表 2.7.4-2 各試験の安全性評価項目

試験名	国内 101 試験	国内 205 試験	外国 302 試験（第 1 相パート）
安全性評価項目	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 ECOG PS 眼科検査	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 ECOG PS 眼科検査	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 ECOG PS 眼科検査
重症度評価	CTCAE v4.0	CTCAE v4.0	CTCAE v4.0

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status

2.7.4.1.1.1.1 有害事象

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象である。有害事象は必ずしも治験薬との因果関係があるものに限らない。

治験薬又は治験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず，同意取得時（外国 302 試験はベースライン時）から最終観察の来院時までに発現した全ての有害事象を収集した。治験薬の投与を中止した場合には，治験薬最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を収集した。

重篤な有害事象については，最終観察の来院時までに発現した事象を収集した。

全ての有害事象について，最終観察の来院時（治験薬最終投与後 30 日）又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行った。重篤な有害事象については，回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行った。

国内 205 試験においては，被験者の状態の悪化により早急に他の抗がん治療等に移行する必要がある場合，治験薬最終投与後 30 日間を経過する前に最終観察を実施することができるが，他の抗がん治療の開始前に最終観察を実施した。

有害事象の読み替えは，国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いた。国内 101 試験では Version 18.0，国内 205 試験では Version 21.1，外国 302 試験では Version 20.0 を用いて有害事象の医師記載名を読み替えた。

(1)有害事象の重症度評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0 に従い有害事象の重症度を 5 段階で評価した。

グレード別の発現例数の集計では，同一被験者に同一事象が複数回認められた場合，最も高いグレード（「Grade 5」＞「Grade 4」＞「Grade 3」＞「Grade 2」＞「Grade 1」）で集計した。

(2)治験薬との因果関係評価

有害事象と治験薬との因果関係を評価する際には，以下の点を考慮した。

- 有害事象の発現時期と治験薬投与開始時期との時間的関係
- 有害事象の経過，特に治験薬の投与中止，あるいは再投与された場合にはその影響
- 治験薬又は類薬投与により発現が知られている有害事象か否か
- 対象とする被験者において有害事象の発現を増加させる危険因子の有無
- 有害事象発現とは関連するが，治験薬とは無関係の交絡因子の有無

治験薬との因果関係の分類

治験薬との因果関係の分類は下記のとおりとした。本申請資料では，関連あり（「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」）又は不明と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし: 治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。

関連あり: 治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。
国内 101 試験では，関連ありと判断した有害事象について，更に，因果関係の程度に基づき，「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」に分類した（因果関係の程度は，「おそらく関連あり」が「関連あるかもしれない」よりも強い）。

(3)重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量にかかわらず認められた以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象である。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には，それらも重篤とみなした。

下記に示すような，有害事象を伴わない入院は重篤な有害事象として取り扱わない。

- 有害事象発現以外の理由による一時療養のための入院
- 入院することを，本治験実施計画書であらかじめ規定している場合
- 同意取得以前にあらかじめ計画していた入院（治験薬投与前から入院が必要な状態であり，治験薬投与後の状態に変化がみられない）

- 治験薬投与のための入院，あるいは治験薬投与経路確保のための処置を目的とした入院
- 治験薬投与前に使用を開始した医療機器を維持するための定期的な処置（例えばバッテリー交換）を目的とした入院（国内 205 試験及び外国 302 試験）

(4)注入に伴う反応（国内 205 試験のみ）

蛋白由来製剤の投与により，一般に「注入に伴う反応」と呼ばれる急性反応が現れる可能性がある。

国内 205 試験においては，治験薬投与日及び投与翌日に発現した有害事象について，「注入に伴う反応」であるか否かを判定し，「注入に伴う反応」と判定した場合，事象ごとに発現及び転帰の時刻（転帰について，発現から 24 時間以降の場合は時刻の記載を不要とする）を記録した。

「注入に伴う反応」の例として，疲労，悪心，嘔吐，関節痛，筋肉痛，発熱，悪寒等が挙げられる。

2.7.4.1.1.1.2 臨床検査値

有害事象と判断された全ての臨床検査値異常を記録した。ただし，臨床検査値異常が，有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には，別個の有害事象として記録しなかった。臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうかは，治験担当医師が医学的及び科学的に判断して決定した。

また，国内 101 試験及び国内 205 試験では CTCAE に基づき，Grade 2 以上への悪化に相当する検査値を，臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（treatment-emergent markedly abnormal laboratory values：TEMAV）とした。

2.7.4.1.1.1.3 心電図検査

心電図検査における corrected QT（QTc）の評価に関しては，国内 205 試験及び外国 302 試験では「QTc の測定値が 450 ms を超える値であり，かつ，ベースライン値から 60 ms を超える延長が認められ，その異常に関連する有害事象が別途挙げられていない場合」，国内 101 試験では「ベースライン値から 60 ms 以上の延長（又は CTCAE v4.0 で Grade 2 以上）が認められ，その異常が他の有害事象に関連するものであると判断されていない場合」には，有害事象とした。また，治験担当医師が有害事象であると判断した心電図異常についても記録した。

2.7.4.1.1.1.4 眼科検査

規定された来院時及びその他臨床的に必要な場合に眼科検査（視力検査，色覚検査，国内 101 試験及び国内 205 試験では必要に応じて視野検査，眼圧検査，眼底検査，細隙灯顕微鏡検査等）を実施した。

スクリーニング時からの変化のうち有害事象の定義に該当する所見がある場合には，その有害事象を記録した。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 国内 101 試験

安全性解析対象集団における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-3 に示した。治験薬を投与された 13

例における投与サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であり，5 サイクル以上投与された被験者は 4 例（30.8%）であった。投与期間の中央値は 47.0 日（範囲：5～160 日）であり，投与回数の中央値は 14.0 回（範囲：5～40 回）であった。

なお，6 μg/kg/日群及び 12 μg/kg/日群の投与が完了した後，9 μg/kg/日群開始前に治験薬タンパク濃度測定法を変更した。6 μg/kg/日群及び 12 μg/kg/日群それぞれの投与量は変更後の治験薬タンパク濃度測定法においては 6.84 μg/kg/日及び 13.68 μg/kg/日となる。

表 2.7.4-3 治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

項目	6 μg/kg/day [c] (N=3)	9 μg/kg/day (N=7)	12 μg/kg/day [c] (N=3)	全体 (N=13)
投与サイクル数 [a]				
平均値（標準偏差）	3.3 (2.08)	3.7 (2.69)	2.3 (1.53)	3.3 (2.25)
中央値	4.0	3.0	2.0	3.0
最小値，最大値	1, 5	1, 8	1, 4	1, 8
各サイクルの投与例数，n (%)				
Cycle 1	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
Cycle 2	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (66.7)	9 (69.2)
Cycle 3	2 (66.7)	4 (57.1)	1 (33.3)	7 (53.8)
Cycle 4	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (33.3)	6 (46.2)
Cycle 5	1 (33.3)	3 (42.9)	0	4 (30.8)
Cycle 6	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)
Cycle 7	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Cycle 8	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
投与期間（日）[b]				
平均値（標準偏差）	80.3 (69.18)	79.7 (73.78)	51.0 (49.27)	73.2 (63.91)
中央値	95.0	47.0	45.0	47.0
最小値，最大値	5, 141	5, 160	5, 103	5, 160
総投与回数				
平均値（標準偏差）	15.3 (8.96)	17.9 (13.99)	11.7 (7.64)	15.8 (11.31)
中央値	20.0	14.0	10.0	14.0
最小値，最大値	5, 21	5, 40	5, 20	5, 40
Cycle 1 における総投与回数				
平均値（標準偏差）	5.0 (0.00)	4.9 (0.38)	5.0 (0.00)	4.9 (0.28)
中央値	5.0	5.0	5.0	5.0
最小値，最大値	5, 5	4, 5	5, 5	4, 5

a: 被験者が少なくとも 1 回治験薬を投与されたサイクルの数
b: 最終投与日–初回投与日+1
c: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 19 を引用）

2.7.4.1.2.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-4 に示した。安全性解析対象集団において，各被験者の投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であり，15/37 例（40.5%）が 5 サイクル以上の投与を受けた。投与期間の中央値は 68.0 日（範囲：3～187 日）であり，総投与回数の中央値は 20.0 回（3～40 回）であった。

表 2.7.4-4 治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

項目	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	その他 (N=1)	全体 (N=37)
投与サイクル数 [a]				
平均値（標準偏差）	2.8 (1.88)	4.8 (2.93)	2.0 (算出不能)	3.8 (2.64)
中央値	2.0	5.0	2.0	4.0
最小値，最大値	1, 7	1, 8	2, 2	1, 8
各サイクルの投与例数，n (%)				
Cycle 1	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
Cycle 2	11 (64.7)	14 (73.7)	1 (100.0)	26 (70.3)
Cycle 3	8 (47.1)	13 (68.4)	0	21 (56.8)
Cycle 4	6 (35.3)	13 (68.4)	0	19 (51.4)
Cycle 5	4 (23.5)	11 (57.9)	0	15 (40.5)
Cycle 6	1 (5.9)	8 (42.1)	0	9 (24.3)
Cycle 7	1 (5.9)	7 (36.8)	0	8 (21.6)
Cycle 8	0	7 (36.8)	0	7 (18.9)
投与期間（日）[b]				
平均値（標準偏差）	47.4 (46.04)	94.3 (68.82)	26.0 (算出不能)	70.9 (62.58)
中央値	27.0	89.0	26.0	68.0
最小値，最大値	5, 152	3, 187	26, 26	3, 187
総投与回数				
平均値（標準偏差）	13.9 (9.32)	23.8 (14.76)	10.0 (算出不能)	18.9 (13.19)
中央値	10.0	25.0	10.0	20.0
最小値，最大値	5, 35	3, 40	10, 10	3, 40

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma
a：被験者が少なくとも 1 回治験薬を投与されたサイクルの数
b：最終投与日−初回投与日+1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 21 を引用）

2.7.4.1.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

第 1 相パート解析対象集団における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-5 に示した。投与期において，第 1 相パート解析対象集団 21 例全例が本薬を投与され，うち 8 例が 8 サイクル以上の投与を受けた。投与サイクル数の中央値は 6.0 サイクル（範囲：1～21 サイクル）であった。投与期間の中央値は 15.7 週（範囲：0.3～63.7 週），総投与量の中央値は 19.2 mg（範囲：2.4～146.5 mg）であった。

表 2.7.4-5 治験薬の暴露状況（第 1 相パート解析対象集団）
（外国 302 試験，第 1 相パート）

項目	6 μg/kg (N=2) n (%)	9 μg/kg (N=8) n (%)	12 μg/kg (N=9) n (%)	15 μg/kg (N=2) n (%)	全体 (N=21) n (%)
投与サイクル数 [a]					
平均値（標準偏差）	7.5 (0.71)	6.3 (2.38)	7.0 (7.92)	1.0 (0.00)	6.2 (5.50)
中央値	7.5	7.0	2.0	1.0	6.0
最小値，最大値	7.0, 8.0	3.0, 9.0	1.0, 21.0	1.0, 1.0	1.0, 21.0
投与期間（週）					
平均値（標準偏差）	20.2 (2.12)	16.5 (7.14)	19.9 (24.89)	0.4 (0.20)	16.8 (17.27)
中央値	20.2	18.7	3.7	0.4	15.7
最小値，最大値	18.7, 21.7	6.7, 24.7	0.7, 63.7	0.3, 0.6	0.3, 63.7

a：サイクル数は，そのサイクル（Cycle X）を完了し，次サイクル（Cycle X+1）を完了していないことを示す

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 15 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内 101 試験

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-6 に示した。

投与群合計で，平均年齢は 58.2 歳（範囲：23～75 歳）であり，男性は 13 例中 8 例（61.5%）であった。平均身長は 160.72 cm（範囲：143.9～175.2 cm），平均体重は 56.75 kg（範囲：45.1～73.1 kg）で，いずれの被験者も日本人であった。13 例中 10 例（76.9%）が PTCL 患者，3 例（23.1%）が CTCL 患者であり，ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）は 11 例（84.6%）が 0，2 例（15.4%）が 1 であった。

ほとんどの被験者（13 例中 12 例，92.3%）は化学療法による抗がん剤治療歴があり，そのうち 4 例は 3 レジメン以上の化学療法歴があった（最大 8 レジメン）。また，1 例（7.7%）は手術療法，3 例（23.1%）は放射線療法，4 例（30.8%）はその他の抗がん療法（NB-UVB，PUVA，インターフェロン等）の前治療歴があった。

PTCL 患者の内訳は，非特定型（PTCL-nos）4 例，血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）3 例，未分化大細胞リンパ腫（ALCL）未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALK–），ALCL-ALK+，腸管症関連 T 細胞リンパ腫 各 1 例であった。PTCL 患者の病期は，I 期 1 例，II 期 2 例，III 期 3 例及び IV 期 4 例であった。一方，CTCL 患者はいずれも菌状息肉症であり，病期は IIA，IIB 及び IVA 各 1 例であった。CD25 の発現は 13 例中 10 例で検討され，うち 9 例で 1%未満～98.2%の発現が認められた。

表 2.7.4-6 被験者背景（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

	6 μg/kg/日群[b] (N=3)	9 μg/kg/日群 (N=7)	12 μg/kg/日群[b] (N=3)	合計 (N=13)
年齢[a]（歳）				
平均値（標準偏差）	69.7 (5.51)	49.9 (17.74)	66.3 (4.16)	58.2 (15.98)
中央値	70.0	44.0	65.0	64.0
最小値，最大値	64, 75	23, 75	63, 71	23, 75
性別，n (%)				
男性	2 (66.7)	4 (57.1)	2 (66.7)	8 (61.5)
女性	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	5 (38.5)
人種，n (%)				
Japanese	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	158.77 (2.230)	160.14 (10.892)	164.03 (10.955)	160.72 (9.168)
中央値	157.90	161.10	169.80	161.10
最小値，最大値	157.1, 161.3	143.9, 175.2	151.4, 170.9	143.9, 175.2
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	55.67 (9.236)	60.64 (8.409)	48.77 (3.247)	56.75 (8.741)
中央値	59.70	60.20	47.20	56.60
最小値，最大値	45.1, 62.2	47.4, 73.1	46.6, 52.5	45.1, 73.1
ECOG PS，n (%)				
0	3 (100.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	11 (84.6)
1	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (15.4)
疾患分類，n (%)				
PTCL	3 (100.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	10 (76.9)
CTCL	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (23.1)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，PS = performance status，PTCL = peripheral T-cell lymphoma

a: 同意取得時の年齢

b: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 9 を引用）

2.7.4.1.3.2 国内 205 試験

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-7 に示した。

安全性解析対象集団 37 例における年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：27～82 歳），身長の中央値は 163.40 cm（範囲：147.1～178.0 cm），体重の中央値は 59.70 kg（範囲：38.8～83.6 kg）であった。男性 25 例（67.6%）及び女性 12 例（32.4%）で，いずれも日本人の被験者であった。ベースライン時の ECOG PS は 0 が 24 例（64.9%），1 が 13 例（35.1%）であった。

PTCL の 17 例における年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：49～82 歳），身長の中央値は 164.00 cm（範囲：147.1～173.6 cm），体重の中央値は 60.40 kg（範囲：42.8～83.6 kg）であった。男性 12 例（70.6%）及び女性 5 例（29.4%）で，ベースライン時の ECOG PS は 0 が 10 例（58.8%），1 が 7 例（41.2%）であった。

CTCL の 19 例における年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：27～81 歳），身長の中央値は 163.40 cm（範囲：152.1～178.0 cm），体重の中央値は 59.20 kg（範囲：38.8～80.5 kg）であった。男性 13 例（68.4%）及び女性 6 例（31.6%）で，ベースライン時の ECOG PS は 0 が 13 例（68.4%），1 が 6 例（31.6%）であった。

安全性解析対象集団 37 例における CC chemokine receptor 44（CCR4）の発現は，陽性が 28 例（75.7%），陰性が 5 例（13.5%），不明が 4 例（10.8%）であった。CCR4 陽性の被験者は PTCL で 13/17 例（76.5%），CTCL で 15/19 例（78.9%）であった。

再発（直近の全身化学療法において完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）の被験者は 15 例（40.5%），難治性（直近の全身化学療法において安定［SD］又は進行［PD］）の被験者は 21 例（56.8%）であり，直近の全身化学療法の結果が不明であった被験者は 1 例（2.7%）であった。

表 2.7.4-7 被験者背景（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

項目	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	その他 (N=1)	全体 (N=37)
年齢（歳）[a]				
平均値（標準偏差）	66.7 (9.16)	55.3 (15.09)	70.0 (–)	60.9 (13.63)
中央値	66.0	52.0	70.0	65.0
最小値，最大値	49, 82	27, 81	70, 70	27, 82
年齢区分[a]				
65 歳未満	6 (35.3)	12 (63.2)	0	18 (48.6)
65 歳以上	11 (64.7)	7 (36.8)	1 (100.0)	19 (51.4)
性別，n (%)				
男性	12 (70.6)	13 (68.4)	0	25 (67.6)
女性	5 (29.4)	6 (31.6)	1 (100.0)	12 (32.4)
人種，n (%)				
Japanese	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	162.59 (7.781)	164.73 (7.242)	155.20 (–)	163.49 (7.499)
中央値	164.00	163.40	155.20	163.40
最小値，最大値	147.1, 173.6	152.1, 178.0	155.2, 155.2	147.1, 178.0
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	61.06 (10.539)	63.31 (10.646)	42.50 (–)	61.71 (10.855)
中央値	60.40	59.20	42.50	59.70
最小値，最大値	42.8, 83.6	38.8, 80.5	42.5, 42.5	38.8, 83.6
ECOG PS，n (%)				
0	10 (58.8)	13 (68.4)	1 (100.0)	24 (64.9)
1	7 (41.2)	6 (31.6)	0	13 (35.1)
CCR4 発現，n (%)				
陽性	13 (76.5)	15 (78.9)	0	28 (75.7)
陰性	1 (5.9)	3 (15.8)	1 (100.0)	5 (13.5)
不明	3 (17.6)	1 (5.3)	0	4 (10.8)
再発又は難治性の区分，n (%)				
再発[b]	10 (58.8)	5 (26.3)	0	15 (40.5)
難治性[c]	7 (41.2)	13 (68.4)	1 (100.0)	21 (56.8)
不明	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)

表 2.7.4-7 被験者背景（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

項目	PTCL (N=17)	CTCL (N=19)	その他 (N=1)	全体 (N=37)
CD25 陽性細胞率，n (%)				
1%未満	0	0	1 (100.0)	1 (2.7)
1%以上 10%未満	4 (23.5)	1 (5.3)	0	5 (13.5)
10%以上 20%未満	2 (11.8)	5 (26.3)	0	7 (18.9)
20%以上 50%未満	5 (29.4)	5 (26.3)	0	10 (27.0)
50%以上	6 (35.3)	8 (42.1)	0	14 (37.8)

CCR4 = CC chemokine receptor 4, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status, PTCL = peripheral T-cell lymphoma
a: 同意取得時の年齢
b: 直近の全身化学療法に奏効した（CR 又は PR）被験者
c: 直近の全身化学療法に奏効しなかった（SD 又は PD）被験者

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.1.2 を引用）

被験者の疾患病型の内訳を表 2.7.4-8 に示した。

PTCL 患者の内訳（中央判定）は，PTCL-nos 13 例，AITL 3 例，ALCL-ALK– 1 例であった。また，Ann Arbor 分類（Carbone, et al., 1971）に基づいて判定した病期は，II 期 1 例，III 期 8 例，IV 期 8 例であった。

一方，CTCL 患者は菌状息肉症 12 例，セザリー症候群，原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症が各 2 例，原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫，原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫，PTCL-nos が各 1 例であった。TNMB 分類（Olsen, et al., 2007b）（治験担当医師が MF/SS 以外と診断した場合は TNM 分類［Kim, et al., 2007］を準用）に基づいて判定した病期は IA 期 2 例，IIB 期 11 例，IIIA 期，IVA 期及び IVB 期が各 2 例であった。

なお，治験担当医師により PTCL-nos と診断された 1 例（被験者番号 10051001）は，中央判定委員会によって節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型（ENKL）と判断された。

表 2.7.4-8 被験者の疾患病型（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
PTCL	17 (100.0)			17 (45.9)
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-nos）	13 (76.5)	–	–	13 (35.1)
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	3 (17.6)	–	–	3 (8.1)
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陽性（ALCL-ALK+）	0	–	–	0
全身性未分化大細胞リンパ腫，未分化リンパ腫キナーゼ陰性（ALCL-ALK–）	1 (5.9)	–	–	1 (2.7)
腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）	0	–	–	0
肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTL）	0	–	–	0
CTCL		19 (100.0)		19 (51.4)
菌状息肉症	–	12 (63.2)	–	12 (32.4)
セザリー症候群	–	2 (10.5)	–	2 (5.4)
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症	–	2 (10.5)	–	2 (5.4)
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	–	0	–	0
原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫	–	1 (5.3)	–	1 (2.7)
原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	–	1 (5.3)	–	1 (2.7)
原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫	–	0	–	0
末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（PTCL-nos）	–	1 (5.3)	–	1 (2.7)
その他			1 (100.0)	1 (2.7)
節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型（ENKL）	–	–	1 (100.0)	1 (2.7)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.2.2 を引用）

2.7.4.1.3.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

第 1 相パート解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-9 に示した。第 1 相パートに登録された 21 例において，年齢の中央値は 63.0 歳，身長の中央値は 163.0 cm，体重の中央値は 86.0 kg であった。男性 10 例（47.6%），女性 11 例（52.4%）が登録され人種別では White 15 例（71.4%），Black or African American 6 例（28.6%）であった。ECOG PS は 0 が 15 例（71.4%），1 が 5 例（23.8%），2 が 1 例（4.8%）であった。

病期別の集計では，IA/IB 期 3 例（14.3%），IIA/IIB 期 10 例（47.6%），IIIA/IIIB 期 2 例（9.5%），IVA/IVB 期 6 例（28.6%）であった。CTCL の組織型の内訳は，16 例（76.2%）が菌状息肉症，他の 5 例（23.8%）がセザリー症候群であった。

表 2.7.4-9 被験者背景（第 1 相パート解析対象集団）（外国 302 試験，第 1 相パート）

	6 μg/kg (N=2)	9 μg/kg (N=8)	12 μg/kg (N=9)	15 μg/kg (N=2)	全体 (N=21)
年齢（歳）[a]					
中央値	54.0	62.5	59.0	69.0	63.0
性別，n (%)					
女性	2 (100.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	11 (52.4)
男性	0	5 (62.5)	5 (55.6)	0	10 (47.6)
人種，n (%)					
White	1 (50.0)	6 (75.0)	7 (77.8)	1 (50.0)	15 (71.4)
Black or African American	1 (50.0)	2 (25.0)	2 (22.2)	1 (50.0)	6 (28.6)
ECOG PS，n (%)					
0	1 (50.0)	7 (87.5)	5 (55.6)	2 (100.0)	15 (71.4)
1	1 (50.0)	1 (12.5)	3 (33.3)	0	5 (23.8)
2	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
身長（cm）					
中央値	162.0	162.6	169.0	157.2	163.0
体重（kg）					
中央値	85.5	85.3	90.5	79.9	86.0

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，PS = performance status
a: 同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 7 を引用）

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 国内 101 試験

国内 101 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示した。

安全性解析対象集団 13 例全例が有害事象及び副作用を発現した。Grade 3 以上の有害事象発現率は 6 μg/kg/日群で 100.0%（3/3 例），9 μg/kg/日群で 85.7%（6/7 例），12 μg/kg/日群で 100.0%（3/3 例）であった。死亡に至った有害事象は 7.7%（1/13 例，12 μg/kg/日群）に認められ，死亡以外の重篤な有害事象は 30.8%（4/13 例，6 μg/kg/日群 1 例及び 9 μg/kg/日群 3 例）に認められた。治験薬投与の中止に至った有害事象は 23.1%（3/13 例，各投与群 1 例），減量に至った有害事象は 23.1%（3/13 例，9 μg/kg/日群 1 例及び 12 μg/kg/日群 2 例），休薬に至った有害事象は 15.4%（2/13 例，いずれも 9 μg/kg/日群）に認められた。

表 2.7.4-10 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

	6 μg/kg/日群 [a] (N=3) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)	12 μg/kg/日群 [a] (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
有害事象	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
副作用	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象	3 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	12 (92.3)
重篤な有害事象	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	5 (38.5)
死亡	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
その他の重篤な有害事象				
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	1 (33.3)	3 (42.9)	0	4 (30.8)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
減量に至った有害事象	0	1 (14.3)	2 (66.7)	3 (23.1)
休薬に至った有害事象	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)

CTCAE = common terminology criteria for adverse events

CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。

a: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.2 国内 205 試験

国内 205 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示した。

安全性解析対象集団 37 例（PTCL 17 例，CTCL 19 例，その他 1 例）の全例が有害事象及び副作用を発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 94.6%（35/37 例）であった。

重篤な有害事象は 45.9%（17/37 例）に認められ，うち死亡に至った有害事象は 2.7%（1/37 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は 24.3%（9/37 例），減量に至った有害事象は 8.1%（3/37 例），休薬に至った有害事象は 10.8%（4/37 例），投与延期に至った有害事象は 27.0%（10/37 例）にそれぞれ認められた。

表 2.7.4-11 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
有害事象	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
副作用	17 (100.0)	19 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	17 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)	35 (94.6)
重篤な有害事象	9 (52.9)	8 (42.1)	0	17 (45.9)
死亡	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
その他の重篤な有害事象				
生命を脅かす	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
入院又は入院期間の延長	9 (52.9)	8 (42.1)	0	17 (45.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5 (29.4)	4 (21.1)	0	9 (24.3)
減量に至った有害事象	1 (5.9)	2 (10.5)	0	3 (8.1)
休薬に至った有害事象	1 (5.9)	3 (15.8)	0	4 (10.8)
投与延期に至った有害事象	3 (17.6)	7 (36.8)	0	10 (27.0)

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma

CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 22 を引用）

2.7.4.2.1.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

外国 302 試験の第 1 相パートにおける有害事象の概要を表 2.7.4-12 に示した。

安全性解析対象集団 21 例の全例が有害事象を発現し，18 例（85.7%）が副作用を発現した。副作用の発現率は 6 μg/kg/日群で 50.0%（1/2 例），9 μg/kg/日群で 87.5%（7/8 例），12 μg/kg/日群で 88.9%（8/9 例），15 μg/kg/日群で 100.0%（2/2 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 6 μg/kg/日群で 50.0%（1/2 例），9 μg/kg/日群で 37.5%（3/8 例），12 μg/kg/日群で 66.7%（6/9 例），15 μg/kg/日群で 100.0%（2/2 例）であった。また，Grade 3 以上の副作用の発現率は 6 μg/kg/日群で 50.0%（1/2 例），9 μg/kg/日群で 25.0%（2/8 例），12 μg/kg/日群で 33.3%（3/9 例），15 μg/kg/日群で 100.0%（2/2 例）であった。

安全性解析対象集団全体で死亡に至った有害事象は 4.8%（1/21 例，12 μg/kg/日群）に認められ，死亡以外の重篤な有害事象は 42.9%（9/21 例，9 μg/kg/日群 3 例，12 μg/kg/日群 4 例及び 15 μg/kg/日群 2 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 μg/kg/日群 2 例及び 15 μg/kg/日群 2 例），休薬に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 μg/kg/日群 3 例及び 15 μg/kg/日群 1 例）に認められた。

表 2.7.4-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（外国 302 試験，第 1 相パート）

	6 μg/kg/日群 (N=2) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=8) n (%)	12 μg/kg/日群 (N=9) n (%)	15 μg/kg/日群 (N=2) n (%)	合計 (N=21) n (%)
有害事象	2 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	21 (100.0)
副作用	1 (50.0)	7 (87.5)	8 (88.9)	2 (100.0)	18 (85.7)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	1 (50.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	2 (100.0)	12 (57.1)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	2 (100.0)	8 (38.1)
重篤な有害事象	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
死亡	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
その他の重篤な有害事象	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
生命を脅かす	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	4 (19.0)
減量に至った有害事象	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (19.0)

CTCAE = common terminology criteria for adverse events

CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 17 を引用）

2.7.4.2.1.4 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.4.1 国内 101 試験

(1)有害事象

主な有害事象（発現率 10%以上）及びそのうち Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-13 に示した。

安全性解析対象集団（13 例）で発現率が高かった有害事象（50%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92.3%［12/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，疲労（各 84.6%［11/13 例］），リンパ球数減少，低アルブミン血症（各 76.9%［10/13 例］），悪心（69.2%［9/13 例］），血小板数減少（61.5%［8/13 例］），便秘，高トリグリセリド血症，白血球増加症（各 53.8%［7/13 例］）であった。発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（20%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.2%［9/13 例］），リンパ球数減少（61.5%［8/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（46.2%［6/13 例］），好中球数減少（23.1%［3/13 例］）であった。

表 2.7.4-13 発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 [a] (N=3) n (%)		9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)		12 μg/kg/日群 [a] (N=3) n (%)		合計 (N=13) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	0	7 (100.0)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	13 (100.0)	2 (15.4)
疲労	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
発熱	0	0	4 (57.1)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (46.2)	1 (7.7)
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
倦怠感	0	0	4 (57.1)	0	0	0	4 (30.8)	0
顔面浮腫	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0
全身性浮腫	0	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
臨床検査	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (85.7)	6 (85.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	12 (92.3)	9 (69.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	6 (85.7)	4 (57.1)	3 (100.0)	2 (66.7)	11 (84.6)	6 (46.2)
リンパ球数減少	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	10 (76.9)	8 (61.5)
血小板数減少	2 (66.7)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (61.5)	2 (15.4)
リパーゼ増加	2 (66.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	4 (30.8)	0
好中球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (30.8)	3 (23.1)
体重増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
アミラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
血中コレステロール増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
血中アルブミン減少	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
代謝および栄養障害	3 (100.0)	0	7 (100.0)	3 (42.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	6 (46.2)
食欲減退	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
低アルブミン血症	3 (100.0)	0	5 (71.4)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (76.9)	2 (15.4)
高トリグリセリド血症	3 (100.0)	0	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	7 (53.8)	2 (15.4)
低カリウム血症	1 (33.3)	0	0	0	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (30.8)	2 (15.4)
高血糖	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (15.4)
低リン酸血症	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
高カリウム血症	2 (66.7)	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (76.9)	3 (23.1)
白血球増加症	3 (100.0)	0	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0	7 (53.8)	0
貧血	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (38.5)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	10 (76.9)	1 (7.7)
悪心	2 (66.7)	0	4 (57.1)	0	3 (100.0)	0	9 (69.2)	0
便秘	2 (66.7)	0	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0	7 (53.8)	0
下痢	0	0	0	0	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0

表 2.7.4-13 発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 a (N=3) n (%)		9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)		12 μg/kg/日群 a (N=3) n (%)		合計 (N=13) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	7 (53.8)	1 (7.7)
発疹	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
中毒性皮疹	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)	0
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	6 (46.2)	0
肺炎	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
低酸素症	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (23.1)	2 (15.4)
腎および尿路障害	0	0	2 (28.6)	0	2 (66.7)	0	4 (30.8)	0
蛋白尿	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
血管障害	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	2 (15.4)
低血圧	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (15.4)	1 (7.7)
免疫系障害	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
過敏症	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
精神障害	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	3 (23.1)	1 (7.7)
不眠症	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 18.0
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
a: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。
（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.2.3.1 及び Table 14.3.1.2.11.1 を引用）

(2)副作用

主な副作用（発現率 10%以上）及びそのうち Grade 3 以上の副作用を表 2.7.4-14 に示した。安全性解析対象集団（13 例）で発現率が高かった副作用（50%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92.3%［12/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，疲労（各 84.6%［11/13 例］），リンパ球数減少，低アルブミン血症（各 76.9%［10/13 例］），悪心，血小板数減少（各 61.5%［8/13 例］），便秘，高トリグリセリド血症（各 53.8%［7/13 例］）であった。発現率が高かった Grade 3 以上の副作用（20%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.2%［9/13 例］），リンパ球数減少（61.5%［8/13 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（46.2%［6/13 例］），好中球数減少（23.1%［3/13 例］）であった。

表 2.7.4-14 発現率 10%以上の副作用（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群[a] (N=3) n (%)		9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)		12 μg/kg/日群[a] (N=3) n (%)		合計 (N=13) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
副作用	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	0	7 (100.0)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	13 (100.0)	2 (15.4)
疲労	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
発熱	0	0	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0	6 (46.2)	0
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
倦怠感	0	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (23.1)	0
臨床検査	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (85.7)	6 (85.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	12 (92.3)	9 (69.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	6 (85.7)	4 (57.1)	3 (100.0)	2 (66.7)	11 (84.6)	6 (46.2)
リンパ球数減少	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	10 (76.9)	8 (61.5)
血小板数減少	2 (66.7)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (66.7)	0	8 (61.5)	1 (7.7)
リパーゼ増加	2 (66.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
好中球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (30.8)	3 (23.1)
体重増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	0	4 (30.8)	0
アミラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
血中コレステロール増加	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	3 (23.1)	1 (7.7)
血中アルブミン減少	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (15.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
代謝および栄養障害	3 (100.0)	0	7 (100.0)	3 (42.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	6 (46.2)
食欲減退	3 (100.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100.0)	0	11 (84.6)	1 (7.7)
低アルブミン血症	3 (100.0)	0	5 (71.4)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (76.9)	2 (15.4)
高トリグリセリド血症	3 (100.0)	0	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	7 (53.8)	2 (15.4)
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (23.1)	2 (15.4)
低リン酸血症	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
高血糖	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)
高カリウム血症	2 (66.7)	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (15.4)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0	3 (100.0)	0	10 (76.9)	0
悪心	2 (66.7)	0	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0	8 (61.5)	0
便秘	2 (66.7)	0	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0	7 (53.8)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	3 (23.1)	0
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (61.5)	2 (15.4)
貧血	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
白血球増加症	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0

表 2.7.4-14 発現率 10%以上の副作用（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 a (N=3) n (%)		9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)		12 μg/kg/日群 a (N=3) n (%)		合計 (N=13) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	7 (53.8)	1 (7.7)
発疹	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (7.7)
中毒性皮疹	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (15.4)	0
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	5 (38.5)	0
肺炎	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
蛋白尿	0	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	3 (23.1)	0
免疫系障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0
過敏症	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)	0

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 18.0
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
a: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。
（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.2.3.2 及び Table 14.3.1.2.11.2 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 国内 205 試験

(1)有害事象

主な有害事象（発現率 10%以上）について，全 Grade 及びそのうち Grade 3 以上の集計を表 2.7.4-15 に示した。

安全性解析対象集団 37 例において，発現率が高かった有害事象（発現率 20%以上）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%），低アルブミン血症，リンパ球減少症（各 70.3%），発熱（51.4%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），便秘（37.8%），血小板減少症（35.1%），倦怠感（32.4%），食欲減退，悪心（各 29.7%），高トリグリセリド血症，リパーゼ増加（各 27.0%）及び末梢性浮腫（21.6%）であった。

Grade 3 以上の主な有害事象（発現率 10%以上）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球減少症（各 56.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%），リパーゼ増加（18.9%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加，血小板減少症（各 16.2%），高トリグリセリド血症（13.5%）及び毛細血管漏出症候群（10.8%）であった。

表 2.7.4-15 発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)		CTCL (N=19) n (%)		その他 (N=1) n (%)		全体 (N=37) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
有害事象	17 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)	35 (94.6)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	13 (76.5)	15 (78.9)	9 (47.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	32 (86.5)	23 (62.2)
リンパ球減少症	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (70.3)	21 (56.8)
血小板減少症	9 (52.9)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	13 (35.1)	6 (16.2)
貧血	3 (17.6)	1 (5.9)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	5 (13.5)	2 (5.4)
白血球増加症	0	0	4 (21.1)	0	0	0	4 (10.8)	0
白血球減少症	4 (23.5)	1 (5.9)	0	0	0	0	4 (10.8)	1 (2.7)
胃腸障害	13 (76.5)	0	15 (78.9)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	29 (78.4)	1 (2.7)
便秘	4 (23.5)	0	10 (52.6)	0	0	0	14 (37.8)	0
悪心	5 (29.4)	0	6 (31.6)	0	0	0	11 (29.7)	0
嘔吐	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0	0	0	7 (18.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (82.4)	0	16 (84.2)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	31 (83.8)	1 (2.7)
発熱	11 (64.7)	0	7 (36.8)	0	1 (100.0)	0	19 (51.4)	0
倦怠感	4 (23.5)	0	8 (42.1)	0	0	0	12 (32.4)	0
末梢性浮腫	5 (29.4)	0	3 (15.8)	0	0	0	8 (21.6)	0
疲労	3 (17.6)	0	1 (5.3)	0	0	0	4 (10.8)	0
臨床検査	16 (94.1)	13 (76.5)	17 (89.5)	14 (73.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	34 (91.9)	28 (75.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)	1 (100.0)	0	33 (89.2)	16 (43.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	11 (57.9)	0	0	32 (86.5)	21 (56.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	17 (45.9)	6 (16.2)
リパーゼ増加	6 (35.3)	4 (23.5)	4 (21.1)	3 (15.8)	0	0	10 (27.0)	7 (18.9)
体重増加	4 (23.5)	0	3 (15.8)	0	0	0	7 (18.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	0	3 (15.8)	0	1 (100.0)	0	6 (16.2)	0
アミラーゼ増加	3 (17.6)	2 (11.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	5 (13.5)	3 (8.1)
血中コレステロール増加	3 (17.6)	0	2 (10.5)	0	0	0	5 (13.5)	0
代謝および栄養障害	14 (82.4)	6 (35.3)	15 (78.9)	6 (31.6)	1 (100.0)	1 (100.0)	30 (81.1)	13 (35.1)
低アルブミン血症	12 (70.6)	1 (5.9)	14 (73.7)	1 (5.3)	0	0	26 (70.3)	2 (5.4)
食欲減退	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	11 (29.7)	2 (5.4)
高トリグリセリド血症	5 (29.4)	2 (11.8)	5 (26.3)	3 (15.8)	0	0	10 (27.0)	5 (13.5)
高血糖	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	4 (10.8)	3 (8.1)
低ナトリウム血症	3 (17.6)	2 (11.8)	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (10.8)	3 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	10 (27.0)	1 (2.7)
筋肉痛	0	0	4 (21.1)	0	0	0	4 (10.8)	0
精神障害	5 (29.4)	0	5 (26.3)	0	0	0	10 (27.0)	0
不眠症	3 (17.6)	0	4 (21.1)	0	0	0	7 (18.9)	0
腎および尿路障害	2 (11.8)	0	2 (10.5)	0	1 (100.0)	0	5 (13.5)	0
蛋白尿	2 (11.8)	0	1 (5.3)	0	1 (100.0)	0	4 (10.8)	0

表 2.7.4-15 発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)		CTCL (N=19) n (%)		その他 (N=1) n (%)		全体 (N=37) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
血管障害	2 (11.8)	1 (5.9)	12 (63.2)	4 (21.1)	0	0	14 (37.8)	5 (13.5)
毛細血管漏出症候群	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)	0	0	5 (13.5)	4 (10.8)
高血圧	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (21.1)	0	0	0	5 (13.5)	1 (2.7)

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PTCL = peripheral T-cell lymphoma

MedDRA Version 21.1
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 23 を引用）

(2)副作用

主な副作用（発現率 10%以上）について，全 Grade 及びそのうち Grade 3 以上の集計を表 2.7.4-16 に示した。

発現率が高かった副作用（20%以上）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%），リンパ球減少症（70.3%），低アルブミン血症（62.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），発熱（43.2%），血小板減少症（32.4%），食欲減退，倦怠感（各 29.7%）及び悪心（27.0%）であった。

Grade 3 以上の主な副作用（10%以上）は，リンパ球減少症（56.8%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，リパーゼ増加，血小板減少症（各 16.2%）及び毛細血管漏出症候群（10.8%）であった。

表 2.7.4-16　発現率 10%以上の副作用（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)		CTCL (N=19) n (%)		その他 (N=1) n (%)		全体 (N=37) n (%)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
副作用	17 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	17 (89.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)	35 (94.6)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	13 (76.5)	14 (73.7)	9 (47.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	31 (83.8)	23 (62.2)
リンパ球減少症	14 (82.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	8 (42.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (70.3)	21 (56.8)
血小板減少症	8 (47.1)	3 (17.6)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	12 (32.4)	6 (16.2)
白血球増加症	0	0	4 (21.1)	0	0	0	4 (10.8)	0
胃腸障害	8 (47.1)	0	10 (52.6)	1 (5.3)	0	0	18 (48.6)	1 (2.7)
悪心	5 (29.4)	0	5 (26.3)	0	0	0	10 (27.0)	0
便秘	2 (11.8)	0	4 (21.1)	0	0	0	6 (16.2)	0
嘔吐	3 (17.6)	0	3 (15.8)	0	0	0	6 (16.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)	0	16 (84.2)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	28 (75.7)	1 (2.7)
発熱	8 (47.1)	0	7 (36.8)	0	1 (100.0)	0	16 (43.2)	0
倦怠感	3 (17.6)	0	8 (42.1)	0	0	0	11 (29.7)	0
末梢性浮腫	4 (23.5)	0	2 (10.5)	0	0	0	6 (16.2)	0
臨床検査	16 (94.1)	13 (76.5)	16 (84.2)	13 (68.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	33 (89.2)	27 (73.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	10 (58.8)	16 (84.2)	6 (31.6)	1 (100.0)	0	33 (89.2)	16 (43.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	9 (52.9)	16 (84.2)	11 (57.9)	0	0	32 (86.5)	20 (54.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	3 (17.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	17 (45.9)	6 (16.2)
リパーゼ増加	4 (23.5)	4 (23.5)	3 (15.8)	2 (10.5)	0	0	7 (18.9)	6 (16.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	0	3 (15.8)	0	1 (100.0)	0	6 (16.2)	0
体重増加	4 (23.5)	0	1 (5.3)	0	0	0	5 (13.5)	0
代謝および栄養障害	13 (76.5)	5 (29.4)	15 (78.9)	5 (26.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	29 (78.4)	11 (29.7)
低アルブミン血症	9 (52.9)	1 (5.9)	14 (73.7)	1 (5.3)	0	0	23 (62.2)	2 (5.4)
食欲減退	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (100.0)	0	11 (29.7)	2 (5.4)
高トリグリセリド血症	3 (17.6)	1 (5.9)	4 (21.1)	2 (10.5)	0	0	7 (18.9)	3 (8.1)
血管障害	0	0	8 (42.1)	4 (21.1)	0	0	8 (21.6)	4 (10.8)
毛細血管漏出症候群	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)	0	0	5 (13.5)	4 (10.8)

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PTCL = peripheral T-cell lymphoma

MedDRA Version 21.1
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 24 を引用）

(3)発現時期別

サイクルごとの有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現件数を図 2.7.4-1 及び図 2.7.4-2 にそれぞれ示した。

被験者あたりの有害事象発現件数（各サイクルの有害事象発現件数／当該サイクルの投与を 1 回以上受けた被験者数）は，Cycle 1 で 378 件/37 例，Cycle 2 で 120 件/26 例，Cycle 3 で 71 件/21

例であり，被験者あたりの発現件数は Cycle 1 が最も多く，Cycle 2 以降は減少した。Grade 3 以上の有害事象の発現件数についても，Cycle 1 で 98 件/37 例，Cycle 2 で 23 件/26 例，Cycle 3 で 8 件/21 例であり，被験者あたりの発現件数は Cycle 1 が最も多く，Cycle 2 以降は減少した。

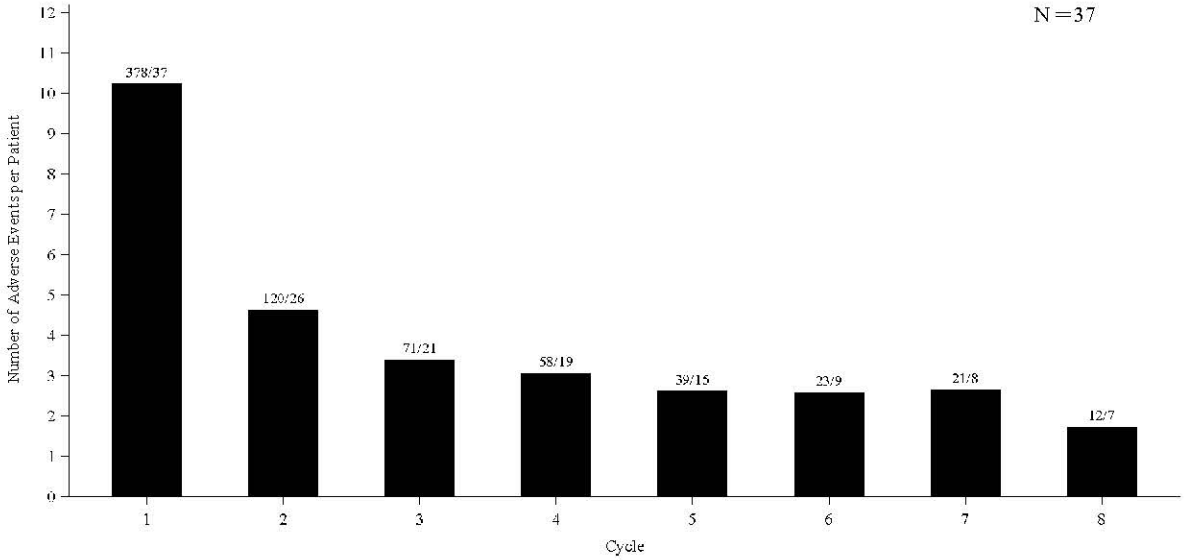


図 2.7.4-1 サイクルごとの有害事象発現件数（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

サイクルごとに，有害事象発現件数／少なくとも 1 回の当該サイクルの治験薬投与を受けた被験者数を示す。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.3.1.2.1 を引用）

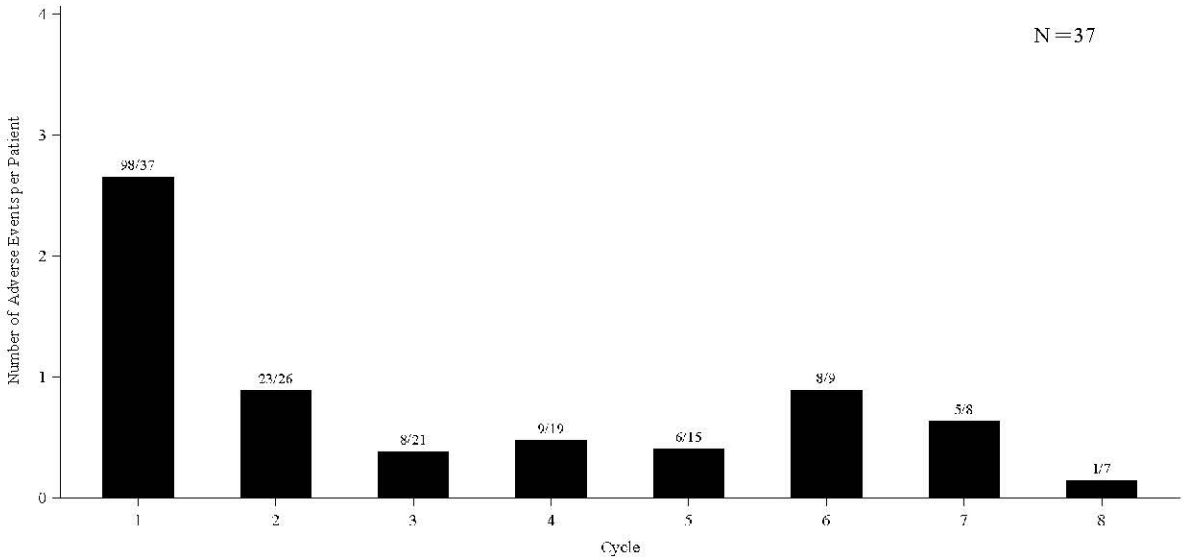


図 2.7.4-2 サイクルごとの Grade 3 以上の有害事象発現件数
（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

サイクルごとに，有害事象発現件数／少なくとも 1 回の当該サイクルの治験薬投与を受けた被験者数を示す。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.3.1.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.4.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

主な有害事象（全体で発現率 10%以上）を表 2.7.4-17 に示した。安全性解析対象集団（21 例）において発現率が高かった有害事象（20%以上）は悪心（47.6%［10/21 例］），疲労（38.1%［8/21 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 33.3%［7/21 例］），便秘，呼吸困難，低アルブミン血症，嘔吐（各 23.8%［5/21 例］）であった。また，発現率が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象（5%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.3%［3/21 例］）であった。

本治験の安全性解析対象集団（21 例）で発現率が高かった副作用（20%以上）は悪心（38.1%［8/21 例］），疲労，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 33.3%［7/21 例］），嘔吐（23.8%［5/21 例］）であった。また，発現率が高かった Grade 3 又は 4 の副作用（5%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.3%［3/21 例］）であった。

表 2.7.4-17　合計で発現率 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）
（外国 302 試験，第 1 相パート）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 (N=2) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=8) n (%)	12 μg/kg/日群 (N=9) n (%)	15 μg/kg/日群 (N=2) n (%)	合計 (N=21) n (%)
有害事象	2 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	21 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	0	6 (28.6)
貧血	0	0	3 (33.3)	0	3 (14.3)
血小板減少症	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
胃腸障害	1 (50.0)	5 (62.5)	7 (77.8)	0	13 (61.9)
便秘	0	1 (12.5)	4 (44.4)	0	5 (23.8)
下痢	0	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (19.0)
悪心	1 (50.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	10 (47.6)
嘔吐	1 (50.0)	2 (25.0)	2 (22.2)	0	5 (23.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (100.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	11 (52.4)
悪寒	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
疲労	1 (50.0)	1 (12.5)	6 (66.7)	0	8 (38.1)
末梢性浮腫	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (14.3)
発熱	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	0	12 (57.1)
口角口唇炎	1 (50.0)	2 (25.0)	0	0	3 (14.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (19.0)
注入に伴う反応	0	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
臨床検査	2 (100.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	11 (52.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	0	7 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	0	7 (33.3)
代謝および栄養障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (50.0)	8 (38.1)
食欲減退	0	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (50.0)	3 (14.3)
低アルブミン血症	0	2 (25.0)	3 (33.3)	0	5 (23.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (50.0)	8 (38.1)
関節痛	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
背部痛	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
筋肉痛	1 (50.0)	2 (25.0)	0	0	3 (14.3)
神経系障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	0	7 (33.3)
浮動性めまい	0	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
頭痛	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (14.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (100.0)	5 (62.5)	4 (44.4)	0	11 (52.4)
呼吸困難	1 (50.0)	1 (12.5)	3 (33.3)	0	5 (23.8)
鼻閉	1 (50.0)	2 (25.0)	0	0	3 (14.3)
血管障害	1 (50.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (23.8)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (11.1)	2 (100.0)	3 (14.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 20.0

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14.3.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.5 死亡

2.7.4.2.1.5.1 国内 101 試験

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-18 に示し，治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡例を表 2.7.4-19 に示した。

死亡に至った有害事象は 12 μg/kg/日群の 1 例で呼吸不全及び肝不全が報告された。いずれの事象についても治験薬との因果関係は関連なしと判定された。死因は肺及び肝臓への悪性リンパ腫の浸潤による呼吸及び肝機能の不全と考えられた。

一方，治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡例は 6 μg/kg/日群の 1 例であった。当該被験者は Cycle 1 Day 22 に病勢進行により治験を中止し，その 2 日後に PTCL に対する次治療を開始したが，本薬の最終投与（Day 5）の 28 日後に，病勢進行及び次治療による肺炎及び呼吸不全により死亡した。死亡に際して担当医師から有害事象は報告されず，死因は病勢進行であると報告された。

表 2.7.4-18 死亡に至った有害事象の一覧（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日 転帰日	治験薬の処置／ その他の処置	転帰／ 治験薬との 因果関係
12 μg/kg/日群 [a]					
10011401 6[redacted] 歳，男性	呼吸不全	Grade 4 22 日間	Day 17 Day 38	治験薬の投与中止／ 処置あり，治験中止	死亡／ 関連なし
		Grade 5 1 日間	Day 38 Day 38		
	肝不全	Grade 4 15 日間	Day 24 Day 38	該当せず／ なし	死亡／ 関連なし
		Grade 5 1 日間	Day 38 Day 38		

CTCAE = common terminology criteria for adverse events，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 18.0
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
a: 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，13.68 μg/kg/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 27 を引用）

表 2.7.4-19 治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡例（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	死因	死亡日	最終投与量	投与期間	治験中止理由	最終投与から死亡までの期間
6 μg/kg/日群 [a]						
10021201 7[redacted] 歳，男性	病勢進行 [b]	Day 33	6 μg/kg (351 μg)	5 日間	病勢進行	28 日間

a: 6 μg/kg/日群の実際の投与量は，6.84 μg/kg/日であった。
b: 当該被験者は病勢進行及び次治療による肺炎及び呼吸不全により死亡した。死亡に際して担当医師から有害事象は報告されず，死因は病勢進行であると報告された。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 28 を引用）

2.7.4.2.1.5.2 国内 205 試験

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-20 に示した。

死亡に至った有害事象として，CTCL の 1 例で横紋筋融解症が報告され，治験薬との因果関係

は関連ありと判定された。治験担当医師によるコメントは以下のとおりである。「病理解剖では腎尿細管にミオグロビン沈着を認め，横紋筋融解症に合致する所見であった。右大腿直筋の委縮に関しては横紋筋融解後の像をみている可能性が考えられた。直接死因については病理学的には明らかではなかった。治験薬の何らかの毒性や横紋融解症に伴う急激なイオンバランスの変化などが心停止を引き起こした可能性はある。以上から，治験薬初回投与後発症した事象であり，外国での ONTAK（E7272）投与症例にて有害事象報告がなされていることからも，治験薬との因果関係は否定できないと判断する。」

表 2.7.4-20 死亡に至った有害事象の一覧（国内 205 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	発現日 持続期間（日）	治験薬との 因果関係	治験薬の処置 ／その他の処置	Grade/ 転帰
CTCL					
10141003 3[redacted] 歳，女性	横紋筋融解症	Day 9 3 日間	関連あり	該当せず ／処置あり	3/ 未回復
		Day 11 1 日間	関連あり		5/ 死亡

CTCAE = common terminology criteria for adverse events，CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA Version 21.1

CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 25 を引用）

2.7.4.2.1.5.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

第 1 相パートにおいて，21 例中 1 例（4.8%）が投与期間中（最終投与から 30 日以内）に死亡した。当該被験者は CTCL（セザリー症候群）患者の 8[redacted] 歳女性で Grade 5 の出血性十二指腸潰瘍により最終投与 28 日後に死亡した。担当医師により，治験薬と死因との因果関係は関連なしと判定された。

なお，治験薬最終投与 30 日経過後の死亡例は 2 例（9 及び 12 μg/kg/日群各 1 例）であった。

表 2.7.4-21 死亡例一覧（外国 302 試験，第 1 相パート）

被験者番号	死亡日	投与期間	最終投与量	最終投与から死亡までの期間	死因	有害事象発現日 治験薬との因果関係
【治験薬最終投与後 30 日以内の死亡】						
12 μg/kg/日群						
10041005	Day 33	5 日間	611.5 μg	28 日	出血性十二指腸潰瘍	Day 33 関連なし
【治験薬最終投与後 30 日以降の死亡】						
9 μg/kg/日群						
10051011	Day 335	152 日間	809.1 μg	183 日	病勢進行	–
12 μg/kg/日群						
10041004	Day 191	24 日間	1122.9 μg	167 日	不明	–

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 24 及び Listing 16.2.10.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 国内 101 試験

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に認められた死亡を含む重篤な有害事象を表 2.7.4-22 に，死亡以外の重篤な有害事象の一覧は表 2.7.6.1-14 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は 6 μg/kg/日群の 1 例及び 9 μg/kg/日群の 3 例で認められた。6 μg/kg/日群の 1 例に認められた感染性皮膚潰瘍については，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。一方，9 μg/kg/日群の 3 例に認められた重篤な有害事象（譫妄 1 例，食欲減退及び低酸素症 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び疲労 1 例）についてはいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4-22 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 [a] (N=3) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=7) n (%)	12 μg/kg/日群 [a] (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
重篤な有害事象	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	5 (38.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
疲労	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
肝胆道系障害	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
肝不全	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
感染性皮膚潰瘍	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
臨床検査	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
代謝および栄養障害	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
食欲減退	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
精神障害	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
譫妄	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (15.4)
低酸素症	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)
呼吸不全	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 18.0
a: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。
（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.2.10.1 を引用）

2.7.4.2.1.6.2 国内 205 試験

死亡を含む重篤な有害事象を表 2.7.4-23 に，死亡以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3-21 に示した。

死亡を含む重篤な有害事象は 17/37 例（45.9%）に認められ，複数の被験者に認められた重篤な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例，13.5%），毛細血管漏出症候群（4 例，10.8%），発熱（3 例，8.1%）及びリンパ球減少症（2 例，5.4%）であった。重篤な副作用は 13/37 例（35.1%）に認められ，複数の被

験者に認められた重篤な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例，13.5%），毛細血管漏出症候群（4 例，10.8%），発熱及びリンパ球減少症（各 2 例，5.4%）であった。

表 2.7.4-23 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
重篤な有害事象	9 (52.9)	8 (42.1)	0	17 (45.9)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	3 (15.8)	0	4 (10.8)
リンパ球減少症	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)
リンパ節症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
血小板減少症	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	0	0	3 (8.1)
発熱	3 (17.6)	0	0	3 (8.1)
肝胆道系障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
肝機能異常	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	2 (10.5)	0	3 (8.1)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
帯状疱疹	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
肺炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
臨床検査	4 (23.5)	1 (5.3)	0	5 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)	1 (5.3)	0	5 (13.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)	1 (5.3)	0	5 (13.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
横紋筋融解症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
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 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
腫瘍熱	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
神経系障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
意識変容状態	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
喉頭出血	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
薬疹	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
血管障害	0	4 (21.1)	0	4 (10.8)
毛細血管漏出症候群	0	4 (21.1)	0	4 (10.8)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma， MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities， PTCL = peripheral T-cell lymphoma
MedDRA Version 21.1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.11.1 を引用）

2.7.4.2.1.6.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

本治験の安全性解析対象集団（21 例）で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-24 に，重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-10 に示した。本治験の第 1 相パートにおいて重篤な有害事象は 42.9%（9/21 例，9 μg/kg/日群 3 例，12 μg/kg/日群 4 例及び 15 μg/kg/日群 2 例）に認められた。本治験

の第 1 相パートで認められた重篤な有害事象（死亡含む）は，嘔吐，脱水，毛細血管漏出症候群（各 9.5%［2/21 例］），貧血，血小板減少症，心房細動，下痢，出血性十二指腸潰瘍，悪心，低アルブミン血症，腫瘍フレア，浮動性めまい，失神，急性腎障害，慢性閉塞性肺疾患，呼吸困難，肺塞栓症，そう痒症，そう痒性皮疹，皮膚手術，深部静脈血栓症（各 4.8%［1/21 例］）であった。

表 2.7.4-24 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 302 試験，第 1 相パート）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg (N=2) n (%)	9 μg/kg (N=8) n (%)	12 μg/kg (N=9) n (%)	15 μg/kg (N=2) n (%)	全体 (N=21) n (%)
重篤な有害事象	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	9 (42.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
貧血	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
血小板減少症	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
心臓障害	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.8)
心房細動	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.8)
胃腸障害	0	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)
下痢	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
悪心	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
嘔吐	0	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)
代謝および栄養障害	0	0	2 (22.2)	1 (50.0)	3 (14.3)
脱水	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (9.5)
低アルブミン血症	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
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）	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
腫瘍フレア	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
神経系障害	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (9.5)
浮動性めまい	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
失神	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
腎および尿路障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
急性腎障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
呼吸困難	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
肺塞栓症	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
そう痒症	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
そう痒性皮疹	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
外科および内科処置	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
皮膚手術	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.8)
血管障害	0	0	1 (11.1)	2 (100.0)	3 (14.3)
毛細血管漏出症候群	0	0	0	2 (100.0)	2 (9.5)
深部静脈血栓症	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 20.0

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14.3.2.3.1 を引用）

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象
2.7.4.2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象
2.7.4.2.1.7.1.1 国内 101 試験

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-25 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 例中 3 例（23.1%）に認められた。6 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10021202）は Grade 2 の過敏症により治験薬の投与を中止した。治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定されたが，当日中に回復した。9 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10011303）は Grade 3 の譫妄により治験薬投与を中止した。当該事象は重篤な有害事象（表 2.7.6.1-14 参照）であり，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。なお，当該事象の回復は病勢進行により当該被験者が死亡するまで認められなかった。12 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10011401）は Grade 4 の呼吸不全により治験薬の投与を中止した。当該被験者は呼吸不全及び肝不全（いずれも Grade 5，治験薬との因果関係は関連なし）により死亡した。

表 2.7.4-25 投与中止に至った有害事象（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日 転帰日	重篤性	治験薬の処置 ／その他の処置	転帰 ／治験薬との 因果関係
6 μg/kg/day 群 [a]						
10021202 7[redacted] 歳，男性	過敏症	Grade 2 1 日間	Day 141 Day 141	非重篤	治験薬の投与中止／ 処置あり， 治験中止	回復 ／おそらく 関連あり
9 μg/kg/day 群						
10011303 7[redacted] 歳，男性	譫妄	Grade 2 –	Day 156 –	重篤	治験薬の投与中止／ 処置あり， 治験中止	未回復 ／関連あるかも しれない
		Grade 3 –	Day 175 –			
12 μg/kg/day 群 [a]						
10011401 6[redacted] 歳，男性	呼吸不全	Grade 4 22 日間	Day 17 Day 38	重篤	治験薬の投与中止／ 処置あり， 治験中止	死亡／ 関連なし
		Grade 5 1 日間	Day 38 Day 38			

CTCAE = common terminology criteria for adverse events，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 18.0
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
a: 6 及び 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，それぞれ 6.84 及び 13.68 μg/kg/日であった。
（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14.3.2.3.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.1.2 国内 205 試験

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-26 に示した。投与中止に至った有害事象は 9/37 例（24.3%）に認められ，複数の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は疲労（2 例，5.4%）であった。投与中止に至った副作用は 7/37 例（18.9%）に認められ，複数の被験者に認められた投与中止に至った副作用は疲労（2 例，5.4%）であった。

表 2.7.4-26 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
中止に至った有害事象	5 (29.4)	4 (21.1)	0	9 (24.3)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
血小板減少症	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
疲労	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
肺炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
臨床検査	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
アミラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
リパーゼ増加	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
神経系障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
意識変容状態	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
喉頭出血	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，PTCL = peripheral T-cell lymphoma
MedDRA Version 21.1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.14.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.1.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

本治験の安全性解析対象集団（21 例）で投与中止に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 μg/kg/日群 2 例及び 15 μg/kg/日群 2 例）に認められた。本治験の第 1 相パートで認められた投与中止に至った有害事象は，毛細血管漏出症候群（9.5%［2/21 例］），慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症（各 4.8%［1/21 例］）であった。これらの事象のうち，毛細血管漏出症候群及び肺塞栓症については治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4-27 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（外国 302 試験，第 1 相パート）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 µg/kg (N=2) n (%)	9 µg/kg (N=8) n (%)	12 µg/kg (N=9) n (%)	15 µg/kg (N=2) n (%)	全体 (N=21) n (%)
中止に至った有害事象	0	0	2 (22.2)	2 (100.0)	4 (19.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
肺塞栓症	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
血管障害	0	0	0	2 (100.0)	2 (9.5)
毛細血管漏出症候群	0	0	0	2 (100.0)	2 (9.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 20.0

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14.3.2.4.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.2 治験薬の休薬，減量又は投与延期に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.2.1 国内 101 試験

治験薬の減量に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-28 に示した。治験薬の減量に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 例中 3 例（23.1%）に認められた。9 µg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10041301）は Cycle 1 の本薬投与後に Grade 3 の食欲減退を発現した。治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定され，Cycle 2 では 6 µg/kg/日に減量した。当該事象は Cycle 2 開始前に回復した。12 µg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10021404）は Cycle 1 の本薬投与後に低ナトリウム血症を発現した。治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定され，Cycle 2 以降では 6 µg/kg/日（実際の投与量は 6.84 µg/kg/日）に減量した。当該事象は発現の 2 日後に回復した。12 µg/kg/日群の別の 1 例（被験者番号 10021405）はリパーゼ増加を Cycle 1 の本薬投与後に発現した。治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定され，Cycle 2 以降では 6 µg/kg/日（実際の投与量は 6.84 µg/kg/日）に減量した。当該事象は Cycle 2 Day 1 の投与前に回復が確認された。

治験薬の投与休薬に至った有害事象は安全性解析対象集団 13 例中 2 例（15.4%）に認められた。いずれも 9 µg/kg/日群の被験者で，認められた事象は 1 例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，別の 1 例で低酸素症であった。いずれの事象も重症度は Grade 3，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された。

表 2.7.4-28 減量に至った有害事象（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	MedDRA 基本語	CTCAE Grade 持続期間	発現日 転帰日	重篤性	治験薬の処置 ／その他の処置	転帰 ／治験薬との 因果関係
9 μg/kg/day 群						
10041301 7[redacted] 歳，男性	食欲減退	Grade 2 25 日間	Day 6 Day 30	重篤	減量／ 処置あり	回復 ／関連あるかもしれない
		Grade 3 24 日間	Day 7 Day 30			
12 μg/kg/day 群 [a]						
10021404 6[redacted] 歳，男性	低ナトリウム血症	Grade 4 3 日間	Day 8 Day 10	非重篤	減量／ 処置あり	回復 ／おそらく 関連あり
10021405 7[redacted] 歳，女性	リパーゼ増加	Grade 3 20 日間	Day 14 Day 33	非重篤	減量／ 処置なし	回復 ／おそらく 関連あり

CTCAE = common terminology criteria for adverse events，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 18.0
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
a: 12 μg/kg/日群の実際の投与量は，13.68 μg/kg/日であった。

（添付資料 5.3.3.2.1 の Table 14.3.2.3.2 を引用）

2.7.4.2.1.7.2.2 国内 205 試験

休薬に至った有害事象は 4/37 例（10.8%）に認められ，複数の被験者に認められた休薬に至った有害事象はなかった。休薬に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が関連ありと判定された。減量に至った有害事象は 3/37 例（8.1%）に認められ，複数の被験者に認められた減量に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例，5.4%）であった。減量に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が関連ありと判定された。

投与延期に至った有害事象を表 2.7.4-29 に示した。投与延期に至った有害事象は 10/37 例（27.0%）に認められ，複数の被験者に認められた投与延期に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例，13.5%），γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例，5.4%）であった。投与延期に至った副作用は 9/37 例（24.3%）に認められ，複数の被験者に認められた投与延期に至った副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例，13.5%），γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例，5.4%）であった。

表 2.7.4-29 投与延期に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
投与延期に至った有害事象	3 (17.6)	7 (36.8)	0	10 (27.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
リンパ節症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
好中球減少症	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
血小板減少症	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
帯状疱疹	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
臨床検査	2 (11.8)	3 (15.8)	0	5 (13.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	3 (15.8)	0	5 (13.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
リパーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
代謝および栄養障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
低アルブミン血症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚びらん	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
血管障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
毛細血管漏出症候群	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PTCL = peripheral T-cell lymphoma
MedDRA Version 21.1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.17.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

休薬に至った有害事象を表 2.7.4-30 に示した。本治験の安全性解析対象集団（21 例）で休薬に至った有害事象は 19.0%（4/21 例，12 μg/kg/日群 3 例及び 15 μg/kg/日群 1 例）に認められた。本治験の第 1 相パートで認められた休薬に至った有害事象は，心房細動，頻脈，非心臓性胸痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，呼吸困難（各 4.8% [1/21 例]）であった。これらの事象のうち，頻脈，非心臓性胸痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加及び呼吸困難については治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4-30 休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）（外国 302 試験，第 1 相パート）

MedDRA 器官別大分類 基本語	6 μg/kg/日群 (N=2) n (%)	9 μg/kg/日群 (N=8) n (%)	12 μg/kg/日群 (N=9) n (%)	15 μg/kg/日群 (N=2) n (%)	合計 (N=21) n (%)
休薬に至った有害事象	0	0	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (19.0)
心臓障害	0	0	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (9.5)
心房細動	0	0	0	1 (50.0)	1 (4.8)
頻脈	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
非心臓性胸痛	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
臨床検査	0	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
呼吸困難	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 20.0

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 14.3.2.4.3 を引用）

2.7.4.2.1.7.3 特に関心のある有害事象（国内 205 試験）

本薬の安全性プロファイルを考慮して，国内 205 試験において「特に関心のある有害事象」を選択した。選択した有害事象は「infusion reaction」，「毛細血管漏出症候群及び関連事象」，「視覚障害」，「肝胆道系障害」，「血液毒性」，「感染症」，「皮膚障害」及び「横紋筋融解症及び関連事象」であった。

2.7.4.2.1.7.3.1 Infusion reaction

「Infusion reaction」は，治験薬投与日及び投与翌日に発現した有害事象について，治験担当医師が「注入に伴う反応」と判定した有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「infusion reaction」に該当する有害事象は 4 例（10.8%）に発現し，いずれも副作用とされた。

「Infusion reaction」に該当する有害事象及び副作用は，ほてり（5.4%），疲労，注射部位紅斑，発熱，関節痛，浮動性めまい及び中毒性皮疹（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「infusion reaction」に該当する有害事象及び副作用はなかった。

表 2.7.4-31 Infusion reaction（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
Infusion reaction	1 (5.9)	3 (15.8)	0	4 (10.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	2 (10.5)	0	3 (8.1)
疲労	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
注射部位紅斑	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
発熱	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
関節痛	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
神経系障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
浮動性めまい	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
中毒性皮疹	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
血管障害	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)
ほてり	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PTCL = peripheral T-cell lymphoma
MedDRA Version 21.1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.7.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.4 毛細血管漏出症候群及び関連事象

「毛細血管漏出症候群及び関連事象」は，発現した有害事象のうち「毛細血管漏出症候群，低アルブミン血症，浮腫，低血圧，体重増加，腹水」のいずれかと考えられる有害事象として，MedDRA PT「毛細血管漏出症候群，低アルブミン血症，末梢性浮腫，全身性浮腫，顔面浮腫，低血圧，体重増加及び腹水」を抽出した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象は 32 例（86.5%）に発現し，副作用は 29 例（78.4%）に発現した。

「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象は，低アルブミン血症（70.3%），末梢性浮腫（21.6%），体重増加（18.9%），毛細血管漏出症候群（13.5%），全身性浮腫（8.1%），腹水，顔面浮腫及び低血圧（各 2.7%）であった。

「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する副作用は，低アルブミン血症（62.2%），末梢性浮腫（16.2%），体重増加，毛細血管漏出症候群（各 13.5%），全身性浮腫（8.1%），腹水及び低血圧（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象は 5 例（13.5%）に発現し，いずれも副作用とされた。

Grade 3 以上の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象及び副作用は，毛細血管漏出症候群（10.8%），低アルブミン血症（5.4%）及び全身性浮腫（2.7%）であった。

投与サイクル別の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する有害事象の発現率は Cycle 1 が 81.1%（30/37 例），Cycle 2 が 19.2%（5/26 例）であり，Cycle 3 以降では 20%以下であった。Grade 3 以上の有害事象は全て Cycle 1 に発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。

投与サイクル別の「毛細血管漏出症候群及び関連事象」に該当する副作用の発現率は Cycle 1 が 78.4%（29/37 例），Cycle 2 が 19.2%（5/26 例）であり，Cycle 3 以降では 20%以下であった。

Grade 3 以上の副作用は全て Cycle 1 に発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。

表 2.7.4-32 毛細血管漏出症候群及び関連事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
毛細血管漏出症候群及び関連事象	16 (94.1)	16 (84.2)	0	32 (86.5)
胃腸障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
腹水	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (35.3)	6 (31.6)	0	12 (32.4)
末梢性浮腫	5 (29.4)	3 (15.8)	0	8 (21.6)
全身性浮腫	0	3 (15.8)	0	3 (8.1)
顔面浮腫	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
臨床検査	4 (23.5)	3 (15.8)	0	7 (18.9)
体重増加	4 (23.5)	3 (15.8)	0	7 (18.9)
代謝および栄養障害	12 (70.6)	14 (73.7)	0	26 (70.3)
低アルブミン血症	12 (70.6)	14 (73.7)	0	26 (70.3)
血管障害	0	6 (31.6)	0	6 (16.2)
毛細血管漏出症候群	0	5 (26.3)	0	5 (13.5)
低血圧	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，PTCL = peripheral T-cell lymphoma
MedDRA Version 21.1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.7.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.5 視覚障害

「視覚障害」は，MedDRA 高位グループ用語（HLGT）の「視覚障害」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「視覚障害」に該当する有害事象は 1 例（2.7%）に 2 件発現し，いずれも副作用とされた。

「視覚障害」に該当する有害事象及び副作用は，光視症及び霧視（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「視覚障害」に該当する有害事象及び副作用はなかった。

表 2.7.4-33 視覚障害（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
視覚障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
眼障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
光視症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
霧視	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities，PTCL = peripheral T-cell lymphoma
MedDRA Version 21.1

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.7.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.6 肝胆道系障害

「肝胆道系障害」は，MedDRA HLGT の「肝および肝胆道系障害」及び「肝胆道系検査」に含まれる有害事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「肝胆道系障害」に該当する有害事象は 33 例（89.2%）に発現し，副作用は 33 例（89.2%）に発現した。

「肝胆道系障害」に該当する有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），血中アルカリホスファターゼ増加（16.2%），肝機能異常及び血中ビリルビン増加（各 2.7%）であった。

「肝胆道系障害」に該当する副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（89.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（86.5%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（45.9%），血中アルカリホスファターゼ増加（16.2%），肝機能異常及び血中ビリルビン増加（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「肝胆道系障害」に該当する有害事象は 25 例（67.6%）に発現し，副作用は 25 例（67.6%）に発現した。

Grade 3 以上の「肝胆道系障害」に該当する有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（56.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%）及びγ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（16.2%）であった。

Grade 3 以上の「肝胆道系障害」に該当する副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.2%）及びγ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（16.2%）であった。

投与サイクル別の「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は Cycle 1 が 89.2%（33/37 例）であり，Cycle 2 以降では 19.0%～34.6%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は Cycle 1 が 62.2%（23/37 例）であり，Cycle 2 以降では 0.0%~12.5%であった。

投与サイクル別の「肝胆道系障害」の副作用発現率は Cycle 1 が 89.2%（33/37 例）であり，Cycle 2 以降では 14.3%～34.6%であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は Cycle 1 が 62.2%（23/37 例）であり，Cycle 2 以降では 0.0%~12.5%であった。