表 2.7.4-34 肝胆道系障害（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 (%)
肝胆道系障害	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	33 (89.2)
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)
臨床検査	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	33 (89.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	16 (84.2)	1 (100.0)	33 (89.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (94.1)	16 (84.2)	0	32 (86.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (52.9)	7 (36.8)	1 (100.0)	17 (45.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	3 (15.8)	1 (100.0)	6 (16.2)
血中ビリルビン増加	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 14.3.1.2.7.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.7 血液毒性

「血液毒性」は，MedDRA 標準検索式（SMQ）で「造血障害による血球減少症」に含まれる有害事象のうち，SOC「感染症および寄生虫症」に包含される PT を除く事象と定義した。

国内 205 試験では，安全性解析対象集団 37 例において，「血液毒性」に該当する有害事象は 29 例（78.4%）に発現し，副作用は 29 例（78.4%）に発現した。

「血液毒性」に該当する有害事象は，リンパ球減少症（70.3%），血小板減少症（35.1%），貧血（13.5%），白血球減少症（10.8%）及び好中球減少症（5.4%）であった。

「血液毒性」に該当する副作用は，リンパ球減少症（70.3%），血小板減少症（32.4%），貧血，白血球減少症（各 5.4%）及び好中球減少症（2.7%）であった。

Grade 3 以上の「血液毒性」に該当する有害事象は 23 例（62.2%）に発現し，副作用は 23 例（62.2%）に発現した。

Grade 3 以上の「血液毒性」に該当する有害事象は，リンパ球減少症（56.8%），血小板減少症（16.2%），貧血，好中球減少症（各 5.4%）及び白血球減少症（2.7%）であった。

Grade 3 以上の「血液毒性」に該当する副作用は，リンパ球減少症（56.8%），血小板減少症（16.2%），及び好中球減少症（2.7%）であった。

投与サイクル別の「血液毒性」の有害事象の発現率は Cycle 1 が 75.7%（28/37 例），Cycle 2 が 53.8%（14/26 例）であり，Cycle 3 以降では 14.3%～33.3%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は Cycle 1 が 56.8%（21/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例）であり，Cycle 3 以降では 9.5%～22.2%であった。

投与サイクル別の「血液毒性」の副作用の発現率は Cycle 1 が 75.7%（28/37 例），Cycle 2 が 53.8%（14/26 例）であり，Cycle 3 以降では 14.3%～33.3%であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は Cycle 1 が 56.8%（21/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例）であり，Cycle 3 以降では 9.5%～22.2%であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率が 10%以上の「血液毒性」はリンパ球減少症（56.8%）及び血小板減少症（16.2%）であった。投与サイクル別のリンパ球減少症の有害事象の発現率は

Cycle 1 が 70.3%（26/37 例），Cycle 2 が 50.0%（13/26 例），Cycle 3 以降では 12.5%～23.8%であった。Grade 3 以上のリンパ球減少症の有害事象の発現率は Cycle 1 が 51.4%（19/37 例），Cycle 2 が 42.3%（11/26 例），Cycle 3 以降では 9.5%～20.0%であった。リンパ球数の減少は各サイクルの Day 8 に多く認められたが，遷延傾向は認められなかった。リンパ球数及び CD4 陽性リンパ球の推移について，2.7.4.3.2.1 項に示した。

血小板減少症に関しては，投与サイクル別の有害事象の発現率は Cycle 1 が 29.7%（11/37 例），Cycle 2 以降では 0%～11.1%であった。Grade 3 以上の血小板減少症の有害事象は Cycle 1 で 4/37 例（10.8%）に認められたものの，Cycle 2 以降は複数例に認められなかった。

表 2.7.4-35 血液毒性（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 (%)
血液毒性	16 (94.1)	12 (63.2)	1 (100.0)	29 (78.4)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	12 (63.2)	1 (100.0)	29 (78.4)
リンパ球減少症	14 (82.4)	11 (57.9)	1 (100.0)	26 (70.3)
血小板減少症	9 (52.9)	3 (15.8)	1 (100.0)	13 (35.1)
貧血	3 (17.6)	2 (10.5)	0	5 (13.5)
白血球減少症	4 (23.5)	0	0	4 (10.8)
好中球減少症	2 (11.8)	0	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）

2.7.4.2.1.7.8 感染症

「感染症」は，MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」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，「感染症」に該当する有害事象は 18 例（48.6%）に発現し，副作用は 7 例（18.9%）に発現した。

「感染症」に該当する主な有害事象（5%以上）は，口角口唇炎，肺感染及び肺炎（各 5.4%）であった。

「感染症」に該当する副作用で 5%以上に認められた副作用はなかった。

Grade 3 以上の「感染症」に該当する有害事象は 6 例（16.2%）に発現し，副作用は 4 例（10.8%）に発現した。

Grade 3 以上の「感染症」に該当する有害事象は，肺炎（5.4%），サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，帯状疱疹，肺感染及び耳下腺炎（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「感染症」に該当する副作用は，肺炎，サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎，肺感染及び耳下腺炎（各 2.7%）であった。

表 2.7.4-36 感染症（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 (%)
感染症	9 (52.9)	9 (47.4)	0	18 (48.6)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)	9 (47.4)	0	18 (48.6)
口角口唇炎	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
肺感染	2 (11.8)	0	0	2 (5.4)
肺炎	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
蜂巣炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
結膜炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
感染性小腸結腸炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
毛包炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
胃腸炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
性器カンジダ症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
歯肉炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
帯状疱疹	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
膿痂疹	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
上咽頭炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
耳下腺炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
皮膚カンジダ	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚感染	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
足部白癬	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
上気道感染	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
創傷感染	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）

2.7.4.2.1.7.9 皮膚障害

「皮膚障害」は，MedDRA SOC で「皮膚および皮下組織障害」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，「皮膚障害」に該当する有害事象は 12 例（32.4%）に発現し，副作用は 7 例（18.9%）に発現した。

「皮膚障害」に該当する有害事象は，全身性剥脱性皮膚炎，そう痒症，皮膚びらん（各 5.4%），皮膚嚢腫，接触皮膚炎，皮膚症，薬疹，発疹，全身性皮疹，皮膚亀裂，皮膚潰瘍及び中毒性皮疹（各 2.7%）であった。

「皮膚障害」に該当する副作用は，全身性剥脱性皮膚炎（5.4%），薬疹，発疹，全身性皮疹，皮膚びらん，皮膚亀裂及び中毒性皮疹（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「皮膚障害」に該当する有害事象は 2 例（5.4%）に発現し，いずれも副作用とされた。

Grade 3 以上の「皮膚障害」に該当する有害事象及び副作用は，全身性剥脱性皮膚炎及び薬疹

（各 2.7%）であった。

表 2.7.4-37 皮膚障害（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 (%)
皮膚障害	4 (23.5)	7 (36.8)	1 (100.0)	12 (32.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)	7 (36.8)	1 (100.0)	12 (32.4)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
そう痒症	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)
皮膚びらん	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)
皮膚嚢腫	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
接触皮膚炎	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚症	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
薬疹	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
発疹	0	0	1 (100.0)	1 (2.7)
全身性皮疹	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
皮膚亀裂	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
皮膚潰瘍	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
中毒性皮疹	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）

2.7.4.2.1.7.10 横紋筋融解症及び関連事象

「横紋筋融解症及び関連事象」は，MedDRA SMQ で「横紋筋融解症」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，「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象は 8 例（21.6%），副作用は 7 例（18.9%）に発現した。

「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象は，筋肉痛（10.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，横紋筋融解症（各 5.4%），血中クレアチニン増加，低カルシウム血症及び腎機能障害（各 2.7%）であった。

「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する副作用は，筋肉痛（8.1%），横紋筋融解症（5.4%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加，低カルシウム血症及び腎機能障害（各 2.7%）であった。

Grade 3 以上の「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象は，横紋筋融解症の 1 例（2.7%）であり，副作用とされた。

投与サイクル別の「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する有害事象の発現率は Cycle 1 が 21.6%（8/37 例），Cycle 2 が 7.7%（2/26 例），Cycle 4 が 5.3%（1/19 例）であり，それ以外の Cycle では認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は Cycle 1 に 1 例（2.7%）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「横紋筋融解症及び関連事象」に該当する副作用の発現率は Cycle 1 が 18.9%（7/37 例），Cycle 2 が 7.7%（2/26 例）であり，Cycle 3 以降では認められなかった。Grade

3 以上の副作用は Cycle 1 に 1 例（2.7%）発現しており，Cycle 2 以降では認められなかった。「横紋筋融解症及び関連事象」は「毛細血管漏出症候群及び関連事象」と同様，本薬投与開始初期に多く認められた。

「横紋筋融解症及び関連事象」において，特に注意すべき有害事象及び副作用は 2 例（5.4%）に認められた横紋筋融解症である。当該 2 例の Cycle 1 における「毛細血管漏出症候群及び関連事象」並びに「横紋筋融解症及び関連事象」の発現状況を表 2.7.4-39 に示した。いずれの症例においても横紋筋融解症に先駆けて毛細血管漏出症候群が認められており，毛細血管漏出症候群に引き続き横紋筋融解症が発現する可能性は否定できないと考えられた。

表 2.7.4-38 横紋筋融解症及び関連事象（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 (%)
横紋筋融解症及び関連事象	1 (5.9)	7 (36.8)	0	8 (21.6)
臨床検査	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
血中クレアチニン増加	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)
低カルシウム血症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (26.3)	0	5 (13.5)
筋肉痛	0	4 (21.1)	0	4 (10.8)
横紋筋融解症	0	2 (10.5)	0	2 (5.4)
腎および尿路障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
腎機能障害	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）

表 2.7.4-39 横紋筋融解症発現例における毛細血管漏出症候群及び関連事象の発現状況
（国内 205 試験）

被験者番号	MedDRA 基本語	発現日	CTCAE Grade	転帰	転帰日	因果関係
10091001	毛細血管漏出症候群	Day 4	Grade 2	未回復	–	あり
		Day 5	Grade 3	回復	Day 19	あり
	横紋筋融解症	Day 8	Grade 1	–	–	あり
		Day 12	Grade 2	回復	Day 19	あり
10141003	全身性浮腫	Day 5	Grade 3	未回復	–	あり
	低アルブミン血症	Day 6	Grade 2	未回復	–	あり
		Day 11	Grade 3	未回復	–	あり
	毛細血管漏出症候群	Day 6	Grade 3	未回復	–	あり
	横紋筋融解症	Day 9	Grade 3	–	–	あり
		Day 11	Grade 5	死亡	Day 11	あり

CTCAE = common terminology criteria for adverse events, 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 Listing 16.2.7.1 を引用）

2.7.4.2.1.7.11 用量制限毒性（DLT）
2.7.4.2.1.7.11.1 国内 101 試験
2.7.4.2.1.7.11.1.1 DLT の定義

国内 101 試験において，DLT は Cycle 1 Day 22 までに発現した治験薬との因果関係が否定できない下記(1)～(3)の毒性とし，CTCAE v4.0 に準じて重症度（Grade）を判定した。DLT の判定が困難な場合及び下記(3)の毒性が発現した場合は，治験依頼者，各治験責任医師及び医学専門家が協議の上決定することとし，必要に応じて効果安全性評価委員会の提言を得た。なお，本治験の 6 及び 12 μg/kg/日群を完了後に，効果安全性評価委員会の提言に基づいて医学専門家と全ての治験責任医師と協議の上で DLT の定義を変更したため，下記のとおり 6 及び 12 μg/kg/日群とその後に実施した 9 μg/kg/日群とで用いた DLT の定義が異なる。

［6 及び 12 μg/kg/日群における DLT の定義］

(1)Grade 4 の血液毒性（発熱性好中球減少を除く）。ただし，好中球減少，血小板減少については以下の事象とした。

1)7 日間を超えて継続した Grade 4 の好中球減少

2)Grade 4 又は輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少

(2)Grade 3 以上の非血液毒性（発熱性好中球減少を含む）。ただし，以下の場合は DLT としなかった。

1)制吐剤又は止瀉剤によってコントロール可能な Grade 3 の悪心・嘔吐又は下痢

2)治療を必要としない Grade 3 の一過性（継続期間が 7 日間以内）の臨床検査値異常

(3)その他，以下の事象を DLT とした。なお，これらの事象は(2)とは別に定義した。

1)重篤な infusion reaction（本薬静脈内投与後 24 時間以内に発現した Grade 3 以上の注入に伴う反応。ただし，治療後 24 時間以内に Grade 2 以下に回復した場合は DLT としない）。

2)補液以外の医学的治療のための入院が必要となる毛細血管漏出症候群（入院期間の延長を

含む)。
3)Grade 3 以上の眼障害（網膜色素斑の有無を問わない視覚・色覚障害を伴う視力低下等）

［9 μg/kg/日群における DLT の定義］
(1)Grade 4 の血液毒性（発熱性好中球減少，リンパ球減少を除く)。ただし，好中球減少，白血球減少，血小板減少については以下の事象とした。
1)7 日間を超えて継続した Grade 4 の好中球減少，白血球減少
2)Grade 4 又は輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少
(2)Grade 3 以上の非血液毒性（発熱性好中球減少を含む)。ただし，以下の場合は DLT としなかった。
1)制吐剤又は止瀉剤によってコントロール可能な Grade 3 の悪心・嘔吐又は下痢
2)Cycle 1 Day 22 までに Grade 2 以下に回復した Grade 3 の肝酵素，電解質異常
3)臨床症状を呈さない Grade 3 の一過性（継続期間が 7 日間以内）の臨床検査値異常*
*なお，DLT の決定に関し，臨床検査値異常が最初に Grade 3 以上を認めた日から 7 日目に臨床検査が実施できなかった場合は，当該臨床検査値異常の取扱いについて治験責任医師，医学専門家，治験依頼者において協議し，必要に応じ効果安全性評価委員の提言を得た。
(3)その他，以下の事象を DLT とした。なお，これらの事象は(2)とは別に定義した。
1)重篤な infusion reaction（本薬静脈内投与後 24 時間以内に発現した Grade 3 以上の注入に伴う反応。ただし，治療後 24 時間以内に Grade 2 以下に回復した場合は DLT としない)。
2)補液以外の医学的治療のための入院が必要となる毛細血管漏出症候群（入院期間の延長を含む)
3)Grade 3 以上の眼障害（網膜色素斑の有無を問わない視覚・色覚障害を伴う視力低下等）

2.7.4.2.1.7.11.1.2 DLT の発現状況

開始用量の 6 μg/kg/日群（実際の投与量：6.84 μg/kg/日）では，本薬を投与した 3 例のうち DLT を発現した被験者はいなかった。当該用量における忍容性が確認された。

次に検討した 12 μg/kg/日群（実際の投与量：13.68 μg/kg/日）では，本薬を投与した 3 例全例において DLT が認められた（表 2.7.4-40 参照)。したがって，当該用量の忍容性は認められなかった。

次用量に移行する前に，効果安全性評価委員会の提言に基づき，医学専門家と全ての治験責任医師と協議の上で DLT の定義を変更した（「2.7.4.2.1.7.11.1.1 DLT の定義」参照)。9 μg/kg/日群（実際の投与量も同じ）では本薬を投与された 7 例中 6 例で DLT の評価が可能であった（残り 1 例は，Grade 3 以上の肝酵素異常により Cycle 1 Day 5 の治験薬投与を実施できなかったため，DLT 評価対象集団から除かれた)。6 例の DLT 評価例のうち，2 例で DLT が認められ，効果安全性評価委員会の評価に基づき，最大耐量（MTD）及び次相臨床試験の推奨用量（RD）は 9 μg/kg/日と判定された。

表 2.7.4-40 DLT 発現状況（国内 101 試験）

被験者番号 年齢，性別	病理学的分類	診断時の病期 ECOG PS	DLTの 有無	DLT に関連する有害事象 MedDRA 基本語（Grade）
6 μg/kg/日群 [a]				
10021201 7[redacted]歳，男性	末梢性T細胞リンパ腫， 非特定型	IV 0	なし	－
10021202 7[redacted]歳，男性	血管免疫芽球性T細胞 リンパ腫	IV 0	なし	－
10021203 6[redacted]歳，女性	血管免疫芽球性T細胞 リンパ腫	I 0	なし	－
9 μg/kg/日群				
10011302 5[redacted]歳，男性	末梢性T細胞リンパ腫， 非特定型	II 0	なし	－
10011303 7[redacted]歳，男性	菌状息肉症	IVA 1	なし	－
10021307 2[redacted]歳，男性	菌状息肉症	IIA 0	なし	－
10041301 7[redacted]歳，男性	末梢性T細胞リンパ腫， 非特定型	III 0	あり	食欲減退（Grade 3）
10041302 4[redacted]歳，女性	末梢性T細胞リンパ腫， 非特定型	III 0	なし	－
10041303 4[redacted]歳，女性	未分化大細胞 リンパ腫，ALK陽性	IV 0	あり	疲労（Grade 3）
12 μg/kg/日群 [a]				
10011401 6[redacted]歳，男性	腸管症関連T細胞 リンパ腫	IV 0	あり	低ナトリウム血症，低アルブミン血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，疲労，発疹（以上，Grade 3）
10021404 6[redacted]歳，男性	菌状息肉症	IIB 1	あり	リンパ球数減少，低ナトリウム血症（以上，Grade 4），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症（以上，Grade 3）
10021405 7[redacted]歳，女性	血管免疫芽球性T細胞 リンパ腫	III 0	あり	リパーゼ増加（Grade 3）

ALK = Anaplastic lymphoma kinase，CTCAE = common terminology criteria for adverse events，DLT = dose limiting toxicity，ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status，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 23 を引用）

2.7.4.2.1.7.11.2 外国 302 試験（第 1 相パート）

2.7.4.2.1.7.11.2.1 DLT の定義

DLT は米国の ONTAK の添付文書に記載の既知の毒性に基づき，Cycle 1 で発現した以下の事象とした。

(1)重篤な Infusion reaction：「注入に伴う反応」に該当する Grade 4 の有害事象，又は初発後の全身ステロイドの前投与にもかかわらず再発する Grade 3 の有害事象。Infusion reaction は治験薬の注入の 24 時間以内に発現する症状（例えば，疲労，悪心，嘔吐，関節痛，筋肉痛，発熱，悪寒，硬直）と定義した。

(2)Grade 4 又は Grade 3（例外あり）の毛細血管漏出症候群。毛細血管漏出症候群は，以下のうち少なくとも 2 つの顕著な発現と定義した：低血圧，浮腫又は血清アルブミン値＜3.0 g/dL。これらは毛細血管漏出症候群として特徴付けられる事象であり，同時に発現している必要はない。
(3)臨床的な視覚障害。視力低下や色覚異常など。
(4)Infusion reaction を示す可能性のある Grade 4 以上の有害事象
(5)その他の治験薬投与に関連した Grade 3 以上の有害事象で，安全性評価委員会の意見により DLT と判断されたもの

2.7.4.2.1.7.11.2.2 DLT の発現状況

6，9 及び 12 μg/kg/日群では DLT の発現は認められなかった。一方，15 μg/kg/日群の 2 例ではいずれも DLT が認められた。1 例では Grade 3 の毛細血管漏出症候群が発現し，後に Grade 4 に悪化した。別の 1 例は Grade 2*の毛細血管漏出症候群を発現し，入院した。これらの事象の治験薬との因果関係はいずれも「おそらく関連あり」と判定され，当該被験者 2 例は治験薬の投与を中止した。これらの結果から，15 μg/kg/日は忍容性がないと判定され，MTD は 12 μg/kg/日と判定された。

*: 治験実施計画書第 2 版までは，毛細血管漏出症候群の DLT の規定は「入院又は治療を要するもの」であり，Grade 2 も含まれた。

表 2.7.4-41 DLT 発現状況（外国 302 試験，第 1 相パート）

被験者番号	投与量	DLTの有無	DLT に関連する有害事象 MedDRA 基本語（Grade）
10061001	6 μg/kg/日	なし	
10011001	9 μg/kg/日	なし	
10011002	12 μg/kg/日	なし	
10061003	15 μg/kg/日	あり	毛細血管漏出症候群（Grade 2）[a]，入院を要する
10051002	6 μg/kg/日	なし	
10051001	9 μg/kg/日	なし	
10051003	9 μg/kg/日	なし	
10051005	9 μg/kg/日	なし	
10051006	9 μg/kg/日	なし	
10051009	9 μg/kg/日	なし	
10041002	9 μg/kg/日	なし	
10051011	9 μg/kg/日	なし	
10031002	12 μg/kg/日	なし	
10041004	12 μg/kg/日	なし	
20011001	12 μg/kg/日	なし	
10011004	15 μg/kg/日	あり	毛細血管漏出症候群（Grade 3，Grade 4 に悪化）
10031003	12 μg/kg/日	なし	
10011005	12 μg/kg/日	なし	
10051015	12 μg/kg/日	なし	
10041005	12 μg/kg/日	なし	
20011002	12 μg/kg/日	なし	

CTCAE = common terminology criteria for adverse events，DLT = dose limiting toxicity，
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA Version 20.0
CTCAE v4.0 を用いて有害事象のグレードを決定した。
a: 治験実施計画書第 2 版までは，毛細血管漏出症候群の DLT の規定は「入院又は治療を要するもの」であり，Grade 2 も含まれた。

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 16 を引用）

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.8.1 国内 101 試験

国内 101 試験における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-42 に示した。安全性解析対象集団（13 例）において有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査及び代謝および栄養障害（各 13 例，100.0%）であり，次いで血液およびリンパ系障害及び胃腸障害（各 10 例，76.9%），皮膚および皮下組織傷害（7 例，53.8%），感染症および寄生虫症（6 例，46.2%）であった。

表 2.7.4-42 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 101 試験）

MedDRA 器官別大分類	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
臨床検査	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
代謝および栄養障害	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	10 (76.9)
胃腸障害	2 (66.7)	5 (71.4)	3 (100.0)	10 (76.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	2 (28.6)	3 (100.0)	7 (53.8)
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	6 (46.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	5 (38.5)
腎および尿路障害	0	2 (28.6)	2 (66.7)	4 (30.8)
血管障害	0	2 (28.6)	2 (66.7)	4 (30.8)
眼障害	0	3 (42.9)	0	3 (23.1)
免疫系障害	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
精神障害	0	3 (42.9)	0	3 (23.1)
心臓障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (15.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)
神経系障害	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)
肝胆道系障害	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 14.3.1.2.3.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.2 国内 205 試験

国内 205 試験における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-43 に示した。安全性解析対象集団（37 例）において有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は臨床検査（34 例，91.9%）であり，次いで血液およびリンパ系障害（32 例，86.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（31 例，83.8%）及び代謝および栄養障害（30 例，81.1%）であった。

表 2.7.4-43 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

MedDRA 器官別大分類	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)
臨床検査	16 (94.1)	17 (89.5)	1 (100.0)	34 (91.9)
血液およびリンパ系障害	16 (94.1)	15 (78.9)	1 (100.0)	32 (86.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (82.4)	16 (84.2)	1 (100.0)	31 (83.8)
代謝および栄養障害	14 (82.4)	15 (78.9)	1 (100.0)	30 (81.1)
胃腸障害	13 (76.5)	15 (78.9)	1 (100.0)	29 (78.4)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)	9 (47.4)	0	18 (48.6)
血管障害	2 (11.8)	12 (63.2)	0	14 (37.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)	7 (36.8)	1 (100.0)	12 (32.4)
神経系障害	6 (35.3)	5 (26.3)	0	11 (29.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	7 (36.8)	1 (100.0)	10 (27.0)
精神障害	5 (29.4)	5 (26.3)	0	10 (27.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (23.5)	3 (15.8)	0	7 (18.9)
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）	5 (29.4)	1 (5.3)	0	6 (16.2)
眼障害	3 (17.6)	2 (10.5)	0	5 (13.5)
腎および尿路障害	2 (11.8)	2 (10.5)	1 (100.0)	5 (13.5)
心臓障害	3 (17.6)	0	0	3 (8.1)
内分泌傷害	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
免疫系障害	1 (5.9)	1 (5.3)	0	2 (5.4)
耳および迷路障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.7)
肝胆道系障害	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
生殖系および乳房障害	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 14.3.1.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

外国 302 試験の第 1 相パートにおける器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-44 に示した。安全性解析対象集団（21 例）において有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は胃腸障害（13 例，61.9%）であり，次いで感染症および寄生虫症，皮膚および皮下組織障害（各 12 例，57.1%），一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査，呼吸器，胸郭および縦隔障害（各 11 例，52.4%）であった。

表 2.7.4-44 器官別大分類別の有害事象（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	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)
胃腸障害	1 (50.0)	5 (62.5)	7 (77.8)	0	13 (61.9)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	0	12 (57.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	5 (62.5)	6 (66.7)	0	12 (57.1)
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)
臨床検査	2 (100.0)	3 (37.5)	6 (66.7)	0	11 (52.4)
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)
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)
代謝および栄養障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (50.0)	8 (38.1)
神経系障害	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	0	7 (33.3)
血液およびリンパ系障害	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	0	6 (28.6)
血管障害	1 (50.0)	0	2 (22.2)	2 (100.0)	5 (23.8)
眼障害	1 (50.0)	2 (25.0)	1 (11.1)	0	4 (19.0)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (19.0)
腎および尿路障害	0	0	4 (44.4)	0	4 (19.0)
心臓障害	0	0	2 (22.2)	1 (50.0)	3 (14.3)
精神障害	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (14.3)
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）	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (9.5)
耳および迷路障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
免疫系障害	1 (50.0)	0	0	0	1 (4.8)
生殖系および乳房障害	1 (50.0)	0	0	0	1 (4.8)
外科および内科処置	0	1 (12.5)	0	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 14.3.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡又は重篤な有害事象の叙述については，各試験の総括報告書及び 2.7.6 項に示した（表 2.7.4-45）。

表 2.7.4-45 死亡又は重篤な有害事象の叙述の記載箇所

試験名	添付資料番号	総括報告書等の記載箇所	2.7.6 項の記載箇所
国内 101 試験	5.3.3.2.1	14.3.3 項	付録 2.7.6-3
国内 205 試験	5.3.5.2.1	14.3.3 項	付録 2.7.6-6
外国 302 試験（第 1 相パート）	5.3.3.2.2	14.3.3 項	–

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内 101 試験

臨床検査項目の平均値の推移について検討したところ，Cycle 1 の Day 1～5 に本薬を投与後，Day 8 においてリンパ球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアルブミン減少が認められたが，治験薬最終投与後及び最終来院日の検査ではいずれも回復が認められた。このほかの臨床検査項目については，平均値の推移に臨床的に重要な異常は認められなかった。

安全性解析対象集団全体で発現率が高かった（≥50.0%）TEMAV はリンパ球数減少，AST 増加，ALT 増加（各 11 例，84.6%），アルブミン減少（8 例，61.5%）であった。

2.7.4.3.2 国内 205 試験

臨床検査項目のうち，臨床的に留意すべき平均値の推移が認められたのは，アルブミン，AST，ALT 及びリンパ球数であった。これらの臨床検査項目について以下の各項に記載した。

2.7.4.3.2.1 アルブミン

治験期間中のアルブミン値の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.4-3 に示した。

ベースラインにおける血清アルブミン値の平均値は，39.4 g/L（標準偏差：3.58）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 31.5 g/L（標準偏差：3.44）に低下した後，Cycle 1 Day 15 に 34.1 g/L（標準偏差：4.82），Cycle 2 Day 1 に 37.1 g/L（標準偏差：3.26）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に低下し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった。

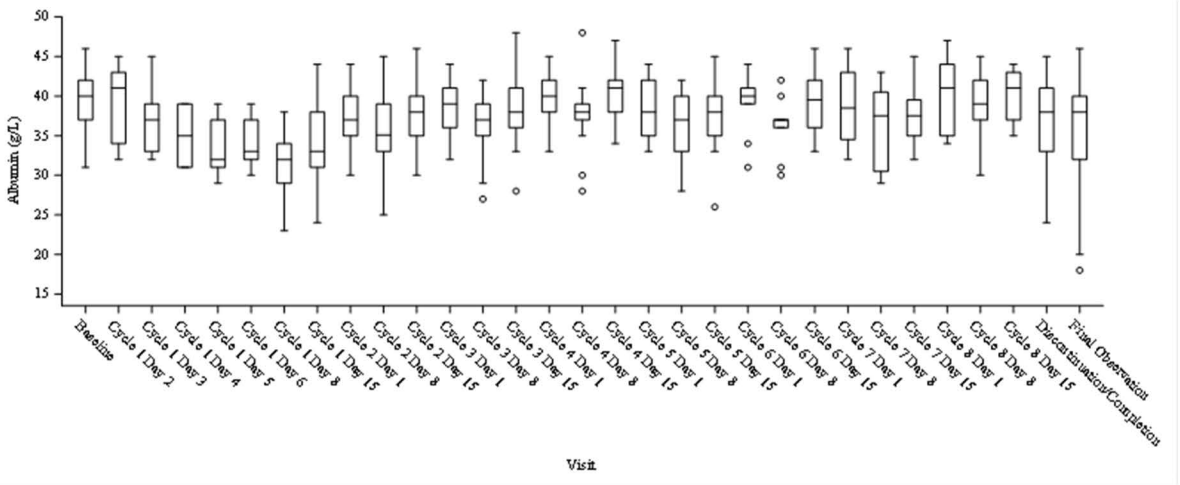


図 2.7.4-3 治験期間中のアルブミンの推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

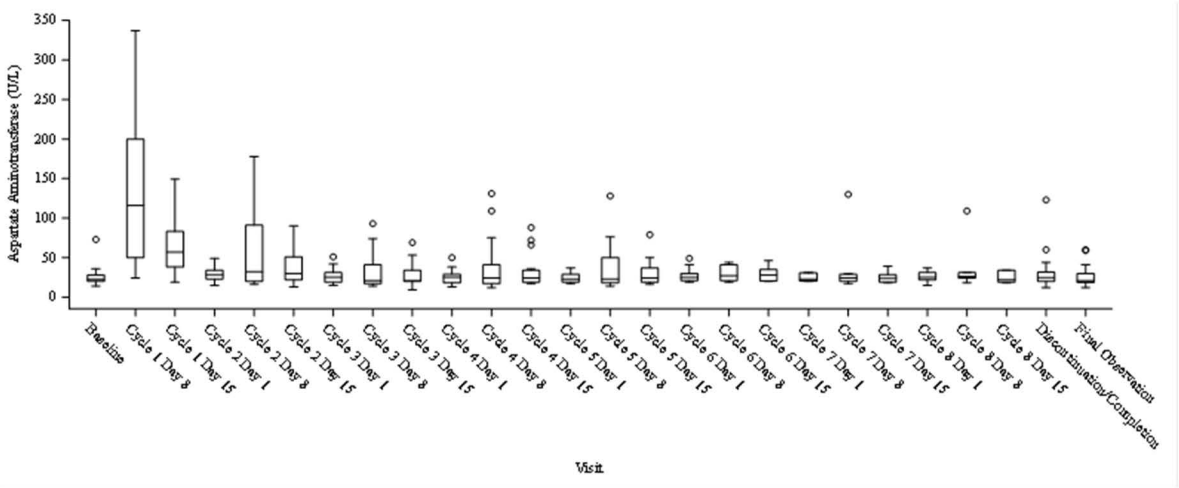
（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 13 を引用）

2.7.4.3.2.2 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

治験期間中の AST 値の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.4-4 に示した。

ベースラインにおける AST 値の平均値は，24.8 U/L（標準偏差：9.74）であり，本薬投与開始

後 Cycle 1 Day 8 に 135.3 U/L（標準偏差：397.28）に上昇した後，Cycle 1 Day 15 に 64.5 U/L（標準偏差：36.84），Cycle 2 Day 1 に 29.5 U/L（標準偏差：8.33）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に上昇し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった。



Excluded subjects:
10011003 (Visit: Cycle 1 Day 8)
10031003 (Visit: Cycle 6 Day 8)

図 2.7.4-4 治験期間中の AST 値の推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

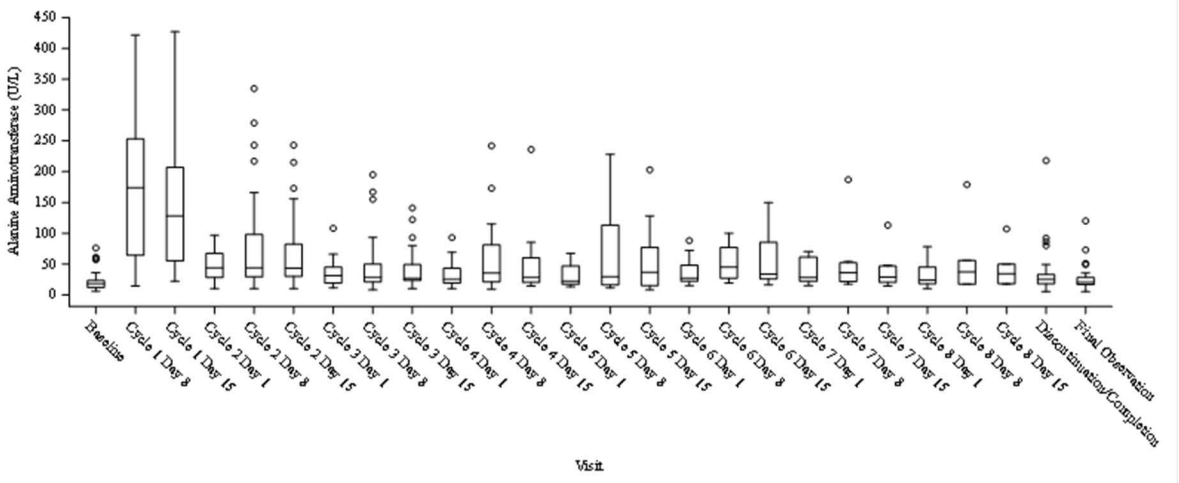
AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11 を引用）

2.7.4.3.2.3 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

治験期間中の ALT 値の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.4-5 に示した。

ベースラインにおける ALT 値の平均値は，22.3 U/L（標準偏差：16.21）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 191.7 U/L（標準偏差：168.85）に上昇した後，Cycle 1 Day 15 に 142.0 U/L（標準偏差：100.67），Cycle 2 Day 1 に 50.1 U/L（標準偏差：24.94）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に上昇し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった。



Excluded subjects:
10011003 (Visit: Cycle 1 Day 8)
10031003 (Visit: Cycle 6 Day 8)
10101001 (Visit: Cycle 1 Day 8)

図 2.7.4-5 治験期間中の ALT 値の推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

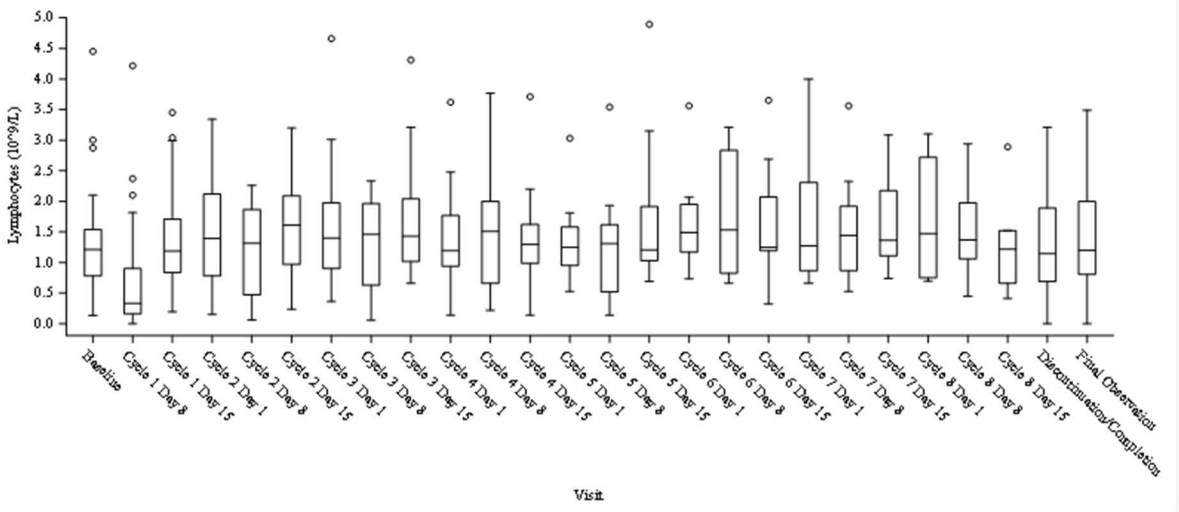
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 12 を引用）

2.7.4.3.2.4 リンパ球数

治験期間中のリンパ球数の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.4-6 に示した。

ベースラインにおけるリンパ球数の平均値は，1.266 $\times 10^9$/L（標準偏差：0.8328）であり，本薬投与開始後 Cycle 1 Day 8 に 0.701 $\times 10^9$/L（標準偏差：0.8767）に低下した後，Cycle 1 Day 15 に 1.793 $\times 10^9$/L（標準偏差：2.5856），Cycle 2 Day 1 に 1.429 $\times 10^9$/L（標準偏差：0.7789）まで回復した。Cycle 2 以降も本薬投与の後，Day 8 に低下し，その後回復する傾向が認められたが，変化の幅は Cycle 1 に比べて軽微であった。



Excluded subjects:

10031002	(Visit: Cycle 2 Day 15, Cycle 3 Day 1)
10101001	(Visit: Cycle 2 Day 8, Cycle 2 Day 15, Cycle 3 Day 8)
10131001	(Visit: Cycle 3 Day 15, Cycle 5 Day 15)
10131003	(Visit: Cycle 1 Day 15, Discontinuation/Completion, Final Observation)

図 2.7.4-6 治験期間中のリンパ球数の推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 10 を引用）

また，T 細胞サブセットの測定結果より，CD4 陽性リンパ球数の推移を表 2.7.4-46 に示した。Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 8 において，CD4 陽性リンパ球数の中央値は各 Cycle の本薬投与前（ベースライン及び Cycle 2 Day 1）より減少しているものの，Day 15 には本薬投与前と同等の値に回復しており，その後の評価時点においてもベースラインと同等の値を示していた。

表 2.7.4-46 CD4 陽性リンパ球数の推移（×10^6/L）（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

評価時点	ベースライン	C1D8	C1D15	C2D1	C2D8	C2D15	C3D1	C5D1	C8D1
例数	34	32	32	25	25	25	21	15	7
平均値	1116	1374	1118	518	512	559	511	585	479
標準偏差	3107	5517	2617	332	380	327	310	445	174
中央値	448	230	570	472	365	480	442	443	474
最小値	19	5	11	10	65	29	60	156	193
最大値	18198	31506	15238	1386	1438	1368	1210	1896	692

CXDX = Cycle X Day X

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.4.1 を引用）

以上より，本薬の作用による一時的なリンパ球数及び CD4 陽性リンパ球を始めとする T 細胞の減少が認められるものの，骨髄抑制等による長期化する減少傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2.5 顕著な臨床検査値異常（TEMAV）

国内 205 試験における顕著な臨床検査値異常（TEMAV）を表 2.7.4-47 に示した。TEMAV は，

臨床検査値がベースラインから Grade 2 以上に悪化した場合と定義した。発現率が高かった（50%以上）顕著な臨床検査値異常は，リンパ球数低値（29/36 例，80.6%），ALT 高値 27/36 例，75.0%），AST 高値（24/36 例，66.7%），トリグリセリド高値（19/37 例，51.4%）であった。

表 2.7.4-47 発現率 10%以上の TEMAV（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

検査項目		PTCL (N=17) n (%)	CTCL (N=19) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=37) n (%)
血液学的検査					
ヘモグロビン	異常低値	5/17 (29.4)	3/18 (16.7)	0/1	8/36 (22.2)
血小板数	異常低値	5/17 (29.4)	2/19 (10.5)	1/1 (100.0)	8/37 (21.6)
白血球数	異常低値	4/17 (23.5)	0/18	0/1	4/36 (11.1)
好中球数	異常低値	5/17 (29.4)	0/18	0/1	5/36 (13.9)
リンパ球数	異常低値	16/17 (94.1)	12/18 (66.7)	1/1 (100.0)	29/36 (80.6)
	異常高値	3/17 (17.6)	1/18 (5.6)	0/1	4/36 (11.1)
血液生化学検査					
ALP	異常高値	2/17 (11.8)	1/18 (5.6)	1/1 (100.0)	4/36 (11.1)
AST	異常高値	12/17 (70.6)	12/18 (66.7)	0/1	24/36 (66.7)
ALT	異常高値	14/17 (82.4)	13/18 (72.2)	0/1	27/36 (75.0)
GGT	異常高値	9/17 (52.9)	4/18 (22.2)	1/1 (100.0)	14/36 (38.9)
グルコース	異常高値	7/17 (41.2)	6/19 (31.6)	0/1	13/37 (35.1)
アルブミン	異常低値	8/17 (47.1)	10/19 (52.6)	0/1	18/37 (48.6)
コレステロール	異常高値	6/17 (35.3)	8/19 (42.1)	0/1	14/37 (37.8)
トリグリセリド	異常高値	7/17 (41.2)	12/19 (63.2)	0/1	19/37 (51.4)
アミラーゼ	異常高値	3/17 (17.6)	1/18 (5.6)	0/1	4/36 (11.1)
リパーゼ	異常高値	7/17 (41.2)	5/18 (27.8)	0/1	12/36 (33.3)
尿素	異常高値	4/17 (23.5)	4/18 (22.2)	0/1	8/36 (22.2)
ナトリウム	異常低値	3/17 (17.6)	0/18	1/1 (100.0)	4/36 (11.1)
カリウム	異常低値	8/17 (47.1)	3/19 (15.8)	0/1	11/37 (29.7)
クレアチンキナーゼ	異常高値	0/2	1/6 (16.7)	0/0	1/8 (12.5)
尿検査					
タンパク	異常高値	4/17 (23.5)	1/18 (5.6)	1/1 (100.0)	6/36 (16.7)

ALP = alkaline phosphatase，ALT = alanine aminotransferase，AST = aspartate aminotransferase，CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event，GGT = γ-glutamyl transpeptidase，TEMAV = treatment-emergent markedly abnormal laboratory values

TEMAV は，CTCAE version 4.0 に従い，ベースラインから Grade 2 以上に悪化した場合と定義した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.4.4.1，Table 14.3.4.4.2，Table 14.3.4.4.3.を引用）

2.7.4.3.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

臨床的に留意すべき異常がリンパ球数（減少）及び ALT（増加）で認められた。これ以外の臨床検査値異常については，Grade 1 又は Grade 2 への 1 又は 2 段階の悪化であった。

9 μg/kg/日群では，1 例で投与後に Grade 3 のリンパ球数減少が新たに認められ，別の 1 例では Grade 3 から Grade 4 への悪化が認められた。12 μg/kg/日群では，1 例で投与後に Grade 3 のリンパ球数減少が新たに認められた。9 μg/kg/日群の 2 例及び 12 μg/kg/日群の 1 例で，投与後に Grade 3 の ALT 増加が新たに認められた。

2.7.4.4 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
2.7.4.4.1 バイタルサイン
2.7.4.4.1.1 国内 101 試験

バイタルサイン及び体重の平均値の推移について検討したところ，臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサイン又は体重に関連した重篤な有害事象の発現は認められなかった。また，バイタルサイン又は体重に関連して治験薬投与中止又は減量に至った有害事象の発現は認められなかった。

バイタルサイン又は体重に関連した Grade 3 又は 4 の有害事象は 12 μg/kg/日群で 1 例 Grade 4 の発熱，低血圧及び Grade 3 の体重増加が認められたが，これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4.1.2 国内 205 試験

国内 205 試験では，発熱の有害事象が 19 例（51.4%）に認められたことから，治験期間中の体温の推移を Box-Plot を用いて図 2.7.4-7 に示した。

本薬投与開始後，38 度以上を含む発熱を呈する被験者は散見されたものの，体温の平均値は治験期間を通じて大きくは変動しなかった。すなわち，その他のバイタルサインの各検査項目（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）並びに体重に関しても治験期間を通じて大幅な平均値の変動は認められず，臨床上の大きな問題は示唆されなかった。

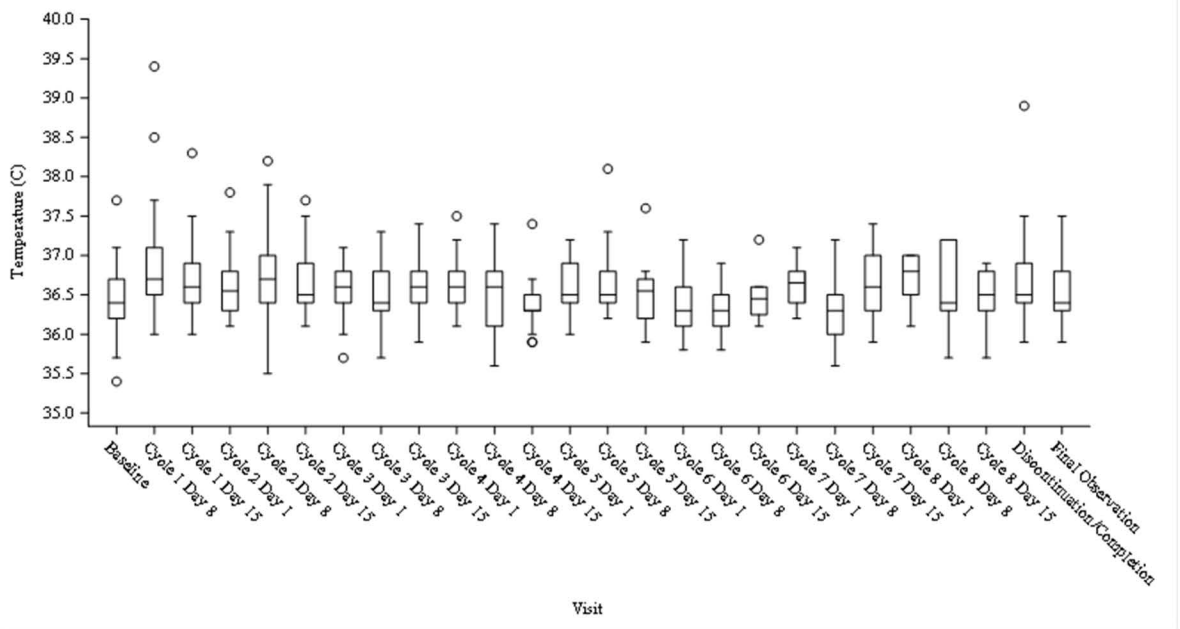


図 2.7.4-7 治験期間中の体温の推移（安全性解析対象集団）（国内 205 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14 を引用）

バイタルサイン及び体重に関連し，本薬投与後に認められた重篤な有害事象は発熱（3/37 例，8.1%）であった。また，Grade 3 以上の事象としては，Grade 3 の高血圧が 1/37 例（2.7%）に認

められた。

2.7.4.4.1.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温）に関し，臨床的に留意すべき変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 国内 101 試験

治験薬投与後の心電図評価において，2 例に臨床的に顕著な心電図異常が認められた。これらの被験者はベースラインの心電図評価は正常で，投与後に心電図に関連した有害事象の発現が認められた。

6 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10021202）は Day 26 に Grade 1 の心房細動を発現し，Day 29 には Grade 2 に悪化した。治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。また，9 μg/kg/日群の 1 例（被験者番号 10011302）は Day 71（Cycle 4 Day 1）及び Day 92（Cycle 5 Day 1）の投与終了後 3 時間の心電図検査で Grade 1 の心電図 QT 延長を経験した。いずれも次のサイクルの開始前の検査では回復が認められ，因果関係はそれぞれ「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」と判定された。

ベースラインからの QTcF 値の延長に関して，全体で 13 例中 2 例（15.4%，いずれも 9 μg/kg/日群）で>30 ms が認められ，うち 1 例では>60 ms が認められた。また，5 例（38.5%，6 及び 12 μg/kg/日群で各 2 例，9 μg/kg/日群で 1 例）で治験薬投与後に>450 ms が認められたが，うち 4 例は≤480 ms であった。9 μg/kg/日群の 1 例で最終時評価において QTcF 値 526 ms（ベースラインから 85 ms の延長）を認めたが，当該事象に関連した有害事象は報告されなかった。

2.7.4.4.2.2 国内 205 試験

国内 205 試験における QTc カテゴリカル解析の結果を表 2.7.4-48 に示した。PTCL の 1 例でベースラインの心電図は正常であったものの，投与後の Cycle 2 Day 4 で臨床的に顕著な心電図異常が認められた。当該被験者は同日に心電図 QT 延長の有害事象を発現し，治験薬の投与を休薬したが，翌日（Cycle 2 Day 5）には同事象の回復が認められた。なお，この他 2 例において，治験薬投与前と投与後の両方で臨床的に顕著な心電図異常と判定された。

本治験期間中，一度でも 30 ms 超の QTcF の延長を経験した被験者は 3/37 例（8.1%）で，うち 1 例（2.7%）は 60 ms 超の延長を経験した。当該被験者では，ベースライン時の QTcF が 338 ms と低く，Cycle 2 Day 1 から最終観察の各 visit の QTcF は 418～438 ms であったため，いずれの時点でもベースラインと比べて 60 ms 超の延長と判定された。また，治験薬投与後の QTcF が 450 ms 超であった被験者は 5/37 例（13.5%）であったが，480 ms を超えた被験者はいなかった。

なお，国内 205 試験では Cycle 1 Day 1 の投与後にも心電図検査を実施した。同時点において，3 例の QTcF が 450 ms 超（ただし 480 ms 以下）であり，別の 1 例でベースラインからの QTcF の 30 ms 超の延長（ただし 60 ms 以下）が認められた。

表 2.7.4-48 QTc 異常値のカテゴリカル解析（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 (%)
投与前からの変化量				
>30 ms	2 (11.8)	1 (5.3)	0	3 (8.1)
>60 ms	0	1 (5.3)	0	1 (2.7)
測定値				
>450 ms	4 (23.5)	1 (5.3)	0	5 (13.5)
>480 ms	0	0	0	0
>500 ms	0	0	0	0

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, PTCL = peripheral T-cell lymphoma, QTc = corrected QT
投与前後のデータを有する被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.6.3 を引用）

2.7.4.4.2.3 外国 302 試験（第 1 相パート）

心電図に関し，臨床的に留意すべき異常は認められなかった。

2.7.4.4.3 ECOG PS

2.7.4.4.3.1 国内 101 試験

ベースライン時の ECOG PS 評価では，13 例中 11 例が 0，2 例が 1 であった。最終時評価においては 8 例がベースラインから変化せず，4 例が 1 又は 2 段階悪化した。残り 1 例（重篤な有害事象の譫妄を発現した 9 μg/kg/日群の被験者）では ECOG PS がベースライン時の 1 から最終評価時の 4 に 3 段階悪化した。

2.7.4.4.3.2 国内 205 試験

ベースラインで ECOG PS が 0 であった 23 例のうち，投与後に 0 のままであった被験者が 19 例，1 に悪化した被験者が 4 例であり，2 以上への悪化は認められなかった。また，ベースラインで ECOG PS が 1 であった 13 例のうち，0 に改善した被験者が 1 例，1 のままであった被験者が 9 例，2 及び 3 に悪化した被験者がそれぞれ 1 例及び 2 例であった。

表 2.7.4-49　ECOG PS（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 (%)	
	ベースライン		ベースライン		ベースライン		ベースライン	
最悪値	0	1	0	1	0	1	0	1
n	10 (58.8)	7 (41.2)	12 (66.7)	6 (33.3)	1 (100.0)	0	23 (63.9)	13 (36.1)
0	6 (35.3)	0	12 (66.7)	1 (5.6)	1 (100.0)	–	19 (52.8)	1 (2.8)
1	4 (23.5)	4 (23.5)	0	5 (27.8)	0	–	4 (11.1)	9 (25.0)
2	0	1 (5.9)	0	0	0	–	0	1 (2.8)
3	0	2 (11.8)	0	0	0	–	0	2 (5.6)
4	0	0	0	0	0	–	0	0

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

投与前後のデータを有する被験者を対象とした（PTCL 17 例，CTCL 18 例，その他 1 例，全体 36 例）。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.7.1 を引用）

2.7.4.4.4 眼科検査

2.7.4.4.4.1 国内 101 試験

眼科検査において，ベースラインから投与後評価時の悪化が 1 例（9 μg/kg/日群）で認められた。当該被験者では視力検査において臨床的に顕著な異常（右目 0.8 から 0.03 への悪化，左目 1.2 から 0.3 への悪化）が認められ，Grade 1 の霧視が発現した。

2.7.4.4.4.2 国内 205 試験

眼科検査において，ベースラインで正常かつ投与後に 臨床的に顕著な異常と判定された被験者は 2 例（いずれも PTCL）であった。1 例（被験者番号 10011002）は Day 15 にサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎を発現し，同事象と血小板減少症のために治験を中止した。別の一例（被験者番号 10031003）は Day 57 にアレルギー性結膜炎を発現し，Day 123 に回復が認められた。サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎及びアレルギー性結膜炎のいずれも治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

なお，この他に別の 1 例（被験者番号 10141001）が光視症及び霧視を発現した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内 205 試験を対象に，内因性要因として性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上）及び ECOG PS（0，1）による部分集団解析を行い，本薬の安全性への影響を検討した。

いずれの部分集団においても，本薬の安全性に大きな違いはみられなかった。

2.7.4.5.1.1 性別

国内 205 試験における，有害事象発現の性別での部分集団解析の結果を表 2.7.4-50 に示した。

有害事象は，男性（25 例），女性（12 例）ともに全ての被験者に発現し，PT 別についても性別で発現率が大きく異なる事象はなかった。

表 2.7.4-50 性別の全体での発現率 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	男性				女性			
	PTCL (N=12) n (%)	CTCL (N=13) n (%)	その他 (N=0) n (%)	全体 (N=25) n (%)	PTCL (N=5) n (%)	CTCL (N=6) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=12) n (%)
有害事象	12 (100.0)	13 (100.0)	0	25 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)	12 (100.0)
血液およびリンパ系障害	11 (91.7)	9 (69.2)	0	20 (80.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)	12 (100.0)
リンパ球減少症	10 (83.3)	8 (61.5)	0	18 (72.0)	4 (80.0)	3 (50.0)	1 (100.0)	8 (66.7)
血小板減少症	8 (66.7)	2 (15.4)	0	10 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (100.0)	3 (25.0)
貧血	2 (16.7)	2 (15.4)	0	4 (16.0)	1 (20.0)	0	0	1 (8.3)
白血球増加症	0	2 (15.4)	0	2 (8.0)	0	2 (33.3)	0	2 (16.7)
白血球減少症	3 (25.0)	0	0	3 (12.0)	1 (20.0)	0	0	1 (8.3)
胃腸障害	9 (75.0)	9 (69.2)	0	18 (72.0)	4 (80.0)	6 (100.0)	1 (100.0)	11 (91.7)
便秘	3 (25.0)	4 (30.8)	0	7 (28.0)	1 (20.0)	6 (100.0)	0	7 (58.3)
悪心	3 (25.0)	4 (30.8)	0	7 (28.0)	2 (40.0)	2 (33.3)	0	4 (33.3)
嘔吐	4 (33.3)	1 (7.7)	0	5 (20.0)	0	2 (33.3)	0	2 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (83.3)	11 (84.6)	0	21 (84.0)	4 (80.0)	5 (83.3)	1 (100.0)	10 (83.3)
発熱	8 (66.7)	5 (38.5)	0	13 (52.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	1 (100.0)	6 (50.0)
倦怠感	2 (16.7)	7 (53.8)	0	9 (36.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0	3 (25.0)
末梢性浮腫	3 (25.0)	2 (15.4)	0	5 (20.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0	3 (25.0)
疲労	2 (16.7)	1 (7.7)	0	3 (12.0)	1 (20.0)	0	0	1 (8.3)
臨床検査	11 (91.7)	12 (92.3)	0	23 (92.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	1 (100.0)	11 (91.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (91.7)	12 (92.3)	0	23 (92.0)	5 (100.0)	4 (66.7)	1 (100.0)	10 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (91.7)	12 (92.3)	0	23 (92.0)	5 (100.0)	4 (66.7)	0	9 (75.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (58.3)	6 (46.2)	0	13 (52.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	1 (100.0)	4 (33.3)
リパーゼ増加	4 (33.3)	4 (30.8)	0	8 (32.0)	2 (40.0)	0	0	2 (16.7)
体重増加	3 (25.0)	3 (23.1)	0	6 (24.0)	1 (20.0)	0	0	1 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (16.7)	3 (23.1)	0	5 (20.0)	0	0	1 (100.0)	1 (8.3)
アミラーゼ増加	2 (16.7)	2 (15.4)	0	4 (16.0)	1 (20.0)	0	0	1 (8.3)
血中コレステロール増加	2 (16.7)	1 (7.7)	0	3 (12.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	2 (16.7)
代謝および栄養障害	10 (83.3)	10 (76.9)	0	20 (80.0)	4 (80.0)	5 (83.3)	1 (100.0)	10 (83.3)
低アルブミン血症	9 (75.0)	10 (76.9)	0	19 (76.0)	3 (60.0)	4 (66.7)	0	7 (58.3)
食欲減退	2 (16.7)	4 (30.8)	0	6 (24.0)	3 (60.0)	1 (16.7)	1 (100.0)	5 (41.7)
高トリグリセリド血症	4 (33.3)	3 (23.1)	0	7 (28.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0	3 (25.0)
高血糖	1 (8.3)	1 (7.7)	0	2 (8.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	2 (16.7)
低ナトリウム血症	2 (16.7)	0	0	2 (8.0)	1 (20.0)	0	1 (100.0)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	5 (38.5)	0	7 (28.0)	0	2 (33.3)	1 (100.0)	3 (25.0)
筋肉痛	0	4 (30.8)	0	4 (16.0)	0	0	0	0
精神障害	5 (41.7)	5 (38.5)	0	10 (40.0)	0	0	0	0
不眠症	3 (25.0)	4 (30.8)	0	7 (28.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (16.7)	2 (15.4)	0	4 (16.0)	0	0	1 (100.0)	1 (8.3)
蛋白尿	2 (16.7)	1 (7.7)	0	3 (12.0)	0	0	1 (100.0)	1 (8.3)

表 2.7.4-50 性別の全体での発現率 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	男性				女性			
	PTCL (N=12) n (%)	CTCL (N=13) n (%)	その他 (N=0) n (%)	全体 (N=25) n (%)	PTCL (N=5) n (%)	CTCL (N=6) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=12) n (%)
血管障害	2 (16.7)	7 (53.8)	0	9 (36.0)	0	5 (83.3)	0	5 (41.7)
毛細血管漏出症候群	0	3 (23.1)	0	3 (12.0)	0	2 (33.3)	0	2 (16.7)
高血圧	1 (8.3)	3 (23.1)	0	4 (16.0)	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, 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 14.3.1.2.19.1 を引用）

2.7.4.5.1.2 年齢

国内 205 試験における，有害事象発現の年齢別（65 歳未満，65 歳以上）での部分集団解析の結果を表 2.7.4-51 に示した。

有害事象は，65 歳未満（18 例），65 歳以上（19 例）の集団ともに全ての被験者に発現し，PT 別についても年齢別で発現率が大きく異なる事象はなかった。

表 2.7.4-51 年齢別の全体での発現率 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	65 歳未満				65 歳以上			
	PTCL (N=6) n (%)	CTCL (N=12) n (%)	その他 (N=0) n (%)	全体 (N=18) n (%)	PTCL (N=11) n (%)	CTCL (N=7) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=19) n (%)
有害事象	6 (100.0)	12 (100.0)	0	18 (100.0)	11 (100.0)	7 (100.0)	1 (100.0)	19 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)	8 (66.7)	0	13 (72.2)	11 (100.0)	7 (100.0)	1 (100.0)	19 (100.0)
リンパ球減少症	4 (66.7)	4 (33.3)	0	8 (44.4)	10 (90.9)	7 (100.0)	1 (100.0)	18 (94.7)
血小板減少症	4 (66.7)	2 (16.7)	0	6 (33.3)	5 (45.5)	1 (14.3)	1 (100.0)	7 (36.8)
貧血	1 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (11.1)	2 (18.2)	1 (14.3)	0	3 (15.8)
白血球増加症	0	2 (16.7)	0	2 (11.1)	0	2 (28.6)	0	2 (10.5)
白血球減少症	3 (50.0)	0	0	3 (16.7)	1 (9.1)	0	0	1 (5.3)
胃腸障害	5 (83.3)	11 (91.7)	0	16 (88.9)	8 (72.7)	4 (57.1)	1 (100.0)	13 (68.4)
便秘	0	8 (66.7)	0	8 (44.4)	4 (36.4)	2 (28.6)	0	6 (31.6)
悪心	2 (33.3)	4 (33.3)	0	6 (33.3)	3 (27.3)	2 (28.6)	0	5 (26.3)
嘔吐	1 (16.7)	3 (25.0)	0	4 (22.2)	3 (27.3)	0	0	3 (15.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	10 (83.3)	0	14 (77.8)	10 (90.9)	6 (85.7)	1 (100.0)	17 (89.5)
発熱	3 (50.0)	3 (25.0)	0	6 (33.3)	8 (72.7)	4 (57.1)	1 (100.0)	13 (68.4)
倦怠感	2 (33.3)	6 (50.0)	0	8 (44.4)	2 (18.2)	2 (28.6)	0	4 (21.1)
末梢性浮腫	2 (33.3)	1 (8.3)	0	3 (16.7)	3 (27.3)	2 (28.6)	0	5 (26.3)
疲労	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	2 (18.2)	1 (14.3)	0	3 (15.8)

表 2.7.4-51 年齢別の全体での発現率 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	65 歳未満				65 歳以上			
	PTCL (N=6) n (%)	CTCL (N=12) n (%)	その他 (N=0) n (%)	全体 (N=18) n (%)	PTCL (N=11) n (%)	CTCL (N=7) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=19) n (%)
臨床検査	6 (100.0)	10 (83.3)	0	16 (88.9)	10 (90.9)	7 (100.0)	1 (100.0)	18 (94.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (100.0)	9 (75.0)	0	15 (83.3)	10 (90.9)	7 (100.0)	1 (100.0)	18 (94.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (100.0)	9 (75.0)	0	15 (83.3)	10 (90.9)	7 (100.0)	0	17 (89.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	5 (41.7)	0	9 (50.0)	5 (45.5)	2 (28.6)	1 (100.0)	8 (42.1)
リパーゼ増加	3 (50.0)	1 (8.3)	0	4 (22.2)	3 (27.3)	3 (42.9)	0	6 (31.6)
体重増加	2 (33.3)	2 (16.7)	0	4 (22.2)	2 (18.2)	1 (14.3)	0	3 (15.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	2 (16.7)	0	3 (16.7)	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (100.0)	3 (15.8)
アミラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	2 (18.2)	2 (28.6)	0	4 (21.1)
血中コレステロール増加	1 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (11.1)	2 (18.2)	1 (14.3)	0	3 (15.8)
代謝および栄養障害	6 (100.0)	10 (83.3)	0	16 (88.9)	8 (72.7)	5 (71.4)	1 (100.0)	14 (73.7)
低アルブミン血症	4 (66.7)	9 (75.0)	0	13 (72.2)	8 (72.7)	5 (71.4)	0	13 (68.4)
食欲減退	2 (33.3)	3 (25.0)	0	5 (27.8)	3 (27.3)	2 (28.6)	1 (100.0)	6 (31.6)
高トリグリセリド血症	2 (33.3)	3 (25.0)	0	5 (27.8)	3 (27.3)	2 (28.6)	0	5 (26.3)
高血糖	2 (33.3)	2 (16.7)	0	4 (22.2)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (50.0)	0	0	3 (16.7)	0	0	1 (100.0)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	5 (41.7)	0	6 (33.3)	1 (9.1)	2 (28.6)	1 (100.0)	4 (21.1)
筋肉痛	0	3 (25.0)	0	3 (16.7)	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
精神障害	1 (16.7)	3 (25.0)	0	4 (22.2)	4 (36.4)	2 (28.6)	0	6 (31.6)
不眠症	1 (16.7)	3 (25.0)	0	4 (22.2)	2 (18.2)	1 (14.3)	0	3 (15.8)
腎および尿路障害	1 (16.7)	1 (8.3)	0	2 (11.1)	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (100.0)	3 (15.8)
蛋白尿	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (100.0)	3 (15.8)
血管障害	0	9 (75.0)	0	9 (50.0)	2 (18.2)	3 (42.9)	0	5 (26.3)
毛細血管漏出症候群	0	4 (33.3)	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
高血圧	0	3 (25.0)	0	3 (16.7)	1 (9.1)	1 (14.3)	0	2 (10.5)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, 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 14.3.1.2.19.2 を引用）

2.7.4.5.1.3 ECOG PS

国内 205 試験における，ベースライン時の ECOG PS 別（0，1）での部分集団解析の結果を表 2.7.4-52 に示した。

有害事象は，ベースライン時の ECOG PS が 0 の集団（24 例），1 の集団（13 例）ともに全ての被験者に発現し，PT 別についてもベースライン時の ECOG PS で発現率が大きく異なる事象はなかった。

表 2.7.4-52 ベースライン時の ECOG PS 別の全体での発現率 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	0				1			
	PTCL (N=10) n (%)	CTCL (N=13) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=24) n (%)	PTCL (N=7) n (%)	CTCL (N=6) n (%)	その他 (N=0) n (%)	全体 (N=13) n (%)
有害事象	10 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	24 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	0	13 (100.0)
血液およびリンパ系障害	10 (100.0)	10 (76.9)	1 (100.0)	21 (87.5)	6 (85.7)	5 (83.3)	0	11 (84.6)
リンパ球減少症	9 (90.0)	8 (61.5)	1 (100.0)	18 (75.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	8 (61.5)
血小板減少症	5 (50.0)	1 (7.7)	1 (100.0)	7 (29.2)	4 (57.1)	2 (33.3)	0	6 (46.2)
貧血	3 (30.0)	0	0	3 (12.5)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
白血球増加症	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
白血球減少症	2 (20.0)	0	0	2 (8.3)	2 (28.6)	0	0	2 (15.4)
胃腸障害	9 (90.0)	12 (92.3)	1 (100.0)	22 (91.7)	4 (57.1)	3 (50.0)	0	7 (53.8)
便秘	4 (40.0)	7 (53.8)	0	11 (45.8)	0	3 (50.0)	0	3 (23.1)
悪心	3 (30.0)	5 (38.5)	0	8 (33.3)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	3 (23.1)
嘔吐	2 (20.0)	2 (15.4)	0	4 (16.7)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	3 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (90.0)	10 (76.9)	1 (100.0)	20 (83.3)	5 (71.4)	6 (100.0)	0	11 (84.6)
発熱	8 (80.0)	4 (30.8)	1 (100.0)	13 (54.2)	3 (42.9)	3 (50.0)	0	6 (46.2)
倦怠感	2 (20.0)	5 (38.5)	0	7 (29.2)	2 (28.6)	3 (50.0)	0	5 (38.5)
末梢性浮腫	3 (30.0)	1 (7.7)	0	4 (16.7)	2 (28.6)	2 (33.3)	0	4 (30.8)
疲労	2 (20.0)	1 (7.7)	0	3 (12.5)	1 (14.3)	0	0	1 (7.7)
臨床検査	10 (100.0)	11 (84.6)	1 (100.0)	22 (91.7)	6 (85.7)	6 (100.0)	0	12 (92.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (100.0)	10 (76.9)	1 (100.0)	21 (87.5)	6 (85.7)	6 (100.0)	0	12 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (100.0)	10 (76.9)	0	20 (83.3)	6 (85.7)	6 (100.0)	0	12 (92.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (40.0)	4 (30.8)	1 (100.0)	9 (37.5)	5 (71.4)	3 (50.0)	0	8 (61.5)
リパーゼ増加	4 (40.0)	3 (23.1)	0	7 (29.2)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	3 (23.1)
体重増加	3 (30.0)	1 (7.7)	0	4 (16.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	3 (23.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (20.0)	1 (7.7)	1 (100.0)	4 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
アミラーゼ増加	2 (20.0)	2 (15.4)	0	4 (16.7)	1 (14.3)	0	0	1 (7.7)
血中コレステロール増加	1 (10.0)	2 (15.4)	0	3 (12.5)	2 (28.6)	0	0	2 (15.4)
代謝および栄養障害	7 (70.0)	10 (76.9)	1 (100.0)	18 (75.0)	7 (100.0)	5 (83.3)	0	12 (92.3)
低アルブミン血症	5 (50.0)	9 (69.2)	0	14 (58.3)	7 (100.0)	5 (83.3)	0	12 (92.3)
食欲減退	2 (20.0)	4 (30.8)	1 (100.0)	7 (29.2)	3 (42.9)	1 (16.7)	0	4 (30.8)
高トリグリセリド血症	3 (30.0)	5 (38.5)	0	8 (33.3)	2 (28.6)	0	0	2 (15.4)
高血糖	1 (10.0)	1 (7.7)	0	2 (8.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	2 (15.4)
低ナトリウム血症	1 (10.0)	0	1 (100.0)	2 (8.3)	2 (28.6)	0	0	2 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	5 (38.5)	1 (100.0)	8 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
筋肉痛	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
精神障害	4 (40.0)	2 (15.4)	0	6 (25.0)	1 (14.3)	3 (50.0)	0	4 (30.8)
不眠症	3 (30.0)	2 (15.4)	0	5 (20.8)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
腎および尿路障害	1 (10.0)	1 (7.7)	1 (100.0)	3 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	2 (15.4)
蛋白尿	1 (10.0)	1 (7.7)	1 (100.0)	3 (12.5)	1 (14.3)	0	0	1 (7.7)

表 2.7.4-52 ベースライン時の ECOG PS 別の全体での発現率 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	0				1			
	PTCL (N=10) n (%)	CTCL (N=13) n (%)	その他 (N=1) n (%)	全体 (N=24) n (%)	PTCL (N=7) n (%)	CTCL (N=6) n (%)	その他 (N=0) n (%)	全体 (N=13) n (%)
血管障害	2 (20.0)	9 (69.2)	0	11 (45.8)	0	3 (50.0)	0	3 (23.1)
毛細血管漏出症候群	0	3 (23.1)	0	3 (12.5)	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)
高血圧	1 (10.0)	3 (23.1)	0	4 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma, 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 14.3.1.2.19.3 を引用）

2.7.4.5.1.4 疾患分類

国内 205 試験における疾患分類別の有害事象発現率は表 2.7.4-15 に示した。PTCL（17 例）では，毛細血管漏出症候群が認められなかったのに対し，CTCL（19 例）では 5 例（26.3%）に認められたものの，その関連事象である低アルブミン血症（PTCL: 70.6%, CTCL: 73.7%），末梢性浮腫（PTCL: 29.4%, CTCL: 15.8%）及び体重増加（PTCL: 23.5%, CTCL: 15.8%）の発現率に大きな差はなく，PTCL 及び CTCL に共通するリスクであると考えられた。その他の有害事象において，疾患分類による発現傾向に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因を検討する解析は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物間相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本薬の臨床試験においては妊娠中及び授乳中の女性は除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと規定した。このため，妊婦又は授乳中の女性に対する投与経験は集積されていない。

2.7.4.5.5 過量投与

国内 205 試験において，過量投与の報告はなかった。

本薬の承認申請用量である 9 μg/kg/日を超える用量は，国内 101 試験において 3 例（12 μg/kg/日群：3 例），外国 302 試験（第 1 相パート）において 11 例（12 μg/kg/日群：9 例，15 μg/kg/日群：2 例）に投与された。

国内 101 試験では 12 μg/kg/日群における 3 例中 3 例，外国 302 試験では 15 μg/kg/日群における 2 例中 2 例に DLT と判断された有害事象が発現した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

安全性を評価した試験において，薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 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又は精神機能の障害の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

本申請時では，本薬は世界のいずれの国においても市販されていないため，市販後の使用経験はない。

2.7.5 参考文献

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31:1860–1.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:579–86.

Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:479–84.

O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29:1182–9.

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;32:1157–63.

Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007b;110:1713–22.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007a;25:3109–15.

Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29:2598–607.

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構. ゾリンザカプセル 100mg, 審査報告書. 2011.

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1 国内 101 試験［再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした E7777 の第 1 相試験］.....7
2.7.6.2 外国 302 試験［再発又は持続性の CTCL 患者を対象とした E7777 の第 1/3 相試験］（第 1 相パート）.....37
2.7.6.3 国内 205 試験［再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした E7777 の第 2 相試験］.....58
2.7.6.4 外国 93-04-10 試験［CD25 陽性 CTCL 患者を対象とした E7272 の安全性，有効性及び薬物動態を評価する第 3 相試験］.....102
2.7.6.5 外国 L4389-11 試験［CD25 陽性 CTCL 患者を対象とした E7272 の第 3 相プラセボ対象試験］.....116
2.7.6.6 外国 L4389-14 試験［CTCL 患者を対象とした E7272 の第 3 相試験］.....139
2.7.6.7 付録.....155

個々の試験のまとめの略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK–	anaplastic lymphoma kinase negative	未分化リンパ種キナーゼ陰性
ALK+	anaplastic lymphoma kinase positive	未分化リンパ種キナーゼ陽性
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血清中濃度-時間曲線下面積
BOR	best overall response	最良総合効果
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CCR	clinical complete response	臨床的完全奏功
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体４
CHOP	CHOP therapy	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロンの多剤併用療法
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	–
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンフォスフォキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CRM	continual reassessment method	連続再評価法
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚Ｔ細胞性リンパ腫
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DD	denileukin diftitox	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効持続期間
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma	腸管症関連Ｔ細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ENKL	extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General	–
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group terms	高位グループ用語（MedDRA における用語の一種）
HSTL	hepatosplenic T-cell lymphoma.	肝脾 T 細胞リンパ腫
HTLV-1	human T-lymphotropic virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
ITT	intent-to-treat	–
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	–
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NB-UVB	narrow-band ultraviolet B	ナローバンド中波長紫外線
NC	not calculated	算出せず
NE	not evaluable	評価不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	基本語（MedDRA における用語の一種）
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-nos	peripheral T-cell lymphoma, NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型
PUVA	8-methoxypsoralen plus ultraviolet A	ソラレン長波長紫外線
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	heart rate corrected-QT using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
RD	recommended dose	推奨用量
SD	stable disease	安定
sIL-2R	soluble interleukin-2 receptor	可溶性 IL-2 受容体
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類（MedDRA における用語の一種）
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常
t_{max}	time from the start of administration to attain the maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNM	tumor, node, metastasis	TNM 分類
TTR	time to response	奏効までの期間
V_d	volume of distribution	分布容積
$V_{ss,}$	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法，投与量，投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相 （評価試料）	E7777-J081-101	5.3.3.2.1	MTD， 安全性， 薬物動態， 有効性	多施設共同，オープン，用量漸増試験	E7777 6.84，9 及び 13.68 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	登録：13 投与：13	再発・再燃又は治療抵抗性の PTCL 及び CTCL	「被験者ごとの中止基準」に該当するまで又は治験薬投与 Cycle 8 完了時まで投与した。	完了 完全な報告書
第 1/3 相（第 1 相パート） （参考資料）	E7777-G000-302	5.3.3.2.2， 5.3.3.2.3	MTD， 安全性， 有効性， 薬物動態， 免疫原性， 生活の質（QOL）	多施設共同，オープン，用量漸増試験	E7777 6，9，12 及び 15 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	登録：21 投与：21	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL	8 サイクルの投与を完了するか，進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。ただし，皮膚腫瘍において奏効が認められ，臨床的有用性が認められる場合には，治験担当医師の判断により 9 サイクル以降の投与を可能とした。	第 1 相パート： 完了 完全な報告書 (補遺を含む) 第 3 相パート： 継続中
第 2 相 （評価資料）	E7777-J081-205	5.3.5.2.1	有効性， 安全性， 薬物動態， 免疫原性	多施設共同，単群試験	E7777 9 μg/kg/日 3 週間を 1 サイクルとして，各サイクルの Day 1～5 に連日 60 分（±10 分）かけて点滴静脈内投与	登録：37 投与：37	再発又は難治性の PTCL 及び CTCL	「被験者ごとの中止基準」に該当するまで又は治験薬投与 Cycle 8 完了時まで投与した。	完了 完全な報告書
第 3 相 （参考資料）	E7272 93-04-10	5.3.5.4.1	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間試験	E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日 各サイクルの最初の 5 日間に，15～60 分間かけて点滴静脈内投与	登録：72 投与：71	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL	21 日間のサイクルを最大 8 サイクルまでとし，全体で約 6 ヵ月間とした。ただし，腫瘍評価に基づき奏効が確認された被験者，又は PR が認められ臨床的に意義のあるベネフィットが継続している被験者については，最大 11 サイクルまでの投与を可能とした。	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法，投与量，投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 3 相 （参考資料）	E7272 L4389-11	5.3.5.4.2	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	E7272 9 μg/kg/日又は 18 μg/kg/日 各サイクルの最初の 5 日間に，E7272 又はプラセボを 30 分間かけて点滴静脈内投与	登録：144 投与：144	再発又は持続性の CD25 陽性の CTCL（病期 IA～III）	21 日間のサイクルを最大 8 サイクルまでとし，全体で約 6 ヵ月間。なお，被験者によっては 8 サイクルを超えての投与も許容した。	完了 完全な報告書
第 3 相 （参考資料）	E7272 L4389-14	5.3.5.4.3	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同，オープン試験	E7272 18 μg/kg/日 各サイクルの最初の 5 日間に，E7272 18 μg/kg/日を 30 分間かけて点滴静脈内投与	登録：95 投与：92	以下のいずれかに該当する CTCL (1)L4389-11 試験でプラセボを投与され，PD が認められた患者及び 8 サイクルの投与終了時に SD が認められた患者。 (2)92-04-01 試験，93-04-10 試験又は L4389-11 試験で E7272 による最初の奏効が認められた後で，再発が認められた患者。 (3)L4389-11 試験で E7272 を投与され，8 サイクルの投与終了時に SD が認められた患者。 (4)CD25 陰性のみを理由として L4389-11 試験から除外された患者。	21 日間のサイクルを最大 8 サイクルまでとし，全体で約 6 ヵ月間。なお，被験者によっては 8 サイクルを超えての投与も許容した。	完了 完全な報告書

CTCL = cutaneous T-cell lymphoma，MTD = maximum tolerated dose，PTCL = peripheral T-cell lymphoma