRu の定義の⑥以外をすべて満たし、かつベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であった場合は有効性評価時の骨髄浸潤が陽性である 又は、以下のすべてを満たす ① 標的病変の SPD がベースラインに比して 50%以上減少（縮小） ② 節性非標的病変がすべて正常又は非増大（増大がない） ③ 節外性非標的病変がすべて消失又は非増大（増大がない） ④ 肝腫大、脾腫のいずれもが消失もしくは非増悪（増悪がない） ⑤ 腫瘍関連症状（発熱、盗汗、体重減少）がすべて消失、かつ腫瘍関連検査値異常（LDH 高値、CRP 高値）がすべて正常化、又は非増悪（増悪がない） ⑥ 骨髄浸潤は問わない。未検でも可 ⑦ 新病変の出現がない
SD	PR 未満の効果があるが、PD ではない
PD/RD	CR 又は CRu と判定されていない患者で以下のいずれかを満たす場合は PD、CR 又は CRu と判定された後に以下のいずれかを満たす場合は RD とする ① 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大 ② 節性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）又は再出現 ③ 節外性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）又は再出現 ④ 肝腫大、脾腫の明らかな増悪又は再出現 ⑤ 腫瘍関連の自他覚症状（発熱、盗汗、体重減少）又は腫瘍関連の臨床検査値異常（LDH 高値、CRP 高値）の明らかな増悪又は再出現 ⑥ 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化 ⑦ 新病変の出現

CR = 完全奏効; CRP = C-反応性蛋白; CRu = 不確定完全奏効; LDH = 乳酸脱水素酵素; PD = 病勢進行; PR = 部分奏効; RD = 再発; SD = 病勢安定; SPD = 二方向積和

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 5
1. 医薬品への曝露 6
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1. 総括的安全性評価計画 6
1.1.2. 臨床試験での安全性評価 7
1.2. 全般的な曝露状況 8
1.2.1. 治験薬の投与期間 8
1.2.2. 治験薬の曝露状況 9
1.2.3. 中止状況 10
1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2. 有害事象 12
2.1. 有害事象の解析 12
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 13
2.1.1.1. 有害事象 13
2.1.1.2. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 17
2.1.1.3. グレード 3 以上の有害事象 20
2.1.1.4. 有害事象の時期別発現状況 23
2.1.2. 死亡 25
2.1.2.1. 治験薬の最終投与後 28 日目までの死亡 25
2.1.2.2. 治験薬の最終投与後 29 日目以降の死亡 26
2.1.3. その他の重篤な有害事象 26
2.1.4. その他の重要な有害事象 28
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 28
2.1.4.2. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象 29
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.1.5.1. 特定の有害事象の発現状況 32
2.2. 個別有害事象の文章による説明 43
3. 臨床検査値の評価 44
3.1. 血液学的検査 44
3.2. 血液生化学的検査 45
3.3. 尿検査 46
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 47

4.1. バイタルサイン 47
4.2. 心電図 47
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
5.1. 内因性要因 48
5.1.1. 年齢別 48
5.1.2. 性別 48
5.2. 外因性要因 49
5.2.1. モガムリズマブ治療歴有無別 49
5.3. 薬物相互作用 50
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 50
5.4.1. 妊娠時の使用 50
5.4.2. 授乳婦への使用 50
5.5. 過量投与 50
5.6. 薬物乱用 50
5.7. 離脱症状及び反跳現象 50
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 51
6. 市販後データ（定期的安全性最新報告） 52
7. 付録 53
7.1. 付録表 53

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 5
Table 2: レナリドミドの安全性評価に関する臨床データパッケージ 7
Table 3: 有害事象の取り扱い 8
Table 4: レナリドミドの用法・用量 8
Table 5: 治験薬投与期間［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］ 9
Table 6: 治験薬の曝露量［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］ 9
Table 7: 中止状況［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］ 10
Table 8: 主な患者背景［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］ 11
Table 9: 有害事象の発現状況の概要［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］ 12
Table 10: 比較的よくみられた有害事象［ATLL-002 試験］（発現割合 10%以上） 13
Table 11: 比較的よくみられた有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上） 15
Table 12: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-002 試験］（発現割合 10%以上） 17
Table 13: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上） 18
Table 14: グレード 3 以上の有害事象［ATLL-002 試験］（すべて） 21
Table 15: グレード 3 以上の有害事象［ATLL-001 試験］（すべて） 22
Table 16: 有害事象の時期別発現状況［ATLL-002 試験］（全体で 2 名以上に発現） 23
Table 17: 治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者一覧［ATLL-001 試験］ 26
Table 18: 治験薬最終投与後 29 日目以降に死亡した患者一覧［ATLL-002 試験］ 26
Table 19: 重篤な有害事象［ATLL-002 試験］（すべて） 27
Table 20: 重篤な有害事象［ATLL-001 試験］（すべて） 28
Table 21: 治験薬の投与中止に至った有害事象［ATLL-002 試験］（すべて） 29
Table 22: 治験薬の投与中止に至った有害事象［ATLL-001 試験］（すべて） 29
Table 23: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象［ATLL-002 試験］（すべて） 30
Table 24: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象［ATLL-001 試験］（すべて） 31
Table 25: 特定の有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］ 32
Table 26: 骨髄抑制関連有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］ 33
Table 27: 感染症の発現状況［ATLL-002 試験］ 34
Table 28: 出血の発現状況［ATLL-002 試験］ 34
Table 29: 肝障害の発現状況［ATLL-002 試験］ 35
Table 30: 不整脈の発現状況［ATLL-002 試験］ 36

Table 31: 心不全の発現状況［ATLL-002 試験］ 36
Table 32: 皮膚反応の発現状況［ATLL-002 試験］ 37
Table 33: 発疹の発現状況［ATLL-002 試験］ 37
Table 34: 蕁麻疹の発現状況［ATLL-002 試験］ 37
Table 35: 便秘の発現状況［ATLL-002 試験］ 38
Table 36: 下痢の発現状況［ATLL-002 試験］ 38
Table 37: 腎不全の発現状況［ATLL-002 試験］ 39
Table 38: 疲労の発現状況［ATLL-002 試験］ 39
Table 39: 末梢性ニューロパチーの発現状況［ATLL-002 試験］ 39
Table 40: 血管浮腫の発現状況［ATLL-002 試験］ 40
Table 41: 静脈血栓塞栓症の発現状況［ATLL-002 試験］ 40
Table 42: 動脈血栓塞栓症の発現状況［ATLL-002 試験］ 41
Table 43: 混合型血栓塞栓症の発現状況［ATLL-002 試験］ 41
Table 44: 錯乱の発現状況［ATLL-002 試験］ 41
Table 45: 傾眠及び意識レベルの低下の発現状況［ATLL-002 試験］ 42
Table 46: 霧視の発現状況［ATLL-002 試験］ 42
Table 47: 血液学的検査値のシフトテーブル［ATLL-002 試験］ 44
Table 48: 血液生化学的検査値のシフトテーブル［ATLL-002 試験］ 45
Table 49: 心電図所見のシフトテーブル［ATLL-002 試験］ 47
Table 50: 年齢別での有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］ 48
Table 51: 性別での有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］ 49
Table 52: モガムリズマブによる治療歴有無別での有害事象発現状況［ATLL-002 試験］ 49
Table 53: 特定の有害事象の定義 53

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ALK	Anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫リン酸化酵素
ALT/SGPT	Alanine aminotransferase/serum glutamic pyruvic transaminase アラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST/SGOT	Aspartate aminotransferase/serum glutamic oxaloacetic transaminase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese ICH 国際医薬用語集日本語版
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NOS	Not otherwise specified 非特定型
PSUR	Periodic Safety Update Report 定期的安全性最新報告
PT	Preferred term MedDRA の基本語
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
SMQ	Standardised MedDRA Query MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class MedDRA の器官別大分類
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 総括的安全性評価計画

レナリドミドは、国内で既に「多発性骨髄腫」及び「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）では、「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とした。再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対するレナリドミドの用法・用量は、「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」を予定している。

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの安全性を評価した試験を Table 2 に示す。

国内、海外を通じて ATL 患者を対象として申請者が実施した臨床試験は、日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相試験（CC-5013-ATLL-002 試験［ATLL-002 試験］）及び日本人の ATL 患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした国内第 1 相試験（CC-5013-ATLL-001 試験［ATLL-001 試験］）の 2 試験である。したがって、本一変申請では当該 2 試験を安全性評価対象試験としてレナリドミドの安全性を評価する。

ATLL-002 試験の概略は M 2.7.3-1.1 項に記載した。当該試験は、再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いて、レナリドミドの有効性及び安全性を検討した。レナリドミドの用法・用量は、25 mg の 1 日 1 回経口投与（25 mg 連日投与）であった。本試験では 26 名に治験薬が投与された。治験薬が投与された患者全員が投与開始後少なくとも 1 回の効果判定を実施又はその前（投与開始後 8 週経過より前）に中止した以降の 2014 年 11 月 20 日にデータをカットオフして主解析を実施した。本項での安全性評価には当該主解析データを用いた。

ATLL-001 試験の概略も M 2.7.3-1.1 項に記載した。当該試験は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミドの最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せて ATL 患者を対象とした第 2 相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。本試験では計 13 名に治験薬が投与された。2013 年 12 月 20 日に最後の患者の最終観察が終了しており、本項での安全性評価には当該最終解析データを用いた。なお、ATLL-001 試験には PTCL 患者も含まれたが、PTCL は世界保健機関（WHO）分類（2008 年）で ATL と同じ成熟 T 細胞腫瘍に分類される疾患であるため、当該試験で PTCL 患者も含めてレナリドミドの安全性を評価することは可能であると考え、本試験の安全性の評価対象に含めることとした。

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの安全性を総合的に評価する上で、ATLL-002 試験と ATLL-001 試験は試験デザイン、用法・用量、試験期間といった点で異なることから、データを併合することなく個々の試験ごとに評価することが適切であると判断した。

Table 2: レナリドミドの安全性評価に関する臨床データパッケージ

項目	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験
実施地域：施設数	日本：20 施設	日本：6 施設
試験デザイン	第 2 相、多施設共同、非対照、オープンラベル	第 1 相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増
対象患者	再発又は再燃の ATL 患者	治療歴のある ATL 患者及び PTCL 患者
試験目的	有効性、安全性	最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態
試験期間[a]	2012 年 11 月 12 日～継続中（主解析：2014 年 11 月 20 日データカットオフ）	2010 年 7 月 16 日～2013 年 12 月 20 日
レナリドミドの用法・用量	25 mg を 1 日 1 回経口投与	・コホート 1：1 サイクルを 28 日間とし、25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与 ・コホート 2：25 mg を 1 日 1 回経口投与 ・コホート 3：35 mg を 1 日 1 回経口投与
登録患者数／安全性解析対象集団	登録患者数：26 名 安全性解析対象集団：26 名	登録患者数：14 名 安全性解析対象集団：13 名（コホート 1：3 名、コホート 2：6 名、コホート 3：4 名）
添付資料番号	5.3.5.2.1	5.3.5.2.2

[a] 最初の患者の同意取得日から最後の患者の最終観察日まで

1.1.2. 臨床試験での安全性評価

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験ともに、有害事象を「治験薬を投与された患者に生じた、又は悪化したあらゆる有害で意図しない、あるいは好ましくない医療上の出来事」と定義した。

各試験の有害事象の取り扱いを Table 3 に示す。いずれの試験でも安全性解析対象集団は「治験薬が少なくとも 1 回投与された患者」とした。

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、有害事象の発現状況は、MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。いずれの試験でも有害事象のグレードは米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）（version 4.0）に準じて判定し、NCI CTCAE で明確に定義されていない有害事象のグレードは、軽症（グレード 1）、中等症（グレード 2）、重症（グレード 3）、生命を脅かす（グレード 4）、有害事象による死亡（グレード 5）の 5 段階で判定した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱い、グレード別の有害事象の集計には同一患者で発現した最も高いグレードを用いた。有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で判定した。

有害事象の解析では、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象に分類して評価した。また、有害事象発現の時期別解析も実施した。さらに、レナリドミドの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して特定の有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価することとした。

臨床検査の評価は、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に対して実施した。その他、バイタルサイン、心電図の評価も実施した。

Table 3: 有害事象の取り扱い

項目	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験
安全性解析対象集団	治験薬が少なくとも 1 回投与された患者	治験薬が少なくとも 1 回投与された患者
MedDRA version	15.1	12.0
有害事象のグレード判定	NCI CTCAE version 4.0[a]	NCI CTCAE version 4.0[a]
有害事象のグレード判定（NCI CTCAE の定義が明確でない場合）	グレード 1. 軽症 2. 中等症 3. 重症（又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない） 4. 生命を脅かす 5. 有害事象による死亡	グレード 1. 軽症 2. 中等症 3. 重症（又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない） 4. 生命を脅かす 5. 有害事象による死亡
治験薬との関連性評価	関連なし[b] 関連あり[c]	関連なし[b] 関連あり[c]

[a] 腫瘍フレアは NCI CTCAE version 3.0 を用いて判定した
[b] 有害事象と治験薬投与の時間的な整合性により、関連性がありそうにない又は関連性が薄いと考えられる。又は、他の医薬品、治療的介入又は基礎疾患によって観察された事象を十分に説明することができる
[c] 有害事象と治験薬投与との時間的な整合性から関連性が否定できず、他の医薬品、治療的介入又は基礎疾患によって観察された事象を十分に説明することができない

1.2. 全般的な曝露状況

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験でのレナリドミドの用法・用量を Table 4 に示す。

Table 4: レナリドミドの用法・用量

試験	投与群	用法・用量
ATLL-002 試験	（25 mg 連日）	レナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与する
ATLL-001 試験	コホート 1 （25 mg 周期）	1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する
	コホート 2 （25 mg 連日）	1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与する
	コホート 3 （35 mg 連日）	1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 35 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与する

1.2.1. 治験薬の投与期間

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での治験薬の投与期間を Table 5 に示す。

ATLL-002 試験では 26 名が登録され全員に治験薬が投与されたことから、当該 26 名を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団での治験薬投与期間の中央値は、データカットオフ時点で 16.0 週（範囲 1.9～79.7 週）であった。

ATLL-001 試験では 14 名が登録され、このうちコホート 2（25 mg 連日）の 1 名を除く 13 名（コホート 1［25 mg 周期］：3 名、コホート 2［25 mg 連日］：6 名、コホート 3［35 mg 連日］：4 名）に治験薬が投与されたことから、当該 13 名を安全性解析対象集団とした。治験薬投与期間の中央値は、安全性解析対象集団全体（13 名）で 9.4 週（範囲 3.0～115.0 週）、コホート別ではコホート 1（25 mg 周期）で 14.7 週（範囲 3.0～91.0 週）、コホート 2（25 mg 連日）で 8.7 週（範囲 5.3～55.3 週）、コホート 3（35 mg 連日）で 6.9 週（範囲 3.4～115.0 週）であった。

Table 5: 治験薬投与期間［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］

項目		ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
		全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
安全性解析対象集団		**26**	**13**	**3**	**6**	**4**
治験薬投与期間（週）[a]	平均値	20.12	26.65	36.23	17.60	33.03
	標準偏差	18.859	36.874	47.789	19.134	54.739
	中央値	16.00	9.40	14.70	8.70	6.85
	最小値、最大値	1.9, 79.7	3.0, 115.0	3.0, 91.0	5.3, 55.3	3.4, 115.0

[a] ［（治験薬の最終投与日）－（治験薬の投与開始日）＋1］／7　なお、ATLL-002 試験での治験薬の最終投与日は 1 サイクルを 28 日間として区切った場合の最後のサイクルの終了日とした。治験薬の投与が中止された場合又は患者が死亡した場合には、投与中止日又は死亡日をそれぞれ治験薬の最終投与日とした。

ATLL-002 試験のデータカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.16、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.16

1.2.2. 治験薬の曝露状況

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での治験薬の曝露状況を Table 6 に示す。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点でのレナリドミドの平均 1 日投与量（中央値）は 25.0 mg、用量強度（中央値）は 18.9 mg/日であった。

ATLL-001 試験全体でのレナリドミドの平均 1 日投与量（中央値）は 25.0 mg、用量強度（中央値）は 24.1 mg/日であった。コホート別での平均 1 日投与量及び用量強度（いずれも中央値）は、コホート 1（25 mg 周期）で 25.0 mg 及び 19.0 mg/日、コホート 2（25 mg 連日）で 25.0 mg 及び 24.2 mg/日、コホート 3（35 mg 連日）で 35.0 mg 及び 28.7 mg/日であった。

Table 6: 治験薬の曝露量［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］

項目	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
	全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**	**13**	**3**	**6**	**4**
曝露量パラメータ［中央値（最大値、最小値）］					
平均 1 日投与量（mg/日）[a]	25.00 (20.1, 25.0)	25.00 (25.0, 35.0)	25.00 (25.0, 25.0)	25.00 (25.0, 25.0)	35.00 (26.7, 35.0)
累積投与量（mg）	2092.5 (325, 11150)	1400.0 (475, 16925)	1875.0 (525, 12075)	1387.5 (475, 9300)	1645.0 (595, 16925)
曝露期間（日）	85.0 (13, 501)	56.0 (17, 633)	75.0 (21, 483)	55.5 (19, 372)	47.0 (17, 633)
用量強度（mg/日）[b]	18.90 (9.8, 25.0)	24.10 (7.2, 35.0)	19.00 (18.2, 25.0)	24.20 (7.2, 25.0)	28.65 (21.0, 35.0)
相対用量強度[c]	0.75 (0.4, 1.0)	1.00 (0.3, 1.0)	1.00 (0.9, 1.0)	1.00 (0.3, 1.0)	0.85 (0.6, 1.0)

[a] 累積投与量（治療期間中の総投与量）／曝露期間（治験薬の実投与日数）

[b] 累積投与量／治験薬投与期間（治験薬投与開始日から最終投与日までの期間［休薬期間を含む］）

[c] 用量強度／予定用量強度

ATLL-002 試験のデータカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.18、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.18、5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 2.1

1.2.3. 中止状況

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での中止状況を Table 7 に示す。

ATLL-002 試験ではデータカットオフ時点で全体で 26 名中 21 名（80.8%）が試験を中止しており、中止理由の内訳は「病勢進行又は再発」が 13 名、「有害事象」が 6 名、「その他」が 2 名であった。

ATLL-001 試験ではすべての患者（13 名）が試験を中止しており、中止理由の内訳は「病勢進行」が 8 名、「有害事象」が 3 名、「同意撤回」が 1 名、「死亡」が 1 名であった。

Table 7: 中止状況［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］

項目		ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
		全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
治験薬投与患者数		26	13	3	6	4
試験継続中の患者数（%）		5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験を中止した患者数（%）		21 (80.8)	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)
中止理由［n（%）］	病勢進行又は再発	13 (50.0)	8 (61.5)	3 (100.0)	4 (66.7)	1 (25.0)
	有害事象	6 (23.1)	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)
	同意撤回	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	死亡	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
	その他	2 (7.7)[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 1 名は皮疹悪化の可能性があり患者が不安になったため、治験責任医師が治験継続は困難と判断した。もう 1 名はレナリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象（多形紅斑、腎不全）が発現したため、再投与による再発リスクを勘案し、治験責任医師の判断で治験が中止された。

ATLL-002 試験のデータカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.1、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1

1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の安全性解析対象集団の患者背景を Table 8 に示す。

全体として、両試験の患者背景は概ね類似した。年齢の中央値（範囲）は、ATLL-002 試験で 68.5 歳（53～81 歳）、ATLL-001 試験全体で 64.0 歳（32～74 歳）であった。性別では、男性の割合が ATLL-002 試験で 53.8%（14/26 名）、ATLL-001 試験全体で 69.2%（9/13 名）であった。また、クレアチニンクリアランスは両試験のすべての患者で 60 mL/min 以上であった。

原疾患の罹患期間の中央値は ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験ともに 2 年程度であり、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）はステージ IV が最も多かった。また、ATL 患者での臨床病型は、ATLL-002 試験では急性型が最も多く（15 名、57.7%）、リンパ腫型（7 名、26.9%）、予後不良因子を有する慢性型（4 名、15.4%）と続いた。ATLL-001 試験全体でも、急性型が最も多く（6 名、66.7%）、予後不良因子を有する慢性型（2 名、22.2%）、リンパ腫型（1 名、11.1%）と続いた。なお、ATLL-001 試験の PTCL 患者での臨床病型の内訳は、PTCL 非特定型（NOS）が 3 名、未分化リンパ腫リン酸化酵素（ALK）陰性未分化大細胞リンパ腫が 1 名であった。

Table 8: 主な患者背景［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］

項目		ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
		全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
安全性解析対象集団		**26**	**13**	**3**	**6**	**4**
原疾患［n（%）］	ATL	26 (100.0)	9 (69.2)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)
	PTCL	0 (0.0)	4 (30.8)	1 (3.33)	2 (33.3)	1 (25.0)
年齢（歳）	平均値	67.5	61.1	67.3	56.5	63.3
	標準偏差	7.20	12.25	2.89	16.21	8.34
	中央値	68.5	64.0	69.0	61.0	64.5
	最小値、最大値	53.0, 81.0	32, 74	64, 69	32, 74	53, 71
年齢分布［n（%）］	< 65 歳	9 (34.6)	7 (53.8)	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)
	≥ 65 歳	17 (65.4)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (50.0)
性別［n（%）］	男性	14 (53.8)	9 (69.2)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)
	女性	12 (46.2)	4 (30.8)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)
罹患期間[a]（年）	平均値	3.4	2.70	1.40	2.57	3.88
	標準偏差	3.85	2.226	0.985	2.294	2.615
	中央値	2.1	2.00	1.10	1.70	4.25
	最小値、最大値	0.3, 17.5	0.6, 6.7	0.6, 2.5	0.7, 6.7	0.6, 6.4
臨床病型［ATL］［n（%）］	評価患者数	26	9	2	4	3
	急性型	15 (57.7)	6 (66.7)	1 (50.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
	リンパ腫型	7 (26.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
	予後不良因子を有する慢性型	4 (15.4)	2 (22.2)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
臨床病型［PTCL］［n（%）］	評価患者数	0	4	1	2	1
	PTCL NOS	-	3 (75.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
	ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫	-	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
リンパ腫病期[b]［n（%）］	I	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	III	6 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
	IV	16 (61.5)	12 (92.3)	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)
ECOG PS［n（%）］	0	13 (50.0)	7 (53.8)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (25.0)
	1	9 (34.6)	6 (46.2)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (75.0)
	2	4 (15.4)	-	-	-	-

ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; NOS = 非特定型; PS = performance status

[a] 初回診断時から治験薬投与開始日までの期間

[b] Ann Arbor 分類

ATLL-002 試験のデータカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.1、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.6

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

有害事象は、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象に分類して評価した。また、有害事象発現の時期別解析も実施した（2.1.1.4 項）。さらに、レナリドミドの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して特定の有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価することとした（2.1.5 項）。

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で発現した有害事象は、それぞれ MedDRA version 15.1 及び version 12.0 でコーディングの上解析し、各試験ごとにそれぞれ MedDRA/J version 15.1 及び 12.0 の SOC、PT を用いて表示した。なお、有害事象発現の時期別解析、器官別又は症候群別の有害事象の解析では MedDRA version 18.1 で再コーディングし、MedDRA/J version 18.1 を用いて表示した。

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験での有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。

ATLL-002 試験では、有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員に発現し（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 26 名全員に発現した（100%）。グレード 3 以上の有害事象は 25 名（96.2%）、重篤な有害事象は 9 名（34.6%）に発現したが、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（23.1%）に発現し、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 17 名（65.4%）に認められた。

ATLL-001 試験では、有害事象は安全性解析対象集団全体の 13 名全員に発現し（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 13 名全員に発現した（100%）。グレード 3 以上の有害事象は 12 名（92.3%）、重篤な有害事象は 8 名（61.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名（30.8%）、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 7 名（53.8%）に認められた。また、死亡に至った有害事象は 2 名（15.4%）に発現した。

Table 9: 有害事象の発現状況の概要［ATLL-002 試験、ATLL-001 試験］

項目	ATLL-002 試験	ATLL-001 試験			
	全体（25 mg 連日）	全体	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**	**13**	**3**	**6**	**4**
有害事象	26 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	26 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	25 (96.2)	12 (92.3)	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)
重篤な有害事象	9 (34.6)	8 (61.5)	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (75.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (23.1)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象	17 (65.4)	7 (53.8)	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)

[a] NCI CTCAE version 4.0 n（%）

ATLL-002 試験のデータカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1、5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

本項では、「有害事象（2.1.1.1 項）」、「治験薬との関連性が否定できない有害事象（2.1.1.2 項）」、「グレード 3 以上の有害事象（2.1.1.3 項）」に分けて安全性を評価した。また、有害事象発現の時期別解析も実施した（2.1.1.4 項）。

2.1.1.1. 有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で比較的よくみられた有害事象（全体での発現割合が 10%以上）をそれぞれ Table 10、Table 11 に示す。

ATLL-002 試験全体（26 名）で発現割合が 30%以上（8 名以上で発現）であった PT 別の有害事象は、「血小板減少症」（20 名、76.9%）、「好中球減少症」（19 名、73.1%）、「リンパ球減少症」（18 名、69.2%）、「貧血」（14 名、53.8%）、「白血球減少症」（13 名、50.0%）、「C-反応性蛋白増加」（11 名、42.3%）、「低アルブミン血症」（9 名、34.6%）、「低蛋白血症」（9 名、34.6%）、「低カルシウム血症」（8 名、30.8%）、「低ナトリウム血症」（8 名、30.8%）、「便秘」（8 名、30.8%）であった。

ATLL-001 試験全体（13 名）で発現割合が 30%以上（4 名以上で発現）であった PT 別の有害事象は、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名、84.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名、84.6%）、「リンパ球数減少」（11 名、84.6%）、「好中球数減少」（11 名、84.6%）、「血小板数減少」（10 名、76.9%）、「貧血」（10 名、76.9%）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名、69.2%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（8 名、61.5%）、「C-反応性蛋白増加」（8 名、61.5%）、「低アルブミン血症」（8 名、61.5%）、「低リン酸血症」（8 名、61.5%）、「総蛋白減少」（7 名、53.8%）、「白血球数減少」（7 名、53.8%）、「疲労」（7 名、53.8%）、「血中ビリルビン増加」（6 名、46.2%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」（5 名、38.5%）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（5 名、38.5%）、「低カリウム血症」（5 名、38.5%）、「低ナトリウム血症」（5 名、38.5%）、「下痢」（5 名、38.5%）、「口内炎」（5 名、38.5%）、「好酸球数増加」（4 名、30.8%）、「体重減少」（4 名、30.8%）、「体重増加」（4 名、30.8%）、「食欲不振」（4 名、30.8%）、「皮膚乾燥」（4 名、30.8%）、「発熱」（4 名、30.8%）、「背部痛」（4 名、30.8%）、「筋痙縮」（4 名、30.8%）、「血尿」（4 名、30.8%）、「洞性頻脈」（4 名、30.8%）、「傾眠」（4 名、30.8%）であった。

Table 10: 比較的よくみられた有害事象［ATLL-002 試験］（発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 （25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**26 (100.0)**
血小板減少症	20 (76.9)
好中球減少症	19 (73.1)
リンパ球減少症	18 (69.2)
貧血	14 (53.8)
白血球減少症	13 (50.0)
白血球増加症	5 (19.2)
好塩基球増加症	3 (11.5)
好酸球増加症	3 (11.5)
代謝および栄養障害	**21 (80.8)**
低アルブミン血症	9 (34.6)

Table 10: 比較的よくみられた有害事象［ATLL-002 試験］（発現割合 10%以上） (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 （25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
低蛋白血症	9 (34.6)
低カルシウム血症	8 (30.8)
低ナトリウム血症	8 (30.8)
低リン酸血症	7 (26.9)
低カリウム血症	6 (23.1)
高カリウム血症	4 (15.4)
高クロール血症	3 (11.5)
低尿酸血症	3 (11.5)
臨床検査	**20 (76.9)**
C-反応性蛋白増加[a]	11 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (19.2)
血中尿素増加	5 (19.2)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)
白血球百分率数異常	3 (11.5)
尿中ブドウ糖陽性	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	**20 (76.9)**
発疹	6 (23.1)
そう痒症	5 (19.2)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)
胃腸障害	**17 (65.4)**
便秘	8 (30.8)
悪心	7 (26.9)
嘔吐	6 (23.1)
口内炎	3 (11.5)
感染症および寄生虫症	**15 (57.7)**
鼻咽頭炎	4 (15.4)
肺炎	3 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (53.8)**
倦怠感	5 (19.2)
疲労	4 (15.4)
発熱	3 (11.5)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (34.6)**
背部痛	3 (11.5)
神経系障害	**8 (30.8)**
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)
味覚異常	3 (11.5)
肝胆道系障害	**7 (26.9)**
肝機能異常	6 (23.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (15.4)**
腫瘍フレア	3 (11.5)
精神障害	**3 (11.5)**
不眠症	3 (11.5)

[a]ATL 患者は感染症のリスクが高いことを考慮し、規定の血液生化学的検査項目として C-反応性蛋白が含まれていた。
MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

Table 11: 比較的よくみられた有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
有害事象発現患者数（%）	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
臨床検査	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
リンパ球数減少	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
好中球数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	4 (100.0)	11 (84.6)
血小板数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (100.0)	4 (66.7)	1 (25.0)	8 (61.5)
C-反応性蛋白増加	1 (33.3)	4 (66.7)	3 (75.0)	8 (61.5)
総蛋白減少	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	7 (53.8)
白血球数減少	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)	7 (53.8)
血中ビリルビン増加	3 (100.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	6 (46.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (30.8)
体重減少	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
体重増加	1 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (30.8)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
収縮期血圧上昇	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
血中尿素増加	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
白血球数増加	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
拡張期血圧上昇	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
好中球数増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿中蛋白陽性	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
尿量減少	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
低アルブミン血症	3 (100.0)	3 (50.0)	2 (50.0)	8 (61.5)
低リン酸血症	1 (33.3)	4 (66.7)	3 (75.0)	8 (61.5)
低カリウム血症	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
低ナトリウム血症	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	5 (38.5)
食欲不振	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
高血糖	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
高カリウム血症	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
低尿酸血症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**3 (75.0)**	**12 (92.3)**
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (50.0)	9 (69.2)
皮膚乾燥	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
そう痒症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
多汗症	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)

Table 11: 比較的よくみられた有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上）(Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
胃腸障害	**2 (66.7)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**11 (84.6)**
下痢	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
口内炎	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	5 (38.5)
腹痛	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
悪心	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (23.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
腹部膨満	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
痔出血	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
嘔吐	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**4 (66.7)**	**3 (75.0)**	**10 (76.9)**
貧血	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
全身障害および投与局所様態	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
疲労	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	7 (53.8)
発熱	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (30.8)
末梢性浮腫	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
悪寒	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
背部痛	2 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (30.8)
筋痙縮	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
腎および尿路障害	**2 (66.7)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**8 (61.5)**
血尿	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (30.8)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
着色尿	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
心臓障害	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**4 (100.0)**	**7 (53.8)**
洞性頻脈	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (30.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (100.0)**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**7 (53.8)**
呼吸困難	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**3 (75.0)**	**6 (46.2)**
転倒・転落	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
神経系障害	**1 (33.3)**	**4 (66.7)**	**1 (25.0)**	**6 (46.2)**
傾眠	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
浮動性めまい	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
味覚異常	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (33.3)**	**2 (33.3)**	**1 (25.0)**	**4 (30.8)**
腫瘍フレア	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

2.1.1.2. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象（全体での発現割合が 10%以上）をそれぞれ Table 12、Table 13 に示す。

ATLL-002 試験全体（26 名）で発現割合が 30%以上（8 名以上で発現）であった PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、「血小板減少症」（20 名、76.9%）、「好中球減少症」（19 名、73.1%）、「リンパ球減少症」（18 名、69.2%）、「貧血」（14 名、53.8%）、「白血球減少症」（13 名、50.0%）、「C-反応性蛋白増加」（10 名、38.5%）、「低アルブミン血症」（9 名、34.6%）であった。

ATLL-001 試験全体（13 名）で発現割合が 30%以上（4 名以上で発現）であった PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、「リンパ球数減少」（11 名、84.6%）、「好中球数減少」（11 名、84.6%）、「血小板数減少」（10 名、76.9%）、「貧血」（10 名、76.9%）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（9 名、69.2%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（9 名、69.2%）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名、69.2%）、「C-反応性蛋白増加」（7 名、53.8%）、「低リン酸血症」（7 名、53.8%）、「疲労」（7 名、53.8%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（6 名、46.2%）、「白血球数減少」（6 名、46.2%）、「血中ビリルビン増加」（5 名、38.5%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」（5 名、38.5%）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（5 名、38.5%）、「総蛋白減少」（5 名、38.5%）、「低アルブミン血症」（5 名、38.5%）、「低カリウム血症」（5 名、38.5%）、「低ナトリウム血症」（5 名、38.5%）、「下痢」（5 名、38.5%）、「口内炎」（5 名、38.5%）、「好酸球数増加」（4 名、30.8%）、「皮膚乾燥」（4 名、30.8%）、「発熱」（4 名、30.8%）、「背部痛」（4 名、30.8%）、「筋痙縮」（4 名、30.8%）、「血尿」（4 名、30.8%）であった。

Table 12: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-002 試験］（発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 (25 mg 連日)
安全性解析対象集団	**26**
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**26 (100.0)**
血小板減少症	20 (76.9)
好中球減少症	19 (73.1)
リンパ球減少症	18 (69.2)
貧血	14 (53.8)
白血球減少症	13 (50.0)
白血球増加症	4 (15.4)
好塩基球増加症	3 (11.5)
好酸球増加症	3 (11.5)
代謝および栄養障害	**20 (76.9)**
低アルブミン血症	9 (34.6)
低カルシウム血症	7 (26.9)
低ナトリウム血症	7 (26.9)
低蛋白血症	7 (26.9)
低リン酸血症	6 (23.1)
低カリウム血症	4 (15.4)
高クロール血症	3 (11.5)
高カリウム血症	3 (11.5)
低尿酸血症	3 (11.5)

Table 12: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-002 試験］（発現割合 10%以上） (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体（25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
臨床検査	**19 (73.1)**
C-反応性蛋白増加	10 (38.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1)
血中尿素増加	5 (19.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (15.4)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)
白血球百分率数異常	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	**17 (65.4)**
発疹	6 (23.1)
そう痒症	3 (11.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)
胃腸障害	**13 (50.0)**
悪心	7 (26.9)
便秘	5 (19.2)
嘔吐	4 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (50.0)**
倦怠感	5 (19.2)
疲労	4 (15.4)
感染症および寄生虫症	**13 (50.0)**
肺炎	3 (11.5)
肝胆道系障害	**7 (26.9)**
肝機能異常	6 (23.1)
神経系障害	**7 (26.9)**
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)
味覚異常	3 (11.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (15.4)**
腫瘍フレア	3 (11.5)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.8

Table 13: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現患者数（%）	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
臨床検査	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
リンパ球数減少	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
好中球数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	4 (100.0)	11 (84.6)
血小板数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	9 (69.2)

Table 13: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上） (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	9 (69.2)
C-反応性蛋白増加	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (53.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (66.7)	3 (50.0)	1 (25.0)	6 (46.2)
白血球数減少	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (50.0)	6 (46.2)
血中ビリルビン増加	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (38.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
総蛋白減少	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (30.8)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
収縮期血圧上昇	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
血中尿素増加	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
体重減少	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
拡張期血圧上昇	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
好中球数増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿量減少	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
体重増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**12 (92.3)**
低リン酸血症	0 (0.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	7 (53.8)
低アルブミン血症	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (38.5)
低カリウム血症	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
低ナトリウム血症	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	5 (38.5)
食欲不振	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
高血糖	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
高カリウム血症	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	**2 (66.7)**	**6 (100.0)**	**3 (75.0)**	**11 (84.6)**
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (50.0)	9 (69.2)
皮膚乾燥	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
そう痒症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**4 (66.7)**	**3 (75.0)**	**10 (76.9)**
貧血	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**4 (66.7)**	**4 (100.0)**	**10 (76.9)**
下痢	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
口内炎	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	5 (38.5)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
悪心	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (23.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
腹部膨満	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)

Table 13: 比較的よくみられた治験薬との関連性が否定できない有害事象［ATLL-001 試験］（全体での発現割合 10%以上） (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
嘔吐	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
全身障害および投与局所様態	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
疲労	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	7 (53.8)
発熱	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (30.8)
末梢性浮腫	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
背部痛	2 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (30.8)
筋痙縮	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**7 (53.8)**
血尿	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (30.8)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
心臓障害	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**3 (75.0)**	**6 (46.2)**
洞性頻脈	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
神経系障害	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**1 (25.0)**	**5 (38.5)**
浮動性めまい	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
味覚異常	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
傾眠	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**1 (25.0)**	**5 (38.5)**
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**3 (23.1)**
腫瘍フレア	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.15

2.1.1.3. グレード 3 以上の有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で発現したすべてのグレード 3 以上の有害事象をそれぞれ Table 14、Table 15 に示す。

ATLL-002 試験全体（26 名）で発現割合が 20%以上（6 名以上で発現）であった PT 別のグレード 3 以上の有害事象は、「好中球減少症」（17 名、65.4%）、「白血球減少症」（10 名、38.5%）、「リンパ球減少症」（10 名、38.5%）、「血小板減少症」（6 名、23.1%）であった。

ATLL-001 試験全体（13 名）で発現割合が 20%以上（3 名以上で発現）であった PT 別のグレード 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」（8 名、61.5%）、「リンパ球数減少」（7 名、53.8%）、「血小板数減少」（4 名、30.8%）、「白血球数減少」（3 名、23.1%）、「斑状丘疹状皮疹」（3 名、23.1%）、「貧血」（3 名、23.1%）、「低リン酸血症」（3 名、23.1%）であった。

Table 14: グレード 3 以上の有害事象［ATLL-002 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 （25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
グレード 3[a]以上の有害事象発現患者数（%）	**25 (96.2)**
血液およびリンパ系障害	**23 (88.5)**
好中球減少症	17 (65.4)
白血球減少症	10 (38.5)
リンパ球減少症	10 (38.5)
血小板減少症	6 (23.1)
貧血	5 (19.2)
播種性血管内凝固	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**7 (26.9)**
発疹	2 (7.7)
皮膚乾燥	1 (3.8)
多形紅斑	1 (3.8)
全身紅斑	1 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
代謝および栄養障害	**6 (23.1)**
低カリウム血症	3 (11.5)
低リン酸血症	2 (7.7)
高血糖	1 (3.8)
高カリウム血症	1 (3.8)
低ナトリウム血症	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (7.7)**
疲労	1 (3.8)
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)
肝胆道系障害	**2 (7.7)**
急性肝不全	1 (3.8)
高ビリルビン血症	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**2 (7.7)**
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
肺炎	1 (3.8)
臨床検査	**2 (7.7)**
好中球数減少	2 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)
リンパ球数減少	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (7.7)**
呼吸困難	1 (3.8)
肺水腫	1 (3.8)
心臓障害	**1 (3.8)**
急性左室不全	1 (3.8)
神経系障害	**1 (3.8)**
失神	1 (3.8)
血管障害	**1 (3.8)**
高血圧	1 (3.8)

[a] NCI CTCAE version 4.0
MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.11

Table 15: グレード 3 以上の有害事象［ATLL-001 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
グレード 3[a]以上の有害事象発現患者数（%）	**3 (100.0)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**12 (92.3)**
臨床検査	**3 (100.0)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**12 (92.3)**
好中球数減少	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (75.0)	8 (61.5)
リンパ球数減少	3 (100.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	7 (53.8)
血小板数減少	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
白血球数減少	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
血中ビリルビン増加	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿量減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
斑状丘疹状皮疹	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (23.1)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**3 (23.1)**
貧血	2 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (23.1)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**3 (23.1)**
菌血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**3 (23.1)**
低リン酸血症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低ナトリウム血症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
成人 T 細胞リンパ腫・白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
転移性新生物	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
口内炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

[a] NCI CTCAE version 4.0
MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.26

2.1.1.4. 有害事象の時期別発現状況

有害事象の初回発現の時期別解析を ATLL-002 試験を用いて実施した。

ATLL-002 試験での有害事象の 3 ヵ月ごとの初回発現時期別解析結果（全体で 2 名以上に発現した PT）を Table 16 に示す。

有害事象の多くは治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。投与開始 3 ヵ月後を過ぎてからの有害事象の発現患者数はほとんどが 2 名以下であり、投与期間に依存して発現増加の傾向がみられた有害事象や遅発性の有害事象は認められなかった。

Table 16: 有害事象の時期別発現状況［ATLL-002 試験］（全体で 2 名以上に発現）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N=26)	> 3-6 ヵ月 (N=15)	> 6-9 ヵ月 (N=5)	> 9-12 ヵ月 (N=5)	> 12-15 ヵ月 (N=2)	> 15 ヵ月 (N=2)	全体 (N=26)
有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**	**12 (80.0)**	**3 (60.0)**	**4 (80.0)**	**2 (100.0)**	**1 (50.0)**	**26 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**26 (100.0)**	**3 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**26 (100.0)**
血小板減少症	20 (76.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (76.9)
好中球減少症	18 (69.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (73.1)
リンパ球減少症	18 (69.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (69.2)
貧血	12 (46.2)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (53.8)
白血球減少症	12 (46.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (50.0)
白血球増加症	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
好塩基球増加症	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
好酸球増加症	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
播種性血管内凝固	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
代謝および栄養障害	**20 (76.9)**	**7 (46.7)**	**0 (0.0)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**21 (80.8)**
低アルブミン血症	7 (26.9)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (34.6)
低蛋白血症	7 (26.9)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (34.6)
低カルシウム血症	7 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)
低ナトリウム血症	7 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)
低リン酸血症	6 (23.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (26.9)
低カリウム血症	3 (11.5)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)
高カリウム血症	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)
高クロール血症	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
低尿酸血症	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
食欲減退	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
脱水	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
高血糖	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
高尿酸血症	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
臨床検査	**19 (73.1)**	**3 (20.0)**	**1 (20.0)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**20 (76.9)**
C-反応性蛋白増加	9 (34.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (26.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (26.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
血中尿素増加	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
白血球百分率数異常	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)

Table 16: 有害事象の時期別発現状況［ATLL-002 試験］（全体で 2 名以上に発現） (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N=26)	> 3-6 ヵ月 (N=15)	> 6-9 ヵ月 (N=5)	> 9-12 ヵ月 (N=5)	> 12-15 ヵ月 (N=2)	> 15 ヵ月 (N=2)	全体 (N=26)
有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**	**12 (80.0)**	**3 (60.0)**	**4 (80.0)**	**2 (100.0)**	**1 (50.0)**	**26 (100.0)**
尿中ブドウ糖陽性	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
尿中血陽性	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
好中球数減少	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
体重減少	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**19 (73.1)**	**2 (13.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**20 (76.9)**
発疹	6 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)
そう痒症	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
薬疹	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
皮膚乾燥	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
中毒性皮疹	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
胃腸障害	**16 (61.5)**	**4 (26.7)**	**0 (0.0)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**17 (65.4)**
便秘	6 (23.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)
悪心	7 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (26.9)
嘔吐	4 (15.4)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)
口内炎	2 (7.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
下痢	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	**12 (46.2)**	**4 (26.7)**	**2 (40.0)**	**1 (20.0)**	**1 (50.0)**	**0 (0.0)**	**15 (57.7)**
鼻咽頭炎	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)
肺炎	1 (3.8)	1 (6.7)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)
上気道感染	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (46.2)**	**2 (13.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**13 (50.0)**
倦怠感	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
疲労	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)
発熱	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
末梢性浮腫	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (34.6)**	**0 (0.0)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**9 (34.6)**
背部痛	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
筋痙縮	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
神経系障害	**5 (19.2)**	**3 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**8 (30.8)**
末梢性ニューロパチー	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (15.4)
味覚異常	2 (7.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (23.1)**	**2 (13.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**8 (30.8)**
呼吸困難	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
上気道の炎症	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
心臓障害	**7 (26.9)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (26.9)**
徐脈	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
上室性期外収縮	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
肝胆道系障害	**7 (26.9)**	**0 (0.0)**	**1 (20.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (26.9)**
肝機能異常	6 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)
高ビリルビン血症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)

Table 16: 有害事象の時期別発現状況［ATLL-002 試験］（全体で 2 名以上に発現） (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	有害事象の発現時期						
	0-3 ヵ月 (N=26)	> 3-6 ヵ月 (N=15)	> 6-9 ヵ月 (N=5)	> 9-12 ヵ月 (N=5)	> 12-15 ヵ月 (N=2)	> 15 ヵ月 (N=2)	全体 (N=26)
有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**	**12 (80.0)**	**3 (60.0)**	**4 (80.0)**	**2 (100.0)**	**1 (50.0)**	**26 (100.0)**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (15.4)**	**1 (6.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (15.4)**
腫瘍フレア	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
血管障害	**2 (7.7)**	**2 (13.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (15.4)**
静脈炎	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**2 (13.3)**	**0 (0.0)**	**1 (20.0)**	**1 (50.0)**	**0 (0.0)**	**3 (11.5)**
挫傷	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
転倒	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
精神障害	**3 (11.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (11.5)**
不眠症	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
腎および尿路障害	**2 (7.7)**	**1 (6.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (11.5)**
蛋白尿	1 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
免疫系障害	**2 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (7.7)**
低γグロブリン血症	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)

MedDRA/J version 18.1 で表示。同一患者に同一 PT が複数回発現した場合には、最初に発現した期間で 1 回とカウントした。
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 22.1

2.1.2. 死亡

本項では、治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までの死亡と、最終投与後 29 日目以降の死亡とに分けて示した。なお、ATLL-001 試験では治験薬の最終投与後 29 日目以降の生存調査は実施していない。

2.1.2.1. 治験薬の最終投与後 28 日目までの死亡

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者はいなかった。

ATLL-001 試験では 2 名が治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した。最終投与後 28 日目までに死亡した患者の一覧を Table 17 に示す。死亡した 2 名中 1 名（コホート 2：25 mg 連日）は、有害事象「頭蓋内出血」（グレード 5）により治験薬投与開始 39 日目（治験薬最終投与後 2 日目）に死亡した。もう 1 名（コホート 3：35 mg 連日）は、有害事象として報告された悪性腫瘍の病勢進行「成人 T 細胞リンパ腫・白血病」（グレード 5）により治験薬投与開始 33 日目（治験薬最終投与後 9 日目）に死亡した。なお、これらの死亡に至った有害事象と治験薬との関連性はいずれも否定された（M 2.7.6-2.4 項）。

Table 17: 治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者一覧［ATLL-001 試験］

患者番号*	年齢／性別	コホート	治験薬最終投与日[a]	死亡時期[a]	主な死因	グレード 5 の有害事象[b]
001-A	7[redacted] 歳／男性	コホート 2（25 mg 連日）	37 日目	39 日目	その他（頭蓋内出血）	頭蓋内出血
001-B	7[redacted] 歳／女性	コホート 3（35 mg 連日）	24 日目	33 日目	悪性腫瘍	成人 T 細胞リンパ腫・白血病

[a] 治験薬投与開始日からの日数
[b] MedDRA/J version 12.0 で表示
＊ 承認情報情報提供時に置き換え
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2

2.1.2.2. 治験薬の最終投与後 29 日目以降の死亡

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で 7 名が治験薬最終投与後 29 日目以降に死亡した。

ATLL-002 試験で治験薬最終投与後 29 日目以降に死亡した患者の一覧を Table 18 に示す。7 名中 6 名が原疾患（ATL）に起因する死亡であった。

Table 18: 治験薬最終投与後 29 日目以降に死亡した患者一覧［ATLL-002 試験］

患者番号*	年齢／性別	治験薬最終投与日[a]	死亡時期[a]	主な死因	死因の詳細
002-A	7[redacted] 歳／男性	85 日目	266 日目	悪性腫瘍[b]	ATL の進行
002-B	7[redacted] 歳／男性	93 日目	235 日目	悪性腫瘍[b]	ATL の病勢進行
002-C	6[redacted] 歳／女性	114 日目	254 日目	悪性腫瘍[b]	ATL 増悪
002-D	6[redacted] 歳／女性	110 日目	340 日目	悪性腫瘍[b]	悪性腫瘍による死亡
002-E	7[redacted] 歳／男性	22 日目	276 日目	悪性腫瘍[b]	ATL の進行
002-F	6[redacted] 歳／男性	33 日目	617 日目	悪性腫瘍[b]	ATL の悪化
002-G	6[redacted] 歳／男性	151 日目	464 日目	その他	肺炎

[a] 治験薬投与開始日からの日数
[b] 原疾患又はそれに起因する合併症
＊ 承認情報情報提供時に置き換え
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1

2.1.3. その他の重篤な有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で発現したすべての重篤な有害事象をそれぞれ Table 19、Table 20 に示す。また、ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で発現した重篤な有害事象一覧をそれぞれ M 2.7.6-3.2.7.7 項 Table 24 及び M 2.7.6-2.2.7.8 項 Table 23 に示した。

ATLL-002 試験全体（26 名）で 2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は、「血小板減少症」（2 名、7.7%）のみであった。

ATLL-001 試験全体（13 名）で 2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は、「血小板数減少」（3 名、23.1%）のみであった。

Table 19: 重篤な有害事象［ATLL-002 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 （25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
重篤な有害事象発現患者数（%）	**9 (34.6)**
皮膚および皮下組織障害	**3 (11.5)**
多形紅斑	1 (3.8)
発疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	**2 (7.7)**
血小板減少症	2 (7.7)
貧血	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (7.7)**
非心臓性胸痛	1 (3.8)
発熱	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**2 (7.7)**
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
肺炎	1 (3.8)
神経系障害	**2 (7.7)**
失神	1 (3.8)
一過性脳虚血発作	1 (3.8)
心臓障害	**1 (3.8)**
急性左室不全	1 (3.8)
耳および迷路障害	**1 (3.8)**
頭位性回転性めまい	1 (3.8)
肝胆道系障害	**1 (3.8)**
急性肝不全	1 (3.8)
臨床検査	**1 (3.8)**
血圧低下	1 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (3.8)**
腫瘍フレア	1 (3.8)
腎および尿路障害	**1 (3.8)**
急性腎不全	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.8)**
肺水腫	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.17

Table 20: 重篤な有害事象［ATLL-001 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
重篤な有害事象発現患者数（%）	**2 (66.7)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**8 (61.5)**
臨床検査	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**6 (46.2)**
血小板数減少	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
発熱	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (50.0)**	**2 (15.4)**
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
脊椎圧迫骨折	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
成人 T 細胞リンパ腫・白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.34

2.1.4. その他の重要な有害事象

本項では、その他の重要な有害事象として、「治験薬の投与中止に至った有害事象（2.1.4.1 項）」、「治験薬の減量又は休薬に至った有害事象（2.1.4.2 項）」を示した。

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象をそれぞれ Table 21、Table 22 に示す。

ATLL-002 試験全体（26 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、「好中球減少症」（2 名、7.7%）、「血小板減少症」（2 名、7.7%）であった。

ATLL-001 試験全体（13 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

Table 21: 治験薬の投与中止に至った有害事象［ATLL-002 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 （25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
治験薬の投与中止に至った有害事象発現患者数（%）	**6 (23.1)**
血液およびリンパ系障害	**4 (15.4)**
好中球減少症	2 (7.7)
血小板減少症	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**2 (7.7)**
発疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
肝胆道系障害	**1 (3.8)**
急性肝不全	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.21

Table 22: 治験薬の投与中止に至った有害事象［ATLL-001 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬の投与中止に至った有害事象発現患者数（%）	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
臨床検査	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.38

2.1.4.2. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で治験薬の減量又は休薬に至ったすべての有害事象をそれぞれ Table 23、Table 24 に示す。

ATLL-002 試験全体（26 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は、「好中球減少症」（9 名、34.6%）、「血小板減少症」（4 名、15.4%）、「白血球減少症」（2 名、7.7%）、「発疹」（2 名、7.7%）であった。

ATLL-001 試験全体（13 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は、「好中球数減少」（2 名、15.4%）のみであった。

Table 23: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象［ATLL-002 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 （25 mg 連日）
安全性解析対象集団	**26**
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象発現患者数（%）	**17 (65.4)**
血液およびリンパ系障害	**11 (42.3)**
好中球減少症	9 (34.6)
血小板減少症	4 (15.4)
白血球減少症	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**7 (26.9)**
発疹	2 (7.7)
薬疹	1 (3.8)
皮膚乾燥	1 (3.8)
多形紅斑	1 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
心臓障害	**2 (7.7)**
急性左室不全	1 (3.8)
房室ブロック	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (7.7)**
疲労	1 (3.8)
発熱	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**2 (7.7)**
細菌感染	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (3.8)
臨床検査	**2 (7.7)**
血圧低下	1 (3.8)
好中球数減少	1 (3.8)
耳および迷路障害	**1 (3.8)**
頭位性回転性めまい	1 (3.8)
神経系障害	**1 (3.8)**
一過性脳虚血発作	1 (3.8)
腎および尿路障害	**1 (3.8)**
急性腎不全	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.8)**
肺水腫	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.23

Table 24: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象［ATLL-001 試験］（すべて）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象発現患者数（%）	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**7 (53.8)**
臨床検査	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
好中球数減少	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**2 (15.4)**
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.42

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

レナリドミドの作用機序及び既知の安全性プロファイルを考慮し、特定の有害事象のカテゴリーとして骨髄抑制、感染症、出血、肝障害、不整脈、心不全、皮膚反応、発疹、蕁麻疹、便秘、下痢、腎不全、疲労、末梢性ニューロパチー、血管浮腫、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、混合型血栓塞栓症、錯乱、傾眠及び意識レベルの低下、霧視、二次発がんを評価した。

特定の有害事象の評価は、主要な試験である ATLL-002 試験で実施することとした。特定の有害事象の検索には、MedDRA version 18.1 の標準検索式又は MedDRA 階層用語（高位語及び PT）を用いた。

本項で評価した特定の有害事象の定義は Table 53 に示した。

2.1.5.1. 特定の有害事象の発現状況

ATLL-002 試験での特定の有害事象の発現状況を Table 25 に示す。

Table 25: 特定の有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象のカテゴリー	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
安全性解析対象集団	**26**	**26**	**26**
骨髄抑制	25 (96.2)	20 (76.9)	2 (7.7)
感染症	15 (57.7)	2 (7.7)	2 (7.7)
出血	8 (30.8)	1 (3.8)	0 (0.0)
肝障害	19 (73.1)	3 (11.5)	1 (3.8)
不整脈	6 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
皮膚反応	9 (34.6)	2 (7.7)	2 (7.7)
発疹	9 (34.6)	3 (11.5)	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	8 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	5 (19.2)	0 (0.0)	1 (3.8)
疲労	4 (15.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管浮腫	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓症	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓塞栓症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
混合型血栓塞栓症	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
錯乱	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠及び意識レベルの低下	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
二次発がん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日 n（%）
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Listing 16.2.7.14、5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.1. 骨髄抑制

ATLL-002 試験（26 名）での「骨髄抑制」に該当する有害事象の発現状況を Table 26 に示す。

「骨髄抑制」の発現割合は 96.2%（25 名）であり、PT 別では血小板減少症（76.9%、20 名）、好中球減少症（73.1%、19 名）、貧血（53.8%、14 名）、白血球減少症（50.0%、13 名）、好中球数減少（7.7%、2 名）、血小板数減少（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「骨髄抑制」の発現割合は 76.9%（20 名）であり、PT 別では好中球減少症（65.4%、17 名）、白血球減少症（38.5%、10 名）、血小板減少症（23.1%、6 名）、貧血（19.2%、5 名）、好中球数減少（7.7%、2 名）が発現した。

重篤な「骨髄抑制」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では血小板減少症（7.7%、2 名）、貧血（3.8%、1 名）が発現した。

Table 26: 骨髄抑制関連有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
骨髄抑制	**25 (96.2)**	**20 (76.9)**	**2 (7.7)**
血小板減少症	20 (76.9)	6 (23.1)	2 (7.7)
好中球減少症	19 (73.1)	17 (65.4)	0 (0.0)
貧血	14 (53.8)	5 (19.2)	1 (3.8)
白血球減少症	13 (50.0)	10 (38.5)	0 (0.0)
好中球数減少	2 (7.7)	2 (7.7)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.2. 感染症

ATLL-002 試験（26 名）での「感染症」に該当する有害事象の発現状況を Table 27 に示す。

「感染症」の発現割合は 57.7%（15 名）であり、PT 別では鼻咽頭炎（15.4%、4 名）、肺炎（15.4%、4 名）、上気道感染（7.7%、2 名）、細菌感染（3.8%、1 名）、気管支炎（3.8%、1 名）、サイトメガロウイルス感染（3.8%、1 名）、感染性小腸結腸炎（3.8%、1 名）、胃腸炎（3.8%、1 名）、性器カンジダ症（3.8%、1 名）、単純ヘルペス（3.8%、1 名）、帯状疱疹（3.8%、1 名）、細菌性髄膜炎（3.8%、1 名）、口腔ヘルペス（3.8%、1 名）、歯周炎（3.8%、1 名）、副鼻腔炎（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「感染症」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では肺炎（3.8%、1 名）、感染性小腸結腸炎（3.8%、1 名）、細菌性髄膜炎（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「感染症」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では肺炎（3.8%、1 名）、感染性小腸結腸炎（3.8%、1 名）、細菌性髄膜炎（3.8%、1 名）が発現した。

Table 27: 感染症の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
感染症	**15 (57.7)**	**2 (7.7)**	**2 (7.7)**
鼻咽頭炎	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	4 (15.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
上気道感染	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
胃腸炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器カンジダ症	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
口腔ヘルペス	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.3. 出血

ATLL-002 試験（26 名）での「出血」に該当する有害事象の発現状況を Table 28 に示す。

「出血」の発現割合は 30.8%（8 名）であり、PT 別では尿中血陽性（7.7%、2 名）、挫傷（7.7%、2 名）、播種性血管内凝固（7.7%、2 名）、歯肉出血（3.8%、1 名）、喀血（3.8%、1 名）、皮下出血（3.8%、1 名）、痔出血（3.8%、1 名）、紫斑（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「出血」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では播種性血管内凝固（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「出血」は認められなかった。

Table 28: 出血の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
出血	**8 (30.8)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
尿中血陽性	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.4. 肝障害

ATLL-002 試験（26 名）での「肝障害」に該当する有害事象の発現状況を Table 29 に示す。

「肝障害」の発現割合は 73.1%（19 名）であり、PT 別では低アルブミン血症（34.6%、9 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（26.9%、7 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.9 %、7 名）、肝機能異常（23.1%、6 名）、血中アルカリホスファターゼ増加（19.2%、5 名）、高ビリルビン血症（7.7%、2 名）、急性肝不全（3.8%、1 名）、肝の良性新生物（3.8%、1 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.8%、1 名）、尿中ウロビリノーゲン増加（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「肝障害」の発現割合は 11.5%（3 名）であり、PT 別ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.8%、1 名）、高ビリルビン血症（3.8%、1 名）、急性肝不全（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「肝障害」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では急性肝不全（3.8%、1 名）が発現した。

Table 29: 肝障害の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
肝障害	**19 (73.1)**	**3 (11.5)**	**1 (3.8)**
低アルブミン血症	9 (34.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)	1 (3.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	6 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
急性肝不全	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
肝の良性新生物	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.5. 不整脈

ATLL-002 試験（26 名）での「不整脈」に該当する有害事象の発現状況を Table 30 に示す。

「不整脈」の発現割合は 23.1%（6 名）であり、PT 別では上室性期外収縮（7.7%、2 名）、房室ブロック（3.8%、1 名）、心電図 QT 延長（3.8%、1 名）、上室性頻脈（3.8%、1 名）、心室性期外収縮（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「不整脈」及び重篤な「不整脈」は認められなかった。

Table 30: 不整脈の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
不整脈	**6 (23.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
上室性期外収縮	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
房室ブロック	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.6. 心不全

ATLL-002 試験（26 名）での「心不全」に該当する有害事象の発現状況を Table 31 に示す。

「心不全」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では急性左室不全（3.8%、1 名）、肺水腫（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「心不全」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では急性左室不全（3.8%、1 名）、肺水腫（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「心不全」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では急性左室不全（3.8%、1 名）、肺水腫（3.8%、1 名）が発現した。

Table 31: 心不全の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
心不全	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**
急性左室不全	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
肺水腫	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.7. 皮膚反応

ATLL-002 試験（26 名）での「皮膚反応」に該当する有害事象の発現状況を Table 32 に示す。

「皮膚反応」の発現割合は 34.6%（9 名）であり、PT 別では口内炎（11.5%、3 名）、薬疹（7.7%、2 名）、中毒性皮疹（7.7%、2 名）、剥脱性皮膚炎（3.8%、1 名）、多形紅斑（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「皮膚反応」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では中毒性皮疹（3.8%、1 名）、多形紅斑（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「皮膚反応」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では中毒性皮疹（3.8%、1 名）、多形紅斑（3.8%、1 名）が発現した。

Table 32: 皮膚反応の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
皮膚反応	**9 (34.6)**	**2 (7.7)**	**2 (7.7)**
口内炎	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)
剥脱性皮膚炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.8. 発疹

ATLL-002 試験（26 名）での「発疹」に該当する有害事象の発現状況を Table 33 に示す。

「発疹」の発現割合は 34.6%（9 名）であり、PT 別では発疹（23.1%、6 名）、斑状丘疹状皮疹（11.5%、3 名）が発現した。

グレード 3 以上の「発疹」の発現割合は 11.5%（3 名）であり、PT 別では発疹（7.7%、2 名）、斑状丘疹状皮疹（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「発疹」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では発疹（3.8%、1 名）が発現した。

Table 33: 発疹の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
発疹	**9 (34.6)**	**3 (11.5)**	**1 (3.8)**
発疹	6 (23.1)	2 (7.7)	1 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)	1 (3.8)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.9. 蕁麻疹

ATLL-002 試験（26 名）での「蕁麻疹」に該当する有害事象の発現状況を Table 34 に示す。

「蕁麻疹」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では蕁麻疹（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「蕁麻疹」及び重篤な「蕁麻疹」は認められなかった。

Table 34: 蕁麻疹の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
蕁麻疹	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
蕁麻疹	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.10. 便秘

ATLL-002 試験（26 名）での「便秘」に該当する有害事象の発現状況を Table 35 に示す。

「便秘」の発現割合は 30.8%（8 名）であり、PT 別の事象はいずれも便秘（30.8%、8 名）であった。

グレード 3 以上の「便秘」及び重篤な「便秘」は認められなかった。

Table 35: 便秘の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
便秘	**8 (30.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
便秘	8 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.11. 下痢

ATLL-002 試験（26 名）での「下痢」に該当する有害事象の発現状況を Table 36 に示す。

「下痢」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別の事象はいずれも下痢（7.7%、2 名）であった。

グレード 3 以上の「下痢」及び重篤な「下痢」は認められなかった。

Table 36: 下痢の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
下痢	**2 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
下痢	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.12. 腎不全

ATLL-002 試験（26 名）での「腎不全」に該当する有害事象の発現状況を Table 37 に示す。

「腎不全」の発現割合は 19.2%（5 名）であり、PT 別では血中尿素増加（19.2%、5 名）、血中クレアチニン増加（11.5%、3 名）、急性腎不全（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「腎不全」は認められなかった。

重篤な「腎不全」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では急性腎不全（3.8%、1 名）が発現した。

Table 37: 腎不全の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
腎不全	**5 (19.2)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**
血中尿素増加	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.13. 疲労

ATLL-002 試験（26 名）での「疲労」に該当する有害事象の発現状況を Table 38 に示す。

「疲労」の発現割合は 15.4%（4 名）であり、PT 別の事象はいずれも疲労（15.4%、4 名）であった。

グレード 3 以上の「疲労」の発現割合は 3.8%（1 名）であったが、重篤な「疲労」は認められなかった。

Table 38: 疲労の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
疲労	**4 (15.4)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
疲労	4 (15.4)	1 (3.8)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.14. 末梢性ニューロパチー

ATLL-002 試験（26 名）での「末梢性ニューロパチー」に該当する有害事象の発現状況を Table 39 に示す。

「末梢性ニューロパチー」の発現割合は 15.4%（4 名）であり、PT 別の事象はいずれも末梢性ニューロパチー（15.4%、4 名）であった。

グレード 3 以上の「末梢性ニューロパチー」及び重篤な「末梢性ニューロパチー」は認められなかった。

Table 39: 末梢性ニューロパチーの発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
末梢性ニューロパチー	**4 (15.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.15. 血管浮腫

ATLL-002 試験（26 名）での「血管浮腫」に該当する有害事象の発現状況を Table 40 に示す。

「血管浮腫」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では眼瞼浮腫（3.8%、1 名）、顔面浮腫（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「血管浮腫」及び重篤な「血管浮腫」は認められなかった。

Table 40: 血管浮腫の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
血管浮腫	**2 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
眼瞼浮腫	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.16. 静脈血栓塞栓症

ATLL-002 試験（26 名）での「静脈血栓塞栓症」に該当する有害事象の発現状況を Table 41 に示す。

「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では深部静脈血栓症（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「静脈血栓塞栓症」及び重篤な「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。

Table 41: 静脈血栓塞栓症の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
静脈血栓塞栓症	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
深部静脈血栓症	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.17. 動脈血栓塞栓症

ATLL-002 試験（26 名）での「動脈血栓塞栓症」に該当する有害事象の発現状況を Table 42 に示す。

「動脈血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では一過性脳虚血発作（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「動脈血栓塞栓症」は認められなかった。

重篤な「動脈血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では一過性脳虚血発作（3.8%、1 名）が発現した。

Table 42: 動脈血栓塞栓症の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
動脈血栓塞栓症	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**
一過性脳虚血発作	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.18. 混合型血栓塞栓症

ATLL-002 試験（26 名）での「混合型血栓塞栓症」に該当する有害事象の発現状況を Table 43 に示す。

「混合型血栓塞栓症」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別では播種性血管内凝固（7.7%、2 名）が発現した。

グレード 3 以上の「混合型血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では播種性血管内凝固（3.8%、1 名）が発現した。

重篤な「混合型血栓塞栓症」は認められなかった。

Table 43: 混合型血栓塞栓症の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
混合型血栓塞栓症	**2 (7.7)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**
播種性血管内凝固	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.19. 錯乱

ATLL-002 試験（26 名）での「錯乱」に該当する有害事象の発現状況を Table 44 に示す。

「錯乱」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では失見当識（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「錯乱」及び重篤な「錯乱」は認められなかった。

Table 44: 錯乱の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
錯乱	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
失見当識	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.20. 傾眠及び意識レベルの低下

ATLL-002 試験（26 名）での「傾眠及び意識レベルの低下」に該当する有害事象の発現状況を Table 45 に示す。

「傾眠及び意識レベルの低下」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では傾眠（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「傾眠及び意識レベルの低下」及び重篤な「傾眠及び意識レベルの低下」は認められなかった。

Table 45: 傾眠及び意識レベルの低下の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
傾眠及び意識レベルの低下	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
傾眠	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.21. 霧視

ATLL-002 試験（26 名）での「霧視」に該当する有害事象の発現状況を Table 46 に示す。

「霧視」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、PT 別では霧視（3.8%、1 名）が発現した。

グレード 3 以上の「霧視」及び重篤な「霧視」は認められなかった。

Table 46: 霧視の発現状況［ATLL-002 試験］

特定の有害事象／基本語	すべての有害事象	グレード 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
霧視	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
霧視	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 18.1 で表示 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.3.1 項 CC-5013-ATLL-JP-ISS Table 27.5

2.1.5.1.22. 二次発がん

ATLL-002 試験では、最終患者の登録後 5 年が経過するまでに発現した二次発がんの情報を収集している。データカットオフ時点で二次発がんを発現した患者はいなかった。なお、データカットオフ以降に 1 名で骨髄異形成症候群（疑い）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現［治験薬投与開始 1015 日目、最終投与後 484 日目］）及び急性骨髄性白血病（骨髄異形成症候群から移行）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現［治験薬投与開始 1044 日目、最終投与後 513 日目］）が報告された。

また、ATLL-001 試験でも最終患者の登録後 5 年が経過するまでに発現した二次発がんは治験依頼者に報告するよう規定されており、これまでに 1 名で急性リンパ性白血病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現［治験薬投与開始 1716 日目、最終投与後 911 日目］）が報告されている。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で発現した死亡に至った有害事象（グレード 5）又は重篤な有害事象の詳細は、それぞれ M 2.7.6-3.4 項及び M 2.7.6-2.4 項に記載した。

3. 臨床検査値の評価

臨床検査値は ATLL-002 試験のデータを用いて評価した。

3.1. 血液学的検査

ATLL-002 試験で、NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液学的検査項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフトテーブルを Table 47 に示す。なお、評価は治験薬投与開始前後のデータが利用可能な患者を対象とした。

治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は、好中球絶対数で 20 名、白血球数で 13 名、リンパ球絶対数で 10 名、血小板数で 9 名、ヘモグロビン濃度で 6 名であった。

Table 47: 血液学的検査値のシフトテーブル［ATLL-002 試験］

パラメータ	ベースライン[a]のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
リンパ球絶対数（N=26）	正常	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (15.4)	1 (3.8)	1 (3.8)	8 (30.8)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.5)	2 (7.7)	2 (7.7)	8 (30.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.8)	5 (19.2)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (15.4)	0 (0.0)	5 (19.2)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	1 (3.8)	2 (7.7)	9 (34.6)	10 (38.5)	4 (15.4)	-
好中球絶対数（N=26）	正常	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	8 (30.8)	7 (26.9)	19 (73.1)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	6 (23.1)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)	10 (38.5)	10 (38.5)	-
ヘモグロビン濃度（N=25）	正常	3 (12.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	9 (36.0)
	グレード 1	0 (0.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	13 (52.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (12.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	3 (12.0)	12 (48.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	-
血小板数（N=26）	正常	2 (7.7)	9 (34.6)	3 (11.5)	5 (19.2)	2 (7.7)	21 (80.8)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	5 (19.2)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	2 (7.7)	11 (42.3)	4 (15.4)	6 (23.1)	3 (11.5)	-
白血球数（N=26）	正常	6 (23.1)	1 (3.8)	4 (15.4)	8 (30.8)	1 (3.8)	20 (76.9)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (11.5)	0 (0.0)	5 (19.2)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	6 (23.1)	2 (7.7)	5 (19.2)	12 (46.2)	1 (3.8)	-

[a] 治験薬投与開始前の最新データ n（%）

治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象
グレードの判定には NCI CTCAE version 4.0 を用いた
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.7

3.2. 血液生化学的検査

ATLL-002 試験で、NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液生化学的検査項目のうち、治験薬投与開始前のベースライン値が正常、グレード 1 又は 2 で、投与開始後の最悪値がグレード 3 又は 4 へ悪化した項目でのベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフトテーブルを Table 48 に示す。なお、評価は治験薬投与開始前後のデータが利用可能な患者を対象とした。

治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は、カリウムで 4 名、ALT/SGPT で 3 名、リン及び総ビリルビンで各 2 名、AST/SGOT 及びナトリウムで各 1 名であった。

Table 48: 血液生化学的検査値のシフトテーブル［ATLL-002 試験］

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
ALT/SGPT （N=26）	正常	12 (46.2)	10 (38.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	24 (92.3)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	12 (46.2)	11 (42.3)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	-
AST/SGOT （N=26）	正常	8 (30.8)	13 (50.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	23 (88.5)
	グレード 1	1 (3.8)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	9 (34.6)	15 (57.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	-
リン （N=26）	正常	17 (65.4)	0 (0.0)	7 (26.9)	1 (3.8)	0 (0.0)	25 (96.2)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	17 (65.4)	0 (0.0)	7 (26.9)	2 (7.7)	0 (0.0)	-
カリウム （N=26）	正常	14 (53.8)	7 (26.9)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	24 (92.3)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	14 (53.8)	8 (30.8)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	-
ナトリウム （N=26）	正常	11 (42.3)	13 (50.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	25 (96.2)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	11 (42.3)	14 (53.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	-

Table 48: 血液生化学的検査値のシフトテーブル［ATLL-002 試験］ (Continued)

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
総ビリルビン（N=26）	正常	21 (80.8)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	25 (96.2)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	21 (80.8)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	-

n（%）

ALT/SGPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ; AST/SGOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

[a] 治験薬投与開始前の最新データ

治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象

グレードの判定には NCI CTCAE version 4.0 を用いた

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.9

3.3. 尿検査

ATLL-002 試験の尿検査で、特記すべき異常は認められなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、ATLL-002 試験のデータを用いて、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、体重）及び心電図を評価した。

4.1. バイタルサイン

ATLL-002 試験では、血圧、脈拍数、体温、体重のいずれの項目でも平均値及び中央値に大きな変化はみられなかった。

4.2. 心電図

ATLL-002 試験での心電図の治験薬投与開始前後の正常・異常のシフトテーブルを Table 49 に示す。なお、心電図の評価は、ATLL-002 試験では治験薬投与開始後 29 日目まで、及び臨床的に必要な場合に実施された。

ATLL-002 試験で、ベースライン時に「正常」又は「臨床的意義のない異常」で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した患者が 4 名認められた。当該 4 名全員で「臨床的意義のある異常」を示した時期に心臓関連の有害事象が発現していた。その内訳は、「上室性期外収縮」及び「動悸」が 1 名（いずれもグレード 1）、「上室性期外収縮」（グレード 1）、「心室性期外収縮」（グレード 1）、「心電図 QT 延長」（グレード 2）が各 1 名であった。なお、「上室性期外収縮」及び「動悸」が発現した患者は合併症として「高血圧」を有しており、「心室性期外収縮」が発現した患者は合併症として「徐脈」を有していた。

なお、ATLL-001 試験では、ベースライン時に「正常」又は「臨床的意義のない異常」で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した患者がコホート 3（35 mg 連日）の 1 名に認められた。当該異常所見は「洞性頻脈」（グレード 1）であった。

Table 49: 心電図所見のシフトテーブル［ATLL-002 試験］

	ベースライン所見	n（%）	治験薬投与開始後の最悪所見		
			正常	臨床的意義のない異常	臨床的意義のある異常
全体（25 mg 連日）（N=26）	正常	18 (69.2)	13 (50.0)	3 (11.5)	2 (7.7)
	臨床的意義のない異常	7 (26.9)	0 (0.0)	5 (19.2)	2 (7.7)
	臨床的意義のある異常	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.1、Table 14.3.4.22

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

内因性要因として、ATLL-002 試験での有害事象の発現に対する年齢、性別の影響を検討した。

5.1.1. 年齢別

ATLL-002 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況の概要を Table 50 に示す。

安全性解析対象集団 26 名中 9 名が 65 歳未満、17 名が 65 歳以上であった。有害事象は年齢別の患者集団にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、年齢別の発現割合に大きな差はみられなかった。

PT 別で、65 歳未満の患者集団での発現割合が 65 歳以上の患者集団と比べて 20%以上高かった有害事象は「倦怠感」（65 歳未満 33.3%、65 歳以上 11.8%）、「鼻咽頭炎」（65 歳未満 33.3%、65 歳以上 5.9%）、「中毒性皮疹」、「上気道の炎症」、「静脈炎」（いずれも 65 歳未満 22.2%、65 歳以上 0.0%）であった。また、65 歳以上の患者集団での発現割合が 65 歳未満の患者集団と比べて 20%以上高かった有害事象は「血小板減少症」（65 歳以上 88.2%、65 歳未満 55.6%）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5）。

Table 50: 年齢別での有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］

	65 歳未満	65 歳以上
安全性解析対象集団	**9**	**17**
有害事象	9 (100.0)	17 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	9 (100.0)	16 (94.1)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (33.3)	6 (35.3)

[a] NCI CTCAE version 4.0 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.13、Table 14.3.1.18、Table 14.3.2.5

5.1.2. 性別

ATLL-002 試験での性別の有害事象の発現状況の概要を Table 51 に示す。

安全性解析対象集団 26 名中 14 名が男性、12 名が女性であった。有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、性別の発現割合に大きな差はみられなかった。

PT 別で、男性での発現割合が女性と比べて 20%以上高かった有害事象は「血中尿素増加」（男性 28.6%、女性 8.3%）、「尿中ブドウ糖陽性」及び「不眠症」（いずれも男性 21.4%、女性 0.0%）であった。また、女性での発現割合が男性と比べて 20%以上高かった有害事象は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「悪心」（いずれも女性 41.7%、男性 14.3%）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6）。

Table 51: 性別での有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］

	男性	女性
安全性解析対象集団	**14**	**12**
有害事象	14 (100.0)	12 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	14 (100.0)	11 (91.7)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	6 (42.9)	3 (25.0)

[a] NCI CTCAE version 4.0 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6、Table 14.3.1.14、Table 14.3.1.19、Table 14.3.2.5

5.2. 外因性要因

外因性要因として、ATLL-002 試験での有害事象の発現に対するモガムリズマブによる前治療の影響を検討した。

5.2.1. モガムリズマブ治療歴有無別

ATLL-002 試験でのモガムリズマブによる治療歴の有無別での有害事象の発現状況の概要を Table 52 に示す。

安全性解析対象集団 26 名中 11 名にモガムリズマブによる治療歴があり、15 名にはなかった。有害事象はモガムリズマブ治療歴の有無にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象の発現割合もモガムリズマブ治療歴の有無別で大きな差はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、モガムリズマブ治療歴のない患者で高い傾向が認められた。

PT 別で、モガムリズマブ治療歴のある患者での発現割合が治療歴のない患者と比べて 20%以上高かった有害事象は「白血球百分率数異常」（あり 27.3%、なし 0.0%）、「鼻咽頭炎」（あり 27.3%、なし 6.7%）、「疲労」（あり 27.3%、なし 6.7%）であった。また、モガムリズマブ治療歴のない患者での発現割合が治療歴のある患者と比べて 20%以上高かった有害事象は「血小板減少症」（なし 93.3%、あり 54.5%）、「リンパ球減少症」（なし 80.0%、あり 54.5%）、「白血球減少症」（なし 60.0%、あり 36.4%）、「C-反応性蛋白増加」（なし 53.3%、あり 27.3%）、「低蛋白血症」（なし 46.7%、あり 18.2%）、「便秘」（なし 40.0%、あり 18.2%）、「低カリウム血症」（なし 33.3%、あり 9.1%）、「好酸球増加症」（なし 20.0%、あり 0.0%）、「背部痛」（なし 20.0%、あり 0.0%）、「腫瘍フレア」（なし 20.0%、あり 0.0%）であった。

Table 52: モガムリズマブによる治療歴有無別での有害事象の発現状況［ATLL-002 試験］

モガムリズマブによる治療歴	あり	なし
安全性解析対象集団	**11**	**15**
有害事象	11 (100.0)	15 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	11 (100.0)	14 (93.3)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (18.2)	7 (46.7)

[a] NCI CTCAE version 4.0 n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：Additional analyses for CTD Table 8

5.3. 薬物相互作用

本一変申請に際し、新たな薬物相互作用は検討していない。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1. 妊娠時の使用

レナリドミドはサリドマイドと化学構造が類似しており、サリドマイドは催奇形性を有することが知られている。レナリドミドの非臨床試験で、ウサギやラットでは催奇形性を認めていないものの、妊娠サルではその出生サルに奇形が認められている。したがって、レナリドミドはヒトに対しても催奇形性を示す可能性が否定できないため、妊婦及び妊娠している可能性のある女性患者への投与は禁忌である。

申請者は、レナリドミド投与による催奇形性のリスクを最小化するため、リスクマネジメント活動として RevMate®（レブラミド®・ポマリスト®適正管理手順）を策定して運用しており、ATL 患者に対しても同様に実施する計画である。

5.4.2. 授乳婦への使用

レナリドミドがヒトの母乳に排出されるか否かは不明である。しかし、多くの薬剤が母乳に排出されること、また、レナリドミドが乳児に有害かつ重篤な影響を与える可能性があることから、授乳婦の患者にレナリドミドを投与する場合には授乳を中止しなければならない。

5.5. 過量投与

ATL 患者での過量投与は検討していない。また、ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験では過量投与は報告されていない。

健康人を対象とした海外臨床試験での最大投与量は単回投与試験で 400 mg、反復投与で 200 mg/日であり、主な有害事象としてはそう痒症、蕁麻疹、発疹及び肝トランスアミナーゼ値上昇が報告された。心電図、血圧、脈拍数には臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.6. 薬物乱用

薬物の乱用は検討していない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していない。また、精神機能障害に関する特別な試験も実施していない。

レナリドミドが投与された患者で、有害事象として「疲労」、「浮動性めまい」、「傾眠」、「霧視」、「錯乱」が報告されている。したがって、自動車運転及び機械操作の際には十分注意する必要がある。

なお、ATLL-002 試験（26 名）では、「神経系障害」（SOC）に分類される PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）として、「末梢性ニューロパチー」（4 名、15.4%）、「味覚異常」（3 名、11.5%）が発現し、「精神障害」（SOC）に分類される PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）として「不眠症」（3 名、11.5%）が発現した（M 2.7.6-3.2.7.3 項 Table 19）。ATLL-001 試験（13 名）では、「神経系障害」（SOC）に分類される PT 別の主な有害事象（全体で発現割合 10%以上）として、「傾眠」（4 名、30.8%）、「浮動性めまい」及び「味覚異常」（各 3 名、23.1%）、「頭痛」（2 名、15.4%）が発現したが、「精神障害」（SOC）に分類される PT 別の有害事象で全体での発現割合 10%以上（発現患者数 2 名以上）の事象は認められなかった（M 2.7.6-2.2.7.4 項 Table 18）。

6. 市販後データ（定期的安全性最新報告）

レナリドミドは、日本、米国、欧州をはじめ多くの国々で骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫の治療薬として、また、米国をはじめとしたいくつかの国では再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の治療薬として承認を取得している。これまでに世界中でレナリドミドが臨床試験又は市販後で投与された患者数の累積推計値は 505,903 名（2015 年 12 月 26 日時点）である。

レナリドミドの最新の定期的安全性最新報告（PSUR）を 5.3.6.1 項に添付した。本報告の対象期間は 2014 年 12 月 27 日から 2015 年 12 月 26 日までである。当該期間に新たな安全性の懸念は認められていない。

7. 付録

7.1. 付録表

Table 53: 特定の有害事象の定義

特定の有害事象のカテゴリー	定義
骨髄抑制	PT「後天性無巨核球性血小板減少症」「無顆粒球症」「無巨核球性血小板減少症」「貧血」「大球性貧血」「巨赤芽球性貧血」「赤芽球癆」「再生不良性貧血」「自己免疫性再生不良性貧血」「自己免疫性好中球減少症」「自己免疫性汎血球減少症」「二血球減少症」「骨髄機能不全」「骨髄毒性」「周期性好中球減少症」「血球減少症」「赤血球系成熟停止」「有熱性骨髄無形成」「発熱性好中球減少症」「顆粒球数減少」「顆粒球成熟停止」「顆粒球減少症」「ヘマトクリット減少」「ヘモグロビン減少」「ヘパリン起因性血小板減少症」「高色素性貧血」「低色素性貧血」「低形成性貧血」「特発性好中球減少症」「免疫性血小板減少性紫斑病」「白赤芽球性貧血」「白血球減少症」「平均赤血球ヘモグロビン濃度減少」「平均赤血球ヘモグロビン減少」「平均赤血球容積減少」「小球性貧血」「骨髄球数減少」「骨髄球百分率減少」「骨髄系成熟停止」「好中球減少症」「好中球数減少」「好中球百分率減少」「正色素性正球性貧血」「汎血球減少症」「汎骨髄障害」「血小板数減少」「血小板成熟停止」「血小板生成減少」「前赤芽球数減少」「真性白血球系無形成」「赤血球数減少」「網状赤血球数減少」「網状赤血球百分率減少」「鉄芽球性貧血」「血小板減少症」「血小板減少性紫斑病」「血栓性血小板減少性紫斑病」「白血球検査異常」「白血球数減少」
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT
出血	サブ SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭義）」に該当する PT
肝障害	サブ SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広義）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広義）」、「非感染性肝炎（広義）」、「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（狭義）」、「悪性肝臓腫瘍（広義）」、「詳細不明の肝臓腫瘍（狭義）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広義）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭義）」に該当する PT
不整脈	サブ SMQ「非特異的徐脈性不整脈用語（狭義）」、「伝導障害（狭義）」、「洞結節機能障害（狭義）」、「非特異的不整脈用語（狭義）」、「上室性頻脈性不整脈（広義）」、「非特異的頻脈性不整脈用語（狭義）」、「心室性頻脈性不整脈（狭義）」に該当する PT
心不全	SMQ「心不全（狭義）」に該当する PT
皮膚反応	SMQ「重症皮膚副作用（広義）」に該当する PT
発疹	高位語「発疹および皮疹 NEC」に該当する PT 及び PT「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」
蕁麻疹	高位語「蕁麻疹」に該当する PT
便秘	PT「便秘」
下痢	高位語「下痢（感染性を除く）」に該当する PT
腎不全	SMQ「急性腎不全（狭義）」に該当する PT、高位語「腎不全および腎機能障害」に該当する PT、及び PT「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「血中尿素窒素／クレアチニン比増加」
疲労	PT「疲労」
末梢性ニューロパチー	SMQ「末梢性ニューロパチー（狭義）」に該当する PT 及び PT「ヘルペス後神経痛」
血管浮腫	SMQ「血管浮腫（狭義）」に該当する PT ただし PT「コリン性蕁麻疹」「丘疹状蕁麻疹」「慢性蕁麻疹」「蕁麻疹」は除く
静脈血栓塞栓症	サブ SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT
動脈血栓塞栓症	サブ SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT

Table 53: 特定の有害事象の定義 (Continued)

特定の有害事象のカテゴリー	定義
混合型血栓塞栓症	サブ SMQ「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT
錯乱	高位語「錯乱および失見当識」に該当する PT
傾眠及び意識レベルの低下	PT「意識レベルの低下」「鎮静」「傾眠」
霧視	PT「霧視」

PT = MedDRA の基本語; SMQ = MedDRA 標準検索式; SOC = MedDRA の器官別大分類
MedDRA/J version 18.1 を用いた

1. 2.7.1 の参考文献

該当なし

2. 2.7.2 の参考文献

該当なし

3. 2.7.3 の参考文献

JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会 編．JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル．第 1 版．財団法人 長寿科学振興財団；2003．p. 68-78.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999;17(4):1244-53.

Dueck G, Chua N, Prasad A, Finch D, Stewart D, White D, et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2010;116(19):4541-8.

Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J, Rosen ST. Lenalidomide (Revlimid®) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Haematol Rep 2006;2(13):38-9.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79(3):428-37.

Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27(3):453-9.

4. 2.7.4 の参考文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

1. 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001：薬物動態】（国内） 3
1.1. 試験の概要 3
1.2. 試験成績の詳細 7
1.2.1. 患者の内訳 7
1.2.2. 治験実施計画書からの主な逸脱 7
1.2.3. 解析対象集団 7
1.2.4. 患者背景 7
1.2.5. 薬物動態の結果 8
1.2.5.1. レナリドミドの血漿中薬物動態 8
1.2.5.2. レナリドミドの尿中薬物動態 11
1.2.5.3. 薬物動態の結論 12
1.3. 全体の結論 12

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】の薬物動態評価の概要 3
Table 2: 薬物動態解析対象集団 7
Table 3: 主な患者背景 8
Table 4: レナリドミドの血漿中薬物動態パラメータ 10
Table 5: 用量調整したレナリドミドの血漿中薬物動態パラメータ 10
Table 6: レナリドミドの尿中薬物動態パラメータ 11

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血漿中レナリドミド濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移 9
Figure 2: レナリドミドの累積尿中排泄率（平均値 ± 標準偏差）の推移 11

1. 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001：薬物動態】（国内）……5.3.3.2.1

本試験は、治療歴のある日本人の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象としたレナリドミドの第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-001】である。当該試験では、レナリドミドの単独療法での最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討しているが、このうち薬物動態の評価を別途解析して総括報告書を作成した【薬物動態の総括報告書番号：CC-5013-ATLL-001-PK】。以下にその結果の要約を示す。なお、MTD、安全性、有効性の結果の要約は「2.7.6.2 項 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】（国内）」に示した。

1.1. 試験の概要

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、国内で実施したレナリドミドの第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-001】の薬物動態評価の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】の薬物動態評価の概要

治験の標題： 進行性成人 T 細胞白血病リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるレナリドミドの安全性を検討する第 1 相多施設共同オープンラベル用量漸増試験	
治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-001（薬物動態の総括報告書番号：CC-5013-ATLL-001-PK）	
治験実施施設：6 施設（日本）	
治験期間： 開始日：2010 年 7 月 16 日（最初の登録患者の同意取得日） 終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（薬物動態評価用検体の最終採取日）	**開発相：**第 1 相
治験目的： 1.　主要目的 治療歴のある ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドを投与したときの MTD の検討 2.　副次目的 ・治療歴のある ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの安全性の評価 ・有効性の評価 ・薬物動態の評価 ・治療歴のある ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの投与量と投与スケジュールの決定	
治験方法： 本試験は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の MTD、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せて ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。 本試験は以下の 3 つのコホートで構成された。 ・コホート 1：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与 ・コホート 2：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与 ・コホート 3：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 35 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与 いずれのコホートでも、患者は治験薬投与開始前日からサイクル 1 の 9 日目まで（10 日間）入院下で管理された。治験薬の投与は病勢進行（PD）、再発（RD）又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで継続可能であった。また、MTD はサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況により決定した。 薬物動態の評価は、治験薬が投与された患者全員から血液検体及び尿検体を採取し実施することとした。レナリドミドの薬物動態評価用の血液検体は、サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目の治験薬投与前、及び治験薬投与 1、2、3、4、6、10、24 時間後に採取し、投与 24 時間後の採血は次の治験薬投与前に実施した。尿検体は、サイクル 1 の 1 日目及び 8 日目の治験薬投与前、及び治験薬投与後 0～4、4～8、8～12、12～24 時間の間隔で畜尿して採取した。なお、治験薬は各投与日の朝の同じ時間帯に投与し、薬物動態評価用の検体採取日（1 日目及び 8 日目）では治験薬投与前後 2 時間は食事を摂取しないこととした。	

血漿中及び尿中のレナリドミド濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定し、血漿中濃度及び尿中濃度の定量下限値はそれぞれ 5 ng/mL、100 ng/mL であった。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：最大 18 名（3 コホートで実施、各コホート最大 6 名）
解析時　登録数：14 名（コホート 1：3 名、コホート 2：7 名、コホート 3：4 名）
治験薬投与患者数：13 名（コホート 1：3 名、コホート 2：6 名、コホート 3：4 名）
薬物動態解析対象集団：13 名（投与 1 日目：13 名、投与 8 日目：12 名）

診断及び主な組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての選択基準を満たす者を本試験の登録適格者とした。

1)　同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により同意書に署名できる患者
2)　20 歳以上（同意書の署名時点）の患者
3)　以下の診断を受けた患者
・急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型の ATL と診断された患者（ATL の診断：血液細胞学的又は病理組織学的にリンパ系腫瘍と診断されており、表面マーカーの検査で末梢 T 細胞由来が証明され、血清ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型［HTLV-1］が陽性である）
又は
・PTCL と診断された患者（WHO 分類［2008 年］）
－PTCL not otherwise specified（NOS）
－Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
－Enteropathy type T-cell lymphoma
－Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
－Hepatosplenic T-cell lymphoma
－Anaplastic lymphoma kinase（ALK）-negative anaplastic large cell lymphoma
－ALK-positive anaplastic large cell lymphoma patients must have relapsed after autologous transplantation
4)　1 種類以上の化学療法剤で前治療を受け、直近の治療で病勢安定（SD）又はそれ以上の効果に達したと判断され、かつ、同意取得時点で PD 又は RD と判断されている患者
5)　登録時に判定された米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）の performance status（PS）が 0～2 の患者
6)　来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
7)　治験薬投与開始前日から 10 日間入院できる患者
8)　妊娠する可能性のある女性の場合、以下の①～③の期間中は、経口避妊薬、子宮内避妊器具又は両側卵管結紮術の避妊方法のうち 1 種類以上を使用するか、異性との性交渉を完全に控えること、及び性交渉の際には男性パートナーにコンドームを使用させることに同意できる患者
①　治験薬投与開始前少なくとも 4 週間（特に、治験薬投与開始前 2 週間は異性との性交渉を控える）
②　治験薬投与中（休薬期間も含む）
③　治験薬投与中止又は終了後少なくとも 4 週間
9)　男性の場合、妊娠の可能性にかかわらず、性交渉の際には必ずコンドームを使用することに同意できる患者
10)　治験薬投与中に、患者又は男性患者のパートナーが妊娠した場合、あるいは妊娠反応結果が陽性になった場合、直ちに治験薬の投与を中止することに同意できる患者

2.　除外基準

以下のいずれかに該当する場合は本試験の登録から除外した。

1)　NK 細胞リンパ腫の患者
2)　T 細胞白血病の患者
3)　皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）の患者
・菌状息肉腫
・セザリー症候群
・皮膚 CD30 陽性 T リンパ球増殖症
・皮膚ガンマ･デルタ型 T 細胞リンパ腫
4)　中枢神経（CNS）浸潤の既往歴又は中枢神経症状を有する患者のうち、スクリーニング期間中に脳脊髄液の細胞診、頭部 CT スキャン又は脳 MRI により CNS リンパ腫が認められる患者
5)　妊娠又は授乳中の女性患者
6)　現在罹患しているコントロール不良な、以下に該当する疾患を有する患者

・治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された糖尿病
・慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類で Class III 又は IV に分類される）
・不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術又は心筋梗塞（治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）
・症候性あるいは治療を要する不整脈、又は無症候性の持続性心室性頻拍（ただし、無症候性のコントロール可能な心房細動は組入れ可能とする）
・その他、治験責任医師又は治験分担医師によりコントロール不良と判断された疾患

7) グレード 4 の神経障害を有する患者
8) 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に深部静脈血栓症又は肺塞栓症等の病歴（既往歴及び合併症）を有する患者
9) 活動性の結核性疾患、単純ヘルペス、全身の真菌症、又は、抗生剤、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の全身投与が必要なその他の活動性の感染症を有する患者
10) B 型肝炎ウイルス表面抗原・C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス抗体陽性を示す患者
11) 治験責任医師又は治験分担医師により本試験の実施に不適切と判断される病歴（既往歴及び合併症）、本試験参加によりリスクが高まると考えられる重篤な疾患又は精神疾患を有する患者
12) 同種造血幹細胞移植の既往歴のある患者
13) 治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家造血幹細胞移植を実施している患者
14) レナリドミドの使用歴のある患者
15) サリドマイド服用中に落屑性（水疱状）発疹の既往歴がある患者
16) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に他の治験薬（本邦未承認の薬剤）を使用している患者
17) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に ATL 又は PTCL の治療を目的として、化学療法剤、免疫調節剤を使用している患者
18) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に放射線治療を受けている患者
19) ATL 又は PTCL 以外の悪性腫瘍（以下の悪性腫瘍を除く）の病歴（既往歴及び合併症）を有する患者。ただし、無病生存期間が 5 年以上の場合、組入れ可能とする。
・皮膚の基底細胞癌、又は扁平上皮癌
・子宮頸部上皮内癌
・前立腺癌の偶発性組織学的所見（TNM 病期分類 T1a 又は T1b）
20) 登録前 1 週間（7 日）以内に実施したスクリーニング検査で、以下の臨床検査値異常のいずれかに該当した患者
・好中球数：1200 /μL（1.2×10^9 /L）未満
・血小板数：75,000 /μL（75×10^9 /L）未満
・血清 AST/SGOT 又は ALT/SGPT：基準値上限の 3 倍を超える
・ビリルビン値：基準値上限の 1.5 倍を超える
・クレアチニンクリアランス：60 mL/min 未満

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

レナリドミド 5 mg カプセル、25 mg カプセル

2. 用法・用量

1 サイクルを 28 日間とし、コホートごとに以下の用法・用量でレナリドミドを投与した。
・コホート 1（25 mg 周期）：レナリドミドの 25 mg（25 mg 1 カプセル）を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与
・コホート 2（25 mg 連日）：レナリドミドの 25 mg（25 mg 1 カプセル）を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与
・コホート 3（35 mg 連日）：レナリドミドの 35 mg（25 mg 1 カプセル及び 5 mg 2 カプセル）を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与

治療期間：

治験薬の投与は PD、RD、又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで継続可能であった。また、薬物動態の評価は治験薬投与開始から 9 日目までに実施した。

評価項目：

血漿中の薬物動態パラメータとして AUC_{24}、AUC_t、AUC_∞、CL/F、C_{max}、$t_{1/2,z}$、t_{max}、V_z/F、AUC_{24} の蓄積比、C_{max} の蓄積比等を評価した。また、尿中の薬物動態パラメータとして Ae_{24}、CL_r、Fe_{24} 等を評価した。

統計手法：

血漿中及び尿中の薬物動態パラメータは、それぞれ WinNonlin® Professional version 5.2 及び R v.2 14.0 を用いて解析し、血液検体採取時刻には実際の採取時刻を用いた。血漿中又は尿中のレナリドミド濃度、薬物動態パラメータの要約統計量（評価患者数、平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数［CV%］、幾何平均、幾何 CV%、中央値、最小

値、最大値）を算出した。血漿中レナリドミド濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移は均等目盛及び片対数目盛を用いて表示し、レナリドミドの累積尿中排泄率（平均値 ± 標準偏差）の推移は均等目盛を用いて表示した。

結果の要約：

1.　患者背景

本試験には計 14 名の患者が登録された。このうち 13 名に治験薬が投与され、そのコホート別の内訳はコホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 6 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であった。
薬物動態解析対象集団全体（13 名）で、性別は男性 9 名、女性 4 名であった。また、ベースライン時の年齢の平均値（範囲）は 61.1 歳（32～74 歳）、体重の平均値（範囲）は 66.2 kg（50.2～84.8 kg）、身長の平均値（範囲）は 162.0 cm（144.5～176.3 cm）であった。さらに、クレアチニンクリアランスの平均値（範囲）は 93.2 mL/min（61.2～165.4 mL/min）で、いずれの患者も 60 ml/min 以上であった。原疾患別では 13 名中 9 名が ATL、4 名が PTCL であった。

2.　薬物動態

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与又は反復経口投与したとき、用法・用量にかかわらず、レナリドミドは投与後急速に吸収され、C_{max} に到達した後、速やかに単相性に消失しており、血漿中レナリドミド濃度の推移は類似した。
レナリドミドの単回経口投与時の C_{max} 及び AUC（いずれも幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。t_{max}（中央値）は用量にかかわらず投与 1～2 時間後であった。また、$t_{1/2,z}$、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）でも用量間で差はみられなかった。尿中薬物動態パラメータである Ae_{24}（幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加し、CL_r（幾何平均）では用量間で差はみられなかった。
また、単回経口投与時と反復経口投与時で AUC_{24} の蓄積比及び C_{max} の蓄積比（いずれも幾何平均）は、いずれの用量でも 1 付近であり、反復投与による蓄積性は認められないことが示唆された。$t_{1/2,z}$、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）も単回経口投与時と反復経口投与時で大きな差はみられなかった。さらに、尿中薬物動態パラメータ（Ae_{24}、CL_r、Fe_{24}：いずれも幾何平均）も単回経口投与時と反復経口投与時で大きな差は認められなかった。

結論：

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。また、反復経口投与したときの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータは、いずれの用量でも単回経口投与時と大きな差はなく、反復投与による蓄積性や未変化体の尿中排泄に及ぼす影響は認められなかった。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.2. 試験成績の詳細

1.2.1. 患者の内訳

本試験には計 14 名の患者が登録された。このうち 13 名にレナリドミドが投与され、そのコホート別の内訳はコホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 6 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であった。

1.2.2. 治験実施計画書からの主な逸脱

治験実施計画書上、治験薬の反復投与後の薬物動態評価用の検体は治験薬投与 8 日目に採取される規定であった。しかし、コホート 2 の 1 名で、治験薬投与 7 日目に播種性血管内凝固症候群が発現し、7 日目の投与後に治験薬が休薬されることとなったことから、反復投与後の薬物動態評価用の検体採取が 7 日目に実施された。

1.2.3. 解析対象集団

薬物動態解析対象集団は、サイクル 1 の 1～8 日目までレナリドミドが投与され、薬物動態の検体採取が完了した患者集団とした。本試験での薬物動態解析対象集団を Table 2 に示す。

本試験に登録され、治験薬が投与された 13 名（コホート 1：3 名、コホート 2：6 名、コホート 3：4 名）全員で、治験薬投与 1 日目及び 8 日目（コホート 2 の 1 名のみ 7 日目）に薬物動態評価用の検体が採取された。しかし、このうちコホート 2 の 1 名で投与 7 日目に播種性血管内凝固症候群が発現し、当該事象は薬物の排泄に影響を及ぼすと考えられたことから、この患者は反復投与後の薬物動態の解析から除外した。

したがって、全体での薬物動態解析対象集団は 13 名（コホート 1：3 名、コホート 2：6 名、コホート 3：4 名）とし、治験薬投与 1 日目及び 8 日目それぞれの薬物動態解析では、評価可能な薬物動態データを有する患者のみを対象とした。

Table 2:　薬物動態解析対象集団

コホート	コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
登録患者数	3	7	4	14
治験薬投与患者数	3	6	4	13
薬物動態解析対象集団	3 （1 日目：3） （8 日目：3）	6 （1 日目：6） （8 日目：5）	4 （1 日目：4） （8 日目：4）	13 （1 日目：13） （8 日目：12）

1.2.4. 患者背景

薬物動態解析対象集団での主な患者背景を Table 3 に示す。

薬物動態解析対象集団全体（13 名）で、性別は男性 9 名、女性 4 名であった。また、ベースライン時の年齢の平均値（範囲）は 61.1 歳（32～74 歳）、体重の平均値（範囲）は 66.2 kg（50.2～84.8 kg）、身長の平均値（範囲）は 162.0 cm（144.5～176.3 cm）であった。さらに、クレアチニン

クリアランスの平均値（範囲）は 93.2 mL/min（61.2～165.4 mL/min）で、いずれの患者も 60 mL/min 以上であった。原疾患別では 13 名中 9 名が ATL、4 名が PTCL であった。

Table 3:　主な患者背景

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
薬物動態解析対象集団		3	6	4	13
性別（n）	男性	2	4	3	9
	女性	1	2	1	4
原疾患（n）	ATL	2	4	3	9
	PTCL	1	2	1	4
年齢（歳）	平均値	67.3	56.5	63.3	61.1
	最小値、最大値	64, 69	32, 74	53, 71	32, 74
体重（kg）	平均値	67.53	66.25	65.13	66.20
	最小値、最大値	61.8, 71.9	50.2, 84.8	52.6, 70.7	50.2, 84.8
身長（cm）	平均値	166.23	161.90	159.03	162.02
	最小値、最大値	152.3, 175.8	144.5, 176.3	151.5, 163.6	144.5, 176.3
クレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値	81.7117	97.1173	95.9360	93.1987
	最小値、最大値	62.660, 92.493	61.163, 165.394	72.038, 124.630	61.163, 165.394

Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Table 12.1

1.2.5.　薬物動態の結果

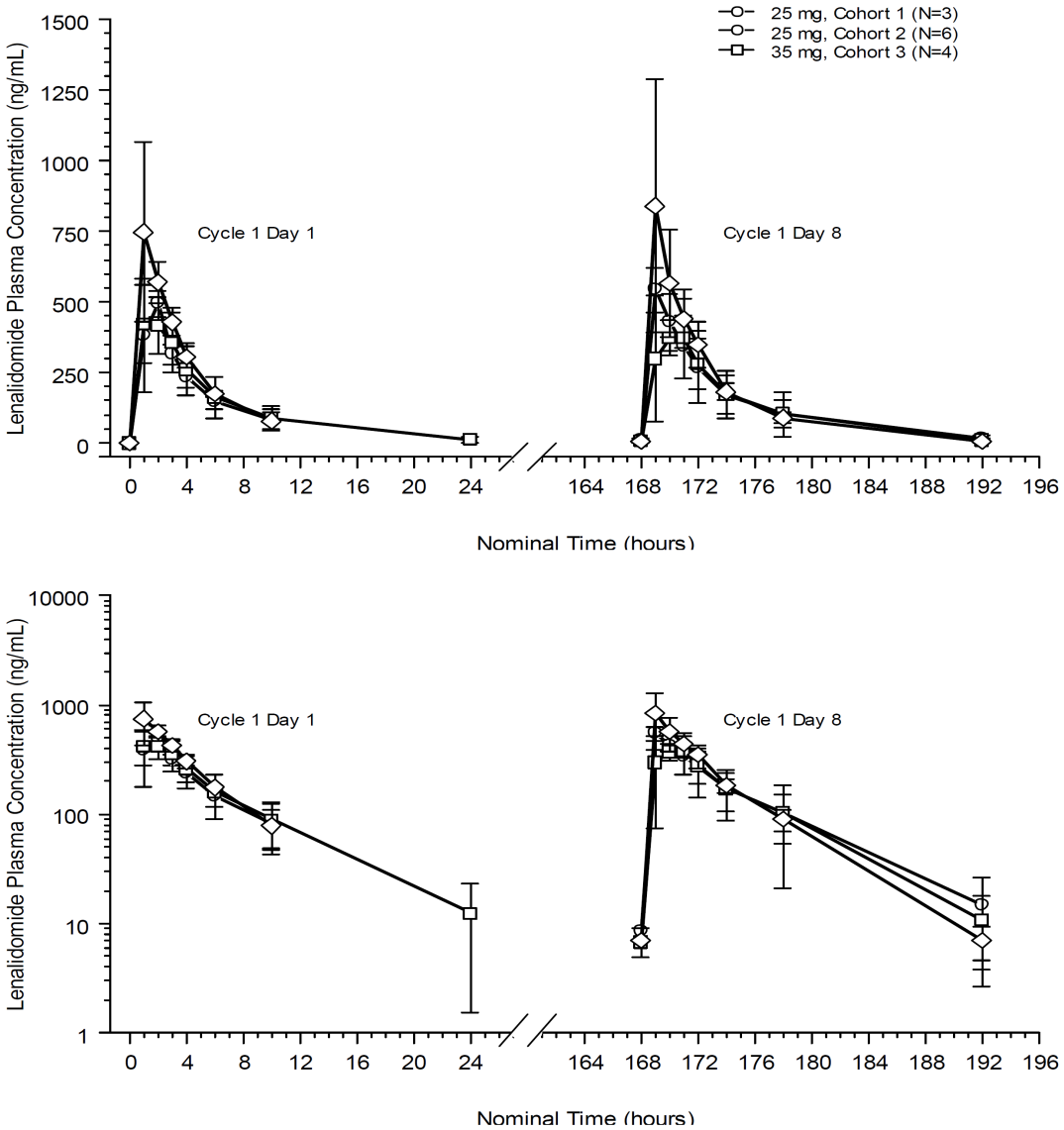
1.2.5.1.　レナリドミドの血漿中薬物動態

1.2.5.1.1.　血漿中レナリドミド濃度

レナリドミドの 25 mg（コホート 1 及びコホート 2）又は 35 mg（コホート 3）を単回経口投与（1 日目）及び反復経口投与（8 日目）したときの血漿中レナリドミド濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移を Figure 1 に示す。

レナリドミドの用量にかかわらず、また、単回経口投与又は反復経口投与にかかわらず、レナリドミドは投与後急速に吸収された［t_{max}（中央値）：約 1～2 時間］。また、血漿中レナリドミド濃度は C_{max} に到達した後、速やかに単相性に消失しており、用法・用量にかかわらずその推移は類似した。

Figure 1: 血漿中レナリドミド濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移



上図：均等目盛表示、下図：片対数目盛表示
コホート 2 の 1 名の 8 日目のデータは、薬物の排泄に影響を及ぼすと考えられる播種性血管内凝固症候群を発現した後のデータであるため解析から除外した。
Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Figure 12.2.3.1.6

1.2.5.1.2. レナリドミドの血漿中薬物動態パラメータ

レナリドミドの 25 mg（コホート 1 及びコホート 2）又は 35 mg（コホート 3）を単回経口投与（1 日目）及び反復経口投与（8 日目）したときのレナリドミドの血漿中薬物動態パラメータの結果を Table 4 に、用量調整したレナリドミドの血漿中薬物動態パラメータの結果を Table 5 に示す。

レナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与（1 日目）したとき、C_{max} 及び AUC（いずれも幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。t_{max}（中央値）は用量にかかわらず投与 1～2 時間後であった。また、$t_{1/2,z}$（幾何平均）は 25～35 mg の用量範囲を通して約 3 時間であった。さらに、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）でも用量間で差はみられなかった。

また、単回経口投与時（1 日目）と反復経口投与時（8 日目）との間の AUC_{24} の蓄積比及び C_{max} の蓄積比（いずれも幾何平均）は、いずれの用量でも 1 付近であり、反復投与による蓄積性は認められないことが示唆された。$t_{1/2,z}$、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）でも単回経口投与時（1 日目）と反復経口投与時（8 日目）で大きな差はみられなかった。

Table 4:　レナリドミドの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	コホート 1（25 mg 周期）		コホート 2（25 mg 連日）		コホート 3（35 mg 連日）	
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
評価患者数	3	3	6	5[a]	4	4
AUC_t（ng•h/mL）	2228 (37.2)	2758 (51.5)	2364 (48.0)	2317 (36.2)	2961 (17.8)	3326 (36.4)
AUC_{24}[b]（ng•h/mL）	2422 (29.1)	2829 (47.8)	2521 (40.3)	2540 (29.0)	3147 (13.9)	3423 (31.7)
AUC_∞（ng•h/mL）	2441 (30.1)	NA	2547 (41.6)	NA	3159 (14.0)	NA
C_{max}（ng/mL）	544.3 (9.3)	538.4 (15.0)	461.9 (14.7)	474.3 (17.2)	727.6 (36.1)	779.0 (51.1)
t_{max}（h）	1.933 (0.9167, 2.017)	1.033 (0.9500, 1.083)	1.025 (0.9833, 2.000)	1.000 (1.000, 2.967)	0.9500 (0.9167, 1.967)	0.9917 (0.8333, 2.933)
$t_{1/2,z}$（h）	3.198 (27.6)	3.753 (34.6)	3.298 (27.9)	3.301 (20.9)	2.672 (25.4)	3.380 (25.0)
CL/F（mL/min）	170.7 (30.1)	147.3 (47.8)	163.6 (41.6)	164.0 (29.0)	184.6 (14.0)	170.4 (31.7)
V_z/F（L）	47.25 (2.3)	47.84 (20.3)	46.70 (14.8)	46.88 (22.1)	42.71 (26.2)	49.85 (24.3)
AUC_{24} の蓄積比	NA	1.168 (21.0)	NA	1.131 (20.7)	NA	1.088 (21.1)
C_{max} の蓄積比	NA	0.9891 (8.2)	NA	1.073 (10.3)	NA	1.071 (18.4)

NA = not applicable（該当データなし）
[a] コホート 2 の 1 名の 8 日目のデータは、薬物の排泄に影響を及ぼすと考えられる播種性血管内凝固症候群を発現した後のデータであるため解析から除外した。
[b] 8 日目は AUCτ の値を示した。
データは幾何平均（幾何 CV%）を示した。ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）。
Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Table 12.2.1.8～Table 12.2.1.13

Table 5:　用量調整したレナリドミドの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	コホート 1（25 mg 周期）		コホート 2（25 mg 連日）		コホート 3（35 mg 連日）	
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
評価患者数	3	3	6	5[a]	4	4
AUC_{24}/Dose[b]（ng•h/mL）	96.86 (29.1)	113.2 (47.8)	100.8 (40.3)	101.6 (29.0)	89.92 (13.9)	97.81 (31.7)
AUC_∞/Dose（ng•h/mL）	97.64 (30.1)	NA	101.9 (41.6)	NA	90.26 (14.0)	NA
C_{max}/Dose（ng/mL）	21.77 (9.3)	21.54 (15.0)	18.48 (14.7)	18.97 (17.2)	20.79 (36.1)	22.26 (51.1)

NA = not applicable（該当データなし）
[a] コホート 2 の 1 名の 8 日目のデータは、薬物の排泄に影響を及ぼすと考えられる播種性血管内凝固症候群を発現した後のデータであるため解析から除外した。
[b] 8 日目は AUCτ の値を示した。
データは幾何平均（幾何 CV%）を示した。
Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Table 12.2.1.8～Table 12.2.1.13

1.2.5.2. レナリドミドの尿中薬物動態

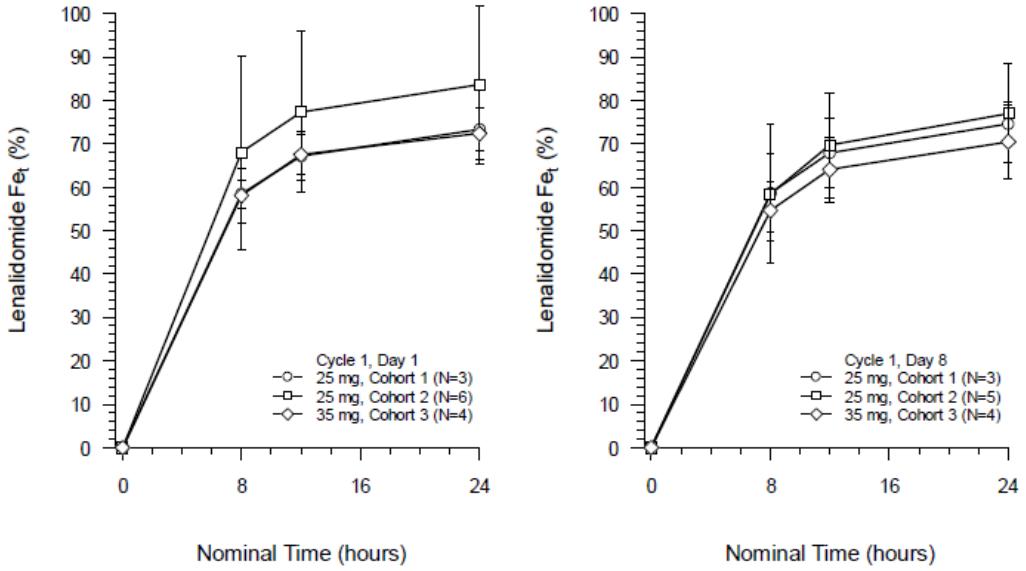
レナリドミドの 25 mg（コホート 1 及びコホート 2）又は 35 mg（コホート 3）を単回経口投与（1 日目）及び反復経口投与（8 日目）したときのレナリドミドの累積尿中排泄率（平均値 ± 標準偏差）の推移を Figure 2 に、レナリドミドの尿中薬物動態パラメータの結果を Table 6 に示す。

レナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与（1 日目）及び反復経口投与（8 日目）したときの未変化体の尿中排泄は、ほとんどの患者で投与 12 時間後までにほぼ完了した。

レナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与（1 日目）したときの尿中排泄された未変化体の割合は、投与量の約 72%～82%であった。また、Ae_{24}（幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。CL_r（幾何平均）では用量間で差はみられなかった。

また、単回経口投与時（1 日目）と反復経口投与時（8 日目）との間で尿中薬物動態パラメータ（Ae_{24}、CL_r、Fe_{24}：いずれも幾何平均）はいずれも大きな差はなかった。

Figure 2: レナリドミドの累積尿中排泄率（平均値 ± 標準偏差）の推移



コホート 2 の 1 名の 8 日目のデータは、薬物の排泄に影響を及ぼすと考えられる播種性血管内凝固症候群を発現した後のデータであるため解析から除外した。
Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Figure 12.2.3.2.6

Table 6: レナリドミドの尿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	コホート 1（25 mg 周期）		コホート 2（25 mg 連日）		コホート 3（35 mg 連日）	
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
評価患者数	3	3	6	5[a]	4	4
Ae_{24}（mg）	18.29 (6.7)	18.64 (6.8)	20.54 (20.0)	19.06 (15.6)	25.25 (8.2)	24.52 (13.0)
Fe_{24}（%）	73.17 (6.7)	74.54 (6.8)	82.16 (20.0)	76.25 (15.6)	72.14 (8.2)	70.05 (13.0)
CL_r（mL/min）	125.9 (33.9)	109.8 (55.8)	135.8 (52.9)	125.1 (41.1)	133.7 (17.1)	119.4 (33.8)

[a] コホート 2 の 1 名の 8 日目のデータは、薬物の排泄に影響を及ぼすと考えられる播種性血管内凝固症候群を発現した後のデータであるため解析から除外した。
データは幾何平均（幾何 CV%）を示した。
Source：5.3.3.2.1 項 CC-5013-ATLL-001-PK 報告書 Table 12.2.2.7～Table 12.2.2.12

1.2.5.3. 薬物動態の結論

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与又は反復経口投与したとき、用法・用量にかかわらず、レナリドミドは投与後急速に吸収され、C_{max} に到達した後、速やかに単相性に消失しており、血漿中レナリドミド濃度の推移は類似した。

レナリドミドの単回経口投与時の C_{max} 及び AUC（いずれも幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。t_{max}（中央値）は用量にかかわらず投与 1～2 時間後であった。また、$t_{1/2,z}$、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）でも用量間で差はみられなかった。尿中薬物動態パラメータである Ae_{24}（幾何平均）は 25～35 mg の範囲で概ね用量に比例して増加し、CL_r（幾何平均）では用量間で差はみられなかった。

また、単回経口投与時と反復経口投与時で AUC_{24} の蓄積比及び C_{max} の蓄積比（いずれも幾何平均）は、いずれの用量でも 1 付近であり、反復投与による蓄積性は認められないことが示唆された。$t_{1/2,z}$、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）も単回経口投与時と反復経口投与時で大きな差はみられなかった。さらに、尿中薬物動態パラメータ（Ae_{24}、CL_r、Fe_{24}：いずれも幾何平均）も単回経口投与時と反復経口投与時で大きな差は認められなかった。

1.3. 全体の結論

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。また、反復経口投与したときの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータは、いずれの用量でも単回経口投与時と大きな差はなく、反復投与による蓄積性や未変化体の尿中排泄に及ぼす影響は認められなかった。

TABLE OF CONTENTS

2. 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】（国内） 3
2.1. 試験の概要 3
2.2. 試験成績の詳細 9
2.2.1. 患者の内訳 9
2.2.2. 治験薬投与・観察期間 9
2.2.3. 治験実施計画書からの主な逸脱 10
2.2.4. 解析対象集団 10
2.2.5. 患者背景 10
2.2.6. 有効性の結果 13
2.2.6.1. 最良奏効反応 13
2.2.6.2. 奏効持続期間 15
2.2.6.3. 奏効までの期間 16
2.2.6.4. 無増悪生存期間（PFS） 17
2.2.6.5. 無増悪期間（TTP） 18
2.2.6.6. 有効性の結論 19
2.2.7. 安全性の結果 20
2.2.7.1. 治験薬の曝露状況 20
2.2.7.2. 用量制限毒性（DLT）の発現状況及び最大耐量（MTD）の決定 21
2.2.7.3. 有害事象の概要 22
2.2.7.4. 有害事象 23
2.2.7.5. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 27
2.2.7.6. グレード 3 以上の有害事象 32
2.2.7.7. 死亡 33
2.2.7.8. 重篤な有害事象 34
2.2.7.9. 治験薬の投与中止に至った有害事象 35
2.2.7.10. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象 36
2.2.7.11. その他の注目すべき有害事象 37
2.2.7.12. 臨床検査 37
2.2.7.13. バイタルサイン 40
2.2.7.14. 心電図 40
2.2.7.15. 安全性の結論 40
2.3. 全体の結論 41
2.4. 個別患者の詳細 42

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】の概要 3
Table 2: 患者の内訳［ATLL-001 試験］ 9
Table 3: 治験薬投与・観察期間（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 9
Table 4: 解析対象集団の定義［ATLL-001 試験］ 10
Table 5: 解析対象集団の内訳［ATLL-001 試験］ 10
Table 6: 主な患者背景（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 11
Table 7: ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 11
Table 8: ATL 患者及び PTCL 患者での最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 14
Table 9: ATL 患者での病変部位別の最良奏効反応［ATLL-001 試験］ 15
Table 10: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 16
Table 11: 奏効までの期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 17
Table 12: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 18
Table 13: 無増悪期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 19
Table 14: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 20
Table 15: 治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 21
Table 16: 発現した用量制限毒性（DLT）一覧［ATLL-001 試験］ 22
Table 17: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 22
Table 18: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 23
Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 28
Table 20: グレード 3 以上の有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 32
Table 21: 死亡一覧［ATLL-001 試験］ 33
Table 22: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 34
Table 23: 重篤な有害事象一覧［ATLL-001 試験］ 35
Table 24: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 36
Table 25: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 36
Table 26: 血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 37
Table 27: 血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 38
Table 28: 心電図所見のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ 40

2. 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】（国内） …… 5.3.5.2.2

本試験は、治療歴のある日本人の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象としたレナリドミドの第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-001】である。当該試験では、レナリドミドの単独療法での最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討しているが、このうち薬物動態の評価は別途解析して総括報告書を作成し【薬物動態の総括報告書番号：CC-5013-ATLL-001-PK】、その結果は「2.7.6.1 項 第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001：薬物動態】（国内）」に要約した。したがって、ここでは MTD、安全性、有効性の結果を要約する。

2.1. 試験の概要

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、国内で実施したレナリドミドの第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【CC-5013-ATLL-001】の概要

治験の標題： 進行性成人 T 細胞白血病リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるレナリドミドの安全性を検討する第 1 相多施設共同オープンラベル用量漸増試験	
治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-001	
治験実施施設：6 施設（日本）	
治験期間： 開始日：2010 年 7 月 16 日（最初の登録患者の同意取得日） 終了日：2013 年 12 月 20 日（最後の患者の最終観察日）	**開発相：**第 1 相
治験目的： 1.　主要目的 治療歴のある ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドを投与したときの MTD の検討 2.　副次目的 ・治療歴のある ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの安全性の評価 ・有効性の評価 ・薬物動態の評価 ・治療歴のある ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの投与量と投与スケジュールの決定	
治験方法： 本試験は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の MTD、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せて ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。 MTD は、以下の 3 つのコホートのサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況に基づき評価することとし、総投与量が最も少ないコホート 1 からコホート 2、コホート 3 の順に検討した。 ・コホート 1：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与 ・コホート 2：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 25 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与 ・コホート 3：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 35 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与 また、DLT はサイクル 1 で発現した治験薬との関連性が否定できない以下の有害事象と定義した。なお、有害事象の重症度（グレード）は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に基づき判定された。 ・発熱性好中球減少（好中球数< 500 /μL かつ≥ 38.5°C の発熱）が適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続している場合 ・血小板減少（血小板数< 10,000 /μL）、又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少 ・治療にもかかわらずグレード 3 以上の悪心・嘔吐、又は下痢	

・グレード 3 の ALT 又は AST が 7 日間持続している場合
・グレード 4 の ALT 又は AST
・許容できないグレード 3 以上のその他の非血液毒性（治験責任医師等が許容できると判断した場合は除く）

同意取得後、治験薬投与開始前 28 日（4 週間）以内に患者の適格性を確認し、適格であることが確認された患者はコホート 1 から順に検討するコホートに組み入れられた。
まず、コホート 1 に患者 3 名を組み入れて治験薬を該当の用法・用量で 1 サイクル投与し、DLT が発現しなければ次コホートに移行して新たな 3 名を組み入れることとした。コホート移行の可否は、効果安全性評価委員会（ESEC）が判断した。検討するコホートで 3 名中 1 名に DLT が発現した場合には、当該コホートに 3 名を追加して最大 6 名で評価することとした。その結果 DLT の発現患者数が 6 名中 1 名であった場合には次コホートに移行し、6 名中 2 名以上であった場合には ESEC で協議（コホート 1 の場合）、又は次コホートには移行せず必要に応じて前コホートに戻って患者を追加し、最大 6 名で DLT を評価（コホート 2 又はコホート 3 の場合）することとした。また、検討するコホートで 3 名中 2 名以上に DLT が発現した場合は、ESEC で協議（コホート 1 の場合）、又は当該コホートでの検討を終了して必要に応じて前コホートに戻って患者を追加し、最大 6 名で DLT を評価（コホート 2 又はコホート 3 の場合）することとした。
最終的に DLT の発現患者数が 6 名中 1 名以下で最も総投与量が多い用法・用量を MTD と決定することとした。なお、各コホートでの PTCL 患者の登録は 3 名中 1 名以下又は 6 名中 2 名以下とした。ただし、各コホートの最初の 3 名で PTCL 患者に DLT が発現した場合、該当コホートに追加する 3 名は ATL 患者のみとした。
サイクル 1 の終了後、治験薬の投与は病勢進行（PD）、再発（RD）又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで継続可能であった。また、DLT に相当する有害事象等が発現した場合には、治験薬の休薬又は減量を可能とした。
有効性、安全性、薬物動態の評価のための観察・検査は、同意取得から治験薬投与中止（終了）後 28 日目までの規定の時期に実施した。また、同意取得日から最終患者の登録後少なくとも 5 年以内に発現したすべての二次発がんの情報を収集することとした。

患者数（計画及び解析時）：

計画時　登録予定数：最大 18 名（3 コホートで実施、各コホート最大 6 名）
解析時　登録数：14 名（コホート 1：3 名、コホート 2：7 名、コホート 3：4 名）
安全性解析対象集団：13 名（コホート 1：3 名、コホート 2：6 名、コホート 3：4 名）
有効性解析対象集団：11 名（コホート 1：3 名、コホート 2：4 名、コホート 3：4 名）
薬物動態解析対象集団：13 名（コホート 1：3 名、コホート 2：6 名、コホート 3：4 名）

診断及び主な組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての選択基準を満たす者を本試験の登録適格者とした。

1)　同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により同意書に署名できる患者
2)　20 歳以上（同意書の署名時点）の患者
3)　以下の診断を受けた患者
・急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型の ATL と診断された患者（ATL の診断：血液細胞学的又は病理組織学的にリンパ系腫瘍と診断されており、表面マーカーの検査で末梢 T 細胞由来が証明され、血清ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型［HTLV-1］が陽性である）
又は
・PTCL と診断された患者（WHO 分類［2008 年］）
－PTCL not otherwise specified（NOS）
－Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
－Enteropathy type T-cell lymphoma
－Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
－Hepatosplenic T-cell lymphoma
－Anaplastic lymphoma kinase（ALK）-negative anaplastic large cell lymphoma
－ALK-positive anaplastic large cell lymphoma patients must have relapsed after autologous transplantation
4)　1 種類以上の化学療法剤で前治療を受け、直近の治療で病勢安定（SD）又はそれ以上の効果に達したと判断され、かつ、同意取得時点で PD 又は RD と判断されている患者
5)　登録時に判定された米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の performance status（PS）が 0～2 の患者
6)　来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
7)　治験薬投与開始前日から 10 日間入院できる患者
8)　妊娠する可能性のある女性の場合、以下の①～③の期間中は、経口避妊薬、子宮内避妊器具又は両側卵管決紮術の避妊方法のうち 1 種類以上を使用するか、異性との性交渉を完全に控えること、及び性交渉の際には男性パートナーにコンドームを使用させることに同意できる患者

① 治験薬投与開始前少なくとも 4 週間（特に、治験薬投与開始前 2 週間は異性との性交渉を控える）
② 治験薬投与中（休薬期間も含む）
③ 治験薬投与中止又は終了後少なくとも 4 週間

9) 男性の場合、妊娠の可能性にかかわらず、性交渉の際には必ずコンドームを使用することに同意できる患者
10) 治験薬投与中に、患者又は男性患者のパートナーが妊娠した場合、あるいは妊娠反応結果が陽性になった場合、直ちに治験薬の投与を中止することに同意できる患者

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する場合は本試験の登録から除外した。

1) NK 細胞リンパ腫の患者
2) T 細胞白血病の患者
3) 皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）の患者
・菌状息肉腫
・セザリー症候群
・皮膚 CD30 陽性 T リンパ球増殖症
・皮膚ガンマ･デルタ型 T 細胞リンパ腫
4) 中枢神経（CNS）浸潤の既往歴又は中枢神経症状を有する患者のうち、スクリーニング期間中に脳脊髄液の細胞診、頭部 CT スキャン又は脳 MRI により CNS リンパ腫が認められる患者
5) 妊娠又は授乳中の女性患者
6) 現在罹患しているコントロール不良な、以下に該当する疾患を有する患者
・治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された糖尿病
・慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類で Class III 又は IV に分類される）
・不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術又は心筋梗塞（治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）
・症候性あるいは治療を要する不整脈、又は無症候性の持続性心室性頻拍（ただし、無症候性のコントロール可能な心房細動は組入れ可能とする）
・その他、治験責任医師又は治験分担医師によりコントロール不良と判断された疾患
7) グレード 4 の神経障害を有する患者
8) 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に深部静脈血栓症又は肺塞栓症等の病歴（既往歴及び合併症）を有する患者
9) 活動性の結核性疾患、単純ヘルペス、全身の真菌症、又は、抗生剤、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の全身投与が必要なその他の活動性の感染症を有する患者
10) B 型肝炎ウイルス表面抗原・C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス抗体陽性を示す患者
11) 治験責任医師又は治験分担医師により本試験の実施に不適切と判断される病歴（既往歴及び合併症）、本試験参加によりリスクが高まると考えられる重篤な疾患又は精神疾患を有する患者
12) 同種造血幹細胞移植の既往歴のある患者
13) 治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家造血幹細胞移植を実施している患者
14) レナリドミドの使用歴のある患者
15) サリドマイド服用中に落屑性（水疱状）発疹の既往歴がある患者
16) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に他の治験薬（本邦未承認の薬剤）を使用している患者
17) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に ATL 又は PTCL の治療を目的として、化学療法剤、免疫調節剤を使用している患者
18) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に放射線治療を受けている患者
19) ATL 又は PTCL 以外の悪性腫瘍（以下の悪性腫瘍を除く）の病歴（既往歴及び合併症）を有する患者。ただし、無病生存期間が 5 年以上の場合、組入れ可能とする。
・皮膚の基底細胞癌、又は扁平上皮癌
・子宮頸部上皮内癌
・前立腺癌の偶発性組織学的所見（TNM 病期分類 T1a 又は T1b）
20) 登録前 1 週間（7 日）以内に実施したスクリーニング検査で、以下の臨床検査値異常のいずれかに該当した患者
・好中球数：1200 /μL（1.2×10^9 /L）未満
・血小板数：75,000 /μL（75×10^9 /L）未満
・血清 AST/SGOT 又は ALT/SGPT：基準値上限の 3 倍を超える
・ビリルビン値：基準値上限の 1.5 倍を超える
・クレアチニンクリアランス：60 mL/min 未満

治験薬、用法・用量：

1.　治験薬

レナリドミドの 5 mg カプセル、25 mg カプセル

2.　用法・用量

1 サイクルを 28 日間とし、コホートごとに以下の用法・用量でレナリドミドを投与した。

・コホート 1（25 mg 周期）：レナリドミドの 25 mg（25 mg 1 カプセル）を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与

・コホート 2（25 mg 連日）：レナリドミドの 25 mg（25 mg 1 カプセル）を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与

・コホート 3（35 mg 連日）：レナリドミドの 35 mg（25 mg 1 カプセル及び 5 mg 2 カプセル）を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与

治療期間：

治験薬の投与は PD、RD、又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで継続可能であった。

評価項目：

1.　主要評価項目

・有害事象のグレードに基づくレナリドミドの忍容性並びに安全性の評価及びレナリドミドとの関連性

安全性の検査観察項目：有害事象、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、体重、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、標準 12 誘導心電図、腫瘍崩壊症候群／腫瘍フレア等

忍容性：MTD を決定するための DLT は、サイクル 1 で発現した治験薬との関連性が否定できない以下の有害事象と定義した。なお、有害事象のグレードは NCI CTCAE version 4.0 に基づき判定された

・発熱性好中球減少（好中球数< 500 /μL かつ≥ 38.5°C の発熱）が適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続している場合

・血小板減少（血小板数< 10,000 /μL）、又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少

・治療にもかかわらずグレード 3 以上の悪心・嘔吐、又は下痢

・グレード 3 の ALT 又は AST が 7 日間持続している場合

・グレード 4 の ALT 又は AST

・許容できないグレード 3 以上のその他の非血液毒性（治験責任医師等が許容できると判断した場合は除く）

2.　副次評価項目

・有効性：最良奏効反応、奏効持続期間

ATL に対する有効性は International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に設定した規準に基づき判定した。PTCL に対する有効性は「非ホジキンリンパ腫（NHL）の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート（Cheson, 1999）」をもとに、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫研究グループ（LSG）が作成した規準（JCOG 版効果判定規準）（JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会, 2003）に基づき判定した。

有効性の検査観察項目：リンパ節所見、節外性病変、肝臓／脾臓所見、骨髄所見、皮膚所見（ATL 患者のみ）、末梢血所見（ATL 患者のみ）、可溶性 IL-2 レセプター、腫瘍関連症状（発熱、盗汗、体重減少：PTCL 患者のみ）、腫瘍関連臨床検査（乳酸脱水素酵素、C-反応性タンパク：PTCL 患者のみ）

・薬物動態：血漿中の薬物動態パラメータとして AUC_{24}、AUC_t、AUC_∞、CL/F、C_{max}、$t_{1/2,z}$、t_{max}、V_z/F、AUC_{24} の蓄積比、C_{max} の蓄積比等を評価した。また、尿中の薬物動態パラメータとして Ae_{24}、CL_r、Fe_{24} 等を評価した。

統計手法：

1.　有効性

有効性解析対象集団は、レナリドミドを少なくとも 1 回投与し、投与後の有効性評価が少なくとも 1 回実施された適格性基準を満たす患者のうち、症例検討会で採用と判断された患者集団とした。

有効性として、抗腫瘍効果に基づく奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間（PFS）、無増悪期間（TTP）を評価した。抗腫瘍効果は、ATL では International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に設定した規準、PTCL では NHL の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート（Cheson, 1999）をもとに JCOG リンパ腫研究グループが作成した規準（JCOG 版効果判定規準）（JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会, 2003）に基づき治験責任医師等が判定した。抗腫瘍効果として、最良奏効反応が部分奏効（PR）以上と判定された患者を奏効患者とし、奏効割合とその正確 95%信頼区間を算出した。また、奏効持続期間では、奏効患者での PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間を算出した。奏効までの期間では、奏効患者での治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間を算出した。PFS では、治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD、又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時期まで

の期間を算出した。TTP では、治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間を算出した。なお、奏効持続期間、PFS、TTP の算出には Kaplan-Meier 法を用いることとし、治験期間中に PD 又は RD（PFS の場合は死亡も含む）がみられなかった患者は最終評価日で評価を打ち切ることとした。また、有効性評価関連データを一覧表に示した。

2.　安全性

安全性解析対象集団は、レナリドミドを少なくとも 1 回投与した患者集団とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.0 を用いてコーディングし、有害事象の発現状況は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。有害事象のグレードは NCI CTCAE version 4.0 に準じて判定した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱い、また、グレード別の有害事象の集計には最も高いグレードを用いた。有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で判定した。有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象を集計した。臨床検査値のグレードは NCI CTCAE version 4.0 に準じて判定し、ベースライン値のグレードと治験薬投与開始後の最悪グレードとのシフトテーブルを作成した。また、実測値とベースライン値からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインは、実測値とベースライン値からの変化量の要約統計量を算出した。12 誘導心電図検査は、「正常」、「臨床的意義のない異常」、「臨床的意義のある異常」の患者数及び割合を算出し、ベースライン時の所見と治験薬投与開始後の最悪所見とのシフトテーブルを作成した。

3.　薬物動態

血漿中及び尿中の薬物動態パラメータは、それぞれ WinNonlin® Professional version 5.2 及び R v.2 14.0 を用いて解析し、血液検体採取時刻には実際の採取時刻を用いた。血漿中又は尿中のレナリドミド濃度、薬物動態パラメータの要約統計量（評価患者数、平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数［CV%］、幾何平均、幾何 CV%、中央値、最小値、最大値）を算出した。血漿中レナリドミド濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移は均等目盛及び片対数目盛を用いて表示し、レナリドミドの累積尿中排泄率（平均値 ± 標準偏差）の推移は均等目盛を用いて表示した。

結果の要約：

1.　患者背景

本試験では 18 名から同意を取得し、スクリーニング期に適格性が確認された。その結果、最終的に 14 名が登録され、その内訳はコホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 7 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であった。このうち、コホート 2 の 1 名は治験薬投与開始前に PD により急性腎不全となり、適格性基準に抵触したため治験薬投与開始前に中止された。残りの患者には治験薬が該当の用法・用量で投与開始された。したがって、治験薬が投与された 13 名を安全性解析対象集団とした。
本試験ではすべての患者が治験を中止しており、試験中止理由の内訳は「病勢進行」が 8 名、「有害事象」が 3 名、「同意撤回」が 1 名、「死亡」が 1 名であった。
安全性解析対象集団全体（13 名）での年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（32～74 歳）で、65 歳未満は 7 名（53.8%）であった。性別は、男性が 9 名（69.2%）、女性が 4 名（30.8%）であった。また、クレアチニンクリアランスはいずれの患者も 60 mL/min 以上であった。原疾患別では、ATL が 9 名（急性型 6 名、予後不良因子を有する慢性型 2 名、リンパ腫型 1 名）、PTCL が 4 名（PTCL 非特定型［NOS］3 名、ALK 陰性の未分化大細胞リンパ腫 1 名）であった。ATL 又は PTCL の罹患期間の中央値（範囲）は 2.0 年（0.6～6.7 年）で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）では PTCL の 1 名がステージ III であった以外は全員ステージ IV であった。ECOG PS は全患者が 0 又は 1 であった。また、原疾患に対する過去の治療レジメン数は 1 が 8 名で最も多く、2 が 3 名、3 と 10 が各 1 名であった。主なレジメン（全体で 2 名以上に投与）は LSG15 療法（VCAP［ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン］-AMP［ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン］-VCEP［ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン］）（5 名）、THP-COP 療法（シクロフォスファミド、ピラルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）（4 名）、modified LSG15（mLSG15）療法、KW-0761、EPOCH 療法（エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン）（各 2 名）であった。

2.　有効性の結果

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、レナリドミドの有効性を評価した。治験薬が投与された 13 名中 2 名が有効性解析対象から除外されたため、有効性解析対象患者は 11 名であった。
ATL 及び PTCL 患者全体で、PR 以上の奏効を示した患者は有効性解析対象集団 11 名中 4 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 36.4%［10.9%～69.2%］であった。また、コホート別の奏効割合は、コホート 1（25 mg 周期）で 33.3%（1/3 名）、コホート 2（25 mg 連日）で 50.0%（2/4 名）、コホート 3（35 mg 連日）で 25.0%（1/4 名）であった。原疾患別では、ATL 患者 7 名中 3 名、PTCL 患者 4 名中 1 名が奏効を示し、その奏効割合［正確 95%信頼区間］はそれぞれ 42.9%［9.9%～81.6%］、25.0%［0.6%～80.6%］であった。
ATL 及び PTCL 患者全体で、奏効を示した 4 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 72.1 週［40.3～104.1 週］であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.0 週（7.7～15.1 週）であった。原疾患別で

は、ATL 患者で奏効を示した 3 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［72.1～104.1 週］であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 7.9 週（7.7～8.1 週）であった。PTCL 患者で奏効を示した患者は 1 名であり、奏効持続期間は 40.3 週、奏効までの期間は 15.1 週であった。
ATL 及び PTCL 患者全体（11 名）での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～80.1 週］であった。原疾患別の Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は ATL 患者（7 名）で 14.7 週［4.1～111.7 週］、PTCL 患者（4 名）で 31.7 週［3.9～55.3 週］であった。TTP の解析結果も PFS と同じであった。
以上、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者に対してレナリドミドを投与したとき、一定の抗腫瘍効果が得られることが示唆された。

3.　安全性の結果

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、レナリドミドを異なる用法・用量（25 mg 周期、25 mg 連日、35 mg 連日）で投与したときの MTD を決定するともに、安全性を評価した。
治験薬投与期間の中央値（範囲）は、安全性解析対象集団全体（13 名）で 9.4 週（3.0～115.0 週）であり、コホート別では、コホート 1（25 mg 周期）で 14.7 週（3.0～91.0 週）、コホート 2（25 mg 連日）で 8.7 週（5.3～55.3 週）、コホート 3（35 mg 連日）で 6.9 週（3.4～115.0 週）であった。
レナリドミドをコホート別の用法・用量で投与し、1 サイクル（28 日間）での DLT の発現状況を評価した結果、DLT はコホート 2（25 mg 連日）の 6 名中 1 名（「血小板数減少（グレード 4）」）及びコホート 3（35 mg 連日）の 4 名中 2 名（「血小板数減少（グレード 4）」及び「グレード 3 の疲労」が 1 名、「グレード 3 の心電図 QT 延長」が 1 名）に発現した。これらの結果を踏まえ、日本人 ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg の連日投与であると判断された。
有害事象は安全性解析対象集団 13 名全員に発現し、主な有害事象は「リンパ球数減少」（11 名）、「好中球数減少」（11 名）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名）、「血小板数減少」（10 名）、「貧血」（10 名）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（8 名）、「C-反応性蛋白増加」（8 名）、「低アルブミン血症」（8 名）、「低リン酸血症」（8 名）、「総蛋白減少」（7 名）、「白血球数減少」（7 名）、「疲労」（7 名）であった。
また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球数減少」（8 名）、「リンパ球数減少」（7 名）、「血小板数減少」（4 名）が発現し、主な重篤な有害事象として「血小板数減少」（3 名）が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。なお、治験薬最終投与後 28 日以内に 2 名が死亡し、死亡に至った有害事象として「頭蓋内出血」（1 名）、「成人 T 細胞リンパ腫・白血病」（1 名）が認められたが、これらの死亡に至った有害事象と治験薬との関連性は否定できると判断された。
その他、本試験で二次発がんは発現せず、バイタルサインで臨床的に重要な所見もみられなかった。
以上、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg/日と判断された。また、当該患者集団でのレナリドミドの安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

結論：
本試験では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、レナリドミドの 25 mg（周期又は連日）又は 35 mg（連日）を投与したときの MTD、安全性、有効性を検討した。
治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg の 1 日 1 回連日経口投与と判断された。
安全性では、グレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。
有効性では、奏効割合は 36.4%であり、一定の抗腫瘍効果を有することが示唆された。
以上、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者に対し、レナリドミドは一定の抗腫瘍効果を有し、安全性も忍容可能な範囲内であった。当該結果に基づき、次相試験ではレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与した際の治療歴のある ATL 患者を対象として有効性及び安全性の検討を行うこととした。

報告書作成日：2015 年 4 月 8 日

2.2. 試験成績の詳細

2.2.1. 患者の内訳

本試験の患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験では 18 名から同意を取得し、スクリーニング期に適格性が確認された。その結果、最終的に 14 名が登録され、その内訳はコホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 7 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であった。このうち、コホート 2 の 1 名は治験薬投与開始前に PD により急性腎不全となり、適格性基準に抵触したため治験薬投与開始前に中止された。残りの患者には治験薬が該当の用法・用量で投与開始された。

本試験ではすべての患者が試験を中止しており、中止理由の内訳は「病勢進行」が 8 名、「有害事象」が 3 名、「同意撤回」が 1 名、「死亡」が 1 名であった。

Table 2:　患者の内訳［ATLL-001 試験］

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
同意取得患者数		-	-	-	18
登録患者数		3	7[a]	4	14
治験薬投与患者数		3	6	4	13
試験継続中の患者数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験を中止した患者数（%）		3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
中止理由［n（%）］	病勢進行	3 (100.0)	4 (66.7)	1 (25.0)	8 (61.5)
	有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
	同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
	死亡	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

[a] うち 1 名は治験薬投与開始前に急性腎不全となり適格性基準に抵触したため、治験薬投与開始前に中止
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1

2.2.2. 治験薬投与・観察期間

治験薬が投与された患者（安全性解析対象集団）での治験薬投与・観察期間を Table 3 に示す。

治験薬が投与された全 13 名での治験薬投与・観察期間の中央値（範囲）は、14.0 週（4.7～121.7 週）であった。

Table 3:　治験薬投与・観察期間（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬投与・観察期間（週）[a]	平均値	40.90	21.88	38.35	31.34
	標準偏差	48.419	19.654	55.909	37.644
	中央値	19.00	14.00	13.50	14.00
	最小値、最大値	7.3, 96.4	5.6, 59.7	4.7, 121.7	4.7, 121.7

[a] （最終観察日−治験薬投与開始日+1）／7
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.4

2.2.3. 治験実施計画書からの主な逸脱

治験実施計画書からの特記すべき逸脱として、コホート 2（25 mg 連日）の患者 1 名でスクリーニング時に ATL の標的病変とされた肝病変が治験薬投与開始後に転移性肝癌（原発不明）であったことが判明した。当該患者は適格性基準違反と判断され、有効性解析対象集団から除外された。

2.2.4. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 4 に、解析対象集団の内訳を Table 5 に示す。

本試験には 14 名が登録された。このうち 13 名に治験薬が投与されたことから、当該 13 名を安全性解析対象集団とした。また、この 13 名のうち、スクリーニング時に ATL の標的病変とされた肝病変が治験薬投与開始後に転移性肝癌（原発不明）であったことが判明して適格性基準違反と判断された 1 名、及び頭蓋内出血により投与開始後 39 日目に死亡したため治験薬投与後の有効性評価が未実施であった 1 名の計 2 名を除く 11 名を有効性解析対象集団とした。また、治験薬が投与された 13 名はいずれもサイクル 1 の 1 日目から 8 日目までレナリドミドが投与され、薬物動態評価用の検体採取を完了したことから、当該 13 名を薬物動態解析対象集団とした。

Table 4: 解析対象集団の定義［ATLL-001 試験］

解析対象集団	定義
有効性解析対象集団	レナリドミドを少なくとも 1 回投与し、投与後の有効性評価が少なくとも 1 回実施された適格性基準を満たす患者のうち、症例検討会で採用と判断された全患者
安全性解析対象集団	レナリドミドを少なくとも 1 回投与した全患者
薬物動態解析対象集団	サイクル 1 の 1 日目から 8 日目までレナリドミドを投与し、薬物動態試料採取を完了した全患者

Table 5: 解析対象集団の内訳［ATLL-001 試験］

解析対象集団	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
登録患者数	3	7	4	14
有効性解析対象集団	3	4	4	11
安全性解析対象集団	3	6	4	13
薬物動態解析対象集団	3	6	4	13

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1

2.2.5. 患者背景

安全性解析対象集団での主な患者背景を Table 6 に、ベースライン時の疾患特性を Table 7 に示す。

安全性解析対象集団全体（13 名）での年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（32～74 歳）で、65 歳未満は 7 名（53.8%）であった。性別は、男性が 9 名（69.2%）、女性が 4 名（30.8%）であった。また、クレアチニンクリアランスはいずれの患者も 60 mL/min 以上であった。

原疾患別では、ATL は 9 名で、その病型の内訳は急性型が 6 名、予後不良因子を有する慢性型が 2 名、リンパ腫型が 1 名であった。PTCL は 4 名で、その病型の内訳は PTCL NOS が 3 名、ALK 陰性の未分化大細胞リンパ腫が 1 名であった。ATL 又は PTCL の罹患期間の中央値（範囲）は 2.0 年（0.6～6.7 年）で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）では PTCL の 1 名がステージ III であった以外は全員ステージ IV であった。ECOG PS は全患者が 0 又は 1 であった。また、原疾患に対する過

去の治療レジメン数は 1 が 8 名で最も多く、2 が 3 名、3 と 10 が各 1 名であった。主なレジメン（全体で 2 名以上に投与）は LSG15 療法（5 名）、THP-COP 療法（4 名）、mLSG15 療法、KW-0761、EPOCH 療法（各 2 名）であった。

Table 6:　主な患者背景（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
年齢（歳）	平均値	67.3	56.5	63.3	61.1
	標準偏差	2.89	16.21	8.34	12.25
	中央値	69.0	61.0	64.5	64.0
	最小値、最大値	64, 69	32, 74	53, 71	32, 74
年齢分布［n（%）］	< 65 歳	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)	7 (53.8)
	≥ 65 歳	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (50.0)	6 (46.2)
性別［n（%）］	男性	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	9 (69.2)
	女性	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
民族［n（%）］	日本人	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
身長（cm）	平均値	166.23	161.90	159.03	162.02
	標準偏差	12.344	10.585	5.225	9.292
	中央値	170.60	161.80	160.50	160.50
	最小値、最大値	152.3, 175.8	144.5, 176.3	151.5, 163.6	144.5, 176.3
体重（kg）	平均値	67.53	66.25	65.13	66.20
	標準偏差	5.187	11.918	8.410	9.065
	中央値	68.90	66.85	68.60	68.40
	最小値、最大値	61.8, 71.9	50.2, 84.8	52.6, 70.7	50.2, 84.8

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.6

Table 7:　ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
原疾患［n（%）］	ATL	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	9 (69.2)
	PTCL	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
罹患期間（年）	N	3	6	4	13
	平均値	1.40	2.57	3.88	2.70
	標準偏差	0.985	2.294	2.615	2.226
	中央値	1.10	1.70	4.25	2.00
	最小値、最大値	0.6, 2.5	0.7, 6.7	0.6, 6.4	0.6, 6.7
臨床病型［ATL 患者］［n（%）］	N	2	4	3	9
	急性型	1 (50.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	6 (66.7)
	予後不良因子を有する慢性型	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (22.2)
	リンパ腫型	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
臨床病型［PTCL 患者］［n（%）］	N	1	2	1	4
	PTCL NOS	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (75.0)
	ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

Table 7: ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
リンパ腫病期（Ann-Arbor 分類）［n（%）］	I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	III	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	IV	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	12 (92.3)
ECOG PS［n（%）］	0	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (25.0)	7 (53.8)
	1	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (75.0)	6 (46.2)
心電図所見［n（%）］	正常	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
	臨床的意義のない異常	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
原疾患に対する過去の治療レジメン数［n（%）］	1	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (75.0)	8 (61.5)
	2	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
	10	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
自家幹細胞移植歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	なし	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	12 (92.3)
同種幹細胞移植歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
放射線療法歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	なし	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	12 (92.3)
がん切除歴［n（%）］	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
骨髄浸潤［n（%）］	陽性	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (75.0)	5 (38.5)
	不確定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰性	1 (33.3)	6 (100.0)	1 (25.0)	8 (61.5)
	未検出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^9/L）［ATL 患者］	N	2	4	3	9
	平均値	19.80	5.97	12.44	11.20
	標準偏差	8.485	2.805	5.860	7.299
	中央値	19.80	6.10	15.33	8.76
	最小値、最大値	13.8, 25.8	2.9, 8.8	5.7, 16.3	2.9, 25.8
異常リンパ球（%）［ATL 患者］	N	2	4	3	9
	平均値	55.5	4.0	43.7	28.7
	標準偏差	21.92	2.94	24.42	27.95
	中央値	55.5	4.5	36.0	24.0
	最小値、最大値	40, 71	0, 7	24, 71	0, 71
異常リンパ球数（10^9/L）［ATL 患者］	N	2	4	3	9
	平均値	11.92	0.27	6.04	4.78
	標準偏差	9.050	0.263	4.760	6.280
	中央値	11.92	0.23	5.87	1.37
	最小値、最大値	5.5, 18.3	0.0, 0.6	1.4, 10.9	0.0, 18.3
リンパ球絶対数（10^9/L）［ATL 患者］	N	2	4	3	9
	平均値	2.88	2.62	2.95	2.79
	標準偏差	0.420	1.580	1.969	1.397
	中央値	2.88	2.53	1.94	2.58
	最小値、最大値	2.6, 3.2	1.2, 4.3	1.7, 5.2	1.2, 5.2

Table 7:　ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
CLcr（mL/min）	N	3	6	4	13
	平均値	81.71	97.12	95.94	93.20
	標準偏差	16.547	37.424	21.737	28.116
	中央値	89.98	92.86	93.54	91.14
	最小値、最大値	62.7, 92.5	61.2, 165.4	72.0, 124.6	61.2, 165.4
発熱［n（%）］［PTCL 患者］	N	1	2	1	4
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
盗汗［n（%）］［PTCL 患者］	N	1	2	1	4
	あり	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	なし	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (75.0)
体重減少［n（%）］［PTCL 患者］	N	1	2	1	4
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
LDH 高値異常［n（%）］［PTCL 患者］	N	1	2	1	4
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
	なし	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
CRP 高値異常［n（%）］［PTCL 患者］	N	1	2	1	4
	あり	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際予後指標（IPI）Risk Group 分類［n（%）］	Low risk	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Low intermediate risk	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (38.5)
	High intermediate risk	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (50.0)	6 (46.2)
	High risk	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)

ALK = anaplastic lymphoma kinase（未分化リンパ腫リン酸化酵素）; CLcr = クレアチニンクリアランス; CRP = C-反応性蛋白; ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; LDH = 乳酸脱水素酵素; NOS = 非特定型; PS = performance status
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.6

2.2.6.　有効性の結果

有効性解析対象集団（11 名）を対象に最良奏効反応、奏効持続時間、奏効までの期間、PFS、TTP を評価した。ATL に対する効果は International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に設定した規準に基づいて治験責任医師等が判定した。PTCL に対する効果は「NHL の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート（Cheson, 1999）」をもとに、JCOG リンパ腫研究グループが作成した規準（JCOG 版効果判定規準）（JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会, 2003）に基づいて治験責任医師等が判定した。

2.2.6.1.　最良奏効反応

ATL 及び PTCL 患者全体、ATL 患者のみ、PTCL 患者のみでの最良奏効反応を Table 8 に示す。

ATL 及び PTCL 患者全体（11 名）で、PR 以上の奏効（完全奏効［CR］、不確定完全奏効［CRu］又は PR）を示した患者は 4 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 36.4%［10.9%～69.2%］

であった。また、コホート別の奏効割合は、コホート 1（25 mg 周期）で 33.3%（1/3 名）、コホート 2（25 mg 連日）で 50.0%（2/4 名）、コホート 3（35 mg 連日）で 25.0%（1/4 名）であった。

ATL 患者（7 名）で、PR 以上の奏効を示した患者は 3 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.9%［9.9%～81.6%］であった。

PTCL 患者（4 名）で、PR 以上の奏効を示した患者は 1 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 25.0%［0.6%～80.6%］であった。

Table 8:　ATL 患者及び PTCL 患者での最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

		コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
全体（有効性解析対象集団）		**3**	**4**	**4**	**11**
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (36.4)
	病勢安定（SD）	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
	病勢進行（PD）	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (45.5)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (36.4)
	［95%信頼区間[a]］	[0.840, 90.570]	[6.759, 93.241]	[0.631, 80.588]	[10.926, 69.210]
	SD、PD 又は NE	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	7 (63.6)
ATL 患者（有効性解析対象集団）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
	病勢安定（SD）	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
	［95% 信頼区間[a]］	[1.258, 98.742]	[1.258, 98.742]	[0.840, 90.570]	[9.899, 81.595]
	SD、PD 又は NE	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)
PTCL 患者（有効性解析対象集団）		**1**	**2**	**1**	**4**
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	病勢安定（SD）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
	病勢進行（PD）	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	［95% 信頼区間[a]］	[0.000, 97.500]	[1.258, 98.742]	[0.000, 97.500]	[0.631, 80.588]
	SD、PD 又は NE	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (75.0)

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間　　n（%）

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.1.3

2.2.6.1.1.　ATL 患者での病変部位別の最良奏効反応

ATL 患者での病変部位別の最良奏効反応を Table 9 に示す。病変部位別の最良奏効反応では、標的病変、皮膚病変、末梢血病変に分けて、ベースライン時に該当病変を有する患者を対象に評価した。

標的病変では、評価対象患者 4 名のうち 1 名（25.0%）が PR を示した。皮膚病変では、評価対象患者 3 名のうち 1 名（33.3%）が Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）評価で CR、1 名（33.3%）が PR を示した。また、末梢血病変では、評価対象患者 7 名のうち、2 名（28.6%）が CR、2 名（28.6%）が PR を示した。

Table 9:　ATL 患者での病変部位別の最良奏効反応［ATLL-001 試験］

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
ATL 患者（有効性解析対象集団）		**2**	**2**	**3**	**7**
標的病変					
評価対象患者数		1	1	2	4
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	病勢安定（SD）	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変（PGA 評価）					
評価対象患者数		0	1	2	3
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	0 (NA)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
	部分奏効（PR）	0 (NA)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	病勢安定（SD）	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	病勢進行（PD）	0 (NA)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
	評価不能（NE）	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血病変					
評価対象患者数		2	2	3	7
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
	部分奏効（PR）	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
	病勢安定（SD）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NA = 該当なし; PGA = Physician's Global Assessment of Clinical Condition　n（%）
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

2.2.6.2.　奏効持続期間

PR 以上の奏効を示した患者を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて奏効持続期間（PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間）を評価した。なお、治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）に PD 又は RD が認められなかった患者では、最終観察日で評価を打ち切った。

奏効持続期間の結果を Table 10 に示す。

ATL 及び PTCL 患者全体で、PR 以上の奏効を示した 4 名中 3 名に PD 又は RD が認められた。Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 72.1 週［40.3～104.1 週］であった。

原疾患別では、ATL 患者で PR 以上の奏効を示した 3 名中 2 名に PD 又は RD が認められ、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［72.1～104.1 週］であった。また、PTCL 患者で PR 以上の奏効を示した 1 名中 1 名に PD 又は RD が認められ、当該患者の奏効持続期間は 40.3 週であった。

Table 10: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
全体（有効性解析対象集団）		**3**	**4**	**4**	**11**
奏効持続期間	評価患者数	1	2	1	4
PD 又は RD	該当患者数（%）	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (75.0)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	72.10	40.30	104.10	72.10
	［95%信頼区間[a]］	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[40.300, 104.100]
	平均値[b]	72.10	26.70	104.10	57.40
	標準偏差	NA	19.233	NA	39.378
	最小値、最大値	72.1, 72.1	13.1, 40.3	104.1, 104.1	13.1, 104.1
ATL 患者（有効性解析対象集団）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効持続期間	評価患者数	1	1	1	3
PD 又は RD	該当患者数（%）	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	72.10	NE	104.10	88.10
	［95%信頼区間[a]］	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[72.100, 104.100]
	平均値[b]	72.10	13.10	104.10	63.10
	標準偏差	NA	NA	NA	46.163
	最小値、最大値	72.1, 72.1	13.1, 13.1	104.1, 104.1	13.1, 104.1
PTCL 患者（有効性解析対象集団）		**1**	**2**	**1**	**4**
奏効持続期間	評価患者数	0	1	0	1
PD 又は RD	該当患者数（%）	0 (NA)	1 (100.0)	0 (NA)	1 (100.0)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (NA)	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	NE	40.30	NE	40.30
	［95%信頼区間[a]］	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]
	平均値[b]	NA	40.30	NA	40.30
	標準偏差	NA	NA	NA	NA
	最小値、最大値	NA, NA	40.3, 40.3	NA, NA	40.3, 40.3

NA = 評価不可; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析の結果
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.3

2.2.6.3. 奏効までの期間

PR 以上の奏効を示した患者を対象に、奏効までの期間（治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間）を算出した。なお、治験薬投与開始後の最初の効果判定はサイクル 3 の開始日（治験薬投与開始 8 週経過後）と規定されていた。

奏効までの期間の結果を Table 11 に示す。

ATL 及び PTCL 患者全体で PR 以上の奏効を示した 4 名の患者での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.0 週（7.7～15.1 週）であった。

原疾患別では、ATL 患者で PR 以上の奏効を示した 3 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 7.9 週（7.7～8.1 週）であり、PTCL 患者で PR 以上の奏効を示した 1 名での奏効までの期間は 15.1 週であった。

Table 11: 奏効までの期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
全体（有効性解析対象集団）		**3**	**4**	**4**	**11**
評価患者数		1	2	1	4
奏効までの期間（週）	平均値	8.10	11.50	7.70	9.70
	標準偏差	NA	5.091	NA	3.604
	中央値	8.10	11.50	7.70	8.00
	最小値、最大値	8.1, 8.1	7.9, 15.1	7.7, 7.7	7.7, 15.1
ATL 患者（有効性解析対象集団）		**2**	**2**	**3**	**7**
評価患者数		1	1	1	3
奏効までの期間（週）	平均値	8.10	7.90	7.70	7.90
	標準偏差	NA	NA	NA	0.200
	中央値	8.10	7.90	7.70	7.90
	最小値、最大値	8.1, 8.1	7.9, 7.9	7.7, 7.7	7.7, 8.1
PTCL 患者（有効性解析対象集団）		**1**	**2**	**1**	**4**
評価患者数		0	1	0	1
奏効までの期間（週）	平均値	NA	15.10	NA	15.10
	標準偏差	NA	NA	NA	NA
	中央値	NA	15.10	NA	15.10
	最小値、最大値	NA, NA	15.1, 15.1	NA, NA	15.1, 15.1

NA = 評価不可
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2、Table 14.2.5.3

2.2.6.4. 無増悪生存期間（PFS）

PFS は、治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間として算出した。なお、PD、RD 又は死亡のイベントが発生しなかった患者では最終観察日で評価を打ち切った。

Kaplan-Meier 法による PFS の最終解析結果を Table 12 に示す。

ATL 及び PTCL 患者全体で、11 名中 9 名（81.8%）にイベント（PR、RD 又は死亡）が発生した。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～80.1 週］であった。

原疾患別では、ATL 患者 7 名中 6 名（85.7%）、PTCL 患者 4 名中 3 名（75.0%）にイベントが発生した。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は、ATL 患者で 14.7 週［4.1～111.7 週］、PTCL 患者で 31.7 週［3.9～55.3 週］であった。

Table 12: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
全体（有効性解析対象集団）		**3**	**4**	**4**	**11**
PFS					
イベント発生	該当患者数（%）	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	9 (81.8)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
PFS（週）	中央値[a]	14.70	32.65	58.05	14.70
	［95%信頼区間[a]］	[3.900, 80.100]	[8.000, 55.300]	[4.100, 111.700]	[4.100, 80.100]
ATL 患者（有効性解析対象集団）		**2**	**2**	**3**	**7**
PFS					
イベント発生	該当患者数（%）	2 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	6 (85.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
PFS（週）	中央値[a]	47.40	NE	4.40	14.70
	［95%信頼区間[a]］	[14.700, 80.100]	[10.000, NE]	[4.100, 111.700]	[4.100, 111.700]
PTCL 患者（有効性解析対象集団）		**1**	**2**	**1**	**4**
PFS					
イベント発生	該当患者数（%）	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
PFS（週）	中央値[a]	3.90	31.65	NE	31.65
	［95%信頼区間[a]］	[NE, NE]	[8.000, 55.300]	[NE, NE]	[3.900, 55.300]

NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2、Table 14.2.3.3

2.2.6.5. 無増悪期間（TTP）

TTP は、治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間として算出した。なお、PD 又は RD が認められなかった患者では最終観察日で評価を打ち切った。

Kaplan-Meier 法による TTP の最終解析結果を Table 13 に示す。

ATL 及び PTCL 患者全体で、11 名中 9 名に PD 又は RD が認められた。Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～80.1 週］であった。

原疾患別では、ATL 患者 7 名中 6 名（85.7%）、PTCL 患者 4 名中 3 名（75.0%）に PD 又は RD が認められた。Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は、ATL 患者で 14.7 週［4.1～111.7 週］、PTCL 患者で 31.7 週［3.9～55.3 週］であった。

Table 13: 無増悪期間（有効性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

		コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
全体（有効性解析対象集団）		**3**	**4**	**4**	**11**
TTP					
PD 又は RD	該当患者数（%）	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	9 (81.8)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
TTP（週）	中央値[a]	14.70	32.65	58.05	14.70
	［95%信頼区間[a]］	[3.900, 80.100]	[8.000, 55.300]	[4.100, 111.700]	[4.100, 80.100]
ATL 患者（有効性解析対象集団）		**2**	**2**	**3**	**7**
TTP					
PD 又は RD	該当患者数（%）	2 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	6 (85.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
TTP（週）	中央値[a]	47.40	NE	4.40	14.70
	［95%信頼区間[a]］	[14.700, 80.100]	[10.000, NE]	[4.100, 111.700]	[4.100, 111.700]
PTCL 患者（有効性解析対象集団）		**1**	**2**	**1**	**4**
TTP					
PD 又は RD	該当患者数（%）	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
TTP（週）	中央値[a]	3.90	31.65	NE	31.65
	［95%信頼区間[a]］	[NE, NE]	[8.000, 55.300]	[NE, NE]	[3.900, 55.300]

NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.4.1、Table 14.2.4.2、Table 14.2.4.3

2.2.6.6. 有効性の結論

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、レナリドミドの有効性を評価した。

ATL 及び PTCL 患者全体で、PR 以上の奏効を示した患者は有効性解析対象集団 11 名中 4 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 36.4%［10.9%～69.2%］であった。また、コホート別の奏効割合は、コホート 1（25 mg 周期）で 33.3%（1/3 名）、コホート 2（25 mg 連日）で 50.0%（2/4 名）、コホート 3（35 mg 連日）で 25.0%（1/4 名）であった。原疾患別では、ATL 患者 7 名中 3 名、PTCL 患者 4 名中 1 名が奏効を示し、その奏効割合［正確 95%信頼区間］はそれぞれ 42.9%［9.9%～81.6%］、25.0%［0.6%～80.6%］であった。

ATL 及び PTCL 患者全体で、奏効を示した 4 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 72.1 週［40.3～104.1 週］であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.0 週（7.7～15.1 週）であった。原疾患別では、ATL 患者で奏効を示した 3 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［72.1～104.1 週］であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は 7.9 週（7.7～8.1 週）であった。PTCL 患者で奏効を示した患者は 1 名であり、奏効持続期間は 40.3 週、奏効までの期間は 15.1 週であった。

ATL 及び PTCL 患者全体（11 名）での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～80.1 週］であった。原疾患別の Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は ATL 患者（7 名）で 14.7 週［4.1～111.7 週］、PTCL 患者（4 名）で 31.7 週［3.9～55.3 週］であった。TTP の解析結果も PFS と同じであった。

以上、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者に対してレナリドミドを投与したとき、一定の抗腫瘍効果が得られることが示唆された。

2.2.7. 安全性の結果

本試験の安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回でも投与された 13 名であり、コホート別の内訳はコホート 1（25 mg 周期）が 3 名、コホート 2（25 mg 連日）が 6 名、コホート 3（35 mg 連日）が 4 名であった。また、DLT も当該安全性解析対象集団で評価した。

2.2.7.1. 治験薬の曝露状況

2.2.7.1.1. 治験薬投与期間

安全性解析対象集団での治験薬投与期間を Table 14 に示す。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、全体で 9.4 週（3.0～115.0 週）であり、コホート別ではコホート 1（25 mg 周期）で 14.7 週（3.0～91.0 週）、コホート 2（25 mg 連日）で 8.7 週（5.3～55.3 週）、コホート 3（35 mg 連日）で 6.9 週（3.4 ～115.0 週）であった。

Table 14: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬投与期間（週）[a]	平均値	36.23	17.60	33.03	26.65
	標準偏差	47.789	19.134	54.739	36.874
	中央値	14.70	8.70	6.85	9.40
	最小値、最大値	3.0, 91.0	5.3, 55.3	3.4, 115.0	3.0, 115.0

[a] ［（治験薬の最終投与日）－（治験薬の投与開始日）＋1］／7
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.16

2.2.7.1.2. 治験薬の曝露量

治験薬の曝露量を Table 15 に示す。

レナリドミドの 1 日平均投与量の中央値はコホート 1（25 mg 周期）で 25.0 mg/日、コホート 2（25 mg 連日）で 25.0 mg/日、コホート 3（35 mg 連日）で 35.0 mg/日であり、用量強度の中央値は、コホート 1 で 19.0 mg/日、コホート 2 で 24.2 mg/日、コホート 3 で 28.7 mg/日であった。

また、レナリドミドを減量又は休薬した患者はコホート 1 の 3 名中 1 名、コホート 2 の 6 名中 3 名、コホート 3 の 4 名中 3 名であり、いずれも有害事象による減量又は休薬であった。最初の減量又は休薬までの期間の中央値（範囲）は 71.0 日（7～110 日）、最初の休薬期間の中央値（範囲）は 14.0 日（5～47 日）であった。

Table 15: 治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

項目		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団		**3**	**6**	**4**	**13**
曝露量パラメータ					
1 日平均投与量（mg/日）[a]	平均値	25.0	25.0	32.9	27.4
	標準偏差	0.00	0.00	4.15	4.34
	中央値	25.0	25.0	35.0	25.0
用量強度（mg/日）[b]	平均値	20.7	21.6	28.3	23.5
	標準偏差	3.72	7.07	6.96	6.84
	中央値	19.0	24.2	28.7	24.1
用量調節					
減量又は休薬した患者数（%）		1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (53.8)
最初の減量又は休薬までの期間の中央値（日）[c]		77.0	36.0	71.0	71.0
減量した患者数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
最初の減量までの期間の中央値（日）		NA	NA	110.0	110.0
休薬した患者数（%）		1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (53.8)
最初の休薬までの期間の中央値（日）		77.0	36.0	71.0	71.0
有害事象により減量又は休薬した患者数（%）		1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (53.8)
有害事象による最初の減量又は休薬までの期間（日）	平均値	77.0	40.0	63.3	55.3
	標準偏差	NA	35.17	50.93	38.79
	中央値	77.0	36.0	71.0	71.0
	最小値、最大値	77, 77	7, 77	9, 110	7, 110
有害事象による最初の休薬期間（日）	平均値	14.0	22.3	13.3	17.3
	標準偏差	NA	21.94	11.02	14.94
	中央値	14.0	15.0	8.0	14.0
	最小値、最大値	14, 14	5, 47	6, 26	5, 47
有害事象により 2 回減量又は休薬した患者数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

NA = 評価不可
[a] 累積投与量／曝露期間（治験薬の実投与日数）
[b] 累積投与量／治験薬投与期間（治験薬投与開始日から最終投与日までの期間［休薬期間を含む］）
[c] 治験薬の初回投与から最初の減量又は休薬までの期間
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.1.18、Table 14.1.19

2.2.7.2. 用量制限毒性（DLT）の発現状況及び最大耐量（MTD）の決定

レナリドミドをコホート別（コホート 1：25 mg 周期、コホート 2：25 mg 連日、コホート 3：35 mg 連日）に 1 サイクル（28 日間）投与し、DLT の発現を評価した。発現した DLT の一覧を Table 16 に示す。

まず、コホート 1（25 mg 周期）に 3 名を登録して 1 サイクルを評価した結果、DLT は発現しなかった。したがって、コホート 2（25 mg 連日）に移行して新たな 3 名を登録し、1 サイクルを評価した結果、コホート 2 でも DLT は発現しなかった。続いてコホート 3（35 mg 連日）に移行して新たな 3 名を登録し、1 サイクルを評価した。その結果、コホート 3 の 3 名中 1 名に DLT に該当する「グレード 3 の疲労」及び「血小板数減少（グレード 4）」が発現した。そのため、コホート 3 に 3 名を追加登録することとした。しかし、続いて登録された 1 名に DLT に該当する「グレード 3 の心電図 QT 延長」が発現し、この時点でコホート 3 で DLT が発現した患者が 4 名中 2 名となった。よって、当該コホートへのさらなる追加登録はせず、治験実施計画書の規定に従ってコホート 2 への登録を

再開した。コホート 2 に追加登録した 3 名で 1 サイクルを評価した結果、そのうち 1 名に DLT に該当する「血小板数減少（グレード 4）」が発現したが、残る 2 名では DLT は発現しなかった。

以上より、最終的にコホート 2 での DLT の発現は 6 名中 1 名であったため、MTD は 25 mg の連日投与であると判断された。

Table 16: 発現した用量制限毒性（DLT）一覧［ATLL-001 試験］

患者番号*	コホート	DLT 定義／PT[a]	グレード	発現時期	持続期間	治験薬の処置
001-C	コホート 2（25 mg 連日）	血小板減少[b]／血小板数減少	4	7 日目	10 日	休薬
001-D	コホート 3（35 mg 連日）	グレード 3 以上の非血液毒性[c]／心電図 QT 延長	3	8 日目	6 日	休薬
001-B	コホート 3（35 mg 連日）	グレード 3 以上の非血液毒性[c]／疲労	3	24 日目	10 日	投与中止[d]
		血小板減少[b]／血小板数減少	4	27 日目	4 日	該当せず[d]

[a] MedDRA/J version 12.0 で表示　　**＊　承認情報情報提供時に置き換え**
[b] 血小板数< 10,000/μL、又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少
[c] 許容できると判断された場合は除く
[d] 治験薬投与開始後 25 日目から有害事象「疲労」のため治験薬を休薬しており、投与開始後 29 日目に投与中止した
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.6

2.2.7.3. 有害事象の概要

有害事象は治験薬投与開始から治験薬投与中止後 28 日目までに発現した事象を示した。

有害事象の発現状況の概要を Table 17 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 13 名全員に発現し（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 13 名全員に発現した（100%）。グレード 3 以上の有害事象は 12 名（92.3%）、重篤な有害事象は 8 名（61.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名（30.8%）、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 7 名（53.8%）に認められた。また、死亡に至った有害事象は 2 名（15.4%）に発現した。

Table 17: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
有害事象	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	12 (92.3)
治験薬との関連性が否定できないグレード 3[a]以上の有害事象	2 (66.7)	4 (66.7)	4 (100.0)	10 (76.9)
重篤な有害事象	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (75.0)	8 (61.5)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (75.0)	5 (38.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (30.8)
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (53.8)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)

[a] NCI CTCAE version 4.0　　n（%）
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

2.2.7.4. 有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 18 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 13 名全員に発現した。

全体（13 名）で発現した SOC 別の主な有害事象（発現患者数 7 名以上）は、「臨床検査」（13 名、100%）、「代謝および栄養障害」（13 名、100%）、「皮膚および皮下組織障害」（12 名、92.3%）、「胃腸障害」（11 名、84.6%）、「血液およびリンパ系障害」（10 名、76.9%）、「全身障害および投与局所様態」（8 名、61.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（8 名、61.5%）、「腎および尿路障害」（8 名、61.5%）、「心臓障害」（7 名、53.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（7 名、53.8%）であった。

また、全体で発現した PT 別の主な有害事象（発現患者数 7 名以上）は、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名、84.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名、84.6%）、「リンパ球数減少」（11 名、84.6%）、「好中球数減少」（11 名、84.6%）、「血小板数減少」（10 名、76.9%）、「貧血」（10 名、76.9%）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名、69.2%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（8 名、61.5%）、「C-反応性蛋白増加」（8 名、61.5%）、「低アルブミン血症」（8 名、61.5%）、「低リン酸血症」（8 名、61.5%）、「総蛋白減少」（7 名、53.8%）、「白血球数減少」（7 名、53.8%）、「疲労」（7 名、53.8%）であった。

Table 18: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
有害事象発現患者数（%）	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
臨床検査	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
リンパ球数減少	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
好中球数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	4 (100.0)	11 (84.6)
血小板数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (100.0)	4 (66.7)	1 (25.0)	8 (61.5)
C-反応性蛋白増加	1 (33.3)	4 (66.7)	3 (75.0)	8 (61.5)
総蛋白減少	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	7 (53.8)
白血球数減少	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)	7 (53.8)
血中ビリルビン増加	3 (100.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	6 (46.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (30.8)
体重減少	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
体重増加	1 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (30.8)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
収縮期血圧上昇	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
血中尿素増加	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
白血球数増加	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
拡張期血圧上昇	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
好中球数増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿中蛋白陽性	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)

Table 18: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1 (25 mg 周期)	コホート 2 (25 mg 連日)	コホート 3 (35 mg 連日)	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
尿量減少	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
好塩基球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血中クロール減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中クロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中尿素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血中尿酸減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
フィブリン D ダイマー増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
フィブリン分解産物増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
リンパ球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
骨髄球存在	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿比重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿中ウロビリン陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿 pH 上昇	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
低アルブミン血症	3 (100.0)	3 (50.0)	2 (50.0)	8 (61.5)
低リン酸血症	1 (33.3)	4 (66.7)	3 (75.0)	8 (61.5)
低カリウム血症	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
低ナトリウム血症	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	5 (38.5)
食欲不振	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
高血糖	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
高カリウム血症	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
低尿酸血症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
高クロール血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
過小食	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**3 (75.0)**	**12 (92.3)**
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (50.0)	9 (69.2)
皮膚乾燥	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
そう痒症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
多汗症	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
脱毛症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

Table 18: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1 (25 mg 周期)	コホート 2 (25 mg 連日)	コホート 3 (35 mg 連日)	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**11 (84.6)**
下痢	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
口内炎	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	5 (38.5)
腹痛	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
悪心	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (23.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
腹部膨満	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
痔出血	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
嘔吐	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
肛門潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
腹水	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
食道不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
歯周炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
歯の障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
歯の脱落	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**4 (66.7)**	**3 (75.0)**	**10 (76.9)**
貧血	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
好塩基球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
疲労	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	7 (53.8)
発熱	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (30.8)
末梢性浮腫	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
悪寒	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
顔面浮腫	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
低体温	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
限局性浮腫	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
倦怠感	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
浮腫	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
口渇	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
背部痛	2 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (30.8)
筋痙縮	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Table 18: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1 (25 mg 周期)	コホート 2 (25 mg 連日)	コホート 3 (35 mg 連日)	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
骨粗鬆症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
脊柱管狭窄症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
腎および尿路障害	**2 (66.7)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**8 (61.5)**
血尿	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (30.8)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
着色尿	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
ビリルビン尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
糖尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
ケトン尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
心臓障害	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**4 (100.0)**	**7 (53.8)**
洞性頻脈	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (30.8)
上室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
洞性徐脈	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (100.0)**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**7 (53.8)**
呼吸困難	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
咳嗽	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
鼻漏	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**6 (46.2)**
アデノウイルス結膜炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
菌血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
咽頭炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
副鼻腔炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**3 (75.0)**	**6 (46.2)**
転倒・転落	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
挫傷	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
熱中症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
損傷	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
脊椎圧迫骨折	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
神経系障害	**1 (33.3)**	**4 (66.7)**	**1 (25.0)**	**6 (46.2)**
傾眠	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
浮動性めまい	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
味覚異常	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)

Table 18: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
睡眠期リズム障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼障害	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
結膜炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼脂	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
飛蚊症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
眼充血	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (33.3)**	**2 (33.3)**	**1 (25.0)**	**4 (30.8)**
腫瘍フレア	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
成人 T 細胞リンパ腫・白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
転移性新生物	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
精神障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
不眠症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血管障害	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
拡張期低血圧	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
耳および迷路障害	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
耳痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
クッシング様	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
ステロイド離脱症候群	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
肝胆道系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

2.2.7.5. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 19 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 13 名全員に発現した。

全体（13 名）で発現した SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 7 名以上）は、「臨床検査」（13 名、100%）、「代謝および栄養障害」（12 名、92.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（11 名、84.6%）、「血液およびリンパ系障害」（10 名、76.9%）、「胃腸障害」（10 名、76.9%）、「全身障害および投与局所様態」（8 名、61.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（8 名、61.5%）、「腎および尿路障害」（7 名、53.8%）であった。

また、全体で発現した PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 7 名以上）は、「リンパ球数減少」（11 名、84.6%）、「好中球数減少」（11 名、84.6%）、「血小板数減少」（10 名、76.9%）、「貧血」（10 名、76.9%）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（9 名、69.2%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（9 名、69.2%）、「斑状丘疹状

皮疹」（9 名、69.2%）、「C-反応性蛋白増加」（7 名、53.8%）、「低リン酸血症」（7 名、53.8%）、「疲労」（7 名、53.8%）であった。

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現患者数（%）	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
臨床検査	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**4 (100.0)**	**13 (100.0)**
リンパ球数減少	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	11 (84.6)
好中球数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	4 (100.0)	11 (84.6)
血小板数減少	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	9 (69.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	9 (69.2)
C-反応性蛋白増加	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (53.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (66.7)	3 (50.0)	1 (25.0)	6 (46.2)
白血球数減少	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (50.0)	6 (46.2)
血中ビリルビン増加	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (38.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
総蛋白減少	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (30.8)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
収縮期血圧上昇	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
血中尿素増加	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
体重減少	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
拡張期血圧上昇	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
好中球数増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿量減少	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
体重増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
好塩基球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血中クロール減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中クロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中尿素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血中尿酸減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
フィブリン D ダイマー増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
フィブリン分解産物増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
リンパ球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
骨髄球存在	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
尿比重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿中ウロビリン陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿 pH 上昇	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**12 (92.3)**
低リン酸血症	0 (0.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	7 (53.8)
低アルブミン血症	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (38.5)
低カリウム血症	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
低ナトリウム血症	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (50.0)	5 (38.5)
食欲不振	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
高血糖	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
高カリウム血症	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低尿酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**2 (66.7)**	**6 (100.0)**	**3 (75.0)**	**11 (84.6)**
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (50.0)	9 (69.2)
皮膚乾燥	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
そう痒症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
脱毛症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**4 (66.7)**	**3 (75.0)**	**10 (76.9)**
貧血	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)	10 (76.9)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
好塩基球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**4 (66.7)**	**4 (100.0)**	**10 (76.9)**
下痢	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
口内炎	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	5 (38.5)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (23.1)
悪心	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (23.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
腹部膨満	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
嘔吐	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
肛門潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
食道不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
疲労	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	7 (53.8)
発熱	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (30.8)
末梢性浮腫	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低体温	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
倦怠感	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
浮腫	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**8 (61.5)**
背部痛	2 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (30.8)
筋痙縮	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (30.8)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
骨粗鬆症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
脊柱管狭窄症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**7 (53.8)**
血尿	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (30.8)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
ビリルビン尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
着色尿	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
糖尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
ケトン尿	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
心臓障害	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**3 (75.0)**	**6 (46.2)**
洞性頻脈	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
上室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
洞性徐脈	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**6 (46.2)**
アデノウイルス結膜炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
菌血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
咽頭炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
副鼻腔炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
神経系障害	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**1 (25.0)**	**5 (38.5)**
浮動性めまい	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
味覚異常	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
傾眠	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**1 (25.0)**	**5 (38.5)**
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (15.4)
咳嗽	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
鼻漏	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼障害	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**2 (50.0)**	**3 (23.1)**
眼脂	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
飛蚊症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
眼充血	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**2 (50.0)**	**3 (23.1)**
転倒・転落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
脊椎圧迫骨折	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**3 (23.1)**
腫瘍フレア	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
精神障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
不眠症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血管障害	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
拡張期低血圧	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
耳および迷路障害	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
耳痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
内分泌障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
クッシング様	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
肝胆道系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.15

2.2.7.6. グレード 3 以上の有害事象

すべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況を Table 20 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は安全性解析対象集団 13 名中 12 名（92.3%）に発現した。

全体（13 名）で発現した SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現患者数 4 名以上）は、「臨床検査」（12 名、92.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（4 名、30.8%）であった。

また、全体で発現した PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現患者数 4 名以上）は、「好中球数減少」（8 名、61.5%）、「リンパ球数減少」（7 名、53.8%）、「血小板数減少」（4 名、30.8%）であった。

治験薬との関連性が否定できないグレード 3 以上の有害事象は、安全性解析対象集団 13 名中 10 名（76.9%）に発現し、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主なグレード 3 以上の有害事象（発現患者数 4 名以上）は、「好中球数減少」（8 名、61.5%）、「リンパ球数減少」（6 名、46.2%）であった（5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.31）。

Table 20: グレード 3 以上の有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
グレード 3[a]以上の有害事象発現患者数（%）	**3 (100.0)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**12 (92.3)**
臨床検査	**3 (100.0)**	**5 (83.3)**	**4 (100.0)**	**12 (92.3)**
好中球数減少	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (75.0)	8 (61.5)
リンパ球数減少	3 (100.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	7 (53.8)
血小板数減少	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (30.8)
白血球数減少	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
血中ビリルビン増加	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
尿量減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
斑状丘疹状皮疹	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (23.1)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**2 (66.7)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**3 (23.1)**
貧血	2 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (23.1)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**3 (23.1)**
菌血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**3 (23.1)**
低リン酸血症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (23.1)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

Table 20: グレード 3 以上の有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
低ナトリウム血症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
成人 T 細胞リンパ腫・白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
転移性新生物	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
口内炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

[a] NCI CTCAE version 4.0
MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.26

2.2.7.7. 死亡

死亡一覧を Table 21 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 2.4 項に示す。

安全性解析対象集団 13 名中 2 名が治験薬最終投与後 28 日以内に死亡した。2 名中 1 名は、有害事象「頭蓋内出血」（グレード 5）により治験薬投与開始 39 日目（治験薬最終投与後 2 日目）に死亡した。もう 1 名は、有害事象として報告された悪性腫瘍の病勢進行「成人 T 細胞リンパ腫・白血病」（グレード 5）により治験薬投与開始 33 日目（治験薬最終投与後 9 日目）に死亡した。なお、これらの死亡に至った有害事象と治験薬との関連性は否定できると判断された（5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.2）。

Table 21: 死亡一覧［ATLL-001 試験］

患者番号*	年齢／性別	治験薬最終投与日[a]	死亡時期[a]	主な死因	グレード 5 の有害事象[b]
001-A	7[redacted] 歳／男性	37 日目	39 日目	その他（頭蓋内出血）	頭蓋内出血
001-B	7[redacted] 歳／女性	24 日目	33 日目	悪性腫瘍	成人 T 細胞リンパ腫・白血病

[a] 治験薬投与開始日からの日数
[b] MedDRA/J version 12.0 で表示

＊　承認情報情報提供時に置き換え

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2

2.2.7.8. 重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 22 に、重篤な有害事象の一覧を Table 23 に示す。

また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.4 項に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 13 名中 8 名（61.5%）に発現した。

全体（13 名）で発現した SOC 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「臨床検査」（6 名、46.2%）、「全身障害および投与局所様態」（2 名、15.4%）、「感染症および寄生虫症」（2 名、15.4%）であった。

また、全体で発現した PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「血小板数減少」（3 名、23.1%）であり、その他はいずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は安全性解析対象集団 13 名中 5 名（38.5%）に発現し、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「血小板数減少」（2 名、15.4%）であった（5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.36）。

Table 22: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1 (25 mg 周期)	コホート 2 (25 mg 連日)	コホート 3 (35 mg 連日)	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
重篤な有害事象発現患者数（%）	**2 (66.7)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**8 (61.5)**
臨床検査	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**6 (46.2)**
血小板数減少	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	3 (23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
発熱	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (50.0)**	**2 (15.4)**
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
脊椎圧迫骨折	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
成人 T 細胞リンパ腫・白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.34

Table 23: 重篤な有害事象一覧［ATLL-001 試験］

コホート	患者番号*	重篤な有害事象（PT）[a]	グレード[b]	発現日[c]	発現期間	治験薬との関連性
コホート 1（25 mg 周期）	001-E	発熱	1	25 日目	3 日	関連なし
		アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	25 日目	継続中	関連なし
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	25 日目	2 日	関連なし
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	27 日目	4 日	関連なし
		発熱	2	28 日目	継続中	関連なし
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	31 日目	3 日	関連なし
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	34 日目	継続中	関連なし
コホート 1（25 mg 周期）	001-F	血中クレアチニン増加	1	9 日目	11 日	関連あり
		脊椎圧迫骨折	2	100 日目	継続中	関連あり
コホート 2（25 mg 連日）	001-G	白血球数減少	4	66 日目	5 日	関連なし
		血小板数減少	4	69 日目	4 日	関連なし
		白血球数減少	3	71 日目	3 日	関連なし
		血小板数減少	3	73 日目	3 日	関連なし
		血小板数減少	2	76 日目	7 日	関連なし
コホート 2（25 mg 連日）	001-A	頭蓋内出血	5	39 日目	1 日	関連なし
コホート 2（25 mg 連日）	001-C	播種性血管内凝固	4	7 日目	23 日	関連なし
		血小板数減少	4	7 日目	10 日	関連あり
		剥脱性皮膚炎	3	7 日目	9 日	関連あり
		血小板数減少	4	67 日目	1 日	関連あり
		血小板数減少	3	68 日目	4 日	関連あり
コホート 3（35 mg 連日）	001-H	帯状疱疹	3	177 日目	8 日	関連あり
コホート 3（35 mg 連日）	001-D	心電図 QT 延長	2	14 日目	1 日	関連あり
		心電図 QT 延長	1	15 日目	3 日	関連あり
		心電図 QT 延長	2	18 日目	7 日	関連あり
		心電図 QT 延長	3	25 日目	3 日	関連あり
		心電図 QT 延長	2	28 日目	4 日	関連あり
コホート 3（35 mg 連日）	001-B	好中球数減少	4	15 日目	3 日	関連あり
		疲労	3	24 日目	10 日	関連あり
		敗血症	4	27 日目	7 日	関連あり
		血小板数減少	4	27 日目	4 日	関連あり
		成人 T 細胞リンパ腫・白血病	4	29 日目	4 日	関連なし
		血小板数減少	3	31 日目	3 日	関連あり
		成人 T 細胞リンパ腫・白血病	5	33 日目	1 日	関連なし

[a] MedDRA/J version 12.0 で表示
[b] NCI CTCAE version 4.0
[c] 治験薬投与開始日からの日数

＊　承認情報情報提供時に置き換え

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2

2.2.7.9. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 24 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、安全性解析対象集団 13 名中 4 名（30.8%）に発現した。

全体で発現した PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも各 1 名のみの発現であった。

Table 24: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬の中止に至った有害事象発現患者数（%）	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
臨床検査	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**
頭蓋内出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.38

2.2.7.10. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

治験薬の減量又は休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 25 に示す。

治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 名中 7 名（53.8%）に発現した。全体で発現した PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は、「好中球数減少」が 2 名（15.4%）に認められた以外は、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

Table 25: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象発現患者数（%）	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (75.0)**	**7 (53.8)**
臨床検査	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (50.0)**	**4 (30.8)**
好中球数減少	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**2 (15.4)**
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**2 (15.4)**
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

Table 25: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
安全性解析対象集団	**3**	**6**	**4**	**13**
全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (7.7)**
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (7.7)

MedDRA/J version 12.0 で表示
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.42

2.2.7.11. その他の注目すべき有害事象

最終観察時点で二次発がんを発現した患者はいなかった。

2.2.7.12. 臨床検査

2.2.7.12.1. 血液学的検査

NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液学的検査項目で、ベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフトテーブルを Table 26 に示す。

NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液学的検査項目で、治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は、リンパ球絶対数で 9 名、好中球絶対数で 9 名、ヘモグロビン濃度で 4 名、血小板数で 4 名、白血球数で 3 名であった。

Table 26: 血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
リンパ球絶対数（N=13）	正常	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)	7 (53.8)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (23.1)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	8 (61.5)	2 (15.4)	-
好中球絶対数（N=13）	正常	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	8 (61.5)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	5 (38.5)	4 (30.8)	-
ヘモグロビン濃度（N=13）	正常	0 (0.0)	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	7 (53.8)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	6 (46.2)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	0 (0.0)	7 (53.8)	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)	-

Table 26: 血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
血小板数（N=13）	正常	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (15.4)	8 (61.5)
	グレード 1	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (38.5)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	1 (7.7)	5 (38.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	3 (23.1)	-
白血球数（N=13）	正常	5 (38.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (61.5)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	5 (38.5)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	5 (38.5)	1 (7.7)	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (7.7)	-

[a] 治験薬投与開始前の最新データ　n（%）
治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象
グレードの判定には NCI CTCAE version 4.0 を用いた
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.37

2.2.7.12.2. 血液生化学的検査

NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液生化学的検査項目で、治験薬投与開始前のベースライン値が正常、グレード 1 又は 2 で、投与開始後の最悪値がグレード 3 又は 4 へ悪化した項目のグレードのシフトテーブルを Table 27 に示す。

治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 4 への悪化が認められたのは総ビリルビンで 1 名のみであった。また、投与開始後にグレード 3 へ悪化した患者は、リンで 3 名、アルカリホスファターゼ（ALP）で 2 名、ALT/SGPT で 2 名、AST/SGOT で 2 名であり、その他、補正カルシウム、カリウム、ナトリウム、総ビリルビンで各 1 名であった。

Table 27: 血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
ALP（N=13）	正常	4 (30.8)	4 (30.8)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	11 (84.6)
	グレード 1	0 (0.0)	1(7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	4 (30.8)	5 (38.5)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	-
ALT/SGPT（N=13）	正常	0 (0.0)	7 (53.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	9 (69.2)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (30.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	0 (0.0)	9 (69.2)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	-

Table 27: 血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］ (Continued)

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
AST/SGOT （N = 13）	正常	1 (7.7)	7 (53.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (69.2)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	4 (30.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	1 (7.7)	8 (61.5)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	-
補正カルシウム （N=13）	正常	9 (69.2)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (92.3)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	9 (69.2)	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	-
リン （N=13）	正常	4 (30.8)	1 (7.7)	5 (38.5)	3 (23.1)	0 (0.0)	13 (100.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	4 (30.8)	1 (7.7)	5 (38.5)	3 (23.1)	0 (0.0)	-
カリウム （N=13）	正常	6 (46.2)	1 (7.7)	5 (38.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	13 (100.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	6 (46.2)	1 (7.7)	5 (38.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	-
ナトリウム （N=13）	正常	6 (46.2)	6 (46.2)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	13 (100.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	6 (46.2)	6 (46.2)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	-
総ビリルビン （N=13）	正常	7 (53.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	7 (53.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	-

n（%）

ALP = アルカリホスファターゼ; ALT/SGPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ; AST/SGOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

[a] 治験薬投与開始前の最新データ

治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象

グレードの判定には NCI CTCAE version 4.0 を用いた

Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.45

2.2.7.12.3. 尿検査

尿検査で、特記すべき異常は認められなかった。

2.2.7.13. バイタルサイン

血圧、脈拍数、体温、体重のいずれの項目でも、平均値及び中央値に大きな変化はみられなかった。

2.2.7.14. 心電図

心電図の治験薬投与開始前後の正常・異常のシフトテーブルを Table 28 に示す。

ベースライン時に「正常」又は「臨床的意義のない異常」で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した患者がコホート 3（35 mg 連日）の 1 名に認められた。当該異常所見は「洞性頻脈」（グレード 1）であった。コホート 1（25 mg 周期）及びコホート 2（25 mg 連日）では治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した患者はいなかった。

Table 28: 心電図所見のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-001 試験］

コホート	ベースライン所見	治験薬投与開始後の最悪所見		
		正常	臨床的意義のない異常	臨床的意義のある異常
コホート 1（25 mg 周期）（N=3）	正常	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コホート 2（25 mg 連日）（N=6）	正常	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コホート 3（35 mg 連日）（N=4）	正常	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
	臨床的意義のない異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
全体（N=13）	正常	6 (46.2)	3 (23.1)	1 (7.7)
	臨床的意義のない異常	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)

治験薬投与開始前後の検査結果が揃っている患者を対象　n（%）
Source：5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.99、Table 14.3.4.100、Table 14.3.4.101、Table 14.3.4.102

2.2.7.15. 安全性の結論

本試験では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、レナリドミドを異なる用法・用量（25 mg 周期、25 mg 連日、35 mg 連日）で投与したときの MTD を決定するとともに、安全性を評価した。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、安全性解析対象集団全体（13 名）で 9.4 週（3.0～115.0 週）であり、コホート別では、コホート 1（25 mg 周期）で 14.7 週（3.0～91.0 週）、コホート 2（25 mg 連日）で 8.7 週（5.3～55.3 週）、コホート 3（35 mg 連日）で 6.9 週（3.4～115.0 週）であった。

レナリドミドをコホート別の用法・用量で投与し、1 サイクル（28 日間）での DLT の発現状況を評価した結果、DLT はコホート 2（25 mg 連日）の 6 名中 1 名（「血小板数減少（グレード 4）」）及

びコホート 3（35 mg 連日）の 4 名中 2 名（「血小板数減少（グレード 4）」及び「グレード 3 の疲労」が 1 名、「グレード 3 の心電図 QT 延長」が 1 名）に発現した。これらの結果を踏まえ、日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg の連日投与であると判断された。

有害事象は安全性解析対象集団 13 名全員に発現し、主な有害事象は「リンパ球数減少」（11 名）、「好中球数減少」（11 名）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名）、「血小板数減少」（10 名）、「貧血」（10 名）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（8 名）、「C-反応性蛋白増加」（8 名）、「低アルブミン血症」（8 名）、「低リン酸血症」（8 名）、「総蛋白減少」（7 名）、「白血球数減少」（7 名）、「疲労」（7 名）であった。

また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球数減少」（8 名）、「リンパ球数減少」（7 名）、「血小板数減少」（4 名）が発現し、主な重篤な有害事象として「血小板数減少」（3 名）が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。なお、治験薬最終投与後 28 日以内に 2 名が死亡し、死亡に至った有害事象として「頭蓋内出血」（1 名）、「成人 T 細胞リンパ腫・白血病」（1 名）が認められたが、これらの死亡に至った有害事象は治験薬との関連性は否定された。

その他、本試験で二次発がんは発現せず、バイタルサインで臨床的に重要な所見もみられなかった。

以上、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg/日と判断された。また、当該患者集団でのレナリドミドの安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

2.3. 全体の結論

本試験では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、レナリドミドの 25 mg（周期又は連日）又は 35 mg（連日）を投与したときの MTD、安全性、有効性を検討した。

治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg の 1 日 1 回連日経口投与と判断された。

安全性では、グレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

有効性では、奏効割合は 36.4%であり、一定の抗腫瘍効果を有することが示唆された。

以上、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者に対し、レナリドミドは一定の抗腫瘍効果を有し、安全性も忍容可能な範囲内であった。当該結果に基づき、次相試験では治療歴のある ATL 患者を対象としてレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与した際の有効性及び安全性の検討を行うこととした。

2.4. 個別患者の詳細

ATLL-001 試験で有害事象（グレード 5）により死亡した患者及びその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-E*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT1	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : ANAEMIA, ANGINA PECTORIS, COLONIC POLYP, CONSTIPATION, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, INSOMNIA, LYMPHOPENIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, PHLEBITIS, PROSTATE CANCER, URETHRAL STENOSIS			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, AZULENE SODIUM SULFONATE, BACTRIM, BETAMETHASONE, CEFDITOREN PIVOXIL, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, DIBEKACIN SULFATE, DICLOFENAC SODIUM, DOMPERIDONE, EPINEPHRINE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LANSOPRAZOLE, LEVOFLOXACIN, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, METOCLOPRAMIDE, MICAFUNGIN SODIUM, PANTETHINE, PARACETAMOL, PITAVASTATIN CALCIUM, PREDNISOLONE, RINGER-LACTATE, SERRAPEPTASE, SODIUM CHLORIDE COMPOUND INJECTION, TEPRENONE, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ABDOMINAL PAIN, ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ANOREXIA, ASCITES, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BACK PAIN, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD BILIRUBIN INCREASED, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, CHILLS, CHROMATURIA, DYSPNOEA, EAR PAIN, FACE OEDEMA, HYPERHIDROSIS, HYPOALBUMINAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, LOCALISED OEDEMA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MALAISE, NAUSEA, NEUTROPHIL COUNT DECREASED, PHARYNGITIS, PLATELET COUNT DECREASED, PROTEIN TOTAL DECREASED, PROTEIN URINE PRESENT, PYREXIA, SINUS TACHYCARDIA, SINUSITIS, THIRST, WEIGHT INCREASED, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加/ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	ALT INCREASED	Day 25	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	AST INCREASED	Day 25	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
発熱/PYREXIA	FEVER	Day 25	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	AST INCREASED	Day 27	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	2

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱/PYREXIA	FEVER	Day 28	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	AST INCREASED	Day 31	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	AST INCREASED	Day 34	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	2
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」を伴う原疾患（PTCL）による肝病変の増大、「発熱」との因果関係は、交絡因子として基礎疾患があるため関連なしと考えられる。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-G*						
Treatment Arm: CC-5013 COHORT2	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease[1] : ANAEMIA, APPENDICITIS, CHRONIC SINUSITIS, DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS, DYSGEUSIA, EMPHYSEMA, FUNGUS SEROLOGY TEST POSITIVE, HAEMORRHOIDS, METASTATIC NEOPLASM, PERIODONTITIS, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, TROPICAL SPASTIC PARESIS						
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]						
Concomitant Medication[2]: ALLOPURINOL, ATROPINE SULFATE, BACTRIM, CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE, CEFOTIAM HYDROCHLORIDE, CLARITHROMYCIN, FUDOSTEINE, HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE, ITRACONAZOLE, LANSOPRAZOLE, LENOGRASTIM, LEVOFLOXACIN, MECOBALAMIN, PARACETAMOL, PENTAZOCINE, POLAPREZINC, POVIDONE-IODINE, PREDNISOLONE, PREGABALIN, SODIUM CHLORIDE COMPOUND INJECTION, TRANEXAMIC ACID, ZOLEDRONIC ACID						
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BLOOD PRESSURE SYSTOLIC INCREASED, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, HYPERCALCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, METASTATIC NEOPLASM, PH URINE INCREASED, PLATELET COUNT DECREASED, PROTEIN TOTAL DECREASED, RASH MACULO-PAPULAR, WEIGHT INCREASED						
Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
白血球数減少/WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	WBC DECREASED	Day 66	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 69	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
白血球数減少/WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	WBC DECREASED	Day 71	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 73	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 76	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	2
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「白血球数減少」、「血小板数減少」との因果関係は、交絡因子として基礎疾患の進行及びMoga-CHASE療法の併用があるため関連なしと考えられる。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-A*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT2	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI, ANAEMIA, APPENDICITIS, ARTHRALGIA, CONSTIPATION, HAEMORRHOIDS, HEPATITIS B, HYPERTENSION, INSOMNIA, LEUKOPENIA, NEUROPATHY PERIPHERAL, NEUTROPENIA, ORAL CANDIDIASIS, PROSTATE CANCER			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ALLOPURINOL, AMLODIPINE, AZULENE SODIUM SULFONATE, BACTRIM, BROTIZOLAM, CELESTAMINE, CHLORPHENAMINE MALEATE, CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE, CLOBETASOL PROPIONATE, EPINASTINE HYDROCHLORIDE, FLUCONAZOLE, GABAPENTIN, LANSOPRAZOLE, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, MECOBALAMIN, SENNOSIDE A+B, TRIAMCINOLONE ACETONIDE, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, EOSINOPHIL COUNT INCREASED, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOURICAEMIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, NEUTROPHIL COUNT DECREASED, OROPHARYNGEAL DISCOMFORT, PROTEIN TOTAL DECREASED, RASH MACULO-PAPULAR, STOMATITIS			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
頭蓋内出血/HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	Day 39	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	NO	5

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「頭蓋内出血」との因果関係は、交絡因子として基礎疾患及び高血圧があるため関連なしと考えられる。

経過詳細：当該男性患者は、治験登録の0.9年前にATLと診断され、スクリーニング時のATLの病期分類はリンパ腫型、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor病期分類）はステージIVであった。患者の病歴は虫垂炎、B型肝炎、前立腺癌であり、合併症は痔核、大腸腺腫性ポリポーシス、高血圧、便秘、貧血、不眠症、白血球減少症、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、関節痛、口腔カンジダ症であった。原疾患に対する前治療としては、THP-COP（cyclophosphamide、pirarubicin hydrochloride、prednisolone、vincristine sulfate）療法が実施され、最良奏効反応はCRであった。原疾患に対する手術歴、幹細胞移植歴、放射線治療歴はなかった。

有害事象「頭蓋内出血」発現前までの併用薬は以下のとおりであった：amlodipine（開始時期［以下同様］：20[redacted]年）、magnesium oxide（20[redacted]年[redacted]月）、brotizolam（20[redacted]年[redacted]月）、mecobalamin（20[redacted]年[redacted]月）、loxoprofen sodium（20[redacted]年）、gebapentin（20[redacted]年[redacted]月）、fluconazole（20[redacted]年[redacted]月）、allopurinol（20[redacted]年[redacted]月）、bactrim（20[redacted]年[redacted]月）、ciprofloxacin hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月）、lansoprazole（20[redacted]年[redacted]月）、chlorphenamine maleate（20[redacted]年[redacted]月）、clobetasol propionate（20[redacted]年[redacted]月）、sennoside A+B（20[redacted]年[redacted]月）、azulene sodium sulfonate（20[redacted]年[redacted]月）、zolpidem tartrate（20[redacted]年[redacted]月）、brotizolam（20[redacted]年[redacted]月）、triamcinolone acetonide（20[redacted]年[redacted]月）、epinastine hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月）、brotizolam（20[redacted]年[redacted]月）、celestamine（20[redacted]年[redacted]月）。

レナリドミドの初回投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、レナリドミドの投与期間は37日間であった。

患者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 39）に突然死亡した。死亡後に実施したCTスキャンで「頭蓋内出血」が確認された。患者は死亡前日のレナリドミドの服用を忘れていた。骨髄病変はなく、移植歴及び放射線治療歴はなかった。高血圧に対するamlodipineの治療歴があったが、出血や凝固系疾患の病歴はなかった。また、血小板輸血又は輸血の必要はなく、血栓症予防の処方も受けていなかった。ベースライン時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Day 0）の血小板数は105 $\times 10^9$/L（基準値：120-350 $\times 10^9$/L）、最低値は83 $\times 10^9$/L（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Day 28）であった。レナリドミド投与期間中に頭蓋内出血の徴候や症状は認められず、血小板減少症やその他出血に関連するような要因は認められなかった。したがって、当該事象はレナリドミド投与開始後に発現したが、治験担当医師は、レナリドミド治療と「頭蓋内出血」との因果関係は疑われないと判断した。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-C*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT2	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : CONSTIPATION, DERMATITIS ALLERGIC, ECZEMA, HYPERTENSION, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ALLOPURINOL, ANTITHROMBIN III, AZULENE SODIUM SULFONATE, BACTRIM, BETAMETHASONE, BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, DEXAMETHASONE, FLUCONAZOLE, FOSFOMYCIN SODIUM, HEPARINOID, LIDOCAINE, LOXOPROFEN SODIUM, MECOBALAMIN, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, NEW LECICARBON, PETROLATUM, RABEPRAZOLE SODIUM, RINGER-LACTATE, THROMBOMODULIN ALFA, VALISONE-G, VITAMEDIN, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BACTERAEMIA, BILIRUBINURIA, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD BILIRUBIN INCREASED, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD UREA INCREASED, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED, DERMATITIS EXFOLIATIVE, DIARRHOEA, DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION, DYSGEUSIA, EOSINOPHIL COUNT INCREASED, FATIGUE, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, GLYCOSURIA, HAEMATURIA, HYPERCALCAEMIA, HYPERCHLORAEMIA, HYPERGLYCAEMIA, HYPERKALAEMIA, HYPERPHOSPHATAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, HYPOURICAEMIA, INSOMNIA, KETONURIA, LYMPHOCYTE COUNT INCREASED, MUSCLE SPASMS, NEUTROPHIL COUNT INCREASED, OEDEMA, OEDEMA PERIPHERAL, OXYGEN SATURATION DECREASED, PLATELET COUNT DECREASED, PROTEINURIA, PYREXIA, SINUS TACHYCARDIA, STOMATITIS, URINE OUTPUT DECREASED, UROBILIN URINE PRESENT, WEIGHT DECREASED, WEIGHT INCREASED, WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
剥脱性皮膚炎/DERMATITIS EXFOLIATIVE	ERYTHRODERMA	Day 7	SUSPECTED	DOSE INTERRUPTED	YES	3
播種性血管内凝固/DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	Day 7	NOT SUSPECTED	DOSE INTERRUPTED	YES	4
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 7	SUSPECTED	DOSE INTERRUPTED	YES	4

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 67	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	4
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 68	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「剥脱性皮膚炎」、「血小板数減少」との時間的関連性はともに因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として血小板数減少では進行性ATLの基礎疾患及び感染症併発（疑い）による可能性が考えられる。剥脱性皮膚炎の要因としては慢性皮膚炎の病歴が考えられる。レナリドミド治療と「播種性血管内凝固」との因果関係は、交絡因子として進行性ATLの基礎疾患及び感染症の併発が疑われていたため関連なしと考えられる。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-F*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT1	Race Detail: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : CHOLELITHIASIS, CONSTIPATION, GASTRITIS, HAEMATURIA, HYPERTENSION, OEDEMA PERIPHERAL, UTERINE LEIOMYOMA			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALENDRONATE SODIUM, ALLOPURINOL, BACTRIM, BEPOTASTINE BESILATE, BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE, CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE, CELECOXIB, CINAL, DICLOFENAC SODIUM, FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE, FILGRASTIM, FLUCONAZOLE, FUROSEMIDE, HEPARINOID, HYDROCORTISONE BUTYRATE, INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT, KETOPROFEN, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, OMEPRAZOLE, POVIDONE-IODINE, REBAMIPIDE, SENNOSIDE A+B, SOLITA-T1, TRANEXAMIC ACID, UREA			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ANOREXIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BACK PAIN, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD BILIRUBIN INCREASED, BLOOD CHLORIDE DECREASED, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD UREA INCREASED, COUGH, DIASTOLIC HYPOTENSION, DIZZINESS, DRY SKIN, DYSGEUSIA, FATIGUE, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, HYPERKALAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOTHERMIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MUSCLE SPASMS, NEUTROPHIL COUNT DECREASED, OSTEOPOROSIS, PLATELET COUNT DECREASED, PRURITUS, RASH MACULO-PAPULAR, SOMNOLENCE, SPINAL COLUMN STENOSIS, SPINAL COMPRESSION FRACTURE, TUMOUR FLARE			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
血中クレアチニン増加/BLOOD CREATININE INCREASED	CREATININE INCREASED	Day 9	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
脊椎圧迫骨折/SPINAL COMPRESSION FRACTURE	THORACIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE	Day 100	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）： レナリドミド治療と「血中クレアチニン増加」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として併用薬（baktar、fluconazole、allopurinol、aspirin）による可能性が考えられる。
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「脊椎圧迫骨折」は因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患及び合併症（骨粗鬆症及び多発性圧迫骨折）による可能性が高い。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-H*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT3	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : AORTIC VALVE STENOSIS, CATARACT, CHOLELITHIASIS, CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED, HAEMORRHOIDS, HYPERTENSION, HYPOALBUMINAEMIA, PERIODONTAL DISEASE, RENAL CYST			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, AMLODIPINE BESILATE, BACTRIM, CARBAZOCHROME, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, CLOSTRIDIUM BUTYRICUM, DEXAMETHASONE, DIFLUPREDNATE, DIMEMORFAN PHOSPHATE, EPINASTINE HYDROCHLORIDE, FLUCONAZOLE, HEPARINOID, IMMUNOGLOBULIN, INFLUENZA VIRUS VACCINE POLYVALENT, ITRACONAZOLE, LEVOFLOXACIN, LOXOPROFEN SODIUM, PL GRAN., POVIDONE-IODINE, RINGER-LACTATE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ARRHYTHMIA SUPRAVENTRICULAR, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BASOPHILIA, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, BLOOD BILIRUBIN INCREASED, BLOOD CHLORIDE INCREASED, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, BRADYCARDIA, BRONCHITIS, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, CARDIAC MURMUR, DRY SKIN, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, ENTEROCOLITIS, ENTEROCOLITIS INFECTIOUS, EOSINOPHILIA, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, GASTRITIS, HAEMATURIA, HEAT RASH, HERPES ZOSTER, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MEAN CELL VOLUME INCREASED, MYELOCYTE PRESENT, NEUTROPHIL COUNT DECREASED, PLATELET COUNT DECREASED, PROCEDURAL PAIN, PROTEINURIA, PRURITUS, RASH, RASH MACULO-PAPULAR, RETINAL HAEMORRHAGE, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
帯状疱疹/HERPES ZOSTER	HERPES ZOSTER	Day 177	SUSPECTED	DOSE INTERRUPTED AND REDUCED	YES	3

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「帯状疱疹」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患及び易感染性による可能性が考えられる。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-D*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT3	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : ABDOMINAL PAIN, ANAEMIA, ATRIAL FIBRILLATION, BUNDLE BRANCH BLOCK RIGHT, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, CONSTIPATION, CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, GALLBLADDER DISORDER, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, GASTRITIS, HEPATIC CYST, HEPATIC FUNCTION ABNORMAL, HERPES ZOSTER, HIATUS HERNIA, HYPERGLYCAEMIA, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, HYPOTHYROIDISM, NEUTROPENIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, PULMONARY FIBROSIS, RED CELL DISTRIBUTION WIDTH INCREASED, REFLUX OESOPHAGITIS, RENAL CYST, SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES, THROMBOCYTOPENIA, THYROID CANCER, VENTRICULAR EXTRASYSTOLES			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ALLOPURINOL, AMPHOTERICIN B, AZULENE SODIUM SULFONATE, BACTRIM, BISOPROLOL FUMARATE, CILOSTAZOL, DISOPYRAMIDE PHOSPHATE, FLUCONAZOLE, HEPARINOID, LANSOPRAZOLE, LEVOTHYROXINE SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, MECOBALAMIN, STRONG NEO-MINOPHAGEN C, UBIDECARENONE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE, VIDARABINE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BASOPHIL PERCENTAGE INCREASED, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, HYPONATRAEMIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MONOCYTE PERCENTAGE INCREASED, NEUTROPHIL COUNT DECREASED, PLATELET COUNT DECREASED, PROTEIN TOTAL DECREASED, SINUS ARRHYTHMIA, SKIN FISSURES, SPECIFIC GRAVITY URINE DECREASED, STOMATITIS, SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES, VENTRICULAR EXTRASYSTOLES			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心電図QT延長/ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	ELECTROCARDIOGRAM QT CORRECTED INTERVAL PROLONGED	Day 14	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	NO	2
心電図QT延長/ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	ELECTROCARDIOGRAM QT CORRECTED INTERVAL PROLONGED	Day 15	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	NO	1

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心電図QT延長/ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	ELECTROCARDIOGRAM QT CORRECTED INTERVAL PROLONGED	Day 18	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	NO	2
心電図QT延長/ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	ELECTROCARDIOGRAM QT CORRECTED INTERVAL PROLONGED	Day 25	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	NO	3
心電図QT延長/ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	ELECTROCARDIOGRAM QT CORRECTED INTERVAL PROLONGED	Day 28	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	2
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「心電図QT延長」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として併用薬のfluconazole、trimethoprim sulfamethoxazoleによる可能性が考えられる。また、交絡因子として発作性心房細動、上室性期外収縮、完全右脚ブロック、心電図QT延長（グレード1）、高血圧の病歴があった。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Patient ID: CC-5013-ATLL-001_001-B*			
Treatment Arm: CC-5013 COHORT3	Race Detail: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : CATARACT, CHRONIC SINUSITIS, CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, HYPOAESTHESIA, INSOMNIA, INTERVERTEBRAL DISC DISORDER, LARYNGITIS, OROPHARYNGEAL PAIN, PHARYNGITIS, PRURITUS, PYREXIA			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ALBUMIN HUMAN, ALLOPURINOL, AMIKACIN SULFATE, BACTRIM, BROCIN-CODEINE, BUPRENORPHINE HYDROCHLORIDE, CARBOCISTEINE, CHLORPHENAMINE MALEATE, CROTAMITON, DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE, DOPAMINE HYDROCHLORIDE, ELCATONIN, FAMOTIDINE, FIGIOSOL 3 GO, FILGRASTIM, FLURBIPROFEN AXETIL, FULCALIQ, GENTAMICIN SULFATE, HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE, IMMUNOGLOBULIN, ITRACONAZOLE, LOXOPROFEN SODIUM, MEROPENEM, MICAFUNGIN SODIUM, MIDAZOLAM, MYDRIN P, NEW LECICARBON, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PENTAZOCINE, POVIDONE-IODINE, PREDNISOLONE, SODIUM BICARBONATE, SOLITA-T1, SOLITA-T3, SULPERAZON, TRIAMCINOLONE ACETONIDE, ZOLEDRONIC ACID, ZOPICLONE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ANAEMIA, ANAL ULCER, ANOREXIA, BLOOD UREA DECREASED, BLOOD UREA INCREASED, CHILLS, CONSTIPATION, DEHYDRATION, DYSPNOEA, EOSINOPHIL COUNT INCREASED, FALL, FATIGUE, GLUCOSE URINE PRESENT, HAEMATURIA, HEPATIC STEATOSIS, HYPERCALCAEMIA, HYPERGLYCAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOCHLORAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, HYPOTENSION, HYPOXIA, LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, MUSCULAR WEAKNESS, NEUTROPHIL COUNT DECREASED, OEDEMA PERIPHERAL, PLATELET COUNT DECREASED, PYREXIA, RESTLESSNESS, SINUS TACHYCARDIA, STOMATITIS, TUMOUR FLARE, URINARY INCONTINENCE, WEIGHT DECREASED			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
好中球数減少/NEUTROPHIL COUNT DECREASED	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	Day 15	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
疲労/FATIGUE	FATIGUE	Day 24	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	NO	3
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 27	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
敗血症/SEPSIS	SEPSIS	Day 27	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-001

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
成人T細胞リンパ腫・白血病/ADULT T-CELL LYMPHOMA/LEUKAEMIA	WORSENED LUNG LESION DUE TO ATL	Day 29	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	4
血小板数減少/PLATELET COUNT DECREASED	PLATELET COUNT DECREASED	Day 31	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
成人T細胞リンパ腫・白血病/ADULT T-CELL LYMPHOMA/LEUKAEMIA	WORSENED LUNG LESION DUE TO ATL	Day 33	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	5
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「疲労」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「ATLの病勢進行」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるため関連なしと考えられる。レナリドミド治療と「敗血症」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患及び易感染性による可能性が考えられる。						
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「好中球数減少」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「血小板数減少（グレード4、生命を脅かす）」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						
経過詳細：当該女性患者は、治験登録の5.5年前にATLと診断され、スクリーニング時のATLの病期分類は急性型、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor病期分類）はステージIVであった。患者の病歴は椎間板障害、サイトメガロウイルス感染であり、合併症はそう痒症、慢性副鼻腔炎、不眠症、咽頭炎、口腔咽頭痛、白内障、喉頭炎、感覚鈍麻、発熱であった。原疾患に対する前治療として、THP-COP（cyclophosphamide、pirarubicin hydrochloride、prednisolone、vincristine sulfate）療法（最良奏効反応：PR）、bortezomib（最良奏効反応：PD/RD）、LSG-15（carboplatin、etoposide、prednisolone、vindesine sulfate、cyclophosphamide、pirarubicin hydrochloride、vincristine sulfate）療法（最良奏効反応：PR）が実施されていた。原疾患に対する手術歴、幹細胞移植歴、放射線治療歴はなかった。 有害事象「成人T細胞リンパ腫・白血病」発現前までの併用薬は以下のとおりであった：loxoprofen sodium（開始時期［以下同様］：20[redacted]年[redacted]月）、famotidine（20[redacted]年[redacted]月）、itraconazole（20[redacted]年[redacted]月）、olopatadine hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月）、chlorphenamine maleate（20[redacted]年[redacted]月）、crotamiton（20[redacted]年[redacted]月）、povidone-iodine（20[redacted]年[redacted]月）、brocin-codeine （20[redacted]年[redacted]月）、allopurinol（20[redacted]年[redacted]月）、carbocisteine（20[redacted]年[redacted]月）、sodium bicarbonate（20[redacted]年[redacted]月）、solita-T1（20[redacted]年[redacted]月）、bactrim（20[redacted]年[redacted]月）、dextromethorphan hydrobromide（20[redacted]年[redacted]月）、mydrin P（20[redacted]年[redacted]月）、elcatonin						

（20[redacted]年[redacted]月）、prednisolone（20[redacted]年[redacted]月）、solita-T3（20[redacted]年[redacted]月）、pentaxocine（20[redacted]年[redacted]月）、zopiclone（20[redacted]年[redacted]月）、gentamicin sulfate（20[redacted]年[redacted]月）、triamcinolone acetonide（20[redacted]年[redacted]月）。

レナリドミドの初回投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、レナリドミドの投与期間は24日間であった。

ベースライン時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Day 0）の臨床検査値は、好中球絶対数（ANC）2.17 ×10^9/L（基準値：1.5-7.0 ×10^9/L）、血小板数112 ×10^9/L（基準値：130-369 ×10^9/L）、カルシウム値10 mg/dL（2.5 mmol/L）（基準値：8.6-10.2 mg/dL）であり、ECOG performance statusは1であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）のANCは0.0 ×10^9/Lであり、グレード4の「好中球数減少」と診断された。患者は原疾患のモニタリングを目的として入院していたが、当該事象が継続していたため入院期間が延長された。当該事象に対するレナリドミドの処置は行われなかったが、患者による服用忘れがあった（Day 15）。当該事象はfilgrastimにより治療され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）に回復と判断された（ANC：1.534 ×10^9/L）。治験担当医師は、レナリドミド治療と「好中球数減少」との因果関係は疑われると判断した。

患者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）にグレード2の「疲労」と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）にグレード3に悪化した。患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に原疾患に起因する高カルシウム血症（グレード2、カルシウム値：11.3 mg/dL［2.8 mmol/L］）と診断されていた。咽頭痛、高カルシウム血症が持続しており、疲労は悪化した。そのため、グレード3の疲労により20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）まで入院期間を延長し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 25）からレナリドミドを休薬した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に治験を中止した時点でECOG performance statusは4であった。疲労に対するその他の治療は行われなかった。治験担当医師はレナリドミド治療と「疲労」との因果関係は疑われると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）に発熱（38.5°C）が認められ、血液培養検査の結果、グラム陽性桿菌（コリネバクテリウム）が確認された。CRPは7.8 mg/dLを示し、グレード4の「敗血症」（重篤［生命を脅かす］に該当）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）、治験を中止した。治験担当医師による主な中止理由は有害事象「疲労」であった。当該事象に対し、amikacin sulfate、micafungin sodium、prednisolone、meropenem、immunoglobulinが投与された。治験担当医師はレナリドミド治療と「敗血症」との因果関係は疑われると判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）にグレード2の「血小板数減少」（血小板数：64.0 ×10^9/L）と診断された。当該事象は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）にグレード3（血小板数：48.0 ×10^9/L）へ悪化し、さらに、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）にグレード4（血小板数：18.0 ×10^9/L）へ悪化した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）に、当該事象（血小板数減少）は重篤（生命を脅かす）に該当すると判断された（グレード4、血小板数：8.0 ×10^9/L）。この時点でレナリドミドは有害事象「疲労」により既に休薬されていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に血小板輸血が実施され、当該事象はグレード3（血小板数：34.0 ×10^9/L）に改善したが、当該時点で治験は既に中止されていた。治験担当医師はレナリドミド治療と「血小板数減少」との因果関係は疑われると判断した。

上述した「疲労」及び「血小板数減少」は、効果安全性評価員会により用量制限毒性に該当すると判断された。

レナリドミド投与開始時点から認められた肺病変（原疾患）は治験中止時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で増悪しており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）時点で患者の呼吸状態が悪化し、胸部X線では肺浸潤影が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32）には血圧低下が認められ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）に死亡した。主な死因は呼吸不全を伴う原疾患の進行（PT：成人T細胞リンパ腫・白血病）であった。また、患者は喀痰の喀出が困難な状態であり、感染症の併発が疑われたことから、治験担当医師はレナリドミド治療と原疾患の進行（「成人T細胞リンパ腫・白血病」）との因果関係は

疑われないと判断した。

[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 12.0.
[2] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[3] Only Treatment-Emergent Adverse Events is displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 12.0. NCI CTCAE version 4.0 is used for grading.

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

TABLE OF CONTENTS

3. 第 2 相試験【CC-5013-ATLL-002】（国内） 4
3.1. 試験の概要 4
3.2. 試験成績の詳細 9
3.2.1. 患者の内訳 9
3.2.2. 治験薬投与・観察期間 9
3.2.3. 治験実施計画書からの主な逸脱 10
3.2.4. 解析対象集団 10
3.2.5. 患者背景 10
3.2.6. 有効性の結果 14
3.2.6.1. 奏効割合（主要評価項目） 14
3.2.6.2. 副次評価項目 15
3.2.6.3. 奏効割合（主要評価項目）に対するサブグループ解析 19
3.2.6.4. 有効性の結論 21
3.2.7. 安全性の結果 22
3.2.7.1. 治験薬の曝露状況 22
3.2.7.2. 有害事象の概要 24
3.2.7.3. 有害事象 24
3.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 29
3.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象 32
3.2.7.6. 死亡 34
3.2.7.7. 重篤な有害事象 34
3.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 36
3.2.7.9. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象 37
3.2.7.10. その他の注目すべき有害事象 38
3.2.7.11. 有害事象のサブグループ解析 38
3.2.7.12. 臨床検査 39
3.2.7.13. バイタルサイン 41
3.2.7.14. 心電図 42
3.2.7.15. 安全性の結論 42
3.3. 全体の結論 43
3.4. 個別患者の詳細 44

LIST OF TABLES

Table 1: 第 2 相試験【CC-5013-ATLL-002】の概要 4
Table 2: 患者の内訳［ATLL-002 試験］ 9
Table 3: 治験薬投与・観察期間（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 9
Table 4: 解析対象集団の内訳［ATLL-002 試験］ 10
Table 5: 主な患者背景（ITT 集団）［ATLL-002 試験］ 11
Table 6: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［ATLL-002 試験］ 11
Table 7: 最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 14
Table 8: 病変部位別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 15
Table 9: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 16
Table 10: 奏効までの期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 16
Table 11: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 17
Table 12: 無増悪期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 18
Table 13: 全生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 19
Table 14: 年齢別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 20
Table 15: 性別での最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 20
Table 16: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 22
Table 17: レナリドミドの曝露量（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 23
Table 18: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 24
Table 19: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 25
Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 29
Table 21: グレード 3 以上の有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 33
Table 22: 死亡一覧［ATLL-002 試験］ 34
Table 23: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 34
Table 24: 重篤な有害事象一覧［ATLL-002 試験］ 35
Table 25: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 36
Table 26: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 37
Table 27: 年齢別での有害事象の発現状況の概要 38
Table 28: 性別での有害事象の発現状況の概要 39

Table 29: 血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 39
Table 30: 血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 40
Table 31: 心電図所見のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 42

LIST OF FIGURES

Figure 1: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 17
Figure 2: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ 19

3. 第 2 相試験【CC-5013-ATLL-002】（国内） ……5.3.5.2.1

3.1. 試験の概要

再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を対象に、国内で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 2 相試験【CC-5013-ATLL-002】の概要

治験の標題： 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者におけるレナリドミドの安全性及び有効性を検討する第 2 相多施設共同非対照オープンラベル試験	
治験実施計画書番号：CC-5013-ATLL-002	
治験実施施設：20 施設（日本）	
治験期間： 開始日：2012 年 11 月 12 日（最初の登録患者の同意取得日） 終了日：継続中 データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日	**開発相：**第 2 相
治験目的： 1.　主要目的 化学療法治療歴がある再発又は再燃の ATL 患者を対象にレナリドミドの有効性を検討する 2.　副次目的 化学療法治療歴がある再発又は再燃の ATL 患者を対象にレナリドミドの安全性を検討する	
治験方法： 本試験は、再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いてレナリドミドを単独投与したときの有効性、安全性を評価した。本試験は、スクリーニング期、治療期、フォローアップ期の 3 期で構成された。 同意取得後、治験薬投与開始前 28 日（4 週間）以内をスクリーニング期とし、スクリーニング期で適格であることが確認された患者は治療期に移行した。 治療期ではレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与し、有効性及び安全性に関する観察・検査を実施した。有効性は International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に規定した規準に基づいて評価し、効果安全性評価委員会（ESEC）による中央判定を実施した。また、ESEC での中央判定に用いる画像評価は独立画像評価委員会が実施した。安全性は有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査等により評価した。 治療薬の投与は、原疾患の増悪（病勢進行［PD］又は再発［RD］）、忍容できない有害事象の発現、他の理由による治験薬の投与中止、もしくは治験薬が当該対象疾患を適応とした承認を取得するまで継続可能であった。治験薬の投与を中止又は終了した患者は治験薬投与中止又は終了時の観察・検査を実施した後、フォローアップ期に移行してその 28 日後に治験終了時の観察・検査を実施した。また、本試験では、同意取得日から最終患者の登録後少なくとも 5 年以内に発現したすべての二次発がんの情報を収集することとし、当該期間中は生存期間調査のために生死情報も収集することとした。	
患者数（計画及び解析時）： 計画時　　有効性解析対象集団：25 名 解析時　　Intent to treat（ITT）集団：26 名、安全性解析対象集団：26 名、有効性解析対象集団：26 名	
診断及び主な組入れ基準： 1.　選択基準 以下のすべての選択基準を満たす者を本試験の登録適格者とした。 1)　同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により同意書に署名できる患者 2)　20 歳以上（同意書の署名時点）の患者 3)　急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型の ATL と診断された患者（ATL の診断：血液細胞学的又は病理組織学的にリンパ系腫瘍と診断されており、表面マーカーの検査で末梢 T 細胞由来が証明され、血清ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型［HTLV-1］が陽性である） 4)　1 種類以上の化学療法剤で前治療を受け、直近の治療で病勢安定（SD）又はそれ以上の効果に達したと判断さ	

れ、かつ、同意取得時点で PD 又は RD と判断されている患者
5) 登録時に測定可能病変、末梢血病変、皮膚病変のうち、少なくとも 1 つ効果判定対象となる病変を有する患者
6) 登録時に判定された米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の performance status（PS）が 0～2 の患者
7) 来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
8) 妊娠する可能性のある女性の場合、以下の要件を満たす患者
① 治験薬投与開始前に、2 回の妊娠反応検査を受けることに同意できる（最初の検査は治験薬投与開始 10～14 日前、2 回目の検査は治験薬投与開始前 24 時間以内に実施）。また、治験薬投与期間及び治験薬投与中止後にも妊娠反応検査を受けること、さらに、異性との性交渉を完全かつ継続的に控えている場合でも妊娠反応検査を受けることに同意できる
② 治験薬投与開始前 28 日間、治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、異性との性交渉を継続的に控えること（毎月確認）又は有効な避妊処置を施すことに同意できる
9) 男性の場合、以下の要件を満たす患者
① 異性との性交渉を完全に控える、又は完全な精管切除を受けている場合でも、治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意できる患者
② 治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、精液及び精子を提供しないことに同意できる
10) 以下の要件を満たす患者
① レナリドミドには催奇形性のリスクがあることを理解している
② 治験薬投与期間中（休薬期間を含む）及び治験薬投与中止後 28 日間は、献血しないことに同意できる
③ 治験薬を他人に譲渡しないことに同意できる
④ 妊娠防止や胎児曝露のリスクのカウンセリングを受け、理解している（男性患者及び妊娠可能な女性患者）

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する場合は本試験の登録から除外した。
1) 中枢神経（CNS）浸潤の既往歴又は中枢神経症状を有する患者のうち、スクリーニング期間中に脳脊髄液の細胞診、頭部 CT スキャン又は脳 MRI により CNS リンパ腫が認められる患者
2) 妊娠又は授乳中の女性患者
3) 本試験に参加した場合容認できないリスクに曝されると考えられる重度の疾患（臨床検査値異常も含む）を有する患者。この基準には以下のような疾患が該当するが、これに限定されるものではない
・治験責任医師又は治験分担医師によってコントロール不良と判断された糖尿病
・慢性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類で Class III 又は IV に分類される）
・不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術又は心筋梗塞（治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）
・症候性あるいは治療を要する不整脈、又は無症候性の持続性心室性頻拍（ただし、無症候性のコントロール可能な心房細動は組入れ可能とする）
・大きな手術後（入院を伴わない又は低侵襲性の手術を除く治験薬投与開始前 28 日以内に実施した手術）
4) グレード 4 の神経障害を有する患者
5) 血栓リスクが高く、かつ静脈血栓の予防措置を受け入れない患者
6) 活動性の結核性疾患、単純ヘルペス、全身の真菌症、又は、抗生剤、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の全身投与が必要なその他の活動性の感染症を有する患者
7) ヒト免疫不全ウイルス陽性であることが確認されている患者
8) B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性であることが確認されている患者（ただし、HBs 抗原が陰性であっても B 型肝炎ウイルスコア［HBc］抗体又は HBs 抗体が陽性の場合には B 型肝炎ウイルス DNA 検査を実施し、検出された場合は対象から除外）
9) 治験責任医師又は治験分担医師により本試験の実施に不適切と判断される病歴（既往歴及び合併症）、本試験参加によりリスクが高まると考えられる重篤な疾患又は精神疾患を有する患者
10) 同種造血幹細胞移植の既往歴のある患者
11) 治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に自家造血幹細胞移植を実施している患者
12) レナリドミドの使用歴のある患者
13) サリドマイド服用中に落屑性（水疱状）発疹の既往歴がある患者
14) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に他の治験薬（本邦未承認の薬剤）を使用している患者
15) 治験薬投与開始前 12 週間（84 日）以内に ATL の治療を目的として抗体療法を使用している患者
16) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に ATL の治療を目的として化学療法剤、免疫調節剤を使用している患者

17) 治験薬投与開始前 4 週間（28 日）以内に ATL の治療を目的として放射線治療を受けている患者
18) ATL 以外の悪性腫瘍（以下の悪性腫瘍を除く）の病歴（既往歴及び合併症）を有する患者。ただし、無病生存期間が 5 年以上の場合、組入れ可能とする。
- 皮膚の基底細胞癌、又は扁平上皮癌
- 子宮頸部上皮内癌
- 非浸潤性乳癌
- 前立腺癌の偶発性組織学的所見（TNM 病期分類 T1a 又は T1b）
- 内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が適応の早期胃癌

19) 登録前 1 週間（7 日）以内に実施したスクリーニング検査で、以下の臨床検査値異常のいずれかに該当した患者
- 好中球数：1200 /μL（1.2×10^9 /L）未満
- 血小板数：75,000 /μL（75×10^9 /L）未満
- 血清 AST 又は ALT：基準値上限の 3 倍を超える
- ビリルビン値：基準値上限の 1.5 倍を超える
- クレアチニンクリアランス：60 mL/min 未満

20) 本試験のデータの解釈に影響を及ぼすと考えられるその他の状態を有する患者

治験薬、用法・用量：
治験薬：レナリドミド 5 mg カプセル
用法・用量：レナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与した

治療期間：
治験薬の投与は原疾患の増悪（PD 又は RD）、忍容できない有害事象の発現、他の理由による治験薬の投与中止、もしくは治験薬が当該対象疾患を適応とした承認を取得するまで継続可能であった。

評価項目：
1. 主要評価項目
- 奏効割合：International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に規定した規準に基づく判定で、完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）、又は部分奏効（PR）を示した患者の割合

2. 副次評価項目
- 奏効持続期間：PR 以上の奏効を示した患者を対象に、奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間
- 奏効までの期間：PR 以上の奏効を示した患者を対象に、治験薬投与開始から奏効反応の起点までの期間
- 無増悪生存期間（PFS）：治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間
- 無増悪期間（TTP）：治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間・病勢コントロール割合：CR、CRu、PR 又は SD を示した患者の割合
- 全生存期間（OS）：治験薬投与開始から死亡（死因を問わない）までの期間
- 安全性：有害事象の種類、発現割合、重症度（グレード）、治験薬との関連性

統計手法：
本試験では、治験薬が投与された患者全員が投与開始後少なくとも 1 回の効果判定を実施又はその前（投与開始後 8 週経過より前）に中止した以降にデータをカットオフして主解析を実施した。

1. 有効性

有効性解析対象集団は、適格性基準を満たし、レナリドミドが少なくとも 1 回投与され、投与開始後に有効性評価が実施された患者集団とし、当該集団を対象に有効性の主解析を実施した。また、本試験に登録された患者全員を ITT 集団とし、ITT 集団でも有効性を解析した。
本試験の主要評価項目として、ESEC による中央判定で PR 以上の奏効を示した患者の割合（奏効割合）とその正確 95%信頼区間を算出した。また、奏効割合の仮説［H_0（帰無仮説）：奏効割合 ≤5%、H_1（対立仮説）：奏効割合 > 5%］に対して、正確検定を実施し p 値を算出した（有意水準 5%）。また、治験責任医師判定による奏効割合も算出した。その他副次評価項目として、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP、OS を算出した。奏効持続期間、PFS、TTP、OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。さらに、SD 以上の効果を示した患者の割合（病勢コントロール割合）とその正確 95%信頼区間も算出した。

2. 安全性

安全性解析対象集団は、レナリドミドが少なくとも 1 回投与された患者集団とした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 15.1 を用いてコーディングし、有害事象の発現状況は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。有害事象のグレードは米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に準じて判定した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱い、また、グレード別の有害事象の集

計には最も高いグレードを用いた。有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で判定した。有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象を集計した。
臨床検査値のグレードは NCI CTCAE version 4.0 に準じて判定し、ベースライン値のグレードと治験薬投与開始後の最悪グレードとのシフトテーブルを作成した。また、実測値とベースライン値からの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインは、実測値とベースライン値からの変化量の要約統計量を算出した。12 誘導心電図検査は、「正常」、「臨床的意義のない異常」、「臨床的意義のある異常」の患者数及び割合を算出し、ベースライン時の所見と治験薬投与開始後の最悪所見とのシフトテーブルを作成した。さらに、安全性データの一覧表も作成した。

結果の要約：

1.　患者背景

本試験では 26 名が登録され、全員に治験薬が投与された。2014 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点で 5 名が治験薬の投与を継続中であり、21 名が試験を中止していた。中止理由の内訳は「病勢進行又は再発」が 13 名、「有害事象」が 6 名、「その他」が 2 名であった。
26 名での年齢の中央値（範囲）は 68.5 歳（53～81 歳）で、65 歳未満が 9 名（34.6%）、65 歳以上が 17 名（65.4%）であった。性別は、男性が 14 名（53.8%）、女性が 12 名（46.2%）であった。また、クレアチンクリアランスはいずれの患者も 60 mL/min 以上であった。ATL の病型の内訳は急性型 15 名（57.7%）、リンパ腫型 7 名（26.9%）、予後不良因子を有する慢性型 4 名（15.4%）であった。罹患期間の中央値は 2.1 年で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）はステージ IV が 16 名（61.5%）、ステージ III が 6 名（23.1%）、ステージ II が 3 名（11.5%）、ステージ I が 1 名（3.8%）であった。ECOG PS は 0 が 13 名（50.0%）1 が 9 名（34.6%）、2 が 4 名（15.4%）であった。ATL に対する過去の治療レジメン数は 1 が最も多く 11 名（42.3%）、2 が 8 名（30.8%）、3 が 6 名（23.1%）、4 が 1 名（3.8%）であった。また、すべての患者が ATL に対する化学療法の治療歴を有しており、化学療法の主なレジメンは CHOP 療法（シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）（7 名）、modified LSG15（mLSG15）療法（VCAP［ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン］-AMP［ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン］-VCEP［ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン］）（6 名）、LSG15（VCAP-AMP-VCEP）療法（3 名）、THP-COP 療法（シクロフォスファミド、ピラルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）（3 名）であった。なお、化学療法以外の治療レジメンとしてモガムリズマブの治療歴も有する患者が 11 名おり、このうち 8 名はモガムリズマブが単独で投与、2 名は mLSG15 療法との併用で投与、1 名はモガムリズマブが単独で投与された後にソブゾキサンとエトポシドとの併用で再投与されていた。

2.　有効性の結果

2014 年 11 月 20 日のカットオフデータを用いた有効性の主解析の結果、有効性解析対象集団 26 名中 11 名が ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示し、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］であった。奏効割合に対する正確検定の結果、帰無仮説（奏効割合 ≤ 5%）は棄却された（$p < 0.0001$）。また、CR 及び CRu を示した患者の割合はそれぞれ 15.4%（4/26 名）及び 3.8%（1/26 名）であった。さらに、SD 以上の治療効果を示す病勢コントロール割合［正確 95%信頼区間］は 73.1%［52.2%～88.4%］であった。
奏効を示した 11 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1 週（7.9～16.0 週）であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は NE［2.0 週～NE］であった。また、Kaplan-Meier 法による PFS 及び TTP の中央値［95%信頼区間］はいずれも 16.3 週［8.1 週～NE］であった。データカットオフ時点で 7 名が死亡しており、Kaplan-Meier 法による OS の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［39.4 週～NE］であった。
奏効割合に対するサブグループ解析では、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、性別にかかわらず有効であった。
以上、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対してレナリドミドを投与したとき、良好な奏効反応が得られたことから、当該患者にとってレナリドミドによる治療が有効であることが示された。

3.　安全性の結果

データカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 16.0 週（1.9～79.7 週）であった。
有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員に発現し、主な有害事象は「血小板減少症」（20 名）、「好中球減少症」（19 名）、「リンパ球減少症」（18 名）、「貧血」（14 名）、「白血球減少症」（13 名）、「C-反応性蛋白増加」（11 名）、「低アルブミン血症」（9 名）、「低蛋白血症」（9 名）、「低カルシウム血症」（8 名）、「低ナトリウム血症」（8 名）、「便秘」（8 名）であった。また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球減少症」（17 名）、「白血球減少症」（10 名）、「リンパ球減少症」（10 名）、「血小板減少症」（6 名）、「貧血」（5 名）、「低カリウム血症」（3 名）が発現し、主な重篤な有害事象として「血小板減少症」（2 名）が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。
治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者はいなかった。治験薬最終投与後 29 日目以降に 7 名が死亡したが、主な死因は原疾患（ATL）によるものであった。
その他、本試験で二次発がんは発現せず、バイタルサインでも臨床上問題となるような所見はみられなかった。
以上、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にレナリドミド 25 mg/日を投与した場合の安全性プロファイルは忍容可能な

範囲内と考えられた。
結論： 本試験では、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にレナリドミド投与したときの有効性及び安全性を検討した。 有効性の主解析の結果、奏効割合は 42.3%と高く、CR 及び CRu の割合もそれぞれ 15.4%及び 3.8%であり、有効性は良好であった。 安全性では、グレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、レナリドミドの安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。 以上、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対して、レナリドミドは良好な有効性を示し、安全性も忍容可能な範囲内であったことから、新たな治療薬として期待できると考えられた。
報告書作成日：2015 年 9 月 10 日

3.2. 試験成績の詳細

本試験では、治験薬が投与された患者全員が投与開始後少なくとも 1 回の効果判定を実施又はその前（投与開始後 8 週経過より前）に中止した以降にデータをカットオフして主解析を実施した（データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日）。

3.2.1. 患者の内訳

本試験の患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験では 31 名から同意を取得した。このうち 5 名がスクリーニング期間中に脱落し、26 名が本試験に登録された。登録された 26 名全員に治験薬が投与された。

データカットオフ時点で 5 名が治験薬の投与を継続中であり、21 名が試験を中止していた。中止理由の内訳は「病勢進行又は再発」が 13 名、「有害事象」が 6 名、「その他」が 2 名であった。

Table 2:　患者の内訳［ATLL-002 試験］

		全体
同意取得患者数		31
登録患者数		26
治験薬投与患者数（%）		26 (100.0)
治験薬の投与継続中の患者数（%）		5 (19.2)
試験を中止した患者数（%）		21 (80.8)
中止理由［n（%）］	病勢進行又は再発	13 (50.0)
	有害事象	6 (23.1)
	その他	2 (7.7)[a]

[a] 1 名は皮疹悪化の可能性があり患者が不安になったため、治験責任医師が治験継続は困難と判断した。もう 1 名は治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象（多形紅斑、腎不全）が発現したため、再投与による再発リスクを勘案し、治験責任医師の判断で中止された。
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.1

3.2.2. 治験薬投与・観察期間

治験薬が投与された患者（安全性解析対象集団）での治験薬投与・観察期間を Table 3 に示す。

データカットオフ時点の治験薬投与・観察期間の中央値（範囲）は 17.0 週（2.1～85.0 週）であった。

Table 3:　治験薬投与・観察期間（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

		全体
安全性解析対象集団		**26**
治験薬投与・観察期間（週）[a]	平均値	22.23
	標準偏差	19.39
	中央値	17.00
	最小値、最大値	2.1, 85.0

[a] （治験終了時の観察・検査日－治験薬投与開始日+1）／7
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.4

3.2.3. 治験実施計画書からの主な逸脱

データカットオフ時点で、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱はなかった。

3.2.4. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を Table 4 に示す。

ITT 集団は本試験に登録された全 26 名とした。有効性解析対象集団は、適格性基準を満たし、治験薬が少なくとも 1 回投与され、治験薬投与開始後に有効性評価が実施された 26 名とした。安全性解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回投与された 26 名とした。

Table 4: 解析対象集団の内訳［ATLL-002 試験］

解析対象集団	全体
登録患者数	26
ITT 集団	26 (100.0)
有効性解析対象集団	26 (100.0)
安全性解析対象集団	26 (100.0)

ITT = intent to treat　n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.1

3.2.5. 患者背景

ITT 集団での主な患者背景を Table 5 に、ベースライン時の疾患特性を Table 6 に示す。

ITT 集団での年齢の中央値（範囲）は 68.5 歳（53～81 歳）で、65 歳未満が 9 名（34.6%）、65 歳以上が 17 名（65.4%）であった。性別は、男性が 14 名（53.8%）、女性が 12 名（46.2%）であった。また、クレアチンクリアランスはいずれの患者も 60 mL/min 以上であった。

ATL の病型の内訳は急性型 15 名（57.7%）、リンパ腫型 7 名（26.9%）、予後不良因子を有する慢性型 4 名（15.4%）であった。罹患期間の中央値は 2.1 年で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）はステージ IV が 16 名（61.5%）、ステージ III が 6 名（23.1%）、ステージ II が 3 名（11.5%）、ステージ I が 1 名（3.8%）であった。ECOG PS は 0 が 13 名（50.0%）1 が 9 名（34.6%）、2 が 4 名（15.4%）であった。ATL に対する過去の治療レジメン数は 1 が最も多く 11 名（42.3%）、2 が 8 名（30%）、3 が 6 名（23.1%）、4 が 1 名（3.8%）であった。また、すべての患者が ATL に対する化学療法の治療歴を有しており、化学療法の主なレジメンは CHOP 療法（7 名）、mLSG15 療法（6 名）、LSG15 療法（3 名）、THP-COP 療法（3 名）であった。なお、化学療法以外の治療レジメンとしてモガムリズマブの治療歴も有する患者が 11 名おり、このうち 8 名はモガムリズマブが単独で投与、2 名は mLSG15 療法との併用で投与、1 名はモガムリズマブが単独で投与された後にソブゾキサンとエトポシドとの併用で再投与されていた。

Table 5:　主な患者背景（ITT 集団）［ATLL-002 試験］

項目		全体
ITT 集団		**26**
年齢（歳）	平均値	67.5
	標準偏差	7.20
	中央値	68.5
	最小値、最大値	53.0, 81.0
年齢分布［n（%）］	< 65 歳	9 (34.6)
	≥ 65 歳	17 (65.4)
性別［n（%）］	男性	14 (53.8)
	女性	12 (46.2)
民族［n（%）］	日本人	26 (100.0)
身長（cm）	平均値	157.3
	標準偏差	10.23
	中央値	157.0
	最小値、最大値	139.0, 174.3
体重（kg）	平均値	55.7
	標準偏差	10.17
	中央値	56.3
	最小値、最大値	37.6, 73.9

ITT = intent to treat
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.2

Table 6:　ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［ATLL-002 試験］

項目		全体
ITT 集団		**26**
罹患期間（年）[a]	平均値	3.4
	標準偏差	3.85
	中央値	2.1
	最小値、最大値	0.3, 17.5
ATL の臨床病型［n（%）］	急性型	15 (57.7)
	リンパ腫型	7 (26.9)
	予後不良因子を有する慢性型	4 (15.4)
前治療での PD 確定からの期間（日）	平均値	55.7
	標準偏差	76.65
	中央値	31.0
	最小値、最大値	8.0, 378.0
リンパ腫病期（Ann Arbor 分類）［n（%）］	IV	16 (61.5)
	III	6 (23.1)
	II	3 (11.5)
	I	1 (3.8)
国際予後指標（IPI）Risk Group 分類［n（%）］	Low risk	2 (7.7)
	Low intermediate risk	9 (34.6)
	High intermediate risk	8 (30.8)
	High risk	7 (26.9)
ECOG PS［n（%）］	0	13 (50.0)
	1	9 (34.6)
	2	4 (15.4)

Table 6:　ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

項目			全体
ITT 集団			**26**
心電図所見［n（%）］		正常	18 (69.2)
		臨床的意義のない異常	7 (26.9)
		臨床的意義のある異常	1 (3.8)
ATL に対する前治療［n（%）］	治療レジメン数	1	11 (42.3)
		2	8 (30.8)
		3	6 (23.1)
		4	1 (3.8)
	造血幹細胞移植歴	あり	0 (0.0)
		なし	26 (100.0)
	放射線療法歴	あり	4 (15.4)
		なし	22 (84.6)
	がん切除歴	あり（1 回[b]）	1 (3.8)
		なし	25 (96.2)
	その他	あり	8 (30.8)
		なし	18 (69.2)
骨髄浸潤［n（%）］		陽性	4 (15.4)
		不確定	0 (0.0)
		陰性	22 (84.6)
CLcr（mL/min）		N	26
		平均値	78.6
		標準偏差	15.37
		中央値	73.7
		最小値、最大値	61.8, 121.8
CD4（%）		N	26
		平均値	43.9
		標準偏差	22.97
		中央値	36.9
		最小値、最大値	3.7, 88.9
CD8（%）		N	26
		平均値	27.4
		標準偏差	15.49
		中央値	30.8
		最小値、最大値	1.9, 70.5
CD4/CD8		N	26
		平均値	4.0
		標準偏差	7.31
		中央値	1.1
		最小値、最大値	0.2, 36.2
CD25（%）		N	17
		平均値	29.8
		標準偏差	24.54
		中央値	21.2
		最小値、最大値	6.6, 84.8
可溶性 IL-2 レセプター（U/mL）		N	26
		平均値	4064.9
		標準偏差	4422.27
		中央値	2775.5
		最小値、最大値	272.0, 17895

Table 6: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

項目		全体
ITT 集団		**26**
上部消化管内視鏡［n（%）］	陽性	3 (11.5)
	陰性	23 (88.5)
絶対リンパ球数（/μL）（スクリーニング時）	N	26
	平均値	1275.8
	標準偏差	832.44
	中央値	992.0
	最小値、最大値	430.0, 3240.0
異常リンパ球数（/μL）（スクリーニング時）	N	26
	平均値	1021.5
	標準偏差	2394.2
	中央値	54.5
	最小値、最大値	0.0, 11065

CD = 白血球分化抗原; CLcr = クレアチニンクリアランス; ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; IL-2 = インターロイキン-2; ITT = intent to treat

[a] 初めて ATL と診断されてから治験薬投与開始日までの期間

[b] 顔面の腫瘍切除

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.2、Listing 16.2.4.13

3.2.6. 有効性の結果

本試験の有効性の主解析は、有効性解析対象集団を対象に 2014 年 11 月 20 日カットオフのデータを用いて実施した。ATL に対する効果は International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に規定した規準に基づいて ESEC が中央判定した。主要評価項目は ESEC の中央判定による奏効割合とし、ESEC の効果判定に必要な画像評価は独立画像評価委員会が実施した。副次評価項目は、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP、病勢コントロール割合及び OS とした。

3.2.6.1. 奏効割合（主要評価項目）

奏効割合は最良奏効反応として PR 以上の効果を示した患者の割合とした。

ESEC 中央判定による ATL の最良奏効反応を Table 7 に示す。

有効性解析対象集団 26 名中 11 名で PR 以上の奏効が認められ、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］であった。最良奏効反応の内訳は、CR が 4 名（15.4%）、CRu が 1 名（3.8%）、PR が 6 名（23.1%）であった。奏効割合に対する正確検定の結果、帰無仮説（奏効割合 ≤ 5%）は棄却された（$p < 0.0001$）。

なお、治験責任医師の判定で PR 以上を示した患者の割合（奏効割合）も ESEC 中央判定と同様であった。

Table 7: 最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	4 (15.4)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (3.8)
	部分奏効（PR）	6 (23.1)
	病勢安定（SD）	8 (30.8)
	病勢進行（PD）	7 (26.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)
奏効割合	CR、CRu 又は PR［n（%）］	11 (42.3)
	［正確 95%信頼区間］	[23.35, 63.08]
	P 値	< 0.0001

ESEC = 効果安全性評価委員会
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

3.2.6.1.1. ATL の病変部位別の最良奏効反応

ESEC 中央判定による ATL の病変部位別（標的病変、皮膚病変、末梢血病変）の最良奏効反応を Table 8 に示す。

標的病変では、評価対象患者 16 名中 4 名（25.0%）が CR、1 名（6.3%）が CRu を示した。皮膚病変では、評価対象患者 8 名中 4 名（50.0%）が Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）評価で臨床的完全奏効（CCR）、2 名（25.0%）が PR を示した。また、末梢血病変では、評価対象患者 10 名中 4 名（40.0%）が CR、2 名（20.0%）が PR を示した。

Table 8:病変部位別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
標的病変		
評価対象患者数		16
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	4 (25.0)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (6.3)
	部分奏効（PR）	0 (0.0)
	病勢安定（SD）	8 (50.0)
	病勢進行（PD）	2 (12.5)
	評価不能（NE）	1 (6.3)
皮膚病変（PGA 評価）		
評価対象患者数		8
奏効反応の分布	臨床的完全奏効（CCR）	4 (50.0)
	部分奏効（PR）	2 (25.0)
	病勢安定（SD）	2 (25.0)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)
末梢血病変		
評価対象患者数		10
奏効反応の分布	完全奏効（CR）	4 (40.0)
	部分奏効（PR）	2 (20.0)
	病勢安定（SD）	2 (20.0)
	病勢進行（PD）	2 (20.0)
	評価不能（NE）	0 (0.0)

ESEC = 効果安全性評価委員会; PGA = Physician's Global Assessment of Clinical Condition　n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.5

3.2.6.2. 副次評価項目

3.2.6.2.1. 奏効持続期間

奏効持続期間は、PR 以上の奏効を示した患者を対象に Kaplan-Meier 法を用いて PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間として算出した。なお、データカットオフ時点までに PD 又は RD が認められなかった患者では、最終観察日で評価を打ち切った。

ESEC 中央判定による奏効持続期間の結果を Table 9 に示す。

データカットオフ時点で、PR 以上の奏効を示した 11 名中 4 名に PD 又は RD が認められた。Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった［95%信頼区間：2.0 週～NE］。

Table 9:　奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
奏効持続期間	評価患者数	11
PD 又は RD	該当患者数（%）	4 (36.4)
評価打ち切り	該当患者数（%）	7 (63.6)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	NE
	［95%信頼区間[a]］	[2.00, NE]
	平均値[b]	22.49
	標準偏差	22.725
	最小値、最大値	0.1+, 72.1+

+ = 打ち切り; ESEC = 効果安全性評価委員会; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1、Listing 16.2.6.2.1

3.2.6.2.2.　奏効までの期間

奏効までの期間は、PR 以上の奏効を示した患者を対象に、治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間として算出した。なお、治験薬投与開始後の最初の効果判定は治験薬投与開始 8 週経過後に実施すると規定されていた。

ESEC 中央判定による奏効までの期間を Table 10 に示す。

PR 以上の奏効を示した 11 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1 週（7.9～16.0 週）であった。

Table 10: 奏効までの期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
奏効までの期間（週）	評価患者数	11
	平均値	8.94
	標準偏差	2.397
	中央値	8.10
	最小値、最大値	7.9, 16.0

ESEC =効果安全性評価委員会
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.6.1

3.2.6.2.3.　無増悪生存期間（PFS）

PFS は、治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間として算出した。なお、データカットオフ時点までに PD、RD 又は死亡のイベントが発生しなかった患者では最終観察日で評価を打ち切った。

ESEC 中央判定による PFS を Table 11、PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に示す。

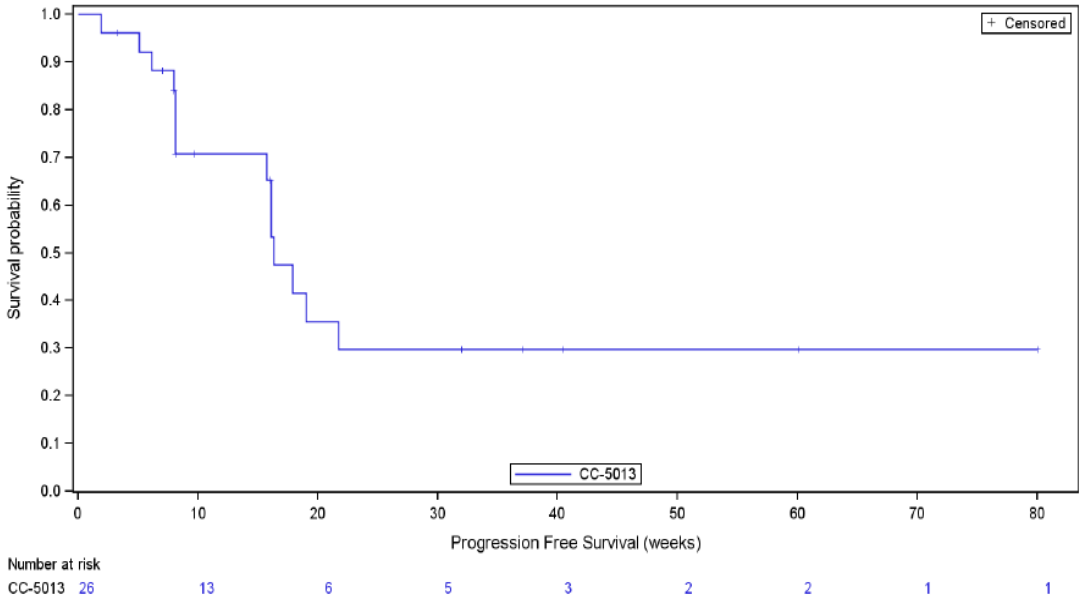
データカットオフ時点で、26 名中 14 名（53.8%）にイベント（PD、RD 又は死亡）が発生した。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 16.3 週［8.1 週～NE］であった。

Table 11: 無増悪生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
PFS		
イベント発生	該当患者数（%）	14 (53.8)
評価打ち切り	該当患者数（%）	12 (46.2)
PFS（週）	中央値[a]	16.30
	［95%信頼区間[a]］	[8.10, NE]
	平均値[b]	18.38
	標準偏差	18.300
	最小値、最大値	1.9, 80.0+

+ = 打ち切り; ESEC = 効果安全性評価委員会; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1、Listing 16.2.6.4.1

Figure 1: 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）



ESEC = 効果安全性評価委員会
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1

3.2.6.2.4. 無増悪期間（TTP）

TTP は、治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間として算出した。なお、データカットオフ時点までに PD 又は RD が認められなかった患者では、最終観察日で評価を打ち切った。

ESEC 中央判定による TTP の結果を Table 12 に示す。

データカットオフ時点で、26 名中 14 名（53.8%）に PD 又は RD が認められた。Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 16.3 週［8.1 週～NE］であった。

Table 12: 無増悪期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
TTP		
PD 又は RD	該当患者数（%）	14 (53.8)
評価打ち切り	該当患者数（%）	12 (46.2)
TTP（週）	中央値[a]	16.30
	［95%信頼区間[a]］	[8.10, NE]
	平均値[b]	18.38
	標準偏差	18.300
	最小値、最大値	1.9, 80.0+

+ = 打ち切り; ESEC = 効果安全性評価委員会; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.5.1、Listing 16.2.6.3.1

3.2.6.2.5. 病勢コントロール割合

病勢コントロール割合は ESEC 中央判定で SD 以上の効果を示した患者の割合とした。

有効性解析対象集団 26 名中 19 名で SD 以上の効果が認められ、その病勢コントロール割合［正確 95%信頼区間］は 73.1%［52.2%～88.4%］であった。

3.2.6.2.6. 全生存期間（OS）

OS は、治験薬投与開始から死亡（死因を問わない）までの期間として算出した。なお、データカットオフ時点で生存していた、又は追跡できなかった患者では、最終観察日等で評価を打ち切った。

OS の結果を Table 13、OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。

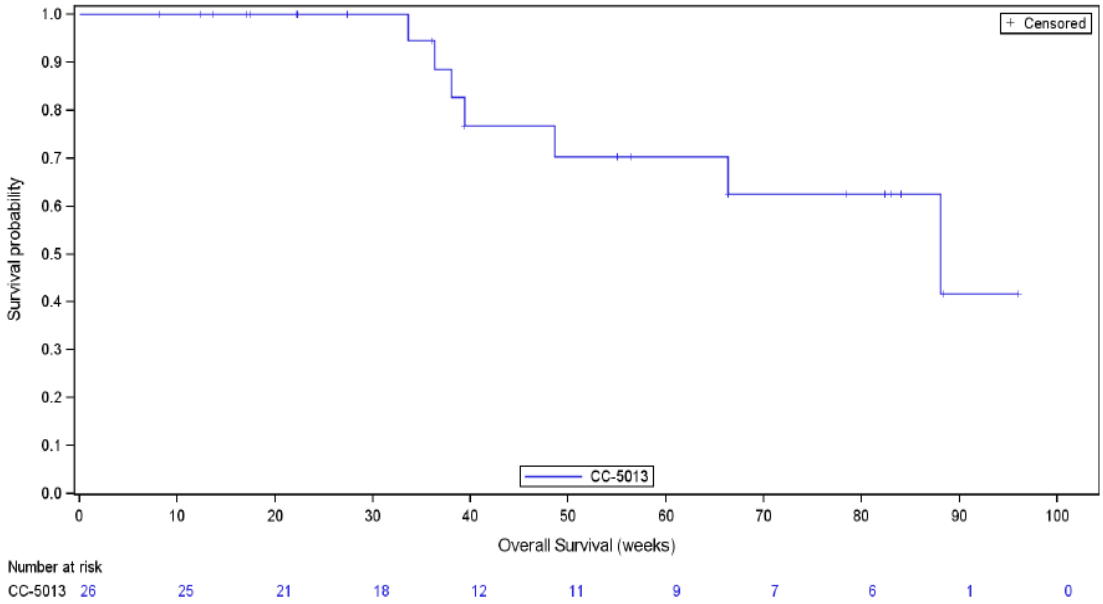
データカットオフ時点で、26 名中 7 名が死亡しており、Kaplan-Meier 法による OS の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［39.4 週～NE］であった。

Table 13: 全生存期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

項目		全体
有効性解析対象集団		**26**
OS		
死亡	該当患者数（%）	7 (26.9)
打ち切り	該当患者数（%）	19 (73.1)
OS（週）	中央値[a]	88.10
	［95%信頼区間 [a]］	[39.40, NE]
	平均値[b]	48.30
	標準偏差	27.852
	最小値、最大値	8.1+, 96.0+

+ = 打ち切り; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.4.1、Listing 16.2.6.19

Figure 2: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］



データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Figure 14.2.2

3.2.6.3. 奏効割合（主要評価項目）に対するサブグループ解析

データカットオフ時点での ESEC 中央判定による奏効割合を、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）及び性別でサブグループ解析した。

3.2.6.3.1. 年齢別

データカットオフ時点での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 14 に示す。

年齢別での奏効割合は 65 歳未満では 44.4%、65 歳以上では 41.2%であり、いずれの患者集団に対しても有効性解析対象集団全体と同様に有効であった。

Table 14: 年齢別の最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		65 歳未満	65 歳以上
有効性解析対象集団		**9**	**17**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	4 (23.5)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	1 (5.9)
	部分奏効（PR）	4 (44.4)	2 (11.8)
	病勢安定（SD）	3 (33.3)	5 (29.4)
	病勢進行（PD）	2 (22.2)	5 (29.4)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効割合	CR、CRu、PR［n（%）］	4 (44.4)	7 (41.2)
	［正確 95%信頼区間］	[13.70, 78.80]	[18.44, 67.08]

ESEC = 効果安全性評価委員会
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.9

3.2.6.3.2. 性別

データカットオフ時点での性別の ESEC 中央判定による最良奏効反応を Table 15 に示す。

性別での奏効割合は男性が 35.7%、女性が 50.0%であり、いずれの患者集団に対しても有効性解析対象集団全体と同様に有効であった。

Table 15: 性別での最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		男性	女性
有効性解析対象集団		**14**	**12**
奏効反応の分布［n（%）］	完全奏効（CR）	1 (7.1)	3 (25.0)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (7.1)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	3 (21.4)	3 (25.0)
	病勢安定（SD）	4 (28.6)	4 (33.3)
	病勢進行（PD）	5 (35.7)	2 (16.7)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効割合	CR、CRu 又は PR［n（%）］	5 (35.7)	6 (50.0)
	［正確 95%信頼区間］	[12.76, 64.86]	[21.09, 78.91]

ESEC = 効果安全性評価委員会
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.17

3.2.6.4. 有効性の結論

再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象に、レナリドミドの有効性を評価した。

2014 年 11 月 20 日のカットオフデータを用いた有効性の主解析の結果、有効性解析対象集団 26 名中 11 名が ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示し、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］であった。また、CR 及び CRu を示した患者の割合はそれぞれ 15.4%（4/26 名）及び 3.8%（1/26 名）であった。さらに、SD 以上の治療効果を示す病勢コントロール割合［正確 95%信頼区間］は 73.1%［52.2%～88.4%］であった。

奏効を示した 11 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 8.1 週（7.9～16.0 週）であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は NE［2.0 週～NE］であった。また、Kaplan-Meier 法による PFS 及び TTP の中央値［95%信頼区間］はいずれも 16.3 週［8.1 週～NE］であった。データカットオフ時点で 7 名が死亡しており、Kaplan-Meier 法による OS の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［39.4 週～NE］であった。

奏効割合に対するサブグループ解析では、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、性別にかかわらず有効であった。

以上、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対してレナリドミドを投与したとき、良好な奏効反応が得られたことから、当該患者にとってレナリドミドによる治療が有効であることが示された。

3.2.7. 安全性の結果

本試験の安全性解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回投与された 26 名とした。本項では 2014 年 11 月 20 日カットオフのデータを示す。

3.2.7.1. 治験薬の曝露状況

3.2.7.1.1. 治験薬投与期間

安全性解析対象集団での治験薬投与期間を Table 16 に示す。

データカットオフ時点で、治験薬投与期間の中央値（範囲）は 16.0 週（1.9～79.7 週）であった。このうち 2 名で投与期間が 52 週間以上であった。

Table 16: 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

項目		全体
安全性解析対象集団		**26**
治験薬投与期間（週）[a]	平均値	20.12
	標準偏差	18.859
	中央値	16.00
	最小値、最大値	1.9, 79.7

[a] ［（治験薬の最終投与日）－（治験薬の投与開始日）＋1］／7
治験薬投与期間算出のための治験薬の最終投与日とは最後のサイクルの終了日とした。治験薬の投与が中止された場合又は患者が死亡した場合には、投与中止日又は死亡日をそれぞれ治験薬の最終投与日として算出した。
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.16

3.2.7.1.2. 治験薬の曝露量

データカットオフ時点での治験薬の曝露量を Table 17 に示す。

レナリドミドの 1 日平均投与量、用量強度、相対用量強度の中央値はそれぞれ 25.0 mg/日、18.9 mg/日、0.75 であった。また、有害事象によりレナリドミドを減量又は休薬した患者は 26 名中 17 名（65.4%）であり、治験薬の投与開始から最初の減量又は休薬までの期間の中央値（範囲）は 43.0 日（9～156 日）、最初の休薬期間の中央値（範囲）は 14.0 日（7～27 日）であった。

Table 17: レナリドミドの曝露量（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

項目		全体
安全性解析対象集団		**26**
曝露量パラメータ		
累積投与量（mg）	平均値	2689.0
	標準偏差	2641.34
	中央値	2092.5
	最小値、最大値	325, 11150
曝露期間（日）	平均値	115.0
	標準偏差	119.70
	中央値	85.0
	最小値、最大値	13, 501
1 日平均投与量（mg/日）[a]	平均値	24.13
	標準偏差	1.546
	中央値	25.00
	最小値、最大値	20.1, 25.0
用量強度（mg/日）[b]	平均値	19.50
	標準偏差	4.763
	中央値	18.90
	最小値、最大値	9.8, 25.0
相対用量強度[c]	平均値	0.78
	標準偏差	0.188
	中央値	0.75
	最小値、最大値	0.4, 1.0
用量調節		
有害事象により減量又は休薬した患者数（%）		17 (65.4)
有害事象による最初の減量又は休薬までの期間（日）[d]	平均値	49.5
	標準偏差	36.16
	中央値	43.0
	最小値、最大値	9.0, 156.0
有害事象により減量した患者数（%）		7 (26.9)
有害事象による最初の減量までの期間（日）	平均値	75.6
	標準偏差	52.57
	中央値	72.0
	最小値、最大値	21, 169
有害事象により休薬した患者数（%）		16 (61.5)
有害事象による最初の休薬までの期間（日）	平均値	45.6
	標準偏差	33.31
	中央値	43.0
	最小値、最大値	9, 156
有害事象による最初の休薬期間（日）	平均値	16.4
	標準偏差	7.06
	中央値	14.0
	最小値、最大値	7, 27

[a] 累積投与量（治療期間中の総投与量）／曝露期間（治験薬の実投与日数）
[b] 累積投与量／治験薬投与期間（休薬期間を含む）
[c] 用量強度／予定用量強度
[d] 治験薬の初回投与から最初の減量又は休薬までの期間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.18

3.2.7.2. 有害事象の概要

有害事象は治験薬投与開始から治験薬投与中止後 28 日目までに発現した事象を示した。

有害事象の発現状況の概要を Table 18 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員（100%）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 26 名全員（100%）に発現した。グレード 3 以上の有害事象は 25 名（96.2%）、重篤な有害事象は 9 名（34.6%）に発現したが、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（23.1%）に発現し、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 17 名（65.4%）に認められた。

Table 18: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

	全体
安全性解析対象集団	**26**
有害事象	26 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	26 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	25 (96.2)
治験薬との関連性が否定できないグレード 3[a]以上の有害事象	25 (96.2)
重篤な有害事象	9 (34.6)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	7 (26.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (23.1)
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象	17 (65.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)

[a] NCI CTCAE version 4.0　　n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

3.2.7.3. 有害事象

データカットオフ時点でのすべての有害事象の発現状況を Table 19 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員に発現した。

SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（26 名、100%）、「代謝および栄養障害」（21 名、80.8%）、「臨床検査」（20 名、76.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（20 名、76.9%）、「胃腸障害」（17 名、65.4%）、「感染症および寄生虫症」（15 名、57.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（14 名、53.8%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は、「血小板減少症」（20 名、76.9%）、「好中球減少症」（19 名、73.1%）、「リンパ球減少症」（18 名、69.2%）、「貧血」（14 名、53.8%）、「白血球減少症」（13 名、50.0%）、「C-反応性蛋白増加」（11 名、42.3%）、「低アルブミン血症」（9 名、34.6%）、「低蛋白血症」（9 名、34.6%）、「低カルシウム血症」（8 名、30.8%）、「低ナトリウム血症」（8 名、30.8%）、「便秘」（8 名、30.8%）であった。

Table 19: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**26 (100.0)**
血小板減少症	20 (76.9)
好中球減少症	19 (73.1)
リンパ球減少症	18 (69.2)
貧血	14 (53.8)
白血球減少症	13 (50.0)
白血球増加症	5 (19.2)
好塩基球増加症	3 (11.5)
好酸球増加症	3 (11.5)
播種性血管内凝固	2 (7.7)
リンパ節炎	1 (3.8)
白血球障害	1 (3.8)
代謝および栄養障害	**21 (80.8)**
低アルブミン血症	9 (34.6)
低蛋白血症	9 (34.6)
低カルシウム血症	8 (30.8)
低ナトリウム血症	8 (30.8)
低リン酸血症	7 (26.9)
低カリウム血症	6 (23.1)
高カリウム血症	4 (15.4)
高クロール血症	3 (11.5)
低尿酸血症	3 (11.5)
食欲減退	2 (7.7)
脱水	2 (7.7)
高血糖	2 (7.7)
高尿酸血症	2 (7.7)
糖尿病	1 (3.8)
高クレアチニン血症	1 (3.8)
高ナトリウム血症	1 (3.8)
臨床検査	**20 (76.9)**
C-反応性蛋白増加[a]	11 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (19.2)
血中尿素増加	5 (19.2)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)
白血球百分率数異常	3 (11.5)
尿中ブドウ糖陽性	3 (11.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (7.7)
尿中血陽性	2 (7.7)
好中球数減少	2 (7.7)
体重減少	2 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (3.8)
アスペルギルス検査陽性	1 (3.8)
好塩基球百分率増加	1 (3.8)
血中アルブミン減少	1 (3.8)
血中クロール増加	1 (3.8)
血圧低下	1 (3.8)

Table 19: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
血圧上昇	1 (3.8)
血中尿素減少	1 (3.8)
胸部 X 線異常	1 (3.8)
心電図 QT 延長	1 (3.8)
好酸球数増加	1 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)
リンパ球数減少	1 (3.8)
血小板数減少	1 (3.8)
尿中蛋白陽性	1 (3.8)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (3.8)
体重増加	1 (3.8)
白血球数増加	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**20 (76.9)**
発疹	6 (23.1)
そう痒症	5 (19.2)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)
薬疹	2 (7.7)
皮膚乾燥	2 (7.7)
中毒性皮疹	2 (7.7)
剥脱性皮膚炎	1 (3.8)
多形紅斑	1 (3.8)
全身紅斑	1 (3.8)
皮下出血	1 (3.8)
丘疹	1 (3.8)
紫斑	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.8)
胃腸障害	**17 (65.4)**
便秘	8 (30.8)
悪心	7 (26.9)
嘔吐	6 (23.1)
口内炎	3 (11.5)
下痢	2 (7.7)
腹部不快感	1 (3.8)
口唇炎	1 (3.8)
変色便	1 (3.8)
胃腸障害	1 (3.8)
歯肉出血	1 (3.8)
痔出血	1 (3.8)
痔核	1 (3.8)
肛門周囲紅斑	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**15 (57.7)**
鼻咽頭炎	4 (15.4)
肺炎	3 (11.5)
上気道感染	2 (7.7)
細菌感染	1 (3.8)
気管支炎	1 (3.8)
気管支肺炎	1 (3.8)
サイトメガロウイルス感染	1 (3.8)
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)

Table 19: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
胃腸炎	1 (3.8)
性器カンジダ症	1 (3.8)
単純ヘルペス	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
口腔ヘルペス	1 (3.8)
歯周炎	1 (3.8)
副鼻腔炎	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (53.8)**
倦怠感	5 (19.2)
疲労	4 (15.4)
発熱	3 (11.5)
末梢性浮腫	2 (7.7)
廃用症候群	1 (3.8)
顔面浮腫	1 (3.8)
歩行障害	1 (3.8)
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)
局所腫脹	1 (3.8)
非心臓性胸痛	1 (3.8)
浮腫	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (34.6)**
背部痛	3 (11.5)
筋痙縮	2 (7.7)
骨痛	1 (3.8)
側腹部痛	1 (3.8)
鼡径部痛	1 (3.8)
筋攣縮	1 (3.8)
筋骨格硬直	1 (3.8)
四肢痛	1 (3.8)
関節周囲炎	1 (3.8)
神経系障害	**8 (30.8)**
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)
味覚異常	3 (11.5)
異常感覚	1 (3.8)
傾眠	1 (3.8)
失神	1 (3.8)
一過性脳虚血発作	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (30.8)**
呼吸困難	2 (7.7)
上気道の炎症	2 (7.7)
気管支拡張症	1 (3.8)
咳嗽	1 (3.8)
発声障害	1 (3.8)
喀血	1 (3.8)
肺水腫	1 (3.8)
アレルギー性鼻炎	1 (3.8)
心臓障害	**7 (26.9)**
徐脈	2 (7.7)
上室性期外収縮	2 (7.7)

Table 19: 有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
急性左室不全	1 (3.8)
房室ブロック	1 (3.8)
動悸	1 (3.8)
上室性頻脈	1 (3.8)
頻脈	1 (3.8)
心室性期外収縮	1 (3.8)
肝胆道系障害	**7 (26.9)**
肝機能異常	6 (23.1)
高ビリルビン血症	2 (7.7)
急性肝不全	1 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (15.4)**
腫瘍フレア	3 (11.5)
肝の良性新生物	1 (3.8)
腫瘍熱	1 (3.8)
血管障害	**4 (15.4)**
静脈炎	2 (7.7)
深部静脈血栓症	1 (3.8)
高血圧	1 (3.8)
眼障害	**3 (11.5)**
眼脂	1 (3.8)
眼瞼浮腫	1 (3.8)
点状角膜炎	1 (3.8)
霧視	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (11.5)**
挫傷	2 (7.7)
転倒	2 (7.7)
脊椎圧迫骨折	1 (3.8)
精神障害	**3 (11.5)**
不眠症	3 (11.5)
失見当識	1 (3.8)
腎および尿路障害	**3 (11.5)**
蛋白尿	2 (7.7)
急性腎不全	1 (3.8)
免疫系障害	**2 (7.7)**
低γグロブリン血症	2 (7.7)
耳および迷路障害	**1 (3.8)**
耳不快感	1 (3.8)
頭位性回転性めまい	1 (3.8)
生殖系および乳房障害	**1 (3.8)**
陰嚢痛	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
[a]ATL 患者は感染症のリスクが高いことを考慮し、規定の血液生化学的検査項目として C-反応性蛋白が含まれていた。
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

3.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

データカットオフ時点での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 20 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員に発現した。

SOC 別での治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（26 名、100%）、「代謝および栄養障害」（20 名、76.9%）、「臨床検査」（19 名、73.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（17 名、65.4%）、「胃腸障害」（13 名、50.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（13 名、50.0%）、「感染症および寄生虫症」（13 名、50.0%）であった。

PT 別での治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 30%以上）は、「血小板減少症」（20 名、76.9%）、「好中球減少症」（19 名、73.1%）、「リンパ球減少症」（18 名、69.2%）、「貧血」（14 名、53.8%）、「白血球減少症」（13 名、50.0%）、「C-反応性蛋白増加」（10 名、38.5%）、「低アルブミン血症」（9 名、34.6%）であった。

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現患者数（%）	**26 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**26 (100.0)**
血小板減少症	20 (76.9)
好中球減少症	19 (73.1)
リンパ球減少症	18 (69.2)
貧血	14 (53.8)
白血球減少症	13 (50.0)
白血球増加症	4 (15.4)
好塩基球増加症	3 (11.5)
好酸球増加症	3 (11.5)
播種性血管内凝固	1 (3.8)
白血球障害	1 (3.8)
代謝および栄養障害	**20 (76.9)**
低アルブミン血症	9 (34.6)
低カルシウム血症	7 (26.9)
低ナトリウム血症	7 (26.9)
低蛋白血症	7 (26.9)
低リン酸血症	6 (23.1)
低カリウム血症	4 (15.4)
高クロール血症	3 (11.5)
高カリウム血症	3 (11.5)
低尿酸血症	3 (11.5)
食欲減退	2 (7.7)
脱水	1 (3.8)
高クレアチニン血症	1 (3.8)
高ナトリウム血症	1 (3.8)
臨床検査	**19 (73.1)**
C-反応性蛋白増加	10 (38.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1)

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1)
血中尿素増加	5 (19.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (15.4)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)
白血球百分率数異常	3 (11.5)
尿中血陽性	2 (7.7)
尿中ブドウ糖陽性	2 (7.7)
好中球数減少	2 (7.7)
体重減少	2 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (3.8)
アスペルギルス検査陽性	1 (3.8)
好塩基球百分率増加	1 (3.8)
血中アルブミン減少	1 (3.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.8)
血圧低下	1 (3.8)
血圧上昇	1 (3.8)
血中尿素減少	1 (3.8)
胸部 X 線異常	1 (3.8)
心電図 QT 延長	1 (3.8)
好酸球数増加	1 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)
リンパ球数減少	1 (3.8)
尿中蛋白陽性	1 (3.8)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (3.8)
体重増加	1 (3.8)
白血球数増加	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**17 (65.4)**
発疹	6 (23.1)
そう痒症	3 (11.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)
薬疹	2 (7.7)
皮膚乾燥	2 (7.7)
中毒性皮疹	2 (7.7)
剥脱性皮膚炎	1 (3.8)
多形紅斑	1 (3.8)
全身紅斑	1 (3.8)
丘疹	1 (3.8)
紫斑	1 (3.8)
胃腸障害	**13 (50.0)**
悪心	7 (26.9)
便秘	5 (19.2)
嘔吐	4 (15.4)
口内炎	2 (7.7)
腹部不快感	1 (3.8)
口唇炎	1 (3.8)
下痢	1 (3.8)
胃腸障害	1 (3.8)
痔核	1 (3.8)

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (50.0)**
倦怠感	5 (19.2)
疲労	4 (15.4)
発熱	2 (7.7)
局所腫脹	1 (3.8)
浮腫	1 (3.8)
末梢性浮腫	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**13 (50.0)**
肺炎	3 (11.5)
鼻咽頭炎	2 (7.7)
上気道感染	2 (7.7)
細菌感染	1 (3.8)
気管支炎	1 (3.8)
気管支肺炎	1 (3.8)
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)
胃腸炎	1 (3.8)
性器カンジダ症	1 (3.8)
単純ヘルペス	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
口腔ヘルペス	1 (3.8)
歯周炎	1 (3.8)
肝胆道系障害	**7 (26.9)**
肝機能異常	6 (23.1)
高ビリルビン血症	2 (7.7)
急性肝不全	1 (3.8)
神経系障害	**7 (26.9)**
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)
味覚異常	3 (11.5)
異常感覚	1 (3.8)
傾眠	1 (3.8)
一過性脳虚血発作	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7 (26.9)**
上気道の炎症	2 (7.7)
咳嗽	1 (3.8)
発声障害	1 (3.8)
呼吸困難	1 (3.8)
喀血	1 (3.8)
肺水腫	1 (3.8)
アレルギー性鼻炎	1 (3.8)
心臓障害	**6 (23.1)**
徐脈	2 (7.7)
上室性期外収縮	2 (7.7)
急性左室不全	1 (3.8)
房室ブロック	1 (3.8)
動悸	1 (3.8)
上室性頻脈	1 (3.8)
心室性期外収縮	1 (3.8)

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
筋骨格系および結合組織障害	**5 (19.2)**
側腹部痛	1 (3.8)
筋痙縮	1 (3.8)
筋攣縮	1 (3.8)
筋骨格硬直	1 (3.8)
四肢痛	1 (3.8)
関節周囲炎	1 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (15.4)**
腫瘍フレア	3 (11.5)
肝の良性新生物	1 (3.8)
腎および尿路障害	**3 (11.5)**
蛋白尿	2 (7.7)
急性腎不全	1 (3.8)
血管障害	**3 (11.5)**
深部静脈血栓症	1 (3.8)
高血圧	1 (3.8)
静脈炎	1 (3.8)
眼障害	**2 (7.7)**
眼瞼浮腫	1 (3.8)
点状角膜炎	1 (3.8)
霧視	1 (3.8)
免疫系障害	**2 (7.7)**
低γグロブリン血症	2 (7.7)
耳および迷路障害	**1 (3.8)**
耳不快感	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.8

3.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象

データカットオフ時点でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況を Table 21 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は安全性解析対象集団 26 名中 25 名（96.2%）に発現した。

SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は、「血液およびリンパ系障害」（23 名、88.5%）、「皮膚および皮下組織障害」（7 名、26.9%）、「代謝および栄養障害」（6 名、23.1%）であった。

PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は、「好中球減少症」（17 名、65.4%）、「白血球減少症」（10 名、38.5%）、「リンパ球減少症」（10 名、38.5%）、「血小板減少症」（6 名、23.1%）、「貧血」（5 名、19.2%）、「低カリウム血症」（3 名、11.5%）であった。

治験薬との関連性が否定できないグレード 3 以上の有害事象は 25 名（96.2%）に発現した。PT 別の治験薬との関連性が否定できない主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は、「好中球減少症」（17 名、65.4%）、「白血球減少症」（10 名、38.5%）、「リンパ球減少症」（10 名、38.5%）、「血小板減少症」（6 名、23.1%）、「貧血」（5 名、19.2%）であった。

Table 21: グレード 3 以上の有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
グレード 3[a]以上の有害事象発現患者数（%）	**25 (96.2)**
血液およびリンパ系障害	**23 (88.5)**
好中球減少症	17 (65.4)
白血球減少症	10 (38.5)
リンパ球減少症	10 (38.5)
血小板減少症	6 (23.1)
貧血	5 (19.2)
播種性血管内凝固	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**7 (26.9)**
発疹	2 (7.7)
皮膚乾燥	1 (3.8)
多形紅斑	1 (3.8)
全身紅斑	1 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
代謝および栄養障害	**6 (23.1)**
低カリウム血症	3 (11.5)
低リン酸血症	2 (7.7)
高血糖	1 (3.8)
高カリウム血症	1 (3.8)
低ナトリウム血症	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (7.7)**
疲労	1 (3.8)
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)
肝胆道系障害	**2 (7.7)**
急性肝不全	1 (3.8)
高ビリルビン血症	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**2 (7.7)**
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
肺炎	1 (3.8)
臨床検査	**2 (7.7)**
好中球数減少	2 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)
リンパ球数減少	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (7.7)**
呼吸困難	1 (3.8)
肺水腫	1 (3.8)
心臓障害	**1 (3.8)**
急性左室不全	1 (3.8)
神経系障害	**1 (3.8)**
失神	1 (3.8)
血管障害	**1 (3.8)**
高血圧	1 (3.8)

[a] NCI CTCAE version 4.0
MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.11

3.2.7.6. 死亡

死亡した患者の一覧を Table 22 に示す。

データカットオフ時点で、治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者はいなかった。治験薬最終投与後 29 日目以降では、安全性解析対象集団 26 名中 7 名が死亡した。7 名中 6 名が原疾患（ATL）に起因する死亡であった。残りの 1 名は「肺炎」により治験薬最終投与後 314 日目に死亡した。

Table 22: 死亡一覧［ATLL-002 試験］

患者番号*	年齢	性別	治験薬最終投与日	死亡時期 治験薬投与開始日から／最終投与日から	主な死因	死因の詳細
002-A	7[redacted]歳	男性	85 日目	266 日目／182 日目	悪性腫瘍[a]	ATL の進行
002-B	7[redacted]歳	男性	93 日目	235 日目／143 日目	悪性腫瘍[a]	ATL の病勢進行
002-C	6[redacted]歳	女性	114 日目	254 日目／141 日目	悪性腫瘍[a]	ATL 増悪
002-D	6[redacted]歳	女性	110 日目	340 日目／231 日目	悪性腫瘍[a]	悪性腫瘍による死亡
002-E	7[redacted]歳	男性	22 日目	276 日目／255 日目	悪性腫瘍[a]	ATL の進行
002-F	6[redacted]歳	男性	33 日目	617 日目／585 日目	悪性腫瘍[a]	ATL の悪化
002-G	6[redacted]歳	男性	151 日目	464 日目／314 日目	その他	肺炎

[a] 原疾患又はそれに起因する合併症

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1

3.2.7.7. 重篤な有害事象

データカットオフ時点でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 23 に、重篤な有害事象の一覧を Table 24 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 3.4 項に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 26 名中 9 名（34.6%）に発現した。

PT 別の重篤な有害事象は「血小板減少症」が 2 名（7.7%）に発現した以外はいずれの事象も各 1 名（3.8%）のみの発現であった。

Table 23: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
重篤な有害事象発現患者数（%）	**9 (34.6)**
皮膚および皮下組織障害	**3 (11.5)**
多形紅斑	1 (3.8)
発疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	**2 (7.7)**
血小板減少症	2 (7.7)
貧血	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (7.7)**
非心臓性胸痛	1 (3.8)
発熱	1 (3.8)

Table 23: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
感染症および寄生虫症	**2 (7.7)**
感染性小腸結腸炎	1 (3.8)
細菌性髄膜炎	1 (3.8)
肺炎	1 (3.8)
神経系障害	**2 (7.7)**
失神	1 (3.8)
一過性脳虚血発作	1 (3.8)
心臓障害	**1 (3.8)**
急性左室不全	1 (3.8)
耳および迷路障害	**1 (3.8)**
頭位性回転性めまい	1 (3.8)
肝胆道系障害	**1 (3.8)**
急性肝不全	1 (3.8)
臨床検査	**1 (3.8)**
血圧低下	1 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (3.8)**
腫瘍フレア	1 (3.8)
腎および尿路障害	**1 (3.8)**
急性腎不全	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.8)**
肺水腫	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.17

Table 24: 重篤な有害事象一覧［ATLL-002 試験］

患者番号*	重篤な有害事象（PT）[a]	グレード[b]	発現日[c]	発現期間	治験薬との関連性
002-B	非心臓性胸痛	2	87 日目	18 日	関連なし
	非心臓性胸痛	1	105 日目	1 日	関連なし
	血小板減少症	4	112 日目	1 日	関連あり
	血小板減少症	3	113 日目	2 日	関連あり
	血小板減少症	4	115 日目	5 日	関連あり
	血小板減少症	3	120 日目	4 日	関連あり
	血小板減少症	4	124 日目	10 日	関連あり
	血小板減少症	2	134 日目	1 日	関連あり
	血小板減少症	3	135 日目	1 日	関連あり
	血小板減少症	3	136 日目	11 日	関連あり
	血小板減少症	4	147 日目	継続中	関連あり
	細菌性髄膜炎	3	169 日目	23 日	関連あり
	肺炎	3	169 日目	23 日	関連あり
002-H	頭位性回転性めまい	2	77 日目	3 日	関連なし
	頭位性回転性めまい	1	80 日目	2 日	関連なし
002-I	腫瘍フレア	2	21 日目	3 日	関連あり
002-J	血小板減少症	4	558 日目	1 日	関連あり
	貧血	4	567 日目	5 日	関連あり

Table 24: 重篤な有害事象一覧［ATLL-002 試験］ (Continued)

患者番号*	重篤な有害事象（PT）[a]	グレード[b]	発現日[c]	発現期間	治験薬との関連性
002-E	発熱	2	23 日目	2 日	関連あり
	血圧低下	2	23 日目	6 日	関連あり
	急性腎不全	2	23 日目	16 日	関連あり
	多形紅斑	2	23 日目	2 日	関連あり
	一過性脳虚血発作	2	24 日目	1 日	関連あり
	多形紅斑	3	25 日目	18 日	関連あり
	急性左室不全	3	29 日目	56 日	関連あり
	肺水腫	3	29 日目	11 日	関連あり
	多形紅斑	1	43 日目	42 日	関連あり
002-F	急性肝不全	3	33 日目	43 日	関連あり
	発疹	3	33 日目	26 日	関連あり
	発疹	2	59 日目	22 日	関連あり
	急性肝不全	2	76 日目	継続中	関連あり
002-G	失神	3	158 日目	3 日	関連なし
002-K	感染性小腸結腸炎	3	33 日目	4 日	関連あり
002-L	中毒性皮疹	3	11 日目	11 日	関連あり

[a] MedDRA/J version 15.1 で表示
[b] NCI CTCAE version 4.0
[c] 治験薬投与開始日からの日数
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.2

＊　承認情報情報提供時に置き換え

3.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

データカットオフ時点での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 25 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 26 名中 6 名（23.1%）に発現した。

PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として、「好中球減少症」及び「血小板減少症」が各 2 名（7.7%）、「発疹」、「中毒性皮疹」及び「急性肝不全」が各 1 名（3.8%）に認められた。

Table 25: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
治験薬の中止に至った有害事象発現患者数（%）	**6 (23.1)**
血液およびリンパ系障害	**4 (15.4)**
好中球減少症	2 (7.7)
血小板減少症	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**2 (7.7)**
発疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
肝胆道系障害	**1 (3.8)**
急性肝不全	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.21

3.2.7.9. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

データカットオフ時点での治験薬の減量又は休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 26 に示す。

治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 26 名中 17 名（65.4%）に発現した。

PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は、「好中球減少症」が 9 名（34.6%）、「血小板減少症」が 4 名（15.4%）、「白血球減少症」及び「発疹」が各 2 名（7.7%）に認められたほかは、いずれも各 1 名（3.8%）のみの発現であった。

Table 26: 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	**26**
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象発現患者数（%）	**17 (65.4)**
血液およびリンパ系障害	**11 (42.3)**
好中球減少症	9 (34.6)
血小板減少症	4 (15.4)
白血球減少症	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	**7 (26.9)**
発疹	2 (7.7)
薬疹	1 (3.8)
皮膚乾燥	1 (3.8)
多形紅斑	1 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)
中毒性皮疹	1 (3.8)
心臓障害	**2 (7.7)**
急性左室不全	1 (3.8)
房室ブロック	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (7.7)**
疲労	1 (3.8)
発熱	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	**2 (7.7)**
細菌感染	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (3.8)
臨床検査	**2 (7.7)**
血圧低下	1 (3.8)
好中球数減少	1 (3.8)
耳および迷路障害	**1 (3.8)**
頭位性回転性めまい	1 (3.8)
神経系障害	**1 (3.8)**
一過性脳虚血発作	1 (3.8)
腎および尿路障害	**1 (3.8)**
急性腎不全	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.8)**
肺水腫	1 (3.8)

MedDRA/J version 15.1 で表示
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.23

3.2.7.10. その他の注目すべき有害事象

本試験では、最終患者の登録後 5 年以内に発現した二次発がんの情報を収集することとなっていたが、データカットオフ時点で二次発がんを発現した患者はいなかった。

3.2.7.11. 有害事象のサブグループ解析

データカットオフ時点での有害事象の発現状況を、年齢別及び性別でサブグループ解析した。

3.2.7.11.1. 年齢別

データカットオフ時点での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況の概要を Table 27 に示す。

安全性解析対象集団 26 名中 9 名が 65 歳未満、17 名が 65 歳以上であった。有害事象は年齢別の患者集団にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象のいずれも年齢別の発現割合の差は 20%未満であった。

PT 別で、65 歳未満の患者集団での発現割合が 65 歳以上の患者集団と比べて 20%以上高かった有害事象は「倦怠感」（65 歳未満 33.3%、65 歳以上 11.8%）、「鼻咽頭炎」（65 歳未満 33.3%、65 歳以上 5.9%）、「中毒性皮疹」、「上気道の炎症」、「静脈炎」（いずれも 65 歳未満 22.2%、65 歳以上 0.0%）であった。また、65 歳以上の患者集団での発現割合が 65 歳未満の患者集団と比べて 20%以上高かった有害事象は「血小板減少症」（65 歳以上 88.2%、65 歳未満 55.6%）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5）。

Table 27: 年齢別での有害事象の発現状況の概要

	65 歳未満	65 歳以上
安全性解析対象集団	**9**	**17**
有害事象	9 (100.0)	17 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	9 (100.0)	16 (94.1)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (33.3)	6 (35.3)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	5 (55.6)	12 (70.6)

[a] NCI CTCAE version 4.0 n（%）

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.13、Table 14.3.1.18、Table 14.3.1.24、Table 14.3.2.5

3.2.7.11.2. 性別

データカットオフ時点での性別の有害事象の発現状況の概要を Table 28 に示す。

安全性解析対象集団 26 名中 14 名が男性、12 名が女性であった。有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象のいずれも、性別の発現割合の差は 20%未満であった。

PT 別で、男性での発現割合が女性と比べて 20%以上高かった有害事象は「血中尿素増加」（男性 28.6%、女性 8.3%）、「尿中ブドウ糖陽性」及び「不眠症」（いずれも男性 21.4%、女性 0.0%）であった。また、女性での発現割合が男性と比べて 20%以上高かった有害事象は「アスパラギン酸ア

ミノトランスフェラーゼ増加」、「悪心」（いずれも女性 41.7%、男性 14.3%）であった（5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6）。

Table 28: 性別での有害事象の発現状況の概要

	男性	女性
安全性解析対象集団	**14**	**12**
有害事象	14 (100.0)	12 (100.0)
グレード 3[a]以上の有害事象	14 (100.0)	11 (91.7)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	6 (42.9)	3 (25.0)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	8 (57.1)	9 (75.0)

[a] NCI CTCAE version 4.0　n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6、Table 14.3.1.14、Table 14.3.1.19、Table 14.3.1.25、Table 14.3.2.5

3.2.7.12. 臨床検査

3.2.7.12.1. 血液学的検査

データカットオフ時点での NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液学的検査項目で、ベースライン値から治験薬投与開始後の最悪値へのグレードのシフトテーブルを Table 29 に示す。

NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液学的検査項目で、治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 へ悪化した患者は、好中球絶対数で 20 名、白血球数で 13 名、リンパ球絶対数で 10 名、血小板数で 9 名、ヘモグロビン濃度で 6 名であった。

Table 29: 血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

パラメータ	ベースライン[a]のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
リンパ球絶対数（N=26）	正常	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (15.4)	1 (3.8)	1 (3.8)	8 (30.8)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.5)	2 (7.7)	2 (7.7)	8 (30.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.8)	5 (19.2)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (15.4)	0 (0.0)	5 (19.2)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	1 (3.8)	2 (7.7)	9 (34.6)	10 (38.5)	4 (15.4)	-
好中球絶対数（N=26）	正常	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	8 (30.8)	7 (26.9)	19 (73.1)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	6 (23.1)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)	10 (38.5)	10 (38.5)	-
ヘモグロビン濃度（N=25）	正常	3 (12.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	9 (36.0)
	グレード 1	0 (0.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	13 (52.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (12.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	3 (12.0)	12 (48.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	-

Table 29: 血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
血小板数（N=26）	正常	2 (7.7)	9 (34.6)	3 (11.5)	5 (19.2)	2 (7.7)	21 (80.8)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	5 (19.2)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	2 (7.7)	11 (42.3)	4 (15.4)	6 (23.1)	3 (11.5)	-
白血球数（N=26）	正常	6 (23.1)	1 (3.8)	4 (15.4)	8 (30.8)	1 (3.8)	20 (76.9)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (11.5)	0 (0.0)	5 (19.2)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	6 (23.1)	2 (7.7)	5 (19.2)	12 (46.2)	1 (3.8)	-

[a] 治験薬投与開始前の最新データ　n（%）
治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象
グレードの判定には NCI CTCAE version 4.0 を用いた
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.7

3.2.7.12.2. 血液生化学的検査

データカットオフ時点での NCI CTCAE によるグレード判定が可能な血液生化学的検査項目で、治験薬投与開始前のベースライン値が正常、グレード 1 又は 2 で、投与開始後の最悪値がグレード 3 又は 4 へ悪化した項目のグレードのシフトテーブルを Table 30 に示す。

治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3、4 へ悪化した患者は、カリウムで 4 名、ALT/SGPT で 3 名、リンで 2 名、総ビリルビンで 2 名、AST/SGOT 及びナトリウムで各 1 名であった。そのほとんどがグレード 3 へのシフトであり、グレード 4 へシフトした患者はわずかであった。

Table 30: 血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
ALT/SGPT（N=26）	正常	12 (46.2)	10 (38.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	24 (92.3)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	12 (46.2)	11 (42.3)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	-
AST/SGOT（N=26）	正常	8 (30.8)	13 (50.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	23 (88.5)
	グレード 1	1 (3.8)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	9 (34.6)	15 (57.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	-

Table 30: 血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］ (Continued)

パラメータ	ベースライン[a] のグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
リン（N=26）	正常	17 (65.4)	0 (0.0)	7 (26.9)	1 (3.8)	0 (0.0)	25 (96.2)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	17 (65.4)	0 (0.0)	7 (26.9)	2 (7.7)	0 (0.0)	-
カリウム（N=26）	正常	14 (53.8)	7 (26.9)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	24 (92.3)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	14 (53.8)	8 (30.8)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	-
ナトリウム（N=26）	正常	11 (42.3)	13 (50.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	25 (96.2)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	11 (42.3)	14 (53.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	-
総ビリルビン（N=26）	正常	21 (80.8)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	25 (96.2)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	21 (80.8)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	-

n（%）

ALT/SGPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ; AST/SGOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

[a] 治験薬投与開始前の最新データ

治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象

グレードの判定には NCI CTCAE version 4.0 を用いた

データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日

Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.9

3.2.7.12.3. 尿検査

尿検査で、特記すべき異常は認められなかった。

3.2.7.13. バイタルサイン

血圧、脈拍数、体温、体重のいずれの項目でも、平均値及び中央値に大きな変化はみられなかった。

3.2.7.14. 心電図

データカットオフ時点での心電図所見の治験薬投与開始前後の正常・異常のシフトテーブルを Table 31 に示す。

ベースライン時に「正常」又は「臨床的意義のない異常」で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した患者は 4 名であり、4 名全員で「臨床的意義のある異常」へのシフトが認められた時期に心臓関連の有害事象が発現していた。内訳は、「上室性期外収縮」（グレード 1）及び「動悸」（グレード 1）が 1 名、「上室性期外収縮」（グレード 1）、「心室性期外収縮」（グレード 1）、「心電図 QT 延長」（グレード 2）が各 1 名であった。なお、「上室性期外収縮」及び「動悸」が発現した患者は合併症として「高血圧」を有しており、「心室性期外収縮」が発現した患者は合併症として「徐脈」を有していた。

Table 31: 心電図所見のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［ATLL-002 試験］

			治験薬投与開始後の最悪所見		
	ベースライン所見	n（%）	正常	臨床的意義のない異常	臨床的意義のある異常
N=26	正常	18 (69.2)	13 (50.0)	3 (11.5)	2 (7.7)
	臨床的意義のない異常	7 (26.9)	0 (0.0)	5 (19.2)	2 (7.7)
	臨床的意義のある異常	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

治験薬投与開始前後の検査値が揃っている患者を対象　n（%）
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source：5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.1、Table 14.3.4.22

3.2.7.15. 安全性の結論

本試験では、再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象に、レナリドミドの安全性を評価した。

データカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 16.0 週（1.9～79.7 週）であった。

有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員に発現し、主な有害事象は「血小板減少症」（20 名）、「好中球減少症」（19 名）、「リンパ球減少症」（18 名）、「貧血」（14 名）、「白血球減少症」（13 名）、「C-反応性蛋白増加」（11 名）、「低アルブミン血症」（9 名）、「低蛋白血症」（9 名）、「低カルシウム血症」（8 名）、「低ナトリウム血症」（8 名）、「便秘」（8 名）であった。また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球減少症」（17 名）、「白血球減少症」（10 名）、「リンパ球減少症」（10 名）、「血小板減少症」（6 名）、「貧血」（5 名）、「低カリウム血症」（3 名）が発現し、主な重篤な有害事象として「血小板減少症」（2 名）が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。

治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者はいなかった。治験薬最終投与後 29 日目以降に 7 名が死亡したが、主な死因は原疾患（ATL）によるものであった。

その他、本試験では最終患者の登録後 5 年以内に発現した二次発がんの情報を収集することとなっていたが、データカットオフ時点で二次発がんは発現していない。また、バイタルサインでも臨床上問題となるような所見はみられなかった。

以上、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にレナリドミド 25 mg/日を投与した場合の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

3.3. 全体の結論

本試験では、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にレナリドミド投与したときの有効性及び安全性を検討した。

有効性の主解析の結果、奏効割合は 42.3%と高く、CR 及び CRu の割合もそれぞれ 15.4%及び 3.8%であり、有効性は良好であった。

安全性では、グレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、レナリドミドの安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

以上、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対して、レナリドミドは良好な有効性を示し、安全性も忍容可能な範囲内であったことから、新たな治療薬として期待できると考えられた。

3.4. 個別患者の詳細

ATLL-002 試験で有害事象（グレード 5）により死亡した患者はいなかった。その他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-B*			
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : ADENOIDECTOMY, ANAEMIA, APPENDICITIS, ARTERIOSCLEROSIS, BACK PAIN, BLEPHARITIS, CANCER PAIN, CHRONIC SINUSITIS, CONSTIPATION, GASTRITIS ATROPHIC, HAEMORRHOIDS, HIATUS HERNIA, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, INGUINAL HERNIA REPAIR, LUMBAR SPINAL STENOSIS, MUSCLE ATROPHY, MYOCARDIAL INFARCTION, NEUROPATHY PERIPHERAL, OSTEOARTHRITIS, PERIPHERAL ARTERY ANEURYSM, RETINAL HAEMORRHAGE, SINUS OPERATION, VITREOUS FLOATERS			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALCLOMETASONE DIPROPIONATE, ALLOPURINOL, BACTRIM, CELESTAMINE, DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE, ETHACRIDINE, FENTANYL CITRATE, FLUCONAZOLE, INDOMETACIN, LEVOFLOXACIN, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, METOCLOPRAMIDE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PL GRAN., PREDNISOLONE, PROCHLORPERAZINE MALEATE, RABEPRAZOLE SODIUM, SENNOSIDE A+B, SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE, VALISONE-G			
Non-Serious Adverse Event[3]: ANAEMIA, BLOOD CHLORIDE INCREASED, BLOOD UREA INCREASED, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, EYE DISCHARGE, FACE OEDEMA, FAECES DISCOLOURED, FATIGUE, HYPERCREATININAEMIA, HYPERKALAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, MUSCLE TWITCHING, NAUSEA, NEUTROPENIA, NON-CARDIAC CHEST PAIN, OEDEMA PERIPHERAL, RASH MACULO-PAPULAR, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VOMITING			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
非心臓性胸痛/NON-CARDIAC CHEST PAIN	PAIN(MIDLINE PART OF THE CHEST)	Day 87	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
非心臓性胸痛/NON-CARDIAC CHEST PAIN	PAIN(MIDLINE PART OF THE CHEST)	Day 105	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	1
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 112	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	4

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 113	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	NO	3
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 115	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	4
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 120	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 124	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 134	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	2
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 135	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 136	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 147	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
細菌性髄膜炎/MENINGITIS BACTERIAL	MENINGITIS BACTERIAL	Day 169	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
肺炎/PNEUMONIA	PNEUMONIA	Day 169	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：当該男性患者は、ATLに対してレナリドミドが3ヵ月投与され、最終投与から3ヵ月後に「肺炎」及び「細菌性髄膜炎」が発現した。肺炎発現前に、血小板数の低下に対してprednisoloneが投与されていた。また、発現時点でレナリドミドの投与は中止されていた。prednisolone漸減直後に喘息発作が発現し、その後病院に搬送され、肺炎と診断された。血液培養で黄色ブドウ球菌陽性が確認された。細菌性髄膜炎の診断データ及び臨床データは提出されていないため、提出を求める予定。治験担当医師は、レナリドミド治療と「肺炎」及び「細菌性髄膜炎」との因果関係は疑われると判断したが、他に基礎疾患及びprednisolone投与に起因する免疫グロブリンの低下が易感染性につながり、要因となった可能性が高いと考えられる。また、当該事象は治験中止から1.5ヵ月後に発現していることから、レナリドミド治療と当該事象との因果関係は懐疑的である。						
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：当該男性患者は、ATLに対するレナリドミドの投与開始4ヵ月後に「血小板減少症」が発現し、血小板輸血が行われたが、当該事象は継続した。レナリドミド治療と「血小板減少症」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患及び複数の化学療法歴による可能性が考えられる。患者はATLの病勢進行により入院、その後死亡した。						

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：当該男性患者は、ATLに対するレナリドミドの投与開始11週後に「非心臓性胸痛」（VT：前胸正中部疼痛）が発現した。患者は抗真菌剤及び抗ウイルス剤の予防的投与を受けていたが、激しい咳と好中球減少症を伴わないCRP上昇が認められており、感染症に起因すると考えられたが、感染は特定されなかった。また、疼痛は動作により誘発されたことから、筋骨格系由来が疑われた。複数の疼痛薬を投与したが効果は得られなかった。整形外科医の診察により咳に起因する助骨損傷が認められ、疼痛の最も有力な原因と考えられた。バストバンド着用及びloxoprofen sodium hydrate投与後、疼痛は若干改善した。また、この間レナリドミドの投与は変更なく継続していた。疼痛はprednisolone投与による呼吸筋低下と、激しい咳による胸部軟骨及び靭帯の損傷に起因すると考えられることから、治験担当医師は、レナリドミド治療と「非心臓性胸痛」との因果関係は疑われないと判断した。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-H*			
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : BRONCHITIS, CONJUNCTIVITIS ALLERGIC, DEAFNESS, DRY SKIN, GASTRITIS, HAEMANGIOMA OF BONE, HYPERLIPIDAEMIA, INSOMNIA, OSTEOPOROSIS, UTERINE LEIOMYOMA, VERTIGO			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT, ALENDRONATE SODIUM, ALLOPURINOL, AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH, BACTRIM, BETAHISTINE MESILATE, BIO-THREE, CARBOCISTEINE, CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM, COOL REFENDA, CROMOGLICATE SODIUM, DIFLUPREDNATE, FILGRASTIM, FLUCONAZOLE, LANSOPRAZOLE, LEVOFLOXACIN, MECOBALAMIN, MOMETASONE FUROATE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PENTAMIDINE ISETHIONATE, PREDNISOLONE VALEROACETATE, ROSUVASTATIN, SALBUTAMOL SULFATE, SENNOSIDE A+B, SODIUM BICARBONATE, SODIUM GUALENATE HYDRATE, TRIMEBUTINE MALEATE, UREA, WHITE SOFT PARAFFIN			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BACK PAIN, CONSTIPATION, DYSGEUSIA, EAR DISCOMFORT, GASTROENTERITIS, HYPERGLYCAEMIA, HYPERURICAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR FLARE			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
頭位性回転性めまい/VERTIGO POSITIONAL	BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO	Day 77	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
頭位性回転性めまい/VERTIGO POSITIONAL	BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO	Day 80	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	1

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミドの休薬期間中に発現したことから、治験担当医師はレナリドミド治療と「頭位性回転性めまい」との因果関係は関連なしと判断した。なお、当該患者にはめまいの既往歴があった。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-I*						
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease[1] : BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, CATARACT, CERVICOBRACHIAL SYNDROME, CONJUNCTIVITIS, CONSTIPATION, FEBRILE NEUTROPENIA, GASTRIC POLYPS, GASTRITIS, HAEMORRHOIDS, INGUINAL HERNIA, OSTEOPOROSIS, SINUSITIS, SPINAL OSTEOARTHRITIS						
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]						
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, ALENDRONATE SODIUM, ALLOPURINOL, AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH, BACTRIM, BIO-THREE, CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM, CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE, FLUCONAZOLE, LANSOPRAZOLE, LIMAPROST ALFADEX, MAGNESIUM OXIDE, MOSAPRIDE CITRATE, NEW LECICARBON, PANTETHINE, POSTERISAN F, PRANOPROFEN, PREDNISOLONE, SENNOSIDE A+B CALCIUM, SILODOSIN, SODIUM PICOSULFATE, STREPTOCOCCUS FAECALIS, TRIMEBUTINE MALEATE						
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE DECREASED, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED, DEHYDRATION, DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION, EOSINOPHILIA, HYPERBILIRUBINAEMIA, HYPERNATRAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, LEUKOCYTOSIS, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PROTEIN URINE PRESENT, SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR FLARE						
Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腫瘍フレア/TUMOUR FLARE	TUMOR FLARE	Day 21	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：当該男性患者はATLに対するレナリドミドの投与開始後17日目に「腫瘍フレア」が発現した。飲食時の右側腹部痛を伴う腹部痛があった。CTスキャンにより、後腹膜／傍大動脈腹部リンパ節腫脹が確認された。患者には腫瘍フレアの既往歴はなかった。レナリドミド投与は変更なく継続され、当該事象及び腹部痛に対しprednisoloneが投与された。治験担当医師はレナリドミド治療と「腫瘍フレア」との因果関係は疑われると判断した。レナリドミド治療と当該事象との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆している。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-J*			
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, COLONIC POLYP, CONJUNCTIVITIS ALLERGIC, CONJUNCTIVITIS BACTERIAL, DERMATITIS ALLERGIC, GASTRITIS, HYPERLIPIDAEMIA, LYMPHOPENIA, SEASONAL ALLERGY, UROBILINOGEN URINE INCREASED, UTERINE LEIOMYOMA			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, BACTRIM, BECLOMETASONE DIPROPIONATE, BEPOTASTINE BESILATE, BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE, CLOBETASOL PROPIONATE, CLOSTRIDIUM BUTYRICUM, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DOMPERIDONE, FEBUXOSTAT, FLUCONAZOLE, FLUOROMETHOLONE, GATIFLOXACIN, GENTAMICIN SULFATE, HEPARINOID, ITRACONAZOLE, L-CARBOCYSTEINE, LEVOFLOXACIN, MAGNESIUM OXIDE, MARZULENE S, NEUPHAGEN, PARAFFIN, POVIDONE-IODINE, PREDNISOLONE, PREDNISOLONE VALEROACETATE, SENNOSIDE A+B, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE, VIDARABINE, WHITE SOFT PARAFFIN			
Non-Serious Adverse Event[3]: ANAEMIA, ASPERGILLUS TEST POSITIVE, CONTUSION, DIARRHOEA, FALL, GINGIVAL BLEEDING, HEPATIC FUNCTION ABNORMAL, HERPES ZOSTER, HYPERBILIRUBINAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOURICAEMIA, LYMPHOPENIA, NASOPHARYNGITIS, NAUSEA, NEUROPATHY PERIPHERAL, NEUTROPENIA, PNEUMONIA, RASH MACULO-PAPULAR, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING, WEIGHT DECREASED, WEIGHT INCREASED			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
血小板減少症/THROMBOCYTOPENIA	THROMBOCYTOPENIA	Day 558	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	4
貧血/ANAEMIA	ANAEMIA	Day 567	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	4

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「血小板減少症」、「貧血」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。レナリドミド治療開始6ヵ月後に最初の血小板減少症が発現し、さらに1年の治療継続後、血小板減少症はグレード4に悪化し、グレード4の貧血を併発した。レナリドミド投与中止後も、両事象は継続していた。血小板及び赤血球の輸血後、両事象はグレード3に改善した。その後両事象ともにグレード2に改善した。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-E*			
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : ANAEMIA, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, CONSTIPATION, DYSLIPIDAEMIA, DYSPEPSIA, GASTRITIS, HIATUS HERNIA, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA, KERATITIS HERPETIC			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, BACTRIM, BECLOMETASONE DIPROPIONATE, CEFTRIAXONE SODIUM, CLOBETASOL PROPIONATE, ENZYMES NOS, ETIZOLAM, FLUCONAZOLE, FUROSEMIDE, GENTAMICIN SULFATE, GLYCERYL TRINITRATE, HEPARINOID, HYDROCORTISONE BUTYRATE, HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE, KETOCONAZOLE, LEVOFLOXACIN, MAGNESIUM OXIDE, MEROPENEM, NEUPHAGEN, OLMESARTAN MEDOXOMIL, OMEPRAZOLE SODIUM, PARACETAMOL, PREDNISOLONE, PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, PREDNISOLONE VALEROACETATE, RABEPRAZOLE SODIUM, SODIUM CHLORIDE, SODIUM PICOSULFATE, WHITE SOFT PARAFFIN, ZOPICLONE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ANAEMIA, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD UREA INCREASED, BLOOD URINE PRESENT, BRADYCARDIA, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, CONSTIPATION, DEEP VEIN THROMBOSIS, EOSINOPHILIA, GENITAL CANDIDIASIS, HAEMOPTYSIS, HEPATIC FUNCTION ABNORMAL, HYPERURICAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, INSOMNIA, LEUKOCYTOSIS, LYMPHOPENIA, PYREXIA, SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
血圧低下/BLOOD PRESSURE DECREASED	BLOOD PRESSURE LOWERING	Day 23	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
多形紅斑/ERYTHEMA MULTIFORME	ERYTHEMA MULTIFORME INSIDE OF THIGH[BOTH][FACE ABDOMEN BACK]	Day 23	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
発熱/PYREXIA	FEVER	Day 23	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	2

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
急性腎不全/RENAL FAILURE ACUTE	ACUTE RENAL FAILURE	Day 23	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
一過性脳虚血発作/TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	Day 24	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	NO	2
多形紅斑/ERYTHEMA MULTIFORME	ERYTHEMA MULTIFORME INSIDE OF THIGH[BOTH][FACE ABDOMEN BACK]	Day 25	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
急性左室不全/ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE	ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE	Day 29	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
肺水腫/PULMONARY OEDEMA	PULMONARY EDEMA	Day 29	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
多形紅斑/ERYTHEMA MULTIFORME	ERYTHEMA MULTIFORME INSIDE OF THIGH[BOTH][FACE ABDOMEN BACK]	Day 43	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	1
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド治療と「肺水腫」、「多形紅斑」、「発熱」、「血圧低下」、「急性腎不全」、「急性左室不全」、「一過性脳虚血発作」との時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として当該患者は心拡大及び胸水の記録から脳血管及び心臓の病歴を有していた可能性が高く、高齢のATL患者であったことが考えられる。多形紅斑は感染症に起因して発現する場合があり、発熱を併発していたことから、感染症に起因したと考えられる。また、低血圧が急性腎不全を誘発した可能性もあり、また感染症発現とも整合している。急性左室不全及び一過性脳虚血発作は、多形紅斑、発熱、急性腎不全に誘発された可能性がある。肺水腫は、経時的な発現状況から急性左室不全及び急性腎不全に続発したと考えられる。これらすべての事象は対症療法により回復した。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-F*			
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, HYPERTENSION, HYPOTHYROIDISM, SINUSITIS			
Treatment First Dose Date: [redacted] 20[redacted] Last Dose Date: [redacted] 20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ALBUMIN HUMAN, ALLOPURINOL, AMLODIPINE BESILATE, ANTITHROMBIN III, AZULENE SODIUM SULFONATE, BACTRIM, CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM, DAIMEDIN MULTI, DIFLUPREDNATE, DIMEMORFAN PHOSPHATE, ELEMEAL, FLUCONAZOLE, FOSFOMYCIN SODIUM, FUROSEMIDE, GANCICLOVIR, GUAIAZULENE, HEPARIN SODIUM, HEPARINOID, HICALIQ, HYDROCORTISONE SODIUM PHOSPHATE, IMMUNOGLOBULIN G HUMAN, INSULIN, L-CARBOCYSTEINE, LENOGRASTIM, MENATETRENONE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, NEOPHAGEN, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, POTASSIUM ASPARTATE, POTASSIUM CANRENOATE, PREDNISOLONE, PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, SORBITOL LACTATED RINGER'S, TERUFIS, THROMBOMODULIN ALFA, URSODEOXYCHOLIC ACID, WHITE SOFT PARAFFIN, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ANAEMIA, CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, DEHYDRATION, DISORIENTATION, DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION, DISUSE SYNDROME, HEPATIC FUNCTION ABNORMAL, HYPERGLYCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INFLUENZA LIKE ILLNESS, INSOMNIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, PERIANAL ERYTHEMA, PHLEBITIS, PRURITUS, PYREXIA, RASH, SCROTAL PAIN, SINUSITIS, WHITE BLOOD CELL DISORDER			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
急性肝不全/ACUTE HEPATIC FAILURE	ACUTE HEPATIC FAILURE	Day 33	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
発疹/RASH	RASH	Day 33	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
発疹/RASH	RASH	Day 59	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	2
急性肝不全/ACUTE HEPATIC FAILURE	ACUTE HEPATIC FAILURE	Day 76	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	2

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：当該男性患者はATLに対するレナリドミドの投与開始1ヵ月後に「急性肝不全」が発現した。たまに飲酒はしていたが、肝疾患の病歴はなかった。前治療はsubuzoxane／prednisoloneであった。また、併用薬としてsulfamethoxazole／trimethoprim（SMX-TMP）及びfluconazoleを投与していた。嘔吐、下痢、発熱の初期症状から、当初は感染性胃腸炎（生魚の摂食に起因）が疑われたが、その後に実施されたサイトメガロウイルス（CMV）抗原検査で陽性反応が確認されたこと、多発性滲出（Multiple effusion）がみられたことから、CMV感染に起因する可能性が最も高いと考えられた。発熱に対してacetaminophenを2回服用したが症状の改善はみられなかった。さらに、顕著な肝酵素上昇、高ビリルビン血症、出血傾向（重度の出血ではなく、凝固因子の値は不明）を伴う播種性血管内凝固症候群の徴候、全身性皮疹、倦怠感、腹水を含む全身性滲出が認められた。なお、脳症は認められなかった。レナリドミドに対する薬剤リンパ球刺激試験は陰性であった。腹部CTスキャンにより、多発性の肝嚢胞及び腎嚢胞、胆嚢浮腫、膵臓の肥大が確認され、閉塞が疑われた。また、B型肝炎は除外された。患者

は抗ウイルス剤及び輸血による集中治療を受けた。レナリドミドは休薬後、中止された。その後これらの事象は改善し、3ヵ月後に肝機能も安定、CMV抗原検査結果も陰性となり回復した。治験担当医師は、レナリドミド治療と「急性肝不全」及び「発疹」との因果関係は疑われると判断した。最も考えられる要因としてはCMV感染（再発かde novoかは不明）があげられるが、fluconazole、acetaminophen、SMX-TMP、omeprazole、amlodipine besilate、prednisolone、dimemorfan phosphate、L-carbocisteine療法による肝不全の可能性も考えられる。なお、アスペルギルス症も併発していた。

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-G*						
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease[1] : ANAEMIA, CEREBRAL INFARCTION, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA						
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]						
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ALLOPURINOL, BACTRIM, CINAL, FLUCONAZOLE, UREA						
Non-Serious Adverse Event[3]: LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, PRURITUS, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
失神/SYNCOPE	SYNCOPE	Day 158	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：治験担当医師は、交絡因子として基礎疾患及び血管迷走神経反応の可能性が疑われることから、レナリドミド治療と「失神」との因果関係は関連なしと判断した。当該患者は、病勢進行により治験が中止されており、レナリドミドの最終投与日は当該事象発現の7日前であった。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-K*						
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease[1] : ANAEMIA, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, LYMPHOEDEMA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, NORMAL TENSION GLAUCOMA, SARCOIDOSIS, UVEITIS						
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]						
Concomitant Medication[2]: ACETYLSALICYLIC ACID, AMLODIPINE BESILATE, BACTRIM, CLARITHROMYCIN, CLOSTRIDIUM BUTYRICUM, COSOPT, DIFLUPREDNATE, DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE, FAMOTIDINE, FEBUXOSTAT, FLOMOXEF SODIUM, FLUCONAZOLE, HEPARINOID, OLMESARTAN MEDOXOMIL, PARACETAMOL, PITAVASTATIN CALCIUM, PREDNISOLONE, PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES						
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, BACK PAIN, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, BRONCHOPNEUMONIA, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, DRUG ERUPTION, ENTEROCOLITIS INFECTIOUS, EOSINOPHIL COUNT INCREASED, HEPATIC FUNCTION ABNORMAL, HYPOPHOSPHATAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, MUSCLE SPASMS, NEUTROPENIA, RASH, SPINAL COMPRESSION FRACTURE, THROMBOCYTOPENIA, WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED						
Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
感染性小腸結腸炎/ENTEROCOLITIS INFECTIOUS	ENTEROCOLITIS INFECTIOUS	Day 33	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド投与開始4ヵ月前にATLと診断された当該女性患者は、投与開始2週間後に「感染性小腸結腸炎（グレード3）」が発現した。CRP及び白血球数の顕著な増加が認められた。抗生剤投与により当該事象が回復し、臨床検査値も正常範囲内となったことから、当該事象は感染症に起因すると考えられる。治験担当医師は、レナリドミド治療と「感染性小腸結腸炎」との因果関係は関連が疑われると判断したが、他の要因として免疫抑制状態（抗生剤及び真菌感染予防薬投与）による易感染性を伴う基礎疾患に起因する可能性が考えられる。						

＊ 承認情報情報提供時に置き換え

Case Summary for Serious Adverse Events in Study CC-5013-ATLL-002

Patient ID: CC-5013-ATLL-002_002-L*			
Treatment Arm: CC-5013	Race Detail: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]
Medical History and Concomitant Disease[1] : ABDOMINAL DISTENSION, ABDOMINAL PAIN UPPER, BLOOD UREA INCREASED, BRONCHITIS, CANCER PAIN, CONSTIPATION, DIABETES MELLITUS, GASTRIC POLYPS, HYPERCALCAEMIA, HYPERLIPIDAEMIA, HYPOPROTEINAEMIA, LEUKOCYTOSIS, LYMPHOPENIA, NEURALGIA, NEUROPATHY PERIPHERAL, OTITIS MEDIA, PERIODONTAL DISEASE, RENAL FAILURE ACUTE, SINUSITIS, THROMBOCYTOPENIA, TOXIC SKIN ERUPTION			
Treatment First Dose Date: [redacted]20[redacted] Last Dose Date: [redacted]20[redacted]			
Concomitant Medication[2]: ALENDRONATE SODIUM, ALPROSTADIL ALFADEX, AMBROXOL HYDROCHLORIDE, BACTRIM, BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE, DIFLORASONE DIACETATE, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, FEBUXOSTAT, FLUCONAZOLE, HEPARINOID, HYDROCORTISONE BUTYRATE, ISONIAZID, LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PREDNISOLONE, PREGABALIN, SENNOSIDE A+B, UREA, VILDAGLIPTIN, WHITE SOFT PARAFFIN, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event[3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, DIABETES MELLITUS, DIFFERENTIAL WHITE BLOOD CELL COUNT ABNORMAL, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, GLUCOSE URINE PRESENT, HYPOCALCAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INSOMNIA, TOXIC SKIN ERUPTION			

Serious Adverse Event(PT)[3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
中毒性皮疹/TOXIC SKIN ERUPTION	AGGRAVATION OF TOXICODERMA	Day 11	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED AND REDUCED	YES	3

治験依頼者の見解（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：レナリドミド投与開始後8日目に中毒疹の悪化が認められた。皮膚生検の結果、左前腕皮膚にリンパ腫細胞の浸潤が疑われたが、治験担当医師は中毒疹の悪化及びATLの特異的病変であると判断した。その他被疑薬として、isoniazid、SMX-TMP、esomepgrazole magnesium hydrate、pregabalin、ambroxol hydrochloride、fluconazole、febuxostatが考えられた。当該患者には中毒疹の病歴があり（レナリドミド治療開始の8ヵ月前）、治療としてmethylprednisolone sodium succinate及びoral prednisoloneが投与されていた。治験担当医師は、レナリドミド治療と「中毒性皮疹」（VT : 中毒疹の悪化）との因果関係は関連が疑われると判断したが、他の要因として併用薬fluconazole、betamethasone butyrate propionateが報告されている。当該事象が改善したため、レナリドミドの投与を再開したところ再発した。レナリドミド治療と当該事象との時間的関連性から因果関係は否定できないが、他の要因として基礎疾患、併用被疑薬及び病歴の中毒疹（レナリドミド治療開始の8ヵ月前）による可能性が考えられる。

[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 15.1.
[2] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[3] Only Treatment-Emergent Adverse Events is displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 15.1. NCI CTCAE version 4.0 is used for grading.

＊ 承認情報情報提供時に置き換え