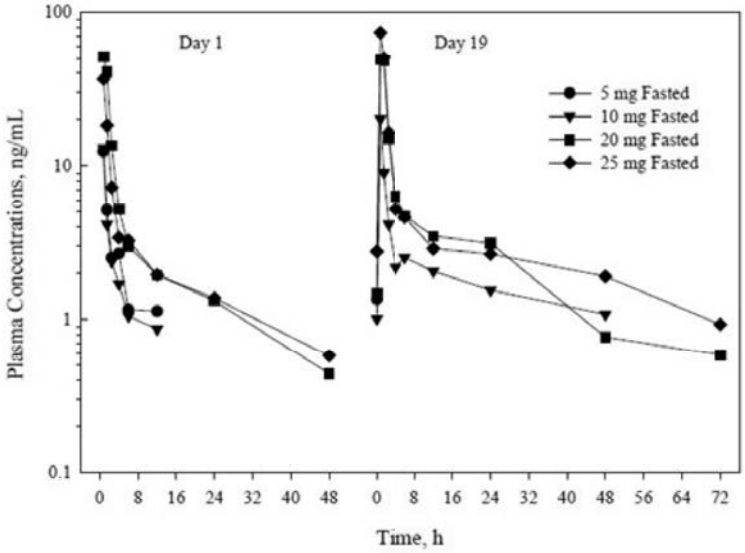
図 2.7.2.2-7　固形がん又はリンパ腫を有する米国人患者にツシジノスタット 5、10、20 又は 25 mg を絶食下で単回又は反復投与（週 3 回、第 19 日目、9 投目）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移



（出典：5.3.3.2-2、101 試験/PK 報告書/Figure 1）

(2)　第 1b/2 相試験

5.3.5.4-2（302 試験）

固形がんを有する米国人患者 17 例に本薬 20、30 又は 40 mg を単回（初回）投与及び反復投与した際の薬物動態を検討した（1b 相試験）。さらに、固形がんを有する米国人患者 8 例に本薬 30 mg を単回投与（初回）及び反復投与した際の薬物動態を検討した（第 2 相試験）。本試験では両相ともサイクル 1 の 2 日目よりニボルマブを併用投与した。

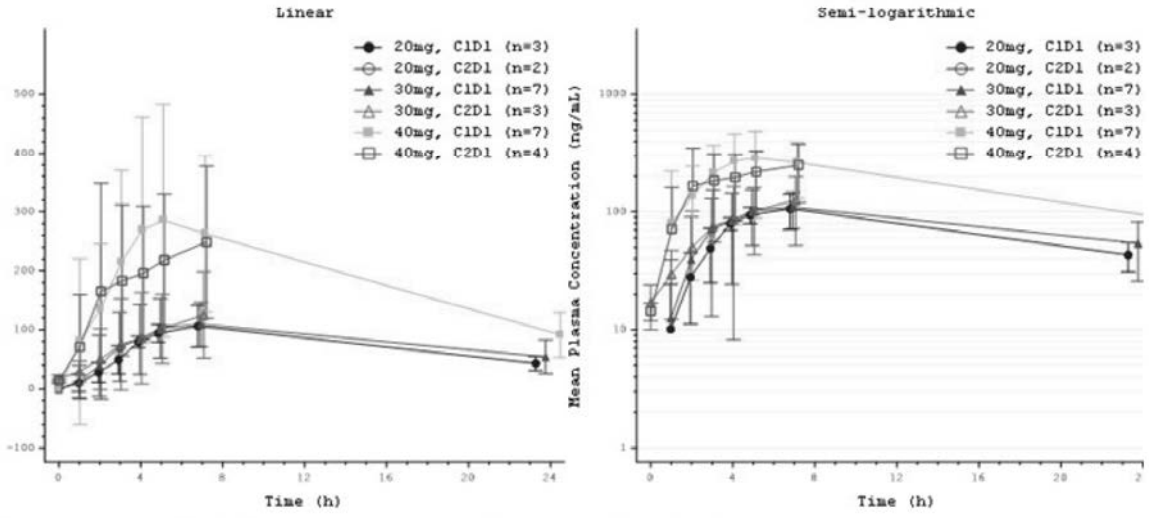
第 1b 相試験における単回投与後 24 時間にわたる血漿中ツシジノスタット濃度―時間推移及び反復投与後（週 2 回投与、9 投目、第 29 日目、サイクル 2 の初日）7 時間にわたる血漿中ツシジノスタット濃度―時間推移を図 2.7.2.2-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。

本薬 20、30 又は 40 mg 単回投与後、血漿中ツシジノスタットはいずれの投与量とも大部分の被験者で投与後約 5～7 時間目（t_{max}）に最高濃度（C_{max}）に達し、以降、血漿中より消失した。30 mg から 40 mg への用量増加によりすべての採血時点で平均血漿中ツシジノスタット濃度は上昇し、平均 C_{max} は 123.0 から 307.1 ng/mL に、平均 AUC_{0-24} は 1794 から 4129 ng·h/mL と、ツシジノスタットの全身曝露量は 2 倍以上上昇した。しかしながら、20 mg から 30 mg への用量増加では顕著な曝露の上昇はみられなかった。

本薬 20、30 又は 40 mg を反復投与（9 投目、第 29 日目、サイクル 2 の 1 日目）した結果、投与後 7 時間にわたる血漿中ツシジノスタット濃度―時間推移は単回投与後の推移と類似し、30 mg から 40 mg への用量増加でツシジノスタット濃度の上昇がみられた。投与後 7 時間までの最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC_{0-7} の平均値は 30 mg 投与で 134.1 ng/mL 及び 494.7 ng·h/mL、40 mg 投与で各々264.0 ng/mL 及び 1128 ng·h/mL であった。30 mg と 40 mg で各々単回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-7} 値に対する第 29 日目の C_{max}（7 時間目までの最高濃度）及び AUC_{0-7} の比（C_{max} 及び AUC_{0-}

$_{7}$比：%）の平均値は、用量を通じて C_{max} で 113.0～122.2%、$AUC_{0\text{-}7}$ で 137.7～149.9%であり、反復投与による軽度な蓄積性が示唆された。なお、得られたトラフ濃度は非常に限定的であったため、この試験から定常状態への到達の有無を評価できなかった。

図 2.7.2.2-8　固形がんを有する米国人患者にツシジノスタット 20、30 又は 40 mg を単回及び反復投与（ニボルマブ併用下）した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移（第 1b 相試験）



（出典：5.3.5.4-2、302 試験/CSR/Figure 1）

表 2.7.2.2-6 固形がんを有する米国人患者にツシジノスタット 20、30 又は 40 mg を単回及び週 2 回計 9 回反復投与（ニボルマブ併用下）した際の薬物動態パラメータの要約統計量（第 1b 相試験）

	単回投与			反復投与（週 2 回投与、9 投目）[1)]		
PK パラメータ	20 mg (n=3)	30 mg (n=7)	40 mg (n=7)	20 mg (n=2)	30 mg (n=3)	40 mg (n=4)
AUC_{0-7} (ng·h/mL)	384.7 (9.1) [364, 425]	437.3 (70.6)*1 [113, 966]	1295 (66.0)*1 [168, 2450]	- [250, 728]	494.7 (66.2) [136, 777]	1128 (63.4) [355, 1920]
AUC_{0-7}/Dose	19.27 (9.1) [18.2, 21.3]	14.56 (70.7)*1 [3.78, 32.2]	32.37 (66.1)*1 [4.20, 61.4]	- [12.5, 36.4]	16.48(66.2) [4.53, 25.9]	28.17 (63.4) [8.87, 48.0]
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1637 (29.9) [1230, 2180]	1794 (27.7) [1140, 2440]	4129 (52.2) [1680, 8170]	-	-	-
AUC_{0-24}/Dose	81.83 (29.9) [61.4, 109]	59.83 (27.6) [38.1, 81.3]	103.2 (52.1) [42.0, 204]	-	-	-
C_{max} (ng/mL)[2)]	108.4 (31.8) [78.2, 146]	123.0 (31.3) [66.4, 186]	307.1 (61.8) [79.8, 679]	- [83.1, 182]	134.1 (57.9) [45.2, 189]	264.0 (55.5) [101, 406]
C_{max}/Dose	5.42 (31.8) [3.91, 7.30]	4.099 (31.3) [2.21, 6.20]	7.684 (61.9) [2.00, 17.0]	- [4.16, 9.10]	4.470 (57.9) [1.51, 6.30]	6.615 (55.6) [2.53, 10.2]
t_{max} (h) [2)]	6.083 (15.4) [5.00, 6.67]	11.054 (85.3) [3.13, 26.17]	4.426 (44.5) [1.00, 6.58]	- [3.00, 6.67]	5.833 (26.0) [4.08, 6.75]	5.613 (42.6) [2.03, 6.92]
AUC_{0-7} ratio (%) *2	-	-	-	- [68.5, 199]	137.7 (13.1) [120, 156]	149.9 (47.9)*3 [70.8, 211]
C_{max} ratio (%)*2	-	-	-	- [106, 180]	113.0 (35.2) [68.1, 144]	122.2 (33.4) [90.0, 178]

要約統計量は算術平均（CV%）として示す。
[ ]：最小、最大
1)：反復投与後の採血は投与後 7 時間まで行い、算出した。各パラメータの値はニボルマブと併用下で算出した値を示す。
2)：反復投与後の C_{max} 及び t_{max} は投与後 7 時間までの最高濃度及び最高濃度到達時間と定義した。
*1：n=6
*2：第 1 日目の AUC と C_{max} の値に対する第 29 日目の値の幾何平均比
*3：n=3
（出典：5.3.5.4-2、302 試験/CSR/Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.3）

固形がんを有する患者 8 例に本薬 30 mg を経口投与した試験（第 2 相試験）における単回（初回）又は反復投与（週 2 回投与、9 投目）した際の薬物動態パラメータの要約及び 1b 相試験で本薬 30 mg が投与された被験者の結果と統合した薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-7 に示す。

本薬 30 mg 単回投与後、血漿中ツシジノスタット濃度は大部分の患者で、投与後約 6 時間で最大に達し（t_{max}）、以降、消失した。平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は第 1b 相試験での結果（表 2.7.2.2-6）と同程度で、各々の値は 122.0 ng/mL 及び 1731 ng·h/mL であった。反復投与後、投与後 7 時間までのパラメータは単回投与後の値とほぼ同程度であり、初回投与後の値に対する 29 日目の値の幾何平均値の比として算出した C_{max} 及び AUC_{0-7} 比（%）は 88.6%及び 91.4%と、反復投与による顕著な蓄積性は観察されなかった。第 1b 相試験と 2 相試験を合算し、30 mg 反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-7} 比を算出した結果、各々99.0%及び 114.5%であった。しかしながら、反復投与後の C_{max} は 7 時間目までの最大値として定義していることや、消失相を含む 24 時間までの解析が十分行われていないことから、反復投与後の結果の解釈には注意が必要となると思われる。

表 2.7.2.2-7 固形がんを有する米国人患者にツシジノスタット 30 mg を単回及び反復投与（週 2 回、9 投目、第 29 日）した際の薬物動態パラメータの要約統計量

PK パラメータ	単回投与		反復投与（週 2 回、9 投目、29 日目）*2	
	第 2 相 (n=8*1)	統合した結果 (1b 相+2 相, n=15)	第 2 相（n=4）	統合した結果 (1b 相+2 相, n=7)
$AUC_{0\text{-}7}$ (ng·h/mL)	504.1 (58.3) [111, 826]	475.5 (61.1)*3 [111, 966]	502.7 (62.8)*4 [211, 838]	498.7 (57.7)*5 [136, 838]
$AUC_{0\text{-}7}$/Dose	16.80 (58.3) [3.72, 27.5]	15.84 (61.1)*3 [3.72, 32.2]	16.74 (62.8)*4 [7.02, 27.9]	16.61 (57.7)*5 [4.53, 27.9]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	1731 (40.0) [808, 2830]	1761 (33.4) [808, 2830]	-	
$AUC_{0\text{-}24}$/Dose	57.70 (40.0) [26.9, 94.4]	58.69 (33.4) [26., 94.4]	-	
C_{max} (ng/mL) *6	122.0 (41.7) [46.9, 188]	122.5 (35.8) [46.9, 188]	107.3 (52.8) [58.5, 182]	118.8 (52.0) [45.2, 189]
C_{max}/Dose	4.068 (41.7) [1.56, 6.27]	4.082 (35.8) [1.56, 6.27]	3.578 (52.8) [1.95, 6.07]	3.960 (52.0) [1.51, 6.30]
t_{max} (h) *6	6.715 (97.2) [1.00, 22.0]	8.740 (91.8) [1.00, 26.17]	6.693 (4.8) [6.40, 7.15]	6.324 (16.1) [4.08, 7.15]
$AUC_{0\text{-}7}$ ratio (%) *7	-	-	91.40 (22.5)*4 [73.8, 114]	114.5 (26.8)*5 [73.8, 156]
C_{max} ratio (%) *7	-	-	88.55 (13.4) [75.1, 104]	99.04 (28.0) [68.1, 144]

要約統計量は算術平均（CV%）として示す。
[ ]= 最大、最小
*1：9 例の患者がツシジノスタットを服用したが、薬物動態は 8 例の患者で評価された。
*2：反復投与後の採血は投与後 7 時間まで行い、パラメータを算出した。各パラメータの値はニボルマブとの併用投与下での値。
*3：n＝14
*4：n=3
*5：n=6
*6：反復投与後の C_{max} 及び t_{max} は、投与後 7 時間までに得られた最大濃度とその到達時間と定義した。
*7：第 1 日目の AUC と C_{max} の値に対する第 29 日目の値の幾何平均比
（出典：5.3.5.4-2、302 試験/CSR/Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.3）

2.7.2.2.3 薬力学的試験

2.7.2.2.3.1 QT/QTcF に及ぼす影響

5.3.5.4-2（302 試験）

固形がんを有する 14 例の米国人患者（20 mg：1 例、30 mg：6 例、40 mg：7 例）において、投与日（サイクル 1 の初回投与日）の朝食の 1 時間以上前から投与後 4 時間にわたり 12 誘導ホルター心電図をモニタリングし、ここから Fredricka の補正式を用いた QT 間隔（QTcF）及び投与直前からの QTcF の変化量（ΔQTcF）を計測し、ベースライン時（投与日前 1 週間以内）に記録した ΔQTcF の値と比較し、本薬の QT/QTcF に及ぼす影響を検討した。

本薬単回投与後、 QTcF 及び ΔQTcF はいずれの用量でも全ての被験者で QTcF が 450 msec 以下、また、ΔQTcF も 30 msec 以下であり、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血漿中濃度と QT を含めたモデル（CQT モデル）を用いて、投与日の ΔQTcF の変化（投与日の ΔQTcF における同一時刻から求めたベースライン時の ΔQTcF からの変化量）と血漿中ツシジノスタット濃度との関連性を評価した。その結果、ΔQTcF の変化量と血漿中濃度は逆相関性を示し（回帰直線の傾きの推定値：−0.02154）、血漿中濃度の上昇に伴う ΔQTcF の変化量の低下が確認された（表 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9）。ベースライン時の ΔQTcF からの平均変化量は 20 mg で

−2.3 msec、30 mg で−2.5 msec、40 mg で−5.6 msec で、それらの 90%信頼区間の上限は用量を通じて−1.1～−2.8 msec であり、基準値である 10 msec を下回る値であった（表 2.7.2.2-9）。

以上の結果、本薬が QT 延長作用を有する可能性は低いことが示された。

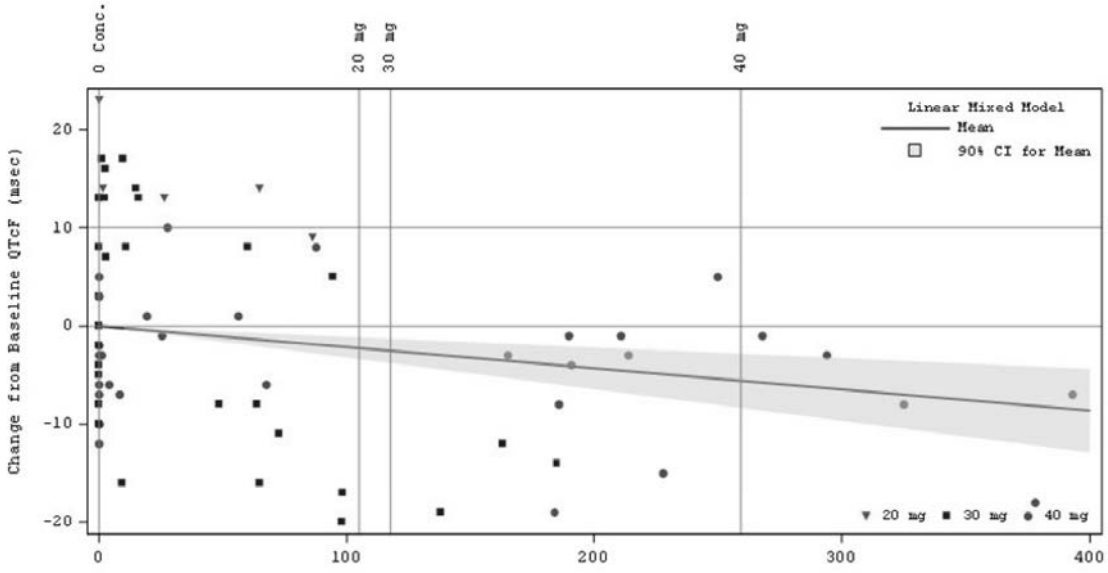
表 2.7.2.2-8　ツシジノスタット単回投与後の ΔQTcF におけるベースライン時の値からの変化と血漿中ツシジノスタット濃度との関連性

	推定値	95% 信頼区間	p-値
切片	0.3389	(–5.192, 5.869)	0.8961
傾きの推定値	–0.02154	(–0.03426, –0.008814)	0.0013
修正済ベースライン値	–0.4917	(–0.6839, –0.2996)	< 0.0001

推定値は 12 誘導ホルター心電図で、ベースライン時の ΔQTcF の値から投与後の時間を一致させた ΔQTcF の値の変化量から固定効果として血漿中濃度とベースライン（修正値）値とし、変量効果として切片とした混合効果モデルを用いて算出した。

（出典：5.3.5.4-2、302 試験/CSR/Table 11）

図 2.7.2.2-9　ベースライン時の ΔQTcF の値からの変化量と血漿中ツシジノスタット濃度と関連性を示す散布図（回帰直線と 90%信頼区間を含む）



血漿中ツシジノスタット濃度（ng/mL）

（出典: 5.3.5.4-2、302 試験/CSR/Figure 2）

表 2.7.2.2-9　ツシジノスタット単回投与後の最大濃度時点における ΔQTcF の平均変化量の推定値及び 90%信頼区間

投与量	被験者数/観察数	C_{max} (幾何平均) (ng/mL)	ΔQTcF の平均変化 (msec)	90% 信頼区間
20 mg	1/5	104.9	–2.259	(–3.373, –1.145)
30 mg	6/30	117.6	–2.533	(–3.782, –1.284)
40 mg	7/32	259.3	–5.584	(–8.339, –2.830)

全ての測定時点をこのモデルに組み入れた。定量限界未満の値については 0 として取り扱った。

（出典: 5.3.5.4-2、302 試験/CSR/Table 12）

2.7.2.2.3.2 ヒストン H3（H-3）に対する作用

5.3.4.2-1（0702 PD 試験）

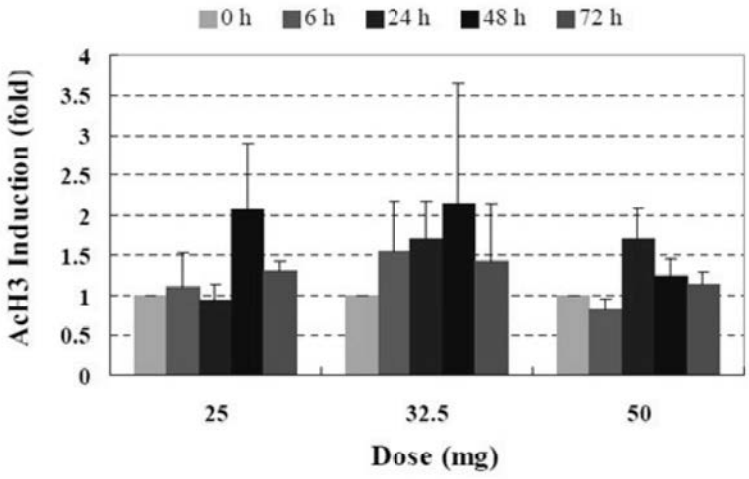
固形がん又はリンパ腫を有する中国人患者に本薬 25（n=2）、32.5（n=8）又は 50 mg（n=3）を単回投与し、投与後 6、24、48 及び 72 時間目に採血を行い、PBMC の H-3 アセチル化に対する作用を検討した。また、4 例の患者に 32.5 mg を週 3 回反復投与（計 8-12 回投与）した後の PBMC の H-3 アセチル化についても併せて評価した。単回投与後の結果を図 2.7.2.2-10 に示す。

本薬単回投与後、全ての投与量で PBMC の H-3 アセチル化への誘導が上昇した。投与量別では、32.5 mg 投与で最も誘導作用が強く、かつ長く維持した。アセチル化の上昇は投与後 6 時間より観察され、投与後 72 時間持続した。最も高い誘導は 48 時間目にみられ、72 時間目には低下した。なお、50 mg 投与後の H-3 アセチル化誘導作用の上昇は 32.5 mg より低かった上、最大誘導は 24 時間目にみられた。この原因は不明であるが、各投与量間で検討された例数の違いや限られた被験者数であること等が影響している可能性が一因であると考えられる。

現在までに得られている本薬の薬物動態データからは、ツシジノスタットの最高血漿中濃度は多くの患者で投与後約 6 時間に得られることが報告されている。一方、今回の試験結果から、H-3 アセチル化誘導作用は投与後 24～48 時間で最大に達し、ツシジノスタットの血漿中濃度間にタイムラグを示した。この原因の一部は、本薬が HDAC を標的として抑制するまでにはタイムラグがあること、又は、H-3 アセチル化の機序に二次的作用又は下流へのシグナル伝達プロセスがある可能性が考えられる。

反復投与後、H-3 アセチル化は相対的に単回投与後より高かった。これは、単回投与に比し反復投与後の血漿中ツシジノスタット濃度が高いこと又はアセチル化した H-3 が蓄積した結果によるものと考えられる。

図 2.7.2.2-10　固形がん又はリンパ腫を有する患者にツシジノスタット 25、32.5 又は 50 mg を単回経口投与した際の末梢血単核細胞（PBMCs）のヒストン H3（H-3）アセチル化に対する作用



（出典：5.3.4.2-1、0702 PD 試験/報告書/Figure 8）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ツシジノスタットの薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 吸収

本薬単回投与後、血漿中ツシジノスタット濃度は大部分の被験者で投与後約 6 時間以内に最大に達し、以後、2 相性に血漿から消失した。消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量に係わらず約 20 時間であった。曝露量に対する明確な用量線形性は認められなかった。反復投与後、ツシジノスタットはサイクル 2（29 日目）までに定常状態に達すること及び軽度の蓄積性があることが示唆された。

2.7.2.3.1.2 分布

ヒト血漿タンパクに対する結合性は中等度で、0.3～3 μM の濃度下での平均タンパク結合率は 88.9～89.4%であり、その結合性は濃度に係わらずほぼ一定であり、線形であった。

また、ヒト全血を用いて、ツジジノスタットの血球への分配（全血中濃度／血漿中濃度比）を検討した結果、血球への平均分配率は用いた濃度範囲（0.168～1.68 μM）で 59.2～76.0%であった。この血球分配率は濃度依存的に低下することが示唆された。

2.7.2.3.1.3 代謝

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験で、ツシジノスタットは主に CYP3A4 を介して軽度の酸化的代謝を受けることが示され、3 つの代謝物が検出された。さらに、ツシジノスタットは CYP3A4、2C8 及び 2C19 を阻害した。これらの CYP アイソザイムに対する IC_{50} は各々1.47、12.7 及び 3.2～4.8 μM であった。なお、現在までに得られた臨床薬理試験から 40 mg を投与した際のツシジノスタットの最高血漿中濃度は 0.5～1.5 μM（200～600 ng/mL）と推定される。時間依存的阻害（TDI）は認められなかった。また、ツシジノスタットは CYP3A4 を軽度に誘導させたが、濃度依存的な誘導ではなかった。取り込み又は排出トランスポータに対する顕著な阻害作用を示さなかったが、いくつかの取り込み及び排出トランスポータ（OAT3、OCT2、MATE2-K、P-gp、BCRP 及び MRP2）の基質となる可能性が示唆された。

2.7.2.3.1.4 排泄

日本人被験者に本薬 30 又は 40 mg を単回経口投与し、72 時間にわたり尿を回収した試験結果では、尿中からの未変化体の回収率は 30 mg 投与で投与量の 21.1%、40 mg 投与で 25.2%であり、大部分は 24 時間以内に排泄された。反復投与後、排泄パターン及び尿中回収率とも単回投与後の値と同様であった。

2.7.2.3.1.5 日本人患者におけるツシジノスタットの薬物動態のまとめ

日本人における薬物動態を検討する試験として、非ホジキンリンパ腫患者における試験及び PTCL を有する試験の 2 試験（201、203 試験）を実施した。これら 2 試験の結果は類似しており、単回投与後、血漿中ツシジノスタット濃度は大部分の被験者で投与後約 5～6 時間で最大に達し、以後、約 20 時間の $t_{1/2}$ で 2 相性に消失した。明確な用量線形性はみられず、反復投与による軽度蓄積性が示唆された。

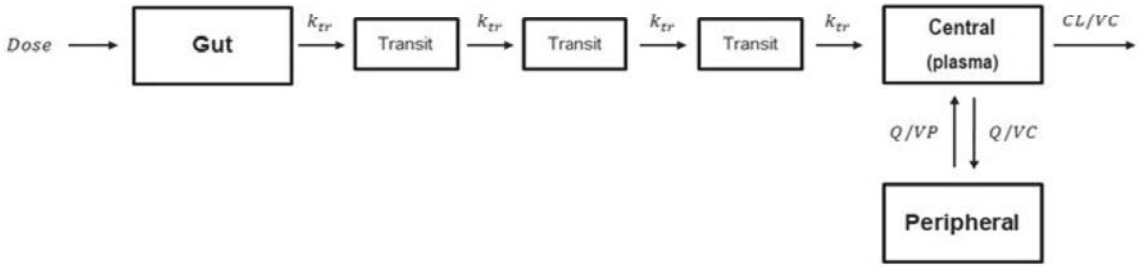
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

5.3.3.5-1

2.7.2.3.2.1 薬物動態モデルと共変量の選択

固形がん又は血液がんを有する患者で実施した 201 試験（日本人）、203 試験（日本人及び韓国人）及び 302 試験（米国人）の 3 試験から得られた血漿中ツシジノスタット濃度を用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。解析には 65 例の患者から得られたツシジノスタット濃度計 1052 点を用いた。吸収は連続した一次速度を持つモデルを用い、血漿中濃度は線形クリアランスを持つ 2－コンパートメントモデルを構造モデルとして選択した（図 2.7.2.3-1）。

図 2.7.2.3-1　ツシジノスタットの母集団構造モデル



CL = 見かけのクリアラン; ktr = 1 次の吸収速度定数; Q = 見かけの分布クリアランス; VC = 見かけの中央分布容積; VP = 見かけの末梢分布容積.
吸収速度は平均通過時間 （MTT = [NT + 1]/ktr）を推定するために再パラメータ化された（NT は通過コンパートメントの数を示す）。
患者間変動は MTT、CL、VC 及び VP に関して求めた。固体内変動（残差）は比例及び相加を合わせた誤差モデルによって示された。
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 3-1）

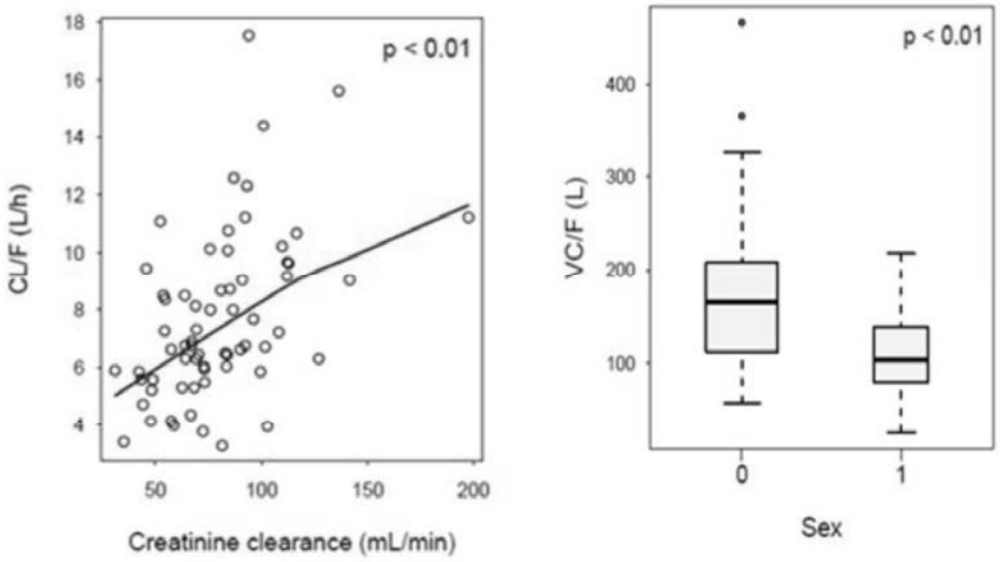
見かけのクリアランス（CL/F）や中央コンパートメントにおける見かけの分布容積（VC/F）に対する患者特有の因子のインパクトを評価するために、ステップワイズ法（変数増加及び変数減少法）を用いて共変量を選択した。今回の解析では、体重、性、年齢、人種/地域（米国、韓国及び日本）血漿アルブミン、肝機能、クレアチニンクリアランス（CRCL）、疾患（がん種）、ECOG PS 及び併用薬を共変量候補とした。これらの内、最終的には性と CRCL が影響のある共変量として選択された。CRCL と CL/F との関連性及び VC/F と性の関連性を図 2.7.2.3-2 に、定常時のツシジノスタット曝露量（AUC_{ss} 及び C_{maxss}）に対する共変量の影響を示すフォレストプロットを図 2.7.2.3-3 に、最終モデルから求めた母集団パラメータ推定値を表 2.7.2.3-1 に示す。CL/F と VC/F の最終モデル式を以下に示す。最終モデルから求めた CL/F と VC/F の母集団推定値は 7.33 L/h 及び 155 L であった。

最終モデル：

$$CL/F = 7.33 \times \left(\frac{CRCL}{75.6}\right)^{0.380} \times \exp(\eta CL)$$

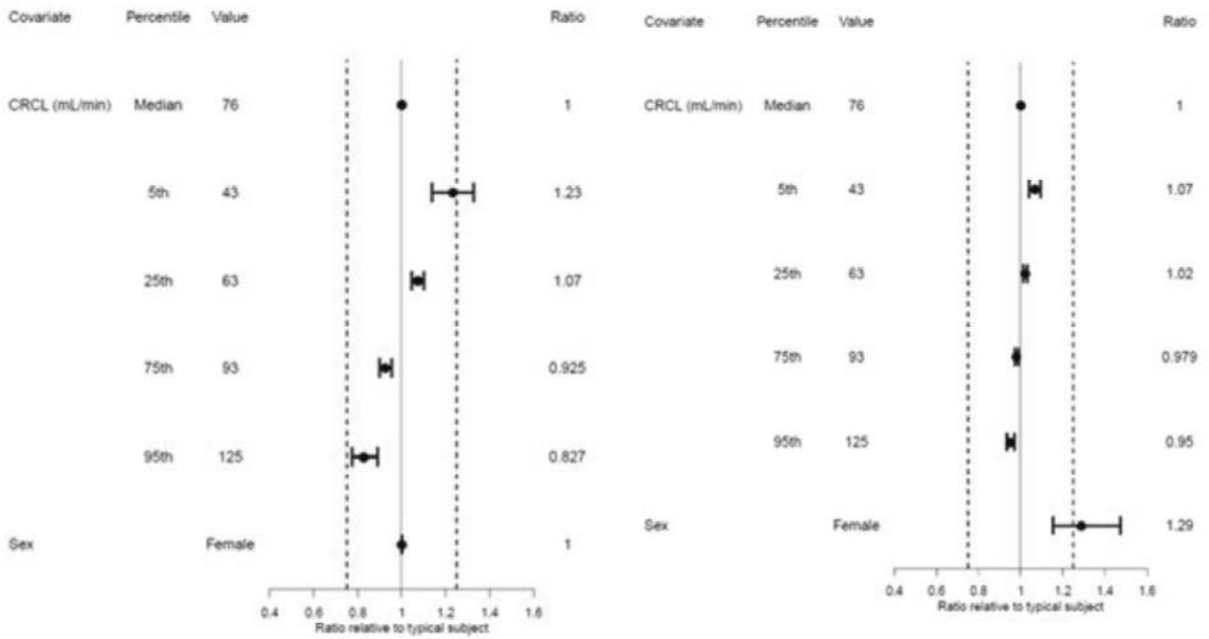
$$VC/F = 155 \times (1 - 0.297, \text{ if female}) \times \exp(\eta VC)$$

図 2.7.2.3-2 見かけのクリアランス（CL/F）とクレアチニンクリアランス（CRCL）及び中央コンパートメントの分布容積（VC/F）と性との関連性



0: 男性, 1: 女性
箱ひげ図において、各箱は上から 75%四分位、中央値、25%四分位を示し、バーは上段が 95%、下段が 5% 分位点を示す。
（出典: 5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-3）

図 2.7.2.3-3 ツシジノスタット定常状態における共変量の影響（左図：AUC_{ss}、右図：C_{maxss}）



CRCL：クレアチニンクリアランス、典型的な被験者背景：CRCL 値 76 mL/min 及び男性
縦の点線は 1 を対称に± 25%を示す。
（出典: 5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-8）

表 2.7.2.3-1 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値

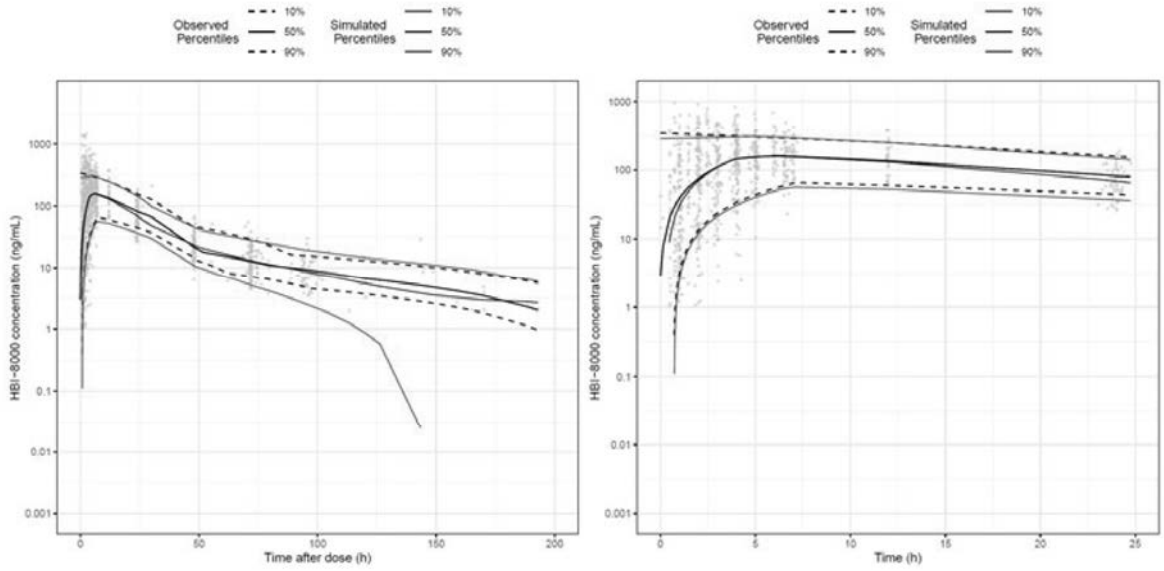
PPK パラメータ	モデル推定値 (%RSE)	Bootstrap 中央値 (90%CI)	Shrinkage (%)
MTT (h)	2.70 (8.53)	2.69 (2.27, 3.47)	-
CL/F (L/h)	7.33 (4.63)	7.29 (6.56, 8.36)	-
VC/F (L)	155 (7.83)	155 (132, 190)	-
Q/F (L/h)	2.25 (10.0)	2.23 (1.48, 2.88)	-
VP/F (L)	116 (15.2)	120 (82.0, 182)	-
VC/F ~ female fraction change	-0.297 (24.0)	-0.285 (-0.424, -0.0463)	-
CL/F ~ CRCL exponent	0.380 (22.1)	0.369 (0.200, 0.646)	-
BSV MTT (%CV)	53.0 (30.9)	52.3 (31.9, 72.4)	24.3
BSV CL/F (%CV)	34.7 (21.4)	34.2 (26.3, 43.5)	7.48
BSV VC/F (%CV)	54.0 (22.5)	53.2 (40.0, 67.7)	8.74
BSV VP/F (%CV)	72.4 (34.0)	68.3 (14.0, 96.5)	33.4
IOV MTT (%CV)	56.9 (21.3)	57.0 (45.5, 74.3)	20.5
Proportional error (CV)	0.303 (5.57)	0.303 (0.264, 0.356)	10.6
Additive error (SD)	2.12 (20.6)	2.05 (0.617, 3.74)	10.6

BSV = 個体間変動; CI = 信頼区間; CRCL = クレアチニンクリアランス; %CV = 変動係数（%）; IOV = 固体内変動; RSE = 相対標準誤差; SD = 標準偏差
ブートストラップでは 1000 回のサンプリングを実施した。
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Table 5-4）

最終モデルの安定性や頑健性を評価するためブートストラップによる再サンプリング法を用いた。ここでは 1000 回のサンプリングを行い、最終モデルに繰り返しフィットさせ、各パラメータの 90%信頼区間（90% CIs）を得た。この結果からは最終モデルの推定値はブートストラップで求めたパラメータの中央値と同程度の値を示し（表 2.7.2.3-1）、90%CI 幅も狭く、このモデルが適切な頑健性を有することが確認された。

さらに、goodness of fit プロット（GOF）及び視覚的事後予測性評価（a prediction-corrected Visual Predictive Check：pc-VPC）を実施し、最終モデルの安定性、予測性及び頑健性を評価した。GOF ではこのモデルで見かけの視覚的なバイアスがないことを示し、pc-VPC では実測データが中心傾向にあり、実測値は予測値の範囲内に包含されることが示され（図 2.7.2.3-4）、最終モデルは良好な予測性を有することが示唆された。

図 2.7.2.3-4　最終モデルの視覚的事後予測性評価（Prediction-Corrected Visual Predictive Check）



左図はすべてのデータによる結果を示し、右図は初期の 25 時間目までのデータによる結果を示す。
HBI-8000 = ツシジノスタット
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-5）

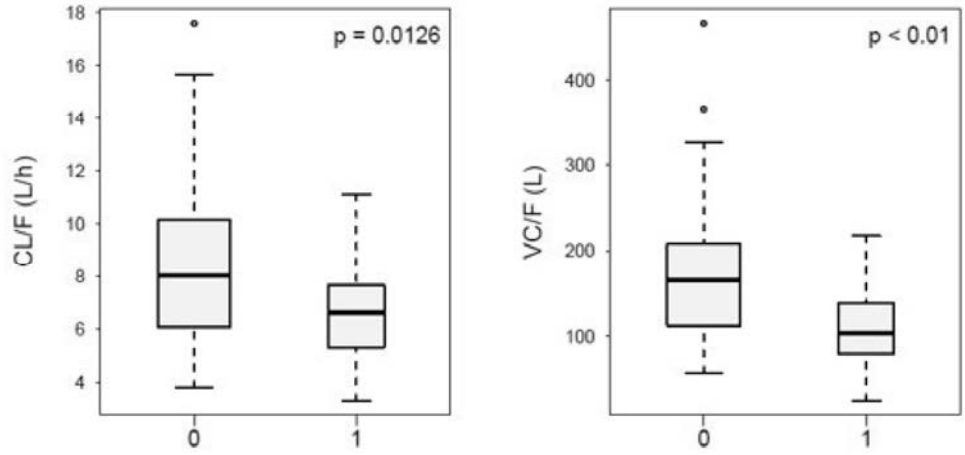
2.7.2.3.2.2 薬物動態に影響を及ぼす可能性のある因子の検討

5.3.3.5-1

2.7.2.3.2.2.1　性

PPK 解析の結果から、性はツシジノスタットの中央コンパートメントの分布容積に対し影響する共変量であることが確認された。各性ごとの CL/F と VC/F の予測値を図 2.7.2.3-5 に示す。VC/F は CL/F と共に男性に比し女性で低く、この結果、女性で高い C_{maxss} を示し、男性に対する C_{maxss} 比は 1.29 であった（図 2.7.2.3-3）。

図 2.7.2.3-5　各性ごとに見かけのクリアランス（CL/F）と中央コンパートメントの分布容積（VC/F）を示した箱ひげ図



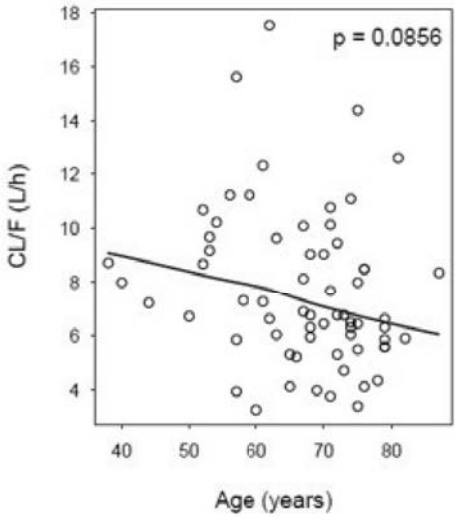
箱ひげ図において、各箱は上から 75%四分位、中央値、25%四分位を示し、バーは上段が 95%、下段が 5%分位点を示す。
0：男性、1：女性
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-3）

2.7.2.3.2.2.2　年齢

CL/F と年齢の関連性を図 2.7.2.3-6 に示す。

加齢に伴う CL/F の低下傾向が認められた。しかしながら、この関連性は有意なものでは無いと考えられた（p>0.01）。上述したように、PPK 解析において、CRCL がツシジノスタットの薬物動態に対する有意な影響因子であることが示されている。一般的に、加齢に伴い CRCL は低下することからも、年齢は PPK モデルにおいて個体間変動を説明する共変量として臨床的に重要ではないと考えられる。

図 2.7.2.3-6　見かけのクリアランスと年齢との関連性



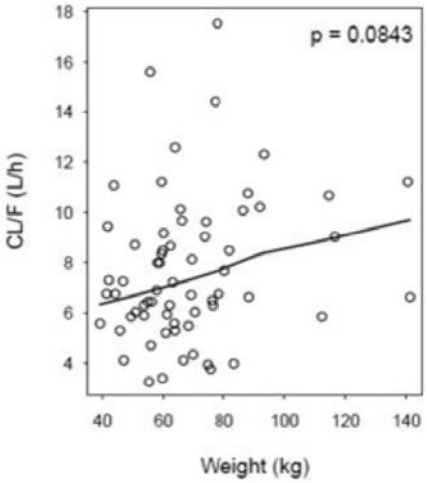
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-3）

2.7.2.3.2.2.3 体重

CL/F と体重との関連性を図 2.7.2.3-7 に示す。

体重増加に伴う CL/F の上昇傾向が示唆された。しかしながら、年齢同様に、この関連性は有意なものでは無いと考えられた（p>0.01）。体重や性は単一の変量としては有意な共変量であったが、他の有意な共変量が加えられると体重は有意な共変量とはならなかった。一般的に男性に比し女性で体重が低いことから、この結果は性の影響を受けたもので、体重は PPK モデルにおいて個体間変動を説明する共変量としては臨床的に重要ではないと考えられる。

図 2.7.2.3-7 見かけのクリアランスと体重との関連性



（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-3）

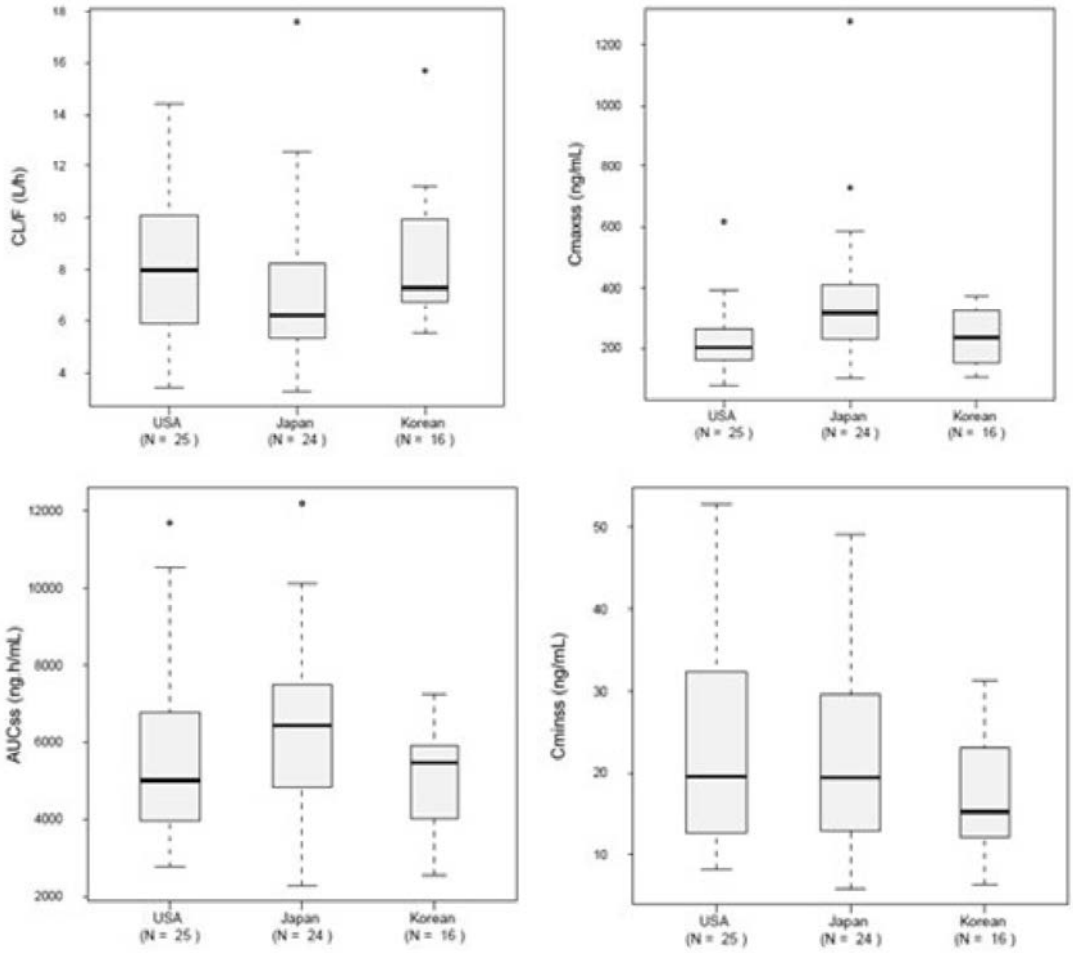
2.7.2.3.2.2.4 疾患

がん種（白血病及び黒色腫）、ECOG PS は PPK 解析では有意な共変量として採択されなかった。

2.7.2.3.2.2.5 民族（地域）

今回の PPK 解析では、民族（人種と地域）は薬物動態に影響する共変量として採択されず、図 2.7.2.3-8 に示すように、曝露に関する値は地域（国）を通じて同様の分布を示した。このように、今回の PPK 解析の結果は、ツシジノスタットの曝露には明確な民族差はないことを示唆する。

図 2.7.2.3-8　各地域（米国、日本及び韓国）における曝露量の分布



箱ひげ図において、各箱は上から 75%四分位、中央値、25%四分位を示し、バーは上段が 95%、下段が 5%分位点を示す。
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-9）

2.7.2.3.2.2.6　腎機能

PPK 解析の結果、CRCL は CL/F に影響する共変量であることが示された（図 2.7.2.3-2）。

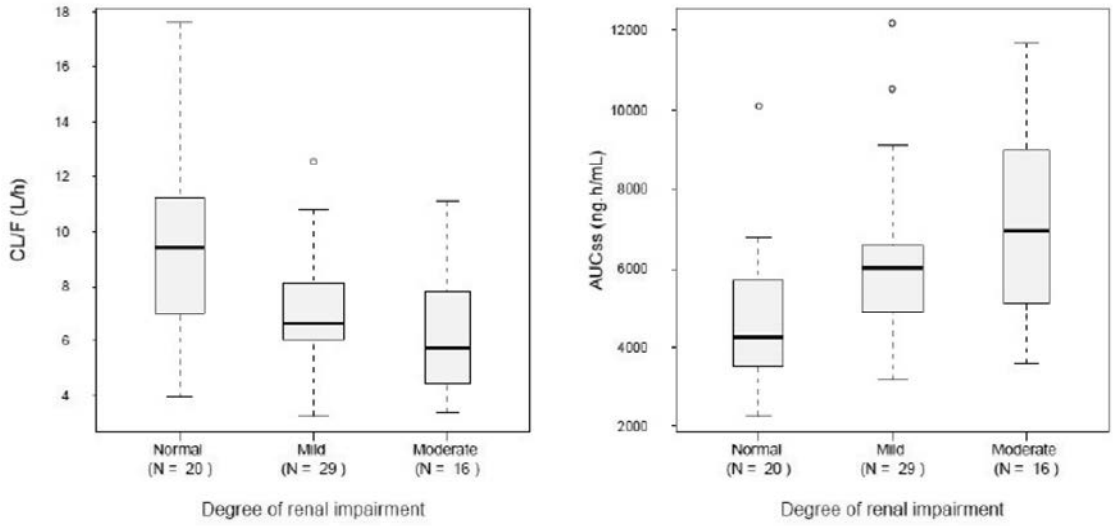
今回の PPK 解析において、CRCL の 5%及び 95%分位点（43 mL/min 及び 125 mL/min）を用いたシミュレーションから算出した AUC_{ss} 及び C_{maxss} に対する平均効果（比）は、典型的な被験者背景値（中央値として 76 mL/min）に対して AUC_{ss} で 1.23 及び 0.827、C_{maxss} で 1.07 及び 0.95 であった（図 2.7.2.3-3）。

また、腎機能障害の程度と CL/F 及び曝露量（AUC_{ss}）との関連性を図 2.7.2.3-9 に示す。PPK 解析からは CRCL が CL/F に及ぼす影響因子であったことから、腎機能障害の程度は CL/F 及び AUC_{ss} と明確な関連性を示すことが観察され、腎機能障害の重症度に伴う CL/F の減少と AUC_{ss} の増加が示された。

これらの結果からは、軽度の腎障害を有する患者への投与では用量調整の必要はないことが示唆される。一方、CRCL の低下に応じて AUC が上昇すること、及び重度腎障害に相当する患者でのデータが得られていないことから、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者への本薬の投与

の際には、十分に注意することが推奨される。

図 2.7.2.3-9 ツシジノスタットの見かけのクリアランスと定常状態下の AUC（AUC_{ss}）に対する腎機能障害の程度の影響



腎機能障害の程度は以下のように分類した；
Normal; CRCL ≥ 90 m/min
Mild; 90 mL/min > CRCL ≥ 60 mL/min
Moderate 60 mL/min > CRCL ≥ 30 mL/min
Severe 30 mL/min > CRCL
（出典：5.3.3.5-1、報告書 1426/Figure 5-7）

2.7.2.3.2.2.7 肝機能

今回の母集団解析に供された患者の肝機能は軽度な障害を有した 1 例を除き、全例で肝機能は正常であった。したがって、ツシジノスタットの曝露に対する肝機能の影響を評価できなかった。

2.7.2.3.3 相互作用

2.7.2.3.3.1 食事の影響

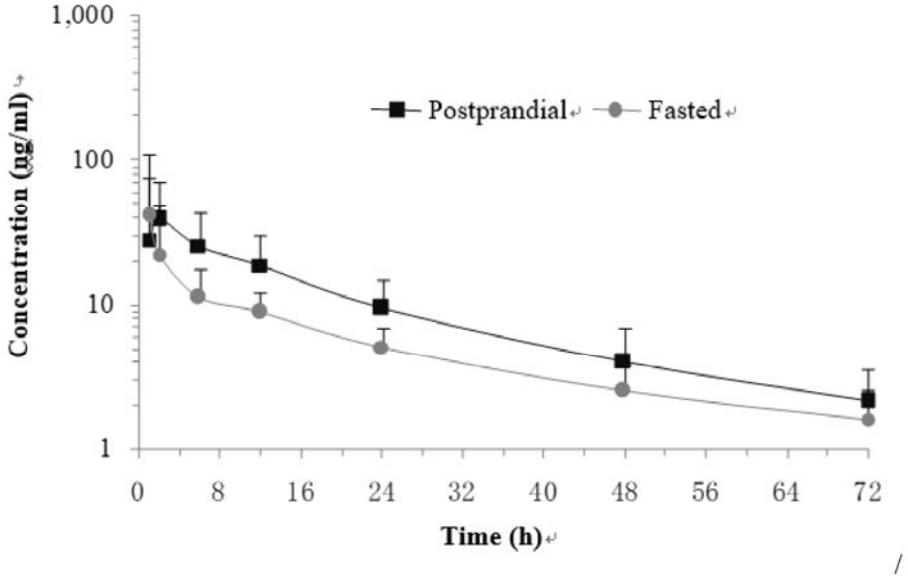
5.3.5.3-1、5.3.1.1-1（0901/0902 PK 試験、304 試験）

交叉試験法を用いた 2 試験を中国（5.3.5.3-1、0901/0902 試験）及び米国（5.3.1.1-1、304 試験）で実施した。食後投与の際、両試験とも食後 30 分にツシジノスタットを投与した。

<u>中国での試験</u>

中国で実施した最初の試験では、PTCL 患者 6 例及び CTCL 患者 1 例の計 7 例の中国人患者にツシジノスタット 30 mg を絶食下及び食後に投与した。食後に投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度は、絶食下で投与した際の濃度よりも 72 時間にわたり高い値で推移した（図 2.7.2.3-10）。AUC_{last} は絶食下投与の値に比し全例で増加した。その平均値は絶食下投与に比し約 2 倍に増加し、統計学的に有意であった（$p<0.05$、表 2.7.2.3-2）。また、個体差が大きく、統計学に有意な増加を示さなかったが、食後投与例では t_{max} は延長する傾向を示し、C_{max} も軽度増加し、ツシジノスタットのバイオアベイラビリティーは食事の影響を受けることが示唆された。

図 2.7.2.3-10　PTCL 又は CTCL を有する中国人患者に食後 30 分又は絶食下でツシジノスタット 30 mg を単回経口投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移



Mean + SD
（出典：5.3.5.3-1、0901/0902 PK 試験/報告書/Figure 5）

表 2.7.2.3-2　PTCL 又は CTCL を有する中国人患者にツシジノスタット 30 mg を食後又は絶食下に単回経口投与した際の薬物動態パラメータの平均値（及び SD）並びに解析結果

投与方法		PK パラメータ（n = 7）							
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	MRT_{last} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
食後	平均	6.6	49.9	700.6	838.8	18.7	18.3	1164.0	44.6
	SD	5.4	44.9	433.4	508.6	4.1	7.8	660.9	25.7
絶食下	平均	4.1	41.7	367.1	466.9	17.8	20.9	2153.6	73.9
	SD	4.1	66.7	250.4	289.3	5.2	9.3	1044.6	34.3
t-検定（p-値）		0.159	0.081	0.024	0.075	0.219	0.100	0.023	0.041

SD：標準偏差
（出典：5.3.5.3-1、0901/0902 PK 試験/報告書/Table 4）

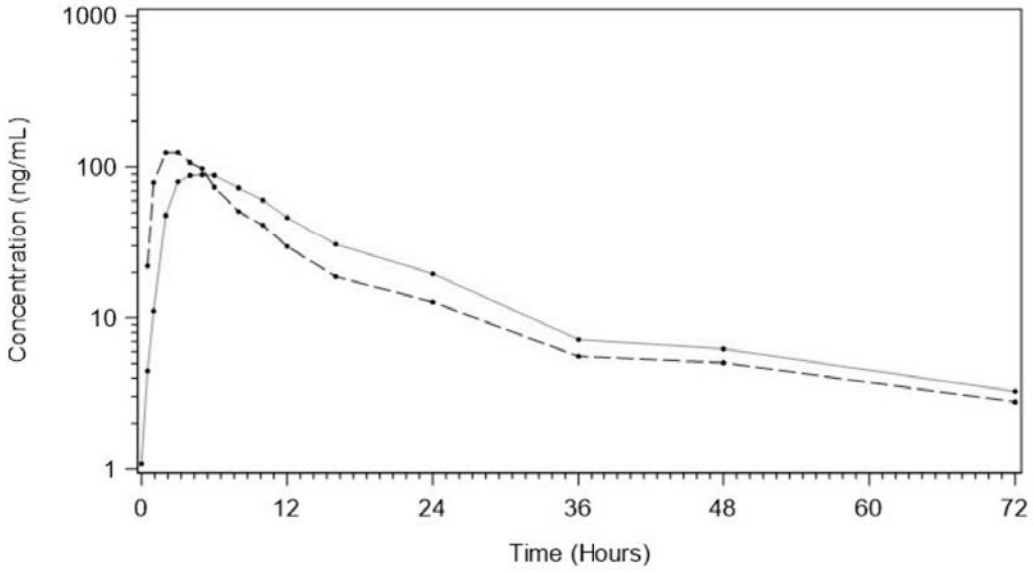
米国での試験

米国で実施した 2 回目の試験では、予定されている市販製剤と同じ製剤を用いて実施した。この試験では、健康成人にツシジノスタット 20 mg を絶食下及び食後に投与した。食後投与後の平均血漿中ツシジノスタットは空腹下投与に比し最大濃度への到達（t_{max}）の遅延と最大濃度（C_{max}）の低下を示したが、t_{max} 以降は投与後 72 時間まで高い濃度で推移した（図 2.7.2.3-11）。平均 C_{max}（変動係数：CV%）は食後で 104.48ng/mL（38.0%）、絶食下で 137.93 ng/mL（43.4%）と食後投与でやや低かった（表 2.7.2.3-3）。平均 AUC_{last}（CV%）は、食後投与で 1502.0 ng·h/mL（27.9%）、絶食下投与で 1366.4 ng·h/mL（31.9%）と食後投与でやや増加した。

ツシジノスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響をするため、C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（食後／絶食下）の点推定値及びその 90%信頼区間（90% CI）を算出した結果、各々の値は、0.757（0.615, 0.932）、1.099（0.976, 1.238）及び 1.094（0.968, 1.237）であった。これらの結果

から、高脂肪食摂食後投与はツシジノスタットの吸収速度は絶食下投与に比しやや遅くなる、すなわち、絶食下投与の値に比し C_{max} の軽度低下（約 24%の低下）と t_{max} の延長が示されたが、ツシジノスタットの吸収の程度（曝露）には顕著な食事の影響を認めなかった。

図 2.7.2.3-11　米国健康成人に食後 30 分又は絶食下にツシジノスタット 20 mg を単回経口投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度—時間推移



———：食後　　--------：絶食下

出典： 5.3.1.1-1、304 試験/CSR/Figure 3

表 2.7.2.3-3 米国健康成人に食後 30 分又は絶食下にツシジノスタット 20 mg を単回経口投した際の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	投与方法	
	食後	絶食下
n	16	16
t_{max} (h)	4.5 (2.0, 8.0)*1	2.0 (1.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	104.48 (38.0)	137.93 (43.4)
AUC_{last} (ng·h/mL)	1502.0 (27.9)	1366.4 (31.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1605.9 (26.2)	1417.9 (29.5)*2
$t_{1/2}$ (h)	19.33 (45.0)	24.25 (41.5)*2
CL/F (L/h)	12.45 (26.2)	14.11 (29.5)*2
V_z/F (L)	347.27 (62.3)	493.53 (37.2)*2

PK パラメータは幾何平均値（幾何変動係数：CV%)で示した。
*1: 中央値（範囲：最小、最大）
*2: n=15
出典：5.3.1.1-1、304 試験/CSR/Table 11

2.7.2.3.3.2 薬物－薬物相互作用－ツシジノスタットの PK に対するイトラコナゾールの影響

5.3.1.1-1（304 試験）

食事の影響に引き続きツシジノスタットの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を評価する為、食事の影響試験での最終の血液採取後 3 日目より 15 例の被験者にイトラコナゾール 200 mg、1 日 1 回投与した。すなわち、イトラコナゾールの投与は食事の影響を検討したパートでツシジノスタット 20 mg を単回投与した 6 日後より開始した。イトラコナゾール投与 5 日目、ツシジノスタット 20 mg をイトラコナゾールと絶食下で単回併用投与した。イトラコナゾールの投与はその後 3 日間継続した。ツシジノスタット投与後、血漿中ツシジノスタット濃度を測定するために血漿サンプルを採取した。また、採尿を行い、ツシジノスタットの尿中排泄を評価した。

イトラコナゾールと併用した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度は、測定期間を通して単独投与時の値より高い濃度で推移した（図 2.7.2.3-12)。最大血漿中ツシジノスタット濃度到達時間（t_{max}）はイトラコナゾールとの併用またはた単独投与にかかわらず投与後約 2 時間であった。C_{max} の幾何平均値（CV%）はイトラコナゾールとの併用後 186.5 ng/mL (61.0%)、単独投与後 137.9 ng/mL (43.4%)と併用投与後で高かった（表 2.7.2.3-4)。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（CV%）も各々 2063.1 ng·h/mL (31.4%) 及び 1417.9 ng·h/mL (29.5%)であり、イトラコナゾールとの併用後に増加した。

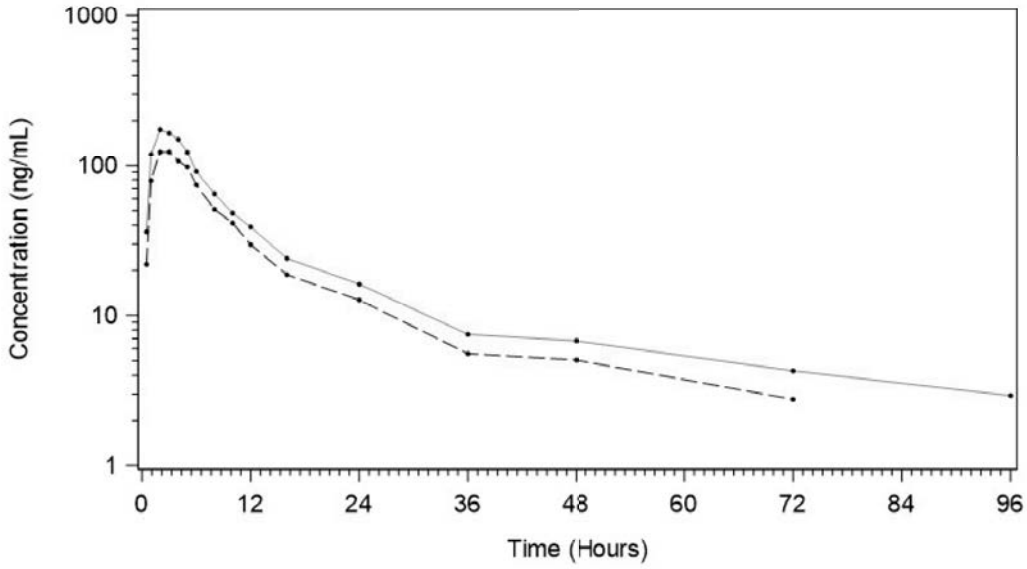
ツシジノスタットの薬物動態に対するイトラコナゾールの影響を検討するために C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用投与時／単独投与時）の点推定値及びその 90%信頼区間（90% CI）を算出した結果、各々の値は、1.409 (1.023, 1.940)、1.424 (1.220, 1.691)及び 1.455 (1.229, 1.722) であった。これらの結果から、イトラコナゾールとの併用は C_{max} を 41%、AUC_{last} を 42%及び $AUC_{0-\infty}$を約 46%上昇させ、ツシジノスタットの薬物動態はイトラコナゾールによる軽度な影響をうけることが示唆された。

イトラコナゾールと併用した際の 72 時間にわたるツシジノスタットの平均尿中回収量は

5.54 mg（投与量の 27.7%）であり、単独投与時の値（4.22 mg、投与量の 21.1%）よりも大きかった。CL_r の平均値（CV%）は併用投与後 2.96 L/h（32.9%）及び単独投与後 3.09 L/h（37.1%）と同様の値を示した。

なお、健康な成人被験者にツシジノスタット 20 mg のイトラコナゾールとの併用は、既に実施された臨床試験で報告された血液学的な変化を除き、安全で、良好な忍容性を示した。

図 2.7.2.3-12 米国の健康成人にツシジノスタット 20 mg をイトラコナゾールと併用又は単独で単回投与した際の平均血漿中ツシジノスタット濃度－時間推移



——：イトラコナゾール併用後 -------- ：ツシジノスタット単独投与後

出典： 5.3.1.1-1、304 試験/CSR/Figure 6

表 2.7.2.3-4 米国の健康成人にツシジノスタット 20 mg をイトラコナゾールと併用又は単独で単回投与した際のツシジノスタットの薬物動態パラメータ

	投与条件			
	イトラコナゾールとの併用		ツシジノスタット単独	
PK パラメータ	**n**	**平均値（CV%）**	**n**	**平均値（CV%）**
t_{max} (h)[*1]	15	2.0 (1.0, 4.0)	16	2.0 (1.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	15	186.50 (61.0)	16	137.93 (43.4)
AUC_{last} (ng·h/mL)	15	1871.1 (30.6)	16	1366.4 (31.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	15	2063.1 (31.4)	15	1417.9 (29.5) [*2]
$t_{1/2}$ (h)	15	36.09 (44.9)	15	24.25 (41.5) [*2]
CL/F (L/h)	15	9.69 (31.4)	15	14.11 (29.5) [*2]
V_z/F (L)	15	504.78 (41.5)	15	493.53 (37.2) [*2]
CL_r (L/h)	15	2.961 (32.9)	16	3.089 (37.1)
幾何平均比（90%CI）	C_{max}	1.409 (1.023-1.940)		
	AUC_{last}	1.424 (1.200-1.691)		
	$AUC_{0-\infty}$	1.455 (1.229-1.722)		

PK パラメータは幾何平均値（幾何変動係数：CV%)で示した。

*1: 中央値（範囲：最小、最大）

*2: 被験者 1 例の消失相における R^2 値が 0.8 未満で、消失速度定数（Kel）が算出できなかったため、この被験者の値をこれらのパラメータの算出から除外した。

出典：5.3.1.1-1、304 試験/CSR/Table 14、15 及び 16

2.7.2.3.3.3 他の薬剤との可能性のある相互作用

In vitro 試験から、ツシジノスタットは CYP3A4 を阻害し、その IC_{50} は 1.4 μM と報告されている。また、CYP2C8 や 2C19 を軽度に阻害する（各々 IC_{50} は 12.7 μM 及び 3.2～4.8 μM）。臨床試験で、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%であり、遊離型ツシジノスタット濃度は約 0.1 μM となると推察できる。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、臨床的に重要な薬物動態学的相互作用はないもしくは軽微であると推察される。

ツシジノスタットは CYP3A4 の基質であり、11%～41%が主に CYP3A4 で代謝されると報告されている。また、ツシジノスタットは P-gp の基質である。強い CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を有するイトラコナゾールとの DDI 試験（5.3.1.1-1、HBI-8000-304）では、併用投与後、C_{max} 及び AUC はツシジノスタット単独投与後に比し 40%～45%上昇し、ツジジノスタットとイトラコナゾールの併用で軽度な相互作用が示唆された。イトラコナゾールの場合、基質に対する作用は P-gp に比し CYP3A4 でより顕著に表れることから、今回みられた相互作用は主に CYP3A4 を介して引き起こされたと考えられた。したがって、ツシジノスタットの曝露は CYP3A4 を介して軽度な影響をうけるが、P-gp よる影響をうける可能性は薄いと結論される。

また、ツシジノスタットの代謝は CYP3A4 誘導剤で促進される可能性がある。薬物相互作用を予測するため、大野は PISCS（Pharmacokinetic Interaction Significant Classification System）を提唱し［大野 2018］、これを基にした薬物相互作用のガイダンスが発行された［日本医療学会 2019］。この方法に基づいた場合、ツシジノスタット服用時に中等度～強い誘導剤作用を有するセント・ジョーンズワートを併用した場合、ツシジノスタットの曝露は約 20～30%程度低下することが推察される。

以上の結果から、申請者はツシジノスタットと CYP3A4 を強く阻害する薬剤や誘導する薬剤と併用する場合は注意が必要と考える。なお、PPK 解析では併用薬剤を共変量候補としたが、特に、CYP3A4 や 2D6 の阻害剤や誘導剤は、検討した症例数が少なく（10%未満）、結論を得られる影響を検出することができず、薬物動態に対する有意な共変量として選択されなかった。

他のトランスポータについて、ツシジノスタットはいくつかの取り込みトランスポーター（OAT3、OCT2 及び MATE2-K）を軽度阻害することも報告されている。しかしながら、これらの作用はいずれも高濃度で発現することが報告されており、実臨床で得られる血漿中濃度から勘案すれば、臨床的意義は薄いと考えられる。一方、本薬はいくつかの取り込みトランスポーター（OAT3、OCT2 及び MATE2-K）及び排出トランスポーター（BCRP 及び MRP2）の基質となることが報告されている。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

付録 1 臨床薬物動態試験の要約

試験番号. (実施国) (試験の相)	対象 (試験法)	被験者数	投与量、投与方法 (mg)		薬物動態パラメータ (算術平均値)						
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hrs)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hrs)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
5.3.3.2-1 HBI-8000-201 (日本) (1 相)	非ホジキンリンパ腫 (オープン)	日本人 14 例	30	単回 (n=7)	199	4.98	3740	4000	17.1	8.33	206
				反復(週 2 回、8 投目) (n=6)	240	6.49	4870	-	21.6	6.62	214
			40	単回 (n=7)	590	3.25	6760	7160	19.4	7.41	207
				反復(週 2 回、8 投目) (n=4)	385	5.29	6010	-	18.7	8.97	231
5.3.5.4-1 HBI-8000-203 (日本、韓国) (2 相)	末梢性 T 細胞リンパ腫 (オープン)	日本人 10 例 韓国人 16 例	40	日本人 (単回投与)	297	5.09	5620	6100	19.6	7.08	199
				韓国人 (単回投与)	217	7.94	4410 *1	4780 *1	17.2*1	9.66*1	236*1
5.3.5.3-1 0901/0902 Phase 2 PK summary (中国) (2 相)	T 細胞リンパ腫 1) (オープン)	33 例	30	単回 (n=33)	59.6	3.9	658.5	765.8 *2	16.7 *2	53.0 *2	1210.0*2
				反復 (週 2 回、8 投目) (n=19)	54.5	3.5	831.2	848.0 *3	18.9	42.9	1154.2
		7 例 2) (交叉試験)	30	単回 (食後) (n=7)	49.9	6.6	700.6	838.8	18.3	44.6	1164.0
				単回 (絶食下) (n=7)	41.7	4.1	367.1	466.9	20.9	73.9	2153.6
5.3.3.2-2 HBI-8000-101 (米国) (1 相)	固形がん又はリンパ腫 (オープン)	25 例 (反復投与は週 3 回投与で、9 投目を評価した)	5	単回 (絶食下) (n=1)	12.4	0.750	29.6	38.8	5.83	129	1090
			10	単回 (絶食下) (n=2)	13.0	0.750	25.4	65.2	16.1	275	2710
			20	単回 (絶食下) (n=3)	74.7	1.00	149	184	19.9	117	2980
				単回 (n=3)	21.3	1.00	59.1	123*4	18.4*4	244*4	6490*4
			25	単回 (絶食下) (n=6)	37.7	0.875	109	241*5	47.7*5	178*5	6380*5
				単回 (n=5)	14.0	1.40	115	144	16.0	346	7160
			30	単回 (n=5)	33.6	2.10	213	253	18.9	195	4770
			10	反復 (絶食下) (n=1)	20.2	0.750	102	102*6	39.6	-	-
			20	反復 (絶食下) (n=2)	76.6	1.13	232	228*6	20.7	-	-
				反復 (n=3)	31.4	0.750	213	184*6	40.2	-	-
			25	反復 (絶食下) (n=5)	80.5	0.900	269	241*6	57.6	-	-
				反復 (n=3)	12.6	2.42	168	147 *6	46.2	-	-
			30	反復 (n=3)	31.6	1.00	293	268*6	30.5	-	-
5.3.5.4-2 HBI-8000-302 (米国) (1b/2 相)	固形がん (オープン)	25 例	20	単回 (n=3)	108.4	6.083	384.7 *7	1637 *8			
				反復 (週 2 回、9 投目) (n=2)3)	-	-	-	-	-	-	-
			30	単回 (n=15) 4)	122.5	8.740	475.5*7, *8	1761 *9,			
				反復 (週 2 回、9 投目) (n=7)	118.8	6.324	498.7*7	-	-	-	-
			40	単回 (n=7)	307.1	4.426	1295*7, *10	4129 *9	-	-	-
				反復 (週 2 回、9 投目) (n=4)	264.0	5.613	1128*7	-	-	-	-

試験番号. (実施国) （試験の相）	対象 (試験法)	被験者数	投与量、投与方法 (mg)		薬物動態パラメータ （算術平均値）						
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hrs)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hrs)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
5.3.1.1-1 HBI-8000-304 (米国) (Phase 1)	健康成人 （オープン、 交叉試験法)	16[2)]	20	単回 (食後) (n=16)[*11]	104.5	4.5[*12]	1502.0	1605.9[*13]	19.3[*13]	12.5[*13]	347.3[*13]
				単回 (絶食下) (n=16)[*11]	137.9	2.0[*12]	1366.4	1417.9[*13]	24.3[*13]	14.1[*13]	493.5[*13]
HBI-8000-304 (米国) (Phase 1)	健康成人 （オープン、 絶食下投与）	15	20	併用投与[*11, *14]	186.5	2.0[*12]	1871.1	2063.1	36.1	9.7	504.8
				ツシジノスタット単独[*11, *15、]	137.9[*16]	2.0[*12,*16]	1366.4[*16]	1417.9	24.3	14.1	493.5

1)：PTCL 又は CTCL を有する患者
2)：食事の影響を検討する試験は交叉試験法で実施した。
3)：n=2 のため、この試験において平均値を算出しなかった。
4)：1b 相で検討した 7 例及び 2 相で検討した 8 例を合算した。
*1：n=13
*2：n=30
*3：AUCss
*4：n=2
*5：n=4
*6：$AUC_{0-48hrs}$
*7：AUC_{0-7hrs}
*8：n=14
*9：$AUC_{0-24hrs}$
*10：n=6
*11：304 試験における薬物動態パラメータを特に説明がない限り幾何平均値で示した。
*12：中央値
*13：n=15
*14：イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回、計 8 日間投与し、5 日目にイトラコナゾールとツシジノスタットを絶食下で投与した。
*15：食事の影響を検討したパートでの空腹時投与時に投与した際の結果を対照とした。
*16：n=16
いずれの試験も投与は特に説明がない場合、食後約 30 分に投与した。

ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
%TBSA	%total body surface area 全体表面積に占める割合
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
BMI	body mass index 体格指数
BSA	body surface area 体表面積
CI	confidence interval 信頼区間
CR	complete response 完全奏効
CRu	unconfirmed complete response 不確定完全奏効
CSR	clinical study report 治験総括報告書
CT	computed tomography コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
EOT	end-of-treatment 治療終了時
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee 独立総合効果判定委員会
IRR	Independent Radiology Review 独立画像判定委員会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool —
MRI	magnetic resonance imaging 核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
ORR	objective response rate 客観的奏効率

略語・用語	内容
OS	overall survival 全生存期間
PD	progressive disease 進行
PFS	progression-free survival 無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s) 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
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
SD	stable disease 安定
SMC	Safety Monitoring Committee 安全性モニタリング委員会
SPD	sum of the products of the greatest diameters 二方向積和
TTR	time to response 奏効までの期間
UV	ultraviolet 紫外線

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性の概要 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 33
2.7.3.6 付録 34

表一覧

頁
表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験の概要 7
表 2.7.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 1（210 試験） 12
表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 2（210 試験） 13
表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 3（210 試験） 14
表 2.7.3.3-4 がんに対する前治療（210 試験） 15
表 2.7.3.3-5 客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 18
表 2.7.3.3-6 最良総合効果（201 試験）（有効性解析対象集団中の ATL を有する被験者） 19
表 2.7.3.3-7 無増悪生存期間（210 試験）（PPS） 20
表 2.7.3.3-8 奏効期間（210 試験）（PPS） 21
表 2.7.3.3-9 全生存期間（210 試験）（PPS） 22
表 2.7.3.3-10 病勢コントロール率（210 試験）（PPS） 23
表 2.7.3.3-11 独立画像判定による節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（210 試験）（PPS） 24
表 2.7.3.3-12 治験担当医師による評価に基づく皮膚病変の mSWAT スコアのベースラインからの最大変化（210 試験）（PPS） 26
表 2.7.3.3-13 測定可能な節性及び節外性標的病変、皮膚病変、末梢血病変の腫瘍縮小効果（210 試験）（PPS） 28
表 2.7.3.3-14 治験担当医師による評価に基づく新病変が認められた被験者数(210 試験)(PPS) 29
表 2.7.3.3-15 奏効までの期間（210 試験）（PPS） 30
表 2.7.3.3-16 難治性 ATL を有する被験者での反応（210 試験） 32
表 2.7.3.6-1 治験担当医師による評価に基づく客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 34
表 2.7.3.6-2 スクリーニング時の ATL サブタイプ別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 35
表 2.7.3.6-3 性別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 36
表 2.7.3.6-4 年齢別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 37

表 2.7.3.6-5 前治療のレジメン数別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 38
表 2.7.3.6-6 直近のがん治療別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 39
表 2.7.3.6-7 モガムリズマブ単独治療の有無別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 40
表 2.7.3.6-8 モガムリズマブ併用療法の有無別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 41
表 2.7.3.6-9 直近のがん治療終了からの日数別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 42
表 2.7.3.6-10 再発、再燃、難治性、不確定、及び再発又は再燃 ATL 別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 43
表 2.7.3.6-11 ベースライン時の ECOG PS 別の客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS） 45
表 2.7.3.6-12 完全奏効率（210 試験）（PPS） 46
表 2.7.3.6-13 治験担当医師による評価に基づく完全奏効率（210 試験）（PPS） 47
表 2.7.3.6-14 治験担当医師による評価に基づく無増悪生存期間（210 試験）（PPS） 48
表 2.7.3.6-15 再発、再燃、難治性、不確定、及び再発又は再燃 ATL 別の無増悪生存期間（210 試験）（PPS） 49
表 2.7.3.6-16 再発、再燃、難治性、不確定、及び再発又は再燃 ATL 別の全生存期間（210 試験）（PPS） 50
表 2.7.3.6-17 治験担当医師による評価に基づく病勢コントロール率（210 試験）（PPS） 51
表 2.7.3.6-18 治験担当医師による評価に基づく測定可能な節性及び節外性標的病変、皮膚病変、末梢血病変の腫瘍縮小効果（210 試験）（PPS） 52
表 2.7.3.6-19 210 試験及び 201 試験の主な選択・除外基準の比較 53
表 2.7.3.6-20 部位別体表面積（BSA）算出表 58
表 2.7.3.6-21 ATL の効果判定基準（修正版 Tsukasaki 基準） 62
表 2.7.3.6-22 評価試験の腫瘍縮小効果判定基準の比較 63

図一覧

頁

図 2.7.3.3-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS） 20
図 2.7.3.3-2 奏効期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS） 21
図 2.7.3.3-3 全生存期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS） 22
図 2.7.3.3-4 独立画像判定による節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot（210 試験）（PPS） 25
図 2.7.3.3-5 独立画像判定による節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化の Spider Plot（210 試験）（PPS） 25
図 2.7.3.3-6 治験担当医師による評価に基づく皮膚病変の mSWAT スコアの被験者別推移（210 試験）（PPS） 27
図 2.7.3.3-7 治験担当医師による評価に基づく皮膚病変の mSWAT スコアのベースラインからの最大変化率の Spider Plot（210 試験）（PPS） 27

図 2.7.3.3-8 奏効までの期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS） 30
図 2.7.3.6-1 病変の選択 56
図 2.7.3.6-2 人体各部位の%BSA 58

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

日本人の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対する本薬の有効性の評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。第 1 相試験（HBI-8000-201 試験、以下 201 試験）（5.3.3.2-1）で、本薬 40 mg 週 2 回投与を受けた再発又は難治性 ATL を有する被験者で有効性シグナルが認められたことから、第 2 相試験（HBI-8000-210 試験、以下 210 試験）（5.3.5.2-1）を実施し、再発又は難治性 ATL 患者を対象に本薬の有効性を更に検討した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験の概要

試験番号	HBI-8000-210	HBI-8000-201
試験期間	2016 年 11 月■ 日～20■ 年■ 月■ 日（主解析のデータカットオフ日）	2014 年 6 月■ 日～2016 年 10 月■ 日
治験実施医療機関数	20 施設／日本	8 施設／日本
相	2b	1
試験デザイン	非盲検、単一群	非盲検、用量漸増
用法・用量・投与期間	1 回 40 mg を 28 日サイクルで週 2 回経口投与、病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続	1 回 30 mg 又は 40 mg を 28 日サイクルで週 2 回経口投与、病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続
対象被験者	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）の再発又は難治性 ATL 患者で、適切と思われる他の標準的治療法がない患者	標準的治療法が適さない、ATL を含む NHL 患者
試験目的	主要目的：有効性 副次目的：安全性及び忍容性	主要目的：最大耐量の決定 副次目的：安全性、PK、腫瘍縮小効果
有効性主要評価項目	IRR 及び IOERC 評価における ORR（CR、CRu 又は PR）	治験担当医師評価による総合効果

ATL = 成人 T 細胞白血病リンパ腫; CR = 完全奏効; CRu = 不確定完全奏効; IOERC = 独立総合効果判定委員会; IRR = 独立画像判定; NHL = 非ホジキンリンパ腫; ORR = 客観的奏効率; PK = 薬物動態; PR = 部分奏効

2.7.3.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

HBI-8000-210 試験（以下、210 試験）は、日本人の再発又は難治性 ATL 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を評価した第 2b 相、非盲検、単一群試験である。本試験の適格患者は、病理組織学的又は細胞学的に ATL と診断された患者のうち、評価可能病変を 1 つ以上有し、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）の再発又は難治性 ATL 患者で、適切と思われる他の標準的治療法がない患者とした。

本試験では、投与サイクルを 28 日とし、本薬 40 mg を週 2 回、通常の食事から約 30 分後に経口投与するものとした。本薬の投与は、病勢進行が確認されるか、最適な支持療法の実施に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。

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。

治療効果及び ATL の進行（PD）は、修正した国際コンセンサス会議の基準［Tsukasaki 2009］及び modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）［Stevens 2002、Olsen 2011］に準じて評価した。なお、国際コンセンサス会議の基準では 4 週間以上の効果持続の確認期間が定義されているが、本試験では適用しなかった。腫瘍縮小効果判定基準の詳細及び評価資料で用いた基準と国際コンセンサス会議の基準との相違を 2.7.3.6 項付録 3 に示した。

有効性の評価において、独立画像判定（IRR）により標的病変及び非標的病変のすべての画像評価を実施し、治験担当医師は皮膚病変の mSWAT スコア及び疾患状態の臨床的所見を報告した。また、末梢血病変は末梢血中の異常リンパ球数として報告された。独立総合効果判定委員会（IOERC）は得られたすべての有効性データを検討して総合効果の最終判定を行い、これを有効性の主要評価のために用いた。

2.7.3.1.1.2 有効性評価項目

主要評価項目

主要評価項目は、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）での客観的奏効率（ORR）［完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合］とした。

副次的評価項目

副次的評価項目は以下のとおりとした。

- 直近の病勢進行時の ATL の臨床病型（サブタイプ）（急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型）別の ORR
- 無増悪生存期間（PFS）の中央値
- 奏効期間（DOR）の中央値：最初に CR、CRu 又は PR が認められてから PD 又は死亡までの期間。打ち切りの場合は、最後の総合効果判定日を打ち切り日とした。

探索的評価項目

探索的評価項目には、ORR の部分集団解析、全生存期間（OS）、PFS、DOR、奏効までの期間（TTR）などが含まれた。探索的評価項目の詳細は 5.3.5.2-1/HBI-8000-210/治験総括報告書（CSR）

に記載した。

2.7.3.1.1.3 統計解析

すべての有効性評価項目について、PPS を対象に解析を実施した。PPS は、適格基準をすべて満たし、サイクル 1 の投与を完了又は臨床的 PD によりサイクル 1 中に投与を中止した被験者と定義した。また、有効性の主要評価項目では、感度分析のために最大の解析対象集団（FAS）を対象に解析を実施することとした。FAS は、適格基準をすべて満たし、少なくとも 1 回以上本薬の投与を受け、投与開始後に画像評価又は臨床所見により 1 回以上の有効性評価が実施された被験者と定義した。

ORR は、95%の正確な二項分布の信頼区間（CI）で要約した。CI の下限値が 5%の閾値より高い場合、ORR は 5%より有意に優れていると結論付けるものとした。PFS は、本薬の初回投与から PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。PD 又は死亡が確認されない場合は、PD ではないことが確認された最後の総合効果判定日で打ち切りとした。DOR は、最初に CR、CRu 又は PR が認められてから PD 又は死亡までの期間と定義した。PD 又は死亡が確認されない場合は、最後の総合効果判定日で打ち切りとした。PFS 及び DOR のいずれも、新たながん治療の開始前の評価のみを考慮した。Time-to-event 型変数は、Kaplan-Meier 法（中央値、95%CI、イベント数、打ち切り数及び Kaplan-Meier 曲線）で要約した。

2.7.3.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

HBI-8000-201 試験（以下、201 試験）は、標準的治療法が適さない日本人の非ホジキンリンパ腫（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（PK）及び予備的な有効性を評価した第 1 相、非盲検、用量漸増試験である。本試験の適格患者は、病理組織学的又は細胞学的に NHL と診断された患者のうち、測定可能病変を 1 つ以上有する患者とした。

本試験では、投与サイクルを 28 日とし、本薬を週 2 回、朝食後に経口投与するものとした。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、サイクル 1（投与開始後 28 日間）で観察された用量制限毒性（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。

2.7.3.1.2.2 有効性評価項目

本試験では、治験担当医師評価による総合効果により予備的な有効性を検討した。

腫瘍縮小効果は、Cheson の NHL に対する効果判定基準［Cheson 1999］及び日本臨床腫瘍研究グループ（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に従って評価した（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR）。

2.7.3.1.2.3 統計解析

すべての有効性解析は、有効性解析対象集団を対象に実施した。有効性解析対象集団は、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妥当な評価が可能であったすべての被験者と定義した。

有効性の結果は ATL を有する被験者及び ATL 以外の NHL を有する被験者に分けて集計したが、本資料では ATL を有する被験者の結果のみを示した。達成された最良効果に基づき、奏効率及びその二項分布の 95%CI を示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本試験では、同意取得した 29 例のうち、本薬が投与された 23 例が FAS 及び PPS に採用された。データカットオフ日（20■ 年■ 月■ 日）までにすべての被験者が治験薬投与を中止した。

データカットオフ時点での IOERC 評価に基づく ORR は 30.4%（95%CI：13.2～52.9）であり、1 例（4.3%）が CR、6 例（26.1%）が PR を達成した。ORR は目標である 30%を超え、95%CI の下限は規定した閾値である 5%を上回っていた。ATL サブセット別の ORR は、再発が 80.0%（95%CI：28.4～99.5）、再燃が 23.1%（95%CI：5.0～53.8）、及び難治性が 0%（95%CI：0.0～52.2）、再発又は再燃が 38.9%（95%CI：17.3～64.3）であった。

IOERC 評価に基づく病勢コントロール率（DCR）は 52.2%（95%CI：30.6～73.2）であった。

2.7.3.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、同意取得した 22 例のうち、14 例に本薬が投与された。このうち、5 例（40 mg コホート 4 例及び 30 mg コホート 1 例）が ATL を有していた。本資料では、この 5 例のみを検討した。

40 mg コホートの 4 例中、3 例が PR を達成し、1 例の最良総合効果は安定（SD）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。ORR は、40 mg コホートでは 75.0%（95%CI：19.41～99.37）、30 mg コホートでは 0%（95%CI：0.00～97.50）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

210 試験及び 201 試験では、対象患者及び腫瘍縮小効果の評価者が異なるため、両試験の結果を分けて叙述した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

(1) 被験者の内訳

本試験では、同意取得した 29 例の被験者がスクリーニング検査を受け、そのうち 6 例が不適格とされ、適格例 23 例に本薬が投与された。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（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.1.1）。

16 例（69.6%）が 1 サイクル以上の投与を完了した。データカットオフ時点ですべての被験者が治療終了時来院を完了しており、13 例（56.5%）が試験を完了、すなわち治験薬投与及び治験薬投与中止後の追跡調査を完了し、10 例が PD 又は生存確認のための長期追跡調査中であった。試験を完了した 13 例のうち、12 例は死亡（2 例は本試験での PD 判定後、10 例は新たながん治

療開始後に死亡）、1 例は同意撤回による完了であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.1, Listing 16.2.5.6）。

治験実施計画書からの重要な逸脱が 16 例に認められた。多く報告された逸脱は、併用禁止薬の使用（11 例）、治験手順の不実施又は実施時期の逸脱（7 例）、臨床検査に関する逸脱（4 例）、及び同意取得日の記載なし又は不適切な同意取得日（4 例）であった。しかし、IOERC によりいずれも有効性及び安全性の評価に影響を与えるものではないことが確認され、16 例全例が解析対象集団に採用された（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Appendix 16.1.9 Data Review Meeting 議事録）。

(2) 曝露量

本薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値、以降同様）は 35.0 日（7～388 日）、1.250 サイクル（0.25～13.86 サイクル）であった。1 サイクルあたりの用量強度（累積曝露量）の中央値は 260.0 mg（139～333 mg）であった（治験実施計画書で規定された用量は 320 mg/サイクル）（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.4.1）。

PPS 及び FAS の 23 例中、10 例（43.5%）で本薬が減量された。このうち 7 例は 40 mg から 30 mg に 1 回減量され、3 例は 40 mg から 30 mg へ、更に 30 mg から 20 mg へと計 2 回減量された。投与開始から初回減量までの期間の中央値は 38.0 日（25～78 日）であった。

13 例（56.5%）で本薬が 1 回以上休薬された。その多くはサイクル 1 又はサイクル 2 の期間中であり、投与開始から初回の休薬までの期間の中央値は、18.0 日（7～40 日）であった。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-2、及び表 2.7.3.3-3 に示した。

年齢の平均値（標準偏差、以降同様）は 73.4 歳（7.1 歳）、中央値（最小値～最大値、以降同様）は 72.0 歳（60～89 歳）であり、75 歳以上が 9 例（39.1%）であった（表 2.7.3.3-1）。男性が 65.2%と女性より多かった。米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）は 0 が 12 例（52.2%）、1 が 10 例（43.5%）であった。身長、体重、及び体格指数（BMI）の平均値はそれぞれ 158.47 cm（8.68 cm）、54.04 kg（10.35 kg）、及び 21.44 kg/m^2（3.348 kg/m^2）であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.1.2）。

スクリーニング時（本試験参加前の直近の病勢進行時）に確認された ATL サブタイプは、急性型が 13 例（56.5%）、リンパ腫型が 8 例（34.8%）、及び予後不良因子を有する慢性型が 2 例（8.7%）であった（表 2.7.3.3-3）。

初診時からの罹病期間の平均値及び中央値はそれぞれ 3.0 年（4.8 年）及び 1.5 年（0.3～22.0 年）であり、20 例（87.0%）が 5 年以下であった。直近の病勢進行から本薬の初回投与までの期間の平均値及び中央値はそれぞれ 47.6 日（80.4 日）及び 26.0 日（3～371 日）であり、15 例（65.2%）は直近の病勢進行から 1 ヵ月以内であった。本試験の対象患者集団でスクリーニング時にみられた他の予後不良因子は、乳酸脱水素酵素（LDH）高値［15 例（65.2%）］及び補正カルシウム高値（>10 mg/dL）［4 例（17.4%）］であった（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 1（210 試験）

Characteristic (unit)	Category	Statistic	40 mg (N=23)
Age (years)		n	23
		Mean	73.4
		SD	7.1
		Median	72.0
		Minimum	60
		Maximum	89
	<65	n (%)	1 (4.3%)
	>=65 to <75	n (%)	13 (56.5%)
	>=75	n (%)	9 (39.1%)
Sex	Male	n (%)	15 (65.2%)
	Female	n (%)	8 (34.8%)
ECOG Performance Status	0	n (%)	12 (52.2%)
	1	n (%)	10 (43.5%)
	2	n (%)	1 (4.3%)
	3	n (%)	0 (0.0%)
	4	n (%)	0 (0.0%)
Height (cm)		n	23
		Mean	158.47
		SD	8.68
		Median	158.00
		Minimum	143.0
		Maximum	176.0
Weight (kg)		n	23
		Mean	54.04
		SD	10.35
		Median	52.70
		Minimum	34.4
		Maximum	70.7
BMI (kg/m^2)		n	23
		Mean	21.440
		SD	3.348
		Median	21.290
		Minimum	15.88
		Maximum	29.60

Source: Table 14.1.2 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set with data.
BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation.
Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to reference start date (including unscheduled assessments).
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 2（210 試験）

Characteristic (unit)	Category	Statistic	40 mg (N=23)
Serum calcium (mmol/L)	<=ULN	n (%)	22 (95.7%)
	>ULN	n (%)	1 (4.3%)
LDH (U/L)	<=ULN	n (%)	8 (34.8%)
	>ULN	n (%)	15 (65.2%)
	<=300 (U/L)	n (%)	13 (56.5%)
	>300 (U/L)	n (%)	10 (43.5%)
Abnormal lymphocyte percent (Proportion of 1)		n	23
		Mean	0.1061
		SD	0.2088
		Median	0.0000
		Minimum	0.000
		Maximum	0.740
Absolute abnormal lymphocyte count (10^9/L)		n	23
		Mean	1.3385
		SD	3.1741
		Median	0.0000
		Minimum	0.000
		Maximum	13.401
Absolute lymphocyte count (10^9/L)		n	23
		Mean	0.9973
		SD	0.8866
		Median	0.8586
		Minimum	0.000
		Maximum	4.100
Corrected Calcium (mg/dL)	<=10.0 (mg/dL)	n (%)	19 (82.6%)
	>10.0 (mg/dL)	n (%)	4 (17.4%)
Corrected Calcium (mg/dL)		n	23
		Mean	9.579
		SD	0.670
		Median	9.460
		Minimum	8.76
		Maximum	11.54
Maximum length of long dimension of target lesion (mm) based on Investigator Response Assessment		n	19
		Mean	34.3
		SD	20.4
		Median	26.0
		Minimum	18
		Maximum	93
Sum of 2-dimension products of target lesions (mm^2) based on Investigator Response Assessment		n	19
		Mean	2328.8
		SD	3940.3
		Median	1150.0
		Minimum	234
		Maximum	17591
Bone Marrow Infiltration	Positive	n (%)	6 (26.1%)
	Undetermined	n (%)	2 (8.7%)
	Negative	n (%)	15 (65.2%)
	Not Done	n (%)	0 (0.0%)

Characteristic (unit)	Category	Statistic	40 mg (N=23)
Hepatic enlargement and splenomegaly	Not Done	n (%)	0 (0.0%)
Hepatic enlargement result	Present	n (%)	2 (8.7%)
	Absent	n (%)	21 (91.3%)
Splenomegaly result	Present	n (%)	4 (17.4%)
	Absent	n (%)	19 (82.6%)
Hepatic enlargement result and splenomegaly result	Present	n (%)	1 (4.3%)

Source: Table 14.1.2 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set with data.
LDH = lactate dehydrogenase; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to reference start date (including unscheduled assessments).
For maximum length of long dimension of target lesion, subjects who had multiple target lesions only have the biggest length of long dimension target lesion included in this analysis.
Absolute lymphocyte count is not total absolute lymphocyte count, it is merely the normal absolute lymphocyte count.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 3（210 試験）

Description	Subtype/Category	40 mg (N=23) n (%)
Diagnosis at screening	Adult T-cell Lymphoma:	23 (100.0%)
	Acute	13 (56.5%)
	Lymphoma	8 (34.8%)
	Unfavorable Chronic	2 (8.7%)
Duration since initial diagnosis(years)	n	23
	Mean	3.019
	SD	4.838
	Median	1.500
	Minimum	0.31
	Maximum	21.95
Duration since initial diagnosis by category	> 5 years	3 (13.0%)
	<= 5 years	20 (87.0%)
	n	23
	Mean	47.6
	SD	80.4
	Median	26.0
	Minimum	3
	Maximum	371
Duration from most recent progression by category	> 1 month	8 (34.8%)
	<= 1 month	15 (65.2%)

Source: Table 14.2.2 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set
SD = standard deviation.
Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to reference start date (including unscheduled assessments).
Duration since initial diagnosis (years)= (informed consent date - date of 1st diagnosis + 1)/365.25
Duration from most recent progression (days) = (first study drug date - date of most recent progression + 1)
Duration from most recent progression (months) = (first study drug date - date of most recent progression + 1)/ 30.4375
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(4) がんに対する前治療

PPS 及び FAS の 23 例全例が前治療としてモガムリズマブを含む全身化学療法を少なくとも 1 回受けており（表 2.7.3.3-4）、12 例（52.2%）がモガムリズマブ単独療法、11 例（47.8%）がモガムリズマブと化学療法の併用療法を受けていた。

18 例（78.3%）が、放射線治療を含む 2 レジメン以上のがんに対する前治療歴を有していた。直近のがん治療から本薬の初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は 89.0 日（30～496 日）であった。全身化学療法、すなわちモガムリズマブなどの分子標的薬及び他の化学療法でみると、前治療レジメン数は、17 例（73.9%）が 2 レジメン以上（中央値 2.0 レジメン）であった。直近の全身化学療法がモガムリズマブの単独療法又はモガムリズマブと化学療法の併用療法であった被験者は 14 例であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.2.3）。

直近の全身化学療法に対する反応に基づいて、ATL を再発、再燃、及び難治性のサブセットに分類*すると、PPS 及び FAS の 23 例のうち、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。

* 本試験の医学専門家が以下の定義に基づいて「再発」、「再燃」又は「難治性」に分類した。

- 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 PD

表 2.7.3.3-4 がんに対する前治療（210 試験）

Description	Category	Statistic	40 mg (N=23)
Number of subjects with at least one treatment agent type		n	23
Type of previous cancer therapy	Chemotherapy alone	n (%)	17 (73.9%)
	Chemotherapy plus Mogamulizumab Therapy	n (%)	11 (47.8%)
	Mogamulizumab Monotherapy	n (%)	12 (52.2%)
	Radiotherapy	n (%)	2 (8.7%)
	Hematopoietic stem cell transplantation	n (%)	0 (0.0%)
	Other prior therapy	n (%)	3 (13.0%)
Number of subjects with:	Mogamulizumab tolerance	n (%)	13 (56.5%)
	Mogamulizumab in-tolerance	n (%)	10 (43.5%)
Total number of previous cancer therapy regimens	1 regimen	n (%)	5 (21.7%)
	2 regimens	n (%)	6 (26.1%)
	3 regimens	n (%)	4 (17.4%)
	4 regimens	n (%)	4 (17.4%)
	5 or more regimens	n (%)	4 (17.4%)
	2 or more regimens	n (%)	18 (78.3%)
		Median	3.0
Relapsed, recurrence, refractory and undetermined ATL based on last previous treatment	Relapsed	n (%)	5 (21.7%)
	Recurrent	n (%)	13 (56.5%)
	Refractory	n (%)	5 (21.7%)
	Undetermined	n (%)	0 (0.0%)
Days from end of the last immediate previous treatment	< 3 months	n (%)	12 (52.2%)
	>=3 months	n (%)	11 (47.8%)
Number of days from end of the last immediate previous treatment (days)		n	23
		Mean	131.0
		SD	138.6

Description	Category	Statistic	40 mg (N=23)
		Median	89.0
		Minimum	30
		Maximum	496
Chemotherapy	Total number of regimens		
	1 regimen	n (%)	6 (26.1%)
	2 regimens	n (%)	6 (26.1%)
	3 regimens	n (%)	3 (13.0%)
	4 regimens	n (%)	5 (21.7%)
	5 or more regimens	n (%)	3 (13.0%)
	2 or more regimens	n (%)	17 (73.9%)
		Median	2.0

Source: Table 14.2.3 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
SD = starndard deviation.
Subjects may have more than one type of cancer therapy. Data for mogamulizumab monotherapy and combination therapy are provided by Medical Reviewer.
Number of regimens are provided by Medical Reviewer. Previous cancer therapy regimens included other prior therapy, radiotherapy and chemotherapy.
Subjects with relapsed, recurrent, refractory and undetermined ATL are confirmed by Medical Expert.
Days from end of the last immediate previous treatment (months) = (date of first study drug- end date of last immediate previous treatment + 1) / 30.4375
Number of days from end of the last immediate previous treatment (days) = date of first study drug - end date of last immediate previous treatment + 1
Data for total number of regimens is provided by Medical Reviewer.
Total number of regimens for chemotherapy and the last immediate previous chemotherapy best response included mogamulizumab therapy.
Chemotherapy included molecular targeted therapy and others.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.3.3.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

(1) 被験者の内訳

本試験では、NHL を有する被験者 22 例が同意取得後に組み入れられ、不適格とされた 8 例を除く 14 例に本薬が 1 回以上投与された。本薬が投与された 14 例のうち、ATL を有する被験者は 5 例（40 mg コホート 4 例、30 mg コホート 1 例）であった。この 5 例の被験者背景をコホートごとに要約し、以下に叙述した（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Table 14.1.1）。

ATL を有する被験者 5 例全例が治験薬投与を中止した。中止理由は、病勢進行（被験者[redacted]及び被験者[redacted]）、有害事象（被験者[redacted]）、許容できない毒性（被験者[redacted]）、治療継続の適格性（次のサイクルへの移行基準）を満たさない（被験者[redacted]）であった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.1）。

ATL を有する被験者 5 例に、有効性の評価に影響を与える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。治験実施計画書からの重要な逸脱が 3 例に 6 件認められた（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.2）。被験者[redacted]（30 mg コホート）はスクリーニング時の臨床検査で除外基準に該当しうる異常がみられたが、治験責任医師と治験依頼者との協議の結果、適格とされ、治験薬投与を開始した。同被験者に、誤ったベースライン値に基づく不適切な有効性評価に関する逸脱が 1 件認められた。被験者[redacted]（40 mg コホート）は、新たながん治療の開始前に治療終了時評価が実施されず、また、2 件の重篤な有害事象の報告遅延があった。被験者[redacted]（40 mg コホート）は、有害事象による本薬の減量が 2 回実施された。

(2) 曝露量

本薬の投与期間は、40 mg コホートの 4 例で 0.86～3.50 サイクル、30 mg コホートの 1 例で 4.25 サイクルであった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.5.1）。最多投与回数は 40 mg コホートで 21 回、30 mg コホートで 34 回であり、最大累積曝露量はそれぞれ 610 mg、910 mg であった。

40 mg コホートの 4 例中 3 例では、有害事象によりサイクル 1 で 30 mg に減量され、そのうち 1 例はサイクル 2 で更に 25 mg に減量された。また、30 mg コホートの 1 例は有害事象によりサイクル 2 で 25 mg に減量された。

本試験で 50 mg への用量移行は実施されなかった。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の年齢は、40 mg コホートで 5[redacted]～6[redacted]歳、30 mg コホート 1 例で 7[redacted]歳であった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.1）。性別は 40 mg コホートで男女各 2 例、30 mg コホート 1 例は女性であった。体重は、40 mg コホートで 55.2～77.8 kg、30 mg コホート 1 例で 41.6 kg であった。ECOG PS は、すべての被験者で 0 又は 1 であった。

再発を確認できるデータが得られなかった 40 mg コホートの 1 例を除き、組織学的診断によりすべての被験者が初診時と同じ疾患を有することが確認された（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.4）。直近の再発時の Ann Arbor 分類は、40 mg コホートの 3 例中 2 例が Stage 2 及び Stage 3 であり、30 mg コホートの 1 例は Stage 4 であった。40 mg コホートの 1 例は再発がみられた部位は血液のみであったため、Ann Arber 分類は適用されなかった。

(4) がんに対する前治療

前治療のレジメン数は、40 mg コホートでは 3 例が 2 レジメン、1 例が 3 レジメンであり、30 mg コホートの 1 例では 1 レジメンであった。このうち 3 例（40 mg コホート 2 例及び 30 mg コホート 1 例）はモガムリズマブを含む治療を受けていた。(5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.5)。化学療法以外では、40 mg コホートの 3 例は免疫療法、放射線療法又は UV 光療法を受けていた。

前述の 210 試験（2.7.3.3.1.1 項）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。1 例は直近の治療成績が報告されていなかったため分類不能であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 客観的奏効率（ORR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

主要な有効性解析は IOERC 評価に基づき PPS（23 例）を対象として実施した。本試験では FAS の全例が PPS の基準を満たした。IOERC 評価では、1 例（4.3%）が CR、6 例（26.1%）が PR を達成した。ORR は 30.4%（95%CI：13.2～52.9）であり、本試験の目標である 30%を超え、95%CI の下限は本試験で規定した閾値である 5%を上回っていた（表 2.7.3.3-5）。FAS での結果も PPS と同じであった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.3.4.2）。治験担当医師評価での ORR は 34.8%（95%CI：16.4～57.3）であった（付録 1 表 2.7.3.6-1）。

ATL サブタイプ別の ORR は、急性型で 46.2%（13 例中 6 例、95%CI：19.2～74.9）、リンパ腫型で 12.5%（8 例中 1 例、95%CI：0.3～52.7）、予後不良因子を有する慢性型で 0%（2 例中 0 例、

95%CI：0.0～84.2）であった（付録 1 表 2.7.3.6-2）。

ORR の部分集団解析の結果を 2.7.3.3.3.1 項に記載した。また、最良総合効果が CR、CRu、PR、又は SD であった被験者の有効性に関する叙述を 2.7.6.5 項に示した。

表 2.7.3.3-5　客観的奏効率及び最良総合効果（210 試験）（PPS）

		40 mg (N=23)	
Response	Status/Response rate	n (%)	(95% CI)
Best overall response	Objective Response Rate (CR, CRu or PR)	7 (30.4%)	(13.2, 52.9)
	Status		
	CR	1 (4.3%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	6 (26.1%)	
	SD	5 (21.7%)	
	PD	11 (47.8%)	

Source: Table 14.3.4.1 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
CI = confidence interval; CR = complete response; CRu = unconfirmed complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
95% exact binomial confidence interval.
Objective response rate is defined as proportion of subjects with best overall response of CR, CRu or PR.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(2)　日本人第 1 相試験（201 試験）

ATL を有する被験者 5 例での結果を以下に示す。治験担当医師評価での最良総合効果は、40 mg コホートの 4 例中 3 例が PR を達成し、1 例は SD 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。PD はいずれのコホートでも認められなかった（表 2.7.3.3-6）。これら 5 例での奏効率は、40 mg コホートで 75.0%（95%CI：19.41～99.37）であった。

なお、PR を達成した 3 例のうち、1 例はモガムリズマブ、別の 1 例はモガムリズマブ及びレナリドミドによる前治療歴を有していた。また、SD であった 2 例のうち 1 例は、30 mg コホートの 7[redacted] 歳の女性であり、モガムリズマブの併用療法を受けたことのある難治性 ATL 患者であった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.5.3）。

表 2.7.3.3-6 最良総合効果（201 試験）（有効性解析対象集団中の ATL を有する被験者）

	Status/ Response rate	30 mg (N=1) n (%)	30 mg (N=1) (95% CI)	40 mg (N=4) n (%)	40 mg (N=4) (95% CI)
Best overall response in ATL					
	Status				
	CR	0 (0.0)		0 (0.0)	
	PR	0 (0.0)		3 (75.0)	
	SD	1 (100.0)		1 (25.0)	
	PD	0 (0.0)		0 (0.0)	
	Response rate				
	CR	0 (0.0)	(0.00, 97.50)	0 (0.0)	(0.00, 60.24)
	CR or PR	0 (0.0)	(0.00, 97.50)	3 (75.0)	(19.41, 99.37)
	CR, PR or SD	1 (100.0)	(2.50, 100.00)	4 (100.0)	(39.76, 100.00)

Source: Table 14.3.4.2 in CSR of Study HBI-8000-201
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
ATL = adult T-cell lymphoma; CI = confidence interval; CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
95% exact binomial confidence interval.
Patients with no tumor assessment evaluation are considered non-responders.

2.7.3.3.2.2 完全奏効率

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

最良総合効果が CR 又は CRu であった被験者の割合を完全奏効率とした。

IOERC 評価による完全奏効率は 4.3%（23 例中 1 例、95%CI：0.1～21.9）であった（付録 1 表 2.7.3.6-12）。

治験担当医師評価による完全奏効率は 8.7%（23 例中 2 例、95%CI：1.1～28.0）であった（付録 1 表 2.7.3.6-13）。

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

有効性の評価項目ではないが、完全奏効率（治験担当医師評価による CR）は 40 mg 及び 30 mg コホート全体で 0%であった（表 2.7.3.3-6）。

2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間（PFS）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

PFS は IOERC 評価（副次的評価項目）及び治験担当医師評価（探索的評価項目）から得られたパラメータに基づき算出した。

IOERC 評価による PFS の中央値は 7.6 週（95%CI：3.4～32.1）［1.7 ヵ月（95%CI：0.8～7.4）］であった（表 2.7.3.3-7）。PFS の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.3-1 に示した。17 例（73.9%）に 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。

治験担当医師評価による PFS の中央値は 7.6 週（95%CI：3.0～32.1）［1.7 ヵ月（95%CI：0.7～7.4）］であった（付録 1 表 2.7.3.6-14）。

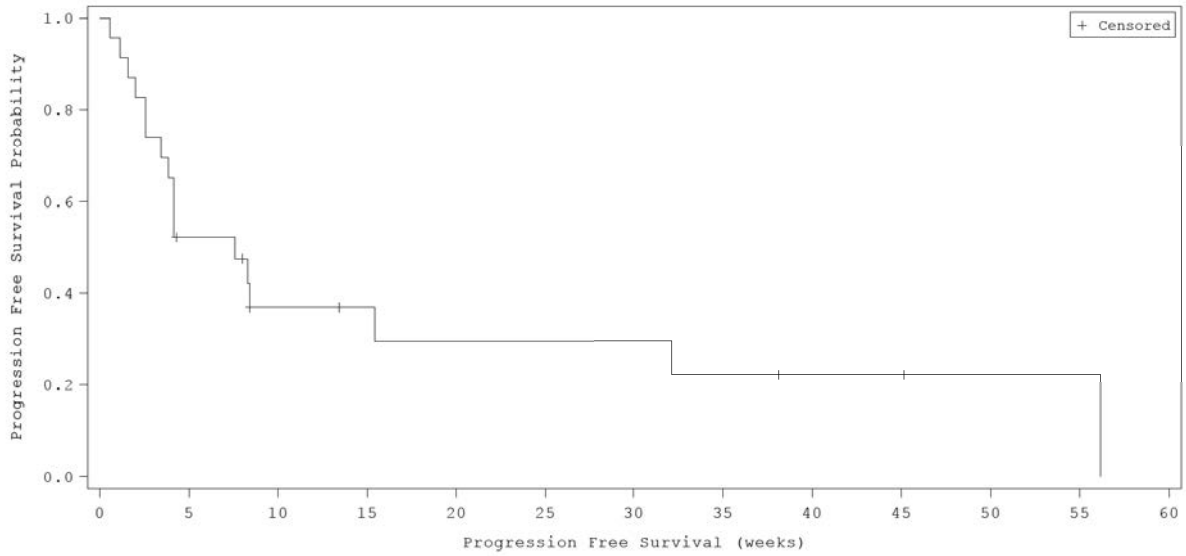
ATL サブセット（再発、再燃、難治性、不確定、及び再発又は再燃）別の PFS を付録 1 表 2.7.3.6-15 に示した。

表 2.7.3.3-7 無増悪生存期間（210 試験）（PPS）

	Event/Statistics	40 mg (N=23)	
Number of subjects, n (%)	Censored	6 (26.1%)	
	Any event	17 (73.9%)	
	Disease Progression	17 (73.9%)	
	Death	0 (0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	7.6	(3.4, 32.1)
Progression-Free Survival (months)	Median (95% CI)	1.7	(0.8, 7.4)

Source: Table 14.3.4.4 and Table 14.3.5.29 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set
CI = confidence interval; PD = progressive disease.
Median of progression-free survival is estimated from Kaplan-Meier method.
95% confidence interval is calculated based on log-log transformation.
Disease progression is defined as PD confirmed by Independent Overall Efficacy Committee.
Data cut-off date: [redacted]

図 2.7.3.3-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.4.4 in CSR of Study HBI-8000-210
Data cut-off date: [redacted]

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では PFS は解析しなかった。

2.7.3.3.2.4 奏効期間（DOR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

DOR は IOERC 評価（副次的評価項目）及び治験担当医師評価（探索的評価項目）から得られたパラメータに基づき算出した。

IOERC 評価による DOR の中央値は 28.1 週（95%CI : 11.4～40.0）[6.5 ヵ月（95%CI : 2.6～9.2）]であった（表 2.7.3.3-8）。奏効がみられた 7 例中 3 例（42.9%）に PD が確認され、4 例（57.1%）が打ち切りとなった。DOR の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.3-2 に示した。

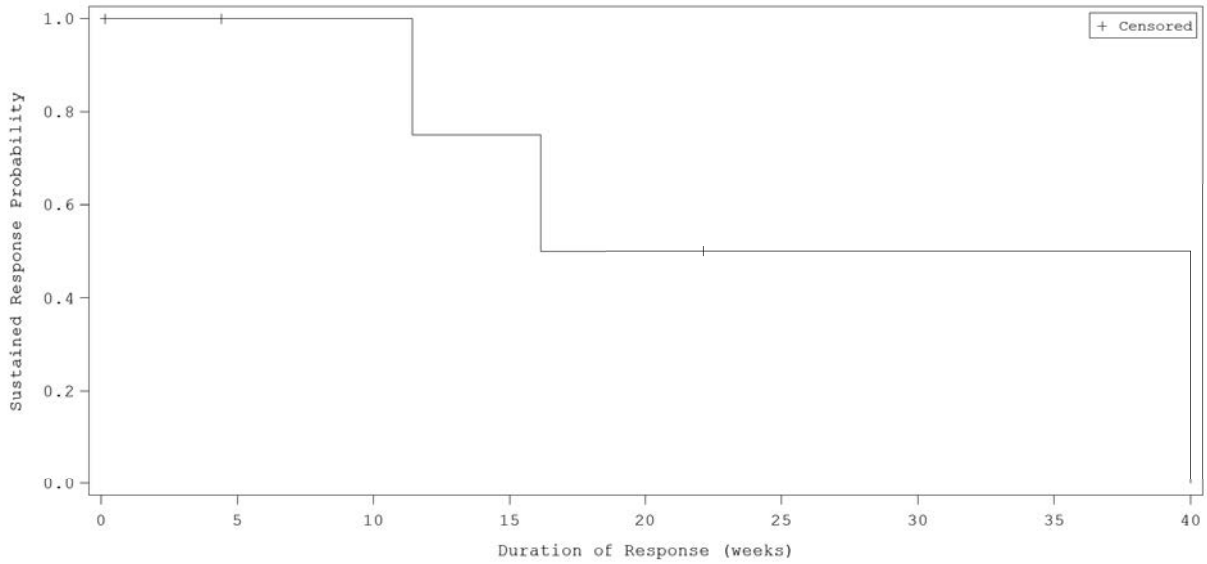
治験担当医師評価による DOR の中央値は 24.1 週（95%CI：11.4～24.3）［5.6 ヵ月（95%CI：2.6～5.6）］であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.3.5.15, Table 14.3.5.35）。

表 2.7.3.3-8　奏効期間（210 試験）（PPS）

	Event/Statistics	40 mg (N=23)	
The number of subjects with CR, CRu or PR, n(%)		7 (30.4%)	
	Censored	4 (57.1%)	
	Any event	3 (42.9%)	
	Disease Progression	3 (42.9%)	
	Death	0 (0.0%)	
Duration of Response (weeks)	Median (95% CI)	28.1	(11.4, 40.0)
Duration of Response (months)	Median (95% CI)	6.5	(2.6, 9.2)

Source: Table 14.3.4.5 and Table 14.3.5.30 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects with either CR, CRu or PR in the analysis data set.
CI = confidence interval; CR = complete response; CRu = unconfirmed complete response; PD = progressive disease; PR = partial response.
Median of duration of response is estimated from Kaplan-Meier method.
95% confidence interval is calculated based on log-log transformation.
Disease progression is defined as PD confirmed by Independent Overall Efficacy Committee.
Data cut-off date: [redacted]

図 2.7.3.3-2　奏効期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.4.5 in CSR of Study HBI-8000-210
Data cut-off date: [redacted]

(2)　日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では DOR は解析しなかった。

2.7.3.3.2.5 全生存期間（OS）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

データカットオフ日までに 12 例（52.2%）の死亡が報告され、11 例（47.8%）が最後の生存確認日で打ち切りとなった。OS の中央値は 52.7 週（95%CI：9.3～78.3）［12.1 ヵ月（95%CI：2.1～18.0)］であった（表 2.7.3.3-9)。OS の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.3-3 に示した。

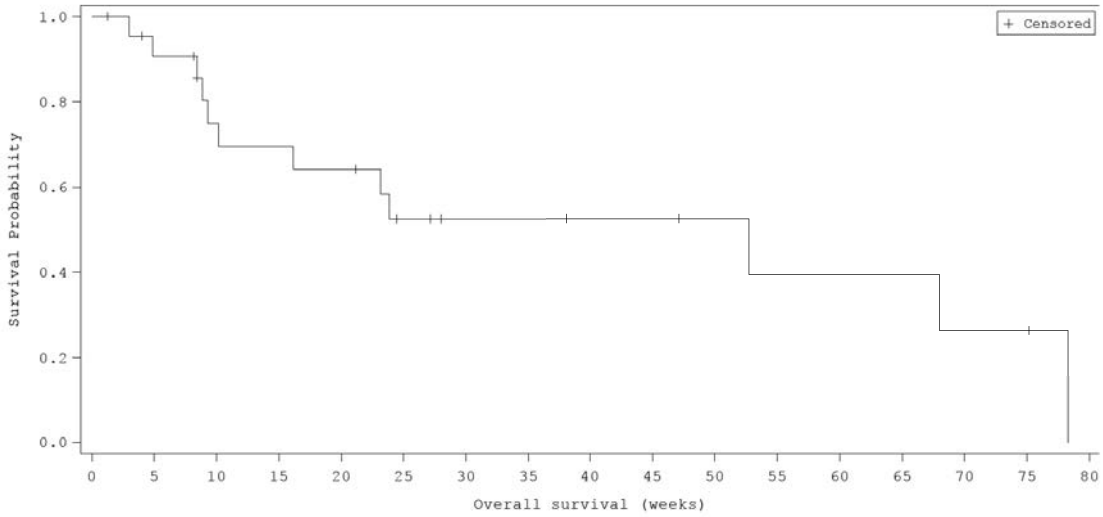
再発、再燃、及び難治性 ATL 別の OS の中央値は、それぞれ 52.7 週（95%CI：16.1～52.7）［12.1 ヵ月（95%CI：3.7～12.1)］、68.0 週（95%CI：8.9～78.3）［15.6 ヵ月（95%CI：2.0～18.0)］、及び 10.1 週（95%CI：4.9～－）［2.3 ヵ月（95%CI：1.1～－)］であった（付録 1 表 2.7.3.6-16)。

表 2.7.3.3-9 全生存期間（210 試験）（PPS）

	Event/Statistics	40 mg (N=23)	
Number of subjects, n (%)	Censored	11 (47.8%)	
	Death	12 (52.2%)	
Overall survival (weeks)	Median (95% CI)	52.7	(9.3, 78.3)
Overall survival (months)	Median (95% CI)	12.1	(2.1, 18.0)

Source: Table 14.3.5.1.1 and Table 14.3.5.31 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
CI = confidence interval.
Median of overall survival is estimated from Kaplan-Meier method.
95% confidence interval is calculated based on log-log transformation.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

図 2.7.3.3-3 全生存期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.5.1.1 in CSR of Study HBI-8000-210
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では OS は解析しなかった。

2.7.3.3.2.6 病勢コントロール率（DCR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

IOERC 評価による DCR（CR、CRu、PR 又は SD の割合）は 52.2%（23 例中 12 例、95%CI：30.6～73.2）であった（表 2.7.3.3-10）。

治験担当医師評価に基づく DCR は IOERC 評価結果と同様であった（付録 1 表 2.7.3.6-17）。

再発 ATL を有する被験者 5 例中 1 例、再燃 13 例中 2 例、難治性 5 例中 2 例で SD が認められた。それぞれの DCR は、再発 100.0%（5 例中 5 例）、再燃 38.5%（13 例中 5 例）、及び難治性 40.0%（5 例中 2 例）であった（付録 1 表 2.7.3.6-10）

表 2.7.3.3-10 病勢コントロール率（210 試験）（PPS）

Response	Status/ Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Best overall response	Disease Control Rate (CR, CRu, PR or SD)	12 (52.2%)	(30.6, 73.2)
	Status		
	CR	1 (4.3%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	6 (26.1%)	
	SD	5 (21.7%)	
	PD	11 (47.8%)	

Source: Table 14.3.5.16 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set
CI = confidence interval; CR = complete response; CRu = unconfirmed complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
95% exact binomial confidence interval.
Disease control rate is defined as proportion of subjects with best overall response of CR, CRu, PR or SD.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

有効性の評価項目ではないが、治験担当医師評価による DCR（CR、PR 又は SD の割合）は、40 mg コホート及び 30 mg コホートの ATL を有する被験者全体で 100.0%であった（表 2.7.3.3-6）。

2.7.3.3.2.7 節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

IRR により確認された節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化の平均値（標準偏差、以降同様）は−83.4（1009.5） mm^2 であり、ベースラインからの最大変化率の平均値は−7.27（73.22）%であった（表 2.7.3.3-11）。

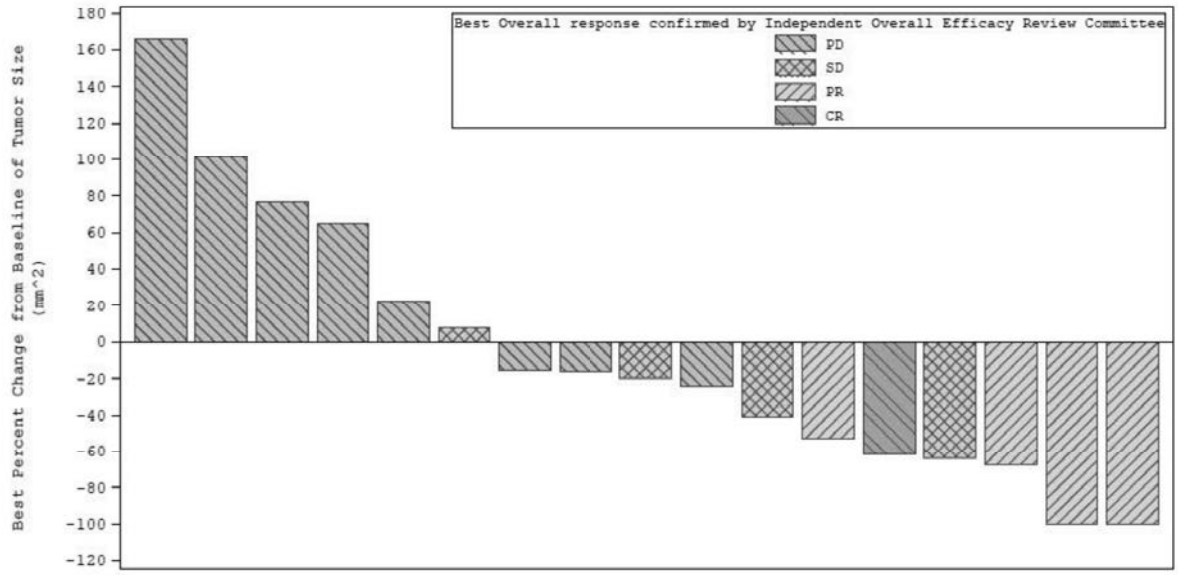
IRR により確認された節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化の中央値（最小値～最大値、以降同様）は−157.0 mm^2（−1300～2191 mm^2）であり、ベースラインからの最大変化率の中央値は−19.68%（−100.0%～165.5%）であった。Waterfall plot 及び Spider plot をそれぞれ図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示した。

表 2.7.3.3-11 独立画像判定による節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化（210 試験）（PPS）

Total Tumor Size of Nodal and Extranodal Target Lesion (mm^2)	Statistic	40 mg (N=23)
Baseline	n	17
	Mean	1231.4
	SD	1066.0
	Median	1144.0
	Minimum	231
	Maximum	4365
Best Tumor Size at post-baseline	n	17
	Mean	1148.0
	SD	1343.3
	Median	671.0
	Minimum	0
	Maximum	4356
The Best Change from Baseline	n	17
	Mean	-83.4
	SD	1009.5
	Median	-157.0
	Minimum	-1300
	Maximum	2191
The Best Percent Change from Baseline (%)	n	17
	Mean	-7.27
	SD	73.22
	Median	-19.68
	Minimum	-100.0
	Maximum	165.5

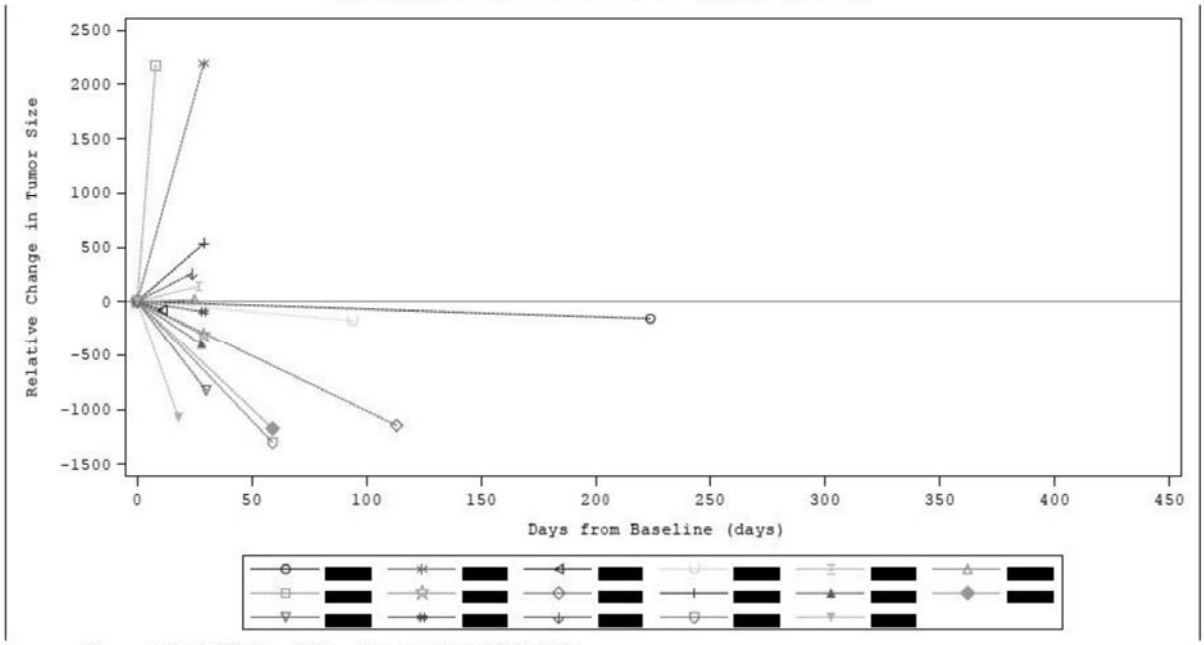
Source: Table 14.3.5.18 in CSR of Study HBI-8000-210
IRR = Independent Radiologist Review; SD = standard deviation.
This analysis included tumor sizes assessed by IRR, in the event when tumor sizes were not provided by IRR, investigator-assessed tumor sizes were used instead.
Best change from baseline in tumor size is defined as the maximum reduction in the change of total tumor size of nodal and extranodal target lesions up to End of Treatment.
Only subjects with post baseline nodal and extranodal target lesion assessment are presented in this table.
Data cut-off date: [redacted]

図 2.7.3.3-4 独立画像判定による節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.5.18.1 in CSR of Study HBI-8000-210
IRR = Independent Radiologist Review.
Best change from baseline in tumor size is defined as the maximum reduction in the change of total tumor size of nodal and extranodal target lesions up to End of Treatment.
This figure presented tumor sizes assessed by IRR, in the event when tumor sizes were not provided by IRR, investigator-assessed tumor sizes were used instead.
Only subjects with post baseline nodal and extranodal target lesion assessment are presented in this figure.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

図 2.7.3.3-5 独立画像判定による節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化の Spider Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.5.18.2 in CSR of Study HBI-8000-210
IRR = Independent Radiologist Review.
This figure presented tumor sizes assessed by IRR, in the event when tumor sizes were not provided by IRR, investigator-assessed tumor sizes were used instead.
Only subjects with post baseline nodal and extranodal target lesion assessment are presented in this figure.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、節性／節外性標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化は解析しなかった。

2.7.3.3.2.8 皮膚病変の modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）スコア

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

ベースラインスコアを有する 8 例について、皮膚病変の mSWAT スコアを治験担当医師が評価した。mSWAT スコアのベースラインからの最大変化の平均値（標準偏差、以降同様）は−12.651（18.518）であり、ベースラインからの最大変化率の平均値は−51.57%（62.44）であった（表 2.7.3.3-12）。mSWAT スコアのベースラインからの最大変化の中央値（最小値～最大値、以降同様）は−7.450（−50.50～6.45）であり、ベースラインからの最大変化率の中央値は−89.83%（−100.0%～44.4%）であった。

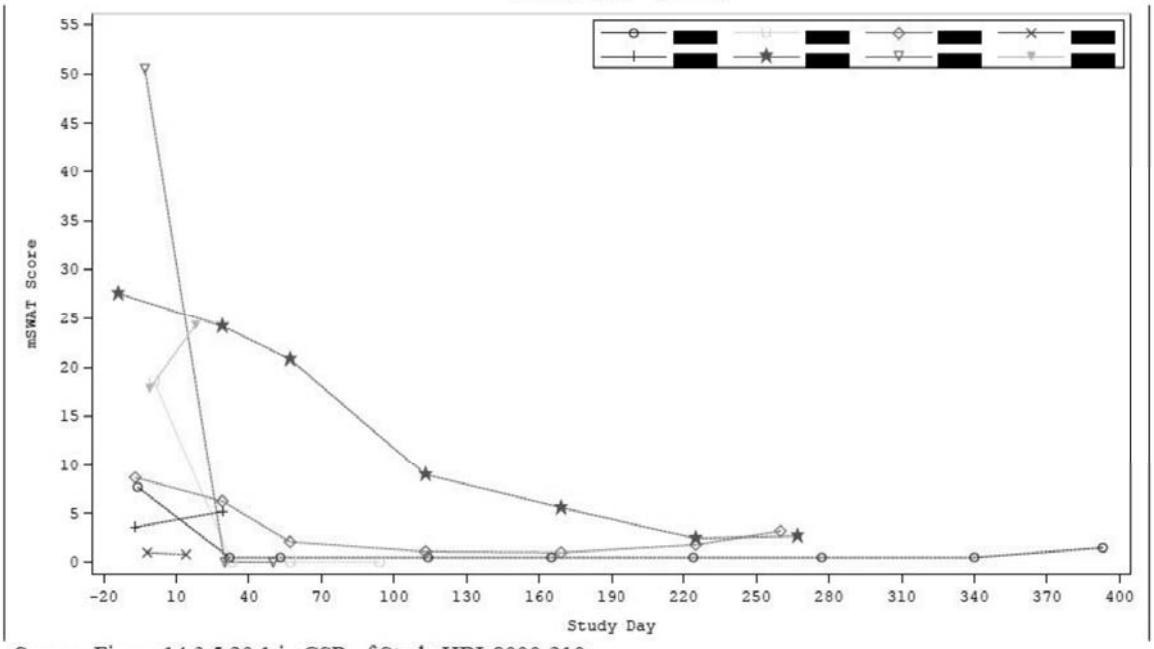
被験者ごとの mSWAT スコアの推移を図 2.7.3.3-6 に示した。被験者ごとの mSWAT スコアのベースラインからの最大変化率の Spider plot を図 2.7.3.3-7 に示した。

表 2.7.3.3-12 治験担当医師による評価に基づく皮膚病変の mSWAT スコアのベースラインからの最大変化（210 試験）（PPS）

mSWAT score	Statistic	40 mg (N=23)
Baseline	n	8
	Mean	16.931
	SD	16.162
	Median	13.275
	Minimum	1.00
	Maximum	50.50
Best Score at post-baseline	n	8
	Mean	4.280
	SD	8.271
	Median	0.900
	Minimum	0.00
	Maximum	24.30
The Best Change from Baseline	n	8
	Mean	-12.651
	SD	18.518
	Median	-7.450
	Minimum	-50.50
	Maximum	6.45
The Best Percent Change from Baseline (%)	n	8
	Mean	-51.57
	SD	62.44
	Median	-89.83
	Minimum	-100.0
	Maximum	44.4

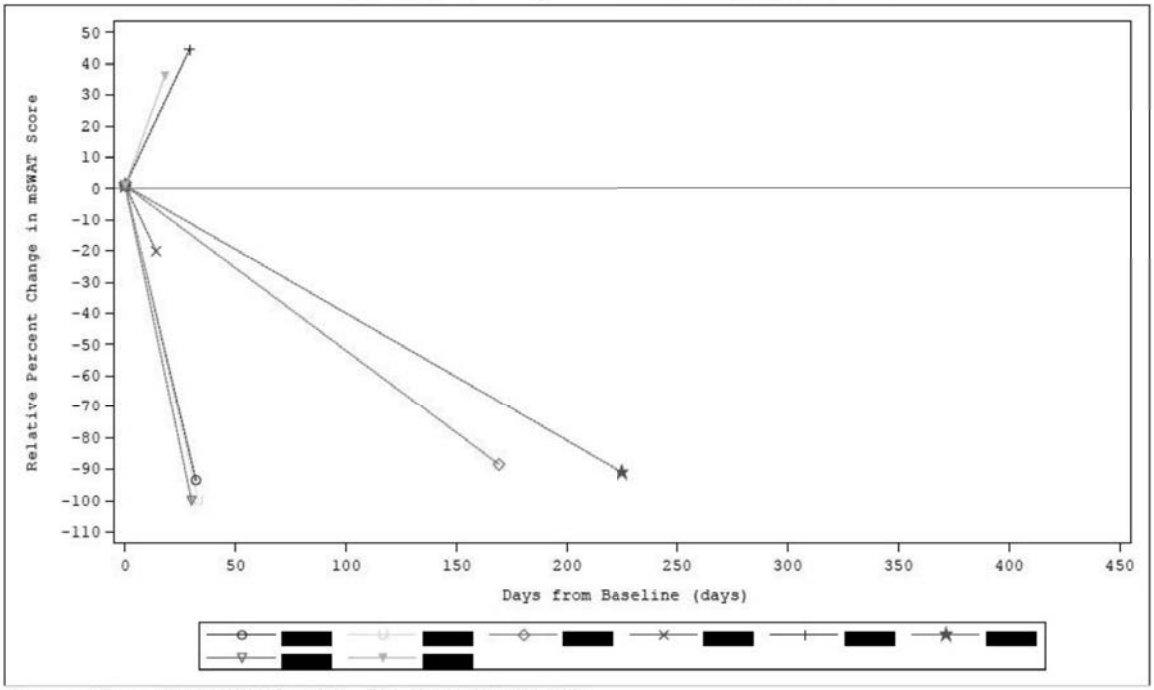
Source: Table 14.3.5.20 in CSR of Study HBI-8000-210
mSWAT = modified Severity-Weighted Assessment Tool; SD = standard deviation.
Only subjects who had skin lesion identified at screening are included in this analysis.
Best change from baseline in mSWAT score is defined as the maximum reduction in the change in mSWAT score up to End of Treatment.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

図 2.7.3.3-6 治験担当医師による評価に基づく皮膚病変の mSWAT スコアの被験者別推移（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.5.20.1 in CSR of Study HBI-8000-210
mSWAT = modified Severity-Weighted Assessment Tool.
Only subjects who had skin lesion identified at screening are included in this figure.
Data cut-off date: [redacted]

図 2.7.3.3-7 治験担当医師による評価に基づく皮膚病変の mSWAT スコアのベースラインからの最大変化率の Spider Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.5.20.3 in CSR of Study HBI-8000-210
mSWAT = modified Severity-Weighted Assessment Tool.
Only subjects who had skin lesion identified at screening are included in this figure.
Data cut-off date: [redacted]