TABLE OF CONTENTS

1. 背景及び解析方法の要約 2
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3

LIST OF TABLES

Table 1: 臨床試験で用いた定量分析法のバリデーション試験の要約 2

1. 背景及び解析方法の要約

本剤はロミデプシン 11 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと専用溶解用液 1 バイアルからなり、専用溶解用液で凍結乾燥粉末を溶解した後、生理食塩液で希釈して用いる（本剤は、調整時の損失を考慮に入れ過量充填されており、専用溶解用液 2.2 mL で溶解したときに 5 mg/mL となる）。凍結乾燥粉末には添加物としてポビドン K17（PVP K17）が 22 mg 含まれ、専用溶解用液にはプロピレングリコール 1.97 g 及び無水エタノール 0.37 g が含まれる（2.3.P.1 項［注射剤］、2.3.P.1 項［溶解用液］）。

臨床試験で用いた定量分析法のバリデーション試験の要約を Table 1 に示す。

Table 1:　臨床試験で用いた定量分析法のバリデーション試験の要約

試験番号 （添付資料番号）	試験名	分析性能	関連する 臨床試験番号
[redacted]026011 （5.3.1.4.1）	ヒト血漿中 FR901228 定量用高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法のバリデーション （実施施設：[redacted]）	検量線範囲：0.1～100 ng/mL %RE：-1.0 ～2.0 定量下限：0.1 ng/mL 測定内の精度（%）：0.9～10 測定間の精度（%）：1.9～10 測定内の真度（%）：100～112 測定間の真度（%）：100～110	GPI-06-0005
Hwang, 2004 （5.3.1.4.2）	液体クロマトグラフィー質量分析法によるヒストン脱アセチル化酵素阻害薬である環状デプシペプチド FK228 の定量 （実施施設：NCI、米国）	検量線範囲：0.5～100 ng/mL 定量下限：0.5 ng/mL 測定内の精度（%RSD）：≤ 7.88 測定間の精度（%RSD）：≤ 7.42 測定間の真度（%DEV）：< 3.33	NCI 1312
Li and Chan, 2000 （5.3.1.4.3）	サブナノグラム API LC/MS/MS 法によるデプシペプチド FR901228 の定量法及び非臨床試験での薬物動態 （実施施設：オハイオ州立大学、米国）	検量線範囲：0.1～100 ng/mL 定量下限：0.1 ng/mL 測定内の精度（%CV）：3.5～11.9 測定間の精度（%CV）：3.0～10.2 真度（%）：99.3～110.7	T-95-0077 T-95-0022
Chassaing, 1998 （5.3.1.4.4）	液体クロマトグラフィー法（連続オクタデシル固定相）による血漿中の抗腫瘍薬デプシペプチドの定量 （実施施設：ジョージタウン大学、米国）	検量線範囲：50～2000 ng/mL 定量下限：50 ng/mL 測定内の精度（%CV）：4.9～7.3 測定間の精度（%CV）：5.2 ～6.1	T-95-0022
ROMI-DMPK-002 （5.3.1.4.5）	ヒト血漿中ロミデプシン定量用 LC-MS/MS 法の部分的バリデーション （実施施設：[redacted]、米国）	検量線範囲：0.1～100 ng/mL 定量下限：0.1 ng/mL 測定内の精度（%CV）：≤18.82 測定間の精度（%CV）：≤15.74 測定間の真度（%RE）：-2.75～1.20	ROMI-ADVM-001 ROMI-ADVM-002
ROMI-DMPK-1532 （5.3.1.4.6）	MS/MS 検出器付き HPLC 法によるヒト血漿（ヘパリンナトリウム）中ロミデプシンの定量 （実施施設：[redacted]、米国）	検量線範囲：0.1～100 ng/mL 定量下限：0.1 ng/mL 測定内の精度（%CV）：≤14.3 測定間の精度（%CV）：≤11.2 測定間の真度（%RE）：-2.14～1.79	ROMI-TCL-001

CV = 変動係数; DEV = 偏差; NCI = 米国国立がん研究所; RE = 相対誤差; RSD = 相対標準偏差
ロミデプシンの開発時のコードとしては、FR901228、FK228、デプシペプチドが使用された。

2. 個々の試験結果の要約

ロミデプシンの生物薬剤学特性を評価した臨床試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 5
1. 背景及び概観 7
1.1. 背景 7
1.2. 試験の概要 7
1.2.1. ヒト生体試料を用いた試験の概観 8
1.2.2. 臨床薬理試験の概観 9
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1. ヒト生体試料を用いた試験 11
2.1.1. CRD040011 試験：非臨床薬物動態：ラット、イヌ及びヒト血清並びにヒト血漿における FR901228 の in vitro 蛋白結合 11
2.1.2. CRD030201 試験：薬物代謝：FR901228 の代謝に関与するヒト P450 分子種の同定 11
2.1.3. CRD030200 試験：薬物代謝：FR901228 の肝代謝における種差 12
2.1.4. CRD030209 試験：FR901228 のヒト CYP 阻害作用の検討試験、 ROMI-DMPK-1479 試験：ヒト肝ミクロソームにおける CYP2B6 及び CYP2C8 阻害剤としてのロミデプシンの in vitro 評価 13
2.1.5. ROMI-DMPK-001 試験：初代培養ヒト肝細胞中でのロミデプシンのチトクローム P450 誘導作用に関する in vitro 評価 14
2.1.6. CRD040013 試験：薬物代謝：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法によるロミデプシンの in vitro 及び in vivo 代謝物の同定 14
2.1.7. ROMI-DMPK-1510 試験：ROMI-ADVM-002 試験の代謝物分析と同定 15
2.1.8. ROMI-DMPK-1442 試験：取込及び排出薬物トランスポーターに係るロミデプシンの相互作用の評価 16
2.1.9. Xiao, 2005：デプシペプチド FK228（FR901228、NSC-630176）は P 糖タンパク及び多剤耐性関連タンパク 1 を介して排出される。*J Pharmacol Expt Ther* 2005 313(1):268-76 16
2.2. 臨床薬理試験 17
2.2.1. T-95-0077 試験：難治性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静脈内投与する第 1 相試験 17
2.2.2. T-95-0022 試験：進行性の悪性腫瘍患者を対象としたロミデプシンの臨床試験 17
2.2.3. AN10018a：薬物動態のノンコンパートメントモデルの構築及び用量比例性の評価 17
2.2.4. NCI 1312 試験：皮膚 T 細胞リンパ腫及び再発性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたロミデプシンの第 2 相試験 19
2.2.5. AN10022：ポピュレーション薬物動態モデルの構築及びバリデーション 19
2.2.5.1. データ解析方針 19
2.2.5.2. ポピュレーション薬物動態モデルの構築 20

2.2.5.3. 共変量の解析 21
2.2.5.4. 曝露-QTc 解析をサポートする予測ポピュレーション薬物動態モデルの構築 24
2.2.5.5. 結論 26
2.2.6. AN10019：曝露-QTc 反応ポピュレーション解析 27
2.2.7. GPI-06-0005-QT：GPI-06-0005 試験でのロミデプシン曝露-QTc 反応解析 30
2.2.8. GPI-06-0005-PK：進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの経口バイオアベイラビリティ及び静脈内投与時の薬物動態を評価する第 1 相試験 32
2.2.9. ROMI-ADVM-001 試験：進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験 35
2.2.10. ROMI-ADVM-002 試験：進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすリファンピン反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験 38
2.2.11. ROMI-TCL-001 試験：末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるロミデプシンの臨床第 1/2 相試験 40
2.2.12. 日本人患者と白人患者での薬物動態の比較 42
2.2.13. ROMI-MPK-001 試験：ロミデプシンのポピュレーション薬物動態及び薬物-薬物相互作用 45
2.2.14. NCI 9008 試験：種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫患者、慢性リンパ性白血病患者及び固形癌患者を対象としたロミデプシン単独投与の第 1 相薬物動態試験 46
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 47
3.1. in vitro／in vivo 薬物代謝試験及び in vitro 薬物相互作用試験 47
3.2. 臨床薬物動態試験 47
3.3. 単回投与時と反復投与時との薬物動態の比較 47
3.4. ポピュレーション薬物動態解析 48
3.5. 用量-反応関係又は濃度-反応関係 48
3.6. 濃度-QTc 関係 48
3.7. 薬物相互作用 49
3.8. 人種 49
4. 特別な試験 49
4.1. 腎機能障害及び肝機能障害 49
4.2. 高齢者 49
5. 性別の影響 50
6. 臨床薬理試験の計画 50

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 5
Table 2: ロミデプシンの薬理動態を評価した試験一覧 7
Table 3: 14 mg/m^2 投与時のロミデプシンの薬物動態パラメータ 19
Table 4: 腎機能障害の重症度 21
Table 5: 米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group（NCI ODWG）の肝機能分類 22
Table 6: 薬物動態パラメータの経験的ベイズ推定値の要約 25
Table 7: GPI-06-0005 試験データを用いた $t_{1/2}$ の推定値（中央コンパートメントからの $t_{1/2}$） 25
Table 8: 曝露-QTc 反応ポピュレーション解析に用いたデータの背景 27
Table 9: 非線形混合効果モデルの固定効果パラメータ及び誘導変数 28
Table 10: 解析対象集団 30
Table 11: 薬物動態解析対象集団 33
Table 12: ロミデプシン点滴静注時の血漿中薬物動態パラメータ 35
Table 13: ロミデプシンの薬物動態パラメータ 37
Table 14: ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較 37
Table 15: ロミデプシンの t_{max} の比較 37
Table 16: ロミデプシンの薬物動態パラメータ 39
Table 17: ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較 40
Table 18: ロミデプシンの t_{max} の比較 40
Table 19: ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（1 日目） 42
Table 20: ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を反復投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（15 日目） 42
Table 21: 主な患者背景 43
Table 22: 日本人患者及び白人患者でのロミデプシンの血漿中薬物動態パラメータ 45

LIST OF FIGURES

Figure 1: AUC_{inf} と実際に投与された用量との関係 18
Figure 2: C_{max} と実際に投与された用量との関係 18
Figure 3: ポピュレーション薬物動態モデルの構築に用いた解析方針 20
Figure 4: 腎機能の程度とロミデプシンのクリアランスが関連しないことを示す箱型図 22
Figure 5: 肝機能障害の影響の検討に用いたデータセットでの共変量の分布 23
Figure 6: 肝機能障害の重症度別のロミデプシンのクリアランスの分布を示す箱型図 24
Figure 7: 非線形混合効果モデルでの異なるコンパートメントに対する濃度-時間プロファイル 26
Figure 8: GPI-06-0005 試験データでの QTcI 間隔と血漿中ロミデプシン濃度の関係 29
Figure 9: GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験との併合データでの QTcF 間隔と血漿中ロミデプシン濃度の関係 29
Figure 10: ロミデプシン点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値+標準偏差） 34
Figure 11: ロミデプシン点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値+標準偏差） 36
Figure 12: ロミデプシン点滴静注時の血漿中濃度の推移（平均値+標準偏差） 39
Figure 13: ロミデプシン点滴静注時の血漿中濃度の推移（平均値+標準偏差） 41
Figure 14: ロミデプシン点滴静注後の血漿中濃度の推移（平均値+標準偏差） 44

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ANOVA	Analysis of variance 分散分析
AP→BL	Apical to basolateral 頂端側から側底側へ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度時間曲線下面積
AUC_{24}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳がん耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump 胆汁酸トランスポーター
BL→AP	Basolateral to apical 側底側から頂端側へ
BSA	Body surface area 体表面積
C_{max}	Maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
DTT	Dithiothreitol ジチオスレイトール
E_{max}	Population maximum ポピュレーション最大
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
FOCE	First Order Conditional Estimation
HAT	Histone acetyltransferase ヒストンアセチル基転移酵素
HDAC	Histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
HPLC	High-performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration 50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
IPRED	Subject- and time-specific predictions 被験者特異的及び時間特異的な予測値
Km	Michaelis-Menten constant Michaelis-Menten 定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
MDR1	Multidrug resistance protein 1 多剤耐性タンパク 1
mRNA	Messenger ribonucleic acid メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-related protein 多剤耐性関連タンパク
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
ODWG	Organ Dysfunction Working Group
P^{app}	Apparent permeability coefficient みかけの透過係数
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
Q2	Intercompartmental clearance between the central and first peripheral compartments 中央コンパートメントと末梢コンパートメント 1 とのコンパートメント間クリアランス
Q3	Intercompartmental clearance between the central and second peripheral compartments 中央コンパートメントと末梢コンパートメント 2 とのコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval 補正 QT

略号	定義
QTcF	Fridericia-corrected QT　Fridericia 式を用いた QTc
QTcI	Individually-corrected QT interval　被験者ごとの QTc
$t_{1/2}$	Terminal half-life　消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
UV	Ultraviolet　紫外線
V1	Volume of central compartment　中央コンパートメントの分布容積
V2	Volume of the first peripheral compartment　末梢コンパートメント 1 の分布容積
V3	Volume of the second peripheral compartment　末梢コンパートメント 2 の分布容積
V_{max}	Maximum rate of metabolism　最大代謝速度
V_{ss}	Volume of distribution at steady state　定常状態の分布容積
V_z	Volume of distribution　分布容積

1. 背景及び概観

1.1. 背景

ロミデプシンは、Chromobacterium violaceum 968 株から単離された二環式デプシペプチドであり、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害を特徴とする新規の抗腫瘍薬である。ヒストンや他の非ヒストンタンパクの高アセチル化を誘導することにより、遺伝子発現の誘導又は抑制、細胞周期の G1 期及び G2/M 期での停止、形質転換細胞の形態復帰、細胞の分化、細胞増殖の阻害、アポトーシスの誘導、血管新生の抑制といった多様な活性を示す。

ロミデプシンの強力な抗腫瘍作用は in vitro 試験及び in vivo 試験で示されている（Ueda, 1994a; Ueda, 1994b; Sasakawa, 2002）。In vitro 試験で、ロミデプシンは 12 種のヒト固形腫瘍細胞株に対して抗増殖活性を示した（50%阻害濃度［IC_{50}］0.5～5.9 nM）。一方、正常培養細胞に対する抗増殖活性は弱かった。また、ロミデプシンの曝露期間が長いほど、より低い薬物濃度で抗増殖活性を惹起することが示された。さらに、13 種のリンパ細胞株を用いた試験での IC_{50} も同程度であった（Murata, 2000）。

ロミデプシンは米国で 2009 年 11 月に「全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。2011 年 6 月には、米国で「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」の効能・効果で追加承認を取得した。その後、2013 年 6 月に韓国、2013 年 8 月にオーストラリア、2013 年 10 月にカナダで、「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」の効能・効果で承認を取得し、また、2013 年 10 月にイスラエルで、「全身治療歴がある皮膚 T 細胞リンパ腫」及び「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認を取得した。

1.2. 試験の概要

ロミデプシンの臨床薬理を評価するための試験には、一連の in vitro 試験や in vivo 試験、及び進行がん患者を対象とした試験が含まれる（Table 2）。なお、ロミデプシンの開発時のコードとしては、FR901228、FK228、NSC630176 又はデプシペプチドが使用された。

Table 2: ロミデプシンの薬理動態を評価した試験一覧

試験番号	標題	該当項	添付資料
ヒト生体試料を用いた試験			
CRD040011	非臨床薬物動態：ラット、イヌ及びヒト血清並びにヒト血漿における FR901228 の in vitro 蛋白結合	2.7.2-2.1.1 項	5.3.2.1.1
CRD030201	薬物代謝：FR901228 の代謝に関与するヒト P450 分子種の同定	2.7.2-2.1.2 項	5.3.2.2.1
CRD030200	薬物代謝：FR901228 の肝代謝における種差	2.7.2-2.1.3 項	5.3.2.2.2
CRD030209	FR901228 のヒト CYP 阻害作用の検討試験	2.7.2-2.1.4 項	5.3.2.2.3
ROMI-DMPK-1479	ヒト肝ミクロソームにおける CYP2B6 及び CYP2C8 阻害剤としてのロミデプシンの in vitro 評価	2.7.2-2.1.4 項	5.3.2.2.6
ROMI-DMPK-001	初代培養ヒト肝細胞中でのロミデプシンのチトクローム P450 誘導作用に関する in vitro 評価	2.7.2-2.1.5 項	5.3.2.2.4
CRD040013	薬物代謝：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法によるロミデプシンの in vitro 及び in vivo 代謝物の同定	2.7.2-2.1.6 項	5.3.2.2.8
ROMI-DMPK-1510	ROMI-ADVM-002 試験の代謝物分析と同定	2.7.2-2.1.7 項	5.3.2.2.7

試験番号	標題	該当項	添付資料
ROMI-DMPK-1442	取り込み及び排出薬物トランスポーターに係るロミデプシンの相互作用の評価	2.7.2-2.1.8 項	5.3.2.2.5
Xiao, 2005	デプシペプチド FK228（FR901228、NSC-630176）は P 糖タンパク及び多剤耐性関連タンパク 1 を介して排出される。J Pharmacol Expt Ther 2005;313(1):268–76	2.7.2-2.1.9 項	5.3.2.2.9
臨床薬理試験			
T-95-0077	難治性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静脈内投与する第 1 相試験	2.7.2-2.2.1 項	5.3.3.2.1
T-95-0022	進行性の悪性腫瘍患者を対象としたロミデプシンの臨床試験	2.7.2-2.2.2 項	5.3.3.2.2
AN10018a	薬物動態のノンコンパートメントモデルの構築及び用量比例性の評価	2.7.2-2.2.3 項	5.3.3.2.3
NCI 1312	皮膚 T 細胞リンパ腫及び再発性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたロミデプシンの第 2 相試験	2.7.2-2.2.4 項	5.3.5.4.1
AN10022	ポピュレーション薬物動態モデルの構築及びバリデーション	2.7.2-2.2.5 項	5.3.3.5.1
AN10019	曝露-QTc 反応ポピュレーション解析	2.7.2-2.2.6 項	5.3.4.2.1
GPI-06-0005	進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの経口バイオアベイラビリティ及び静脈内投与時の薬物動態を評価する第 1 相試験	2.7.2-2.2.7 項 2.7.2-2.2.8 項	5.3.4.2.2
ROMI-ADVM-001	進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験	2.7.2-2.2.9 項	5.3.3.4.1
ROMI-ADVM-002	進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすリファンピン反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験	2.7.2-2.2.10 項	5.3.3.4.2
ROMI-TCL-001	末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるロミデプシンの臨床第 1/2 相試験	2.7.2-2.2.11 項	5.3.5.2.1
ROMI-MPK-001	ロミデプシンのポピュレーション薬物動態及び薬物-薬物相互作用	2.7.2-2.2.13 項	5.3.3.5.2

1.2.1. ヒト生体試料を用いた試験の概観

ロミデプシンの in vitro 試験では、mol 濃度又は ng/mL 濃度を用いて実施した。ロミデプシンの分子量は 540.70 であり、1 ng/mL は 1.85 nM に相当する。

In vitro 薬物代謝では、CRD030201 試験でロミデプシンの代謝に関与するチトクローム P450（CYP）アイソザイムを同定し（2.7.2-2.1.2 項）、CRD030209 試験及び ROMI-DMPK-1479 試験でアイソザイムによるロミデプシンの代謝速度を評価した（2.7.2-2.1.4 項）。その結果、ロミデプシンは主に CYP3A4 によって代謝され、CYP 3A5、1A1、2B6 及び 2C19 による代謝は少なかった（CYP 3A5、1A1、2B6 及び 2C19 によるロミデプシン代謝速度は、CYP3A4 による代謝速度のそれぞれ 16.8%、5.2%、1.4%及び 1.3%）。CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールは、1 及び 10 μM の濃度で CYP3A4 によるロミデプシンの代謝を 90%超低下させた。ロミデプシンの 10 μM は、検討した CYP アイソザイムのいずれの活性も阻害しなかったが、プール肝ミクロソームでロミデプシンの 100 μM（約 54,000 ng/mL：ヒトでの血漿中 C_{max}［約 600 ng/mL］を大きく上回る高濃度）は CYP2B6 活性を 26%阻害し、CYP2C8 活性を 37%阻害した。また、ヒト肝細胞培養内で連続 2 日間ロミデプシン（0.5～10 μM）処理した結果、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の触媒活性や mRNA 濃度の誘導はみられなかった（ROMI-DMPK-001 試験）。また、ロミデプシンは CYP1A2 をわずかに誘導したが（陽性対照の 10%未満）、この誘導の臨床的意義はないと考えられる（2.7.2-2.1.5 項）。

CRD030200 試験で Sprague-Dawley ラット、雄性ビーグル犬及びヒトから作製した肝 S9 画分及びミクロソーム画分を用いてロミデプシン肝代謝の種差を検討した結果、ロミデプシンの代謝はいずれの動物種でも質的及び量的に同程度であった（2.7.2-2.1.3 項）。また、放射能マスバランス試験として雄性ラットに放射能標識したロミデプシン（0.3 mg/kg）を静脈内投与した結果、ロミデプシンは

主に胆汁を介して糞便中に排出され（CRD040009 試験、2.6.4-6.1 項）、加えて、ロミデプシンはラットでは主に肝臓で代謝されることが示唆されたことから（CRD040010 試験、2.6.4-5.1 項）、これらの結果及び動物種間で代謝が類似していることを考慮すると、ヒトでの代謝も同様であることが示唆される。

代謝物の同定は、ROMI-ADVM-002 試験で採取したヒト血漿検体を用いて実施した（2.7.2-2.1.7 項、2.6.4-5.4 項）。その結果、血中循環化合物として同定されたのはロミデプシンの未変化体のみであり、その他に血漿中で同定された既知の代謝物はなかった。投与前後の血漿検体を比較したところ、新しい代謝物やヒト特有の代謝物は検出されなかった。

CRD040011 試験でタンパク結合率を評価した結果、ロミデプシンは 50～1000 ng/mL の濃度（臨床での濃度範囲）で高いタンパク結合率を示し、ヒト血清中で 94%～95%、ヒト血漿中で 92%～94%であった。ロミデプシンとヒト血清中アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクとの結合率はそれぞれ 19.9%及び 93.5%であった（2.7.2-2.1.1 項）。

P 糖タンパクなどの輸送タンパクががん細胞株に過剰発現するとロミデプシンの活性を低下させる可能性を示す報告があることから（Robey, 2008; Peart, 2003）、ROMI-DMPK-1442 試験で薬物取込トランスポーター及び薬物排出トランスポーターとロミデプシンとの相互作用を検討した（2.7.2-2.1.8 項）。その結果、ロミデプシンは乳がん耐性タンパク（BCRP）、胆汁酸トランスポーター（BSEP）、多剤耐性関連タンパク（MRP）2、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）2 のいずれの基質でもなかった。ロミデプシンは凍結保存ヒト肝細胞に時間依存的かつ温度依存的に取り込まれたことから、OATP を介さずに能動的にロミデプシンが取り込まれる機序が存在すると考えられた。また、ロミデプシンは BCRP、MRP2、多剤耐性タンパク 1（MDR1）、OAT3 のいずれも阻害しなかった。一方、OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP に対しては 1 μM（臨床濃度）ではいずれも阻害しなかったが、10 μM ではわずかな阻害が認められた。

1.2.2. 臨床薬理試験の概観

ロミデプシンの薬物動態は、様々ながん患者（再発性や難治性を含む）を対象とした第 1 相及び第 2 相試験で検討した。ロミデプシンの血漿中濃度の測定には 6 種類の分析法を用いた（2.7.1 項）。

1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1 及び 5 日目に 1.00～24.90 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）したとき、ロミデプシンの薬物動態は用量比例性かつ線形性を示した（2.7.2-2.2.1 項及び 2.7.2-2.2.3 項）。

ROMI-ADVM-002 試験で、ノンコンパートメント法による薬物動態解析の結果（2.7.2-2.2.10 項）、進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの AUC_{inf}（幾何平均）は 2230 ng•h/mL、C_{max}（幾何平均）は 571 ng/mL、$t_{1/2}$（幾何平均）は 9.7 時間、t_{max}（中央値）は 3.0 時間後であった。

ロミデプシンの薬物動態の特性を 3-コンパートメント線形薬物動態モデルを用いて検討した結果（2.7.2-2.2.5 項）、ロミデプシンの薬物動態に中程度のばらつきがみられ、クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積（V1）の被験者間のばらつきはそれぞれ約 34%及び 47%であった。

また、ポピュレーション薬物動態解析の結果（2.7.2-2.2.5 項）、ロミデプシンの薬物動態に対して、年齢、人種、性別、軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害は影響を及ぼさなかった。ポピュレーション薬物動態モデルでのロミデプシンのクリアランスの最も重要な予測因子は試験効果と体重であった。ロミデプシンのクリアランスのばらつきの約 2%は体重に起因し、約 4%は試験効果に起因していた。

ロミデプシン濃度が補正 QT（QTc）間隔及び心拍数に及ぼす影響をポピュレーション解析によって検討した結果（2.7.2-2.2.6 項）、ロミデプシンは Fridericia 式を用いた QTc 間隔（QTcF 間隔）、QTcF 間隔のベースラインからの変化量、被験者ごとの QTc 間隔（QTcI 間隔）に対して、薬力学的作用を及ぼさなかった。このモデルによる解析では、ロミデプシン濃度は心拍数に対して間接的な影響を及ぼしていた。

さらに、進行性の悪性腫瘍患者での心拍数で補正した QT 間隔をロミデプシンが延長する可能性を、混合効果モデルによる曝露-反応の検討、及び ICH E14 ガイドライン「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」に規定される QTc 間隔の中心傾向解析とカテゴリカル解析によって評価した（2.7.2-2.2.7 項）。その結果、ロミデプシンは 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注（海外で承認されている用法・用量）での曝露量の最大で 2.5 倍より高い曝露量で、QTc 間隔に対し濃度依存的な影響を及ぼさなかった。中心傾向解析とカテゴリカル解析でも、心拍数で補正した QTcF 間隔に対するロミデプシンの影響は認められなかった。なお、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、投与開始 6 時間後に心拍数の平均増加量が最大値（20 bpm）を示し、遅発性の心拍数の増加が認められた。

ロミデプシンの薬物相互作用は、ROMI-ADVM-001 試験（ロミデプシン＋CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール併用、2.7.2-2.2.9 項）及び ROMI-ADVM-002 試験（ロミデプシン＋CYP3A4 誘導薬であるリファンピン併用、2.7.2-2.2.10 項）で評価した。その結果、ケトコナゾール併用時のロミデプシンの薬物動態プロファイルの変化は総じてわずかであった。したがって、CYP3A4 阻害薬とロミデプシンを併用しても薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。一方、リファンピン併用時はロミデプシン曝露量が増加したことから、誘導された CYP3A4 酵素によるロミデプシンの代謝がリファンピンによって制限され、ロミデプシンの分布容積（V_z）とクリアランスが減少する可能性が示唆される。ポピュレーション薬物動態解析（ROMI-MPK-001 試験、2.7.2-2.2.13 項）の結果、リファンピンやリファンピン類似薬とロミデプシンとを併用する場合には用法・用量を調節する必要があることが示された。

ROMI-TCL-001 試験で、日本人の PTCL 患者及び CTCL 患者を対象にロミデプシンの薬物動態を検討した結果（2.7.2-2.2.11 項）、ロミデプシンの用量が約 1.5 倍（9 mg/m^2 から 14 mg/m^2）に増加すると、その曝露量（AUC 及び C_{max}）は約 2 倍に増加した。単回投与時（1 日目）のクリアランス及び V_z は用量にかかわらず同様であった。$t_{1/2}$ も用量にかかわらず、また単回／反復投与にかかわらず約 9 時間であり、t_{max} も投与開始約 1～4 時間後であった。14 mg/m^2 投与後の AUC_{inf} 及び C_{max}（いずれも幾何平均）はそれぞれ 2331 ng•h/mL 及び 593 ng/mL であった。また、反復投与後（15 日目）もロミデプシンの蓄積性はみられなかった。

上述の日本人対象の ROMI-TCL-001 試験及び白人対象の ROMI-ADVM-002 試験で、ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときのロミデプシンの薬物動態を比較した結果（2.7.2-2.2.12 項）、薬物動態パラメータは同様で、日本人と白人との間に顕著な差は認められなかった。

2. 個々の試験結果の要約

ロミデプシンの臨床薬理を評価した試験には、一連の in vitro 試験や in vivo 試験、及び進行がん患者を対象とした試験が含まれる（Table 2）。これらの試験のデザイン及び結果の要約を以下に示す。

2.1. ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1. CRD040011 試験：非臨床薬物動態：ラット、イヌ及びヒト血清並びにヒト血漿における FR901228 の in vitro 蛋白結合

本試験では、ラット血清、イヌ血清、ヒト血清及びヒト血漿でのロミデプシンのタンパク結合を検討した。また、ロミデプシンとヒトアルブミン及び α_1-酸性糖タンパクとの結合も検討した。本試験の結果は 2.6.4-4.2 項、概要表は 2.6.5-6 項に記載した。

血清は雄性 Crj: CD(SD)IGS 系ラット 5 匹、雄性ビーグル犬 3 匹、健康男性 4 名から採取し、血漿は同じ健康男性 4 名から採取した。放射能標識させた[^{14}C]ロミデプシンをアセトニトリルに溶解した後、血清又は血漿と混合して最終濃度 50、500 及び 5000 ng/mL のロミデプシン溶液を作製した。また、ヒト血清及び血漿では 1000 ng/mL のロミデプシン溶液も作製した。アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクとの結合の検討では、アセトニトリルに溶解させた[^{14}C]ロミデプシンをアルブミン溶液（40 mg/mL）及び α_1-酸性糖タンパク溶液（1 mg/mL）に添加して、最終濃度 500 ng/mL のロミデプシン溶液を作製した。すべての試料を 37ºC で 3 分間インキュベートして限外ろ過した後、ろ液、血清、血漿及びタンパク溶液の放射能濃度をシンチレーションカウンターで測定し、各試料中の遊離放射能及び結合放射能の割合を算出した。

その結果、検討した濃度でのロミデプシンのタンパク結合率は、ラット血清で 37.8%～40.8%、イヌ血清で 73.1%～87.7%、ヒト血清で 82.2%～94.5%、ヒト血漿で 82.3%～93.8%であった。イヌ血清及びヒト血清でのタンパク結合率は、最高濃度 5000 ng/mL で低い傾向がみられたが、ラット血清ではその傾向はみられなかった。50～1000 ng/mL の濃度（臨床での濃度範囲）でロミデプシンは高いタンパク結合率を示し、ヒト血清で 94%～95%、ヒト血漿で 92%～94%であった。また、ロミデプシンとヒトアルブミン及びヒト α_1-酸性糖タンパクとの結合率はそれぞれ 19.9%及び 93.5%であった。

以上、ロミデプシンのタンパク結合率は、ラット血清と比べてイヌ血清及びヒト血清で高く、ヒト血清とヒト血漿では同程度であった。また、ロミデプシンのタンパク結合には主として α_1-酸性糖タンパクが関与していることが示された。

2.1.2. CRD030201 試験：薬物代謝：FR901228 の代謝に関与するヒト P450 分子種の同定

本試験では、ロミデプシンの代謝に関与する CYP アイソザイムの同定を目的とした。試験結果の要約は 2.6.4-5.5 項、概要表は 2.6.5-11 項に記載した。

検討に用いたミクロソームは、プールされたヒト肝ミクロソームの 2 セット（それぞれ 46 名、12 名から採取）、及び遺伝子組換えヒト CYP アイソザイム 1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9*1（野生型）、2C18、2C19、2D6*1（野生型）、2E1 + チトクローム b_5（b_5）、3A4 + b_5、3A5 及び 4A11 を共発現しているバキュロウイルス感染昆虫細胞から作製したミクロソームであった。ミクロソームをロミデプシン 10 µmol/L と共にインキュベートした後（ただし、薬物動態試験で用いたロミデプシン濃度は 1～60 µmol/L）、HPLC-UV 法（210 nm）で画分を収集し、シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

その結果、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）産生系でロミデプシンをヒト肝ミクロソームと好気的にインキュベートしたところ、20 種類以上の代謝物が生成された。ロミデプシン代謝の Michaelis-Menten 定数（Km）及び最大代謝速度（V_{max}）はそれぞれ 20.3 µmol/L 及び 561.9 pmol/min/mg であった。また、ロミデプシン代謝の推定固有クリアランス値（Clint、計算式 V_{max}/Km）は 27.6 µL/min/mg であった。したがって、これ以降の実験に用いるロミデプシンの濃度は 10 µmol/L（ロミデプシン代謝の Km 値の半分）とし、代謝評価のための指標を代謝速度とすることとした。

14 種類の遺伝子組換えヒト CYP を用いてロミデプシンの代謝を評価した結果、ロミデプシンの代謝速度は CYP3A4 存在下で最大で（2098 pmol/10 min/50 pmol P450）、次いで 3A5、1A1、2B6、2C19 と続いた（それぞれ 352、109、30 及び 28 pmol/10 min/50 pmol P450）。その他の CYP アイソザイムはロミデプシンに対して意義のある代謝活性を示さなかった。

また、12 名から採取したヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ロミデプシンの代謝は、CYP3A4/5 の酵素活性マーカーであるテストステロン 6ß-水酸化酵素活性と密接に相関した（決定係数［r^2］= 0.957）。他の CYP アイソザイムの酵素活性マーカーとロミデプシンの代謝との間では相関性はみられなかった。

さらに、プールされたヒト肝ミクロソームを用いて、ロミデプシン（10 µmol/L）の代謝に及ぼす特異的 CYP3A 阻害薬（ケトコナゾール）の影響、及び CYP3A4/5 活性を特異的に阻害する抗 CYP3A4 抗体の影響を検討した。その結果、ケトコナゾール 0.1、1 及び 10 µmol/L を添加したときのヒト肝ミクロソーム内のロミデプシン代謝活性はそれぞれ対照の 41.2%、10%未満及び 10%未満であった。また、ヒト肝ミクロソームを抗 CYP3A4 抗体と共にプレインキュベートした後にロミデプシンを添加したときのロミデプシン代謝阻害率は 90%を超えていた。

以上のことから、in vitro ヒト肝ミクロソームでロミデプシンは主に CYP3A4 により代謝されることが示された。

2.1.3. CRD030200 試験：薬物代謝：FR901228 の肝代謝における種差

本試験では、ラット、イヌ及びヒトから採取した肝 S9 画分及びミクロソーム画分を用いて、in vitro でのロミデプシン代謝の種差を検討した。試験結果の要約は 2.6.4-5.2 項、概要表は 2.6.5-9 項に記載した。

Sprague-Dawley 系 SPF [Crj:CD(SD)IGS]雄性ラット 5 匹及び雄性ビーグル犬 8 匹から肝 S9 画分及びミクロソーム画分を採取し、プールヒト肝 S9 画分（22 名由来）及び 46 名から採取したヒト肝ミクロソーム画分も用いた。また、放射化学的純度が 98%超、比放射能が 95.3 µCi/mg の[^{14}C]ロミデプシン（コード番号 6710）を用いることとし、最終 NADPH 産生インキュベーション系でのロミデプシン濃度は 10 µmol/L、タンパク濃度は 1 mg/mL であった。インキュベーション、HPLC-UV 法（210 nm）での分離と溶出液の画分収集、シンチレーションカウンターを用いた放射能測定の手順で肝 S9 画分及び肝ミクロソーム画分でのロミデプシンの代謝を評価した。

ロミデプシンを肝ミクロソームとインキュベートする直前の混合液から得た除タンパク上清ではほぼ 100%の放射能が回収されたが、インキュベーション開始後の時間の経過に伴って回収率が低下する傾向が認められた。40 分間インキュベートした混合液の放射能回収率は、ラットが 76.4%、イヌが 89.8%、ヒトが 75.9%であった。インキュベーション混合液にジチオスレイトール（DTT）を添加したところ、放射能回収率が上昇したことから、ロミデプシンは可逆的ジスルフィド結合を介してタンパクと結合する可能性が示唆された。すべての動物種で、NADPH 産生系でのロミデプシンと肝ミクロソームのインキュベーションにより、20 種類以上の代謝物が生成された。

肝ミクロソーム内の NADPH 依存性ロミデプシン代謝活性は、ヒト、ラット、イヌの順で大きく、それぞれ 192.0、116.7 及び 49.7 pmol/min/mg タンパクであり、最大 3.9 倍の差がみられた。ロミデプシンと肝ミクロソームをインキュベートした後に DTT で還元したところ、代謝物のプロファイルに種差は認められなかった。さらに、DTT 存在下でロミデプシンと肝ミクロソームをインキュベートしたときも、代謝物のプロファイルに種差は認められなかった。ヒトで検出された代謝物はすべてラット及びイヌでも検出された。中性条件下で、ロミデプシンはグルタチオンと急速かつ非酵素的に反応し、M1（ロミデプシンの還元型）が生成された。

以上、雄性ラット、雄性イヌ及びヒト由来肝ミクロソーム内のロミデプシン代謝では、質的及び量的に大きな差がないことが示された。

2.1.4. CRD030209 試験：FR901228 のヒト CYP 阻害作用の検討試験、ROMI-DMPK-1479 試験：ヒト肝ミクロソームにおける CYP2B6 及び CYP2C8 阻害剤としてのロミデプシンの in vitro 評価

本試験では、ロミデプシンをヒトに投与したときの薬物-薬物相互作用の可能性を予測するため、ロミデプシンが CYP 活性に及ぼす影響を検討した。試験結果の要約は 2.6.4-7.1 項及び 2.6.4-7.2 項、概要表は 2.6.5-14.1 項及び 2.6.5-14.2 項に記載した。

本試験では、16 名から採取したプールヒト肝ミクロソーム、及び P450 サブタイプ基質であるエトキシレゾルフィン、トルブタミド、S-メフェニトイン、デブリソキン硫酸塩、クロルゾキサゾン、ニフェジピン及びテストステロンを用いた。また、標準阻害物質であるフラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン塩酸塩、キニジン硫酸塩、ジエチルジチオカルバミン酸塩及びケトコナゾールを陽性対照とした。ロミデプシン及び各サブタイプ基質とミクロソームをインキュベートし、反応を停止した後に試料を作製して特異的基質及び既知の代謝物のアッセイを行った。

ロミデプシンは、検討したいずれの濃度でも、エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ（CYP1A2）、トルブタミド水酸化酵素（CYP2C9）、クロルゾキサゾン 6-水酸化酵素（CYP2E1）のいずれの活性も阻害しなかった。また、10 µmol/L 以下の濃度では、ロミデプシンは S-メフェニトイン 4'-水酸化酵素（CYP2C19）、デブリソキン 4-水酸化酵素（CYP2D6）、ニフェジピン酸化酵素（CYP3A4）、テストステロン 6ß-水酸化酵素（CYP3A4）のいずれの活性も阻害しない傾向がみられた。ロミデプシン濃度 100 µmol/L では、これらの酵素活性は対照のそれぞれ 36.5%、76.2%、38.2%及び 30.3%であった。以上の結果から、ロミデプシンがこれらの CYP450 サブタイプを濃度依存的に阻害することが示された。

プール肝ミクロソームでの CYP2B6 活性及び CYP2C8 活性に対するロミデプシンの影響を、プローブ基質としてそれぞれブプロピオン及びパクリタキセルを用いて検討した。直接阻害の検討に用いた実験条件下で、ロミデプシンは 30 µM 以下の濃度では CYP2B6 を阻害しなかったが、100 µM の濃度での酵素活性は対照の 74%であった。また、ロミデプシンは CYP2C8 活性に対してある程度の阻害作用を示し、100 µM での酵素活性は対照の 63%であった。CYP2B6 及び CYP2C8 に対する直接阻害の総 IC_{50} 値は 100 µM を超えていた。以上の結果から、ロミデプシンは 30 µM（約 16,000 ng/mL）の濃度では CYP2B6 活性を直接阻害しないが、100 µM（約 54,000 ng/mL）の濃度では CYP2B6 活性を 26%阻害することが示された。また、CYP2C8 活性に対してロミデプシンはある程度の阻害作用を示し、100 µM の濃度では 37%阻害した。

時間依存性阻害の検討に用いた実験条件下で、10 µM 以下の濃度のロミデプシンは、NADPH 添加又は非添加による 30 分間のプレインキュベーション後に、CYP2B6 及び CYP2C8 に対して阻害作用を示さなかった（20%未満の阻害）。一方、ロミデプシンの 30 及び 100 µM の濃度での CYP2B6 活性は NADPH 添加による 30 分間のプレインキュベーション後にそれぞれ 62%及び 37%で、NADPH 非

添加の場合はそれぞれ 80%及び 47%であった。また、ロミデプシンの 30 及び 100 μM の濃度での CYP2C8 活性は NADPH 添加による 30 分間のプレインキュベーション後にそれぞれ 78%及び 53%で、NADPH 非添加の場合はそれぞれ 88%及び 62%であった。これらの結果から、ロミデプシンは CYP2B6 活性及び CYP2C8 活性を時間依存的にわずかに阻害し、IC_{50} は 30 μM を超えることが示された。すべての陽性対照が各酵素活性を阻害し、このアッセイ系の適切性が確認された。

以上、ロミデプシンは 10 μM 以下の濃度では CYP 活性に対して阻害作用を示さなかった。期待される血漿中 C_{max} をはるかに上回る濃度である 100 μM（約 54,000 ng/mL）では、CY3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP2D6 のマーカー活性をある程度阻害した。

2.1.5. ROMI-DMPK-001 試験：初代培養ヒト肝細胞中でのロミデプシンのチトクローム P450 誘導作用に関する in vitro 評価

本試験では、CYP 誘導による薬物-薬物相互作用を評価するため、初代培養ヒト肝細胞を用いてロミデプシンが肝 CYP 酵素を誘導する可能性を検討した。結果の要約は 2.6.4-7.3 項、概要表は 2.6.5-14.3 項に記載した。

3 つのヒト肝臓からそれぞれ採取した 3 つの培養ヒト肝細胞標本（1 プレートあたりの細胞数約 900 万個、1 ウェルあたりの細胞数約 35 万個）を、溶媒対照（DMSO、0.1%）、ロミデプシン（0.5、2、10 μM のいずれか）又は 3 つの既知のヒト CYP 誘導薬（陽性対照：オメプラゾール［50 μM］、フェノバルビタール［1000 μM］、リファンピン［10 μM］）で 1 日 1 回、連続 2 日間処理した。その後、in situ 試料を採取し、CYP1A2（フェナセチン O-脱アルキル化）、CYP2B6（ブプロピオン水酸化）及び CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化）の活性を測定した。また、TaqMan®を用いた定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法によって各 CYP アイソザイムの mRNA 量も解析した。

陽性対照が誘導能を示した条件下でロミデプシン（0.5～10 μM）を処理した結果、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の触媒活性や mRNA 濃度の誘導はみられなかった。また、ロミデプシンは CYP1A2 をわずかに誘導したが（陽性対照の 10%未満）、その誘導の臨床的意義はないと考えられた。

2.1.6. CRD040013 試験：薬物代謝：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法によるロミデプシンの in vitro 及び in vivo 代謝物の同定

雄性ラットにロミデプシン（0.3 mg/kg）を静脈内投与する放射能マスバランス試験（CRD040009 試験）で、ロミデプシン及びその代謝物が主に胆汁を介して糞便中に排泄されることが示され（2.6.4-6.1 項）、その関連試験（CRD040010 試験）では、CRD040009 試験の[^{14}C]ロミデプシンを投与されたラットから採取した血漿及び排泄物を用いてロミデプシンの代謝プロファイルを検討した結果、血漿中、尿中、糞便中及び胆汁中にロミデプシンの代謝物が多数検出され、1 つの代謝物が大半を占めるということはなかった（2.6.4-5.1 項）。また、血漿中に検出された代謝物の一部は、血漿タンパクと結合していると考えられた。

上述の結果を踏まえ、本試験では、in vitro 及び in vivo で生成されたロミデプシン代謝物の化学構造を検討した。試験結果の要約は 2.6.4-5.3 項、概要表は 2.6.5-10 項に記載した。

5 匹の Sprague-Dawley 系 SPF [Crj:CD(SD)IGS]雄性ラットから肝ミクロソーム画分を採取し、また、46 名から採取したプールヒト肝ミクロソームも用いた。胆汁試料は、[^{14}C]ロミデプシンを大腿静脈内投与した 17 匹の Sprague-Dawley 系 SPF [Crj:CD(SD)IGS]雄性ラットから胆管カニューレによって採取した。胆汁はロミデプシン投与後 8 時間かけて収集した。

肝ミクロソームをロミデプシン及び NADPH 産生系と共にインキュベートした。HPLC による代謝物と親化合物の分離を促進するため、インキュベート済みのミクロソーム及び胆汁試料を処理した。代謝物を同定するため、放射能測定用に画分を収集し、エレクトロスプレーイオン化／イオントラップ質量分析を用いて質量とフラグメンテーションパターンを求めた。比較用として、ロミデプシンのマスクロマトグラム及びフラグメンテーションパターンを作成した。

ラット及びヒトの肝ミクロソーム内の in vitro でのロミデプシンの代謝物として、代謝物 M1～M14（CRD040013 試験 Figure 6）が生成された。代謝物 M1 と M2 は、ロミデプシンを DTT と共にインキュベートした時に生成された還元物と同じであった。また、ラット胆汁中の in vivo ロミデプシン代謝物として、代謝物 M15～M17 が分離された（CRD040013 試験 Figure 86）。M17 はヒト肝ミクロソームの in vitro 代謝実験でも検出された。さらに、ロミデプシンとグルタチオンとのインキュベーションによって、グルタチオン抱合体代謝物 M18～M20 が生成された（CRD040013 試験 Figure 58、60、62）。加えて、ヒト肝ミクロソーム中では、上述の代謝物 M1～M14 及び M17 のほかに代謝物 M21～M28 が生成された（CRD040013 試験 Figure 69、71、73、75、77、79、81、83）。

以上、ラット及びヒトのいずれの動物種でもロミデプシンは in vitro 及び in vivo で広範に代謝された。また、ラットでの代謝物のほとんどはヒトでも認められた。

2.1.7. ROMI-DMPK-1510 試験：ROMI-ADVM-002 試験の代謝物分析と同定

本試験では、ROMI-ADVM-002 試験（進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすリファンピン反復経口投与の影響を検討する第 1 相 2 期オープンラベル試験）の第 1 期中の患者から採取したプールヒト血漿を用いて、ロミデプシン代謝物を同定した。試験結果の要約は 2.6.4-5.4 項に記載した。

投与後 0～48 時間の範囲で規定された複数の検体採取時点で患者 13 名から血漿検体を採取し、Hamilton プール法でプールして各患者ごとに検体を作製した。続いて、各患者ごとの Hamilton プール血漿検体から等量を抜き取って一緒にプールし、総プール検体を作製した。アセトニトリルとメタノールの有機混合物（1:1 v/v）を用いて血漿検体を抽出し、濃縮した後に LC-UV/MS 分析を実施した。なお、質量分析による代謝物の検出及び特性解明を至適化するため、ヒト及びラット肝ミクロソームを用いて NADPH 及び DTT 存在下の in vitro で生成したロミデプシン代謝物のプロファイルも明らかにし、ヒト血漿のプロファイルと比較した。

ヒト及びラット肝ミクロソームでのインキュベーションではロミデプシンの一酸化代謝物（M3、M7、M13、M14 及び M21）が検出された。また、NADPH 存在下でヒト及びラット肝ミクロソームと共にロミデプシンをインキュベートしたものに DTT を添加すると、還元ジスルフィド結合を有する一酸化及び二酸化代謝物（M5、M8 及び M9）が生成された。また、ロミデプシン二量体（M11 及び M12）もヒト及びラット肝ミクロソームで検出された。本試験で同定された全 12 種類のロミデプシン代謝物のクロマトグラフ保持時間及び質量スペクトルは、先行試験の報告（CRD040013 試験及び CRD030201 試験）と概ね一致した。

ROMI-ADVM-002 試験のプールヒト血漿中で同定された主な分析物はロミデプシンのみであり、UV 検出及び質量分析のいずれの方法でもそれ以外の分析物は検出されず、投与前後で血漿検体の UV 又は MS のクロマトグラムを比較した場合でも、新しい代謝物を示すピークは認められなかった。

以上、患者から採取した血漿検体中で同定された主な血中循環成分はロミデプシンの未変化体のみであり、その他に血漿中で同定された既知の代謝物はなかった。投与前後の検体を比較した場合でも、新しい代謝物もヒト特有の代謝物も検出されなかった。

2.1.8. ROMI-DMPK-1442 試験：取込及び排出薬物トランスポーターに係るロミデプシンの相互作用の評価

本試験では、BCRP、MRP2、BSEP 発現小胞及び対照小胞、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 発現細胞及び対照細胞、並びに凍結保存されたヒト肝細胞を用いてロミデプシンの取り込みを検討した。また、MDR1 発現細胞、BCRP、MRP2、BSEP 発現小胞、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 発現細胞及びその対照細胞又は対照小胞を用いてロミデプシンの阻害能も検討した。試験結果の要約は 2.6.4-7.4 項、概要表は 2.6.5-14.4 項に記載した。

基質評価のため、1 及び 10 µM（それぞれ約 540 及び 5400 ng/mL に相当）の濃度のロミデプシンをトランスポーター発現細胞／小胞内及び対照細胞／小胞内でインキュベートした。また、各トランスポーターの試験系の適切性の確認のため、既知の標準基質及び標準阻害物質も用いた。

その結果、プローブ基質及び陽性対照阻害物質が適切に機能する実験条件下で、ロミデプシンは BCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 のいずれの基質でもなかった。ロミデプシンは凍結保存ヒト肝細胞に時間依存的かつ温度依存的に取り込まれたことから、ロミデプシンの取り込みには OATP を介さない能動的な機序が関与していると考えられた。また、ロミデプシンは BCRP、MRP2、MDR1、OAT3 を阻害しなかった。さらに、OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP に対しては、1 µmol/L（臨床濃度）ではいずれも阻害しなかったが、10 µmol/L ではわずかな阻害が認められた。

2.1.9. Xiao, 2005：デプシペプチド FK228（FR901228、NSC-630176）は P 糖タンパク及び多剤耐性関連タンパク 1 を介して排出される。*J Pharmacol Expt Ther* 2005 313(1):268-76

本試験では、P 糖タンパク及び MRP1 の存在下及び非存在下でのロミデプシンの Caco-2 細胞単層の頂端側から側底側への輸送（AP→BL）及び側底側から頂端側への輸送（BL→AP）を検討した。また、ロミデプシンが MRP1 の基質であることを示すため、ヒト赤血球を用いた in vitro 取り込み試験及び MRP1(-) HL60 細胞及び MRP1(+) HL60Adr 細胞を用いた細胞傷害性試験を実施した（Xiao, 2005）。

ロミデプシン耐性細胞株（HCT15R）を HCT15 結腸癌から作製し、70 オリゴマーcDNA マイクロアレイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、ウェスタンブロット解析、ヒストンアセチル基転移酵素（HAT）及び HDAC 活性測定、細胞傷害性分析を用いて HCT15R の特性を検討した。

その結果、ロミデプシンは Caco-2 細胞単層をほぼ一方向に移動し、非飽和状態での BL→AP のみかけの透過係数（P^{app}）は AP→BL の 32 倍であった。P 糖タンパク阻害により BL→AP の P^{app} が低下し、AP→BL の P^{app} が上昇した。赤血球ではロミデプシンの濃度依存的な取り込み及び飽和性の排出が認められた。HL60Adr 細胞のロミデプシン耐性は HL60 細胞の 4 倍であったが、シクロスポリン又はベラパミルを用いて MRP を阻害したところ、この耐性は消失した。ロミデプシンに対する耐性獲得の主要な機序は、MRP や HAT/HDAC 酵素活性の変化ではなく、P 糖タンパクのアップレギュレーションであった。

以上の結果から、ロミデプシンは P 糖タンパク及び MRP1 の基質であり、in vitro でのロミデプシン耐性には主として可逆的な P 糖タンパクのアップレギュレーションが関与することが示された。

2.2. 臨床薬理試験

2.2.1. T-95-0077 試験：難治性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静脈内投与する第 1 相試験

T-95-0077 試験は、難治性の悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、用量漸増デザインを用いて、1 サイクルを 21 日間とし各サイクルの 1 及び 5 日目にロミデプシンを 4 時間点滴静注したときの薬物動態を検討した（2.7.6-1 項）。

本試験でのロミデプシンの検討用量は 1.00、1.70、2.50、3.50、6.50、9.10、12.70、17.80 及び 24.90 mg/m^2 であった。本試験には計 38 名の患者が登録され、ロミデプシンが投与された。38 名中 35 名が評価可能な薬物動態プロファイルを有した。また、このうち 6 名では 2 つ以上の異なる用量が投与され、それぞれの用量で薬物動態プロファイルが得られた。血漿中濃度測定用の血液検体は、投与開始前、投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、7、10、16、24 及び 48 時間後に採取され、さらに 96 時間後（5 日目の投与開始前）、100 時間後（5 日目の投与終了時）及び 103 時間後（5 日目の投与終了 3 時間後）にも採取された。薬物動態はノンコンパートメント法で解析した。

その結果、ロミデプシンの薬物動態プロファイルは用量間及びサイクル間で類似した。t_{max} は 2～4 時間後であり、ばらつきが認められたが、これは中心静脈ラインからの検体採取の技術的な問題、又はロミデプシン投与後の急速かつ広範囲な組織分布に起因すると考えられた。また、C_{max} 及び AUC_{inf}（いずれも平均値）は用量増加に伴ってほぼ比例的に増加した。ロミデプシンの検討した用量範囲（1.00～24.90 mg/m^2）でのクリアランス（平均値）は 159～604 mL/min/m^2 で、肝経由血流速度と同程度以上であったことからロミデプシンは速やかに体外排出されると考えられた。検討した用量範囲での平均分布容積（V_{ss}）は 7.1～76.0 L/m^2 で、ヒトの推定体内総水分量と同程度以上であった。

以上、悪性腫瘍患者でのロミデプシンの薬物動態は、検討した 1.00～24.90 mg/m^2 の用量範囲で線形であった。また、反復投与による影響は認められなかった。

2.2.2. T-95-0022 試験：進行性の悪性腫瘍患者を対象としたロミデプシンの臨床試験

T-95-0022 試験は、進行性の悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、用量漸増デザインを用いて、1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8 及び 15 日目にロミデプシンを 4 時間点滴静注したときの薬物動態を検討した（2.7.6-2 項）。

本試験でのロミデプシンの検討用量は 1.00、2.00、3.25、5.00、7.50、13.30、17.70 及び 23.54 mg/m^2 であった。本試験には計 33 名の患者が登録され、ロミデプシンが投与された。薬物動態は以下の 2 つの測定法を用いて解析した。

- 非特異的低感度 HPLC-UV 法：1.00～7.50 mg/m^2 での薬物動態解析に使用
- LC/MS/MS 法：13.30～23.54 mg/m^2 での薬物動態解析に使用

なお、HPLC 法は非特異的であったため、ここで得られたデータは信頼性に欠けると考えられる。

2.2.3. AN10018a：薬物動態のノンコンパートメントモデルの構築及び用量比例性の評価

AN10018a では、T-95-0077 試験でのロミデプシンの薬物動態データを再解析し、統計学的モーメント法と情報グラフィカル解析法を用いてロミデプシンの薬物動態の特性を明らかにするとともに、

パワーモデル法を用いてロミデプシンの用量比例性を検討した。ロミデプシン投与 1 日目のデータ及び WinNonlin Version 5.1.1（Pharsight 社）を用いて解析した。なお、情報グラフィカル解析法及びパワーモデル法のいずれも元々の T-95-0077 試験での解析では用いていなかった。

検討した全用量間での t_{max} の中央値の範囲は 2～4 時間後であり、その全体での中央値は 2.5 時間であった。全体でのクリアランスの中央値は約 26 L/h で、分布容積が大きいことが示されたことから、ロミデプシンの広範囲な体内分布が示唆された。また、グラフィカル解析法を用いて、人種や性別などの共変量が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討した結果、人種、性別のいずれもロミデプシンのクリアランス及び V_{ss} に影響を及ぼさないと考えられた。C_{max} 及び AUC_{inf} は、用量増加に伴って用量比例的に増加したことから（Figure 1 及び Figure 2）、ロミデプシンの用量を 2 倍に増量したとき、AUC_{inf} と C_{max} の平均値も 2 倍になると予測される。

Figure 1: AUC_{inf} と実際に投与された用量との関係

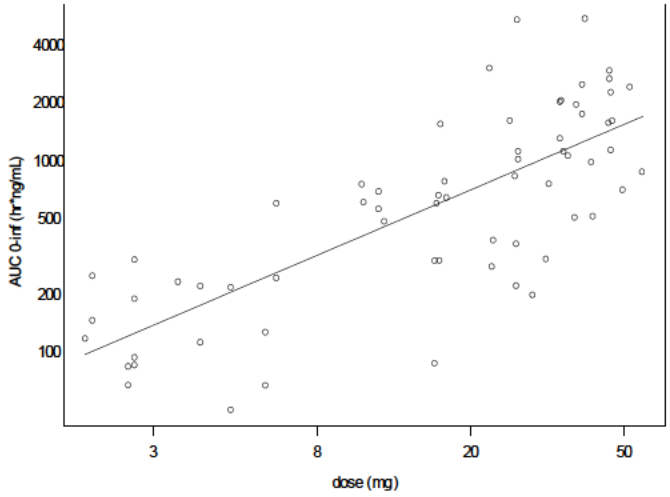
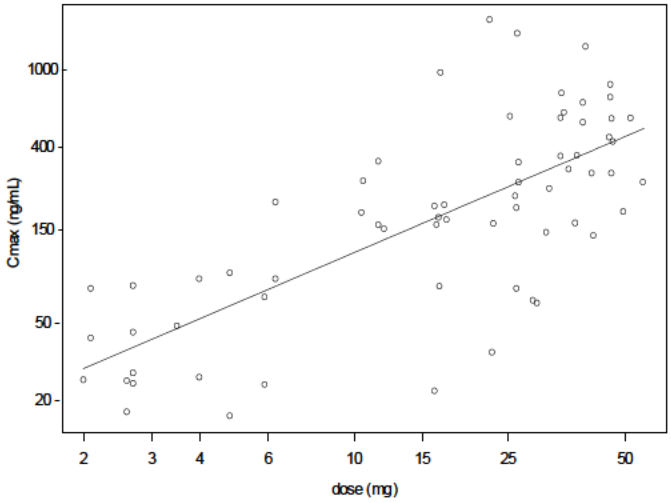


Figure 2: C_{max} と実際に投与された用量との関係



2.2.4. NCI 1312 試験：皮膚 T 細胞リンパ腫及び再発性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたロミデプシンの第 2 相試験

本試験では、CTCL 患者又は PTCL 患者でのロミデプシンの薬物動態の特性を WinNonlin v 5.0（Pharsight 社）を用いたノンコンパートメント解析で評価した。ロミデプシンは、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に 14 mg/m^2 又は 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 18 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。18 mg/m^2 が投与されたのは PTCL 患者 1 名及び CTCL 患者 3 名であり、残りの患者には 14 mg/m^2 が投与された。血液検体は、ロミデプシン投与前、投与開始 4 時間後（投与終了時）、投与開始 6、11、13、15、18 及び 24 時間後に採取された。評価可能な薬物動態データは計 98 名（PTCL 患者 34 名、CTCL 患者 64 名）から得られた。

14 mg/m^2 が投与された 94 名での薬物動態パラメータの結果を Table 3 に示す。

Table 3: 14 mg/m^2 投与時のロミデプシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均	95%信頼区間
AUC	1549 ng•h/mL	1349～1777 ng•h/mL
C_{max}	377 ng/mL	337～421 ng/mL
$t_{1/2}$	2.92 時間	2.54～3.36 時間
t_{max}	4.0 時間	2.1～4.7 時間

2.2.5. AN10022：ポピュレーション薬物動態モデルの構築及びバリデーション

AN10022 では、ポピュレーション薬物動態解析を実施して、進行性の悪性腫瘍患者でのロミデプシンの薬物動態を評価した。当該解析の主要目的は 6 つの試験の薬物動態データを用いてポピュレーション薬物動態モデルを構築し、バリデートすることであった。また、副次目的は、腎機能及び肝機能（米国国立がん研究所［NCI］Organ Dysfunction Working Group［ODWG］基準）がロミデプシンの薬物動態に及ぼす影響を評価すること、及び曝露-QTc 解析をサポートするための予測ポピュレーション薬物動態モデルを構築することであった。

2.2.5.1. データ解析方針

ポピュレーション薬物動態解析のためのデータは NCI 1312 試験、FJ-228-0001 試験、FJ-228-0002 試験、GPI-04-0001 試験、GPI-06-0005 試験、T-95-0077 試験の 6 試験から得た。なお、各試験のデザインの違いから、各試験で検体採取の頻度は異なっており、また、同じ試験内でもサイクル間で検体採取の頻度が異なっているケースがあった。

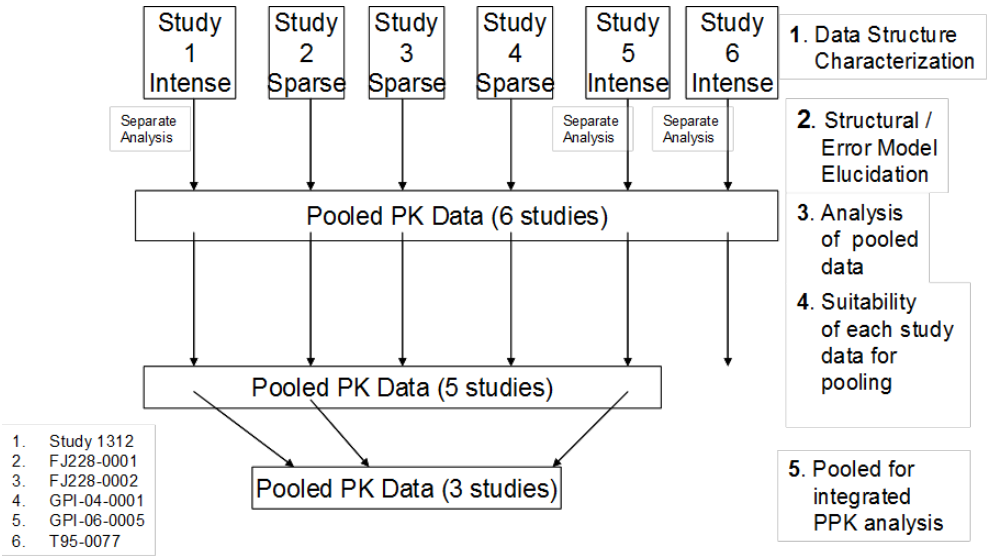
ポピュレーション薬物動態モデルの構築に向けて試験間の薬物動態データを効率的に併合するべく、併合には以下の 3 つの基準を考慮した。

1. 併合データを特徴付ける上で、構造モデル及び被験者間変量効果モデルが適切である
2. 残差変動性を特徴付ける上で、各試験データの残差モデル又は異なる残差モデルが充足している
3. データに対するモデルの適切性を向上させる上で、体重、試験効果、体表面積（BSA）などの共変量を固定効果として用いるデータが均質でないこと（Ette, 2003）

また、ポピュレーション薬物動態モデル構築のために採用したデータの解析方針を Figure 3 に示す。当該方針は以下の 5 つのステップで構成された：1）データ構造の明確化、2）構造モデル及び誤差

モデルの解明、3）全試験の併合データの解析、4）併合に用いる各試験のデータセットの適切性の判定、5）ポピュレーション薬物動態モデル構築に向けた適切な試験データの併合。

Figure 3: ポピュレーション薬物動態モデルの構築に用いた解析方針



注：個々の予測モデルは検体を高頻度に採取した試験（NCI 1312 試験、GPI-06-0005 試験、T-95-0077 試験）の薬物動態データを用いて構築

検体採取の頻度が多かった 3 試験（NCI 1312 試験、GPI-06-0005 試験、T-95-0077 試験）の薬物動態データを個々に解析して、構造モデルの特定及び薬物動態データを最も良く表す残差モデルの特徴付けを行った。薬物動態データの特徴付けには 3-コンパートメント線形モデルを用いた。

上記 3 試験の構造モデル及び変量効果モデルを解明した後、これらの試験の薬物動態データを、検体採取の頻度が少なかった 3 試験（FJ-228-0001 試験、FJ-228-0002 試験、GPI-04-0001 試験）のデータと併合して全 6 試験の併合解析データセットを作成した。

データに対するモデルの適切性を試験ごとに評価した結果、残差変動性を明らかにするべく異なる誤差モデルを用いたものの、T-95-0077 試験の特徴は十分に解明できなかった。残りの 5 試験も同様に解析した結果、FJ-228-0002 試験と GPI-04-0001 試験では、当該試験データを最も良く特徴付ける異なる誤差モデルを用いたにもかかわらず、その特徴は十分に解明できなかった。これらの試験は、上述したデータ併合のための基準を満たしていなかったため、併合データセットから除外した。したがって、ポピュレーション薬物動態モデル構築には、それ以外の NCI 1312 試験、FJ-228-0001 試験、GPI-06-0005 試験のデータを併合して解析することとした。

2.2.5.2. ポピュレーション薬物動態モデルの構築

ポピュレーション薬物動態モデルは、探索的データ解析と非線形混合効果モデリングとの組合わせで構築した。補正線の重ね合わせがある又はない Pairs プロット（散布図マトリクス）を用いて、パラメータと連続共変量及びカテゴリカル/2 値共変量との関係を検討した。また、カテゴリカル/2 値共変量ごとの箱型図も用いて、パラメータと連続共変量との関係を検討した。

構造薬物動態モデルを選択する又はポピュレーション薬物動態モデルを構築する上で、漸近カイ 2 乗分布尤度比検定で算出した非線形混合効果モデルでの共変量の選択及び保持に必要な有意水準は $\alpha = 0.005$ であった。自由度が 1 変化するには対数尤度差 7.88 が必要であった。被験者間の薬物動態のばらつきを特徴付ける可能性のある変数として、年齢、性別、人種、体重、BSA、軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害といった共変量が評価された。

最終ポピュレーション薬物動態モデルには、ロミデプシンのポピュレーション薬物動態を特徴付ける上で意義があることが判明したすべての共変量が含まれた。構築したすべての予測ポピュレーション薬物動態モデルは予測チェックによってバリデートされた。

2.2.5.3. 共変量の解析

ポピュレーション薬物動態解析の結果、年齢、人種、性別、軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害はロミデプシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された。ポピュレーション薬物動態モデルで、ロミデプシンのクリアランスに対する最も重要な予測因子は試験効果と体重であった。試験効果は、被験者のタイプと、ポピュレーション薬物動態データセットには含まれていない他の潜在的な変数を反映していると考えられる。また、体重がロミデプシンのクリアランスの予測因子であったことに関連して、ロミデプシンはがん患者に対し BSA に基づいて投与されるが、BSA は体重と密接に相関しているため、BSA に基づく投与は適切と考えられる。体重及び試験効果はロミデプシンのクレアチニンがばらつく原因のそれぞれ約 2%及び 4%で、このことは今回の解析データセットに含まれる患者に対し、複数のロミデプシンの用法・用量を設定する必要がないことを示している。

腎機能障害の影響

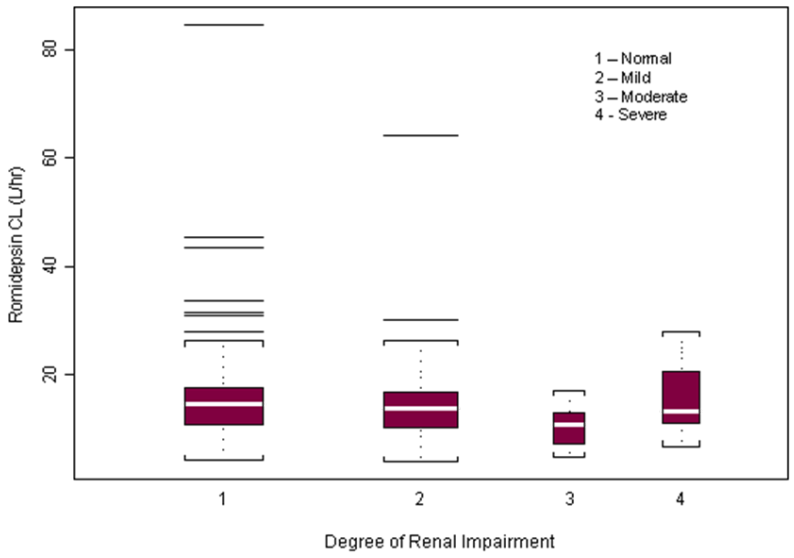
Cockcroft-Gault 式（Cockcroft, 1976）を用いて被験者のクレアチニンクリアランスを算出し、腎機能障害試験に関する FDA ガイダンス（Guidance, 1998）に従って、腎機能障害の重症度別に被験者を 4 つのグループに分類した（Table 4）。ロミデプシンのクリアランスに及ぼす腎機能障害の影響は箱型図を用いたグラフィカル解析によって検討した。当該検討にあたっては、クリアチニンクリアランスを連続共変量としてモデル化することで共変量内の情報量を保持した。共変量の効果を検討する上で、この手法は腎機能障害のカテゴリー分類よりも高い検出力を有する。

Table 4: 腎機能障害の重症度

グループ	内容	推定クレアチニンクリアランス（mL/min）
1	正常腎機能	＞80
2	軽度腎機能障害	50～80
3	中等度腎機能障害	30～50
4	重度腎機能障害	＜30

腎機能障害の重症度とロミデプシンのクリアランスとの箱型図による検討の結果、腎機能の程度とロミデプシンのクリアランスとの間に関連性はみられず、腎機能がロミデプシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（Figure 4）。なお、この解析結果は軽度から重度の腎機能障害の被験者を対象としたものであり、末期腎不全の被験者は含まれていない。

Figure 4: 腎機能の程度とロミデプシンのクリアランスが関連しないことを示す箱型図



肝機能障害の影響

非臨床試験でロミデプシンが主に肝臓から排出されることが示され、かつ、非臨床動物（ラット、イヌ）とヒトの間で代謝パターンが類似していることから、肝機能障害がロミデプシンのクリアランスに及ぼす影響を NCI ODWG の肝機能分類の基準を用いて評価した（Table 5）。NCI 肝機能分類は、肝機能障害試験に関する FDA ガイダンスで推奨されている Child-Pugh スコア分類と類似していることが知られている。肝機能障害の影響の検討は、まずポピュレーション薬物動態モデル構築の一環として実施した後に、ランダム化検定及び薬物動態／薬力学知識創造アプローチにより実施した（Ette, 2005）。

Table 5: 米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group（NCI ODWG）の肝機能分類

グループ	肝機能検査値
正常	総ビリルビン：≤ 正常値上限、AST：≤ 正常値上限
軽度肝機能障害	総ビリルビン：≤ 1.5 × 正常値上限、AST：> 正常値上限 [a]
中等度肝機能障害	総ビリルビン：> 1.5～3.0 × 正常値上限、AST：問わない
重度肝機能障害	総ビリルビン：> 3～10 × 正常値上限、AST：問わない

AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

[a] 軽度肝機能障害の場合、総ビリルビン値が正常値上限を超えていれば、AST は問わない。

NCI ODWG 基準による正常～軽度肝機能障害は Child-Pugh の A グループに相当し、中等度～重度肝機能障害は Child-Pugh の B 及び C グループに相当する（Patel, 2004; Ramanathan, 2008）。

解析には 3 試験（NCI 1312 試験、FJ-228-0001 試験、GPI-06-0005 試験）のデータを用いた。これらの試験は 2.7.2-2.2.5 項で記したポピュレーション薬物動態モデル構築のための併合基準を満たしていたため、当該 3 試験のデータを併合することとした。肝機能別の評価対象は、正常肝機能が 120 名、軽度肝機能障害が 15 名、中等度肝機能障害が 2 名であった。このデータセットに対し、パーセンタイル分割及びランダム化検定の手法を適用することとし、また、これがロミデプシンのクリアランスに及ぼす中等度肝機能障害の影響に関する知見の基礎となった。

ランダム化検定の結果、正常、軽度、中等度の 3 つの肝機能カテゴリーの間で有意差は認められなかった。なお、ランダム化前にパーセンタイル分割法を用いたため、被験者を様々な肝機能サブグループに分割でき、ランダム化検定の実施の際に一度に 2 つのグループを作ることが可能であった。

肝機能障害の影響は薬物動態／薬力学知識創造アプローチ（Ette, 2005）によって検討した。この検討に用いたデータセットでの共変量の分布を Figure 5 に示す。また、肝機能を 3 群（正常 vs. 軽度 vs. 中等度：HPIM と称する）のカテゴリカル変数、及び 2 群（正常及び軽度 vs. 中等度：HPIG と称する）の 2 値変数としてモデル化した。これらの群でのロミデプシンのクリアランスの分布を Figure 6 に示す。このアプローチは、シミュレーション、モデリング及びブートストラップ反復安定性を用いており、一般化加法モデル及び非線形混合効果モデルに適用された。一般化加法モデルのブートストラップでは、試験効果及び体重が共変量として 60%以上の割合で選択された。HPIM 及び HPIG は 40.5%以下であったが、非線形混合効果モデルでは試験効果及び体重に加えて HPIG も検定した。当該アプローチの結果、最終的に肝機能障害（軽度又は中等度）はロミデプシンのクリアランスの重要な予測因子ではないことが示された。

なお、当該解析データセットには中等度の肝機能障害を有する被験者が 2 名のみであったが、別途、種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫患者、慢性リンパ性白血病患者及び固形癌患者を対象にロミデプシン単回投与時の薬物動態を検討するオープンラベル試験が進行中である（2.7.2-2.2.14 項及び 2.7.2-6 項）。

Figure 5: 肝機能障害の影響の検討に用いたデータセットでの共変量の分布

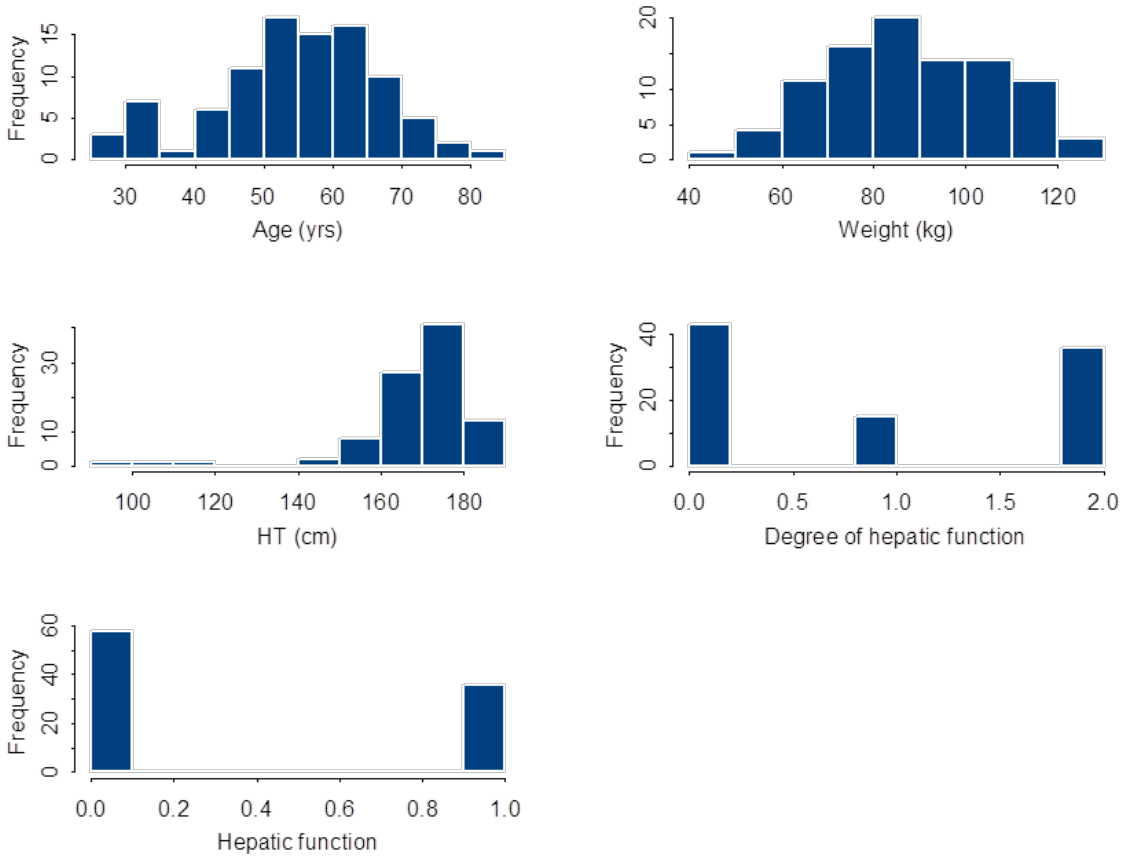
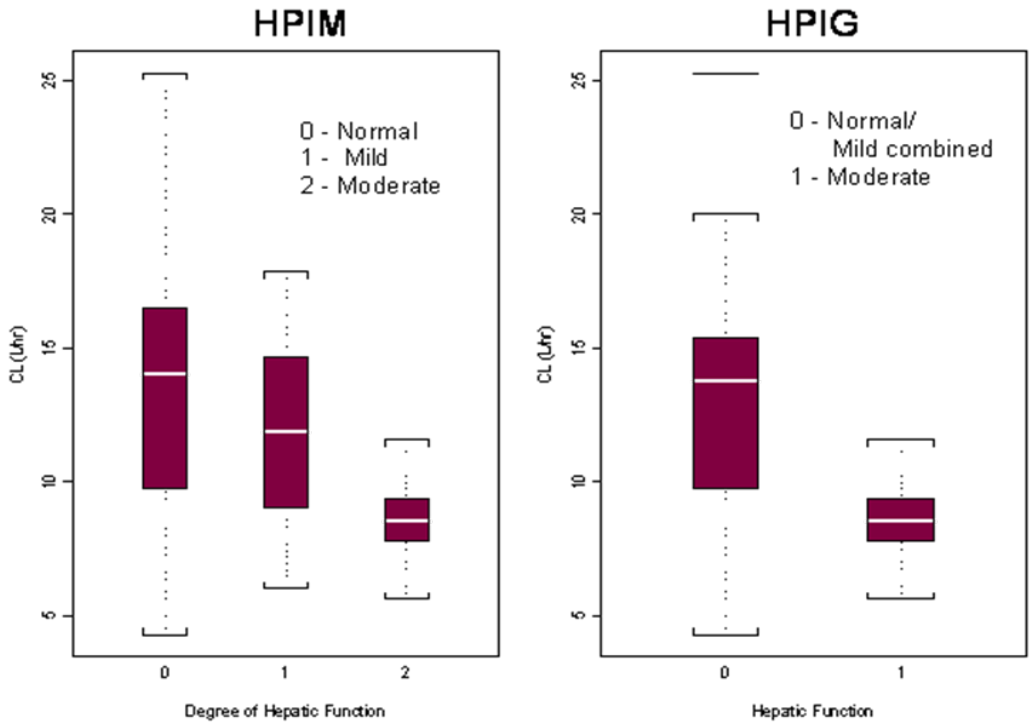


Figure 6: 肝機能障害の重症度別のロミデプシンのクリアランスの分布を示す箱型図



左図： HPIM（正常肝機能：0、軽度肝機能障害：1、中等度肝機能障害：2 の 3 群に分類）
右図： HPIG（正常肝機能及び軽度肝機能障害：0、中等度肝機能障害：1 の 2 群に分類）

以上のことから、ポピュレーション薬物動態モデルは試験効果と体重の 2 つを共変量として構築された。このポピュレーション薬物動態モデルは濃度を予測することが可能であり、使用する上で適切と考えられた。

2.2.5.4. 曝露-QTc 解析をサポートする予測ポピュレーション薬物動態モデルの構築

NCI 1312 試験及び GPI-06-0005 試験の 2 試験から得られたデータを用いて、心拍数及び QTc 間隔に対する曝露-反応解析をサポートする予測ポピュレーション薬物動態モデルを構築した（5.3.3.5.1 項 AN10022 の Table 1）。NCI 1312 試験でのロミデプシンの血漿中濃度は 2.0～989.8 ng/mL であった。GPI-06-0005 試験でのロミデプシンの血漿中濃度は投与後 24 時間の範囲で 0.34～1240.0 ng/mL であり、最高血漿中濃度の多くは投与終了時に認められた。各試験のデータセットは別々に解析され、バリデートされた。

クリアランス、V1、末梢コンパートメント 1 の分布容積（V2）、中央コンパートメントと末梢コンパートメント 1 とのコンパートメント間クリアランス（Q2）、末梢コンパートメント 2 の分布容積（V3）、中央コンパートメントと末梢コンパートメント 2 とのコンパートメント間クリアランス（Q3）のパラメータを含む 3-コンパートメント線形薬物動態モデルを用いて、各試験のロミデプシン薬物動態データの特性を検討した。薬物動態／薬力学解析での薬物動態パラメータの経験的ベイズ推定値の要約を Table 6 に示す。

2 試験の被験者集団でのロミデプシンの体内動態のばらつきを説明できる共変量はなかった。このポピュレーション薬物動態モデルは濃度を予測することが可能であり、使用する上で適切と考えられた。

Table 6: 薬物動態パラメータの経験的ベイズ推定値の要約

試験		CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)	Q2 (L/h)	V3 (L)	Q3 (L/h)
NCI 1312	中央値	13.3	5.90	10.0	0.410	2.27	1.15
	範囲	5.94-30.0	3.42-25.3	8.67-12.3	0.230-1.90	NA	NA
GPI-06-0005	中央値	7.90	3.88	4.84	0.56	2.56	0.300
	範囲	4.31-17.8	2.23-4.51	NA	NA	NA	NA

CL = クリアランス; NA = 該当なし; Q2 = 中央コンパートメントと末梢コンパートメント 1 とのコンパートメント間クリアランス; Q3 = 中央コンパートメントと末梢コンパートメント 2 とのコンパートメント間クリアランス; V1 = 中央コンパートメントの分布容積; V2 = 末梢コンパートメント 1 の分布容積; V3 = 末梢コンパートメント 2 の分布容積

また、GPI-06-0005 試験のデータセットには全被験者の投与後 24 時間の薬物動態プロファイルが含まれていたことから、GPI-06-0005 試験の薬物動態プロファイルの消失終末相のデータに対し、線形回帰を用いて中央コンパートメントでのロミデプシンの $t_{1/2}$ を推定した。

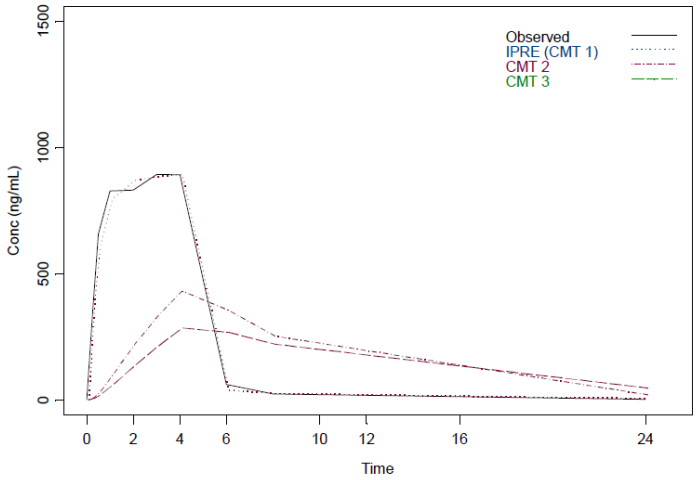
GPI-06-0005 試験データを用いた $t_{1/2}$ の推定値を Table 7 に、非線形混合効果モデルでの異なるコンパートメントに対する濃度-時間プロファイルを Figure 7 に示す。

実際の測定データと非線形混合効果モデルのコンパートメント 1 の予測濃度が重なったことから、ロミデプシンの $t_{1/2}$ の推定は実質的に中央コンパートメントからの $t_{1/2}$ の推定を意味する。したがって、GPI-06-0005 試験での $t_{1/2}$ の平均値である 3.6 時間は、中央コンパートメントからの $t_{1/2}$ であり、全身からの $t_{1/2}$ ではない。なお、1-コンパートメントモデルでは $t_{1/2}$ は薬物体内動態の一部しか表さないことから、薬物動態が複数のコンパートメントにまたがる薬物の場合、$t_{1/2}$ はあまり有用なパラメータではないと考えられる（Shafer, 1991）。

Table 7: GPI-06-0005 試験データを用いた $t_{1/2}$ の推定値（中央コンパートメントからの $t_{1/2}$）

パラメータ	最小値	第 1 四分位	中央値	平均値	第 3 四分位	最大値
$t_{1/2}$（h）	2.92	3.29	3.57	3.59	3.77	4.2

Figure 7: 非線形混合効果モデルでの異なるコンパートメントに対する濃度-時間プロファイル



CMT1 = コンパートメント 1; CMT2 = コンパートメント 2; CMT3 = コンパートメント 3; IPRE = 個々の予測濃度
予測 CMT1 濃度（個々の予測濃度と同一）は重なった。各コンパートメントからの濃度は非線形混合効果モデルをデータに当てはめて算出した。

2.2.5.5. 結論

- 非線形混合効果モデルを用いて、進行性の悪性腫瘍患者を対象とした 6 試験（NCI 1312 試験、FJ-228-0001 試験、FJ-228-0002 試験、GPI-04-0001 試験、GPI-06-0005 試験、T-95-0077 試験）の薬物動態データを解析した。また、このうち 3 試験のデータを別々に解析し、バリデートした。さらに、曝露-QTc 解析用にロミデプシン濃度を予測する目的のため、NCI 1312 試験及び GPI-06-0005 試験のデータを用いて予測ポピュレーション薬物動態モデルを構築した。
- 6 試験のデータを併合解析し、併合の適切性を検討した結果、3 試験（NCI 1312 試験、FJ-228-0001 試験、GPI-06-0005 試験）が適切な併合のための基準を満たしていたことから、当該 3 試験のデータをポピュレーション薬物動態モデルの構築及びバリデーションに用いた。
- ロミデプシンの薬物動態は線形を示し、中程度のばらつきが認められた。構築したポピュレーション薬物動態モデルでのクリアランスのばらつきは約 34%であった。V1 の被験者間のばらつきは 47%、Q2 の被験者間のばらつきは 44%であった。
- 年齢、性別、人種はロミデプシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- 軽度から重度の腎機能障害はロミデプシンの体内動態に影響を及ぼさなかった。
- 軽度から中等度の肝機能障害はロミデプシンの体内動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.2.6. AN10019：曝露-QTc 反応ポピュレーション解析

ロミデプシンの安全性評価の一環として、血漿中ロミデプシン濃度と QTc 間隔との関係を検討するべく薬物動態／薬力学解析を実施した。当該解析の目的は、心拍数で補正した QTc 間隔、QTc 間隔のベースラインからの変化量、及び RR 間隔から求めた心拍数と血漿中ロミデプシン濃度との関係を特徴付ける非線形混合効果モデルを構築することであった。

【使用する解析データ】

本解析には、GPI-06-0005 試験、NCI 1312 試験の 2 試験から得られた初回投与後の心電図及び薬物動態のデータを用いた。これらのデータの背景を Table 8 に示す。

Table 8: 曝露-QTc 反応ポピュレーション解析に用いたデータの背景

試験の特徴	NCI 1312 試験	GPI-06-0005 試験
被験者数	39 名	7 名
ロミデプシンの用法・用量	14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注（4 名は 18 mg/m^2）	14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注
薬物動態用の検体採取最終時期	投与前、投与終了時、投与終了 2、7、9、11、14 及び 18 時間後	投与開始 0、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8 及び 24 時間後
心電図測定時期	ロミデプシン投与前及び投与終了後（通常、投与後 2 時間以内）、初回投与後の 2 日目	投与開始 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8 及び 24 時間後
心電図データ数	144	199

実際の薬物動態評価用の検体採取時点と心電図測定時点が必ずしも一致していなかったため、心電図測定時点の血漿中ロミデプシン濃度は AN10022 でバリデートされたポピュレーション薬物動態モデルによる経験的ベイズ推定値を用いて予測した。ロミデプシンの薬物動態は 3-コンパートメントモデルによって最も良く表されることから、3 つすべてのコンパートメントの濃度を予測した。当該解析には GPI-06-0005 試験データのみ、及び GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験との併合データの 2 つのデータセットを用いた。

【解析方法】

グラフィカル及び非線形混合効果モデルを用いて、心拍数、QTcF 間隔、QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）に対する濃度-反応関係を検討した。また、QTcI 間隔に対する濃度-反応関係も GPI-06-0005 試験データを用いて検討した。

非線形混合効果モデリングでパワーモデルを QT-RR データに当てはめることによって、心拍数で補正した QT 間隔を算出した。パワーモデルの指数の経験的ベイズ推定値 α を被験者固有の補正係数とした。また、QTcI 間隔は被験者固有の α 値を用いて QT 値を（RR/1000）$^{\alpha}$ で除して算出した。

3 つのコンパートメントのそれぞれで予測した血漿中ロミデプシン濃度を用いた非線形混合効果モデリングでは、線形モデル、パワーモデル、ポピュレーション最大（E_{max}）モデル、シグモイダル E_{max} 直接薬力学モデルを QTc データに当てはめた。グラフィカルモデリング診断を改良し、当該モデルに関連する-2 × log 尤度目的関数値を統計的有意に減少させることによって、適切なモデルを選択した。統計的有意性は尤度比検定を用いて判断することとし、混合効果モデリング下で固定効果の尤度比検定の反保守的な性質を説明するべく有意水準を 0.005 とした。また、濃度と心拍数との関係の検討では、心拍数プロファイルと血漿中ロミデプシン濃度プロファイルとの間に時間的な乖離があることから、間接反応モデルを用いた。間接反応モデルを心拍数の「出現」速度定数と「消

失」速度定数でパラメータ化した。また、ロミデプシンは E_{max} モデル又はシグモイダル E_{max} モデルで心拍数と関連すると想定した。

【解析結果】

心拍数に対するロミデプシンの濃度依存的な影響が時間的に血漿中濃度-時間プロファイルと解離していたことを踏まえ、間接反応モデルを用いて検討した結果、GPI-06-0005 試験データ、GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験の併合データのいずれでも、心拍数に対するロミデプシンの影響を最も良く特徴付けたのは末梢コンパートメント 2 の濃度でのシグモイダル E_{max} モデルであった。非線形混合効果モデルの固定効果パラメータと誘導変数を Table 9 に示す。

Table 9: 非線形混合効果モデルの固定効果パラメータ及び誘導変数

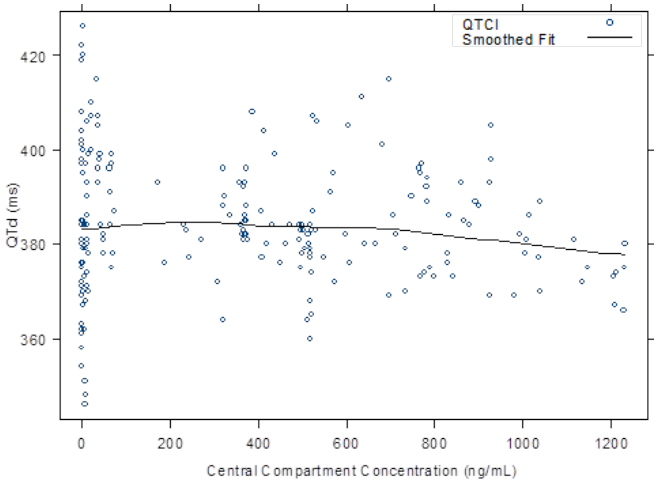
パラメータ	単位	GPI-06-0005 試験	GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験の併合
E_{max}	%	28.1	24.8
EC_{50}	ng/mL	68.3	97.3
γ	--	5.05	2.37
k_{in}（心拍数出現速度）	bpm/h	27.4	25.5
k_{out}（心拍数消失速度定数）	1/h	0.371	0.328
ベースライン心拍数	bpm	73.9	77.7
ポピュレーション最大心拍数増加	bpm	20.8	19.3

E_{max} = ポピュレーション最大; EC_{50} = 最大効果の 50%をもたらす濃度; γ = シグモイド曲線性（スティープネス）係数;
ベースライン心拍数 = k_{in}/k_{out}; 最大心拍数増加 = E_{max} × ベースライン心拍数
パラメータはすべてポピュレーションパラメータである。

観察された心拍数の変化から、QTcF 間隔の人為的変化が誘発された可能性が認められた。そのため、QTcI 間隔では GPI-06-0005 試験の被験者に対して被験者固有の補正係数を推定した後に算出した。推定されたポピュレーション補正係数 α は 0.312（9.2%の相対標準誤差）であり、これは Fridericia 補正係数 0.333 よりわずかに低かった。GPI-06-0005 試験の被験者 7 名中 5 名の補正係数は 0.333 未満で、残りの 2 名では 0.333 を超えていた。このことは、補正係数が 0.333 未満の被験者では再分極の変化がなくても心拍数の増加によって QTcF 間隔が延長する可能性を意味している。

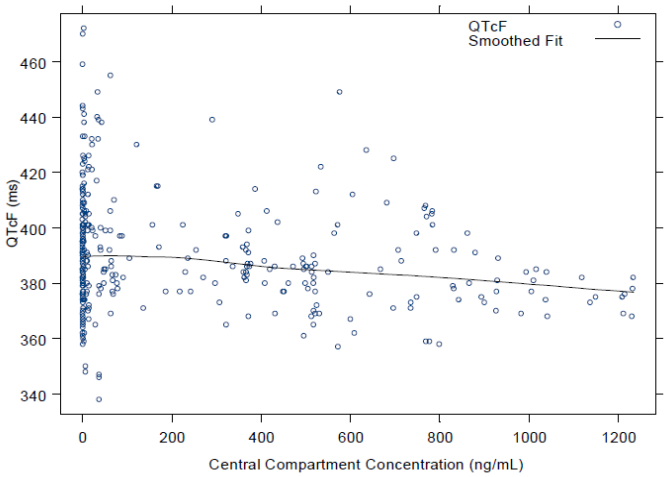
GPI-06-0005 試験データ、及び GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験との併合データでの QTcI 間隔と中央コンパートメントの血漿中ロミデプシン濃度との関係をそれぞれ Figure 8 及び Figure 9 に示す。いずれの図でも、部分的に加重された回帰（S-Plus の loess 関数）による smoothed fit を含んでおり、QTc 間隔に対して濃度依存的な影響はないことが示唆される。

Figure 8: GPI-06-0005 試験データでの QTcI 間隔と血漿中ロミデプシン濃度の関係



部分的に加重された回帰（S-Plus の loess 関数）による smoothed fit（—）
Source: データセット QTC0005\data.4 xpt.

Figure 9: GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験との併合データでの QTcF 間隔と血漿中ロミデプシン濃度の関係



部分的に加重された回帰（S-Plus の loess 関数）による smoothed fit（—）
Source: データセット QTCFinteg\data.int.2.xpt.

QTc 間隔データを様々な薬力学モデルを用いて解析した結果、これらのモデルでは全体として濃度 naïve モデルと比べてモデル目的関数値が統計的有意に低下したことから、濃度依存的な影響の存在が示唆された。しかし、すべてのケースで関連パラメータの 95%信頼区間が 0 を含んでいたことから、血漿中ロミデプシン濃度と効果との間に関連性はないことが示された。一例として、GPI-06-0005 試験の血漿中ロミデプシン濃度とΔQTcF の関係を検討した 1 つのモデルである線形モデルでは、勾配固定効果パラメータの推定値は−0.00249 ms/ng/mL であり、このことは血漿中ロミデプシン濃度の上昇に伴ってΔQTcF がわずかに低下することを意味するが、漸近 95%信頼区間は−0.0148～0.00986 であり、血漿中ロミデプシン濃度は影響を及ぼさないことが示された。この目的関数値の低下は、薬力学パラメータでの個体間変動をパラメータ化する変量効果に起因しており、このことは単に正の傾きを示す被験者がいた一方、負の傾きを示す被験者もいたことを示すものであった。以

上、複数の QTc 間隔に対し 2 つのデータセットで様々なモデルを用いて評価した結果、95%信頼区間に 0 が含まれており、ロミデプシンが QTc 間隔に濃度依存的な影響を及ぼさないことが示された。

【結論】

非線形混合効果モデリングに基づくポピュレーション解析により、血漿中ロミデプシン濃度が QTc 間隔及び心拍数に及ぼす影響を検討した結果、GPI-06-0005 試験データ、及び GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験の併合データのいずれでも、QTcF 間隔、ΔQTcF 及び QTcI 間隔（GPI-06-0005 試験データのみ）に対してロミデプシンが薬力学的作用を及ぼさないことが示された。このモデリングに基づく解析では、ロミデプシンは薬力学的に間接的な濃度依存性の心拍数増加と関連していた。

2.2.7. GPI-06-0005-QT：GPI-06-0005 試験でのロミデプシン曝露-QTc 反応解析

本解析の主要目的は、混合効果モデルを用いて、ロミデプシンが QT 間隔を延長させる可能性をさらに検討し、血漿中ロミデプシン濃度と心拍数で補正した QT 間隔（QTc 間隔）との間に何らかの関係が存在する場合にはその特徴を明らかにすることであった。

【解析データ】

AN10019（2.7.2-2.2.6 項）では NCI 1312 試験及び GPI-06-0005 試験の一部の被験者から得たデータを用いたが、ここでの解析は GPI-06-0005 試験で得られた全データを用いた。なお、ロミデプシン曝露-QTc 反応解析に関する GPI-06-0005 試験のデザイン及び実施手順の概要は GPI-06-0005-QT 報告書に記載した。

本解析での解析対象集団を Table 10 に示す。ロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された 29 名を薬物動態解析対象集団とした。また、これら 29 名中 15 名には別途、低用量のロミデプシンが 1 時間点滴静注されており、これらの薬物動態データも解析した。

ロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された 29 名中 26 名の心電図データが中央判定されたことから、これら 26 名が心電図評価可能集団であった。また、別途低用量のロミデプシンが 1 時間点滴静注された 15 名中 14 名では 1 時間点滴静注時の心電図データも得られた。この心電図評価可能集団ではベースライン時の血漿中ロミデプシン濃度-QTc データ、及び投与開始後の血漿中ロミデプシン濃度-QTc データをそれぞれ一組以上有していることから、当該集団を用いて曝露-QTc 反応を評価することとした。

Table 10: 解析対象集団

解析対象集団	点滴時間	ロミデプシン用量				合計
		14 mg/m^2	8 mg/m^2	10 mg/m^2	12 mg/m^2	
薬物動態解析対象集団	4 時間	29 名	0	0	0	29 名
	1 時間	0	3 名	6 名	6 名	15 名
心電図評価可能集団（曝露-QTc 評価可能集団）	4 時間	26 名	0	0	0	26 名 [a]
	1 時間	0	3 名	6 名	5 名 [b]	14 名

[a] ロミデプシンが 4 時間点滴静注された 29 名中、最初に登録された 3 名の心電図データは中央判定されなかった。
[b] ロミデプシン 12 mg/m^2 が 1 時間点滴静注された 6 名中 1 名で心電図データが入手不能であった。

【解析方法】

曝露-反応データの合理的な解析のため、コンピュータ解析実施前にデータの探索的なグラフィカル解析を実施した。非線形混合効果モデルにより、解析対象集団の「平均的」反応を示す固定効果パラメータとそのような反応のばらつきを示す変量効果パラメータの両方をデータの範囲内で推定することができた。変量効果の推定は個体間レベル、事象間レベル、残差レベルなどの複数のレベルで実施した。

非線形混合効果モデルでの固定効果及び変動効果のパラメータの推定には、First Order Conditional Estimation 法（FOCE 法）を用いた。解析対象集団の固定効果及び変量効果を被験者の心電図測定データに関連する事前分布とし、FOCE 法により被験者に特異的な薬力学的パラメータの経験的ベイズ推定値を算出した。各被験者の薬力学的パラメータの推定値を用いて、従属変数に対する被験者特異的及び時間特異的な予測値（IPRED）を算出した。IPRED 及びポピュレーション曝露-反応モデルパラメータ推定値を用いて算出したポピュレーション予測値は、解析モデルの性能を評価するための重要な要素であった。

【解析結果】

血漿中ロミデプシン濃度と QTc 間隔との関連性の評価には、制吐薬の投与前と投与後（いずれもロミデプシン投与前）のデータを含むすべての心電図データを用いることとし、QTcF 間隔及び QTcI 間隔の解析には被験者 26 名から得た 1227 組の血漿中濃度-QTc データ、ΔQTcF の解析には 1037 組の血漿中濃度-QTc データを用いた（ΔQTcF の解析ではベースラインからの変化量を算出後、ベースライン測定値を解析データセットから除外）。

非線形混合効果モデルに基づく曝露-反応解析を用いて、血漿中ロミデプシン濃度と心拍数で補正した QT 間隔との間の曝露-反応関係を検討した。進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又は 8、10 あるいは 12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの血漿中濃度-QTc データでは、1 時間点滴静注時のロミデプシンの C_{max} の中央値は 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時の C_{max} の中央値よりも最大で 2.5 倍より高かった。また、12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注時の C_{max} の最大値は 2668 ng/mL であり、これは 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時の C_{max} の最大値の 2 倍を超えていた。したがって、QTc 間隔に及ぼすロミデプシンの影響の検討では、臨床用量よりも高い曝露量での評価が可能であった。

QTcF 間隔、QTcI 間隔、及びΔQTcF に対する解析の結果、いずれもロミデプシンによる直接的な薬力学的作用は認められなかった。QTc 間隔の平均値に若干の変化が認められたが、血漿中濃度-時間プロファイルと時間的な関係はないと考えられた。また、これらの解析結果によって間接的な影響の可能性が完全に排除されたわけではないものの、薬力学的な現象に明らかなパターンがみられていないことから、間接的な影響の可能性も低いと考えられる。ロミデプシンは薬力学上、間接的かつ濃度依存的に心拍数を増加させたことから、QTc 間隔の平均値の若干の変化は心拍数の変化に起因する可能性がある。したがって、QTc 間隔への影響を評価する上で心拍数で補正する Fridericia 法を用いることは十分に適切とはいえない。また、QTcI 間隔を算出する被験者固有の補正係数は各被験者で QT-RR の 3 回のみの測定値に基づいて推定したことから、広範囲の心拍数に対し、QTcI 間隔を用いて QT-RR 関係を十分に説明することは難しいと思われる。

線形モデル（傾き-切片モデル）のみを血漿中濃度-QTc データに当てはめたが、グラフィカル解析では血漿中濃度-QTc 関係を特徴付ける他の適切な関数はみられなかった。評価した QTcF 間隔、QTcI 間隔、ΔQTcF の 3 つのパラメータでの傾きの推定値 TVβ1 は統計学的かつ定量的に 0 に近かった。また、個体間分散を傾きに含めた場合、モデルは統計学的に顕著な改善を示したが、ポピュレーション「平均」効果は 0 に近い値（QTcF：0.000352 ms/ng/mL、QTcI：−0.000608 ms/ng/mL）で

推定された。したがって、QTc 間隔に対してロミデプシンは系統だった濃度依存的影響を及ぼさないと結論付けられた。なお、血漿中ロミデプシン濃度と QTc 間隔との間に関連性は認められなかったことから、予測チェックを用いたモデルバリデーションは実施しなかった。

また、中心傾向解析でも、QTcF 間隔に及ぼすロミデプシンの影響はみられなかった。14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、ロミデプシン投与前（制吐薬投与後）の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量はすべて負（マイナス）であった。なお、一部の制吐薬は QTc 間隔を延長させることが知られていることから（Becker, 2010）、評価上のベースラインとしてはロミデプシン投与前かつ制吐薬投与後のデータを用いることが適切で、それによって QTc 間隔に及ぼすロミデプシンの影響をより明確に評価できると考えられる。ロミデプシン投与前（制吐薬投与後）からの変化量の 90%信頼区間上限の最大値は投与開始 6 時間後の 5.59 msec で、この時の QTcF 間隔の平均変化量は −0.11 msec であった。また、8、10 又は 12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときでも、特に 12 mg/m^2 での曝露量は 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時よりも最大で 2.5 倍より高かったが、用量が QTcF 間隔の平均変化量に影響を及ぼすような徴候はみられなかった。1 時間点滴静注時の QTcF 間隔のロミデプシン投与前（制吐薬投与後）からの平均変化量の最大値は 8 mg/m^2 で投与開始 4 時間後（7.57 msec）、10 mg/m^2 で投与開始 24 時間後（6.03 msec）、12 mg/m^2 で投与開始 4 時間後（4.53 msec）に認められた。なお、1 時間点滴静注では評価被験者数が少なかったため、90%信頼区間は算出しなかった。

また、ロミデプシン 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時の平均心拍数はロミデプシン投与開始後に増加し、ロミデプシン投与前（制吐薬投与後）からの平均増加量の最大値は投与開始 6 時間後の 20 bpm であった。投与開始 24 時間後での心拍数の平均増加量は 4.7 bpm であった。8、10 又は 12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注時の心拍数は 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時と類似した。用量による心拍数への影響は明らかでなく、投与開始 6 時間後の心拍数の平均増加量は 8、10、12 mg/m^2 でそれぞれ 19.2、16.5、18.2 bpm であった。また、いずれの用法・用量でも 450 msec を超える QTcF 間隔は投与開始後 24 時間にわたって認められなかった。

【結論】

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、心拍数で補正した QT 間隔に及ぼすロミデプシンの影響を、曝露-反応関係（ロミデプシン濃度と QTc 間隔との関係）を検討するための混合効果モデリングアプローチ、及び ICH E14 ガイドライン（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）で定義された中心傾向解析及びカテゴリカル解析を用いて評価した。

臨床推奨用法・用量である 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時の曝露量よりも最大で 2.5 倍より高い曝露量でも、QTc 間隔に対するロミデプシンの濃度依存的な影響は認められなかった。また、中心傾向解析及びカテゴリカル解析でも、QTcF 間隔に及ぼすロミデプシンの影響は認められなかった。なお、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、投与開始 6 時間後に心拍数の平均増加量が最大値（20 bpm）を示し、遅発性の心拍数の増加が認められた。

2.2.8. GPI-06-0005-PK：進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの経口バイオアベイラビリティ及び静脈内投与時の薬物動態を評価する第 1 相試験

本薬物動態解析の主要目的は、ロミデプシン単回経口投与時のバイオアベイラビリティ、及び経口投与と静脈内投与（4 時間及び 1 時間の点滴静注）の薬物動態を評価することであった。本試験は 2 期で構成され、第 2 期では 1 時間の点滴静注（検討開始用量を 8 mg/m^2 とし、その後用量漸増）での安全性及び忍容性も評価した。

【解析データ及び解析方法】

薬物動態解析対象集団を Table 11 に示す。

第 1 期及び第 2 期の患者に対してサイクル 1 の 1 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、第 2 期の患者に対してサイクル 2 の 1 日目に各コホートの用量（8、10、12 mg/m^2）を 1 時間点滴静注した。薬物動態解析用の血液検体は、ロミデプシン投与開始直前、投与開始 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、24 時間後に採取した。血漿中ロミデプシン濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定し、その定量下限値は 0.1 ng/mL であった。尿検体もこれらの患者から投与開始直前、投与開始後 0～4、4～8、8～24 時間の範囲で蓄尿され、各検体の比重を測定した後、一定量を薬物動態解析用に凍結した。尿中ロミデプシン濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定し、その定量下限値は 0.1 ng/mL であった。

Table 11: 薬物動態解析対象集団

用量	サイクル 1 の 1 日目	サイクル 2 の 1 日目
14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注	29 名	NA
8 mg/m^2 の 1 時間点滴静注	NA	3 名
10 mg/m^2 の 1 時間点滴静注	NA	6 名
12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注	NA	6 名
合計	29 名	15 名

NA = 該当なし
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 Table 14.2.2

【解析結果】

血漿

14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度は投与開始後速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。また、ロミデプシンは投与開始 24 時間後でも血漿中に検出された（定量下限値の約 12 倍の濃度）。

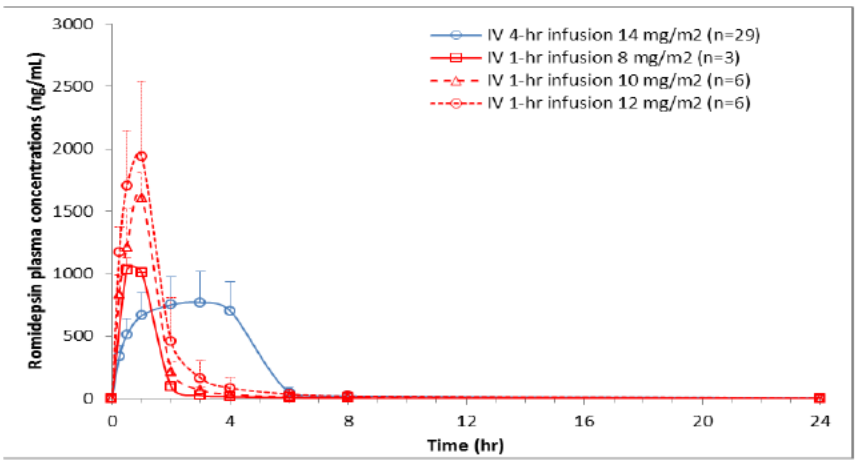
また、8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度は用量増加に伴い増加したが、その推移は 3 用量で同様であった。血漿中ロミデプシン濃度はいずれの用量でも投与開始後速やかに上昇し、1 時間点滴終了時に C_{max} に到達した後、ロミデプシンは多相性に消失した。ロミデプシンは投与開始 24 時間後でも血漿中に検出された（定量下限値の約 7～15 倍の濃度）。

ロミデプシン投与開始 6 時間後以降の血漿中ロミデプシン濃度の推移は 4 時間点滴静注と 1 時間点滴静注で同様であった。

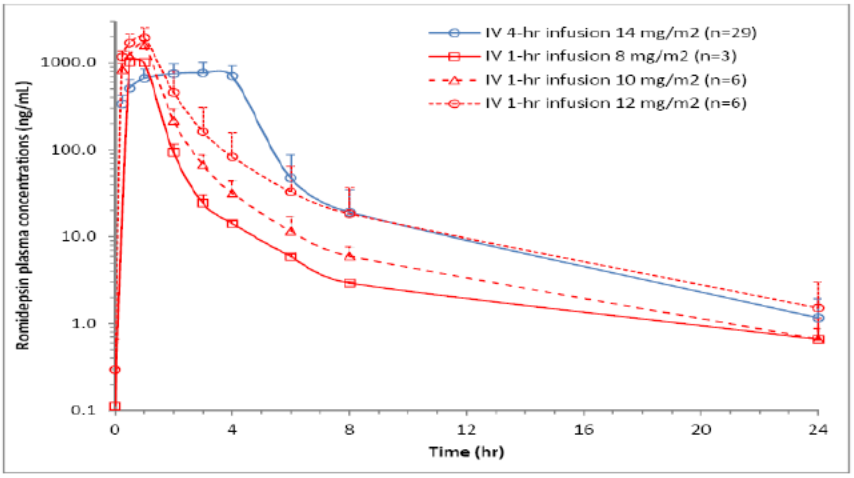
血漿中ロミデプシン濃度の推移（線形目盛及び片対数目盛）を Figure 10 に示す。

Figure 10:ロミデプシン点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値+標準偏差）

A）線形目盛



B）片対数目盛



Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 in text Figure 3

ロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの AUC_{inf}（幾何平均）は 3157 ng•h/mL、C_{max}（幾何平均）は 761 ng/mL であった（Table 12）。また、t_{max}（中央値）は 3.00 時間後（範囲 1.05～4.03 時間後）であった。

ロミデプシンの 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、AUC_{inf}及び C_{max} は用量増加に伴い増加し、t_{max}（中央値）は点滴静注終了時であった。8、10、12 mg/m^2 での C_{max}（幾何平均）（それぞれ 1097、1341、1863 ng/mL）は 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時の C_{max}（761 ng/mL）と比べて、それぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。

$t_{1/2}$、クリアランス、V_z は 4 用量で同程度であり、それぞれ 3.7～4.9 時間、8.4～11.1 L/h、44.5～78.3 L であった。

Table 12: ロミデプシン点滴静注時の血漿中薬物動態パラメータ

治験薬投与条件	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注（N = 29）	3157.1 (33.9)	761.3 (31.2)	3.00 (1.05, 4.03)	3.7 (8.3)	8.4 (36.8)	44.5 (40.3)
8 mg/m^2 の 1 時間点滴静注（N = 3）	1487.8 (17.1)	1096.9 (8.3)	1.02 (0.50, 1.38)	4.9 (5.4)	9.6 (19.1)	68.1 (13.6)
10 mg/m^2 の 1 時間点滴静注（N = 6）	1676.8 (48.9)	1341.1 (43.0)	1.00 (0.5, 1.25)	4.9 (11.4)	11.1 (38.2)	78.3 (41.5)
12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注（N = 6）	2807.3 (54.8)	1862.7 (37.6)	1.00 (0.50, 1.00)	4.3 (7.5)	8.7 (60.9)	54.4 (63.2)

幾何平均（幾何 CV%） ただし、t_{max}は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 Table 14.2.2

尿

予備的解析の結果、ロミデプシンは尿中にほとんど排泄されないことが判明したことから、途中で尿検体の収集を終了しそれまでに得られたデータのみで解析した。ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注及び 8、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、尿中で回収されたロミデプシンの未変化体の割合は投与量の 0.5%未満であり、全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合はわずかであった（14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時の全身クリアランス：8.4 L/h、腎クリアランス：0.04 L/h）。

【結論】

ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。

2.2.9. ROMI-ADVM-001 試験：進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験

本試験ではロミデプシン単回投与時の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復投与の影響を評価した。

【解析データ及び解析方法】

本試験には 15 名が登録され、全員に治験薬が投与された。15 名全員が評価可能な薬物動態プロファイルを有したことから、これら 15 名を薬物動態解析対象集団とした。

ロミデプシン 8 mg/m^2 が 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注され、4～8 日目にケトコナゾール 400 mg が 1 日 1 回経口投与された。薬物動態評価用の血液検体は 1 及び 8 日目のロミデプシン投与開始直前、投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、6、8、10、12、24、48 時間後に採取された。

AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}及び C_{max} に対し、分散分析（ANOVA）モデルを用いてロミデプシン単独投与時及びロミデプシンとケトコナゾールとの併用投与時の幾何平均比とその 90%信頼区間を算出した。ANOVA モデルでは投与条件（ロミデプシン単独投与、ロミデプシンとケトコナゾールとの併用投与）を固定効果、患者を変量効果として評価した。t_{max} では、Hodges-Lehmann 推定を用いて投与条件間の中央値の差とその 90%信頼区間を算出し、Wilcoxon signed-rank 検定を実施した。

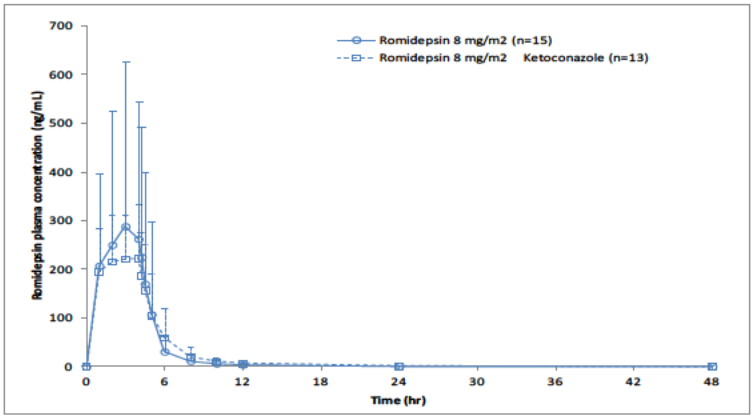
【解析結果】

ロミデプシン 8 mg/m^{2}を単独又はケトコナゾールとの併用で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移（線形目盛及び片対数目盛）を Figure 11 に示す。

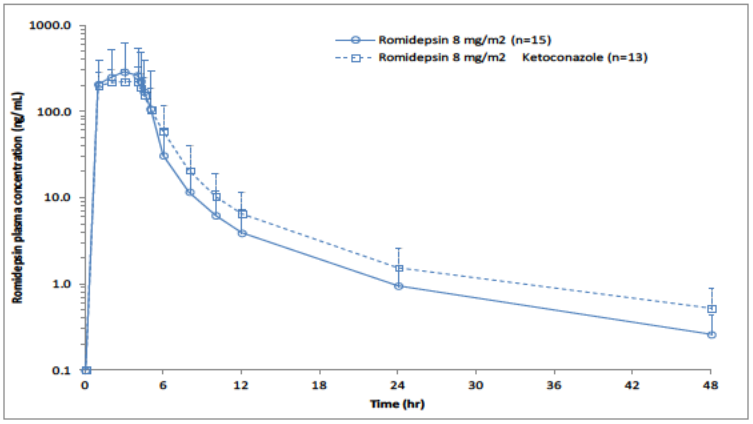
ロミデプシン単独投与時とケトコナゾールとの併用投与時の血漿中ロミデプシン濃度の推移は類似した。ロミデプシン濃度は点滴静注開始後速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。また、ロミデプシンは 48 時間後も血漿中に検出され、その濃度は定量下限値（0.1 ng/mL）と比べて単独投与時で約 3 倍、併用投与時で約 5 倍であった。

Figure 11:ロミデプシン点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値+標準偏差）

A）線形目盛



B）片対数目盛



Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1, Figure 14.2.2.1

ロミデプシンを単独又はケトコナゾールとの併用で投与したときのロミデプシン血漿中薬物動態パラメータを Table 13 に示す。

ロミデプシン単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf}（幾何平均）はそれぞれ 915.3 及び 1027.6 ng•h/mL、C_{max}（幾何平均）はそれぞれ 229.05 及び 224.79 ng/mL であった。クリアランス及び V_z はロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時でわずかに減少した。t_{max} 及び $t_{1/2}$ はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時で同様であった。

Table 13: ロミデプシンの薬物動態パラメータ

治験薬投与条件	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
ロミデプシン単独 (N = 15)	911.0 (76.0)	900.1 (76.1)	915.3 (75.9)	229.05 (76.1)	3.000 (1.98, 4.62)	9.690 (26.4)	16.922 (77.7)	236.40 (88.7)
ロミデプシン+ケトコナゾール (N = 13)	1020.7 (56.4)	1002.2 (56.2)	1027.6 (59.3)	224.79 (45.2)	3.000 (0.93, 4.5)	10.171 (15.5)	14.84 (63.0)	217.78 (80.5)

幾何平均（幾何 CV%） ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時のロミデプシンの AUC（幾何平均）は約 25%増加し、幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含まず統計的有意差が認められた（Table 14）。また、C_{max}（幾何平均）は約 10%増加したが、幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含んでおり、統計的有意差は認められなかった（Table 14）。t_{max}（中央値）はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とで同様で統計的有意差はみられなかった（p = 0.7422）（Table 15）。

Table 14: ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	幾何平均比の 90%信頼区間	患者内 CV%
AUC_t (ng•h/mL)	ロミデプシン+ケトコナゾール	13	1133.7	124.4	[110.2, 140.5]	17.5
	ロミデプシン単独	15	911.0			
AUC_{24} (ng•h/mL)	ロミデプシン+ケトコナゾール	13	1113.3	123.7	[109.6, 139.6]	17.4
	ロミデプシン単独	15	900.1			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ロミデプシン+ケトコナゾール	13	1140.6	124.6	[109.0, 142.4]	18.3
	ロミデプシン単独	15	915.3			
C_{max} (ng/mL)	ロミデプシン+ケトコナゾール	13	250.9	109.5	[94.9, 126.4]	20.7
	ロミデプシン単独	15	229.0			

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90%信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

Table 15: ロミデプシンの t_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	中央値	中央値の差	中央値の差の 90%信頼区間	p 値
t_{max} (h)	ロミデプシン+ケトコナゾール	13	3.25	0	[-0.485, 0.095]	0.7422
	ロミデプシン単独	15	3.5			

中央値、中央値の差、中央値の差の 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出した。
p 値には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

【結論】

ロミデプシン（8 mg/m^2 の 4 時間点滴静注）の単独投与時と比べてケトコナゾール（400 mg の 1 日 1 回経口投与）併用投与時にロミデプシンの総曝露量（AUC）は約 25%増加し、統計的有意差が認められたが、当該増加は臨床的に顕著でなかった。クリアランス及び V_z はロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時でわずかに減少したが、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ に対して有意な影響は認められなかった。全体として、ロミデプシンとケトコナゾールを併用投与したとき、ロミデプシンの

薬物動態プロファイルに及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.2.10. ROMI-ADVM-002 試験：進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすリファンピン反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験

本試験ではロミデプシン単回投与時の薬物動態に及ぼすリファンピン反復投与の影響を評価した。

【解析データ及び解析方法】

本試験には 14 名が登録され、全員に治験薬が投与された。14 名全員が評価可能な薬物動態プロファイルを有したことから、これら 14 名を薬物動態解析対象集団とした。

ロミデプシン 14 mg/m^2 が 1 及び 8 日目に 4 時間点滴静注され、4～8 日目にリファンピン 600 mg が 1 日 1 回経口投与された。薬物動態評価用の血液検体は 1 及び 8 日目のロミデプシン投与開始直前、投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、6、8、10、12、24、48 時間後に採取された。

AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}及び C_{max} に対し、ANOVA モデルを用いてロミデプシン単独投与時及びロミデプシンとリファンピンとの併用投与時の幾何平均比とその 90%信頼区間を算出した。ANOVA モデルでは投与条件（ロミデプシン単独投与、ロミデプシンとリファンピンとの併用投与）を固定効果、患者を変量効果として評価した。t_{max} では、Hodges-Lehmann 推定を用いて投与条件間の中央値の差とその 90%信頼区間を算出し、Wilcoxon signed-rank 検定を実施した。

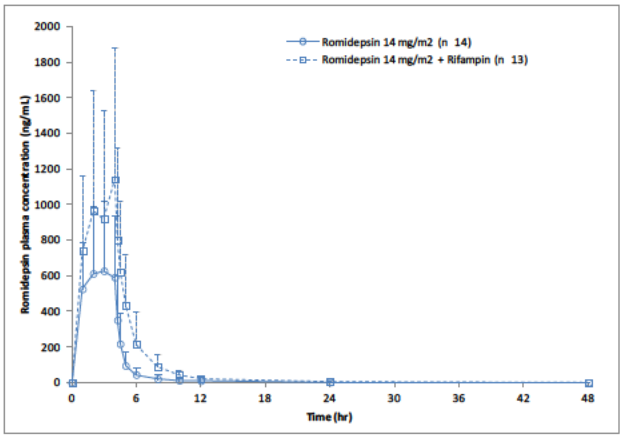
【解析結果】

ロミデプシン 14 mg/m^2 を単独又はリファンピンとの併用で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移（線形目盛及び片対数目盛）を Figure 12 に示す。

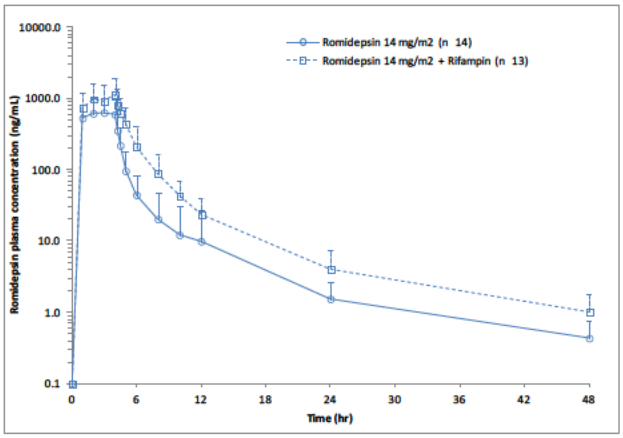
ロミデプシン単独投与時とリファンピンとの併用投与時の血漿中ロミデプシン濃度の平均値は併用投与時の方が高かったが、その推移は両投与条件下で類似した。ロミデプシン濃度は点滴静注開始後速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。また、ロミデプシンは投与開始 48 時間後も血漿中に検出され、その濃度は定量下限値（0.1 ng/mL）と比べて単独投与時で約 4 倍、併用投与時で約 10 倍であった。

Figure 12:ロミデプシン点滴静注時の血漿中濃度の推移（平均値+標準偏差）

A）線形目盛



B）片対数目盛



Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1, Figure 14.2.2.1

ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に AUC は約 80%、C_{max} は約 60%増加した。$t_{1/2}$ は単独投与時とリファンピン併用投与時で同程度であった。クリアランス及び V_z はそれぞれ約 44%及び約 52%減少した（Table 16）。

Table 16: ロミデプシンの薬物動態パラメータ

治験薬投与条件	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
ロミデプシン単独 (N = 14)	2225.1 (71.4)	2204.2 (72.0)	2229.8 (71.3)	571.2 (81.0)	3.0 (1, 5)	9.666 (27.9)	11.59 (78.1)	161.48 (78.6)
ロミデプシン+リファンピン (N = 13)	3966.3 (76.5)	3903.9 (78.0)	3980.7 (76.1)	900.1 (104.9)	3.000 (1, 4.27)	8.341 (24.0)	6.452 (82.2)	77.6 (93.8)

幾何平均（幾何 CV%） ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時のロミデプシンの AUC（幾何平均）は約 80%増加し、幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含まず、統計的有意差が認められた（Table 17）。また、C_{max}（幾何平均）も約 60%増加し、幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含まず、統計的有意差が認められた（Table 17）。t_{max}（中央値）はロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時とで同様で統計的有意差はみられなかった（p = 0.7910）（Table 18）。

Table 17: ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	幾何平均	幾何平均比（%）	幾何平均比の 90%信頼区間（%）	患者内 CV%
AUC_t (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン	13	3990.4	179.3	[160.3, 200.7]	16.2
	ロミデプシン単独	14	2225.1			
AUC_{24} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン	13	3929.1	178.3	[159.4, 199.4]	16.1
	ロミデプシン単独	14	2204.2			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン	13	4005.5	179.6	[160.5, 201.0]	16.2
	ロミデプシン単独	14	2229.8			
C_{max} (ng/mL)	ロミデプシン＋リファンピン	13	909.0	159.1	[135.8, 186.5]	23.0
	ロミデプシン単独	14	571.2			

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90%信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

Table 18: ロミデプシンの t_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	中央値	中央値の差	中央値の差の 90%信頼区間	p 値
t_{max} (h)	ロミデプシン＋リファンピン	13	2.985	-0.15	[-1.0, 1.01]	0.7910
	ロミデプシン単独	14	2.985			

中央値、中央値の差、中央値の差の 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出した。
p 値には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

【結論】

ロミデプシン（14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注）の単独投与時と比べてリファンピン（600 mg の 1 日 1 回経口投与）との併用投与時のロミデプシンの総曝露量（AUC）は約 80%増加し、統計的な有意差が認められた。また、C_{max} も約 60%増加し、統計的な有意差が認められた。したがって、リファンピンは CYP 酵素を誘導する一方、誘導した CYP3A4 によってロミデプシンが代謝されることを制限し、その結果、ロミデプシンの V_z 及びクリアランスが減少し、血漿中曝露量が増加する可能性が示唆された。

2.2.11. ROMI-TCL-001 試験：末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるロミデプシンの臨床第 1/2 相試験

本試験では、第 1 相期で PTCL 患者又は CTCL 患者を対象にロミデプシンの推奨用量を検討するとともに薬物動態を評価し、第 2 相期で PTCL 患者を対象に有効性、安全性を検討した。

【解析データ】

第 1 相期でロミデプシンを投与された 10 名が評価可能な薬物動態プロファイルを有していた。

【解析方法】

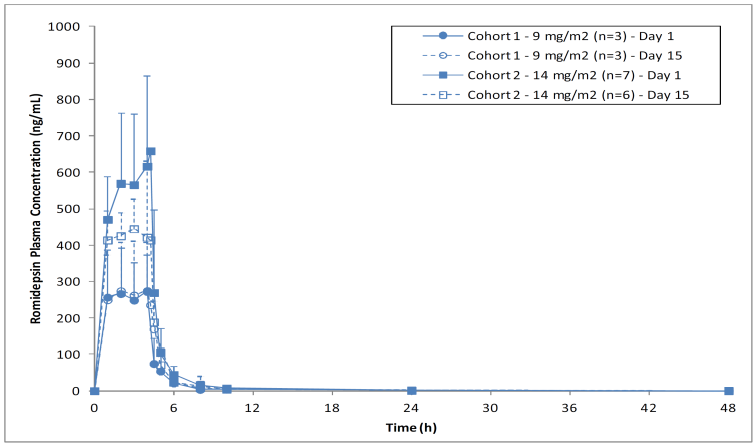
ロミデプシンの 9 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの薬物動態を投与 1 日目（単回投与時）及び 15 日目（反復投与時）に評価した。薬物動態評価用の血液検体は、ロミデプシン投与前、投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、6、8、10、24 及び 48 時間後に採取した。血漿中ロミデプシン濃度は HPLC/MS/MS 法を用いて測定した。

【解析結果】

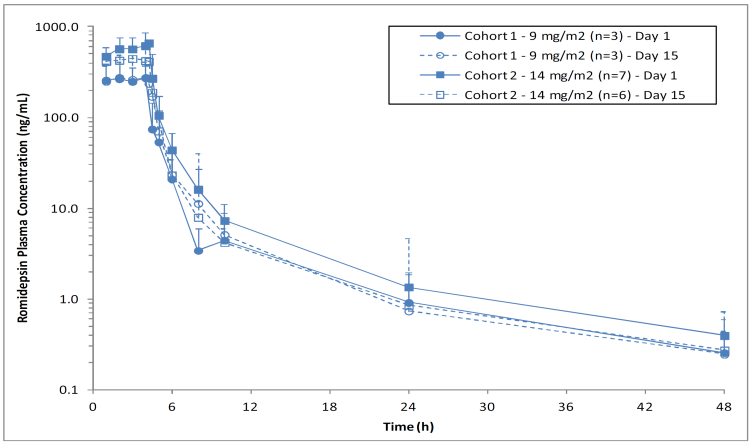
ロミデプシンの 9 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度は、投与 1 日目（単回投与時）及び 15 日目（反復投与時）のいずれでも投与開始後速やかに上昇し、投与開始約 1 時間後（投与開始後の最初の血液検体採取時刻）にプラトーに達した。4 時間の点滴静注終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。なお、投与開始 48 時間後も血漿中にロミデプシンが検出され、その濃度は定量下限値（0.1 ng/mL）と比べて約 7 倍であった（Figure 13）。

Figure 13:ロミデプシン点滴静注時の血漿中濃度の推移（平均値+標準偏差）

A）線形目盛



B）片対数目盛



Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）はロミデプシン 9 mg/m^2 と比べて、14 mg/m^2 で約 2 倍に増加した。また、t_{max} は点滴静注開始 1～4 時間後の範囲内であった。$t_{1/2}$ は用量又は単回・反復投与にかかわらず約 9 時間であった（Table 19）。また、AUC 及び C_{max} に対して反復投与による蓄積性は認められなかった（Table 20）。

Table 19:ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（1 日目）

用量	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
9 mg/m^2 N = 3	1023.76 (66.7)	1027.08 (66.6)	269.75 (48.9)	4.02 (1.9, 4.0)	9.52 (19.8)	14.29 (60.8)	196.24 (86.8)
14 mg/m^2 N = 7	2325.55 (35.3)	2330.91 (35.2)	593.47 (37.2)	2.00 (1.0, 4.1)	9.12 (11.6)	9.31 (35.4)	122.47 (40.4)

幾何平均（幾何 CV%） ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

Table 20:ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を反復投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（15 日目）

用量	$AUC_{t,ss}$ (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	蓄積比	
					AUC_t	C_{max}
9 mg/m^2 N = 3	1024.66 (78.1)	250.05 (63.3)	1.95 (1.9, 3.9)	8.77 (18.6)	1.00 (19.6)	0.93 (15.3)
14 mg/m^2 N = 6	1825.74 (25.8)	489.47 (31.2)	2.94 (1.0, 4.3)	9.01 (15.8)	0.83 (24.3)	0.86 (22.2)

幾何平均（幾何 CV%） ただし、$t_{max,ss}$ は中央値（最小値、最大値）
蓄積比は $AUC_{t,ss}/AUC_t$ と $C_{max,ss}/C_{max}$ として算出した。
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

【結論】

ロミデプシン（9 又は 14 mg/m^2）を 4 時間点滴静注したとき、投与 1 日目（単回投与時）と 15 日目（反復投与時）との間で薬物動態パラメータは類似しており、顕著な差は認められなかった。

2.2.12. 日本人患者と白人患者での薬物動態の比較

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの血漿中濃度及び血漿中薬物動態パラメータを日本人患者（ROMI-TCL-001 試験）と白人患者（ROMI-ADVM-002 試験）とで比較した。評価対象患者は日本人 7 名、白人 14 名であった。両試験の薬物動態評価用の血液検体は、ロミデプシン投与開始前、投与開始 1、2、3、4（点滴静注終了時）、4.25、4.5、5、6、8、10、12（ROMI-ADVM-002 試験のみ）、24 及び 48 時間後に採取され、同一の生物学的分析法を用いて分析された。

【患者背景】

日本人患者及び白人患者の主な患者背景を Table 21 に示す。

Table 21: 主な患者背景

項目		日本人 （ROMI-TCL-001 試験）	白人 （ROMI-ADVM-002 試験）
評価患者数		**7**	**14**
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	73.6 (4.20)	63.6 (12.57)
	中央値	74.0	66.5
	最小値、最大値	68.0, 80.0	35.0, 83.0
身長（cm）	平均値（標準偏差）	159.4 (7.8)	167.6 (9.54)
	中央値	156.0	167.8
	最小値、最大値	152.5, 171.5	152.4, 185.4
体重（kg）	平均値（標準偏差）	55.4 (12.7)	78.2 (18.85)
	中央値	54.4	77.1
	最小値、最大値	34.6, 72.1	47.4, 117.4
BSA（m^2）	平均値（標準偏差）	1.56 (0.20)	1.9 (0.22)
	中央値	1.51	1.8
	最小値、最大値	1.24, 1.81	1.5, 2.2
性別、n（%）	男性	5 (71.4)	5 (35.7)
	女性	2 (28.6)	9 (64.3)
人種、n（%）	白人	0	13 (92.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1 (7.1)
	アジア人	7 (100.0)	0
	その他	0	0
民族、n（%）	ヒスパニック又はラテンアメリカ系	0	0
	非ヒスパニック又は非ラテンアメリカ系	0	14 (100.0)
	日本人	7 (100.0)	0
ECOG PS、n（%）	0	4 (57.1)	7 (50.0)
	1	2 (28.6)	7 (50.0)
	2	1 (14.3)	0

BSA = 体表面積; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.9.4、5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.1.2

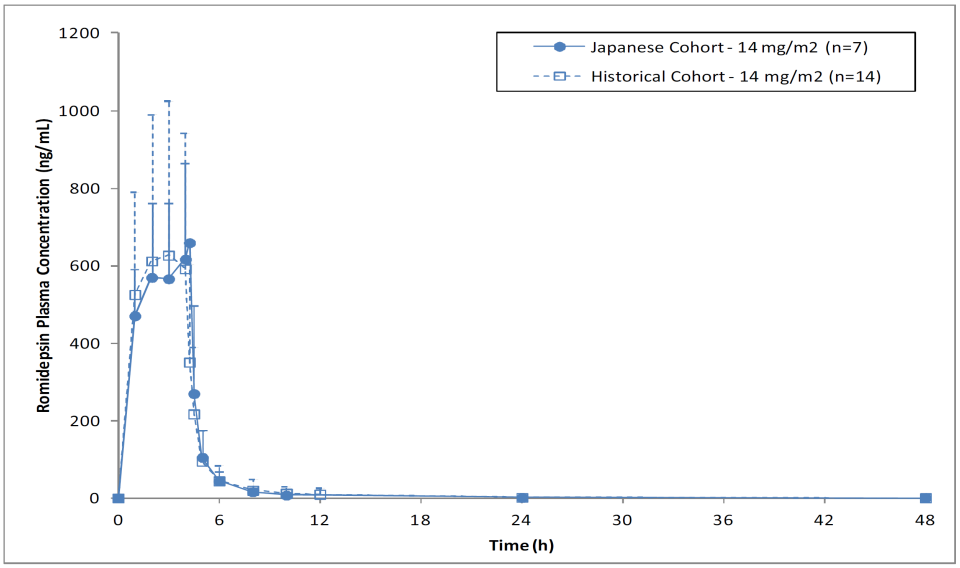
【薬物動態の結果】

日本人患者及び白人患者での血漿中ロミデプシン濃度の推移は類似した（Figure 14）。血漿中ロミデプシン濃度は投与開始後速やかに上昇し、投与開始約 1 時間後（投与開始後の最初の血液検体採取時刻）にプラトーに達した。4 時間の点滴静注終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。

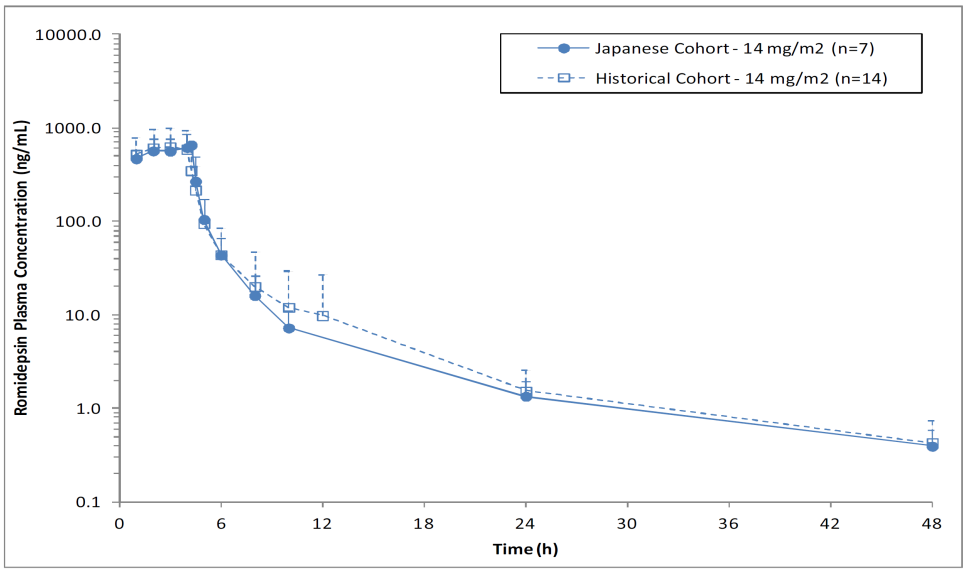
また、日本人患者及び白人患者でのロミデプシンの薬物動態パラメータは類似した（Table 22）。

Figure 14:ロミデプシン点滴静注後の血漿中濃度の推移（平均値+標準偏差）

A）線形目盛



B）片対数目盛



Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1、5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

Table 22: 日本人患者及び白人患者でのロミデプシンの血漿中薬物動態パラメータ

コホート	患者数	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
日本人 14 mg/m^2	7	2325.55 (35.3)	2307.34 (35.3)	2330.91 (35.2)	593.47 (37.2)	2.00 (1.0, 4.1)	9.12 (11.6)	9.31 (35.4)	122.47 (40.4)
白人 14 mg/m^2	14	2225.1 (71.4)	2204.2 (72.0)	2229.8 (71.3)	571.2 (81.0)	3.00 (1.00, 5.00)	9.666 (27.9)	11.59 (78.1)	161.48 (78.6)

幾何平均（幾何 CV%） ただし、t_{max}は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2、5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table14.2.1.2

【結論】

日本人患者及び白人患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、日本人と白人の間で薬物動態パラメータは類似しており、顕著な差がないことが示された。

2.2.13. ROMI-MPK-001 試験：ロミデプシンのポピュレーション薬物動態及び薬物-薬物相互作用

ROMI-ADVM-001 試験、ROMI-ADVM-002 試験、GPI-06-0005 試験、NCI 1312 試験のデータを併合して、最新のポピュレーション薬物動態モデルを構築した。また、当該モデルを用いてロミデプシンとリファンピン、及びロミデプシンとケトコナゾールとの間の薬物相互作用を評価し、薬物相互作用を有する薬物と併用する場合にロミデプシンの用法・用量を調節する必要性をシミュレーションにより検討した。

【解析方法】

最新のポピュレーション薬物動態モデルの構築では、既に得られているポピュレーション薬物動態に関する知見を考慮し、解析にはデータ構造解析、構造モデル（薬物動態モデル）、ロミデプシンの特徴、及び非線形混合効果モデルでの至適変動効果モデルの評価と実行を含めた。最初の共変量候補の選定のために探索的なグラフィカル解析を実施し、ポピュレーション薬物動態モデルの構築の際には選定した共変量を非線形混合効果モデルへ組み入れた。ポピュレーション薬物動態モデルの構築は 2 段階で実施することとし、まず第 1 段階では検体採取の頻度が多かった 3 試験（GPI-06-0005 試験、ROMI-ADVM-001 試験、ROMI-ADVM-002 試験）の薬物動態データを用いて最初のポピュレーション薬物動態モデルを構築した。続いて第 2 段階では検体採取の頻度が少なかった試験（NCI 1312 試験）のデータを含めることによってポピュレーション薬物動態モデルを精緻化した。精緻化したモデルをバリデートして、その予測性能を確認した。また、バリデートされたポピュレーション薬物動態モデルを用いてロミデプシンの様々な用法・用量をシミュレートし、リファンピンや強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）を併用する場合のロミデプシンの用法・用量の調節の必要性を検討した。

【解析結果】

ロミデプシンの薬物動態の評価には 3-コンパートメント線形薬物動態モデルを用いた。クリアランスのばらつきを説明する上で、ベースライン時の BSA、年齢、及び相互作用を検討した薬物（ケトコナゾール及びリファンピン）を共変量としてロミデプシンのクリアランスモデルに含めた結果、年齢が最終モデルまで残され、良好な適合度を示した共変量であった。臨床的意義はないと考えら

れるものの、年齢をモデルに含めることによってモデルの適合度が改善された。また、V1 のばらつきを説明する上で、ベースライン時の BSA が V1 モデルに含めた唯一の共変量であった。

クリアランスのばらつきは 42.8%、V1 のばらつきは 57.5%と推定された。クリアランスに対して「みかけの」個体間変動をモデル化した結果、個体間のばらつきは 14.4%と推定された。しかし、ポピュレーション薬物動態モデルではクリアランスの個体間変動モデリングは必要ないことから、「みかけの」個体間変動は試験効果に起因すると考えられた。試験効果を最終ポピュレーション薬物動態モデルに一度組み込んだが、モデルの固定効果パラメータの推定に有意な影響を及ぼさなかったことから、最終モデルに試験効果は含めなかった。

Prediction-corrected visual predicted check により診断した結果、最終ポピュレーション薬物動態モデルは、モデルを構築するために使われたロミデプシンの薬物動態データを適切に特徴付けることが示された。薬物相互作用に対するシミュレーションの結果、ロミデプシンをケトコナゾールのような強力な CYP 阻害薬と併用する場合にはロミデプシンの用法・用量を調節する必要はないが、リファンピンと併用する場合にはロミデプシンの用法・用量の調節が必要と考えられた。リファンピンと併用する場合、ロミデプシン 12 mg/m^2 で 4 時間点滴静注したときの曝露量が、ロミデプシン単独で 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの曝露量と同程度になると考えられる。

【結論】

- ロミデプシンの薬物動態は線形性を示し、ばらつきは中程度であった。クリアランスのばらつきは 42.8%、V1 のばらつきは 57.5%と推定された。
- ベースライン時の BSA 及び相互作用を検討した薬剤（ケトコナゾール及びリファンピン）がロミデプシンのクリアランスに何らかの影響を及ぼす共変量であった。
- ロミデプシンを強力な CYP3A4 阻害薬と併用する場合、ロミデプシンの曝露量増加に伴う毒性の発現に留意する必要がある。
- リファンピン及び強力な CYP3A4 誘導薬との併用は避けることが推奨される。

2.2.14. NCI 9008 試験：種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫患者、慢性リンパ性白血病患者及び固形癌患者を対象としたロミデプシン単独投与の第 1 相薬物動態試験

種々の重症度の肝機能障害を有する患者を対象に、以下を目的とした臨床試験（NCI 9008 試験）が現在実施中である。

- 軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象に、ロミデプシンを 28 日サイクルの 1、8、15 日目に投与したときの安全性及び忍容性を評価する
- 軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象に、ロミデプシンの最大耐量（MTD）及び推奨用法・用量を決定する
- 軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象に、ロミデプシンの薬物動態を評価する

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. in vitro／in vivo 薬物代謝試験及び in vitro 薬物相互作用試験

CYP アイソザイムによるロミデプシンの代謝を in vitro で評価した結果、ロミデプシンが CYP3A4 の基質であることが示された。また、ロミデプシンは臨床用量で CYP アイソザイムを阻害も誘導もしなかった。

ロミデプシンのラットを用いた薬物動態試験、及び in vitro でラット、イヌ、ヒトの組織を用いた代謝試験の結果、広範な代謝が認められたことから、ロミデプシンの代謝には複数の経路が関与することが示唆された。単独での主要な代謝物や総代謝物の 5%超を占める代謝物は認められなかった。

肝ミクロソーム試験の結果、ラット、イヌ、ヒトとの間でロミデプシンの代謝に質的及び量的な差は認められなかった。したがって、ロミデプシンは、ヒトでもラットやイヌと同様な機序で代謝されると考えられる。ラットに放射能標識したロミデプシンを投与したとき、投与 168 時間後に糞便中、尿中及び呼気中にそれぞれ 79.4%、16.5%及び 0.1%の放射能が回収されたことから、ヒトでの代謝も同様であることが示唆される。

ヒト血漿検体を用いた代謝物の同定試験の結果、血中循環化合物として同定されたのはロミデプシンの未変化体であり、その他に同定された既知の代謝物はなかった。また、新たな代謝物やヒト特有の代謝物も検出されなかった。

薬物取込トランスポーター及び薬物排出トランスポーターとロミデプシンとの相互作用を検討した結果（ROMI-DMPK-1442 試験）、ロミデプシンは BCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 の基質でないことが示された。しかし、肝では OATP を介さずに能動的にロミデプシンが取り込まれる機序が存在すると考えられる。ロミデプシンは BCRP、MRP2、MDR1、OAT3 の阻害薬ではなく、また、OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP に対して臨床濃度の 1 μM では阻害しないが、10 μM ではわずかな阻害が認められた。

3.2. 臨床薬物動態試験

ロミデプシンの薬物動態は用量比例性かつ線形性を示した（T-95-0077 試験、2.7.2-2.2.1 項）。また、ROMI-ADVM-002 試験（2.7.2-2.2.10 項）の結果、ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの AUC_{inf}、C_{max}、$t_{1/2}$ 及び t_{max} はそれぞれ 2230 ng•h/mL、571 ng/mL、9.7 時間及び 3.0 時間後であった。

日本人を対象とした ROMI-TCL-001 試験（2.7.2-2.2.11 項）の結果、用量を約 1.5 倍に増加（9 mg/m^2 から 14 mg/m^2）したときのロミデプシンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は約 2 倍に増加した。クリアランス及び V_z は用量にかかわらず同程度であった。また、$t_{1/2}$ は用量又は単回・反復投与にかかわらず約 9 時間であった。t_{max} は点滴静注開始 1～4 時間後の範囲内であった。14 mg/m^2 点滴静注時の AUC_{inf} 及び C_{max}（いずれも幾何平均）はそれぞれ 2331 ng•h/mL 及び 593 ng/mL であった。さらに、AUC 及び C_{max} に対し、反復投与によるロミデプシンの蓄積性は認められなかった。

3.3. 単回投与時と反復投与時との薬物動態の比較

評価可能な薬物動態プロファイルを 2 つ以上有する被験者のデータ（T-95-0077 試験及び ROMI-TCL-001 試験）を評価した結果、ロミデプシンの薬物動態に対して反復投与による顕著な変化は認められなかった。

3.4. ポピュレーション薬物動態解析

ロミデプシンの薬物動態の特性を 3-コンパートメント線形薬物動態モデルを用いて検討した結果、ロミデプシンの薬物動態に中程度のばらつきが認められ、クリアランス及び V1 の被験者間のばらつきはそれぞれ約 34%及び 47%と推定された。

ロミデプシンの薬物動態に対して、年齢、人種、性別、軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害は影響を及ぼさなかった。ポピュレーション薬物動態モデルでのロミデプシンのクリアランスの最も重要な予測因子は試験効果と体重であった（2.7.2-2.2.5 項）。ロミデプシンのクリアランスのばらつきの約 2%は体重に起因し、約 4%は試験効果に起因した。ポピュレーション薬物動態解析の結果から、軽度から中等度の肝機能障害や軽度から重度の腎機能障害の患者に対しロミデプシンの用法・用量を調節する必要はないと考えられる。また、年齢、性別、人種に対しても用法・用量の調節は必要ない。

なお、ポピュレーション薬物動態データセットの被験者は白人及び黒人のみであった。また、当該データセットには重度の肝機能障害や末期腎不全を有する被験者のデータは含まれていなかった。したがって、ポピュレーション薬物動態解析の結果はこれらの被験者層には適用できない。さらに、当該データセットに含まれた中等度の肝機能障害を有する被験者は 2 名のみであった。なお現在、種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫患者、慢性リンパ性白血病患者及び固形癌患者を対象としたロミデプシン単回投与の薬物動態を評価するオープンラベル試験が実施中である（NCI 9008 試験、2.7.2-2.2.14 項及び 2.7.2-6 項）。

3.5. 用量-反応関係又は濃度-反応関係

ヒト細胞を異種移植したマウス腫瘍モデルを用いた試験で、用量-反応関係が認められ、MTD 又は MTD に近い高用量のロミデプシン投与によって腫瘍の完全退縮や腫瘍増殖の長期遅延が多く観察された。

進行性の悪性腫瘍患者を対象に NCI が実施した第 1 相用量漸増試験で、ロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に投与したときのロミデプシンの MTD は 17.8 mg/m^2（T-95-0077 試験）、ロミデプシンを 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与したときのロミデプシンの MTD は 13.3 mg/m^2（T-95-0022 試験）と判断された。また、T 細胞リンパ腫患者（PTCL 及び CTCL 患者）を対象に 14 mg/m^2 を 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与する用法・用量で NCI が実施した第 2 相試験（NCI 1312 試験）の中間解析の結果、当該用法・用量でのロミデプシンの安全性は管理可能であり、また、臨床的意義のある奏効も認められた。これらの結果に基づき、同一の用法・用量で GPI-06-0002 試験を実施した結果、PTCL 患者でロミデプシンの臨床的意義のある有効性及び忍容性が確認された。

3.6. 濃度-QTc 関係

血漿中ロミデプシン濃度が QTc 間隔及び心拍数に及ぼす影響を非線形混合効果モデルに基づくポピュレーション解析を用いて評価した結果、GPI-06-0005 試験の単独データ、及び GPI-06-0005 試験と NCI 1312 試験との併合データのいずれでも、ロミデプシンは QTcF 間隔、QTcF 間隔のベースラインからの変化量、QTcI 間隔（GPI-06-0005 試験のみ）に薬力学的な影響を及ぼさないことが示された（AN10019）。当該解析では、ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、投与開始 6 時間後に心拍数の平均増加量が最大値（20 bpm）を示し、遅発性の心拍数の増加が認められた。

3.7. 薬物相互作用

ロミデプシンの薬物相互作用は、ロミデプシンとケトコナゾールとの試験（ROMI-ADVM-001 試験、2.7.2-2.2.9 項）及びロミデプシンとリファンピンとの試験（ROMI-ADVM-002 試験、2.7.2-2.2.10 項）で評価した。その結果、ケトコナゾール併用時のロミデプシンの薬物動態パラメータの変化は総じてわずかであった。したがって、CYP3A4 阻害薬とロミデプシンを併用しても薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。一方、リファンピン併用ではロミデプシンの曝露量が増加したことから、リファンピンは CYP 酵素を誘導する一方、誘導した CYP3A4 によってロミデプシンが代謝されることを制限し、その結果、ロミデプシンの V_z 及びクリアランスが減少する可能性が示唆された。ポピュレーション薬物動態試験（ROMI-MPK-001 試験、2.7.2-2.2.13 項）でシミュレーションした結果、リファンピンやリファンピン類似薬とロミデプシンとを併用する場合には用法・用量の調節が必要であることが示された。

3.8. 人種

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときのロミデプシンの薬物動態を日本人（ROMI-TCL-001 試験）と白人（ROMI-ADVM-002 試験）とで比較した。その結果、日本人と白人との間で 薬物動態パラメータは類似しており、大きな差がないことが示された。

4. 特別な試験

腎機能障害及び肝機能障害の影響を検討したポピュレーション薬物動態解析の結果は 2.7.2-2.2.5 項に記載した。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験を現在実施中である（2.7.2-2.2.14 項及び 2.7.2-6 項）。

4.1. 腎機能障害及び肝機能障害

ポピュレーション薬物動態解析によって腎機能障害及び肝機能障害の影響を検討した結果、軽度から重度の腎機能障害及び軽度から中等度の肝機能障害はロミデプシンの体内動態に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2-2.2.5 項）。また、末期腎不全及び重度肝機能障害の影響は本解析で検討していない。

なお現在、種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫患者、慢性リンパ性白血病患者及び固形癌患者を対象にロミデプシン単回投与の薬物動態を評価するオープンラベル試験（NCI 9008 試験）を実施中である（2.7.2-2.2.14 項及び 2.7.2-6 項）。

4.2. 高齢者

ポピュレーション薬物動態解析の結果、年齢はロミデプシンの体内動態に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2-2.2.5 項）。したがって、高齢者に対してロミデプシンの用法・用量を調節する必要はない。なお、ポピュレーション薬物動態解析に小児のデータは含まれていない。

5. 性別の影響

ポピュレーション薬物動態解析の結果、性別はロミデプシンの体内動態に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2-2.2.5 項）。したがって、性別を問わずロミデプシンは投与可能である。

6. 臨床薬理試験の計画

種々の重症度の肝機能障害を有するリンパ腫患者、慢性リンパ性白血病患者及び固形癌患者を対象としたロミデプシン単独投与の第 1 相薬物動態試験（NCI 9008 試験）を実施中である（2.7.2-2.2.14 項）。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 5
1. 背景及び概観 6
2. 個々の試験結果の要約 8
2.1. 国内第 1/2 相試験（TCL-001 試験）［評価資料］ 8
2.1.1. 試験計画の概略 8
2.1.2. 重要な試験デザインの特徴 8
2.1.2.1. 試験デザイン 8
2.1.2.2. 対象患者 9
2.1.2.3. 対象患者数 10
2.1.2.4. 用法及び用量 10
2.1.2.5. 有効性の評価項目 11
2.1.2.6. 統計解析手法 12
2.1.3. 有効性の結果 12
2.2. 海外第 2 相試験（GPI-06-0002 試験）［評価資料］ 13
2.2.1. 試験計画の概略 13
2.2.2. 重要な試験デザインの特徴 14
2.2.2.1. 試験デザイン 14
2.2.2.2. 対象患者 14
2.2.2.3. 対象患者数 15
2.2.2.4. 用法及び用量 15
2.2.2.5. 有効性の評価項目 15
2.2.2.6. 統計解析手法 16
2.2.3. 有効性の結果 16
2.3. 海外第 2 相試験（NCI 1312 試験）［参考資料］ 17
2.3.1. 試験計画の概略 17
2.3.2. 有効性の結果 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1. 試験対象集団 18
3.1.1. 患者の内訳 18
3.1.2. 治験薬投与期間 19
3.1.3. 解析対象集団 20
3.1.4. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 20

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 23
3.2.1. 奏効割合 23
3.2.2. 奏効持続期間 24
3.2.3. 奏効までの期間 26
3.2.4. 無増悪期間（TTP） 26
3.3. 部分集団での奏効割合の比較 27
3.3.1. 年齢層別 27
3.3.2. 性別 27
3.3.3. PTCL の病型別 28
3.3.4. モガムリズマブ又はブレンツキシマブ ベドチン治療歴 29
3.3.5. TCL-001 試験での病理組織学的 PTCL 集団 29
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 30
5. 効果の持続、耐薬性 32
6. 有効性の結論 33

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 5
Table 2: ロミデプシンの PTCL に対する有効性評価の臨床データパッケージ 7
Table 3: 主な選択・除外基準［TCL-001 試験（PTCL 患者）］ 10
Table 4: PTCL の治療効果判定基準（mIWC 1999）［TCL-001 試験］ 11
Table 5: 有効性評価項目の定義［TCL-001 試験］ 12
Table 6: 主な選択・除外基準［GPI-06-0002 試験］ 14
Table 7: PTCL の治療効果判定基準（mIWC）［GPI-06-0002 試験］ 16
Table 8: 有効性評価項目の定義［GPI-06-0002 試験］ 16
Table 9: PTCL 患者の内訳［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 19
Table 10: 治験薬投与期間［TCL-001 試験（第 2 相期）］ 19
Table 11: 治験薬投与期間［GPI-06-0002 試験］ 20
Table 12: 解析対象集団［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 20
Table 13: 患者背景［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 21
Table 14: ベースライン時の疾患特性［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 22
Table 15: 最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 23
Table 16: 奏効持続期間［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 24
Table 17: 奏効までの期間［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 26
Table 18: 無増悪期間［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 26
Table 19: 年齢層別の最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 27
Table 20: 性別の最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 28
Table 21: PTCL の病型別の最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］ 28
Table 22: 最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）］ 29

LIST OF FIGURES

Figure 1: 試験デザインの概略［TCL-001 試験］ 8
Figure 2: PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線［TCL-001 試験（第 2 相期）］ 25
Figure 3: PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線［GPI-06-0002 試験］ 25

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
AITL	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma 未分化大細胞型リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫リン酸化酵素
BSA	Body surface area 体表面積
CCR4	CC chemokine receptor type 4 CC ケモカイン受容体 4
CR	Complete response 完全寛解
CRu	Complete response unconfirmed 不確定完全寛解
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
DLT	Dose limiting toxicity 用量制限毒性
ITT	Intent-to-treat 登録された全患者
IWC	International Workshop Response Criteria
JCOG-LSG	Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group 日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫研究グループ
mIWC	modified IWC
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NE	Not estimable 又は Not estimated 推定不可
NK	Natural killer ナチュラルキラー
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response 部分寛解
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型
TTP	Time to progression 無増悪期間

1. 背景及び概観

今回の承認申請でのロミデプシンの効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」であり、当該効能・効果に対する用法・用量は「通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を対象にロミデプシンの有効性を検討した臨床試験として、国内で実施した第 1/2 相試験が 1 試験（ROMI-TCL-001 試験）、海外で実施した第 2 相試験が 1 試験（GPI-06-0002 試験）ある。国内第 1/2 相試験である ROMI-TCL-001 試験（以下「TCL-001 試験」）では、第 1 相期で日本人の再発又は難治性の PTCL 患者及び皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象に用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性に基づく推奨用法・用量を検討し、第 2 相期では日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に推奨用法・用量での有効性を検討した。一方、海外第 2 相試験である GPI-06-0002 試験では、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、単群オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性を検討した。本承認申請の臨床データパッケージでは、上述した TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験を主な有効性評価対象試験とした。

その他に、海外では米国国立がん研究所（NCI）が治験依頼者として CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象にロミデプシンの第 2 相試験の NCI 1312 試験を実施している。この NCI 1312 試験の PTCL 患者での成績は、米国での「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果とした承認申請時に参考資料として提出されており、今回の承認申請でも参考資料として提出することとした。

再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの有効性を評価した試験の一覧を Table 2 に示す。

なお、本承認申請に先立ち、[redacted]を確認するべく、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]を実施した。その結果、PMDA からは[redacted]との意見を得ている。

Table 2: ロミデプシンの PTCL に対する有効性評価の臨床データパッケージ

項目	評価資料		参考資料
	TCL-001 試験	**GPI-06-0002 試験**	**NCI 1312 試験**
実施地域：施設数	日本：18 施設	EU、オーストラリア、米国：48 施設	米国、オーストラリア：7 施設
対象患者	再発又は難治性の PTCL 患者又は CTCL 患者	再発又は難治性の PTCL 患者	CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者
試験デザイン	第 1/2 相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増 治験薬の投与は、臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。	第 2 相、多施設共同、オープンラベル 治験薬投与期間は 6 サイクルとし、病勢進行、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。6 サイクル完了時点で治療効果が認められた患者では 7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。	第 2 相、多施設共同、オープンラベル、医師主導型 治験薬の投与は、病勢進行、不可逆性の毒性の発現、同意撤回まで継続可であった。
用法・用量	第 1 相期：1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 9 mg/m^2（コホート 1）又は 14 mg/m^2（コホート 2）を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注） 第 2 相期：1 サイクルを 28 日間とし、第 1 相期で決定したロミデプシンの推奨用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 14 mg/m^2 を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注	1 サイクルを 28 日間とし、ロミデプシン 14 mg/m^2 を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注（45 名）、又は 1 サイクルを 21 日間とし、ロミデプシン 18 mg/m^2 を各サイクルの 1、5 日目に 4 時間点滴静注（2 名）
試験期間	2011 年 12 月 7 日～継続中（データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日）	2007 年 6 月 19 日～継続中（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	2001 年 3 月 19 日～継続中（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
登録された PTCL 患者数	49 名[a]（第 1 相期：9 名、第 2 相期：40 名）	131 名	47 名[b]
有効性の評価項目	主要評価項目：奏効割合 副次評価項目：奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪期間（TTP）、無増悪生存期間	主要評価項目：完全奏効割合 副次評価項目：奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、TTP	主要評価項目：奏効割合 副次評価項目：奏効持続期間、奏効までの期間
添付資料番号	5.3.5.2.1	5.3.5.2.2	5.3.5.4.1

EU＝欧州連合

[a] TCL-001 試験には PTCL 患者 49 名のほかに第 1 相期で CTCL 患者 2 名が登録されている。

[b] NCI 1312 試験には PTCL 患者 47 名のほかに CTCL 患者 71 名が登録されている。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 国内第 1/2 相試験（TCL-001 試験）［評価資料］

2.1.1. 試験計画の概略

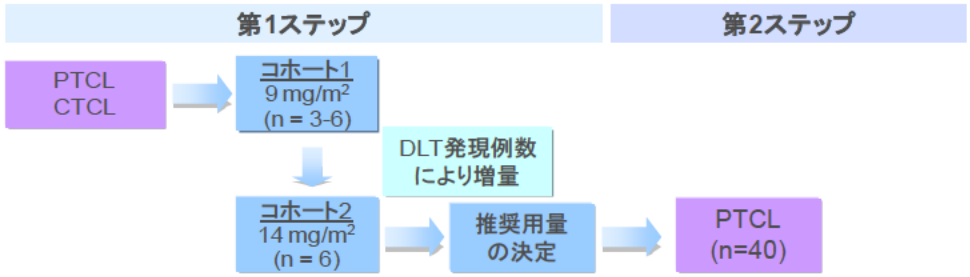
TCL-001 試験のデザインの概略を Figure 1 に示す。

本試験は、第 1 相期と第 2 相期からなる第 1/2 相試験である。第 1 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者又は CTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性及び薬物動態を検討し、推奨用量を決定した。第 2 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベルデザインを用いて第 1 相期で決定した推奨用量でロミデプシンの有効性を検討した。

第 1 相期でのロミデプシンの検討用量は 9 mg/m^2（コホート 1：検討開始用量）又は 14 mg/m^2（コホート 2）であり（患者の体表面積［BSA］に基づき算出）、治療の 1 サイクルを 28 日間としてこれらの用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）した。各コホートのサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況を標準 3 + 3 デザインを用いて評価し、最終的に DLT の発現患者数が 6 名中 2 名以下であった最大用量を推奨用量とすることとした。第 1 相期でロミデプシンの推奨用量が決定された後に第 2 相期を開始し、第 2 相期では治療の 1 サイクルを 28 日間として第 1 相期で決定したロミデプシンの推奨用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注した。第 1 相期、第 2 相期ともに、治験薬の投与は臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。

本試験は 2011 年 12 月 7 日に開始し、すべての患者で治験薬投与開始後 4 サイクルの評価が完了（治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止）した以降に主解析を実施した（データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日）。

Figure 1: 試験デザインの概略［TCL-001 試験］



DLT = 用量制限毒性
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験実施計画書 図 1

2.1.2. 重要な試験デザインの特徴

2.1.2.1. 試験デザイン

TCL-001 試験では単群オープンラベルデザインを用いた。本試験が日本人に対するロミデプシンの初めての臨床試験であること、及び、再発又は難治性の PTCL の重篤性や本邦での患者数、さらには、試験計画当時、本邦で当該疾患に対する承認薬は存在せず、National Comprehensive Cancer

Network®（NCCN）による治療ガイドライン（NCCN, 2016）等でも標準治療としてコンセンサスが得られた治療法がなかったことを考慮して、単群オープンラベルデザインを採用した。

2.1.2.2. 対象患者

TCL-001 試験では、再発又は難治性の PTCL 患者を対象としており、その主な選択・除外基準を Table 3 に示す。

PTCL は世界保健機関（WHO）分類（2008 年）で成熟 T/NK 細胞腫瘍に該当する疾患であり、この成熟 T/NK 細胞腫瘍は大きく「節性型」、「節外性型」、「白血病型」、「皮膚型」に分類されるが（Rodriguez-Abreu, 2008）、TCL-001 試験で対象とした PTCL は基本的に「節性型」及び「節外性型」に含まれる病型である。具体的には、末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型、腸症型 T 細胞リンパ腫、肝脾型 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫、未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）、ALK 陽性 ALCL（造血幹細胞移植後の再発）、形質転換型菌状息肉症であった。なお、TCL-001 試験開始後、節外性 NK/T 細胞リンパ腫患者を対象とした韓国の医師主導試験でロミデプシンが投与された患者に EB ウイルス再活性化による肝不全の発現が報告されたことから、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型を TCL-001 試験の対象から除外した。一方、「白血病型」及び「皮膚型」も TCL-001 試験の対象から除外した。「白血病型」の主な病型である成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は極めて悪性度が高く、治療に対する反応性が他の病型と大きく異なる。その他の「白血病型」の病型も、疾患特性、予後、治療方針が他の病型と異なる。また、「皮膚型」は通常、皮膚科専門医による治療が実施され、病期分類や効果判定が「節性型」や「節外性型」と異なることがある。したがって、対象を「節性型」及び「節外性型」の病型とすることで患者背景をある程度均一にでき、臨床試験としてロミデプシンの有効性及び安全性を適切に評価できると判断した。

なお、TCL-001 試験の第 1 相期では、より迅速にロミデプシンの忍容性及び薬物動態を評価することを目的に、再発又は難治性の PTCL 患者のほか、CTCL 患者も対象に含めた。

Table 3: 主な選択・除外基準［TCL-001 試験（PTCL 患者）］

主な選択基準	年齢 20 歳以上
	世界保健機関（WHO）分類（2008 年）で以下の PTCL と診断された患者： 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）（ただし、試験途中で治験実施計画書を改訂し、選択基準から除外）、腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫（菌状息肉症、Sézary 症候群を除く）、肝脾型 T 細胞リンパ腫（HSTL）、未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）、自家造血幹細胞移植後に再発した ALK 陽性 ALCL、形質転換型菌状息肉症
	少なくとも 1 度の全身化学療法後に再発、再燃又は治療抵抗性の患者
	登録前の病変の評価で少なくとも 1 つ以上の測定可能病変が確認されている患者
	Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status スコアが 0～2 の患者
	血清カリウム値及び血清マグネシウム値が正常値下限以上の患者
主な除外基準	スクリーニング期間中に中枢神経系リンパ腫が認められる患者
	治験薬投与開始前 22 日以内に対象疾患の治療目的で化学療法又は免疫療法を受けた患者（ただし、抗体薬の場合は治験薬投与開始前 3 ヵ月以内）
	治験薬投与開始前 22 日以内にステロイドが全身投与された患者（ただし、対象疾患の治療目的でプレドニゾロンとして 10 mg/日以下で継続投与されている場合は登録可。治験期間中の増量は不可）
	治験薬投与開始前 22 日以内に対象疾患の治療目的で放射線療法、ソラレン紫外線 A 波（PUVA）療法又は全身皮膚電子線照射（TSEB）療法が行われた患者
	治験薬投与開始前 22 日以内に治験薬が投与された患者（抗体薬の場合は治験薬投与開始前 3 ヵ月以内）
	治験薬投与開始前 8 日以内に輸血された患者又は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が投与された患者
	心機能異常を有する患者
	重大な QT 延長を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者

2.1.2.3. 対象患者数

TCL-001 試験の第 2 相期では、期待奏効割合を 26%、閾値奏効割合を 10%と想定し、有意水準 5%、検出力 85%としたとき、必要患者数は 36 名と算出された。したがって、登録予定患者数は脱落患者を考慮して 40 名とした。先に実施された海外 GPI-06-0002 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）で部分寛解（PR）以上の奏効割合が 26.2%（34/130 名）であったことから、期待奏効割合を 26%とした。また、この海外試験で PR 以上の奏効割合の片側正確 95%信頼区間の下限値が 19.9%であったこと、及び TCL-001 試験計画当時に本邦で対象疾患に対する確立した治療法がなかったことから、奏効割合が少なくとも 10%を上回る場合に一定の有効性が認められたと判断することとし、閾値奏効割合を 10%に設定した。なお、本邦では再発又は難治性の CC ケモカイン受容体 4（CCR4）陽性の PTCL 又は CTCL を効能・効果としてモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下「モガムリズマブ」）が承認を取得しているが（ポテリジオ®添付文書）、当該疾患を対象にモガムリズマブの有効性を評価した臨床試験では閾値奏効割合が 5%と設定されていることから（Ogura, 2014）、TCL-001 試験での閾値奏効割合 10%の設定も妥当な範囲であったと考えられる。

2.1.2.4. 用法及び用量

国内で TCL-001 試験を開始するにあたり、当該試験は日本人にロミデプシンを投与する初めての臨床試験であったことから、まず TCL-001 試験の第 1 相期で用量漸増標準 3 + 3 デザインを用いて日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対する忍容性及び薬物動態を検討し、第 2 相期で用いる用法・用量を決定することとした。第 1 相期での検討用法・用量として、海外 T-95-0077 試験の最大耐量（MTD）である 17.8 mg/m^2 の半量の 9 mg/m^2 を初回検討用量とし（コホート 1）、この用量で忍容であることが確認された場合には、外国人患者での推奨用量である 14 mg/m^2 を検討することと

した（コホート 2）。用法はいずれのコホートも 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注する方法を採用した。その結果、日本人患者でも 14 mg/m^2 での用法・用量が忍容であることが確認され、日本人と外国人で薬物動態に顕著な差も認められなかった。このことから、第 2 相期での用法・用量は、外国人患者での推奨用法・用量と同じ 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法を採用した。

2.1.2.5. 有効性の評価項目

TCL-001 試験の有効性の主要評価項目は、ロミデプシンの推奨用量が投与された第 2 相期での奏効割合（完全寛解［CR］、不確定完全寛解［CRu］又は PR を示した患者の割合）であった。この奏効反応の判定には、非ホジキンリンパ腫に対する効果判定基準として国際的に認められている International Workshop Response Criteria（IWC）for non-Hodgkin's lymphomas（Cheson, 1999）（以下「IWC 1999」）及び本邦で日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫研究グループ（JCOG-LSG）が作成した基準（JCOG 版効果判定基準）（JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会, 2003）の 2 つを踏まえて設定した基準（modified IWC［mIWC］1999）（Table 4）を用いた。

また、有効性の副次評価項目としては、PET による画像診断を取り入れた効果判定基準に基づく奏効割合を評価した。この効果判定基準は Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）（以下「IWC 2007」）を参考に、PET による画像診断を先の mIWC 1999 に組み込んで設定した（mIWC 2007）。その他に、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪期間（TTP）、無増悪生存期間（PFS）も評価した。

個々の患者の治療効果は独立効果判定医（中央判定）及び治験責任医師が判定し、独立効果判定医による中央判定を有効性の主要解析に用いた。

TCL-001 試験での各有効性評価項目の定義を Table 5 に示す。

Table 4: PTCL の治療効果判定基準（mIWC 1999）［TCL-001 試験］

総合効果	標的病変の 2 方向積和	非標的病変		肝腫大、脾腫、腎腫大	腫瘍関連症状 腫瘍関連検査値異常	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陰性	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	不確定	なし
PR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陽性	なし
	50%以上縮小	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	正常又は非増悪	問わない（未検可）	なし
SD	50%未満縮小かつ 50%未満増大	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	正常又は非増悪	問わない（未検可）	なし
PD/RD	50%以上増大	増大	増大	増悪	増悪	陰性化後の陽性	あり

CR = 完全寛解; CRu = 不確定完全寛解; PD = 病勢進行; PR = 部分寛解; RD = 再発; SD = 病勢安定

Table 5: 有効性評価項目の定義［TCL-001 試験］

項目	定義
奏効割合	CR、CRu 又は PR を示した患者の割合
奏効持続期間	奏効を示した患者での奏効反応の起点から PD までの期間
奏効までの期間	奏効を示した患者での治験薬投与開始から奏効反応の起点までの期間
TTP	治験薬投与開始から PD までの期間
PFS	治験薬投与開始から PD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間

CR = 完全寛解; CRu = 不確定完全寛解; PD = 病勢進行; PFS = 無増悪生存期間; PR = 部分寛解; TTP = 無増悪期間

2.1.2.6. 統計解析手法

TCL-001 試験では、治験薬が 1 回以上投与された患者を ITT 集団とし、これを有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主解析は第 2 相期（PTCL 患者）の ITT 集団 40 名で実施した。

第 2 相期の ITT 集団に対し、有効性の主要評価項目として mIWC 1999 に基づく中央判定での最良治療効果の分布を示し、PR 以上の奏効割合とその両側 95%信頼区間を算出した。そして、当該奏効割合に対して、仮説（帰無仮説 H_0：奏効割合 ≤ 10%、対立仮説 H_1：奏効割合 > 10%）に基づく閾値奏効割合 10%との片側検定を実施した（有意水準 5%）。また、副次評価項目である mIWC 2007 に基づく奏効割合に対しても両側 95%信頼区間を算出した。奏効持続期間、TTP、PFS に対しては Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

2.1.3. 有効性の結果

TCL-001 試験の第 2 相期には PTCL 患者 40 名が登録され、全員に治験薬が投与されたことから、当該 40 名（ITT 集団）を主要な有効性解析対象集団として有効性の主解析を実施した（データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日）。データカットオフ時点で 40 名中 33 名が治験薬の投与を中止しており、主な中止理由は「病勢進行」（17 名）、「有害事象」（10 名）であった（Table 9）。また、治験薬投与期間の中央値（範囲）は 11.64 週（0.1～75.4 週）であった（Table 10）。

有効性解析対象集団 40 名の年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（43～83 歳）で、性別は男性が 23 名（57.5%）、女性が 17 名（42.5%）であった（Table 13）。PTCL の罹病期間の中央値（範囲）は 2.20 年（0.6～14.0 年）で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 病期分類）ではほとんどの患者が III（20 名、50.0%）又は IV（12 名、30.0%）であった。PTCL の病型（中央判定）では、AITL が 18 名（45.0%）、PTCL-NOS が 17 名（42.5%）、ALK 陰性 ALCL が 2 名（5.0%）で、その他の病型はいずれも 5%以下であった。また、40 名全員が PTCL に対する全身治療歴を有した（Table 14）。なお、本邦で PTCL 患者に対して承認を取得しているモガムリズマブ（効能・効果：再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫、ポテリジオ®添付文書）の治療歴がある患者が 3 名、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下「ブレンツキシマブ ベドチン」、効能・効果：再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫、アドセトリス®添付文書）の治療歴がある患者が 1 名いた。

有効性の主解析の結果、mIWC 1999 に基づく中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は有効性解析対象集団 40 名中 17 名であり、その奏効割合［95%信頼区間］は 42.5%［27.180%～57.820%］であった。奏効割合に対する片側検定の結果、帰無仮説（奏効割合 ≤ 10%）は棄却された（$p < 0.0001$）。また、CR と CRu を合わせた完全奏効を示した患者は 10 名であり、その完全奏効割合［95%信頼区間］は 25.0%［11.581%～38.419%］であった（Table 15）。さらに、mIWC 2007 に基づく中央判定

での PR 以上の奏効割合［95%信頼区間］は 42.5%［27.180%～57.820%］であり、mIWC 1999 に基づく結果と同じであった（5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.1a）。

また、mIWC 1999 に基づく中央判定で PR 以上の奏効を示した 17 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 337.00 日［50.00 日～推定不可（NE）］であり、完全奏効を示した 10 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった（95%信頼区間の下限：78.00 日）（Table 16）。

その他、mIWC 1999 に基づく中央判定で PR 以上の奏効を示した 17 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 56.0 日（49.0～71.0 日）であった（Table 17）。また、有効性解析対象集団 40 名での Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 170.00 日［99.00～392.00 日］（Table 18）、PFS の中央値［95%信頼区間］は 170.00 日［73.00～276.00 日］であった（5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.7.1a）。

PR 以上の奏効割合に対するサブグループ解析の結果、年齢層別での PR 以上の奏効割合は 65 歳未満が 50.0%（6/12 名）、65 歳以上が 39.3%（11/28 名）であった（Table 19）。性別での PR 以上の奏効割合は男性が 39.1%（9/23 名）、女性が 47.1%（8/17 名）であった（Table 20）。PTCL の病型別での PR 以上の奏効割合は PTCL-NOS が 41.2%（7/17 名）、AITL が 44.4%（8/18 名）、ALK 陰性 ALCL が 100%（2/2 名）であった（Table 21）。各サブグループでの評価患者数は少ないものの、各サブグループでの奏効割合は全体での奏効割合と類似した。また、モガムリズマブ又はブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者での奏効反応として、モガムリズマブ治療歴がある患者 3 名中 1 名で PR が認められ、ブレンツキシマブ ベドチン治療歴がある患者 1 名中 1 名で CR が認められた。

なお、有効性解析対象集団 40 名中、中央病理判定で PTCL と診断されたのは 38 名であった。当該 38 名中、mIWC 1999 に基づく中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 17 名であり、その奏効割合［95%信頼区間］は 44.7%［28.928%～60.546%］であった（Table 22）。

2.2. 海外第 2 相試験（GPI-06-0002 試験）［評価資料］

2.2.1. 試験計画の概略

GPI-06-0002 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験である。本試験では、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、ロミデプシンを単独投与したときの有効性を評価した。

治験薬の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法であった。投与期間は 6 サイクルとし、病勢進行、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。6 サイクル完了時点で治療効果が認められた場合、7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。

本試験は、2007 年 6 月 19 日に開始し、継続中である。有効性の解析はすべての患者で治験薬投与開始後 4 サイクルの評価が完了（治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止した時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及びそれ以降のデータが集積された時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で実施した。

2.2.2. 重要な試験デザインの特徴

2.2.2.1. 試験デザイン

GPI-06-0002 試験では単群オープンラベルデザインを用いた。本試験の計画当時、再発又は難治性の PTCL に対して、NCCN ガイドライン等では臨床試験への参加が推奨されており、標準治療としてコンセンサスが得られた治療法がなく、また、当該疾患に対する承認薬も存在していなかった。さらに、PTCL は重篤性が高い上、不均一なリンパ増殖性疾患で比較的稀な造血器腫瘍の疾患群であることから、必要十分な再発又は難治性の PTCL 患者数を収集して均質な 2 群に割り付ける比較デザインの実施は困難であった。これらのことを踏まえ、本試験では単群オープンラベルデザインを採用した。なお、本試験は米国食品医薬品局（FDA）の Special Protocol Assessment を受け、有効性及び安全性の主要試験として米国で迅速承認を取得している。

2.2.2.2. 対象患者

GPI-06-0002 試験での再発又は難治性の PTCL 患者の主な選択・除外基準を Table 6 に示す。

GPI-06-0002 試験で対象とした PTCL の病型は先述した国内 TCL-001 試験と同じであった。「節性型」及び「節外性型」に含まれる病型を基本とし、具体的には PTCL-NOS、AITL、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型、腸症型 T 細胞リンパ腫、肝脾型 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫、ALK 陰性 ALCL、ALK 陽性 ALCL（造血幹細胞移植後の再発）、形質転換型菌状息肉症であった。一方、「白血病型」及び「皮膚型」は、先述した国内 TCL-001 試験と同様、その疾患特性、予後、治療の方針や治療に対する反応性等を踏まえて対象から除外した。

Table 6: 主な選択・除外基準［GPI-06-0002 試験］

主な選択基準	年齢 18 歳以上
	病理組織学的に世界保健機関（WHO）分類で以下の PTCL と診断された患者： 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）、腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫、形質転換型菌状息肉症、肝脾型 T 細胞リンパ腫（HSTL）、未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）、ALK 陽性 ALCL（ただし、ALK 陽性 ALCL の場合は自家幹細胞移植後の再発であること）
	1 レジメン以上の全身治療を受けた後に病勢進行又は治療抵抗性を示した患者
	International Workshop Response Criteria（IWC）に基づく測定可能な病変、又は測定可能な皮膚病変を有する患者
	Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2 の患者
	血清カリウム ≥ 3.8 mmol/L かつマグネシウム ≥ 0.85 mmol/L の患者（補助剤投与により選択基準を満たす場合も登録可）
主な除外基準	中枢神経系リンパ腫の存在が報告されている患者
	治験薬投与開始前 4 週以内（ニトロソウレア系薬剤は 6 週以内）に化学療法又は免疫療法を受けた患者
	試験中（治験薬投与開始 7 日前から治験薬投与中止まで）に副腎皮質ステロイドを投与開始する患者
	他の抗がん治療が実施されている患者
	他の治験薬が投与されている患者
	試験登録前 4 週以内に他の治験薬の使用歴がある患者
	心機能異常を有する患者
	重大な補正 QT（QTc）延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者

2.2.2.3. 対象患者数

GPI-06-0002 試験では、頑健な完全奏効割合を算出するため per protocol での解析対象集団として 65 名を集積することとした。解析対象集団 65 名で完全奏効割合が 8%～15%であった場合、その 95%信頼区間の下限は 2.2%～7.7%の範囲となる。登録予定患者数は脱落患者を考慮して 100 名以上と算出された。

2.2.2.4. 用法及び用量

GPI-06-0002 試験でのロミデプシンの用法・用量は、2 つの海外第 1 相用量漸増試験（T-95-0022 試験及び T-95-0077 試験）及び 2 つの海外第 2 相試験（NCI 1312 試験及び GPI-04-0001 試験）に基づき決定した。

T-95-0022 試験では、進行性の悪性腫瘍患者を対象に 1 サイクルを 28 日間としてロミデプシンを各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注する用法で MTD を評価した。また、T-95-0077 試験では、難治性の悪性腫瘍患者を対象に 1 サイクルを 21 日間としてロミデプシンを各サイクルの 1、5 日目に 4 時間点滴静注する用法で MTD を評価した。その結果、ロミデプシンの MTD は T-95-0022 試験で 13.3 mg/m^2、T-95-0077 試験で 17.8 mg/m^2 と判断された。その後、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象とした NCI 1312 試験、及び GPI-04-0001 試験が実施された結果、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する用法・用量で検討した結果、良好な有効性及び忍容可能な安全性が示された。

これらの結果に基づき、GPI-06-0002 試験でのロミデプシンの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法を採用した。

2.2.2.5. 有効性の評価項目

GPI-06-0002 試験の有効性の主要評価項目は完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）であった。その奏効反応の判定には IWC 1999 に基づいて設定した基準（mIWC）（Table 7）を用いた。

また、有効性の副次評価項目として、PR 以上の奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、TTP を評価した。さらに、探索的評価項目として IWC 1999 に PET を取り入れた基準（Juweid, 2005; Cheson, 2007）を用いた治療効果も評価した。

個々の患者の治療効果は独立評価委員会（中央判定）及び治験責任医師が判定し、独立評価委員会による判定を有効性の主要解析に用いた。

GPI-06-0002 試験での各有効性評価項目の定義を Table 8 に示す。

Table 7: PTCL の治療効果判定基準（mIWC）［GPI-06-0002 試験］

総合効果	身体所見	リンパ節	リンパ節腫瘤	節外性／皮膚病変	骨髄
CR	正常	正常	正常	消失	陰性
CRu	正常	正常	正常	消失	不確定
	正常	正常	> 75%縮小	消失	陰性又は不確定
PR	正常	正常	正常	≥ 50%縮小	陽性
	正常	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	問わない
	肝臓又は脾臓の縮小	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	問わない
PD	肝臓又は脾臓の肥大、又は新病変の出現	新病変の出現、又は既存病変の増大	新病変の出現、又は既存病変の増大	新病変の出現、又は消失後の再出現	陰性化後の陽性

CR = 完全寛解; CRu = 不確定完全寛解; PD = 病勢進行; PR = 部分寛解; SD = 病勢安定
PR 未満であるが PD ではない場合を SD と判定した。

Table 8: 有効性評価項目の定義［GPI-06-0002 試験］

項目	定義
完全奏効割合	CR 又は CRu を示した患者の割合
奏効割合	CR、CRu 又は PR を示した患者の割合
奏効持続期間	奏効を示した患者での奏効反応の起点から PD までの期間
奏効までの期間	奏効を示した患者での治験薬投与開始から奏効反応の起点までの期間
TTP	治験薬投与開始から PD までの期間

CR = 完全寛解; CRu = 不確定完全寛解; PD = 病勢進行; PR = 部分寛解; TTP = 無増悪期間

2.2.2.6. 統計解析手法

GPI-06-0002 試験では、131 名に治験薬が 1 回以上投与された。このうち中央評価で病理組織学的に PTCL と診断された患者は 130 名であり、この病理組織学的 PTCL 集団を有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要評価項目として、mIWC に基づく中央判定での最良治療効果の分布を示し、完全奏効割合とその正確 95%信頼区間を算出した。また、副次評価項目である PR 以上の奏効割合とその正確 95%信頼区間も算出した。さらに、PET による画像診断を踏まえた奏効割合も探索的に算出した。その他、奏効持続期間及び TTP では Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

2.2.3. 有効性の結果

GPI-06-0002 試験では 131 名が登録され、全員に治験薬が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、131 名中 125 名（95.4%）が投与を中止しており、主な中止理由は「病勢進行」（83 名）、「有害事象」（23 名）であった（Table 9）。また、治験薬投与期間の中央値（範囲）は、44.0 日（1～1765 日）であった（Table 11）。

有効性解析対象集団 130 名の年齢の中央値（範囲）は 61.0 歳（20～83 歳）で、性別は男性が 88 名（67.7%）、女性が 42 名（32.3%）であった。また、ほとんどが白人（116 名、89.2%）であった（Table 13）。PTCL の罹病期間の中央値（範囲）は 1.4 年（0.24～17.00 年）で、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 病期分類）では多くの患者が III（34 名、26.2%）又は IV（57 名、43.8%）であった。PTCL の病型（中央判定）では、PTCL-NOS が 69 名（53.1%）、AITL が 27 名（20.8%）、ALK 陰性 ALCL が 21 名（16.2%）で、その他の病型はいずれも 5%未満であった。また、当該 130 名全員が PTCL に対する全身治療歴を有した（Table 14）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での有効性の解析の結果、mIWC に基づく中央判定で完全奏効（CR 又は CRu）を示した患者は有効性解析対象集団 130 名中 20 名であり、主要評価項目である完全奏効割合［正確 95%信頼区間］は 15.4%［9.7%～22.8%］であった。また、PR 以上の奏効を示した患者は 34 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 26.2%［18.8%～34.6%］であった（Table 15）。

また、mIWC に基づく中央判定で完全奏効を示した 20 名での Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 500 日に及んだ。さらに、PR 以上の奏効を示した 34 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値もまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 353 日であった（Table 16）。

その他、PR 以上の奏効を示した 34 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 56.00 日（43.0～162.0 日）であった（Table 17）。また、有効性解析対象集団 130 名での Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 182 日［106～290 日］であった（Table 18）。

有効性の主要評価項目である完全奏効割合に対するサブグループ解析の結果、年齢層別での完全奏効割合は 65 歳未満が 16.0%（13/81 名）及び 65 歳以上が 14.3%（7/49 名）、性別での完全奏効割合は男性が 13.6%（12/88 名）、女性が 19.0%（8/42 名）、PTCL の病型別での完全奏効割合は PTCL-NOS が 14.5%（10/69 名）、AITL が 22.2%（6/27 名）及び ALK 陰性 ALCL が 19.0%（4/21 名）であった（Table 19、Table 20、Table 21）。また、PR 以上の奏効割合に対するサブグループ解析の結果、年齢層別での奏効割合は 65 歳未満が 25.9%（21/81 名）及び 65 歳以上が 26.5%（13/49 名）、性別での奏効割合は男性が 25.0%（22/88 名）及び女性が 28.6%（12/42 名）、PTCL の病型別での奏効割合は PTCL-NOS が 29.0%（20/69 名）、AITL が 33.3%（9/27 名）及び ALK 陰性 ALCL が 23.8%（5/21 名）であった（Table 19、Table 20、Table 21）。完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合ともに、いずれのサブグループ間でも大きな差は認められなかった。

なお、探索的解析として PET を用いた画像診断により最良奏効反応を評価した結果、ベースライン時に PET を実施した 110 名中、完全奏効を示した患者は 22 名であり、その完全奏効割合［正確 95%信頼区間］は 20.0%［13.0%～28.7%］であった。また、PR 以上の奏効を示した患者は 33 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 30.0%［21.6%～39.5%］であった（5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.5.2）。

2.3. 海外第 2 相試験（NCI 1312 試験）［参考資料］

2.3.1. 試験計画の概略

NCI 1312 試験は、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象に、NCI が治験依頼者として海外で実施した第 2 相試験であり、多施設共同オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性を評価した。本試験で対象とした再発性の PTCL 患者は、細胞傷害性化学療法歴を有する PTCL 患者であり、具体的な病型は PTCL-NOS、ALCL（T 及びヌル細胞型／皮膚原発型）、腸症型 T 細胞リンパ腫、肝脾型 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、AITL 等であった。

治験薬の用法・用量は、当初、1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法であったが、その後、忍容性を考慮して、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法に変更した。治療効果が認められた患者では 6 サイクル完了後も治験薬の投与を病勢進行、不可逆性の毒性の発現、同意撤回まで継続可であった。また、治験薬による治療が有益な患者では 17.5 mg/m^2 まで増量可とした。

本試験の有効性の主要評価項目は奏効割合であり、PR 以上の奏効を示した患者数とその割合を算出した。治療効果は IWC 1999 を用いて治験責任医師が判定した。また、その他に奏効持続期間、奏効までの期間を評価することとし、奏効持続期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

本試験は 2001 年 3 月 19 日に開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でデータをカットオフして解析を実施した。

2.3.2. 有効性の結果

NCI 1312 試験では PTCL 患者 47 名が登録され、全員に治験薬が投与された。治験薬の開始用法・用量は、45 名が 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、2 名が 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目に 18 mg/m^2 を 4 時間点滴静注であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、47 名中 42 名が治験薬の投与を中止していた。中止した 42 名の主な中止理由は「病勢進行」（31 名）であった（5.3.5.3.1 項 ISS Table 1.1）。また、治験薬投与期間の中央値（範囲）は 85.0 日（1～1883 日）であった（5.3.5.3.1 項 ISS Table 4）。

治験薬が投与された PTCL 患者 47 名での年齢の中央値（範囲）は 59 歳（27～84 歳）であり、性別は男性が 25 名（53.2%）、女性が 22 名（46.8%）であった（5.3.5.3.1 項 ISS Table 1.2）。また、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 病期分類）は II が 2 名（4.3%）、III が 11 名（23.4%）、IV が 34 名（72.3%）であった。PTCL の病型は PTCL-NOS（28 名、59.6%）が最も多く、次いで AITL（7 名、14.9%）であった（5.3.5.3.1 項 ISS Table 2）。なお、中央病理診断で PTCL と診断された患者は 47 名中 46 名であり、残る 1 名は登録時に PTCL-NOS と診断されたが、治験薬投与開始後にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）と診断された。

有効性の評価が可能であった 45 名中、治験責任医師判定で CR 又は PR を示した患者は 17 名であり、その奏効割合は 37.8%であった。また、CR を示した患者は 8 名で、その完全奏効割合は 17.8%であった（5.3.5.4.1 項 NCI 1312 manuscript）。

PR 以上の奏効を示した 17 名での奏効持続期間の中央値（範囲）は 8.9 ヵ月（2～74 ヵ月）、奏効までの期間の中央値は 1.8 ヵ月であった（5.3.5.4.1 項 NCI 1312 manuscript）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

国内 TCL-001 試験は、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 1/2 相試験であり、第 2 相期では当該患者に対するロミデプシンの有効性評価を主要目的としている。このことから、TCL-001 試験は日本人患者でのロミデプシンの有効性を評価するための主要な試験に位置付けられる。また、海外 GPI-06-0002 試験は登録された患者数の多さから考えて、再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの有効性を評価する上で重要な試験である。したがって、本項では TCL-001 試験の第 2 相期及び GPI-06-0002 試験を中心にロミデプシンの有効性を評価する。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 患者の内訳

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験での患者の内訳を Table 9 に示す。

TCL-001 試験（第 2 相期）では、再発又は難治性の PTCL 患者 40 名が登録され、全員に治験薬が投与された。2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点で 33 名（82.5%）が治験薬の投与を中止していた。

GPI-06-0002 試験では、再発又は難治性の PTCL 患者 131 名が登録され、全員に治験薬が投与された。20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日データカットオフ時点で 125 名（95.4%）が治験薬の投与を中止していた。

治験薬投与の主な中止理由は、TCL-001 試験（第 2 相期）、GPI-06-0002 試験ともに「病勢進行」（TCL-001 試験：42.5%、GPI-06-0002 試験：63.4%）及び「有害事象」（TCL-001 試験：25.0%、GPI-06-0002 試験：17.6%）であった。

Table 9: PTCL 患者の内訳［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

		TCL-001 試験（第 2 相期） n (%)	GPI-06-0002 試験 n (%)
登録患者		40	131
治験薬投与患者		40 (100.0)	131 (100.0)
治験薬の投与継続中の患者		7 (17.5)	6 (4.6)
治験薬の投与を中止した患者		33 (82.5)	125 (95.4)
中止理由	病勢進行	17 (42.5)	83 (63.4)
	有害事象	10 (25.0)	23 (17.6)
	同意撤回	4 (10.0)	4 (3.1)
	治験責任医師の判断	-	4 (3.1)
	治験実施計画書からの逸脱	1 (2.5)	1 (0.8)
	その他	1 (2.5)	10 (7.6)

データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.1

3.1.2. 治験薬投与期間

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の治験薬投与期間をそれぞれ Table 10 及び Table 11 に示す。

データカットオフ時点までの治験薬投与期間の中央値（範囲）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 11.64 週（0.1～75.4 週）、GPI-06-0002 試験で 44.0 日（1～1765 日）であった。

Table 10: 治験薬投与期間［TCL-001 試験（第 2 相期）］

		N = 40
治験薬投与期間（週）[a]	平均値（標準偏差）	16.53 週 (19.196 週)
	中央値	11.64 週
	最小値、最大値	0.1 週, 75.4 週

[a] 治験薬投与期間（週）＝（治験薬最終投与日 - 治験薬投与開始日 + 1）/ 7
データカットオフ時点で治験薬投与継続中の患者は、データベース上の最終投与日を使用した。
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.4

Table 11: 治験薬投与期間［GPI-06-0002 試験］

		N = 131
治験薬投与期間（日）[a]	平均値（標準偏差）	169.0 日 (315.42 日)
	中央値	44.0 日
	最小値、最大値	1 日, 1765 日

[a] 治験薬投与期間（日）= 治験薬最終投与日 - 治験薬投与開始日 + 1
データカットオフ時点で治験薬投与継続中の患者は、データベース上の最終投与日を使用した。
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.4.1

3.1.3. 解析対象集団

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験での解析対象集団の内訳を Table 12 に示す。

TCL-001 試験での有効性の主要な解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与された ITT 集団であり、第 2 相期での ITT 集団は 40 名であった。

また、GPI-06-0002 試験の有効性の主要な解析対象集団は、治験薬が投与され中央評価で病理組織学的に PTCL と診断された患者集団（病理組織学的 PTCL 集団）であり、GPI-06-0002 試験での病理組織学的 PTCL 集団は 130 名であった。

したがって、TCL-001 試験（第 2 相期）の ITT 集団 40 名、GPI-06-0002 試験の病理組織学的 PTCL 集団 130 名を有効性解析対象集団とし、2.7.3-3 項での有効性の結果を示す。

Table 12: 解析対象集団［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

	TCL-001 試験（第 2 相期） n (%)	GPI-06-0002 試験 n (%)
登録患者数	40	131
治験薬投与患者数	40 (100.0)	131 (100.0)
有効性解析対象集団[a]	40 (100.0)	130 (99.2)

[a] TCL-001 試験：ITT 集団、GPI-06-0002 試験：病理組織学的 PTCL 集団
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.1

3.1.4. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の有効性解析対象集団での患者背景を Table 13 に示す。

年齢の中央値（範囲）は TCL-001 試験（第 2 相期）で 69.0 歳（43～83 歳）、GPI-06-0002 試験で 61.0 歳（20～83 歳）であった。いずれの試験でも男性の割合が多く、TCL-001 試験（第 2 相期）で 57.5%（28/40 名）、GPI-06-0002 試験で 67.7%（88/130 名）であった。また、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status では、TCL-001 試験（第 2 相期）、GPI-06-0002 試験のいずれもほとんどの患者が 0 又は 1 であった。

Table 13: 患者背景［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

試験名		TCL-001 試験（第 2 相期）	GPI-06-0002 試験
有効性解析対象集団		**40**	**130**
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	68.5 (8.43)	59.3 (12.82)
	中央値	69.0	61.0
	最小値、最大値	43, 83	20, 83
年齢の分布、n（%）	< 65 歳	12 (30.0)	81 (62.3)
	≥ 65 歳	28 (70.0)	49 (37.7)
性別、n（%）	男性	23 (57.5)	88 (67.7)
	女性	17 (42.5)	42 (32.3)
人種、n（%）	白人	0	116 (89.2)
	黒人	0	7 (5.4)
	アジア人	40 (100.0)	3 (2.3)
	その他	0	4 (3.1)
日本人、n（%）		40 (100.0)	-
身長（cm）	評価患者数	40	127
	平均値（標準偏差）	159.16 (8.881)	168.92 (9.329)
	中央値	158.80	169.40
	最小値、最大値	137.0, 175.0	147.0, 198.0
体重（kg）	評価患者数	40	128
	平均値（標準偏差）	54.87 (10.234)	74.50 (17.674)
	中央値	55.55	73.00
	最小値、最大値	33.6, 75.4	44.5, 145.9
BSA（m^2）	評価患者数	40	127
	平均値（標準偏差）	1.554 (0.1768)	1.841 (0.2356)
	中央値	1.550	1.840
	最小値、最大値	1.22, 1.89	1.39, 2.82
ECOG PS、n（%）	0	22 (55.0)	46 (35.4)
	1	14 (35.0)	66 (50.8)
	2	4 (10.0)	17 (13.1)
	不明	-	1 (0.8)

BSA = 体表面積; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.9.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.2.2, Table 14.2.13.2

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の有効性解析対象集団でのベースライン時の疾患特性を Table 14 に示す。

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験では、PTCL 患者に対する主な選択・除外基準に大きな違いはなく（Table 3、Table 6）、全体として両試験でベースライン時の疾患特性に顕著な相違は認められなかった。

PTCL の罹病期間の中央値（範囲）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 2.20 年（0.6～14.0 年）、GPI-06-0002 試験で 1.4 年（0.24～17.00 年）であった。また、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 病期分類）は両試験とも多くの患者が III 又は IV であった。PTCL の病型（中央判定）の内訳は、TCL-001 試験（第 2 相期）では AITL（18 名、45.0%）及び PTCL-NOS（17 名、42.5%）が多く、その他の病型はいずれも 5%以下であった。GPI-06-0002 試験では PTCL-NOS が最も多く（69 名、53.1%）、次いで AITL（27 名、20.8%）、ALK 陰性 ALCL（21 名、16.2%）と続き、その他の病型はいずれも 5%未満であった。

Table 14: ベースライン時の疾患特性［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

試験名		TCL-001 試験（第 2 相期）	GPI-06-0002 試験
有効性解析対象集団		**40**	**130**
PTCL 罹病期間（年）	平均値（標準偏差）	3.59 (3.632)	2.282 (2.6709)
	中央値	2.20	1.352
	最小値、最大値	0.6, 14.0	0.24, 17.00
Ann Arbor 病期分類 n（%）	I	2 (5.0)	18 (13.8)
	II	6 (15.0)	19 (14.6)
	III	20 (50.0)	34 (26.2)
	IV	12 (30.0)	57 (43.8)
	不明	-	2 (1.5)
PTCL の病型（中央判定） n（%）	末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）	17 (42.5)	69 (53.1)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	18 (45.0)	27 (20.8)
	未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）	2 (5.0)	21 (16.2)
	腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）	-	6 (4.6)
	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）	-	3 (2.3)
	ALK 陽性 ALCL	-	1 (0.8)
	皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫	-	1 (0.8)
	節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）	-	1 (0.8)
	形質転換型菌状息肉症	1 (2.5)	1 (0.8)
	その他	2 (5.0)[a]	-
PTCL の治療歴[b]、n（%）	あり	40 (100.0)	130 (100.0)
PTCL の全身治療歴、n（%）	あり	40 (100.0)	130 (100.0)
全身治療歴数	平均値（標準偏差）	2.5 (1.65)	2.5 (1.53)
	中央値	2.0	2.0
	最小値、最大値	1, 9	1, 8
全身治療に対する最良奏効反応の分布、n（%）	完全寛解（CR）	22 (55.0)	60 (46.2)
	不確定完全寛解（CRu）	4 (10.0)	-
	部分寛解（PR）	10 (25.0)	33 (25.4)
	病勢安定（SD）	0	11 (8.5)
	病勢進行（PD）	3 (7.5)	23 (17.7)
	評価不能（NE）	1 (2.5)	-
	不明／欠測	-	3 (2.3)
直前の全身治療に対する最良奏効反応の分布、n（%）	完全寛解（CR）	9 (22.5)	30 (23.1)
	不確定完全寛解（CRu）	3 (7.5)	-
	部分寛解（PR）	9 (22.5)	23 (17.7)
	病勢安定（SD）	8 (20.0)	19 (14.6)
	病勢進行（PD）	7 (17.5)	49 (37.7)
	評価不能（NE）	4 (10.0)	-
	不明／欠測	-	9 (6.9)
幹細胞移植歴、n（%）	あり	2 (5.0)	21 (16.2)
放射線療法歴、n（%）	あり	7 (17.5)	31 (23.8)

[a] 「その他」の 2 名は治験責任医師に PTCL（AITL）と診断されたが、中央病理診断で PTCL と診断されなかった。
[b] 幹細胞移植、全身治療、放射線療法を含む。
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.10.1, Table 14.1.12.1、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.3.2, Table 14.1.4.2

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、TCL-001 試験（第 2 相期）の 2015 年 7 月 28 日データカットオフに基づく結果、及び GPI-06-0002 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフに基づく結果を示す。いずれの試験でも有効性は独立効果判定医又は独立評価委員会によって中央判定された。

3.2.1. 奏効割合

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の有効性解析対象集団での最良奏効反応の結果を Table 15 に示す。CR、CRu 又は PR を示した患者の割合を PR 以上の奏効割合とし、CR 又は CRu を示した患者の割合を完全奏効割合とした。

PR 以上の奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 42.5%［95%信頼区間：27.180%～57.820%］、GPI-06-0002 試験で 26.2%［正確 95%信頼区間：18.8%～34.6%］であった。TCL-001 試験（第 2 相期）での奏効割合に対する片側検定の結果、帰無仮説（H_0：奏効割合 ≤ 10%）は棄却された（$p < 0.0001$）。

また、完全奏効割合は TCL-001 試験（第 2 相期）で 25.0%［95%信頼区間：11.581%～38.419%］、GPI-06-0002 試験で 15.4%［正確 95%信頼区間：9.7%～22.8%］であった。

Table 15: 最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

試験名		**TCL-001 試験（第 2 相期）[a]**	**GPI-06-0002 試験[b]**
有効性解析対象集団		**40**	**130**
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解（CR）	10 (25.0)	15 (11.5)
	不確定完全寛解（CRu）	0	5 (3.8)
	部分寛解（PR）	7 (17.5)	14 (10.8)
	病勢安定（SD）	9 (22.5)	32 (24.6)
	病勢進行（PD）	7 (17.5)	35 (26.9)
	評価不能（NE）	7 (17.5)	29 (22.3)
PR 以上の奏効	奏効患者数（%）	17 (42.5)	34 (26.2)
	奏効割合の［95%信頼区間］[c]	[27.180, 57.820]	[18.8, 34.6]
	p 値[d]	< 0.0001	-
完全奏効	完全奏効患者数（%）	10 (25.0)	20 (15.4)
	完全奏効割合の［95%信頼区間］[e]	[11.581, 38.419]	[9.7, 22.8]

[a] データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日、mIWC 1999 に基づく中央判定
[b] データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、mIWC に基づく中央判定
[c] TCL-001 試験では奏効割合の 95%信頼区間、GPI-06-0002 試験では奏効割合の正確 95%信頼区間
[d] 奏効割合の帰無仮説（H_0：奏効割合 ≤ 10%）に対する 2 項検定
[e] TCL-001 試験では完全奏効割合の 95%信頼区間、GPI-06-0002 試験では完全奏効割合の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

3.2.2. 奏効持続期間

奏効持続期間として、PR 以上の奏効持続期間及び完全奏効持続期間を解析した。PR 以上の奏効持続期間とは PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）を示した患者を対象に奏効反応の起点から病勢進行までの期間を算出した。また、完全奏効持続期間とは完全奏効を示した患者を対象に完全奏効反応の起点から病勢進行までの期間を算出した。

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験のデータカットオフ時点での奏効持続期間の結果を Table 16 に示す。また、TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 2 及び Figure 3 に示す。なお、データカットオフ時点で病勢進行がみられなかった患者では最終観察日でデータを打ち切って評価した。

PR 以上の奏効持続期間では、TCL-001 試験（第 2 相期）で PR 以上の奏効を示した 17 名のうち病勢進行が認められたのは 7 名であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 337 日［50 日～NE］であった。また、GPI-06-0002 試験で PR 以上の奏効を示した 34 名のうち病勢進行が認められたのは 8 名であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった［95%信頼区間：353 日～NE］。

完全奏効持続期間では、TCL-001 試験（第 2 相期）で完全奏効を示した 10 名のうち病勢進行が認められたのは 1 名のみであり、Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった［95%信頼区間：78 日～NE］。また、GPI-06-0002 試験でも完全奏効を示した 20 名のうち病勢進行が認められたのは 2 名のみであり、Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった［95%信頼区間：500 日～NE］。

Table 16: 奏効持続期間［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

試験名		**TCL-001 試験（第 2 相期）**	**GPI-06-0002 試験**
有効性解析対象集団		**40**	**130**
PR 以上の奏効持続期間	PR 以上の奏効患者数	17	34
	評価打ち切り、n（%）	10 (58.8)	26 (76.5)
	病勢進行、n（%）	7 (41.2)	8 (23.5)
	中央値［95%信頼区間］[a]（日）	337.00 [50.00, NE]	NE [353, NE]
完全奏効持続期間	完全奏効患者数	10	20
	評価打ち切り、n（%）	9 (90.0)	18 (90.0)
	病勢進行、n（%）	1 (10.0)	2 (10.0)
	中央値［95%信頼区間］[a]（日）	NE [78.00, NE]	NE [500, NE]

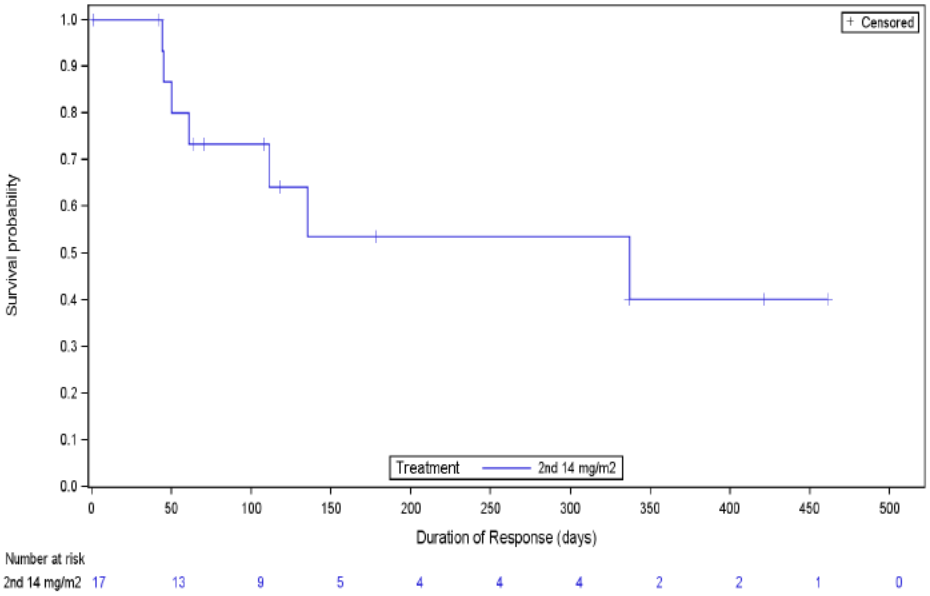
NE = 推定不可; PR = 部分寛解

[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間

データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

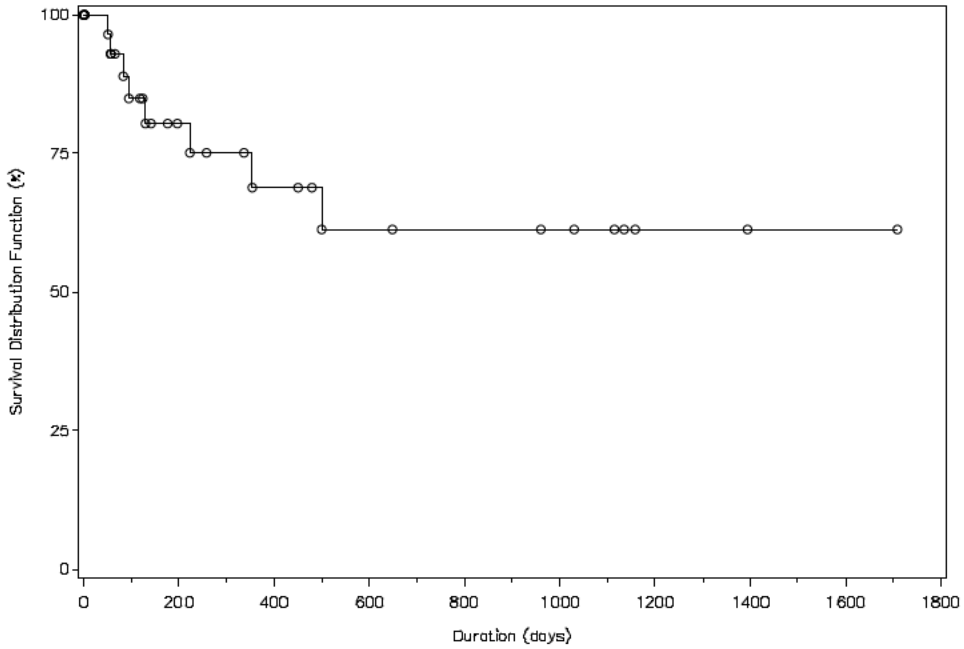
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.1a, Table 14.2.5.1c、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.7.2

Figure 2: PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線［TCL-001 試験（第 2 相期）］



PR＝部分寛解
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1a

Figure 3: PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線［GPI-06-0002 試験］



PR＝部分寛解
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Figure 14.2.7.2.1

3.2.3. 奏効までの期間

奏効までの期間として、PR 以上の奏効を示した患者を対象に治験薬投与開始から奏効反応の起点までの期間を算出した。

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験での奏効までの期間を Table 17 に示す。なお、いずれの試験も治験薬投与開始後の最初の効果判定はサイクル 3 開始前に実施すると規定されていた。

PR 以上の奏効を示した患者での奏効までの期間の中央値（範囲）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 56.0 日（49.0～71.0 日）、GPI-06-0002 試験で 56.0 日（43.0～162.0 日）であった。

Table 17: 奏効までの期間［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

試験名		TCL-001 試験（第 2 相期）	GPI-06-0002 試験
有効性解析対象集団		40	130
PR 以上の奏効までの期間（日）	PR 以上の奏効患者数	17	34
	平均値（標準偏差）	55.7 (4.96)	72.71 (33.212)
	中央値	56.0	56.00
	最小値、最大値	49.0, 71.0	43.0, 162.0

PR = 部分寛解
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.9.2

3.2.4. 無増悪期間（TTP）

無増悪期間（TTP）として、有効性解析対象集団を対象に治験薬投与開始から病勢進行までの期間を Kaplan-Meier 法により算出した。なお、病勢進行が認められなかった患者では、最終観察日で評価を打ち切った。

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験の有効性解析対象集団での TTP の結果を Table 18 に示す。

Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 170 日［99～392 日］、GPI-06-0002 試験で 182 日［106～290 日］であった。

Table 18: 無増悪期間［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

試験名		TCL-001 試験（第 2 相期）	GPI-06-0002 試験
有効性解析対象集団		40	130
無増悪期間（TTP）	評価打ち切り、n（%）	22 (55.0)	74 (56.9)
	病勢進行、n（%）	18 (45.0)	56 (43.1)
	中央値［95%信頼区間］[a]（日）	170.00 [99.00, 392.00]	182 [106, 290]

[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.1a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.8.2

3.3. 部分集団での奏効割合の比較

奏効割合に対し、TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験で年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）、性別及び PTCL の病型別のサブグループ解析を実施した。その結果を以下に示す。また、併せて、本邦で PTCL 患者に対して承認を取得しているモガムリズマブ（効能・効果：再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫）又はブレンツキシマブ ベドチン（効能・効果：再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞リンパ腫）の治療歴がある患者、さらに TCL-001 試験の病理組織学的 PTCL 患者集団での最良奏効反応の結果も示す。

年齢層別、性別及び PTCL の病型別のいずれのサブグループ解析でも、評価患者数は少ないものの、全体と類似した有効性を示した。

3.3.1. 年齢層別

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験で、PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対する年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）のサブグループ解析の結果を Table 19 に示す。

年齢層別の PR 以上の奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）の 65 歳未満で 50.0%（6/12 名）、65 歳以上で 39.3%（11/28 名）であり、GPI-06-0002 試験の 65 歳未満で 25.9%（21/81 名）、65 歳以上で 26.5%（13/49 名）であった。

年齢層別の完全奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）の 65 歳未満で 33.3%（4/12 名）、65 歳以上で 21.4%（6/28 名）であり、GPI-06-0002 試験の 65 歳未満で 16.0%（13/81 名）、65 歳以上で 14.3%（7/49 名）であった。

Table 19: 年齢層別の最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

		TCL-001 試験（第 2 相期）		GPI-06-0002 試験	
		PR 以上の奏効	完全奏効	PR 以上の奏効	完全奏効
有効性解析対象集団		**40**	**40**	**130**	**130**
全奏効患者数（%）		17 (42.5)	10 (25.0)	34 (26.2)	20 (15.4)
年齢層	< 65 歳	6/12 (50.0)	4/12 (33.3)	21/81 (25.9)	13/81 (16.0)
	≥ 65 歳	11/28 (39.3)	6/28 (21.4)	13/49 (26.5)	7/49 (14.3)

該当患者数／評価患者数（%）
PR = 部分寛解
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1a, Table 14.2.11a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2, Table 14.2.13.2

3.3.2. 性別

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験で、PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対する性別のサブグループ解析の結果を Table 20 に示す。

性別の PR 以上の奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）の男性で 39.1%（9/23 名）、女性で 47.1%（8/17 名）であり、GPI-06-0002 試験の男性で 25.0%（22/88 名）、女性で 28.6%（12/42 名）であった。

性別の完全奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）の男性で 26.1%（6/23 名）、女性で 23.5%（4/17 名）であり、GPI-06-0002 試験の男性で 13.6%（12/88 名）、女性で 19.0%（8/42 名）であった。

Table 20: 性別の最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

		TCL-001 試験（第 2 相期）		GPI-06-0002 試験	
		PR 以上の奏効	完全奏効	PR 以上の奏効	完全奏効
有効性解析対象集団		**40**	**40**	**130**	**130**
全奏効患者数（%）		17 (42.5)	10 (25.0)	34 (26.2)	20 (15.4)
性別	男性	9/23 (39.1)	6/23 (26.1)	22/88 (25.0)	12/88 (13.6)
	女性	8/17 (47.1)	4/17 (23.5)	12/42 (28.6)	8/42 (19.0)

該当患者数／評価患者数（%）
PR = 部分寛解
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1a, Table 14.2.12a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2, Table 14.2.13.2

3.3.3. PTCL の病型別

TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験で、PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対する PTCL の病型別のサブグループ解析の結果を Table 21 に示す。

病型別の PR 以上の奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）の PTCL-NOS で 41.2%（7/17 名）、AITL で 44.4%（8/18 名）、ALK 陰性 ALCL で 100%（2/2 名）であり、GPI-06-0002 試験の PTCL-NOS で 29.0%（20/69 名）、AITL で 33.3%（9/27 名）、ALK 陰性 ALCL で 23.8%（5/21 名）であった。

病型別の完全奏効割合は、TCL-001 試験（第 2 相期）の PTCL-NOS で 23.5%（4/17 名）、AITL で 27.8%（5/18 名）、ALK 陰性 ALCL で 50.0%（1/2 名）であり、GPI-06-0002 試験の PTCL-NOS で 14.5%（10/69 名）、AITL で 22.2%（6/27 名）、ALK 陰性 ALCL で 19.0%（4/21 名）であった。

Table 21: PTCL の病型別の最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）及び GPI-06-0002 試験］

		TCL-001 試験（第 2 相期）		GPI-06-0002 試験	
		PR 以上の奏効	完全奏効	PR 以上の奏効	完全奏効
有効性解析対象集団		**40**	**40**	**130**	**130**
全奏効患者数（%）		17 (42.5)	10 (25.0)	34 (26.2)	20 (15.4)
PTCL の病型	PTCL-NOS	7/17 (41.2)	4/17 (23.5)	20/69 (29.0)	10/69 (14.5)
	AITL	8/18 (44.4)	5/18 (27.8)	9/27 (33.3)	6/27 (22.2)
	ALK 陰性 ALCL	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	5/21 (23.8)	4/21 (19.0)
	その他[a]	0/3	0/3	0/13	0/13

該当患者数／評価患者数（%）
AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫; PR = 部分寛解; PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型
[a] TCL-001 試験では、治験責任医師に PTCL（AITL）と診断されたが、病理中央診断で PTCL と診断されなかった患者が 2 名（DLBCL と AITL の重複癌が 1 名及び濾胞樹状細胞肉腫が 1 名）、形質転換型菌状息肉症が 1 名の計 3 名。GPI-06-0002 試験では、腸症型 T 細胞リンパ腫が 6 名、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫が 3 名、ALK 陽性 ALCL、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型及び形質転換型菌状息肉症が各 1 名の計 13 名。
データカットオフ日：TCL-001 試験 2015 年 7 月 28 日、GPI-06-0002 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1a, Table 14.2.13a、5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.3.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.13.2

3.3.4. モガムリズマブ又はブレンツキシマブ ベドチン治療歴

TCL-001 試験（第 2 相期）には、モガムリズマブの治療歴がある患者 3 名が組み入れられ、うち 1 名で PR が認められた。また、ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者も 1 名組み入れられ、当該患者では CR が認められた。

3.3.5. TCL-001 試験での病理組織学的 PTCL 集団

TCL-001 試験（第 2 相期）では、中央病理診断で PTCL と診断された患者は 40 名中 38 名であった（Table 22）。当該 38 名中、中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 17 名で、その奏効割合［95%信頼区間］は 44.7%［28.928%～60.546%］であった。また、完全奏効を示した患者は 10 名で、その完全奏効割合［95%信頼区間］は 26.3%［12.315%～40.317%］であった。

Table 22: 最良奏効反応［TCL-001 試験（第 2 相期）］

試験名		**TCL-001 試験（第 2 相期）[a]**
病理組織学的 PTCL 集団		**38[b]**
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解（CR）	10 (26.3)
	不確定完全寛解（CRu）	0
	部分寛解（PR）	7 (18.4)
	病勢安定（SD）	7 (18.4)
	病勢進行（PD）	7 (18.4)
	評価不能（NE）	7 (18.4)
PR 以上の奏効	奏効患者数（%）	17 (44.7)
	奏効割合の［95%信頼区間］	[28.928, 60.546]
完全奏効	完全奏効患者数（%）	10 (26.3)
	完全奏効割合の［95%信頼区間］	[12.315, 40.317]

[a] データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日、mIWC 1999 に基づく中央判定
[b] 中央病理判定で PTCL と診断された患者集団
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2a

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

今回の承認申請での再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの推奨用法・用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。当該用法・用量は、先に実施されていた海外第 2 相試験である GPI-06-0002 試験を参考として、国内第 1/2 相試験である TCL-001 試験の結果を踏まえて設定した。

以下に推奨用法・用量の決定に至った経緯を述べる。

まず、海外 GPI-06-0002 試験での用法・用量は、2 つの海外第 1 相用量漸増試験（T-95-0022 試験及び T-95-0077 試験）及び 2 つの海外第 2 相試験（NCI 1312 試験及び GPI-04-0001 試験）に基づき決定した。

T-95-0022 試験では、進行性の悪性腫瘍患者を対象に 1 サイクルを 28 日間としてロミデプシンを各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注する用法で MTD を評価した。また、T-95-0077 試験では、難治性の悪性腫瘍患者を対象に 1 サイクルを 21 日間としてロミデプシンを各サイクルの 1、5 日目に 4 時間点滴静注する用法で MTD を評価した。その結果、ロミデプシンの MTD は T-95-0022 試験で 13.3 mg/m^2、T-95-0077 試験で 17.8 mg/m^2 と判断された。その後、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象とした NCI 1312 試験が実施され、当該試験のロミデプシンの用法・用量としては T-95-0077 試験での MTD に基づき 21 日間サイクルの 1、5 日目に 18 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法が採用された。しかし、当該試験開始後に忍容性に問題が認められたことから、ロミデプシンの用法・用量を T-95-0022 試験に基づき 28 日間サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法に変更した。その結果、忍容性に大きな問題は認められなかった。この結果に基づき、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした GPI-04-0001 試験が実施され、28 日間サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する用法・用量で検討した結果、良好な有効性及び忍容可能な安全性が示された。

これらの結果に基づき、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした GPI-06-0002 試験でのロミデプシンの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法を採用した。その結果、有効性解析対象集団 130 名中 34 名（26.2%）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）に PR 以上の奏効が認められ、完全奏効も 17 名（13.1%）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）及び 20 名（15.4%）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）と高かった。安全性も忍容可能な範囲内であった。

国内で TCL-001 試験を開始するにあたり、当該試験は日本人にロミデプシンを投与する初めての臨床試験であったことから、まず TCL-001 試験の第 1 相期で用量漸増標準 3 + 3 デザインを用いて日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対する忍容性及び薬物動態を検討し、第 2 相期で用いる用法・用量を決定することとした。第 1 相期での検討用法・用量として、海外 T-95-0077 試験の MTD である 17.8 mg/m^2 の半量の 9 mg/m^2 を初回検討用量とし（コホート 1）、この用量で忍容であることが確認された場合には、外国人患者での推奨用量である 14 mg/m^2 を検討することとした（コホート 2）。用法はいずれのコホートも 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注する方法を採用した。その結果、日本人患者でも 14 mg/m^2 での用法・用量が忍容であることが確認され、日本人と外国人で薬物動態に顕著な差も認められなかった。このことから、TCL-001 試験の第 2 相期での用法・用量は、外国人患者での推奨用法・用量と同じ 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法を採用した。その結果、第 2 相期の PTCL 患者 40 名中 17 名（42.5%）に PR 以上の奏効が認められ、完全奏効割合も 25.0% と高かった。安全性も海外同様、忍容可能な範囲内であった。

さらに、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験ともに、治験薬投与期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合には休薬、減量等の用量調節を行う規定を設けており、特に好中球減少や血小板減少等の有害事象が発現した場合にはその程度に応じてロミデプシンを休薬又は減量することで症状をコントロールでき、治療を継続することが可能となると考えられた。

以上、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に対し、1 サイクルを 28 日間として 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの有効性は良好で、安全性も忍容可能な範囲内であったことから、当該患者でのロミデプシンの推奨用法・用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

5. 効果の持続、耐薬性

再発又は難治性の PTCL 患者に対し、ロミデプシンの効果の持続や耐薬性を評価する試験は計画していない。

TCL-001 試験（第 2 相期）の PTCL 患者 40 名では、独立効果判定医による中央判定で PR 以上の奏効を示した 17 名のうち 10 名で病勢進行は認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 337.00 日［50.00 日～NE］であった（2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点）（Table 16）。

GPI-06-0002 試験の PTCL 患者 130 名では、独立評価委員会による中央判定で PR 以上の奏効を示した 34 名のうち 26 名で病勢進行は認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていない（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（Table 16）。

6. 有効性の結論

本承認申請データパッケージの有効性の評価資料である国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験から得られた結果を以下に示す。

- PR 以上の奏効割合（中央判定）は、TCL-001 試験（第 2 相期）で 42.5%［95%信頼区間：27.180%～57.820%］、GPI-06-0002 試験で 26.2%［正確 95%信頼区間：18.8%～34.6%］であった。完全奏効割合（中央判定）は TCL-001 試験（第 2 相期）で 25.0%［95%信頼区間：11.581%～38.419%］、GPI-06-0002 試験で 15.4%［正確 95%信頼区間：9.7%～22.8%］であった。
- PR 以上の奏効割合及び完全奏効割合に対するサブグループ解析の結果、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験の年齢層別、性別、PTCL の主な病型別のいずれのサブグループ解析でも、全体と類似した有効性を示し、サブグループ間で大きな差は認められなかった。TCL-001 試験（第 2 相期）ではモガムリズマブの治療歴がある患者 3 名中 1 名に PR が認められ、ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある患者 1 名中 1 名に CR が認められた。
- PR 以上の奏効を示した患者での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は、TCL-001 試験で 337 日［95%信頼区間：50 日～NE］、GPI-06-0002 試験ではまだ得られなかった［95%信頼区間：353 日～NE］。完全奏効を示した患者での Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値は、TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験のいずれでもまだ得られなかった［95%信頼区間：それぞれ 78 日～NE、500 日～NE］。完全奏効を示した患者で病勢進行が認められのは TCL-001 試験で 10 名中 1 名、GPI-06-0002 試験で 20 名中 2 名のみであった。
- PR 以上の奏効を示した患者での奏効までの期間の中央値は、TCL-001 試験で 56.0 日（範囲 49.0～71.0 日）、GPI-06-0002 試験で 56.0 日（範囲 43.0～162.0 日）であった。
- TTP の Kaplan-Meier 法による中央値は、TCL-001 試験で 170 日［95%信頼区間：99～392 日］、GPI-06-0002 試験で 182 日［95%信頼区間：106～290 日］であった。

以上、再発又は難治性の PTCL 患者に対してロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、一定の PR 以上の奏効及び完全奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、PTCL の主な病型のいずれに対しても有効であることが示された。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 6
1. 医薬品への曝露 7
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1. 総括的安全性評価計画 7
1.1.2. 安全性の評価方法 10
1.2. 全般的な曝露状況 11
1.2.1. 治験薬の投与期間 11
1.2.2. 治験薬の曝露状況 11
1.2.3. 中止状況 12
1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2. 有害事象 15
2.1. 有害事象の解析 15
2.1.1. 有害事象の発現状況の概要 15
2.1.2. 比較的よくみられる有害事象 16
2.1.3. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 18
2.1.4. グレード 3 以上の有害事象 20
2.1.5. 死亡 23
2.1.6. 重篤な有害事象 25
2.1.7. その他の重要な有害事象 29
2.1.7.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 29
2.1.7.2. 治験薬の減量に至った有害事象 31
2.1.7.3. 治験薬の休薬に至った有害事象 32
2.1.8. 有害事象の時期別発現状況 35
2.1.8.1. TCL-001 試験での有害事象の時期別発現状況 35
2.1.8.2. GPI-06-0002 試験での有害事象の時期別発現状況 39
2.1.9. 器官別又は症候群別有害事象の解析 48
2.1.9.1. 特定の有害事象の発現状況 48
2.2. 個別有害事象の文章による説明 64
3. 臨床検査値の評価 65
3.1. 血液学的検査 65
3.2. 血液生化学的検査 65
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 67

4.1. バイタルサイン 67
4.2. 心電図 67
4.2.1. 中心傾向解析 67
4.2.2. カテゴリカル解析 68
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 70
5.1. 内因性要因 70
5.1.1. 年齢 70
5.1.2. 性別 71
5.1.3. PTCL の主な病型 71
5.1.4. 人種 73
5.2. 外因性要因 73
5.3. 薬物相互作用 73
5.3.1. ロミデプシンが他の薬剤に及ぼす影響 73
5.3.2. ロミデプシンに対する他の薬剤の影響 73
5.3.2.1. ロミデプシンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響 73
5.3.2.2. ロミデプシンの薬物動態に対するリファンピンの影響 74
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 75
5.4.1. 妊娠時の使用 75
5.4.2. 授乳婦への使用 76
5.5. 過量投与 76
5.6. 薬物乱用 76
5.7. 離脱症状及び反跳現象 76
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 76
5.9. 悪性腫瘍患者を対象とした海外第 1 相試験での安全性 77
5.9.1. 海外 T-95-0077 試験 77
5.9.2. 海外 T-95-0022 試験 77
5.9.3. 海外 GPI-06-0005 試験 77
6. 市販後データ 79
7. 結論 80
8. 付録 81
8.1. 特定の有害事象の定義 81
8.2. 死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 87
8.3. 重篤な有害事象を発現した患者一覧 89

LIST OF TABLES

Table 1:　略号一覧 6
Table 2:　ロミデプシンの安全性評価に関する臨床データパッケージの概要 9
Table 3:　有害事象の取扱い 10
Table 4:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での治験薬投与期間 11
Table 5:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での治験薬の曝露状況 12
Table 6:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での中止状況 12
Table 7:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での患者背景 13
Table 8:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での有害事象の発現状況の概要 15
Table 9:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現した有害事象（いずれかの群での基本語の発現割合 10%以上） 16
Table 10:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群での基本語の発現割合 10%以上） 19
Table 11:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現したグレード 3 以上の有害事象（いずれかの群での基本語の発現割合 2%以上） 20
Table 12:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での死亡状況 24
Table 13:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で死亡に至ったすべての有害事象 24
Table 14:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現したすべての重篤な有害事象 25
Table 15:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象 29
Table 16:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で治験薬の減量に至ったすべての有害事象 31
Table 17:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象 33
Table 18:　TCL-001 試験（全体）での有害事象の初回発現時期別解析結果 35
Table 19:　GPI-06-0002 試験での有害事象の初回発現時期別解析結果 39
Table 20:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での特定の有害事象 48
Table 21:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験でのグレード 3 以上の特定の有害事象 49
Table 22:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重篤な特定の有害事象 50
Table 23:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での骨髄抑制 51
Table 24:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での血小板減少症 51
Table 25:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での好中球減少症 52
Table 26:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での貧血 52

Table 27: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験でのリンパ球減少症 53
Table 28: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での感染症 53
Table 29: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重度の感染症－肺炎及び敗血症 55
Table 30: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重度の感染症－肺炎 56
Table 31: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重度の感染症－敗血症 56
Table 32: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での日和見感染 57
Table 33: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験でのウイルス再活性化 57
Table 34: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長 58
Table 35: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での心電図変化－虚血性心疾患 59
Table 36: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での胃腸障害 59
Table 37: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での腫瘍崩壊症候群 60
Table 38: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での過敏症 61
Table 39: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での出血 62
Table 40: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での胃腸出血 62
Table 41: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での静脈血栓塞栓症 63
Table 42: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での催奇形性 64
Table 43: TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況 65
Table 44: TCL-001 試験での血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況 66
Table 45: GPI-06-0002 試験での血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況 66
Table 46: TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での QTc 間隔の中心傾向解析（中央判定） 67
Table 47: TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での QTc 間隔のカテゴリカル解析（中央判定） 68
Table 48: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での年齢層別（< 65 歳、≥ 65 歳）の有害事象の発現状況 70
Table 49: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での性別の有害事象の発現状況 71
Table 50: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での PTCL の主な病型別（PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL）の有害事象の発現状況 72
Table 51: ロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とのロミデプシンの曝露量の比較 74
Table 52: ロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時とのロミデプシンの曝露量の比較 75

Table 53:　特定の有害事象の定義 81
Table 54:　TCL-001 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 87
Table 55:　GPI-06-0002 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 87
Table 56:　NCI 1312 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 88
Table 57:　ROMI-ADVM-001 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 88
Table 58:　GPI-06-0005 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 88
Table 59:　T-95-0022 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧 89
Table 60:　TCL-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧 89
Table 61:　GPI-06-0002 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧 90
Table 62:　NCI 1312 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧 96
Table 63:　ROMI-ADVM-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧 101
Table 64:　ROMI-ADVM-002 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧 101
Table 65:　GPI-06-0005 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧 102

略号一覧

Table 1:　略号一覧

略号	定義
AITL	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma　血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma　未分化大細胞型リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase　未分化リンパ腫リン酸化酵素
ANOVA	Analysis of variance　分散分析
AUC_{24}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳がん耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump　胆汁酸トランスポーター
C_{max}	Maximum plasma concentration　最高血漿中濃度
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma　皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DLT	Dose limiting toxicity　用量制限毒性
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MRP	Multidrug resistance-related protein　多剤耐性関連タンパク
MTD	Maximum tolerated dose　最大耐量
NCI	National Cancer Institute　米国国立がん研究所
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide　有機アニオントランスポータータンパク
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency　独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred term　MedDRA の基本語
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma　末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified　末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型
QTc	Corrected QT　補正 QT
QTcB	Bazett-corrected QT　Bazett 式を用いた補正 QT
QTcF	Fridericia-corrected QT　Fridericia 式を用いた補正 QT
SMQ	Standardised MedDRA query　MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class　MedDRA の器官別大分類

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 総括的安全性評価計画

本申請でのロミデプシンの効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」である。また、当該効能・効果に対するロミデプシンの用法・用量は、「通常、成人にはロミデプシンとして 14 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬（16～28 日目）する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象にロミデプシンの安全性を評価した臨床試験（安全性評価対象試験）として、国内で実施した第 1/2 相試験「ROMI-TCL-001 試験（TCL-001 試験）」、海外で実施した第 2 相試験「GPI-06-0002 試験」の計 2 試験がある。

国内 TCL-001 試験は、第 1 相期と第 2 相期からなる第 1/2 相試験である。第 1 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者又は皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性及び薬物動態を検討し、推奨用量を決定した。第 2 相期では、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベルデザインを用いて、第 1 相期で決定した推奨用量でロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。第 1 相期でのロミデプシンの検討用量は 9 mg/m^2（コホート 1：検討開始用量）又は 14 mg/m^2（コホート 2）であり（患者の体表面積に基づき算出）、治療の 1 サイクルを 28 日間としてこれらの用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）した。各コホートのサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況を標準 3 + 3 デザインを用いて評価し、最終的に DLT の発現患者数が 6 名中 2 名以下であった最大用量を推奨用量とすることとした。第 1 相期でロミデプシンの推奨用量が決定された後に第 2 相期を開始し、第 2 相期では治療の 1 サイクルを 28 日間として第 1 相期で決定したロミデプシンの推奨用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した。第 1 相期、第 2 相期ともに、治験薬の投与は臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。本試験では、全患者で治験薬投与開始後 4 サイクルの評価が完了（治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止）した以降の 2015 年 7 月 28 日にデータをカットオフし、主解析を実施した。2.7.4 項での安全性評価には当該カットオフデータを用いた。

海外 GPI-06-0002 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。治験薬の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法であった。投与期間は 6 サイクルとし、病勢進行、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。6 サイクル完了時点で治療効果が認められた場合、7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。本試験では、全患者で治験薬投与開始後 4 サイクルの評価が完了（治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止）した時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）、及びそれ以降のデータが集積された時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）で解析を実施した。2.7.4 項での安全性評価には 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日カットオフデータを用いた。

また、その他に海外では米国国立がん研究所（NCI）が治験依頼者として CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験「NCI 1312 試験」を実施している。この NCI 1312 試験の PTCL 患者での成績は米国での「治療歴がある末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能・効果とした承認申請時に

参考資料として提出されており、今回の承認申請でも参考資料として含めた。海外 NCI 1312 試験は、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。治験薬の用法・用量は、当初、1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1 及び 5 日目に 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法であったが、その後、忍容性を考慮して、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法に変更した。治療効果が認められた患者では 6 サイクル完了後も治験薬の投与を病勢進行、不可逆性の毒性の発現、又は同意撤回まで継続可であった。また、治験薬による治療が有益な患者では 17.5 mg/m^2 まで増量可とした。2.7.4 項での安全性評価には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータを用いた。

それぞれの安全性評価対象試験の概要は上述のとおりである。国内 TCL-001 試験は、日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に実施した臨床試験であり、日本人 PTCL 患者に対するロミデプシンの安全性を評価する上で最も重要な試験と考えられる。また、海外 GPI-06-0002 試験は、登録された患者数の多さから考えて、再発又は難治性の PTCL 患者に対するロミデプシンの安全性を評価する上で重要な試験に位置付けられる。このことを踏まえ、2.7.4 項では TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験を中心にロミデプシンの安全性を評価することとし、参考資料である NCI 1312 試験のデータも併せて提示した。また、これらの試験は試験デザイン、対象患者数、試験期間等が異なることから、安全性データを併合して評価することはせず、個々の試験ごとに提示した。さらに、TCL-001 試験及び NCI 1312 試験には PTCL 患者に加え CTCL 患者も登録されたが、2.7.4 項では PTCL 患者に焦点を当てて安全性の結果を述べる。

安全性評価に関する臨床データパッケージの概要を Table 2 に示す。

なお、本申請に先立ち、[redacted]を確認するべく、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]を実施した。その結果、PMDA からは[redacted]との意見を得ている。

Table 2:　ロミデプシンの安全性評価に関する臨床データパッケージの概要

臨床試験	開発相	実施地域：施設数	試験デザイン	対象疾患	試験目的	試験期間	用法・用量	安全性解析対象集団	添付資料番号
評価資料									
ROMI-TCL-001	1/2	国内：18 施設	多施設共同、オープンラベル、用量漸増	第 1 相期：再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 第 2 相期：再発又は難治性の PTCL	第 1 相期：推奨用量、安全性、薬物動態、有効性 第 2 相期：有効性、安全性	2011 年 12 月 7 日～継続中 データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日	第 1 相期：28 日サイクルの 1、8、15 日目に 9 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注 第 2 相期：28 日サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注	48 名（PTCL 患者のみ）	5.3.5.2.1
GPI-06-0002	2	海外：48 施設	多施設共同、単群、オープンラベル	再発又は難治性の PTCL	有効性、安全性	2007 年 6 月 19 日～継続中 データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	28 日サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注	131 名	5.3.5.2.2
参考資料									
NCI 1312	2	海外：7 施設	多施設共同、オープンラベル	CTCL 又は再発性の PTCL	有効性、安全性	2001 年 3 月 19 日～継続中 データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	当初 21 日サイクルの 1、5 日目に 18 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法であったが、その後、28 日サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する方法に変更。治験薬による治療が有益な患者では 17.5 mg/m^2 まで増量可	47 名（PTCL 患者のみ）	5.3.5.4.1

1.1.2. 安全性の評価方法

安全性解析対象集団は、安全性評価の臨床データパッケージに含まれるいずれの試験でも、治験薬が 1 回以上投与された PTCL 患者とした。TCL-001 試験では PTCL 患者 49 名に治験薬が投与されたが、重大な GCP 違反が 1 名に認められたことから、当該 1 名を除く 48 名を安全性解析対象集団とした。また、GPI-06-0002 試験では PTCL 患者 131 名に治験薬が投与されたことから、当該 131 名を安全性解析対象集団とした。NCI 1312 試験では PTCL 患者 47 名に治験薬が投与されたことから、当該 47 名を安全性解析対象集団とした。

有害事象の評価では、治験薬投与開始後に発現又は悪化した事象を有害事象として取り扱うこととした。TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験のいずれも、治験薬投与開始から最終投与後 30 日目までに発現又は悪化した事象を有害事象として収集した。NCI 1312 試験では有害事象の発現日が不明な場合もあったが、収集されたすべての有害事象を評価の対象に含めた。

有害事象の解析では、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象を評価した。

各試験での有害事象の取扱いを Table 3 に示す。有害事象のコーディングが試験ごとに異なっていたため、2.7.4 項ではすべての試験の有害事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.1 に統一して再コーディングした。ただし、2.7.6 項の個々の試験のまとめでは、有害事象名は各試験で用いたコーディングのまま表示しており、2.7.4 項と 2.7.6 項との間で有害事象名が異なる場合がある。

また、ロミデプシンの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して特定の有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価した。選択した有害事象は、「骨髄抑制」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「リンパ球減少症」、「感染症」、「重度の感染症－肺炎及び敗血症」、「重度の感染症－肺炎」、「重度の感染症－敗血症」、「日和見感染」、「ウイルス再活性化」、「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長」、「心電図変化－虚血性心疾患」、「胃腸障害」、「腫瘍崩壊症候群」、「過敏症」、「出血」、「胃腸出血」、「静脈血栓塞栓症」、「生殖能障害」、「催奇形性」、「薬物相互作用」であり、これらの有害事象の検索には MedDRA version 18.1 の MedDRA 標準検索式（SMQ）又は MedDRA 階層用語（高位語及び基本語［PT］）を用いた（Table 53）。

その他、安全性評価項目として、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン、心電図を評価した。

Table 3:　有害事象の取扱い

		TCL-001 試験	GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
有害事象のコーディング	2.7.4 項	MedDRA version 18.1		
	2.7.6 項	MedDRA version 14.0	MedDRA version 12.0	MedDRA version 18.1
有害事象のグレード分類		NCI CTCAE version 3.0	NCI CTCAE version 3.0	NCI CTC version 2.0
臨床検査値のグレード分類		NCI CTCAE version 3.0	NCI CTCAE version 3.0	NCI CTC version 2.0
治験薬との関連性の判定		2 分類 ・関連あり ・関連なし	5 分類 ・関連あり ・おそらく関連あり ・関連あるかもしれない ・おそらく関連なし ・関連なし	5 分類 ・関連あり ・おそらく関連あり ・関連あるかもしれない ・おそらく関連なし ・関連なし

CTC = 共通毒性規準; CTCAE = 有害事象共通用語規準; MedDRA = ICH 国際医薬用語集; NCI = 米国国立がん研究所

1.2. 全般的な曝露状況

国内 TCL-001 試験のロミデプシンの用法・用量は、第 1 相期では 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 9 又は 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法であり、第 2 相期では 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2（第 1 相期で決定した推奨用量）を 4 時間かけて点滴静注する方法であった。治験薬の投与は、臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。

海外 GPI-06-0002 試験のロミデプシンの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法であった。治験薬投与期間は 6 サイクルとし、病勢進行、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。さらに、6 サイクル完了時点で治療効果が認められた場合、7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。

海外 NCI 1312 試験のロミデプシンの用法・用量は、当初、1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1 及び 5 日目に 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法であったが、その後、忍容性を考慮して、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法に変更した（47 名中 2 名が 18 mg/m^2 で投与開始、45 名が 14 mg/m^2 で投与開始）。治療効果が認められた患者では 6 サイクル完了後も治験薬の投与を病勢進行、不可逆性の毒性の発現、又は同意撤回まで継続可であった。また、ロミデプシンによる治療が有益な患者では 17.5 mg/m^2 まで増量可とした。

なお、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験のいずれでも、治験薬の投与前に制吐薬の予防投与が推奨されていた。

1.2.1. 治験薬の投与期間

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験の安全性解析対象集団での治験薬投与期間を Table 4 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、TCL-001 試験全体（48 名）で 89.0 日（範囲 1～931 日）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 44.0 日（範囲 1～1765 日）であった。

Table 4:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での治験薬投与期間

		TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
		9 mg/m^2	14 mg/m^2	全体		
安全性解析対象集団		**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
治験薬投与期間（日）[a]	平均値	86.0	150.4	147.8	169.0	245.8
	標準偏差	100.41	206.04	202.56	315.42	398.83
	中央値	86.0	89.0	89.0	44.0	85.0
	最小値、最大値	15, 157	1, 931	1, 931	1, 1765	1, 1883

[a] 治験薬投与期間（日）= 治験薬最終投与日 - 治験薬投与開始日 + 1
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 4

1.2.2. 治験薬の曝露状況

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験の安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況を Table 5 に示す。

TCL-001 試験全体（48 名）での治験薬の平均 1 日投与量（mg/m^2）の中央値は 13.817 mg/m^2（範囲 8.42～14.15 mg/m^2）であり、開始用量別の平均 1 日投与量（mg/m^2）の中央値は 9 mg/m^2（2 名）で

8.692 mg/m^2（範囲 8.42～8.97 mg/m^2）、14 mg/m^2（46 名）で 13.836 mg/m^2（範囲 9.87～14.15 mg/m^2）であった。GPI-06-0002 試験（131 名）での治験薬の平均 1 日投与量（mg/m^2）の中央値は 13.953 mg/m^2（範囲 9.78～18.10 mg/m^2）であった。

Table 5:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での治験薬の曝露状況

		TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
		9 mg/m^2	14 mg/m^2	全体		
安全性解析対象集団		**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
累積投与量（mg）	平均値	162.500	299.780	294.060	390.279	491.396
	標準偏差	171.9684	394.6623	387.9794	640.3156	609.8316
	中央値	162.500	184.900	184.900	144.400	196.380
	最小値、最大値	40.90, 284.10	18.40, 2087.00	18.40, 2087.00	25.62, 3619.90	24.92, 2391.00
平均 1 日投与量（mg）[a]	平均値	14.71	20.16	19.93	25.20	24.09
	標準偏差	1.520	3.363	3.477	3.587	4.964
	中央値	14.71	20.74	20.35	25.29	24.33
	最小値、最大値	13.6, 15.8	13.8, 26.0	13.6, 26.0	16.1, 40.0	12.3, 36.2
平均 1 日投与量（mg/m^2）[b]	平均値	8.692	12.949	12.772	13.714	13.105
	標準偏差	0.3904	1.3561	1.5821	0.9741	1.9431
	中央値	8.692	13.836	13.817	13.953	13.767
	最小値、最大値	8.42, 8.97	9.87, 14.15	8.42, 14.15	9.78, 18.10	7.57, 17.01

[a] 平均 1 日投与量（mg）= 累積投与量／投与回数
[b] 平均 1 日投与量（mg/m^2）= 平均 1 日投与量（mg）／ベースライン時の体表面積
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 4

1.2.3.　中止状況

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での中止状況を Table 6 に示す。

TCL-001 試験全体及び GPI-06-0002 試験では、データカットオフ時点でそれぞれ安全性解析対象集団 48 名中 40 名（83.3%）及び 131 名中 125 名（95.4%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与の主な中止理由は、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験ともに「病勢進行」（TCL-001 試験：39.6%［19/48 名］、GPI-06-0002 試験：63.4%［83/131 名］）及び「有害事象」（TCL-001 試験：27.1%［13/48 名］、GPI-06-0002 試験：17.6%［23/131 名］）であった。

Table 6:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での中止状況

		TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
		9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
治験薬投与患者		2 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	131 (100.0)	47 (100.0)
治験薬の投与を継続中の患者		0	8 (17.4)	8 (16.7)	6 (4.6)	5 (10.6)
治験薬の投与を中止した患者		2 (100.0)	38 (82.6)	40 (83.3)	125 (95.4)	42 (89.4)
中止理由	病勢進行	1 (50.0)	18 (39.1)	19 (39.6)	83 (63.4)	31 (66.0)
	有害事象	0	13 (28.3)	13 (27.1)	23 (17.6)	5 (10.6)
	治験実施計画書からの逸脱	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
	治験責任医師の判断	0	0	0	4 (3.1)	0
	同意撤回	1 (50.0)	5 (10.9)	6 (12.5)	4 (3.1)	0
	合併症	0	0	0	0	2 (4.3)
	死亡	0	0	0	0	2 (4.3)
	その他	0	1 (2.2)	1 (2.1)	10 (7.6)	2 (4.3)

Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 1.1

1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験の安全性解析対象集団での患者背景を Table 7 に示す。

年齢の中央値は TCL-001 試験全体で 70.0 歳（範囲 43～83 歳）、GPI-06-0002 試験で 61.0 歳（範囲 20～83 歳）であった。いずれの試験でも男性の割合が多く、TCL-001 試験で 58.3%（28/48 名）、GPI-06-0002 試験で 67.9%（89/131 名）であった。また、Eastern Cooperative Oncology Group performance status スコアは、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれもほとんどの患者が 0 又は 1 であった。

PTCL の罹病期間の中央値は、TCL-001 試験全体で 2.047 年（範囲 0.57～13.96 年）、GPI-06-0002 試験で 1.333 年（範囲 0.24～17.00 年）であった。また、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 病期分類）は両試験とも多くの患者が III 又は IV であった。PTCL の病型（中央判定）の内訳は、TCL-001 試験全体では血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）（21 名、43.8%）及び末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）（20 名、41.7%）が多く、次いで未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）（3 名、6.3%）と続き、その他の病型はいずれも 5%未満であった。GPI-06-0002 試験では PTCL-NOS が最も多く（69 名、52.7%）、次いで AITL（27 名、20.6%）、ALK 陰性 ALCL（21 名、16.0%）と続き、その他の病型はいずれも 5%未満であった。

Table 7:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での患者背景

		TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
		9 mg/m^2	14 mg/m^2	全体		
安全性解析対象集団		**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
年齢（歳）	評価患者数	2	46	48	131	47
	平均値	62.0	69.3	69.0	59.4	58.5
	標準偏差	11.31	8.21	8.33	12.83	12.62
	中央値	62.0	70.5	70.0	61.0	59.0
	最小値、最大値	54, 70	43, 83	43, 83	20, 83	27, 84
年齢の分布、n (%)	65 歳未満	1 (50.0)	12 (26.1)	13 (27.1)	81 (61.8)	31 (66.0)
	65 歳以上	1 (50.0)	34 (73.9)	35 (72.9)	50 (38.2)	16 (34.0)
性別、n (%)	男性	1 (50.0)	27 (58.7)	28 (58.3)	89 (67.9)	25 (53.2)
	女性	1 (50.0)	19 (41.3)	20 (41.7)	42 (32.1)	22 (46.8)
人種、n (%)	白人	0	0	0	117 (89.3)	40 (85.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	7 (5.3)	4 (8.5)
	アジア人	2 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	3 (2.3)	3 (6.4)
	その他	0	0	0	4 (3.1)	0
地域、n (%)	日本	2 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	0	0
	日本以外	0	0	0	131 (100.0)	47 (100.0)
身長（cm）	評価患者数	2	46	48	128	46
	平均値	160.60	159.12	159.19	168.89	167.32
	標準偏差	4.384	8.729	8.571	9.299	9.233
	中央値	160.60	158.40	158.40	169.20	168.25
	最小値、最大値	157.5, 163.7	137.0, 175.0	137.0, 175.0	147.0, 198.0	143.5, 184.0
体重（kg）	評価患者数	2	46	48	129	46
	平均値	65.65	54.84	55.29	74.45	75.46
	標準偏差	6.152	10.567	10.606	17.614	17.461
	中央値	65.65	54.65	55.55	73.00	72.70
	最小値、最大値	61.3, 70.0	33.6, 75.4	33.6, 75.4	44.5, 145.9	46.4, 121.6

		TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
		9 mg/m^2	14 mg/m^2	全体		
体表面積（m^2）	評価患者数	2	46	48	128	42
	平均値	1.690	1.554	1.559	1.840	1.862
	標準偏差	0.0990	0.1802	0.1790	0.2348	0.2219
	中央値	1.690	1.540	1.550	1.835	1.815
	最小値、最大値	1.62, 1.76	1.22, 1.89	1.22, 1.89	1.39, 2.82	1.38, 2.30
ECOG PS、n (%)	0	0	26 (56.5)	26 (54.2)	46 (35.1)	20 (42.6)
	1	1 (50.0)	15 (32.6)	16 (33.3)	67 (51.1)	22 (46.8)
	2	1 (50.0)	5 (10.9)	6 (12.5)	17 (13.0)	4 (8.5)
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
PTCL 罹病期間（年）	評価患者数	2	46	48	131	47
	平均値	3.283	3.272	3.272	2.268	2.542
	標準偏差	0.7821	3.4862	3.4131	2.6654	3.2808
	中央値	3.283	2.005	2.047	1.333	1.703
	最小値、最大値	2.73, 3.84	0.57, 13.96	0.57, 13.96	0.24, 17.00	0.19, 17.23
PTCL の病型、n (%)	末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）	0	20 (43.5)	20 (41.7)	69 (52.7)	28 (59.6)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	1 (50.0)	20 (43.5)	21 (43.8)	27 (20.6)	7 (14.9)
	節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型	0	0	0	1 (0.8)	0
	腸症型 T 細胞リンパ腫	0	0	0	6 (4.6)	1 (2.1)
	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	1 (50.0)	0	1 (2.1)	3 (2.3)	0
	皮膚 γδT 細胞リンパ腫	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
	形質転換型菌状息肉腫	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
	肝脾型 T 細胞リンパ腫	0	0	0	0	1 (2.1)
	未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）	0	3 (6.5)	3 (6.3)	21 (16.0)	5 (10.6)
	ALK 陽性 ALCL	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
	その他、PTCL 未確定	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	1 (2.1)
Ann Arbor 病期分類、n (%)	I	0	3 (6.5)	3 (6.3)	18 (13.7)	0
	II	0	7 (15.2)	7 (14.6)	19 (14.5)	2 (4.3)
	III	0	21 (45.7)	21 (43.8)	34 (26.0)	11 (23.4)
	IV	2 (100.0)	15 (32.6)	17 (35.4)	58 (44.3)	34 (72.3)
	不明	0	0	0	2 (1.5)	0
全身治療歴数	評価患者数	2	46	48	131	47
	平均値	1.5	2.4	2.4	2.5	2.7
	標準偏差	0.71	1.59	1.57	1.53	1.45
	中央値	1.5	2.0	2.0	2.0	3.0
	最小値、最大値	1, 2	1, 9	1, 9	1, 8	1, 6
全身治療歴数の内訳、n (%)	1	1 (50.0)	16 (34.8)	17 (35.4)	39 (29.8)	14 (29.8)
	2	1 (50.0)	10 (21.7)	11 (22.9)	44 (33.6)	7 (14.9)
	3	0	12 (26.1)	12 (25.0)	19 (14.5)	14 (29.8)
	4	0	5 (10.9)	5 (10.4)	15 (11.5)	8 (17.0)
	5 以上	0	3 (6.5)	3 (6.3)	14 (10.7)	4 (8.5)
放射線療法歴、n (%)	あり	0	7 (15.2)	7 (14.6)	31 (23.7)	19 (40.4)
	なし	2 (100.0)	39 (84.8)	41 (85.4)	100 (76.3)	28 (59.6)
自家幹細胞移植歴、n (%)	あり	0	2 (4.3)	2 (4.2)	21 (16.0)	17 (36.2)
	なし	2 (100.0)	44 (95.7)	46 (95.8)	110 (84.0)	30 (63.8)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 1.2, Table 2, Table 3

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

有害事象として、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象を評価した。また、ロミデプシンの長期投与での安全性を評価するため、有害事象の発現時期別解析も実施した（2.7.4-2.1.8 項）。さらに、ロミデプシンの作用機序や既知の安全性プロファイルを考慮して特定の有害事象を選択し、器官別又は症候群別の有害事象として評価した（2.7.4-2.1.9.1 項）。

なお、2.7.4 項での有害事象名は、TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験のいずれも MedDRA version 18.1 を用いて再コーディングし、MedDRA 日本語版（MedDRA/J）version 18.1 を用いて表示した。

2.1.1. 有害事象の発現状況の概要

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での有害事象の発現状況の概要を Table 8 に示す。

TCL-001 試験全体では、有害事象は安全性解析対象集団 48 名全員（100%）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 48 名全員（100%）に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象は 44 名（91.7%）、重篤な有害事象は 13 名（27.1%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 名（27.1%）に発現した。死亡に至った有害事象は 2 名（4.2%）に認められた。

GPI-06-0002 試験では、有害事象は安全性解析対象集団 131 名中 128 名（97.7%）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 121 名（92.4%）に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象は 89 名（67.9%）、重篤な有害事象は 61 名（46.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 名（19.1%）に発現した。死亡に至った有害事象は 7 名（5.3%）に認められた。

Table 8:　TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での有害事象の発現状況の概要

	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
有害事象	2 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	128 (97.7)	47 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象[a]	2 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	121 (92.4)	47 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象[b]	2 (100.0)	42 (91.3)	44 (91.7)	89 (67.9)	40 (85.1)
重篤な有害事象	0	13 (28.3)	13 (27.1)	61 (46.6)	30 (63.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	13 (28.3)	13 (27.1)	25 (19.1)	13 (27.7)
治験薬の減量に至った有害事象	0	20 (43.5)	20 (41.7)	14 (10.7)	20 (42.6)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	27 (58.7)	27 (56.3)	63 (48.1)	16 (34.0)
死亡に至った有害事象	0	2 (4.3)	2 (4.2)	7 (5.3)	8 (17.0)

[a] 治験薬との関連性は治験責任医師により判断された。治験薬との関連性が不明な事象は治験薬との関連性が否定できない事象として集計した。
[b] グレードが不明な事象を含む。
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 5

2.1.2. 比較的よくみられる有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で発現した有害事象（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 9 に示す。

TCL-001 試験全体で、器官別大分類（SOC）別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（48 名、100%）、「胃腸障害」（42 名、87.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（40 名、83.3%）、「代謝および栄養障害」（39 名、81.3%）、「神経系障害」（32 名、66.7%）、「臨床検査」（30 名、62.5%）であった。また、PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血小板減少症」（47 名、97.9%）、「リンパ球減少症」（42 名、87.5%）、「白血球減少症」（40 名、83.3%）、「好中球減少症」（39 名、81.3%）、「発熱」（31 名、64.6%）、「味覚異常」（29 名、60.4%）、「悪心」（26 名、54.2%）、「食欲減退」（26 名、54.2%）、「嘔吐」（19 名、39.6%）、「下痢」（17 名、35.4%）、「貧血」（16 名、33.3%）、「便秘」（16 名、33.3%）、「疲労」（15 名、31.3%）、「倦怠感」（13 名、27.1%）、「ヘモグロビン減少」（12 名、25.0%）、「低カリウム血症」（10 名、20.8%）、「低リン酸血症」（10 名、20.8%）であった。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（108 名、82.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（104 名、79.4%）、「血液およびリンパ系障害」（77 名、58.8%）、「感染症および寄生虫症」（74 名、56.5%）、「代謝および栄養障害」（72 名、55.0%）であった。また、PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」（77 名、58.8%）、「疲労」（54 名、41.2%）、「血小板減少症」（53 名、40.5%）、「嘔吐」（51 名、38.9%）、「下痢」（47 名、35.9%）、「発熱」（47 名、35.9%）、「食欲減退」（46 名、35.1%）、「好中球減少症」（39 名、29.8%）、「便秘」（39 名、29.8%）、「貧血」（33 名、25.2%）、「味覚異常」（27 名、20.6%）であった。

Table 9: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現した有害事象（いずれかの群での基本語の発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
有害事象	**2 (100.0)**	**46 (100.0)**	**48 (100.0)**	**128 (97.7)**	**47 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**2 (100.0)**	**46 (100.0)**	**48 (100.0)**	**77 (58.8)**	**44 (93.6)**
血小板減少症	2 (100.0)	45 (97.8)	47 (97.9)	53 (40.5)	34 (72.3)
リンパ球減少症	2 (100.0)	40 (87.0)	42 (87.5)	5 (3.8)	19 (40.4)
白血球減少症	2 (100.0)	38 (82.6)	40 (83.3)	16 (12.2)	26 (55.3)
好中球減少症	2 (100.0)	37 (80.4)	39 (81.3)	39 (29.8)	31 (66.0)
貧血	1 (50.0)	15 (32.6)	16 (33.3)	33 (25.2)	29 (61.7)
胃腸障害	**2 (100.0)**	**40 (87.0)**	**42 (87.5)**	**108 (82.4)**	**40 (85.1)**
悪心	2 (100.0)	24 (52.2)	26 (54.2)	77 (58.8)	35 (74.5)
嘔吐	2 (100.0)	17 (37.0)	19 (39.6)	51 (38.9)	19 (40.4)
下痢	1 (50.0)	16 (34.8)	17 (35.4)	47 (35.9)	17 (36.2)
便秘	0	16 (34.8)	16 (33.3)	39 (29.8)	19 (40.4)
口内炎	0	7 (15.2)	7 (14.6)	14 (10.7)	3 (6.4)
口唇乾燥	2 (100.0)	0	2 (4.2)	1 (0.8)	0
腹痛	0	1 (2.2)	1 (2.1)	18 (13.7)	6 (12.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (100.0)**	**38 (82.6)**	**40 (83.3)**	**104 (79.4)**	**42 (89.4)**
発熱	2 (100.0)	29 (63.0)	31 (64.6)	47 (35.9)	22 (46.8)
疲労	2 (100.0)	13 (28.3)	15 (31.3)	54 (41.2)	35 (74.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
倦怠感	0	13 (28.3)	13 (27.1)	2 (1.5)	0
注射部位反応	0	6 (13.0)	6 (12.5)	3 (2.3)	2 (4.3)
悪寒	0	2 (4.3)	2 (4.2)	14 (10.7)	7 (14.9)
インフルエンザ様疾患	1 (50.0)	0	1 (2.1)	2 (1.5)	0
非心臓性胸痛	1 (50.0)	0	1 (2.1)	0	3 (6.4)
浮腫	0	1 (2.2)	1 (2.1)	6 (4.6)	5 (10.6)
無力症	0	0	0	21 (16.0)	0
疾患進行	0	0	0	0	5 (10.6)
代謝および栄養障害	**2 (100.0)**	**37 (80.4)**	**39 (81.3)**	**72 (55.0)**	**40 (85.1)**
食欲減退	2 (100.0)	24 (52.2)	26 (54.2)	46 (35.1)	21 (44.7)
低カリウム血症	1 (50.0)	9 (19.6)	10 (20.8)	14 (10.7)	8 (17.0)
低リン酸血症	0	10 (21.7)	10 (20.8)	3 (2.3)	10 (21.3)
低ナトリウム血症	0	8 (17.4)	8 (16.7)	4 (3.1)	10 (21.3)
低アルブミン血症	0	6 (13.0)	6 (12.5)	2 (1.5)	24 (51.1)
低カルシウム血症	1 (50.0)	5 (10.9)	6 (12.5)	5 (3.8)	28 (59.6)
高カリウム血症	0	5 (10.9)	5 (10.4)	3 (2.3)	7 (14.9)
高マグネシウム血症	0	5 (10.9)	5 (10.4)	0	9 (19.1)
低マグネシウム血症	0	4 (8.7)	4 (8.3)	9 (6.9)	15 (31.9)
脱水	0	3 (6.5)	3 (6.3)	5 (3.8)	7 (14.9)
高尿酸血症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	14 (29.8)
高血糖	0	0	0	5 (3.8)	18 (38.3)
神経系障害	**2 (100.0)**	**30 (65.2)**	**32 (66.7)**	**57 (43.5)**	**27 (57.4)**
味覚異常	2 (100.0)	27 (58.7)	29 (60.4)	27 (20.6)	13 (27.7)
頭痛	0	6 (13.0)	6 (12.5)	19 (14.5)	16 (34.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (100.0)	2 (4.3)	4 (8.3)	2 (1.5)	7 (14.9)
浮動性めまい	0	0	0	11 (8.4)	6 (12.8)
臨床検査	**1 (50.0)**	**29 (63.0)**	**30 (62.5)**	**42 (32.1)**	**39 (83.0)**
ヘモグロビン減少	1 (50.0)	11 (23.9)	12 (25.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (19.6)	9 (18.8)	5 (3.8)	17 (36.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (19.6)	9 (18.8)	5 (3.8)	18 (38.3)
体重減少	1 (50.0)	8 (17.4)	9 (18.8)	14 (10.7)	7 (14.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (50.0)	3 (6.5)	4 (8.3)	0	6 (12.8)
心電図 QT 延長	0	2 (4.3)	2 (4.2)	4 (3.1)	7 (14.9)
血中リン増加	1 (50.0)	0	1 (2.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	5 (10.6)
血中クレアチニン増加	0	0	0	5 (3.8)	8 (17.0)
心電図 ST 部分	0	0	0	0	7 (14.9)
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	1 (0.8)	32 (68.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**16 (34.8)**	**16 (33.3)**	**74 (56.5)**	**24 (51.1)**
尿路感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	9 (6.9)	7 (14.9)
感染	0	0	0	4 (3.1)	10 (21.3)
皮膚および皮下組織障害	**1 (50.0)**	**15 (32.6)**	**16 (33.3)**	**47 (35.9)**	**14 (29.8)**
発疹	0	5 (10.9)	5 (10.4)	10 (7.6)	2 (4.3)
多汗症	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	1 (0.8)	2 (4.3)
剥脱性発疹	0	0	0	1 (0.8)	6 (12.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (100.0)**	**13 (28.3)**	**15 (31.3)**	**55 (42.0)**	**23 (48.9)**
低酸素症	1 (50.0)	5 (10.9)	6 (12.5)	3 (2.3)	5 (10.6)
咳嗽	0	2 (4.3)	2 (4.2)	24 (18.3)	10 (21.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
呼吸困難	0	1 (2.2)	1 (2.1)	17 (13.0)	10 (21.3)
しゃっくり	1 (50.0)	0	1 (2.1)	1 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	3 (2.3)	5 (10.6)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (50.0)**	**12 (26.1)**	**13 (27.1)**	**40 (30.5)**	**13 (27.7)**
関節痛	1 (50.0)	4 (8.7)	5 (10.4)	7 (5.3)	2 (4.3)
背部痛	0	4 (8.7)	4 (8.3)	9 (6.9)	6 (12.8)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (50.0)**	**6 (13.0)**	**7 (14.6)**	**11 (8.4)**	**1 (2.1)**
処置による疼痛	1 (50.0)	0	1 (2.1)	1 (0.8)	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 (50.0)**	**5 (10.9)**	**6 (12.5)**	**9 (6.9)**	**2 (4.3)**
癌疼痛	1 (50.0)	3 (6.5)	4 (8.3)	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	**1 (50.0)**	**5 (10.9)**	**6 (12.5)**	**19 (14.5)**	**8 (17.0)**
頻尿	1 (50.0)	0	1 (2.1)	2 (1.5)	1 (2.1)
血管障害	**2 (100.0)**	**4 (8.7)**	**6 (12.5)**	**21 (16.0)**	**20 (42.6)**
静脈炎	1 (50.0)	3 (6.5)	4 (8.3)	0	0
低血圧	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	11 (8.4)	13 (27.7)
肝胆道系障害	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**4 (3.1)**	**14 (29.8)**
高ビリルビン血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	14 (29.8)
精神障害	**1 (50.0)**	**3 (6.5)**	**4 (8.3)**	**29 (22.1)**	**10 (21.3)**
不眠症	1 (50.0)	3 (6.5)	4 (8.3)	9 (6.9)	3 (6.4)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 6a

2.1.3. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群での PT の発現割合 10%以上）を Table 10 に示す。

TCL-001 試験全体で、SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（48 名、100%）、「胃腸障害」（41 名、85.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（38 名、79.2%）、「代謝および栄養障害」（33 名、68.8%）、「神経系障害」（30 名、62.5%）、「臨床検査」（26 名、54.2%）であった。また、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血小板減少症」（47 名、97.9%）、「リンパ球減少症」（40 名、83.3%）、「白血球減少症」（39 名、81.3%）、「好中球減少症」（39 名、81.3%）、「味覚異常」（29 名、60.4%）、「悪心」（26 名、54.2%）、「食欲減退」（23 名、47.9%）、「発熱」（22 名、45.8%）、「嘔吐」（19 名、39.6%）、「貧血」（16 名、33.3%）、「疲労」（15 名、31.3%）、「便秘」（14 名、29.2%）、「下痢」（13 名、27.1%）、「倦怠感」（13 名、27.1%）であった。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（90 名、68.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（86 名、65.6%）、「血液およびリンパ系障害」（72 名、55.0%）であった。また、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」（71 名、54.2%）、「血小板減少症」（52 名、39.7%）、「疲労」（51 名、38.9%）、「嘔吐」（44 名、33.6%）、「食欲減退」（43 名、32.8%）、「好中球減少症」（38 名、29.0%）、「下痢」（30 名、22.9%）、「貧血」（28 名、21.4%）、「味覚異常」（27 名、20.6%）であった。

Table 10: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（いずれかの群での基本語の発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**2 (100.0)**	**46 (100.0)**	**48 (100.0)**	**121 (92.4)**	**47 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**2 (100.0)**	**46 (100.0)**	**48 (100.0)**	**72 (55.0)**	**40 (85.1)**
血小板減少症	2 (100.0)	45 (97.8)	47 (97.9)	52 (39.7)	32 (68.1)
リンパ球減少症	2 (100.0)	38 (82.6)	40 (83.3)	5 (3.8)	16 (34.0)
白血球減少症	2 (100.0)	37 (80.4)	39 (81.3)	16 (12.2)	25 (53.2)
好中球減少症	2 (100.0)	37 (80.4)	39 (81.3)	38 (29.0)	30 (63.8)
貧血	1 (50.0)	15 (32.6)	16 (33.3)	28 (21.4)	24 (51.1)
胃腸障害	**2 (100.0)**	**39 (84.8)**	**41 (85.4)**	**90 (68.7)**	**36 (76.6)**
悪心	2 (100.0)	24 (52.2)	26 (54.2)	71 (54.2)	32 (68.1)
嘔吐	2 (100.0)	17 (37.0)	19 (39.6)	44 (33.6)	17 (36.2)
便秘	0	14 (30.4)	14 (29.2)	19 (14.5)	16 (34.0)
下痢	1 (50.0)	12 (26.1)	13 (27.1)	30 (22.9)	11 (23.4)
口内炎	0	7 (15.2)	7 (14.6)	9 (6.9)	2 (4.3)
口唇乾燥	2 (100.0)	0	2 (4.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (100.0)**	**36 (78.3)**	**38 (79.2)**	**86 (65.6)**	**35 (74.5)**
発熱	1 (50.0)	21 (45.7)	22 (45.8)	23 (17.6)	15 (31.9)
疲労	2 (100.0)	13 (28.3)	15 (31.3)	51 (38.9)	31 (66.0)
倦怠感	0	13 (28.3)	13 (27.1)	2 (1.5)	0
注射部位反応	0	6 (13.0)	6 (12.5)	2 (1.5)	1 (2.1)
無力症	0	0	0	19 (14.5)	0
代謝および栄養障害	**2 (100.0)**	**31 (67.4)**	**33 (68.8)**	**56 (42.7)**	**36 (76.6)**
食欲減退	2 (100.0)	21 (45.7)	23 (47.9)	43 (32.8)	19 (40.4)
低リン酸血症	0	9 (19.6)	9 (18.8)	0	6 (12.8)
低カリウム血症	0	7 (15.2)	7 (14.6)	7 (5.3)	7 (14.9)
低カルシウム血症	1 (50.0)	4 (8.7)	5 (10.4)	2 (1.5)	22 (46.8)
低ナトリウム血症	0	4 (8.7)	4 (8.3)	3 (2.3)	7 (14.9)
低アルブミン血症	0	3 (6.5)	3 (6.3)	0	15 (31.9)
低マグネシウム血症	0	3 (6.5)	3 (6.3)	7 (5.3)	12 (25.5)
高尿酸血症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	14 (29.8)
脱水	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	6 (12.8)
高マグネシウム血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	9 (19.1)
高血糖	0	0	0	1 (0.8)	8 (17.0)
神経系障害	**2 (100.0)**	**28 (60.9)**	**30 (62.5)**	**48 (36.6)**	**19 (40.4)**
味覚異常	2 (100.0)	27 (58.7)	29 (60.4)	27 (20.6)	13 (27.7)
頭痛	0	5 (10.9)	5 (10.4)	14 (10.7)	9 (19.1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (100.0)	2 (4.3)	4 (8.3)	2 (1.5)	1 (2.1)
臨床検査	**1 (50.0)**	**25 (54.3)**	**26 (54.2)**	**26 (19.8)**	**36 (76.6)**
ヘモグロビン減少	0	9 (19.6)	9 (18.8)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (17.4)	8 (16.7)	4 (3.1)	15 (31.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (17.4)	8 (16.7)	4 (3.1)	16 (34.0)
体重減少	0	3 (6.5)	3 (6.3)	10 (7.6)	7 (14.9)
心電図 QT 延長	0	2 (4.3)	2 (4.2)	3 (2.3)	7 (14.9)
血中リン増加	1 (50.0)	0	1 (2.1)	0	0
心電図 ST 部分	0	0	0	0	7 (14.9)
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	1 (0.8)	32 (68.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
感染症および寄生虫症	**0**	**11 (23.9)**	**11 (22.9)**	**24 (18.3)**	**15 (31.9)**
感染	0	0	0	1 (0.8)	7 (14.9)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**10 (21.7)**	**10 (20.8)**	**18 (13.7)**	**5 (10.6)**
発疹	0	5 (10.9)	5 (10.4)	7 (5.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (50.0)**	**5 (10.9)**	**6 (12.5)**	**26 (19.8)**	**3 (6.4)**
関節痛	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	4 (3.1)	0
腎および尿路障害	**1 (50.0)**	**3 (6.5)**	**4 (8.3)**	**4 (3.1)**	**1 (2.1)**
頻尿	1 (50.0)	0	1 (2.1)	0	0
血管障害	**1 (50.0)**	**2 (4.3)**	**3 (6.3)**	**10 (7.6)**	**12 (25.5)**
静脈炎	1 (50.0)	2 (4.3)	3 (6.3)	0	0
低血圧	0	0	0	6 (4.6)	9 (19.1)
肝胆道系障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**0**	**11 (23.4)**
高ビリルビン血症	0	0	0	0	11 (23.4)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 7a

2.1.4. グレード 3 以上の有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で発現したグレード 3 以上の有害事象（いずれかの群での PT の発現割合 2%以上）を Table 11 に示す。

TCL-001 試験全体で、SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（43 名、89.6%）、「代謝および栄養障害」（18 名、37.5%）であった。また、PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は「リンパ球減少症」（35 名、72.9%）、「好中球減少症」（27 名、56.3%）、「白血球減少症」（23 名、47.9%）、「血小板減少症」（19 名、39.6%）、「貧血」（6 名、12.5%）、「ヘモグロビン減少」（6 名、12.5%）、「食欲減退」（5 名、10.4%）、「低リン酸血症」（5 名、10.4%）であった。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（53 名、40.5%）であった。また、PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（32 名、24.4%）、「好中球減少症」（26 名、19.8%）、「貧血」（14 名、10.7%）であった。

Table 11: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現したグレード 3 以上の有害事象（いずれかの群での基本語の発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
グレード 3 以上の有害事象	**2 (100.0)**	**42 (91.3)**	**44 (91.7)**	**89 (67.9)**	**40 (85.1)**
血液およびリンパ系障害	**2 (100.0)**	**41 (89.1)**	**43 (89.6)**	**53 (40.5)**	**36 (76.6)**
リンパ球減少症	2 (100.0)	33 (71.7)	35 (72.9)	4 (3.1)	18 (38.3)
好中球減少症	1 (50.0)	26 (56.5)	27 (56.3)	26 (19.8)	22 (46.8)
白血球減少症	2 (100.0)	21 (45.7)	23 (47.9)	8 (6.1)	21 (44.7)
血小板減少症	0	19 (41.3)	19 (39.6)	32 (24.4)	17 (36.2)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
貧血	0	6 (13.0)	6 (12.5)	14 (10.7)	13 (27.7)
発熱性好中球減少症	0	0	0	4 (3.1)	3 (6.4)
代謝および栄養障害	**1 (50.0)**	**17 (37.0)**	**18 (37.5)**	**17 (13.0)**	**19 (40.4)**
食欲減退	1 (50.0)	4 (8.7)	5 (10.4)	3 (2.3)	1 (2.1)
低リン酸血症	0	5 (10.9)	5 (10.4)	1 (0.8)	6 (12.8)
高マグネシウム血症	0	4 (8.7)	4 (8.3)	0	3 (6.4)
低ナトリウム血症	0	4 (8.7)	4 (8.3)	4 (3.1)	3 (6.4)
脱水	0	2 (4.3)	2 (4.2)	4 (3.1)	4 (8.5)
高カリウム血症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	0
高尿酸血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	3 (6.4)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
アシドーシス	0	0	0	0	1 (2.1)
耐糖能障害	0	0	0	0	1 (2.1)
高血糖	0	0	0	1 (0.8)	4 (8.5)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (2.1)
低アルブミン血症	0	0	0	0	5 (10.6)
低カルシウム血症	0	0	0	0	7 (14.9)
低カリウム血症	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.1)
臨床検査	**1 (50.0)**	**8 (17.4)**	**9 (18.8)**	**11 (8.4)**	**9 (19.1)**
ヘモグロビン減少	1 (50.0)	5 (10.9)	6 (12.5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	7 (14.9)
血中マグネシウム増加	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
体重減少	1 (50.0)	0	1 (2.1)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	1 (2.1)
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 (0.8)	6 (12.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (50.0)**	**6 (13.0)**	**7 (14.6)**	**25 (19.1)**	**17 (36.2)**
発熱	0	3 (6.5)	3 (6.3)	8 (6.1)	8 (17.0)
疲労	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	8 (6.1)	9 (19.1)
倦怠感	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
多臓器不全	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
無力症	0	0	0	4 (3.1)	0
胸痛	0	0	0	4 (3.1)	0
死亡	0	0	0	0	1 (2.1)
疾患進行	0	0	0	0	5 (10.6)
浮腫	0	0	0	0	2 (4.3)
疼痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**7 (15.2)**	**7 (14.6)**	**26 (19.8)**	**14 (29.8)**
サイトメガロウイルス感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
細菌感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
B 型肝炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	7 (5.3)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	7 (5.3)	1 (2.1)
尿路感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	2 (4.3)
蜂巣炎	0	0	0	5 (3.8)	1 (2.1)
医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.8)	3 (6.4)
エンテロバクター感染	0	0	0	0	1 (2.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
感染	0	0	0	2 (1.5)	6 (12.8)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	1 (2.1)
下気道感染	0	0	0	0	1 (2.1)
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (2.1)
シュードモナス感染	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚感染	0	0	0	0	1 (2.1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
神経系障害	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**4 (3.1)**	**5 (10.6)**
意識変容状態	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
頚動脈硬化症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
意識レベルの低下	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (2.1)
頭痛	0	0	0	0	1 (2.1)
横断性脊髄炎	0	0	0	0	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (2.1)
会話障害	0	0	0	0	1 (2.1)
失神	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
心臓障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**2 (1.5)**	**2 (4.3)**
狭心症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
心肺停止	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (2.1)
胃腸障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**17 (13.0)**	**6 (12.8)**
上腹部痛	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
便秘	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	1 (2.1)
腹痛	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.1)
下痢	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.1)
イレウス	0	0	0	0	1 (2.1)
悪心	0	0	0	3 (2.3)	3 (6.4)
嘔吐	0	0	0	6 (4.6)	4 (8.5)
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）	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**4 (3.1)**	**1 (2.1)**
癌疼痛	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
リンパ腫	0	0	0	0	1 (2.1)
眼障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**2 (1.5)**	**0**
網膜剥離	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
肝胆道系障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**0**	**4 (8.5)**
肝機能異常	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	4 (8.5)
腎および尿路障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**6 (4.6)**	**1 (2.1)**
無尿	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
血尿	0	0	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (50.0)**	**0**	**1 (2.1)**	**13 (9.9)**	**7 (14.9)**
低酸素症	1 (50.0)	0	1 (2.1)	2 (1.5)	5 (10.6)
呼吸困難	0	0	0	3 (2.3)	2 (4.3)
鼻出血	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
肺臓炎	0	0	0	0	2 (4.3)
肺塞栓症	0	0	0	3 (2.3)	0
血管障害	**1 (50.0)**	**0**	**1 (2.1)**	**6 (4.6)**	**7 (14.9)**
低血圧	1 (50.0)	0	1 (2.1)	2 (1.5)	5 (10.6)
深部静脈血栓症	0	0	0	4 (3.1)	0
塞栓症	0	0	0	0	2 (4.3)
出血	0	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**6 (4.6)**	**2 (4.3)**
背部痛	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
精神障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**2 (4.3)**
錯乱状態	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
うつ病	0	0	0	0	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
腟出血	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**2 (4.3)**
そう痒症	0	0	0	0	2 (4.3)
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (8.5)**
濃厚赤血球輸血	0	0	0	0	3 (6.4)
血小板輸血	0	0	0	0	2 (4.3)
輸血	0	0	0	0	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 10b

2.1.5.　死亡

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での死亡状況を Table 12 に、死亡に至ったすべての有害事象を Table 13 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者一覧をそれぞれ Table 54、Table 55 及び Table 56 に添付した。

TCL-001 試験の全試験期間（治験薬投与開始から最終投与後 30 日目まで）で死亡した患者は安全性解析対象集団 48 名中 2 名であった。1 名は治験薬最終投与後 15 日目に死亡し、死因は悪性疾患による早期死亡（原疾患、治験薬及び脱水による多臓器不全）であった。当該患者での死亡に至った有害事象（PT）は「多臓器不全」であり、治験責任医師により治験薬との関連性が否定できないと判断された。もう 1 名は治験薬最終投与後 30 日目に死亡し、死因はその他の原因による早期死亡（ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎）であった。当該患者での死亡に至った有害事象（PT）は「細菌性肺炎」（ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎）であり、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

一方、GPI-06-0002 試験の全試験期間で死亡した患者は安全性解析対象集団 131 名中 68 名であったが、その多くは治験薬最終投与後 31 日目以降の死亡であった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 8 名で認められ、死亡の主原因は、原疾患の病勢進行が 3 名、敗血症が 2 名、肺炎が 1 名、心停止が 1 名、報告なしが 1 名であった。死亡に至った有害事象は 7 名（5.3%）に発現し、このうち 5 名は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した。残りの 2 名（「水腎症」1 名、「悪性新生物」1 名）の死亡の時期は治験薬最終投与後 31 日目以降であった。7 名中 1 名に発現した死亡に至った有害事象（「多臓器不全」、「筋力低下」、「敗血症」）は治験薬との関連性が否定できないと判断された。

Table 12: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での死亡状況

	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
全死亡	0	2 (4.3)	2 (4.2)	68 (51.9)	34 (72.3)
治験薬投与開始後 30 日以内の死亡	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	3 (6.4)
治験薬投与開始後 60 日以内の死亡	0	1 (2.2)	1 (2.1)	11 (8.4)	5 (10.6)
治験薬最終投与後 30 日以内の死亡	0	2 (4.3)	2 (4.2)	8 (6.1)	7 (14.9)
治験薬最終投与後 31 日目以降の死亡	0	0	0	60 (45.8)	27 (57.4)

Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 47

Table 13: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で死亡に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
死亡に至った有害事象	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**7 (5.3)**	**8 (17.0)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**1 (0.8)**	**6 (12.8)**
多臓器不全	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
死亡	0	0	0	0	1 (2.1)
疾患進行	0	0	0	0	5 (10.6)
浮腫	0	0	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**5 (3.8)**	**1 (2.1)**
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
感染	0	0	0	0	1 (2.1)
肺炎	0	0	0	2 (1.5)	0
敗血症	0	0	0	2 (1.5)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
心原性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (2.1)
心内膜下虚血	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
胃腸出血	0	0	0	1 (0.8)	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
筋力低下	0	0	0	1 (0.8)	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**	**1 (0.8)**	**0**
悪性新生物	0	0	0	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**
急性腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0
水腎症	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 12

2.1.6. 重篤な有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で発現したすべての重篤な有害事象を Table 14 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者一覧をそれぞれ Table 60、Table 61 及び Table 62 に添付した。

TCL-001 試験全体で、SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 10%以上）は「感染症および寄生虫症」（7 名、14.6%）であった。また、PT 別では発現割合が 5%以上の重篤な有害事象はなく、「サイトメガロウイルス感染」及び「発熱」が各 2 名（4.2%）に認められた以外、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 10%以上）は「感染症および寄生虫症」（26 名、19.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（19 名、14.5%）、「胃腸障害」（15 名、11.5%）、「血液およびリンパ系障害」（15 名、11.5%）であった。また、PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「発熱」（11 名、8.4%）、「肺炎」（7 名、5.3%）であった。

Table 14: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で発現したすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
重篤な有害事象	**0**	**13 (28.3)**	**13 (27.1)**	**61 (46.6)**	**30 (63.8)**
感染症および寄生虫症	**0**	**7 (15.2)**	**7 (14.6)**	**26 (19.8)**	**11 (23.4)**
サイトメガロウイルス感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
細菌感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
B 型肝炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	7 (5.3)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	6 (4.6)	1 (2.1)
尿路感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	1 (2.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
蜂巣炎	0	0	0	5 (3.8)	1 (2.1)
医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
丹毒	0	0	0	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.8)	0
感染	0	0	0	1 (0.8)	4 (8.5)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (2.1)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	1 (2.1)
下気道感染	0	0	0	0	1 (2.1)
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (2.1)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.8)	0
腹膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚感染	0	0	0	0	1 (2.1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	2 (1.5)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
心臓障害	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**2 (1.5)**	**4 (8.5)**
狭心症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
急性心不全	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
心肺停止	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (2.1)
心内膜下虚血	0	0	0	1 (0.8)	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.8)	0
心室性不整脈	0	0	0	0	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**19 (14.5)**	**12 (25.5)**
発熱	0	2 (4.3)	2 (4.2)	11 (8.4)	8 (17.0)
多臓器不全	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
無力症	0	0	0	1 (0.8)	0
胸痛	0	0	0	3 (2.3)	0
悪寒	0	0	0	1 (0.8)	0
死亡	0	0	0	0	1 (2.1)
疾患進行	0	0	0	0	5 (10.6)
疲労	0	0	0	1 (0.8)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (2.1)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0
疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**9 (6.9)**	**9 (19.1)**
脱水	0	1 (2.2)	1 (2.1)	3 (2.3)	4 (8.5)
高カリウム血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (2.1)
成長障害	0	0	0	1 (0.8)	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.8)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	2 (4.3)
低アルブミン血症	0	0	0	0	2 (4.3)
低カルシウム血症	0	0	0	0	3 (6.4)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.1)
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (1.5)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (2.1)
マグネシウム欠乏	0	0	0	1 (0.8)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	2 (1.5)	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**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**4 (3.1)**	**1 (2.1)**
癌疼痛	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
腫瘍熱	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
リンパ腫	0	0	0	0	1 (2.1)
悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.8)	0
悪性新生物	0	0	0	1 (0.8)	0
腫瘍フレア	0	0	0	1 (0.8)	0
腫瘍疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**5 (3.8)**	**4 (8.5)**
意識変容状態	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
意識レベルの低下	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
脳血管発作	0	0	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
嗜眠	0	0	0	1 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (2.1)
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8)	0
傾眠	0	0	0	1 (0.8)	0
会話障害	0	0	0	0	1 (2.1)
失神	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
眼障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**1 (0.8)**	**0**
網膜剥離	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**15 (11.5)**	**3 (6.4)**
胃腸出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
腹痛	0	0	0	4 (3.1)	1 (2.1)
大腸炎	0	0	0	2 (1.5)	0
下痢	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.8)	0
イレウス	0	0	0	0	1 (2.1)
腸重積症	0	0	0	1 (0.8)	0
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.8)	0
悪心	0	0	0	1 (0.8)	0
膵炎	0	0	0	1 (0.8)	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.8)	0
嘔吐	0	0	0	6 (4.6)	2 (4.3)
肝胆道系障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**0**	**3 (6.4)**
肝機能異常	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	3 (6.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**8 (6.1)**	**7 (14.9)**
胸水	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (2.1)
呼吸困難	0	0	0	3 (2.3)	4 (8.5)
低酸素症	0	0	0	2 (1.5)	3 (6.4)
肺浸潤	0	0	0	1 (0.8)	0
肺臓炎	0	0	0	0	2 (4.3)
肺塞栓症	0	0	0	3 (2.3)	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**15 (11.5)**	**10 (21.3)**
貧血	0	0	0	2 (1.5)	5 (10.6)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	2 (1.5)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	4 (3.1)	2 (4.3)
溶血	0	0	0	0	1 (2.1)
白血球減少症	0	0	0	2 (1.5)	2 (4.3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	3 (6.4)
好中球減少症	0	0	0	3 (2.3)	3 (6.4)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.8)	0
血小板減少症	0	0	0	2 (1.5)	5 (10.6)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**2 (4.3)**
サイトカイン放出症候群	0	0	0	1 (0.8)	0
過敏症	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**7 (5.3)**	**6 (12.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	5 (10.6)
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 (0.8)	6 (12.8)
気管吸引	0	0	0	1 (0.8)	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1 (0.8)	0
駆出率減少	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図再分極異常	0	0	0	1 (0.8)	0
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.8)	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**3 (2.3)**	**1 (2.1)**
関節痛	0	0	0	1 (0.8)	0
背部痛	0	0	0	0	1 (2.1)
筋力低下	0	0	0	1 (0.8)	0
関節周囲炎	0	0	0	1 (0.8)	0
腱障害	0	0	0	1 (0.8)	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**
精神状態変化	0	0	0	2 (1.5)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**7 (5.3)**	**0**
急性腎不全	0	0	0	2 (1.5)	0
水腎症	0	0	0	1 (0.8)	0
骨盤部尿管閉塞	0	0	0	1 (0.8)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.8)	0
腎仙痛	0	0	0	1 (0.8)	0
腎不全	0	0	0	2 (1.5)	0
尿閉	0	0	0	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
腟出血	0	0	0	0	1 (2.1)
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (4.3)**
濃厚赤血球輸血	0	0	0	0	2 (4.3)
血小板輸血	0	0	0	0	2 (4.3)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**7 (5.3)**	**8 (17.0)**
深部静脈血栓症	0	0	0	5 (3.8)	0
塞栓症	0	0	0	0	1 (2.1)
出血	0	0	0	0	1 (2.1)
低血圧	0	0	0	1 (0.8)	6 (12.8)
血栓症	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 8

2.1.7. その他の重要な有害事象

2.1.7.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を Table 15 に示す。

TCL-001 試験全体では、SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象で発現割合 10%以上（5 名以上）の事象は認められず、最も発現割合の高かった事象は「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「感染症および寄生虫症」（各 4 名、8.3%）であった。また、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象としては「好中球減少症」、「血小板減少症」、「心房細動」が各 2 名（4.2%）に認められた以外、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

GPI-06-0002 試験では、SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 5%未満（6 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「感染症および寄生虫症」（6 名、4.6%）であった。また、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 3%未満（3 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「血小板減少症」、「肺炎」（各 3 名、2.3%）であった。

Table 15: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
治験薬の投与中止に至った有害事象	**0**	**13 (28.3)**	**13 (27.1)**	**25 (19.1)**	**13 (27.7)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**5 (3.8)**	**3 (6.4)**
好中球減少症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	0
血小板減少症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	3 (2.3)	3 (6.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (0.8)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.8)	0
心臓障害	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
心房細動	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
心肺停止	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
上室性期外収縮	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (2.1)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**6 (4.6)**	**1 (2.1)**
細菌感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
B 型肝炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
感染	0	0	0	0	1 (2.1)
肺炎	0	0	0	3 (2.3)	0
上気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**1 (0.8)**	**0**
高カリウム血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
低カリウム血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
低マグネシウム血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
低リン酸血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**3 (2.3)**	**5 (10.6)**
多臓器不全	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
死亡	0	0	0	0	1 (2.1)
疾患進行	0	0	0	0	4 (8.5)
疲労	0	0	0	2 (1.5)	0
疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
閉塞隅角緑内障	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**4 (3.1)**	**0**
腹痛	0	0	0	1 (0.8)	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.8)	0
腸重積症	0	0	0	1 (0.8)	0
膵炎	0	0	0	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (2.1)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**4 (3.1)**	**3 (6.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.1)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図異常	0	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
骨病変	0	0	0	1 (0.8)	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**	**3 (2.3)**	**0**
悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.8)	0
悪性新生物進行	0	0	0	1 (0.8)	0
悪性新生物	0	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**3 (2.3)**	**1 (2.1)**
呼吸困難	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.8)	0
上気道性喘鳴	0	0	0	1 (0.8)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.8)	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
塞栓症	0	0	0	0	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14

2.1.7.2. 治験薬の減量に至った有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で治験薬の減量に至ったすべての有害事象を Table 16 に示す。

TCL-001 試験全体で、SOC 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（13 名、27.1%）であった。また、PT 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（8 名、16.7%）、「血小板減少症」（6 名、12.5%）であった。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はいずれも 5%未満（6 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「血液およびリンパ系障害」（6 名、4.6%）であった。また、PT 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は「血小板減少症」（4 名、3.1%）を除き、いずれも 2%未満（2 名以下）であった。

Table 16: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で治験薬の減量に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
治験薬の減量に至った有害事象	**0**	**20 (43.5)**	**20 (41.7)**	**14 (10.7)**	**20 (42.6)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**13 (28.3)**	**13 (27.1)**	**6 (4.6)**	**14 (29.8)**
好中球減少症	0	8 (17.4)	8 (16.7)	2 (1.5)	7 (14.9)
血小板減少症	0	6 (13.0)	6 (12.5)	4 (3.1)	11 (23.4)
貧血	0	0	0	0	1 (2.1)
白血球減少症	0	0	0	0	4 (8.5)
心臓障害	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
心房細動	0	4 (8.7)	4 (8.3)	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1)
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**2 (1.5)**	**2 (4.3)**
高尿酸血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
低リン酸血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (2.1)
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (2.1)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (2.1)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**2 (1.5)**	**1 (2.1)**
悪心	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
下痢	0	0	0	0	1 (2.1)
嘔吐	0	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**
味覚異常	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
形成不全	0	0	0	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**4 (8.5)**
疲労	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
浮腫	0	0	0	0	1 (2.1)
発熱	0	0	0	0	2 (4.3)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**3 (6.4)**
エンテロバクター感染	0	0	0	0	1 (2.1)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.8)	0
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (2.1)
敗血症	0	0	0	0	1 (2.1)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**4 (3.1)**	**2 (4.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.1)
駆出率減少	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	0	1 (2.1)
QOL 低下	0	0	0	1 (0.8)	0
体重減少	0	0	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
低酸素症	0	0	0	0	1 (2.1)
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
輸血	0	0	0	0	1 (2.1)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
低血圧	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 16

2.1.7.3. 治験薬の休薬に至った有害事象

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象を Table 17 に示す。

TCL-001 試験全体で、SOC 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（20 名、41.7%）であった。また、PT 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（12 名、25.0%）、「好中球減少症」（9 名、18.8%）であった。

GPI-06-0002 試験で、SOC 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（33 名、25.2%）であった。また、PT 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（23 名、17.6%）、「好中球減少症」（15 名、11.5%）であった。

Table 17: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
治験薬の休薬に至った有害事象	**0**	**27 (58.7)**	**27 (56.3)**	**63 (48.1)**	**16 (34.0)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**20 (43.5)**	**20 (41.7)**	**33 (25.2)**	**7 (14.9)**
血小板減少症	0	12 (26.1)	12 (25.0)	23 (17.6)	3 (6.4)
好中球減少症	0	9 (19.6)	9 (18.8)	15 (11.5)	2 (4.3)
貧血	0	0	0	2 (1.5)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (2.1)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
リンパ節症	0	0	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**3 (2.3)**	**1 (2.1)**
低カリウム血症	0	3 (6.5)	3 (6.3)	1 (0.8)	0
低リン酸血症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
アルカローシス	0	0	0	0	1 (2.1)
脱水	0	0	0	2 (1.5)	0
成長障害	0	0	0	1 (0.8)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**19 (14.5)**	**5 (10.6)**
インフルエンザ	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	0
上気道感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	4 (3.1)	0
適用部位感染	0	0	0	1 (0.8)	0
気管支炎	0	0	0	2 (1.5)	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.8)	0
蜂巣炎	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
医療機器関連感染	0	0	0	0	2 (4.3)
丹毒	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0
B 型肝炎	0	0	0	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.8)	0
感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
下気道感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
腹膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0
肺炎	0	0	0	3 (2.3)	0
RS ウイルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	0	0	2 (1.5)	0
敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.8)	0
心臓障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
心房細動	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1)
頻脈	0	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**7 (5.3)**	**0**
悪心	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	0
腹痛	0	0	0	1 (0.8)	0
大腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0
下痢	0	0	0	3 (2.3)	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
口内炎	0	0	0	1 (0.8)	0
嘔吐	0	0	0	2 (1.5)	0
神経系障害	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**1 (0.8)**	**0**
味覚異常	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (2.2)**	**1 (2.1)**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
発疹	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**12 (9.2)**	**6 (12.8)**
無力症	0	0	0	3 (2.3)	0
胸痛	0	0	0	1 (0.8)	0
悪寒	0	0	0	1 (0.8)	0
疲労	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.8)	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (0.8)	0
注射部位反応	0	0	0	1 (0.8)	0
倦怠感	0	0	0	1 (0.8)	0
粘膜乾燥	0	0	0	1 (0.8)	0
浮腫	0	0	0	0	2 (4.3)
発熱	0	0	0	4 (3.1)	4 (8.5)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (2.1)**
過敏症	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**6 (4.6)**	**3 (6.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2 (4.3)
心電図再分極異常	0	0	0	1 (0.8)	0
肝酵素上昇	0	0	0	2 (1.5)	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.8)	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**	**1 (2.1)**
リンパ腫	0	0	0	0	1 (2.1)
精神障害	**0**	**0**	**0**	**3 (2.3)**	**0**
うつ病	0	0	0	1 (0.8)	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (0.8)	0
精神状態変化	0	0	0	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**4 (3.1)**	**0**
急性腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0
水腎症	0	0	0	1 (0.8)	0
骨盤部尿管閉塞	0	0	0	1 (0.8)	0
腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0
尿閉	0	0	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**4 (3.1)**	**5 (10.6)**
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.8)	0
低酸素症	0	0	0	0	3 (6.4)
肺浸潤	0	0	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
肺臓炎	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.8)	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
濃厚赤血球輸血	0	0	0	0	1 (2.1)
血小板輸血	0	0	0	0	1 (2.1)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (4.3)**
低血圧	0	0	0	0	2 (4.3)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 18

2.1.8. 有害事象の時期別発現状況

2.1.8.1. TCL-001 試験での有害事象の時期別発現状況

TCL-001 試験全体（48 名）での有害事象の 12 週ごとの初回発現時期別解析結果を Table 18 に示す。

TCL-001 試験で、ほとんどの PT 別の有害事象の発現は投与開始後 12 週以内で最も多く、それ以降に大きく増加することはなかった。

Table 18: TCL-001 試験（全体）での有害事象の初回発現時期別解析結果

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**48**	**26**	**11**	**7**	**48**
血液およびリンパ系障害					
血小板減少症	47 (97.9)	0	0	0	47 (97.9)
リンパ球減少症	41 (85.4)	0	0	1 (14.3)	42 (87.5)
白血球減少症	39 (81.3)	1 (3.8)	0	0	40 (83.3)
好中球減少症	37 (77.1)	2 (7.7)	0	0	39 (81.3)
貧血	13 (27.1)	2 (7.7)	1 (9.1)	0	16 (33.3)
胃腸障害					
悪心	24 (50.0)	1 (3.8)	0	1 (14.3)	26 (54.2)
嘔吐	17 (35.4)	2 (7.7)	0	0	19 (39.6)
下痢	15 (31.3)	2 (7.7)	0	0	17 (35.4)
便秘	15 (31.3)	1 (3.8)	0	0	16 (33.3)
口内炎	4 (8.3)	1 (3.8)	2 (18.2)	0	7 (14.6)
腹部不快感	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
口唇乾燥	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
歯周病	1 (2.1)	0	0	1 (14.3)	2 (4.2)
腹痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
上腹部痛	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
口内乾燥	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
胃腸出血	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血便排泄	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
痔核	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
悪性嚥下障害	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**48**	**26**	**11**	**7**	**48**
歯の知覚過敏	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	26 (54.2)	4 (15.4)	0	1 (14.3)	31 (64.6)
疲労	12 (25.0)	2 (7.7)	1 (9.1)	0	15 (31.3)
倦怠感	12 (25.0)	0	0	1 (14.3)	13 (27.1)
注射部位反応	5 (10.4)	0	0	1 (14.3)	6 (12.5)
末梢性浮腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (6.3)
悪寒	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
顔面浮腫	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
インフルエンザ様疾患	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
注入部位血管外漏出	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
注射部位漏出	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
注射部位疼痛	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
粘膜の炎症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
多臓器不全	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
非心臓性胸痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
浮腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
疼痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
温度変化不耐症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
代謝および栄養障害					
食欲減退	23 (47.9)	3 (11.5)	0	0	26 (54.2)
低カリウム血症	9 (18.8)	0	0	1 (14.3)	10 (20.8)
低リン酸血症	9 (18.8)	1 (3.8)	0	0	10 (20.8)
低ナトリウム血症	6 (12.5)	2 (7.7)	0	0	8 (16.7)
低アルブミン血症	5 (10.4)	1 (3.8)	0	0	6 (12.5)
低カルシウム血症	5 (10.4)	1 (3.8)	0	0	6 (12.5)
高カリウム血症	4 (8.3)	1 (3.8)	0	0	5 (10.4)
高マグネシウム血症	4 (8.3)	1 (3.8)	0	0	5 (10.4)
低マグネシウム血症	4 (8.3)	0	0	0	4 (8.3)
脱水	2 (4.2)	1 (3.8)	0	0	3 (6.3)
腫瘍崩壊症候群	3 (6.3)	0	0	0	3 (6.3)
高カルシウム血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
高尿酸血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
痛風	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
低血糖	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
神経系障害					
味覚異常	28 (58.3)	1 (3.8)	0	0	29 (60.4)
頭痛	3 (6.3)	2 (7.7)	1 (9.1)	0	6 (12.5)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (8.3)	0	0	0	4 (8.3)
意識変容状態	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
頚動脈硬化症	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
意識レベルの低下	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
臨床検査					
ヘモグロビン減少	11 (22.9)	1 (3.8)	0	0	12 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (14.6)	1 (3.8)	0	1 (14.3)	9 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (16.7)	0	0	1 (14.3)	9 (18.8)
体重減少	7 (14.6)	1 (3.8)	0	1 (14.3)	9 (18.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (8.3)	0	0	0	4 (8.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**48**	**26**	**11**	**7**	**48**
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (8.3)	0	0	0	4 (8.3)
心電図 QT 延長	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血中マグネシウム増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血中リン減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血中リン増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血中カリウム増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血圧上昇	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血中尿素増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
血中尿酸増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
C-反応性蛋白増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
心電図 ST-T 変化	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
心電図 ST-T 部分上昇	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
心電図 T 波逆転	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
好酸球数増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	0	2 (7.7)	0	1 (14.3)	3 (6.3)
サイトメガロウイルス感染	1 (2.1)	0	1 (9.1)	0	2 (4.2)
インフルエンザ	1 (2.1)	0	0	1 (14.3)	2 (4.2)
尿路感染	1 (2.1)	1 (3.8)	0	0	2 (4.2)
細菌感染	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
結膜炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
膀胱炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス血症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
B 型肝炎	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
口腔ヘルペス	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
歯周炎	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
肺炎	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
細菌性肺炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
敗血症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
副鼻腔炎	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
上気道感染	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	3 (6.3)	1 (3.8)	1 (9.1)	0	5 (10.4)
皮膚乾燥	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
多汗症	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
脱毛症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
褥瘡性潰瘍	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
紅斑	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
皮下出血	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
そう痒症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
皮膚びらん	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
低酸素症	5 (10.4)	0	0	1 (14.3)	6 (12.5)
上気道の炎症	3 (6.3)	0	1 (9.1)	0	4 (8.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**48**	**26**	**11**	**7**	**48**
胸水	2 (4.2)	1 (3.8)	0	0	3 (6.3)
咳嗽	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	0	0	1 (14.3)	2 (4.2)
呼吸困難	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
しゃっくり	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
口腔咽頭不快感	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	3 (6.3)	0	1 (9.1)	1 (14.3)	5 (10.4)
背部痛	2 (4.2)	1 (3.8)	0	1 (14.3)	4 (8.3)
筋痙縮	1 (2.1)	1 (3.8)	0	0	2 (4.2)
筋骨格硬直	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
筋骨格痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
頚部痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
四肢痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
心臓障害					
心房細動	4 (8.3)	0	0	0	4 (8.3)
上室性期外収縮	1 (2.1)	1 (3.8)	0	0	2 (4.2)
狭心症	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
急性心不全	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
心肺停止	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
動悸	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
心嚢液貯留	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
擦過傷	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
転倒	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
頭部損傷	0	0	0	1 (14.3)	1 (2.1)
熱中症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
靭帯捻挫	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
処置による疼痛	1 (2.1)	0	0	0	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）					
癌疼痛	2 (4.2)	2 (7.7)	0	0	4 (8.3)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
腫瘍熱	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害					
蛋白尿	1 (2.1)	1 (3.8)	0	0	2 (4.2)
無尿	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
慢性腎臓病	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
頻尿	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
腎不全	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
血管障害					
静脈炎	2 (4.2)	2 (7.7)	0	0	4 (8.3)
低血圧	1 (2.1)	0	1 (9.1)	0	2 (4.2)
眼障害					
眼精疲労	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
結膜出血	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.1)
虹彩炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**48**	**26**	**11**	**7**	**48**
網膜剥離	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
霧視	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)
肝胆道系障害					
肝機能異常	3 (6.3)	0	0	0	3 (6.3)
高ビリルビン血症	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.1)
精神障害					
不眠症	4 (8.3)	0	0	0	4 (8.3)
耳および迷路障害					
回転性めまい	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示。同一患者に同一の基本語が複数回発現した場合には、最初に発現した期間で 1 とカウントした。
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 24

2.1.8.2. GPI-06-0002 試験での有害事象の時期別発現状況

GPI-06-0002 試験での有害事象の 12 週ごとの初回発現時期別解析結果を Table 19 に示す。

GPI-06-0002 試験で、ほとんどの PT 別の有害事象の発現は投与開始後 12 週以内で最も多く、それ以降に大きく増加することはなかった。

Table 19: GPI-06-0002 試験での有害事象の初回発現時期別解析結果

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
胃腸障害					
悪心	73 (55.7)	2 (4.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	77 (58.8)
嘔吐	46 (35.1)	5 (10.0)	0	0	51 (38.9)
下痢	36 (27.5)	5 (10.0)	3 (11.5)	3 (15.0)	47 (35.9)
便秘	33 (25.2)	2 (4.0)	0	4 (20.0)	39 (29.8)
腹痛	11 (8.4)	3 (6.0)	1 (3.8)	3 (15.0)	18 (13.7)
口内炎	12 (9.2)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	14 (10.7)
消化不良	7 (5.3)	0	0	4 (20.0)	11 (8.4)
上腹部痛	6 (4.6)	2 (4.0)	0	1 (5.0)	9 (6.9)
胃食道逆流性疾患	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.8)
嚥下障害	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
口内乾燥	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
口腔内痛	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
大腸炎	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
放屁	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
舌痛	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
痔核	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
腹部不快感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腹部膨満	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
下腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腹部硬直	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
腹部圧痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
空気嚥下	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腹水	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
口唇炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
心窩部不快感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
びらん性食道炎	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
機能性胃腸障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
胃腸出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
消化器痛	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
歯肉出血	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
吐血	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
腸閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腸重積症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
口唇乾燥	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
下部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
嚥下痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
膵炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
舌潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	50 (38.2)	3 (6.0)	0	1 (5.0)	54 (41.2)
発熱	38 (29.0)	6 (12.0)	1 (3.8)	2 (10.0)	47 (35.9)
無力症	17 (13.0)	2 (4.0)	2 (7.7)	0	21 (16.0)
悪寒	10 (7.6)	2 (4.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	14 (10.7)
末梢性浮腫	11 (8.4)	0	1 (3.8)	0	12 (9.2)
胸痛	7 (5.3)	1 (2.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	10 (7.6)
疼痛	10 (7.6)	0	0	0	10 (7.6)
浮腫	5 (3.8)	0	0	1 (5.0)	6 (4.6)
注射部位反応	1 (0.8)	0	0	2 (10.0)	3 (2.3)
胸部不快感	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
歩行障害	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
炎症	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
限局性浮腫	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
倦怠感	0	0	0	2 (10.0)	2 (1.5)
粘膜の炎症	0	0	0	2 (10.0)	2 (1.5)
医薬品副作用	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
適用部位紅斑	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
腋窩痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位炎症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
医療機器閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
顔面痛	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
冷感	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
全身健康状態低下	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
注入部位血管外漏出	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
局所腫脹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
医療機器合併症	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
粘膜乾燥	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
多臓器不全	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
末梢腫脹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害					
血小板減少症	47 (35.9)	2 (4.0)	2 (7.7)	2 (10.0)	53 (40.5)
好中球減少症	33 (25.2)	5 (10.0)	0	1 (5.0)	39 (29.8)
貧血	28 (21.4)	1 (2.0)	1 (3.8)	3 (15.0)	33 (25.2)
白血球減少症	14 (10.7)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	16 (12.2)
発熱性好中球減少症	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.8)
リンパ球減少症	4 (3.1)	1 (2.0)	0	0	5 (3.8)
リンパ節痛	2 (1.5)	2 (4.0)	0	0	4 (3.1)
リンパ節症	1 (0.8)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	3 (2.3)
自己免疫性溶血性貧血	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
汎血球減少症	0	1 (2.0)	0	1 (5.0)	2 (1.5)
好酸球増加症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
小球性貧血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
脾腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	9 (6.9)	0	2 (7.7)	1 (5.0)	12 (9.2)
肺炎	7 (5.3)	0	0	2 (10.0)	9 (6.9)
尿路感染	9 (6.9)	0	0	0	9 (6.9)
口腔カンジダ症	5 (3.8)	0	0	3 (15.0)	8 (6.1)
敗血症	6 (4.6)	1 (2.0)	0	0	7 (5.3)
蜂巣炎	3 (2.3)	2 (4.0)	1 (3.8)	0	6 (4.6)
咽頭炎	4 (3.1)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	6 (4.6)
気管支炎	1 (0.8)	3 (6.0)	0	1 (5.0)	5 (3.8)
鼻咽頭炎	3 (2.3)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	5 (3.8)
口腔ヘルペス	4 (3.1)	1 (2.0)	0	0	5 (3.8)
鼻炎	3 (2.3)	2 (4.0)	0	0	5 (3.8)
帯状疱疹	2 (1.5)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	4 (3.1)
感染	2 (1.5)	2 (4.0)	0	0	4 (3.1)
インフルエンザ	2 (1.5)	0	0	2 (10.0)	4 (3.1)
真菌感染	2 (1.5)	0	0	1 (5.0)	3 (2.3)
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	2 (10.0)	3 (2.3)
下気道感染	0	2 (4.0)	0	1 (5.0)	3 (2.3)
気道感染	1 (0.8)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	3 (2.3)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	2 (10.0)	3 (2.3)
ブドウ球菌感染	2 (1.5)	1 (2.0)	0	0	3 (2.3)
適用部位感染	0	0	0	2 (10.0)	2 (1.5)
カンジダ感染	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
カテーテル留置部位感染	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
膀胱炎	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
医療機器関連感染	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
陰部ヘルペス	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
皮膚感染	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
口角口唇炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
カンジダ性敗血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
結膜炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
憩室炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
耳感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
丹毒	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
大腸菌感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
眼感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
B 型肝炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
喉頭炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
伝染性軟属腫	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
食道カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
口腔感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
外耳炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
中耳炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
腹膜炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
RS ウイルス感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
敗血症性ショック	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
レンサ球菌感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
足部白癬	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
扁桃炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
歯感染	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害					
食欲減退	38 (29.0)	3 (6.0)	2 (7.7)	3 (15.0)	46 (35.1)
低カリウム血症	9 (6.9)	4 (8.0)	1 (3.8)	0	14 (10.7)
低マグネシウム血症	8 (6.1)	0	0	1 (5.0)	9 (6.9)
脱水	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.8)
高血糖	4 (3.1)	0	0	1 (5.0)	5 (3.8)
低カルシウム血症	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.8)
低ナトリウム血症	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
体液貯留	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
高カルシウム血症	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
高カリウム血症	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
低リン酸血症	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
水分過負荷	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
低アルブミン血症	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
過小食	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
糖尿病	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
成長障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
食物不耐性	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
痛風	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高脂血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血液量減少症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
鉄欠乏	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
マグネシウム欠乏	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
テタニー	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
神経系障害					
味覚異常	24 (18.3)	1 (2.0)	0	2 (10.0)	27 (20.6)
頭痛	16 (12.2)	1 (2.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	19 (14.5)
浮動性めまい	10 (7.6)	0	0	1 (5.0)	11 (8.4)
嗜眠	8 (6.1)	0	0	0	8 (6.1)
記憶障害	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.8)
錯感覚	3 (2.3)	0	0	2 (10.0)	5 (3.8)
感覚鈍麻	3 (2.3)	0	0	1 (5.0)	4 (3.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	1 (2.0)	1 (3.8)	0	3 (2.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	3 (2.3)
傾眠	2 (1.5)	0	0	1 (5.0)	3 (2.3)
振戦	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
味覚消失	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
味覚減退	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
片頭痛	1 (0.8)	0	1 (3.8)	0	2 (1.5)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
脳血管発作	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
顔面部神経痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
蟻走感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
反射異常	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
失神	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	17 (13.0)	5 (10.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	24 (18.3)
呼吸困難	13 (9.9)	4 (8.0)	0	0	17 (13.0)
口腔咽頭痛	4 (3.1)	2 (4.0)	0	2 (10.0)	8 (6.1)
鼻漏	4 (3.1)	0	0	4 (20.0)	8 (6.1)
胸水	2 (1.5)	0	2 (7.7)	0	4 (3.1)
労作性呼吸困難	2 (1.5)	0	0	1 (5.0)	3 (2.3)
鼻出血	2 (1.5)	0	0	1 (5.0)	3 (2.3)
低酸素症	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
肺塞栓症	2 (1.5)	1 (2.0)	0	0	3 (2.3)
アレルギー性鼻炎	2 (1.5)	1 (2.0)	0	0	3 (2.3)
カタル	0	0	0	2 (10.0)	2 (1.5)
肺うっ血	0	0	0	2 (10.0)	2 (1.5)
呼吸障害	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
喘鳴	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
息詰まり感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
肺気腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
喀血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
しゃっくり	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
上気道分泌増加	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
喉頭浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
肺浸潤	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
鼻閉	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
副鼻腔不快感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
肺臓炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
肺門腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ラ音	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
呼吸不全	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
鼻痛	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
上気道性喘鳴	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
咽喉絞扼感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
扁桃肥大	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	8 (6.1)	1 (2.0)	0	3 (15.0)	12 (9.2)
皮膚病変	7 (5.3)	3 (6.0)	1 (3.8)	0	11 (8.4)
発疹	7 (5.3)	1 (2.0)	0	2 (10.0)	10 (7.6)
寝汗	6 (4.6)	2 (4.0)	0	1 (5.0)	9 (6.9)
皮膚乾燥	6 (4.6)	0	0	2 (10.0)	8 (6.1)
紅斑	3 (2.3)	1 (2.0)	0	0	4 (3.1)
皮膚潰瘍	2 (1.5)	0	0	1 (5.0)	3 (2.3)
過角化	0	0	1 (3.8)	1 (5.0)	2 (1.5)
皮膚腫瘤	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
日光角化症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
脱毛症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
剥脱性発疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
多汗症	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
網状皮斑	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
爪の障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
全身性そう痒症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
皮膚変色	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
皮膚障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚剥脱	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
皮膚色素減少	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
皮膚刺激	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
顔面腫脹	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
臨床検査					
体重減少	11 (8.4)	1 (2.0)	0	2 (10.0)	14 (10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.1)	0	0	1 (5.0)	5 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	5 (3.8)
血中クレアチニン増加	5 (3.8)	0	0	0	5 (3.8)
心電図 QT 延長	2 (1.5)	2 (4.0)	0	0	4 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
呼吸音異常	0	0	0	2 (10.0)	2 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
国際標準比増加	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
肝機能検査異常	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
気管吸引	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心雑音	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
駆出率減少	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心電図 T 波逆転	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心電図異常	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心電図再分極異常	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
QOL 低下	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
血清フェリチン増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
体重増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害					
筋痙縮	10 (7.6)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	12 (9.2)
背部痛	3 (2.3)	2 (4.0)	2 (7.7)	2 (10.0)	9 (6.9)
筋肉痛	4 (3.1)	2 (4.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	8 (6.1)
関節痛	4 (3.1)	1 (2.0)	0	2 (10.0)	7 (5.3)
四肢痛	5 (3.8)	0	0	2 (10.0)	7 (5.3)
筋骨格痛	2 (1.5)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	4 (3.1)
頚部痛	2 (1.5)	0	0	2 (10.0)	4 (3.1)
筋力低下	2 (1.5)	1 (2.0)	0	0	3 (2.3)
鼡径部痛	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
筋骨格系胸痛	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
骨病変	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
骨痛	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
関節腫脹	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
顎痛	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
関節周囲炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
恥骨痛	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
脊椎痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腱障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
腱炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
精神障害					
不安	6 (4.6)	1 (2.0)	1 (3.8)	1 (5.0)	9 (6.9)
不眠症	7 (5.3)	0	0	2 (10.0)	9 (6.9)
うつ病	5 (3.8)	0	1 (3.8)	0	6 (4.6)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
激越	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
錯乱状態	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
食物嫌悪	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
精神状態変化	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
譫妄	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
失見当識	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
錯覚	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
パニック発作	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
睡眠障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血管障害					
低血圧	10 (7.6)	1 (2.0)	0	0	11 (8.4)
深部静脈血栓症	4 (3.1)	0	0	1 (5.0)	5 (3.8)
ほてり	1 (0.8)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	3 (2.3)
高血圧	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
血栓症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
大静脈血栓症	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
心臓障害					
頻脈	11 (8.4)	1 (2.0)	0	1 (5.0)	13 (9.9)
動悸	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
心房細動	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心原性ショック	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心筋症	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
心筋虚血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
洞性頻脈	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心内膜下虚血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
上室性頻脈	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害					
排尿困難	3 (2.3)	1 (2.0)	0	0	4 (3.1)
腎不全	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
蛋白尿	2 (1.5)	0	1 (3.8)	0	3 (2.3)
急性腎不全	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
夜間頻尿	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
頻尿	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
糖尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
水腎症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
失禁	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腎仙痛	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
尿失禁	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
尿閉	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
眼障害					
眼刺激	3 (2.3)	1 (2.0)	0	0	4 (3.1)
眼窩周囲浮腫	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
流涙増加	1 (0.8)	2 (4.0)	0	0	3 (2.3)
霧視	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.3)
眼痛	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
閉塞隅角緑内障	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
複視	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
眼乾燥	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
眼球浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
網膜障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症					
擦過傷	0	1 (2.0)	1 (3.8)	0	2 (1.5)
歯牙破折	0	1 (2.0)	0	1 (5.0)	2 (1.5)
食道熱傷	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
上腕骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
切開部位痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
術後創合併症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
処置による疼痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
肋骨骨折	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
輸血反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
創合併症	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
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）					
悪性新生物進行	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0	2 (1.5)
癌疼痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
線維腫	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
悪性黒色腫	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.8)
悪性新生物	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
腫瘍フレア	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腫瘍疼痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
耳および迷路障害					
耳痛	1 (0.8)	0	0	1 (5.0)	2 (1.5)
難聴	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
聴覚障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
耳鳴	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害					
肝腫大	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
黄疸	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
免疫系障害					
過敏症	2 (1.5)	0	0	1 (5.0)	3 (2.3)
サイトカイン放出症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
外科および内科処置					
抜歯	0	1 (2.0)	0	1 (5.0)	2 (1.5)
膀胱カテーテル留置	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
病変部切除	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害					
月経過多	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
卵巣障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
陰茎痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	< 12 週 n (%)	12 ~ < 24 週 n (%)	24 ~ < 36 週 n (%)	≥ 36 週 n (%)	全体 n (%)
評価患者数	**131**	**50**	**26**	**20**	**131**
先天性、家族性および遺伝性障害					
形成不全	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示。同一患者に同一の基本語が複数回発現した場合には、最初に発現した期間で 1 とカウントした。
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 21

2.1.9.　器官別又は症候群別有害事象の解析

ロミデプシンの作用機序及び既知の安全性プロファイルを考慮し、特定の有害事象として「骨髄抑制」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「リンパ球減少症」、「感染症」、「重度の感染症－肺炎及び敗血症」、「重度の感染症－肺炎」、「重度の感染症－敗血症」、「日和見感染」、「ウイルス再活性化」、「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長」、「心電図変化－虚血性心疾患」、「胃腸障害」、「腫瘍崩壊症候群」、「過敏症」、「出血」、「胃腸出血」「静脈血栓塞栓症」、「生殖能障害」、「催奇形性」、「薬物相互作用」を評価した。これらの特定の有害事象の検索には、MedDRA version 18.1 の SMQ 又は MedDRA 階層用語（高位語及び PT）を用い、その定義は Table 53 に示した。

2.1.9.1.　特定の有害事象の発現状況

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での特定の有害事象の発現状況を Table 20 に示す。また、グレード 3 以上の特定の有害事象、重篤な特定の有害事象の発現状況をそれぞれ Table 21 及び Table 22 に示す。

Table 20: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での特定の有害事象

特定の有害事象	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
特定の有害事象	**2 (100.0)**	**46 (100.0)**	**48 (100.0)**	**119 (90.8)**	**47 (100.0)**
骨髄抑制	2 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	75 (57.3)	43 (91.5)
血小板減少症	2 (100.0)	45 (97.8)	47 (97.9)	53 (40.5)	34 (72.3)
好中球減少症	2 (100.0)	37 (80.4)	39 (81.3)	39 (29.8)	32 (68.1)
貧血	2 (100.0)	25 (54.3)	27 (56.3)	34 (26.0)	29 (61.7)
リンパ球減少症	2 (100.0)	40 (87.0)	42 (87.5)	5 (3.8)	19 (40.4)
感染症	0	16 (34.8)	16 (33.3)	74 (56.5)	24 (51.1)
重度の感染症－肺炎及び敗血症	0	4 (8.7)	4 (8.3)	18 (13.7)	1 (2.1)
重度の感染症－肺炎	0	2 (4.3)	2 (4.2)	10 (7.6)	0
重度の感染症－敗血症	0	2 (4.3)	2 (4.2)	9 (6.9)	1 (2.1)
日和見感染	0	5 (10.9)	5 (10.4)	21 (16.0)	5 (10.6)
ウイルス再活性化	0	4 (8.7)	4 (8.3)	5 (3.8)	1 (2.1)
心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長	0	3 (6.5)	3 (6.3)	5 (3.8)	7 (14.9)
心電図変化－虚血性心疾患	0	3 (6.5)	3 (6.3)	5 (3.8)	33 (70.2)
胃腸障害	2 (100.0)	40 (87.0)	42 (87.5)	106 (80.9)	40 (85.1)
腫瘍崩壊症候群	0	3 (6.5)	3 (6.3)	2 (1.5)	0

特定の有害事象	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
過敏症	1 (50.0)	13 (28.3)	14 (29.2)	60 (45.8)	29 (61.7)
出血	0	4 (8.7)	4 (8.3)	10 (7.6)	7 (14.9)
胃腸出血	0	2 (4.3)	2 (4.2)	3 (2.3)	2 (4.3)
静脈血栓塞栓症	0	0	0	8 (6.1)	0
生殖能障害	0	0	0	0	0
催奇形性	0	0	0	2 (1.5)	0
薬物相互作用	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25a

Table 21: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験でのグレード 3 以上の特定の有害事象

特定の有害事象	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
グレード 3 以上の特定の有害事象	**2 (100.0)**	**41 (89.1)**	**43 (89.6)**	**77 (58.8)**	**38 (80.9)**
骨髄抑制	2 (100.0)	41 (89.1)	43 (89.6)	51 (38.9)	35 (74.5)
血小板減少症	0	19 (41.3)	19 (39.6)	32 (24.4)	17 (36.2)
好中球減少症	1 (50.0)	26 (56.5)	27 (56.3)	27 (20.6)	23 (48.9)
貧血	1 (50.0)	11 (23.9)	12 (25.0)	14 (10.7)	13 (27.7)
リンパ球減少症	2 (100.0)	33 (71.7)	35 (72.9)	4 (3.1)	18 (38.3)
感染症	0	7 (15.2)	7 (14.6)	26 (19.8)	14 (29.8)
重度の感染症－肺炎及び敗血症	0	3 (6.5)	3 (6.3)	16 (12.2)	1 (2.1)
重度の感染症－肺炎	0	2 (4.3)	2 (4.2)	8 (6.1)	0
重度の感染症－敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	9 (6.9)	1 (2.1)
日和見感染	0	3 (6.5)	3 (6.3)	4 (3.1)	2 (4.3)
ウイルス再活性化	0	3 (6.5)	3 (6.3)	0	0
心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	2 (4.3)
心電図変化－虚血性心疾患	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
胃腸障害	0	2 (4.3)	2 (4.2)	17 (13.0)	6 (12.8)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
過敏症	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	10 (7.6)	11 (23.4)
出血	0	0	0	3 (2.3)	3 (6.4)
胃腸出血	0	0	0	1 (0.8)	0
静脈血栓塞栓症	0	0	0	6 (4.6)	0
生殖能障害	0	0	0	0	0
催奇形性	0	0	0	0	0
薬物相互作用	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 29a

Table 22: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重篤な特定の有害事象

特定の有害事象	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
重篤な特定の有害事象	**0**	**7 (15.2)**	**7 (14.6)**	**47 (35.9)**	**22 (46.8)**
骨髄抑制	0	0	0	12 (9.2)	10 (21.3)
血小板減少症	0	0	0	2 (1.5)	5 (10.6)
好中球減少症	0	0	0	7 (5.3)	4 (8.5)
貧血	0	0	0	2 (1.5)	5 (10.6)
リンパ球減少症	0	0	0	0	3 (6.4)
感染症	0	7 (15.2)	7 (14.6)	26 (19.8)	11 (23.4)
重度の感染症－肺炎及び敗血症	0	3 (6.5)	3 (6.3)	15 (11.5)	1 (2.1)
重度の感染症－肺炎	0	2 (4.3)	2 (4.2)	8 (6.1)	0
重度の感染症－敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	8 (6.1)	1 (2.1)
日和見感染	0	3 (6.5)	3 (6.3)	4 (3.1)	1 (2.1)
ウイルス再活性化	0	3 (6.5)	3 (6.3)	1 (0.8)	0
心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長	0	1 (2.2)	1 (2.1)	3 (2.3)	3 (6.4)
心電図変化－虚血性心疾患	0	1 (2.2)	1 (2.1)	3 (2.3)	0
胃腸障害	0	0	0	11 (8.4)	3 (6.4)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	2 (1.5)	0
過敏症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	5 (3.8)	11 (23.4)
出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	1 (2.1)
胃腸出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
静脈血栓塞栓症	0	0	0	7 (5.3)	0
生殖能障害	0	0	0	0	0
催奇形性	0	0	0	1 (0.8)	0
薬物相互作用	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 27a

2.1.9.1.1. 骨髄抑制

特定の有害事象としての「骨髄抑制」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 100%（48 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 57.3%（75 名）であった。「骨髄抑制」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では血小板減少症（47 名、97.9%）、リンパ球減少症（42 名、87.5%）、好中球減少症（39 名、81.3%）、貧血（16 名、33.3%）、ヘモグロビン減少（12 名、25.0%）であり、GPI-06-0002 試験では血小板減少症（53 名、40.5%）、好中球減少症（39 名、29.8%）、貧血（33 名、25.2%）であった（Table 23）。

また、グレード 3 以上の「骨髄抑制」の発現割合は、TCL-001 試験で 89.6%（43 名）、GPI-06-0002 試験で 38.9%（51 名）であった。重篤な「骨髄抑制」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 9.2%（12 名）であった。

Table 23: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での骨髄抑制

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
骨髄抑制	**2 (100.0)**	**46 (100.0)**	**48 (100.0)**	**75 (57.3)**	**43 (91.5)**
血小板減少症	2 (100.0)	45 (97.8)	47 (97.9)	53 (40.5)	34 (72.3)
リンパ球減少症	2 (100.0)	40 (87.0)	42 (87.5)	5 (3.8)	19 (40.4)
好中球減少症	2 (100.0)	37 (80.4)	39 (81.3)	39 (29.8)	31 (66.0)
貧血	1 (50.0)	15 (32.6)	16 (33.3)	33 (25.2)	29 (61.7)
ヘモグロビン減少	1 (50.0)	11 (23.9)	12 (25.0)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	5 (3.8)	3 (6.4)
小球性貧血	0	0	0	1 (0.8)	0
汎血球減少症	0	0	0	2 (1.5)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.2. 血小板減少症

特定の有害事象としての「血小板減少症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 97.9%（47 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 40.5%（53 名）であった。「血小板減少症」に該当する PT 別の有害事象はいずれの試験でも血小板減少症のみであった（Table 24）。

また、グレード 3 以上の「血小板減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 39.6%（19 名）、GPI-06-0002 試験で 24.4%（32 名）であった。重篤な「血小板減少症」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 1.5%（2 名）であった。

Table 24: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での血小板減少症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
血小板減少症	**2 (100.0)**	**45 (97.8)**	**47 (97.9)**	**53 (40.5)**	**34 (72.3)**
血小板減少症	2 (100.0)	45 (97.8)	47 (97.9)	53 (40.5)	34 (72.3)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.3. 好中球減少症

特定の有害事象としての「好中球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 81.3%（39 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 29.8%（39 名）であった。「好中球減少症」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では好中球減少症（39 名、81.3%）のみであり、GPI-06-0002 試験では好中球減少症（39 名、29.8%）、発熱性好中球減少症（5 名、3.8%）であった（Table 25）。

また、グレード 3 以上の「好中球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 56.3%（27 名）、GPI-06-0002 試験で 20.6%（27 名）であった。重篤な「好中球減少症」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 5.3%（7 名）であった。

Table 25: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での好中球減少症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
好中球減少症	**2 (100.0)**	**37 (80.4)**	**39 (81.3)**	**39 (29.8)**	**32 (68.1)**
好中球減少症	2 (100.0)	37 (80.4)	39 (81.3)	39 (29.8)	31 (66.0)
発熱性好中球減少症	0	0	0	5 (3.8)	3 (6.4)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.4. 貧血

特定の有害事象としての「貧血」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 56.3%（27 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 26.0%（34 名）であった。「貧血」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では貧血（16 名、33.3%）、ヘモグロビン減少（12 名、25.0%）であり、GPI-06-0002 試験では貧血（33 名、25.2%）であった（Table 26）。

また、グレード 3 以上の「貧血」の発現割合は、TCL-001 試験で 25.0%（12 名）、GPI-06-0002 試験で 10.7%（14 名）であった。重篤な「貧血」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 1.5%（2 名）であった。

Table 26: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での貧血

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
貧血	**2 (100.0)**	**25 (54.3)**	**27 (56.3)**	**34 (26.0)**	**29 (61.7)**
貧血	1 (50.0)	15 (32.6)	16 (33.3)	33 (25.2)	29 (61.7)
ヘモグロビン減少	1 (50.0)	11 (23.9)	12 (25.0)	0	0
小球性貧血	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.5. リンパ球減少症

特定の有害事象としての「リンパ球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 87.5%（42 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 3.8%（5 名）であった。「リンパ球減少症」に該当する PT 別の有害事象はいずれの試験でもリンパ球減少症のみであった（Table 27）。

また、グレード 3 以上の「リンパ球減少症」の発現割合は、TCL-001 試験で 72.9%（35 名）、GPI-06-0002 試験で 3.1%（4 名）であった。重篤な「リンパ球減少症」はいずれの試験でも認められなかった。

Table 27: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験でのリンパ球減少症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
リンパ球減少症	**2 (100.0)**	**40 (87.0)**	**42 (87.5)**	**5 (3.8)**	**19 (40.4)**
リンパ球減少症	2 (100.0)	40 (87.0)	42 (87.5)	5 (3.8)	19 (40.4)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.6. 感染症

特定の有害事象としての「感染症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 33.3%（16 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 56.5%（74 名）であった。「感染症」に該当する PT 別の主な有害事象は、TCL-001 試験では鼻咽頭炎（3 名、6.3%）であり、GPI-06-0002 試験では上気道感染（12 名、9.2%）、尿路感染（9 名、6.9%）、肺炎（9 名、6.9%）、口腔カンジダ症（8 名、6.1%）、敗血症（7 名、5.3%）であった（Table 28）。

また、グレード 3 以上の「感染症」の発現割合は、TCL-001 試験で 14.6%（7 名）、GPI-06-0002 試験で 19.8%（26 名）であった。重篤な「感染症」の発現割合は、TCL-001 試験で 14.6%（7 名）、GPI-06-0002 試験で 19.8%（26 名）であった。

Table 28: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での感染症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
感染症	**0**	**16 (34.8)**	**16 (33.3)**	**74 (56.5)**	**24 (51.1)**
鼻咽頭炎	0	3 (6.5)	3 (6.3)	5 (3.8)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
インフルエンザ	0	2 (4.3)	2 (4.2)	4 (3.1)	1 (2.1)
尿路感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	9 (6.9)	7 (14.9)
細菌感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
結膜炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	1 (2.1)
膀胱炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)	0
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
B 型肝炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.2)	1 (2.1)	5 (3.8)	0
歯周炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	9 (6.9)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	7 (5.3)	1 (2.1)
副鼻腔炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	3 (2.3)	1 (2.1)
上気道感染	0	1 (2.2)	1 (2.1)	12 (9.2)	1 (2.1)
口角口唇炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
適用部位感染	0	0	0	2 (1.5)	0
気管支炎	0	0	0	5 (3.8)	0
カンジダ感染	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
カテーテル留置部位感染	0	0	0	2 (1.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	6 (4.6)	3 (6.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.8)	0
医療機器関連感染	0	0	0	2 (1.5)	3 (6.4)
憩室炎	0	0	0	1 (0.8)	0
耳感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
エンテロバクター感染	0	0	0	0	1 (2.1)
丹毒	0	0	0	1 (0.8)	0
大腸菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.8)	0
眼感染	0	0	0	1 (0.8)	0
真菌感染	0	0	0	3 (2.3)	0
胃腸炎	0	0	0	3 (2.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0
陰部ヘルペス	0	0	0	2 (1.5)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (2.1)
帯状疱疹	0	0	0	4 (3.1)	1 (2.1)
感染	0	0	0	4 (3.1)	10 (21.3)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	1 (2.1)
乳酸桿菌感染	0	0	0	0	1 (2.1)
喉頭炎	0	0	0	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.1)
伝染性軟属腫	0	0	0	1 (0.8)	0
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (2.1)
食道カンジダ症	0	0	0	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	8 (6.1)	1 (2.1)
口腔感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
外耳炎	0	0	0	1 (0.8)	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.8)	0
腹膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	0	0	6 (4.6)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0
シュードモナス感染	0	0	0	0	1 (2.1)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (2.1)
RS ウイルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	0	0	3 (2.3)	0
鼻炎	0	0	0	5 (3.8)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚感染	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.1)
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.8)	0
足部白癬	0	0	0	1 (0.8)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8)	0
歯感染	0	0	0	1 (0.8)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	2 (1.5)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.7.　重度の感染症－肺炎及び敗血症

特定の有害事象としての「重度の感染症－肺炎及び敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 8.3%（4 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 13.7%（18 名）であった。「重度の感染症－肺炎及び敗血症」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス血症、肺炎、細菌性肺炎、敗血症でいずれも 1 名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では肺炎（9 名、6.9%）、敗血症（7 名、5.3%）、カンジダ性敗血症（1 名、0.8%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 名、0.8%）、肺血症性ショック（1 名、0.8%）であった（Table 29）。

また、グレード 3 以上の「重度の感染症－肺炎及び敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験で 12.2%（16 名）であった。重篤な「重度の感染症－肺炎及び敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験で 11.5%（15 名）であった。

Table 29: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重度の感染症－肺炎及び敗血症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
重度の感染症－肺炎及び敗血症	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**18 (13.7)**	**1 (2.1)**
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	9 (6.9)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	7 (5.3)	1 (2.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.8.　重度の感染症－肺炎

特定の有害事象としての「重度の感染症－肺炎」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 7.6%（10 名）であった。「重度の感染症－肺炎」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では肺炎、細菌性肺炎でいずれも 1 名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では肺炎（9 名、6.9%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 名、0.8%）であった（Table 30）。

また、グレード 3 以上の「重度の感染症－肺炎」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験で 6.1%（8 名）であった。重篤な「重度の感染症－肺炎」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験で 6.1%（8 名）であった。

Table 30: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重度の感染症－肺炎

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
重度の感染症－肺炎	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**10 (7.6)**	**0**
肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	9 (6.9)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.9. 重度の感染症－敗血症

特定の有害事象としての「重度の感染症－敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 6.9%（9 名）であった。「重度の感染症－敗血症」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス血症、敗血症でいずれも 1 名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では敗血症（7 名、5.3%）、カンジダ性敗血症（1 名、0.8%）、肺血症性ショック（1 名、0.8%）であった（Table 31）。

また、グレード 3 以上の「重度の感染症－敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 6.9%（9 名）であった。重篤な「重度の感染症－敗血症」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 6.1%（8 名）であった。

Table 31: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での重度の感染症－敗血症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
重度の感染症－敗血症	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**9 (6.9)**	**1 (2.1)**
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
敗血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	7 (5.3)	1 (2.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.10. 日和見感染

特定の有害事象としての「日和見感染」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 10.4%（5 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 16.0%（21 名）であった。「日和見感染」に該当する PT 別の主な有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス感染（2 名、4.2%）、インフルエンザ（2 名、4.2%）であり、GPI-06-0002 試験では口腔カンジダ症（8 名、6.1%）、インフルエンザ（4 名、3.1%）、帯状疱疹（4 名、3.1%）、カンジダ感染（2 名、1.5%）であった（Table 32）。

また、グレード 3 以上の「日和見感染」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験で 3.1%（4 名）であった。重篤な「日和見感染」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験で 3.1%（4 名）であった。

Table 32: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での日和見感染

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
日和見感染	**0**	**5 (10.9)**	**5 (10.4)**	**21 (16.0)**	**5 (10.6)**
サイトメガロウイルス感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
インフルエンザ	0	2 (4.3)	2 (4.2)	4 (3.1)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
B 型肝炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
カンジダ感染	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.8)	0
エンテロバクター感染	0	0	0	0	1 (2.1)
帯状疱疹	0	0	0	4 (3.1)	1 (2.1)
食道カンジダ症	0	0	0	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	8 (6.1)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.11. ウイルス再活性化

特定の有害事象としての「ウイルス再活性化」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 8.3%（4 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 3.8%（5 名）であった。「ウイルス再活性化」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験ではサイトメガロウイルス感染（2 名、4.2%）、サイトメガロウイルス血症（1 名、2.1%）、B 型肝炎（1 名、2.1%）であり、GPI-06-0002 試験では帯状疱疹（4 名、3.1%）、B 型肝炎（1 名、0.8%）であった（Table 33）。

また、グレード 3 以上の「ウイルス再活性化」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3%（3 名）であったが、GPI-06-0002 試験では認められなかった。重篤な「ウイルス再活性化」の発現割合は、TCL-001 試験で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験で 0.8%（1 名）であった。

Table 33: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験でのウイルス再活性化

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
ウイルス再活性化	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**5 (3.8)**	**1 (2.1)**
サイトメガロウイルス感染	0	2 (4.3)	2 (4.2)	0	0
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
B 型肝炎	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	0	4 (3.1)	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.12. 心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長

特定の有害事象としての「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 3.8%（5 名）であった。「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では心電図 QT 延長（2 名、4.2%）、心肺停止（1 名、2.1%）であり、GPI-06-0002 試験では心電図 QT 延長（4 名、3.1%）、心電図再分極異常（1 名、0.8%）、失神（1 名、0.8%）であった。トルサード・ド・ポアントは、いずれの試験でも認められなかった（Table 34）。

また、グレード 3 以上の「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 1.5%（2 名）であった。重篤な「心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 2.3%（3 名）であった。

Table 34: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長

特定の有害事象 ／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
心電図変化－トルサード・ド・ポアント／QT 延長	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**5 (3.8)**	**7 (14.9)**
心電図 QT 延長	0	2 (4.3)	2 (4.2)	4 (3.1)	7 (14.9)
心肺停止	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
心電図再分極異常	0	0	0	1 (0.8)	0
失神	0	0	0	1 (0.8)	2 (4.3)
心室性不整脈	0	0	0	0	2 (4.3)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.13. 心電図変化－虚血性心疾患

特定の有害事象としての「心電図変化－虚血性心疾患」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 3.8%（5 名）であった。「心電図変化－虚血性心疾患」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では狭心症、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 T 波逆転でいずれも 1 名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では心電図 T 波逆転、心電図 T 波振幅減少、心電図再分極異常、心筋虚血、心内膜下虚血でいずれも 1 名（0.8%）のみの発現であった（Table 35）。

また、グレード 3 以上の「心電図変化－虚血性心疾患」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 1.5%（2 名）であった。重篤な「心電図変化－虚血性心疾患」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 2.3%（3 名）であった。

Table 35: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での心電図変化－虚血性心疾患

特定の有害事象 ／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
心電図変化－虚血性心疾患	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**5 (3.8)**	**33 (70.2)**
狭心症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
心電図 ST-T 部分上昇	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
心電図 T 波逆転	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	5 (10.6)
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	1 (0.8)	32 (68.1)
心電図再分極異常	0	0	0	1 (0.8)	0
心筋虚血	0	0	0	1 (0.8)	0
心内膜下虚血	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.14. 胃腸障害

特定の有害事象としての「胃腸障害」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 87.5%（42 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 80.9%（106 名）であった。「胃腸障害」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では悪心（26 名、54.2%）、嘔吐（19 名、39.6%）、下痢（17 名、35.4%）、便秘（16 名、33.3%）であり、GPI-06-0002 試験では悪心（77 名、58.8%）、嘔吐（51 名、38.9%）、下痢（47 名、35.9%）、便秘（39 名、29.8%）、腹痛（18 名、13.7%）であった（Table 36）。

また、グレード 3 以上の「胃腸障害」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験で 13.0%（17 名）であった。重篤な「胃腸障害」は TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 8.4%（11 名）であった。

Table 36: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での胃腸障害

特定の有害事象 ／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 n (%)	NCI 1312 試験 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)		
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
胃腸障害	**2 (100.0)**	**40 (87.0)**	**42 (87.5)**	**106 (80.9)**	**40 (85.1)**
悪心	2 (100.0)	24 (52.2)	26 (54.2)	77 (58.8)	35 (74.5)
嘔吐	2 (100.0)	17 (37.0)	19 (39.6)	51 (38.9)	19 (40.4)
下痢	1 (50.0)	16 (34.8)	17 (35.4)	47 (35.9)	17 (36.2)
便秘	0	16 (34.8)	16 (33.3)	39 (29.8)	19 (40.4)
腹部不快感	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	0
腹痛	0	1 (2.2)	1 (2.1)	18 (13.7)	6 (12.8)
上腹部痛	0	1 (2.2)	1 (2.1)	9 (6.9)	0
非心臓性胸痛	1 (50.0)	0	1 (2.1)	0	3 (6.4)
腹部膨満	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
下腹部痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
腹部圧痛	0	0	0	1 (0.8)	0
空気嚥下	0	0	0	1 (0.8)	0
胸痛	0	0	0	10 (7.6)	1 (2.1)

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
嚥下障害	0	0	0	4 (3.1)	0
早期満腹	0	0	0	0	1 (2.1)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.8)	0
放屁	0	0	0	2 (1.5)	0
消化器痛	0	0	0	1 (0.8)	0
血液量減少症	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.15. 腫瘍崩壊症候群

特定の有害事象としての「腫瘍崩壊症候群」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 6.3%（3 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 1.5%（2 名）であった。「腫瘍崩壊症候群」に該当する PT 別の有害事象はいずれの試験でも腫瘍崩壊症候群のみであった（Table 37）。

また、グレード 3 以上の「腫瘍崩壊症候群」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 1.5%（2 名）であった。重篤な「腫瘍崩壊症候群」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 1.5%（2 名）であった。

Table 37: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での腫瘍崩壊症候群

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
腫瘍崩壊症候群	**0**	**3 (6.5)**	**3 (6.3)**	**2 (1.5)**	**0**
腫瘍崩壊症候群	0	3 (6.5)	3 (6.3)	2 (1.5)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.16. 過敏症

特定の有害事象としての「過敏症」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 29.2%（14 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 45.8%（60 名）であった。「過敏症」に該当する主な PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では発疹（5 名、10.4%）であり、GPI-06-0002 試験では咳嗽（24 名、18.3%）、呼吸困難（17 名、13.0%）であった（Table 38）。

また、グレード 3 以上の「過敏症」の発現割合は、TCL-001 試験で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験で 7.6%（10 名）であった。重篤な「過敏症」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 3.8%（5 名）であった。

Table 38: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での過敏症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
過敏症	**1 (50.0)**	**13 (28.3)**	**14 (29.2)**	**60 (45.8)**	**29 (61.7)**
発疹	0	5 (10.9)	5 (10.4)	10 (7.6)	2 (4.3)
咳嗽	0	2 (4.3)	2 (4.2)	24 (18.3)	10 (21.3)
顔面浮腫	0	2 (4.3)	2 (4.2)	1 (0.8)	2 (4.3)
低血圧	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	11 (8.4)	13 (27.7)
心肺停止	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
呼吸困難	0	1 (2.2)	1 (2.1)	17 (13.0)	10 (21.3)
紅斑	0	1 (2.2)	1 (2.1)	4 (3.1)	3 (6.4)
浮腫	0	1 (2.2)	1 (2.1)	6 (4.6)	5 (10.6)
そう痒症	0	1 (2.2)	1 (2.1)	12 (9.2)	4 (8.5)
胸部不快感	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)
息詰まり感	0	0	0	1 (0.8)	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (0.8)	6 (12.8)
眼球浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0
潮紅	0	0	0	0	2 (4.3)
過敏症	0	0	0	3 (2.3)	3 (6.4)
喉頭浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	4 (3.1)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	1 (2.1)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.8)	0
上気道性喘鳴	0	0	0	1 (0.8)	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (0.8)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.5)	0
喘鳴	0	0	0	2 (1.5)	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.17. 出血

特定の有害事象としての「出血」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 8.3%（4 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 7.6%（10 名）であった。「出血」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では結膜出血、挫傷、胃腸出血、血便排泄、皮下出血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病でいずれも 1 名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では鼻出血（3 名、2.3%）、胃腸出血（1 名、0.8%）、歯肉出血（1 名、0.8%）、吐血（1 名、0.8%）、血尿（1 名、0.8%）、喀血（1 名、0.8%）、下部消化管出血（1 名、0.8%）、月経過多（1 名、0.8%）であった（Table 39）。

また、グレード 3 以上の「出血」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 2.3%（3 名）であった。重篤な「出血」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 1.5%（2 名）であった。

Table 39: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での出血

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
出血	**0**	**4 (8.7)**	**4 (8.3)**	**10 (7.6)**	**7 (14.9)**
結膜出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (2.1)
挫傷	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
胃腸出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
血便排泄	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (2.1)
皮下出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
鼻出血	0	0	0	3 (2.3)	3 (6.4)
歯肉出血	0	0	0	1 (0.8)	0
吐血	0	0	0	1 (0.8)	0
血腫	0	0	0	0	1 (2.1)
血尿	0	0	0	1 (0.8)	1 (2.1)
喀血	0	0	0	1 (0.8)	0
出血	0	0	0	0	1 (2.1)
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.8)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (2.1)
月経過多	0	0	0	1 (0.8)	0
腟出血	0	0	0	0	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.18. 胃腸出血

特定の有害事象としての「胃腸出血」の発現割合は、TCL-001 試験（48 名）で 4.2%（2 名）、GPI-06-0002 試験（131 名）で 2.3%（3 名）であった。「胃腸出血」に該当する PT 別の有害事象は、TCL-001 試験では胃腸出血、血便排泄でいずれも 1 名（2.1%）のみの発現であり、GPI-06-0002 試験では胃腸出血、吐血、下部消化管出血でいずれも 1 名（0.8%）のみの発現であった（Table 40）。

また、グレード 3 以上の「胃腸出血」は、TCL-001 試験では認められず、GPI-06-0002 試験での発現割合は 0.8%（1 名）であった。重篤な「胃腸出血」の発現割合は、TCL-001 試験で 2.1%（1 名）、GPI-06-0002 試験で 1.5%（2 名）であった。

Table 40: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での胃腸出血

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
胃腸出血	**0**	**2 (4.3)**	**2 (4.2)**	**3 (2.3)**	**2 (4.3)**
胃腸出血	0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (0.8)	0
血便排泄	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (2.1)
吐血	0	0	0	1 (0.8)	0
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.8)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.19. 静脈血栓塞栓症

特定の有害事象としての「静脈血栓塞栓症」は、TCL-001 試験（48 名）では認められず、GPI-06-0002 試験（131 名）での発現割合は 6.1%（8 名）であった。「静脈血栓塞栓症」に該当する GPI-06-0002 試験で認められた PT 別の有害事象は深部静脈血栓症（5 名、3.8%）、肺塞栓症（3 名、2.3%）、大静脈血栓症（1 名、0.8%）であった（Table 41）。

また、GPI-06-0002 試験でのグレード 3 以上の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 4.6%（6 名）であり、重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 5.3%（7 名）であった。

Table 41: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での静脈血栓塞栓症

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
静脈血栓塞栓症	**0**	**0**	**0**	**8 (6.1)**	**0**
深部静脈血栓症	0	0	0	5 (3.8)	0
肺塞栓症	0	0	0	3 (2.3)	0
大静脈血栓症	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.20. 生殖能障害

特定の有害事象としての「生殖能障害」は TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれでも認められなかった。

2.1.9.1.21. 催奇形性

特定の有害事象としての「催奇形性」は、TCL-001 試験（48 名）では認められず、GPI-06-0002 試験（131 名）での発現割合は 1.5%（2 名）であった。「催奇形性」に該当する GPI-06-0002 試験での PT 別の有害事象は、形成不全（1 名、0.8%）、成長障害（1 名、0.8%）であった（Table 42）。

また、GPI-06-0002 試験でグレード 3 以上の「催奇形性」は認められず、重篤な「催奇形性」の発現割合は 0.8%（1 名）であった。

なお、GPI-06-0002 試験で認められた形成不全及び成長障害は、「催奇形性」の検索条件に該当したものの、以下の経緯からいずれも催奇形性ではないと考えられた。

形成不全（グレード 2）は、7[redacted]歳の男性患者で治験薬投与開始後 2 日目に発現し、治験薬投与開始後 9 日目に回復した。治験責任医師により、当該事象と治験薬との関連性は否定できないと判断された。

また、成長障害（グレード 2）は、7[redacted]歳の女性患者で治験薬投与開始後 52 日目に体重減少として報告され、治験薬投与開始後 70 日目に回復した。治験責任医師により、当該事象と治験薬との関連性は否定された。

Table 42: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での催奇形性

特定の有害事象／基本語（PT）	TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験	NCI 1312 試験
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	全体 n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	**2**	**46**	**48**	**131**	**47**
催奇形性	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**
形成不全	0	0	0	1 (0.8)	0
成長障害	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 25

2.1.9.1.22. 薬物相互作用

特定の有害事象としての「薬物相互作用」は TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験のいずれでも認められなかった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の詳細を、TCL-001 試験では 2.7.6-6.5 項、GPI-06-0002 試験では 2.7.6-7.5 項に示した。

3. 臨床検査値の評価

本項では、国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験での血液学的検査、血液生化学的検査を評価する。臨床検査値の評価対象は治験薬投与開始前後のデータが利用可能な患者とした。

3.1. 血液学的検査

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験で治験薬投与開始前後のデータが揃っている患者を対象に、血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況を Table 43 に示す。

TCL-001 試験全体で、グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多かった血液学的検査項目はリンパ球絶対数であり、次いで好中球絶対数、白血球数であった。グレード 3 及び 4 へシフトした患者数は、リンパ球絶対数でそれぞれ 37 名中 21 名（56.8%）及び 7 名（18.9%）、好中球絶対数でそれぞれ 48 名中 23 名（47.9%）及び 3 名（6.3%）、白血球数でそれぞれ 48 名中 24 名（50.0%）及び 1 名（2.1%）であった。

GPI-06-0002 試験で、グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多かった血液学的検査項目はリンパ球絶対数であり、次いで血小板数であった。グレード 3 及び 4 へシフトした患者数は、リンパ球絶対数でそれぞれ 95 名中 32 名（33.7%）及び 9 名（9.5%）、血小板数でそれぞれ 129 名中 28 名（21.7%）及び 10 名（7.8%）であった。

Table 43: TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況

血液学的検査項目	治験薬投与開始後の最悪値のグレード							
	TCL-001 試験						GPI-06-0002 試験	
	9 mg/m^2		14 mg/m^2		全体			
	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4
リンパ球絶対数	0/0	0/0	21/37 (56.8)	7/37 (18.9)	21/37 (56.8)	7/37 (18.9)	32/95 (33.7)	9/95 (9.5)
好中球絶対数	1/2 (50.0)	0/2	22/46 (47.8)	3/46 (6.5)	23/48 (47.9)	3/48 (6.3)	21/128 (16.4)	9/128 (7.0)
Hb 濃度	0/2	1/2 (50.0)	10/46 (21.7)	1/46 (2.2)	10/48 (20.8)	2/48 (4.2)	12/129 (9.3)	3/129 (2.3)
血小板数	0/2	0/2	14/46 (30.4)	6/46 (13.0)	14/48 (29.2)	6/48 (12.5)	28/129 (21.7)	10/129 (7.8)
白血球数	2/2 (100.0)	0/2	22/46 (47.8)	1/46 (2.2)	24/48 (50.0)	1/48 (2.1)	14/126 (11.1)	3/126 (2.4)

該当患者数／評価患者数（%）
Hb = ヘモグロビン
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 50.1

3.2. 血液生化学的検査

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験で治験薬投与開始前後のデータが揃っている患者を対象に、血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況をそれぞれ Table 44 及び Table 45 に示す。

TCL-001 試験全体で、グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多かった血液生化学的検査項目は尿酸であり、次いで無機リン、ナトリウム、マグネシウムであった。グレード 3 及び 4 へシフトした患者数は尿酸でそれぞれ 44 名中 6 名（13.6%）及び 3 名（6.8%）であった。無機リン、ナトリウム、マ

グネシウムでは、グレード 4 へのシフトは認められず、グレード 3 へシフトした患者数はそれぞれ 47 名中 7 名（14.9%）、48 名中 6 名（12.5%）、46 名中 5 名（10.9%）であった。

GPI-06-0002 試験で、グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多かった血液生化学的検査項目はマグネシウム（上昇）であり、そのグレード 3 及び 4 へシフトした患者数はそれぞれ 120 名中 26 名（21.7%）及び 3 名（2.5%）であった。

Table 44: TCL-001 試験での血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況

血液生化学的検査項目	治験薬投与開始後の最悪値のグレード					
	9 mg/m^2		14 mg/m^2		全体	
	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4
アルカリホスファターゼ	0/2	0/2	0/46	0/46	0/48	0/48
ALT	0/2	0/2	3/46 (6.5)	0/46	3/48 (6.3)	0/48
AST	0/2	0/2	2/46 (4.3)	0/46	2/48 (4.2)	0/48
アルブミン	0/1	0/1	0/45	0/45	0/46	0/46
カルシウム	0/2	0/2	0/46	0/46	0/48	0/48
補正カルシウム	0/2	0/2	0/46	0/46	0/48	0/48
クレアチニン	0/2	0/2	0/46	0/46	0/48	0/48
無機リン	1/2 (50.0)	0/2	6/45 (13.3)	0/45	7/47 (14.9)	0/47
マグネシウム	0/2	0/2	5/44 (11.4)	0/44	5/46 (10.9)	0/46
カリウム	0/2	0/2	1/46 (2.2)	1/46 (2.2)	1/48 (2.1)	1/48 (2.1)
ナトリウム	0/2	0/2	6/46 (13.0)	0/46	6/48 (12.5)	0/48
総ビリルビン	0/2	0/2	1/46 (2.2)	0/46	1/48 (2.1)	0/48
尿酸	0/1	0/1	6/43 (14.0)	3/43 (7.0)	6/44 (13.6)	3/44 (6.8)

該当患者数／評価患者数（%）
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 51.1

Table 45: GPI-06-0002 試験での血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況

血液生化学的検査項目		治験薬投与開始後の最悪値のグレード	
		グレード 3	グレード 4
マグネシウム	上昇	26/120 (21.7)	3/120 (2.5)
	低下	0/129	1/129 (0.8)
ナトリウム	上昇	2/129 (1.6)	1/129 (0.8)
	低下	8/123 (6.5)	1/123 (0.8)
カリウム	上昇	4/129 (3.1)	3/129 (2.3)
	低下	3/129 (2.3)	1/129 (0.8)
カルシウム	上昇	0/129	4/129 (3.1)
	低下	3/129 (2.3)	2/129 (1.6)
AST	上昇	4/127 (3.1)	0/127
ALT	上昇	4/124 (3.2)	0/124
総ビリルビン	上昇	1/128 (0.8)	2/128 (1.6)
アルカリホスファターゼ	上昇	0/128	0/128
アルブミン	低下	3/123 (2.4)	0/123
クレアチニン	上昇	0/128	1/128 (0.8)
重炭酸塩	低下	0/111	1/111 (0.9)

該当患者数／評価患者数（%）
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.5.4

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、国内 TCL-001 試験及び海外 GPI-06-0002 試験でのバイタルサイン、心電図を評価する。

4.1. バイタルサイン

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験では、試験全体をとおして、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）に臨床的に重要な変化はみられなかった。

4.2. 心電図

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験で、治験薬投与開始前後の心電図データが利用可能な患者を対象に、Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔（QTcF 間隔）及び Bazett 式を用いた補正 QT 間隔（QTcB 間隔）の中心傾向解析及びカテゴリカル解析を実施した。

4.2.1. 中心傾向解析

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での QTcF 間隔及び QTcB 間隔に対するサイクルごと（各サイクルの治験薬投与開始前）の中心傾向解析の結果（中央判定）を Table 46 に示す。

サイクル 1～6 をとおして QTcF 間隔及び QTcB 間隔に臨床的に重要な変化は認められなかった。

Table 46: TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での QTc 間隔の中心傾向解析（中央判定）

		TCL-001 試験						GPI-06-0002 試験	
		9 mg/m^2		14 mg/m^2		全体			
		QTcF (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	QTcB (msec)
サイクル 1 の 1 日目	評価患者数	2	2	43	43	45	45	104	104
	平均値（標準偏差）	419.5 (7.78)	445.0 (18.38)	419.7 (19.21)	435.8 (23.35)	419.7 (18.81)	436.2 (22.96)	414.5 (21.96)	432.5 (21.91)
	中央値	419.5	445.0	422.0	439.0	422.0	439.0	413.5	432.5
	最小値、最大値	414, 425	432, 458	381, 490	382, 493	381, 490	382, 493	363, 490	378, 492
サイクル 2 の 1 日目	評価患者数	1	1	33	33	34	34	80	80
	平均値（標準偏差）	423.0 (NA)	444.0 (NA)	410.9 (21.05)	426.7 (26.06)	411.3 (20.83)	427.2 (25.83)	412.8 (21.92)	431.7 (23.52)
	中央値	423.0	444.0	414.0	427.0	414.0	428.5	410.5	430.5
	最小値、最大値	423, 423	444, 444	368, 444	372, 470	368, 444	372, 470	367, 461	384, 487
サイクル 3 の 1 日目	評価患者数	1	1	25	25	26	26	51	51
	平均値（標準偏差）	421.0 (NA)	443.0 (NA)	416.4 (15.88)	428.7 (22.63)	416.6 (15.59)	429.2 (22.35)	414.2 (22.80)	429.4 (24.69)
	中央値	421.0	443.0	413.0	433.0	413.5	433.5	412.0	428.0
	最小値、最大値	421, 421	443, 443	387, 446	388, 462	387, 446	388, 462	375, 471	379, 487
サイクル 4 の 1 日目	評価患者数	1	1	24	24	25	25	42	42
	平均値（標準偏差）	441.0 (NA)	468.0 (NA)	418.3 (18.52)	429.1 (24.42)	419.2 (18.69)	430.7 (25.13)	416.1 (20.94)	428.6 (21.38)
	中央値	441.0	468.0	419.5	431.5	420.0	432.0	415.5	431.0
	最小値、最大値	441, 441	468, 468	383, 447	376, 461	383, 447	376, 468	379, 457	364, 464

		TCL-001 試験						GPI-06-0002 試験	
		9 mg/m^2		14 mg/m^2		全体			
		QTcF (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	QTcB (msec)
サイクル 5 の 1 日目	評価患者数	1	1	14	14	15	15	31	31
	平均値（標準偏差）	433.0 (NA)	457.0 (NA)	419.9 (23.78)	427.9 (32.13)	420.7 (23.17)	429.9 (31.86)	412.6 (23.99)	425.0 (26.42)
	中央値	433.0	457.0	423.0	442.0	425.0	443.0	414.0	428.0
	最小値、最大値	433, 433	457, 457	367, 455	364, 460	367, 455	364, 460	371, 461	375, 474
サイクル 6 の 1 日目	評価患者数	1	1	14	14	15	15	32	32
	平均値（標準偏差）	437.0 (NA)	460.0 (NA)	415.0 (20.59)	423.9 (28.25)	416.5 (20.64)	426.3 (28.77)	416.8 (22.19)	427.4 (20.61)
	中央値	437.0	460.0	418.0	432.5	422.0	435.0	415.0	429.0
	最小値、最大値	437, 437	460, 460	375, 447	369, 455	375, 447	369, 460	366, 454	378, 463

NA = 該当なし; QTcB = Bazett 式を用いた補正 QT; QTcF = Fridericia 式を用いた補正 QT
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 49

4.2.2. カテゴリカル解析

TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での QTcF 間隔及び QTcB 間隔に対する治験薬投与開始後の実測値（≤ 450 msec、> 450 msec、> 480 msec、> 500 msec）、及びベースライン（治験薬投与開始前）からの変化量（≤ 30 msec、> 30 msec、> 60 msec）のカテゴリカル解析の結果（中央判定）を Table 47 に示す。

TCL-001 試験全体で、QTcF 間隔の治験薬投与開始後の実測値が > 450 msec となった患者が 5 名認められ、そのうち 1 名が > 480 msec かつ > 500 msec であった。また、QTcF 間隔の変化量で > 30 msec の増加を示した患者が 9 名認められ、そのうち > 60 msec の増加を示した患者は 1 名であった。

GPI-06-0002 試験で、QTcF 間隔の治験薬投与開始後の実測値が > 450 msec となった患者が 20 名認められ、そのうち > 480 msec となった患者が 4 名認められたが、> 500 msec となった患者はいなかった。また、QTcF 間隔の変化量で > 30 msec の増加を示した患者が 29 名認められ、そのうち > 60 msec の増加を示した患者は 2 名であった。

Table 47: TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験での QTc 間隔のカテゴリカル解析（中央判定）

			TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験 N = 131 n (%)
			9 mg/m^2 N = 2 n (%)	14 mg/m^2 N = 46 n (%)	全体 N = 48 n (%)	
QTcF 間隔	治験薬投与開始後の実測値	≤ 450 msec	2 (100.0)	39 (84.8)	41 (85.4)	84 (64.1)
		> 450 msec	0	5 (10.9)	5 (10.4)	20 (15.3)
		> 480 msec	0	1 (2.2)	1 (2.1)	4 (3.1)
		> 500 msec	0	1 (2.2)	1 (2.1)	0
		該当せず[a]	0	2 (4.3)	2 (4.2)	27 (20.6)
	ベースラインからの変化量	≤ 30 msec の増加	1 (50.0)	35 (76.1)	36 (75.0)	75 (57.3)
		> 30 msec の増加	1 (50.0)	8 (17.4)	9 (18.8)	29 (22.1)
		> 60 msec の増加	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)
		該当せず[b]	0	3 (6.5)	3 (6.3)	27 (20.6)

			TCL-001 試験			GPI-06-0002 試験
			9 mg/m^2 N = 2 n (%)	**14 mg/m^2 N = 46 n (%)**	**全体 N = 48 n (%)**	**N = 131 n (%)**
QTcB 間隔	治験薬投与開始後の実測値	≤ 450 msec	0	19 (41.3)	19 (39.6)	45 (34.4)
		> 450 msec	2 (100.0)	25 (54.3)	27 (56.3)	59 (45.0)
		> 480 msec	1 (50.0)	1 (2.2)	2 (4.2)	15 (11.5)
		> 500 msec	0	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (1.5)
		該当せず [a]	0	2 (4.3)	2 (4.2)	27 (20.6)
	ベースラインからの変化量	≤ 30 msec の増加	1 (50.0)	35 (76.1)	36 (75.0)	69 (52.7)
		> 30 msec の増加	1 (50.0)	8 (17.4)	9 (18.8)	35 (26.7)
		> 60 msec の増加	0	2 (4.3)	2 (4.2)	7 (5.3)
		該当せず [b]	0	3 (6.5)	3 (6.3)	27 (20.6)

QTcB = Bazett 式を用いた補正 QT; QTcF = Fridericia 式を用いた補正 QT
[a] 治験薬投与開始後のデータがない患者
[b] ベースライン又は治験薬投与開始後のデータがない患者
制吐薬が投与されなかった患者は「該当せず」に含めた。
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 48

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

内因性要因として、有害事象の発現割合に対する年齢、性別、PTCL の主な病型（PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL）、人種の影響を検討した。

5.1.1. 年齢

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況を Table 48 に示す。

TCL-001 試験全体で 48 名中 65 歳未満は 13 名、65 歳以上は 35 名であり、GPI-06-0002 試験で 131 名中 65 歳未満は 81 名、65 歳以上は 50 名であった。TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験のいずれでも、有害事象は年齢層にかかわらず、ほぼすべての患者に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、死亡に至った有害事象の発現割合でも、65 歳未満と 65 歳以上で大きな差は認められなかった。

Table 48: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での年齢層別（< 65 歳、≥ 65 歳）の有害事象の発現状況

	TCL-001 試験						GPI-06-0002 試験 N = 131		NCI 1312 試験 N = 47	
	9 mg/m^2 N = 2		14 mg/m^2 N = 46		全体 N = 48					
	< 65 歳 n (%)	≥ 65 歳 n (%)	< 65 歳 n (%)	≥ 65 歳 n (%)	< 65 歳 n (%)	≥ 65 歳 n (%)	< 65 歳 n (%)	≥ 65 歳 n (%)	< 65 歳 n (%)	≥ 65 歳 n (%)
評価患者数	**1**	**1**	**12**	**34**	**13**	**35**	**81**	**50**	**31**	**16**
有害事象	1 (100.0)	1 (100.0)	12 (100.0)	34 (100.0)	13 (100.0)	35 (100.0)	79 (97.5)	49 (98.0)	31 (100.0)	16 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象[a]	1 (100.0)	1 (100.0)	12 (100.0)	34 (100.0)	13 (100.0)	35 (100.0)	73 (90.1)	48 (96.0)	31 (100.0)	16 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (91.7)	31 (91.2)	12 (92.3)	32 (91.4)	53 (65.4)	36 (72.0)	26 (83.9)	14 (87.5)
重篤な有害事象	0	0	3 (25.0)	10 (29.4)	3 (23.1)	10 (28.6)	36 (44.4)	25 (50.0)	16 (51.6)	14 (87.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	3 (25.0)	10 (29.4)	3 (23.1)	10 (28.6)	16 (19.8)	9 (18.0)	7 (22.6)	6 (37.5)
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	6 (50.0)	14 (41.2)	6 (46.2)	14 (40.0)	9 (11.1)	5 (10.0)	13 (41.9)	7 (43.8)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	0	7 (58.3)	20 (58.8)	7 (53.8)	20 (57.1)	40 (49.4)	23 (46.0)	10 (32.3)	6 (37.5)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)	1 (7.7)	1 (2.9)	4 (4.9)	3 (6.0)	3 (9.7)	5 (31.3)

[a] 治験薬との関連性は治験責任医師により判断された。治験薬との関連性が不明な事象は治験薬との関連性が否定できない事象として集計した。
[b] グレードが不明な事象を含む。
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 5.1

5.1.2. 性別

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での性別の有害事象の発現状況を Table 49 に示す。

TCL-001 試験全体で 48 名中男性は 28 名、女性は 20 名であり、GPI-06-0002 試験で 131 名中男性は 89 名、女性は 42 名であった。TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験のいずれでも、有害事象は性別にかかわらず、ほぼすべての患者に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、死亡に至った有害事象の発現割合でも、男性と女性で大きな差は認められなかった。

Table 49: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での性別の有害事象の発現状況

	TCL-001 試験						GPI-06-0002 試験 N = 131		NCI 1312 試験 N = 47	
	9 mg/m^2 N = 2		14 mg/m^2 N = 46		全体 N = 48					
	男性 n (%)	女性 n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)
評価患者数	**1**	**1**	**27**	**19**	**28**	**20**	**89**	**42**	**25**	**22**
有害事象	1 (100.0)	1 (100.0)	27 (100.0)	19 (100.0)	28 (100.0)	20 (100.0)	87 (97.8)	41 (97.6)	25 (100.0)	22 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象[a]	1 (100.0)	1 (100.0)	27 (100.0)	19 (100.0)	28 (100.0)	20 (100.0)	81 (91.0)	40 (95.2)	25 (100.0)	22 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (100.0)	1 (100.0)	23 (85.2)	19 (100.0)	24 (85.7)	20 (100.0)	58 (65.2)	31 (73.8)	21 (84.0)	19 (86.4)
重篤な有害事象	0	0	7 (25.9)	6 (31.6)	7 (25.0)	6 (30.0)	39 (43.8)	22 (52.4)	17 (68.0)	13 (59.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	9 (33.3)	4 (21.1)	9 (32.1)	4 (20.0)	18 (20.2)	7 (16.7)	10 (40.0)	3 (13.6)
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	10 (37.0)	10 (52.6)	10 (35.7)	10 (50.0)	7 (7.9)	7 (16.7)	7 (28.0)	13 (59.1)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	0	16 (59.3)	11 (57.9)	16 (57.1)	11 (55.0)	38 (42.7)	25 (59.5)	7 (28.0)	9 (40.9)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (7.4)	0	2 (7.1)	0	6 (6.7)	1 (2.4)	7 (28.0)	1 (4.5)

[a] 治験薬との関連性は治験責任医師により判断された。治験薬との関連性が不明な事象は治験薬との関連性が否定できない事象として集計した。
[b] グレードが不明な事象を含む。
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 5.2

5.1.3. PTCL の主な病型

国内 TCL-001 試験、海外 GPI-06-0002 試験、海外 NCI 1312 試験での PTCL の主な病型別（PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL）の有害事象の発現状況を Table 50 に示す。

TCL-001 試験全体で 48 名中 PTCL-NOS は 20 名、AITL は 21 名、ALK 陰性 ALCL は 3 名であり、GPI-06-0002 試験で 131 名中 PTCL-NOS は 69 名、AITL は 27 名、ALK 陰性 ALCL は 21 名であった。TCL-001 試験及び GPI-06-0002 試験のいずれでも、有害事象は病型にかかわらず、ほぼすべての患者に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、死亡に至った有害事象の発現割合でも大きな問題を有する病型は認められなかった。

Table 50: TCL-001 試験、GPI-06-0002 試験、NCI 1312 試験での PTCL の主な病型別（PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL）の有害事象の発現状況

	TCL-001 試験							GPI-06-0002 試験 N = 117			NCI 1312 試験 N = 40		
	9 mg/m^2 N = 1	14 mg/m^2 N = 43			全体 N = 44								
	AITL n (%)	PTCL-NOS n (%)	AITL n (%)	ALK 陰性 ALCL n (%)	PTCL-NOS n (%)	AITL n (%)	ALK 陰性 ALCL n (%)	PTCL-NOS n (%)	AITL n (%)	ALK 陰性 ALCL n (%)	PTCL-NOS n (%)	AITL n (%)	ALK 陰性 ALCL n (%)
評価患者数	**1**	**20**	**20**	**3**	**20**	**21**	**3**	**69**	**27**	**21**	**28**	**7**	**5**
有害事象	1 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)	68 (98.6)	27 (100.0)	19 (90.5)	28 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象[a]	1 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)	65 (94.2)	26 (96.3)	19 (90.5)	28 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (100.0)	19 (95.0)	18 (90.0)	2 (66.7)	19 (95.0)	19 (90.5)	2 (66.7)	48 (69.6)	21 (77.8)	10 (47.6)	23 (82.1)	7 (100.0)	5 (100.0)
重篤な有害事象	0	7 (35.0)	4 (20.0)	1(33.3)	7 (35.0)	4 (19.0)	1(33.3)	30 (43.5)	15 (55.6)	6 (28.6)	22 (78.6)	3 (42.9)	2 (40.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	6 (30.0)	6 (30.0)	0	6 (30.0)	6 (28.6)	0	12 (17.4)	6 (22.2)	4 (19.0)	11 (39.3)	2 (28.6)	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	10 (50.0)	9 (45.0)	0	10 (50.0)	9 (42.9)	0	6 (8.7)	5 (18.5)	2 (9.5)	12 (42.9)	4 (57.1)	3 (60.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	11 (55.0)	13 (65.0)	2 (66.7)	11 (55.0)	13 (61.9)	2 (66.7)	37 (53.6)	12 (44.4)	8 (38.1)	7 (25.0)	2 (28.6)	3 (60.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)	0	0	3 (4.3)	1 (3.7)	0	7 (25.0)	1 (14.3)	0

AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型

[a] 治験薬との関連性は治験責任医師により判断された。治験薬との関連性が不明な事象は治験薬との関連性が否定できない事象として集計した。

[b] グレードが不明な事象を含む。

Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 5.3

5.1.4.　人種

国内、海外いずれでも PTCL 患者を対象にロミデプシンの安全性に対する人種差の影響の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

国内 TCL-001 試験では、安全性解析対象集団 48 名全員が日本人であった。

海外 GPI-06-0002 試験では、安全性解析対象集団 131 名中 117 名が白人、7 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人、3 名がアジア人、4 名がその他であったが、白人以外の患者数が極端に少ないことから、当該試験の中で有害事象の発現割合に対する人種の影響を評価することは困難と考えられた。

5.2.　外因性要因

外因性要因は検討していない。

5.3.　薬物相互作用

5.3.1.　ロミデプシンが他の薬剤に及ぼす影響

チトクローム P450（CYP）アイソザイムによるロミデプシンの代謝を in vitro で評価した結果、ロミデプシンが CYP3A4 の基質であることが示された。また、ロミデプシンは臨床用量で CYP アイソザイムを阻害も誘導もしなかった。

薬物取込トランスポーター及び薬物排出トランスポーターとロミデプシンとの相互作用を検討した結果（ROMI-DMPK-1442 試験）、ロミデプシンは乳がん耐性タンパク（BCRP）、胆汁酸トランスポーター（BSEP）、多剤耐性関連タンパク（MRP）2、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機アニオントランスポータータンパク（OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）2 の基質でないことが示された。さらに、ロミデプシンは BCRP、MRP2、多剤耐性タンパク（MDR）1、OAT3 の阻害薬ではなく、また、OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP に対しても臨床濃度の 1 μM で阻害は認められなかった（2.7.2-3.1 項）。

5.3.2.　ロミデプシンに対する他の薬剤の影響

5.3.2.1.　ロミデプシンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシン（8 mg/m^2 の 4 時間点滴静注）とケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬：400 mg の 1 日 1 回経口投与）とを併用投与したときの相互作用を海外臨床試験で検討した（ROMI-ADVM-001 試験）。当該試験の結果は 2.7.6-3 項に示し、以下にその概略を記載した。

ロミデプシン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均比は 124.6%［90%信頼区間 109.0%～142.4%］で、ロミデプシンの AUC_{inf} は単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時に 24.6%増加し、統計的な有意差が認められた。一方、C_{max} の幾何平均比は 109.5%［90%信頼区間 94.9%～126.4%］で、ロミデプシンの C_{max} は単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時に 9.5%増加したが、統計的な有意差は認められなかった（Table 51）。全体として、ロミデプシンとケトコナゾールを併用投与したとき、ロミデプシンの薬物動態プロファイルに

及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

Table 51: ロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とのロミデプシンの曝露量の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	幾何平均	幾何平均比（%）	幾何平均比の90%信頼区間	患者内CV%
AUC_t (ng•h/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	1133.7	124.4	[110.2, 140.5]	17.5
	ロミデプシン単独	15	911.0			
AUC_{24} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	1113.3	123.7	[109.6, 139.6]	17.4
	ロミデプシン単独	15	900.1			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	1140.6	124.6	[109.0, 142.4]	18.3
	ロミデプシン単独	15	915.3			
C_{max} (ng/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	250.9	109.5	[94.9, 126.4]	20.7
	ロミデプシン単独	15	229.0			

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90%信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

当該試験の安全性として、有害事象は安全性解析対象集団 15 名全員に発現した。主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」（11 名、73.3%）、「嘔吐」（8 名、53.3%）、「食欲減退」（8 名、53.3%）、「疲労」（7 名、46.7%）、「頭痛」（5 名、33.3%）、「便秘」（3 名、20.0%）であった。グレード 3 の有害事象の発現患者数は 5 名（33.3%）で、「肺炎」が 2 名に認められたほかはいずれの事象も 1 名のみの発現であった。グレード 4 の有害事象は認められなかった。

死亡が 3 名に認められ、死亡に至った有害事象として「全身健康状態低下」（2 名）及び「胆管癌」（1 名）が発現したが、いずれもロミデプシンとの関連性はないと判断された。また、主な重篤な有害事象として「肺炎」及び「全身健康状態低下」（各 2 名）が発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は「肺炎」（1 名）のみであった。

なお、本試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧を Table 57、重篤な有害事象を発現した患者一覧を Table 63 に添付し、これらの患者の詳細を 2.7.6-3.4 項に示した。

5.3.2.2. ロミデプシンの薬物動態に対するリファンピンの影響

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシン（14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注）とリファンピン（CYP3A4 誘導薬：600 mg の 1 日 1 回経口投与）とを併用投与したときの相互作用を海外臨床試験で検討した（ROMI-ADVM-002 試験）。当該試験の結果は 2.7.6-4 項に示し、以下にその概略を記載した。

ロミデプシン単独投与時に対するリファンピン併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均比は 179.6%［90%信頼区間 160.5%～201.0%］で、ロミデプシンの AUC_{inf} は単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 79.6%増加し、統計的な有意差が認められた。また、C_{max} の幾何平均比は 159.1%［90%信頼区間 135.8%～186.5%］で、ロミデプシンの C_{max} は単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 59.1%増加し、統計的な有意差が認められた（Table 52）。

Table 52: ロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時とのロミデプシンの曝露量の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	幾何平均比の90%信頼区間	患者内CV%
AUC_t (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	3990.4	179.3	[160.3, 200.7]	16.2
	ロミデプシン単独	14	2225.1			
AUC_{24} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	3929.1	178.3	[159.4, 199.4]	16.1
	ロミデプシン単独	14	2204.2			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	4005.5	179.6	[160.5, 201.0]	16.2
	ロミデプシン単独	14	2229.8			
C_{max} (ng/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	909.0	159.1	[135.8, 186.5]	23.0
	ロミデプシン単独	14	571.2			

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の90%信頼区間はANOVAモデル解析を用いて算出した。
Source: 5.3.3.4.2項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

当該試験の安全性として、有害事象は安全性解析対象集団14名中13名（92.9%）に発現した。主な有害事象（発現患者数3名以上）は「悪心」（10名、71.4%）、「嘔吐」（7名、50.0%）、「疲労」（7名、50.0%）、「食欲減退」（6名、42.9%）、「下痢」（5名、35.7%）、「血小板減少症」（5名、35.7%）、「貧血」（3名、21.4%）、「不安」（3名、21.4%）であった。グレード3の有害事象は4名（28.6%）、グレード4の有害事象は2名（14.3%）に発現し、それぞれ2名以上に発現した事象はいずれも「血小板減少症」であった。

治験薬の最終投与後30日以内に死亡した患者はいなかった。また、主な重篤な有害事象として「貧血」（2名）が発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったものの、血液学的検査で臨床上重要な血小板数の減少が認められており、リファンピンとの併用投与による増悪の可能性は否定できない。

なお、本試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧をTable 64に添付し、これらの患者の詳細を2.7.6-4.4項に示した。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1. 妊娠時の使用

ロミデプシンの治療対象が進行性の悪性腫瘍であるため、受胎能及び初期発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施せず、胚・胎児発生に関する試験のみ実施した（2.6.6-6項）。

胚・胎児発生に関する試験では、雌ラットを用いてロミデプシンを0.006、0.02、0.06 mg/kgの用量で妊娠6日から16日まで連日静脈内投与した。生存期間中の所見として、母動物の体重及び摂餌量の減少が0.06 mg/kgで認められた。また、平均胎児体重減少が0.06及び0.02 mg/kg群で認められたが、その他に胎児毒性は認められなかった。

より高用量を用いたラット胚・胎児発生試験を実施し、0.1、0.2、0.5 mg/kgの用量を妊娠6日から17日まで静脈内投与した。0.5 mg/kg群の1匹で妊娠18日に死亡が確認された。0.5 mg/kg群の母動物では、一般状態の変化として、膣周囲物質（褐色又は赤色）、円背位、軽度、中等度又は重度の脱水、尾の腫脹、耳褪色、四肢褪色及び自発運動低下が観察された。対照群と比較して、ロミデプシンの0.1、0.2、0.5 mg/kg群で、用量に依存して母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少又は体重減少が認められた。妊娠子宮重量及び補正した母動物体重の減少が妊娠21日に0.2及び0.5 mg/kg群でみられた。片側又は両側の腎臓の白色隆起部位が0.5 mg/kg群で観察された。発生に関する所見

として、全胚吸収が 0.5 mg/kg 群で 1 腹を除くすべての腹でみられ、初期吸収胚増加が 0.2 mg/kg 群で認められた。胎児体重減少が 0.2 及び 0.5 mg/kg 群で観察された。後肢捻転及び網膜褶曲の発現頻度増加が 0.2 mg/kg 群でみられた。胎児骨化遅延（尾椎、中足骨又は後肢趾骨）が 0.2 及び 0.5 mg/kg 群でみられ、過剰胸部肋骨の発現頻度が 0.5 mg/kg 群で有意に増加した。これらの結果より、母動物に対するロミデプシンの無毒性量は 0.1 mg/kg 未満であり、胎児発生に対する無毒性量は 0.1 mg/kg（0.6 mg/m^2；AUC_t：2.44 ng·hr/mL）であることが示された。低用量で毒性変化がみられたことから、ロミデプシンは器官形成期の胎児に有害作用を及ぼす可能性が示唆された。

以上のことから、ロミデプシンを妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に投与する場合には、胎児に対するリスクを説明しなければならない。さらに、妊娠可能な女性患者にはロミデプシンによる治療中は妊娠を避けるよう指導する必要がある。

5.4.2. 授乳婦への使用

授乳婦への使用は検討していない。

5.5. 過量投与

これまでにロミデプシンの過量投与の報告はない。なお、ロミデプシンに対する解毒薬は知られておらず、また、ロミデプシンが透析可能かどうかも明らかでない。過量投与した場合には、必要に応じて、臨床モニタリング及び支持療法を行うことが適切である。

5.6. 薬物乱用

薬物の乱用は検討していない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

ロミデプシンが投与された患者で、有害事象として疲労、無力症、浮動性めまい、傾眠、霧視が報告されている。したがって、自動車運転等の危険を伴う機械操作を避けるよう注意する必要がある。

なお、国内 TCL-001 試験では、「神経系障害」（SOC）に分類される主な有害事象（PT）として「味覚異常」（29 名、60.4%）、「頭痛」（6 名、12.5%）が認められ、「精神障害」（SOC）に分類される主な有害事象（PT）として「不眠症」（4 名、8.3%）が認められた。また、海外 GPI-06-0002 試験では、「神経系障害」（SOC）に分類される主な有害事象（PT）として「味覚異常」（27 名、20.6%）、「頭痛」（19 名、14.5%）が認められ、「精神障害」（SOC）に分類される主な有害事象（PT）として「不眠症」（9 名、6.9%）、「不安」（9 名、6.9%）が認められた（5.3.5.3.1 項 ISS Table 6）。

5.9. 悪性腫瘍患者を対象とした海外第 1 相試験での安全性

5.9.1. 海外 T-95-0077 試験

難治性の固形悪性腫瘍患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、ロミデプシンを点滴静注したときの最大耐量（MTD）、安全性、薬物動態を検討した（2.7.6-1 項）。治療の 1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1 及び 5 日目にロミデプシン 1.00、1.70、2.50、3.50、6.50、9.10、12.70、17.80 又は 24.90 mg/m^2 を 4 時間点滴静注した。

その結果、難治性の悪性腫瘍患者に対する当該用法での MTD は 17.80 mg/m^2 であった。また、有害事象はほぼすべての患者に発現した。発現した主な有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「無力症」、「発熱」、「食欲減退」、「心筋虚血」、「低カルシウム血症」であった。本試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。

5.9.2. 海外 T-95-0022 試験

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、単施設オープンラベル用量漸増デザインを用いて、ロミデプシンを点滴静注したときの MTD、安全性、薬物動態を検討した（2.7.6-2 項）。治療の 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 1.00、2.00、3.25、5.00、7.50、10.00、13.30、17.70 又は 23.54 mg/m^2 を 4 時間点滴静注した。

その結果、進行性の悪性腫瘍患者に対する当該用法での MTD は、制吐薬を使用しない場合で 10.00 mg/m^2、制吐薬を使用する場合で 13.30 mg/m^2 であった。また、有害事象はすべての患者に発現した。発現した主な有害事象は「悪心」、「無力症」、「食欲減退」、「嘔吐」、「貧血」、「高血糖」であった。本試験で治験薬最終投与後 30 日以内に 4 名が死亡し、その死因は病勢進行が 2 名、肺塞栓症が 1 名、レンサ球菌（肺炎球菌性敗血症）が 1 名であった。

T-95-0022 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧を Table 59 に添付し、当該患者の詳細を 2.7.6-2.4 項に示した。

5.9.3. 海外 GPI-06-0005 試験

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、単施設非ランダム化 2 期オープンラベルデザインを用いて、ロミデプシンを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ、並びにロミデプシンを経口投与及び点滴静注したときの薬物動態、忍容性、安全性を検討した（2.7.6-5 項）。本試験は 2 期で構成された。第 1 期では、1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注するとともに（サイクル 2 の 1 日目を除く）、サイクル 2 の 1 日目のみロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：14 mg/m^2、2：20 mg/m^2、3：28 mg/m^2、4：42 mg/m^2）を単回経口投与して、経口バイオアベイラビリティを評価した。その後は再度各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注した。第 2 期では、1 サイクルを 28 日間としてサイクル 1 の 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 2 の 1 日目にロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：8 mg/m^2、2：12 mg/m^2、3：14 mg/m^2）を 1 時間点滴静注した。その結果、忍容性に問題がなければその後の各サイクルでの投与は 1 時間点滴静注で実施し、忍容性に問題があれば 4 時間点滴静注に変更することとした。

本試験の結果、全体で有害事象は安全性解析対象集団 29 名全員に発現し、主な有害事象は「嘔吐 NOS」、「悪心」、「疲労」、「食欲不振」、「貧血 NOS」、「便秘」、「下痢 NOS」、「味覚異常」であった。また、グレード 3 以上の主な有害事象として「貧血 NOS」、「血小板減少症」、

「疲労」、「肺炎 NOS」、「水腎症」が発現した。治験薬最終投与後 30 日以内に 1 名（第 2 期、8 mg/m^2 群）が死亡し、死因は、がんの進行であった。主な重篤な有害事象として「心房細動」、「下痢 NOS」、「悪心」、「嘔吐 NOS」、「肺炎 NOS」、「水腎症」が認められた。

GPI-06-0005 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧を Table 58、重篤な有害事象を発現した患者一覧を Table 65 に添付し、これらの患者の詳細を 2.7.6-5.4 項に示した。

6. 市販後データ

ロミデプシンは、米国で全身治療歴がある CTCL の治療薬として 2009 年 11 月 5 日に、治療歴がある PTCL の治療薬として 2011 年 6 月 16 日に米国食品医薬品局から承認を取得した。また、イスラエルでも全身治療歴がある CTCL 及び治療歴がある PTCL の治療薬として承認を取得した。その他、韓国、オーストラリア、カナダでも治療歴がある PTCL の治療薬として承認を取得している。

米国での承認日である 2009 年 11 月 5 日以降 2015 年 11 月 4 日時点までのロミデプシンの使用者は約 7656 名（累計）であった。そのうち、Celgene 社が実施している臨床試験で [redacted] 名、その他の臨床試験では [redacted] 名にロミデプシンが投与され、臨床試験でロミデプシンが投与された患者の合計は [redacted] 名と考えられる。一方、Named Patient Program（承認後に医師の要望に基づき製造販売業者が患者を登録した上で医薬品を提供するプログラム）やコンパッショネートユースも含め、市販後ではおよそ [redacted] 名にロミデプシンが投与されたと推計される。

ロミデプシンの定期的安全性最新報告（PSUR）を 5.3.6.1 項に添付した。本報告の対象期間は 2014 年 11 月 5 日から 2015 年 11 月 4 日までである。当該報告期間に新たな安全性の懸念は認められていない。

7. 結論

- 主要な安全性評価対象試験である TCL-001 試験（48 名）及び海外 GPI-06-0002 試験（131 名）での治験薬投与期間の中央値はそれぞれ 89.0 日（範囲 1～931 日）及び 44.0 日（範囲 1～1765 日）であった。
- TCL-001 試験で発現した主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「発熱」、「味覚異常」、「悪心」、「食欲減退」、「嘔吐」、「下痢」、「貧血」、「便秘」、「疲労」、「倦怠感」、「ヘモグロビン減少」、「低カリウム血症」、「低リン酸血症」であった。また、GPI-06-0002 試験で発現した主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「嘔吐」、「下痢」、「発熱」、「食欲減退」、「好中球減少症」、「便秘」、「貧血」、「味覚異常」であった。
- グレード 3 以上の主な有害事象（発現割合 10%以上）として、TCL-001 試験では「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「白血球減少症」、「血小板減少症」、「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「食欲減退」、「低リン酸血症」が認められ、GPI-06-0002 試験では「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」が認められた。
- TCL-001 試験で治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 2 名に認められ、その死因は悪性疾患による早期死亡（原疾患、治験薬及び脱水による多臓器不全）及びその他の原因による早期死亡（ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎）であった。また、GPI-06-0002 試験で治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 8 名に認められ、その死亡の主原因は、原疾患の病勢進行が 3 名、敗血症が 2 名、肺炎が 1 名、心停止が 1 名、報告なしが 1 名であった。
- 重篤な有害事象として、TCL-001 試験では「サイトメガロウイルス感染」や「発熱」等が認められたが、いずれの事象も 2 名（4.2%）以下の発現であった。また、GPI-06-0002 試験では主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）として「発熱」、「肺炎」が認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は全体として少なかった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、TCL-001 試験では「好中球減少症」、「血小板減少症」、「心房細動」等が認められたが、いずれの事象も 2 名（4.2%）以下であった。また、GPI-06-0002 試験では「血小板減少症」や「肺炎」等が認められたが、いずれの事象も 3 名（2.3%）以下であった。
- 有害事象の発現状況に年齢や性別による大きな差はなかった。
- その他、臨床検査値、バイタルサイン、心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上、再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、発現した有害事象の多くは治験薬の休薬又は減量、あるいは対症療法によって臨床的に管理可能であり、治験薬の投与中止に至った有害事象も少なかったことから、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。また、日本人と外国人との間で安全性プロファイルに大きな相違はなく、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

8. 付録

8.1. 特定の有害事象の定義

Table 53: 特定の有害事象の定義

特定の有害事象のカテゴリー	定義
骨髄抑制	下記の「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「リンパ球減少症」の PT に加え、PT「赤芽球癆」「再生不良性貧血」「自己免疫性再生不良性貧血」「自己免疫性汎血球減少症」「二血球減少症」「骨髄機能不全」「骨髄毒性」「血球減少症」「赤血球系成熟停止」「有熱性骨髄無形成」「顆粒球成熟停止」「低形成性貧血」「骨髄系成熟停止」「汎血球減少症」「汎骨髄障害」「血小板成熟停止」「真性白血球系無形成」
血小板減少症	PT「後天性無巨核球性血小板減少症」「無巨核球性血小板減少症」「ヘパリン起因性血小板減少症」「免疫性血小板減少性紫斑病」「血小板数減少」「血小板生成減少」「血小板減少症」「血小板減少性紫斑病」「血栓性血小板減少性紫斑病」
好中球減少症	PT「無顆粒球症」「自己免疫性好中球減少症」「周期性好中球減少症」「発熱性好中球減少症」「顆粒球数減少」「顆粒球減少症」「特発性好中球減少症」「骨髄球数減少」「骨髄球百分率減少」「好中球減少症」「好中球数減少」「好中球百分率減少」「白血球検査異常」「白血球数減少」
貧血	PT「貧血」「大球性貧血」「巨赤芽球性貧血」「ヘマトクリット減少」「ヘモグロビン減少」「高色素性貧血」「低色素性貧血」「白赤芽球性貧血」「平均赤血球ヘモグロビン濃度減少」「平均赤血球ヘモグロビン減少」「平均赤血球容積減少」「小球性貧血」「正色素性正球性貧血」「前赤芽球数減少」「赤血球数減少」「網状赤血球数減少」「網状赤血球百分率減少」「鉄芽球性貧血」
リンパ球減少症	PT「B リンパ球数減少」「CD4 リンパ球百分率減少」「CD4 リンパ球異常」「CD4 リンパ球減少」「CD4／CD8 比減少」「CD8 リンパ球異常」「CD8 リンパ球減少」「リンパ球数減少」「リンパ球百分率減少」「新生児リンパ球減少症」「リンパ球減少症」「ナチュラルキラーT 細胞数減少」「形質細胞欠損」「形質細胞減少」「形質芽球数減少」「T リンパ球数減少」
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT
重度の感染症―肺炎及び敗血症	下記の「重度の感染症―肺炎」及び「重度の感染症―敗血症」に該当する PT
重度の感染症―肺炎	PT「非定型マイコバクテリア肺炎」「異型肺炎」「カンジダ性肺炎」「先天性肺炎」「塞栓性肺炎」「エンテロバクター性肺炎」「好酸球性肺炎」「急性好酸球性肺炎」「慢性好酸球性肺炎」「単純ヘルペス性肺炎」「特発性肺炎症候群」「粟粒肺炎」「新生児肺炎」「器質化肺炎」「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」「肺炎」「アデノウイルス性肺炎」「炭疽性肺炎」「誤嚥性肺炎」「細菌性肺炎」「ブラストミセス菌性肺炎」「百日咳肺炎」「クラミジア性肺炎」「クリプトコッカス性肺炎」「サイトメガロウイルス性肺炎」「大腸菌性肺炎」「真菌性肺炎」「ヘモフィルス性肺炎」「蠕虫性肺炎」「ヘルペスウイルス肺炎」「インフルエンザ性肺炎」「クレブシエラ菌性肺炎」「レジオネラ菌性肺炎」「リポイド肺炎」「麻疹性肺炎」「モラクセラ菌性肺炎」「マイコプラズマ性肺炎」「壊死性肺炎」「パラインフルエンザウイルス性肺炎」「肺炎球菌性肺炎」「シュードモナス菌性肺炎」「RS ウイルス肺炎」「サルモネラ菌性肺炎」「ブドウ球菌性肺炎」「レンサ球菌性肺炎」「トキソプラズマ性肺炎」「野兎病性肺炎」「ウイルス性肺炎」「処置後肺炎」「水痘帯状疱疹性肺炎」
重度の感染症―敗血症	PT「腹部敗血症」「アシネトバクター性菌血症」「ブレーンの羊水感染症候群」「炭疽性敗血症」「バチルス性菌血症」「菌血症」「細菌性敗血症」「細菌性毒血症」「バクテリアルトランスロケーション」「バクテロイデス性菌血症」「胆道性敗血症」「ブルセラ性敗血症」「バークホルデリア・セパシア菌群性敗血症」「カンピロバクター性敗血症」「カンジダ性敗血症」「敗血症性脳梗塞」「シトロバクター性敗血症」「クロストリジウム性菌血症」「クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症」「コリネバクテリウム性菌血症」「コリネバクテリ

特定の有害事象のカテゴリー	定義
	ウム性敗血症」「クロノバクター性菌血症」「クリプトコッカス性真菌血症」「サイトメガロウイルス血症」「医療機器関連敗血症」「エンドトキシン血症」「エンドトキシンショック」「エンテロバクター性菌血症」「エンテロバクター性敗血症」「腸球菌性菌血症」「腸球菌性敗血症」「エプスタイン・バーウイルス血症」「大腸菌性菌血症」「大腸菌性敗血症」「真菌血症」「真菌性敗血症」「B 群レンサ球菌性新生児敗血症」「ヘモフィルス性菌血症」「ヘモフィルス性敗血症」「ヘリコバクター性敗血症」「ヘルペス性敗血症」「単純ヘルペス性敗血症」「乳児敗血症性肉芽腫症」「腸敗血症」「クレブシエラ性菌血症」「クレブシエラ性敗血症」「リステリア性敗血症」「髄膜炎菌性菌血症」「髄膜炎菌性敗血症」「小球菌性敗血症」「敗血症性心筋炎」「好中球減少性敗血症」「ノカルジア性敗血症」「骨盤内敗血症」「敗血症性ペスト」「肺炎球菌性菌血症」「肺炎球菌性敗血症」「処置後敗血症」「産褥敗血症」「シュードアレシェリア性敗血症」「シュードモナス性菌血症」「シュードモナス性敗血症」「偽性敗血症」「肺敗血症」「サルモネラ性菌血症」「サルモネラ性敗血症」「敗血症」「新生児敗血症」「パスツレラ菌性敗血症」「敗血症症候群」「ヘモフィルス性化膿性関節炎」「ナイセリア性化膿性関節炎」「ブドウ球菌性化膿性関節炎」「レンサ桿菌性化膿性関節炎」「レンサ球菌性化膿性関節炎」「敗血症性塞栓」「敗血症性脳症」「敗血症性壊死」「敗血症性静脈炎」「敗血疹」「敗血症性ショック」「敗血症性血管炎」「セラチア性菌血症」「セラチア性敗血症」「シュワネラ・アルガエ性菌血症」「赤痢菌性敗血症」「ブドウ球菌性菌血症」「ブドウ球菌性敗血症」「ブドウ球菌性毒血症」「ステノトロフォモナス性敗血症」「レンサ球菌性菌血症」「レンサ球菌性敗血症」「化膿性血栓静脈炎」「臍帯敗血症」「尿路性敗血症」「ウイルス血症」「ウイルス性敗血症」「膿創」「エルシニア性菌血症」「エルシニア性敗血症」
日和見感染	PT「後天性免疫不全症候群」「急性 B 型肝炎」「急性 C 型肝炎」「急性 HIV 感染」「急性肺ヒストプラスマ症」「アデノウイルス性肝炎」「エイズ胆管症」「エイズ認知症複合」「エイズ関連症候群」「エイズ関連合併症」「エイズ網膜症」「アメリカ・トリパノソーマ症」「肛門カンジダ症」「肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染」「ウイルス感染予防」「サルモネラ性大動脈炎」「サルモネラ菌性関節炎」「アスペルギローマ」「口腔アスペルギルス症」「アスペルギルス感染」「無症候性 HIV 感染」「無症候性ウイルス性肝炎」「非定型マイコバクテリア感染」「非定型マイコバクテリア下気道感染」「非定型マイコバクテリア性リンパ節炎」「非定型マイコバクテリア肺炎」「非定型マイコバクテリウム性心膜炎」「細菌性血管腫症」「カンジダ性亀頭炎」「バルトネラ検査陽性」「バルトネラ症」「クリプトスポリジウム性胆道感染」「BK ウイルス感染」「膀胱カンジダ症」「血中 HCV-RNA 量測定限界以下」「血中 HIV-RNA 量測定限界以下」「血中 HIV-RNA 減少」「血中 HIV-RNA 増加」「骨結核」「気管支肺アスペルギルス症」「アレルギー性気管支肺アスペルギルス症」「カンピロバクター大腸炎」「カンピロバクター胃腸炎」「カンピロバクター感染」「カンピロバクター性敗血症」「カンピロバクター検査陽性」「カンジダ性子宮頚管炎」「カンジダ性眼内炎」「カンジダ感染」「カンジダ性おむつ皮疹」「カンジダ性骨髄炎」「カンジダ性肺炎」「カンジダ性網膜炎」「カンジダ性敗血症」「カンジダ尿」「ネコ引っかき病」「脳アスペルギルス症」「脳トキソプラズマ症」「ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎」「シャゴーマ」「慢性 B 型肝炎」「慢性 C 型肝炎」「慢性肺ヒストプラスマ症」「クロストリジウム感染」「クロストリジウム性菌血症」「クロストリジウム性大腸炎」「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」「クロストリジウム・ディフィシレ感染」「クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症」「クロストリジウム検査陽性」「コクシジオイデス性脳炎」「コクシジオイデス症」「先天性 B 型肝炎感染症」「クリプトコッカス皮膚感染」「クリプトコッカス性真菌血症」「クリプトコッカス症」「クリプトスポリジウム感染」「皮膚コクシジオイデス症」「皮膚リーシュマニア症」「皮膚結核」「サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎」「サイトメガロウイルス性大腸炎」「サイトメガロウイルス性十二指腸炎」「サイトメガロウイルス性小腸炎」「サイトメガロウイルス性腸炎」「サイトメガロウイルス性胃炎」「サイトメガロウイルス性胃腸炎」「サイトメガロウイルス性消化管感染」「サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍」「サイトメガロウイルス肝炎」「サイトメガロウイルス感染」「サイトメガロウイルス性単核症」「サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍」「サイト

特定の有害事象のカテゴリー	定義
	メガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎」「サイトメガロウイルス性心筋炎」「サイトメガロウイルス性食道炎」「サイトメガロウイルス性膵炎」「サイトメガロウイルス性心膜炎」「サイトメガロウイルス症候群」「サイトメガロウイルス検査陽性」「サイトメガロウイルス性尿路感染」「サイトメガロウイルス血症」「播種性クリプトコッカス症」「播種性サイトメガロウイルス感染」「播種性結核」「播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染」「サイトメガロウイルス性脳炎」「水痘後脳炎」「末期エイズ」「地方病性梅毒」「カンジダ性心内膜炎」「ヒストプラスマ性心内膜炎」「壊孔性腸炎」「エンテロバクター性菌血症」「エンテロバクター感染」「エンテロバクター性肺炎」「エンテロバクター性敗血症」「エンテロバクター検査陽性」「エンテロバクター性気管気管支炎」「エイズ腸炎」「細菌性腸炎」「疣贅状表皮発育異常症」「精巣上体結核」「エプスタイン・バーウイルス血症」「エプスタイン・バーウイルス抗体」「エプスタイン・バーウイルス抗体陽性」「エプスタイン・バーウイルス抗原陽性」「エプスタイン・バーウイルス感染」「エプスタイン・バーウイルス検査陽性」「トキソプラズマ性眼感染」「局所性上皮過形成」「クロストリジウム菌性胃腸炎」「クリプトコッカス胃腸炎」「クリプトスポリジウム性胃腸炎」「サルモネラ菌性胃腸炎」「赤痢菌性胃腸炎」「消化器カンジダ症」「性器カンジダ症」「HBV-DNA ポリメラーゼ増加」「肝カンジダ症」「肝ガス壊疽」「A 型肝炎」「A 型肝炎抗体」「A 型肝炎抗体異常」「A 型肝炎抗体正常」「A 型肝炎抗体陽性」「A 型肝炎抗原」「A 型肝炎抗原陽性」「A 型肝炎ウイルス検査陽性」「B 型肝炎」「B 型肝炎抗体」「B 型肝炎抗体異常」「B 型肝炎抗体正常」「B 型肝炎抗体陽性」「B 型肝炎抗原」「B 型肝炎抗原陽性」「B 型肝炎コア抗体」「B 型肝炎コア抗体陽性」「B 型肝炎コア抗原」「B 型肝炎コア抗原陽性」「B 型肝炎 DNA 測定陽性」「B 型肝炎 DNA 減少」「B 型肝炎 DNA 増加」「B 型肝炎 e 抗体」「B 型肝炎 e 抗体陽性」「B 型肝炎 e 抗原」「B 型肝炎 e 抗原陽性」「B 型肝炎表面抗体」「B 型肝炎表面抗体陽性」「B 型肝炎表面抗原」「B 型肝炎表面抗原陽性」「B 型肝炎ウイルス検査陽性」「C 型肝炎」「C 型肝炎抗体」「C 型肝炎抗体陽性」「C 型肝炎コア抗体」「C 型肝炎コア抗体陽性」「C 型肝炎 RNA」「C 型肝炎 RNA 減少」「C 型肝炎 RNA 変動」「C 型肝炎 RNA 増加」「C 型肝炎 RNA 陽性」「C 型肝炎ウイルス検査陽性」「D 型肝炎」「D 型肝炎抗体」「D 型肝炎抗体陽性」「D 型肝炎抗原」「D 型肝炎抗原陽性」「D 型肝炎 RNA」「D 型肝炎 RNA 陽性」「D 型肝炎ウイルス検査陽性」「E 型肝炎」「E 型肝炎抗体」「E 型肝炎抗体異常」「E 型肝炎抗体陽性」「E 型肝炎抗原」「E 型肝炎抗原陽性」「E 型肝炎ウイルス検査陽性」「F 型肝炎」「G 型肝炎」「H 型肝炎」「感染性肝炎」「伝染性単核症肝炎」「ムンプス性肝炎」「非 A 非 B 型肝炎」「非 A 非 B 非 C 型肝炎」「輸血後肝炎」「トキソプラズマ性肝炎」「ウイルス性肝炎」「肝炎ウイルス検査陽性」「肝炎ウイルス関連腎症」「肝脾カンジダ症」「単純ヘルペス DNA 検査陽性」「単純ヘルペス脳炎」「単純ヘルペス肝炎」「単純ヘルペス血清学的検査陽性」「帯状疱疹」「皮膚播種性帯状疱疹」「播種性帯状疱疹」「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」「耳帯状疱疹」「ヒストプラスマ症」「皮膚ヒストプラスマ症」「播種性ヒストプラスマ症」「HIV 抗体」「HIV 抗体陽性」「HIV 抗原」「HIV 抗原陽性」「HIV 関連腎症」「HIV 心筋症」「HIV 腸症」「HIV 感染」「HIV 感染 CDC 分類 A」「HIV 感染 CDC 分類 B」「HIV 感染 CDC 分類 C」「CDC 分類第 1 群 HIV 感染」「CDC 分類第 2 群 HIV 感染」「CDC 分類第 3 群 HIV 感染」「CDC 分類第 4 群 HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ A の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ B の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ C1 の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ C2 の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ D の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ E の HIV 感染」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 1」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 2」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 3」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 4」「HIV 末梢性ニューロパチー」「HIV 検査陽性」「HIV 消耗症候群」「ヒトヘルペスウイルス 6 血清学的検査陽性」「ヒトヘルペスウイルス 8 検査陽性」「ヒトヘルペスウイルス 8 感染」「ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性」「ヒトポリオーマウイルス感染」「感染予防」「伝染性単核症」「インフルエンザ」「A 型インフルエンザウイルス検査陽性」「B 型インフルエンザウイルス検査陽性」「イソスポーラ症」「JC ウイルス感染」「JC ウイルス検査陽性」「エイズ関連カポジ肉腫」「リーシュマニア症」「リンパ節結核」「リンパ増殖性障

特定の有害事象のカテゴリー	定義
	害」「リンパ増殖性障害、寛解期」「アスペルギルス性髄膜炎」「カンジダ性髄膜炎」「コクシジオイデス性髄膜炎」「クリプトコッカス性髄膜炎」「ヘルペス性髄膜炎」「ヒストプラスマ性髄膜炎」「サルモネラ菌性髄膜炎」「トキソプラズマ性髄膜炎」「トリパノソーマ性髄膜炎」「結核性髄膜炎」「微胞子虫類感染」「小胞子菌感染」「軽度認知運動障害」「粘膜皮膚カンジダ症」「粘膜皮膚リーシュマニア症」「複数病原体 PCR 検査」「マイコバクテリア感染」「マイコバクテリア性腹膜炎」「マイコバクテリウム・アブセサス感染」「マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス免疫再構築疾患」「マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染」「マイコバクテリウム・ケロナエ感染」「マイコバクテリウム・フォルチュイツム感染」「マイコバクテリウム・カンサシイ感染」「マイコバクテリウム・マリヌム感染」「結核菌群検査陽性」「マイコバクテリウム・ウルセランス感染」「トキソプラズマ性心筋炎」「爪カンジダ症」「鼻カンジダ症」「新生児カンジダ感染」「神経クリプトコッカス症」「食道カンジダ症」「眼部単純ヘルペス」「眼帯状疱疹」「日和見感染」「日和見感染予防」「口腔カンジダ症」「口腔内毛様白斑症」「中咽頭アスペルギルス症」「中咽頭カンジダ症」「サルモネラ菌性骨髄炎」「カンジダ性外耳炎」「乳頭腫ウイルス感染」「パラチフス」「ペニシリウム症」「ヒストプラスマ性心膜炎」「周産期 HIV 感染」「腹膜カンジダ症」「持続性全身性リンパ節腫脹」「ニューモシスチス・イロベチイ感染」「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」「クリプトコッカス性肺炎」「サイトメガロウイルス性肺炎」「ヘルペスウイルス肺炎」「サルモネラ菌性肺炎」「トキソプラズマ性肺炎」「ポリオーマウイルス検査陽性」「ポリオーマウイルス関連腎症」「推定眼ヒストプラスマ症候群」「モニリア性直腸炎」「進行性多巣性白質脳症」「偽膜性大腸炎」「肺結核腫」「肺結核」「腎結核」「呼吸器モニリア症」「ヒストプラスマ性網膜炎」「レトロウイルス感染」「レトロウイルスリバウンド症候群」「ロマニャ徴候」「サルモネラ性菌血症」「サルモネラ性敗血症」「サルモネラ検査陽性」「サルモネラ症」「結核性卵管炎」「第 2 期梅毒」「赤痢菌感染」「赤痢菌性敗血症」「赤痢菌検査陽性」「シンプレックスウイルス検査陽性」「アスペルギルス性副鼻腔炎」「皮膚カンジダ」「脾カンジダ症」「ストーマ部カンジダ」「マイコバクテリア重複感染」「持続的ウイルス反応」「梅毒」「全身性カンジダ」「第 3 期梅毒」「トキソプラズマ血清学的検査陽性」「トキソプラズマ症」「トキソプラズマ症予防」「ざんごう熱」「トレポネーマ検査陽性」「トリパノソーマ症」「結核」「腸チフス熱」「水痘」「水痘ウイルス検査陽性」「肝炎ウイルスキャリアー」「内臓リーシュマニア症」「外陰部腟カンジダ症」「外陰腟ヒト乳頭腫ウイルス感染」
ウイルス再活性化	PT「後天性免疫不全症候群」「急性 B 型肝炎」「急性 C 型肝炎」「急性 HIV 感染」「アデノウイルス性肝炎」「エイズ胆管症」「エイズ認知症複合」「エイズ関連症候群」「エイズ関連合併症」「エイズ網膜症」「無症候性 HIV 感染」「無症候性ウイルス性肝炎」「BK ウイルス感染」「血中 HCV-RNA 量測定限界以下」「血中 HIV-RNA 量測定限界以下」「血中 HIV-RNA 減少」「血中 HIV-RNA 増加」「慢性 B 型肝炎」「慢性 C 型肝炎」「先天性 B 型肝炎感染症」「サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎」「サイトメガロウイルス性大腸炎」「サイトメガロウイルス性十二指腸炎」「サイトメガロウイルス性小腸炎」「サイトメガロウイルス性腸炎」「サイトメガロウイルス性胃炎」「サイトメガロウイルス性胃腸炎」「サイトメガロウイルス性消化管感染」「サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍」「サイトメガロウイルス肝炎」「サイトメガロウイルス感染」「サイトメガロウイルス性単核症」「サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍」「サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎」「サイトメガロウイルス性心筋炎」「サイトメガロウイルス性食道炎」「サイトメガロウイルス性膵炎」「サイトメガロウイルス性心膜炎」「サイトメガロウイルス症候群」「サイトメガロウイルス検査陽性」「サイトメガロウイルス性尿路感染」「サイトメガロウイルス血症」「播種性サイトメガロウイルス感染」「播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染」「サイトメガロウイルス性脳炎」「水痘後脳炎」「末期エイズ」「エイズ腸炎」「エプスタイン・バーウイルス血症」「エプスタイン・バーウイルス抗体」「エプスタイン・バーウイルス抗体陽性」「エプスタイン・バーウイルス抗原陽性」「エプスタイン・バーウイルス感染」「エプスタイン・バーウイルス検査陽性」「HBV-DNA ポリメラーゼ増加」「肝カンジダ症」「肝ガス壊疽」「A 型肝炎」「A 型肝炎抗体」「A 型肝炎抗体異常」「A 型肝炎抗体正常」「A 型肝炎抗体陽性」「A

特定の有害事象のカテゴリー	定義
	型肝炎抗原」「A 型肝炎抗原陽性」「A 型肝炎ウイルス検査陽性」「B 型肝炎」「B 型肝炎抗体」「B 型肝炎抗体異常」「B 型肝炎抗体正常」「B 型肝炎抗体陽性」「B 型肝炎抗原」「B 型肝炎抗原陽性」「B 型肝炎コア抗体」「B 型肝炎コア抗体陽性」「B 型肝炎コア抗原」「B 型肝炎コア抗原陽性」「B 型肝炎 DNA 測定陽性」「B 型肝炎 DNA 減少」「B 型肝炎 DNA 増加」「B 型肝炎 e 抗体」「B 型肝炎 e 抗体陽性」「B 型肝炎 e 抗原」「B 型肝炎 e 抗原陽性」「B 型肝炎表面抗体」「B 型肝炎表面抗体陽性」「B 型肝炎表面抗原」「B 型肝炎表面抗原陽性」「B 型肝炎ウイルス検査陽性」「C 型肝炎」「C 型肝炎抗体」「C 型肝炎抗体陽性」「C 型肝炎コア抗体」「C 型肝炎コア抗体陽性」「C 型肝炎 RNA」「C 型肝炎 RNA 減少」「C 型肝炎 RNA 変動」「C 型肝炎 RNA 増加」「C 型肝炎 RNA 陽性」「C 型肝炎ウイルス検査陽性」「D 型肝炎」「D 型肝炎抗体」「D 型肝炎抗体陽性」「D 型肝炎抗原」「D 型肝炎抗原陽性」「D 型肝炎 RNA」「D 型肝炎 RNA 陽性」「D 型肝炎ウイルス検査陽性」「E 型肝炎」「E 型肝炎抗体」「E 型肝炎抗体異常」「E 型肝炎抗体陽性」「E 型肝炎抗原」「E 型肝炎抗原陽性」「E 型肝炎ウイルス検査陽性」「F 型肝炎」「G 型肝炎」「H 型肝炎」「感染性肝炎」「伝染性単核症肝炎」「ムンプス性肝炎」「非 A 非 B 型肝炎」「非 A 非 B 非 C 型肝炎」「輸血後肝炎」「トキソプラズマ性肝炎」「ウイルス性肝炎」「肝炎ウイルス検査陽性」「肝炎ウイルス関連腎症」「肝脾カンジダ症」「単純ヘルペス DNA 検査陽性」「単純ヘルペス脳炎」「単純ヘルペス肝炎」「単純ヘルペス血清学的検査陽性」「帯状疱疹」「皮膚播種性帯状疱疹」「播種性帯状疱疹」「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」「耳帯状疱疹」「HIV 抗体」「HIV 抗体陽性」「HIV 抗原」「HIV 抗原陽性」「HIV 関連腎症」「HIV 心筋症」「HIV 腸症」「HIV 感染」「HIV 感染 CDC 分類 A」「HIV 感染 CDC 分類 B」「HIV 感染 CDC 分類 C」「CDC 分類第 1 群 HIV 感染」「CDC 分類第 2 群 HIV 感染」「CDC 分類第 3 群 HIV 感染」「CDC 分類第 4 群 HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ A の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ B の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ C1 の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ C2 の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ D の HIV 感染」「CDC 分類第 4 群サブグループ E の HIV 感染」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 1」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 2」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 3」「HIV 感染 WHO 分類臨床ステージ 4」「HIV 末梢性ニューロパチー」「HIV 検査陽性」「HIV 消耗症候群」「ヒトヘルペスウイルス 6 血清学的検査陽性」「ヒトヘルペスウイルス 8 検査陽性」「ヒトヘルペスウイルス 8 感染」「ヒトポリオーマウイルス感染」「伝染性単核症」「JC ウイルス感染」「JC ウイルス検査陽性」「エイズ関連カポジ肉腫」「リンパ増殖性障害」「リンパ増殖性障害、寛解期」「ヘルペス性髄膜炎」「軽度認知運動障害」「複数病原体 PCR 検査」「眼部単純ヘルペス」「眼帯状疱疹」「口腔内毛様白斑症」「周産期 HIV 感染」「持続性全身性リンパ節腫脹」「サイトメガロウイルス性肺炎」「ヘルペスウイルス肺炎」「ポリオーマウイルス検査陽性」「ポリオーマウイルス関連腎症」「進行性多巣性白質脳症」「レトロウイルス感染」「レトロウイルスリバウンド症候群」「シンプレックスウイルス検査陽性」「持続的ウイルス反応」「水痘」「水痘ウイルス検査陽性」「肝炎ウイルスキャリアー」
心電図変化―トルサード・ド・ポアント／QT 延長	SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（広義）」に該当する PT
心電図変化―虚血性心疾患	サブ SMQ「その他の虚血性心疾患（広義）」及び「心筋梗塞（広義）」に該当する PT PT「心電図再分極異常」「心電図 2 相性 T 波」「心電図 T 波振幅減少」
胃腸障害	サブ SMQ「消化管の非特異的症状および処置（広義）」に該当する PT
腫瘍崩壊症候群	SMQ「腫瘍崩壊症候群（狭義）」に該当する PT
過敏症	SMQ「アナフィラキシー反応（広義）」及び「重症皮膚副作用（狭義）」に該当する PT PT「過敏症」「薬物過敏症」
出血	サブ SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭義）」に該当する PT
胃腸出血	サブ SMQ「消化管の出血（狭義）」に該当する PT
静脈血栓塞栓症	サブ SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭義）」に該当する PT
生殖能障害	SMQ「生殖能障害（広義）」に該当する PT

特定の有害事象のカテゴリー	定義
催奇形性	サブ SMQ「先天性、家族性および遺伝性障害（狭義）」「胎児障害（広義）」「新生児障害（広義）」「正常妊娠の状態および転帰（広義）」「妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）（広義）」「妊娠中絶および流産のリスク（狭義）」に該当する PT PT「母乳変色」「腹直筋離開」「ホルモン製剤による避妊中の異所性妊娠」「母乳保育時の曝露」「鉗子分娩不成功」「乳瘤」「うつ乳」「ヒト絨毛性ゴナドトロピン異常」「乳汁分泌障害」「産褥期乳汁分泌増加」「パートナーの自然流産」「新生児偽月経」「絨毛膜下出血」「乳汁分泌抑制」「恥骨結合開離症」「子宮頚管裂傷」「膣裂傷」
薬物相互作用	PT「アルコール相互作用」「医療機器間相互作用」「化学的薬物配合禁忌」「薬物相互作用」「生理学的薬物配合禁忌」「治療的薬物配合禁忌」「薬物-疾患相互作用」「食物との相互作用」「ハーブ相互作用」「抑制的薬物相互作用」「表示された薬物-疾患相互作用による投薬過誤」「表示された薬物-薬物相互作用による投薬過誤」「表示された薬物-食物相互作用による投薬過誤」「増強的薬物相互作用」「放射線相互作用」「タバコ相互作用」「チラミン反応」

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

8.2. 死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

Table 54: TCL-001 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

コホート	患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置
第 2 相期 14 mg/m^2	01	日本人	6[redacted]歳/男性	多臓器不全	23	23	あり	該当せず
第 2 相期 14 mg/m^2	02	日本人	6[redacted]歳/男性	細菌性肺炎	73	73	なし	該当せず

[a] 治験薬投与開始日からの日数
有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2, Listing 16.2.4.1

Table 55: GPI-06-0002 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置
01	白人	7[redacted]歳/男性	筋力低下	9P	-	関連あるかもしれない	変更なし
			敗血症	11P	22P	関連あるかもしれない	変更なし
			多臓器不全	11P	22P	関連あるかもしれない	変更なし
02	白人	5[redacted]歳/男性	急性腎不全	22P	23P	なし	変更なし
			肺炎	22P	23P	なし	変更なし
03	白人	6[redacted]歳/男性	敗血症性ショック	26P	26P	なし	変更なし
05	白人	5[redacted]歳/男性	肺炎	24P	30P	なし	投与中止
			カンジダ性敗血症	29P	30P	なし	投与中止
40	白人	4[redacted]歳/女性	水腎症	3P	45P	なし	休薬
06	白人	7[redacted]歳/男性	敗血症	4	2P	なし	投与中止
			心原性ショック	8	-	なし	変更なし
			心内膜下虚血	8	-	なし	変更なし
			胃腸出血	1P	2P	なし	変更なし
58	アジア人	5[redacted]歳/男性	悪性新生物	4	51P	おそらく関連なし	投与中止

[a] 治験薬投与開始日からの日数。P が付く場合は治験薬最終投与日からの日数。
有害事象名は MedDRA version 12.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 56: NCI 1312 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置
01	白人	6[redacted]歳/男性	感染	14	31	おそらく関連あり	投与中止
02	白人	7[redacted]歳/男性	死亡	3	-	関連あるかもしれない	投与中止
03	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7[redacted]歳/男性	疾患進行	8	-	なし	投与中止
04	白人	6[redacted]歳/男性	疾患進行	5	11	おそらく関連なし	投与中止
			心嚢液貯留	5	11	おそらく関連なし	投与中止
05	白人	5[redacted]歳/男性	疾患進行	8	15	なし	投与中止
			浮腫	8	-	なし	休薬
06	白人	6[redacted]歳/女性	疾患進行	27	27	なし	変更なし
07	白人	8[redacted]歳/男性	疾患進行	0	17	なし	投与中止
08	アジア人	4[redacted]歳/男性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	おそらく関連なし	投与中止

[a] 治験薬最終投与日からの日数
有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示

Table 57: ROMI-ADVM-001 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日*	消失日*	治験薬との関連性		治験薬の処置	
						ロミデプシン	ケトコナゾール	ロミデプシン	ケトコナゾール
01	白人	7[redacted]歳/女性	全身健康状態低下	Day 33	Day 33	なし	なし	該当せず	該当せず
02	白人	5[redacted]歳/男性	全身健康状態低下	Day 17	Day 17	なし	なし	該当せず	該当せず
03	白人	8[redacted]歳/男性	胆管癌	Day 34	Day 40	なし	なし	該当せず	該当せず

有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1

Table 58: GPI-06-0005 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置
01	白人	4[redacted]歳/女性	悪性新生物進行	26	26	なし	変更なし

[a] 治験薬最終投与日からの日数
有害事象名は MedDRA version 6.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 59: T-95-0022 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置
02	白人	6[redacted]歳/女性	肺炎	15	-	なし	投与中止

[a] 治験薬投与開始日からの日数
有害事象名は COSTART の用語を MedDRA version 18.1 の基本語で読み替えた。
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Appendix 14.3.2, Appendix 14.3.5

8.3. 重篤な有害事象を発現した患者一覧

Table 60: TCL-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧

コホート	患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	グレード
第 1 相期										
14 mg/m^2	05	日本人	7[redacted]歳/男性	B 型肝炎	153	170	18	あり	投与中止	3
14 mg/m^2	08	日本人	7[redacted]歳/女性	胃腸出血	18	24	7	なし	変更なし	2
				肺炎	111	118	8	あり	変更なし	3
				意識変容状態	111	継続中	-	なし	変更なし	4
14 mg/m^2	09	日本人	7[redacted]歳/男性	狭心症	128	140	13	なし	変更なし	3
				細菌感染	254	293	40	あり	投与中止	3
				サイトメガロウイルス感染	254	293	40	あり	投与中止	3
第 2 相期										
14 mg/m^2	06	日本人	7[redacted]歳/女性	腫瘍熱	18	継続中	-	なし	変更なし	1
				びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	62	継続中	-	あり	該当せず	3
14 mg/m^2	07	日本人	7[redacted]歳/女性	サイトメガロウイルス感染	15	23	9	あり	変更なし	3
14 mg/m^2	10	日本人	6[redacted]歳/女性	急性心不全	2	6	5	なし	変更なし	2
14 mg/m^2	11	日本人	6[redacted]歳/女性	発熱	113	127	15	あり	変更なし	1
14 mg/m^2	12	日本人	6[redacted]歳/女性	尿路感染	74	75	2	あり	変更なし	3
				尿路感染	76	77	2	あり	変更なし	2
14 mg/m^2	13	日本人	6[redacted]歳/男性	癌疼痛	26	継続中	-	なし	変更なし	3
				肝機能異常	27	継続中	-	なし	変更なし	3
				脱水	27	継続中	-	なし	変更なし	3
				意識レベルの低下	27	継続中	-	なし	変更なし	3
14 mg/m^2	14	日本人	7[redacted]歳/男性	網膜剥離	17	継続中	-	あり	該当せず	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

コホート	患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	グレード
14 mg/m^2	15	日本人	7[redacted]歳/男性	胸水	36	継続中	-	なし	変更なし	2
14 mg/m^2	01	日本人	6[redacted]歳/男性	発熱	8	14	7	あり	変更なし	3
				心肺停止	17	17	1	あり	投与中止	4
				多臓器不全	17	22	6	あり	投与中止	4
				敗血症	17	23	7	あり	投与中止	4
				高カリウム血症	17	18	2	あり	投与中止	4
				多臓器不全	23	23	1	あり	該当せず	5
14 mg/m^2	02	日本人	6[redacted]歳/男性	細菌性肺炎	57	71	15	なし	投与中止	3
				細菌性肺炎	72	72	1	なし	該当せず	4
				細菌性肺炎	73	73	1	なし	該当せず	5

[a] 治験薬投与開始日からの日数
有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.3, Listing 16.2.4.1

Table 61: GPI-06-0002 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
09	白人	7[redacted]歳/男性	発熱性好中球減少症	14P	21P	あり	投与中止	回復	2
10	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6[redacted]歳/男性	低ナトリウム血症	13P	17P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			深部静脈血栓症	13P	37P	関連あるかもしれない	変更なし	回復（後遺症あり）	4
			肺塞栓症	13P	37P	関連あるかもしれない	変更なし	未回復	4
11	白人	4[redacted]歳/男性	失神	26P	28P	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
12	白人	5[redacted]歳/男性	肝酵素上昇	14	22	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			腎不全	14	36	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			低ナトリウム血症	14	18	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			好中球減少症	6P	8P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			蜂巣炎	6P	15P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			蛋白尿	6P	22P	関連あるかもしれない	変更なし	回復（後遺症あり）	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6P	35P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			発熱	21P	22P	なし	変更なし	回復	1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
01	白人	7[redacted]歳/男性	筋力低下	9P	-	関連あるかもしれない	変更なし	未回復	3
			精神状態変化	9P	10P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	1
			発熱性好中球減少症	9P	15P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			敗血症	11P	22P	関連あるかもしれない	変更なし	死亡	5
			多臓器不全	11P	22P	関連あるかもしれない	変更なし	死亡	5
			血栓症	13P	-	関連あるかもしれない	変更なし	未回復	2
13	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5[redacted]歳/女性	発熱	15	2P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			発熱	14P	19P	おそらく関連なし	変更なし	回復	2
14	白人	5[redacted]歳/女性	肺炎	25P	30P	関連あるかもしれない	変更なし	回復（後遺症あり）	3
15	白人	7[redacted]歳/男性	蜂巣炎	22	24	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			尿路感染	22	24	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
16	白人	3[redacted]歳/女性	悪心	1	4P	おそらく関連あり	変更なし	回復（後遺症あり）	2
			嘔吐	1	4P	おそらく関連あり	変更なし	回復（後遺症あり）	2
17	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5[redacted]歳/女性	骨盤部尿管閉塞	14	17	なし	休薬	回復（後遺症あり）	3
			腫瘍疼痛	30	17P	なし	変更なし	回復	2
			尿路感染	7P	11P	なし	休薬	回復（後遺症あり）	2
18	白人	6[redacted]歳/男性	呼吸困難	9	10	なし	変更なし	回復	3
			末梢性浮腫	9	10	なし	変更なし	回復（後遺症あり）	2
19	白人	6[redacted]歳/女性	帯状疱疹	248	250	おそらく関連なし	休薬	回復	2
02	白人	5[redacted]歳/男性	急性腎不全	22P	23P	なし	変更なし	死亡	5
			肺炎	22P	23P	なし	変更なし	死亡	5
20	白人	7[redacted]歳/女性	口腔カンジダ症	9	11	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			深部静脈血栓症	7P	-	関連あるかもしれない	変更なし	未回復	3
21	白人	6[redacted]歳/女性	胸痛	37	38	おそらく関連なし	変更なし	回復	1
			呼吸困難	37	38	おそらく関連なし	変更なし	回復	1
			腹痛	147	150	おそらく関連なし	休薬	回復	2
			蜂巣炎	178	182	なし	休薬	回復	3
			蜂巣炎	596	599	おそらく関連なし	休薬	回復	2
			腎仙痛	620	622	おそらく関連なし	変更なし	回復	2
			嘔吐	633	635	おそらく関連あり	変更なし	回復	3
			蜂巣炎	682	695	なし	休薬	回復	3
			蜂巣炎	778	787	なし	休薬	回復	3
			蜂巣炎	938	946	なし	変更なし	回復	3
			深部静脈血栓症	938	946	なし	変更なし	回復	3
			蜂巣炎	1008	1018	なし	休薬	回復	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
22	白人	5[redacted]歳/男性	低酸素症	1	10	なし	変更なし	回復	3
			肺炎	6P	23P	おそらく関連なし	投与中止	回復	3
			呼吸困難	6P	23P	おそらく関連なし	投与中止	回復	3
			深部静脈血栓症	8P	28P	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
23	白人	7[redacted]歳/男性	高カルシウム血症	13P	17P	おそらく関連なし	投与中止	回復	2
			敗血症	14P	30P	関連あるかもしれない	投与中止	回復	4
24	白人	4[redacted]歳/男性	腹痛	3P	4P	なし	変更なし	回復（後遺症あり）	3
			敗血症	19P	-	なし	変更なし	-	3
25	その他（ヒスパニック）	2[redacted]歳/男性	脱水	16	20	なし	休薬	回復	3
			嘔吐	16	20	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			膵炎	5P	15P	あり	投与中止	回復	3
26	白人	7[redacted]歳/女性	無力症	7	16	おそらく関連なし	休薬	回復	2
			貧血	9	16	関連あるかもしれない	変更なし	回復	1
			脱水	9	16	おそらく関連なし	休薬	回復	2
			浮動性めまい	9	16	おそらく関連なし	休薬	回復	2
			肺炎	52	53	なし	休薬	回復	3
			無力症	52	53	なし	休薬	回復	3
			成長障害	52	70	なし	休薬	回復	2
03	白人	6[redacted]歳/男性	貧血	15	19	おそらく関連あり	変更なし	回復	2
			悪寒	16	16	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			急性腎不全	17	22	おそらく関連なし	休薬	回復	2
			脱水	26	29	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			発熱	26	29	なし	変更なし	回復	1
			感染	26	29	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			嗜眠	26	29	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			傾眠	26	29	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			嘔吐	1P	5P	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			腹痛	3P	6P	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			敗血症性ショック	26P	26P	なし	変更なし	死亡	4
27	白人	6[redacted]歳/男性	発熱	142	145	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			蜂巣炎	148	159	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			蜂巣炎	309	335	なし	休薬	回復	3
			発熱	314	315	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			好中球減少症	316	319	関連あるかもしれない	休薬	回復	4

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
28	白人	4 歳/男性	腎不全	53	56	なし	変更なし	回復	2
			敗血症	53	56	なし	変更なし	回復	3
29	白人	5 歳/男性	腹痛	17P	28P	なし	投与中止	回復	3
30	白人	6 歳/女性	発熱	32	5P	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
31	白人	7 歳/男性	胸痛	42	46	なし	休薬	回復	3
32	白人	5 歳/女性	発熱	669	673	なし	変更なし	回復	1
			肺炎	675	704	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			肺浸潤	675	704	おそらく関連なし	休薬	回復	3
04	白人	6 歳/女性	嘔吐	49	6P	おそらく関連なし	変更なし	回復	2
			発熱	50	6P	おそらく関連なし	変更なし	回復（後遺症あり）	2
			好中球減少症	5P	-	おそらく関連なし	変更なし	未回復	3
33	白人	6 歳/女性	汎血球減少症	27P	34P	なし	変更なし	回復	3
34	白人	7 歳/男性	低血圧	1	1	あり	用量変更	回復	3
			腫瘍崩壊症候群	1	1	あり	用量変更	回復	3
			心電図 QT 延長	1	6	あり	用量変更	回復	2
35	白人	6 歳/男性	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	24	46	なし	休薬	回復	3
			肺塞栓症	63	77	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			気道感染	2P	28P	おそらく関連なし	休薬	回復（後遺症あり）	3
36	白人	7 歳/男性	腫瘍フレア	1P	5P	あり	変更なし	回復	3
05	白人	5 歳/男性	胃潰瘍	2P	2P	なし	投与中止	回復（後遺症あり）	4
			腹膜炎	2P	17P	おそらく関連なし	休薬	回復	4
			肺炎	24P	30P	なし	投与中止	死亡	5
			カンジダ性敗血症	29P	30P	なし	投与中止	死亡	5
37	白人	6 歳/男性	下部消化管出血	21	21	関連あるかもしれない	変更なし	回復	1
			血小板減少症	21	21	あり	用量変更	回復（後遺症あり）	3
			疼痛	8P	14P	なし	投与中止	回復	2
38	白人	5 歳/女性	駆出率減少	8	14	おそらく関連なし	用量変更	回復	1
			心電図再分極異常	8	21	関連あるかもしれない	休薬	回復	2
			胸痛	101	109	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
39	白人	7 歳/男性	過敏症	1P	6P	おそらく関連あり	休薬	回復	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
40	白人	4[redacted]歳/女性	下痢	7	-	おそらく関連なし	休薬	未回復	3
			尿閉	3P	-	なし	休薬	未回復	3
			大腸炎	3P	12P	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			水腎症	3P	45P	なし	休薬	死亡	3
			精神状態変化	5P	7P	おそらく関連なし	休薬	回復	3
41	白人	5[redacted]歳/女性	大腸炎	4	12	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			肺炎	29	41	なし	変更なし	回復（後遺症あり）	2
42	白人	4[redacted]歳/男性	腸重積症	30	18P	なし	投与中止	回復（後遺症あり）	3
43	白人	5[redacted]歳/女性	多発ニューロパチー	-	-	おそらく関連あり	変更なし	未回復	1
			腱障害	-	-	おそらく関連あり	変更なし	未回復	1
			関節周囲炎	403	-	おそらく関連あり	変更なし	未回復	1
44	白人	6[redacted]歳/男性	自己免疫性溶血性貧血	6	10	なし	変更なし	回復（後遺症あり）	3
45	白人	5[redacted]歳/男性	副鼻腔炎	1P	7P	なし	変更なし	回復	2
46	白人	7[redacted]歳/男性	発熱性好中球減少症	2	6	おそらく関連あり	変更なし	回復	4
			白血球減少症	2	6	おそらく関連あり	変更なし	回復	4
47	白人	6[redacted]歳/男性	発熱	7P	20P	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			白血球減少症	16P	-	おそらく関連あり	変更なし	未回復	4
48	白人	7[redacted]歳/男性	腫瘍崩壊症候群	2	3	あり	変更なし	回復	3
			丹毒	112	-	なし	休薬	未回復	2
06	白人	7[redacted]歳/男性	敗血症	4	2P	なし	投与中止	死亡	4
			心原性ショック	8	-	なし	変更なし	未回復	4
			心内膜下虚血	8	-	なし	変更なし	未回復	4
			胃腸出血	1P	2P	なし	変更なし	死亡	4
07	白人	6[redacted]歳/男性	脳血管発作	23	25	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			血小板減少症	6P	-	おそらく関連なし	休薬	未回復	3
			脳血管発作	20P	21P	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
49	白人	6[redacted]歳/女性	上室性頻脈	97	99	なし	用量変更	回復	2
			発熱	1P	3P	関連あるかもしれない	変更なし	回復（後遺症あり）	3
50	白人	6[redacted]歳/男性	自己免疫性溶血性貧血	43	52	なし	変更なし	回復	3
51	白人	7[redacted]歳/男性	嘔吐	3	13	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			深部静脈血栓症	3	17	なし	変更なし	回復	2
52	白人	6[redacted]歳/女性	心電図 T 波逆転	36	38	関連あるかもしれない	変更なし	回復	1
53	白人	5[redacted]歳/男性	発熱性好中球減少症	20P	29P	なし	変更なし	回復	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
54	白人	4[redacted]歳/女性	カテーテル関連感染	1	19	なし	変更なし	回復	3
			ブドウ球菌感染	32	3P	おそらく関連なし	変更なし	回復（後遺症あり）	3
			小腸閉塞	4P	8P	なし	変更なし	回復	2
			ブドウ球菌感染	18P	28P	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
55	白人	6[redacted]歳/女性	サイトカイン放出症候群	1	5	なし	変更なし	回復	4
			低酸素症	5	8	なし	変更なし	回復	3
			ブドウ球菌感染	9	5P	なし	変更なし	回復	3
			ウイルス性上気道感染	7P	12P	なし	変更なし	回復	3
56	アジア人	4[redacted]歳/女性	閉塞隅角緑内障	3P	20P	関連あるかもしれない	投与中止	回復（後遺症あり）	3
57	白人	6[redacted]歳/男性	蜂巣炎	16P	22P	なし	変更なし	回復	3
			敗血症	16P	22P	なし	変更なし	回復	3
58	アジア人	5[redacted]歳/男性	関節痛	2	-	関連あるかもしれない	変更なし	未回復	3
			悪性新生物	4	51P	おそらく関連なし	投与中止	死亡	4
			発熱	1P	11P	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
59	その他（スリランカ人）	5[redacted]歳/男性	発熱	31	35	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			発熱	36	37	おそらく関連なし	変更なし	回復（後遺症あり）	1
			マグネシウム欠乏	36	37	おそらく関連なし	変更なし	回復	2
			肝機能検査異常	92	120	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
08	白人	5[redacted]歳/女性	疲労	11P	-	おそらく関連なし	投与中止	未回復	3
60	白人	6[redacted]歳/男性	悪性黒色腫	114	53P	関連あるかもしれない	投与中止	回復	3
			C-反応性蛋白増加	6P	112P	おそらく関連なし	投与中止	回復	3
			肺塞栓症	7P	-	おそらく関連なし	投与中止	回復	3
			胸水	29P	112P	おそらく関連なし	変更なし	回復（後遺症あり）	2
61	白人	7[redacted]歳/男性	気管吸引	1P	22P	おそらく関連なし	変更なし	回復（後遺症あり）	3

[a] 治験薬投与開始日からの日数。P が付く場合は治験薬最終投与日からの日数。
有害事象名は MedDRA version 12.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.2.2, Listing 16.2.4.1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 62: NCI 1312 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
09	白人	5[redacted]歳/男性	過敏症	99	101	3	おそらく関連あり	変更なし	回復	2
05	白人	5[redacted]歳/男性	発熱	16	-	-	なし	変更なし	-	3
			疾患進行	8P	15P	8	なし	投与中止	死亡	5
			浮腫	8P	-	-	なし	休薬	-	5
10	白人	7[redacted]歳/女性	呼吸困難	85	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	2
11	白人	4[redacted]歳/女性	血小板減少症	904	23P	24	関連あるかもしれない	投与中止	回復	3
			クレブシエラ感染	2P	9P	8	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			皮膚感染	2P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	3
			低血圧	3P	7P	5	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			低アルブミン血症	5P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	生存	3
			貧血	6P	23P	18	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			リンパ球減少症	6P	23P	18	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
12	白人	7[redacted]歳/男性	下気道感染	6	27	22	関連あるかもしれない	休薬	-	3
			脱水	15	15	1	関連あるかもしれない	変更なし	-	2
13	白人	5[redacted]歳/女性	発熱	114	120	7	おそらく関連なし	休薬	回復	1
			発熱	212	216	5	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			肺臓炎	214	223	10	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			鼻漏	262	276	15	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			発熱	283	287	5	関連あるかもしれない	休薬	回復	1
			インフルエンザ	6P	12P	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
01	白人	6[redacted]歳/男性	感染	14P	31P	18	おそらく関連あり	投与中止	死亡	5
07	白人	8[redacted]歳/男性	発熱性好中球減少症	2	11	10	おそらく関連あり	変更なし	回復	3
			過敏症	2	3	2	おそらく関連あり	変更なし	回復	2
			上室性不整脈	7	11	5	おそらく関連あり	休薬/減量	回復	3
			疾患進行	11	17P	18	なし	投与中止	死亡	5
			発熱	1P	2P	2	おそらく関連あり	休薬/減量	回復	1
			低酸素症	1P	2P	2	おそらく関連あり	休薬/減量	回復	3
14	白人	5[redacted]歳/女性	蜂巣炎	73	88	16	関連あるかもしれない	休薬	回復	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
06	白人	6[redacted]歳/女性	咳嗽	1	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	2
			呼吸困難	1	-	-	おそらく関連なし	変更なし	-	3
			洞性頻脈	1P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	1
			低血圧	1P	11P	11	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			リンパ球減少症	2P	18P	17	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			感染	4P	25P	22	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			低酸素症	5P	16P	12	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			肺臓炎	5P	16P	12	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			肺臓炎	5P	16P	12	関連あるかもしれない	休薬	回復	4
			疾患進行	27P	27P	1	なし	変更なし	死亡	5
15	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6[redacted]歳/男性	医療機器関連感染	3	6	4	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			リンパ球減少症	4	5	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			リンパ球減少症	50	57	8	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			敗血症	58	67	10	関連あるかもしれない	減量	回復	4
			低血圧	58	60	3	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			リンパ球減少症	74	91	18	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			発熱性好中球減少症	79	85	7	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			白血球減少症	79	80	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			好中球減少症	79	91	13	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			医療機器関連感染	93	97	5	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			リンパ球減少症	105	119	15	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			リンパ球減少症	161	182	22	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			発熱	162	165	4	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			低血圧	162	163	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			呼吸困難	182	203	22	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			リンパ球減少症	188	21P	37	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			低リン酸血症	196	21P	29	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
16	アジア人	6[redacted]歳/女性	好中球減少症	651	652	2	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			低血圧	651	652	2	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
17	白人	7[redacted]歳/女性	感染	8	14	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			低血圧	8	14	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			低血圧	29	29	1	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			感染	8P	29P	22	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
02	白人	7[redacted]歳/男性	末梢性感覚ニューロパチー	16	-	-	おそらく関連なし	投与中止	-	3
			死亡	3P	-	-	関連あるかもしれない	投与中止	-	5
18	白人	6[redacted]歳/男性	血小板減少症	3P	-	-	関連あるかもしれない	投与中止	-	4

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
19	白人	[redacted]歳/女性	感染	30	33	4	おそらく関連あり	変更なし	回復	3
			尿路感染	30	32	3	おそらく関連あり	変更なし	回復	3
			心室性不整脈	116	116	1	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	164	166	3	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	164	165	2	関連あるかもしれない	休薬	回復	4
			下痢	195	213	19	関連あるかもしれない	変更なし	悪化	2
			食欲減退	195	220	26	関連あるかもしれない	減量	改善	4
			低アルブミン血症	206	220	15	関連あるかもしれない	変更なし	改善	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	219	222	4	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			低カルシウム血症	234	6P	9	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			食欲減退	5P	17P	13	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			脱水	5P	11P	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			低カリウム血症	5P	6P	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			下痢	7P	17P	11	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			低アルブミン血症	9P	17P	9	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18P	33P	16	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
20	白人	[redacted]歳/女性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	4	3	関連あるかもしれない	-	回復	3
			高ビリルビン血症	21P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	改善	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	改善	3
21	黒人又はアフリカ系アメリカ人	[redacted]歳/男性	塞栓症	15P	-	-	おそらく関連なし	投与中止	-	4
22	白人	[redacted]歳/男性	高ビリルビン血症	9	15	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			高ビリルビン血症	16	28	13	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			高ビリルビン血症	1P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	3
23	白人	[redacted]歳/女性	高尿酸血症	9	10	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			腟出血	147	156	10	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			出血	147	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	3
			血小板減少症	149	152	4	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			貧血	153	156	4	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
			溶血	155	156	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
24	白人	7[redacted]歳/女性	脱水	73	73	1	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			失神	73	73	1	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			低血圧	73	76	4	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
25	白人	5[redacted]歳/男性	高尿酸血症	2	28	27	関連あるかもしれない	変更なし	回復	4
			発熱	58	60	3	おそらく関連あり	変更なし	回復	3
26	白人	5[redacted]歳/女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30	56	27	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	56	27	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	58	84	27	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58	84	27	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	118	124	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	118	124	7	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
27	白人	6[redacted]歳/女性	発熱	16	20	5	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			貧血	17	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	3
			白血球減少症	29	-	-	おそらく関連あり	休薬	-	4
			好中球減少症	29	-	-	おそらく関連あり	休薬	-	4
			血小板減少症	29	-	-	関連あるかもしれない	減量	-	4
			好中球減少性感染	30	-	-	おそらく関連なし	減量	-	3
			濃厚赤血球輸血	32	32	1	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			血小板輸血	34	34	1	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13P	25P	13	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16P	30P	15	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
28	白人	7[redacted]歳/男性	医療機器関連感染	672	686	15	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			心室性不整脈	1821	1822	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	1
			浮動性めまい	6P	9P	4	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			失神	6P	6P	1	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
29	白人	6[redacted]歳/男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	36	21	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	2
			会話障害	1P	-	-	なし	変更なし	-	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
08	アジア人	4[redacted]歳/男性	嘔吐	421	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	3
			貧血	1P	-	-	おそらく関連なし	変更なし	-	3
			血小板減少症	1P	-	-	おそらく関連なし	休薬	-	3
			高ビリルビン血症	1P	-	-	おそらく関連なし	投与中止	-	4
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1P	-	-	おそらく関連なし	投与中止	死亡	5
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4P	-	-	おそらく関連なし	投与中止	-	4
			発熱	5P	-	-	おそらく関連なし	休薬	-	3
			脱水	5P	-	-	関連あるかもしれない	変更なし	-	3
			低カルシウム血症	5P	-	-	おそらく関連なし	変更なし	-	3
			低酸素症	9P	-	-	おそらく関連なし	休薬	-	4
			濃厚赤血球輸血	9P	9P	1	おそらく関連なし	休薬	治療	3
			血小板輸血	9P	9P	1	おそらく関連なし	休薬	治療	3
			リンパ腫	13P	-	-	関連あるかもしれない	休薬	-	4
30	白人	5[redacted]歳/男性	背部痛	1	1	1	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			嘔吐	4	5	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			イレウス	19	22	4	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			腹痛	36	1P	9	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			発熱	36	37	2	関連あるかもしれない	変更なし	回復	1
			貧血	37	37	1	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			低カルシウム血症	37	9P	16	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
			嘔吐	1P	3P	3	関連あるかもしれない	変更なし	回復	3
03	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7[redacted]歳/男性	疾患進行	8P	-	-	なし	投与中止	-	5
			呼吸困難	9P	-	-	おそらく関連なし	投与中止	-	4
04	白人	6[redacted]歳/男性	疾患進行	5P	11P	7	おそらく関連なし	投与中止	死亡	5

[a] 治験薬投与開始日からの日数。P が付く場合は治験薬最終投与日からの日数。
有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 63: ROMI-ADVM-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日*（日）	消失日*（日）	発現期間（日）	治験薬との関連性		治験薬の処置		転帰	グレード
							ロミデプシン	ケトコナゾール	ロミデプシン	ケトコナゾール		
01	白人	7[redacted]歳/女性	肺炎	Day 7	Day 12	6	なし	なし	該当せず	該当せず	回復	3
			全身健康状態低下	Day 33	Day 33	1	なし	なし	該当せず	該当せず	死亡	5
02	白人	5[redacted]歳/男性	肺炎	Day 7	Day 15	9	なし	なし	投与中止	該当せず	回復	3
			全身健康状態低下	Day 17	Day 17	1	なし	なし	該当せず	該当せず	死亡	5
04	白人	7[redacted]歳/男性	心房細動	Day 15	Day 17	3	あり	なし	該当せず	該当せず	回復	3
03	白人	8[redacted]歳/男性	胆管癌	Day 34	Day 40	7	なし	なし	該当せず	該当せず	死亡	5

有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.10, Listing 16.2.4.1

Table 64: ROMI-ADVM-002 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日*（日）	消失日*（日）	発現期間（日）	治験薬との関連性		治験薬の処置		転帰	グレード
							ロミデプシン	リファンピン	ロミデプシン	リファンピン		
01	白人	5[redacted]歳/女性	貧血	Day 3	Day 4	2	なし	なし	該当せず	該当せず	回復	3
			嘔吐	Day 10	Day 10	1	あり	なし	該当せず	該当せず	回復	3
			疲労	Day 10	Day 12	3	あり	なし	該当せず	該当せず	回復	3
			悪心	Day 10	Day 22	13	あり	なし	該当せず	該当せず	回復	3
			疲労	Day 12	-	-	あり	あり	該当せず	該当せず	継続中	2
			血小板減少症	Day 12	Day 13	2	あり	なし	該当せず	該当せず	回復	4
02	白人	6[redacted]歳/男性	メレナ	Day 9	Day 18	10	なし	なし	該当せず	該当せず	回復	1
			貧血	Day10	Day 11	2	なし	なし	該当せず	該当せず	回復	2

有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.10, Listing 16.2.4.1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 65: GPI-06-0005 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧

患者番号*	人種	年齢/性別	有害事象（PT）	発現時期（日）[a]	消失時期（日）[a]	発現期間（日）	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰	グレード
03	白人	[redacted]歳/男性	悪心	4P	6P	3	おそらく関連あり	該当せず	回復（後遺症あり）	3
			嘔吐 NOS	4P	6P	3	おそらく関連あり	該当せず	回復	3
04	白人	[redacted]歳/女性	水腎症	13P	15P	3	なし	該当せず	回復	3
05	白人	[redacted]歳/男性	皮膚出血	7P	12P	6	おそらく関連なし	投与中止	回復	2
06	白人	[redacted]歳/男性	股関節部骨折	8	22	15	なし	休薬	回復	3
			嚥下性肺臓炎	10	22	13	なし	該当せず	回復	2
			細菌性肺炎 NOS	45	52	8	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			肺炎 NOS	5P	13P	9	なし	休薬	回復	3
02	白人	[redacted]歳/女性	異常行動 NOS	52	64	13	おそらく関連なし	休薬	回復	3
			肺炎 NOS	8P	13P	6	なし	該当せず	回復	3
			失神	8P	13P	6	おそらく関連なし	変更なし	回復	3
			十二指腸潰瘍	31P	40P	10	なし	該当せず	回復	2
01	白人	[redacted]歳/女性	心嚢液貯留	3P	24P	22	なし	該当せず	回復	4
			悪性新生物進行	26P	26P	1	なし	変更なし	死亡	5
07	黒人又はアフリカ系アメリカ人	[redacted]歳/女性	精神状態変化	15P	21P	7	なし	該当せず	回復	2
08	白人	[redacted]歳/男性	発熱性好中球減少症	12	15	4	おそらく関連あり	休薬	回復	3
			関節痛	8P	継続中	-	なし	投与中止	未回復	3
09	白人	[redacted]歳/女性	脱水	11P	12P	2	関連あるかもしれない	休薬	回復	3
10	白人	[redacted]歳/女性	心房細動	153	155	3	関連あるかもしれない	該当せず	回復	2
			悪心	573	9P	10	関連あるかもしれない	該当せず	回復	2
			下痢 NOS	1P	9P	9	なし	該当せず	回復	2
			直腸出血	1P	9P	9	なし	休薬	回復	3
			嘔吐 NOS	2P	9P	8	関連あるかもしれない	変更なし	回復	2
11	白人	[redacted]歳/女性	下痢 NOS	3P	8P	6	関連あるかもしれない	投与中止	回復	3
			疲労	3P	8P	6	おそらく関連あり	投与中止	回復	3
12	白人	[redacted]歳/男性	心房細動	1P	2P	2	おそらく関連あり	投与中止	回復	2
13	白人	[redacted]歳/男性	水腎症	5P	7P	3	なし	該当せず	回復	3

[a] 治験薬投与開始日からの日数。P が付く場合は治験薬最終投与日からの日数。
有害事象名は MedDRA version 6.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.2.2, Listing 16.2.4.1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

1. 参考文献

医療用医薬品添付文書「アドセトリス®点滴静注用 50mg」2015 年 10 月改訂（第 3 版）.

医療用医薬品添付文書「ポテリジオ®点滴静注 20mg」2015 年 5 月改訂（第 5 版）.

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

Becker TK, Yeung SCJ. Drug-induced QT interval prolongation in cancer patients. Oncol Rev 2010;4(4):223-32.

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

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-86.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.

Ette EI, Williams PJ, Kim YH, Lane JR, Liu MJ, Capparelli EV. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol 2003;43(6):610-23.

Ette EI, Chu HM, Godfrey CJ. Data supplementation: a pharmacokinetic/pharmacodynamic knowledge creation approach for characterizing an unexplored region of the response surface. Pharm Res 2005;22(4):523-31.

Food and Drug Administration. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 1998.

Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2005;23(21):4652-61.

Murata M, Towatari M, Kosugi H, Tanimoto M, Ueda R, Saito H, et al. Apoptotic cytotoxic effects of a histone deacetylase inhibitor, FK228, on malignant lymphoid cells. Jpn J Cancer Res 2000;91(11):1154-60.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) non-Hodgkin's lymphomas Version 3.2016.

Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2014;32(11):1157-63.

Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CHM, Doroshow JH, et al. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): implications for chemotherapy dosing. J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14S):abstract 6051.

Peart MJ, Tainton KM, Ruefli AA, Dear AE, Sedelies KA, O'Reilly LA, et al. Novel mechanisms of apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors. Cancer Res 2003;63(15):4460-71.

Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CHM, Remick SC, Doroshow JH, LoRusso PA, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. J Clin Oncol 2008;26(4):563-9.

Robey RW, Shukla S, Finley EM, Oldham RK, Barnett D, Ambudkar SV, et al. Inhibition of P-glycoprotein (ABCB1)- and multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1)-mediated transport by the orally administered inhibitor, CBT-1®. Biochem Pharmacol 2008;75(6):1302-12.

Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. Hematol Oncol 2008;26(1):8-20.

Sasakawa Y, Naoe Y, Inoue T, Sasakawa T, Matsuo M, Manda T, et al. Effects of FK228, a novel histone deacetylase inhibitor, on human lymphoma U-937 cells in vitro and in vivo. Biochem Pharmacol 2002;64(7):1079-90.

Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 1991;74(1):53-63.

Ueda H, Nakajima H, Hori Y, Fujita T, Nishimura M, Goto T, Okuhara M. FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by Chromobacterium violaceum No. 968. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties, and antitumor activity. J Antibiot 1994a;47(3):301-10.

Ueda H, Nakajima H, Hori Y, Goto T, Okuhara M. Action of FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by Chromobacterium violaceum no. 968, on Ha-ras transformed NIH3T3 cells. Biosci Biotech Biochem 1994b;58(9):1579-83.

TABLE OF CONTENTS

1.　第 1 相試験【T-95-0077】（海外）....3
1.1.　試験の概要....3
1.2.　試験成績の詳細....7
1.2.1.　患者の内訳....7
1.2.2.　解析対象集団....7
1.2.3.　患者背景....8
1.2.4.　有効性の結果....9
1.2.5.　薬物動態の結果....9
1.2.5.1.　血漿中ロミデプシン濃度....9
1.2.5.2.　ロミデプシンの薬物動態パラメータ....10
1.2.5.3.　薬物動態の結論....11
1.2.6.　安全性の結果....11
1.2.6.1.　治験薬の曝露状況....11
1.2.6.2.　最大耐量（MTD）の検討....12
1.2.6.3.　有害事象....13
1.2.6.4.　死亡....16
1.2.6.5.　重篤な有害事象....16
1.2.6.6.　臨床検査....16
1.2.6.7.　心電図....16
1.2.6.8.　安全性の結論....17
1.3.　全体の結論....17

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【T-95-0077】の概要 3
Table 2: 患者の内訳 7
Table 3: 解析対象集団の定義 8
Table 4: 解析対象集団の内訳 8
Table 5: 患者背景 8
Table 6: ロミデプシンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態解析対象集団） 10
Table 7: 治験薬の最大投与サイクル数（安全性解析対象集団） 12
Table 8: 用量制限毒性（DLT）の発現状況（サイクル 1） 13
Table 9: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 13
Table 10: 心電図の変化 17

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値） 9
Figure 2: ロミデプシンの AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差） 11

1. 第 1 相試験【T-95-0077】（海外）

1.1. 試験の概要

難治性の悪性腫瘍患者を対象に、米国国立がん研究所（NCI）が海外で実施し、Fujisawa Healthcare, Inc.が報告した第 1 相試験【治験実施計画書番号：T-95-0077】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【T-95-0077】の概要

治験の標題： 難治性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静脈内投与する第 1 相試験	
治験実施計画書番号：T-95-0077	
治験実施施設：米国 2 施設	
治験期間： 最初の患者の登録日：1997 年 8 月 最後の患者の登録日：1999 年 11 月	**開発 Phase：** 第 1 相
目的： 1.　主要目的 難治性の悪性腫瘍患者を対象に 1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1 及び 5 日目にロミデプシンを 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）したときの最大耐量（MTD）、安全性、薬物動態を評価する。 2.　副次目的 ロミデプシンの抗腫瘍効果を評価する。	
治験方法： 本試験は、難治性の固形悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、ロミデプシンを点滴静注したときの MTD、安全性、薬物動態を評価した。 適格であることが確認された患者は、ロミデプシンの用量コホート（1.00、1.70、2.50、3.50、6.50、9.10、12.70、17.80 又は 24.90 mg/m^2）に対して低い用量から順に登録され、1 サイクルを 21 日間として各サイクルの 1 及び 5 日目にロミデプシンの該当用量を 4 時間点滴静注された。 まず、患者 3 名を最初の検討用量コホート（1.00 mg/m^2）に登録し、サイクル 1（21 日間）での用量制限毒性（DLT：グレード 4 以上の血液学的毒性、又は脱毛症を除くグレード 3 以上の非血液学的毒性）の発現状況を観察した。その結果、いずれの患者にも DLT が認められなかった場合、新たな 3 名を次の検討用量コホートに登録することとした。また、3 名中 1 名に DLT が発現した場合には同じ用量コホートに 3 名を追加登録し、計 6 名で DLT の発現状況を評価した。その結果、DLT が 6 名中 1 名のみに発現した場合は次の検討用量コホートに移行して新たに患者を登録する一方、DLT が 6 名中 2 名以上に発現した場合はそれ以上用量を漸増しないこととした。最終的に DLT の発現が 6 名中 2 名未満であった最大用量を MTD と定義した。また、MTD の確定後、MTD の用量群に新たに 6 名を追加登録し、忍容性をさらに評価することとした。 最初の検討用量コホート（1.00 mg/m^2）に登録された患者でのサイクル 1 の 1 及び 5 日目の投与は ICU で行われ、5 日目の投与 24 時間後まで心機能のモニタリングも実施された。また、その後も 5 日間は詳細に観察するため ICU に滞在することとした。サイクル 2 以降の投与及び他の用量コホートでの投与は腫瘍科入院病棟で行われた。病勢進行が認められた患者では治験薬の投与を中止した。 有効性及び安全性の観察検査は規定の時期に実施した。また、薬物動態評価のための血液検体はサイクル 1 及び 2 の 1 日目の治験薬投与開始前、投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、7、10、16、24、48 時間後に採取し、さらに投与 96 時間後（5 日目の治験薬投与開始前）、100 時間後（5 日目の投与終了時）、103 時間後（5 日目の投与終了 3 時間後）にも採取し、血漿中濃度は API LC/MS/MS 法を用いて測定した。	

患者数（計画時及び解析時）：
計画時　用量漸増及び DLT の発現状況に依存
解析時　登録数：38 名、治験薬投与患者数：38 名、安全性解析対象集団：38 名、
　　薬物動態解析対象集団：35 名

診断及び組入れ基準：
1.　選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。
1) 組織学的に難治性の固形悪性腫瘍を有することが確認された患者（治験薬投与前後に mdr-1 測定用の生検を実施できる患者が好ましい）
2) 罹患している疾患に対し、治癒する可能性がある又は確実に延命できる標準治療がない患者
3) 年齢 18 歳以上の患者
4) 余命 12 週以上が期待できる患者
5) 対象疾患及び本試験の計画内容を十分に理解し、同意書に署名できる患者
6) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2 で、最近の体重の減少が平均体重の > 10%でない患者
7) 1 日の経口摂取カロリーが ≥ 1200 キロカロリーである患者
8) NCI に再来院して追跡調査を受ける意志のある患者
9) 以下の臨床検査値を有する患者
   - 好中球絶対数が ≥ 1000/μL、血小板数が ≥ 100,000/μL
   - プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間が ≤ 正常値上限 × 1.1
   - 総ビリルビン及び直接ビリルビンが ≤ 正常値上限 × 1.5
   - AST が ≤ 正常値上限 × 3
   - 血清クレアチニンが ≤ 正常値上限 × 1.5
   - 登録前 6 週間以内に実施したマルチゲート収集スキャン又は心電図で駆出率が ≥ 45%

2.　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。
1) 以下のいずれかの治療歴を有する患者
   - 過去 4 週間以内の化学療法歴
   - 総量が 360 mg/m^2 を超えるドキソルビシンによる治療歴
   - 過去 6 週間以内のニトロソウレア／マイトマイシン C による治療歴
   - 過去 4 週間以内の生物製剤による治療歴
   - 治験薬投与開始前 3 週間以内の放射線療法歴、又は骨髄の > 25%の範囲に対する放射線療法歴
2) コントロール不良の感染症を有する患者（HIV 陽性患者も含む）
3) 狭心症、冠動脈疾患、うっ血性心不全、弁膜性心疾患、不整脈、心筋症などの心疾患の病歴を有する患者（心疾患の病歴や所見が曖昧な患者の本試験への登録の適格性は心臓専門医が評価）
4) 妊娠中又は授乳中の女性患者
5) 適切な避妊措置を取らない生殖可能な男性患者又は女性患者
6) 中枢神経系へのがん転移又はがん転移歴を有する患者
7) 発作性疾患、コントロール不良の高血圧、骨髄異形成症候群等の重篤な疾患を合併している患者
8) 21 日以内に大手術を受けた患者
9) 放射線療法、化学療法、免疫療法又はホルモン療法が実施されている患者

治験薬、用法・用量：
1.　治験薬

ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。

2.　用法・用量

1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1 及び 5 日目にロミデプシンの 1.00、1.70、2.50、3.50、6.50、9.10、12.70、17.80 又は 24.90 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する。

治療期間：
治験薬の投与は、病勢進行、DLT が 3 週間を超えて未回復、試験継続が困難な合併症発現、又は同意撤回まで、あるいは治験責任医師の判断で治験薬投与中止となるまで継続可であった。

評価項目：
1.　最大耐量（MTD）
DLT の発現が 6 名中 2 名未満であった最大用量

2.　薬物動態
薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} 等）

3.　安全性
有害事象、臨床検査、心電図等

4.　有効性
抗腫瘍効果

統計手法：
1.　薬物動態
ロミデプシンの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

2.　安全性
有害事象（DLT を含む）は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてコード化し、グレードは NCI 共通毒性規準（CTC）を用いて判定した。有害事象は用量別、グレード別に集計した。

3.　有効性
抗腫瘍効果に対して統計手法を用いた解析は実施しなかった。

結果の要約：
1.　患者背景
本試験には 38 名が登録され、各用量コホートに割り付けられた。全 38 名に対し、サイクル 1 では各用量コホートでの該当用量の治験薬が投与された。また、サイクル 2 以降も含めた試験全体としては、治験薬の増量又は減量によって 38 名中 6 名に 2 つ以上の異なる用量が投与された。
38 名全体で、男性が 21 名（55.3%）、女性が 17 名（44.7%）であり、人種は白人が 34 名（89.5%）であった。また、年齢の中央値は 53.5 歳（範囲 23.0～75.0 歳）であった。原疾患の主な悪性腫瘍としては、泌尿生殖器系が 12 名（31.6%）、消化器系が 11 名（28.9%）であった。

2.　有効性の結果
本試験では 1 名が部分寛解を示した。

3.　薬物動態の結果
難治性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンを 1.00～24.90 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度はほとんどの場合投与中に C_{max} に到達し、投与終了後に指数関数的に減少した。
各用量別の薬物動態パラメータに対して、反復投与による影響は認められなかった。また、全サイクルの併合データでは、用量間で評価データ数の違いやデータのばらつきはあるものの、C_{max} 及び AUC_{inf}（いずれも平均値）は用量増加に伴ってほぼ比例的に増加した。Cl_{tot} 及び V_{ss}（いずれも平均値）は総じて用量に依存しなかった。

4.　安全性の結果
難治性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD

は 17.80 mg/m^2 であった。
有害事象はほぼすべての患者に発現した。発現した主な有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「無力症」、「発熱」、「心筋虚血」、「食欲減退」、「低カルシウム血症」であった。本試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。

結論：
難治性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は 17.80 mg/m^2 であった。
難治性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンを 1.00～24.90 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したとき、各用量での薬物動態パラメータに反復投与による影響は認められなかった。また、用量間で評価データ数の違いやデータのばらつきはあるものの、C_{max} 及び AUC_{inf}（いずれも平均値）は用量増加に伴ってほぼ比例的に増加した。
また、安全性では、発現した主な有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「無力症」、「発熱」、「食欲減退」、「心筋虚血」、「低カルシウム血症」であった。

報告書作成日：
L2000000064（治験総括報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
L2000000066（薬物動態に関する報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
KNR010085（心臓への影響に関する報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
KNR010087（心臓への影響に関する報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1.2. 試験成績の詳細

1.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には 38 名が登録され、各用量コホートに割り付けられた。全 38 名に対し、サイクル 1 では各用量コホートでの該当用量の治験薬が投与された。

また、サイクル 2 以降も含めた試験全体としては、治験薬の増量又は減量によって 38 名中 6 名に 2 つ以上の異なる用量が投与された。

Table 2:　患者の内訳

登録患者数	**38**	
治験薬投与患者数	**38**	
用量コホート（mg/m^2）	**割り付け患者数[a]**	**試験全体での投与患者数[b]**
1.00	3	3
1.70	3	3
2.50	3	3
3.50	1	1
6.50	3	3
9.10	4	4
12.70	3	5
17.80	10	15
24.90	8	8
計	38	45

[a] 各用量コホートに初回に割り付けられ、サイクル 1 で該当用量の治験薬が投与された患者数
[b] 試験全体で該当用量の治験薬が投与された患者数（2 つ以上の異なる用量が投与された患者は、各用量コホート別に 1 とカウントした）
Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 Table 13.1.1

1.2.2. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 3 に、解析対象集団の内訳を Table 4 に示す。

本試験には 38 名が登録されて各用量コホートに割り付けられた後、全員に治験薬が投与されたことから、当該 38 名を全体としての安全性解析対象集団とした。なお、38 名中 6 名には 2 つ以上の異なる用量が投与されたことから、各用量別の安全性は該当用量が投与された患者を対象に評価することとした。

また、MTD 評価集団として、登録された 38 名全員が最初に割り付けられた用量コホートで治験薬が投与されサイクル 1 の評価を終了したことから、当該 38 名を全体としての MTD 評価集団とし、各用量コホート別のサイクル 1 での DLT の発現状況は各用量コホートに最初に割り付けられた患者を対象に評価することとした。

薬物動態解析対象集団としては、治験薬が投与された 38 名中 35 名で評価可能な薬物動態プロファイルが得られたことから、当該 35 名を全体としての薬物動態解析対象集団とした。また、35 名中 6 名では異なる 2 用量で評価可能な薬物動態プロファイルが得られており、サイクル 1 及び 2 での各用量別の薬物動態は該当用量の薬物動態プロファイルを有する患者を対象に評価することとした。

Table 3:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定　　義
MTD 評価集団	治験薬が 1 回でも投与され、サイクル 1 の評価を終了した患者集団
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与された患者集団
薬物動態解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有する患者集団

Table 4:　解析対象集団の内訳

解析対象集団	内　　訳
MTD 評価集団	38 名 （1.00 mg/m^2：3 名、1.70 mg/m^2：3 名、2.50 mg/m^2：3 名、3.50 mg/m^2：1 名、6.50 mg/m^2：3 名、9.10 mg/m^2：4 名、12.70 mg/m^2：3 名、17.80 mg/m^2：10 名、24.90 mg/m^2：8 名）
安全性解析対象集団	38 名 （1.00 mg/m^2：3 名、1.70 mg/m^2：3 名、2.50 mg/m^2：3 名、3.50 mg/m^2：1 名、6.50 mg/m^2：3 名、9.10 mg/m^2：4 名、12.70 mg/m^2：5 名、17.80 mg/m^2：15 名、24.90 mg/m^2：8 名）
薬物動態解析対象集団	35 名 （サイクル 1、2 の各用量別で該当用量の薬物動態プロファイルを有する患者を対象）

1.2.3.　患者背景

登録された 38 名での患者背景を Table 5 に示す。

38 名全体で、男性が 21 名（55.3%）、女性が 17 名（44.7%）であり、人種は白人が 34 名（89.5%）であった。また、年齢の中央値は 53.5 歳（範囲 23.0～75.0 歳）であった。原疾患の主な悪性腫瘍としては、泌尿生殖器系が 12 名（31.6%）、消化器系が 11 名（28.9%）であった。

Table 5:　患者背景

		用量コホート（mg/m^2）									全体
		1.00	**1.70**	**2.50**	**3.50**	**6.50**	**9.10**	**12.70**	**17.80**	**24.90**	
割り付け患者数[a]		**3**	**3**	**3**	**1**	**3**	**4**	**3**	**10**	**8**	**38**
性別	女性	0	2	2	0	2	2	1	5	3	17 (44.7%)
	男性	3	1	1	1	1	2	2	5	5	21 (55.3%)
人種	白人	2	3	3	0	3	4	3	9	7	34 (89.5%)
	黒人	1	0	0	1	0	0	0	0	1	3 (7.9%)
	その他	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (2.6%)
年齢（歳）	中央値	54.0	61.0	59.0	27.0	52.0	40.0	43.0	50.0	56.0	53.5
	最小値	54.0	50.0	59.0	27.0	50.0	32.0	42.0	23.0	40.0	23.0
	最大値	69.0	70.0	75.0	27.0	61.0	58.0	68.0	66.0	70.0	75.0
原疾患	頭頸部	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2 (5.3%)
	泌尿生殖器	2	0	0	1	1	1	2	3	2	12 (31.6%)
	消化器	1	3	1	0	1	1	1	2	1	11 (28.9%)
	乳房	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2 (5.3%)
	黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	1	4	5 (13.2%)
	肉腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2 (5.3%)
	その他[b]	0	0	2	0	0	0	0	1	1	4 (10.5%)

[a] 各用量コホートに初回に割り付けられ、サイクル 1 で該当用量の治験薬が投与された患者数
[b] 2.50 mg/m^{2}の 2 名：胸腔内、17.80 mg/m^{2}の 1 名：リンパ腫、24.90 mg/m^{2}の 1 名：肺
Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 Table 13.2.1, Table 13.2.2

1.2.4.　有効性の結果

本試験では 1 名が部分寛解を示した。

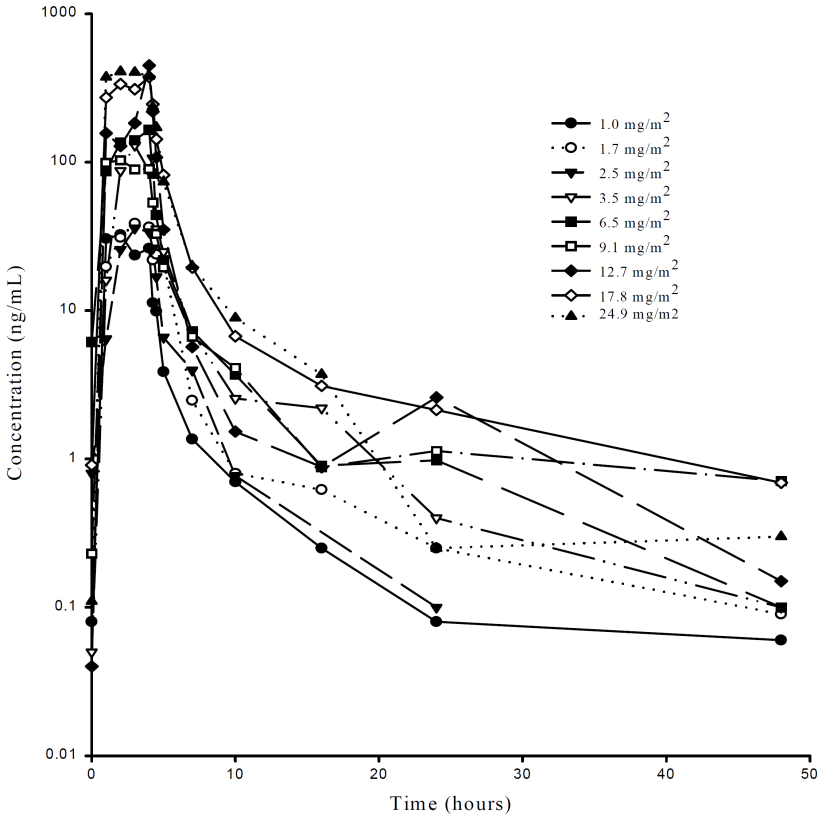
1.2.5.　薬物動態の結果

1.2.5.1.　血漿中ロミデプシン濃度

ロミデプシンを 1.00～24.90 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移を Figure 1 に示す。なお、用量別の血漿中ロミデプシン濃度の推移は初回投与時とそれ以降の反復投与時とで明らかな違いは認められなかったため、これらのデータを併合して示した。

血漿中ロミデプシン濃度は、ほとんどの場合投与中に C_{max} に到達し、投与終了後に指数関数的に減少した。

Figure 1:　血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値）



Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000066 in text Figure 1

1.2.5.2. ロミデプシンの薬物動態パラメータ

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を Table 6 に、AUC_{inf}（全サイクル）の用量別の分布を Figure 2 に示す。

各用量別の薬物動態パラメータに対して、サイクル 1 とサイクル 2 の間で明らかな違いはみられず、反復投与による影響は認められなかった。また、全サイクルの併合データでは、用量間で評価データ数の違いやデータのばらつきはあるものの、C_{max} 及び AUC_{inf}（いずれも平均値）は用量増加に伴ってほぼ比例的に増加した。Cl_{tot} 及び V_{ss}（いずれも平均値）は総じて用量に依存しなかった。

Table 6:　ロミデプシンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

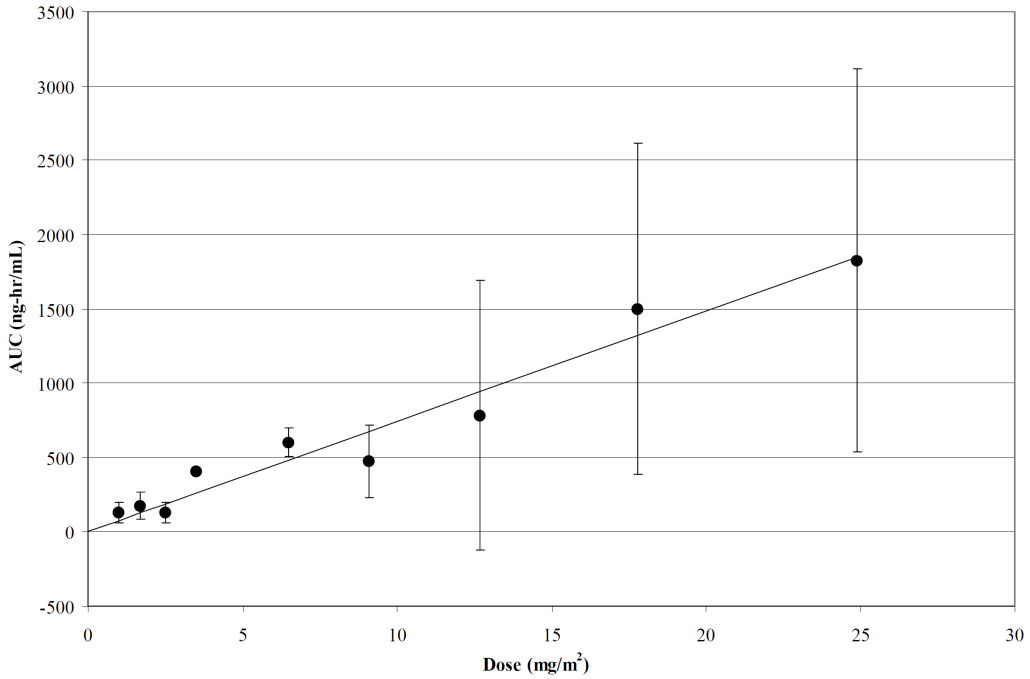
	用量コホート (mg/m^2)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L/m^2)	Cl_{tot} ($mL/min/m^2$)
サイクル 1	1.00	3	36.9 ± 31.0	133 ± 91	140 ± 91	2.2 ± NA	6.8 ± NA	158 ± 95
	1.70	3	34.2 ± 11.5	156 ± 66	164 ± 73	15.1 ± 8.7	34.7 ± 17.1	207 ± 118
	2.50	3	40.0 ± 35.6	108 ± 90	108 ± 90	3.4 ± NA	34.9 ± 22.1	567 ± 338
	3.50	1	81.0 ± NA	234 ± NA	235 ± NA	11.8 ± NA	38.3 ± NA	248 ± NA
	6.50	3	185.7 ± 62.6	535 ± 49	537 ± 49	7.3 ± 2.7	17.9 ± 3.7	203 ± 18
	9.10	4	177.7 ± 40.7	548 ± 175	569 ± 175	10.5 ± 6.2	37.7 ± 30.6	288 ± 95
	12.70	2	187.6 ± NA	349 ± NA	357 ± NA	13.3 ± NA	119.5 ± NA	593 ± NA
	17.80	7	632.3 ± 402.4	1949 ± 1505	1968 ± 1508	11.5 ± 1.6	28.8 ± 23.5	209 ± 112
	24.90	8	491.6 ± 350.7	1893 ± 1533	1902 ± 1543	8.0 ± 4.7	19.3 ± 8.7	325 ± 177
サイクル 2	1.00	2	32.2 ± NA	109 ± NA	112 ± NA	2.1 ± NA	7.4 ± NA	161 ± NA
	1.70	2	50.7 ± NA	189 ± NA	191 ± NA	6.5 ± NA	15.9 ± NA	208 ± NA
	2.50	3	59.1 ± 31.2	146 ± 54	147 ± 55	2.2 ± 1.6	35.7 ± 15.4	307 ± 97
	3.50	1	200.1 ± NA	570 ± NA	578 ± NA	7.2 ± NA	14.6 ± NA	101 ± NA
	6.50	2	251.0 ± NA	693 ± NA	696 ± NA	8.8 ± NA	28.2 ± NA	156 ± NA
	9.10	3	153.1 ± 68.4	419 ± 288	421 ± 287	5.8 ± 4.0	45.5 ± 23.5	465 ± 230
	12.70	3	323.3 ± 443.1	914 ± 1235	918 ± 1235	8.8 ± NA	79.2 ± 69.8	721 ± 550
	17.80	7	421.5 ± 160.6	1541 ± 597	1563 ± 609	10.1 ± 5.0	30.3 ± 15.3	215 ± 77
	24.90	4	451.9 ± 280.7	1741 ± 1021	1747 ± 1026	9.3 ± 5.6	15.9 ± 5.7	327 ± 215
全サイクル[a]	1.00	5	35.0 ± 22.8	123 ± 68	128 ± 70	2.2 ± 0.5	7.1 ± 2.7	159 ± 74
	1.70	5	40.8 ± 20.9	169 ± 87	175 ± 90	11.7 ± 8.6	27.1 ± 16.1	207 ± 115
	2.50	6	49.6 ± 31.7	127 ± 69	128 ± 70	2.7 ± 2.0	35.3 ± 17.0	437 ± 264
	3.50	2	140.6 ± NA	402 ± NA	407 ± NA	9.5 ± NA	26.5 ± NA	174 ± NA
	6.50	5	211.8 ± 77.1	598 ± 96	601 ± 96	7.9 ± 2.7	22.0 ± 6.8	184 ± 29
	9.10[a]	9	151.0 ± 65.4	462 ± 243	472 ± 246	6.8 ± 5.1	37.9 ± 25.6	348 ± 169
	12.70[a]	6	274.6 ± 320.5	778 ± 907	783 ± 906	9.6 ± 4.4	76.0 ± 60.2	604 ± 437
	17.80[a]	18	447.9 ± 314.8	1483 ± 1109	1500 ± 1116	9.7 ± 4.1	28.7 ± 17.7	303 ± 227
	24.90[a]	13	474.7 ± 303.2	1817 ± 1282	1825 ± 1291	8.5 ± 4.5	19.5 ± 8.8	322 ± 173

N = 各用量コホートでの薬物動態プロファイル数; NA = 該当なし

[a] 一部、サイクル 3、4 又は 6 でのデータを含む

Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000066 Table 9.11～Table 9.19

Figure 2: ロミデプシンの AUC_{inf}（平均値 ± 標準偏差）



Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000066 in text Figure 2

1.2.5.3. 薬物動態の結論

難治性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンを 1.00～24.90 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度はほとんどの場合投与中に C_{max} に到達し、投与終了後に指数関数的に減少した。

各用量別の薬物動態パラメータに対して、反復投与による影響は認められなかった。また、全サイクルの併合データでは、用量間で評価データ数の違いやデータのばらつきはあるものの、C_{max} 及び AUC_{inf}（いずれも平均値）は用量増加に伴ってほぼ比例的に増加した。Cl_{tot} 及び V_{ss}（いずれも平均値）は総じて用量に依存しなかった。

1.2.6. 安全性の結果

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 38 名とした。なお、38 名中 6 名には 2 つ以上の異なる用量が投与されたことから、各用量別の安全性は該当用量が投与された患者を対象に評価することとした。

1.2.6.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の用量コホート別の最大投与サイクル数を Table 7 に示す。

Table 7:　治験薬の最大投与サイクル数（安全性解析対象集団）

用量コホート（mg/m^2）	評価患者数[a]	最大投与サイクル数[b]			
		1	2	3	4
1.00	3	1	1	1	0
1.70	3	1	2	0	0
2.50	3	0	3	0	0
3.50	1	0	1	0	0
6.50	3	1	2	0	0
9.10	4	0	2	1	1
12.70	5	2	1	2	0
17.80	15	4	7	3	1
24.90	8	4	2	2	0

[a] 試験全体で該当用量の治験薬が投与された患者数（2 つ以上の異なる用量が投与された患者は、各用量コホート別に 1 とカウントした）
[b] サイクル＝1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1 及び 5 日目に治験薬を投与
Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 Table 13.3.2

1.2.6.2.　最大耐量（MTD）の検討

MTD はサイクル 1 での DLT（グレード 4 以上の血液学的毒性、又は脱毛症を除くグレード 3 以上の非血液学的毒性）の発現状況に基づき決定した。また、MTD 決定後、MTD の用量群にさらに 6 名を追加登録し、MTD での毒性を十分評価することとした。

サイクル 1 での DLT の発現状況を Table 8 に示す。

1.70 mg/m^2 群では、1 名に尿路感染によるグレード 3 の「発熱」が発現した。当該患者では「血中アルカリホスファターゼ増加」のグレード 3 への悪化（登録前はグレード 2）も認められた。治験責任医師によって治験薬との関連性は否定されたことから、次の用量コホートの検討へ移行した。

6.50 mg/m^2 群では、1 名にグレード 3 の「肝機能検査異常」の再発（登録前にも同様の所見あり）が認められた。当該事象は最終的に治験責任医師によって DLT ではないと判断された。

9.10 mg/m^2 群では、1 名に「悪心」が発現し、Fujisawa Healthcare, Inc.により DLT の定義に該当するとされたが、治験責任医師はグレード 2 と判定したことから、次の用量コホートの検討へ移行した。

12.70 mg/m^2 群では、1 名にグレード 3 の「発熱」が発現したが、治験責任医師によって治験薬との関連性はないと判断された。

17.80 mg/m^2 群では、最初の登録された 3 名に DLT は認められなかった。

24.90 mg/m^2 群では、最初に登録された 4 名に DLT は認められず、新たに 4 名が追加登録されたが、追加された 4 名全員に DLT が発現した。

治験実施計画書に則って、MTD は 17.80 mg/m^2 と決定した。17.80 mg/m^2 群に新たに 7 名を追加登録して毒性を評価した結果、7 名中 2 名でサイクル 1 に DLT が発現した。発現した DLT は 1 名でグレード 4 の「白血球減少症」及びグレード 4 の「血小板減少症」、別の 1 名でグレード 4 の「白血球減少症」及びグレード 3 の「低カルシウム血症」であった。

Table 8:　用量制限毒性（DLT）の発現状況（サイクル 1）

用量制限毒性（DLT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m²）									全体 n (%)
		1.00 n (%)	1.70 n (%)	2.50 n (%)	3.50 n (%)	6.50 n (%)	9.10 n (%)	12.70 n (%)	17.80 n (%)	24.90 n (%)	
MTD 評価集団		**3**	**3**	**3**	**1**	**3**	**4**	**3**	**10**	**8**	**38**
すべての DLT[a]	**3**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (12.5)**	**5 (13.2)**
	4	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**3 (37.5)**	**5 (13.2)**
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)
食欲減退	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.6)
無力症	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (5.3)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.6)
心房細動	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.6)
発熱	3	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	2 (5.3)
低カルシウム血症	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (5.3)
白血球減少症	4	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	0	2 (5.3)
肝機能検査異常	3	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.6)
悪心	3	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	2 (25.0)	3 (7.9)
血小板減少症	4	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (7.9)
嘔吐	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.6)

[a]ある用量コホートで同一患者に異なるグレードの DLT が複数回発現した場合には最高グレードで 1 とカウントした。
DLT 名は COSTART の用語を MedDRA version 18.1 の基本語で読み替えた。
Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 Table 13.5.3

1.2.6.3.　有害事象

すべての有害事象のグレード別の発現状況を Table 9 に示す。

有害事象はほぼすべての患者に発現した。全体としての主な有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「無力症」、「発熱」、「食欲減退」、「心筋虚血」、「低カルシウム血症」であった。

Table 9:　すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m²）								
		1.00 n (%)	1.70 n (%)	2.50 n (%)	3.50 n (%)	6.50 n (%)	9.10 n (%)	12.70 n (%)	17.80 n (%)	24.90 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**3**	**3**	**1**	**3**	**4**	**5**	**15**	**8**
有害事象[a]	**1**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.7)**	**0**
	2	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (100.0)**	**3 (100.0)**	**2 (50.0)**	**3 (60.0)**	**5 (33.3)**	**0**
	3	**0**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**2 (40.0)**	**6 (40.0)**	**4 (50.0)**
	4	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**2 (13.3)**	**4 (50.0)**
腹痛	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (12.5)
無力症	1	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	5 (33.3)	1 (12.5)
	2	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	6 (40.0)	2 (25.0)
	3	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (6.7)	5 (62.5)
背部痛	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
悪寒	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (25.0)
	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発熱	1	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	5 (33.3)	3 (37.5)
	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	6 (40.0)	4 (50.0)
	3	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
インフルエンザ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m^2）								
		1.00 n (%)	1.70 n (%)	2.50 n (%)	3.50 n (%)	6.50 n (%)	9.10 n (%)	12.70 n (%)	17.80 n (%)	24.90 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**3**	**3**	**1**	**3**	**4**	**5**	**15**	**8**
感染	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
	2	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (6.7)	1 (12.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
臨床検査異常	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
疼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (6.7)	2 (25.0)
処置合併症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
不整脈	1	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
心房粗動	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
胸痛	1	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
心電図異常	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	3 (37.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
出血	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
高血圧	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
低血圧	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
心筋虚血	1	0	0	0	1 (100.0)	3 (100.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	4 (26.7)	2 (25.0)
	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (20.0)	2 (25.0)
動悸	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
失神	3	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.7)	0
心電図Ｔ波振幅減少	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
心電図Ｔ波逆転	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)
頻脈	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
血栓症	2	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (12.5)
食欲減退	1	0	0	0	0	0	1 (25.0)	2 (40.0)	6 (40.0)	2 (25.0)
	2	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (25.0)	0	3 (20.0)	2 (25.0)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (37.5)
便秘	1	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	2 (13.3)	3 (37.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0
口内乾燥／鼻乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
消化不良	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0
胃炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
吐血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
肝機能検査異常	1	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
メレナ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
悪心	1	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	3 (20.0)	2 (25.0)
	2	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100.0)	2 (66.7)	4 (100.0)	5 (100.0)	8 (53.3)	4 (50.0)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
口内炎	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	1 (33.3)	0	4 (80.0)	3 (20.0)	3 (37.5)
	2	0	1 (33.3)	0	1 (100.0)	1 (33.3)	4 (100.0)	1 (20.0)	7 (46.7)	3 (37.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
貧血	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (25.0)
白血球増加症	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
白血球減少症	3	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	5 (33.3)	1 (12.5)
	4	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (13.3)	2 (25.0)
プロトロンビン量減少	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
脾臓障害	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m^2）								
		1.00 n (%)	1.70 n (%)	2.50 n (%)	3.50 n (%)	6.50 n (%)	9.10 n (%)	12.70 n (%)	17.80 n (%)	24.90 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**3**	**3**	**1**	**3**	**4**	**5**	**15**	**8**
血小板減少症	1	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (25.0)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)
血中トロンボプラスチン減少	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (12.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
高ビリルビン血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
血中尿素増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
浮腫	1	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
高クロール血症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
高血糖	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (25.0)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
高マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	3 (37.5)
低カルシウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	7 (46.7)	5 (62.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
低カリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (25.0)
	2	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (25.0)
低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)
低リン酸血症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
低蛋白血症	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (12.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (12.5)
体重減少	1	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
関節痛	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0
筋痙縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
筋肉痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (13.3)	0
筋力低下	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
不安	1	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (12.5)
錯乱状態	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
うつ病	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
浮動性めまい	1	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
頭痛	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (26.7)	3 (37.5)
	2	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	2 (13.3)	0
筋緊張亢進	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)
不眠症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
神経過敏	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
末梢性ニューロパチー	1	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
眼振	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m^2）								
		1.00 n (%)	1.70 n (%)	2.50 n (%)	3.50 n (%)	6.50 n (%)	9.10 n (%)	12.70 n (%)	17.80 n (%)	24.90 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**3**	**3**	**1**	**3**	**4**	**5**	**15**	**8**
咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
呼吸困難	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)
鼻出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
喀血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
	4	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
しゃっくり	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
脱毛症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
単純ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
発疹	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
多汗症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
視力障害	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
味覚異常	1	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	3 (20.0)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (20.0)	3 (37.5)
頻尿	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
腟出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)

[a] ある用量コホートで、同一患者に同一事象が複数回発現した場合には最高グレードで 1 とカウントした。
有害事象名は COSTART の用語を MedDRA version 18.1 の基本語で読み替えた。
Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 Table 13.5.1

1.2.6.4. 死亡

本試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。

1.2.6.5. 重篤な有害事象

本試験では、発現した有害事象に対して重篤性の情報は収集していない。

1.2.6.6. 臨床検査

好中球絶対数、白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数では、治験薬の用量増加に伴ってグレード 3 の所見が発現する傾向がみられた（5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 Table 13.6.1～Table 13.6.8）。

1.2.6.7. 心電図

心電図の変化の概要を Table 10 に示す。

Table 10: 心電図の変化

用量コホート（mg/m^2）	安全性解析対象集団	評価対象	Grade 1	Grade 2
1.00	3	3	0	0
1.70	3	3	0	0
2.50	3	3	0	0
3.60 及び 6.50	4	4	3	0
9.10	4	3	1	0
12.70	5	3	2	0
17.80	15	9	6	2
24.90	8	8	5	2

Source: 5.3.3.2.1 項 T-95-0077 治験総括報告書 L2000000064 in text Table 5

1.2.6.8. 安全性の結論

難治性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は 17.80 mg/m^2 であった。

有害事象はほぼすべての患者に発現した。発現した主な有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「無力症」、「発熱」、「食欲減退」、「心筋虚血」、「低カルシウム血症」であった。本試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。

1.3. 全体の結論

難治性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 21 日サイクルの 1 及び 5 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は 17.80 mg/m^2 であった。

難治性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンを 1.00～24.90 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したとき、各用量での薬物動態パラメータに反復投与による影響は認められなかった。また、用量間で評価データ数の違いやデータのばらつきはあるものの、C_{max} 及び AUC_{inf}（いずれも平均値）は用量増加に伴ってほぼ比例的に増加した。

また、安全性では、発現した主な有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「無力症」、「発熱」、「食欲減退」、「心筋虚血」、「低カルシウム血症」であった。

TABLE OF CONTENTS

2.　第 1 相試験【T-95-0022】（海外）....3
2.1.　試験の概要....3
2.2.　試験成績の詳細....7
2.2.1.　患者の内訳....7
2.2.2.　解析対象集団....7
2.2.3.　患者背景....8
2.2.4.　有効性の結果....9
2.2.5.　薬物動態の結果....9
2.2.5.1.　血漿中ロミデプシン濃度....9
2.2.5.2.　ロミデプシンの薬物動態パラメータ....10
2.2.5.3.　薬物動態の結論....11
2.2.6.　安全性の結果....11
2.2.6.1.　治験薬の曝露状況....11
2.2.6.2.　最大耐量（MTD）の検討....12
2.2.6.3.　有害事象....13
2.2.6.4.　死亡....16
2.2.6.5.　重篤な有害事象....17
2.2.6.6.　臨床検査....17
2.2.6.7.　心電図....17
2.2.6.8.　安全性の結論....17
2.3.　全体の結論....17
2.4.　個別患者の詳細....18

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【T-95-0022】の概要 3
Table 2: 患者の内訳 7
Table 3: 解析対象集団の定義 8
Table 4: 解析対象集団の内訳 8
Table 5: 患者背景 8
Table 6: ロミデプシンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態解析対象集団） 10
Table 7: 治験薬の最大投与サイクル数（安全性解析対象集団） 12
Table 8: 用量制限毒性（DLT）の発現状況（サイクル 1） 13
Table 9: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 13
Table 10: 治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者一覧 16

LIST OF FIGURES

Figure 1: HPLC/UV 法による血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値） 9
Figure 2: LC/MS/MS 法による血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差） 10
Figure 3: 用量コホート別のロミデプシンの最高血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差） 11

2. 第 1 相試験【T-95-0022】（海外）

2.1. 試験の概要

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、米国国立がん研究所（NCI）が海外で実施し、Fujisawa Healthcare, Inc.が報告した第 1 相試験【治験実施計画書番号：T-95-0022】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【T-95-0022】の概要

治験の標題： 進行性の悪性腫瘍患者を対象としたロミデプシンの臨床試験	
治験実施計画書番号：T-95-0022	
治験実施施設：米国 1 施設	
治験期間： 最初の患者の登録日：1997 年 2 月 最後の患者の登録日：1999 年 6 月	**開発 Phase：** 第 1 相
目的： 1.　主要目的 進行性及び難治性の悪性腫瘍患者を対象に 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンを 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）したときの用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）及び薬物動態を評価する。 2.　副次目的 進行性及び難治性の悪性腫瘍患者を対象に抗腫瘍効果を評価する。	
治験方法： 本試験は、進行性及び難治性の悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、単施設オープンラベル用量漸増デザインを用いて、ロミデプシンを点滴静注したときの DLT、MTD 及び薬物動態を評価した。 適格であることが確認された患者は、ロミデプシンの用量コホート（1.00、2.00、3.25、5.00、7.50、10.00、13.30、17.70 又は 23.54 mg/m^2）に対して低い用量から順に登録され、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの該当用量を 4 時間点滴静注された。 まず、患者 3 名を最初の検討用量コホート（1.00 mg/m^2）に登録し、サイクル 1 での DLT の発現状況を観察した。その結果、3 名中 1 名で DLT が認められた場合は同じ用量コホートに 3 名を追加登録した。また、DLT の発現が最初の 3 名中 0 名、又は 6 名中 1 名の場合、次の用量コホートに移行して新たに 3 名を登録した。この手順は DLT が 2 名に認められる用量コホートまで繰り返すこととした。最終的に DLT の発現が 6 名中 2 名未満であった最大用量を MTD と定義した。また、MTD の確定後、MTD の用量群に新たに 10 名を追加登録し、MTD での代謝プロファイル及び忍容性をさらに評価することとした。 治験薬の投与は、病勢進行、DLT が 3 週間を超えて未回復、試験継続が困難な合併症発現、その他試験継続が患者の利益にならないと判断されるまで継続可であった。 有効性及び安全性の観察検査は規定の時期に実施した。また、薬物動態評価のための血液検体はサイクル 1 の 1 日目の治験薬投与開始前、投与開始 3.75（投与中）、4.0（投与終了時）、4.08、4.17、4.25、4.5、4.75、5.0、6、8、10、12、28 時間後に採取し、HPLC/UV 法（定量下限値 50 ng/mL、用量 1.00～7.50 mg/m^2 での検体）及び LC/MS/MS 法（定量下限値 0.1 ng/mL、用量 13.30～23.54 mg/m^2 での検体）を用いて測定した。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時　用量漸増及び DLT の発現状況に依存 解析時　登録数：33 名、治験薬投与患者数：33 名、安全性解析対象集団：33 名、 薬物動態解析対象集団：20 名	

診断及び組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。

1) 局所的に切除できない病変又は遠隔転移を伴い、組織学的に難治性の悪性腫瘍を有することが確認された患者。最適な抗がん治療に不応又は不良であると判断され、特に治癒又は意義のある寛解効果が期待できる他の治療法がない患者
2) 年齢 18 歳以上の患者
3) 余命 12 週以上が期待できる患者
4) 対象疾患及び本試験の計画内容を十分に理解し、同意書に署名できる患者
5) 歩行可能かつ Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2 で、栄養状態及び体重を適切に維持できる患者
6) 以下の適切な臓器機能を有する患者
   - 血液系：白血球数が ≥ 3000/mm^3、顆粒球数が ≥ 1500/mm^3、血小板数が ≥ 100,000/mm^3
   - 凝固系：プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間が正常値上限未満
   - 肝臓：総ビリルビンが ≤ 正常値上限 × 1.2、トランスアミナーゼが < 正常値上限 × 2.5
   - 腎臓：血清クレアチニンが ≤ 正常値上限 × 1.5 又はクレアチニンクリアランスが ≥ 60 mL/min
   - 心臓：ラジオアイソトープ心室造影で駆出率 ≥ 50%
7) 肝代謝又は腎排泄に影響を及ぼす可能性のある薬剤（非ステロイド系抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、ジフェニルヒダントイン、バルビツール酸系薬剤、麻薬性鎮痛薬、プロベネシドなど）の投与量が安定している患者。本試験参加中に当該薬剤の投与を開始してはならない。
8) 過去の治療による可逆的な副作用が回復している患者
9) 中心静脈カテーテル（Mediport®、Groshong、又は Hickman）を使用している患者（各投与前にフラッシング及び血液の戻りを確認し、カテーテルが適切に機能することを確認）

2.　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

1) 21 日以内に大手術を受けた患者
2) 臨床的に活動性の脳転移を有する患者
3) 頻回な嘔吐又は重度の食欲不振を有する患者
4) 直近で体重減少（現在の体重の 10%を超える減少）が認められた患者
5) 妊娠中又は授乳中の女性患者
6) 本試験の手順を遵守できない可能性のある重篤な合併症を有する患者
7) 本試験中に放射線療法、化学療法、ホルモン療法、免疫療法による治療が必要な患者（ただし、3 ヵ月以上のホルモン療法中に病勢進行した患者では、それが最適な治療法と判断された場合は本試験中も継続可）
8) ニューヨーク心臓協会分類で II～IV の心不全を有する患者

治験薬、用法・用量：

1.　治験薬

ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。

2.　用法・用量

1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 1.00、2.00、3.25、5.00、7.50、10.00、13.30、17.70 又は 23.54 mg/m^2 を 4 時間点滴静注する。

治療期間：

治験薬の投与は、病勢進行、DLT が 3 週間を超えて未回復、試験継続が困難な合併症発現、その他試験継続が患者の利益にならないと判断されるまで継続可であった。

評価項目：

1.　最大耐量（MTD）

DLT の発現が 6 名中 2 名未満であった最大用量

2.　薬物動態

薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} 等）

3.　安全性

有害事象、臨床検査、心電図等

4.　有効性

抗腫瘍効果

統計手法：

1.　薬物動態

ロミデプシンの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

2.　安全性

有害事象（DLT を含む）は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてコード化し、グレードは NCI 共通毒性規準（CTC）を用いて判定した。有害事象は用量別、グレード別に集計した。

3.　有効性

抗腫瘍効果に対して統計手法を用いた解析は実施しなかった。

結果の要約：

1.　患者背景

本試験には 33 名が登録され、各用量コホートに割り付けられた。全 33 名に対し、サイクル 1 では各用量コホートでの該当用量の治験薬が投与された。また、サイクル 2 以降も含めた試験全体としては、治験薬の増量又は減量によって 33 名中 7 名に 2 つ以上の異なる用量が投与された。

33 名全体で、男性が 21 名（63.6%）、女性が 12 名（36.4%）であり、人種は白人が 22 名（66.7%）、黒人が 8 名（24.2%）であった。また、年齢の中央値は 57.5 歳（範囲 36.0～77.0 歳）であった。原疾患の主な悪性腫瘍としては、消化器系が 11 名（33.3%）、頭頸部が 6 名（18.2%）であった。

2.　有効性の結果

本試験では、完全寛解又は部分寛解を示した患者はいなかった。

3.　薬物動態の結果

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンを 1.00～23.54 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度はほとんどの場合投与中に C_{max} に到達し、投与終了後に指数関数的に減少した。

血漿中ロミデプシン濃度は HPLC/UV 法（1.00～7.50 mg/m^2）と LC/MS/MS 法（13.30～23.54 mg/m^2）の 2 つの測定法の間で顕著な相違がみられ、それに基づき算出した AUC も同様に 2 つの測定法で相違が認められたが、それぞれの測定法別の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は全体として用量依存的であった。また、測定法別の用量範囲での $t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} の平均値はほぼ同様であった。

4.　安全性の結果

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 28 日サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は、制吐薬を使用しない場合で 10.00 mg/m^2、制吐薬を使用する場合で 13.30 mg/m^2 であった。

有害事象はすべての患者に発現した。発現した主な有害事象は「悪心」、「無力症」、「食欲減退」、「嘔吐」、「貧血」、「高血糖」であった。また、治験薬最終投与後 30 日以内に 4 名が死亡し、その死

因は病勢進行が 2 名、肺塞栓症が 1 名、レンサ球菌（肺炎球菌性敗血症）が 1 名であった。
結論： 進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 28 日サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は、制吐薬を使用しない場合で 10.00 mg/m^2、制吐薬を使用する場合で 13.30 mg/m^2 であった。 HPLC/UV 法（1.00～7.50 mg/m^2）と LC/MS/MS 法（13.30～23.54 mg/m^2）の 2 つの測定法を用いて測定した血漿中ロミデプシン濃度に基づく薬物動態パラメータでは、それぞれの測定法別の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は全体として用量依存的であった。また、測定法別の用量範囲での $t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} の平均値はほぼ同様であった。 また、安全性では、発現した主な有害事象は「悪心」、「無力症」、「食欲減退」、「嘔吐」、「貧血」、「高血糖」であった。
報告書作成日： L2000000063（治験総括報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 L2000000065（薬物動態に関する報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 KNR010084（心臓への影響に関する報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 KNR010086（心臓への影響に関する報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.2. 試験成績の詳細

2.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には 33 名が登録され、各用量コホートに割り付けられた。全 33 名に対し、サイクル 1 では各用量コホートでの該当用量の治験薬が投与された。

また、サイクル 2 以降も含めた試験全体としては、治験薬の増量又は減量によって 33 名中 7 名に 2 つ以上の異なる用量が投与された。

Table 2:　患者の内訳

登録患者数	**33**	
治験薬投与患者数	**33**	
用量コホート（mg/m^2）	**割り付け患者数[a]**	**試験全体での投与患者数[b]**
1.00	3	3
2.00	4	4
3.25	3	4
5.00	3	4
7.50	3	4
10.00	7	11
13.30	7	7
17.70	3	4
23.54	0	1
全体	33	42

[a] 各用量コホートに初回に割り付けられ、サイクル 1 で該当用量の治験薬が投与された患者数
[b] 試験全体で該当用量の治験薬が投与された患者数（2 つ以上の異なる用量が投与された患者は、各用量コホート別に 1 とカウントした）
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.1.1

2.2.2. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 3 に、解析対象集団の内訳を Table 4 に示す。

本試験には 33 名が登録されて各用量コホートに割り付けられた後、全員に治験薬が投与されたことから、当該 33 名を全体としての安全性解析対象集団とした。なお、33 名中 7 名には 2 つ以上の異なる用量が投与されたことから、各用量別の安全性は該当用量が投与された患者を対象に評価することとした。

また、MTD 評価集団として、登録された 33 名全員が最初に割り付けられた用量コホートで治験薬が投与されサイクル 1 の評価を終了したことから、当該 33 名を全体としての MTD 評価集団とし、各用量コホート別のサイクル 1 での DLT の発現状況は各用量コホートに最初に割り付けられた患者を対象に評価することとした。

薬物動態解析対象集団としては、治験薬が投与された 33 名中 20 名で評価可能な薬物動態プロファイルが得られたことから、当該 20 名を全体としての薬物動態解析対象集団とした。また、20 名中 2 名では異なる 2 用量で評価可能な薬物動態プロファイルが得られており、各用量別の薬物動態は該当用量の薬物動態プロファイルを有する患者を対象に評価することとした。

Table 3:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定　　義
MTD 評価集団	治験薬が 1 回でも投与され、サイクル 1 の評価を終了した患者集団
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与された患者集団
薬物動態解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有する患者集団

Table 4:　解析対象集団の内訳

解析対象集団	内　　訳
MTD 評価集団	33 名 （1.00 mg/m^2：3 名、2.00 mg/m^2：4 名、3.25 mg/m^2：3 名、5.00 mg/m^2：3 名、7.50 mg/m^2：3 名、10.00 mg/m^2：7 名、13.30 mg/m^2：7 名、17.70 mg/m^2：3 名、23.54 mg/m^2：0 名）
安全性解析対象集団	33 名 （1.00 mg/m^2：3 名、2.00 mg/m^2：4 名、3.25 mg/m^2：4 名、5.00 mg/m^2：4 名、7.50 mg/m^2：4 名、10.00 mg/m^2：11 名、13.30 mg/m^2：7 名、17.70 mg/m^2：4 名、23.54 mg/m^2：1 名）
薬物動態解析対象集団	20 名 （1.00 mg/m^2：3 名、2.00 mg/m^2：4 名、3.25 mg/m^2：4 名、5.00 mg/m^2：2 名、7.50 mg/m^2：1 名、10.00 mg/m^2：0 名、13.30 mg/m^2：4 名、17.70 mg/m^2：3 名、23.54 mg/m^2：1 名）

2.2.3.　患者背景

登録された 33 名での患者背景を Table 5 に示す。

33 名全体で、男性が 21 名（63.6%）、女性が 12 名（36.4%）であり、人種は白人が 22 名（66.7%）、黒人が 8 名（24.2%）であった。また、年齢の中央値は 57.5 歳（範囲 36.0～77.0 歳）であった。原疾患の主な悪性腫瘍としては、消化器系が 11 名（33.3%）、頭頸部が 6 名（18.2%）であった。

Table 5:　患者背景

		用量コホート（mg/m^2）								全体
		1.00	**2.00**	**3.25**	**5.00**	**7.50**	**10.00**	**13.30**	**17.70**	
割り付け患者数[a]		**3**	**4**	**3**	**3**	**3**	**7**	**7**	**3**	**33**
性別	男性	3	1	0	3	1	5	6	2	21 (63.6%)
	女性	0	3	3	0	2	2	1	1	12 (36.4%)
人種	黒人	0	2	0	0	1	0	4	1	8 (24.2%)
	白人	3	2	3	3	2	5	2	2	22 (66.7%)
	東洋人	0	0	0	0	0	1	1	0	2 (6.1%)
	その他	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (3.0%)
年齢（歳）	中央値	53.0	43.5	60.0	54.0	60.0	59.0	63.0	66.5[b]	57.5[b]
	最小値	52.0	36.0	46.0	45.0	53.0	38.0	38.0	65.0[b]	36.0[b]
	最大値	56.0	62.0	62.0	77.0	70.0	65.0	70.0	68.0	77.0
原疾患	頭頸部	1	1	0	0	1	0	3	0	6 (18.2%)
	泌尿生殖器	0	0	1	2	0	1	0	1	5 (15.2%)
	消化器	2	1	1	0	1	4	1	1	11 (33.3%)
	乳房	0	2	1	0	1	0	0	0	4 (12.1%)
	黒色腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (3.0%)
	肉腫	0	0	0	0	0	0	2	1	3 (9.1%)
	その他[c]	0	0	0	0	0	2	1	0	3 (9.1%)

[a] 各用量コホートに初回に割り付けられ、サイクル 1 で該当用量の治験薬が投与された患者数
[b] 1 名で年齢が不明であった。
[c] 10.00 mg/m^2 の 1 名：肺及び 1 名：原発不明、13.30 mg/m^2 の 1 名：肺
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.2.1, Table 13.2.2

2.2.4. 有効性の結果

本試験では、完全寛解又は部分寛解を示した患者はいなかった。

2.2.5. 薬物動態の結果

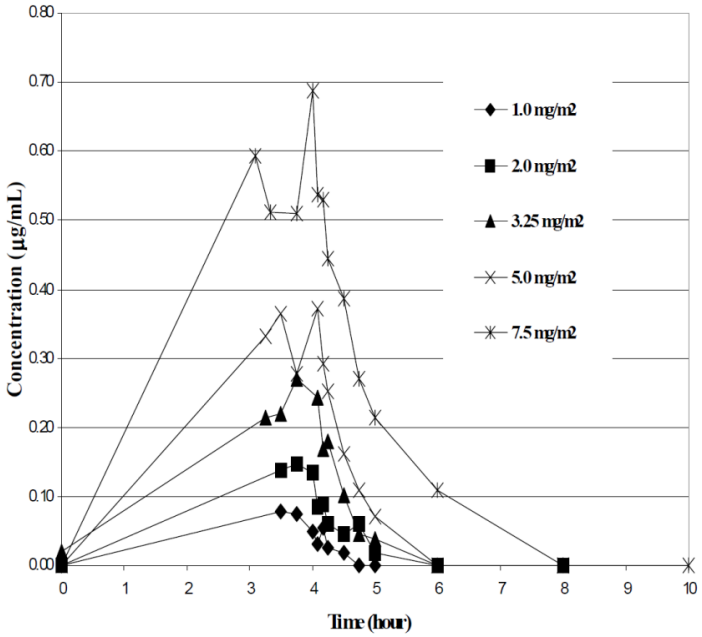
2.2.5.1. 血漿中ロミデプシン濃度

ロミデプシンを 1.00～23.54 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したときの HPLC/UV 法及び LC/MS/MS 法による血漿中ロミデプシン濃度の推移をそれぞれ Figure 1 及び Figure 2 に示す。なお、低用量（1.00～7.50 mg/m^2）での測定には感度の低い HPLC/UV 法を、高用量（13.30～23.54 mg/m^2）での測定には特異性及び感度の高い LC/MS/MS 法を用いた。

血漿中ロミデプシン濃度は 2 種類の分析法で異なり、HPLC/UV 法を用いた低用量での濃度の方が LC/MS/MS 法を用いた高用量での濃度よりも高かった。これは UV 法の非特異性によるものであると考えられるが、正確な原因は不明である。

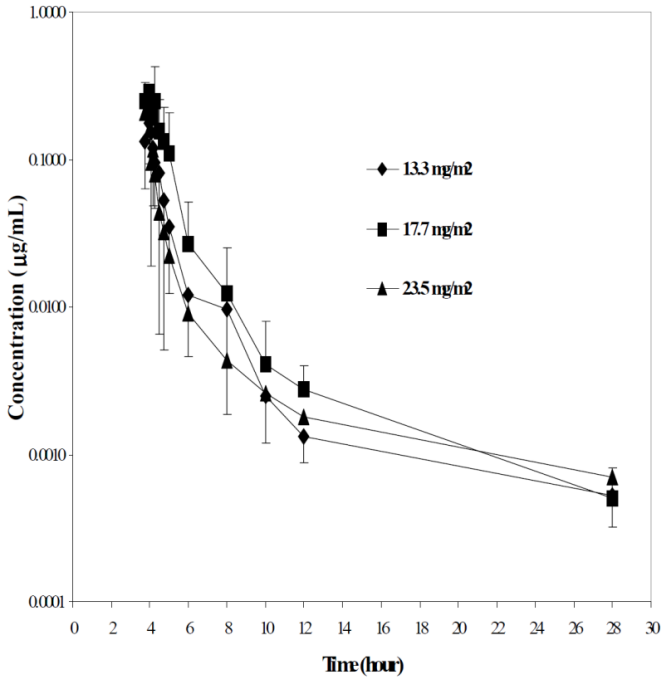
血漿中ロミデプシン濃度は、ほとんどの場合投与中に C_{max} に到達し、投与終了後に指数関数的に減少した。

Figure 1: HPLC/UV 法による血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値）



Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000065 in text Figure 1

Figure 2:　LC/MS/MS 法による血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000065 in text Figure 2

2.2.5.2.　ロミデプシンの薬物動態パラメータ

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を Table 6 に、用量別の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）の分布を Figure 3 に示す。

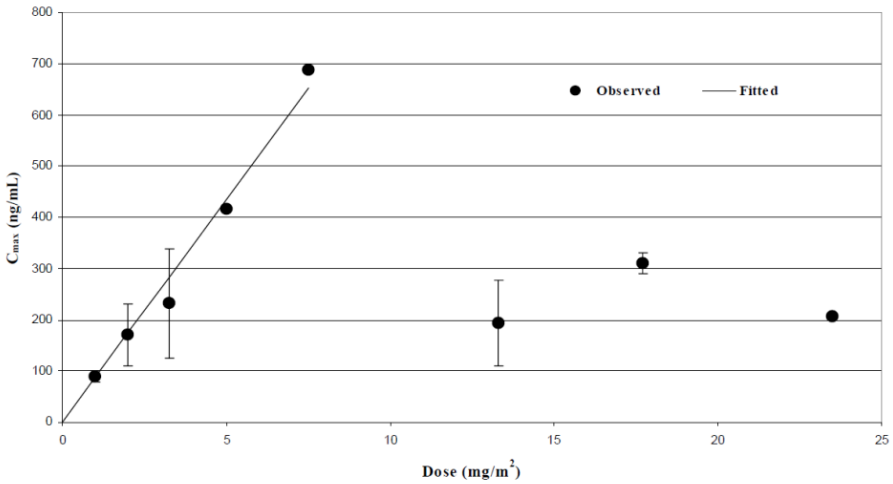
血漿中ロミデプシン濃度は 2 つの測定法の間で顕著な相違がみられ、それに基づき算出した AUC も同様に 2 つの測定法で相違が認められた。このような状況下ではあるものの、測定法別の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は全体として用量依存的であった。また、各群の評価データ数が少なく、データにばらつきがあることから最終的な結論を出すことはできないが、測定法別の用量範囲での $t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} の平均値はほぼ同様であった。

Table 6:　ロミデプシンの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

用量コホート (mg/m^2)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L/m^2)	Cl_{tot} ($mL/min/m^2$)
1.00	3	89.0 ± 11.5	NC	NC	NC	NC	NC
2.00	4	170.3 ± 60.9	413 ± 164	468 ± 175	0.5 ± 0.1	8.7 ± 2.7	78 ± 26
3.25	4	232.8 ± 107.0	767 ± 231	850 ± 187	0.6 ± 0.2	6.7 ± 3.2	66 ± 15
5.00	2	416.0 ± NA	1006 ± NA	1048 ± NA	0.4 ± NA	8.3 ± NA	80 ± NA
7.50	1	688.0 ± NA	1960 ± NA	2094 ± NA	0.9 ± NA	6.7 ± NA	60 ± NA
13.30	4	193.7 ± 83.9	444 ± 211	452 ± 206	10.9 ± 5.3	136.9 ± 77.0	556 ± 199
17.70	3	310.4 ± 20.9	865 ± 303	871 ± 306	7.0 ± 2.8	61.1 ± 20.1	378 ± 166
23.54	1	205.8 ± NA	551 ± NA	561 ± NA	10.3 ± NA	134.9 ± NA	698 ± NA

N = 各用量コホートでの薬物動態プロファイル数; NA = 該当なし; NC = 濃度時間のデータ不足のため算出せず
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000065 Table 9.10～Table 9.17

Figure 3: 用量コホート別のロミデプシンの最高血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差）



Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000065 in text Figure 3

2.2.5.3. 薬物動態の結論

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、ロミデプシンを 1.00～23.54 mg/m^2 の用量範囲で 4 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度はほとんどの場合投与中に C_{max} に到達し、投与終了後に指数関数的に減少した。

血漿中ロミデプシン濃度は HPLC/UV 法（1.00～7.50 mg/m^2）と LC/MS/MS 法（13.30～23.54 mg/m^2）の 2 つの測定法の間で顕著な相違がみられ、それに基づき算出した AUC も同様に 2 つの測定法で相違が認められたが、それぞれの測定法別の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は全体として用量依存的であった。また、測定法別の用量範囲での $t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} の平均値はほぼ同様であった。

2.2.6. 安全性の結果

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 33 名とした。なお、33 名中 7 名には 2 つ以上の異なる用量が投与されたことから、各用量別の安全性は該当用量が投与された患者を対象に評価することとした。

2.2.6.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の用量コホート別の最大投与サイクル数を Table 7 に示す。

Table 7:　治験薬の最大投与サイクル数（安全性解析対象集団）

用量コホート（mg/m^2）	評価患者数[a]	最大投与サイクル数			
		1	**2**	**3**	**4**
1.00	3	0	3	0	0
2.00	4	1	3	0	0
3.25	4	1	3	0	0
5.00	4	2	2	0	0
7.50	4	2	2	0	0
10.00	11	5	5	0	1
13.30	7	5	2	0	0
17.70	4	2	2	0	0
23.54	1	0	0	1	0

[a] 試験全体で該当用量の治験薬が投与された患者数（2 つ以上の異なる用量が投与された患者は、各用量コホート別に 1 とカウントした）
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.3.2

2.2.6.2.　最大耐量（MTD）の検討

MTD はサイクル 1 での DLT の発現状況に基づき決定した。サイクル 1 での DLT の発現状況を Table 8 に示す。

1.00 mg/m^2 群では DLT は認められなかった。

2.00、3.25、7.50 mg/m^2 群でグレード 2 の「無力症」が発現したものの、当該事象は原疾患に関連しており、用量漸増は可能と判断された。

10.00 mg/m^2 群では、最初に登録された 3 名中 1 名で、サイクル 1 での投与終了後の 21 日目にグレード 3 の「血中アルカリホスファターゼ増加」が発現した。一方、当該事象発現前に次の用量コホートの 13.30 mg/m^2 群に 3 名が登録され、このうち 2 名に DLT（グレード 3 の白血球減少症、グレード 2 の無力症、グレード 3 の貧血）が発現し、用量を 10.00 mg/m^2 へ減量した。これらのことを踏まえ MTD は 10.00 mg/m^2 と判断された。

治験実施計画書の規定に則って、さらに毒性を評価する目的で MTD である 10.00 mg/m^2 群に患者 4 名を追加で組み入れた。その結果、4 名全員に DLT が発現した。その内容はグレード 4 の「下痢」、グレード 3 の「高ビリルビン血症」、グレード 3 の「白血球減少症」、グレード 3 の「肝機能検査異常」、グレード 3 の「貧血」、グレード 2 の「無力症」、及びグレード 3 の「血中アルカリホスファターゼ増加」であったが、これらの事象は「血中アルカリホスファターゼ増加」（1 名）を除き、すべて 21 日目までに回復した。また、10.00 mg/m^2 群への登録患者又は用量減量・増量で 10.00 mg/ m^2 が投与された患者に共通して発現した有害事象は可逆性のグレード 2 の「血小板減少症」やグレード 3 の「貧血」であり、また、軽度の「悪心」や「疲労」も認められたが、DLT とは判断されなかった。

上述した安全性データを踏まえ、治験実施計画上の用量漸増の基準を変更し、さらに用量を漸増して検討することとした。

13.30 mg/m^2 群に 4 名を登録した結果、1 名でグレード 3 の「肺炎」、グレード 3 の「貧血」、グレード 2 の「無力症」及びグレード 4 の「高カルシウム血症」が発現し、別の 1 名でグレード 2 の「無力症」が発現した。

さらに、「悪心」の発現を軽減する目的で制吐薬を予防投与してさらなる漸増を検討することとし、17.70 mg/m^2 群に 3 名を登録した結果、制吐薬の効果がみられる一方、1 名にグレード 3 の「無力症」、グレード 3 の「高血糖」及びグレード 3 の「血小板減少症」が発現し、別の 1 名にグレード 4 の「白血球減少症」及びグレード 2 の「無力症」が発現した。

したがって、17.70 mg/m^2 群で認められたグレード 3 の「血小板減少症」、グレード 2/3 の「無力症」に基づいて、最終的に制吐薬を使用しないときの MTD は 10.00 mg/m^2、制吐薬を使用するときの MTD は 13.30 mg/m^2 と判断された。

Table 8:　用量制限毒性（DLT）の発現状況（サイクル 1）

用量制限毒性（DLT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m^2）								全体 n (%)
		1.00 n (%)	2.00 n (%)	3.25 n (%)	5.00 n (%)	7.50 n (%)	10.00 n (%)	13.30 n (%)	17.70 n (%)	
MTD 評価集団		**3**	**4**	**3**	**3**	**3**	**7**	**7**	**3**	**33**
すべての DLT[a]	**2**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**1 (14.3)**	**0**	**5 (15.2)**
	3	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (66.7)**	**3 (42.9)**	**2 (28.6)**	**1 (33.3)**	**8 (24.2)**
	4	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (14.3)**	**1 (33.3)**	**3 (9.1)**
膿瘍	3	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (6.1)
貧血	3	0	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)	0	3 (9.1)
無力症	2	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	8 (24.2)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.0)
高ビリルビン血症	3	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.0)
下痢	4	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.0)
高カルシウム血症	4	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.0)
白血球減少症	3	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	4 (12.1)
	4	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.0)
肝機能検査異常	3	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.0)
肺炎	3	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.0)
血小板減少症	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.0)
体重減少	2	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (3.0)

[a]ある用量コホートで同一患者に異なるグレードの DLT が複数回発現した場合には最高グレードで 1 とカウントした。
DLT 名は COSTART の用語を MedDRA version 18.1 の基本語で読み替えた。
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.5.3

2.2.6.3.　有害事象

すべての有害事象のグレード別の発現状況を Table 9 に示す。

有害事象はすべての患者に発現した。全体としての主な有害事象は「悪心」、「無力症」、「食欲減退」、「嘔吐」、「貧血」、「高血糖」であった。

Table 9:　すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m^2）								
		1.00 n (%)	2.00 n (%)	3.25 n (%)	5.00 n (%)	7.50 n (%)	10.00 n (%)	13.30 n (%)	17.70 n (%)	23.54 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**4**	**4**	**4**	**4**	**11**	**7**	**4**	**1**
有害事象[a]	**1**	**0**	**2 (50.0)**	**2 (50.0)**	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**0**
	2	**3 (100.0)**	**1 (25.0)**	**2 (50.0)**	**2 (50.0)**	**1 (25.0)**	**6 (54.5)**	**4 (57.1)**	**2 (50.0)**	**1 (100.0)**
	3	**0**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**4 (36.4)**	**2 (28.6)**	**1 (25.0)**	**0**
	4	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (9.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**
	5	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
腹痛	1	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0
	2	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	2 (18.2)	1 (14.3)	0	0
過敏症	1	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
腹水	2	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
無力症	1	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	5 (45.5)	1 (14.3)	2 (50.0)	1 (100.0)
	2	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (50.0)	3 (27.3)	4 (57.1)	2 (50.0)	0

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m²）								
		1.00 n (%)	2.00 n (%)	3.25 n (%)	5.00 n (%)	7.50 n (%)	10.00 n (%)	13.30 n (%)	17.70 n (%)	23.54 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**4**	**4**	**4**	**4**	**11**	**7**	**4**	**1**
背部痛	1	2 (66.7)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (18.2)	0	0	0
	2	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (9.1)	0	0	0
悪寒	2	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
顔面浮腫	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
発熱	1	2 (66.7)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
	2	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (18.2)	2 (28.6)	0	0
感染	2	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
頚部痛	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
疼痛	1	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (9.1)	2 (28.6)	0	0
光線過敏性反応	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
脚ブロック	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
心血管障害	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
胸痛	1	1 (33.3)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (27.3)	1 (14.3)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (100.0)
心電図異常	1	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (9.1)	0	0	0
低血圧	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
心筋虚血	1	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
血管拡張	1	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
異常便	1	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1	0	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	6 (54.5)	3 (42.9)	2 (50.0)	1 (100.0)
	2	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0
便秘	1	0	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	0
	2	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0	0	2 (50.0)	0	0	0	3 (42.9)	0	0
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
口内乾燥／鼻乾燥	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
消化不良	1	1 (33.3)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
おくび	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
便失禁	1	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
歯肉出血／口腔内出血	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
肝腫大	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
粘膜の炎症	1	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
悪心	1	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	1 (9.1)	3 (42.9)	3 (75.0)	0
	2	0	0	1 (25.0)	0	0	5 (45.5)	2 (28.6)	1 (25.0)	1 (100.0)
	3	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (100.0)
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
嘔吐	1	0	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (36.4)	1 (14.3)	2 (50.0)	0
	2	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (18.2)	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (100.0)
	3	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
貧血	1	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (25.0)	0
	2	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (27.3)	2 (28.6)	0	1 (100.0)
	3	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	2 (28.6)	0	0
斑状出血	1	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
白血球減少症	1	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
プロトロンビン量減少	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
血小板減少症	1	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (36.4)	1 (14.3)	2 (50.0)	0
	2	0	0	0	0	0	3 (27.3)	1 (14.3)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
血中トロンボプラスチン減少	1	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m²）								
		1.00 n (%)	2.00 n (%)	3.25 n (%)	5.00 n (%)	7.50 n (%)	10.00 n (%)	13.30 n (%)	17.70 n (%)	23.54 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**4**	**4**	**4**	**4**	**11**	**7**	**4**	**1**
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	1 (14.3)	0	0
	2	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	0	1 (9.1)	0	1 (25.0)	0
	3	0	0	0	0	0	3 (27.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	2	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
血中尿素増加	1	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)	1 (14.3)	0	0
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
脱水	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
高カルシウム血症	1	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
高血糖	1	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (45.5)	0	0	0
	2	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (18.2)	1 (14.3)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
低カルシウム血症	1	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (18.2)	0	0	0
	2	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0
低血糖	1	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
	4	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)	0
	2	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (9.1)	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
	2	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0
体重減少	1	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (27.3)	4 (57.1)	2 (50.0)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (100.0)
関節痛	1	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0
	2	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	1 (9.1)	0	0	0
	3	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
骨痛	1	1 (33.3)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
筋痙縮	1	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
異常な夢	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
歩行障害	1	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
不安	1	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)	0
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	0
錯乱状態	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
浮動性めまい	1	2 (66.7)	1 (25.0)	0	0	0	2 (18.2)	1 (14.3)	2 (50.0)	0
頭痛	1	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0
運動過多	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
不眠症	1	0	0	0	0	0	3 (27.3)	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
錯感覚	1	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	3 (27.3)	0	0	0
傾眠	1	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
咳嗽	1	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (100.0)
	2	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0
呼吸困難	1	0	1 (25.0)	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (25.0)	0
	3	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
喀血	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	0
しゃっくり	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
過換気	2	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0

基本語（PT）	NCI CTC グレード	用量コホート（mg/m²）								
		1.00 n (%)	2.00 n (%)	3.25 n (%)	5.00 n (%)	7.50 n (%)	10.00 n (%)	13.30 n (%)	17.70 n (%)	23.54 n (%)
安全性解析対象集団		**3**	**4**	**4**	**4**	**4**	**11**	**7**	**4**	**1**
低酸素症	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
肺障害	2	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (100.0)
肺炎	3	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	0
	5	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
副鼻腔炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
	2	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
帯状疱疹	2	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0
膿疱性皮疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
発疹	1	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
	2	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
結膜炎	2	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
複視	1	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
耳の障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
眼痛	1	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
アルブミン尿	1	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
血尿	1	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
尿失禁	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
	2	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0

[a] ある用量コホートで、同一患者に同一事象が複数回発現した場合には最高グレードで 1 とカウントした。
有害事象名は COSTART の用語を MedDRA version 18.1 の基本語で読み替えた。
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.5.1

2.2.6.4.　死亡

治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者の一覧を Table 10 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-2.4 項に示す。

治験薬最終投与後 30 日以内に 4 名が死亡した。死因は、病勢進行が 2 名、肺塞栓症が 1 名、レンサ球菌（肺炎球菌性敗血症）が 1 名であった。

Table 10: 治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者一覧

患者番号*	用量コホート[a]（mg/m²）	治験薬最終投与日[b]	死亡日[b]	死因	グレード 5 の有害事象
01	1.00	43 日目	68 日目	肺塞栓症	なし
02	2.00	8 日目	17 日目	レンサ球菌（肺炎球菌性敗血症）	肺炎（因果関係なし）
03	3.25	15 日目	39 日目	病勢進行	なし
04	13.30	10 日目	34 日目	病勢進行	なし

[a] 死亡時の用量コホート
[b] 治験薬投与開始日からの日数
有害事象名は COSTART の用語を MedDRA version 18.1 の基本語で読み替えた。
患者は 2 つ以上の用量が投与されている場合がある。
Source: 5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Appendix 14.3.1, Appendix 14.3.5, in text Table 5

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

2.2.6.5. 重篤な有害事象

本試験では、発現した有害事象に対して重篤性の情報は収集していない。

2.2.6.6. 臨床検査

治験薬の用量増加に伴ってヘモグロビン濃度の減少傾向がみられたが、10.00 mg/m^2 を超える用量ではその傾向に明らかな用量依存性は認められなかった（5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.6.1～Table 13.6.8）。

2.2.6.7. 心電図

心電図に関連した有害事象として「心電図異常」（3.25、5.00、10.00 mg/m^2 の各 1 名、いずれもグレード 1）、「心室性期外収縮」（7.50 mg/m^2 の 1 名、グレード 1）、「脚ブロック」（10.00 mg/m^2 の 1 名、グレード 1）が認められた（5.3.3.2.2 項 T-95-0022 治験総括報告書 L2000000063 Table 13.5.1）。

2.2.6.8. 安全性の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 28 日サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は、制吐薬を使用しない場合で 10.00 mg/m^2、制吐薬を使用する場合で 13.30 mg/m^2 であった。

有害事象はすべての患者に発現した。発現した主な有害事象は「悪心」、「無力症」、「食欲減退」、「嘔吐」、「貧血」、「高血糖」であった。また、治験薬最終投与後 30 日以内に 4 名が死亡し、その死因は病勢進行が 2 名、肺塞栓症が 1 名、レンサ球菌（肺炎球菌性敗血症）が 1 名であった。

2.3. 全体の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンを 28 日サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注したときの MTD は、制吐薬を使用しない場合で 10.00 mg/m^2、制吐薬を使用する場合で 13.30 mg/m^2 であった。

HPLC/UV 法（1.00～7.50 mg/m^2）と LC/MS/MS 法（13.30～23.54 mg/m^2）の 2 つの測定法を用いて測定した血漿中ロミデプシン濃度に基づく薬物動態パラメータでは、それぞれの測定法別の用量範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は全体として用量依存的であった。また、測定法別の用量範囲での $t_{1/2}$、Cl_{tot}、V_{ss} の平均値はほぼ同様であった。

また、安全性では、発現した主な有害事象は「悪心」、「無力症」、「食欲減退」、「嘔吐」、「貧血」、「高血糖」であった。

2.4. 個別患者の詳細

T-95-0022 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

T-95-0022試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 02						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 2.0 mg/m^2	Race: CAUCASIAN	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: NOT APPLICABLE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Day: Day 8						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Adverse Event [1]: DECREASED APPETITE, ASTHENIA, NAUSEA, VOMITING, RASH, PYREXIA, HYPOCALCAEMIA, ANAEMIA, DYSPNOEA, HYPERVENTILATION, LUNG DISORDER, HYPERGLYCAEMIA						
Adverse Event Resulting in Death (PT) [1]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUM SEPSIS	Day 15	UNRELATED	DISCONTINUED	YES	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「感染」（肺炎）は時間的関連性から因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						

PT = preferred term, Tx = treatment.
[1] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 18.1. NCI CTCAE is used for grading.

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

TABLE OF CONTENTS

3. 第 1 相試験【ROMI-ADVM-001】（海外）....3
3.1. 試験の概要....3
3.2. 試験成績の詳細....7
3.2.1. 患者の内訳....7
3.2.2. 治験実施計画書からの逸脱....7
3.2.3. 解析対象集団....7
3.2.4. 患者背景....8
3.2.5. 薬物動態の結果....9
3.2.5.1. 血漿中ロミデプシン濃度....9
3.2.5.2. 薬物動態パラメータ....10
3.2.5.3. 薬物動態パラメータの比較....10
3.2.5.4. 薬物動態の結論....11
3.2.6. 安全性の結果....11
3.2.6.1. 治験薬の曝露状況....11
3.2.6.2. 有害事象の概要....11
3.2.6.3. 有害事象....12
3.2.6.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象....13
3.2.6.5. グレード 3 又は 4 の有害事象....14
3.2.6.6. 死亡....15
3.2.6.7. 重篤な有害事象....15
3.2.6.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象....16
3.2.6.9. 臨床検査....16
3.2.6.10. バイタルサイン....16
3.2.6.11. 心電図....16
3.2.6.12. 安全性の結論....17
3.3. 全体の結論....17
3.4. 個別患者の詳細....18

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【ROMI-ADVM-001】の概要 3
Table 2: 患者の内訳 7
Table 3: 解析対象集団の定義 8
Table 4: 解析対象集団の内訳 8
Table 5: 患者背景 8
Table 6: ロミデプシンの薬物動態パラメータ 10
Table 7: ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較 10
Table 8: ロミデプシンの t_{max} の比較 11
Table 9: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 12
Table 10: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 12
Table 11: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 14
Table 12: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 15
Table 13: 死亡した患者一覧 15
Table 14: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 16

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差） 9

3. 第 1 相試験【ROMI-ADVM-001】（海外）

3.1. 試験の概要

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ROMI-ADVM-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【ROMI-ADVM-001】の概要

治験の標題： 進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験	
治験実施計画書番号：ROMI-ADVM-001	
治験実施施設：海外 3 施設（米国 2 施設、英国 1 施設）	
治験期間： 最初の患者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase：** 第 1 相
目的： 1.　主要目的 ロミデプシン点滴静脈内投与時の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復投与の影響を評価する。 2.　副次目的 ケトコナゾール反復投与との併用でロミデプシンを点滴静脈内投与したときの安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、進行性の悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、ロミデプシン 8 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）したときの薬物動態に及ぼすチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）阻害薬ケトコナゾールの影響を検討した。 本試験は 2 期で構成され、治験薬投与開始日（1 日目）から 3 日目を第 1 期とし、ロミデプシン単独投与時のロミデプシンの薬物動態を評価した。その後の 4 日目から 10 日目を第 2 期としてケトコナゾール併用投与時のロミデプシンの薬物動態を評価した。 スクリーニング検査で適格と判断された患者は、治験薬投与開始の前日に治験実施施設に入所し、治験薬投与開始前の観察・検査を実施した。ロミデプシンは 1 日目（第 1 期）及び 8 日目（第 2 期）に投与された。まず、1 日目（第 1 期）にロミデプシン 8 mg/m^2 を単独で 4 時間点滴静注し、単独投与時の薬物動態評価用の血液検体を採取した。その後、4～8 日目（第 2 期）はケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与し、8 日目のロミデプシンはケトコナゾール投与 1 時間後から 8 mg/m^2 を 4 時間点滴静注して、併用投与時の薬物動態評価用の血液検体を採取した。また、ロミデプシン投与前には、悪心・嘔吐予防として制吐薬を投与することとし、さらに血清カリウム及び血清マグネシウムの値が基準を満たしているかを確認した（必要な場合は補助剤投与）。患者は 1 及び 8 日目の治験薬投与後の観察・検査終了後に治験責任医師の判断で退院することができたが、15～20 日目の間に再度来院して試験終了時の観察・検査を受けた。 薬物動態評価用の血液検体は 1 及び 8 日目のロミデプシン投与開始直前、及び投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、6、8、10、12、24、48 時間後に採取した。安全性は試験期間全体をとおして評価した。 なお、本試験を終了又は中止した患者は、別の ROMI-ADVM-004 試験に参加してロミデプシンの投与を継続できることとした。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時　登録予定数：12 名 解析時　登録数：15 名、安全性解析対象集団：15 名、薬物動態解析対象集団：15 名	

診断及び組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。

1) 同意書署名時に年齢が 18 歳以上の男性患者又は女性患者
2) 同意説明文書の内容を理解し、自由意思で署名できる患者
3) 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件を遵守できる患者
4) 進行性の悪性腫瘍と診断され、標準とされる治療が無効であった患者
5) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～1 の患者
6) 妊娠可能な女性の場合、尿又は血清の妊娠反応検査が陰性の患者
7) 妊娠可能な女性の場合、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は、適切な避妊方法（子宮内避妊器具、又はコンドームかペッサリーと殺精子剤の二重バリア法）を実施することに同意できる患者。男性の場合、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 3 ヵ月間は避妊することに同意できる患者

2.　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

1) 本試験への参加に支障をきたす可能性のある重大な医学的状態又は精神病を有する患者
2) 本試験に参加した場合に容認できないリスクに曝される可能性のある状態（臨床検査値異常を含む）の患者
3) クローン病、結腸切除、胃切除、セリアック病又はその他の吸収不良を伴う疾患の既往歴等、薬剤の吸収を減弱させる可能性のある重要な胃腸疾患を有する患者
4) 血清カリウムが < 3.8 mmol/L 又は血清マグネシウムが < 0.85 mmol/L（マグネシウムは 2.1 mg/dL 又は 1.7 mEq/L に換算）の患者（補助剤投与による電解質異常の改善は登録可）
5) 重大な補正 QT 間隔の延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者
6) 強力な CYP3A4 阻害薬を治験薬投与前 1 週間以内に使用している患者
7) 強力な CYP3A4 誘導薬を治験薬投与前 2 週間以内に使用している患者
8) 薬物相互作用の可能性があるワルファリンを治療的に使用している患者（静脈アクセスポート及びカニューレ開存維持のための低用量ワルファリン又はその他の抗凝血薬の使用は登録可）
9) 臨床的に重大な活動性感染症の患者
10) HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認されている患者
11) 以下に該当する骨髄又はその他の臓器の機能が不十分な患者
    a　ヘモグロビンが < 9 g/dL（輸血及びエリスロポエチンの投与は可）
    b　好中球絶対数が ≤ 1.0×10^9/L（骨髄疾患等で好中球減少症［$1 \sim 1.5 \times 10^9$/L］の患者は顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］が投与されている場合がある）
    c　血小板数が < 100×10^9/L（骨髄浸潤を伴う場合は < 75×10^9/L）
    d　総ビリルビンが > 正常値上限 × 1.5（肝転移が確認されている場合は > 正常値上限 × 2.0）
    e　AST/SGOT 及び ALT/SGPT が > 正常値上限 × 1.5（肝転移が確認されている場合は > 正常値上限 × 2.0）
    f　血清クレアチニンが > 正常値上限 × 2.0
12) 治験薬投与開始前 3 週間以内（ニトロソウレア系薬剤は 6 週間以内）に化学療法歴を有する患者又は治験薬投与開始前 4 週間以内に他の治験薬の投与歴を有する患者
13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に放射線治療歴を有する患者。また、過去の放射線治療に関連する急性毒性が完全に回復していない、又はベースライン時の状態まで回復していない患者
14) 本試験登録前 2 週間以内に大手術を受けた患者
15) 他の抗がん治療が実施されている患者
16) 他の治験薬が投与されている患者
17) 過去にロミデプシンが投与された患者（他の HDAC 阻害薬の使用は登録可）
18) 以下の心機能異常を有する患者
    a　先天性 QT 延長症候群
    b　Fridericia 式を用いた補正 QT（QTcF）間隔の平均値が > 450 msec

c 本試験登録前 12 ヵ月以内の心筋梗塞の既往歴
d 冠動脈疾患（カナダ心臓血管学会分類 II～IV の狭心症等）の既往歴（心臓の状態が不明確な場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認）
e スクリーニング時の心電図で心筋虚血（等電位線から ST 部分までの測定で ST 低下が ≥ 2 mm）を示す（心臓の状態が不明確な場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認）
f うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類 II～IV）、又は駆出率がマルチゲート収集スキャンで＜40%若しくは心エコーか MRI で＜50%
g 持続性の心室性頻脈、心室細動、トルサード･ド･ポアント又は心停止の既往歴を有し、現在自動植込み型除細動器を装着していない
h 過去の治療又はその他の原因による肥大型心拡大又は拘束型心筋症（上記駆出率の基準参照）
i コントロール不良の高血圧（血圧が ≥ 160/95 mmHg）
j 抗不整脈薬による加療を必要とする不整脈

19) 妊娠中又は授乳中の患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

- ロミデプシン：ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。
- ケトコナゾール：200 mg 錠（治験責任医師が処方）

2. 用法・用量

1 及び 8 日目にロミデプシン 8 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、4～8 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。8 日目はケトコナゾール投与 1 時間後からロミデプシンの点滴静注を開始した。

治療期間：

各患者は、治験薬投与開始の前日に治験実施施設に入所し、ロミデプシンは 1 日目（治験薬投与開始日）及び 8 日目に投与された。1 及び 8 日目の治験薬投与後の観察・検査終了後に治験責任医師の判断で退院することができたが、15～20 日目の間に再度来院して試験終了時の観察・検査が実施された。

評価項目：

1. 薬物動態

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、V_z）

2. 安全性

有害事象（種類、重症度［グレード］、治験薬との関連性）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図　等

統計手法：

1. 薬物動態

血漿中濃度は要約統計量（患者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数［CV］%、幾何平均、幾何 CV%）を算出し、血漿中濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を線形目盛及び片対数目盛で示した。

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析で評価し、実際の採取時刻を用いて投与条件別に要約統計量を算出した。AUC 及び C_{max} は、投与条件（ロミデプシン単独投与、ロミデプシンとケトコナゾールとの併用投与）を固定効果、患者を変量効果として ANOVA モデルにより評価し、ロミデプシン単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時の幾何平均比とその 90%信頼区間を算出した。t_{max} は、Hodges-Lehmann 推定を用いて投与条件間の中央値の差とその 90%信頼区間を算出し、Wilcoxon signed-rank 検定を実施した。

2. 安全性

有害事象は MedDRA の version 14.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、有害事象のグレードは米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いて判定

した。また、治験薬との関連性は「関連あり」、「関連なし」の 2 分類で判定した。有害事象の発現割合、グレード、治験薬との関連性を要約し、SOC 別、PT 別に集計した。同一患者に同一事象が複数回発現した場合は 1 件として集計した。有害事象のほか、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象も集計することとした。
臨床検査値及びバイタルサインは実測値とベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、心電図検査の結果は一覧で示した。

結果の要約：

1. 患者背景

治験薬が投与された 15 名全員での年齢の中央値は 64.0 歳（範囲 38.0～80.0 歳）であり、15 名中 11 名（73.3%）が男性、4 名（26.7%）が女性であった。人種はほとんどが白人（12 名、80.0%）であった。体重の中央値は 78.1 kg（範囲 50.8～113.4 kg）、BSA の中央値は 1.9 m^2（範囲 1.5～2.3 m^2）であった。
ECOG performance status は 0 が 7 名（46.7%）、1 が 8 名（53.3%）であった。

2. 薬物動態の結果

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 8 mg/m^2（4 時間点滴静注）を単独投与したとき及びケトコナゾールと併用投与したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移は類似した。
ロミデプシン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均比［90%信頼区間］は 124.6%［109.0%～142.4%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時の AUC_{inf} は 24.6%増加し、統計的な有意差が認められた。一方、C_{max} の幾何平均比［90%信頼区間］は 109.5%［94.9%～126.4%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時の C_{max} は 9.5%増加したが、統計的な有意差は認められなかった。t_{max} でもロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とで統計的な有意差は認められなかった。
全体として、ロミデプシンとケトコナゾールを併用投与したとき、ロミデプシンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3. 安全性の結果

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 8 mg/m^2（4 時間点滴静注）を単独投与又はケトコナゾールと併用投与したとき、有害事象は安全性解析対象集団 15 名全員に発現した。主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」、「疲労」、「頭痛」、「便秘」であった。グレード 3 の有害事象の発現患者数は 5 名で、「肺炎」が 2 名に認められたほかはいずれの事象も 1 名のみの発現であった。グレード 4 の有害事象は認められなかった。
死亡が 3 名に認められ、グレード 5 の有害事象として「全身健康状態低下」（2 名）及び「胆管癌」（1 名）が発現したが、いずれもロミデプシンとの関連性はないと判断された。また、主な重篤な有害事象として「肺炎」及び「全身健康状態低下」（各 2 名）が発現したが、治験薬（ロミデプシン）の投与中止に至った有害事象は少なく、「肺炎」（1 名）のみであった。
本試験はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時の安全性を比較するデザインではなかったが、両投与時の安全性プロファイルに大きな差があることを示すような傾向は認められなかった。

結論：

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 8 mg/m^2（4 時間点滴静注）を CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールと併用投与したとき、ロミデプシン単独投与時と比べてロミデプシンの AUC_{inf} は 24.6%増加し、統計的な有意差が認められた。C_{max} 及び t_{max} ではロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とで統計的な有意差は認められなかった。全体として、ロミデプシンとケトコナゾールを併用投与したとき、ロミデプシンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。
また、安全性では、本試験はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時の安全性を比較するデザインではなかったが、両投与時の安全性プロファイルに大きな差があることを示すような傾向は認められなかった。

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

3.2. 試験成績の詳細

3.2.1. 患者の内訳

本試験に登録された進行性の悪性腫瘍患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には 15 名が登録され、全員に治験薬が投与された。

試験を完了した患者は 15 名中 13 名であり、2 名が試験を中止した。中止した 2 名の中止理由の内訳は「有害事象発現」が 1 名、「病勢進行」が 1 名であった。

Table 2:　患者の内訳

		患者数
登録患者数		15
治験薬投与患者数		15
試験を完了した患者数		13
試験を中止した患者数		2
試験を中止した主原因	有害事象発現	1
	病勢進行	1

Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.1.1

3.2.2. 治験実施計画書からの逸脱

患者 1 名で 1 日目に体表面積（BSA）に基づいて算出・投与されたロミデプシンの用量（15.4 mg）が正確でなかった（8 日目に BSA に基づいて算出・投与された用量 14.1 mg は正確であった）。また、別の 1 名で 8 日目に予定されていたケトコナゾールとロミデプシンの併用投与が 15 日目に行われ、薬物動態評価用の血液検体が採取された。

また、患者 3 名の薬物動態評価用の血液検体の一部が採血ポイントで採取されず、2 名の血液検体の採取時刻の一部でズレ又は未記載が認められた。

本試験で認められた治験実施計画書からの逸脱はいずれも本試験の結果に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.3. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 3 に、その内訳を Table 4 に示す。

登録された 15 名全員に対して、第 1 期（1～3 日目）の 1 日目にロミデプシンが単独投与され薬物動態評価用の血液検体が採取された。その後の第 2 期（4～10 日目）では、15 名中 13 名で 8 日目（このうち 1 名は 15 日目）にロミデプシンがケトコナゾールとの併用で投与され薬物動態評価用の血液検体が採取されたが、残りの 2 名は重篤な有害事象の発現のため 8 日目のロミデプシン及びケトコナゾールは投与されず、併用投与時の薬物動態評価用の血液検体も採取されなかった。したがって、全体としての薬物動態解析対象集団は 15 名とし、ロミデプシン単独投与時、ケトコナゾール併用投与時それぞれの薬物動態解析では該当時期のロミデプシンの薬物動態データを有する患者のみを対象とした。

安全性解析対象集団は治験薬が投与された 15 名全員とした。

Table 3:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定　　義
薬物動態解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与され、評価可能な薬物動態データを有する患者集団
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与された集団

Table 4:　解析対象集団の内訳

解析対象集団	患者数
登録患者数	15 名
薬物動態解析対象集団	15 名 （ロミデプシン単独投与時：15 名、ケトコナゾールとの併用投与時：13 名）
安全性解析対象集団	15 名

Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.1.1, Table 14.2.1.1

3.2.4.　患者背景

本試験に登録され治験薬が投与された 15 名の患者背景を Table 5 に示す。

15 名全員での年齢の中央値は 64.0 歳（範囲 38.0～80.0 歳）であり、15 名中 11 名（73.3%）が男性、4 名（26.7%）が女性であった。人種はほとんどが白人（12 名、80.0%）であった。体重の中央値は 78.1 kg（範囲 50.8～113.4 kg）、BSA の中央値は 1.9 m^2（範囲 1.5～2.3 m^2）であった。ECOG performance status は 0 が 7 名（46.7%）、1 が 8 名（53.3%）であった。

Table 5:　患者背景

項目		全体
登録患者数		**15**
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	61.8 (11.50)
	中央値	64.0
	最小値、最大値	38.0, 80.0
身長（cm）	平均値（標準偏差）	174.9 (9.59)
	中央値	175.0
	最小値、最大値	158.0, 190.5
体重（kg）[a]	平均値（標準偏差）	78.4 (18.77)
	中央値	78.1
	最小値、最大値	50.8, 113.4
体表面積（BSA）（m^2）[a]	平均値（標準偏差）	1.9 (0.24)
	中央値	1.9
	最小値、最大値	1.5, 2.3
性別、n（%）	男性	11 (73.3)
	女性	4 (26.7)
人種、n（%）	白人	12 (80.0)
	アジア人	2 (13.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0
	その他	1 (6.7)
民族、n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	0
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	15 (100.0)
Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、n（%）	0	7 (46.7)
	1	8 (53.3)

[a]　1 名でスクリーニング時の体重、BSA が得られなかった。
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.1.2

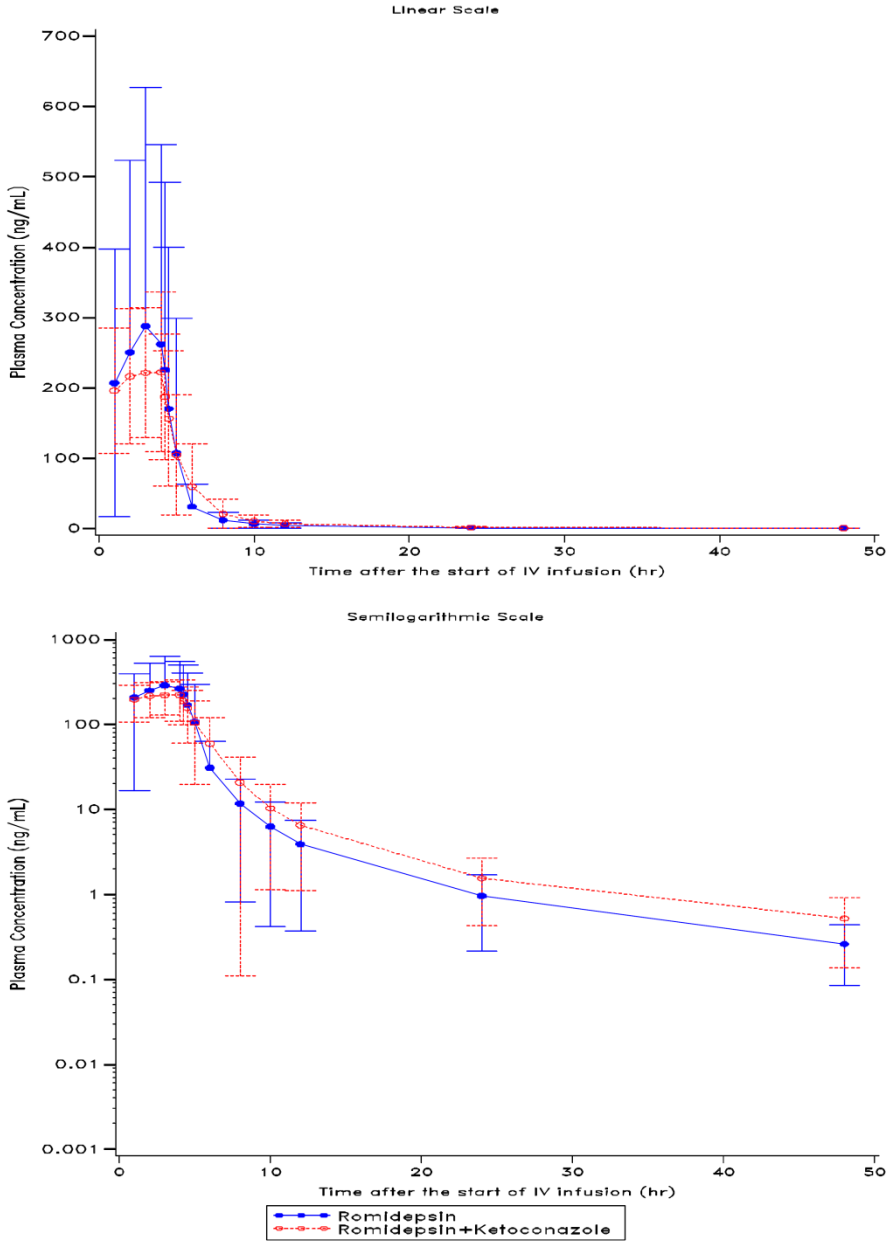
3.2.5.　薬物動態の結果

3.2.5.1.　血漿中ロミデプシン濃度

ロミデプシン 8 mg/m^2 を単独又はケトコナゾールとの併用で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を Figure 1 に示す。

ロミデプシン単独投与時とケトコナゾールとの併用投与時の血漿中ロミデプシン濃度の推移は類似した。ロミデプシン濃度は点滴静注開始後速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。また、ロミデプシンは投与開始 48 時間後も血漿中に検出された。

Figure 1:　血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1

3.2.5.2. 薬物動態パラメータ

ロミデプシン 8 mg/m^2 を単独投与したとき、及びケトコナゾールと併用投与したときのロミデプシンの薬物動態パラメータを Table 6 に示す。

ロミデプシン単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均はそれぞれ 915.3 及び 1027.6 ng•h/mL、C_{max} の幾何平均はそれぞれ 229.05 及び 224.79 ng/mL であった。CL 及び V_z はロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時でわずかに減少した。t_{max} 及び $t_{1/2}$ はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時で同様であった。

Table 6:　ロミデプシンの薬物動態パラメータ

治験薬投与条件	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
ロミデプシン単独（N = 15）	911.0 (76.0)	900.1 (76.1)	915.3 (75.9)	229.05 (76.1)	3.000 (1.98, 4.62)	9.690 (26.4)	16.922 (77.7)	236.40 (88.7)
ロミデプシン＋ケトコナゾール併用（N = 13）	1020.7 (56.4)	1002.2 (56.2)	1027.6 (59.3)	224.79 (45.2)	3.000 (0.93, 4.5)	10.171 (15.5)	14.84 (63.0)	217.78 (80.5)

幾何平均（幾何 CV%）　ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

3.2.5.3. 薬物動態パラメータの比較

ロミデプシン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のロミデプシンの AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}、C_{max} の比較結果を Table 7 に、t_{max} の比較結果を Table 8 に示す。

ロミデプシンの AUC_{inf} の比較では、ロミデプシン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の幾何平均比［90%信頼区間］は 124.6%［109.0%～142.4%］であり、ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時の AUC_{inf} は 24.6%増加した。幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含まず、統計的な有意差が認められた。

また、ロミデプシンの C_{max} の比較では、ロミデプシン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の幾何平均比［90%信頼区間］は 109.5%［94.9%～126.4%］であり、ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時の C_{max} は 9.5%増加した。幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含んでおり、統計的な有意差は認められなかった。

Hodges-Lehmann 推定に基づく t_{max}（中央値）では、ロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時との間で統計的な有意差はなかった（Wilcoxon signed-rank 検定、p = 0.7422）。

Table 7:　ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	幾何平均	幾何平均比（%）	幾何平均比の 90%信頼区間	患者内 CV%
AUC_t (ng•h/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	1133.7	124.4	[110.2, 140.5]	17.5
	ロミデプシン単独	15	911.0			
AUC_{24} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	1113.3	123.7	[109.6, 139.6]	17.4
	ロミデプシン単独	15	900.1			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	1140.6	124.6	[109.0, 142.4]	18.3
	ロミデプシン単独	15	915.3			
C_{max} (ng/mL)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	250.9	109.5	[94.9, 126.4]	20.7
	ロミデプシン単独	15	229.0			

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90%信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

Table 8:　ロミデプシンの t_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	中央値	中央値の差	中央値の差の90%信頼区間	p 値
t_{max} (h)	ロミデプシン＋ケトコナゾール併用	13	3.25	0	[-0.485, 0.095]	0.7422
	ロミデプシン単独	15	3.5			

中央値、中央値の差、中央値の差の 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出した。
p 値には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

3.2.5.4.　薬物動態の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 8 mg/m^2（4 時間点滴静注）を単独投与したとき及びケトコナゾールと併用投与したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移は類似した。

ロミデプシン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均比［90%信頼区間］は 124.6%［109.0%～142.4%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時に 24.6%増加し、統計的な有意差が認められた。一方、C_{max} の幾何平均比［90%信頼区間］は 109.5%［94.9%～126.4%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時に 9.5%増加したが、統計的な有意差は認められなかった。t_{max} でもロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とで統計的な有意差は認められなかった。

全体として、ロミデプシンとケトコナゾールを併用投与したとき、ロミデプシンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.2.6.　安全性の結果

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 15 名とした。

3.2.6.1.　治験薬の曝露状況

ロミデプシン（8 mg/m^2）が、1 日目は 15 名全員に、8 日目は 13 名に（このうち 1 名は 15 日目に）4 時間点滴静注された。

また、ケトコナゾール（400 mg の 1 日 1 回）は 4～8 日目の 5 日間（計 5 回）投与される計画であり、15 名中 12 名が 5 回すべての投与を完了した（このうち 1 名の最終投与は 15 日目）。残りの 3 名のうち、1 名は 4、5、7 及び 8 日目の計 4 回投与（6 日目の投与なし）、1 名は 4～7 日目の計 4 回投与（8 日目の投与なし）、1 名は 4～6 日目の計 3 回投与（7 及び 8 日目の投与なし）であった。

3.2.6.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。

有害事象は全 15 名（100%）に発現し、治験薬（ロミデプシン）との関連性が否定できない有害事象は 14 名（93.3%）に認められた。グレード 3 の有害事象は 5 名（33.3%）に発現したが、グレード 4 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 4 名（26.7%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（6.7%）に発現した。死亡した患者は 3 名（20.0%）であった。

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

項目	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**15**
有害事象	15 (100.0)
治験薬（ロミデプシン）との関連性が否定できない有害事象	14 (93.3)
グレード 3 の有害事象	5 (33.3)
グレード 4 の有害事象	0
重篤な有害事象	4 (26.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (6.7)
死亡	3 (20.0)

Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, Listing 16.2.7.1

3.2.6.3.　有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 10 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 15 名全員（100%）に発現した。主な基本語（PT）別の有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」（11 名、73.3%）、「嘔吐」（8 名、53.3%）、「食欲減退」（8 名、53.3%）、「疲労」（7 名、46.7%）、「頭痛」（5 名、33.3%）、「便秘」（3 名、20.0%）であった。

Table 10: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**15**
有害事象	**15 (100.0)**
胃腸障害	**14 (93.3)**
悪心	11 (73.3)
嘔吐	8 (53.3)
便秘	3 (20.0)
上腹部痛	2 (13.3)
下痢	2 (13.3)
消化不良	1 (6.7)
腸閉塞	1 (6.7)
レッチング	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (60.0)**
疲労	7 (46.7)
無力症	2 (13.3)
全身健康状態低下	2 (13.3)
胸部不快感	1 (6.7)
悪寒	1 (6.7)
末梢性浮腫	1 (6.7)
発熱	1 (6.7)
代謝および栄養障害	**8 (53.3)**
食欲減退	8 (53.3)
高カリウム血症	1 (6.7)
神経系障害	**8 (53.3)**
頭痛	5 (33.3)
味覚異常	2 (13.3)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**15**
浮動性めまい	1 (6.7)
末梢性ニューロパチー	1 (6.7)
傾眠	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (26.7)**
関節痛	2 (13.3)
背部痛	1 (6.7)
筋骨格系胸痛	1 (6.7)
頚部痛	1 (6.7)
多発性関節炎	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	**3 (20.0)**
肺炎	2 (13.3)
尿路感染	2 (13.3)
精神障害	**3 (20.0)**
錯乱状態	1 (6.7)
うつ病	1 (6.7)
精神状態変化	1 (6.7)
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）	**2 (13.3)**
胆管癌	1 (6.7)
悪性新生物	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (13.3)**
咳嗽	1 (6.7)
口腔咽頭痛	1 (6.7)
湿性咳嗽	1 (6.7)
血管障害	**2 (13.3)**
低血圧	1 (6.7)
静脈炎	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	**1 (6.7)**
好中球減少症	1 (6.7)
心臓障害	**1 (6.7)**
心房細動	1 (6.7)
肝胆道系障害	**1 (6.7)**
高ビリルビン血症	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (6.7)**
転倒	1 (6.7)
腎および尿路障害	**1 (6.7)**
急性腎不全	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	**1 (6.7)**
多汗症	1 (6.7)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

3.2.6.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬（ロミデプシン）との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 11 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 15 名中 14 名（93.3%）に発現した。治験薬との関連性が否定できない主な PT 別の有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」（10 名、66.7%）、「疲労」（7 名、46.7%）、「嘔吐」（6 名、40.0%）、「食欲減退」（6 名、40.0%）、「頭痛」（4 名、26.7%）であった。

Table 11: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**15**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**14 (93.3)**
胃腸障害	**12 (80.0)**
悪心	10 (66.7)
嘔吐	6 (40.0)
下痢	1 (6.7)
消化不良	1 (6.7)
レッチング	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (60.0)**
疲労	7 (46.7)
無力症	2 (13.3)
末梢性浮腫	1 (6.7)
神経系障害	**8 (53.3)**
頭痛	4 (26.7)
味覚異常	2 (13.3)
浮動性めまい	1 (6.7)
傾眠	1 (6.7)
代謝および栄養障害	**6 (40.0)**
食欲減退	6 (40.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (6.7)**
好中球減少症	1 (6.7)
心臓障害	**1 (6.7)**
心房細動	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (6.7)**
多発性関節炎	1 (6.7)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

3.2.6.5. グレード 3 又は 4 の有害事象

グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況を Table 12 に示す。

安全性解析対象集団 15 名中、グレード 3 の有害事象は 5 名（33.3%）に発現した。グレード 4 の有害事象は認められなかった。2 名以上に発現した PT 別のグレード 3 の有害事象は「肺炎」（2 名、13.3%）であった。

Table 12: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 n (%)	
	グレード 3	グレード 4
安全性解析対象集団	**15**	**15**
グレード 3 又は 4 の有害事象	**5 (33.3)**	**0**
感染症および寄生虫症	**2 (13.3)**	**0**
肺炎	2 (13.3)	0
血液およびリンパ系障害	**1 (6.7)**	**0**
好中球減少症	1 (6.7)	0
心臓障害	**1 (6.7)**	**0**
心房細動	1 (6.7)	0
肝胆道系障害	**1 (6.7)**	**0**
高ビリルビン血症	1 (6.7)	0

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

3.2.6.6.　死亡

死亡した患者の一覧を Table 13 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-3.4 項に示す。

死亡は 3 名に認められた。死亡した 3 名に発現した PT 別のグレード 5 の有害事象は「全身健康状態低下」（2 名）、「胆管癌」（1 名）であった。グレード 5 の有害事象はいずれもロミデプシンとの関連性はないと判断された。

Table 13: 死亡した患者一覧

患者番号*	年齢	性別	人種	治験薬投与開始日*	治験薬最終投与日*	死亡日*	死亡理由	グレード 5 の有害事象
01	7[redacted]歳	女性	白人	Day 1	Day 1[a]	Day 33	がん進行	全身健康状態低下
02	5[redacted]歳	男性	白人	Day 1	Day 1[a]	Day 17	臨床的進行	全身健康状態低下
03	8[redacted]歳	男性	白人	Day 1	Day 8	Day 40	病勢進行	胆管癌

グレード 5 の有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
[a] ロミデプシンの 2 回目の投与なし
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.9, Listing 16.2.5.1, Lisiting 16.2.7.1

3.2.6.7.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 14 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-3.4 項に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 15 名中 4 名（26.7%）に発現し、その PT 別の内訳は「肺炎」（2 名、13.3%）、「全身健康状態低下」（2 名、13.3%）、「心房細動」（1 名、6.7%）、「胆管癌」（1 名、6.7%）であった。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 14: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**15**
重篤な有害事象	**4 (26.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (13.3)**
全身健康状態低下	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	**2 (13.3)**
肺炎	2 (13.3)
心臓障害	**1 (6.7)**
心房細動	1 (6.7)
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 (6.7)**
胆管癌	1 (6.7)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.6

3.2.6.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（6.7%）のみに発現し、その PT 別の有害事象は「肺炎」であった。当該患者は「肺炎」を発現し、ロミデプシンの投与を中止したが、別の有害事象（グレード 5 の全身健康状態低下）により死亡した（5.3.3.4.1 項 ROMI-ADVM-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.8）。

3.2.6.9. 臨床検査

3.2.6.9.1. 血液学的検査

血小板数では、ベースライン値と比べて 8 日目（薬剤投与前）及び試験終了時に臨床的に重要な減少が認められた。その他の血液学的検査項目で重要な変化はみられなかった。

3.2.6.9.2. 血液生化学的検査

全体として、血液生化学的検査項目では、ベースライン値と比べて 8 日目（薬剤投与前）及び試験終了時に臨床的に重要な変化はみられなかった。

3.2.6.10. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）では、ベースライン値と比べて 8 日目（薬剤投与前）及び試験終了時に臨床的に重要な変化はみられなかった。

3.2.6.11. 心電図

心電図検査で、臨床的に意義のある異常へのシフトは 1 名（6.7%）に認められた。当該異常は心房細動であり、有害事象として報告された。

3.2.6.12. 安全性の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 8 mg/m^2（4 時間点滴静注）を単独投与又はケトコナゾールと併用投与したとき、有害事象は安全性解析対象集団 15 名全員に発現した。主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」、「疲労」、「頭痛」、「便秘」であった。グレード 3 の有害事象の発現患者数は 5 名で、「肺炎」が 2 名に認められたほかはいずれの事象も 1 名のみの発現であった。グレード 4 の有害事象は認められなかった。

死亡が 3 名に認められ、グレード 5 の有害事象として「全身健康状態低下」（2 名）及び「胆管癌」（1 名）が発現したが、いずれもロミデプシンとの関連性はないと判断された。また、主な重篤な有害事象として「肺炎」及び「全身健康状態低下」（各 2 名）が発現したが、治験薬（ロミデプシン）の投与中止に至った有害事象は「肺炎」（1 名）のみであった。

本試験はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時の安全性を比較するデザインではなかったが、両投与時の安全性プロファイルに大きな差があることを示すような傾向は認められなかった。

3.3. 全体の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 8 mg/m^2（4 時間点滴静注）を CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールと併用投与したとき、ロミデプシン単独投与時と比べてロミデプシンの AUC_{inf} は 24.6%増加し、統計的な有意差が認められた。C_{max} 及び t_{max} ではロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時とで統計的な有意差は認められなかった。全体として、ロミデプシンとケトコナゾールを併用投与したとき、ロミデプシンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響は限定的であったことから、ロミデプシンと CYP3A4 阻害薬とを併用しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

また、安全性では、本試験はロミデプシン単独投与時とケトコナゾール併用投与時の安全性を比較するデザインではなかったが、両投与時の安全性プロファイルに大きな差があることを示すような傾向は認められなかった。

3.4. 個別患者の詳細

ROMI-ADVM-001 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

ROMI-ADVM-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 01						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 8 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ANAEMIA, DECREASED APPETITE, ANXIETY, ARTHRITIS, CHILLS, MESOTHELIOMA, DYSPEPSIA, DYSPHAGIA, DYSPNOEA EXERTIONAL, FATIGUE, PYREXIA, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HYPERTENSION, HYPOTHYROIDISM, INSOMNIA, NAUSEA, MENOPAUSE, COUGH, CONVULSION, MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN, MUSCULOSKELETAL PAIN, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1						
Concomitant Medication [1]: DEXAMETHASONE, ONDANSETRON, PROCHLORPERAZINE MALEATE, ONDANSETRON, PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE, SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE, SALBUTAMOL, PIP/TAZO, SODIUM CHLORIDE, PARACETAMOL						
Non-Serious Adverse Event [2]: NAUSEA, VOMITING, ASTHENIA, FATIGUE, DECREASED APPETITE, HYPERKALAEMIA, HEADACHE, MENTAL STATUS CHANGES						
Serious Adverse Event (PT) [2]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 7	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
全身健康状態低下	DETERIORATING HEALTH	Day 33	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「全身健康状態低下（致死的）」、「肺炎」との因果関係は、治験責任医師の判定及び基礎疾患が進行性がんであることから関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-ADVM-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 02						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 8 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: DECREASED APPETITE, BACK PAIN, CONSTIPATION, CEREBROVASCULAR ACCIDENT, FATIGUE, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, GRANULOMA, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, HYPERTENSION, HYPOTHYROIDISM, NAUSEA, OSTEOARTHRITIS, PNEUMONIA, HERNIA REPAIR, ARTHROSCOPY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1						
Concomitant Medication [1]: ONDANSETRON, CEFEPIME, VANCOMYCIN, SODIUM CHLORIDE, AMOXI-CLAVULANICO						
Non-Serious Adverse Event [2]: INTESTINAL OBSTRUCTION, VOMITING, ASTHENIA, CHILLS, PYREXIA, URINARY TRACT INFECTION, FALL, CONFUSIONAL STATE, RENAL FAILURE ACUTE, PRODUCTIVE COUGH, HYPERHIDROSIS, HYPOTENSION						
Serious Adverse Event (PT) [2]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 7	NOT SUSPECTED	WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	3
全身健康状態低下	DETERIORATING HEALTH	Day 17	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「肺炎」との因果関係は、進行性の基礎疾患及び易感染性による交絡があるため関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「死亡に至る全身健康状態低下」との因果関係は、進行性の基礎疾患による交絡があるため関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-ADVM-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 04						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 8 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, ARTHRALGIA, RASH						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [1]: METOCLOPRAMIDE, DEXAMETHASONE, GRANISETRON, MAGNESIUM ASPARTATE, IBUPROFEN, KETOCONAZOLE, GRANISETRON, LANSOPRAZOLE, MORPHINE, MORPHINE SULFATE, MAGNESIUM SULFATE, POTASSIUM CHLORIDE, POLYETHYL. GLYC. W/POTAS. CHLOR./SOD.BICARB., DIGOXIN, DALTEPARIN						
Non-Serious Adverse Event [2]: CONSTIPATION, NAUSEA, VOMITING, FATIGUE, DECREASED APPETITE, ARTHRALGIA, BACK PAIN						
Serious Adverse Event (PT) [2]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心房細動	ATRIAL FIBRILLATION/FLUTTER WITH RAPID VENTRICULAR RATE	Day 15	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「心房細動／心拍数の急増を伴う心室粗動」は時間的関連性から因果関係が疑われることを示唆している。しかし、他の要因として経口摂取量の減少による電解質障害と高血圧の既往歴の可能性も考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-ADVM-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 03						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 8 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 8[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ABDOMINAL DISCOMFORT, DECREASED APPETITE, CONSTIPATION, FATIGUE, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, NAUSEA, NON-CARDIAC CHEST PAIN						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [1]: DEXAMETHASONE, GRANISETRON, METOCLOPRAMIDE, KETOCONAZOLE, LORAZEPAM, NYSTATIN, POTASSIUM CHLORIDE, MAGNESIUM SULFATE, LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE, MIDAZOLAM, PARACETAMOL, MORPHINE SULFATE ENSURE PLUS						
Non-Serious Adverse Event [2]: ABDOMINAL PAIN UPPER, DIARRHOEA, NAUSEA, FATIGUE, DECREASED APPETITE, NECK PAIN						
Serious Adverse Event (PT) [2]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
胆管癌	WORSENING OF METASTASTIC CHOLANGIOCARCINOMA	Day 34	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「転移性胆管癌の悪化」の因果関係は、患者の進行性がん（転移性胆管癌）の悪化による交絡があるため関連なしと考えられる。						

PT = preferred term, Tx = treatment.
[1] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[2] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 14.0. NCI CTCAE version 4.0 is used for grading.

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

TABLE OF CONTENTS

4.　第 1 相試験【ROMI-ADVM-002】（海外）....3
4.1.　試験の概要....3
4.2.　試験成績の詳細....7
4.2.1.　患者の内訳....7
4.2.2.　治験実施計画書からの逸脱....7
4.2.3.　解析対象集団....7
4.2.4.　患者背景....8
4.2.5.　薬物動態の結果....9
4.2.5.1.　血漿中ロミデプシン濃度....9
4.2.5.2.　薬物動態パラメータ....10
4.2.5.3.　薬物動態パラメータの比較....10
4.2.5.4.　薬物動態の結論....11
4.2.6.　安全性の結果....11
4.2.6.1.　治験薬の曝露状況....11
4.2.6.2.　有害事象の概要....11
4.2.6.3.　有害事象....12
4.2.6.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象....14
4.2.6.5.　グレード 3 又は 4 の有害事象....14
4.2.6.6.　死亡....15
4.2.6.7.　重篤な有害事象....16
4.2.6.8.　治験薬の投与中止に至った有害事象....16
4.2.6.9.　臨床検査....16
4.2.6.10.　バイタルサイン....16
4.2.6.11.　心電図....17
4.2.6.12.　安全性の結論....17
4.3.　全体の結論....17
4.4.　個別患者の詳細....18

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【ROMI-ADVM-002】の概要 3
Table 2: 患者の内訳 7
Table 3: 解析対象集団の定義 7
Table 4: 解析対象集団の内訳 8
Table 5: 患者背景 8
Table 6: ロミデプシンの薬物動態パラメータ 10
Table 7: ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較 10
Table 8: ロミデプシンの t_{max} の比較 11
Table 9: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 12
Table 10: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 13
Table 11: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 14
Table 12: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 15
Table 13: 死亡した患者一覧 15
Table 14: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 16

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差） 9

4. 第 1 相試験【ROMI-ADVM-002】（海外）

4.1. 試験の概要

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：ROMI-ADVM-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【ROMI-ADVM-002】の概要

治験の標題： 進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの薬物動態に及ぼすリファンピン反復経口投与の影響を評価する第 1 相 2 期オープンラベル試験	
治験実施計画書番号：ROMI-ADVM-002	
治験実施施設：海外 3 施設（米国 2 施設、英国 1 施設）	
治験期間： 最初の患者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase：** 第 1 相
目的： 1.　主要目的 ロミデプシン点滴静脈内投与時の薬物動態に及ぼすリファンピン反復投与の影響を評価する。 2.　副次目的 リファンピン反復投与との併用でロミデプシンを点滴静脈内投与したときの安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、進行性の悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いて、ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）したときの薬物動態に及ぼすチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）誘導薬リファンピンの影響を検討した。 本試験は 2 期で構成され、治験薬投与開始日（1 日目）から 3 日目を第 1 期とし、ロミデプシン単独投与時のロミデプシンの薬物動態を評価した。その後の 4 日目から 10 日目を第 2 期としてリファンピン併用投与時のロミデプシンの薬物動態を評価した。 スクリーニング検査で適格と判断された患者は、治験薬投与開始の前日に治験実施施設に入所し、治験薬投与開始前の観察・検査を実施した。ロミデプシンは 1 日目（第 1 期）及び 8 日目（第 2 期）に投与された。まず、1 日目（第 1 期）にロミデプシン 14 mg/m^2 を単独で 4 時間点滴静注し、単独投与時の薬物動態評価用の血液検体を採取した。その後、4～8 日目（第 2 期）はリファンピン 600 mg を 1 日 1 回経口投与し、8 日目のロミデプシンはリファンピン投与 1 時間後から 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注して、併用投与時の薬物動態評価用の血液検体を採取した。また、ロミデプシン投与前には、悪心・嘔吐予防として制吐薬を投与することとし、さらに血清カリウム及び血清マグネシウムの値が基準を満たしているかを確認した（必要な場合は補助剤投与）。患者は 1 及び 8 日目の治験薬投与後の観察・検査終了後に治験責任医師の判断で退院することができたが、15～20 日目の間に再度来院して試験終了時の観察・検査を受けた。 薬物動態評価用の血液検体は 1 及び 8 日目のロミデプシン投与開始直前、及び投与開始 1、2、3、4（投与終了時）、4.25、4.5、5、6、8、10、12、24、48 時間後に採取した。安全性は試験期間全体をとおして評価した。 なお、本試験を終了又は中止した患者は、別の ROMI-ADVM-004 試験に参加してロミデプシンの投与を継続できることとした。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時　登録予定数：12 名 解析時　登録数：14 名、安全性解析対象集団：14 名、薬物動態解析対象集団：14 名	

診断及び組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。

1) 同意書署名時に年齢が 18 歳以上の男性患者又は女性患者
2) 同意説明文書の内容を理解し、自由意思で署名できる患者
3) 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件を遵守できる患者
4) 進行性の悪性腫瘍と診断され、標準とされる治療が無効であった患者
5) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～1 の患者
6) 妊娠可能な女性の場合、尿又は血清の妊娠反応検査が陰性の患者
7) 妊娠可能な女性の場合、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は、適切な避妊方法（子宮内避妊器具、又はコンドームかペッサリーと殺精子剤の二重バリア法）を実施することに同意できる患者。男性の場合、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 3 ヵ月間は避妊することに同意できる患者

2.　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

1) 本試験への参加に支障をきたす可能性のある重大な医学的状態又は精神病を有する患者
2) 本試験に参加した場合に容認できないリスクに曝される可能性のある状態（臨床検査値異常を含む）の患者
3) クローン病、結腸切除、胃切除、セリアック病又はその他の吸収不良を伴う疾患の既往歴等、薬剤の吸収を減弱させる可能性のある重要な胃腸疾患を有する患者
4) 血清カリウムが < 3.8 mmol/L 又は血清マグネシウムが < 0.85 mmol/L（マグネシウムは 2.1 mg/dL 又は 1.7 mEq/L に換算）の患者（補助剤投与による電解質異常の改善は登録可）
5) 重大な補正 QT 間隔の延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者
6) 強力な CYP3A4 阻害薬を治験薬投与前 1 週間以内に使用している患者
7) 強力な CYP3A4 誘導薬を治験薬投与前 2 週間以内に使用している患者
8) 薬物相互作用の可能性があるワルファリンを治療的に使用している患者（静脈アクセスポート及びカニューレ開存維持のための低用量ワルファリン又はその他の抗凝血薬の使用は登録可）
9) 臨床的に重大な活動性感染症の患者
10) HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認されている患者
11) 以下に該当する骨髄又はその他の臓器の機能が不十分な患者
    a　ヘモグロビンが < 9 g/dL（輸血及びエリスロポエチンの投与は可）
    b　好中球絶対数が ≤ 1.0×10^9/L（骨髄疾患等で好中球減少症［$1 \sim 1.5 \times 10^9$/L］の患者は顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］が投与されている場合がある）
    c　血小板数が < 100×10^9/L（骨髄浸潤を伴う場合は < 75×10^9/L）
    d　総ビリルビンが > 正常値上限 × 1.5（肝転移が確認されている場合は > 正常値上限 × 2.0）
    e　AST/SGOT 及び ALT/SGPT が > 正常値上限 × 1.5（肝転移が確認されている場合は > 正常値上限 × 2.0）
    f　血清クレアチニンが > 正常値上限 × 2.0
12) 治験薬投与開始前 3 週間以内（ニトロソウレア系薬剤は 6 週間以内）に化学療法歴を有する患者又は治験薬投与開始前 4 週間以内に他の治験薬の投与歴を有する患者
13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に放射線治療歴を有する患者。また、過去の放射線治療に関連する急性毒性が完全に回復していない、又はベースライン時の状態まで回復していない患者
14) 本試験登録前 2 週間以内に大手術を受けた患者
15) 他の抗がん治療が実施されている患者
16) 他の治験薬が投与されている患者
17) 過去にロミデプシンが投与された患者（他の HDAC 阻害薬の使用は登録可）
18) 以下の心機能異常を有する患者
    a　先天性 QT 延長症候群
    b　Fridericia 式を用いた補正 QT（QTcF）間隔の平均値が > 450 msec

c 本試験登録前 12 ヵ月以内の心筋梗塞の既往歴
d 冠動脈疾患（カナダ心臓血管学会分類 II～IV の狭心症等）の既往歴（心臓の状態が不明確な場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認）
e スクリーニング時の心電図で心筋虚血（等電位線から ST 部分までの測定で ST 低下が ≥ 2 mm）を示す（心臓の状態が不明確な場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認）
f うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類 II～IV）、又は駆出率がマルチゲート収集スキャンで＜40%若しくは心エコーか MRI で< 50%
g 持続性の心室性頻脈、心室細動、トルサード･ド･ポアント又は心停止の既往歴を有し、現在自動植込み型除細動器を装着していない
h 過去の治療又はその他の原因による肥大型心拡大又は拘束型心筋症（上記駆出率の基準参照）
i コントロール不良の高血圧（血圧が ≥ 160/95 mmHg）
j 抗不整脈薬による加療を必要とする不整脈

19) 妊娠中又は授乳中の患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

- ロミデプシン：ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。
- リファンピン：300 mg 錠（治験責任医師が処方）

2. 用法・用量

1 及び 8 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、4～8 日目にリファンピン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。8 日目はリファンピン投与 1 時間後からロミデプシンの点滴静注を開始した。

治療期間：

各患者は、治験薬投与開始の前日に治験実施施設に入所し、ロミデプシンは 1 日目（治験薬投与開始日）及び 8 日目に投与された。1 及び 8 日目の治験薬投与後の観察・検査終了後に治験責任医師の判断で退院することができたが、15～20 日目の間に再度来院して試験終了時の観察・検査が実施された。

評価項目：

1. 薬物動態

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、V_z）

2. 安全性

有害事象（種類、重症度［グレード］、治験薬との関連性）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図　等

統計手法：

1. 薬物動態

血漿中濃度は要約統計量（患者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数［CV］%、幾何平均、幾何 CV%）を算出し、血漿中濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を線形目盛及び片対数目盛で示した。

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析で評価し、実際の採取時刻を用いて投与条件別に要約統計量を算出した。AUC 及び C_{max} は、投与条件（ロミデプシン単独投与、ロミデプシンとリファンピンとの併用投与）を固定効果、患者を変量効果として ANOVA モデルにより評価し、ロミデプシン単独投与時及びリファンピンとの併用投与時の幾何平均比とその 90%信頼区間を算出した。t_{max} は、Hodges-Lehmann 推定を用いて投与条件間の中央値の差とその 90%信頼区間を算出し、Wilcoxon signed-rank 検定を実施した。

2. 安全性

有害事象は MedDRA の version 14.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、有害事象のグレードは米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いて判定

した。また、治験薬との関連性は「関連あり」、「関連なし」の 2 分類で判定した。有害事象の発現割合、グレード、治験薬との関連性を要約し、SOC 別、PT 別に集計した。同一患者に同一事象が複数回発現した場合は 1 件として集計した。有害事象のほか、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象も集計することとした。
臨床検査値及びバイタルサインは実測値とベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、心電図検査の結果は一覧で示した。

結果の要約：

1. 患者背景

治験薬が投与された 14 名全員での年齢の中央値は 66.5 歳（範囲 35.0～83.0 歳）であり、14 名中 5 名（35.7%）が男性、9 名（64.3%）が女性であった。人種はほとんどが白人（13 名、92.9%）であった。体重の中央値は 77.1 kg（範囲 47.4～117.4 kg）、BSA の中央値は 1.8 m^2（範囲 1.5～2.2 m^2）であった。
ECOG performance status は 0 が 7 名（50.0%）、1 が 7 名（50.0%）であった。

2. 薬物動態の結果

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を単独又はリファンピンとの併用で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の平均値は併用投与時の方が高かったが、その推移は両投与条件下で類似した。
ロミデプシン単独投与時に対するリファンピン併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均比［90%信頼区間］は 179.6%［160.5%～201.0%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時の AUC_{inf} は 79.6%増加し、統計的な有意差が認められた。また、C_{max} の幾何平均比［90%信頼区間］は 159.1%［135.8%～186.5%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 59.1%増加し、統計的な有意差が認められた。一方、t_{max} はロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時とで統計的な有意差は認められなかった。また、リファンピン併用投与時の CL 及び V_z はロミデプシン単独投与時と比べてそれぞれ約 44%及び約 52%減少した。

3. 安全性の結果

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2（4 時間点滴静注）を単独投与又はリファンピンと併用投与したとき、有害事象は安全性解析対象集団 14 名中 13 名（92.9%）に発現した。主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」、「嘔吐」、「疲労」、「食欲減退」、「下痢」、「血小板減少症」、「貧血」、「不安」であった。グレード 3 の有害事象は 4 名（28.6%）、グレード 4 の有害事象は 2 名（14.3%）に発現し、それぞれ 2 名以上に発現した事象はいずれも「血小板減少症」であった。
治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。また、重篤な有害事象として「貧血」（2 名）が発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
また、血液学的検査で臨床上重要な血小板数の減少が認められたが、その他の臨床検査、バイタルサイン、心電図検査等で臨床的に重要な変化はみられなかった。

結論：

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2（4 時間点滴静注）を CYP3A4 誘導薬であるリファンピンと併用投与したとき、ロミデプシン単独投与時と比べてロミデプシンの AUC_{inf} は 79.6%増加、C_{max} は 59.1%増加し、いずれのパラメータでも統計的な有意差が認められた。したがって、リファンピンは誘導した CYP3A4 によってロミデプシンが代謝されることを制限し、その結果、ロミデプシンの V_z 及び CL が減少する可能性が示唆された。
また、安全性では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったものの、血液学的検査で臨床上重要な血小板数の減少が認められており、リファンピンとの併用投与による増悪の可能性は否定できない。

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

4.2. 試験成績の詳細

4.2.1. 患者の内訳

本試験に登録された進行性の悪性腫瘍患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には 14 名が登録され、全員に治験薬が投与された。

試験を完了した患者は 14 名中 13 名であり、1 名が同意撤回で試験を中止した。

Table 2:　患者の内訳

		患者数
登録患者数		14
治験薬投与患者数		14
試験を完了した患者数		13
試験を中止した患者数		1
試験を中止した主原因	同意撤回	1

Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.1.1

4.2.2. 治験実施計画書からの逸脱

患者 2 名で 8 日目に予定されていたリファンピンとロミデプシンの併用投与が 9 日目及び 15 日目に行われ、薬物動態評価用の血液検体が採取された。また、患者 5 名の薬物動態評価用の血液検体の一部が採血ポイントで採取されず、4 名の血液検体の採取時刻に 10%を超えるズレが認められた。

全体として、認められた治験実施計画書からの逸脱は軽微で、本試験の結果に大きな影響を及ぼすものはなかった。

4.2.3. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 3 に、その内訳を Table 4 に示す。

登録された 14 名全員に対して、第 1 期（1～3 日目）の 1 日目にロミデプシンが単独投与され薬物動態評価用の血液検体が採取された。その後の第 2 期（4～10 日目）では、14 名中 13 名で 8 日目（このうち 1 名は 9 日目、別の 1 名は 15 日目）にロミデプシンがリファンピンとの併用で投与され薬物動態評価用の血液検体が採取されたが、残りの 1 名は同意撤回のため 8 日目のロミデプシン及びリファンピンは投与されず、併用投与時の薬物動態評価用の血液検体も採取されなかった。したがって、全体としての薬物動態解析対象集団は 14 名とし、ロミデプシン単独投与時、リファンピン併用投与時それぞれの薬物動態解析では該当時期のロミデプシンの薬物動態データを有する患者のみを対象とした。

安全性解析対象集団は治験薬が投与された 14 名全員とした。

Table 3:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定　　義
薬物動態解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与され、評価可能な薬物動態データを有する患者集団
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与された集団

Table 4:　解析対象集団の内訳

解析対象集団	患者数
登録患者数	14 名
薬物動態解析対象集団	14 名 （ロミデプシン単独投与時：14 名、リファンピンとの併用投与時：13 名）
安全性解析対象集団	14 名

Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.1.1, Table 14.2.1.1

4.2.4.　患者背景

本試験に登録され治験薬が投与された 14 名の患者背景を Table 5 に示す。

14 名全員での年齢の中央値は 66.5 歳（範囲 35.0～83.0 歳）であり、14 名中 5 名（35.7%）が男性、9 名（64.3%）が女性であった。人種はほとんどが白人（13 名、92.9%）であった。体重の中央値は 77.1 kg（範囲 47.4～117.4 kg）、体表面積（BSA）の中央値は 1.8 m^2（範囲 1.5～2.2 m^2）であった。ECOG performance status は 0 が 7 名（50.0%）、1 が 7 名（50.0%）であった。

Table 5:　患者背景

項目		全体
登録患者数		**14**
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	63.6 (12.57)
	中央値	66.5
	最小値、最大値	35.0, 83.0
身長（cm）	平均値（標準偏差）	167.6 (9.54)
	中央値	167.8
	最小値、最大値	152.4, 185.4
体重（kg）	平均値（標準偏差）	78.2 (18.85)
	中央値	77.1
	最小値、最大値	47.4, 117.4
体表面積（BSA）（m^2）	平均値（標準偏差）	1.9 (0.22)
	中央値	1.8
	最小値、最大値	1.5, 2.2
性別、n（%）	男性	5 (35.7)
	女性	9 (64.3)
人種、n（%）	白人	13 (92.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (7.1)
民族、n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	0
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	14 (100.0)
Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、n（%）	0	7 (50.0)
	1	7 (50.0)

Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.1.2

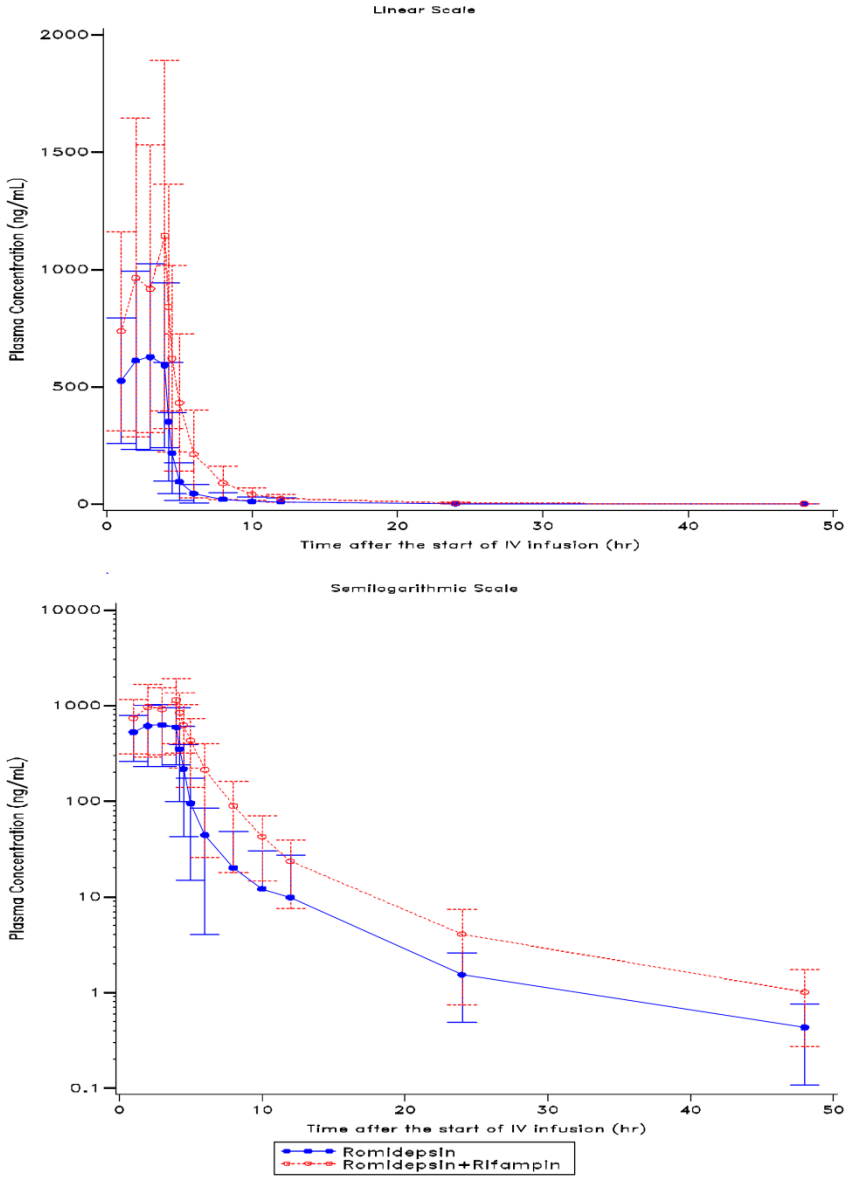
4.2.5.　薬物動態の結果

4.2.5.1.　血漿中ロミデプシン濃度

ロミデプシン 14 mg/m^2 を単独又はリファンピンとの併用で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を Figure 1 に示す。

ロミデプシン単独投与時とリファンピンとの併用投与時の血漿中ロミデプシン濃度の平均値は併用投与時の方が高かったが、その推移は両投与条件下で類似した。ロミデプシン濃度は点滴静注開始後速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。また、ロミデプシンは投与開始 48 時間後も血漿中に検出され、その時点の濃度は定量下限値（0.1 ng/mL）と比べて単独投与時で約 4 倍、併用投与時で約 10 倍であった。

Figure 1: 血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1

4.2.5.2. 薬物動態パラメータ

ロミデプシン 14 mg/m^2 を単独投与したとき、及びリファンピンと併用投与したときのロミデプシンの薬物動態パラメータを Table 6 に示す。

ロミデプシン単独投与時とリファンピンとの併用投与時のロミデプシンの AUC_{inf} の幾何平均はそれぞれ 2229.8 及び 3980.7 ng•h/mL、C_{max} の幾何平均はそれぞれ 571.2 及び 900.1 ng/mL であり、AUC_{inf} 及び C_{max} のいずれも単独投与時と比べて併用投与時に増加した。$t_{1/2}$ はロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時で同程度であった。CL 及び V_z はそれぞれ約 44%及び約 52%減少した。

Table 6:　ロミデプシンの薬物動態パラメータ

治験薬投与条件	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
ロミデプシン単独 (N = 14)	2225.1 (71.4)	2204.2 (72.0)	2229.8 (71.3)	571.2 (81.0)	3.0 (1, 5)	9.666 (27.9)	11.59 (78.1)	161.48 (78.6)
ロミデプシン＋リファンピン併用 (N = 13)	3966.3 (76.5)	3903.9 (78.0)	3980.7 (76.1)	900.1 (104.9)	3.000 (1, 4.27)	8.341 (24.0)	6.452 (82.2)	77.6 (93.8)

幾何平均（幾何 CV%）　ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

4.2.5.3. 薬物動態パラメータの比較

ロミデプシン単独投与時及びリファンピン併用投与時のロミデプシンの AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}、C_{max} の比較結果を Table 7 に、t_{max} の比較結果を Table 8 に示す。

ロミデプシンの AUC_{inf} の比較では、ロミデプシン単独投与時に対するリファンピン併用投与時の幾何平均比［90%信頼区間］は 179.6%［160.5%～201.0%］であり、ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時の AUC は 79.6%増加した。幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含まず、統計的な有意差が認められた。

また、ロミデプシンの C_{max} の比較では、ロミデプシン単独投与時に対するリファンピン併用投与時の幾何平均比［90%信頼区間］は 159.1%［135.8%～186.5%］であり、ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時の C_{max} は 59.1%増加した。幾何平均比の 90%信頼区間は 100%を含まず、統計的な有意差が認められた。

Hodges-Lehmann 推定に基づく t_{max}（中央値）では、ロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時との間で統計的な有意差はなかった（Wilcoxon signed-rank 検定、p = 0.7910）。

Table 7:　ロミデプシンの AUC 及び C_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	幾何平均比の 90%信頼区間	患者内 CV%
AUC_t (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	3990.4	179.3	[160.3, 200.7]	16.2
	ロミデプシン単独	14	2225.1			
AUC_{24} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	3929.1	178.3	[159.4, 199.4]	16.1
	ロミデプシン単独	14	2204.2			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	4005.5	179.6	[160.5, 201.0]	16.2
	ロミデプシン単独	14	2229.8			
C_{max} (ng/mL)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	909.0	159.1	[135.8, 186.5]	23.0
	ロミデプシン単独	14	571.2			

幾何平均、幾何平均比、幾何平均比の 90%信頼区間は ANOVA モデル解析を用いて算出した。
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

Table 8:　ロミデプシンの t_{max} の比較

薬物動態パラメータ	治験薬投与条件	N	中央値	中央値の差	中央値の差の90%信頼区間	p 値
t_{max} (h)	ロミデプシン＋リファンピン併用	13	2.985	-0.15	[-1.0, 1.01]	0.7910
	ロミデプシン単独	14	2.985			

中央値、中央値の差、中央値の差の 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出した。
p 値には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

4.2.5.4.　薬物動態の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を単独又はリファンピンとの併用で 4 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の平均値は併用投与時の方が高かったが、その推移は両投与条件下で類似した。

ロミデプシン単独投与時に対するリファンピン併用投与時の AUC_{inf} の幾何平均比［90%信頼区間］は 179.6%［160.5%～201.0%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 79.6%増加し、統計的な有意差が認められた。また、C_{max} の幾何平均比［90%信頼区間］は 159.1%［135.8%～186.5%］で、ロミデプシン単独投与時と比べてリファンピン併用投与時に 59.1%増加し、統計的な有意差が認められた。一方、t_{max} はロミデプシン単独投与時とリファンピン併用投与時とで統計的な有意差は認められなかった。また、リファンピン併用投与時の CL 及び V_z はロミデプシン単独投与時と比べてそれぞれ約 44%及び約 52%減少した。

4.2.6.　安全性の結果

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 14 名とした。

4.2.6.1.　治験薬の曝露状況

ロミデプシン（14 mg/m^2）が、1 日目は 14 名全員に、8 日目は 13 名に（このうち 1 名は 9 日目、別の 1 名は 15 日目に）4 時間点滴静注された。

また、リファンピン（600 mg の 1 日 1 回）は 4～8 日目の 5 日間（計 5 回）投与される計画であり、14 名中 13 名が 5 回すべての投与を完了した（このうち 1 名の最終投与は 9 日目、別の 1 名の最終投与は 15 日目）。残りの 1 名は 4～6 日目の計 3 回投与（7 及び 8 日目の投与なし）であった。

4.2.6.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 14 名中 13 名（92.9%）に発現し、治験薬（ロミデプシン）との関連性が否定できない有害事象も 13 名（92.9%）に認められた。グレード 3 の有害事象は 4 名（28.6%）、グレード 4 の有害事象は 2 名（14.3%）に発現した。重篤な有害事象は 2 名（14.3%）に発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。なお、治験薬最終投与後 31 日目以降に 1 名が死亡しており、死因は病勢進行であった。

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

項目	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**14**
有害事象	13 (92.9)
治験薬（ロミデプシン）との関連性が否定できない有害事象	13 (92.9)
グレード 3 の有害事象	4 (28.6)
グレード 4 の有害事象	2 (14.3)
重篤な有害事象	2 (14.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0
死亡（治験薬最終投与後 30 日以内）	0

Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, Listing 16.2.7.1

4.2.6.3.　有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 10 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 14 名中 13 名（92.9%）に発現した。主な基本語（PT）別の有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」（10 名、71.4%）、「嘔吐」（7 名、50.0%）、「疲労」（7 名、50.0%）、「食欲減退」（6 名、42.9%）、「下痢」（5 名、35.7%）、「血小板減少症」（5 名、35.7%）、「貧血」（3 名、21.4%）、「不安」（3 名、21.4%）であった。

Table 10: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**14**
有害事象	**13 (92.9)**
胃腸障害	**12 (85.7)**
悪心	10 (71.4)
嘔吐	7 (50.0)
下痢	5 (35.7)
便秘	2 (14.3)
腹痛	1 (7.1)
上腹部痛	1 (7.1)
鼓腸	1 (7.1)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)
メレナ	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (57.1)**
疲労	7 (50.0)
無力症	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害	**6 (42.9)**
血小板減少症	5 (35.7)
貧血	3 (21.4)
代謝および栄養障害	**6 (42.9)**
食欲減退	6 (42.9)
低カリウム血症	2 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (35.7)**
関節痛	2 (14.3)
筋骨格不快感	2 (14.3)
筋骨格痛	2 (14.3)
背部痛	1 (7.1)
筋骨格系胸痛	1 (7.1)
神経系障害	**4 (28.6)**
味覚異常	2 (14.3)
浮動性めまい	1 (7.1)
嗜眠	1 (7.1)
精神障害	**3 (21.4)**
不安	3 (21.4)
不眠症	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (21.4)**
咳嗽	1 (7.1)
呼吸困難	1 (7.1)
口腔咽頭痛	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	**1 (7.1)**
褥瘡性潰瘍	1 (7.1)
コード化されていない事象	**1 (7.1)**
コード化されていない事象	1 (7.1)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

4.2.6.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬（ロミデプシン）との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 11 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 14 名中 13 名（92.9%）に発現した。治験薬との関連性が否定できない主な PT 別の有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」（10 名、71.4%）、「嘔吐」（6 名、42.9%）、「疲労」（6 名、42.9%）、「食欲減退」（6 名、42.9%）、「下痢」（5 名、35.7%）、「血小板減少症」（5 名、35.7%）、「貧血」（3 名、21.4%）であった。

Table 11: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	全体 n (%)
安全性解析対象集団	**14**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**13 (92.9)**
胃腸障害	**12 (85.7)**
悪心	10 (71.4)
嘔吐	6 (42.9)
下痢	5 (35.7)
腹痛	1 (7.1)
便秘	1 (7.1)
鼓腸	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (50.0)**
疲労	6 (42.9)
無力症	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)
血液およびリンパ系障害	**6 (42.9)**
血小板減少症	5 (35.7)
貧血	3 (21.4)
代謝および栄養障害	**6 (42.9)**
食欲減退	6 (42.9)
低カリウム血症	2 (14.3)
神経系障害	**4 (28.6)**
味覚異常	2 (14.3)
浮動性めまい	1 (7.1)
嗜眠	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (7.1)**
関節痛	1 (7.1)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

4.2.6.5.　グレード 3 又は 4 の有害事象

グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況を Table 12 に示す。

安全性解析対象集団 14 名中、グレード 3 の有害事象は 4 名（28.6%）、グレード 4 の有害事象は 2 名（14.3%）に発現した。2 名以上に発現した PT 別のグレード 3 の有害事象は「血小板減少症」（2 名、14.3%）であり、2 名以上に発現した PT 別のグレード 4 の有害事象も「血小板減少症」（2 名、14.3%）であった。

Table 12: グレード 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 n (%)	
	グレード 3	グレード 4
安全性解析対象集団	**14**	**14**
グレード 3 又は 4 の有害事象	**4 (28.6)**	**2 (14.3)**
血液およびリンパ系障害	**2 (14.3)**	**2 (14.3)**
血小板減少症	2 (14.3)	2 (14.3)
貧血	1 (7.1)	0
胃腸障害	**2 (14.3)**	**0**
下痢	1 (7.1)	0
悪心	1 (7.1)	0
嘔吐	1 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (7.1)**	**0**
疲労	1 (7.1)	0

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

4.2.6.6.　死亡

試験期間中に死亡した患者はいなかった。なお、治験薬最終投与後 31 日目以降に病勢進行で 1 名が死亡した（Table 13）。

Table 13: 死亡した患者一覧

患者番号*	年齢	性別	人種	治験薬投与開始日*	治験薬最終投与日*	死亡日	死亡理由	グレード 5 の有害事象
01	5[redacted] 歳	女性	白人	Day 1	Day 8	Day 45	病勢進行	（なし）

Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9, Listing 16.2.7.1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

4.2.6.7.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 14 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-4.4 項に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 14 名中 2 名（14.3%）に発現し、その PT 別の内訳は「貧血」（2 名、14.3%）、「血小板減少症」（1 名、7.1%）、「メレナ」（1 名、7.1%）、「悪心」（1 名、7.1%）、「嘔吐」（1 名、7.1%）、「疲労」（1 名、7.1%）であった。

Table 14: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**全体 n (%)**
安全性解析対象集団	**14**
重篤な有害事象	**2 (14.3)**
血液およびリンパ系障害	**2 (14.3)**
貧血	2 (14.3)
血小板減少症	1 (7.1)
胃腸障害	**2 (14.3)**
メレナ	1 (7.1)
悪心	1 (7.1)
嘔吐	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (7.1)**
疲労	1 (7.1)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.3.4.2 項 ROMI-ADVM-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6

4.2.6.8.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4.2.6.9.　臨床検査

4.2.6.9.1.　血液学的検査

血小板数では、ベースライン値と比べて 8 日目（薬剤投与前）及び試験終了時に臨床的に重要な減少が認められた。その他の血液学的検査項目で重要な変化はみられなかった。

4.2.6.9.2.　血液生化学的検査

全体として、血液生化学的検査項目では、ベースライン値と比べて 8 日目（薬剤投与前）及び試験終了時に臨床的に重要な変化はみられなかった。

4.2.6.10. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）では、ベースライン値と比べて 8 日目（薬剤投与前）及び試験終了時に臨床的に重要な変化はみられなかった。

4.2.6.11. 心電図

心電図検査で臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

4.2.6.12. 安全性の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2（4 時間点滴静注）を単独投与又はリファンピンと併用投与したとき、有害事象は安全性解析対象集団 14 名中 13 名（92.9%）に発現した。主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「悪心」、「嘔吐」、「疲労」、「食欲減退」、「下痢」、「血小板減少症」、「貧血」、「不安」であった。グレード 3 の有害事象は 4 名（28.6%）、グレード 4 の有害事象は 2 名（14.3%）に発現し、それぞれ 2 名以上に発現した事象はいずれも「血小板減少症」であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。また、主な重篤な有害事象として「貧血」（2 名）が発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、血液学的検査で臨床上重要な血小板数の減少が認められたが、その他の臨床検査、バイタルサイン、心電図検査等で臨床的に重要な変化はみられなかった。

4.3. 全体の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシン 14 mg/m^2（4 時間点滴静注）を CYP3A4 誘導薬であるリファンピンと併用投与したとき、ロミデプシン単独投与時と比べてロミデプシンの AUC_{inf} は 79.6%増加、C_{max} は 59.1%増加し、いずれのパラメータでも統計的な有意差が認められた。したがって、リファンピンは誘導した CYP3A4 によってロミデプシンが代謝されることを制限し、その結果、ロミデプシンの V_z 及び CL が減少する可能性が示唆された。

また、安全性では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったものの、血液学的検査で臨床上重要な血小板数の減少が認められており、リファンピンとの併用投与による増悪の可能性は否定できない。

4.4. 個別患者の詳細

ROMI-ADVM-002 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

ROMI-ADVM-002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 01						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ABDOMINAL DISCOMFORT, CARDIOTOXICITY, SALPINGO-OOPHORECTOMY BILATERAL, CONSTIPATION, FATIGUE, HAEMORRHOIDS, HYPOTHYROIDISM, DECREASED APPETITE, NAUSEA, HYSTERECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [1]: GRANISETRON, DEXAMETHASONE, CYCLIZINE, MORPHINE, MAGNESIUM SULFATE, POTASSIUM CHLORIDE, LEVOMEPROMAZINE, CODEINE PHOSPHATE, ZOPICLONE, METOCLOPRAMIDE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, UROKINASE, GAVISCON						
Non-Serious Adverse Event [2]: HAEMORRHOIDS, ANAEMIA, THROMBOCYTOPENIA, NAUSEA, MUSCULOSKELETAL PAIN, LETHARGY, DYSPNOEA						
Serious Adverse Event (PT) [2]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
貧血	ANAEMIA	Day 3	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
嘔吐	VOMITING	Day 10	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
疲労	WORSENING OF FATIGUE	Day 10	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
悪心	WORSENING OF NAUSEA	Day 10	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
疲労	WORSENING OF FATIGUE	Day 12	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	2
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	Day 12	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「嘔吐」、「疲労」、「疲労」（2回目）、「血小板減少症」、「悪心」は時間的関連性により因果関係が疑われることを示唆しているが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。ロミデプシン治療と「貧血」との因果関係は、基礎疾患による交絡があること及び併用薬のrifampicinと当該事象の因果関係が疑われるため関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-ADVM-002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 02						
Treatment Arm: ROMIDEPSIN 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ABDOMINAL PAIN, ASTHMA, CONSTIPATION, DYSPHAGIA, DYSPNOEA, FATIGUE, HYPERTENSION, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, NEUROPATHY PERIPHERAL						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [1]: DEXAMETHASONE, GRANISETRON, METOCLOPRAMIDE, MAGNESIUM GLYCEROPHOSPHATE, RIFAMPICIN, MAGNESIUM SULFATE, PANTOPRAZOLE, LANSOPRAZOLE, TRANEXAMIC ACID, ERYTHROMYCIN						
Non-Serious Adverse Event [2]: ANAEMIA, THROMBOCYTOPENIA, NAUSEA, VOMITING, FATIGUE, DECREASED APPETITE, MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT						
Serious Adverse Event (PT) [2]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
メレナ	MELENA	Day 9	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	1
貧血	ANEMIA	Day 10	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「食道胃接合部癌からの出血による続発性メレナ」、「食道胃接合部癌からの出血による続発性貧血」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるため関連なしと考えられる。						

PT = preferred term, Tx = treatment.
[1] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[2] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 14.0. NCI CTCAE version 4.0 is used for grading.

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

TABLE OF CONTENTS

5.　第 1 相試験【GPI-06-0005】（海外）....3
5.1.　試験の概要....3
5.2.　試験成績の詳細....9
5.2.1.　患者の内訳....9
5.2.2.　治験実施計画書からの逸脱....9
5.2.3.　解析対象集団....10
5.2.4.　患者背景....11
5.2.5.　薬物動態の結果....12
5.2.5.1.　経口投与時（第 1 期）....12
5.2.5.2.　点滴静注時（第 2 期）....13
5.2.5.3.　薬物動態の結論....15
5.2.6.　有効性の結果....15
5.2.7.　安全性の結果....16
5.2.7.1.　治験薬の曝露状況....16
5.2.7.2.　有害事象の概要....16
5.2.7.3.　用量制限毒性（DLT）....17
5.2.7.4.　有害事象....17
5.2.7.5.　治験薬との関連性が否定できない有害事象....23
5.2.7.6.　グレード 3 以上の有害事象....25
5.2.7.7.　死亡....26
5.2.7.8.　重篤な有害事象....26
5.2.7.9.　治験薬の投与中止に至った有害事象....28
5.2.7.10.　臨床検査....28
5.2.7.11.　バイタルサイン....28
5.2.7.12.　心電図....28
5.2.7.13.　安全性の結論....32
5.3.　全体の結論....33
5.4.　個別患者の詳細....34

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1 相試験【GPI-06-0005】の概要 3
Table 2: 患者の内訳 9
Table 3: 解析対象集団の定義 10
Table 4: 解析対象集団の内訳 10
Table 5: 患者背景 11
Table 6: ベースライン時の主な疾患特性 11
Table 7: ロミデプシン経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 13
Table 8: ロミデプシン点滴静注時の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 15
Table 9: ロミデプシン点滴静注時の尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 15
Table 10: 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 16
Table 11: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 17
Table 12: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 18
Table 13: ロミデプシン初回 1 時間点滴静注以降に発現したすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 21
Table 14: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 23
Table 15: グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 25
Table 16: 死亡した患者一覧 26
Table 17: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 27
Table 18: ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき（サイクル 1 の 1 日目）の QTcF 間隔及びそのベースラインからの変化量（心電図評価可能集団） 29
Table 19: ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき（サイクル 2 の 1 日目）の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（心電図評価可能集団） 30
Table 20: ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの QTcF 間隔のカテゴリカル解析（心電図評価可能集団） 31
Table 21: ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの QTcF 間隔のカテゴリカル解析（心電図評価可能集団） 31
Table 22: 有害事象として報告された心電図異常（安全性解析対象集団） 32

LIST OF FIGURES

Figure 1: ロミデプシン経口投与時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値＋標準偏差） 12
Figure 2: ロミデプシン点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値＋標準偏差） 14
Figure 3: ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの QTcF 間隔の平均変化量及びその 90%信頼区間の推移（心電図評価可能集団） 30

5. 第 1 相試験【GPI-06-0005】（海外）

5.1. 試験の概要

進行性の悪性腫瘍患者を対象に、海外で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：GPI-06-0005】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1 相試験【GPI-06-0005】の概要

治験の標題： 進行性の悪性腫瘍患者を対象にロミデプシンの経口バイオアベイラビリティ及び静脈内投与時の薬物動態を評価する第 1 相試験	
治験実施計画書番号：GPI-06-0005	
治験実施施設：米国 1 施設	
治験期間： 最初の患者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase：** 第 1 相
目的： • ロミデプシンを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。 • ロミデプシンを経口投与及び静脈内投与（4 時間及び 1 時間の点滴静脈内投与）したときの薬物動態、忍容性、安全性を評価する。 また、米国 FDA の post-marketing requirement として、ロミデプシンによる QT 間隔延長を評価した。	
治験方法： 本試験は、進行性の悪性腫瘍患者を対象とした第 1 相試験であり、単施設非ランダム化 2 期オープンラベルデザインを用いて、ロミデプシンを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ、並びにロミデプシンを経口投与及び点滴静脈内投与（点滴静注）したときの薬物動態、忍容性、安全性を検討した。 本試験は 2 期で構成された。第 1 期では、1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注するとともに（サイクル 2 の 1 日目を除く）、サイクル 2 の 1 日目のみロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：14 mg/m^2、2：20 mg/m^2、3：28 mg/m^2、4：42 mg/m^2）を単回経口投与して、経口バイオアベイラビリティを評価した。その後は再度各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注することとした。まず、コホート 1 に患者 3 名を登録してサイクル 2 の 1 日目に 14 mg/m^2 を経口投与し、その結果、経口バイオアベイラビリティが 25%以下であればコホート 2 に新たに 3 名を登録してサイクル 2 の 1 日目に 20 mg/m^2 を経口投与した。その後も同様の方法でコホート 3、コホート 4 と増量して検討することとした。また、あるコホートで経口バイオアベイラビリティが 25%より高かった場合にはそれ以上増量せず、そのコホートに新たに 3 名を追加登録して経口バイオアベイラビリティを確定することとした。 第 2 期では、1 サイクルを 28 日間としてサイクル 1 の 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：8 mg/m^2、2：12 mg/m^2、3：14 mg/m^2）を 1 時間点滴静注した。その結果、忍容性に問題がなければその後の各サイクルでの投与は 1 時間点滴静注で実施し、忍容性に問題があれば 4 時間点滴静注に変更することとした。まず、コホート 1 に患者 3 名を登録してサイクル 2 の 1 日目に 8 mg/m^2 を 1 時間点滴静注し、その結果、用量制限毒性（DLT）が発現しなければ次コホートに移行して新たな 3 名を組み入れることとした。検討するコホートで 3 名中 1 名に DLT が発現した場合には、そのコホートに 3 名を追加し最大 6 名で評価することとし、その結果 DLT の発現患者数が 6 名中 1 名であった場合には次コホートに移行する一方、6 名中 2 名以上であった場合には次コホートには移行しないこととした。また、検討するコホートで 3 名中 2 名以上に DLT が発現した場合も次コホートには移行しないこととした。最終的に DLT の発現患者数が 3 名中 0 名又は 6 名中 1 名であった最も高い用量を最大耐量（MTD）と決定することとした。なお、コホート 2 の 12 mg/m^2 で DLT が発現した場合、コホート 3 として 14 mg/m^2 ではなく	

10 mg/m^{2}を設定することとした。
第2期のDLTは、サイクル2の1日目の投与後1週間以内に発現した治験薬との関連性が否定できない以下の有害事象とした。有害事象の重症度（グレード）は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0に基づき判定した。

- 発熱性好中球減少症、又は5日以上持続しているグレード4の好中球減少症
- グレード4の血小板減少症、又は血小板輸血が必要
- 適切な制吐薬投与にもかかわらずグレード3以上の悪心又は嘔吐
- 適切な支持療法にもかかわらずグレード3以上の下痢
- 治験責任医師によって臨床的に重大（例：治験薬の投与中止や減量が妥当）と判断されるグレード3又は4の非血液毒性

治験薬の投与は6サイクル又は病勢進行まで継続した。また、治療効果が認められた患者は6サイクル以降も病勢進行まで又は中止基準に該当するまで投与継続可とした。安全性評価のため観察検査は各サイクルの1、8、15日目（いずれも治験薬投与日）及び22日目に実施した。なお、サイクル1及び2で重要な好中球減少症、血小板減少症、その他の有害事象がみられなかった場合は、サイクル3以降の22日目の観察検査は不要とした。薬物動態評価用の血液検体は、サイクル1及びサイクル2の各1日目に採取した。治療効果判定は2サイクルごとに治験責任医師が実施した。最終来院は治験薬最終投与30日後又は早期中止時点とした。

患者数（計画時及び解析時）：
計画時　登録予定数：最大24名（第1期：12名、第2期：12名）
解析時　登録数：29名（第1期：13名、第2期：16名）
治験薬投与患者数：29名、安全性解析対象集団：29名、薬物動態解析対象集団：29名、心電図評価可能集団：26名

診断及び組入れ基準：
1.　選択基準
以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。
1)　組織学的に進行性の悪性腫瘍と診断された患者
2)　測定可能又は評価可能な疾患を有する患者
3)　年齢18歳以上の患者
4)　同意書に署名できる患者
5)　Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance statusが0～2の患者

2.　除外基準
以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。
1)　ロミデプシンの投与歴がある患者
2)　経口吸収に影響を及ぼす可能性のある患者（第1期）
3)　治験薬投与開始前3週間以内（ニトロソウレア系薬剤は6週間以内）に化学療法歴を有する患者又は治験薬投与開始前4週間以内に他の治験薬の投与歴を有する患者。過去の治療に関連する毒性がすべてグレード1以下に回復していない患者。特に胃腸関連毒性が回復していない患者（第1期）
4)　治験薬投与開始前4週間以内に放射線治療歴を有する患者。また、過去の放射線治療に関連する急性毒性が完全に回復していない、又はベースライン時の状態まで回復していない患者。さらに、放射線治療が造血骨髄組織の > 30%に及ぶ患者
5)　治験薬投与開始前3週間以内に手術歴のある患者（ただし、外科生検、ポート留置術は登録可）。また、胃腸関連の大手術歴のある患者（第1期）
6)　他の抗がん治療が実施されている患者
7)　他の治験薬が投与されている患者
8)　本試験登録前4週間以内に他の治験薬が投与された患者
9)　以下の心機能異常を有する患者
- 先天性QT延長症候群
- Fridericia式を用いた補正QT（QTcF）間隔が > 480 msec

・本試験登録前 12 ヵ月以内の心筋梗塞の既往歴
・冠動脈疾患（カナダ心臓血管学会分類 II～IV の狭心症等）の既往歴（冠動脈疾患の疑いがある場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認）
・スクリーニング時の心電図で心筋虚血（等電位線から ST 部分までの測定で ST 低下が ≥ 2 mm）を示す（心筋虚血の疑いがある場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認）
・うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類 II～IV）、又は駆出率がマルチゲート収集スキャンで < 40%若しくは心エコーか MRI で < 50%
・持続性の心室性頻脈、心室細動、トルサード･ド･ポアント又は心停止の既往歴を有し、現在自動植込み型除細動器を未装着
・過去の治療又はその他の原因による肥大型心拡大又は拘束型心筋症（上記駆出率の基準参照）
・コントロール不良の高血圧（血圧が ≥ 160/95 mmHg）
・抗不整脈薬による加療を必要とする不整脈

10) 血清カリウム < 3.8 mmol/L 又は血清マグネシウム < 2.0 mg/dL の患者（補助剤投与による電解質異常の改善は登録可）
11) 補正 QT（QTc）間隔の延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者
12) CYP3A4 阻害薬を使用している患者
13) 薬物相互作用の可能性があるワルファリンを使用している患者
14) 臨床的に重大な活動性感染症の患者
15) HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認されている患者
16) 以下に該当する骨髄又はその他の臓器の機能が不十分な患者
・ヘモグロビンが < 9 g/dL（輸血及びエリスロポエチンの投与は可）
・好中球絶対数が ≤ 1.5×10^9/L
・血小板数が < 100×10^9/L（骨髄浸潤を伴う場合は< 75×10^9/L）
・総ビリルビンが > 正常値上限 × 2.0
・AST/SGOT 及び ALT/SGPT が > 正常値上限 × 2.0（肝転移が確認されている場合は > 正常値上限 × 3.0）
・血清クレアチニンが > 正常値上限 × 2.0
17) 妊娠中又は授乳中の患者。また、妊娠可能な女性の場合、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は適切な避妊方法（子宮内避妊器具、又はコンドームかペッサリーと殺精子剤の二重バリア法）を実施することに同意できる患者は登録可。男性の場合、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は避妊することに同意できる患者は登録可
18) 本試験の手順を遵守できない可能性のある重大な医学的又は精神的状態にある患者

治験薬、用法・用量：

1.　治験薬

ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。凍結乾燥粉末に専用溶解用液を添加して原液 5 mg/mL を作成し、規定に従って希釈して 4 時間点滴静注用、1 時間点滴静注用の投与製剤を調製した。また、経口投与では、各コホート別に適切量の原液を投与用シリンジに移して使用した。

2.　用法・用量

・第 1 期：1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注するとともに（サイクル 2 の 1 日目を除く）、サイクル 2 の 1 日目のみロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：14 mg/m^2、2：20 mg/m^2、3：28 mg/m^2、4：42 mg/m^2）を単回経口投与した。

・第 2 期：1 サイクルを 28 日間としてサイクル 1 の 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：8 mg/m^2、2：12 mg/m^2、3：14 mg/m^2 又は 10 mg/m^2）を 1 時間点滴静注した。なお、サイクル 2 の 1 日目の 1 時間点滴静注の結果、忍容性に問題がなければその後の各サイクルでの投与は 1 時間点滴静注で実施し、忍容性に問題があれば 4 時間点滴静注に戻すこととした。

治療期間：
治験薬の投与は 6 サイクル又は病勢進行まで継続した。また、治療効果が認められた患者は 6 サイクル以降も病勢進行まで又は中止基準に該当するまで投与継続可であった。

評価項目：
1.　薬物動態

血液検体は、サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目の治験薬投与前、投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、24 時間後に採取した（第 1 期及び第 2 期）。尿検体は、サイクル 1 の 1 日目（第 1 期及び第 2 期）及びサイクル 2 の 1 日目（第 2 期のみ）の治験薬投与前、0～4、4～8、8～24 時間の範囲で蓄尿された。ロミデプシンの血漿中濃度及び尿中濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した（定量下限値 0.1 ng/mL）。
薬物動態パラメータとしては以下の項目を評価した。
・血漿中薬物動態パラメータ：AUC_t、AUC_{24}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、CL/F、V_z、V_z/F、λ_z、F(%)
・尿中薬物動態パラメータ：Ae_{24}、fe_{24}、CLr

2.　安全性

有害事象（種類、重症度［グレード］、治験薬との関連性）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図（QT 間隔、QTcF 間隔、Bazett 式を用いて補正した QT［QTcB］間隔、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔）等

3.　有効性

治験薬投与前 4 週間以内に疾患状態を評価し、治験薬投与開始後の治療効果は 2 サイクルごとに評価することとした。治療効果の判定は各患者の原疾患に応じた適切なガイドラインに従って治験責任医師が実施した。

統計手法：
1.　薬物動態

ロミデプシンの血漿中濃度の要約統計量（評価患者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、最大値、変動係数%［CV%］、幾何平均、幾何平均 CV%）を算出し、その推移（平均値 ± 標準偏差）を線形目盛及び片対数目盛で示した。また、尿中濃度の要約統計量も算出した。
薬物動態パラメータは WinNonlin® Professional Version 5.2 を用いたノンコンパートメント解析により算出した。また、算出には実際の検体採取時刻（検体採取時間）を用いた。

2.　安全性

【有害事象】
有害事象は MedDRA の version 6.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、有害事象のグレードは NCI CTCAE version 3.0 を用いて判定した。また、治験薬との関連性は「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」の 5 分類で判定し、「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判定された場合を治験薬との関連性が否定できないとした。すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、グレード 4 の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を集計した。同一患者に同一事象が複数回発現した場合は 1 件として集計した。

【臨床検査及びバイタルサイン】
臨床検査値は NCI CTCAE version 3.0 を用いてグレード判定した。また、実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。バイタルサインでも実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

【心電図検査】
心電図はサイクル 1 の 1 日目（第 1 期及び第 2 期）及びサイクル 2 の 1 日目（第 2 期のみ）のベースライン（制吐薬投与前［治験薬投与前］、制吐薬投与後［治験薬投与前 1 時間以内］）、治験薬投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、24 時間後に記録された。記録された心電図は中央機関で中央判定され、中央判

0.5、1、2、3、4、6、8、24 時間後に記録された。記録された心電図は中央機関で中央判定され、中央判定で得られた QT/QTc 間隔に対し、ベースラインからの変化量を算出するとともに、ICH E14 ガイドラインで規定されている中心傾向解析、カテゴリカル解析を実施した。

中心傾向解析
心電図パラメータ（QT 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔）及びそのベースラインからの変化量の要約統計量（評価患者数、平均値、標準偏差、中央値、25%パーセンタイル、75%パーセンタイル、最小値、最大値）を算出した。なお、制吐薬が QT 間隔に影響を及ぼす可能性を考慮し、ベースラインとしては制吐薬投与前（治験薬投与前）、制吐薬投与後（治験薬投与前）の 2 つを設定した。
QTcF 間隔を心電図の主要パラメータとし、各測定時点のベースラインからの平均変化量（ΔQTcF）の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）を算出した。90%信頼区間の上限がすべての測定時点で 20 msec 未満であれば、臨床的に重要な QT 間隔の延長を引き起こさないと結論付けることとした。

カテゴリカル解析
QT 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔のベースラインからの最大変化量に対して、以下の 4 つのカテゴリーでカテゴリカル解析を実施し、患者数及びその割合（%）を算出した。
・「増加なし」、「1～29 msec 増加」、「30～60 msec 増加」、「> 60 msec 増加」

また、QT 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔の絶対値に対して、以下のカテゴリーでカテゴリカル解析を実施し、患者数及びその割合（%）を算出した。
・「> 450～≤ 480 msec」、「> 480～≤ 500 msec」、「> 500 msec」

3.　有効性
有効性の結果は一覧で示した。

結果の要約：

1.　患者背景
本試験には最終的に 29 名が登録され、全員に治験薬が投与された。その内訳は、第 1 期が 13 名、第 2 期が 16 名であった。第 1 期では、13 名全員にロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。13 名中 12 名でサイクル 2 の 1 日目にロミデプシンの各コホートの用量が経口投与されたが（14 mg/m^2：3 名、20 mg/m^2：3 名、28 mg/m^2：3 名、42 mg/m^2：3 名）、残りの 1 名は同意撤回のためサイクル 1 で試験を中止した。第 2 期では、16 名全員にロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。16 名中 15 名でサイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシンの各コホートの用量が 1 時間点滴静注されたが（8 mg/m^2：3 名、10 mg/m^2：6 名、12 mg/m^2：6 名）、残りの 1 名は病勢進行のためサイクル 1 で試験を中止した。
29 名全員での年齢の中央値は 60.0 歳（範囲 44～82 歳）であり、性別は 29 名中 13 名（44.8%）が男性、16 名（55.2%）が女性であった。人種はほとんどが白人（26 名、89.7%）であった。また、ベースライン時の疾患特性として、原疾患では 29 名中 24 名（82.8%）が上皮性癌、3 名（10.3%）が非上皮性癌、2 名（6.9%）がリンパ腫であった。

2.　薬物動態の結果
ロミデプシン 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティは低く、4.7%～6.7%の範囲であった。また、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。

3.　有効性の結果
治験責任医師判定での最良治療効果として、治験薬が投与された 29 名中 2 名が部分寛解、11 名が病勢安定、14 名が病勢進行を示し、残りの 2 名が評価不能であった。

4.　安全性の結果
進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注（サイクル 2 の 1 日目に 14、20、28

又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む）、又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、有害事象は安全性解析対象集団 29 名全員に発現した。全体での主な有害事象（全体での発現割合 30%以上）は「嘔吐 NOS」、「悪心」、「疲労」、「食欲不振」、「貧血 NOS」、「便秘」、「下痢 NOS」、「味覚異常」で、胃腸障害を中心とした事象が多く認められた。全体的に第 1 期及び第 2 期の各コホート（14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注［14、20、28 又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む］、又は 8、10、12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注）で発現した有害事象の種類や発現傾向に大きな差はみられなかった。
また、グレード 3 以上の有害事象として「貧血 NOS」、「血小板減少症」、「疲労」、「肺炎 NOS」、「水腎症」などが発現し、重篤な有害事象として「心房細動」、「下痢 NOS」、「悪心」、「嘔吐 NOS」、「肺炎 NOS」、「水腎症」などが認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 1 名に認められ、死因は病勢進行であった。
本試験で DLT は第 2 期のコホート 2 である 12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注の 7 名中 2 名に認められ、その内訳は「疲労」（グレード 2）が 1 名、「心房細動」（グレード 2）が 1 名であった。
心電図の中心傾向解析及びカテゴリカル解析の結果、ロミデプシン 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注は、投与開始後 24 時間にわたって QTcF 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。また、8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、QTcF 間隔に対する用量依存的な影響もみられなかった。
その他、臨床検査、バイタルサイン等で臨床的に重要な変化は認められなかった。
以上、進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

結論：
進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティは低く、4.7%～6.7%の範囲であった。また、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。
また、進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注（サイクル 2 の 1 日目の 14、20、28 又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む）又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

報告書作成日：GPI-06-0005 治験総括報告書：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
（GPI-06-0005-PK 報告書：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、GPI-06-0005-QT 報告書：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

5.2. 試験成績の詳細

5.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には最終的に 29 名が登録され、全員に治験薬が投与された。その内訳は、第 1 期が 13 名、第 2 期が 16 名であった。

第 1 期では、13 名全員にロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。13 名中 12 名でサイクル 2 の 1 日目にロミデプシンの各コホートの用量が経口投与されたが（14 mg/m^2：3 名、20 mg/m^2：3 名、28 mg/m^2：3 名、42 mg/m^2：3 名）、残りの 1 名は同意撤回のためサイクル 1 で試験を中止した。なお、第 2 期では当初 8、12、14 mg/m^2 の 1 時間点滴静注を検討する計画であったが、12 mg/m^2 での DLT の発現状況に鑑み、14 mg/m^2 ではなく 10 mg/m^2 の 1 時間点滴静注を検討した。

第 2 期では、16 名全員にロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。16 名中 15 名でサイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシンの各コホートの用量が 1 時間点滴静注されたが（8 mg/m^2：3 名、10 mg/m^2：6 名、12 mg/m^2：6 名）、残りの 1 名は病勢進行のためサイクル 1 で試験を中止した。

全体で、29 名中 23 名が 6 サイクル完了前に試験を中止しており、主な中止理由は「病勢進行」（18 名）であった。

Table 2:　患者の内訳

項目	第 1 期（経口投与の評価）					第 2 期（1 時間点滴静注の評価）				全体 n (%)
経口投与時又は 1 時間点滴静注時の用量	14 mg/m² n (%)	20 mg/m² n (%)	28 mg/m² n (%)	42 mg/m² n (%)	合計 n (%)	8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
登録患者数	4	3	3	3	13	3	6	7	16	29
治験薬投与患者数	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)
4 時間点滴静注（14 mg）	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)
1 時間点滴静注	1 (25.0)[a]	NA	NA	NA	1 (7.7)	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	15 (93.8)	16 (55.2)
経口投与	3 (75.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (92.3)	NA	NA	NA	NA	12 (41.4)
6 サイクル完了	2 (50.0)	0	0	1 (33.3)	3 (23.1)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)	6 (20.7)
6 サイクル完了せず	2 (50.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	10 (76.9)	3 (100.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	13 (81.3)	23 (79.3)
6 サイクルを完了しなかった理由										
病勢進行	1 (25.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	9 (69.2)	3 (100.0)	4 (66.7)	2 (28.6)	9 (56.3)	18 (62.1)
有害事象の発現	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
同意撤回	1 (25.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
治験責任医師判断	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)

NA = 該当なし

[a] サイクル 11 以降に治験薬の 1 時間点滴静注を 4 回実施した。

Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.1.1, Listing 16.2.1.1

5.2.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は治験薬が投与された全 29 名にみられたが、いずれも軽微と考えられた。

第 1 期の 2 名で適格性基準違反が認められ、このうち 1 名では改訂された同意説明文書への署名が行われず、別の 1 名では冠動脈疾患の既往があった。また、治験責任医師の要望及び治験依頼者の了承の下、第 1 期の 1 名でサイクル 11 以降に治験薬（8 mg/m^2）の 1 時間点滴静注が 4 回実施された。

5.2.3. 解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 3 に、その内訳を Table 4 に示す。

登録された第 1 期の 13 名、第 2 期の 16 名の計 29 名全員に対してロミデプシンの 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。また、第 1 期では 13 名中 12 名でサイクル 2 の 1 日目にロミデプシンの各コホートの用量が経口投与され（14 mg/m^2：3 名、20 mg/m^2：3 名、28 mg/m^2：3 名、42 mg/m^2：3 名）、第 2 期では 16 名中 15 名でサイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシンの各コホートの用量が 1 時間点滴静注された（8 mg/m^2：3 名、10 mg/m^2：6 名、12 mg/m^2：6 名）。したがって、全体としての薬物動態解析対象集団は 29 名とし、コホート別の薬物動態解析では当該コホートのロミデプシンの薬物動態データを有する患者のみを対象とした。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 29 名とした。

心電図評価可能集団として、第 1 期及び第 2 期でロミデプシンの 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された 29 名中 26 名の心電図データが中央判定された。また、第 2 期ではサイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシンの各コホートの用量が 1 時間点滴静注された 14 名（8 mg/m^2：3 名、10 mg/m^2：6 名、12 mg/m^2：5 名）で当該投与時の心電図データが得られた。したがって、全体としての心電図評価可能集団は 26 名とし、コホート別の心電図解析では当該コホートの心電図データを有する患者のみを対象とした。

Table 3:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定　　義
薬物動態解析対象集団	・第 1 期：治験薬のバイオアベイラビリティの評価に必要なデータを有する患者集団 ・第 2 期：薬物動態パラメータの評価に必要なデータを有する患者集団
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン後の評価が実施された患者集団
心電図評価可能集団	治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン時（制吐薬投与の前又は後）及び治験薬投与開始後の心電図がそれぞれ 1 回以上評価された患者集団

Table 4:　解析対象集団の内訳

項目	第 1 期（経口投与の評価）					第 2 期（1 時間点滴静注の評価）				全体
経口投与時又は 1 時間点滴静注時の用量	14 mg/m² n	20 mg/m² n	28 mg/m² n	42 mg/m² n	合計 n	8 mg/m² n	10 mg/m² n	12 mg/m² n	合計 n	n
登録患者数	4	3	3	3	13	3	6	7	16	29
薬物動態解析対象集団	4	3	3	3	13	3	6	7	16	29
4 時間点滴静注（14 mg）	4	3	3	3	13	3	6	7	16	29
1 時間点滴静注	NA	NA	NA	NA	NA	3	6	6	15	15
経口投与	3	3	3	3	12	NA	NA	NA	NA	12
安全性解析対象集団	4	3	3	3	13	3	6	7	16	29
心電図評価可能集団	1	3	3	3	10	3	6	7	16	26
4 時間点滴静注	1	3	3	3	10	3	6	7	16	26
1 時間点滴静注	NA	NA	NA	NA	NA	3	6	5	14	14
経口投与	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA = 該当なし
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.1.1 及び Table 6、GPI-06-0005-QT 報告書 in text Table 1

5.2.4.　患者背景

本試験に登録され治験薬が投与された 29 名での患者背景を Table 5 に、ベースライン時の主な疾患特性を Table 6 に示す。

29 名全員での年齢の中央値は 60.0 歳（範囲 44～82 歳）であり、性別は 29 名中 13 名（44.8%）が男性、16 名（55.2%）が女性であった。人種はほとんどが白人（26 名、89.7%）であった。

また、ベースライン時の疾患特性として、原疾患では 29 名中 24 名（82.8%）が上皮性癌、3 名（10.3%）が非上皮性癌、2 名（6.9%）がリンパ腫であった。

Table 5:　患者背景

項目	第 1 期（経口投与の評価）					第 2 期（1 時間点滴静注の評価）				全体 N=29
経口投与時又は 1 時間点滴静注時の用量	14 mg/m² N=4	20 mg/m² N=3	28 mg/m² N=3	42 mg/m² N=3	合計 N=13	8 mg/m² N=3	10 mg/m² N=6	12 mg/m² N=7	合計 N=16	
性別、n (%)										
男性	4 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	7 (53.8)	0	2 (33.3)	4 (57.1)	6 (37.5)	13 (44.8)
女性	0	1 (33 3)	2 (66.7)	3 (100.0)	6 (46.2)	3 (100.0)	4 (66.7)	3 (42.9)	10 (62.5)	16 (55.2)
年齢（歳）										
平均値（標準偏差）	57.8 (6.65)	70.3 (8.39)	53.7 (6.03)	56.0 (10.82)	59.3 (9.50)	58.0 (16.82)	64.7 (9.95)	64.1 (11.68)	63.2 (11.49)	61.4 (10.64)
中央値	57.5	66.0	53.0	59.0	60.0	52.0	65.0	64.0	62.0	60.0
最小値、最大値	52, 64	65, 80	48, 60	44, 65	44, 80	45, 77	50, 76	46, 82	45, 82	44, 82
人種、n (%)										
白人	4 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	12 (92.3)	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (100.0)	14 (87.5)	26 (89.7)
黒人	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	3 (10.3)
民族、n (%)										
ヒスパニック系	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非ヒスパニック系	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)

Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.1.2

Table 6:　ベースライン時の主な疾患特性

項目	第 1 期（経口投与の評価）					第 2 期（1 時間点滴静注の評価）				全体 N=29
経口投与時又は 1 時間点滴静注時の用量	14 mg/m² N=4	20 mg/m² N=3	28 mg/m² N=3	42 mg/m² N=3	合計 N=13	8 mg/m² N=3	10 mg/m² N=6	12 mg/m² N=7	合計 N=16	
原疾患、n (%)										
上皮性癌	3 (75.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	10 (76.9)	2 (66.7)	6 (100.0)	6 (85.7)	14 (87.5)	24 (82.8)
膀胱癌	0	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
乳癌	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	2 (66.7)	1 (16.7)	0	3 (18.8)	4 (13.8)
肺癌	1 (25.0)	0	0	2 (66.7)	3 (23.1)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	4 (13.8)
卵巣癌	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (25.0)	5 (17.2)
前立腺癌	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (18.8)	4 (13.8)
その他	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (12.5)	5 (17.2)
リンパ腫	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
非上皮性癌	0	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (12.5)	3 (10.3)
病期分類（スクリーニング時）、n (%)										
I 期	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
II 期	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III 期	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
IV 期	4 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (76.9)	3 (100.0)	5 (83.3)	6 (85.7)	14 (87.5)	24 (82.8)
限局型	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
不明	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)

Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.1.3

5.2.5.　薬物動態の結果

5.2.5.1.　経口投与時（第 1 期）

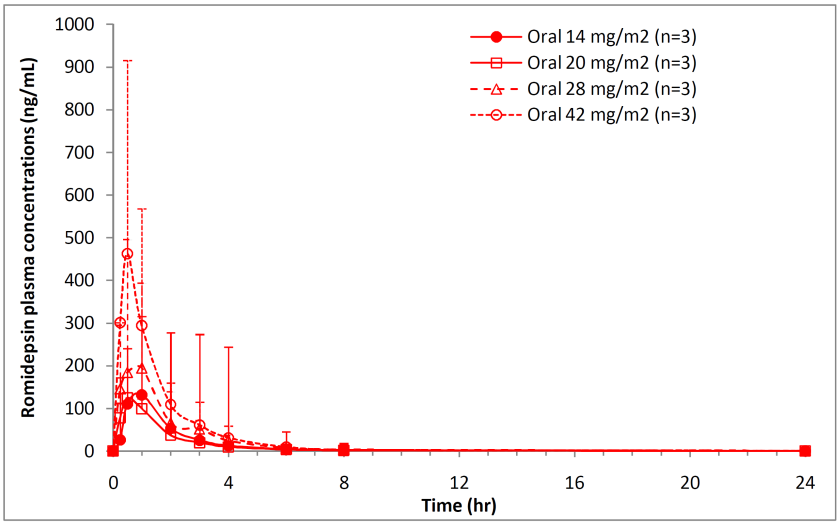
5.2.5.1.1.　経口投与時の血漿中ロミデプシン濃度（第 1 期）

ロミデプシンの 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したときの血漿中ロミデプシン濃度（平均値＋標準偏差）の推移を Figure 1 に示す。

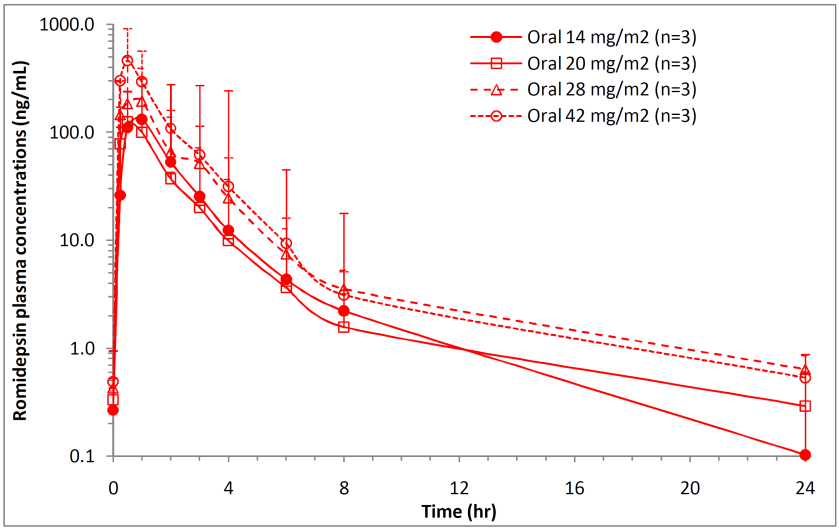
ロミデプシン 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したとき、血漿中ロミデプシン濃度の推移は 4 用量で同様であった。ロミデプシンは投与後速やかに吸収され、C_{max} に到達した後、多相性に消失した。また、ロミデプシンは投与 24 時間後でも血漿中に検出された（定量下限値の 1～6 倍の濃度）。

Figure 1:　ロミデプシン経口投与時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値＋標準偏差）

A)



B)



A：線形目盛、B：片対数目盛
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 in text Figure 4

5.2.5.1.2. 経口投与時の薬物動態パラメータ（第 1 期）

ロミデプシンの 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータを Table 7 に示す。

ロミデプシン 14、20 mg/m^2 を経口投与したときの曝露量（AUC_{inf}及び C_{max} の幾何平均）は同程度であった。用量を 28 及び 42 mg/m^2 へ増加したときの曝露量は 14 及び 20 mg/m^2 投与時と比べて用量増加に伴い増加した。t_{max}（中央値）は 4 用量で同程度であった。$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F（いずれも幾何平均）も 4 用量で同程度であった。

経口バイオアベイラビリティは 4 用量で同程度であり、4.7%～6.7%の範囲であった。

Table 7:　ロミデプシン経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

治験薬投与条件	評価患者数	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	F (%)
14 mg/m^2 経口投与	3	215.9 (90.6)	127.4 (77.8)	0.50 (0.50, 1.00)	3.6 (7.4)	132.7 (89.1)	686.5 (87.4)	6.7 (45.8)
20 mg/m^2 経口投与	3	222.9 (27.0)	128.3 (6.4)	0.50 (0.25, 1.00)	6.0 (26.2)	163.9 (27.8)	1413.2 (56.4)	6.1 (31.9)
28 mg/m^2 経口投与	3	407.3 (55.8)	206.0 (51.1)	0.70 (0.50, 1.00)	5.1 (30.3)	122.4 (60.6)	907.2 (36.2)	4.7 (26.9)
42 mg/m^2 経口投与	3	826.8 (41.8)	394.0 (95.8)	0.50 (0.50, 1.00)	4.4 (17.8)	86.0 (44.2)	547.0 (24.9)	5.2 (54.0)

幾何平均（幾何 CV%）　ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 Table 14.2.2

5.2.5.2. 点滴静注時（第 2 期）

5.2.5.2.1. 点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度（第 2 期）

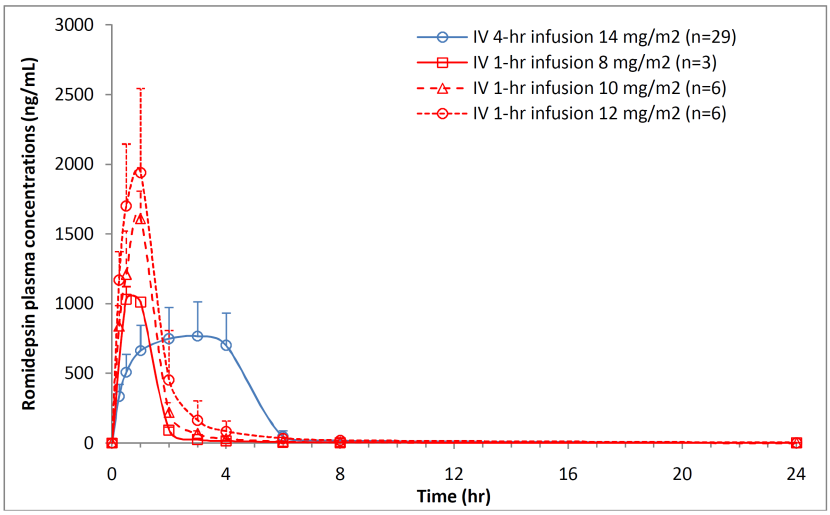
ロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値 + 標準偏差）を Figure 2 に示す。

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度は点滴静注開始後速やかに上昇し、約 1 時間後にプラトーに到達した。4 時間点滴投与終了後、ロミデプシンは多相性に消失した。また、ロミデプシンは投与開始 24 時間後でも血漿中に検出された（定量下限値の約 12 倍の濃度）。

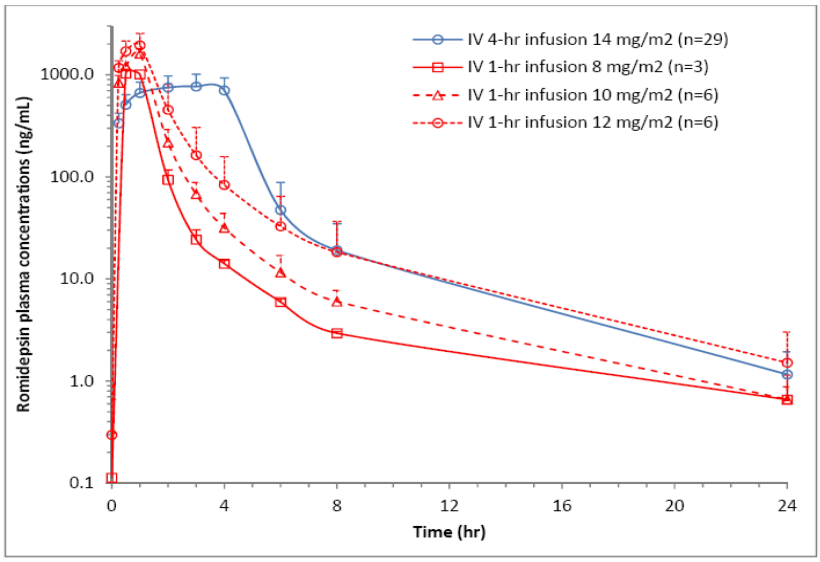
ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、血漿中ロミデプシン濃度は用量増加に伴い増加したが、その推移は 3 用量で同様であった。血漿中ロミデプシン濃度はいずれの用量でも点滴静注開始後速やかに上昇し、1 時間点滴終了時に C_{max} に到達した後、ロミデプシンは多相性に消失した。ロミデプシンは投与開始 24 時間後でも血漿中に検出された（定量下限値の約 7～15 倍の濃度）。

Figure 2:　ロミデプシン点滴静注時の血漿中ロミデプシン濃度の推移（平均値＋標準偏差）

A)



B)



A：線形目盛、B：片対数目盛
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 in text Figure 3

5.2.5.2.2.　点滴静注時の薬物動態パラメータ（第 2 期）

ロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの血漿中薬物動態パラメータを Table 8 に示す。

ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。AUC_{inf} は用量増加に伴って増加した。$t_{1/2}$、CL、V_z（いずれも幾何平均）は 4 用量で同程度であった。

また、ロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又は 8、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの尿中薬物動態パラメータを Table 9 に示す。なお、尿中薬物動態では、予備的解析の結果、ロミデプシンは尿中にほとんど排泄されないことが判明したことから、途中で尿検体の収集を終了し、それまでに得られたデータのみで解析した。

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又は 8、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、尿中で回収されたロミデプシンの未変化体の割合は投与量の 0.5%未満であり、全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合は極めてわずかであった。

Table 8:　ロミデプシン点滴静注時の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

治験薬投与条件	評価 患者数	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
14 mg/m^2 4 時間点滴静注	29	3157.1 (33.9)	761.3 (31.2)	3.00 (1.05, 4.03)	3.7 (8.3)	8.4 (36.8)	44.5 (40.3)
8 mg/m^2 1 時間点滴静注	3	1487.8 (17.1)	1096.9 (8.3)	1.02 (0.50, 1.38)	4.9 (5.4)	9.6 (19.1)	68.1 (13.6)
10 mg/m^2 1 時間点滴静注	6	1676.8 (48.9)	1341.1 (43.0)	1.00 (0.50, 1.25)	4.9 (11.4)	11.1 (38.2)	78.3 (41.5)
12 mg/m^2 1 時間点滴静注	6	2807.3 (54.8)	1862.7 (37.6)	1.00 (0.50, 1.00)	4.3 (7.5)	8.7 (60.9)	54.4 (63.2)

幾何平均（幾何 CV%）　ただし、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 Table 14.2.2

Table 9:　ロミデプシン点滴静注時の尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

治験薬投与条件	評価患者数	Ae_{24} (ng)	fe_{24} (%)	CLr (L/h)
14 mg/m^2 4 時間点滴静注	12	128989.2 (37.1)	0.495 (44.000)	0.0364 (38.2709)
8 mg/m^2 1 時間点滴静注	2	69785.4 (139.6)	0.428 (139.42)	0.0501 (140.039)
12 mg/m^2 1 時間点滴静注	5	73324.2 (74.2)	0.293 (89.171)	0.0258 (112.977)

幾何平均（幾何 CV%）　ただし、8 mg/m^2 の 1 時間点滴静注は算術平均（CV%）
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-PK 報告書 Table 14.2.3

5.2.5.3.　薬物動態の結論

ロミデプシン 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティは低く、4.7%～6.7%の範囲であった。

また、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。

5.2.6.　有効性の結果

治験責任医師判定での最良治療効果として、治験薬が投与された 29 名中 2 名が部分寛解、11 名が病勢安定、14 名が病勢進行を示し、残りの 2 名が評価不能であった。

5.2.7.　安全性の結果

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 29 名（第 1 期：13 名、第 2 期：16 名）とした。

5.2.7.1.　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況を Table 10 に示す。

第 1 期では、13 名全員にロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。13 名中 12 名がサイクル 2 に移行し、サイクル 2 の 1 日目にロミデプシンの各コホートの用量が経口投与された（14 mg/m^2：3 名、20 mg/m^2：3 名、28 mg/m^2：3 名、42 mg/m^2：3 名）。その他の規定の投与日にはロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。

第 2 期では、16 名全員にロミデプシン 14 mg/m^2 が 4 時間点滴静注された。16 名中 15 名がサイクル 2 に移行し、サイクル 2 の 1 日目以降の規定の投与日にロミデプシンの各コホートの用量が 1 時間点滴静注された（8 mg/m^2：3 名、10 mg/m^2：6 名、12 mg/m^2：6 名）。

全体で、治験薬投与期間の中央値は 43.0 日（範囲 1～659 日）であり、治験薬投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲 1～22 サイクル）であった。

Table 10: 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

項目		第 1 期	第 2 期				全体
			8 mg/m²	10 mg/m²	12 mg/m²	合計	
安全性解析対象集団		**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
治験薬投与期間（日）	平均値	94.3	59.0	65.2	201.3	123.6	110.4
	標準偏差	117.16	15.13	45.67	284.96	195.51	163.03
	中央値	43.0	64.0	50.0	43.0	50.0	43.0
	最小値、最大値	1, 407	42, 71	29, 155	8, 659	8, 659	1, 659
治験薬投与サイクル数	平均値	3.7	2.7	3.0	7.6	4.9	4.4
	標準偏差	3.50	0.58	1.55	9.54	6.56	5.35
	中央値	2.0	3.0	2.5	2.0	2.5	2.0
	最小値、最大値	1, 13	2, 3	2, 6	1, 22	1, 22	1, 22

第 1 期：1 サイクルを 28 日間とし各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注するとともに（サイクル 2 の 1 日目を除く）、サイクル 2 の 1 日目のみロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：14 mg/m^2、2：20 mg/m^2、3：28 mg/m^2、4：42 mg/m^2）を単回経口投与
第 2 期：1 サイクルを 28 日間としてサイクル 1 の 1、8、15 日目にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 2 以降は各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシンの各コホートでの設定用量（コホート 1：8 mg/m^2、2：12 mg/m^2、3：10 mg/m^2）を 1 時間点滴静注
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.4.1.1

5.2.7.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 11 に示す。

全体で、有害事象は安全性解析対象集団 29 名全員に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 29 名全員に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 14 名（48.3%）、重篤な有害事象は 13 名（44.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名（13.8%）に発現した。また、1 名が治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した。

DLT は第 2 期の 12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注の 2 名に発現し、その他の用量では認められなかった。

Table 11: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

項目	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
有害事象	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	13 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象 [a]	6 (46.2)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	8 (50.0)	14 (48.3)
重篤な有害事象	5 (38.5)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (57.1)	8 (50.0)	13 (44.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (7.7)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)	4 (13.8)
死亡（治験薬最終投与後 30 日以内）	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
用量制限毒性（DLT）	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)

[a] NCI CTCAE version 3.0.
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

5.2.7.3. 用量制限毒性（DLT）

DLT は、第 2 期のコホート 2 である 12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注の 7 名中 2 名に認められた。

このうち 1 名での DLT は「疲労」（グレード 2）であり、サイクル 1 の 10 日目に発現した。サイクル 1 の 15 日目、サイクル 2 の 1 日目の投与は予定どおり実施されたが、当該「疲労」が持続中のためサイクル 2 の 8 日目は休薬となり、サイクル 3 の 1 日目の投与は 8 mg/m^2 に減量された（サイクル 2 の 15 日目は原疾患の外科的治療のため休薬）。それ以降治験薬は投与されず中止となった。当該「疲労」は治験責任医師によって治験薬との関連性が否定できないと判定され、DLT と判断された。

もう 1 名での DLT は「心房細動」（グレード 2）であり、サイクル 2 の 1 日目の投与後に発現した。当該「心房細動」は治験責任医師によって治験薬との関連性は否定できないと判定され、治験薬の投与は中止された。「心房細動」は DLT と判断された。

上述の結果、第 2 期の次コホート（コホート 3）では、用量を 10 mg/m^2 の 1 時間点滴静注に減量して検討した。その結果、10 mg/m^2 の 1 時間点滴静注で DLT は認められなかった。

5.2.7.4. 有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 12 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 29 名全員（100%）に発現した。全体での主な PT 別の有害事象（全体での発現割合 30%以上）は「嘔吐 NOS」（23 名、79.3%）、「悪心」（22 名、75.9%）、「疲労」（21 名、72.4%）、「食欲不振」（15 名、51.7%）、「貧血 NOS」（15 名、51.7%）、「便秘」（13 名、44.8%）、「下痢 NOS」（12 名、41.4%）、「味覚異常」（11 名、37.9%）であった。なお、全体的に第 1 期及び第 2 期の各コホート（14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注［14、20、28 又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む］、又は 8、10、12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注）で発現した有害事象の種類や発現傾向に大きな差はみられなかった。

また、第 2 期でサイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシン（8、10、12 mg/m^2）を 1 時間点滴静注した 15 名を対象に、初回 1 時間点滴静注以降に発現したすべての有害事象の発現状況を Table 13 に示す。

第 2 期でサイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシン（8、10、12 mg/m^2）を 1 時間点滴静注した 15 名全員で、初回 1 時間点滴静注以降に有害事象が発現した。全体での主な PT 別の有害事象（全体での発現割合 30%以上）は「貧血 NOS」（8 名、53.3%）、「嘔吐 NOS」（8 名、53.3%）、「疲労」（7 名、46.7%）であった。なお、有害事象の発現状況に対して全体的に用量依存的な傾向はみられなか

ったが、「嘔吐 NOS」、「下痢 NOS」、「無力症」、「疲労」では 8 及び 10 mg/m^2 の 1 時間点滴静注時と比べて 12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注時に増加する可能性が示唆された。

Table 12: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
有害事象	**13 (100.0)**	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**7 (100.0)**	**16 (100.0)**	**29 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**8 (61.5)**	**1 (33.3)**	**6 (100.0)**	**3 (42.9)**	**10 (62.5)**	**18 (62.1)**
貧血 NOS	6 (46.2)	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (42.9)	9 (56.3)	15 (51.7)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
血小板減少症	2 (15.4)	0	4 (66.7)	2 (28.6)	6 (37.5)	8 (27.6)
心臓障害	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (28.6)**	**3 (18.8)**	**3 (10.3)**
心房細動	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
心粗動	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
動悸	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
心嚢液貯留	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
頻脈 NOS	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
心室性期外収縮	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
耳痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
眼障害	**4 (30.8)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**5 (17.2)**
眼脂	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
霧視	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
視力低下	3 (23.1)	0	0	0	0	3 (10.3)
胃腸障害	**13 (100.0)**	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**6 (85.7)**	**15 (93.8)**	**28 (96.6)**
腹部不快感	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
腹部膨満	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
腹痛 NOS	3 (23.1)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (12.5)	5 (17.2)
下腹部痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
上腹部痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
腹水	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
便秘	7 (53.8)	0	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (37.5)	13 (44.8)
下痢 NOS	5 (38.5)	0	2 (33.3)	5 (71.4)	7 (43.8)	12 (41.4)
消化不良	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	4 (13.8)
嚥下障害	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (12.5)	2 (6.9)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
痔核	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
悪心	10 (76.9)	1 (33.3)	6 (100.0)	5 (71.4)	12 (75.0)	22 (75.9)
直腸出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
レッチング	2 (15.4)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	3 (10.3)
口内炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
嘔吐 NOS	12 (92.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	6 (85.7)	11 (68.8)	23 (79.3)
全身障害および投与局所様態	**11 (84.6)**	**3 (100.0)**	**4 (66.7)**	**5 (71.4)**	**12 (75.0)**	**23 (79.3)**
無力症	1 (7.7)	0	0	3 (42.9)	3 (18.8)	4 (13.8)
カテーテル留置部位分泌物	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
カテーテル留置部位そう痒感	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
胸痛	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (18.8)	4 (13.8)
悪寒	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
疲労	10 (76.9)	3 (100.0)	3 (50.0)	5 (71.4)	11 (68.8)	21 (72.4)
歩行異常	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
全身浮腫	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
限局性浮腫	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
倦怠感	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
粘膜の炎症 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
末梢性浮腫	1 (7.7)	2 (66.7)	0	2 (28.6)	4 (25.0)	5 (17.2)
疼痛 NOS	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
発熱	3 (23.1)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)	6 (20.7)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
高ビリルビン血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	**4 (30.8)**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (28.6)**	**3 (18.8)**	**7 (24.1)**
気管支炎 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
ヘルペスウイルス感染 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
喉頭炎 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
肺炎 NOS	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
細菌性肺炎 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
副鼻腔炎 NOS	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
レンサ球菌感染 NOS	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
歯感染	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
上気道感染 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
尿路感染 NOS	2 (15.4)	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	4 (13.8)
ウイルス感染 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**2 (6.9)**
股関節部骨折	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
筋挫傷	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
臨床検査	**3 (23.1)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**1 (14.3)**	**5 (31.3)**	**8 (27.6)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	2 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)	3 (10.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (12.5)	2 (6.9)
尿中血陽性	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
心拍数増加	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
体重減少	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
代謝および栄養障害	**10 (76.9)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**6 (85.7)**	**10 (62.5)**	**20 (69.0)**
食欲不振	8 (61.5)	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	7 (43.8)	15 (51.7)
食欲減退 NOS	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
脱水	1 (7.7)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)	4 (13.8)
高カルシウム血症	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
高血糖 NOS	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
高尿酸血症	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
低カリウム血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
低リン酸血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	**7 (53.8)**	**2 (66.7)**	**4 (66.7)**	**3 (42.9)**	**9 (56.3)**	**16 (55.2)**
関節痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
背部痛	3 (23.1)	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	4 (13.8)
筋痙縮	2 (15.4)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (25.0)	6 (20.7)
筋攣縮	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
筋骨格系胸痛	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
筋骨格不快感	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
筋痛	2 (15.4)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	3 (10.3)
四肢痛	1 (7.7)	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (25.0)	5 (17.2)
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**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
悪性新生物進行	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
神経系障害	**11 (84.6)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**4 (57.1)**	**8 (50.0)**	**19 (65.5)**
痙攣 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
浮動性めまい	3 (23.1)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	5 (31.3)	8 (27.6)
味覚異常	7 (53.8)	0	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (25.0)	11 (37.9)
頭痛	5 (38.5)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	6 (20.7)
感覚減退	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
末梢性ニューロパシーNOS	1 (7.7)	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	2 (6.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
失神	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
精神障害	**5 (38.5)**	**2 (66.7)**	**0**	**4 (57.1)**	**6 (37.5)**	**11 (37.9)**
異常行動 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
不安	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
錯乱状態	2 (15.4)	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	4 (13.8)
うつ病	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
不眠症	2 (15.4)	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (18.8)	5 (17.2)
精神状態変化	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
気分変動 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
腎および尿路障害	**2 (15.4)**	**0**	**0**	**3 (42.9)**	**3 (18.8)**	**5 (17.2)**
着色尿	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
排尿困難	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
血尿	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
水腎症	1 (7.7)	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	3 (10.3)
頻尿	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
尿管閉塞	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
尿路痛 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
生殖系および乳房障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
乳房浮腫	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (61.5)**	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**4 (57.1)**	**8 (50.0)**	**16 (55.2)**
息詰まり感	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
咳嗽	1 (7.7)	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (25.0)	5 (17.2)
発声障害	2 (15.4)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	3 (10.3)
呼吸困難	2 (15.4)	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (25.0)	6 (20.7)
労作性呼吸困難	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
鼻出血	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
しゃっくり	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	3 (10.3)
低酸素症	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
咽喉頭疼痛	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
嚥下性肺臓炎	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
気道うっ血	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
副鼻腔うっ血	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	**2 (15.4)**	**2 (66.7)**	**0**	**1 (14.3)**	**3 (18.8)**	**5 (17.2)**
多汗	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
眼窩周囲浮腫	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
発疹 NOS	1 (7.7)	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	2 (6.9)
皮膚出血	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
血管障害	**2 (15.4)**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (28.6)**	**3 (18.8)**	**5 (17.2)**
潮紅	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
ほてり [a]	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
低血圧 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
頚静脈血栓症	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)

[a] MedDRA version 6.0 の下層語を用いて表示
有害事象名は MedDRA version 6.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

Table 13: ロミデプシン初回 1 時間点滴静注以降に発現したすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 2 期			
	8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)
評価患者数	**3**	**6**	**6**	**15**
治験薬 1 時間点滴静注以降の有害事象	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**6 (100.0)**	**15 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**1 (33.3)**	**4 (66.7)**	**3 (50.0)**	**8 (53.3)**
貧血 NOS	1 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	8 (53.3)
血小板減少症	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (13.3)
心臓障害	**1 (33.3)**	**0**	**2 (33.3)**	**3 (20.0)**
心房細動	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)
心粗動	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
動悸	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
心嚢液貯留	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
頻脈 NOS	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
心室性期外収縮	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (6.7)**
耳痛	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**4 (66.7)**	**6 (100.0)**	**12 (80.0)**
腹部膨満	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
腹痛 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
下腹部痛	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
上腹部痛	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
腹水	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
便秘	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (20.0)
下痢 NOS	0	0	4 (66.7)	4 (26.7)
嚥下障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
悪心	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (26.7)
直腸出血	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
レッチング	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
口内炎	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
嘔吐 NOS	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	8 (53.3)
全身障害および投与局所様態	**2 (66.7)**	**3 (50.0)**	**4 (66.7)**	**9 (60.0)**
無力症	0	0	3 (50.0)	3 (20.0)
カテーテル留置部位分泌物	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
カテーテル留置部位紅斑	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
カテーテル留置部位疼痛	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 2 期			
	8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)
評価患者数	**3**	**6**	**6**	**15**
胸痛	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
悪寒	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
疲労	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	7 (46.7)
倦怠感	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
粘膜の炎症 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (20.0)
疼痛 NOS	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
発熱	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)
肝胆道系障害	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.7)**
高ビリルビン血症	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**0**	**2 (33.3)**	**3 (20.0)**
気管支炎 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
ヘルペスウイルス感染 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
喉頭炎 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
副鼻腔炎 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
レンサ球菌感染 NOS	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
上気道感染 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
尿路感染 NOS	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)
ウイルス感染 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (6.7)**
筋挫傷	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
臨床検査	**0**	**3 (50.0)**	**0**	**3 (20.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
血中クレアチニン増加	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**	**6 (40.0)**
食欲不振	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (20.0)
食欲減退 NOS	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)
脱水	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
高血糖 NOS	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
低リン酸血症	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**2 (33.3)**	**6 (40.0)**
関節痛	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
背部痛	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
筋痙縮	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (20.0)
筋痛	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
四肢痛	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)
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）	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.7)**
悪性新生物進行	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
神経系障害	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**2 (33.3)**	**6 (40.0)**
浮動性めまい	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (20.0)
味覚異常	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (26.7)
感覚減退	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
精神障害	**1 (33.3)**	**0**	**2 (33.3)**	**3 (20.0)**
うつ病	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
不眠症	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 2 期			
	8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)
評価患者数	**3**	**6**	**6**	**15**
精神状態変化	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (6.7)**
水腎症	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
頻尿	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (33.3)**	**0**	**4 (66.7)**	**5 (33.3)**
息詰まり感	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
咳嗽	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)
発声障害	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
呼吸困難	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (26.7)
咽喉頭疼痛	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
気道うっ血	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.7)**
眼窩周囲浮腫	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
血管障害	**1 (33.3)**	**0**	**1 (16.7)**	**2 (13.3)**
ほてり [a]	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
頚静脈血栓症	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)

[a] MedDRA version 6.0 の下層語を用いて表示
有害事象名は MedDRA version 6.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.8

5.2.7.5. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 14 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 29 名全員（100%）に発現した。全体での主な PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象（全体での発現割合 30%以上）は「嘔吐 NOS」（22 名、75.9%）、「疲労」（21 名、72.4%）、「悪心」（20 名、69.0%）、「貧血 NOS」（15 名、51.7%）、「食欲不振」（13 名、44.8%）、「味覚異常」（11 名、37.9%）であった。

Table 14: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**13 (100.0)**	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**7 (100.0)**	**16 (100.0)**	**29 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**8 (61.5)**	**1 (33.3)**	**6 (100.0)**	**3 (42.9)**	**10 (62.5)**	**18 (62.1)**
貧血 NOS	6 (46.2)	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (42.9)	9 (56.3)	15 (51.7)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
血小板減少症	2 (15.4)	0	4 (66.7)	2 (28.6)	6 (37.5)	8 (27.6)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (12.5)**	**2 (6.9)**
心房細動	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
眼障害	**2 (15.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.9)**
霧視	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
視力低下	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	**13 (100.0)**	**3 (100.0)**	**6 (100.0)**	**6 (85.7)**	**15 (93.8)**	**28 (96.6)**
腹部膨満	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
便秘	5 (38.5)	0	0	0	0	5 (17.2)
下痢 NOS	4 (30.8)	0	0	4 (57.1)	4 (25.0)	8 (27.6)
消化不良	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	4 (13.8)
嚥下障害	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
悪心	9 (69.2)	0	6 (100.0)	5 (71.4)	11 (68.8)	20 (69.0)
レッチング	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
口内炎	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
嘔吐 NOS	11 (84.6)	2 (66.7)	3 (50.0)	6 (85.7)	11 (68.8)	22 (75.9)
全身障害および投与局所様態	**10 (76.9)**	**3 (100.0)**	**3 (50.0)**	**5 (71.4)**	**11 (68.8)**	**21 (72.4)**
無力症	1 (7.7)	0	0	3 (42.9)	3 (18.8)	4 (13.8)
疲労	10 (76.9)	3 (100.0)	3 (50.0)	5 (71.4)	11 (68.8)	21 (72.4)
倦怠感	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
粘膜の炎症 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
発熱	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
臨床検査	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
代謝および栄養障害	**8 (61.5)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**5 (71.4)**	**9 (56.3)**	**17 (58.6)**
食欲不振	7 (53.8)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (42.9)	6 (37.5)	13 (44.8)
食欲減退 NOS	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
脱水	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (12.5)	2 (6.9)
高尿酸血症	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
低カリウム血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
低リン酸血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (23.1)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**4 (13.8)**
筋痙縮	2 (15.4)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	3 (10.3)
筋痛	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
神経系障害	**9 (69.2)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**2 (28.6)**	**6 (37.5)**	**15 (51.7)**
痙攣 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
浮動性めまい	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	3 (10.3)
味覚異常	7 (53.8)	0	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (25.0)	11 (37.9)
頭痛	3 (23.1)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	4 (13.8)
末梢性ニューロパシーNOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
精神障害	**2 (15.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.9)**
錯乱状態	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
不眠症	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**2 (6.9)**
発声障害	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
呼吸困難	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
発疹 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
血管障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**2 (6.9)**
潮紅	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
ほてり [a]	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)

[a] MedDRA version 6.0 の下層語を用いて表示
有害事象名は MedDRA version 6.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.5

5.2.7.6. グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況を Table 15 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は安全性解析対象集団 29 名中 14 名（48.3%）に発現した。PT 別のグレード 3 以上の有害事象として、全体で「貧血 NOS」が 3 名（10.3%）、「血小板減少症」が 2 名（6.9%）、「疲労」が 2 名（6.9%）、「肺炎 NOS」が 2 名（6.9%）、「水腎症」が 2 名（6.9%）に発現したほかは、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

Table 15: グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
グレード 3 以上の有害事象 [a]	**6 (46.2)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**4 (57.1)**	**8 (50.0)**	**14 (48.3)**
血液およびリンパ系障害	**2 (15.4)**	**0**	**2 (33.3)**	**2 (28.6)**	**4 (25.0)**	**6 (20.7)**
貧血 NOS	1 (7.7)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (12.5)	3 (10.3)
血小板減少症	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
胃腸障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (12.5)**	**3 (10.3)**
嘔吐 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
悪心	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
下痢 NOS	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
直腸出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
全身障害および投与局所様態	**0**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (12.5)**	**2 (6.9)**
疲労	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
感染症および寄生虫症	**2 (15.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.9)**
肺炎 NOS	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
細菌性肺炎 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
腎および尿路障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**2 (6.9)**
水腎症	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
心臓障害	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
心嚢液貯留	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
股関節部骨折	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
脱水	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
関節痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
悪性新生物進行	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
神経系障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
失神	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
精神障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
異常行動 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)

[a] NCI CTCAE version 3.0.
有害事象名は MedDRA version 6.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.3, in text Table 17

5.2.7.7.　死亡

死亡した患者一覧を Table 16 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-5.4 項に示す。

治験薬最終投与後 30 日以内に患者 1 名（第 2 期、8 mg/m² 群）が死亡した。当該患者の原疾患は乳癌であった。死因はがんの進行であり、「悪性新生物進行」がグレード 5 の有害事象とされたが、治験薬との関連性は否定された。

また、治験薬最終投与後 31 日目以降に患者 1 名（第 1 期、42 mg/m² 群）が死亡した。当該患者の原疾患は卵巣癌であり、死因はがんの進行であった。

Table 16: 死亡した患者一覧

死亡時期分類	患者番号*	原疾患	投与期	性別 年齢	死亡時期 [a]	死因	グレード 5 の有害事象	治験薬との関連性
治験薬最終投与後 30 日以内	01	乳癌	第 2 期 8 mg/m²	女性 4[redacted] 歳	26 日目	がんの進行	悪性新生物進行	関連なし
治験薬最終投与後 31 日目以降	02	卵巣癌	第 1 期 42 mg/m²	女性 6[redacted] 歳	49 日目	がんの進行	－	－

－：該当データなし
[a] 治験薬最終投与日からの日数
有害事象名は MedDRA version 6.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.2.1, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.7.1

5.2.7.8.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 17 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-5.4 項に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 29 名中 13 名（44.8%）に発現した。PT 別の重篤な有害事象として、全体で「心房細動」、「下痢 NOS」、「悪心」、「嘔吐 NOS」、「肺炎 NOS」、「水腎症」が各 2 名（6.9%）に発現したほかは、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 17: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
重篤な有害事象	**5 (38.5)**	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**4 (57.1)**	**8 (50.0)**	**13 (44.8)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
発熱性好中球減少症	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
心臓障害	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (28.6)**	**3 (18.8)**	**3 (10.3)**
心房細動	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
心嚢液貯留	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
胃腸障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (12.5)**	**3 (10.3)**
下痢 NOS	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
悪心	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
直腸出血	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
嘔吐 NOS	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
全身障害および投与局所様態	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
疲労	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	**2 (15.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.9)**
肺炎 NOS	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (6.9)
細菌性肺炎 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
股関節部骨折	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
脱水	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
関節痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1 (3.4)**
悪性新生物進行	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
神経系障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
失神	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
精神障害	**1 (7.7)**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**2 (6.9)**
異常行動 NOS	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
精神状態変化	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
腎および尿路障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (6.3)**	**2 (6.9)**
水腎症	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
嚥下性肺臓炎	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**
皮膚出血	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (3.4)

有害事象名は MedDRA version 6.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.7

5.2.7.9.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 29 名中 4 名（13.8%）に発現し、その PT 別の有害事象の内訳は、第 1 期の「皮膚出血」（20 mg/m^2 群）が 1 名、及び第 2 期の「関節痛」（10 mg/m^2 群）、「下痢 NOS」（12 mg/m^2 群）、「疲労」（12 mg/m^2 群）、「心房細動」（12 mg/m^2 群）が各 1 名であった（5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.2.3）。

5.2.7.10. 臨床検査

5.2.7.10.1. 血液学的検査

血液学的検査項目の平均値では、ベースライン時と治験薬投与開始後との間で臨床的に重要な変化は認められなかった。また、ベースライン時に正常、グレード 1 又は 2 で治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 に悪化した血液学的検査項目として、ヘモグロビン濃度が 3 名、リンパ球数が 3 名、血小板数が 2 名、白血球数が 1 名、好中球数が 1 名に認められた。

5.2.7.10.2. 血液生化学的検査

血液生化学的検査項目の平均値では、ベースライン時と治験薬投与開始後との間で臨床的に重要な変化は認められなかった。また、ベースライン時に正常、グレード 1 又は 2 で治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 に悪化した血液生化学的検査項目として、マグネシウムが 3 名、カルシウムが 2 名、ナトリウムが 2 名、アルカリホスファターゼが 2 名、クレアチニンが 1 名に認められた。

5.2.7.11. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）で、臨床的に重要な変化はみられなかった。

5.2.7.12. 心電図

心電図の解析は、ベースライン時からサイクル 2 の 1 日目にかけて記録され中央判定された心電図データを用いて実施した。

以下に、心電図評価可能集団での中心傾向解析及びカテゴリカル解析の結果を示す。なお、ベースラインとしては、ロミデプシン投与前に使用する制吐薬は QT 間隔を延長する可能性があることから、制吐薬投与前［治験薬投与前］、制吐薬投与後［治験薬投与前 1 時間以内］の 2 つを使用することとしたが、1 時間点滴静注時のベースラインではほとんどの患者で制吐薬投与前の心電図データが得られなかったことから、制吐薬投与後［治験薬投与前 1 時間以内］のみを使用した。

5.2.7.12.1. 中心傾向解析

サイクル 1 の 1 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの各測定時点での QTcF 間隔及びそのベースラインからの変化量を Table 18 に、平均変化量及びその 90%信頼区間の推移を Figure 3 に示す。

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、QTcF 間隔の制吐薬投与前ベースライン（治験薬投与前）からの平均変化量の最大値は、治験薬投与開始 2 時間後の 10.71 msec［90%信頼区間上限

16.15 msec］であった。また、制吐薬投与後ベースライン（治験薬投与前）からの平均変化量の最大値は、治験薬投与開始 6 時間後の -0.11 msec［90%信頼区間上限 5.59 msec］であった。したがって、ロミデプシン 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注は、投与開始後 24 時間にわたって QTcF 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

また、サイクル 2 の 1 日目以降にロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの各測定時点での QTcF 間隔のベースラインからの変化量を Table 19 に示す。なお、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。

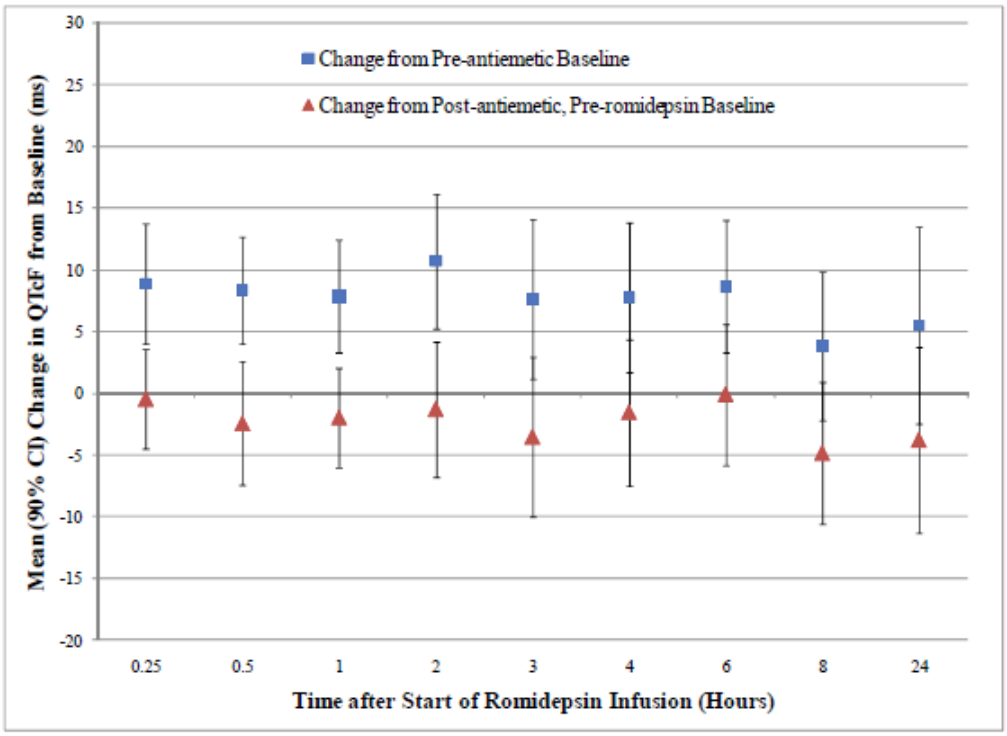
ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、QTcF 間隔の制吐薬投与後ベースラインからの平均変化量に用量依存性はみられなかった。QTcF 間隔の平均変化量の最大値は、8 mg/m^2 で 7.57 msec（治験薬投与開始 4 時間後）、10 mg/m^2 で 6.03 msec（治験薬投与開始 24 時間後）、12 mg/m^2 で 4.53 msec（治験薬投与開始 4 時間後）であった。

Table 18: ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき（サイクル 1 の 1 日目）の QTcF 間隔及びそのベースラインからの変化量（心電図評価可能集団）

心電図 測定時点	統計量	QTcF 間隔の実測値 (msec)	QTcF 間隔の変化量 (msec)	
			制吐薬投与前（治験薬投与前）	制吐薬投与後（治験薬投与前）
制吐薬投与前（治験薬投与前）	評価患者数	23	NA	NA
	平均値 (SD)	390.92 (26.456)		
制吐薬投与後（治験薬投与前）	評価患者数	24	NA	NA
	平均値 (SD)	400.62 (23.372)		
治験薬投与開始 0.25 時間後	評価患者数	25	22	23
	平均値 (SD)	398.72 (23.809)	8.87 (13.242)	-0.49 (11.311)
	［90%信頼区間］	[390.58, 406.87]	[4.01, 13.73]	[-4.54, 3.56]
治験薬投与開始 0.5 時間後	評価患者数	26	23	24
	平均値 (SD)	398.05 (21.222)	8.34 (12.080)	-2.46 (14.289)
	［90%信頼区間］	[390.94, 405.16]	[4.01, 12.66]	[-7.46, 2.54]
治験薬投与開始 1 時間後	評価患者数	26	23	24
	平均値 (SD)	398.05 (20.538)	7.83 (12.693)	-1.99 (11.531)
	［90%信頼区間］	[391.17, 404.93]	[3.29, 12.37]	[-6.02, 2.05]
治験薬投与開始 2 時間後	評価患者数	24	21	22
	平均値 (SD)	397.09 (21.230)	10.71 (14.475)	-1.31 (15.013)
	［90%信頼区間］	[389.67, 404.52]	[5.26, 16.15]	[-6.82, 4.20]
治験薬投与開始 3 時間後	評価患者数	24	21	22
	平均値 (SD)	394.25 (20.148)	7.61 (17.171)	-3.55 (17.645)
	［90%信頼区間］	[387.20, 401.30]	[1.15, 14.08]	[-10.02, 2.92]
治験薬投与開始 4 時間後	評価患者数	24	22	22
	平均値 (SD)	397.81 (21.356)	7.76 (16.595)	-1.56 (16.146)
	［90%信頼区間］	[390.34, 405.28]	[1.67, 13.85]	[-7.48, 4.36]
治験薬投与開始 6 時間後	評価患者数	26	23	24
	平均値 (SD)	399.86 (22.708)	8.63 (15.000)	-0.11 (16.282)
	［90%信頼区間］	[392.26, 407.47]	[3.26, 14.00]	[-5.80, 5.59]
治験薬投与開始 8 時間後	評価患者数	26	23	24
	平均値 (SD)	394.73 (20.511)	3.79 (16.885)	-4.86 (16.574)
	［90%信頼区間］	[387.86, 401.60]	[-2.26, 9.83]	[-10.66, 0.93]
治験薬投与開始 24 時間後	評価患者数	25	22	23
	平均値 (SD)	398.48 (22.826)	5.51 (21.709)	-3.80 (21.025)
	［90%信頼区間］	[390.67, 406.29]	[-2.45, 13.47]	[-11.32, 3.73]

NA = 該当なし; SD = 標準偏差
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-QT 報告書 Section 9 Table 2

Figure 3: ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの QTcF 間隔の平均変化量及びその 90%信頼区間の推移（心電図評価可能集団）



Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-QT 報告書 Section 9 Table 2

Table 19: ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき（サイクル 2 の 1 日目）の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（心電図評価可能集団）

心電図測定時点	統計量	QTcF 間隔の制吐薬投与後（治験薬投与前）からの変化量 (msec)		
		8 mg/m^2	10 mg/mg^2	12 mg/mg^2
治験薬投与開始 0.25 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	0.51 (9.737)	2.19 (3.925)	2.39 (4.003)
治験薬投与開始 0.5 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	-0.20 (8.630)	2.36 (9.070)	-3.39 (1.734)
治験薬投与開始 1 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	2.00 (9.925)	-0.28 (10.172)	-0.93 (9.136)
治験薬投与開始 2 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	4.20 (7.282)	3.09 (11.611)	-0.57 (5.335)
治験薬投与開始 3 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	4.95 (7.312)	1.96 (13.027)	1.07 (10.491)
治験薬投与開始 4 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	7.57 (13.233)	-2.09 (17.625)	4.53 (10.817)
治験薬投与開始 6 時間後	評価患者数	3	6	4
	平均値 (SD)	5.65 (12.787)	-1.87 (18.652)	3.97 (19.022)
治験薬投与開始 8 時間後	評価患者数	3	6	5
	平均値 (SD)	-1.74 (15.018)	-0.44 (21.645)	0.49 (15.407)
治験薬投与開始 24 時間後	評価患者数	3	6	4
	平均値 (SD)	6.40 (33.931)	6.03 (13.132)	2.68 (32.203)

SD = 標準偏差
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-QT 報告書 Section 9 Table 3

5.2.7.12.2. カテゴリカル解析

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果を Table 20 に、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果を Table 21 に示す。

ロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注、又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、いずれの用法・用量でも投与開始 24 時間後までの測定時点で QTcF 間隔が 450 msec を超えた患者はいなかった。

ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、制吐薬投与前ベースラインからの変化量は評価可能な 21 名中 17 名が ≤ 30 msec、3 名が > 30 msec かつ ≤ 60 msec、1 名が > 60 msec であった。制吐薬投与後ベースラインからの変化量では評価可能な 24 名中 23 名が ≤ 30 msec、1 名が > 30 msec かつ ≤ 60 msec であり、> 60 msec の患者はいなかった。

また、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、制吐薬投与後ベースラインからの変化量は評価可能な 14 名中 13 名が ≤ 30 msec、1 名（12 mg/m^2 群）が > 30 msec であり、> 60 msec の患者はいなかった。

Table 20: ロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの QTcF 間隔のカテゴリカル解析（心電図評価可能集団）

項目	カテゴリー	全体 n (%)
心電図評価可能集団		26
QTcF 間隔の変化量の最大値（制吐薬投与前［治験薬投与前］との比較）	評価患者数	21
	≤ 30 msec 増加	17 (65.4)
	30-60 msec 増加	3 (11.5)
	> 60 msec 増加	1 (3.8)
QTcF 間隔の変化量の最大値（制吐薬投与後［治験薬投与前］との比較）	評価患者数	24
	≤ 30 msec 増加	23 (88.5)
	30-60 msec 増加	1 (3.8)
	> 60 msec 増加	0
QTcF 間隔の実測値	> 450 msec	0
	> 480 msec	0
	> 500 msec	0

Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-QT 報告書 Section 9 Table 4

Table 21: ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの QTcF 間隔のカテゴリカル解析（心電図評価可能集団）

項目	カテゴリー	全体 n (%)
評価患者数		14
QTcF 間隔の変化量の最大値（制吐薬投与後［治験薬投与前］との比較）	≤ 30 msec 増加	13 (92.9)
	30-60 msec 増加	1 (7.1)
	> 60 msec 増加	0
QTcF 間隔の実測値	> 450 msec	0
	> 480 msec	0
	> 500 msec	0

Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005-QT 報告書 Section 9 Table 5

5.2.7.12.3. 臨床上重要な心電図異常

有害事象として報告された心電図異常を Table 22 に示す。

有害事象として報告された心電図異常は安全性解析対象集団 29 名中 3 名（10.3%）に認められた。その PT 別の有害事象の内訳として、「心房細動」が第 2 期の 12 mg/m^2 群の 2 名、「頻脈 NOS」及び「心室性期外収縮」がそれぞれ第 2 期の 8 mg/m^2 群の 1 名に発現した。

Table 22: 有害事象として報告された心電図異常（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	第 1 期 n (%)	第 2 期				全体 n (%)
		8 mg/m² n (%)	10 mg/m² n (%)	12 mg/m² n (%)	合計 n (%)	
安全性解析対象集団	**13**	**3**	**6**	**7**	**16**	**29**
有害事象として報告された心電図異常	0	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (18.8)	3 (10.3)
心房細動	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)	2 (6.9)
頻脈 NOS	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
心室性期外収縮	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)

有害事象名は MedDRA version 6.0 の基本語を用いて表示
Source: 5.3.4.2.2 項 GPI-06-0005 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

5.2.7.13. 安全性の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注（サイクル 2 の 1 日目に 14、20、28 又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む）、又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、有害事象は安全性解析対象集団 29 名全員に発現した。全体での主な有害事象（全体での発現割合 30%以上）は「嘔吐 NOS」、「悪心」、「疲労」、「食欲不振」、「貧血 NOS」、「便秘」、「下痢 NOS」、「味覚異常」で、胃腸障害を中心とした事象が多く認められた。全体的に第 1 期及び第 2 期の各コホート（14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注［14、20、28 又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む］、又は 8、10、12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注）で発現した有害事象の種類や発現傾向に大きな差はみられなかった。

また、グレード 3 以上の有害事象として「貧血 NOS」、「血小板減少症」、「疲労」、「肺炎 NOS」、「水腎症」などが発現し、重篤な有害事象として「心房細動」、「下痢 NOS」、「悪心」、「嘔吐 NOS」、「肺炎 NOS」、「水腎症」などが認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 1 名に認められ、死因は病勢進行であった。

本試験で DLT は第 2 期のコホート 2 である 12 mg/m^2 の 1 時間点滴静注の 7 名中 2 名に認められ、その内訳は「疲労」（グレード 2）が 1 名、「心房細動」（グレード 2）が 1 名であった。

心電図の中心傾向解析及びカテゴリカル解析の結果、ロミデプシン 14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注は、投与開始後 24 時間にわたって QTcF 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。また、8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、QTcF 間隔に対する用量依存的な影響もみられなかった。

その他、臨床検査、バイタルサイン等で臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上、進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したとき、その安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

5.3. 全体の結論

進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14、20、28、42 mg/m^2 を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティは低く、4.7%～6.7%の範囲であった。また、ロミデプシン 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの C_{max}（幾何平均）は、14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときと比べてそれぞれ 1.4 倍、1.8 倍、2.4 倍高かった。

また、進行性の悪性腫瘍患者にロミデプシンの 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注（サイクル 2 の 1 日目の 14、20、28 又は 42 mg/m^2 の経口投与を含む）又は 8、10、12 mg/m^2 を 1 時間点滴静注したときの安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

5.4. 個別患者の詳細

GPI-06-0005 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 03						
Treatment Arm: STRATUM 1 DOSE 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: CARBOPLATIN HYPERSENSITIVITY, HYPERTENSION, NAIL INFECTIONS, HAND FOOT SYNDROME, APPENDECTOMY, TONSILLECTOMY, CHEMOTHERAPY INDUCED ANEMIA, LEFT UPPER QUADRANT PAIN, WHEEZING, DYSPNEA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: NAUSEA, VOMITING, DYSGEUSIA, HEADACHE, CHEST PAIN, BACK PAIN, ANOREXIA, FATIGUE						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
悪心	NAUSEA	Day 5	PROBABLY RELATED	NOT APPLICABLE	YES	3
嘔吐NOS	VOMITING	Day 5	PROBABLY RELATED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「悪心」、「嘔吐」の因果関係はおそらく関連ありと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 04						
Treatment Arm: STRATUM 1 DOSE 20 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: SEASONAL ALLERGIES, HYPERTENSION, DVT, GERD, CONSTIPATION, NAUSEA, HYDRONEPHROSIS, URETERAL STENTS, NEPHROSTOMY TUBE, RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS, INTERMITTENT ANEMIA, EDEMA, HIATAL HERNIA, ARTHRITIS, ANXIETY, SINUSITIS, DYSPNEA ON EXERTION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 44						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: SINUSITIS, MUSCLE SPASMS, VOMITING, HYPERURICAEMIA, URINARY TRACT PAIN, RETCHING, URINARY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
水腎症	HYDRONEPHROSIS	Day 57	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「水腎症」との因果関係は、おそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 05						
Treatment Arm: STRATUM 1 DOSE 20 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 8[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: CORONARY ARTERY DISEASE WITH BYPASS, HYPERTENSION, MASS IN GROIN WITH MILD DRAINAGE, NAUSEA, BENIGHN PROSTATIC HYPERPLASIA, INCREASED FREQUENCY OF URINATION, HEMATURIA, GROIN PAIN						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 43						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: VOMITING, THROMBOCYTOPENIA, CONSTIPATION, HAEMORRHOIDS, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
皮膚出血	BLEEDING RIGHT GROIN METASTASIS	Day 50	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「右鼠径部転移からの出血」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 06						
Treatment Arm: STRATUM 1 DOSE 20 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: HYPERTENSION, ECZEMA, STAPH INFECTION REQUIRING SKIN GRAFT, RECURRING CELLULITIS, INDIGESTION, CHOLECYSTECTOMY, VERTEBRAL SURGERY, ARTHRITIS, RIGHT KNEE REPLACEMENT, NEUROPATHY, INSOMNIA, DEPRESSION, BRONCHIOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA, DYSPNEA, COUGH, WHEEZING, POLY MICROBIAL PNEUMONIAS, HYPOXIA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 65						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: SYNCOPE, HEART RATE INCREASED, NAUSEA, DIARRHOEA, FATIGUE, CONVULSION, CONFUSIONAL STATE, ASTHENIA						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
股関節部骨折	RIGHT HIP FRACTURE	Day 8	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
嚥下性肺臓炎	ASPIRATION PNEUMONIA	Day 10	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	2
細菌性肺炎NOS	KLEBSIELLA AND PSEUDOMONAS PNEUMONIA	Day 45	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
肺炎NOS	PNEUMONIA	Day 70	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「右股関節部骨折」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「緑膿菌肺炎及びクレブシエラ肺炎」（Day 45発現*）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「肺炎」（Day 70発現*）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 02						
Treatment Arm: STRATUM 1 DOSE 42 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: SEASONAL ALLERGIES, HYPERTENSION, SCLERODERMA MORPHEA, INTERMITTENT NAUSEA, ACID REFLUX, HEMORHOIDS, CATARACTS, ARTHRITIS, VERTIGO, RIGHT BREAST CANCER WITH LUMPECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 225						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: VOMITING, DYSPEPSIA, NAUSEA, DIARRHOEA, CONSTIPATION, PAIN IN EXTREMITY, ANAEMIA, DIZZINESS, CONFUSIONAL STATE, OEDEMA PERIPHERAL, ANXIETY, URINARY TRACT INFECTION, FATIGUE, DEPRESSION, BREAST OEDEMA, LOCALISED OEDEMA, ANOREXIA, PYREXIA, HYPOTENSION, SYNCOPE, HYPOXIA, DEHYDRATION, BLOOD URINE PRESENT, GENERALISED OEDEMA, HAEMATEMESIS, DYSPNOEA, OEDEMA						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
異常行動NOS	BEHAVIORAL CHANGE	Day 52	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
肺炎NOS	PNEUMONIA	Day 233	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	3
失神	SYNCOPE	Day 233	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「異常行動」との因果関係は、おそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「失神」、「肺炎」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 01						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 8 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: NOVACAINE ALLERGY, HYPERTENSION, CONGESTIVE HEART FAILURE, CHRONIC BILE DUCT OBSTRUCTION, IRRITABLE BOWEL SYNDROME, ACID REFLUX, PEG TUBE PLACED, ESOPHAGEAL STENOSIS, ACUTE RENAL FAILURE, ANEMIA, SMALL BOWEL OBSTRUCTION, PERIPHERAL NEUROPATHY, SINUS CONGESTION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 71						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: NAUSEA, INSOMNIA, DIZZINESS, HYPERHIDROSIS, FATIGUE, DYSPNOEA, MUSCLE SPASMS, CATHETER SITE PRURITUS, CARDIAC FLUTTER, CATHETER SITE ERYTHEMA, CATHETER SITE PAIN, BACK PAIN, HYPOAESTHESIA, DYSPHAGIA, VENTRICULAR EXTRASYSTOLES, OEDEMA PERIPHERAL, CHEST PAIN, TACHYCARDIA, CATHETER SITE DISCHARGE						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心嚢液貯留	PERICARDIAL EFFUSION	Day 74	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	4
悪性新生物進行	PROGRESSIVE DISEASE	Day 97	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「病勢進行による死亡」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「心嚢液貯留」との因果関係は、基礎疾患である乳がんによる交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 07			
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 8 mg/m^2	Race: BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]
Medical History and Concomitant Disease: PENICILLIN, MORPHINE, HYPERTENSION, LEFT LOWER EXTREMITY VASCULAR DISEASE WITH ARTERIAL REVASCULARIZATION, DIABETES MELLITUS, TAHBSO, OVERACTIVE BLADDER, BACK PAIN, SULFA			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 64			
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE			
Non-Serious Adverse Event: MUSCLE TWITCHING, VOMITING, FATIGUE, WEIGHT DECREASED, ANAEMIA, PAIN IN EXTREMITY, MENTAL STATUS CHANGES, JUGULAR VEIN THROMBOSIS, ANOREXIA, STREPTOCOCCAL INFECTION, OEDEMA PERIPHERAL			

Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
精神状態変化	MENTAL STATUS CHANGES	Day 79	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「精神状態変化」との因果関係は、おそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 08						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 10 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ALLERGY TO PERCOCET, ALLERGY TO SULFA, ANEMIA, ELEVATED ALK PHOS, APPENDECTOMY, DYSPEPSIA, INTERMITTENT NAUSEA, CONSTIPATION, TWO MOTORCYCLE WRECKS WITH MUSCULOSKELETAL SURGERY, DIFFUSE BONE PAIN						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 29						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: NAUSEA, ANOREXIA, ANAEMIA, COUGH, PARANASAL SINUS HYPERSECRETION, THROMBOCYTOPENIA, ARTHRALGIA						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 12	PROBABLY RELATED	DRUG DELAYED	YES	3
関節痛	JOINT PAIN	Day 37	NOT RELATED	DRUG STOPPED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱性好中球減少症」との因果関係は、おそらく関連ありと考えられる。ロミデプシン治療と「関節痛」との因果関係は、基礎疾患である転移性疾患及び患者の既往歴による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 09						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 10 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ALLERGY TO IV CONTRAST, ALLERGY TO CARBOPLATIN, HYPERTENSION, DIABETES (NON-INSULIN DEPENDENT), HYPERLIPIDEMIA, HYPERCHOLESTEROLEMIA, KIDNEY FAILURE, HYPERCALCEMIA, CIRRHOSIS, REFLUX, ACUTE RENAL FAILURE, DILATION AND CURETTAGE, CONE BIOPSY OF CERVIX, MENOPAUSE, HYSTERECTOMY, ALOPECIA, ANEMIIA, OCCASIONAL ABDOMINAL PAIN, ANKLE SWELLING IN DAYTIME						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 57						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: NAUSEA, THROMBOCYTOPENIA, HYPOKALAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, ABDOMINAL DISCOMFORT, ANOREXIA, ANAEMIA, MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT, ABDOMINAL DISTENSION, VOMITING, FATIGUE						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
脱水	DEHYDRATION	Day 68	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「脱水」は時間的関連性から因果関係が疑われることを示唆している。この脱水は、おそらく食欲不振から生じた続発性のものである。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値異常と基礎疾患の詳細を確認中である。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 10						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 12 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: VENOUS THROMBUS IN CERVIX, POSTPARTUM CARDIOMYOPATHY, SORE TO LEFT POST THIGH, C-SECTION, ANEMIA, LOWER ABDOMINAL PAIN, PERIPHERAL NEUROPATHY, ANXIETY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 573						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: ANAEMIA, MUSCLE SPASMS, SKIN ULCER, POLLAKIURIA, OROPHARYNGEAL PAIN, EAR PAIN, VOMITING, CHOKING SENSATION, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, CHILLS, NAUSEA, FATIGUE, MUSCLE STRAIN, LARYNGITIS, PAIN IN EXTREMITY, DYSPNOEA, PALPITATIONS, ASCITES, VIRAL INFECTION, CHEST PAIN, DYSPHAGIA, OEDEMA PERIPHERAL, ABDOMINAL PAIN LOWER, DECREASED APPETITE, MYALGIA, DIARRHOEA, PYREXIA, URINARY TRACT INFECTION, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, COUGH, DYSGEUSIA, CATHETER SITE INFECTION, ABDOMINAL PAIN UPPER, HYDRONEPHROSIS, DEPRESSION, RETCHING, INSOMNIA, ASTHENIA						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	Day 153	POSSIBLY RELATED	NOT APPLICABLE	YES	2
悪心	NAUSEA	Day 573	POSSIBLY RELATED	NOT APPLICABLE	YES	2
下痢NOS	DIARRHEA	Day 574	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	2
直腸出血	RECTAL BLEEDING	Day 574	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
嘔吐NOS	VOMITING	Day 575	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「心房細動」は因果関係が疑われる。 ロミデプシン治療と「嘔吐」、「悪心」は時間的関連性から因果関係が疑われる。しかし、基礎疾患である転移性卵巣癌の消化管への転移で閉塞が生じたことが原因の可能性もある。「直腸出血」及び「下痢」は消化管壁への転移性疾患によるものであると特定された（病理学的に確認）。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 11						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 12 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: CODEINE ALLERGY, SULFA ALLERGY, PENICILLIN ALLERGY, DEMEROL ALLERGY, HYPERTENSION, DIABETES, HYPERCHOLESTEROLEMIA, HYPOTHYROIDISM, FATIGUE, GERD, PARTIAL HYSTERECTOMY, HEARING LOSS IN LEFT EAR, ARTHRITIS, BACK PAIN, PERIPHERAL NEUROPATHY, DEPRESSION, PNEUMOTHORAX						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 29						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: ANOREXIA, NAUSEA, PAIN IN EXTREMITY, HOT FLUSH, VOMITING, DIARRHOEA, ABDOMINAL PAIN						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
下痢NOS	DIARRHEA	Day 32	POSSIBLY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
疲労	FATIGUE	Day 32	PROBABLY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「疲労」、「下痢」との因果関係は関連性が疑われる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 12						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 12 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 8[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ALLERGY TO TETANUS, HEMMORHOIDS, RENAL INSUFFICIENCY, HERNIA REPAIR, DEXTRO CONVEX SCOLIOSIS, LOWER THORACIC SPINE WEDGE COMPRESSION, NEUROPATHY, TRIGEMINAL NEURALGIA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 29						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: CONSTIPATION, THROMBOCYTOPENIA, ANAEMIA, CONFUSIONAL STATE, EPISTAXIS, DIZZINESS, DEHYDRATION, VOMITING, DYSPNOEA						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	Day 30	PROBABLY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「心房細動」との因果関係は、おそらく関連ありと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0005試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 13						
Treatment Arm: STRATUM 2 DOSE 12 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]			
Medical History and Concomitant Disease: ALLERGIC TO CODEINE, HYPERTENSION, PARATHYROID ADENOMA, PARATHYROIDECTOMY, HEMMOROIDS, CHOLECYSTECTOMY, APPENDECTOMY, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASA, LASER TRANSURETHRAL RESECTION, PROSTATECOMY, KIDNEY STONES, BLADDER INFECTION, SINUS SURGERY, DIABETES, LOWER ABDOMEN PAIN, NEUROPATHY, FOOT SURGERY FOR NEUROMAS, CARPAL TUNNEL SURGERY, DEPRESSION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication: NOT APPLICABLE						
Non-Serious Adverse Event: DYSURIA, URETERIC OBSTRUCTION, FATIGUE, CONFUSIONAL STATE, DEHYDRATION, BLOOD CREATININE INCREASED						
Serious Adverse Event (PT) [1]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
水腎症	HYDRONEPHROSIS	Day 13	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「水腎症」との因果関係は、おそらく関連なしと考えられる。						

PT = preferred term, Tx = treatment.
[1] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 6.0. NCI CTCAE version 3.0 is used for grading.

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

TABLE OF CONTENTS

6. 第 1/2 相試験【ROMI-TCL-001】（国内）....4
6.1. 試験の概要....4
6.2. 試験成績の詳細....11
6.2.1. 患者の内訳....11
6.2.2. 治験薬投与期間....12
6.2.3. 治験実施計画書からの逸脱....12
6.2.4. 解析対象集団....12
6.2.5. 患者背景....13
6.2.6. 用量制限毒性（DLT）の発現状況....15
6.2.7. 薬物動態の結果....16
6.2.7.1. 血漿中ロミデプシン濃度....16
6.2.7.2. 薬物動態パラメータ....17
6.2.8. 有効性の結果....17
6.2.8.1. 主要評価項目....18
6.2.8.2. 副次評価項目....19
6.2.8.3. CTCL での治療効果....25
6.2.8.4. 有効性の結論....26
6.2.9. 安全性の結果....26
6.2.9.1. 治験薬の曝露状況....26
6.2.9.2. 有害事象の概要....28
6.2.9.3. 有害事象....29
6.2.9.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象....33
6.2.9.5. グレード 3 以上の有害事象....36
6.2.9.6. 死亡....38
6.2.9.7. 重篤な有害事象....38
6.2.9.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象....39
6.2.9.9. 治験薬の減量に至った有害事象....40
6.2.9.10. 治験薬の休薬に至った有害事象....41
6.2.9.11. 臨床検査....42
6.2.9.12. バイタルサイン....45
6.2.9.13. 心電図....45
6.2.9.14. 安全性の結論....46

6.3.　全体の結論 47
6.5.　個別患者の詳細 50

LIST OF TABLES

Table 1: 第 1/2 相試験【ROMI-TCL-001】の概要 4
Table 2: 患者の内訳 11
Table 3: 治験薬投与期間（ITT 集団） 12
Table 4: 解析対象集団の定義 13
Table 5: 解析対象集団の内訳 13
Table 6: 患者背景（ITT 集団） 14
Table 7: PTCL 患者のベースライン時の疾患特性（ITT 集団） 15
Table 8: ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を単回投与したときの薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（薬物動態解析対象集団） 17
Table 9: ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を反復投与したときの薬物動態パラメータ（投与 15 日目）（薬物動態解析対象集団） 17
Table 10:　PTCL での最良奏効反応（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団） 18
Table 11:　PTCL での最良奏効反応（mIWC 1999 に基づく治験責任医師判定、ITT 集団） 18
Table 12:　PTCL での最良奏効反応（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団） 19
Table 13:　PTCL での奏効持続期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団） 20
Table 14:　PTCL での奏効持続期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団） 20
Table 15:　PTCL での奏効までの期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団） 21
Table 16:　PTCL での奏効までの期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団） 21
Table 17:　PTCL での無増悪期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団） 22
Table 18:　PTCL での無増悪期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団） 22
Table 19:　PTCL での無増悪生存期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団） 23
Table 20:　PTCL での無増悪生存期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団） 23
Table 21:　最良奏効反応（mIWC 1999 に基づく中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 24
Table 22:　PTCL での奏効割合に対するサブグループ解析（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団） 24
Table 23:　治験薬投与期間（ITT 集団） 27
Table 24:　治験薬の曝露状況（ITT 集団） 27
Table 25:　治験薬の減量、休薬又は投与遅延の状況（ITT 集団） 28
Table 26:　有害事象の発現状況の概要（ITT 集団） 28
Table 27:　すべての有害事象の発現状況（ITT 集団） 29

Table 28:　治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）.....33
Table 29:　グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）.....36
Table 30:　死亡した患者一覧.....38
Table 31:　グレード 5 の有害事象一覧.....38
Table 32:　すべての重篤な有害事象の発現状況（ITT 集団）.....39
Table 33:　治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）.....40
Table 34:　治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）.....41
Table 35:　治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）.....41
Table 36:　血液学的検査値のグレードのシフトテーブル（ITT 集団）.....42
Table 37:　血液生化学的検査値のグレードのシフトテーブル（ITT 集団）.....43
Table 38:　心電図所見のシフトテーブル（中央評価、ITT 集団）.....46
Table 39:　mIWC 1999 による治療効果判定.....48
Table 40:　OPDREC による治療効果判定.....48

LIST OF FIGURES

Figure 1: ロミデプシンを単回又は反復で 4 時間点滴静注したときの血漿中濃度（平均値＋標準偏差）の推移（線形及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）.....16

6. 第 1/2 相試験【ROMI-TCL-001】（国内）

6.1. 試験の概要

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に国内で実施した第 1/2 相試験【治験実施計画書番号：ROMI-TCL-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 1/2 相試験【ROMI-TCL-001】の概要

治験の標題： 末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるロミデプシンの臨床第 1/2 相試験	
治験実施計画書番号：ROMI-TCL-001	
治験実施施設：18 施設	
治験期間： 開始日：2011 年 12 月 7 日（最も早い同意取得日） データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日 なお、本試験は継続中である。	**開発 Phase：** 第 1/2 相
治験目的： 1.　主要目的 第 1 相期：PTCL 患者及び皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象にロミデプシンの推奨用量を検討 第 2 相期：PTCL 患者を対象にロミデプシンの有効性を検討 2.　副次目的 第 1 相期：PTCL 患者及び CTCL 患者を対象にロミデプシンの安全性、薬物動態、有効性を検討 第 2 相期：PTCL 患者を対象にロミデプシンの安全性を検討	
治験方法： 本試験は、第 1 相期と第 2 相期からなる第 1/2 相試験である。第 1 相期では、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いてロミデプシンの忍容性を検討し、推奨用量を決定した。第 2 相期では、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベルデザインを用いて第 1 相期で決定した推奨用量でロミデプシンの有効性及び安全性を検討した。 患者は治験薬投与開始前 15～29 日以内に適格性確認のためのスクリーニング検査を受けた。スクリーニング時の原疾患の病変評価は、PTCL 患者に対しては造影 CT 検査、FDG-PET 検査等により、CTCL 患者に対しては造影 CT 検査、末梢血フローサイトメトリー検査等により実施した。また、原疾患の病理組織学的な適格性は PTCL 患者では腫瘍生検／穿刺、CTCL 患者では皮膚生検及びリンパ節生検を実施して中央での病理診断で確認した。なお、中央病理診断の結果は患者登録には必須としなかった。 適格であることが確認された患者は、第 1 相期に順に登録され治験薬が投与された。第 1 相期での治験薬の検討用量は 9 mg/m^2（コホート 1：検討開始用量）又は 14 mg/m^2（コホート 2）であり（患者の体表面積［BSA］に基づき算出）、治療の 1 サイクルを 28 日間としてこれらの用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）した。ロミデプシンの推奨用量は、標準 3 + 3 デザインを用いて各コホートのサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況に基づき決定した。最終的に DLT の発現患者数が 6 名中 2 名以下であった最大用量を推奨用量とすることとした。また、第 1 相期ではすべての患者は原則、薬物動態及び心機能の評価のためサイクル 1 の 1～17 日目まで入院することとした。 第 1 相期でロミデプシンの推奨用量が決定された後に第 2 相期を開始し、第 1 相期で決定したロミデプシンの推奨用量を投与した。第 1 相期と同様、治験薬の推奨用量の 1 日投与量は患者の BSA に基づき算出し、その用法は治療の 1 サイクルを 28 日間として推奨用量を各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注する方法であった。 第 1 相期、第 2 相期ともに、治験薬の投与は臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。	

有効性、安全性の評価のための観察検査は、第 1 相期、第 2 相期ともに治験薬投与日である各サイクルの 1、8、15 日目に加え、22 日目、画像検査時、治験薬投与中止時、治験薬最終投与 30 日後に実施された。また、第 2 相期で病勢進行（PD）なしに治験薬の投与を中止した患者に対しては、中止以降も病変評価に必要なデータを PD まで又は次治療開始まで追跡調査した。有効性の検査項目である画像検査では、収集された画像を中央読影委員会が中央評価した。また、画像検査の評価結果を踏まえた全体の治療効果は独立効果判定医により中央判定され、別途治験責任医師も判定した。薬物動態評価用の血液検体は第 1 相期の患者でサイクル 1 の 1 及び 15 日目の投与前、投与開始 1、2、3 時間後、投与終了時、投与終了 15 分後、30 分後、1、2、4、6、20、44 時間後、及びサイクル 1 の 8 日目の投与前に採取された。また、安全性の検査項目である心電図検査は、第 1 相期、第 2 相期ともにスクリーニング時、ベースライン時（第 1 相期のみ）、各サイクルの 1、8、15 日目の治験薬投与前 60 分以内（制吐薬を予防投与する場合は制吐薬投与後）に実施し、さらに第 1 相期ではサイクル 1 の 1 及び 15 日目の投与開始 2 時間後、投与終了時、投与終了 30 分後、1、2、4、6、20 時間後にも実施した。心電図の波形は院内で測定し、治験責任医師判定及び中央判定を実施した。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：最大 52 名（第 1 相期：最大 12 名、第 2 相期：40 名）

解析時　登録患者数：51 名（第 1 相期：11 名、第 2 相期：40 名）

治験薬投与患者数：51 名（このうち、第 1 相期の 1 名に重大な GCP 違反が認められ、すべての解析対象集団から除外された）

Intent-to-treat（ITT）集団：50 名、病理組織学的 PTCL/CTCL 集団：48 名、有効性評価可能集団：33 名、薬物動態解析対象集団：10 名、心機能解析対象集団：50 名

診断及び組入れ基準：

第 1 相期では、選択基準（No. 7 は問わない）をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格者とした。第 2 相期では、選択基準をすべて満たし、除外基準（No. 11 は問わない）のいずれにも該当しない患者を登録適格者とした。

1.　選択基準

1) 年齢 20 歳以上（同意取得時点）の患者
2) 同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により同意書に署名可能な患者
3) 世界保健機関（WHO）分類（2008 年）で以下の診断を受けた患者

・以下の PTCL と診断された患者

- 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）
- 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）
- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）（ただし、試験途中で治験実施計画書を改訂し、選択基準から除外）
- 腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）
- 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）
- 皮膚 γδT 細胞リンパ腫（菌状息肉症、Sézary 症候群を除く）
- 肝脾型 T 細胞リンパ腫（HSTL）
- 未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）
- 自家造血幹細胞移植（ASCT）後に再発した ALK 陽性 ALCL
- 形質転換型菌状息肉症

かつ

・少なくとも 1 度の全身化学療法後に再発、再燃又は治療抵抗性の PTCL 患者

又は

・以下の CTCL と診断された患者（第 1 相期のみ）

- 菌状息肉症
- Sézary 症候群

かつ

・Tumor Node Metastasis Blood（TNMB）分類で Stage が IIA、IIB、III、IVA 患者又はロミデプシン

の治療によるベネフィットがリスクを上回ると治験責任医師が判断している前治療後に再発した Stage が IB の CTCL 患者
かつ
・標準皮膚局所治療及び過去の 1 コース以上の全身治療に治療抵抗性の CTCL 患者

4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status スコアが 0～2 の患者
5) 骨髄又はその他の臓器機能が下記の基準を満たす患者
・ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL（輸血後 7 日目以降の値）
・好中球絶対数 ≥ 1.0×10^9/L（顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］投与後 7 日目以降の値）
・血小板数 ≥ 100×10^9/L（ただし、骨髄浸潤が認められる場合は ≥ 75×10^9/L）
・総ビリルビン ≤ 正常値上限 × 2（肝浸潤を有する場合は ≤ 正常値上限 × 3）
・AST/SGOT ≤ 正常値上限 × 2（肝浸潤を有する場合は ≤ 正常値上限 × 3）
・ALT/SGPT ≤ 正常値上限 × 2（肝浸潤を有する場合は ≤ 正常値上限 × 3）
・血清クレアチニン ≤ 正常値上限 × 2
6) 血清カリウム値及び血清マグネシウム値が正常値下限以上の患者
7) 登録前の病変の評価で少なくとも 1 つ以上の測定可能病変が確認されている患者（第 2 相期の PTCL 患者のみ）
8) 尿又は血清の妊娠反応検査が陰性（妊娠可能な女性のみ）の患者
9) 適切な避妊方法が実施可能な患者（以下の規定を遵守可能な患者）
すべての妊娠可能な女性は、治験薬投与期間中及び少なくとも治験薬最終投与日から 28 日間は効果的な避妊方法（子宮内避妊器具又はコンドームか殺精子剤を加えたペッサリーの使用における二重バリア法のいずれか）をとらなければならない。男性は治験薬投与期間中及び少なくとも治験薬投与終了後 28 日間は適切な避妊をしなければならない。
10) 来院日のスケジュールなど、治験実施計画書の要件を遵守することができる患者

2. 除外基準
1) スクリーニング期間中に中枢神経系リンパ腫が認められる患者（脳転移が臨床的に疑われる場合には CT を実施する）
2) 治験薬投与開始前 22 日以内に対象疾患の治療目的で化学療法又は免疫療法を受けた患者（ただし、抗体薬の場合は治験薬投与開始前 3 ヵ月以内）
3) 治験薬投与開始前 15 日以内にステロイドが局所投与された患者（ただし、対象疾患以外に対する使用は登録可）（CTCL 患者のみ）
4) 治験薬投与開始前 22 日以内にステロイドが全身投与された患者（ただし、対象疾患の治療目的でプレドニゾロンとして 10 mg/日以下で継続投与されている場合は登録可。治験期間中の増量は不可）
5) 治験薬投与開始前 22 日以内に対象疾患の治療目的で放射線療法、ソラレン紫外線 A 波（PUVA）療法又は全身皮膚電子線照射（TSEB）療法が行われた患者
6) 治験薬投与開始前 22 日以内に治験薬が投与された患者（ただし、抗体薬の場合は治験薬投与開始前 3 ヵ月以内）
7) 治験薬投与開始前 8 日以内に輸血された患者又は G-CSF が投与された患者
8) 以下の心機能異常を有する患者
・先天性 QT 延長症候群
・補正 QT 間隔 > 480 msec
・治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者
・II 型房室ブロック、第 3 度房室ブロック、又は徐脈（< 50 拍/分）などの重大な心電図異常
・症候性の冠動脈疾患（例：カナダ心臓血管学会分類 II～IV の狭心症）
・スクリーニング時に記録された心電図が重大な ST 低下（QRS 部終点の 60 msec 時点での等電位線から ST 部への ST 低下が ≥ 2 mm）
・ニューヨーク心臓協会分類にて II～IV と定義されたうっ血性心不全、又はマルチゲート収集スキャンによる駆出率が < 40%、又は心エコー図又は MRI による駆出率が < 50%
・持続性心室性頻脈、心室細動、トルサード・ド・ポアント、自動植込み型除細動器を現在装着し

ていない場合の心停止の既往
・以前の治療やその他の原因による肥大性心筋症又は拘束型心筋症（上記駆出率の基準参照）
・コントロール不良の高血圧（血圧が≥160/95 mmHg）（ただし、薬物治療でコントロール可能で、少なくとも1ヵ月間投与量を変更していない場合は登録可）
・抗不整脈薬を必要とする心不整脈

9) 重大なQT延長を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者
10) 高度又は中等度のCYP3A4阻害薬（グレープフルーツジュースを含む）を併用している患者
11) CYP3A4誘導薬（セントジョーンズワートを含む）を併用している患者（第1相期のみ）
12) 薬物相互作用の可能性があるワルファリンを治療的に使用している患者（静脈アクセスポートとカニューレの開存を維持するための少量のワルファリン又は他の抗凝固薬の使用は登録可）
13) 臨床的に重大な活動性感染症の患者
14) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性、B型肝炎抗原（HBsAg）陽性、又はC型肝炎抗体（HCVAb）陽性の患者。HBsAg陰性であっても、B型肝炎コア抗体又はHBs抗体陽性の場合はB型肝炎ウイルスDNA検査を実施し、陽性であれば登録不可。
15) 過去に骨髄の30%以上にわたる広範囲（全骨盤部又は脊髄半分など）な放射線治療を受けた患者（ただし、ASCTに対する前処置としての全身照射［全身電子線治療を含む］は登録可）
16) 治験薬投与開始前15日以内に手術を受けた患者（ただし、当該手術から16日以上経過していても創傷治癒が認められない患者は登録不可）
17) 重度の創傷や骨折からの回復過程にある患者
18) 同種幹細胞移植の既往歴のある患者
19) 治験薬投与期間中及び治験薬最終投与から28日以内に授乳する予定がある患者
20) 他の悪性腫瘍を有する患者、又は3年以内の固形癌の既往を有する患者（治癒した皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌、子宮頸部上皮内癌は登録可）
21) 血液悪性腫瘍（T細胞リンパ腫以外）の既往を有する患者
22) 赤血球又は血小板の輸血ができない患者（例：医学的状態など）
23) すべての治験の手順に従うことができない可能性のある重大な医学的又は精神状態の患者
24) 過去にロミデプシンが投与されている患者（他のHDAC阻害薬は登録可）
25) 治験責任医師により本試験に不適切と判断された患者
26) リファンピシンを投与している患者

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

ロミデプシン10 mgを含有する凍結乾燥注射剤1バイアルと2 mLの専用溶解用液1バイアルからなる。

2. 用法・用量

第1相期：1サイクルを28日間とし、ロミデプシン9 mg/m^2（コホート1）又は14 mg/m^2（コホート2）を各サイクルの1、8、15日目に4時間点滴静注する。
第2相期：1サイクルを28日間とし、第1相期で決定したロミデプシンの推奨用量を各サイクルの1、8、15日目に4時間点滴静注する。

治療期間：

治験薬の投与は、臨床的に明らかな病態の増悪が認められるまで又はその他の中止基準に該当するまで継続可であった。

評価項目：

1. 第1相期

- 主要評価項目：DLT発現の有無（米国国立がん研究所［NCI］有害事象共通用語規準［CTCAE］version 3.0に基づく）
  DLTはサイクル1で発現した治験薬との関連性が否定できない以下の有害事象と定義した。
  - グレード4のヘモグロビン（< 6.5 g/dL）
  - グレード4の好中球数（< 500/μL）が少なくとも5日間持続している
  - 発熱性好中球減少（好中球数 < 500/μL かつ1時間以上持続する38.5°C以上の発熱）
  - グレード4の血小板数（< 25,000/μL）、又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少症

・ 治療にもかかわらずグレード 3 以上の悪心、嘔吐、下痢が発現
・ グレード 3 の ALT 又は AST が 7 日間持続
・ グレード 4 の ALT 又は AST
・ グレード 2 の不整脈
・ グレード 4 の非血液学的有害事象
・ 一過性の疲労、食欲不振、低ナトリウム血症及び腫瘍崩壊症候群を除くグレード 3 のその他の非血液学的有害事象
・ その他、投与中止となる有害事象

- 副次評価項目：

＜PTCL＞
・ 安全性：有害事象の種類、発現割合、重症度、治験薬との関連性
・ 薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$、CL、V_z、C_{max} の蓄積比、AUC の蓄積比など
・ 心機能への影響
・ 有効性：International Workshop Response Criteria（IWC）for non-Hodgkin's lymphomas（NHL）（Cheson, 1999）及び本邦で日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫研究グループ（JCOG LSG）が作成した基準（JCOG 版効果判定基準）（JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会, 2003）の 2 つを踏まえて設定した基準（modified IWC［mIWC］1999）及び Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）を参考に PET による画像診断を mIWC 1999 に組み込んで設定した基準（mIWC 2007）に基づく奏効割合、奏効までの期間、奏効持続期間、無増悪期間（TTP）、無増悪生存期間（PFS）

＜CTCL＞
・ 安全性：有害事象の種類、発現割合、重症度、治験薬との関連性
・ 薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$、CL、V_z、C_{max} の蓄積比、AUC の蓄積比など
・ 心機能への影響
・ 有効性：Objective Primary Disease Response Evaluation Criteria（OPDREC）及び Modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）に基づく奏効割合

2.　第 2 相期
- 主要評価項目：奏効割合（mIWC 1999 に基づく）

- 副次評価項目：
・ 有効性：mIWC 2007 に基づく奏効割合、mIWC 1999 及び mIWC 2007 に基づく奏効までの期間、奏効持続期間、TTP、PFS
・ 安全性：有害事象の種類、発現割合、重症度、治験薬との関連性
・ 心機能への影響

統計手法：
本試験では、すべての患者で治験薬投与開始後 4 サイクルまでの治験責任医師による評価が完了（治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止）した以降に主解析を実施した。

1.　有効性
第 1 相期、第 2 相期ともに有効性の主要解析対象集団は ITT 集団とした。

＜第 1 相期＞
PTCL 患者に対して独立効果判定医による中央判定及び治験責任医師判定での最良治療効果の分布を示し、完全寛解（CR）、不確定完全寛解（CRu）又は部分寛解（PR）と判定された患者の割合（奏効割合）及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、奏効持続期間（PR 以上の奏効反応の起点から PD までの期間）、奏効までの期間（治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間）、TTP（治験薬投与開始から PD までの期間）、PFS（治験薬投与開始から PD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間）を算出した。奏効持続期間、TTP、PFS は Kaplan-Meier 法を用いて評価した。
一方、CTCL 患者に対しては最良治療効果等の結果を一覧表で示した。

＜第 2 相期＞
PTCL 患者に対して独立効果判定医による中央判定及び治験責任医師判定での最良治療効果の分布を示し、奏効割合及びその両側 95%信頼区間を算出した。中央判定による最良治療効果を有効性の主評価とし、中央判定による奏効割合に対して閾値奏効割合 10%との片側検定（有意水準 0.05）を実施した。
また、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP を算出し、奏効持続期間、PFS、TTP は Kaplan-Meier 法を用いて評価した。

2.　安全性
安全性は、第 1 相期、第 2 相期ともに ITT 集団を対象に評価した。
有害事象は MedDRA の version 14.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、有害事象のグレードは NCI CTCAE version 3.0 を用いて判定した。有害事象の発現患者数及び発現割合は SOC 別及び PT 別に集計した。同じ患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 件として集計し、その重症度は最も高いグレードで集計した。有害事象のほか、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った事象、治験薬の休薬に至った有害事象等も集計した。
臨床検査値では要約統計量を算出するとともに、ベースライン値と治験薬投与開始後の最悪値のグレードのシフトテーブルを作成した。バイタルサインでは要約統計量を算出した。また、心機能への影響は心機能解析対象集団で評価し、心電図の波形間隔の要約統計量を算出するとともに、心電図異常の有無のシフトテーブルを作成した。

結果の要約：
1.　患者背景
本試験の第 1 相期には 11 名（コホート 1［9 mg/m^2 群］3 名、コホート 2［14 mg/m^2 群］8 名）が登録され、全員に治験薬が投与された。データカットオフ時点（2015 年 7 月 28 日）で、9 mg/m^2 群の 2 名及び 14 mg/m^2 群の 7 名が治験薬の投与を中止していた。また、第 2 相期には 40 名が登録され、全員に治験薬（14 mg/m^2）が投与された。データカットオフ時点で 33 名が治験薬の投与を中止していた。
ITT 集団全体（50 名）で、年齢の中央値は 70.0 歳（範囲 43～83 歳）であり、性別は男性が 29 名（58.0%）、女性が 21 名（42.0%）であった。また、PTCL 患者は 48 名（96.0%）、CTCL 患者は 2 名（4.0%）であった。PTCL 患者全体（48 名）でのベースライン時の疾患特性として、罹病期間の中央値は 2.05 年（範囲 0.6～14.0 年）であった。また、Ann Arbor 病期分類は III が 43.8%（21 名）、IV が 35.4%（17 名）を占めた。PTCL の病型（中央判定）で多かったのは、PTCL-NOS（20 名、41.7%）、AITL（21 名、43.8%）であった。CTCL 患者 2 名のベースライン時の疾患特性は、罹病期間が 1.7 年及び 4.7 年、TNMB 分類はいずれも IVA2 であり、CTCL の病型（中央判定）はいずれも菌状息肉症であった。

2.　有効性の結果
本試験での有効性の主要評価項目は、第 2 相期でロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく奏効割合であった。
本試験の 2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点での主解析の結果、第 2 相期の PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく PR 以上の奏効割合は 42.5%であり、良好な有効性を示した。また、CR と CRu を合わせた完全奏効割合は 25.0%であった。さらに、第 1 相期を含め、ロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者での奏効割合は 45.7%、完全奏効割合は 23.9%であった。
また、第 2 相期で mIWC 1999 に基づき PR 以上の奏効を示した PTCL 患者（17 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は 337.00 日［95%信頼区間 50.00 日～推定不可（NE）］であり、第 2 相期の PTCL 患者（40 名）での mIWC 1999 に基づく Kaplan-Meier 法による TTP の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 99.00～392.00 日］、PFS の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 73.00～276.00 日］であった。
さらに、PTCL 患者での奏効割合に対して年齢層別、性別、PTCL の病型別でサブグループ解析した結果、各サブグループでの奏効割合は全体での奏効割合と類似した。
なお、本試験の第 1 相期には難治性の CTCL 患者が 2 名組み入れられたが、このうち OPDREC に基づく PR が 1 名、mSWAT に基づく PR が 2 名に認められた。
以上、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を点滴静注したとき、一定の奏効が得られ、当該治療効果は長期的に持続することが示された。

3.　安全性の結果

2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点で、試験全体での治験薬投与期間の中央値は 12.93 週（範囲 0.1～184.3 週）であった。
第 1 相期でロミデプシン 9 mg/m^2 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 1 での DLT の発現状況を評価した結果、いずれの用量でも DLT は認められず、第 2 相期での推奨用量は 14 mg/m^2 と決定された。
有害事象は第 1 相期及び第 2 相期の ITT 集団 50 名全員に発現した。主な有害事象は「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「発熱」、「味覚異常」、「食欲減退」、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「貧血」、「便秘」、「疲労」であった。
また、主なグレード 3 以上の有害事象として「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「白血球減少症」、「血小板減少症」などが発現し、また、「サイトメガロウイルス感染」や「発熱」といった重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 2 名（4.0%）に認められた。
心電図では、治験薬投与開始前に「正常」又は「臨床的に重要でない異常」であった患者で、治験薬投与開始後に「臨床的に重要な異常」を示した患者が第 1 相期の 9 mg/m^2 群で 1 名、14 mg/m^2 群で 3 名、第 2 相期で 18 名であった。その他、臨床検査、バイタルサイン等に臨床的に重要な変化はみられなかった。
以上、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、その安全性プロファイルは総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。

結論：

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にロミデプシン 9 mg/m^2 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、いずれの用量でも DLT は認められず、当該患者での推奨用量は 14 mg/m^2 と決定された。
また、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、良好な奏効反応が認められ、一定の有効性が示された。また、安全性ではグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。
以上のことから、ロミデプシンは再発又は難治性の PTCL 患者に対して有用な新規の治療薬になり得ると考えられた。

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

6.2. 試験成績の詳細

本試験では、すべての患者で治験薬投与開始後 4 サイクルまでの治験責任医師による評価が完了（治験薬投与開始後 4 サイクルを経過又はそれ以前に中止）した以降に主解析を実施した（データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日）。本項では主解析の結果を記載する。

6.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験の第 1 相期には 11 名（コホート 1［以下 9 mg/m^2 群］3 名、コホート 2［以下 14 mg/m^2 群］8 名）が登録され、全員に治験薬が投与された。データカットオフ時点（2015 年 7 月 28 日）で、9 mg/m^2 群の 2 名及び 14 mg/m^2 群の 7 名が治験薬の投与を中止していた。中止した 9 名の主な中止理由は有害事象（14 mg/m^2 群の 3 名）、同意撤回（9 mg/m^2 群の 1 名及び 14 mg/m^2 群の 2 名）、病勢進行（9 mg/m^2 群及び 14 mg/m^2 群の各 1 名）であった。

第 2 相期には 40 名が登録され、全員に治験薬（14 mg/m^2）が投与された。データカットオフ時点で 33 名が治験薬の投与を中止していた。主な中止理由は病勢進行（17 名）、有害事象（10 名）であった。

Table 2:　患者の内訳

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
登録患者	3 (100.0)	8 (100.0)	40 (100.0)	48 (100.0)	51 (100.0)
治験薬投与患者	3 (100.0)	8 (100.0)	40 (100.0)	48 (100.0)	51 (100.0)
治験薬の投与継続中の患者	1 (33.3)	1 (12.5)	7 (17.5)	8 (16.7)	9 (17.6)
治験薬の投与を中止した患者	2 (66.7)	7 (87.5)	33 (82.5)	40 (83.3)	42 (82.4)
中止理由					
病勢進行	1 (33.3)	1 (12.5)	17 (42.5)	18 (37.5)	19 (37.3)
有害事象	0	3 (37.5)	10 (25.0)	13 (27.1)	13 (25.5)
有害事象[a]	0	1 (12.5)	8 (20.0)	9 (18.8)	9 (17.6)
有害事象により 8 及び 15 日目のいずれも治験薬投与されず[b]	0	1 (12.5)	2 (5.0)	3 (6.3)	3 (5.9)
有害事象による投与遅延[c]	0	1 (12.5)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
同意撤回	1 (33.3)	2 (25.0)	4 (10.0)	6 (12.5)	7 (13.7)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
その他	0	1 (12.5)	1 (2.5)	2 (4.2)	2 (3.9)

[a] 有害事象により投与の継続が不可能になった場合
[b] 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現のため、同サイクル中の 8 及び 15 日目のいずれも投与ができなかった場合
[c] 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現のため、次サイクルの開始が 15 日以上遅れた場合、又は 15 日目の投与がされず次サイクルの開始が 8 日以上遅れた場合
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1

6.2.2.　治験薬投与期間

本試験で治験薬が投与された計 51 名中、重大な GCP 違反が認められすべての解析対象から除外された 1 名（第 1 相期の 14 mg/m^2 群）を除く 50 名での治験薬投与期間を Table 3 に示す。

治験薬が投与された 50 名の内訳は、第 1 相期の 9 mg/m^2 群が 3 名、14 mg/m^2 群が 7 名、第 2 相期が 40 名であった。

本試験全体での治験薬投与期間の中央値は 12.93 週（範囲 0.1～184.3 週）であった。第 1/2 相期別の治験薬投与期間の中央値は、第 1 相期の 9 mg/m^2 群で 22.43 週（範囲 2.1～184.3 週）、14 mg/m^2 群で 20.43 週（範囲 1.1～133.0 週）、第 2 相期で 11.64 週（範囲 0.1～75.4 週）であった。

Table 3:　治験薬投与期間（ITT 集団）

		第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
		9 mg/m^2 N = 3	14 mg/m^2 N = 7	14 mg/m^2 N = 40	N = 47	N = 50
治験薬投与期間（週）[a]	平均値	69.62	49.67	16.53	21.47	24.35
	標準偏差	99.821	54.884	19.196	29.113	36.549
	中央値	22.43	20.43	11.64	12.71	12.93
	最小値、最大値	2.1, 184.3	1.1, 133.0	0.1, 75.4	0.1, 133.0	0.1, 184.3

[a] 治験薬投与期間 =（治験薬の最終投与日 - 治験薬の投与開始日 + 1）/7
データカットオフ時点で治験薬投与継続中の患者は、データベース上の最終投与日を使用した。
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.4

6.2.3.　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱として、第 1 相期の 14 mg/m^2 群の 1 名が治験参加に先立ち IRB で未承認の同意説明文書を用いて同意取得されていたことが治験薬投与開始後に判明した。

その他、治験責任医師により PTCL として診断され本試験に登録された第 2 相期の 2 名が、中央判定による病理診断で PTCL の選択基準に合致していないことが治験薬投与開始後に判明した。

6.2.4.　解析対象集団

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

治験薬が投与された計 51 名中、重大な GCP 違反が認められた 1 名（第 1 相期の 14 mg/m^2 群）を除く 50 名（第 1 相期の 9 mg/m^2 群の 3 名、14 mg/m^2 群の 7 名、第 2 相期の 40 名）を ITT 集団及び心機能解析対象集団とした。ITT 集団を有効性の主要解析対象集団とし、安全性も ITT 集団を用いて評価した。

ITT 集団 50 名中、中央判定による病理診断で PTCL 又は CTCL でないと判断された 2 名を除く 48 名（第 1 相期の 9 mg/m^2 群の 3 名、14 mg/m^2 群の 7 名、第 2 相期の 38 名）を病理組織学的 PTCL/CTCL 集団とした。さらに、有効性評価可能集団は 33 名（第 1 相期の 9 mg/m^2 群の 2 名、14 mg/m^2 群の 6 名、第 2 相期の 25 名）であった。また、薬物動態解析対象集団は第 1 相期の 10 名（9 mg/m^2 群の 3 名、14 mg/m^2 群の 7 名）であった。

加えて、第 1 相期での DLT は 9 mg/m^2 群の 3 名及び 14 mg/m^2 群の 6 名で評価された。14 mg/m^2 群には 8 名が登録され治験薬が投与されたが、重大な GCP 違反が認められた 1 名、及び同意撤回によりサイクル 1 を完了しなかった 1 名の計 2 名は DLT 評価から除外した。

Table 4:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
ITT 集団	治験薬が 1 回以上投与された患者
病理組織学的 PTCL/CTCL 集団	治験薬が 1 回以上投与され、中央評価で病理組織学的に PTCL 又は CTCL と診断された患者
有効性評価可能集団	治験薬が 2 サイクル以上投与された患者のうち、適格性基準の重大な違反、評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱があったとして症例検討会で不採用になった患者を除いた集団
薬物動態解析対象集団	治験薬がサイクル 1 の 1 及び 8 日目に投与され、薬物動態検体が採取された患者。投与に関して不遵守又は不完全データが認められた場合は解析からの除外が個別に検討された。
心機能解析対象集団	治験薬がサイクル 1 の 1 日目に投与され、心電図検査が行われた患者

Table 5:　解析対象集団の内訳

解析対象集団	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
登録患者	3 (100.0)	8 (100.0)	40 (100.0)	48 (100.0)	51 (100.0)
ITT 集団[a]	3 (100.0)	7 (87.5)	40 (100.0)	47 (97.9)	50 (98.0)
病理組織学的 PTCL/CTCL 集団	3 (100.0)	7 (87.5)	38 (95.0)	45 (93.8)	48 (94.1)
有効性評価可能集団	2 (66.7)	6 (75.0)	25 (62.5)	31 (64.6)	33 (64.7)
薬物動態解析対象集団	3 (100.0)	7 (87.5)	-	7 (14.6)	10 (19.6)
心機能解析対象集団	3 (100.0)	7 (87.5)	40 (100.0)	47 (97.9)	50 (98.0)
DLT 評価集団	3 (100.0)	6 (75.0)	-	-	-

[a] GCP 違反のあった患者 1 名を除く
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1, Listing 16.2.7.1

6.2.5.　患者背景

ITT 集団（50 名）での患者背景を Table 6 に、PTCL 患者（48 名）のベースライン時の疾患特性を Table 7 に示す。

ITT 集団全体（50 名）で、年齢の中央値は 70.0 歳（範囲 43～83 歳）であり、性別は男性が 29 名（58.0%）、女性が 21 名（42.0%）であった。また、PTCL 患者は 48 名（96.0%）、CTCL 患者は 2 名（4.0%）であった。

PTCL 患者全体（48 名）でのベースライン時の疾患特性として、罹病期間の中央値は 2.05 年（範囲 0.6～14.0 年）であった。また、Ann Arbor 病期分類は III が 43.8%（21 名）、IV が 35.4%（17 名）を占めた。PTCL の病型（中央判定）で多かったのは、PTCL-NOS（20 名、41.7%）、AITL（21 名、43.8%）であった。

CTCL 患者 2 名のベースライン時の疾患特性は、罹病期間が 1.7 年及び 4.7 年、TNMB 分類はいずれも IVA2 であり、CTCL の病型（中央判定）はいずれも菌状息肉症であった。

Table 6:　患者背景（ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 3	14 mg/m^2 N = 7	14 mg/m^2 N = 40	N = 47	N = 50
年齢（歳）					
平均値	59.0	73.6	68.5	69.3	68.7
標準偏差	9.54	4.20	8.43	8.12	8.47
中央値	54.0	74.0	69.0	70.0	70.0
最小値、最大値	53, 70	68, 80	43, 83	43, 83	43, 83
年齢の分布、n (%)					
65 歳未満	2 (66.7)	0	12 (30.0)	12 (25.5)	14 (28.0)
65 歳以上	1 (33.3)	7 (100.0)	28 (70.0)	35 (74.5)	36 (72.0)
性別、n (%)					
男性	1 (33.3)	5 (71.4)	23 (57.5)	28 (59.6)	29 (58.0)
女性	2 (66.7)	2 (28.6)	17 (42.5)	19 (40.4)	21 (42.0)
人種、n (%)					
アジア人	3 (100.0)	7 (100.0)	40 (100.0)	47 (100.0)	50 (100.0)
日本人、n (%)					
はい	3 (100.0)	7 (100.0)	40 (100.0)	47 (100.0)	50 (100.0)
身長（cm）					
平均値	158.57	159.37	159.16	159.19	159.15
標準偏差	4.692	7.771	8.881	8.646	8.432
中央値	157.50	156.00	158.80	158.80	158.40
最小値、最大値	154.5, 163.7	152.5, 171.5	137.0, 175.0	137.0, 175.0	137.0, 175.0
体重（kg）					
平均値	62.30	55.40	54.87	54.95	55.39
標準偏差	7.252	12.666	10.234	10.477	10.407
中央値	61.30	54.40	55.55	54.90	55.90
最小値、最大値	55.6, 70.0	34.6, 72.1	33.6, 75.4	33.6, 75.4	33.6, 75.4
BSA（m^2）[a]					
平均値	1.640	1.563	1.554	1.556	1.561
標準偏差	0.1114	0.2034	0.1768	0.1787	0.1757
中央値	1.620	1.510	1.550	1.540	1.550
最小値、最大値	1.54, 1.76	1.24, 1.81	1.22, 1.89	1.22, 1.89	1.22, 1.89
疾患タイプ、n (%)					
PTCL	2 (66.7)	6 (85.7)	40 (100.0)	46 (97.9)	48 (96.0)
CTCL	1 (33.3)	1 (14.3)	0	1 (2.1)	2 (4.0)
ECOG PS、n (%)					
0	0	4 (57.1)	22 (55.0)	26 (55.3)	26 (52.0)
1	1 (33.3)	2 (28.6)	14 (35.0)	16 (34.0)	17 (34.0)
2	2 (66.7)	1 (14.3)	4 (10.0)	5 (10.6)	7 (14.0)

BSA = 体表面積; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status

[a] BSA（m^2）＝体重（kg）$^{0.425}$ × 身長（cm）$^{0.725}$ × 0.007184

データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日

Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.9.1

Table 7: PTCL 患者のベースライン時の疾患特性（ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
PTCL 罹病期間（年）[a]					
平均値	3.28	1.15	3.59	3.27	3.27
標準偏差	0.782	0.513	3.632	3.486	3.413
中央値	3.28	0.96	2.20	2.01	2.05
最小値、最大値	2.7, 3.8	0.6, 1.8	0.6, 14.0	0.6, 14.0	0.6, 14.0
Ann Arbor 病期分類、n (%)					
I	0	1 (16.7)	2 (5.0)	3 (6.5)	3 (6.3)
II	0	1 (16.7)	6 (15.0)	7 (15.2)	7 (14.6)
III	0	1 (16.7)	20 (50.0)	21 (45.7)	21 (43.8)
IV	2 (100.0)	3 (50.0)	12 (30.0)	15 (32.6)	17 (35.4)
PTCL の病型（中央判定）、n (%)					
末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）	0	3 (50.0)	17 (42.5)	20 (43.5)	20 (41.7)
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	1 (50.0)	2 (33.3)	18 (45.0)	20 (43.5)	21 (43.8)
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）	1 (50.0)	0	0	0	1 (2.1)
未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）	0	1 (16.7)	2 (5.0)	3 (6.5)	3 (6.3)
形質転換型菌状息肉症	0	0	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.1)
その他	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.2)
PTCL の病型（治験責任医師判定）、n (%)					
末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）	1 (50.0)	3 (50.0)	19 (47.5)	22 (47.8)	23 (47.9)
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	1 (50.0)	3 (50.0)	17 (42.5)	20 (43.5)	21 (43.8)
節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）	0	0	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.1)
未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.2)
形質転換型菌状息肉症	0	0	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.1)
ベースライン時の骨髄生検あり、n (%)	1 (50.0)	3 (50.0)	22 (55.0)	25 (54.3)	26 (54.2)
ベースライン時の骨髄穿刺あり、n (%)	2 (100.0)	6 (100.0)	34 (85.0)	40 (87.0)	42 (87.5)
ベースライン時の腫瘍生検あり、n (%)	2 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)
ベースライン時の腫瘍骨髄穿刺あり、n (%)	0	0	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.1)

NK = ナチュラルキラー
[a] 初回診断日の月が不明の場合は年初め（1 月）、日が不明の場合は月初め（1 日）と設定して算出
PTCL 罹病期間（年）=（投与開始日 - PTCL 診断日）/365.25
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.10.1

6.2.6. 用量制限毒性（DLT）の発現状況

第 1 相期で、まずコホート 1 の 9 mg/m^2 群に 3 名を登録し、サイクル 1 での DLT の発現が評価された。その結果、DLT は認められなかったことから、コホート 2 に移行して 14 mg/m^2 での DLT の発現を評価した。その結果、最終的に 14 mg/m^2 群の 6 名で DLT は認められなかったことから、ロミデプシン 14 mg/m^2（各サイクルの 1、8、15 日目に 4 時間点滴静注）は再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にとって忍容であることが確認された。

以上より、第 2 相期での推奨用量は 14 mg/m^2 と決定された。

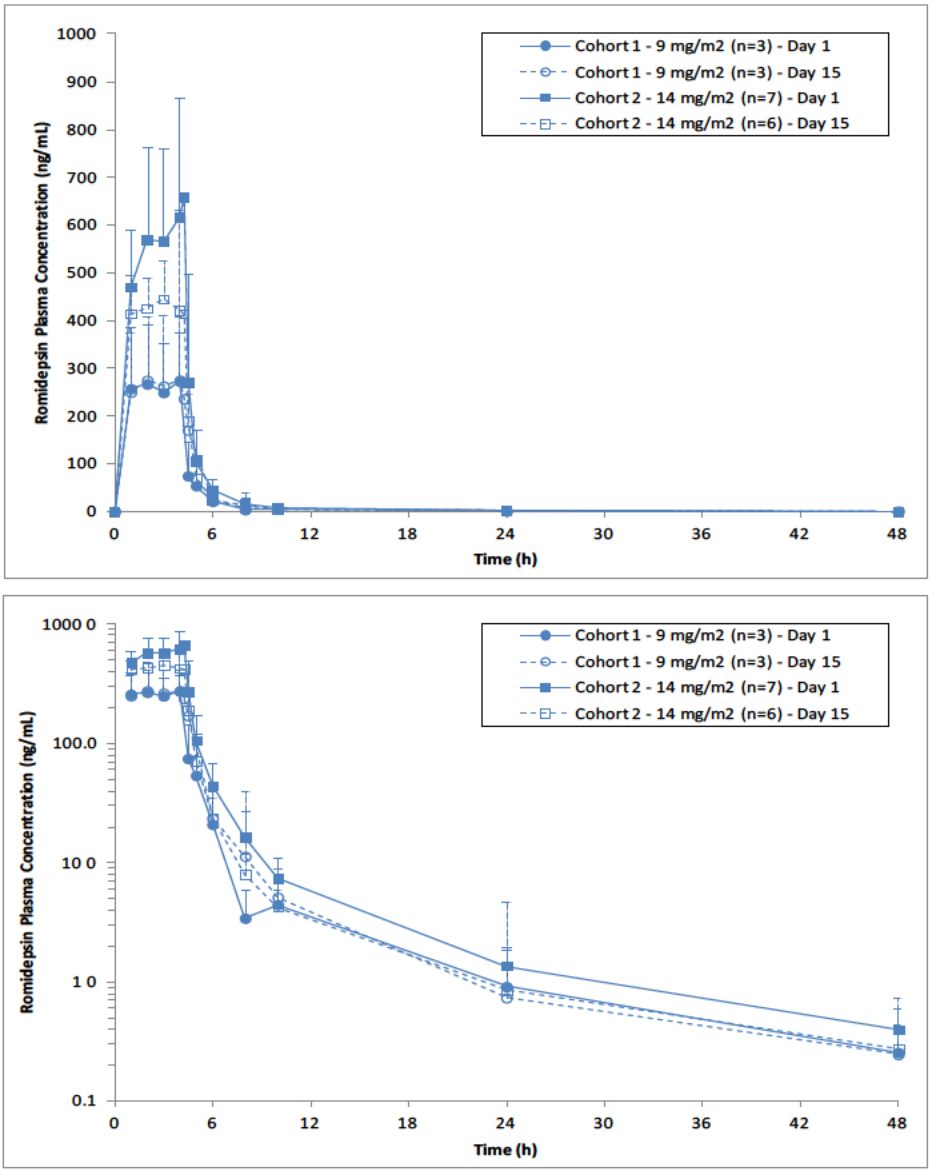
6.2.7.　薬物動態の結果

6.2.7.1.　血漿中ロミデプシン濃度

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの投与 1 日目（単回投与時）及び 15 日目（反復投与時）の血漿中ロミデプシン濃度の推移を Figure 1 に示す。

血漿中ロミデプシン濃度は、投与 1 日目、15 日目のいずれでも投与開始後急速に増加し、投与開始およそ 1 時間後（投与開始後の最初の血液検体採取時刻）にプラトーに達した。4 時間の点滴静注終了後、血漿中ロミデプシン濃度は多相性に低下した。なお、投与開始 48 時間後も血漿中にロミデプシンが検出された。

Figure 1:ロミデプシンを単回又は反復で 4 時間点滴静注したときの血漿中濃度（平均値＋標準偏差）の推移（線形及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

6.2.7.2. 薬物動態パラメータ

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を単回で 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータの結果を Table 8 に、反復で 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータの結果を Table 9 に示す。

単回投与時（1 日目）と反復投与時（15 日目）のいずれも、AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）はロミデプシン 9 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時と比べて、14 mg/m^2 の 4 時間点滴静注時に約 2 倍増加した。また、t_{max} は点滴静注開始ほぼ 1～4 時間後の範囲内であった。$t_{1/2}$ は用量又は単回・反復にかかわらず約 9 時間であった。

単回投与時（1 日目）と反復投与時（15 日目）との AUC の蓄積比及び C_{max} の蓄積比（いずれも幾何平均）はいずれの用量でも 1 付近であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

Table 8: ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を単回投与したときの薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（薬物動態解析対象集団）

投与量	幾何平均（幾何 CV%）						
	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
9 mg/m^2 N = 3	1023.76 (66.7)	1027.08 (66.6)	269.75 (48.9)	4.02 (1.9, 4.0)	9.52 (19.8)	14.29 (60.8)	196.24 (86.8)
14 mg/m^2 N = 7	2325.55 (35.3)	2330.91 (35.2)	593.47 (37.2)	2.00 (1.0, 4.1)	9.12 (11.6)	9.31 (35.4)	122.47 (40.4)

[a] 中央値（範囲）
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

Table 9: ロミデプシン 9 又は 14 mg/m^2 を反復投与したときの薬物動態パラメータ（投与 15 日目）（薬物動態解析対象集団）

投与量	幾何平均（幾何 CV%）					
	$AUC_{t,ss}$ (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	蓄積比[b]	
					AUC_t	C_{max}
9 mg/m^2 N = 3	1024.66 (78.1)	250.05 (63.3)	1.95 (1.9, 3.9)	8.77 (18.6)	1.00 (19.6)	0.93 (15.3)
14 mg/m^2 N = 6	1825.74 (25.8)	489.47 (31.2)	2.94 (1.0, 4.3)	9.01 (15.8)	0.83 (24.3)	0.86 (22.2)

[a] 中央値（範囲）
[b] 蓄積比は投与 1 日目と 15 日目の $AUC_{t,ss}/AUC_t$ 及び $C_{max,ss}/C_{max}$ で算出
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

6.2.8. 有効性の結果

本試験での有効性の主要評価項目は、ロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）を PTCL 患者に投与した第 2 相期での奏効割合であり、当該評価には IWC for NHL（Cheson, 1999）及び JCOG 版効果判定基準を踏まえて設定した基準（mIWC 1999）を用いた。また、副次評価項目として、奏効持続期間、奏効までの期間、TTP、PFS を評価するとともに、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）を参考に PET による画像診断を mIWC 1999 に組み込んで設定した基準（mIWC 2007）に基づく治療効果判定も実施した。また、有効性は第 1 相期でも副次的に評価した。なお、治療効果に対して独立効果判定医による中央判定及び治験責任医師判定が実施されたが、主要解析には独立効果判定医による中央判定を用いた。

有効性の主要解析対象集団は第 1 相期、第 2 相期いずれも ITT 集団（50 名）とし、PTCL 患者（48 名）及び CTCL 患者（2 名）での有効性をそれぞれ原疾患別に評価した。

6.2.8.1.　主要評価項目

6.2.8.1.1.　PTCL での奏効割合（mIWC 1999）

ITT 集団の PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく最良奏効反応（独立効果判定医による中央判定）の結果を Table 10 に示す。

第 2 相期の PTCL 患者 40 名のうち、mIWC 1999 に基づく判定で CR、CRu 又は PR を示した患者は 17 名であり、その奏効割合は 42.5%［95%信頼区間 27.180%～57.820%］であった。奏効割合に対する片側検定の結果、帰無仮説（H_0: 奏効割合 ≤ 10%）は棄却された（p < 0.0001）。また、CR と CRu を合わせた完全奏効割合は 25.0%［95%信頼区間 11.581%～38.419%］であった。

さらに、第 1 相期を含め、ロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名のうち、PR 以上の奏効を示した患者は 21 名であり、その奏効割合は 45.7%［95%信頼区間 31.258%～60.046%］であった。また、完全奏効割合は 23.9%［95%信頼区間 11.586%～36.240%］であった。

なお、治験責任医師による最良奏効反応判定も中央判定の結果と同様であった（Table 11）。

Table 10: PTCL での最良奏効反応（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
最良奏効反応の分布、n (%)					
完全寛解（CR）	0	1 (16.7)	10 (25.0)	11 (23.9)	11 (22.9)
不確定完全寛解（CRu）	0	0	0	0	0
部分寛解（PR）	0	3 (50.0)	7 (17.5)	10 (21.7)	10 (20.8)
病勢安定（SD）	1 (50.0)	0	9 (22.5)	9 (19.6)	10 (20.8)
病勢進行（PD）	0	0	7 (17.5)	7 (15.2)	7 (14.6)
評価不能（NE）	1 (50.0)	2 (33.3)	7 (17.5)	9 (19.6)	10 (20.8)
PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）					
CR、CRu 又は PR、n (%)	0	4 (66.7)	17 (42.5)	21 (45.7)	21 (43.8)
奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[28.947, 100.000]	[27.180, 57.820]	[31.258, 60.046]	[29.716, 57.784]
p 値[a]	-	-	< 0.0001	-	-
完全奏効（CR 又は CRu）					
CR 又は CRu、n (%)	0	1 (16.7)	10 (25.0)	11 (23.9)	11 (22.9)
完全奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 46.487]	[11.581, 38.419]	[11.586, 36.240]	[11.027, 34.807]

[a] 奏効割合の帰無仮説（H_0: 奏効割合 ≤ 10%）に対する 2 項検定
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1a

Table 11: PTCL での最良奏効反応（mIWC 1999 に基づく治験責任医師判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
最良奏効反応の分布、n (%)					
完全寛解（CR）	0	1 (16.7)	9 (22.5)	10 (21.7)	10 (20.8)
不確定完全寛解（CRu）	0	0	0	0	0
部分寛解（PR）	0	3 (50.0)	8 (20.0)	11 (23.9)	11 (22.9)
病勢安定（SD）	1 (50.0)	0	9 (22.5)	9 (19.6)	10 (20.8)
病勢進行（PD）	0	0	12 (30.0)	12 (26.1)	12 (25.0)
評価不能（NE）	1 (50.0)	2 (33.3)	2 (5.0)	4 (8.7)	5 (10.4)

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）					
CR、CRu 又は PR、n (%)	0	4 (66.7)	17 (42.5)	21 (45.7)	21 (43.8)
奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[28.947, 100.000]	[27.180, 57.820]	[31.258, 60.046]	[29.716, 57.784]
完全奏効（CR 又は CRu）					
CR 又は CRu、n (%)	0	1 (16.7)	9 (22.5)	10 (21.7)	10 (20.8)
完全奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 46.487]	[9.559, 35.441]	[9.820, 33.659]	[9.344, 32.322]

データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1b

6.2.8.2. 副次評価項目

6.2.8.2.1. PTCL での奏効割合（mIWC 2007）

ITT 集団の PTCL 患者での mIWC 2007 に基づく最良奏効反応（独立効果判定医による中央判定）の結果を Table 12 に示す。

第 2 相期の PTCL 患者 40 名のうち、mIWC 2007 に基づく判定で CR 又は PR を示した患者は 17 名であり、その奏効割合は 42.5%［95%信頼区間 27.180%～57.820%］であった。また、完全奏効（CR）の割合は 22.5%［95%信頼区間 9.559%～35.441%］であった。

さらに、第 1 相期を含め、ロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名のうち、PR 以上の奏効を示した患者は 18 名であり、その奏効割合は 39.1%［95%信頼区間 25.027%～53.234%］であった。また、完全奏効の割合は 19.6%［95%信頼区間 8.101%～31.029%］であった。

Table 12: PTCL での最良奏効反応（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
最良奏効反応の分布、n (%)					
完全寛解（CR）	0	0	9 (22.5)	9 (19.6)	9 (18.8)
部分寛解（PR）	0	1 (16.7)	8 (20.0)	9 (19.6)	9 (18.8)
病勢安定（SD）	0	0	8 (20.0)	8 (17.4)	8 (16.7)
病勢進行（PD）	0	0	6 (15.0)	6 (13.0)	6 (12.5)
評価不能（NE）	2 (100.0)	5 (83.3)	9 (22.5)	14 (30.4)	16 (33.3)
PR 以上の奏効（CR 又は PR）					
CR 又は PR、n (%)	0	1 (16.7)	17 (42.5)	18 (39.1)	18 (37.5)
奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 46.487]	[27.180, 57.820]	[25.027, 53.234]	[23.804, 51.196]
完全奏効（CR）					
CR、n (%)	0	0	9 (22.5)	9 (19.6)	9 (18.8)
完全奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 0.000]	[9.559, 35.441]	[8.101, 31.029]	[7.708, 29.792]

データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.1a

6.2.8.2.2. PTCL での奏効持続期間

ITT 集団の PTCL 患者で、mIWC 1999 に基づき PR 以上の奏効を示した患者での奏効持続期間（独立効果判定医による中央判定）を Table 13 に、mIWC 2007 に基づき PR 以上の奏効を示した患者での奏効持続期間（独立効果判定医による中央判定）を Table 14 に示す。

mIWC 1999 に基づき、第 2 相期で PR 以上の奏効を示した PTCL 患者 17 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は 337.00 日［95%信頼区間 50.00 日～NE］であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与され、PR 以上の奏効を示した全 PTCL 患者 21 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は 337.00 日［95%信頼区間 62.00～843.00 日］であった。

mIWC 2007 に基づき、第 2 相期で PR 以上の奏効を示した PTCL 患者 17 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は 337.00 日［95%信頼区間 60.00 日～NE］であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与され、PR 以上の奏効を示した全 PTCL 患者 18 名での奏効持続期間の中央値は 163.00 日［95%信頼区間 60.00 日～NE］であった。

Table 13: PTCL での奏効持続期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 N = 21	全体 N = 21
	9 mg/m^2 N = 0	14 mg/m^2 N = 4	14 mg/m^2 N = 17		
奏効持続期間					
評価打ち切り、n (%)	NA	1 (25.0)	10 (58.8)	11 (52.4)	11 (52.4)
病勢進行、n (%)	NA	3 (75.0)	7 (41.2)	10 (47.6)	10 (47.6)
奏効持続期間（日）					
中央値[a]	NE	106.00	337.00	337.00	337.00
［95%信頼区間］[a]	[NE, NE]	[62.00, 843.00]	[50.00, NE]	[62.00, 843.00]	[62.00, 843.00]

NA = 該当なし; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.1a

Table 14: PTCL での奏効持続期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 N = 18	全体 N = 18
	9 mg/m^2 N = 0	14 mg/m^2 N = 1	14 mg/m^2 N = 17		
奏効持続期間					
評価打ち切り、n (%)	NA	0	11 (64.7)	11 (61.1)	11 (61.1)
病勢進行、n (%)	NA	1 (100.0)	6 (35.3)	7 (38.9)	7 (38.9)
奏効持続期間（日）					
中央値[a]	NE	163.00	337.00	163.00	163.00
［95%信頼区間］[a]	[NE, NE]	[NE, NE]	[60.00, NE]	[60.00, NE]	[60.00, NE]

NA = 該当なし; NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.6.1a

6.2.8.2.3. PTCL での奏効までの期間

ITT 集団の PTCL 患者で、mIWC 1999 に基づき PR 以上の奏効を示した患者での奏効までの期間（独立効果判定医による中央判定）を Table 15 に、mIWC 2007 に基づき PR 以上の奏効を示した患者での奏効までの期間（独立効果判定医による中央判定）を Table 16 に示す。

mIWC 1999 に基づき、第 2 相期で PR 以上の奏効を示した PTCL 患者 17 名での奏効までの期間の中央値は 56.0 日（範囲 49.0～71.0 日）であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与され、PR 以上の奏効を示した全 PTCL 患者 21 名での奏効までの期間の中央値は 56.0 日（範囲 49.0～812.0 日）であった。

mIWC 2007 に基づき、第 2 相期で PR 以上の奏効を示した PTCL 患者 17 名での奏効までの期間の中央値は 56.0 日（範囲 50.0～71.0 日）であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与され、PR 以上の奏効を示した全 PTCL 患者 18 名での奏効までの期間の中央値は 56.0 日（範囲 50.0～737.0 日）であった。

Table 15: PTCL での奏効までの期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 0	14 mg/m^2 N = 4	14 mg/m^2 N = 17	N = 21	N = 21
奏効までの期間（日）					
平均値	NA	270.3	55.7	96.6	96.6
標準偏差	NA	364.68	4.96	165.59	165.59
中央値	NA	109.0	56.0	56.0	56.0
最小値、最大値	NA, NA	51.0, 812.0	49.0, 71.0	49.0, 812.0	49.0, 812.0

NA = 該当なし
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.1a

Table 16: PTCL での奏効までの期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 0	14 mg/m^2 N = 1	14 mg/m^2 N = 17	N = 18	N = 18
奏効までの期間（日）					
平均値	NA	737.0	55.8	93.7	93.7
標準偏差	NA	NA	4.94	160.63	160.63
中央値	NA	737.0	56.0	56.0	56.0
最小値、最大値	NA, NA	737.0, 737.0	50.0, 71.0	50.0, 737.0	50.0, 737.0

NA = 該当なし
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.4.1a

6.2.8.2.4. PTCL での無増悪期間（TTP）

ITT 集団の PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく TTP（独立効果判定医による中央判定）を Table 17 に、mIWC 2007 に基づく TTP（独立効果判定医による中央判定）を Table 18 に示す。

mIWC 1999 に基づく第 2 相期の PTCL 患者 40 名での Kaplan-Meier 法による TTP の中央値は、170.00 日［95%信頼区間 99.00～392.00 日］であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量

（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名での TTP の中央値は 179.00 日［95%信頼区間 101.00～392.00 日］であった。

mIWC 2007 に基づく第 2 相期の PTCL 患者 40 名での Kaplan-Meier 法による TTP の中央値は、179.00 日［95%信頼区間 96.00～392.00 日］であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名での TTP の中央値は 179.00 日［95%信頼区間 96.00～392.00 日］であった。

Table 17: PTCL での無増悪期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 N = 46	全体 N = 48
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40		
無増悪期間（TTP）					
評価打ち切り、n (%)	1 (50.0)	3 (50.0)	22 (55.0)	25 (54.3)	26 (54.2)
病勢進行、n (%)	1 (50.0)	3 (50.0)	18 (45.0)	21 (45.7)	22 (45.8)
TTP（日）					
中央値[a]	114.00	899.00	170.00	179.00	179.00
［95%信頼区間］[a]	[NE, NE]	[112.00, 899.00]	[99.00, 392.00]	[101.00, 392.00]	[112.00, 392.00]

NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.1a

Table 18: PTCL での無増悪期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 N = 46	全体 N = 48
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40		
無増悪期間（TTP）					
評価打ち切り、n (%)	2 (100.0)	5 (83.3)	24 (60.0)	29 (63.0)	31 (64.6)
病勢進行、n (%)	0	1 (16.7)	16 (40.0)	17 (37.0)	17 (35.4)
TTP（日）					
中央値[a]	NE	899.00	179.00	179.00	179.00
［95%信頼区間］[a]	[NE, NE]	[NE, NE]	[96.00, 392.00]	[96.00, 392.00]	[96.00, 392.00]

NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.10.1a

6.2.8.2.5. PTCL での無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団の PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく PFS（独立効果判定医による中央判定）を Table 19 に、mIWC 2007 に基づく PFS（独立効果判定医による中央判定）を Table 20 に示す。

mIWC 1999 に基づく第 2 相期の PTCL 患者 40 名での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 73.00～276.00 日］であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名での PFS の中央値は 179.00 日［95%信頼区間 99.00～276.00 日］であった。

mIWC 2007 に基づく第 2 相期の PTCL 患者 40 名での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 73.00～276.00 日］であった。また、第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名での PFS の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 73.00～392.00 日］であった。

Table 19: PTCL での無増悪生存期間（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
無増悪生存期間（PFS）					
評価打ち切り、n (%)	1 (50.0)	3 (50.0)	20 (50.0)	23 (50.0)	24 (50.0)
病勢進行又は死亡、n (%)	1 (50.0)	3 (50.0)	20 (50.0)	23 (50.0)	24 (50.0)
PFS（日）					
中央値[a]	114.00	899.00	170.00	179.00	170.00
［95%信頼区間］[a]	[NE, NE]	[112.00, 899.00]	[73.00, 276.00]	[99.00, 276.00]	[101.00, 276.00]

NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.7.1a

Table 20: PTCL での無増悪生存期間（mIWC 2007 に基づく中央判定、ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 40	N = 46	N = 48
無増悪生存期間（PFS）					
評価打ち切り、n (%)	2 (100.0)	5 (83.3)	22 (55.0)	27 (58.7)	29 (60.4)
病勢進行又は死亡、n (%)	0	1 (16.7)	18 (45.0)	19 (41.3)	19 (39.6)
PFS（日）					
中央値[a]	NE	899.00	170.00	170.00	170.00
［95%信頼区間］[a]	[NE, NE]	[NE, NE]	[73.00, 276.00]	[73.00, 392.00]	[73.00, 392.00]

NE = 推定不可
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.8.1a

6.2.8.2.6. 病理組織学的 PTCL 集団での奏効割合（mIWC 1999）

本試験全体では、中央病理診断で PTCL と診断された患者は 46 名であった（Table 21）。そのうち、第 2 相期の 38 名では、mIWC 1999 に基づく中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 17 名であり、その奏効割合は 44.7%［95%信頼区間 28.928%～60.546%］であった。

また、第 1 相期を含め、ロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与され中央病理診断で PTCL と診断された患者 44 名では、mIWC 1999 に基づく中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 21 名であり、その奏効割合は 47.7%［95%信頼区間 32.969%～62.486%］であった。

Table 21: 最良奏効反応（mIWC 1999 に基づく中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 N = 2	14 mg/m^2 N = 6	14 mg/m^2 N = 38	N = 44	N = 46
最良奏効反応の分布、n (%)					
完全寛解（CR）	0	1 (16.7)	10 (26.3)	11 (25.0)	11 (23.9)
不確定完全寛解（CRu）	0	0	0	0	0
部分寛解（PR）	0	3 (50.0)	7 (18.4)	10 (22.7)	10 (21.7)
病勢安定（SD）	1 (50.0)	0	7 (18.4)	7 (15.9)	8 (17.4)
病勢進行（PD）	0	0	7 (18.4)	7 (15.9)	7 (15.2)
評価不能（NE）	1 (50.0)	2 (33.3)	7 (18.4)	9 (20.5)	10 (21.7)
PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）					
CR、CRu 又は PR、n (%)	0	4 (66.7)	17 (44.7)	21 (47.7)	21 (45.7)
奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[28.947, 100.000]	[28.928, 60.546]	[32.969, 62.486]	[31.258, 60.046]
完全奏効（CR 又は CRu）					
CR 又は CRu、n (%)	0	1 (16.7)	10 (26.3)	11 (25.0)	11 (23.9)
完全奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 46.487]	[12.315, 40.317]	[12.206, 37.794]	[11.586, 36.240]

データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2a

6.2.8.2.7. PTCL での奏効割合に対するサブグループ解析

第 2 相期の PTCL 患者 40 名、及び第 1 相期を含めてロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者 46 名を対象に、mIWC 1999 に基づく奏効割合に対するサブグループ解析を実施した。その結果を Table 22 に示す。

各サブグループでの評価患者数は少ないものの、各サブグループでの奏効割合は全体での奏効割合と類似した。

なお、第 2 相期にはモガムリズマブ（遺伝子組換え）の治療歴がある患者 3 名が組み入れられ、うち 1 名で PR が認められた。また、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）の治療歴がある患者も 1 名組み入れられ、当該患者では CR が認められた。

Table 22:PTCL での奏効割合に対するサブグループ解析（mIWC 1999 に基づく中央判定、ITT 集団）

			第 2 相期 14 mg/m^2 N = 40	14 mg/m^2 の合計 N = 46
年齢	< 65 歳	評価患者数	12	12
		PR 以上の奏効割合、n (%)	6 (50.0)	6 (50.0)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[21.710, 78.290]	[21.710, 78.290]
		完全奏効割合、n (%)	4 (33.3)	4 (33.3)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[6.662, 60.005]	[6.662, 60.005]
	≥ 65 歳	評価患者数	28	34
		PR 以上の奏効割合、n (%)	11 (39.3)	15 (44.1)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[21.196, 57.375]	[27.428, 60.807]
		完全奏効割合、n (%)	6 (21.4)	7 (20.6)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[6.230, 36.627]	[6.997, 34.180]

			第 2 相期 14 mg/m^2 N = 40	14 mg/m^2 の合計 N = 46
性別	男性	評価患者数	23	27
		PR 以上の奏効割合、n (%)	9 (39.1)	11 (40.7)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[19.185, 59.076]	[22.207, 59.274]
		完全奏効割合、n (%)	6 (26.1)	6 (22.2)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[8.141, 44.032]	[6.541, 37.904]
	女性	評価患者数	17	19
		PR 以上の奏効割合、n (%)	8 (47.1)	10 (52.6)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[23.332, 70.786]	[30.180, 75.083]
		完全奏効割合、n (%)	4 (23.5)	5 (26.3)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[3.365, 43.693]	[6.516, 46.116]
PTCL の病型	PTCL-NOS	評価患者数	17	20
		PR 以上の奏効割合、n (%)	7 (41.2)	9 (45.0)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[17.781, 64.572]	[23.197, 66.803]
		完全奏効割合、n (%)	4 (23.5)	5 (25.0)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[3.365, 43.693]	[6.023, 43.977]
	AITL	評価患者数	18	20
		PR 以上の奏効割合、n (%)	8 (44.4)	9 (45.0)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[21.489, 67.400]	[23.197, 66.803]
		完全奏効割合、n (%)	5 (27.8)	5 (25.0)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[7.086, 48.469]	[6.023, 43.977]
	ALK 陰性 ALCL	評価患者数	2	3
		PR 以上の奏効割合、n (%)	2 (100.0)	3 (100.0)
		奏効割合の［95%信頼区間］	[100.000, 100.000]	[100.000, 100.000]
		完全奏効割合、n (%)	1 (50.0)	1 (33.3)
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 100.000]	[0.000, 86.677]
	その他	評価患者数	3	3
		PR 以上の奏効割合、n (%)	0	0
		奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 0.000]
		完全奏効割合、n (%)	0	0
		完全奏効割合の［95%信頼区間］	[0.000, 0.000]	[0.000, 0.000]

AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK =未分化リンパ腫リン酸化酵素;
PR = 部分寛解; PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.1a, Table 14.2.11a, Table 14.2.12a, Table 14.2.13a

6.2.8.3. CTCL での治療効果

第 1 相期で治験薬が投与された CTCL 患者 2 名（9 mg/m^2 群と 14 mg/m^2 群で各 1 名）のうち、9 mg/m^2 群の 1 名では、OPDREC に基づく最良奏効反応（治験責任医師判定）は PR であった。データカットオフ時点で PD は認められておらず、それまでの評価打ち切りでの奏効持続期間は 1161 日、OPDREC に基づく PFS は 1247 日であった。また、当該患者での mSWAT に基づく最良奏効反応（治験責任医師判定）も PR であり、データカットオフ時点までの評価打ち切りでの奏効持続期間は 1186 日、mSWAT に基づく PFS は 1243 日であった。

14 mg/m^2 群の 1 名では、OPDREC に基づく最良奏効反応（治験責任医師判定）は病勢安定（SD）であった。当該患者は同意撤回により治験を中止したが、それまでに OPDREC に基づく PD が認められており、OPDREC に基づく PFS は 126 日であった。また、当該患者での mSWAT に基づく最良奏効反応（治験責任医師判定）は PR であり、治験中止までに mSWAT に基づく PD は認められておらず、そこまでの評価打ち切りでの奏効持続期間は 29 日、mSWAT に基づく PFS は 154 日であった。

6.2.8.4. 有効性の結論

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者を対象にロミデプシンの有効性を評価した。本試験での有効性の主要評価項目は、第 2 相期でロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく奏効割合であった。

2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点での主解析の結果、第 2 相期の PTCL 患者での mIWC 1999 に基づく PR 以上の奏効割合は 42.5%であり、良好な有効性を示した。また、CR と CRu を合わせた完全奏効割合は 25.0%であった。さらに、第 1 相期を含め、ロミデプシンの推奨用量（14 mg/m^2）が投与された全 PTCL 患者での奏効割合は 45.7%、完全奏効割合は 23.9%であった。

また、第 2 相期で mIWC 1999 に基づき PR 以上の奏効を示した PTCL 患者（17 名）での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は 337.00 日［95%信頼区間 50.00 日～NE］であり、第 2 相期の PTCL 患者（40 名）での mIWC 1999 に基づく Kaplan-Meier 法による TTP の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 99.00～392.00 日］、PFS の中央値は 170.00 日［95%信頼区間 73.00～276.00 日］であった。

さらに、PTCL 患者での奏効割合に対して年齢層別、性別、PTCL の病型別でサブグループ解析した結果、各サブグループでの奏効割合は全体での奏効割合と類似した。

なお、本試験の第 1 相期には難治性の CTCL 患者が 2 名組み入れられたが、このうち OPDREC に基づく PR が 1 名、mSWAT に基づく PR が 2 名に認められた。

以上、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を点滴静注したとき、一定の奏効が得られ、当該治療効果は長期的に持続することが示された。

6.2.9. 安全性の結果

安全性は、第 1 相期、第 2 相期いずれも ITT 集団を対象に、2015 年 7 月 28 日カットオフデータを用いて評価した。また、2.7.6-6.2.6 項に記載したとおり、第 1 相期でロミデプシン 9 及び 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 1 での DLT の発現状況を評価した結果、いずれの用量でも DLT は認められず、ロミデプシン 14 mg/m^2 は再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にとって忍容であった。したがって、第 2 相期での推奨用量は 14 mg/m^2 と決定された。

6.2.9.1. 治験薬の曝露状況

データカットオフ時点での治験薬の投与期間を Table 23 に、治験薬の曝露状況を Table 24 に、治験薬の減量、休薬又は投与遅延の状況を Table 25 に示す。

治験薬投与期間の中央値は ITT 集団全体で 12.93 週（範囲 0.1～184.3 週）であった。また、第 1/2 相期別の治験薬投与期間の中央値は、第 1 相期の 9 mg/m^2 群で 22.43 週（範囲 2.1～184.3 週）、14 mg/m^2 群で 20.43 週（範囲 1.1～133.0 週）、第 2 相期で 11.64 週（範囲 0.1～75.4 週）であった。

平均 1 日投与量（mg/m^2）の中央値は ITT 集団全体で 13.668 mg/m^2（範囲 8.42～14.15 mg/m^2）であった。また、第 1/2 相期別の平均 1 日投与量（mg/m^2）の中央値は、第 1 相期の 9 mg/m^2 群で 8.968 mg/m^2（範囲 8.42～9.22 mg/m^2）、14 mg/m^2 群で 13.119 mg/m^2（範囲 9.87～14.15 mg/m^2）、第 2 相期で 13.845 mg/m^2（範囲 10.34～14.05 mg/m^2）であった。

本試験では、治験薬の減量は 14 mg/m^2 から 10 mg/m^2 への減量のみが認められており、試験全体で開始用量が 14 mg/m^2 であった患者 47 名中、治験薬を減量したのは 22 名（46.8%）であった。また、治験薬を休薬した患者は試験全体で 50 名中 31 名（62.0%）であった。休薬回数の中央値は 1.0 回（範囲 1～7 回）であった。また、治験薬の投与遅延があった患者は 50 名中 13 名（26.0%）であり、遅延回数はほとんどが 1 回であった。

Table 23: 治験薬投与期間（ITT 集団）

		第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
		9 mg/m^2 N = 3	14 mg/m^2 N = 7	14 mg/m^2 N = 40	N = 47	N = 50
治験薬投与期間（週）[a]	平均値	69.62	49.67	16.53	21.47	24.35
	標準偏差	99.821	54.884	19.196	29.113	36.549
	中央値	22.43	20.43	11.64	12.71	12.93
	最小値、最大値	2.1, 184.3	1.1, 133.0	0.1, 75.4	0.1, 133.0	0.1, 184.3

[a] 治験薬投与期間 =（治験薬の最終投与日 - 治験薬の投与開始日 + 1）/7
データカットオフ時点で治療継続中の患者は、データベース上の最終投与日を使用した。
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.4

Table 24: 治験薬の曝露状況（ITT 集団）

		第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
		9 mg/m^2 N = 3	14 mg/m^2 N = 7	14 mg/m^2 N = 40	N = 47	N = 50
投与回数	平均値	52.00	36.71	12.25	15.89	18.06
	標準偏差	72.270	40.450	13.297	20.996	26.496
	中央値	18.00	15.00	8.50	10.00	10.00
	最小値、最大値	3.0, 135.0	2.0, 99.0	1.0, 54.0	1.0, 99.0	1.0, 135.0
累積投与量（mg）[a]	平均値	747.43	679.13	233.52	299.89	326.74
	標準偏差	1020.406	752.458	249.566	390.350	443.926
	中央値	284.10	330.60	143.75	187.10	187.70
	最小値、最大値	40.9, 1917.3	50.6, 2087.0	18.4, 1305.2	18.4, 2087.0	18.4, 2087.0
平均 1 日投与量（mg）[b]	平均値	14.540	19.970	20.192	20.159	19.822
	標準偏差	1.1140	3.7239	3.3028	3.3262	3.5006
	中央値	14.202	20.327	20.740	20.400	20.313
	最小値、最大値	13.63, 15.78	14.90, 25.30	13.78, 26.03	13.78, 26.03	13.63, 26.03
平均 1 日投与量（mg/m^2）[c]	平均値	8.869	12.764	12.968	12.937	12.693
	標準偏差	0.4123	1.5079	1.3317	1.3437	1.6293
	中央値	8.968	13.119	13.845	13.828	13.668
	最小値、最大値	8.42, 9.22	9.87, 14.15	10.34, 14.05	9.87, 14.15	8.42, 14.15

[a] 治験薬投与期間中の総投与量
[b] 平均 1 日投与量（mg）= 累積投与量／投与回数
[c] 平均 1 日投与量（mg/m^2）= 平均 1 日投与量（mg）／ベースライン時の体表面積（BSA）
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.5

Table 25: 治験薬の減量、休薬又は投与遅延の状況（ITT 集団）

		第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
		9 mg/m^2 N = 3	14 mg/m^2 N = 7	14 mg/m^2 N = 40	N = 47	N = 50
治験薬を減量した患者、n (%)		0	4 (57.1)	18 (45.0)	22 (46.8)	22 (44.0)
治験薬の減量回数	平均値	NA	1.0	1.0	1.0	1.0
	標準偏差	NA	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央値	NA	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小値、最大値	NA, NA	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1
治験薬を休薬した患者、n (%)[a]		1 (33.3)	5 (71.4)	25 (62.5)	30 (63.8)	31 (62.0)
治験薬の休薬回数	平均値	3.0	2.0	1.9	1.9	1.9
	標準偏差	NA	1.00	1.62	1.52	1.50
	中央値	3.0	2.0	1.0	1.0	1.0
	最小値、最大値	3, 3	1, 3	1, 7	1, 7	1, 7
治験薬投与を遅延した患者、n (%)[b]		1 (33.3)	2 (28.6)	10 (25.0)	12 (25.5)	13 (26.0)
治験薬投与の遅延回数	平均値	2.0	1.0	1.0	1.0	1.1
	標準偏差	NA	0.00	0.00	0.00	0.28
	中央値	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小値、最大値	2, 2	1, 1	1, 1	1, 1	1, 2

NA = 該当なし
[a] 治験薬の休薬：サイクル内の 8 又は 15 日目の投与がされなかった。
[b] 治験薬の投与遅延：計画された次サイクルの投与開始の遅延
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.1.7

6.2.9.2. 有害事象の概要

データカットオフ時点までに発現した有害事象の発現状況の概要を Table 26 に示す。

試験全体で、ITT 集団 50 名全員に有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現した。また、グレード 3 以上の有害事象は 46 名（92.0%）、重篤な有害事象は 15 名（30.0%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 名（26.0%）に発現した。グレード 5 の有害事象は 2 名（4.0%）に発現した。

Table 26: 有害事象の発現状況の概要（ITT 集団）

	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
有害事象	3 (100.0)	7 (100.0)	40 (100.0)	47 (100.0)	50 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	3 (100.0)	7 (100.0)	40 (100.0)	47 (100.0)	50 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象[a]	3 (100.0)	6 (85.7)	37 (92.5)	43 (91.5)	46 (92.0)
グレード 5 の有害事象 [a]	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
重篤な有害事象	1 (33.3)	4 (57.1)	10 (25.0)	14 (29.8)	15 (30.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	3 (42.9)	10 (25.0)	13 (27.7)	13 (26.0)
治験薬の減量に至った有害事象	0	4 (57.1)	17 (42.5)	21 (44.7)	21 (42.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	1 (33.3)	4 (57.1)	23 (57.5)	27 (57.4)	28 (56.0)

[a] NCI CTCAE version 3.0
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

6.2.9.3. 有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 27 に示す。

試験全体で、有害事象は ITT 集団 50 名全員に発現した。

全体での SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（50 名、100%）、「胃腸障害」（44 名、88.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（42 名、84.0%）、「代謝および栄養障害」（41 名、82.0%）、「神経系障害」（34 名、68.0%）、「臨床検査」（32 名、64.0%）であった。

全体での PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は「血小板減少症」（49 名、98.0%）、「リンパ球減少症」（44 名、88.0%）、「白血球減少症」（42 名、84.0%）、「好中球減少症」（40 名、80.0%）、「発熱」（33 名、66.0%）、「味覚異常」（31 名、62.0%）、「食欲減退」（28 名、56.0%）、「悪心」（27 名、54.0%）、「嘔吐」（21 名、42.0%）、「下痢」（18 名、36.0%）、「貧血」（17 名、34.0%）、「便秘」（16 名、32.0%）、「疲労」（16 名、32.0%）であった。

Table 27: すべての有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
有害事象	**3 (100.0)**	**7 (100.0)**	**40 (100.0)**	**47 (100.0)**	**50 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**7 (100.0)**	**40 (100.0)**	**47 (100.0)**	**50 (100.0)**
血小板減少症	3 (100.0)	7 (100.0)	39 (97.5)	46 (97.9)	49 (98.0)
リンパ球減少症	3 (100.0)	7 (100.0)	34 (85.0)	41 (87.2)	44 (88.0)
白血球減少症	3 (100.0)	6 (85.7)	33 (82.5)	39 (83.0)	42 (84.0)
好中球減少症	3 (100.0)	5 (71.4)	32 (80.0)	37 (78.7)	40 (80.0)
貧血	2 (66.7)	3 (42.9)	12 (30.0)	15 (31.9)	17 (34.0)
胃腸障害	**3 (100.0)**	**6 (85.7)**	**35 (87.5)**	**41 (87.2)**	**44 (88.0)**
悪心	3 (100.0)	4 (57.1)	20 (50.0)	24 (51.1)	27 (54.0)
嘔吐	3 (100.0)	3 (42.9)	15 (37.5)	18 (38.3)	21 (42.0)
下痢	2 (66.7)	2 (28.6)	14 (35.0)	16 (34.0)	18 (36.0)
便秘	0	1 (14.3)	15 (37.5)	16 (34.0)	16 (32.0)
口内炎	0	2 (28.6)	6 (15.0)	8 (17.0)	8 (16.0)
腹部不快感	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
上腹部痛	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
口唇乾燥	2 (66.7)	0	0	0	2 (4.0)
歯周病	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
腹痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
齲歯	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
口内乾燥	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
胃炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
胃腸出血	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
血便排泄	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
痔核	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
悪性嚥下障害	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
歯周炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
歯の知覚過敏	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (100.0)**	**6 (85.7)**	**33 (82.5)**	**39 (83.0)**	**42 (84.0)**
発熱	3 (100.0)	5 (71.4)	25 (62.5)	30 (63.8)	33 (66.0)
疲労	3 (100.0)	1 (14.3)	12 (30.0)	13 (27.7)	16 (32.0)
倦怠感	0	3 (42.9)	10 (25.0)	13 (27.7)	13 (26.0)
注射部位反応	0	2 (28.6)	4 (10.0)	6 (12.8)	6 (12.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
末梢性浮腫	1 (33.3)	0	3 (7.5)	3 (6.4)	4 (8.0)
悪寒	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
顔面浮腫	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
低体温	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
注射部位血管外漏出	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
注射部位疼痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
粘膜の炎症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
多臓器不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
非心臓性胸痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
浮腫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
疼痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
温度変化不耐症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**5 (71.4)**	**33 (82.5)**	**38 (80.9)**	**41 (82.0)**
食欲減退	3 (100.0)	4 (57.1)	21 (52.5)	25 (53.2)	28 (56.0)
低カリウム血症	1 (33.3)	2 (28.6)	7 (17.5)	9 (19.1)	10 (20.0)
低リン酸血症	0	1 (14.3)	9 (22.5)	10 (21.3)	10 (20.0)
低ナトリウム血症	0	2 (28.6)	6 (15.0)	8 (17.0)	8 (16.0)
高カリウム血症	0	1 (14.3)	5 (12.5)	6 (12.8)	6 (12.0)
高マグネシウム血症	1 (33.3)	1 (14.3)	4 (10.0)	5 (10.6)	6 (12.0)
低アルブミン血症	0	1 (14.3)	5 (12.5)	6 (12.8)	6 (12.0)
低カルシウム血症	1 (33.3)	1 (14.3)	4 (10.0)	5 (10.6)	6 (12.0)
低マグネシウム血症	0	0	4 (10.0)	4 (8.5)	4 (8.0)
脱水	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
高尿酸血症	1 (33.3)	0	2 (5.0)	2 (4.3)	3 (6.0)
腫瘍崩壊症候群	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
高カルシウム血症	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
痛風	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
低血糖症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
神経系障害	**3 (100.0)**	**5 (71.4)**	**26 (65.0)**	**31 (66.0)**	**34 (68.0)**
味覚異常	3 (100.0)	4 (57.1)	24 (60.0)	28 (59.6)	31 (62.0)
頭痛	1 (33.3)	0	6 (15.0)	6 (12.8)	7 (14.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (100.0)	0	2 (5.0)	2 (4.3)	5 (10.0)
アカシジア	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
意識変容状態	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
頚動脈硬化症	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
意識レベルの低下	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
傾眠	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
臨床検査	**2 (66.7)**	**6 (85.7)**	**24 (60.0)**	**30 (63.8)**	**32 (64.0)**
ヘモグロビン減少	2 (66.7)	2 (28.6)	9 (22.5)	11 (23.4)	13 (26.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (28.6)	7 (17.5)	9 (19.1)	10 (20.0)
体重減少	2 (66.7)	2 (28.6)	6 (15.0)	8 (17.0)	10 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	8 (20.0)	9 (19.1)	9 (18.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	3 (7.5)	3 (6.4)	4 (8.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (10.0)	4 (8.5)	4 (8.0)
心電図 QT 延長	0	2 (28.6)	1 (2.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
血中リン増加	2 (66.7)	0	0	0	2 (4.0)
血中尿素増加	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
血中マグネシウム増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
血中リン減少	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血中カリウム増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血圧上昇	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血中尿酸増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心電図 ST-T 変化	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
心電図 ST-T 部分上昇	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
心電図 T 波逆転	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
好酸球数増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
腎機能検査異常	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (66.7)**	**4 (57.1)**	**11 (27.5)**	**15 (31.9)**	**17 (34.0)**
発疹	0	1 (14.3)	4 (10.0)	5 (10.6)	5 (10.0)
皮膚乾燥	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
多汗症	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
脱毛症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
皮膚炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
紅斑	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
皮下出血	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
そう痒症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
斑状皮疹	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
皮膚びらん	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**5 (71.4)**	**10 (25.0)**	**15 (31.9)**	**16 (32.0)**
鼻咽頭炎	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (5.0)	3 (6.4)	4 (8.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	3 (6.0)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
尿路感染	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
細菌感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
膀胱炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
B 型肝炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
感染性表皮嚢胞	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
口腔ヘルペス	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
敗血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (66.7)**	**4 (57.1)**	**10 (25.0)**	**14 (29.8)**	**16 (32.0)**
低酸素症	1 (33.3)	3 (42.9)	2 (5.0)	5 (10.6)	6 (12.0)
上気道の炎症	0	0	4 (10.0)	4 (8.5)	4 (8.0)
胸水	0	1 (14.3)	2 (5.0)	3 (6.4)	3 (6.0)
咳嗽	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
口腔咽頭痛	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
呼吸困難	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
しゃっくり	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
肺臓炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
筋骨格系および結合組織障害	**2 (66.7)**	**3 (42.9)**	**9 (22.5)**	**12 (25.5)**	**14 (28.0)**
関節痛	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (7.5)	4 (8.5)	5 (10.0)
背部痛	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (5.0)	4 (8.5)	5 (10.0)
筋骨格硬直	1 (33.3)	0	2 (5.0)	2 (4.3)	3 (6.0)
筋痙縮	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
筋骨格痛	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
頚部痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
変形性関節症	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
四肢痛	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
関節周囲炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
心臓障害	**1 (33.3)**	**3 (42.9)**	**6 (15.0)**	**9 (19.1)**	**10 (20.0)**
心房細動	0	1 (14.3)	3 (7.5)	4 (8.5)	4 (8.0)
上室性期外収縮	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
狭心症	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
急性心不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心肺停止	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
QT 延長症候群	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
動悸	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心嚢液貯留	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (66.7)**	**2 (28.6)**	**4 (10.0)**	**6 (12.8)**	**8 (16.0)**
挫傷	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
擦過傷	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
転倒	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
頭部損傷	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
熱中症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
靭帯捻挫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
処置による疼痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
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 (33.3)**	**1 (14.3)**	**5 (12.5)**	**6 (12.8)**	**7 (14.0)**
癌疼痛	1 (33.3)	0	3 (7.5)	3 (6.4)	4 (8.0)
腫瘍熱	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血管障害	**3 (100.0)**	**3 (42.9)**	**1 (2.5)**	**4 (8.5)**	**7 (14.0)**
静脈炎	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (2.5)	3 (6.4)	4 (8.0)
低血圧	2 (66.7)	1 (14.3)	0	1 (2.1)	3 (6.0)
眼障害	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**4 (10.0)**	**5 (10.6)**	**6 (12.0)**
眼精疲労	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
結膜出血	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
結膜炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
虹彩炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
網膜剥離	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
霧視	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
硝子体浮遊物	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**4 (10.0)**	**5 (10.6)**	**6 (12.0)**
蛋白尿	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
無尿	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
頻尿	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
腎不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
慢性腎不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
肝胆道系障害	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**3 (7.5)**	**4 (8.5)**	**5 (10.0)**
肝機能異常	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
胆道仙痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
高ビリルビン血症	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
精神障害	**2 (66.7)**	**0**	**3 (7.5)**	**3 (6.4)**	**5 (10.0)**
不眠症	2 (66.7)	0	3 (7.5)	3 (6.4)	5 (10.0)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
回転性めまい	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1

6.2.9.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 28 に示す。

試験全体で、治験薬との関連性が否定できない有害事象は ITT 集団 50 名全員に発現した。

全体での SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（50 名、100%）、「胃腸障害」（43 名、86.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（40 名、80.0%）、「代謝および栄養障害」（35 名、70.0%）、「神経系障害」（32 名、64.0%）、「臨床検査」（28 名、56.0%）であった。

全体での PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 30%以上）は「血小板減少症」（48 名、96.0%）、「リンパ球減少症」（42 名、84.0%）、「白血球減少症」（41 名、82.0%）、「好中球減少症」（40 名、80.0%）、「味覚異常」（31 名、62.0%）、「悪心」（27 名、54.0%）、「食欲減退」（25 名、50.0%）、「発熱」（24 名、48.0%）、「嘔吐」（21 名、42.0%）、「貧血」（17 名、34.0%）、「疲労」（16 名、32.0%）であった。

Table 28: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**3 (100.0)**	**7 (100.0)**	**40 (100.0)**	**47 (100.0)**	**50 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**7 (100.0)**	**40 (100.0)**	**47 (100.0)**	**50 (100.0)**
血小板減少症	3 (100.0)	6 (85.7)	39 (97.5)	45 (95.7)	48 (96.0)
リンパ球減少症	3 (100.0)	6 (85.7)	33 (82.5)	39 (83.0)	42 (84.0)
白血球減少症	3 (100.0)	6 (85.7)	32 (80.0)	38 (80.9)	41 (82.0)
好中球減少症	3 (100.0)	5 (71.4)	32 (80.0)	37 (78.7)	40 (80.0)
貧血	2 (66.7)	3 (42.9)	12 (30.0)	15 (31.9)	17 (34.0)
胃腸障害	**3 (100.0)**	**6 (85.7)**	**34 (85.0)**	**40 (85.1)**	**43 (86.0)**
悪心	3 (100.0)	4 (57.1)	20 (50.0)	24 (51.1)	27 (54.0)
嘔吐	3 (100.0)	3 (42.9)	15 (37.5)	18 (38.3)	21 (42.0)
便秘	0	0	14 (35.0)	14 (29.8)	14 (28.0)
下痢	2 (66.7)	2 (28.6)	10 (25.0)	12 (25.5)	14 (28.0)
口内炎	0	2 (28.6)	6 (15.0)	8 (17.0)	8 (16.0)
腹部不快感	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
口唇乾燥	2 (66.7)	0	0	0	2 (4.0)
上腹部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
口内乾燥	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
胃炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
血便排泄	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
歯周病	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (100.0)**	**5 (71.4)**	**32 (80.0)**	**37 (78.7)**	**40 (80.0)**
発熱	2 (66.7)	2 (28.6)	20 (50.0)	22 (46.8)	24 (48.0)
疲労	3 (100.0)	1 (14.3)	12 (30.0)	13 (27.7)	16 (32.0)
倦怠感	0	3 (42.9)	10 (25.0)	13 (27.7)	13 (26.0)
注射部位反応	0	2 (28.6)	4 (10.0)	6 (12.8)	6 (12.0)
悪寒	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
顔面浮腫	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
末梢性浮腫	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
注射部位血管外漏出	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
粘膜の炎症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
多臓器不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
浮腫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**3 (42.9)**	**29 (72.5)**	**32 (68.1)**	**35 (70.0)**
食欲減退	3 (100.0)	3 (42.9)	19 (47.5)	22 (46.8)	25 (50.0)
低リン酸血症	0	1 (14.3)	8 (20.0)	9 (19.1)	9 (18.0)
低カリウム血症	0	1 (14.3)	6 (15.0)	7 (14.9)	7 (14.0)
低カルシウム血症	1 (33.3)	0	4 (10.0)	4 (8.5)	5 (10.0)
低ナトリウム血症	0	0	4 (10.0)	4 (8.5)	4 (8.0)
高尿酸血症	1 (33.3)	0	2 (5.0)	2 (4.3)	3 (6.0)
低アルブミン血症	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
低マグネシウム血症	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
腫瘍崩壊症候群	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
高カリウム血症	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
脱水	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
高カルシウム血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
高マグネシウム血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
神経系障害	**3 (100.0)**	**4 (57.1)**	**25 (62.5)**	**29 (61.7)**	**32 (64.0)**
味覚異常	3 (100.0)	4 (57.1)	24 (60.0)	28 (59.6)	31 (62.0)
頭痛	1 (33.3)	0	5 (12.5)	5 (10.6)	6 (12.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (100.0)	0	2 (5.0)	2 (4.3)	5 (10.0)
臨床検査	**2 (66.7)**	**6 (85.7)**	**20 (50.0)**	**26 (55.3)**	**28 (56.0)**
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	2 (28.6)	7 (17.5)	9 (19.1)	10 (20.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (28.6)	6 (15.0)	8 (17.0)	9 (18.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	7 (17.5)	8 (17.0)	8 (16.0)
体重減少	1 (33.3)	0	3 (7.5)	3 (6.4)	4 (8.0)
心電図 QT 延長	0	2 (28.6)	1 (2.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
血中リン増加	2 (66.7)	0	0	0	2 (4.0)
血中尿素増加	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
血中リン減少	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血圧上昇	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心電図 ST-T 変化	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
心電図 ST-T 部分上昇	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
心電図 T 波逆転	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**4 (57.1)**	**7 (17.5)**	**11 (23.4)**	**12 (24.0)**
サイトメガロウイルス感染	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
細菌感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
膀胱炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
B 型肝炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
鼻咽頭炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
口腔ヘルペス	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
敗血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
尿路感染	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (33.3)**	**2 (28.6)**	**8 (20.0)**	**10 (21.3)**	**11 (22.0)**
発疹	0	1 (14.3)	4 (10.0)	5 (10.6)	5 (10.0)
皮膚乾燥	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
脱毛症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
そう痒症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
斑状皮疹	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (42.9)**	**6 (15.0)**	**9 (19.1)**	**9 (18.0)**
上気道の炎症	0	0	4 (10.0)	4 (8.5)	4 (8.0)
低酸素症	0	2 (28.6)	1 (2.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
肺臓炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
心臓障害	**1 (33.3)**	**2 (28.6)**	**4 (10.0)**	**6 (12.8)**	**7 (14.0)**
心房細動	0	1 (14.3)	3 (7.5)	4 (8.5)	4 (8.0)
上室性期外収縮	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
心肺停止	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
QT 延長症候群	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
心嚢液貯留	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**0**	**5 (12.5)**	**5 (10.6)**	**6 (12.0)**
関節痛	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
筋痙縮	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
筋骨格硬直	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
背部痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**0**	**3 (7.5)**	**3 (6.4)**	**4 (8.0)**
無尿	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
頻尿	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
蛋白尿	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
慢性腎不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血管障害	**2 (66.7)**	**1 (14.3)**	**1 (2.5)**	**2 (4.3)**	**4 (8.0)**
静脈炎	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	3 (6.0)
低血圧	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
眼障害	**1 (33.3)**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**3 (6.0)**
結膜炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
網膜剥離	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
霧視	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
硝子体浮遊物	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
肝機能異常	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
精神障害	**1 (33.3)**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**2 (4.0)**
不眠症	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
回転性めまい	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
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**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

6.2.9.5. グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況を Table 29 に示す。

試験全体で、グレード 3 以上の有害事象は ITT 集団 50 名中 46 名（92.0%）に発現した。

全体での SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（45 名、90.0%）、「代謝および栄養障害」（19 名、38.0%）であった。

全体での PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は「リンパ球減少症」（37 名、74.0%）、「好中球減少症」（27 名、54.0%）、「白血球減少症」（23 名、46.0%）、「血小板減少症」（19 名、38.0%）、「貧血」（6 名、12.0%）、「ヘモグロビン減少」（6 名、12.0%）、「食欲減退」（5 名、10.0%）、「高マグネシウム血症」（5 名、10.0%）、「低リン酸血症」（5 名、10.0%）であった。

Table 29: グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
グレード 3 以上の有害事象[a]	**3 (100.0)**	**6 (85.7)**	**37 (92.5)**	**43 (91.5)**	**46 (92.0)**
血液およびリンパ系障害	**3 (100.0)**	**6 (85.7)**	**36 (90.0)**	**42 (89.4)**	**45 (90.0)**
リンパ球減少症	3 (100.0)	5 (71.4)	29 (72.5)	34 (72.3)	37 (74.0)
好中球減少症	1 (33.3)	5 (71.4)	21 (52.5)	26 (55.3)	27 (54.0)
白血球減少症	2 (66.7)	4 (57.1)	17 (42.5)	21 (44.7)	23 (46.0)
血小板減少症	0	4 (57.1)	15 (37.5)	19 (40.4)	19 (38.0)
貧血	0	2 (28.6)	4 (10.0)	6 (12.8)	6 (12.0)
代謝および栄養障害	**2 (66.7)**	**3 (42.9)**	**14 (35.0)**	**17 (36.2)**	**19 (38.0)**
食欲減退	1 (33.3)	0	4 (10.0)	4 (8.5)	5 (10.0)
高マグネシウム血症	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (7.5)	4 (8.5)	5 (10.0)
低リン酸血症	0	0	5 (12.5)	5 (10.6)	5 (10.0)
低ナトリウム血症	0	2 (28.6)	2 (5.0)	4 (8.5)	4 (8.0)
脱水	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
高カリウム血症	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
高尿酸血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
臨床検査	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**7 (17.5)**	**8 (17.0)**	**9 (18.0)**
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	1 (14.3)	4 (10.0)	5 (10.6)	6 (12.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
血中マグネシウム増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
血中尿酸増加	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
体重減少	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	**0**	**4 (57.1)**	**4 (10.0)**	**8 (17.0)**	**8 (16.0)**
サイトメガロウイルス感染	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
細菌感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
B 型肝炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
敗血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
尿路感染	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**5 (12.5)**	**6 (12.8)**	**7 (14.0)**
発熱	0	0	3 (7.5)	3 (6.4)	3 (6.0)
疲労	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
倦怠感	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
多臓器不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心臓障害	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**1 (2.5)**	**2 (4.3)**	**3 (6.0)**
狭心症	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
心肺停止	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
QT 延長症候群	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
神経系障害	**0**	**2 (28.6)**	**1 (2.5)**	**3 (6.4)**	**3 (6.0)**
意識変容状態	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
頚動脈硬化症	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
意識レベルの低下	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
胃腸障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
上腹部痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
便秘	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
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**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
癌疼痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
眼障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
網膜剥離	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
肝機能異常	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
無尿	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
低酸素症	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
血管障害	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
低血圧	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)

[a] NCI CTCAE version 3.0
有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

6.2.9.6.　死亡

データカットオフ時点でのすべての死亡患者の一覧を Table 30 に、グレード 5 の有害事象の一覧を Table 31 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-6.5 項に示す。

試験全体で、第 2 相期の 2 名に死亡及びグレード 5 の有害事象が認められた。1 名は治験薬投与開始後 23 日目（治験薬最終投与後 15 日目）の死亡であり、死因は悪性疾患による早期死亡（原疾患、治験薬及び脱水による多臓器不全）であった。当該患者でのグレード 5 の有害事象（PT）は「多臓器不全」であり、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。もう 1 名は治験薬投与開始後 73 日目（治験薬最終投与後 30 日目）の死亡であり、死因はその他の原因による早期死亡（ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎）であった。当該患者でのグレード 5 の有害事象（PT）は「細菌性肺炎」であり、治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

Table 30: 死亡した患者一覧

患者番号*	期	年齢／性別	治験薬最終投与日[a]	死亡日[a]	死因
01	第 2 相期	6[redacted]歳／男性	8 日目	23 日目	悪性疾患による早期死亡（原疾患、治験薬及び脱水による多臓器不全）
02	第 2 相期	6[redacted]歳／男性	43 日目	73 日目	その他の原因による早期死亡（ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎）

[a] 治験薬投与開始日からの日数
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1

Table 31: グレード 5 の有害事象一覧

患者番号*	基本語（PT）	発現日[a]	消失日[a]	治験薬との関連性
01	多臓器不全	23 日目	23 日目	あり
02	細菌性肺炎	73 日目	73 日目	なし

[a] 治験薬投与開始日からの日数
有害事象名は MedDRA version 14.0 の基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2

6.2.9.7.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 32 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-6.5 項に示す。

試験全体で、重篤な有害事象は ITT 集団 50 名中 15 名（30.0%）に発現した。

全体での SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 10%以上）は「感染症および寄生虫症」（8 名、16.0%）であった。

全体での PT 別の重篤な有害事象は「サイトメガロウイルス感染」及び「発熱」が各 2 名（4.0%）に認められた以外、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

なお、CTCL の患者 2 名（9 mg/m^2 群及び 14 mg/m^2 群の各 1 名）では、重篤な有害事象として「アカシジア」、「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」が各 1 名に発現した。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 32: すべての重篤な有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
重篤な有害事象	**1 (33.3)**	**4 (57.1)**	**10 (25.0)**	**14 (29.8)**	**15 (30.0)**
感染症および寄生虫症	**0**	**4 (57.1)**	**4 (10.0)**	**8 (17.0)**	**8 (16.0)**
サイトメガロウイルス感染	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
細菌感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
B 型肝炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
敗血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
尿路感染	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心臓障害	**0**	**1 (14.3)**	**2 (5.0)**	**3 (6.4)**	**3 (6.0)**
狭心症	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
急性心不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
心肺停止	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
神経系障害	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**1 (2.5)**	**2 (4.3)**	**3 (6.0)**
アカシジア	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.0)
意識変容状態	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
意識レベルの低下	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
発熱	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
多臓器不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
脱水	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
高カリウム血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
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**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
癌疼痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
腫瘍熱	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
眼障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
網膜剥離	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
胃腸障害	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
胃腸出血	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
肝機能異常	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
胸水	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1

6.2.9.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 33 に示す。

試験全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象は ITT 集団 50 名中 13 名（26.0%）に発現した。

全体での SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象で、発現割合 10%以上の事象は認められなかった。最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は「血液およびリンパ系障害」（4 名、8.0%）、「心臓障害」（4 名、8.0%）、「感染症および寄生虫症」（4 名、8.0%）であった。

全体での PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」、「血小板減少症」、「心房細動」が各 2 名（4.0%）に認められた以外、いずれの事象も各 1 名のみの発現であった。

Table 33: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
治験薬の投与中止に至った有害事象	**0**	**3 (42.9)**	**10 (25.0)**	**13 (27.7)**	**13 (26.0)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**4 (10.0)**	**4 (8.5)**	**4 (8.0)**
好中球減少症	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
血小板減少症	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
心臓障害	**0**	**1 (14.3)**	**3 (7.5)**	**4 (8.5)**	**4 (8.0)**
心房細動	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
心肺停止	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
上室性期外収縮	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (28.6)**	**2 (5.0)**	**4 (8.5)**	**4 (8.0)**
細菌感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
B 型肝炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
敗血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**3 (7.5)**	**3 (6.4)**	**3 (6.0)**
高カリウム血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
低カリウム血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
低マグネシウム血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
低リン酸血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
多臓器不全	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.8

6.2.9.9.　治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 34 に示す。

試験全体で、治験薬の減量に至った有害事象は ITT 集団 50 名中 21 名（42.0%）に発現した。

全体での SOC 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（13 名、26.0%）であった。

全体での PT 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（8 名、16.0%）、「血小板減少症」（6 名、12.0%）であった。

Table 34: 治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
治験薬の減量に至った有害事象	**0**	**4 (57.1)**	**17 (42.5)**	**21 (44.7)**	**21 (42.0)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (28.6)**	**11 (27.5)**	**13 (27.7)**	**13 (26.0)**
好中球減少症	0	1 (14.3)	7 (17.5)	8 (17.0)	8 (16.0)
血小板減少症	0	2 (28.6)	4 (10.0)	6 (12.8)	6 (12.0)
心臓障害	**0**	**1 (14.3)**	**3 (7.5)**	**4 (8.5)**	**4 (8.0)**
心房細動	0	1 (14.3)	3 (7.5)	4 (8.5)	4 (8.0)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
高尿酸血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
低リン酸血症	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
悪心	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (14.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)
神経系障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
味覚異常	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.12

6.2.9.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 35 に示す。

試験全体で、治験薬の休薬に至った有害事象は ITT 集団 50 名中 28 名（56.0%）に発現した。

全体での SOC 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（21 名、42.0%）であった。

全体での PT 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（13 名、26.0%）、「好中球減少症」（9 名、18.0%）であった。

Table 35: 治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（ITT 集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計 n (%)	全体 n (%)
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)		
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
治験薬の休薬に至った有害事象	**1 (33.3)**	**4 (57.1)**	**23 (57.5)**	**27 (57.4)**	**28 (56.0)**
血液およびリンパ系障害	**1 (33.3)**	**3 (42.9)**	**17 (42.5)**	**20 (42.6)**	**21 (42.0)**
血小板減少症	1 (33.3)	2 (28.6)	10 (25.0)	12 (25.5)	13 (26.0)
好中球減少症	0	1 (14.3)	8 (20.0)	9 (19.1)	9 (18.0)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**2 (5.0)**	**3 (6.4)**	**4 (8.0)**
インフルエンザ	0	1 (14.3)	1 (2.5)	2 (4.3)	2 (4.0)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (2.5)	1 (2.1)	2 (4.0)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (14.3)**	**3 (7.5)**	**4 (8.5)**	**4 (8.0)**
低カリウム血症	0	1 (14.3)	2 (5.0)	3 (6.4)	3 (6.0)
低リン酸血症	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	第 1 相期		第 2 相期	14 mg/m^2 の合計	全体
	9 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	14 mg/m^2 n (%)	n (%)	n (%)
ITT 集団	**3**	**7**	**40**	**47**	**50**
心臓障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
心房細動	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
胃腸障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
悪心	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
神経系障害	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**2 (4.3)**	**2 (4.0)**
味覚異常	0	0	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**1 (2.1)**	**1 (2.0)**
発疹	0	0	1 (2.5)	1 (2.1)	1 (2.0)

有害事象名は MedDRA version 14.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.14

6.2.9.11. 臨床検査

6.2.9.11.1. 血液学的検査

第 2 相期の治験薬投与開始前後で血液学的検査値が揃っている患者を対象に、ベースライン値と治験薬投与開始後の最悪値とのグレードのシフトテーブルを Table 36 に示す。

第 2 相期（40 名）の血液学的検査値で、治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 にシフトした患者は、リンパ球絶対数で 26 名、好中球絶対数で 20 名、白血球数で 19 名、血小板数で 16 名、ヘモグロビン濃度で 8 名であった。また、治験薬投与開始前にグレード 3 で投与開始後にグレード 4 へシフトした患者がリンパ球絶対数で 6 名認められた。

Table 36: 血液学的検査値のグレードのシフトテーブル（ITT 集団）

血液学的検査項目	N[a]	ベースライン値のグレード[b]	治験薬投与開始後の最悪値のグレード					
			正常 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	計 n (%)
リンパ球絶対数	40	正常	1 (2.5)	0	5 (12.5)	6 (15.0)	2 (5.0)	14 (35.0)
		グレード 1	0	0	1 (2.5)	4 (10.0)	0	5 (12.5)
		グレード 2	0	0	0	11 (27.5)	3 (7.5)	14 (35.0)
		グレード 3	0	0	0	1 (2.5)	6 (15.0)	7 (17.5)
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	1 (2.5)	0	6 (15.0)	22 (55.0)	11 (27.5)	-
好中球絶対数	40	正常	6 (15.0)	4 (10.0)	10 (25.0)	16 (40.0)	2 (5.0)	38 (95.0)
		グレード 1	0	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)
		グレード 2	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	6 (15.0)	4 (10.0)	10 (25.0)	17 (42.5)	3 (7.5)	-
ヘモグロビン濃度	40	正常	3 (7.5)	6 (15.0)	1 (2.5)	0	0	10 (25.0)
		グレード 1	0	7 (17.5)	9 (22.5)	4 (10.0)	0	20 (50.0)
		グレード 2	0	0	6 (15.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	10 (25.0)
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	3 (7.5)	13 (32.5)	16 (40.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	-

血液学的検査項目	N[a]	ベースライン値のグレード[b]	治験薬投与開始後の最悪値のグレード					
			正常 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	計 n (%)
血小板数	40	正常	0	13 (32.5)	10 (25.0)	7 (17.5)	3 (7.5)	33 (82.5)
		グレード 1	0	1 (2.5)	0	4 (10.0)	2 (5.0)	7 (17.5)
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	0	14 (35.0)	10 (25.0)	11 (27.5)	5 (12.5)	-
白血球数	40	正常	3 (7.5)	6 (15.0)	11 (27.5)	11 (27.5)	0	31 (77.5)
		グレード 1	0	0	1 (2.5)	5 (12.5)	0	6 (15.0)
		グレード 2	0	0	0	3 (7.5)	0	3 (7.5)
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	3 (7.5)	6 (15.0)	12 (30.0)	19 (47.5)	0	-

[a] 治験薬投与開始前後で血液学的検査値が揃っている患者数
[b] NCI CTCAE version 3.0
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.4

6.2.9.11.2. 血液生化学的検査

第 2 相期の治験薬投与開始前後で血液生学的検査値が揃っている患者を対象に、ベースライン値と治験薬投与開始後の最悪値とのグレードのシフトテーブルを Table 37 に示す。

第 2 相期（40 名）の血液生化学的検査値で、治験薬投与開始前の正常、グレード 1 又は 2 から投与開始後にグレード 3 又は 4 にシフトした患者は、尿酸で 9 名、無機リンで 6 名、マグネシウム、ナトリウムで各 4 名、ALT で 3 名、AST で 2 名、カリウムで 2 名、総ビリルビンで 1 名であった。また、治験薬投与開始前にグレード 3 で投与開始後にグレード 4 へシフトした患者はいなかった。

Table 37: 血液生化学的検査値のグレードのシフトテーブル（ITT 集団）

血液生化学的検査項目	N[a]	ベースライン値のグレード[b]	治験薬投与開始後の最悪値のグレード					
			正常 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	計 n (%)
アルカリホスファターゼ	40	正常	19 (47.5)	10 (25.0)	0	0	0	29 (72.5)
		グレード 1	1 (2.5)	8 (20.0)	2 (5.0)	0	0	11 (27.5)
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	20 (50.0)	18 (45.0)	2 (5.0)	0	0	-
ALT	40	正常	25 (62.5)	7 (17.5)	4 (10.0)	2 (5.0)	0	38 (95.0)
		グレード 1	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	2 (5.0)
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	25 (62.5)	8 (20.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0	-

血液生化学的検査項目	N[a]	ベースライン値のグレード[b]	治験薬投与開始後の最悪値のグレード					
			正常 n (%)	グレード1 n (%)	グレード2 n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	計 n (%)
AST	40	正常	19 (47.5)	8 (20.0)	5 (12.5)	1 (2.5)	0	33 (82.5)
		グレード1	0	4 (10.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	0	7 (17.5)
		グレード2	0	0	0	0	0	0
		グレード3	0	0	0	0	0	0
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	19 (47.5)	12 (30.0)	7 (17.5)	2 (5.0)	0	-
アルブミン	40	正常	10 (25.0)	10 (25.0)	1 (2.5)	0	0	21 (52.5)
		グレード1	0	10 (25.0)	5 (12.5)	0	0	15 (37.5)
		グレード2	0	0	3 (7.5)	0	0	3 (7.5)
		グレード3	0	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	10 (25.0)	20 (50.0)	9 (22.5)	1 (2.5)	0	-
カルシウム	40	正常	16 (40.0)	17 (42.5)	1 (2.5)	0	0	34 (85.0)
		グレード1	0	5 (12.5)	0	0	0	5 (12.5)
		グレード2	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
		グレード3	0	0	0	0	0	0
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	16 (40.0)	22 (55.0)	2 (5.0)	0	0	-
補正カルシウム	40	正常	16 (40.0)	17 (42.5)	1 (2.5)	0	0	34 (85.0)
		グレード1	0	5 (12.5)	0	0	0	5 (12.5)
		グレード2	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)
		グレード3	0	0	0	0	0	0
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	16 (40.0)	22 (55.0)	2 (5.0)	0	0	-
クレアチニン	40	正常	27 (67.5)	7 (17.5)	3 (7.5)	0	0	37 (92.5)
		グレード1	0	2 (5.0)	1 (2.5)	0	0	3 (7.5)
		グレード2	0	0	0	0	0	0
		グレード3	0	0	0	0	0	0
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	27 (67.5)	9 (22.5)	4 (10.0)	0	0	-
無機リン	40	正常	20 (50.0)	1 (2.5)	13 (32.5)	4 (10.0)	0	38 (95.0)
		グレード1	0	0	0	0	0	0
		グレード2	0	0	0	2 (5.0)	0	2 (5.0)
		グレード3	0	0	0	0	0	0
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	20 (50.0)	1 (2.5)	13 (32.5)	6 (15.0)	0	-
マグネシウム	40	正常	20 (50.0)	12 (30.0)	0	4 (10.0)	0	36 (90.0)
		グレード1	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	2 (5.0)
		グレード2	0	0	0	0	0	0
		グレード3	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)	0	2 (5.0)
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	21 (52.5)	14 (35.0)	0	5 (12.5)	0	-
カリウム	40	正常	15 (37.5)	21 (52.5)	2 (5.0)	0	1 (2.5)	39 (97.5)
		グレード1	0	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.5)
		グレード2	0	0	0	0	0	0
		グレード3	0	0	0	0	0	0
		グレード4	0	0	0	0	0	0
		計	15 (37.5)	21 (52.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	-

血液生化学的検査項目	N[a]	ベースライン値のグレード[b]	治験薬投与開始後の最悪値のグレード					
			正常 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	計 n (%)
ナトリウム	40	正常	15 (37.5)	16 (40.0)	0	2 (5.0)	0	33 (82.5)
		グレード 1	0	5 (12.5)	0	2 (5.0)	0	7 (17.5)
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	15 (37.5)	21 (52.5)	0	4 (10.0)	0	-
総ビリルビン	40	正常	34 (85.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	0	40 (100.0)
		グレード 1	0	0	0	0	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	0	0	0	0	0	0
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	34 (85.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	0	-
尿酸	40	正常	29 (72.5)	0	0	6 (15.0)	3 (7.5)	38 (95.0)
		グレード 1	0	0	0	0	0	0
		グレード 2	0	0	0	0	0	0
		グレード 3	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)	0	2 (5.0)
		グレード 4	0	0	0	0	0	0
		計	30 (75.0)	0	0	7 (17.5)	3 (7.5)	-

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
[a] 治験薬投与開始前後で血液生化学的検査値が揃っている患者数
[b] NCI CTCAE version 3.0
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.5

6.2.9.12. バイタルサイン

試験全体をとおして、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）に臨床的に重要な変化はみられなかった。

6.2.9.13. 心電図

心電図異常の有無の治験薬投与開始前から治験薬投与開始後へのシフトテーブル（中央評価）を Table 38 に示す。

心電図所見が治験薬投与開始前に「正常」又は「臨床的に重要でない異常」であった患者で、治験薬投与開始後に「臨床的に重要な異常」を示した患者は、第 1 相期の 9 mg/m^2 群で 3 名中 1 名、14 mg/m^2 群で 7 名中 3 名、第 2 相期で 40 名中 18 名であった。

心電図異常関連の有害事象としては、「心電図 QT 延長」が 3 名（6.0%）（第 1 相期 14 mg/m^2 群 2 名及び第 2 相期 1 名）、「心電図 ST-T 変化」、「心電図 ST-T 部分上昇」、「心電図 T 波逆転」が各 1 名（2.0%）（いずれも第 1 相期 14 mg/m^2 群）に認められた（Table 27）。いずれの事象もグレード 2 以下（グレード 2 が 2 事象、グレード 1 が 4 事象）であった。

Table 38: 心電図所見のシフトテーブル（中央評価、ITT 集団）

			治験薬投与開始後の最悪値 n (%)			
	N[a]	ベースライン値	正常	臨床的に重要でない異常	臨床的に重要な異常	計
第 1 相期 9 mg/m^2	3	正常	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
		臨床的に重要でない異常	0	0	0	0
		臨床的に重要な異常	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)
		計	0	0	3 (100.0)	-
第 1 相期 14 mg/m^2	7	正常	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)
		臨床的に重要でない異常	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
		臨床的に重要な異常	0	0	4 (57.1)	4 (57.1)
		計	0	0	7 (100.0)	-
第 2 相期 14 mg/m^2	40	正常	6 (15.0)	1 (2.5)	15 (37.5)	22 (55.0)
		臨床的に重要でない異常	1 (2.5)	0	3 (7.5)	4 (10.0)
		臨床的に重要な異常	0	0	14 (35.0)	14 (35.0)
		計	7 (17.5)	1 (2.5)	32 (80.0)	-

[a] 治験薬投与開始前後で心電図データが揃っている患者数
データカットオフ日：2015 年 7 月 28 日
Source: 5.3.5.2.1 項 ROMI-TCL-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.15

6.2.9.14. 安全性の結論

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者を対象にロミデプシンの安全性を評価した。

2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点で、試験全体での治験薬投与期間の中央値は 12.93 週（範囲 0.1～184.3 週）であった。

第 1 相期でロミデプシン 9 mg/m^2 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注し、サイクル 1 での DLT の発現状況を評価した結果、いずれの用量でも DLT は認められず、第 2 相期での推奨用量は 14 mg/m^2 と決定された。

有害事象は第 1 相期及び第 2 相期の ITT 集団 50 名全員に発現した。主な有害事象は「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「発熱」、「味覚異常」、「食欲減退」、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「貧血」、「便秘」、「疲労」であった。

また、主なグレード 3 以上の有害事象として「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「白血球減少症」、「血小板減少症」などが発現し、また、「サイトメガロウイルス感染」や「発熱」といった重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 2 名（4.0%）に認められた。

心電図では、治験薬投与開始前に「正常」又は「臨床的に重要でない異常」であった患者で、治験薬投与開始後に「臨床的に重要な異常」を示した患者が第 1 相期の 9 mg/m^2 群で 1 名、14 mg/m^2 群で 3 名、第 2 相期で 18 名であった。その他、臨床検査、バイタルサイン等に臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、その安全性プロファイルは総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。

6.3. 全体の結論

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者又は CTCL 患者にロミデプシン 9 mg/m^2 又は 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、いずれの用量でも DLT は認められず、当該患者での推奨用量は 14 mg/m^2 と決定された。

また、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したとき、良好な奏効反応が認められ、一定の有効性が示された。また、安全性ではグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

以上のことから、ロミデプシンは再発又は難治性の PTCL 患者に対して有用な新規の治療薬になり得ると考えられた。

6.4. 付録

6.4.1. PTCL に対する有効性の主要評価に用いた効果判定基準

Table 39: mIWC 1999 による治療効果判定

総合効果	標的病変の2方向積和	非標的病変		肝腫大、脾腫、腎腫大	腫瘍関連症状 腫瘍関連検査値異常	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陰性	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	不確定	なし
PR	75%以上縮小	正常	消失	消失	正常	陽性	なし
	50%以上縮小	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	正常又は非増悪	問わない（未検可）	なし
SD	50%未満縮小かつ50%未満増大	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	正常又は非増悪	問わない（未検可）	なし
PD/RD	50%以上増大	増大	増大	増悪	増悪	陰性化後の陽性	あり

6.4.2. CTCL に対する有効性の主要評価に用いた効果判定基準

OPDREC（Table 40）は皮膚病変評価に通常使用する Severity-Weighted Assessment Tool（SWAT）（紅皮症を伴わない患者）及び Erythroderma score（紅皮症を伴う患者）に、リンパ節（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors［RECIST］を用いる）と血液病変の評価基準を加えたものである。

Table 40: OPDREC による治療効果判定

総合効果 [a]	紅皮症を伴わない患者（皮膚病変の評価に SWAT を使用）	紅皮症を伴う患者（皮膚病変の評価に Erythroderma score を使用）
完全奏効（CR）	皮膚紅斑、皮膚局面、皮膚腫瘤の完全消失。 異常リンパ節が認められない。 血中循環 Sézary 細胞の消失。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。 皮膚生検により CR と確認された。	紅皮症の完全消失。 異常リンパ節が認められない。 血中循環 Sézary 細胞の消失。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。 皮膚生検により CR と確認された。
臨床的完全奏効（CCR）	皮膚紅斑、皮膚局面、皮膚腫瘤の完全消失。 異常リンパ節が認められない。 血中循環 Sézary 細胞の消失。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。	紅皮症の完全消失。 異常リンパ節が認められない。 血中循環 Sézary 細胞の消失。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。
部分奏効（PR）	50%以上の改善（⊿皮膚＋⊿リンパ節＋⊿末梢血）。 少なくとも⊿皮膚 30%以上の改善。 リンパ節及び Sézary 細胞の悪化が認められない。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。	50%以上の改善（⊿皮膚＋⊿リンパ節＋⊿末梢血）。 少なくとも⊿皮膚 30%以上の改善。 リンパ節及び Sézary 細胞の悪化が認められない。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。
病勢安定（SD）	（⊿皮膚＋⊿リンパ節＋⊿末梢血）の合計が、PR とする十分な改善が認められない、又は PD とする悪化が認められない。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。	（⊿皮膚＋⊿リンパ節＋⊿末梢血）の合計が、PR とする十分な改善が認められない、又は PD とする悪化が認められない。 新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められない。
病勢進行（PD）	新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められる。 又は、⊿皮膚にて 15%を超える悪化と（⊿皮膚＋⊿リンパ節＋⊿末梢血）の合計にて 25%を超える悪化が認められる。	新腫瘤（皮膚又は皮膚以外）が認められる。 又は、⊿皮膚にて 15%を超える悪化と（⊿皮膚＋⊿リンパ節＋⊿末梢血）の合計にて 25%を超える悪化が認められる。

[a] CR、CCR、PR の分類は、初回評価の少なくとも 1 ヵ月後の再評価により確定したものであること。さらに、CTCL の変動する性質を考慮して、PD も評価の確定又は明確な病勢進行であることが治験責任医師によって判断されていること。

注：もし個々の局面への放射線照射が効果のみられている患者で必要な場合、照射された病変は効果判定対象とならない。これらの患者は CCR 及び CR の評価に適格ではないが、評価基準を満たす場合は PR とする。

⊿皮膚（紅皮症を伴わない患者）：Weighted Body Surface Area（WBSA）評価のベースラインからの合計スコアへの変化の割合（%）

⊿皮膚（紅皮症を伴う患者）：Erythroderma Scale に基づいたベースラインからの合計スコアへの変化の割合（%）

⊿リンパ節：診察又は/及び CT スキャンに基づいたベースラインからの異常リンパ節（長径の和）のサイズの変化の割合（%）

⊿末梢血：ベースラインからの Sézary 細胞の絶対数の変化の割合（%）

6.5. 個別患者の詳細

ROMI-TCL-001 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 03			
Treatment Arm: 1st step 9 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]
Medical History [1]: AKATHISIA, RHINITIS ALLERGIC, ASTHMA, DERMATITIS ATOPIC, CANCER PAIN, CHOLELITHIASIS, CONSTIPATION, DENTAL CARIES, UTERINE LEIOMYOMA, DEEP VEIN THROMBOSIS, OVARIAN CYST, REFLUX OESOPHAGITIS			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1290			
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM, ALLOPURINOL, ALPRAZOLAM, AMOXICILLIN TRIHYDRATE, ANTIBIOTICS-RESISTANT LACTIC ACID BACTERIAE, AZULENE, BACTRIM, BFLUID, BIPERIDEN, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, CELECOXIB, DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE, DIPHENHYDRAMINE, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, FELBINAC, FUROSEMIDE, HEPARINOID, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, KETOPROFEN, LACTEC, LEVOFLOXACIN, LORNOXICAM, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, MEQUITAZINE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, OMEPRAZOLE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, REBAMIPIDE, SENNOSIDE A+B, SERETIDE, SODIUM CHLORIDE, SODIUM GUALENATE, SODIUM PICOSULFATE, SOLDEM 3A, TEPRENONE, TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, AKATHISIA, ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, BACK PAIN, BILIARY COLIC, BLOOD PHOSPHORUS INCREASED, BLOOD UREA INCREASED, CONTUSION, DECREASED APPETITE, DENTAL CARIES, DIARRHOEA, DYSGEUSIA, FATIGUE, GASTRITIS, HAEMOGLOBIN DECREASED, HEADACHE, HYPERMAGNESAEMIA, HYPERURICAEMIA, HYPOTENSION, HYPOTHERMIA, INFLUENZA, INSOMNIA, LEUKOPENIA, LONG QT SYNDROME, LYMPHOPENIA, MUSCULOSKELETAL STIFFNESS, NASOPHARYNGITIS, NAUSEA, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, OSTEOARTHRITIS, PERIARTHRITIS, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY, PYREXIA, RASH MACULAR, SOMNOLENCE, THROMBOCYTOPENIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VITREOUS FLOATERS, VOMITING, WEIGHT DECREASED			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
アカシジア	AKATHISIA	Day 23	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
アカシジア	AKATHISIA	Day 24	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	1

治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「アカシジア」との因果関係は、直近のprochlorperazineの使用によるもので、関連なしと考えられる。当該患者には治験薬投与前にアカシジアの既往歴があり、当該事象は制吐薬投与が原因となった可能性が高いと考えられる。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 04			
Treatment Arm: 1st step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: CONSTIPATION, DIABETES MELLITUS, INSOMNIA, PERIODONTITIS, TINEA PEDIS			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 142			
Concomitant Medication [2]: AUGMENTIN, BACTRIM, BARSEB, BECLOMETASONE DIPROPIONATE, CLINDAMYCIN PHOSPHATE, CLOBETASOL PROPIONATE, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, FLUCONAZOLE, FLUMAZENIL, HEPARINOID, INSULIN HUMAN, KETOTIFEN FUMARATE, LIRANAFTATE, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, MICAFUNGIN SODIUM, MIDAZOLAM, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PETHIDINE HYDROCHLORIDE, PREDNISOLONE, SENNOSIDE A+B, SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE, SODIUM PICOSULFATE, VORICONAZOLE, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event [3]: DECREASED APPETITE, DYSGEUSIA, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED, HYPERKALAEMIA, INFECTION, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA, PNEUMONITIS, PYREXIA, RENAL FUNCTION TEST ABNORMAL, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR ASSOCIATED FEVER, VOMITING			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA	Day 81	SUSPECTED	DOSE REDUCED	YES	3
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA	Day 92	SUSPECTED	DOSE REDUCED	YES	1

治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「ニューモシスティスカリニ肺炎」との時間的関連性から因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。当該事象は休薬で回復したと考えられた。治験担当医師の報告によるとリンパ球数減少が治験薬投与開始前から認められていた。事前のCHOP（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone）療法投与時にST（sulfamethoxazole、trimethoprim）合剤が予防的に投与されたが、治験薬の投与開始時に中止された。CHOP療法は治験薬の投与開始前に病勢コントロールのために実施された。当該事象と基礎疾患の関連性が疑われるが、治験薬との関連性は否定できなかった。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 05			
Treatment Arm: 1st step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE, CONSTIPATION, COUGH, CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, FATIGUE, HYPERURICAEMIA, INSOMNIA, NEUROPATHY PERIPHERAL, OROPHARYNGEAL DISCOMFORT, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, RASH PRURITIC			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 143			
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, CHLORHEXIDINE GLUCONATE, CODEINE PHOSPHATE, COOL ONE SEKIDOME, DEQUALINIUM CHLORIDE, DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE, ENTECAVIR MONOHYDRATE, FLUNITRAZEPAM, HEPARINOID, KETOTIFEN FUMARATE, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, METOCLOPRAMIDE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PENTAMIDINE ISETHIONATE, POVIDONE-IODINE, SALBUTAMOL SULFATE, SENNOSIDE A+B, SILODOSIN, SODIUM GUALENATE, SOLDEM 3A, TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE, TEPRENONE, UREA, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL DISCOMFORT, ANAEMIA, COUGH, DECREASED APPETITE, ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION, EXCORIATION, HENOCH-SCHONLEIN PURPURA, HYPOXIA, INJECTION SITE REACTION, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, MALAISE, NEUTROPENIA, THROMBOCYTOPENIA			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
B型肝炎	HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION	Day 153	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	3

治験依頼者の見解：患者は末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）（診断日不明）のロミデプシン治療の5ヵ月後に「B型肝炎ウイルス再活性化」と診断された。cyclophosphamide、adriamycin、vincristine、prednisoneによる治療歴があった。当該患者にはサイトメガロウイルス（CMV）感染の既往歴はあったが、肝炎の既往歴はなかった。しかし、スクリーニング時の血清検査でB型肝炎ウイルス（HBc）抗体が陽性で既往歴と一致しなかった。さらに、2週後の検査結果は再活性化がコントロールされていることを裏付けており、entecavirの処方後に複製がないことが示され、想定より早く正常化した。したがって、再活性化の診断には疑義があることから、報告内容を明確にするため、血液検体の採取と結果の正確な時期、血清学的な既往歴、リスク反応、事象に対する追跡調査や治療の情報を追加で要請中である。ロミデプシン治療と「B型肝炎ウイルス再活性化」との因果関係は、報告者の判定のとおり、疑われると考えられた。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 06						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: ANGINA UNSTABLE, OTITIS MEDIA, COUGH, DENTAL CARIES, DIVERTICULITIS INTESTINAL HAEMORRHAGIC, DRY SKIN, DYSLIPIDAEMIA, HERPES ZOSTER, VOCAL CORD PARALYSIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 43						
Concomitant Medication [2]: ACETYLSALICYLIC ACID, ACICLOVIR, AUGMENTIN, AZULENE, BACTRIM, BFLUID, BIFIDOBACTERIUM LONGUM, CARBOCISTEINE, CARVEDILOL, CLOPIDOGREL BISULFATE, CODEINE PHOSPHATE, DEXAMETHASONE, FEBUXOSTAT, FUROSEMIDE, HEPARINOID, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LANSOPRAZOLE, PARACETAMOL, PITAVASTATIN CALCIUM, SODIUM GUALENATE, SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION, STREPTOCOCCUS FAECALIS						
Non-Serious Adverse Event [3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSGEUSIA, FATIGUE, HYPOALBUMINAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PAIN, PERIODONTAL DISEASE, PYREXIA, SKIN EROSION, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR LYSIS SYNDROME						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腫瘍熱	TUMOR FEVER	Day 18	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	SECOND PRIMARY CANCER (DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA)	Day 62	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「腫瘍熱」との因果関係は、基礎疾患の進行により関連なしと考えられる。また、当該患者は投与開始前から発熱していた。 当該患者は、PTCL／皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）に対するロミデプシン治療の2ヵ月後に二次発がん「びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫」と診断された。治験登録前に、当該患者は8コースのCHOP療法及びforodesin投与を受け、基礎疾患の病勢進行後に治験薬の投与が開始された。事象発現時のPTCL/CTCLのステージや治験薬による治療効果の情報は提供されたが、個人／家族の腫瘍歴や曝露歴などの既往歴やリスク因子の情報は提供されなかった。治験担当医師はロミデプシン治療と「びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫」との因果関係は疑われるが、他の要因として基礎疾患も考慮されると判定した。Celgene社は、ロミデプシンの曝露量が限定的であり、また、既存病変の増大の明らかな徴候がみられたこと（確認必要）から、この因果関係の判定を疑問視している。追加情報を要請する予定である。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 07						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: COMPRESSION FRACTURE, CONSTIPATION, HYPERLIPIDAEMIA, OSTEOPOROSIS, POST HERPETIC NEURALGIA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 89						
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, BACTRIM, CHLORPHENAMINE MALEATE, CLOBETASOL PROPIONATE, DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE, FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE, GANCICLOVIR, HEPARINOID, HYDROXYZINE EMBONATE, KETOPROFEN, KETOTIFEN FUMARATE, LANSOPRAZOLE, MAGNESIUM OXIDE, MENTHA X PIPERITA, OLEA EUROPAEA OIL, PARACETAMOL, POTASSIUM CHLORIDE, PRAVASTATIN SODIUM, PREDNISOLONE, SODIUM CHLORIDE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE, VALGANCICLOVIR HYDROCHLORIDE, ZOLPIDEM TARTRATE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ARTHRALGIA, CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSGEUSIA, HYPONATRAEMIA, INJECTION SITE REACTION, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NAUSEA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
サイトメガロウイルス感染	CYTOMEGALOVIRAL INFECTIONS	Day 15	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「サイトメガロウイルス感染」との時間的関連性は因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患である進行性／再発性のPTCL、併用薬のprednisolone、リンパ球減少症の合併による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 08						
Treatment Arm: 1st step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: CATARACT, CONSTIPATION, HYPERKERATOSIS, DRY SKIN, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INSOMNIA, IRON DEFICIENCY ANAEMIA, TUBERCULOUS PLEURISY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 100						
Concomitant Medication [2]: AMIZET-B, BACTRIM, BFLUID, BROTIZOLAM, CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE, ENSURE, FILGRASTIM, FLUOROMETHOLONE, FULCALIQ, GLYCEOL, GLYCEROL, LANSOPRAZOLE, LIDOCAINE, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, MARZULENE S, MEROPENEM, MICAFUNGIN SODIUM, NEW LECICARBON, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PANTETHINE, PARACETAMOL, PHYSIO, POSTERISAN, RABEPRAZOLE SODIUM, RINGER-LACTATE, SENNOSIDE A+B, SODIUM ALGINATE, SODIUM CHLORIDE, SODIUM GUALENATE, SODIUM PHOSPHATE, SODIUM PICOSULFATE, SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE, UREA, VEEN D						
Non-Serious Adverse Event [3]: CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, HAEMOGLOBIN DECREASED, HAEMORRHAGE SUBCUTANEOUS, HAEMORRHOIDS, HYPONATRAEMIA, IRITIS, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, MALAISE, NAUSEA, NEUTROPENIA, PROTEINURIA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, URINARY TRACT INFECTION, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
胃腸出血	GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	Day 18	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
意識変容状態	DISTURBANCES IN CONSCIOUSNESS DUE TO PRIMARY DISEASE	Day 111	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
肺炎	PNEUMONIA	Day 111	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：患者は進行性PTCLで、「胃腸出血」はロミデプシンの投与3週後に発現した。当該患者は胃リンパ腫病変の既往歴（基礎疾患による）があり、支持療法としてlansoprazole、sodium azulene sulfonate及びsodium alginateが投与されていた。当該患者はメレナ及びヘモグロビン減少を発現していたと報告されているが、明らかな出血源は確認されていなかった。内視鏡検査は実施されなかった。また、血小板数の情報（ベースライン時及び事象発現時）も得られなかった。当該患者に赤血球輸血が実施され、出血はおさまった。治験薬の投与は変更せずに継続された。併用薬として感染症予防にST合剤が投与され、これが相乗効果となって胃腸出血に関連した可能性があった。治験担当医師は、盲腸に基礎疾患の病変があり、この病変は治験薬に反応して出血したかもしれないが、当該事象と治験薬の関連性はないと判断し、また、治験薬との直接的な関連性よりも、基礎疾患が当該事象の原因になった可能性が						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

高いと判断した。ロミデプシン治療と「胃腸出血」との因果関係は、交絡因子として基礎疾患があるため関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「肺炎」との時間的関連性は因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患及び免疫不全状態による可能性が考えられる。治験担当医師によると、当該患者には全身倦怠の悪化による嚥下障害があり、これが誤嚥性肺炎を引き起こした可能性がある。全身倦怠はおそらく基礎疾患によるものであった。ロミデプシン治療とPTCL悪化による「意識変容状態」との因果関係は、交絡因子として基礎疾患の悪化の自然経過があるため関連なしと考えられる。中枢神経系浸潤を伴うPTCLは放射線療法で治療されたが、病勢進行のため中止され、緩和治療に移行し、当該患者は最終的に死亡した。

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 09			
Treatment Arm: 1st step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: DERMATITIS ALLERGIC, ANGINA PECTORIS, GASTRITIS, CONSTIPATION, HYPERLIPIDAEMIA, INSOMNIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 240			
Concomitant Medication [2]: ACETYLSALICYLIC ACID, AMIZET-B, BACTRIM, BERIPLAST P, BFLUID, CARVEDILOL, CEFAZOLIN SODIUM, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, CLOPIDOGREL BISULFATE, DEXAMETHASONE, DILTIAZEM HYDROCHLORIDE, EPHEDRINE HYDROCHLORIDE, FENTANYL CITRATE, FILGRASTIM, FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE DISODIUM, FLURBIPROFEN, FUROSEMIDE, GANCICLOVIR, HEPARIN SODIUM, HETASTARCH, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE, INFLUENZA VACCINE, ISOSORBIDE DINITRATE, LANSOPRAZOLE, LEVOFLOXACIN, LIDOCAINE, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, MEROPENEM, MICAFUNGIN SODIUM, NICARDIPINE HYDROCHLORIDE, NICORANDIL, NOREPINEPHRINE, OLPRINONE HYDROCHLORIDE, PANTETHINE, PAPAVERINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE, PHYSIO, PITAVASTATIN CALCIUM, POTASSIUM CHLORIDE, POVIDONE-IODINE, PREDNISOLONE, PROPOFOL, PROTAMINE SULFATE, RABEPRAZOLE SODIUM, REBAMIPIDE, REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE, RINGER-LACTATE, ROCURONIUM BROMIDE, ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE, SEVOFLURANE, SODIUM CHLORIDE, SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE, SPIRONOLACTONE, ZOLPIDEM TARTRATE			
Non-Serious Adverse Event [3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ANGINA PECTORIS, BACK PAIN, BACTERIAL INFECTION, CAROTID ARTERIOSCLEROSIS, CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, DECREASED APPETITE, DYSGEUSIA, ERYTHEMA, FALL, HAEMOGLOBIN DECREASED, HYPERBILIRUBINAEMIA, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, HYPOTENSION, HYPOXIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, MALAISE, NAUSEA, NEUTROPENIA, PLEURAL EFFUSION, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, WEIGHT DECREASED			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
狭心症	AGGRAVATION OF ANGINA PECTORIS	Day 128	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
細菌感染	BACTERIAL INFECTION	Day 254	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	3
サイトメガロウイルス感染	CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	Day 254	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

治験依頼者の見解：患者はPTCLに対するロミデプシン治療中のサイクル4に「狭心症悪化」を発現した。ロミデプシン治療と当該事象との因果関係は、交絡因子として試験開始前の狭心症の既往歴があるため、治験担当医師は関連なしと判断した。治験担当医師は、心血管疾患の自然経過が原因となった可能性が高く、当該患者が高齢であったことと男性であったことがさらなるリスク因子であるとした。当該事象発現日の負荷試験は異常を示し、2週間後の心臓カテーテル検査では左前下行枝に病変が認められた。冠動脈バイパス移植が当該事象発現の1ヵ月後に実施された。当該事象によるロミデプシン治療の変更はなかった。

患者はPTCLに対するロミデプシン治療を9サイクル実施後、発熱により入院し、「サイトメガロウイルス感染」及び「細菌感染」と診断された。当該患者はC-反応性蛋白（CRP）の上昇及び抗生物質による臨床的改善から経験的に「細菌感染」と診断されたがその種類は特定されず、その後の診断でも確認されなかった。発熱は一時的に回復したが、再度体温が上昇し、その後CMV抗原が検知されたため、当該患者は2種類の感染を発現していると考えられた。当該患者は数種類の抗生物質及び抗ウイルス治療を受け、後に抗真菌薬が追加された。また、感染症に続発したと考えられた血球数減少のため、入院中に血小板輸血及び赤血球輸血が実施された。CRPが上昇したままで発熱も継続していたが、当該患者の臨床状態は改善したと考えられ、最終的に感染症は1ヵ月後に回復した。当該患者は治験薬投与を中止した。生検で基礎疾患の悪性リンパ腫の肝浸潤が確認され（患者の試験中止後に特定され、ロミデプシン治療とは関連なしと考えられた）、最終的に回復した発熱の別の原因と考えられた。ロミデプシン治療と「サイトメガロウイルス感染」及び「細菌感染」の時間的関連性として、治験担当医師によりロミデプシン治療が免疫不全状態を誘発したと考えられたため因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患の進行による可能性が高いと考えられる。

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 10						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: APPENDICITIS, CANCER PAIN, HYPERTENSION, INSOMNIA, RADIATION SKIN INJURY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 18						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, BACTRIM, BENIDIPINE HYDROCHLORIDE, BFLUID, BISOPROLOL FUMARATE, CELECOXIB, DIPHENHYDRAMINE, ELCATONIN, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, FUROSEMIDE, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LENOGRASTIM, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, MOSAPRIDE CITRATE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, POTACOL R, POTASSIUM CHLORIDE, SODIUM BICARBONATE, SOLITA-T1, VITAMEDIN, ZOLEDRONIC ACID, ZOLPIDEM TARTRATE						
Non-Serious Adverse Event [3]: CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, FATIGUE, HYPERCALCAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
急性心不全	ACUTE HEART FAILURE	Day 2	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：患者はロミデプシンの投与翌日に「急性心不全」と診断された。当該事象の発現2日前に腫瘍崩壊症候群の予防薬として高容量の補液の投与が開始された。患者は体重が増加（3日で3 kg）し、胸部に重さを感じた。治験担当医師は、「急性心不全」とロミデプシン治療の関連性はなく、補液の過量投与により体重増加に至ったためであると判断した。他の要因として、ESHAP（etoposide、methylprednisolone、cytarabine、cysplatin）の併用化学療法及び心不全の既往歴が考えられる。併用薬はbenidipine、bisoprolol、oxycodoneであった。当該患者の高血圧の既往歴がリスク因子になった可能性もある。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 11						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ANXIETY, DRY EYE, BREAST CANCER IN SITU, HYPERURICAEMIA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 421						
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, ATOVAQUONE, CARBAZOCHROME, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, ETIZOLAM, FAMOTIDINE, FEBUXOSTAT, FLUOROMETHOLONE, HYALURONIC ACID, LANSOPRAZOLE, LEVOFLOXACIN, OFLOXACIN, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PIP/TAZO, PL GRAN., POTASSIUM ASPARTATE, PREDNISOLONE, REBAMIPIDE, SOLDEM 3A, SOLITA-T1						
Non-Serious Adverse Event [3]: CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE, CYSTITIS, DYSGEUSIA, FATIGUE, HEADACHE, INJECTION SITE REACTION, LEUKOPENIA, MUCOSAL INFLAMMATION, NAUSEA, NEUTROPENIA, RASH, STOMATITIS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 113	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱」の時間的関連性から因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患のPTCL/CTCLによる可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 12						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: CONTRAST MEDIA ALLERGY, APPENDICITIS, DRY SKIN, PRURITUS, NEPHROLITHIASIS, RENAL CYST, MIGRAINE, OVARIAN CYST, RASH						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 72						
Concomitant Medication [2]: BACTRIM, BFLUID, CARBOCISTEINE, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, CEFTRIAXONE SODIUM, DIPHENHYDRAMINE, FILGRASTIM, FLURBIPROFEN AXETIL, LACTEC, LANSOPRAZOLE, MAGNESIUM OXIDE, NEW LECICARBON, PARACETAMOL, SODIUM CHLORIDE, SODIUM PICOSULFATE, SORBIT HARTMAN, VEEN D						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DYSGEUSIA, FATIGUE, HYPOPHOSPHATAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, RASH, THROMBOCYTOPENIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION, URINARY TRACT INFECTION, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	Day 74	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	Day 76	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「尿路感染」との時間的関連性から因果関係が疑われるが、他の要因として免疫不全状態に至った基礎疾患による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 13						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: DECREASED APPETITE, CANCER PAIN, DIABETES MELLITUS, OEDEMA PERIPHERAL, SKIN HYPERPIGMENTATION, SPINAL COMPRESSION FRACTURE, NAUSEA, PROSTATE CANCER, PLEURAL EFFUSION, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: CEFTRIAXONE SODIUM, CHLORPHENAMINE MALEATE, FELBINAC, FENTANYL CITRATE, FLURBIPROFEN AXETIL, LANSOPRAZOLE, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, SODIUM PICOSULFATE, STRONG NEO-MINOPHAGEN C, TEPRENONE, VEEN D						
Non-Serious Adverse Event [3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BLOOD URIC ACID INCREASED, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DECUBITUS ULCER, DEHYDRATION, FATIGUE, HEPATIC FUNCTION ABNORMAL, HYPERCALCAEMIA, HYPERHIDROSIS, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, INSOMNIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, PLEURAL EFFUSION, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
癌疼痛	WORSENING OF CANCER PAIN ASSOCIATED WITH WORSENING OF PRIMARY DISEASE	Day 26	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
脱水	DEHYDRATION ASSOCIATED WITH WORSENING OF PRIMARY DISEASE	Day 27	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
意識レベルの低下	DEPRESSED LEVEL OF CONSCIOUSNESS ASSOCIATED WITH WORSENING OF PRIMARY DISEASE	Day 27	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
肝機能異常	LIVER DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH WORSENING OF PRIMARY DISEASE	Day 27	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「原疾患（TCL）の悪化」に伴い発現した事象との因果関係は、基礎疾患の特性上関連なしと考えられる。						

Page 13

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 14						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: ATRIAL FIBRILLATION, PYREXIA, HYPERTENSION, PERITONITIS, GASTROINTESTINAL PERFORATION, RETINAL DETACHMENT, PERONEAL NERVE PALSY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 11						
Concomitant Medication [2]: ALBUMIN TANNATE, ALLOPURINOL, BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, BIFIDOBACTERIUM LONGUM, BROMFENAC SODIUM, CARTEOLOL HYDROCHLORIDE, CEFDINIR, DABIGATRAN ETEXILATE MESILATE, FILGRASTIM, HYALURONATE SODIUM, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LEVOFLOXACIN, MAGNESIUM OXIDE, MECOBALAMIN, PARACETAMOL, PHOSPHORIC ACID SODIUM, POTASSIUM ASPARTATE, POTASSIUM CHLORIDE, RABEPRAZOLE SODIUM, SCOPOLIA CARNIOLICA EXTRACT, SODIUM GUALENATE, WHITE SOFT PARAFFIN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, CONSTIPATION, DIARRHOEA, DYSGEUSIA, HYPOKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PYREXIA, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, VISION BLURRED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
網膜剥離	RETINAL DETACHMENT	Day 17	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「網膜剥離」の時間的関連性から因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患のPTCL及び当該患者の左目の網膜剥離の既往歴による可能性が考えられる。当該事象発現時、患者はロミデプシンの投与16日目であり、因果関係が疑われる。治験担当医師はロミデプシン治療と「網膜剥離」は関連ありと判断した。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 15						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: OEDEMA, GASTRIC ULCER						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 29						
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, BACTRIM, FUROSEMIDE, LANSOPRAZOLE, MAGNESIUM OXIDE, POTASSIUM ASPARTATE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, BLOOD UREA INCREASED, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DYSGEUSIA, DYSPNOEA, FACE OEDEMA, FATIGUE, HYPOALBUMINAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, LYMPHOPENIA, PROTEINURIA, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
胸水	PLEURAL EFFUSION	Day 36	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「胸水貯留」との因果関係は、交絡因子として基礎疾患のPTCLがあるため関連なしと考えられる。当該患者は胸腔穿刺を受け、胸液が検査に提出されたが、結果は提供されなかった。CTで縦隔に新病変が判明し、病勢進行によるものと判断された。胸部X線検査が再度実施されたが、胸水の再発は確認されなかった。治験薬の投与は中止された。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 01						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: CANCER PAIN, DIABETES MELLITUS, KERATOCONJUNCTIVITIS SICCA, HYPOALBUMINAEMIA, INGUINAL HERNIA, NEUROPATHY PERIPHERAL, SEASONAL ALLERGY, REFLUX OESOPHAGITIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, ALLOPURINOL, ANTIBIOTICS-RESISTANT LACTIC ACID BACTERIAE, BACTRIM, BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE, CALCIUM GLUCONATE, CLOSTRIDIUM BUTYRICUM, DIFLUPREDNATE, DOPAMINE HYDROCHLORIDE, DORIPENEM, EPINEPHRINE, FENTANYL CITRATE, FOSFLUCONAZOLE, GARENOXACIN MESILATE, GENTAMICIN SULFATE, GLIMEPIRIDE, GLUCOSE INJECTION, HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE, LANSOPRAZOLE, LIDOCAINE, LOXOPROFEN SODIUM, MAGNESIUM SULFATE, MEROPENEM, NOREPINEPHRINE, OFLOXACIN, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE, SODIUM BICARBONATE, SOLDEM 3A, SOLITA-T1, THROMBOMODULIN ALFA, VILDAGLIPTIN, WHITE SOFT PARAFFIN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANURIA, DECREASED APPETITE, DEHYDRATION, HAEMOGLOBIN DECREASED, THROMBOCYTOPENIA, TUMOUR LYSIS SYNDROME						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 8	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
心肺停止	CARDIOPULMONARY ARREST	Day 17	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	4
高カリウム血症	HYPERKALEMIA	Day 17	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	NO	4
多臓器不全	MULTIPLE ORGAN FAILURE	Day 17	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	4
敗血症	SEPSIS	Day 17	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	4

Page 16

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
多臓器不全	MULTIPLE ORGAN FAILURE	Day 23	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	5

治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱」の時間的関連性は因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患であるPTCLの進行又は再発、皮膚感染による可能性が考えられる。

臨床症状としては投与8日目に発熱が発現し、血液培養が実施されたが、結果は特定されなかった。当該患者に超広スペクトル注射剤の抗生物質Finibaxが投与された。その後患者は一時外泊したが帰院時に心肺停止を示し、蘇生後再入院した。当該患者は全身に毛細血管性出血の皮膚病変があり、「高カリウム血症」及び経口摂取の低下による脱水の原因となり、腎前性腎不全及び不整脈に至った可能性が高いと報告された。ロミデプシン治療は同日中止された。再度実施された血液培養で多剤耐性の緑膿菌敗血症が特定され、抗生物質が積極的に投与された。当該患者の血球数は回復したが、5日後に「多臓器不全」が原因で死亡した。治験担当医師は、時間的関連性によりロミデプシン治療と当該事象との因果関係は否定できないが、他の要因として原疾患による可能性が考えられると判断した。Celgene社はこの因果関係の判定に同意する。

経過詳細：当該患者はステージIIIのPTCLであった。PTCL診断を受けてから14.0年が経過しており、Day 1*に治験薬（ロミデプシン14 mg/m^2）投与が開始され、投与期間は8日間（1サイクル）であった。

患者の病歴は、花粉症、末梢神経障害、逆流性食道炎、鼠径ヘルニアであり、合併症は低アルブミン血症、乾性角結膜炎、糖尿病、癌疼痛であった。併用薬はclostridium butyricum、aciclovir、Bactrim、garenoxacin mesilate、glimepiride、lansoprazole、loxoprofen sodium、olopatadine hydrochloride、vildagliptin、lidocaine、betamethasone butyrate propionate、difluprednate、gentamicin sulfate、white soft paraffin、allopurinol、magnesium sulfate、granisetron hydrochlorideであった。

Day 8*、患者にグレード3の発熱（最高体温は40.7°C）が認められた。臨床検査値は、白血球数（基準値：3.6 ～ 9.6 × 10^3/μL）が20.3 × 10^3/μL（Day 8）、好中球絶対数（基準値：1.3788 ～ 7.1712 × 10^3/μL）が21.939 × 10^3/μL（Day 7）、6.2073 × 10^3/μL（Day 10）であった。治験薬（14 mg/m^2）の減量、休薬、又は投与中止は行われず、併用薬としてhuman normal immunoglobulin、loxoprofen sodium、hydrocortisone sodium succinate、doripenem、Soldem 3Aが投与され、治験担当医師は当該事象がDay 14*に回復したと判断し、一時外泊した。

Day 17*、患者は帰院時に病院の駐車場で心肺停止（グレード4）を起こし、救急外来に運ばれて心肺蘇生術が施された。静脈血ガス検査で、低血糖症、乳酸アシドーシス、高カリウム血症（グレード4）、血中乳酸脱水素酵素増加が認められた。心肺蘇生が行われた後に多臓器不全（グレード4）を引き起こし、集中治療室への入室が必要であった。同日、血液培養検査が再度実施され、多剤耐性菌が確認されたことから、治験担当医師は患者が同日、敗血症（グレード4）を発現したと判断した。臨床検査値は、アルブミン（基準値：4 ～ 5 g/dL）が1.2 g/dL、過剰塩基が26.3、血中尿素窒素（基準値：8 ～ 22 mg/dL）が36.4 mg/dL、CRP（基準値：≤0.30 mg/dL）が9.50 mg/dL、クレアチニン（基準値：0.6 ～ 1.1 mg/dL）が2.6 mg/dL、血中ブドウ糖（基準値：70 ～ 109 mg/dL）が18 mg/dL、ヘマトクリット（基準値：40.4% ～ 51.1%）が44.3%、ヘモグロビン（基準値：13.2 ～ 17.2 g/dL）が14.6 g/dL、乳酸塩が136、血小板数（基準値：148 ～ 339 × 10^3/μL）が30 × 10^3/μL、カリウム（基準値：3.6 ～ 4.9 mmol/L）が9 mmol/L、赤血球数（基準値：400 ～ 552 × 10^4/μL）が471 × 10^4/μL、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（基準値：13 ～ 33 IU/L）が62 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（基準値：6 ～ 30 IU/L）が36 IU/L、総蛋白（基準値：6.7 ～ 8.3 g/dL）

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

が2.6 g/dL、尿酸（基準値：3.6 ～ 7.0 mg/dL）が9.8 mg/dL、白血球数（基準値：3.6 ～ 9.6 × 10^3/μL）が41.5 × 10^3/μLであった。 心肺停止、多臓器不全、敗血症、高カリウム血症に対し治験薬投与は同日中止された。心肺停止の治療としてはepinephrine、dopamine hydrochloride、glucose injection、phenylephrine hydrochloride、sodium bicarbonateが投与され、心肺蘇生術が行われた。多臓器不全の治療としてはplasma、albumin human、concentrated platelets、lidocaine、fentanyl citrate、Solita-T1、calcium gluconate、dopamine hydrochloride、norepinephrine、glucose injection、sodium bicarbonate、複数の栄養素、dexmedetomidine hydrochloride、sodium chlorideが投与され、持続的血液濾過透析法、機械的換気が行われた。敗血症の治療としてaciclovir、Bactrim、fosfluconazole、meropenem、daptomycin、amikacin sulfate、ceftazidimeが投与された。高カリウム血症に対しては薬剤は投与されなかった。心肺停止はDay 17*中に回復し、高カリウム血症はDay 18*に回復したと判断された。 患者はDay 23*、多臓器不全のため死亡した。 治験担当医師は、発熱、心肺停止、多臓器不全、敗血症、高カリウム血症は治療薬との因果関係が疑われると判断した。すべての重篤な有害事象の主な原因は原疾患であるが、治験薬の投与（サイクル1のDay 8）から9日後に発現したため、治験薬との関連性も否定できない。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

ROMI-TCL-001試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 02						
Treatment Arm: 2nd step 14 mg/m^2	Race: JAPANESE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, CONSTIPATION, INSOMNIA, ATYPICAL MYCOBACTERIAL INFECTION, PNEUMOTHORAX, SPINAL COLUMN STENOSIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 43						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, BFLUID, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, CLARITHROMYCIN, DUYUNGSON, IMIDAFENACIN, ISOSORBIDE DINITRATE, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, MAGNESIUM SULFATE, MICAFUNGIN SODIUM, NAFTOPIDIL, PARACETAMOL, POTASSIUM ASPARTATE, POTASSIUM GLUCONATE, RABEPRAZOLE SODIUM, REBAMIPIDE, SENNOSIDE A+B, SODIUM CHLORIDE, SODIUM GUALENATE, SODIUM PICOSULFATE, SOLDEM 3A, SOLIFENACIN SUCCINATE, TRIAZOLAM						
Non-Serious Adverse Event [3]: CHILLS, DYSGEUSIA, HAEMOGLOBIN DECREASED, HYPOKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, HYPONATRAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INJECTION SITE REACTION, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, NAUSEA, NECK PAIN, NEUTROPENIA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
細菌性肺炎	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA PNEUMONIA	Day 57	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	3
細菌性肺炎	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA PNEUMONIA	Day 72	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	4
細菌性肺炎	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA PNEUMONIA	Day 73	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	5
治験依頼者の見解：患者はPTCLのロミデプシン治療中に「ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎」と診断された。治験薬投与開始数週間後にわずかな発熱とCRPの上昇がみられた。CTスキャンで肺炎の初期症状が示され、抗生物質の投与が開始された。治験薬は休薬された。当該患者は重篤な有害事象によりDay 73*に死亡した。治験担当医師はロミデプシン治療と当該患者の「ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎」による死亡の因果関係を関連なしと判断した。他の要因として基礎疾患のPTCLが考えられると報告された。						

PT = preferred term, Tx = treatment.
[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 14.0.
[2] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[3] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 14.0. NCI CTCAE version 3.0 is used for grading.

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

TABLE OF CONTENTS

7. 第 2 相試験【GPI-06-0002】（海外）....4
7.1. 試験の概要....4
7.2. 試験成績の詳細....9
7.2.1. 患者の内訳....9
7.2.2. 治験薬投与期間....9
7.2.3. 治験実施計画書からの逸脱....10
7.2.4. 解析対象集団....10
7.2.5. 患者背景....10
7.2.6. 有効性の結果....12
7.2.6.1. 最良奏効反応（奏効割合）....12
7.2.6.2. その他の副次評価項目....15
7.2.6.3. 有効性のサブグループ解析....17
7.2.6.4. 有効性の結論....18
7.2.7. 安全性の結果....19
7.2.7.1. 治験薬の曝露状況....19
7.2.7.2. 有害事象の概要....19
7.2.7.3. 有害事象....20
7.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象....28
7.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象....32
7.2.7.6. 死亡....35
7.2.7.7. 重篤な有害事象....37
7.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象....39
7.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象....40
7.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象....41
7.2.7.11. 臨床検査....43
7.2.7.12. バイタルサイン....45
7.2.7.13. 心電図....45
7.2.7.14. 安全性の結論....46
7.3. 全体の結論....46
7.4. 付録....47
7.5. 個別患者の詳細....48

LIST OF TABLES

Table 1: 第 2 相試験【GPI-06-0002】の概要 4
Table 2: 患者の内訳 9
Table 3: 治験薬投与期間（治験薬投与集団） 9
Table 4: 解析対象集団の定義 10
Table 5: 解析対象集団の内訳 10
Table 6: 患者背景（病理組織学的 PTCL 集団） 11
Table 7: ベースライン時の主な疾患特性（病理組織学的 PTCL 集団） 11
Table 8: 最良奏効反応（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 13
Table 9: 最良奏効反応（治験責任医師判定、病理組織学的 PTCL 集団） 13
Table 10: CT/MRI 検査を用いた画像診断による最良奏効反応（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 14
Table 11: CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断による最良奏効反応（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 14
Table 12: 奏効までの期間（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 15
Table 13: 奏効持続期間（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 16
Table 14: 無増悪期間（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 17
Table 15: 奏効割合に対するサブグループ解析（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団） 18
Table 16: 治験薬の曝露状況（治験薬投与集団） 19
Table 17: 有害事象の発現状況の概要（治験薬投与集団） 20
Table 18: すべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 20
Table 19: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 28
Table 20: グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 33
Table 21: 治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者一覧 36
Table 22: 死亡に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 36
Table 23: すべての重篤な有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 37
Table 24: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 40
Table 25: 治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 41
Table 26: 治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団） 42
Table 27: 血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（治験薬投与集団） 44
Table 28: 血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（治験薬投与集団） 44
Table 29: 治験薬投与期間中の QTcF 間隔及び QTcB 間隔の中心傾向解析（中央判定）（治験薬投与集団） 45

Table 30: 有害事象として報告された心電図異常（治験薬投与集団）.....46

LIST OF FIGURES

Figure 1: 完全奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）.....16
Figure 2:PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）.....16

7. 第 2 相試験【GPI-06-0002】（海外）

7.1. 試験の概要

全身治療歴のある再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に、海外で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：GPI-06-0002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 2 相試験【GPI-06-0002】の概要

治験の標題： 全身治療歴のある再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象に、ロミデプシンの有効性及び安全性を評価する第 2 相多施設共同オープンラベル試験	
治験実施計画書番号：GPI-06-0002	
治験実施施設：48 施設（米国 20 施設、EU 25 施設、オーストラリア 3 施設）	
治験期間： 最初の患者の登録日：2007 年 6 月 19 日 データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 なお、本試験は継続中である。	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 1．主要目的 全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシンを投与したときの有効性を評価する。主要評価項目は完全奏効割合（完全寛解［CR］又は不確定完全寛解［CRu］を示した患者の割合）であり、International Workshop Response Criteria（IWC）for non-Hodgkin's lymphomas（NHL）（Cheson, 1999）に基づいて設定した基準（modified IWC［mIWC］）を用いて評価する。 2．副次目的 全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシンを投与したときの奏効割合（CR、CRu 又は部分寛解［PR］を示した患者の割合）、奏効持続期間、無増悪期間（TTP）、忍容性、安全性、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status の変化を評価する。 3．探索的目的 mIWC に PET を導入した基準を用いて、治療効果を解析する。	
治験方法： 本試験は、全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同単群オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。 患者は試験登録前 2～4 週以内に適格性確認のためのスクリーニング検査を受けた。スクリーニング検査として、胸部、腹部、骨盤の造影 CT 検査を実施し、ベースライン時のリンパ節、節性病変、節外性病変を評価した。触知可能な頚部リンパ節が認められた場合は頚部 CT 検査も実施し、CT 検査用の造影剤の静注が禁忌の場合は胸部の単純 CT 検査及び腹部と骨盤の増強 MRI 検査を実施した。探索的評価用の F^{18}-FDG-PET 検査又は PET/CT 検査も実施した。脾腫及び肝腫脹の有無は身体所見で評価した。皮膚病変がある患者では、病変数が 10 を超える場合は病変を体表面積（BSA）評価法で測定し、10 以下の場合は直接測定することとし、いずれの場合も皮膚病変を撮影した。直近の治療で CR を示した患者又はベースライン時の血小板数が $< 100 \times 10^9$/L の患者では骨髄生検を実施した。その他、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図等も評価した。すべての患者が病理組織学的に PTCL であることが確認される必要があり、この確認は中央病理診断（試験登録時は必須ではない）及び各医療機関での診断の両方で実施された。 スクリーニング検査で適格であることが確認された患者は本試験に登録され、ロミデプシンが投与された。ロミデプシンの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目に 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）する方法であった。投与期間は 6 サイクルとし、病勢進行	

（PD）、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。6 サイクル完了時点で治療効果が認められた場合、7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。投与期間中は、各治験薬投与日に規定の観察・検査を実施した。また、治療効果の判定は 2 サイクルごとに実施し、節性病変及び節外性病変の評価では試験期間をとおして同じ方法を用いることとした。スクリーニング時に骨髄生検で骨髄浸潤が認められた患者では、CR 又は CRu の確定又は臨床的に必要な場合に骨髄生検を実施した。
患者の最終来院は治験薬の最終投与 30 日後又は早期投与中止時とし、投与期間中と同じ観察・検査を実施した。中止理由が PD 以外の場合には、PD、同意撤回又は次治療開始まで 2 ヵ月ごとに追跡調査した。

患者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：100 名以上
解析時　登録数：131 名
　　治験薬投与集団：131 名、病理組織学的 PTCL 集団：130 名、Per Protocol 集団：78 名

診断及び組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を本試験の登録適格者とした。

1) 病理組織学的に世界保健機関（WHO）分類で以下の PTCL と診断された患者：末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）、腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）、皮膚 γδT 細胞リンパ腫、形質転換型菌状息肉症、肝脾型 T 細胞リンパ腫（HSTL）、未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）、ALK 陽性 ALCL（ただし、ALK 陽性 ALCL の場合は自家幹細胞移植後の再発であること）
2) 年齢 18 歳以上の患者
3) 同意書に署名できる患者
4) 1 レジメン以上の全身治療を受けた後に PD 又は治療抵抗性を示した患者
5) IWC に基づく測定可能な病変、又は測定可能な皮膚病変を有する患者
6) ECOG performance status が 0～2 の患者
7) 血清カリウム ≥ 3.8 mmol/L かつマグネシウム ≥ 0.85 mmol/L の患者（補助剤投与により選択基準を満たす場合も登録可）
8) 妊娠可能な女性の場合、尿又は血清の妊娠反応検査が陰性である患者
9) 妊娠可能な女性の場合、治験薬投与期間中及び少なくとも治験薬投与終了後 1 ヵ月間は、有効な避妊方法（子宮内避妊器具、又はコンドームかペッサリーと殺精子剤の二重バリア法）を実施することに同意できる患者。男性の場合、治験薬投与期間中及び少なくとも治験薬投与終了後 3 ヵ月間は避妊することに同意できる患者

2.　除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

1) 中枢神経系のリンパ腫の存在が報告されている患者（脳転移が臨床的に疑われる場合のみ CT 又は MRI 検査で確認）
2) 治験薬投与開始前 4 週以内（ニトロソウレア系薬剤は 6 週以内）に化学療法又は免疫療法を受けた患者
3) 試験中（治験薬投与開始 7 日前から治験薬投与中止まで）に副腎皮質ステロイドを投与開始する患者（ステロイドのパルス療法を受けている患者は治験薬投与開始 7 日前までに投与を中止し、CT 検査及び疾患評価をステロイド投与中止時とロミデプシン投与開始時に実施すること）
4) 他の抗がん治療が実施されている患者
5) 他の治験薬が投与されている患者
6) 試験登録前 4 週以内に他の治験薬の使用歴がある患者
7) 以下の心機能異常を有する患者
   a. 先天性 QT 延長症候群
   b. 補正 QT（QTc）間隔 > 480 msec
   c. 治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者（ただし、治験薬投与開始前 6～12 ヵ

月以内に心筋梗塞の既往がある患者で、それ以降は無症候状態が続きかつ心疾患リスク評価［トレッドミル負荷テスト、核医学負荷テスト、負荷心エコー検査］で陰性の患者は登録可）
d. II 型第 2 度房室ブロック、第 3 度房室ブロック、除脈（脈拍＜50 拍/分）などの重大な心電図異常
e. 症候性の冠動脈疾患（カナダ心臓血管学会分類 II～IV の狭心症等）（当該疾患が疑われる場合は循環器医による評価を行う）
f. スクリーニング時の心電図での重大な ST 低下（QRS 部終点の 60 msec 時点の等電位線から ST 部への ST 低下が≥2 mm）。心臓の状態が不明確な場合は負荷試験を実施し、異常がみられた場合は血管造影検査で冠動脈疾患の有無を確認
g. うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類 II～IV）、又は駆出率がマルチゲート収集スキャンで＜40%若しくは心エコー図か MRI で＜50%
h. 持続性心室性頻脈、心室細動、トルサード・ド・ポアント、心停止の既往歴を有し、現在自動植込み型除細動器を未装着
i. 以前の治療やその他の原因による肥大性心筋症又は拘束型心筋症（上記駆出率の基準参照）
j. コントロール不良の高血圧（血圧が≥160/95 mmHg）（ただし、薬物治療によりコントロール可能で、1 ヵ月以上投与量を変更していない場合は登録可）
k. 抗不整脈薬による加療を必要とする不整脈

8) 血清カリウム＜3.8 mmol/L、又は血清マグネシウム＜0.85 mmol/L（補助剤投与による電解質異常の改善は登録可）
9) 重大な QTc 延長を引き起こす可能性のある薬剤を使用している患者
10) 高度又は中等度の CYP3A4 阻害薬を使用している患者
11) 薬物相互作用の可能性があるワルファリンを治療的に使用している患者（静脈アクセスポート及びカニューレ開存維持のための低用量ワルファリン又はその他の抗凝固薬の使用は登録可）
12) 臨床的に重大な活動性感染症の患者
13) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎、C 型肝炎の感染が確認されている患者
14) 過去に骨髄の 30%以上にわたる広範囲（全骨盤部又は脊椎半分など）の放射線治療を受けた患者（ただし、自家幹細胞移植に対する前処置としての全身照射は登録可）
15) 治験薬投与開始前 2 週以内に大手術を受けた患者
16) 同種幹細胞移植歴のある患者
17) 以下に該当する骨髄又はその他の臓器の機能が不十分な患者
a. ヘモグロビン＜9 g/dL（輸血及びエリスロポエチンの投与は可）
b. 好中球絶対数≤1.0×10^9/L（骨髄疾患等で好中球減少症［1～1.5×10^9/L］の患者は顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］が投与されている場合がある）
c. 血小板数＜100×10^9/L（骨髄浸潤を伴う場合は＜75×10^9/L）
d. 総ビリルビン＞2.0 × 正常値上限（肝転移が認められる場合は＞3.0 × 正常値上限）
e. AST 及び ALT＞2.0 × 正常値上限（肝転移が認められる場合は＞3.0 × 正常値上限）
f. 血清クレアチニン＞2.0 × 正常値上限

18) 妊娠中又は授乳中の患者
19) 二次発がんを併発又は 3 年以内の固形癌の既往を有する患者（治癒した皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌、子宮頸部上皮内癌は登録可）
20) 血液悪性腫瘍（T 細胞リンパ腫以外）の既往を有する患者
21) 治験の手順を遵守できない可能性のある重大な医学的又は精神的状態にある患者
22) 過去にロミデプシンが投与された患者（他の HDAC 阻害薬の使用は登録可）

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。

2. 用法・用量

1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注

治療期間：
治験薬投与期間は 6 サイクルとし、PD、忍容できない毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。6 サイクル完了時点で治療効果が認められた患者では 7 サイクル目以降も中止基準に該当するまで投与継続可であった。

評価項目：
1.　有効性
【主要評価項目】
・独立評価委員会による中央判定での mIWC に基づく完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）

【副次評価項目】
・mIWC に基づく奏効割合（CR、CRu 又は PR を示した患者の割合）、治験責任医師判定での mIWC に基づく完全奏効割合及び奏効割合、奏効までの期間、奏効持続期間、TTP、ECOG performance status

2.　安全性
・有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、心電図等

統計手法：
1．有効性
有効性の主要解析対象集団は病理組織学的 PTCL 集団とし、有効性の解析は全患者が 4 サイクルの評価を完了又はそれまでに中止した時点（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日）、及びそれ以降のデータが集積された時点（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日）で実施した。
有効性の主要評価項目は独立評価委員会による中央判定での完全奏効割合とし、その正確 95%信頼区間も算出した。副次評価項目としては、中央判定での PR 以上の奏効割合、治験責任医師判定での完全奏効割合と PR 以上の奏効割合、及びそれらの正確 95%信頼区間も算出した。CT/MRI 検査を用いた画像診断での奏効割合も評価した。その他、奏効持続期間（PR 以上の奏効を示した患者での奏効反応の起点から PD までの期間）、完全奏効持続期間（完全奏効［CR 又は CRu］を示した患者での完全奏効反応の起点から PD までの期間）、TTP（治験薬投与開始から PD までの期間）を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。また、PR 以上の奏効を示した患者を対象に奏効までの期間（治験薬投与開始から奏効反応の起点までの期間）、完全奏効（CR 又は CRu）を示した患者を対象に完全奏効までの期間（治験薬投与開始から完全奏効反応の起点までの期間）も算出した。

2．安全性
安全性は治験薬投与集団を対象に解析した。有害事象は MedDRA の version 12.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、有害事象のグレードは米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 を用いて判定した。有害事象の発現患者数及び発現割合は SOC 別及び PT 別に集計した。同じ患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 件として集計した。有害事象のほか、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上（グレード 3、4、5）の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象も集計した。
臨床検査では要約統計量を算出するとともに、ベースライン値と治験薬投与開始後の最悪値のグレードのシフトテーブルを作成した。バイタルサインでは要約統計量を算出した。また、心電図では波形間隔の要約統計量を算出した。

結果の要約：
1．患者背景
20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、それぞれ 18 名（13.7%）及び 6 名（4.6%）が治験薬の投与を継続しており、投与を中止していた患者はそれぞれ 113 名（86.3%）及び 125 名（95.4%）であった。主な中止理由はいずれのデータカットオフ時点でも病勢進行であり、当該理由により中止した患者は 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日時点で 83 名（63.4%）であった。また、有害事象により中止した患者は 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日時点で 23 名（17.6%）であった。
病理組織学的 PTCL 集団 130 名の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲 20～83 歳）で、男性（88 名、67.7%）が多く、ほとんどが白人（116 名、89.2%）であった。また、ECOG performance status は 0 が 46 名

（35.4%）、1 が 66 名（50.8%）、2 が 17 名（13.1%）であった。
PTCL の罹病期間の中央値は 1.4 年（範囲 0.24～17.0 年）で、診断時の Ann Arbor 病期分類では多くの患者が III 又は IV であった（91 名、70.0%）。国際予後指標では 2 以上が 99 名（76.2%）であった。PTCL の病型（中央判定）では、PTCL-NOS が 69 名（53.1%）、AITL が 27 名（20.8%）、ALK 陰性 ALCL が 21 名（16.2%）で、その他の病型はいずれも 5%未満であった。また、130 名全員が PTCL に対する治療歴として全身治療歴を有し、全身治療歴数の中央値は 2（範囲 1～8）であった。

2．有効性の結果
20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、主要評価項目である独立評価委員会による中央判定での完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）は 15.4%［正確 95%信頼区間 9.7%～22.8%］であった。また、PR 以上の奏効割合（CR、CRu 又は PR を示した患者の割合）は 26.2%［正確 95%信頼区間 18.8%～34.6%］であった。
また、データカットオフ時点で、完全奏効を示した患者及び PR 以上の奏効を示した患者の多くは病勢進行することなく奏効を持続していた。Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 500 日に及んだ。また、PR 以上の奏効持続期間の中央値もまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 353 日であった。
完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合に対するサブグループ解析では、性別、年齢層別、実施地域別、PTCL の病型別、ベースライン時の国際予後指標別、全身治療歴数別、幹細胞移植歴の有無別のいずれでも、サブグループ間で大きな差は認められなかった。
以上、全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を点滴静注したとき、一定の完全奏効及び PR 以上の奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、病型間でも大きな違いがないことが示された。

3．安全性の結果
20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、治験薬投与集団 131 名の治験薬投与期間の中央値は 44.0 日（範囲 1～1765 日）であった。
有害事象は治験薬投与集団 131 名中 128 名（97.7%）に発現した。主な有害事象は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「嘔吐」、「下痢」、「発熱」、「便秘」、「好中球減少症」、「食欲不振」、「貧血」、「味覚異常」であった。
また、主なグレード 3 以上の有害事象として「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」などが発現し、主な重篤な有害事象として「発熱」や「肺炎」が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 8 名（6.1%）に認められたが、そのほとんどの死因は原疾患の病勢進行に伴うものと考えられ、1 名に認められた死亡に至った有害事象を除き治験薬との関連性はないと判断された。
その他、臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。
以上、全身治療歴のある PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を投与したときの安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

結論：
全身治療歴のある PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を投与したとき、一定の完全奏効及び PR 以上の奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、病型間でも大きな違いがないことが示された。また、安全性ではグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内であった。
以上のことから、ロミデプシンは、全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者に対して、有用な治療薬になり得ると考えられた。

報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ）、20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]日（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ）

7.2. 試験成績の詳細

本項では、有効性は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日のカットオフデータに基づく結果を示し、安全性は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日のカットオフデータに基づく結果を中心に示す。

7.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には 131 名が登録され、全員に治験薬が投与された。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で、それぞれ 18 名（13.7%）及び 6 名（4.6%）が治験薬の投与を継続しており、投与を中止していた患者はそれぞれ 113 名（86.3%）及び 125 名（95.4%）であった。主な中止理由はいずれのデータカットオフ時点でも病勢進行であり、当該理由により中止した患者は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日時点で 83 名（63.4%）であった。また、有害事象により中止した患者は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日時点で 23 名（17.6%）であった。

Table 2:　患者の内訳

データカットオフ日		**20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日**	**20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日**
登録患者数		131	131
治験薬投与患者数（%）		131 (100.0)	131 (100.0)
治験薬の投与継続中の患者数（%）		18 (13.7)	6 (4.6)
治験薬の投与を中止した患者数（%）		113 (86.3)	125 (95.4)
中止理由、n (%)	病勢進行	78 (59.5)	83 (63.4)
	有害事象	21 (16.0)	23 (17.6)
	同意撤回	4 (3.1)	4 (3.1)
	治験責任医師の判断	3 (2.3)	4 (3.1)
	治験実施計画書からの逸脱	1 (0.8)	1 (0.8)
	その他	6 (4.6)	10 (7.6)

Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.1

7.2.2. 治験薬投与期間

治験薬投与期間を Table 3 に示す。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点の治験薬投与期間の中央値は、それぞれ 44.0 日（範囲 1～862 日）、44.0 日（範囲 1～1765 日）であった。

Table 3:　治験薬投与期間（治験薬投与集団）

データカットオフ日		**20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日**	**20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日**
治験薬投与集団		**131**	**131**
治験薬投与期間（日）[a]	平均値（標準偏差）	105.3 (136.37)	169.0 (315.42)
	中央値	44.0	44.0
	最小値、最大値	1, 862	1, 1765

[a] 治験薬投与期間（日）= 治験薬最終投与日 - 治験薬投与開始日 + 1

Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.4.1

7.2.3.　治験実施計画書からの逸脱

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点での治験実施計画書からの重大な逸脱として、適格性基準違反が 16 名に認められ、主な内容は血清カリウム値又はマグネシウム値の逸脱、前治療薬の逸脱であった。また、有効性評価に影響を与える可能性が否定できない併用禁止薬の使用の逸脱が 5 名に認められた。20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点では、その他に治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

7.2.4.　解析対象集団

解析対象集団の定義を Table 4 に、その内訳を Table 5 に示す。いずれのデータカットオフ時点でも解析対象集団の内訳は同じであった。

登録された 131 名全員に治験薬が投与されたことから、当該 131 名を治験薬投与集団とした。このうち、中央評価で病理組織学的に PTCL と診断された患者は 130 名であったことから、当該 130 名を病理組織学的 PTCL 集団とした。さらに、このうち治験薬が 2 サイクル以上（各サイクルで 2 回以上）投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱がない 78 名を Per Protocol 集団とした。

病理組織学的 PTCL 集団を有効性の主要解析対象集団とし、治験薬投与集団を安全性の解析対象集団とした。

Table 4:　解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
治験薬投与集団	治験薬が 1 回以上投与された患者
病理組織学的 PTCL 集団	治験薬が 1 回以上投与され、中央評価で病理組織学的に PTCL と診断された患者
Per Protocol 集団	治験薬が 2 サイクル以上（各サイクル 2 回以上）投与され、中央判定で病理組織学的に PTCL と診断され、治験実施計画書からの重大な逸脱のない患者

Table 5:　解析対象集団の内訳

解析対象集団	患者数（%）
登録患者数	131
治験薬投与集団	131 (100.0)
病理組織学的 PTCL 集団	130 (99.2)
Per Protocol 集団	78 (59.5)

Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.1

7.2.5.　患者背景

病理組織学的 PTCL 集団での患者背景を Table 6 に、ベースライン時の主な疾患特性を Table 7 に示す。

病理組織学的 PTCL 集団 130 名の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲 20～83 歳）で、男性（88 名、67.7%）が多く、ほとんどが白人（116 名、89.2%）であった。また、ECOG performance status は 0 が 46 名（35.4%）、1 が 66 名（50.8%）、2 が 17 名（13.1%）であった。

PTCL の罹病期間の中央値は 1.4 年（範囲 0.24～17.0 年）で、診断時の Ann Arbor 病期分類では多くの患者が III 又は IV であった（91 名、70.0%）。国際予後指標では 2 以上が 99 名（76.2%）であった。PTCL の病型（中央判定）では PTCL-NOS が 69 名（53.1%）、AITL が 27 名（20.8%）、ALK 陰性

ALCL が 21 名（16.2%）で、その他の病型はいずれも 5%未満であった。また、130 名全員が PTCL に対する治療歴として全身治療歴を有し、全身治療歴数の中央値は 2（範囲 1～8）であった。

Table 6: 患者背景（病理組織学的 PTCL 集団）

病理組織学的 PTCL 集団		**130**
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	59.3 (12.82)
	中央値	61.0
	最小値、最大値	20, 83
性別、n (%)	男性	88 (67.7)
	女性	42 (32.3)
人種、n (%)	白人	116 (89.2)
	黒人	7 (5.4)
	アジア人	3 (2.3)
	その他	4 (3.1)
実施地域、n (%)	米国	60 (46.2)
	欧州及びオーストラリア	70 (53.8)
BSA（m^2）	評価患者数	127
	平均値（標準偏差）	1.841 (0.2356)
	中央値	1.840
	最小値、最大値	1.39, 2.82
ECOG performance status、n (%)	0	46 (35.4)
	1	66 (50.8)
	2	17 (13.1)
	不明	1 (0.8)

BSA = 体表面積; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.2.2

Table 7: ベースライン時の主な疾患特性（病理組織学的 PTCL 集団）

病理組織学的 PTCL 集団		**130**
PTCL 罹病期間（年）	平均値（標準偏差）	2.282 (2.6709)
	中央値	1.352
	最小値、最大値	0.24, 17.00
Ann Arbor 病期分類、n (%)	I	18 (13.8)
	II	19 (14.6)
	III	34 (26.2)
	IV	57 (43.8)
	不明	2 (1.5)
国際予後指標、n (%)	< 2	31 (23.8)
	≥ 2	99 (76.2)
PTCL の病型（中央判定）、n (%)	末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）	69 (53.1)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	27 (20.8)
	未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）	21 (16.2)
	腸症型 T 細胞リンパ腫（EATL）	6 (4.6)
	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）	3 (2.3)
	ALK 陽性 ALCL	1 (0.8)
	皮膚 γδT 細胞リンパ腫	1 (0.8)
	節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型（NKTCL-鼻型）	1 (0.8)
	形質転換型菌状息肉症	1 (0.8)
	肝脾型 T 細胞リンパ腫（HSTL）	0

病理組織学的 PTCL 集団		**130**
PTCL に対する全身治療歴、n (%)	あり	130 (100.0)
PTCL に対する全身治療、n (%)	化学療法	129 (99.2)
	モノクローナル抗体療法	20 (15.4)
	免疫療法	14 (10.8)
	その他	4 (3.1)
全身治療歴数	平均値（標準偏差）	2.5 (1.53)
	中央値	2.0
	最小値、最大値	1, 8
全身治療歴数の内訳	1	38 (29.2)
	2	44 (33.8)
	3	19 (14.6)
	4	15 (11.5)
	5 以上	14 (10.8)
自家幹細胞移植歴	あり	21 (16.2)
放射線療法歴	あり	31 (23.8)

NK = ナチュラルキラー
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.1.3.2, Table 14.1.4.2

7.2.6. 有効性の結果

病理組織学的 PTCL 集団を対象に、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日のカットオフデータに基づく結果を示す。

7.2.6.1. 最良奏効反応（奏効割合）

病理組織学的 PTCL 集団を対象に、独立評価委員会による中央判定での mIWC に基づく最良奏効反応の結果を Table 8 に示す。

主要評価項目である完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で 13.1%（17/130 名）であった。また、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点では 15.4%（20/130 名）であり、その［正確 95%信頼区間］は［9.7%～22.8%］であった。

また、PR 以上の奏効割合（CR、CRu 又は PR を示した患者の割合）は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で 26.2%（34/130 名）であった。また、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点でも 26.2%（34/130 名）であり、その［正確 95%信頼区間］は［18.8%～34.6%］であった。

なお、治験責任医師判定による完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合は、中央判定の結果と同様であった（Table 9）。

Table 8:　最良奏効反応（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日**	**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日**
病理組織学的 PTCL 集団		**130**	**130**
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解（CR）	10 (7.7)	15 (11.5)
	不確定完全寛解（CRu）	7 (5.4)	5 (3.8)
	部分寛解（PR）	17 (13.1)	14 (10.8)
	病勢安定（SD）	32 (24.6)	32 (24.6)
	病勢進行（PD）	35 (26.9)	35 (26.9)
	評価不能（NE）	29 (22.3)	29 (22.3)
完全奏効	CR 又は CRu、n (%)	17 (13.1)	20 (15.4)
	［95%信頼区間］	[8.5][a]	[9.7, 22.8][b]
PR 以上の奏効	CR、CRu 又は PR、n (%)	34 (26.2)	34 (26.2)
	［95%信頼区間］	[19.9][a]	[18.8, 34.6][b]

[a] 奏効割合の正確 95%信頼区間の下限
[b] 奏効割合の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

Table 9:　最良奏効反応（治験責任医師判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日**	**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日**
病理組織学的 PTCL 集団		**130**	**130**
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解（CR）	18 (13.8)	20 (15.4)
	不確定完全寛解（CRu）	3 (2.3)	1 (0.8)
	部分寛解（PR）	17 (13.1)	17 (13.1)
	病勢安定（SD）	22 (16.9)	22 (16.9)
	病勢進行（PD）	59 (45.4)	59 (45.4)
	評価不能（NE）	11 (8.5)	11 (8.5)
完全奏効	CR 又は CRu、n (%)	21 (16.2)	21 (16.2)
	［95%信頼区間］	[11.1][a]	[10.3, 23.6][b]
PR 以上の奏効	CR、CRu 又は PR、n (%)	38 (29.2)	38 (29.2)
	［95%信頼区間］	[22.7][a]	[21.6, 37.8][b]

[a] 奏効割合の正確 95%信頼区間の下限
[b] 奏効割合の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.3.2

7.2.6.1.1.　CT/MRI 検査を用いた画像診断による最良奏効反応

病理組織学的 PTCL 集団を対象に、CT/MRI 検査を用いた画像診断による最良奏効反応（独立評価委員会による中央判定）の結果を Table 10 に示す。

CT/MRI 検査を用いた画像診断による完全奏効割合は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で 14.6%（19/130 名）であった。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点では 16.2%（21/130 名）であり、その［正確 95%信頼区間］は［10.3%～23.6%］であった。

CT/MRI 検査を用いた画像診断による PR 以上の奏効割合は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で 26.2%（34/130 名）であった。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点でも 26.2%（34/130 名）であり、その［正確 95%信頼区間］は［18.8%～34.6%］であった。

Table 10: CT/MRI 検査を用いた画像診断による最良奏効反応（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
病理組織学的 PTCL 集団		**130**	**130**
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解（CR）	17 (13.1)	19 (14.6)
	不確定完全寛解（CRu）	2 (1.5)	2 (1.5)
	部分寛解（PR）	15 (11.5)	13 (10.0)
	病勢安定（SD）	36 (27.7)	36 (27.7)
	病勢進行（PD）	27 (20.8)	27 (20.8)
	評価不能（NE）	33 (25.4)	33 (25.4)
完全奏効	CR 又は CRu、n (%)	19 (14.6)	21 (16.2)
	［95%信頼区間］	[9.8][a]	[10.3, 23.6][b]
PR 以上の奏効	CR、CRu 又は PR、n (%)	34 (26.2)	34 (26.2)
	［95%信頼区間］	[19.9][a]	[18.8, 34.6][b]

[a] 奏効割合の正確 95%信頼区間の下限
[b] 奏効割合の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.4.2

7.2.6.1.2. CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断による探索的最良奏効反応

探索的解析として、CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断により最良奏効反応を評価した。この評価は、mIWC に PET を導入した基準を用いて、独立評価委員会による中央判定で実施された。CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断による最良奏効反応（独立評価委員会による中央判定）の結果を Table 11 に示す。

病理組織学的 PTCL 集団 130 名のうち、ベースライン時に PET 検査を実施したのは 110 名であった。当該 110 名での CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断による完全奏効割合は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で 16.4%（18/110 名）であった。また、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点では 20.0%（22/110 名）であり、その［正確 95%信頼区間］は［13.0%～28.7%］であった。

CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断による PR 以上の奏効割合は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で 30.0%（33/110 名）であった。また、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点でも 30.0%（33/110 名）であり、その［正確 95%信頼区間］は［21.6%～39.5%］であった。

Table 11: CT/MRI 検査及び PET 検査を用いた画像診断による最良奏効反応（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
評価患者数		**110**	**110**
最良奏効反応の分布、n (%)	完全寛解（CR）	18 (16.4)	22 (20.0)
	不確定完全寛解（CRu）	0	0
	部分寛解（PR）	15 (13.6)	11 (10.0)
	病勢安定（SD）	19 (17.3)	19 (17.3)
	病勢進行（PD）	17 (15.5)	17 (15.5)
	評価不能（NE）	41 (37.3)	41 (37.3)
完全奏効	CR 又は CRu、n (%)	18 (16.4)	22 (20.0)
	［95%信頼区間］	[10.9][a]	[13.0, 28.7][b]
PR 以上の奏効	CR、CRu 又は PR、n (%)	33 (30.0)	33 (30.0)
	［95%信頼区間］	[22.8][a]	[21.6, 39.5][b]

[a] 奏効割合の正確 95%信頼区間の下限
[b] 奏効割合の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.5.2

7.2.6.2.　その他の副次評価項目

7.2.6.2.1.　奏効までの期間

完全奏効（CR 又は CRu）を示した患者を対象に完全奏効までの期間（治験薬投与開始から完全奏効反応の起点までの期間）を、また、PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）を示した患者を対象に奏効までの期間（治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間）を算出した。

独立評価委員会による中央判定での奏効までの期間の結果を Table 12 に示す。

完全奏効までの期間の中央値は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での完全奏効患者 17 名で 105.0 日（範囲 49.0～281.0 日）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での完全奏効患者 20 名で 105.5 日（範囲 49.0～281.0 日）であった。

PR 以上の奏効までの期間の中央値は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での奏効患者 34 名で 56.0 日（範囲 43.0～169.0 日）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での奏効患者 34 名で 56.0 日（範囲 43.0～162.0 日）であった。

Table 12: 奏効までの期間（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
完全奏効までの期間（日）	完全奏効患者数	17	20
	平均値（標準偏差）	112.06 (65.381)	111.70 (61.905)
	中央値	105.00	105.50
	最小値、最大値	49.0, 281.0	49.0, 281.0
PR 以上の奏効までの期間（日）	PR 以上の奏効患者数	34	34
	平均値（標準偏差）	74.91 (35.283)	72.71 (33.212)
	中央値	56.00	56.00
	最小値、最大値	43.0, 169.0	43.0, 162.0

Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.9.2

7.2.6.2.2.　奏効持続期間

完全奏効（CR 又は CRu）を示した患者を対象に、完全奏効反応の起点から PD までの期間を完全奏効持続期間として Kaplan-Meier 法を用いて算出した。また、PR 以上の奏効（CR、CRu 又は PR）を示した患者を対象に、PR 以上の奏効反応の起点から PD までの期間を PR 以上の奏効持続期間として Kaplan-Meier 法を用いて算出した。なお、データカットオフ時点で PD がみられなかった患者では最終観察日でデータを打ち切って評価した。

独立評価委員会による中央判定での奏効持続期間の結果を Table 13 に示す。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点の中央判定での完全奏効持続期間及び PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 1 及び Figure 2 に示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、完全奏効を示した 20 名中ほとんどの患者（18 名）が病勢進行することなく評価打ち切りであった。Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 500 日に及んだ。また、完全奏効患者の半数以上（11 名、55.0%）で完全奏効持続期間は 1 年以上であった（追跡調査期間の中央値 573 日）。

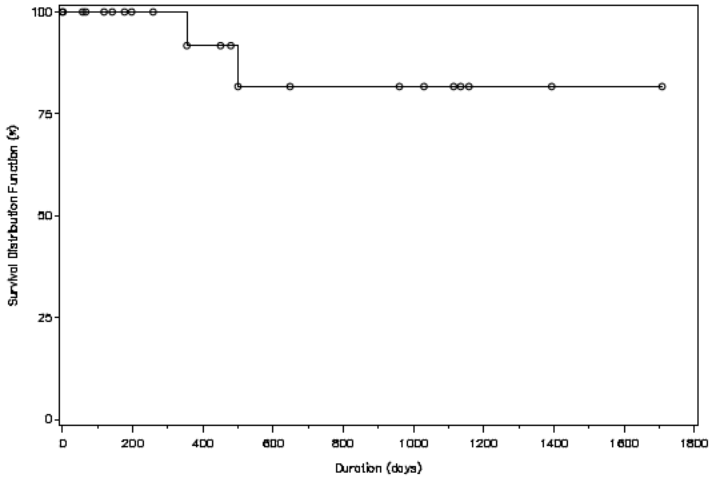
また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、PR 以上の奏効を示した 34 名中多くの患者（26 名）が病勢進行することなく評価打ち切りであった。Kaplan-Meier 法による PR 以上の奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 353 日であった。

Table 13: 奏効持続期間（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
完全奏効持続期間	完全奏効患者数	17	20
	評価打ち切り、n (%)	16 (94.1)	18 (90.0)
	病勢進行、n (%)	1 (5.9)	2 (10.0)
	Kaplan-Meier 法による中央値［95%信頼区間］（日）	NE [353, NE]	NE [500, NE]
PR 以上の奏効持続期間	PR 以上の奏効患者数	34	34
	評価打ち切り、n (%)	26 (76.5)	26 (76.5)
	病勢進行、n (%)	8 (23.5)	8 (23.5)
	Kaplan-Meier 法による中央値［95%信頼区間］（日）	353 [130, NE]	NE [353, NE]

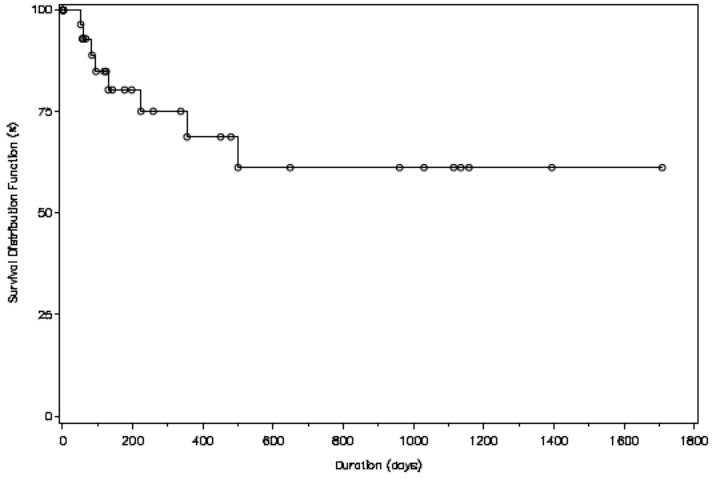
NE = 推定不可
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.7.2

Figure 1: 完全奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）



データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Figure 14.2.7.2.2

Figure 2: PR 以上の奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）



データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Figure 14.2.7.2.1

7.2.6.2.3. 無増悪期間（TTP）

TTP は治験薬投与開始から PD までの期間とし、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。データカットオフ時点で PD がみられなかった患者では最終観察日でデータを打ち切って評価した。

独立評価委員会による中央判定での TTP の結果を Table 14 に示す。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、病理組織学的 PTCL 集団 130 名中 56 名（43.1%）に病勢進行が認められた。Kaplan-Meier 法による TTP の中央値は 182 日［95%信頼区間 106～290 日］であった。

Table 14: 無増悪期間（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
TTP	病理組織学的 PTCL 集団	130	130
	評価打ち切り、n (%)	76 (58.5)	74 (56.9)
	病勢進行、n (%)	54 (41.5)	56 (43.1)
	Kaplan-Meier 法による中央値［95%信頼区間］（日）	177 [106, 219]	182 [106, 290]

TTP = 無増悪期間
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.8.2

7.2.6.3. 有効性のサブグループ解析

独立評価委員会による中央判定での完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合に対し、性別、年齢層別（< 65 歳、≥ 65 歳）、実施地域別（米国、欧州又はオーストラリア）、PTCL の病型別（PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL、その他）、ベースライン時の国際予後指標別（< 2、≥ 2）、全身治療歴数別（≤ 2、> 2）、幹細胞移植歴の有無別にサブグループ解析を実施した。

病理組織学的 PTCL 集団での完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合に対するサブグループ解析の結果を Table 15 に示す。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点でのサブグループ解析の結果、完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合ともに、性別、年齢層別、実施地域別、PTCL の病型別、ベースライン時の国際予後指標別、全身治療歴数別、幹細胞移植歴の有無別のいずれのサブグループ間でも大きな差は認められなかった。特に、PTCL の病型別のサブグループ解析では、主要な病型である PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL いずれに対しても全体集団と同程度の奏効が得られた。なお、PTCL の病型の「その他」の 13 名では PR 以上の奏効はみられなかった（13 名の病型の内訳は、腸症型 T 細胞リンパ腫：6 名、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫：3 名、ALK 陽性 ALCL：1 名、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型：1 名、皮膚 γδT 細胞リンパ腫：1 名、形質転換型菌状息肉症：1 名）。

Table 15: 奏効割合に対するサブグループ解析（中央判定、病理組織学的 PTCL 集団）

データカットオフ日		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
項目		完全奏効	PR 以上の奏効	完全奏効	PR 以上の奏効
奏効患者数		17	34	20	34
性別	男性	10/88 (11.4)	22/88 (25.0)	12/88 (13.6)	22/88 (25.0)
	女性	7/42 (16.7)	12/42 (28.6)	8/42 (19.0)	12/42 (28.6)
年齢	< 65 歳	10/81 (12.3)	20/81 (24.7)	13/81 (16.0)	21/81 (25.9)
	≥ 65 歳	7/49 (14.3)	14/49 (28.6)	7/49 (14.3)	13/49 (26.5)
実施地域	米国	8/60 (13.3)	15/60 (25.0)	9/60 (15.0)	15/60 (25.0)
	欧州及びオーストラリア	9/70 (12.9)	19/70 (27.1)	11/70 (15.7)	19/70 (27.1)
PTCL の病型	PTCL-NOS	9/69 (13.0)	20/69 (29.0)	10/69 (14.5)	20/69 (29.0)
	AITL	4/27 (14.8)	9/27 (33.3)	6/27 (22.2)	9/27 (33.3)
	ALK 陰性 ALCL	4/21 (19.0)	5/21 (23.8)	4/21 (19.0)	5/21 (23.8)
	その他	0/13	0/13	0/13	0/13
国際予後指標	< 2	2/31 (6.5)	7/31 (22.6)	4/31 (12.9)	8/31 (25.8)
	≥ 2	15/99 (15.2)	27/99 (27.3)	16/99 (16.2)	26/99 (26.3)
全身治療歴数	≤ 2	10/82 (12.2)	19/82 (23.2)	12/82 (14.6)	19/82 (23.2)
	> 2	7/48 (14.6)	15/48 (31.3)	8/48 (16.7)	15/48 (31.3)
幹細胞移植歴の有無	あり	2/21 (9.5)	5/21 (23.8)	2/21 (9.5)	5/21 (23.8)
	なし	15/109 (13.8)	29/109 (26.6)	18/109 (16.5)	29/109 (26.6)

該当患者数／評価患者数（%）
AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素;
PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.2.1.2, Table 14.2.13.2

7.2.6.4. 有効性の結論

全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者を対象にロミデプシンの有効性を評価した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、主要評価項目である独立評価委員会による中央判定での完全奏効割合（CR 又は CRu を示した患者の割合）は 15.4%［正確 95%信頼区間 9.7%～22.8%］であった。また、PR 以上の奏効割合（CR、CRu 又は PR を示した患者の割合）は 26.2%［正確 95%信頼区間 18.8%～34.6%］であった。

また、データカットオフ時点で、完全奏効を示した患者及び PR 以上の奏効を示した患者の多くで病勢進行は認められなかった。Kaplan-Meier 法による完全奏効持続期間の中央値はまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 500 日に及んだ。また、PR 以上の奏効持続期間の中央値もまだ得られておらず、その［95%信頼区間］の下限は 353 日であった。

完全奏効割合及び PR 以上の奏効割合に対するサブグループ解析では、性別、年齢層別、実施地域別、PTCL の病型別、ベースライン時の国際予後指標別、全身治療歴数別、幹細胞移植歴の有無別のいずれでも、サブグループ間で大きな差は認められなかった。

以上、全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を点滴静注したとき、一定の完全奏効及び PR 以上の奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、病型間でも大きな違いがないことが示された。

7.2.7.　安全性の結果

安全性は、治験薬投与集団を対象に 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日カットオフデータに基づく結果を中心に示す。

7.2.7.1.　治験薬の曝露状況

治験薬投与集団 131 名での治験薬の曝露状況を Table 16 に示す。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値は 44.0 日（範囲 1～1765 日）、治験薬の投与回数の中央値は 6.0 回（範囲 1～129 回）、平均 1 日投与量（mg/m^2）の中央値は 14.0 mg/m^2（範囲 9.8～18.1 mg/m^2）であった。

Table 16: 治験薬の曝露状況（治験薬投与集団）

データカットオフ日		**20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日**
治験薬投与集団		**131**
治験薬投与期間（日）	平均値（標準偏差）	169.0 (315.42)
	中央値	44.0
	最小値、最大値	1, 1765
治験薬投与回数	平均値（標準偏差）	15.5 (24.29)
	中央値	6.0
	最小値、最大値	1, 129
累積投与量（mg）[a]	平均値（標準偏差）	390.279 (640.3156)
	中央値	144.400
	最小値、最大値	25.62, 3619.90
平均 1 日投与量（mg）	平均値（標準偏差）	25.20 (3.587)
	中央値	25.29
	最小値、最大値	16.1, 40.0
平均 1 日投与量（mg/m^2）[b]	平均値（標準偏差）	13.714 (0.9741)
	中央値	13.953
	最小値、最大値	9.78, 18.10

[a] 治験薬投与期間中の総投与量
[b] 平均 1 日投与量（mg/m^2）= 平均 1 日投与量（mg）／ベースライン時の体表面積（BSA）
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.4.1

7.2.7.2.　有害事象の概要

有害事象は治験薬投与開始から試験終了（最終投与後 30 日目）までに発現した事象を示した。

有害事象の発現状況の概要を Table 17 に示す。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、有害事象は治験薬投与集団 131 名中 128 名（97.7%）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 121 名（92.4%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 89 名（67.9%）、重篤な有害事象は 61 名（46.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 名（19.1%）に発現した。また、治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が 8 名（6.1%）に認められた。

Table 17: 有害事象の発現状況の概要（治験薬投与集団）

	n (%)
治験薬投与集団	**131**
有害事象	128 (97.7)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	121 (92.4)
グレード 3 以上の有害事象	89 (67.9)
グレード 4 以上の有害事象	27 (20.6)
重篤な有害事象	61 (46.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	25 (19.1)
死亡（治験薬の最終投与後 30 日以内）	8 (6.1)

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1, Table 14.3.2.1

7.2.7.3. 有害事象

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点でのすべての有害事象の発現状況を Table 18 に示す。

有害事象は治験薬投与集団 131 名中 128 名（97.7%）に発現した。

SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（108 名、82.4%）、「全身障害および投与局所様態」（104 名、79.4%）、「血液およびリンパ系障害」（77 名、58.8%）、「感染症および寄生虫症」（74 名、56.5%）、「代謝および栄養障害」（72 名、55.0%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」（77 名、58.8%）、「疲労」（54 名、41.2%）、「血小板減少症」（53 名、40.5%）、「嘔吐」（51 名、38.9%）、「下痢」（47 名、35.9%）、「発熱」（47 名、35.9%）、「便秘」（39 名、29.8%）、「好中球減少症」（39 名、29.8%）、「食欲不振」（37 名、28.2%）、「貧血」（33 名、25.2%）、「味覚異常」（27 名、20.6%）であった。

Table 18: すべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
有害事象	**128 (97.7)**
血液およびリンパ系障害	**77 (58.8)**
貧血	33 (25.2)
自己免疫性溶血性貧血	2 (1.5)
好酸球増加症	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	5 (3.8)
白血球減少症	16 (12.2)
リンパ節痛	4 (3.1)
リンパ節症	3 (2.3)
リンパ球減少症	5 (3.8)
小球性貧血	1 (0.8)
好中球減少症	39 (29.8)
汎血球減少症	2 (1.5)
脾腫	1 (0.8)
血小板減少症	53 (40.5)
心臓障害	**19 (14.5)**
心房細動	1 (0.8)
心原性ショック	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
心筋症	1 (0.8)
心筋虚血	1 (0.8)
動悸	2 (1.5)
洞性頻脈	1 (0.8)
心内膜下虚血	1 (0.8)
上室性頻脈	1 (0.8)
頻脈	13 (9.9)
心室性期外収縮	1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.8)**
形成不全	1 (0.8)
耳および迷路障害	**5 (3.8)**
難聴	1 (0.8)
耳痛	2 (1.5)
聴覚障害	1 (0.8)
耳鳴	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)
眼障害	**13 (9.9)**
閉塞隅角緑内障	1 (0.8)
結膜炎	1 (0.8)
複視	1 (0.8)
眼乾燥	1 (0.8)
眼刺激	4 (3.1)
眼球浮腫	1 (0.8)
眼痛	2 (1.5)
眼瞼浮腫	1 (0.8)
流涙増加	3 (2.3)
網膜障害	1 (0.8)
霧視	3 (2.3)
胃腸障害	**108 (82.4)**
腹部不快感	1 (0.8)
腹部膨満	1 (0.8)
腹痛	18 (13.7)
下腹部痛	1 (0.8)
上腹部痛	9 (6.9)
腹部硬直	1 (0.8)
腹部圧痛	1 (0.8)
空気嚥下	1 (0.8)
腹水	1 (0.8)
口唇炎	2 (1.5)
大腸炎	2 (1.5)
便秘	39 (29.8)
下痢	47 (35.9)
口内乾燥	3 (2.3)
消化不良	11 (8.4)
嚥下障害	4 (3.1)
心窩部不快感	1 (0.8)
びらん性食道炎	1 (0.8)
鼓腸	2 (1.5)
胃潰瘍	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)
胃腸障害	2 (1.5)
胃腸出血	1 (0.8)
消化器痛	1 (0.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
胃食道逆流性疾患	5 (3.8)
歯肉出血	1 (0.8)
舌痛	2 (1.5)
吐血	1 (0.8)
痔核	2 (1.5)
腸閉塞	1 (0.8)
腸重積症	1 (0.8)
口唇乾燥	1 (0.8)
下部消化管出血	1 (0.8)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)
悪心	77 (58.8)
嚥下痛	1 (0.8)
口腔内痛	3 (2.3)
膵炎	1 (0.8)
腹膜炎	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (0.8)
口内炎	14 (10.7)
舌潰瘍	1 (0.8)
嘔吐	51 (38.9)
全身障害および投与局所様態	**104 (79.4)**
医薬品副作用	1 (0.8)
適用部位紅斑	1 (0.8)
無力症	21 (16.0)
腋窩痛	1 (0.8)
カテーテル合併症	2 (1.5)
カテーテル留置部位炎症	1 (0.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.8)
胸部不快感	2 (1.5)
胸痛	10 (7.6)
悪寒	14 (10.7)
嚢胞	1 (0.8)
顔面浮腫	1 (0.8)
顔面痛	1 (0.8)
疲労	54 (41.2)
冷感	1 (0.8)
歩行障害	2 (1.5)
全身健康状態低下	1 (0.8)
炎症	2 (1.5)
インフルエンザ様疾患	2 (1.5)
注入部位血管外漏出	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.8)
注射部位反応	3 (2.3)
局所腫脹	1 (0.8)
限局性浮腫	2 (1.5)
倦怠感	2 (1.5)
腫瘤	1 (0.8)
粘膜乾燥	1 (0.8)
粘膜の炎症	2 (1.5)
多臓器不全	1 (0.8)
浮腫	6 (4.6)
末梢性浮腫	13 (9.9)
疼痛	10 (7.6)
発熱	47 (35.9)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
潰瘍	1 (0.8)
肝胆道系障害	**4 (3.1)**
肝腫大	2 (1.5)
高ビリルビン血症	1 (0.8)
黄疸	1 (0.8)
免疫系障害	**4 (3.1)**
サイトカイン放出症候群	1 (0.8)
過敏症	3 (2.3)
感染症および寄生虫症	**74 (56.5)**
適用部位感染	2 (1.5)
気管支炎	5 (3.8)
カンジダ性敗血症	1 (0.8)
カンジダ症	2 (1.5)
カテーテル関連感染	2 (1.5)
カテーテル留置部位感染	2 (1.5)
蜂巣炎	6 (4.6)
クロストリジウム感染	1 (0.8)
膀胱炎	2 (1.5)
憩室炎	1 (0.8)
耳感染	1 (0.8)
丹毒	1 (0.8)
大腸菌感染	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	1 (0.8)
眼感染	1 (0.8)
真菌感染	3 (2.3)
胃腸炎	3 (2.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)
陰部ヘルペス	2 (1.5)
B 型肝炎	1 (0.8)
帯状疱疹	4 (3.1)
感染	4 (3.1)
インフルエンザ	4 (3.1)
喉頭炎	1 (0.8)
下気道感染	3 (2.3)
伝染性軟属腫	1 (0.8)
鼻咽頭炎	7 (5.3)
食道カンジダ症	1 (0.8)
口腔カンジダ症	8 (6.1)
口腔ヘルペス	5 (3.8)
口腔感染	1 (0.8)
外耳炎	1 (0.8)
中耳炎	1 (0.8)
咽頭炎	6 (4.6)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.8)
肺炎	9 (6.9)
RS ウイルス感染	1 (0.8)
気道感染	3 (2.3)
鼻炎	5 (3.8)
敗血症	7 (5.3)
敗血症性ショック	1 (0.8)
副鼻腔炎	3 (2.3)
皮膚カンジダ	1 (0.8)
皮膚感染	2 (1.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
ブドウ球菌感染	3 (2.3)
レンサ球菌感染	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	1 (0.8)
足部白癬	1 (0.8)
扁桃炎	1 (0.8)
歯感染	1 (0.8)
上気道感染	12 (9.2)
尿路感染	9 (6.9)
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	**11 (8.4)**
食道熱傷	1 (0.8)
擦過傷	2 (1.5)
上腕骨骨折	1 (0.8)
切開部位痛	1 (0.8)
関節捻挫	1 (0.8)
術後創合併症	1 (0.8)
処置による疼痛	1 (0.8)
肋骨骨折	1 (0.8)
歯牙破折	2 (1.5)
輸血反応	1 (0.8)
創合併症	1 (0.8)
臨床検査	**42 (32.1)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.8)
気管吸引	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	5 (3.8)
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.3)
呼吸音異常	2 (1.5)
C-反応性蛋白増加	2 (1.5)
心雑音	1 (0.8)
駆出率減少	1 (0.8)
心電図 QT 延長	4 (3.1)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.8)
心電図 T 波逆転	1 (0.8)
心電図異常	1 (0.8)
心電図再分極異常	1 (0.8)
肝酵素上昇	2 (1.5)
INR 増加	2 (1.5)
肝機能検査異常	2 (1.5)
QOL 低下	1 (0.8)
血清フェリチン増加	1 (0.8)
体重減少	14 (10.7)
体重増加	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**72 (55.0)**
食欲不振	37 (28.2)
食欲減退	12 (9.2)
脱水	5 (3.8)
糖尿病	1 (0.8)
成長障害	1 (0.8)
水分過負荷	2 (1.5)
体液貯留	3 (2.3)
食物不耐性	1 (0.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
痛風	1 (0.8)
高カルシウム血症	3 (2.3)
高血糖	5 (3.8)
高カリウム血症	3 (2.3)
高脂血症	1 (0.8)
低アルブミン血症	2 (1.5)
低カルシウム血症	5 (3.8)
低カリウム血症	14 (10.7)
低マグネシウム血症	9 (6.9)
低ナトリウム血症	4 (3.1)
過小食	2 (1.5)
低リン酸血症	3 (2.3)
血液量減少症	1 (0.8)
鉄欠乏	1 (0.8)
マグネシウム欠乏	1 (0.8)
テタニー	1 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	**40 (30.5)**
関節痛	7 (5.3)
背部痛	9 (6.9)
骨病変	1 (0.8)
骨痛	2 (1.5)
胂径部痛	2 (1.5)
関節腫脹	1 (0.8)
筋痙縮	12 (9.2)
筋力低下	3 (2.3)
筋骨格系胸痛	2 (1.5)
筋骨格痛	4 (3.1)
筋肉痛	8 (6.1)
頚部痛	4 (3.1)
四肢痛	7 (5.3)
顎痛	1 (0.8)
関節周囲炎	1 (0.8)
恥骨痛	1 (0.8)
脊柱管狭窄症	1 (0.8)
腱障害	1 (0.8)
腱炎	1 (0.8)
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）	**9 (6.9)**
癌疼痛	1 (0.8)
線維腫	1 (0.8)
悪性黒色腫	1 (0.8)
悪性新生物進行	2 (1.5)
悪性新生物	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	1 (0.8)
腫瘍フレア	1 (0.8)
腫瘍疼痛	1 (0.8)
神経系障害	**57 (43.5)**
味覚消失	2 (1.5)
脳血管発作	1 (0.8)
浮動性めまい	11 (8.4)
味覚異常	27 (20.6)
顔面部神経痛	1 (0.8)
蟻走感	1 (0.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
頭痛	19 (14.5)
感覚鈍麻	4 (3.1)
味覚減退	2 (1.5)
嗜眠	8 (6.1)
記憶障害	5 (3.8)
片頭痛	2 (1.5)
末梢性ニューロパチー	3 (2.3)
錯感覚	5 (3.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.5)
多発ニューロパチー	1 (0.8)
反射異常	1 (0.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (3.1)
傾眠	3 (2.3)
失神	1 (0.8)
振戦	3 (2.3)
精神障害	**29 (22.1)**
激越	2 (1.5)
不安	9 (6.9)
錯乱状態	2 (1.5)
譫妄	1 (0.8)
うつ病	6 (4.6)
失見当識	1 (0.8)
食物嫌悪	2 (1.5)
錯覚	1 (0.8)
不眠症	9 (6.9)
精神状態変化	2 (1.5)
パニック発作	1 (0.8)
睡眠障害	1 (0.8)
腎および尿路障害	**19 (14.5)**
排尿困難	4 (3.1)
糖尿	1 (0.8)
血尿	1 (0.8)
水腎症	1 (0.8)
失禁	1 (0.8)
夜間頻尿	2 (1.5)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.8)
頻尿	2 (1.5)
蛋白尿	3 (2.3)
腎仙痛	1 (0.8)
腎不全	4 (3.1)
急性腎不全	2 (1.5)
尿失禁	1 (0.8)
尿閉	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	**3 (2.3)**
月経過多	1 (0.8)
卵巣障害	1 (0.8)
陰茎痛	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**54 (41.2)**
息詰まり感	1 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)
咳嗽	23 (17.6)
呼吸困難	17 (13.0)
労作性呼吸困難	3 (2.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
肺気腫	1 (0.8)
鼻出血	3 (2.3)
喀血	1 (0.8)
しゃっくり	1 (0.8)
低酸素症	3 (2.3)
上気道分泌増加	1 (0.8)
喉頭浮腫	1 (0.8)
肺浸潤	1 (0.8)
鼻閉	1 (0.8)
口腔咽頭痛	8 (6.1)
胸水	4 (3.1)
肺臓炎	1 (0.8)
湿性咳嗽	1 (0.8)
肺塞栓症	3 (2.3)
肺門腫瘤	1 (0.8)
ラ音	1 (0.8)
呼吸障害	2 (1.5)
呼吸不全	1 (0.8)
気道うっ血	2 (1.5)
鼻痛	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	3 (2.3)
鼻漏	8 (6.1)
上気道性喘鳴	1 (0.8)
咽喉刺激感	1 (0.8)
咽喉絞扼感	1 (0.8)
扁桃肥大	1 (0.8)
喘鳴	2 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	**49 (37.4)**
日光性角化症	1 (0.8)
脱毛症	1 (0.8)
皮膚乾燥	8 (6.1)
紅斑	4 (3.1)
剥脱性発疹	1 (0.8)
多汗症	1 (0.8)
過角化	2 (1.5)
網状皮斑	1 (0.8)
爪の障害	1 (0.8)
寝汗	9 (6.9)
眼窩周囲浮腫	4 (3.1)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (0.8)
そう痒症	12 (9.2)
全身性そう痒症	1 (0.8)
発疹	10 (7.6)
紅斑性皮疹	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)
そう痒性皮疹	1 (0.8)
皮膚変色	1 (0.8)
皮膚障害	1 (0.8)
皮膚剥脱	1 (0.8)
皮膚色素減少	1 (0.8)
皮膚刺激	1 (0.8)
皮膚病変	11 (8.4)
皮膚小結節	1 (0.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
皮膚潰瘍	3 (2.3)
皮下結節	1 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.8)
蕁麻疹	2 (1.5)
外科および内科処置	**4 (3.1)**
膀胱カテーテル留置	1 (0.8)
病変部切除	1 (0.8)
抜歯	2 (1.5)
血管障害	**21 (16.0)**
深部静脈血栓症	5 (3.8)
ほてり	3 (2.3)
高血圧	2 (1.5)
低血圧	11 (8.4)
血栓症	1 (0.8)
大静脈血栓症	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

7.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 19 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は治験薬投与集団 131 名中 121 名（92.4%）に発現した。

SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（90 名、68.7%）、「全身障害および投与局所様態」（86 名、65.6%）、「血管およびリンパ系障害」（72 名、55.0%）であった。

PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 20%以上）は「悪心」（71 名、54.2%）、「血小板減少症」（52 名、39.7%）、「疲労」（51 名、38.9%）、「嘔吐」（44 名、33.6%）、「好中球減少症」（38 名、29.0%）、「食欲不振」（34 名、26.0%）、「下痢」（30 名、22.9%）、「貧血」（28 名、21.4%）、「味覚異常」（27 名、20.6%）であった。

Table 19: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**121 (92.4)**
血液およびリンパ系障害	**72 (55.0)**
貧血	28 (21.4)
発熱性好中球減少症	4 (3.1)
白血球減少症	16 (12.2)
リンパ節痛	1 (0.8)
リンパ球減少症	5 (3.8)
小球性貧血	1 (0.8)
好中球減少症	38 (29.0)
血小板減少症	52 (39.7)
心臓障害	**10 (7.6)**
心房細動	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
心筋症	1 (0.8)
動悸	2 (1.5)
洞性頻脈	1 (0.8)
頻脈	6 (4.6)
心室性期外収縮	1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.8)**
形成不全	1 (0.8)
眼障害	**7 (5.3)**
閉塞隅角緑内障	1 (0.8)
眼刺激	4 (3.1)
眼痛	1 (0.8)
流涙増加	3 (2.3)
霧視	3 (2.3)
胃腸障害	**90 (68.7)**
腹部不快感	1 (0.8)
腹痛	8 (6.1)
上腹部痛	4 (3.1)
大腸炎	1 (0.8)
便秘	19 (14.5)
下痢	30 (22.9)
口内乾燥	3 (2.3)
消化不良	6 (4.6)
嚥下障害	1 (0.8)
鼓腸	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)
胃腸障害	2 (1.5)
消化器痛	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	5 (3.8)
舌痛	1 (0.8)
吐血	1 (0.8)
下部消化管出血	1 (0.8)
悪心	71 (54.2)
口腔内痛	1 (0.8)
膵炎	1 (0.8)
口内炎	9 (6.9)
舌潰瘍	1 (0.8)
嘔吐	44 (33.6)
全身障害および投与局所様態	**86 (65.6)**
適用部位紅斑	1 (0.8)
無力症	19 (14.5)
胸部不快感	1 (0.8)
胸痛	3 (2.3)
悪寒	6 (4.6)
顔面浮腫	1 (0.8)
疲労	51 (38.9)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.8)
注射部位反応	2 (1.5)
局所腫脹	1 (0.8)
限局性浮腫	1 (0.8)
倦怠感	2 (1.5)
粘膜乾燥	1 (0.8)
粘膜の炎症	2 (1.5)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
多臓器不全	1 (0.8)
浮腫	3 (2.3)
末梢性浮腫	3 (2.3)
疼痛	2 (1.5)
発熱	23 (17.6)
潰瘍	1 (0.8)
免疫系障害	**1 (0.8)**
過敏症	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**24 (18.3)**
適用部位感染	1 (0.8)
気管支炎	2 (1.5)
カテーテル関連感染	1 (0.8)
蜂巣炎	3 (2.3)
真菌感染	1 (0.8)
胃腸炎	2 (1.5)
陰部ヘルペス	2 (1.5)
感染	1 (0.8)
下気道感染	1 (0.8)
口腔カンジダ症	4 (3.1)
口腔ヘルペス	1 (0.8)
口腔感染	1 (0.8)
咽頭炎	2 (1.5)
肺炎	2 (1.5)
気道感染	2 (1.5)
敗血症	2 (1.5)
皮膚感染	1 (0.8)
上気道感染	6 (4.6)
尿路感染	2 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (1.5)**
食道熱傷	1 (0.8)
肋骨骨折	1 (0.8)
臨床検査	**26 (19.8)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.1)
血中クレアチニン増加	4 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)
心電図 QT 延長	3 (2.3)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.8)
心電図 T 波逆転	1 (0.8)
心電図再分極異常	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.8)
肝機能検査異常	2 (1.5)
QOL 低下	1 (0.8)
体重減少	10 (7.6)
体重増加	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**56 (42.7)**
食欲不振	34 (26.0)
食欲減退	12 (9.2)
体液貯留	2 (1.5)
食物不耐性	1 (0.8)
高血糖	1 (0.8)
高カリウム血症	1 (0.8)
低カルシウム血症	2 (1.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
低カリウム血症	7 (5.3)
低マグネシウム血症	7 (5.3)
低ナトリウム血症	3 (2.3)
過小食	2 (1.5)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	**26 (19.8)**
関節痛	4 (3.1)
背部痛	3 (2.3)
骨痛	2 (1.5)
筋痙縮	9 (6.9)
筋力低下	2 (1.5)
筋骨格痛	2 (1.5)
筋肉痛	7 (5.3)
頚部痛	2 (1.5)
四肢痛	2 (1.5)
関節周囲炎	1 (0.8)
腱障害	1 (0.8)
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）	**2 (1.5)**
悪性黒色腫	1 (0.8)
腫瘍フレア	1 (0.8)
神経系障害	**48 (36.6)**
味覚消失	2 (1.5)
浮動性めまい	7 (5.3)
味覚異常	27 (20.6)
頭痛	14 (10.7)
感覚鈍麻	3 (2.3)
味覚減退	2 (1.5)
嗜眠	6 (4.6)
記憶障害	5 (3.8)
片頭痛	2 (1.5)
錯感覚	3 (2.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.5)
多発ニューロパチー	1 (0.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8)
振戦	1 (0.8)
精神障害	**11 (8.4)**
激越	1 (0.8)
不安	1 (0.8)
譫妄	1 (0.8)
うつ病	2 (1.5)
食物嫌悪	2 (1.5)
不眠症	3 (2.3)
精神状態変化	1 (0.8)
睡眠障害	1 (0.8)
腎および尿路障害	**4 (3.1)**
蛋白尿	3 (2.3)
腎不全	2 (1.5)
生殖系および乳房障害	**1 (0.8)**
卵巣障害	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**16 (12.2)**
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)
咳嗽	2 (1.5)
呼吸困難	7 (5.3)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
鼻出血	1 (0.8)
口腔咽頭痛	2 (1.5)
肺臓炎	1 (0.8)
湿性咳嗽	1 (0.8)
肺塞栓症	1 (0.8)
呼吸障害	1 (0.8)
呼吸不全	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	3 (2.3)
鼻漏	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**20 (15.3)**
皮膚乾燥	1 (0.8)
紅斑	2 (1.5)
多汗症	1 (0.8)
爪の障害	1 (0.8)
寝汗	3 (2.3)
眼窩周囲浮腫	4 (3.1)
そう痒症	4 (3.1)
全身性そう痒症	1 (0.8)
発疹	7 (5.3)
紅斑性皮疹	1 (0.8)
皮膚変色	1 (0.8)
皮膚剥脱	1 (0.8)
皮膚刺激	1 (0.8)
皮膚小結節	1 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.8)
血管障害	**10 (7.6)**
深部静脈血栓症	3 (2.3)
ほてり	1 (0.8)
低血圧	6 (4.6)
血栓症	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5

7.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況を Table 20 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は 131 名中 89 名（67.9%）に発現した。

SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（53 名、40.5%）であった。

PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（32 名、24.4%）、「好中球減少症」（26 名、19.8%）、「貧血」（14 名、10.7%）であった。

Table 20: グレード3以上のすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
グレード3以上の有害事象	**89 (67.9)**
血液およびリンパ系障害	**53 (40.5)**
貧血	14 (10.7)
自己免疫性溶血性貧血	2 (1.5)
白血球減少症	8 (6.1)
リンパ球減少症	4 (3.1)
リンパ節症	1 (0.8)
汎血球減少症	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	4 (3.1)
好中球減少症	26 (19.8)
血小板減少症	32 (24.4)
心臓障害	**2 (1.5)**
心原性ショック	1 (0.8)
心筋虚血	1 (0.8)
心内膜下虚血	1 (0.8)
眼障害	**2 (1.5)**
閉塞隅角緑内障	1 (0.8)
複視	1 (0.8)
胃腸障害	**17 (13.0)**
膵炎	1 (0.8)
大腸炎	2 (1.5)
下痢	3 (2.3)
胃潰瘍	1 (0.8)
腹痛	3 (2.3)
上腹部痛	1 (0.8)
便秘	1 (0.8)
嚥下障害	1 (0.8)
腸重積症	1 (0.8)
悪心	3 (2.3)
嘔吐	6 (4.6)
胃腸出血	1 (0.8)
口腔内痛	1 (0.8)
腹膜炎	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**25 (19.1)**
無力症	4 (3.1)
疲労	8 (6.1)
発熱	8 (6.1)
悪寒	1 (0.8)
多臓器不全	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.8)
胸痛	4 (3.1)
疼痛	1 (0.8)
免疫系障害	**2 (1.5)**
過敏症	1 (0.8)
サイトカイン放出症候群	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**26 (19.8)**
蜂巣炎	5 (3.8)
カンジダ性敗血症	1 (0.8)
口腔カンジダ症	1 (0.8)
カテーテル関連感染	1 (0.8)
カテーテル留置部位感染	1 (0.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
感染	2 (1.5)
気道感染	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.8)
肺炎	7 (5.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.8)
敗血症	7 (5.3)
敗血症性ショック	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	2 (1.5)
上気道感染	2 (1.5)
尿路感染	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.8)**
肋骨骨折	1 (0.8)
臨床検査	**11 (8.4)**
心電図 QT 延長	1 (0.8)
心電図異常	1 (0.8)
QOL 低下	1 (0.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
肝酵素上昇	2 (1.5)
肝機能検査異常	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	1 (0.8)
気管吸引	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.5)
代謝および栄養障害	**17 (13.0)**
食欲不振	2 (1.5)
食欲減退	1 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5)
高血糖	1 (0.8)
低リン酸血症	1 (0.8)
高カリウム血症	1 (0.8)
低カリウム血症	3 (2.3)
低ナトリウム血症	4 (3.1)
脱水	4 (3.1)
血液量減少症	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (4.6)**
骨病変	1 (0.8)
関節痛	2 (1.5)
筋肉痛	1 (0.8)
筋力低下	1 (0.8)
背部痛	1 (0.8)
鼡径部痛	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (3.1)**
悪性新生物進行	1 (0.8)
悪性新生物	1 (0.8)
腫瘍フレア	1 (0.8)
悪性黒色腫	1 (0.8)
神経系障害	**4 (3.1)**
脳血管発作	1 (0.8)
嗜眠	1 (0.8)
傾眠	1 (0.8)
失神	1 (0.8)
片頭痛	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
精神障害	**2 (1.5)**
錯乱状態	1 (0.8)
精神状態変化	1 (0.8)
腎および尿路障害	**6 (4.6)**
尿閉	1 (0.8)
腎不全	2 (1.5)
急性腎不全	1 (0.8)
水腎症	1 (0.8)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.8)
糖尿	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	**1 (0.8)**
月経過多	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13 (9.9)**
呼吸困難	3 (2.3)
低酸素症	2 (1.5)
喉頭浮腫	1 (0.8)
鼻出血	1 (0.8)
肺浸潤	1 (0.8)
胸水	2 (1.5)
肺塞栓症	3 (2.3)
呼吸不全	1 (0.8)
呼吸障害	1 (0.8)
咽喉絞扼感	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.8)**
発疹	1 (0.8)
血管障害	**6 (4.6)**
深部静脈血栓症	4 (3.1)
低血圧	2 (1.5)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

7.2.7.6.　死亡

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者の一覧を Table 21 に、死亡に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 22 に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-7.5 項に示す。

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 131 名中 8 名（6.1%）で認められた。死亡の主原因は、原疾患の病勢進行が 3 名、敗血症が 2 名、肺炎が 1 名、心停止が 1 名、報告なしが 1 名であった。

死亡に至った有害事象は治験薬投与集団 131 名中 7 名（5.3%）に発現した。このうち 5 名の死亡時期は治験薬最終投与後 30 日以内であり、残りの 2 名（「水腎症」1 名、「悪性新生物」1 名）の死亡時期は治験薬最終投与後 31 日目以降であった。死亡に至った有害事象を発現した 7 名中 1 名（「筋力低下」、「敗血症」、「多臓器不全」）が治験薬との関連性が否定できないと判断された。

Table 21: 治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者一覧

患者番号*	年齢／性別	PTCL の病型	死亡日[a]	死亡の主原因	死亡に至った有害事象	治験薬との関連性
01	7[redacted]歳／男性	PTCL-NOS	22 日目	報告なし	筋力低下、敗血症、多臓器不全	関連あるかもしれない
02	5[redacted]歳／男性	EATL	23 日目	心停止	肺炎、急性腎不全	なし
03	6[redacted]歳／男性	AITL	26 日目	グラム陰性菌敗血症、NHL 起因の敗血症性ショック	敗血症性ショック	なし
04	6[redacted]歳／女性	PTCL-NOS	25 日目	原疾患の病勢進行	発現なし	-
05	5[redacted]歳／男性	形質転換型菌状息肉症	30 日目	複数の感染症・合併症：カンジダ血症及び急性呼吸窮迫症候群を伴う両側性肺炎	カンジダ性敗血症、肺炎	なし
06	7[redacted]歳／男性	PTCL-NOS	2 日目	敗血症	敗血症、心原性ショック、心内膜下虚血、胃腸出血	なし
07	6[redacted]歳／男性	ALK 陰性 ALCL	25 日目	原疾患の病勢進行	発現なし	-
08	5[redacted]歳／女性	PTCL-NOS	22 日目	原疾患の病勢進行	発現なし	-

AITL = 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫; ALCL = 未分化大細胞型リンパ腫; ALK = 未分化リンパ腫リン酸化酵素; EATL = 腸症型 T 細胞リンパ腫; NHL = 非ホジキンリンパ腫; PTCL-NOS = 末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型

[a] 治験薬の最終投与日の翌日を 1 日目とした。

有害事象名は MedDRA version 12.0 の基本語を用いて表示

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1, Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.7.1

Table 22: 死亡に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
死亡に至った有害事象	**7 (5.3)**
心臓障害	**1 (0.8)**
心原性ショック	1 (0.8)
心内膜下虚血	1 (0.8)
胃腸障害	**1 (0.8)**
胃腸出血	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**1 (0.8)**
多臓器不全	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**5 (3.8)**
カンジダ性敗血症	1 (0.8)
肺炎	2 (1.5)
敗血症	2 (1.5)
敗血症性ショック	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.8)**
筋力低下	1 (0.8)
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 (0.8)**
悪性新生物	1 (0.8)
腎および尿路障害	**2 (1.5)**
水腎症	1 (0.8)
急性腎不全	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.17

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

7.2.7.7.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 23 に示す。また、重篤な有害事象を発現した患者の詳細を 2.7.6-7.5 項に示す。

重篤な有害事象は 131 名中 61 名（46.6%）に発現した。

SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 10%以上）は「感染症および寄生虫症」（26 名、19.8%）、「全身障害および投与局所様態」（19 名、14.5%）、「血液およびリンパ系障害」（15 名、11.5%）、「胃腸障害」（15 名、11.5%）であった。

PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「発熱」（11 名、8.4%）、「肺炎」（7 名、5.3%）であった。

Table 23: すべての重篤な有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
重篤な有害事象	**61 (46.6)**
血液およびリンパ系障害	**15 (11.5)**
貧血	2 (1.5)
自己免疫性溶血性貧血	2 (1.5)
発熱性好中球減少症	4 (3.1)
白血球減少症	2 (1.5)
好中球減少症	3 (2.3)
汎血球減少症	1 (0.8)
血小板減少症	2 (1.5)
心臓障害	**2 (1.5)**
心原性ショック	1 (0.8)
心内膜下虚血	1 (0.8)
上室性頻脈	1 (0.8)
眼障害	**1 (0.8)**
閉塞隅角緑内障	1 (0.8)
胃腸障害	**15 (11.5)**
腹痛	4 (3.1)
大腸炎	2 (1.5)
下痢	1 (0.8)
胃潰瘍	1 (0.8)
胃腸出血	1 (0.8)
腸重積症	1 (0.8)
下部消化管出血	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)
膵炎	1 (0.8)
腹膜炎	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (0.8)
嘔吐	6 (4.6)
全身障害および投与局所様態	**19 (14.5)**
無力症	1 (0.8)
胸痛	3 (2.3)
悪寒	1 (0.8)
疲労	1 (0.8)
多臓器不全	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
疼痛	1 (0.8)
発熱	11 (8.4)
免疫系障害	**2 (1.5)**
サイトカイン放出症候群	1 (0.8)
過敏症	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**26 (19.8)**
カンジダ性敗血症	1 (0.8)
カテーテル関連感染	1 (0.8)
蜂巣炎	5 (3.8)
丹毒	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.8)
感染	1 (0.8)
口腔カンジダ症	1 (0.8)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.8)
肺炎	7 (5.3)
気道感染	1 (0.8)
敗血症	6 (4.6)
敗血症性ショック	1 (0.8)
副鼻腔炎	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	2 (1.5)
尿路感染	2 (1.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)
臨床検査	**7 (5.3)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
気管吸引	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	1 (0.8)
駆出率減少	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)
心電図 T 波逆転	1 (0.8)
心電図再分極異常	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.8)
肝機能検査異常	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**9 (6.9)**
脱水	3 (2.3)
成長障害	1 (0.8)
高カルシウム血症	1 (0.8)
低ナトリウム血症	2 (1.5)
マグネシウム欠乏	1 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (2.3)**
関節痛	1 (0.8)
筋力低下	1 (0.8)
関節周囲炎	1 (0.8)
腱障害	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (3.1)**
悪性黒色腫	1 (0.8)
悪性新生物	1 (0.8)
腫瘍フレア	1 (0.8)
腫瘍疼痛	1 (0.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
神経系障害	**5 (3.8)**
脳血管発作	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.8)
嗜眠	1 (0.8)
多発ニューロパチー	1 (0.8)
傾眠	1 (0.8)
失神	1 (0.8)
精神障害	**2 (1.5)**
精神状態変化	2 (1.5)
腎および尿路障害	**7 (5.3)**
水腎症	1 (0.8)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)
腎仙痛	1 (0.8)
腎不全	2 (1.5)
急性腎不全	2 (1.5)
尿閉	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (6.1)**
呼吸困難	3 (2.3)
低酸素症	2 (1.5)
肺浸潤	1 (0.8)
胸水	1 (0.8)
肺塞栓症	3 (2.3)
血管障害	**7 (5.3)**
深部静脈血栓症	5 (3.8)
低血圧	1 (0.8)
血栓症	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6

7.2.7.8.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 24 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 131 名中 25 名（19.1%）に発現した。

SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 5%未満（6 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「感染症および寄生虫症」（6 名、4.6%）であった。

PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 3%未満（3 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「血小板減少症」（3 名、2.3%）、「肺炎」（3 名、2.3%）であった。

Table 24: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
治験薬の投与中止に至った有害事象	**25 (19.1)**
血液およびリンパ系障害	**5 (3.8)**
発熱性好中球減少症	1 (0.8)
白血球減少症	1 (0.8)
好中球減少症	1 (0.8)
血小板減少症	3 (2.3)
心臓障害	**1 (0.8)**
心室性期外収縮	1 (0.8)
眼障害	**1 (0.8)**
閉塞隅角緑内障	1 (0.8)
胃腸障害	**4 (3.1)**
腹痛	1 (0.8)
胃潰瘍	1 (0.8)
腸重積症	1 (0.8)
膵炎	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**3 (2.3)**
疲労	2 (1.5)
疼痛	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**6 (4.6)**
カンジダ性敗血症	1 (0.8)
肺炎	3 (2.3)
敗血症	2 (1.5)
上気道感染	1 (0.8)
臨床検査	**4 (3.1)**
C-反応性蛋白増加	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.8)
心電図異常	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**1 (0.8)**
高カルシウム血症	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.8)**
骨病変	1 (0.8)
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）	**3 (2.3)**
悪性黒色腫	1 (0.8)
悪性新生物進行	1 (0.8)
悪性新生物	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (2.3)**
呼吸困難	2 (1.5)
肺塞栓症	1 (0.8)
上気道性喘鳴	1 (0.8)
咽喉絞扼感	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.7

7.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 25 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象は 131 名中 14 名（10.7%）に発現した。

SOC 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はいずれも 5%未満（6 名以下）であり、最も発現割合の高かった事象は「血液およびリンパ系障害」（6 名、4.6%）であった。

PT 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は「血小板減少症」（4 名、3.1%）を除き、いずれも 2%未満（2 名以下）であった。

Table 25: 治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
治験薬の減量に至った有害事象	**14 (10.7)**
血液およびリンパ系障害	**6 (4.6)**
好中球減少症	2 (1.5)
血小板減少症	4 (3.1)
心臓障害	**1 (0.8)**
上室性頻脈	1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (0.8)**
形成不全	1 (0.8)
胃腸障害	**2 (1.5)**
悪心	2 (1.5)
嘔吐	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	**1 (0.8)**
疲労	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**1 (0.8)**
インフルエンザ	1 (0.8)
臨床検査	**4 (3.1)**
駆出率減少	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)
QOL 低下	1 (0.8)
体重減少	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**2 (1.5)**
低カリウム血症	1 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)
血管障害	**1 (0.8)**
低血圧	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.8

7.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 26 に示す。

治験薬の休薬に至った有害事象は 131 名中 63 名（48.1%）に発現した。

SOC 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（33 名、25.2%）であった。

PT 別の治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（23 名、17.6%）、「好中球減少症」（15 名、11.5%）であった。

Table 26: 治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（治験薬投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**n (%)**
治験薬投与集団	**131**
治験薬の休薬に至った有害事象	**63 (48.1)**
血液およびリンパ系障害	**33 (25.2)**
貧血	2 (1.5)
白血球減少症	1 (0.8)
リンパ節症	1 (0.8)
好中球減少症	15 (11.5)
血小板減少症	23 (17.6)
心臓障害	**1 (0.8)**
頻脈	1 (0.8)
胃腸障害	**8 (6.1)**
腹痛	1 (0.8)
大腸炎	1 (0.8)
下痢	3 (2.3)
悪心	1 (0.8)
腹膜炎	1 (0.8)
口内炎	1 (0.8)
嘔吐	2 (1.5)
全身障害および投与局所様態	**12 (9.2)**
無力症	3 (2.3)
胸痛	1 (0.8)
悪寒	1 (0.8)
疲労	3 (2.3)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)
注入部位血管外漏出	1 (0.8)
注射部位反応	1 (0.8)
倦怠感	1 (0.8)
粘膜乾燥	1 (0.8)
発熱	4 (3.1)
免疫系障害	**1 (0.8)**
過敏症	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	**18 (13.7)**
適用部位感染	1 (0.8)
気管支炎	2 (1.5)
カンジダ症	1 (0.8)
蜂巣炎	2 (1.5)
丹毒	1 (0.8)
胃腸炎	1 (0.8)
B 型肝炎	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.8)
感染	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.8)
下気道感染	1 (0.8)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.8)
肺炎	3 (2.3)
RS ウイルス感染	1 (0.8)
気道感染	2 (1.5)
敗血症	1 (0.8)
上気道感染	4 (3.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)
治験薬投与集団	**131**
尿路感染	1 (0.8)
臨床検査	**6 (4.6)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)
心電図再分極異常	1 (0.8)
肝酵素上昇	2 (1.5)
肝機能検査異常	1 (0.8)
代謝および栄養障害	**3 (2.3)**
脱水	2 (1.5)
成長障害	1 (0.8)
低カリウム血症	1 (0.8)
神経系障害	**1 (0.8)**
浮動性めまい	1 (0.8)
精神障害	**3 (2.3)**
うつ病	1 (0.8)
食物嫌悪	1 (0.8)
精神状態変化	1 (0.8)
腎および尿路障害	**4 (3.1)**
水腎症	1 (0.8)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.8)
腎不全	1 (0.8)
急性腎不全	1 (0.8)
尿閉	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (3.1)**
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)
肺浸潤	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (0.8)
肺臓炎	1 (0.8)
肺塞栓症	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.8)**
皮下結節	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9

7.2.7.11. 臨床検査

7.2.7.11.1. 血液学的検査

治験薬投与開始前後のデータが揃っている患者を対象に、血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況を Table 27 に示す。

血液学的検査項目の中で、グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多く認められたのはリンパ球絶対数であり、次いで血小板数であった。リンパ球絶対数でグレード 3 及び 4 へシフトした患者数はそれぞれ 95 名中 32 名（33.7%）及び 9 名（9.5%）であり、血小板数でグレード 3 及び 4 へシフトした患者数はそれぞれ 129 名中 28 名（21.7%）及び 10 名（7.8%）であった。

Table 27: 血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（治験薬投与集団）

血液学的検査項目	治験薬投与開始後の最悪値のグレード	
	グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン濃度	12/129 (9.3)	3/129 (2.3)
白血球数	14/126 (11.1)	4/127[a] (3.1)
好中球絶対数	21/128 (16.4)	9/128 (7.0)
リンパ球絶対数	32/95 (33.7)	9/95 (9.5)
血小板数	28/129 (21.7)	10/129 (7.8)

該当患者数／評価患者数（%）
[a] 1 名はグレード 3 から 4 へのシフト
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.5.3

7.2.7.11.2. 血液生化学的検査

治験薬投与開始前後のデータが揃っている患者を対象に、血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況を Table 28 に示す。

血液生化学的検査項目の中で、グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多く認められたのはマグネシウム（上昇）であり、そのグレード 3 及び 4 へシフトした患者数はそれぞれ 120 名中 26 名（21.7%）及び 3 名（2.5%）であった。

その他の血液生化学的検査項目では、グレード 3 又は 4 へシフトした患者は少なかった。

Table 28: 血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（治験薬投与集団）

血液生化学的検査項目		治験薬投与開始後の最悪値のグレード	
		グレード 3	グレード 4
マグネシウム	上昇 低下	26/120 (21.7) 0/129	3/120 (2.5) 1/129 (0.8)
ナトリウム	上昇 低下	2/129 (1.6) 8/123 (6.5)	1/129 (0.8) 1/123 (0.8)
カリウム	上昇 低下	4/129 (3.1) 3/129 (2.3)	3/129 (2.3) 1/129 (0.8)
カルシウム	上昇 低下	0/129 3/129 (2.3)	4/129 (3.1) 2/129 (1.6)
AST	上昇	4/127 (3.1)	0/127
ALT	上昇	4/124 (3.2)	0/124
総ビリルビン	上昇	1/128 (0.8)	2/128 (1.6)
アルカリホスファターゼ	上昇	0/128	0/128
アルブミン	低下	3/123 (2.4)	0/123
クレアチニン	上昇	0/128	1/128 (0.8)
重炭酸塩	低下	0/111	1/111 (0.9)

該当患者数／評価患者数（%）
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.5.4

7.2.7.12. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）に臨床的に重要な変化はみられなかった。

7.2.7.13. 心電図

12 誘導心電図はスクリーニング時、ベースライン時、各サイクルの治験薬投与時（治験薬投与前 1 時間以内かつ制吐薬投与後）に評価した。QTc 間隔が ≥ 500 msec の場合は心電図検査をさらに 2 回実施して 3 回の平均値を算出し、3 回の平均値が ≥ 500 msec の場合は治験薬を投与しないこととした。

中央評価に基づく治験薬投与期間中の Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔（QTcF 間隔）及び Bazett 式を用いた補正 QT 間隔（QTcB 間隔）の中心傾向解析の結果を Table 29 に、有害事象として報告された心電図異常を Table 30 に示す。

全体として、サイクル 1～4 にかけて QTcF 間隔及び QTcB 間隔に臨床的に重要な変化はみられなかった。

また、20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、有害事象として報告された心電図異常が 131 名中 8 名（6.1%）に認められた。PT 別で最も多くみられた事象は「心電図 QT 延長」（4 名、3.1%）であった。

Table 29: 治験薬投与期間中の QTcF 間隔及び QTcB 間隔の中心傾向解析（中央判定）（治験薬投与集団）

		QTcF 間隔（msec）	QTcB 間隔（msec）
サイクル 1 の 1 日目（治験薬投与前かつ制吐薬投与後）	評価患者数	104	104
	平均値（標準偏差）	413.8 (22.52)	431.8 (22.55)
	中央値	413.5	432.5
	最小値、最大値	359, 490	358, 492
サイクル 2 の 1 日目（治験薬投与前かつ制吐薬投与後）	評価患者数	80	80
	平均値（標準偏差）	410.5 (25.77)	429.3 (27.19)
	中央値	409.5	430.0
	最小値、最大値	336, 461	348, 487
サイクル 3 の 1 日目（治験薬投与前かつ制吐薬投与後）	評価患者数	51	51
	平均値（標準偏差）	414.2 (22.80)	429.4 (24.69)
	中央値	412.0	428.0
	最小値、最大値	375, 471	379, 487
サイクル 4 の 1 日目（治験薬投与前かつ制吐薬投与後）	評価患者数	42	42
	平均値（標準偏差）	413.1 (27.97)	425.5 (27.55)
	中央値	415.5	431.0
	最小値、最大値	304, 457	327, 464

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.5.7

Table 30: 有害事象として報告された心電図異常（治験薬投与集団）

高位語（HLT） ／基本語（PT）	N = 131 n (%)
ECG 検査（高位語）	**8 (6.1)**
心電図 QT 延長	4 (3.1)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.8)
心電図 T 波逆転	1 (0.8)
心電図異常	1 (0.8)
心電図再分極異常	1 (0.8)

有害事象名は MedDRA version 12.0 の高位語及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.2.2 項 GPI-06-0002 治験総括報告書 Table 14.3.1.11

7.2.7.14. 安全性の結論

全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者を対象にロミデプシンの安全性を評価した。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、治験薬投与集団 131 名の治験薬投与期間の中央値は 44.0 日（範囲 1～1765 日）であった。

有害事象は治験薬投与集団 131 名中 128 名（97.7%）に発現した。主な有害事象は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「嘔吐」、「下痢」、「発熱」、「便秘」、「好中球減少症」、「食欲不振」、「貧血」、「味覚異常」であった。

また、主なグレード 3 以上の有害事象として「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」などが発現し、主な重篤な有害事象として「発熱」や「肺炎」が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 8 名（6.1%）に認められたが、そのほとんどの死因は原疾患の病勢進行に伴うものと考えられ、1 名に認められた死亡に至った有害事象を除き治験薬との関連性はないと判断された。

その他、臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上、全身治療歴のある PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を投与したときの安全性は忍容可能な範囲内と考えられた。

7.3. 全体の結論

全身治療歴のある PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を投与したとき、一定の完全奏効及び PR 以上の奏効が得られ、これらの治療効果は長期に持続するとともに、病型間でも大きな違いがないことが示された。また、安全性ではグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内であった。

以上のことから、ロミデプシンは、全身治療歴のある再発又は難治性の PTCL 患者に対して、有用な治療薬になり得ると考えられた。

7.4. 付録

mIWC による治療効果判定

総合効果	身体所見	リンパ節	リンパ節腫瘤	節外性／皮膚病変	骨髄
CR（完全寛解）	正常	正常	正常	消失	陰性
CRu（不確定完全寛解）	正常	正常	正常	消失	不確定
	正常	正常	> 75%縮小	消失	陰性又は不確定
PR（部分寛解）	正常	正常	正常	≥ 50%縮小	陽性
	正常	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	問わない
	肝臓又は脾臓の縮小	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	≥ 50%縮小	問わない
PD（病勢進行）	肝臓又は脾臓の肥大、又は新病変の出現	新病変の出現、又は既存病変の増大	新病変の出現、又は既存病変の増大	新病変の出現、又は消失後の再出現	陰性化後の陽性

PR 未満であるが PD ではない場合を病勢安定（SD）と判定した。

7.5. 個別患者の詳細

GPI-06-0002 試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 09						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: BALANITIS, BLURRY VISION, CEFOPAN, CHOLELIATIASIS, COCCYX FRACTURE, COLON POLYPS, CONSTIPATION, DEGENERATIVE CHANGES IN AORTA SPINE, DEMENTIA, DEPRESSION, HEARING LOSS, HERPES SIMPLEX, KYPHOSIS (MILD), NIGHT SWEATS, PARKINSONS DISEASE, RASHES-LOWER EXTREMITIES, SPLENOMEGALY, THROMBOCYTOPENIA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 15						
Concomitant Medication [2]: B12, FOLATE, SINEMET, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, COUGH, DECREASED APPETITE, FATIGUE, FLUID OVERLOAD, NAUSEA, NEUTROPENIA, ORAL CANDIDIASIS, POLLAKIURIA, THROMBOCYTOPENIA, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	NEUTROPENIC FEVER	Day 29	RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱性好中球減少症」は時間的関連性により因果関係がある可能性が非常に高いことが示唆される。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Page 1

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 10						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: GENERAL WEAKNESS, HYPERTENSION, HYPOKALEMIA, R LOWER EXTREMITY EDEMA, WEIGHT LOSS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 16						
Concomitant Medication [2]: KYTRIL, LISINOPRIL W/HYDROCHLOROTHIAZIDE, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: MICROCYTIC ANAEMIA, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, PYREXIA, URINARY TRACT INFECTION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
深部静脈血栓症	DVT	Day 29	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	Day 29	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	Day 29	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「肺塞栓症」、「深部静脈血栓症」、「低ナトリウム血症」は時間的関連性により因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 11						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 4[redacted]			
Medical History [1]: ABDOMINAL HERNIA, ACID REFLUX, ALLERGIES, ASTHMA SHORTNESS OF BREATH, BILATERAL LOWER EXTREMITIES CELLULITIS, CARDIAC ARRHYTHMIA + CHF, CHRONIC FOOT ULCER, COPD, DIABETES MELLITUS, EMPHYSEMA, FATIGUE GRADE 2, GAIT, GASTRITIS, HISTORY OF SMOKING, HISTORY OF SUBSTANCE ABUSE, HYPERTENSION, HYPOALBUMINEMIA, INSOMNIA GRADE 1, ITCHING, LOWER EXTREMITY PAIN, MIGRAINE HEADACHES, MOOD ALTERATION: DEPRESSION, ANXIETY, MRSA SEPSIS, NAUSEA GRADE 1, PAIN-BACK, PERIPHERAL EDEMA, PERIPHERAL NEUROPATHY, BILATERAL LOWER EXTREMITIES, PILONIDAL CYST, SPLENECTOMY, TONSILLECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 169						
Concomitant Medication [2]: ALBUTEROL, ASPIRIN W/BUTALBITAL/CAFFEINE, AZITHROMYCIN, CARAFATE, DARVON, FUROSEMIDE, HYDROCHLOROTHIAZIDE, HYDROCODONE W/ACETAMINOPHEN, HYDROMORPHONE, HYDROXYZINE HCL, IPRATROPIUM BROMIDE, LEVALBUTEROL HYDROCHLORIDE, LYRICA, MAGNESIUM, MAGNESIUM SULFATE, MEDROL, METHADONE, METHYLPREDNISOLONE, MIRTAZAPINE, MULTIPLE VITAMINS, NEURONTIN, NEXIUM, OPANA, PAXIL, POTASSIUM CHLORIDE, PROMETHAZINE, PROPRANOLOL HCL W/HYDROCHLOROTHIAZIDE, SENNA, SPIRIVA, VALTREX, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, BLOOD CREATININE INCREASED, CHEST PAIN, CHILLS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, CONSTIPATION, DIARRHOEA, DRY MOUTH, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, EYE IRRITATION, FATIGUE, HEADACHE, HYPOKALAEMIA, MEMORY IMPAIRMENT, MYALGIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, NIGHT SWEATS, PERIORBITAL OEDEMA, PNEUMONITIS, PROTEINURIA, RASH, RHINALGIA, RHINITIS ALLERGIC, RIB FRACTURE, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING, WOUND COMPLICATION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
失神	SYNCOPE/ORTHOSTATIC	Day 195	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「失神」との因果関係は、基礎疾患、既往歴、併用薬による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 12						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: BACK-PAIN, FREQUENT INFECTIONS OF NOSE, ORBITAL BLOWOUT-LEFT EYE LOWER SOCKET, PAIN-ANKLE BILATERAL, PORT IMPLANT, SMALL SPOT IN LEFT LUNG, EXCISED BX NEGATIVE, TONSILLECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 36						
Concomitant Medication [2]: AMBIEN, DILAUDID, FAMOTIDINE, HYDROMORPHONE, IMODIUM, K-DUR, MAGNESIUM SULFATE, NORCO, POTASSIUM CHLORIDE, SENOKOT, SILVADENE, SODIUM CHLORIDE, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: CONSTIPATION, DIARRHOEA, DRY MOUTH, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HYPONATRAEMIA, INSOMNIA, LEUKOPENIA, LYMPH NODE PAIN, SKIN NODULE, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
肝酵素上昇	INCREASE LIVER ENZYMES	Day 14	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	Day 14	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
腎不全	NONOLIGURIC ACUTE RENAL FAILURE	Day 14	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE AST	Day 42	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
蜂巣炎	CELLULITIS RIGHT LOWER EXTREMITY	Day 42	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
好中球減少症	ANC	Day 42	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
蛋白尿	PROTEINURIA	Day 42	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3

＊ *新薬承認情報提供時に置換え*

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 57	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
治験依頼者の見解 : ロミデプシン治療と「非乏尿性急性腎不全」、「蛋白尿」、「蜂巣炎」、「肝酵素上昇」、「低ナトリウム血症」、「好中球絶対数$1.2 \times 10^3/\mu L$（好中球減少症）」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患及び随伴症状による可能性が考えられる。ロミデプシン治療と「好中球減少性発熱」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 01						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: (LEGS AND FEET) PERIPHERAL NEUROPATHY, APPENDECTOMY, EBV VIRUS, HERNIA REPAIR, HYPERTENSION, ITCHING, MELANOMA LEFT UPPER BACK, MILD DISCOGENIC DEGENERATIVE, ORAL MUCOSAL WOUNDS APHTHOUS TYPE, RASH, RENAL INSUFFICIENCY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: AMOXICILLIN SODIUM W/CLAVULANATE POTASSIUM, AUGMENTIN, HYDROXYZINE, MAGNESIUM, MAGNESIUM SULFATE, POTASSIUM CHLORIDE, VASOTEC, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ATRIAL FIBRILLATION, LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, RHINITIS ALLERGIC, SKIN INFECTION, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	NEUTROPENIC FEVER	Day 17	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
精神状態変化	ALTERED MENTAL STATUS	Day 17	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
筋力低下	MUSCLE WEAKNESS	Day 17	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
多臓器不全	SEPSIS LEADING TO MULTI - ORGAN FAILURE	Day 19	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	5
敗血症	SEPSIS LEADING TO MULTI - ORGAN FAILURE	Day 19	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	5
血栓症	THROMBOSIS/EMBOLISM (VASCULAR ACCESS-RELATED)	Day 21	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「多臓器不全」、「敗血症」、「精神状態変化」、「血栓症／塞栓症（血管アクセス関連）」、「発熱性好中球減少症」、「筋力低下」は因果関係が疑われる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

経過詳細：当該患者はDay 260*にステージIVの末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）非特定型（NOS）と診断された。患者の病歴は下肢及び足部末梢性ニューロパチー、エプスタイン・バーウイルス感染、高血圧、そう痒、左上背部黒色腫、口腔粘膜創傷（アフタ性）、発疹、腎機能不全であった。原疾患に対する全身治療としてR-CHOP（rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone）療法が実施されていた。原疾患に対する放射線治療歴、幹細胞移植歴はなかった。ベースライン時、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance statusは1であり、併用薬はhydroxyzine、magnesium、enalaprilであった。

28日サイクルの1、8、15日目にロミデプシン14 mg/m^{2}を4時間点滴静注し、初回投与はDay 1*、最終投与はDay 8*（2回投与、1サイクル）であった。Day 8*に患者が同意を撤回し、治験薬の投与が中止された。

Day 14*、血液検査で好中球減少症及び血小板減少症（好中球絶対数：1.5 × 10^9/L［正常値下限1.8 × 10^9/L］、血小板数：47 × 10^9/L［正常値下限150 × 10^9/L］）が認められた。Day 17*、患者は発熱と意識消失を伴わない転倒のため、救急外来を受診した。軽度の精神状態変化と筋力低下が認められ（好中球絶対数の報告はなし）、患者は入院となった。Day 19*、心房粗動（心拍数190拍／分）を伴う息切れが発現した。心電図で上室性頻脈が認められ、metoprololの単回投与後に正常洞調律に回復した。心電図ST-T変化は認められなかった。Day 20*、息切れが悪化したが、水分過負荷に関連するものと考えられた（直近の2、3日間で6リットル分の輸液が投与されていた）。肺水腫の所見がみられない全身浮腫が認められた。CT血管造影法で肺塞栓症又は大動脈解離は認められなかった。Day 21*、ドプラ超音波検査の結果、左上肢の深部静脈塞栓症が疑われ、患者は集中治療室に移された。心機能の不安定化が疑われる低酸素血症、呼吸性アルカローシス、急性腎機能不全、高クロール血性代謝性アシドーシス、低カリウム血症、低カルシウム血症、汎血球減少症、プロトロンビン時間延長が認められた。さらに、持続的発熱と好中球減少症に対して検査が行われ、左腋窩の慢性潰瘍の培養検査でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性腸球菌が分離された。抗菌剤の静脈内投与が開始され、Day 23*に患者は集中治療室から退室した。Day 27*、浮腫を伴う麻疹状水疱性皮疹が発現し、これはこれまでに投与された多数の併用薬におそらく関連するものと考えられた。

Day 28*、胸部X線写真で中葉及び下葉に両側びまん性コンソリデーション（融合像）が認められた。Day 29*、患者は敗血症で危篤状態となり集中治療室に再入室した。精神状態変化、呼吸不全、低血圧、急性腎不全、凝血異常、貧血、白血球減少症、血小板減少症、低血糖症、敗血症性ショックが認められた（臨床検査値の報告はなし）。Day 30*、患者は多臓器不全で死亡した。

治験担当医師は、精神状態変化は軽度（グレード1）で治験薬との因果関係が疑われると判断し、血栓症は中等度（グレード2）で治験薬との因果関係が疑われると判断した。また、筋力低下及び発熱性好中球減少症は重度（グレード3）で治験薬との因果関係が疑われると判断した。多臓器不全及び敗血症は、死亡に至る有害事象（グレード5）で治験薬との因果関係が疑われると判断した。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 13						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: DIABETES, FATIGUE, GRADE 1 NIGHT SWEATS, HYPERTENSION, HYPOTENSION, NEUROPATHY SENSORY-FINGERS, PAIN-THROAT, PARTIAL TONSILLECTOMY, TUBAL LIGATION, WEIGHT-LOSS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 15						
Concomitant Medication [2]: ACETAMINOPHEN, AMOXICILLIN SODIUM W/CLAVULANATE POTASSIUM, CEFEPIME HYDROCHLORIDE, MAGNESIUM OXIDE, MAGNESIUM SULFATE, MORPHINE, NEUPOGEN, NYSTATIN, ONDANSETRON, PANTOPRAZOLE SODIUM, STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS, VANCOMYCIN HCL, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, CONSTIPATION, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HYPOMAGNESAEMIA, LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, ORAL CANDIDIASIS, PHARYNGITIS, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 15	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
発熱	FEVER	Day 29	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「好中球減少性発熱」（Day 15*発現）は因果関係が疑われる。ロミデプシン治療と「発熱」（Day 29*発現）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 14						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: ADENOIDECTOMY, ALLERGIC RHINITIS, ANXIETY DISORDER, BREAST CYST REMOVAL, DECREASE LEUKOCYTES GRADE 2, DECREASE NEUTROPHILS GRADE 1, DECREASE PLATELETS GRADE 1, DEEP VEIN THROMBOSIS LEFT UPPER EXTREMITY, DEPRESSION, HEPATITIS A, HISTORY OF HYPERTENSION, HISTORY OF SMOKER, HYPOXEMIA, LEFT INGUINAL DRAIN PLACEMENT, LOW-GRADE FEVERS, MONONUCLEOSIS, NEUROPATHY SENSORY (TOES-GRADE 1), NIGHT SWEATS, ORAL CANDIDIASIS, OSTEOSCLEROSIS, PAIN-BACK, PAIN-INTERMITTENT, PAIN-JOINT/FIBROMYALGIA, SEROMA LEFT INGUINAL LYMPH NODE, TONSILLECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 44						
Concomitant Medication [2]: COMPAZINE, DARVON, HYDROXYZINE, IMODIUM, LEXAPRO, NEUPOGEN, REGLAN, VALTREX, XANAX, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: COUGH, DIARRHOEA, DIZZINESS, DYSPNOEA, EYE IRRITATION, FATIGUE, HEADACHE, LEUKOPENIA, MEMORY IMPAIRMENT, NAUSEA, NEUTROPENIA, PYREXIA, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, URINARY TRACT INFECTION, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA INFECTION WITH NORMAL ANC	Day 69	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「肺炎」は時間的関連性により因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 15						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: CALCIFICATIONS OF PROSTATE AND AORTA (ATHERSCLEROTIC), ERYTHEMA, HYPERTENSION, LEFT TEMPORAL MACULOPAPULAR LESION, MILD ANXIETY, NON-PRODUCTIVE COUGH, PENICILLIN, PPD POSITIVE, EXPOSED TO BC6						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 44						
Concomitant Medication [2]: ACYCLOVIR, FOLIC ACID, HEPARIN, IODIXANOL, LEVOQUIN, MULTIVITAMINS, NEXIUM, NORMAL SALINE, NORVASC, POTASSIUM, ZOFRAN, ZOSYN						
Non-Serious Adverse Event [3]: DYSGEUSIA, FATIGUE, INFLAMMATION, MUSCLE SPASMS, NAUSEA, PYREXIA, TONGUE ULCERATION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
蜂巣炎	SUSPECTED CELLULITIS	Day 22	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	Day 22	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「蜂巣炎」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「尿路感染」は、時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆される。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 16						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 3[redacted]			
Medical History [1]: ALLERGIC RHINITIS, ALLERGY (LIDOCAINE), ANOREXIA, FATIGUE, GANGLION CYST REMOVAL, GERD, MIGRAINE HEADACHE, NIGHT SWEATS, PHLEBITIS, PORT-A-CATH PLACEMENT, SLEEP APNEA, SUPERIOR VENA CAVA CLOT, TRIPLE JOINT FUSION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS, ASPIRIN, AXERT, BENADRYL, DEXAMETHASONE, LORAZEPAM, MAGNESIUM SULFATE, MOTRIN, OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS, OXYCODONE, POTASSIUM CHLORIDE, PRILOSEC, SLOW-FE						
Non-Serious Adverse Event [3]: DIARRHOEA, PALPITATIONS						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
悪心	NAUSEA	Day 1	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
嘔吐	VOMITING	Day 1	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「悪心」、「嘔吐」は時間的関連性からほぼ確実に因果関係があることが示唆される。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 17						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: ANEMIA, CONSTIPATION, DIABETES, HX OF PERICARDIAL EFFUSION, HX OF UTERINE FIBROIDS, HYPERTENSION, HYPOTHYROIDISM, S/P HYSTERECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 33						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, FERROUS SULFATE, GLIPIZIDE, HYDROCODONE, HYDROXYZINE HCL, KCL, LEVOTHYROXINE, LISINOPRIL, MAGNESIUM OXIDE, OXYCODONE, VICODIN, ZANTAC, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANXIETY, BLOOD CREATININE INCREASED, DYSPEPSIA, HYPERCALCAEMIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
骨盤部尿管閉塞	RENAL OBSTRUCTION	Day 14	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
腫瘍疼痛	TUMOR PAIN	Day 30	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
尿路感染	UTI	Day 40	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「骨盤部尿管閉塞」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「腫瘍疼痛」、「尿路感染」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 18						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: CONSTIPATION, HUS/TTP, HX OF MI, HYPERLIPIDEMIA, HYPERTENSION, INSOMNIA, SUBDURAL HEMATOMA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 15						
Concomitant Medication [2]: ACYCLOVIR, ASPIRIN, ATENOLOL, BENADRYL, CLONIDINE, COENZYME Q10, FIBER, HYTRIN, LACTULOSE, LASIX, LIPITOR, MINOXIDIL, MULTIVITAMINS, NORVASC, RED BLOOD CELLS, SENOKOT S, TYLENOL PM, VITAMIN D, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: BLOOD CREATININE INCREASED, NAUSEA, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
呼吸困難	DIFFICULTY BREATHING	Day 9	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
末梢性浮腫	INCREASED PERIPHERAL EDEMA	Day 9	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「末梢性浮腫の増加」、「呼吸困難」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 19						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ANEMIA, BASAL CELL CARCINOMA, GERD, HYPERCALCEMIA, HYPERTENSION, HYSTERECTOMY, OSTEOPOROSIS, PERIODONTAL DISEASE, PRURITUS, UTERINE FIBROSIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 350						
Concomitant Medication [2]: ACIPHEX, ASPIRIN, ATIVAN, BYSTOLIC, EMLA, HYDROCODONE, HYDROXYZINE, I.V. SOLUTIONS, IRON, MIRALAX, NICODERM, OMEPRAZOLE, PERIOSTAT, PREVACID, RANITIDINE, VALACICLOVIR, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, CONSTIPATION, DIARRHOEA, EROSIVE OESOPHAGITIS, FATIGUE, HYPERCALCAEMIA, HYPERGLYCAEMIA, NAIL DISORDER, NAUSEA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
帯状疱疹	HERPES ZOSTER	Day 248	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「帯状疱疹」との因果関係はおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 02						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: DEPRESSION, DIABETES, HX OF ULCERATIVE COLITIS, PAIN-THROAT						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 16						
Concomitant Medication [2]: ATIVAN, BENADRYL, CALCIUM MAGNESIUM, COMPAZINE, FISH OIL, KCL, LEXAPRO, MAGNESIUM SULFATE, MULTIVITAMINS, OXYCODONE, PERCOCET, QUERCETIN, TYLENOL, VITAMIN D, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: FATIGUE, LEUKOPENIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, OESOPHAGEAL CANDIDIASIS, OROPHARYNGEAL PAIN, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
肺炎	PNEUMONIA	Day 38	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	5
急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE	Day 38	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「急性腎不全」、「肺炎」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 20						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: BX OF RIGHT TONSILLAR REGION + BX R/L BASE OF TONGUE, CHOLECYSTECTOMY, COUGH, DEEP LYMPH NODE BX OF RIGHT NECK, DRY MOUTH, GERD, GROVER'S DISEASE, LEFT INGUINAL NODE BX, LEFT NECK BX, MITRAL VALVE PROLAPSE, NASOPHARYNGEAL MASS BX, ODYNOPHAGIA, PAPILLARY CARCINOMA, RAYNAUD'S DISEASE, THYROIDECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 15						
Concomitant Medication [2]: ACYCLOVIR, FENTANYL, GELCLAIR, LEVOTHYROXINE, MEPRON, MORPHINE SULFATE, NORMAL SALINE, NYSTATIN, PREDNISONE, PROTONIX, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, ANOREXIA, CATHETER SITE PAIN, CHEST PAIN, CHOKING SENSATION, CONFUSIONAL STATE, CONSTIPATION, DEHYDRATION, DIARRHOEA, DIZZINESS, DYSPHAGIA, DYSPNOEA, FATIGUE, HYPOTENSION, ILLUSION, INSOMNIA, MUSCULOSKELETAL PAIN, NAUSEA, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, PANIC ATTACK, PYREXIA, RASH, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
口腔カンジダ症	THRUSH	Day 9	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
深部静脈血栓症	DVT	Day 22	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「口腔カンジダ症感染」の因果関係は、被験者が治験登録前に予防的療法であるfluconazoleの服用を中止したことによる交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「深部静脈血栓症」は時間的関連性により因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 21						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: APPENDECTOMY, ASTHMA, COLONOSCOPY, GASTRIC ULCER, HYPERTENSION, LEFT AXILLARY NODE PAIN, LEFT LOWER EXTREMITY ULCER, LEFT SHIN PAIN, OSTEOPOROSIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1267						
Concomitant Medication [2]: ADVIL, ALBUTEROL, ALUMINUM HYDROXIDE, AMBIEN, AMIKACIN, ASPIRIN, AUGMENTIN, AZITHROMYCIN, AZTREONAM, BACITRACIN, BACTRIM DS, CALCIUM W/VITAMIN D, CEFEPIME, CIPROFLOXACIN, CLOTRIMAZOLE, COLACE, COMPAZINE, DALTEPARIN, DIPHENHYDRAMINE, EMOLLIENTS AND PROTECTIVES, ENOXAPARIN, FENTANYL, FOSAMAX, FRAGMIN, GUAIFENESIN, HYDROMORPHONE, IBUPROFEN, K-DUR, KETOROLAC, LEVAQUIN, LOPERAMIDE, MAGNESIUM HYDROXIDE, METOCLOPRAMIDE HCL, METOPROLOL, MIDAZOLAM, MORPHINE, MORPHINE SULFATE, MYLANTA, NEXIUM, ONDANSETRON, OXYCODONE, PANTOPRAZOLE, PIPERACILLIN W/TAZOBACTAM, PREVACID, REGLAN, ROBITUSSIN, SENNA, SULFAMETHOXAZOLE W/TRIMETHOPRIM, TAMIFLU, THERAFLU, TYLENOL, VANCOMYCIN, VICODIN, ZANTAC, ZOFRAN, ZOSYN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, ANAEMIA, ANOREXIA, ARTHRALGIA, CELLULITIS, CHEST PAIN, CHILLS, CONSTIPATION, COUGH, DEEP VEIN THROMBOSIS, DIARRHOEA, DIZZINESS, DRY SKIN, DYSPNOEA, DYSPNOEA EXERTIONAL, DYSURIA, FATIGUE, FUNGAL INFECTION, GASTROENTERITIS, GASTROENTERITIS VIRAL, HEADACHE, HYPOAESTHESIA, HYPOPHAGIA, INFLUENZA LIKE ILLNESS, INSOMNIA, MUCOSAL INFLAMMATION, MYALGIA, NAUSEA, NECK PAIN, OEDEMA PERIPHERAL, OROPHARYNGEAL PAIN, PAIN IN EXTREMITY, PRURITUS, PYREXIA, RESPIRATORY TRACT CONGESTION, RESPIRATORY TRACT INFECTION, RHINORRHOEA, SKIN CANDIDA, SKIN INFECTION, SKIN ULCER, STOMATITIS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
胸痛	CHEST PAIN	Day 37	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
呼吸困難	DYSPNEA	Day 37	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
腹痛	ABDOMINAL PAIN	Day 147	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
蜂巣炎	CELLULITIS	Day 178	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3

＊ *新薬承認情報提供時に置換え*

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
蜂巣炎	LEFT LEG CELLULITIS	Day 596	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
腎仙痛	RENAL COLIC	Day 620	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
嘔吐	VOMITING	Day 633	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
蜂巣炎	CELLULITIS	Day 682	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
蜂巣炎	CELLULITIS	Day 778	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
蜂巣炎	CELLULITIS	Day 938	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
深部静脈血栓症	DVT	Day 938	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
蜂巣炎	CELLULITIS	Day 1008	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3

治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「胸痛」、「呼吸困難」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。患者はロミデプシンによる心電図変化と診断されて退院したが、随伴する心虚血又は肺塞栓症の所見は認められなかった。情報に不備があるため当該事象の因果関係の有意義な評価は下せない。

ロミデプシン治療と「腹痛」との因果関係はおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「蜂巣炎」（1回目）との因果関係はおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「左下肢蜂巣炎」（2回目）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「蜂巣炎」（左下肢蜂巣炎）（3回目）との因果関係は、基礎疾患及び左下肢潰瘍の既往歴による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「腎仙痛」（腎結石）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

ロミデプシン治療と「嘔吐」は、時間的関連性からほぼ確実に因果関係があることが示唆される。当該事象の発現は、これより2週間前に診断された左下肢の潰瘍性感染に対する治療が一因となった可能性もある。
ロミデプシン治療と「蜂巣炎」（4回目）との因果関係は、基礎疾患及び未治癒の左下肢潰瘍の既往歴による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。
ロミデプシン治療と「蜂巣炎」（5回目）、「深部静脈血栓症」との因果関係は、未治癒の左下肢潰瘍及び深部静脈血栓症の既往歴による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。
ロミデプシン治療と「蜂巣炎」（6回目）との因果関係は、基礎疾患である左下肢の慢性潰瘍による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 22						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: ANXIETY, ASTHMA COPD, BILATERAL INGUINAL HERNIAS, BILATERAL KNEE REPLACEMENT, BILATERAL RETINAL TEARS, CHRONIC SINUSITIS, DEPRESSION, ECZEMA, HESITANCY TO URINATE, INSOMNIA, LEFT FEMORAL FRACTURE, NASAL BIOPSY, OSTEOARTHRITIS, PERIODONTAL DISEASE, RETINAL SURGERY, SCROTAL EXISION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 15						
Concomitant Medication [2]: ACETAMINOPHEN, ACYCLOVIR, ALBUTEROL, ASMANEX, ATROVENT, AZITHROMYCIN, COLACE, DAPSONE, FLOMAX, FRAGMIN, MAGNESIUM OXIDE, MOMETASONE, OXYCODONE, OXYGEN, PANTOPRAZOLE, PREDNISONE, RED BLOOD CELLS, SOLU-MEDROL, SOLUMEDROL, SPIRIVA, VANCOMYCIN, XYLOCAINE, ZITHROMAX						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANXIETY, DRY SKIN, FATIGUE, MUSCULOSKELETAL PAIN, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
低酸素症	HYPOXIA	Day 1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	Day 21	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
肺炎	PNEUMONIA	Day 21	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
深部静脈血栓症	LEFT FEMORAL DVT	Day 23	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「低酸素症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。進行性肺リンパ腫及び喘息の増悪のため肺の予備能が乏しくなり、低酸素症が発現した。ロミデプシン治療と「肺炎」、「呼吸困難」の因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「深部静脈血栓症」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 23						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: ALLERGY TO PENICILLIN, APPENDECTOMY, BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY, HYPOTHYROIDISM, KNEE MENISCAL REPAIR, MITRAL VALVE PROLAPSE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 27						
Concomitant Medication [2]: ACYCLOVIR, KYTRIL, MULTIVITAMINS, NYSTATIN, OMEGA 3 FISH OIL, PROTONIX, SENNA, SILODOSIN, STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS, SYNTHROID						
Non-Serious Adverse Event [3]: AGITATION, ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ANOREXIA, DELIRIUM, DIARRHOEA, DYSPHAGIA, HYPONATRAEMIA, HYPOTENSION, LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, OEDEMA PERIPHERAL, PLEURAL EFFUSION, RESPIRATORY FAILURE, TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
高カルシウム血症	HYPERCALCEMIA	Day 40	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	2
敗血症	SEPSIS	Day 41	POSSIBLY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「敗血症」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。ロミデプシン治療と「高カルシウム血症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 24						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 4[redacted]			
Medical History [1]: ACID REFLUX, BOWEL RESECTION, DEPRESSION, DIABETES TYPE II, DVT, FATIGUE, ILEOSTOMY, NAUSEA, TONSILLECTOMY, ULCERATIVE COLITIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1						
Concomitant Medication [2]: CYMBALTA, LOVENOX, MORPHINE, PROTONIX, TPN, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: No Non-Serious Adverse Event recorded.						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腹痛	ABDOMINAL PAIN	Day 4	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
敗血症	SEPTICEMIA	Day 20	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「敗血症」、「腹痛」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 25						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: OTHER: HISPANIC	Sex: MALE	Age: 2[redacted]			
Medical History [1]: ANEMIA/HEMOGLOBIN, DEHYDRATION, FEVER, GERD, HYPOMAGNESEMIA, NAUSEA, PAIN, VOMITING						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 29						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, ATIVAN, KYTRIL, MAGNESIUM OXIDE, MORPHINE SULFATE, OXYCODONE, PHENERGAN, PRILOSEC						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, MUCOSAL DRYNESS, OEDEMA PERIPHERAL						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
脱水	DEHYDRATION	Day 16	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	NO	3
嘔吐	INTRACTABLE NAUSEA/VOMITING	Day 16	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
膵炎	PANCREATITIS	Day 34	RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「嘔吐」は因果関係が疑われるが、「脱水」は治験薬とは関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「膵炎」は、時間的関連性によりほぼ確実に因果関係があることが示唆される。						

＊ *新薬承認情報提供時に置換え*

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 26			
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: ANEMIA, ASTHMA, B PLEURAL EFFUSIONS, BCC R FACE, COPD, EDEMA B LOWER EXTREMITY, FATIGUE, GERD, GRANULOMATOUS DISEASE, HERPETIC ENCEPHALITIS WITH SEIZURE, HYPOTHYROIDISM, KNEE ARTHROSCOPY, L5-S, LAMINECTOMY, OSTEOPOROSIS, PULMONARY HYPERTENSION, SITUATIONAL DEPRESSION, SOB, TAH, TONSILLECTOMY, URINARY INCONTINENCE, UTI INTERMITTENT SECONDARY TO URINARY INCONTINENCE, WEAKNESS			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 150			
Concomitant Medication [2]: ACTONEL, ACYCLOVIR, ALEVE, AMPICILLIN, ANTIBIOTICS, AUGMENTIN, BLOOD CELLS, PACKED HUMAN, CALCIUM W/VITAMIN D, CELEBREX, DARVOCET, DEMECLOCYCLINE, DETROL LA, FIORICET, HYDROCHLOROTHIAZIDE, KEPPRA, KLOR-CON, KYTRIL, LASIX, LEVAQUIN, MACROBID, MAGNESIUM, MEGACE, MILK OF MAGNESIA, MVI, NORMAL SALINE, OMEPRAZOLE, OXYGEN, POTASSIUM, PREMARIN, PRILOSEC, PROVIGIL, QVAR, SENOKOT, SYNTHROID, TYLENOL, VICODIN, VITAMIN C, ZOLOFT			
Non-Serious Adverse Event [3]: ASTHENIA, BACK PAIN, BLADDER CATHETERISATION, CONSTIPATION, COUGH, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSPEPSIA, DYSPNOEA, DYSURIA, ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED, FATIGUE, FEELING COLD, HEADACHE, HOT FLUSH, HYPONATRAEMIA, HYPOXIA, NOCTURIA, ORAL PAIN, OROPHARYNGEAL PAIN, PAIN IN EXTREMITY, PARAESTHESIA, POLLAKIURIA, PYREXIA, SINUS HEADACHE, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA, TREMOR, URINARY TRACT INFECTION, WEIGHT DECREASED			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
無力症	WEAKNESS	Day 7	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
貧血	ANEMIA	Day 9	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
脱水	DEHYDRATION	Day 9	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
浮動性めまい	DIZZINESS	Day 9	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
無力症	WEAKNESS	Day 52	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	NO	3

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
成長障害	FAILURE TO THRIVE	Day 52	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
肺炎	PNEUMONIA	Day 52	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「成長障害」、「肺炎」、「無力症」（2回目）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「貧血」は、時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。ロミデプシン治療と「無力症」（1回目）、「浮動性めまい」、「脱水」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 03						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ABDOMINAL PAIN, ACHILLES TENDON REPAIR, CHRONIC RHINOSINUSITIS, COUGH, DEEP VEIN THROMBUS, DIARRHEA, HERNIA REPAIR BILATERAL, HYPERCHOLESTEROLEMIA, HYPERTENSION, PAGET DISEASE, PROSTATE CANCER, RADICAL PROSTATECTOMY, SULFA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 37						
Concomitant Medication [2]: ASTELIN, BACTROBAN, CARAFATE, COMPAZINE, DARBEPOETIN ALFA, DEMEROL, DURICEF, HYCODAN, LOMOTIL, LORAZEPAM, MULTIVITAMINS, NASONEX, NEXIUM, OCEAN NASAL, POTASSIUM CHLORIDE, REGLAN, ROXANOL, TYLENOL, ZOFRAN, ZOLOFT						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ANOREXIA, ASTHENIA, CHILLS, CONSTIPATION, DEPRESSION, DIARRHOEA, DISORIENTATION, FATIGUE, GAIT DISTURBANCE, HICCUPS, INCONTINENCE, LETHARGY, NAUSEA, PYREXIA, TREMOR, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
貧血	ANEMIA	Day 15	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	2
悪寒	RIGORS	Day 16	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE	Day 17	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
脱水	DEHYDRATION	Day 26	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
感染	INFECTION	Day 26	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
嗜眠	LETHARGY	Day 26	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
発熱	FEVER	Day 26	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
傾眠	SOMNOLENCE	Day 26	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3

Page 26

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
嘔吐	VOMIT	Day 38	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
腹痛	ABDOMEN PAIN	Day 40	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
敗血症性ショック	SEPTIC SHOCK	Day 63	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「嗜眠／傾眠」、「感染」、「発熱」、「脱水」との因果関係は、おそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「嘔吐」、「腹痛」、「敗血症性ショック」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「急性腎不全」、「悪寒」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「貧血」は、時間的関連性からほぼ確実に因果関係があることが示唆される。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 27						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: BLEACH, GLAUCOMA, HEMORRHOID REMOVAL SURGERY, SKIN LESIONS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 358						
Concomitant Medication [2]: ACETAMINOPHEN, AMOXICILLIN SODIUM W/CLAVULANATE POTASSIUM, BISACODYL, CEFAZOLIN, CEFTAZIDIME, CEPHALEXIN, CIPROFLOXACIN, CLINDAMYCIN, DAPTOMYCIN, DOCUSATE SODIUM, DORZOLAMIDE W/TIMOLOL, FERROUS SULFATE, GRANISETRON, IBUPROFEN, LATANOPROST, OXACILLIN, PIPERACILLIN W/TAZOBACTAM, VANCOMYCIN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ANOREXIA, CELLULITIS, CONSTIPATION, DYSGEUSIA, FATIGUE, INFECTION, NEUROPATHY PERIPHERAL, OEDEMA PERIPHERAL, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 142	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
蜂巣炎	INFECTION-OTHER, CELLULITIS	Day 148	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
蜂巣炎	EXACERBATION OF CELLULITIS	Day 309	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
発熱	FEVER	Day 314	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
好中球減少症	NEUTROPENIA	Day 316	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	NO	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「蜂巣炎」、「発熱」（1回目）との因果関係は、時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。 ロミデプシン治療と「蜂巣炎の増悪」、「発熱」（2回目）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「好中球減少症」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 28						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 4[redacted]			
Medical History [1]: ASCITES, BILATERAL BONE MARROW CORE BIOPSIES AND ASPIRATE, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DRY COUGH, LIVER CIRRHOSIS, LYMPH NODE, LEFT GROIN, BIOPSY, MACULAR NON-ERYTHEMATOUS RASH ON LEFT NECK AND UPPER CHEST AREA, MEDIPORT RIGHT UPPER QUADRANT OF CHEST, PLEURAL EFFUSION, PORTAL HYPERTENSION, RIGHT KNEE TORN LIGAMENT REPAIR, RIGHT LEG SWELLING, RIGHT PLEURAL EFFUSION, SHORTNESS OF BREATH, SPLENOMEGALY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 733						
Concomitant Medication [2]: ACTIVASE, ADVIL, ALTEPLASE, ATIVAN, BENADRYL, CEFEPIME, CEFPODOXIME, CIPRO, CIPROFLOXACIN, COLYTE, COMPAZINE, DOLASETRON, FIBER, GOLYTELY, LACTULOSE, LOVENOX, MAGNESIUM, MAGNESIUM OXIDE, POTASSIUM, PREDNISONE, PROCHLORPERAZINE, PROTONIX, SALINE, SODIUM CHLORIDE, STOOL SOFTENER, SUDAFED, TYLENOL, VANCOMYCIN, VICODIN, ZITHROMAX Z-PACK						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ANOREXIA, ANXIETY, APPLICATION SITE INFECTION, ARTHRALGIA, BACK PAIN, BONE PAIN, CHILLS, CONSTIPATION, DYSGEUSIA, EYE PAIN, FATIGUE, HEADACHE, HYPERGLYCAEMIA, HYPERSENSITIVITY, HYPERTENSION, HYPOMAGNESAEMIA, LEUKOPENIA, NAUSEA, NEUROPATHY PERIPHERAL, PAIN IN JAW, PYREXIA, RHINITIS, RHINORRHOEA, SINUS HEADACHE, SKIN HYPOPIGMENTATION, THROAT IRRITATION, THROMBOCYTOPENIA, TINNITUS, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腎不全	RENAL FAILURE	Day 53	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
敗血症	SEPSIS	Day 53	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「腎不全」、「敗血症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 29						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ABDOMINAL PAIN, ALOPECIA, CARIOUS TEETH, CHEST PAIN, DECREASED APPETITE, FATIGUE, GERD, GR. 2 ANEMIA, PAIN IN JOINTS, RASH ON NECK, SCROTAL SWELLING, SKIN RASH OF UNKNOWN ETIOLOGY ALL OVER BODY, SPLENOMEGALY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 246						
Concomitant Medication [2]: ACETAMINOPHEN, AUGMENTIN, BENADRYL, BLOOD CELLS, PACKED HUMAN, COMPAZINE, DILAUDID, DOLASETRON, HYDROMORPHONE, KEFLEX, KETOCONAZOLE, MAGNESIUM, NORMAL SALINE, NYSTATIN, OXYCONTIN, POTASSIUM CHLORIDE, REMERON						
Non-Serious Adverse Event [3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANAEMIA, ANOREXIA, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, DIARRHOEA, FATIGUE, FUNGAL INFECTION, HEADACHE, HYPOKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, INFLUENZA LIKE ILLNESS, LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION, NAUSEA, NEUTROPENIA, PANCYTOPENIA, PHARYNGITIS, PYREXIA, TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腹痛	ABDOMINAL PAIN	Day 263	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「腹痛」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 30						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ANXIETY, ARTHRITIS, BREAST CANCER, CONSTIPATION, DEPRESSION, DIARRHEA, GERD, GOUT, HIGH BLOOD PRESSURE HYPERTENSION, HYPERCHOLESTEROLEMIA, HYPOTHYROIDISM, INSOMNIA, LOWER EXTREMITY DVT, MASTECTOMY, MOUTH SORES, NAUSEA/VOMITING						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 32						
Concomitant Medication [2]: ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ALLOPURINOL, BENADRYL, COMPAZINE, DOCUSATE CALCIUM, FLUVASTATIN, FRAGMIN, HYDROCHLOROTHIAZIDE W/TRIAMTERENE, ICY HOT, IMODIUM, LOTRISONE, MAGNESIUM OXIDE, PAXIL, PRILOSEC, STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS, SYNTHROID, XANAX, ZOLPIDEM						
Non-Serious Adverse Event [3]: FATIGUE, GOUT						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 32	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱」は時間的関連性から因果関係が疑われるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 31						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: APPENDECTOMY, BASAL CELL L CHEEK, BILATERAL CATARACT SURGERY, CHOLECYSTECTOMY, CORONARY ARTERY DISEASE, CRUSH INJURY R HAND, DEGENERATIVE DISC DISEASE, DETACHED RETINA, DIABETES MELLITUS, DIVERTICULOSIS, ERECTILE DYSFUNCTION, ESSENTIAL HAND TREMOR, GERD, HYPERTENSION, HYPOTHYRODISM, L HAND NUMBNESS, L KNEE REPLACEMENT, LUMBAR DEGENERATIVE DISC DISEASE, MYOCARDIAL INFARCTION, PAIN, PEPTIC ULCER DISEASE, RT KNEE REPLACEMENT, TRANSURETHRAL RESECTION PROSTATE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 64						
Concomitant Medication [2]: ACETAMINOPHEN, ADENOSINE, ALPRAZOLAM, ATIVAN, CEFAZOLIN, CULTURELLE, DOCUSATE SODIUM, DRUG USED IN DIABETES, FAMOTIDINE, HYDROCHLOROTHIAZIDE W/TRIAMTERENE, KYTRIL, LEVOFLOXACIN, LOMOTIL, LORTAB, LOVENOX, LYRICA, MAGNESIUM, METRONIDAZOLE, NITROGLYCERIN, POTASSIUM CHLORIDE, PROTONIX, VANCOMYCIN, ZOLPIDEM						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, ARTHRALGIA, CHEST DISCOMFORT, DIARRHOEA, FATIGUE, NAUSEA, NEUROPATHY PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
胸痛	CHEST PAIN-ATYPICAL	Day 42	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「胸痛」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 32						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]			
Medical History [1]: APPENDECTOMY, GASTROESOPHAGEAL REFLUX, HIVES, HX OF SPORADIC CHEST PAIN, PRURITUS, SEASONAL ALLERGIES, SINUSITUS, TACHYCARDIA, TOBACCO USE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1110						
Concomitant Medication [2]: ACYCLOVIR, AFRIN, AMOXICILLIN, AZITHROMAX, BENADRYL, CLARITIN, COMPAZINE, DAYQUIL, FLONASE, LORAZEPAM, MULTIVITAMINS, PANTOPRAZOLE, PROTONIX, SINGULAIR, TUMS, TYLENOL, VALTREX, ZOFRAN, [Unknown]						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, ANXIETY, BACK PAIN, BREATH SOUNDS ABNORMAL, CHEST DISCOMFORT, CHEST PAIN, COUGH, DEAFNESS, DYSGEUSIA, DYSPEPSIA, EAR PAIN, FATIGUE, HERPES ZOSTER, HYPOAESTHESIA, LYMPHADENOPATHY, LYMPHOPENIA, NAUSEA, OTITIS EXTERNA, OTITIS MEDIA, PALPITATIONS, PARAESTHESIA, PYREXIA, RASH, RESPIRATORY TRACT CONGESTION, SINUS HEADACHE, SINUSITIS, SKIN LESION, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, URTICARIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 669	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
肺浸潤	PULMONARY INFILTRATES COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA	Day 675	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
肺炎	PULMONARY INFILTRATES COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA	Day 675	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「市中肺炎が疑われる肺浸潤」、「発熱」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるため関連なしと考えられる。患者は副鼻腔疾患を併発しており、これが一因となった可能性もある。これらの事象が発現しても治験薬の投与（サイクル22）は中止されなかった。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 04						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ACUTE RENAL FAILURE, CERVICAL NECK FUSION, KNEE SURGERY, MOUTH PAIN SECONDARY TO MOUTH LESION, SKIN LESION R POSTERIOR THORAX, ULCERATIVE LESION IN MOUTH						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 51						
Concomitant Medication [2]: ACETAMINOPHEN, ACYCLOVIR, AMBIEN, BACTRIM DS, COMPAZINE, FILGRASTIM, LEVOFLOXACIN, OXYCODONE, OXYCONTIN, POTASSIUM CHLORIDE, PREDNISONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: FATIGUE, NAUSEA, NEUTROPENIA, ORAL PAIN, SKIN LESION, STOMATITIS						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
嘔吐	VOMITING	Day 49	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
発熱	FEVER	Day 50	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
好中球減少症	NEUTROPENIA	Day 56	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱」、「好中球減少症」、「嘔吐」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 33						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ARTERIOSCLEROSIS, BENIGN LIVER CYSTS, CHRON. COUGH WITH WHITE SPUTUM, COPD, DISCRETE PLEURAL EFFUSION, HARDNESS OF HEARING BOTH SIDES, NICOTINE ABUSE 45 PACK YEARS, PROGRESSIVE SPLENOMEGALY (MEASURED BY CT), SEVERE ABDOMINAL PAIN, SEVERE IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA, SEVERE NIGHT SWEATS, TONSILLECTOMY, VARICES SURGERY, WEIGHT LOSS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 100						
Concomitant Medication [2]: ACC, AMPHO-MORONAL, DULCOLAX, DUROGESIC, FRAXIPARIN, KALINOR, MAGNESIUM CHLORIDE, MAGNESIUM DIASPORAL, MAGNESIUM VERLA, METOCLOPRAMIDE, NOVALGIN, PANTOZOL, PASPERTIN, SEVREDOL, TOREM, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, CONSTIPATION, COUGH, DIZZINESS, DYSGEUSIA, DYSPHAGIA, DYSPNOEA, GASTRITIS, HYPOKALAEMIA, LOCAL SWELLING, NAUSEA, OEDEMA, TACHYCARDIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
汎血球減少症	PANCYTOPENIA	Day 127	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「汎血球減少症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 34						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: ARTERIAL HYPOTONY, RENAL INSUFFICIENCY, STATUS POST APOPLEXY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 43						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, BEPANTHEN, FAKTU, FRUBIASE CALCIUM, HEPARIN, KALINOR, KEVATRIL, LASIX, MONO-EMBOLEX, NORVASC, PANTOZOL, PASPERTIN, SIMETHICONE, TAZOBAC, TOREM, TRAMAL, VOLTAREN						
Non-Serious Adverse Event [3]: APLASIA, CANCER PAIN, HAEMORRHOIDS, OEDEMA, SLEEP DISORDER, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心電図QT延長	ELONGATION OF QT-TIME	Day 1	RELATED	DOSE CHANGED	NO	2
低血圧	HYPOTENSION	Day 1	RELATED	DOSE CHANGED	YES	3
腫瘍崩壊症候群	TUMOUR LYSIS SYNDROME	Day 1	RELATED	DOSE CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「低血圧（急性低血圧）」及び「心電図QT延長」を伴う「腫瘍崩壊症候群」は、時間的関連性から因果関係が疑われる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 35						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ALLERGY ON COTRIM (PATIENT'S INFORMATION), LYMPHOCYTIC ALVEOLITIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 79						
Concomitant Medication [2]: CLEXANE, ENOXAPARIN, FUROSEMIDE, KLACID, LASIX, LEVOFLOXACIN, MERONEM, MONO-EMBOLEX, OCTAGAM, OXIS, PANTOZOL, PENTACARINAT, PENTAMIDINE, PHENPROCOUMON, POTASSIUM CHLORIDE W/SODIUM CHLORIDE, PREDNISOLONE, TOREM, VALTREX						
Non-Serious Adverse Event [3]: DIARRHOEA, DYSGEUSIA, DYSPNOEA EXERTIONAL, FATIGUE, FLUID RETENTION, ORAL HERPES						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA	Day 24	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	Day 63	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
気道感染	RESPIRATORY INFECTION	Day 81	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「急性ニューモシスティスカリニ肺炎」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「肺塞栓症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「気道感染」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 36						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: AORTIC VALVE INSUFFICIENCY 1 DEGREE, CHRONIC BRONCHITIS, CONCENTRIC MYOCARD HYPERTROPHY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1						
Concomitant Medication [2]: METOPROLOL, PANTOZOL						
Non-Serious Adverse Event [3]: ELECTROCARDIOGRAM ABNORMAL, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腫瘍フレア	TUMOR FLARE SYNDROME	Day 2	RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「腫瘍フレア症候群」は、時間的関連性からほぼ確実に因果関係があることが示唆される。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Page 38

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 05						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ALLERGY OF AMOXICILLIN, CONJUNCTIVITIS, CONSTIPATION, DRY EYES, EDEMA, INCREASE OF LDH, LEUCOCYTOSIS, MYCOSIS FUNGOIDES, PAIN, PRURITUS, STOMATITIS DUE TO HERPES LABIALIS INF						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, AMPHOTERICIN B, CALCIUM HYDROGENCARBONATE, CARBOMER, CEFOTAXIM, ENOXAPARIN SODIUM, FLUOCINOLONE ACETONIDE, FUSIDIN, HYDROCORTISONE, HYDROMORPHONE, HYDROXYZINE, LEVOCETIRIZINE, MACROGOL, MAGALDRAT, MAGNESIUM OXIDE, METAMIZOLE, ONDANSETRON, OXYCODON, PREDNISOLONE, PREDNISON, RANITIDIN, ZOPICLON						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, LARYNGEAL OEDEMA, NAUSEA, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
胃潰瘍	PERFORATION OF GASTRIC AND DUODENAL ULCERS	Day 10	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	4
腹膜炎	PERITONITIS ACUTE	Day 10	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	4
肺炎	PNEUMONIA WITH ARDS	Day 32	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	5
カンジダ性敗血症	CANDIDA SEPSIS	Day 37	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	5
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「急性呼吸窮迫症候群を伴う肺炎」、「カンジダ性敗血症」、「胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の穿孔」、「急性腹膜炎」との因果関係は、基礎疾患及び併用薬による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Page 39

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 37						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ANEMIA, CONJUNCTIVITIS, DIABETES MELLITUS, GENITOURINARY TRACT INFECTION, INSOMNIA, LDH INCREASE, LYMPH NODE EXCISION, PAIN, PARESTHESIA, PROSTATITIS, PRURITUS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 32						
Concomitant Medication [2]: DICLOFENAC, GLIMEPIRID, KALINOR, LEVOCETIRIZINE, MAGNESIUM ASPARTATE HYDROCHLORIDE, MAGNESIUM OXIDE, ONDANSETRON, PREDNISOLONE, TEMAZEPAM						
Non-Serious Adverse Event [3]: INJECTION SITE REACTION, LEUKOPENIA, NEUTROPENIA, PAIN, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
下部消化管出血	HAEMORRHAGE GI LOWER GI NOS	Day 21	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
血小板減少症	THROMBOPENIA	Day 21	RELATED	DOSE CHANGED	NO	3
疼痛	PAIN	Day 40	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「下部消化管出血」、「血小板減少症」は因果関係が疑われる。 ロミデプシン治療と「左下肢の疼痛」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 38						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ALLERGY OF CONTRAST MEDIUM, ALLERGY OF METAMIZOL, ALLERGY OF PLASTER, ALLERGY OF TRAMADOL, CONSTIPATION, DYSFUNCTION OF VOIDING, ENCEPHALITIS DISSEMINATA, HEARING DIFICULTIES (BOTH EARS HEARING AIDS), HYPERCHOLESTERAEMIA, HYPERTENSION, INCREASE OF ALKALINE PHOSPHATASE, MUSCLE WEAKNESS, MYOSPASM, NIGHT SWEATING, PAIN, PARESTHESIA, PARTIAL ATELECTASIS UPPER LOBE RIGHT						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 273						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, ATORVASTATIN, DILTIAZEM, DIMETINDENE, ENOXAPARIN, FENTANYL, GLYCEROLTRINITRAT, KALIUM, MACROGOL 4000, MAGALDRAT, MAGNESIUM, MAGNESIUM OXIDE, METOCLOPRAMIDE, ONDANSETRON, OXYGEN, PANTOPRAZOL, PARACETAMOL, PENTAERITHRITYL TETRANITRATE, PREDNISOLONE, RAMIPRIL, RANITIDIN, TELMISARTAN, TOLPERISONE HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, ANXIETY, DIARRHOEA, DYSPEPSIA, DYSPNOEA, FATIGUE, HEADACHE, NAUSEA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
駆出率減少	DECREASED EJECTION FRACTION	Day 8	UNLIKELY RELATED	DOSE CHANGED	NO	1
心電図再分極異常	CARDIAC REPOLARIZATION ABNORMALITY	Day 8	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
胸痛	RETROSTERNAL THORACIC PAIN	Day 101	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「駆出率減少」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「心再分極異常」は、時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆される。 ロミデプシン治療と「胸骨後痛」は、時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 39						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: ANCA POSITIVE GLOMERULONEPHRITIS, ENTEROCOCCUS (VRE) FAECIUM (B95.2 + U 80.3 ICD), HYPACUSIS, HYPERTENSION, PAIN IN THE THROAT/DIFFICULTIES SWALLOWING (SINUSITIS/PHARYNGITIS/TONSILITIS) (DUE TO LYMPHOMA), STOMATITIS (DUE TO LYMPHOMA)						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1						
Concomitant Medication [2]: CONCOR, HCT, PANTOZOL, RAMIPRIL						
Non-Serious Adverse Event [3]: DIARRHOEA, INFECTION, ORAL HERPES, PYREXIA, RENAL FAILURE						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
過敏症	ALLERGIC REACTION	Day 2	PROBABLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「アレルギー反応」はほぼ確実に因果関係が疑われる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 40						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]			
Medical History [1]: NAUSEA, SINUS TACHYCARDIA, SMALL BOWEL RESECTION, UTERINE FIBROIDS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 11						
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, AMIKACIN, BONJELA, CYCLIZINE, FERROUS SULFATE, FORTISIP, GRANISETRON, HYOSCINE BUTYLBROMIDE, MAGNESIUM, MAGNESIUM SULFATE, MAXOLON, MEFENAMIC ACID, METOCLOPRAMIDE, METRONIDAZOLE, PABRINEX, PARACETAMOL, POLYFUSOR PHOSPHAT, POTASSIUM, POTASSIUM CHLORIDE, SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION, TAZOCIN, THIAMINE, TRAMADOL						
Non-Serious Adverse Event [3]: MOUTH ULCERATION, ORAL HERPES, SEPSIS						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
下痢	DIARRHOEA	Day 7	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
大腸炎	COLITIS	Day 14	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
水腎症	BILATERAL HYDRONEPHROSIS	Day 14	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
尿閉	URINARY RETENTION	Day 14	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
精神状態変化	ABSENCE EVENTS	Day 16	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「下痢」、「精神状態変化（脳形成異常）」、「大腸炎」との因果関係は関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「尿閉」、「両側水腎症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 41						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: CHOLECYSTECTOMY, DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA EBV INDUCED, ETHMOIDOSPHENOIDOTOMY, HEPATOSPLENIC CANDIDIASIS, HERPES ZOSTER, HYPERTHYROIDISM TREATED BY RADIOACTIVE IODINE, HYPOTHYROIDISM, POLYNEUROPATHY, RECURRENT INTERMITTENT SEVERE IMMUNOSUPPRESSION, REPEATING PNEUMOPATHY AND PANSINUSITIS, SURGERY OF THE CARPAL TUNNEL, TYPE 2 DIABETES						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 47						
Concomitant Medication [2]: ACUPAN, CYMEVAN, DEBRIDAT, DUPHALAC, FLAGYL, KCL, LASILIX, LEVOTHYROX, LYRICA, MAG 2, MAGNE B6, MAGNESIUM SULFATE, MUCOMYST, NARCAN, NORMACOL, OXACILLINE, OXINORM, PARACETAMOL, POTASSIUM, RIVOTRIL, ROCEPHIN, ROVALCYTE, SEVREDOL, SKENAN, SPASFON, TAVANIC, TAZOCILLINE, VANCOMYCINE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, ADVERSE DRUG REACTION, ANAEMIA, ASTHENIA, COUGH, FEBRILE NEUTROPENIA, HEADACHE, NEUTROPENIA, OEDEMA, PYREXIA, SOMNOLENCE, TACHYCARDIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
大腸炎	COLITIS	Day 4	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
肺炎	INFECTIOUS PNEUMOPATHY	Day 29	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「大腸炎」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患及び随伴症状による可能性が考えられる。 ロミデプシン治療と「感染性肺疾患」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 42						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 4[redacted]			
Medical History [1]: ENTEROPATHY, SURGERY OF SMALL INTESTINE LYMPHOMA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 30						
Concomitant Medication [2]: AERIUS, ALBUMIN, AMOXICILLINE, CORTANCYL, DIFFU K, INEXIUM, MAGNESIUM, ONDANSETRON, PARACETAMOL, POTASSIUM, PRIMPERAN, SPASFON, ZOPHREN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, ANAEMIA, ANOREXIA, DIARRHOEA, DYSGEUSIA, HYPOALBUMINAEMIA, NAUSEA, OEDEMA PERIPHERAL, OROPHARYNGEAL PAIN, PYREXIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腸重積症	INTESTINAL INTUSSUSCEPTION	Day 30	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「腸重積症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 43						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ACUTE ARTICULAR RHEUMATISM, ARRHYTHMIA, ARTHRALGIA, ASTHMA, BARTHOLIN GLAND EXCISION, CHURG STRAUSS SYNDROME, CYST EXCISION ON THE RIGHT BREAST, CYTOMEGALOVIRUS, DIABETE TYPE I DUE TO CORTICOIDS, DYSPHONIA, EPSTEIN BARR VIRUS, HEADACHE, HEART MURMUR WITH SEQUELAE, HYDROCUTION, HYPOTHYROIDISM, PNEUMOPATHY HYPOXIURIAUTE, THYROIDECTOMY, TUBA UTERINA LIGATURE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 1447						
Concomitant Medication [2]: ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE, ARNICA, DAFALGAN, DAKTARIN, DEXERYL, DIANTALVIC, DOLIPRANE, DUPHALAC, ELUDRIL, EMEND, FUNGIZONE, INEXIUM, INFLUENZA VACCINE, INIPOMP, LACRYVISC, LANSOYL, LARGACTIL, LEVOTHYROX, MAG 2, MAGNE B6, MAGNESIUM SULFATE, MYOLASTAN, NEURONTIN, PARACETAMOL, PNEUMOCOCCAL VACCINE, POTASSIUM, PRIMPERAN, SODIUM BICARBONATE, SPASFON, STREPSILS, TOPALGIC, TRANSIPEG, TRIFLUCAN, VENTOLIN, VOLTAREN, XOLAAM, ZOPHREN, [Unknown]						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, ABDOMINAL PAIN UPPER, ARTHRALGIA, ASTHENIA, BACK PAIN, CONSTIPATION, COUGH, DIARRHOEA, DIVERTICULITIS, DRY EYE, DRY SKIN, DYSPEPSIA, FACIAL PAIN, FIBROMA, GASTROINTESTINAL DISORDER, HAEMATEMESIS, HEADACHE, HOT FLUSH, LOCALISED OEDEMA, MUCOSAL INFLAMMATION, MYALGIA, NASOPHARYNGITIS, NAUSEA, NECK PAIN, ORAL CANDIDIASIS, PAIN IN EXTREMITY, PARAESTHESIA, PRURITUS, PUBIC PAIN, RASH PRURITIC, RHINORRHOEA, SOMNOLENCE, TETANY, URINARY INCONTINENCE, VENA CAVA THROMBOSIS, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
多発ニューロパチー	SENSITIVE POLY-NEUROPATHY OF LOWER LIMB	Month 13	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
腱障害	TENDINOPATHY OF MIDDLE GLUTEAL MUSCLE	Month 13	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	1
関節周囲炎	BILATERAL SCAPULO-HUMERAL PERIARTHRITIS	Day 403	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	1

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

治験依頼者の見解：「下肢多発ニューロパチー」、「両側肩甲上腕関節周囲炎」、「中臀筋腱障害」はロミデプシン投与開始から1年近くが経過した後に発現した。報告では外傷性誘因はなく（スポーツ活動なし）、臨床検査では関節リウマチ又は結合組織疾患の基礎疾患はなかった。筋電図検査・誘発筋電図検査では、軸索性に比べて薬剤性の可能性が低い脱髄性感覚性ニューロパチーと考えられた。これらの事象は、他に関連が疑われる原因がなくロミデプシン治療と因果関係があると考えられたが、重症度が軽度であったためロミデプシン治療は継続された。

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 44						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ALLERGY TO PENICILLIUM (DRESS), DEEP VENOUS THROMBOSIS (DVT), HASHIMOTO THYROIDITIS, HEMOLYTIC ANEMIA, LYMPHOCYTIC MENINGITIS, MINIM SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS, PULMONARY EMBOLISM, SPLENECTOMY, VERTIGINOUS CRISIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 99						
Concomitant Medication [2]: ATARAX, EFFERALGAN, EPREX, INEXIUM, INIPOMP, LEVOTHYROX, MAG 2, PRIMPERAN, RHINOFLUIMUCIL, RULID, SOLUPRED, SPASFON, SPECIAFOLDINE, ZOPHREN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, ANOREXIA, ASTHENIA, DYSPNOEA, FOOD AVERSION, JAUNDICE, MUSCLE SPASMS, NASOPHARYNGITIS, NAUSEA, ULCER, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
自己免疫性溶血性貧血	AUTOIMMUN HEAMOLITIC ANEMIA	Day 6	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「自己免疫性溶血性貧血」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 45						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: ARTERIAL HYPERTENSION, PNEUMOPATHY, RAYNAUD SYNDROME, SINUSITIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 36						
Concomitant Medication [2]: AERIUS, ALLOPURINOL, ATARAX, AUGMENTIN, DEXERYL, DOLIPRANE, EFFERALGAN, INIPOMP, MAGNE B6, MAGNESIUM SULFATE, ORELOX, PRIMPERAN, SMECTA, SOLUPRED, STERDEX, ZELITREX, ZOPHREN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, ANAEMIA, ANOREXIA, ASTHENIA, COUGH, DIARRHOEA, DRY SKIN, EAR PAIN, EYE OEDEMA, HYPOCALCAEMIA, HYPOTENSION, NAUSEA, PHARYNGITIS, RHINORRHOEA, SINUSITIS, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
副鼻腔炎	PANSINUSITIS	Day 37	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「汎副鼻腔炎」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 46						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: CHRONIC MAXILLARY SINUSITIS OPERATED BY MEATOTOMY, CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, GRADE 1 ANEMIA, RESECTION OF MULTIPLE BASAL CELL CARCINOMAS, TRANS URETERAL PROSTATECTOMY						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 217						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, AMIKACIN, COTRIMOXAZOLE, DIFFU K, DOLASETRON, EPOETIN ALFA, ESOMEPRAZOLE, FILGRASTIM, FOLIC ACID, MACROGOL, MAGNE B6, MAGNESIUM CHLORIDE, METOCLOPRAMIDE, ONDANSETRON, ORACILLINE, PARACETAMOL, PEGFILGRASTIM, PRISTINAMYCIN, TAZOCILLINE, TIOTROPIUM, VALACICLOVIR						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ANOREXIA, ASTHENIA, BRONCHITIS, CONSTIPATION, COUGH, DYSGEUSIA, DYSPNOEA, HYPERKERATOSIS, LEUKOPENIA, LYMPHOPENIA, MYALGIA, NEUTROPENIA, PYREXIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 2	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
白血球減少症	LEUCOPAENIA	Day 2	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」は時間的関連性からほぼ確実に因果関係があることが示唆される。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 47						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ANEMIA, INVASIVE ASPERGILLOSIS, NEPHROSTOMY, NICOTINISM, PNEUMOCYSTIS, PROSTATITIS, RECURRENT FEBRILE SYNDROME, RENAL CALCULI						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 31						
Concomitant Medication [2]: BRICANYL, CEFPODOXIME, ERYTHROPOIETIN, KCL, LEDERFOLINE, MAGNESIUM SULFATE, ORACILLINE, PARACETAMOL, PYOSTACINE, RED BLOOD CELLS, VALACICLOVIR, VORICONAZOLE, ZOPHREN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ANXIETY, ASTHENIA, BRONCHITIS, CATHETER RELATED INFECTION, DIARRHOEA, FLUID RETENTION, INSOMNIA, LYMPHOPENIA, NEUTROPENIA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA, TRANSFUSION REACTION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 38	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
白血球減少症	LEUKOPAENIA	Day 47	PROBABLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「白血球減少症」、「発熱」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Page 51

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 48						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: ARTERIAL HYPERTENSION, DIABETES TYPE 2, FEVER, HYPERCHOLESTEROLEMIA, LEFT LOWER LIMB THROMBOSIS, PROSTATE ADENOMA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 217						
Concomitant Medication [2]: CACIT D3, CALCIUM CHLORIDE, CRESTOR, EMOLLIENTS AND PROTECTIVES, INEXIUM, JELONET, LASILIX, LEDERFOLINE, MAGNE B6, MAGNESIUM, MAGNESIUM CHLORIDE, METFORMINE, NEORECORMON, PERFALGAN, POTASSIUM, PRIMPERAN, PURILON, PYOSTACINE, TOPALGIC, VANCOMYCIN, ZELITREX, ZOPHREN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ARTHRALGIA, BACK PAIN, CHEST PAIN, DYSGEUSIA, HYPOCALCAEMIA, LYMPHOPENIA, PYREXIA, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
腫瘍崩壊症候群	TUMOR LYSIS SYNDROME	Day 2	RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
丹毒	ERYSIPELAS ON LEFT LEFT	Day 112	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「腫瘍崩壊症候群」は、時間的関連性からほぼ確実に因果関係があることが示唆される。 ロミデプシン治療と「左眼丹毒」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 06						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: CERVICAL ARTHROUS, CHOLECYSTOLITHIASIS, HERPES ZOSTER, HYPOACUSIS, HYPOTENSION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: AMIKACIN, DOPAMINE, EMCORETIC, FUROSEMIDE, MAGNOGENE, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOL, PARACETAMOL, PRIMPERAN, SEPTRIN, TEICOPLANIN, URBAL, ZOFRAN, ZYLORIC						
Non-Serious Adverse Event [3]: HYPOTENSION, HYPOVOLAEMIA, PYREXIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
敗血症	SEPSIS	Day 4	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NO	4
心原性ショック	CARDIOGENIC SHOCK	Day 8	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	4
心内膜下虚血	SUBENDOCARDIAL ISCHEMIA	Day 8	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
胃腸出血	GI BLEEDING	Day 9	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「敗血症」、「心内膜下虚血」、「消化管出血」、「ショック」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 07						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: APENDICECTOMY, CACHEXIA, FEBRILE SYNDROME, HYPERTENSION, INFECTION BY C. DIFFICILE, MUSCULAR SARCOIDOSIS, PHARMACOLOGIC HEPATITIS, VERTEBRAE COMPRESSION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 29						
Concomitant Medication [2]: CASEIN, CEFTRIAXONE, DIAZEPAM, ENOXAPARIN, FENTANYL, INDOMETACINE, INDOMETHACIN, LOPERAMIDE, METAMIZOLE, METRONIDAZOLE, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, PARACETAMOL, POLARAMINE, URBASON						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ASTHENIA, CLOSTRIDIAL INFECTION, DIARRHOEA, ESCHERICHIA INFECTION, NAUSEA, PRURITUS, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
脳血管発作	STROKE	Day 23	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	Day 35	UNLIKELY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
脳血管発作	STROKE	Day 49	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
治験依頼者の見解：「脳卒中」（2件）が医学的に重要な事象、「血小板減少症」が生命を脅かすものであったことから重篤な有害事象である。いずれの事象もロミデプシン治療とは因果関係がない。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 49						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: AMYGDALECTOMY, ANOREXIA, APPENDECTOMY, OSTEOPENIA, THYROID NODULE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 620						
Concomitant Medication [2]: ACETYLCYSTEINE, ANALGESIC, ATEPODIN, BISOLGRIP, BOI-K ASPARTICO, CALCIUM, CEFIXIME, CELESTONE INYECTABLE, CLOROCIL, DIAZEPAM, DOLORMIN, EFFERALGAN, ELIPA, ENEMA CASEN, ETOFENAMATE, EUTHYROX, HYDROCORTISONE, HYPNOMIDATE, KLACID, LIDOCAINE, MAGNESIUM, MEGACE, MONUROL, NEUPOGEN, NEURONTIN, PERFALGAN, POLARAMINE, POTASSIUM, POTASSIUM CHLORIDE, PRIMPERAN, RHINOSPRAY, TAVANIC, TRAMADOL, TRICEF, URBAL, XAZAL, XAZOL, ZADITEN, ZANTAC, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, ASTHENIA, BONE PAIN, CONJUNCTIVITIS, CONSTIPATION, CYSTITIS, DECREASED APPETITE, DYSPEPSIA, DYSURIA, EPISTAXIS, EYELID OEDEMA, GASTROINTESTINAL PAIN, MALAISE, MUSCULOSKELETAL PAIN, NASOPHARYNGITIS, NAUSEA, NEUTROPENIA, NIGHT SWEATS, PRODUCTIVE COUGH, PRURITUS, PYREXIA, RASH, RHINORRHOEA, SUBCUTANEOUS NODULE, TACHYCARDIA, TOOTH INFECTION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
上室性頻脈	PAROXYMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	Day 97	NOT RELATED	DOSE CHANGED	YES	2
発熱	TEMPERATURE	Day 621	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発作性上室性頻脈」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「発熱」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 50						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 323						
Concomitant Medication [2]: ACETYLCYSTEINE, ACICLOVIR, BOI K, CARIAX, CODEISAN, FERROSANOL, FLUMIL, MAGNESIUM, OMEPRAZOLE, PARACETAMOL, PREDNISONE, SEPTRIN, SPIRIVA, ZOFRAN, ZYLORIC						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL DISTENSION, ABDOMINAL PAIN, ABDOMINAL RIGIDITY, ANOREXIA, ASTHENIA, COUGH, DECREASED APPETITE, ERYTHEMA, HYPERBILIRUBINAEMIA, HYPOGEUSIA, HYPOKALAEMIA, IRON DEFICIENCY, LIVEDO RETICULARIS, NASOPHARYNGITIS, ORAL HERPES, ORAL PAIN						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
自己免疫性溶血性貧血	AUTOIMMUNE HEMOLITIC ANEMIA	Day 43	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「溶血性貧血」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 51						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: BENIGN HYPERTROPHY OF PROSTATE, BILATERAL INGUINAL HERNIA SURGERY, HYPERCHOLESTEROLEMY, HYPERTENSION						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 17						
Concomitant Medication [2]: ALBUMIN, ALOPURINOL, AMERIDE, AUGMENTIN, CETIRIZINE, ENOXAPARIN SODIUM, FLUVASTATINE, FUROSEMIDE, HYDROXYZINE, LORAZEPAM, MAGNESIUM HYDROXIDE, MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, MIANSERIN, MICRALAX, MOVICOL, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, PANTOPRAZOL, POTASSIUM CHLORIDE, TEBETANE COMPUESTO						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, CELLULITIS, CONSTIPATION, DEPRESSION, DIARRHOEA, GLOSSODYNIA, HYPOKALAEMIA, NAUSEA, OEDEMA, PRURITUS, PYREXIA, RASH, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
深部静脈血栓症	DEEP VENOUS THROMBOSIS (LEFT LEG)	Day 3	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
嘔吐	NAUSEA AND VOMITING	Day 3	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「悪心及び嘔吐」は時間的関連性からほぼ確実に因果関係がある。ロミデプシン治療と「深部静脈血栓症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 52						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ALLERGY (AMOXICILINE), ARTERIAL HYPERTENSION, DIABETES MELLITUS (2ND TYPE), DIAGNOSTIC LAPROTOMY, ERTSIPEL OF LEFT CRURIS (RECIDIVANS), POLYNEUROPATHY (AFTER CHEMOTHERAPY)						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 44						
Concomitant Medication [2]: COTRIMOXAZOL, ENALAPRIL, ENOXAPARIN, GLIMEPIRIDE, MAGNESIUM LACTICUM, METFORMIN, METOCLOPRAMIDE, ONDANSETRON, PARACETAMOL, PARACETAMOLUM, THIETHYLPERAZINE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, C-REACTIVE PROTEIN INCREASED, CYSTITIS, FATIGUE, PYREXIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
心電図T波逆転	T WAVE INVERSION	Day 36	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「心電図T波逆転」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患／随伴症状／併用薬による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 53						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: INSOMNIA, PRURITUS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 11						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, AMILORIDE, CALTRATE, CHLORVESCENT, CLINDAMYCIN, DIFFLAM, EMOLLIENTS AND PROTECTIVES, ENDONE, ESOMEPRAZOLE, FRUSEMIDE, LORATADINE, MAGMIN, MEROPENEM, METOCLOPRAMIDE, OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, PARACETAMOL, PHENOXYMETHYLPENICILLIN, PHOSPHATE SANDOZ, SLOW K, SODIUM BICARBONATE, STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS, TEMAZEPAM, VANCOMYCIN, VITAMIN K						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, CATHETER SITE INFECTION, CHEST PAIN, CHILLS, DIZZINESS, DYSPEPSIA, EPISTAXIS, FLUID OVERLOAD, HYPERGLYCAEMIA, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, HYPOCALCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED, LETHARGY, MYOCARDIAL ISCHAEMIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, PAIN, PENILE PAIN, PYREXIA, SKIN DISORDER, STOMATITIS, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	Day 31	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱性好中球減少症」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 54			
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]
Medical History [1]: ANEMIA			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 46			
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, ALTEPLASE, BACTRIM, CALTRATE, CHLORVESCENT, FRUSEMIDE, GRANISETRON, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, HYDROCORTISONE, IBUPROFEN, LORAZEPAM, MAGMIN, MAXOLON, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE, PARACETAMOL, PETHIDINE, PHENERGAN, PHOSPHATE SANDOZ, PLASMA, FRESH FROZEN, PLATELETS, PRIMOLUT N, RED BLOOD CELLS, SLOW K, TAZOCIN, TEICOPLANIN, TEMAZEPAM, TRANEXAMIC ACID, VALTREX, VANCOMYCIN, VITAMIN K			
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, CATHETER RELATED COMPLICATION, CHILLS, DIARRHOEA, DIPLOPIA, DRY SKIN, HYPOCALCAEMIA, HYPOKALAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED, LIP DRY, MENORRHAGIA, NAUSEA, NEUTROPENIA, OEDEMA, PAIN, THROMBOCYTOPENIA, URTICARIA			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
カテーテル関連感染	INFECTION-CATHETER RELATED (STAPHYLOCOCCI)	Day 1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
ブドウ球菌感染	STAPH EPIDERMIDIS	Day 32	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	Day 50	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
ブドウ球菌感染	INFECTION-STAPH HOMINIS	Day 64	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3

治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「カテーテル関連感染」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「表皮ブドウ球菌感染」（Day 32*発現）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「小腸閉塞」との因果関係は、おそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「表皮ブドウ球菌／スタフィロコッカス・ホミニス感染」（Day 64*発現）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

＊ *新薬承認情報提供時に置換え*

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 55			
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: ANXIETY, BENIGN BREAST LUMPS, DECREASED URINE OUTPUT, FATIGUE, HYPERTENSION, MILD DEAFNESS R EAR, OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA, OSTEOARTHRITIS, TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY			
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 15			
Concomitant Medication [2]: ACICLOVIR, ACTRAPID, ALLOPURINOL, AMILORIDE, AZITHROMYCIN, CALTRATE, CHLORVESCENT, CLEXANE, CYCLOSPORINE, DAPSONE, FRUSEMIDE, GRANISETRON, KEFLEX, LACTULOSE, LASIX, MAGMIN, MAXOLON, MEROPENEM, NORADRENALINE, PANTOPRAZOLE, PARACETAMOL, PETHIDINE, PHOSPHATE SANDOZ, POTASSIUM, RESONIUM, SLOW K, SPIRONOLACTONE, TEICOPLANIN, VANCOMYCIN, VOLTAREN			
Non-Serious Adverse Event [3]: CARDIAC MURMUR, CHILLS, CONSTIPATION, COUGH, HYPERGLYCAEMIA, HYPERKALAEMIA, LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL, MUSCULAR WEAKNESS, NAUSEA, PAIN, PLEURAL EFFUSION, PYREXIA, RETINAL DISORDER, TONSILLAR HYPERTROPHY			

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
サイトカイン放出症候群	CYTOKINE RELEASE SYNDROME	Day 1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	4
低酸素症	HYPOXIA	Day 5	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
ブドウ球菌感染	CENTRAL LINE RELATED INFECTION WITH NORMAL ANC	Day 9	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
ウイルス性上気道感染	VIRAL UPPER RESPIRATORY INFECTION	Day 22	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3

治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「サイトカイン放出症候群」、「低酸素症」、「ブドウ球菌感染（正常な好中球絶対数を伴う中心静脈カテーテル関連感染）」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

ロミデプシン治療と「ウイルス性上気道感染」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 56						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: ASIAN	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]			
Medical History [1]: HEADACHE						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 85						
Concomitant Medication [2]: AMILORIDE, CHLORVESCENT, COLOXYL WITH SENNA, GRANISETRON, LACTULOSE, MAGMIN, MAGNESIUM, MAXOLON, MOVICOL, ONDANSETRON, PANADOL, POTASSIUM, SLOW K, TEMAZEPAM						
Non-Serious Adverse Event [3]: AGITATION, ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, ANGLE CLOSURE GLAUCOMA, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DYSGEUSIA, EYE PAIN, FATIGUE, HYPOTENSION, INSOMNIA, LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION, MIGRAINE, NAUSEA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
閉塞隅角緑内障	CLOSED ANGLE GLAUCOMA	Day 88	POSSIBLY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「閉塞隅角緑内障」は時間的関連性により因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 57						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 6[redacted]			
Medical History [1]: ABDOPERINEAL RESECTION, ATRIAL FIBRILLATION, CERVICAL NODE EXCISED, COLORECTAL CANCER, LOWER ABDOMINAL BIOPSY WOUND, RHEUMATOID ARTHRITIS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 121						
Concomitant Medication [2]: ACTONEL COMBI, BUSCOPAN, CALCIUM, CIPROFLOXACIN, COLOXYL WITH SENNA, FLUCLOXACILLIN, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, KEFLEX, LACTULOSE, MAGNESIUM, MAXOLON, MULTIVITAMINS, OSTELIN, PANADEINE, PANTOPRAZOLE, PREDNISOLONE, SOLPRIN, SUSTAGEN, TRAMADOL, TROPISETRON						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN LOWER, ANOREXIA, CONSTIPATION, DIARRHOEA, HUMERUS FRACTURE, NAUSEA, NEUTROPENIA, OROPHARYNGEAL PAIN, PULMONARY HILUM MASS, RASH, VOMITING, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
蜂巣炎	CELLULITIS R AXILLA	Day 137	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
敗血症	SEPTICAEMIA	Day 137	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「右腋窩蜂巣炎」、「敗血症」との因果関係はおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 58						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: ASIAN	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: CEREBRAL INFARCT, DIABETES TYPE II, ELEVATED LDH LEVEL, ELEVATED LIVER FUNCTION TEST (GGT), HAEMOPTYSIS, LEFT PRE-AURICULAR MASS, PRURITIS, RIGHT MID. THORACIC BACK MASS						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 8						
Concomitant Medication [2]: COLOXYL WITH SENNA, DEXAMETHASONE, METFORMIN, MORPHINE, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, ANAEMIA, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, BONE LESION, CATHETER SITE INFLAMMATION, CONSTIPATION, COUGH, DIZZINESS, EMPHYSEMA, HAEMOPTYSIS, HEPATOMEGALY, HYPERGLYCAEMIA, HYPOTENSION, LETHARGY, LYMPHADENOPATHY, PYREXIA, RESPIRATORY DISORDER, THROMBOCYTOPENIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
関節痛	RIGHT HIP PAIN	Day 2	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
悪性新生物	POORLY DIFFERENTIATED CARCINOMA	Day 4	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	NO	4
発熱	FEVER	Day 9	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「造骨性骨転移から生じる続発性の右股関節痛」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Page 64

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 59						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2		Race: OTHER: SRI LANKAN		Sex: MALE	Age: [redacted]	
Medical History [1]: ASTHMA, PRURITUS, REFLUX						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 162						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, AMOXICILLIN, AMPICILLIN, AUGMENTIN DUO, BLOOD CELLS, PACKED HUMAN, CANESTEN, CEFADOR, CHLORSIG, CLARATYNE, CLEXANE, COLOXYL WITH SENNA, DURATUSS, GENTAMYCIN, INFLUENZA VIRUS VACCINE, KEFLEX, LOSEC, MAGMIN, MAGNESIUM SULFATE, METRONIDAZOLE, MULTIVITAMINS, MYLANTA, NASONEX AQUEOUS, NORMAL SALINE, PANADOL, POTASSIUM CHLORIDE, SERETIDE, SOMAC, TIMENTIN, VALACICLOVIR, VENTOLIN, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANAEMIA, ANOREXIA, BACK PAIN, BLOOD CREATININE INCREASED, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED, CATHETER RELATED COMPLICATION, CHEILITIS, CONSTIPATION, COUGH, EOSINOPHILIA, EPIGASTRIC DISCOMFORT, EPISTAXIS, ERYTHEMA, EXCORIATION, EXFOLIATIVE RASH, HAEMORRHOIDS, HEADACHE, HYPOGEUSIA, HYPOTENSION, LETHARGY, LYMPH NODE PAIN, MAGNESIUM DEFICIENCY, MASS, MUSCLE SPASMS, PAIN, PARAESTHESIA, PHARYNGITIS, PYREXIA, RHINORRHOEA, SERUM FERRITIN INCREASED, SKIN LESION, TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA, TONSILLITIS, TOOTH EXTRACTION, TOOTH FRACTURE						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
発熱	FEVER	Day 31	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
マグネシウム欠乏	HYPOMAGNESIA	Day 36	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
発熱	FEVER (INTERMITTENT)	Day 36	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	1
肝機能検査異常	ELEVATED LFTS	Day 92	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	YES	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「発熱」（1回目）、「低マグネシウム血症」、「発熱」（2回目）との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「肝機能検査異常」は時間的関連性により因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因としてMonth 2*に投与されたAugmentin duo forte（amoxycillin trihydrate、potassium clavulanate）による肝毒性である可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 08						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2		Race: WHITE	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: ANOREXIA, BILATERAL BREAST IMPLANTS, CACHECTIC, CERVICAL CIN1, DIARRHEA, GENITAL HERPES, LEFT BREAST CANCER, LEFT MASTECTOMY, LUMPECTOMY, PAIN-CERVICAL NODE, PARTIAL LEFT AXILLARY CLEARANCE, VOMITTING						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 30						
Concomitant Medication [2]: ALLOPURINOL, BACTRIM, BLOOD CELLS, PACKED HUMAN, GASTROLYTE, LOMOTIL, LORAZEPAM, MAGMIN, MAGNESIUM SULFATE, MAXOLON, ONDANSETRON, SLOW K, STEMETIL, TWOCAL HN, VALACICLOVIR, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE ABNORMAL, CONFUSIONAL STATE, DEHYDRATION, DIARRHOEA, DYSPNOEA, HYPOTENSION, INTESTINAL OBSTRUCTION, NAUSEA, ORAL INFECTION, TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
疲労	FATIGUE	Day 41	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「疲労」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 60						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: [redacted]			
Medical History [1]: BILATERAL LEG CRAMPS, CONSTIPATION, COUGH, NEUROPATHY, ODEMA-BILATERAL LOWER LEG, ORTHOPNEA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 141						
Concomitant Medication [2]: AUGMENTIN, CEPHALEXIN, CODEINE, FLUVAX, MAGNESIUM, MYLANTA, PANTOPRAZOLE, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ANOREXIA, COUGH, DYSGEUSIA, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HYPERHIDROSIS, INFECTION, LESION EXCISION, LETHARGY, NAUSEA, PRURITUS, RASH, RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION, RHINORRHOEA, SKIN DISCOLOURATION, STAPHYLOCOCCAL INFECTION, TACHYCARDIA, THROMBOCYTOPENIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
悪性黒色腫	MELANOMA-LESION LEFT SIDE NARE	Day 114	POSSIBLY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
C-反応性蛋白増加	ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN	Day 147	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
肺塞栓症	PULMONARY EMBOLUS	Day 148	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	YES	3
胸水	PLEURAL EFFUSION	Day 170	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	YES	2
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「胸水」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。 ロミデプシン治療と「肺塞栓症」、「C-反応性蛋白増加」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。ロミデプシン治療と「鼻左側の黒色腫病変」は時間的関連性から因果関係が疑われることが示唆されるが、他の要因として基礎疾患による可能性が考えられる。						

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

GPI-06-0002試験で、死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID*: 61						
Treatment Arm: Romidepsin 14 mg/m^2	Race: WHITE	Sex: MALE	Age: 7[redacted]			
Medical History [1]: CELLULITIS-LEFT THUMB, CERVICAL LYMPH NODE-PAIN, CHOLECYSTECTOMY, CHOLECYSTITIS, CONSTIPATION, DRY SKIN, HYPOTENSION, SINUS TACHYCARDIA						
Treatment First Dose Date*: Day 1 Last Dose Date*: Day 42						
Concomitant Medication [2]: BACTRIM DS, COLOXYL WITH SENNA, MAGMIN, MAGNESIUM SULFATE, PANADOL, PLATELETS, HUMAN BLOOD, ZOFRAN						
Non-Serious Adverse Event [3]: CONSTIPATION, COUGH, DYSPHAGIA, DYSPNOEA, FATIGUE, HEADACHE, HYPERKALAEMIA, HYPOMAGNESAEMIA, HYPOPHOSPHATAEMIA, STRIDOR, THROAT TIGHTNESS, THROMBOCYTOPENIA, WEIGHT DECREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset*	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Grade
気管吸引	TRACHEAL ASPIRATION	Day 43	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NO	3
治験依頼者の見解：ロミデプシン治療と「気管吸引」との因果関係は、基礎疾患による交絡があるためおそらく関連なしと考えられる。						

PT = preferred term, Tx = treatment.

[1] Medical history indicates verbatim term.
[2] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[3] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 12.0. NCI CTCAE version 3.0 is used for grading.

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

TABLE OF CONTENTS

8. 第 2 相試験【NCI 1312】（海外）....4
8.1. 試験の概要....4
8.2. 試験成績の詳細....10
8.2.1. 患者の内訳....10
8.2.2. 治験薬投与期間....10
8.2.3. 解析対象集団....11
8.2.4. 患者背景....11
8.2.5. 有効性の結果....13
8.2.5.1. 奏効割合（主要評価項目）....13
8.2.5.2. その他の有効性評価項目....13
8.2.5.3. 有効性の結論....13
8.2.6. 薬物動態の結果....13
8.2.7. 安全性の結果....14
8.2.7.1. 治験薬の曝露状況....14
8.2.7.2. 有害事象の概要....15
8.2.7.3. 有害事象....15
8.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象....20
8.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象....23
8.2.7.6. 死亡....26
8.2.7.7. 重篤な有害事象....26
8.2.7.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象....28
8.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象....29
8.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象....30
8.2.7.11. 臨床検査....32
8.2.7.12. バイタルサイン....33
8.2.7.13. 安全性の結論....33
8.3. 全体の結論....34
8.4. CTCL 患者での試験成績の詳細....35
8.4.1. 患者の内訳....35
8.4.2. 治験薬投与期間....35
8.4.3. 解析対象集団....36
8.4.4. 患者背景....36

8.4.5. 有効性の結果 37
8.4.5.1. 奏効割合（主要評価項目） 37
8.4.5.2. その他の有効性評価項目 38
8.4.6. 安全性の結果 38
8.4.6.1. 治験薬の曝露状況 38
8.4.6.2. 有害事象の概要 38
8.4.6.3. 有害事象 39
8.4.6.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 44
8.4.6.5. グレード 3 以上の有害事象 48
8.4.6.6. 死亡 51
8.4.6.7. 重篤な有害事象 51
8.4.6.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 54
8.4.6.9. 治験薬の減量に至った有害事象 54
8.4.6.10. 治験薬の休薬に至った有害事象 55
8.4.6.11. CTCL 患者に対する有効性及び安全性の結論 57

LIST OF TABLES

Table 1: 第 2 相試験【NCI 1312】の概要 4
Table 2: 患者の内訳 10
Table 3: 治験薬投与期間 11
Table 4: 患者背景及びベースライン時の疾患特性 11
Table 5: 最良奏効反応（治験責任医師判定、有効性解析対象集団） 13
Table 6: PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ 14
Table 7: PTCL 患者及び CTCL 患者にロミデプシン 14 又は 18 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ 14
Table 8: 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 14
Table 9: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 15
Table 10: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 16
Table 11: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 21
Table 12: グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 24
Table 13: 死亡した PTCL 患者一覧 26
Table 14: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 27

Table 15:　治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....29
Table 16:　治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....30
Table 17:　治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....31
Table 18:　血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（安全性解析対象集団）.....32
Table 19:　血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（安全性解析対象集団）.....33
Table 20:　CTCL 患者の内訳.....35
Table 21:　CTCL 患者での患者背景及びベースライン時の疾患特性.....36
Table 22:　CTCL 患者での最良奏効反応（治験責任医師判定、有効性解析対象集団）.....38
Table 23:　CTCL 患者での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）.....39
Table 24:　CTCL 患者でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....39
Table 25:　CTCL 患者での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....45
Table 26:　CTCL 患者でのグレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....48
Table 27:　CTCL 患者での死亡に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....51
Table 28:　CTCL 患者でのすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....51
Table 29:　CTCL 患者での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....54
Table 30:　CTCL 患者での治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....55
Table 31:　CTCL 患者での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....56

8. 第 2 相試験【NCI 1312】（海外）

本試験は、皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者及び再発性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に、米国国立がん研究所（NCI）が治験依頼者として海外で実施した第 2 相試験である。なお、本試験の有効性及び安全性の結果は CTCL 患者と PTCL 患者を分けて解析し総括報告書にまとめており、本項では PTCL 患者での解析結果を中心に示す。また、薬物動態では PTCL 患者のほか、CTCL 患者も含めた解析結果を示す。

8.1. 試験の概要

NCI が治験依頼者として海外で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：NCI 1312】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 2 相試験【NCI 1312】の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
皮膚 T 細胞リンパ腫及び再発性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたロミデプシンの第 2 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施計画書番号：NCI 1312</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施施設：7 施設（米国及びオーストラリア）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
1.　PTCL 患者
最初の患者の登録日：2001 年 3 月 19 日
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.　CTCL 患者
最初の患者の登録日：2001 年 3 月 8 日
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（有効性、薬物動態）及び
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（安全性）

なお、本試験は継続中である。</td><td>開発 Phase：
第 2 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験目的：
1.　主要目的
・　CTCL 患者を対象に全奏効割合、完全奏効割合及び奏効持続期間を評価する。
・　再発性の PTCL 患者を対象に全奏効割合及び完全奏効割合を評価する。

2.　副次目的
・　ロミデプシンを長期投与したときの忍容性を評価する。
・　ロミデプシンの分子学的作用を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本試験は、CTCL 患者及び再発性の PTCL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同オープンラベルデザインを用いてロミデプシンの有効性及び安全性を評価した。
適格性基準を満たした患者は、原疾患別及び過去の治療歴別に以下の 6 つのコホートのいずれかに登録され、治験薬が投与された。当初、細胞傷害性化学療法歴数が 2 以下の CTCL 患者（菌状息肉腫又はセザリー症候群）又は PTCL 患者（末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型［PTCL-NOS］又は未分化大細胞型リンパ腫［ALCL］皮膚原発型）を対象としていたが、その後治験実施計画書を改訂し、細胞傷害性化学療法歴数が 2 を超える患者及び他の成熟 T 細胞リンパ腫患者も登録可とした。また、原疾患の確定診断のため中央機関での病理学的判定を実施した。</td></tr>
</table>

コホート	対象	細胞傷害性化学療法歴数
1	CTCL（菌状息肉腫又はセザリー症候群）	2 以下
2	PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）	2 以下
3	CTCL 又は PTCL	3 以上
4	その他の成熟 T 細胞リンパ腫	数は問わない
5	CTCL（菌状息肉腫又はセザリー症候群）	2 以下
6	PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）	3 以上

治験薬の開始用法・用量は当初、1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静脈内投与（点滴静注）する方法であったが、その後、忍容性を考慮して、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法に変更した。治療効果が認められた患者では 6 サイクル完了後も治験薬の投与を継続可とし、また、治験薬による治療が有益な患者では 17.5 mg/m^2 まで増量可とした。
本試験の有効性の主要評価項目は治験責任医師判定での奏効割合であり、治療効果判定は 2 サイクルごとに実施した。完全寛解（CR）が認められた患者では、その後 3 サイクルごとに評価した。
薬物動態評価用の血液検体は、治験薬投与開始日の投与前、4 時間点滴静注終了時、投与開始 6、11、13、15、18、24 時間後に採取し、シングル四重極液体クロマトグラフィー質量分析を用いて血漿中ロミデプシン濃度を測定した。

患者数（計画時及び解析時）：
計画時　登録予定数：161 名（PTCL 患者：73 名、CTCL 患者：88 名）
解析時
- PTCL 患者：登録数：47 名、治験薬投与患者数：47 名、安全性解析対象集団：47 名、有効性解析対象集団：45 名、薬物動態解析対象集団：34 名
- CTCL 患者：
  【20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点】登録数：71 名、治験薬投与患者数：71 名、有効性解析対象集団 63 名、薬物動態解析対象集団：64 名
  【20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点】登録数：84 名、治験薬投与患者数：84 名、安全性解析対象集団：84 名

診断及び組入れ基準：
1. 選択基準

以下の基準を満たす患者を本試験の登録適格者とし、コホート 1～6 のいずれかに組み入れた。

コホート	対象	細胞傷害性化学療法歴数
1	CTCL（菌状息肉腫又はセザリー症候群）	2 以下
2	PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）	2 以下
3	CTCL 又は PTCL	3 以上
4	その他の成熟 T 細胞リンパ腫	数は問わない
5	CTCL（菌状息肉腫又はセザリー症候群）	2 以下
6	PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）	3 以上

1) コホート 1 及び 5（コホート 5 はコホート 1 の確認コホート）：全身細胞傷害性化学療法歴数が 2 以下のステージ IB～IVB の CTCL（菌状息肉腫又はセザリー症候群）患者
   - ステージ IB 又は IIA の患者：以下の 2 つ以上の過去の治療法に対して、難治性、不忍容、又は 6 ヵ月以上プラトーであった患者
     - ソラレン紫外線 A 波（PUVA）療法、紫外線 B 波（UVB）療法、電子線療法、循環光療法、インターフェロン、全身細胞傷害性化学療法、局所ナイトロジェンマスタード、又は局所カルムスチン
     - 過去の治療法の 1 つは、PUVA 療法、UVB 療法、電子線療法、局所ナイトロジェンマスタード、又は局所カルムスチンでなければならない
     - 局所ステロイド、全身レチノイド、生物製剤は過去の治療法に含めない
     - 過去の局所療法、皮膚照射法、又は非全身細胞傷害性化学療法歴（PUVA、レチノイド、又は

放射性モノクローナル抗体療法を除く生物製剤）に対する制限なし
- ステージ IIB～IVB の患者：過去の局所治療法、皮膚照射法、又は非全身細胞傷害性化学療法歴（PUVA、レチノイド、又は放射性モノクローナル抗体療法を除く生物製剤）に対する制限なし

2) コホート 2：Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms（REAL）／世界保健機関（WHO）分類で定義される PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）患者で、標準治療後に病勢進行（PD）が認められ、かつ全身細胞傷害性化学療法歴数が 2 以下の患者
3) コホート 3：全身細胞傷害性化学療法歴数が 3 以上で、かつ PD が認められた CTCL（菌状息肉腫又はセザリー症候群）患者又は PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）患者
4) コホート 4：上記以外の成熟 T 細胞リンパ腫患者（腸症型 T 細胞リンパ腫、肝脾型 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫［AITL］、ALCL 等）で、標準治療後に PD が認められた患者。治療歴数は問わない。未分化 T 細胞腫瘍又は T 細胞白血病を有する患者は登録不可。
5) コホート 6（コホート 3 の PTCL 患者が移動）：全身細胞傷害性化学療法歴数が 3 以上で、かつ標準治療後に PD が認められた REAL／WHO 分類で定義される PTCL（PTCL-NOS、ALCL［T 及びヌル細胞型、又は皮膚原発型］）患者
6) 画像診断、皮膚病変の評価、又はセザリー細胞数の計測により測定可能な疾患を有する患者
7) 以下のすべての項目を満たす患者
   - 年齢 18 歳以上
   - Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2
   - 重篤な疾患又は合併症がなく、12 週を超える余命が期待できる
   - 同意書に署名できる
   - 妊娠可能な女性の場合、4 週以内の妊娠反応検査が陰性であり、かつ適切な避妊方法を実施することに同意できる
   - 男性の場合、適切な避妊方法を実施することに同意できる
8) 登録前 14 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たす患者
   - 好中球絶対数が ≥ 1000/μL
   - 血小板数が ≥ 100,000/μL
   - 総ビリルビン及び直接ビリルビンが ≤ 正常値上限 × 1.5
   - AST が ≤ 正常値上限 × 3（リンパ腫に関連しない異常の場合）
   - クレアチニンが ≤ 正常値上限 × 1.5、又はクレアチニンクリアランスが ≥ 60 mL/min
9) 登録前 4 週以内に実施した心エコー又は心臓 MRI による駆出率が > 50%、あるいはマルチゲート収集スキャンによる駆出率が ≥ 45%の患者
10) 症状コントロールのために副腎皮質ステロイドが使用されている場合、投与量が > 1 ヵ月変わっていない患者は登録可（ただし、治験薬投与開始後は投与量を漸減すること）

2. 除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

1) 診断が未確定の患者、又は B 細胞性リンパ腫の患者
2) 治療歴のない悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者
3) 中枢神経系リンパ腫が確認されている患者
4) 登録前 4 週以内に化学療法を受けた患者、又は 6 週以内にニトロソウレア系薬剤あるいはマイトマイシン C が投与された患者
5) 登録前 2 週以内に生物製剤が投与された患者又は免疫療法を受けた患者
6) HIV 陽性が確認されている患者
7) 妊娠中又は授乳中の患者
8) 登録前 21 日以内に大手術を受けた患者
9) コントロール不良の感染症又は内科疾患を有する患者
10) T 細胞リンパ腫に対しヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬による治療歴を有する患者

11) 以下の心臓関連のリスク因子を有する患者
- 先天性 QT 延長症候群や補正 QT（QTc）間隔 > 480 msec を含む心臓障害を有することが確認されている
- 登録前 12 ヵ月以内の心筋梗塞の既往
- 活動性の冠動脈疾患（カナダ心臓血管学会分類 II～IV の狭心症等）
- スクリーニング時の心電図で心虚血の兆候（ST 低下が ≥ 2 mm）
- 活動性の心筋虚血（冠動脈疾患が疑われる場合は心臓学的評価を受けること。非侵襲的画像検査で不明確な場合は冠動脈造影が必要となる場合がある）
- うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類 II～IV）、又は駆出率がマルチゲート収集スキャンで < 45%若しくは心エコーか MRI で < 50%
- 持続性の心室性頻脈、心室細動、トルサード･ド･ポアント又は心停止の既往歴を有し、現在自動植込み型除細動器を未装着（不整脈の既往歴がある患者はホルター心電図検査及び心臓学的評価を受けること）
- 過去の治療又はその他の原因による肥大型心拡大又は拘束型心筋症（上記駆出率の基準参照）（左室肥大を有する患者は治験責任医師又は Study Chairman と相談）
- コントロール不良の高血圧（血圧が ≥ 160/95 mmHg）
- 抗不整脈薬（β 遮断薬及びカルシウムチャンネル遮断薬を除く）による加療が必要な不整脈（ジギタリスの投与が中止できない患者も登録不可）
- モビッツ II 型第 2 度房室ブロックを有し、ペースメーカーを未装着（第 1 度又はモビッツ I 型第 2 度の房室ブロック、除脈性不整脈、あるいは洞不全症候群を有する場合は、ホルター心電図検査及び心臓学的評価が必要）
- 心臓学的評価の結果、治験責任医師により不適格と判断されたその他の心疾患

治験薬、用法・用量：

1.　治験薬

ロミデプシン 10 mg を含有する凍結乾燥注射剤 1 バイアルと 2 mL の専用溶解用液 1 バイアルからなる。

2.　用法・用量

当初、1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法であったが、その後、忍容性を考慮して、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する方法に変更した。

治療期間：

治験薬の投与は、PD、不可逆性の毒性の発現、同意撤回まで継続可であった。

評価項目：

1.　有効性

【PTCL 患者】

・主要評価項目：奏効割合（部分寛解［PR］以上の奏効を示した患者の割合）
- 節性病変を有する患者：International Workshop Response Criteria（IWC）for non-Hodgkin's lymphomas（NHL）（Cheson, 1999）を用いて評価
- 皮膚病変又は内臓病変を有する患者：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）を用いて評価

・その他の評価項目：奏効持続期間、奏効までの期間

【CTCL 患者】

・主要評価項目：RECIST を用いた奏効割合（PR 以上の奏効を示した患者の割合）

・その他の評価項目：奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪期間

2.　薬物動態

ロミデプシンの薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、V_z、CL）

3.　安全性
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

統計手法：
1.　有効性
PR 以上の奏効を示した患者数とその割合を算出した。また、奏効持続期間は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

2.　薬物動態
薬物動態パラメータは、WinNonlin v.5.0 を用いたノンコンパートメント解析により、幾何平均とその95%信頼区間を算出した。

3.　安全性
有害事象は MedDRA の version 18.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、有害事象のグレードは NCI 共通毒性規準（CTC）version 2.0 を用いて判定した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として集計した。すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象を集計した。
臨床検査値は NCI CTC version 2.0 を用いてグレード判定した。

結果の要約：
PTCL 患者での結果の要約を以下にまとめた。
1.　患者背景
本試験には PTCL 患者 47 名が登録され、全員に治験薬が投与された。最初の登録患者 2 名では 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始され、残りの患者では 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始された。
年齢の中央値は 59.0 歳（範囲 27～84 歳）であり、性別は男性が 25 名（53.2%）、女性が 22 名（46.8%）であった。ECOG performance status は 0 が 20 名（42.6%）、1 が 22 名（46.8%）、2 が 4 名（8.5%）、不明が 1 名（2.1%）であり、Ann Arbor 病期分類は II が 2 名（4.3%）、III が 11 名（23.4%）、IV が 34 名（72.3%）であった。また、47 名中 46 名が中央判定で病理学的に PTCL と診断された。PTCL の病型は、PTCL-NOS（28 名、59.6%）が最も多く、次いで AITL（7 名、14.9%）が多かった。治療歴では、全身治療歴数の中央値は 3.0（範囲 1～6）であった。

2.　有効性の結果
再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、治験責任医師判定による奏効割合は 37.8%（17/45 名）であった。また完全奏効割合は 17.8%（8/45 名）であった。PR 以上の奏効を示した患者での奏効持続期間の中央値は 8.9 ヵ月であった。
以上のことから、再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、一定の奏効が得られるとともに、当該治療効果は長期に持続することが示された。

3.　安全性の結果
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、安全性解析対象集団 47 名での治験薬投与期間の中央値は 85.0 日（範囲 1～1883 日）であった。
有害事象は安全性解析対象集団 47 名全員に発現した。主な有害事象は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「心電図 T 波振幅減少」、「好中球減少症」、「貧血」、「低カルシウム血症」、「白血球減少症」、「低アルブミン血症」、「発熱」、「食欲減退」、「リンパ球減少症」、「便秘」、「嘔吐」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「高血糖」、「下痢」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」、「低マグネシウム血症」であった。また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球減少症」、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「血小板減少症」などが発現し、主な重篤な有害事象として「発熱」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「低血圧」など

が認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 7 名に認められ、死亡に至った主な有害事象は「疾患進行」（5 名）であった。その他、臨床検査、バイタルサインで、臨床的に意義のある変化はみられなかった。 以上、再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、その安全性は総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。
結論： 再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、一定の奏効が得られるとともに、当該治療効果は長期に持続することが示された。また、安全性ではグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。
報告書作成日： ・PTCL 患者での有効性及び安全性の報告書：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ・薬物動態の報告書（NCI 1312-NCA-PK 報告書）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ・CTCL 患者での有効性及び安全性の報告書：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータでの解析結果も添付）

8.2. 試験成績の詳細

本項の有効性、安全性では、PTCL 患者の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での解析結果を示す。また、薬物動態では PTCL 患者のほか、CTCL 患者も含めた解析結果を示す。なお、CTCL 患者での有効性、安全性の解析結果は 2.7.6-8.4 項に示す。

8.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験には PTCL 患者 47 名が登録され、全員に治験薬が投与された。最初の登録患者 2 名では、1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始され、残りの患者では、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始された。

データカットオフ時点で、47 名中 42 名が治験薬の投与を中止していた。中止した 42 名の主な中止理由は病勢進行（31 名）であった。

Table 2:　患者の内訳

		PTCL 患者 n (%)
登録患者数		47
治験薬投与患者数		47 (100.0)
治験薬投与継続中の患者数		5 (10.6)
治験薬の投与を中止した患者数		42 (89.4)
中止理由	病勢進行	31 (66.0)
	有害事象	5 (10.6)
	合併症	2 (4.3)
	死亡	2 (4.3)
	その他	2 (4.3)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 1.1

8.2.2. 治験薬投与期間

治験薬投与期間を Table 3 に示す。

データカットオフ時点で、治験薬が投与された 47 名での治験薬投与サイクル数の中央値は 3.0（範囲 1～57）、治験薬投与期間の中央値は 85.0 日（範囲 1～1883 日）であった。

Table 3:　治験薬投与期間

		PTCL 患者
治験薬投与患者数		**47**
治験薬投与サイクル数	平均値（標準偏差）	7.9 (10.67)
	中央値	3.0
	最小値、最大値	1, 57
治験薬投与期間（日）	平均値（標準偏差）	245.8 (398.83)
	中央値	85.0
	最小値、最大値	1, 1883

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 4

8.2.3.　解析対象集団

本試験に PTCL 患者として登録された 47 名全員に治験薬が投与されたことから、当該 47 名を安全性解析対象集団とした。また、47 名中 2 名で適格性基準に合致していなかったことが治験薬投与開始後に判明したことから（1 名では登録時に PTCL-NOS と診断されたが、その後びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に診断が変更。別の 1 名ではベースライン時の QTc 間隔が > 480 msec であったことが治験薬投与開始後に判明）、これら 2 名を除外した 45 名を有効性解析対象集団とした。また、薬物動態解析対象集団には、ロミデプシンの薬物動態の評価が可能であった PTCL 患者 34 名に加え、本試験に登録されたロミデプシンの薬物動態の評価が可能であった CTCL 患者 64 名も含めた。

8.2.4.　患者背景

登録された PTCL 患者 47 名の患者背景及びベースライン時の疾患特性を Table 4 に示す。

年齢の中央値は 59.0 歳（範囲 27～84 歳）であり、性別は男性が 25 名（53.2%）、女性が 22 名（46.8%）であった。ECOG performance status は 0 が 20 名（42.6%）、1 が 22 名（46.8%）、2 が 4 名（8.5%）、不明が 1 名（2.1%）であり、Ann Arbor 病期分類は II が 2 名（4.3%）、III が 11 名（23.4%）、IV が 34 名（72.3%）であった。

また、47 名中 46 名が中央判定で病理学的に PTCL と診断された。PTCL の病型は、PTCL-NOS（28 名、59.6%）が最も多く、次いで AITL（7 名、14.9%）が多かった。治療歴では、全身治療歴数の中央値は 3.0（範囲 1～6）であった。

Table 4:　患者背景及びベースライン時の疾患特性

		PTCL 患者
登録患者数		**47**
年齢（歳）	評価患者数	47
	平均値（標準偏差）	58.5 (12.62)
	中央値	59.0
	最小値、最大値	27, 84
年齢の分布、n (%)	65 歳未満	31 (66.0)
	65 歳以上	16 (34.0)
性別、n (%)	男性	25 (53.2)
	女性	22 (46.8)
人種、n (%)	白人	40 (85.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (8.5)
	アジア人	3 (6.4)

		PTCL 患者
身長（cm）	評価患者数	46
	平均値（標準偏差）	167.32 (9.233)
	中央値	168.25
	最小値、最大値	143.5, 184.0
体重（kg）	評価患者数	46
	平均値（標準偏差）	75.46 (17.461)
	中央値	72.70
	最小値、最大値	46.4, 121.6
体表面積（m^2）	評価患者数	42
	平均値（標準偏差）	1.862 (0.2219)
	中央値	1.815
	最小値、最大値	1.38, 2.30
ECOG performance status、n (%)	0	20 (42.6)
	1	22 (46.8)
	2	4 (8.5)
	不明	1 (2.1)
PTCL 罹病期間（年）	評価患者数	47
	平均値（標準偏差）	2.542 (3.2808)
	中央値	1.703
	最小値、最大値	0.19, 17.23
PTCL の病型、n (%)	末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型（PTCL-NOS）	28 (59.6)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	7 (14.9)
	腸症型 T 細胞リンパ腫	1 (2.1)
	皮膚 γδT 細胞リンパ腫	2 (4.3)
	肝脾型 T 細胞リンパ腫	1 (2.1)
	未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）	5 (10.6)
	ALK 陽性 ALCL	2 (4.3)
	その他、PTCL 未確定	1 (2.1)
Ann Arbor 病期分類、n (%)	II	2 (4.3)
	III	11 (23.4)
	IV	34 (72.3)
全身治療歴数	評価患者数	47
	平均値（標準偏差）	2.7 (1.45)
	中央値	3.0
	最小値、最大値	1, 6
全身治療歴数の内訳、n (%)	1	14 (29.8)
	2	7 (14.9)
	3	14 (29.8)
	4	8 (17.0)
	5 以上	4 (8.5)
直近の全身治療からの期間（月）	評価患者数	41
	平均値（標準偏差）	8.91 (12.363)
	中央値	4.20
	最小値、最大値	0.6, 68.0
放射線療法歴、n (%)	あり	19 (40.4)
	なし	28 (59.6)
自家幹細胞移植歴、n (%)	あり	17 (36.2)
	なし	30 (63.8)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 1.2, Table 2, Table 3

8.2.5.　有効性の結果

8.2.5.1.　奏効割合（主要評価項目）

有効性解析対象集団 45 名での最良奏効反応の結果（治験責任医師判定）を Table 5 に示す。

治験責任医師判定で CR 又は PR を示した患者は 45 名中 17 名であり、その奏効割合は 37.8%であった。また、CR を示した患者は 8 名で、その完全奏効割合は 17.8%であった。

Table 5:　最良奏効反応（治験責任医師判定、有効性解析対象集団）

		PTCL 患者 n (%)
有効性解析対象集団		**45**
最良奏効反応の分布	完全寛解（CR）	8 (17.8)
	部分寛解（PR）	9 (20.0)
	病勢安定（SD）	5 (11.1)
	病勢進行（PD）	18 (40.0)
	評価不能（NE）	5 (11.1)
PR 以上の奏効（CR 又は PR）		17 (37.8)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.4.1 項 NCI 1312 manuscript

8.2.5.2.　その他の有効性評価項目

PR 以上の奏効を示した 17 名での奏効までの期間の中央値は 1.8 ヵ月であった。また、PR 以上の奏効を示した 17 名での奏効持続期間の中央値は 8.9 ヵ月（範囲 2～74 ヵ月）であった。

8.2.5.3.　有効性の結論

再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、治験責任医師判定による奏効割合は 37.8%（17/45 名）であった。また完全奏効割合は 17.8%（8/45 名）であった。PR 以上の奏効を示した患者での奏効持続期間の中央値は 8.9 ヵ月であった。

以上のことから、再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、一定の奏効が得られるとともに、当該治療効果は長期に持続することが示された。

8.2.6.　薬物動態の結果

PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータを Table 6 に示す。また、PTCL 患者及び CTCL 患者にロミデプシン 14 又は 18 mg/m^2 を 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータを Table 7 に示す。なお、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、V_z、CL は終末相の傾きが推定可能であった患者を対象に算出した。

Table 6:　PTCL 患者にロミデプシン 14 mg/m² を 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	評価患者数	幾何平均	95%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	33	407.08	[340.29, 486.96]
AUC_{last} (ng·h/mL)	33	1426.00	[1123.24, 1810.36]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	17	1801.47	[1320.77, 2457.12]
$t_{1/2}$ (h)	17	2.87	[2.19, 3.76]
V_z (L/m²)	17	32.17	[24.61, 42.07]
CL (L/h/m²)[a]	17	7.77	[5.70, 10.60]

[a] 用量が体表面積に基づくため L/h/m² で示した
Source: 5.3.5.4.1 項 NCI 1312-NCA-PK 報告書 Table 2

Table 7:　PTCL 患者及び CTCL 患者にロミデプシン 14 又は 18 mg/m² を 4 時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	14 mg/m²			18 mg/m²		
	評価患者数	幾何平均	95%信頼区間	評価患者数	幾何平均	95%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	94	376.90	[337.48, 420.93]	4	714.31	[500.43, 1019.60]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	59	1548.53	[1349.44, 1777.00]	4	2645.86	[1806.04, 3876.21]
$t_{1/2}$ (h)	59	2.92	[2.54, 3.36]	4	2.60	[2.04, 3.33]
V_z (L/m²)	59	38.16	[32.46, 44.86]	4	25.55	[17.98, 36.32]
CL (L/h/m²)[a]	59	9.04	[7.88, 10.38]	4	6.80	[4.64, 9.96]

[a] 用量が体表面積に基づくため L/h/m² で示した
Source: 5.3.5.4.1 項 NCI 1312-NCA-PK 報告書 Table 3

8.2.7.　安全性の結果

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 PTCL 患者 47 名とした。

8.2.7.1.　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況を Table 8 に示す。

安全性解析対象集団 47 名中、最初の登録患者 2 名では 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m² を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始され、残りの患者では 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m² を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始された。

データカットオフ時点で、治験薬投与サイクル数の中央値は 3.0（範囲 1～57）、治験薬投与期間の中央値は 85.0 日（範囲 1～1883 日）であった。治験薬の平均 1 日投与量（mg/m²）の中央値は 13.767 mg/m²（範囲 7.57～17.01 mg/m²）であった。

Table 8:　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

		PTCL 患者
安全性解析対象集団		**47**
治験薬投与サイクル数	平均値（標準偏差）	7.9 (10.67)
	中央値	3.0
	最小値、最大値	1, 57

		PTCL 患者
治験薬投与期間（日）	平均値（標準偏差）	245.8 (398.83)
	中央値	85.0
	最小値、最大値	1, 1883
累積投与量（mg）	平均値（標準偏差）	491.396 (609.8316)
	中央値	196.380
	最小値、最大値	24.92, 2391.00
平均 1 日投与量（mg）[a]	平均値（標準偏差）	24.09 (4.964)
	中央値	24.33
	最小値、最大値	12.3, 36.2
平均 1 日投与量（mg/m^2）[b]	平均値（標準偏差）	13.105 (1.9431)
	中央値	13.767
	最小値、最大値	7.57, 17.01

[a] 平均 1 日投与量（mg）= 累積投与量／投与回数
[b] 平均 1 日投与量（mg/m^2）= 平均 1 日投与量（mg）／ベースライン時の体表面積（BSA）
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 4

8.2.7.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 47 名全員に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 47 名全員に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 40 名（85.1%）、重篤な有害事象は 30 名（63.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 名（27.7%）に発現した。また、死亡に至った有害事象が 8 名（17.0%）に認められた。

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
有害事象	47 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	47 (100.0)
グレード 3 以上の有害事象	40 (85.1)
重篤な有害事象	30 (63.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (27.7)
治験薬の減量に至った有害事象	20 (42.6)
治験薬の休薬に至った有害事象	16 (34.0)
死亡に至った有害事象	8 (17.0)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 5

8.2.7.3. 有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 10 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 47 名全員（100%）に発現した。

SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（44 名、93.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（42 名、89.4%）、「胃腸障害」（40 名、85.1%）、「代

謝および栄養障害」（40 名、85.1%）、「臨床検査」（39 名、83.0%）、「神経系障害」（27 名、57.4%）、「感染症および寄生虫症」（24 名、51.1%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は「悪心」（35 名、74.5%）、「疲労」（35 名、74.5%）、「血小板減少症」（34 名、72.3%）、「心電図 T 波振幅減少」（32 名、68.1%）、「好中球減少症」（31 名、66.0%）、「貧血」（29 名、61.7%）、「低カルシウム血症」（28 名、59.6%）、「白血球減少症」（26 名、55.3%）、「低アルブミン血症」（24 名、51.1%）、「発熱」（22 名、46.8%）、「食欲減退」（21 名、44.7%）、「リンパ球減少症」（19 名、40.4%）、「便秘」（19 名、40.4%）、「嘔吐」（19 名、40.4%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（18 名、38.3%）、「高血糖」（18 名、38.3%）、「下痢」（17 名、36.2%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（17 名、36.2%）、「頭痛」（16 名、34.0%）、「低マグネシウム血症」（15 名、31.9%）であった。

Table 10: すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**PTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**47**
有害事象	**47 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**44 (93.6)**
血小板減少症	34 (72.3)
リンパ球減少症	19 (40.4)
白血球減少症	26 (55.3)
好中球減少症	31 (66.0)
貧血	29 (61.7)
発熱性好中球減少症	3 (6.4)
溶血	2 (4.3)
リンパ節痛	1 (2.1)
胃腸障害	**40 (85.1)**
悪心	35 (74.5)
嘔吐	19 (40.4)
下痢	17 (36.2)
便秘	19 (40.4)
口内炎	3 (6.4)
腹痛	6 (12.8)
口内乾燥	3 (6.4)
血便排泄	1 (2.1)
腹部膨満	1 (2.1)
下腹部痛	1 (2.1)
消化不良	4 (8.5)
胃腸障害	1 (2.1)
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)
舌痛	1 (2.1)
イレウス	1 (2.1)
メレナ	1 (2.1)
唾液腺障害	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**42 (89.4)**
発熱	22 (46.8)
疲労	35 (74.5)
注射部位反応	2 (4.3)
末梢性浮腫	2 (4.3)
悪寒	7 (14.9)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
顔面浮腫	2 (4.3)
非心臓性胸痛	3 (6.4)
浮腫	5 (10.6)
疼痛	3 (6.4)
胸部不快感	1 (2.1)
胸痛	1 (2.1)
死亡	1 (2.1)
疾患進行	5 (10.6)
早期満腹	1 (2.1)
末梢腫脹	2 (4.3)
代謝および栄養障害	**40 (85.1)**
食欲減退	21 (44.7)
低カリウム血症	8 (17.0)
低リン酸血症	10 (21.3)
低ナトリウム血症	10 (21.3)
低アルブミン血症	24 (51.1)
低カルシウム血症	28 (59.6)
高カリウム血症	7 (14.9)
高マグネシウム血症	9 (19.1)
低マグネシウム血症	15 (31.9)
脱水	7 (14.9)
高カルシウム血症	4 (8.5)
高尿酸血症	14 (29.8)
低血糖	2 (4.3)
アシドーシス	1 (2.1)
アルカローシス	1 (2.1)
耐糖能障害	1 (2.1)
高血糖	18 (38.3)
高ナトリウム血症	1 (2.1)
高トリグリセリド血症	4 (8.5)
神経系障害	**27 (57.4)**
味覚異常	13 (27.7)
頭痛	16 (34.0)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (14.9)
運動失調	1 (2.1)
浮動性めまい	6 (12.8)
錐体外路障害	1 (2.1)
感覚鈍麻	1 (2.1)
横断性脊髄炎	1 (2.1)
嗅覚錯誤	1 (2.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.1)
会話障害	1 (2.1)
失神	2 (4.3)
臨床検査	**39 (83.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (36.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (38.3)
体重減少	7 (14.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (12.8)
心電図 QT 延長	7 (14.9)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (6.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (10.6)
血中クレアチニン増加	8 (17.0)
心電図 ST 部分	7 (14.9)
心電図 T 波振幅減少	32 (68.1)
国際標準比増加	1 (2.1)
プロトロンビン時間異常	2 (4.3)
感染症および寄生虫症	**24 (51.1)**
鼻咽頭炎	1 (2.1)
インフルエンザ	1 (2.1)
尿路感染	7 (14.9)
結膜炎	1 (2.1)
敗血症	1 (2.1)
副鼻腔炎	1 (2.1)
上気道感染	1 (2.1)
口角口唇炎	1 (2.1)
カンジダ感染	1 (2.1)
蜂巣炎	3 (6.4)
医療機器関連感染	3 (6.4)
耳感染	1 (2.1)
エンテロバクター感染	1 (2.1)
単純ヘルペス	1 (2.1)
帯状疱疹	1 (2.1)
感染	10 (21.3)
クレブシエラ感染	1 (2.1)
乳酸桿菌感染	1 (2.1)
下気道感染	1 (2.1)
好中球減少性感染	1 (2.1)
口腔カンジダ症	1 (2.1)
口腔感染	1 (2.1)
シュードモナス感染	1 (2.1)
腎盂腎炎	1 (2.1)
皮膚感染	1 (2.1)
ブドウ球菌感染	1 (2.1)
レンサ球菌感染	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**14 (29.8)**
発疹	2 (4.3)
皮膚乾燥	4 (8.5)
多汗症	2 (4.3)
褥瘡性潰瘍	1 (2.1)
紅斑	3 (6.4)
そう痒症	4 (8.5)
薬疹	1 (2.1)
剥脱性発疹	6 (12.8)
アレルギー性そう痒症	1 (2.1)
皮膚障害	2 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**23 (48.9)**
低酸素症	5 (10.6)
胸水	2 (4.3)
咳嗽	10 (21.3)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
口腔咽頭痛	2 (4.3)
呼吸困難	10 (21.3)
鼻出血	3 (6.4)
鼻閉	2 (4.3)
肺臓炎	2 (4.3)
肺水腫	1 (2.1)
アレルギー性鼻炎	5 (10.6)
鼻漏	1 (2.1)
喘鳴	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	**13 (27.7)**
関節痛	2 (4.3)
背部痛	6 (12.8)
筋痙縮	4 (8.5)
筋骨格硬直	1 (2.1)
筋骨格痛	1 (2.1)
頚部痛	2 (4.3)
四肢痛	2 (4.3)
側腹部痛	1 (2.1)
鼡径部痛	2 (4.3)
筋力低下	1 (2.1)
筋骨格不快感	1 (2.1)
筋肉痛	2 (4.3)
心臓障害	**12 (25.5)**
上室性期外収縮	1 (2.1)
動悸	2 (4.3)
心嚢液貯留	1 (2.1)
上室性不整脈	1 (2.1)
伝導障害	1 (2.1)
左室機能不全	1 (2.1)
洞性頻脈	3 (6.4)
心室性不整脈	2 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (2.1)**
処置による頭痛	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 (4.3)**
脂肪腫	1 (2.1)
リンパ腫	1 (2.1)
腎および尿路障害	**8 (17.0)**
頻尿	1 (2.1)
着色尿	1 (2.1)
排尿困難	2 (4.3)
血尿	1 (2.1)
失禁	1 (2.1)
尿閉	4 (8.5)
血管障害	**20 (42.6)**
低血圧	13 (27.7)
塞栓症	2 (4.3)
潮紅	2 (4.3)
血腫	1 (2.1)
出血	1 (2.1)
高血圧	1 (2.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
リンパ浮腫	1 (2.1)
起立性低血圧	1 (2.1)
眼障害	**3 (6.4)**
結膜出血	1 (2.1)
霧視	1 (2.1)
流涙増加	1 (2.1)
肝胆道系障害	**14 (29.8)**
高ビリルビン血症	14 (29.8)
精神障害	**10 (21.3)**
不眠症	3 (6.4)
不安	4 (8.5)
錯乱状態	1 (2.1)
うつ病	4 (8.5)
耳および迷路障害	**5 (10.6)**
耳閉	1 (2.1)
耳痛	4 (8.5)
免疫系障害	**4 (8.5)**
移植片対宿主病	1 (2.1)
過敏症	3 (6.4)
生殖系および乳房障害	**2 (4.3)**
腟分泌物	1 (2.1)
腟出血	1 (2.1)
外科および内科処置	**5 (10.6)**
濃厚赤血球輸血	3 (6.4)
血小板輸血	2 (4.3)
副鼻腔手術	1 (2.1)
輸血	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 6

8.2.7.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 11 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 47 名全員（100%）に発現した。

SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は「血液およびリンパ系障害」（40 名、85.1%）、「胃腸障害」（36 名、76.6%）、「臨床検査」（36 名、76.6%）、「代謝および栄養障害」（36 名、76.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（35 名、74.5%）であった。

PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 30%以上）は「血小板減少症」（32 名、68.1%）、「悪心」（32 名、68.1%）、「心電図 T 波振幅減少」（32 名、68.1%）、「疲労」（31 名、66.0%）、「好中球減少症」（30 名、63.8%）、「白血球減少症」（25 名、53.2%）、「貧血」（24 名、51.1%）、「低カルシウム血症」（22 名、46.8%）、「食欲減退」（19 名、40.4%）、「嘔吐」（17 名、36.2%）、「リンパ球減少症」（16 名、34.0%）、「便秘」（16 名、34.0%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（16 名、34.0%）、「発熱」（15 名、31.9%）、

「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（15 名、31.9%）、「低アルブミン血症」（15 名、31.9%）であった。

Table 11: 治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**PTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**47**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**47 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**40 (85.1)**
血小板減少症	32 (68.1)
リンパ球減少症	16 (34.0)
白血球減少症	25 (53.2)
好中球減少症	30 (63.8)
貧血	24 (51.1)
発熱性好中球減少症	3 (6.4)
溶血	2 (4.3)
胃腸障害	**36 (76.6)**
悪心	32 (68.1)
嘔吐	17 (36.2)
便秘	16 (34.0)
下痢	11 (23.4)
口内炎	2 (4.3)
口内乾燥	1 (2.1)
腹痛	1 (2.1)
消化不良	2 (4.3)
胃腸障害	1 (2.1)
舌痛	1 (2.1)
唾液腺障害	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**35 (74.5)**
発熱	15 (31.9)
疲労	31 (66.0)
注射部位反応	1 (2.1)
悪寒	3 (6.4)
顔面浮腫	2 (4.3)
死亡	1 (2.1)
代謝および栄養障害	**36 (76.6)**
食欲減退	19 (40.4)
低リン酸血症	6 (12.8)
低カリウム血症	7 (14.9)
低カルシウム血症	22 (46.8)
低ナトリウム血症	7 (14.9)
低アルブミン血症	15 (31.9)
低マグネシウム血症	12 (25.5)
高カリウム血症	1 (2.1)
高尿酸血症	14 (29.8)
脱水	6 (12.8)
高カルシウム血症	4 (8.5)
高マグネシウム血症	9 (19.1)
高血糖	8 (17.0)
高ナトリウム血症	1 (2.1)
高トリグリセリド血症	2 (4.3)
低血糖	1 (2.1)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**PTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**47**
神経系障害	**19 (40.4)**
味覚異常	13 (27.7)
頭痛	9 (19.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.1)
浮動性めまい	2 (4.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.1)
失神	1 (2.1)
臨床検査	**36 (76.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (31.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (34.0)
体重減少	7 (14.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (8.5)
心電図 QT 延長	7 (14.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (6.4)
血中クレアチニン増加	4 (8.5)
心電図 ST 部分	7 (14.9)
心電図 T 波振幅減少	32 (68.1)
感染症および寄生虫症	**15 (31.9)**
敗血症	1 (2.1)
尿路感染	1 (2.1)
口角口唇炎	1 (2.1)
蜂巣炎	3 (6.4)
エンテロバクター感染	1 (2.1)
感染	7 (14.9)
インフルエンザ	1 (2.1)
クレブシエラ感染	1 (2.1)
下気道感染	1 (2.1)
シュードモナス感染	1 (2.1)
皮膚感染	1 (2.1)
ブドウ球菌感染	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**5 (10.6)**
皮膚乾燥	2 (4.3)
そう痒症	1 (2.1)
剥脱性発疹	2 (4.3)
皮膚障害	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (17.0)**
低酸素症	2 (4.3)
口腔咽頭痛	1 (2.1)
咳嗽	2 (4.3)
呼吸困難	3 (6.4)
胸水	1 (2.1)
肺臓炎	2 (4.3)
鼻漏	1 (2.1)
心臓障害	**7 (14.9)**
上室性不整脈	1 (2.1)
伝導障害	1 (2.1)
左室機能不全	1 (2.1)
動悸	1 (2.1)
洞性頻脈	1 (2.1)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
心室性不整脈	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (6.4)**
筋痙縮	2 (4.3)
鼡径部痛	1 (2.1)
腎および尿路障害	**1 (2.1)**
尿閉	1 (2.1)
血管障害	**12 (25.5)**
塞栓症	1 (2.1)
潮紅	1 (2.1)
出血	1 (2.1)
低血圧	9 (19.1)
起立性低血圧	1 (2.1)
肝胆道系障害	**11 (23.4)**
高ビリルビン血症	11 (23.4)
耳および迷路障害	**1 (2.1)**
耳閉	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 (2.1)**
リンパ腫	1 (2.1)
精神障害	**1 (2.1)**
錯乱状態	1 (2.1)
免疫系障害	**2 (4.3)**
過敏症	2 (4.3)
生殖系および乳房障害	**1 (2.1)**
膣出血	1 (2.1)
外科および内科処置	**3 (6.4)**
濃厚赤血球輸血	2 (4.3)
血小板輸血	1 (2.1)
輸血	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 7

8.2.7.5. グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況を Table 12 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は安全性解析対象集団 47 名中 40 名（85.1%）に発現した。

SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（36 名、76.6%）、「代謝および栄養障害」（19 名、40.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（17 名、36.2%）、「感染症および寄生虫症」（14 名、29.8%）であった。

PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は「好中球減少症」（22 名、46.8%）、「白血球減少症」（21 名、44.7%）、「リンパ球減少症」（18 名、38.3%）、「血小板減少症」（17 名、36.2%）、「貧血」（13 名、27.7%）、「疲労」（9 名、19.1%）、「発熱」（8 名、17.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（7 名、14.9%）、「低カルシウム血症」（7 名、14.9%）、「感染」（6 名、12.8%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（6 名、12.8%）、「低リン酸血症」（6 名、12.8%）、「疾患進行」（5 名、10.6%）、「低アルブミン血症」（5 名、10.6%）、「低酸素症」（5 名、10.6%）、「低血圧」（5 名、10.6%）であった。

Table 12: グレード3以上のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
グレード3以上の有害事象	**40 (85.1)**
血液およびリンパ系障害	**36 (76.6)**
リンパ球減少症	18 (38.3)
好中球減少症	22 (46.8)
白血球減少症	21 (44.7)
血小板減少症	17 (36.2)
貧血	13 (27.7)
発熱性好中球減少症	3 (6.4)
代謝および栄養障害	**19 (40.4)**
食欲減退	1 (2.1)
低リン酸血症	6 (12.8)
高マグネシウム血症	3 (6.4)
低ナトリウム血症	3 (6.4)
脱水	4 (8.5)
高尿酸血症	3 (6.4)
アシドーシス	1 (2.1)
耐糖能障害	1 (2.1)
高血糖	4 (8.5)
高トリグリセリド血症	1 (2.1)
低アルブミン血症	5 (10.6)
低カルシウム血症	7 (14.9)
低カリウム血症	1 (2.1)
臨床検査	**9 (19.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (14.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**17 (36.2)**
発熱	8 (17.0)
疲労	9 (19.1)
死亡	1 (2.1)
疾患進行	5 (10.6)
浮腫	2 (4.3)
疼痛	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**14 (29.8)**
敗血症	1 (2.1)
尿路感染	2 (4.3)
蜂巣炎	1 (2.1)
医療機器関連感染	3 (6.4)
エンテロバクター感染	1 (2.1)
感染	6 (12.8)
インフルエンザ	1 (2.1)
クレブシエラ感染	1 (2.1)
下気道感染	1 (2.1)
好中球減少性感染	1 (2.1)
シュードモナス感染	1 (2.1)
皮膚感染	1 (2.1)
ブドウ球菌感染	1 (2.1)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
神経系障害	**5 (10.6)**
浮動性めまい	1 (2.1)
頭痛	1 (2.1)
横断性脊髄炎	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.1)
会話障害	1 (2.1)
失神	2 (4.3)
心臓障害	**2 (4.3)**
上室性不整脈	1 (2.1)
心嚢液貯留	1 (2.1)
胃腸障害	**6 (12.8)**
便秘	1 (2.1)
腹痛	1 (2.1)
下痢	1 (2.1)
イレウス	1 (2.1)
悪心	3 (6.4)
嘔吐	4 (8.5)
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）	**1 (2.1)**
リンパ腫	1 (2.1)
肝胆道系障害	**4 (8.5)**
高ビリルビン血症	4 (8.5)
腎および尿路障害	**1 (2.1)**
血尿	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7 (14.9)**
低酸素症	5 (10.6)
呼吸困難	2 (4.3)
鼻出血	1 (2.1)
肺臓炎	2 (4.3)
血管障害	**7 (14.9)**
低血圧	5 (10.6)
塞栓症	2 (4.3)
出血	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (4.3)**
背部痛	2 (4.3)
精神障害	**2 (4.3)**
錯乱状態	1 (2.1)
うつ病	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	**1 (2.1)**
腟出血	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**2 (4.3)**
そう痒症	2 (4.3)
外科および内科処置	**4 (8.5)**
濃厚赤血球輸血	3 (6.4)
血小板輸血	2 (4.3)
輸血	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 10

8.2.7.6.　死亡

死亡した PTCL 患者の一覧を Table 13 に示す。

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 7 名に認められ、死亡に至った主な有害事象は「疾患進行」（5 名）であった。また、1 名で認められた「死亡」は治験薬との関連性が否定されなかった。

治験薬最終投与後 31 日目以降の死亡は 1 名（2.1%）に認められ、死亡に至った有害事象として「感染」が発現した。当該「感染」は治験薬との関連性が否定されなかった。

Table 13: 死亡した PTCL 患者一覧

患者番号*	年齢	性別	死亡に至った有害事象（PT）	最終投与日から死亡までの日数	治験薬との関連性
01	6[redacted]	男性	感染	31	おそらく関連あり
02	7[redacted]	男性	死亡	3	関連あるかもしれない
03	7[redacted]	男性	疾患進行	20	なし
04	6[redacted]	男性	疾患進行	11	おそらく関連なし
			心嚢液貯留		おそらく関連なし
05	5[redacted]	男性	疾患進行	15	なし
			浮腫		なし
06	6[redacted]	女性	疾患進行	27	なし
07	8[redacted]	男性	疾患進行	17	なし
08	4[redacted]	男性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	おそらく関連なし

有害事象名は MedDRA version 18.1 の基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

8.2.7.7.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 14 に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 47 名中 30 名（63.8%）に発現した。

SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 20%以上）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（12 名、25.5%）、「感染症および寄生虫症」（11 名、23.4%）、「血液およびリンパ系障害」（10 名、21.3%）であった。

PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 10%以上）は「発熱」（8 名、17.0%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（6 名、12.8%）、「低血圧」（6 名、12.8%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（5 名、10.6%）、「貧血」（5 名、10.6%）、「血小板減少症」（5 名、10.6%）、「疾患進行」（5 名、10.6%）であった。

＊ 新薬承認情報提供時に置換え

Table 14: すべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
重篤な有害事象	**30 (63.8)**
感染症および寄生虫症	**11 (23.4)**
敗血症	1 (2.1)
尿路感染	1 (2.1)
蜂巣炎	1 (2.1)
医療機器関連感染	2 (4.3)
感染	4 (8.5)
インフルエンザ	1 (2.1)
クレブシエラ感染	1 (2.1)
下気道感染	1 (2.1)
好中球減少性感染	1 (2.1)
皮膚感染	1 (2.1)
心臓障害	**4 (8.5)**
上室性不整脈	1 (2.1)
洞性頻脈	1 (2.1)
心室性不整脈	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (25.5)**
発熱	8 (17.0)
死亡	1 (2.1)
疾患進行	5 (10.6)
浮腫	1 (2.1)
代謝および栄養障害	**9 (19.1)**
脱水	4 (8.5)
食欲減退	1 (2.1)
高尿酸血症	2 (4.3)
低アルブミン血症	2 (4.3)
低カルシウム血症	3 (6.4)
低カリウム血症	1 (2.1)
低リン酸血症	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 (2.1)**
リンパ腫	1 (2.1)
神経系障害	**4 (8.5)**
浮動性めまい	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.1)
会話障害	1 (2.1)
失神	2 (4.3)
胃腸障害	**3 (6.4)**
腹痛	1 (2.1)
下痢	1 (2.1)
イレウス	1 (2.1)
嘔吐	2 (4.3)
肝胆道系障害	**3 (6.4)**
高ビリルビン血症	3 (6.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7 (14.9)**
咳嗽	1 (2.1)
呼吸困難	4 (8.5)
低酸素症	3 (6.4)
肺臓炎	2 (4.3)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
鼻漏	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	**10 (21.3)**
貧血	5 (10.6)
発熱性好中球減少症	2 (4.3)
溶血	1 (2.1)
白血球減少症	2 (4.3)
リンパ球減少症	3 (6.4)
好中球減少症	3 (6.4)
血小板減少症	5 (10.6)
免疫系障害	**2 (4.3)**
過敏症	2 (4.3)
臨床検査	**6 (12.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (10.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.8)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (2.1)**
背部痛	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	**1 (2.1)**
腟出血	1 (2.1)
外科および内科処置	**2 (4.3)**
濃厚赤血球輸血	2 (4.3)
血小板輸血	2 (4.3)
血管障害	**8 (17.0)**
塞栓症	1 (2.1)
出血	1 (2.1)
低血圧	6 (12.8)

重篤な有害事象としての集計には重篤性が不明の有害事象も含めた。
有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 8

8.2.7.8.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 15 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 47 名中 13 名（27.7%）に発現した。

SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 20%未満であった。最も発現割合の高かった SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 名、10.6%）であった。

PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であった。最も発現割合の高かった PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「疾患進行」（4 名、8.5%）であった。

Table 15: 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
治験薬の投与中止に至った有害事象	**13 (27.7)**
血液およびリンパ系障害	**3 (6.4)**
血小板減少症	3 (6.4)
心臓障害	**1 (2.1)**
心嚢液貯留	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**1 (2.1)**
感染	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (10.6)**
死亡	1 (2.1)
疾患進行	4 (8.5)
肝胆道系障害	**1 (2.1)**
高ビリルビン血症	1 (2.1)
臨床検査	**3 (6.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
心電図 QT 延長	1 (2.1)
神経系障害	**1 (2.1)**
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (2.1)**
呼吸困難	1 (2.1)
血管障害	**1 (2.1)**
塞栓症	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 14

8.2.7.9. 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 16 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象は安全性解析対象集団 47 名中 20 名（42.6%）に発現した。

SOC 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（14 名、29.8%）であった。

PT 別の治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 10%以上）は「血小板減少症」（11 名、23.4%）、「好中球減少症」（7 名、14.9%）であった。

Table 16: 治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
治験薬の減量に至った有害事象	**20 (42.6)**
血液およびリンパ系障害	**14 (29.8)**
好中球減少症	7 (14.9)
血小板減少症	11 (23.4)
貧血	1 (2.1)
白血球減少症	4 (8.5)
心臓障害	**1 (2.1)**
上室性不整脈	1 (2.1)
代謝および栄養障害	**2 (4.3)**
食欲減退	1 (2.1)
低アルブミン血症	1 (2.1)
低カルシウム血症	1 (2.1)
低マグネシウム血症	1 (2.1)
胃腸障害	**1 (2.1)**
下痢	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (8.5)**
疲労	2 (4.3)
浮腫	1 (2.1)
発熱	2 (4.3)
感染症および寄生虫症	**3 (6.4)**
エンテロバクター感染	1 (2.1)
好中球減少性感染	1 (2.1)
敗血症	1 (2.1)
臨床検査	**2 (4.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
心電図 T 波振幅減少	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (2.1)**
低酸素症	1 (2.1)
外科および内科処置	**1 (2.1)**
輸血	1 (2.1)
血管障害	**1 (2.1)**
低血圧	1 (2.1)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 16

8.2.7.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 17 に示す。

治験薬の休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 47 名中 16 名（34.0%）に発現した。

SOC 別の治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はいずれも 20%未満であり、最も発現割合の高かった SOC 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「血液およびリンパ系障害」（7 名、14.9%）であった。

PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であり、最も発現割合の高かった PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「発熱」（4 名、8.5%）であった。

Table 17: 治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	PTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**47**
治験薬の休薬に至った有害事象	**16 (34.0)**
血液およびリンパ系障害	**7 (14.9)**
血小板減少症	3 (6.4)
好中球減少症	2 (4.3)
発熱性好中球減少症	1 (2.1)
白血球減少症	2 (4.3)
代謝および栄養障害	**1 (2.1)**
アルカローシス	1 (2.1)
高カリウム血症	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**5 (10.6)**
蜂巣炎	1 (2.1)
医療機器関連感染	2 (4.3)
感染	1 (2.1)
下気道感染	1 (2.1)
心臓障害	**1 (2.1)**
上室性不整脈	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**1 (2.1)**
剥脱性発疹	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (12.8)**
疲労	1 (2.1)
浮腫	2 (4.3)
発熱	4 (8.5)
免疫系障害	**1 (2.1)**
過敏症	1 (2.1)
臨床検査	**3 (6.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
血中クレアチニン増加	2 (4.3)
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）	**1 (2.1)**
リンパ腫	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (10.6)**
低酸素症	3 (6.4)
肺臓炎	2 (4.3)
外科および内科処置	**1 (2.1)**
濃厚赤血球輸血	1 (2.1)
血小板輸血	1 (2.1)
血管障害	**2 (4.3)**
低血圧	2 (4.3)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 18

8.2.7.11. 臨床検査

8.2.7.11.1.　血液学的検査

治験薬投与開始前後のデータが揃っている患者を対象に、血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況を Table 18 に示す。

グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多かった血液学的検査項目はリンパ球絶対数であり、次いで白血球数、好中球絶対数、血小板数であった。グレード 3 及び 4 へシフトした患者数は、リンパ球絶対数でそれぞれ 36 名中 16 名（44.4%）及び 11 名（30.6%）、白血球数でそれぞれ 46 名中 12 名（26.1%）及び 12 名（26.1%）、好中球絶対数でそれぞれ 45 名中 12 名（26.7%）及び 11 名（24.4%）、血小板数でそれぞれ 45 名中 10 名（22.2%）及び 11 名（24.4%）であった。

Table 18: 血液学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（安全性解析対象集団）

血液学的検査項目	治験薬投与開始後の最悪値のグレード	
	グレード 3	グレード 4
リンパ球絶対数	16/36 (44.4)	11/36 (30.6)
好中球絶対数	12/45 (26.7)	11/45 (24.4)
白血球数	12/46 (26.1)	12/46 (26.1)
ヘモグロビン濃度	8/46 (17.4)	2/46 (4.3)
血小板数	10/45 (22.2)	11/45 (24.4)

該当患者数／評価患者数（%）
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 50.2

8.2.7.11.2.　血液生化学的検査

治験薬投与開始前後のデータが揃っている患者を対象に、血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況を Table 19 に示す。

グレード 3 又は 4 へのシフトが最も多かった血液生化学的検査項目はマグネシウム（上昇）であり、次いでカルシウム（低下）であった。グレード 3 及び 4 へシフトした患者数は、マグネシウム（上昇）でそれぞれ 45 名中 15 名（33.3%）及び 1 名（2.2%）、カルシウム（低下）でそれぞれ 44 名中 11 名（25.0%）及び 3 名（6.8%）であった。

Table 19: 血液生化学的検査値のベースライン値（グレード 2 以下）から治験薬投与開始後の最悪値（グレード 3 又は 4）へのシフト状況（安全性解析対象集団）

血液生化学的検査項目		治験薬投与開始後の最悪値のグレード	
		グレード 3	グレード 4
アルカリホスファターゼ	上昇	2/44 (4.5)	0/44
アラニンアミノトランスフェラーゼ	上昇	6/45 (13.3)	0/45
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	上昇	4/45 (8.9)	2/45 (4.4)
アルブミン	低下	7/45 (15.6)	0/45
重炭酸塩	低下	2/43 (4.7)	1/43 (2.3)
カルシウム	低下	11/44 (25.0)	3/44 (6.8)
グルコース	上昇	6/43 (14.0)	0/43
	低下	0/44	1/44 (2.3)
マグネシウム	上昇	15/45 (33.3)	1/45 (2.2)
ナトリウム	上昇	1/45 (2.2)	0/45
	低下	9/45 (20.0)	0/45
総ビリルビン	上昇	6/43 (14.0)	2/43 (4.7)

該当患者数／評価患者数（%）
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.3.1 項 ISS Table 51.2

8.2.7.12. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）では、サイクル 1 から 6 をとおして明らかな変化はみられなかった。

8.2.7.13. 安全性の結論

再発性の PTCL 患者を対象に、ロミデプシンを点滴静注したときの安全性を評価した。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、安全性解析対象集団 47 名での治験薬投与期間の中央値は 85.0 日（範囲 1～1883 日）であった。

有害事象は安全性解析対象集団 47 名全員に発現した。主な有害事象は「悪心」、「疲労」、「血小板減少症」、「心電図 T 波振幅減少」、「好中球減少症」、「貧血」、「低カルシウム血症」、「白血球減少症」、「低アルブミン血症」、「発熱」、「食欲減退」、「リンパ球減少症」、「便秘」、「嘔吐」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「高血糖」、「下痢」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」、「低マグネシウム血症」であった。

また、主なグレード 3 以上の有害事象として「好中球減少症」、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「血小板減少症」などが発現し、主な重篤な有害事象として「発熱」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「低血圧」などが認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なかった。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 7 名に認められ、死亡に至った主な有害事象は「疾患進行」（5 名）であった。

その他、臨床検査、バイタルサインで、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

以上、再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、その安全性は総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。

8.3. 全体の結論

再発性の PTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、一定の奏効が得られるとともに、当該治療効果は長期に持続することが示された。また、安全性ではグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

8.4. CTCL 患者での試験成績の詳細

本項では、CTCL 患者の有効性（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）及び安全性（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）の解析結果を示す。

8.4.1. 患者の内訳

CTCL 患者の内訳を Table 20 に示す。

本試験には CTCL 患者が 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点までに 71 名、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点までに 84 名が登録され、全員に治験薬が投与された。安全性解析対象集団 84 名中、最初の登録患者 3 名では 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始され、残りの患者では 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始された。

治験薬の投与を中止したのは 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で 71 名中 65 名、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で 84 名中 76 名であった。主な中止理由はいずれのデータカットオフ時点でも病勢進行であった。

Table 20: CTCL 患者の内訳

		CTCL 患者 n (%)	
データカットオフ日		**20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日**	**20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日**
登録患者数		71	84
治験薬投与患者数		71	84
治験薬投与継続中の患者数		6 (8.5)	8 (9.5)
治験薬の投与を中止した患者数		65 (91.5)	76 (90.5)
中止理由	病勢進行	41 (57.7)	51 (60.7)
	有害事象	6 (8.5)	6 (7.1)
	同意撤回	7 (9.9)	7 (8.3)
	死亡	3 (4.2)	3 (3.6)
	他治療への切替	2 (2.8)	3 (3.6)
	その他	6 (8.5)	6 (7.1)

Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 治験総括報告書 Table 14.1.1.1、NCI 1312 Additional Analysis Table 1

8.4.2. 治験薬投与期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で治験薬が投与された 71 名での治験薬投与サイクル数の中央値は 4.0（範囲 1.0～72.0）、治験薬投与期間の中央値は 106.0 日（範囲 5.0～2284 日）であった。また、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で治験薬が投与された 84 名での治験薬投与サイクル数の中央値は 4.5（範囲 1.0～79.0）、治験薬投与期間の中央値は 118.5 日（範囲 5.0～3250 日）であった。

8.4.3. 解析対象集団

有効性解析対象集団は 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点までに登録され治験薬が投与された 71 名中 63 名であった。また、安全性解析対象集団は 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点までに登録され治験薬が投与された 84 名であった。

8.4.4. 患者背景

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点までに登録された CTCL 患者 71 名の患者背景及びベースライン時の疾患特性を Table 21 に示す。

年齢の中央値は 57.0 歳（範囲 28～84 歳）であり、性別は男性が 48 名（67.6%）、女性が 23 名（32.4%）であった。ECOG performance status は 0 が 16 名（22.5%）、1 が 41 名（57.7%）、2 が 10 名（14.1%）、不明が 4 名（5.6%）であった。

登録時の病期分類で最も多かったのは IVA の 26 名（36.6%）であり、次いで IIB の 14 名（19.7%）、IVB の 12 名（16.9%）が多かった。また、71 名中 68 名に治療歴があり、治療歴数の中央値は 3.0（範囲 1～10）であった。

Table 21: CTCL 患者での患者背景及びベースライン時の疾患特性

		CTCL 患者
登録患者数		**71**
年齢（歳）	評価患者数	71
	平均値（標準偏差）	56.0 (12.97)
	中央値	57.0
	最小値、最大値	28.0, 84.0
性別、n (%)	男性	48 (67.6)
	女性	23 (32.4)
人種、n (%)	白人	55 (77.5)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	15 (21.1)
	不明	1 (1.4)
身長（cm）	評価患者数	69
	平均値（標準偏差）	169.3 (15.08)
	中央値	171.6
	最小値、最大値	94.0, 190.0
体重（kg）	評価患者数	69
	平均値（標準偏差）	86.1 (24.51)
	中央値	83.9
	最小値、最大値	44.9, 185.4
体表面積（m^2）	評価患者数	68
	平均値（標準偏差）	1.95 (0.236)
	中央値	1.96
	最小値、最大値	1.41, 2.46
ECOG performance status、n (%)	0	16 (22.5)
	1	41 (57.7)
	2	10 (14.1)
	不明	4 (5.6)
登録時の病期分類、n (%)	IA	1 (1.4)
	IB	6 (8.5)
	IIA	2 (2.8)
	IIB	14 (19.7)
	III	1 (1.4)

		CTCL 患者
	IIIA	7 (9.9)
	IIIB	1 (1.4)
	IV	1 (1.4)
	IVA	26 (36.6)
	IVB	12 (16.9)
紅皮症の有無	あり	23 (32.4)
	なし	42 (59.2)
	不明	6 (8.5)
腫瘍の有無	あり	25 (35.2)
	なし	40 (56.3)
	不明	6 (8.5)
リンパ節の異常	あり	46 (64.8)
	なし	23 (32.4)
	不明	2 (2.8)
節外性疾患の有無	あり	8 (11.3)
	なし	61 (85.9)
	不明	2 (2.8)
循環 T 細胞の異常	陰性	41 (57.7)
	陽性	21 (29.6)
	未判定	5 (7.0)
	不明	4 (5.6)
治療歴数	評価患者数	68
	平均値（標準偏差）	3.4 (2.23)
	中央値	3.0
	最小値、最大値	1.0, 10.0
治療歴数の内訳、n (%)	1	19 (26.8)
	2	10 (14.1)
	3	9 (12.7)
	4	11 (15.5)
	5 以上	19 (26.8)
直近の治療からの期間（日）	評価患者数	68
	平均値（標準偏差）	243.5 (650.87)
	中央値	55.5
	最小値、最大値	5.0, 3927

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.3.1, Table 14.1.4.1, Table 14.1.6.1

8.4.5. 有効性の結果

8.4.5.1. 奏効割合（主要評価項目）

有効性解析対象集団 63 名での最良奏効反応の結果（治験責任医師判定）を Table 22 に示す。

治験責任医師判定で CR 又は PR を示した患者は 63 名中 25 名であり、その奏効割合は 39.7%であった。また、CR を示した患者は 4 名で、その完全奏効割合は 6.3%であった。

Table 22: CTCL 患者での最良奏効反応（治験責任医師判定、有効性解析対象集団）

		CTCL 患者 n (%)
有効性解析対象集団		**63**
最良奏効反応の分布	完全寛解（CR）	4 (6.3)
	部分寛解（PR）	21 (33.3)
	病勢安定（SD）	8 (12.7)
	90 日間病勢安定（SD90）	19 (30.2)
	病勢進行（PD）	11 (17.5)
PR 以上の奏効（CR 又は PR）		25 (39.7)

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.2

8.4.5.2. その他の有効性評価項目

PR 以上の奏効を示した 25 名での奏効までの期間の中央値は 56.0 日であった。また、PR 以上の奏効を示した 25 名での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は 336.0 日であった。

8.4.6. 安全性の結果

安全性解析対象集団は、20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点までに登録され治験薬が投与された 84 名とした。

8.4.6.1. 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団 84 名中、最初の登録患者 3 名では 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの 1、5 日目にロミデプシン 18 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始され、残りの患者では 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1、8、15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を 4 時間かけて点滴静注する用法・用量で治験薬の投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日データカットオフ時点で、治験薬投与サイクル数の中央値は 4.5（範囲 1.0～79.0）、治験薬投与期間の中央値は 118.5 日（範囲 5.0～3250 日）であった。

8.4.6.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 23 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 84 名全員に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 82 名（97.6%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 69 名（82.1%）、重篤な有害事象は 51 名（60.7%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 名（11.9%）に発現した。また、死亡に至った有害事象が 7 名（8.3%）に認められた。

Table 23: CTCL 患者での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
有害事象	84 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	82 (97.6)
グレード 3 以上の有害事象	69 (82.1)
重篤な有害事象	51 (60.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (11.9)
治験薬の減量に至った有害事象	23 (27.4)
治験薬の休薬に至った有害事象	23 (27.4)
死亡に至った有害事象	7 (8.3)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 4

8.4.6.3. 有害事象

すべての有害事象の発現状況を Table 24 に示す。

有害事象は安全性解析対象集団 84 名全員（100%）に発現した。

SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（77 名、91.7%）、「胃腸障害」（75 名、89.3%）、「血液およびリンパ系障害」（74 名、88.1%）、「代謝および栄養障害」（74 名、88.1%）、「臨床検査」（70 名、83.3%）、「感染症および寄生虫症」（49 名、58.3%）、「神経系障害」（48 名、57.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（42 名、50.0%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は「悪心」（71 名、84.5%）、「疲労」（65 名、77.4%）、「貧血」（62 名、73.8%）、「血小板減少症」（53 名、63.1%）、「心電図 T 波振幅減少」（53 名、63.1%）、「リンパ球減少症」（48 名、57.1%）、「好中球減少症」（47 名、56.0%）、「食欲減退」（47 名、56.0%）、「低カルシウム血症」（44 名、52.4%）、「嘔吐」（43 名、51.2%）、「高血糖」（43 名、51.2%）、「低アルブミン血症」（40 名、47.6%）、「白血球減少症」（39 名、46.4%）、「味覚異常」（34 名、40.5%）、「便秘」（32 名、38.1%）、「高尿酸血症」（27 名、32.1%）、「そう痒症」（26 名、31.0%）であった。

Table 24: CTCL 患者でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**CTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**84**
有害事象	**84 (100.0)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**77 (91.7)**
疲労	65 (77.4)
発熱	20 (23.8)
浮腫	12 (14.3)
注射部位反応	6 (7.1)
疼痛	6 (7.1)
非心臓性胸痛	5 (6.0)
胸痛	3 (3.6)
悪寒	2 (2.4)
注射部位疼痛	2 (2.4)
末梢性浮腫	2 (2.4)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
胸部不快感	1 (1.2)
疾患進行	1 (1.2)
顔面浮腫	1 (1.2)
低体温	1 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)
医療機器合併症	1 (1.2)
末梢腫脹	1 (1.2)
胃腸障害	**75 (89.3)**
悪心	71 (84.5)
嘔吐	43 (51.2)
便秘	32 (38.1)
下痢	22 (26.2)
消化不良	8 (9.5)
腹痛	7 (8.3)
口内炎	5 (6.0)
口内乾燥	2 (2.4)
嚥下痛	2 (2.4)
上腹部痛	1 (1.2)
肛門出血	1 (1.2)
アフタ性潰瘍	1 (1.2)
胃炎	1 (1.2)
胃腸音異常	1 (1.2)
歯肉びらん	1 (1.2)
舌痛	1 (1.2)
メレナ	1 (1.2)
膵炎	1 (1.2)
歯の障害	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	**74 (88.1)**
貧血	62 (73.8)
血小板減少症	53 (63.1)
リンパ球減少症	48 (57.1)
好中球減少症	47 (56.0)
白血球減少症	39 (46.4)
発熱性好中球減少症	2 (2.4)
好酸球増加症	1 (1.2)
リンパ節症	1 (1.2)
リンパ系障害	1 (1.2)
代謝および栄養障害	**74 (88.1)**
食欲減退	47 (56.0)
低カルシウム血症	44 (52.4)
高血糖	43 (51.2)
低アルブミン血症	40 (47.6)
高尿酸血症	27 (32.1)
高マグネシウム血症	23 (27.4)
低マグネシウム血症	23 (27.4)
低リン酸血症	22 (26.2)
低カリウム血症	19 (22.6)
低ナトリウム血症	17 (20.2)
低血糖	13 (15.5)
高カルシウム血症	7 (8.3)
高カリウム血症	7 (8.3)
脱水	5 (6.0)
高コレステロール血症	5 (6.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	**CTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**84**
高ナトリウム血症	4 (4.8)
アシドーシス	1 (1.2)
高クロール血症	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)
低蛋白血症	1 (1.2)
臨床検査	**70 (83.3)**
心電図 T 波振幅減少	53 (63.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (27.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (21.4)
心電図 QT 延長	15 (17.9)
血中クレアチニン増加	13 (15.5)
心電図 ST 部分	13 (15.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (13.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11.9)
体重減少	10 (11.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (3.6)
プロトロンビン時間異常	3 (3.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.4)
アミラーゼ	1 (1.2)
血液培養陽性	1 (1.2)
血中ブドウ糖変動	1 (1.2)
心電図異常 T 波	1 (1.2)
リパーゼ	1 (1.2)
総蛋白減少	1 (1.2)
トロポニン I	1 (1.2)
トロポニン T	1 (1.2)
体重増加	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	**49 (58.3)**
感染	19 (22.6)
医療機器関連感染	12 (14.3)
皮膚感染	6 (7.1)
ブドウ球菌感染	6 (7.1)
上気道感染	5 (6.0)
尿路感染	4 (4.8)
敗血症	3 (3.6)
細菌感染	2 (2.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (2.4)
腸球菌感染	2 (2.4)
ウイルス性上気道感染	2 (2.4)
四肢膿瘍	1 (1.2)
アシネトバクター感染	1 (1.2)
虫垂炎	1 (1.2)
感染性関節炎	1 (1.2)
結膜炎	1 (1.2)
コリネバクテリウム感染	1 (1.2)
膀胱炎	1 (1.2)
耳感染	1 (1.2)
心内膜炎	1 (1.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)
丹毒	1 (1.2)
眼感染	1 (1.2)
インフルエンザ	1 (1.2)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
鼻咽頭炎	1 (1.2)
眼部単純ヘルペス	1 (1.2)
肺炎	1 (1.2)
シュードモナス感染	1 (1.2)
気道感染	1 (1.2)
敗血症性ショック	1 (1.2)
副鼻腔炎	1 (1.2)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)
レンサ球菌感染	1 (1.2)
足部白癬	1 (1.2)
歯感染	1 (1.2)
ウイルス感染	1 (1.2)
創傷感染	1 (1.2)
神経系障害	**48 (57.1)**
味覚異常	34 (40.5)
頭痛	19 (22.6)
浮動性めまい	7 (8.3)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (3.6)
錐体外路障害	2 (2.4)
失神	2 (2.4)
健忘	1 (1.2)
運動失調	1 (1.2)
神経痛	1 (1.2)
眼振	1 (1.2)
嗅覚錯誤	1 (1.2)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**42 (50.0)**
そう痒症	26 (31.0)
剥脱性発疹	24 (28.6)
脱毛症	2 (2.4)
皮膚乾燥	2 (2.4)
斑状出血	2 (2.4)
紅斑	2 (2.4)
多汗症	2 (2.4)
爪の障害	2 (2.4)
皮膚障害	2 (2.4)
褥瘡性潰瘍	1 (1.2)
多形紅斑	1 (1.2)
発疹	1 (1.2)
そう痒性皮疹	1 (1.2)
蕁麻疹	1 (1.2)
尋常性白斑	1 (1.2)
血管障害	**33 (39.3)**
低血圧	19 (22.6)
塞栓症	4 (4.8)
潮紅	3 (3.6)
高血圧	3 (3.6)
表在性静脈炎	3 (3.6)
出血	2 (2.4)
静脈炎	2 (2.4)
ほてり	1 (1.2)
末梢性虚血	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	**25 (29.8)**

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
関節痛	10 (11.9)
筋肉痛	9 (10.7)
四肢痛	7 (8.3)
背部痛	4 (4.8)
関節炎	1 (1.2)
胂径部痛	1 (1.2)
筋骨格不快感	1 (1.2)
筋骨格障害	1 (1.2)
筋骨格痛	1 (1.2)
頚部痛	1 (1.2)
顎痛	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**20 (23.8)**
呼吸困難	8 (9.5)
咳嗽	5 (6.0)
低酸素症	3 (3.6)
鼻閉	2 (2.4)
胸水	2 (2.4)
アレルギー性鼻炎	2 (2.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)
発声障害	1 (1.2)
鼻出血	1 (1.2)
喀血	1 (1.2)
鼻部障害	1 (1.2)
副鼻腔不快感	1 (1.2)
肺線維症	1 (1.2)
ラ音	1 (1.2)
副鼻腔うっ血	1 (1.2)
肝胆道系障害	**16 (19.0)**
高ビリルビン血症	15 (17.9)
胆嚢炎	1 (1.2)
肝腫大	1 (1.2)
心臓障害	**14 (16.7)**
上室性不整脈	7 (8.3)
洞性徐脈	3 (3.6)
心室性不整脈	3 (3.6)
動悸	2 (2.4)
不整脈	1 (1.2)
伝導障害	1 (1.2)
左室機能不全	1 (1.2)
心筋梗塞	1 (1.2)
結節性不整脈	1 (1.2)
洞性頻脈	1 (1.2)
精神障害	**14 (16.7)**
うつ病	6 (7.1)
不眠症	6 (7.1)
不安	3 (3.6)
錯乱状態	1 (1.2)
幻覚	1 (1.2)
パニック障害	1 (1.2)
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）	**10 (11.9)**
腫瘍疼痛	9 (10.7)
腫瘍フレア	1 (1.2)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
眼障害	**6 (7.1)**
白内障	2 (2.4)
眼乾燥	2 (2.4)
霰粒腫	1 (1.2)
眼瞼紅斑	1 (1.2)
角膜炎	1 (1.2)
光視症	1 (1.2)
霧視	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**6 (7.1)**
造影剤反応	1 (1.2)
挫傷	1 (1.2)
転倒	1 (1.2)
骨折	1 (1.2)
関節損傷	1 (1.2)
創合併症	1 (1.2)
腎および尿路障害	**6 (7.1)**
血尿	2 (2.4)
出血性膀胱炎	1 (1.2)
頻尿	1 (1.2)
蛋白尿	1 (1.2)
腎不全	1 (1.2)
尿閉	1 (1.2)
外科および内科処置	**6 (7.1)**
濃厚赤血球輸血	4 (4.8)
外科手術	1 (1.2)
抜歯	1 (1.2)
免疫系障害	**4 (4.8)**
過敏症	3 (3.6)
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	**3 (3.6)**
乳房分泌	1 (1.2)
勃起不全	1 (1.2)
膣の炎症	1 (1.2)
耳および迷路障害	**2 (2.4)**
耳痛	2 (2.4)
内分泌障害	**1 (1.2)**
甲状腺機能低下症	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 5

8.4.6.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 25 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 82 名（97.6%）に発現した。

SOC 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（71 名、84.5%）、「血液およびリンパ系障害」（68 名、81.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（66 名、78.6%）、「臨床検査」（66 名、78.6%）、「代謝および栄養障害」（65 名、77.4%）、「神経系障害」（42 名、50.0%）であった。

PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 30%以上）は「悪心」（69 名、82.1%）、「疲労」（60 名、71.4%）、「心電図 T 波振幅減少」（53 名、63.1%）、「血小板減少症」（52 名、61.9%）、「貧血」（51 名、60.7%）、「好中球減少症」（46 名、54.8%）、「食欲減退」（46 名、54.8%）、「低カルシウム血症」（40 名、47.6%）、「嘔吐」（39 名、46.4%）、「白血球減少症」（38 名、45.2%）、「リンパ球減少症」（34 名、40.5%）、「味覚異常」（31 名、36.9%）、「低アルブミン血症」（28 名、33.3%）、「高血糖」（27 名、32.1%）、「高尿酸血症」（27 名、32.1%）であった。

Table 25: CTCL 患者での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**CTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**84**
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**82 (97.6)**
胃腸障害	**71 (84.5)**
悪心	69 (82.1)
嘔吐	39 (46.4)
便秘	19 (22.6)
下痢	17 (20.2)
消化不良	8 (9.5)
腹痛	3 (3.6)
口内炎	2 (2.4)
上腹部痛	1 (1.2)
口内乾燥	1 (1.2)
胃炎	1 (1.2)
胃腸音異常	1 (1.2)
嚥下痛	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	**68 (81.0)**
血小板減少症	52 (61.9)
貧血	51 (60.7)
好中球減少症	46 (54.8)
白血球減少症	38 (45.2)
リンパ球減少症	34 (40.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.2)
リンパ節症	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**66 (78.6)**
疲労	60 (71.4)
発熱	6 (7.1)
注射部位反応	5 (6.0)
浮腫	3 (3.6)
胸部不快感	1 (1.2)
胸痛	1 (1.2)
悪寒	1 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)
非心臓性胸痛	1 (1.2)
末梢性浮腫	1 (1.2)
臨床検査	**66 (78.6)**
心電図 T 波振幅減少	53 (63.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (23.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (19.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
心電図 QT 延長	15 (17.9)
心電図 ST 部分	13 (15.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11.9)
血中クレアチニン増加	10 (11.9)
体重減少	7 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.8)
プロトロンビン時間異常	2 (2.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2)
総蛋白減少	1 (1.2)
代謝および栄養障害	**65 (77.4)**
食欲減退	46 (54.8)
低カルシウム血症	40 (47.6)
低アルブミン血症	28 (33.3)
高血糖	27 (32.1)
高尿酸血症	27 (32.1)
低マグネシウム血症	20 (23.8)
低リン酸血症	17 (20.2)
低カリウム血症	15 (17.9)
高マグネシウム血症	14 (16.7)
低ナトリウム血症	11 (13.1)
低血糖	8 (9.5)
高カルシウム血症	5 (6.0)
脱水	4 (4.8)
高コレステロール血症	2 (2.4)
高カリウム血症	2 (2.4)
高ナトリウム血症	2 (2.4)
アシドーシス	1 (1.2)
高クロール血症	1 (1.2)
低蛋白血症	1 (1.2)
神経系障害	**42 (50.0)**
味覚異常	31 (36.9)
頭痛	16 (19.0)
浮動性めまい	4 (4.8)
健忘	1 (1.2)
錐体外路障害	1 (1.2)
嗅覚錯誤	1 (1.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2)
失神	1 (1.2)
血管障害	**21 (25.0)**
低血圧	14 (16.7)
潮紅	3 (3.6)
静脈炎	2 (2.4)
表在性静脈炎	2 (2.4)
出血	1 (1.2)
ほてり	1 (1.2)
末梢性虚血	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	**18 (21.4)**
感染	7 (8.3)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
医療機器関連感染	5 (6.0)
ブドウ球菌感染	5 (6.0)
腸球菌感染	2 (2.4)
アシネトバクター感染	1 (1.2)
細菌感染	1 (1.2)
コリネバクテリウム感染	1 (1.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)
丹毒	1 (1.2)
眼部単純ヘルペス	1 (1.2)
気道感染	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**12 (14.3)**
剥脱性発疹	5 (6.0)
そう痒症	4 (4.8)
脱毛症	1 (1.2)
斑状出血	1 (1.2)
紅斑	1 (1.2)
多汗症	1 (1.2)
爪の障害	1 (1.2)
そう痒性皮疹	1 (1.2)
心臓障害	**11 (13.1)**
上室性不整脈	5 (6.0)
心室性不整脈	3 (3.6)
動悸	2 (2.4)
伝導障害	1 (1.2)
左室機能不全	1 (1.2)
心筋梗塞	1 (1.2)
結節性不整脈	1 (1.2)
洞性徐脈	1 (1.2)
洞性頻脈	1 (1.2)
肝胆道系障害	**11 (13.1)**
高ビリルビン血症	11 (13.1)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (10.7)**
筋肉痛	5 (6.0)
関節痛	2 (2.4)
筋骨格障害	1 (1.2)
頚部痛	1 (1.2)
四肢痛	1 (1.2)
精神障害	**6 (7.1)**
不眠症	3 (3.6)
不安	2 (2.4)
うつ病	2 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (6.0)**
呼吸困難	2 (2.4)
低酸素症	2 (2.4)
鼻出血	1 (1.2)
喀血	1 (1.2)
ラ音	1 (1.2)
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)
眼障害	**3 (3.6)**
霰粒腫	1 (1.2)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
眼乾燥	1 (1.2)
霧視	1 (1.2)
腎および尿路障害	**3 (3.6)**
出血性膀胱炎	1 (1.2)
頻尿	1 (1.2)
蛋白尿	1 (1.2)
免疫系障害	**2 (2.4)**
過敏症	2 (2.4)
生殖系および乳房障害	**1 (1.2)**
乳房分泌	1 (1.2)
外科および内科処置	**1 (1.2)**
濃厚赤血球輸血	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 6

8.4.6.5. グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況を Table 26 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 69 名（82.1%）に発現した。

SOC 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上）は「血液およびリンパ系障害」（47 名、56.0%）、「感染症および寄生虫症」（34 名、40.5%）、「代謝および栄養障害」（26 名、31.0%）であった。

PT 別の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は「リンパ球減少症」（31 名、36.9%）、「好中球減少症」（23 名、27.4%）、「白血球減少症」（18 名、21.4%）、「貧血」（13 名、15.5%）、「血小板減少症」（13 名、15.5%）、「感染」（12 名、14.3%）、「疲労」（12 名、14.3%）、「医療機器関連感染」（11 名、13.1%）であった。

Table 26: CTCL 患者でのグレード 3 以上のすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
グレード 3 以上の有害事象	**69 (82.1)**
血液およびリンパ系障害	**47 (56.0)**
リンパ球減少症	31 (36.9)
好中球減少症	23 (27.4)
白血球減少症	18 (21.4)
貧血	13 (15.5)
血小板減少症	13 (15.5)
好酸球増加症	1 (1.2)
発熱性好中球減少症	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	**34 (40.5)**
感染	12 (14.3)
医療機器関連感染	11 (13.1)
ブドウ球菌感染	4 (4.8)
敗血症	3 (3.6)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
皮膚感染	3 (3.6)
細菌感染	2 (2.4)
腸球菌感染	2 (2.4)
四肢膿瘍	1 (1.2)
アシネトバクター感染	1 (1.2)
虫垂炎	1 (1.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)
コリネバクテリウム感染	1 (1.2)
耳感染	1 (1.2)
心内膜炎	1 (1.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)
丹毒	1 (1.2)
インフルエンザ	1 (1.2)
眼部単純ヘルペス	1 (1.2)
肺炎	1 (1.2)
敗血症性ショック	1 (1.2)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)
レンサ球菌感染	1 (1.2)
尿路感染	1 (1.2)
代謝および栄養障害	**26 (31.0)**
低リン酸血症	8 (9.5)
高マグネシウム血症	7 (8.3)
高尿酸血症	7 (8.3)
低カルシウム血症	5 (6.0)
食欲減退	3 (3.6)
低アルブミン血症	3 (3.6)
脱水	2 (2.4)
高カリウム血症	2 (2.4)
低カリウム血症	2 (2.4)
低ナトリウム血症	2 (2.4)
アシドーシス	1 (1.2)
高血糖	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**16 (19.0)**
疲労	12 (14.3)
浮腫	3 (3.6)
疾患進行	1 (1.2)
非心臓性胸痛	1 (1.2)
末梢性浮腫	1 (1.2)
疼痛	1 (1.2)
発熱	1 (1.2)
胃腸障害	**13 (15.5)**
嘔吐	8 (9.5)
悪心	5 (6.0)
便秘	1 (1.2)
下痢	1 (1.2)
メレナ	1 (1.2)
膵炎	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**10 (11.9)**
剥脱性発疹	7 (8.3)
そう痒症	5 (6.0)
多形紅斑	1 (1.2)
臨床検査	**9 (10.7)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.4)
アミラーゼ	1 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
リパーゼ	1 (1.2)
プロトロンビン時間異常	1 (1.2)
トロポニン I	1 (1.2)
トロポニン T	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7 (8.3)**
呼吸困難	5 (6.0)
低酸素症	2 (2.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)
胸水	1 (1.2)
外科および内科処置	**5 (6.0)**
濃厚赤血球輸血	4 (4.8)
外科手術	1 (1.2)
血管障害	**5 (6.0)**
低血圧	3 (3.6)
塞栓症	2 (2.4)
末梢性虚血	1 (1.2)
心臓障害	**4 (4.8)**
上室性不整脈	3 (3.6)
左室機能不全	1 (1.2)
心筋梗塞	1 (1.2)
肝胆道系障害	**3 (3.6)**
高ビリルビン血症	2 (2.4)
胆嚢炎	1 (1.2)
肝腫大	1 (1.2)
神経系障害	**3 (3.6)**
失神	2 (2.4)
浮動性めまい	1 (1.2)
眼障害	**2 (2.4)**
白内障	2 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.4)**
関節痛	2 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (2.4)**
腫瘍フレア	1 (1.2)
腫瘍疼痛	1 (1.2)
精神障害	**2 (2.4)**
錯乱状態	1 (1.2)
幻覚	1 (1.2)
腎および尿路障害	**2 (2.4)**
出血性膀胱炎	1 (1.2)
腎不全	1 (1.2)
免疫系障害	**1 (1.2)**
過敏症	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 7

8.4.6.6.　死亡

死亡に至った有害事象の発現状況を Table 27 に示す。

死亡に至った有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 7 名（8.3%）に発現し、その PT 別の有害事象内訳は「感染」（2 名、2.4%）、「敗血症」（1 名、1.2%）、「敗血症性ショック」（1 名、1.2%）、「心筋梗塞」（1 名、1.2%）、「疾患進行」（1 名、1.2%）、「呼吸困難」（1 名、1.2%）であった。

Table 27: CTCL 患者での死亡に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
死亡に至った有害事象	**7 (8.3)**
感染症および寄生虫症	**4 (4.8)**
感染	2 (2.4)
敗血症	1 (1.2)
敗血症性ショック	1 (1.2)
心臓障害	**1 (1.2)**
心筋梗塞	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.2)**
疾患進行	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.2)**
呼吸困難	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 12

8.4.6.7.　重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の発現状況を Table 28 に示す。

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 51 名（60.7%）に発現した。

SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 10%以上）は「感染症および寄生虫症」（28 名、33.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15 名、17.9%）、「血液およびリンパ系障害」（12 名、14.3%）、「代謝および栄養障害」（10 名、11.9%）、「心臓障害」（9 名、10.7%）であった。

PT 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は「感染」（9 名、10.7%）、「医療機器関連感染」（8 名、9.5%）、「疲労」（6 名、7.1%）、「好中球減少症」（5 名、6.0%）、「上室性不整脈」（5 名、6.0%）であった。

Table 28: CTCL 患者でのすべての重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
重篤な有害事象	**51 (60.7)**
感染症および寄生虫症	**28 (33.3)**
感染	9 (10.7)
医療機器関連感染	8 (9.5)
敗血症	3 (3.6)
皮膚感染	2 (2.4)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
四肢膿瘍	1 (1.2)
虫垂炎	1 (1.2)
感染性関節炎	1 (1.2)
心内膜炎	1 (1.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)
丹毒	1 (1.2)
肺炎	1 (1.2)
敗血症性ショック	1 (1.2)
ブドウ球菌感染	1 (1.2)
レンサ球菌感染	1 (1.2)
尿路感染	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**15 (17.9)**
疲労	6 (7.1)
浮腫	4 (4.8)
発熱	3 (3.6)
注射部位反応	2 (2.4)
悪寒	1 (1.2)
疾患進行	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	**12 (14.3)**
好中球減少症	5 (6.0)
リンパ球減少症	4 (4.8)
白血球減少症	3 (3.6)
血小板減少症	3 (3.6)
貧血	2 (2.4)
好酸球増加症	1 (1.2)
発熱性好中球減少症	1 (1.2)
代謝および栄養障害	**10 (11.9)**
高尿酸血症	4 (4.8)
脱水	3 (3.6)
低リン酸血症	3 (3.6)
食欲減退	2 (2.4)
低アルブミン血症	1 (1.2)
低カルシウム血症	1 (1.2)
低マグネシウム血症	1 (1.2)
心臓障害	**9 (10.7)**
上室性不整脈	5 (6.0)
心室性不整脈	3 (3.6)
心筋梗塞	1 (1.2)
結節性不整脈	1 (1.2)
洞性徐脈	1 (1.2)
臨床検査	**8 (9.5)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)
血中クレアチニン増加	2 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
アミラーゼ	1 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
リパーゼ	1 (1.2)
トロポニン I	1 (1.2)
トロポニン T	1 (1.2)
体重減少	1 (1.2)
胃腸障害	**7 (8.3)**

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
悪心	3 (3.6)
消化不良	2 (2.4)
下痢	1 (1.2)
胃炎	1 (1.2)
膵炎	1 (1.2)
口内炎	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)
神経系障害	**5 (6.0)**
失神	2 (2.4)
味覚異常	1 (1.2)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (6.0)**
呼吸困難	3 (3.6)
低酸素症	2 (2.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)
胸水	1 (1.2)
血管障害	**5 (6.0)**
低血圧	4 (4.8)
塞栓症	1 (1.2)
肝胆道系障害	**3 (3.6)**
高ビリルビン血症	2 (2.4)
胆嚢炎	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**3 (3.6)**
剥脱性発疹	2 (2.4)
そう痒症	1 (1.2)
外科および内科処置	**3 (3.6)**
濃厚赤血球輸血	2 (2.4)
外科手術	1 (1.2)
免疫系障害	**2 (2.4)**
過敏症	2 (2.4)
腎および尿路障害	**2 (2.4)**
腎不全	1 (1.2)
尿閉	1 (1.2)
眼障害	**1 (1.2)**
眼乾燥	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.2)**
転倒	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.2)**
関節痛	1 (1.2)
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 (1.2)**
腫瘍フレア	1 (1.2)
精神障害	**1 (1.2)**
錯乱状態	1 (1.2)

重篤な有害事象としての集計には重篤性が不明の有害事象も含めた。
有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 8

8.4.6.8.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 29 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 10 名（11.9%）に発現した。

SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 20%未満であった。最も発現割合の高かった SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「感染症および寄生虫症」（4 名、4.8%）であった。

PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんどが 1 名（1.2%）のみの発現であった。

Table 29: CTCL 患者での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
治験薬の投与中止に至った有害事象	**10 (11.9)**
感染症および寄生虫症	**4 (4.8)**
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)
感染	1 (1.2)
敗血症	1 (1.2)
皮膚感染	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (2.4)**
疾患進行	1 (1.2)
疲労	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (2.4)**
呼吸困難	2 (2.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)
低酸素症	1 (1.2)
胃腸障害	**1 (1.2)**
悪心	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)
精神障害	**1 (1.2)**
不安	1 (1.2)
腎および尿路障害	**1 (1.2)**
腎不全	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 9

8.4.6.9.　治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 30 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 23 名（27.4%）に発現した。

SOC 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はいずれも 20%未満であった。最も発現割合の高かった SOC 別の治験薬の減量に至った有害事象は「血液およびリンパ系障害」（9 名、10.7%）であった。

PT 別の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であった。最も発現割合の高かった PT 別の治験薬の減量に至った有害事象は「血小板減少症」（7 名、8.3%）であった。

Table 30:CTCL 患者での治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
治験薬の減量に至った有害事象	**23 (27.4)**
血液およびリンパ系障害	**9 (10.7)**
血小板減少症	7 (8.3)
貧血	1 (1.2)
好中球減少症	1 (1.2)
胃腸障害	**5 (6.0)**
悪心	4 (4.8)
嘔吐	2 (2.4)
下痢	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (6.0)**
疲労	3 (3.6)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)
注射部位反応	1 (1.2)
代謝および栄養障害	**5 (6.0)**
食欲減退	2 (2.4)
低マグネシウム血症	2 (2.4)
低リン酸血症	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (3.6)**
四肢痛	2 (2.4)
筋骨格痛	1 (1.2)
心臓障害	**1 (1.2)**
上室性不整脈	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.2)**
関節損傷	1 (1.2)
臨床検査	**1 (1.2)**
体重減少	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.2)**
咳嗽	1 (1.2)
鼻閉	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.2)**
そう痒症	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 10

8.4.6.10. 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 31 に示す。

治験薬の休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 84 名中 23 名（27.4%）に発現した。

SOC 別の治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であり、最も発現割合の高かった SOC 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「感染症および寄生虫症」（8 名、9.5%）であった。

PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はいずれも 5%未満であり、最も発現割合の高かった PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「疲労」（4 名、4.8%）であった。

Table 31:CTCL 患者での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**CTCL 患者 n (%)**
安全性解析対象集団	**84**
治験薬の休薬に至った有害事象	**23 (27.4)**
感染症および寄生虫症	**8 (9.5)**
感染	3 (3.6)
医療機器関連感染	2 (2.4)
虫垂炎	1 (1.2)
感染性関節炎	1 (1.2)
気道感染	1 (1.2)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)
レンサ球菌感染	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (8.3)**
疲労	4 (4.8)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)
注射部位反応	1 (1.2)
浮腫	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	**4 (4.8)**
血小板減少症	2 (2.4)
貧血	1 (1.2)
好中球減少症	1 (1.2)
臨床検査	**4 (4.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.2)
心電図異常 T 波	1 (1.2)
トロポニン I	1 (1.2)
トロポニン T	1 (1.2)
胃腸障害	**3 (3.6)**
悪心	2 (2.4)
腹痛	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)
心臓障害	**2 (2.4)**
上室性不整脈	1 (1.2)
洞性徐脈	1 (1.2)
代謝および栄養障害	**2 (2.4)**
食欲減退	1 (1.2)
脱水	1 (1.2)
低リン酸血症	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.4)**
筋骨格痛	1 (1.2)
四肢痛	1 (1.2)
肝胆道系障害	**1 (1.2)**
高ビリルビン血症	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.2)**
関節損傷	1 (1.2)
神経系障害	**1 (1.2)**
失神	1 (1.2)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	CTCL 患者 n (%)
安全性解析対象集団	**84**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.2)**
咳嗽	1 (1.2)
鼻閉	1 (1.2)
外科および内科処置	**1 (1.2)**
外科手術	1 (1.2)

有害事象名は MedDRA version 18.1 の器官別大分類及び基本語を用いて表示
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
Source: 5.3.5.4.2 項 NCI 1312 Additional Analysis Table 11

8.4.6.11. CTCL 患者に対する有効性及び安全性の結論

CTCL 患者にロミデプシンを点滴静注したとき、PR 以上の奏効割合は 39.7%（25/63 名）、奏効持続期間の中央値は 336.0 日であり、良好な有効性が認められた。

また、安全性では、主なグレード 3 以上の有害事象として「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「白血球減少症」などが発現し、主な重篤な有害事象として「感染」、「医療機器関連感染」、「疲労」などが認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は少なく、その安全性プロファイルは総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。