ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 同種造血幹細胞移植
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
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the end of the dosing interval (tau) 0 時点から次投与までの血漿中濃度―時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from zero (pre-dose) to the time of the last quantifiable concentration 0 時点から最終検出時点までの血漿中濃度―時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve under the steady-state 定常状態下における血漿中濃度―時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistant protein 乳がん耐性タンパク
BIW	twice a week 週 2 回
BUN	blood urea nitrogen 血中尿素窒素
CCR4	CC chemokine receptor type 4 CC ケモカイン受容体 4
CI	confidence interval 信頼区間
CL/F	apparent total clearance 見かけの総クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration 最高血漿中濃度
C_{maxss}	maximum observed plasma concentration under the steady-state 定常状態下の最高血漿中濃度
CR	complete response 完全奏効
CRCL	creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein C-反応性蛋白
CRu	unconfirmed complete response 不確定完全奏効
CSR	clinical study report 治験総括報告書
CT	computerized tomography コンピュータ断層撮影

略語・用語	内容
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 細胞リンパ腫
CYP	cytochrome P450 チトクロム P450
DCR	disease control rate 病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity 用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee データモニタリング委員会
DOR	duration of response 奏効期間
EBV	Epstein-Barr virus エプスタイン・バーウイルス
EBER	EBV-encoded small RNA EBV 小分子 RNA
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practices 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransferase γ-グルタミルトランスフェラーゼ
H-3	histone H3 ヒストン H3
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
*h*ERG	human ether-a-go-go related gene ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug 新薬治験許可申請
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee 独立総合効果判定委員会
IRR	Independent Radiology Review 独立画像判定
JCOG	Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
JSH	Japanese Society of Hematology 日本血液学会
LDH	lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素

略語・用語	内容
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multi-drug and toxic compound extrusion 多剤・毒物排泄トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
mLSG15	VCAP-AMP-VECP treatment VCAP-AMP-VECP 療法
MRP2	multi-drug resistant protein 2 多剤耐性タンパク 2
MRT_{0-t}	Mean residence time from time 0 to t 0 時間から投与後 t 時間までの Mean Residence Time 値
MST	median survival time 50%生存期間・生存期間中央値
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NADPH	nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, reduced form 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NMPA	National Medical Products Administration 国家薬品監督管理局
NSCLC	non-small cell lung cancer 非小細胞肺がん
OAT	organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate 客観的奏効率
OS	overall survival 全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell 末梢血単核細胞
PD	progressive disease 進行
PFS	progression-free survival 無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein p-糖タンパク
PK	pharmacokinetic(s) 薬物動態
PPK	population pharmacokinetics 母集団薬物動態
PPS	per-protocol set 治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response 部分奏効
PS	performance status パフォーマンスステータス

略語・用語	内容
PSUR	periodic safety update report 定期的安全性最新報告書
PT	preferred term 基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified 非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫
QOL	quality of life 生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate 心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma 腎細胞がん
SD	stable disease 安定
SMC	Safety Monitoring Committee 安全性モニタリング委員会
SOC	system organ class 器官別大分類
SPD	sum of the products of the greatest diameters 二方向積和
$t_{1/2}$	elimination half-life 消失半減期
$t_{1/2_z}$	Terminal half life 終末期の半減期
TEN	toxic epidermal necrosis 中毒性表皮壊死症
TIW	ter in week (three times a week) 週 3 回投与
t_{max}	time to reach C_{max} 最高血漿中濃度到達時間
TTR	time to response 奏効までの期間
US	United State 米国
VCAP-AMP-VECP	(vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone)-(doxorubicin, ranimustine and prednisone)-(vindesine, etoposide, carboplatin and prednisone) （ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン）－（ドキソルビシン、ラニムスチン及びプレドニゾン）－（ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン及びプレドニゾン）
VC/F	apparent central compartment volume of distribution 見かけの中央コンパートメントにおける分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution 見かけの分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 ツシジノスタットの薬理学的分類 8
2.5.1.2 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の疫学及び臨床的側面 8
2.5.1.3 現在使用されている主な ATL 治療法及び問題点 9
2.5.1.4 本薬の臨床開発の経緯 11
2.5.2 生物薬剤学概括評価 18
2.5.2.1 製剤処方開発の概要 18
2.5.2.2 生体試料分析法の概要 19
2.5.2.3 食事の影響 19
2.5.2.4 結論 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 背景及び概観 21
2.5.3.2 *In vitro* 試験 21
2.5.3.3 臨床薬理試験 22
2.5.3.4 薬力学的試験 25
2.5.3.5 母集団薬物動態解析 25
2.5.3.6 相互作用 26
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 試験デザイン 28
2.5.4.2 被験者の内訳 29
2.5.4.3 人口統計学的及び他のベースライン特性 29
2.5.4.4 有効性の結果 30
2.5.4.5 有効性の結論 35
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性の評価に含めた臨床試験 37
2.5.5.2 安全性データの評価方法 40
2.5.5.3 非臨床毒性 41
2.5.5.4 人口統計学的及び他のベースライン特性、並びに全般的な曝露状況 41
2.5.5.5 有害事象 43
2.5.5.6 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価項目 58
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 59
2.5.5.8 市販後データ 63
2.5.5.9 安全性の結論 65
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 66
2.5.6.1 治療の背景 66
2.5.6.2 ベネフィット 66

2.5.6.3 リスク 68
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 72
2.5.6.5 補遺 76
2.5.7 参考文献 77

表一覧

頁

表 2.5.1.3-1 本邦でのレナリドミド第 2 相試験における奏効率 10
表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージに用いた臨床試験一覧 16
表 2.5.4.4-1 再発、再燃、又は難治性 ATL を有する被験者での客観的奏効率（IOERC 評価）（210 試験） 32
表 2.5.4.4-2 難治性 ATL を有する被験者での反応（210 試験） 35
表 2.5.5.1-1 安全性の評価に含めた臨床試験 38
表 2.5.5.5-1 主な有害事象（発現割合 10%以上）（210 試験、201 試験、及び 203 試験）（安全性解析対象集団） 45
表 2.5.6.2-1 客観的奏効率（IOERC 評価） 67

図一覧

頁

図 2.5.3.2-1 ツシジノスタットの推定代謝経路 22
図 2.5.3.3-1 非ホジキンリンパ腫を有する日本人患者にツシジノスタット 30 mg 又は 40 mg を単回（第 1 日目）及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、25 日目）した後の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移 23

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）（以下、本薬）は、中国の Shenzhen Chipscreen Biosciences Co., Ltd.（以下、Chipscreen 社）により発見・開発された低分子化合物である。米国カリフォルニア州サンディエゴ市に本社を置く HUYA Bioscience International, LLC（以下、HUYABIO 社）は、本化合物について中国以外の国・地域での開発販売権を取得している。

2.5.1.1 ツシジノスタットの薬理学的分類

本薬は、クラス I のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の触媒ポケットを阻害するように設計された低分子化合物である。また、経口投与が可能なベンズアミド系の HDAC 阻害剤であり、クラス I の HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 並びにクラス IIb の HDAC10 に対する阻害作用を有する。本薬は、腫瘍細胞にみられる複数の異常シグナル伝達経路、発現抑制されたシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に阻害できるエピジェネティック制御因子である［Ning 2012、Pan 2014］。

2.5.1.2 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の疫学及び臨床的側面

2.5.1.2.1 疫学

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）の潜伏感染により発症する［Oshima 2017］。HTLV-1 感染から ATL 発症までには約 40 年の長期潜伏期間があり、感染者の 0.05～0.1%程度が ATL を発症する［Arisawa 2000］。本邦の HTLV-1 感染者は約 108 万人であり［山口 2011］、ATL の年間死亡者数は約 700 から 1000 人である［日本血液学会（JSH）ガイドライン 2018］。厚生労働省（厚労省）により 2019 年に公表された 2017 年度の患者調査では、ATL 患者は約 2000 人である［厚労省 2017］。本邦での ATL による年間死亡者数は、過去 20 年間にわたって約 1000 例／年で推移しており、ATL の年間死亡者数は ATL の年間罹患者数に極めて近い［Iwanaga 2012］。一般的に ATL 患者の予後は不良であり、化学療法での 3 年生存率は約 24%である［Tsukasaki 2007、JSH ガイドライン 2018］。

2.5.1.2.2 臨床的側面

HTLV-1 は主に $CD4^+$ T リンパ球に感染し、感染した $CD4^+$ T リンパ球のクローナル増殖を誘導し、これらの感染細胞が腫瘍化することにより ATL の発症が引き起こされる。ATL の臨床症状は著しく多様であり、白血病所見、全身リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫、皮膚病変、高カルシウム血症及び中枢神経系や消化管などの他臓器への浸潤などの症状を呈する。また、腹痛、下痢、腹水、黄疸、胸水、咳嗽、痰、発熱、高カルシウム血症による意識障害、日和見感染などが認められる［Watanabe, 2017］。日和見感染としては、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染に加え、寄生虫症の合併頻度が高い。ATL 患者は免疫力が低下していることから、感染症を発現した場合、その治療はより困難となる。さらに、リンパ節腫大、脾臓や肝臓などの腫脹時に疼痛を引き起こし、脈管構造や、腸、尿管などの周辺臓器が圧迫され、閉塞に至ることもある。ATL 患者の多くに皮膚病変が認められ、典型的な皮膚所見として痒みや刺激を伴う紅斑性皮疹及び皮下腫瘤が認められる。

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）により、ATL は「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」及び

「くすぶり型」の 4 種の臨床病型に分類される。分類は、臨床検査［血清乳酸脱水素酵素（LDH）値、高カルシウム血症及びリンパ球増加症など］及び臨床病態（リンパ節腫張、肝脾腫大及び皮膚病変など）の特性に基づいており、各分類の割合は、2011 年調査時点では、急性型 49.5%、リンパ腫型 25.7%、慢性型 14.2%及びくすぶり型 10.6%である［Nosaka 2017］。ATL の主要な予後因子は、40 歳以上、パフォーマンスステータス（PS）不良、高 LDH、4 病変以上及び高カルシウム血症である［JSH ガイドライン 2018］。

予後に応じて、ATL はアグレッシブ ATL とインドレント ATL に分けられる。アグレッシブ ATL は、臨床病型分類の急性型、リンパ腫型、及び予後不良因子［高 LDH、低アルブミン又は高血中尿素窒素（BUN）］を有する慢性型を含み、予後は不良である。アグレッシブ ATL の 50%生存期間（MST）は、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型で、各々6 ヵ月、10 ヵ月及び 15 ヵ月とされている。インドレント ATL は、くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型を含み、4 年生存率は 63%から 70%とされている［JSH ガイドライン 2018］。また、Katsuya らは、急性型、リンパ腫型、慢性型及びくすぶり型の MST を 8.3 ヵ月、10.6 ヵ月、31.5 ヵ月及び 55.0 ヵ月、4 年生存率を各々11%、16%、36%及び 52%と報告している［Katsuya 2015］。

2.5.1.3 現在使用されている主な ATL 治療法及び問題点

ATL の治療戦略は、主に臨床病型分類に基づいて選択されている。造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（JSH ガイドライン）は、治療アルゴリズム及びクリニカルクエスチョンを示している。ATL の主な治療法として、アグレッシブ ATL に対する初期治療法及び再発又は難治性 ATL に対する治療法を以下に示した。

2.5.1.3.1 アグレッシブ ATL に対する初期治療

JSH ガイドラインでは、急速に疾患が進行するアグレッシブ ATL（急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型）に対しては、多剤併用化学療法を施行することとされており、一次治療として VCAP-AMP-VECP 療法（modified LSG15：mLSG15）を推奨している［JSH ガイドライン 2018］。mLSG15 を用いた化学療法後の患者予後は、1 年無増悪生存率が 28%と多くの患者で治療開始後 12 ヵ月以内の再発・増悪が認められ、3 年生存率は 24%、MST は 13 ヵ月で、依然として不良である［Tsukasaki 2007］。

化学療法に反応性を示すアグレッシブ ATL 患者では、患者の年齢が比較的若く、全身状態が良好かつ適切なドナーが見つかる場合に、同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）が推奨される治療である。しかしながら、allo-HSCT を施行された ATL 患者数の報告［Hishizawa 2010」を踏まえると、実際の allo-HSCT 施行割合は全体の 20%未満である。言い換えれば、約 80%以上の ATL 患者においては allo-HSCT は治療の選択肢となっていない。

抗 CC ケモカイン受容体 4（CCR4）モノクローナル抗体であるモガムリズマブは、未治療の CCR4 陽性のアグレッシブ ATL 患者に対する一次治療薬として、化学療法との併用療法が 2014 年 12 月に本邦において適応追加承認された。初発アグレッシブ ATL 患者を対象に mLSG15 療法とモガムリズマブの併用療法を mLSG15 単独療法と比較した無作為化第 2 相試験では、完全奏効（CR）率［不確定完全奏効（CRu）を含めた割合］が、モガムリズマブ／mLSG15 併用群で 52%、mLSG15 群で 33%であった［Ishida 2015］。しかしながら、モガムリズマブ併用群での高い完全奏効率は生存ベネフィットには結びつかなかった。MST は mLSG15 群が 744.0 日である一方で、モ

ガムリズマブ／mLSG15 併用群では 723.0 日であった［医薬品医療機器総合機構（以下、機構）2014］。

2.5.1.3.2 再発又は難治性 ATL に対する治療

2.5.1.3.2.1 モガムリズマブ

モガムリズマブは、再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL に対する治療薬として、2012 年 3 月に本邦での承認を取得した。モガムリズマブの第 2 相試験では、再発又は再燃 ATL 患者として 1 レジメン以上の化学療法による治療歴があり、直近の治療で奏効［CR、CRu 又は部分奏効（PR）］が認められた後に再発又は再燃した患者を対象とした［協和キリン 2012、Ishida 2012］。この試験において、客観的奏効率（ORR）は 50%、無増悪生存期間（PFS）の中央値は 5.2 ヵ月、全生存期間（OS）の中央値は 13.7 ヵ月との結果が得られた。

2012 年 5 月～2013 年 4 月に実施されたモガムリズマブの市販後調査で 572 例の再発又は難治性 ATL 患者の安全性情報が収集された［Ishitsuka 2019］。本調査で得られた OS 中央値は 5.5 ヵ月と治験で報告された 13.7 ヵ月より短い結果が報告されている。

モガムリズマブの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：Infusion reaction、重度の皮膚障害、感染症、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎・肝炎、腫瘍崩壊症候群、重度の血液毒性、肝機能障害、間質性肺疾患及び高血糖［協和キリン 2020］。

2.5.1.3.2.2 レナリドミド

サリドマイド誘導体であるレナリドミド水和物（以下、レナリドミド）は、本邦において 2017 年 3 月に再発又は難治性の ATL に対する承認を取得した。

レナリドミドの第 2 相試験は、化学療法剤で前治療を受け、直近の治療で安定（SD）又はそれ以上の効果に達したと判断された後に ATL を再発又は再燃した患者を対象に実施された。また、この試験では、モガムリズマブ未治療例及び既治療例の両方が組み入れられたが、表 2.5.1.3-1 に示すとおり、26 例中 15 例がモガムリズマブ未治療例であった。

表 2.5.1.3-1 本邦でのレナリドミド第 2 相試験における奏効率

被験者	例数	PR/CR/CRu 達成例数（n）	客観的奏効率（ORR）% (n/N)	無増悪生存期間（PFS）	全生存期間（OS）
全例	26	11	42% (11/26)	3.8 ヵ月	20.3 ヵ月
モガムリズマブ既治療例	11	2	18% (2/11)	該当データなし	該当データなし
モガムリズマブ未治療例	15	9	60% (9/15)	該当データなし	該当データなし

出典：Ishida 2016.
CR = 完全奏効; CRu = 不確定完全奏効; PR = 部分奏効

当該第 2 相試験の結果、レナリドミドは 42%の被験者で奏効を達成し、PFS の中央値は 3.8 ヵ月であった［Ishida 2016］。注目すべき点として、当該試験には直前の治療に対して反応を示さなかった ATL 患者は含まれておらず、難治性の ATL 患者に対するレナリドミドの有効性は評価されていない。また、モガムリズマブ既治療例では奏効例が 11 例中 2 例であった。

レナリドミドの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：深部静脈血栓症・肺塞栓症、脳梗塞・一過性脳虚血発作、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）・中毒性表皮壊死症（TEN）、過敏症、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患、心筋梗塞・心不全・不整脈、末梢神経障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、肝機能障害・黄疸、重篤な腎障害及び催奇形性［セルジーン 2020］。催奇形性に関しては、レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性があることから、胎児への薬剤曝露を防止する目的で定められた RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）を遵守して使用する必要がある。

2.5.1.3.3 現在の ATL 治療法の問題点

アグレッシブ ATL は、初期治療としての mLSG15 などの化学療法の後、短期間に再発・増悪が認められる予後不良の疾患である。再発・増悪後の ATL に対する薬剤選択肢として、モガムリズマブやレナリドミドが用いられるが、一定の奏効が治療開始時に認められるものの、いずれの治療薬でも最終的に疾患を制御することができず、ほとんどの患者で治療後短期間に ATL が進行する。

このように、より進行したアグレッシブな再発又は難治性 ATL に対する現在の治療法は十分ではなく、有効性かつ忍容性を有する新規治療に対するアンメットメディカルニーズは高い。特に、本邦における既存の薬剤とは異なる新規の作用機序を有する治療法の開発が望まれている。

2.5.1.4 本薬の臨床開発の経緯

国内外における本薬の臨床開発の経緯を本項に示す。非臨床開発の概要は、2.4 項を参照のこと。

2.5.1.4.1 海外における本薬の臨床開発の経緯

本薬の開発は、中国の Chipscreen 社で開始された。本薬の第 1 相試験は、進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫の患者が対象であった（TG0702CDM、以下 702 試験、5.3.3.2-3）［Dong 2012］。中国での承認取得を目的に、本薬単独療法の第 2 相ピボタル試験が、再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に実施された（TG0902CDM、以下 902 試験、5.3.5.4-3 及び 5.3.5.4-4）。当該試験は、多施設共同、非盲検、探索的試験パート、及び単一群、多施設共同、非盲検、ピボタル試験パートの 2 つのパートの構成であった。試験の結果、ORR は 28%（79 例中 22 例）と PTCL 患者に対して意義のある有効性及び良好な安全性が示された。当該試験成績に基づき、国家薬品監督管理局（NMPA、旧国家食品薬品監督管理総局）から、Epidaza®の販売名で 2014 年 12 月に再発又は難治性 PTCL に対する承認を取得している。また、Epidaza®は 2019 年 11 月に中国において、局所進行性又は転移性の乳癌に対するアロマターゼ阻害剤との併用投与での治療で承認を得ている。本薬は、中国では、Chipscreen 社により皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）及び非小細胞肺がん（NSCLC）を対象として試験が実施されている。また、中国で他のがん種に対する医師主導試験が実施されている。

米国では、HUYABIO 社により新薬治験許可申請（IND）番号[redacted]において、固形がん又はリンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験（HBI-8000-101、以下 101 試験、5.3.3.2-2）、並びに本薬の安全性及び有効性を評価する第 1b/2 相試験（HBI-8000-302、以下 302 試験、5.3.5.4-2）の第 1b

相試験部分［黒色腫、腎細胞がん（RCC）及び進行性 NSCLC 患者を対象とした本薬（20 mg、30 mg 及び 40 mg）とニボルマブとの併用投与］を完了した。302 試験の第 2 相部分（黒色腫患者を対象とした本薬 30 mg 週 2 回（BIW）投与とニボルマブ併用投与時の有効性及び安全性評価）については、現在実施中である。

2.5.1.4.2 本邦における本薬の臨床開発の経緯

本薬は抗腫瘍活性を有する HDAC 阻害剤である。中国において 2014 年に PTCL に対する単独療法として承認され、その後 Chipscreen により上市された。また本薬の開発は、海外で実施されている。これまでに得られた前臨床及び臨床試験結果から、本薬が ATL に有効であることが予想されたため、本邦で ATL に対する治験を実施した。

[redacted]に関する助言を機構から得ることを目的として、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した（2.5.1.4.2.1 項）。NHL 患者を対象とした 201 試験は、2014 年 6 月[redacted] 日に本邦で開始され、2016 年 10 月[redacted] 日（最終被験者完了日）に完了した。

201 試験で本薬は許容できる忍容性を示し、これは海外で実施されていた他の試験（101 試験、902 試験及び 702 試験）で報告されたものと一致していた。また、再発又は難治性 ATL 患者に対して有効性を示唆する結果が得られたため、第 2b 相試験である 210 試験を 2016 年 11 月[redacted] 日に本邦で開始した。[redacted]、[redacted]を機構と協議するため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した（2.5.1.4.2.2 項）。210 試験は、再発又は難治性 ATL 患者を対象に本薬経口投与時の有効性及び安全性を評価する、単群非盲検試験である。

[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]に関して[redacted]相談を実施し、機構から合意を得た（2.5.1.4.2.3 項）。210 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［試験の終了：試験全体での最終投与（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後 12 ヵ月時点］に完了した。データカットオフを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の治療終了時評価完了時点）に実施し、本製造販売承認申請を目的とした主解析を行った。

加えて、再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした第 2b 相試験（HBI-8000-203、以下 203 試験、5.3.5.4-1）を 2017 年 3 月[redacted] 日に本邦及び韓国で開始した。203 試験は、再発又は難治性 PTCL 患者を対象として本薬経口投与時の有効性、安全性及び薬物動態（PK）を評価する、単群非盲検試験であり、本承認申請時点では継続中である。最終被験者の投与後有効性評価が少なくとも 1 回実施された時点と定義したデータカットオフを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者のサイクル 5 の 1 日目時点）に実施し、本承認申請を目的とした主解析を行った。

本薬の ATL に対する臨床開発における、特に[redacted]に関する機構との相談内容を以下に概略する。

2.5.1.4.2.1 [redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した（1.13.2.1）。

相談項目：[redacted]について

1-1：[redacted]

[redacted]、[redacted]、[redacted]。したがって、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。なお、[redacted]、[redacted]。

機構の意見

[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、[redacted]。

1-2：[redacted]

相談者は、[redacted]。

機構の意見

[redacted]、[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted]。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、[redacted]。

相談項目：[redacted]について

2-1：[redacted]

相談者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

機構の意見

[redacted]、[redacted]、もしくは[redacted]、[redacted]。

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。したがって、[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

2.5.1.4.2.2 [redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した（1.13.2.2）。

相談項目：[redacted]について

相談者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]。[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

[redacted]

- [redacted]、[redacted]
- [redacted]、[redacted]*[redacted]
- [redacted]
- [redacted]

*：[redacted]、[redacted]、[redacted]。

機構の意見

相談者[redacted]は可能と考える。

申請者は、機構の意見を踏まえ、[redacted]。

2.5.1.4.2.3 [redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施した（1.13.2.3）。

相談項目：[redacted]について

相談者は、以下の理由等から、[redacted]。

- [redacted]、[redacted]

[redacted]、[redacted]。

- [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

また、相談者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

上記の[redacted]、[redacted]機構の意見を聴きたい。

機構の意見

[redacted]、[redacted]。

また、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、[redacted]。

2.5.1.4.3 承認申請に向けた臨床試験

本項に記載したように、日本人試験 2 試験（201 試験及び 210 試験）並びに日本人及び海外試験 5 試験（203 試験、101 試験、302 試験、702 試験及び 902 試験）を各々、評価資料及び参考資料として承認申請に用いた。承認申請に向けた臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した。本パッケージは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]、1.13.2.6）にて機構と合意された。すべての臨床試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び関連する規制を遵守し実施した。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージに用いた臨床試験一覧

	試験番号（試験期間）	相	対象集団 投与例数	投与方法	目的	実施国	PK	有効性	安全性
評価資料	HBI-8000-201（2014 年 6 月 ■ 日～2016 年 10 月 ■ 日）	1	ATL を含む NHL 14 例（ATL：5 例）	単剤投与 30～40 mg BIW	PK 安全性	日本	評価	評価	評価
	HBI-8000-210（2016 年 11 月 ■ 日～主解析のデータカットオフ日 20■ 年 ■ 月 ■ 日）	2b	再発又は難治性の ATL 23 例	単剤投与 40 mg BIW	有効性 安全性	日本	—	評価	評価
参考資料	HBI-8000-203（2017 年 3 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日［主解析のデータカットオフ日、継続中］）	2b	再発又は難治性の PTCL 55 例（日本人：39 例、韓国人：16 例）	単剤投与 40 mg BIW	PK 有効性 安全性	日本 韓国	参考	—	参考
	HBI-8000-101（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）	1	固形がん／再発又は難治性のリンパ腫 25 例	単剤投与 5～30 mg TIW	PK 安全性	米国	参考	—	参考
	HBI-8000-302（2016 年 8 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日［データカットオフ日、継続中］）	1b/2	固形がん 89 例	ニボルマブとの併用投与 20～40 mg BIW	PK 安全性（QT/QTc 評価含む）	米国	参考（QT/QTc 評価）	—	参考
	TG0702CDM（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）	1	固形がん／リンパ腫 31 例	単剤投与 5～50 mg BIW／TIW	PK/PD 安全性	中国	—	—	参考
	TG0902CDM（2009 年 3 月 ■ 日～2012 年 9 月 ■ 日［最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日］）	2	再発又は難治性の PTCL 探索的試験パート：19 例 ピボタル試験パート：83 例	単剤投与 30～50 mg BIW	PK 有効性 安全性	中国	参考	—	参考
	HBI-8000-304（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）	1	健康成人 16 例	投与第 1 期及び第 2 期：20 mg 単回投与、絶食下又は	PK（食事の影響及び薬物相互作用）	米国	参考	—	—

	試験番号 （試験期間）	相	対象集団 投与例数	投与方法	目的	実施国	PK	有効性	安全性
				食後投与第 3 期：20 mg 単回投与とイトラコナゾール 200 mg QD（8 日間）投与の併用					

ATL = 成人 T 細胞白血病リンパ腫; BIW = 週 2 回; NHL = 非ホジキンリンパ腫; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; PTCL = 末梢性 T 細胞リンパ腫; QD = 1 日 1 回; QTc = 心拍数で補正した QT 間隔; TIW = 週 3 回

2.5.2 生物薬剤学概括評価

本項においては、ツシジノスタット、HBI-8000、及び chidamide の用語が同一の意味で使用されている。Chidamide は中国国内での開発及び使用に関連する記載において特別に用いられている用語である。

ツシジノスタットの生物薬剤学的特性を明らかにするため、以下の試験が実施された：

- 臨床試験で投与した製剤と予定市販製剤との生物学的同等性を評価するための正式な溶出試験（[redacted] 試験）
- 健康成人における HBI-8000 の薬物動態に対する食事の影響及び薬物－薬物相互作用を評価することを目的とした正式な第 1 相試験（HBI-8000-304 試験、以下 304 試験、5.3.1.1-1）

日本人患者を対象とした主要な臨床試験で投与された製剤と予定市販製剤との間の生物学的同等性を、主要な試験（[redacted] 試験）においてツシジノスタット対照製剤（臨床試験用素錠）と被験製剤（ツシジノスタット市販予定フィルムコーティング錠）の溶出プロファイルに基づき評価した。

「Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDA – Clinical Pharmacology Considerations, Guidance for Industry, *DRAFT GUIDANCE* U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Pharmacology, (February 2019)（FDA 2019）」に準拠して、HBI-8000 の薬物動態に対する食事の影響を、健康成人被験者を対象とした第 1 相試験（304 試験）において、市販予定フィルムコーティング錠を用いた食後投与群と絶食下投与群とのクロスオーバー比較に基づき評価した。

2.5.2.1 製剤処方開発の概要

HBI-8000 製剤の予定市販製剤の処方は、有効成分ツシジノスタット 10 mg のほか、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、乳糖一水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、及びステアリン酸マグネシウムを、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、及びタルクから成る非機能性のフィルムコーティングで覆った即放性フィルムコート経口錠である。ツシジノスタット製剤 10 mg 錠の主要（申請用）安定性試験ロット 3 ロット（ロット[redacted]、[redacted]、及び[redacted]）の製造には、これと同一の処方を使用した。

HBI-8000 製剤の処方及び製造工程は、まず中国深センの Chipscreen Biosciences 社で開発され、同社は中国にて 5 mg 即放錠を Epidaza®の商品名で上市している。機械的強度及び外観を改善するため非機能性フィルムコーティングを追加したことを除き、Epidaza 5 mg 錠と同一の単位組成処方及び同一の製造工程（単位操作）を用いて HBI-8000 製剤 10 mg 錠を製造した。

これまでに臨床開発プログラムでは、5 mg 及び 10 mg 錠など、様々な含量の素錠（内核錠）を主に使用してきた。内核錠の定性的組成及び単位組成は、臨床試験用ロット及び主要（申請用）ロットの製造を含む開発プログラム全体を通じて基本的に変更されていない。

臨床試験で投与した製剤と予定市販製剤との生物学的同等性を評価するため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン、薬食審査発 0229 第 10 号医薬食品局審査管理課長通知、別紙 3」に従い、正式な溶出試験を実施した。

正式試験[redacted]「Bioequivalence Dissolution Studies Between HBI-8000 (tucidinostat) Reference Product (Uncoated Clinical Trial Material) and HBI-8000 (tucidinostat) Test Product (Commercial Film-

Coated Tablet)」では、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に記載された判定基準に従い、本ガイドラインで[redacted]と定義された製剤の処方変更水準について、被験製品及び対照製品の溶出プロファイルの同等性を評価した。試験結果に基づき、対照製品（臨床試験用素錠）及び被験製品（ツシジノスタット市販用フィルムコート錠標準製品）の溶出プロファイルは生物学的に同等と判断されると結論付けられた。

2.5.2.2 生体試料分析法の概要

ツシジノスタットの薬物動態（PK）は、健康成人を対象とした第 1 相試験、並びに日本人及び外国人（韓国、中国及び米国患者）を対象とした複数の臨床試験において評価されている。

健康成人を対象として第 1 相試験（304 試験、5.3.1.1-1）を実施し、高脂肪食及び CYP3A4 の阻害剤イトラコナゾールのツシジノスタットの PK プロファイルに対する影響を評価した。

日本人患者においては、ツシジノスタットの単回及び反復投与時の PK の評価を目的として、第 1 相試験が非ホジキンリンパ腫患者を対象として実施された（201 試験、5.3.3.2-1）。日本人での単回及び反復投与時の PK は、末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした第 2 相試験（203 試験、5.3.5.4-1）でも評価された。ツシジノスタット/chidamide の単回及び反復投与時の PK を評価した 4 つの臨床試験が、外国人患者（韓国人を対象とした 1 試験、中国人を対象とした 1 試験、及び米国人患者を対象とした 2 試験（それぞれ、203 試験、0901/0902 PK Summary、5.3.5.3-1、並びに 101 試験、5.3.3.2-2 及び 302 試験、5.3.5.4-2）を対象として実施された。

5 つの経口投与での臨床試験（201 試験、203 試験、101 試験、302 試験及び 304 試験）において、ツシジノスタット（HBI-8000）の定量のための生体試料の分析には、ヒト血漿及び尿中の HBI-8000 濃度の定量分析を目的とした内部標準を用いたバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS-MS）が用いられた（バリデーション報告書 MC07B-0325、5.3.1.4-1、140264VRM_HSC、5.3.1.4-2、及び 140267VRM_HSC、5.3.1.4-3）。検量線範囲はこれら 3 種の分析法全てに関して 1.00～500 ng/mL であった。全ての分析法は、Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, US FDA, May 2001 に準拠して、日内及び日間真度及び精度、室温での短期保存、繰り返しの凍結／融解サイクル、並びに凍結状態での長期保存時のマトリックス中での安定性、特異性、回収率、マトリックス効果、などのバリデーションパラメータについて完全にバリデートされた。さらに、ヒト血漿中の chidamide の定量を目的とした LC/MS-MS を用いたバリデートされた生体試料分析法［Gu 2015］が、中国人患者を対象とした第 2 相試験に付随する薬物動態試験（0901/0902 PK Summary、5.3.5.3-1）において、chidamide の経口バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価するために用いられた。当該分析法は、上記のバリデーションパラメータに関して完全にバリデートされていた。

ヒト血漿中の HBI-8000/chidamide の定量のための 3 種の生体試料分析のパフォーマンスは、Gu 2015 の分析法でのより幅広い検量線範囲を除いて、基本的に同等であった。

2.5.2.3 食事の影響

健康成人被験者を対象としたクロスオーバーデザインを用いた第 1 相試験（304 試験）は、「Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations, Guidance for Industry, *DRAFT GUIDANCE* U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Pharmacology, (February 2019)」

（FDA 2019）に準拠して、食事（約 800 から 1000kcal の高脂肪食で、食事の総カロリー中 50%は脂肪）が HBI-8000 の PK に及ぼす影響について確定的な評価を行うことを目的として実施した。本試験では、食事による影響を適切に評価する上で、十分に測定可能な薬物濃度を得ると共に、臨床用量 40 mg を投与することによる安全性上の問題を最小化するために、用量を 20 mg に設定した。

絶食下で HBI-8000 を投与した際と比較して、食後投与時の HBI-8000 の吸収は遅延し、また、C_{max} 値は低下すると考えられた。HBI-8000 の t_{max} の中央値は、絶食下では 2.0 時間であり、食後では 4.5 時間であった。HBI-8000 の消失プロファイルは、絶食下投与時と食後投与時でほぼ同様と考えられた。HBI-8000 を食後に投与した際の C_{max} の幾何平均（幾何変動計数[CV]%）値は、絶食下投与と比較して若干低かった。HBI-8000 を食後に投与した際の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の幾何平均（幾何 CV%）値は増加した。幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）に基づくと、高脂肪食の摂取により C_{max} は 24%低下し、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 9%上昇することが示された。$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の 90% CI は、80%～125%の同等性の範囲に完全に含まれていることから、高脂肪食の摂取は HBI-8000 の吸収の程度（AUC）に影響を及ぼさないことが示された。しかしながら、食後投与と絶食下投与との間で認められた HBI-8000 の C_{max} の差は統計的に有意と結論づけられた。

HBI-8000 の尿中 PK パラメータに与える食事の影響についても評価した。20 mg 用量の HBI-8000 を投与後 72 時間内に、HBI-8000 の約 20%は尿中に排泄された。HBI-8000 の食後投与時と絶食下投与時で、尿中への HBI-8000 の排泄量は、ほぼ同様であった。

2.5.2.4 結論

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に記載された判定基準に従い、本ガイドラインで [redacted] と定義された製剤の処方変更水準について、臨床試験製剤（臨床試験用 10 mg 素錠）と予定市販製剤（市販用フィルムコート 10 mg 錠）の溶出プロファイルは同等と判断された。

健康成人を対象として食事の影響を評価したクロスオーバー試験（304 試験、5.3. 1.1-1）において、高脂肪食の摂取は HBI-8000 の曝露量に影響しなかった。$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比及びその 90%CI は、同等性の範囲である 80%～125%の範囲に完全に含まれていた。しかしながら、高脂肪食の摂取により、HBI-8000 の C_{max} には統計学的に有意な低下を生じた。したがって、高脂肪食の摂取後に HBI-8000 を投与することにより、HBI-8000 の曝露量（AUC）は影響されないが、C_{max} は約 24%低下すると結論付けられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景及び概観

ツシジノスタットの臨床薬理学的特性をヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞やヒト血漿タンパクなどヒト生体試料又はヒト由来細胞株を用いた in vitro 試験、並びに日本、韓国、米国及び中国のリンパ腫や固形がんを有する患者で実施した臨床試験から評価した。臨床薬理試験一覧を 2.7.2 項の表 2.7.2.1-1（in vitro 試験）及び表 2.7.2.1-2（臨床薬理試験）に示す。

In vitro 試験では、薬力学的作用については、ヒストン H3（H-3）アセチル化及び human ether-à-go-go 関連遺伝子（*h*ERG）チャネルに及ぼす影響について検討した。また、in vitro 薬物動態については、本薬の血漿タンパク結合性、血球移行性、代謝、チトクロム P450（CYP）アイソザイム及びトランスポーターに及ぼす影響を評価した。

臨床薬理試験では、日本人（201 試験、5.3.3.2-1 及び 203 試験、5.3.5.4-1）、韓国人（203 試験、5.3.5.4-1）及び米国人（101 試験、5.3.3.2-2 及び 302 試験、5.3.5.4-2）の血液がんや固形がんを有する患者に本薬を単回又は反復経口投与した際の薬物動態プロファイルを評価した。また、PTCL 又は CTCL を有する中国人患者において単回及び反復投与後の本薬の薬物動態を検討した（0901/0902 Phase 2 PK Summary、5.3.5.3-1）。この試験にはバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響についての検討を含めた。ツシジノスタットのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響については、更に健康成人において予定されている市販製剤を用いた試験を米国で実施し（304 試験、5.3.1.1-1）、イトラコナゾールとの薬物－薬物相互作用についての検討も含めた。さらに、日本人、韓国人及び米国人患者での 3 試験（201 試験、203 試験及び 302 試験）を統合し、母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、本薬の薬物動態に影響を及ぼす内因的及び外因的要因、例えば、性、年齢、体重、民族差、クレアチニンクリアランス（CRCL）等の影響を検討した（5.3.3.5-1）。本薬の薬力学的評価については、QT/ Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcF）への影響及び QTcF の変化と血漿中濃度との関連性（302 試験）、並びに末梢血単核細胞（PBMC）における H-3 アセチル化に対する作用（0702 PD Report、5.3.4.2-1）について評価した。

2.5.3.2 *In vitro* 試験

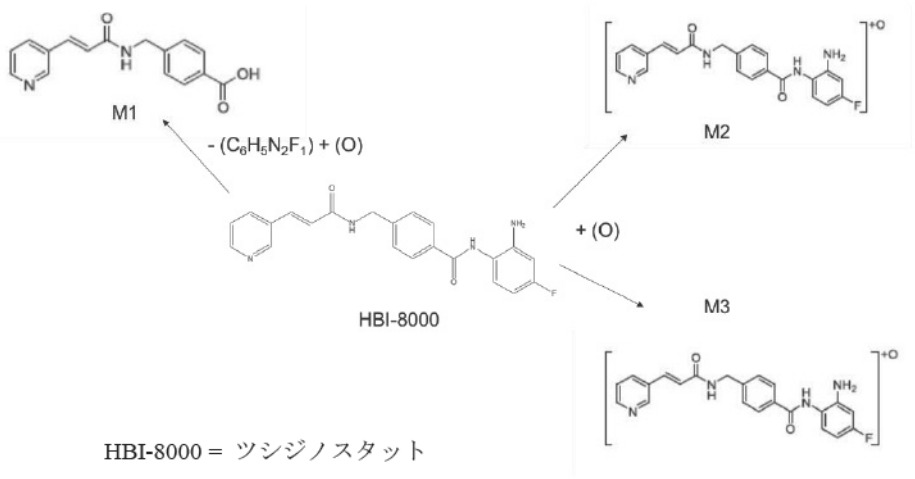
HEK293 細胞を用いて *h*ERG チャネルに及ぼす影響について検討した試験で、本薬 5 μM は *h*ERG カリウム電流にほとんど影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.1.2 項）。また、ヒト PBMCs を用いた試験で、本薬 0.1～10.0 μM は H-3 のアセチル化を濃度依存的に増加させた（2.7.2.2.1.1 項）。

本薬のヒト血漿タンパク結合は中等度であり、用いた濃度（0.3～3 μM）に関係なく結合率は 88.9～89.4%と一定であり、線形であることが示唆された。また、本薬は血球に移行し、その血球分配率（全血／血漿中濃度比）は濃度依存的に減少し、用いた濃度範囲（0.168～1.68 μM）で 59.2～76.0%であった（2.7.2.2.1.3 項及び 2.7.2.2.1.4 項）。

本薬の代謝における CYP アイソザイム（1A2、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1）への影響をヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム及びヒト組み換え CYP を用いて評価した。その結果、本薬の 11～41%が主に CYP3A4 を介して還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）依存性の代謝を受けることが示された。ヒト肝細胞を用いた実験から、3 つの代謝物が検出され、いずれの代謝物とも酸化体であった（図 2.5.3.2-1）（2.7.2.2.1.5 項）。また、ヒト肝ミクロソームを用いた試験から、本薬は CYP3A4 を阻害することが示唆された。50%阻害濃度（IC_{50}）は 1.47 μM あった。さらに、ツシジノスタットは CYP2C8 及び CYP2C19 を軽度に阻害

し、これらに対する IC_{50} は各々12.7 μM 及び 3.2～4.8 μM であった。これらの CYP に対する時間依存性の阻害作用は認められなかった（2.7.2.2.1.6 項）。代謝酵素誘導を評価した試験から、本薬には軽度な CYP3A4 誘導作用を有する可能性が示唆された。また、他の CYP アイソザイム（CYP1A2、2C8 及び 2C19）も誘導させる可能性が示唆されたが、これらの誘導作用による臨床的意義はないと考えられた。取り込み型又は排出型トランスポーターに対し、ツシジノスタットは MATE2-K を軽度に阻害（IC_{50} : 18.31μM）した以外、顕著な阻害作用は無いことが示唆された。しかしながら、本薬がいくつかの取り込み型又は排泄型トランスポーター（OAT3、OCT2、MATE2-K、P-gp、BCRP 及び MRP2）の基質となることが示された（2.7.2.2.1.8 項）。

図 2.5.3.2-1 ツシジノスタットの推定代謝経路



HBI-8000 = ツシジノスタット

出典：2.7.2.2.1.5 項、図 2.7.2.2-2

2.5.3.3 臨床薬理試験

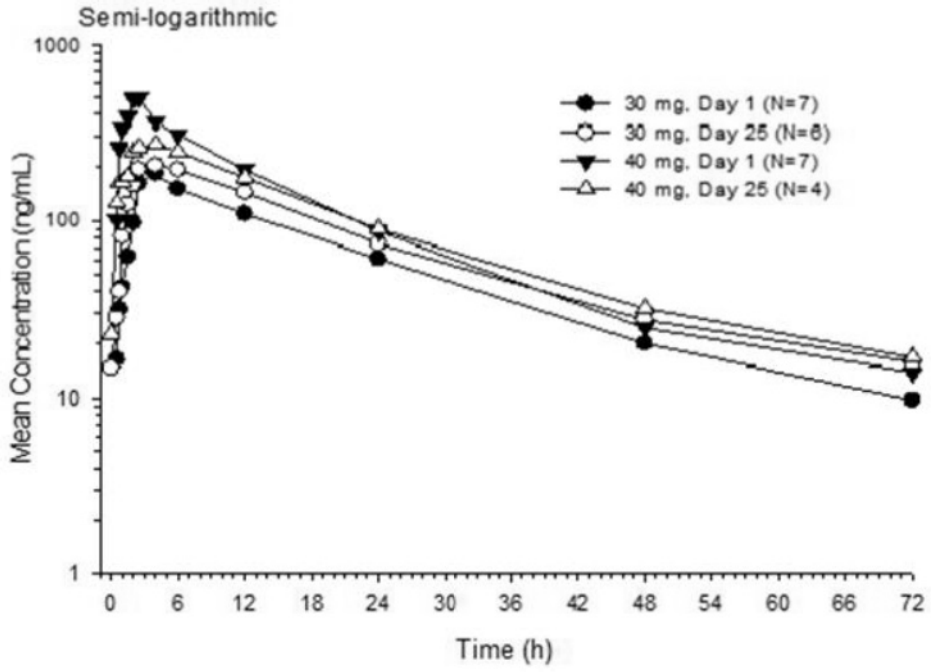
臨床試験において、特に規定がない限り、本薬は食後約 30 分に経口投与することとした。

2.5.3.3.1 日本人患者における試験

非ホジキンリンパ腫を有する日本人患者において実施した試験（2.7.2.2.2.1.1 項）で、本薬 30 又は 40 mg を単回経口投与した結果、血漿中ツシジノスタットは約 3～6 時間後に最高濃度（C_{max}）に達し、その後、2 相性に血漿中より消失した。本薬 30 又は 40 mg 反復経口投与（週 2 回、8 投目、25 日目）後、両投与量とも単回投与後と同様の濃度－時間プロファイルを示した（図 2.5.3.3-1）。本薬の体内動態に明確な用量線形性は認められなかった。血漿中ツシジノスタットはいずれの用量でも約 17～22 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で血漿中から消失した。$T_{1/2}$ に用量依存性や時間的依存性はなく、反復投与後も同様の半減期で血漿中から消失することが示された。反復投与後の $AUC_{0\text{-}tau}$ は単回投与時の値に比して平均 23～24%、C_{max} で 16～27%上昇した。単回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対する 25 日目（8 投目）の $AUC_{0\text{-}tau}$ の比から算出した線形指数（%）は各々の用量で 115%及び 113%であった。これらの試験結果から、本薬の体内動態はほぼ時間線形性（時間非依存的）を示し、蓄積性は軽微であると考えられる。見かけの総クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び腎クリアランスの平均値は用量及び投与回数を問わずほぼ一定であった。

本薬単回投与後の未変化体の尿中排泄率と排泄パターンは用量を通じて同様であり、尿中排泄率と排泄パターンにおける単回投与と反復投与間の相違も認められなかった。本薬 30 又は 40 mg 単回投与後の未変化体の尿中排泄率は 21.1%及び 25.2%、反復投与後（8 投目）の尿中排泄率は各々25.3% 及び 21.9%であった。

図 2.5.3.3-1　非ホジキンリンパ腫を有する日本人患者にツシジノスタット 30 mg 又は 40 mg を単回（第 1 日目）及び反復投与（週 2 回投与、8 投目、25 日目）した後の平均血漿中ツシジノスタット濃度―時間推移



出典：2.7.2.2.2.1.1 項、図 2.7.2.2-3

PTCL 患者に本薬 40 mg を単回及び反復投与した試験（2.7.2.2.2.1.2 項）では、本薬単回投与後の薬物動態パラメータの値がやや低値を示した C_{max} を除き、先の試験結果（201 試験）と類似していた。すなわち、血漿中ツシジノスタットは投与後約 5～6 時間で最高濃度に達し、以後、約 20 時間の $t_{1/2}$ で血漿中から消失した。反復投与後のトラフ濃度（28 日サイクル、週 2 回投与、各サイクル初回投与前）はほぼ一定した値を示し、血漿中ツシジノスタットはサイクル 2（29 日目）開始までに定常状態に達することが示唆された。

2.5.3.3.2　非日本人患者における試験

2.5.3.3.2.1　韓国人患者における試験

PTCL を有する韓国人患者に本薬 40 mg を単回経口投与した結果、血漿中ツシジノスタット濃度は投与後約 7 時間（t_{max}）に最大に達し、その後、約 17 時間の半減期で血漿中より消失した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均は日本人よりやや低く、CL/F 及び V_z/F はやや高かった（2.7.2.2.2.2.1 項）。反復投与後のトラフ濃度（28 日サイクルで、各サイクル初回投与前）は日本

人患者同様、ほぼ一定した値を示し、血漿中ツシジノスタットはサイクル 2 開始までに定常状態に達することが示唆された。

2.5.3.3.2.2 中国人患者における試験

T 細胞リンパ腫（TCL：PTCL 又は CTCL）を有する中国人患者に本薬 30 mg を単回及び反復経口投与（週 2 回、8 投目、25 日目）した際の薬物動態を検討した（2.7.2.2.2.2.2 項）。単回投与後、血漿中ツシジノスタット濃度は投与後 1～6 時間で最大に達し、以後、約 17 時間の $t_{1/2}$ で、2 相性に血漿中から消失した。反復投与後、血漿中ツシジノスタット濃度は単回投与後と同様のプロファイルで推移した。平均 t_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は単回投与後の値と同程度であった。定常状態下の AUC（AUC_{ss}）は単回投与後の $AUC_{0-\infty}$よりやや高く、反復投与による軽度な蓄積性が示唆された。5～8 回目の投与前に測定したトラフ濃度はほぼ一定であり、血漿中ツシジノスタットは 5 投目までにほぼ定常状態に達するものと考えられた。

2.5.3.3.2.3 米国の患者における試験

米国においては、固形がん又はリンパ腫を有する患者を対象とした第 1 相試験（101 試験、5.3.3.2-2）及び固形がん患者を対象とした第 1b/2 相試験（302 試験、5.3.5.4-2）の 2 試験を実施し、本薬の薬物動態を検討した。

第 1 相試験（2.7.2.2.2.2.3 項）で、本薬 20、25 又は 30 mg を単回（初回）経口投与した結果、本薬は速やかに全身循環に吸収され、血漿中ツシジノスタットは投与後 1.0～2.1 時間に C_{max} に達することが示された。平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加につれて上昇したが、本薬の曝露に用量線形性はみられなかった。平均 $t_{1/2}$ は 16.0～18.9 時間であり、投与量を通じてほぼ一定であった。同用量を反復経口投与（週 3 回、9 投目、19 日目）した結果、平均 t_{max} は用量間を通じて単回投与の値と同程度であった。反復投与後の平均 $t_{1/2}$ は 30.5～46.2 時間であり、用量間でほぼ一定であったが、単回投与時の値に比しやや延長した。単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-48} 値に対する反復投与時の比として求めた平均蓄積指数は、各々用量を通して 0.869～2.03 及び 1.36～2.26 となり、反復投与による軽度な蓄積性が示唆された。

第 1 相試験では、絶食下に本薬 5、10、20 又は 25 mg を単回投与した際の薬物動態及び 10、20 又は 25 mg を反復経口投与（週 3 回、9 投目、19 日目）した際の薬物動態も検討した。食後投与と同様に、単回投与後、本薬は速やかに吸収され、いずれの用量でも約 1 時間で C_{max} に達した。平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加につれて上昇したが、用量線形性は認められなかった。平均 $t_{1/2}$ は 5.83～47.7 時間で、用量増加に伴い延長した。反復投与後（週 3 回、9 投目）、平均 C_{max} 及び AUC_{0-tau} は用量増加に伴い上昇する傾向を示した。平均 $t_{1/2}$ は 20.7～57.6 時間と、単回投与に比しやや延長した。蓄積指数の平均値（単回投与後の値に対する反復投与後の値の比）は、用いた用量を通じて C_{max} で 1.35～3.06、AUC_{0-tau} で 1.29～1.34 であり、反復投与による本薬の軽度～中程度の蓄積性が示唆された。なお、例数が限定的であることや試験デザインがクロスオーバー法でなかったことなどから、食事の影響に関する結論は得られなかった。

第 1b/2 相試験（2.7.2.2.2.2.3 項）において、本薬 20、30 又は 40 mg を単回経口投与した結果、血漿中ツシジノスタット濃度はいずれの用量でも投与後 5～7 時間に最大に達した。20 mg 投与後に比し、30 mg 投与後の血漿中濃度には明確な上昇は認められなかったが、40 mg を投与した被験者において、血漿中ツシジノスタット濃度は上昇した。同用量を反復投与（週 2 回、9 投目、

29 日目、ニボルマブ併用下）した結果、投与後 7 時間までの血漿中ツシジノスタット濃度は単回投与時と同様、20 及び 30 mg 投与に比し 40 mg 投与で上昇が認められた。単回投与時の平均 C_{max} と AUC_{0-7} に対する反復投与時の値の比から、反復投与による軽度の蓄積性が示唆された。

2.5.3.4 薬力学的試験

2.5.3.4.1 QT/QTcF に対する影響

投与日の朝食 1 時間以上前から本薬 20、30 又は 40 mg 服薬後 4 時間以上にわたりホルター心電図モニタリングを行い、ΔQTcF を測定し、ベースライン時（初回投与前 1～7 日）に測定した時間をマッチさせた ΔQTcF と比較し、ベースライン時の ΔQTcF からの変化量及びその 90%信頼区間（CI）の上限値の値からツシジノスタットの QTcF に及ぼす影響を検討した。さらに、ΔQTc/F の変化量と血漿中ツシジノスタット濃度との関連性を評価した（2.7.2.2.3.1 項）。

投与日の ΔQTcF におけるベースライン時の ΔQTcF からの変化量は用量依存的に減少し、血漿中ツシジノスタット濃度と逆相関を示した。ΔQTcF における変化量の平均値は各用量を通じて–5.6～–2.3 msec で、その 90%CI の上限値は各用量を通じで–2.8～–1.1 msec と臨床的に有意な延長と考えられる 10 msec を下回った。以上の結果から、本薬には QT/QTcF に対する有意な影響がないことが示唆された。

2.5.3.4.2 ヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用

本薬 25、32.5 又は 50 mg を単回投与した後、PBMC の H-3 のアセチル化がすべての投与量で上昇することが示され、32.5 mg 投与で最も大きかった。アセチル化の上昇は投与後 6 時間目にみられ、この上昇は 72 時間目まで持続した。32.5 mg を反復投与した後の H-3 アセチル化の上昇は単回投与後に比しやや高かった（2.7.2.2.3.2 項）。

2.5.3.5 母集団薬物動態解析

2.5.3.5.1 薬物動態に影響する共変量の検討

CL/F 及び見かけの中央コンパートメントの分布容積（VC/F）に対する患者特異的な影響因子及び母集団薬物動態（PPK）パラメータを検討するために PPK 解析を実施した。本解析には 201 試験（日本人患者）、203 試験（日本人及び韓国人患者）及び 302 試験（米国人患者）の 3 試験を用いた。母集団解析の結果から、性とクレアチニンクリアランス（CRCL）が CL/F と VC/F に影響する共変量であることが確認された（2.7.2.3.2.1 項）。

2.5.3.5.2 内的要因及び外的要因の検討

2.5.3.5.2.1 性

PPK 解析の結果、性は VC/F に影響する有意な共変量であることが確認された。推定 C_{maxss} は女性で高く、男性の値に対する比は 1.29 であった（2.7.2.3.2.2.1 項）。

2.5.3.5.2.2 年齢

PPK 解析の結果、CL/F は加齢に伴い低下する傾向を示した。一般的に、影響因子である CRCL は加齢に伴い低下すると考えられる。したがって、年齢は薬物動態に対して臨床的に重要な共変量ではないと考えられた（2.7.2.3.2.2.2 項）。

2.5.3.5.2.3 体重

体重増加に伴う CL/F の上昇が示唆された。しかしながら、体重は性を組み入れたモデルからは有意な共変量としては採択されず、女性で体重が低いことによるものであり、年齢同様、薬物動態に対して臨床的に重要な共変量ではないと考えられた（2.7.2.3.2.2.3 項）。

2.5.3.5.2.4 腎機能

腎機能障害の程度と CL/F 及び AUC_{ss} に明確な関連性が確認された。腎機能障害における CL/F の低下とそれに相当する AUC_{ss} の増加は、CRCL が PPK モデルにおける影響因子であることから予測されることであった。CRCL で中央値（76 mL/min）を示す被験者での推定 AUC_{ss} 及び C_{maxss} に対する 5%分位点（43 mL/min）にある被験者の AUC_{ss} の比は 1.23、C_{maxss} の比は 1.07、また、95%分位点（125 mL/min）にある被験者では各々0.827 及び 0.95 であった。これらの結果から、軽度腎障害を有する患者に対しては用量調節の必要はないと考えられる。一方、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者に対しては、腎機能障害の程度に応じて CL/F の低下がみられることや重度腎機能障害を有する患者のデータが得られていないことから、本薬の投与には十分に注意する必要があると考えられる（2.7.2.3.2.2.6 項）。

2.5.3.5.2.5 民族（地域）

PPK 解析より、民族（地域）は本薬の薬物動態に影響する共変量としては採択されず、CL/F、AUC_{ss} 又は C_{maxss} は各地域を通して同様の範囲内に分布した（2.7.2.3.2.2.5 項）。

2.5.3.5.2.6 その他

PPK 解析の結果からは、がん種（白血病及び黒色腫）又は米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG） PS は有意な共変量として採択されなかった。肝機能障害の影響については、軽度肝機能障害を有する 1 例を除き、全例が正常の機能を有したため評価できなかった。

2.5.3.6 相互作用

2.5.3.6.1 食事の影響

ツシジノスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験は、中国及び米国でクロスオーバー法による 2 試験を実施した。TCL（PTCL 又は CTCL）を有する中国人患者 7 例で実施した試験で、食後に本薬を投与した後の AUC_{last} は、絶食下に投与した際の値の 2.3 倍上昇した。さらに、食後投与により C_{max} の軽度上昇も認められた。米国で予定されている市販製剤を用いて 2 回目の試験を実施した。16 例の健康成人に本薬を食後に投与した場合、絶食下投与に比し吸収速度の軽度遅延（C_{max} の 24%低下と t_{max} の遅延）がみられたが、吸収の程度（AUC）には影響を示さなかった（2.7.1.2.1.1 項及び 2.7.2.3.3.1 項）。このように、本薬を食後に投与した場合、ツシジノスタットのバイオアベイラビリティは食事による影響がほとんどないことが示唆された。なお、現在までに実施された臨床試験では、本薬を食後約 30 分に投与している。

2.5.3.6.2 イトラコナゾールとの薬物－薬物相互作用

米国健康成人において、強い CYP3A4 と P-gp 阻害作用を有するイトラコナゾールとツシジノスタットとの薬物動態学的薬物－薬物相互作用について評価した。各被験者へのイトコナゾール 200 mg 1 日 1 回の投与は計 8 日間実施し、イトラコナゾール投与 5 日目にツシジノスタット 20 mg を絶食下で単回併用投与した。5 日目以外のイトラコナゾールの投与は食後投与とした。イトラコナゾールと併用した際のツシジノスタットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与に比して各々約 40%及び 45%上昇した。ツシジノスタットの尿中回収率は、併用投与後で投与量の 27.7%、単独投与後では 21.1%であり、ツシジノスタットの薬物動態はイトラコナゾールによる軽度な影響を受けることが示唆された（2.7.2.3.3.2 項）。

2.5.3.6.3 他剤との相互作用

本薬は CYP3A4 の基質であり、ばらつきが認められるものの 11～41%が NADPH 依存的に主に CYP3A4 を介して代謝を受けることが報告されている。さらに、P-gp の基質であることも示されている。強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールとの DDI 試験で、ツシジノスタットの薬物動態は軽度な影響をうけることが示された。イトラコナゾールのような強い CYP3A4 と P-gp の両作用を有する薬剤では、これらの基質となる薬剤への影響は P-gp を介する影響に比し CYP3A4 阻害による影響が大きいと考えられる。したがって、DDI 試験で観察されたツシジノスタットの曝露の軽度上昇は CYP3A4 を介して引き起こされたもので、P-gp よる影響をうける可能性は薄いことが示唆される。また、ツシジノスタットの代謝は強い CYP3A4 誘導剤との併用で促進される可能性がある。

ツシジノスタットは CYP3A4 を阻害し（IC_{50}：1.4 μM）、CYP2C8 や 2C19 も軽度に阻害する（各々 IC_{50} は 12.7 μM 及び 3.2～4.8 μM）。ツシジノスタット 40 mg を投与した際の C_{max} は約 400 ng/mL（1.0 μM）である。また、*in vitro* 試験からツシジノスタットの血漿中タンパク結合率は約 90%である。これらの結果からは、CYP3A4 やその他の CYP（2C8 や 2C19）の基質となる薬物と併用投与した際に基質となる薬物の薬物動態に対して臨床的に重要であると考えられる影響はない、もしくは軽微であると推察される。PPK 解析では、併用された CYP3A4 や 2D6 の阻害剤や誘導剤を共変量候補としたが、症例数が少なく（10%未満）、CL/F や VC/F に対する影響因子とみなされなかった。また、本薬は数種の取り込みトランスポーター（OAT3、OCT2 及び MATE2-K）や排出トランスポーター（BCRP 及び MRP2）の基質となることが示唆されている。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、本薬の有効性の概要を示す。本薬の有効性は、再発又は難治性の ATL 患者を対象としたピボタル第 2b 相試験（210 試験、5.3.5.2-1）及び ATL を含む NHL 患者を対象とした第 1 相試験（201 試験、5.3.3.2-1）から得られたデータを評価資料として用いた。201 試験で本薬 30 mg 及び 40 mg 週 2 回投与の予備的な有効性を検討した結果、再発又は難治性 ATL 患者で本薬 40 mg 週 2 回投与の効果が示唆されたことから、210 試験を実施し本薬の有効性を更に検討した。210 試験では、モガムリズマブ治療歴のある再発又は難治性 ATL 患者に対して本薬 40 mg を週 2 回投与した。

2.5.4.1 試験デザイン

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本試験は、本薬の有効性及び安全性を評価した第 2b 相、非盲検、単一群試験であり、モガムリズマブ投与後（又はモガムリズマブに不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法施行後）に進行した ATL で、適切と思われる他の標準的治療法がない再発又は難治性の日本人 ATL 患者を対象とした。

本薬 40 mg を週 2 回、28 日の投与サイクルで通常の食事から約 30 分後に経口投与した。本薬の投与は、病勢進行が確認されるか、最適な支持療法にもかかわらず許容できない毒性が認められるまで継続するものとした。

有効性の主要評価項目は、独立画像判定（IRR）及び独立総合効果判定委員会（IOERC）の評価による ORR（CR＋CRu＋PR の割合）とした。IOERC は、IRR による画像評価、治験担当医師から報告された modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）スコア、末梢血中の異常リンパ球数の臨床検査結果、及び治験担当医師による疾患状態の臨床的所見を含むすべての有効性データを評価した。抗腫瘍効果及び ATL の進行は、修正した国際コンセンサス会議の基準（Tsukasaki 基準）［Tsukasaki 2009］及び mSWAT［Stevens 2002、Olsen 2011］に基づき判定した。Tsukasaki 基準では効果を 4 週間以上確認することとしているが、本試験では適用しなかった。詳細は 2.7.3.6.3 項付録 3 を参照のこと。

副次的評価項目は、IOERC 評価による、直近の病勢進行時の ATL 病型分類（サブタイプ）別の ORR、PFS、奏効期間（DOR）とした。探索的評価項目には、部分集団別 ORR、OS、PFS、DOR、及び奏効までの期間（TTR）を含めた。

本試験は 2016 年 11 月■ 日（最初の被験者の同意取得日）から 2019 年 11 月■ 日（試験終了日：試験全体での本薬の最終投与から 12 ヵ月後）までの期間に実施した。試験全体での本薬の最終投与日は 20■ 年■ 月■ 日であった。

本薬承認申請を行うため、最後の被験者の治療終了時評価完了後（データカットオフ日：20■ 年■ 月■ 日）に主解析を実施した。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験は、標準的治療法が適さない日本人 NHL 患者（ATL 患者を含む）を対象に、本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び予備的有効性を評価した第 1 相、非盲検、用量漸増試験である。

本試験の主要目的は日本人 NHL 患者における MTD の決定であった。本試験では、被験者に 28 日の投与サイクルで本薬を週 2 回、朝食後に経口投与した。計画した用量は 30 mg、40 mg 及び

50 mg であり、標準的な 3 + 3 デザインに従って、投与開始後 28 日間に観察された DLT に基づき用量を漸増した。用量コホートの移行は 40 mg で終了したため、本試験では 30 mg 及び 40 mg の 2 用量のみが投与された。本薬の投与は、病勢進行又は許容できない毒性が認められるか、被験者が同意撤回するまで継続可能とした。

本薬の予備的な有効性を、副次的評価項目である治験担当医師評価による総合効果により評価した。効果の判定には、Cheson の NHL に対する効果判定基準［Cheson 1999］及び JCOG の ATL に対する効果判定基準［Tsukasaki 2009、JSH ガイドライン 2013］を参考に作成した基準を用いた。詳細は 2.7.3.6.3 項付録 3 及び 5.3.3.2-1 を参照のこと。

本試験は 2014 年 6 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）から 2016 年 10 月 ■ 日［最後の被験者の治療終了後（治験終了時）来院日］までの期間に実施した。

2.5.4.2 被験者の内訳

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本試験では、同意取得した被験者 29 例のうち、23 例に本薬が投与され、23 例全例が最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に採用された。主解析のデータカットオフ時点で、本薬が投与されたすべての被験者が治療終了時評価を完了した。治験薬投与中止の主な理由は、病勢進行（12 例、52.2%）、許容できない毒性（8 例、34.8%）、同意撤回（他の治療を希望した被験者を含む）（3 例、13.0%）であった。

本試験で有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかったため、有効性の評価から除外された被験者はいなかった。詳細は 2.7.3.3.1.1 項を参照のこと。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、同意取得した NHL を有する被験者 22 例のうち、14 例に本薬が投与された。このうち 5 例が ATL 患者であった。本 2.5.4 項ではこの 5 例での有効性の結果を記述した。

ATL を有する被験者 5 例は、30 mg コホートに 1 例、40 mg コホートに 4 例が組み入れられ、全例が本薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は、病勢進行（2 例）、有害事象（2 例）であり、他の 1 例は治療継続の適格性（次のサイクルへの移行基準）を満たさなかったため中止した。

本試験で有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。詳細は 2.7.3.3.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.3 人口統計学的及び他のベースライン特性

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本薬が投与された 23 例において、年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 73.4 歳（7.1 歳）及び 72.0 歳（60～89 歳）であり、75 歳以上が 39.1%（9 例）であった。また、被験者の 65.2%（15 例）が男性であった。本試験では比較的高齢の被験者が多く、また、男性被験者の割合が高かったが、このことは日本人 ATL 患者の近年の疫学的特性を反映していた［Nosaka 2017］。ほとんどの被験者で ECOG PS が 0（12 例、52.2%）又は 1（10 例、43.5%）であり、ECOG PS が 2 であった被験者は 1 例（4.3%）のみであった。

直近の病勢進行時に特定された ATL サブタイプは急性型（13 例、56.5%）が最も多く、次いで

リンパ腫型（8 例、34.8%）であった。これらのサブタイプは極めて予後不良であることが知られている。予後不良因子を有する慢性型は 2 例（8.7%）のみであった。

初診からの罹病期間は多くの被験者（20 例、87.0%）で 5 年以下であり、平均値（標準偏差）及び中央値（最大値～最小値）は、それぞれ 3.0 年（4.8 年）及び 1.5 年（0.3～22.0 年）であった。直近の増悪から治験薬の初回投与までの期間の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 47.6 日（80.4 日）及び 26.0 日（3～371 日）であった。スクリーニング時にみられた本試験の対象患者集団における他の予後不良因子は、LDH 高値（15 例、65.2%）及び血清カルシウム高値（1 例、4.3%）であった。

がんに対する前治療として、23 例全例がモガムリズマブの単独療法（12 例、52.2%）又はモガムリズマブを含む併用療法（11 例、47.8%）を受けていた。また、多くの被験者はモガムリズマブを含む治療に加えて他のがん治療を受けており、5 例（21.7%）が 1 レジメン、6 例（26.1%）が 2 レジメン、4 例（17.4%）が 3 レジメン、4 例（17.4%）が 4 レジメン、4 例（17.4%）が 5 レジメン以上のがん治療を本薬投与前に受けていた。さらに、直近のがん治療から治験薬の初回投与までの期間は非常に短く、その中央値（最小値～最大値）は 89.0 日（30～496 日）であった。全身化学療法、すなわち分子標的薬及び他の化学療法の前治療レジメン数は、6 例（26.1%）が 1 レジメン、6 例（26.1%）が 2 レジメン、3 例（13.0%）が 3 レジメン、5 例（21.7%）が 4 レジメン、3 例（13.0%）が 5 レジメン以上であった。

直近の全身化学療法への反応に基づいて、ATL を再発、再燃、及び難治性のサブセットに分類*すると、本薬が投与された 23 例中、再発が 5 例（21.7%）、再燃が 13 例（56.5%）、難治性が 5 例（21.7%）であった。

*：医学専門家が以下の定義に基づいて「再発」、「再燃」及び「難治性」を判定した。

- 再発：直近の全身化学療法で CR 又は CRu
- 再燃：直近の全身化学療法で PR 又は SD
- 難治性：直近の全身化学療法で進行（PD）

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

ATL を有する被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は 201 試験と 210 試験で類似していた。ATL を有する 5 例の年齢は 57～72 歳であった。免疫療法を含む抗がん剤による前治療のレジメン数は 30 mg コホートの 1 例が 1 レジメン、40 mg コホートの 3 例が 2 レジメン、40 mg コホートの 1 例が 3 レジメンであり、このうち 3 例（40 mg コホートの 2 例及び 30 mg コホートの 1 例）はモガムリズマブ治療歴を有していた。ECOG PS はすべての被験者で 0 又は 1 であった。

本試験で組み入れられた ATL を有する被験者を、前述の 210 試験と同様に直近の治療成績に基づいて分類すると、再発が 1 例、再燃が 2 例、難治性が 1 例であった（他 1 例は直近の治療成績が不明のため分類されなかった）。

2.5.4.4 有効性の結果

210 試験では、計画した有効性評価項目の主解析は、PPS（適格基準をすべて満たし、サイクル 1 の投与を終了又は臨床的 PD を理由にサイクル 1 に本薬投与を中止した被験者と定義）を対象に実施した。有効性の主要評価項目の感度分析のため、FAS（適格基準をすべて満たし、本薬を 1 回以上投与され、投与開始後に画像評価又は臨床所見により 1 回以上有効性評価を実施した被験

者と定義）を対象とした解析も実施することとしたが、PPS 及び FAS は同一であったため、感度分析は行わなかった。

201 試験の有効性解析は有効性解析対象集団（本薬を 2 回以上投与し、スクリーニング時及び本薬投与後に有効性の評価が可能であった被験者と定義）を対象に実施した。ATL を有する被験者 5 例全例が有効性解析対象集団に含まれた。

2.5.4.4.1 客観的奏効率（ORR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本薬は、直近の治療成績によらないアグレッシブ ATL 患者を対象に臨床的な評価がなされた初めての薬剤である。したがって、本試験には、再発又は再燃 ATL に加えて、本邦における ATL に対する既承認薬の臨床試験では対象とされなかった難治性 ATL を有する被験者が含まれた。また、本薬は、モガムリズマブによる治療歴を有する患者を対象に臨床的な検討がなされた初めての薬剤でもある。本試験により、複数の抗がん剤治療歴を有する患者において、本薬の有効性が認められた。

IOERC 評価による ORR が本試験での有効性の主要評価項目であった。IOERC 評価で、PPS 及び FAS の 23 例中 7 例に客観的奏効がみられ、ORR は 30.4%と本試験の目標値である 30%を超えていた（表 2.5.4.4-1）。ORR の 95% CI は 13.2%～52.9%であり、95%CI の下限値は本試験で規定した閾値である 5%を超えていた。IOERC 評価による最良総合効果は、CR が 1 例、PR が 6 例、SD が 5 例、PD が 11 例であった。

ATL サブタイプ別の ORR は、急性型（13 例中 6 例、46.2%）が他のサブタイプ［リンパ腫型（8 例中 1 例、12.5%）、予後不良因子を有する慢性型（2 例中 0 例、0%）］に比べて高かった。

部分集団解析の結果、高い奏効又は奏効率を示した部分集団は、直近の全身化学療法で効果がみられた被験者（再発 ATL）、直近のがん治療でモガムリズマブを含む治療を受けた被験者、直近のがん治療から 3 ヵ月以上経過した被験者、又は前治療のレジメン数が 3 レジメン未満の被験者であった。加えて、これら以外の部分集団でも一定の有効性がみられた（2.7.3.3.3 項）。

再発、再燃、及び難治性 ATL 別の ORR は、それぞれ 80.0%（5 例中 4 例、95%CI : 28.4～99.5）、23.1%（13 例中 3 例、95%CI : 5.0～53.8）、及び 0%（5 例中 0 例、95%CI : 0.0～52.2）であった（表 2.5.4.4-1）。難治性 ATL を除いたときの ORR は 38.9%（18 例中 7 例、95%CI : 17.3～64.3）であった。すなわち、全体での ORR と類似して、モガムリズマブ投与後の再発又は再燃 ATL を有する被験者での本薬の ORR は、レナリドミド承認時の試験で報告されたレナリドミドの ORR（11 例中 2 例、18%）［Ishida 2016］よりも高かった。本試験の難治性 ATL を有する被験者 5 例に奏効はみられなかったが、2 例において最良総合効果が SD であった。SD を含めて効果を検討すると、病勢コントロール率（DCR）は 52.2%（23 例中 12 例、95%CI : 30.6～73.2）であり、再発、再燃、及び難治性 ATL を有する被験者では、それぞれ 100.0%（5 例中 5 例）、38.5%（13 例中 5 例）、及び 40.0%（5 例中 2 例）であった（2.5.4.4.6 項）。

表 2.5.4.4-1　再発、再燃、又は難治性 ATL を有する被験者での客観的奏効率（IOERC 評価）（210 試験）

	例数	CR n (%)	CRu n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR (n/N)	95%CI
FAS/PPS	23	1 (4.3%)	0 (0.0%)	6 (26.1%)	5 (21.7%)	11 (47.8%)	30.4% (7/23)	13.2, 52.9
再発、再燃、又は難治性の分類*に基づく抗腫瘍効果								
再発又は再燃	18	1 (5.6%)	0 (0.0%)	6 (33.3%)	3 (16.7%)	8 (44.4%)	38.9% (7/18)	17.3, 64.3
再発	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	80.0% (4/5)	28.4, 99.5
再燃	13	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	23.1% (3/13)	5.0, 53.8
難治性	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0.0% (0/5)	0.0, 52.2

引用元：HBI-8000-210 試験 CSR Table 14.3.4.1、Table 14.3.4.2、Table 14.3.5.11
ATL = 成人 T 細胞白血病リンパ腫; CI = 信頼区間; CR = 完全奏効; CRu = 不確定完全奏効; FAS = 最大の解析対象集団; ORR = 客観的奏効率; PD = 進行; PPS = 治験実施計画書に適合した対象集団; PR = 部分奏効; SD = 安定
* 各被験者の治験薬投与前の臨床情報に基づき、本試験の医学専門家が被験者分類を決定した：直近の全身化学療法に対する反応において、CR 又は CRu：再発、PR 又は SD：再燃、PD：難治性

前治療のレジメン数別の ORR は、3 レジメン未満が 45.5%（11 例中 5 例）、3 レジメン以上が 16.7%（12 例中 2 例）であった。

直近の全身化学療法別でみると、モガムリズマブを含む併用療法、モガムリズマブ単独療法、化学療法のみ（モガムリズマブ及びレナリドミドを除く）、及びレナリドミド単独療法を受けていた被験者の ORR は、それぞれ 50.0%（8 例中 4 例）、33.3%（6 例中 2 例）、16.7%（6 例中 1 例）、0%（3 例中 0 例）であった。

被験者数は限られているものの、部分集団解析では様々な部分集団において抗腫瘍効果が認められた（2.7.3.3.3 項）。

なお、本試験で SD を示した被験者 1 例（被験者[redacted]、8[redacted] 歳女性）において、追跡期間中（本薬投与に対する同意撤回後、新たながん治療の開始前）に PR が認められた（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.5.10）。

(2)　日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、ATL を有する被験者 5 例のうち、1 例が 30 mg コホートに、4 例が 40 mg コホートに組み入れられた。本試験では有効性は治験担当医師が評価し、5 例中 3 例の最良総合効果が PR と判定された。

最良総合効果は、40 mg コホート 4 例中、PR が 3 例、SD が 1 例であった。30 mg コホートの 1 例の最良総合効果は SD であり、この被験者は直近のモガムリズマブを含む併用療法に対して難治性であった。本試験の ATL を有する被験者での奏効率は、40 mg コホートが 75.0%（95%CI：19.41～99.37）、30 mg コホートが 0%（95%CI：0.00～97.50）であった。40 mg コホートで PR を示した被験者 3 例のうち、2 例はモガムリズマブ治療歴を有しており、1 例はモガムリズマブ治療歴のない被験者であった。すなわち、40 mg コホートの 3 例では、モガムリズマブ治療歴の有無によらず、奏効が認められた。さらに、PR を示した 3 例中 1 例はモガムリズマブの他、レナリドミド治療歴も有していた。

2.5.4.4.2 各病変における有効性

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

解剖学的部位に基づく病変における有効性の評価は、IOERC が確定した。

- IRR により評価され IOERC が確定した節性及び節外性標的病変における ORR は 30.0%（20 例中 6 例、95%CI：11.9～54.3）であった。
- 治験担当医師が評価し、IOERC が確定した皮膚病変における ORR は 62.5%（8 例中 5 例、95%CI：24.5～91.5）であった。
- 治験担当医師が評価し、IOERC が確定した末梢血病変における ORR は 60.0%（5 例中 3 例、95%CI：14.7～94.7）であった。

抗腫瘍効果は節性／節外性標的病変、皮膚病変、末梢血病変といった様々な病変で認められた。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本薬 30 mg 及び 40 mg が投与された、ATL を有する各被験者について節性／節外性標的病変、皮膚病変、末梢血病変での有効性を治験担当医師が評価した結果、5 例中 4 例に各病変での奏効が認められた。

- 30 mg コホートの節性／節外性標的病変を有する 1 例（被験者[redacted]）は、最良総合効果が SD であったが、皮膚病変において治療終了後（治験終了時）評価で CR を達成した。
- 40 mg コホートの 1 例（被験者[redacted]）は、最良総合効果が PR であったが、節性／節外性標的病変においてサイクル 4 の 1 日目に CRu を達成した。
- 40 mg コホートの 1 例（被験者[redacted]）は、最良総合効果が PR であったが、節性／節外性標的病変及び皮膚病変においてサイクル 2 の 1 日目に PR を達成し、末梢血病変においてサイクル 2 の 1 日目及び治療終了後（治験終了時）評価で CR を達成した。
- 40 mg コホートの 1 例（被験者[redacted]）は、最良総合効果が PR であり、節性／節外性標的病変及び末梢血病変において治療終了後（治験終了時）評価で PR を達成した。

2.5.4.4.3 無増悪生存期間（PFS）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

PFS は有効性の副次的評価項目であり、IOERC 評価に基づくパラメータから算出した。23 例中 17 例（73.9%）は PD が確認され、6 例（26.1%）は最後の腫瘍評価日で打ち切りとなった。Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は、7.6 週間（95%CI : 3.4～32.1）［1.7 ヵ月（95%CI : 0.8～7.4）］であった。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験で PFS は解析しなかった。

2.5.4.4.4 奏効期間（DOR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

DOR は有効性の副次的評価項目であり、IOERC 評価に基づいて中央値を Kaplan-Meier 法で推

定した。データカットオフ時点で、DOR の中央値は 28.1 週間（95%CI：11.4～40.0）［6.5 ヵ月（95%CI：2.6～9.2)］であった。奏効がみられた 7 例中、3 例（42.9%）で PD が確認され、4 例（57.1%）が打ち切りとなった。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）
本試験で DOR は解析しなかった。

2.5.4.4.5 全生存期間（OS）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）
Kaplan-Meier 法で OS の中央値を推定した。データカットオフ時点で、OS の中央値は 52.7 週間（95%CI：9.3～78.3）［12.1 ヵ月（95%CI：2.1～18.0)］であった。12 例（52.2%）の死亡が確認され、11 例（47.8%）は最後に生存が確認された日で打ち切りとなった。
再発、再燃、及び難治性 ATL を有する被験者での OS の中央値は、それぞれ 52.7 週間（95%CI：16.1～52.7）［12.1 ヵ月（95%CI：3.7～12.1)］、68.0 週間（95%CI：8.9～78.3）［15.6 ヵ月（95%CI：2.0～18.0)］、及び 10.1 週間（95%CI：4.9～ － ）［2.3 ヵ月（95%CI：1.1～ －)］であった。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）
本試験で OS は解析しなかった。

2.5.4.4.6 病勢コントロール率（DCR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）
DCR は、IOERC 評価による最良総合効果が CR、CRu、PR、又は SD であった被験者の割合として算出した。本試験の DCR は、52.2%（23 例中 12 例、95%CI：30.6～73.2）であった。
再発 ATL の 5 例中 1 例、再燃 ATL の 13 例中 2 例、難治性 ATL の 5 例中 2 例で、最良総合効果が SD であった。再発、再燃、及び難治性 ATL を有する被験者での DCR は、それぞれ 100.0%（5 例中 5 例)、38.5%（13 例中 5 例)、及び 40.0%（5 例中 2 例）であった。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）
DCR は本試験の有効性評価項目ではなかったが、治験担当医師評価に基づく DCR（CR + PR + SD の割合）は、30 mg コホート及び 40 mg コホートの ATL を有する被験者全体で 100.0%（5 例中 5 例）であった。

2.5.4.4.7 奏効までの期間（TTR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）
IOERC 評価に基づいて TTR の中央値を Kaplan-Meier 法で推定した。TTR の中央値は 13.4 週間（95%CI：4.1～16.1）であった。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）
本試験で TTR は解析しなかった。

2.5.4.4.8 再発、再燃、及び難治性の ATL 患者における有効性

210 試験において、直近の全身化学療法の効果に基づき再発、再燃、及び難治性 ATL のサブセットに分類したときの ORR は、それぞれ 80.0%（5 例中 4 例）、23.1%（13 例中 3 例）、及び 0.0%（5 例中 0 例）であった。モガムリズマブ及びレナリドミド承認時試験に組み入れられた被験者は再発又は再燃の患者のみであったことから［Ishida 2012、Ishida 2016］、210 試験でも同様に再発又は再燃のみで評価すると、ORR は 38.9%（18 例中 7 例）であった（表 2.5.4.4-1）。

さらに、本薬の治療成績が SD であった被験者からも、本薬の臨床的ベネフィットが示唆された。再発又は再燃 ATL を有する被験者 18 例のうち、CR、CRu、及び PR を達成した 7 例のほか、3 例が SD を示した。

210 試験の難治性 ATL を有する被験者では、表 2.5.4.4-2 に示すように 5 例中 2 例が SD を示した。これらの SD 症例では、1 例で異常リンパ球数（絶対数）の減少が認められ、もう 1 例ではリンパ節の二方向積和（SPD）の減少が認められた。これら 2 例の本薬投与期間はそれぞれ 42 日間及び 56 日間であった。さらに、難治性 ATL を有する 1 例の PD 症例で、リンパ節の SPD が 15.6%減少していた。

表 2.5.4.4-2 難治性 ATL を有する被験者での反応（210 試験）

被験者番号	治験薬投与期間	最良総合効果（IOERC 評価）	標的病変の反応
[redacted]	7 日間	PD	臨床的進行
[redacted]	42 日間	SD	Cycle 2 Day 1（Day 29）で異常リンパ球数（絶対数）が 40.5%減
[redacted]	14 日間	PD	EOT（Day 29）で 5 つのリンパ節の SPD が 15.6%減少したが、肝腫大が悪化
[redacted]	56 日間	SD	Cycle 2 Day 1（Day 28）で 3 つのリンパ節の SPD が 19.7%減少
[redacted]	21 日間	PD	標的病変が進行

引用元：HBI-8000-210 試験 CSR Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.5.10, Listing 16.2.5.13, Listing 16.2.5.14 and Listing 16.2.7.1
EOT = 治療終了時; IOERC = 独立総合効果判定委員会; PD = 進行; SD = 安定; SPD = 二方向積和

2.5.4.5 有効性の結論

本薬は、モガムリズマブ及び多剤併用化学療法による治療後に悪化した進行 ATL 患者に対し、体系的な評価がなされた初めての薬剤である。また、再発又は難治性 ATL の治療薬としてこれまでに承認された薬剤（モガムリズマブ及びレナリドミド）の臨床試験［Ishida 2012、Ishida 2016］では難治性の患者は含まれていなかったが、210 試験では、直近のがん治療で PD であった難治性 ATL 患者がプロスペクティブに組み入れられた。したがって、本試験は治療選択肢がほとんど存在しないために十分な治療を受けられていない、本邦での進行 ATL 患者に対する医療状況を適切に反映した試験であったと考えられる。

210 試験に組み入れられた被験者は、直近のがん治療から本薬の初回投与までの期間（中央値）が 89.0 日で、被験者の 17.4%（23 例中 4 例）が 5 レジメン以上のがん治療歴を有していたうえ、

直近の全身化学療法の効果に基づくと、被験者の 21.7%（23 例中 5 例）が難治性であったなど、急激な悪化がみられる進行 ATL 患者であった。進行性の疾患特性にもかかわらず、本試験の主要評価項目である ORR は、30.4%（23 例中 7 例、95%CI : 13.2～52.9）と本試験の目標値である 30%を達成し、95%CI の下限値は本試験で事前に設定した閾値である 5%を超えていた。

モガムリズマブ及びレナリドミド承認時試験には再発又は再燃 ATL を有する被験者のみが組み入れられた［Ishida 2012、Ishida 2016］。レナリドミド臨床試験［Ishida 2016］で報告されたモガムリズマブ治療歴を有する再発又は再燃 ATL 患者における ORR は 18%（11 例中 2 例）であったのに対し、210 試験で再発又は再燃 ATL を有する被験者のみを対象としたときの ORR は 38.9%（18 例中 7 例）であった。

SD を含めた病勢コントロールとして臨床的ベネフィットを検討したとき、DCR は 52.2%であり、再発、再燃、及び難治性 ATL を有する被験者ではそれぞれ 100.0%、38.5%、及び 40.0%であった。210 試験の難治性 ATL を有する被験者 5 例中、2 例で最良総合効果が SD であったうえ、個々の病変では抗腫瘍効果が認められた。このことから、客観的奏功の判定基準は満たさなかったものの、本薬は難治性 ATL 患者に対しても臨床的ベネフィットを有することが示唆された。

本薬の抗腫瘍効果は、節性／節外性標的病変、皮膚病変、末梢血病変等の様々な病変で認められた。また、被験者数は限られるものの、部分集団解析では様々な患者背景及び臨床的特性において抗腫瘍効果が認められた。

モガムリズムマブを含むがん治療歴を有する ATL 患者に対する有効性が、既承認薬では十分に確立されていないという実態を反映した 210 試験において、本薬は、モガムリズマブ治療歴を有する患者を含め、再発又は難治性 ALT 患者に対して臨床的に意味のある有効性を示した。

これらの結果から、本薬は、標準治療が存在せず、高いアンメットメディカルニーズが存在する患者層である再発又は難治性の ATL 患者に対する臨床的に意義のある治療選択肢の一つとなり得ることが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に含めた臨床試験

本項では、本薬の安全性を要約する。本薬の安全性の評価には、再発又は難治性の ATL 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価した日本人第 2b 相試験（210 試験）、並びに ATL を含む NHL 患者を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK 及び予備的な有効性を評価した日本人第 1 相試験（201 試験）から得られた安全性データを評価資料として用いた。210 試験では、28 日の投与サイクルで本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。201 試験では、28 日の投与サイクルで本薬 30 mg 又は 40 mg を週 2 回経口投与した。いずれの試験も日本人患者を対象に実施した。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）、中国人第 2 相試験（902 試験）、中国人第 1 相試験（702 試験）及び米国第 1 相試験（101 試験）は、これらの試験の安全性の結果が評価試験の安全性プロファイルの評価に応用可能と考えられることから参考資料として、本薬の安全性評価に用いた。応用可能性を判断した主な点は、人種（203 試験の対象患者が日本人を含む）、疾患の種類（203 試験及び 902 試験の対象疾患が、ATL と同じ T 細胞腫瘍に分類される再発又は難治性の PTCL）、及び用法（これらの試験すべてで本薬を単剤投与）であった。加えて、本薬とニボルマブを併用投与した米国第 1b/2 相試験（302 試験）を参考資料に含め、本薬のみ投与したときの QTc データ、及び本試験期間中に得られた本薬のみ、ニボルマブのみ、あるいは本薬及びニボルマブの両方との関連性を考慮した安全性データを示した。

本薬の全般的な安全性は、個々の試験から得られたデータに基づいて評価した。

本薬の安全性の評価に含めた臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示す。

表 2.5.5.1-1 安全性の評価に含めた臨床試験

試験番号	試験の相	実施国	目的	試験デザイン	対象集団	計画した用法・用量	施設数／安全性評価対象被験者数	試験期間	CTD 番号
評価試験									
HBI-8000-210	2b	日本	有効性 安全性	非盲検、単一群	再発又は難治性 ATL 患者	40 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	20 施設／23 例	2016 年 11 月 ■ 日～ 20■ 年■ 月 ■ 日 （主解析のデータカットオフ日）	5.3.5.2-1
HBI-8000-201	1	日本	PK 安全性	非盲検、用量漸増	標準的治療法が適さない NHL 患者 （ATL 患者を含む）	30、40 又は 50 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	8 施設／14 例 （30 mg：7 例、40 mg：7 例）	2014 年 6 月 ■ 日～ 2016 年 10 月 ■ 日	5.3.3.2-1
参考試験									
HBI-8000-203	2b	日本／韓国	PK 有効性 安全性	非盲検、単一群	再発又は難治性 PTCL 患者	40 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	31 施設／55 例 （日本人 39 例、韓国人 16 例）	2017 年 3 月 ■ 日～ 20■ 年■ 月 ■ 日 （主解析のデータカットオフ日、試験継続中）	5.3.5.4-1
HBI-8000-101	1	米国	PK 安全性	非盲検、用量漸増	進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫患者	絶食下で 5～25 mg、非絶食下で 20～60 mg を週 3 回 3 週間連続で経口投与後 1 週間休薬 1 サイクル 4 週間	2 施設／25 例 （絶食下： 5 mg：1 例、10 mg：2 例、20 mg：3 例、25 mg：6 例 非絶食下： 20 mg：3 例、25 mg：5 例、30 mg：5 例）	20■ 年■ 月 ■ 日～ 20■ 年■ 月 ■ 日	5.3.3.2-2
HBI-8000-302	1b/2	米国	PK 安全性 （ QT/QTc 評価含む）	非盲検、用量設定	黒色腫、RCC 及び NSCLC の進行性固形がん患者	第 1b 相：本薬 20、30 又は 40 mg を週 2 回経口投与し、併用薬ニボルマブは 240 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与 1 サイクル 28 日 第 2 相：本薬は第 1b 相で決定した推奨用量を経口投与し、併用薬ニボルマブは添付文書及び施設の処方用量で静脈内投与 1 サイクル 28 日	6 施設／89 例 （20 mg：3 例、30 mg：79 例、40 mg：7 例）	2016 年 8 月 ■ 日～ 20■ 年■ 月 ■ 日 （データカットオフ日、試験継続中）	5.3.5.4-2

試験番号	試験の相	実施国	目的	試験デザイン	対象集団	計画した用法・用量	施設数／安全性評価対象被験者数	試験期間	CTD 番号
TG0702CDM	1	中国	PK/薬力学 安全性	非盲検、単施設、用量漸増	進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫患者	5、10、17.5、25、32.5 又は 50 mg の用量を週 2 回又は 3 回 4 週間連続して経口投与後 2 週間休薬 1 サイクル 6 週間	1 施設／31 例 （週 2 回投与： 5 mg：3 例、10 mg：3 例、 17.5 mg：4 例、25 mg：4 例、32.5 mg：4 例、50 mg：4 例 週 3 回投与： 32.5 mg：7 例、50 mg：2 例）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	5.3.3.2-3
TG0902CDM	2	中国	PK 有効性 安全性	探索的試験： 非盲検、無作為化、多施設 ピボタル試験： 非盲検、非無作為化、単一群、多施設	再発又は難治性 PTCL 患者	探索的試験： 30 又は 50 mg 週 2 回経口投与を 2 週間連続投与後 1 週間休薬 1 サイクル 6 週間 ピボタル試験： 30 mg 週 2 回経口投与（休薬期間なし） 1 サイクル 6 週間	探索的試験： 13 施設／19 例 （30 mg：9 例、50 mg：10 例） ピボタル試験： 15 施設／83 例	2009 年 3 月 [redacted] 日～ 2012 年 9 月 [redacted] 日 （最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日）	探索的試験 5.3.5.4-3 ピボタル試験 5.3.5.4-4

ATL＝ 成人 T 細胞白血病リンパ腫; NHL＝ 非ホジキンリンパ腫; NSCLC＝ 非小細胞肺がん; PK＝ 薬物動態; PTCL＝ 末梢性 T 細胞リンパ腫; QTc＝ 心拍数で補正した QT 間隔; RCC ＝腎細胞がん

2.5.5.2 安全性データの評価方法

本項では日本人患者を含む試験（210 試験、201 試験、203 試験）の安全性データ評価方法を示す。日本人以外の患者を対象とした試験の安全性データ評価方法は、2.7.4.1.1.2.項を参照のこと。

本薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。210 試験では 23 例、201 試験では 14 例、203 試験では 55 例が本薬の投与を 1 回以上受けており、これらの被験者を安全性解析対象集団に含めた。

安全性の解析には、治験薬の初回投与から治療終了評価時又はデータカットオフ日までに新たに発現又は悪化した有害事象（本薬との関連性は問わない）を用いた。本薬の投与を中止し、別の抗がん剤治療を開始した後に発現した有害事象は、安全性の解析から除外した。

許容できない毒性（有害事象）は、事前に規定した用量調整ガイドラインに従って本薬の用量を調節して管理した（2.7.4.1.1.2.1.5 項）。

210 試験及び 203 試験では医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1、201 試験では MedDRA version 19.1 を用いて有害事象を分類し、同 version の日本語版で日本語に読み替えた。有害事象と治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」又は「関連なし」に分類し、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判定された事象は「治験薬と関連性のある有害事象」とみなした。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）の version 4.03 に従って判定した。

有害事象を発現した被験者の割合を器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に要約した。また、治験薬と関連性のある有害事象、重症度別（最悪 NCI CTCAE Grade 3 以上）の有害事象、治験薬の投与中止もしくは休薬又は減量に至った有害事象、重篤な有害事象、及び死亡例についても要約した。加えて、210 試験及び 203 試験では本薬投与期間中の有害事象を発現日に基づき、投与開始後 4 週未満、4 週から 16 週未満まで 4 週ごと、16 週以上に要約し、発現時期別に評価した。

血液学的有害事象の評価では、同じ血液学的有害事象を表す異なる PT をグループ化して検討した。例えば、血小板数減少は血小板減少症に含めた。210 試験及び 203 試験の有害事象（注目すべき有害事象を除く）の集計表では、同じ血液学的有害事象を表す PT を、SOC「血液およびリンパ系障害」の中の 1 つの PT にまとめて集計した。なお、有害事象の一覧表では、そのようなグループ化した PT ではなく、報告事象名に基づき MedDRA でコーディングした PT をそのまま掲載している。201 試験では、血液学的有害事象（注目すべき有害事象）の集計表のみ同じ血液学的有害事象を表す異なる PT をグループ化して集計した（2.7.4.1.1.2.1.2 項）。なお、本 2.5.5 項ではグループ化した血液学的有害事象には星印（*）を付記した。

臨床的に重要な有害事象として、血液学的有害事象のうち血小板減少症*、好中球減少症*、リンパ球減少症*、及び貧血*、並びに注目すべき有害事象のうち「感染症」、「ウイルス再活性化を除く肝障害」、「間質性肺疾患」、そのほか二次性悪性腫瘍、再生不良性貧血を要約して評価した。なお、注目すべき有害事象の定義は 2.7.4.1.1.2.1.6 項に示した。

臨床検査データは、既定の評価時点での測定値及びベースラインからの変化量を要約した。NCI CTCAE の version 4.03 に従って異常値を Grade 化し、ベースライン後の血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常を最悪 Grade 別に集計した。また、Grade のベースラインからの変化を集計し、評価に含めた。