収縮期血圧及び拡張期血圧などのバイタルサインデータは、既定の評価時点における測定値及びベースラインからの臨床的に重大な変化量を要約した。

心臓に関する安全性評価のため、心電図を測定し、QTcF の臨床的に重大な異常を有する被験者の数及び割合を集計した。

2.5.5.3 非臨床毒性

本薬の開発において、ラット及びイヌを用いた一般的な毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

複数の種における反復経口投与毒性試験で一貫して認められた毒性徴候には、食欲不振及び下痢などの胃腸障害、並びに骨髄及びリンパ球抑制があった。高用量ではこれらの作用が増大し、さらに、消化管での粘膜出血及び精巣精細管の萎縮が認められた。複数の試験で散発的かつ局所的な心筋の炎症及び壊死の徴候、並びにイヌの 1 試験で偶発的に QT が延長した。これらの心臓の変化は、いずれの試験でも高用量群にのみ散発的に認められ、可逆性であった。これらの変化は、高用量の本薬を投与された動物における代謝条件の悪化に関連する可能性が考えられた。

全般的に、ラット及びイヌにおいて認められた本薬の毒性の主要な標的組織は骨髄、リンパ組織、及び消化管であった。他の組織は、より高い曝露量で影響を受ける可能性がある（2.4.5 項及び 2.4.6 項）。

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

2.5.5.4.1 人口統計学的及び他のベースライン特性

2.5.5.4.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例の年齢の平均値（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、75 歳以上が 39.1%（9 例）であった。また、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］。被験者のほとんどで ECOG PS が 0（12 例、52.2%）又は 1（10 例、43.5%）であった。また、18 例（78.3%）が 2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた。

2.5.5.4.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 68.0 歳（8.35 歳）及び 69.0 歳（53～81 歳）で、50.0%（7 例）が男性であり、14 例全例で ECOG PS が 0（9 例、64.3%）又は 1（5 例、35.7%）であった。がんに対する前治療のレジメン数の中央値（最小値～最大値）は 2.5 レジメン（1～9 レジメン）であった。

2.5.5.4.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例のうち、70.9%（39 例）が日本人で、29.1%（16 例）が韓国人であった。被験者の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 67.7 歳（11.7 歳）［日本人 68.9 歳（12.1 歳）、韓国人 64.7 歳（10.7 歳）］及び 71.0 歳（38～87 歳）［日本人 73.0 歳（38～87 歳）、韓国人 67.0 歳（44～79 歳）］で、63.6%（35 例）［日本人 71.8%（28 例）、韓国人 43.8%（7 例）］が男性であった。被験者のほとんどで ECOG PS が 0 又は 1 であり、ECOG PS が 2 の被験者は 2 例（日本人及び韓国人各 1 例）であった。合計 38 例（69.1%）が組入れ前に 2 レ

ジメン以上のがんに対する前治療を受けていた。被験者数は少ないが、日本人と韓国人で臨床上の人口統計学的特性に明らかな違いはみられなかった。本 2.5.5 項では主に日本人と韓国人をあわせた全体集団の安全性データについて記載した。

2.5.5.4.2 全般的な曝露状況及び被験者の内訳

2.5.5.4.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以下同様］は 35.0 日（7～388 日）、累積曝露量は 310.0 mg（80～2260 mg）、相対用量強度は 0.81（0.43～1.04）であった。23 例全例が治験薬の投与を中止した。中止の主な理由は病勢進行が 12 例（52.2%）、許容できない毒性（有害事象）が 8 例（34.8%）、及び同意撤回（他の治療を希望した被験者を含む）が 3 例（13.0%）であった。10 例（43.5%）が治験薬の減量を行った。このうち、7 例（30.4%）が 1 回減量（40 mg から 30 mg に減量）し、3 例（13.0%）が 2 回減量（40 mg から 30 mg に減量した後、更に 20 mg に減量）した。減量した 10 例全例が有害事象の発現による減量であった。

2.5.5.4.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以下同様］は、59.0 日（4～239 日）であり、累積曝露量は、455.0 mg（30～1630 mg）であった。14 例全例が治験薬投与を中止した。中止の主な理由は、有害事象（許容できない毒性を発現した被験者を含む）が 6 例（42.9%）、病勢進行が 4 例（28.6%）、及び被験者による同意撤回が 1 例（7.1%）であった。また、3 例（21.4%）がその他（治療継続の適格性を満たしていない）の理由で中止した。6 例（42.9%）が治験薬の減量を行い、その内訳は 30 mg コホートが 1 例、40 mg コホートが 5 例であった。

2.5.5.4.2.3 日本人／韓国人第 2b 試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以下同様］は 80.0 日（10～580 日）であり、累積曝露量は 600.0 mg（110～6560 mg）、相対用量強度は 0.854（0.42～1.05）であった。20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ日時点で、55 例のうち 8 例が投与継続中で、47 例が治験薬の投与を中止していた。中止の主な理由は病勢進行が 24 例（51.1%）、許容できない毒性（有害事象）が 17 例（36.2%）、同意撤回が 5 例（10.6%）、及び被験者の複数回にわたる治験実施計画書不遵守が 1 例（2.1%）であった。26 例（47.3%）が減量を行った。このうち、20 例（36.4%）が 1 回減量（40 mg から 30 mg に減量）し、6 例（10.9%）が 2 回減量（40 mg から 30 mg に減量した後、更に 20 mg に減量）した。減量例 26 例のうち、25 例は有害事象の発現による減量であった。

2.5.5.4.2.4 まとめ／見解

210 試験の投与期間は 203 試験に比べて短かったが、これは 210 試験では進行期の再発又は難治性の ATL 患者が組み入れられていたことを反映していると考えられた。210 試験及び 203 試験では、1 回以上減量を行った被験者の割合が約 45%であったが相対用量強度は 80%を超えており（210 試験では 0.81、203 試験では 0.854）、両試験で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 35%程度であったことから、これらの試験で適用した用量調整の規定を用いることにより、本薬 40 mg 週 2 回投与の全般的な忍容性は許容できることが示唆されたと考える。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 よくみられる有害事象及び Grade 3 以上の有害事象

210 試験、201 試験及び 203 試験のいずれかで 10%以上の被験者に報告された主な有害事象を表 2.5.5.5-1 に示す。

2.5.5.5.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は合計 18 例（78.3%）に認められ、そのうち 9 例（39.1%）に Grade 4 の有害事象が認められた。

本試験で発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（18 例、78.3%）、好中球減少症*（12 例、52.2%）、白血球減少症*（10 例、43.5%）、及び貧血*（9 例、39.1%）であった。発現割合の高かった非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、食欲減退（8 例、34.8%）及び倦怠感（7 例、30.4%）であった。

本試験で認められた Grade 3 以上の血液学的有害事象は、血小板減少症*（12 例、52.2%）、好中球減少症*（10 例、43.5%）、白血球減少症*（7 例、30.4%）、貧血*（5 例、21.7%）、及びリンパ球減少症*（1 例、4.3%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の非血液学的有害事象は疲労（2 例、8.7%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の血液学的有害事象は、血小板減少症*（6 例、26.1%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。Grade 4 の非血液学的有害事象はいずれも 1 例ずつの報告であり、2 例以上に認められた Grade 4 の非血液学的有害事象はなかった。

2.5.5.5.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例のうち、13 例（92.9%）に 1 件以上の有害事象が認められた。なお、本試験の安全性解析対象集団には、本薬を 1 回投与した後に治験実施計画書不適格のため治験薬の投与を中止した 1 例（有害事象発現なし）が含まれている。Grade 3 以上の有害事象が 11 例（78.6%）に認められ、そのうち 2 例（14.3%）に Grade 4 の有害事象が認められた。

本試験で発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（12 例、85.7%）、貧血*、好中球減少症*及び白血球減少症*（各 5 例、35.7%）であった。発現割合の高い非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は認められなかった。

本試験で認められた Grade 3 以上の血液学的有害事象は、好中球減少症*（5 例、35.7%）、血小板減少症*及び白血球減少症*（各 2 例、14.3%）、並びに貧血*（1 例、7.1%）であった。

本試験で認められた Grade 4 の血液学的有害事象は好中球減少症*（2 例、14.3%）であった。Grade 4 の非血液学的有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の事象が 46 例（83.6%）に認められ、そのうち 15 例（27.3%）に Grade 4、1 例（1.8%）に Grade 5 の有害事象が認められた。

本試験で発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（46 例、83.6%）、好中球減少症*（31 例、56.4%）、白血球減少症*（24 例、43.6%）、及び貧血*（18 例、

32.7%）であった。発現割合の高かった非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は下痢（17 例、30.9%）であった。

本試験で認められた Grade 3 以上の血液学的有害事象は、血小板減少症*（28 例、50.9%）、好中球減少症*（20 例、36.4%）、リンパ球減少症*（12 例、21.8%）、白血球減少症*（11 例、20.0%）及び貧血*（9 例、16.4%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の非血液学的有害事象は、発熱性好中球減少症及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（各 3 例、5.5%）、C-反応性蛋白（CRP）増加、食欲減退、低カリウム血症、低ナトリウム血症及び肺臓炎（各 2 例、3.6%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の血液学的有害事象は、血小板減少症*（9 例、16.4%）、好中球減少症*（5 例、9.1%）、及びリンパ球減少症*（2 例、3.6%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の非血液学的有害事象は低カリウム血症（2 例、3.6%）であった。Grade 5 の有害事象は、1 例（1.8%）の被験者に報告された肺炎であった。詳細は 2.5.5.5.4.3 項に示す。

2.5.5.5.1.4 まとめ／見解

210 試験、201 試験及び 203 試験で発現割合の高かった有害事象のプロファイルは、いずれの試験も同様であった。すべての試験で約 80%の被験者に Grade 3 以上の有害事象が認められ、その多くが血液学的有害事象であった。腫瘍崩壊症候群及び重度の皮膚障害は、ATL を適応とした本邦で承認されている薬剤、レナリドミド及びモガムリズマブの投与時に認められ、重大な副作用として設定されているが［セルジーン 2020、協和キリン 2020］、本薬ではこれらの事象は認められなかった。203 試験の被験者は 210 試験の被験者に比べて曝露期間が長かったが、曝露期間の延長によると考えられる 210 試験でみられなかった新たな有害事象は 203 試験では認められなかった。この曝露期間の長さは、病勢進行することなく被験者に治療を継続させるうえで本薬の用量調整ガイドラインが有効であったことを裏付けるものであると考えられた。

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）

System organ class Preferred term	HBI-8000-210 40 mg (N=23) n (%)	HBI-8000-201 30 mg (N=7) n (%)	 40 mg (N=7) n (%)	 Total (N=14) n (%)	HBI-8000-203 Japan (N=39) n (%)	 Korea (N=16) n (%)	 Total (N=55) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	23 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	19 (82.6%)	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)	38 (97.4%)	14 (87.5%)	52 (94.5%)
血小板減少症*	18 (78.3%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)	35 (89.7%)	11 (68.8%)	46 (83.6%)
好中球減少症*	12 (52.2%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	28 (71.8%)	3 (18.8%)	31 (56.4%)
白血球減少症*	10 (43.5%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	24 (61.5%)	0 (0.0%)	24 (43.6%)
貧血*	9 (39.1%)	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	14 (35.9%)	4 (25.0%)	18 (32.7%)
リンパ球減少症*	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (41.0%)	0 (0.0%)	16 (29.1%)
胃腸障害	9 (39.1%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)	25 (64.1%)	7 (43.8%)	32 (58.2%)
下痢	6 (26.1%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	14 (35.9%)	3 (18.8%)	17 (30.9%)
腹痛	3 (13.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	1 (2.6%)	2 (12.5%)	3 (5.5%)
悪心	3 (13.0%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	9 (23.1%)	3 (18.8%)	12 (21.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (56.5%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)	19 (48.7%)	8 (50.0%)	27 (49.1%)
倦怠感	7 (30.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)
疲労	3 (13.0%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)
発熱	3 (13.0%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	5 (12.8%)	6 (37.5%)	11 (20.0%)
感染症および寄生虫症	7 (30.4%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)	15 (38.5)	4 (25.0)	19 (34.5)
上咽頭炎/鼻咽頭炎（nasopharyngitis）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
臨床検査	10 (43.5%)	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)	24 (61.5%)	1 (6.3%)	25 (45.5%)
体重減少	4 (17.4%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	6 (15.4%)	0 (0.0%)	6 (10.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)	7 (17.9%)	0 (0.0%)	7 (12.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)
血小板数減少**	-	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)	-	-	-
白血球数減少**	-	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	-	-	-
好中球数減少**	-	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	-	-	-
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (5.1%)	1 (6.3%)	3 (5.5%)

System organ class Preferred term	HBI-8000-210 40 mg (N=23) n (%)	HBI-8000-201 30 mg (N=7) n (%)	 40 mg (N=7) n (%)	 Total (N=14) n (%)	HBI-8000-203 Japan (N=39) n (%)	 Korea (N=16) n (%)	 Total (N=55) n (%)
代謝および栄養障害	13 (56.5%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)	10 (71.4%)	16 (41.0%)	9 (56.3%)	25 (45.5%)
食欲減退	8 (34.8%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	8 (20.5%)	5 (31.3%)	13 (23.6%)
低アルブミン血症	3 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (10.3%)	1 (6.3%)	5 (9.1%)
低カリウム血症	1 (4.3%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)	3 (7.7%)	2 (12.5%)	5 (9.1%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (21.4%)	2 (5.1%)	1 (6.3%)	3 (5.5%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
高尿酸血症	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (30.4%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	15 (38.5%)	4 (25.0%)	19 (34.5%)
背部痛	4 (17.4%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	4 (10.3%)	1 (6.3%)	5 (9.1%)
神経系障害	9 (39.1%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	7 (17.9%)	2 (12.5%)	9 (16.4%)
味覚異常	4 (17.4%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
頭痛	2 (8.7%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)
精神障害	0 (.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	4 (10.3%)	1 (6.3%)	5 (9.1%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	3 (7.7%)	1 (6.3%)	4 (7.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (17.4%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	14 (35.9%)	7 (43.8%)	21 (38.2%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.1%)	4 (25.0%)	6 (10.9%)

Source: Section 2.7.4.7, Appendix Table 2.7.4.7-23, Appendix Table 2.7.4.7-24, Appendix Table 2.7.4.7-25
MedDRA Version 21.1 was used in Studies HBI-8000-210 and HBI-8000-203, and Version 19.1 was used in Study HBI-8000-201 to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentage of subjects calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
* Hematological adverse events are defined as grouped AEs where anemia is combined with haemoglobin decreased; thrombocytopenia is combined with platelet count decreased; leukopenia is combined with white blood cell count decreased; lymphopenia is combined with lymphocyte count decreased; neutropenia is combined with neutrophil count decreased and granulocytopenia. This applies to Studies HBI-8000-210 and HBI-8000-203 only.
** These events occurred in Studies HBI-8000-210 and HBI-8000-203 were included in the grouped AEs defined above.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted] in Study HBI-8000-210, [redacted] 20[redacted] in Study HBI-8000-203

2.5.5.5.2 治験薬と関連性のある有害事象

2.5.5.5.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例全例に治験薬と関連性のある有害事象が認められた。本試験で発現割合の高かった治験薬と関連性のある血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（18 例、78.3%）であり、次いで好中球減少症*（12 例、52.2%）、白血球減少症*（10 例、43.5%）、及び貧血*（9 例、39.1%）であった。発現割合が高かった治験薬と関連性のある非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、食欲減退（8 例、34.8%）及び倦怠感（7 例、30.4%）であった。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象が 16 例（69.6%）に認められ、その事象は、血小板減少症*（12 例、52.2%）、好中球減少症*（10 例、43.5%）、白血球減少症*（7 例、30.4%）、貧血*（5 例、21.7%）及びリンパ球減少症*（1 例、4.3%）であった。当該事象に対する治療を必要とした被験者は 11 例（47.8%）（好中球減少症*9 例、血小板減少症*4 例、貧血*3 例）であった。

15 例（65.2%）が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象により治験薬の休薬又は減量を行った（血小板減少症*及び好中球減少症*各 10 例）。また、5 例（21.7%）が当該事象により治験薬の投与を中止し、その事象の内訳は、血小板減少症*が 4 例、好中球減少症*が 2 例であった。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象は疲労（2 例、8.7%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある血液学的有害事象は、血小板減少症*（6 例、26.1%）、好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はなかった。

2.5.5.5.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例のうち 13 例（92.9%）に治験薬と関連性のある有害事象が認められた。本試験で発現割合の高かった治験薬と関連性のある血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（12 例、85.7%）、貧血*、好中球減少症*、及び白血球減少症*（各 5 例、35.7%）であった。発現割合が高い治験薬と関連性のある非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は認められなかった。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象が 7 例（50.0%）に認められ、その事象は、好中球減少症*（5 例、35.7%）、血小板減少症*及び白血球減少症*（各 2 例、14.3%）、並びに貧血*（1 例、7.1%）であった。好中球減少症*が認められた 2 例（14.3%）が当該事象に対する治療を必要とした。4 例が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象により治験薬の休薬又は減量を行った（好中球減少症*3 例、血小板減少症*及び貧血*各 1 例）。また、1 例が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある好中球減少症*のため治験薬の投与を中止した。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はいずれも 1 例ずつの報告であり、2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はなかった。

本試験で認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある血液学的有害事象は好中球減少症*（2 例、14.3%）であった。Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例のうち 51 例（92.7%）に治験薬と関連性のある有害事象が認められた。本試験で発現割合の高かった治験薬と関連性のある血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（42 例、76.4%）、好中球減少症*（31 例、56.4%）、白血球減少症*（21 例、38.2%）であった。本試験では、発現割合の高い治験薬と関連性のある非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は認められなかった。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象が 37 例（67.3%）に認められ、その事象は、血小板減少症*（24 例、43.6%）、好中球減少症*（20 例、36.4%）、リンパ球減少症*（12 例、21.8%）、白血球減少症*（10 例、18.2%）及び貧血*（6 例、10.9%）であった。当該事象に対する治療を必要とした被験者は 21 例（38.2%）（好中球減少症*15 例、血小板減少症*6 例、貧血*5 例、白血球減少症*2 例）であった。

32 例（58.2%）が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象により治験薬の休薬又は減量を行った（血小板減少症*及び好中球減少症*各 19 例、白血球減少症*2 例）。また、9 例（16.4%）が当該事象により治験薬の投与を中止し、その事象の内訳は、好中球減少症*が 5 例、血小板減少症*が 4 例、リンパ球減少症*が 2 例、白血球減少症*が 1 例であった。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象は、発熱性好中球減少症、GGT 増加（各 3 例、5.5%）、CRP 増加、食欲減退、低ナトリウム血症、及び肺臓炎（各 2 例、3.6%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある血液学的有害事象は、血小板減少症*（7 例、12.7%）、好中球減少症*（5 例、9.1%）、及びリンパ球減少症*（2 例、3.6%）であった。Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はいずれも 1 例ずつの報告であり、2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はなかった。Grade 5 の治験薬と関連性のある事象として、非血液学的有害事象の肺炎が 1 例（1.8%）に認められたが、本事象は発現時に Grade 3 と判断された際には治験薬と関連性があると判定され、転帰死亡（Grade 5）となった際に、治験薬との関連性はないと判断された（2.5.5.5.4.3 項）。

2.5.5.5.2.4 まとめ／見解

210 試験、201 試験及び 203 試験のいずれの試験においても、発現割合の高かった治験薬と関連性のある有害事象は血液学的有害事象であった。210 試験及び 203 試験では約 70%、201 試験では 50%の被験者に Grade 3 以上の治験薬と関連性のあるグループ化した血液学的有害事象が認められた。210 試験及び 203 試験では、約 60%～65%の被験者が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象（血小板減少症*及び好中球減少症*）により治験薬を休薬又は減量したが、臨床症状を伴っておらず、その休薬又は減量後に投与中止に至った被験者は約 20%であった。201 試験では、Grade 3 以上の治験薬と関連性のあるグループ化した血液学的有害事象により治験薬を休薬又は減量した被験者は約 30%、投与を中止した被験者は約 7%であった。以上より、Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象を発現した被験者の多くは治験薬の用量調整（休薬及び減量）により投与継続が可能であり、治験薬の休薬又は減量、支持療法により有害事象は管理可能であることが示された。

2.5.5.5.3 発現時期別の有害事象

210 試験では、安全性解析対象集団の 23 例全例で治験薬の投与開始後最初の 4 週間に有害事象が認められた。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、投与開始後最初の 4 週間に食欲減退が多く認められたことを除き、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

203 試験では、安全性解析対象集団 55 例のうち 52 例（94.5%）で治験薬の投与開始後最初の 4 週間に有害事象が認められた。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、210 試験と同様に、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

両試験において、投与期間に依存して発現割合が増加した有害事象はなかった。

なお、201 試験では本解析は実施していない。

2.5.5.5.4 死亡

2.5.5.5.4.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本試験では、データカットオフ日までに 12 例の被験者が死亡した。2 例が本試験での PD の判定後に死亡し、10 例が別のがん治療開始後に死亡した。死亡に至った有害事象は報告されなかった。

2.5.5.5.4.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、試験期間中に死亡した被験者はなかった。

2.5.5.5.4.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

本試験では、データカットオフ日までに 18 例の被験者が死亡した。多くの被験者は病勢進行による死亡であった（生存追跡調査では死因を収集していなかった）。1 例（1.8%）で転帰死亡の有害事象が認められた。本症例は 7[redacted] 歳の韓国人男性被験者（被験者[redacted]）で、治験薬投与開始から 48 日後に Grade 3 の肺炎を発現した。被験者は入院し、抗生物質による治療を受けたが、酸素飽和度の低下が回復せず、低血圧に陥った。本被験者の家族が蘇生措置を拒み、肺炎が悪化して転帰死亡（Grade 5）となった。死因は被験者の基礎疾患を考慮して治験薬との関連性はないと判断されたが、Grade 3 の肺炎は治験薬と関連性があると判定された。

2.5.5.5.5 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.5.5.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

210 試験では、安全性解析対象集団 23 例中 7 例（30.4%）に 8 件の重篤な有害事象が認められ、6 例（26.1%）に治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は血小板減少症*（2 例、Grade 3 及び Grade 4 の血小板数減少が各 1 例）、急性呼吸不全（Grade 4 の事象が 1 例）、間質性肺疾患（Grade 4 の事象が 1 例）、好中球減少症*（Grade 3 の好中球数減少が 1 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3 の事象が 1 例）、尿路感染（Grade 3 の事象が 1 例）、及び動悸（Grade 1 の事象が 1 例）であった。輸血治療後に発現した急性呼吸不全を除き、いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連性があると判定された。動悸はデータカットオフ時点で未回復であったが、その他の重篤な有害事象は治験薬の休薬及び投与中止、又は支持療法によっていずれも回復した。

安全性解析対象集団 23 例のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が 9 例（39.1%）に認められ、2 例以上に認められた事象は血小板減少症*（4 例、17.4%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 16 例（69.6%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*及び好中球減少症*（各 10 例、43.5%）であった。

2.5.5.5.5.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験では、安全性解析対象集団 14 例中 2 例（14.3%）に 3 件の重篤な有害事象が認められた。その内訳は Grade 3 のパーキンソニズム、腸炎及び腹痛であった。腹痛を除き、治験薬と関連性のある重篤な有害事象は認められなかった。Grade 3 のパーキンソニズムは、治験薬の投与中止後に発現し、追跡期間中は未回復のままであった。治験薬の投与中止に至った腹痛も、治験期間中は未回復のままであった。腸炎は標準治療により回復した。

安全性解析対象集団 14 例のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が 6 例（42.9%）に認められた。その事象は好中球減少症、血管周囲細胞浸潤性皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腹痛、多形紅斑、及び胸部コンピュータ断層撮影異常［医師報告用語：胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査におけるすりガラス陰影］（各 1 例、7.1%）であり、2 例以上に認められた事象はなかった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 8 例（57.1%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板数減少（4 例、28.6%）及び好中球数減少（2 例、14.3%）であった。

2.5.5.5.5.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

203 試験では、安全性解析対象集団 55 例中 14 例（25.5%）に 17 件の重篤な有害事象が認められ、10 例（18.2%）に治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。認められた重篤な有害事象は、Grade 3 の発熱性好中球減少症（2 例、3.6%）、並びに Grade 5 の肺炎、Grade 4 の再生不良性貧血、Grade 3 の不安定狭心症、咽頭炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、CRP 増加、低ナトリウム血症、末梢性 T 細胞性リンパ腫-組織型不明、間質性肺疾患、肺臓炎、上気道の炎症、末梢動脈閉塞性疾患、Grade 2 の疲労、急性腎障害、及び Grade 1 の発熱（各 1 例、1.8%）であった。不安定狭心症、疲労、発熱、咽頭炎、急性腎障害、上気道の炎症及び末梢動脈閉塞性疾患は、いずれも治験薬との関連性はないと判定された。再生不良性貧血、末梢性 T 細胞性リンパ腫-組織型不明、急性腎障害、及び間質性肺疾患の各 1 例は未回復であり、肺炎の 1 例は当該事象により死亡したが、その他の重篤な有害事象は治験薬の休薬、中止、及び／又は支持療法によっていずれも回復した。

安全性解析対象集団 55 例のうち、治験薬投与の中止に至った有害事象が 18 例（32.7%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、好中球減少症*（5 例、9.1%）、血小板減少症*（4 例、7.3%）、リンパ球減少症*及び GGT 増加（各 2 例、3.6%）であった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 40 例（72.7%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*（21 例、38.2%）、好中球減少症*（19 例、34.5%）、発熱性好中球減少症、食欲減退（各 3 例、5.5%）、白血球減少症*、発熱、CRP 増加、及び低ナトリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。

2.5.5.5.6 臨床的に重要な有害事象

日本人患者を含む試験で認められた血液学的有害事象及び注目すべき有害事象を含む臨床的に重要な有害事象を本項に要約した。日本人以外の患者を対象とした試験でのこれらの事象の発現状況は 2.7.4.2.1.9 項に示す。

2.5.5.5.6.1 血小板減少症*

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 18 例（78.3%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象が各 6 例（26.1%）に認められた。5 例（21.7%）が輸血治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により、血小板減少症*を管理した。また、4 例（17.4%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した。血小板減少症*による出血の合併症のために死亡した被験者はなかった。

血小板数減少を発現した 1 例に Grade 1 の鼻出血が認められたが、本事象は、血小板数減少が認められる前に発現したものであった。鼻出血は治験薬と関連性があると判定された。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 12 例（85.7%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 5 例（35.7%）が治験薬を休薬した。血小板減少症*により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 46 例（83.6%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 19 例（34.5%）及び 9 例（16.4%）に認められた。9 例（16.4%）が輸血治療、21 例（38.2%）が治験薬の休薬又は減量により血小板減少症*を管理した。また、4 例（7.3%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した。血小板減少症*による出血の合併症のために死亡した被験者はなかった。

血小板減少症*発現例のうち 9 例に鼻出血、紫斑（各 2 例）、結膜出血、出血性関節症、血尿、尿中血陽性、肛門出血、口腔粘膜血腫、点状出血、及び痔出血（各 1 例）が認められた。そのうち治験薬と関連性のある事象は 5 例に認められ、その内訳は紫斑（2 例）、並びに鼻出血、結膜出血及び点状出血（各 1 例）であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は Grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.5.6.2 好中球減少症*

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 12 例（52.2%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 7 例（30.4%）及び 3 例（13.0%）に認められた。9 例（39.1%）が顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）による治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症*を管理した。また、3 例（13.0%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した。好中球減少症*により死亡した被験者はなかった。

1 例（4.3%）に発熱性好中球減少症が認められた。本事象は非重篤で、重症度は Grade 3 であり、治験薬と関連性があると判定された。本事象は、好中球減少症及び血小板数減少のため治験薬の投与を中止した後に発現しており、治験終了時点の転帰は未回復であった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 3 例（21.4%）及び 2 例（14.3%）に認められた。2 例（14.3%）が G-CSF による治療、3 例（21.4%）が治験薬の休薬により好中球減少症*を管理した。また、1 例（7.1%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 31 例（56.4%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 15 例（27.3%）及び 5 例（9.1%）に認められた。17 例（30.9%）が G-CSF による治療、19 例（34.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症*を管理した。また、5 例（9.1%）が好中球減少症*のために治験薬の投与を中止した。好中球減少症*により死亡した被験者はなかった。

3 例（5.5%）に発熱性好中球減少症が認められた。重症度はいずれも Grade 3 で、治験薬と関連性があると判定され、うち 2 例は重篤であった。いずれの事象も治験薬の休薬又は減量、及び支持療法によって回復した。

2.5.5.5.6.3 リンパ球減少症*

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 2 例（8.7%）にリンパ球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、治療を行うことなく回復した。リンパ球減少症*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。リンパ球減少症*により死亡した被験者もなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 1 例（7.1%）にリンパ球数減少が認められ、重症度は Grade 3 であった（リンパ球減少症の報告はなかった）。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点での転帰は未回復であった。当該被験者はリンパ球数減少のために治験薬を休薬、減量又は中止しなかった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 16 例（29.1%）にリンパ球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 10 例（18.2%）及び 2 例（3.6%）に認められた。治療を必要とした事象はなく、リンパ球減少症*発現例 16 例中 12 例が回復し、Grade 4 の事象発現例 1 例及び Grade 3 の事象発現例 3 例はデータカットオフ時点又は治験終了時点で未回復であった。2 例（3.6%）がリンパ球減少症*により治験薬を中止した。リンパ球減少症*により治験薬を休薬又は減量した被験者はなく、死亡した被験者もなかった。

2.5.5.5.6.4 貧血*

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例例中 9 例（39.1%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 5 例（21.7%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。4 例（17.4%）が輸血治療により貧血*を管理した。貧血*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。貧血*により死亡した被験者もなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（7.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 1 例（7.1%）が治験薬を休薬した。貧血*により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 18 例（32.7%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 8 例（14.5%）及び 1 例（1.8%）に認められた。8 例（14.5%）が輸血治療により貧血*を管理した。貧血*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。貧血*により死亡した被験者もなかった。

2.5.5.5.6.5 「感染症」

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 7 例（30.4%）に「感染症」が認められた。その事象は、細菌感染（発現日：Day 19）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 48）、医療機器関連感染（発現日：Day 46）、麦粒腫（発現日：Day 224）、口腔カンジダ症（発現日：Day 32）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（発現日：Day 73）、皮膚感染（発現日：Day 22）、扁桃炎（発現日：Day 16）、上気道感染（発現日：Day 52）、及び尿路感染（発現日：Day 141）で、いずれも各 1 例での発現であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（13.0%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は医療機器関連感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び尿路感染であった。7 例全例がスルファメトキサゾール・トリメトプリムやその他の抗生物質など治験実施計画書で認められた抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤の投与を予防的に又は治療として受けた。「感染症」をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬及び減量した。また、1 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。「感染症」により死亡した被験者はなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、鼻咽頭炎（発現日：Day 2、Day 159）（2 例、14.3%）、結膜炎（発現日：Day 31）、膀胱炎（発現日：Day 25）、食道カンジダ症（発現日：Day 43）、咽頭炎（発現日：Day 38）、及び副鼻腔炎（発現日：Day 117）（各 1 例、7.1%）であった。Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった。「感染症」に該当する事象を発現した 5 例のうち、2 例が 3 件の事象に対して抗生物質及び抗真菌剤

による治療を受け、うち 2 件が回復した。発現した事象をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬した。「感染症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 19 例（34.5%）に「感染症」が認められた。その事象は、上気道感染（発現日：Day 27、Day 34、Day 64、Day 174）（4 例、7.3%）、咽頭炎（発現日：Day 13、Day 24、Day 289）（3 例、5.5%）、気管支炎（発現日：Day 44、Day 47）、結膜炎（発現日：Day 8、Day 60）、インフルエンザ（発現日：Day 15、Day 215）、及び上咽頭炎（発現日：Day 92、Day 134）（各 2 例、3.6%）、膀胱炎（発現日：Day 119）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 15）、感染性小腸結腸炎（発現日：Day 70）、胃腸炎（発現日：Day 137）、帯状疱疹（発現日：Day 227）、膿痂疹（発現日：Day 106）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（発現日：Day 29）、肺炎（発現日：Day 48）、鼻炎（発現日：Day 13）、及びブドウ球菌皮膚感染（発現日：Day 68）（各 1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（3.6%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は咽頭炎、感染性小腸結腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及びブドウ球菌皮膚感染（各 1 例、1.8%）であった。16 例が抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤の投与を受け、14 例が回復した。本事象をコントロールするために 2 例が治験薬を休薬した。また、2 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した 2 例中 1 例が「感染症」の肺炎により死亡した。

2.5.5.5.6.6 「ウイルス再活性化を除く肝障害」

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 3 例（13.0%）に「ウイルス再活性化を除く肝障害」（以下、「肝障害」）が認められた。その事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（発現日：Day 2、Day 23）、GGT 増加（発現日：Day 8、Day 23）（各 2 例、8.7%）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（発現日：Day 2）（1 例、4.3%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は GGT 増加であった。1 例（4.3%）が「肝障害」（Grade 3 の GGT 増加）のために治験薬の投与を中止し、治験薬の投与中止及び支持療法後に回復した。「肝障害」により死亡した被験者はなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例では、「肝障害」に該当する事象として ALT 増加（発現日：Day 8）、AST 増加（発現日：Day 8）、及びトランスアミナーゼ上昇（発現日：Day 39）（各 1 例、7.1%）が認められ、2 例以上に認められた事象はなかった。重症度別では、Grade 3 の ALT 増加が認められ、治験薬の休薬又は減量、及び支持療法後に回復した。これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 10 例（18.2%）に「肝障害」が認められた。その事象は、GGT 増加［発現日：Day 8（2 例）、Day 3、Day 15、Day 22、Day 43、Day 99、Day 180］（8 例、14.5%）、AST 増加［発現日：Day 29（2 例）、Day 10、Day 21、Day 41、Day 90、Day 180］（7 例、12.7%）、

ALT 増加（発現日：Day 8、Day 13、Day 21、Day 29、Day 180）（5 例、9.1%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は GGT 増加（3 例、5.5%）であった。Grade 3 の GGT 増加が認められた 3 例のうち、2 例はデータカットオフ日時点で未回復であった。2 例が「肝障害」（Grade 3 の GGT 増加）により治験薬の投与を中止した。「肝障害」により休薬又は減量した被験者はなく、死亡した被験者もなかった。

2.5.5.5.6.7 「間質性肺疾患」

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 1 例（4.3%）に「間質性肺疾患」が認められた。認められた事象は重篤な Grade 4 の間質性肺疾患（発現日：Day 35）であり、本事象により被験者は治験薬の投与を中止した。この被験者（被験者[redacted]）は、6[redacted] 歳男性で、治験薬投与開始から約 1 ヵ月後に Grade 3 の間質性肺疾患と診断された。これは Grade 4 の好中球数減少のため治験薬を休薬してから 1 週間後であった。このとき、被験者には Grade 3 の白血球数減少及び Grade 1 の血小板数減少も認められていた。被験者は入院し、抗生物質及び副腎皮質ステロイド等により間質性肺疾患に対する治療を受けたが、本事象は Grade 4 に悪化し、当該事象により治験薬の投与は中止された。呼吸を管理するため被験者は集中治療室に移され、追加の治療（ステロイドパルス療法）を受け、本事象は 40 日後に回復した。本事象は治験薬と関連性があると判定された。

日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

安全性解析対象集団 55 例中 5 例（9.1%）に「間質性肺疾患」が認められた。その事象は、肺臓炎（発現日：Day 57、Day 84、Day 124、Day 281）（4 例、7.3%）及び間質性肺疾患（発現日：Day 57）（1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は肺臓炎（2 例、3.6%）及び間質性肺疾患（1 例、1.8%）であった。「間質性肺疾患」が認められた 5 例のうち、1 例は用量調整（治験薬の休薬又は減量）又は治療を行うことなく回復した。3 例はステロイド等による治療を受け、うち 2 例は治験終了時点では未回復であった。1 例は治療を受けておらず治験終了時点で未回復であったが、本被験者は、治験薬最終投与後に肺臓炎と診断されたものであった。3 例が「間質性肺疾患」により治験薬の投与を中止した。「間質性肺疾患」のため治験薬を休薬又は減量した被験者はなかった。また、「間質性肺疾患」により死亡した被験者もなかった。

2.5.5.5.6.8 二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍は 203 試験でのみ認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

1 例の血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）を有する被験者に二次性悪性腫瘍として末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明（発現日：Day 102）が認められた。本事象は重篤で重症度は Grade

3 であり、被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。この被験者（被験者[redacted]）は 7[redacted] 歳の男性で、扁桃腫脹を伴う扁桃痛が認められた。CT スキャンの結果から病勢進行が疑われたが、扁桃の感染症も否定できなかった。被験者は抗生物質及びロキソプロフェンの投与を受けたが、扁桃痛の悪化と LDH 上昇がみられ、これらの事象は病勢進行を強く示唆したことから、治験薬の投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与を開始した。その後、フローサイトメトリー法及び免疫組織学染色により末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明［サブタイプ：非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL-NOS）］と治験担当医師により断定された。また、免疫組織学染色により EBER［エプスタイン・バーウイルス（EBV）小分子 RNA］陽性細胞が確認された。このリンパ腫細胞は本被験者の治験登録時に治験担当医師が AITL と診断した細胞とは異なる、EBV に感染した別の細胞で PTCL-NOS のリンパ腫を発現した可能性が考えられた。本事象は、被験者が別の抗がん剤治療を開始した時点で未回復であった。治験担当医師は治験薬が本事象の発現に関連した可能性を排除できなかった。しかし、中央病理評価委員会が本被験者から治験登録時に採取した生体サンプルを用いて投与開始前に実施した診断では、本被験者の原疾患のサブタイプは AITL ではなく、PTCL-NOS と判定された。

2.5.5.5.6.9 再生不良性貧血

再生不良性貧血は 203 試験でのみ認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

1 例（被験者[redacted]）に再生不良性貧血（発現日：Day 59）が認められた。本事象は重篤で重症度は Grade 4 であり、治験薬の投与中止後に認められた。被験者は本薬の投与を 3 回受けた後、Grade 4 の好中球減少症及び Grade 4 の血小板数減少により休薬し、投与再開することなく Grade 3 の血小板数減少のため治験薬の投与を中止した。被験者は Grade 4 の汎血球減少症と診断され、G-CSF の投与及び輸血治療を受けた。その後入院し、エルトロンボパグ オラミンの投与を受けた。他の抗がん剤治療開始後、臍帯血移植を受け、好中球の生着がみられたが、その後肝障害や腎障害、皮膚の移植片対宿主病を発現した。輸血依存となったが骨髄所見ではリンパ腫の浸潤はみられず、この汎血球減少症は追跡調査期間中に再生不良性貧血として報告された。被験者は Day 276 に死亡し、その時点で本事象の転帰は未回復であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連性があると判定された。なお、被験者は、乳がん及び PTCL に対する前治療を受けており、骨髄性の血球減少症を発現することが報告されている複数の薬剤を併用投与していた。

2.5.5.5.6.10 まとめ／見解

203 試験で認められた血液学的有害事象（リンパ球減少症*を除く）、並びに「感染症」及び「肝障害」のプロファイルは 210 試験と類似していた。203 試験の被験者は 210 試験の被験者に比べて曝露期間が長かったことを考慮すると、投与期間の長さはこれらの有害事象に対する本薬の安全性プロファイルに影響しない可能性が考えられた。

日本人患者を含む試験では、日本人以外の患者を対象とした海外試験（2.7.4.2.1.9 項）に比べ、血液学的有害事象や注目すべき有害事象の発現割合及び重症度の Grade が高かった。

210 試験及び 203 試験では「間質性肺疾患」が認められ、Grade 3 の事象が 4 例に認められたが、致死的な転帰となった事象はなかった。

二次性悪性腫瘍及び再生不良性貧血は203試験でのみ1例ずつ認められ、他の日本人患者を含む試験及び日本人以外の患者を対象とした海外試験では認められなかった。二次性悪性腫瘍については、治験担当医師と中央病理評価委員会によるPTCLのサブタイプの診断が一致しなかったことから、当該被験者のデータは二次性悪性腫瘍のリスクを裏づけるものではないと考えられた。

本項での検討結果を踏まえ、本薬の添付文書（ハイヤスタ錠10 mg）の「8項　重要な基本的注意」に以下の記載を含める（1.8）。

血小板減少症、好中球減少症、貧血及びリンパ球減少症

本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて用量の調整又は投与を中止すること。好中球減少症に対するG-CSF製剤の使用など適切な処置も考慮すること。

感染症

本剤の投与により、重篤な感染症を引き起こす可能性があるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

間質性肺疾患

本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。

2.5.5.5.7　安全性と用法・用量、投与期間との関連性

201試験の結果に基づいて、本薬30 mg及び40 mg週2回投与の安全性を評価した。

本試験では、30 mg及び40 mgコホート間で有害事象の発現頻度及び事象の種類に臨床的に意味のある違いは認められなかった。30 mgコホートの7例中6例及び40 mgコホートの7例全例で1件以上の有害事象が認められた。30 mgコホートに比べて40 mgコホートで2例以上多く報告された事象は、SOC別で「臨床検査」（30 mgコホート：4例、57.1%、40 mgコホート：7例、100.0%）及び「代謝および栄養障害」（30 mgコホート：4例、57.1%、40 mgコホート：6例、85.7%）であった。Grade 4の有害事象は40 mgコホートのみで認められ、その事象は好中球減少症（2例）であった。Grade 4の有害事象及び40 mgコホートで多く認められた有害事象の多くは治験薬の投与中止、休薬又は減量もしくは併用薬投与の措置を講ずることで回復した。

これらの結果から、40 mgコホートで臨床検査関連有害事象（CTCAE Version 4.03で臨床検査に分類される事象）及び重症度の高い有害事象が多く認められているものの、これらの事象は用量調整（治験薬の休薬又は減量）により管理可能であることが示された。その他の安全性プロファイルに30 mg及び40 mgコホート間で大きな違いは認められなかった。この安全性の結果を有効性の結果が示すベネフィットと併せて評価し、本薬40 mgの週2回投与を第2相試験の用量とし、第2相試験では本薬の安全性及び忍容性が示された。

安全性と投与期間の関連性については、210試験、201試験及び203試験では、投与期間の長さにかかわらず発現割合の高かった有害事象が類似しており、このことは、203試験の被験者は210試験の被験者に比べて曝露期間が長かったが、両試験で本薬の安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いが無かったことにより裏付けられた（2.5.5.5.1.4項及び2.5.5.5.6.10項）。

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

2.5.5.6.1 臨床検査値の異常

2.5.5.6.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（23 例中 12 例、52.2%）、リンパ球数減少（11 例、47.8%）、好中球数減少（9 例、39.1%）、白血球数減少（7 例、30.4%）及び貧血（5 例、21.7%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（6 例、26.1%）及び好中球数減少（3 例、13.0%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少及び好中球数減少（各 6 例、26.1%）、白血球数減少（5 例、21.7%）、リンパ球数減少（4 例、17.4%）、及び貧血（2 例、8.7%）であった。

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（3 例、13.0%）及びリパーゼ増加（2 例、8.7%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（1 例、4.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（2 例、8.7%）、並びにアルカリホスファターゼ（ALP）増加、リパーゼ増加、高血糖、及び GGT 増加（各 1 例、4.3%）であった。

2.5.5.6.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（14 例中 6 例、42.9%）、好中球数減少（5 例、35.7%）、血小板数減少（3 例、21.4%）、及び白血球数減少（2 例、14.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、リンパ球数減少及び好中球数減少（各 1 例、7.1%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、好中球数減少、血小板数減少（各 3 例、21.4%）、リンパ球数減少（2 例、14.3%）、貧血、及び白血球数減少（各 1 例、7.1%）であった。

Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。2 例以上で認められた Grade 3 の血液生化学検査値異常は、ALT 増加及び高血糖（各 2 例、14.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査値異常は、ALT 増加、高血糖（各 2 例、14.3%）、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、及び高トリグリセリド血症（各 1 例、7.1%）であった。

2.5.5.6.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（参考試験）

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少、リンパ球数減少（55 例中各 27 例、49.1%）、好中球数減少（23 例、41.8%）、白血球数減少（17 例、30.9%）、及び貧血（11 例、20.0%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（9 例、16.4%）、好中球数減少（5 例、9.1%）及びリンパ球数減少（1 例、1.8%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（18 例、32.7%）、好中球数減少（17 例、30.9%）、リンパ球数減少（12 例、21.8%）、白血球数減少（11 例、20.0%）、及び貧血（4 例、7.3%）であった。

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（5 例、

9.1%）、リパーゼ増加、GGT 増加（各 4 例、7.3%）、低アルブミン血症、及び低カリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液生化学検査値異常は、低カリウム血症（2 例、3.6%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症、GGT 増加（各 4 例、7.3%）、リパーゼ増加（3 例、5.5%）、低アルブミン血症、ALP 増加、及び AST 増加（各 1 例、1.8%）であった。

2.5.5.6.2 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

バイタルサイン、心電図及び ECOG PS の結果に、臨床的に重要な傾向又は安全性シグナルは認められなかった。心電図の結果を用いて検討した心臓に関する安全性評価については、2.5.5.7.8 項に示した。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 高齢者

210 試験及び 203 試験で、年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）に有害事象の発現状況を検討した。年齢区分間で有害事象の発現割合に違いはみられたが、臨床的に意味のあるものではなかった。

年齢に依存して発現割合が増加した血液学的有害事象はなかった。

2.5.5.7.2 人種

203 試験で人種別（日本人、韓国人）に有害事象の発現状況を検討した。血液学的有害事象の発現割合が韓国人に比べて日本人で高く、その事象は血小板減少症*［日本人：89.7%（39 例中 35 例）、韓国人：68.8%（16 例中 11 例）］、好中球減少症*［日本人：71.8%（28 例）、韓国人：18.8%（3 例）］、白血球減少症*［日本人：61.5%（24 例）、韓国人：0%（0 例）］、及びリンパ球減少症*［日本人：41.0%（16 例）、韓国人：0%（0 例）］であった。これらに相応する臨床検査値の異常（血液学的検査値異常、Grade を問わない）をみると、本薬投与後に貧血及び血小板数減少が認められた被験者の割合は日本人と韓国人で同程度であり、その他の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は日本人より韓国人で低かった。なお、ベースライン時の臨床検査値異常の Grade は日本人と韓国人で違いはみられなかった。日本及び韓国ともに、このような臨床検査値の異常変動すべてが有害事象として報告されてはおらず、韓国では、血液学的検査値異常の白血球数減少及びリンパ球数減少はいずれも有害事象として報告されていなかった。また、そのほかの血液学的検査値異常の貧血、好中球数減少、血小板数減少（Grade を問わない）は、日本人と比較して韓国人で有害事象として報告していた割合が低かった。しかし、Grade 3 以上の血液学的検査値異常（貧血、好中球数減少、血小板数減少）は、日本人と韓国人の両方で 70%以上が有害事象として報告されていた。これらのことから、日本と韓国の治験担当医師で、軽度から中等度の血液学的臨床検査値異常の臨床的意義の判断に違いがあった可能性が考えられた（2.7.4.7 項 付録表 2.7.4.7-25、付録表 2.7.4.7-58、付録表 2.7.4.7-59）。

2.5.5.7.3 腎機能障害及び肝機能障害を有する患者

中等度又は重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。

2.5.5.7.4 本薬曝露への食事の影響

本薬の臨床試験では、被験者は本薬を食後約 30 分後に服用することとしていた。最近完了した、健康被験者に対する本薬投与時の食事の影響を検討した試験（304 試験）では、絶食下投与時と比較して食後投与時に C_{max} 平均値が約 24%低下したが、総曝露量は食後投与時及び絶食下投与時で同様であった。本試験では、本薬の用量は臨床推奨用量の 40 mg ではなく 20 mg であった。これまでの PK 解析で 20 mg は PK の線形域内であったことから、食後投与時及び絶食下投与時の曝露量（PK）を、予期しない高用量曝露のリスクなしに健康被験者で安全に比較することが可能であった。また、本試験では、低用量であったことに加え投与間隔が 10 日間であったことから、投与量は 20 日間で 40 mg に過ぎなかった。本試験で C_{max} に関連付けられる安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.7.5 強い CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用

非臨床試験の結果から、本薬は CYP3A4 の基質であると考えられる。したがって、理論的には CYP3A4 阻害剤との併用で曝露量は増加する可能性があることから、イトラコナゾールとの薬物―薬物相互作用を検討した試験を実施した。強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの薬物動態相互作用を検討した 304 試験の結果、CYP3A4 阻害剤との相互作用は軽度であることが示唆された。イトラコナゾールとの併用では C_{max} で約 41%、$AUC_{0-\infty}$ で約 46%の血中曝露量の上昇がみられたため、強い CYP3A4 阻害剤との併用については注意が必要であると考えられる。なお、CYP3A4 阻害剤との併用に伴う明らかな有害事象の発現増加は認められなかった。

また、304 試験の結果、イトラコナゾールの併用によるクリアランスの低下は軽度であった。CYP3A 誘導剤併用時のクリアランスの増加は臨床的に意義のあるものではないと考えられたが、強い CYP3A 誘導剤との併用で曝露量が低下する可能性は否定できないことから、強い CYP3A4 誘導剤との併用についても注意が必要であると考えられる。

なお、臨床試験では、CYP3A4 活性に影響を及ぼす可能性のある薬剤は、併用注意薬剤又は併用禁止薬剤として治験実施計画書で定義した。これらの薬剤を本薬と併用したときの安全性の検討は目的として設定していなかったが、試験中に併用注意薬剤を投与した被験者の安全性について評価した。臨床試験ではスルファメトキサゾール・トリメトプリムを含む抗生物質／抗真菌剤を予防的に投与可能としていたが、これらの薬剤の投与による有害事象の悪化は認められなかった。

2.5.5.7.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性に本薬を投与した試験は実施されていない。また、本薬がヒト乳汁に移行するかは明らかでない。

妊娠中に本薬を投与してはならない。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には本薬投与期間中及び投与終了後 4 週間は適切な避妊を行うよう指導する。また、本薬投与期間中は授乳を中止する。

2.5.5.7.7 過量投与

本薬の過量投与に関する試験は実施しておらず、過量投与時の治療に関する情報はない。

210 試験の 2 例及び 203 試験の 9 例で予定用量の 80 mg／週を超えて本薬を服用した過量投与が認められた。1 サイクルあたりでは、予定用量の 320 mg／サイクルを超えて本薬を服用した過量投与は 210 試験では認められず、203 試験では 5 例に認められた。これらの被験者では、一時的に予定用量を超えて本薬を服用したが、203 試験の 1 例を除き、過量投与により発現した有害事象は認められなかった。203 試験の 1 例で Grade 3 の血小板数減少が認められ、過量投与による発現と判断された。本事象は治験薬の休薬及び減量により回復し、当該被験者は治験薬の投与を再開した。

2.5.5.7.8 心臓に関する安全性評価

非臨床試験では、イヌでの 4 週間試験で QTc の延長が認められたものの、投与量に関連して血清カリウム及び血清カルシウムが減少したことによる二次的変化と考えられた。また、イヌでの 13 週間試験では QTc の変化は認められなかった。

臨床試験では、210 試験、201 試験、203 試験及び 302 試験のいずれにおいても QTc の変化に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

これらの 4 試験で認められた心臓関連の有害事象については、注目すべき有害事象の「心臓障害」が 210 試験及び 203 試験のいずれも約 10%の被験者に、302 試験では約 25%の被験者に認められたが、そのほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であった。203 試験で約 2%の被験者に認められた Grade 3 の「心臓障害」（不安定狭心症）、及び 302 試験で約 1%～3%の被験者に認められた Grade 3 から Grade 5 の「心臓障害」（Grade 3 の心房細動、Grade 4 の心停止及び心嚢液貯留、Grade 5 の心停止、うっ血性心不全、及び大動脈弁疾患）はいずれも治験薬との関連性は否定された。注目すべき有害事象の「トルサード ド ポアント／QT 延長」が 203 試験で約 10%の被験者に、302 試験では約 2%の被験者に認められたが、いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった（Grade 1 の心室性頻脈が 1 例、その他は Grade 1 又は 2 の心電図 QT 延長）。これらの「心臓障害」及び「トルサード ド ポアント／QT 延長」の事象のうち不整脈に関連する事象（Grade 3 以上）は、302 試験でのみ認められ、その事象は Grade 3 の心房細動、Grade 4 及び 5 の心停止（各 1 例）であった。不整脈に関連する重篤な事象は、210 試験で動悸が 1 例、302 試験で心房細動、心停止が各 2 例、心電図 QT 延長が 1 例に認められた。重篤な事象の心電図 QT 延長は本薬と関連性があると判定されたが、その他の重篤な事象及び Grade 3 以上の事象はいずれも本薬又はニボルマブとの関連性は否定された。

本薬投与後に軽度から中等度の心臓関連事象が認められたものの発現割合は低く、その多くは治験薬の休薬又は中止には至らなかった。以上に基づき、本薬の添付文書（ハイヤスタ錠 10 mg）の「8 項　重要な基本的注意」に以下の記載を含める（1.8）。

<u>QTc 延長等、不整脈</u>

本剤の投与開始前及び投与中に、適宜心機能検査（心電図及び心エコー検査等）を行い、患者の心機能の状態を十分に確認すること。

2.5.5.7.9 日本人以外の患者を対象とした試験から得られた安全性データの要約

2.5.5.7.9.1 中国人第 2 相試験（902 試験）（参考試験）

本試験は、中国人の再発又は難治性 PTCL 患者を対象に本薬を単剤投与した第 2 相試験である

（表 2.5.5.1-1）。

探索的試験では、安全性解析対象集団 19 例中 14 例（73.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は血小板数減少、白血球数減少、及び発熱であった。Grade 4 の有害事象は血小板数減少で、2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は血小板数減少及び白血球数減少であった。探索的試験では有害事象による死亡例はなかった。重篤な有害事象として、Grade 4 の血小板数減少が 1 例に認められ、本薬と関連性があると判定された。

ピボタル試験では、安全性解析対象集団の 83 例中 68 例（81.9%）に 1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は血小板減少症、白血球減少症、及び好中球減少症であった。2 例以上に発現した Grade 4 の有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症であった。2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、ヘモグロビン減少（reduced haemoglobin）及び食欲減退（loss of appetite）であった。ピボタル試験では 3 例がそれぞれ有害事象の心突然死、腸管穿孔、及び乳酸アシドーシスにより死亡した。心突然死は、治験担当医師により、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」と判断されたが、専門家で構成される独立委員会は、被験者の病状のため、死亡と治験薬との因果関係は判定できないとした。腸管穿孔及び乳酸アシドーシスは治験薬との関連性はないと判断された。その他重篤な有害事象として、Grade 4 の血小板減少症、Grade 3 のリンパ節症、Grade 2 の壊疽、Grade 2 の白血球増加症、及び Grade 1 の肺感染（pulmonary infection）が各 1 例で認められた。

2.5.5.7.9.2 中国人第 1 相試験（702 試験）（参考試験）

本試験は、中国人の進行性固形がんもしくは再発又は難治性のリンパ腫患者を対象に本薬を単剤投与した第 1 相試験である（表 2.5.5.1-1）。

被験者 31 例中 4 例以上に認められた有害事象は、疲労、血小板減少症、食欲不振、白血球減少症又は好中球減少症、貧血、下痢、咳嗽、悪心、浮動性めまい、発熱、及び息切れであった。2 例以上に認められた Garde 3 の有害事象は白血球減少症又は好中球減少症（32.5 mg 週 3 回投与 2 例、50 mg 週 2 回投与 1 例）及び血小板減少症（32.5 mg 週 3 回投与 2 例）であった。50 mg 週 3 回投与レジメンの被験者各 1 例に認められた Grade 3 の嘔吐及び下痢は、DLT と判定された。本試験では、血液学的 DLT は認められなかった。

本試験において、試験期間中、有害事象により死亡した被験者はなく、重篤な有害事象も認められなかった。

2.5.5.7.9.3 米国第 1 相試験（101 試験）（参考試験）

本試験は、進行性固形がんもしくは再発又は難治性のリンパ腫患者を対象に、本薬を単剤投与した米国第 1 相試験である（表 2.5.5.1-1）。

安全性解析対象集団 25 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。発現割合が高かった有害事象は、疲労、悪心、食欲減退、下痢、末梢性浮腫、腹痛、脱水及び心電図 QT 延長であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、疲労、好中球数減少、貧血及び心肺停止であった。

試験期間中の有害事象による死亡例は 2 例であった。絶食下の 25 mg コホートの 1 例は、心肺停止により死亡した。当初は、治験担当医師により関連があるかもしれないと判定されていたが、その後、治験依頼者及び治験審査委員会により治験薬と関連性があるとする合理的な可能性はな

いと判断された。非絶食下の 30 mg コホートの 1 例も心肺停止により死亡した。本事象は治験薬との関連性はないと判定された。その他の重篤な有害事象は、絶食下 5 mg コホートの Grade 3 の低ナトリウム血症、絶食下 10 mg コホートの Grade 3 の肺塞栓症、非絶食下 25 mg コホートの Grade 3 の感染性関節炎であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連性はないと判定された。

2.5.5.7.9.4 米国第 1b/2 相試験（302 試験）（参考試験）

本試験は、黒色腫、RCC 及び NSCLC の進行性固形がん患者を対象に本薬とニボルマブを併用投与した米国第 1/2b 相試験である（表 2.5.5.1-1）。

安全性解析対象集団 89 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。発現割合が 25%以上の有害事象は、疲労、血小板数減少、悪心、下痢、貧血、呼吸困難、末梢性浮腫、食欲減退、好中球数減少、白血球数減少、高カリウム血症、腹痛、低リン酸血症、体重減少、及び嘔吐であった。発現割合が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、疲労、低リン酸血症、貧血、下痢、及びリパーゼ増加であった。

1 件以上の有害事象が認められた被験者の多くで、本薬のみと関連性のある有害事象（68 例、76.4%）又は本薬及びニボルマブの両方と関連性のある有害事象（68 例、76.4%）が認められた。本薬のみと関連性があると判断された主な有害事象は、血小板数減少、貧血、悪心、好中球数減少、及び白血球数減少であった。本薬とニボルマブの両方と関連性があると判断された主な有害事象は、疲労、下痢、腹痛、リンパ球数減少、ALT 増加、及び食欲減退であった。

19 例に治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められ、その内訳は、3 例が本薬のみ、11 例がニボルマブのみ、6 例が本薬及びニボルマブの両方と関連性のある重篤な有害事象であった。6 例が有害事象により死亡に至ったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なし又はおそらく関連なしと判定された。このうち 30 mg コホートの 1 例に 4 件の死亡に至った有害事象（肝不全、急性腎障害、敗血症性ショック及びアシドーシス）が本薬の最終投与の約 10 週間後に認められ、本薬及びニボルマブの両方と関連があるかもしれないとデータベースに入力された。しかし、本試験の中間安全性報告書作成後、治験担当医師により、これらの 4 件の事象は本薬との関連性はなく、ニボルマブと関連があるかもしれないと判定された。

2.5.5.8 市販後データ

Chidamide 錠は、30 mg を週 2 回投与する用法・用量で、2014 年に PTCL、2019 年にアロマターゼ阻害剤との併用で乳がんを適応として中国で薬事承認された。中国の Chipscreen 社により PTCL 患者を対象に chidamide 錠の市販後積極的サーベイランスが実施されており、定期的安全性最新報告書（PSUR）2018 年版に記載されたそのサーベイランスの結果及び PSUR2019 年版の概要を以下に示す。

2.5.5.8.1 海外市販後データ

2.5.5.8.1.1 市販後積極的サーベイランス（20■ 年～20■ 年実施）

中国での PTCL を適応とした薬事承認後、chidamide 錠の市販後積極的サーベイランスプログラム、すなわち「Chidamide Tablet Focused Monitoring（市販後積極的サーベイランス）」が、PTCL 患者を対象に 20■ 年■ 月から開始され、20■ 年■ 月まで実施された。本プログラムに登録された

患者は 20■ 年■ 月まで追跡された。その結果は、PSUR 2018 年版（5.3.6.1-1/2018 PSUR/7.1.2 項）で報告された。

安全性データの解析対象となった 3,382 例の患者の平均年齢は 51 歳で、62.8%の患者は男性であった。病期分類は、多くの患者が III 期（33.4%）又は IV 期（50.5%）であった。3,382 例の患者のうち、52.8%が単剤投与による治療を受け、47.2%が他の抗がん剤との併用投与を受けた。曝露期間の中央値は 64 日、平均値は 150 日であった。

最も発現割合の高かった副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用はいずれも血液毒性であった。好中球数減少（副作用：47.22%、Grade 3 又は 4 の副作用：17.92%）が最も多く、次いで血小板数減少（副作用：45.71%、Grade 3 又は 4 の副作用：16.53%）、ヘモグロビン減少（副作用：35.10%、Grade 3 又は 4 の副作用：9.49%）であった。Chidamide 錠を単剤投与した患者及び他の抗がん剤と併用投与した患者で認められた副作用の発現割合及び事象は類似していた。市販後積極的サーベイランスプログラムで報告された副作用の種類は中国での承認取得前に臨床試験で認められた事象と同様であった。

本プログラムで認められた主な注目すべき有害事象に該当する副作用は、「血小板減少症」として血小板数減少（45.71%）、「好中球減少症」として好中球数減少（47.22%）及び白血球数減少（3.87%）、「貧血」としてヘモグロビン減少（35.10%）、「感染症」として肺感染（0.35%）、ヘルペスウイルス感染（0.06%）、「間質性肺疾患」として肺臓炎（0.27%）、間質性肺疾患（0.15%）、「肝障害」として ALT 増加（6.59%）、AST 増加（5.59%）、「心臓障害」として頻脈（3.16%）、心不全（0.41%）、「トルサード ド ポアント／QT 延長」として心電図 QT 延長（1.51%）が認められた。中国の市販後積極的サーベイランスプログラムと日本人患者が含まれる試験の安全性プロファイルに医学的に重要な違いは認められなかった。

本プログラムでは 123 例の死亡が報告された。その内訳は、病勢進行による死亡が 78 例、感染による死亡が 12 例、臓器不全、合併症、呼吸不全、同種異系移植、大量胃出血及び血球貪食症による死亡が各 1 例であり、その他の 27 例の患者の死因は不明であった。

2.5.5.8.1.2 定期的安全性最新報告書（2019 年）

Chidamide 錠の安全性プロファイルの累積情報が記載された PSUR 2019 年版（報告対象期間：2018 年■ 月■ 日～2019 年■ 月■ 日）（5.3.6.1-2/2019 PSUR）を添付した。当該報告対象期間中に市販の chidamide 錠を使用した患者数は 7,114 例と推定される。臨床試験は、当該報告対象期間中に未治療の PTCL 患者を対象とした chidamide と CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン療法）を併用する第 1b 相試験（CDM103 試験）が完了し、進行乳がん患者を対象とした chidamide とエキセメスタンを併用する第 3 相試験（CDM301 試験）及び再発又は難治性 NHL 患者を対象とした chidamide と chiauranib を併用する第 1b/2a 相試験（CAR106 試験）が中国で実施中である。

当該報告対象期間中に報告された副作用の種類は、中国で上市前に実施した臨床試験で認められた副作用と同様であり、当該報告対象期間中に未知の重大な副作用は認められなかった。本申請の安全性評価で設定した注目すべき有害事象の定義に該当する副作用は、「好中球減少症」として白血球数減少（20 例）、好中球数減少（12 例）、及び顆粒球数減少（1 例）、「血小板減少症」として血小板数減少（18 例）、「貧血」としてヘモグロビン減少（11 例）、「リンパ球減少症」としてリンパ球数減少（3 例）、「間質性肺疾患」として肺臓炎（3 例）、「感染症」として肺炎（1 例）、

「肝障害」として肝機能検査異常（1 例）が認められた。

当該報告対象期間中に報告された新たな副作用（中国の添付文書に記載されていない副作用）で Grade 3 以上であった事象は、膵炎及び下部消化管穿孔であった。いずれも個別の発現で発現割合は低いことから、未知の重大な安全性シグナルには該当せず、chidamide 錠のベネフィット・リスク比に影響するものではなかった。なお、自発報告で病勢進行による死亡が 1 例報告された。

当該報告対象期間中に認められた安全性の特性は chidamide 錠の現行の添付文書の内容と一致しており、安全性上の新たなシグナル又は傾向は認められなかった。

2.5.5.9 安全性の結論

日本人患者を含む試験の 210 試験、201 試験及び 203 試験で観察された本薬の安全性プロファイルは各試験とも類似していた。最も発現割合が高かった有害事象は、血小板減少症*、好中球減少症*、白血球減少症*、貧血*などの血液学的有害事象であり、その多くは可逆的で、本薬の休薬又は減量、及び支持療法により管理可能であった。

最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象も血小板減少症*及び好中球減少症*などの血液学的有害事象であった。

非血液学的毒性については、感染症、間質性肺疾患及び不整脈に関連する事象が認められた。その多くは軽度から中等度であり、本薬の用量調整や支持療法等（感染症には抗生物質による治療又は予防的投与、間質性肺疾患にはステロイドを用いた治療、不整脈は心機能検査による患者の状態の十分な確認）により管理可能であると考えられた。その他の非血液学的毒性については、本薬の休薬や治療処置を必要としなかった被験者が大部分であり、適切な情報提供を行うことで管理可能であると考えられる。

重篤な有害事象は、210 試験及び 203 試験で約 25%～30%、201 試験では約 14%の被験者に認められた。203 試験では 1 例が肺炎により死亡し、日本人患者を含む試験 3 試験で唯一の死亡に至った有害事象が報告されたが、その他の重篤な有害事象の多くは治験薬の休薬又は減量もしくは中止、及び支持療法によって回復した。

日本人以外の患者を対象とした試験でも、本薬は安全かつ忍容可能であり、有害事象は本薬の休薬又は減量により管理可能であったことは、日本人を対象とした試験での安全性の結果を裏付けるものであった。また、中国で実施された市販後積極的サーベイランスプログラムと日本人患者を含む試験の安全性プロファイルに医学的に重要な違いは認められず、概して日本人と日本人以外の患者における本薬の安全性プロファイルに大きな差はなかった。

加えて、様々な部分集団と全体集団の有害事象プロファイルにも意味のある差は認められず、一般的な患者集団より高いリスクを有するような特定の患者集団は認められなかった。

以上のことから、日本人及び日本人以外の患者を対象に実施した試験及び中国の市販後調査で得られた結果により、本薬は再発又は難治性 ATL を有する日本人患者における治療として安全かつ忍容可能であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ATL は、HTLV-1 の潜伏感染により発症する疾患［Oshima 2017］であり、その予後は不良である［Katsuya 2015］。ATL の疫学及び臨床的側面の詳細は、2.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.6.1.2 現行の治療

本邦における、ATL に対する初期治療法、及び再発又は難治性 ATL に対する追加治療法は、JSH が作成した「造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）」に要約されている［JSH ガイドライン 2018］。初発時の ATL に対する治療として主に mLSG15 等の多剤併用化学療法が選択されるが、早期に再発又は再燃することが多い。再発又は難治性の ATL に対しては、本邦ではこれまでにモガムリズマブ及びレナリドミドが承認されている。2.5.1.3 項に、本邦で現在用いられている ATL 治療法及びその問題点を示した。ATL 患者の予後は依然として不良であり、再発や再燃を繰り返すことにより難治化する傾向にあるため、再発又は難治性の ATL 患者では、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極めて高い。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。

2.5.6.2 ベネフィット

本項では、再発又は難治性 ATL 対する本薬の主要なベネフィットを、評価資料である 210 試験及び 201 試験から得られた有効性主要評価及び他の臨床的に重要な評価データに基づいて記載した。これらの主要なベネフィットは本薬の予定される適応症評価を担保するものである。本薬の全般的なベネフィットは、2.5.4 項を参照のこと。

2.5.6.2.1 210 試験

210 試験は、本薬の有効性及び安全を評価した第 2b 相、非盲検、単一群試験である。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。

本試験で同意取得した被験者 29 例のうち、23 例に本薬が投与され、これら 23 例が FAS 及び PPS に採用された。ほとんどの被験者は、予後が極めて不良な臨床病型（サブタイプ）である急性型又はリンパ腫型の ATL を有していた［急性型：56.5%（23 例中 13 例）、リンパ腫型：34.8%（23 例中 8 例）］。また、8.7%（23 例中 2 例）の被験者が予後不良因子を有する慢性型であった。23 例全例ががんに対する前治療としてモガムリズマブの単独療法（52.2%、12 例）又はモガムリズマブを含む併用療法（47.8%、11 例）を受けていた。加えて、被験者は、直近のがん治療から治験薬の初回投与までの期間の中央値が 89.0 日と疾患の進行が速い進行 ATL であり、17.4%（23 例中 4 例）が 5 レジメン以上のがんに対する前治療を有し、また、直近の全身化学療法の効果に基づくと 21.7%（23 例中 5 例）が難治性 ATL であった。

客観的奏効率（ORR）

- 主要評価項目は修正した国際コンセンサス会議の基準（Tsukasaki 基準）に従って、IRR 及び

IOERC が評価した ORR（CR + CRu + PR の割合）とした。IOERC 評価では、FAS 及び PPS の ORR は 30.4%（23 例中 7 例）であった（表 2.5.6.2-1）。ORR の 95%CI の下限値は 13.2%であり、これは本試験において事前に設定した有効性の閾値である 5%を超えていた。

表 2.5.6.2-1 客観的奏効率（IOERC 評価）

	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：2.5.4.4.1 項 表 2.5.4.4-1.
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; IOERC = 独立総合効果判定委員会；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

ORR の部分集団解析

本薬の有効性を詳細に検討するため、ORR の部分集団解析を行った。

- 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 2.5.6.2-1）。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、そのうち 2 例に SD の最良総合効果がみられた。これらの SD 症例は、1 例で異常リンパ球数（絶対数）の減少が観察され、もう 1 例ではリンパ節の SPD の減少が観察された。2 例の治験薬投与期間はそれぞれ 42 日間及び 56 日間であった。

  再発又は再燃の ATL 被験者の評価において、その ORR は 38.9%（18 例中 7 例、95%CI：17.3～64.3）であった。

  本試験の DCR（CR＋CRu＋PR＋SD）は、52.2%（23 例中 12 例、95%CI：30.6～73.2）であった。再発、再燃及び難治性 ATL 別の 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。

  抗腫瘍効果がみられた被験者に対し、Kaplan-Meier 法で IOERC 評価に基づき推定した 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、4 例（57.1%）が打ち切りとなり、3 例（42.9%）の PD が確認された。

- ATL サブタイプ別の ORR は、急性型は 46.2%（13 例中 6 例）、リンパ腫型は 12.5%（8 例中 1 例）、予後不良因子を有する慢性型は 0%（2 例中 0 例）であった。
- 前治療のレジメン数別の ORR は、3 レジメン未満で 45.5%（11 例中 5 例）、3 レジメン以上で 16.7%（12 例中 2 例）であった。
- 直近の全身化学療法別の ORR は、モガムリズマブを含む併用療法で 50.0%（8 例中 4 例）、モガムリズマブ単独療法で 33.3%（6 例中 2 例）、化学療法のみで 16.7%（6 例中 1 例）及びレナリドミド単独療法で 0%（3 例中 0 例）であった。一方、直近の全身化学療法がレナリドミド単独療法の被験者で、奏効が認められなかった 3 例のうち、2 例（66.7%）で本薬の最良総合効果は SD を示した。
- その他、年齢別、性別など様々な部分集団においても、抗腫瘍効果が確認された。

2.5.6.2.2 201 試験

201 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、PK 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。本試験では、副次的評価項目として、本薬の予備的有効性（抗腫瘍効果）を評価した。

本試験には NHL を有する被験者 22 例の同意が得られ、そのうち 14 例に本薬が投与された。この 14 例中 5 例が ATL 患者であった。ATL を有する被験者 5 例は、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。有効性評価には治験担当医師評価を用いた。

抗腫瘍効果

- ATL の被験者 5 例中 3 例の最良総合効果は PR であった。40 mg コホートの 4 例の最良総合効果は、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 であった。この被験者はモガムリズマブ併用治療に難治性であった。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。さらに、PR の 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。

2.5.6.3 リスク

本項では、本薬の主要なリスクを、評価資料である 210 試験及び 201 試験、並びに日本人被験者が参加した重要な参考資料である 203 試験で認められた臨床的に重要と考えられる有害事象、すなわち、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、不整脈及び再生不良性貧血に基づいて記載した。本薬の全般的なリスクは、2.5.5 項を参照のこと。

2.5.6.3.1 骨髄抑制

210 試験、201 試験及び 203 試験で、最もよくみられた有害事象は、3 試験ともに血液学的有害事象（血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症及び貧血）であった（2.5.5.5.1 項）。いずれの血球減少も、ほとんどは投与開始後 4 週間以内に認められたが、休薬や減量といった対応や、輸血及び G-CSF 投与などの適切な支持療法により、臨床的に管理可能であった。

なお、2.5.5.2 項に記載したとおり、210 試験及び 203 試験では、同じ血液学的有害事象を表す異なる PT を 1 つの PT にグループ化した。PT のグループ化の詳細は、2.7.4.1.1.2.1.2 項を参照のこと。

血小板減少症

210 試験では、安全性解析対象集団 23 例中 18 例（78.3%）に血小板減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象が各 6 例（26.1%）に認められた。5 例（21.7%）が輸血治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により、血小板減少症を管理した。4 例（17.4%）が血小板減少症により治験薬投与を中止した。血小板減少症による出血の合併症で死亡した被験者はなかった。血小板数減少を発現した 1 例に Grade 1 の鼻出血が認められたが、本事象は、血小板数減少が認められる前に発現したものであった。治験薬との関連性はありと判定された。

201 試験では、安全性解析対象集団 14 例中 12 例（85.7%）に血小板数減少と報告された事象を含む血小板減少症が認められた。Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 5 例（35.7%）が治験薬を休薬した。血小板数減少を含む血小板減少症により治験薬を中止した被験者はなかった。

203 試験では、安全性解析対象集団 55 例中 46 例（83.6%）に血小板減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 19 例（34.5%）及び 9 例（16.4%）に認められた。9 例（16.4%）が輸血治療、21 例（38.2%）が治験薬の休薬又は減量により、血小板減少症を管理した。4 例（7.3%）が血小板減少症により治験薬を中止した。血小板減少症による出血の合併症で死亡した被験者はなかった。血小板減少症発現例のうち 9 例に、鼻出血、紫斑、結膜出血、出血性関節症、血尿、尿中血陽性、肛門出血、口腔粘膜血腫、点状出血、及び痔出血が認められた。そのうち治験薬と関連性のある事象は 5 例に認められ、その内訳は紫斑（2 例）、並びに鼻出血、結膜出血及び点状出血（各 1 例）であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は Grade 1 又は 2 であった。

好中球減少症

210 試験では、12 例（52.2%）に好中球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 7 例（30.4%）及び 3 例（13.0%）に認められた。9 例（39.1%）が G-CSF による治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症を管理した。また、3 例（13.0%）が好中球減少症により治験薬投与を中止した。好中球減少症により死亡した被験者はなかった。1 例（4.3%）の被験者に発熱性好中球減少症が認められた。本事象は非重篤で、重症度は Grade 3 であり、治験薬と関連性があると判定された。本事象は、好中球減少症及び血小板数減少のため治験薬投与を中止した後に発現しており、治験終了時点の転帰は未回復であった。

201 試験では、5 例（35.7%）に好中球数減少と報告された事象を含む好中球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 3 例（21.4%）及び 2 例（14.3%）に認められた。2 例（14.3%）が G-CSF による治療、3 例（21.4%）が治験薬の休薬により好中球減少症を管理した。また、1 例（7.1%）が好中球数減少を含む好中球減少症により治験薬投与を中止した。

203 試験では、31 例（56.4%）に好中球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 15 例（27.3%）及び 5 例（9.1%）に認められた。17 例（30.9%）が G-CSF による治療、19 例（34.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症を管理した。また、5 例（9.1%）が好中

球減少症のために治験薬を中止した。好中球減少症により死亡した被験者はなかった。3 例（5.5%）に発熱性好中球減少症が認められた。重症度はいずれも Grade 3 で、治験薬と関連性があると判定され、うち 2 例は重篤であった。いずれの事象も治験薬の休薬又は減量、及び支持療法によって回復した。

白血球減少症

210 試験では、10 例（43.5%）に白血球減少症が認められた。Grade 3 の事象が 7 例（30.4%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。1 件の Grade 1 及び 3 件の Grade 3 の事象を除き、軽快又は回復した。白血球減少症のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

201 試験では、5 例（35.7%）に白血球数減少と報告された事象を含む白血球減少症が認められた。Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点で 1 例が未回復であった。白血球数減少を含む白血球減少症のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

203 試験では、24 例（43.6%）に白血球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 10 例（18.2%）及び 1 例（1.8%）に認められた。白血球減少症発現例のうち、2 例が併発していた好中球減少症に対する G-CSF の治療を受け、いずれも回復した。2 例（3.6%）が白血球減少症により治験薬を休薬又は減量した。また、1 例（1.8%）が白血球減少症により治験薬を中止した。

3 試験で、白血球減少症により死亡した被験者はなかった。

リンパ球減少症

210 試験では、2 例（8.7%）にリンパ球減少症が認められた。Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、治療を行うことなく回復した。リンパ球減少症のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

201 試験では、1 例（7.1%）にリンパ球数減少が認められた（リンパ球減少症の報告はなかった）。本事象の重症度は Grade 3 であった。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点での転帰は未回復であった。当該被験者はリンパ球数減少のために治験薬を休薬、減量又は中止しなかった。

203 試験では、16 例（29.1%）にリンパ球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 10 例（18.2%）及び 2 例（3.6%）に認められた。治療を必要とした事象はなく、16 例中 12 例が回復し、Grade 4 の事象発現例 1 例及び Grade 3 の事象発現例 3 例はデータカットオフ時点又は治験終了時点で未回復であった。2 例（3.6%）がリンパ球減少症により治験薬を中止した。リンパ球減少症により治験薬を休薬又は減量した被験者はなかった。

3 試験で、リンパ球減少症により死亡した被験者はなかった。

貧血

210 試験では、9 例（39.1%）に貧血が認められた。Grade 3 の事象が 5 例（21.7%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。4 例（17.4%）が輸血治療により貧血を管理した。貧血のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

201 試験では、5 例（35.7%）にヘモグロビン減少と報告された事象を含む貧血が認められた。