ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ムンディファーマ株式会社

目次

1　背景及び概観 8
1.1　製剤開発の経緯 8
1.2　生物薬剤学試験の概要 9
1.3　溶出性 10
1.4　分析法の概観 11
2　個々の試験結果の要約 14
2.1　海外第 I 相試験：食事の影響の検討（BCX1777-Hio-05-107 試験）［参考資料］ 14
2.1.1　試験の目的及びデザイン 14
2.1.2　薬物動態の結果 15
2.1.3　薬力学の結果 17
2.2　海外第 I 相試験：[redacted]及び[redacted]製剤の生物学的同等性の検討（BCX1777-111 試験）［参考資料］ 20
2.2.1　試験の目的及びデザイン 20
2.2.2　薬物動態の結果 21
3　全試験を通しての結果の比較と解析 23
3.1　絶対的バイオアベイラビリティ 23
3.2　食事の影響 23
3.3　生物学的同等性 23
4　付録 25
4.1　ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法 25
4.1.1　VR-1777-HP-BTMBA012 25
4.1.2　VR-1777-HP-BTMBA034 25
4.1.3　QBR114320QB02 27
4.1.4　FDS-J02 試験の Incurred Sample Reanalysis 28
4.2　ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法 28
4.2.1　VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015 28

4.2.2　VR-dGuo-HP-BTMBA035 30
4.2.3　QBR114320QB02 31
4.2.4　FDS-J02 試験の Incurred Sample Reanalysis 32
4.3　ヒト尿中フォロデシン濃度分析法 32
4.3.1　VR-1777-HU-BTMBA026 32
4.3.2　VR-1777-HU-BTMBA029 33
4.3.3　VR-1777-HU-BTMBA039 34
4.3.4　QBR114320QB03 34
4.4　ヒト赤血球中 PNP 活性分析法 35
4.4.1　VR-PNP-BTMBA023 35
参考文献 37

表目次

表 2.7.1 - 1　臨床試験で使用したフォロデシンカプセル 100 mg の要約.....9

表 2.7.1 - 2　生物薬剤学試験の一覧 10

表 2.7.1 - 3　分析法バリデーション試験の概要.....12

表 2.7.1 - 4　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
血漿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....16

表 2.7.1 - 5　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
血漿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータの統計的比較
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....16

表 2.7.1 - 6　AUC_{inf}及び C_{max} に対する投与順，投与期及び剤形の影響を検討した結果
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....16

表 2.7.1 - 7　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
尿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....17

表 2.7.1 - 8　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
血漿中 dGuo 濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....18

表 2.7.1 - 9　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
リンパ球中 dGTP 濃度（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）
.....20

表 2.7.1 - 10 [redacted]法及び[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル投与後
の 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，BCX1777-111 試験）.....22

表 2.7.1 - 11 [redacted]法及び[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの
生物学的同等性（薬物動態解析対象集団，BCX1777-111 試験）.....23

表 2.7.1 - 12 ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HP-BTMBA012）.....25

表 2.7.1 - 13 ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HP-BTMBA034）.....27

表 2.7.1 - 14 ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（QBR114320QB02）.....28

表 2.7.1 - 15 ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015，Low Range Curve Assay）.....29

表 2.7.1 - 16 ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015，High Range Curve Assay）.....29

表 2.7.1 - 17 ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-dGuo-HP-BTMBA035）.....31

表 2.7.1 - 18 ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果（QBR114320QB02）
.....32

表 2.7.1 - 19 ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HU-BTMBA026）.....33

表 2.7.1 - 20 ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HU-BTMBA029）.....33

表 2.7.1 - 21 ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HU-BTMBA039）.....34

表 2.7.1 - 22 ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（QBR114320QB03）.....35

図目次

図 2.7.1 - 1　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
血漿中フォロデシン濃度推移
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....15

図 2.7.1 - 2　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
血漿中 dGuo 濃度推移（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）
.....18

図 2.7.1 - 3　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
PNP 活性（ベースライン時に対する%）推移
（0～72 時間，安全性解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....19

図 2.7.1 - 4　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の
PNP 活性（ベースライン時に対する%）推移
（72～504 時間，安全性解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）.....19

略号一覧

略号	日本語	英語
AUC_{0-72}	時間 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72-hour
AUC_{0-120}	時間 0 から 120 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 120-hour
AUC_{all}	時間 0 から最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last concentration
AUC_{extrap}	AUC_{inf}の中で最終測定可能時点から無限大までが占める割合	Percentage of AUC_{inf} that is due to extrapolation from the time of the last measurable concentration to infinity
AUC_{inf}	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity
AUC_{last}	時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration
BCS	生物薬剤学分類システム	Biopharmaceutics Classification System
CL	全身クリアランス	Total clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CV	変動係数	Coefficient of variation
dGTP	2’-デオキシグアノシン三リン酸	2’-Deoxyguanosine triphosphate
dGuo	2’-デオキシグアノシン	2’-Deoxyguanosine
EMEA (EMA)	欧州医薬品庁	European Medical Agency
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
ISR	-	Incurred sample reanalysis
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
MRM	多重反応モニタリング	Multiple reaction monitoring
NA	該当なし	Not applicable
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
SAS	統計分析システム	Statistical Analysis System
SPE	固相抽出	Solid phase extraction
$t_{1/2}$	消失半減期	Apparent elimination half life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration
Vz	分布容積	Volume of distribution
λz	消失速度定数	Terminal elimination rate constant

1　背景及び概観

1.1　製剤開発の経緯

フォロデシンカプセル 100 mg（フォロデシン塩酸塩として約 114 mg 相当を含む即放性カプセル剤，本剤）は経口投与に適した製剤として開発された。本剤の処方は，カプセルから薬剤を速やかに放出するための要件を満たす添加剤を同定し，選択することに焦点を当てて検討した。検討の結果，フォロデシン塩酸塩，結晶セルロース（中央粒子径[redacted] μm）及びヒプロメロースからなるフォロデシン[redacted]を，クロスカルメロースナトリウム，結晶セルロース（中央粒子径[redacted] μm）及びステアリン酸ナトリウムと混合する処方を選択した。各添加剤の配合量は，これまでの経験，文献における推奨量及び同等の組成における適合性／安定性に関する既存のデータに基づき選択した。本剤の処方は第 2.3.P.1 項に示した。

また，本剤の製造工程では当初，[redacted]法を用いており，初期の臨床試験用ロットは当該製造方法で製造していた。しかしながら，[redacted]法では原薬の物理的特性（[redacted]，[redacted]）におけるロット間のばらつきにより，カプセル充填時に内容物の充填量のばらつきが認められた。そのため，原薬を完全に水に溶解することでばらつきが最小限に抑えられると考え，フォロデシン塩酸塩[redacted]法による製造工程を開発した。カプセル充填の検討時に，内容物の充填量について高い再現性が実証されたことから，選択した滑沢剤の量の適切性が確認された。

臨床試験で使用したフォロデシンカプセル 100 mg の要約を表 2.7.1 - 1 に示す。

表 2.7.1 - 1　　臨床試験で使用したフォロデシンカプセル 100 mg の要約

製剤	含量	ロット番号	臨床試験
フォロデシンカプセル（[redacted]法）	100 mg	050009	BCX1777-Hio-05-107
		060010	BCX1777-111
		050009	BCX1777-105
		050014	
		060010	
		050009	BCX1777-204
フォロデシンカプセル（[redacted]法）	100 mg	PN3300	BCX1777-J01
		PN3771	
		PN3771	FDS-J02
		13A01	
		13A02	
		070030	BCX1777-111
		070057	BCX1777-112
		070045	
		B080274	BCX1777-116
		070045	BCX1777-105
		070030	BCX1777-203
		070045	
		070050	
		070052	
		070057	
		070069	
		070071	
		080011	
		080029	
		070030	BCX1777-204
		070045	
		070057	BCX1777-210
		070069	
		080029	
		B080274	

1.2　生物薬剤学試験の概要

生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1 - 2 に示す。

フォロデシンの食事の影響を評価する BCX1777-Hio-05-107 試験は本項, 第 2.1 章に示す。また, [redacted]法により製造したフォロデシンカプセルと[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの生物学的同等性を評価する BCX1777-111 試験は本項，第 2.2 章に示す。

表 2.7.1 - 2　　生物薬剤学試験の一覧

試験番号 添付場所 評価／参考	試験目的	試験デザイン	被験者 年齢 1) 症例数（男／女）	投与方法（用量，剤形，ロット番号，投与経路）
BCX1777-Hio-05-107 第 5.3.1.1.1 項 参考	食事の影響試験	単一施設，無作為化，3 期クロスオーバー試験	外国人健康成人 27.2 ± 7.23 18 例（9/9）	投与 A：絶食下で，フォロデシンカプセル（Lot. 050009）300 mg を単回経口投与 投与 B：摂食後，フォロデシンカプセル（Lot. 050009）300 mg を単回経口投与 投与 C：絶食下で，フォロデシン（100 mL の乳酸加リンゲル液）（Lot. B05005F）40 mg/m^2 を単回静脈内持続投与
BCX1777-111 第 5.3.1.2.1 項 参考	生物学的同等性試験	非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー試験	外国人健康成人 37.5 ± 11.49 36 例（17/19）	投与 A：[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル（Lot. 060010）200 mg を単回経口投与 投与 B：[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル（Lot. 070030）200 mg を単回経口投与

1) 平均 ± 標準偏差

1.3　溶出性

本剤は生物薬剤学分類システム（BCS）においてクラス[redacted]に分類される。フォロデシン塩酸塩は非常に溶けやすく，最大含量 300 mg（遊離塩基として）の製剤であっても pH 1.2～7.6 の範囲にわたって[redacted] mL の水溶液に完全に溶解した。フォロデシン塩酸塩の製剤から水溶液への溶出は，pH 1.2～6.8 の範囲では同程度であることを確認した（第 3.2.P.2.2.3 項の図 1）。

原薬の結晶多形スクリーニング試験及び単結晶構造回折による固相実験（詳細は第 3.2.S.2.6 項参照）においてフォロデシン塩酸塩の 2 種類の結晶多形を同定し，それぞれ Form A 及び Form B とした。また，これら 2 種類の結晶多形はフォロデシン顆粒及び本剤中でも Form A，Form B 又は両 Form の混合物（混合比[redacted]の範囲）のいずれかとして存在することを確認した。Form A，Form B 又は両 Form の混合物からなる異なるロットのフォロデシン塩酸塩を用いた製剤で溶出試験を実施した結果，結晶形によらずいずれも薬剤の[redacted]%以上が[redacted]分間で溶出し，同程度の溶出速度を示した。これにより，処方の開発において結晶形の組成は溶出性に影響を及ぼさないことが示された（[redacted]）。このことは，最終結晶形の組成が異なる製剤ロットの溶出が，いずれも薬剤の設定した規格（[redacted]%が[redacted]分間で溶出）に適合し，同程度の溶出性能を示したことによっても裏付けられた（[redacted]）。さらに，EMEA（従前の EMA）のガイドライン“CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 01/Corr”において，薬剤の[redacted]%以上が[redacted]分以内に溶出するとき，更なる数学的評価を行うことなく，溶出プロファイルは同様と考えられるとされている。これらの結果から，本剤における異なる結晶形の溶出挙動は律速とはならないことが確認された。

1.4　分析法の概観

高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）を用いたヒト血漿中フォロデシン濃度，ヒト血漿中 2’-デオキシグアノシン（dGuo）濃度及びヒト尿中フォロデシン濃度の分析法，並びに紫外可視分光計を用いたヒト赤血球中プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）活性の分析法を構築し，バリデーション試験を実施した。分析法バリデーション試験の概要を表 2.7.1 - 3 に示す。また，分析法バリデーション試験結果の詳細を本項，第 4 章に示す。なお，リンパ球中 2’-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）濃度は酵素法により測定したが，バリデーション試験は実施していない（Sherman 1989）。

表 2.7.1 - 3　分析法バリデーション試験の概要

報告書番号 添付場所	VR1777-HP-BTMBA012 第 5.3.1.4.1 項	VR-1777-HP-BTMBA034 第 5.3.1.4.2 項	QBR114320QB02 第 5.3.1.4.3 項	VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015 第 5.3.1.4.4 項		VR-dGuo-HP-BTMBA035 第 5.3.1.4.5 項	QBR114320QB02 第 5.3.1.4.3 項
分析対象物質	フォロデシン	フォロデシン	フォロデシン	dGuo		dGuo	dGuo
内標準物質	NA	^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシン （IS-1777）	^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシン $^{13}C_2$, ^{15}N フォロデシン	NA		$^{13}C_5$ 2'-デオキシグアノシン （IS-dGuo）	$^{13}C_5$-dGuo
マトリックス	血漿	血漿	血漿	血漿		血漿	血漿
臨床試験番号	BCX1777-Hio -05-107 BCX1777-105	BCX1777-J01 BCX1777-111 BCX1777-116 BCX1777-112 BCX1777-203 BCX1777-204 BCX1777-210	FDS-J02	BCX1777-Hio -05-107 BCX1777-105		BCX1777-J01 BCX1777-116 BCX1777-112 BCX1777-203 BCX1777-204 BCX1777-210	FDS-J02
方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS (Low Range Assay)	LC/MS/MS (High Range Assay)	LC/MS/MS	LC/MS/MS
選択性	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り
相関係数	≥0.9992	≥0.9982	≥0.9940	≥0.9977	≥0.9932	≥0.9998	≥0.9947
定量範囲 （ng/mL）	5～1000	2.5～5000	2.50～2500	1～250	5～4000	5～2500	5.00～1000
定量下限 （ng/mL）	5	2.5	2.50	1	5	5	5.00
日内精度 （%CV）	6.7～14.5	1.9～2.8	1.9～12.9	5.9～7.3	3.2～3.6	1.8～3.3	1.6～7.6
日内真度 （%Accuracy）	93.6～109	92.9～108	80.8～109.5	91.5～106	92.5～99.0	97.1～98.9	87.6～107.3
日間精度 （%CV）	3.2～6.5	2.2～6.4	3.9～11.3	5.6～7.3	4.6～6.2	2.6～4.9	4.0～7.6
日間真度 （%Accuracy）	100～104	98.8～102	87.6～102.1	91.7～99.6	94.3～99.2	100～105	96.2～103.3

表 2.7.1 - 3　分析法バリデーション試験の概要（続き）

報告書番号 添付場所	VR-1777-HU-BTMBA026 第 5.3.1.4.6 項	VR-1777-HU-BTMBA029 第 5.3.1.4.7 項	VR-1777-HU-BTMBA039 第 5.3.1.4.8 項	QBR114320QB03 第 5.3.1.4.9 項	VR-PNP-BTMBA023 第 5.3.1.4.10 項
分析対象物質	フォロデシン	フォロデシン	フォロデシン	フォロデシン	PNP
内標準物質	NA	NA	^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシン（IS-1777）	^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシン $^{13}C_2$, ^{15}N フォロデシン	NA
マトリックス	尿	尿	尿	尿	赤血球
臨床試験番号	BCX1777-Hio-05-107	BCX1777-Hio-05-107 BCX1777-105	BCX1777-J01 BCX1777-112	FDS-J02	BCX1777-Hio-05-107
方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	紫外可視分光光度計
選択性	有り	有り	有り	有り	有り
相関係数	≥0.9990	≥0.9984	≥0.9997	≥0.9922	＞0.99（293 nm） ＞0.99（405 nm）
定量範囲（ng/mL）	5000～100000	10～10000	10～10000	2.50～2500	NA
定量下限（ng/mL）	5000	10	10	2.50	最低：17.8 [1)] 最高：132.2 [1)]
日内精度（%CV）	9.4～10.3	3.2～4.7	1.7～3.9	1.8～13.7	NA
日内真度（%Accuracy）	93.4～102	101～107	97.6～106	92.8～110	NA
日間精度（%CV）	7.9～8.2	5.7～8.1	3.4～5.1	4.2～11.6	4.6
日間真度（%Accuracy）	95.3～97.4	99.3～105	98.0～102	97.9～100.4	NA

1) 単位は mU A_{293}/min
NA：該当なし，CV：変動係数

2　個々の試験結果の要約

本項では，フォロデシンの食事の影響を評価した試験（BCX1777-Hio-05-107 試験），並びに[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルと[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの生物学的同等性に関する試験（BCX1777-111 試験）について記載した。

2.1　海外第 I 相試験：食事の影響の検討（BCX1777-Hio-05-107 試験）［参考資料］

（第 5.3.1.1.1 項）

2.1.1　試験の目的及びデザイン

本試験は単一施設，無作為化，単回投与，3 期クロスオーバーによる第 I 相試験であり，フォロデシンカプセルを食後及び絶食下で単回経口投与した際の食事の影響の評価を主要目的に，薬物動態，薬力学及び安全性の評価を実施した。

試験は 3 期からなり，各投与期は 21 日間であった。総計 18 例の白人男性及び女性健康被験者が試験に登録され，すべての被験者が少なくとも 1 用量での投与を受けた。絶食下経口投与を受けた被験者は 15 例，食後経口投与を受けた被験者は 18 例，絶食下静静脈内投与を受けた被験者は 17 例であった。以下の 3 つの投与を 3 期クロスオーバーで実施した。

投与 A：フォロデシンカプセル 300 mg（フォロデシンカプセル 100 mg を 3 カプセル）を絶食下に経口投与

投与 B：フォロデシンカプセル 300 mg（フォロデシンカプセル 100 mg を 3 カプセル）を食後に経口投与

投与 C：フォロデシン無菌液剤 40 mg/m^2（乳酸加リンゲル液で希釈して 100 mL とする）を絶食下に静脈内投与

被験者を 6 通りの投与順に無作為に割り付け，各期の投与を行った。被験者は，第 1 期は投与 24 時間前（ベースライン評価のため），第 2 期及び第 3 期は投与前日の夕方に実施医療機関に入所し，それぞれ投与 72 時間後の評価が完了するまで滞在した。その後，各期の 7，14，21 日目に来院した。投与 A 及び C では，投与 10 時間前から絶食し，投与 4 時間後から食事可能とした。投与 B では，朝食に高カロリー／高脂肪食を摂取し，食後 30 分以内に経口投与した。

血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度測定用の採血は，投与直前（1 時間以内），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，48，60 及び 72 時間後に実施した。

赤血球中 PNP 活性測定用の採血は，投与直前（1 時間以内），投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，48 及び 72 時間後，さらに 7 日目，14 日目及び 21 日目に実施した。

リンパ球中 dGTP 濃度測定用の採血は，投与直前（1 時間以内），投与 24，48 及び 72 時間後に実施した。

尿中フォロデシン濃度測定用の採尿は，投与 0～24 時間後までは 6 時間ごとに，投与後 24～72 時間では 12 時間ごとに蓄尿した。

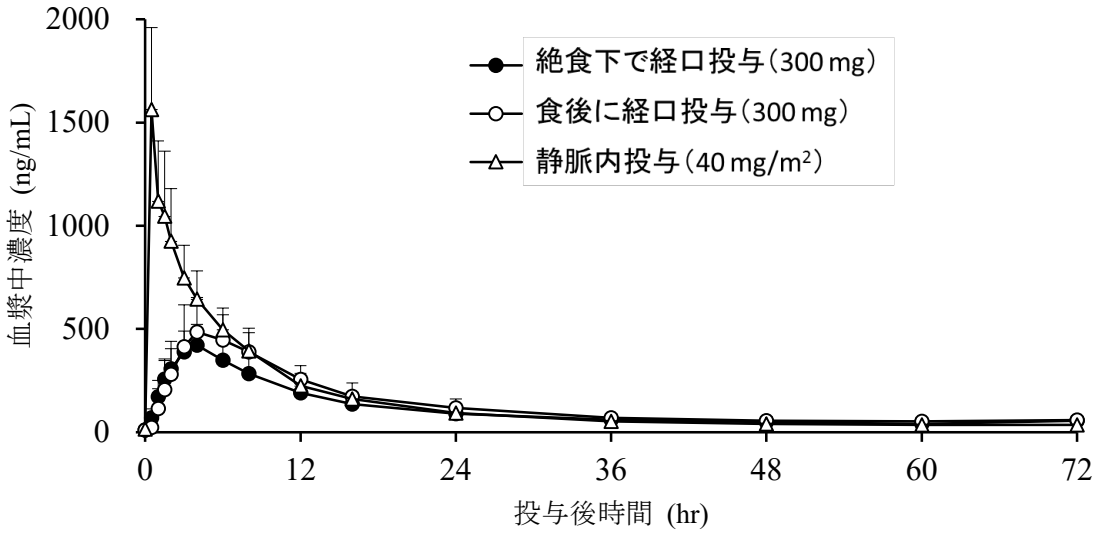
2.1.2　薬物動態の結果

フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中フォロデシン濃度推移を図 2.7.1 - 1，ノンコンパートメントモデルで解析した薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 4 に示す。また，薬物動態パラメータの統計的比較結果を表 2.7.1 - 5 に示す。

フォロデシンカプセル経口投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）は静脈内投与時に比べ有意に低く，血漿中濃度は絶食下より食後投与で幾分高く推移した。経口投与時の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は，絶食下及び食後投与ともに投与 4 時間後（中央値）であった。食後経口投与では，絶食下経口投与に比べ C_{max} 及び時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 13%及び 18%増加した。静脈内投与時に対する食後経口投与時の AUC_{inf} の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。

C_{max} 及び AUC_{inf} に対する投与順，投与期及び剤形の影響について，投与順，投与期及び剤形を固定効果，投与順にネストした被験者を変量効果とした反復測定分散分析（ANOVA）による p 値を表 2.7.1 - 6 に示す。いずれのパラメータでも剤形の影響は統計学的に有意であった。投与期の影響も統計学的に有意であったが，投与順の影響は認められなかった。

図 2.7.1 - 1　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中フォロデシン濃度推移（薬物動態解析対象集団, BCX1777-Hio-05-107 試験）



いずれも平均値 ± 標準偏差
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Figure 1

表 2.7.1 - 4　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）

パラメータ	幾何平均値（%CV）		
	絶食下経口投与 300 mg (n=15)	食後経口投与 300 mg (n=17)	静脈内投与 40 mg/m^2 (n=17)
C_{max} (ng/mL)	426.96 (22.72)	487.84 (35.67)	1514.05 (25.37)
t_{max} (hr) [1)]	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (3.00, 8.00)	0.50 (0.50, 0.50)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng･hr/mL)	7519.34 (20.37)	8959.43 (26.73)	10852.51 (16.02)
AUC_{inf} (ng/mL)	9403.09 (20.11)	11351.22 (30.27)	12378.51 (18.33)
$t_{1/2}$ (hr)	22.93 (4.919)	30.11 (23.000)	25.90 (8.895) [2)]
Vz (mL)	NA	NA	239729 (86.27)
CL (mL/hr)	NA	NA	6312 (90.07)

$AUC_{0\text{-}72}$：時間 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，$t_{1/2}$：消失半減期，Vz：分布容積，CL：全身クリアランス，NA：該当なし
1) 中央値（最小値，最大値）
2) n=16
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Table 6

表 2.7.1 - 5　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータの統計的比較
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）

	C_{max}	AUC_{inf}
絶食下経口投与 vs 絶食下静脈内投与	28.2 [24.7, 32.3]	76.5 [68.2, 85.8]
食後経口投与 vs 絶食下静脈内投与	31.8 [28.0, 36.2]	90.6 [81.1, 101.1]
食後経口投与 vs 絶食下経口投与	112.7 [98.4, 129.1]	118.4 [105.5, 132.8]

いずれも幾何平均値の比［90%信頼区間］（%）
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Table 7

表 2.7.1 - 6　AUC_{inf} 及び C_{max} に対する投与順，投与期及び剤形の影響を検討した結果
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）

	C_{max}	AUC_{inf}
投与順	0.182	0.217
投与期	0.030	0.003
剤形	<0.001	0.002

いずれも p 値
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Table 14.14.1

フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の尿中フォロデシン濃度をノンコンパートメントモデルで解析した薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 7 に示す。

フォロデシン無菌液剤静脈内投与後の尿中排泄率及び最大排泄速度は経口投与時に比べ高かったが，食事の有無による差はみられなかった。また，尿量及び消失半減期（$t_{1/2}$）には静脈内投与と経口投与で差はなく，食事による影響もみられなかった。フォロデシン無菌液剤静脈内投与後の尿中排泄率は 91%であることから，フォロデシンは主に尿中に排泄されると考えられた。また，経口投与後の尿中排泄率は絶食下及び食後投与で 12.5%及び 14.1%であった。

表 2.7.1 - 7　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の尿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）

パラメータ	算術平均値（%CV）		
	絶食下経口投与 (n=15)	食後経口投与 (n=18)	静脈内投与 (n=17)
投与量 (mg) [1)]	300	300	73.2 (9)
総排泄量 (mg)	37.6 (28)	42.4 (31)	66.5 (22)
尿中排泄率 (%)	12.5 (28)	14.1 (31)	91.0 (19.8)
最大排泄速度 (mg/hr)	2.61 (40)	2.83 (38)	6.25 (29)
尿量 (mL)	5400 (35)	4939 (41)	5564 (41)
$t_{1/2}$ (hr)	13.49 (54)	10.9 (44)	8.50 (26)

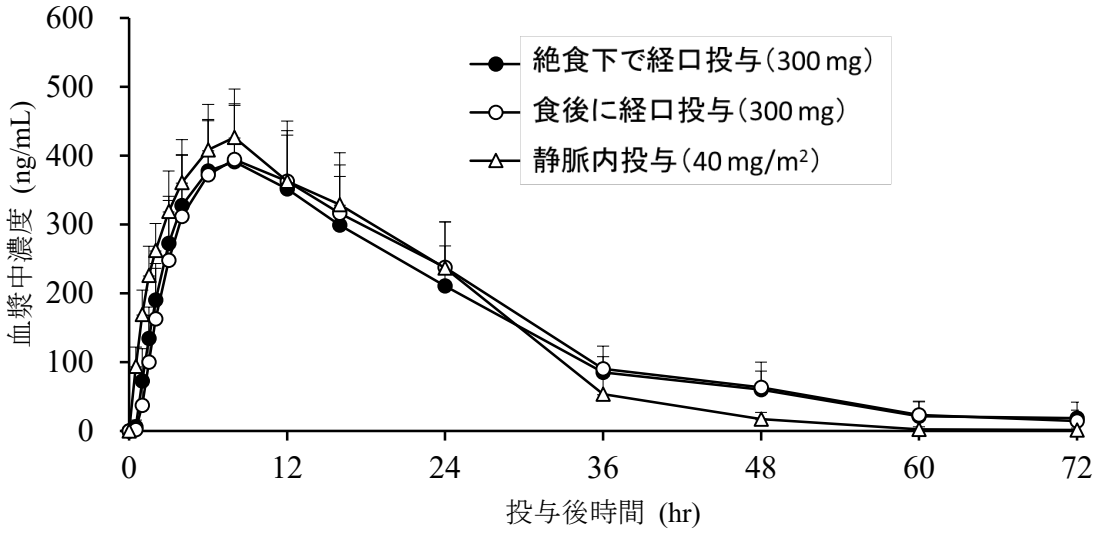
1) 静脈内投与の投与量は被験者ごとに体表面積で補正した値とした。
引用元: BCX-1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Listing 16.1.13 Bioanalytical Report Appendix XI, Appendix XII, Appendix XIII

2.1.3　薬力学の結果

フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度推移を図 2.7.1 - 2，薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 8 に示す。

経口投与及び静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度の推移は類似しており，t_{max} はいずれも投与後 8 時間（中央値）であった。血漿中フォロデシン濃度と同様に C_{max} は静脈内投与で高かったが，経口投与での C_{max} に食事の影響はみられなかった。また，経口及び静脈内投与後の AUC_{inf} に差はみられず，食事による影響もみられなかった。

図 2.7.1 - 2　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度推移（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）



いずれも平均値 ± 標準偏差
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Figure 2

表 2.7.1 - 8　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）

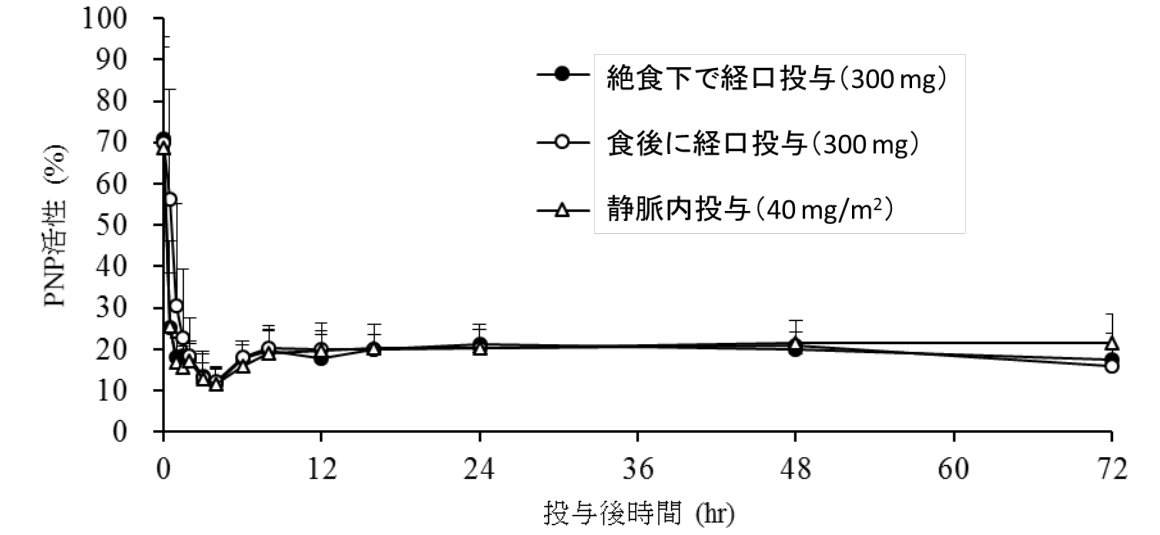
パラメータ	算術平均値 ± 標準偏差		
	絶食下経口投与 300 mg (n=15)	食後経口投与 300 mg (n=17)	静脈内投与 40 mg/m² (n=17)
C_{max} (ng/mL)	396.97 ± 78.911	403.18 ± 84.723	430.44 ± 69.766
t_{max} (hr) [1)]	8.00 (6.00, 12.00)	8.00 (6.00, 12.00)	8.00 (6.00, 8.00)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng･hr/mL)	10363.02 ± 2219.333	10821.65 ± 2509.946	10059.94 ± 2256.151
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	10896.96 ± 2481.117	11164.45 ± 2650.415	10118.02 ± 2265.177
$t_{1/2}$ (hr)	12.64 ± 6.028	11.19 ± 4.737	7.38 ± 1.570

1) 中央値（最小値，最大値）
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Table 8

フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の PNP 活性推移を図 2.7.1 - 3 及び図 2.7.1 - 4 に示す。

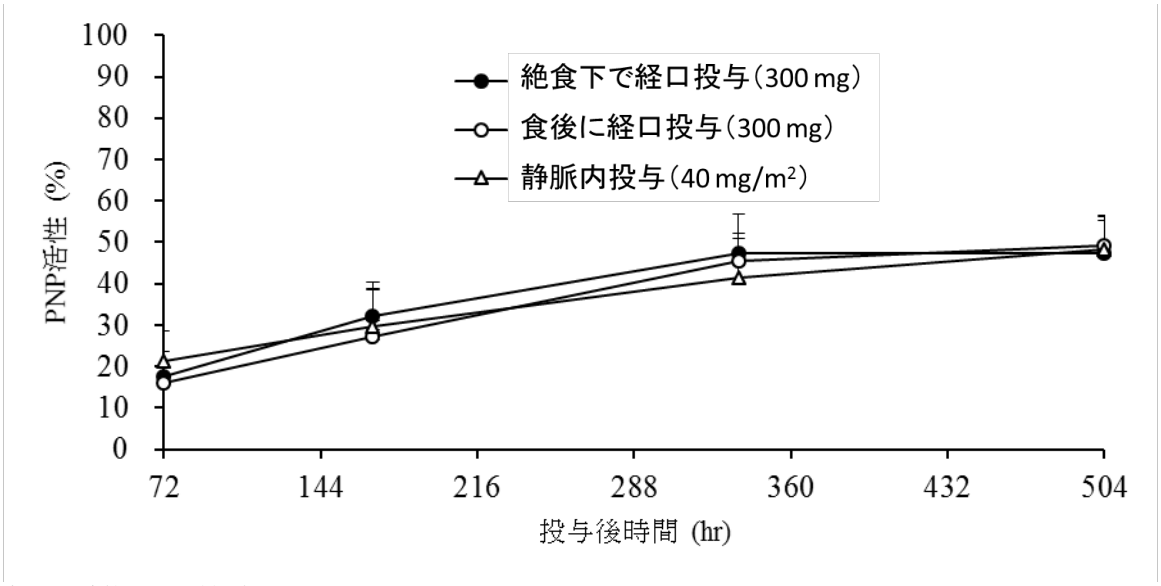
経口投与及び静脈内投与後の PNP 活性の推移は類似していた。いずれの投与においても，PNP 活性は投与後速やかに低下し，投与 4 時間後の平均値はベースライン時の約 10%まで低下した。その後は非常に緩やかに増加し，504 時間後にはベースライン時の約 50%となった。

図 2.7.1 - 3　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の PNP 活性（ベースライン時に対する%）推移
（0～72 時間，安全性解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）



いずれも平均値 ± 標準偏差
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Figure 3a

図 2.7.1 - 4　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後の PNP 活性（ベースライン時に対する%）推移
（72～504 時間，安全性解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）



いずれも平均値 ± 標準偏差
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Figure 3b

フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後のリンパ球中 dGTP 濃度を表 2.7.1 - 9 に示す。

経口投与及び静脈内投与での投与 24 時間後の dGTP 濃度は投与前に比べて上昇した。24 時間後のリンパ球中 dGTP 濃度上昇に食事の有無による顕著な差はみられなかった。

表 2.7.1 - 9　フォロデシンカプセル経口投与及びフォロデシン無菌液剤静脈内投与後のリンパ球中 dGTP 濃度（薬物動態解析対象集団，BCX1777-Hio-05-107 試験）

投与群	dGTP 濃度（pmole/10^7 cells）	
	投与前	投与 24 時間後
食後経口投与 300 mg	2.83 ± 1.11 (n=18)	26.0 ± 5.8 (n=14)
絶食下経口投与 300 mg	5.2 ± 3.1 (n=15)	35.6 ± 7.0 (n=12)
静脈内投与 40 mg/m^2	2.9 ± 0.8 (n=17)	28.5 ± 4.4 (n=14)

いずれも平均値 ± 標準偏差
第 1 期の被験者番号 00109～00118 で過度の dGTP 濃度が認められ，これらを除外したためデータによって n 数が異なる。
引用元: BCX-1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR Listing 16.1.13[redacted]Biology Report Figure 1

2.2　海外第 I 相試験：[redacted]及び[redacted]製剤の生物学的同等性の検討（BCX1777-111 試験）［参考資料］

（第 5.3.1.2.1 項）

2.2.1　試験の目的及びデザイン

本試験は非盲検，無作為化，単回投与，2 期クロスオーバーによる第 I 相試験であり，[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル（対照製剤）と[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル（試験製剤）（いずれも 200 mg）との単回投与での生物学的同等性評価を主要目的に，薬物動態及び安全性を評価した。

総計 36 例の男性及び女性健康被験者が試験に登録され，すべての被験者が少なくとも一方の製剤の投与を受け，33 例が治験を完了した。以下の 2 つの投与を 2 期クロスオーバーで実施した。

投与 A：[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル 200 mg（フォロデシンカプセル 100 mg を 2 カプセル）を絶食下で単回経口投与
投与 B：[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル 200 mg（フォロデシンカプセル 100 mg を 2 カプセル）を絶食下で単回経口投与

被験者を 2 通りの投与順に無作為に割り付け，各期の投与を行った。被験者は，各投与期の投与前日から投与 24 時間後の薬物動態検討用採血まで約 36 時間，実施医療機関に滞在した。投与 A 及び B ともに投与 10 時間前から絶食し，投与 4 時間後から食事可能とした。

血漿中フォロデシン濃度測定用の採血は，投与直前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，5.5，6，6.5，7，7.5，8，10，12，16，24，36，48，60，72，96，120，168，336 及び 504 時間後に実施した。

生物学的同等性は ANOVA により評価した。90%信頼区間は，自然対数変換した C_{max}，時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及び AUC_{inf} について，[redacted]法により製造した製剤（対照製剤）と[redacted]法により製造した製剤（試験製剤）の比を Schuirmann の 2 つの片側 t 検定で評価した。点推定値及び信頼区間は逆対数変換して，元のスケールに戻して算出した。

解析には線形混合モデル（PROC MIXED SAS™）を用い，固定効果を剤形，投与期及び投与順，変量効果を投与順にネストした被験者とした。最小二乗平均を用いて対照製剤と試験製剤の各パラメータの比の 90%信頼区間を算出し，逆対数変換して幾何平均値の 90%信頼区間を得た。

C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90%信頼区間が 80.00%～125.00%の間の範囲内であるとき，生物学的に同等であると判断した。

本試験では $t_{1/2}$ が長かったため，時間 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-72}）及び時間 0 から 120 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-120}）に関しても生物学的同等性を評価した。

2.2.2　薬物動態の結果

[redacted]法及び[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.1 - 10 に示す。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は製剤間で類似していた。t_{max}，AUC_{0-72}，AUC_{0-120}，時間 0 から最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{all}），消失速度定数（λz）及び $t_{1/2}$ も製剤間で類似していた。本試験における $t_{1/2}$ の平均値は，[redacted]法及び[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルでそれぞれ 329 時間及び 330 時間であり，それ以前に実施された試験に比べて大幅に延長された。本試験におけるすべての $t_{1/2}$ の中央値は 244 時間であった。

[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルと[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.1 - 11 に示す。C_{max} 及び AUC_{last} は幾何平均の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

AUC_{inf} は生物学的同等性の許容基準を満たさなかった。この理由として，投与後 72～504 時間でフォロデシン濃度が経時的に低下しなかった結果，多くの被験者で $t_{1/2}$，λz 及び AUC_{inf} が精度良く算出できなかったためと考えられる。これらのパラメータは，[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルを投与された 35 名の被験者のうちわずか 14 名，並びに[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルを投与された 34 名の被験者のうちわずか 14 名でしか算出されなかった。$t_{1/2}$ が長い医薬品の場合，米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（the FDA Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations (revision 1, March 2003)）では最終時点以前までの AUC（例えば AUC_{0-72}）を用いて生物学的同等性を評価することを推奨している。したがって，AUC_{0-72} 及び AUC_{0-120} を算出して解析したところ，いずれも生物学的同等性の許容基準を満たした。

表 2.7.1 - 10　[redacted]法及び[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，BCX1777-111 試験）

パラメータ	平均 ± 標準偏差（%CV）	
	[redacted]法 (N=35) [1)]	[redacted]法 (N=34) [2)]
C_{max} (ng/mL)	337 ± 142 (42.1)	321 ± 104 (32.5)
t_{max} (hr)	3.61 ± 0.986 (27.3)	3.85 ± 1.22 (31.6)
AUC_{last} (ng･hr/mL)	12300 ± 2590 (21.2)	12200 ± 2660 (21.8)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng･hr/mL)	5540 ± 1190 (21.4)	5430 ± 1160 (21.4)
$AUC_{0\text{-}120}$ (ng･hr/mL)	6900 ± 1290 (18.6)	6720 ± 1320 (19.7)
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	16800 ± 4040 (24.1)	17000 ± 8060 (47.4)
AUC_{extrap} (%)	24.3 ± 13.7 (56.4)	22.6 ± 14.2 (62.8)
λz (1/hr)	0.0027 ± 0.00124 (46.1)	0.0027 ± 0.000825 (30.5)
$t_{1/2}$ (hr)	329 ± 192 (58.4)	330 ± 297 (89.8)

AUC_{extrap}：AUC_{inf}の中で最終測定可能時点から無限大までが占める割合
1) $AUC_{0\text{-}72}$及び$AUC_{0\text{-}120}$は 34 名の被験者より算出した。AUC_{inf}，AUC_{extrap}，λz 及び$t_{1/2}$は 14 名の被験者より算出した。
2)AUC_{inf}，AUC_{extrap}，λz 及び$t_{1/2}$は 14 名の被験者より算出した。
引用元：BCX1777-111 試験（5.3.1.2.1）CSR Table 4

表 2.7.1 - 11　[redacted]及び[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの生物学的同等性（薬物動態解析対象集団，BCX1777-111 試験）

パラメータ	最小二乗平均 ± 標準偏差		幾何平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)
	[redacted]法	[redacted]法		
C_{max} (ng/mL)	323.30 ± 121.985	315.11 ± 100.587	100.0	89.7 to 111.6
AUC_{last} (ng･hr/mL)	12403.39 ± 2081.264	12102.87 ± 2632.151	103.7	98.3 to 109.5
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	16775.23 ± 4040.663	16994.82 ± 8056.277	86.0	56.0 to 132.2
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng･hr/mL)	5528.26 ± 1202.608	5367.12 ± 1116.433	102.8	96.9 to 109.0
$AUC_{0\text{-}120}$ (ng･hr/mL)	6875.30 ± 1298.317	6662.04 ± 1298.807	103.3	98.1 to 108.9
AUC_{all} (ng･hr/mL)	12403.39 ± 2081.264	12173.64 ± 2568.002	103.0	97.8 to 108.4

いずれの薬物動態パラメータも 33 名の被験者より算出したが，AUC_{inf}のみ 14 名の被験者より算出した。
引用元：BCX1777-111 試験（5.3.1.2.1）CSR Table 5

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　絶対的バイオアベイラビリティ

BCX1777-116 試験では，絶対的バイオアベイラビリティは 1 日 1 回投与で 9.46%～12.3%（平均値）及び 1 日 2 回投与で 13.0%～16.3%（平均値）であった（第 2.7.2.2.4 項）。

3.2　食事の影響

BCX1777-Hio-05-107 試験では，フォロデシンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。食後投与では絶食下投与に比べてフォロデシンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 13%及び 18%増加したが，PNP 活性の推移は各投与間で類似しており，フォロデシンの曝露量との関連性は示されなかった。食後に服用することにより，本剤の曝露量が増大する傾向があると考えられる。

3.3　生物学的同等性

フォロデシンカプセルの製造工程では当初，[redacted]法を用いており，初期の臨床試験用ロットは当該製造方法で製造していた。しかしながら，[redacted]法では原薬の物理的特性（[redacted]，[redacted]）におけるロット間のばらつきにより，カプセル充填時に内容物の充填量のばらつきが認められた。そのため，フォロデシン塩酸塩[redacted]法による製造工程を開発し，国内の臨床試験用ロットは当該製造方法で製造した。

BCX1777-111 試験では，[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルと[redacted]法により製造したフォロデシンカプセルの生物学的同等性を評価した。主要な薬物動態パラメータである C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{0-72} の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容基準である 80.00%～125.00%の範囲内であったことから，生物学的同等性が示された。

4　付録

4.1　ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法

4.1.1　VR-1777-HP-BTMBA012

ヒト血漿中フォロデシンは，フェニルボロン酸が結合した固相抽出（SPE）カートリッジを用いて血漿試料（ヘパリン処理，250 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.1 項）。抽出物にメタノール／プロピレングリコール混液（9 : 1）を添加後，窒素気流下で乾固し，200 µL の水で再溶解した。再溶解した試料は，ポジティブイオンモードの多重反応モニタリング（MRM）で分析した。フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 267.1 を，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148.0 をモニターした。分析カラムには Zorbax® SB C-3 カラム，移動相には 5 mmol/L ギ酸アンモニウム水／メタノール混液（19 : 1）（pH3）を用いたアイソクラティック条件で分離した。重み 1/x で二次回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト血漿中フォロデシンの定量範囲は 5～1000 ng/mL であった。影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。検量線の相関係数は 0.9992 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 12 に示す。希釈再現性では，抽出前の血漿を水で希釈（2，20 及び 50 倍）及び抽出後の試料を水で希釈（2，5，10，20，50 及び 100 倍）することの妥当性が示された。回収率は 5 ng/mL で 99.4%，1000 ng/mL で 98.3%であった。フォロデシン標準原液（水溶液）は−20°C で 3 ヵ月まで安定であった。血漿中フォロデシンは室温で 4 時間，−80°C で 3 ヵ月まで，−20°C で 1 年まで安定であった。凍結融解は 3 回まで有意な影響は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 72 時間まで安定であった。

表 2.7.1 - 12　ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HP-BTMBA012）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)		
	15	500	750
日内精度 (%CV)	14.5	11.4	6.7
日内真度 (%Accuracy)	105	109	93.6
日間精度 (%CV)	3.2	5.6	6.5
日間真度 (%Accuracy)	104	104	100

引用元：VR-1777-HP-BTMBA012 試験報告書（5.3.1.4.1）　Table 4 及び Table 5

4.1.2　VR-1777-HP-BTMBA034

ヒト血漿中フォロデシン及び内標準物質（IS-1777）は，フェニルボロン酸が結合した SPE カートリッジを用いて血漿試料（ヘパリン処理，250 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.2 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードの MRM で分析した。フォロデシンのプリカー

サーイオンとして *m/z* 267.2，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148.0，及び IS-1777 のプリカーサーイオンとして *m/z* 270.2，そのプロダクトイオンとして *m/z* 151.1 をモニターした。分析カラムには逆相の Zorbax® SB C-3 カラム，移動相には 0.1%ギ酸水／メタノール混液（19：1）を用いたアイソクラティック条件で分離した。検量線における濃度比（フォロデシン／IS-1777）に対するピークエリア比（フォロデシン／IS-1777）を重み 1/x で二次回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト血漿中フォロデシンの定量範囲は 2.5～5000 ng/mL であった。2.5 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。マトリックス効果は 1 ng/mL では認められたが，2.5 ng/mL で認められなかった。検量線の相関係数は 0.9982 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 13 に示す。希釈再現性では，血漿試料をブランク血漿で 10 倍希釈することの妥当性が示された。回収率はフォロデシンが 87.7%～98.4%，IS-1777 が 88.8%～105%であった。フォロデシン標準原液（水溶液）は 4°C で 23 日，室温で 6 時間まで安定であった。血漿中フォロデシンは室温で 4 時間，−80°C で 2 年まで安定であった。凍結融解は 3 回までフォロデシンの有意な低下は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 96 時間まで安定であった。15000 ng/mL の試料でキャリーオーバーは認められなかった。

表 2.7.1 - 13　ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HP-BTMBA034）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)			
	7.5	150	2000	4000
日内精度 (%CV)	1.9	2.0	2.0	2.8
日内真度 (%Accuracy)	102	92.9	102	108
日間精度 (%CV)	6.4	4.5	2.2	5.1
日間真度 (%Accuracy)	99.6	98.8	101	102
機器移動後の日内精度 (%CV)	5.7	2.3	2.4	2.0
機器移動後の日内真度 (%Accuracy)	105	104	99.8	98.7
2 号機の日内精度 (%CV) [1)]	5.5	1.3	1.3	1.4
2 号機の日内真度 (%Accuracy) [1)]	106	106	105	101
3 号機の日内精度 (%CV) [1)]	7.3	1.7	2.2	1.2
3 号機の日内真度 (%Accuracy) [1)]	105	108	108	103

1) 既存の 2 台の高速液体クロマトグラフィーを新しいタンデムマススペクトロメトリーと組み合わせ，それぞれ 2 号機及び 3 号機と定義した。
引用元：VR-1777-HP-BTMBA034 試験報告書（5.3.1.4.2）　Table 6，Table 7，Table 8，Table 9 及び Table 10

4.1.3　QBR114320QB02

ヒト血漿中フォロデシン及び内標準物質（^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシン又は $^{13}C_2$, ^{15}N フォロデシン）は，除タンパク法により血漿試料（ヘパリン処理，100 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.3 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードで分析した。フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 267，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148，^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 270，そのプロダクトイオンとして *m/z* 151，及び $^{13}C_2$, ^{15}N フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 270，そのプロダクトイオンとして *m/z* 150 をモニターした。分析カラムには Acquity BEH C18 カラム，移動相には 0.15% (v/v) ヘプタフルオロ酪酸水溶液及び 0.15% (v/v) ヘプタフルオロ酪酸アセトニトリル溶液を用いたグラジエント条件で分離した。重み $1/x^2$ で最小二乗直線回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト血漿中フォロデシンの定量範囲は 2.50～2500 ng/mL であった。2.50 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。マトリックス効果は 7.50 ng/mL 及び 1900 ng/mL で認められなかった。相関係数は 0.9940 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 14 に示す。

希釈再現性では，血漿試料をブランク血漿で 20 倍希釈することの妥当性が示された。回収率はフォロデシンが 71.1%～84.9%，内標準物質が 68.2%であった。フォロデシン標準原液（水溶液）は 4°C で 175 日間まで安定であった。血漿中フォロデシンは 4°C で 6.67 時間，−80°C で 365 日間まで，並びに全血中フォロデシンは 4°C で 2 時間まで安定であった。凍結融解は 4 回まで有意な影響は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は 4°C で 6 日間まで安定であった。キャリーオーバーが認められたため原因を調査したところ，特定の高速液体クロマトグラフィーに起因するものであり，分析法に問題はないと結論付けられた。

表 2.7.1 - 14 ヒト血漿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果（QBR114320QB02）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)			
	2.50	7.50	75.0	1900
日内精度 (%CV)	7.9 ~ 12.9	4.7 ~ 8.0	1.9 ~ 4.4	2.2 ~ 8.9
日内真度 (%Accuracy)	80.8 ~ 93.2	97.2 ~ 102.9	97.9 ~ 103.7	96.8 ~ 109.5
日間精度 (%CV)	11.3	6.6	3.9	7.7
日間真度 (%Accuracy)	87.6	100.9	100.5	102.1

引用元：QBR114320QB02 試験報告書（5.3.1.4.3） Table 6

4.1.4　FDS-J02 試験の Incurred Sample Reanalysis

QBR114320QB02 試験でバリデートされたヒト血漿中フォロデシン濃度分析法を用いて FDS-J02 試験で得られた試料を定量したときに，Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施したが（QBR114320QB05，第 5.3.5.2.1 項），42 試料中 41 試料（97.6%）が許容基準を満たしていた。

4.2　ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法

4.2.1　VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015

当初，ヒト血漿中 dGuo の定量範囲を 1～250 ng/mL としてバリデートしたが（Low Range Curve Assay，BTM-BA 006），最初に測定した臨床での試料中濃度がその範囲より高かったため，定量範囲を 5～4000 ng/mL に変更した定量法を確立し，バリデートした（High Range Curve Assay, BTM-BA 015）。

ヒト血漿中 dGuo は， Oasis HLB の SPE カートリッジを用いて血漿試料（ヘパリン処理，Low Range Curve Assay では 1 mL，High Range Curve Assay では 250 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.4 項）。抽出物に水／メタノール混液（8 : 2）を添加後，窒素気流下で乾固し，100 µL の水で再溶解した。再溶解した試料は，ポジティブイオンモードの MRM で分析した。dGuo のプリカーサーイオンとして *m/z* 268.1 を，そのプロダクトイオンとして *m/z* 152.0 をモニターした。分析カラムには Zorbax® SB C-3 カラム，移動相には 100%メタノール及び 0.1%酢酸水／メタ

ノール混液（19：1）を用いたグラジエント条件で分離した。重み 1/x で，Low Range Curve Assay では一次回帰解析，High Range Assay では二次回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

Low Range Curve Assay では，ヒト血漿中 dGuo の定量範囲は 1～250 ng/mL であった。1 ng/mL で dGuo の保持時間に影響を及ぼすような妨害物質及び／又は過度の内因性 dGuo は認められなかった。マトリックス効果は 1 ng/mL で認められたものの，500 ng/mL で認められなかった。検量線の相関係数は 0.9977 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 15 に示す。回収率は 1 ng/mL で 82.9%，500 ng/mL で 69.2%であった。

High Range Curve Assay では，ヒト血漿中 dGuo の定量範囲は 5～4000 ng/mL であった。5 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質及び／又は過度の内因性 dGuo は認められなかった。検量線の相関係数は 0.9932 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 16 に示す。希釈再現性では，抽出前の血漿を水で希釈（2，5，10，20，50 及び 100 倍）すること，及び抽出後の試料を水で希釈（2，5 及び 10 倍）することの妥当性が示された。回収率は 5 ng/mL で 65.8%，4000 ng/mL で 72.6%であった。dGuo 標準原液（リン酸緩衝生理食塩水溶液）は 4°C で 3 ヵ月まで安定であった。血漿中 dGuo は室温で 4 時間，−80°C で 6 ヵ月まで，−20°C で 1 年まで安定であった。凍結融解は 3 回まで有意な影響は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 24 時間まで安定であった。

表 2.7.1 - 15　ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015，Low Range Curve Assay）

	dGuo 理論濃度 (ng/mL)		
	5	150	450
日内精度 (%CV)	7.3	5.9	6.6
日内真度 (%Accuracy)	99.0	106	91.5
日間精度 (%CV)	7.3	6.0	5.6
日間真度 (%Accuracy)	99.6	99.2	91.7

引用元：VR-1777-HP-BTMBA006 and 015 試験報告書（5.3.1.4.4）　Table 6 及び Table 7

表 2.7.1 - 16　ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015，High Range Curve Assay）

	dGuo 理論濃度 (ng/mL)		
	15	2000	3500
日内精度 (%CV)	3.2	3.6	3.4
日内真度 (%Accuracy)	95.5	99.0	92.5
日間精度 (%CV)	6.2	4.8	4.6
日間真度 (%Accuracy)	98.9	99.2	94.3

引用元：VR-1777-HP-BTMBA006 and 015 試験報告書（5.3.1.4.4）　Table 6a 及び Table 7a

4.2.2　VR-dGuo-HP-BTMBA035

ヒト血漿中 dGuo 及び内標準物質（IS-dGuo）は，Oasis HLB の SPE カートリッジを用いて血漿試料（ヘパリン処理，250 µL，保存剤として BCX-34 を添加）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.5 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードの MRM で分析した。dGuo のプリカーサーイオンとして *m/z* 268.2，そのプロダクトイオンとして *m/z* 152.0，及び IS-dGuo のプリカーサーイオンとして *m/z* 273.2，そのプロダクトイオンとして *m/z* 152.0 をモニターした。分析カラムには逆相の Zorbax® SB-C3 カラム，移動相には 0.1%ギ酸水／メタノール混液（4：1）を用いたアイソクラティック条件で分離した。検量線における濃度比（dGuo／IS-dGuo）に対するピークエリア比（dGuo／IS-dGuo）を重み 1/x で二次回帰解析し，dGuo 濃度を定量した。

ヒト血漿中 dGuo の定量範囲は 5～2500 ng/mL であった。5 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質及び／又は過度の内因性 dGuo は認められなかった。マトリックス効果は 5 ng/mL で認められなかった。検量線の相関係数は 0.9998 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 17 に示す。希釈再現性では，血漿試料をブランク血漿で希釈（2 及び 10 倍）することの妥当性が示された。回収率は dGuo が 80.1～83.4%，IS-dGuo が 80.1～80.8%であった。dGuo 標準原液（リン酸緩衝生理食塩水溶液）は 4°C で 23 日，室温で 6 時間まで安定であった。血漿中 dGuo は室温で 4 時間，−80°C で 1 年，−20°C で 1 年まで安定であった。凍結融解は 3 回まで dGuo の有意な低下は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 72 時間まで安定であった。4500 ng/mL の試料でキャリーオーバーは認められなかった。

表 2.7.1 - 17 ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果（VR-dGuo-HP-BTMBA035）

	dGuo 理論濃度 (ng/mL)			
	15	50	1000	2000
日内精度 (%CV)	3.3	1.8	3.1	2.3
日内真度 (%Accuracy)	98.9	97.1	97.2	97.5
日間精度 (%CV)	3.8	4.9	2.6	2.6
日間真度 (%Accuracy)	102	105	102	100
機器移動後の日内精度 (%CV)	8.5	0.8	0.5	0.4
機器移動後の日内真度 (%Accuracy)	109	110	108	106
2 号機の日内精度 (%CV) [1)]	3.0	0.7	0.8	0.8
2 号機の日内真度 (%Accuracy) [1)]	106	110	108	106
3 号機の日内精度 (%CV) [1)]	2.9	0.6	0.8	0.8
3 号機の日内真度 (%Accuracy) [1)]	105	109	108	107

1) 既存の 2 台の高速液体クロマトグラフィーを新しいタンデムマススペクトロメトリーと組み合わせ，それぞれ 2 号機及び 3 号機と定義した。
引用元：VR-1777-HP-BTMBA035 試験報告書（5.3.1.4.5） Table 7，Table 8，Table 9，Table 10 及び Table 11

4.2.3　QBR114320QB02

ヒト血漿中 dGuo 及び内標準物質（$^{13}C_5$-dGuo）は，除タンパク法により血漿試料（100 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.3 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードで分析した。dGuo のプリカーサーイオンとして *m/z* 268，そのプロダクトイオンとして *m/z* 152，及び $^{13}C_5$-dGuo のプリカーサーイオンとして *m/z* 273，そのプロダクトイオンとして *m/z* 152 をモニターした。分析カラムには Acquity BEH C18 カラム，移動相には 0.15% (v/v) ヘプタフルオロ酪酸水溶液及び 0.15% (v/v) ヘプタフルオロ酪酸アセトニトリル溶液を用いたグラジエント条件で分離した。重み $1/x^2$ で最小二乗直線回帰解析し，dGuo 濃度を定量した。

ヒト血漿中 dGuo の定量範囲は 5.00～1000 ng/mL であった。5.00 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。マトリックス効果は 15.0 ng/mL 及び 750 ng/mL で認められなかった。相関係数は 0.9947 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 18 に示す。希釈再現性では，血漿試料をブランク血漿で 20 倍希釈することの妥当性が示された。回収率は dGuo が 96.1%～108%，内標準物質が 88.2%であった。dGuo 標準原液（水溶液）は 4°C で 175 日間まで安定であった。血漿中 dGuo は 4°C で 6.67 時間，−80°C で 365 日間まで，並びに全血中 dGuo は 4°C

で 2 時間まで安定であった。凍結融解は 4 回まで有意な影響は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は 4°C で 6 日間まで安定であった。キャリーオーバーが認められたため原因を調査したところ，特定の高速液体クロマトグラフィーに起因するものであり，分析法に問題はないと結論付けられた。

表 2.7.1 - 18　ヒト血漿中 dGuo 濃度分析法のバリデーション試験結果（QBR114320QB02）

	dGuo 理論濃度 (ng/mL)			
	5.00	15.0	75.0	750
日内精度 (%CV)	2.9 ~4.3	3.4 ~5.6	1.6 ~6.0	1.8 ~7.6
日内真度 (%Accuracy)	87.6 ~ 102.2	99.3 ~ 107.3	99.6 ~ 102.9	97.7 ~ 106.4
日間精度 (%CV)	7.6	5.7	4.0	6.3
日間真度 (%Accuracy)	96.2	103.3	100.7	100.7

引用元：QBR114320QB02 試験報告書（5.3.1.4.3）　Table 7

4.2.4　FDS-J02 試験の Incurred Sample Reanalysis

QBR114320QB02 試験でバリデートされたヒト血漿中 dGuo 濃度分析法を用いて FDS-J02 試験で得られた試料を定量したときに，ISR を実施したが（QBR114320QB05，第 5.3.5.2.1 項），48 試料中 47 試料（97.9%）が許容基準を満たしていた。

4.3　ヒト尿中フォロデシン濃度分析法

4.3.1　VR-1777-HU-BTMBA026

ヒト尿中フォロデシンは，フェニルボロン酸が結合した SPE カートリッジを用いて尿試料（250 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.6 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードの MRM で分析した。フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 267.1 を，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148.0 をモニターした。分析カラムには逆相の Zorbax® SB-C3 カラム，移動相には 5 mmol/L ギ酸アンモニウム水／メタノール混液（19：1）（pH3）を用いたアイソクラティック条件で分離した。重み 1/x で二次回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト尿中フォロデシンの定量範囲は 5000～100000 ng/mL であった。25 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。検量線の相関係数は 0.9990 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 19 に示す。希釈再現性では，抽出後の試料を水で希釈（10 倍）することの妥当性が示された。回収率は 5000 ng/mL で 83.4%，100000 ng/mL で 83.5%であった。フォロデシン標準原液（水溶液）は 4°C で 14 日まで安定であった。尿中フォロデシンは−80°C で 2 年まで安定であった。凍結融解は 3 回までフォロデシンの有意な低下は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 72 時間まで安定であった。

表 2.7.1 - 19　ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HU-BTMBA026）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)		
	12000	50000	85000
日内精度 (%CV)	10.3	9.6	9.4
日内真度 (%Accuracy)	97.0	93.4	102
日間精度 (%CV)	8.1	7.9	8.2
日間真度 (%Accuracy)	97.2	95.3	97.4

引用元：VR-1777-HU-BTMBA026 試験報告書（5.3.1.4.6）　Table 8 及び Table 9

4.3.2　VR-1777-HU-BTMBA029

ヒト尿中フォロデシンは，フェニルボロン酸が結合した SPE カートリッジを用いて尿試料（250 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.7 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードの MRM で分析した。フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 267.1 を，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148.0 をモニターした。分析カラムには逆相の Zorbax® SB-C3 カラム，移動相には 5 mmol/L ギ酸アンモニウム水／メタノール混液（19：1）（pH3）を用いたアイソクラティック条件で分離した。重み 1/x で二次回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト尿中フォロデシンの定量範囲は 10～10000 ng/mL の範囲であった。10 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。マトリックス効果は 10 ng/mL で認められなかった。検量線の相関係数は 0.9984 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 20 に示す。希釈再現性では，抽出後の試料を水で希釈（2，10，20 及び 100 倍）することの妥当性が示された。回収率は 10 ng/mL で 83.0%，10000 ng/mL で 83.2%であった。フォロデシン標準原液（水溶液）は 100 ng/mL では 4°C で 11 日まで安定であった。尿中フォロデシンは−80°C で 6 ヵ月まで安定であった。凍結融解は 3 回までフォロデシンの有意な低下は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 72 時間まで安定であった。

表 2.7.1 - 20　ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HU-BTMBA029）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)		
	30	4500	8000
日内精度 (%CV)	3.2	4.0	4.7
日内真度 (%Accuracy)	107	101	107
日間精度 (%CV)	5.7	7.2	8.1
日間真度 (%Accuracy)	105	99.3	102

引用元：VR-1777-HU-BTMBA029 試験報告書（5.3.1.4.7）　Table 8 及び Table 9

4.3.3　VR-1777-HU-BTMBA039

ヒト尿中フォロデシン及び IS-1777 は，フェニルボロン酸が結合した SPE カートリッジを用いて尿試料（250 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.8 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードの MRM で分析した。フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 267.2，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148.0，及び IS-1777 のプリカーサーイオンとして *m/z* 270.2，そのプロダクトイオンとして *m/z* 151.1 をモニターした。分析カラムには逆相の Zorbax® SB C-3 カラム，移動相には 0.1%ギ酸水／メタノール混液（19 : 1）を用いたアイソクラティック条件で分離した。検量線における濃度比（フォロデシン／IS-1777）に対するピークエリア比（フォロデシン／IS-1777）を重み 1/x で二次回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト尿中フォロデシンの定量範囲は 10～10000 ng/mL であった。10 ng/mL のフォロデシン及び 1000 ng/mL の IS-1777 で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。マトリックス効果は 10 ng/mL で認められなかった。検量線の相関係数は 0.9997 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 21 に示す。希釈再現性では，抽出後の試料を水で 10 倍希釈することの妥当性が示された。回収率はフォロデシンが 85.4～88.3%，IS-1777 が 85.9～90.1%であった。フォロデシン及び IS-1777 標準原液（水溶液）は 4°C で 23 日，室温で 6 時間まで安定であった。尿中フォロデシンは室温で 4 時間，−80°C で 3 年まで安定であった。凍結融解は 3 回までフォロデシンの有意な低下は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は室温で 6 日まで安定であった。10000 ng/mL の試料でキャリーオーバーは認められなかった。

表 2.7.1 - 21　ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果
（VR-1777-HU-BTMBA039）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)			
	30	250	4500	8000
日内精度 (%CV)	3.6	3.8	1.7	3.9
日内真度 (%Accuracy)	106	97.6	102	102
日間精度 (%CV)	5.1	4.0	3.4	4.2
日間真度 (%Accuracy)	102	98.0	99.6	100

引用元：VR-1777-HU-BTMBA039 試験報告書（5.3.1.4.8）　Table 8 及び Table 9

4.3.4　QBR114320QB03

ヒト尿中フォロデシン及び内標準物質（^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシン又は $^{13}C_2$, ^{15}N フォロデシン）は，除タンパク法により尿試料（100 µL）を抽出した後，LC/MS/MS で分析した（第 5.3.1.4.9 項）。抽出物は，ポジティブイオンモードで分析した。フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 267，そのプロダクトイオンとして *m/z* 148，^{13}C, ^{2}H, ^{15}N フォロデシンのプリカーサーイオンとして *m/z* 270，そのプロダクトイオンとして *m/z* 151，及び $^{13}C_2$, ^{15}N フォロデシンのプリカーサーイ

オンとして *m/z* 270, そのプロダクトイオンとして *m/z* 150 をモニターした。分析カラムには Acquity BEH C18 カラム，移動相には 0.15% (v/v) ヘプタフルオロ酪酸水溶液及び 0.15% (v/v) ヘプタフルオロ酪酸アセトニトリル溶液を用いたグラジエント条件で分離した。重み $1/x^2$ で最小二乗直線回帰解析し，フォロデシン濃度を定量した。

ヒト尿中フォロデシンの定量範囲は 2.50～2500 ng/mL であった。2.50 ng/mL で影響を及ぼすような妨害物質は認められなかった。マトリックス効果は 7.50 ng/mL 及び 1900 ng/mL で認められたが，内標準物質で補正すると精度は良好であった。相関係数は 0.9922 以上であった。日内及び日間の真度並びに精度を表 2.7.1 - 22 に示す。希釈再現性では，尿試料をブランク尿で 100 倍希釈することの妥当性が示された。回収率はフォロデシンが 97.7%～99.2%，内標準物質が 95.2%であった。フォロデシン標準原液（水溶液）は 4°C で 175 日間まで安定であった。尿中フォロデシンは室温で 4 時間，−80°C で 357 日間まで安定であった。凍結融解は 4 回まで有意な影響は認められなかった（−80°C 保存及び室温融解）。前処理後試料は 4°C で 15 日間まで安定であった。1 バッチでキャリーオーバーが認められたが，バリデーション試験を通してバッチは概して許容され，その影響は認められなかった。

表 2.7.1 - 22　ヒト尿中フォロデシン濃度分析法のバリデーション試験結果（QBR114320QB03）

	フォロデシン 理論濃度 (ng/mL)			
	2.50	7.50	75.0	1900
日内精度 (%CV)	6.7 ~13.7	4.8 ~12.4	1.8 ~5.9	2.6 ~4.0
日内真度 (%Accuracy)	92.8 ~ 110	95.5 ~ 102.5	98.4 ~ 102.5	95.3 ~ 106.3
日間精度 (%CV)	11.6	8.4	4.2	6.0
日間真度 (%Accuracy)	100.4	97.9	100.1	99.5

引用元：QBR114320QB03 試験報告書（5.3.1.4.9）　Table 4

4.4　ヒト赤血球中 PNP 活性分析法

4.4.1　VR-PNP-BTMBA023

ヒト赤血球中 PNP は，クエン酸処理した赤血球から溶解液を用いて PNP を抽出した後，紫外可視分光光度計で定量した（第 5.3.1.4.10 項）。PNP を定量するために，活性化された PNP より産生される尿酸を波長 293 nm で測定した。試料中に含まれる赤血球数をヘモグロビンの波長 405 nm で測定し，その細胞数で PNP 活性を補正した。

本分析法は活性化された PNP によってのみ産生される尿酸を検出し，その検出がフォロデシン添加によって効率的に抑制されたため，選択性を有していると判断した。細胞数と細胞溶解後の波長 405 nm における吸光度の間には相関が認められ，相関係数は 0.99 超であった。尿酸産生速度（波長 293 nm における吸光度）と波長 405 nm における吸光度の間にも相関が認められ，相関係数は 0.99 超であった。同一試料を 96 ウェルマイクロプレートの異なる約 50 ヵ所で分析した結

果，精度は 4.6%であった。PNP 抽出物を様々な用量で添加したとき，最も低い検出限界は 0.3（波長 405 nm における吸光度）で精度は 8.9%であり，最も高い検出限界は 2.6（波長 405 nm における吸光度）で精度は 1.6%であった。PNP 抽出物を様々な用量で添加したとき，最も低い定量下限は 17.8 mU A_{293}/min で精度は 13.25%であり，最も高い定量下限は 132.2 mU A_{293}/min で精度は 8%であった。PNP 阻害剤によって抑制された臨床試料を様々な用量で添加したとき，最も低い定量下限は 1.2 mU A_{293}/min で精度は 28.9%であった。96 ウェルマイクロプレートの試料を一列ごとに処理するときに生じる時間差が結果に及ぼす影響を評価したところ，96 試料を一度で処理したときの精度は 2.8%であった。7 人の健康被験者の PNP 活性は 3.9 ± 0.48 mU/A_{405}/min（平均 ± 標準偏差）であった。

参考文献

Sherman PA, Fyfe JA. Enzymatic assay for deoxyribonucleoside triphosphates using synthetic oligonucleotides as template primers. Anal Biochem. 1989 180 (2):222-6.

ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.2　臨床薬理の概要

ムンディファーマ株式会社

目次

1　背景及び概観 10

1.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 10

1.2　臨床薬物動態／薬力学試験の概観 11

2　個々の試験結果の要約 15

2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 15

2.1.1　Caco-2 単層膜細胞での膜透過性 15

2.1.2　血漿タンパク結合率 15

2.1.3　In vitro 代謝試験 15

2.1.4　薬物動態学的薬物相互作用試験 15

2.2　国内第 I 相試験：日本人 T/NK 細胞腫瘍患者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-J01 試験）［評価資料］ 16

2.2.1　試験の目的及びデザイン 16

2.2.2　薬物動態の結果 17

2.2.3　薬力学の結果 20

2.2.4　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性 24

2.3　国内第 I/II 相試験：日本人 PTCL 患者での薬物動態及び薬力学（FDS-J02 試験）［評価資料］ 26

2.3.1　試験の目的及びデザイン 26

2.3.2　薬物動態の結果 26

2.3.3　薬力学の結果 27

2.3.4　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性 30

2.3.5　奏効例と非奏効例における血漿中 dGuo 及び血清尿酸値の薬力学パラメータ 31

2.4　海外第 I 相試験：健康被験者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-116 試験）［参考資料］ 33

2.4.1　試験の目的及びデザイン 33

2.4.2　薬物動態の結果 34

2.4.3　薬力学の結果 37

2.5 海外第 II 相試験：CLL 患者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-210 試験）［参考資料］ 40
2.5.1 試験の目的及びデザイン 40
2.5.2 薬物動態の結果 41
2.5.3 薬力学の結果 41
2.6 海外第 I 相試験：腎機能障害を有する被験者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-112 試験）［参考資料］ 43
2.6.1 試験の目的及びデザイン 43
2.6.2 薬物動態の結果 43
2.6.3 薬力学の結果 46
2.7 母集団薬物動態解析 47
2.7.1 モデル構築過程及び最終モデル 47
3 全試験を通しての結果の比較と解析 49
3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 49
3.2 薬物動態プロファイル 50
3.2.1 健康被験者におけるフォロデシンの薬物動態 50
3.2.2 造血器腫瘍患者におけるフォロデシンの薬物動態 50
3.2.3 健康被験者と造血器腫瘍患者間でのフォロデシンに対する曝露の比較 51
3.3 吸収，分布，代謝，排泄 51
3.3.1 吸収 51
3.3.2 分布 53
3.3.3 代謝 53
3.3.4 排泄 54
3.4 内因性要因及び外因性要因 54
3.4.1 フォロデシンの薬物動態に及ぼす内因性要因による影響 54
3.4.2 フォロデシンの薬物動態に及ぼす外因性要因による影響 55
3.5 各試験におけるフォロデシンの薬力学の解析 56
3.5.1 血漿中 dGuo 濃度 56

3.5.2 血漿中 PNP 活性 58
3.5.3 リンパ球中 dGTP 濃度 58
3.5.4 血清尿酸値 58
3.5.5 リンパ球サブセット 58
3.5.6 血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性 59
3.6 臨床効果と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性 59
3.7 安全性と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性 59
3.7.1 QT/QTc 間隔への影響 59
4 特別な試験 61
5 付録 61
参考文献 62

表目次

表 2.7.2- 1　ヒト生体試料を用いた試験の概要 11

表 2.7.2- 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要 13

表 2.7.2- 3　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 19

表 2.7.2- 4　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータと投与量の関係（パワーモデル）（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 19

表 2.7.2- 5　フォロデシンの 24 時間累積尿中排泄率（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 20

表 2.7.2- 6　血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 21

表 2.7.2- 7　血漿中 dGuo の薬力学パラメータと投与量との関係（パワーモデル）（薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 22

表 2.7.2- 8　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（FDS-J02 試験） 27

表 2.7.2- 9　血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬力学解析対象集団）　（FDS-J02 試験） 28

表 2.7.2- 10　トラフ濃度の Helmert Transformation Method 解析（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験） 35

表 2.7.2- 11　1 日 1 回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口並びに 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験） 36

表 2.7.2- 12　1 日 1 回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口並びに 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の 血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験） 38

表 2.7.2- 13　1 日 1 回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口並びに 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の 血清尿酸値の薬力学パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験） 39

表 2.7.2- 14　臨床効果とフォロデシン濃度との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験） 41

表 2.7.2- 15　臨床効果と dGuo 濃度との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験） 41

表 2.7.2- 16　臨床効果と dGTP 濃度との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験） 42

表 2.7.2- 17 臨床効果と PNP 活性抑制率との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験） 42

表 2.7.2- 18 フォロデシンの薬物動態パラメータ及びパラメータの ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-112 試験） 45

表 2.7.2- 19 dGuo の薬力学パラメータ及び ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による 比較（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-112 試験） 46

表 2.7.2- 20 母集団解析に含めたデータ 47

表 2.7.2- 21 最終モデルで得られた母集団薬物動態パラメータ推定値 49

表 2.7.2- 22 健康被験者と造血器腫瘍患者との反復経口投与後の定常状態での 薬物動態パラメータの比較 51

表 2.7.2- 23 日本人及び外国人での反復投与時定常状態における薬物動態パラメータ 53

表 2.7.2- 24 反復経口投与後の血漿中 dGuo の薬力学パラメータ 57

図目次

図 2.7.2- 1　フォロデシン塩酸塩の化学構造 10

図 2.7.2- 2　連日経口投与時の血漿中フォロデシン濃度推移（薬物動態解析対象集団，平均値）（BCX1777-J01 試験） 18

図 2.7.2- 3　連日経口投与時の血漿中 dGuo 濃度推移（薬力学解析対象集団，平均値）（BCX1777-J01 試験） 21

図 2.7.2- 4　末梢血中単核球の細胞表面マーカーの推移（薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 23

図 2.7.2- 5　血漿中フォロデシン濃度と血漿中 dGuo 濃度との関係（E_{max} モデル）（薬物動態・薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験） 25

図 2.7.2- 6　血漿中フォロデシン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（FDS-J02 試験） 27

図 2.7.2- 7　血漿中 dGuo 濃度推移（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験） 28

図 2.7.2- 8　血清尿酸値のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験） 29

図 2.7.2- 9　リンパ球サブセットの治験薬投与前後の散布図（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験） 30

図 2.7.2- 10　血漿中フォロデシン濃度と血漿中 dGuo 濃度との関係（E_{max} モデル）（薬物動態・薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験） 31

図 2.7.2- 11　奏効例と非奏効例における血漿中 dGuo 及び血清尿酸値の薬力学パラメータ（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験） 32

略号一覧

略号	日本語	英語
AGE	年齢	Age
ALB	アルブミン	Albumin
ANOVA	分散分析	Analysis of variance
ALT（GPT）	アラニン･アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	Alanine aminotransferase (Glutamate pyruvate transaminase)
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)	Aspartate aminotransferase (Glutamate oxaloacetate transaminase)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{BN, 0-168}$	ベースラインからの尿酸値低下率（%）の 168 時間後までの曲線下面積	Area under the uric acid response-time curve from time zero to 168-hour
AUC_{0-24}	時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24-hour
AUC_{inf}	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity
AUC_{last}	時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration
AUC_{tau}	投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration- time curve from time 0 to the end of the dosing interval
BMI	体格指数	Body mass index
BSA	体表面積	Body surface area
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
Caco-2	ヒト結腸がん由来	Caco-2
CFB	ベースラインからの変化	Change from baseline
CL_{CR}, CCR	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
CLL	慢性リンパ性白血病	Chronic lymphocytic leukemia
CL_R	腎クリアランス	Renal clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
C_{min}	血漿中トラフ濃度	Trough plasma concentration
CTCAE	－	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	皮膚 T 細胞性リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
dCK	2’-デオキシシチジンキナーゼ	2’-Doxycytidine kinase
dNTP	2’-デオキシヌクレオチド	2’-Deoxynucleotide
dGMP	2’-デオキグアノシン一リン酸	2’-Deoxyguanosine monophosphate

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
dGTP	2’-デオキグアノシン三リン酸	2’-Deoxyguanosine triphosphate
dGuo	2’-デオキシグアノシン	2’-Deoxyguanosine
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
E_{max}	最大効果	Maximum effect
F_e	未変化体の投与量に対する尿中排泄率	Percent of dose excreted unchanged in urine
FOCE-INTER	個体間変動と個体内変動の相互作用を考慮した条件付き一次近似	First order conditional estimation with interaction
HGT	身長	Height
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
λz	みかけの消失速度定数	Apparent elimination rate constant
mSWAT	－	Modified Severity Weighted Assessment Tool
NK	ナチュラルキラー	Natural killer
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
SCr	血清クレアチニン	Serum creatinine
SEX	性別	Sex
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma drug concentration
$t_{1/2}$	消失半減期	Apparent elimination half life
TBIL	総ビリルビン	Total bilirubin
Tlag	吸収遅延時間	Absorption lag time
Vc/F	みかけの中心コンパートメントの分布容積	Apparent volume of distribution for central compartment
Vz/F	みかけの分布容積	Apparent volume of distribution
WGT	体重	Weight

1　背景及び概観

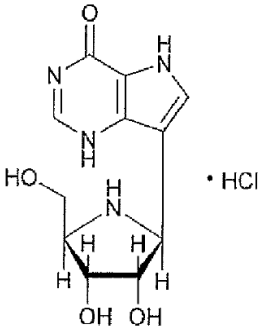
フォロデシン塩酸塩（BCX1777，7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]-pyrimidin-4-one monohydrochloride：図 2.7.2- 1）は強力なプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）の新規アナログ阻害剤であり，PNP の遷移状態構造を元にデザインされた（Miles 1998）。フォロデシン塩酸塩は再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）治療薬で，フォロデシン 300 mg（フォロデシンカプセル 100 mg×3 カプセル）を 1 日 2 回経口投与する。

生体内で 2'-デオキシグアノシン（dGuo）を基質とする酵素には，PNP 及び 2'-デオキシシチジンキナーゼ（dCK）の 2 つがある。PNP は，dGuo の加リン酸分解を触媒し，グアニンとデオキシリボース-1-リン酸に代謝する。dCK は dGuo を 2'-デオキシグアノシン一リン酸（dGMP）に変換する。dGMP はキナーゼによってリン酸化され，最終的には 2'-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）になる。なお，dGuo は dCK よりも PNP に対して高い親和性を示すため，主に PNP によりリン酸化される（Bantia 2001）。

PNP 欠損症の小児患者では，PNP がほぼ皆無（<5%）であるため，血漿中 dGuo（2～14 µmol/L）の蓄積とともに赤血球中 dGTP 濃度の上昇が認められ，T 細胞の枯渇が生じることから（Markert 1991），正常なヒト T 細胞増殖には PNP が必要であることが示唆される。T 細胞は他の細胞と比較して細胞内キナーゼ活性が高く，ヌクレオチダーゼ活性が低いことから，細胞内で dGuo のリン酸化を行う細胞の大部分は T 細胞である。このように，フォロデシンは選択的に T 細胞増殖を抑制することから，T 細胞に起因する疾患である T 細胞白血病または T 細胞リンパ腫に対して有効性を示すことが期待されている。なお，dCK 活性が上昇している慢性リンパ性白血病（CLL）細胞に対してもフォロデシンの作用が認められることから（第 2.6.2.2.2.4 項），dCK 活性が上昇している B 細胞に起因する悪性腫瘍に対しても有効性を示すことが期待される。

フォロデシンの臨床薬理試験には，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬物動態／薬力学試験が含まれる。

図 2.7.2- 1　フォロデシン塩酸塩の化学構造



1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料による *in vitro* 試験では，血漿タンパク結合率，*in vitro* 代謝，シトクロム P450（CYP）アイソザイムの阻害又は誘導作用，P-糖タンパク質（P-gp）輸送基質及び阻害活性についての評

価を行った。これらのヒト生体試料を用いたフォロデシンの薬物動態に関する試験については，非臨床薬物動態試験の概要文及び概要表（第 2.6.4 項及び第 2.6.5 項）に示している。ヒト生体試料を用いた関連試験の概要を表 2.7.2- 1 に示す。

表 2.7.2- 1　ヒト生体試料を用いた試験の概要

試験の種類	試験目的	*In vitro* 試験系	試験番号（資料添付位置）
吸収 Caco-2 膜透過性	P-gp に対する基質活性の検討	Caco-2 単層膜細胞	6425-128 （第 4.2.2.2.1 項）
			00-BIOC.P01R2 （第 4.2.2.2.2 項）
分布 血漿タンパク結合	血漿タンパク結合率の検討	ラット，イヌ，サル及びヒト血漿を用いた限外濾過法	00-BIOC.P01R2 （第 4.2.2.2.2 項）
代謝	代謝安定性の検討	ラット，サル及びヒト肝ミクロソーム	00-BIOC.P01R2 （第 4.2.2.2.2 項）
薬物相互作用	CYP 分子種に対する阻害作用の検討	ヒト肝ミクロソーム	6BIOCP18 （第 4.2.2.6.1 項）
	CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用の検討	ヒト肝細胞	6BIOCP17R1 （第 4.2.2.6.2 項）
	P-gp に対する阻害作用の検討	Caco-2 単層膜細胞	6425-128 （第 4.2.2.2.1 項）

Caco-2：ヒト結腸がん由来

1.2　臨床薬物動態／薬力学試験の概観

フォロデシンの臨床薬物動態／薬力学試験は，健康被験者及び造血器腫瘍患者で実施した。これらの試験で使用するためにヒト血漿及び尿中フォロデシン濃度並びに血漿中 dGuo 濃度［いずれも（高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー）LC/MS/MS 法］，ヒト赤血球中 PNP 活性分析法（紫外可視分光光度計）を開発し，バリデーション試験を実施した（第 2.7.1.1.4 項）。

臨床薬物動態／薬力学試験では，日本人での臨床試験として T 細胞性悪性腫瘍患者を対象に 2 つの試験を実施した。T/ナチュラルキラー（NK）細胞腫瘍患者を対象にした BCX1777-J01 試験では，1 日 1 回連日経口投与時の薬物動態及び薬力学を検討し，血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性を検討した。また，PTCL 患者を対象にした FDS-J02 試験では，1 日 2 回連日経口投与時の薬物動態及び薬力学と臨床効果との関連性を検討した。

外国人での臨床試験として，健康被験者を対象にした BCX1777-116 試験では，40 mg/m^2 静脈内投与時と同等の全身曝露が得られる経口投与レジメンの決定を主要目的に，1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態及び薬力学を検討した。また，CLL 患者を対象にした BCX1777-210 試験では，1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態及び薬力学と臨床効果との関連性を検討した。さらに，腎機能障害を有する被験者を対象とした BCX1777-112 試験では，単回経口投与時の薬物動

態に対する腎機能障害による影響の検討を主要目的に，薬物動態及び薬力学を検討した。なお，フォロデシンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価する試験は実施していない。フォロデシンは肝代謝を受けず，未変化体として尿中に排泄され，体内から速やかに消失する（第 2.6.4.9 項）ため，クリアランスにおける肝代謝の寄与は少ない。そのため，肝機能障害が薬物動態を変動させる可能性は低いと考え，実施は不要と判断した。

また，薬物相互作用試験等の外因性要因が薬物動態に与える影響を検討する臨床試験は実施していない。フォロデシンは代謝を受けず，CYP 阻害作用もみられない（第 2.6.4.5 項及び第 2.6.4.7 項）。また，P-gp の基質及び阻害剤ではない（第 2.6.4.3 項及び第 2.6.4.7 項）ことから，CYP 及び／又は P-gp の基質となる他の薬剤との併用で体内動態を変動させる又は変動を受ける可能性は低いと考え，試験の実施は不要と判断した。

本申請で使用した臨床薬物動態及び薬力学を評価した試験一覧を表 2.7.2- 2 に示す。

表 2.7.2- 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要

試験番号 添付場所 評価／参考	試験目的	試験デザイン	用法・用量	被験物質 ロット番号	対象 割付被験者数
健康被験者での薬物動態／薬力学試験					
BCX1777-116 第 5.3.4.1.1 項 参考	40 mg/m^2 静脈内投与時と同等の全身曝露が得られる経口投与レジメンの決定を主要目的に，薬物動態，薬力学及び安全性の評価	非盲検 無作為化 反復投与 3 期クロスオーバー	7 日間反復投与 コホート 1:200 mg 1 日 2 回経口, 400 mg 1 日 1 回経口，40 mg/m^2 静脈内投与 コホート 2:300 mg 1 日 2 回経口, 600 mg 1 日 1 回経口，40 mg/m^2 静脈内投与 コホート 3:400 mg 1 日 2 回経口, 800 mg 1 日 1 回経口，40 mg/m^2 静脈内投与	100 mg カプセル： B080274 注射用溶液： C08J041	外国人健康被験者 総計 45 例 コホート 1：15 例 コホート 2：13 例 コホート 3：17 例
造血器腫瘍患者での薬物動態／薬力学試験					
BCX1777-J01 第 5.3.3.2.1 項 評価	経口投与時の薬物動態，薬力学，有効性及び安全性の評価	非盲検 用量漸増 多施設共同	連日投与 コホート 1：100 mg 1 日 1 回経口投与 コホート 2：200 mg 1 日 1 回経口投与 コホート 3：300 mg 1 日 1 回経口投与	100 mg カプセル： PN3300 PN3771	日本人 T/NK 細胞腫瘍患者 総計 13 例 コホート 1：5 例 コホート 2：3 例 コホート 3：5 例
FDS-J02 第 5.3.5.2.1 項 評価	経口投与時の薬物動態，薬力学，有効性及び安全性の評価	非盲検 単群 非無作為化 多施設共同	連日投与 （第 I 相は 28 日間連日投与） 第 I 相パート：300 mg 1 日 2 回経口投与 第 II 相パート：300 mg 1 日 2 回経口投与	100 mg カプセル： PN3771 13A01 13A02	日本人末梢性 T 細胞リンパ腫患者 第 I 相パート：7 例 第 II 相パート：62 例

表 2.7.2-2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要（続き）

試験番号 添付場所	試験目的	試験デザイン	用法・用量	被験物質 ロット番号	対象 割付被験者数
BCX1777-210 第 5.3.5.4.3 項 参考	経口投与時の薬物動態，薬力学，有効性及び安全性の評価	非盲検 非無作為化 単群 多施設共同	28 日間反復投与 200 mg を 1 日 2 回又は 1 日 1 回経口投与	100 mg カプセル： 070057 070069 080029 B080274	外国人慢性リンパ性白血病患者 総計 33 例 1 日 2 回投与：26 例 1 日 1 回投与：7 例
腎機能障害を有する被験者での薬物動態／薬力学試験					
BCX1777-112 第 5.3.3.3.1 項 参考	経口投与時の薬物動態，薬力学及び安全性の評価	非盲検 多施設共同 並行群間	100 mg 単回経口投与 コホート 1：腎機能正常 コホート 2：軽度腎機能障害 コホート 3：中等度腎機能障害 コホート 4：高度腎機能障害	100 mg カプセル： 070057 070045	外国人腎機能障害被験者 総計 25 例 コホート 1：9 例 コホート 2：8 例 コホート 3：3 例 コホート 4：5 例

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1　Caco-2 単層膜細胞での膜透過性

Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* 試験でフォロデシンの膜透過性の検討を行った。

フォロデシンが 0.05，0.5 及び 5 µmol/L となるように Caco-2 単層膜細胞に添加し，P-gp の阻害剤である verapamil 及び digoxin の存在／非存在下，37°C でインキュベートした（試験番号 6425-128：第 4.2.2.2.1 項）。0.05 及び 0.5 µmol/L については試料中濃度が定量下限（LLOQ）未満であったため評価できなかったが，5 µmol/L での頂端膜側から基底膜側への膜透過性は 0.32×10^{-6} cm/s であり，マンニトール（1.31×10^{-6} cm/s）よりも低かったことから，フォロデシンの低い膜透過性が示唆された。また, フォロデシン 5 µmol/L での輸送比は 1.41 で 2 未満であり, verapamil 又は digoxin 存在下でも 1.71 及び 0.90 と変化がないことから，フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低いと考えられた。

また，フォロデシンが 50 µmol/L となるように Caco-2 単層膜細胞に添加し，37°C でインキュベート後の輸送比は 3.3 であったことから，フォロデシンの膜透過への P-gp の関与は弱いものと考えられた（試験番号 00-BIOC.P01R2：第 4.2.2.2.2 項）。

2.1.2　血漿タンパク結合率

ヒト血漿タンパク結合率を検討した。ヒト血漿にフォロデシンが 0.1～100 µmol/L となるように添加し，37°C で 15 分インキュベートした。ヒト血漿タンパク結合率は 0.2～32%と低かった（試験番号 00-BIOC.P01R2：第 4.2.2.2.2 項）。

2.1.3　*In vitro* 代謝試験

ヒト肝ミクロソームにフォロデシンが 5 µmol/L になるように添加し，37°C で 60 分までインキュベート後のフォロデシンの残存率は 98%であり，フォロデシンが肝ミクロソーム中で安定であることが示された（試験番号 00-BIOC.P01R2：第 4.2.2.2.2 項）。

2.1.4　薬物動態学的薬物相互作用試験

2.1.4.1　CYP 阻害作用

フォロデシンの CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4）に対する阻害作用をヒト肝ミクロソームで検討した。

フォロデシン（10 µmol/L）をヒト肝ミクロソームに添加し，CYP 特異的基質に対する阻害作用を検討した。フォロデシンの各 CYP 分子種に対する阻害率は CYP2A6 に対する 25.7%が最大であ

り，フォロデシンは検討した CYP 分子種に対して意義ある阻害を示さないと考えられた（試験番号 6BIOCP18：第 4.2.2.6.1 項）。

2.1.4.2　　CYP 誘導作用

フォロデシンの CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。

ヒト肝細胞を，溶媒対照，陽性対照（CYP1A2：β-naphthoflavone 10 µmol/L，CYP3A4：rifampicin 50 µmol/L）又はフォロデシン（1，10 及び 100 µmol/L）で 3 日間処理し，CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用を各 CYP の特異的基質（CYP1A2：7-ethoxyresorufin，CYP3A4：testosterone）に対する酸化反応で評価した。フォロデシンで処理した細胞では 100 µmol/L まで CYP1A2 及び CYP3A4 活性ともに変化はみられなかったことから，フォロデシンは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さないと考えられた（試験番号 6BIOCP17R1：第 4.2.2.6.2 項）。

2.1.4.3　　P-gp を介した薬物相互作用

Caco-2 細胞を用いて双方向の輸送実験を行った。フォロデシン（0.05，0.5 及び 5 µmol/L）及び [^{3}H]-digoxin（P-gp 基質，1 µmol/L）を Caco-2 単層膜細胞に添加し，37°C で 60 分間インキュベートした。フォロデシン非存在下での digoxin の輸送比は 3.25 であり，フォロデシン存在下でも 3.38～4.81 と変化はみられなかったことから，フォロデシンは P-gp の阻害剤ではないことが示唆された（試験番号 6425-128：第 4.2.2.2.1 項）。

2.2　国内第 I 相試験：日本人 T/NK 細胞腫瘍患者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-J01 試験）［評価資料］

（第 5.3.3.2.1 項）

2.2.1　試験の目的及びデザイン

本試験は再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした非盲検，用量漸増，多施設共同第 I 相試験であり，経口投与時の薬物動態，薬力学，有効性及び安全性の評価を目的に実施した。

被験者は病変の生検病理診断にて組織学的に T 細胞又は NK 細胞腫瘍と診断された Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 1 以下で，既治療歴のある再発又は難治性の 20 歳以上の患者であった。総計 13 例（コホート 1：5 例，コホート 2：3 例，コホート 3：5 例）の日本人被験者が試験に登録された。

フォロデシン塩酸塩を 1 日 1 回，朝食後に連日経口投与した。新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行（以下，病勢の進行）が認められる又はフォロデシンに対して忍容不能となるまで，同一用量で継続投与できるものとした。投与量は増量規定に従い，100 mg/日（コホート 1），200 mg/日（コホート 2），300 mg/日（コホート 3），400 mg/日（コホート 4：増量は実施されず）の順で段階的に増量することとした。

血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度測定用の採血は，投与 1 日目は投与前，投与 1，2，4，6，8，24（2 日目投与前），48（3 日目投与前）及び 72 時間後（4 日目投与前）に，投与 15 日目は投与前，投与 1，2，4，6，8 及び 24 時間後（16 日目投与前）に実施した。また，投与 29 及び 57 日目の投与前にも実施した。

尿中フォロデシン濃度測定用の尿検体は，投与 1 日目の投与前（スポット）及び投与 1 日目の治験薬投与時～24 時間後の蓄積尿を採取した。

リンパ球サブセット測定用の採血を投与前並びに投与 1，8，29，43，57 日目及び 10 週目以降 4 週間後ごとの投与前並びに投与中止時に実施した。

2.2.2　薬物動態の結果

血漿中フォロデシン濃度：

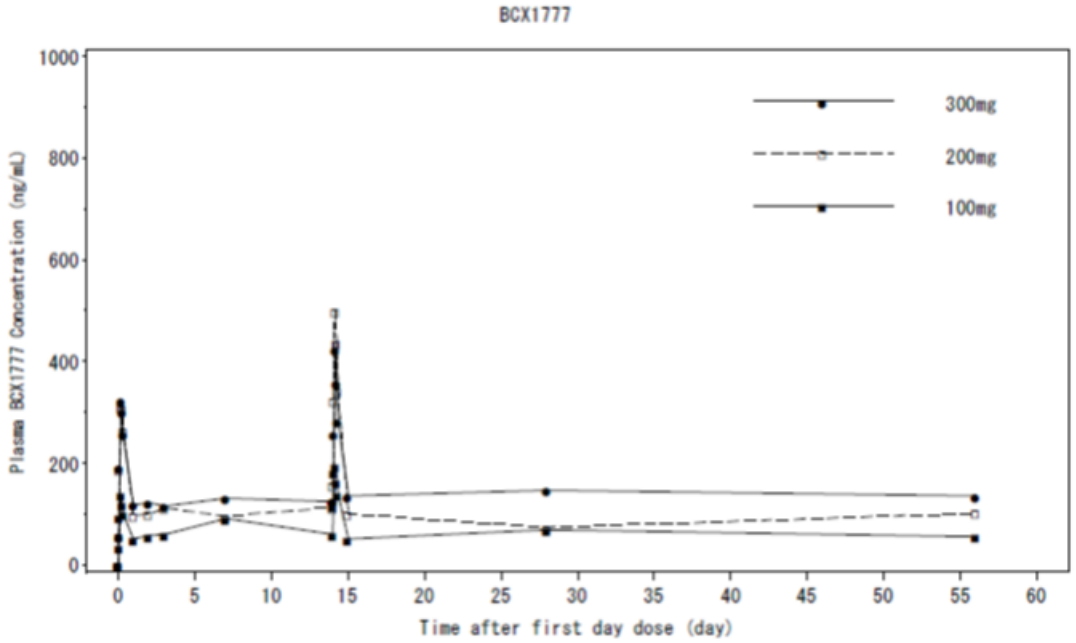
連日経口投与時の血漿中フォロデシン濃度推移を図 2.7.2- 2 に，その薬物動態パラメータを表 2.7.2- 3 に示す。また，薬物動態パラメータの用量比例性の解析結果を表 2.7.2- 4 に示す。

投与 1 日目の血漿中フォロデシン濃度は，いずれの投与量でも投与 4 時間後（中央値）に最高値に達した後，速やかに低下した。血漿中フォロデシンのトラフ濃度は，投与開始翌日には定常状態に達するものと考えられた。投与 15 日目の血漿中フォロデシン濃度は，投与 1 日目と比較して高い値で推移したが，推移のパターンは 1 日目と同様であった。

血漿中フォロデシンの 1 日目の最高血漿中濃度（C_{max}）及び時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）並びに 15 日目の C_{max} 及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）は，100 mg と 200 mg 投与間では投与量の増加に伴って増加したが，200 mg と 300 mg 投与では同程度の値であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）（1 日目のみ算出）に投与量による違いは認められなかった。

パワーモデルを用いて C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は AUC_{tau}）の用量比例性を検討した結果，1 日目，15 日目共に，回帰直線の傾きの 95%信頼区間はいずれも 1 を含んでおり，100～300 mg 投与の範囲で用量比例性が示唆された。

図 2.7.2-2　連日経口投与時の血漿中フォロデシン濃度推移（薬物動態解析対象集団，平均値）
（BCX1777-J01 試験）



1 日目及び 15 日目を除く測定日の血漿中濃度の平均値は，治験薬投与後に採血したと考えられるデータを除いて算出した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-1

表 2.7.2- 3　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-J01 試験）

投与日	投与量（mg/日）	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1] (hr)	AUC_{last} 又は AUC_{tau} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$[2] (hr)
1 日目	100 (n=5)	139.2 ± 83.1	4.00 (3.98, 22.58)	1948.0 ± 883.6	13.01 ± 3.83[3]
	200 (n=3)	335.3 ± 106.2	4.08 (1.95, 6.00)	4608.0 ± 1029.9	14.06 ± 10.32
	300 (n=5)	328.0 ± 64.0	4.00 (3.73, 5.77)	4595.6 ± 938.9	14.43 ± 6.84
15 日目	100 (n=4)	216.5 ± 136.2	4.11 (2.05, 6.10)	2729.5 ± 1358.2	
	200 (n=3)	499.0 ± 155.9	3.97 (3.88, 3.98)	6302.5 ± 1051.7	
	300 (n=5)	421.6 ± 49.6	4.03 (3.93, 4.13)	5587.0 ± 920.3	

1) : t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
2) : データベースロック後の追加解析
3) : n=4，1 例（被験者番号 J01-03-02）で，投与 24 時間後の血漿中フォロデシン濃度が投与 8 時間後の濃度より高かったためにパラメータが算出できなかった。
フォロデシンの薬物動態パラメータは，血漿中フォロデシン濃度が LLOQ（2.5 ng/mL）未満であった時点のデータを除いたデータセットを用いて算出した。
投与 1 日目の AUC_{last} は，投与 0～24 時間後の測定時点のデータを用いて算出した。
投与 15 日目の AUC_{tau} は，投与間隔を 24 時間とした場合の定常状態での AUC である。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-1 及び表 11.4-2

表 2.7.2- 4　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータと投与量の関係（パワーモデル）（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-J01 試験）

投与日	C_{max}			AUC_{last} 又は AUC_{tau}		
	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2
1 日目	0.922 [0.390, 1.454]	0.621	0.5691	0.876 [0.438, 1.314]	3.518	0.6382
15 日目	0.784 [0.158, 1.410]	1.692	0.4380	0.769 [0.241, 1.297]	4.349	0.5128

R^2 : 決定係数
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-2

フォロデシンの尿中排泄：

投与 1 日目のフォロデシンの 24 時間累積尿中排泄率を表 2.7.2- 5 に示す。

投与 24 時間後までの累積尿中排泄率（平均値）は 100～300 mg 投与で投与量の 5%～8%，腎クリアランス（平均値）は 3221～3719 mL/hr であり，いずれも投与量による違いは認められなかった。

表 2.7.2- 5　フォロデシンの 24 時間累積尿中排泄率（薬物動態解析対象集団）
（BCX1777-J01 試験）

投与量 （mg/day）	フォロデシン累積尿中排泄率（% of Dose） 平均値 ± 標準偏差	腎クリアランス（mL/hr） 平均値 ± 標準偏差
100 (n=5)	7 ± 4	3719 ± 930
200 (n=3)	8 ± 4	3521 ± 1156
300 (n=5)	5 ± 1	3221 ± 443

引用元：BCX1777-J01（5.3.3.2.1）試験 CSR　表 11.4-3

2.2.3　薬力学の結果

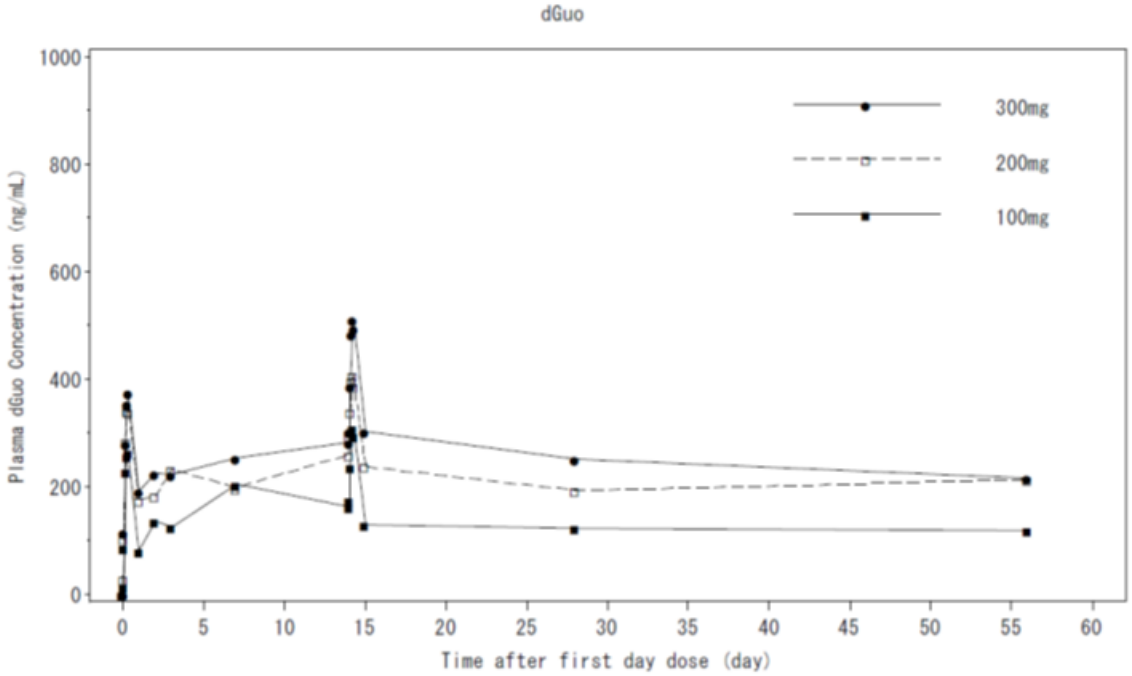
血漿中 dGuo 濃度：

連日経口投与時の血漿中 dGuo 濃度推移を図 2.7.2- 3 に，その薬力学パラメータを表 2.7.2- 6 に示す。また，薬力学パラメータの用量比例性の解析結果を表 2.7.2- 7 に示す。

投与 1 日目の血漿中 dGuo 濃度は，いずれの投与量でも投与 6～8 時間後（中央値）に最高値に達した後，速やかに低下した。血漿中 dGuo のトラフ濃度は，投与開始 3～4 日目までにほぼ定常状態に達するものと考えられた。投与 15 日目の血漿中 dGuo 濃度は，投与 1 日目と比較して高い値で推移したが，推移のパターンは 1 日目と同様であった。t_{max}（中央値）は 3.97～6.00 時間であり，投与量による大きな違いはみられなかった。

血漿中 dGuo の 1 日目の C_{max} 及び AUC_{last} 並びに 15 日目の C_{max} 及び AUC_{tau} は，投与量の増加に伴って増加した。しかし，パワーモデルを用いて C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は AUC_{tau}）の用量比例性を検討した結果，1 日目，15 日目共に，回帰直線の傾きの 95%信頼区間上限は 1 を下回っており，投与量と C_{max} 及び AUC との間に用量比例性は認められなかった。

図 2.7.2- 3　連日経口投与時の血漿中 dGuo 濃度推移（薬力学解析対象集団，平均値）
（BCX1777-J01 試験）



1 日目及び 15 日目を除く測定日の血漿中濃度の平均値は，治験薬投与後に採血したと考えられるデータを除いて算出した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-4

表 2.7.2- 6　血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験）

投与日	投与量（mg/日）	薬力学パラメータ（平均値 ± 標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} 1) (hr)	AUC_{last} 又は AUC_{tau} (ng･hr/mL)
1 日目	100 (n=5)	270.4 ± 66.8	7.33 (3.98, 8.08)	4023.2 ± 1101.3
	200 (n=3)	348.7 ± 48.0	7.97 (5.78, 8.08)	5704.5 ± 571.1
	300 (n=5)	374.4 ± 67.4	7.77 (7.03, 8.05)	6074.3 ± 1230.2
15 日目	100 (n=4)	315.5 ± 49.2	5.03 (3.97, 6.10)	5383.9 ± 981.1
	200 (n=3)	410.7 ± 103.9	3.97 (3.88, 6.00)	7696.2 ± 2051.0
	300 (n=5)	515.8 ± 116.2	6.00 (4.08, 6.05)	9533.4 ± 2677.4

1)：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
dGuo の薬力学パラメータは，血漿中 dGuo 濃度が LLOQ（5.0 ng/mL）未満であった時点のデータを除いたデータセットを用いて算出した。
投与 1 日目の AUC_{last} は，投与 0～24 時間後の測定時点のデータを用いて算出した。
投与 15 日目の AUC_{tau} は，投与間隔を 24 時間とした場合の定常状態での AUC である。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-4 及び表 11.4-5

表 2.7.2- 7　血漿中 dGuo の薬力学パラメータと投与量との関係（パワーモデル）
（薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験）

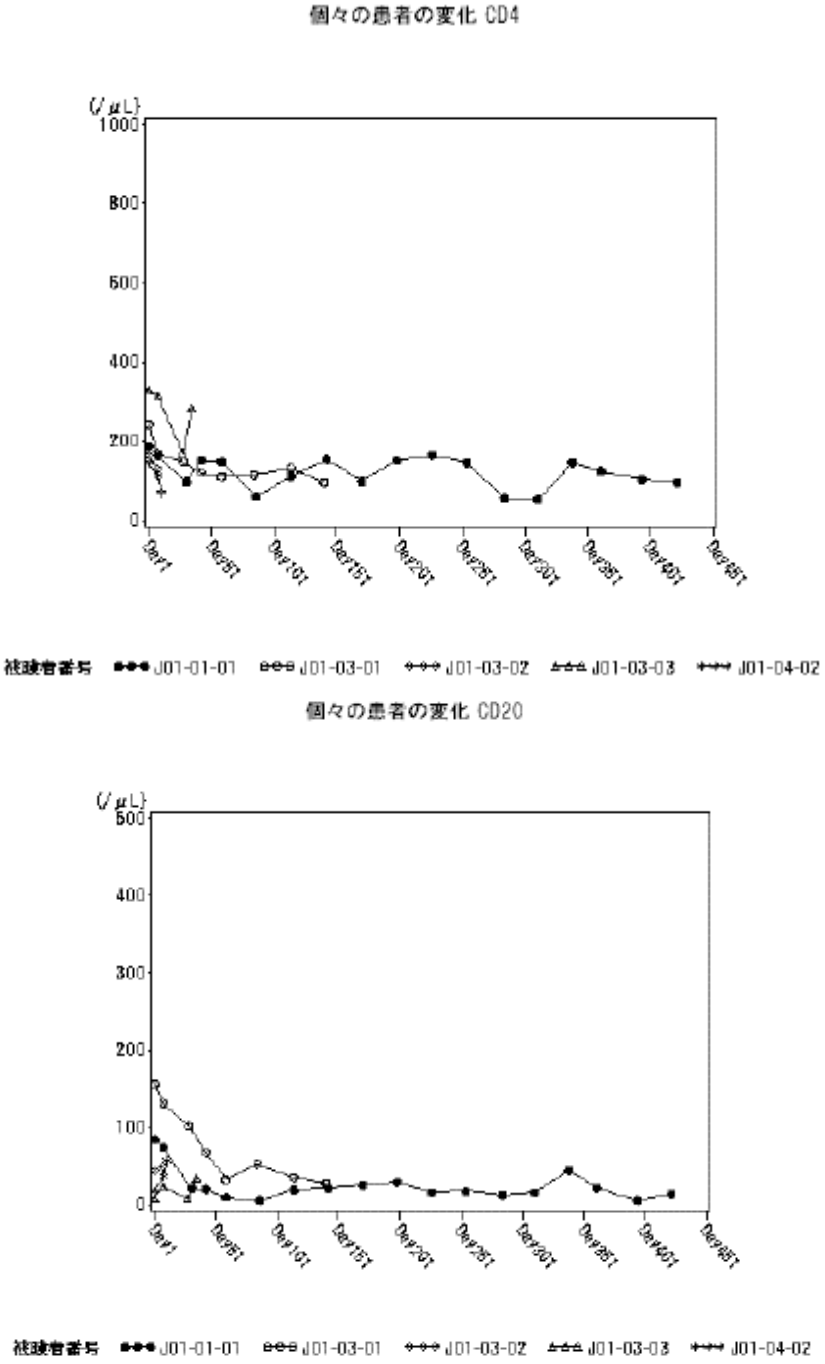
投与日	C_{max}			AUC_{last} 又は AUC_{tau}		
	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2
1 日目	0.312 [0.059, 0.564]	4.151	0.4014	0.396 [0.125, 0.668]	6.465	0.4841
15 日目	0.434 [0.151, 0.718]	3.732	0.5378	0.503 [0.182, 0.824]	6.262	0.5488

R^2：決定係数
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-5

リンパ球サブセット：

末梢血中単核球の細胞表面マーカー（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD16^+$，$CD20^+$，$CD56^+$）を測定した結果，特定の細胞表面マーカーが著しい減少を示す傾向はなく，$CD4^+$及び $CD20^+$を含むリンパ球全体が緩やかに減少するものと考えられた（図 2.7.2- 4）。しかし，被験者数が少なく，ベースライン値のばらつきも大きいことから，明らかな結論を導くことはできなかった。

図 2.7.2- 4　末梢血中単核球の細胞表面マーカーの推移（薬力学解析対象集団）
（BCX1777-J01 試験）



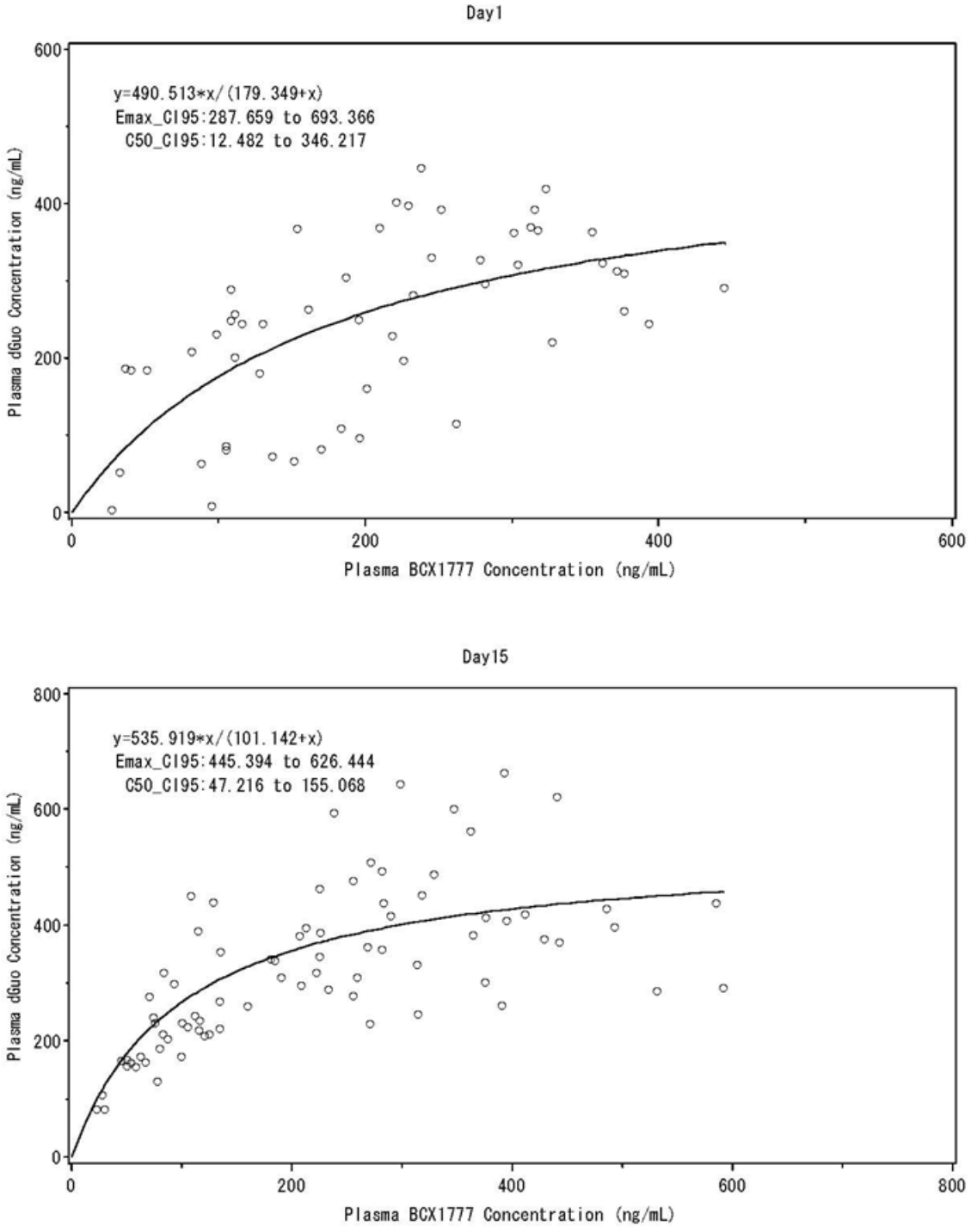
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 14.2.2-5

2.2.4　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性

血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との最大効果（E_{max}）モデルによる相関関係を図 2.7.2- 5 に示す。

血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性については，線形回帰モデルでの相関は低かったが，反応の飽和を仮定した E_{max} モデルでの相関関係が示唆された。また，血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（C_{max}, AUC_{last}, AUC_{tau}）と血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（C_{max}, AUC_{last}, AUC_{tau}）との関係については，被験者数が少なかったこともあり，本治験で検討した範囲では線形回帰モデルでの相関は低かった。

図 2.7.2- 5　血漿中フォロデシン濃度と血漿中 dGuo 濃度との関係（E_{max} モデル）
（薬物動態・薬力学解析対象集団）（BCX1777-J01 試験）



CI95：95%信頼区間
投与直後のデータは除外した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-7

2.3　国内第 I/II 相試験：日本人 PTCL 患者での薬物動態及び薬力学（FDS-J02 試験）［評価資料］

（第 5.3.5.2.1 項）

2.3.1　試験の目的及びデザイン

本試験は再発・難治性の PTCL 患者を対象とした非盲検，単群，非無作為化，多施設共同第 I/II 相試験であり，本疾患患者におけるフォロデシン塩酸塩の推奨用法・用量の決定，並びに推奨用法・用量での有効性及び安全性評価を目的に実施した。本試験では薬物動態及び薬力学も評価した。

被験者は病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL と診断された ECOG PS が 1 以下で，既治療歴のある再発又は難治性の 20 歳以上の患者であった。本試験は第 I 相及び第 II 相の 2 パートからなり，総計 69 例（第 I 相部分：7 例，第 II 相部分：62 例）の日本人被験者が試験に登録された。

第 I 相では 300 mg を 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間連日食後経口投与した際の安全性及び忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定した。第 II 相では第 I 相で決定された推奨用法・用量における有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

第 I 相及び第 II 相ともに，血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度並びに血清尿酸値測定用採血は，投与 1 日目初回投与前，投与 1，2，4，6，8 及び 12（2 回目投与前），24（2 日目初回投与前），48（3 日目初回投与前）及び 72 時間後（4 日目初回投与前）に，また投与 8 日目初回投与前，投与 15 日目初回投与前，投与 1，2，4，6，8 及び 12 時間後（2 回目投与前）並びに 29 日目初回投与前に実施した。第 II 相では，血漿中 dGuo 濃度及び血清尿酸値測定用採血は，投与 113 及び 169 日の投与前にも実施した。

第 I 相及び第 II 相ともに，尿中フォロデシン濃度測定用の尿検体は，投与 1 日目の初回投与後 0～24 時間の蓄積尿，及び 1 日目初回投与前にスポット尿を採取した。

第 I 相及び第 II 相ともに，リンパ球サブセット測定用の採血を投与前並びに投与 15 及び 29 日目に実施した。第 II 相では，投与 57，113 及び 169 日目にも実施した。

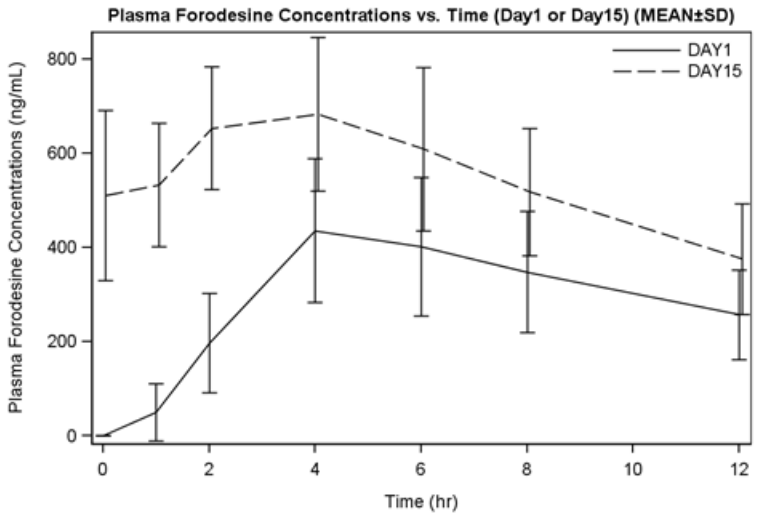
2.3.2　薬物動態の結果

血漿中フォロデシン濃度：

血漿中フォロデシン濃度は，投与 1 日目及び 15 日目ともに初回投与後 4 時間まで経時的に上昇し，その後は緩やかに減少した（図 2.7.2- 6）。トラフ値（平均値）は，459.7 ng/mL（投与 3 日目）～540.4 ng/mL（投与 15 日目）の範囲で推移し，ほぼ同レベルを維持した。

血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータは，表 2.7.2- 8 に示すように，C_{max}（平均値 ± 標準偏差）が投与 1 日目で 450 ± 156 ng/mL，投与 15 日目で 699 ± 157 ng/mL，AUC_{last} が投与 1 日目で 3540 ± 1250 ng･hr/mL，投与 15 日目で 6520 ± 1660 ng･hr/mL であった。また，t_{max}［中央値（最小値，最大値）］は投与 1 日目で 4.0（3.9, 6.1）時間，投与 15 日目で 4.0（2.0, 6.0）時間であった。

図 2.7.2- 6　血漿中フォロデシン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（FDS-J02 試験）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-1

表 2.7.2- 8　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（FDS-J02 試験）

投与日	投与量（mg/body/回）	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max}[1)] (hr)	AUC_{last} 又は AUC_{tau} (ng･hr/mL)
1 日目	300 (n=7)	450 ± 156	4.0 (3.9, 6.1)	3540 ± 1250
15 日目	300 (n=7)	699 ± 157	4.0 (2.0, 6.0)	6520 ± 1660

1)：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
フォロデシンの薬物動態パラメータは，血漿中フォロデシン濃度が LLOQ（2.5 ng/mL）未満であった時点のデータを除いたデータセットを用いて算出した。
投与 1 日目の AUC_{last} は，投与 0～12 時間後の測定時点のデータを用いて算出した。
投与 15 日目の AUC_{tau} は，投与間隔を 12 時間とした場合の定常状態での AUC である。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5-1

尿中フォロデシン濃度：

投与 1 日目の初回投与後 0～24 時間までの尿中未変化体排泄率（Fe，平均値 ± 標準偏差）は 9.17% ± 4.97%，CLr が 7910 ± 4330 mL/hr であった。

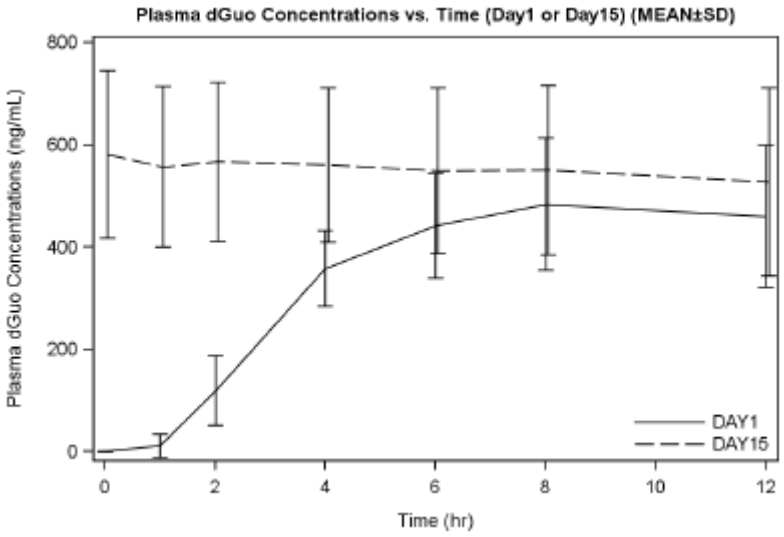
2.3.3　薬力学の結果

血漿中 dGuo 濃度：

血漿中 dGuo 濃度（平均値 ± 標準偏差）は，初回投与では投与後 8 時間まで経時的に上昇し，その後はほぼ同レベルを維持した。投与 15 日目の投与前濃度は 580.4 ± 163.8 ng/mL であり，投与後もほぼ同レベルを維持した。また，トラフ値（平均値）は，550.5 ng/mL（投与 3 日目）～839.8 ng/mL

（投与 113 日目）の範囲で推移し，大きな変動はなく，一定レベルで維持された（図 2.7.2- 7 及び表 2.7.2- 9）。

図 2.7.2- 7　血漿中 dGuo 濃度推移（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-3

表 2.7.2- 9　血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験）

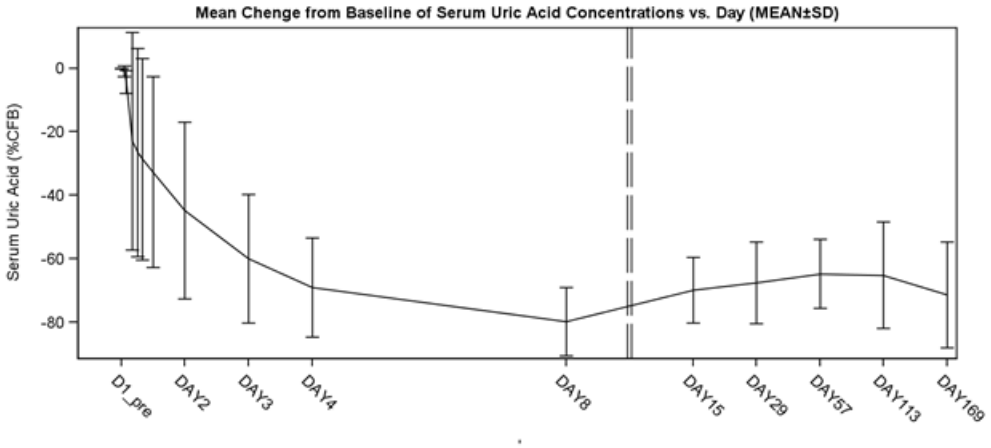
投与日	投与量（mg/body/回）	薬力学パラメータ（平均値 ± 標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} [1)] (hr)	AUC_{last} 又は AUC_{tau} (ng･hr/mL)
1 日目	300 (n=7)	484 ± 128	8.0 (6.0, 8.1)	4090 ± 1020
15 日目	300 (n=7)	594 ± 165	0.9 (0.0, 11.6)	6470 ± 1920

1)：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
dGuo の薬力学パラメータは，血漿中 dGuo 濃度が LLOQ（5.0 ng/mL）未満であった時点のデータを除いたデータセットを用いて算出した。
投与 1 日目の AUC_{last} は，投与 0～12 時間後の測定時点のデータを用いて算出した。
投与 15 日目の AUC_{tau} は，投与間隔を 12 時間とした場合の定常状態での AUC である。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.3-7 及び表 14.3-8

血清尿酸値：

血清尿酸値のベースラインからの変化量を図 2.7.2- 8 に示した。血清尿酸値の変化量は経時的な減少を示し，投与 8 日目で−79.78%±10.80%（平均値 ± 標準偏差）に達した。その後も 60%超の減少が維持された。なお，血漿中フォロデシン濃度と血清尿酸値の間に明確な相関関係はみられなかった。

図 2.7.2- 8　血清尿酸値のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験）

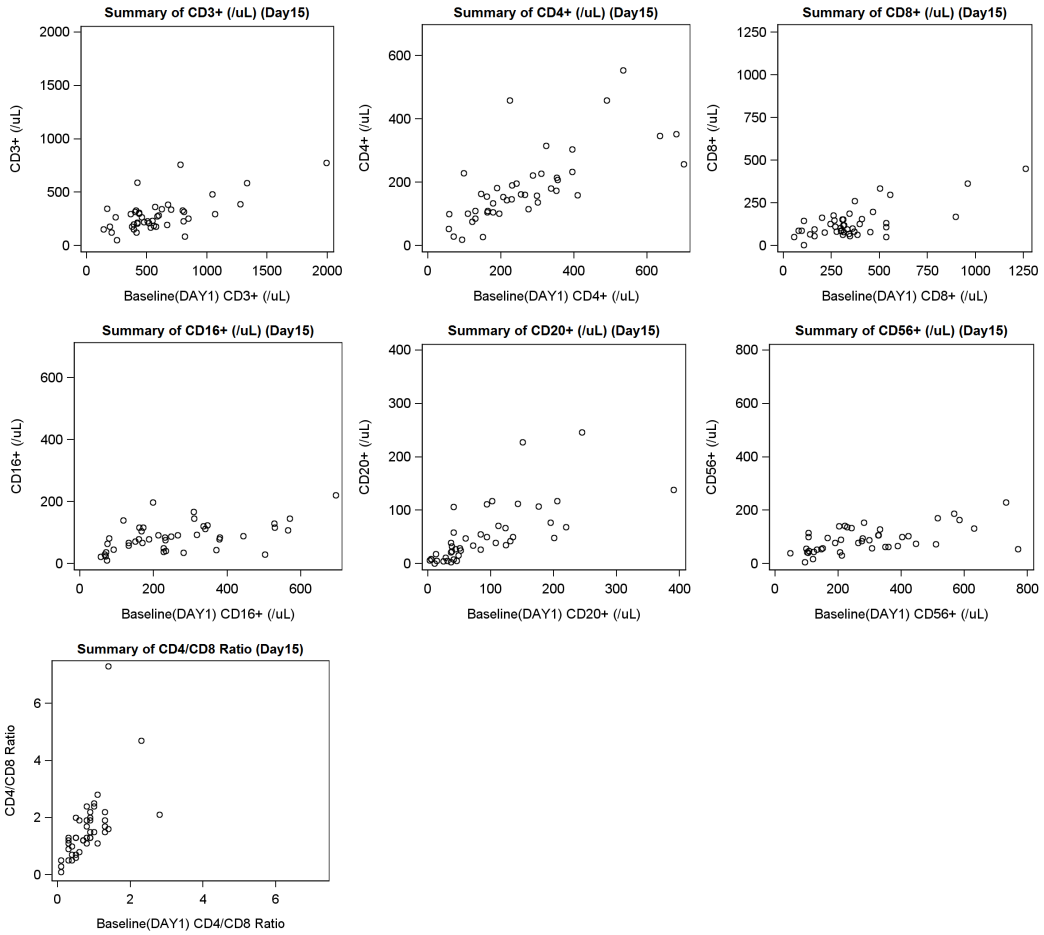


引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-5

リンパ球サブセット：

リンパ球サブセットのフォロデシン投与前後の散布図を図 2.7.2- 9 に示した。リンパ球サブセットの治験薬投与前後（投与 1 日目及び 15 日目）の比較から，多くの被験者でフォロデシン塩酸塩投与による細胞表面マーカーの減少がみられた。$CD4^+/CD8^+$比についてはやや上昇する傾向が認められた。

図 2.7.2- 9　リンパ球サブセットの治験薬投与前後の散布図（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験）

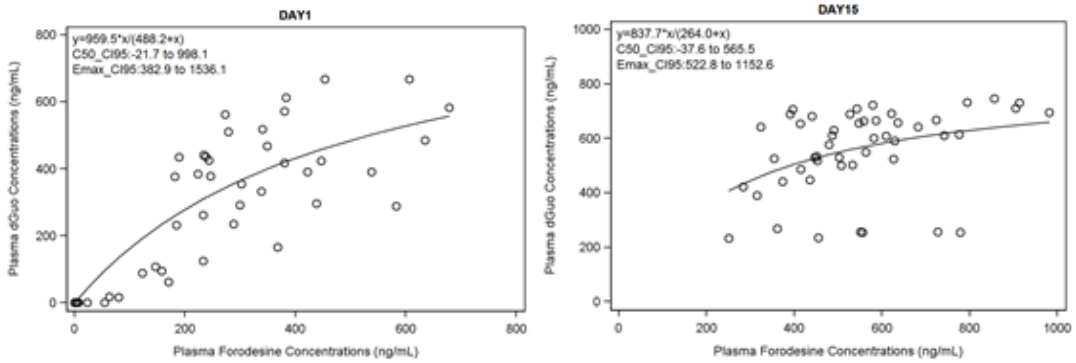


異常高値は除外した。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-7

2.3.4　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性

血漿中フォロデシン濃度と血漿中 dGuo 濃度には，E_{max} モデルで正の相関関係がみられた（図 2.7.2- 10）。

図 2.7.2- 10　血漿中フォロデシン濃度と血漿中 dGuo 濃度との関係（E_{max} モデル）
（薬物動態・薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験）

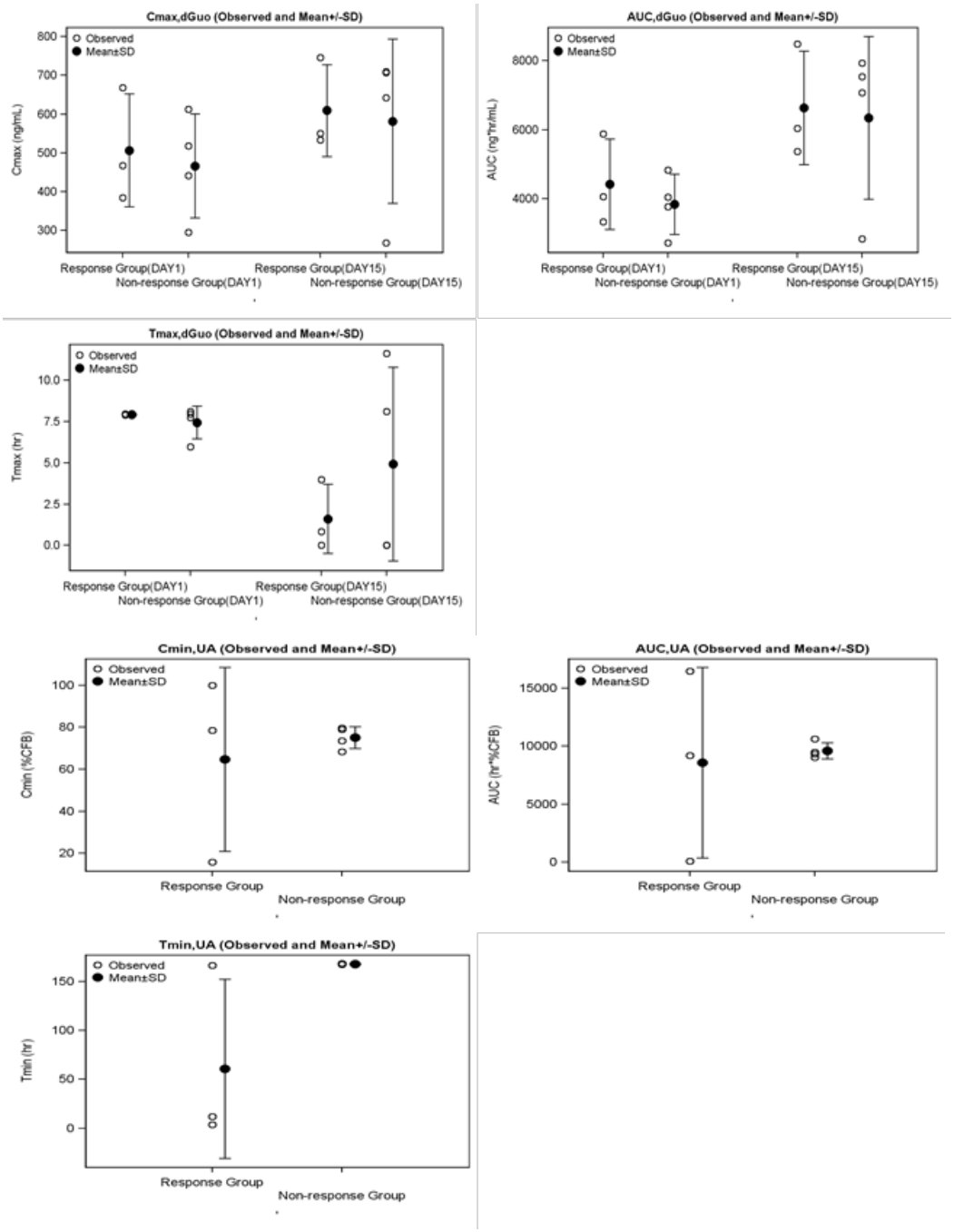


引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-4

2.3.5　奏効例と非奏効例における血漿中 dGuo 及び血清尿酸値の薬力学パラメータ

奏効例と非奏効例における血漿中 dGuo 及び血清尿酸値の薬力学パラメータを図 2.7.2- 11 に示した。奏効例，非奏効例ともに例数が 4 例以下と少ないものの，奏効例は非奏効例と比べて血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC がやや高い（投与 1 日目及び 15 日目）傾向がみられた。また，血清尿酸値については，奏効例での被験者間のばらつきが大きく，傾向を見出すことは困難であった。

図 2.7.2- 11　奏効例と非奏効例における血漿中 dGuo 及び血清尿酸値の薬力学パラメータ（薬力学解析対象集団）（FDS-J02 試験）



UA: 血清尿酸値
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-8

2.4　海外第 I 相試験：健康被験者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-116 試験）[参考資料]

（第 5.3.4.1.1 項）

2.4.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，静脈内及び経口投与後のフォロデシンの用量比例性及び定常状態時の薬物動態を評価する非盲検, 無作為化, 反復投与, 3 期クロスオーバーによる第 I 相コホート試験であり, 40 mg/m^2 静脈内投与時と同等の全身曝露が得られる経口投与レジメンの決定を主要目的に，薬物動態，薬力学及び安全性の評価を実施した。

総計 54 例（3 つのコホートにそれぞれ 18 例）の外国人男性及び女性健康被験者が試験に登録され，45 例（コホート 1，2 及び 3 でそれぞれ 15 例，13 例及び 17 例）が試験を完了した。各コホートでは，コホートごとに決められた投与量で，1 日 1 回経口投与，1 日 2 回経口投与，及び 1 日 1 回静脈内投与の 3 つの投与レジメンを 3 期クロスオーバー法で検討した。各投与期，被験者に治験薬を 1 日 1 回又は 2 回（投与レジメンに従う）7 日間投与した。休薬期間（前の投与期の治験薬最終投与日～次の投与期の治験薬初回投与日）は最低 7 日間とした。各コホートでの投与量は以下の通りであった。

コホート 1：200 mg 1 日 2 回経口，400 mg 1 日 1 回経口，40 mg/m^2 1 日 1 回静脈内投与
コホート 2：300 mg 1 日 2 回経口，600 mg 1 日 1 回経口，40 mg/m^2 1 日 1 回静脈内投与
コホート 3：400 mg 1 日 2 回経口，800 mg 1 日 1 回経口，40 mg/m^2 1 日 1 回静脈内投与

血漿中フォロデシン濃度測定用の採血は，1 日 1 回経口投与では投与 1～6 日目は各投与日投与前に，7 日目は投与前並びに投与 1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，8，12，18 及び 24 時間後に実施した。1 日 2 回経口投与では投与 1～6 日目は各投与日朝投与前及び 6 日目夕投与前に，7 日目は朝投与前並びに朝投与 1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，8，12（夕投与前），13，14，15，15.5，16，16.5，17，18，20 及び 24 時間後に実施した。1 日 1 回静脈内投与では投与 1～6 日目は各投与日投与前に，7 日目は投与前並びに投与 0.25，0.5（投与終了時），0.75，1，1.5，2，3，4，8，12，18 及び 24 時間後に実施した。

血漿中 dGuo 濃度測定用の採血は，1 日 1 回経口投与では投与 1 日目及び 7 日目の投与前並びに 7 日目の投与 1，2，4，6，12 及び 24 時間後に実施した。1 日 2 回経口投与では投与 1 日目及び 7 日目の朝投与前並びに 7 日目の朝投与 1，2，4，12（夕投与前），13，14，16，18 及び 24 時間後に実施した。1 日 1 回静脈内投与では投与 1 日目及び 7 日目の投与前並びに 7 日目の投与 0.5（投与終了後），1，2，4，12 及び 24 時間後に実施した。

血清尿酸値測定用の採血は，いずれの投与レジメンにおいても投与前日並びに 1 日目朝投与の 12，24，36，48，72，96，120，144 及び 168 時間後に実施した。

リンパ球サブセット測定用の採血は投与前日並びに投与 4 及び 8 日目の朝，また追跡調査時に実施した。

2.4.2　薬物動態の結果

トラフ濃度の Helmert Transformation Method による解析結果を表 2.7.2- 10 に，7 日間反復投与後のフォロデシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 11 に示す。

Helmert Transformation Method による解析の結果，すべての投与レジメンでトラフ濃度は 5 日目以前に定常状態に達することが示され，7 日目の血漿中フォロデシン濃度は定常状態に達していることが確認された。

時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）及び C_{max} は，1 日 1 回及び 1 日 2 回のいずれの経口投与レジメンにおいても投与量の増加に伴って増大したが，増加は 1 回投与量 400 mg 以上では投与量比より小さかった。200 mg 1 日 2 回経口投与と 400 mg 1 日 1 回経口投与の比較では，C_{max} は 1 日 1 回投与時が 1 日 2 回投与時より高かったが，AUC_{0-24} は 1 日 2 回投与時が 1 日 1 回投与時より大きかった。300 及び 400 mg 1 日 2 回経口投与と 600 及び 800 mg 1 日 1 回経口投与との比較では，C_{max} はいずれのコホートにおいても 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で類似していたが，AUC_{0-24} はいずれのコホートにおいても 1 日 2 回投与時が 1 日 1 回投与時より 1.4 倍大きかった。静脈内投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，すべてのコホートで同様であった。400, 600 及び 800 mg 1 日 1 回経口投与での t_{max} は，それぞれ投与 4.50, 4.00 及び 4.00 時間後（中央値）であった。

経口投与のいずれの投与レジメンでも，静脈内投与時と比較して同等の AUC_{0-24} かつ同等の C_{max}，又は同等の AUC_{0-24} かつ同等の血漿中トラフ濃度（C_{min}）は示されなかった。300 mg 1 日 2 回及び 800 mg 1 日 1 回経口投与レジメンで，AUC_{0-24} の幾何平均値が静脈内投与レジメンと同等であった。これらのレジメンでは，静脈内投与レジメンに比べ C_{max} は低かったが，C_{min} は高かった。

400 mg 1 日 1 回経口投与レジメンで，静脈内投与レジメンと同等の C_{min} に達した。静脈内投与レジメンと同等の C_{max} に達した経口投与レジメンはなかった。

表 2.7.2- 10　トラフ濃度の Helmert Transformation Method 解析（薬物動態解析対象集団）
（BCX1777-116 試験）

P 値算出対比 [1]	P 値		
コホート 1	200 mg 1 日 2 回 経口投与（n=15）	400 mg 1 日 1 回 経口投与（n=15）	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与（n=15）
2 日目対 3～8 日目の平均濃度	0.002	0.010	0.277*
3 日目対 4～8 日目の平均濃度	0.010	0.131*	0.712
4 日目対 5～8 日目の平均濃度	0.224*	0.961	0.409
5 日目対 6～8 日目の平均濃度	0.227	<0.001	0.036
6 日目対 7～8 日目の平均濃度	0.432	0.188	0.827
7 日目対 8 日目の濃度	0.005	0.529	0.193
コホート 2	300 mg 1 日 2 回 経口投与（n=16）	600 mg 1 日 1 回 経口投与（n=17）	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与（n=15）
2 日目対 3～8 日目の平均濃度	<0.001	0.090*	0.367*
3 日目対 4～8 日目の平均濃度	0.009	0.197	0.401
4 日目対 5～8 日目の平均濃度	0.033	0.863	0.007
5 日目対 6～8 日目の平均濃度	0.205*	<0.001	0.024
6 日目対 7～8 日目の平均濃度	0.019	0.782	0.744
7 日目対 8 日目の濃度	0.015	0.653	0.648
コホート 3	400 mg 1 日 2 回 経口投与（n=17）	800 mg 1 日 1 回 経口投与（n=18）	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与（n=17）
2 日目対 3～8 日目の濃度	0.027	0.093*	0.670*
3 日目対 4～8 日目の濃度	0.001	0.383	0.417
4 日目対 5～8 日目の濃度	0.540*	0.062	0.438
5 日目対 6～8 日目の濃度	0.152	<0.001	<0.001
6 日目対 7～8 日目の濃度	0.053	0.002	0.796
7 日目対 8 日目の濃度	0.139	0.244	0.523

*：当該日のトラフ濃度値とそれ以降のトラフ濃度平均値との比較で有意差を認めない最初の測定日を表し，この日に定常状態に達していると判断した。
[1]：p 値は反復測定の ANOVA モデルでの Helmert transformation 対比に基づく。トラフ濃度は対数変換値を用いた。
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 14.4.4.1, Table 14.4.4.2 及び Table 14.4.4.3

表 2.7.2- 11　1 日 1 回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口並びに 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験）

コホート	パラメータ	幾何平均値（最小，最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
		1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静脈内投与（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg n=15	400 mg n=15	40 mg/m^2 n=15	－	－	－
	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	7641 (5245, 11500)	5859 (4054, 8365)	9296 (7900, 10640)	82 [74, 91]	63 [57, 70]	129 [116, 144]
	C_{max} (ng/mL)	495 (326, 764)	545 (326, 1500)	1947 (1290, 2640)	25 [21, 28]	28 [24, 32]	88 [76, 102]
	C_{min} (ng/mL)	172 (115, 308)	84 (57, 152)	81 (59, 122)	211 [187, 238]	105 [93, 118]	202 [179, 227]
2	投与量	300 mg n=16	600 mg n=16	40 mg/m^2 n=15	－	－	－
	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	11250 (5608, 22160)	7805 (5302, 15880)	9788 (7978, 11930)	110 [96, 125]	76 [67, 87]	144 [126, 164]
	C_{max} (ng/mL)	687 (327, 1430)	681 (452, 1270)	1881 (1430, 2380)	35 [31, 40]	35 [31, 39]	101 [89, 115]
	C_{min} (ng/mL)	264 (135, 531)	120 (60, 240)	89 (56, 151)	280 [248, 317]	126 [111, 142]	223 [197, 252]
3	投与量	400 mg n=17	800 mg n=18	40 mg/m^2 n=17	－	－	－
	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	12130 (8745, 21330)	8761 (4976, 12350)	9321 (8366, 10610)	130 [119, 142]	95 [87, 104]	137 [126, 149]
	C_{max} (ng/mL)	756 (529, 1450)	779 (499, 1150)	1942 (1380, 2810)	39 [35, 43]	40 [36, 45]	96 [86, 107]
	C_{min} (ng/mL)	282 (195, 407)	123 (73, 194)	83 (41, 113)	342 [303, 386]	151 [134, 170]	227 [201, 256]

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 16

いずれのコホートでも AUC_{0-24} が 1 日 2 回経口投与レジメンで 1 日 1 回経口投与レジメンに比べ高かったことは，絶対的バイオアベイラビリティが一貫して 1 日 2 回経口投与レジメンで 1 日 1 回経口投与レジメンに比べ高かったことを反映していた。絶対的バイオアベイラビリティは，投与量の増加に伴い，わずかに減少した。1 日 2 回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（平均値 ± 標準偏差）は，コホート 1 で 16.3%±4.0%，コホート 2 で 14.7%±6.1%，コホート 3 で 13.0%±3.5%であり，1 日 1 回経口投与時では，それぞれ 12.3%±2.2%，10.0%±3.7%及び 9.46%±2.20%であった。

変動指数（定常状態での C_{max} と C_{min} の比）は静脈内投与レジメンで最も高く，21.95±6.50～25.46±12.68（平均値 ± 標準偏差）であった。変動指数は，1 日 1 回経口投与レジメン（5.88±1.69～7.16±4.00）に比べ 1 日 2 回経口投与レジメン（2.67±0.65～2.99±0.87）で大幅に小さかった。したがって，1 日 2 回経口投与レジメンは，ピーク－トラフ変動のコントロールに優れていた。

2.4.3　薬力学の結果

血漿中 dGuo 濃度：

7 日間反復投与後の血漿中 dGuo の薬力学パラメータを表 2.7.2- 12 に示す。

dGuo の AUC_{0-24} 及び C_{max} は，3 つのコホート及び投与レジメン間で類似していた。C_{min} について追加解析を行った結果，C_{min} はすべての経口投与レジメンで静脈内投与レジメンに比べ高かった。1 日 1 回及び 1 日 2 回のいずれの経口投与レジメンでも，投与量の増加に伴い C_{min} が増加する傾向がみられたが，追加解析として実施したコホート間の対比較では，コホート 1 の 1 日 1 回経口投与レジメン（400 mg）とコホート 3 の 1 日 1 回投与レジメン（800 mg）間でのみ有意差（p=0.0147）がみられた。

変動指数（平均値 ± 標準偏差）は，1 日 2 回経口投与レジメンで 1.24 ± 0.07～1.33 ± 0.12，1 日 1 回経口投与レジメンで 1.74 ± 0.36～1.86 ± 0.54, 静脈内投与レジメンで 1.45 ± 0.14～1.79 ± 0.41 であった。

表 2.7.2- 12　1 日 1 回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口並びに 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験）

コホート	パラメータ	幾何平均値（最小，最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
		1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静脈内投与（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg n=15	400 mg n=15	40 mg/m^2 n=15	–	–	–
	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	8108 (6293, 12010)	7430 (5746, 11370)	7322 (5778, 11890)	111 [106, 115]	101 [98, 106]	109 [105, 114]
	C_{max} (ng/mL)	380 (297, 559)	377 (319, 559)	365 (273, 597)	104 [100, 108]	103 [99, 107]	100 [97, 105]
	C_{min} (ng/mL)	287 (204, 396)	216 (136, 295)	203 (135, 390)	141 [128, 154]	107 [97, 117]	132 [120, 145]
2	投与量	300 mg n=16	600 mg n=16	40 mg/m^2 n=15	–	–	–
	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	8683 (6711, 11620)	8207 (5628, 10360)	8020 (6459, 10340)	109 [104, 114]	104 [99, 109]	105 [100, 110]
	C_{max} (ng/mL)	404 (306, 532)	395 (292, 496)	403 (326, 521)	100 [96, 105]	100 [96, 105]	100 [96, 105]
	C_{min} (ng/mL)	323 (245, 443)	265 (156, 348)	233 (149, 341)	139 [128, 151]	114 [105, 124]	121 [112, 132]
3	投与量	400 mg n=17	800 mg n=18	40 mg/m^2 n=17	–	–	–
	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	8518 (6615, 11120)	8323 (6685, 11290)	8237 (6354, 10950)	105 [101, 109]	102 [99, 106]	103 [99, 106]
	C_{max} (ng/mL)	394 (295, 574)	399 (334, 521)	402 (300, 549)	98 [95, 102]	99 [96, 103]	99 [96, 103]
	C_{min} (ng/mL)	318 (240, 394)	277 (214, 377)	235 (156, 349)	136 [126, 147]	118 [110, 128]	115 [106, 124]

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 21

血清尿酸値：

7 日間反復投与後の血清尿酸値の薬力学パラメータを表 2.7.2- 13 に示す。

静脈内投与レジメンでの尿酸反応（トラフ時の血清尿酸値のベースラインからの低下率）には，3 つのコホートを通して再現性がみられた。コホート 1 での尿酸反応の幾何平均値（範囲）は，1 日 2 回経口投与レジメン，1 日 1 回経口投与レジメン及び 1 日 1 回静脈内投与レジメンで，それぞれ 54%（−40%～−66%），38%（−26%～−55%）及び 39%（−26%～−55%）であった。コホート 2 での尿酸反応は，それぞれ 64%（−52%～−78%），45%（−32%～−67%）及び 40%（−26%～−58%）であった。コホート 3 での尿酸反応は，それぞれ 68%（−63%～−78%），53%（−46%～−65%）及び 42%（−34%～−53%）であった。

1 日 2 回経口投与レジメンでは，1 日 1 回経口投与レジメンより相対的に大きな尿酸反応を示し，この反応は 3 つのコホートで同様であった。

1 日 2 回経口投与レジメン内では，尿酸反応及びベースラインからの尿酸値低下率（%）の 168 時間後までの曲線下面積（$AUC_{BN,0-168}$）に対する投与量の影響は，200～300 mg 1 日 2 回投与では増大したが，400 mg 1 日 2 回投与ではプラトーに達していると考えられた。

表 2.7.2- 13　1 日 1 回及び 1 日 2 回 7 日間反復経口並びに 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与後の血清尿酸値の薬力学パラメータ（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-116 試験）

コホート	パラメータ	幾何平均値（最小，最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
		1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静脈内投与（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg n=15	400 mg n=15	40 mg/m^2 n=15	–	–	–
	$AUC_{BN, 0-168}$ (h × %CFB)	6965 (4555, 9852)	4859 (2170, 7555)	4924 (2294, 7727)	142 [123, 165]	98 [85, 113]	145 [125, 168]
	C_{min}[1)] (%CFB)	54 (−66, −40)	38 (−55, −26)	39 (−55, −26)	141 [128, 155]	98 [89, 107]	144 [131, 158]
2	投与量	300 mg n=16	600 mg n=17	40 mg/m^2 n=15	–	–	–
	$AUC_{BN, 0-168}$ (h × %CFB)	8311 (6864, 10280)	5443 (1707, 8623)	4996 (1688, 7417)	164 [140, 192]	107 [91, 125]	154 [132, 179]
	C_{min}[1)] (%CFB)	64 (−78, −52)	45 (−67, −32)	40 (−58, −26)	157 [143, 171]	111 [101, 121]	142 [130, 154]
3	投与量	400 mg n=17	800 mg n=18	40 mg/m^2 n=17	–	–	–
	$AUC_{BN, 0-168}$ (h × %CFB)	8828 (7872, 11280)	7035 (5494, 8761)	5660 (3892, 7310)	156 [144, 167]	125 [116, 134]	125 [116, 134]
	C_{min}[1)] (%CFB)	68 (−78, −63)	53 (−65, −46)	42 (−53, −34)	159 [151, 168]	127 [120, 133]	126 [120, 133]

1)：C_{min} の幾何平均値は正の値で示されているが，ベースラインからの低下を示す。
$AUC_{BN, 0-168}$：ベースラインからの尿酸値低下率（%）の 168 時間後までの曲線下面積
%CFB：ベースラインからの変化率%
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 25

絶対リンパ球数及びリンパ球サブセット数：

絶対リンパ球数並びに $CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD20^+$及び $CD56^+$リンパ球数のベースラインからの低下（%）は，用量にかかわらず，すべての経口投与レジメンで 40 mg/m^2 静脈内投与レジメンと類似していた。最大変化は，概ね 8 日目に観察された。投与により発現したリンパ球絶対数所見（投与により発現したグレード 1 又は 2 の値）は，経口投与レジメンでは 200 mg 1 日 2 回で 2 例（11%），400 mg 1 日 1 回で 0 例，300 mg 1 日 2 回で 2 例（13%），600 mg 1 日 1 回で 2 例（12%），400 mg 1 日 2 回で 1 例（6%），800 mg 1 日 1 回で 2 例（11%）の被験者で，また 40 mg/m^2 静脈内投与レジメンでは 4 例（9%）の被験者で認められた。グレード 3 又は 4 のリンパ球絶対数所見は観察されなかった。

リンパ球数及びリンパ球サブセット数とは異なり，コホート 1 及び 3 のいずれの投与レジメン並びにコホート 2 の 1 日 2 回投与レジメンでは $CD4^+/CD8^+$ 比に 8 日目での低下はみられなかった。コホート 2 での 1 日 1 回経口投与及び静脈内投与レジメンでは $CD4^+/CD8^+$ 比のわずかな低下が 8 日目にみられた。

2.5　海外第 II 相試験：CLL 患者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-210 試験）[参考資料]

（第 5.3.5.4.3 項）

2.5.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，非盲検，非無作為化，反復投与，単群，多施設共同の進行 CLL 患者での第 II 相試験であり，有効性，安全性の評価とともに薬物動態及び薬力学を検討した。

標準的な診断基準を用いて末梢血及び／又は骨髄検査で確定診断された 18 歳以上の CLL 患者に，200 mg を 1 日 2 回経口投与した（治験実施計画書改訂 2 前に組み入れた被験者ではフォロデシン 200 mg を 1 日 1 回投与）。1 サイクルを 28 日間とし，来院時に有効性及び安全性の評価を受けた。奏効がみられた被験者及び安定と判定された被験者は，臨床所見及び臨床検査所見で進行又は忍容不能な毒性の発現まで治験薬の投与を継続可能とした。

総計 33 例の外国人被験者が本試験で登録された。1 日 1 回投与で 7 例，1 日 2 回投与で 26 例であった。これらすべての被験者が薬物動態及び薬力学解析対象集団であった。有効性解析対象集団は 1 日 2 回投与の 26 例であった。

血漿中フォロデシン，dGuo 濃度及び PNP 活性並びにリンパ球中 dGTP 濃度測定用の採血は，初回サイクルの 0 日目，7 日目（治験実施計画書改訂 2 前に組み入れた被験者は 4 日目）及び 28 日目（±3 日）のいずれも初回投与前に実施した。

2.5.2　薬物動態の結果

臨床効果の有無により分類した被験者のフォロデシンの血漿中トラフ濃度を表 2.7.2- 14 に示す。フォロデシンの平均血漿中トラフ濃度は奏効例と非奏効例で類似していた。

表 2.7.2- 14　臨床効果とフォロデシン濃度との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験）

測定時点	血漿中フォロデシントラフ濃度（ng/mL：平均値 ± 標準偏差）[1)]		
	奏効例（n=6）	非奏効例（n=17）	被験者全体（n=23）
0 日目投与前	0 ± 0.0 [a]	0 ± 0.0 [b]	0 ± 0.0 [c]
7 日目投与前	406 ± 152.1	480 ± 261.4	461 ± 236.8
28 日目投与前	490 ± 75.8	445 ± 289.8	457 ± 250.6

1)：フォロデシン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の値
a：n=5，b：n=15，c：n=20
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.6.1.1

2.5.3　薬力学の結果

血漿中 dGuo 濃度：

臨床効果の有無により分類した被験者の血漿中 dGuo 濃度を表 2.7.2- 15 に示す。奏効例の血漿中平均 dGuo 濃度は，非奏効例より高い傾向がみられた。

表 2.7.2- 15　臨床効果と dGuo 濃度との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験）

測定時点	血漿中 dGuo 濃度（ng/mL：平均値 ± 標準偏差）[1)]		
	奏効例（n=6）	非奏効例（n=17）	被験者全体（n=23）
0 日目投与前	1 ± 2.4	0 ± 0.0 [a]	0 ± 1.2 [b]
7 日目投与前	1062 ± 654.1	818 ± 461.3	882 ± 513.9
28 日目投与前	1156 ± 594.0	768 ± 468.0	869 ± 519.5

1)：フォロデシン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の値
a：n=16，b：n=22
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.6.2.1

リンパ球中 dGTP 濃度：

臨床効果の有無により分類した被験者のリンパ球中 dGTP 濃度を表 2.7.2- 16 に示す。

奏効例の平均 dGTP 濃度は，非奏効例より高かったが，統計学的有意差はみられなかった。

表 2.7.2- 16　臨床効果と dGTP 濃度との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験）

測定時点又は評価項目	リンパ球中 dGTP 濃度（pmole/10^7 cells：平均値 ± 標準偏差）[1)]		
	奏効例（n=3）	非奏効例（n=12）	被験者全体（n=15）
0 日目投与前	1.1 ± 1.85	2.9 ± 2.20	2.5 ± 2.20
7 日目投与前	108.5 ± 130.90	22.8 ± 21.55	39.9 ± 63.83
28 日目投与前	99.0 ± 116.51	14.0 ± 12.52	31.0 ± 57.45
dGTP 最高濃度（最低，最大）	108.6 ± 130.88（8.7, 256.7）	24.3 ± 20.68（2.7, 69.6）	41.1 ± 63.25（2.7, 256.7）
P 値 [2)]	0.194		NA
dGTP 最高濃度の 0 日目投与前値からの変化倍率	94.7 ± 140.38	9.3 ± 8.20	26.4 ± 64.18
P 値 [2)]	0.061		NA

1)：フォロデシン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の値
2)：P 値は Wilcoxon rank sum test で求めた
NA：該当せず
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.6.3.1

血漿中 PNP 活性：

臨床効果の有無により分類した被験者の血漿中 PNP 活性抑制率を表 2.7.2- 17 に示す。7 日目及び 28 日目の血漿中 PNP 活性は，いずれもベースライン時の約 10%であり，平均 PNP 活性抑制率には，奏効例と非奏効例で明らかな差はなかった。

表 2.7.2- 17　臨床効果と PNP 活性抑制率との関連性（有効性解析対象集団）（BCX1777-210 試験）

測定時点	血漿中 PNP 活性抑制率（%：平均値 ± 標準偏差）[1)]		
	奏効例（n=4）	非奏効例（n=16）	被験者全体（n=20）
0 日目投与前	0 ± 0.00	0 ± 0.00	0 ± 0.00
7 日目投与前	87.6 ± 3.99	86.3 ± 9.20	86.5 ± 8.35
28 日目投与前	89.7 ± 2.70	90.1 ± 3.15	90.1 ± 3.00

1)：フォロデシン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の値
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.6.4.1

2.6　海外第 I 相試験：腎機能障害を有する被験者での薬物動態及び薬力学（BCX1777-112 試験）［参考資料］

（第 5.3.3.3.1 項）

2.6.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，腎機能障害を有する被験者を対象とした非盲検，多施設共同，並行群間での第 I 相試験であり，100 mg 経口投与時の薬物動態に対する種々の程度の腎機能障害による影響の検討を主要目的に薬物動態，薬力学及び安全性の評価を実施した。

スクリーニング時のクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）に基づく腎機能障害の程度により 4 つのコホートを設定した。

コホート 1：腎機能正常，CL_{CR} >80 mL/min

コホート 2：軽度腎機能障害，CL_{CR} = 50～80 mL/min

コホート 3：中等度腎機能障害，CL_{CR} = 30～49 mL/min

コホート 4：高度腎機能障害，CL_{CR} < 30 mL/min

CL_{CR} によって評価した腎機能が正常又は軽度～高度腎機能障害のいずれかを有する 18 歳以上の外国人男性及び女性被験者，総計 25 例（計画時各コホート 6 例）が試験に登録された。登録時には，スクリーニング時の CL_{CR} に基づいて被験者を各コホートに割り付けたが，解析時にはベースライン（0 日目）の CL_{CR} に基づいて被験者の属するコホートを決定した。その結果，登録時及び解析時の症例数はコホート 1 でそれぞれ 6 例及び 9 例，コホート 2 で 7 例及び 8 例，コホート 3 で 6 例及び 3 例，コホート 4 で 6 例及び 5 例となった。

1 日目の朝にフォロデシン 100 mg を単回経口投与した。被験者は 8 日目（投与 168 時間後）まで入院した。

血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度並びに血清尿酸値測定用の採血は，投与直前（−5 分），投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48，72，96，120，144 及び 168 時間に採取した。

尿中フォロデシン濃度測定用の尿検体は，投与前（24 時間蓄尿）並びに投与後 12 時間ごとに（12 時間蓄尿）168 時間後まで採取した。

2.6.2　薬物動態の結果

単回経口投与後の血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ及びパラメータの ANOVA による比較解析結果を表 2.7.2- 18 に示す。

100 mg 単回経口投与後の C_{max} にコホート間での差はみられなかったが，AUC_{last} は腎機能の低下と共に増加し，高度腎機能障害コホートで腎機能正常コホートの 1.8 倍まで増加した。フォロデシンの AUC_{last}（平均値）は，腎機能正常並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害コホートでそれぞれ 8949，11640，13183 及び 16382 ng･hr/mL であった（コホート及び性別効果の ANOVA によるコホート効果 P=0.004）。

フォロデシンのみかけの全身クリアランス（CL/F）及び腎クリアランス（CL_R）は，腎機能の低下とともに低下し，腎機能コホート間で差がみられた。フォロデシンの CL/F（平均値）は腎機能正常並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害コホートでそれぞれ 160，117，97 及び 73 mL/min であった（コホート及び性別効果の ANOVA によるコホート効果 P = 0.021）。また，フォロデシンの CL_R（平均値）は腎機能正常並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害コホートでそれぞれ 20.0，19.9，10.3 及び 7.6 mL/min であった（コホート及び性別効果の ANOVA によるコホート効果 P = 0.011）。

フォロデシンのみかけの分布容積（Vz/F）には腎機能コホート間で差はみられたが，腎機能の低下に伴う Vz/F の増加又は減少傾向は明らかではなかった。フォロデシンの Vz/F（平均値）は腎機能正常並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害コホートでそれぞれ 833，369，482 及び 408 L であった（コホート及び性別効果の ANOVA によるコホート効果 P = 0.014）。

フォロデシンの t_{max}，$t_{1/2}$，みかけの消失速度定数（λz），Fe には腎機能コホート間で有意差はみられなかった。

表 2.7.2- 18　フォロデシンの薬物動態パラメータ及びパラメータの ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-112 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能正常（n=9）	軽度腎機能障害（n=8）	中等度腎機能障害（n=3）	高度腎機能障害（n=5）
C_{max} (ng/mL)				
平均値（変動係数%）	214 (63)	248 (37)	218 (33)	257 (45)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.227
t_{max} (hr)				
中央値（変動係数%）	3 (150)	2 (42)	5 (48)	4 (68)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.201
AUC_{last} (ng· hr/mL)				
平均値（変動係数%）	8949 (36)	11640 (21)	13183 (16)	16382 (18)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.004
$t_{1/2}$ (hr)				
平均値（変動係数%）	63.0 (46.6)	40.3 (61.9)	57.7 (17.0)	81.8 (75.8)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.307
λz (1/hr)				
平均値（変動係数%）	0.0134 (49.5)	0.0204 (30.8)	0.0123 (18.6)	0.0113 (43.8)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.060
CL/F (mL/min)				
平均値（変動係数%）	160 (37)	117 (35)	97 (8)	73 (38)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.021
Vz/F (L)				
平均値（変動係数%）	833 (48)	369 (38)	482 (13)	408 (16)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.014
CL_R (mL/min)				
平均値（変動係数［%］）	20.0 (46.7)	19.9 (31.4)	10.3 (9.7)	7.6 (59.3)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.011
F_e (%)				
平均値（変動係数%）	10.3 (52.9)	13.6 (32.7)	8.2 (21.8)	7.6 (67.3)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.118

引用元：BCX1777-112 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 4

2.6.3　薬力学の結果

血漿中 dGuo 濃度：

単回経口投与後の血漿中 dGuo の薬力学パラメータ及びパラメータの ANOVA による比較解析結果を表 2.7.2- 19 に示す。

血漿中 dGuo の C_{max} 及びすべての AUC パラメータは，フォロデシンの当該パラメータに比較して，腎機能コホート間でより大きな差が認められた。dGuo の C_{max} 及び AUC は腎機能の低下とともに増加し，高度腎機能障害コホートで腎機能正常コホートのそれぞれ 2.4 倍及び 7.1 倍まで増加した。dGuo の C_{max}（平均値）は腎機能正常並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害コホートでそれぞれ 291，456，450 及び 700 ng/mL であった（コホート及び性別効果の ANOVA によるコホート効果 P<0.001）。dGuo の AUC_{last}（平均値）は腎機能正常並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害コホートでそれぞれ 5961，14879，18465 及び 42393 ng･hr/mL であった（コホート及び性別効果の ANOVA によるコホート効果 P<0.001）。

表 2.7.2- 19　dGuo の薬力学パラメータ及び ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）（BCX1777-112 試験）

薬力学パラメータ	腎機能正常 （n=9）	軽度腎機能障害 （n=8）	中等度腎機能障害 （n=3）	高度腎機能障害 （n=5）
C_{max} (ng/mL)				
平均値（変動係数%）	291 (49)	456 (30)	450 (11)	700 (30)
P 値（コホート効果）	–	–	–	<0.001
t_{max} (hr)				
中央値（変動係数%）	6 (22)	10 (34)	8 (25)	10 (27)
P 値（コホート効果）	–	–	–	<0.001
AUC_{last} (ng·hr/mL)				
平均値（変動係数%）	5961 (59)	14879 (67)	18465 (16)	42393 (28)
P 値（コホート効果）	–	–	–	<0.001
$t_{1/2}$ (hr)				
平均値（変動係数%）	11.3 (44.6)	28.7 (78.8)	16.1 (17.8)	33.3 (40.1)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.057
λz (1/hr)				
平均値（変動係数%）	0.0686 (28.6)	0.0448 (98.7)	0.0439 (17.0)	0.0240 (44.4)
P 値（コホート効果）	–	–	–	0.101

引用元：BCX1777-112 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 5

血清尿酸値：

血清尿酸値においては最大低下を認めた 2 日目のベースラインからの変化率（%）に腎機能コホート間で差はみられなかった。血清尿酸値の 2 日目のベースラインからの変化率は，腎機能正常コホートで−13.7%，軽度腎機能障害コホートで 11.8%（腎機能正常コホートに対し p> 0.999），中等度腎機能障害コホートで−14.1%（P = 0.782）及び高度腎機能障害コホートで−14.7%（p = 0.739）であった。

2.7　母集団薬物動態解析

（第 5.3.3.5.1 項）

母集団薬物動態解析は，以下の 10 試験の被験者を対象とし，薬物動態に及ぼす要因の検討を行った（表 2.7.2- 20）。被験者 209 例（男性 123 例，女性 86 例）より得られた血漿中フォロデシン濃度データ（採血点数 5298 点）を利用して非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を行った。

表 2.7.2- 20　母集団解析に含めたデータ

No.	地域	治験実施計画書番号	主要目的	対象	投与経路	用法・用量	絶食／食後	測定法
1	国内	BCX1777-J01	安全性	再発・難治性のT/NK細胞腫瘍	経口	100, 200, 300, 400 mg QD	食後	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
2	国内	FDS-J02	有効性、安全性、PK	再発・難治性のPTCL	経口	300 mg BID	食後	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
3	海外	BCX1777-105	有効性、PK/PD、用量設定	難治性のCTCL	経口	40, 80, 160, 320 mg/m^2、その後200又は300 mg QD（連続／間欠的）	絶食	LC-MS/MS（LLOQ: 5 ng/mL）
4	海外	BCX1777-Hio-05-107	安全性、BA及び食事による影響	健康成人	経口	300 mg QD	絶食／食後	LC-MS/MS（LLOQ: 5 ng/mL）
5	海外	BCX1777-111	生物学的同等性試験	健康成人	経口	200 mg	絶食	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
6	海外	BCX1777-112	腎機能低下時のPK	腎機能正常/低下被験者	経口	100 mg QD	絶食	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
7	海外	BCX1777-115	PK	健康成人	経口	200 mg QD, 200 mg BID	絶食	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
8	海外	BCX1777-116	PK	健康成人	経口	400, 600, 800 mg QD 200, 300, 400 mg BID	食後	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
9	海外	BCX1777-203	有効性	難治性のCTCL	経口	200 mg QD	絶食	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）
10	海外	BCX1777-204	有効性	フルダラビン不応の進行性のB-CLL	経口	200 mg QD	絶食	LC-MS/MS（LLOQ: 2.5 ng/mL）

引用元：フォロデシン（BCX1777）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 2-1

2.7.1　モデル構築過程及び最終モデル

線形コンパートメントモデルを用いた基本モデルの構築に際し，コンパートメント数（1-コンパートメントモデル，2-コンパートメントモデルあるいは 3-コンパートメントモデル），各薬物動態パラメータの個体間変動の有無及び個体内残差変動モデル（指数誤差モデル又は混合誤差モデル）を検討した。個体内残差変動モデルについては，測定法の定量下限の違い（MEASURE）の影響を検討した。吸収過程は，一次吸収モデル及び吸収遅延時間（Tlag）を考慮した一次吸収モデルのモデル化を検討した。

パラメータ推定のアルゴリズムは，個体間変動と個体内変動の相互作用を考慮した条件付き一次近似（FOCE-INTER）法を用いた。

最終モデル候補の妥当性及び予測性能については，prediction-corrected visual predictive check を行い，母集団予測値で補正した薬物濃度実測値とモデルによる予測値の分布とを比較し，また，正確性及び頑健性についてはブートストラップによるバリデーションを実施した。

各薬物動態パラメータに組み込む共変量候補は以下の通りであった。

定量的変数：身長（HGT），体重（WGT），理想体重（IBW），体表面積（BSA），体格指数（BMI），年齢（AGE），血中尿素窒素（BUN），血清クレアチニン（SCr），クレアチニンクリアランス（CCR），アルブミン（ALB），総ビリルビン（TBIL），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST（GOT）］，アラニン・アミノトランスフェラーゼ［ALT（GPT）］

定性的変数：性別（SEX），国内／国外（日本／日本以外），疾患［PTCL，皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL），PTCL・CTCL 以外（CLL を含む）］，健康成人（腎機能低下患者含む）／腫瘍患者，投与時食事条件（絶食／食後）

最終モデルは Tlag を考慮した 1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデル，個体内変動の誤差モデルは混合誤差モデルで示され，測定法の定量下限の違いによる影響が見られた。血漿中フォロデシン濃度の最終モデルの式を以下に示した。

$$CL/F_i = 36.2 \cdot \left(\frac{CCR_i}{106}\right)^{1.09} \cdot \exp\left(\eta_{CL_i}\right)$$

$$Vc/F_i = 579 \cdot \left(\frac{IBW_i}{62}\right)^{0.937} \cdot \exp\left(\eta_{Vc_i}\right)$$

$$Q/F_i = 13.4$$

$$Vp/F_i = 332$$

$$Ka_i = 0.718 \cdot \exp\left(\eta_{Ka_i}\right)$$

$$Tlag_i = 0.383$$

血漿中フォロデシン濃度の母集団薬物動態パラメータに影響を与える共変量として，CL/F に対して CCR，みかけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）に対しては IBW が組み込まれた。薬物動態に影響を及ぼす因子として，2 項目（CCR，IBW）が有意と判定されたが，このうち最も大きな影響を及ぼすと推定されたのは，CL/F に組み込まれた CCR で，値が低いほど CL/F が低下する傾向を示した。また，Vc/F は IBW によるべき係数 0.937 のアロメトリックスケーリングで表された。

血漿中フォロデシン濃度の最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2- 21 に示した。

表 2.7.2- 21　最終モデルで得られた母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ			推定値 ± 標準誤差	95%信頼区間（推定値±1.96×標準誤差）	CV(%)
固定効果					
CL/F	θ_1	L/h	36.2 ± 2.46	31.4 ~ 41.0	—
Vc/F	θ_2	L	579 ± 23.8	532 ~ 626	—
Q/F	θ_3	L/h	13.4 ± 2.28	8.93 ~ 17.9	—
Vp/F	θ_4	L	332 ± 89.8	156 ~ 508	—
Ka	θ_5	h^{-1}	0.718 ± 0.0403	0.639 ~ 0.797	—
Tlag	θ_6	h	0.383 ± 0.00868	0.366 ~ 0.400	—
CCR on CL/F	θ_8		1.09 ± 0.120	0.855 ~ 1.33	—
IBW on Vc/F	θ_9		0.937 ± 0.200	0.545 ~ 1.33	—
個体間変動分散					
ω_{CL}^2	ω_{11}		0.332 ± 0.0612	0.212 ~ 0.452	57.6
$\omega_{CL\text{-}Vc}^2$	ω_{21}		0.139 ± 0.0281	0.0839 ~ 0.194	—
ω_{Vc}^2	ω_{22}		0.220 ± 0.0293	0.163 ~ 0.277	46.9
ω_{Ka}^2	ω_{33}		0.404 ± 0.0535	0.299 ~ 0.509	63.6
個体内変動分散					
σ_1^2	σ_{11}		0.0344 ± 0.00457	0.0254 ~ 0.0434	—
	θ_7		-0.125 ± 0.0843	-0.290 ~ 0.0402	—
σ_2^2	σ_{22}		449 ± 63.7	324 ~ 574	—

MEASURE（1：LLOQ=2.5 ng/mL　2:LLOQ=5 ng/mL）

引用元：フォロデシン（BCX1777）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 8-7

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項は，フォロデシンの臨床薬理について述べたすべての関連データを統合した項である。したがって，本項には，主に本項に示したデータに加えて，「非臨床薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4 項），「生物薬剤学試験及び関連する分析法」（第 2.7.1 項）から抜粋したデータも記載した。

3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

フォロデシンのヒト血漿タンパク結合率は 0.2%～32%と低かった。

Caco-2 単層膜細胞を用いた膜透過性試験の結果から，フォロデシンの低い膜透過性が示唆された。また，フォロデシンの輸送比は 1.4～3.3 であり，P-gp 阻害剤存在下でも輸送比に変化がみられなかったことから，フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低いと考えられた。さらに，フォロデシンは 5 μmol/L まで P-gp を阻害しなかった。フォロデシンはヒト肝ミクロソーム中で安定であり，10 μmol/L で CYP2A6 を約 26%阻害したが，それ以外の CYP を阻害しなかった。また，CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用も示さなかった。

3.2　薬物動態プロファイル

3.2.1　健康被験者におけるフォロデシンの薬物動態

健康被験者を対象にした 200～400 mg 1 日 2 回及び 400～800 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与では，いずれも 5 日目までに血漿中フォロデシン濃度は定常状態に達した。フォロデシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は，1 日 1 回及び 1 日 2 回のいずれの経口投与においても投与量の増加に伴って増大したが，増加は 1 回投与量 400 mg 以上では投与量比より小さかった。300 及び 400 mg 1 日 2 回投与と 600 及び 800 mg 1 日 1 回投与との比較では，C_{max} はいずれの投与量においても 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で類似していたが，$AUC_{0\text{-}24}$ はいずれの投与量においても 1 日 2 回投与で 1.4 倍大きかった。絶対的バイオアベイラビリティは 1 日 1 回投与で 9.46%～12.3%（平均値）及び 1 日 2 回投与で 13.0%～16.3%であった（本項，第 2.4 章）。

3.2.2　造血器腫瘍患者におけるフォロデシンの薬物動態

3.2.2.1　日本人患者を対象とした試験

T/NK 細胞腫瘍患者を対象にした 100～300 mg での 1 日 1 回反復経口投与では，初回投与後の血漿中フォロデシン濃度は，いずれの投与量でも投与 4 時間後に最高値を示した。トラフ濃度は，投与開始翌日には定常状態に達した。また，C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は AUC_{tau}）には 100～300 mg の投与量範囲で用量比例性が示唆された。初回投与後の 24 時間尿中排泄率（平均値）は 100～300 mg の投与量範囲で，投与量の 5%～8%であり，投与量による違いは認められなかった（本項，第 2.2 章）。

PTCL 患者を対象にした 1 日 2 回反復経口投与では，投与 1 日目及び投与 15 日目ともに，初回投与の血漿中フォロデシン濃度は投与 4 時間（中央値）後に最高値を示し，その後緩やかに減少した。C_{max}（平均値）は投与 1 日目及び 15 日目の初回投与でそれぞれ 450 及び 699 ng/mL，AUC_{last}（平均値）はそれぞれ 3540 及び 6520 ng･hr/mL であった。投与 1 日目の初回投与後 0～24 時間までの Fe は約 9%（平均値），CLr は 7910 mL/hr（平均値）であった。（本項，第 2.3 章）。

3.2.2.2　外国人患者を対象とした試験

CLL 患者を対象にした 1 日 2 回反復経口投与での投与 0 日目，投与 7 日目及び投与 28 日目に測定したフォロデシンの平均血漿中トラフ濃度は，奏功例と非奏功例で類似していた（本項，第 2.5 章）。

3.2.2.3　　フォロデシンの母集団薬物動態解析

日本人 T/NK 細胞腫瘍及び PTCL 患者を含む 10 試験での被験者を対象に母集団薬物動態解析を実施した。被験者 209 例（男性 123 例，女性 86 例）より得られた血漿中フォロデシン濃度データ（採血点数 5298 点）を利用して非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を行った。

その結果，薬物動態に影響を及ぼす因子として，CCR 及び IBW が有意と判定されたが，このうち最も大きな影響を及ぼすと推定されたのは，CL/F に組み込まれた CCR で，値が低いほど CL/F が低下する傾向を示した。

3.2.3　健康被験者と造血器腫瘍患者間でのフォロデシンに対する曝露の比較

健康被験者と造血器腫瘍患者でのフォロデシン曝露量の比較検討では，外国人健康被験者を対象とした試験及び日本人 PTCL 患者を対象とした試験での 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与後の定常状態の薬物動態パラメータを用いた。薬物動態パラメータを表 2.7.2- 22 に示す。

外国人健康被験者を対象に 1 日 2 回反復経口投与後の定常状態での C_{max} 及び AUC_{tau}（いずれも平均値）は，682 ng/mL 及び 5850 ng･hr/mL であった。日本人 PTCL 患者では 699 ng/mL 及び 6520 ng･hr/mL であり，健康被験者と造血器腫瘍患者で曝露に大きな差はないと考えられた。

表 2.7.2- 22　健康被験者と造血器腫瘍患者との反復経口投与後の定常状態での薬物動態パラメータの比較

被験者	投与量 (mg/body/回)	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	AUC_{tau} [b] (ng･hr/mL)
健康被験者 BCX1777-116 試験 1)	300, BID (n= 16)	682 ± 269	3.5 (2.0, 4.5)	5850 ± 2290
PTCL 患者 FDS-J02 試験 2)	300, BID (n=7)	699 ± 157	4.0 (2.0, 6.0)	6520 ± 1660

a：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
b：$AUC_{0\text{-}12}$
1) 反復経口投与 7 日目の薬物動態パラメータ，引用元： BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 14.4.1.2.2，BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）Pharmacokinetic Report　Table 9
2) 反復投与 15 日目の薬物動態パラメータ，引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5-1
BID：1 日 2 回投与

3.3　吸収，分布，代謝，排泄

3.3.1　吸収

非臨床薬物動態試験の Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から，フォロデシンの低い膜透過性が示唆された。また，フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低く，フォロデシン塩酸塩の経口吸収に P-gp の関与はないと考えられた（本項，第 2.1 章）。

日本人 T/NK 患者に経口投与後の曝露量は 100～300 mg の範囲で用量比例性がみられた（本項，第 2.2 章）。200～400 mg 1 日 2 回と 400～800 mg 1 日 1 回反復経口投与ともに，曝露量は投与量の増加に伴って増大したが，1 回投与量 400 mg 以上での増加の割合は投与量の増加比より小さかった。また，血漿中フォロデシン濃度はいずれの用法（200～400 mg 1 日 2 回又は 400～800 mg 1 日 1 回）でも 5 日目以前に定常状態に達し，$AUC_{0\text{-}24}$ はいずれの用量においても 1 日 2 回投与で 1 日 1 回投与より大きかった。なお，絶対的バイオアベイラビリティは 1 日 1 回投与で 9.46%～12.3%（平均値）及び 1 日 2 回投与で 13.0%～16.3%であった（本項，第 2.4 章）。

日本人患者及び外国人健康被験者に反復経口投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 23 に示す。

300 mg 反復経口投与時の C_{max} 及び AUC の変動係数は 11.8%～39.4%と比較的小さなばらつきであった。

日本人 T/NK 患者を対象に 300 mg 単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{last}（いずれも平均値）は，328.0 ng/mL 及び 4596 ng･hr/mL であった。また，300 mg 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態での C_{max} 及び AUC_{tau} は 421.6 ng/mL 及び 5587 ng･hr/mL（平均値）であった。C_{max} 及び AUC は 1 日目と比較して 15 日目で大きかったが，投与量が増加しても，1 日目と 15 日目の差が大きくなる傾向は認められなかった（本項，第 2.2 章）。

健康被験者に 300 mg 経口投与時の曝露は食事による影響を受け，食後投与で絶食下投与よりフォロデシンの C_{max} 及び投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 13%及び 18%増加した（第 2.7.1.2.1.2 項）。

健康被験者に 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与後の変動指数（定常状態での C_{max} と C_{min} の比）は，1 日 1 回経口投与レジメンに比べ 1 日 2 回経口投与レジメンで大幅に小さく，1 日 2 回経口投与レジメンは，ピーク－トラフ変動のコントロールに優れていた（本項，第 2.4 章）。

以上のように，経口投与時のフォロデシン塩酸塩の薬物動態は，100～300 mg の範囲で線形性を示し，個体差は比較的小さく，反復投与による明らかな蓄積性もみられなかった。また，食後投与で曝露量が軽度増加するが，絶対的バイオアベイラビリティは比較的低いことが示された。

表 2.7.2- 23　日本人及び外国人での反復投与時定常状態における薬物動態パラメータ

被験者	投与量（mg/body/回）	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	AUC_{tau} (ng･hr/mL)
日本人 T/NK 患者 BCX1777-J01 試験 [1)]	100，QD (n=4)	216.5 ± 136.2 (CV: 62.9%)	4.11 (2.05, 6.10)	2729.5 ± 1358.2 [b] (CV: 49.8%)
	200，QD (n=3)	499.0 ± 155.9 (CV: 31.2%)	3.97 (3.88, 3.98)	6302.5 ± 1051.7 [b] (CV: 16.7%)
	300，QD (n=5)	421.6 ± 49.6 (CV: 11.8%)	4.03 (3.93, 4.13)	5587.0 ± 920.3 [b] (CV: 16.5%)
日本人 PTCL 患者 FDS-J02 試験 [2)]	300，BID (n=7)	699 ± 157 (CV: 22.5%)	4.0 (2.0, 6.0)	6520 ± 1660 [c] (CV: 25.4%)
外国人健康被験者 BCX1777-116 試験 [3)]	400，QD (n=15)	582 ± 272 (CV: 46.7%)	4.50 (3.00, 6.05)	5950 ± 1110 [b] (CV: 18.7%)
	600，QD (n=16)	716 ± 252 (CV: 35.1%)	4.00 (2.88, 5.00)	8250 ± 3140 [b] (CV: 38.1%)
	800，QD (n=18)	802 ± 197 (CV: 24.5%)	4.00 (3.00, 5.00)	8960 ± 1880 [b] (CV: 21.0%)
	200，BID (n=15)	442 ± 123 (CV: 27.8%)	3.50 (1.00, 4.52)	3690 ± 1030 [c] (CV: 28.1%)
	300，BID (n=16)	682 ± 269 (CV: 39.4%)	3.50 (2.00, 4.50)	5850 ± 2290 [c] (CV: 39.1%)
	400，BID (n=17)	733 ± 225 (CV: 30.7%)	3.50 (3.00, 4.50)	6150 ± 1690 [c] (CV: 27.4%)

a：t_{max} の値は中央値（最小値，最大値）で示す。
b: $AUC_{0\text{-}24}$
c: $AUC_{0\text{-}12}$
QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与
1) 投与 15 日目のデータ，引用元：BCX1777-J01（5.3.3.2.1）試験 CSR　表 11.4-2
2) 投与 7 日目のデータ，引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5-1
3) 投与 7 日目のデータ，引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）Pharmacokinetic Report　Table 9 及び Table 10

3.3.2　分布

健康被験者に 40 mg/m^2 静脈内投与時の Vz（240 L：第 2.7.1.2.1.2 項）は体内総水分量（体重 60 kg で約 36 L）よりも非常に大きく，広範な組織内分布が示唆された。また，フォロデシンのヒト血漿タンパク結合率は 0.2%～32%と低かった。

3.3.3　代謝

ヒト肝ミクロソームを用いたフォロデシンの代謝安定性試験での 60 分間インキュベート後の残存率は 98%であり，フォロデシンはミクロソーム中で安定であった。また，ラット及びサルでの単回経口及び単回静脈内投与後の血漿中には代謝物は検出されず，フォロデシンは肝での CYP 代謝を受けないと考えられた（第 2.6.4.5 項）。

3.3.4　排泄

T/NK 細胞腫瘍患者に単回経口投与後の未変化体の 24 時間尿中排泄率は 100～300 mg で投与量の 5%～8%（平均値），腎クリアランスは 3221～3719 mL/hr（平均値）であり，いずれも投与量による違いは認められなかった（本項，第 2.2 章）。単回静脈内投与後のクリアランス（6312 mL/hr，平均値：第 2.7.1.2.1.2 項）は CL_{CR}（80～120 mL/min）と類似し，投与後 24 時間で投与量の 91.0%（平均値）が尿中に排泄されたことから，フォロデシンの主要排泄経路は尿中と考えられた。

3.4　内因性要因及び外因性要因

本項では，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験，臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析から得られたデータを基にフォロデシンの薬物動態に影響を与える内因性及び外因性要因について要約する。

3.4.1　フォロデシンの薬物動態に及ぼす内因性要因による影響

母集団薬物動態解析の結果，フォロデシンの薬物動態に影響を及ぼした内因性要因は，CL_{CR} であり，腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（BCX1777-112）で得られた，フォロデシンの CL/F 及び CLr が腎機能低下とともに低下するという結果と同様の結論が得られた。

3.4.1.1　人種の影響

健康被験者と造血器腫瘍患者では薬物動態に明らかな差はないと考えられることから（本項，第 3.2.3 章），両者の結果をあわせて考察した。

300 mg 反復経口投与後の定常状態での薬物動態パラメータについて，表 2.7.2- 22 に示しているように，1 日 2 回反復経口投与時の C_{max} 及び AUC_{tau}（いずれも平均値）は日本人で 699 ng/mL 及び 6520 ng･hr/mL，外国人で 682 ng/mL 及び 5850 ng･hr/mL であり，人種差はないと考えられた。

また，母集団薬物動態解析でも人種はフォロデシンの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。したがって，経口投与後の薬物動態に人種による影響はないと考えられた。

3.4.1.2　腎機能障害の影響

腎機能障害を有する被験者を対象とした 100 mg 単回経口投与試験では，フォロデシンの C_{max} に腎機能の程度による差はみられなかったが，腎機能（CL/F 及び CL_R）の低下とともに AUC_{last} は増加した（本項，第 2.6 章）。Fe は腎機能正常被験者（10.3%，平均値）に比べて軽度腎機能障害被験者（13.6%，平均値）で若干高かったが，腎機能の低下とともにも低下傾向を示した（中等度腎機能障害で 8.2%，高度腎機能障害で 7.6%，いずれも平均値）。

軽度腎機能障害を有する被験者では, AUC_{last} が約 30%増加するものの, 臨床的に重要ではなく, 用量調整の必要はない。中等度腎機能障害を有する被験者では AUC_{last} が腎機能正常者より約 1.5 倍増加すると考えられることから注意が必要である。高度腎機能障害を有する被験者では AUC_{last} が約 2 倍増加すると考えられることから，用量を 200 mg に減量することも考慮する。

3.4.1.3　肝機能障害の影響

フォロデシンは肝代謝を受けず（本項，第 3.3.3 章），静脈内投与後に未変化体として主に尿中に排泄され（本項，第 3.3.4 章），体内から速やかに消失する。このため，フォロデシンのクリアランスにおける肝代謝の寄与は小さく, 肝機能障害が薬物動態を変動させる可能性は低い。また, 母集団薬物動態解析でも ALB，TBIL，AST（GOT）及び ALT（GPT）はフォロデシンの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

3.4.1.4　クレアチニンクリアランスの影響

母集団薬物動態解析の結果，CL_{CR} は CL/F に最も影響を与える因子であった。

3.4.1.5　年齢の影響

母集団薬物動態解析の結果，年齢はフォロデシンの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

3.4.1.6　性別の影響

母集団薬物動態解析の結果，性別はフォロデシンの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

3.4.1.7　体重の影響

母集団薬物動態解析の結果，体重はフォロデシンの Vc/F に影響を与える因子であった。

3.4.2　フォロデシンの薬物動態に及ぼす外因性要因による影響

フォロデシンの薬物動態に対する外因性因子の影響の可能性として食事の影響を検討した。

3.4.2.1　食事の影響

健康被験者に 300 mg 単回経口投与で食事の影響を検討した試験（第 2.7.1.2.1.2 項）では，t_{max} は絶食下及び食後投与ともに投与 4 時間後（中央値）にみられた。食後投与では絶食下投与に比べ C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 13%及び 18%増加した。食後服用により本剤の曝露量がわずかに増

大する傾向がみられたが，母集団薬物動態解析では，食事はフォロデシンの薬物動態に影響を与える因子ではなかった。

3.4.2.2　　薬物相互作用－併用薬がフォロデシンの薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験では，フォロデシンは代謝されなかった。また，Caco-2 単層膜細胞を用いた膜透過試験では，フォロデシンは P-gp の基質でもなかった（本項，第 2.1 章）。したがって，フォロデシンの薬物動態が CYP を阻害又は誘導する薬剤及び P-gp を阻害する薬剤により影響を受ける可能性は低いと考えられた。

3.4.2.3　　薬物相互作用－フォロデシンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験ではフォロデシンは CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった。また，CYP1A2 及び 3A4 に対する誘導作用もなかった。さらに，フォロデシンは P-gp を阻害しなかった（本項，第 2.1 章）。したがって，フォロデシンが CYP により代謝される薬剤及び P-gp の基質である薬剤の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。

3.5　各試験におけるフォロデシンの薬力学の解析

3.5.1　血漿中 dGuo 濃度

健康被験者を対象に 300 mg 単回経口投与後の血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC_{inf} は，40 mg/m^2 静脈内投与と経口投与で大きな差はなく，経口投与においては食事による影響もみられなかった。血漿中 dGuo の t_{max} は血漿中フォロデシンの 4 時間（中央値）より遅く，静脈内投与及び経口投与ともに投与 8 時間後（中央値）であった（第 2.7.1.2.1.3 項）。

腎機能障害を有する被験者を対象に 100 mg 単回経口投与時の血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC は腎機能の低下とともに増加し，高度腎機能障害被験者で正常被験者のそれぞれ 2.4 倍及び 7.1 倍まで増加した。血漿中フォロデシンの AUC 増加は，高度腎機能障害被験者で正常被験者の 1.8 倍であり，血漿中 dGuo の曝露量増加は血漿中フォロデシンの曝露量増加より大きかった（本項，第 2.6 章）。

健康被験者及び患者に反復経口投与時の血漿中 dGuo の薬力学パラメータを血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータとともに表 2.7.2- 24 に示す。100～300 mg 1 日 1 回反復経口投与では，反復投与後の血漿中 dGuo 濃度は初回投与後より高い値で推移したが，推移パターンは初回投与と同様であった。パワーモデルによる解析では血漿中フォロデシンの曝露量（C_{max} 及び AUC）には 100～300 mg の用量範囲で用量比例性がみられたが, dGuo の曝露量には用量比例性は認められず，曝露量の増加は投与量の増加より小さかった（表 2.7.2- 24 及び本項，第 2.2 章）。さらに高用量である 200～400 mg 1 日 2 回及び 400～800 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与でもフォロデシンの曝露量は

1 日 1 回及び 1 日 2 回のいずれの投与においても，投与量の増加に伴って増大したが，血漿中 dGuo の曝露量はいずれの投与においても投与量の増加に伴う増加はなく，すべての投与で類似していた。血漿中 dGuo の C_{min} はすべての用量で 1 日 1 回より 1 日 2 回投与で高かった（表 2.7.2- 24 及び本項，第 2.4 章）。日本人 PTCL 患者に 300 mg 1 日 2 回反復経口投与時の dGuo の薬力学パラメータは，日本人 T/NK 患者に 1 日 1 回反復経口及び健康被験者に 1 日 2 回反復経口投与時の薬力学パラメータと同様か若干低い値を示した（本項，第 2.3 章）。

表 2.7.2- 24　反復経口投与後の血漿中 dGuo の薬力学パラメータ

試験番号	投与量 (mg/body/回)	薬力学／薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）			
		血漿中 dGuo 濃度		血漿中フォロデシン濃度	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)
日本人 T/NK 患者 BCX1777-J01 試験 [1)]	100，QD (n=4)	315.5 ± 49.2	5383.9 ± 981.1	216.5 ± 136.2	2729.5 ± 1358.2
	200，QD (n=3)	410.7 ± 103.9	7696.2 ± 2051.0	499.0 ± 155.9	6302.5 ± 1051.7
	300，QD (n=5)	515.8 ± 116.2	9533.4 ± 2677.4	421.6 ± 49.6	5587.0 ± 920.3
日本人 PTCL 患者 FDS-J02 試験	300，BID (n=7)	594 ± 165	6470 ± 1920[a]	699 ± 157	6520 ± 1660[a]
外国人健康被験者 BCX1777-116 試験 [2)]	200，BID (n=15)	386 ± 71 [291 ± 48]	8215 ± 1430	513 ± 141	7840 ± 1861
	300，BID (n=16)	410 ± 72 [328 ± 61]	8808 ± 1538	745 ± 312	12087 ± 4787
	400，BID (n=17)	399 ± 69 [321 ± 47]	8603 ± 1247	785 ± 239	12500 ± 3369
	400，QD (n=15)	382 ± 69 [222 ± 51]	7539 ± 1399	582 ± 272	5955 ± 1114
	600，QD (n=16)	399 ± 54 [271 ± 57]	8311 ± 1326	716 ± 252	8246 ± 3139
	800，QD (n=18)	403 ± 55 [281 ± 47]	8417 ± 1319	802 ± 197	8959 ± 1882
	40 mg/m^2，静脈内投与，QD (n=47)	395 ± 68 [233 ± 66]	7960 ± 1350[b]	1955 ± 352	9499 ± 880

[ ] 内には C_{min} を示している。
BID：1 日 2 回投与，QD：1 日 1 回投与，a：AUC_{0-12}，b：n=45
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-2 及び表 11.4-5（1 日 1 回 15 日間投与）
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5-1 及び表 14.3-11
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 14.4.5.5 及び Table 14.4.1.1.5（1 日 1 回 7 日間投与）

3.5.2　血漿中 PNP 活性

健康被験者に 300 mg 単回経口投与及び 40 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PNP 活性は，ベースライン時の約 10%まで低下した（第 2.7.1.2.1.3 項）。また，CLL 患者に 200 mg 1 日 2 回反復経口投与においても 7 日目及び 28 日目の血漿中 PNP 活性は，いずれもベースライン時の約 10%であった（本項，第 2.5 章）。したがって，血漿中 PNP 活性の抑制は 300 mg の経口投与によりプラトーに達していると考えられた。

3.5.3　リンパ球中 dGTP 濃度

健康被験者に単回経口投与 24 時間後のリンパ球中 dGTP 濃度は投与前の 2.8～5.2 pmole/10^7 cells から 26.0～35.6 pmole/10^7 cells（平均値）に上昇した。40 mg/m^2 静脈内投与においても 2.9 pmole/10^7 cells から 28.5 pmole/10^7 cells（平均値）に上昇し，経口投与と静脈内投与での顕著な差はみられなかった（第 2.7.1.2.1.3 項）。また，CLL 患者に 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与においても 7 日目及び 28 日目のリンパ球中 dGTP 濃度は，投与前の 2.5 pmole/10^7 cells からそれぞれ 39.9 及び 31.0 pmole/10^7 cells（平均値）に上昇した（本項，第 2.5 章）。

3.5.4　血清尿酸値

健康被験者に 7 日間反復経口投与での 200～400 mg 1 日 2 回投与と 400～800 mg 1 日 1 回投与との比較では，1 日 2 回経口投与で 40 mg/m^2 静脈内投与を含む 1 日 1 回投与より大きな尿酸反応を示した。1 日 2 回経口投与では，血清尿酸値の低下及び $AUC_{BN,\,0\text{-}168}$ に対する投与量の影響は，200～300 mg 投与では増大したが，400 mg 投与ではプラトーに達していると考えられた（本項，第 2.4 章）。また，日本人 PTCL 患者に 1 日 2 回反復経口投与後の血清尿酸値は投与 8 日目でベースラインの約−80%（平均値）を示し，その後も 60%超の減少が維持された（本項，第 2.3 章）。

腎機能障害を有する被験者に 100 mg 単回経口投与後の血清尿酸値は，最大低下を認めた 2 日目のベースラインからの変化率（%）に腎機能コホート間で差はみられず，ベースラインからの変化率は腎機能正常被験者で−13.7%，高度腎機能障害被験者で−14.7%であった（本項，第 2.6 章）。

3.5.5　リンパ球サブセット

健康被験者に 200～400 mg 1 日 2 回及び 400～800 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与時の絶対リンパ球数並びに CD3$^+$，CD4$^+$，CD8$^+$，CD20$^+$及び CD56$^+$リンパ球数のベースラインからの低下（%）は，用量にかかわらず，すべての投与で 40 mg/m^2 静脈内投与と類似していた。最大変化は，概ね 8 日目に観察された（本項，第 2.4 章）。

日本人 T/NK 患者に 100～300 mg 1 日 1 回反復経口投与時の末梢血中単核球の細胞表面マーカー（CD3$^+$，CD4$^+$，CD8$^+$，CD16$^+$，CD20$^+$，CD56$^+$）の測定では，特定の細胞表面マーカーが著しい減少を示す傾向はなく，CD4$^+$及び CD20$^+$を含むリンパ球全体が緩やかに減少するものと考えられ

た（本項，第 2.2 章）。また，日本人 PTCL 患者に 300 mg 1 日 2 回投与では，投与 1 日目及び 15 日目のリンパ球サブセットの比較から，多くの被験者で細胞表面マーカーの減少がみられた（本項，第 2.3 章）。

3.5.6　血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性

日本人 T/NK 患者に 100～300 mg 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性については，線形回帰モデルでの相関は低かったが，反応の飽和を仮定した E_{max} モデルでの相関関係が示唆された。また，血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}）と血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}）との関係については，被験者数が少なかったこともあり，線形回帰モデルでの相関は低かった（本項，第 2.2 章）。日本人 PTCL 患者に 300 mg 1 日 2 回反復投与時の血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との相関性についても，E_{max} モデルで正の相関関係がみられた（本項，第 2.3 章）。

3.6　臨床効果と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性

CLL 患者を対象とした 200 mg 1 日 2 回反復経口投与では，血漿中フォロデシン濃度は奏効例と非奏効例で同程度であった。血漿中 dGuo 濃度及びリンパ球中 dGTP 濃度は，奏効例で非奏効例に比べ高かったが，これらの結果はばらつきが大きく，また例数も少ないことから明確な結論は導き出せなかった。PNP 活性抑制率については，奏効例と非奏効例で差はなかった（本項，第 2.5 章）。また，日本人 PTCL 患者を対象とした 300 mg 1 日 2 回反復経口投与では，奏効例は非奏効例と比べて血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC がやや高い傾向がみられたが，血清尿酸値については，奏効例での被験者間のばらつきが大きく，傾向を見出すことは困難であった（本項，第 2.3 章）。

3.7　安全性と薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータとの相関性

3.7.1　QT/QTc 間隔への影響

フォロデシン投与により CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）で規定されている Grade 3 以上の副作用が国内外の臨床試験で発現していることを考慮すると，他の抗がん剤と同様に，国内でフォロデシンの QT/QTc 評価試験を健康人対象として実施することは困難であると考えた。このため，フォロデシンの QT/QTc 評価は再発又は難治性の PTCL 患者を対象として有効性及び安全性を評価する臨床試験（FDS-J02 試験）で評価することとした。患者を対象とした臨床試験，特に治療選択肢が極めて限られている再発又は難治性の PTCL 患者が試験対象である試験では「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）で述べられている試験デザイン，すなわち無作為化，盲検化，プラセボ対照等のバイアスに対処する方策を取ることが困難であるため，プラセボ及び陽性対照をおかないデザインでの評価とした。以上のことか

ら，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）に基づいた QT/QTc 評価試験の実施は困難であった。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の第 I 相部分の被験者及び第 II 相部分の頻回採血法による薬物動態解析対象例では、スクリーニング時及び Visit 8［投与 29（+3）日目（5 週時)］に、第 II 相部分の少数回採血法による部分的薬物動態解析対象例では、スクリーニング時、Visit 8［投与 29（±3）日目（5 週時)］、Visit 10［投与 57（±3）日目（9 週時)］、Visit 14［投与 113（±3）日目（17 週時)］、Visit 16［投与 169（±3）日目（25 週時)］（Visit 16 以降は 4 Visit おきに実施)、投与中止時（+7 日）（Visit 16 までに中止した場合）及び最終投与 30（+7）日後（必要に応じて実施）に 12 誘導心電図を実施することとした。測定時間については特に規定しなかった。なお、QT/QTc への影響の評価に関しては、12 誘導心電図の中央判定を行い検討した。

海外で実施された健康人を対象としたフォロデシンの 7 日間反復投与試験（BCX1777-116 試験）の成績では，1 日 1 回投与に比べ，1 日 2 回投与ではピークトラフ変動のコントロールに優れていることが示されている（本項，第 2.4.2 章)。したがって，FDS-J02 試験で心電図測定時間を t_{max} 付近に設定せず，特に測定時間の規定を設けなかったことが QT/QTc 間隔の評価に大きく影響を及ぼすものではないと考えた。すなわち，FDS-J02 試験で設定した QT/QTc 間隔の評価系は「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）で示されている標準的な QT/QTc 評価試験での評価とは異なるものの，得られたデータからフォロデシンの QT/QTc 間隔への影響は評価可能と考えた。

FDS-J02 試験にてフォロデシンの QT/QTc 間隔への影響を評価した結果，第 2.7.4.4.2.2 項に示すように当該ガイドラインで示されている標準的な QT/QTc 評価試験で得られる陰性結果に近い成績が得られていると判断した。

なお，外国人の CTCL 患者を対象にした第 II 相試験（BCX1777-203 試験，200 mg/日）においても心電図の評価（12 誘導心電図及びホルター心電図）を行ったが，試験期間をとおして臨床上意味のある心電図の変動はみられなかった。

フォロデシンの心血管系への作用を検討した非臨床試験として，ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子を発現させた HEK-293 細胞を用いカリウムチャネル電流に対するフォロデシンの作用をホールセルパッチクランプ法で評価した *in vitro* 試験（第 2.6.2.4.2.1 項）及び覚醒ラット及びカニクイザルを用いてフォロデシンの心血管系に対する影響をテレメトリー法により評価した *in vivo* 試験（第 2.6.2.4.2.2 項）を実施しているが，これらの試験でフォロデシンの心血管系へ及ぼす影響は認められていない。

また，海外で実施した再発又は難治性の小児 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病又は前駆 T 細胞性急性リンパ芽球性白血病若しくは T 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験（BCX1777-108 試験，データパッケージに含めなかった試験）において，小児被験者 1 例で突然死が報告されたことから，2010 年に文献，非臨床データ及びそれまでに得られていた臨床データから評価したエビデンスに基づき，フォロデシン投与と QT/QTc 延長又は不整脈との関連性についての調査が実施された。当該調査の概要を以下に示す。

PNP 阻害剤と不整脈又は突然死に関連する文献は得られなかった。また，関連疾患と突然死又は心合併症に関する文献調査が実施され，非ホジキンリンパ腫に関連した縦隔腫瘤が，心臓又は呼吸器の圧迫及び上大静脈症候群，又は心臓への腫瘍の侵襲による突然死及び心合併症と関連していたことが示されていたが，多くは剖検しない限り心合併症を検出することが困難であった。また，当該文献調査により，非ホジキンリンパ腫での突然死の発現頻度を特定できなかった。

非臨床試験での検討では，フォロデシンの心血管系へ及ぼす影響は認められなかった。

臨床データについては，フォロデシンと投与された患者から得られた安全性データベースから検討した。当該調査実施当時，臨床試験及びコンパッショネート使用にてフォロデシンを投与された患者は約 572 例であった。

安全性データベースを対象に不整脈及び突然死について検索した結果，フォロデシン投与後の事象で該当した事象を含む報告が 10 件確認された。この内，該当事象が初発であった例は当該調査のきっかけとなった BCX1777-108 試験の被験者のみであった。

該当した 10 件の報告を医学的に検討した結果,「突然死」と判断されたものは BCX1777-108 試験の 1 例のみであった。その他の 9 件では，フォロデシンにより誘発されたと考えられる QT 間隔延長や不整脈を強く示唆するエビデンスは示されなかった。BCX1777-108 試験での突然死例は，肝機能障害存在下でのボリコナゾール併用による重度の影響を受け，QT 延長及び上大静脈症候群の結果発現する著明な縦隔腫瘍が報告されていた。ボリコナゾールは，突然死/QT 延長と関連性があることが知られており，上大静脈症候群を有する患者が排便時に腹圧をかけたことで，心臓への血液還流が急激に減少し，突然死に至った可能性も考えられた。さらに，肝機能低下，ボリコナゾールへの曝露及び心電図上補正 QT 間隔延長の所見が確認されていたことから，これらによりボリコナゾール誘発性不整脈を発現し，死亡に至った可能性も考えられた。フォロデシンの安全性及び忍容性プロファイルやフォロデシンが細胞毒性を示さず CYP450 へ影響を及ぼさないこと，すなわち，アゾール系抗真菌剤の代謝酵素に対して影響を及ぼさないことから，当該例において，フォロデシンが「突然死」に関与した可能性は極めて低いと考えられた。

このように，文献調査，非臨床試験成績及び臨床データの調査結果から，当該報告ではフォロデシンは QT/QTc 延長又は不整脈との関連性はないと結論づけられた。

以上のことから，日本人 PTCL 患者でフォロデシン投与時に QT/QTc 延長が起きる可能性は少ないと考える。

4　特別な試験

該当なし

5　付録

該当なし

参考文献

Bantia S, Miller PJ, Parker CD, Ananth SL, Horn LL, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppresive agent. Int Immunopharmacol 2001; 1:1199–1210.

Kazmers IS, Mitchell BS, Dadonna PE, et al. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts: Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.

Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.

Miles RW, Tyler PC, Furneaux RH, et al. One-third-the-sites transition-state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase: Biochemistry. 1998 Jun 16;37(24):8615-21.

ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性

ムンディファーマ株式会社

目次

1　背景及び概観 6
1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 9
1.1.1　第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）［評価資料］ 9
1.1.2　第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）［評価資料］ 13
2　個々の試験結果の要約 18
2.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）［評価資料］ 18
2.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）［評価資料］ 20
3　全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1　試験対象集団 25
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 30
3.3　部分集団における結果の比較 30
3.3.1　性別 31
3.3.2　年齢 31
3.3.3　先行治療（抗悪性腫瘍剤）レジメン数 32
3.3.4　病型分類（中央判定） 32
3.3.5　Ann Arbor 分類（形質転換菌状息肉症以外） 32
3.3.6　ISCL-EORTC 分類（形質転換菌状息肉症） 32
3.3.7　ECOG PS（ベースライン時） 32
3.3.8　ベースライン時の腫瘍の二方向積和（画像評価委員会） 32
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
5　効果の持続，耐薬性 35
6　付録 35
参考文献 36

表目次

表 2.7.3 - 1　有効性評価に用いた臨床試験一覧 8

表 2.7.3 - 2　リンパ腫（ATL，CTCL を除く）の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験） 11

表 2.7.3 - 3　CTCL の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験） 11

表 2.7.3 - 4　総合効果（overall response）判定規準（FDS-J02 試験） 15

表 2.7.3 - 5　再発又は再燃性 PTCL に対する他剤単剤での奏効割合 16

表 2.7.3 - 6　疾患分類別最良総合効果（BCX1777-J01 試験，FAS） 19

表 2.7.3 - 7　画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE（FDS-J02 試験　第 II 相部分，FAS） 21

表 2.7.3 - 8　選択基準及び除外基準（FDS-J02 試験） 25

表 2.7.3 - 9　被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（FDS-J02 試験，FAS） 28

表 2.7.3 - 10 背景因子による客観的奏効の層別解析（FDS-J02 試験　第 I 相＋第 II 相部分，FAS） 30

表 2.7.3 - 11 フォロデシン曝露量の要約：BCX1777-116 試験　薬物動態解析対象集団 34

図目次

図 2.7.3 - 1　全生存期間（OS）（FDS-J02 試験　第 II 相部分，FAS） 22

図 2.7.3 - 2　無増悪生存期間（PFS）（FDS-J02 試験　第 II 相部分，FAS） 23

図 2.7.3 - 3　奏効期間（Duration of Response）（FDS-J02 試験　第 II 相部分，FAS） 24

図 2.7.3 - 4　各コホートでの AUC_{0-24} の箱ヒゲ図 : BCX1777-116 試験　薬物動態解析対象集団 33

略号一覧

記号	日本語	英語
ATL	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	Adult T-cell Leukemia/Lymphoma
$AUC_{0\text{-}24}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time = 0 to 24 hour
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma drug concentration
C_{min}	血漿中トラフ濃度	Trough plasma drug concentration
CR	完全寛解	Complete Response
CRu	不確定完全寛解	Complete Response unconfirmed
CLL	慢性リンパ性白血病	Chronic Lymphocytic Leukemia
CTCL	皮膚 T 細胞リンパ腫	Cutaneous T-cell Lymphoma
dCK	2’-デオキシシチジンキナーゼ	2’-Deoxycitidine Kinase
dGDP	2’-デオキシグアノシン二リン酸	2’-Deoxyguanosine Diphosphate
dGMP	2’-デオキシグアノシン一リン酸	2’-Deoxyguanosine Monophosphate
dGTP	2’-デオキシグアノシン三リン酸	2’-Deoxyguanosine Triphosphate
dGuo	2’-デオキシグアノシン	2’-Deoxyguanosine
DLT	用量制限毒性	Dose-Limiting Toxicity
dNTP	2’-デオキシヌクレオチド	2’-Deoxynucleotide
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FAS	最大の解析対象集団	Full Analysis Set
mSWAT	－	Modified Severity Weighted Assessment Tool
NCCN	－	National Comprehensive Cancer Network
NE	評価不能	Not Evaluable
ORR	客観的奏効割合	Objective Response Rate
OS	全生存期間	Overall Survival
PD	病勢進行，増悪	Progressive Disease
PFS	無増悪生存期間	Progression-Free Survival
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine Nucleoside Phosphorylase
PR	部分寛解	Pertial Response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell Lymphoma
SD	病勢安定	Stable Disease
TIF	投与持続期間	Time to Treatment Failure
WHO	世界保健機構	World Health Organization

1　背景及び概観

フォロデシン塩酸塩は，新規のプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害剤で，これまでに研究されてきた PNP 阻害剤より 10～100 倍強力な阻害作用を示す（Bantia S，2001）。動物の実験モデルでは，PNP をほぼ完全に阻害し，プリン代謝経路の変化を生じさせ，T 細胞抑制作用を示した。

PNP は，デオキシイノシンや 2’-デオキシグアノシン（dGuo）の塩基とデオキシリボース-1-リン酸への分解を触媒している。PNP 欠損症の小児患者で特異的かつ稀な免疫不全が報告されたことにより，免疫系における PNP の重要性が明らかになった。PNP 欠損症の小児患者では，免疫系の T 細胞成分に顕著な機能障害が認められ，これらの患者の 30%では，B 細胞の機能障害も認められる（Markert ML, 1991）。PNP 欠損症患者では，赤血球中 2’-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）濃度と血漿及び尿中 dGuo 濃度は増加しており，血漿中の dGuo 濃度は 2～15μM の範囲であった。通常，dGuo は PNP の活性が高いため，血中ではほぼ検出限界以下である。PNP 欠損症の小児患者の親は PNP 活性が低下しているが（通常の 30%～50%），免疫システムは正常であり，血漿中の dGuo 濃度についても増加が認められていない（Markert ML，1991）。一方，小児患者では PNP 活性がほぼ完全に失われており（<5%），その結果，血漿中の dGuo の蓄積が生じた。

dGuo の濃度が細胞内で増加すると，dGuo は 2’-デオキシシチジンキナーゼ（dCK）によって 2’-デオキシグアノシン一リン酸（dGMP）にリン酸化される。その後，dGMP はさらに細胞内のキナーゼの働きによって 2’-デオキシグアノシン二リン酸（dGDP）を経て dGTP に変換される。このように細胞内で dGuo のリン酸化を行う細胞の大部分は T 細胞であり，それは他の細胞と比較して細胞内のキナーゼ活性が高く，ヌクレオチダーゼ活性が低いことに起因する。この活性比は，特に未成熟 T 細胞で特徴的であった（Kazmers IS，1981）。PNP 活性が正常の場合は，この活性比はあまり意味を持たないが，PNP 活性が低下したとき，T 細胞内に dGTP が蓄積するため，臨床的に重要となる。dGTP の蓄積は細胞内の 2’-デオキシヌクレオチド（dNTP）プールの変化をもたらし，アポトーシスによって細胞死を生じさせる。

このようにフォロデシンは，選択的に T 細胞を抑制する作用機序を有することから，T 細胞に起因する疾患である T 細胞白血病又は T 細胞リンパ腫に対して有効性を示すことが期待された。なお，dCK 活性が上昇している B 細胞性慢性リンパ球性白血病細胞でもフォロデシンに対する反応が認められることから（第 2.6.2.2.2.4 項），dCK 活性が上昇している B 細胞に起因する悪性腫瘍に対しても有効性を示すことが期待される。

そこで，国内でのフォロデシンの開発では，再発又は難治性の T 細胞腫瘍を対象とし，免疫学的な表面抗原や機能について T 細胞と関連が深い，NK 細胞腫瘍も対象として進めることとした。これを受け，日本人患者でのフォロデシンの初期忍容性を検討する国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，開発対象全体を含む疾患群である再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした。有効性評価ついては副次目的とし，予備的な検討を実施した。なお，本治験の安全性評価を適切に実施するため，他の T 細胞腫瘍と比較して進行の程度が速い，侵攻性のリンパ腫／白血病である T 前駆細胞リンパ芽球性白血病及び T 前駆細胞リンパ芽球性リンパ腫は対象から除外することとした。

再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍に含まれる病型分類のうち，国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）では，成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）患者が組み入れられなかったこと，皮膚原発性又は皮膚に主病変を有する皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）では，薬剤治療の効果判定規準がそれぞれ異なることから，有効性評価を主目的とする臨床試験では同一の実施計画の中で評価することが難しいことを考慮し，国内での第 II 相以降の臨床プログラムでは，先ずは再発又は難治性 PTCL 患者を対象として開発を進めることとした。この方針に基づき，再発又は難治性 PTCL 患者を対象としたフォロデシンの有効性及び安全性を評価する国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）を計画した。

再発又は難治性 PTCL を予定する効能・効果とする今回の申請の有効性評価には，治験の対象として再発又は難治性 PTCL を含めた国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）及び国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）を評価資料に含めた。

有効性評価に含めたこれらの試験の一覧を表 2.7.3 - 1 に示す。

表 2.7.3 - 1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験の相 試験番号 実施地域	試験略名	試験の 目的	被験者の 診断名	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類	資料区分 資料番号
第 I 相 BCX1777-J01 国内	国内第 I 相試験	安全性 薬物動態 有効性	再発・ 難治性 T/NK 細胞 腫瘍	非盲検 非無作為化 用量漸増 多施設共同	フォロデシンカプセル 100 mg フォロデシン 100 mg/日，200 mg/日，又は 300 mg/日 1 日 1 回朝食後に経口投与	13 例	病勢の進行が認められるか又はフォロデシンに対して忍容不能となるまで	完了 完全な報告書	評価資料
第 I/II 相 FDS-J02 国内	国内第 I/II 相試験	有効性 安全性 薬物動態	再発・ 難治性 PTCL	非盲検 非無作為化 単群 多施設共同	フォロデシンカプセル 100 mg フォロデシン 600 mg/日 1 日 2 回食後に経口投与	48 例	治験薬投与中止基準に合致するまで	進行中 完全な報告書	評価資料

NK：ナチュラルキラー，　PTCL：末梢性 T 細胞リンパ腫

1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

1.1.1　第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）［評価資料］

（第 5.3.3.2.1 項）

1.1.1.1　治験課題名

再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象としたフォロデシン（経口）の非盲検，用量漸増，第 I 相臨床試験

1.1.1.2　主要目的

- 再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象として各コホートでのフォロデシン経口投与時の安全性プロファイル及び忍容性を評価する。
- フォロデシン経口投与時の薬物動態を評価する。

1.1.1.3　副次目的

- フォロデシン経口投与時の薬力学を評価する。
- 血漿中のフォロデシン濃度と dGuo 濃度の関連を検討する。
- フォロデシンの有効性を評価する。
- 末梢血中単核球の細胞表面マーカー（CD3，CD4，CD8，CD16，CD20，CD56）を解析する（セザリー細胞を有する被験者は上記マーカーに加え，CD4+/CD7-，CD4+/CD26-も測定する）。

1.1.1.4　試験デザイン

本治験は非盲検，用量漸増，多施設共同第 I 相臨床試験であった。

本治験開始時に計画した投与量は 100 mg 1 日 1 回投与（100 mg/日，コホート 1），200 mg 1 日 1 回投与（200 mg/日，コホート 2）及び 300 mg 1 日 1 回投与（300 mg/日，コホート 3）の 3 用量であったが，治験開始後に治験実施計画書を変更し（第 3.0 版→第 4.0 版），400 mg 1 日 1 回投与（400 mg/日，コホート 4）を追加した。これに伴い，計画被験者数も「3～18 例（各コホートに 3～6 例）」から「3～24 例（各コホートに 3～6 例）」に変更した。

その後，本治験で 300 mg/日（コホート 3）までの安全性を検討した結果，いずれの投与量でも投与開始から 28 日目までに用量制限毒性（DLT）は発現しなかった。この場合，変更後の増量計画では，引き続き 400 mg/日（コホート 4）の検討を行うこととされていたが，海外で新たに得られた薬物動態及び薬力学の成績（BCX1777-116 試験，第 2.7.2.2.4 項）に基づき，治験依頼者はコホート 3 までの検討で本治験を終了することが妥当と判断した。したがって，本治験で検討した投与量は，100 mg/日（コホート 1），200 mg/日（コホート 2），300 mg/日（コホート 3）の 3 用量となった。

1.1.1.5　　治験対象集団の選択

病変の生検病理診断にて組織学的に T 細胞又は NK 細胞腫瘍［1997 年世界保健機構（WHO）分類（Harris NL et al, 1999）に基づく］と診断された患者（ただし，T 前駆細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫は除外）で，少なくとも 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍薬による治療歴を有する，再発・再燃又は難治性患者を対象とした。なお，登録時に Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0，1 であることとした。

1.1.1.6　　評価項目

本治験では以下の評価を行った。

1)　　安全性

有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，　ECOG PS

2)　　薬物動態

血漿中及び尿中フォロデシン濃度

3)　　薬力学

dGuo 及びリンパ球サブセット

4)　　有効性

有効性の評価項目は客観的抗腫瘍効果とし，対象となる疾患に応じて投与開始 57 日目，及びそれ以降は 8 週ごとにフォロデシンの臨床効果を評価した。疾患に応じて骨髄検査，血液検査，CT，内視鏡，生検等を実施した。

【リンパ腫［成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL），皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）を除く］の効果判定規準】

「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（Cheson BD, 1999）」に基づき，標的病変，節性非標的病変，節外性非標的病変，身体所見，骨髄浸潤及び新病変の出現についてそれぞれ評価し，表 2.7.3 - 2 に従って総合効果を判定した［詳細は第 5.3.3.2.1 項，治験総括報告書　付録 16.1.1（治験実施計画書）の資料 2 参照］。

表 2.7.3 - 2　リンパ腫（ATL，CTCL を除く）の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験）

総合効果	身体所見	リンパ節	リンパ節腫瘤	骨髄
CR	正常	正常	正常	正常
CRu	正常	正常	正常	不確定
	正常	正常	75%以上の減少	正常又は不確定
PR	正常	正常	正常	陽性
	正常	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
	肝脾腫縮小	50%以上の減少	50%以上の減少	問わない
Relapse/Progression	肝脾腫腫大又は新病変	新病変又は増大	新病変又は増大	陽性化

PR に達しないが，病勢の進行を認めない場合は，SD と判定した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR 表 9.5-4

【ATL の効果判定規準】

標的病変，節性非標的病変及び節外性非標的病変，末梢血，皮膚病変，肝腫大・脾腫大・腎腫大，骨髄浸潤，並びに新病変の出現についてそれぞれ評価し，総合効果を判定することとしたが本治験には ATL の患者は登録されなかった。

【CTCL の効果判定規準】

Modified Severity Weighted Assessment Tool（mSWAT）及びリンパ節についてそれぞれ評価し，表 2.7.3 - 3 に従って総合効果を判定した〔詳細は第 5.3.3.2.1 項，治験総括報告書　付録 16.1.1（治験実施計画書）の資料 4 参照〕。

表 2.7.3 - 3　CTCL の総合効果の判定規準（BCX1777-J01 試験）

mSWAT に基づく効果	リンパ節に対する効果 a)	総合効果 b), c)
CR	CR/PR/SD	CR
CR	PD	PD
PR	CR/PR/SD	PR
PR	PD	PD
SD	CR/PR/SD	SD
SD	PD	PD
PD c)	CR/PR/SD/PD	PD

a)　リンパ節に対する効果は CT 及び触診によって決定する。
b)　総合効果はセザリー細胞に対する効果とは別途評価する。
c)　CR，PR 及び PD の確定には，28 日後に再評価が必要となる。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR 表 9.5-6

a)　有効性の総合判定

疾患ごとの評価尺度で有効性を評価し，総合効果の一覧表を作成した。一覧表には 8 週ごとの総合効果及び最良総合効果を含めた。最良総合効果は，8 週ごとの総合効果のうち CR>CRu>PR>SD>PD>NE の順序で最も良好な判定とした。

最良総合効果判定を集計すると共に，CR 割合，（CR + CRu）割合，（CR + CRu + PR）割合及びその 95%信頼区間を算出した。

b)　　無増悪期間

治験薬投与開始日を起算日として, PD が確認された最初の日までの期間を無増悪期間と規定した。

c)　　全生存期間

治験薬投与開始日を起算日として，死亡日までの期間を全生存期間と規定した。

1.1.2　第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）［評価資料］

（第 5.3.5.2.1 項）

1.1.2.1　治験課題名

日本人再発・難治性 PTCL 患者を対象としたフォロデシンの第 I/II 相臨床試験

1.1.2.2　目的

1)　第 I 相部分

フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間連日経口投与した際の再発・難治性 PTCL における安全性及び忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定することとした。また，薬物動態についても評価した。

2)　第 II 相部分

第 I 相部分で決定された推奨用法・用量における有効性，安全性及び薬物動態を評価することとした。なお，有効性の主要評価項目は客観的奏効割合（ORR）とした。

1.1.2.3　試験デザイン

本治験は第 I 相部分及び第 II 相部分で構成された。いずれのパートも多施設共同，反復投与，非無作為化，非盲検，単一投与群の試験であった。

フォロデシンは 300 mg を 1 日 2 回，食後に経口投与した。

以下の規定に従い，治験薬投与開始から Day 29 までの治験手順を完了した 3 例の被験者のデータに基づき，第 II 相部分の新規登録開始の可否を判断した。それまでの間は被験者の追加登録を行わないこととした。

- DLT が 3 例中 1 例も発現しなかった場合，第 II 相部分の新規登録を開始する。
- DLT が 3 例中 1 又は 2 例に発現した場合，第 I 相部分に 3 例の被験者を追加登録して，以下の規定に従い第 II 相部分への移行の可否を判断する。
  - DLT が 6 例中 1 又は 2 例に発現した場合，第 II 相部分の新規登録を開始する。
  - DLT が 6 例中 3 例以上に発現した場合，試験を中止する。
- DLT が 3 例中 3 例に発現した場合，試験を中止する。

なお，DLT は治験薬投与開始から Day 29 までの間に発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（毒性）のうち，以下の規定に該当するものとした。DLT が発現した場合，被験者への治験薬投与を中止することとした。

- グレード 3 又は 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く）
- 7 日間以上継続するグレード 4 の好中球減少症
- 7 日間以上継続するグレード 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む）

第 II 相部分では，有効性評価対象例として 43 例（第 I 相部分登録例を含まない）を目標に被験者を登録することとした。22 例が Visit 10（Day 57）までの治験手順を終えた時点で，その時点で得られている有効性評価対象例 22 例のデータを用いて Simon の 2 段階デザイン（minmax 法）による中間解析を実施することとした。この結果から無益性が示された場合（評価例 22 例中奏効例が 2 例以下の場合）は治験を早期中止することとした。

無益性が示されなかった場合は治験を継続し，すべての有効性評価対象例が治験薬投与開始 24 週までの治験手順を終えた時点でデータをカットオフし，その時点で得られているデータを用いて主要解析を実施することとした。

治験期間中，安全性及び有効性の評価を行うこととした。治験薬投与中止規準に該当するまで治験薬の継続投与を可能とし，安全性及び有効性の評価を継続することとした。

必要に応じて，第 II 相登録症例のうち 3 例を目安に頻回採血法による薬物動態解析例とすることとした。それ以外の第 II 相登録症例は少数回採血法による部分的薬物動態解析例とした。

治験薬の投与を中止した被験者は安全性フォローアップ期間へと移行することとした。

1.1.2.4　　治験対象集団の選択

病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL と診断された患者で，1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有し，直近の抗悪性腫瘍剤による治療で PR 以上の効果が得られた，再発又は難治性患者を対象とした。二次登録時に ECOG PS が 0～1 であることとした。なお，本治験では WHO 分類第 4 版（Swerdlow SH, 2008）における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを PTCL と定義した。

- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
- 腸管症関連 T 細胞リンパ腫
- 肝脾 T 細胞リンパ腫
- 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
- 末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
- 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性
- 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性
- 形質転換菌状息肉症*

  *本治験実施計画書では，病理学的に細胞が大型化し，腫瘤を形成している菌状息肉症を，形質転換菌状息肉症と定義した。

1.1.2.5　　評価項目

1)　　有効性

フォロデシンの有効性の評価は，Visit 16（Week 25）までは 8 週おき，それ以降は 16 週おきに実施することとした。有効性評価のために，骨髄検査，PET/CT 検査，内視鏡検査，生検，身体所見（皮膚病変/肝腫大/脾腫/腎腫大の確認）などを実施した。

なお，PET 検査は，スクリーニング時，Visit 10（Week 9），Visit 16（Week 25）に測定することとした。それ以外の有効性評価 Visit では効果の確定及び病勢の進行を確認するため必要に応じて実施することとした。ただし，スクリーニング時に PET 検査が陰性であれば以後の Visit での検査を必須としないこととした。

効果判定には「Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas（Cheson BD, 2007）」に基づく判定規準［第 5.3.5.2.1 項，治験総括報告書　付録 16.1.1（治験実施計画書）の資料 2 参照］を用いた。なお，画像評価委員会の判定には，画像による腫大の評価を明確にするための規準を用いた。

表 2.7.3 - 4　総合効果（overall response）判定規準（FDS-J02 試験）

総合効果	標的病変の SPD		非標的病変		骨髄浸潤	PET	新病変	肝腫大 脾腫 腎腫大
	節性	節外性	節性	節外性				
CR	SPD の変化は問わない（未検は不可）				陰性	陰性	なし	消失
PR	SPD の変化は問わない（未検は不可）				陽性	陰性	なし	消失 or 非増大
	50%以上縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない （未検可）	陽性	なし	消失 or 非増大
SD	50%未満の縮小 かつ 50%未満の増大		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない （未検可）	陽性	なし	消失 or 非増大
PD	50%以上増大		増大	増大	陽性化	陽性	あり	増大
RD	再腫大	再出現	再腫大	再出現				

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 9.5-4

a)　主要評価項目

画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合（ORR）

最大の解析対象集団（FAS）に含めたすべての被験者のうち最良総合効果が CR 又は PR と評価された被験者の割合。最良総合効果には画像評価委員会による評価結果を用いた。なお，最良総合効果は，規定の効果判定規準（表 2.7.3 - 4）を用いて調査期間中に記録された最良の効果とした。

フォロデシンの真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを有意水準片側 5%で検定した［Simon の minimax 2 段階デザインにおいて，閾値奏効割合（P_0）を 10%に設定し，期待奏効割合（P_1）を 25%と想定して，α エラー<0.05 かつ β エラー<0.2（検出力≥0.8）を保持したうえで，帰無仮説 H_0: $P \leq P_0$ versus 対立仮説 H_1: $P \geq P_1$（ただし，P は本剤の真の奏効割合）を検定］。

なお，期待奏効割合及び閾値奏効割合については再発又は再燃性 PTCL 患者を対象とした他剤単独使用時の臨床試験成績を参考に設定した。調査対象には 8 剤での臨床成績が得られ，これらの奏効割合は 13%～55%であった（表 2.7.3 - 5）。このことから，再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした FDS-J02 試験では期待奏効割合を 25%と設定した。また，nelarabine を除き，少なくとも 10%程度の奏効が期待される（表 2.7.3 - 5；奏効割合 95%信頼区間の下限値参照）ことから，これ以上の奏効が認められない場合は無効と考え，閾値奏効割合を 10%と設定した。

表 2.7.3 - 5　再発又は再燃性 PTCL に対する他剤単剤での奏効割合

薬剤名	被験者数	有効性結果	
		奏効割合［95%信頼区間］	CR / PR
Romidepsin (Piekarz, 2008)	43	39%　［25%-56%］	16% /　23%
Gemcitabine (Zinzani, 2010)	20	55%　［32%-77%］	30% /　25%
Belinostat (Pohlman, 2009)	20	25%　［9%-49%］	10% /　15%
Lenalidomide (Dueck, 2009)	23	30%　［13%-53%］	0% /　30%
Pralatrexate (Allos, 2009)	109	27%　［19%-36%］	8% /　18%
Denileukin diftitox (Dang, 2007)	27	48%　［29%-68%］	22% /　26%
Alemtuzumab (Enblad, 2004)	14	36%　［13%-65%］	21% /　14%
Nelarabine (Czuczman, 2007)	8	13%　［0%-36%］	0% /　13%

また，感度分析として治験実施計画書に適合した対象集団を対象に同様の解析を実施し，結論の頑健性を評価した。

b)　副次評価項目

- 治験責任／分担医師の評価に基づく ORR

解析対象全例のうち最良総合効果が CR 又は PR と評価された被験者の割合。最良総合効果には治験責任／分担医師による評価結果を用いた。なお，最良総合効果は，規定の効果判定規準［第 5.3.5.2.1 項，治験総括報告書　付録 16.1.1（治験実施計画書）の資料 2 参照］を用いて調査期間中に記録された最良の効果とした。

最良総合効果として治験責任／分担医師による評価結果を用い，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを有意水準片側 5%で検定した。

以下の各評価項目については Kaplan–Meier 法により time-to-event 解析を行った。

- 全生存期間（OS）
  解析対象全例における治験薬投与開始日からあらゆる原因による死亡日までの期間。
- 無増悪生存期間（PFS）
  解析対象全例における治験薬投与開始日から治験期間中で最初に PD が確認された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間。
- 投与持続期間（TTF）
  解析対象全例における治験薬投与開始日から投与中止日（理由不問）又は死亡日までの期間。
- 奏効到達時間（Time to Response）
  解析対象例中の奏効例における治験薬投与開始日から奏効日までの期間。奏効日とは，CR 又は PR が得られた初めての時点とした。
- 奏効期間（Duration of Response）
  解析対象例中の奏効例における奏効日から最初に PD が確認された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間。

2)　薬物動態／薬力学

血漿中フォロデシン濃度，尿中フォロデシン濃度，フォロデシンの薬物動態パラメータ，フォロデシンの AUC と dGuo との関係，フォロデシンの AUC と dGTP との関係

3)　安全性

有害事象，臨床検査値，身体所見，ECOG PS，バイタルサイン，体重，心電図

2　個々の試験結果の要約

2.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）［評価資料］

（第 5.3.3.2.1 項）

本治験は，再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とし，フォロデシン経口投与時の安全性プロファイル，忍容性及び薬物動態を評価する非盲検，用量漸増，第 I 相試験であった。

本治験には，13 例の被験者（コホート 1：5 例，コホート 2：3 例，コホート 3：5 例）が登録され，治験薬を投与された。

DLT 評価期間である投与開始 28 日目までに中止した被験者が，13 例中 4 例（コホート 1：2 例，コホート 3：2 例）認められた。中止理由は「新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行を認めた」が 3 例，「その他」が 1 例であった。

投与開始 29 日目以降も継続した被験者は 13 例中 9 例（コホート 1：3 例，コホート 2：3 例，コホート 3：3 例）であった。29 日目以降に中止した 9 例の中止理由は，「新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行を認めた」が 7 例，「治験責任医師又は治験分担医師が被験者の治験参加が不適切と判断した」が 1 例，「フォロデシン 100 mg の投与を受けている被験者にて，DLT 該当毒性が発現した」が 1 例であった。

コホート 1～3 を併せた評価対象例 13 例のうち，男性は 8 例（61.5%），女性は 5 例（38.5%）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 62.1 ± 13.4 歳，範囲は 30～77 歳で，70 歳以上の被験者が 6 例（46.2%）と約半数を占めていた。

病型分類は PTCL（非特定型）が最も多く 6 例（46.2%），次いで未分化大細胞型リンパ腫が 3 例（23.1%），CTCL（菌状息肉症）及び原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患（WHO 分類名：皮膚未分化大細胞リンパ腫）が各 2 例（15.4%）であった。ATL と診断された被験者はなかった。

リンパ腫の病期は IA～IVA の範囲にあり，IIIA が 4 例（30.8%）と最も多かった。組入れ規準に従ってすべての被験者が 1 レジメン以上の先行化学療法を受けていた。ECOG PS は 11 例（84.6%）で「0」，骨髄での腫瘍細胞比率も 11 例（84.6%）で 25%以下であった。

最良総合効果は 13 例中 1 例で CR，2 例で PR，3 例で病勢安定（SD），6 例で病勢進行（PD）と判定され，1 例では評価不能（NE）であった。CR の割合［95%信頼区間］は 7.7%［0.2%, 36.0%］，PR 以上の割合［95%信頼区間］は 23.1%［5.0%, 53.8%］であった。

疾患分類別の最良総合効果を表 2.7.3 - 6 に示す。PTCL はコホート 1 に 5 例，コホート 3 に 4 例登録されたが，コホート 1 の 5 例では CR が 1 例，SD が 1 例，PD が 3 例であった。コホート 3 の 4 例では PD が 3 例，NE が 1 例であり，本治験に組み入れられた PTCL 患者 9 例中 2 例の被験者で少なくとも病勢の進行が抑制された。少数の被験者による予備的な成績であるものの，再発又は難治性 PTCL に対するフォロデシンの有効性が示唆された。

表 2.7.3 - 6　疾患分類別最良総合効果（BCX1777-J01 試験，FAS）

	被験者番号	診断名	最良総合効果
コホート 1	J01-01-01	未分化大細胞型リンパ腫	CR
(100mg/body)	J01-03-01	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	SD
n=5	J01-03-02	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	PD
	J01-03-03	未分化大細胞型リンパ腫	PD
	J01-04-02	未分化大細胞型リンパ腫	PD
コホート 2	J01-01-02	皮膚 T 細胞リンパ腫	PR
(200mg/body)	J01-02-02	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患	SD
n=3	J01-03-04	皮膚 T 細胞リンパ腫	PR
コホート 3	J01-02-03	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	PD
(300mg/body)	J01-03-05	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	PD
n=5	J01-03-06	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	NE
	J01-04-03	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患	SD
	J01-04-04	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	PD

引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR 表 11.4-6 改編

NE を除く 12 例の PFS は 1～1395 日であり，PFS の 25%点，50%点及び 75%点はそれぞれ 27.0 日，83.0 日及び 122.0 日と推定された。なお，CR を示した未分化大細胞型リンパ腫の 1 例では，長期にわたって奏効が維持され［無増悪期間：1395 日（観察打ち切り）］，投与を継続した。

本治験ではいずれのコホートでも死亡が認められなかったため，全生存期間の四分位点を推定することはできなかった。

DLT 評価対象となった 9 例（各コホート 3 例）の被験者で，投与開始から 28 日目までに DLT は発現しなかった。したがって，本治験では最大耐量を推定することはできなかった。

有害事象及び副作用は，治験薬を投与された 13 例すべて（100%）で認められた。また，有害事象の発現件数は全体で 158 件，副作用の発現件数は全体で 124 件であり，大部分の有害事象が副作用と判定された。有害事象及び副作用の発現件数に，コホートによる違いは認められなかった。

全体で 2 例以上に発現した副作用（= 発現割合 10%以上）は，リンパ球数減少（8 例，61.5%），便秘（5 例，38.5%），貧血，リンパ球減少症及び発疹（各 4 例，30.8%），悪心，末梢性浮腫，血中乳酸脱水素酵素増加，好中球数減少及び白血球数減少（各 3 例，23.1%），帯状疱疹，鼻咽頭炎，頭痛，倦怠感，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少及び体重減少（各 2 例，15.4%）であった。

本治験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び副作用は，いずれも 13 例中 4 例（コホート 1：2 例，コホート 2：1 例，コホート 3：1 例）で認められた。重篤な有害事象の発現件数は全体で 7 件であり，このうち 6 件が重篤な副作用と判断された（第 2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

2.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）［評価資料］

（第 5.3.5.2.1 項）

本治験は，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とし，フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間連日経口投与したときの安全性及び忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定する第 I 相部分と第 I 相部分で決定した用法・用量での有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II 相部分とで構成された非盲検，多施設共同第 I/II 相試験であった。

本治験には，第 I 相部分では 4 例の被験者が，第 II 相部分では 44 例の被験者に治験薬が投与された。

第 I 相部分で治験薬の投与を受けた 4 例のうち，DLT 評価期間を完了しなかった 1 例を除く 3 例が DLT の評価対象となった。DLT 評価対象例 3 例で DLT が発現しなかったことから，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのフォロデシンの推奨用法・用量は 300 mg を 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間経口投与であると考えた。

第 II 相部分に登録され，治験薬の投与を受けた 44 例のうち 37 例が投与開始後に中止となり，データカットオフ時点での投与継続例は 7 例であった。データカットオフまでに中止となった 37 例の中止理由うち，「次治療を必要とする増悪が認められた」が 30 例で特に多く，「治験薬の休薬に該当する有害事象により治験薬の投与を再開できない」及び「忍容不能な有害事象が発現した」が各 2 例，その他の理由はいずれも 1 例であった。

第 I 相部分の安全性解析対象集団被験者 4 例のうち，男性は 1 例（25.0%），女性は 3 例（75.0%）であった，年齢の平均値平均値 ± 標準偏差は 65.8 ± 16.0 歳，範囲は 42～76 歳で，65 歳以上の被験者が 3 例（75.0%）であった。病型分類（中央判定）は，「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 2 例（50.0%），「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」が各 1 例（25.0%），病期分類（Ann Arbor 分類，形質転換菌状息肉症以外）は，Stage II が 3 例（75.0%），Stage IV が 1 例（25.0%）であった。ECOG PS（投与直前）は，0 及び 1 が各 2 例（50.0%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 2 例（50.0%）及び 4 例（100.0%）であった。

第 II 相部分の安全性解析対象集団被験者 44 例のうち，男性は 30 例（68.2%），女性は 14 例（31.8%）であった，年齢の平均値平均値 ± 標準偏差は 65.4 ± 11.0 歳，範囲は 32～79 歳で，65 歳以上の被験者が 29 例（65.9%）であった。病型分類（中央判定）は，「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」が 21 例（47.7%），「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 17 例（38.6%），「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 2 例（4.5%），「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」が 1 例（2.3%），「形質転換菌状息肉症」が 1 例（2.3%），「その他」が 2 例（4.5%）であった。病期分類（Ann Arbor 分類，形質転換菌状息肉症以外）は，Stage III が 20 例（45.5%）で最も多く，次いで Stage IV が 13 例（29.5%），Stage II が 9 例（20.5%），Stage I が 1 例（2.3%）の順であった。ECOG PS（投与直前）は，0 が 27 例（61.4%），1 が 17 例（38.6%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 36 例（81.8%）及び 43 例（97.7%）であった。

なお，FAS での被験者背景については，本項「3.1 試験対象集団」に示した。

第 II 相部分の被験者での画像評価委員会に基づく ORR［ORR の点推定値として一様最小分散不偏推定量（UMVUE）］は，22.5%（9/41 例）（90% 信頼区間：12.0%～35.3%）であり，二項検

定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（P=0.018）。このことから，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された（表 2.7.3 - 7）。

表 2.7.3 - 7　画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE（FDS-J02 試験 第 II 相部分，FAS）

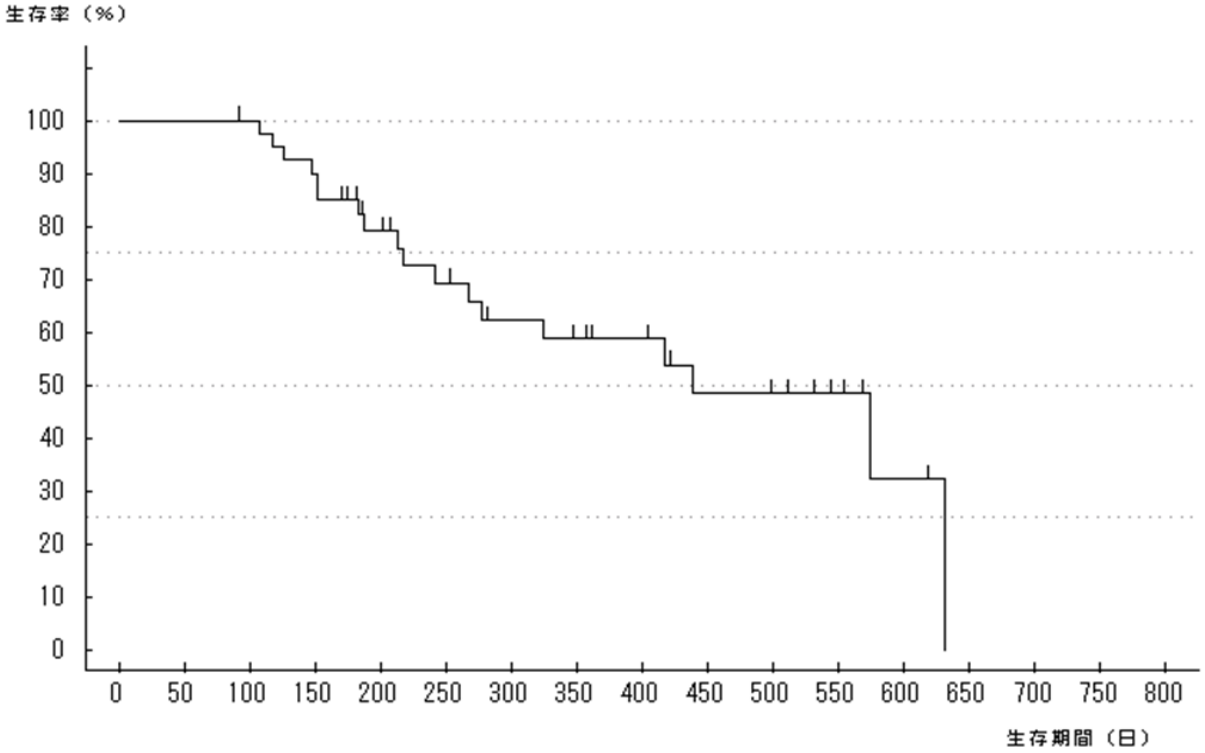
対象例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD/RD (%)	UE (%)	客観的奏効(ORR)割合 一様最小分散不偏推定量 (UMVUE)			CR+PR+SD (%)
						ORR (%)	90% 信頼区間	二項検定 片側 p 値 (*)	
41	4 (9.8)	5 (12.2)	7 (17.1)	24 (58.5)	1 (2.4)	9 (22.5)	12.0～35.3	p=0.018	16 (39.0)

ORR:一度でも CR 又は PR と評価された被験者
*: 帰無仮説：ORR≦10%(閾値奏効割合)　有意水準片側 5%
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4-1

第 II 相部分の被験者での全生存期間（OS）の推定値は，75% OS が 218.0 日（95%信頼区間：152.0～417.0 日），50% OS が 439.0 日（95%信頼区間：267.0～631.0 日），25% OS が 631.0 日（95%信頼区間：574.0～631.0 日）であった（図 2.7.3 - 1）。

図 2.7.3 - 1　全生存期間（OS）（FDS-J02 試験 第 II 相部分，FAS）

	推定値	95% 信頼区間		
75%生存 (日)	218.0	152.0	～	417.0
50%生存 (日)	439.0	267.0	～	631.0
25%生存 (日)	631.0	574.0	～	631.0

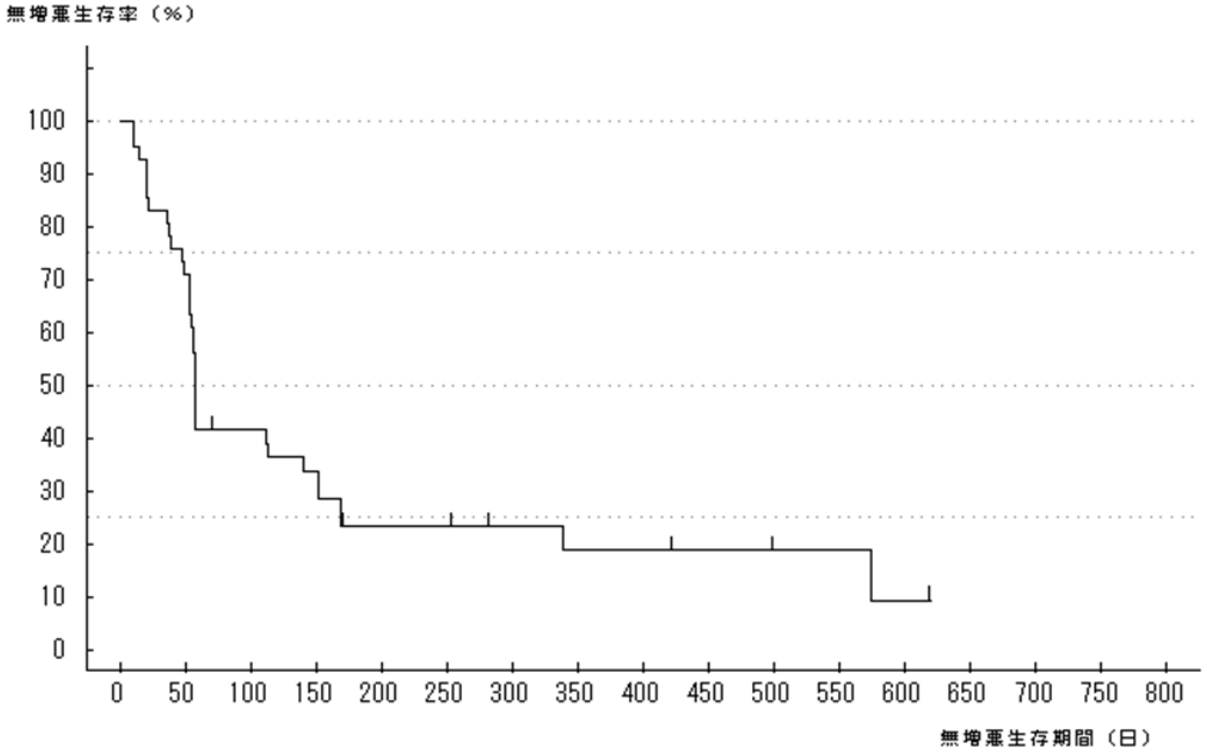


引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-1

第 II 相部分の被験者での PFS の推定値は，75% PFS が 47.0 日（95%信頼区間：20.0～56.0 日），50% PFS が 57.0 日（95%信頼区間：54.0～141.0 日），25% PFS が 169.0 日（95%信頼区間：112.0～574.0 日）であった（図 2.7.3 - 2）。

図 2.7.3 - 2　無増悪生存期間（PFS）（FDS-J02 試験 第 II 相部分，FAS）

	推定値	95% 信頼区間		
75%無増悪生存期間(日)	47.0	20.0	～	56.0
50%無増悪生存期間(日)	57.0	54.0	～	141.0
25%無増悪生存期間(日)	169.0	112.0	～	574.0



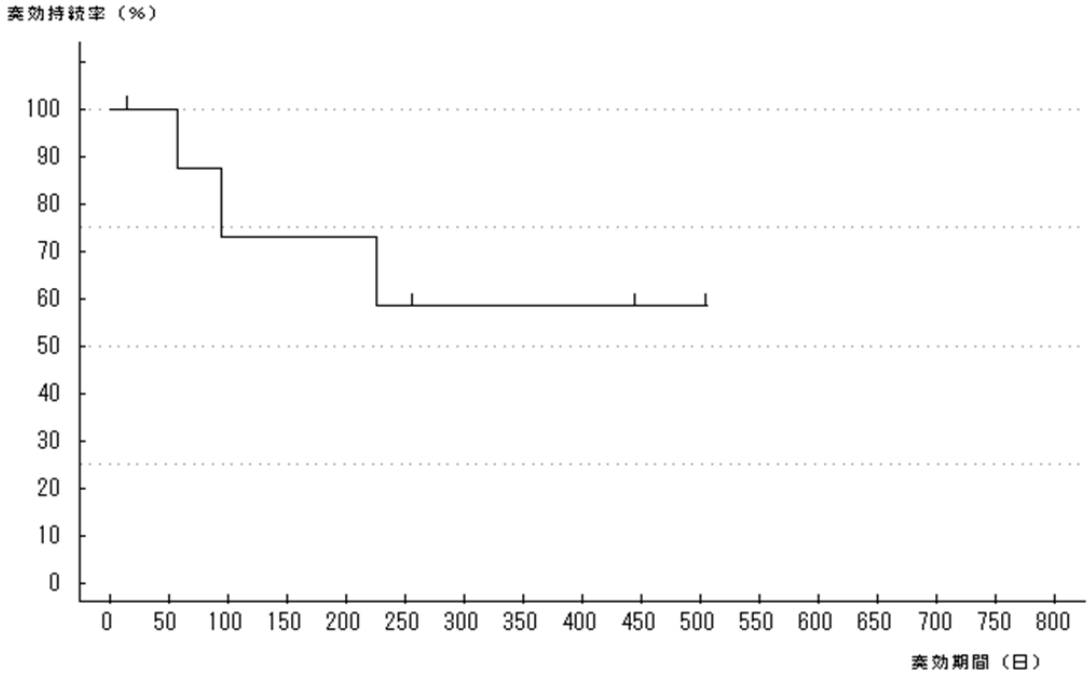
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-3

第 II 相部分の奏効期間の推定値（95%信頼区間）は，75% 奏効期間が 95.0 日（57.0 日～－）であった。なお，50%奏効期間及び 25%奏効期間の推定値は算出できなかった（図 2.7.3 - 3）。第 II 相部分の奏効到達時間（平均値±標準偏差）は 87.9±40.6 日であった。

第 I 相と第 II 相の合計の最大縮小率の Waterfall plot より，変化率が 0.0 以上の割合は 33.3%（13/39 例），同じく 0.0 未満の割合は 66.7%（26/39 例）であった。

図 2.7.3 - 3　奏効期間（Duration of Response）（FDS-J02 試験 第 II 相部分，FAS）

	推定値	95%信頼区間		
75%奏効期間(日)	95.0	57.0	～	－
50%奏効期間(日)	－	95.0	～	－
25%奏効期間(日)	－	226.0	～	－



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-6

第 I 相部分及び第 II 相部分を併せた全体の被験者 48 例のうち有害事象及び副作用は全例（48 例，100%）に発現した。

最もよくみられた有害事象は，「リンパ球数減少」（48 例，100.0%）であり，次いで「白血球数減少」（35 例，72.9%），「好中球数減少」（26 例，54.2%），血小板数減少（22 例，45.8%），貧血（20 例，41.7%）であった。最もよくみられた副作用は，「リンパ球数減少」（47 例，97.9%）であり，次いで「白血球数減少」（29 例，60.4%），貧血（17 例，35.4%），「好中球数減少」（16 例，33.3%）であった。

本治験で死亡例は 1 例であった。当該被験者は第 II 相部分の 1 例であり，播種性血管内凝固及び多臓器不全により死亡に至った。これらの事象は，いずれも原疾患の増悪によるものと判断され，治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）及び副作用は，それぞれ 19 例（39.6%）及び 10 例（20.8%）にみられた（第 2.7.4.2.1.3.2 項参照）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）の対象は，再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者であり，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の対象は，再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者であった。

また，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）でのフォロデシンの投与量は，100 mg/日（1 日 1 回），200 mg/日（1 日 1 回）及び 300 mg/日（1 日 1 回）であったが，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）でのフォロデシンの投与量は，600 mg/日（1 日 2 回）であった。

両試験でフォロデシンの投与量が異なること及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の対象である再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者が国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では 9 例と非常に限られていたことから，これらの試験での有効性の比較は行わなかった。

3.1　試験対象集団

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3 - 8 に示す。

表 2.7.3 - 8　選択基準及び除外基準（FDS-J02 試験）

選択基準	除外基準
(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 (2) 病変の生検病理診断にて組織学的に末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された患者。なお，本治験では，WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを末梢性 T 細胞リンパ腫と定義する（病理組織判定のための標本の提供を必須とする）。 ・節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型 ・腸管症関連 T 細胞リンパ腫 ・肝脾 T 細胞リンパ腫 ・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 ・末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS ・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 ・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性 ・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性 ・形質転換菌状息肉症* *本治験実施計画書では，病理学的に細胞が大型化し，腫瘤を形成している菌状息肉症を，形質転換菌状息肉症と定義する。 (3) 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有し，直近の抗悪性腫瘍剤による治療で PR 以上の効果が得られた，再発又は難治性患者。 (4) スクリーニング時，あるいは一次登録前 14 日以内の CT 計測で，直交する 2 方向で明確に測定でき，かつ長径が 1.5cm を超える腫大リンパ節又は節外性腫瘤病変を有する患者。 (5) 一次登録時より 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 (6) 二次登録時に ECOG PS が 0～1 である患者。 (7) 十分な造血能を有する患者［スクリーニング時（治験薬投与開始前 7 日以内）に実施した臨床検査結果において，以下の規準をすべて満たす者］。 ・ヘモグロビン量：過去 14 日以内に輸血を実施せず 8.0 g/dL 以上 ・好中球数：過去 14 日以内に G-CSF を使用せず	(1) 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法剤若しくは高用量（プレドニゾロン換算 10mg/日相当量を超える）の全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた，又は治験期間中に上述の薬剤及びその他の抗悪性腫瘍剤の併用を予定している患者。ただし，治験薬投与開始の 21 日以前から一定の用法・用量で低用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量以下）の全身性副腎皮質ステロイド剤，局所又は鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド剤が投与され，腫瘍の縮小が認められない場合に限り登録可能とし，その治療を治験薬投与中止まで継続することができる。 (2) 治験薬投与開始前 21 日以内に放射線療法，光線療法，電子線療法を受けた患者。 (3) 治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 (4) 治験薬投与開始前 100 日以内に何らかの抗体療法の投与を受けた患者。 (5) 同種造血幹細胞移植歴がある患者。又は治験薬投与開始前 100 日以内に自家造血幹細胞移植を実施した患者。 (6) 脳転移又は中枢神経系病変を有する又は既往歴のある患者。 (7) 活動性の重複がんを有する患者。又は過去 5 年以内に末梢性 T 細胞リンパ腫以外の悪性新生物の発現の既往のある患者。ただし，皮膚の基底細胞がん，扁平上皮細胞がん，子宮頸部粘膜内がんについては同意取得時に治癒と判断されていれば一次登録可能とする。 (8) 重度な心血管系疾患を有する患者（一次登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は狭心症を発現した患者，NewYork Heart Association 分類 III/IV の患者，治療を必要とする不整脈を有する患者など）（資料 1 を参照）。 (9) 先天性 QT 延長症候群の患者。 (10) スクリーニング時に実施した心電図検査結果において，QTcF が 0.48 秒を超える患者（QTcF = $QT/RR^{0.33}$）。

表 2.7.3 - 8　選択基準及び除外基準（FDS-J02 試験）

選択基準	除外基準
1,200 /mm^3 以上 ・血小板数：過去 14 日以内に輸血を実施せず 75,000 /mm^3 以上 (8) 十分な肝機能を有する患者［スクリーニング時（治験薬投与開始前 7 日以内）に実施した臨床検査結果において，AST，ALT が基準値上限の 5 倍未満］。 (9) 十分な腎機能を有する患者［スクリーニング時（治験薬投与開始前 7 日以内）に実施した臨床検査結果において，実測値（24 時間法，体表面積補正なし）又は Cockcroft-Gault の推定式に基づくクレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上］。 (10) 治験開始に先立ち文書同意が得られている患者。 (11) 規定の入院が可能な患者（頻回採血法による薬物動態解析例）。	(11) スクリーニング時，あるいは同意取得 28 日前までの免疫学的検査において，HBs 抗原，HCV 抗体又は HIV 抗体のいずれかが陽性を示す患者。もしくは，HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性で，かつ HBV-DNA 定量検査が検出感度以上の患者。 (12) スクリーニング時の免疫学的検査において，CMV 抗原（アンチジェネミア法）陽性を示す患者。 (13) 抗菌薬，抗真菌薬，抗ウイルス薬の静脈内投与による治療が必要な感染症を有する患者。 (14) 間質性肺炎，肺線維症を有する患者，又は十分な肺機能がないと判断される患者（スクリーニング時に実施した肺機能検査結果において，動脈血酸素飽和度（SpO_2）が 90%未満）。 (15) 妊婦，授乳中の女性，又は妊娠の可能性のある女性（閉経前あるいは閉経後 1 年未満の女性が対象の場合，スクリーニング時の妊娠検査が陽性）の患者。もしくは，男性又は妊娠可能な女性で同意時から最終投与後 2 ヵ月までの間，適切な避妊をする意思のない患者。 (16) 胃腸障害などの理由から経口薬の服用ができない患者。 (17) 過去にフォロデシンの投与を受けた患者。 (18) 治験薬の成分に対して過敏症を有する患者（ゼラチン，結晶セルロース，カルメロースナトリウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム）。 (19) インスリン投与にもかかわらずコントロール不良の糖尿病患者。 (20) その他治験責任医師又は治験分担医師が本治験の実施が困難であると判断した患者。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の FAS での被験者背景を表 2.7.3 - 9 に示す。

第 I 相部分では，性別は，男性が 1 例（25.0%），女性が 3 例（75.0%）であった。年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 65.8 ± 16.0 歳，体重（スクリーニング時）は 51.00 ± 9.97 kg，BMI は 20.63 ± 4.41 kg/m^2 であった。

先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメン数は，1 が 2 例（50.0%）であり，次いで 3 及び 4 以上が各 1 例（25.0%）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 4 例（100%）であり，化学療法以外はいずれも各 1 例（25.0%）であった。

直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，CR が 3 例（75.0%），PR が 1 例（25.0%）であった。先行治療歴（放射線）は有が 1 例（25.0%）であった。

病型分類（中央判定）は，「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 2 例（50.0%），「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」が各 1 例（25.0%），病期分類（Ann Arbor 分類，形質転換菌状息肉症以外）は，Stage II が 3 例（75.0%），Stage IV が 1 例（25.0%）であった。

ECOG PS（投与直前）は，0 及び 1 が各 2 例（50.0%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 2 例（50.0%）及び 4 例（100.0%）であった。

第 II 相部分では，性別は，男性が 29 例（70.7%），女性が 12 例（29.3%）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 65.0 ± 11.2 歳，体重（スクリーニング時）は 59.21 ± 12.62 kg，BMI は 22.51 ± 3.28 kg/m^2 であった。

先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメン数は，1 が 17 例（41.5%）で最も多く，次いで 2 及び 3 が各 9 例（22.0%）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 41 例（100%）であり，化学療法以外はいずれも 2～3 例（10%未満）であった。

直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，PR 又は CR が大部分を占め，PR が 22 例（53.7%），CR が 17 例（41.5%）であった。先行治療歴（放射線）は有が 4 例（9.8%）であった。

病型分類（中央判定）は，「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」が 21 例（51.2%），「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 16 例（39.0%），「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 2 例（4.9%），「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」が 1 例（2.4%），「形質転換菌状息肉症」が 1 例（2.4%）であった。病期分類（Ann Arbor 分類，形質転換菌状息肉症以外）は，Stage III が 19 例（46.3%）で最も多く，次いで Stage IV が 12 例（29.3%），Stage II が 8 例（19.5%），Stage I が 1 例（2.4%）の順であった。

ECOG PS（投与直前）は，0 が 25 例（61.0%），1 が 16 例（39.0%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 33 例（80.5%）及び 40 例（97.6%）であった。

本治験の有効性評価対象となった被験者の病型分類では，上述のとおり「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」及び「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が大半を占めており，国内で 2001～2006 年に 2260 例の悪性リンパ腫患者を対象とした調査での発現割合と類似していた（Aoki, 2008）。

日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」に対しては CHOP 療法が推奨されているものの，PTCL-NOS，「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」に対する標準治療レジメンは確定しておらず，化学療法による臨床試験が推奨されており（日本血液学会，2013），本治験の有効性評価対象となった被験者での先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメンも全例が化学療法を受けていた。

このように，本治験に組入れられた被験者は，本剤の市販後に使用が予測される患者集団を概ね表しているものと考える。

表 2.7.3 - 9　被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（FDS-J02 試験，FAS）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 例数(%)
対象例数	－	4	41	45
性別	男	1 (25.0)	29 (70.7)	30 (66.7)
	女	3 (75.0)	12 (29.3)	15 (33.3)
年齢 [歳]	65 未満(<65)	1 (25.0)	15 (36.6)	16 (35.6)
	65 以上(65<=)	3 (75.0)	26 (63.4)	29 (64.4)
	例数	4	41	45
	平均値	65.8	65.0	65.0
	標準偏差	16.0	11.2	11.5
	最小値	42	32	32
	最大値	76	79	79
	中央値	72.5	69.0	69.0
身長 [cm]	例数	4	41	45
	平均値	157.68	161.52	161.18
	標準偏差	8.49	9.07	8.99
	最小値	151.8	139.6	139.6
	最大値	170.1	180.3	180.3
	中央値	154.40	162.30	162.00
体重 [kg] (スクリーニング時)	例数	4	41	45
	平均値	51.00	59.21	58.48
	標準偏差	9.97	12.62	12.54
	最小値	36.2	39.0	36.2
	最大値	57.5	100.1	100.1
	中央値	55.15	57.50	57.20
BMI [kg/m^2]	例数	4	41	45
	平均値	20.63	22.51	22.34
	標準偏差	4.41	3.28	3.38
	最小値	14.9	16.7	14.9
	最大値	24.7	33.3	33.3
	中央値	21.45	21.40	21.40
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	2 (50.0)	17 (41.5)	19 (42.2)
	2	0 (0.0)	9 (22.0)	9 (20.0)
	3	1 (25.0)	9 (22.0)	10 (22.2)
	4 以上	1 (25.0)	6 (14.6)	7 (15.6)
	最小値	1	1	1
	最大値	9	6	9
	中央値	2.0	2.0	2.0

表 2.7.3 - 9　被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（FDS-J02 試験，FAS）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 例数(%)
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR	3 (75.0)	17 (41.5)	20 (44.4)
	CRu	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (4.4)
	PR	1 (25.0)	22 (53.7)	23 (51.1)
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン名 (重複集計)	化学療法	4 (100.0)	41 (100.0)	45 (100.0)
	モノクローナル抗体	1 (25.0)	3 (7.3)	4 (8.9)
	副腎皮質ステロイド	1 (25.0)	2 (4.9)	3 (6.7)
	自家造血幹細胞移植	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.7)
	その他	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
先行治療歴 (放射線)	無	3 (75.0)	37 (90.2)	40 (88.9)
	有	1 (25.0)	4 (9.8)	5 (11.1)
先行治療歴 (その他)	無	3 (75.0)	40 (97.6)	43 (95.6)
	有	1 (25.0)	1 (2.4)	2 (4.4)
病型分類 (中央判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.2)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	1 (25.0)	21 (51.2)	22 (48.9)
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (50.0)	16 (39.0)	18 (40.0)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (4.4)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病期分類 (Ann Arbor 分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.2)
	Stage II	3 (75.0)	8 (19.5)	11 (24.4)
	Stage III	0 (0.0)	19 (46.3)	19 (42.2)
	Stage IV	1 (25.0)	12 (29.3)	13 (28.9)
病期分類 (ISCL-EORTC 分類) (形質転換菌状息肉症)	I (IA，IB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II (IIA，IIB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	III (III，IIIA，IIIB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	IV (IVA1，IVA2，IVB)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.2)
ECOG PS (投与直前)	0	2 (50.0)	25 (61.0)	27 (60.0)
	1	2 (50.0)	16 (39.0)	18 (40.0)
クレアチニンクリアランス (mL/min) (スクリーニング)	例数	4	41	45
	平均値	85.68	80.61	81.06
	標準偏差	26.74	39.10	37.96
	最小値	57.1	50.0	50.0
	最大値	116.3	292.0	292.0
	中央値	84.65	71.50	71.50

表 2.7.3 - 9　被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（FDS-J02 試験，FAS）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 例数(%)
既往歴の有無	無	2 (50.0)	8 (19.5)	10 (22.2)
	有	2 (50.0)	33 (80.5)	35 (77.8)
合併症の有無	無	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.2)
	有	4 (100.0)	40 (97.6)	44 (97.8)

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.1-6

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項「3 全試験を通しての結果の比較と解析」で述べたとおり，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）と国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の有効性結果については，比較検討しなかったことから，該当しない。

3.3　部分集団における結果の比較

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では， ORR について，性［男性，女性］，年齢［65 歳未満，65 歳以上］，先行レジメン数［1，2，3，4 以上］，病型分類，形質転換菌状息肉症以外での Ann Arbor 病期分類［Stage I，II，III，IV］，形質転換菌状息肉症での ISCL-EORTC 病期分類［I，II，III，IV］及び ECOG PS［0，1］及びベースライン時の腫瘍の二方向積和（画像評価委員会）［14 cm^2 未満，14 cm^2 以上］別に検討した。第 I 相部分と第 II 相部分の被験者を合わせた全体での検討結果を表 2.7.3 - 10 に示す。

表 2.7.3 - 10 背景因子による客観的奏効の層別解析（FDS-J02 試験 第 I 相＋第 II 相部分，FAS）

背景因子	区分	対象 例数	客観的奏効 (ORR)		
			例数	割合(%)	95% 信頼区間
対象例数		45	10	22.2	11.2 ～ 37.1
性別	男	30	7	23.3	9.9 ～ 42.3
	女	15	3	20.0	4.3 ～ 48.1
年齢 [歳]	65 未満(<65)	16	5	31.3	11.0 ～ 58.7
	65 以上(65<=)	29	5	17.2	5.8 ～ 35.8
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	19	5	26.3	9.1 ～ 51.2
	2	9	3	33.3	7.5 ～ 70.1
	3	10	2	20.0	2.5 ～ 55.6
	4 以上	7	0	0.0	0.0 ～ 41.0

表 2.7.3 - 10 背景因子による客観的奏効の層別解析（FDS-J02 試験 第 I 相＋第 II 相部分，FAS）

背景因子	区分	対象例数	客観的奏効 (ORR)				
			例数	割合(%)	95% 信頼区間		
病型分類 (中央判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	1	0	0.0	0.0	～	97.5
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0	—	—	—	～	—
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0	—	—	—	～	—
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0	—	—	—	～	—
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	22	4	18.2	5.2	～	40.3
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	18	6	33.3	13.3	～	59.0
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1	0	0.0	0.0	～	97.5
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	2	0	0.0	0.0	～	84.2
	形質転換菌状息肉症	1	0	0.0	0.0	～	97.5
	その他	0	—	—	—	～	—
病期分類 (Ann Arbor 分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	1	0	0.0	0.0	～	97.5
	Stage II	11	2	18.2	2.3	～	51.8
	Stage III	19	6	31.6	12.6	～	56.6
	Stage IV	13	2	15.4	1.9	～	45.4
病期分類 (ISCL-EORTC 分類) (形質転換菌状息肉症)	I (IA，IB)	0	—	—	—	～	—
	II (IIA，IIB)	0	—	—	—	～	—
	III (III，IIIA，IIIB)	0	—	—	—	～	—
	IV (IVA1，IVA2，IVB)	1	0	0.0	0.0	～	97.5
ECOG PS (投与直前)	0	27	6	22.2	8.6	～	42.3
	1	18	4	22.2	6.4	～	47.6
SPD (ベースライン) [cm^2]画像評価委員会	14 未満	26	7	26.9	11.6	～	47.8
	14 以上	19	3	15.8	3.4	～	39.6

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.2-5

3.3.1　性別

男性及び女性での ORR は，それぞれ 23.3%及び 20.0%であり，男女の違いで ORR が異なることはなかった。

3.3.2　年齢

65 歳未満及び 65 歳以上での ORR は，それぞれ 31.3%及び 17.2%であった。それぞれの 95%信頼区間は重なることから明確な差は認められないものの，65 歳未満の被験者の ORR が高かった。高年齢（60 歳超）は病型特異的予後予測モデルである PIT（Prognostic Index for PTCL-U）において予後不良因子のひとつとして規定されており（Gallamini, 2004），本剤による治療においても効果が得られにくいことが示唆された。

3.3.3　先行治療（抗悪性腫瘍剤）レジメン数

先行治療（抗悪性腫瘍剤）レジメン数が 1 レジメン，2 レジメン，3 レジメン及び 4 レジメンでの ORR は，それぞれ 26.3%，33.3%，20.0%及び 0.0%であった。

3.3.4　病型分類（中央判定）

比較的例数が多かった病型分類（10 例以上）での ORR は，血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫が 33.3%（6/18 例），末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS が 18.2%（4/22 例）であり，数値上の ORR は血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫でやや高かった。

3.3.5　Ann Arbor 分類（形質転換菌状息肉症以外）

Ann-Arbor 分類による病期分類のうち 10 例以上の被験者が評価対象となった Stage II，III 及び IV で ORR は，それぞれ 18.2%，31.6%及び 15.4%であり，Stage の進行が本治験薬の ORR に影響する傾向はみられなかった。

3.3.6　ISCL-EORTC 分類（形質転換菌状息肉症）

本治験では病型分類が形質転換菌状息肉症であった被験者が 1 例であったため，ISCL-EORTC 分類での検討は実施できなかった。

3.3.7　ECOG PS（ベースライン時）

治験薬投与直前の ECOG PS が 0 及び 1 であった被験者での ORR は, ともに 22.2%であり, ECOG PS の違いで ORR が異なることはなかった。

3.3.8　ベースライン時の腫瘍の二方向積和（画像評価委員会）

ベースライン時の腫瘍の二方向積和が 14 cm^2 未満及び 14 cm^2 以上での ORR は, それぞれ 26.9%及び 15.8%であった。評価対象例数が少ないものの，腫瘍が小さいほど ORR は高いことが示唆された。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

再発 CTCL 患者を対象とする海外第 I/II 相試験（BCX1777-105 試験）で，至適用量を確立することを目的としカプセル剤 40, 80, 160 及び 320 mg/m^2 を 1 日 1 回経口投与した。その結果, 80 mg/m^2 を超える用量で奏効率の上昇は認められず，吸収が飽和する傾向が示唆されたことから，初期の至適用量を 80 mg/m^2（200 mg に相当）とした。

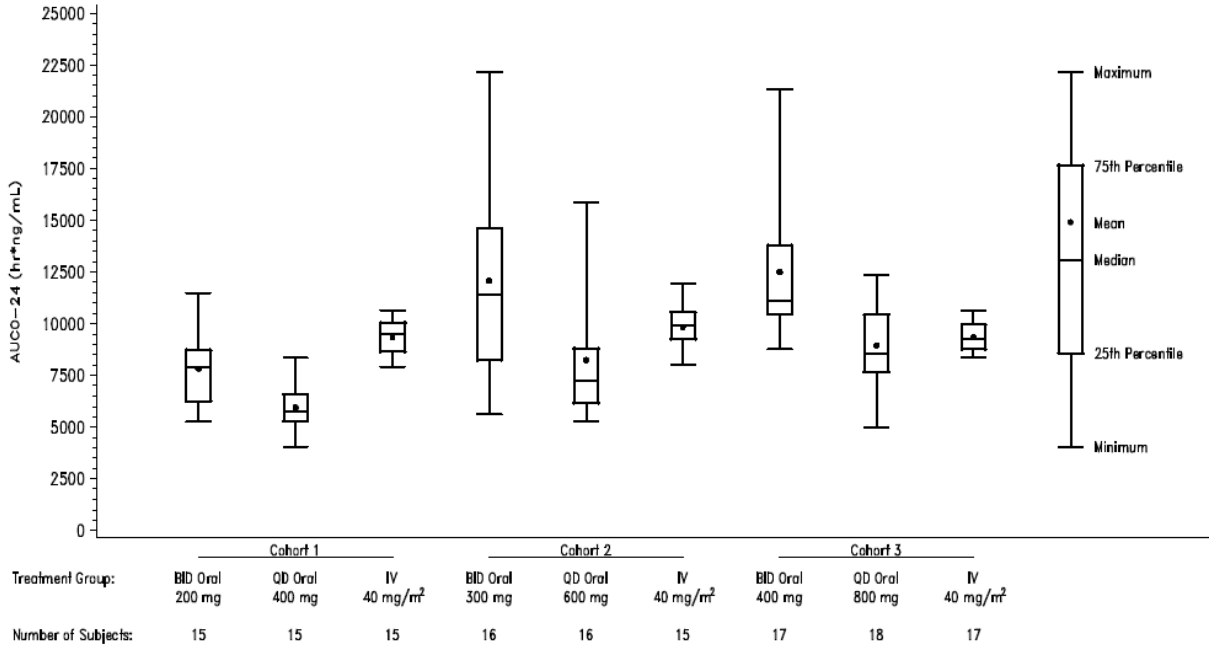
その後，進行性慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象とした海外第 II 相試験 2 試験（BCX1777-204 試験及び BCX1777-210 試験）の中間解析が実施された。これらの試験ではフォロデシン 200 mg を 1 日 1 回経口投与したが，解析対象となった 13 例（BCX1777-204 試験；8 例, BCX1777-210 試験；5 例）に奏効例は認められなかった。この結果から，CLL を対象とする場合，フォロデシン 200 mg の 1 日 1 回経口投与では曝露量が不十分であることが示唆された。このため,

BCX1777-210 試験では，フォロデシン 200 mg を 1 日 2 回経口投与するように治験実施計画書の変更を実施したところ，効果判定可能集団 23 例中 5 例で客観的奏効がみられ，フォロデシン 200 mg 1 日 2 回経口投与の有効性が示唆された。

一方，注射剤を用いた難治性の T 細胞性及び非 T 細胞性悪性腫瘍患者を対象とする海外第 I 相試験（1777BC-101 試験），難治性血液悪性腫瘍患者を対象とする海外第 I 相試験（1777BC-102 試験）及び難治性 CTCL 患者を対象とする海外第 I/II 相試験（1777BC-103 試験）において，40 mg/m^2 を静脈内投与した患者に有効性を示唆する結果が得られたことから，同様の効果を達成するには，経口投与時の曝露量が 40 mg/m^2 を静脈内投与した時の曝露量と同等となる必要があると考えた。

フォロデシンの経口投与時の用量比例性及び定常状態における薬物動態を評価することを目的とした健康人を対象とした海外第 I 相試験［BCX1777-116 試験（第 5.3.4.1.1 項）］の結果より，同一用量を 1 日 1 回投与した場合と 1 日 2 回に分けて投与した場合を比較すると，1 日 2 回投与のほうが，絶対的バイオアベイラビリティが高く，投与 7 日目における $AUC_{0\text{-}24h}$ はフォロデシン 300 mg を 1 日 2 回投与した場合に注射剤 40 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与した場合と同様となることが明らかになった（図 2.7.3 - 4，表 2.7.3 - 11）。さらに，薬力学的指標のひとつである尿酸反応では，血清中尿酸濃度の $AUC_{0\text{-}168h}$ に対する投与量の効果は 200 mg 1 日 2 回投与から 300 mg 1 回 2 回投与の間で増加したが，400 mg 1 日 2 回投与ではプラトーに達していると考えられた。

図 2.7.3 - 4　各コホートでの $AUC_{0\text{-}24}$ の箱ヒゲ図：BCX1777-116 試験　薬物動態解析対象集団



引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Figure 14.4.1.1.4

表 2.7.3 - 11　フォロデシン曝露量の要約：BCX1777-116 試験　薬物動態解析対象集団

		幾何平均値（最小～最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
コホート	パラメータ	1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静注（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg	400 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	7641 (5245～11500)	5859 (4054～8365)	9296 (7900～10640)	82 [74, 91]	63 [57, 70]	129 [116, 144]
	C_{max} (ng/mL)	495 (326～764)	545 (326～1500)	1947 (1290～2640)	25 [21, 28]	28 [24, 32]	88 [76, 102]
	C_{min} (ng/mL)	172 (115～308)	84 (57～152)	81 (59～122)	211 [187, 238]	105 [93, 118]	202 [179, 227]
2	投与量	300 mg	600 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	11250 (5608～22160)	7805 (5302～15880)	9788 (7978～11930)	110 [96, 125]	76 [67, 87]	144 [126, 164]
	C_{max} (ng/mL)	687 (327～1430)	681 (452～1270)	1881 (1430～2380)	35 [31, 40]	35 [31, 39]	101 [89, 115]
	C_{min} (ng/mL)	264 (135～531)	120 (60～240)	89 (56～151)	280 [248, 317]	126 [111, 142]	223 [197, 252]
3	投与量	400 mg	800 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	12130 (8745～21330)	8761 (4976～12350)	9321 (8366～10610)	130 [119, 142]	95 [87, 104]	137 [126, 149]
	C_{max} (ng/mL)	756 (529～1450)	779 (499～1150)	1942 (1380～2810)	39 [35, 43]	40 [36, 45]	96 [86, 107]
	C_{min} (ng/mL)	282 (195～407)	123 (73～194)	83 (41～113)	342 [303, 386]	151 [134, 170]	227 [201, 256]

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 16

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）の結果より，日本人と外国人との薬物動態はほぼ同様の傾向を示すことが示唆されている。また, 本治験では PTCL 患者がコホート 1（フォロデシン 100 mg 1 日 1 回投与）に 5 例，コホート 3（フォロデシン 300 mg 1 日 1 回投与）に 4 例登録されたが，最良総合効果が完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった被験者はコホート 1 の 1 例のみであり（コホート 1：CR1 例，SD 1 例，PD 3 例，コホート 3：PD 3 例，NE 1 例），例数は少ないもののフォロデシン 300 mg 1 日 1 回投与では十分な効果が得られないことが示唆された。当該結果及び先に述べた海外第 I 相試験（BCX1777-116 試験）から得られた考察より，フォロデシンが PTCL 患者に対しても十分な効果を発揮するにはフォロデシン 300 mg を 1 日 2 回経口投与する必要があり，これより低い用量では本剤の効果が認められないものと考えた。

したがって，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の第 I 相部分では，フォロデシン 300 mg を再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫の日本人患者に 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間投与したときのフォロデシンの薬物動態，安全性及び忍容性を検討した。

第 I 相部分で，フォロデシン 300 mg の 1 日 2 回 28 日間投与は，良好な忍容性を示し，DLT 評価対象 3 例中 DLT が発現した被験者は認められなかった。

この結果を受け国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の第 II 相部分では，再発又は難治性 PTCL 日本人患者に対し，フォロデシン 300 mg の 1 日 2 回 28 日間投与による有効性を検討した。画像評価委員会に基づく ORR（ORR の点推定値として UMVUE）は 22.5%であり，その 90%信頼区間は 12.0%～35.3%であり，90%信頼区間が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示されたことから（P=0.018），再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。他の副次評価項目においても良好な結果が得られた。また，本治験で検討した 300 mg 1 日 2 回投与時の日本人患者での薬物動態の結果は，健康人を対象に同じ投与レジメンでの薬物動態を検討した海外臨床試験（BCX1777-116 試験）と類似していることが示された（第 2.7.2.3.2.3 項）。

これらの結果に基づき，フォロデシンの用法・用量は以下のように定めた。

予定する用法・用量

通常，成人にはフォロデシンとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

5　効果の持続，耐薬性

効果持続性の評価指標としては，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での無増悪生存期間について，本項「2 試験結果の要約の 2.2 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）」に記載したとおり，50% PFS は 57.0 日であった。また，客観的奏効例と非奏効例での PFS を比較したところ，第 I 相部分と第 II 相部分を合わせた FAS 45 例のうち客観的奏効例 10 例での 50% PFS はイベントが発生しなかったことから算出できず，非奏効例 35 例での 50% PFS は 56.0（95%信頼区間：49.0～58.0）日であった。非奏効例を基準としたハザード比は 0.120（95%信頼区間：0.036～0.402）であり，奏効を示した場合には効果が持続することが示唆された。

これらのことから，本治験の対象が再発又は難治例であることを考慮すると，フォロデシン投与により効果の持続が得られているものと考える。

なお，フォロデシンの耐薬性の検討は実施していない。

6　付録

該当なし。

参考文献

Allos Therapeutics Inc. ODAC briefing document - Pralatrexate injection. US Food and Drug Administration, 2009.

Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.

Bantia S; Miller PJ; Parker CD, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H) - a novel potent and orally active immunosuppressive agent. Int Immunopharmacol. 2001;1:1199-210.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma, Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

Czuczman MS, Porcu P, Johnson J, et al. Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901. Leuk Lymphoma. 2007;48:97-103.

Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2007; 136:439-47.

Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases. J Clin Oncol.2009; 27:8524.

Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2004;103:2920-4.

Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U) : a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood. 2004 ; 103(7): 2474-9.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999; 17: 3835-49.

Kazmers IS,　Mitchell BS,　Dadonna PE,　et al. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts. Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.

Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.

Piekarz R, Wright J, Frye R, et al. Results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;112:Abstract 1567.

Pohlman B, Advani R, Duvic M, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 920.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classifi cation of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon, IARC Press; 2008.

Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21:860-3.

日本血液学会.　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

ムンディファーマ株式会社

目次

1　医薬品への曝露 10
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
1.1.1　安全性の評価計画 10
1.1.2　国内臨床試験における安全性評価 12
1.1.3　海外臨床試験における安全性評価 17
1.2　全般的な曝露状況 20
1.2.1　国内臨床試験 20
1.2.2　海外臨床試験 21
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
1.3.1　国内臨床試験 22
1.3.2　海外臨床試験 27
2　有害事象 29
2.1　有害事象の解析 29
2.1.1　比較的よくみられる有害事象 29
2.1.2　死亡 50
2.1.3　その他の重篤な有害事象 52
2.1.4　その他の重要な有害事象 68
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 79
2.2　個別有害事象の文章による説明 129
3　臨床検査値の評価 129
3.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験） 129
3.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験） 130
3.3　海外臨床試験 132
4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 135
4.1　バイタルサイン及び体重 135
4.1.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験） 135

4.1.2 国内第 I/II 相試験 135
4.1.3 海外臨床試験 136
4.2 12 誘導心電図 137
4.2.1 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験） 137
4.2.2 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験） 137
4.2.3 海外臨床試験 138
4.3 ECOG PS 139
4.3.1 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験） 139
4.3.2 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験） 140
4.3.3 海外臨床試験 140
4.4 身体所見 140
4.4.1 国内臨床試験 140
4.4.2 海外臨床試験 140
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 141
5.1 内因性要因 141
5.1.1 被験者背景の影響 141
5.1.2 腎機能障害 141
5.1.3 肝機能障害 142
5.2 外因性要因 142
5.3 薬物相互作用 142
5.4 妊婦及び授乳時の使用 142
5.5 過量投与 142
5.6 薬物乱用 142
5.7 離脱症状及び反跳現象 143
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 143
6 市販後データ 143
7 付録 143

参考文献.....144

表目次

表 2.7.4 - 1　安全性評価に用いた臨床試験一覧.....11

表 2.7.4 - 2　国内臨床試験における安全性評価方法.....12

表 2.7.4 - 3　国内臨床試験における有害事象の重症度判定基準（NCI-CTCAE に記載がない有害事象の場合）.....17

表 2.7.4 - 4　海外臨床試験における安全性評価方法.....18

表 2.7.4 - 5　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）におけるフォロデシンの曝露状況（安全性解析対象集団）.....20

表 2.7.4 - 6　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）におけるフォロデシンの曝露状況（安全性解析対象集団）.....21

表 2.7.4 - 7　海外臨床試験におけるフォロデシンの曝露状況（安全性解析対象集団）.....22

表 2.7.4 - 8　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）.....23

表 2.7.4 - 9　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）.....25

表 2.7.4 - 10 海外臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）.....28

表 2.7.4 - 11 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出.....29

表 2.7.4 - 12 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）.....31

表 2.7.4 - 13 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出.....32

表 2.7.4 - 14 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）.....34

表 2.7.4 - 15 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象の時期別発現状況（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出.....36

表 2.7.4 - 16 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出.....38

表 2.7.4 - 17 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）.....39

表 2.7.4 - 18 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した全有害事象及び全副作用（安全性解析対象集団）.....42

表 2.7.4 - 19 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）.....44

表 2.7.4 - 20 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出.....45

表 2.7.4 - 21 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）.....47

表 2.7.4 - 22 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）.....49

表 2.7.4 - 23 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）.....51

表 2.7.4 - 24 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....54

表 2.7.4 - 25 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）及び副作用（安全性解析対象集団）.....56

表 2.7.4 - 26 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....58

表 2.7.4 - 27 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）.....63

表 2.7.4 - 28 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....66

表 2.7.4 - 29 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）.....67

表 2.7.4 - 30 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....69

表 2.7.4 - 31 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の休薬を要した有害事象（安全性解析対象集団）.....69

表 2.7.4 - 32 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....71

表 2.7.4 - 33 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の休薬・減量を要した有害事象（安全性解析対象集団）.....73

表 2.7.4 - 34 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....77

表 2.7.4 - 35 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....79

表 2.7.4 - 36 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での SOC 別有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象集団）.....80

表 2.7.4 - 37 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC 別有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象集団）.....81

表 2.7.4 - 38 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）.....84

表 2.7.4 - 39 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「リンパ球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）.....84

表 2.7.4 - 40 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「白血球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）.....85

表 2.7.4 - 41 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「好中球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）.....86

表 2.7.4 - 42 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「貧血」発現例一覧（安全性解析対象集団）.....86

表 2.7.4 - 43 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「ヘモグロビン減少」発現例一覧（安全性解析対象集団）.....86

表 2.7.4 - 44 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）.....88

表 2.7.4 - 45 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）のリンパ球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）.....89

表 2.7.4 - 46 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の白血球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）.....92

表 2.7.4 - 47 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の好中球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）.....95

表 2.7.4 - 48 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の貧血発現例一覧（安全性解析対象集団）.....97

表 2.7.4 - 49 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の血小板減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）.....99

表 2.7.4 - 50 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）のその他の血液毒性発現例一覧（安全性解析対象集団）.....101

表 2.7.4 - 51 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団） 102

表 2.7.4 - 52 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団） 103

表 2.7.4 - 53 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団） 104

表 2.7.4 - 54 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 106

表 2.7.4 - 55 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 108

表 2.7.4 - 56 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 109

表 2.7.4 - 57 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 110

表 2.7.4 - 58 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 112

表 2.7.4 - 59 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した悪性腫瘍（安全性解析対象集団） 114

表 2.7.4 - 60 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した悪性腫瘍（安全性解析対象集団） 115

表 2.7.4 - 61 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 117

表 2.7.4 - 62 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 118

表 2.7.4 - 63 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 120

表 2.7.4 - 64 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 122

表 2.7.4 - 65 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 124

表 2.7.4 - 66 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した「体液貯留」に関する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 125

表 2.7.4 - 67 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団） 126

表 2.7.4 - 68 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象（安全性解析対象集団）.....127

表 2.7.4 - 69 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）.....130

表 2.7.4 - 70 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での臨床検査値に関連した重篤な有害事象又は重要な有害事象（安全性解析対象集団）.....132

表 2.7.4 - 71 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）.....133

表 2.7.4 - 72 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）.....134

表 2.7.4 - 73 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）.....135

表 2.7.4 - 74 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）でのバイタルサイン及び体重に関連する有害事象（安全性解析対象集団）.....136

表 2.7.4 - 75 心電図［QTcF 間隔（msec）測定値の推移］　（FDS-J02 試験，第 I 相＋第 II 相，安全性解析対象集団）.....137

表 2.7.4 - 76 心電図［QTcF 間隔（msec）変化量の推移］　（FDS-J02 試験，第 I 相＋第 II 相，安全性解析対象集団）.....138

表 2.7.4 - 77 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）でみられた臨床的に重要な心電図の異常所見（安全性解析対象集団）.....139

図目次

図 2.7.4 - 1　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....109

略号一覧

記号	日本語	英語
ALK	未分化リンパ腫リン酸化酵素	Anaplastic lymphoma kinase
AUC_{inf}	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time = 0 to infinity
AUC_{last}	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time = 0 to the last quantifiable concentration
CLL	慢性リンパ性白血病	Chronic lymphocytic leukemia
C_{max}	最高血漿中薬物濃度	Maximum plasma drug concentration
CSR	治験総括報告書	Clinical study report
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	皮膚 T 細胞リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
dGuo	2’-デオキシグアノシン	2’-deoxyguanosine
DLT	用量制限毒性	Dose limiting toxicity
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EU	欧州連合	European Union
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IVR	－	Interventional radiology
LLT	下層語	Lowest level term
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA/J	国際医薬用語集日本語版	Medical Dictionary for Regulatory Activities in Japanese
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NCI	－	National Cancer Institute
NK	ナチュラルキラー	Natural killer
PD	（原疾患の）進行	Progressive disease
PT	基本語	Preferred term
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
SOC	器官別大分類	System organ class
WHO	世界保健機構	World Health Organization

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　安全性の評価計画

本剤の安全性評価に用いた国内及び海外臨床試験の一覧表を表 2.7.4 - 1 に示した。

本申請における安全性の評価資料として，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験，第 5.3.3.2.1 項）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験，第 5.3.5.2.1 項）の結果を提示した。また，本申請の「効能・効果（案）」に記載している「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」とは対象疾患が異なるが，海外で皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象に実施された第 II 相試験 3 試験［BCX1777-203 試験（第 5.3.5.4.1 項），BCX1777-204 試験（第 5.3.5.4.2 項），BCX1777-210 試験（第 5.3.5.4.3 項）］の結果を安全性の参考資料として提示した。

なお，BCX1777-203 試験及び BCX1777-210 試験のデータは，それぞれ「最終被験者の投与開始 24 週後時点」及び「最終被験者の組入れから 6 ヵ月後時点」のカットオフデータに基づいて作成された報告書によるものである。

表 2.7.4 - 1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の相 試験番号 実施地域	試験略名	試験の目的	被験者の診断名	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
第 I 相 BCX1777-J01 国内	国内第 I 相試験	安全性 薬物動態 有効性	再発・難治性 T/ナチュラルキラー（NK）細胞腫瘍	非盲検 非無作為化 用量漸増 多施設共同	フォロデシン 100 mg カプセル フォロデシン 100 mg/日，200 mg/日，又は 300 mg/日 1 日 1 回朝食後に経口投与	13 例	病勢の進行が認められるか又はフォロデシンに対して忍容不能となるまで	完了 完全な報告書 （第 5.3.3.2.1 項）	評価資料
第 I/II 相 FDS-J02 国内	国内第 I/II 相試験	有効性 安全性 薬物動態	再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）	非盲検 非無作為化 単群 多施設共同	フォロデシン 100 mg カプセル フォロデシン 600 mg/日 1 日 2 回食後に経口投与	48 例	治験薬投与中止基準に合致するまで	進行中 完全な報告書 （第 5.3.5.2.1 項）	評価資料
第 II 相 BCX1777-203 海外（米国，他 9 ヵ国）	皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象とした第 II 相試験	有効性 安全性	難治性・進行・再発 CTCL	非盲検 非無作為化 単群 多施設共同	フォロデシン 100 mg カプセル フォロデシン 200 mg/日 1 日 1 回朝，経口投与	144 例	疾患の進行，コントロール不良の合併症の発現，忍容不能な毒性の発現，被験者による治療の中止のいずれかに合致するまで	完了 完全な報告書（最終被験者の投与開始 24 週後時点） （第 5.3.5.4.1 項）	参考資料
第 II 相 BCX1777-204 海外（米国）	慢性リンパ性白血病（CLL）患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験	有効性 安全性	CLL（フルダラビン既治療）	非盲検 非無作為化 単群 単施設	フォロデシン 100 mg カプセル フォロデシン 200 mg/日 1 日 1 回朝，経口投与	8 例	（原疾患の）進行（PD）がみられるまで（最長 6 サイクル）	完了 完全な報告書 （第 5.3.5.4.2 項）	参考資料
第 II 相 BCX1777-210 海外（米国，オーストラリア）	CLL 患者を対象とした第 II 相試験	有効性 安全性 薬物動態	進行 CLL	非盲検 非無作為化 単群 多施設共同	フォロデシン 100 mg カプセル 1) 治験実施計画書改訂 2 より前 フォロデシン 200 mg/日 1 日 1 回朝，経口投与 2) 治験実施計画書改訂 2 以降 フォロデシン 400 mg/日 1 日 2 回 12 時間間隔で経口投与	計 33 例 1) 7 例 2) 26 例	PD と判断された時点又は忍容不能な毒性の発現まで	完了 完全な報告書（最終被験者の組入れから 6 ヵ月後時点） （第 5.3.5.4.3 項）	参考資料

1.1.2　国内臨床試験における安全性評価

安全性の評価資料とした国内臨床試験 2 試験における安全性評価方法を表 2.7.4 - 2 に示した。

表 2.7.4 - 2　国内臨床試験における安全性評価方法

	国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）	国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）
主な選択基準	診断名 T 細胞又は NK 細胞腫瘍［世界保健機構（WHO）分類第 3 版による］（T 前駆細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫は除外） 治療歴 1 レジメン以上	診断名 WHO 分類（第 4 版）の成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するもの： ・節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型 ・腸管症関連 T 細胞リンパ腫 ・肝脾 T 細胞リンパ腫 ・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 ・末梢性 T 細胞性リンパ腫，非特定型 ・血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 ・未分化大細胞型リンパ腫，未分化リンパ腫リン酸化酵素（ALK）陽性 ・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性 ・形質転換菌状息肉症* *病理学的に細胞が大型化し，腫瘤を形成している菌状息肉症を，形質転換菌状息肉症と定義した。 治療歴 1 レジメン以上
治験薬の投与量・投与方法	フォロデシン 100 mg/日，200 mg/日又は 300 mg/日 1 日 1 回朝食後に経口投与	フォロデシン 600 mg/日 1 日 2 回食後に経口投与
治験薬の投与量変更基準	フォロデシンとの関連が認められると判断された有害事象の発現状況によって，以下のとおり投与量を変更することとした。なお，フォロデシン投与開始から 28 日目までに DLT が発現した場合は，フォロデシンの再投与は行わないこととした。 ・DLT 該当毒性が発現した場合は，治験薬の投与を休薬する ・2 週間休薬して，Grade 1 以下もしくはベースラインに回復しない場合，治験薬の投与を中止する。 ・2 週間以内に Grade 1 以下もしくはベースラインに回復した場合，1 用量下の投与量で投与を再開する。100 mg の投与をうけている被験者で，DLT 該当毒性が発現した場合は，治験薬の投与を中止する。この場合，再投与は行わないこととする。	治験責任／分担医師は，被験者が以下に示す基準に該当した場合，治験薬を休薬することとした。回復後，安全性に問題がないと判断した後，治験薬の投与を再開することができることとした。ただし，休薬期間は最大 2 週間とし，治験薬の投与を再開できない被験者は，「治験薬投与中止時」の調査及び検査を実施し，安全性フォローアップ期間へと移行することとした。 ・治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の基準に該当する場合。再開する場合の用量は 200 mg × 1 日 2 回とし以後の増量は認めない。ただし，DLT 評価期間中又は用量 200 mg × 1 日 2 回のとき，以下の有害事象が発現した場合は休薬とせず治験薬の投与を中止する。 ・Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く） ・7 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少症 ・7 日間以上持続する Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） ・有害事象が発現し，治験責任／分担医師がその処置のために治験薬の投与の一時中断が必要であると判断した場合
治験薬の投与中止基準	以下の基準に該当する場合，被験者は治験薬の投与を中止し，安全性フォローアップ期間に規定される検査を実施することとした。 ・フォロデシンに起因する DLT 該当毒性が 2 週間休薬して，Grade 1 以下，もしくはベースラ	被験者は，いかなる時点でも自由意思で治験の参加を中止することができることとした。また治験責任医師／分担医師は，以下の基準に該当した場合，被験者への治験薬の投与を中止することとした。治験薬の投与を中止した被験者は，「治験薬投与中止時」の調査及び検査を実施し，安全性フ

表 2.7.4 - 2　国内臨床試験における安全性評価方法

	国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）	国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）
	インに回復しない ・投与期間中フォロデシンに起因する DLT 該当毒性が 2 度発現した ・被験者の評価に影響を及ぼす有害事象を認めた ・新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行を認めた ・被験者の治験実施計画書の著しい不遵守 ・被験者の追跡が不能となった ・被験者の妊娠 ・被験者による同意の撤回 ・治験責任医師又は治験分担医師が，被験者の治験参加が不適切と判断した ・フォロデシン投与開始から 28 日目までに DLT が発現した ・フォロデシン 100 mg の投与を受けている被験者にて DLT 該当毒性が発現した	ォローアップ期間へと移行することとした。 ・次治療を必要とする増悪が認められた場合 ・T 細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合 ・DLT が発現した場合 ・治験薬の休薬に該当する有害事象により治験薬の投与を再開できない場合 ・忍容不能な有害事象が発現した場合 ・投与期間中に併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合 ・被験者が妊娠した場合 ・被験者が同意を撤回した場合 ・治験責任／分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した場合
安全性解析対象集団	治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者集団	少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者集団
安全性評価項目	有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）	有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査），バイタルサイン及び体重, 12 誘導心電図, 身体検査（問診）, ECOG PS
有害事象の定義	被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象を有害事象とし，治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象として以下が該当するものとした。 ・医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，若しくは意図しない徴候（臨床検査値異常変動を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。 ・新たに発現した疾患又は既発の合併症の悪化 ・治験実施計画書で規定していない臨床検査やその他の検査結果の悪化で，症状の発現，投与の変更，又は治験薬の中止に至った場合。 ・ベースラインでは認められなかった間欠的な疾患（頭痛など）の再発 なお，病勢の進行については有害事象と扱わないこととし，病勢の進行に伴う徴候と症状の発現及び症状の悪化は有害事象とすることとした。	被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象を有害事象といい，治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象として以下が該当するものとした。 ・医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，若しくは意図しない徴候（臨床検査値異常変動を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。 ・新たに発現した疾患又は既発の合併症の悪化 ・治験実施計画書で規定していない臨床検査やその他の検査結果の悪化で，症状の発現，投与の変更，又は治験薬の中止に至った場合。 なお，病勢の進行及び ECOG PS の悪化は有害事象と扱わないこととし，それに伴う徴候と病状の発現及び病状の悪化を有害事象とすることとした。
有害事象とする変動の定義	臨床検査 以下に該当する臨床検査値異常： ・重篤な有害事象に合致した場合 ・治験薬の休薬，減量又は中止を必要とした場合 ・特別な治療を必要とした場合 ・その他，スクリーニング時と比較した治験開始後の臨床検査値の変化について，治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合 バイタルサイン，体重，心電図 スクリーニング時と比較した治験開始後の検査値の変化について，治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合	診察（自覚症状，他覚所見），バイタルサイン，体重 「新たな異常の発現」若しくは「NCI-CTCAE ver.4.0 の重症度の悪化」が確認された場合。 血圧，脈拍数及び体重については，ベースライン（投与前値）と比較した検査値の変化について，治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合 臨床検査 治験薬の休薬／中止を必要とした場合，特別な治療を必要とした場合，又は治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合 心電図検査 ベースライン（投与前値）と比較した治験開始後の検査値の変化について，治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合

表 2.7.4 - 2　国内臨床試験における安全性評価方法

	国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）	国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）
有害事象の重症度判定	National Cancer Institute（NCI）- Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.3.0 を用いて評価。 NCI-CTCAE に記載がない有害事象は，表 2.7.4 - 3 の基準を用いて判断。	NCI-CTCAE ver.4.0-JCOG（2011 年 12 月 17 日）を用いて評価。 NCI-CTCAE に記載がない有害事象は，表 2.7.4 - 3 の基準を用いて判断。
有害事象の治験薬との因果関係判定	関連なし 治験薬投与との時間的関連性が否定できる。又は明らかな他の原因がある。 関連ないらしい 治験薬の投与との時間的関連性がありそうにない。他の薬剤又は併存疾患（合併症など）による説明が可能である。 関連あるかもしれない 治験薬の投与との時間的関連性が認められるものの，合併症や他の薬剤などによる説明も可能である。治験薬の投与中止に関する情報が不足しているか，不明である。 多分関連あり 治験薬の投与との時間的関連性が認められる。併存疾患（合併症など）又は他の薬剤の影響による可能性が小さい。治験薬投与中止により臨床的に合理的な反応が生じた。再投与についての情報は必須ではない。 明らかに関連あり 治験薬投与との時間的関連性が説明できる。併存疾患又は他の薬剤では説明できない。治験薬の投与中止に対する反応が臨床的に十分に説明できる。再投与で明らかな薬理学的又は現象学的事象であった。	関連なし 治験薬投与との時間的関連性が否定できる。あるいは明らかな他の原因（原疾患・合併症，生物学的理由，その他）がある。 関連あり 上記以外のもの。
副作用の定義	用量に関わらず医薬品に対する有害で意図されない反応をいい，その製品と有害事象との間の因果関係には少なくとも理にかなった可能性がある（すなわち，否定できない）もの。 本試験では，治験責任／分担医師により因果関係が「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」のいずれかに評価された有害事象（すなわち「関連なし」と評価されたものを除くすべての事象）とした。	治験薬投与後に発現した有害事象のうち，治験責任／分担医師により「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
重篤な有害事象の定義	重篤な有害事象とは，因果関係にかかわらず，被験者に発現したあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち，以下のものとした： (1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの（被験者は，有害事象が発現した時点で死亡する危険性があった。その事象がより重篤なものであった又は継続していた場合，死に至っていたかもしれないということを意味するものではない。） (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの（後治療のための入院は除く） (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常・先天性欠損をきたすもの（治験薬の投与を受けた被験者の子供において） (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	重篤な有害事象とは，因果関係にかかわらず，被験者に発現した有害事象のうち，重篤性が以下の基準に合致する事象とした： (1) 死亡 (2) 死亡につながるおそれのある症例 (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 (4) 障害 (5) 障害につながるおそれのある症例 (6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤である症例 (7) 後世代における先天性の疾病又は異常
有害事象の収集期間	同意を取得した時点から治験の終了まで	同意取得から治験薬最終投与後 30 日目の調査及び検査が終了するまで

表 2.7.4 - 2　国内臨床試験における安全性評価方法

	国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）	国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）
有害事象の追跡期間	回復するまで又は最終投与後 30 日間経過するまでのいずれか早い方まで（ただし，最終投与後 30 日以内に後治療が開始される場合は，後治療を開始するまで） 最終投与後 30 日間経過するまでに発現した重篤な有害事象については，後治療の有無にかかわらず，回復するまで又は事象や症状が安定化するまで	その事象が回復する，事象や症状が安定化し治験責任／分担医師が追跡不要と判断する，あるいは原疾患に対する新たな治療（後治療）が開始されるまでのいずれか早い日まで。 重篤な有害事象については，後治療の有無にかかわらず，回復するまで又は事象や症状が安定化し，治験責任／分担医師が追跡不要と判断するまで
有害事象の集計方法	治験薬投与開始後に発現した有害事象を集計対象とした。 集計は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて行った。 件数集計は事象発現及び Grade 悪化を集計単位とした。	治験薬投与開始後に発現した症状及び症候（treatment-emergent signs and symptoms）を分析した。 症例報告書に記入された有害事象の記述（報告用語）を MedDRA/J ver. 18.1 辞書を用いてその下層語（LLT）に読み替えた。LLT が帰属する PT 及び SOC を集計単位として有害事象を分析した。
用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）の定義と評価方法	DLT はフォロデシン投与開始から 28 日目までの間に発現し，フォロデシンとの因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の規定に該当するものとした： ・Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く） ・スクリーニング時の骨髄での腫瘍細胞比率が≤25%の被験者（CTCL の場合は腫瘍細胞比率≤25%と扱った）：Grade 4 の好中球減少症又は Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） ・スクリーニング時の骨髄での腫瘍細胞比率が >25%の被験者：7 日間以上継続する Grade 4 の好中球減少症又は 7 日間以上継続する Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） DLT の発現状況から可能な場合に MTD の推定を行うこととした。 MTD は DLT の発現がコホート内で 3 例以上に認められた用量より 1 段階下の用量で，DLT の発現が 50%未満と推定される用量とした。MTD に到達しない場合でも，海外で実施されている臨床試験の成績及び本試験の成績から判断して，MTD を推定するために必要な増量や被験者追加を行わないことがあることとした。 なお，上記の規定に該当する有害事象がフォロデシン投与開始 29 日目以降に認められた場合は，DLT 該当毒性とした。 DLT 又は DLT 該当毒性の発現時の治験薬の処置は，以下のとおり： 治験薬の中止 ・フォロデシン投与開始から 28 日目までに DLT が発現した場合 ・フォロデシンに起因する DLT 該当毒性が 2 週間休薬して，Grade 1 以下又はベースラインに回復しない場合 ・投与期間中フォロデシンに起因する DLT 該当毒性が 2 度発現した場合 ・100 mg/日の投与を受けている被験者で DLT 該当毒性が発現した場合 治験薬の休薬	第 I 相部分において，DLT は治験薬投与開始から 29 日目までの間に発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の規定に該当するものとした： ・Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く） ・7 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少症 ・7 日間以上持続する Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） DLT が発現した場合，被験者への治験薬投与を中止することとした。 第 I 相部分の DLT 評価期間を完了した被験者及び同期間中に DLT 発現により中止となった被験者を DLT 評価対象とした。しかし，次に該当する被験者を認めた場合には被験者を追加し，DLT 評価対象例に含めないこととした： ・DLT 評価期間中の投与量が 80%未満の場合 ・安全性に関わる評価不備又は併用薬違反等により，DLT 評価期間中の安全性評価が適切に行えない場合 ・DLT 評価期間中に DLT 以外の理由により治験中止となった場合（ただし，29 日目までに次治療を必要とする増悪が認められた被験者で，28 日間の投与量の 80%以上治験薬が投与されていれば DLT 評価対象とする）

表 2.7.4 - 2　国内臨床試験における安全性評価方法

	国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）	国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）
	・DLT 該当毒性が発現した場合	
臨床検査値の評価方法	計量データについて，項目ごと，検査時期ごとに測定値及びベースライン（1 日目の投与前）からの変化量の記述統計量を算出した。 また，計数データについて，項目ごと，検査時期ごとに各分類の頻度を示した。 計量データについて，被験者ごとの推移図及び投与前後の散布図を作成した。また，計数データについて，投与前後の各分類のシフトテーブルを作成した。 NCI-CTCAE ver. 3.0 による Grade 判定が可能なものについて，投与前後の Grade のシフトテーブルを作成した。投与後値は投与後の最大 Grade を用いた。 NCI-CTCAE ver. 3.0 による Grade 判定が可能なものについて，投与後に Grade 3 以上に悪化した被験者の割合を集計した。投与後値は投与後の最大 Grade を用いた。	計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性データについて，検査時期ごとに各カテゴリの頻度集計を行った。散布図及び検査値をカテゴリ化したシフトテーブルを作成することにより，個々の被験者内での変化を検討した。
他の安全性評価項目の評価方法	バイタルサイン及び体重 検査時期ごとに記述統計量を算出した。また，被験者ごとの推移図及び投与前後の散布図を作成した。 12 誘導心電図 新たな異常所見の有無について，コホートごとに頻度と割合を示した。 ECOG PS 投与前後のシフトテーブルを作成した。投与後の値は最悪値を用いた。	バイタルサイン及び体重 検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。平均値 ± 標準偏差の推移グラフを作成した。 12 誘導心電図 計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。治験薬投与後に新たに認められた心電図の各所見について，その所見が新たに認められた被験者数と発現率を集計した。正異判定（臨床的に意義のある所見がある場合に異常と判定する）の治験薬投与前後の変化についてシフトテーブルを作成した。 ECOG PS 治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。

引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　第 9 章，FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　第 9 章

表 2.7.4 - 3　国内臨床試験における有害事象の重症度判定基準（NCI-CTCAE に記載がない有害事象の場合）

		国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）	国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）
Grade 1	軽度の有害事象	軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常	軽度；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等度の有害事象	最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する	中等度；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 1)
Grade 3	高度の有害事象	入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する	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；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 2)
Grade 4	生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる有害事象	急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。 集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する	生命を脅かす；緊急治療を要する
Grade 5	有害事象による死亡		

IVR：interventional radiology
1)　身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす。
2)　身の回りの日常生活動作とは入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 9.5-2，FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　第 9.5.1.4 項

1.1.3　海外臨床試験における安全性評価

安全性の参考資料とした海外臨床試験 3 試験における安全性評価方法を表 2.7.4 - 4 に示した。

表 2.7.4 - 4　海外臨床試験における安全性評価方法

	CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）	CLL（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）	CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）
安全性解析対象集団	治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者		
安全性評価項目	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，心電図	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，ECOG PS	有害事象，臨床検査値，身体所見，ECOG PS
有害事象の定義	薬剤（プラセボを含む）を投与された患者もしくは臨床研究の被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を有害事象とし，治療との因果関係の有無は問わない。 それゆえ，有害事象は，医薬品の使用と時間的に関連するあらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査の異常所見も含む），症状，又は病気のことであり，医薬品との因果関係の有無は問わない。既発の症状やイベントの悪化，併発疾患，薬物相互作用，又は研究の対象疾患の明らかな増悪で，有効性の評価では症例報告書のどこにも記録されないものも含む。 研究の対象疾患が臨床的に重大な増悪又は悪化を示していない場合も含め，既発の症状の予期された変動については，有害事象とはみなさない。	（定義なし）	治験の被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的な出来事を有害事象とした。治験薬又は治験そのものとの因果関係の有無は問わない。 有害事象は，治験中に生じた，又は悪化したあらゆる好ましくない，意図しない徴候，症状，症候群，又は疾患をさす。診断的手順の臨床的に明らかに異常な結果（規定外の診断的手順若しくは治療の測定，又は治験の中止を要する臨床検査値異常など）は有害事象とみなす。 外科的処置自体は，症状に対する治療方法であるので，有害事象とはみなさない。治験中に発現又は発見された，手術が必要な状態が有害事象である。
有害事象とする変動の定義	以下に該当する臨床検査値異常： ・異常を確認するための再検査によって否定されない臨床検査値異常 ・疾患及び／又は器官への毒性を示唆する異常 ・積極的な管理（投与量の変更，投与の中止，より頻回なフォローアップ評価，さらなる診断的調査など）が必要となる程度の異常	（定義なし）	臨床検査値について，ベースラインからの異常変動のうち，治験責任医師により臨床的に意義のある変動と判断されたものを有害事象とする。 身体所見について，ベースラインからの変動が臨床的に意義のあるものを有害事象とする。
有害事象の重症度判定	NCI-CTCAE ver.3.0 を用いて判定する。 NCI-CTCAE ver.3.0 に記載がない有害事象は，「軽度」「中等度」「高度」のいずれかと判定する。	NCI-CTCAE ver.3.0 を用いて判定する。	NCI-CTCAE ver.3.0 又は 1996 年 NCI-WG の規準（血液学的事象）を用いて判定する。 NCI-CTCAE ver.3.0 に記載がない有害事象は「軽度（Grade 1）」「中等度（Grade 2）」「高度（Grade 3）」「生命を脅かす（Grade 4）」「死亡（Grade 5）」のいずれかと判定する。
有害事象の治験薬との因果関係判定	「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」		
副作用の定義	治験責任医師により，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された事象		

表 2.7.4 - 4　海外臨床試験における安全性評価方法

	CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）	CLL（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）	CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）
重篤な有害事象の定義	(1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの（被験者は，有害事象が発現した時点で死亡する危険性があった。その事象がより重篤なものであった又は継続していた場合，死に至っていたかもしれないということを意味するものではない。） (3) 医学的な理由による正規の入院又は入院期間の延長が必要であるもの（待機的手術又は TEAE と関連しない処置のための入院は除く） (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常・先天性欠損をきたすもの（治験薬の投与を受けた被験者の子供において） (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応		
有害事象の収集期間	同意取得から治験薬最終投与 30 日後まで	（規定なし）	治験薬初回投与後（Day 1）から治験薬最終投与 30 日後まで
有害事象の追跡期間	治験薬投与後に発現した有害事象及び臨床検査値異常は，回復又は他の理由で説明ができるまで	（規定なし）	治験の最終来院時に未回復の事象については，回復日又は 30 日後のいずれか早い日まで追跡する
有害事象の集計方法	MedDRA ver.10.0 の SOC 及び PT でコードした。	MedDRA ver.10.0 の SOC 及び PT でコードした。	MedDRA ver.10.1 の SOC 及び PT でコードした。
	治験薬投与開始後に発現した有害事象を集計した。 同一 PT でコードされる事象が 2 回以上発現した被験者は，複数回の中で最も高い Grade 及び最も強い因果関係区分での発現例として集計した。重症度又は因果関係が判定されなかった事象については，最も高い Grade 又は最も強い因果関係区分の事象として集計した。		
臨床検査値の評価方法	計量データについて記述統計量を算出した。NCI-CTCAE ver.3.0 に基づく Grade の悪化がみられた被験者数及びその割合を算出した。ベースラインからの Grade の変化について，シフトテーブルを作成した。		
他の安全性評価項目の評価方法	バイタルサイン：記述統計量 身体所見の異常：頻度集計（被験者数及び割合） 心電図パラメータ：記述統計量 臨床的に重要な心電図波形の異常：頻度集計	バイタルサイン：一覧表に要約 ECOG PS：一覧表に要約 身体所見：頻度集計	身体所見：頻度集計

引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　第 9 章，BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　第 9 章，BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　第 9 章

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　国内臨床試験

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）におけるフォロデシンの曝露状況を表 2.7.4 - 5 及び表 2.7.4 - 6 に示した。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，フォロデシンの投与日数の中央値（範囲）は，全体で 110.0 日（9～1418 日）であった。総投与量の中央値（範囲）は，全体で 16200.0 mg（900～141800 mg）であった。治験薬の減量が行われた被験者は全体で 1 例（7.7%），治験薬の休薬を要した被験者は全体で 5 例（38.5%）であった。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，フォロデシンの投与日数の中央値（範囲）は全体で 64.25 日（7.5～618.0 日）であり，投与期間の分布は，全体で 56.3%の被験者が 12 週間までの投与であった一方で，29.2%の被験者は 24 週間を超えて治験薬が投与された。総投与量の中央値（範囲）は全体で 38250.0 mg（4500～366900 mg），平均投与量（標準偏差）は全体で 586.43 mg/日（37.44 mg/日）であった。治験薬の減量が行われた被験者は全体で 1 例（2.1%），治験薬の休薬を要した被験者は全体で 16 例（33.3%）であった。

表 2.7.4 - 5　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）におけるフォロデシンの曝露状況（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5	コホート 2 200 mg/日 n=3	コホート 3 300 mg/日 n=5	全体 n=13
投与日数				
平均値 ± 標準偏差	328.2 ± 612.4	164.7 ± 42.1	113.8 ± 160.2	208.0 ± 379.5
中央値	35.0	168.0	28.0	110.0
最小値～最大値	9～1418	121～205	15～392	9～1418
総投与量（mg）				
平均値 ± 標準偏差	32820.0 ± 61237.0	32933.3 ± 8419.8	30560.0 ± 40318.0	31976.9 ± 42485.5
中央値	3500.0	33600.0	8400.0	16200.0
最小値～最大値	900～141800	24200～41000	4500～99700	900～141800
服薬率（%）				
平均値 ± 標準偏差	98.88 ± 2.04	99.37 ± 0.17	96.31 ± 1.65	98.00 ± 2.07
中央値	100.00	99.41	96.55	99.09
最小値～最大値	95.3～100.0	99.2～99.5	93.8～98.2	93.8～100.0
減量の有無，例数（%）				
なし		3 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)
あり		0	1 (20.0)	1 (7.7)
休薬の有無，例数（%）				
なし	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	8 (61.5)
あり	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (38.5)

a) 服薬率（%）＝100 × 服薬日数／（中止日 － 投与開始日）
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.3-1，付録 16.2.5.1 改編

表 2.7.4 - 6　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）におけるフォロデシンの曝露状況（安全性解析対象集団）

	600 mg/日 1 日 2 回		
	第 I 相部分 （N=4）	第 II 相部分 （N=44）	全体 （N=48）
投与日数			
平均値 ± 標準偏差	157.63 ± 195.13	134.19 ± 146.25	136.15 ± 148.46
中央値	81.75	60.50	64.25
最小値～最大値	20.5～446.5	7.5～618.0	7.5～618.0
投与期間の分布，例数（%）			
1 週間から 4 週間（1 日以降から 29 日未満）	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
5 週間から 8 週間（29 日以降から 57 日未満）	0 (0.0)	11 (25.0)	11 (22.9)
9 週間から 12 週間（57 日以降から 85 日未満）	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
13 週間から 16 週間（85 日以降から 113 日未満）	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
17 週間から 20 週間（113 日以降から 141 日未満）	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
21 週間から 24 週間（141 日以降から 169 日未満）	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
25 週間から 28 週間（169 日以降から 197 日未満）	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
28 週間超える（197 日以降）	1 (25.0)	8 (18.2)	9 (18.8)
総投与量（mg）			
平均値 ± 標準偏差	92325.0 ± 113014.0	78347.7 ± 84664.7	79512.5 ± 85956.6
中央値	48750.0	36300.0	38250.0
最小値～最大値	12300～259500	4500～366900	4500～366900
服薬回数（回）			
平均値 ± 標準偏差	307.8 ± 376.7	261.3 ± 282.6	265.2 ± 286.9
中央値	162.5	121.0	127.5
最小値～最大値	41～865	15～1223	15～1223
服薬率（%）			
平均値 ± 標準偏差	98.90 ± 1.39	97.65 ± 6.50	97.75 ± 6.24
中央値	99.37	100.0	100.0
最小値～最大値	96.9～100.0	62.3～100.0	62.3～100.0
平均投与量（mg）			
平均値 ± 標準偏差	593.40 ± 8.35	585.80 ± 39.02	586.43 ± 37.44
中央値	596.20	600.00	600.00
最小値～最大値	581.2～600.0	373.9～600.0	373.9～600.00
減量の有無，例数（%）			
なし	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)
あり（1 回 300 mg より 1 回 200 mg に変更）	0	1 (2.3)	1 (2.1)
休薬の有無，例数（%）			
なし	2 (50.0)	30 (68.2)	32 (66.7)
あり（服薬忘れを除く）	2 (50.0)	14 (31.8)	16 (33.3)

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.3-1，表 12.1-1，表 14.1-9 改編

1.2.2　海外臨床試験

海外臨床試験におけるフォロデシンの曝露状況を表 2.7.4 - 7 に示した。

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）では，投与日数の中央値（範囲）は 132 日（9～839 日）であった。6 サイクルを完了した被験者は 144 例中 53 例（37%），うち 51 例（35%）が 7 サイクル目以降の継続投与期間に移行した。

CLL 患者（フルダラビン既治療例を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）では，投与日数の平均値（範囲）は 63 日（16～137 日）であった。2 サイクルを完了した被験者は 8 例中 6 例（75%）であり，うち 1 例（13%）は 4 サイクルを完了した。

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）では，投与日数の中央値（範囲）は，1 日 1 回投与例で 92 日（76～100 日），1 日 2 回投与例で 96 日（47～100 日）であった。治験薬の投与を 2 ヵ月以上受けた被験者は 1 日 1 回投与例で 7 例全例（100%），1 日 2 回投与例で 26 例中 20 例（77%）であった。

表 2.7.4 - 7　海外臨床試験におけるフォロデシンの曝露状況（安全性解析対象集団）

	CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験） 200 mg/日 N=144	CLL（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験） 200 mg/日 N=8	CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）	
			200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=26
投与日数				
平均値 ± 標準偏差	160.2 ± 127.2	63	92 ± 7.9	89 ± 13.7
中央値	132		92	96
最小値～最大値	9～839	16～137	76～100	47～100

引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 19, BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 14.2, BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.9.1 改編

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　国内臨床試験

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4 - 8 及び表 2.7.4 - 9 に示した。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）の安全性解析対象集団 13 例において，被験者の性別は，全体で男性が 8 例（61.5%），女性が 5 例（38.5%）であり，コホート 2 を除いて男性の割合が高かった。年齢の平均値は，全体で 62.1 歳（範囲：30～77 歳）であった。年齢の分布は，13 例中 11 例（84.6%）が 50 歳以上であり，70 歳以上の被験者は 6 例（46.2%）で，コホート 3 では 5 例中 4 例（80.0%）が 70 歳以上であった。体重の平均値は，全体で 62.98 kg（範囲：43.5～84.4 kg）であった。

診断名は，「末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型」が 6 例（46.2%）で最も多く，次いで「未分化大細胞型リンパ腫」が 3 例（23.1%），「CTCL（菌状息肉症）」及び「原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患」が各 2 例（各 15.4%）であった。「CTCL（菌状息肉症）」を除くリンパ腫の病期分類は Stage IA～IVA に分布し，Stage IIIA が 4 例と最も多かった，「CTCL（菌状息肉症）」の病期分類は，

Stage IIB 及び Stage IVA が各 1 例であった。ECOG PS は，11 例（84.6）が「0」，2 例（15.4%）が「1」であった。骨髄浸潤腫瘍細胞比率は，検査を実施した 11 例全例で 25%以下であった。

先行化学療法のレジメン数は，4 レジメン以上が 5 例（38.5%）で最も多く，残る被験者では 1 レジメン又は 2 レジメン（各 4 例，各 30.8%）であった。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の安全性解析対象集団 48 例において，被験者の性別は，男性が 31 例（64.6%），女性が 17 例（35.4%）であった。年齢の平均値は，65.5 歳（範囲：32～79 歳）であった。年齢の分布は，65 歳未満が 16 例（33.3%），65 歳以上が 32 例（66.7%）であった。体重の平均値は，58.39 kg（範囲：36.2～100.1 kg）であった。

中央判定による病型分類は，「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」が 22 例（45.8%）で最も多く，次いで「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 19 例（39.6%）であった。「形質転換菌状息肉症」以外の病期分類は Stage I～Stage IV に分布し，Stage III が 20 例（41.7%）で最も多かった。「形質転換菌状息肉症」の 1 例は Satge IV であった。ECOG PS は，29 例（60.4%）が「0」，19 例（39.6%）が「1」であった。スクリーニング時のクレアチニンクリアランスの平均値 ± 標準偏差は，80.86 ± 37.07 mL/min であった。既往歴を有する被験者は 38 例（79.2%），合併症を有する被験者は 47 例（97.9%）であった。

先行治療としての抗悪性腫瘍剤のレジメン数は，1 レジメンが最も多く 21 例（43.8%）であり，4 レジメン以上の治療を受けた被験者は 8 例（16.7%）であった。直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，「PR」が 25 例（52.1%）で最も多く，次いで「CR」が 21 例（43.8%）であった。先行治療の内容は，全例が化学療法を受けていたほか，モノクローナル抗体の投与を受けた被験者が 4 例（8.3%），副腎皮質ステロイドの投与を受けた被験者が 3 例（6.3%），自家造血幹細胞移植を受けた被験者が 3 例（6.3%）であった。放射線療法による先行治療を受けた被験者は 6 例（12.5%）であった。

表 2.7.4 - 8　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		コホート 1 100 mg/日 n=5	コホート 2 200 mg/日 n=3	コホート 3 300 mg/日 n=5	全体 n=13
性別	男	3 (60.0)	1 (33.3)	4 (80.0)	8 (61.5)
	女	2 (40.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	5 (38.5)
年齢（歳）	40 歳未満	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	40～49 歳	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	50～59 歳	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
	60～69 歳	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
	70 歳以上	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (80.0)	6 (46.2)
	平均値 ± 標準偏差	54.6 ± 16.5	62.7 ± 13.2	69.2 ± 6.5	62.1 ± 13.4
	中央値	56.0	60.0	71.0	69.0
	最小値～最大値	30～70	51～77	58～74	30～77
診断名	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	2 (40.0)	0	4 (80.0)	6 (46.2)
	未分化大細胞型リンパ腫	3 (60.0)	0	0	3 (23.1)
	CTCL（菌状息肉症）	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)
	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)

表 2.7.4 - 8　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		コホート 1 100 mg/日 n=5	コホート 2 200 mg/日 n=3	コホート 3 300 mg/日 n=5	全体 n=13
病期 （リンパ腫）	IA	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	IIA	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
	IIIA	1 (20.0)	0	3 (60.0)	4 (30.8)
	IIIB	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	IVA	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
病期（CTCL）	IIB	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
	IVA	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
体重（kg）	50 kg 未満	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
	50 kg 以上 60 kg 未満	2 (40.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	5 (38.5)
	60 kg 以上 70 kg 未満	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
	70 kg 以上	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (38.5)
	平均値 ± 標準偏差	65.32 ± 16.10	58.20 ± 10.76	63.52 ± 15.28	62.98 ± 13.84
	中央値	59.20	52.60	62.20	59.20
	最小値～最大値	48.6～84.4	51.4～70.6	43.5～79.8	43.5～84.4
先行治療 化学療法 レジメン数	1	1 (20.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	4 (30.8)
	2	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	4 (30.8)
	3	0	0	0	0
	4 以上	3 (60.0)	0	2 (40.0)	5 (38.5)
先行治療 放射線療法	なし	4 (80.0)	0	4 (80.0)	8 (61.5)
	あり	1 (20.0)	3 (100.0)	1 (20.0)	5 (38.5)
先行治療 その他	なし	4 (80.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	8 (61.5)
	あり	1 (20.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	5 (38.5)
ECOG PS	0	4 (80.0)	2 (66.7)	5 (100.0)	11 (84.6)
	1	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
骨髄浸潤 腫瘍細胞比率	25%以下	5 (100.0)	1 (33.3)	5 (100.0)	11 (84.6)
	未実施	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)

例数（%）（記述統計量を除く）
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.2-1

表 2.7.4 - 9　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		600 mg/日　1 日 2 回		
		第Ⅰ相 N=4	第Ⅱ相 N=44	全体 N=48
性別	男	1 (25.0)	30 (68.2)	31 (64.6)
	女	3 (75.0)	14 (31.8)	17 (35.4)
年齢 [歳]	65 未満(<65)	1 (25.0)	15 (34.1)	16 (33.3)
	65 以上(65<=)	3 (75.0)	29 (65.9)	32 (66.7)
	例数	4	44	48
	平均値	65.8	65.4	65.5
	標準偏差	16.0	11.0	11.2
	最小値	42	32	32
	最大値	76	79	79
	中央値	72.5	69.0	69.5
身長 [cm]	例数	4	44	48
	平均値	157.68	161.14	160.85
	標準偏差	8.49	8.87	8.80
	最小値	151.8	139.6	139.6
	最大値	170.1	180.3	180.3
	中央値	154.40	162.00	161.55
体重 [kg] (スクリーニング時)	例数	4	44	48
	平均値	51.00	59.06	58.39
	標準偏差	9.97	12.31	12.25
	最小値	36.2	39.0	36.2
	最大値	57.5	100.1	100.1
	中央値	55.15	57.70	57.35
BMI [kg/㎡]	例数	4	44	48
	平均値	20.63	22.57	22.41
	標準偏差	4.41	3.23	3.33
	最小値	14.9	16.7	14.9
	最大値	24.7	33.3	33.3
	中央値	21.45	21.50	21.50
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	2 (50.0)	19 (43.2)	21 (43.8)
	2	0	9 (20.5)	9 (18.8)
	3	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)
	4 以上	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
	最小値	1	1	1
	最大値	9	6	9
	中央値	2.0	2.0	2.0
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR	3 (75.0)	18 (40.9)	21 (43.8)
	CRu	0	2 (4.5)	2 (4.2)
	PR	1 (25.0)	24 (54.5)	25 (52.1)

表 2.7.4 - 9　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		600 mg/日　1 日 2 回		
		第Ⅰ相 N=4	第Ⅱ相 N=44	全体 N=48
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン名 (重複集計)	化学療法	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
	モノクローナル抗体	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
	副腎皮質ステロイド	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
	自家造血幹細胞移植	0	3 (6.8)	3 (6.3)
	その他	1 (25.0)	0	1 (2.1)
先行治療歴 (放射線)	無	3 (75.0)	39 (88.6)	42 (87.5)
	有	1 (25.0)	5 (11.4)	6 (12.5)
先行治療歴 (その他)	無	3 (75.0)	43 (97.7)	46 (95.8)
	有	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
病型分類 (中央判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0	1 (　2.3)	1 (2.1)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0	0	0
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0	0	0
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0	0	0
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	1 (25.0)	21 (47.7)	22 (45.8)
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1 (25.0)	0	1 (2.1)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	0	2 (4.5)	2 (4.2)
	形質転換菌状息肉症	0	1 (2.3)	1 (2.1)
	その他	0	2 (4.5)	2 (4.2)
病型分類 (医師判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0	2 (4.5)	2 (4.2)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0	0	0
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0	0	0
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0	0	0
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	0	22 (50.0)	22 (45.8)
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1 (25.0)	0	1 (2.1)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
	形質転換菌状息肉症	0	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.4 - 9　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		600 mg/日　1 日 2 回		
		第Ⅰ相 N=4	第Ⅱ相 N=44	全体 N=48
病期分類 (Ann Arbor 分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	0	1 (2.3)	1 (2.1)
	Stage II	3 (75.0)	9 (20.5)	12 (25.0)
	Stage III	0	20 (45.5)	20 (41.7)
	Stage IV	1 (25.0)	13 (29.5)	14 (29.2)
病期分類 (ISCL-EORTC 分類) (形質転換菌状息肉症)	I (IA，IB)	0	0	0
	II (IIA，IIB)	0	0	0
	III (III，IIIA，IIIB)	0	0	0
	IV (IVA1，IVA2，IVB)	0	1 (2.3)	1 (2.1)
ECOG PS (投与直前)	0	2 (50.0)	27 (61.4)	29 (60.4)
	1	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
クレアチニンクリアランス (mL/min) (スクリーニング)	例数	4	44	48
	平均値	85.68	80.42	80.86
	標準偏差	26.74	38.07	37.07
	最小値	57.1	50.0	50.0
	最大値	116.3	292.0	292.0
	中央値	84.65	71.50	71.50
既往歴の有無	無	2 (50.0)	8 (18.2)	10 (20.8)
	有	2 (50.0)	36 (81.8)	38 (79.2)
合併症の有無	無	0	1 (2.3)	1 (2.1)
	有	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)

例数（%）（記述統計量を除く）
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.1-6

1.3.2　海外臨床試験

海外臨床試験 3 試験における被験者の主な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4 - 10 に示した。

いずれの試験でも，男性の割合が高く，60%～88%が男性であった。年齢の平均値は 60～70 歳であり，最高は 92 歳であった。被験者の大半（75%～100%）が白人／コーカサス人であった。

BCX1777-203 試験における CTCL の病期は，Stage IB～IVA に分布し，Stage IIB が 26%で最も多かった。BCX1777-204 試験及び BCX1777-210 試験における CLL の病期（Rai 分類）は，半数以上（54%～75%）の被験者が Stage IV であった。BCX1777-203 試験における CTCL に対する先行治療のレジメン数は，選択基準に規定されたとおり全被験者が 3 レジメン以上であり，中央値は 4.0 レジメンであった。BCX1777-204 試験及び BCX1777-210 試験における CLL に対する先行治療のレジメン数は，フルダラビン既治療例を対象とした BCX1777-204 試験では中央値が 5 レジメン，

未治療例も含めて組入れた BCX1777-210 試験では，1 日 1 回投与例及び 1 日 2 回投与例いずれも中央値が 2 レジメンであった。

表 2.7.4 - 10 海外臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験） 200 mg/日 N=144	CLL（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験） 200 mg/日 N=8	CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）	
				200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=26
性別	男	86 (60)	7 (88)	5 (71)	17 (65)
	女	58 (40)	1 (13)	2 (29)	9 (35)
年齢（歳）	平均値 ± 標準偏差	60.7 ± 11.90	60 ± 6.1	68 ± 12.9	70 ± 11.2
	中央値	62.0	-	66	70
	最小値～最大値	30～84	51～68	50～83	48～92
人種	白人／コーカサス人	123 (85)	6 (75)	6 (86)	26 (100)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	16 (11)	1 (13)	1 (14)	
	その他	3 (2)	1 (13)		
	報告なし	2 (1)			
罹病期間（月）	被験者数	143	8	7	26
	平均値 ± 標準偏差	78.2 ± 78.63	81.1 ± 38.5	119.4 ± 48.39	96.6 ± 51.46
	中央値	53.0	85.3	102.5	92.7
	最小値～最大値	5.0～516.0	23.4～126.4	71.0～194.8	8.4～243.5
ECOG PS	0	91 (63)	0	（集計データなし）	（集計データなし）
	1	45 (31)	8 (100)		
	2	8 (6)	0		
病期 [a)]		IB ：30 (21) IIA：13 (9) IIB：38 (26) III：35 (24) IVA：28 (19)	0： 0 I：1 (13) II：1 (13) III： 0 IV：6 (75)	I：1 (14) II：1 (14) III：1 (14) IV：4 (57)	I：5 (19) II：1 (4) III：6 (23) IV：14 (54)
先行治療レジメン数	平均値 ± 標準偏差	4.5 ± 1.90	5 ± 2.0	3 ± 3.0	4 ± 4.7
	中央値	4.0	5	2	2
	最小値～最大値	-	1～7	1～9	1～22

例数（%）（記述統計量を除く）
a) BCX1777-204 試験及び BCX1777-210 試験の病期は，Rai 分類に基づく。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR Table 5， Table 6 及び Table 14.3.3，BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR Table 7 及び Table 8，BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR Table 9 及び Table 10 改編

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

本資料では，比較的よくみられた有害事象を，各試験で全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象と定義した。比較的よくみられた副作用についても，同様に定義した。

2.1.1.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 11 に示した。なお，本試験で発現したすべての有害事象及び副作用は，第 2.7.6.2.1.1 項の表 2.7.6 – 7 及び表 2.7.6 – 8 に提示した。

有害事象は 13 例全例で発現した。最もよくみられた有害事象は，「リンパ球数減少」(8 例, 61.5%) であり，次いで「便秘」(6 例，46.2%)，「発疹」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」(各 5 例，38.5%)，「貧血」，「リンパ球減少症」及び「悪心」(各 4 例，30.8%) であった。

副作用は 13 例全例で発現した。最もよくみられた副作用は，「リンパ球数減少」(8 例，61.5%) であり，次いで「便秘」(5 例，38.5%)，「貧血」，「リンパ球減少症」及び「発疹」(各 4 例，30.8%) であった。比較的よくみられた有害事象も含め，有害事象の大部分（158 件中 124 件）が副作用と判定された。

有害事象及び副作用について，フォロデシンの投与量の増加に伴い発現割合が増加したものはなかった。

表 2.7.4 - 11　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

	有害事象				副作用			
PT	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13
リンパ球数減少	4 (80.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	8 (61.5)	4 (80.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	8 (61.5)
便秘	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	6 (46.2)	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (38.5)
発疹	1 (20.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	5 (38.5)	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	4 (30.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (38.5)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
貧血	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	4 (30.8)	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	4 (30.8)
リンパ球減少症	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (30.8)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (30.8)
悪心	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	4 (30.8)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
末梢性浮腫	0	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (23.1)	0	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (23.1)
好中球数減少	0	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (23.1)	0	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (23.1)
白血球数減少	0	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (23.1)	0	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (23.1)
鼻咽頭炎	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)

表 2.7.4 - 11　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

	有害事象				副作用			
PT	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13
倦怠感	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
帯状疱疹	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
頭痛	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)	1 (20.0)	1 (33.3)	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	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
ヘモグロビン減少	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)
体重減少	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)
腫瘍疼痛	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
上腹部痛	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
癌疼痛	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)	0	0	0	0
紅斑	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)	0	0	0	0
発熱	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)	0	0	0	0

例数（%）
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3 改編

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 12 に示した。

Grade 3 以上の有害事象及び副作用は，いずれも 13 例中 10 例（76.9%）で発現した。複数の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象は，「リンパ球数減少」（5 例，38.5%）及び「リンパ球減少症」（4 例，30.8%）であり，他の事象は各 1 例（7.7%）で発現した。Grade 4 の有害事象は，「リンパ球数減少」がコホート 1（100 mg/日）の 2 例及びコホート 3（300 mg/日）の 1 例で，「リンパ球減少症」がコホート 2（200 mg/日）の 2 例で，「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」がコホート 1 の 1 例で，「貧血」がコホート 3 の 1 例）で発現し，いずれも副作用と判定された。Grade 3 以上の有害事象 20 件のうち，「憩室炎」及び「発熱」を除く 18 件が副作用と判定された。

表 2.7.4 - 12 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
SOC/PT	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	0	1 (20.0)	3 (23.1)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
憩室炎	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
ウイルス感染	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	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 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
大腸癌	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (30.8)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (30.8)
貧血	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
白血球減少症	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
リンパ球減少症	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (30.8)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (30.8)
全身障害および投与局所様態	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
発熱	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
臨床検査	4 (80.0)	0	2 (40.0)	6 (46.2)	4 (80.0)	0	2 (40.0)	6 (46.2)
ヘモグロビン減少	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
リンパ球数減少	3 (60.0)	0	2 (40.0)	5 (38.5)	3 (60.0)	0	2 (40.0)	5 (38.5)
血小板数減少	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
計	4 (80.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	10 (76.9)	4 (80.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	10 (76.9)

例数（%）
SOC/PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.1-1，表 14.3.1-3 改編

2.1.1.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 13 に示した。なお，当該試験で発現したすべての有害事象及び副作用は，第 2.7.6.2.1.2 項の表 2.7.6 – 31 及び表 2.7.6 – 32 に提示した。

有害事象は 48 例全例で発現した。最もよくみられた有害事象は，「リンパ球数減少」（48 例，100.0%）であり，次いで「白血球数減少」（35 例，72.9%），「好中球数減少」（26 例，54.2%），血小板数減少（22 例，45.8%），貧血（20 例，41.7%）であった。

副作用は 48 例全例で発現した。最もよくみられた副作用は,「リンパ球数減少」(47 例, 97.9%)であり，次いで「白血球数減少」(29 例，60.4%)，貧血（17 例，35.4%)，「好中球数減少」(16 例，33.3%）であった。

表 2.7.4 - 13 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団)，全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

SOC PT	有害事象			副作用		
	第 I 相	第 II 相	合計	第 I 相	第 II 相	合計
	(4 例) 例数(%)	(44 例) 例数(%)	(48 例) 例数(%)	(4 例) 例数(%)	(44 例) 例数(%)	(48 例) 例数(%)
発現例数	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 (50.0)	10 (22.7)	12 (25.0)	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
帯状疱疹	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
肺炎	1 (25.0)	4 (9.1)	5 (10.4)	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (50.0)	18 (40.9)	20 (41.7)	2 (50.0)	15 (34.1)	17 (35.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
低アルブミン血症	1 (25.0)	11 (25.0)	12 (25.0)	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
食欲減退	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
精神障害						
不眠症	0 (0.0)	10 (22.7)	10 (20.8)	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
神経系障害						
頭痛	2 (50.0)	9 (20.5)	11 (22.9)	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
胃腸障害						
便秘	1 (25.0)	11 (25.0)	12 (25.0)	1 (25.0)	5 (11.4)	6 (12.5)
口内炎	1 (25.0)	8 (18.2)	9 (18.8)	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
悪心	0 (0.0)	8 (18.2)	8 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
嘔吐	0 (0.0)	6 (13.6)	6 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
肝胆道系障害						
肝機能異常	0 (0.0)	6 (13.6)	6 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	0 (0.0)	8 (18.2)	8 (16.7)	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)
そう痒症	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)

表 2.7.4 - 13 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

SOC PT	有害事象			副作用		
	第 I 相	第 II 相	合計	第 I 相	第 II 相	合計
	(4 例) 例数(%)	(44 例) 例数(%)	(48 例) 例数(%)	(4 例) 例数(%)	(44 例) 例数(%)	(48 例) 例数(%)
発現例数	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
倦怠感	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
浮腫	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
臨床検査						
リンパ球数減少	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)
白血球数減少	3 (75.0)	32 (72.7)	35 (72.9)	3 (75.0)	26 (59.1)	29 (60.4)
好中球数減少	3 (75.0)	23 (52.3)	26 (54.2)	3 (75.0)	13 (29.5)	16 (33.3)
血小板数減少	2 (50.0)	20 (45.5)	22 (45.8)	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	2 (50.0)	8 (18.2)	10 (20.8)	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	2 (50.0)	6 (13.6)	8 (16.7)	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
尿中蛋白陽性	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)

例数（%）
PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3，表 14.4.1-3 改編

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 14 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は，46 例（95.8%）で発現した。最も高い Grade の有害事象が Grade 5 であった被験者が 1 例（2.1%），Grade 4 であった被験者が 39 例（81.3%），Grade 3 であった被験者が 6 例（12.5%）であった。Grade 5 の有害事象は，1 例（2.1%）で発現した「播種性血管内凝固」及び「多臓器不全」であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。Grade 4 及び Grade 3 の有害事象で，特に多くみられたもの（計 10 例以上で発現したもの）は，「リンパ球数減少」（Grade 4：39 例，81.3%；Grade 3：7 例，14.6%），「白血球数減少」（Grade 4：11 例，22.9%；Grade 3：9 例，18.8%），「好中球数減少」（Grade 4：12 例，25.0%；Grade 3：4 例，8.3%），「血小板数減少」（Grade 4：8 例，16.7%；Grade 3：4 例，8.3%），「貧血」（Grade 4：3 例，6.3%；Grade 3：7 例，14.6%）であった。

Grade 3 以上の副作用は，46 例（95.8%）で発現した。最も高い Grade の副作用が Grade 4 であった被験者が 38 例（79.2%），Grade 3 であった被験者が 8 例（16.7%）であった。Grade 5 の副作用は発現しなかった。Grade 4 及び Grade 3 の副作用で特に多くみられたもの（計 5 例以上で発現

したもの）は，「リンパ球数減少」（Grade 4：38 例，79.2%；Grade 3：7 例，14.6%），「白血球数減少」（Grade 4：5 例，10.4%；Grade 3：7 例，14.6%），「貧血」（Grade 4：3 例，6.3%；Grade 3：6 例，12.5%），「好中球数減少」（Grade 4：5 例，10.4%；Grade 3：2 例，4.2%）であった。

表 2.7.4 - 14 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象 (48 例)			副作用 (48 例)		
	グレード 3	グレード 4	グレード 5	グレード 3	グレード 4	グレード 5
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	6 (12.5)	39 (81.3)	1 (2.1)	8 (16.7)	38 (79.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	6 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
芽球発症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	10 (20.8)	4 (8.3)	1 (2.1)	6 (12.5)	3 (6.3)	0 (0.0)
貧血	7 (14.6)	3 (6.3)	0 (0.0)	6 (12.5)	3 (6.3)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄機能不全	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性溶血性貧血	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4 - 14 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用
（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象 (48 例)			副作用 (48 例)		
	グレード 3	グレード 4	グレード 5	グレード 3	グレード 4	グレード 5
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
眼障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
核性白内障	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性ショック	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
便秘	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸潰瘍	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口内炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4 - 14 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象 (48 例)			副作用 (48 例)		
	グレード 3	グレード 4	グレード 5	グレード 3	グレード 4	グレード 5
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
臨床検査	7 (14.6)	39 (81.3)	0 (0.0)	7 (14.6)	38 (79.2)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	7 (14.6)	39 (81.3)	0 (0.0)	7 (14.6)	38 (79.2)	0 (0.0)
好中球数減少	4 (8.3)	12 (25.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	5 (10.4)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (8.3)	8 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
体重減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	9 (18.8)	11 (22.9)	0 (0.0)	7 (14.6)	5 (10.4)	0 (0.0)

例数（%）
SOC/PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3 改編

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象について，時期別発現状況を表 2.7.4 - 15 に示した。

「リンパ球数減少」の時期別発現状況は「3 週間から 4 週間」で 52.1%（25/48 例），「1 週間から 2 週間」で 35.4%（17/48 例）であり，比較的早期に発現する傾向がみられたのに対して，「好中球数減少」及び「血小板数減少」は「25 週間以降」の発現が比較的高頻度であった［それぞれ，31.6%（6/19 例）及び 21.1%（4/19 例）］。

表 2.7.4 - 15 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象の時期別発現状況（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)						
	1~2 週間 (1~14 日)	3~4 週間 (15~28 日)	5~6 週間 (29~42 日)	7~8 週間 (43~56 日)	9~16 週間 (57~112 日)	17~24 週間 (113~168 日)	25 週間~ (169 日~)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
対象例数	48	48	48	48	44	21	19
感染症および寄生虫症	4 (8.3)	3 (6.3)	5 (10.4)	6 (12.5)	5 (11.4)	3 (14.3)	3 (15.8)
鼻咽頭炎	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	5 (10.4)	3 (6.8)	1 (4.8)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.3)	3 (14.3)	1 (5.3)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.3)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (10.5)
血液およびリンパ系障害	6 (12.5)	6 (12.5)	4 (8.3)	1 (2.1)	5 (11.4)	2 (9.5)	2 (10.5)
貧血	5 (10.4)	5 (10.4)	3 (6.3)	1 (2.1)	4 (9.1)	1 (4.8)	1 (5.3)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4 - 15 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で比較的よくみられた有害事象の時期別発現状況（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例) 1~2 週間 (1~14 日)	3~4 週間 (15~28 日)	5~6 週間 (29~42 日)	7~8 週間 (43~56 日)	9~16 週間 (57~112 日)	17~24 週間 (113~168 日)	25 週間~ (169 日~)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
代謝および栄養障害	4 (8.3)	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.1)	6 (13.6)	2 (9.5)	3 (15.8)
低アルブミン血症	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	5 (11.4)	1 (4.8)	2 (10.5)
食欲減退	3 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.3)
低ナトリウム血症	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
精神障害	3 (6.3)	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.5)	1 (4.8)	1 (5.3)
不眠症	2 (4.2)	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.3)
神経系障害	8 (16.7)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	6 (13.6)	1 (4.8)	3 (15.8)
頭痛	6 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.3)
胃腸障害	12 (25.0)	4 (8.3)	6 (12.5)	0 (0.0)	5 (11.4)	1 (4.8)	1 (5.3)
便秘	4 (8.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (10.5)
口内炎	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	2 (10.5)
悪心	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
嘔吐	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (20.8)	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	3 (6.8)	6 (28.6)	1 (5.3)
発疹	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	2 (10.5)
そう痒症	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (9.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.4)	5 (10.4)	4 (8.3)	0 (0.0)	7 (15.9)	3 (14.3)	2 (10.5)
発熱	2 (4.2)	1 (2.1)	3 (6.3)	2 (4.2)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	1 (4.8)	1 (5.3)
浮腫	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.5)	1 (4.8)	1 (5.3)
末梢性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	19 (39.6)	24 (50.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	17 (35.4)	25 (52.1)	5 (10.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	9 (18.8)	6 (12.5)	8 (16.7)	2 (4.2)	8 (18.2)	1 (4.8)	1 (5.3)
好中球数減少	1 (2.1)	3 (6.3)	6 (12.5)	4 (8.3)	5 (11.4)	1 (4.8)	6 (31.6)
血小板数減少	1 (2.1)	2 (4.2)	4 (8.3)	3 (6.3)	7 (15.9)	1 (4.8)	4 (21.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.2)	3 (6.8)	0 (0.0)	1 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.5)	1 (4.8)	1 (5.3)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (5.3)

例数（%）
SOC/PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-5 改編

2.1.1.3　　海外臨床試験

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 16 に示した。なお，当該試験で発現したすべての有害事象及び副作用は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Table 14.17.1 及び Table 14.18.1 に提示されている。

有害事象は 144 例中 138 例（96%）で発現した。最もよくみられた有害事象は「末梢性浮腫」（32 例，22%）であり，次いで「疲労」（24 例，17%），「不眠症」（22 例，15%），「そう痒症」（20 例，14%）であった。

副作用は 144 例中 89 例（62%）で発現した。10%以上の被験者で発現した副作用は，「末梢性浮腫」（20 例，14%）及び「疲労」（15 例，10%）であった。

表 2.7.4 - 16　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

	200 mg/日 N=144	
PT	有害事象	副作用
末梢性浮腫	32 (22)	20 (14)
疲労	24 (17)	15 (10)
不眠症	22 (15)	11 (8)
そう痒症	20 (14)	1 (1)
下痢	18 (13)	7 (5)
頭痛	18 (13)	12 (8)
悪心	17 (12)	10 (7)
菌状息肉症	16 (11)	2 (1)
便秘	15 (10)	5 (3)

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 22，Table 24，Table 14.18.1 改編

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した Grade 3（高度）以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 17 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は，144 例中 64 例（44%）で発現した。最も多く報告された Grade 3 以上の有害事象は，「菌状息肉症」（Grade 5：1 例，1%；Grade 4：1 例，1%：Grade 3：9 例，6%）であり，次いで「リンパ球減少症」（Grade 4：1 例，1%；Grade 3：6 例，4%），「CD4 リンパ球減少」（Grade 3：5 例，3%）であった。

Grade 5 の有害事象は，「敗血症性ショック」（2 例，1%），「感染」，「敗血症」，「菌状息肉症」及び「食道癌」（各 1 例，1%）であり，「敗血症」以外はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

Grade 4 及び Grade 3 の副作用のうち，複数の被験者で発現したものは，「リンパ球減少症」（5 例，3%），「CD4 リンパ球減少」（4 例，3%），「帯状疱疹」，「菌状息肉症」（各 3 例，2%），「リンパ球数減少」，「貧血」，「血小板減少症」，「心房細動」，「疲労」，「単純ヘルペス」，「皮膚感染」，「腱断裂」（各 2 例，1%）であった。

表 2.7.4 - 17 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144					
	有害事象			副作用		
SOC/PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (3)	0	0	2 (1)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (1)	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	6 (4)	1 (1)	0	5 (3)	0	0
好中球減少症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
血小板減少症	0	4 (3)	0	0	2 (1)	0
心臓障害						
心房細動	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
うっ血性心不全	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
心筋症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
心筋梗塞	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
胃腸障害						
口腔瘻	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
全身障害および投与局所様態						
無力症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
疲労	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
全身性浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
倦怠感	1 (1)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (1)	0	0	0	0	0
多臓器不全	0	1 (1)	0	0	0	0
浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
末梢性浮腫	2 (1)	0	0	0	0	0
疼痛	1 (1)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害						
細胆管炎	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
肝機能異常	0	1 (1)	0	0	0	0

表 2.7.4 - 17 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144					
	有害事象			副作用		
SOC/PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および寄生虫症						
菌血症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
蜂巣炎	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
ヘルペス性状湿疹	1 (1)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
帯状疱疹	4 (3)	0	0	3 (2)	0	0
感染	0	0	1 (1)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (1)	0	0	0	0	0
真菌性下気道感染	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
肺炎球菌性敗血症	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
敗血症	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
敗血症性ショック	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0
皮膚感染	3 (2)	0	0	2 (1)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (1)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1)	0	0	0	0	0
重複感染	1 (1)	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症						
股関節部骨折	1 (1)	0	0	0	0	0
腱断裂	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
臨床検査						
血中尿酸増加	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0
CD4 リンパ球減少	5 (3)	0	0	4 (3)	0	0
肝機能検査異常	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
リンパ球数減少	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
代謝および栄養障害						
脱水	1 (1)	0	0	0	0	0
水分過負荷	1 (1)	0	0	0	0	0
高血糖	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
高カリウム血症	1 (1)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
低カリウム血症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
低リン酸血症	3 (2)	0	0	1 (1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1 (1)	0	0	0	0	0
滑液包炎	1 (1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4 - 17 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144					
	有害事象			副作用		
SOC/PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 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）						
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
菌状息肉症	9 (6)	1 (1)	1 (1)	3 (2)	0	0
食道癌	0	0	1 (1)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
神経系障害						
意識レベルの低下	0	1 (1)	0	0	0	0
頭痛	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
嗜眠	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
アルコール性多発ニューロパシー	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
第 7 脳神経麻痺	1 (1)	0	0	0	0	0
精神障害						
うつ病	2 (1)	0	0	1 (1)	0	0
腎および尿路障害						
腎不全	0	1 (1)	0	0	0	0
急性腎不全	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
発作性夜間呼吸困難	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
気胸	1 (1)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (1)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
呼吸不全	0	1 (1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚疼痛	1 (1)	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (2)	0	0	1 (1)	0	0
乾癬	1 (1)	0	0	0	0	0
発疹	2 (1)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感	1 (1)	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
皮膚浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
血管障害						
深部静脈血栓症	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0

例数（%）
SOC/PT は MedDRA ver.10.0 による。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 14.17.1，Listing 16.23.1 改編

2)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した全有害事象及び全副作用を表 2.7.4 - 18 に示した。

有害事象は 8 例全例で発現した。最もよくみられた有害事象は，「発熱」（5 例，63%）であり，次いで「咳嗽」，「呼吸困難」及び「寝汗」（各 3 例，38%）であった。

副作用は 1 例（13%）で発現した。副作用として報告された事象は，「貧血」，「好中球減少症」，「サイトメガロウイルス感染」及び「浮動性めまい」であった。

表 2.7.4 - 18 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した全有害事象及び全副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=8	
PT	有害事象	副作用
発熱	5 (63)	0
咳嗽	3 (38)	0
呼吸困難	3 (38)	0
寝汗	3 (38)	0
貧血	2 (25)	1 (13)
発熱性好中球減少症	2 (25)	0
好中球減少症	2 (25)	1 (13)
鼻出血	2 (25)	0
下痢	2 (25)	0
低マグネシウム血症	2 (25)	0
不眠症	2 (25)	0
無力症	1 (13)	0
疲労	1 (13)	0
粘膜の炎症	1 (13)	0
浮腫	1 (13)	0
末梢性浮腫	1 (13)	0
汎血球減少症	1 (13)	0
気管支痙攣	1 (13)	0
肺臓炎	1 (13)	0
ラ音	1 (13)	0
鼻漏	1 (13)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (13)	1 (13)
感染	1 (13)	0
インフルエンザ	1 (13)	0
鼻咽頭炎	1 (13)	0
肺炎	1 (13)	0
心房細動	1 (13)	0
心肺不全	1 (13)	0
動悸	1 (13)	0
上室性頻脈	1 (13)	0

表 2.7.4 - 18 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した全有害事象及び全副作用（安全性解析対象集団）

腹痛	1 (13)	0
便秘	1 (13)	0
悪心	1 (13)	0
高カルシウム血症	1 (13)	0
高カリウム血症	1 (13)	0
低カリウム血症	1 (13)	0
精神状態変化	1 (13)	0
丘疹	1 (13)	0
心雑音	1 (13)	0
基底細胞癌	1 (13)	0
浮動性めまい	1 (13)	1 (13)
腎不全	1 (13)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 14.7，Table 14.8 改編

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で Grade 3 以上の有害事象は，8 例中 7 例（88%）で発現した。発現した Grade 3（高度）以上の有害事象を表 2.7.4 - 19 に示した。

Grade 5 の有害事象として「心肺不全」及び「腹痛」（各 1 例，13%），Grade 4 の有害事象として「呼吸困難」（1 例，13%）が報告され，いずれも治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 の有害事象で，複数例で発現した事象は，「貧血」，「発熱性好中球減少症」及び「好中球減少症」（各 2 例，25%）であった。これらのうち，副作用として報告された事象は，同一被験者で発現した「貧血」及び「好中球減少症」（いずれも Grade 3）であった。

表 2.7.4 - 19 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=8		
PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心肺不全	0	0	1 (13)
腹痛	0	0	1 (13)
呼吸困難	0	1 (13)	0
貧血	2 (25)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (25)	0	0
好中球減少症	2 (25)	0	0
発熱	1 (13)	0	0
肺臓炎	1 (13)	0	0
感染	1 (13)	0	0
肺炎	1 (13)	0	0
心房細動	1 (13)	0	0
高カリウム血症	1 (13)	0	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
引用元：BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 18，Table 14.7 改編

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 20 に示した。なお，当該試験で発現したすべての有害事象及び副作用は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）の Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2 に提示されている。

有害事象は 33 例全例で発現した。最もよくみられた有害事象は「疲労」（24 例，73%）であり，次いで「悪心」（17 例，52%），「末梢性浮腫」（15 例，45%），「貧血」（14 例，42%）であった。

副作用は 33 例中 27 例（82%）で発現した。全体で 10%以上の被験者に発現した副作用は，「疲労」及び「悪心」（各 12 例，36%），「好中球減少症」（8 例，24%），「貧血」（7 例，21%），「下痢」及び「頭痛」（6 例，18%），「不眠症」及び「嘔吐」（4 例，12%）であった。また，1 日 2 回投与例で 10%以上の被験者で発現した副作用は，全体で 10%以上の被験者で発現した副作用に加え，「末梢性浮腫」，「発熱」，「発疹」，「発熱性好中球減少症」及び「血小板減少症」（各 3 例，11%）であった。

本試験で，1 日 2 回投与時に 1 日 1 回投与時より発現割合が 10%以上高かった副作用は，発現割合の差が大きかったものから順に「悪心」（1 日 2 回 : 41%，1 日 1 回 : 14%），「不眠症」（15%，0%），「嘔吐」（15%，0%），「末梢性浮腫」（11%，0%），「発熱」（11%，0%），「発疹」（11%，0%），「発熱性好中球減少症」（11%，0%），「血小板減少症」（11%，0%）であった。

表 2.7.4 - 20 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

	有害事象			副作用		
PT	200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=27	全体 N=33	200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=27	全体 N=33
疲労	5 (71)	19 (70)	24 (73)	2 (29)	10 (37)	12 (36)
悪心	1 (14)	16 (59)	17 (52)	1 (14)	11 (41)	12 (36)
末梢性浮腫	4 (57)	11 (41)	15 (45)	0	3 (11)	3 (9)
貧血	2 (29)	12 (44)	14 (42)	1 (14)	6 (22)	7 (21)
頭痛	1 (14)	12 (44)	13 (39)	1 (14)	5 (19)	6 (18)
呼吸困難	3 (43)	9 (33)	12 (36)	0	0	0
好中球減少症	4 (57)	9 (33)	12 (36)	2 (29)	6 (22)	8 (24)
発熱	2 (29)	10 (37)	12 (36)	0	3 (11)	3 (9)
咳嗽	2 (29)	9 (33)	10 (30)	0	2 (7)	2 (6)
発疹	2 (29)	8 (30)	10 (30)	0	3 (11)	3 (9)
上気道感染	3 (43)	8 (30)	10 (30)	1 (14)	1 (4)	2 (6)
下痢	1 (14)	8 (30)	9 (27)	1 (14)	5 (19)	6 (18)
発熱性好中球減少症	1 (14)	8 (30)	9 (27)	0	3 (11)	3 (9)
不眠症	1 (14)	8 (30)	9 (27)	0	4 (15)	4 (12)
肺炎	3 (43)	7 (26)	9 (27)	0	2 (7)	2 (6)
体重減少	0	9 (33)	9 (27)	0	2 (7)	2 (6)
関節痛	2 (29)	6 (22)	7 (21)	2 (29)	0	2 (6)
血小板減少症	0	7 (26)	7 (21)	0	3 (11)	3 (9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14)	5 (19)	6 (18)	1 (14)	1 (4)	2 (6)
高血糖	0	6 (22)	6 (18)	0	0	0
低カリウム血症	0	6 (22)	6 (18)	0	0	0
食欲不振	0	5 (19)	5 (15)	0	1 (4)	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14)	4 (15)	5 (15)	0	1 (4)	1 (3)
便秘	1 (14)	4 (15)	5 (15)	1 (14)	2 (7)	3 (9)
挫傷	2 (29)	3 (11)	5 (15)	0	0	0
脱水	0	5 (19)	5 (15)	0	1 (4)	1 (3)
筋力低下	2 (29)	3 (11)	5 (15)	0	1 (4)	1 (3)
疼痛	1 (14)	4 (15)	5 (15)	1 (14)	1 (4)	2 (6)
動悸	2 (29)	3 (11)	5 (15)	1 (14)	1 (4)	2 (6)
頻脈	0	5 (19)	5 (15)	0	0	0
嘔吐	0	5 (19)	5 (15)	0	4 (15)	4 (12)
腹痛	2 (29)	2 (7)	4 (12)	1 (14)	0	1 (3)
腹部圧痛	1 (14)	4 (15)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
不安	0	4 (15)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
血中クレアチニン増加	1 (14)	3 (11)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
悪液質	0	4 (15)	4 (12)	0	0	0

表 2.7.4 - 20 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で比較的よくみられた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団），全体の 10%以上の被験者に発現した有害事象の抽出

	有害事象			副作用		
PT	200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=27	全体 N=33	200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=27	全体 N=33
悪寒	0	4 (15)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
食欲減退	0	4 (15)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
浮動性めまい	0	4 (15)	4 (12)	0	0	0
低アルブミン血症	0	4 (15)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
低カルシウム血症	0	4 (15)	4 (12)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	4 (15)	4 (12)	0	1 (4)	1 (3)
筋痙縮	1 (14)	3 (11)	4 (12)	1 (14)	1 (4)	2 (6)
振戦	1 (14)	3 (11)	4 (12)	0	2 (7)	2 (6)
尿路感染	1 (14)	3 (11)	4 (12)	1 (14)	0	1 (3)

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
1 日 1 回投与群に割付けられた 1 例（被験者番号： *001　）は，Cycle 10 より 1 日 2 回投与に切り替えた。そのため，1 日 1 回投与時に発現した有害事象は 1 日 1 回投与群として，1 日 2 回投与時に発現した有害事象は 1 日 2 回投与群として，それぞれ要約されている。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 26，Table 28，Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2 改編

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3（高度）以上の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4 - 21 及び表 2.7.4 - 22 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は，33 例中 28 例（85%）で発現した。最も多く報告された Grade 3 以上の有害事象は，「好中球減少症」（Grade 4：4 例，12%；Grade 3：5 例，15%）及び「発熱性好中球減少症」（Grade 4：1 例，3%；Grade 3：8 例，24%）であり，次いで「貧血」（Grade 3：8 例，24%），「肺炎」（Grade 5：1 例，3%：Grade 3：5 例，15%），「疲労」（Grade 3：5 例，15%）であった。なお，本試験では，すべての被験者で Grade 2 以上の有害事象が発現した。

1 日 2 回投与時に 1 日 1 回投与時より発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，発現割合の差が大きかったものから順に「肺炎」（1 日 2 回：22%，1 日 1 回：0%），「血小板減少症」（19%，0%），「発熱性好中球減少症」（30%，14%），「貧血」（26%，14%）であった。

Grade 5 の有害事象は，「自己免疫性血小板減少症」，「肺炎」，「敗血症性ショック」，「呼吸不全」，「頭蓋内出血」（各 1 例，3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Grade 4 及び Grade 3 の副作用のうち，複数の被験者で発現したものは，「好中球減少症」（5 例，15%），「貧血」，「発熱性好中球減少症」（各 3 例，9%），「疲労」，「肺炎」（各 2 例，6%）であった。

表 2.7.4 - 21 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 1 日 1 回 N=7			400 mg/日 1 日 2 回 N=27			全体 N=33		
SOC/PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
有害事象全体	4 (57)	0	0	14 (52)	8 (30)	2 (7)	18 (55)	8 (24)	2 (6)
全身障害および投与局所様態									
疲労	1 (14)	0	0	4 (15)	0	0	5 (15)	0	0
胃腸障害									
悪心	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	1 (14)	0	0	7 (26)	0	0	8 (24)	0	0
好中球減少症	3 (43)	0	0	2 (7)	4 (15)	0	5 (15)	4 (12)	0
発熱性好中球減少症	1 (14)	0	0	7 (26)	1 (4)	0	8 (24)	1 (3)	0
血小板減少症	0	0	0	0	5 (19)	0	0	5 (15)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
自己免疫性好中球減少症	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0
自己免疫性血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0
感染症および寄生虫症									
上気道感染	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (6)	0	0
肺炎	0	0	0	5 (19)	0	1 (4)	5 (15)	0	1 (3)
尿路感染	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
細気管支炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
播種性帯状疱疹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
真菌性肺炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害									
呼吸困難	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
神経系障害									
失神	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
脳血管発作	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)
血管迷走神経性失神	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0

表 2.7.4 - 21 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 1 日 1 回 N=7			400 mg/日 1 日 2 回 N=27			全体 N=33		
SOC/PT	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
臨床検査									
体重減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
白血球数増加	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (6)	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
好中球数減少	1 (14)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
発疹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
代謝および栄養障害									
低カリウム血症	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (6)	0	0
脱水	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
食欲減退	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0
筋骨格系および結合組織障害									
筋力低下	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
心臓障害									
動悸	1 (14)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (6)	0	0
心房細動	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
精神障害									
錯乱状態	1 (14)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
血管障害									
低血圧	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (6)	0	0

表 2.7.4 - 21 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日 1 日 1 回 N=7			400 mg/日 1 日 2 回 N=27			全体 N=33		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 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）									
慢性リンパ性白血病急性転化	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0

例数（%）
SOC/PT は MedDRA ver.10.1 による。
1 日 1 回投与群に割付けられた 1 例（被験者番号： *001　）は，Cycle 10 より 1 日 2 回投与に切り替えた。そのため，1 日 1 回投与時に発現した有害事象は 1 日 1 回投与群として，1 日 2 回投与時に発現した有害事象は 1 日 2 回投与群として，それぞれ要約されている。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.1.1 改編

表 2.7.4 - 22 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日 1 日 1 回 N=7			400 mg/日 1 日 2 回 N=27			全体 N=33		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全身障害および投与局所様態									
疲労	1 (14)	0	0	1 (4)	0	0	2 (6)	0	0
胃腸障害									
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	0	0	0	3 (11)	0	0	3 (9)	0	0
好中球減少症	1 (14)	0	0	2 (7)	2 (7)	0	3 (9)	2 (6)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	2 (7)	1 (4)	0	2 (6)	1 (3))	0
血小板減少症	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
自己免疫性好中球減少症	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0
感染症および寄生虫症									
上気道感染	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
肺炎	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (7)		
帯状疱疹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
播種性帯状疱疹	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
真菌性肺炎	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
神経系障害									
失神	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0

表 2.7.4 - 22 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日 1 日 1 回 N=7			400 mg/日 1 日 2 回 N=27			全体 N=33		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
臨床検査									
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (3)	0	0
心臓障害									
動悸	1 (14)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0

例数（%）
SOC/PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
1 日 1 回投与群に割付けられた 1 例（被験者番号：*001　）は，Cycle 10 より 1 日 2 回投与に切り替えた。そのため，1 日 1 回投与時に発現した有害事象は 1 日 1 回投与群として，1 日 2 回投与時に発現した有害事象は 1 日 2 回投与群として，それぞれ要約されている。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Listing 16.2.7.1 改編

2.1.2　死亡

2.1.2.1　国内臨床試験

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，有害事象による死亡例はなかった。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，第 II 相部分の 1 例が「播種性血管内凝固」及び「多臓器不全」により死亡に至った。これらの事象は，いずれも原病の増悪によるものと判断され，治験薬との因果関係は否定された。

死亡例で発現したすべての有害事象を含む一覧を表 2.7.4 - 23 に示した。

表 2.7.4 - 23 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における死亡例の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別・年齢(歳)	有害事象			発現日	発現までの日数(日)	重症度	重篤性[a]	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数(日)[b]
*044	男 [redacted]	上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2013/10/16	8	Grade 2	0	なし	治験薬投与開始から AE 発現までの期間は 7 日間と短く、治療薬の免疫抑制に起因するとは考えにくい。偶発症と考える。	休薬	あり	回復	2013/10/26	11
		リンパ球数減少	リンパ球数減少	臨床検査	2013/10/23	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	2014/02/28	129
		上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2013/11/19	42	Grade 2	0	あり	－	なし	あり	回復	2013/11/26	8
		白血球数減少	白血球数減少	臨床検査	2013/12/27	80	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	2014/02/28	64
		上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2014/01/29	113	Grade 2	0	あり	－	なし	あり	回復	2014/02/07	10
		両側変形性股関節症の悪化	変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	2014/02/16	131	Grade 2	0	なし	高齢のため。	なし	あり	継続中		13+
		急性上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2014/02/28	143	Grade 2	3	あり	－	休薬	あり	継続中		1+
		DIC	播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	2014/03/04	147	Grade 5	1，3	なし	原病悪化によるもの。	なし	あり	死亡	2014/03/09	6
		多臓器不全	多臓器不全	一般・全身障害および投与部位の状態	2014/03/04	147	Grade 5	1，3	なし	原病悪化によるもの。	なし	あり	死亡	2014/03/09	6

PT 及び SOC は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.2-2 改編

2.1.2.2　　海外臨床試験

海外臨床試験における死亡例は，各治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項，第 5.3.5.4.2 項，第 5.3.5.4.3 項）の死亡を含む重篤な有害事象発現例の一覧表に提示されている（本項，第 2.1.3.3 章参照）。

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）における有害事象による死亡は，144 例中 6 例（4%）で報告された。死亡に至った有害事象は「敗血症性ショック」（2 例），「感染」，「食道癌」，「菌状息肉症」及び「敗血症」（各 1 例）であり，「敗血症」の 1 例を除き，いずれも治験薬との因果関係は否定された（第 5.3.5.4.1 項　Listing 16.2.23.2）。

2)　CLL（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）における有害事象による死亡は，8 例中 2 例（25%）で報告された。死亡に至った有害事象は「腹痛」及び「心肺不全」（各 1 例）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（第 5.3.5.4.2 項　Listing 16.17）。

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）における有害事象による死亡は，33 例中 2 例（6%）で報告され，いずれも 1 日 2 回投与例であった。死亡に至った有害事象は，1 例で発現した「自己免疫性血小板減少症」及び「頭蓋内出血」，並びに別の 1 例で発現した「敗血症性ショック」，「肺炎」及び「呼吸不全」であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（第 5.3.5.4.3 項　Listing 16.2.7.1）。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.1.3.1　　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）における重篤な有害事象発現例の一覧を表 2.7.4 - 24 に示した。

国内第 I 相試験では，重篤な有害事象は 13 例中 4 例（30.7%）で 7 件発現した。コホートごとの内訳は，コホート 1（100 mg/日）で 2 例（40.0%），コホート 2（200 mg/日）で 1 例（33.3%），コホート 3（300 mg/日）で 1 例（20.0%）であった。

複数の被験者で発現した重篤な有害事象は，2 例（コホート 1 及びコホート 3 の各 1 例）で発現した「帯状疱疹」のみであった。治験薬との因果関係は，「憩室炎」（コホート 1）については否定されたが，「帯状疱疹」（コホート 1 及びコホート 3），「大腸癌」（コホート 1），「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」（コホート 1），「ウイルス感染」（コホート 1），「蜂巣炎」（コホート 2）については否定されなかった。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」は，発現から 40 日目の最終観察時点で転帰「継続」のまま後治療が開始されたが，その他の重篤な有害事象は，追跡調査で回復が確認された「ウイルス感染」も含め，いずれも治験薬の処置及び／又は併用薬・併用療法による処置後に回復した。

なお，重篤な有害事象のうち，コホート 1 で発現した「大腸癌」及び「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」（同一被験者で発現）並びに「ウイルス感染」，コホート 3 で発現した「帯状疱疹」は用量制限毒性（DLT）該当毒性であった。

表 2.7.4 - 24 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号 投与量	人種 性別 年齢	有害事象（PT）	CTCAE Grade	重篤/非重篤	重篤の区分	発現日 （投与開始●日目）	持続期間	因果関係	治験薬の処置	転帰
*002 100 mg/日	日本人 女性 6[redacted] 歳	憩室炎	Grade 3	重篤	入院又は入院期間の延長	1128 日目	11 日	関連なし	なし	回復
		大腸癌	Grade 3	重篤	その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	1137 日目	141 日	関連あるかもしれない	休薬	回復
		びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Grade 4	重篤	その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	1422 日目	40 日+	関連あるかもしれない	中止	継続
*006 100 mg/日	日本人 女性 4[redacted] 歳	帯状疱疹	Grade 2	重篤	入院又は入院期間の延長	100 日目	56 日	多分関連あり	なし	回復
		ウイルス感染	Grade 3	重篤	入院又は入院期間の延長	166 日目	33 日+	多分関連あり	中止	継続 [a)]
*003 200 mg/日	日本人 女性 5[redacted] 歳	蜂巣炎	Grade 2	重篤	入院又は入院期間の延長	157 日目	36 日	関連あるかもしれない	なし	回復
*014 300 mg/日	日本人 男性 7[redacted] 歳	帯状疱疹	Grade 3	重篤	入院又は入院期間の延長	210 日目	27 日	多分関連あり	休薬	回復

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による
a) 追跡調査にて，発現から 42 日目に「回復」が確認された。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.2-2，付録 16.2.7.1 改編

2.1.3.2　　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）及び副作用の発現状況を表 2.7.4 - 25 に示した。また，死亡例を含む重篤な有害事象発現例の一覧を表 2.7.4 - 26 に示した。

国内第 I/II 相試験では，重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は 48 例中 19 例（39.6%）で発現した。

SOC 別では，「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象の発現例が 7 例（14.6%）と最も多く，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 例，10.4%）であった。複数の被験者で発現した重篤な有害事象は，「肺炎」（4 例，8.3%）及び「発熱」（3 例，6.3%）であった。

重篤な副作用は 48 例中 10 例（20.8%）で発現した。複数の被験者で発現した重篤な副作用は，「肺炎」（4 例，8.3%）であった。SOC 別では，「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象がすべて副作用と判定され，発現例が 7 例（14.6%）と最も多かった。SOC「感染症および寄生虫症」以外の重篤な副作用は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「貧血」，「過敏症」，「痙攣発作」，「強直性痙攣」，「小腸穿孔」，「筋力低下」，「倦怠感」，「発熱」（各 1 例）であった。

治験薬の処置が行われた重篤な副作用は，治験薬の中止に至った事象が 3 件，治験薬の休薬を要した事象が 9 件，治験薬の減量を要した事象が 1 件であった。治験薬の中止，休薬若しくは減量，又は併用薬／併用療法にもかかわらず，最終観察時点で継続中であった重篤な副作用は，「肺炎」（2 例），「上気道感染」，「細菌性肺炎」，「胃腸炎」，「帯状疱疹性髄膜炎」，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「貧血」及び「筋力低下」（各 1 例）であった。

上述の重篤な副作用の他に安全性フォローアップ期間終了後に第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。この他，第 II 相部分に組み入れられた 1 例（被験者番号：　*036　）で「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」がデータカットオフ後に発現した。当該事象は治験薬投与期間中に発現したことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

なお，第 II 相部分治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

表 2.7.4 - 25 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象			副作用		
	第 I 相 (4 例)	第 II 相 (44 例)	合計 (48 例)	第 I 相 (4 例)	第 II 相 (44 例)	合計 (48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
消化管感染	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肺炎	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
上気道感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
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）*	2 (50.0)	1 (2.3)	3 (6.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
急性骨髄性白血病	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
貧血	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
過敏症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
核性白内障	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腹水	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

表 2.7.4 - 25 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象			副作用		
	第 I 相 (4 例)	第 II 相 (44 例)	合計 (48 例)	第 I 相 (4 例)	第 II 相 (44 例)	合計 (48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
多臓器不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

例数（%）
SOC/PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
*　安全性フォローアップ期間終了後に第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。また，第 II 相部分に組入れられ，治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-1，表 14.4.1-7 改編

表 2.7.4 - 26　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別年齢(歳)	有害事象			発現日	発現までの日数(日)	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数(日) b)
*022	女 7[redacted]	腸管感染	消化管感染	感染症および寄生虫症	2014/05/19	448	Grade 3	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/05/29	11
		肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2014/05/19	448	Grade 3	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/05/29	11
		小腸穿孔	小腸穿孔	胃腸障害	2014/05/19	448	Grade 4	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/06/15	28
		EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	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）	2014/05/21	450	Grade 3	6	あり	－	投与中止	なし	継続中		34+
*026	男 7[redacted]	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	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）	2013/07/19	18	Grade 4	3，6	なし	投与初日、薬剤投与前に採血した検体のリンパ球サブセットで Blast 様細胞を認めているため薬剤投与前から AML が存在していたと考えられるため。	投与中止	あり	継続中		34+
*023	男 4[redacted]	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害	2014/02/12	30	Grade 4	3	あり	－	なし	あり	継続中		332+
		倦怠感	倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	2014/12/06	327	Grade 2	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/12/30	25
*046	男 6[redacted]	脳梗塞	脳梗塞	神経系障害	2014/07/15	239	Grade 2	3	なし	加齢による偶発	なし	あり	継続中		381+
*031	男 5[redacted]	発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	2014/08/28	10	Grade 2	3	なし	原病によるもの	なし	あり	回復	2014/08/30	3

表 2.7.4 - 26　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別年齢(歳)	有害事象			発現日	発現までの日数(日)	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数(日) b)
*042	女 7[redacted]	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	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）	2014/08/19	203	Grade 3	6	なし*	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の経過として発症したものと考えられる。治験薬の投与期間は約 5 か月であることから、長期投与の影響は考えにくい。	なし	なし	継続中		1+
*044	男 5[redacted]	急性上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2014/02/28	143	Grade 2	3	あり	－	休薬	あり	継続中		1+
		DIC	播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	2014/03/04	147	Grade 5	1，3	なし	原病悪化によるもの。	なし	あり	死亡	2014/03/09	6
		多臓器不全	多臓器不全	一般・全身障害および投与部位の状態	2014/03/04	147	Grade 5	1，3	なし	原病悪化によるもの。	なし	あり	死亡	2014/03/09	6
*047	女 4[redacted]	上顎洞真菌感染の再燃	真菌性副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	2014/02/19	70	Grade 2	3	あり	－	休薬	あり	回復	2015/06/25	492
		筋力低下	筋力低下	筋骨格系および結合組織障害	2014/11/20	344	Grade 3	4	あり	－	投与中止	あり	継続中		225+
		肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2015/05/01	506	Grade 3	3	あり	－	減量	あり	回復	2015/05/22	22
*048	男 7[redacted]	発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	2013/11/28	56	Grade 3	3	あり	－	なし	あり	回復	2013/12/10	13
*049	女 6[redacted]	血球貪食症候群	貪食細胞性組織球症	血液およびリンパ系障害	2014/05/08	38	Grade 4	3	なし	リンパ腫の増悪によると判断した	投与中止	あり	継続中		30+

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4 - 26　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別年齢(歳)	有害事象			発現日	発現までの日数(日)	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数(日) b)
*050	女 [redacted]	ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	感染症および寄生虫症	2013/11/08	9	Grade 2	3，6	あり	－	休薬	あり	回復	2013/11/25	18
		アレルギー反応	過敏症	免疫系障害	2013/11/30	31	Grade 2	3	あり	－	休薬	あり	回復	2013/12/06	7
		強直性痙攣	強直性痙攣	神経系障害	2013/12/05	36	Grade 2	3	あり	－	なし	あり	回復	2013/12/06	2
		肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2013/12/06	37	Grade 3	3	あり	－	投与中止	あり	継続中		32+
		肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	2013/12/10	41	Grade 4	3	なし	他剤（ブイフェンド、リスペリドン）、経口摂取低下による胆泥充満による	なし	あり	継続中		28+
		急性心不全	急性心不全	心臓障害	2013/12/13	44	Grade 3	3	なし	他の有害事象に対する輸液量の増加	なし	あり	回復	2013/12/27	15
*051	男 [redacted]	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2014/03/28	95	Grade 3	3	あり	－	休薬	あり	継続中		36+
*053	女 [redacted]	呼吸困難	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2015/02/20	8	Grade 3	3	なし	原疾患の増悪による	休薬	あり	回復	2015/03/06	15
		発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	2015/02/20	8	Grade 2	3	なし	原疾患の増悪による	休薬	あり	回復	2015/02/23	4

表 2.7.4 - 26　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別年齢(歳)	有害事象			発現日	発現までの日数(日)	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数(日) b)
*055	男 [redacted]	核硬化症性白内障	核性白内障	眼障害	2014/09/01	106	Grade 3	3	なし	合併症であり入院は予定されたものであったため	なし	あり	回復	2014/09/04	4
		核硬化症性白内障	核性白内障	眼障害	2014/10/12	147	Grade 3	3	なし	合併症であり入院は予定されたものであったため。	なし	あり	回復	2014/10/16	5
*056	男 [redacted]	痙攣発作	痙攣発作	神経系障害	2014/12/11	72	Grade 2	3	あり	－	なし	あり	回復	2014/12/11	1
*057	男 [redacted]	細菌性肺炎	細菌性肺炎	感染症および寄生虫症	2014/06/16	46	Grade 3	3	あり	－	なし	あり	継続中		－
*059	男 [redacted]	イレウス	イレウス	胃腸障害	2015/02/26	31	Grade 3	3	なし	原疾患の悪化による	なし	あり	継続中		9+
*061	男 [redacted]	急性胃腸炎	胃腸炎	感染症および寄生虫症	2014/06/13	59	Grade 3	3	あり	－	なし	あり	継続中		8+
		気管支炎	気管支炎	感染症および寄生虫症	2014/06/16	62	Grade 3	3	あり	－	なし	あり	回復	2014/06/20	5
		水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス性髄膜炎	帯状疱疹性髄膜炎	感染症および寄生虫症	2014/06/16	62	Grade 3	3	あり	－	なし	あり	継続中		5+
*062	男 6[redacted]	腹水	腹水	胃腸障害	2014/09/12	31	Grade 2	3	なし	原疾患の悪化に伴う。	なし	あり	回復	2014/10/07	26
		胸水	胸水	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2014/09/12	31	Grade 2	3	なし	原疾患の悪化に伴う。	なし	あり	回復	2014/10/06	25
		高カルシウム血症	高カルシウム血症	代謝および栄養障害	2014/09/17	36	Grade 3	3	なし	原疾患の悪化に伴う。	なし	あり	回復	2014/09/19	3

PT 及び SOC は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

* 当該事象は当初血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.2-1 改編

2.1.3.3　　海外臨床試験

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 27 に示した。

死亡に至った有害事象を含む重篤な有害事象は，144 例中 48 例（33%）で発現した。これら重篤な有害事象発現例の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Listing 16.2.23.2 に提示されている。最も多く報告された重篤な有害事象は「菌状息肉症」（9 例，6%）であり，次いで「帯状疱疹」及び「皮膚感染」（各 4 例，3%）であった。

重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 29 例（20%）で発現した。2 例以上で因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は，「帯状疱疹」（3 例，2%），「敗血症」，「皮膚感染」，「貧血」及び「血小板減少症」（各 2 例，1%）であった。

表 2.7.4 - 27　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144	
SOC/PT	有害事象	副作用
発現例数	48 (33)	29 (20)
感染症および寄生虫症	22 (15)	13 (9)
菌血症	1 (1)	1 (1)
蜂巣炎	1 (1)	1 (1)
ヘルペス性状湿疹	1 (1)	0
丹毒	2 (1)	1 (1)
単純ヘルペス	1 (1)	1 (1)
帯状疱疹	4 (3)	3 (2)
感染	1 (1)	0
大葉性肺炎	1 (1)	0
真菌性下気道感染	1 (1)	1 (1)
骨髄炎	1 (1)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (1)	1 (1)
敗血症	2 (1)	2 (1)
敗血症性ショック	3 (2)	0
皮膚感染	4 (3)	2 (1)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (1)	0
重複感染	1 (1)	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）	12 (8)	2 (1)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1)	1 (1)
菌状息肉症	9 (6)	0
食道癌	1 (1)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4 - 27 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144	
SOC/PT	有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	6 (4)	4 (3)
貧血	2 (1)	2 (1)
発熱性好中球減少症	1 (1)	0
血小板減少症	3 (2)	2 (1)
全身障害および投与局所様態	6 (4)	5 (3)
悪寒	1 (1)	1 (1)
全身性浮腫	1 (1)	1 (1)
倦怠感	1 (1)	0
多臓器不全	1 (1)	0
非心臓性胸痛	1 (1)	1 (1)
末梢性浮腫	2 (1)	1 (1)
発熱	1 (1)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	6 (4)	3 (2)
剥脱性皮膚炎	1 (1)	1 (1)
皮膚疼痛	1 (1)	0
そう痒症	2 (1)	1 (1)
発疹	1 (1)	0
皮膚浮腫	1 (1)	1 (1)
心臓障害	4 (3)	3 (2)
心房細動	2 (1)	1 (1)
うっ血性心不全	1 (1)	1 (1)
心筋梗塞	1 (1)	1 (1)
代謝および栄養障害	4 (3)	1 (1)
脱水	1 (1)	0
糖尿病	1 (1)	0
水分過負荷	1 (1)	0
低アルブミン血症	1 (1)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3)	2 (1)
呼吸困難	1 (1)	1 (1)
発作性夜間呼吸困難	1 (1)	1 (1)
気胸	1 (1)	0
肺塞栓症	1 (1)	0
腎および尿路障害	2 (1)	2 (1)
腎仙痛	1 (1)	1 (1)
急性腎不全	1 (1)	1 (1)
眼障害	1 (1)	0
白内障	1 (1)	0
肝胆道系障害	1 (1)	1 (1)
細胆管炎	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4 - 27 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日 N=144	
	有害事象	副作用
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	1 (1)
股関節部骨折	1 (1)	0
腱断裂	1 (1)	1 (1)
臨床検査	1 (1)	1 (1)
肝機能検査異常	1 (1)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1)	0
背部痛	1 (1)	0
神経系障害	1 (1)	0
アルコール性多発ニューロパシー	1 (1)	0
精神障害	1 (1)	0
睡眠障害	1 (1)	0
血管障害	1 (1)	1 (1)
深部静脈血栓症	1 (1)	1 (1)

SOC/PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 14.19.1，Listing 16.2.23.2 改編

2)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4 - 28 に示した。死亡に至った有害事象を含む重篤な有害事象は，8 例中 6 例（75%）で発現した。これら重篤な有害事象発現例の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Table 20 及び Listing 16.17 に提示されている。2 例以上で発現した重篤な有害事象は「発熱性好中球減少症」（2 例，25%）であり，すべての重篤な有害事象について，治験薬との因果関係は「関連なし」又は「疑わしい」と判定され，原疾患の症状と一致していた。

表 2.7.4 - 28 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	PT	例数（%）
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	2 (25)
	貧血	1 (13)
心臓障害	心房細動	1 (13)
	心肺不全	1 (13)
感染症および寄生虫症	感染	1 (13)
	肺炎	1 (13)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1 (13)
	肺臓炎	1 (13)
胃腸障害	腹痛	1 (13)
全身障害および投与局所様態	発熱	1 (13)
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1 (13)

SOC/PT は MedDRA ver.10.0 による。
引用元：BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 14.9 改編

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 29 に示した。

死亡に至った有害事象を含む重篤な有害事象は，33 例中 21 例（64%）で発現した。これら重篤な有害事象発現例の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）の Listing 16.2.7.1 に提示されている。最も多く報告された重篤な有害事象は，「発熱性好中球減少症」（8 例，24%）であり，次いで「肺炎」（6 例，18%）であった。

重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 6 例（18%）で発現した。2 例以上で因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は，「発熱性好中球減少症」（3 例，9%）及び「肺炎」（2 例，6%）であった。

表 2.7.4 - 29 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	全体 N=33	
	有害事象	副作用
発現例数	21 (64)	6 (18)
血液およびリンパ系障害	9 (27)	0
発熱性好中球減少症	8 (24)	3 (9)
自己免疫性血小板減少症	1 (3)	0
感染症および寄生虫症	7 (21)	0
肺炎	6 (18)	2 (6)
細気管支炎	1 (3)	0
播種性帯状疱疹	1 (3)	1 (3)
真菌性肺炎	1 (3)	1 (3)
敗血症性ショック	1 (3)	0
心臓障害	3 (9)	0
うっ血性心不全	3 (9)	0
心室性頻脈	1 (3)	0
胃腸障害	2 (6)	0
下痢	1 (3)	0
悪心	1 (3)	0
全身障害および投与局所様態	2 (6)	0
発熱	2 (6)	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）	2 (6)	0
慢性リンパ性白血病急性転化	1 (3)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (3)	1 (3)
神経系障害	2 (6)	0
脳血管発作	1 (3)	0
頭蓋内出血	1 (3)	0
内分泌障害	1 (3)	0
原発性性腺機能低下	1 (3)	0
臨床検査	1 (3)	0
医学的観察	1 (3)	0
代謝および栄養障害	1 (3)	0
脱水	1 (3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3)	0
呼吸不全	1 (3)	0

SOC/PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.1.4，Listing 16.2.7.1 改編

2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，治験薬の中止に至った，又は休薬を要した有害事象について述べる。また，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での DLT 及び DLT 該当毒性についても述べる。

2.1.4.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の中止に至った有害事象発現例の一覧を表 2.7.4 - 30 に，治験薬の休薬を要した有害事象発現例の一覧を表 2.7.4 - 31 に示した。

治験薬の中止に至った有害事象は，13 例中 2 例（15.4%）で計 2 件発現した。コホート 1（100 mg/日）の 2 例で，それぞれ「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」及び「ウイルス感染」により治験薬が中止され，これらはいずれも重篤な有害事象と判定された。

治験薬の休薬を要した有害事象は，13 例中 3 例（23.1%）で計 4 件発現した。コホート 1 では，1 例で「大腸菌性胃腸炎」及び「大腸癌」，別の 1 例で「上気道の炎症」，コホート 3（300 mg/日）では「帯状疱疹」が発現し，このうち「大腸癌」及び「帯状疱疹」は重篤な有害事象と判定された。「大腸癌」，「上気道の炎症」及び「帯状疱疹」については，治験薬との因果関係は否定されなかった。なお，減量を要した有害事象は，休薬を要した有害事象として報告された「帯状疱疹」のみであった。

治験薬の中止に至った，又は休薬を要した有害事象 6 件のうち，「大腸菌性胃腸炎」を除く 5 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」は，発現から 40 日目の最終観察時点で転帰「継続」のまま後治療が開始されたが，その他の治験薬の中止に至った，又は休薬を要した有害事象は，追跡調査で回復が確認された「ウイルス感染」も含め，いずれも治験薬の処置及び／又は併用薬・併用療法による処置後に回復した。

なお，本試験では DLT は発現しなかったため，MTD は推定できなかった。DLT 該当毒性は，コホート 1 で発現し治験薬の休薬を要した「大腸癌」及び同一被験者で治験薬の中止に至った「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」，コホート 1 で発現し治験薬の中止に至った「ウイルス感染」，並びにコホート 3 で発現し治験薬の休薬を要した「帯状疱疹」であり，いずれも重篤な有害事象として報告された。

DLT 該当毒性のうち，コホート 1 で発現した「大腸癌」については，当初，治験薬との因果関係は否定的であると判断され，重篤ではあるものの DLT 該当毒性に当たらないと考えられていたため，手術時の絶食に伴い治験薬は休薬となった。その後，同一被験者で「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」が発現し，「大腸癌」についても二次性悪性腫瘍の可能性が否定できないと考えられたことから，「大腸癌」の治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と修正された。このため，結果的に「大腸癌」が DLT 該当毒性となり，治験実施計画書の治験薬の中止規定である「100 mg/日の投与を受けている被験者で DLT 該当毒性が発現した場合」に沿った処置が行われなかったことで治験実施計画書からの逸脱となったが，治験依頼者は，経緯から治験実施計画書からの重大な逸脱ではないと判断し，本被験者を解析対象に含めることとした。

表 2.7.4 - 30 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号 投与量	人種 性別 年齢	有害事象（PT）	CTCAE Grade	重篤/非重篤	発現日（投与開始●日目）	持続期間	因果関係	治験薬の処置	転帰
*002 100 mg/日	日本人 女性 6[redacted] 歳	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Grade 4	重篤	1422 日目	40 日+	関連あるかもしれない	中止	継続
*006 100 mg/日	日本人 女性 4[redacted] 歳	ウイルス感染	Grade 3	重篤	166 日目	33 日+	多分関連あり	中止	継続 a)

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による
a) 追跡調査にて，発現から 42 日目に「回復」が確認された。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.2-3，付録 16.2.7.1 改編

表 2.7.4 - 31 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬の休薬を要した有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号 投与量	人種 性別 年齢	有害事象（PT）	CTCAE Grade	重篤/非重篤	発現日（投与開始●日目）	持続期間	因果関係	治験薬の処置	転帰
*002 100 mg/日	日本人 女性 6[redacted] 歳	大腸菌性胃腸炎	Grade 2	非重篤	530 日目	6 日	関連なし	休薬	回復
		大腸癌	Grade 3	重篤	1137 日目	141 日	関連あるかもしれない	休薬	回復
*006 100 mg/日	日本人 女性 4[redacted] 歳	上気道の炎症	Grade 2	非重篤	15 日目	11 日	多分関連あり	休薬	回復
*014 300 mg/日	日本人 男性 7[redacted] 歳	帯状疱疹	Grade 3	重篤	210 日目	27 日	多分関連あり	休薬	回復

PT は MedDRA/J ver.12.0 による
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.2-4，付録 16.2.7.1 改編

2.1.4.2　　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の中止に至った有害事象発現例の一覧を表 2.7.4 - 32 に，治験薬の休薬を要した有害事象発現例の一覧を表 2.7.4 - 33 に示した。

治験薬の中止に至った有害事象は，7 例で発現した。複数の被験者で治験薬の中止に至った事象はなかった。いずれも最終観察時点で継続中であった。このうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「末梢性感覚ニューロパチー」，「筋力低下」，「肺炎」，「帯状疱疹」（各 1 例）であった。また，重篤な有害事象として報告された事象は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「急性骨髄性白血病」，「筋力低下」，「貪食細胞性組織球症」，「肺炎」（各 1 例）であった。なお，本試験では，DLT による投与中止例はなかった。

治験薬の休薬／減量を要した有害事象は，14 例で発現した。複数の被験者で治験薬の休薬を要した事象は，「鼻咽頭炎」（3 例），「肺炎」（3 例），「好中球数減少」，「斑状丘疹状皮疹」及び「帯状疱疹」（各 2 例）であった。治験薬の休薬を要した 31 件の有害事象のうち，19 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。31 件中 10 件が重篤な有害事象として報告された。

治験薬の減量を要した有害事象は，1 例で発現した「肺炎」であり，治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.4 - 32　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別 年齢(歳)	有害事象			発現日	発現までの日数(日)	重症度	重篤性 [a]	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数(日)[b]
*022	女 7[redacted]	EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	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）	2014/05/21	450	グレード 3	6	あり	－	投与中止	なし	継続中		34+
*026	男 7[redacted]	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	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）	2013/07/19	18	グレード 4	3，6	なし	投与初日､薬剤投与前に採血した検体のリンパ球サブセットで Blast 様細胞を認めているため薬剤投与前から AML が存在していたと考えられるため。	投与中止	あり	継続中		34+
*035	男 5[redacted]	末梢性感覚ニューロパチー(合併症悪化)	末梢性感覚ニューロパチー	神経系障害	2015/03/31	43	グレード 3	0	あり	－	休薬, 投与中止	あり	継続中		50+
*047	女 4[redacted]	筋力低下	筋力低下	筋骨格系および結合組織障害	2014/11/20	344	グレード 3	4	あり	－	投与中止	あり	継続中		225+
*049	女 6[redacted]	血球貪食症候群	貪食細胞性組織球症	血液およびリンパ系障害	2014/05/08	38	グレード 4	3	なし	リンパ腫の増悪によると判断した	投与中止	あり	継続中		30+
*050	女 7[redacted]	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2013/12/06	37	グレード 3	3	あり	－	投与中止	あり	継続中		32+
*061	男 7[redacted]	帯状疱疹	帯状疱疹	感染症および寄生虫症	2014/05/29	44	グレード 3	0	あり	－	投与中止	あり	継続中		23+

2.7.4　臨床的安全性
ムンデシンカプセル 100mg

PT 及び SOC は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.2-4 改編

表 2.7.4 - 33　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の休薬・減量を要した有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別 年齢 [歳]	有害事象			発現日	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 ※1	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数[日]※2
*015	女 7[redacted]	胃部不快感	腹部不快感	胃腸障害	2013/10/17	59	グレード 1	0	なし	カロナール内服による症状と考えられる。	休薬	なし	回復	2013/10/17	1
*022	女 7[redacted]	感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	2013/05/19	83	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2013/06/04	17
		帯状疱疹	帯状疱疹	感染症および寄生虫症	2013/07/25	150	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2013/10/09	77
		感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	2014/04/28	427	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2014/05/19	22
		腸管感染	消化管感染	感染症および寄生虫症	2014/05/19	448	グレード 3	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/05/29	11
		肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2014/05/19	448	グレード 3	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/05/29	11
		小腸穿孔	小腸穿孔	胃腸障害	2014/05/19	448	グレード 4	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/06/15	28
*023	男 4[redacted]	感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	2014/03/02	48	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2014/03/24	23
		倦怠感	倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	2014/12/06	327	グレード 2	3	あり	－	休薬	あり	回復	2014/12/30	25

表 2.7.4 - 33　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の休薬・減量を要した有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別 年齢[歳]	有害事象			発現日	発現までの日数[日]	重症度	重篤性※1	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数[日]※2
*019	男 5[redacted]	感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	2014/12/17	273	グレード 2	0	なし	偶発的事象	休薬	あり	回復	2015/05/07	142
		片頭痛	片頭痛	神経系障害	2015/01/04	291	グレード 2	0	なし	発症時期、使用は長期に渡っているためこの時期に生じたとは考えにくい	休薬	あり	回復	2015/04/23	110
		好中球数減少の悪化	好中球数減少	臨床検査	2015/02/19	337	グレード 4	0	なし	ジェイゾロフトによる	休薬	なし	回復	2015/05/07	78
		白血球減少の悪化	白血球数減少	臨床検査	2015/02/19	337	グレード 4	0	なし	ジェイゾロフトによる	休薬	なし	回復	2015/05/07	78
		帯状疱疹	帯状疱疹	感染症および寄生虫症	2015/05/10	417	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2015/05/25	16
		好中球数減少の悪化	好中球数減少	臨床検査	2015/06/04	442	グレード 3	0	なし	被疑薬としてセロクエルがあげられるため	休薬	なし	回復	2015/07/30	57
*034	女 6[redacted]	好中球数減少	好中球数減少	臨床検査	2015/06/10	142	グレード 4	0	あり	－	休薬	なし	回復	2015/06/25	16
*035	男 5[redacted]	末梢性感覚ニューロパチー（合併症悪化）	末梢性感覚ニューロパチー	神経系障害	2015/03/31	43	グレード 3	0	あり	－	休薬, 投与中止	あり	継続中		50+

表 2.7.4 - 33　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の休薬・減量を要した有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別 年齢[歳]	有害事象			発現日	発現までの日数[日]	重症度	重篤性※1	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数[日]※2
*044	男 5[redacted]	上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2013/10/16	8	グレード 2	0	なし	治験薬投与開始から AE 発現までの期間は 7 日間と短く、治療薬の免疫抑制に起因するとは考えにくい。偶発症と考える。	休薬	あり	回復	2013/10/26	11
		急性上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症	2014/02/28	143	グレード 2	3	あり	－	休薬	あり	継続中		1+
*047	女 4[redacted]	上顎洞真菌感染の再燃	真菌性副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	2014/02/19	70	グレード 2	3	あり	－	休薬	あり	回復	2015/06/25	492
		肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2015/05/01	506	グレード 3	3	あり	－	減量	あり	回復	2015/05/22	22
*048	男 7[redacted]	斑状丘疹状皮疹	斑状丘疹状皮疹	皮膚および皮下組織障害	2013/10/09	6	グレード 3	0	なし	休薬後に再投与しても皮疹は再発していない。AITL に特徴的な皮疹と判断	休薬	あり	回復	2013/12/10	63
*050	女 7[redacted]	ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	感染症および寄生虫症	2013/11/08	9	グレード 2	3，6	あり	－	休薬	あり	回復	2013/11/25	18
		急性腎不全	急性腎不全	腎および尿路障害	2013/11/11	12	グレード 3	0	なし	ダイフェン錠による副作用	休薬	あり	回復	2013/11/21	11

表 2.7.4 - 33　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬の休薬・減量を要した有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別 年齢[歳]	有害事象			発現日	発現までの日数[日]	重症度	重篤性※1	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
		医師記載	PT	SOC							治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数[日]※2
*051	男 7[redacted]	A 型インフルエンザウイルス感染	インフルエンザ	感染症および寄生虫症	2014/03/01	68	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2014/03/04	4
		急性気管支炎	気管支炎	感染症および寄生虫症	2014/03/16	83	グレード 2	0	あり	－	休薬	あり	回復	2014/03/25	10
		肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症	2014/03/28	95	グレード 3	3	あり	－	休薬	あり	継続中		36+
*053	女 7[redacted]	呼吸困難	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2015/02/20	8	グレード 3	3	なし	原疾患の増悪による	休薬	あり	回復	2015/03/06	15
		発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	2015/02/20	8	グレード 2	3	なし	原疾患の増悪による	休薬	あり	回復	2015/02/23	4
*058	男 3[redacted]	多形紅斑	多形紅斑	皮膚および皮下組織障害	2014/11/13	45	グレード 3	0	あり	－	休薬	あり	継続中		56+
*061	男 7[redacted]	斑状丘状皮疹	斑状丘疹状皮疹	皮膚および皮下組織障害	2014/05/13	28	グレード 3	0	あり	－	休薬	あり	回復	2014/05/30	18

PT 及び SOC は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.2-5 改編

2.1.4.3　　海外臨床試験

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で，治験薬の中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 34 に示した。

治験薬の中止に至った有害事象は 144 例中 36 例（25%）で発現した。2 例以上で治験薬の中止に至った有害事象は，「菌状息肉症」（8 例，6%），「帯状疱疹」（4 例，3%），「そう痒症」，「敗血症」及び「血小板減少症」（各 2 例，1%）であった。

治験薬の休薬を要した有害事象は 144 例中 33 例（23%）で発現した。治験薬の減量を要した有害事象は 144 例中 24 例（17%）で発現した。

これらの有害事象発現例の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Listing 16.2.23.1 に提示されている。

表 2.7.4 - 34　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT	200 mg/日 N=144
菌状息肉症	8 (6)
帯状疱疹	4 (3)
そう痒症	2 (1)
敗血症	2 (1)
血小板減少症	2 (1)
心房細動	1 (1)
灼熱感	1 (1)
CD4 リンパ球減少	1 (1)
細胆管炎	1 (1)
深部静脈血栓症	1 (1)
脱水	1 (1)
うつ病	1 (1)
下痢	1 (1)
丹毒	1 (1)
転倒	1 (1)
全身性浮腫	1 (1)
頭痛	1 (1)
頭部損傷	1 (1)
股関節部骨折	1 (1)
低アルブミン血症	1 (1)
嗜眠	1 (1)
肝機能検査異常	1 (1)
リンパ球数減少	1 (1)
真菌性下気道感染	1 (1)
肺浸潤	1 (1)

表 2.7.4 - 34 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT	200 mg/日 N=144
リンパ節症	1 (1)
心筋梗塞	1 (1)
多臓器不全	1 (1)
末梢性浮腫	1 (1)
食道癌	1 (1)
皮膚疼痛	1 (1)
動悸	1 (1)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (1)
発熱	1 (1)
急性腎不全	1 (1)
皮膚感染	1 (1)
皮膚浮腫	1 (1)
腫瘍崩壊症候群	1 (1)

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 28

2)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で治験薬の中止に至った有害事象はなかった。治験薬の休薬を要した有害事象は，「貧血」及び「感染」（各 1 例）であった。これらの有害事象発現例の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Listing 16.17 に提示されている。なお，本試験では治験薬の減量は治験実施計画書で認められていなかったため，減量例はなかった。

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で治験薬の中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 35 に示した。

治験薬の中止に至った有害事象は，33 例中 7 例（21%）で発現した。複数例で治験薬の中止に至った有害事象は，「疲労」（2 例，6%）のみであった。

治験薬の休薬を要した有害事象は，33 例中 16 例（48%）で発現した。これらの有害事象発現例の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）の Listing 16.2.7.1 に提示されている。なお，本試験では治験薬の減量は治験実施計画書で認められていなかったため，減量例はなかった。

表 2.7.4 - 35 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で治験薬の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

PT	200 mg/日 1 日 1 回 N=7	400 mg/日 1 日 2 回 N=27	全体 N=33
疲労	1 (14)	1 (4)	2 (6)
自己免疫性血小板減少症	0	1 (4)	1 (3)
咳嗽	0	1 (4)	1 (3)
うつ病	0	1 (4)	1 (3)
体位性めまい	0	1 (4)	1 (3)
発熱性好中球減少症	0	1 (4)	1 (3)
頭蓋内出血	0	1 (4)	1 (3)
倦怠感	0	1 (4)	1 (3)
悪心	0	1 (4)	1 (3)
骨盤不快感	0	1 (4)	1 (3)
真菌性肺炎	0	1 (4)	1 (3)
嘔吐	0	1 (4)	1 (3)
体重減少	0	1 (4)	1 (3)
白血球数減少	0	1 (4)	1 (3)

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.1 による。
1 日 1 回投与群に割付けられた 1 例（被験者番号： *001　）は，Cycle 10 より 1 日 2 回投与に切り替えた。そのため，1 日 1 回投与時に発現した有害事象は 1 日 1 回投与群として，1 日 2 回投与時に発現した有害事象は 1 日 2 回投与群として，それぞれ要約されている。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 32

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した有害事象及び副作用について，SOC 別に集計した結果を表 2.7.4 - 36 及び表 2.7.4 - 37 に示した。

国内第 I 相試験で有害事象及び副作用の発現割合が高かった SOC は，「臨床検査」，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「全身障害および投与局所様態」，「皮膚および皮下組織障害」及び「血液およびリンパ系障害」であった。「臨床検査」では「リンパ球数減少」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」の発現割合が高かった。「胃腸障害」では，「便秘」及び「悪心」の発現割合が高かった。「感染症および寄生虫症」では，突出して発現割合が高い特定の事象はなく，多様な事象が認められた。「一般・全身障害および投与局所様態」では，「倦怠感」及び「末梢性浮腫」の発現割合が高かった。「皮膚および皮下組織障害」では，「発疹」の発現割合が高かった。

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で有害事象及び副作用の発現割合が高かった SOC は，「臨床検査」，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「血液およびリンパ系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。「臨床検査」では，「リンパ球数減少」及び「白血球数減少」の発現割合が高かった。「感染症および寄生虫症」では，「鼻咽頭炎」の発現割合が比較的高かったほか，多様な事象が認められた。「胃腸障害」では，「便秘」，「口内炎」，「悪心」の発現割合が高かった。「血液およびリンパ系障害」では「貧血」の発現割合が高

かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」では，「発熱」及び「倦怠感」の発現割合が高かった。「皮膚および皮下組織障害」では，「発疹」及び「そう痒症」の発現割合が高かった。

表 2.7.4 - 36 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での SOC 別有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
SOC	コホート 1 N=5	コホート 2 N=3	コホート 3 N=5	全体 N=13	コホート 1 N=5	コホート 2 N=3	コホート 3 N=5	全体 N=13
臨床検査	5 (100.0)	2 (66.7)	5 (100.0)	12 (92.3)	5 (100.0)	2 (66.7)	5 (100.0)	12 (92.3)
胃腸障害	4 (80.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	9 (69.2)	4 (80.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	9 (69.2)
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	8 (61.5)	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	8 (61.5)
一般・全身障害および投与局所様態	2 (40.0)	3 (100.0)	3 (60.0)	8 (61.5)	1 (20.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	6 (46.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	3 (100.0)	3 (60.0)	8 (61.5)	1 (20.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	5 (38.5)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	7 (53.8)	1 (20.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	7 (53.8)
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 (20.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	5 (38.5)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
神経系障害	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	4 (30.8)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
腎および尿路障害	1 (20.0)	0	2 (40.0)	3 (23.1)	1 (20.0)	0	2 (40.0)	3 (23.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (60.0)	0	0	3 (23.1)	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)
代謝および栄養障害	0	0	2 (40.0)	2 (15.4)	0	0	2 (40.0)	2 (15.4)
眼障害	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
内分泌障害	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
精神障害	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
血管障害	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0	0	0	0

例数（%）
SOC は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3 改編

表 2.7.4 - 37 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC 別有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	有害事象						副作用					
	第Ⅰ相 N=4		第Ⅱ相 N=44		全体 N=48		第Ⅰ相 N=4		第Ⅱ相 N=44		全体 N=48	
臨床検査	4	(100.0)	44	(100.0)	48	(100.0)	4	(100.0)	43	(97.7)	47	(97.9)
感染症および寄生虫症	3	(75.0)	26	(59.1)	29	(60.4)	2	(50.0)	21	(47.7)	23	(47.9)
胃腸障害	3	(75.0)	26	(59.1)	29	(60.4)	2	(50.0)	13	(29.5)	15	(31.3)
血液およびリンパ系障害	3	(75.0)	23	(52.3)	26	(54.2)	3	(75.0)	15	(34.1)	18	(37.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(25.0)	25	(56.8)	26	(54.2)	0		11	(25.0)	11	(22.9)
皮膚および皮下組織障害	3	(75.0)	22	(50.0)	25	(52.1)	1	(25.0)	16	(36.4)	17	(35.4)
神経系障害	2	(50.0)	19	(43.2)	21	(43.8)	1	(25.0)	12	(27.3)	13	(27.1)
代謝および栄養障害	1	(25.0)	19	(43.2)	20	(41.7)	1	(25.0)	12	(27.3)	13	(27.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(25.0)	13	(29.5)	14	(29.2)	0		3	(6.8)	3	(6.3)
精神障害	0		13	(29.5)	13	(27.1)	0	(0.0)	5	(11.4)	5	(10.4)
筋骨格系および結合組織障害	2	(50.0)	8	(18.2)	10	(20.8)	1	(25.0)	4	(9.1)	5	(10.4)
眼障害	0		8	(18.2)	8	(16.7)	0		4	(9.1)	4	(8.3)
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）*	2	(50.0)	4	(9.1)	6	(12.5)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(2.1)
肝胆道系障害	0		6	(13.6)	6	(12.5)	0		2	(4.5)	2	(4.2)
腎および尿路障害	0		6	(13.6)	6	(12.5)	0		3	(6.8)	3	(6.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	(25.0)	5	(11.4)	6	(12.5)	0		0		0	
血管障害	0		3	(6.8)	3	(6.3)	0		0		0	
免疫系障害	0		2	(4.5)	2	(4.2)	0		1	(2.3)	1	(2.1)
心臓障害	0		2	(4.5)	2	(4.2)	0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		2	(4.5)	2	(4.2)	0		0		0	
耳および迷路障害	1	(25.0)	1	(2.3)	2	(4.2)	0		0		0	

例数（%）
SOC は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
*　安全性フォローアップ期間終了後に第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。また，第 II 相部分に組入れられ，治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3 改編

フォロデシンは，プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）の酵素阻害剤であり，細胞内での 2’-デオキシグアノシン濃度の増加及び 2’-デオキシグアノシン三リン酸の蓄積を介してアポトーシスによる細胞死を生じさせるという作用機序から，*in vitro* 及び *in vivo* で T 細胞及び B 細胞の増殖を阻害することが確認されている（Miles 1998，Bantia 2001，Bantia 2002，Bantia 2003，Balakrishnan 2006）。この薬理学的作用により，フォロデシンを投与された被験者では，リンパ球が減少することが予想され，その結果，免疫機能が低下して感染症のリスクが高まると考えられる。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，ほとんどの被験者で「リンパ球減少（症）」（PT「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」）が発現した。本項では，この「リンパ球減少（症）」をはじめとする「血液毒性」，及び「リンパ球減少（症）」によってリスクが高まる可能性がある感染症について分析することとした。

また，フォロデシン投与によるリンパ球の減少（免疫低下）と関連すると思われる二次性悪性腫瘍についても分析することとした。

さらに，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「末梢性感覚ニューロパチー」及び「筋力低下」が各 1 例で発現し，投与中止に至った。「筋力低下」は SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるが，末梢神経障害によっても起こりうる症状である。本剤と神経障害との関連性は不明であるが，PNP 欠損症患者 33 例中 20 例に神経障害が発現したとの報告（Markert 1991）があり，本剤の作用機序である PNP の阻害により神経障害を引き起こす可能性は否定できないことから，神経障害についても分析することとした。

このほか，本剤の海外臨床プログラムでは，体液貯留，うっ血性心不全，腫瘍崩壊症候群も臨床的に重要な有害事象とされており，これらについても分析することとした。

2.1.5.1　　血液毒性

本項では，本剤の作用機序から予想されるリンパ球の減少に加え，白血球，好中球，血小板，赤血球，ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少並びに貧血の発現状況を分析し，考察する。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した有害事象のうち，MedDRA/J の PT で以下に該当する臨床検査値異常を血液毒性とした。

- 「白血球減少（症）」（PT「白血球減少症」及び「白血球数減少」）
- 「好中球減少（症）」（PT「好中球減少症」及び「好中球数減少」）
- 「血小板減少（症）」（PT「血小板減少症」及び「血小板数減少」）
- 「ヘモグロビン減少」（PT）
- 「貧血」（PT）
- 「ヘマトクリット減少」（PT）
- 「赤血球数減少」（PT）
- 「リンパ球減少（症）」（PT「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」）

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験での血液毒性の発現状況を，Grade 2 以下と Grade 3 以上に分けて表 2.7.4 - 38 に示した。なお，Grade 5 の血液毒性は発現しなかった。本試験で発現した血液毒性はすべて副作用と判定された。

「リンパ球減少（症）」は，13 例中 12 例（92.3%）で発現し，このうち 9 例で Grade 3 以上の「リンパ球減少（症）」が発現した。9 例中 5 例では，Grade 4 の「リンパ球減少（症）」が報告された。その他の血液毒性については，「白血球減少（症）」及び「貧血」が各 4 例（30.8%），「好中球減少（症）」が 3 例（23.1%），「ヘモグロビン減少」が 2 例（15.4%），「赤血球数減少」及び「血小板減少（症）」が各 1 例（7.7%）で発現した。「ヘマトクリット減少」は発現しなかった。「リンパ球減

少（症）」以外で Grade 3 以上の事象が認められた項目は，「貧血」（Grade 4：1 例），「ヘモグロビン減少」，「白血球減少（症）」及び「血小板減少（症）」（Grade 3：各 1 例）であった。なお，本試験では，「発熱性好中球減少症」は発現しなかった。

「リンパ球減少（症）」発現例の一覧を表 2.7.4 - 39 に示した。「リンパ球減少（症）」（複数回発現した被験者では初発の事象）は，12 例中 8 例で治験薬投与開始から 22 日目までに発現した。いずれの事象に対しても，治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。12 例で発現した 15 件の事象のうち，回復が確認された 6 件の持続期間は 8～176 日であった。他の 9 件は，最終観察時点（発現から 1～1454 日）で事象が継続していた。

「白血球減少（症）」発現例の一覧を表 2.7.4 - 40 に示した。「白血球減少（症）」は 4 例で 6 件発現し，各被験者での初発の事象は，治験薬投与開始から 4～35 日目に発現した。いずれの事象に対しても，治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。回復が確認された 4 件の持続期間は 4～19 日であった。他の 2 件は，最終観察時点（発現から 1 日及び 15 日）で継続していた。

「好中球減少（症）」発現例の一覧を表 2.7.4 - 41 に示した。「好中球減少（症）」は 3 例で 4 件発現し，3 例はいずれも「白血球減少（症）」の発現例であった。各被験者での初発の事象は治験薬投与開始から 15～32 日目に発現した。4 件のうち 3 件は，「白血球減少（症）」と同時に発現し，1 件は「白血球減少（症）」発現の 10 日前に発現した。いずれの事象に対しても，治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。回復が確認された 3 件の持続期間は 4～25 日であった。他の 1 件は，最終観察時点（発現から 15 日）で継続していた。

「貧血」発現例の一覧を表 2.7.4 - 42 に示した。「貧血」は 4 例で 4 件発現し，発現時期は，治験薬投与開始から 1～493 日目であった。回復が確認された 2 件のうち，Grade 1 の 1 件には無処置，Grade 2 の 1 件には併用薬による治療が行われ，発現からそれぞれ 156 日及び 477 日に回復した。他の 2 件のうち，Grade 1 の 1 件には無処置，Grade 4 の 1 件には併用療法が行われ，最終観察時点（発現からそれぞれ 20 日及び 46 日）で継続していた。

「ヘモグロビン減少」発現例の一覧を表 2.7.4 - 43 に示した。「ヘモグロビン減少」は 2 例で 2 件発現し，発現時期は，治験薬投与開始から 11 日目及び 198 日目であった。いずれの事象に対しても，治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われず，最終観察時点（発現からそれぞれ 3 日及び 1 日）で事象は継続していた。

「赤血球数減少」は，Grade 1 の「ヘモグロビン減少」発現例で，治験薬投与開始から 198 日目（「ヘモグロビン減少」と同時）に発現した。治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われず，最終観察時点（発現から 1 日）で事象は継続していた。

「血小板減少（症）」は 1 例で 1 件発現し，発現時期は，治験薬投与開始から 11 日目であった。治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われず，最終観察時点（発現から 5 日）で継続していた。

表 2.7.4 - 38 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）

	PT	Grade 2 以下	Grade 3 以上	計
コホート 1 100 mg/日 N=5	血小板減少（症）	0	1 (20.0)	1 (20.0)
	ヘモグロビン減少	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
	貧血	1 (20.0)	0	1 (20.0)
	赤血球数減少	1 (20.0)	0	1 (20.0)
	リンパ球減少（症）	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (80.0)
コホート 2 200 mg/日 N=3	白血球減少（症）	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
	好中球減少（症）	2 (66.7)	0	2 (66.7)
	貧血	1 (33.3)	0	1 (33.3)
	リンパ球減少（症）	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)
コホート 3 300 mg/日 N=5	白血球減少（症）	2 (40.0)	0	2 (40.0)
	好中球減少（症）	1 (20.0)	0	1 (20.0)
	貧血	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
	リンパ球減少（症）	1 (20.0)	4 (80.0)	5 (100.0)

例数（%）
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.1-7 改編

表 2.7.4 - 39 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「リンパ球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）

コホート 投与量	被験者 番号	PT	発現日 （日）	持続 日数 （日）	重篤性	CTCAE Grade	治験 薬の 処置	治験薬 以外の 処置	転帰	因果関係
コホート 1 100 mg/日	*002	リンパ球数減少	8	1454+	非重篤	Grade 4	なし	なし	継続	明らかに関連あり
	*006	リンパ球数減少	4	195+	非重篤	Grade 4	なし	なし	継続	明らかに関連あり
	*008	リンパ球数減少	4	8	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	関係あるかもしれない
		リンパ球数減少	35	1+	非重篤	Grade 1	なし	なし	継続	関係あるかもしれない
	*012	リンパ球数減少	11	3+	非重篤	Grade 3	なし	なし	継続	多分関連あり
コホート 2 200 mg/日	*003	リンパ球減少症	129	38	非重篤	Grade 4	なし	なし	回復	明らかに関連あり
	*004	リンパ球数減少	29	128	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	多分関連あり
	*009	リンパ球減少症	8	161+	非重篤	Grade 4	なし	なし	継続	多分関連あり

表 2.7.4 - 39 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「リンパ球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）

コホート 投与量	被験者 番号	PT	発現日 （日）	持続 日数 （日）	重篤性	CTCAE Grade	治験 薬の 処置	治験薬 以外の 処置	転帰	因果関係
コホート 3 300 mg/日	*005	リンパ球減少症	22	8+	非重篤	Grade 3	なし	なし	継続	多分関連あり
	*010	リンパ球数減少	4	22+	非重篤	Grade 3	なし	なし	継続	多分関連あり
	*011	リンパ球減少症	8	11	非重篤	Grade 3	なし	なし	回復	多分関連あり
	*013	リンパ球数減少	42	103+	非重篤	Grade 2	なし	なし	継続	多分関連あり
	*014	リンパ球数減少	40	50	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	多分関連あり
		リンパ球数減少	117	176	非重篤	Grade 3	なし	なし	回復	多分関連あり
		リンパ球数減少	306	118+	非重篤	Grade 4	なし	なし	継続	多分関連あり

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　付録 16.2.7.1 改編

表 2.7.4 - 40 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「白血球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）

コホート 投与量	被験者 番号	PT	発現日 （日）	持続 日数 （日）	重篤性	CTCAE Grade	治験薬 の処置	治験薬 以外の 処置	転帰	因果関係
コホート 2 200 mg/日	*004	白血球数減少	15	4	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	多分関連あり
	*009	白血球減少症	35	9	非重篤	Grade 3	なし	なし	回復	多分関連あり
		白血球減少症	98	16	非重篤	Grade 3	なし	なし	回復	多分関連あり
コホート 3 300 mg/日	*005	白血球数減少	4	19	非重篤	Grade 1	なし	なし	回復	多分関連あり
		白血球数減少	29	1+	非重篤	Grade 1	なし	なし	継続	多分関連あり
	*011	白血球数減少	32	15+	非重篤	Grade 2	なし	なし	継続	関連あるかもしれない

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　付録 16.2.7.1 改編

表 2.7.4 - 41 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「好中球減少（症）」発現例一覧（安全性解析対象集団）

コホート 投与量	被験者 番号	PT	発現日 （日）	持続 日数 （日）	重篤性	CTCAE Grade	治験薬 の処置	治験薬 以外の 処置	転帰	因果関係
コホート 2 200 mg/日	*004	好中球 数減少	15	4	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	関連あるかもしれない
	*009	好中球 数減少	25	25	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	多分関連あり
		好中球 数減少	98	16	非重篤	Grade 2	なし	なし	回復	多分関連あり
コホート 3 300 mg/日	*011	好中球 数減少	32	15+	非重篤	Grade 2	なし	なし	継続	関連あるかもしれない

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　付録 16.2.7.1 改編

表 2.7.4 - 42 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「貧血」発現例一覧（安全性解析対象集団）

コホート 投与量	被験者 番号	PT	発現日 （日）	持続 日数 （日）	重篤性	CTCAE Grade	治験 薬の 処置	治験薬以外の 処置	転帰	因果関係
コホート 1 100 mg/日	*002	貧血	493	477	非重篤	Grade 2	なし	クエン酸第一鉄ナトリウム	回復	多分関連あり
コホート 2 200 mg/日	*009	貧血	15	156	非重篤	Grade 1	なし	なし	回復	多分関連あり
コホート 3 300 mg/日	*011	貧血	1	46+	非重篤	Grade 4	なし	照射赤血球濃厚液 LR 輸血／週 1 回	継続	関連あるかもしれない
	*014	貧血	404	20+	非重篤	Grade 1	なし	なし	継続	関連ないらしい

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　付録 16.2.7.1 改編

表 2.7.4 - 43 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での「ヘモグロビン減少」発現例一覧（安全性解析対象集団）

コホート 投与量	被験者 番号	PT	発現日 （日）	持続 日数 （日）	重篤性	CTCAE Grade	治験薬 の処置	治験薬 以外の 処置	転帰	因果関係
コホート 1 100 mg/日	*006	ヘモグロビン減少	198	1+	非重篤	Grade 1	なし	なし	継続	関連あるかもしれない
	*012	ヘモグロビン減少	11	3+	非重篤	Grade 3	なし	なし	継続	関連あるかもしれない

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　付録 16.2.7.1 改編

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での血液毒性の発現状況を表 2.7.4 - 44 に示した。なお, Grade 5 の血液毒性は発現しなかった。

「リンパ球数減少」は 48 例全例で発現し，このうち 46 例（95.8%）で Grade 3 以上の「リンパ球数減少」が発現した。46 例中 39 例では，Grade 4 の「リンパ球数減少」が報告された。治験薬との因果関係が否定されない「リンパ球数減少」は 47 例（97.9%）で発現し, このうち 45 例（93.8%）で Grade 3 以上の「リンパ球数減少」が副作用として報告された。45 例中 38 例では，Grade 4 の「リンパ球数減少」が副作用と判定された。

「リンパ球数減少」発現例の一覧を表 2.7.4 - 45 に示した。発現した 55 件の事象のうち，副作用と判定された 47 件について分析すると，発現日は治験薬投与開始から 2～57 日目に分布し，47 件中 42 件が 28 日目までに発現していた。いずれの事象に対しても，治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。47 件のうち，回復が確認された 14 件の持続期間は 15～554 日であり，他の 33 件は最終観察時点（発現から 7～605 日）で継続中であった。

「白血球数減少」は 35 例（72.9%）で発現し，このうち 20 例（41.7%）で Grade 3 以上の「白血球数減少」が発現した。20 例中 11 例では，Grade 4 の「白血球数減少」が報告された。治験薬との因果関係が否定されない「白血球数減少」は 29 例（60.4%）で発現し，このうち 12 例（25.0%）で Grade 3 以上の「白血球数減少」が副作用として報告された。12 例中 5 例では，Grade 4 の「白血球数減少」が副作用と判定された。

「白血球数減少」発現例の一覧を表 2.7.4 - 46 に示した。発現した 50 件の事象のうち，副作用と判定された 35 件について分析すると，発現日は治験薬投与開始から 2～518 日目に分布し，29 日目までに発現した事象が 18 件であった。いずれの事象に対しても治験薬の処置は行われず，併用薬・併用療法による治療が行われた事象は 4 件であった。35 件のうち，回復が確認された 27 件の持続期間は 8～470 日であり，他の 8 件は最終観察時点（発現から 22～476 日）で継続中であった。

「好中球数減少」（「発熱性好中球減少症」を含む）は 28 例（58.3%）で発現し，このうち 19 例（39.6%）で Grade 3 以上の「好中球数減少」が発現した。28 例中 12 例では，Grade 4 の「好中球数減少」が報告された。治験薬との因果関係が否定されない「好中球数減少」は 16 例（33.3%）で発現し，このうち 7 例（14.6%）で Grade 3 以上の「好中球数減少」が副作用として報告された。16 例中 5 例では，Grade 4 の「好中球数減少」が副作用と判定された。

「好中球数減少」発現例の一覧を表 2.7.4 - 47 に示した。発現した 37 件の事象のうち，副作用と判定された 17 件について分析すると，発現日は治験薬投与開始から 7～450 日目に分布し，45 日目までに発現した事象が 9 件であった。Grade 4 の 1 件に対し治験薬の休薬の処置が行われ，併用薬・併用療法による治療が行われた事象は 2 件であった。17 件のうち，回復が確認された 12 件の持続期間は 3～470 日であり，他の 5 件は最終観察時点（発現から 1～113 日）で継続中であった。

「貧血」は 20 例（41.7%）で発現し，このうち 10 例（20.8%）で Grade 3 以上の「貧血」が発現した。10 例中 3 例では，Grade 4 の「貧血」が報告された。治験薬との因果関係が否定されない「貧血」は 17 例（35.4%）で発現し，このうち 9 例（18.8%）で Grade 3 以上の「貧血」が副作

用として報告された。9 例中 3 例では，Grade 4 の「貧血」が副作用と判定された。

「貧血」発現例の一覧を表 2.7.4 - 48 に示した。発現した 24 件の事象のうち，副作用と判定された 18 件について分析すると，発現日は治験薬投与開始から 2～136 日目に分布し，35 日目までに発現した事象が 13 件であった。いずれの事象に対しても治験薬の処置は行われず，併用薬・併用療法による治療が行われた事象は 7 件であった。18 件のうち，回復が確認された 5 件の持続期間は 3～50 日であり，他の 13 件は最終観察時点（発現から 26～476 日）で継続中であった。

「血小板数減少」は 22 例（45.8%）で発現し，このうち 12 例（25.0%）で Grade 3 以上の「血小板数減少」が発現した。12 例中 8 例では，Grade 4 の「血小板数減少」が報告された。治験薬との因果関係が否定されない「血小板数減少」は 7 例（14.6%）で発現し，このうち 2 例（4.2%）で Grade 3 以上の「血小板数減少」が副作用として報告された。この 2 例では，いずれも Grade 4 の「血小板数減少」が副作用と判定された。

「血小板数減少」発現例の一覧を表 2.7.4 - 49 に示した。発現した 26 件の事象のうち，副作用と判定された 8 件について分析すると，発現日は治験薬投与開始から 8～462 日に分布した。いずれの事象に対しても治験薬の処置は行われず，併用薬・併用療法による治療が行われた事象は 2 件であった。8 件のうち，回復が確認された 6 件の持続期間は 3～141 日であり，他の 2 件は最終観察時点（発現から 22～37 日）で継続中であった。

その他の血液毒性として，Grade 4 の「骨髄機能不全」が 1 例（2.1%）で発現したが，治験薬との因果関係は否定された。「赤血球数減少」，「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」は発現しなかった。その他の血液毒性発現例の一覧を表 2.7.4 - 50 に示した。「骨髄機能不全」は，次治療開始後に発現した事象であることから，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4 - 44　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4	全事象	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4	全事象
リンパ球数減少	2 (4.2)	7 (14.6)	39 (81.3)	48 (100.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	38 (79.2)	47 (97.9)
白血球数減少	15 (31.3)	9 (18.8)	11 (22.9)	35 (72.9)	17 (35.4)	7 (14.6)	5 (10.4)	29 (60.4)
好中球数減少	10 (20.8)	4 (8.3)	12 (25.0)	26 (54.2)	9 (18.8)	2 (4.2)	5 (10.4)	16 (33.3)
発熱性好中球減少症	0	5 (10.4)	0	5 (10.4)	0	0	0	0
血小板数減少	10 (20.8)	4 (8.3)	8 (16.7)	22 (45.8)	5 (10.4)	0	2 (4.2)	7 (14.6)
貧血	10 (20.8)	7 (14.6)	3 (6.3)	20 (41.7)	4 (16.7)	6 (12.5)	3 (6.3)	17 (35.4)
骨髄機能不全	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0

例数（%）
PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3 改編

表 2.7.4 - 45 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）のリンパ球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*015	リンパ球減少症	88	Grade 4	0	なし	後治療によると考えられる。	なし	なし	回復	34
	リンパ球数減少	23	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	52
*016	リンパ球数減少	4	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	181
*017	リンパ球数減少	42	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	22+
*018	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	161+
	リンパ球数減少	143	Grade 4	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	継続中	33+
*019	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	484+
*020	リンパ球数減少	8	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	15
	リンパ球数減少	41	Grade 3	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	継続中	10+
*021	リンパ球数減少	29	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	18
*022	リンパ球減少症	8	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	476
*023	リンパ球数減少	8	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	354+
*024	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	79+
*025	リンパ球数減少	8	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	125+
*026	リンパ球数減少	8	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	44+
*027	リンパ球数減少	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	44+
*028	リンパ球数減少	29	Grade 4	0	なし	次治療へ移行しているため	なし	なし	継続中	25+
*029	リンパ球数減少	15	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	60
*030	リンパ球数減少	6	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	52
	リンパ球数減少	71	Grade 3	0	なし	後治療による	なし	なし	回復	14
*031	リンパ球数減少	4	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	7+
*032	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	92+
*033	リンパ球数減少	7	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	72+
*034	リンパ球数減少	4	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	167+

表 2.7.4 - 45 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）のリンパ球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*035	リンパ球減少症	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	78+
*036	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	239+
*037	リンパ球数減少	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	155+
*038	リンパ球数減少	29	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	172+
*039	リンパ球数減少	32	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	36
	リンパ球数減少	69	Grade 4	0	なし	次治療のため	なし	なし	継続中	34+
*040	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	159+
*041	リンパ球数減少	9	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	44+
*042	リンパ球数減少	2	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	202+
*043	リンパ球数減少	4	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	35
	リンパ球数減少	50	Grade 3	0	なし	次治療によるもの	なし	なし	継続中	－
*044	リンパ球数減少	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	129
*045	リンパ球数減少	57	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	153
*046	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	605+
*047	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	554
*048	リンパ球数減少	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	71+
*049	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	53+
*050	リンパ球数減少	6	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	63+
*051	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	116+
*052	リンパ球数減少	28	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	64+
*053	リンパ球数減少	8	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	33+
*054	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	209+
*055	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	407+
*056	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	267+
*057	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	32

表 2.7.4 - 45 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）のリンパ球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*058	リンパ球数減少	10	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	91+
*059	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	25+
*060	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	155+
*061	リンパ球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	52+
*062	リンパ球数減少	8	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	38
	リンパ球数減少	52	Grade 4	0	なし	原疾患悪化に伴う骨髄浸潤のための機能低下　CEPP による骨髄抑制	なし	なし	継続中	13+

PT は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 16.2.7-1 改編

表 2.7.4 - 46 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の白血球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*016	白血球数減少	4	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	130
*017	白血球数減少	42	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	22+
*018	白血球数減少	29	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	29
	白血球数減少	71	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	36
	白血球数減少	113	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	43
	白血球数減少	143	Grade 4	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	回復	13
*019	白血球数減少	29	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	470
	白血球数減少	337	Grade 4	0	なし	ジェイゾロフトによる	休薬	なし	回復	78
	白血球数減少	442	Grade 3	0	なし	被疑薬としてセロクエルがあげられるため	休薬	なし	回復	29
*020	白血球数減少	41	Grade 2	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	継続中	10+
*022	白血球減少症	8	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	476+
*023	白血球減少症	8	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	35
	白血球数減少	168	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	141
	白血球数減少	347	Grade 4	0	なし	次治療による	なし	なし	継続中	15+
*024	白血球減少症	71	Grade 3	0	あり	－	なし	あり	回復	11
*025	白血球数減少	8	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	125
*026	白血球数減少	11	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	27
*028	白血球数減少	32	Grade 4	0	なし	次治療へ移行しているため	なし	なし	回復	8
	白血球数減少	53	Grade 3	0	なし	次治療へ移行しているため	なし	なし	継続中	1+
*029	白血球数減少	58	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	8
*031	白血球数減少	4	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	15
*032	白血球数減少	3	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	104+
*033	白血球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	回復	54
*036	白血球数減少	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	239+

表 2.7.4 - 46 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の白血球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*037	白血球数減少	29	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	141+
*039	白血球数減少	78	Grade 4	0	なし	次治療のため	なし	なし	継続中	25+
*040	白血球数減少	15	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	85
	白血球数減少	113	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	29
*042	白血球減少症	197	Grade 3	0	なし	次治療開始に伴う事象であるため	なし	なし	回復	7
	白血球数減少	2	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	114
*043	白血球数減少	50	Grade 2	0	なし	次治療によるもの	なし	あり	継続中	－
*044	白血球数減少	80	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	64
*046	白血球数減少	73	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	71
*047	白血球数減少	518	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	51
*049	白血球数減少	31	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	35
*050	白血球数減少	64	Grade 2	0	なし	治験薬最終投与から 1 ヶ月経過しているため	なし	なし	継続中	5+
*052	白血球数減少	58	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	10
	白血球数減少	74	Grade 3	0	なし	次治療の影響によるもの	なし	あり	回復	9
*053	白血球数減少	25	Grade 4	0	なし	次治療のため	なし	あり	継続中	16+
*054	白血球数減少	85	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	113
	白血球数減少	240	Grade 4	0	なし	次治療以降に発現したもの	なし	あり	回復	11
*055	白血球数減少	29	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	15
*056	白血球数減少	43	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	30
	白血球数減少	76	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	64
	白血球数減少	169	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	113+
*058	白血球数減少	28	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	19
	白血球数減少	74	Grade 4	0	なし	ジェムザール、ラステットによると考える	なし	なし	回復	22

表 2.7.4 - 46 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の白血球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*060	白血球数減少	141	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	29+
*061	白血球数減少	28	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	継続中	39+
*062	白血球数減少	8	Grade 3	0	あり	－	なし	あり	回復	48

PT は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 16.2.7-1 改編

表 2.7.4 - 47 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の好中球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*016	好中球数減少	7	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	37
*018	好中球数減少	139	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	3
	好中球数減少	143	Grade 4	0	なし	次治療移行后に発現した事象	なし	なし	回復	12
*019	好中球数減少	29	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	回復	470
	好中球数減少	337	Grade 4	0	なし	ジェイゾロフトによる	休薬	なし	回復	78
	好中球数減少	442	Grade 3	0	なし	被疑薬としてセロクエルがあげられるため	休薬	なし	回復	57
*020	好中球数減少	41	Grade 1	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	回復	10
*022	好中球数減少	450	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	34
*023	好中球数減少	15	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	16
	好中球数減少	355	Grade 4	0	なし	次治療による	なし	あり	継続中	7+
*024	好中球数減少	71	Grade 2	0	あり	－	なし	あり	回復	3
*025	好中球数減少	30	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	103
*026	好中球数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	なし	継続中	37+
*028	好中球数減少	32	Grade 4	0	なし	次治療へ移行しているため	なし	あり	回復	8
*031	発熱性好中球減少症	27	Grade 3	0	なし	次治療のため	なし	あり	回復	6
*032	好中球数減少	43	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	継続中	64+
*034	好中球数減少	72	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	15
	好中球数減少	142	Grade 4	0	あり	－	休薬	なし	回復	16
*036	好中球数減少	253	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	1+
*039	好中球数減少	89	Grade 3	0	なし	次治療のため	なし	あり	回復	14
*040	好中球数減少	45	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	27
*041	好中球数減少	38	Grade 4	0	なし	後治療による	なし	あり	回復	6
	発熱性好中球減少症	41	Grade 3	0	なし	後治療による	なし	あり	回復	3
*042	好中球減少症	197	Grade 2	0	なし	次治療開始に伴う事象であるため	なし	あり	回復	7

表 2.7.4 - 47 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の好中球減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*047	好中球数減少	237	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	回復	8
*049	好中球減少症	45	Grade 1	0	なし	2014.5.10 より GDP 療法を施行しており、主たる原因は GDP 療法と考えられる。	なし	あり	回復	2
	好中球減少症	49	Grade 2	0	なし	2014.5.10 より GDP 療法を行っており主たる原因は GDP 療法と考える。	なし	あり	回復	2
	発熱性好中球減少症	51	Grade 3	0	なし	次治療の影響と考えられる	なし	あり	継続中	17+
*052	好中球数減少	80	Grade 3	0	なし	次治療の影響によるもの	なし	あり	回復	3
*053	発熱性好中球減少症	33	Grade 3	0	なし	次治療のため	なし	あり	継続中	8+
*054	好中球数減少	240	Grade 4	0	なし	次治療以降に発現したもの	なし	あり	回復	11
*056	好中球数減少	169	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	継続中	113+
*058	好中球数減少	81	Grade 4	0	なし	ジェムザール、ラステットによると考える	なし	なし	回復	6
*059	好中球減少症	53	Grade 4	0	なし	次治療の影響のため	なし	あり	回復	11
	発熱性好中球減少症	60	Grade 3	0	なし	次治療の影響のため	なし	あり	回復	4
*061	好中球数減少	28	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	継続中	39+
*062	好中球数減少	29	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	回復	27

PT は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 16.2.7-1 改編

表 2.7.4 - 48 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の貧血発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 [a)]	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日][b)]
*022	貧血	8	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	476+
*026	貧血	15	Grade 3	0	あり	－	なし	あり	継続中	37+
*023	貧血	30	Grade 4	3	あり	－	なし	あり	継続中	332+
*018	貧血	136	Grade 3	0	あり	－	なし	あり	継続中	40+
	貧血	144	Grade 3	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	あり	継続中	32+
*019	貧血	372	Grade 3	0	なし	抗精神薬による	なし	あり	回復	8
*020	貧血	20	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	10
	貧血	50	Grade 2	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	継続中	1+
*024	貧血	15	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	50
	貧血	68	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	継続中	26+
*028	貧血	15	Grade 3	0	あり	－	なし	あり	継続中	39+
*029	貧血	44	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	15
*030	貧血	6	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	16
*033	貧血	63	Grade 2	0	なし	次治療のため	なし	なし	継続中	16+
*034	貧血	11	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	160+
*040	貧血	57	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	継続中	117+
*043	貧血	21	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	回復	3
	貧血	38	Grade 3	0	なし	次治療によるもの	なし	あり	回復	4
*049	貧血	31	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	継続中	37+
*050	貧血	2	Grade 3	0	あり	－	なし	あり	継続中	67+
*052	貧血	78	Grade 1	0	なし	次治療の影響によるもの	なし	なし	継続中	14+
*053	貧血	8	Grade 3	0	あり	－	なし	なし	継続中	33+
*055	貧血	57	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	継続中	365+
*061	貧血	35	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	継続中	32+

PT は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 16.2.7-1 改編

表 2.7.4 - 49 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の血小板減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*018	血小板数減少	62	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	3
	血小板数減少	106	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	回復	57
	血小板数減少	148	Grade 4	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	あり	回復	15
*019	血小板減少症	344	Grade 1	0	なし	被疑薬としてジェイゾロフトがあげられるため	なし	なし	回復	50
*020	血小板数減少	41	Grade 2	0	なし	次治療移行後に発現した事象	なし	なし	継続中	10+
*022	血小板数減少	462	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	継続中	22+
*023	血小板数減少	8	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	23
	血小板数減少	350	Grade 4	0	なし	次治療による	なし	あり	継続中	12+
*024	血小板数減少	78	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	16
*026	血小板数減少	15	Grade 4	0	あり	－	なし	あり	継続中	37+
*028	血小板数減少	29	Grade 4	0	なし	次治療へ移行しているため	なし	あり	継続中	25+
*033	血小板数減少	57	Grade 3	0	なし	次治療のため	なし	あり	回復	18
*039	血小板数減少	89	Grade 2	0	なし	次治療のため	なし	なし	回復	14
*042	血小板減少症	197	Grade 1	0	なし	次治療開始に伴う事象であるため	なし	なし	継続中	7+
*043	血小板数減少	48	Grade 2	0	なし	次治療によるもの	なし	なし	継続中	－
*049	血小板減少症	46	Grade 4	0	なし	血球貪食症候群、次治療の影響と考える。	なし	あり	継続中	22+
*050	血小板数減少	16	Grade 1	0	なし	ダイフェンの副作用	なし	なし	回復	7
	血小板数減少	38	Grade 4	0	なし	原疾患の悪化、2013.12.19～はデノシンの副作用も考えられる。	なし	あり	継続中	31+
*051	血小板数減少	43	Grade 1	0	あり	－	なし	なし	回復	50
*052	血小板数減少	76	Grade 3	0	なし	次治療の影響によるもの	なし	なし	回復	16
*053	血小板数減少	33	Grade 3	0	なし	次治療のため	なし	なし	継続中	8+
*054	血小板数減少	242	Grade 4	0	なし	次治療以降に発現したもの	なし	あり	回復	9
*055	血小板数減少	141	Grade 2	0	あり	－	なし	なし	回復	141

表 2.7.4 - 49 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の血小板減少（症）発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*058	血小板数減少	79	Grade 1	0	なし	ジェムザール、ラステットによると考える	なし	なし	回復	6
*059	血小板減少症	58	Grade 4	0	なし	次治療の影響のため	なし	あり	回復	2
*062	血小板数減少	41	Grade 3	0	なし	原疾患悪化に伴う骨髄浸潤のための機能低下　CEPP による骨髄抑制	なし	なし	継続中	24+

PT は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 16.2.7-1 改編

表 2.7.4 - 50 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）のその他の血液毒性発現例一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	PT	発現までの日数[日]	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰	
							治験薬	その他	転帰	発現から転帰までの日数[日] b)
*038	骨髄機能不全	182	Grade 4	0	なし	次治療のため。	なし	あり	継続中	19+

PT は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 16.2.7-1 改編

3)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した血液毒性を表 2.7.4 - 51 に示した。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）と同様の抽出を行い「CD4 リンパ球数減少」,「CD8 リンパ球数減少」,「発熱性好中球減少症」を追加した。

最も多く報告された血液毒性は,「リンパ球減少（症）」[144 例中 19 例（13%）] であり，次いで「貧血」（11 例，8%）であった。

最も多く報告された Grade 3 以上の血液毒性は,「リンパ球減少（症）」（11 例，8%）であり，次いで「貧血」及び「血小板減少症」（各 4 例，3%）であった。Grade 4 の血液毒性は,「血小板減少症」（4 例，3%）及び「リンパ球減少（症）」（2 例，1%）が報告された。

副作用と判定された血液毒性が発現した被験者数は,「リンパ球減少（症）」で発現例 19 例中 16 例,「貧血」で 11 例中 2 例,「血小板減少症」で 5 例中 1 例,「好中球減少症」で 3 例中 1 例,「ヘモグロビン減少」で発現例 3 例全例,「白血球減少症」で 3 例中 2 例であった。「貧血」,「好中球減少（症）」及び「血小板減少症」では，発現例の大半で治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4 - 51　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）

	PT	有害事象			副作用
		Grade 2 以下	Grade 3 以上	計	
200 mg/日 N=144	貧血	7 (5)	4 (3)	11 (8)	2 (1)
	ヘモグロビン減少	3 (2)	0	3 (2)	3 (2)
	白血球減少症	3 (2)	0	3 (2)	2 (1)
	リンパ球減少（症）	8 (6)	11 (8)	19 (13)	16 (11)
	リンパ球減少症	3 (2)	7 (5)	10 (7)	9 (6)
	リンパ球数減少	2 (1)	2 (1)	4 (3)	4 (3)
	CD4 リンパ球数減少	3 (2)	5 (3)	8 (6)	6 (4)
	CD8 リンパ球数減少	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
	好中球減少（症）	1 (1)	2 (1)	3 (3)	1 (1)
	好中球減少症	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
	発熱性好中球減少症	0	1 (1)	1 (1)	0
	血小板減少症	1 (1)	4 (3)	5 (3)	1 (1)

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され,「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 14.17.1，Table 14.18.1，Listing 16.2.23.1 改編

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した血液毒性を表 2.7.4 - 52 に示した。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）と同様の抽出を行い,「発熱性好中球減少症」及び「汎血球減少症」を追加した。

最も多く報告された血液毒性は，「好中球減少（症）」（8 例中 3 例，38%）であった。「汎血球減少症」（Grade 2）を除く事象が Grade 3 と判定され，Grade 4 以上の血液毒性は発現しなかった。副作用と判定された血液毒性は，「貧血」及び「好中球減少症」であった。なお，本試験では「リンパ球減少（症）」は発現しなかった。

表 2.7.4 - 52 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）

		有害事象			副作用
	PT	Grade 2 以下	Grade 3 以上	計	
200 mg/日 N=8	貧血	0	2 (25)	2 (25)	1 (13)
	好中球減少（症）	0	3 (38)	3 (38)	1 (13)
	好中球減少症	0	2 (25)	2 (25)	1 (13)
	発熱性好中球減少症	0	2 (25)	2 (25)	0
	汎血球減少症	1 (13)	0	1 (13)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 14.7，Table 14.8，Listing 16.17 改編

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した血液毒性を表 2.7.4 - 53 に示した。国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）と同様の抽出を行い，「発熱性好中球減少症」を追加した。

全体で最も多く報告された血液毒性は，「好中球減少（症）」（33 例中 22 例，67%）であり，次いで「貧血」（14 例，42%）であった。

全体で最も多く報告された Grade 3 以上の血液毒性は，「好中球減少（症）」（19 例，58%）であり，次いで「貧血」（8 例，24%），「血小板減少（症）」（6 例，18%）であった。Grade 4 の血液毒性は，いずれも 1 日 2 回投与例で「血小板減少（症）」（4 例），「好中球減少（症）」（4 例）及び「リンパ球減少症」（1 例）が報告された。

副作用と判定された血液毒性が発現した被験者数は，「好中球減少（症）」で発現例 22 例中 11 例，「貧血」で 14 例中 7 例，「血小板減少（症）」で 8 例中 3 例，「白血球減少症」で 3 例中 0 例であり，発現例の大半で治験薬との因果関係が否定されたが，「ヘモグロビン減少」及び「リンパ球減少症」の発現例各 1 例では，治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4 - 53 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した血液毒性（安全性解析対象集団）

		有害事象			副作用
	PT	Grade 2 以下	Grade 3 以上	計	
200 mg/日 1 日 1 回 N=7	貧血	1 (14)	1 (14)	2 (29)	1 (14)
	ヘモグロビン減少	0	0	0	0
	白血球減少症	0	0	0	0
	リンパ球減少症	0	0	0	0
	好中球減少（症）	1 (14)	3 (43)	4 (57)	2 (29)
	好中球減少症	1 (14)	3 (43)	4 (57)	2 (29)
	好中球数減少	0	1 (14)	1 (14)	0
	発熱性好中球減少症	0	1 (14)	1 (14)	0
	血小板減少（症）	0	0	0	0
	血小板減少症	0	0	0	0
	血小板数減少	0	0	0	0
400 mg/日 1 日 2 回 N=27	貧血	5 (19)	7 (26)	12 (44)	6 (22)
	ヘモグロビン減少	1 (4)	0	1 (4)	1 (4)
	白血球減少症	2 (7)	1 (4)	3 (11)	0
	リンパ球減少症	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)
	好中球減少（症）	3 (11)	11 (41)	14 (52)	7 (26)
	好中球減少症	3 (11)	6 (22)	9 (33)	6 (22)
	好中球数減少	0	0	0	0
	発熱性好中球減少症	0	8 (30)	8 (30)	3 (11)
	血小板減少（症）	2 (7)	6 (22)	8 (30)	3 (11)
	血小板減少症	2 (7)	5 (19)	7 (26)	3 (11)
	血小板数減少	0	1 (4)	1 (4)	0
全体 N=33	貧血	6 (18)	8 (24)	14 (42)	7 (21)
	ヘモグロビン減少	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)
	白血球減少症	2 (6)	1 (3)	3 (9)	0
	リンパ球減少症	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
	好中球減少（症）	4 (12)	19 (58)	22 (67)	11 (33)
	好中球減少症	4 (12)	9 (27)	12 (36)	8 (24)
	好中球数減少	0	1 (3)	1 (3)	0
	発熱性好中球減少症	0	9 (27)	9 (27)	3 (9)
	血小板減少（症）	2 (6)	6 (18)	8 (24)	3 (9)
	血小板減少症	2 (6)	5 (15)	7 (21)	3 (9)
	血小板数減少	0	1 (3)	1 (3)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
1 日 1 回投与群に割付けられた 1 例（被験者番号： *001　）は，Cycle 10 より 1 日 2 回投与に切り替えた。そのため，1 日 1 回投与時に発現した有害事象は 1 日 1 回投与群として，1 日 2 回投与時に発現した有害事象は 1 日 2 回投与群として，それぞれ要約されている。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2，Listing 16.2.7.1 改編

6)　血液毒性に関する結論

再発・難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験），再発・難治性 PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）において，「リンパ球減少（症）」はほぼ全例で発現し，ほとんどが副作用と判定された。各被験者での初発の「リンパ球減少（症）」は，本剤の投与サイクルの 1 サイクル目（投与開始 28 日目まで）に発現した。海外臨床試験における「リンパ球減少（症）」の発現割合は，国内臨床試験と比較すると低く，CTCL 患者を対象とした BCX1777-203 試験で 13%，CLL 患者を対象とした BCX1777-204 試験及び BCX1777-210 試験でそれぞれ 0%及び 3%であったが，これは対象疾患や被験者の原疾患に対する治療歴等の違いが影響している可能性がある。

「リンパ球減少（症）」に対しては，ほとんどの場合，治験薬の処置及び／又は併用薬・併用療法による治療は行われず，無処置で経過観察されているが，特に Grade 3 以上の「リンパ球減少（症）」については，後述する感染症の併発に注意しながら経過を観察する必要がある。

その他の血液毒性では，国内及び海外の臨床試験で副作用として報告された事象（発現割合）は，「貧血」（1%～35.4%），「ヘモグロビン減少」（0%～15%），「赤血球減少」（0%～8%），「白血球減少（症）」（PT「白血球減少」及び「白血球減少症」）（0%～60.4%），「好中球減少（症）」（PT「好中球数減少」，「好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症」）（1%～33.3%）及び「血小板減少（症）」（PT「血小板数減少」及び「血小板減少症」）（0%～14.6%）であり，Grade 3 以上の毒性も散見されているため，フォロデシン投与時には，原疾患の状態も考慮しながら血液学的パラメータ全般について，注意深く観察する必要があると考えられる。

2.1.5.2　　感染症

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 54 に示した。

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用は，いずれも 13 例中 8 例（61.5%）で発現した。報告された有害事象のうち，複数の被験者で発現した事象は，「鼻咽頭炎」（3 例）及び「帯状疱疹」（2 例）であった。Grade 4 以上の有害事象は発現せず，Grade 3 の有害事象は，「憩室炎」（コホート 1 の 1 例，Grade 3），「帯状疱疹」（コホート 3 の 1 例，Grade 3）及び「ウイルス感染」（コホート 1 の 1 例，Grade 3）であった。報告された有害事象 26 件のうち，17 件が副作用と判定された。Grade 3 の副作用は，「帯状疱疹」（コホート 3 の 1 例，Grade 3）及び「ウイルス感染」（コホート 1 の 1 例，Grade 3）であった。重篤な有害事象として報告された事象は，「帯状疱疹」（2 例），「憩室炎」，「ウイルス感染」，「蜂巣炎」（各 1 例）であり，このうち「憩室炎」を除く事象について，治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な感染症が発現した 4 例では，Grade 4 の「リンパ球減少（症）」（「リンパ球数減少」又は「リンパ球減少症」）が発現していた。重篤な感染症の持続期間は 11～56 日であり，併用薬による治療に加え，「ウイルス感染」に対しては治験薬の中止，「帯状疱疹」に対しては治験薬の休薬の処置が行われ，いずれの重篤な感染症も回復が確認された。

表 2.7.4 - 54 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
SOC/PT	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	8 (61.5)	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	8 (61.5)
気管支炎	0	1 (33.3) Grade 2	0	1 (7.7)	0	1 (33.3) Grade 2	0	1 (7.7)
蜂巣炎	0	1 (33.3) Grade 2	0	1 (7.7)	0	1 (33.3) Grade 2	0	1 (7.7)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (20.0) Grade 2	1 (7.7)	0	0	1 (20.0) Grade 2	1 (7.7)
憩室炎	1 (20.0) Grade 3	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
毛包炎	1 (20.0) Grade 1	0	0	1 (7.7)	1 (20.0) Grade 1	0	0	1 (7.7)
大腸菌性胃腸炎	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (20.0) Grade 2	0	1 (20.0) Grade 3	2 (15.4)	1 (20.0) Grade 2	0	1 (20.0) Grade 3	2 (15.4)
インフルエンザ	1 (20.0) Grade 1	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (20.0) Grade 1	1 (7.7)	0	0	1 (20.0) Grade 1	1 (7.7)
鼻咽頭炎	1 (20.0) Grade 1	1 (33.3) Grade 1	1 (20.0) Grade 1	3 (23.1)	0	1 (33.3) Grade 1	1 (20.0) Grade 1	2 (15.4)
咽頭炎	1 (20.0) Grade 1	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0
肺炎	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)
副鼻腔炎	0	1 (33.3) Grade 1	0	1 (7.7)	0	1 (33.3) Grade 1	0	1 (7.7)
尿路感染	0	1 (33.3) Grade 1	0	1 (7.7)	0	1 (33.3) Grade 1	0	1 (7.7)
ウイルス感染	1 (20.0) Grade 3	0	0	1 (7.7)	1 (20.0) Grade 3	0	0	1 (7.7)
胃感染	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)	1 (20.0) Grade 2	0	0	1 (7.7)

例数（%），コホート別の欄の下段に Grade を記載
SOC/PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3，表 14.3.1-1，表 14.3.1-3 改編

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 55 に示した。

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は，48 例中 29 例（60.4%）で発現した。報告された有害事象のうち，最もよくみられた事象は，「鼻咽頭炎」（12 例，25.0%）であり，次いで「帯状疱疹」（7 例，14.6%），「サイトメガロウイルス感染」（5 例，10.4%），「肺炎」（5 例，10.4%），「上気道感染」（4 例，8.3%）であった。Grade 4 以上の有害事象は発現せず，Grade 3 の有害事象は，「肺炎」（4 例），「気管支炎」，「胃腸炎」，「消化管感染」，「帯状疱疹」，「細菌性肺炎」，「帯状疱疹性髄膜炎」（各 1 例）であった。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は 23 例（47.9%）で発現した。Grade 3 の有害事象すべてが，副作用と判定された。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象は 7 例で 12 件報告された。その内訳は，「肺炎」（Grade 3：4 例），「気管支炎」，「胃腸炎」，「消化管感染」，「細菌性肺炎」，「帯状疱疹性髄膜炎」（Grade 3：各 1 例），「上気道感染」，「真菌性副鼻腔炎」，「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」（Grade 2：各 1 例）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象が発現した 7 例では，Grade 4 又は Grade 3 のリンパ球減少症又はリンパ球数減少が発現していた。重篤な感染症の持続期間は 5～492 日であり，「肺炎」（2 例），「消化管感染」，「真菌性副鼻腔炎」，「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」は，治験薬の休薬又は減量，及び併用薬・併用療法による治療後に回復した。「気管支炎」は併用薬・併用療法による治療後に回復した。他の「肺炎」（2 例），「上気道感染」に対しては，治験薬の休薬又は投与中止，及び併用薬・併用療法による治療が行われたが，最終観察時点で継続中であった。「細菌性肺炎」，「胃腸炎」，「帯状疱疹性髄膜炎」に対しては，併用薬・併用療法による治療が行われたが，最終観察時点で継続中であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現までの期間及び累積発現率について，Kaplan-Meier 法を用いて分析した結果を表 2.7.4 - 56 及び図 2.7.4 - 1 に示した。なお，SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象が複数回発現した被験者については，初発をイベントとした。25%発現までの期間は 40.0 日［95%信頼区間：34.0～51.0 日］，50%発現までの期間は 82.0 日［95%信頼区間：51.0～185.0 日］，75%発現までの期間は 199.0 日［95%信頼区間：130.0～241.0 日］と推定された。

表 2.7.4 - 55 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象					副作用				
	Grade 別			全事象 N=48		Grade 別			全事象 N=48	
SOC/PT	1	2	3			1	2	3		
感染症および寄生虫症	5	18	6	29	(60.4)	4	13	6	23	(47.9)
気管支炎	0	1	1	2	(4.2)	0	1	1	2	(4.2)
蜂巣炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
結膜炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
膀胱炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
サイトメガロウイルス感染	0	5	0	5	(10.4)	0	5	0	5	(10.4)
毛包炎	1	0	0	1	(2.1)	1	0	0	1	(2.1)
胃腸炎	0	0	1	1	(2.1)	0	0	1	1	(2.1)
消化管感染	0	0	1	1	(2.1)	0	0	1	1	(2.1)
陰部ヘルペス	0	2	0	2	(4.2)	0	2	0	2	(4.2)
単純ヘルペス	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
帯状疱疹	0	6	1	7	(14.6)	0	6	1	7	(14.6)
インフルエンザ	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
鼻咽頭炎	6	6	0	12	(25.0)	5	3	0	8	(16.7)
口腔カンジダ症	1	1	0	2	(4.2)	1	1	0	2	(4.2)
外耳炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
中耳炎	0	1	0	1	(2.1)	0	0	0	0	(0.0)
肺炎	0	1	4	5	(10.4)	0	0	4	4	(8.3)
鼻炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
扁桃炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
上気道感染	1	3	0	4	(8.3)	0	3	0	3	(6.3)
尿路感染	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
ウイルス感染	1	0	0	1	(2.1)	1	0	0	1	(2.1)
真菌性副鼻腔炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
白癬感染	1	0	0	1	(2.1)	1	0	0	1	(2.1)
細菌性肺炎	0	0	1	1	(2.1)	0	0	1	1	(2.1)
播種性帯状疱疹	0	1	0	1	(2.1)	0	0	0	0	(0.0)
細菌性膀胱炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0	0	1	1	(2.1)	0	0	1	1	(2.1)

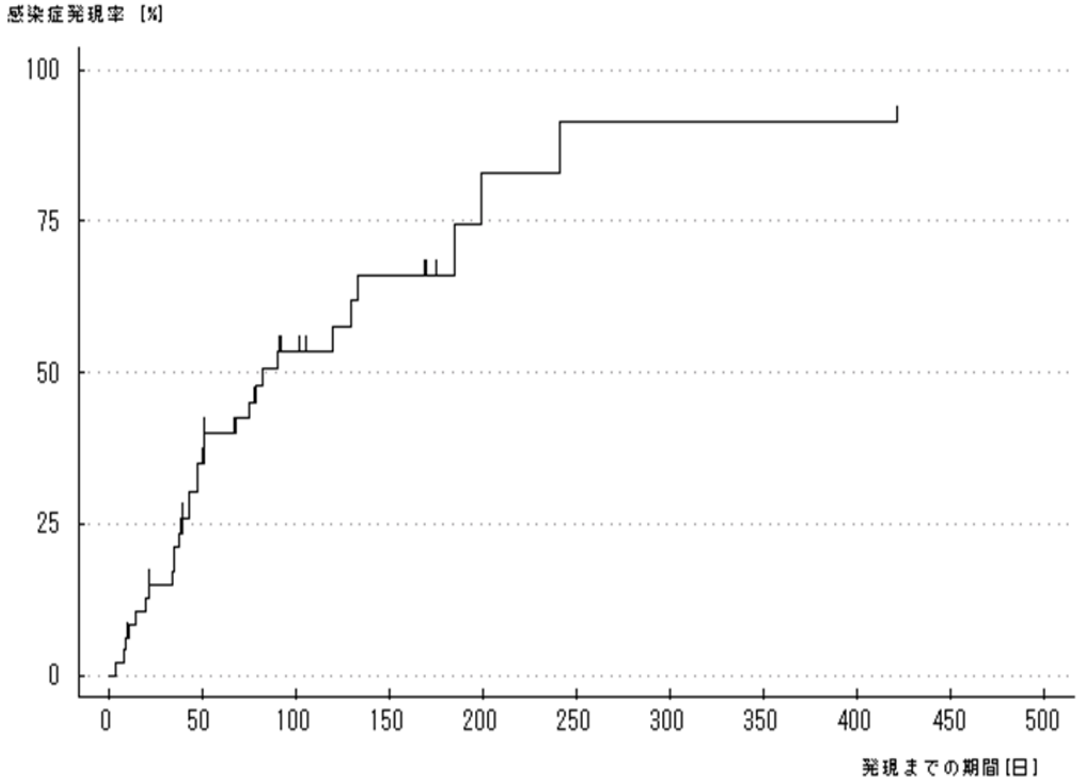
Grade 別は例数，全体は例数（%）
PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3 改編

表 2.7.4 - 56 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

発現までの期間	推定値	95% 信頼区間		
25%発現（日）	40.0	34.0	～	51.0
50%発現（日）	82.0	51.0	～	185.0
75%発現（日）	199.0	130.0	～	241.0

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 12.2-1 改編

図 2.7.4 - 1　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 12.2-1

3)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を表 2.7.4 - 57 に示した。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 144 例中 71 例（49%）で発現した。最も多く報告された事象は，「帯状疱疹」及び「鼻咽頭炎」（各 11 例，8%）であり，次いで「皮膚感染」及び「尿路感染」（各 8 例，6%）であった。

死亡に至った SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象（Grade 5 の事象）は，「敗血症性ショック」（2 例），「感染」及び「敗血症」（各 1 例）であった。Grade 4 の事象は，「敗血症性ショック」及び「肺炎球菌性敗血症」（各 1 例）であった。Grade 3 の事象のうち，複数の被

験者で報告された事象は，「帯状疱疹」（4 例），「皮膚感染」（3 例），「単純ヘルペス」（2 例）であった。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は，22 例（15%）で発現した。複数の被験者で副作用として報告された事象は，「帯状疱疹」（6 例），「皮膚感染」（4 例），「尿路感染」，「単純ヘルペス」及び「口腔カンジダ症」（各 3 例）であった。

重篤な有害事象として報告された SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象は，表 2.7.4 - 27 に提示している。

表 2.7.4 - 57 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144						
	有害事象						副作用
	Grade 別					全事象	
PT	1	2	3	4	5		
発現例数	-	-	-	-	-	71 (49)	22 (15)
帯状疱疹	1 (1)	6 (4)	4 (3)	0	0	11 (8)	6 (4)
鼻咽頭炎	10 (7)	1 (1)	0	0	0	11 (8)	0
皮膚感染	0	5 (3)	3 (2)	0	0	8 (6)	4 (3)
尿路感染	4 (3)	4 (3)	0	0	0	8 (6)	3 (2)
単純ヘルペス	2 (1)	0	2 (1)	0	0	4 (3)	3 (2)
ブドウ球菌感染	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0	0	4 (3)	1 (1)
口腔カンジダ症	1 (1)	3 (2)	0	0	0	4 (3)	3 (2)
気管支炎	4 (3)	0	0	0	0	4 (3)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (1)	2 (1)	3 (2)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	2 (1)	1 (1)	0	0	3 (2)	1 (1)
上気道感染	1 (1)	2 (1)	0	0	0	3 (2)	1 (1)
膿痂疹	2 (1)	1 (1)	0	0	0	3 (2)	0
敗血症	0	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)	1 (1)
感染	0	1 (1)	0	0	1 (1)	2 (1)	0
蜂巣炎	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)	1 (1)
丹毒	0	2 (1)	0	0	0	2 (1)	1 (1)
毛包炎	2 (1)	0	0	0	0	2 (1)	0
肺炎球菌性敗血症	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0
菌血症	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)
ヘルペス性状湿疹	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
大葉性肺炎	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
真菌性下気道感染	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
重複感染	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
カンジダ性亀頭炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
耳感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	1 (1)
眼感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	1 (1)
せつ	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0

表 2.7.4 - 57 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144						
	有害事象						副作用
	Grade 別					全事象	
PT	1	2	3	4	5		
クレブシエラ感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
下気道感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
骨髄炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
爪囲炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
化膿性分泌物	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
膿疱性皮疹	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	1 (1)
副鼻腔炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
皮膚細菌感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
肛門性器疣贅	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
カンジダ症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
カテーテル留置部位感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
胃腸炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
カンジダ性間擦疹	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
喉頭炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
爪感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
爪真菌症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
咽頭炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
肺炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
白癬感染	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0
扁桃炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 14.17.1，Table 14.18.1 改編

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）では，SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 8 例中 4 例（50%）で発現した。内訳は，Grade 3 の「感染」，Grade 3 の「肺炎」，Grade 2 の「サイトメガロウイルス感染」，Grade 1 の「インフルエンザ」，Grade 1 の「鼻咽頭炎」が各 1 例（13%）であった。このうち，「サイトメガロウイルス感染」について，治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象として報告された感染症および寄生虫症」に分類される事象は，「感染」及び「肺炎」（各 1 例，13%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した，SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 58 に示した。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 33 例中 25 例（76%）で発現した。最も多く報告された有害事象は，「上気道感染」（10 例，30%）であり，次いで「肺炎」（9 例，27%），「尿路感染」（4 例，12%）であった。

死亡に至った SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象（Grade 5 の事象）は，「肺炎」及び「敗血症性ショック」（各 1 例）であった。Grade 4 の事象は報告されず，Grade 3 の事象のうち，複数の被験者報告された事象は「肺炎」（5 例）及び「上気道感染」（2 例）であった。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は，12 例（36%）で発現した。複数の被験者で報告された副作用は，「上気道感染」，「肺炎」及び「単純ヘルペス」（各 2 例，6%）であった。

重篤な有害事象として報告された SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象は，表 2.7.4 - 29 に提示している。

表 2.7.4 - 58　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日（1 日 1 回）又は 400 mg/日（1 日 2 回） N=33						
	有害事象						副作用
	Grade 別					全事象	
PT	1	2	3	4	5		
発現例数	-	-	-	-	-	25 (76)	12 (36)
上気道感染	3 (9)	5 (15)	2 (6)	0	0	10 (30)	2 (6)
肺炎	0	3 (9)	5 (15)	0	1 (3)	9 (27)	2 (6)
尿路感染	0	3 (9)	1 (3)	0	0	4 (12)	1 (3)
急性副鼻腔炎	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)	1 (3)
帯状疱疹	0	2 (6)	1 (3)	0	0	3 (9)	1 (3)
副鼻腔炎	0	3 (9)	0	0	0	3 (9)	0
単純ヘルペス	1 (3)	2 (6)	0	0	0	3 (9)	2 (6)
気管支炎	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)	0
膀胱炎	0	2 (6)	0	0	0	2 (6)	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)	0
細気管支炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)
咽頭炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)
真菌性肺炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)
カンピロバクター感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
腸球菌性敗血症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
熱性感染症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	1 (3)
歯肉感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0

表 2.7.4 - 58 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日（1 日 1 回）又は 400 mg/日（1 日 2 回） N=33						
	有害事象						副作用
	Grade 別					全事象	
PT	1	2	3	4	5		
感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
インフルエンザ	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	1 (3)
下気道感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
口腔カンジダ症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
ブドウ球菌感染	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
腟カンジダ症	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
真菌感染	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)	0
鼻咽頭炎	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)	0
膿疱性皮疹	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)	0
歯膿瘍	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2 改編

6)　感染症に関する結論

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での SOC「感染症および寄生虫症」に分類される副作用の発現割合は，61.5%及び 47.9%であり，重篤な副作用の発現割合は，23.1%及び 14.6%であった。重篤な副作用の発現例では，Grade 3 以上のリンパ球減少が発現していた。海外臨床試験での SOC「感染症および寄生虫症」に分類される副作用の発現割合は 12.5%～36%であり，国内臨床試験に比べると低かったが，これはリンパ球減少の発現割合が低いことと関連している可能性が考えられた。

リンパ球減少はフォロデシンの T 細胞抑制という作用機序からもたらされる副作用であり，加えてフォロデシンの血液毒性として好中球減少も報告されていることから，フォロデシン投与中は患者が易感染性に陥る可能性がある。そのため，細菌感染及びウイルス感染の徴候を注意深く観察し，徴候がみられた場合は，適切な治療を行う必要があると考えられる。

2.1.5.3　　二次性悪性腫瘍

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で治験薬投与後に発現した悪性腫瘍は，同一被験者で発現した「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」及び「大腸癌」であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されず，二次性悪性腫瘍である可能性が考えられた（表 2.7.4 - 59）。

「大腸癌」については，当初，治験薬との因果関係は否定的であると判断されていた。その後，同一被験者で「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」が発現し，「大腸癌」についても二次性悪性腫瘍の可能性が否定できないと考えられたことから，「大腸癌」の治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と修正された。「大腸癌」及び「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の発現日は，治験薬投与開始からそれぞれ 1137 日目及び 1422 日目であった。

表 2.7.4 - 59 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した悪性腫瘍（安全性解析対象集団）

被験者番号 投与量	人種 性別 年齢	有害事象（PT）	CTCAE Grade	重篤/非重篤	発現日（投与開始●日目）	持続期間	因果関係	治験薬の処置	転帰
*002 100 mg/日	日本人 女性 6[redacted]歳	大腸癌	Grade 3	重篤	1137 日目	141 日	関連あるかもしれない	休薬	回復
		びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Grade 4	重篤	1422 日目	40 日+	関連あるかもしれない	中止	継続

+：追跡調査打ち切り
PT は MedDRA/J ver.12.0 による
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.2-2，付録 16.2.7.1 改編

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で治験薬投与後に発現した悪性腫瘍は，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」，「芽球発症」，「急性骨髄性白血病」及び「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」であった。「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」については，治験薬との因果関係が否定されず，二次性悪性腫瘍の可能性が考えられた（表 2.7.4 - 60）。本事象の発現日は，治験薬投与開始から 450 日目であった。

上述の重篤な副作用の他に安全性フォローアップ期間終了後に第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。この他，第 II 相部分に組み入れられた 1 例（被験者番号：　*036　）で「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」がデータカットオフ後に発現した。当該事象は治験薬投与期間中に発現したことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

なお，第 II 相部分治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

表 2.7.4 - 60　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した悪性腫瘍（安全性解析対象集団）

被験者番号	性別 年齢 (歳)	PT	発現日	発現までの日数 (日)	重症度	重篤性 a)	治験薬との因果関係	因果関係なしと判断した理由	処置		転帰		
									治験薬	その他	転帰	転帰日	発現から転帰までの日数 (日) b)
*022	女 [redacted]	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	2014/05/21	450	Grade 3	6	あり	－	投与中止	なし	継続中		34+
*026	男 [redacted]	芽球発症	2013/07/12	11	Grade 3	0	なし	投与初日，薬剤投与前に採血した検体のリンパ球サブセットで Blast 様細胞を認めているため，薬剤投与前から AML が存在していたと考えられるため	なし	なし	継続中		41+
		急性骨髄性白血病	2013/07/19	18	Grade 4	3, 6	なし		投与中止	あり	継続中		34+
*042	女 [redacted]	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2014/08/19	203	Grade 3	6	なし*	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の経過として発症したものと考えられる。治験薬の投与期間は約 5 か月であることから、長期投与の影響は考えにくい。	なし	なし	継続中		1+

PT 及び SOC は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

b) 継続事象については，発現日から最終 PS 評価日までの日数として計算し，「+」を付加した。

* 安全性フォローアップ期間終了後に第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。第 II 相部分に組入れられ，治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。
また，第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が安全性フォローアップ期間終了後に発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。この他，第 II 相部分に組み入れられた 1 例（被験者番号：　*036　）で「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」がデータカットオフ後に発現した。当該事象は治験薬投与期間中に発現したことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.2-1 改編

3)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した悪性腫瘍は，「菌状息肉症」（16 例），「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」，「食道癌」及び「扁平上皮癌」（各 1 例）であった。このうち，治験薬との因果関係が否定されなった事象は，「菌状息肉症」（2 例）及び「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」（1 例）であった。

「菌状息肉症」のうち，治験薬との因果関係が否定された事象は，いずれも症例報告書上の医師記載用語で「疾患の進行」として報告されている。治験薬との因果関係が否定されなかった事

象についても，医師記載用語では「CTCL の腫瘍フレア」又は「炎症性 CTCL 病変の眼への浸潤」と報告されていることから，新たに発生した菌状息肉症とは考えにくい。

「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」は，治験薬投与開始 188 日目に発現しており，二次性悪性腫瘍の可能性が考えられた。

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した悪性腫瘍は，「基底細胞癌」（1 例）であり，治験薬との因果関係は否定された。

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した悪性腫瘍は，「基底細胞癌」（1 例），「扁平上皮癌」（1 例），「皮膚有棘細胞癌」（1 例）であった。このうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，「皮膚有棘細胞癌」であった。本事象は治験薬投与開始 143 日目に発現し，治療が行われた後，発現から 7 日後に回復した。

6)　二次性悪性腫瘍に関する結論

治験薬投与後に発現した悪性腫瘍のうち，治験薬との因果関係が否定されず，二次性悪性腫瘍の可能性が考えられた事象として，国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」及び「大腸癌」が，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」が，海外臨床試験では，「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」及び「皮膚有棘細胞癌」が報告されている。また，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，この他に安全性フォローアップ期間終了後に第 I 相部分に組入れられた 1 例（被験者番号：　*015　）でエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫が発現した。当該事象は二次がんの可能性が高いことから治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。また，第 II 相部分治験薬投与中止後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例（被験者番号：　*042　）は，当該事象が血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の経過として発症したものと考えられたが，治験薬投与後に発症していること，及びデータカットオフ後に大腸病変の再病理診断によりエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性と診断されたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。PTCL 治療過程にて，本剤投与これらの事象は，治験薬投与開始から約 140～1400 日後に発現している。フォロデシンの作用機序からリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症やエプスタイン・バーウイルスの再活性化が関与する B 細胞リンパ腫が懸念されることから，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなどの注意を促す必要があると考えられる。

2.1.5.4　　神経障害

本項では，神経障害の発現状況について考察する。

SOC「神経系障害」に分類される有害事象に加え，末梢神経障害（ニューロパチー）によって筋力の低下や筋肉の萎縮等，筋骨格系の異常が発現する可能性を考慮し，SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象についても，発現状況を分析する。

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，SOC「神経系障害」に分類される有害事象として，「頭痛」（2 例），「感覚鈍麻」及び「ヘルペス後神経痛」（各 1 例）が発現し，いずれも Grade 1 であった（表 2.7.4 - 61）。このうち，「頭痛」（2 例）及び「ヘルペス後神経痛」（1 例）について，治験薬との因果関係が否定されなかった。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は，Grade 2 の「関節周囲炎」（1 例）であり，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4 - 61　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象					副作用				
	コホート			全体		コホート			全体	
SOC/PT	1 N=5	2 N=3	3 N=5	N=13		1 N=5	2 N=3	3 N=5	N=13	
神経系障害	2	1	1	4	(30.8)	1	1	1	3	(23.1)
頭痛	1	1	0	2	(15.4)	1	1	0	2	(15.4)
感覚鈍麻	1	0	0	1	(7.7)	0	0	0	0	
ヘルペス後神経痛	0	0	1	1	(7.7)	0	0	1	1	(7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1	0	1	(7.7)	0	0	0	0	
関節周囲炎	0	1	0	1	(7.7)	0	0	0	0	

コホート別は例数，全体は例数（%）
SOC/PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3 改編

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で，SOC「神経系障害」に分類される有害事象は 21 例（43.8%）で発現した（表 2.7.4 - 62）。最もよくみられた事象は，「頭痛」（11 例，22.9%）であり，次いで「味覚異常」（4 例，8.3%），「ヘルペス後神経痛」（3 例，6.3%）であった。ニューロパチーは，Grade 2 の「末梢性ニューロパチー」が 1 例，Grade 2 の「末梢性運動ニューロパチー」が 1 例，Grade 3 及び Grade 1 の「末梢性感覚ニューロパチー」が各 1 例で発現した。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は，10 例（20.8%）で発現した。最もよくみられた事象は，「背部痛」（3 例，6.3%）であり，次いで「関節痛」及び「滑液包炎」（各 2 例，4.2%）であった。

SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象で Grade 4 以上の事象はなく，Grade 3 の事象は「末梢性感覚ニューロパチー」（1 例）及び「筋力低下」（1 例）であった。SOC「神経系障害」に分類される副作用は，13 例（27.1%）で発現し，複数の被験者で発現した副作用は，「頭痛」（8 例，16.7%）及び「浮動性めまい」（2 例，4.2%）であった。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用は，5 例（10.4%）で発現し，複数の被験者で発現した副作用はなかった。Grade 3 の「末梢性感覚ニューロパチー」及び「筋力低下」はいずれも副作用と判定された。

SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される重篤な有害事象は，「脳梗塞」，「筋力低下」，「強直性痙攣」及び「痙攣発作」（各 1 例）であり，「脳梗塞」を除いて治験薬との因果関係は否定されなかった。「筋力低下」に対しては，治験薬の投与が中止された。SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される，治験薬の投与中止に至った有害事象は，「筋力低下」のほか，Grade 3 の「末梢性感覚ニューロパチー」であり，「末梢性感覚ニューロパチー」に対しては休薬後に投与が中止された。他に治験薬の休薬又は減量を要した事象として，Grade 2 の「片頭痛」が報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4 - 62 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象					副作用				
	Grade 別			全事象 N=48		Grade 別			全事象 N=48	
SOC/PT	1	2	3			1	2	3		
神経系障害	10	10	1	21	(43.8)	7	5	1	13	(27.1)
脳梗塞	0	1	0	1	(2.1)	0	0	0	0	
浮動性めまい	2	0	0	2	(4.2)	2	0	0	2	(4.2)
味覚異常	3	1	0	4	(8.3)	1	0	0	1	(2.1)
構音障害	1	0	0	1	(2.1)	0	0	0	0	
頭痛	9	2	0	11	(22.9)	7	1	0	8	(16.7)
感覚鈍麻	2	0	0	2	(4.2)	1	0	0	1	(2.1)
片頭痛	0	1	0	1	(2.1)	0	0	0	0	
末梢性ニューロパチー	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
末梢性運動ニューロパチー	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1	0	1	2	(4.2)	0	0	1	1	(2.1)
ヘルペス後神経痛	0	3	0	3	(6.3)	0	1	0	1	(2.1)
痙攣発作	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
傾眠	1	0	0	1	(2.1)	0	0	0	0	
強直性痙攣	0	1	0	1	(2.1)	0	1	0	1	(2.1)
筋骨格系および結合組織障害	6	3	1	10	(20.8)	4	0	1	5	(10.4)
関節痛	2	0	0	2	(4.2)	1	0	0	1	(2.1)
背部痛	3	0	0	3	(6.3)	1	0	0	1	(2.1)
滑液包炎	1	1	0	2	(4.2)	1	0	0	1	(2.1)
側腹部痛	1	0	0	1	(2.1)	0	0	0	0	
筋痙縮	1	0	0	1	(2.1)	1	0	0	1	(2.1)
筋攣縮	1	0	0	1	(2.1)	1	0	0	1	(2.1)
筋力低下	0	0	1	1	(2.1)	0	0	1	1	(2.1)
変形性関節症	0	1	0	1	(2.1)	0	0	0	0	
四肢痛	0	1	0	1	(2.1)	0	0	0	0	

Grade 別は例数，全事象は例数（%）
SOC/PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3 改編

3)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）では，SOC「神経系障害」に分類される有害事象は 46 例（32%）で発現した（表 2.7.4 - 63）。最もよくみられた事象は「頭痛」（18 例，13%）であり，次いで「振戦」（7 例，5%），「浮動性めまい」（6 例，4%）であった。ニューロパチーは，Grade 1 の「末梢性ニューロパシー」が 2 例，Grade 1 の「ニューロパシー」が 1 例，Grade 2 の「末梢性感覚ニューロパシー」が 1 例，Grade 3 の「アルコール性多発ニューロパシー」が 1 例で発現した。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は 35 例（24%）で発現した。最もよくみられた事象は，「四肢痛」（9 例，6%）であり，次いで「関節痛」及び「背部痛」（各 6 例，4%）であった。

SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される Grade 5 の有害事象は発現せず，Grade 4 の有害事象は「意識レベルの低下」（1 例），Grade 3 の有害事象は「頭痛」，「嗜眠」，「アルコール性多発ニューロパシー」，「第 7 脳神経麻痺」，「背部痛」，「滑液包炎」（各 1 例）であった。SOC「神経系障害」に分類される副作用は 22 例（15%）で発現し，複数の被験者で報告された副作用は「頭痛」（12 例，8%），「灼熱感」（4 例，3%），「振戦」（2 例，1%）であった。ニューロパチーのうち，「末梢性ニューロパシー」及び「末梢性感覚ニューロパシー」（各 1 例）は副作用と判定された。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用は 9 例（6%）で発現し，複数の被験者で報告された副作用は，「筋痙縮」（4 例，3%），「関節痛」及び「関節腫脹」（各 2 例，1%）であった。

SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される重篤な有害事象は，「アルコール性多発ニューロパシー」及び「背部痛」（各 1 例）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4 - 63 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日 N=144					
	有害事象					副作用
	Grade 別				全事象	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		
神経系障害					46 (32)	22 (15)
頭痛	15 (10)	2 (1)	1 (1)		18 (13)	12 (8)
振戦	6 (4)	1 (1)			7 (5)	2 (1)
浮動性めまい	6 (4)				6 (4)	1 (1)
灼熱感	2 (1)	2 (1)			4 (3)	4 (3)
嗜眠	3 (2)		1 (1)		4 (3)	1 (1)
錯感覚	3 (2)				3 (2)	
末梢性ニューロパシー	2 (1)				2 (1)	1 (1)
健忘	1 (1)				1 (1)	1 (1)
平衡障害	1 (1)				1 (1)	
脳血管発作		1 (1)			1 (1)	
認知障害	1 (1)				1 (1)	1 (1)
意識レベルの低下				1 (1)	1 (1)	
構語障害		1 (1)			1 (1)	1 (1)
味覚異常	1 (1)				1 (1)	1 (1)
ジスキネジー		1 (1)			1 (1)	1 (1)
ジストニー		1 (1)			1 (1)	
知覚過敏	1 (1)				1 (1)	
感覚鈍麻	1 (1)				1 (1)	
片頭痛		1 (1)			1 (1)	1 (1)
多発性単神経障害	1 (1)				1 (1)	
神経痛		1 (1)			1 (1)	
ニューロパシー	1 (1)				1 (1)	
末梢性感覚ニューロパシー		1 (1)			1 (1)	1 (1)
アルコール性多発ニューロパシー			1 (1)		1 (1)	
会話障害		1 (1)			1 (1)	
第 7 脳神経麻痺			1 (1)		1 (1)	
筋骨格系および結合組織障害					35 (24)	9 (6)
四肢痛	4 (3)	5 (3)			9 (6)	
関節痛	4 (3)	2 (1)			6 (4)	2 (1)
背部痛	3 (2)	2 (1)	1 (1)		6 (4)	
筋痙縮	3 (2)	2 (1)			5 (3)	4 (3)
筋骨格痛	2 (1)	1 (1)			3 (2)	
筋痛	2 (1)	1 (1)			3 (2)	
関節腫脹	2 (1)				2 (1)	2 (1)
頚部痛	1 (1)	1 (1)			2 (1)	1 (1)
滑液包炎			1 (1)		1 (1)	

表 2.7.4 - 63 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日 N=144					
	有害事象					副作用
	Grade 別				全事象	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		
殿部痛（LLT: Buttock Pain）	1 (1)				1 (1)	
外骨腫	1 (1)				1 (1)	
椎間板突出	1 (1)				1 (1)	
関節摩擦音	1 (1)				1 (1)	
関節硬直	1 (1)				1 (1)	
筋障害		1 (1)			1 (1)	
筋骨格系胸痛	1 (1)				1 (1)	
筋骨格不快感	1 (1)				1 (1)	
筋骨格硬直	1 (1)				1 (1)	
骨関節炎		1 (1)			1 (1)	
骨粗鬆症		1 (1)			1 (1)	
足底筋膜炎	1 (1)				1 (1)	
変形性脊椎炎		1 (1)			1 (1)	
腱炎	1 (1)				1 (1)	

例数（%）
SOC/PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 17.1，Table 18.1 改編

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した SOC「神経系障害」に分類される有害事象は，Grade 1 の「浮動性めまい」（1 例，13%）のみであり，治験薬との因果関係は否定されなかった。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は発現しなかった。

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）では，SOC「神経系障害」に分類される有害事象は 22 例（67%）で発現した（表 2.7.4 - 64）。最もよくみられた事象は「頭痛」（13 例，39%）であり，次いで「浮動性めまい」及び「振戦」（各 4 例，12%）であった。ニューロパチーは，Grade 1 の「末梢性ニューロパシー」が 1 例で発現した。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は 15 例（45%）で発現した。最もよくみられた事象は「関節痛」（7 例，21%）であり，次いで「筋力低下」（5 例，15%），「筋痙縮」（4 例，12%）であった。

SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される Grade 5 の有害事象は，1 例で発現した「頭蓋内出血」であった。Grade 4 の有害事象はなく，Grade 3 の有害事象は，「失

神」,「脳血管発作」,「血管迷走神経性失神」,「筋力低下」,「背部痛」（各 1 例）であった。SOC「神経系障害」に分類される副作用は 11 例（33%）で発現し，複数の被験者で報告された副作用は「頭痛」（6 例，18%），「振戦」（2 例，6%）であった。「末梢性ニューロパシー」は副作用と判定された。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用は 6 例（18%）で発現し，複数の被験者で報告された副作用は，「関節痛」及び「筋痙縮」（各 2 例，6%）であった。

SOC「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される重篤な有害事象は，「頭蓋内出血」及び「脳血管発作」（各 1 例）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4 - 64 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日（1 日 1 回）又は 400 mg/日（1 日 2 回） N=33						
	有害事象						副作用
	Grade 別					全事象	
SOC/PT	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
神経系障害						22 (67)	11 (33)
頭痛	8 (24)	5 (15)				13 (39)	6 (18)
浮動性めまい	4 (12)					4 (12)	
振戦	4 (12)					4 (12)	2 (6)
平衡障害	2 (6)					2 (6)	
失神		1 (3)	1 (3)			2 (6)	1 (3)
無嗅覚	1 (3)					1 (3)	
脳血管発作			1 (3)			1 (3)	
体位性めまい	1 (3)					1 (3)	1 (3)
味覚異常	1 (3)					1 (3)	1 (3)
頭蓋内出血					1 (3)	1 (3)	
嗜眠	1 (3)					1 (3)	1 (3)
意識消失		1 (3)				1 (3)	
末梢性ニューロパシー	1 (3)					1 (3)	1 (3)
錯感覚	1 (3)					1 (3)	
下肢静止不能症候群	1 (3)					1 (3)	
傾眠	1 (3)					1 (3)	
血管迷走神経性失神			1 (3)			1 (3)	

表 2.7.4 - 64 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「神経障害」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

SOC/PT	200 mg/日（1 日 1 回）又は 400 mg/日（1 日 2 回） N=33						
	有害事象						副作用
	Grade 別					全事象	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
筋骨格系および結合組織障害						15 (45)	6 (18)
関節痛	4 (12)	3 (9)				7 (21)	2 (6)
筋力低下	4 (12)		1 (3)			5 (15)	1 (3)
筋痙縮	4 (12)					4 (12)	2 (6)
側腹部痛	2 (6)	1 (3)				3 (9)	
背部痛		1 (3)	1 (3)			2 (6)	
筋痛	2 (6)					2 (6)	1 (3)
四肢痛	2 (6)					2 (6)	
筋腫脹	1 (3)					1 (3)	
筋骨格痛		1 (3)				1 (3)	
骨関節炎		1 (3)				1 (3)	

例数（%）
SOC/PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2 改編

6)　神経障害に関する結論

国内及び海外の臨床試験での神経障害の発現割合は，SOC「神経系障害」に分類される副作用で 15%～33%，SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用で 0%～18%であり，神経障害は比較的多く発現する副作用であると考えられた。

神経障害は，多様な症状として現れることから，本剤投与開始後は，神経障害に関連する症状について十分留意し，必要に応じて本剤の休薬を検討するなど，適切な処置を行う必要があると考えられた。

2.1.5.5　　体液貯留

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象を表 2.7.4 - 65 に示した。

本試験では，「末梢性浮腫」が 3 例，「浮腫」が 1 例及び「リンパ浮腫」が 1 例で発現した。いずれも Grade 1 であった。「リンパ浮腫」以外はいずれも治験薬との因果関係は否定されず，有害事象に対する処置は行われなかった。1 例の「末梢性浮腫」は，発現から 5 日で回復が確認されたが，その他の事象は，最終観察時点（発現から 11～198 日）で継続中であった。

表 2.7.4 - 65 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
PT	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13	コホート 1 100 mg/日 N=5	コホート 2 200 mg/日 N=3	コホート 3 300 mg/日 N=5	全体 N=13
末梢性浮腫	0	2 (66.7) Grade 1	1 (20.0) Grade 1	3 (23.1)	0	2 (66.7) Grade 1	1 (20.0) Grade 1	3 (23.1)
浮腫	0	0	1 (20.0) Grade 1	1 (7.7)	0	0	1 (20.0) Grade 1	1 (7.7)
リンパ浮腫	0	0	1 (20.0) Grade 1	1 (7.7)	0	0	0	0 (0.0)

例数（%），コホート別の欄の下段に Grade を記載
PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-2，表 12.2-3，表 14.3.1-1，表 14.3.1-3 改編

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 66 に示した。

「体液貯留」に関連する有害事象は，「浮腫」が 7 例，「末梢性浮腫」が 5 例，「限局性浮腫」，「性器浮腫」，「末梢腫脹」，「腹水」，「胸水」及び「腹部膨満」が各 1 例で発現した。いずれも Grade 1 又は 2 であり，重篤な有害事象として報告されたものはなかった。Grade 2 の「浮腫」，Grade 1 の「末梢性浮腫」，及び「限局性浮腫」については，治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の処置（中止，休薬又は減量）が行われた被験者はなかった。「浮腫」，「限局性浮腫」，「性器浮腫」，「末梢腫脹」，「腹水」，「胸水」及び「腹部膨満」は，全例で無処置又は併用薬・併用療法による治療後に回復し，回復日は発現から 1～69 日目であった。「末梢性浮腫」は，Grade 2 の 1 例では併用薬・併用療法による治療後，発現から 26 日目に回復したが，他の 4 例では最終観察時点（発現から 1～87 日目）で継続中であった。

表 2.7.4 - 66 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で発現した「体液貯留」に関する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

PT	有害事象			副作用		
	Grade 別		全体 N=48	Grade 別		全体 N=48
	1	2		1	2	
性器浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	3 (6.3)	4 (8.3)	7 (14.6)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
末梢性浮腫	3 (6.3)	2 (4.2)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
腹水	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3 改編

3)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した，「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 67 に示した。

最も多く報告された事象は，「末梢性浮腫」（32 例，22%）であり，次いで「浮腫」（7 例，5%），「腹部膨満」（5 例，3%）であった。

Grade 4 以上の事象は報告されず，Grade 3 の事象は，「末梢性浮腫」（2 例），「浮腫」，「皮膚浮腫」，「水分過負荷」及び「全身性浮腫」（各 1 例）であった。副作用として報告された「体液貯留」に関連する事象のうち，複数の被験者で報告された事象は，「末梢性浮腫」（20 例，14%），「浮腫」，「顔面腫脹」（各 3 例，2%），「皮膚浮腫」（2 例，1%）であった。

重篤な有害事象として報告された「体液貯留」に関連する有害事象は，「末梢性浮腫」（2 例），「皮膚浮腫」，「水分過負荷」，「全身性浮腫」（各 1 例）であった。このうち，「末梢性浮腫」，「皮膚浮腫」，「全身性浮腫」の各 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4 - 67 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	200 mg/日 N=144				
	有害事象				副作用
	Grade 別			全事象	
PT	Grade 1	Grade 2	Grade 3		
末梢性浮腫	22 (15)	8 (6)	2 (1)	32 (22)	20 (14)
浮腫	4 (3)	2 (1)	1 (1)	7 (5)	3 (2)
腹部膨満	4 (3)	1 (1)	0	5 (3)	0
顔面腫脹	2 (1)	2 (1)	0	4 (3)	3 (2)
圧痕浮腫	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	1 (1)
皮膚浮腫	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)
耳介腫脹	0	1 (1)	0	1 (1)	0
角膜浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0
顔面浮腫	0	1 (1)	0	1 (1)	0
水分過負荷	0	0	1 (1)	1 (1)	0
体液貯留	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
全身性浮腫	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
局所腫脹	1 (1)	0	0	1 (1)	0
性器浮腫	0	1 (1)	0	1 (1)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 29，Table 14.17.1，Table 14.18.1 改編

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）では，「浮腫」及び「末梢性浮腫」が 8 例中各 1 例（13%）で報告され，いずれも非重篤であった。

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した，「体液貯留」に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4 - 68 に示した。最も多く報告された事象は，「末梢性浮腫」（15 例，45%）であり，他の事象は各 1 例で報告された。

Grade 3 以上の事象は報告されなかった。副作用として報告された「体液貯留」に関連する事象は，「末梢性浮腫」（3 例，9%）及び「全身性浮腫」（1 例，3%）であった。

重篤な有害事象として報告された事象はなかった。

表 2.7.4 - 68 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した「体液貯留」に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

PT	200 mg/日（1 日 1 回）又は 400 mg/日（1 日 2 回） N=33			
	有害事象			副作用
	Grade 別		全事象	
	Grade 1	Grade 2		
末梢性浮腫	12 (36)	3 (9)	15 (45)	3 (9)
胸水	2 (6)	1 (3)	3 (9)	0
体液貯留	1 (3)	0	1 (3)	0
全身性浮腫	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
眼窩浮腫	1 (3)	0	1 (3)	0
心嚢液貯留	1 (3)	0	1 (3)	0
圧痕浮腫	1 (3)	0	1 (3)	0
腹部膨満	3 (9)	0	3 (9)	0

例数（%）
PT は MedDRA ver.10.1 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 33，Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2 改編

6)　体液貯留に関する結論

国内及び海外の臨床試験において，体液貯留に関連する副作用で最も発現割合が高かった事象は，「末梢性浮腫」（2.1%～23.1%）であった。体液貯留に関連する副作用の多くは，Grade 1 又は Grade 2 であったが，海外では「末梢性浮腫」，「皮膚浮腫」，「全身性浮腫」（各 1 例）が重篤な副作用として報告された（BCX1777-203 試験）。

体液貯留に関連する個々の副作用の発現割合は比較的低いものの，重篤化する場合もあるため，本剤投与中は，体液貯留に関連する徴候の発現に十分留意し，悪化傾向がみられた場合や，発現時より重篤と判断される場合は，適切な処置を行う必要があると考えられる。

2.1.5.6　　うっ血性心不全

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，「うっ血性心不全」は発現しなかった。

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「うっ血性心不全」は発現しなかった。

3)　CLCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）では，「うっ血性心不全」は 144 例中 1 例（1%）で発現し，重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係は否定されなかった。

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）では，「うっ血性心不全」は発現しなかった。

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）では，「うっ血性心不全」は 33 例中 3 例（9%）で発現した。いずれも 1 日 2 回投与群の被験者であり，発現した事象は，3 件すべてが重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

6)　うっ血性心不全に関する結論

うっ血性心不全は，海外臨床試験の 4 例で，いずれも重篤な有害事象として報告された。うち 1 例（BCX1777-203 試験）では治験薬との因果関係が否定されなかった。

臨床試験での発現頻度は低かったが，フォロデシンは比較的高齢の患者に投与されることが予想されることから，うっ血性心不全に関連する徴候の発現には十分留意する必要があると考えられる。

2.1.5.7　　腫瘍崩壊症候群

1)　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）では，「腫瘍崩壊症候群」は発現しなかった。

2)　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，「腫瘍崩壊症候群」は発現しなかった。

3)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）では，「腫瘍崩壊症候群」は 144 例中 1 例（1%）で発現し，重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係は否定されなかった。

4)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）では，「腫瘍崩壊症候群」は発現しなかった。

5)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）では，「腫瘍崩壊症候群」は発現しなかった。

6)　腫瘍崩壊症候群に関する結論

腫瘍崩壊症候群は，海外臨床試験の 1 例で重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係が否定されなかった。

発現頻度は高くないものの，腫瘍崩壊症候群は死に至る可能性がある事象であり，フォロデシン投与時に発現しうる事象であることから，留意する必要があると考えられる。

2.2　個別有害事象の文章による説明

評価資料とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）における死亡例及びその他の重篤な有害事象発現例の詳細については，第 2.7.6.3 項に記載した。参考資料とした海外 3 試験で発現した死亡例及びその他の重篤な有害事象発現例の詳細については，それぞれ該当する治験総括報告書に記載されている［BCX1777-203 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）第 14.31 項, BCX1777-204 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）第 14 章, BCX1777-210 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）第 14.4 項］。

3　臨床検査値の評価

3.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

1)　臨床検査値の推移

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での臨床検査値の推移は，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の表 14.3.4-1 に提示されている。計量データは，各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を算出し，計数データは，各測定時点の頻度集計を行った。

DLT 評価期間にあたり比較的多くの被験者数が確保されていた投与開始 29 日目までをみると、いずれの検査項目も大きな変動はなく、白血球数及びリンパ球が変化する傾向や、好中球及び血小板数が減少する傾向も認められなかった。以後の検査時期では被験者数が少なく、前治療歴があり併用薬剤も多い難治性 T/NK 細胞腫瘍患者が対象であることから、被験者間の測定値のバラツキが大きかった。

2)　個々の被験者の変化

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での個々の被験者の臨床検査値は，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の付録 16.2.7.3 に一覧表で提示されている。また，被験者ごとの推移図は，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の図 14.3.4-2 に提示されている。臨床検査項目のうち，NCI-CTCAE ver.3.0 による Grade 判定が可能なものについてのベースラインと投与後の最高 Grade とのシフトテーブルは，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の表 14.3.4-3 に提示されている。

血液学的検査では，リンパ球で Grade 4 への変動が 13 例中 5 例（38.5%），Grade 3 への変動が 4 例（30.8%）に，ヘモグロビンで Grade 3 への変動が 13 例中 2 例（15.4%）に，白血球及び血小板数で Grade 3 への変動が 13 例中各 1 例（7.7%）に，それぞれ認められた（表 2.7.4 - 69）。

血液生化学検査では，Grade 3 以上への変動は認められなかった。

表 2.7.4 - 69 国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）

	N	Grade 2 以下から Grade 3	Grade 2 以下から Grade 4	Grade 3 から Grade 4
血液学的検査				
リンパ球	13	4 (30.8)	5 (38.5)	0
ヘモグロビン	13	2 (15.4)	0	0
白血球	13	1 (7.7)	0	0
血小板数	13	1 (7.7)	0	0

例数（%）
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.4-3 改編

3)　個々の臨床的に重要な変動

血液学的検査で有害事象として報告された臨床的に重要な変動については，「血液毒性」として本項，2.1.5.1 章に記載した。

血液学的検査以外では，「血中乳酸脱水素酵素増加」の発現例数が 5 例（38.5%），発現件数が 8 件と比較的多かったが，重症度はいずれも Grade 1 であった。5 例 8 件のうち 3 例 6 件については治験薬との因果関係が否定されなかった。初発の事象は治験薬投与開始から 1～198 日目に発現し，いずれの事象に対しても，治験薬の処置又は併用薬・併用療法による治療は行われなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった 3 例 6 件のうち，回復が確認された 4 件の持続期間は 9～14 日であった。他の 2 件は，最終観察時点（発現から 1～28 日）で事象が継続していた。

3.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

1)　臨床検査値の推移

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での臨床検査値の推移は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の表 14.4.5-1～表 14.4.5-3 に提示されている。計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性データについて，検査時期ごとに各カテゴリの頻度集計を行った。

血液学的検査では，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，好中球，リンパ球で治験薬投与後にスクリーニング時からの減少傾向がみられ，特にリンパ球では明らかな減少が認められた。

血液生化学検査では，尿酸で治験薬投与後にスクリーニング時からの減少傾向がみられた。

2)　個々の被験者の変化

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での個々の被験者の臨床検査値は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の付録 16.2.8 に一覧表で提示されている。また，被験者ごとの推移図は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の図 14.4.5-1 に提示されている。各臨床検査項目についての投与前値と各時点での正異判定のシフトテーブルは，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の表 14.4.5-4 に提示されている。

血液学的検査では，全体の推移で減少傾向がみられた白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，好中球，リンパ球で，スクリーニング時の「正常」から「低値異常」にシフ

トした被験者が多く，特にリンパ球でその傾向が顕著であった。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

血液生化学検査では，全体の推移で減少傾向がみられた尿酸で，スクリーニング時の「正常」から「低値異常」にシフトした被験者が特に多かった。さらに，LDH 及びトリグリセリドで「高値異常」にシフトした被験者がやや多く，ナトリウムで「低値異常」にシフトした被験者がやや多かった。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

尿検査では，蛋白定性でスクリーニング時の「−」から治験薬投与後に「+」又は「2+」にシフトした被験者が，他の検査項目に比べてやや多かった。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

3)　個々の臨床的に重要な変動

臨床検査値に関連した重篤な有害事象又は重要な有害事象を表 2.7.4 - 70 に示した。

1 例で発現した重篤な有害事象の「高カルシウム血症」は原疾患の悪化に伴うものと判断され，治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。転帰は「回復」であった。

2 例で発現した休薬に至った血液関連の有害事象はいずれも非重篤であり，治験薬との因果関係は 1 例に発現した「好中球数減少」を除き「関連なし」と評価された。転帰はいずれも「回復」であった。

重篤な有害事象又は重要な有害事象として報告された事象のほか，血液学的検査で有害事象として報告された臨床的に重要な変動については，「血液毒性」として本項，2.1.5.1 章に記載した。血液学的検査以外では，「低アルブミン血症」が 12 例（25.0%）で，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 10 例（20.8%）で，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 8 例（16.7%）で報告された。

「低アルブミン血症」は，2 例で Grade 3 と判定され，うち 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の被験者では，Grade 2 又は Grade 1 と判定された。治験薬との因果関係が否定されなかった「低アルブミン血症」は，Grade 3 の 1 例を含め，7 例（14.6%）で報告された。治験薬との因果関係が否定されなかった「低アルブミン血症」は，治験薬投与開始から 8～448 日目に発現し，回復が確認された 3 例での持続期間は 14～36 日であった。その他の被験者では，最終観察時点（発現から 1～103 日）で継続中であった。

「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は，1 例で Grade 3 と判定され，治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の被験者では Grade 1 と判定された。治験薬との因果関係が否定されなかった「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は，Grade 3 の 1 例を含め，7 例（14.6%）で報告された。治験薬との因果関係が否定されなかった「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は，治験薬投与開始から 12～366 日目に発現し，回復が確認された 6 例での持続期間は 4～99 日であった。他の 1 例では，最終観察時点（発現から 22 日）で継続中であった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は，いずれも Grade 2 又は Grade 1 と判定された。治験薬との因果関係が否定されなかった「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は，7 例（14.6%）で報告された。治験薬との因果関係が否定されなかった「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は，治験薬投与開始から 23～366 日目に発現し，回復が確認された

6 例での持続期間は 4～97 日であった。他の 1 例では，最終観察時点（発現から 22 日目）で継続中であった。

表 2.7.4 - 70 国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での臨床検査値に関連した重篤な有害事象又は重要な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	治験の相	有害事象名（PT）	TEAE の該当有無	重症度（グレード）a)	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰
*062	II	高カルシウム血症	該当	3	重篤	関連なし	なし	回復
*019	II	好中球数減少	該当	4	非重篤	関連なし	休薬	回復
			該当	3	非重篤	関連なし	休薬	回復
		白血球数減少	該当	4	非重篤	関連なし	休薬	回復
			該当	3	非重篤	関連なし	休薬	回復
*034	II	好中球数減少	該当	4	非重篤	関連あり	休薬	回復

PT 及び SOC は MedDRA/J ver.18.1 による

a) 重篤性の区分は，0：非重篤，1：死亡，2：死亡につながるおそれのある症例，3：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，4：障害，5：障害につながるおそれのある症例，6：1 から 5 に掲げる症例に準じて重篤である症例，7：後世代における先天性の症例または異常，とした。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.4-1

3.3　海外臨床試験

海外臨床試験での臨床検査値の評価は，治験薬投与後に Grade 3 以上への変動がみられた項目について記載する。

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した臨床検査値異常変動のうち，Grade 3 以上（治験薬投与後の最高 Grade として）への変動が認められた項目を表 2.7.4 - 71 に示した。

血液学的検査では，リンパ球の Grade 4 への変動が 137 例中 5 例（4%），Grade 3 への変動が 23 例（17%）に認められた。CD4 陽性リンパ球も Grade 4 への変動が 135 例中 6 例（4%），Grade 3 への変動が 18 例（13%）に認められた。血小板及びヘモグロビンでは，Grade 4 への変動がそれぞれ 138 例中 3 例（2%）及び 139 例中 2 例（1%）に認められた。好中球及び白血球では，Grade 3 への変動がそれぞれ 138 例中 1 例（1%）及び 139 例中 1 例（1%）に認められた。

血液生化学検査では Grade 4 への変動は認められなかった。Grade 3 への変動は，血清グルコースで 139 例中 4 例（3%），アルブミンで 140 例中 2 例（1%）に認められたほか，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血清カリウム，血清ナトリウム，総ビリルビンで各 1 例に認められた。

表 2.7.4 - 71 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）

	N	Grade 2 以下から Grade 3	Grade 2 以下から Grade 4	Grade 3 から Grade 4
血液学的検査				
リンパ球	137	23 (17)	4 (3)	1 (1)
CD4 陽性リンパ球	135	18 (13)	4 (3)	2 (1)
血小板数	138	0	3 (2)	0
ヘモグロビン	139	0	2 (1)	0
好中球	138	1 (1)	0	0
白血球	139	1 (1)	0	0
血液生化学検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ	140	1 (1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	140	1 (1)	0	0
アルブミン	140	2 (1)	0	0
血清グルコース（増加）	139	4 (3)	0	0
血清カリウム（減少）	140	1 (1)	0	0
血清ナトリウム（減少）	140	1 (1)	0	0
総ビリルビン	137	1 (1)	0	0

例数（%）
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 14.23.1

2)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で発現した臨床検査値異常変動のうち，Grade 3 以上（治験薬投与後の最高 Grade として）への変動が認められた項目を表 2.7.4 - 72 に示した。

血液学的検査では，Grade 4 への変動は，好中球で 8 例中 3 例（38%）に，血小板及び白血球でそれぞれ 8 例中 1 例（13%）に認められた。Grade 3 への変動は，ヘモグロビンで 8 例中 3 例（38%）に認められた。

血液生化学検査では，Grade 4 への変動は認められず，Grade 3 への変動は，カルシウム，リン酸及び血清グルコースでそれぞれ 8 例中 1 例（13%）に認められた。

表 2.7.4 - 72 CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）

	N	Grade 2 以下から Grade 3	Grade 2 以下から Grade 4	Grade 3 から Grade 4
血液学的検査				
血小板数	8	0	0	1 (13)
ヘモグロビン	8	3 (38)	0	0
好中球	8	0	3 (38)	0
白血球	8	0	0	1 (13)
血液生化学検査				
カルシウム	8	1 (13)	0	0
リン酸	8	1 (13)	0	0
血清グルコース	8	1 (13)	0	0

例数（%）
引用元：BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 21

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で発現した臨床検査値異常変動のうち，Grade 3 以上（治験薬投与後の最高 Grade として）への変動が認められた項目を表 2.7.4 - 73 に示した。

200 mg/日，1 日 1 回投与例では，Grade 4 への変動は認められず，Grade 3 への変動が CD4 陽性リンパ球及び血小板で 7 例中 2 例（29%）に認められた。

400 mg/日，1 日 2 回投与例では，血液学的検査において，好中球で Grade 4 への変動が 26 例中 6 例（23%），Grade 3 への変動が 1 例（4%）に，血小板で Grade 4 への変動が 26 例中 4 例（15%），Grade 3 への変動が 2 例（8%）に，ヘモグロビンで Grade 4 への変動が 27 例中 1 例（4%），Grade 3 への変動が 5 例（19%）に，リンパ球で Grade 4 及び Grade 3 への変動がそれぞれ 26 例中 1 例（4%）に認められた。血液生化学検査においては，尿酸で Grade 4 への変動が 25 例中 2 例（8%）に認められた。Grade 3 への変動は，血清ナトリウムで 27 例中 3 例（11%）に，血清カリウムで 27 例中 2 例（7%）に認められたほか，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血清グルコース及び総ビリルビンで各 1 例に認められた。

表 2.7.4 - 73 CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）での Grade 3 以上への臨床検査値異常変動（安全性解析対象集団）

	N	Grade 2 以下から Grade 3	Grade 2 以下から Grade 4	Grade 3 から Grade 4
200 mg/日　1 日 1 回投与				
血液学的検査				
CD4 陽性リンパ球	7	2 (29)		
血小板数	7	2 (29)		
400 mg/日　1 日 2 回投与				
血液学的検査				
好中球	26	1 (4)	5 (19)	1 (4)
血小板数	26	2 (8)	3 (12)	1 (4)
ヘモグロビン	27	5 (19)	1 (4)	0
リンパ球	26	1 (4)	1 (4)	0
血液生化学検査				
尿酸	25	0	2 (8)	0
血清ナトリウム	27	3 (11)	0	0
血清カリウム	27	2 (7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	27	1 (4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	27	1 (4)	0	0
血清グルコース	25	1 (4)	0	0
総ビリルビン	27	1 (4)	0	0

例数（%）
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.5.2.1，Table 14.3.5.2.2 改編

4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1　バイタルサイン及び体重

4.1.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で収集したバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重のデータについて，各測定時期の測定値の記述統計量は治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の表 14.3.5-1 に提示されている。また，ベースラインと投与後のすべての時点との散布図，被験者ごとの推移図，及び被験者ごとのバイタルサインの一覧は，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の図 14.3.5-1，図 14.3.5-2，及び付録 16.2.7.4 にそれぞれ提示されている。

いずれの項目も，治験薬の投与前後で変動する傾向はみられなかった。

4.1.2　国内第 I/II 相試験

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）で収集したバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重のデータについて，各測定時期の測定値の記述統計量は治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の表 14.4.6-1～表 14.4.6-3 に提示されている。また，被験者ごとのバイタルサイン及び体重の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の付録 16.2.9 に提示されている。

バイタルサイン及び体重の推移において，脈拍数が治験薬の投与開始日に比べ投与期間中にやや増加傾向を示したが，その他の検査項目に特記すべき変化はみられなかった。

4.1.3　海外臨床試験

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で収集したバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）及び体重のデータについて，各測定時期の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量は治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Table 14.30.1.1 ～Table 14.30.6.1 に提示されている。また，被験者ごとの一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Listing 16.2.6 に提示されている。

バイタルサイン及び体重の記述統計量からは，いずれの項目でも意義のある変動傾向は認められなかった。

個々の被験者で臨床的に意義のあるバイタルサイン及び体重の異常は，すべて有害事象として報告された（表 2.7.4 - 74）。

表 2.7.4 - 74　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）でのバイタルサイン及び体重に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

PT	200 mg/日 N=144
発熱	11 (8)
動悸	5 (3)
頻脈	5 (3)
高血圧	3 (2)
体重減少	2 (1)
体温低下	1 (1)
低血圧	1 (1)
体重増加	1 (1)

例数（%）
引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 31

2)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で収集したバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温），身長，ECOG Status 及び体重のデータについて，被験者ごとの一覧は治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Listing 16.5 に提示されている。

いずれの項目でも意義のある変動傾向は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象として，「発熱」が 5 例で報告された。

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で収集したバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温，呼吸数）及び体重のデータについて，被験者ごとの一覧は治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）の Listing 16.2.8.4 に提示されている。

本試験では，バイタルサイン及び体重の集計は行われなかった。

4.2　12 誘導心電図

4.2.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で収集した 12 誘導心電図のデータについて，治験薬投与後の新たな異常所見の有無は，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の表 14.3.5-2 に提示されている。

臨床的に意義のある新たな異常所見は，いずれの被験者でも認められなかった。

4.2.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）での安全性解析対象集団全体（48 例）の QTcF 間隔測定値の推移及び変化量の推移に関する記述統計量をそれぞれ，表 2.7.4 - 75 及び表 2.7.4 - 76 に示す。

QTcF 間隔の測定値（平均値）のスクリーニング時からの推移は，治験薬の投与期間中にやや低下傾向を示したが，QTcF 間隔区分ではいずれも 480 msec 以下であった。QTcF 間隔の検査時期ごとのベースラインからの平均変化量の 90%信頼区間は，評価対象例が 5 例のみであった最終投与 30 日後以外はいずれも 10 msec を下回っており，実際の QTcF 間隔に及ぼす作用の平均値が 20 msec に達するとは考えにくいことから，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（ICH E14）で示されている標準的な QT/QTc 評価試験で得られる陰性結果に近い成績が得られていると考えられた。

表 2.7.4 - 75　心電図［QTcF 間隔（msec）測定値の推移］
（FDS-J02 試験，第 I 相＋第 II 相，安全性解析対象集団）

時期	測定値(記述統計量)					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
スクリーニング	48	423.4	24.9	359	467	426.5
5 週時 (Visit 8)	40	407.6	23.7	349	468	402.5
9 週時 (Visit 10)	28	410.4	15.4	382	454	411.5
17 週時 (Visit 14)	19	406.8	20.4	368	453	402.0
25 週時 (Visit 16)	12	405.1	17.3	365	434	405.5
投与中止時	35	412.7	25.6	356	458	414.0
最終投与 30 日後	5	420.0	27.5	394	460	410.0

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.7-1 改編

表 2.7.4 - 76 心電図［QTcF 間隔（msec）変化量の推移］
（FDS-J02 試験，第 I 相＋第 II 相，安全性解析対象集団）

時期	変化量(記述統計量)						
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	90%信頼区間
5 週時 (Visit 8)	40	−14.0	16.7	−56	34	−17.0	−18.4 ～ −9.5
9 週時 (Visit 10)	28	−7.3	16.0	−29	42	−8.5	−12.5 ～ −2.2
17 週時 (Visit 14)	19	−10.0	20.8	−44	54	−12.0	−18.3 ～ −1.7
25 週時 (Visit 16)	12	−3.6	21.9	−31	39	−4.0	−14.9 ～ 7.7
投与中止時	35	−14.7	16.4	−55	15	−15.0	−19.4 ～ −10.0
最終投与 30 日後	5	−5.8	29.4	−53	24	2.0	−33.9 ～ 22.3

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR 追加解析報告書 表 10.2.4_Addendum

QTcF カテゴリ別発現率は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の表 14.4.7-2 に提示されている。また，心電図の正異判定によるシフトテーブル及び心電図所見の内容別集計は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の表 14.4.7-3 及び表 14.4.7-4 にそれぞれ提示されている。被験者ごとの QTcF 間隔の推移及び心電図検査一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の付録 16.2.10 にそれぞれ提示されている。

心電図において，QTcF 間隔の測定値（平均値）のスクリーニング時からの推移は，治験薬の投与期間中にやや低下傾向を示したが，QTcF 間隔区分ではいずれも 480 msec 以下であった。心電図の正異判定の投与前（スクリーニング時）からのシフトテーブルは，判定機関判定で投与期間中の各時期で「正常」から「異常」となった被験者が散見されたが，医師判定では「正常」から「異常」となった被験者はなく（「正常」以外はいずれも「臨床的意義のない異常」），「臨床的意義のない異常」から「異常」となった被験者もいなかった。

心電図所見の内容別集計では，「RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK」が 10.4%（5/48 例）で最も多く，次いで「ATRIAL PREMATURE COMPLEXES」が 8.3%（4/48 例），「FIRST DEGREE AV BLOCK」が 6.3%（3/48 例）の順で多かった。他の所見はいずれも 2 例以下であった。

4.2.3　海外臨床試験

参考資料とした海外臨床試験のうち，心電図の評価が行われたのは，CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）のみであった。

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で発現した心電図の異常所見については，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Table 14.27.1 に提示されている。また，被験者ごとの心電図所見の一覧は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Listing 16.2.20 に提示されている。

本試験でみられた臨床的に重要な心電図の異常所見を表 2.7.4 - 77 に示した。

1 例（被験者番号： *066 ）で「心房細動」が重篤な有害事象として報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。本試験には比較的高齢の被験者が多く組入れられたにもかかわらず，この被験者を除いて，急性又は重大な心電図変化は治験期間を通してみられなかった。

表 2.7.4 - 77 CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）でみられた臨床的に重要な心電図の異常所見（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与日（日目）	臨床的に重要な心電図の異常所見
*070	112	Sinus rhythm with occasional premature ventricular complexes minimal voltage criteria for lvh, maybe normal variant inferior infarct, age undetermined anterolateral infarct, age undetermined abnormal
*069	112	Possible lateral infarct, age undetermined
	167	Normal sinus rhythm possible lateral infarct, age undetermined
*068	-10	Junctional extrasystoles
*063	25	Atrial fibrillation, tachycardia
*067	44	Atrial fibrillation
	95	Atrial fibrillation
*064	-6	Atrial fibrillation, controlled
	-1	Atrial fibrillation, controlled
	36	Atrial fibrillation
	70	Atrial fibrillation
	132	Atrial fibrillation
	195	Atrial fibrillation
	295	Atrial fibrillation
	397	Atrial fibrillation
	533	Atrial fibrillation
*065	28	Supraventricular & ventricular extrasystoles low QRS voltage in limb leads
	56	Supraventricular and ventricular extrasystoles
	112	Supraventricular and ventricular extrasystoles
	156	Supraventricular and ventricular extrasystoles
*066	84	Fibrillation auricular tachycardia

引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 32

4.3　ECOG PS

4.3.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）で収集した ECOG PS のデータについて，ベースライン値と投与後最悪値のシフトテーブル及び被験者ごとの ECOG PS の推移は，治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）の表 14.3.5-3 及び付録 16.2.7.5 にそれぞれ提示されている。

治験薬投与前後の ECOG PS の変化は，0 から 1 への悪化が 5 例，0 から 2 への悪化が 1 例で認められた。

4.3.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）

国内第I/II相試験（FDS-J02試験）でのECOG PSのシフトテーブルは，治験総括報告書（第5.3.5.2.1項）の表 14.4.8-1 に提示されている。また，被験者ごとの ECOG PS の一覧は，治験総括報告書（第5.3.5.2.1 項）の付録 16.2.11 に提示されている。

ECOG PS の投与前値からの推移は，2 段階以上の悪化が治験薬の投与期間中では主に 61 週時以降，投与中止時及び最終投与 30 日後で散見された。「4」への悪化は 1 例で投与中止時にみられた（投与前値の「1」から投与中止時「4」に悪化）。

4.3.3　海外臨床試験

参考資料とした海外臨床試験のうち，ECOG PS の評価が行われたのは CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）のみであった。

1)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で収集した ECOG PS のデータについて，被験者ごとの一覧は治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Listing 16.5 に提示されている。

ECOG PS に意義のある変動傾向は認められなかった。

4.4　身体所見

4.4.1　国内臨床試験

国内臨床試験では，身体所見の集計は実施されておらず，身体所見の異常は有害事象として適切に報告された。

4.4.2　海外臨床試験

1)　CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）

CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-203 試験）で治験薬投与後に発現した身体所見異常の要約は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Table 14.29.1 に提示されている。被験者ごとの身体所見の一覧は治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Listing 16.2.7 に提示されている。

身体所見の異常は有害事象として適切に報告された。

2)　CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）

CLL 患者（フルダラビン既治療例）を対象とした第 II 相試験（BCX1777-204 試験）で治験薬投与後に発現した身体所見異常の要約は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Table 14.15 に提示されている。被験者ごとの身体所見の一覧は治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Listing 16.6 に提示されている。

8 例中 6 例（75%）で治験薬投与後に身体所見の異常がみられた。これらの所見のほとんどが，CLL 患者でみられる触知可能な髄外病変に関連する所見であった。

3)　CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）

CLL 患者を対象とした第 II 相試験（BCX1777-210 試験）で治験薬投与後に発現した身体所見異常の要約は，治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）の Table 14.3.8 に提示されている。被験者ごとの身体所見の一覧は治験総括報告書（第 5.3.5.4.3 項）の Listing 16.2.8.5 に提示されている。

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

5.1.1　被験者背景の影響

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，本剤の安全性に対する被験者背景の影響を検討するため，全体での発現割合が 10%以上であった有害事象及び副作用について，年齢別（65 歳未満，65 歳以上），性別，投与直前の ECOG PS 別（「0」，「1」）の解析を実施した。結果は，治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の表 14.4.1-6 に提示されている。

有害事象についていずれかのカテゴリが 30%以上の発現率を示し，かつカテゴリ間の発現率に 2 倍以上の差がみられたのは，PT 別では「便秘」（性別：女 41.2%，男 16.1%），［ECOG PS（投与直前）：「0」37.9%，「1」5.3%］，「貧血」（年齢：65 歳以上 50.0%，65 歳未満 25.0%），「不眠症」（年齢：65 歳未満 43.8%，65 歳以上 9.4%），「発疹」（年齢：65 歳未満 31.3%，65 歳以上 9.4%），「血小板数減少」（年齢：65 歳以上 46.9%，65 歳未満 18.8%）であった。

同様に，副作用についていずれかのカテゴリが 30%以上の発現率を示し，カテゴリ間の発現率に 2 倍以上の差がみられたのは，PT 別では「貧血」（年齢：65 歳以上 43.8%，65 歳未満 18.8%）であった。

5.1.2　腎機能障害

腎機能障害を有する被験者に本剤を投与した際の安全性は，海外第 I 相試験：腎機能障害による影響の検討（BCX1777-112 試験）（第 5.3.3.3.1 項）で検討した。

高度腎機能障害（クレアチニンクリアランス推定値：<30 mL/min），中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス推定値：30～49 mL/min），軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス推定値：50～80 mL/min）の各コホート及び腎機能正常（クレアチニンクリアランス推定値：>80 mL/min）のコホート間で，有害事象の発現割合，臨床検査値の推移，バイタルサインの変動，心電図所見に明らかな差はみられなかった。

しかしながら，薬物動態及び薬力学の検討において，腎機能障害コホートでは本剤及び薬力学パラメータである 2'-デオキシグアノシン（dGuo）への曝露量が増加することが確認された。本剤の投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中フォロデシン濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は，腎機能正常コホートに対し，軽度腎機能障害コホートで 1.3 倍，中等度腎機能障害コホートで 1.5 倍，高度腎機能障害コホートで 1.8 倍に増加し，dGuo の AUC_{last} は，腎機能正常コホートに対し，軽度腎機能障害コホートで 2.5 倍，中等度腎機能障害コホートで 3.1 倍，高度腎機能障害コホートで 7.1 倍に増加した。

したがって，本剤の曝露量が増加しても忍容性は良好で，より高い抗腫瘍効果が得られる可能性があるものの，高度腎機能障害を有する患者では，本剤の 1 回用量を 200 mg に減量することも考慮する。

5.1.3　肝機能障害

肝機能障害患者に本剤を投与した際の安全性を検討する試験は実施していない。

本剤は，肝臓でほとんど代謝されないことがヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で確認されており，ヒトに投与した際に肝機能障害の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

5.2　外因性要因

本剤の安全性に対する外因性要因として，食事の影響を検討した。

本剤経口投与時の食事の影響については，海外第 I 相試験（BCX1777-Hio-05-107 試験，第 5.3.1.1.1 項）で検討した。食後経口投与では，絶食下経口投与に比べ最高濃度（C_{max}）及び時間 0 から無限大までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 13%及び 18%増加した。

本試験の安全性の結果では，絶食下および食後で明らかな差はみられなかったが，食後に服用することにより，本剤の曝露量が増大する傾向があると考えられる。

5.3　薬物相互作用

薬物間相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

5.4　妊婦及び授乳時の使用

国内及び海外臨床試験において，妊娠中又は授乳中の女性は安全性の観点から除外しており，妊娠及び授乳時における安全性の検討は行われていない。

現時点では，本剤が受胎能への影響及び本剤の乳汁中への移行は不明であることから，米国食品医薬品局（FDA）による薬剤胎児危険度分類（Pregnancy Category）は「C：危険性を否定することはできない」である。

5.5　過量投与

本剤の申請用量である 600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）を超える用量は，臨床薬理試験のうち，海外第 I 相試験：健康被験者への反復投与試験（BCX1777-116 試験）（第 5.3.4.1.1 項）で 800 mg/日の投与（800 mg 1 日 1 回及び 400 mg 1 日 2 回）が 18 例に行われた。800 mg/日投与時の有害事象の発現割合は，600 mg/日以下の投与時と同様であった。

なお，800 mg/日を超える用量での投与は行われていない。

5.6　薬物乱用

本剤の薬物乱用または薬物依存の可能性は報告されていない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

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

本剤の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を検討する臨床試験は実施していない。

なお，参考資料とした海外臨床試験において，SOC「神経系障害」に分類される「嗜眠」及び「失神」が Grade 3 の副作用として各 1 例で報告されており，本剤投与中は自動車運転及び機械操作を可能な限り避けることが望ましいと考えられる。

6　市販後データ

本剤は，国内外で未承認であるため，該当しない。

7　付録

該当なし

参考文献

Balakrishnan K, Nimmanapalli R, Ravandi F, et al. Forodesine, an inhibitor of purine nucleoside phosphorylase, induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2006; 108:2392-8.

Bantia S, Ananth SL, Parker CD, et al. Mechanism of inhibition of T-acute lymphoblastic leukemia cells by PNP inhibitor-BCX-1777. Int Immunopharmacol. 2003; 3:879–87.

Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Comparison of in vivo efficacy of BCX-1777 and cyclosporin in xenogeneic graft-versus-host disease: the role of dGTP in antiproliferative action of BCX-1777. Int Immunopharm 2002; 2:913–923.

Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppressive agent. Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1199-210.

Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991; 3(1):45-81.

Miles RW, Tyler PC, Furneaux RH, et al. One-third-the-sites transition-state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase. Biochemistry 1998 Jun 16; 37(24):8615-21.

ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

ムンディファーマ株式会社

目次

1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（第 2.7.1 項）.....3

2　臨床薬理試験（第 2.7.2 項）.....3

3　臨床的有効性（第 2.7.3 項）.....3

4　臨床的安全性（第 2.7.4 項）.....4

1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（第 2.7.1 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Sherman PA, Fyfe JA. Enzymatic assay for deoxyribonucleoside triphosphates using synthetic oligonucleotides as template primers. Anal Biochem. 1989 180 (2):222-6.	第 5.4.34 項

2　臨床薬理試験（第 2.7.2 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Bantia S, Montgomery JA, Johnson HG, et al. In vivo and in vitro pharmacologic activity of the purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-34: the role of GTP and dGTP: Immunopharmacol. 1996 Oct;35(1):53-63.	第 5.4.7 項
Kazmers IS, Mitchell BS, Dadonna PE, et al. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts: Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.	第 5.4.21 項
Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.	第 5.4.24 項
Miles RW, Tyler PC, Furneaux RH, One-third-the-sites transition-state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase: Biochemistry. 1998 Jun 16;37(24):8615-21.	第 5.4.25 項

3　臨床的有効性（第 2.7.3 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Allos Therapeutics Inc. ODAC briefing document - Pralatrexate injection. US Food and Drug Administration, 2009.	第 5.4.1 項
Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.	第 5.4.2 項
Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppressive agent. Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1199-210.	第 5.4.6 項
Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.	第 5.4.8 項
Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma, Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.	第 5.4.9 項
Czuczman MS, Porcu P, Johnson J, et al. Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901. Leuk Lymphoma. 2007; 48:97-103.	第 5.4.12 項
Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2007; 136:439-47.	第 5.4.13 項
Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases. J Clin Oncol.2009; 27:8524.	第 5.4.14 項
Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2004;103:2920-4.	第 5.4.15 項
Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U) : a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood. 2004 ; 103 (7): 2474-9.	第 5.4.17 項

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12): 3835-49.	第 5.4.18 項
Kazmers IS, Mitchell BS, Dadonna PE, et al. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts. Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.	第 5.4.21 項
Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.	第 5.4.24 項
Piekarz R, Wright J, Frye R, et al. Results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;112:Abstract 1567.	第 5.4.30 項
Pohlman B, Advani R, Duvic M, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 920.	第 5.4.31 項
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL,, et al. editors. WHO Classifi cation of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon, IARC Press; 2008.	書籍につき第 5 部へ添付せず
Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21:860-3.	第 5.4.38 項
日本血液学会.　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html	第 5.4.41 項

4　臨床的安全性（第 2.7.4 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Balakrishnan K, Nimmanapalli R, Ravandi F, et al. Forodesine, an inhibitor of purine nucleoside phosphorylase, induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2006; 108:2392-8.	第 5.4.3 項
Bantia S, Ananth SL, Parker CD, et al. Mechanism of inhibition of T-acute lymphoblastic leukemia cells by PNP inhibitor-BCX-1777. Int Immunopharmacol. 2003; 3:879–87.	第 5.4.4 項
Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Comparison of in vivo efficacy of BCX-1777 and cyclosporin in xenogeneic graft-versus-host disease: the role of dGTP in antiproliferative action of BCX-1777. Int Immunopharmacol. 2002; 2:913–23.	第 5.4.5 項
Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppressive agent. Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1199-210.	第 5.4.6 項
Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.	第 5.4.24 項
Miles RW, Tyler PC, Furneaux RH, et al. One-third-the-sites transition-state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase. Biochemistry. 1998 Jun 16;37(24):8615-21.	第 5.4.25 項

ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.6　個々の試験のまとめ

ムンディファーマ株式会社

目次

1　臨床試験の一覧表 11

2　個々の試験の概要 17

2.1　評価資料に含めた臨床試験 17

2.1.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）［評価資料］（第 5.3.3.2.1 項） 17

2.1.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.1 項） 42

2.2　参考資料に含めた臨床試験 116

2.2.1　海外第 I 相試験 : 食事の影響の検討（BCX1777-Hio-05-107 試験）［参考資料］（第 5.3.1.1.1 項） 116

2.2.2　海外第 I 相試験 : [redacted] 及び [redacted] 製剤の生物学的同等性の検討（BCX1777-111 試験）［参考資料］（第 5.3.1.2.1 項） 124

2.2.3　海外第 I 相試験 : 腎機能障害による影響の検討（BCX1777-112 試験）［参考資料］（第 5.3.3.3.1 項） 132

2.2.4　海外第 I 相試験 : 健康被験者への反復投与試験（BCX1777-116 試験）［参考資料］（第 5.3.4.1.1 項） 141

2.2.5　海外第 I/II 相試験 : 皮膚 T 細胞リンパ腫患者への連日投与試験（BCX1777-105 試験）［参考資料］（第 5.3.4.2.1 項） 155

2.2.6　海外第 II 相試験 : 皮膚 T 細胞リンパ腫患者での第 II 相試験（BCX1777-203 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.1 項） 167

2.2.7　海外第 II 相試験 : 慢性リンパ性白血病患者（フルダラビン既治療例）での第 II 相試験（BCX1777-204 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.2 項） 176

2.2.8　海外第 II 相試験 : 慢性リンパ性白血病患者での第 II 相試験（BCX1777-210 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.3 項） 182

3　死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細（評価資料） 192

3.1　国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）（第 5.3.3.2.1 項） 192

3.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）（第 5.3.5.2.1 項） 198

表目次

表 2.7.6 - 1　臨床試験の一覧表 12

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略 17

表 2.7.6 - 3　被験者の内訳（同意取得患者） 25

表 2.7.6 - 4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 26

表 2.7.6 - 5　治療の遵守状況の測定（安全性解析対象集団） 27

表 2.7.6 - 6　有害事象の概要（安全性解析対象集団） 28

表 2.7.6 - 7　有害事象（安全性解析対象集団） 30

表 2.7.6 - 8　副作用（安全性解析対象集団） 32

表 2.7.6 - 9　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団） 34

表 2.7.6 - 10 Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団） 34

表 2.7.6 - 11 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータの記述統計量　投与量ごと（薬物動態解析対象集団） 37

表 2.7.6 - 12血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータと投与量との関係（パワーモデル）（薬物動態解析対象集団） 37

表 2.7.6 - 13 フォロデシンの累積尿中排泄率（% of Dose）の記述統計量　投与量ごと（薬物動態解析対象集団） 38

表 2.7.6 - 14 血漿中 dGuo の薬力学パラメータの記述統計量　投与量ごと［初回投与時（1 日目）及び定常状態（15 日目）］［薬力学解析対象集団（dGuo）］ 40

表 2.7.6 - 15 血漿中 dGuo の薬力学パラメータと投与量との関係（パワーモデル）（薬力学解析対象集団） 40

表 2.7.6 - 16 最良総合効果の頻度集計（有効性解析対象集団） 41

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略 42

表 2.7.6 - 18 治験薬投与開始後中止症例の中止理由（治験薬投与症例） 56

表 2.7.6 - 19 被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 58

表 2.7.6 - 20 画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE（第 II 相部分，FAS） 61

表 2.7.6 - 21 画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）（第 II 相部分，FAS） 61

表 2.7.6 - 22 治験責任／分担医師の評価に基づく最良総合効果（第 II 相部分，FAS）.....62

表 2.7.6 - 23 背景因子による客観的奏効の層別解析（第 I 相部分＋第 II 相部分，FAS）.....68

表 2.7.6 - 24 フォロデシンの薬物動態パラメータ（Day 1）（薬物動態解析対象集団）.....70

表 2.7.6 - 25 フォロデシンの薬物動態パラメータ（Day 15）（薬物動態解析対象集団）.....70

表 2.7.6 - 26 血漿中 dGuo 薬力学的パラメータ（Day 1）（薬力学的解析対象集団）.....72

表 2.7.6 - 27 血漿中 dGuo 薬力学的パラメータ（Day 15）（薬力学的解析対象集団）.....73

表 2.7.6 - 28 治療の遵守状況（安全性解析対象集団）.....75

表 2.7.6 - 29 治験薬の休薬および減量（安全性解析対象集団）.....75

表 2.7.6 - 30 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....76

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）.....78

表 2.7.6 - 32 副作用（安全性解析対象集団）.....85

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）.....90

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）.....101

表 2.7.6 - 35 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....110

表 2.7.6 - 36 重篤な副作用（安全性解析対象集団）.....112

表 2.7.6 - 37 治験薬中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....113

表 2.7.6 - 38 治験薬中止に至った副作用（安全性解析対象集団）.....114

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略.....116

表 2.7.6 - 40 薬物動態パラメータの比（薬物動態解析対象集団）.....122

表 2.7.6 - 41 試験方法の概略.....124

表 2.7.6 - 42 生物学的同等性の解析結果（薬物動態解析対象集団）.....129

表 2.7.6 - 43 試験方法の概略.....132

表 2.7.6 - 44 フォロデシンの薬物動態パラメータ及び ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）.....138

表 2.7.6 - 45 dGuo の薬力学パラメータ及び ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）.....139

表 2.7.6 - 46 試験方法の概略.....141

表 2.7.6 - 47 フォロデシン曝露量の要約（薬物動態解析対象集団）.....148

表 2.7.6 - 48 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....149

表 2.7.6 - 49 発現割合が高かった有害事象（いずれかのレジメンで 10%超）（安全性解析対象集団）.....150

表 2.7.6 - 50 発現割合が高かった副作用（いずれかのレジメンで 10%超）（安全性解析対象集団）.....151

表 2.7.6 - 51 SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）.....152

表 2.7.6 - 52 尿酸反応の要約（薬物動態解析対象集団）.....153

表 2.7.6 - 53 リンパ球絶対数の減少率（8 日目）の要約（安全性解析対象集団）.....154

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略.....155

表 2.7.6 - 55 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....163

表 2.7.6 - 56 血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....164

表 2.7.6 - 57 臨床効果の解析結果（安全性解析対象集団）.....165

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略.....167

表 2.7.6 - 59 試験方法の概略.....176

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略.....182

表 2.7.6 - 61投与方法及び評価時期別の血漿中フォロデシン濃度（薬物動態解析対象集団）.....189

表 2.7.6 - 62 奏効例／非奏効例別の血漿中フォロデシン濃度（効果判定可能集団）.....190

表 2.7.6 - 63 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，頻回採血例のみ）.....190

図目次

図 2.7.6 - 1　平均血漿中フォロデシン濃度の推移（薬物動態解析対象集団）.....36

図 2.7.6 - 2　平均血漿中 dGuo 濃度の推移（薬力学解析対象集団）.....39

図 2.7.6 - 3　被験者の内訳.....55

図 2.7.6 - 4　全生存期間（OS）（第 II 相部分，FAS）.....63

図 2.7.6 - 5　無増悪生存期間（PFS）（第 II 相部分，FAS）.....64

図 2.7.6 - 6　標的病変の最大縮小率（第 I 相部分＋第 II 相部分，FAS）.....66

図 2.7.6 - 7　標的病変の縮小率（第 I 相部分＋第 II 相部分，FAS）.....66

図 2.7.6 - 8　血漿中フォロデシン濃度の推移（薬物動態解析対象集団）.....69

図 2.7.6 - 9　血漿中フォロデシン濃度のトラフ値の推移（薬物動態解析対象集団）.....71

図 2.7.6 - 10 血漿中 dGuo 濃度の推移（薬力学的解析対象集団）.....72

図 2.7.6 - 11 血漿中 dGuo 濃度のトラフ値の推移（薬力学的解析対象集団）.....74

略号一覧

略号	日本語	英語
A_e	フォロデシン未変化体尿中排泄量	Amount of forodesine excreted unchanged in the urine
ALK	未分化リンパ腫リン酸化酵素	Anaplastic lymphoma kinase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
ANOVA	分散分析	Analysis of variance
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
ATL	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	Adult T-cell Leukemia/lymphoma
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}t}$	時間 0 から t 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to t hour
$AUC_{0\text{-}t,\,dGuo}$	時間 0 から t 時間までの血漿中 dGuo 濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma dGuo concentration-time curve from time zero to t hour
AUC_{all}	時間 0 から最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time = 0 to the time of the last concentration (even if the value is 0)
AUC_{inf}	時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to infinity
$AUC_{inf,\,dGuo}$	時間 0 から無限大までの血漿中 dGuo 濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma dGuo concentration-time curve from time zero to infinity
AUC_{last}	時間 0 から最終測定可能時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration
$AUC_{last,\,dGuo}$	時間 0 から最終測定可能時間までの血漿中 dGuo 濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma dGuo concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration
AUC_{tau}	投与間隔での血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma drug concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval
$AUC_{tau,\,dGuo}$	投与間隔での血漿中 dGuo 濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma dGuo concentration-time curve from time = 0 to the end of the dosing interval
BMI	体格指数	Body mass index
CL_{CR}	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
CL	全身クリアランス	Total clearance
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
CL_R	腎クリアランス	Renal clearance
CL_{ss}	定常状態における全身クリア	Total body clearance at steady state

略号	日本語	英語
	ランス	
C_{min}	血漿中トラフ濃度	Trough plasma concentration
$C_{min, ss}$	定常状態における血漿中トラフ濃度	Trough plasma concentration at steady state
C_{max}	最高血漿中薬物濃度	Maximum plasma drug concentration
$C_{max, ss}$	定常状態における最高血漿中薬物濃度	Maximum plasma drug concentration at steady state
$C_{min, dGuo}$	血漿中 dGuo のトラフ濃度	Trough plasma dGuo concentration
$C_{max, dGuo}$	最高血漿中 dGuo 濃度	Maximum plasma dGuo concentration
CMV	サイトメガロウイルス	Cytomegalovirus
CR	完全寛解	Complete response
CRP	C 反応性蛋白	C-reactive protein
CRu	不確定完全寛解	Complete response unconfirmed
CT	放射線画像診断	Computed tomography
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	皮膚 T 細胞リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
dGTP	2'-デオキシグアノシン三リン酸	2'-Deoxyguanosine triphosphate
dGuo	2'-デオキシグアノシン	2'-Deoxyguanosine
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Diffuse large B-cell lymphoma
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
EBV	－	Epstein-Barr virus
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
E_{max}	最大効果	Maximum effect
EMR	内視鏡的粘膜切除術	Endoscopic mucosal resection
EU	欧州連合	European Union
F	絶対的バイオアベイラビリティ	Absolute bioavailability
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FDG	フルオロデオキシグルコース	Fluorodeoxyglucose
F_e	未変化体の投与量に対する尿中排泄率	Percent of dose excreted unchanged in urine
FI	変動指数	Fluctuation index
FISH	－	Fluorescence in situ hybridization
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子	Granulocyte-colony stimulating factor
HBc	B 型肝炎コア	Hepatitis B core
HBs	B 型肝炎表面	Hepatitis B surface

略号	日本語	英語
HBV-DNA	B型肝炎ウイルス DNA	Hepatitis B virus DNA
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン	Human chorionic gonadotropin
HCV	C型肝炎ウイルス	Hepatitis C virus
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	Human immunodeficiency virus
HRQoL	－	Health-related quality of life
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IgA	免疫グロブリン A	Immunoglobulin A
IgE	免疫グロブリン E	Immunoglobulin E
IgG	免疫グロブリン G	Immunoglobulin G
IgM	免疫グロブリン M	Immunoglobulin M
IL-2	インターロイキン 2	Interleukin-2
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate dehydrogenase
LLT	下層語	Lowest Level Terms
LN	ラミニン	Laminin
λz	みかけの消失速度定数	Apparent elimination rate constant
λz_{dGuo}	dGuo のみかけの消失速度定数	Apparent dGuo elimination rate constant
mSWAT	－	Modified severity weighted assessment tool
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA/J	国際医薬用語集日本語版	Medical Dictionary for Regulatory Activities in Japanese
MITT	－	Modified intent-to-treat
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NCI	－	National Cancer Institute
NE	評価不能	Not evaluable
NK	ナチュラルキラー	Natural killer
NOS	非特定型	Not otherwise specified
NYHA	ニューヨーク心臓協会	New York Heart Association
ORR	客観的奏効割合	Objective response rate
OS	全生存期間	Overall survival
PD	病勢進行，増悪	Progressive disease
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PGA	医師総合評価	Physician global assessment
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
PPD	精製ツベルクリンタンパク体	Purified Protein Derivative
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団	Per-protocol set

略号	日本語	英語
PR	部分寛解	Partial response
PT	基本語	Preferred term
QOL	生活の質	Quality of life
QTc	補正されたQT間隔	Corrected QT interval
QTcF	Fridericia法で補正されたQT間隔	QT interval corrected by Fridericia method
R^2	決定係数	Coefficient of determination
RE	効果判定可能	Response evaluable
SD	病勢安定	Stable disease
SOC	器官別大分類	System organ class
SpO_2	パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度	Arterial oxygen saturation by pulse oxymetry
SWAT	重症度加重評価法	Severity weighted assessment tool
$t_{1/2}$	消失半減期	Apparent elimination half-life
$t_{1/2, dGuo}$	dGuoの消失半減期	Apparent elimination half-life of dGuo
T-ALL	T前駆細胞リンパ芽球性白血病	Precursor T-cell lymphoblastic leukemia
T-LBL	T前駆細胞リンパ芽球性リンパ腫	Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration
$t_{max, dGuo}$	最高血漿中dGuo濃度到達時間	Time to reach maximum plasma dGuo concentration
$t_{max, ss}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間	Time to maximum observed concentration over one dosing interval at steady state
TTF	投与持続期間	Time to treatment failure
Ue	累積尿中排泄	Cumulative urinary excretion
Vz	分布容積	Volume of distribution
Vz/F	みかけの分布容積	Apparent volume of distribution
WHO	世界保健機構	World Health Organization
ZAP-70	―	Zeta-chain-associated protein-70

1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6 - 1　臨床試験の一覧表

試験の概要（本項中章番号） 資料の種類 試験報告書の添付場所	試験の目的	試験番号 実施地域	試験の相 試験デザイン 対照の種類	対象 主要選択基準	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数（治験薬投与） 平均年齢（範囲又は標準偏差）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.1.1 評価資料 第 5.3.3.2.1 項	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	BCX1777-J01 日本	第 I 相 非盲検，用量漸増，多施設共同試験	再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者（WHO 分類に基づく）（T-ALL/T-LBL は除外） 20 歳以上	フォロデシン 100 mg/日，200 mg/日，300 mg/日 1 日 1 回経口投与	13 例 62.1 歳 （30～77 歳）	病勢の進行が認められるか又は BCX1777 に対して忍容不能となるまで	完了 完全な報告書
2.1.2 評価資料 第 5.3.5.2.1 項	安全性 薬物動態 有効性	FDS-J02 日本	第 I/II 相 非盲検，単群，非無作為化，多施設共同試験	再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者のうち，以下に該当するもの ・節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型 ・腸管症関連 T 細胞リンパ腫 ・肝脾 T 細胞リンパ腫 ・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 ・末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS ・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 ・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性 ・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性 ・形質転換菌状息肉症 20 歳以上	フォロデシン 600 mg/日 1 日 2 回経口投与	48 例 65.5 歳 （32～79 歳）	治験薬投与中止基準に該当するまで	進行中 完全な報告書

表 2.7.6 - 1　臨床試験の一覧表

試験の概要（本項中章番号） 資料の種類 試験報告書の添付場所	試験の目的	試験番号 実施地域	試験の相 試験デザイン 対照の種類	対象 主要選択基準	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数（治験薬投与） 平均年齢（範囲又は標準偏差）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.2.1 参考資料 第 5.3.1.1.1 項	安全性 薬物動態 薬力学	BCX1777-Hio-05-107 米国	第 I 相 単施設，無作為化，単回投与，3 期クロスオーバー試験	健康被験者 18～40 歳	フォロデシン 300 mg 絶食下単回経口投与 300 mg 食後単回経口投与 40 mg/m^2 絶食下単回静脈内投与	18 例 27.2 歳 （19～39 歳）	単回投与×3 期	完了 完全な報告書
2.2.2 参考資料 第 5.3.1.2.1 項	生物学的同等性 安全性	BCX1777-111 米国	第 I 相 非盲検，無作為化，単回投与，2 群 2 期クロスオーバー試験	健康被験者 18～60 歳	フォロデシン [redacted]法製剤 200 mg 単回経口投与 [redacted]法製剤 200 mg 単回経口投与	36 例 37.5 歳 （18～58 歳）	単回投与×2 期	完了 完全な報告書
2.2.3 参考資料 第 5.3.3.3.1 項	薬物動態 安全性 薬力学 （腎機能障害の影響）	BCX1777-112 米国	第 I 相 非盲検，多施設共同，並行群，対照試験	腎機能障害患者 腎機能正常被験者 18 歳以上	フォロデシン 100 mg 単回経口投与	高度腎機能障害患者：5 例 63.4 歳（± 12.52 歳） 中等度腎機能障害患者：3 例 75.7 歳（± 5.03 歳） 軽度腎機能障害患者：8 例 74.0 歳（± 7.45 歳） 腎機能正常被験：9 例 63.7 歳（± 7.35 歳）	単回投与	完了 完全な報告書

表 2.7.6 - 1　臨床試験の一覧表

試験の概要（本項中章番号） 資料の種類 試験報告書の添付場所	試験の目的	試験番号 実施地域	試験の相 試験デザイン 対照の種類	対象 主要選択基準	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数（治験薬投与） 平均年齢（範囲又は標準偏差）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.2.4 参考資料 第 5.3.4.1.1 項	バイオアベイラビリティ 安全性 薬力学	BCX1777-116 米国	第 I 相 非盲検，無作為化，反復投与，3 期クロスオーバー，コホート試験	健康被験者 18～45 歳	フォロデシン 200 mg 1 日 2 回経口投与 400 mg 1 日 1 回経口投与 300 mg 1 日 2 回経口投与 600 mg 1 日 1 回経口投与 400 mg 1 日 2 回経口投与 800 mg 1 日 1 回経口投与 40 mg/m^2 1 日 1 回静脈内投与	54 例 27 歳（19～43 歳）	7 日間の反復投与を 3 期	完了 完全な報告書

表 2.7.6 - 1　臨床試験の一覧表

試験の概要（本項中章番号） 資料の種類 試験報告書の添付場所	試験の目的	試験番号 実施地域	試験の相 試験デザイン 対照の種類	対象 主要選択基準	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数（治験薬投与） 平均年齢（範囲又は標準偏差）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.2.5 参考資料 第 5.3.4.2.1 項	安全性 薬物動態 薬力学	BCX1777-105 米国	第 I/II 相 非盲検，用量漸増，多施設共同試験	難治性皮膚 T 細胞リンパ腫患者 18 歳以上	フォロデシン 40 mg/m^2 1 日 1 回経口投与（連日） 80 mg/m^2 1 日 1 回経口投与（連日） 160 mg/m^2 1 日 1 回経口投与（連日） 320 mg/m^2 1 日 1 回経口投与（連日） 300 mg 1 日 1 回経口投与（連日） 300 mg 1 日 1 回経口投与（2 週間連日投与後 2 週間休薬）	64 例 60.8 歳（28～82 歳）	初期投与期：4 週間 継続投与期：病勢の進行又は忍容不能な毒性がみられるまで	完了 完全な報告書
2.2.6 参考資料 第 5.3.5.4.1 項	有効性 安全性	BCX1777-203 米国，オーストラリア，欧州	多施設共同，非盲検，連日投与，単群試験	持続性，進行性又は再発性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者 18 歳以上	フォロデシン 200 mg 1 日 1 回経口投与	144 例 60.7 歳（30～84 歳）	疾患の進行，コントロール不良の合併症の発現，被験者，治験責任医師若しくは治験依頼者の判断による忍容不能な毒性の発現，又は理由を問わない被験者による治療の中止のいずれかに合致するまで	完了 完全な報告書

表 2.7.6 - 1　臨床試験の一覧表

試験の概要（本項中章番号） 資料の種類 試験報告書の添付場所	試験の目的	試験番号 実施地域	試験の相 試験デザイン 対照の種類	対象 主要選択基準	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数（治験薬投与） 平均年齢（範囲又は標準偏差）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.2.7 参考資料 第 5.3.5.4.2 項	有効性 安全性	BCX1777-204 米国	非盲検，単群試験	フルダラビン既治療の進行慢性リンパ性白血病患者 18 歳以上	フォロデシン 200 mg 1 日 1回経口投与	8 例 60 歳（51～68 歳）	PD がみられた時点で中止とし，最長 6 サイクル（1 サイクルは 28 日）まで	完了 完全な報告書
2.2.8 参考資料 第 5.3.5.4.3 項	有効性 安全性	BCX1777-210 米国，オーストラリア	多施設共同，連日投与，非無作為化，非盲検，単群試験	1 レジメンによる前治療が無効となった慢性リンパ性白血病患者，又は未治療で，高齢，全身状態が悪い，若しくは細胞傷害性の化学療法に不耐用であることが予想される慢性リンパ性白血病患者	フォロデシン 200 mg 1 日 1 経口投与 治験実施計画書改訂 2 後 200 mg 1 日 2回経口投与	1 日 1 回投与 : 7 例 68 歳（50～83 歳） 1 日 2 回投与 : 26 例 70 歳（48～92 歳）	臨床所見及び臨床検査所見に基づき PD と判断された時点又は忍容不能な毒性の発現まで	完了 完全な報告書

ALK : 未分化リンパ腫リン酸化酵素，NK : ナチュラル北キラー，NOS : 非特定型，PD : 病勢進行，増悪，T-ALL : T 前駆細胞リンパ芽球性白血病，T-LBL : T 前駆細胞リンパ芽球性リンパ腫，WHO : 世界保健機構

2　個々の試験の概要

2.1　評価資料に含めた臨床試験

2.1.1　国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）［評価資料］（第 5.3.3.2.1 項）

2.1.1.1　試験方法

国内第 I 相試験の試験方法を表 2.7.6 - 2 に示した。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象としたフォロデシン（経口）の非盲検，用量漸増，第 I 相試験
治験の目的	主要目的 ・再発又は難治性 T/ナチュラルキラー（NK）細胞腫瘍患者を対象として各コホートでのフォロデシン経口投与時の安全性プロファイル及び忍容性を評価する。 ・フォロデシン経口投与時の薬物動態を評価する。 副次目的 ・フォロデシン経口投与時の薬力学を評価する。 ・血漿中のフォロデシン濃度と 2'-デオキシグアノシン（dGuo）濃度の関連を検討する。 ・フォロデシンの有効性を評価する。 ・末梢血中単核球の細胞表面マーカー（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD16^+$，$CD20^+$，$CD56^+$）を解析する。 （セザリー細胞を有する被験者は上記マーカーに加え，$CD4^+/CD7^-$，$CD4^+/CD26^-$も測定する）。
治験デザイン	非盲検，用量漸増，多施設共同試験
治験方法	本治験は，スクリーニング期間（投与開始前 14 日間），投与期間（治験薬投与開始から病勢の進行が認められるか，又はフォロデシンに対して忍容不能となるまで），及び安全性フォローアップ期間（治験薬の最終投与から 30 日間）で構成された。 投与方法 フォロデシンを 1 日目から 1 日 1 回，朝食後に連日経口投与した。新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行（以下，病勢の進行）が認められるか又はフォロデシンに対して忍容不能となるまで，同一用量で継続投与できるものとした。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
治験方法（続き）	増量規定 各コホートに最低 3 例の被験者を登録した。コホート 1（100 mg/日）から被験者の登録を開始し，より高用量のコホートに順次組み入れた。フォロデシンの初回投与から 28 日間の安全性評価を実施した被験者のデータに基づき，以下に示した増量規定に従って，次コホートへの増量を決定した。 ・3 例中に 1 例も用量制限毒性（DLT）が発現しなかった場合，次コホートに被験者を少なくとも 3 例登録する。 ・3 例中 1 又は 2 例に DLT が発現した場合，同一コホートに最大 3 例まで被験者を追加登録し，6 例中 1 又は 2 例で DLT が認められた場合は，次コホートに被験者を新たに少なくとも 3 例登録する。6 例中 3 例以上に DLT が認められた場合は増量を中止する。 ・3 例中 3 例に DLT が発現した場合，増量を中止する。 （DLT が 0/3 例，1/6 例又は 2/6 例であってもコホート 4*で終了する。） * 治験開始時に計画した投与量は 100 mg/日（コホート 1），200 mg/日（コホート 2）及び 300 mg/日（コホート 3）の 3 用量であったが，治験開始後に治験実施計画書を変更し，400 mg/日（コホート 4）を追加した。しかし，結果的に 400 mg/日（コホート 4）への増量は行わず，300 mg/日（コホート 3）までで治験を終了した。 DLT 及び最大耐量（MTD） DLT はフォロデシン投与開始から 28 日目までの間に発現し，フォロデシンとの因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の規定に該当するものとした。なお，以下の規定に該当する有害事象がフォロデシン投与開始 29 日目以降に認められた場合は，DLT 該当毒性とした。 ・Grade 3 又は 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く） ・スクリーニング時の骨髄での腫瘍細胞比率が≤25%の被験者［皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）の場合は腫瘍細胞比率≤25%と扱った］：Grade 4 の好中球減少症又は Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） ・スクリーニング時の骨髄での腫瘍細胞比率が>25%の被験者：7 日間以上継続する Grade 4 の好中球減少症又は 7 日間以上継続する Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） DLT の発現状況から可能な場合に MTD の推定を行うこととした。MTD は DLT の発現がコホート内で 3 例以上に認められた用量より 1 段階下の用量で，DLT の発現が 50%未満と推定される用量とした。 治験薬の投与量の変更 フォロデシンとの関連が認められると判断された有害事象の発現状況によって，以下のとおり投与量を変更することとした。なお，フォロデシン投与開始から 28 日目までに DLT が発現した場合は，フォロデシンの再投与を行わないこととした。 ・DLT 該当毒性が発現した場合は，治験薬の投与を休薬する。 ・2 週間休薬して，Grade 1 以下又はベースラインに回復しない場合，治験薬の投与を中止する。 ・2 週間以内に Grade 1 以下又はベースラインに回復した場合，1 用量下の投与量で投与を再開することができる。100 mg/日の投与を受けている被験者で DLT 該当毒性が発現した場合は，治験薬の投与を中止する。この場合，再投与は行わない。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　病変の生検病理診断にて組織学的にT細胞又はNK細胞腫瘍と診断された患者［世界保健機構（WHO）分類に基づく］。ただし，T前駆細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫（T-ALL/T-LBL）は除外した。 2)　少なくとも1レジメン以上の抗悪性腫瘍薬による治療歴を有する，再発・再燃又は難治性患者。 3)　年齢が20歳以上の患者。 4)　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が0，1の患者。 5)　初回投与から少なくとも15日間入院可能な患者。 6)　骨髄での腫瘍細胞比率が≤25%の患者の場合，以下の両基準を満たす患者（CTCLの場合は腫瘍細胞比率≤25%と扱った）。 ・好中球数：≥1200/mm^3 ・血小板数：≥75000/mm^3 7)　十分な肝機能を有する患者（AST，ALT：施設基準値上限の5倍以下）。 8)　十分な腎機能を有する患者（Cockroft-Gaultの推定式に基づくクレアチニンクリアランスが50mL/min以上）。 9)　登録時から3ヵ月以上の生存が期待できる患者。 主な除外基準 1)　妊婦，授乳中の女性，妊娠の可能性のある女性（閉経前又は閉経後1年未満の女性が対象の場合，投与開始前14日以内の妊娠検査が陽性），若しくは男性又は妊娠の可能性のある女性。 2)　で最終投与後2ヵ月間，適切な避妊をする意思のない患者。 3)　抗生剤でコントロール不良の活動性の重篤な感染症を有する患者。 4)　コントロール不良，又は重度な心血管系疾患を有する患者［6ヵ月以内に心筋梗塞を発現した患者，ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類III/IVの患者，不安定狭心症，治療を必要とする不整脈など］ 5)　治験薬投与前30日以内に治験薬の投与又は21日以内に化学療法剤の投与を受けた患者，本治験の評価に影響すると思われる前治療の影響が認められる患者，若しくは直近の治療による有害事象から回復していない患者。 6)　他の抗悪性腫瘍薬を併用している患者（原病に対する及び原病に関連する病状のコントロール目的でのステロイド併用は禁止とした）。 7)　胃腸障害などの理由から経口薬の服用ができない患者。 8)　HBs抗原，HCV抗体，HIV抗体又はサイトメガロウイルス（CMV）抗原（アンチジェネミア法）陽性患者。 9)　試験の完遂を妨げる合併症を有する患者。 10)　治験薬の成分に対して過敏症をゆするう患者（ゼラチン，結晶セルロース，カルメロースナトリウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム） 11)　治療を必要とする中枢神経浸潤を有する患者。
症例数	13例
治験薬	フォロデシンカプセル100mg
用法・用量	フォロデシン100mg/日（1カプセル/日），200mg/日（2カプセル/日），300mg/日（3カプセル/日）を1日目から1日1回，朝食後に連日経口投与した。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
投与期間	新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行が認められる又はフォロデシンに対して忍容不能となるまで
検査・観察項目	スクリーニング～3 週目（16 日目まで入院）

週	スクリーニング	1					2		3		
日	−14～−1	1 投与前	1 投与後	2	3	4	8	11	15	16	18
既往歴・合併症・先行治療歴・病期	X										
入院期間		←								→	
併用治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X				X	X	X	X		X
身長・体重	X	X				X	X	X	X		X
身体的検査（問診）	X	X					X		X		
ECOG PS	X	X					X		X		
12 誘導心電図	X										
臨床検査	X	X				X	X	X	X		X
HBs 抗原・HCV 抗体・HIV 抗体	X										
CMV 抗原	X										
リンパ球サブセット検査		X					X				
フォロデシンの濃度検討 [a)]		X	X	X	X	X	X		X	X	
dGuo の濃度検討 [a)]		X	X	X	X	X	X		X	X	
採尿（フォロデシンの濃度検討） [b)]		X	X	X							
妊娠検査	X										
CT 検査	X										
骨髄検査	X										
身体所見	X										
mSWAT 評価及び病変の写真撮影	X								X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

mSWAT ： modified severity weighted assessment tool

a) 1 日目の投与前，投与後 1，2，4，6，8，24（2 日目の投与前），48（3 日目の投与前），72（4 日目の投与前）時間，15 日目の投与前，投与後 1，2，4，6，8，24（16 日目の投与前）時間，29 及び 57 日目の投与前に実施

b) 1 日目の投与前は薬物動態検討のためスポット尿を採取，1 日目の投与後から 2 日目にかけて薬物動態検討のため 24 時間蓄尿を実施。

引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 9.5-1 改編

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目（続き）	

4 週目～投与期間終了

週	4		5	6	7	8	9	10 週以降			
								2 週	4 週	6 週	8 週
日	22	25	29	36	43	50	57				
併用治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長・体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査（問診）	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図			X				X				X
臨床検査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
リンパ球サブセット検査			X		X		X		X		X
フォロデシンの濃度検討			X				X				
dGuo の濃度検討			X				X				
CT 検査 [a)]							X				X
骨髄検査 [a)]							X				X
身体所見 [a)]							X				X
内視鏡及び生検							X				X
mSWAT 評価及び病変の写真撮影 [b)]			X		X		X		X		X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

mSWAT ：modified severity weighted assessment tool
a) 治験責任／分担医師の判断により，効果の確定及び病勢進行を確認するため必要に応じて実施。
b) 消化管病変及び皮膚病変が完全寛解（CR）となる可能性が生じた場合にはリンパ腫病変の消失を必要に応じて確認。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 9.5-1 改編

投与中止時～最終投与後 30 日

週	投与中止時	最終投与後 14 日	最終投与後 30 日
併用治療	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X
身長・体重	X	X	X
身体的検査（問診）	X	X	X
ECOG PS	X	X	X
12 誘導心電図			X
臨床検査	X	X	X
リンパ球サブセット検査	X		X
妊娠検査			X
有害事象	X	X	X

引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 9.5-1 改編

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
評価項目	安全性 有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，ECOG PS 薬物動態 血漿中及び尿中フォロデシン濃度 薬力学 dGuo 及びリンパ球サブセット 有効性 客観的抗腫瘍効果
解析方法	解析対象集団 1)　安全性解析対象集団 治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 2)　薬物動態解析対象集団 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，有意のフォロデシン濃度データが得られた被験者集団。 3)　薬力学解析対象集団（dGuo） 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，有意の dGuo 濃度データが得られた被験者集団。 4)　薬力学解析対象集団（リンパ球サブセット） 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，有意のリンパ球サブセットのデータが得られた被験者集団。 5)　薬物動態・薬力学解析対象集団（dGuo） 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，有意のフォロデシン濃度データと dGuo 濃度データの両データが得られた被験者集団。 6)　有効性解析対象集団 治験薬が少なくとも 1 回以上投与され，かつスクリーニング期間以後に 1 回以上の有効性評価が行われたすべての被験者，及び有害事象，毒性，症状悪化又は死亡により 1 度も有効性評価が行われずに治験を中止した被験者からなる集団。 解析手法 1)　安全性 収集された有害事象のうち，「治験薬投与開始前には存在せず治験薬投与開始後から安全性フォローアップ期間中までに発現した事象，又はこの間に治験薬投与前の状態に比べて Grade が悪化した事象」を試験治療下での発現（Treatment-emergent）事象と定義して，当該事象を集計対象とした。集計は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて行った。件数集計は事象発現及び Grade 悪化を集計単位とした。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
解析方法（続き）	安全性解析対象集団を対象として，治験薬投与開始から 28 日目までに発現した DLT の頻度を算出した。また，有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合（95%信頼区間）を求めると共に，有害事象及び副作用の各症状について，コホート別，Grade 別，因果関係別（有害事象のみ）に発現例数，発現割合及び発現件数を集計した。発現頻度の高い有害事象及び血液毒性について，Grade 別及び因果関係別の集計を行うことにより分析した。 臨床検査値の計量データでは，項目ごと，検査時期ごとに測定値及びベースライン（1 日目の投与前）からの変化量の記述統計量を算出した。計数データでは，項目ごと，検査時期ごとに各分類の頻度を示した。米国 National Cancer Institute（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）ver. 3.0 による Grade 判定が可能なものについては，投与前後の Grade のシフトテーブルを作成すると共に，投与後に Grade 3 以上に悪化した被験者の割合を集計した。 バイタルサイン及び体重では，検査時期ごとに記述統計量を算出した。12 誘導心電図では，新たな異常所見の有無について，コホートごとに頻度と割合を示した。ECOG PS では，投与前後のシフトテーブルを作成した。 2)　薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象として，コホートごとに各測定時点の血漿中フォロデシン濃度の記述統計量を算出した。また，ノンコンパートメント解析を用いて，各被験者の 1 日目及び 15 日目の薬物動態パラメータ（C_{max}, t_{max}, AUC_{last}, AUC_{tau}）を算出し，コホートごとに記述統計量を求めた。更に，線形モデル及びパワーモデルを用いて，薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}）の用量比例性を検討した。フォロデシンの 1 日目投与後 24 時間までの累積尿中排泄率及び腎クリアランスを被験者ごとに算出し，コホートごとに記述統計量を求めた。 追加解析として，薬物動態解析対象集団を対象に，各被験者の 1 日目の $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} を算出し，コホートごとに記述統計量を求めた。 3)　薬力学 薬力学解析対象集団（dGuo）を対象とし，血漿中 dGuo 濃度及びその薬力学パラメータ（$C_{max,dGuo}$，$t_{max,dGuo}$，$AUC_{last,dGuo}$，$AUC_{tau,dGuo}$）について，血漿中フォロデシン濃度に準じた解析を実施した。また，薬力学解析対象集団（リンパ球サブセット）を対象とし，末梢血中単核球の細胞表面マーカー（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD16^+$，$CD20^+$，$CD56^+$）について，コホートごと，検査時期ごとに記述統計量を算出した。 4)　薬物動態・薬力学 薬物動態・薬力学解析対象集団（dGuo）を対象とし，線形回帰モデルを用いて，血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との関係，及び血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータと血漿中 dGuo の薬力学パラメータとの関係を検討した。追加解析として，薬物動態・薬力学解析対象集団（dGuo）を対象に，飽和を仮定した E_{max} モデルを用いて，血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との関係を検討した。 5)　有効性 有効性解析対象集団を対象として総合効果の一覧表を作成し，最良総合効果判定を集計すると共に，完全寛解（CR），不確定完全寛解（CRu）以上及び部分寛解（PR）以上の割合並びにそれらの 95%信頼区間を算出した。また，Kaplan-Meier 法を用いて生存時間解析を行い，無増悪期間［治験薬投与開始日を起算日として，病勢の進行（PD）が確認された最初の日までの期間］及び全生存期間（治験薬投与開始日を起算日として，死亡日までの期間）を検討した。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略

項目	内容
公表論文	Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, et al. Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. Cancer Sci 2012 Jul;103(7):1290-5.
治験実施施設	独立行政法人 国立がん研究センター 中央病院 血液腫瘍科 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科 長崎大学病院 血液内科
治験期間	2009 年 1 月 5 日～2013 年 7 月 31 日

2.1.1.2　試験成績

2.1.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6 - 3 に示した。

本治験では 15 例から同意を取得したが，2 例が登録不適格（選択基準違反）とされたため，登録され治験薬の投与を開始した被験者は 13 例（コホート 1 : 5 例，コホート 2 : 3 例，コホート 3 : 5 例）であった。

DLT 評価期間である投与開始 28 日目までに中止した被験者が，13 例中 4 例（コホート 1 : 2 例，コホート 3 : 2 例）認められた。中止理由は「新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行を認めた」が 3 例，「その他」が 1 例であった。

投与開始 29 日目以降も継続した被験者は 13 例中 9 例（コホート 1 : 3 例，コホート 2 : 3 例，コホート 3 : 3 例）であった。29 日目以降に中止した 9 例の中止理由は，「新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行を認めた」が 7 例，「治験責任医師又は治験分担医師が被験者の治験参加が不適切と判断した」が 1 例，「フォロデシン 100 mg/日の投与を受けている被験者にて，DLT 該当毒性が発現した」が 1 例であった。

本治験に登録された 13 例（コホート 1 : 5 例，コホート 2 : 3 例，コホート 3 : 5 例）すべてを安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団，薬力学解析対象集団（dGuo），薬力学解析対象集団（リンパ球サブセット）及び有効性解析対象集団に採用した。なお，薬物動態・薬力学解析対象集団（dGuo）にも，薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団（dGuo）と同様に 13 例すべてを採用した。

表 2.7.6 - 3　被験者の内訳（同意取得患者）

	コホート 1 100 mg/日	コホート 2 200 mg/日	コホート 3 300 mg/日	全体
同意取得例	6	4	5	15
登録不適格例（未投与例）	1	1	0	2
登録例（投与例）	5 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	13 (100.0)
29 日以降継続した症例	3 (60.0)	3 (100.0)	3 (60.0) [a)]	9 (69.2)
28 日以下で中止した症例	2 (40.0)	0	2 (40.0)	4 (30.8)
中止理由				
新たな治療を必要とする明らかな病勢の進行を認めた	3 (60.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	10 (76.9)
治験責任医師又は治験分担医師が被験者の治験参加が不適切と判断した	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
フォロデシン 100 mg の投与を受けている被験者にて，DLT 該当毒性が発現した	1 (20.0)	0	0	1 (7.0)
その他	0	0	1 (20.0) [b)]	1 (7.7)

例数（%）
a) 29 日目の観察で PD が確認され投与中止となった被験者 1 例を含む。
b) コホート 3 の 1 例（被験者番号　*011　）は，当初，病勢の進行のため 16 日目に治験薬投与を中止したが，中止前から 37℃台の発熱を認め，CMV 抗原検査で陽性が確認された。CMV 感染に対する抗ウイルス薬投与で CMV 抗原が陰性化したこと，CT 画像上の病変縮小が一致していたことから，中止理由は「病勢の進行」ではなく「その他」とされた。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 10.1-1

2.1.1.2.2　　人口統計学的特性

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6 - 4 に示した。

コホート 1～3 を併せた 13 例のうち，男性は 8 例（61.5%），女性は 5 例（38.5%）であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は 62.1 ± 13.4 歳，範囲は 30～77 歳で，70 歳以上の被験者が 6 例（46.2%）と約半数を占めていた。

診断名は末梢性 T 細胞リンパ腫（非特定型）が最も多く 6 例（46.2%），次いで未分化大細胞型リンパ腫が 3 例（23.1%），CTCL（菌状息肉症）及び原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患（WHO 分類名：皮膚未分化大細胞リンパ腫）が各 2 例（15.4%）であった。成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）と診断された被験者はなかった。

リンパ腫の病期は IA～IVA の範囲にあり，IIIA が 4 例（30.8%）と最も多かった。組入れ基準に従ってすべての被験者が 1 レジメン以上の先行化学療法を受けていた。ECOG PS は 11 例（84.6%）で「0」，骨髄での腫瘍細胞比率も 11 例（84.6%）で 25%以下であった。

表 2.7.6 - 4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		コホート 1 n=5	コホート 2 n=3	コホート 3 n=5	全体 n=13
性別	男	3 (60.0)	1 (33.3)	4 (80.0)	8 (61.5)
	女	2 (40.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	5 (38.5)
年齢（歳）	40 歳未満	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	40～49 歳	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	50～59 歳	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
	60～69 歳	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
	70 歳以上	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (80.0)	6 (46.2)
	平均値 ± 標準偏差	54.6 ± 16.5	62.7 ± 13.2	69.2 ± 6.5	62.1 ± 13.4
	中央値	56.0	60.0	71.0	69.0
	最小値～最大値	30～70	51～77	58～74	30～77
診断名	末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型	2 (40.0)	0	4 (80.0)	6 (46.2)
	未分化大細胞型リンパ腫	3 (60.0)	0	0	3 (23.1)
	CTCL（菌状息肉症）	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)
	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖疾患	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)
病期（リンパ腫）	IA	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	IIA	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (23.1)
	IIIA	1 (20.0)	0	3 (60.0)	4 (30.8)
	IIIB	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
	IVA	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
病期（CTCL）	IIB	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
	IVA	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
身長（cm）	150 cm 未満	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
	150 cm 以上 160 cm 未満	1 (20.0)	3 (100.0)	0	4 (30.8)
	160 cm 以上 170 cm 未満	2 (40.0)	0	4 (80.0)	6 (46.2)
	170 cm 以上	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)
	平均値 ± 標準偏差	167.10 ± 11.26	152.17 ± 2.29	159.96 ± 7.50	160.91 ± 9.87
	中央値	161.40	151.00	161.0	161.00
	最小値～最大値	154.9～181.0	150.7～154.8	148.0～168.8	148.0～181.0
体重（kg）	50 kg 未満	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
	50 kg 以上 60 kg 未満	2 (40.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (38.5)
	60 kg 以上 70 kg 未満	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
	70 kg 以上	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	5 (38.5)
	平均値 ± 標準偏差	65.32 ± 16.10	58.20 ± 10.76	63.52 ± 15.28	62.98 ± 13.84
	中央値	59.20	52.60	62.20	59.20
	最小値～最大値	48.6～84.4	51.4～70.6	43.5～79.8	43.5～84.4
先行治療 化学療法 レジメン数	1	1 (20.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	4 (30.8)
	2	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	4 (3.08)
	3	0	0	0	0
	4 以上	3 (60.0)	0	2 (40.0)	5 (38.5)
先行治療 放射線療法	なし	4 (80.0)	0	4 (80.0)	8 (61.5)
	あり	1 (20.0)	3 (100.0)	1 (20.0)	5 (38.5)
先行治療 その他	なし	4 (80.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	8 (61.5)
	あり	1 (20.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	5 (38.5)
ECOG PS	0	4 (80.0)	2 (66.7)	5 (100.0)	11 (84.6)
	1	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
骨髄浸潤 腫瘍細胞比率	25%以下	5 (100.0)	1 (33.3)	5 (100.0)	11 (84.6)
	未実施	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)

例数（%）
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.2-1

2.1.1.2.3　　治療の遵守状況の測定

安全性解析対象集団を対象として治験薬の投与状況を表 2.7.6 - 5 に示した。

各コホートの服薬率（平均値）は 96.31%～99.37%であり，コホートにかかわらず服薬遵守状況は良好であった。

治験薬の減量を要した被験者はコホート 3 の 1 例（被験者番号　*014　）に認められた。本被験者は DLT 該当毒性により休薬した後，投与量変更基準（DLT 該当毒性が，休薬後 2 週間以内に Grade 1 以下若しくはベースラインに回復した場合，1 用量下の投与量で治験薬の投与を再開できる）に従い，300 mg/日から 200 mg/日に減量して治験薬の投与を再開した。治験薬を休薬した被験者は 5 例（コホート 1 : 2 例，コホート 2 : 1 例，コホート 3 : 2 例）であり，そのうち有害事象により休薬したのは 3 例［コホート 1 : 2 例（被験者番号　*002　，　*006　），コホート 3 : 1 例（被験者番号　*014　）］であった。その他の 2 例はいずれも 1～2 日の服薬忘れであった。

表 2.7.6 - 5　治療の遵守状況の測定（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5	コホート 2 200 mg/日 n=3	コホート 3 300 mg/日 n=5	全体 n=13
投与日数（日）				
平均値 ± 標準偏差	328.2 ± 612.4	164.7 ± 42.1	113.8 ± 160.2	208.0 ± 379.5
中央値	35.0	168.0	28.0	110.0
最小値～最大値	9～1418	121～205	15～392	9～1418
総投与量（mg）				
平均値 ± 標準偏差	32820.0 ± 61237.0	32933.3 ± 8419.8	30560.0 ± 40318.0	31976.9 ± 42485.5
中央値	3500.0	33600.0	8400.0	16200.0
最小値～最大値	900～141800	24200～41000	4500～99700	900～141800
服薬率（%） a)				
平均値 ± 標準偏差	98.88 ± 2.04	99.37 ± 0.17	96.31 ± 1.65	98.00 ± 2.07
中央値	100.00	99.41	96.55	99.09
最小値～最大値	95.3～100.0	99.2～99.5	93.8～98.2	93.8～100.0
減量の有無，例数（%）				
なし		3 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)
あり		0	1 (20.0) （減量日数： 179 日）	1 (7.7) （減量日数： 179 日）
休薬の有無，例数（%）				
なし	3 (60.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	8 (61.5)
あり	2 (40.0) （休薬日数： 12 日，6 日）	1 (33.3) （休薬日数： 1 日）	2 (40.0) （休薬日数： 2 日，12 日）	5 (38.5) （休薬日数： 12 日，6 日，1 日， 2 日，12 日）

例数（%）
a) 服薬率（%）＝100× 服薬日数／（中止日 － 投与開始日）
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.3-1，付録 16.2.5.1 改編

2.1.1.2.4　　安全性

1)　有害事象の概要

本治験で発現した有害事象の概要を表 2.7.6 - 6 に示した。

表 2.7.6 - 6　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5	コホート 2 200 mg/日 n=3	コホート 3 300 mg/日 n=5	全体 n=13
有害事象	5 (100.0) [54.9, 100.0]	3 (100.0) [36.8, 100.0]	5 (100.0) [54.9, 100.0]	13 (100.0) [79.4, 100.0]
副作用	5 (100.0) [54.9, 100.0]	3 (100.0) [36.8, 100.0]	5 (100.0) [54.9, 100.0]	13 (100.0) [79.4, 100.0]
重篤な有害事象	2 (40.0) [5.3, 85.3]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	4 (30.8) [9.1, 61.4]
重篤な副作用	2 (40.0) [5.3, 85.3]	1 (33.3) [0.8, 90.6]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	4 (30.8) [9.1, 61.4]
Grade 3 以上の有害事象	4 (80.0) [28.4, 99.5]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	4 (80.0) [28.4, 99.5]	10 (76.9) [46.2, 95.0]
Grade 3 以上の副作用	4 (80.0) [28.4, 99.5]	2 (66.7) [9.4, 99.2]	4 (80.0) [28.4, 99.5]	10 (76.9) [46.2, 95.0]
投与中止に至った有害事象	2 (40.0) [5.3, 85.3]	0 (0.0) [0.0, 63.2]	0 (0.0) [0.0, 45.1]	2 (15.4) [1.9, 45.4]
投与中止に至った副作用	2 (40.0) [5.3, 85.3]	0 (0.0) [0.0, 63.2]	0 (0.0) [0.0, 45.1]	2 (15.4) [1.9, 45.4]
休薬又は減量を要した有害事象	2 (40.0) [5.3, 85.3]	0 (0.0) [0.0, 63.2]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	3 (23.1) [5.0, 53.8]
休薬又は減量を要した副作用	2 (40.0) [5.3, 85.3]	0 (0.0) [0.0, 63.2]	1 (20.0) [0.5, 71.6]	3 (23.1) [5.0, 53.8]
死亡	0 (0.0) [0.0, 45.1]	0 (0.0) [0.0, 63.2]	0 (0.0) [0.0, 45.1]	0 (0.0) [0.0, 20.6]

例数（%）［95%信頼区間］
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-1

2)　DLT の評価

DLT 評価対象となった 9 例（各コホート 3 例）の被験者で，投与開始から 28 日目までに DLT は発現しなかった。したがって，本治験では MTD を推定することはできなかった。

DLT 該当毒性は 3 例（コホート 1：2 例，コホート 3：1 例）に 4 件認められた。コホート 1 の 2 例のうち，1 例は投与開始 1137 日目に Grade 3 の大腸癌，及び投与開始 1422 日目に Grade 4 のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現し，他の 1 例は，投与開始 166 日目に Grade 3 のウイルス感染を発現した。コホート 3 の 1 例は，投与開始 210 日目に Grade 3 の帯状疱疹を発現した。これらの事象はすべて重篤な有害事象であり，コホート 1 の 2 例はいずれも治験薬の投与が中止された。

3)　有害事象

本治験で発現した有害事象及び副作用の各症状について，発現例数，発現割合及び発現件数をコホート別に表 2.7.6 - 7 及び表 2.7.6 - 8 にそれぞれ示した。

有害事象及び副作用は，治験薬を投与された 13 例すべて（100%）で認められた。また，有害事象の発現件数は全体で 158 件，副作用の発現件数は全体で 124 件であり，大部分の有害事象が副作用と判定された。有害事象及び副作用の発現件数に，コホートによる違いは認められなかった。

全体で 2 例以上に発現した副作用（= 発現割合 10%以上）は，リンパ球数減少（8 例，61.5%），便秘（5 例，38.5%），貧血，リンパ球減少症及び発疹（各 4 例，30.8%），悪心，末梢性浮腫，血中乳酸脱水素酵素増加，好中球数減少及び白血球数減少（各 3 例，23.1%），帯状疱疹，鼻咽頭炎，頭痛，倦怠感，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少及び体重減少（各 2 例，15.4%）であった。

表 2.7.6 - 7　有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5			コホート 2 200 mg/日 n=3			コホート 3 300 mg/日 n=5			全体 n=13		
SOC/PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
感染症および寄生虫症	3	(60.0)	13	2	(66.7)	8	3	(60.0)	5	8	(61.5)	26
気管支炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
蜂巣炎	0		0	1	(33.3)	4	0		0	1	(7.7)	4
サイトメガロウイルス感染	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
憩室炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
毛包炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
大腸菌性胃腸炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
帯状疱疹	1	(20.0)	1	0		0	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
インフルエンザ	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
喉頭炎	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
鼻咽頭炎	1	(20.0)	3	1	(33.3)	1	1	(20.0)	2	3	(23.1)	6
咽頭炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
肺炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
副鼻腔炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
尿路感染	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
ウイルス感染	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
胃感染	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
口腔ヘルペス	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	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）	1	(20.0)	2	2	(66.7)	2	2	(40.0)	2	5	(38.5)	6
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
腫瘍疼痛	0		0	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
癌疼痛	0		0	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
大腸癌	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
血液およびリンパ系障害	1	(20.0)	1	2	(66.7)	5	4	(80.0)	8	7	(53.8)	14
貧血	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	2	(40.0)	2	4	(30.8)	4
白血球減少症	0		0	1	(33.3)	2	0		0	1	(7.7)	2
リンパ節炎	0		0	0		0	1	(20.0)	4	1	(7.7)	4
リンパ球減少症	0		0	2	(66.7)	2	2	(40.0)	2	4	(30.8)	4
内分泌障害	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
甲状腺機能低下症	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
代謝および栄養障害	0		0	0		0	2	(40.0)	2	2	(15.4)	2
食欲不振	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
低蛋白血症	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
精神障害	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
不眠症	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
神経系障害	2	(40.0)	2	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	4	(30.8)	4
頭痛	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	0		0	2	(15.4)	2
感覚鈍麻	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
ヘルペス後神経痛	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
眼障害	1	(20.0)	1	1	(33.3)	2	0		0	2	(15.4)	3
眼精疲労	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
結膜炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
アレルギー性結膜炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
血液障害	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
リンパ浮腫	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(60.0)	4	0		0	0		0	3	(23.1)	4
喀血	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
低酸素症	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
上気道の炎症	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
口腔咽頭不快感	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1

表 2.7.6 - 7　有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5			コホート 2 200 mg/日 n=3			コホート 3 300 mg/日 n=5			全体 n=13		
SOC/PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
胃腸障害	4	(80.0)	13	2	(66.7)	2	3	(60.0)	7	9	(69.2)	22
上腹部痛	1	(20.0)	1	0		0	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
便秘	3	(60.0)	3	1	(33.3)	1	2	(40.0)	2	6	(46.2)	6
齲歯	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
消化不良	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
腸炎	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
胃潰瘍	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
悪心	2	(40.0)	2	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	4	(30.8)	4
口内炎	1	(20.0)	3	0		0	0		0	1	(7.7)	3
歯痛	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
嘔吐	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
心窩部不快感	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(40.0)	4	3	(100.0)	3	3	(60.0)	4	8	(61.5)	11
湿疹	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
紅斑	2	(40.0)	2	0		0	0		0	2	(15.4)	2
そう痒症	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
発疹	1	(20.0)	2	2	(66.7)	2	2	(40.0)	3	5	(38.5)	7
筋骨格系および結合組織障害	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
関節周囲炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
腎および尿路障害	1	(20.0)	1	0		0	2	(40.0)	2	3	(23.1)	3
出血性膀胱炎	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
排尿困難	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
蛋白尿	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
全身障害および投与局所様態	2	(40.0)	3	3	(100.0)	4	3	(60.0)	4	8	(61.5)	11
胸痛	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
異常感	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
倦怠感	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	3	(23.1)	3
浮腫	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
末梢性浮腫	0		0	2	(66.7)	2	1	(20.0)	1	3	(23.1)	3
発熱	1	(20.0)	1	0		0	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
臨床検査	5	(100.0)	20	2	(66.7)	11	5	(100.0)	17	12	(92.3)	48
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	1	1	(33.3)	2	0		0	2	(15.4)	3
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(40.0)	2	1	(33.3)	3	2	(40.0)	3	5	(38.5)	8
血中カリウム増加	1	(20.0)	4	0		0	0		0	1	(7.7)	4
血圧低下	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
血中トリグリセリド増加	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
血中尿素増加	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
尿中血陽性	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
ヘモグロビン減少	2	(40.0)	2	0		0	0		0	2	(15.4)	2
肝機能検査異常	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
リンパ球数減少	4	(80.0)	5	1	(33.3)	1	3	(60.0)	5	8	(61.5)	11
好中球数減少	0		0	2	(66.7)	3	1	(20.0)	1	3	(23.1)	4
血小板数減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
総蛋白減少	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
赤血球数減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
体重減少	0		0	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
白血球数減少	0		0	1	(33.3)	1	2	(40.0)	3	3	(23.1)	4
尿中蛋白陽性	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
計	5	(100.0)	65	3	(100.0)	39	5	(100.0)	54	13	(100.0)	158

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-2

表 2.7.6 - 8　副作用（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5			コホート 2 200 mg/日 n=3			コホート 3 300 mg/日 n=5			全体 n=13		
SOC/PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
感染症および寄生虫症	3	(60.0)	6	2	(66.7)	6	3	(60.0)	5	8	(61.5)	17
気管支炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
蜂巣炎	0		0	1	(33.3)	2	0		0	1	(7.7)	2
サイトメガロウイルス感染	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
毛包炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
帯状疱疹	1	(20.0)	1	0		0	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
喉頭炎	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
鼻咽頭炎	0		0	1	(33.3)	1	1	(20.0)	2	2	(15.4)	3
肺炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
副鼻腔炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
尿路感染	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
ウイルス感染	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
胃感染	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
口腔ヘルペス	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	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）	1	(20.0)	2	0		0	1	(20.0)	1	2	(15.4)	3
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
腫瘍疼痛	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
大腸癌	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
血液およびリンパ系障害	1	(20.0)	1	2	(66.7)	5	4	(80.0)	8	7	(53.8)	14
貧血	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	2	(40.0)	2	4	(30.8)	4
白血球減少症	0		0	1	(33.3)	2	0		0	1	(7.7)	2
リンパ節炎	0		0	0		0	1	(20.0)	4	1	(7.7)	4
リンパ球減少症	0		0	2	(66.7)	2	2	(40.0)	2	4	(30.8)	4
内分泌障害	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
甲状腺機能低下症	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
代謝および栄養障害	0		0	0		0	2	(40.0)	2	2	(15.4)	2
食欲不振	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
低蛋白血症	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
精神障害	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
不眠症	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
神経系障害	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	3	(23.1)	3
頭痛	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	0		0	2	(15.4)	2
ヘルペス後神経痛	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
眼障害	0		0	1	(33.3)	2	0		0	1	(7.7)	2
眼精疲労	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
アレルギー性結膜炎	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(40.0)	2	0		0	0		0	2	(15.4)	2
上気道の炎症	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
口腔咽頭不快感	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
胃腸障害	4	(80.0)	8	2	(66.7)	2	3	(60.0)	6	9	(69.2)	16
上腹部痛	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
便秘	2	(40.0)	2	1	(33.3)	1	2	(40.0)	2	5	(38.5)	5
消化不良	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
腸炎	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
胃潰瘍	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
悪心	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	3	(23.1)	3
口内炎	1	(20.0)	3	0		0	0		0	1	(7.7)	3
心窩部不快感	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(20.0)	2	1	(33.3)	1	3	(60.0)	4	5	(38.5)	7
湿疹	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
発疹	1	(20.0)	2	1	(33.3)	1	2	(40.0)	3	4	(30.8)	6

表 2.7.6 - 8　副作用（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5			コホート 2 200 mg/日 n=3			コホート 3 300 mg/日 n=5			全体 n=13		
SOC/PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
腎および尿路障害	1	(20.0)	1	0		0	2	(40.0)	2	3	(23.1)	3
出血性膀胱炎	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
排尿困難	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
蛋白尿	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
全身障害および投与局所様態	1	(20.0)	1	3	(100.0)	4	2	(40.0)	2	6	(46.2)	7
異常感	0		0	1	(33.3)	1	0		0	1	(7.7)	1
倦怠感	1	(20.0)	1	1	(33.3)	1	0		0	2	(15.4)	2
浮腫	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
末梢性浮腫	0		0	2	(66.7)	2	1	(20.0)	1	3	(23.1)	3
臨床検査	5	(100.0)	19	2	(66.7)	11	5	(100.0)	16	12	(92.3)	46
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	1	1	(33.3)	2	0		0	2	(15.4)	3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(20.0)	1	1	(33.3)	3	1	(20.0)	2	3	(23.1)	6
血中カリウム増加	1	(20.0)	4	0		0	0		0	1	(7.7)	4
血圧低下	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
血中トリグリセリド増加	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
血中尿素増加	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
尿中血陽性	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
ヘモグロビン減少	2	(40.0)	2	0		0	0		0	2	(15.4)	2
肝機能検査異常	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
リンパ球数減少	4	(80.0)	5	1	(33.3)	1	3	(60.0)	5	8	(61.5)	11
好中球数減少	0		0	2	(66.7)	3	1	(20.0)	1	3	(23.1)	4
血小板数減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
総蛋白減少	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
赤血球数減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
体重減少	0		0	1	(33.3)	1	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
白血球数減少	0		0	1	(33.3)	1	2	(40.0)	3	3	(23.1)	4
尿中蛋白陽性	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
計	5	(100.0)	44	3	(100.0)	32	5	(100.0)	48	13	(100.0)	124

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 12.2-3

4)　Grade 3 以上の有害事象

本治験で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用の各症状について，発現例数，発現割合及び発現件数をコホート別に表 2.7.6 - 9 及び表 2.7.6 - 10 にそれぞれ示した。

Grade 3 以上の有害事象は 13 例中 10 例（76.9%）に 20 件，Grade 3 以上の副作用は 13 例中 10 例(76.9%)に 18 件認められた。Grade 3 以上の副作用の内訳は，リンパ球数減少(5 例 5 件, 38.5%)，リンパ球減少症（4 例 4 件，30.8%），白血球減少症（1 例 2 件，7.7%），帯状疱疹，ウイルス感染，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，大腸癌，貧血，ヘモグロビン減少及び血小板数減少（各 1 例 1 件，7.7%）であった。Grade 4 以上の血液毒性は 13 例中 6 例（46.2%）に認められ，すべて副作用であった。内訳はコホート 1 及びコホート 2 でリンパ球減少（症）が各 2 例，コホート 3 でリンパ球減少（症）及び貧血が各 1 例であった。いずれも非重篤な有害事象であり，DLT 又は DLT 該当毒性にはあたらなかった。

表 2.7.6 - 9　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5			コホート 2 200 mg/日 n=3			コホート 3 300 mg/日 n=5			全体 n=13		
SOC/PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
感染症および寄生虫症	2	(40.0)	2	0		0	1	(20.0)	1	3	(23.1)	3
憩室炎	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
帯状疱疹	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
ウイルス感染	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	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）	1	(20.0)	2	0		0	0		0	1	(7.7)	2
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
大腸癌	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
血液およびリンパ系障害	0		0	2	(66.7)	4	2	(40.0)	3	4	(30.8)	7
貧血	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
白血球減少症	0		0	1	(33.3)	2	0		0	1	(7.7)	2
リンパ球減少症	0		0	2	(66.7)	2	2	(40.0)	2	4	(30.8)	4
全身障害および投与局所様態	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
発熱	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
臨床検査	4	(80.0)	5	0		0	2	(40.0)	2	6	(46.2)	7
ヘモグロビン減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
リンパ球数減少	3	(60.0)	3	0		0	2	(40.0)	2	5	(38.5)	5
血小板数減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
計	4	(80.0)	10	2	(66.7)	4	4	(80.0)	6	10	(76.9)	20

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.1-1 改編

表 2.7.6 - 10　Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）

	コホート 1 100 mg/日 n=5			コホート 2 200 mg/日 n=3			コホート 3 300 mg/日 n=5			全体 n=13		
SOC/PT	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
感染症および寄生虫症	1	(20.0)	1	0		0	1	(20.0)	1	2	(15.4)	2
帯状疱疹	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
ウイルス感染	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	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）	1	(20.0)	2	0		0	0		0	1	(7.7)	2
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
大腸癌	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
血液およびリンパ系障害	0		0	2	(66.7)	4	2	(40.0)	3	4	(30.8)	7
貧血	0		0	0		0	1	(20.0)	1	1	(7.7)	1
白血球減少症	0		0	1	(33.3)	2	0		0	1	(7.7)	2
リンパ球減少症	0		0	2	(66.7)	2	2	(40.0)	2	4	(30.8)	4
臨床検査	4	(80.0)	5	0		0	2	(40.0)	2	6	(46.2)	7
ヘモグロビン減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
リンパ球数減少	3	(60.0)	3	0		0	2	(40.0)	2	5	(38.5)	5
血小板数減少	1	(20.0)	1	0		0	0		0	1	(7.7)	1
計	4	(80.0)	8	2	(66.7)	4	4	(80.0)	6	10	(76.9)	18

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.12.0 による。
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.3.1-3 改編

5)　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

6)　重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用は，いずれも 13 例中 4 例（コホート 1 : 2 例，コホート 2 : 1 例，コホート 3 : 1 例）で認められた。重篤な有害事象の発現件数は全体で 7 件であり，このうち 6 件が重篤な副作用と判断された。

重篤な有害事象が認められたコホート 1 の 2 例のうち，1 例で憩室炎，大腸癌及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，他の 1 例で帯状疱疹及びウイルス感染，コホート 2 の 1 例で蜂巣炎，コホート 3 の 1 例で帯状疱疹が発現した。コホート 1 の 2 例のうち，1 例に認められたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（重篤，DLT 該当毒性）は治験責任医師により被験者の治験参加が不適切と判断されたため，他の 1 例に認められたウイルス感染（重篤）は DLT 該当毒性のため，いずれも治験薬の投与中止に至った。治験薬の減量を要した有害事象はコホート 3 の 1 例で，上述の重篤な帯状疱疹（DLT 該当毒性）のみであった。なお，コホート 1 の 2 例（いずれも重篤な有害事象による中止例）は，それぞれ大腸菌性胃腸炎及び上気道の炎症のため治験薬を休薬したが，当該事象の重症度はいずれも Grade 2 で，DLT に該当しなかった。この場合，いずれも治験実施計画書の規定では休薬を認めておらず，本来は休薬を要さない有害事象であった。

本治験で発現した 4 例 7 件の重篤な有害事象の叙述を 3.1 項に示した。

7)　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値の推移では，いずれの検査項目も大きな変動を示さず，白血球数及びリンパ球が変化する傾向や，好中球及び血小板数が減少する傾向も認められなかった。治験薬投与後の臨床検査値が NCI-CTCAE で Grade 3 以上に悪化した被験者は，リンパ球で 13 例中 9 例（69.2%），ヘモグロビンで 2 例（15.4%），白血球数及び血小板数で各 1 例（7.7%）認められた。

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重は，治験薬投与前後で特定の方向へ変動する傾向は認められなかった。

12 誘導心電図では，いずれの被験者でも臨床的意義のある新たな異常所見は認められなかった。

ECOG PS では，投与前後で 0 から 1 へ悪化した被験者が 5 例，0 から 2 へ悪化した被験者が 1 例認められた。ベースラインが 1 であった 2 例を含め，その他の被験者では変化しなかった。

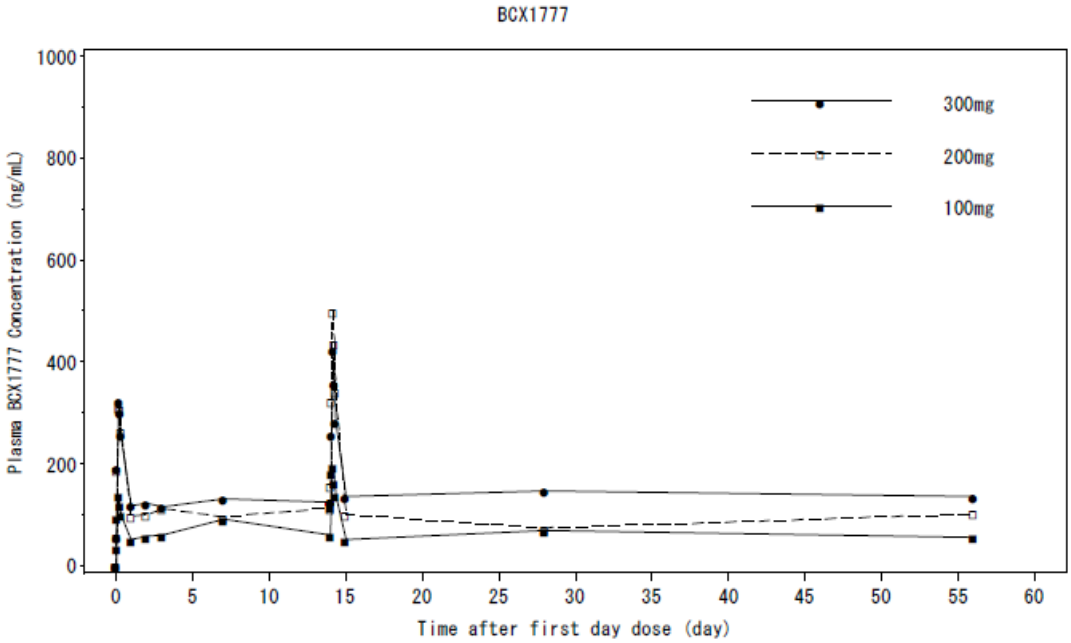
2.1.1.2.5　　薬物動態

1)　血漿中フォロデシン濃度の推移

平均血漿中フォロデシン濃度の推移を図 2.7.6 - 1 に示した。

1 日目投与後の血漿中フォロデシン濃度（平均値）は，いずれの投与量でも投与後 4 時間に最高値に達した後，速やかに低下した。血漿中フォロデシンのトラフ濃度は，投与開始翌日には定常状態に達するものと考えられた。15 日目投与後の血漿中フォロデシン濃度は，1 日目投与後と比較して高値で推移したが，推移のパターンは 1 日目と同様であった。

図 2.7.6 - 1　平均血漿中フォロデシン濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



1 日目及び 15 日目を除く測定日の血漿中濃度の平均値は，治験薬投与後に採血したと考えられるデータを除いて算出した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-1

2)　血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ

血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6 - 11 に要約した。

血漿中フォロデシンの 1 日目の C_{max} 及び AUC_{last} 並びに 15 日目の C_{max} 及び AUC_{tau}（いずれも平均値）は，100 mg/日と 200 mg/日の間では投与量の増加に伴って増加したが，200 mg/日と 300 mg/日では同程度の値であった。t_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（1 日目のみ算出，平均値）は投与量によって変化しなかった。

表 2.7.6 - 11 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータの記述統計量　投与量ごと（薬物動態解析対象集団）

投与日	コホート 投与量	要約 統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} 又は AUC_{tau} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a]
1 日目	コホート 1 100 mg/日	n 平均値 [c] 標準偏差 [d]	5 139.2 83.1	5 4.00 3.98～22.58	5 1948.0 883.6	4 [b] 13.01 3.83
	コホート 2 200 mg/日	n 平均値 [c] 標準偏差 [d]	3 335.3 106.2	3 4.08 1.95～6.00	3 4608.0 1029.9	3 14.06 10.32
	コホート 3 300 mg/日	n 平均値 [c] 標準偏差 [d]	5 328.0 64.0	5 4.00 3.73～5.77	5 4595.6 938.9	5 14.43 6.84
15 日目	コホート 1 100 mg/日	n 平均値 [c] 標準偏差 [d]	4 216.5 136.2	4 4.11 2.05～6.10	4 2729.5 1358.2	
	コホート 2 200 mg/日	n 平均値 [c] 標準偏差 [d]	3 499.0 155.9	3 3.97 3.88～3.98	3 6302.5 1051.7	
	コホート 3 300 mg/日	n 平均値 [c] 標準偏差 [d]	5 421.6 49.6	5 4.03 3.93～4.13	5 5587.0 920.3	

a) データベースロック後の追加解析
b) コホート 1 の 1 例（被験者番号　*007　）で，投与後 24 時間の血漿中フォロデシン濃度が投与後 8 時間の濃度より高かったためにパラメータが算出できなかった。
c) t_{max} では中央値
d) t_{max} では最小値～最大値
フォロデシンの薬物動態パラメータは，血漿中フォロデシン濃度が定量限界（2.5 ng/mL）未満であった時点のデータを除いたデータセットを用いて算出した。
1 日目の AUC_{last} は，投与後 0～24 時間の測定時点のデータを用いて算出した。
15 日目の AUC_{tau} は，投与間隔を 24 時間とした場合の定常状態での AUC である。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-1，表 11.4-2 改編

3)　血漿中フォロデシンの用量比例性の検討

C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は AUC_{tau}）の用量比例性について，パワーモデルを用いて検討した結果を表 2.7.6 - 12 に示した。

1 日目，15 日目共に，回帰直線の傾きの 95%信頼区間はいずれも 1 を含んでおり，100～300 mg/日の範囲で用量比例性が示唆された。

表 2.7.6 - 12 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータと投与量との関*0（パワーモデル）（薬物動態解析対象集団）

投与日	C_{max}			AUC_{last} 又は AUC_{tau}		
	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2
1 日目	0.922 [0.390, 1.454]	0.621	0.5691	0.876 [0.438, 1.314]	3.518	0.6382
15 日目	0.784 [0.158, 1.410]	1.692	0.4380	0.769 [0.241, 1.297]	4.349	0.5128

R^2：決定係数
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-2 改編

4)　フォロデシンの尿中排泄

フォロデシンの累積尿中排泄率及び腎クリアランスを表 2.7.6 - 13 に要約した。

フォロデシンの 1 日目投与後 24 時間までの累積尿中排泄率（平均値）は投与量の 5%～8%，腎クリアランス（平均値）は 3221～3719 mL/hr の範囲にあり，投与量による違いは認められなかった。

表 2.7.6 - 13 フォロデシンの累積尿中排泄率（% of Dose）の記述統計量　投与量ごと（薬物動態解析対象集団）

コホート，投与量	フォロデシン累積尿中排泄率（% of Dose） 平均値 ± 標準偏差	腎クリアランス（mL/hr） 平均値 ± 標準偏差
コホート 1 100 mg/日（n=5）	7 ± 4	3719 ± 930
コホート 2 200 mg/日（n=3）	8 ± 4	3521 ± 1156
コホート 3 300 mg/日（n=5）	5 ± 1	3221 ± 443

引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-3 改編

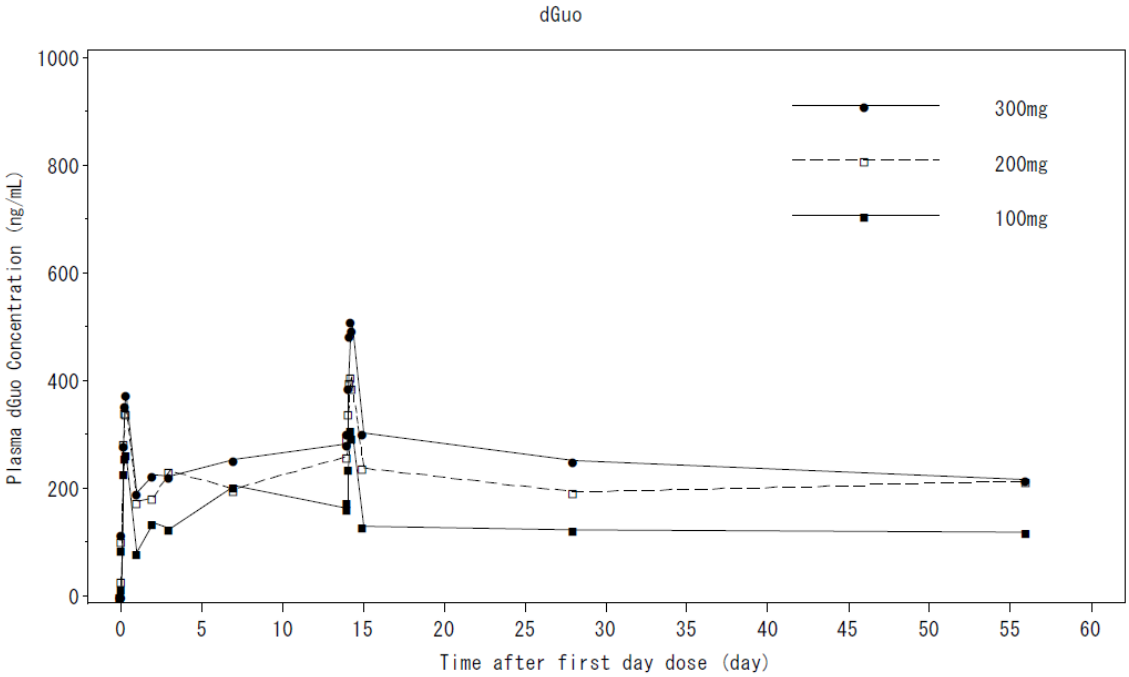
2.1.1.2.6　　薬力学

1)　血漿中 dGuo 濃度の推移

平均血漿中 dGuo 濃度の推移を図 2.7.6 - 2 に示した。

1 日目投与後の血漿中 dGuo 濃度（平均値）は，いずれの投与量でも投与後 6～8 時間に最高値に達した後，速やかに低下した。血漿中 dGuo のトラフ濃度は，投与開始 3～4 日目までにほぼ定常状態に達するものと考えられた。15 日目投与後の血漿中 dGuo 濃度は，1 日目投与後と比較して高値で推移したが，推移のパターンは 1 日目と同様であった。

図 2.7.6 - 2　平均血漿中 dGuo 濃度の推移（薬力学解析対象集団）



1 日目及び 15 日目を除く測定日の血漿中濃度の平均値は，治験薬投与後に採血したと考えられるデータを除いて算出した。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-4

2)　血漿中 dGuo の薬力学パラメータ

血漿中 dGuo の薬力学パラメータを表 2.7.6 - 14 に要約した。

血漿中 dGuo の 1 日目の $C_{max,\,dGuo}$ 及び $AUC_{last,\,dGuo}$ 並びに 15 日目の $C_{max,\,dGuo}$ 及び $AUC_{tau,\,dGuo}$（いずれも平均値）は，投与量の増加に伴って増加した。$t_{max,\,dGuo}$（中央値）は投与量によって変化しなかった。

表 2.7.6 - 14 血漿中 dGuo の薬力学パラメータの記述統計量　投与量ごと［初回投与時（1 日目）及び定常状態（15 日目）］［薬力学解析対象集団（dGuo）］

投与日	コホート 投与量	要約 統計量	$C_{max,\ dGuo}$ (ng/mL)	$t_{max,\ dGuo}$ (h)	$AUC_{last,\ dGuo}$ 又は $AUC_{tau,\ dGuo}$ (ng·h/mL)
1 日目	コホート 1 100 mg/日	n 平均値 a) 標準偏差 b)	5 270.4 66.8	5 7.33 3.98～8.08	5 4023.2 1101.3
	コホート 2 200 mg/日	n 平均値 a) 標準偏差 b)	3 348.7 48.0	3 7.97 5.78～8.08	3 5704.5 571.1
	コホート 3 300 mg/日	n 平均値 a) 標準偏差 b)	5 374.4 67.4	5 7.77 7.03～8.05	5 6047.3 1230.2
15 日目	コホート 1 100 mg/日	n 平均値 a) 標準偏差 b)	4 315.5 49.2	4 5.03 3.97～6.10	4 5383.9 981.1
	コホート 2 200 mg/日	n 平均値 a) 標準偏差 b)	3 410.7 103.9	3 3.97 3.88～6.00	3 7696.2 2051.0
	コホート 3 300 mg/日	n 平均値 a) 標準偏差 b)	5 515.8 116.2	5 6.00 4.08～6.05	5 9533.4 2677.4

a) $t_{max,\ dGuo}$ では中央値
b) $t_{max,\ dGuo}$ では最小値～最大値
dGuo の薬力学パラメータは，血漿中 dGuo 濃度が定量限界（5.0 ng/mL）未満であった時点のデータを除いたデータセットを用いて算出した。
1 日目の $AUC_{last,\ dGuo}$ は，投与後 0～24 時間の測定時点のデータを用いて算出した。
15 日目の $AUC_{tau,\ dGuo}$ は，投与間隔を 24 時間とした場合の定常状態での AUC である。
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 11.4-4，表 11.4-5 改編

3)　血漿中 dGuo の用量比例性の検討

$C_{max,\ dGuo}$ 及び AUC（$AUC_{last,\ dGuo}$ 又は $AUC_{tau,\ dGuo}$）の用量比例性について，パワーモデルを用いて検討した結果を表 2.7.6 - 15 に示した。

1 日目，15 日目共に，回帰線の傾きの 95%信頼区間上限はいずれも 1 を下回っていた。したがって，薬力学パラメータの増加は投与量の増加よりも小さく，用量比例性は認められなかった。

表 2.7.6 - 15 血漿中 dGuo の薬力学パラメータと投与量との関係（パワーモデル）（薬力学解析対象集団）

投与日	$C_{max,\ dGuo}$			$AUC_{last,\ dGuo}$ 又は $AUC_{tau,\ dGuo}$		
	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2	傾き［95%信頼区間］	切片	R^2
1 日目	0.312 [0.059, 0.564]	4.151	0.4014	0.396 [0.125, 0.668]	6.465	0.4841
15 日目	0.434 [0.151, 0.718]	3.732	0.5378	0.503 [0.182, 0.824]	6.262	0.5488

R^2：決定係数
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　図 11.4-5 改編

4)　薬力学（リンパ球サブセット）

末梢血中単核球の細胞表面マーカー（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD16^+$，$CD20^+$，$CD56^+$）を測定した結果，特定の細胞表面マーカーが著しい減少を示す傾向はなく，$CD4^+$及び $CD20^+$を含むリンパ球全体が緩やかに減少するものと考えられた。

2.1.1.2.7　　薬物動態・薬力学（dGuo）

血漿中フォロデシン濃度と dGuo 濃度との関係については，線形回帰モデルでの相関は低かったが，反応の飽和を仮定した E_{max} モデルでの相関関係が示唆された。また，血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}）と血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（$C_{max,\ dGuo}$，$AUC_{last,\ dGuo}$，$AUC_{tau,\ dGuo}$）との関係については，被験者数が少なかったこともあり，本治験で検討した範囲では線形回帰モデルでの相関は低かった。

2.1.1.2.8　　有効性

最良総合効果の頻度集計結果を表 2.7.6 - 16 に示した。

最良総合効果は 13 例中 1 例で CR，2 例で PR，3 例で病勢安定（SD），6 例で PD と判定され，1 例では評価不能（NE）であった。CR の割合［95%信頼区間］は 7.7%［0.2%, 36.0%］，PR 以上の割合［95%信頼区間］は 23.1%［5.0%, 53.8%］であった。

表 2.7.6 - 16 最良総合効果の頻度集計（有効性解析対象集団）

コホート 投与量	最良総合効果								
	CR	CRu	PR	SD	PD	NE	CR 割合（%）	CRu 以上割合（%）	PR 以上割合（%）
コホート 1（n=5） 100 mg/日	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	3 (60.0)	0	20.0 [0.5, 71.6]	20.0 [0.5, 71.6]	20.0 [0.5, 71.6]
コホート 2（n=3） 200 mg/日	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0.0 [0.0, 63.2]	0.0 [0.0, 63.2]	66.7 [9.4, 99.2]
コホート 3（n=5） 300 mg/日	0	0	0	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0.0 [0.0, 45.1]	0.0 [0.0, 45.1]	0.0 [0.0, 45.1]
全体（n=13）	1 (7.7)	0	2 (15.4)	3 (23.1)	6 (46.2)	1 (7.7)	7.7 [0.2, 36.0]	7.7 [0.2, 36.0]	23.1 [5.0, 53.8]

各判定：例数（%），各割合：%［95%信頼区間］
引用元：BCX1777-J01 試験（5.3.3.2.1）CSR　表 14.2.4-1

2.1.1.3　　結論

再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者にフォロデシンを 1 日 1 回，連日経口投与したとき，DLT 又は DLT 該当毒性の発現頻度は低く，300 mg/日までの忍容性は良好であった。薬物動態では，血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ［C_{max} 及び AUC（AUC_{last} 又は AUC_{tau}）］について，100～300 mg/日の範囲で用量比例性が示唆された。一方，血漿中 dGuo の薬力学パラメータ［$C_{max,\ dGuo}$ 及び AUC（$AUC_{last,\ dGuo}$ 又は $AUC_{tau,\ dGuo}$）］の増加は，投与量の増加よりも小さく，用量比例性は認められなかった。有効性については，約半数の被験者で少なくとも病勢の進行が抑制されており，再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍に対するフォロデシンの有効性が示唆された。

2.1.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.1 項）

2.1.2.1　試験方法

国内第 I/II 相試験の試験方法を表 2.7.6 - 17 に示した。

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	日本人再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたフォロデシンの第 I/II 相臨床試験
治験の目的	第 I 相 ・フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回（600 mg/日）28 日間連日経口投与した際の再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者における安全性及び忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定する。また，薬物動態についても評価する。 第 II 相 ・第 I 相部分で決定された推奨用法・用量における有効性，安全性，及び薬物動態を評価する。なお，有効性の主要評価項目は客観的奏効割合（ORR）とする。
治験デザイン	非盲検，単群，非無作為化，多施設共同試験
治験方法	本治験は，第 I 相部分及び第 II 相部分で構成され，いずれもスクリーニング期間（最大 14 日間），投与期間（治験薬投与開始から投与中止基準に該当するまで），安全性フォローアップ期間（治験薬の最終投与日から 30 日間）で構成された。スクリーニング期間開始前に同意を取得し，一次登録を行い，投与期間の開始前に二次登録を行った。 第 I 相部分 以下の規定に従い，治験薬の初回投与（1 日目）から 29 日目まで［用量性制限毒性（DLT）評価期間］の治験手順を完了した 3 例の被験者データに基づき，第 II 相部分の新規登録開始の可否を判断した。それまでの間は被験者の追加登録を行わなかった。 ● DLT が 3 例中 1 例も発現しなかった場合，第 II 相部分の新規登録を開始する。 ● DLT が 3 例中 1 又は 2 例に発現した場合，第 I 相部分に 3 例の被験者を追加登録して，以下の規定に従い第 II 相部分への移行の可否を判断する。 ・DLT が 6 例中 1 又は 2 例に発現した場合，第 II 相部分の新規登録を開始する。 ・DLT が 6 例中 3 例以上に発現した場合，試験を中止する。 ● DLT が 3 例中 3 例に発現した場合，試験を中止する。 ただし，DLT は治験薬投与開始から 29 日目までの間に発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の規定に該当するものとした。 ● Grade 3 又は 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く） ● 7 日間以上継続する Grade 4 の好中球減少症

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
治験方法（続き）	● 7 日間以上継続する Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） 第 I 相部分の DLT 評価期間を完了し，文書同意した被験者に治験薬の投与を継続した。また，治験薬の投与を中止した被験者は安全性フォローアップ期間へと移行した。 第 II 相部分 有効性評価対象例 43 例（第 I 相部分登録例を含まない）を目標に被験者を登録した。22 例が来院 10（57 日目）までの治験手順を終えた時点で，その時点で得られている有効性評価対象例 22 例のデータを用いて Simon の 2 段階デザイン（minmax 法）による中間解析を実施した。この結果から無益性が示された場合は治験を早期中止することとした。 無益性が示されなかった場合は治験を継続し，全ての有効性評価対象例が治験薬投与開始 24 週までの治験手順を終えた時点でデータをカットオフし，その時点で得られているデータを用いて主要解析を実施することとした。 治験期間中，安全性及び有効性の評価を行った。治験薬投与中止基準に該当するまで治験薬の継続投与を可能とし，安全性及び有効性の評価を継続した。 治験薬の投与を中止した被験者は安全性フォローアップ期間へと移行した。 投与中止基準 以下に該当した場合，治験薬投与を中止し，安全性フォローアップ期間へと移行することとした。 ・次治療を必要とする増悪が認められた場合 ・T 細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合 ・DLT が発現した場合 ・治験薬の休薬に該当する有害事象により治験薬の投与を再開できない場合 ・忍容不能な有害事象が発現した場合 ・投与期間中に併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合 ・被験者が妊娠した場合 ・被験者が同意を撤回した場合 ・治験責任／分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した場合

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
治験方法（続き）	治験薬の休薬 治験責任／分担医師は，被験者が以下に示す基準に該当した場合，治験薬の投与を一時中断した。回復後，安全性に問題がないと判断した後，治験薬の投与を再開することができることとした。ただし，休薬期間は最大 2 週間とし，治験薬の投与を再開できない被験者は，安全性フォローアップ期間へと移行することとした。 1) 治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の規定に該当する場合。再開する場合の用量は 200 mg × 1 日 2 回とし以後の増量は認めない。ただし，DLT 評価期間中又は用量が 200 mg × 1 日 2 回のとき，以下の有害事象が発現した場合は休薬とせず治験薬の投与を中止する。 ・Grade 3 又は 4 の非血液毒性（未処置の悪心，嘔吐及び下痢は除く） ・7 日間以上継続する Grade 4 の好中球減少症 ・7 日間以上継続する Grade 4 の血小板減少症（血小板輸血を実施した場合も含む） 2) 有害事象が発現し，治験責任／分担医師がその処置のために治験薬の投与の一時中断が必要であると判断した場合

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 2)　病変の生検病理診断にて組織学的に末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された患者。なお，本治験では，世界保健機構（WHO）分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを末梢性 T 細胞リンパ腫と定義した（病理組織判定のための標本の提供を必須とした）。 ・節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型 ・腸管症関連 T 細胞リンパ腫 ・肝脾 T 細胞リンパ腫 ・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 ・末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（NOS） ・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 ・未分化大細胞型リンパ腫，未分化リンパ腫リン酸化酵素（ALK）陽性 ・未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性 ・形質転換菌状息肉症* *病理学的に細胞が大型化し，腫瘤を形成している菌状息肉症を，形質転換菌状息肉症と定義した。 3)　1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有し，直近の抗悪性腫瘍剤による治療で PR 以上の効果が得られた，再発又は難治性患者。 4)　スクリーニング時，あるいは一次登録前 14 日以内の CT 計測で，直交する 2 方向で明確に測定でき，かつ長径が 1.5cm を超える腫大リンパ節又は節外性腫瘤病変を有する患者。 5)　一次登録時より 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 6)　二次登録時に Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0～1 である患者。 7)　十分な造血能を有する患者［スクリーニング時（治験薬投与開始前 7 日以内）に実施した臨床検査結果において，以下の基準を全て満たす者］。 ・ヘモグロビン量：過去 7 日以内に輸血を実施せず 8.0 g/dL 以上 ・好中球数：過去 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用せず 1200/mm^3 以上 ・血小板数：過去 14 日以内に輸血を実施せず 75000/mm^3 以上 8)　十分な肝機能を有する患者［スクリーニング時（治験薬投与開始前 7 日以内）に実施した臨床検査結果において，AST，ALT が基準値上限の 5 倍未満］。

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準（続き）	9) 十分な腎機能を有する患者［スクリーニング時（治験薬投与開始前 7 日以内）に実施した臨床検査結果において，実測値（24 時間法，体表面積補正なし）又は Cockcroft-Gault の推定式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上］。 10) 規定の入院が可能な患者（頻回採血法による薬物動態解析例）。 主な除外基準 1) 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法剤もしくは高用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量を超える）の全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた，又は治験期間中に上述の薬剤及びその他の抗悪性腫瘍剤の併用を予定している患者。ただし，治験薬投与開始の 21 日以前から一定の用法・用量で低用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量以下）の全身性副腎皮質ステロイド剤，局所又は鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド剤が投与され，腫瘍の縮小が認められない場合に限り登録可能とし，その治療を治験薬投与中止まで継続することができることとした。 2) 治験薬投与開始前 21 日以内に放射線療法，光線療法，電子線療法を受けた患者。 3) 治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 4) 治験薬投与開始前 100 日以内に何らかの抗体療法の投与を受けた患者。 5) 同種造血幹細胞移植歴がある患者。又は治験薬投与開始前 100 日以内に自家造血幹細胞移植を実施した患者。 6) 脳転移又は中枢神経系病変を有する又は既往歴のある患者。 7) 活動性の重複がんを有する患者。又は過去 5 年以内に末梢性 T 細胞リンパ腫以外の悪性新生物の発現の既往のある患者。ただし，皮膚の基底細胞がん，扁平上皮細胞がん，子宮頸部粘膜内がんについては同意取得時に治癒と判断されていれば一次登録可能とした。 8) 重度な心血管系疾患を有する患者。（一次登録前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は狭心症を発現した患者，ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 III/IV の患者，治療を必要とする不整脈を有する患者など）。 9) 先天性 QT 延長症候群の患者。 10) スクリーニング時に実施した心電図検査結果において，QTcF が 0.48 秒を超える患者（$QTcF = QT/RR^{0.33}$）。 11) スクリーニング時，あるいは同意取得前 28 日以内の免疫学的検査において，HBs 抗原，HCV 抗体又は HIV 抗体のいずれかが陽性を示す患者。若しくは，HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性で，かつ HBV-DNA 定量検査が検出感度以上の患者。 12) スクリーニング時の免疫学的検査において，CMV 抗原（アンチジェネミア法）陽性を示す患者。 13) 抗菌薬，抗真菌薬，抗ウイルス薬の静脈内投与による治療が必要な感染症を有する患者。 14) 間質性肺炎，肺線維症を有する患者，又は十分な肺機能がないと判断される患者［スクリーニング時に実施した肺機能検査において，動脈血酸素飽和度（SpO_2）が 90%未満］。

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準（続き）	15) 妊婦，授乳中の女性，又は妊娠の可能性のある女性（閉経前あるいは閉経後1年未満の女性が対象の場合，スクリーニング時の妊娠検査が陽性）の患者。若しくは，男性又は妊娠可能な女性で同意時から最終投与後 2 ヵ月までの間，適切な避妊をする意思のない患者。 16) 胃腸障害などの理由から，経口薬の服用ができない患者。 17) 過去にフォロデシンの投与を受けた患者。 18) 治験薬の成分に対して過敏症を有する患者（ゼラチン，結晶セルロース，カルメロースナトリウム，ヒプロメロース，ステアリン酸マグネシウム）。 19) インスリン投与にもかかわらずコントロール不良の糖尿病患者。
症例数	（計画時）第 I 相部分：3～6 例，第 II 相部分：43 例
治験薬	フォロデシンカプセル 100 mg
用法・用量	フォロデシン 300 mg（3 カプセル）を 1 日 2 回，食後に経口投与した。
投与期間	治験薬投与開始から治験薬投与中止基準に該当するまで

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	第 I 相部分（スクリーニング～来院 8）

週	−2〜−1	1				2	3	4	5
日	−14〜−1	1	2	3	4	8	15	22	29
来院	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	1	2	3	4	5	6	7	8
既往歴・合併症・先行治療歴・病期	X								
入院期間		←						→	
併用治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン		X				X	X	X	X
身長・体重	X					X	X	X	X
ECOG PS		X				X	X	X	X
身体的検査（問診）	X	X				X	X	X	X
PET/CT 検査	X								
身体所見（皮膚病変・肝腫大・脾腫・腎腫大の確認）	X								
骨髄検査	X								
内視鏡及び生検（消化器病変を有する場合）	X								
皮膚の医学写真撮影（皮膚病変を有す場合）	X								
胸部 X 線	X								
12 誘導心電図	X								X
肺機能検査（パルスオキシメーター）	X								
臨床検査	X					X	X	X	X
HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体・HCV 抗体・HIV 抗体	X								
HBV-DNA 定量	X								X
CMV 抗原	X								
妊娠検査	X								
血漿中フォロデシン濃度検討用採血 a)		X	X	X	X	X	X		X
血漿中 dGuo 濃度検討用採血 a)		X	X	X	X	X	X		X
血清中尿酸濃度検討用採血 a)		X	X	X	X	X	X		X
リンパ球サブセット検査		X					X		X
採尿（フォロデシンの濃度検討用） b)		X	X						

dGuo：2'-デオキシグアノシン，PET：ポジトロン断層法

a) 1 日目 1 回目投与前，投与後 1，2，4，6，8，12（1 日目 2 回目投与前），24（2 日目 1 回目投与前），48（3 日目 1 回目投与前）及び 72（4 日目 1 回目投与前）時間，8 日目 1 回目投与前，15 日目 1 回目投与前，投与後 1，2，4，6，8，12（15 日目 2 回目投与前）時間，29 日目 1 回目投与前に実施

b) 1 日目 1 回目投与前にスポット尿を採取，1 日目 1 回目投与後 0～24 時間（2 日目 1 回目投与前）に蓄尿を実施。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 9.5-1 改編

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目（続き）	第 II 相部分（頻回採血法による薬物動態解析対象例，スクリーニング～来院 8）

週	−2～−1	1				2	3	4	5
日	−14～−1	1	2	3	4	8	15	22	29
来院	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	1	2	3	4	5	6	7	8
既往歴・合併症・先行治療歴・病期	X								
入院期間		←―――			―――→		←14～15 日目→		
併用治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン		X						X	X
身長・体重	X							X	X
ECOG PS		X						X	X
身体的検査（問診）	X	X						X	X
PET/CT 検査	X								
身体所見（皮膚病変・肝腫大・脾腫・腎腫大の確認）	X								
骨髄検査	X								
内視鏡及び生検（消化器病変を有する場合）	X								
皮膚の医学写真撮影（皮膚病変を有す場合）	X								
胸部 X 線	X								
12 誘導心電図	X								X
肺機能検査（パルスオキシメーター）	X								
臨床検査	X							X	X
HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体・HCV 抗体・HIV 抗体	X								
HBV-DNA 定量	X								X
CMV 抗原	X								
妊娠検査	X								
血漿中フォロデシン濃度検討用採血 a)		X	X	X	X	X	X	X	X
血漿中 dGuo 濃度検討用採血 a)		X	X	X	X	X	X	X	X
血清中尿酸濃度検討用採血 a)		X	X	X	X	X	X	X	X
リンパ球サブセット検査		X						X	X
採尿（フォロデシンの濃度検討用） b)		X	X						

dGuo：2’-デオキシグアノシン，PET：ポジトロン断層法

a) 1 日目 1 回目投与前，投与後 1，2，4，6，8，12（1 日目 2 回目投与前），24（2 日目 1 回目投与前），48（3 日目 1 回目投与前）及び 72（4 日目 1 回目投与前）時間，8 日目 1 回目投与前，15 日目 1 回目投与前，投与後 1，2，4，6，8，12（15 日目 2 回目投与前）時間，29 日目 1 回目投与前に実施

b) 1 日目 1 回目投与前にスポット尿を採取，1 日目 1 回目投与後 0～24 時間（2 日目 1 回目投与前）に蓄尿を実施。

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 9.5-2 改編

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目（続き）	第 II 相部分（少数回採血法による部分的薬物動態解析対象例，スクリーニング～来院 8）

週	−2～−1	1	3	5
日	−14～−1	1	15	29
来院	スクリーニング	1	6	8
既往歴・合併症・先行治療歴・病期	X			
併用治療	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X
バイタルサイン		X	X	X
身長・体重	X		X	X
ECOG PS		X	X	X
身体的検査（問診）	X	X	X	X
PET/CT 検査	X			
身体所見（皮膚病変・肝腫大・脾腫・腎腫大の確認）	X			
骨髄検査	X			
内視鏡及び生検（消化器病変を有する場合）	X			
皮膚の医学写真撮影（皮膚病変を有す場合）	X			
胸部 X 線	X			
12 誘導心電図	X			X
肺機能検査（パルスオキシメーター）	X			
臨床検査	X		X	X
HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体・HCV 抗体・HIV 抗体	X			
HBV-DNA 定量	X			X
CMV 抗原	X			
妊娠検査	X			
血漿中フォロデシン濃度検討用採血 a)		X	X	X
血漿中 dGuo 濃度検討用採血 a)		X	X	X
血清中尿酸濃度検討用採血 a)		X	X	X
リンパ球サブセット検査 b)		X	X	X

dGuo：2’-デオキシグアノシン，PET：ポジトロン断層法
a) 1 回目投与前に実施
b) 1 日目は 1 回目投与前に実施
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 9.5-3 改編

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目（続き）	第 I 相・第 II 相部分共通（来院 9～最終投与後 30 日）

週	7	9	11, 13, 15	17	21	25		投与中止時	最終投与後 30 日
日	43	57	71, 85, 99	113	141	169			
来院	9	10	11, 12, 13	14	15	16	17～[a]		
併用治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的検査（問診）	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PET/CT 検査		X		X		X	X[b]	X[c]	
身体所見（皮膚病変・肝腫大・脾腫・腎腫大の確認）		X		X		X	X[b]	X[c]	
骨髄検査		X[d]		X[d]		X[d]	X[b,d]	X[c]	
内視鏡及び生検（消化器病変を有する場合）		X[d]		X[d]		X[d]	X[b,d]	X[c]	
皮膚の医学写真撮影（皮膚病変を有す場合）		X		X		X	X[b]	X[c]	
12 誘導心電図		X		X		X	X[b,c]	X[f]	X[e]
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBV-DNA 定量		X	X[g]	X	X	X	X	X	X
妊娠検査								X	
血漿中フォロデシン濃度検討用採血		X[h]						X[i]	
血漿中 dGuo 濃度検討用採血		X[h]		X[h]		X[h]		X[f]	
血清中尿酸濃度検討用採血		X[h]		X[h]		X[h]		X[f]	
リンパ球サブセット検査		X		X		X	X[j]	X	

dGuo：2’-デオキシグアノシン，PET：ポジトロン断層法
a) 来院 16 以降，28 日おきに来院
b) 来院 16 以降，4 来院おきに実施
c) 前回の評価から 8 週間経過している場合，又は効果の確定及び病勢の進行を確認するために必要に応じて実施
d) 効果の確定及び病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
e) 追跡調査のため必要に応じて実施
f) 来院 16（169 日目）までに中止の場合に実施
g) 来院 12 に実施
h) 1 回目投与前に実施
i) 来院 10（57 日目）までに中止の場合に実施
j) 来院 16 以降，2 来院おきに実施
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 9.5-1 及び表 9.5-3 改編

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
評価項目	有効性（第 II 相部分） ＜主要評価項目＞ 画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合（ORR） ＜副次評価項目＞ 治験責任／分担医師の評価に基づく ORR，全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS），投与持続期間（TTF），奏効到達時間（Time to Response），奏効期間（Duration of Response） 薬物動態 血漿中及び尿中フォロデシン濃度 薬力学 血漿中 dGuo 濃度，血清中尿酸濃度，リンパ球サブセット 安全性 有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，身体的検査（問診），ECOG PS
解析方法	解析対象集団 1)　最大の解析対象集団（FAS） 主要な登録基準（適格基準）を満たす被験者集団から，治験薬投与を 1 回も受けていない被験者，及び治験薬投与後の有効性データが全くない被験者を除いた集団。有効性評価の主たる解析対象集団とした。 2)　治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） FAS のうち，投与開始後の服薬遵守率が 80%以上であり，重大な治験実施計画書違反のない被験者集団。 3)　安全性解析対象集団 少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者集団。 4)　薬物動態解析対象集団 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，血漿中フォロデシン濃度データが得られた被験者集団。 5)　薬力学解析対象集団（dGuo） 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，血漿中 dGuo 濃度データが得られた被験者集団。 6)　薬力学解析対象集団（尿酸） 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，血清中尿酸濃度データが得られた被験者集団。 7)　薬力学解析対象集団（リンパ球サブセット） 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，リンパ球サブセットのデータが得られた被験者集団。

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
解析方法（続き）	解析手法 1)　有効性 特に断りのない限り，FAS を対象集団とした。 ・主要評価項目 ＜主要解析＞ 有効性の主要評価を ORR とした。ORR とは，解析対象全例のうち最良総合効果が CR 又は PR と評価された被験者の割合とした。最良総合効果には画像評価委員会による評価結果を用いた。なお，最良総合効果は，規定の効果判定基準を用いて調査期間中に記録された最良の効果とした。 本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを有意水準片側 5%で検定した。 ＜感度分析＞ PPS において，主要解析と同様の解析を実施して，結果の頑健性を評価した。 ・副次評価項目 最良総合効果として治験責任／分担医師による評価結果を用い，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを有意水準片側 5%で検定した。 以下の評価項目について，Kaplan-Meier 法により time-to-event 解析を行った：OS，PFS，TTF，Duration of Response。Time ro Response については奏効例を対象とした解析であり，打ち切りが発生しないことより，記述統計にて要約した。 2)　安全性 本治験では，同意取得から治験薬最終投与後 30 日目の調査及び検査が終了するまでに，治験薬の投与を受けた被験者に発現する有害事象を収集した。これらの事象のうち，治験薬投与開始後に発現した症状及び症候（TESS）を分析した。 症例報告書に記載された有害事象の記述（報告用語）を ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いてその下層語（LLT）に読み替えた。LLT が帰属する基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を集計単位として有害事象を分析した。治験薬投与後に発現した有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できないものを副作用とした。 治験薬投与後に発現した各有害事象について，発現症例数と発現割合を求めた。加えて治験薬との因果関係別及び重症度別についても同様の分析を行った。死亡例，その他の重篤な有害事象の詳細な一覧表を作成した。 臨床検査値の計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性データについて，検査時期ごとに各カテゴリの頻度集計を行った。散布図及び検査値をカテゴリ化したシフトテーブルを作成することにより，個々の被験者内での変化を検討した。 バイタルサインの計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。散布図を作成することにより，個々の被験者内での変化を検討した。 心電図の計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。治験薬投与後に新たに認められた心電図の各所見について，その所見が新たに認められた被験者数と発現率を集計した。正異判定（臨床的に意義のある所見がある場合に異常と判定）の治験薬投与前後の変化についてシフトテーブルを作成した。 ECGOG PS の治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。

表 2.7.6 - 17 試験方法の概略

項目	内容
解析方法（続き）	3)　薬物動態及び薬力学 血漿中フォロデシン濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC 等）と血漿中 dGuo 濃度及び血清尿酸値の薬力学パラメータ（C_{max}，AUC，ベースラインからの変化量等）を算出し，パラメータの各検査項目間の相関を検討した。 尿中フォロデシン濃度より尿中排泄率を算出した。 リンパ球サブセットの治験薬投与前後の散布図を作成した。
公表論文	未定
治験実施施設	国立研究開発法人　国立がん研究センター中央病院 他　合計 21 医療機関
治験期間	2013 年 1 月 日～継続中

2.1.2.2　試験成績

2.1.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6 - 3 に示した。

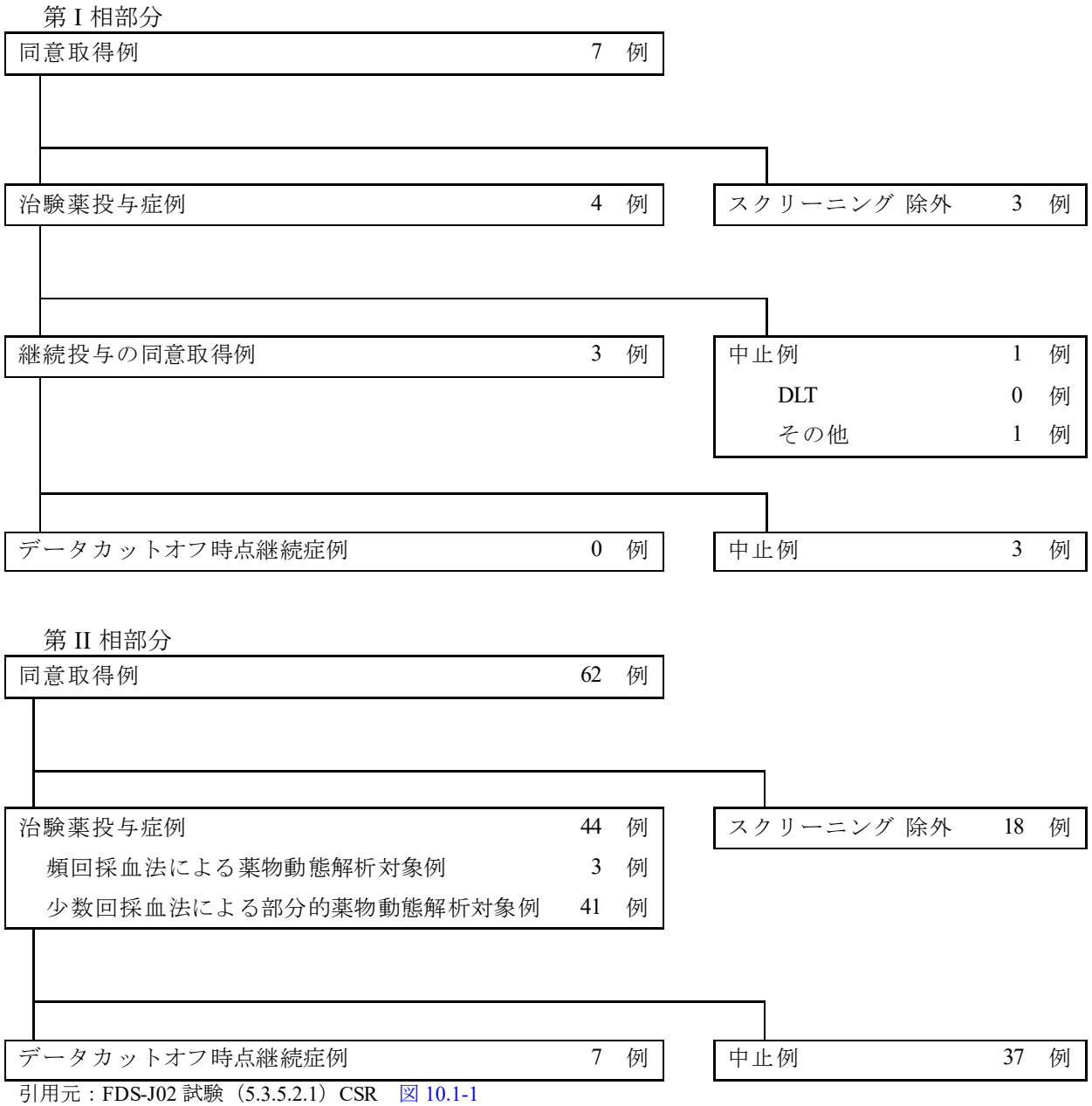
第 I 相部分では，同意取得した 7 例の被験者のうち，4 例に治験薬が投与され，3 例がスクリーニング時に中止となった。治験薬が投与された 4 例のうち DLT による中止例はなく，3 例より DLT 評価期間後の継続投与の同意を取得した。また，データカットオフ時点での投与継続例はなかった。

スクリーニング時に中止となった 3 例の中止理由は，「選択基準を満たさなかった」が 2 例，「除外基準に抵触した」が 1 例であった。治験薬投与開始後に中止となった 4 例の中止理由は，「次治療を必要とする増悪が認められた」が 2 例、「治験薬の休薬に該当する有害事象により治験薬の投与を再開できない」及び「治験責任/分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した」が各 1 例であった（表 2.7.6 - 18）。

第 II 相部分では，同意取得した 62 例の被験者のうち，44 例に治験薬が投与され，18 例がスクリーニング時に中止となった。治験薬が投与された 44 例のうち 37 例が投与開始後に中止となり，データカットオフ時点での投与継続例は 7 例であった。

スクリーニング時に中止となった 18 例の中止理由は，「選択基準を満たさなかった」が 8 例、「除外基準に抵触した」が 6 例，「治験責任/分担医師が本治験の実施が困難であると判断した」が 5 例であった。治験薬投与開始後に中止となった 37 例の中止理由うち，「次治療を必要とする増悪が認められた」が 30 例で特に多く，「治験薬の休薬に該当する有害事象により治験薬の投与を再開できない」及び「忍容不能な有害事象が発現した」が各 2 例，その他の理由はいずれも各 1 例であった（表 2.7.6 - 18）。

図 2.7.6 - 3　被験者の内訳



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 10.1-1

表 2.7.6 - 18 治験薬投与開始後中止症例の中止理由（治験薬投与症例）

		第 I 相	第 II 相	合計(第 I 相＋第 II 相)
		N=4	N=44	N=48
中止	無	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)
	有	4 (100.0)	37 (84.1)	41 (85.4)
中止理由	次治療を必要とする増悪が認められた	2 (50.0)	30 (81.1)	32 (78.0)
	T 細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.4)
	DLT が発現した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治験薬の休薬に該当する有害事象により治験薬の投与を再開できない	1 (25.0)	2 (5.4)	3 (7.3)
	忍容不能な有害事象が発現した	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (4.9)
	投与期間中に併用禁止の薬剤を使用または非薬物療法を実施した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	被験者が妊娠した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	被験者が同意を撤回した	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.4)
	治験責任/分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した	1 (25.0)	1 (2.7)	2 (4.9)

※中止理由が複数ある場合は，重複集計とした。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.1-2

2.1.2.2.2　　人口統計学的特性

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6 - 19 に示した。

第 I 相部分では，性別は，男性が 1 例（25.0%），女性が 3 例（75.0%）であった。年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 65.8 ± 16.0 歳，体重（スクリーニング時）は 51.00 ± 9.97 kg，BMI は 20.63 ± 4.41 であった。

先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメン数は，1 が 2 例（50.0%）であり，次いで 3 及び 4 以上が各 1 例（25.0%）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 4 例（100%）であり，化学療法以外はいずれも各 1 例（25.0%）であった。

直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，CR が 3 例（75.0%），PR が 1 例（25.0%）であった。先行治療歴（放射線）は有が 1 例（25.0%）であった。

病型分類（中央判定）は，「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 2 例（50.0%），「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」が各 1 例（25.0%），病期分類（Ann Arbor 分類、形質転換菌状息肉症以外）は，Stage II が 3 例（75.0%），Stage IV が 1 例（25.0%）であった。

ECOG PS（投与直前）は，0 及び 1 が各 2 例（50.0%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 2 例（50.0%）及び 4 例（100.0%）であった。

第 II 相部分では，性別は，男性が 30 例（68.2%），女性が 14 例（31.8%）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 65.4 ± 11.0 歳，体重（スクリーニング時）は 59.06 ± 12.31 kg，BMI は 22.57 ± 3.23 であった。

先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）のレジメン数は，1 が 19 例（43.2%）で最も多く，次いで 2 及び 3 が各 9 例（20.5%）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 44 例（100%）であり，化学療法以外はいずれも 2～3 例（10%未満）であった。

直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，PR 又は CR が大部分を占め，PR が 24 例（54.5%），CR が 18 例（40.9%）であった。先行治療歴（放射線）は有が 5 例（11.4%）であった。

病型分類（中央判定）は，「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」が 21 例（47.7%），「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 17 例（38.6%），「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 2 例（4.5%），「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」が 1 例（2.3%），「形質転換菌状息肉症」が 1 例（2.3%）であった。病期分類（Ann Arbor 分類、形質転換菌状息肉症以外）は，Stage III が 20 例（45.5%）で最も多く，次いで Stage IV が 13 例（29.5%），Stage II が 9 例（20.5%），Stage I が 1 例（2.3%）の順であった。

ECOG PS（投与直前）は，0 が 27 例（61.4%），1 が 17 例（38.6%）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 36 例（81.8%）及び 43 例（97.7%）であった。

第 I 相部分の被験者数が 4 例と少数のため第 II 相の被験者背景との意味のある比較は困難であったものの，年齢、体重（スクリーニング時）、BMI などの記述統計量に第 I 相部分と第 II 相部分で特記すべき違いはみられなかった。

表 2.7.6 - 19 被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 例数(%)
対象例数	－	4	44	48
性別	男	1 (25.0)	30 (68.2)	31 (64.6)
	女	3 (75.0)	14 (31.8)	17 (35.4)
年齢 [歳]	65 未満(<65)	1 (25.0)	15 (34.1)	16 (33.3)
	65 以上(65<=)	3 (75.0)	29 (65.9)	32 (66.7)
	平均値	65.8	65.4	65.5
	標準偏差	16.0	11.0	11.2
	最小値	42	32	32
	最大値	76	79	79
	中央値	72.5	69.0	69.5
身長 [cm]	平均値	157.68	161.14	160.85
	標準偏差	8.49	8.87	8.80
	最小値	151.8	139.6	139.6
	最大値	170.1	180.3	180.3
	中央値	154.40	162.00	161.55
体重 [kg] (スクリーニング時)	平均値	51.00	59.06	58.39
	標準偏差	9.97	12.31	12.25
	最小値	36.2	39.0	36.2
	最大値	57.5	100.1	100.1
	中央値	55.15	57.70	57.35
BMI [kg/m^2]	平均値	20.63	22.57	22.41
	標準偏差	4.41	3.23	3.33
	最小値	14.9	16.7	14.9
	最大値	24.7	33.3	33.3
	中央値	21.45	21.50	21.50
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	2 (50.0)	19 (43.2)	21 (43.8)
	2	0 (0.0)	9 (20.5)	9 (18.8)
	3	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)
	4 以上	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
	最小値	1	1	1
	最大値	9	6	9
	中央値	2.0	2.0	2.0

表 2.7.6 - 19 被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 例数(%)
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR	3 (75.0)	18 (40.9)	21 (43.8)
	CRu	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
	PR	1 (25.0)	24 (54.5)	25 (52.1)
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン名 (重複集計)	化学療法	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
	モノクローナル抗体	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
	副腎皮質ステロイド	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
	自家造血幹細胞移植	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
	その他	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
先行治療歴 (放射線)	無	3 (75.0)	39 (88.6)	42 (87.5)
	有	1 (25.0)	5 (11.4)	6 (12.5)
先行治療歴 (その他)	無	3 (75.0)	43 (97.7)	46 (95.8)
	有	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
病型分類 (中央判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	1 (25.0)	21 (47.7)	22 (45.8)
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	その他	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
病型分類 (医師判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	0 (0.0)	22 (50.0)	22 (45.8)
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
病期分類 (Ann Arbor 分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	Stage II	3 (75.0)	9 (20.5)	12 (25.0)
	Stage III	0 (0.0)	20 (45.5)	20 (41.7)
	Stage IV	1 (25.0)	13 (29.5)	14 (29.2)

表 2.7.6 - 19 被験者の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 例数(%)
病期分類 (ISCL-EORTC 分類) (形質転換菌状息肉症)	I (IA，IB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II (IIA，IIB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	III (III，IIIA，IIIB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	IV (IVA1，IVA2，IVB)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ECOG PS (投与直前)	0	2 (50.0)	27 (61.4)	29 (60.4)
	1	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
クレアチニンクリアランス (mL/min) (スクリーニング)	例数	4	44	48
	平均値	85.68	80.42	80.86
	標準偏差	26.74	38.07	37.07
	最小値	57.1	50.0	50.0
	最大値	116.3	292.0	292.0
	中央値	84.65	71.50	71.50
既往歴の有無	無	2 (50.0)	8 (18.2)	10 (20.8)
	有	2 (50.0)	36 (81.8)	38 (79.2)
合併症の有無	無	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	有	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.1-6

2.1.2.2.3　　有効性

主要評価項目

1) 画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE［主要解析］

FAS を対象とした第 II 相部分の画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE を表 2.7.6 - 20 に示した。

ORR［ORR の点推定値として一様最小分散不偏推定量（UMVUE）］は，22.5%（9/41 例）（90%信頼区間：12.0%～35.3%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p=0.018）。

なお，PPT を対象とした主要解析の感度分析結果は，FAS と PPT が同一であったことから，同一の結果であった。

表 2.7.6 - 20 画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE（第 II 相部分，FAS）

対象例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD/RD (%)	UE (%)	客観的奏効(ORR)割合 一様最小分散不偏推定量 (UMVUE)			CR+PR+SD (%)
						ORR (%)	90% 信頼区間	二項検定 片側 p 値 (*)	
41	4 (9.8)	5 (12.2)	7 (17.1)	24 (58.5)	1 (2.4)	9 (22.5)	12.0～35.3	p=0.018	16 (39.0)

ORR:一度でも CR または PR と評価された被験者
*: 帰無仮説：ORR≦10%（閾値奏効割合）有意水準片側 5%
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4-1

2) 画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合（ORR）［副次的解析］

画像評価委員会の評価結果に基づく ORR（ORR の点推定として UMVUE を用いない場合）を表 2.7.6 - 21 に示した。

第 II 相部分の ORR は，22.0%（9/41 例）（90% 信頼区間：12.0%～35.2%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，UMVUE を用いた主要解析と同様に本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p=0.018）。

表 2.7.6 - 21 画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）（第 II 相部分，FAS）

対象例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD/RD (%)	UE (%)	客観的奏効(ORR)割合			CR+PR+SD (%)
						ORR (%)	90% 信頼区間	二項検定 片側 p 値 (*)	
41	4 (9.8)	5 (12.2)	7 (17.1)	24 (58.5)	1 (2.4)	9 (22.0)	12.0～35.2	p=0.018	16 (39.0)

ORR:一度でも CR または PR と評価された被験者
*: 帰無仮説：ORR≦10%（閾値奏効割合）有意水準片側 5%
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4-2

また，FAS を対象とした第 I 相と第 II 相の合計の ORR は，22.2%（10/45 例）（90% 信頼区間：12.6%～34.8%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p=0.012）。

副次評価項目

1) 治験責任／分担医師の評価に基づく最良総合評価

治験責任／分担医師の評価に基づく最良総合効果の結果を表 2.7.6 - 22 に示した。

FAS を対象とした第 II 相部分の治験責任／分担医師の評価に基づく ORR［ORR の点推定値として一様最小分散不偏推定量（UMVUE)］は，22.5%（9/41 例）（90%信頼区間：12.0%～35.3%）であり，主要評価項目の画像評価委員会の評価結果とほぼ同様の結果が得られた。

表 2.7.6 - 22 治験責任／分担医師の評価に基づく最良総合効果（第 II 相部分，FAS）

対象例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD/RD (%)	UE (%)	客観的奏効(ORR)割合 一様最小分散不偏推定量 (UMVUE)		CR+PR+SD (%)
						ORR (%)	90% 信頼区間	
41	3 (7.3)	6 (14.6)	9 (22.0)	22 (53.7)	1 (2.4)	9 (22.5)	12.0～35.3	18 (43.9)

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4-3

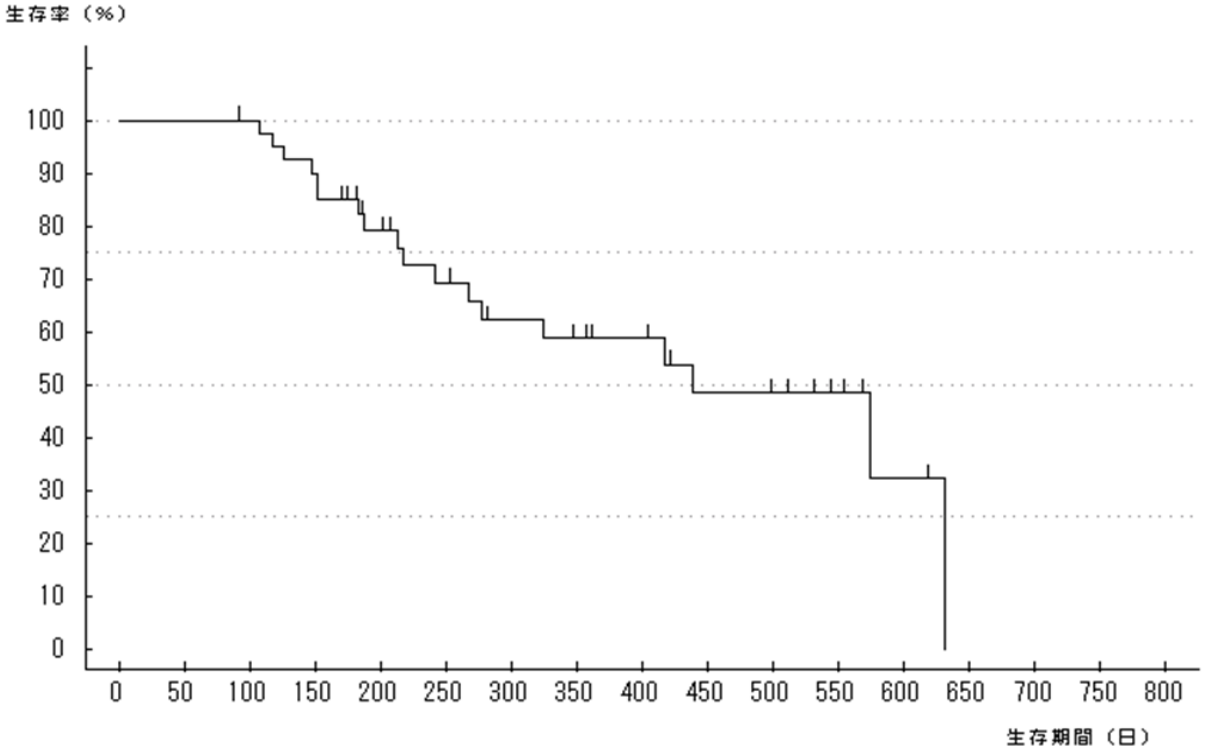
2)　全生存期間（OS）

FAS を対象とした Kaplan-Meier 法で算出した第 II 相部分の OS の結果及び生存曲線を図 2.7.6 - 4 に示した。

FAS を対象とした第 II 相部分の OS の推定値は，75% OS が 218.0 日（95%信頼区間：152.0～417.0 日），50% OS が 439.0 日（95%信頼区間：267.0～631.0 日），25% OS が 631.0 日（95%信頼区間：574.0～631.0 日）であった。

図 2.7.6 - 4　全生存期間（OS）（第 II 相部分，FAS）

	推定値	95% 信頼区間		
75%生存 (日)	218.0	152.0	～	417.0
50%生存 (日)	439.0	267.0	～	631.0
25%生存 (日)	631.0	574.0	～	631.0



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-1

FAS を対象とした第 I 相部分と第 II 相部分の合計の OS の推定値は，75% OS が 218.0 日（95%信頼区間：152.0～417.0 日），50% OS が 444.0 日（95%信頼区間：278.0～631.0 日），25% OS が 631.0 日（95%信頼区間：537.0 日～－）であった。

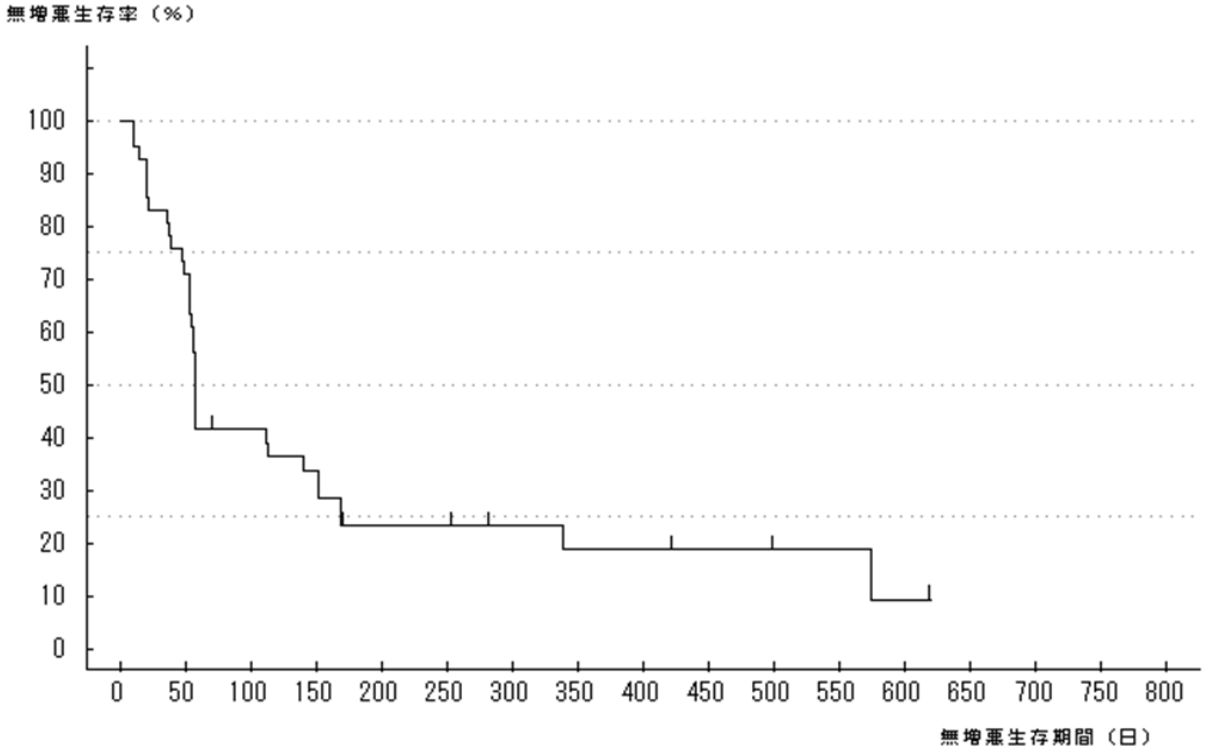
3) 無増悪生存期間（PFS）

FAS を対象とした Kaplan-Meier 法で算出した第 II 相部分の PFS の結果及び生存曲線を図 2.7.6 - 5 に示した。

FAS を対象とした第 II 相部分の PFS の推定値は，75% PFS が 47.0 日（95%信頼区間：20.0～56.0 日），50% PFS が 57.0 日（95%信頼区間：54.0～141.0 日），25% PFS が 169.0 日（95%信頼区間：112.0～574.0 日）であった。

図 2.7.6 - 5　無増悪生存期間（PFS）（第 II 相部分，FAS）

	推定値	95% 信頼区間		
75%無増悪生存期間(日)	47.0	20.0	～	56.0
50%無増悪生存期間(日)	57.0	54.0	～	141.0
25%無増悪生存期間(日)	169.0	112.0	～	574.0



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-3

FAS を対象とした第 I 相部分と第 II 相部分の合計の PFS の推定値は，75% PFS が 49.0 日（95%信頼区間：22.0～56.0 日），50% PFS が 58.0 日（95%信頼区間：56.0～119.0 日），25% PFS が 169.0 日（95%信頼区間：113.0～574.0 日）であった。

4)　投与持続期間（TTF）

FAS を対象とした第 II 相部分の TTF の推定値は，75% TTF が 39.0 日（95%信頼区間：21.0～58.0 日），50% TTF が 67.0 日（95%信頼区間：56.0～152.0 日），25% TTF が 174.0 日（95%信頼区間：140.0～533.0 日）であった。

FAS を対象とした第 I 相部分と第 II 相部分の合計の TTF の推定値（95%信頼区間）は，75% TTF が 39.0 日（95%信頼区間：21.0～58.0 日），50% TTF が 67.0 日（95%信頼区間：57.0～141.0 日），25% TTF が 174.0 日（95%信頼区間：140.0～462.0 日）であった。

5) 奏効期間（Duration of Response）

FAS を対象とした第 II 相部分の奏効期間の推定値（95%信頼区間）は，75%奏効期間が 95.0 日（57.0 日～－），50%奏効期間及び 25%奏効期間の推定値は算出できなかった。

FAS を対象とした第 I 相と第 II 相の合計の奏効期間の推定値（95%信頼区間）は，75%奏効期間が 226.0 日（57.0 日～－），50%奏効期間及び 25%奏効期間の推定値は算出できなかった。

6) 奏効到達時間（Time to Response）

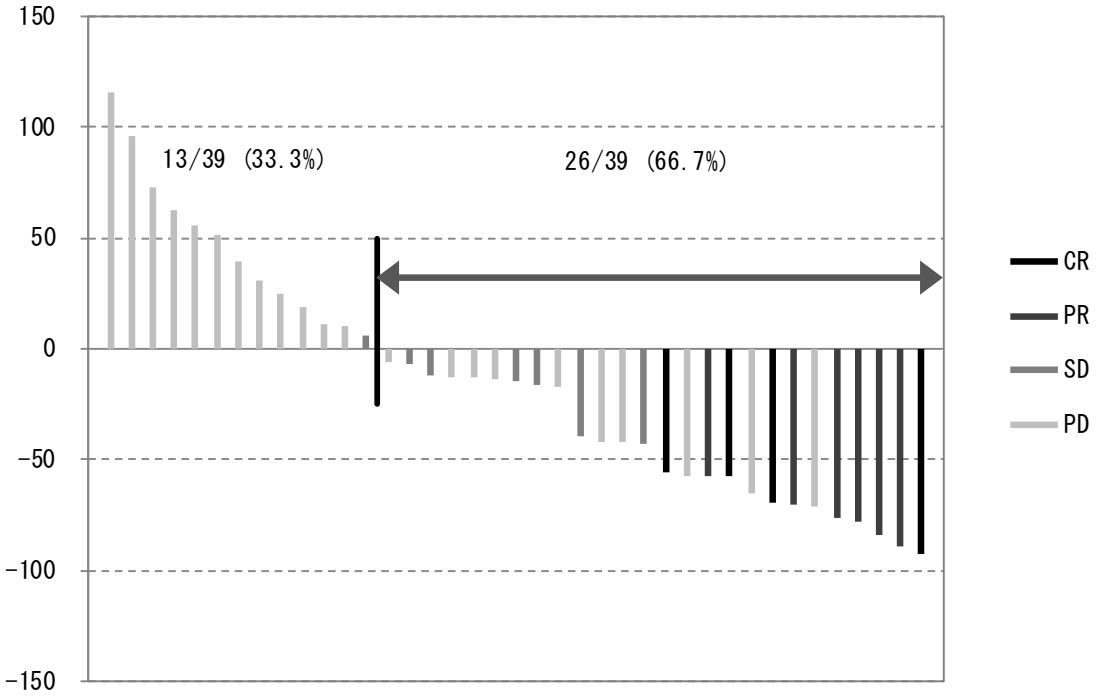
FAS を対象とした第 II 相部分の奏効到達時間（平均値±標準偏差、以下同様）は 87.9±40.6 日（範囲：54 ~ 166 日），同じく第 I 相と第 II 相の合計の奏効到達時間は 96.0±46.1 日（範囲：54 ~ 169 日）であった。

7) 標的病変の最大縮小率

第 I 相部分及び第 II 相部分の各被験者の最大縮小率（画像評価委員会判定）を算出し，Waterfall Plot を作成した結果を図 2.7.6 - 6 に示した。

FAS を対象とした第 I 相と第 II 相の合計の最大縮小率の Waterfall plot より，変化率が 0.0 以上の割合は 33.3%（13/39 例），同じく 0.0 未満の割合は 66.7%（26/39 例）であった。

図 2.7.6 - 6　標的病変の最大縮小率（第 I 相部分＋第 II 相部分，FAS）



※ CR～PD は最良総合効果（画像評価委員会による評価結果に基づく）
症例割合の算出には，画像評価委員会判定による最良総合効果（臨床的 PD を考慮）が「評価不能」の 2 例（第 I 相，第 II 相各 1 例）及び投与期間中の画像が得られなかった 4 例（第 II 相 4 例）の計 6 例を除く，39 例を対象とした。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-7

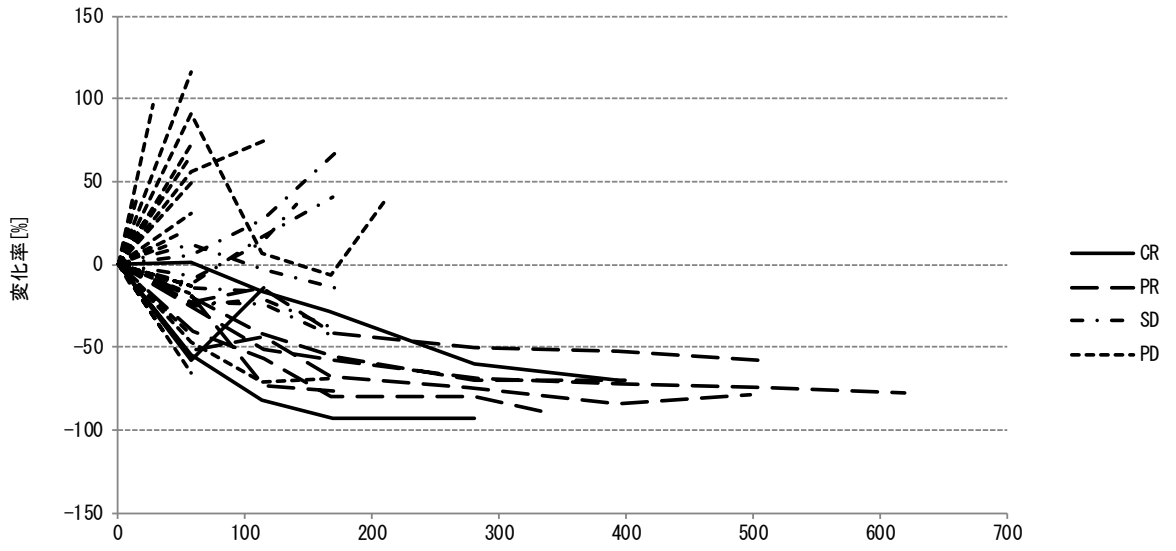
8)　標的病変の縮小率

第 I 相部分及び第 II 相部分の各被験者の標的病変縮小率（画像評価委員会判定）を時期別に算出し，変化率の推移図（Spider plot）を作成した結果を図 2.7.6 - 7 に示した。

FAS を対象とした第 I 相部分と第 II 相部分の合計の画像評価委員会による最良総合効果（CR，PR，SD，PD）と，治験薬投与開始時をベースラインとした縮小率との関係は以下のとおりであった。

PD と判定された被験者では投与開始後 100 日未満で病変の顕著な増大がみられ，SD では病変の非増大または投与開始後 100～200 日未満で一部被験者に病変の増大がみられた。一方，CR 及び PR の被験者では投与開始後 100～300 日の長期間を経て病変が徐々に縮小する傾向がみられた。

図 2.7.6 - 7　標的病変の縮小率（第 I 相部分＋第 II 相部分，FAS）



※CR～PD は最良総合効果（画像評価委員会による評価結果に基づく）
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4-8

9)　背景因子による客観的奏効の層別解析

背景因子による客観的奏効の層別解析の結果を表 2.7.6 - 23 に示した。

画像評価委員会の評価結果に基づく客観的奏効割合（ORR）について，以下の背景因子による層別解析を行った。

背景因子：

性別，年齢，先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数，病型分類（中央判定），病期分類（Ann Arbor 分類／形質転換菌状息肉症以外），病期分類（ISCL-EORTC 分類／形質転換菌状息肉症），ECOG PS（投与直前），画像評価委員会判定によるベースライン時の SPD（cm^2）区分。

FAS を対象とした第 I 相部分と第 II 相部分の合計で同じ背景因子の他の層別区分と比べて高い ORR を示す傾向（≥30%）がみられたのは，先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「2」が 33.3%（3/9 例），病型分類（中央判定）「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 33.3%（6/18 例），病期分類（Ann Arbor 分類／形質転換菌状息肉症以外）「Stage III」が 31.6%（6/19），年齢「65 歳未満」が 31.3%（5/16 例）であった。

表 2.7.6 - 23 背景因子による客観的奏効の層別解析（第 I 相部分＋第 II 相部分，FAS）

背景因子	区分	対象例数	客観的奏効 (ORR)		
			例数	割合(%)	95% 信頼区間
対象例数		45	10	22.2	11.2 ～ 37.1
性別	男	30	7	23.3	9.9 ～ 42.3
	女	15	3	20.0	4.3 ～ 48.1
年齢 [歳]	65 未満(<65)	16	5	31.3	11.0 ～ 58.7
	65 以上(65<=)	29	5	17.2	5.8 ～ 35.8
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	19	5	26.3	9.1 ～ 51.2
	2	9	3	33.3	7.5 ～ 70.1
	3	10	2	20.0	2.5 ～ 55.6
	4 以上	7	0	0.0	0.0 ～ 41.0
病型分類 (中央判定)	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0	—	—	— ～ —
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0	—	—	— ～ —
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0	—	—	— ～ —
	末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS	22	4	18.2	5.2 ～ 40.3
	血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫	18	6	33.3	13.3 ～ 59.0
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	2	0	0.0	0.0 ～ 84.2
	形質転換菌状息肉症	1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
	その他	0	—	—	— ～ —
病期分類 (Ann Arbor 分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
	Stage II	11	2	18.2	2.3 ～ 51.8
	Stage III	19	6	31.6	12.6 ～ 56.6
	Stage IV	13	2	15.4	1.9 ～ 45.4
病期分類 (ISCL-EORTC 分類) (形質転換菌状息肉症)	I (IA，IB)	0	—	—	— ～ —
	II (IIA，IIB)	0	—	—	— ～ —
	III (III，IIIA，IIIB)	0	—	—	— ～ —
	IV (IVA1，IVA2，IVB)	1	0	0.0	0.0 ～ 97.5
ECOG PS (投与直前)	0	27	6	22.2	8.6 ～ 42.3
	1	18	4	22.2	6.4 ～ 47.6
SPD (ベースライン) [cm^2]画像評価委員会	14 未満	26	7	26.9	11.6 ～ 47.8
	14 以上	19	3	15.8	3.4 ～ 39.6

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.2-5

2.1.2.2.4　　薬物動態及び薬力学

1) フォロデシン濃度

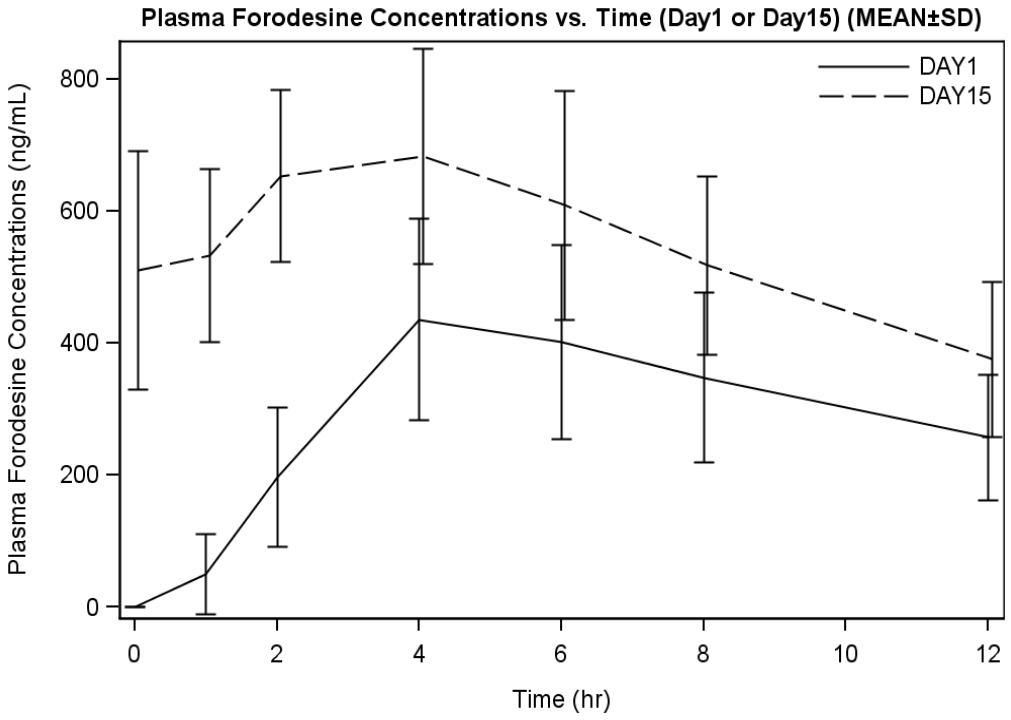
血漿中フォロデシン濃度の推移を図 2.7.6 - 8 に，Day 1 及び 15 の薬物動態パラメータを表 2.7.6 - 24 及び表 2.7.6 - 25 に示した。

血漿中フォロデシン濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は，初回投与（Day 1）では投与後 4 時間まで経時的に上昇し（435.7 ± 152.9 ng/mL），その後は緩やかに減少した。

Day 15 の投与前濃度は 509.7 ± 180.4 ng/mL であり，投与後 4 時間まで経時的に上昇し（683.1 ± 162.9 ng/mL），その後は緩やかに減少した。

血漿中フォロデシン濃度の C_{max} の平均値±標準偏差は Day 1 及び 15 でそれぞれ，450 ± 156 及び 699 ± 157 ng/mL であった。また，AUC_{last} の平均値±標準偏差は Day 1 及び 15 でそれぞれ，3540 ± 1250 及び 6520 ± 1660 ng･hr/mL であった。

図 2.7.6 - 8　血漿中フォロデシン濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-1

表 2.7.6 - 24 フォロデシンの薬物動態パラメータ（Day 1）（薬物動態解析対象集団）

Subject ID	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{last} (ng･hr/mL)
*015	302	3.9	2310
*016	422	3.9	3440
*022	678	6.0	5890
*023	538	3.9	3850
*025	582	4.0	3930
*026	380	6.1	3180
*046	246	6.0	2160
例数	7	7	7
平均値	450	4.8	3540
標準偏差	156	1.1	1250
CV%	34.7	23.3	35.3
最小値	246	3.9	2160
中央値	422	4.0	3440
最大値	678	6.1	5890

フォロデシン薬物動態パラメータの算出では検出限界（2.5 ng/mL）未満のデータを除外した
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.3-4

表 2.7.6 - 25 フォロデシンの薬物動態パラメータ（Day 15）（薬物動態解析対象集団）

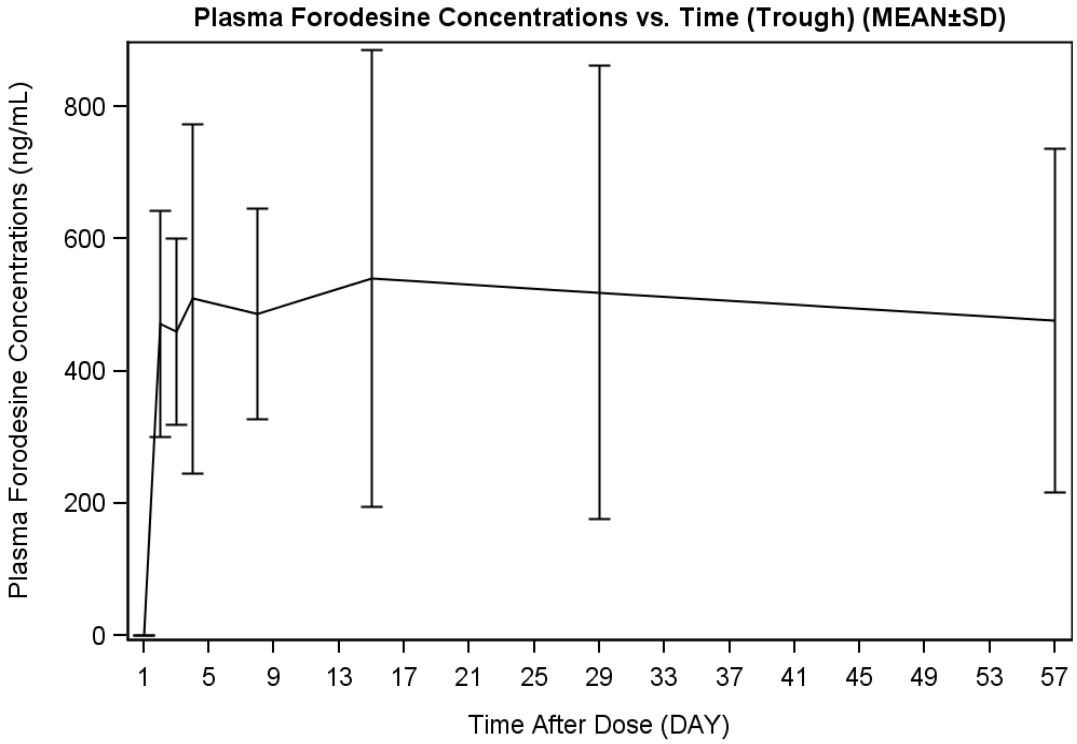
Subject ID	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{tau} (ng･hr/mL)
*015	559	2.0	5380
*016	636	4.0	6220
*022	982	4.0	9730
*023	626	2.0	5580
*025	778	4.0	6130
*026	776	6.0	7640
*046	533	4.0	4950
例数	7	7	7
平均値	699	3.7	6520
標準偏差	157	1.4	1660
CV%	22.5	37.6	25.4
最小値	533	2.0	4950
中央値	636	4.0	6130
最大値	982	6.0	9730

フォロデシン薬物動態パラメータの算出では検出限界（2.5 ng/mL）未満のデータを除外した
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.3-5

血漿中フォロデシン濃度のトラフ値の推移を図 2.7.6 - 9 に示した。

測定時期を通した血漿中フォロデシン濃度のトラフ値（平均値）は，459.7（Day 3）～540.4 ng/mL（Day 15）の範囲で推移し，ほぼ同レベルで維持された。

図 2.7.6 - 9　血漿中フォロデシン濃度のトラフ値の推移（薬物動態解析対象集団）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-1

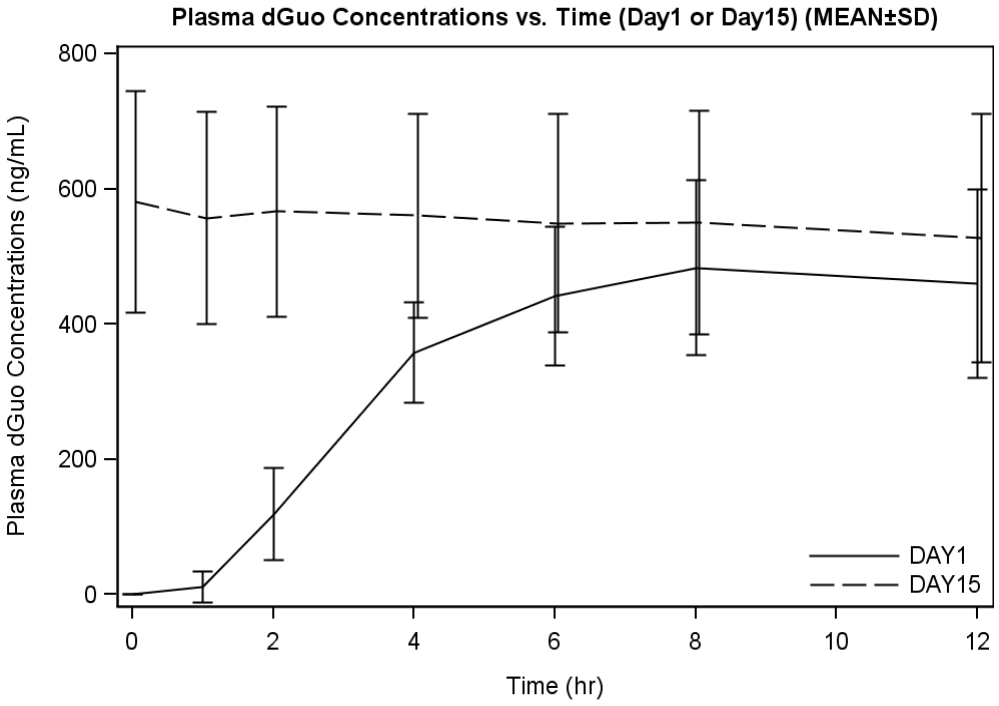
2)　血漿中 dGuo

血漿中 dGuo 濃度の推移を図 2.7.6 - 10 に，Day 1 及び 5 の薬物動態パラメータを表 2.7.6 - 26 及び表 2.7.6 - 27 に示した。

血漿中 dGuo 濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は，初回投与（Day1）では投与後 8 時間まで経時的に上昇し（483.1 ± 129.5 ng/mL），その後はほぼ同レベルで維持された。Day15 の投与前濃度は 580.4 ± 163.8 ng/mL であり，投与後もほぼ同レベルで維持された。

血漿中 dGuo 濃度の C_{max} の平均値±標準偏差は Day 1 及び 15 でそれぞれ，484 ± 128 及び 594 ± 165 ng/mL であった。また，AUC_{last} の平均値±標準偏差は Day 1 及び 15 でそれぞれ，4090 ± 1020 及び 6470 ± 1920 ng･hr/mL であった。

図 2.7.6 - 10 血漿中 dGuo 濃度の推移（薬力学的解析対象集団）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-3

表 2.7.6 - 26 血漿中 dGuo 薬力学的パラメータ（Day 1）（薬力学的解析対象集団）

Subject ID	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)
*015	441	7.8	3760
*016	612	8.0	4840
*022	668	8.0	5880
*023	467	8.0	4060
*025	296	6.0	2720
*026	518	8.1	4050
*046	385	7.9	3340
例数	7	7	7
平均値	484	7.7	4090
標準偏差	128	0.7	1020
CV%	26.5	9.8	25.0
最小値	296	6.0	2720
中央値	467	8.0	4050
最大値	668	8.1	5880

dGuo の薬力学的動態パラメータの算出では検出限界（5.0 ng/mL）未満のデータを除外した
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.3-10

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6 - 27 血漿中 dGuo 薬力学的パラメータ（Day 15）（薬力学的解析対象集団）

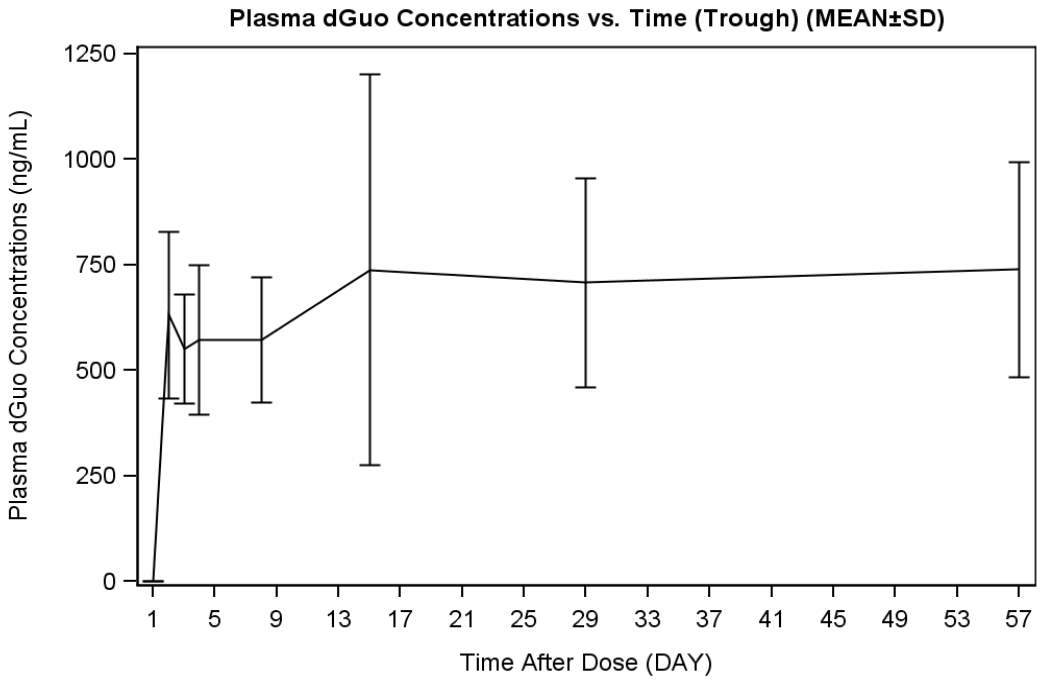
Subject ID	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{tau} (ng･hr/mL)
*015	709	0.0	7530
*016	707	11.6	7930
*022	746	0.0	8490
*023	550	4.0	6040
*025	268	0.0	2850
*026	642	8.1	7070
*046	533	0.9	5370
例数	7	7	7
平均値	594	3.5	6470
標準偏差	165	4.7	1920
CV%	27.8	133.3	29.7
最小値	268	0.0	2850
中央値	642	0.9	7070
最大値	746	11.6	8490

dGuo の薬力学的動態パラメータの算出では検出限界（5.0 ng/mL）未満のデータを除外した
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.3-11

血漿中 dGuo 濃度のトラフ値の推移を図 2.7.6 - 11 に示した。

測定時期を通して血漿中 dGuo 濃度のトラフ値の平均値は, 550.5（Day 3）～839.8 ng/mL（Day 113）の範囲で推移し，大きな変動なく一定レベルで維持された。

図 2.7.6 - 11　血漿中 dGuo 濃度のトラフ値の推移（薬力学的解析対象集団）



引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5-3

2.1.2.2.5　　治療の遵守状況の測定

安全性解析対象集団を対象として治験薬の投与状況を表 2.7.6 - 28 に示した。

第 I 相部分の治験薬投与期間（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，157.63 ± 195.13 日，治験薬総投与量は，92325.0 ± 113014.0 mg，治験薬服薬回数は，307.8 ± 376.7 回，治験薬服薬率は，98.90% ± 1.39%，治験薬平均投与量は，593.40 ± 8.35 mg/日であった。

第 II 相部分の治験薬投与期間は，134.19 ± 146.25 日，治験薬総投与量は，78347.7 ± 84664.7 mg，治験薬服薬回数は，261.3 ± 282.6 回，治験薬服薬率は，97.65% ± 6.50%，治験薬平均投与量は，585.80 ± 39.02 mg/日であった。

治験薬服薬率は第 I 相部分及び第 II 相部分とも 97%超で良好であり，治験薬平均投与量も第 I 相部分と第 II 相部分で類似していた。治験薬投与期間，治験薬総投与量，治験薬服薬回数についても，特記すべき違いはなかった。

表 2.7.6 - 28 治療の遵守状況（安全性解析対象集団）

		記述統計量					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
治験薬投与期間 (日)	第 I 相	4	157.63	195.13	20.5	446.5	81.75
	第 II 相	44	134.19	146.25	7.5	618.0	60.50
	合計	48	136.15	148.46	7.5	618.0	64.25
治験薬総投与量 (mg)	第 I 相	4	92325.0	113014.0	12300	259500	48750.0
	第 II 相	44	78347.7	84664.7	4500	366900	36300.0
	合計	48	79512.5	85956.6	4500	366900	38250.0
治験薬服薬回数 (回)	第 I 相	4	307.8	376.7	41	865	162.5
	第 II 相	44	261.3	282.6	15	1223	121.0
	合計	48	265.2	286.9	15	1223	127.5
治験薬服薬率 (%)	第 I 相	4	98.90	1.39	96.9	100.0	99.37
	第 II 相	44	97.65	6.50	62.3	100.0	100.00
	合計	48	97.75	6.24	62.3	100.0	100.00
治験薬平均投与量 (mg/日)	第 I 相	4	593.40	8.35	581.2	600.0	596.20
	第 II 相	44	585.80	39.02	373.9	600.0	600.00
	合計	48	586.43	37.44	373.9	600.0	600.00

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.3-1

治験薬の休薬および減量の要約を表 2.7.6 - 29 に示した。

休薬および減量の有無については，第 I 相部分では，休薬（服薬忘れを除く，以下同様）有は，2 例（50.0%）であり，減量（300 mg より 200 mg に変更，以下同様）した被験者はいなかった。第 II 相部分では，休薬有は，14 例（31.8%），減量有は，1 例（2.3%）であった。

表 2.7.6 - 29 治験薬の休薬および減量（安全性解析対象集団）

		例数(%)	例数(%)	例数(%)
		第 I 相	第 II 相	合計 (第 I 相＋第 II 相)
対象例数		4	44	48
休薬の有無（服薬忘れを除く）	無	2 (50.0)	30 (68.2)	32 (66.7)
	有	2 (50.0)	14 (31.8)	16 (33.3)
減量の有無（300mg より 200mg に変更）	無	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)
	有	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.1-1

2.1.2.2.6　安全性

1)　有害事象の概要

本治験で発現した有害事象の概要を表 2.7.6 - 30 に示した。

有害事象（TEAE）及び副作用はいずれも，第 I 相部分及び第 II 相部分ともに全例（第 I 相部分：4 例，第 II 相部分：44 例）に発現した。

死亡は，第 II 相部分の 1 例のみ（第 II 相部分の 2.3%，全体の 2.1%）であった。

重篤な有害事象は，第 I 相部分で 2 例（50.0%），第 II 相部分で 17 例（38.6%）に発現し，合計では 19 例（39.6%）に発現した。

中止に至った有害事象は，第 I 相部分で 2 例（50.0%），第 II 相部分で 5 例（11.4%）に発現し，合計で 7 例（14.6%）に発現した。

重要な有害事象は，第 I 相部分で 3 例（75.0%），第 II 相部分で 13 例（29.5%）に発現し，合計では 16 例（33.3%）に発現した。

表 2.7.6 - 30 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	第 I 相 (4 例)		第 II 相 (44 例)		合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例)	
	例数(%)		例数(%)		例数(%)	
有害事象(TEAE)発現症例	4	(100.0)	44	(100.0)	48	(100.0)
副作用発現症例	4	(100.0)	44	(100.0)	48	(100.0)
重要な有害事象発現症例	3	(75.0)	13	(29.5)	16	(33.3)
死亡	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.1)
重篤な有害事象発現症例	2	(50.0)	17	(38.6)	19	(39.6)
中止に至った有害事象発現症例	2	(50.0)	5	(11.4)	7	(14.6)

引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2-1

2)　DLT の評価

第 I 相部分で DLT 評価の対象となった 3 例のうち DLT が発現した被験者はいなかった。これを受け，第 II 相の用法・用量を第 I 相と同じ 300 mg を 1 日 2 回（600 mg/日）と決定した。

3)　有害事象

本治験で発現した有害事象及び副作用について，発現例数，発現割合及び発現件数を表 2.7.6 - 31 及び表 2.7.6 - 32 にそれぞれ示した。

第 I 相部分で発現率の高かった有害事象（TEAE）の器官別大分類は，「臨床検査」が 4 例（100.0%），「感染症および寄生虫症」，「血液およびリンパ系障害」，「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」が各 3 例（75.0%）であった。

基本語別では，リンパ球数減少が 4 例（100.0%）で最も多く，次いで好中球数減少及び白血球減少が各 3 例（75.0%），鼻咽頭炎，貧血，頭痛，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，血小板数減少が各 2 例（50.0%）であった。

第 II 相部分で発現率の高かった TEAE の器官別大分類は，「臨床検査」が 44 例（100.0%），「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」が各 26 例（59.1%），「一般・全身障害および投与部位の

状態」が各 25 例（56.8%），「血液およびリンパ系障害」が 23 例（52.3%），「皮膚および皮下組織障害」が 22 例（50.0%）であった。

発現率が高かった TEAE（基本語，20%以上）は，リンパ球数減少が 44 例（100.0%），白血球数減少が 32 例（72.7%），好中球数減少が 23 例（52.3%），血小板数減少が 20 例（45.5%），貧血が 18 例（40.9%），低アルブミン血症及び便秘が各 11 例（25.0%），鼻咽頭炎及び不眠症が各 10 例（22.7%）並びに頭痛及び発熱が 9 例（20.5%）であった。

第 I 相で発現率の高かった副作用は，リンパ球数減少が 4 例（100.0%）で最も多く，次いで好中球数減少，白血球数減少が各 3 例（75.0%），貧血，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，血小板数減少が各 2 例（50.0%）であった。

第 II 相で発現率の高かった副作用は，リンパ球数減少が 43 例（97.7%），白血球数減少が 26 例（59.1%），貧血が 15 例（34.1%），好中球数減少が 13 例（29.5%）であった。

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
発現例数	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
感染症および寄生虫症	3 (75.0)	26 (59.1)	29 (60.4)
気管支炎	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
毛包炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
消化管感染	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	2 (50.0)	10 (22.7)	12 (25.0)
口腔カンジダ症	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
外耳炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
中耳炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
肺炎	1 (25.0)	4 (9.1)	5 (10.4)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
上気道感染	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
白癬感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
播種性帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋ 第 II 相) (48 例) 例数(%)
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）	2 (50.0)	4 (9.1)	6 (12.5)
急性骨髄性白血病	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
腫瘍熱	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
芽球発症	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
癌疼痛	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	23 (52.3)	26 (54.2)
貧血	2 (50.0)	18 (40.9)	20 (41.7)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
リンパ節炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
骨髄機能不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
自己免疫性溶血性貧血	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
過敏症	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
代謝および栄養障害	1 (25.0)	19 (43.2)	20 (41.7)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
低アルブミン血症	1 (25.0)	11 (25.0)	12 (25.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
低リン酸血症	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
食欲減退	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)
精神障害	0 (0.0)	13 (29.5)	13 (27.1)
不安	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
譫妄	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
不眠症	0 (0.0)	10 (22.7)	10 (20.8)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
神経系障害	2 (50.0)	19 (43.2)	21 (43.8)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
味覚異常	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
構音障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
頭痛	2 (50.0)	9 (20.5)	11 (22.9)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
片頭痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
ヘルペス後神経痛	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
傾眠	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼障害	0 (0.0)	8 (18.2)	8 (16.7)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
核性白内障	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
耳および迷路障害	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
耳不快感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
耳そう痒症	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
心臓障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
心房細動	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
急性心不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血管障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
高血圧	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
静脈炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
出血性ショック	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	13 (29.5)	14 (29.2)
咳嗽	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
呼吸困難	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
鼻出血	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
しゃっくり	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
低酸素症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胸水	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胃腸障害	3 (75.0)	26 (59.1)	29 (60.4)
腹部不快感	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
腹水	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
便秘	1 (25.0)	11 (25.0)	12 (25.0)
齲歯	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
下痢	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胃炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
痔核	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
イレウス	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
悪心	0 (0.0)	8 (18.2)	8 (16.7)
直腸潰瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
小腸穿孔	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
口内炎	1 (25.0)	8 (18.2)	9 (18.8)
嘔吐	0 (0.0)	6 (13.6)	6 (12.5)
心窩部不快感	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	6 (13.6)	6 (12.5)
肝機能異常	0 (0.0)	6 (13.6)	6 (12.5)

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
皮膚および皮下組織障害	3 (75.0)	22 (50.0)	25 (52.1)
脱毛症	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
水疱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
接触性皮膚炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
薬疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
皮膚乾燥	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
紅斑	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
陰茎潰瘍形成	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
そう痒症	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
乾癬	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
発疹	0 (0.0)	8 (18.2)	8 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
皮膚壊死	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
蕁麻疹	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)	8 (18.2)	10 (20.8)
関節痛	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
背部痛	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
滑液包炎	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋痙縮	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第Ⅰ相 (4 例) 例数(%)	第Ⅱ相 (44 例) 例数(%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) (48 例) 例数(%)
腎および尿路障害	0 (0.0)	6 (13.6)	6 (12.5)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
排尿困難	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
蛋白尿	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
尿失禁	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
性器浮腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	25 (56.8)	26 (54.2)
疲労	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
倦怠感	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
多臓器不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
浮腫	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
疼痛	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
発熱	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
臨床検査	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (50.0)	8 (18.2)	10 (20.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (50.0)	6 (13.6)	8 (16.7)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
血中免疫グロブリンA減少	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
血中免疫グロブリンA増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンE減少	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンG減少	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血圧上昇	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
血中トリグリセリド増加	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
血中尿素増加	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 31 有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
尿中血陽性	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
免疫グロブリン減少	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
リンパ球数減少	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
好中球数減少	3 (75.0)	23 (52.3)	26 (54.2)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血小板数減少	2 (50.0)	20 (45.5)	22 (45.8)
総蛋白減少	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
体重減少	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
白血球数減少	3 (75.0)	32 (72.7)	35 (72.9)
白血球数増加	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
サイトメガロウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
尿中蛋白陽性	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	5 (11.4)	6 (12.5)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
処置後出血	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
注入に伴う反応	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
創傷	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
処置による疼痛	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
注射に伴う反応	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2-2

表 2.7.6 - 32 副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
発現例数	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	21 (47.7)	23 (47.9)
気管支炎	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
毛包炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
消化管感染	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
口腔カンジダ症	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
外耳炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
肺炎	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
上気道感染	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
白癬感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
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）	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	15 (34.1)	18 (37.5)
貧血	2 (50.0)	15 (34.1)	17 (35.4)
リンパ節炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 32 副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
過敏症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	1 (25.0)	12 (27.3)	13 (27.1)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
低アルブミン血症	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
食欲減退	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
精神障害	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
不眠症	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
神経系障害	1 (25.0)	12 (27.3)	13 (27.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
味覚異常	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
頭痛	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼障害	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
咳嗽	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
低酸素症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 32 副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
胃腸障害	2 (50.0)	13 (29.5)	15 (31.3)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
便秘	1 (25.0)	5 (11.4)	6 (12.5)
下痢	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
悪心	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
小腸穿孔	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
口内炎	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
心窩部不快感	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	16 (36.4)	17 (35.4)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
水疱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
皮膚乾燥	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
湿疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
陰茎潰瘍形成	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
そう痒症	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
乾癬	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
発疹	0 (0.0)	7 (15.9)	7 (14.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	4 (9.1)	5 (10.4)
関節痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
背部痛	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋痙縮	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 32 副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	第Ⅰ相 (4 例) 例数(%)	第Ⅱ相 (44 例) 例数(%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) (48 例) 例数(%)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	11 (25.0)	11 (22.9)
疲労	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
倦怠感	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
浮腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
発熱	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (8.3)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
臨床検査	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンA減少	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
血中免疫グロブリンE減少	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンG減少	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
血圧上昇	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
血中トリグリセリド増加	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
尿中血陽性	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
免疫グロブリン減少	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
リンパ球数減少	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)
好中球数減少	3 (75.0)	13 (29.5)	16 (33.3)
血小板数減少	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
総蛋白減少	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
体重減少	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
白血球数減少	3 (75.0)	26 (59.1)	29 (60.4)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 32 副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相 (4 例) 例数(%)	第 II 相 (44 例) 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) (48 例) 例数(%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
尿中蛋白陽性	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2-3

4)　Grade 3 以上の有害事象

本治験の第 I 相部分及び第 II 相部分で発現した有害事象及び副作用の各症状について，Grade 別に発現例数，発現割合及び発現件数を表 2.7.6 - 33 及び表 2.7.6 - 34 にそれぞれ示した。

第 I 相部分と第 II 相部分を合計した有害事象の Grade 別の内訳は，Grade 4 が 39 例（81.3%）で最も多く，次いで Grade 3 が 6 例（12.5%），Grade 2 が 2 例（4.2%）の順であった。Grade 5（有害事象による死亡）は 1 例（2.1%）で認められた。Grade 1 の有害事象の発現はなかった。

最も発現率の高かった Grade 4 の有害事象は，リンパ球数減少が 39 例（81.3%），好中球数減少が 12 例（25.0%）及び白血球数減少が 11 例（22.9%）であった。Grade 5（有害事象による死亡）の事象は，播種性血管内凝固であった。

第 I 相部分と第 II 相部分を合計した副作用の Grade 別の内訳は，Grade 4 が 38 例（79.2%）で最も多く，次いで Grade 3 が 8 例（16.7%），Grade 2 が 2 例（4.2%）の順であった。Grade 1 及び Grade 5（有害事象による死亡）の副作用の発現はなかった。

最も発現率の高かった Grade 4 の副作用は，リンパ球数減少［38 例（79.2%）］で最も多かった。

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
発現例数	0 (0.0)	2 (4.2)	6 (12.5)	39 (81.3)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	5 (10.4)	18 (37.5)	6 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (12.5)	6 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (2.1)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第Ⅰ相+第Ⅱ相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍熱	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
芽球発症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
血液およびリンパ系障害	5 (10.4)	6 (12.5)	10 (20.8)	4 (8.3)	1 (2.1)
貧血	5 (10.4)	5 (10.4)	7 (14.6)	3 (6.3)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
骨髄機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
自己免疫性溶血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (8.3)	8 (16.7)	7 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (4.2)	8 (16.7)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	3 (6.3)	1 (2.1)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
精神障害	4 (8.3)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (6.3)	7 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (20.8)	10 (20.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構音障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	9 (18.8)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
眼障害	3 (6.3)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異常感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
核性白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳そう痒症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)									
	グレード 1 例数(%)		グレード 2 例数(%)		グレード 3 例数(%)		グレード 4 例数(%)		グレード 5 例数(%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(14.6)	6	(12.5)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
しゃっくり	2	(4.2)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喉頭痛	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸水	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭不快感	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	9	(18.8)	14	(29.2)	5	(10.4)	1	(2.1)	0	(0.0)
腹部不快感	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹水	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口唇炎	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	6	(12.5)	5	(10.4)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	2	(4.2)	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
痔核	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (8.3)	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口内炎	3 (6.3)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (18.8)	13 (27.1)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱性皮膚炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
陰茎潰瘍形成	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	4 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (6.3)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚壊死	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.5)	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
腎および尿路障害	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (22.9)	12 (25.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)
疲労	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	4 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
浮腫	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	5 (10.4)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第Ⅰ相+第Ⅱ相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
臨床検査	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	39 (81.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (18.8)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	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 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンA減少	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンA増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンE減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンG減少	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンM減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	39 (81.3)	0 (0.0)
好中球数減少	4 (8.3)	6 (12.5)	4 (8.3)	12 (25.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 33 Grade 別有害事象発現状況（第Ⅰ相+第Ⅱ相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
血小板数減少	6 (12.5)	4 (8.3)	4 (8.3)	8 (16.7)	0 (0.0)
総蛋白減少	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	6 (12.5)	9 (18.8)	9 (18.8)	11 (22.9)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.2)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後出血	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射に伴う反応	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
発現例数	0 (0.0)	2 (4.2)	8 (16.7)	38 (79.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (8.3)	13 (27.1)	6 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (10.4)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
ウイルス感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (8.3)	5 (10.4)	6 (12.5)	3 (6.3)	0 (0.0)
貧血	4 (8.3)	4 (8.3)	6 (12.5)	3 (6.3)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (6.3)	7 (14.6)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
精神障害	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (14.6)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	7 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
眼障害	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異常感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (16.7)	6 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口内炎	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
肝胆道系障害	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.3)	11 (22.9)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱性皮膚炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎潰瘍形成	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.1)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第 I 相+第 II 相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (12.5)	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第Ⅰ相+第Ⅱ相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例)				
	グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
臨床検査	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	38 (79.2)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンA減少	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンE減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンG減少	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンM減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	38 (79.2)	0 (0.0)
好中球数減少	4 (8.3)	5 (10.4)	2 (4.2)	5 (10.4)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
総蛋白減少	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6 - 34 Grade 別副作用発現状況（第Ⅰ相+第Ⅱ相，安全性解析対象集団）

SOC PT	安全性解析対象集団 (48 例) グレード 1 例数(%)	グレード 2 例数(%)	グレード 3 例数(%)	グレード 4 例数(%)	グレード 5 例数(%)
白血球数減少	7 (14.6)	10 (20.8)	7 (14.6)	5 (10.4)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-3

5)　死亡

本治験では死亡例が第 II 相部分で 1 例（被験者番号：　*044　）に認められた。

本被験者は，播種性血管内凝固及び多臓器不全（いずれも Grade 5）により死亡に至った。当該有害事象はいずれも原疾患増悪によるものと判断され，治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

当該被験者の死亡に至った重篤な有害事象の叙述を本章，第 3.2 項に示した。

6)　重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.6 - 35 及び表 2.7.6 - 36 に示した。

重篤な有害事象は，第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 19 例［39.6%，第 I 相部分：2 例（50.0%），第 II 相部分：17 例（38.6%）］に発現した。2 例以上で発現した重篤な有害事象は，肺炎（第 I 相部分：1 例，第 II 相部分 3 例）及び発熱（第 II 相部分：3 例）であった。重篤な副作用は，第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 10 例［20.8%，第 I 相部分：1 例（25.0%），第 II 相部分：9 例（20.5%）］に発現した。2 例以上で発現した重篤な副作用は，肺炎（第 I 相部分：　1 例，第 II 相部分：3 例）のみであった。

重篤な有害事象を発現した 19 例のうち，5 例が重篤な有害事象により治験薬投与を中止し（第 I 相部分：2 例，第 II 相部分：3 例），7 例が治験薬の減量又は休薬に至った（第 I 相部分：1 例，第 II 相部分：6 例）。

第 I 相部分で発現したエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫 1 件並びに第 II 相部分で発現した肺炎 2 件，貧血 1 件，筋力低下 1 件，細菌性肺炎 1 件，胃腸炎 1 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件（胃腸炎及び帯状疱疹性髄膜炎は同一被験者で発現）を除き，重篤な副作用は治験薬の減量／休薬等の処置の実施後回復した。

データカットオフ時点での B 細胞リンパ腫関連の重篤な有害事象の発現状況（安全性フォローアップ期間終了後に発現した 1 例含む）は，第 I 相の 2 例に発現した「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」（被験者番号：　*022　及び　*015　），第 II 相の 1 例に発現した「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」（被験者番号：　*042　）の計 3 例であった。さらにデータカットオフ後に，第 II 相の 1 例に「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫」（被験者番号：　*036　）が発現した。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できない（関連あり）とされた。

治験期間に重篤な有害事象を発現した 19 例及び安全性フォローアップ期間終了後及びデータカットオフ後に重篤な有害事象（エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫）を発現した 2 例の叙述を本章，第 3.2 項に示した。

表 2.7.6 - 35 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相	第 II 相	合計 (第 I 相＋第 II 相)
	(4 例)	(44 例)	(48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
消化管感染	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肺炎	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
上気道感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
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）	2 (50.0)	1 (2.3)	3 (6.3)
急性骨髄性白血病	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
貧血	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
過敏症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
神経系障害	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
眼障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
核性白内障	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
急性心不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胸水	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

表 2.7.6 - 35 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相	第 II 相	合計 (第 I 相＋第 II 相)
	(4 例)	(44 例)	(48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
胃腸障害	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
腹水	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
イレウス	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
小腸穿孔	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (10.4)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
多臓器不全	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
発熱	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-1

表 2.7.6 - 36 重篤な副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT	第 I 相	第 II 相	合計 (第 I 相＋第 II 相)
	(4 例)	(44 例)	(48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	6 (13.6)	7 (14.6)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
消化管感染	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肺炎	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
上気道感染	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
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）	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
貧血	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
過敏症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
神経系障害	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
胃腸障害	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
小腸穿孔	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
発熱	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-7

7)　その他重要な有害事象

中止に至った有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6 - 37 及び表 2.7.6 - 38 に示した。

投与中止に至った有害事象は，第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 7 例［14.6%，第 I 相部分：2 例（50.0%），第 II 相部分：5 例（11.4%）］に発現した。これらのうち，2 例以上で発現した有害

事象はなかった。投与中止に至った副作用は，第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 5 例［10.4%，第 I 相部分：1 例（25.0%），第 II 相部分：4 例（9.1%）］に発現した。

表 2.7.6 - 37 治験薬中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	第 I 相	第 II 相	合計 (第 I 相＋第 II 相)
	(4 例)	(44 例)	(48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	2 (50.0)	5 (11.4)	7 (14.6)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
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）	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
急性骨髄性白血病	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-2

表 2.7.6 - 38 治験薬中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

	第 I 相	第 II 相	合計 (第 I 相＋第 II 相)
	(4 例)	(44 例)	(48 例)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	1 (25.0)	4 (9.1)	5 (10.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
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）	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)

SOC 及び PT は MedDRA/J ver.18.1 による。
引用元：FDS-J02 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-8

減量／休薬に至った有害事象は，第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 14 例［29.2%，第 I 相部分：2 例（50.0%），第 II 相部分：12 例（27.3%）］に発現した。これらのうち，2 例以上で発現した有害事象は，鼻咽頭炎（第 I 相部分：1 例，第 II 相部分：2 例），肺炎（第 I 相部分：1 例，第 II 相部分：2 例），帯状疱疹（第 I 相部分及び第 II 相部分：各 1 例），好中球数減少（第 II 相部分：2 例），斑状丘疹状皮疹（第 II 相部分：2 例）であった。

8)　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

血液学的検査値の測定値（平均値）のスクリーニング時からの推移は，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，好中球，リンパ球に治験薬投与後に減少傾向がみられ，特にリンパ球で明らかな減少が認められた。さらに，これらの検査項目では，スクリーニング時と各時期の正異判定シフトテーブルで，スクリーニング時の「正常」から低値異常となった被験者が多く，特にリンパ球でその傾向が顕著であった。

血液生化学的検査値の測定値（平均値）のスクリーニング時からの推移は，尿酸で治験薬投与後に明らかな減少が認められた。さらに尿酸ではスクリーニング時と各時期での正異判定シフトテーブルで，スクリーニング時の「正常」から低値異常となった被験者が特に多かった。同様に，LDH 及びトリグリセリドで高値異常となった被験者がやや多く，Na では低値異常となった被験者がやや多かった。

尿検査のスクリーニング時からの推移は，蛋白定性でスクリーニング時の（－）から治験薬投与により（＋）または（2＋）となった被験者が他の検査項目に比べてやや多かった。

その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

バイタルサイン（定量値）及び体重の測定値（平均値）の推移は，脈拍数が治験薬の投与開始日に比べ投与期間中にやや増加傾向を示したが，その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

QTcF 間隔の測定値（平均値）のスクリーニング時からの推移は，治験薬の投与期間中にやや低下傾向を示したが，QTcF 間隔区分ではいずれも ≤480 msec であった。心電図の正異判定の投与前（スクリーニング時）からのシフトテーブルは，判定機関判定で投与期間中の各時期で「正常」から「異常」となった被験者が散見されたが，医師判定では「正常」から「異常」となった被験者はなく（「正常」以外はいずれも「臨床的意義のない異常」），「臨床的意義のない異常」から「異常」となった被験者もいなかった。

心電図所見の内容別集計では，「RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK」が 10.4%（5/48 例）で最も多く，次いで「ATRIAL PREMATURE COMPLEXES」が 8.3%（4/48 例），「FIRST DEGREE AV BLOCK」が 6.3%（3/48 例）の順で多かった。他の所見はいずれも 2 例以下であった。

2.1.2.3　結論

再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者にフォロデシンカプセルを 1 日 2 回連日投与したときの忍容性は概ね良好であった。薬物動態，薬力学を検討した結果，血漿中フォロデシン濃度のトラフ値及びフォロデシンの PNP 阻害によって生じた dGuo 濃度のトラフ値は，いずれも大きな変動なく一定レベルが維持された。有効性評価では，主要評価項目（第 II 相部分）の主要解析「画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合（ORR）：UMVUE」において，FAS を対象とした ORR［ORR の点推定値として一様最小分散不偏推定量（UMVUE）］は 22.5%（9/41 例）でありその 90% 信頼区間は 12.0%～35.3%であった。これにより，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（p=0.018）。

有害事象は，第 I 相及び第 II 相部分の合計で 100.0%（48/48 例）の被験者に発現した。有害事象は，「リンパ球数減少」，「好中球数減少」，「白血球数減少」，「血小板数減少」などの血液毒性関連の事象が多く見られた。また，フォロデシンの T 細胞抑制作用との関連で発現が予想された感染症は，第 I 相 75.0%（3/4 例），第 II 相 59.1%（26/44 例），合計では 60.4%（29/48 例）に発現し，感染症に分類される事象では「鼻咽頭炎」が最も多かった。重篤な有害事象は，第 I 相 50.0%（2/4 例），第 II 相 38.6%（17/44 例），合計では 39.6%（19/48 例）に発現した。これらのうち B 細胞リンパ腫関連の重篤な有害事象が 3 例に発現した（安全性フォローアップ期間終了後に発現した 1 例含む）。

以上のとおり，フォロデシンの T 細胞抑制作用と関連するリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症や B 細胞リンパ腫の発現が安全性上懸念されることであった。しかしながら，前治療後に再発又は前治療に抵抗性を示した患者では，現時点での標準的な治療はほとんどなく，新たな治療選択肢が望まれていることを考慮すると，フォロデシンカプセルの 1 日 2 回投与は再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者に有用な治療であると考えられた。

2.2　参考資料に含めた臨床試験

2.2.1　海外第 I 相試験：食事の影響の検討（BCX1777-Hio-05-107 試験）[参考資料]（第 5.3.1.1.1 項）

2.2.1.1　試験方法

海外第 I 相試験（食事の影響の検討）の試験方法を表 2.7.6 - 39 に示した。

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にフォロデシン経口投与及び静脈内投与時のバイオアベイラビリティ及び食事の影響（探索的）を検討する無作為化，3 期クロスオーバー試験
治験の目的	主要目的 ・健康被験者にフォロデシンを食後及び絶食下で単回経口投与した際の安全性，忍容性及びバイオアベイラビリティを静脈内投与時と比較する。 副次目的 ・フォロデシンの食後及び絶食下投与した際の予備的な薬物動態プロファイルを検討する。 ・2'-デオキシグアノシン（dGuo）の薬力学プロファイルを検討する。
治験デザイン	単施設，無作為化，単回投与，3 期クロスオーバー試験
治験方法	スクリーニングの評価を治験薬初回投与前 14 日以内に実施した。投与期は 3 期とし，各投与期は 21 日間とした。各投与期の 1 日目に，投与前の評価，治験薬投与及び投与後の評価を行った。 以下の 3 種類の投与を検討した： ・投与 A：フォロデシン 300 mg を絶食下で経口投与 ・投与 B：フォロデシン 300 mg を食後（高脂肪食）に経口投与 ・投与 C：フォロデシン 40 mg/m^2 を絶食下で静脈内投与 被験者を以下の 6 通りの投与順に無作為に割り付け，各期の投与を行った：

投与順	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	A	B	C
2	A	C	B
3	B	A	C
4	B	C	A
5	C	A	B
6	C	B	A

被験者は，第 1 期は投与 24 時間前，第 2 期及び第 3 期は投与前日の夕方に実施医療機関に入所し，それぞれ投与後 72 時間の評価が完了するまで滞在した。その後，各期の 7，14，21 日目に来院した。

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上 40 歳以下の者。 2)　妊娠可能な女性は，治験投与前 14 日以内の妊娠検査で陰性である者。 3)　妊娠可能な年齢の女性は，外科的に妊娠不可能な処置（子宮摘出，両卵巣切除）を受けた者。男性は，治験期間中及び治験終了後少なくとも 1 ヵ月間は，コンドームと殺精子剤を併用して避妊する旨の説明を受け，合意している者。 4)　民族は不問で健康である者（既往歴，身体所見，心電図及び臨床検査に基づき）。 5)　体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 である者。 6)　小麦や他の標準的な病院食の材料に対する食物アレルギーがない者。 主な除外基準 1)　妊娠中又は授乳中の女性。 2)　B 型肝炎若しくは C 型肝炎の既往を有する者，又は HBs 抗原若しくは HCV 抗体陽性の者。 3)　精製ツベルクリンタンパク体（PPD）による結核の皮膚検査が陽性である者。ただし，BCG ワクチンの接種歴があり，治験組入れ前 6 ヵ月以内の胸部 X 線検査で正常範囲内とされた者は組入れ可能とする。 4)　CMV による活動性の感染症を有し，抗体価が陽性である者。 5)　HIV 感染の既往がある，又は HIV 抗体が陽性である者。 6)　免疫不全疾患の既往又は疑いがある者。 7)　活動性の感染症を有する者。 8)　活動性の自己免疫疾患を有する者。 9)　急性の全身性疾患又は慢性疾患を有する者。 10)　医薬品を使用している者。 11)　アルコール又は薬物スクリーニングで陽性の者。 12)　他の治験に 30 日以内に参加した者。 13)　臨床検査値で基準範囲外のものがあり，治験責任医師及びメディカルモニターにより臨床的に意義があると判断された者。 14)　治験薬製剤のいずれかの成分に対して過敏症を有する者。
症例数	計 18 例 投与別の例数は，以下のとおり： 投与 A（フォロデシン 300 mg を絶食下で経口投与）　15 例 投与 B（フォロデシン 300 mg を食後に経口投与）　18 例 投与 C（フォロデシン 40 mg/m^2 を絶食下で静脈内投与）　17 例
治験薬	フォロデシンカプセル 100 mg，フォロデシン無菌液剤（5 mg/mL）

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略

項目	内容
用法・用量	以下の用法・用量で治験薬を投与した： ・投与 A：フォロデシン 300 mg（100 mg カプセル 3 カプセル）を絶食下で経口投与 ・投与 B：フォロデシン 300 mg（100 mg カプセル 3 カプセル）を食後に経口投与 ・投与 C：フォロデシン 40 mg/m^2（乳酸加リンゲル液で希釈して 100 mL とする）を絶食下で静脈内投与
投与期間	各期単回投与を 3 期

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略

項目	内容

検査・観察項目

スクリーニング～投与後 72 時間

期			第 2 期及び第 3 期							
	第 1 期									
日	−14～−2	−1	1	1	1	1	2	2	3	3 [a]
評価	スクリーニング	ベースライン [a]	投与前	0.5～1.5 時間 [b]	2～16 時間 [c]	24 時間	36 時間	48 時間	60 時間	72 時間
選択／除外基準の確認	X	X								
既往歴	X	X								
身体所見	X									X
バイタルサイン	X	X	X		X	X	X	X	X	X
心電図	X	X								
血液学的検査，血液生化学検査	X		X			X				X
HIV・HBV・HCV 検査	X									
PPD 皮膚テスト	X									
尿検査	X					X				X
尿中薬物スクリーニング	X	X	X[d]							
CMV 抗体価	X									
治験薬投与			X							
CMV 培養用尿検体	X									
リンパ球サブセット			X			X				X
薬物動態検討用血漿検体 [e]			X	X	X	X	X	X	X	X
PNP 測定用血液検体			X	X	X	X		X		X
dGTP 測定用血漿検体			X			X		X		X
薬物動態検討用蓄尿 [f]										
薬物動態検討用尿検体			X							
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

PNP：プリンヌクレオシドホスホリラーゼ，dGTP：2'-デオキシグアノシン三リン酸

a) 被験者は投与前日（−1 日目）に実施医療機関に入所し，投与後 72 時間の評価を完了するまで退所してはならない。
b) 1 日目の 0.5，1，1.5 時間に実施
c) 1 日目の 2，3，4，6，8，12，16 時間に実施
d) 投与前の尿中薬物スクリーニングは，第 2 期及び第 3 期に実施した。
e) フォロデシン及び dGuo 濃度測定用の検体を採取した。
f) 蓄尿は，投与直前～投与後 24 時間までは 6 時間ごと，投与後 24～72 時間までは 12 時間ごとに分けて実施した。

引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR　Table 1 改編

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目
（続き）</td><td>投与後 7～21 日
<table>
<tr><td>期</td><td colspan="3">第 1～3 期</td></tr>
<tr><td>日</td><td>7</td><td>14</td><td>21</td></tr>
<tr><td>評価</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液学的検査，血液生化学検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>CMV 培養用尿検体 a)</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>リンパ球サブセット</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>PNP 測定用血液検体</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態検討用尿検体</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
PNP：プリンヌクレオシドホスホリラーゼ
a) 21 日目の CMV 培養用尿検体は，必要に応じて採取した。
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR　Table 1 改編</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性
有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体所見
薬物動態
血漿中フォロデシン濃度，尿中フォロデシン濃度，C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，U_e，CL_R，CL，Vz
薬力学
血漿中 dGuo 濃度，$C_{max,dGuo}$，$t_{max,dGuo}$，$AUC_{last,dGuo}$，$AUC_{0-72,dGuo}$，$AUC_{inf,dGuo}$，$t_{1/2,dGuo}$，PNP 活性，dGTP 濃度</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
1)　安全性解析対象集団
治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者。
2)　薬物動態解析対象集団
治験薬が少なくとも 1 回以上投与され，フォロデシン及び dGuo の薬物動態及び薬力学の評価に十分なデータが得られたすべての被験者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 39 試験方法の概略

項目	内容
解析方法（続き）	解析手法 1)　安全性 安全性のデータは，投与ごと及び全体で要約した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 10.0 の基本語及び器官別大分類でコードした。 2)　薬物動態 各投与で一連の薬物動態用検体採取を完了した被験者を，ノンコンパートメントモデルの解析に含めた。個々の被験者の薬物動態パラメータの算出には，実際の投与からの時間を用いた。 3)　薬力学 個々の被験者の dGuo の薬力学パラメータの算出には，実際の投与からの時間を用いた。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	[redacted] United States
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.2.1.2　試験成績

2.2.1.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験には 18 例が組み入れられ，治験薬の投与を受けた。フォロデシンの食後経口投与を受けた被験者は 18 例全例，フォロデシンの絶食下静脈内投与を受けた被験者は 17 例（94%），フォロデシンの絶食下経口投与を受けた被験者は 15 例（83%）であった。治験を早期中止した 3 例の中止理由は，いずれも同意の撤回であった。

治験薬の投与を受けた 18 例の人口統計学的特性は，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）が 27.2 ± 7.23 歳，BMI が 25.5 ± 3.18 kg/m^2 であり，13 例（72%）が白人であった。性別の内訳は男性 9 例，女性 9 例であった。

2.2.1.2.2　安全性

有害事象がみられた被験者の割合は，絶食下経口投与で 87%（13/15 例），食後経口投与で 83%（15/18 例），絶食下静脈内投与で 94%（16/17 例）であり，わずかに静脈内投与での割合が高かった。最もよくみられた有害事象は，頭痛（17/18 例，94%），悪心（6/18 例，33%），浮動性めまい（5/18 例，28%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された有害事象で最もよくみられたものは，頭痛（17/18 例，94%），悪心（6/18 例，33%），上腹部痛，浮動性めまい，及び嘔吐（各 3/18 例，17%）であった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であったが，1 例で発現した頭痛，並びに別の 1 例で発

現した悪心，悪寒及び嘔吐が高度な有害事象と判定され，いずれも治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された。

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

治験中に発現した感染症として，上気道感染が 3 例（17%），膀胱炎及び鼻咽頭炎が各 1 例（6%）で報告された。1 例で発現した上気道感染及び別の 1 例で発現した膀胱炎が中等度と判定されたが，他の感染症は軽度と判定された。いずれの感染症も治験薬との因果関係はなしと判定された。

臨床検査値で臨床的に重要な変動はみられなかった。いくつかの臨床検査パラメータで治験薬投与後に異常値への変動がみられたが，変動がみられた被験者数はいずれのパラメータでも少数であった。臨床検査値及びバイタルサインでは一定の傾向はみられなかった。少数例でクレアチニンキナーゼの上昇がみられたが，これは治験実施計画書で運動を制限していなかったことによるものと考えられた。健康被験者では，運動によりクレアチンキナーゼが増加する可能性がある。

リンパ球サブセットの検討で，異常値への変動が最も多くみられたパラメータは，CD4/CD8 比（絶食下経口投与で 3 例，絶食下静脈内投与で 1 例）であった。

2.2.1.2.3　　薬物動態

投与間の薬物動態パラメータの比を表 2.7.6 - 40 に示した。

フォロデシン経口投与時の C_{max} は静脈内投与時に比べ有意に低かった。絶食下静脈内投与時に対する食後経口投与時の AUC_{inf} の 90%信頼区間は，80%～125%の範囲内であった。

高脂肪食を摂取後にフォロデシンを経口投与することにより，絶食下経口投与に比べ，C_{max} は 13%，AUC_{inf} は 18%増加した。

AUC_{inf} 及び C_{max} について，投与順，投与期及び剤形を固定効果，投与順にネストした被験者を変量効果とした反復測定による分散分析（ANOVA）により投与順，投与期及び剤形の影響を検討した。いずれのパラメータでも統計学的に有意な剤形の影響が認められた。投与期の影響も統計学的に有意であったが，投与順の影響は認められなかった。

表 2.7.6 - 40 薬物動態パラメータの比（薬物動態解析対象集団）

	Cmax	AUCinf
絶食下経口投与 vs 絶食下静脈内投与	28.2 [24.7, 32.3]	76.5 [68.2, 85.8]
食後経口投与 vs 絶食下静脈内投与	31.8 [28.0, 36.2]	90.6 [81.1, 101.1]
食後経口投与 vs 絶食下経口投与	112.7 [98.4, 129.1]	118.4 [105.5, 132.8]

いずれも幾何平均値の比［90%信頼区間］（%）
引用元：BCX1777-Hio-05-107 試験（5.3.1.1.1）CSR　Table 7

2.2.1.2.4　　薬力学

経口投与及び静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度の推移は類似しており，$t_{max,\ dGuo}$ はいずれも投与後 8 時間（中央値）であった。血漿中フォロデシン濃度と同様に $C_{max,\ dGuo}$ は静脈内投与で高かったが，経口投与での $C_{max,\ dGuo}$ に食事の影響はみられなかった。また，経口及び静脈内投与後の $AUC_{inf,\ dGuo}$ に差はみられず，食事による影響もみられなかった。

PNP 活性の推移は投与間で同様であり，投与後速やかな低下がみられ，投与後 4 時間の平均値はベースラインの約 10%まで低下し，その後は徐々に増加して，投与後 504 時間にベースラインの約 50%となった。

2.2.1.3　　結論

本治験での投与の忍容性はいずれも概ね良好であった。治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された有害事象で，最もよくみられたものは，頭痛，悪心，上腹部痛，浮動性めまい及び嘔吐であった。

臨床検査値及びバイタルサインに明らかな傾向はみられなかった。少数の被験者でクレアチンキナーゼの増加がみられたものの，治験実施計画書で運動を避けるように規定していなかったことに起因すると考えられた。

薬物動態のデータより，食後経口投与では絶食下経口投与に比べてフォロデシンの曝露量がわずかに増加することが示唆されたが，PNP 活性の推移は投与間で類似しており，フォロデシンの曝露量との関連性は示されなかった。

2.2.2　海外第 I 相試験：[redacted]及び[redacted]製剤の生物学的同等性の検討（BCX1777-111 試験）［参考資料］（第 5.3.1.2.1 項）

2.2.2.1　試験方法

海外第 I 相試験（[redacted]及び[redacted]製剤の生物学的同等性の検討）の試験方法を表 2.7.6 - 41 に示した。

表 2.7.6 - 41 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にフォロデシン（経口）カプセルの[redacted]製剤と[redacted]製剤の生物学的同等性を検討する非盲検，無作為化，単回投与，クロスオーバー第 I 相試験
治験の目的	主要目的 ・2 種類のフォロデシン経口製剤（[redacted]製剤及び[redacted]製剤，いずれも投与量 200 mg）の生物学的同等性を健康被験者での薬物動態パラメータにより検討する。 副次目的 ・2 種類のフォロデシン経口製剤の健康被験者における安全性を検討する。
治験デザイン	非盲検，無作為化，単回投与，2×2 クロスオーバー試験
治験方法	初回治験薬投与前 21 日以内にスクリーニングの評価を実施した。第 1 投与期には，初回治験薬投与前日（−1 日目）のベースライン評価，治験薬投与日（0 日目）の評価及び治験薬投与翌日（1 日目）～33 日目の治験薬投与後の評価を実施した。第 2 投与期には，2 回目の治験薬投与前日（34 日目）のベースライン評価，2 回目の治験薬投与日（35 日目）の評価及び治験薬投与翌日（36 日目）～56 日目の治験薬投与後の評価を実施した。被験者は，下表のいずれかの投与順に無作為に割り付けられた。 [redacted] 被験者は，各投与期の投与前日から投与後 24 時間の薬物動態検討用採血まで約 36 時間，実施医療機関に滞在した。治験薬は食前に投与した。被験者は，投与後 36～504 時間の採血のため，規定の来院日に来院した。

	第 1 投与期	第 2 投与期
投与順 1	[redacted]製剤	[redacted]製剤
投与順 2	[redacted]製剤	[redacted]製剤

表 2.7.6 - 41 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上 60 歳以下の者。 2)　体重が 50 kg 以上で，体格指数（BMI）が 19～29.9 kg/m^2 の者。 3)　医学的及び臨床検査所見上（12 誘導心電図及びバイタルサインも含め）健康である者。 4)　非喫煙者（6 ヵ月以上喫煙していない） 5)　女性被験者の場合，以下のいずれかに合致する者： ・外科的に妊娠不可能な処置を受けている（両側卵巣摘出，又は両側卵管結紮後少なくとも 1 年以上避妊に成功している）者 ・閉経している（少なくとも 12 ヵ月以上，中間期出血も含め月経がみられていない）者 ・初回治験薬投与 3 週間前から 2 回目の治験薬投与 4 週間後まで禁欲している（又はその意思がある）者 ・スクリーニングの 4 週間前から治験薬投与 4 週間後まで，子宮内避妊具を避妊のために使用する者 ・投与期の 4 週間前から治験薬投与 4 週間後まで，バリア法（コンドーム又はペッサリー）と殺精子剤の併用による避妊を実施する，又は男性パートナーにより確実に遵守される者 6)　以下の事項に合意している者： ・各治験薬投与の 2 日前から投与後 72 時間まで，アルコールを摂取しない ・各治験薬投与の 2 日前から投与後 72 時間まで，キサンチンを含有する食品又は飲料を摂取しない 主な除外基準 1)　治験責任医師により，フォロデシンの投与及び治験への参加によるリスクを高める可能性があると判断された合併症を有する，又はコントロール不良の疾患を有する者。 2)　1 親等の親族に，55 歳未満での突然死の家族歴を有する者。 3)　臨床的に重要で明らかな薬物及び／又は食物アレルギーの既往を有する者。 4)　妊娠中，妊娠を計画中，又は授乳中の者。 5)　HIV-1 型，HBV 又は HCV の血清学的検査が陽性の者。 6)　尿中薬物スクリーニングにて，薬物乱用が確認された者。 7)　入所前 18 ヶ月以内にアルコール乱用又は薬物中毒の既往がある者。 8)　初回治験薬投与前 60 日以内に採血又は血液成分の採取を受けた者。 9)　活動性の感染症を有する者。 10)　処方薬又は一般用医薬品（植物性の生薬及び鉱物薬を含む）を治験期間の 1 週間前から治験期間中に使用する者。 11)　スクリーニング前 30 日以内に，他の治験薬の治験に参加した者。
症例数	計 36 例
被験薬	[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル 100 mg
対照薬	[redacted]法により製造したフォロデシンカプセル 100 mg

表 2.7.6 - 41 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>0 日目及び 35 日目に以下のいずれかを食前に経口投与した：
・フォロデシン[redacted]法製剤 200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）
・フォロデシン[redacted]法製剤 200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与を 2 回（投与間隔 35 日）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>スクリーニング～第 1 投与期
<table>
<tr><th>評価時期</th><th>スクリーニング</th><th>初回投与前日</th><th>初回投与前 0.5 時間</th><th>初回投与</th><th colspan="5">初回投与後</th></tr>
<tr><td>日</td><td>−21～−2</td><td>−1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>2～5</td><td>7</td><td>14</td><td>21</td></tr>
<tr><td>外来</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>入所</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴，身体所見</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[a]，体重</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液学的検査，血液生化学検査，尿検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>凝固検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HIV・HBV・HCV 検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物・アルコールスクリーニング</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態検討用血漿検体[b]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
a) 治験薬投与日（0 日目）のバイタルサインは，投与前，投与後 0.5，2，6，12 時間に測定した。
b) 薬物動態検討用血漿検体は，以下の時点に採取した：
0 日目の投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，5.5，6，6.5，7，7.5，8，10，12 及び 16 時間，投与後 24 及び 36 時間（1 日目），投与後 48 及び 60 時間（2 日目），投与後 72 時間（3 日目），投与後 96 時間（4 日目），投与後 120 時間（5 日目），投与後 168 時間（7 日目），投与後 336 時間（14 日目），投与後 504 時間（21 日目）
引用元：BCX1777-111 試験（5.3.1.2.1）CSR　Table 1 改編</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 41 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目（続き）	第 2 投与期～追跡調査／早期中止

評価時期	2 回目投与前日	2 回目投与前 0.5 時間	2 回目投与	2 回目投与後				追跡調査／早期中止
日	34	35	35	36	37～40	42	49	56
外来					X	X	X	X
入所	X	X	X	X				
既往歴，身体所見	X							X
心電図								X
バイタルサイン[a]，体重	X	X	X	X		X		X
血液学的検査，血液生化学検査，尿検査	X			X		X		X
薬物・アルコールスクリーニング	X							
妊娠検査	X							
薬物動態検討用血漿検体[b]		X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与			X					
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X

a) 治験薬投与日（35 日目）のバイタルサインは，投与前，投与後 0.5，2，6，12 時間に測定した。
b) 薬物動態検討用血漿検体は，以下の時点に採取した：
35 日目の投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，5.5，6，6.5，7，7.5，8，10，12 及び 16 時間，投与後 24 及び 36 時間（36 日目），投与後 48 及び 60 時間（37 日目），投与後 72 時間（38 日目），投与後 96 時間（39 日目），投与後 120 時間（40 日目），投与後 168 時間（42 日目），投与後 336 時間（49 日目），投与後 504 時間（56 日目）
引用元：BCX1777-111 試験（5.3.1.2.1）CSR　Table 1 改編

評価項目	薬物動態 血漿中フォロデシン濃度，C_{max}，t_{max}，AUC_{0-72}，AUC_{0-120}，AUC_{last}，AUC_{inf}，λz，$t_{1/2}$ 安全性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，心電図
解析方法	解析対象集団 1)　治験実施計画書に適合した対象集団 無作為化された被験者のうち両方の製剤投与時のデータが利用可能なすべての被験者。 2)　安全性解析対象集団 治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者。

表 2.7.6 - 41 試験方法の概略

項目	内容
解析方法（続き）	解析手法 1)　薬物動態 反復測定による分散分析（ANOVA）モデルに基づき，フォロデシンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の製剤間での比較を行った。自然対数変換データ及び Schuirmann の 2 つの片側 t 検定法を用いて製剤間比（[redacted]製剤の[redacted]製剤に対する）の 90%信頼区間を算出した。自然対数変換されたデータの点推定値及び信頼区間は，逆対数変換して，元のスケールに戻して算出した。 自然対数変換されたフォロデシンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last}，ACU_{inf}）を製剤間で比較した。固定効果を製剤，投与期，投与順，ランダム効果を投与順内でネストされた被験者として，SAS™ の線形混合モデルを用いて解析した。製剤間の比較は，適切な混合モデルの最小二乗平均及び幾何平均値の比の 90%信頼区間を用いて行った。自然対数変換されたデータより算出された信頼区間の上限値及び下限値は，幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出するために逆対数変換した。 90%信頼区間が 80.00%～125.00%の範囲内であったときに，生物学的に同等であると判断した。 2)　安全性 安全性の評価項目について，記述統計量を算出した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 10.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）でコードした。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	[redacted], The United States
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.2.2.2　試験成績

2.2.2.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験には 36 例が組み入れられ，33 例が治験を完了した。各投与順にはそれぞれ 18 例を割り付けた。2 回目の治験薬投与前に中止した被験者は 3 例で，2 例が同意撤回，1 例が有害事象による中止であった。

被験者の人口統計学的特性を投与順別に要約すると，年齢（平均値±標準偏差）は[redacted]製剤を先に投与した群で 35.9 ± 11.83 歳，[redacted]製剤を先に投与した群で 39.1 ± 11.25 歳，男性の割合は[redacted]製剤を先に投与した群で 33% [redacted]製剤を先に投与した群で 61%，身長（平均値±標準偏差）は[redacted]製剤を先に投与した群で 164.2 ± 6.61 cm，[redacted]製剤を先に投与した群で 170.1 ± 7.84 cm であった。被験者の大半（[redacted]製剤を先に投与した群で 94%，[redacted]製剤を先に投与した群で 89%）が白人であった。

2.2.2.2.2　薬物動態

フォロデシンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は，製剤間で類似していた。他の薬物動態パラメータについても，血漿中フォロデシン濃度の推移と同様に，製剤間で類似していた。

生物学的同等性の解析結果を表 2.7.6 - 42 に示した。

C_{max} 及び AUC_{last} について，幾何平均値の比の 90%信頼区間は，米国食品医薬品局（FDA）が示した生物学的同等性の許容基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

AUC_{inf} については，生物学的同等性の許容基準を満たさなかったが，これは投与後 72～504 時間の血漿中フォロデシン濃度が経時的に低下しなかった結果，多くの被験者で $t_{1/2}$，λz 及び AUC_{inf} が精度良く算出できなかったためと考えられる。これらのパラメータが算出できた被験者は[redacted]製剤投与時で 35 例中 14 例，[redacted]製剤投与時で 34 例中 14 例であった。$t_{1/2}$ が長い薬剤の場合，The FDA Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations (revision 1, March 2003)では，最終時点以前までの AUC（例えば，AUC_{0-72}）を生物学的同等性の評価に用いることが推奨されている。このため，AUC_{0-72} 及び AUC_{0-120} を算出したところ，いずれも FDA の生物学的同等性の許容基準を満たした。

表 2.7.6 - 42 生物学的同等性の解析結果（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	最小二乗平均値（標準偏差）		幾何平均値の比 (%)	［90%信頼区間］ (%)
	[redacted]製剤	[redacted]製剤		
C_{max} (ng/mL) N=33	323.30 (121.985)	315.11 (100.587)	100.0	[89.7, 111.6]
AUC_{last} (ng·h/mL) N=33	12403.39 (2081.264)	12102.87 (2632.151)	103.7	[98.3, 109.5]
AUC_{inf} (ng·h/mL) N=14	16775.23 (4040.663)	16994.82 (8056.277)	86.0	[56.0, 132.2]
AUC_{0-72} (ng·h/mL) N=33	5528.26 (1202.608)	5367.12 (1116.433)	102.8	[96.9, 109.0]
AUC_{0-120} (ng·h/mL) N=33	6875.30 (1298.317)	6662.04 (1298.807)	103.3	[98.1, 108.9]
AUC_{all} (ng·h/mL) N=33	12403.39 (2081.264)	12173.64 (2568.002)	103.0	[97.8, 108.4]

引用元：BCX1777-111 試験（5.3.1.2.1）CSR Table 5

2.2.2.2.3　安全性

有害事象が発現した被験者の割合は，[redacted]製剤投与時で 80%（28/35 例），[redacted]製剤投与時で 91%（31/34 例）であり，治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された有害事象が発現した被験者の割合は，[redacted]製剤投与時で 74%（26/35 例），[redacted]製剤投与時で 85%（29/34 例）であった。

最もよくみられた有害事象は，心拍数増加又は頻脈，及び頭痛であり，これらの有害事象の大半が治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判定された。心拍数増加は，[redacted]製剤投与時に 35 例中 15 例（43%），[redacted]製剤投与時に 34 例中 21 例（62%）で報告され，頻脈は[redacted]製剤投与時に 35 例中 3 例（9%），[redacted]製剤投与時に 34 例中 4 例（12%）で報告された。頭痛は，[redacted]製剤投与時に 35 例中 14 例（40%），[redacted]製剤投与時に 34 例中 16 例（47%）で報告された。治験責任医師により重症度については，心拍数増加又は頻脈はいずれも軽度と判定され，頭痛は，軽度～高度と判定された。

1 例が有害事象（嘔吐）のため治験を中止した。本事象は，[redacted]製剤投与後約 3.5 時間に発現し，治験責任医師により，重症度は軽度で，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。

臨床検査値の平均値は，クレアチンキナーゼを除き，治験期間を通じて基準範囲内であった。2 例（[redacted]製剤投与後に 1 例，[redacted]製剤投与後に 1 例）でクレアチンキナーゼの大幅な増加がみられ，該当する測定時点の平均値に影響した。いずれの増加も，治験終了時までに基準範囲内に回復しており，当該被験者でもう一方の製剤を投与した際にはみられなかった。他に臨床的に意義のある臨床検査値の変動はみられなかった。

バイタルサインでは，投与後 6 及び 12 時間の脈拍数の平均値が増加した。投与後 0.5 及び 2 時間には脈拍数の明らかな平均値の増加はみられず，平均値はおおよそ投与後約 24 時間までにベースラインの値まで戻った。脈拍数の平均値の増加は，いずれの製剤投与時も投与後 6 時間に最大となり，ベースラインからの増加（平均値）は，[redacted]法製剤投与時で 14 回/分（範囲：−12～55 回/分），[redacted]法製剤投与時で 16 回/分（範囲：−19～58 回/分）と軽度であった。個々の脈拍数の最大値は，[redacted]製剤投与時で投与後 6 時間の 116 回/分，[redacted]法製剤投与時で投与 6 後時間の 156 回/分であった。他に臨床的に意義のあるバイタルサインの変動はみられなかった。

心電図のパラメータに臨床的に意義のある変動はみられず，明らかな傾向もみられなかった。臨床的に重要と判定された心電図の異常所見はなかった。QT 間隔はいずれも 450 msec 未満で，個々の被験者の QT 間隔の延長は最大で 32 msec，QT 間隔のベースラインから治験終了時の変化は，すべての被験者の平均で−2 msec であった。

2.2.2.3　結論

本治験で得られた薬物動態のデータより，[redacted]製剤と[redacted]製剤の生物学的同等性が示された。投与後 72～504 時間の血漿中フォロデシン濃度が経時的に低下しなかった結果，多くの被験者で $t_{1/2}$，λz 及び AUC_{inf}の正確な算出が困難となったが，両製剤間の生物学的同等性は，C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ といった主要な薬物動態パラメータで示された。

本治験では，フォロデシンの忍容性は概ね良好であった。有害事象により治験を中止した被験者は，嘔吐により中止した 1 例のみであった。最もよくみられた有害事象は，心拍数増加又は頻脈であったが，これらの有害事象はすべて軽度と判定され，投与後約 24 時間までに回復した。他

によくみられた有害事象として頭痛が報告された。バイタルサインは，脈拍数を除いて変動は認められず，臨床検査値及び心電図でも治験薬に関連した臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.2.3　海外第 I 相試験：腎機能障害による影響の検討（BCX1777-112 試験）[参考資料]（第 5.3.3.3.1 項）

2.2.3.1　試験方法

海外第 I 相試験（腎機能障害による影響の検討）の試験方法を表 2.7.6 - 43 に示した。

表 2.7.6 - 43 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	腎機能障害を有する被験者を対象にフォロデシン（経口）の安全性及び薬物動態を検討する非盲検，多施設共同，第 I 相試験
治験の目的	主要目的 ・フォロデシン 100 mg を経口投与した際の薬物動態に対する，種々の程度の腎機能障害による影響を検討する。 副次目的 ・腎機能障害を有する被験者にフォロデシン 100 mg を経口投与した際の安全性を検討する。 ・腎機能障害を有する被験者にフォロデシン 100 mg を経口投与した際の 2’-デオキシグアノシン（dGuo）濃度（フォロデシンの活性の薬力学的指標）を検討する。
治験デザイン	非盲検，多施設共同，並行群，対照試験
治験方法	同意を取得した被験者について，スクリーニングの評価を実施した。治験薬投与前日を 0 日目とし，スクリーニングは−21～−1 日目の間に実施した。適格性が確認された被験者を 0 日目に入院させ，ベースラインの評価を実施した。1 日目の朝にフォロデシン 100 mg を単回経口投与した。被験者は 8 日目（投与後 168 時間）まで入院した。11 日目（±2 日）に外来にて追跡調査を実施した。 スクリーニング時のクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）に基づく腎機能障害の程度により 4 つのコホートを設定した。 **コホート / 腎機能障害の程度 / スクリーニング時の CL_{CR}** 1 / 正常 / >80 mL/min 2 / 軽度 / 50～80 mL/min 3 / 中等度 / 30～49 mL/min 4 / 高度 / <30 mL/min 各コホート 6 例の組入れを計画し，組入れに際しては，可能であればコホート間で男女比が均等になり，かつ，いずれのコホートでも 6 例中 5 例以上が同じ性別の被験者とならないよう留意した。さらに，治験責任医師は，最初にコホート 2～4（以下，腎機能障害コホート）の被験者を組み入れ，その後コホート 1（以下，腎機能正常コホート）に，腎機能障害コホートの被験者の体重に近い体重の被験者を組み入れるよう努めた。

表 2.7.6 - 43 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上の者。 2)　体格指数（BMI）が 19～38 kg/m^2 の者。 3)　妊娠可能な女性被験者の場合，以下の条件のうち少なくとも 1 つに合致する者： ・外科的に妊娠不可能な処置を受けている。 ・治験薬投与 3 週間前から治験薬投与 4 週間後まで禁欲する（又はその意思がある）。 ・腎機能障害を有する被験者は，経口避妊薬又は他のホルモン剤による避妊法（ホルモン剤の膣内リング，パッチ型避妊薬等）を治験薬投与 3 ヶ月前から治験薬投与 4 週間後まで用いる。 腎機能正常コホートの被験者では，経口及び全身性避妊薬の使用は禁止されている（薬物間相互作用を避けるため，及びこれらの避妊薬の使用率が，腎機能正常コホートで腎機能障害コホートより高くなることを避けるため）。 ・子宮内避妊具をスクリーニングの 4 週間前から治験薬投与 4 週間後まで用いる。 ・殺精子剤を用いたバリア避妊法（コンドーム又はペッサリーとの併用）を入院日（0 日目）の 4 週間前から治験薬投与 4 週間後まで用いる，又は男性パートナーにより確実に遵守される。 4)　男性被験者の場合，上述の避妊法のいずれかを確実に実行することに合意している者。 5)　腎機能が正常な被験者及び腎機能障害を有する被験者で，病歴の所見上，少なくとも 1 ヶ月間は身体状態が安定している（コホートに割り付ける際に用いる CL_{CR} の同一カテゴリに属している）者。 6)　以下の治験実施に際しての遵守事項に合意している者： ・投与日（0 日目）の 2 日前から退院日（8 日目）の 3 日後まで，アルコールを摂取しない。 ・入院日（0 日目）の 2 日前から退院日（8 日目）の 3 日後まで，喫煙は 1 日 10 本以内とする。 ・スクリーニングから追跡調査の最終日まで，他の臨床試験に参加しない。 主な除外基準 1)　治験責任医師の判断により，腎機能障害を除く合併症又はコントロール不良の疾患を有しており，それが治験薬投与に伴うリスク又は治験参加によって生じる他のリスクを明らかに増加させると考えられる者。 2)　1 親等の血縁者に 55 歳未満での突然死の家族歴がある者。 3)　臨床的に重要で明らかな薬物及び／又は食物アレルギーの既往を有する者。 4)　女性で，妊娠中，妊娠を計画中，又は授乳中の者。尿又は血清での妊娠検査で陽性の者。 5)　HBs 抗原又は HIV-1 型抗原が血清学的に陽性である者。腎機能が正常な被験者では，HCV が血清学的に陽性の場合も除外とする。 6)　尿薬物スクリーニングで，薬物乱用が確認された者。 7)　入院前 1 年以内にアルコール乱用又は薬物中毒の既往を有する者。 8)　治験薬投与前 90 日以内に献血を行った者。

表 2.7.6 - 43 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>組入れ基準（続き）</td><td>9)　30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者。
10)　スクリーニング前 1 年以内に腎細胞癌を有していた者。
11)　腎疾患の末期で透析を必要としている者。
12)　スクリーニング前 1 年以内に腎移植を受けた者。</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計 25 例
コホート別の内訳
組入れ時には，スクリーニング時の CL_{CR} に基づいて被験者を各コホートに割り付けたが，解析時にはベースライン（0 日目）の CL_{CR} に基づいて被験者の属するコホートを決定した。その結果，組入れ時及び解析時の症例数は下表のとおりとなった。
<table>
<tr><th>コホート</th><th>組入れ時の症例数</th><th>解析時の症例数</th></tr>
<tr><td>1（CL_{CR} >80 mL/min：腎機能正常）</td><td>6</td><td>9</td></tr>
<tr><td>2（CL_{CR} = 50～80 mL/min：軽度腎機能障害）</td><td>7</td><td>8</td></tr>
<tr><td>3（CL_{CR} = 30～49 mL/min：中等度腎機能障害）</td><td>6</td><td>3</td></tr>
<tr><td>4（CL_{CR} <30 mL/min：高度腎機能障害）</td><td>6</td><td>5</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>フォロデシンカプセル 100 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>フォロデシン 100 mg（1 カプセル）を単回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 43 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	

評価時期	スクリーニング	ベースライン	投与前	投与	投与後							追跡調査／早期中止
日	−21～−1	0	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	11
入院／外来	外来	←入院→											外来
凝固検査，HBV・HCV・HIV検査，妊娠検査，薬物検査	X												
既往歴，身体所見	X	X				X		X					X
薬物動態検討用蓄尿，総蛋白，CL_{CR} [a]		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象，併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X [b]		X [b]	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X										X	X
治験薬投与				X									
心電図	X	X			X [c]	X	X	X					X
24 時間ホルター心電図 [f]		X	X		X								
血液学的検査，血液生化学検査	X	X	X [d]			X	X [d]	X	X [d]	X [d]	X [d]	X	X
尿検査	X	X				X		X				X	X
リンパ球サブタイプ	X												X
薬物動態及び薬力学検討用採血			X [e]		X [e]	X [e]	X	X	X	X	X	X	

a) 蓄尿は，投与 24 時間前（0 日目）～投与時（1 日目）及び治験薬投与後 12 時間ごと（投与後 0～12，12～24，24～36，36～48，48～60，60～72，72～84，84～96，96～108，108～120，120～132，132～144，144～156 及び 156～168 時間）に実施した。
b) 1 日目のバイタルサインは，投与前 30 分以内，投与後 10，30 分，2，6，12 時間に測定した。
c) 1 日目の心電図は，投与後 15 分，2，6，12 時間に実施した。
d) 血清クレアチニン測定用検体のみ採取した。
e) 薬物動態及び薬力学パラメータ検討用の血液検体は，投与直前（−5 分），投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間（1 日目），投与後 24，36 時間（2 日目）に採取した。
f) 24 時間連続ホルター心電図は，投与前 24～0 時間及び投与後 0～24 時間に実施した。
引用元：BCX1777-112 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 1 改編

評価項目	薬物動態 以下のフォロデシンの薬物動態パラメータ： C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{0-72}，AUC_{0-168}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，λz，CL_R，CL/F，A_e，F_e，Vz/F 薬力学 以下の dGuo の薬力学パラメータ： $C_{max,dGuo}$，$t_{max,dGuo}$，$AUC_{last,dGuo}$，$AUC_{0-72,dGuo}$，$AUC_{0-120,dGuo}$，$AUC_{0-168,dGuo}$，$AUC_{inf,dGuo}$，λz_{dGuo}，$t_{1/2,dGuo}$ 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，脈拍数，呼吸数，拡張期／収縮期血圧），身体所見，心電図，24 時間連続ホルター心電図

表 2.7.6 - 43 試験方法の概略

項目	内容
解析方法	解析対象集団 1)　薬物動態解析対象集団 フォロデシン及び dGuo のパラメータが推定されたすべての被験者の集団（薬力学もこの集団を解析対象とした）。 2)　安全性解析対象集団 治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 解析手法 1)　薬物動態 薬物動態パラメータについて，幾何平均値を用いてコホート及び性別を効果とする分散分析（ANOVA）を実施し，腎機能正常コホートと各腎機能障害コホートを比較した。さらに，コホート，性別，治験実施施設及び体重を効果とする ANOVA による同様の比較も行った。腎機能正常コホートと各腎機能障害コホートの比較は，幾何平均値及び 95%信頼区間を用い，Tukey 法による多重比較を行った。C_{max} 及び AUC は，自然対数変換したデータを用いて解析し，自然対数変換したデータより算出された信頼区間の上限値及び下限値を逆対数変換して，幾何平均値比の 95%信頼区間を算出した。$t_{1/2}$，λz，CL_R，CL_{CR}，CL/F，A_e，F_e 及び Vz/F は，解析前にデータを自然対数変換しなかった。 t_{max} は，観察順に ANOVA を実施した。腎機能正常コホート及び各腎機能障害コホートで，中央値及びその信頼区間を算出した。各パラメータの記述統計量を算出した。 2)　薬力学 dGuo の薬力学パラメータは，薬物動態パラメータと同様の方法を用いて解析した。各パラメータの記述統計量を算出した。 フォロデシンによるプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）の阻害作用で，血中尿酸濃度の減少が期待されることから，薬力学パラメータとして，尿酸濃度も評価した。記述統計量を算出し，Wilcoxon 順位和検定を用いて腎機能正常コホートと各腎機能障害コホートを比較した。 3)　安全性 安全性の評価で得られたデータについて，記述統計量を算出した。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.2.3.2　試験成績

2.2.3.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験に組み入れられた 25 例のうち，24 例が治験を完了した。1 例が同意の撤回により治験を中止し，5～8 日目のデータが得られなかったが，薬物動態，薬力学及び安全性の解析には本被験者のデータも含めた。

コホート別の平均年齢は 63.4～75.7 歳，平均体重は 71.7～76.3 kg，平均 BMI は 25.6～28.3 kg/m^2 であった。コホート内の男性の割合は，22%～50%であった。

2.2.3.2.2　薬物動態

フォロデシンの薬物動態パラメータ，並びにコホート及び性別を効果とした ANOVA による比較の結果を表 2.7.6 - 44 に示した。

フォロデシン 100 mg 単回投与後のフォロデシンの AUC_{last} は，腎機能障害コホートで腎機能正常コホートの 1.8 倍まで増加した。ANOVA によりコホート間で差が認められた薬物動態パラメータは，　AUC_{last}，CL/F，CL_R 及び Vz/F であった。AUC_{last} では腎機能の低下に伴う増加が，CL/F 及び CL_R では腎機能の低下に伴う減少が認められたが，Vz/F では腎機能の低下に伴う傾向はみられなかった。C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，λz，A_e 及び F_e ではコホート間で差が認められなかった。

ベースラインの CL_{CR} を連続変数としてプロットした場合，C_{max} とベースラインの CL_{CR} の間に明らかな相関は認められなかった。同様のプロットで，AUC_{last} とベースラインの CL_{CR} の間に負の相関が認められたが，ベースラインの CL_{CR} の増加に伴う AUC_{last} の減少はわずかであった。

表 2.7.6 - 44 フォロデシンの薬物動態パラメータ及び ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	腎機能正常 (N=9)	軽度腎機能障害 (N=8)	中等度腎機能障害 (N=3)	高度腎機能障害 (N=5)
C_{max} (ng/mL)				
平均値（変動係数［%］）	214 (63)	248 (37)	218 (33)	257 (45)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.227
t_{max} (hr)				
中央値（変動係数［%］）	3 (150)	2 (42)	5 (48)	4 (68)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.201
AUC_{last} (ng·hr/mL)				
平均値（変動係数［%］）	8949 (36)	11640 (21)	13183 (16)	16382 (18)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.004
$t_{1/2}$ (hr)				
平均値（変動係数［%］）	63.0 (46.6)	40.3 (61.9)	57.7 (17.0)	81.8 (75.8)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.307
λz (1/hr)				
平均値（変動係数［%］）	0.0134 (49.5)	0.0204 (30.8)	0.0123 (18.6)	0.0113 (43.8)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.060
CL/F (mL/min)				
平均値（変動係数［%］）	160 (37)	117 (35)	97 (8)	73 (38)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.021
Vz/F (L)				
平均値（変動係数［%］）	833 (48)	369 (38)	482 (13)	408 (16)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.014
CL_R (mL/min)				
平均値（変動係数［%］）	20.0 (46.7)	19.9 (31.4)	10.3 (9.7)	7.6 (59.3)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.011
F_e (%)				
平均値（変動係数［%］）	10.3 (52.9)	13.6 (32.7)	8.2 (21.8)	7.6 (67.3)
P 値（コホート効果）	-	-	-	0.118

引用元：BCX1777-112 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 4

2.2.3.2.3　　薬力学

dGuo の薬力学パラメータ，並びにコホート及び性別を効果とした ANOVA による比較の結果を表 2.7.6 - 45 に示した。

dGuo の AUC は，腎機能障害コホートで腎機能正常コホートの 7.1 倍まで増加した。ANOVA によりコホート間で差が認められた薬力学パラメータは，$C_{max,\ dGuo}$，$t_{max,\ dGuo}$ 及びすべての AUC_{dGuo} であり，$t_{1/2,\ dGuo}$ 及び λz_{dGuo} では差は認められなかった。

ベースラインの CL_{CR} を連続変数としてプロットした場合，$C_{max,\ dGuo}$ とベースラインの CL_{CR} の間に負の相関が認められた。同様のプロットで，$AUC_{last,\ dGuo}$ とベースラインの CL_{CR} の間にも負の相関が認められ，フォロデシンの AUC_{last} とベースラインの CL_{CR} より相関性が高かった。

表 2.7.6 - 45 dGuo の薬力学パラメータ及び ANOVA（コホート及び性別を効果とする）による比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	腎機能正常 (N=9)	軽度腎機能障害 (N=8)	中等度腎機能障害 (N=3)	高度腎機能障害 (N=5)
$C_{max,\ dGuo}$ (ng/mL) 平均値（変動係数［%］） P 値（コホート効果）	291 (49) -	456 (30) -	450 (11) -	700 (30) <0.001
$t_{max,\ dGuo}$ (hr) 中央値（変動係数［%］） P 値（コホート効果）	6 (22) -	10 (34) -	8 (25) -	10 (27) <0.001
$AUC_{last,\ dGuo}$ (ng·hr/mL) 平均値（変動係数［%］） P 値（コホート効果）	5961 (59) -	14879 (67) -	18465 (16) -	42393 (28) <0.001
$t_{1/2,\ dGuo}$ (hr) 平均値（変動係数［%］） P 値（コホート効果）	11.3 (44.6) -	28.3 (78.8) -	16.1 (17.8) -	33.3 (40.1) 0.057
λz_{dGuo} (1/hr) 平均値（変動係数［%］） P 値（コホート効果）	0.0686 (28.6) -	0.0448 (98.7) -	0.0439 (17.0) -	0.0240 (44.4) 0.101

引用元：BCX1777-112 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 5

尿酸濃度は，各腎機能障害コホートで減少が認められ，ベースラインからの減少は 2 日目で最も大きかった。しかし，2 日目の尿濃度について，いずれの腎機能障害コホートでも，腎機能正常コホートとの差は認められなかった。

2.2.3.2.4　安全性

有害事象の発現割合はコホート間で同程度（33%～40%）であった。有害事象は全 25 例中 9 例で発現した。副作用は，腎機能が正常な 1 例の被験者で発現した悪心，嘔吐及び頭痛のみであった。コホート内の 2 例以上で発現した有害事象は悪心（腎機能正常コホートで 2 例）のみであった。複数のコホートで発現した有害事象は末梢性浮腫（軽度腎機能障害及び高度腎機能障害コホートで各 1 例）のみであった。ほとんどの有害事象が軽度であり，中等度の有害事象は 5 件（便秘，悪心，排尿困難，血尿及び頭痛）のみであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値の推移では，腎機能の低下に伴う明らかな傾向はみられなかった。

バイタルサインでは，治験薬投与後に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

心電図でも，治験薬投与後に臨床的に意義のある変動はみられず，腎機能の低下と QTc 間隔の延長との関連性は示されなかった。

概して，フォロデシンの忍容性は良好であった。

2.2.3.3　結論

本治験では，フォロデシン 100 mg 単回投与後のフォロデシンの AUC_{last} は，腎機能障害コホートで腎機能正常コホートの 1.8 倍まで増加した。尿酸値では，腎機能障害コホートと腎機能正常

コホートで差はみられなかったが，薬力学パラメータである dGuo の曝露量は，腎機能障害コホートで腎機能正常コホートの 7.1 倍まで増加した。

安全性については，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，心電図所見を含め，腎機能障害コホートと腎機能正常コホートで明らかな差はみられず，概してフォロデシンの忍容性は良好であった。

軽度の腎機能障害を有する患者（CL_{CR}：50～80 mL/min）では，AUC_{last} が約 30%増加したものの，臨床的に重要ではなく，フォロデシンの用量調整は必要ない。中等度及び高度の腎機能障害を有する患者に対しては，注意が必要である。これらの患者では，フォロデシンの AUC_{last} は腎機能が正常な者の 1.5 倍（中等度腎機能障害患者）及び 1.8 倍（高度腎機能障害患者），dGuo の反応は 3.1 倍（中等度腎機能障害患者）及び 7.1 倍（高度腎機能障害患者）に増加すると考えられる。

2.2.4　海外第 I 相試験：健康被験者への反復投与試験（BCX1777-116 試験）[参考資料]（第 5.3.4.1.1 項）

2.2.4.1　試験方法

海外第 I 相試験（健康被験者への反復投与試験）の試験方法を表 2.7.6 - 46 に示した。

表 2.7.6 - 46 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にフォロデシンを静脈内投与及び経口投与後の用量比例性及び定常状態での薬物動態を検討する非盲検，無作為化，反復投与，第 I 相コホート試験
治験の目的	主要目的 ・フォロデシン 40 mg/m^2 静脈内投与時と同等の全身曝露が得られるフォロデシン経口投与レジメンを決定する。 副次目的 ・健康被験者にフォロデシンを静脈内投与（1 日 1 回）及び経口投与（1 日 1 回及び 1 日 2 回）した際の安全性を評価する。 ・血漿中フォロデシン濃度と血清尿酸値に関係性があるか評価する。 ・リンパ球数及びリンパ球サブセット（CD3$^+$, CD4$^+$, CD8$^+$, CD4$^+$/CD8$^+$比, CD20$^+$, CD56$^+$）の変化について評価する。 ・血漿中フォロデシン濃度と 2'-デオキシグアノシン（dGuo）濃度の相関性を評価する。
治験デザイン	非盲検，無作為化，反復投与，3 期クロスオーバー，コホート試験
治験方法	第 1 期の治験薬投与前 21 日以内にスクリーニングを実施した。適格性が確認された被験者は，各投与期（3 期）の投与前日に実施医療機関に入所した。追加のスクリーニング及びベースラインの評価後に，割り付けられたレジメンに従って治験薬を投与した。 各投与期，被験者に治験薬を 1 日 1 回又は 2 回（投与レジメンに従う）7 日間投与した。各投与は，無作為に割り付けられる治験薬の投与以外は同じとした。休薬期間（前の投与期の治験薬最終投与日～次の投与期の治験薬初回投与日）は最低 7 日間とした。 治験薬を確実に投与するため，すべての被験者は，各投与期，7 日間の投与期間及び最終投与後 24 時間の評価が完了するまで実施医療機関に滞在した。第 3 期終了後，被験者は治験薬最終投与後 7±3 日に追跡調査のため来院した。早期中止の場合は，治験薬最終投与後 7±3 日に追跡調査を実施した。 各コホート 18 例の被験者を 3 つのコホートに順に組み入れた。コホート 3 は，コホート 1 及び 2 で得られたデータの安全性について，治験依頼者及び治験責任医師がレビューを完了後に組み入れを開始した。 各コホートでは，コホートごとに決められた投与量で，1 日 1 回経口投与，1 日 2 回経口投与，及び 1 日 1 回静脈内投与の 3 つの投与レジメンを 3 期クロスオーバー法で検討した。被験者は各コホート 6 通りの投与順のいずれかに割り付けられた。

組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上 45 歳以下の健康な者。 2)　女性被験者の場合，以下のいずれかに合致する者： ・外科的に妊娠不可能な処置を受けている（両側卵巣摘出，両側卵管結紮又は子宮摘出後少なくとも 1 年以上避妊に成功している）者 ・閉経している（少なくとも 1 年以上，中間期出血も含め月経がみられていない）者 ・初回治験薬投与 3 週間前から禁欲しており，かつ最終治験薬投与 4 週間後まで禁欲することに合意する者 ・初回治験薬投与 4 週間前から子宮内避妊具を避妊のために使用しており，かつかつ最終治験薬投与 4 週間後まで継続して使用することに合意する者 ・初回治験薬投与 3 週間前から，バリア法（コンドーム又はペッサリー）と殺精子剤の併用による避妊を実施（男性パートナーによる遵守を含め）しており，かつ最終治験薬投与 4 週間後まで継続して実施することに合意している者 3)　女性被験者の場合，血清妊娠検査が陰性（閉経後 1 年以上経過している場合を除く）かつ授乳中でない者 4)　性交渉が可能な男性被験者の場合，治験期間及び最終治験薬投与後 1 ヵ月間は，バリア法による避妊を実施又は禁欲状態を持続する意思がある者。 5)　体重が 55～100 kg，かつ体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下である者。 6)　既往歴，身体所見，バイタルサイン，臨床検査及び心電図にて，健康であり，重要な異常所見がない者。 7)　治験期間中，提供された食物をすべて摂取できる者。 主な除外基準 1)　妊娠中（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性）又は授乳中である者。 2)　薬物又はアルコール乱用の既往がある者。 3)　薬物の吸収，分布，代謝，排泄を阻害する可能性のある疾患の既往がある者。 4)　QT 間隔≥450 msec である者（Fridericia の補正式による）。 5)　Torsades de Points への追加要因（例：心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の既往歴若しくは家族歴，失神，又は突然死の家族歴）の既往がある者。 6)　スクリーニング前 30 日以内に，他の治験薬の治験に参加した者。 7)　組入れ前 4 週間以内に，重大な疾患を患った者。 8)　初回治験薬投与前 14 日以内又は治験期間中に，ビタミン，植物性生薬又は鉱物薬のサプリメントを含む薬剤を摂取した者（ホルモン補充療法の一定用量での使用及び経口避妊薬の使用は可とする）。 9)　各投与期の実施医療機関への入所 2 日前から滞在期間中，カフェイン又はキサンチン含有食品又は飲料の摂取が禁止されることに合意できない者。 10)　治験薬投与前 48 時間以内にアルコール飲料を摂取し，治験薬投与終了後 48 時間までアルコールが禁止されることに合意できない者。 11)　治験薬投与前 45 日以内に喫煙し，治験期間中禁煙することに合意出来ない者。 12)　治験薬投与前 60 日以内又は治験期間中に，治験実施計画書の規定以外の血液又は血液製剤の提供を行った者。 13)　尿中薬物スクリーニング，アルコール検査，HBs 抗原，HCV 抗体又は HIV 検査が陽性である者。 14)　フォロデシンに対する過敏症又は治験薬概要書に記載の禁忌である者。

症例数	計 54 例（各コホート 18 例）
被験薬	フォロデシンカプセル 100 mg
対照薬	フォロデシン無菌液剤（静脈内投与用）
用法・用量	各コホートは以下のレジメンで治験薬を投与した： ・コホート 1: 200 mg を 1 日 2 回経口投与, 400 mg を 1 日 1 回経口投与, 40 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与 ・コホート 2: 300 mg を 1 日 2 回経口投与, 600 mg を 1 日 1 回経口投与, 40 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与 ・コホート 3: 400 mg を 1 日 2 回経口投与, 800 mg を 1 日 1 回経口投与, 40 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内投与
投与期間	7 日間の反復投与を 3 期（休薬期間各 7 日）
検査・観察項目	

評価	スクリーニング	第 1 期～第 3 期の初回治験薬投与日からの日数								追跡調査
日	−21～	−1	1	2	3	4	5	6	7	
被験者背景，BMI・体表面積の決定	X									
適格性の確認	X	X								
既往歴	X									
バイタルサイン [a)]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象，併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見	X	X							X[b)]	X
血液学的検査，血液生化学検査，尿検査	X	X				X[c)]			X[b)]	X
リンパ球サブセット		X				X[c)]			X[b)]	X
尿酸 [d)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBs 抗原・HCV 抗体・HIV 検査	X									
心電図	X	X	X[e)]						X[e)]	X
妊娠検査	X	X								X
尿中薬物スクリーニング，アルコール検査	X	X								
薬物動態検討用採血 [f)]			X	X	X	X	X	X	X	
dGuo 濃度測定用採血 [g)]			X						X	

a) 実施スケジュールは，下表（バイタルサインの実施スケジュール）を参照。
b) 7 日目の検査・評価は，7 日目の朝投与後 24 時間（被験者が退所する前）に実施した。
c) 朝投与の前に実施した。
d) 尿酸の検査スケジュールは，−1 日目，1 日目の朝投与後 12，24，36，48，72，96，120，144，168 時間とした。
e) 静脈内投与時は投与後 1 時間，経口投与時は朝投与後 4 時間に実施した。
f) 実施スケジュールは，下表（薬物動態検討用採血の実施スケジュール）を参照。
g) 実施スケジュールは，下表（dGuo 濃度測定用採血の実施スケジュール）を参照。
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 4 改編

検査・観察項目（続き）

バイタルサインの実施スケジュール

日	投与レジメン		
	1日1回経口投与	1日2回経口投与	1日1回静脈内投与
1日目	投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，12 時間	朝投与前，朝投与後 0.5，1，2，4，6，12 時間	投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，12 時間
2～7日目	投与前，投与後 12 時間，7日目の投与後 24 時間	朝投与前，朝投与後 12 時間，7日目の朝投与後 24 時間	投与前，投与後 1，12 時間，7日目の投与後 24 時間

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 3

薬物動態検討用採血の実施スケジュール

日	投与レジメン		
	1日1回経口投与	1日2回経口投与	1日1回静脈内投与
1～6日目	各投与日の投与前	各投与日の朝投与前，6日目の夕投与前	各投与日の投与前
7日目	投与前，投与後 1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，8，12，18，24 時間	朝投与前，朝投与後 1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，8，12（夕投与前），13，14，15，15.5，16，16.5，17，18，20，24 時間	投与前，投与後 0.25，0.5（静脈内投与終了時），0.75，1，1.5，2，3，4，8，12，18，24 時間

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 1

dGuo 濃度測定用採血の実施スケジュール

日	投与レジメン		
	1日1回経口投与	1日2回経口投与	1日1回静脈内投与
1日目	投与前	朝投与前	投与前
7日目	投与前，投与後 1，2，4，6，12，24 時間	朝投与前，朝投与後 1，2，4，12（夕投与前），13，14，16，18，24 時間	投与前，投与後 0.5（静脈内投与終了後），1，2，4，12，24 時間

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 2

評価項目

薬物動態

血漿中フォロデシン濃度，C_{max}，C_{min}，t_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{tau}，変動指数（FI），F，λz，$t_{1/2}$

安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，心電図

薬力学

血漿中 dGuo 濃度，$C_{max,dGuo}$，$C_{min,dGuo}$，$t_{max,dGuo}$，$AUC_{0-24,dGuo}$，

血清尿酸値，尿酸の C_{min}，t_{min}，AUC_{0-168}，

リンパ球数，リンパ球サブセット（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD4^+/CD8^+$比，$CD20^+$，$CD56^+$）

解析方法	解析対象集団 1)　薬物動態解析対象集団 薬物動態パラメータが推定されたすべての被験者。dGuo 及び尿酸の薬力学の解析にはこの解析対象集団を用いた。 2)　安全性解析対象集団 治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者。リンパ球サブセットの薬力学の解析にはこの解析対象集団を用いた。 解析手法 1)　薬物動態及び薬力学 薬物動態及び薬力学のデータは，記述統計量で提示し，選択した薬物動態の評価項目について，仮説検定を実施した。 薬物動態及び薬力学パラメータは，コホートごとに，投与量と投与期を固定効果，被験者をランダム効果とし，被験者内の誤差分散を複合対称性と仮定した混合効果反復測定の分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価した。 主要な比較の対象としたレジメンは以下のとおり： ・200 mg 1 日 2 回経口投与（24 時間測定） vs 40 mg/m^2 静脈内投与 ・400 mg 1 日 1 回経口投与 vs 40 mg/m^2 静脈内投与 ・300 mg 1 日 2 回経口投与（24 時間測定） vs 40 mg/m^2 静脈内投与 ・600 mg 1 日 1 回経口投与 vs 40 mg/m^2 静脈内投与 ・400 mg 1 日 2 回経口投与（24 時間測定） vs 40 mg/m^2 静脈内投与 ・800 mg 1 日 1 回経口投与 vs 40 mg/m^2 静脈内投与 副次的な比較の対象としたレジメンは以下のとおり： ・200 mg 1 日 2 回経口投与（24 時間測定） vs 400 mg 1 日 1 回投与 ・300 mg 1 日 2 回経口投与（24 時間測定） vs 600 mg 1 日 1 回投与 ・400 mg 1 日 2 回経口投与（24 時間測定） vs 800 mg 1 日 1 回投与 C_{max}，C_{min}，AUC（dGuo のパラメータも含む）について，自然対数変換した。幾何平均値比及び 90%信頼区間を算出し，投与量間の比較を行った。t_{max}については，順位に基づく解析を実施し，差の中央値の信頼区間は，コホートで層別した Hodges-Lehmann 推定（又は，Campbell-Gardner 等類似の適切な推定）により算出した。 リンパ球数は，未変換のベースラインからの変化割合について解析した。 定常状態のフォロデシン濃度の解析は，反復測定の ANOVA 及び Helmert 変換を用いて実施した。2 日目から 8 日目までのデータを解析に用いた。まず，2 日目のトラフ濃度と，3 日目から 8 日目までプールした平均トラフ濃度とを対比し，p 値が有意でなければ，2 日目と 3～8 日目のトラフ濃度に実質的な差がないとみなした。この場合は，2 日目で定常状態に達していると結論した。p 値が有意であった場合，2 日目と 3～8 日目のトラフ濃度に差があれば 2 日目で定常状態には達していないと判断し，ひき続き，3 日目のトラフ濃度と 4～8 日目をプールした平均トラフ濃度との対比を行った。この方法で，p 値が有意でない結果となるまで対比を行い，定常状態に達した日を求めた。 定常状態に達する速度について，反復測定の ANOVA による同等性検定の手法を用いて評価した。朝のトラフ濃度を自然対数変換した。幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出し，連続した 2 日の比較を行った。90%信頼区間が 0.8～1.25（又は 80%～125%）の間であれば，比較した 2 日のうちの前の 1 日に定常状態に達していると判断した。

解析方法（続き）	2)　安全性 安全性のデータは，記述統計量で提示した。 有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 10.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）でコードした。単一の基本語でコードされる有害事象が複数回発現した場合は，重症度別及び因果関係別の要約の際には，最も Grade が高い及び最も因果関係が強い事象として要約した。各投与期の有害事象として取り扱うのは，当該投与期の初回治験薬投与から次の投与期の初回治験薬投与前までに発現した事象とした。 集計には，治験薬投与後（1 日目以降）に発現した有害事象のみを含めた。1 日目より前に発現した有害事象は，集計には含めなかったが，一覧表で提示した。 臨床検査値異常は，可能な場合は National Cancer Institute（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 3.0 を用いて Grade を判定し，ベースラインからの最も大きな Grade の変動を投与量ごとに要約した。CTCAE で Grade 判定できない臨床検査値については，正常／異常のシフトテーブルで投与群ごとに要約した。 各投与期の 1 日目より前に発現した臨床検査値異常は，集計には含めなかったが，一覧表で提示した。 バイタルサイン及び心電図の結果及びベースラインからの変化について，来院ごと及び投与群ごとに記述統計量を提示した。さらに，心電図で異常所見がみられた被験者の数と割合を要約した。 身体所見のデータは，一覧表で提示した。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	[redacted] The United States
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.2.4.2　試験成績

2.2.4.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験では，3 つのコホートに各 18 例（計 54 例）が組み入れられた。治験を中止した被験者は，コホート 1 で 3 例（17%），コホート 2 で 5 例（28%），コホート 3 で 1 例（6%）の計 9 例であった。中止理由の内訳は，有害事象及び同意の撤回が各 3 例，治験実施計画書違反が 2 例，治験責任医師の判断が 1 例であった。

安全性解析対象集団の 54 例での人口統計学的特性をコホートごとに要約すると，年齢の平均値は 25～30 歳，男性の割合は 72%～83%，白人の割合は 61%～83%，体重の平均値は 75.6～79.2 kg，BMI の平均値は 24.9～25.5 kg/m^2，体表面積の平均値は 1.91～1.97 m^2 であった。

2.2.4.2.2　薬物動態

フォロデシンのトラフ濃度の解析より，すべての投与レジメンで 5 日目以前に定常状態に達することが示された。この解析結果より，7 日目の血漿中フォロデシン濃度は定常状態に達していることが確認された。

フォロデシンの曝露量の要約を表 2.7.6 - 47 に示した。

フォロデシンの静脈内投与による曝露量のパラメータは，すべてのコホートで同様であった。

本治験の結果では，フォロデシン経口投与のいずれの投与レジメンでも，静脈内投与時と比較して同等の $AUC_{0\text{-}24h}$ かつ同等の C_{max}，又は同等の $AUC_{0\text{-}24}$ かつ同等の C_{min} は示されなかった。300 mg 1 日 2 回経口投与及び 800 mg 1 日 1 回経口投与のレジメンで，$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値が静脈内投与のレジメンと同等であった。これらのレジメンでは，静脈内投与レジメンに比べ C_{max} は低かったが，C_{min} は高かった。

400 mg 1 日 1 回経口投与のレジメンで，静脈内投与レジメンと同等の C_{min} に達した。静脈内投与レジメンと同等の C_{max} に達した経口投与レジメンはなかった。

表 2.7.6 - 47 フォロデシン曝露量の要約（薬物動態解析対象集団）

コホート	パラメータ	幾何平均値（最小～最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
		1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静脈内投与（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg	400 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	7641 (5245～11500)	5859 (4054～8365)	9296 (7900～10640)	82 [74, 91]	63 [57, 70]	129 [116, 144]
	C_{max} (ng/mL)	495 (326～764)	545 (326～1500)	1947 (1290～2640)	25 [21, 28]	28 [24, 32]	88 [76, 102]
	C_{min} (ng/mL)	172 (115～308)	84 (57～152)	81 (59～122)	211 [187, 238]	105 [93, 118]	202 [179, 227]
2	投与量	300 mg	600 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	11250 (5608～22160)	7805 (5302～15880)	9788 (7978～11930)	110 [96, 125]	76 [67, 87]	144 [126, 164]
	C_{max} (ng/mL)	687 (327～1430)	681 (452～1270)	1881 (1430～2380)	35 [31, 40]	35 [31, 39]	101 [89, 115]
	C_{min} (ng/mL)	264 (135～531)	120 (60～240)	89 (56～151)	280 [248, 317]	126 [111, 142]	223 [197, 252]
3	投与量	400 mg	800 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	12130 (8745～21330)	8761 (4976～12350)	9321 (8366～10610)	130 [119, 142]	95 [87, 104]	137 [126, 149]
	C_{max} (ng/mL)	756 (529～1450)	779 (499～1150)	1942 (1380～2810)	39 [35, 43]	40 [36, 45]	96 [86, 107]
	C_{min} (ng/mL)	282 (195～407)	123 (73～194)	83 (41～113)	342 [303, 386]	151 [134, 170]	227 [201, 256]

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 16

いずれのコホートでも AUC_{0-24} が 1 日 2 回経口投与レジメンで 1 日 1 回経口投与に比べ高かったことは，フォロデシンの絶対的バイオアベイラビリティが一貫して 1 日 2 回経口投与レジメンで 1 日 1 回経口投与レジメンに比べ高かったことを反映していた。バイオアベイラビリティは，投与量の増加に伴い，わずかに減少した。1 日 2 回経口投与時のバイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は，コホート 1 で 16.3%±4.0%，コホート 2 で 14.7%±6.1%，コホート 3 で 13.0%±3.5%であり，1 日 1 回経口投与時では，それぞれ 12.3%±2.2%, 10.0%±3.7%, 9.46%±2.20%であった。

変動指数（定常状態での C_{max} と C_{min} の差）は静脈内投与レジメンで最も高く，21.95 ±6.50～25.46±12.68（平均値±標準偏差）であった。変動指数は，1 日 2 回経口投与レジメンで 1 日 1 回経口投与レジメンに比べ大幅に低く，2.67±0.65～2.99±0.87 であったのに対し，1 日 1 回経口投与レジメンでは 5.88±1.69～7.16±4.00 であった。したがって，1 日 2 回経口投与レジメンは，ピーク－トラフ変動のコントロールに優れていた。

2.2.4.2.3　　安全性

有害事象の概要を表 2.7.6 - 48 に示した。

いずれのコホート，いずれのレジメンでも，半数以上の被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の発現割合がコホート 1 でコホート 2 及びコホート 3 と比較してわずかに低かったことを除き，フォロデシンの投与量の増加に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。コホート 1 での有害事象の発現割合がわずかに低いという事象が，投与量の違いによるものか，本治験に組み入れられた少数の被験者間で通常みられる変動によるものかは，不明である。

治験薬投与中止に至った有害事象が発現した被験者間で，投与量の増加に伴う明らかな傾向はみられなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は，悪寒（200 mg 1 日 2 回経口投与時の 1 例，因果関係判定「関係ないらしい」），上気道感染（600 mg 1 日 1 回経口投与時の 1 例，因果関係判定「関係ないらしい」），及びインフルエンザ（300 mg 1 日 2 回経口投与時の 1 例，因果関係判定「関係あるかもしれない」）であった。

表 2.7.6 - 48 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2		コホート 3		全コホート
	200 mg 1 日 2 回 経口 N=18	400 mg 1 日 1 回 経口 N=15	300 mg 1 日 2 回 経口 N=16	600 mg 1 日 1 回 経口 N=17	400 mg 1 日 2 回 経口 N=17	800 mg 1 日 1 回 経口 N=18	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与 N=47
有害事象発現例	11 (61)	8 (53)	13 (81)	11 (65)	11 (65)	11 (61)	38 (81)
副作用発現例	7 (39)	5 (33)	11 (69)	9 (53)	11 (65)	7 (39)	25 (53)
死亡例	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例（死亡例を含む）	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の中止に至った有害事象発現例	1 (6)	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0

例数（%）
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 29

発現割合がいずれかのレジメンで 10%を超えた有害事象を表 2.7.6 - 49 に示した。

最もよくみられた有害事象は，頭痛であり，次いで悪心であった。個々の有害事象で投与量の増加に伴って発現割合が増加する明らかな傾向はみられなかったが，頭痛は，コホート 1 での発現割合がコホート 2 及びコホート 3 と比較してわずかに低かった。1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合と同様，コホート 1 での頭痛の発現割合がわずかに低いという事象が，投与量の違いによるものか，本治験に組み入れられた少数の被験者間で通常みられる変動によるものかは，

不明である。悪心に関しては，投与量の増加に伴い発現割合が増加する明らかな傾向はみられなかったものの，頭痛と同日に発現することが多かった。

静脈内投与後に注入部位血栓が発現した被験者のうち 1 例では，本事象が次の治験薬投与，すなわち経口投与の開始時に検出され報告されたため，経口投与レジメンでの有害事象として集計された。

表 2.7.6 - 49 発現割合が高かった有害事象（いずれかのレジメンで 10%超）（安全性解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2		コホート 3		全コホート
PT	200 mg 1 日 2 回 経口 N=18	400 mg 1 日 1 回 経口 N=15	300 mg 1 日 2 回 経口 N=16	600 mg 1 日 1 回 経口 N=17	400 mg 1 日 2 回 経口 N=17	800 mg 1 日 1 回 経口 N=18	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与 N=47
頭痛	7 (39)	4 (27)	10 (65)	9 (53)	11 (65)	6 (33)	24 (51)
悪心	4 (22)	1 (7)	3 (19)	1 (6)	3 (18)	2 (11)	5 (11)
血管穿刺部位出血	1 (6)	1 (7)	1 (6)	2 (12)	2 (12)	1 (6)	2 (4)
上気道感染	1 (6)	2 (13)	4 (25)	2 (12)	0	0	1 (2)
不眠症	0	0	4 (25)	2 (12)	0	0	1 (2)
傾眠	0	0	1 (6)	2 (12)	0	0	3 (6)
注入部位血栓	1 (6)	0	0	0	0	0	5 (11)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (7)	1 (6)	0	2 (12)	0	0
疲労	0	0	2 (13)	0	0	0	2 (4)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	5 (11)

例数（%）
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 30

発現割合がいずれかのレジメンで 10%を超えた副作用を表 2.7.6 - 50 に示した。

最もよくみられた副作用は，頭痛であり，次いで悪心であった。1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合と同様，個々の副作用で投与量の増加に伴って発現割合が増加する明らかな傾向はみられなかったが，頭痛は，コホート 1 での発現割合がコホート 2 及びコホート 3 と比較してわずかに低かった。コホート 1 での頭痛の発現割合がわずかに低いという事象が，投与量の違いによるものか，本治験に組み入れられた少数の被験者間で通常みられる変動によるものかは，不明である。悪心に関しては，投与量の増加に伴い発現割合が増加する明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.6 - 50 発現割合が高かった副作用（いずれかのレジメンで 10%超）（安全性解析対象集団）

PT	コホート 1		コホート 2		コホート 3		全コホート
	200 mg 1 日 2 回 経口 N=18	400 mg 1 日 1 回 経口 N=15	300 mg 1 日 2 回 経口 N=16	600 mg 1 日 1 回 経口 N=17	400 mg 1 日 2 回 経口 N=17	800 mg 1 日 1 回 経口 N=18	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与 N=47
副作用発現例	7 (39)	5 (33)	11 (69)	9 (53)	11 (65)	7 (39)	26 (55)
頭痛	7 (39)	4 (27)	9 (56)	7 (41)	11 (65)	6 (33)	24 (51)
悪心	4 (22)	0	1 (6)	1 (6)	3 (18)	2 (11)	3 (6)
傾眠	0	0	1 (6)	2 (12)	0	0	3 (6)
不眠症	0	0	3 (19)	2 (12)	0	0	1 (2)

例数（%）
治験薬との因果関係は，治験責任／分担医師により「関連なし」「関連ないらしい」「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象，すなわち副作用として集計した。
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 31

大半の被験者で発現した有害事の重症度は，軽度又は中等度と判定された。高度と判定された有害事象は，40 mg/m^2 静脈内投与時に 1 例で報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。重症度が中等度と判定された有害事象は，頭痛，悪心，嘔吐，歯痛，インフルエンザ，血中ビリルビン増加，瀉血療法の処置に伴う浮動性めまいであった。

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。上述のとおり治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で発現したが，インフルエンザを除いて治験薬との因果関係は否定され，いずれも回復した。

なお，コホート 3 の 1 例が，800 mg 1 日 1 回経口投与時，軽度の白血球増加症（治験薬との因果関係はなしとの判定）発現中に治験責任医師の判断で治験を中止した。本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。白血球増加症と同時に発現した他の有害事象はなく，臨床的に重要な他の臨床検査値異常もみられなかった。

フォロデシンの臨床開発プログラムにおいて，末梢性浮腫，うっ血性心不全，及び帯状疱疹を特に注目すべき有害事象として取り上げており，さらに SOC「感染症および寄生虫症」も特に注目すべき有害事象としている。本治験では，末梢性浮腫，うっ血性心不全，及び帯状疱疹は発現しなかった。本治験で発現した SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象について，表 2.7.6 - 51 に示した。「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現割合は，コホート 2 の 300 mg 1 日 2 回経口投与時に 16 例中 5 例（31%）とやや高かったものの，コホート 3 では発現せず，投与量の増加に伴って発現割合が増加する傾向はみられなかった。

表 2.7.6 - 51 SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2		コホート 3		全コホート
PT	200 mg 1 日 2 回 経口 N=18	400 mg 1 日 1 回 経口 N=15	300 mg 1 日 2 回 経口 N=16	600 mg 1 日 1 回 経口 N=17	400 mg 1 日 2 回 経口 N=17	800 mg 1 日 1 回 経口 N=18	40 mg/m^2 1 日 1 回 静脈内投与 N=47
感染症および寄生虫症	1 (6)	2 (13)	5 (31)	2 (12)	0	0	1 (2)
上気道感染	1 (6)	2 (13)	4 (25)	2 (12)	0	0	1 (2)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2)
インフルエンザ	0	0	1 (6)	0	0	0	0

例数（%）
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 34

臨床検査パラメータの変動に，投与量の増加に伴う傾向はみられなかった。正常値から異常値への変動が最もよくみられた臨床検査パラメータは，ヘマトクリット値の低下であったが，これは治験中に頻回に採血が行われたことによる可能性が考えられた。

バイタルサイン及び身体所見に，意義のある変化はみられなかった。バイタルサイン又は体重に関連する有害事象は報告されなかった。

治験期間を通じて，心電図のパラメータに意義のある変化はみられず，治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常もみられなかった。本治験の結果では，フォロデシンのいずれの投与量でも，線形補正又は Fridericia 補正の QTc 間隔の延長との関連性はみられなかった。ベースラインから 7 日目の QTc（線形補正）間隔（平均値±標準偏差）は，200 mg 1 日 2 回経口投与時に−3 ± 10 msec，400 mg 1 日 1 回経口投与時に−7 ± 14 msec，300 mg 1 日 2 回経口投与時に 1 ± 14 msec, 600 mg 1 日 1 回経口投与時に−2 ± 10 msec, 400 mg 1 日 2 回経口投与時に−8 ± 12 msec，800 mg 1 日 1 回経口投与時に−1 ± 13 msec，40 mg/m^2 1 日 1 回静脈内投与時に−2 ± 12 msec であった。最大のベースラインからの変化量は<50 msec であり，投与後の QTc 間隔（線形補正及び Fridericia 補正）の平均値はいずれの時点でも<450 msec であった。

2.2.4.2.4　　薬力学

1)　血漿中 dGuo 濃度

$AUC_{0\text{-}24,\ dGuo}$ 及び $C_{max,\ dGuo}$ は，3 つのコホート及び投与レジメン間で同様であった。$C_{min,\ dGuo}$ について追加解析を行った結果，$C_{min,\ dGuo}$ はすべての経口投与レジメンで静脈内投与レジメンに比べ高かった。1 日 1 回経口投与及び 1 日 2 回経口投与のいずれのレジメンでも，投与量の増加に伴い $C_{min,\ dGuo}$ が増加する傾向がみられたが，追加解析として実施したコホート間の対比較では，コホート 1 の 1 日 1 回経口投与レジメン（400 mg）とコホート 3 の 1 日 1 回投与レジメン（800 mg）との間でのみ有意な差（p=0.0147）がみられた。

変動指数（平均値±標準偏差）は，1 日 2 回経口投与で 1.24 ± 0.07～1.33 ± 0.12，1 日 1 回経口投与で 1.74 ± 0.36～1.86 ± 0.54，静脈内投与で 1.45 ± 0.14～1.79 ± 0.41 であった。

2)　血清尿酸値

フォロデシン投与時の尿酸反応（ベースラインからの尿酸値の低下率）の要約を表 2.7.6 - 52 に示した。

すべてのコホートで，1 日 2 回経口投与時の尿酸反応は，1 日 1 回経口投与時及び静脈内投与時に比べ大きかった。1 日 2 回経口投与の中では，尿酸反応及びその 168 時間までの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）に対する投与量の効果は 200 mg から 300 mg の間で増加したが，400 mg ではプラトーに達していると考えられた。

表 2.7.6 - 52 尿酸反応の要約（薬物動態解析対象集団）

コホート	パラメータ	幾何平均値（最小～最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
		1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静脈内投与（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg	400 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}168}$ (ng·hr/mL)	6965 (4555～9852)	4859 (2170～7555)	4924 (2294～7727)	142 [123, 165]	98 [85, 113]	145 [125, 168]
	C_{min}[a)] (ng/mL)	54 (−66～−40)	38 (−55～−26)	39 (−55～−26)	141 [128, 155]	98 [89, 107]	144 [131, 158]
2	投与量	300 mg	600 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}168}$ (ng·hr/mL)	8311 (6864～10280)	5443 (1707～8623)	4996 (1688～7417)	164 [140, 192]	107 [91, 125]	154 [132, 179]
	C_{min}[a)] (ng/mL)	64 (−78～−52)	45 (−67～−32)	40 (−58～−26)	157 [143, 171]	111 [101, 121]	142 [130, 154]
3	投与量	400 mg	800 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}168}$ (ng·hr/mL)	8828 (7872～11280)	7035 (5494～8761)	5660 (3892～7310)	156 [144, 167]	125 [116, 134]	125 [116, 134]
	C_{min}[a)] (ng/mL)	68 (−78～−63)	53 (−65～−46)	42 (−53～−34)	159 [151, 168]	127 [120, 133]	126 [120, 133]

a)　C_{min} の幾何平均値は正の値で示されているが，ベースラインからの低下を示す。
引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 25

2)　リンパ球及びリンパ球サブセット

リンパ球絶対数及びリンパ球サブセットの減少は，概ね 8 日目に最大となった。

8 日目のリンパ球絶対数のベースラインからの減少率を表 2.7.6 - 53 に示した。

リンパ球の絶対数のベースラインからの減少率は，いずれの経口投与レジメンでも，投与量にかかわらず，静脈内投与レジメンと同様であった。リンパ球サブセット（$CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，$CD20^+$及び $CD56^+$リンパ球）のベースラインからの減少率も，リンパ球絶対数と概ね同様の結果であった。

表 2.7.6 - 53 リンパ球絶対数の減少率（8 日目）の要約（安全性解析対象集団）

コホート	パラメータ	ベースラインから 8 日目の減少率（平均値±標準偏差）（%）		
		1 日 2 回 経口投与 （bid）	1 日 1 回 経口投与 （qd）	1 日 1 回 静脈内投与 （IV）
1	投与量	200 mg	400 mg	40 mg/m^2
	リンパ球絶対数	−19.6 ± 11.5	−18.6 ± 18.6	−14.7 ± 16.2
2	投与量	300 mg	600 mg	40 mg/m^2
	リンパ球絶対数	−19.5 ± 20.2	−20.2 ± 17.0	−20.1 ± 13.4
3	投与量	400 mg	800 mg	40 mg/m^2
	リンパ球絶対数	−20.0 ± 10.4	−17.3 ± 18.6	−17.7 ± 11.6

引用元：BCX1777-116 試験（5.3.4.1.1）CSR　Table 27 改編

CD4+/CD8+比では，いずれの投与レジメンでもベースラインからの意義のある変化はみられなかった。

2.2.4.3　結論

本治験の主要目的は，フォロデシン 40 mg/m^2 静脈内投与時と同等の全身曝露が得られるフォロデシン経口投与レジメンを決定することであったが，本治験の結果からは，いずれの経口投与レジメンでも，静脈内投与時と比較して同等の $AUC_{0\text{-}24}$ かつ同等の C_{max}，又は同等の $AUC_{0\text{-}24}$ かつ同等の C_{max} は示されなかった。

本治験でのフォロデシンの忍容性は概ね良好で，死亡及び重篤な有害事象は発現せず，他に安全性で特記すべき所見もみられなかった。

本治験の結果より，1 日 2 回の経口投与レジメンは，1 日 1 回の経口投与レジメンに比べて優れており，フォロデシン 40 mg/m^2 静脈内投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ と最もよく一致したのは 300 mg の 1 日 2 回投与であった。

2.2.5　海外第 I/II 相試験：皮膚 T 細胞リンパ腫患者への連日投与試験（BCX1777-105 試験）［参考資料］（第 5.3.4.2.1 項）

2.2.5.1　試験方法

海外第 I/II 相試験（皮膚 T 細胞リンパ腫患者への連日投与試験）の試験方法を表 2.7.6 - 54 に示した。

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	難治性皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象にフォロデシン（経口）の安全性及び薬物動態を検討する非盲検，多施設共同，第 I/II 相連日投与試験
治験の目的	主要目的 ・難治性 CTCL 患者でのフォロデシン（経口）の安全性を検討する。 ・フォロデシン（経口）の薬物動態及び薬力学を検討する。 ・難治性 CTCL 患者でのフォロデシンの最大耐量（MTD）を決定する（最大投与量は 1 日 320 mg/m^2 とする）。 副次目的 ・血漿中フォロデシン濃度と 2'-デオキシグアノシン（dGuo）濃度の関連性を検討する。 ・フォロデシン（経口）の有効性を予備的に検討する。 ・フォロデシン（経口）投与時の患者の生活の質（QOL）の変化を検討する。 ・新製剤であるフォロデシンカプセル 100 mg により，十分な血漿中 dGuo 濃度及びフォロデシン濃度が得られることを確認する。 ・予備的な有効性，薬物動態，薬力学及び安全性の結果より，難治性 CTCL 患者での至適用量群を確認する。
治験デザイン	非盲検，用量漸増，多施設共同試験
治験方法	本治験は，以下の 2 つのパートで構成された。 ・MTD パート（前半）：安全性，薬物動態及び薬力学，並びに CTCL 患者での MTD を検討した。 ・至適用量パート（後半）：至適用量での検討症例数を拡大し，予備的な有効性を検討するとともに，引き続き安全性，薬物動態及び薬力学を検討した。 いずれのパートでも，スクリーニングを治験薬初回投与前 14 日以内に実施し，投与開始日から最初の 4 週間を初期投与期とした。初期投与期終了後，病勢の進行がみられず，同じ投与量でフォロデシンの継続投与が可能と治験責任医師が判断した被験者は，継続投与期への移行が可能とした。継続投与期は，忍容不能な毒性の発現又は病勢の進行まで継続可能とした。継続投与期に移行しない被験者では，4 週間の初回投与期終了時に中止時の評価を行った。その他の被験者では，フォロデシンの投与が終了となった時点で中止時の評価を行った。中止時の評価後，すべての被験者は後観察期に移行し，フォロデシンの最終投与日から少なくとも 28 日後まで観察を受けた。奏効がみられた被験者は，最終投与後 28 日又は病勢の進行がみられた時点のいずれか遅い時点まで観察を受けた。

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

項目	内容
治験方法（続き）	MTD パート 4 つの投与量群［40，80，160 及び 320 mg/m^2（1 日 1 回）：1 群あたり最低 3 例］を投与量の低い順に検討した。初期投与期中にみられた用量制限毒性（DLT）に基づき MTD を決定した。投与量群の最初の 3 例で DLT が発現しなかった場合，次の投与量群の検討に移行した。なお，次の投与量群の検討の開始は，前の投与量群のすべての被験者が投与開始から 2 週間以上経過してからとした。投与量群の最初の 3 例中 1 例で DLT が発現した場合は，同一投与量群に 3 例追加した。同一投与量群内の 2 例以上で DLT が発現した場合は，次の投与量群の検討は行わず，MTD を超えたと判断し，その投与量群への組み入れを終了した。 DLT は，以下のとおり定義した： ・Grade 4 の顆粒球減少又は血小板減少，又は ・4 週間又は 28 日間継続する，ベースライン比 25%未満までのリンパ球減少（この基準は異常なセザリー細胞のサブセットには適用しない）。 ・フォロデシン投与に起因する Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性（治療をしない悪心，嘔吐又は下痢を除く）。 至適用量パート MTD パートのすべての投与量群の検討で得られた薬物動態及び薬力学のデータ（フォロデシンの C_{max}，dGuo の C_{max}，臨床的有効性及び安全性）に基づき，至適用量群として 80 mg/m^2 群（以下，至適用量第 1 群）を選択した。 すべての被験者で十分な血漿中フォロデシン濃度及び dGuo 濃度に到達し，濃度が維持されていることを確認するため，2 つ目の至適用量群（以下，至適用量第 2 群）を設定した。投与量は，急性白血病に対する至適用量と同じフォロデシン 300 mg の 1 日 1 回経口投与とした。至適用量第 2 群は，フォロデシン 300 mg を 4 週間連日投与するグループ（連続投与グループ）及びフォロデシン 300 mg を 2 週間連日投与後 2 週間休薬するグループ（間欠投与グループ）の 2 つのグループに分けて検討した。 至適用量第 1 群への組入れは，実施医療機関で至適用量第 2 群への組入れ開始が承認された時点で終了した。

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>組入れ基準</td><td>主な選択基準
1)　年齢 18 歳以上の者。女性は妊娠又は授乳中でない者。
2)　既治療の難治性 CTCL 患者で，測定可能病変を有し，Stage IB 以上であると組織学的に診断されている者。
3)　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 2 以下の者。
4)　十分な肝機能を有する者（AST，ALT：基準範囲上限値の 3 倍を超えない）
5)　十分な腎機能を有する者（Cockroft-Gault 式にて算出したクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 以上）
6)　妊娠可能な女性の場合，治験薬投与前 14 日以内に妊娠検査で陰性が確認された者。
7)　男性及び妊娠可能な女性の場合，治験期間を通じて，妊娠のリスクが最小となるような避妊法を用いて妊娠を避ける意思がある者。
8)　少なくとも 3 ヵ月以上の生存が期待できる者。
主な除外基準
1)　抗生剤によりコントロールされない活動性の重篤な感染症を有する者。
2)　他の治験薬による治療を 30 日以内に受けた者，又は既承認薬による化学療法を 21 日以内に受けた者で，いずれかの治療による副作用が完全に消失していない者。
3)　消化管からの吸収が低下している者。
4)　現在，CTCL に対する他の治療薬，紫外線療法又は放射線療法を受けている者（局所ステロイドを使用している者は組入れ可能だが，投与量が一定であることとした）。
5)　HIV 又はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型への感染が確認されている者。
6)　活動性の HBV，HCV 又はサイトメガロウイルス（CMV）感染が確認されている者。
7)　治験の完遂を制限するような合併症を有する者。
8)　治験薬製剤のいずれかの成分に対して過敏症又は不耐容の者。</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計 64 例
<table>
<tr><th>パート</th><th colspan="2">投与量群</th><th>症例数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">MTD パート</td><td colspan="2">第 1 群：フォロデシン 40 mg/m^2 群</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="2">第 2 群：フォロデシン 80 mg/m^2 群</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="2">第 3 群：フォロデシン 160 mg/m^2 群</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="2">第 4 群：フォロデシン 320 mg/m^2 群</td><td>4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">至適用量パート</td><td colspan="2">至適用量第 1 群：フォロデシン 80 mg/m^2 群</td><td>30</td></tr>
<tr><td rowspan="2">至適用量第 2 群：フォロデシン 300 mg 群</td><td>連続投与グループ</td><td>15</td></tr>
<tr><td>間欠投与グループ</td><td>5</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>フォロデシンカプセル 50 mg，フォロデシンカプセル 100 mg</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

項目	内容
用法・用量	MTD パート フォロデシンカプセル 50 mg を以下の用法・用量で投与した。 ・第 1 群：フォロデシン 40 mg/m^2 を 1 日 1 回連日経口投与 ・第 2 群：フォロデシン 80 mg/m^2 を 1 日 1 回連日経口投与 ・第 3 群：フォロデシン 160 mg/m^2 を 1 日 1 回連日経口投与 ・第 4 群：フォロデシン 320 mg/m^2 を 1 日 1 回連日経口投与 至適用量パート フォロデシンカプセル 100 mg を以下の用法・用量で投与した。 ・至適用量第 1 群：フォロデシン 80 mg/m^2 を 1 日 1 回連日経口投与 ・至適用量第 2 群：フォロデシン 300 mg（フォロデシンカプセル 100 mg 3 カプセル）を 1 日 1 回連日経口投与（連続投与グループ）又はフォロデシン 300 mg を 2 週間連日投与後，2 週間休薬（間欠投与グループ）。なお，間欠投与は治験実施計画書　改訂 7 版で削除されたため，間欠投与グループの被験者は，連続投与に切り替えるか，治験を終了した。 毒性発現時の投与量調整 継続投与期に，National Cancer Institute（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）ver. 3.0 による Grade 2 又は Grade 3 の有害事象が発現し，治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合，治験薬投与を 2 週間（Grade 3 の場合）又は 1 週間（Grade 2 の場合）中断した。定められた中断期間内に有害事象の重症度が Grade 1 まで回復した場合は，治験薬の投与量を減量して投与を再開した。期間内に十分な回復がみられない場合は，当該被験者は治験を中止した。継続投与期に治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された Grade 4 の有害事象が発現した場合，当該被験者は治験を中止した。
投与期間	初期投与期：4 週間 継続投与期：病勢の進行又は忍容不能な毒性がみられるまで投与継続可能

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

項目	内容

検査・観察項目

評価	スクリーニング（−14 日目～）	ベースライン（1 日目の投与前）	初期投与期					継続投与期 [a]	中止時	後観察期 [b]
			1 週目の 1 日目				1～4 週目の 4 日目			
			1	2	3	4				
既往歴	X	X								
前治療薬，併用薬	X	X		X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X		X	X	X	X	X	X	X
身長，体重，体表面積	X	X		X	X	X		X	X	X
身体所見	X	X		X	X			X	X	X
ECOG PS	X	X		X	X			X	X	X
病勢評価（必要な場合）[c]	X	X		X	X			X	X	X
皮膚生検（必要な場合）[d]	X								X	
CT スキャン [e]	X								X	
CMV 抗体価・抗原価	X							X	X	
HIV・HBV・HCV 検査	X									
血液学的検査，血液生化学検査，尿検査	X	X		X	X		X	X	X	
フローサイトメトリー	X	X		X				X	X	
血清妊娠検査	X	X							X	
治験薬投与			X	X	X	X	X	X		
dGuo・PNP 測定用採血 [f]		X	X	X						
薬物動態検討用採血 [f]		X	X	X						
薬物動態検討用採尿 [g]		X	X	X						
Skindex-29 質問票		X		X	X	X		X	X	
臨床効果判定 [h]							X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X

PNP：プリンヌクレオシドホスホリラーゼ

a) 継続投与期の評価は，5 週目（継続投与期の開始時）～24 週目は 4 週ごと，25～52 週目は 2 ヵ月ごと，53 週目～中止時は 3 ヵ月ごとに実施した。

b) 後観察期の評価は 2 週ごとに実施した。

c) 病勢の評価は，CTCL 病変がみられる体表面積［重症度加重評価法（SWAT）の計算に用いる］の推定，治験責任医師による紅皮症の評価，皮膚反応の医師総合評価（PGA），被験者による疾患状態の評価（疾患の総合評価及びそう痒の評価），リンパ節症の評価，並びに肝臓及び膵臓の腫大の評価を含む。写真は，スクリーニング，ベースライン，初期投与期の 2～3 週目の間，継続投与期の規定来院時，中止時及び後観察期中に撮影した。

d) 皮膚生検は，スクリーニング，中止時，並びに部分奏効又は完全奏効を確定するために必要な時点で実施した。

e) CT スキャンは，リンパ節症を有するすべての被験者で，スクリーニング前 30 日以内，中止時，並びに部分奏効又は完全奏効を確定するために必要な時点で実施した。

f) 血漿中 dGuo 濃度，PNP 活性及び血漿中フォロデシン濃度測定用の採血は，初回治験薬投与前，初回治験薬投与後 1，2，4，6，8，24，48，72 時間，及び 2 週目の 1 日目の投与前に採取した。

g) 尿中フォロデシン濃度測定用の尿検体は，初回治験薬投与時～投与後 24 時間の蓄尿，並びに 1 日目の初回治験薬投与前，投与後約 48，72 時間及び 2 週目の 1 日目の投与前のスポット尿にて採取した。

h) 初期投与期中は，臨床効果判定は，1 日目から各週の 4 日目の来院のいずれの時点でも実施可能とした。

引用元：BCX1777-105 試験（5.3.4.2.1）CSR　Table 1 改編

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

項目	内容
評価項目	安全性 DLT 及び MTD，有害事象，臨床検査値，リンパ球サブセット，バイタルサイン，体重，身体所見，ECOG PS 薬物動態 血漿中フォロデシン濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{tau}），尿中フォロデシン濃度 薬力学 血漿中 dGuo 濃度及び薬力学パラメータ（$C_{max,dGuo}$，$AUC_{tau,dGuo}$），PNP 活性 有効性 治験実施計画書に規定の効果判定基準に基づく完全奏効又は部分奏効，治験責任医師の総合評価による最良効果，Modified severity weighted assessment tool（mSWAT）スコアのベースラインからの変化，客観的皮膚反応，客観的皮膚反応までの期間，客観的皮膚反応の期間，無増悪期間，紅皮症スコアのベースラインからの変化，セザリー細胞反応

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略

項目	内容
解析方法	解析対象集団 1)　安全性解析対象集団 フォロデシンが少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者集団。本解析対象集団を，被験者の内訳，被験者背景，有効性及び安全性の解析に用いた。 2)　薬物動態解析対象集団 1 日目にフォロデシンが投与され，薬物動態の評価に十分な検体が得られた被験者集団。 解析手法 1)　安全性 治験薬投与開始～投与中止後 28 日の間に発現した有害事象の発現状況ついて，パートごと，投与量群ごとに要約した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 10.0 の基本語及び器官別大分類でコードした。臨床検査値の計量データは，パートごと，投与量群ごと，来院ごとに記述統計量を算出した。臨床検査値異常は NCI-CTCAE の Grade 別発現例数及び割合について，パートごと，投与量群ごとに要約した。ベースラインからの Grade の悪化について，パートごと，投与量群ごとにシフトテーブルを作成した。 2)　薬物動態 各測定時点の血漿中フォロデシン濃度について，投与量群ごとに記述統計量を算出した。血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータの平均値を投与量群ごとに算出した。例数 20 例以上の投与量群について，血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC）と有効性の評価項目（客観的皮膚反応，客観的皮膚反応の期間，無増悪期間）の相関性を検討した。 3)　薬力学 血漿中 dGuo の薬力学パラメータの平均値を投与量群ごとに算出した。例数 20 例以上の投与量群について，血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（$C_{max,dGuo}$, AUC_{dGuo}）と有効性の評価項目（客観的皮膚反応，客観的皮膚反応の期間，無増悪期間）の相関性を検討した。血漿中 dGuo 濃度を，客観的皮膚反応の有無別に要約した。 4)　有効性 主要評価項目の解析として，治験実施計画書に規定の効果判定基準に基づく最良効果が完全奏効又は部分奏効であった被験者数とその割合を，パートごと，投与量群ごとに提示した。奏効割合について，Clopper-Pearson 区間など，二項分布に対する正確な方法を用いて 95%信頼区間を算出した。副次評価項目について，記述統計量を算出した。統計学的比較の多重性については調整を行わなかった。客観的皮膚反応までの期間，客観的皮膚反応の期間，無増悪期間については，Kaplan-Meier 法を用いて解析した。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	11 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.2.5.2　試験成績

2.2.5.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験に組み入れられた 64 例に治験薬が投与された。中止理由は，疾患の進行が 27 例（42%）と最も多く，次いで有害事象が 14 例（22%），その他が 13 例（20%），同意の撤回が 7 例（11%），追跡不能が 2 例（3%），死亡が 1 例（2%）であった。

被験者の人口統計学的特性を要約すると，投与量群別の平均年齢は 54.0～66.4 歳，男性の割合は 25%～100%，人種はいずれの投与量群でも白人が最も多く 67～80%であった。

なお，上述の人口統計学的特性，並びに以下の安全性，薬物動態，薬力学及び有効性の解析結果は，MTD パート及び至適用量パートの 80 mg/m^2 群の被験者をプールして（N=34）提示した。また，至適用量パートの 300 mg 群は，連続投与グループ（N=15）と間欠投与グループ（N=5）を分けて提示した。

2.2.5.2.2　安全性

本治験の MTD パートで，DLT は発現しなかった。

有害事象は，64 例中 62 例（97%）で発現し，発現割合は 6 つの投与量群でほぼ同様であった。最もよくみられた有害事象は，疲労（27 例，42%），末梢性浮腫（26 例，41%）及び悪心（22 例，34%）であった。

治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された有害事象（副作用）は，64 例中 49 例（77%）で発現した。最もよくみられた副作用は，疲労，末梢性浮腫及び悪心（各 11 例，17%）であった。

死亡に至った有害事象は，1 例で発現した。この有害事象は，疾患進行であった。

重篤な有害事象は，64 例中 26 例（41%）で発現した。2 例以上で発現した重篤な有害事象は，疾患進行（4 例，6%），敗血症（3 例，5%），蜂巣炎及び肺炎（各 2 例，3%）であった。

治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された重篤な有害事象は，下痢，低ナトリウム血症，汎血球減少症，腫脹，貧血，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，肺炎，敗血症，回転性めまい及び多神経分節性帯状疱疹（各 1 例）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定された重篤な有害事象は，全身性浮腫（1 例）であった。

治験中止に至った有害事象が発現した被験者は 16 例（25%）であった。治験中止に至った有害事象のうち，2 例以上で発現したものは，心房細動，肺炎，肝機能検査異常及び急性腎不全（各 2 例，3%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された治験中止に至った有害事象は，下痢，低ナトリウム血症，腫脹，リンパ節症，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，血中乳酸脱水素酵素増加，肝機能検査異常，白血球数減少及び回転性めまい（各 1 例）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定された治験中止に至った有害事象は，CD4 リンパ球減少及び CD8 リンパ球減少（各 1 例，同一被験者で発現）であった。

フォロデシンを 1 年以上投与された被験者は 9 例であった。この 9 例の中止理由の内訳は，病勢の進行が 4 例，同意の撤回が 2 例，有害事象が 2 例，その他が 1 例であった。

臨床検査項目について，NCI-CTCAE の重症度分類でベースラインから 1 Grade 以上の悪化が最もよくみられたものは，リンパ球数（55 例，86%），血糖値（39 例，61%），CD4+細胞数（33 例，52%），尿タンパク（31 例，48%）及びカリウム（30 例，47%）であった。

臨床的に重要な臨床検査値異常として報告された有害事象（基本語）で，最も多く報告されたものは，尿円柱，脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇（各 4 例，6%），血中ブドウ糖増加，肝機能検査異常，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，血中カリウム減少，ヘモグロビン減少，白血球数減少及び尿中蛋白陽性（各 3 例，5%）であった。

有害事象，臨床検査値，及び他の安全性の評価項目で，投与量に依存した明らかな傾向はみられず，MTD パートで DLT は発現しなかった。これらの結果から，フォロデシンの 80 mg/m^2 より高い投与量又は 300 mg の投与量でも，忍容性は良好であることが示唆された。

2.2.5.2.3　　薬物動態

血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6 - 55 に示した。

フォロデシンの AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値は，160mg/m^2 群で C_{max} が 80 mg/m^2 群より若干低下したことを除き，いずれも投与量の増加に伴い増加した。しかし，その増加は用量比例的ではなく，80～320 mg/m^2 の投与量範囲での AUC_{tau} 及び C_{max} の増加は，40～80 mg/m^2 の投与量範囲での増加より小さかった。

表 2.7.6 - 55 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		40 mg/m^2 (N=3)	80 mg/m^2 (N=34)	160 mg/m^2 (N=3)	320 mg/m^2 (N=4)	300 mg 連続 (N=15)	300 mg 間欠 (N=5)
C_{max} (ng/mL)	平均値	122.1	286.7	264.7	399.0	378.5	384.6
	標準偏差	26.91	153.65	171.64	65.80	128.99	127.68
AUC_{tau} (ng·h/mL)	平均値	1752.8	4247.0	4396.5	5342.9	6080.7	6914.3
	標準偏差	619.41	1742.22	2023.26	757.46	2108.87	2331.82

80 mg/m^2 群は，MTD パート及び至適用量パートの被験者をプールして提示した。
引用元：BCX1777-105 試験（5.3.4.2.1）CSR　Table 19 改編

mSWAT を用いて評価された客観的皮膚反応と血漿中フォロデシン濃度，C_{max} 及び AUC_{tau} の間に明らかな相関はみられなかった。

血漿中フォロデシンの C_{max} 及び AUC_{tau} のいずれも，客観的皮膚反応までの期間，客観的皮膚反応の期間及び無増悪期間との間に明らかな相関はみられなかった。

2.2.5.2.4　　薬力学

血漿中 dGuo の薬力学パラメータを表 2.7.6 - 56 に示した。

$C_{max,dGuo}$ 及び $AUC_{tau,dGuo}$ の平均値は，160 mg/m^2 群が 320 mg/m^2 群より高値であったことを除き，概ねフォロデシンの投与量の増加に伴い増加したが，血漿中フォロデシン濃度と同様，必ずしも用量比例的な増加ではなかった。

表 2.7.6 - 56 血漿中 dGuo の薬力学パラメータ（薬物動態解析対象集団）

薬力学パラメータ		40 mg/m^2 (N=3)	80 mg/m^2 (N=34)	160 mg/m^2 (N=3)	320 mg/m^2 (N=4)	300 mg 連続 (N=15)	300 mg 間欠 (N=5)
$C_{max,dGuo}$ (ng/mL)	平均値	272.2	398.5	629.3	494.6	493.7	724.2
	標準偏差	93.26	136.07	155.31	152.13	120.98	435.85
$AUC_{tau,dGuo}$ (ng·h/mL)	平均値	4127.3	6843.1	10458.2	8930.4	8878.2	13042.2
	標準偏差	1558.21	2319.82	2375.47	2361.10	2848.49	7664.94

80 mg/m^2 群は，MTD パート及び至適用量パートの被験者をプールして提示した。
引用元：BCX1777-105 試験（5.3.4.2.1）CSR　Table 22 改編

mSWAT を用いて評価された客観的皮膚反応がみられた被験者では，反応がみられなかった被験者より血漿中 dGuo 濃度がわずかに高くなっている時点が多く，$C_{max,dGuo}$ 及び $AUC_{tau,dGuo}$ についても同様であった。しかし，標準偏差が大きかったため，本治験の結果から，客観的皮膚反応がみられた被験者とみられなかった被験者の間で dGuo の薬力学パラメータの真の差を検出するのは困難であると考えられた。

血漿中の $C_{max,dGuo}$ 及び $AUC_{tau,dGuo}$ のいずれも，客観的皮膚反応までの期間，客観的皮膚反応の期間及び無増悪期間との間に明らかな相関はみられなかった。

2.2.5.2.5　至適用量の選択

本治験の最初に実施した MTD パートで，予備的な薬物動態及び薬力学の結果より，80 mg/m^2 が至適用量として選択された。検討された投与量範囲内で，投与量と有効性及び安全性の間に明確な相関性はみられなかった。C_{max} により評価されたフォロデシンの曝露量は，80 mg/m^2 付近でプラトーに達し，それ以上の投与量での C_{max} の増加はごくわずかであるか，増加はみられなかった。AUC_{tau} により評価された曝露量も，80 mg/m^2 を超える投与量で用量比例的に増加しないことが示唆された。

2.2.5.2.6　有効性

臨床効果の解析結果を表 2.7.6 - 57 に示した。

有効性の主要評価項目である，治験実施計画書に規定の SWAT を用いた効果判定基準で客観的奏効がみられた被験者の割合は，80 mg/m^2 群で 53%（18/34 例），全体で 36%（23/64 例）であった。mSWAT を用いた効果判定基準で客観的奏効がみられた被験者の割合は，80 mg/m^2 群で 35%（12/34 例），全体で 27%（17/64 例）であった。

治験実施計画書に規定の SWAT を用いた効果判定基準の場合，Kaplan-Meier 推定による奏効までの期間（中央値）は，80 mg/m^2 群で 44.0 日，全体で 45.0 日であった。mSWAT を用いた効果判定基準の場合，Kaplan-Meier 推定による奏効までの期間（中央値）は，80 mg/m^2 群で 48.5 日，全体で 43.0 日であり，Kaplan-Meier 推定による奏効期間（中央値）は，80 mg/m^2 群及び全体でいずれも 130.0 日であった。

表 2.7.6 - 57 臨床効果の解析結果（安全性解析対象集団）

最良効果	40 mg/m^2 (N=3)	80 mg/m^2 (N=34)	160 mg/m^2 (N=3)	320 mg/m^2 (N=4)	300 mg 連続 (N=15)	300 mg 間欠 (N=5)	合計 (N=64)
SWAT による判定							
最良効果							
完全奏効	0	4 (12)	0	0	0	0	4 (6)
部分奏効	1 (33)	14 (41)	0	0	3 (20)	1 (20)	19 (30)
安定	0	6 (18)	1 (33)	2 (50)	6 (40)	0	15 (23)
進行	2 (67)	10 (29)	2 (67)	2 (50)	6 (40)	4 (80)	26 (41)
客観的奏効［95%信頼区間（%）］	1 (33) [0.8, 90.6]	18 (53) [35.1, 70.2]	0 [0.0, 70.8]	0 [0.0, 60.2]	3 (20) [4.3, 48.1]	1 (20) [0.5, 71.6]	23 (36) [24.3, 48.9]
奏効までの期間（中央値）（日）	37.0	44.0	−	−	162.0	86.0	45.0
mSWAT による判定							
最良効果							
完全奏効	0	2 (6)	0	1 (25)	0	0	3 (5)
部分奏効	1 (33)	10 (29)	1 (33)	0	2 (13)	0	14 (22)
安定	0	9 (26)	2 (67)	1 (25)	10 (67)	2 (40)	24 (38)
進行	2 (67)	13 (38)	0	2 (50)	3 (20)	3 (60)	23 (36)
客観的奏効［95%信頼区間（%）］	1 (33) [0.8, 90.6]	12 (35) [19.7, 53.5]	1 (33) [0.8, 90.6]	1 (25) [0.6, 80.6]	2 (13) [1.7, 40.5]	0 [0.0, 52.2]	17 (27) [16.3, 39.1]
奏効までの期間（中央値）（日）	37.0	48.5	30.0	36.0	120.5	−	43.0
奏効期間（中央値）（日）	−	130.0	37.0	−	−	−	130.0

例数（%）（期間を除く）
80 mg/m^2 群は，MTD パート及び至適用量パートのの被験者をプールして提示した。
引用元：BCX1777-105 試験（5.3.4.2.1）CSR　Table 5，Table 7，Table 8 改編

ベースラインで紅皮症を有していた被験者のうち，紅皮症の客観的反応がみられた被験者の割合は，80 mg/m^2 群で 63%（12/19 例），全体で 46%（17/37 例）であった。Kaplan-Meier 推定による紅皮症の客観的反応発現までの期間（中央値）は，80 mg/m^2 群で 46.5 日，全体で 43.0 日であった。Kaplan-Meier 推定による紅皮症の客観的反応の持続期間は，80 mg/m^2 群及び全体でいずれも 386.0 日であった。

ベースラインでセザリー症候群を有していた被験者のうち，セザリー細胞反応がみられた被験者の割合は，80 mg/m^2 群で 50%（4/8 例），全体で 39%（7/18 例）であった。Kaplan-Meier 推定によるセザリー細胞反応発現までの期間（中央値）は，80 mg/m^2 群で 81.5 日，全体で 15 日であっ

た。Kaplan-Meier 推定によるセザリー細胞反応の持続期間は, 80 mg/m^2 群及び全体でいずれも 374.0 日であった。

被験者によるそう痒スコアの評価では, 最低値のベースラインからの低下（平均値）は, 80mg/m^2 群で 59.4%, 全体で 59.2%であった。被験者による疾患の総合評価では，最低値のベースラインからの低下（平均値）は，80mg/m^2 群で 51.3%，全体で 50.4%であった。

いずれの有効性評価項目でも，有効性の反応と投与量との間に，明らかな関連はみられなかった。80 mg/m^2 より高い投与量が投与されたにもかかわらず，多くの有効性評価項目で，最良効果は 80 mg/m^2 群でみられた。

種々のサブグループ間［年齢（60 歳以下，60 歳超），性別，人種（白人，非白人），前治療のレジメン数（2 以下, 3 以上）, bexarotene による前治療の有無, ボリノスタットによる前治療の有無, ベースラインの CTCL の Stage，セザリー症候群の有無］で客観的効果がみられた被験者の割合に明らかな差はみられなかった。多重ロジスティック回帰モデルを 80 mg/m^2 群及び全体に適用して，皮膚反応（mSWAT による）の予測因子となりうるパラメータを検討した結果，以下のパラメータが特定された：ベースラインの紅皮症のスコア，ベースラインの LDH レベル，ベースラインの mSWAT スコア，前治療のレジメン数（3 以上，3 未満），人種（白人，非白人）。

2.2.5.3　　結論

本治験の結果より，比較的進行し，前治療を多く受けている難治性 CTCL の治療において，検討された投与量範囲でのフォロデシンの有効性，薬力学活性及び全体的に良好な忍容性が示唆された。

2.2.6　海外第Ⅱ相試験：皮膚 T 細胞リンパ腫患者での第 II 相試験（BCX1777-203 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.1 項）

本治験は，最後の被験者の治験薬投与開始から 24 週経過時点の中間解析の成績を提示する。

2.2.6.1　試験方法

海外第 II 試験（皮膚 T 細胞リンパ腫患者での第 II 相試験）の試験方法を表 2.7.6 - 58 に示した。

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象としたフォロデシン単独療法の第 II 相試験
治験の目的	主要目的 ・Stage IIB，III 及び IVA の皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者にフォロデシン（経口）を投与した際の客観的奏効率を検討する。 副次目的 ・Stage IB，IIA，IIB，III 及び IVA の CTCL 患者にフォロデシン（経口）を連日投与した際の安全性及び忍容性を評価する。 ・皮膚病変を有する CTCL 患者での客観的奏効までの期間を検討する。 ・皮膚病変を有する CTCL 患者での客観的奏効期間を検討する。 ・奏効がみられた患者での奏効消失までの期間を検討する。 ・CTCL の皮膚外病変（リンパ節腫大，末梢血中のセザリー細胞）を有する患者での客観的奏効率を検討する。 ・皮膚外病変を有する患者での，皮膚外病変の客観的奏効までの期間及び客観的奏効期間を検討する。 ・患者評価による Health Related Quality of Life（HRQoL）の試験治療による変化を検討する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，連日投与，単群試験
治験方法	治験薬投与開始前 30 日以内にスクリーニングを実施した。0 日目のベースライン来院で適格性を確認後に治験薬の投与（200 mg，1 日 1 回朝投与）を開始した。投与開始後被験者は最少 7 回の来院を実施した。来院 1 は 14 日後で，その後 28 日ごとに 168 日目まで来院日を規定した（来院 2～7）。ただし，来院 1 で完全奏効（CR），部分奏効（PR）又は進行（PD）が最初にみられた被験者は，その 28 日後（42 日目）に来院することとした（来院 2a）。規定の各来院日から 4 日後までの来院は可としたが，規定の来院日より前の来院は不可とした。規定の来院日が，CR，PR 又は PD が最初にみられた日から 28 日後に合致しない場合は，規定外来院を計画した。来院 7（168 日目）に CR，PR 又は PD が最初にみられた被験者では，規定外の追跡調査の来院を 28 日後以降に計画した。来院 7 時点で治験薬の投与を継続中の被験者は，そのまま投与を継続し，3 ヵ月ごとに評価を受けた。治験薬の投与は，疾患の進行がみられた場合，コントロール不良の合併症が発現した場合，被験者，治験責任医師若しくは治験依頼者の判断による忍容不能な毒性が発現した場合，又はいかなる理由でも被験者が試験治療を中止した場合に終了することとした。

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上の男性又は女性，女性の場合妊娠していない者。 2)　組織学的に確定診断された CTCL 患者（菌状息肉腫及びセザリー症候群を含む）。組織学的検査により診断された記録があること。 3)　スクリーニング時に Stage IB，IIA，IIB，III 又は IVA の持続性，進行性又は再発性の CTCL 患者で，少なくとも 3 レジメンの全身療法による治療歴があり，うち 1 レジメンはベキサロテン（経口）による治療であること（ただし，ベキサロテンに不耐用又は医学的に禁忌である場合を除く）。 4)　6 ヵ月超の生存が期待できる者。 5)　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0～2 の者。 6)　妊娠可能な女性の場合，治験薬投与開始前 14 日以内の血清妊娠検査が陰性である者。 7)　妊娠可能な女性及び性交渉が可能な男性の場合，治験期間を通じて妊娠を避ける，又は妊娠のリスクを最小限にするために適切な方法で避妊する意思があり，その実施が可能である者。 主な除外基準 1)　CTCL の皮膚外内臓病変（M1）を有する（CTCL Stage IVB），又はその疑いがある者（リンパ節症を有する者は組入れ可能）。 2)　過去にフォロデシンの投与を受けた者。 3)　ECOG PS が 3 以上の者。 4)　抗癌剤又は免疫修飾剤による治療を受けている者。 5)　他の治験薬又は治験中の医療器具による治療を受けている者。 6)　CTCL に対する他の治療又は放射線療法を受けている者［局所ステロイド剤（クラス 1 及び 2 は禁止）又は低用量経口ステロイド（1 日 10 mg 以下のプレドニゾン又はその相当量）は使用可としたが，使用する場合は組入れ直前の 4 週間で用量及び使用スケジュールが一定であることとした。］ 7)　CTCL に対する前治療が以下の期間に当てはまる者。 ・30 日以内の光線療法 ・30 日以内の電子線療法，フォトフェレーシス，全身性抗癌療法，インターフェロン療法又は他の治験治療 ・30 日以内の経口レチノイド（ベキサロテンを含む）投与 ・30 日以内のアレムツズマブ又は他のモノクローナル抗体投与 ・30 日以内のボリノスタット又は他のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤投与 ・30 日以内の他の治験治療 8)　アラニンアミノトランスフェラーゼ若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準範囲上限値の>3 倍，又はアルカリホスファターゼが基準範囲上限値の>2 倍である者。 9)　クレアチニンクリアランスが≤50 mL/min，又は血清クレアチニンが ≥1.8 mg/dL である者 10)　血清カリウム値が<3.3 mg/dL 又は>5.5 mg/dL である者。 11)　臨床的に重要な（コントロール不良の）甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を有する者。

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準（続き）	12) 直近（6ヵ月以内）に臨床的に重要な心血管イベント（心筋梗塞，心臓氏手術）の既往を有する者。 13) うっ血性心不全[ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 IV]又は狭心症（NYHA 分類 IV）又は臨床的に重要な不整脈を有する者。 14) 心電図所見にて，先天性 QT 延長症候群を有する，又は QTc 間隔が>480 msec である者。 15) コントロール不良の高血圧（収縮期期血圧≥160 mmHg 又は拡張期血圧≥90 mmHg）を有する者。 16) ヘモグロビン<9.0 mg/dL（間欠的な赤血球輸血は可とした）である者。 17) 好中球絶対数が<1500/mm^3 である者。 18) 血小板数が<75000/mm^3 である者。 19) 好中球又は血小板に対する増殖因子による治療を要するか，30 日以内にそれらの増殖因子の投与を受けた者。 20) CD4 陽性細胞数が<200/mm^3 である者。 21) HIV，HBV，HCV 又は CMV による活動性の感染症を有する者。 22) コントロール不良の細菌感染又はウイルス感染を有する者（抗生剤又は抗ウイルス剤の長期投与は可とした）。 23) 2 週間以内の菌血症（培養にて確認されていること）の既往を有する者。 24) 直近（2 週間以内）に，非腫瘍性の慢性疾患の悪化のため，使用している薬剤の用量やレジメンを変更した者（慢性疾患の改善による長期使用薬剤の用量変更は可とした）。 25) 急性又は慢性の非腫瘍性の疾患で医学的にコントロール不良の疾患を有すると治験責任医師により判断された者。 26) 二次性悪性腫瘍の合併又は 5 年以内に悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌及び子宮頸部癌（上皮内癌）で，根治療法がなされたものは除く］の既往を有する者。手術により切除された非黒色腫性皮膚癌（非 CTCL 性）で，組入れ前 6 ヵ月以内に再発がみられていない場合は可とした。
症例数	計 144 例
治験薬	フォロデシンカプセル 100 mg
用法・用量	フォロデシン 200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 1 回朝投与
投与期間	治験薬の投与は，疾患の進行，コントロール不良の合併症の発現，被験者，治験責任医師若しくは治験依頼者の判断による忍容不能な毒性の発現，又は理由を問わない被験者による試験治療の中止のいずれかに合致するまで継続した。

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	スクリーニング～来院 7

評価時期	スクリーニング	ベースライン	1	2	2a	3	4	5	6	7
日	−30～0	0	14	28	42	56	84	112	140	168
診察 a)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X									
前治療薬，併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X		X	X	X	X	X
身長（スクリーニングのみ），体重	X	X		X		X	X	X	X	X
ECOG PS	X	X								X
CTCL Stage 評価	X									
CT スキャン	X	X			X	X		X		X
HIV・HBV・HCV・CMV 検査	X									
血液学的検査，血清生化学検査，脳性ナトリウム利尿ペプチド，尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgA，IgE，IgG，IgM		X						X		X
可溶性 IL-2 レセプター	X	X		X		X	X	X	X	X
リンパ球サブセット	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T 細胞レセプター	X									
血清妊娠検査	X	X								X
24 時間ホルター心電図		X	X							
薬物動態検討用採血 b)		X	X							
mSWAT，紅皮症の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
写真撮影		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X		X		X		X		X
SKINDEX-29 QOL		X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACT-G QOL		X	X	X	X	X	X	X	X	X
dGuo 血漿中濃度測定		X	X	X		X	X	X	X	X
臨床効果判定			X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

dGuo：2'-デオキシグアノシン，IgA：免疫グロブリン A，IgE：免疫グロブリン E，IgG：免疫グロブリン G，IgM：免疫グロブリン M，IL-2：インターロイキン 2

a) 診察では，mSWAT 及び紅皮症スコア（該当する場合），触知可能なリンパ節症（頚部，腋下，鼠径部，鎖骨上及び内上顆部）の確認，CTCL の Stage IVB に該当する内臓浸潤がないことの確認を行う。

b) 30 例までの被験者サブセットで，0 日目と 14 日目の投与前，投与後 2，4，8，24 時間（24 時間は次の投与の前）に採血を行った。

引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 1 改編

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目（続き）	継続投与期間～終了時，規定外来院

来院	継続投与期間	終了時来院	規定外来院
日	3 ヵ月ごと		
診察 a)	X	X	
前治療薬，併用薬	X	X	X
バイタルサイン	X	X	
身長・体重	X	X	
ECOG PS	X	X	
CT スキャン	X	X	X
血液学的検査，血清生化学検査，脳性ナトリウム利尿ペプチド，尿検査	X	X	X
IgA，IgE，IgG，IgM	X	X	X
可溶性 IL-2 レセプター	X	X	X
リンパ球サブセット	X	X	X
血清妊娠検査	X	X	
mSWAT，紅皮症の評価	X	X	X
写真撮影		X	X
12 誘導心電図	X	X	
SKINDEX-29 QOL	X	X	X
FACT-G QOL	X	X	X
dGuo 血漿中濃度測定	X	X	
臨床効果判定	X	X	X
有害事象	X	X	X

dGuo：2’-デオキシグアノシン，IgA：免疫グロブリン A，IgE：免疫グロブリン E，IgG：免疫グロブリン G，IgM：免疫グロブリン M

a) 診察では，mSWAT 及び紅皮症スコア（該当する場合），触知可能なリンパ節症（頚部，腋下，鼠径部，鎖骨上及び内上顆部）の確認，CTCL の Stage IVB に該当する内臓浸潤がないことの確認を行う。

引用元：BCX1777-203 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 1 改編

評価項目	有効性 ＜主要評価項目＞ Stage IIB，III 及び IVA の皮膚病変を有する CTCL 患者での客観的奏効率 ＜副次評価項目＞ 客観的奏効までの期間，客観的奏効期間，無増悪期間，紅皮症スコアのベースラインからの変化，SKINDEX-29 及び FACT-G を用いた HRQoL の変化，CTCL の皮膚外病変（リンパ節症及びセザリー細胞数を含む）のベースラインからの変化，Objective Primary Disease Response Evaluation Criteria（OPDREC）による最良効果，OPDREC による奏効までの期間，OPDREC による奏効期間，OPDREC による無増悪期間 薬物動態 血漿中フォロデシン濃度，AUC_{last}，AUC_{inf}，AUC_{tau}，C_{max}，$C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，C_{avg}，t_{max}，$t_{max,ss}$，λz，$t_{1/2}$，CL，CL_{ss}，変動指数（FI）

表 2.7.6 - 58 試験方法の概略

項目	内容
評価項目（続き）	薬力学（探索的有効性） 血漿中 dGuo 濃度，血漿中 dGuo 濃度と奏効の有無，投与期間（56 日未満，56 日以上）と血漿中 dGuo 濃度との関連性 安全性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図
解析方法	解析対象集団 1)　Modified-Intent-to-Treat（MITT）集団 Stage IIB，III 及び IVA の CTCL 患者で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団。この解析対象集団は有効性の解析に用いた。 2)　治験実施計画書に適合した（PP）集団 すべての MITT 集団の被験者のうち，治験薬投与開始から 56 日間の服薬遵守率が 80%以上で，治験実施計画書からの重大な逸脱や評価に影響する他の要因がみられなかった被験者集団。この解析対象集団は，有効性の副次解析に用いた。 3)　安全性解析対象集団 治験薬が 1 回以上投与されたすべての（Stage IB，IIA，IIB，III 及び IVA の）被験者集団。治験薬の投与状況，人口統計学的特性，安全性の解析にはこの解析対象集団を用いた。また，有効性の副次評価項目の解析にもこの解析対象集団を用いた。 解析手法 1)　有効性 客観的奏効がみられた被験者数及びその割合を提示した。奏効率の両側 95%信頼区間を二項分布に対する正確な方法（例：Clopper-Pearson 区間）を用いて算出した。MITT 集団での客観的奏効率の両側 95%信頼区間の下限値が>15%であった場合に，試験治療が有効であったと結論することとした。 副次的評価項目は，MITT 集団のデータについて記述統計量を用いて提示した。各評価項目の統計学的な比較に際しては多重性を考慮しないこととした。 2)　薬物動態及 薬物動態検討用検体を採取した被験者について，血漿中フォロデシン濃度及び薬物動態パラメータを来院日ごとに要約した。 3)　薬力学 血漿中 dGuo 濃度を来院日ごとに要約した。さらに，血漿中 dGuo 濃度を奏効がみられた被験者とみられなかった被験者に分けて提示した。投与期間（56 日未満，56 日以上）と血漿中 dGuo 濃度の関連について探索的に検討した。 4)　安全性 安全性解析対象集団の安全性データを記述統計量で提示した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.10.0 の基本語及び器官別大分類でコードした。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	37 施設（米国，オーストラリア，フランス，ドイツ，イギリス，イタリア，スペイン，デンマーク，フィンランド，スイス）
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.2.6.2　試験成績

2.2.6.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験には 144 例が組み入れられ，治験薬の投与を受けた。53 例（37%）が来院 7 までの治験を完了し，うち 51 例（35%）が来院 7 以降も継続投与を受けた。なお，最後の被験者の治験薬投与開始から 24 週後のデータカットオフ時点で，8 例が投与を継続中であった。この 8 例を除く中止理由の内訳は，「疾患の進行」及び「治験責任医師の選択」が各 40 例（各 29%）と最も多く，次いで「有害事象」（30 例，22%），「被験者の選択」（16 例，12%），「同意撤回」（6 例，4%），「その他」（4 例，3%）であった。

安全性解析対象集団の人口統計学的特性は，年齢（平均値±標準偏差）が 60.7 ± 11.90 歳，男性の割合が 60%であり，被験者の多く（85%）が白人であった。安全性解析対象集団の基準値の特性は，CTCL の罹病期間の中央値が 53.0 ヵ月（範囲 : 5.0～516.0 ヵ月），Stage III 又は IV の被験者が 63 例（43%）であり，19 例（13%）がベースライン時にセザリー症候群を有していた。

2.2.6.2.2　有効性

MITT 集団 101 例のうち，11 例（11%，95%信頼区間［6%, 19%］）で客観的奏効がみられ，いずれも PR であった。95%信頼区間の下限値が 15%以下であったため，帰無仮説は棄却されなかった。PP 集団における解析でも同様の結果であった。

客観的奏効までの期間の中央値は MITT 集団及び PP 集団でいずれも 56 日であった。

客観的奏効がみられた 11 例のうち 5 例で奏効の消失がみられ，客観的奏効期間の平均値は約 70 日であった。客観的奏効期間の範囲は 29～799 日であり，4 例で 200 日を越える奏効期間がみられた。奏効の消失がみられた被験者のうち，ベースラインに対し安定（SD）の判定が継続している被験者もみられた。

MITT 集団の 50%（51 例）で治験期間中に皮膚病変の反応が SD と判定された。SD の期間は記録されていないが，被験者全体の治験薬投与期間の中央値は 132 日であった。8 例がデータカットオフ時点で投与を継続中である。

紅皮症スコアは治験期間を通じて徐々に改善し，その改善は統計学的に有意であった。ベースラインからの変化量の平均値は 168 日目で−3.8 であった。

MITT 集団の 4 例で治験期間中に皮膚外病変の反応がみられ，その反応までの期間の中央値は 70 日であった。反応期間の平均値は 190 日であった。同様に，MITT 集団のうちベースライン時にセザリー症候群を有していた 19 例中 4 例で，セザリー細胞反応がみられた。

MITT 集団の 23 例で OPDREC による奏効がみられ，奏効までの期間の中央値は 31 日，奏効期間は 98 日であった。

治験期間の最初の数来院で HRQoL スコアの若干の改善がみられた。SKINDEX-29 スコアは，わずかではあるが治験期間を通じて改善傾向がみられたのに対し，FACT-G スコアは 56 日目以降わずかではあるが悪化がみられた。

2.2.6.2.3　　薬物動態

薬物動態パラメータは，0 日目に 21 例，14 日目に 20 例で算出され，過去の臨床試験で得られた結果と類似しており，14 日目の血漿中フォロデシン濃度は 0 日目よりわずかに高かった。

2.2.6.2.4　　薬力学

血漿中 dGuo 濃度は，過去の臨床試験のデータより予測した濃度と一致していた。奏効の有無や，奏効期間との明らかな関連性は認められなかった。

2.2.6.2.5　　安全性

有害事象が発現した被験者は 144 例中 138 例（96%）であり，治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された有害事象が発現した被験者は 144 例中 89 例（62%）であった。重症度が高度と判定された有害事象が発現した被験者は 144 例中 49 例（34%）であった。

最もよくみられた有害事象は，末梢性浮腫（32 例，22%），疲労（24 例，17%）及び不眠症（22 例，15%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された有害事象で最もよくみられたものは，末梢性浮腫（20 例，14%），疲労（15 例，10%）及び頭痛（12 例，8%）であった。

死亡に至った有害事象が 144 例中 6 例（4%）で発現したが，「敗血症」の 1 例を除き，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 144 例中 48 例（33%）で発現した。最も多く報告された重篤な有害事象は疾患の進行である菌状息肉症（9 例，6%）であり，次いで帯状疱疹及び皮膚感染（各 4 例，3%）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は 144 例中 36 例（25%）で発現した。最も多く報告された治験薬投与中止に至った有害事象は，疾患の進行である菌状息肉症（8 例，6%）であり，次いで帯状疱疹（4 例，3%），そう痒症，敗血症及び血小板減少症（各 2 例，1%）であった。

血液学的パラメータで National Cancer Institute（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）重症度分類による Grade の悪化が最もよくみられたものは，リンパ球と CD4 陽性細胞数であった。リンパ球絶対数は，137 例中 70 例（51%）で治験中のいずれかの時点で Grade の悪化がみられ，うち 4 例で Grade 0 から Grade 4 の悪化がみられた。CD4 陽性細胞数では，135 例中 56 例（41%）で治験中のいずれかの時点で Grade の悪化がみられ，うち 6 例（4%）で Grade 4 への悪化がみられた。

2.2.6.3　　結論

本治験の主要評価項目である客観的奏効率では，フォロデシンの有効性は限定的であることが示された。しかし，いくつかの副次評価項目の結果では，過去の試験では CTCL に対する活性を示す所見を支持する結果が得られた。約 50%の被験者で治験期間中に SD がみられた。SD の期間は記録されていないが，被験者全体での治験薬投与期間の中央値は 132 日であり，8 例がデータカットオフ時点で投与を継続中である。少数例ではあるが奏効期間は特記すべきで，4 例で奏効期間は 200 日超持続した。対象とした被験者集団及びその多くが複数の前治療を受けていることを考慮すると，これらの結果は有望である。これらの結果は，CTCL 患者におけるフォロデシンのさらに長期の試験を実施する根拠となる。

本治験の被験者は，原疾患のために全身状態があまり良くない被験者が多く，有害事象等の安全性の評価では，原疾患によるものかフォロデシンに起因するものかを区別することが困難であった。しかし，安全性データより，本治験でのフォロデシンの忍容性は，比較的良好であることが示された。最もよくみられた有害事象は，末梢性浮腫，疲労及び不眠症であった。臨床検査パラメータで，NCI CTCAE の重症度分類で Grade のベースラインからの悪化が最も多くみられたものはリンパ球絶対数であり，これはリンパ球に対するフォロデシンの活性に基づき予想された結果であった。

結論として，本治験の結果より，複数の症状を有する難治性の CTCL 患者におけるフォロデシンの有効性は限定的であることが示された。フォロデシンの最長投与期間は 839 日（中央値 : 132 日）であり，144 例中 51 例（35%）では 168 日目以降も試験治療が継続されたことから，フォロデシンの忍容性は長期にわたって良好であった。フォロデシンの良好な忍容性を考慮すると，将来的にさらに高用量での検討も可能であるかもしれない。

2.2.7　海外第Ⅱ相試験：慢性リンパ性白血病患者（フルダラビン既治療例）での第Ⅱ相試験（BCX1777-204 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.2 項）

2.2.7.1　試験方法

海外第 II 試験［進行性慢性リンパ性白血病患者（フルダラビン既治療例）での第 II 相試験］の試験方法を表 2.7.6 - 59 に示した。

表 2.7.6 - 59 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	フルダラビン既治療の進行性慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象としたフォロデシンの第 II 相試験
治験の目的	主要目的 ・フルダラビン既治療の進行 CLL を対象としてフォロデシンの有効性［完全奏効（CR）＋ 部分奏効（PR)］を検討する。 ・フォロデシンの作用機序と奏効の関連性を検討する。 副次目的 ・奏効期間，無病期間，生存期間を評価する。 ・フォロデシン投与による毒性を評価する。
治験デザイン	非盲検，単群試験
治験方法	スクリーニングにて適格性を確認後に，治験薬の投与を開始した。フォロデシン 200 mg を 1 日 1 回朝投与し，1 サイクルは 28 日とした。被験者はサイクルごとに来院し，進行（PD）がみられた被験者は治験を中止した。奏効又は安定（SD）と判定された被験者は，最長 6 サイクルまでフォロデシンの投与を受けた。サイクル間の休薬期間は設けなかったが，効果判定及び毒性の評価のために必要な場合は，4 日間までの休薬は可とした。6 サイクルまでの試験治療を終了後，最初の 1 年は 6 ヵ月ごとに追跡調査を行うこととしたが，本治験では奏効がみられた被験者はなく，追跡調査は行われなかった。

表 2.7.6 - 59 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上。 2)　標準的な診断基準を用いて末梢血及び骨髄検査で確定診断された CLL 3)　Rai 分類による Stage III 若しくは IV の者，又は病期はより早期であるが治療を要する重度で有症状のリンパ節症を有する者。 4)　フルダラビンを含むレジメンに対し抵抗性（CR，PR がみられない）である，又はフルダラビンを含むレジメンで奏効がみられた後進行となった者。 5)　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0～3 の者。 6)　治験期間中及び治験終了後 3 ヵ月まで適切な避妊法（コンドーム，子宮頸管キャップ，ペッサリー，禁欲等）を用いる意思がある者。 7)　治験薬投与開始前 1 週間までに，すべての他の治験治療を中止できる者。 主な除外基準 1)　妊娠中又は授乳中の者。 2)　重度の合併症があり，治験薬の安全な投与を妨げる者。 3)　活動性の重篤な感染症があり，抗生剤でコントロール不良の者。 4)　ECOG PS が 4 の者。 5)　腎機能が十分でない者（クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上，原疾患によるものを除く） 6)　肝機能が十分でない者（ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上，トランスアミナーゼが基準範囲上限値の 3 倍以上，原疾患によるものを除く） 7)　HIV 陽性である者。 8)　HBV 又は HCV の活動性感染を有する者。
症例数	計 8 例
治験薬	フォロデシンカプセル 100 mg
用法・用量	フォロデシン 200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 1 回朝に経口投与
投与期間	治験薬の投与は，PD がみられた時点で中止とし，最長 6 サイクル（1 サイクルは 28 日）まで投与した。

表 2.7.6 - 59 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>
<table>
<tr><th>評価時期</th><th>投与前</th><th>Cycle 1</th><th>Cycle 2
開始前</th><th>Cycle 2
終了時</th><th>Cycle 3～
6 開始前</th><th>治験終了
時</th><th>追跡調査</th></tr>
<tr><td>既往歴，身体所見，ECOG PS</td><td>X</td><td>X[a),b)]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査，血液生化学検査</td><td>X</td><td>X[b)]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>CMV 検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>β-2 マイクログロブリン及び免疫グロブリン</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>骨髄検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>リンパ節評価</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>効果判定</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態及び薬力学検討用採血</td><td>X</td><td>X[c)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体外感受性試験用採血</td><td>X</td><td>X[d)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X[a)]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>血清妊娠検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>追跡調査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
CMV：サイトメガロウイルス
a) Cycle 1 中は毎週評価を行った。
b) Cycle 1 の 4 日目に実施。
c) Cycle 1 の 2，3，4，5，28 日目に実施。
d) Cycle 1 の 2 日目に実施
引用元：BCX1777-204 試験（5.3.5.4.2）CSR　Table 3 改編
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
<u>有効性</u>
各被験者の最良効果を用いた客観的奏効率，奏効期間，無増悪生存期間，全生存期間
<u>薬物動態</u>
血漿中フォロデシントラフ濃度
<u>薬力学</u>
血漿中 2’-デオキシグアノシン（dGuo）濃度，末梢血単核球中 2’-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）濃度，赤血球中プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）活性，血清尿酸値
<u>安全性</u>
有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，ECOG PS
</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 59 試験方法の概略

項目	内容
解析方法	解析対象集団 1)　効果判定可能（RE）集団 治験に組み入れられ，2サイクルの試験治療を完了したか，2サイクル未満の試験治療を受け，毒性のために治験を中止した被験者集団。試験治療が 2 サイクル未満で，毒性以外の理由で治験を中止した被験者は除外した。 2)　薬物動態解析対象集団 治験薬の投与を受け，薬物動態プロファイルの検討に十分な検体が得られた被験者集団。 3)　薬力学解析対象集団 治験薬の投与を受け，薬力学プロファイルの検討に十分な検体が得られた被験者集団。 4)　安全性解析対象集団 治験に組み入れられ，治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 解析手法 1)　有効性 RE 集団の奏効例（CR + PR）について，例数と割合を提示した。奏効例の割合について，Clopper-Pearson の方法を用い，正確な二項分布の 95%信頼区間を推定した。奏効期間，無病生存期間及び全生存期間について，Kaplan-Meier 法を用いて解析した。 2)　薬物動態 血漿中フォロデシン濃度を来院ごとに要約した。 3)　薬力学 dGuo 濃度，dGTP 濃度，PNP 活性及び尿酸値，並びにそれぞれの投与前からの変化量について，奏効の有無別及び来院ごとに要約した。 4)　安全性 有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.10.0 の基本語及び器官別大分類でコードした。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	[redacted] The United States
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.2.7.2　試験成績

2.2.7.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験には 8 例が組み入れられ，治験薬が投与された。8 例中 6 例（75%）が 2 サイクルの試験治療を完了し，うち 1 例（13%）は 4 サイクルまで治験薬が投与された。中止理由は「疾患の進

行」が最も多く 6 例（75%）であり，「治験責任医師の選択」及び「死亡」が各 1 例（各 13%）であった。

安全性解析対象集団での被験者の人口統計学的特性は，年齢（平均値±標準偏差）が 60 ± 6.1 歳，男性は 8 例中 7 例（88%）であり，白人は 8 例中 6 例（75%）であった。被験者の基準値の特性については，Rai 分類による病期は 8 例中 6 例（75%）が Stage IV であり，CLL の罹病期間の平均値は 81.1 ヶ月，CLL に対する前治療レジメンの数は平均で 5 レジメンであった。ECOG PS は全 8 例がスクリーニング時に 1 であり，リンパ節腫大はデータ取得が可能であった 5 例全例で認められた。

2.2.7.2.2　有効性

客観的奏効（CR 又は PR）はいずれの被験者でもみられなかった。しかし，症例数が少なく，組み入れが思わしくないこと，奏効がみられないこと，及び同様の対象集団での治験（BCX1777-210 試験）が開始されたことから，本治験は計画より早期に終了しており，奏効がみられなかったことは，症例数が十分でなかったことに起因する可能性がある。奏効率の 95%信頼区間の上限値は 37%であり，さらに症例数が拡大された場合は奏効例がみられる可能性も残された。

2.2.7.2.3　薬物動態

血漿中フォロデシントラフ濃度は，予想通り上昇して，4 日目には最高に達し，平均 155.6 ng/mL であった。

2.2.7.2.4　薬力学

本治験では薬力学活性を示すエビデンスが得られた。血漿中 dGuo トラフ濃度はベースラインの 0 ng/mL から増加して 4 日目には最高に達し，平均 776.3 ng/mL であった。赤血球中 PNP 活性のトラフ値は，ベースラインの 0%から上昇して 4 日目には最高に達し，平均 80.6%であり，末梢血単核球中 dGTP 濃度は，ベースラインの 4.9 µmol/L から上昇して 4 日目に最高トラフ値に達し，平均 19.0 µM であった。体外感受性試験では，フォロデシン及び dGuo に対する反応がみられ，dGuo のみ（フォロデシンは添加せず）とインキュベートした対照細胞に比べ細胞内 dGTP 濃度が増加していた。対照細胞に対する細胞内 dGTP 濃度の増加は，6.9～20.0 倍であった。体外感受性試験では，アネキシン V 陽性細胞数の増加によっても，フォロデシン及び dGuo に対する反応が確認された。コントロール値に対するアネキシン V 陽性細胞数の増加は，1.1～3.8 倍であった。

2.2.7.2.5　　安全性

フォロデシンの忍容性は概ね良好であった。有害事象は 8 例全例で発現したが，フォロデシンとの因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された有害事象は 1 例のみで発現した。最もよくみられた有害事象は，発熱（5 例，63%），咳嗽，呼吸困難及び寝汗（各 3 例，38%）であった。これらの有害事象は，原疾患の症状と一致していた。未知の臨床検査所見はみられず，臨床検査所見は原疾患の症状と一致していた。

フォロデシンとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判定された有害事象（重症度，治験薬との因果関係）は，1 例で発現した貧血（高度，関連あるかもしれない），好中球減少症（高度，多分関連あり），サイトメガロウイルス感染（中等度，関連あるかもしれない）及び不動性めまい（軽度，関連あるかもしれない）であった。

重篤な有害事象は 6 例（75%）で報告され，そのうち 2 例（25%）の転帰が死亡となった。すべての重篤な有害事象は，治験責任医師による判定で治験薬との因果関係は「関連なし」又は「疑わしい」と判定され，原疾患の症状と一致していた。死亡に至った有害事象は，1 例で発現した腹痛及び他の 1 例で発現した心肺不全であった。治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.2.7.3　　結論

本治験では客観的奏効はみられなかった。フォロデシンの薬力学活性が示されたものの，薬力学活性がさらに高ければ臨床効果がみられたか否かは不明であった。フォロデシンの忍容性は概ね良好であった。

2.2.8　海外第 II 相試験：慢性リンパ性白血病患者での第 II 相試験（BCX1777-210 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.3 項）

2.2.8.1　試験方法

海外第 II 試験（慢性リンパ性白血病患者での第 II 相試験）の試験方法を表 2.7.6 - 60 に示した。

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	進行慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象としたフォロデシンの第 II 相試験
治験の目的	主要目的 ・1 レジメンによる前治療が無効となった CLL 患者，又は未治療で，高齢，全身状態が悪い，若しくは細胞傷害性の化学療法に不耐用であることが予想される CLL 患者を対象として，フォロデシン単独療法の有効性を検討する。 副次目的 ・試験治療による毒性，奏効期間，無病生存期間，生存期間，薬物動態，薬力学及びフォロデシンの作用機序と臨床効果の関連性を検討する。
治験デザイン	多施設共同，連日投与，非無作為化，非盲検，単群試験
治験方法	スクリーニングで適格性を確認後に，フォロデシン 200 mg を 1 日 2 回経口投与した（治験実施計画書　改訂 2 の前に組み入れられた被験者は，フォロデシン 200 mg を 1 日 1 回投与された）。1 サイクルは 28 日間とした。Cycle 1 では，被験者は 0，4，7，14，21 日目に来院した（0 日目を治験薬投与開始日とする）。その後は，Cycle 1 の 28 日目（±3 日），その後のサイクルでは 28 日（±4 日）ごとに来院して評価を受けた。臨床所見及び臨床検査所見で進行（PD）と判定された被験者は，治験を中止した。奏効がみられた被験者及び安定（SD）と判定された被験者は，PD 又は忍容不能な毒性の発現まで治験薬の投与を継続可能とした。被験者は，治験の完了時に来院後 2 年間は，3 ヵ月（±1 ヵ月）ごとに来院して，疾患の状態の評価を受けた。

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　年齢 18 歳以上。 2)　標準的な診断基準を用いて末梢血及び骨髄検査で確定診断された CLL 3)　Rai 分類による Stage III 若しくは IV の者，又は病期はより早期であるが，1996 年の National Cancer Institute (NCI)-Sponsored Working Group Guidelines の基準により治療を要する者。 4)　少なくとも 1 レジメンの前治療に抵抗性の患者［完全寛解（CR），部分寛解（PR）がみられない）又は前治療奏効後に病勢が進行した患者，若しくは未治療で以下の基準の少なくとも 1 つに合致する患者： ・年齢 65 歳超 ・Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 2 又は 3（治験実施計画書　改訂 3 までは，ECOG PS 4 の患者も組入れ可能とした。） ・標準的な細胞傷害性の化学療法に不耐用であると担当医が判断 5)　ECOG PS が 0～2 の者（少なくとも 1 レジメンの前治療に抵抗性であるか，奏効後に進行となった患者の場合）。 6)　治験期間中及び治験終了後 3 ヵ月まで適切な避妊法（コンドーム，子宮頸管キャップ，ペッサリー，禁欲等）を用いる意思がある者。ただし，外科的に妊娠不可能な処置を受けている，又は閉経後（少なくとも 12 ヵ月間無月経）である者は除く。 7)　治験薬投与開始前 3 週間までに，すべての他の治験治療を中止できる者。 主な除外基準 1)　妊娠中又は授乳中の者。 2)　重度の合併症があり，治験薬の安全な投与を妨げる者。 3)　活動性の重篤な感染症があり，抗生剤でコントロール不良の者。 4)　少なくとも 1 レジメンの前治療に抵抗性か，奏効後に進行となった患者で ECOG PS >2 の者，又は未治療の患者で ECOG PS >3 の者。 5)　腎機能が十分でない者（クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上，原疾患によるものを除く） 6)　肝機能が十分でない者（ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上，トランスアミナーゼが基準範囲上限値の 3 倍以上，原疾患によるものを除く） 7)　HIV 陽性である者。 8)　HBV 又は HCV の活動性感染を有する者。 治験実施計画書　改訂 2 までに組み入れられた者で，当該改訂が施行されるまでに治験薬の投与を中止した者。これらの被験者は，改訂 2 が施行される前のスケジュールに従って追跡調査を行い，改訂 2 のもとで治験薬の投与を再開してはならない。
症例数	計 33 例
治験薬	フォロデシンカプセル 100 mg

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略

項目	内容
用法・用量	治験実施計画書　改訂 2[注]より前に組み入れられた被験者： フォロデシン 200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 1 回朝投与 治験実施計画書　改訂 2 後に組み入れられた被験者： フォロデシン 200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 2 回 12 時間の間隔で投与 注：フォロデシン 200 mg 1 日 1 回投与 5 例での中間解析で奏効例がみられなかったことから，200 mg の 1 日 1 回経口投与では曝露量が不十分であることが示唆され，投与量を 200 mg 1 日 2 回に変更した。
投与期間	治験薬の投与は，臨床所見及び臨床検査所見に基づき PD と判断された時点又は忍容不能な毒性の発現まで。

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略

項目	内容

検査・観察項目

来院	投与前	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3 以降	治験完了時	追跡調査
既往歴，前治療	X					
測定可能病変，リンパ節腫大，脾腫	X				X	
身体所見（EGOCPS, 症状）	X	X[a)]	X	X	X	
フローサイトメトリー・細胞遺伝学・FISH・ZAP-70・CD38 検討用採血	X				X	
Genome wide expression 解析用採血[b)]	X					
免疫細胞微小環境検討用採血[b)]	X	X[a)]				
フォロデシンのアポトーシス経路への作用検討用採血[b)]	X	X[c)]				
血液学的検査，血液生化学検査	X	X[d)]	X[e)]	X[e)]	X	
β-2 マイクログロブリン，免疫グロブリン定量	X				X	
薬物動態・薬力学検討用採血		X[f)]				
骨髄検査	X		X[g)]	X[h)]	X	
血清 β-HCG	X					
血清 CMV PCR 又は抗原血検査（臨床的に示唆された場合）	X	X	X	X	X	
胸部・腹部・骨盤 CT[i)]	X		X[g)]		X	
有害事象	X	X[a)]	X	X	X	
併用薬		X	X	X	X	
追跡来院及び／又は電話連絡						X[j)]

FISH : fluorescence in situ hybridization, HCG : ヒト絨毛性ゴナドトロピン, ZAP-70 : zeta-chain-associated protein-70

a) Cycle 1 中は毎週評価を行った。
b) Roswell Park study site のみで実施。
c) 2 日目及び 4 日目
d) 4 日目に実施。
e) 各サイクル開始前に実施し，感染の症状又は兆候に特に注意する。
f) Cycle 1 の 0，7，28（±3 日）日目の投与直前に採血。なお，治験実施計画書 改訂 2 より前に組み入れられた被験者では，7 日目の代わりに 4 日目に採血。また，治験実施計画書 改訂 2 以降に組み入れられた被験者のうち，Roswell Park study site の 5 例では，以下の時間に採血を実施：
・0 日目：朝投与前，朝投与後 1，2，3，4，8，12（フォロデシンの 2 回目の投与の直前），13，14，15，16，20，24 時間
・7 日目：朝投与前，朝投与後 1，2，3，4，8，12（フォロデシンの 2 回目の投与の直前），13，14，15，16，20，24 時間
・28 日目：朝投与前，朝投与後 2 時間
g) Cycle 2 の終了後に実施。

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略

項目	内容
評価項目	h) 必須ではないが，CR 若しくは PD を確認するため，又は治験責任医師の判断で臨床的に必要な場合に実施。 i) CT は，担当医師が必要と判断した場合にのみ実施。 j) 治験薬の投与終了後 2 年間は，疾患の状態を確認するため 3 ヵ月（±1 ヵ月）ごとに来院。実施する評価は治験責任医師の判断に基づいて決定した。CLL の標準的な治療ガイドラインに基づき，疾患の進行又は再発に関する情報を収集した。 引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 2 改編 有効性 各被験者の Cycle 6 までの最良効果を用いた客観的奏効率（CR+PR），奏効期間，無増悪生存期間，全生存期間 薬物動態／薬力学 血漿中フォロデシン濃度，フォロデシンの薬物動態パラメータ，フォロデシンの AUC と 2'-デオキシグアノシン（dGuo）濃度との関係，フォロデシンの AUC と 2'-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）濃度との関係 安全性 有害事象，臨床検査値，身体所見，ECOG PS
解析方法	解析対象集団 1)　効果判定可能（RE）集団 治験に組み入れられ，少なくとも 2 サイクルの試験治療を完了（毒性のために早期に中止した被験者は 2 サイクルの試験治療を完了しなくても可）したすべての被験者集団。毒性の発現又は疾患の進行（奏効せず）の場合を除き，被験者が同意を撤回した場合は，その理由を問わず，本集団には含めなかった。 2)　治験実施計画書に適合した（PP）集団 選択基準に合致し，除外基準に抵触せず，1 日 2 回投与を受けたすべての被験者集団。 3)　安全性解析対象集団 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 改訂後の安全性解析対象集団は，選択基準に合致しないか，又は除外基準に抵触するすべての被験者を除外した。 4)　薬物動態及び薬力学解析対象集団 治験薬の投与を受け，薬物動態及び薬力学プロファイルの検討にそれぞれ十分な検体が得られた被験者集団。

表 2.7.6 - 60 試験方法の概略

項目	内容
解析方法（続き）	解析手法 1)　有効性 有効性の主要解析は，治験実施計画書　改訂 2 以降に組み入れられた被験者（フォロデシン 200 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者）を対象に実施した。 主要評価項目である客観的奏効率は，各被験者の Cycle 6 までの最良効果を用いて算出した。フォロデシン 200 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者及び組み入れられたすべての被験者について，客観的奏効がみられた被験者数及びその割合を提示した。客観的奏効がみられた被験者数の割合について，正確な二項分布の 90%信頼区間を算出した。 2)　中間解析 治験総括報告書は，最終の被験者が組み入れられた日から 6 ヵ月までの被験者のデータに基づいて記載した。最終の被験者の最終来院までのデータは，治験実施計画書の補遺に記載される予定である。 3)　安全性 安全性のデータは，投与群ごと及びすべての被験者について要約した。 有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 10.1 の基本語及び器官別大分類でコードした。 4)　薬物動態及び薬力学 血漿中フォロデシン濃度は，客観的奏効の有無及び治験の来院日ごとに要約した。 Roswell Park study site で頻回な採血を実施した被験者について，薬物動態パラメータを，客観的奏効の有無及び治験の来院日ごとに要約した。dGuo 及び dGTP 濃度について，客観的奏効の有無及び治験の来院日ごとに要約した。プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害率（%）について算出し，客観的奏効の有無及び治験の来院日ごとに要約した。
公表論文	なし（CSR 作成時点）
治験実施施設	米国及びオーストラリアの 9 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者が組み入れられてから 6 ヵ月のデータが得られた時点）

2.2.8.2　試験成績

2.2.8.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本治験には 33 例が組み入れられ，うち 7 例はフォロデシン 200mg の 1 日 1 回投与を受け，残る 26 例は，治験実施計画書　改訂 2 以降，フォロデシン 200 mg の 1 日 2 回投与を受けた。

最後の被験者が組み入れられてから 6 ヵ月後のデータカットオフ時点で，7 例の被験者が治験薬の投与を継続中であった。主な中止理由は，疾患の進行であった。

被験者の人口統計学的特性は，年齢の平均値±標準偏差が 1 日 1 回投与群で 68 ± 12.9 歳（範囲：50～83 歳），1 日 2 回投与群で 70 ± 11.2 歳（範囲：48～92 歳）であり，男女比は，いずれの群もおおよそ 2：1 で，ほとんどの被験者が白人であった。被験者の基準値の特性については，Rei 分

類による病期が Stage IV の被験者が最も多く，1 日 1 回投与群で 57%，1 日 2 回投与群で 54%であった。CLL の罹病期間の中央値はおおよそ 7～8 年，CLL に対する前治療のレジメン数の中央値はいずれの投与群でも 2 レジメンであったが，最大で 22 レジメンであった。

2.2.8.2.2　　有効性

治験期間全体のいずれかの時点において，RE 集団の 23 例中 6 例（26%，［90%信頼区間：10%, 48%］）で客観的奏効がみられ，いずれも PR であった。CR がみられた被験者はなかった。6 例中 5 例の奏効は，治験薬の投与開始から 6 サイクル以内にみられた（6 サイクル以内の奏効率：22%［95%信頼区間：7%, 44%］）。95%信頼区間の下限が 35%を下回ったため，主要目的の帰無仮説（最初の 6 サイクル以内の奏効率が 35%以下である）は棄却されなかった。

RE 集団の 12 例（52%）では，最良効果が SD であった。RE 集団の他の 4 例では，最良効果が PD であった。

RE 集団及び PP 集団での奏効期間の中央値は，いずれも 189 日であった。死亡した被験者（原因を問わない）についての全生存期間の平均値は，RE 集団で 243 日であった。

1 日 1 回投与群の 7 例は，治験実施計画書に従い，RE 集団及び PP 集団から除外された。これらの被験者のうち，4 例は治験期間中を通じて SD であり，3 例は PD であった。SD であった被験者のうち 1 例（被験者番号：　*001　）は，約 4 サイクルの投与後に，1 日 1 回投与から 1 日 2 回投与に切り替えた。

2.2.8.2.3　　安全性

治験薬の投与を 1 回以上受けた 33 例が安全性解析対象集団に含まれた。1 日 1 回投与群の 7 例（100%）及び 1 日 2 回投与群の 20 例（77%）は，2 ヵ月より長く治験薬の投与を受けた。

本治験に組み入れられた被験者は，原疾患のため状態が悪く，そのためすべての被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の重症度は，中等度以上であり，55%の被験者では高度の有害事象が 1 件以上発現した。

最もよくみられた有害事象は，疲労（被験者全体の 73%），悪心（52%），末梢性浮腫（45%）及び貧血（42%）であった。

被験者全体の 82%で，治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された有害事象が 1 件以上発現した。治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判定された有害事象で，最もよくみられたものは，疲労（36%），悪心（36%），好中球減少症（24%）及び貧血（21%）であった。

重篤な有害事象は，21 例（64%）で 1 件以上発現した。最もよくみられた重篤な有害事象（死亡につながったものも含む）は，発熱性好中球減少症（24%）であった。

2 例（6%）の被験者で，有害事象の転帰が死亡となったが，これらの有害事象の治験薬との因果関係は否定された。

7 例（21%）の被験者で，治験中止に至った有害事象が発現した。治験中止に至った有害事象は様々であったが，最もよくみられたものは疲労（2 例，6%）であった。

予想されたとおり，被験者の原疾患のため，数多くの生化学検査異常が報告された。個々の臨床検査項目で，ベースラインからの 1 Grade 以上の悪化が最もよくみられたものは，血糖値，カルシウム及びアルブミンであった。血液生化学検査で，Grade 3 及び Grade 4 の毒性が最もよくみられたものは，血清中尿酸濃度［1 日 2 回投与群の 2 例（8%）で最大 Grade 4］及びナトリウム［1 日 2 回投与群の 3 例（11%）で最大 Grade 3］であった。

血液学的検査で，Grade の悪化が最もよくみられたものは，ヘモグロビン，好中球，血小板及び CD4 であった。被験者の多くで，これらのうちいずれかの項目の Grade の悪化がみられた（ヘモグロビンについては，1 日 2 回投与群の被験者の 63%で Grade の悪化がみられた）。これらの項目では，Grade 3 及び Grade 4 への悪化は少なかった。

15 例（45%）の被験者で，末梢性浮腫が発現した。体液貯留に関連する事象名としては，他に，体液貯留，全身性浮腫，眼窩浮腫，心嚢液貯留及び圧痕浮腫が挙げられるが，いずれも発現例は各 1 例であった。

その他フォロデシンの治験で特に注目すべき有害事象として，うっ血性心不全が 3 例（9%）で発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中に腫瘍崩壊症候群はみられなかった。25 例（77%）の被験者で「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に属する有害事象が発現し，最もよくみられたものは，上気道感染（10 例，30%）及び肺炎（9 例，27%）であった。

2.2.8.2.4　　薬物動態

投与方法及び評価時期別の血漿中フォロデシン濃度の要約を表 2.7.6 - 61 に示した。

1 日 1 回投与の投与 4 日目の朝投与前の平均血漿中フォロデシン濃度は 143 ng/mL であり，1 日 2 回投与の投与 7 日目の朝投与前の平均血漿中フォロデシン濃度は 464 ng/mL であった。投与 28 日目の朝投与前の平均血漿中フォロデシン濃度は，1 日 1 回投与で 222 ng/mL，1 日 2 回投与で 469 ng/mL であった。

表 2.7.6 - 61 投与方法及び評価時期別の血漿中フォロデシン濃度（薬物動態解析対象集団）

	フォロデシン 200 mg		計 (N=33)
	1 日 1 回投与 (N=7)	1 日 2 回投与 (N=26)	
4 日目（1 日 1 回投与）/ 7 日目（1 日 2 回投与）	143 ± 63.7	464 ± 240.8	396 ± 252.7
28 日目	222 ± 69.5	469 ± 244.0	415 ± 240.4

平均値 ± 標準偏差（ng/mL）
1 日 1 回投与例は Day 4 に，1 日 2 回投与例は Day 7 にサンプルを採取した。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.6.1.2 改編

効果判定可能集団での奏効例と非奏効例に分けた血漿中フォロデシン濃度の要約を表 2.7.6 - 62 に示した。

奏効例と非奏効例の血漿中フォロデシン濃度は，同程度であった。

表 2.7.6 - 62 奏効例／非奏効例別の血漿中フォロデシン濃度（効果判定可能集団）

	フォロデシン 200 mg		計 (N=23)
	奏効例 (N=6)	非奏効例 (N=17)	
4 日目（1 日 1 回投与）/ 7 日目（1 日 2 回投与）	406 ± 152.1	480 ± 261.4	461 ± 236.8
28 日目	490 ± 75.8	445 ± 289.8	457 ± 250.6

平均値 ± 標準偏差（ng/mL）
1 日 1 回投与例は Day 4 に，1 日 2 回投与例は Day 7 にサンプルを採取した。
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14.3.6.1.1 改編

[redacted] で頻回に採血を実施した 5 例での薬物動態パラメータを表 2.7.6 - 63 に示した。

頻回に採血を実施した 5 例のうち，奏効がみられたのは 1 例のみであった。この被験者の薬物動態パラメータの他の被験者との差異はわずかであったが，$t_{1/2}$ は他の被験者に比べ長かった。

表 2.7.6 - 63 血漿中フォロデシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，頻回採血例のみ）

	0 日目，朝投与	0 日目，夕投与	7 日目，朝投与	7 日目，夕投与
λz (1/h)	N=4 0.07 ± 0.028	N=4 0.04 ± 0.015	N=4 0.07 ± 0.024	N=3 0.06 ± 0.010
$t_{1/2}$ (h)	N=4 11.22 ± 4.754	N=4 19.10 ± 8.073	N=4 11.58 ± 5.923	N=3 11.90 ± 2.252
C_{max} (ng/mL)	N=5 235 ± 87.6	N=5 378 ± 109.7	N=5 419 ± 90.3	N=4 523 ± 160.7
t_{max} (h)	N=5 4.0	N=5 4.0	N=5 2.0	N=4 3.5
$AUC_{0\text{-}12}$ (朝投与後) (ng·hr/mL) $AUC_{12\text{-}24}$ (夕投与後) (ng·hr/mL)	N=5 2081 ± 791.0	N=5 3680 ± 958.9	N=5 3426 ± 1769.6	N=4 5008 ± 1287.5
AUC_{inf} (ng·h/mL)	N=4 4525 ± 2188.1		N=4 8105 ± 2968.5	

平均値 ± 標準偏差，ただし t_{max} は中央値
引用元：BCX1777-210 試験（5.3.5.4.3）CSR　Table 14

2.2.8.2.5　　薬力学

平均 dGuo 濃度は，奏効例で非奏効例に比べ高かった。同様に，平均 dGTP 濃度は，奏効例で非奏効例に比べ高かった。しかし，これらの結果はばらつきが大きく，統計的に有意な差はみられ

なかった。PNP 阻害の程度については，奏効例と非奏効例で有意な差はなかった。フォロデシンの AUC と dGuo 濃度との間の明らかな相関性はみられなかった。

2.2.8.3　　結論

本治験の主要評価項目である，各被験者の Cycle 6 までの最良効果を用いた客観的奏効率では，フォロデシンの有効性は限定的であった。6 サイクル以内の奏効率の信頼区間［7%, 44%］より，奏効率 35%以下という帰無仮説は棄却されなかった。しかし，約 50%の被験者が治験期間中 SD であり，これは本治験が進行 CLL を対象としていること，多くの被験者が複数レジメンの前治療を受けているか，又は高齢であることを考慮すると，期待が持てる結果である。

データカットオフ時点で, RE 集団の 23 例中 6 例が, 治験期間のいずれかの時点で奏効を示し，いずれも PR であった。奏効期間の中央値は 189 日であった。死亡例（原因を問わない）での全生存期間は 243 日であった。データカットオフ時点で，7 例が治験薬の投与を継続中であり，最長 16 サイクルに達していた。奏効例 6 例のうち 3 例は，データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中であった。

本治験はかなり状態の悪い患者を対象として実施されたことを考慮すると，安全性の所見は解釈が困難である。大半の被験者（82%）で治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」と判定された有害事象が 1 件以上発現したものの，概して安全性のデータは，フォロデシンの忍容性がやや良好であったことを示している。治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判定された有害事象で, 最もよくみられたものは, 疲労（36%），悪心（36%），好中球減少症（24%）及び貧血（21%）であった。

3　死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細（評価資料）

3.1　国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）（第 5.3.3.2.1 項）

被験者番号，コホート	*002　，コホート 1（100 mg/日）				
年齢，性別，診断名	6[redacted] 歳，女性，未分化大細胞型リンパ腫				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
大腸憩室炎	憩室炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連なし
大腸癌腺癌	大腸癌	その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	Grade 3	回復	関連あるかもしれない
EBV+ gastric DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	Grade 4	継続	関連あるかもしれない

被験者番号　*002　は未分化大細胞型リンパ腫（病期 IIIA）と診断された 6[redacted] 歳の女性で，既往歴として，骨髄炎及び鉄欠乏性貧血，合併症として，皮疹（右下腿），爪白癬，末梢神経障害，肝機能障害及び子宮筋腫が認められた。ECOG PS は 0 であった。

(1) 憩室炎

本被験者は投与開始 1128 日目に Grade 3 の憩室炎（症例報告書の記載：大腸憩室炎）を発現し，入院を要したため重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はアシクロビル錠，バクタ配合錠，ルリコンクリーム，ルリコン液であった。DLT 該当毒性にはあたらず，治験薬は投与量を変更せずに継続された。本事象の転帰は「回復」で，持続期間は 11 日，治験薬との因果関係は「関連なし」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。

［経過］

2009/03/16　治験薬（100 mg/日）の投与を開始。

2012/04/16　順調に経過し，内服期間 3 年 1 ヵ月。数日前から下腹部痛あり。クリニックを受診後，[redacted]病院を紹介され，「大腸憩室炎」と診断され入院となった。禁食を開始（～04/19）。また，フロモキセフナトリウム 1 g×2 回の点滴を開始した（～04/24）。治験薬，アシクロビル及びバクタの服薬は継続した。

2012/04/25　下部消化管内視鏡検査にて，大腸憩室炎の軽快を確認。

2012/04/26　[redacted]病院を退院。

［治験責任／分担医師のコメント］

大腸憩室を有している被験者であり，本治験薬と憩室炎発症の因果関係は否定的と考える。

(2) 大腸癌

本被験者は投与開始 1137 日目に Grade 3 の大腸癌（症例報告書の記載：大腸癌腺癌）を発現し，医学的に重要な状態と判断されたため，重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はアシクロビル錠，バクタ配合錠，ルリコンクリーム，ルリコン液であった。本事象は DLT 該当毒性であり，治験薬の投与は休薬となった。本事象の転帰は「回復」で，持続期間は 141 日，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。

［経過］

2012/04/25　[redacted]病院に入院中，下部消化管内視鏡検査を実施し，大型のポリープを含め，多発性のポリープを認めた。

2012/06/13　内視鏡的粘膜切除術を施行。

2012/06/22　病理所見にて，S 状結腸に高分化～一部中分化腺癌が，腺腫成分を伴い，浸潤性に増殖していることを認めた。また，複数のリンパ管浸潤を認めた。

2012/07/04　S 状結腸病変について，リンパ管浸潤があり手術適応と判断した。

2012/08/15　腹腔鏡下 S 状結腸切除術を施行。

2012/09/05　病理所見より，肉眼所見にて，口側断端から 95 mm，肛門側断端から 80 mm にひだの引きつれを伴う瘢痕を認めた。腫瘍の遺残は認めなかった。組織所見にて，UI-IIs の EMR 後潰瘍瘢痕を認めた。腫瘍の遺残は認めなかった。

[大腸 LN]（#241）：0/1,ex.0/6
（#242）：0/1,ex.0/6
（#251）：0/5,ex.0/2
（#252）：0/3,ex.0/5
合計（0/10）
Extra total 0/19

2012/09/12　大腸外科を受診。pStage I と判断し，本事象については回復したため，今後フォローアップで経過観察した。

2013/01/08　プロトコール規定の CT 検査を実施。胃体部に全周性の壁肥厚を認めた。大弯側及び小弯側に内部低吸収のリ

ンパ節腫大を認めた。
2013/02/04　上部消化管内視鏡検査の病理結果より，EBV 陽性 gastric DLBCL と診断。
2013/02/13　プロトコール規定の外来受診にて，二次がんの可能性が考えられるため治験薬を中止した。
［治験責任／分担医師のコメント］
本治験薬は，免疫抑制作用があり，その後の EBV 陽性 DLBCL 発生を考慮すると，大腸癌についても本治験薬投与との因果関係は否定できない。

(3) びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
本被験者は投与開始 1422 日目に Grade 4 のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（症例報告書の記載：EBV+ gastric DLBCL）を発現し，医学的に重要な状態と判断されたため，重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はアシクロビル錠，バクタ配合錠，酸化マグネシウム，ルリコンクリーム，ルリコン液であった。本事象は DLT 該当毒性であり，治験薬の投与は中止となった。本事象の転帰は「継続」であるが，次治療（C-MOPP 療法）への移行をもって本治験での追跡調査は終了とした。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。
［経過］
2013/01/08　プロトコール規定の CT 検査を実施。胃体部に全周性の壁肥厚を認めた。大弯側及び小弯側に内部低吸収のリンパ節腫大を認めた。
2013/01/28　上部消化管内視鏡検査を実施。
2013/02/04　内視鏡検査の病理結果より，EBV 陽性 gastric DLBCL と診断。
2013/02/13　プロトコール規定の外来受診。二次がんの可能性が考えられたため，治験薬投与を中止した。
2013/03/04　PET 検査を実施。体部胃壁の肥厚あり。FDG 集積（25.2）を示した。胃周囲には FDG 集積（～15.5）を示した。幽門部～十二指腸壁にも FDG 集積（14.2）を示し，腫大リンパ節がみられた。再燃した DLBCL に合致した。
2013/03/14　上部消化管内視鏡検査を実施。胃：2013/02/04 に比べ，周堤隆起に厚みが増したように思われたが，全体のサイズは変化なし。
2013/03/22　EBV 陽性 gastric DLBCL と診断。治療が必要と判断し，C-MOPP を開始した。
［治験責任／分担医師のコメント］
本治験薬の免疫低下作用（Grade 4 のリンパ球減少が持続），免疫抑制下での Epstein-Barr virus（EBV）陽性 B 細胞リンパ腫発生などの既知のデータより，本例の胃 DLBCL は，本治験薬投与による二次がんである可能性が，十分に考えられる。致死的可能性のある悪性腫瘍の合併であり，重篤な有害事象であることは疑いない。

EMR：内視鏡的粘膜切除術，LN：ラミニン，EBV：エプスタイン・バーウイルス，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，PET：ポジトロン断層法，FDG：フルオロデオキシグルコース，C-MOPP：シクロフォスファミド，ビンクリスチン，プロカルバジン，プレドニゾロン

被験者番号，コホート		*006　，コホート 1（100 mg/日）			
年齢，性別，診断名		4[redacted] 歳，女性，末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型			
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
帯状疱疹	帯状疱疹	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	多分関連あり
急性ウイルス感染症	ウイルス感染	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続 1)	多分関連あり

1)　追跡調査で回復が確認された。

被験者番号　*006　は末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（病期 IA）と診断された 4[redacted] 歳の女性で，既往歴として気管支喘息及び帯状疱疹，合併症として甲状腺機能低下症，便秘症，末梢神経障害，皮疹，高コレステロール血症，花粉症及び不安神経症が認められた。ECOG PS は 0 であった。

(1) 帯状疱疹

本被験者は投与開始 100 日目に Grade 2 の帯状疱疹（症例報告書の記載：帯状疱疹）を発現し，入院を要したため重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はチラーヂン S 錠，ムコスタ錠，パントシン錠，マグミット錠，プルゼニド錠であった。DLT 該当毒性にはあたらず，治験薬は投与量を変更せずに継続された。本事象の転帰は「回復」で，持続期間は 56 日，治験薬との因果関係は「多分関連あり」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。

［経過］

2009/01/13　治験薬（100 mg/日）の投与を開始。

2009/04/23　右前胸部の痛みが出現し，他院の救急外来を受診。ゾビラックス（250 mg）の点滴を施行。バルトレックス（500 mg，6 錠，分 3），アラセナーA 3%（外用），ロキソニン（60 mg，頓用）が処方された。

2009/04/26　症状が軽快しないため，再度救急外来を受診した。ゾビラックス（250 mg）の点滴を施行。

2009/04/27　皮疹悪化のため，入院加療となった。ビクロックス（朝 250 mg，夕 500 mg）の点滴を施行。

2009/05/01　症状が軽快したため退院。

2009/05/07　アラセナーA 3%（外用）を継続使用中。

2009/05/12　症状は軽快しているものの，治癒には至らず。

2009/06/16　症状が消失。処置薬も使用しておらず，本事象は回復。

［治験責任／分担医師のコメント］

リンパ球減少（2009/01/16 から持続する非重篤な有害事象）があり，治験薬との因果関係は否定できない。被験者は治療のため入院したため，重篤な有害事象として報告する。しかし，この入院は点滴などの手技的な理由によると考え，重症度は高いとはいえない。したがって，中等度（Grade 2）と判断し，DLT に該当する毒性とは考えない。治験薬との因果関係は否定できないが，軽快傾向にあり，投与中止と判断するに至らず，服用継続とした。

(2) ウイルス感染

本被験者は投与開始 166 日目に Grade 3 のウイルス感染（症例報告書の記載：急性ウイルス感染症）を発現し，入院を要したため重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はチラーヂン S 錠，ムコスタ錠，パントシン錠，マグミット錠，プルゼニド錠であった。本事象は DLT 該当毒性であり，治験薬の投与が中止された。最終投与後 30 日間経過した時点での転帰は「継続」であったが，追跡調査で「回復」が確認された。治験薬との因果関係は「多分関連あり」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。

［経過］

2009/06/27　下腹部・四肢近位部に皮疹が出現，他院の救急外来を受診し，セルテクト（30 mg，2 錠，分 2），クラリチン（10 mg，1 錠，就寝前），オイラックス（外用）を処方された。

2009/06/28　帰宅後に発熱があったため救急外来を再受診，ラクテックの点滴を受け帰宅した。

2009/06/29　体幹・四肢に 3 mm 大の丘疹が多数出現。掻痒感はなく，水疱・膿疱も認められなかった。血液内科を受診：白血球 4290/μL，リンパ球 4.0%，CRP 3.59 mg/dL。皮膚科を紹介したところ，中毒疹（ウイルス感染症を含む），風疹などが考えられるが，典型的ではないとのこと。外来でオゼックス錠（150 mg，3 錠，分 3），ロキソニン（60 mg，1 錠），セルベックスカプセル（50 mg，1 カプセル，発熱時頓用），ガスターD 錠（20 mg，2 錠，分 2）を処方され，保存的対応の方針となった。

治験薬の投与を中止した。

2009/07/01　39°C 台の発熱が持続。皮疹の範囲が拡大し，入院。

麻疹 IgM 0.22（−），麻疹 IgG 9.8（+），風疹 IgM 0.18（−），風疹 IgG 2.2（±），水痘・帯状疱疹ウイルス IgM 0.33（−），水痘・帯状疱疹ウイルス IgG 19.3（+）

2009/07/02　献血グロベニン-I（2.5 g×2 回，3 日間），マキシピーム（2 g×2 回，6 日間）を使用。発熱持続，皮疹拡大を認めた。ミノペン（100 mg×2 回，2 日間）→オゼックス（7 日間）と変更しながら継続。臨床的には何らかのウイルス感染症が疑われたが，原因は特定できなかった。

2009/07/12　解熱傾向。

2009/07/14　麻疹 IgM 0.19（−），麻疹 IgG 12.1（+），風疹 IgM 0.24（−），風疹 IgG 8.1（±），水痘・帯状疱疹ウイルス IgM 0.25（−），水痘・帯状疱疹ウイルス IgG 17.4（+）

2009/07/19　36℃台に解熱。
2009/07/21　若干の皮疹は残存しているものの，改善がみられたため退院。
2009/07/29　血液内科を受診。残存する皮疹に対する自覚症状はなかった。
2009/08/07　電話にて，本人より皮疹の消失を確認した。
［治験責任／分担医師のコメント］
皮疹発現時，リンパ球減少（2009/01/16 から持続する非重篤な有害事象）があり，治験薬との因果関係は否定できない。発症時は外来で経過観察していたが，症状が増悪し入院加療となったため，Grade 3 と判断し，2009/06/29 までで治験薬の投与を中止した。皮膚生検は未実施であるが，全身の発疹を伴う抗生剤に抵抗性を示す発熱であり，急性ウイルス感染症と診断した。今回の有害事象は合併症の皮疹とは別事象である。急性ウイルス感染症に対する一連の入院であり，他事象の発現は認めない。

CRP：C 反応性蛋白，IgM：免疫グロブリン M，IgG：免疫グロブリン G

被験者番号，コホート	*003　，コホート 2（200 mg/日）				
年齢，性別，診断名	5[redacted] 歳，女性，CTCL				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
蜂窩織炎	蜂巣炎	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連あるかもしれない

被験者番号　*003　は CTCL（病期 IVA）と診断された 5[redacted] 歳の女性で，既往歴として子宮筋腫，卵巣のう腫，腰椎分離すべり症，左膝十字靭帯断裂及び蜂窩織炎，合併症として放射線皮膚炎，爪白癬，アトピー性皮膚炎，皮膚掻痒症，アレルギー性鼻炎，リンパ球減少症，高血糖症，高コレステロール血症，気管支喘息，胆石症及び逆流性食道炎が認められた。ECOGPS は 1 であった。

本被験者は投与開始 157 日目に Grade 2 の蜂巣炎（症例報告書の記載：蜂窩織炎）を発現し，入院を要したため重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はセルベックス，アレロック，バクタ，アシクロメルク，オメプラール，オノン，ザジテン，アクロマイシン，リンデロン VG ローション，アドエア 100 ディスカス，デルモベート・ヒルドイド合剤，デルモベート・アズノール合剤であった。DLT 該当毒性にはあたらず，治験薬は投与量を変更せずに継続された。本事象の転帰は「回復」，持続期間は 36 日，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。

なお，本被験者では投与開始 10，62 及び 206 日目にも，非重篤な蜂巣炎（症例報告書の記載：蜂窩織炎）が認められた。

［経過］

2009/06/29　治験薬（200 mg/日）の投与を開始。

2009/12/02　左下腿内果上に潰瘍を伴う腫瘤が形成され，腫脹，発赤があり，治験責任／分担医師は蜂窩織炎と診断した。右下腿も腫脹しており，シプロキサンを処方。病理・細菌培養検査を実施した。

2009/12/08　左下腿腫瘤の精査・治療目的で入院。細菌培養検査は陰性であった。

2009/12/11　腫瘤の自壊部からの感染は，シプロキサンの内服により徐々に改善傾向を認めた。理学所見上も局所の炎症所見は改善した。

2009/12/12　左下腿部の改善傾向を認め，退院。

2009/12/26　腫瘤形成部の病理検査の結果，原疾患であるリンパ腫の浸潤と診断された。

2009/12/30　左下腿部の腫脹は軽減し，シプロキサンの内服終了。

2010/01/06　左下腿部の腫脹・発赤は認められず，蜂窩織炎は回復したものと判断した。

［治験責任／分担医師のコメント］

蜂窩織炎に対する治療及び管理を要すると判断した。原疾患の病変部位に一致した蜂窩織炎であるが，治験薬による免疫力低下が感染に影響した可能性は否定できない。そのため，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定した。

被験者番号，コホート	*014　，コホート 3（300 mg/日）				
年齢，性別，診断名	7[redacted] 歳，男性，末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
帯状疱疹	帯状疱疹	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	多分関連あり

被験者番号　*014　は末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（病期 IIIA）と診断された 7[redacted] 歳の男性で，既往歴として十二指腸潰瘍，発作性心房細動及び左突発性難聴，合併症として体質性黄疸，食道裂孔ヘルニア，両側胸膜の石灰化，腰痛症，大腸ポリープ，右急性感音性難聴及び前立腺肥大が認められた。ECOG PS は 0 であった。

本被験者は投与開始 210 日目に Grade 3 の帯状疱疹（症例報告書の記載：帯状疱疹）を発現し，入院を要したため重篤な有害事象と判断された。事象発現時の併用薬はランソプラゾール OD 錠，アルサルミン細粒 90%，ミヤ BM 錠であった。本事象は DLT 該当毒性であり，治験薬の投与は休薬となった。その後 2 週間以内に治療を要しない程度まで回復したと判断されたため，投与量を減量して治験薬の投与が再開された。本事象の転帰は「回復」，持続期間は 27 日，治験薬との因果関係は「多分関連あり」であった。本事象の経過及び治験責任／分担医師のコメント（要約）を以下に示した。

［経過］

2009/10/26　治験薬（300 mg/日）の投与を開始。

2010/05/25　2010/05/23 右大腿部に皮疹出現。翌日より拡大したため，2010/05/25 近医皮膚科を受診し，帯状疱疹と診断された。バルトレックス 3000 mg/日，メチコバール 1500 μg/日を処方された。

2010/05/26　血液内科を受診。右腰部から大腿伸側にかけて紅暈を伴う水疱の散在を認めた。リンパ球減少をきたしており，易感染状態にあるため，帯状疱疹に対する点滴加療の要否について当院皮膚科に相談した。入院の上，点滴加療が必要とのことで，皮膚科に入院し，アシクロビン（250 mg × 3 回/日）が投与開始となった。本事象は Grade 3 に該当するため，治験薬は休薬となった。

2010/06/02　腰部右側から右大腿の伸側，内側にかけて紅斑後の色素沈着を認めた。また，水疱後黒色疲皮を認めた。水疱新成，紅斑の拡大は認められなかった。軽快により，アシクロビンの投与を終了し，2010/06/03 に退院とした。

2010/06/07　血液内科を受診。右大腿前面，背部の帯状疱疹は，一部発赤の残存があるものの疲皮化を認めた。皮膚症状は治療を要しない程度の残存であったため，治験薬は 200 mg/日へ減量して 2010/06/08 より投与を再開した。なお，ゾビラックス 200 mg/日の予防投与を開始した。

2010/06/11　2 日ほど前より右大腿内側にピリピリする痛みを自覚し，皮膚科を受診。メチコバール 1500 μg/日，ロキソプロフェン 60 mg/回，及び皮膚の乾燥に対しヒルドイドソフト軟膏 0.03%を処方された。

2010/06/18　血液内科を受診。右大腿内側には神経痛が残存するが，皮疹は消失し色素沈着化を認めたため回復と判断した。

［治験責任／分担医師のコメント］

本事象は治験薬によると考えられるリンパ球減少（2010/02/19 から持続する非重篤な有害事象）期に併発したと思われるが，原疾患による免疫不全も呈しており，これも本事象の発現に関与しうると考えられるため，治験薬との因果関係については「多分関連あり」と判断する。

3.2　国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）（第 5.3.5.2.1 項）

被験者番号	*022				
年齢，性別	7[redacted] 歳，女性，				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
腸管感染	消化管感染	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連あり
肺炎	肺炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連あり
小腸穿孔	小腸穿孔	入院又は入院期間の延長	Grade 4	回復	関連あり
EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	その他*	Grade 3	継続中	関連あり

消化管感染，肺炎，小腸穿孔，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫

【経過】

2013/2/13	フォロデシン第 I/II 相試験　同意取得（第 I 相部分）。
2013/2/26	治験薬投与開始。
2014/5/19	電話にて，4/28 より感冒症状あり，発熱継続，手持ちの PL とトランサミンを 1 日 1 回服用し様子見していたが，5/17 より嘔吐（1 日 1 回）あり，本日朝から動けないと連絡あり。 外来受診され，採血，採尿，Xp 検査施行。CRP: 23.08，貧血軽度進行あり。KT: 37.8℃。 感染症（感染巣は不明）のため，同日入院。 入院後感染巣確認のため CT 検査施行。マキシピーム投与開始。
2014/5/20	CT 検査結果より，肺炎・腸管感染による炎症の可能性が示唆される。 早朝 KT: 36.5℃，マキシピーム継続。
2014/5/21	右下腹部痛の軽度残存あり，消化器内科コンサルトし，腹部 CT，胃・十二指腸内視鏡施行。小腸穿孔と考えられ，緊急手術となった。 腹水採取，培養・細胞診提出。小腸切除部病理検査提出。小腸リンパ腫の可能性高い。術後 KT: 37.6℃，やや脱水傾向，頻脈あり。採血施行。
2014/5/22	早朝 KT: 36.4℃，SpO_2: 95%，意識レベルクリア。腹痛自制内。術後副作用症状なし。 採血施行。離床リハビリ開始。飲水開始。
2014/5/24	食事開始。
2014/5/27	ドレーン，CV 抜去。術後より内服中断していたダイフェン，アシクロビル，ファモチジン開始の指示あり。5/21 の腹水細胞診結果：陰性。
2014/5/29	マキシピーム投与終了。
2014/6/2	治験薬休薬期間はプロトコルにて最大 2 週間と規定されており，5/18 夕より治験薬を休薬していたため 6/1 朝までが休薬可能期間であり，6/1 夕より治験薬を再開できなかったため中止基準に該当，本日治験中止となった。 中止時検査施行。
2014/6/3	5/21 の腸管切除部位の病理診断結果： HBV-positive diffuse large B-cell lymphoma。 初診時診断は AITL であり，治験薬服用中の発現であることから二次がんの可能性は否定できない。
2014/6/4	手術の創部の感染沈静化せず排膿続いているため，感染部創切開した。切開部の洗浄を継続するよう指示あり。
2014/6/12	創部の排膿はごく少量であり，今後も自宅で洗浄を続けることで外来にて f/u 可能と外科担当医の判断あり。
2014/6/15	退院。
2014/7/28	R-DeVIC 療法（全 4 コース）を開始。
2014/11/29	R-DeVIC 療法（全 4 コース）を終了。
2015/1/28	効果判定のため PET-CT 検査施行。
2015/2/18	1/28 の PET-CT 検査にて，DLBCL と考えられる病変は消失したが，左頸部に集積亢進あり。リンパ腫病変かについては不明，増悪あれば生検を検討することとし，経過観察となる。

［治験責任／分担医師のコメント］
2014/5/20
フォロデシン内服中に発現した感染症（感冒・肺炎・腸管感染）であるため，治験薬との因果関係は否定できない。入院治療を要したため，重篤と判断する。
2014/5/21
小腸穿孔は治験薬内服中に発現した事象と考えられるため，治験薬との因果関係は否定できない。腸管感染が重症化して穿孔に至った可能性も考えられる。
2014/5/29
肺炎・腸管感染症状は消失しているため，本日をもってマキシピームを終了とした。両事象については本日にて回復と判断する。小腸穿孔については手術後の経過観察が必要なため軽快とした。
2014/6/2
規定の休薬期間を超えたが，治験薬の再開は不適切と判断したため，治験中止とした。
2014/6/3
小腸穿孔に対する処置として施行された開腹手術（5月 21 日）時の小腸摘出病変の病理結果から EBV陽性 DLBCL の診断が得られた。当症例は AITL の診断であり，病理診断が異なることから，今回の事象は 2 次発癌（EBV陽性 DLBCL）及びそれによる小腸穿孔である可能性が高い。
2014/6/16
手術後経過は安定し，創部改善したため退院となった。
2015/2/18
2014/7/28 より EBV陽性 DLBCL に対して R-DeVIC 療法を 4 コース施行した。2015/1/28 施行の PET にて当初の異常集積は消失していた。左頸部に小集積を認めたが，リンパ腫病変であるかは不明であり，化学療法の追加は行わないこととした。EBV陽性 DLBCL は回復と判断し，今後注意深く経過観察を行うこととする。本報を以て最終報告とする。

*: 死亡，死亡につながるおそれのある症例，治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，障害又は障害につながるおそれのある症例に準じて重篤である症例

被験者番号	*026				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	入院又は入院期間の延長，その他*	Grade 4	継続中	関連なし

急性骨髄性白血病

【経過】

2013/6/21	治験同意取得。骨髄検査にて浸潤なし。染色体検査実施。
2013/6/27	スクリーニング検査実施。採血にて末梢血中に芽球なし。
2013/7/1	治験登録。
2013/7/2	フォロデシン投与開始。
2013/7/12	Day 11　採血の結果にて末梢血中に芽球を確認。
2013/7/16	Day 15　末梢血中の芽球数増加。
2013/7/19	Day 18　骨髄検査実施。末梢血中の芽球数増加。
2013/7/22	Day 21　骨髄穿刺確認。Blast 6 割みとめ，myeloid 系の表面マーカー発現しており AML と診断。 治験中止と判断。
2013/7/23	経口摂取困難，倦怠感増悪のため救急車で来院。 BSC 目的で入院。
2013/7/25	ステロイドによる苦痛緩和，疼痛コントロール開始。
2013/8/2	状態安定しているため退院。
2013/8/7	ADL 低下，経口摂取不良のため入院。
2013/8/16	状態安定しているため退院。
2013/8/20	ADL 低下，経口摂取不良のため入院。
2013/8/26	治験後観察期間終了。
2013/9/4	転院。
2013/10/28	死亡。

［治験責任／分担医師のコメント］

治験薬投与初日，薬剤投与前に採血した検体のリンパ球サブセットで，Blast 様細胞を認めているため薬剤投与前から AML（FAB 分類：MO）が存在していたと考えられる。また，スクリーニング時の骨髄の染色体検査にて，染色体異常を示唆するデータが出ていたため，過去の抗がん剤治療によるものと考え，治験薬との関連はなしと判断する。

血液がんであることより「上記に準じて重篤」と判断する。

*: 死亡，死亡につながるおそれのある症例，治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，障害又は障害につながるおそれのある症例に準じて重篤である症例

被験者番号	*023				
年齢，性別	4[redacted] 歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
貧血	貧血	入院又は入院期間の延長	Grade 4	継続中	関連あり
倦怠感	倦怠感	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連あり

貧血

【経過】

2014/1/7	フォロデシン第 II 相試験（頻回採血法）参加の同意取得。
2014/1/14	治験薬フォロデシン（1 日 2 回，1 回 300 mg）服用開始。
2014/6/30	Day 169 の CT 検査実施し，PR の効果判定。
2014/12/6	倦怠感発症（12 月 10 日入院）：当事象は再発に起因するものであり，再発が胃カメラにて確認され，12 月 18 日に治験は中止となった。
2014/12/24	救援化学療法（ゲムシタビン投与）施行，特記すべき有害事象なし。
2014/12/30	前日の Hb: 8.6 g/dl，2 回目のゲムシタビン投与施行し，終了後退院となった。
2015/1/2	動作時息切れのため当院緊急外来を受診，緊急外来での採血にて Hb 3.8 g/dl と高度の貧血を認めた。血小板数：3.4 万/mm^3 であった。 同日行った胃十二指腸内視鏡検査では明らかな出血は認められなかった。 貧血高度のため入院とした。
2015/1/3	入院後，赤血球輸血を 2 単位施行，その後の採血結果で Hb: 5.2 g/dl であった。 同日赤血球輸血 4 単位追加，動作時の息切れの症状は改善傾向。
2015/1/4	赤血球輸血 2 単位施行後，血小板輸血投与開始 15 分後に突然意識レベル低下あり。 バイタルは Bp: 64/40，SpO_2: 79%まで低下，橈骨動脈触知不良のため，補液開始した。 採血，CT 検査を実施，検査結果より下部消化管からの出血性ショックが考えられるが敗血症性ショックも否定できないため，止血剤と抗生剤の投与を開始となった。 その後意識レベルは改善した。
2015/1/5	大腸内視鏡検査施行：びらんや発赤の強い部分はみられるものの明らかな出血源は認められず，小腸の内視鏡を検討。
2015/1/6	小腸カプセル内視鏡を施行。
2015/1/8	1/5 の大腸内視鏡検査時の生検結果では悪性所見なし。 食事再開。
2015/1/9	治験薬最終投与後 30 日の検査・評価を実施。
2015/1/13	1/6 の小腸カプセル内視鏡検査結果では，小腸内の明らかな出血源の特定には至らず，回腸末端に隆起性の病変が疑われるとのこと。 赤血球輸血は 1/7 まで，血小板輸血は 1/8 まで施行し，1/13 の採血結果で Hb: 9.9 g/dl まで回復した。
2015/1/14	退院。

［治験責任／分担医師のコメント］

今回の事象は貧血である。動作時の息切れは貧血によると考えられる。緊急室受診時は Hb 3.8 g/dl と低下していた。前回入院の退院時は 8.6 g/dl であり，急速な貧血の進行と考えられる。入院時の上部消化管検査では胃からの明らかな出血は認められなかった。12 月 24 日と 30 日に救援化学療法として投与したゲムシタビンの有害事象である可能性は高いが，消化管や他の部位からの出血については精査を進めた。小腸カプセル内視鏡では小腸に出血源となる病変は認められなかった。大腸ファイバーでは易出血病変が認められ（リンパ腫の浸潤は確認されなかった），同部からの出血による貧血と考えられた。貧血は輸血により改善した。本事象は回復と考える。本報告を以て最終報とする。

倦怠感

【経過】

2014/1/7	フォロデシン第 II 相試験（頻回採血法）参加の同意取得。
2014/1/14	治験薬フォロデシン（1 日 2 回，1 回 300 mg）服用開始。
2014/6/30	Day 169 の CT 検査実施し，PR の効果判定。
2014/12/4	胃痛出現。
2014/12/6	出勤後倦怠感・頭痛出現，早退し自宅療養にて様子見，ロキソプロフェン頓用使用。

2014/12/9	状態落ち着いていたが，12/7 夕方より倦怠感増強したため，12/8 は欠勤して自宅療養していたが，症状改善しないため受診，主訴：倦怠感，頭痛，胃痛。 KT: 36.9℃，BP: 98/72 mmHg，P: 92，SpO_2: 99%，採血採尿施行：CRP 4.83 mg/dl。 採血後診察待ちの間に倦怠感増強あり，本人と相談し，補液（ソルデム 3A・ビタメジン）とネキシウム処方を行い，自宅療養にて経過観察となった。 補液終了前に頭痛の訴えあり，ロキソプロフェン頓用使用。 治験薬は医師判断にて休薬。
2014/12/10	症状の改善がないため，入院希望の連絡あり，同日入院。 疾患の再燃も考慮し CT 検査施行，傍大動脈領域リンパ節の若干の腫大はあるが，頸部リンパ節の腫大は認めず。 18 時頃悪寒の訴えあり，KT: 39℃。マキシピーム静注開始，カロナール頓用使用。
2014/12/11	6:25 にロキソプロフェン頓用使用にてその後解熱傾向。 胃・十二指腸内視鏡検査施行，胃炎の指摘あり，スクラルファート服用開始。
2014/12/12	採血施行，CRP 7.87 mg/dl　深夜に 39℃ 台の発熱あり，解熱剤使用するも発熱を繰り返す。
2014/12/13	解熱目的にてソルコーテフ 50 mg（PSL 換算 10 mg 相当）使用，胃痛に対しペンタジン使用。
2014/12/14	12/12 採血のサイトメガロウイルス抗原検査が陽性と判明し，夕よりバリキサ投与開始。
2014/12/15	採血施行，CRP 8.23 mg/dl　発熱は変わらず，解熱剤にて調整。
2014/12/18	12/11 胃・十二指腸内視鏡での胃炎病変の生検の病理結果にて AITL と診断された。 新病変発現による PD の判定，治験は中止とした。 デカドロン投与開始。
2014/12/22	デカドロン開始後発熱改善傾向，CRP: 1.11 mg/dl と炎症反応も改善傾向あり。
2014/12/24	次治療として GEM 投与開始。
2014/12/30	1 回目の GEM 投与後特記すべき有害事象なく経過している。 2 回目の GEM 投与施行，投与終了後退院となった。

［治験責任／分担医師のコメント］

今回の事象は倦怠感が先行したが，CRP の上昇と発熱があり，感染症の合併が考えられる。起因する病原体は不明であるが，治験薬との関連は否定できない。全身状態は PSI であるが，入院治療を要したため重篤な有害事象とする。胃炎は 12 月 11 日の胃カメラで認められた。炎症部分の生検の結果を含めた判断が必要であるが，治験薬との関連は否定できない。CMV 抗原血症は陽性と判明したが，今回の事象をすべて説明できるかは不明である。12 月 15 日時点では，倦怠感，感染症，胃炎，CMV 抗原血症を重篤な有害事象とした。

12 月 18 日に内視鏡生検（12 月 11 日）の結果，AITL 病変が確認された。病勢進行と判断された。胃炎症状および発熱は病勢進行によると考えられるため，SAE とは判断しない。発熱のため感染症が疑われマキシピームを投与していたが，原病に伴う発熱と判断されるため感染症は否定的であり，AE とはしない。

CMV 感染あるものの今回の入院の原因とは判断されないため，SAE とはせず，AE として経過を追う。

倦怠感は原病再発による事象と考えられる。12 月 24 日から救援化学療法としてゲムシタビンを開始した。倦怠感は軽快するも継続していたが，12 月 30 日に退院となったため，今後通常の AE として注意深く経過観察を継続する。本事象は本報をもって最終報告とする。

被験者番号	*046				
年齢，性別	6[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
脳梗塞	脳梗塞	入院又は入院期間の延長	Grade 2	継続中	関連なし

脳梗塞

【経過】

2014/7/15	22 時頃，回転性のめまいが出現。左下肢の脱力・しびれが出現。
2014/7/16	起床時，左下肢の脱力・しびれが残存していたため血液・腫瘍内科受診。 神経内科へ紹介。頭部 MRI 施行。右放線冠に新鮮梗塞あり。脳梗塞として入院加療となった。 軽度の左不全片麻痺あり。プレタール OD 錠 1 回 50mg 1 日 2 回開始，ラジカット 30mg 1 日 2 回開始。 ソルアセト F 輸液 500mL 点滴実施，ラクテック 500mL・スロンノン HI 30mg・ニコリン H500mg 点滴実施。
2014/7/17	ソルデム 3A 500mL・スロンノン HI 30mg・ニコリン H500mg 1 日 2 回開始。 リハビリ（理学療法，作業療法，言語療法）開始。
2014/7/18	言語療法終了。左下肢脱力改善。 夕よりソルデム 3A 500 mL・スロンノン HI 10mg・ニコリン H500mg へ減量し 1 日 2 回開始。
2014/7/21	歩行改善。
2014/7/22	MRI 実施。新たな梗塞巣の出現認めず。入院時指摘された病変の悪化なし。 理学療法，作業療法終了（7/17，18，22 実施）。点滴すべて終了。
2014/7/23	ワーファリン中止し，プレタール OD 1 回 100mg 1 日 2 回へ増量。退院。
2014/7/31	起き上がるとふらつきが強いが，しばらくすると歩くことができる。
2014/8/28	ふらつきは残存している。
2014/9/25	ふらつきは残存している。
2014/10/23	ふらつきは以前に比べると改善した。
2014/11/13	ふらつきはさらに改善した。

［治験責任／分担医師のコメント］

患者は治験開始前に右内頚静脈血栓症の既往歴があり，年齢からも脳梗塞が偶発的に発症したと考えられる。ふらつきは残存しているが，軽快にて安定しており今後の報告は不要であると考える。

被験者番号	*028				
年齢，性別	5[redacted] 歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
食欲不振	食欲減退	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連なし

食欲減退
【経過】

2013/12/17	文書同意取得（同意取得前より原疾患に伴う食欲不振あり）。
2013/12/24	食欲不振（G2）：経口摂取困難のため，来院にあわせて補液（ビーフリード），エンシュアリキッド投与。
2013/12/27	フォロデシン投与開始。
2014/1/10	規定来院日（Day 15）。 食欲不振続き経口摂取困難。体重減少あり。 補液管理を必要と判断したため入院（食欲不振 G3）。 補液（ビーフリード，ソルデム 3AG）開始。
2014/1/12	飲水量は増えているが食事摂取量は数口程度。
2014/1/13	中心静脈カテーテル留置。高カロリー輸液に変更。
2014/1/15	CT 実施。
2014/1/16	GIF 実施。 CT，GIF 結果をあわせて PD と判定。フォロデシン中止。
2014/1/20	CHASE 療法 1 コース目開始（2014/1/17～ステロイド先行投与）。
2014/1/26	食事は数口ー3 割程度摂取。摂取量にムラあり。
2014/2/10	CHASE 療法 2 コース目開始。
2014/2/17	治験安全性フォローアップ終了。 入院時より食事摂取量は大きく変わらず。

［治験責任／分担医師のコメント］
原疾患が胃に存在するため，治療前より食欲不振を認めていた。今回はその状態が持続しているものと考えられ原疾患による事象と判断できるため，治験薬との因果関係は否定できる。入院管理が必要となったため，重篤な有害事象報告となる。
第 2 報追記
今回の事象は原疾患の悪化に伴い，補液管理が必要となったため入院となった。原疾患への治療を実施しているものの，その後も食欲不振が同程度で継続しており，今後も回復の可能性は低いことから今後の追跡は不要と判断し，2014 年 2 月 17 日をもって追跡終了とする。また，発現日を入院日（1/10）ではなく，食欲不振の悪化を認めた 2013 年 12 月 24 日へ変更する。

被験者番号	*031				
年齢，性別	5[redacted] 歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
発熱	発熱	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連なし

発熱

【経過】

2014/8/19	フォロデシン第 2 相試験　登録，初回投与。原病による発熱あり，カロナール内服開始。
2014/8/21	38 度台の発熱あり，血液培養検査実施。カロナール内服にて解熱。 原病による扁桃痛は軽減しており，治験薬継続し経過観察。
2014/8/22	全身状態は良好だが，39 度の発熱あり。扁桃部が潰瘍性病変のため，細菌感染も否定できず。抗生剤内服開始。
2014/8/23	一過性に発熱あるものの，その他の症状なし。全身状態良好。
2014/8/24	退院。フォロデシン内服継続し，外来にて経過観察の方針。
2014/8/28	外来受診日にて来院。扁桃病変は消失しているが，発熱と倦怠感あり。 受診前も 39 度の発熱あり，緊急入院とした。入院後 CT 検査施行し，縦隔・腹腔内リンパ節の腫大認め病勢進行を確認。抗生剤内服終了。
2014/8/29	次治療としてプレドニン内服開始。発熱なく経過。
2014/9/1	プレドニン開始後発熱なし。自宅から遠方であることから，地元の病院で加療する方針となる。
2014/9/3	体調の悪化認めず，紹介元の病院へ転院。

［治験責任／分担医師のコメント］

今回の事象は治験薬投与開始前からみられていた症状である。治験薬投与後も症状の改善がみられず，画像検査で原病悪化を認めた。次治療（プレドニン）開始後速やかに軽快していることから，原病による症状であり，治験薬との因果関係は否定できると判断した。

被験者番号	*042				
年齢，性別	7[redacted]歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	その他*	Grade 3	継続中	関連あり

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

【経過】

2014/1/23	治験の同意取得。
2014/1/29	治験薬（フォロデシン）600mg/分 2 で投与開始。
2014/7/18	Day 169 の CT，PET の結果，治療の変更を必要とする病勢進行が認められ，治験中止。
2014/8/5	下部消化管内視鏡検査施行。
2014/8/12	次治療（別の治験に参加）開始。
2014/8/14	病理結果「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」確認。セカンドオピニオン依頼。
2014/8/19	セカンドオピニオンの結果，「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」確定診断。
2014/9/1	化学療法（R-CHOP，CHOP 先行）開始。
2014/10/15	化学療法（R-CHOP）2 コース終了後，2014/10/8 に CT にて効果判定実施。その結果，上行結腸の病変が増悪しており，化学療法を R-GDP へ変更して開始。
2014/12/24	化学療法（R-GDP）2 コース終了後，CT にて効果判定実施。その結果， 上行結腸病変，骨病変ともに改善傾向を認めた。化学療法（R-GDP）3 コース目以降は外来にて継続して実施予定。治験での重篤な有害事象「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」は軽快として報告し，今後の追跡は不要とする。
2015/6/26	化学療法（R-GDP）6 コース実施後，PET にて効果判定実施。その結果，再燃ではあったが，本人の希望により悪性リンパ腫への治療は終了とした。 この再燃は原疾患である「血管免疫芽球性T細胞リンパ腫」と「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」のどちらの再燃であるかの確定はできない。
2015/11/9	永眠。
2016/2/22	大腸病変の再病理診断（EBV検索）を施行し，EBV陽性の診断あり。この結果を含めて再検討した結果，本事象「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」と治験薬（フォロデシン）の因果関係は否定できないと判断した。本報告にて最終報告とする。

［治験責任／分担医師のコメント］

本事象は原疾患である血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の経過として発症したものと考えられるが，治験薬（フォロデシン）の投与後に発症しており，再病理診断の結果からも本事象と治験薬（フォロデシン）との因果関係は否定できないと考える。

また，化学療法を必要とする重篤なものであり，重篤な有害事象と診断した。

また，R-GDP 療法 2 コース後に軽快した本事象が，R-GDP 療法 6 コース後に再燃しており，この再燃については治療抵抗性によるものであると考えられるため，一旦軽快した本事象の再燃と治験薬（フォロデシン）との直接の関連性は否定できると考えられる。よって，被験者の死亡（2015/11/9）と治験薬（フォロデシン）との関連性は否定できると考えられる。

*: 死亡，死亡につながるおそれのある症例，治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，障害又は障害につながるおそれのある症例に準じて重篤である症例

被験者番号	*044				
年齢，性別	5[redacted] 歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
急性上気道感染	上気道感染	入院又は入院期間の延長	Grade 2	継続中	関連あり
DIC	播種性血管内凝固	死亡，入院又は入院期間の延長	Grade 5	死亡	関連なし
多臓器不全	多臓器不全	死亡，入院又は入院期間の延長	Grade 5	死亡	関連なし

上気道感染，播種性血管内凝固，多臓器不全

【経過】

2014/1/31　咽頭痛・咳嗽あり。CRP 上昇（1.46）あり，クラリス 1 週間分処方。

2014/2/28　咽頭痛・咳嗽継続。左耳痛あり。ふらつき，低血圧（74/53）認め，血液検査より CRP 上昇，BUN・クレアチニン上昇を認めた。急性上気道感染および脱水と診断され，1 泊の予定で入院，輸液施行。

2014/3/1　朝 7 時頃，40 度の発熱を認め，CT 施行。CT 所見より肺真菌症疑いで治験薬休薬，ブイフェンド内服開始。午後 1 時，解熱したため本人希望で退院。

2014/3/4　当院受診予定であったが，呼吸困難悪化のため，近医の[redacted]病院を受診され，入院となった。入院後，高熱，心不全，呼吸・循環不全が認められ，汎血球減少，DIC 及び多臓器不全となった。末梢血の芽球が認められていた。

2014/3/5　骨髄検査実施され，芽球の増加を認めた。
ステロイド使用し，解熱し小康状態となる。
下部消化管出血（大量下血）。

2014/3/9　死亡。

［治験責任／分担医師のコメント］

クレアチニン上昇については，脱水に加え，ロキソプロフェン Na とリリカの副作用によるものが疑われ，両薬剤を中止した。

1/31 の CT では左肺底部に小結節が認められたが，経過観察していた。

3/1 CT 所見から，肺真菌症もしくは悪性リンパ腫肺浸潤が疑われる。

また，心機能低下はウイルス性心筋炎またはリンパ腫の浸潤が疑われる。

3/4 の採血で末梢血に芽球が認められているため，翌日骨髄検査を実施すると入院先の主治医より確認した。入手した血液検査の結果では，異型リンパ球が 4%であった。

3/5 の骨髄検査の結果，骨髄中の腫瘍リンパ球が 15.6%となっており，心機能低下などはすべて原疾患の悪化によるものと考えられた。

最終的に，下部消化管出血（大量）のため死亡。

治験薬との因果関係は否定できる。

被験者番号	*047				
年齢，性別	4[redacted]歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
上顎洞真菌感染の再燃	真菌性副鼻腔炎	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連あり
筋力低下	筋力低下	障害	Grade 3	継続中	関連あり
肺炎	肺炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連あり

真菌性副鼻腔炎

【経過】

2014/2/6	CT にて右上顎洞の真菌感染指摘あり。
2014/2/19	耳鼻科紹介し，真菌症の再燃認め 1 週間に 1 度の洗浄開始。
2014/8/3	手術のため耳鼻科入院。
2014/8/4	内視鏡下鼻内副鼻腔手術。 術当日よりセフメタゾールナトリウム 2 g/日 投与開始。術当日のみソルデム 3A の点滴実施。
2014/8/6	術後 2 日目，術後挿入していたベスキチンガーゼ抜去するが問題なし。 キシロカインポリアンプ 2%・ボスミン液 0.01%使用したネブライザー吸入開始。
2014/8/7	術後 3 日目，右鼻洗浄開始。 セフメタゾールナトリウム 2 g/日，本日で終了。
2014/8/8	セフカペンピボキシル塩酸塩錠 300 mg/日，3 日間内服開始。
2014/8/9	退院。
2015/6/2	退院後耳鼻科にて上顎洞の洗浄，投薬（投薬内容は別紙参照）などで 経過観察されていたが，鼻腔内良好のため耳鼻科終診となる。
2015/6/25	ムコダインのみ内服を継続していたが，6/25 をもって内服終了。主治医より回復と判断された。

［治験責任／分担医師のコメント］

治験薬投与前から CT にて上顎洞真菌症指摘されていたが，治験薬投与開始後に悪化しており因果関係は否定出来ない。耳鼻科にて以前より手術を勧められていたが，手術希望されず洗浄にて経過を見ていた。

今回，手術を希望されたため，入院し手術の運びとなる。

筋力低下

【経過】

2014/12/4	11/20 受診後くらいから右腕の力が入りにくく，両下腿がだるいとの訴えあり，神経内科紹介。
2014/12/9	神経内科受診。進行性の右上肢優位の四肢の脱力，深部腱反射は全般性に亢進。 右上下肢の温痛覚，触覚の障害あり，入院精査を勧められる。
2015/1/7	神経内科へ精査のため入院。レントゲン，採血，心電図， CT，MRI，神経伝導検査，髄液検査，脳波検査等を実施。
2015/1/16	各種検査実施結果より筋力低下の明らかな原因は不明，退院となる。
2015/3/10	神経伝導検査実施。結果は特に問題なし。経過観察となる。
2015/4/14	右優位の Upper 優位の運動神経障害が疑われ，脳血流 spect 実施された。 脳血流 spect の結果，左頭頂部に集積低下あり，運動野の血流低下も示唆された。
2015/5/28	筋力低下 Grade 3 と判断され，2 度目の休薬基準に該当したため治験中止となる。
2015/6/25	神経内科受診。四肢の筋力は明らかな改善傾向あり。腱反射亢進もやや治まってきている。

［治験責任／分担医師のコメント］

治験薬内服開始 12 ヶ月後に発生した事象ではあるが，徐々に悪化し，中止してから 3 ヶ月後には症状が消失したため，治験薬との因果関係はあると考える。

5/10 発生の SAE「肺炎」が Grade 3 のため休薬後，200 mg × 1 日 2 回に減量となっていたが，さらに 5/28 に筋力低下が Grade 3 と判断され 2 度目の休薬基準に抵触し，治験中止となった。

筋力低下の治療目的での入院等はなく，日常生活に支障をきたすようになり Grade 3 の判断で治験中止となったが，治験薬投与中止後 1 ヶ月経過後も症状が継続しており，障害／障害につながる恐れありとして重篤性「障害」を選択した。

肺炎

【経過】

2015/5/1	発熱あるも，手持ちのカロナール頓服で 2 日には治まった。
2015/5/7	夕方から発熱あり。カロナール服用して自宅で様子を見ていた。
2015/5/10	7 日よりカロナールを服用していたが解熱せず，39.9 度まで上昇。治験薬は 7 日夕より服用できず。 [redacted]病院を受診。レントゲンと CT の結果肺炎と診断され，そのまま入院となる。 セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g/回開始（1 日 2 回）。治験薬休薬指示あり。
2015/5/13	解熱したため，夕から 300 mg で治験薬再開。
2015/5/16	朝でセフトリアキソンナトリウム静注用の点滴終了。13 日から熱はなく，CRP も低下したため退院。
2015/5/17	ジスロマック 3 日間内服開始。
2015/5/18	肺炎 Grade3 の事象の休薬後再開のため，プロトコールに従い夕から 200 mg へ減量を指示。
2015/5/22	[redacted]病院再診。CRP 0.05 まで改善。治癒と判断された。

［治験責任／分担医師のコメント］
治験薬服用中の事象であり，治験薬との因果関係は否定できない。点滴治療を要する肺炎であり，Grade 3 と判断される。

被験者番号	*048				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
発熱	発熱	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連あり

発熱

【経過】

2013/9/26	末梢性 T 細胞リンパ腫再発に対する治療としてフォロデシンの治験説明を行い同意取得。
2013/10/4	登録。フォロデシンカプセル内服開始（600 mg/日・分 2・連日投与）
2013/10/9	背部，前胸部，両腋窩，両膝窩，両鼠径に発赤を伴う皮疹あり（G1）。 掻痒感あり。アレグラ錠内服開始。
2013/10/11	皮疹は広がり，発赤強く掻痒感改善なし。斑状丘疹状皮疹（G3），掻痒症（G2）によりフォロデシンは休薬となる。
2013/10/16	皮疹は軽快し（G1）フォロデシン同量にて再開となる。
2013/11/28	規定来院。来院時（9:45）体温 36.9℃，血圧 96/51，脈拍 85 効果判定の造影 CT 検査実施。11/27 実施の PET-CT 検査ともに PD のため治験終了。フォロデシン最終内服は 11/27。 CT 検査では肺炎を含めた感染症を示唆する所見なし。 診察終了後，待合室にて悪寒振戦を伴う 38.8℃の発熱（14:50）あり。インフルエンザ検査実施し陰性。CRP 1.34 mg/dl，白血球数 4800/μl，好中球数 4032/μl。 発熱持続しロキソニン内服（16:10）。体温 41.1℃（16:30）まで上昇し SpO_2 90%と低下あり。緊急入院となる。フィジオ 140 輸液開始。 再度採血，インフルエンザ検査実施。WBC 上昇なく CRP は軽度上昇にとどまっていた。インフルエンザ検査陰性であったが偽陰性の可能性あり，インフルエンザ感染症を疑いイナビル吸入粉末剤投与。二次感染予防としてクラビット錠内服開始。大量発汗あり 37.3℃（20:01）まで解熱。SpO_2 96～97%。
2013/11/29	37℃～38℃台の発熱続くが，解熱傾向。経口摂取可能。皮疹，掻痒感の増悪あり皮膚科受診しネリゾナユニバーサルクリーム外用薬開始となる。
2013/12/2	解熱傾向維持。夜間 37℃後半だが日中は 36℃台。全身状態回復し掻痒感は軽減した。
2013/12/3	軽快したため本日，退院となる。
2013/12/10	経過観察のため来院。体温 36.7℃。退院翌日以降は平熱であり，発熱は回復した。

［治験責任／分担医師のコメント］

治験薬は約 8 週間内服している状況である。経過中に発熱はなかった。今回の激しい悪寒を伴った 41.1° C の発熱はインフルエンザ感染症が疑わしく偽陰性の結果と考えイナビル吸入を行った。その後解熱傾向にある。しかし治験薬との因果関係は否定できない。

被験者番号	*049				
年齢，性別	6[redacted] 歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
血球貪食症候群	貪食細胞性組織球症	入院又は入院期間の延長	Grade 4	継続中	関連なし

貪食細胞性組織球症

【経過】

2014/4/1　末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象としたフォロデシンの第 I/II 相試験に同意取得。
外来にてフォロデシンカプセル内服開始となる。（600 mg・分 2/日　連日投与）

2014/5/1　Day 29 規定来院での血液検査にて軽度の貧血 (Hb 9.8 g/dl) を認める。治験継続。

2014/5/2　発熱あり，受診。診察および検査を施行。インフルエンザ陰性。感染症は否定的。

2014/5/8　5 月 2 日以降は解熱していた。3 日前よりほとんど摂食できなくなっていた。5/7 に 38℃台の発熱が出現。5/8 には嘔気，嘔吐も出現し規定外受診。血液検査にて貧血の進行 (Hb 6.1 g/dl)，LDH 上昇 (745 U/L) あり。CT 検査は SD 範囲であったがリンパ腫の進行が疑われ治験は中止となり，次治療施行のため入院となった。黄疸は認めなかったが不規則抗体を広汎に認めた。骨髄検査にて血球貪食像を認めた。同日のフェリチン (4200 ng/ml)，中性脂肪 (362 mg/dl) は上昇しておりリンパ腫進行による血球貪食症候群と診断した。同日よりデキサート 33 mg/日投与開始（5/9 まで投与）。
溶血による腎機能障害を懸念し輸血は行わなかった。

2014/5/10　GDP 療法開始（輸血施行による腎機能障害を危惧し CDDP は除外）開始。GEM 1000 mg/m^2　day 1，8。Dexa 33 mg/body (day 1～4)。

2014/5/15　朝，39℃台の発熱あり。Hb 4.7 g/dl，LDH 254 U/L。リンパ腫を原因と考える発熱あり。

2014/5/17　Hb 4.0 g/dl，LDH 325 U/L。GEM 1000 mg/m^2 施行。デキサート 6.6 mg。

2014/5/19　Hb 3.3 g/dl，LDH 315 U/L。[redacted]センターでの検査の結果，同種抗体は認めず，温式自己抗体を認めた。リンパ腫の増悪によって合併した血球貪食症候群のため出現した貧血は GDP 療法施行後も改善しなかった。血清学検査にて NT-proBNP (290.8 pg/ml) 上昇しており，O 型 Rh-，C(-)，e(-)，Jkb(-)赤血球輸血を行った。

2014/5/20　Hb (4.6 g/dl) 上昇したが T-Bil (1.52 mg/dl)，尿ウロビリノーゲン(2+)の上昇があり溶血所見を認めた。Cre (0.51 mg/dl) と正常であった。

2014/5/21　骨髄検査実施。前回の 5 月 8 日よりも貪食像が顕著（血球貪食症候群の増悪）をみとめたため，MEP 療法（ノバントロン，エトポシド，プレドニン）開始。

2014/5/25　貧血に対して赤血球輸血を行った。倦怠感はあるものの心不全なし。血小板減少に対して血小板輸血をおこなった。
2014/5/26　発熱性好中球減少症に対してマキシピーム開始（～6/1）。

2014/5/27　WBC 50/μL，Hb 4.8 g/dl，PLT 3.4 万/μL。赤血球および血小板輸血を行った。好中球減少症を伴う発熱に対してマキシピームを開始した。

2014/5/28　赤血球および血小板輸血を行った。

2014/6/2　WBC 1330/μL，Hb 5.9 g/dl，CRP 3.15 mg/dl。解熱せずメロペン開始（～6/7）。

2014/6/6　WBC 8490/μL，Hb 6.1 g/dl，PLT 11.7 万/μL。貧血の増悪が軽減した。

［治験責任／分担医師のコメント］

可溶性 IL2R (3,938 U/ml) および LDH の経時的増悪，B 症状としての発熱，温式自己抗体の出現，貧血を呈する血球貪食症候群が出現し，急速な末梢 T 細胞性リンパ腫の増悪を認めた。デキサメタゾンとゲムシタビンによる貧血の改善は得られていない。5 月 19 日には心不全に対して赤血球輸血を行ったが，溶血所見を認めている。

リンパ腫としての病状は重篤であるが，これらが治験薬あるいは他の薬剤による相互作用によるものと考えるのは困難である。

2014 年 5 月 28 日追記分

5 月 19 日にみられた「心不全」は，NT-proBNP の上昇は軽度であり，また，血球貪食症候群による貧血が引き起こしているため，「心不全」は別途 SAE とはしない。

治験薬のプロファイルより考えると治験薬との因果関係は否定できる。「血球貪食症候群」はリンパ腫によって起こることが知られている事象であるため，本事象も末梢 T 細胞性リンパ腫に伴う事象と判断する。

貧血は，「血球貪食症候群」に付随する事象であるため，事象名を「血球貪食症候群」に変更する。なお，発現日は骨髄検査を実施し，血球貪食像を認めた「5 月 8 日」とする。（その他，下線および取り消し線については，誤記修正を行った。）

抗がん剤投与後の貧血，血小板減少，白血球減少は血球貪食症候群のみでなく，抗がん剤毒性も付加されており，混在した状況である。

6 月 11 日追記分

「血球貪食症候群」は回復する可能性が低く，リンパ腫に対する次治療も開始されているため，6 月 6 日の安全性フォローアップ期間終了にて追跡を終了とする。

被験者番号	*050				
年齢，性別	7[redacted]歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	入院又は入院期間の延長，その他*	Grade 2	回復	関連あり
アレルギー反応	過敏症	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連あり
強直性痙攣	強直性痙攣	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連あり
肺炎	肺炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連あり
肝機能障害	肝機能異常	入院又は入院期間の延長	Grade 4	継続中	関連なし
急性心不全	急性心不全	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連なし

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

【経過】

2013/10/31　登録，フォロデシン 300 mg 1 日 2 回投与開始。
投与前症状として，腹部膨満感，下肢浮腫，咳嗽，倦怠感あり。肺浸潤の状態安定化のため，酸素療法を併用していた。CRP 3.32 mg/dl（10/31），βD グルカン 19.8 pg/ml（10/23）。

2013/11/1　下肢浮腫軽減，CRP 2.53 mg/dl。

2013/11/2　咳嗽軽減。
夜間，頭痛と SpO_2 の低値を認める。日中は低値なし。

2013/11/3　胸レントゲンで肺浸潤影の明らかな改善を認める，CRP 1.33 mg/dl。

2013/11/8　37.8 度の微熱，CRP 3.99 mg/dl の上昇あり。
ニューモシスチス肺炎の発現日とする。

2013/11/9　39.3 度の発熱，CRP 4.55 mg/dl，血液培養実施，Cre 値正常。

2013/11/11　11 月 8 日採血にて CMV 陰性，カンジダ陰性，クリプトコッカス陰性，
アスペルギルス陰性，βD グルカン 36.6 pg/ml，胸 CT 検査にて，肺の結節影は改善傾向，小葉間の濃度差を認める。
ダイフェン錠 80 mg を 12 錠/日に増量投与開始，Cre 上昇 Grade 1，K 上昇 Grade 1。夜間，悪心，嘔吐発現，プリンペラン投与。

2013/11/12　食欲不振に対し，ビーフリード輸液実施，12 日以降発熱なし。

2013/11/13　CRP 9.90 mg/dl。
Cre 上昇 2.82 mg/dl，悪心，嘔吐，疲労：Grade 3，ダイフェンによる急性腎機能不全と考えられダイフェン中止，治験薬も一時休薬とする，GI 療法実施。
生理食塩水の補液，フロセミド投与開始，治験薬を朝 1 回目分より休薬。

2013/11/14　CRP 8.56 mg/dl，Cre 2.56 mg/dl。

2013/11/15　嘔吐回復，Cre 1.39 mg/dl。

2013/11/16　悪心回復，酸素療法中止。

2013/11/17　GI 療法中止。

2013/11/18　CRP 1.16 mg/dl，Cre 0.58 mg/dl，βD グルカン 55.7 pg/ml，9 日の血液培養陰性結果：陰性。

2013/11/19　食欲不振回復，生理食塩水，ビーフリード中止。

2013/11/21　疲労回復，CRP 1.31 mg/dl，Cre 0.49 mg/dl。

2013/11/25　CRP 1.31 mg/dl，Cre 0.49 mg/dl，βD 結果 26.9 pg/ml
発熱なく回復と判断し，26 日より投与開始。

［治験責任／分担医師のコメント］
今回の事象は，フォロデシン投与開始後に発現しているが，検査結果から，ステロイドの長期投与によるものが最も考えられ，フォロデシンとの因果関係を「否定できる」と判断した。

第 2 報追記
SAE 治療の副作用として急性腎機能不全あり。重篤と判断した理由に「入院，入院期間の延長」を追加する。その他，誤記修正以外変更なし。

第 3 報追記
治験薬投与前からリンパ球数の低下が認められたが，治験薬投与開始後にさらにリンパ球数の低下を認めていることから治

験薬との因果関係を「否定できる」から「否定できない」に変更する。その他誤記修正。
第 4 報追記
経過を再考し，有害事象の転記を回復に修正する。回復日を 29 日から 25 日に誤記修正する。
第 5 報追記
事象の発現日を 11/8 とする，11/11 に重篤な有害事象と判断。
フォロデシン再投与後の発現なし。
βD グルカンに影響を与えるアルブミン製剤，免疫グロブリン製剤の使用なし。
依頼者より追加情報の要望あり追加し，誤記修正もあわせて修正。
第 6 報追記
併用薬の投与期間・投与目的の修正，その誤記修正のため報告。

過敏症，強直性痙攣
【経過】

2013/10/31	登録，フォロデシン 300 mg 1 日 2 回投与開始。
2013/11/11	11 月 8 日ごろより発熱を認め，ニューモシスチス肺炎（PCP）疑いで 12 月 3 日付重篤有害事象報告，PCP 治療としてダイフェン錠 12 錠開始，12 日より治験薬を中断。 PCP 治療のためダイフェン錠 80 mg を 12 錠に増量投与したところ，クレアチニン値上昇，カリウム値上昇，悪心などの消化器症状を認め，ダイフェン錠投与中止，補液，GI 療法を実施する。
2013/11/21	ダイフェン錠による副作用回復し，ダイフェン錠 80 mg 1 錠を感染予防目的で投与再開。
2013/11/25	PCP 回復判断し，26 日より治験薬投与再開する。
2013/11/27	25 日 CMV 抗原検査で，陽性反応あり。バリキサ錠内服開始。
2013/11/30	発熱 Grade 1。
2013/12/1	発熱 Grade 1 を認め，血液培養検査実施，悪心認める。
2013/12/2	クレアチニン値上昇，カリウム値上昇あり。発熱は Grade 2 まで上昇みられた。 ダイフェン錠によるアレルギー反応が考えられたため，ダイフェン錠の投与中止。 胸部 CT 実施にて明らかな間質性肺炎等の所見なし。KL6 350 U/ml。
2013/12/3	ロブ錠の内服で一時的に解熱みられたが，再度発熱あり，入院を要する有害事象と判断し重篤有害事象となる。 第 2 報追記。
2013/12/3	ビーフリード輸液開始。
2013/12/4	発熱継続，ロピオン静注，治験薬朝 1 回目分で内服中断。
2013/12/5	夜間トイレへ車いすで移動。 その際，強直性痙攣発現，末梢冷感，血圧低下，SpO_2 低下一時的に発現。 その後心電図実施，頭 CT 実施するが，痙攣の要因となる明らかな異常なし。 第 3 報追記。
2013/12/5	午後より GI 発熱あり，ロピオン静注。
2013/12/6	解熱剤使用せず発熱なし，強直性痙攣みられず。両事象とも回復と判断する。

［治験責任／分担医師のコメント］
以下，①アレルギー反応 ②強直性痙攣

①現時点では治験薬再開投与後に発現しており，この事象との因果関係を否定できないため，因果関係は「否定できない」と判断する。
第 2 報追記
②治験薬再開投与後に発現しており，この事象との因果関係を否定できないため，因果関係は「否定できない」と判断する。
第 3 報追記
①治験薬投与中止により，回復してることから重篤性は中等度と判断。
②事象は一時的であり，再発見られないことから，重篤性は中等度と判断する。
①②両事象とも因果関係に変更なし
第 4 報追記
併用薬剤のベタメタメゾン，ダイフェンの治験薬との因果関係は「否定できる」に誤記のため変更する。臨床検査，画像レポート添付追加する。
第 5 報追記
「アレルギー反応」の発現日を 2013 年 11 月 30 日，重篤有害事象に該当した日を 2013 年 12 月 2 日と最終判断したことを追加報告する。

あわせて，併用薬の使用期間・使用理由を症例報告書の記載と合わせて修正報告する。

肺炎，肝機能異常，急性心不全

【経過】

2013/10/31	登録，フォロデシン 300 mg 1 日 2 回投与開始
2013/11/11	11 月 8 日ごろより発熱を認め，「ニューモシスチス肺炎」（PCP）疑いで 12 月 3 日付重篤有害事象報告，PCP 治療としてダイフェン錠 12 錠開始，13 日より治験薬を中断。 PCP 治療のためダイフェン錠 80 mg を 12 錠に増量したところ，クレアチニン値上昇，カリウム値上昇，悪心などの消化器症状を認め，ダイフェン錠投与中止，補液，GI 治療を実施する。
2013/11/21	ダイフェン錠による副作用回復し，ダイフェン錠 80 mg 1 錠を感染予 防目的で投与再開。
2013/11/25	PCP 回復判断し，26 日より治験薬投与再開する。
2013/11/27	25 日 CMV 抗原検査で，陽性反応あり。バリキサ錠内服開始。
2013/11/30	発熱 Grade 1。
2013/12/1	発熱 Grade 1 を認め，血液培養検査実施，悪心認める。
2013/12/2	クレアチン値上昇，カリウム値上昇あり。発熱は Grade 2 まで上昇みられた。 ダイフェン錠によるアレルギー反応が考えられたため，ダイフェン錠の投与中止。 胸部 CT 実施にて明らかな間質性肺炎等の所見なし。KL6 350 U/ml。
2013/12/3	ロブ錠の内服で一時的に解熱みられたが，再度発熱あり，入院を要す る有害事象「アレルギー反応」と判断し重篤有害事象となる。
2013/12/4	発熱継続，ロピオン静注，治験薬朝 1 回目分で内服中断。
2013/12/5	夜間トイレへ車いすで移動。 その際，強直性痙攣発現，末梢冷感，血圧低下，SpO_2 低下一時的に発現。 入院を要する有害事象「強直性痙攣」と判断し重篤有害事象。 その後心電図実施，頭 CT 実施するが，痙攣の要因となる明らかな異常なし。
2013/12/6	解熱剤使用せず発熱なし，強直性痙攣みられず。両事象とも回復と判断する。
2013/12/6	胸レントゲン，胸 CT にて肺炎あり。KL-6 268 U/ml，クリプトコッカス，カンジダ抗原検査実施。 抗生剤投与（ブイフェンド錠）開始，治験中止判断，「肺炎」で重篤有害事象報告。
2013/12/7	アルブミン低下 G3，血小板数減少 G2，ヘモグロビン G3，発熱 G1 認める。 ソルコーテフ 100 mg，アルブミン 25% 50 ml 2 本，RCCLR 2 単位投与，水溶性プレドニン開始。 ブイフェンド錠を注射へ変更。
2013/12/8	アルブミン低下 G2，血小板数減少 G2，ヘモグロビン G2 アルブミン 25% 2 本，RCCLR 2 単位投与。
2013/12/9	12/6 分クリプトコッカス検査陰性，カンジダ抗原検査陰性。 アルブミン低下 G2，血小板数減少 G3，ヘモグロビン G2，アルブミン 25% 50 ml 2 本投与。 一時的に SPO_2 低下見られるが回復，心電図大きな異常みられず。 第 3 報追記。
2013/12/9	せん妄のため，リスペリドン内用液内服。
2013/12/10	肝機能障害 G2，腹部エコーにて胆泥充満あり。絶食となる。 ネオファーゲン静注開始，ウルソデオキシコール酸錠内服，輸液投与量増加。
2013/12/11	発熱継続，抗生剤投与継続。 「肝機能障害」で重篤有害事象報告。 第 4 報追記。
2013/12/13	早朝より喘鳴あり，SpO_2 低下あり，酸素 3～4 L/min。胸レントゲンにて心拡大あり，BNP 3075.7 pg/ml。心エコー実施し，LVEF 30% 「心不全」と判断。重篤有害事象報告となる。 「肺炎」改善見られず，アンビゾーム開始。 第 5 報追記。 ニトログリセリン，ドブポン，輸液量調整開始，O_2 吸入 3～5L 増量。
2013/12/17	LVEF 41%，胸レントゲンでも改善見られる。
2013/12/24	LVEF 67%に改善。
2013/12/25	ネオミノファーゲン静注投与終了。

2013/12/27	「心不全」回復と判断，肺炎は不変，肝機能障害は，軽快のまま。 第 6 報追記。
2013/12/27	抗生剤中止，その後は G2 の発熱なし。
2014/1/7	アンビゾーム投与終了。
2014/1/9	肝機能徐々に改善し，軽快。
2014/1/10	1/9 胸 CT にて肺炎の改善認める。

［治験責任／分担医師のコメント］

今回の事象は，治験薬投与開始後に発現しており因果関係は「否定できない」と判断する。「肺炎」は，感染，原疾患の悪化，治験薬によるものが考えられるが，現時点では判断できないため，「否定できない」とした。「肺炎」の重篤性は，低アルブミン血症，それによる腎機能の悪化も認められており「重篤」と判断する。

第 3 報追記

「肝機能障害」は，入院による治療が必要なため重篤有害事象として報告する。治験薬の投与中止後に発現しており，他薬剤（ブイフェンド，リスペリドン錠），経口摂取低下による胆泥充満がもっとも疑われる。治験薬との因果関係は「否定できる」と判断する。

第 4 報追記

「急性心不全」は，入院による治療が必要なため重篤有害事象として報告する。治験薬の投与中止後に発現しており，有害事象に対する輸液量の増加がもっとも疑われるため，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断する。「急性心不全」の重篤性は，呼吸状態の悪化もみられており「重症」と判断する。

第 5 報追記

「急性心不全」が，回復したので報告する。

事象発現時の併用薬剤の追加，修正をあわせて報告する。

第 6 報追記

「肺炎」が，軽快したので報告する。「肝機能障害」の転帰は，変化なし

第 7 報追記

症例報告書の記載に合わせ，併用薬剤・使用理由を変更修正する。

*: 死亡，死亡につながるおそれのある症例，治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，障害又は障害につながるおそれのある症例に準じて重篤である症例

被験者番号	*051				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
肺炎	肺炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連あり

肺炎

【経過】

2013/12/12	本治験の同意取得
2013/12/24	治験薬のフォロデシン 300 mg 1 日 2 回投与開始
2014/03/03	3 月 1 日から 38℃台の発熱を認め，3 月 3 日近医受診。インフルエンザ（A 型）の診断。内服（ジクロフェナク，ファモチジン，クラリスロマイシン，麻黄湯）開始。インフルエンザに罹患したため回復するまで治験薬休薬（3 日夕から休薬）。
2014/03/11	3 月 4 日から発熱なし。インフルエンザ回復と判断し，治験薬投与再開。
2014/03/18	3 月 16 日から 37-38℃の発熱を認め，3 月 18 日受診時 38.8℃。CRP: 8.24 mg/dl，胸部 X 線にて急性気管支炎と診断。 抗生剤とカロナール開始し，急性気管支炎が回復するまで治験薬休薬（18 日朝から休薬）。
2014/03/25	3 月 18 日以降発熱なし。採血結果 (CRP: 1.26 mg/dl)，急性気管支炎回復， 本人より治験薬続行の希望もあり，治験薬再開可能と判断。
2014/03/26	朝から治験薬再開。
2014/04/01	3 月 28 日から 37℃台の発熱あり。 インフルエンザ陰性，RS ウイルス陰性。 胸部 X 線にて肺炎疑いと診断。抗生剤・カロナール開始し，治験薬休薬（1 日夕から休薬）。
2014/04/02	抗生剤・カロナール開始後解熱したが，4 月 2 日朝から再び体温が 38.0℃に上昇したとの連絡あり。 肺炎の可能性を疑い，入院による治療が必要と判断し，翌日入院とした。
2014/04/03	4 月 3 日入院。入院時の体温は 37.4℃。CRP: 14.11 mg/dl，胸部 X 線・CT にて肺炎と診断。 「肺炎」の発現日を 4 月 1 日，重篤な有害事象の該当日は 4 月 2 日，4 月 3 日付で SAE 第 1 報報告。 抗生剤（セフェピム）投与開始。
2014/04/07	発熱なし。CRP: 3.76 mg/dl，胸部 X 線にて右下肺陰影改善傾向。クラビットは中止，セフェピムは続行。
2014/04/09	発熱なし。CRP: 1.60 mg/dl に低下。
2014/04/11	発熱なし。CRP: 0.96 mg/dl，炎症反応改善。セフェピム中止，退院となる。
2014/04/14	CRP: 0.53 mg/dl，CT にて肺炎軽快。
2014/05/02	緩和ケアへ移行決定。

［治験責任／分担医師のコメント］

本事象は，治験薬投与開始後に発現しており因果関係は「否定できない」と判断する。被験者は，本事象の治療のために入院が必要とされると判断し，重篤な有害事象として報告する。肺炎に対して抗生剤静脈内投与が必要であり，有害事象の程度は G3 であるが，重篤性は中等度と判断する。

第 3 報

「肺炎」が軽快したので報告する。

第 4 報

事象が安定化しており，緩和ケアへ移行にて追跡不能のため「肺炎」軽快で報告終了とする。

被験者番号	*053				
年齢，性別	7[redacted]歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
呼吸困難	呼吸困難	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連なし
発熱	発熱	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連なし

呼吸困難，発熱

【経過】

2015/02/05　同意取得。

2015/02/13　フォロデシン 600mg/日　投与開始。

2015/02/20　朝から悪寒，39.9℃の発熱あり。外来受診。
採血，胸部レントゲン，CT 実施。胸部レントゲンでは網状影が強くなっており，CT では右胸水貯留，右肺門の浸潤影を認めた。血液培養検査，動脈血液ガス検査。
治験薬休薬。経過観察目的で入院（SAE 第 1 報　報告）。
細菌性肺炎と診断し，ユナシン開始。S02 94%，酸素 1L 投与。

2015/02/21　浮腫のため，フロセミド開始。体温 38.6℃，カロナール 400 mg 投与。

2015/02/22　SO2 85～88%。酸素 5L，体温 39.7℃，カロナール投与。血液培養検査 2 セット。
PaO2 55.7。胸部レントゲンでは胸水，浸潤影の増悪。ユナシンからメロペンに抗生剤変更。
腫瘍増悪と判断。治験中止し，プレドニン 60 mg 開始。
血圧 98/54，脈拍 107，体温 37.3℃。

2015/02/23　SAE 第 2 報報告。
明け方よりせん妄あり。ハロペリドール投与。血圧 120/50，脈拍 108，体温 37.4℃，呼吸数 25，SO_2 94%，酸素 6L。

2015/02/25　発作性心房細動（症状なし）に対してワソラン投与。脈拍 90～100 台。PaO2 68

2015/02/26　メロペン中止。SO_2 95～96%，酸素 4L。

2015/02/27　胸水穿刺，胸水 250 ml 抜去。せん妄のため，プレドニン 60 mg→40 mg へ減量。クラビット開始。血圧 126/64，脈拍 100，体温 36.6℃，呼吸数 18，SO2 97%，酸素 4L。

2015/02/28　胸水陰性，血液培養陰性（2/20，2/22）。

2015/03/03　プレドニン 20 mg へ減量。酸素 4→3→2L 減量。

2015/03/04　酸素 2→1L 減量後，終了。血圧 104/56，脈拍 64，体温 35.6℃，呼吸数 19，SO2 99%。

2015/03/07　SAE 第 3 報報告。

2015/05/01　SAE 第 4 報報告（再考のため有害事象「発熱」転帰日修正，その他記載整備）。

2015/05/18　SAE 第 5 報報告（再考のため有害事象「発熱」「呼吸困難」転帰修正）。

［治験責任／分担医師のコメント］
肺浸潤影，胸水貯留は最終的には腫瘍増悪と考えられた。発熱，呼吸困難の原因も腫瘍増悪の症状と考えられる。従って治験薬との因果関係は否定できる。
本事象は「軽快」しているため，本報告をもって最終報告とする。（第 5 報で「回復」に転帰修正）

被験者番号	*055				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
核硬化症性白内障	核性白内障	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連なし
核硬化症性白内障	核性白内障	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連なし

核性白内障

【経過】

2014/5/19　フォロデシン内服開始。

2014/6/30　治験参加前の 2014 年 4 月より視力低下を感じていたため眼科を受診。
左眼は 30 年から外傷のためほとんど見えない状態であるが両眼とも核硬化症性白内障で手術の適応と診断される。

2014/9/1　核硬化性白内障の手術のため入院される。

2014/9/2　左眼の手術が実施される。

2014/9/4　術後の経過良好，点眼も自己にて問題なく出来るため退院となる。
退院をもって本事象は回復とし本報告を終了とする。
なお、右眼の手術は 10 月実施予定である。

［治験責任／分担医師のコメント］
今回の事象は合併症の治療のための入院であることから治験薬との因果関係はないと考える。
手術は 9 月 2 日予定であるが入院が 9 月 1 日のため事象の発現日は 9 月 1 日とした。

核性白内障

【経過】

2014/5/19　フォロデシン内服開始。

2014/6/30　治験参加前の 2014 年 4 月より視力低下を感じていたため眼科を受診。
左眼は 30 年から外傷のためほとんど見えない状態であるが両眼とも核硬化症性白内障で手術の適応と診断される。

2014/9/2　左眼の手術が実施される。

2014/10/12　核硬化症性白内障（右眼）の手術目的で入院される。

2014/10/14　核硬化症性白内障（右眼）の手術が実施される。

2014/10/16　手術後の経過良好にて退院される。
退院をもって本事象は回復とし本第 2 報にて報告を終了とする。

2014/10/20　本報告で有害事象の転帰を 2014/10/16 に訂正し報告を終了する。

［治験責任／分担医師のコメント］
今回の事象は合併症の治療のための入院であることから治験薬との因果関係はないと考える。
手術は 10 月 14 日であるが入院が 10 月 12 日のため事象の発現日は 10 月 12 日とした。尚，入院は手術前日の 10 月 13 日の予定であったが台風接近による緊急措置として 10 月 12 日の入院となったが責任医師が知り得たのが 10 月 14 日だったため，第 1 報の報告は 10 月 14 日となった。

被験者番号		*056			
年齢，性別		7[redacted]歳，男性			
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
痙攣発作	痙攣発作	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連あり

痙攣発作

【経過】

2014/9/24	前医にて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の再発所見が認められ，当院に紹介受診。治験について同意説明文書を元に説明を行い，治験参加の同意を得た。
2014/10/1	治験薬投与開始。
2014/11/26	全身造影 CT，PET 検査にて腫瘍縮小効果が認められた。 全身状態良好であり，リンパ球減少等の有害事象も認容可能な範囲内であったため治験薬の投与継続とした。
2014/12/11	当院受診。検査値，全身状態に著変なし。 受診後，孫を学校まで迎えに行き，自宅近くのスーパーに立ち寄った。駐車場に車を停め妻の買い物を待っている間に痙攣発作，短時間の意識消失あり。買い物より戻った妻が異変に気づき救急要請を行った。10 分程度後，救急車が到達した頃に意識回復，患者の希望により当院搬送となった。 当院救急部にて生理食塩水 500 mL の点滴を行い，採血，胸部 Xp，心電図検査を行ったが異常所見なし。頭部 CT にて明らかな血腫や梗塞は指摘されなかったが，mega cisterna magna あるいはくも膜嚢胞の疑いあり，神経内科コンサルトされた。 原因精査のため当院神経内科に入院となった。 痙攣発作の発生状況，現在の状態を考慮し，注意深く観察しながらフォロデシンの継続は可能と判断した。痙攣発作を重篤な有害事象として当院 IRB，依頼者に報告を行った。痙攣症状は既に消失しており，全身状態も良好であったため事象は同日にて回復と判断した。
2014/12/12	24 時間ホルター心電図検査，安静心電図検査，心エコー実施した。異常所見なし。同様に原因精査として頭部 MRI 実施。痙攣の原因となる器質的疾患なし。脳波にてんかん波を疑う所見なし。
2014/12/17	事象の原因精査として循環器内科に対診。失神の原因となるような不整脈所見なしとの診断あり。
2014/12/19	神経内科担当医による入院精査の結果，いずれの検査においても痙攣の原因となる所見認めず，初回発作のため二次予防は行わずに自宅退院し経過をみることとなった。

［治験責任／分担医師のコメント］

痙攣発症の原因は今迄の検査で明らかではない。しかしながら，痙攣発作は短時間で消失しその後後遺症がないこと，痙攣後も治験薬を中止せず再発作がないことから本薬との関連は否定できないものの，関与していた可能性は低いと考えられる。

被験者番号	*057				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
細菌性肺炎	細菌性肺炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連あり

細菌性肺炎

【経過】

2014/5/2	治験薬（フォロデシン：600 mg/日・内服）投与開始。
2014/5/20	PD にて，治験薬投与中止。
2014/5/27	後治療としてアドセトリス 100 mg/3 週を当院入院にて投与（1 サイクル目）
2014/6/5	退院（37℃台の微熱あり）
2014/6/9	経過観察のため予約にて外来受診。昨日から 38℃超の発熱があるとのこと。呼吸器症状なし。ボルタレン等処方し，帰宅。
2014/6/16	経過観察のため予約にて外来受診。2 日前から咳があるとのこと。38℃台の発熱持続，食欲不振あり。胸部レントゲンにて右側肺炎認められ，入院加療が必要と判断したが当院満床のため他院（前医）に入院となった。 <他院にて> O_2 カヌラ（3L）開始。 WBC 10,600，CRP 6.768。肺炎に対しクラビット点滴静注 500 mg/日 投与。 発熱に対しロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg （頓用）投与開始。
2014/6/17	肺炎に対しクラビット錠 500 mg/日投与開始。
2014/6/18	WBC 10,100，CRP 5.912。肺炎に対しクラビット錠 500 mg/日投与開始。
2014/6/20	WBC 11,500，CRP 4.557。 O_2 off。
2014/6/21	クラビット錠投与終了。 クラビット点滴静注 500 mg/日投与開始。
2014/6/23	発熱 37.7℃，WBC 13,100 (New 56.0%)，CRP 5.907。 クラビット点滴静注 500 mg/日投与終了。ゾシン 4.5 g 静注用×3/日点滴開始。
2014/6/24	発熱なし。
2014/6/26	WBC 11,800 (Neu 43,6%)，CRP 1.302
2014/6/30	ロキソプロフェンナトリウム錠（頓用）投与終了。ゾシン 4.5 g 静注用×3/日点滴終了。 WBC 8,100 (Neu 39.2%)，CRP 0.161。
2014/7/2	WBC 8,100 (Neu 48.0%)，CRP 0.174。
2014/7/3	他院退院。

［治験責任／分担医師のコメント］

他院から提供された情報によると，CT 及び採血結果から細菌性の肺炎と診断され，抗生剤による治療が開始された。（第 3 報より事象名を細菌性肺炎とする）

その後，他院より細菌性肺炎は軽快し退院した旨報告を受けた。回復したとは言えないが，肺炎は安定しており次治療に移行している。また，検査値等は原疾患の影響を受けているため回復まで追跡することは難しいと考える。よって本報告事象である細菌性肺炎は軽快した判断し本報告を最終報告とする。（細菌性肺炎という事象名は未知の有害事象であるため，第 4 報にて未知と修正）

治験中止後，後治療 Day 7 で撮影した胸部レントゲン（6/2）では肺炎像は見られていないため治験薬との因果関係は低いと考えるが，治験薬にてリンパ球数は減少しており，本事象との因果関係は否定できない。

被験者番号	*059				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
イレウス	イレウス	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連なし

イレウス

【経過】

2015/1/27	治験薬（フォロデシン：600 mg/日・内服）投与開始。
2015/2/27	朝，被験者本人より，「昨日の夕方から服痛がある。昨年のイレウスの時と症状が似ておりロキソニンを服用した」との電話があり，本日中に来院するよう指示し受診された。 今朝から腹部膨満感と食欲不振あり。朝排便はあったとのこと。 腹部レントゲンにてイレウスと判断し，緊急腹部 CT を実施した結果，入院による検査・加療が必要と判断したが当院満床のため他院（前医）に入院することとなった。 本日より食事の制限開始：エンシュア・H 1000 ml/日による栄養補給及び水分摂取のみ。 治験薬は他院で予定している大腸内視鏡検査の結果が判明するまで継続して服薬することとした。
2015/3/2	他院入院したことを確認。食事制限継続：エンシュア・リキッド 750～1500 ml/日に変更。
2015/3/3	大腸内視鏡を実施，回腸に腫瘤があり，腸の狭窄が認められた。
2015/3/4	治験継続の可否を当院にて判断するため他院退院。
2015/3/5	腹痛あり自宅にてロキソニン服用，その後痛みなし。
2015/3/6	当院受診される。回腸の腫瘤はリンパ腫病変と考えられたことから PD と判断，治験中止。 （治験薬の最終服薬…昨日夕方分） リンパ腫の次治療のため他院（上記と同病院）入院となった。
2015/3/9	他院再入院。食事制限継続：エンシュアは中止，エルネオパ 1 号 1000 ml/日開始。
2015/3/11	化学療法開始：CBDCA＋GEM（GEM は 3/18 にも投与）＋Dex（Dex は 3/11～3/14，3/18）
2015/3/12	エルネオパ 1 号からエルネオパ 2 号 1000 ml/日に変更。
2015/3/23	エンシュア・リキッド 250 ml/日再開，エルネオパ 2 号は継続中。
2015/3/30	エンシュア・リキッド中止。
2015/4/6	大腸内視鏡実施。内視鏡は通過できなかったものの，イレウスは完全閉塞から狭窄へ軽快。 エルネオパ 2 号中止，ネルネオパ 1 号 1000 ml/日投与（4/6 のみ）。 食事開始。

［治験責任／分担医師のコメント］

治験薬服薬中に起こった事象であるが，原疾患であるリンパ腫の悪化に伴うイレウスと考えられ治験薬との因果関係は否定できる。

現段階ではイレウスは完全に回復したとは言えないが，次治療開始後にイレウスは安定しており，食事を摂取できるようになっている（軽快）。また，イレウスは原疾患の腸粘膜病変によって生じた事象であり，他院にて次治療を実施中であることからイレウスが完全に回復するまで追跡することは難しいと判断し，本報告をもって重篤な有害事象報告の最終報告とする。

被験者番号	*061				
年齢，性別	7[redacted]歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
急性胃腸炎	胃腸炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連あり
気管支炎	気管支炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連あり
水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス性髄膜炎	帯状疱疹性髄膜炎	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連あり

胃腸炎，気管支炎，帯状疱疹性髄膜炎

【経過】

2014/4/4　本試験の同意取得。

2014/4/16　治験薬投与開始。

2014/5/19　有害事象により休薬開始。(同日が治験薬最終投与となった)

2014/6/3　治験中止時検査実施。

2014/6/16　38.8℃の発熱，食事摂取量低下を認め来院。
緊急 CT の結果気管支炎と判断。入院にて加療開始。
2，3 日前から下痢を認めており，入院時から嘔吐が 2 回あり下痢も継続しているため急性胃腸炎と判断。急性胃腸炎も入院による治療が必要なため重篤と判断した。
入院時 SpO_2 88%と低下していたため酸素吸入開始。(気管支炎の影響と考える)
気管支炎に対しゾシン開始。急性胃腸炎に対してポタコール R 開始。発熱時はカロナール錠，クーリングで対応。
嘔吐の原因確認のため髄液検査実施。

2014/6/17　朝は 37.6℃であったが日中からは 36℃台に解熱，自覚症状改善。
急性胃腸炎に対してビオスリー配合錠開始。下痢の原因確認のため便検査実施。

2014/6/18　下痢が 4 回に増加。下痢増加の理由は抗生剤の可能性も否定できないがウイルス性胃腸炎を疑う。
6/16 の髄液の水痘・帯状疱疹ウイルス定量結果が陽性であったため，水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス性髄膜炎と判断。帯状疱疹のため入院時からアシクロビル注を投与しており，髄膜炎であれば増量が必要であるが，高齢で腎機能障害もあるため，同量で投与期間を延長予定とした。

2014/6/19　水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス性髄膜炎を重篤と判断したため，第 2 報提出。
下痢回数減少。食事摂取量低下のため輸液をビーフリード，ポタコール R に変更。SpO_2 改善のため酸素吸入終了。

2014/6/20　輸液終了。発熱を認めなかったため気管支炎は回復と判断。ゾシンは予防的に継続。

2014/6/24　髄膜炎症状，帯状疱疹症状改善のためアシクロビル注終了。

2014/6/25　髄液検査実施。

2014/6/27　便が固形便になり，便回数も 1 回/日と安定したため急性胃腸炎を回復と判断。

2014/6/28　6/25 の髄液の水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス定量結果を陰性と判断し，水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス性髄膜炎回復と判断。

2014/6/30　原疾患悪化に伴い入院加療は継続しているが，重篤と判断した事象については回復と判断し，第 3 報提出。

［治験責任／分担医師のコメント］
治験薬との因果関係
治験薬投与により易感染の状態になっていたため，因果関係ありと考える。
重篤な有害事象の診断，重篤性
加療のため入院したことから重篤と判断した。

被験者番号	*062				
年齢，性別	6[redacted] 歳，男性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
腹水	腹水	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連なし
胸水	胸水	入院又は入院期間の延長	Grade 2	回復	関連なし
高カルシウム血症	高カルシウム血症	入院又は入院期間の延長	Grade 3	回復	関連なし

腹水，胸水，高カルシウム血症

【経過】

2014/7/30　本試験の同意取得。

2014/8/13　治験薬投与開始。

2014/9/10　Day 29 のため来院。腹部膨隆を認める。

2014/9/12　腹部エコーで腹水貯留中等度，胸部 X 線で両側胸水貯留軽度を認める。腹部エコー上で腹腔内リンパ節は腫大しているもの，著名に悪化は認めておらずラシックス錠で経過観察。

2014/9/17　腹水，胸水の状態改善なし。
採血で高カルシウム血症（補正値 13.5 mg/dl），末梢血中にリンパ腫細胞 17.7%を認めたことから原疾患の病勢進行と判断し治験治療中止。
原疾患に対しプレドニン錠により加療。
高カルシウム血症に対し，ゾメタ点滴静注投与。エルカトニン注，大塚生食注投与開始。
腹水，胸水に対してはラシックス注開始。腹水，胸水による呼吸困難に対し酸素吸入開始。

2014/9/18　第一報提出。

2014/9/19　高カルシウム血症回復。エルカトニン注，大塚生食注終了。
原疾患に対し CEPP 療法開始（CEPP 療法中のプレドニン錠は前日から開始）。

2014/9/22　DIC はないがフィブリノーゲン低下あり，新鮮凍結血漿輸血。腹水，胸水からの漏出の可能性が考えられる。

2014/9/26　腹水，胸水は軽快傾向であるが残存。呼吸状態は改善し安静坐位時の酸素吸入は終了。第二報提出。

2014/9/29　胸部 X 線で胸水の改善を確認。ラシックス注終了。酸素吸入終了。

2014/9/30　腹水，胸水に対してラシックス錠，アルダクトン A 錠開始。

2014/10/6　胸部 X 線で胸水の改善を確認し，回復と判断。

2014/10/7　腹部エコーで腹水の改善を確認し，回復と判断。

2014/10/8　退院。第三報提出。

［治験責任／分担医師のコメント］

治験薬との因果関係

高カルシウム血症，腹水，胸水は原疾患の悪化に伴う事象と判断し，因果関係なしと考える。血中クレアチニン増加は腹水，胸水からの脱水により発現した二次的な事象であるため第二報で取り下げた。

重篤な有害事象の診断，重篤性

加療のため入院したことから重篤と判断した。

被験者番号	*015				
年齢，性別	7[redacted]歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
投与終了後の発現のため記載なし	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	死亡	投与終了後の発現のため記載なし	死亡	関連あり

エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫

【経過】

2003/4/8	左頚部リンパ節生検の病理診断にて AITL 診断。CHOP 療法 8 コースを実施。
2013/5/13	FDG-PET 検査にて FDG 集積亢進を確認。再燃が疑われた。
2013/7/18	左頚部リンパ節生検を実施し，AITL の再発と診断。
2013/8/20	「日本人再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたフォロデシンの第 I/II 相臨床試験」に登録。フォロデシン 600 mg/日　服開始。
2013/10/16	フォロデシン 600 mg/日　最終服用日。
2013/10/25	CT と FDG-PET による腫瘍評価で全身のリンパ節腫大の増悪を認めフォロデシン治験は PD 終了となる。
2014/8/19	「末梢性 T 細胞リンパ腫患者における romidepsin の臨床第 1/2 相試験」に登録。
2014/8/20	治験薬ロミデプシン 14 mg/m^2/日 点滴静注開始。
2014/10/1	ロミデプシン 2 コース目の投与（3 回）終了。
2014/10/15	2 コース後の評価のために実施した FDG-PET と CT 検査でリンパ節腫大の増悪を確認しロミデプシン治験も PD で終了となる。
2014/10/20	次治療開始にあたり，組織型確認目的のため左腋下のリンパ節生検を実施。抗血小板薬服用中のため，出血のリスクを懸念し，針生検で実施した。
2014/10/21	ご本人・ご家族ともに積極的化学療法を希望されなかったため，症状緩和のためプレドニゾロン錠 15 mg/日を開始した。
2014/10/29	左腋下リンパ節生検の病理組織所見より EBV+Diffuse large B-cell lymphoma と診断された。
2014/11/5	プレドニゾロン 15 mg/日では病勢コントロールが困難となりプレドニゾロン錠 30 mg/日に増量して地元の療養型病院転院の調整を継続。
2014/11/6	原疾患の悪化及び二次がんにより永眠された。

［治験責任／分担医師のコメント］

2014/10/29 に左腋下リンパ節生検を実施し，EBV+DLBCL と診断された。

Protocol 治療後に発生した Second primary malignancy であり，本事象を報告すべき有害事象と判断した。PTCL 患者において，EBV+DLBCL が併発しうることは既知の事象であるが，臨床経過からみて本被験者と治験薬との因果関係は否定できないと考える。

（第 4 報　再考の結果　死亡原因は原疾患と二次がんのいずれも該当と判断し変更した）

（第 5 報　「重篤と判断した理由」に死亡を追加した）

被験者番号	*036				
年齢，性別	7[redacted]歳，女性				
重篤な有害事象		重篤と判断した理由	重症度	転帰	因果関係
症例報告書の記載	MedDRA/J PT				
投与終了後の発現のため記載なし	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	入院又は入院期間の延長	Grade 3	継続中	関連あり

エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫

【経過】

2014/11/10	本治験の同意取得。
2014/11/18	フォロデシン 600 mg/日・1 日 2 回服用で治験薬服用開始。
2015/8/25	Visit20 時の CT にて右中葉肺腫瘤が認められた。
2015/10/6	精査のため気管支鏡検査を施行した。
2015/11/5	病理診断の結果，B 細胞リンパ腫と診断された。
2015/11/12	今後は被験者の近医で加療することとした。
2015/11/17	病理診断で EBER 陽性細胞が確認された。近医に化学療法目的に入院した。
2015/11/24	R-COP 療法開始（～11/28）。
2015/12/8	CT にて肺腫瘍の軽度縮小を認める。

［治験責任／分担医師のコメント］
治験薬開始後に出現した病変であり，因果関係は否定できない。