(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では mSWAT スコアの変化は解析しなかった。

2.7.3.3.2.9 標的病変、皮膚病変、末梢血病変における腫瘍縮小効果 – すべての病変を含む総合効果

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

測定可能な節性／節外性標的病変が認められた 20 例のうち、IRR 評価／IOERC 判定により CR、CRu 及び PR と判定されたのはそれぞれ 4 例、0 例及び 2 例であり、ORR（CR、CRu 又は PR）は 30.0%（20 例中 6 例、95%CI：11.9～54.3）であった（表 2.7.3.3-13）。

皮膚病変が認められた 8 例のうち、治験担当医師評価／IOERC 判定により CR 及び PR と判定されたのはそれぞれ 2 例及び 3 例であり、ORR（CR 又は PR）は 62.5%（8 例中 5 例、95%CI：24.5～91.5）であった。

末梢血病変が認められた 5 例のうち、治験担当医師評価／IOERC 判定により CR 及び PR と判定されたのはそれぞれ 2 例及び 3 例であり、ORR（CR 又は PR）は 60.0%（5 例中 3 例、95%CI：14.7～94.7）であった。

治験担当医師評価による腫瘍縮小効果は、IOERC 評価と同様であった（付録 1 表 2.7.3.6-18）。

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）

		40 mg	
Lesion	Status/Response rate	n(%)	(95%CI)
Measurable Nodal and Extranodal Target Lesion Response (N=20)	Objective Response Rate (CR, CRu or PR)	6 (30.0%)	(11.9, 54.3)
	Status		
	CR	4 (20.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	2 (10.0%)	
	SD	7 (35.0%)	
	PD	4 (20.0%)	
	NA	3 (15.0%)	
Skin Lesion Response (N=8)	Objective Response Rate (CR or PR)	5 (62.5%)	(24.5, 91.5)
	Status		
	CR	2 (25.0%)	
	PR	3 (37.5%)	
	SD	1 (12.5%)	
	PD	2 (25.0%)	
	NA	0 (0.0%)	
Peripheral Blood Lesion Response (N=5)	Objective Response Rate (CR or PR)	3 (60.0%)	(14.7, 94.7)
	Status		
	CR	1 (20.0%)	
	PR	2 (40.0%)	
	SD	1 (20.0%)	
	PD	1 (20.0%)	
	NA	0 (0.0%)	

Source: Table 14.3.5.21 in CSR of Study HBI-8000-210
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in respective lesion assessment within the analysis set.
CI = confidence interval; CR = complete response; CRu = unconfirmed complete response; PD = progressive disease; PR =

partial response; SD = stable disease; NA = not applicable.
95% exact binomial confidence interval.
Subjects who had peripheral blood lesion response assessment are included in this analysis. However subject [redacted] did not have scheduled lab assessment post baseline.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

30 mg コホート及び 40 mg コホートの ATL を有する個々の被験者について、節性／節外性病変、皮膚病変、末梢血病変での有効性を治験担当医師が評価した結果、5 例中 4 例にいずれかの病変での奏効が認められた（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.5.3, Listing 16.2.5.5）。

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

2.7.3.3.2.10 新病変評価

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

治験担当医師評価において、新病変が 1 つ以上認められた被験者は 8 例（34.8%）であった。そのうち、リンパ節に新病変が認められた被験者が 3 例（13.0%）、リンパ節以外に新病変が認められた被験者が 5 例（21.7%）であった（表 2.7.3.3-14）。

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）

		40 mg (N=23)
Number of subjects with at least one new lesion	n (%)	8 (34.8%)
New lesion - lymph node	n (%)	3 (13.0%)
New lesion - Non-lymph node	n (%)	5 (21.7%)

Source: Table 14.3.5.23 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.
New lesions identified up to survival follow up period are also included in this table.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験で新病変は報告されなかった。

2.7.3.3.2.11 奏効までの期間（TTR）

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

IOERC 評価による TTR の中央値は 13.4 週（95%CI：4.1～16.1）であった（表 2.7.3.3-15）。TTR の Kaplan-Meier plot を図 2.7.3.3-8 に示した。

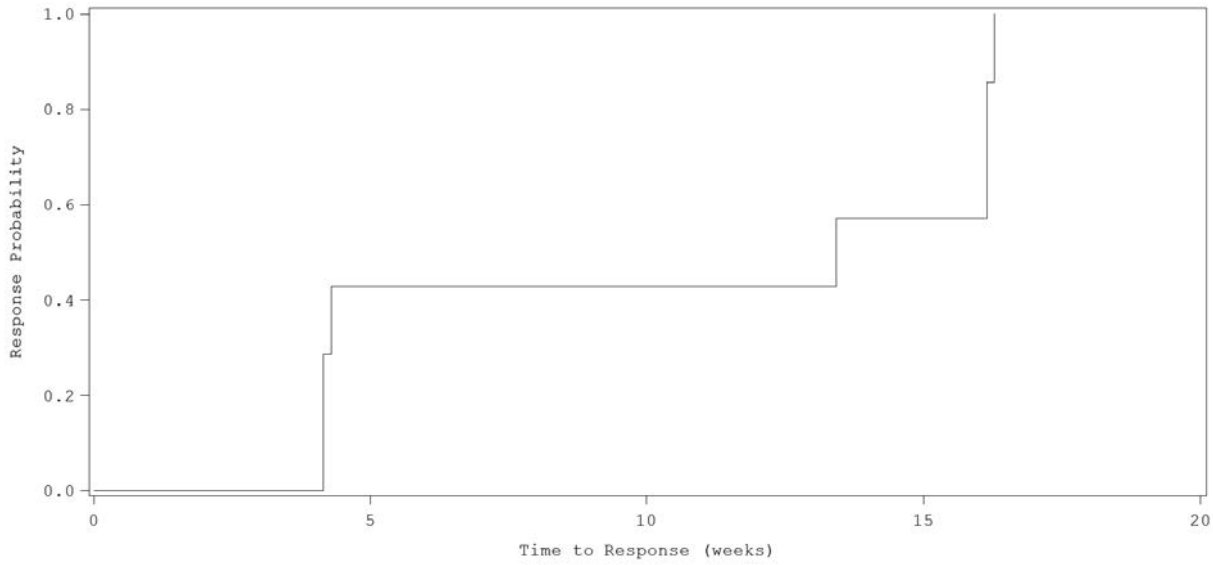
治験担当医師評価による TTR の中央値は 6.3 週（95%CI：4.1～16.1）であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.3.5.25）。

表 2.7.3.3-15 奏効までの期間（210 試験）（PPS）

	Event/Statistics	40 mg (N=23)	
The number of subjects with CR, CRu or PR (n)		7	
Time to Response (weeks)	Median (95% CI)	13.4	(4.1, 16.1)

Source: Table 14.3.5.24 in CSR of Study HBI-8000-210
CI = confidence interval; CR = complete response; CRu = unconfirmed complete response; PR = partial response.
Median of time to response is estimated from Kaplan-Meier method.
95% confidence interval is calculated based on log-log transformation.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

図 2.7.3.3-8 奏効までの期間の Kaplan-Meier Plot（210 試験）（PPS）



Source: Figure 14.3.5.24 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 TTR は解析しなかった。

2.7.3.3.2.12 異常リンパ球数

(1) 日本人第 2b 相試験（210 試験）

ベースライン時の末梢血評価を有する被験者における異常リンパ球数（絶対数）を 5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Table 14.3.5.26 に示した。

ベースライン時に 5 例に異常リンパ球が認められた。ほとんどの検査時点で、本薬の投与を継続していた被験者の異常リンパ球数の平均値はベースラインより減少した。

- サイクル 2 の 1 日目（3 例）：平均値−2.5910 × 10^9/L（標準偏差 2.4647）、中央値−1.3000 × 10^9/L
- サイクル 3 の 1 日目（2 例）：平均値−0.6910 × 10^9/L（標準偏差 0.1541）、中央値−0.6910 × 10^9/L
- 治療終了時（4 例）：平均値 0.6798 × 10^9/L（標準偏差 5.3675）、中央値−0.4040 × 10^9/L.

(2) 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では異常リンパ球数は解析しなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

210 試験の ORR についてのみ部分集団解析を行った。

2.7.3.3.3.1 部分集団別の客観的奏効率（210 試験）

以下の患者背景で ORR 部分集団解析を行った。

- 性別：男性、女性
- 年齢別：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上
- ベースライン時の ECOG PS 別：0、1、2
- ATL サブセット別：再発、再燃、難治性、不確定、再発又は再燃
- 前治療のレジメン数別：3 レジメン未満、3 レジメン以上
- 直近のがん治療（全身化学療法）別：化学療法のみ（モガムリズマブ及びレナリドミドを除く）、モガムリズマブ併用、モガムリズマブ単独、レナリドミド単独
- 過去のモガムリズマブ治療：併用、単独
- 直近のがん治療からの期間別：3 ヵ月未満、3 ヵ月以上

各部分集団解析の要約を付録 1 表 2.7.3.6-3～表 2.7.3.6-11 に示した。

部分集団解析の結果、高い奏効又は奏効率を示した部分集団は、急性型 ATL を有する被験者、直近の全身化学療法で効果がみられた被験者（再発 ATL）、直近のがん治療でモガムリズマブを含む治療を受けた被験者、直近のがん治療から本薬の初回投与までの期間が 3 ヵ月以上であった被験者、及び前治療のレジメン数が 3 レジメン未満の被験者であった。

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（付録 1 表 2.7.3.6-10）。難治性を除いた、再発又は再燃 ATL を有する被験者の ORR は 38.9%（18 例中 7 例、95%CI：17.3～64.3）であった。

さらに、本薬の治療成績が SD であった被験者からも、本薬の臨床的ベネフィットが示唆された。再発又は再燃 ATL を有する被験者 18 例のうち、奏効がみられた 7 例のほか、3 例が SD を示した。難治性 ATL を有する被験者では、付録 1 表 2.7.3.6-10 に示すように 5 例中 2 例が SD を示した。これらの SD を示した難治性症例では、1 例で異常リンパ球数（絶対数）の減少が観察され、もう 1 例ではリンパ節の二方向積和（SPD）の減少が観察された（表 2.7.3.3-16）。これら 2 例に対する本薬の投与期間はそれぞれ 42 日間及び 56 日間であった。さらに、難治性 ATL を有する 1 例の PD 症例で、リンパ節の SPD が 15.6%減少していた。

表 2.7.3.3-16　難治性 ATL を有する被験者での反応（210 試験）

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

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

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（モガムリズマブ及びレナリドミドを除く）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、直近のがん治療でレナリドミドが投与された 3 例では、本薬による奏効は認められなかったが、2 例（66.7%）は本薬投与中の最良総合効果が SD であった。

過去のモガムリズマブ治療別の ORR は、併用療法経験のある被験者で 45.5%（11 例中 5 例）、単独治療経験のある被験者で 16.7%（12 例中 2 例）であった。

直近のがん治療終了から本薬投与開始までの期間別の ORR は、3 ヵ月以上で 63.6%（11 例中 7 例）であったが、3 ヵ月未満では 0%（12 例中 0 例）であった。

ベースライン時の ECOG PS 別の ORR は、0 で 50.0%（12 例中 6 例）、1 で 10.0%（10 例中 1 例）、2 で 0%（1 例中 0 例）であった。

被験者数は限られるものの、部分集団解析では様々な部分集団において腫瘍縮小効果が認められた。

上述の予め規定した部分集団のほか、レナリドミド治療歴を有する被験者 5 例について検討した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.4.4）。これらの被験者はすべて 4 レジメン以上の前治療歴を有しており、うち 3 例は難治性であり、直近のがん治療でレナリドミドが投与されていた。本薬の有効性を IOERC が評価した結果、3 例が最良総合効果として SD を示し、PR の基準を満たしていないものの、リンパ節の SPD 又は異常リンパ球数（絶対数）の減少を示した。また、これら SD 症例のうち 1 例は、治験担当医師評価で PR と判定された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ツシジノスタット（chidamide）は、中国において、2014 年に再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の治療に対して 30 mg 週 2 回投与が承認され、2019 年に局所進行性又は転移性乳がんの治療に対してアロマターゼ阻害剤との併用で 30 mg 週 2 回投与が承認された。

PTCL 患者を対象とした試験（TG0902CDM 試験、5.3.5.4-3 及び 5.3.5.4-4）を含め、中国で実施された複数の第 2 相試験において 150 人以上の被験者に本薬が投与され、30 mg 週 2 回の開始用量を支持する有効性及び安全性データが得られていた。

中国での試験成績に基づいて、本邦では、ATL を含む NHL を有する成人患者を対象とした第 1 相試験（201 試験）の開始用量として、30 mg 週 2 回投与が選択された。

201 試験に組み入れられた ATL を有する被験者 5 例において、奏効率は 60%、DCR は 100%であった。40 mg 週 2 回投与を受けたされた被験者では、奏効率は 75.0%であった。40 mg コホートで 2 件の DLT が発現したが、いずれも標準的な治療で管理可能であったことから、40 mg の週 2 回投与は忍容であると考えられた。ATL 以外の NHL を有する被験者も含めた本試験の結果から、データモニタリング委員会（DMC）／安全性モニタリング委員会（SMC）は日本人患者に本薬を週 2 回投与する場合の最大耐量（MTD）を 40 mg と決定した。

第 1 相 201 試験で、日本人患者に本薬 40 mg を週 2 回投与したときの有効性シグナル及び忍容性が確認できたため、DMC/SMC の意見に基づき、第 2 相 210 試験の用法・用量として 40 mg 週 2 回投与が推奨された。第 2 相試験では、再発又は難治性 ATL を有する被験者 23 例（全例がモガムリズマブ治療歴を有した）に本薬 40 mg が週 2 回投与され、その ORR は 30.4%であった。再発又は再燃 ATL を有する被験者 18 例でみたときの ORR は 38.9%であった。

本薬 40 mg 週 2 回を通常の食事後に経口投与したときの忍容性は良好であった。有害事象は、標準治療及び用量調節のガイドラインに従うことで管理可能であった。

日本人の再発又は難治性 ATL 患者に対して推奨される本薬の用法・用量は、40 mg 週 2 回食後経口投与である。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

210 試験のデータカットオフ時点（20■ 年■ 月■ 日）では、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）］、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（2.7.3.3.2.3 項及び 2.7.3.3.2.4 項）。OS の中央値は 52.7 週（95%CI：9.3～78.3 週）［12.1 ヵ月（95%CI：2.1～18.0 ヵ月）］であった（2.7.3.3.2.5 項）。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 付録 1 その他の有効性の表（210 試験）

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）

	Status/ Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Best Overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	8 (34.8%)	(16.4, 57.3)
	Status		
	CR	1 (4.3%)	
	CRu	1 (4.3%)	
	PR	6 (26.1%)	
	SD	4 (17.4%)	
	PD	11 (47.8%)	

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.
For subjects who do not have overall response assessment of CR, CRu, PR, SD or PD, the investigator response assessments of Clinical PD may be included as the best overall response.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

Subtype of ATL	Status/Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Acute ATL		13	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	6 (46.2%)	(19.2, 74.9)
	Status		
	CR	1 (7.7%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	5 (38.5%)	
	SD	2 (15.4%)	
	PD	5 (38.5%)	
Lymphoma ATL		8	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	1 (12.5%)	(0.3, 52.7)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	1 (12.5%)	
	SD	2 (25.0%)	
	PD	5 (62.5%)	
Unfavorable Chronic ATL		2	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	0 (0.0%)	(0.0, 84.2)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	0 (0.0%)	
	SD	1 (50.0%)	
	PD	1 (50.0%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype in the analysis set
ATL = Adult T-Cell Lymphoma; 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]

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）

Sex	Status/Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Male		15	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	2 (13.3%)	(1.7, 40.5)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	2 (13.3%)	
	SD	4 (26.7%)	
	PD	9 (60.0%)	
Female		8	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	5 (62.5%)	(24.5, 91.5)
	Status		
	CR	1 (12.5%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	4 (50.0%)	
	SD	1 (12.5%)	
	PD	2 (25.0%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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]

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）

Age (Years)	Status/Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
<65		1	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	1 (100.0%)	(2.5, 100.0)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	1 (100.0%)	
	SD	0 (0.0%)	
	PD	0 (0.0%)	
>=65 to <75		13	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	5 (38.5%)	(13.9, 68.4)
	Status		
	CR	1 (7.7%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	4 (30.8%)	
	SD	2 (15.4%)	
	PD	6 (46.2%)	
>=75		9	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	1 (11.1%)	(0.3, 48.2)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	1 (11.1%)	
	SD	3 (33.3%)	
	PD	5 (55.6%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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]

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）

		40 mg (N=23)	
Number of Regimens	Status/Response rate	n (%)	(95% CI)
Less than 3 regimens		11	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	5 (45.5%)	(16.7, 76.6)
	Status		
	CR	1 (9.1%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	4 (36.4%)	
	SD	1 (9.1%)	
	PD	5 (45.5%)	
3 or more regimens		12	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	2 (16.7%)	
	SD	4 (33.3%)	
	PD	6 (50.0%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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]

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）

Type of Last Immediate Prior Cancer Therapy	Status/Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Chemotherapy (excluding combination with mogamulizumab and lenalidomide)		6	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	1 (16.7%)	(0.4, 64.1)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	1 (16.7%)	
	SD	2 (33.3%)	
	PD	3 (50.0%)	
Mogamulizumab combination		8	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	4 (50.0%)	(15.7, 84.3)
	Status		
	CR	1 (12.5%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	3 (37.5%)	
	SD	1 (12.5%)	
	PD	3 (37.5%)	
Mogamulizumab monotherapy		6	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	2 (33.3%)	(4.3, 77.7)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	2 (33.3%)	
	SD	0 (0.0%)	
	PD	4 (66.7%)	
Lenalidomide		3	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	0 (0.0%)	(0.0, 70.8)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	0 (0.0%)	
	SD	2 (66.7%)	
	PD	1 (33.3%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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]

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 mg (N=23)	
Mogamulizumab Monotherapy	Status/Response rate	n (%)	(95% CI)
Mogamulizumab Monotherapy: Yes		12	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	2 (16.7%)	
	SD	3 (25.0%)	
	PD	7 (58.3%)	
Mogamulizumab Monotherapy: No		11	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	5 (45.5%)	(16.7, 76.6)
	Status		
	CR	1 (9.1%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	4 (36.4%)	
	SD	2 (18.2%)	
	PD	4 (36.4%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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.
Monotherapy is defined for subjects who had at least one mogamulizumab monotherapy as their prior cancer therapies.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

		40 mg (N=23)	
Mogamulizumab Combination	Status/Response rate	n (%)	(95% CI)
Mogamulizumab Combination: Yes		11	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	5 (45.5%)	(16.7, 76.6)
	Status		
	CR	1 (9.1%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	4 (36.4%)	
	SD	2 (18.2%)	
	PD	4 (36.4%)	
Mogamulizumab Combination: No		12	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	2 (16.7%)	
	SD	3 (25.0%)	
	PD	7 (58.3%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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.
Mogamulizumab combination therapy is defined for subjects who had at least one mogamulizumab combination therapy as their prior cancer therapies.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

Days from End of the Last Immediate Previous Treatment	Status/Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
< 3 months		12	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	0 (0.0%)	(0.0, 26.5)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	0 (0.0%)	
	SD	4 (33.3%)	
	PD	8 (66.7%)	
>=3 months		11	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	7 (63.6%)	(30.8, 89.1)
	Status		
	CR	1 (9.1%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	6 (54.5%)	
	SD	1 (9.1%)	
	PD	3 (27.3%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype 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]

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）

Relapsed, Recurrent, Refractory, or Undetermined ATL	Status/ Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Relapsed		5	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	4 (80.0%)	(28.4, 99.5)
	Status		
	CR	1 (20.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	3 (60.0%)	
	SD	1 (20.0%)	
	PD	0 (0.0%)	
Recurrent		13	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	3 (23.1%)	(5.0, 53.8)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	3 (23.1%)	
	SD	2 (15.4%)	
	PD	8 (61.5%)	
Refractory		5	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	0 (0.0%)	(0.0, 52.2)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	0 (0.0%)	
	SD	2 (40.0%)	
	PD	3 (60.0%)	
Undetermined		0	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	0 (0.0%))	-
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	0 (0.0%)	
	SD	0 (0.0%)	
	PD	0 (0.0%)	

Relapsed, Recurrent, Refractory, or Undetermined ATL	Status/ Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
Relapsed and Recurrent ATL		18	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	7 (38.9%)	(17.3, 64.3)
	Status		
	CR	1 (5.6%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	6 (33.3%)	
	SD	3 (16.7%)	
	PD	8 (44.4%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype in the analysis set.
ATL = adult T-cell lymphoma; 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.
Subjects with relapsed, recurrent, refractory and undetermined ATL are confirmed by Medical Expert.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

ECOG Performance Status	Status/ Response rate	40 mg (N=23) n (%)	(95% CI)
0		12	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	6 (50.0%)	(21.1, 78.9)
	Status		
	CR	1 (8.3%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	5 (41.7%)	
	SD	3 (25.0%)	
	PD	3 (25.0%)	
1		10	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	1 (10.0%)	(0.3, 44.5)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	1 (10.0%)	
	SD	2 (20.0%)	
	PD	7 (70.0%)	
2		1	
Best overall response	Objective Response rate (CR, CRu or PR)	0 (0.0%)	(0.0, 97.5)
	Status		
	CR	0 (0.0%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	0 (0.0%)	
	SD	0 (0.0%)	
	PD	1 (100.0%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in each subtype in the analysis set
CI = confidence interval; CR = complete response; CRu = unconfirmed complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
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]

表 2.7.3.6-12 完全奏効率（210 試験）（PPS）

	Status/Response rate	40 mg (N=23) n(%)	(95%CI)
Best overall response	Complete Response (CR or CRu)	1 (4.3%)	(0.1, 21.9)
	Status		
	CR	1 (4.3%)	
	CRu	0 (0.0%)	
	PR	6 (26.1%)	
	SD	5 (21.7%)	
	PD	11 (47.8%)	

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.
Complete response is defined as proportion of subjects with best overall response of CR or CRu.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

	Status/Response rate	40 mg (N=23) n(%)	(95%CI)
Best overall response	Complete Response (CR or CRu)	2 (8.7%)	(1.1, 28.0)
	Status		
	CR	1 (4.3%)	
	CRu	1 (4.3%)	
	PR	6 (26.1%)	
	SD	4 (17.4%)	
	PD	11 (47.8%)	

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.
Complete response is defined as proportion of subjects with best overall response of CR or CRu.
For subjects who do not have overall response assessment of CR, CRu, PR, SD or PD, the investigator response assessments of Clinical PD may be included as the best overall response.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

	Event/Statistics	40 mg (N=23)	
Number of subjects, n (%)	Censored	5(21.7%)	
	Any event	18(78.3%)	
	Clinical PD	5(21.7%)	
	Disease Progression	13(56.5%)	
	Death	0(0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	7.6	(3.0, 32.1)
Progression-Free Survival (months)	Median (95% CI)	1.7	(0.7, 7.4)

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 assessed by the investigator. Clinical PD is evaluated by investigator without imaging studies.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

	Event/Statistics	40 mg	
Relapsed ATL (N=5)			
Number of subjects, n(%)	Censored	3(60.0%)	
	Any event	2(40.0%)	
	Disease Progression	2(40.0%)	
	Death	0(0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	15.4	(8.4, 15.4)
Recurrent ATL (N=13)			
Number of subjects, n(%)	Censored	2(15.4%)	
	Any event	9(84.6%)	
	Disease Progression	9(84.6%)	
	Death	0(0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	4.1	(2.0, 32.1)
Refractory ATL (N=5)			
Number of subjects, n(%)	Censored	1(20.0%)	
	Any event	4(80.0%)	
	Disease Progression	4(80.0%)	
	Death	0(0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	4.1	(0.6, 8.3)
Undetermined ATL (N=0)			
Number of subjects, n(%)	Censored	0(0.0%)	
	Any event	0(0.0%)	
	Disease Progression	0(0.0%)	
	Death	0(0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	-	-
Relapsed and Recurrent ATL (N=18)			
Number of subjects, n(%)	Censored	5(27.8%)	
	Any event	13(72.2%)	
	Disease Progression	13(72.2%)	
	Death	0(0.0%)	
Progression-Free Survival (weeks)	Median (95% CI)	7.6	(2.6, 32.1)

n = number of subjects; % = percentages are calculated based on the number of subjects in the ATL category within the analysis set.
ATL = adult T-cell lymphoma; CI = confidence interval.
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 Review Committee.
Subjects with relapsed, recurrent, refractory and undetermined ATL are confirmed by Medical Expert.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

	Event/Statistics	40 mg	
Relapsed ATL (N=5)			
Number of subjects, n(%)	Censored	3(60.0%)	
	Death	2(40.0%)	
Overall survival (weeks)	Median (95% CI)	52.7	(16.1, 52.7)
Overall survival (months)	Median (95% CI)	12.1	(3.7, 12.1)
Recurrent ATL (N=13)			
Number of subjects, n(%)	Censored	6(46.2%)	
	Death	7(53.8%)	
Overall survival (weeks)	Median (95% CI)	68.0	(8.9, 78.3)
Overall survival (months)	Median (95% CI)	15.6	(2.0, 18.0)
Refractory ATL (N=5)			
Number of subjects, n(%)	Censored	2(40.0%)	
	Death	3(60.0%)	
Overall survival (weeks)	Median (95% CI)	10.1	(4.9, -)
Overall survival (months)	Median (95% CI)	2.3	(1.1, -)
Undetermined ATL (N=0)			
Number of subjects, n(%)	Censored	0(0.0%)	
	Death	0(0.0%)	
Overall survival (weeks)	Median (95% CI)	-	-
Overall survival (months)	Median (95% CI)	-	-
Relapsed and Recurrent ATL (N=18)			
Number of subjects, n(%)	Censored	9(50.0%)	
	Death	9(50.0%)	
Overall survival (weeks)	Median (95% CI)	52.7	(9.3, 78.3)
Overall survival (months)	Median (95% CI)	12.1	(2.1, 18.0)

n = number of subjects; % = percentages are calculated based on the number of subjects in the ATL category within the analysis set.
ATL = adult T-cell lymphoma; CI = confidence interval.
Median of overall survival is estimated from Kaplan-Meier method.
95% confidence interval is calculated based on log-log transformation.
Subjects with relapsed, recurrent, refractory and undetermined ATL are confirmed by Medical Expert.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

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	1 (4.3%)	
	PR	6 (26.1%)	
	SD	4 (17.4%)	
	PD	11 (47.8%)	

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.
For subjects who do not have overall response assessment of CR, CRu, PR, SD or PD, the investigator response assessments of Clinical PD may be included as the best overall response.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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）

		40 mg	
Lesion	Status/Response rate	n(%)	(95%CI)
Measurable Nodal and Extranodal Target Lesion Response (N=16)	Objective Response Rate (CR, CRu or PR)	6 (37.5%)	(15.2, 64.6)
	Status		
	CR	3 (18.8%)	
	CRu	1 (6.3%)	
	PR	2 (12.5%)	
	SD	5 (31.3%)	
	PD	5 (31.3%)	
Skin Lesion Response (N=8)	Objective Response Rate (CR or PR)	5 (62.5%)	(24.5, 91.5)
	Status		
	CR	2 (25.0%)	
	PR	3 (37.5%)	
	SD	1 (12.5%)	
	PD	2 (25.0%)	
Peripheral Blood Lesion Response (N=5)	Objective Response Rate (CR or PR)	3 (60.0%)	(14.7, 94.7)
	Status		
	CR	1 (20.0%)	
	PR	2 (40.0%)	
	SD	1 (20.0%)	
	PD	1 (20.0%)	

n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in respective lesion assessment within 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.
Subjects who had peripheral blood lesion response assessment are included in this analysis. However subject [redacted] did not have scheduled lab assessment post baseline.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.3.6.2 付録 2 選択・除外基準の比較

評価資料（210 試験及び 201 試験）の主な選択・除外基準を表 2.7.3.6-19 に示した。

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

210 試験	201 試験
選択基準	
HTLV-1 抗体が陽性の病理組織学的又は細胞学的に ATL と診断された患者	組織学的又は細胞学的に NHL と診断された患者
急性型、リンパ腫型、又は予後不良因子を有する慢性型の ATL 患者	（該当なし）
モガムリズマブ投与歴のある再発又は難治性疾患、あるい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を施行した後の再発又は難治性疾患で、患者に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患者
20 歳以上の男女	（210 試験に同じ）
ECOG PS が 0～2	（210 試験に同じ）
（該当なし）	以前に受けた化学療法、抗体又は放射線療法に関連するすべての毒性が Grade 1 以下（CTCAE v4.03）まで回復している患者。（例外：継続的に脱毛症がみられる患者では、CTCAE グレードに関係なく参加可能）
除外基準	
スクリーニング時に中枢神経系リンパ腫が認められた患者	中枢神経系浸潤の合併又は既往を有する、若しくは臨床的に疑われる患者
スクリーニング時に QTcF が>450 msec の男性、又は、QTcF が>470 msec の女性 先天性 QT 延長症候群、臨床的に重大な不整脈、うっ血性心不全（NYHA 分類 III 又は IV）の既往を有する患者、又は治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞を発症した患者	スクリーニング時に QTcF が>450 msec の男性、又は、QTcF が>470 msec の女性 QT 延長症候群、治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に慢性うっ血性心不全（NYHA 分類 III 又は IV）を発症した患者、心室性頻脈、心室細動、第 2～3 度の心ブロック、不安定狭心症、冠動脈形成又はステント留置、心筋梗塞、心筋症を有する患者

210 試験	201 試験
治験対象疾患以外の悪性腫瘍の既往を有する。ただし、根治目的の治療を受け、過去 5 年間に再発の徴候がみられていない場合は組入れ可能（下記に記載されている疾患を除く）。また、以下の悪性腫瘍の既往を有し、根治目的の治療を受け、過去 2 年間に再発の兆候がみられていない場合は組入れ可能 ● 皮膚基底細胞がん ● 皮膚有棘細胞がん ● 子宮頚部上皮内がん ● 乳房上皮内がん ● 組織検査で偶然見つかった前立腺がん（TNM 分類：T1a 又は T1b） ● 内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が行われた早期胃がん	悪性腫瘍の既往歴又は合併症を有する患者。ただし、無病期間 5 年以上の患者は組入れ可能。また、以下の悪性腫瘍の既往を有する患者で、当該腫瘍が完全に切除されて治療が成功している場合は組入れ可能。 ● 皮膚基底細胞がん ● 皮膚有棘細胞がん ● 子宮頚部上皮内がん ● 乳房上皮内がん ● 組織検査で偶然見つかった前立腺がん（TNM 分類：T1a 又は T1b） ● 内視鏡的粘膜切除術又は内視鏡的粘膜下層剥離術が行われた早期胃がん
同種幹細胞移植を受けた患者	（210 試験に同じ）
臓器移植を受けた患者（自家造血幹細胞移植を除く）	臓器移植を受けた患者
治験薬投与開始前 12 週間（84 日間）以内に自家幹細胞移植を受けた患者	（210 試験に同じ）
治験薬投与開始前 28 日以内の手術又は放射線治療	造血骨髄の≥30%に及ぶ広範囲を対象とする放射線療法歴を有する患者。ただし、自家骨髄移植の前処置として行われた全身照射は組入れ可能。
コントロール不良の併発感染を有する患者	（210 試験に同じ）
HBs 抗原が陽性又は HCV 抗体が陽性の患者。 B 型肝炎表面抗原が陰性であっても、B 型肝炎コア抗体、B 型肝炎表面抗体が陽性の場合には HBV DNA 検査（リアルタイム PCR 法）を実施する。HBV DNA 検査で陽性の患者は除外する。	（210 試験に同じ）
HIV 検査陽性の既往。又は既知の後天性免疫不全症候群の既往を有する患者	HIV 抗体の血清陽性の患者

ATL = 成人 T 細胞白血病リンパ腫; CTCAE = 有害事象共通用語規準; ECOG = 米国東海岸がん臨床試験グループ; HBV = B 型肝炎ウイルス; HCV = C 型肝炎ウイルス; HIV = ヒト免疫不全ウイルス; HTLV-1 = ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型; NHL = 非ホジキンリンパ腫; NYHA = ニューヨーク心臓協会; PCR = ポリメラーゼ連鎖反応; PS = パフォーマンスステータス; QTcF = Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔

2.7.3.6.3 付録 3 201 試験で用いた腫瘍縮小効果判定基準

210 試験で用いた腫瘍縮小効果判定基準を以下に記載する。基準のほとんどは両試験で共通している。両試験の基準の相違点を 2.7.3.6.3.5 項に要約した。

2.7.3.6.3.1 効果判定の方法

総合効果は、詳細な腫瘍縮小効果の評価（末梢血病変、皮膚病変、節性病変及び節外性病変）を含むスクリーニング時及び投与後の評価のほか、それ以降のサイクルの Day 1 に実施した末梢血病変及び皮膚病変の評価に基づいて評価した。節性病変及び節外性病変を評価するためのコンピュータ断層撮影（CT）などの画像検査は、4 週目と 8 週目の終了までに、及びサイクル 3 の Day 3 以降は 8 週間（±1 週間）ごとに実施した。ただし、被験者に PD の臨床徴候及び症状を認めた場合、又は許容できない毒性が発現した場合は、必要に応じて早期に腫瘍縮小効果を評価することとした。PD が記録される前に治験薬の投与を中止した被験者で、かつ治療終了時来院の時点で直近の腫瘍評価から 30 日超が経過している場合、腫瘍評価を治療終了時に実施するものとした。これらの被験者において、当該被験者が治験参加に対する同意を撤回しない限り、PD 又は新たながん治療の開始のいずれか早い方まで約 3 ヵ月（±2 週間）ごとに更なる腫瘍評価を実施することとした。

2.7.3.6.3.2 スクリーニング時の評価

スクリーニング時に、CT、血液学的検査［白血球数、リンパ球数（実数）、異常リンパ球数（%及び実数）］、及び骨髄検査（骨髄穿刺又は骨髄生検）により病変を評価した。また、消化管のリンパ腫病変が疑われる場合は内視鏡検査を実施し、必要に応じて生検も実施することとした。

すべての病変を、以下のいずれかに分類した。

- 効果判定の対象となる病変（以下、評価可能病変）
- 効果判定の対象とならない病変（以下、評価不能病変）

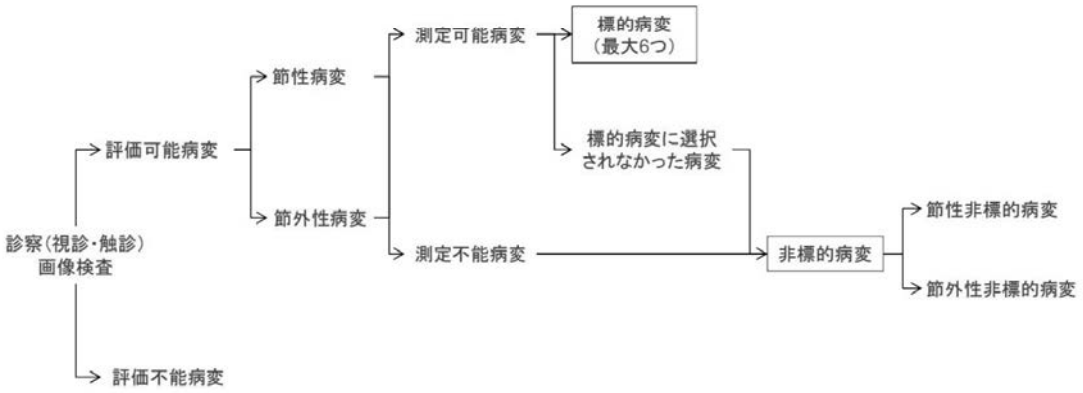
さらに、評価可能病変を以下のいずれかに分類した。

- 測定可能病変
- 測定不能病変

測定可能病変のうち、最大 6 つまでを選択して標的病変とした。

標的病変として選択しなかった測定可能病変及び測定不能病変を、非標的病変とした。

図 2.7.3.6-1 病変の選択



2.7.3.6.3.2.1 節性病変及び節外性病変の評価

節性病変及び節外性病変の評価は、修正した ATL の判定基準（Tsukasaki 基準）[Tsukasaki 2009] に従って実施した。

節性病変及び節外性病変は、以下のとおり定義した。

- 節性病変：リンパ節及びリンパ組織（扁桃、胸腺、脾臓及び小腸パイエル板）に発生したリンパ腫
- 節外性病変：非リンパ系臓器又は腫瘤に発生したリンパ腫

2.7.3.6.3.2.1.1 画像評価

投与開始前に、1 cm 以下のスライス厚で頚部、胸部、腹部及び骨盤部の CT 撮影（頚部については 5 mm 以下のスライス厚が望ましい）を行い、評価した。原則として造影 CT を実施することとした。ただし、造影剤による副作用の既往若しくは腎機能障害を有するなどの理由により被験者に対して造影 CT が実施できなかった場合、又は非造影でも当該被験者の病変部評価が可能と判断された場合は、単純 CT でも可とした。

また、病変の種類により、CT 以外の画像撮影による評価も必要と判断された場合は、他の画像撮影（例：MRI）を CT 検査に追加して実施してもよいこととした。

2.7.3.6.3.2.1.2 効果判定の対象になる病変（評価可能病変）の定義

スクリーニング時の CT 断面像で最大径（以下、長径）が 1.5 cm を超える節性病変（腫大リンパ節など）及び画像診断で経過を追跡できる節外性病変を、評価可能病変とした。

2.7.3.6.3.2.1.3 効果判定の対象にならない病変（評価不能病変）の定義

スクリーニング時の CT 断面像で長径が 1.5 cm 以下の節性病変及び画像診断で経過を追跡できない節外性病変を、評価不能病変とした。

2.7.3.6.3.2.1.4 測定可能病変の定義（節性病変及び節外性病変）

評価可能病変のうち、以下の条件のいずれも満たした病変を測定可能病変とした。

- CT 断面像で、病変の長径が 1.5 cm を超える。
- CT 断面像で、病変の長径及びその直交する 2 方向の径が明確に測定可能である。

2.7.3.6.3.2.1.5 測定不能病変の定義

評価可能病変のうち、以下の条件に該当した病変を測定不能病変とした。

- 腫大リンパ節：CT 断面像で、病変の長径が 1.5 cm を超えるが、長径及びその直交する 2 方向の径が明確に測定できない病変
- 節外性病変：画像診断で経過を追跡できたが、測定可能病変の定義を満たさない病変

2.7.3.6.3.2.1.6 標的病変の選択

標的病変は、節性病変か節外性病変かを問わず、以下に従って測定可能病変から選択した。

- 同一の測定方法で継続して正確に測定することに適していた病変を選択した。
- CT 断面像上、長径の大きい病変から順に最大 6 つまで選択した。測定可能病変が 6 つ未満の場合は、すべての測定可能病変を標的病変とした。

選択した標的病変について、それぞれ長径（cm）と直交する短径（cm）を測定し、両者の積（2 方向積；cm^2）を求めた。すべての標的病変の 2 方向積の和（cm^2）を算出し、スクリーニング時の 2 方向積和とした。

各標的病変の 2 方向積（cm^2）=長径（cm）× 直交する短径（cm）

スクリーニング時の 2 方向積和=2 方向積（標的病変 1）+ 2 方向積（標的病変 6）

2.7.3.6.3.2.1.7 非標的病変の定義及び選択

測定可能病変のうち、標的病変として選択されなかった病変及び測定不能病変を非標的病変とした。

非標的病変は節性の非標的病変（節性非標的病変）と節外性の非標的病変（節外性非標的病変）に分けて評価した。なお、消化管の内視鏡検査でリンパ腫病変が認められた場合は、当該病変を節外性の非標的病変として評価した。

2.7.3.6.3.2.2 皮膚病変の評価

皮膚の腫瘍病変を効果判定の対象として取り扱った。治験担当医師は、必要に応じて治験実施医療機関の皮膚専門医に助言を求めることとした。

皮膚病変の有無を視診で判断することが難しい場合は、生検を実施して病理組織学的な診断を行った。

皮膚病変は、mSWAT に準じて評価した。

2.7.3.6.3.2.2.1 Modified Severity-Weighted Assessment Tool による評価

人体の体表面積（BSA）全体を 100 とした場合の各部位の体表面積（%BSA）総計を表 2.7.3.6-20 及び図 2.7.3.6-2 に規定した（例：頭部 7、頚部 2、躯幹前部 13）。

部位ごとに、各病変タイプ（Patch、Plaque、腫瘤又は潰瘍）及び正常皮膚が占める%BSA を判定した後、病変タイプ別に全部位の%BSA を合計し、病変タイプごとの全体表面積に占める割合

（%TBSA）を算出した。さらに、病変タイプごとの%TBSA にそれぞれ重み付け係数を乗じ、これらの積を合計したもの（0～400）を mSWAT スコアとした（下式参照）。

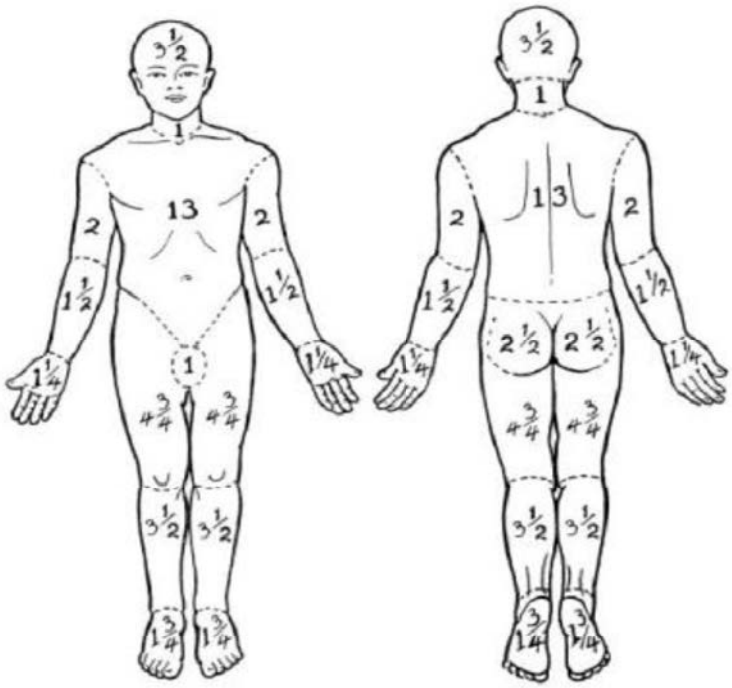
mSWAT スコア=（Patch の%TBSA × 1）+（Plaque の%TBSA × 2）+（腫瘤及び潰瘍の%TBSA × 4）

表 2.7.3.6-20　部位別体表面積（BSA）算出表

部位	%BSA Patch	%BSA Plaque	%BSA 腫瘤及び潰瘍	%BSA 正常	各部位の%BSA 総計
頭部					7
頚部					2
躯幹前部					13
躯幹後部					13
臀部					5
生殖器部					1
上腕部					8
前腕部					6
両手部					5
大腿部					19
下腿部					14
両足部					7
各病変タイプの%TBSA					100

Patch：平らな紅斑
Plaque：隆起病変
腫瘤：1 cm を超える隆起があるドーム形節性病変
潰瘍：表皮全体や部分的皮下組織上層の欠損等、皮膚表面の著しい欠損を有する病変

図 2.7.3.6-2　人体各部位の%BSA



2.7.3.6.3.2.3 末梢血病変の評価

血液学的検査を行い、異常リンパ球が以下の条件を満たしていた場合に、効果判定の対象になる末梢血病変とした。

- 白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%以上かつ異常リンパ球数（実数）が 1000/mm^3 以上

2.7.3.6.3.2.4 肝腫大及び脾腫の評価

リンパ腫の浸潤によると判断される肝腫大、脾腫の有無を CT 上で判定した。

2.7.3.6.3.2.5 骨髄浸潤の評価

骨髄穿刺又は骨髄生検により骨髄浸潤の評価を行い、以下のいずれかに分類した。

- 陽性：明らかな異常リンパ球浸潤又は構築異常等の悪性所見がある
- 不確定：異常リンパ球浸潤又は構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加が認められる
- 陰性：リンパ球集簇がない又はあってもごく少数である

2.7.3.6.3.3 投与後の評価

2.7.3.6.3.3.1 節性病変及び節外性病変の評価

スクリーニング時と同じ方法で CT 検査を実施した。

2.7.3.6.3.3.1.1 標的病変の評価

標的病変の 2 方向積和の縮小率（A）及び増大率（B）を以下の式により算出し、腫瘍縮小効果を判定した。

$$(A) = \frac{(C)\ \text{at screening} - (C)\ \text{at evaluation}}{(C)\ \text{at screening}} \times 100$$

$$(B) = \frac{(C)\ \text{at evaluation} - \text{minimum}\ (C)^{*1}}{\text{minimum}\ (C)^{*1}} \times 100$$

*1：試験期間中（スクリーニング時を含む）に得られた minimum (C)

(C) = 2 方向積和

標的病変における腫瘍縮小効果は、以下に従って判定した。

- CR：腫大リンパ節がなく、節外性病変がすべて消失
- CRu：2 方向積和の縮小率が 75%以上であるが、病変が残存
- PR：2 方向積和の縮小率が 50%以上、75%未満
- SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない
- PD：2 方向積和の増大率が 50%以上

2.7.3.6.3.3.1.2 節性非標的病変の評価

節性非標的病変の腫瘍縮小効果は、以下に従って判定した。

- 正常：いずれのリンパ節領域にも腫大リンパ節（長径が 1.5 cm を超える）がない。
- 非増大：腫大リンパ節があるが、スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*2] した腫大リンパ節がない。
- 増大：スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*2] した腫大リンパ節がある。
- 評価不能：評価ができないリンパ節領域がある。

[*2]：「明らかに増大」とは、長径で 50%以上の増大を目安としたが、画像上の計測は必須としなかった。

2.7.3.6.3.3.1.3 節外性非標的病変の評価

節外性非標的病変の腫瘍縮小効果は、以下に従って判定した。なお、スクリーニング時に消化管病変が認められた被験者に対しては内視鏡検査を実施することとした。「消失」と判定した場合は、生検を実施して確認することが推奨された。

- 消失：画像上、節外性非標的病変がすべて消失した又は投与開始から節外性非標的病変が存在しない。
- 非増大：1 つ以上の節外性非標的病変があるが、スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*3] した節外性非標的病変がない。
- 増大：スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*3] した節外性非標的病変がある。
- 評価不能：評価ができない節外性非標的病変がある。

[*3]：「明らかに増大」とは、長径で 50%以上の増大を目安としたが、画像上の計測は必須としなかった。

2.7.3.6.3.3.2 皮膚病変の評価

各被験者に対する皮膚病変の評価は、評価者間での評価の変動を避けるため、原則として同じ治験担当医師が一貫して行った。

2.7.3.6.3.3.2.1 Modified Severity-Weighted Assessment Tool による皮膚病変の評価

mSWAT を用いた皮膚病変に対する腫瘍縮小効果の判定は、以下に従って実施した。

- CR：皮膚病変なし[*4]
- PR：皮膚病変があるが、mSWAT スコアがスクリーニング時と比べて 50%以上減少
- SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない
- PD：ベースラインから 25%以上の mSWAT スコアの増加又は新たな皮膚腫瘤[*5] 又は効果減弱、CR 又は PR の患者で、mSWAT スコアが、最小値とベースラインスコアの 50%の合計値よりも増加

[*4]：残存病変と正常皮膚組織の区別が困難な場合には、生検を行い皮膚病変の消失を確認し、CR と判定

[*5]：皮膚腫瘤: >1 cm、深達性又は垂直方向への増殖を示す節性病変

2.7.3.6.3.3.3 末梢血病変（異常リンパ球）の評価

末梢血病変については、スクリーニング時及び各サイクルの Day 1 で得られた値を用いて評価

を行った。以下に従い、末梢血の異常リンパ球評価による血液学的効果を判定した。

- CR : 白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%未満、かつリンパ球数（実数）[*6] が 4000/mm^3 未満
- PR：異常リンパ球の実数がスクリーニング時と比べて 50%以上減少
- SD：PR 未満であるが、PD ではない。
- PD：リンパ球数（実数）[*6] が 4000/mm^3 以上、かつ異常リンパ球の実数がスクリーニング時以降の最小値と比べて 50%以上増加

[*6]：正常リンパ球と異常リンパ球の総数

2.7.3.6.3.3.4 肝腫大及び脾腫の評価

リンパ腫の浸潤によると判断される肝腫大及び脾腫に対する腫瘍縮小効果は、以下に従って判定した。

- 消失：肝腫大、脾腫がいずれも消失（画像上縮小し、かつ触知しない）、又はスクリーニング時から腫大を認めない。
- 非増悪：肝腫大、脾腫のいずれかが残存しているが明らかな増悪がない。
- 増悪：肝腫大、脾腫のいずれかがスクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増悪。
- 評価不能：肝腫大、脾腫のいずれかが評価できない。

2.7.3.6.3.3.5 骨髄浸潤の評価

投与開始後の骨髄穿刺又は骨髄生検による骨髄浸潤の評価は、スクリーニング時で「陽性」又は「不確定」であった被験者で、他の評価項目により総合効果が CR となる可能性が生じた場合のみ行うこととした。判定は、スクリーニング時の評価と同じ区分を用いた（2.7.3.6.3.2.5 項参照）。

- 陽性：明らかな異常リンパ球浸潤又は構築異常等の悪性所見がある。
- 不確定：異常リンパ球浸潤又は構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加が認められる。
- 陰性：リンパ球集簇がない又はあってもごく少数である。

2.7.3.6.3.3.6 新病巣の評価

スクリーニング時に存在しなかった新病変の有無を判定した。

2.7.3.6.3.4 総合効果判定

総合効果は表 2.7.3.6-21 に示す基準に従って評価した。

表 2.7.3.6-21 ATL の効果判定基準（修正版 Tsukasaki 基準）

Overall response	Sum of the products of the greatest diameters of target lesion	Non-target lesion		Hepatomegaly, splenomegaly	Skin lesion (mSWAT) *1	Peripheral blood	Bone marrow tumor cell infiltration	New lesion
		Nodal	Extranodal					
CR*2	Normal size (≤15 mm in long axis) Resolved (extranodal)	Normal	Disappeared	Disappeared	Absence of skin lesion	<5% of abnormal lymphocytes in WBC, AND absolute count of lymphocyte <4000 /mm^3.	Negative	Not found
CRu*2	Reduced by ≥75%	Normal	Disappeared	Disappeared	Absence of skin lesion	Same as above	Negative	Not found
PR*2	Reduced by ≥50%	No increase	No increase	No aggravation	Reduced by ≥50%	Decreased by ≥50%	Irrelevant or untested	Not found
SD*2	Reduced by <50% and increased by <50%	No increase	No increase	No aggravation	Effect not reached PR, but not PD	Unchanged	Irrelevant or untested	Not found
PD	Increased by ≥50%	Increased	Increased	Aggravated	Increased by ≥25% or new tumor mass*3	50% increase from nadir*4	Positive after negative conversion	Found

CR = complete remission; CRu = uncertified remission; PD = progressive disease; PR = partial remission; SD = stable disease
WBC = white blood cell.
*1 mSWAT : modified severity-weighted assessment tool
*2 Does not require to be present for a period of at least 4 weeks
*3 Those with complete or partial response, increase of skin score of greater than the sum of nadir plus 50% baseline score
*4 And absolute count of lymphocyte ≥4000 /mm^3

2.7.3.6.3.5 腫瘍縮小効果判定基準の試験間での相違点の要約

210 試験及び 201 試験で用いた腫瘍縮小効果判定基準の相違点を表 2.7.3.6-22 に要約した。

表 2.7.3.6-22　評価試験の腫瘍縮小効果判定基準の比較

病変		HBI-8000-210 試験	HBI-8000-201 試験	Tsukasaki 基準
判定病変	評価可能病変	スクリーニング時の CT 断面像で最大径（以下、長径）が 1.5 cm を超える節性病変及び画像診断で経過を追跡できる節外性病変		記載なし
	測定可能病変	評価可能病変のうち、以下の条件のいずれも満たす病変 • CT 断面像で、病変の長径が 1.5 cm を超える • CT 断面像で、病変の長径及びその直交する 2 方向の径が明確に測定可能である		
	標的病変	節性病変か節外性病変かを問わず、以下に従って測定可能病変から選択する。 • 同一の測定方法で継続して正確に測定することに適している病変を選択する • CT 断面像上、長径の大きい病変から順に最大 6 つまで選択する。測定可能病変が 6 つ未満の場合は、すべての測定可能病変を標的病変とする		
	非標的病変	測定可能病変のうち標的病変として選択されなかった病変及び測定不能病変を非標的病変とする。 非標的病変は節性の非標的病変（節性非標的病変）と節外性の非標的病変（節外性非標的病変）に分けて評価する。なお、消化管の内視鏡検査でリンパ腫病変が認められた場合は、当該病変を節外性の非標的病変として評価する。		
	皮膚病変	皮膚に腫瘍病変を認めた場合は、当該病変を効果判定の対象となる皮膚病変として取り扱う。治験担当医師は、必要に応じて治験実施医療機関の皮膚専門医に助言を求めてもよい。 皮膚病変の有無を視診で判断することが難しい場合は、生検を実施して病理組織学的な診断を行う。 皮膚病変は、mSWAT に準じて評価する。 評価者間での評価の変動を避けるため、同一被験者に対する皮膚病変の評価は、原則として同じ治験責任医師又は治験分担医師が一貫して行う。	皮膚に腫瘍病変を認めた場合は、当該病変を効果判定の対象となる皮膚病変として取り扱い、カラー写真の撮影（コピーを治験依頼者に送付するよう依頼されることがある）及び病変の評価を行う。 皮膚病変の有無を視診で判断することが難しい場合は、生検を実施して病理組織学的な診断を行う。 皮膚病変は、mSWAT に準じて評価する。 評価者間での評価の変動を避けるため、同一被験者に対する皮膚病変の評価は、原則として同じ治験責任医師又は治験分担医師が一貫して行う。	
	異常リンパ球	血液学的検査を行い、異常リンパ球が以下の条件を満たしている場合に、効果判定の対象になる末梢血病変とする。 • 白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%以上かつ異常リンパ球数（実数）が 1000/mm^3 以上		
	脾腫・肝腫大	リンパ腫の浸潤によると判断される肝腫大、脾腫の有無を CT 上で判定する。		
	骨髄浸潤	骨髄穿刺又は骨髄生検により骨髄浸潤の評価を行い、以下のいずれかに分類する。 陽性：明らかな異常リンパ球浸潤又は構築異常等の悪性所見がある 不確定：異常リンパ球浸潤又は構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加が認められる 陰性：リンパ球集簇がない又はあってもごく少数である		

<table>
<tr><th colspan="2">病変</th><th>HBI-8000-210 試験</th><th>HBI-8000-201 試験</th><th>Tsukasaki 基準</th></tr>
<tr><td rowspan="2">病変の
効果判定</td><td>標的病変</td><td>CR：腫大リンパ節がなく、節外性病変がすべて消失
CRu：2 方向積和の縮小率が 75%以上であるが、病変が残存する
PR：2 方向積和の縮小率が 50%以上、75%未満
SD：PR 未満であるが、PD ではない
PD：2 方向積和の増大率が 50%以上</td><td>CR：2 方向積和の縮小率が 75%以上、かつ腫大リンパ節がなく、節外性病変がすべて消失
CRu：2 方向積和の縮小率が 75%以上であるが、病変が残存する
PR：2 方向積和の縮小率が 50%以上、70%未満
SD：PR 未満であるが、PD ではない
PD：2 方向積和の増大率が 50%以上又は新たな節性病変・節外性病変の出現</td><td rowspan="2">標的病変、非標的病変での分類はされていない。
<u>リンパ節</u>
CR：いずれのリンパ節領域にも腫大リンパ節がない（長径が 1.5 cm 以下）及び過去に 1.1～1.5 cm であったリンパ節が 1.0 cm 以下に縮小
CRu：腫瘍サイズの縮小率が 75%以上であるが、病変が残存する
PR：測定可能病変の 2 方向積和の縮小率が 50%以上
SD：PR 未満であるが、PD ではない
PD：測定可能病変の 2 方向積和が 50%以上又は新たな病変の出現
CR、CRu、PR、及び SD の判定は各基準を最低でも 4 週間満たす必要がある

<u>節外腫瘤</u>
CR：正常
CRu：測定可能病変の 2 方向積和の縮小率が 75%以上
PR：測定可能病変の 2 方向積和の縮小率が 50%以上
SD：非増大
PD：新たな病変の出現又は測定可能病変の 2 方向積和の増大率が 50%以上
CR、CRu、PR、及び SD の判定は各基準を最低でも 4 週間満たす必要がある</td></tr>
<tr><td>非標的病変</td><td colspan="2"><u>節性非標的病変</u>
正常：いずれのリンパ節領域にも腫大リンパ節（長径が 1.5 cm を超える）がない。
非増大：腫大リンパ節があるが、スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*1]した腫大リンパ節がない。
増大：スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*1]した腫大リンパ節がある。
評価不能：評価ができないリンパ節領域がある。
[*1] 「明らかに増大」とは、長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須としない。

<u>節外性非標的病変</u>
消失：画像上節外性非標的病変がすべて消失した又は投与開始から節外性非標的病変が存在しない
非増大：1 つ以上の節外性非標的病変があるが、スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*2]した節外性非標的病変がない
増大：スクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増大[*3]した節外性非標的病変がある
評価不能：評価ができない節外性非標的病変がある
[*2] 「明らかに増大」とは、長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須としない。</td></tr>
</table>

病変		HBI-8000-210 試験	HBI-8000-201 試験	Tsukasaki 基準
	皮膚病変	mSWAT による評価 CR：皮膚病変なし*3 PR：皮膚病変があるが、mSWAT スコアがスクリーニング時と比べて 50%以上減少している SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない PD：ベースラインから 25%以上の mSWAT スコアの増加又は新たな皮膚腫瘤*4 又は効果減弱、CR または PR の患者で、mSWAT スコアが、最小値とベースラインスコアの 50%の合計値よりも増加している *3 残存病変と正常皮膚組織の区別が困難な場合には、生検を行い皮膚病変の消失を確認し、CR と判定する。 *4 皮膚腫瘤：1 cm 超、深達性または垂直方向への増殖を示す結節性病変	mSWAT による評価 CR：皮膚病変なし*3 PR：皮膚病変があるが、mSWAT スコアがスクリーニング時と比べて 50%以上減少している SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない PD：mSWAT スコアがスクリーニング時以降の最小値と比べて 50%以上増加又は新たに皮膚病変が出現 *3 残存病変と正常皮膚組織の区別が困難な場合には、生検を行い皮膚病変の消失を確認し、CR と判定する。	CR：正常 CRu：正常 PR：50%以上の減少 SD：大きさの変化なし PD：50%以上の増加 CR、CRu、PR、及び SD の判定は各基準を最低でも 4 週間満たす必要がある
	異常リンパ球	CR：白血球数に対する異常リンパ球の割合が 5%未満、かつリンパ球数（実数）*5 が 4000/mm^3 未満 PR：異常リンパ球の実数がスクリーニング時と比べて 50%以上減少 SD：PR 未満であるが、PD ではない PD：リンパ球数（実数）*5 が 4000/mm^3 以上、かつ異常リンパ球の実数がスクリーニング時以降の最小値と比べて 50%以上増加 *5 正常リンパ球と異常リンパ球の総数		CR：正常：flower cell が 5%未満を維持する場合は、flower cell を含むリンパ球数が 4×10^9/L 未満であれば、CR と判断する CRu：正常：CR と同一 PR：異常リンパ球（実数）が 50%以上減少 SD：PR 未満であるが、PD ではない PD：flower cell 数が最小値から 50%以上増加し、かつ flower cell を含むリンパ球数が 4×10^9/L を超える CR、CRu、PR、及び SD の判定は各基準を最低でも 4 週間満たす必要がある

病変		HBI-8000-210 試験	HBI-8000-201 試験	Tsukasaki 基準
	脾腫・肝腫大	消失：肝腫大、脾腫がいずれも消失（画像上縮小し、かつ触知しない）、又はスクリーニング時から腫大を認めない 非増悪：肝腫大、脾腫のいずれかが残存しているが明らかな増悪がない 増悪：肝腫大、脾腫のいずれかがスクリーニング時以降の最小値に比して明らかに増悪している 評価不能：肝腫大、脾腫のいずれかが評価できない		CR：正常 CRu：正常 PR：増大なし SD：大きさの変化なし PD：新たな出現又は 50%以上の増加 CR、CRu、PR、及び SD の判定は各基準を最低でも 4 週間満たす必要がある
	骨髄浸潤	陽性：明らかな異常リンパ球浸潤又は構築異常等の悪性所見がある 不確定：異常リンパ球浸潤又は構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加 陰性：リンパ球集簇がない又はあってもごく少数		CR：正常 CRu：正常 PR：無関係 SD：変化なし PD：再出現 CR、CRu、PR、及び SD の判定は各基準を最低でも 4 週間満たす必要がある

CR = 完全奏効/寛解; CRu = 不確定完全奏効/寛解; CT = コンピュータ断層撮影; PD = 進行; PR = 部分奏効/寛解; mSWAT = modified Severity-Weighted Assessment Tool; SD = 安定

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
2.7.4 臨床的安全性の概要

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
APC	atrial premature complex 心房性期外収縮
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical 解剖治療化学分類
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
CR	complete response 完全奏効
CSR	clinical study report 治験総括報告書
CT	computerised 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
CYP	cytochrome P450 チトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity 用量制限毒性
EBV	Epstein-Barr virus エプスタイン・バーウイルス
EBER	EBV-encoded small RNA EBV 小分子 RNA
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
ISR	interim safety report 安全性中間報告書
LDH	lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫

略語・用語	内容
NOS	not otherwise specified 非特定型
NSCLC	non-small cell lung cancer 非小細胞肺がん
PD	progressive disease 進行
PK	pharmacokinctic(s) 薬物動態
PS	performance status パフォーマンスステータス
PSUR	periodic safety update report 定期的安全性最新報告書
PR	partial response 部分奏効
PT	preferred term 基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified 非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	QT interval corrected for heart rate 心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma 腎細胞がん
SD	stable disease 安定
SMQ	Standard MedDRA Query 標準 MedDRA 検索式
SOC	system organ class 器官別大分類
VPC	ventricular premature complex 心室性期外収縮

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性の概要 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.2 有害事象 44
2.7.4.3 臨床検査値の評価 97
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 101
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 105
2.7.4.6 市販後データ 123

表一覧

頁
表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験 8
表 2.7.4.1-2 グループ化した血液学的有害事象（210 試験及び 203 試験） 13
表 2.7.4.1-3 グループ化した血液学的有害事象（201 試験） 13
表 2.7.4.1-4 用量調整ガイドライン（210 試験及び 203 試験） 14
表 2.7.4.1-5 用量調整及び休薬（201 試験） 14
表 2.7.4.1-6 用量調整及び休薬（902 試験） 15
表 2.7.4.1-7 曝露状況の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4.1-8 曝露状況の概要（201 試験）（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.1-9 曝露状況の概要（203 試験）（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.1-10 探索的試験の投与サイクル数（902 試験）（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.1-11 ピボタル試験の被験者の曝露量（902 試験）（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.1-12 ピボタル試験の投与サイクル数（902 試験）（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.1-13 被験者の内訳（210 試験）（全同意取得例） 24
表 2.7.4.1-14 被験者の内訳（201 試験）（全同意取得例） 25
表 2.7.4.1-15 被験者の内訳（203 試験）（全同意取得例） 25
表 2.7.4.1-16 探索的試験における被験者の内訳（902 試験）（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.1-17 ピボタル試験における被験者の内訳（902 試験）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.1-18 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 － 1（210 試験）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.1-19 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 － 2（210 試験）（安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4.1-20 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 － 1（201 試験）（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.1-21 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 － 2（201 試験）（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.1-22 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 － 1（203 試験）（安全性解

析対象集団） 31
表 2.7.4.1-23 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 －2（203 試験）（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.1-24 探索的試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 －1（902 試験）（最大の解析対象集団） 34
表 2.7.4.1-25 探索的試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 －2（902 試験）（最大の解析対象集団） 34
表 2.7.4.1-26 ピボタル試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 －1（902 試験）（最大の解析対象集団） 35
表 2.7.4.1-27 ピボタル試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 －2（902 試験）（最大の解析対象集団） 36
表 2.7.4.1-28 がんに対する前治療（210 試験）（安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4.1-29 がんに対する前治療（201 試験）（安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4.1-30 がんに対する前治療（203 試験）（安全性解析対象集団） 40
表 2.7.4.1-31 探索的試験の PTCL に対する前治療（902 試験）（最大の解析対象集団） 42
表 2.7.4.1-32 ピボタル試験の PTCL に対する前治療（902 試験）（最大の解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 44
表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（201 試験）（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.2-3 有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.2-4 探索的試験における有害事象の概要（902 試験）（安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.2-5 ピボタル試験における有害事象の概要（902 試験）（安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.2-6 10%以上の被験者に認められた有害事象（210 試験）（安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.2-7 10%以上の被験者に認められた有害事象（201 試験）（安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4.2-8 10%以上の被験者に認められた有害事象（203 試験）（安全性解析対象集団） 50
表 2.7.4.2-9 探索的試験における 10%以上の被験者に認められた重症度別有害事象（902 試験）（安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.2-10 ピボタル試験における 10%以上の被験者に認められた重症度別有害事象（902 試験）（安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.2-11 死亡に至った有害事象の一覧（203 試験）（安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4.2-12 ピボタル試験における死亡に至った有害事象の一覧（902 試験）（安全性解析対象集団） 60
表 2.7.4.2-13 重篤な有害事象の発現割合（210 試験）（安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4.2-14 重篤な有害事象の一覧（210 試験）（安全性解析対象集団） 62
表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象の発現割合（201 試験）（安全性解析対象集団） 63
表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の一覧（201 試験）（安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の発現割合（203 試験）（安全性解析対象集団） 65
表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（203 試験）（安全性解析対象集団） 67
表 2.7.4.2-19 探索的試験における重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（902 試験）（安全性解析対象集団） 70
表 2.7.4.2-20 ピボタル試験における重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（902 試験）（安全性解析対象集団） 71

表 2.7.4.5-1 性別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 105
表 2.7.4.5-2 性別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団） 106
表 2.7.4.5-3 年齢別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 107
表 2.7.4.5-4 年齢別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団） 108
表 2.7.4.5-5 ATL サブセット別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 109
表 2.7.4.5-6 ECOG PS 別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 110
表 2.7.4.5-7 ECOG PS 別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団） 111
表 2.7.4.5-8 前治療のレジメン数別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 112
表 2.7.4.5-9 前治療のレジメン数別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団） 113
表 2.7.4.5-10 直近のがん治療の種類別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団） 114
表 2.7.4.5-11 直近のがん治療からの期間別の有害事象の概要（210 試験） （安全性解析対象集団） 115
表 2.7.4.5-12 直近のがん治療からの期間別の有害事象の概要（203 試験） （安全性解析対象集団） 116

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データを供する試験の概要

本項では、ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）（以下、本薬）の安全性を要約する。本薬の安全性の評価には、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価した日本人第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験、以下 210 試験）（5.3.5.2-1）、並びに ATL を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に、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日本人第 1 相試験（HBI-8000-201 試験、以下 201 試験）（5.3.3.2-1）から得られた安全性データを評価資料として用いた。210 試験では、28 日の投与サイクルで本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。201 試験では、28 日の投与サイクルで本薬 30 又は 40 mg を週 2 回経口投与した。いずれの試験も日本人患者を対象に実施した。

日本人／韓国人第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験、以下 203 試験）（5.3.5.4-1）、中国人第 2 相試験（TG0902CDM 試験、以下 902 試験）（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a、5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b）、中国人第 1 相試験（TG0702CDM 試験、以下 702 試験）（5.3.3.2-3）、及び米国第 1 相試験（HBI-8000-101 試験、以下 101 試験）（5.3.3.2-2）は、これらの試験の安全性の結果が評価試験の安全性プロファイルの評価に応用可能と考えられることから、参考資料として本薬の安全性評価に用いた。応用可能性を判断した主な点は、人種（203 試験の対象患者が日本人を含む）、疾患の種類［203 試験及び 902 試験の対象疾患が、ATL と同じ T 細胞腫瘍に分類される再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）］、及び用法（これらの試験すべてで本薬を単剤投与）であった。加えて、本薬とニボルマブを併用投与した米国第 1b/2 相試験（HBI-8000-302 試験、以下 302 試験）（5.3.5.4-2）を参考資料に含め、本薬のみを投与したときの心拍数の補正 QT 間隔（QTc）データ、及び本試験期間中に得られた本薬のみ、ニボルマブのみ、あるいは本薬及びニボルマブの両方との関連性を考慮した安全性データを示した。

本薬の全般的な安全性評価は、個々の試験から得られた安全性データに基づいて評価した。

本薬の安全性評価に用いた試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

試験番号	試験の相	実施国	目的	試験デザイン	対象	計画した用法・用量	施設数／安全性評価対象被験者数	試験期間	CTD 番号
評価試験									
HBI-8000-210	2b	日本	有効性 安全性	非盲検、単一群	再発又は難治性 ATL 患者	40 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	20 施設／23 例	2016 年 11 月 [redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主解析のデータカットオフ日）	5.3.5.2-1
HBI-8000-201	1	日本	PK 安全性	非盲検、用量漸増	標準的治療法が適さない NHL 患者（ATL 患者を含む）	30、40 又は 50 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	8 施設／14 例（30 mg：7 例、40 mg：7 例）	2014 年 6 月[redacted] 日～2016 年 10 月[redacted] 日	5.3.3.2-1
参考試験									
HBI-8000-203	2b	日本／韓国	PK 有効性 安全性	非盲検、単一群	再発又は難治性 PTCL 患者	40 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	31 施設／55 例（日本人 39 例、韓国人 16 例）	2017 年 3 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主解析のデータカットオフ日、試験継続中）	5.3.5.4-1
HBI-8000-101	1	米国	PK 安全性	非盲検、用量漸増	進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫患者	絶食下で5～25 mg、非絶食下で 20～60 mg を週 3 回 3 週間連続で経口投与後 1 週間休薬 1 サイクル 4 週間	2 施設／25 例（絶食下：5 mg：1 例、10 mg：2 例、20 mg：3 例、25 mg：6 例 非絶食下：20 mg：3 例、25 mg：5 例、30 mg：5 例）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	5.3.3.2-2

試験番号	試験の相	実施国	目的	試験デザイン	対象	計画した用法・用量	施設数／安全性評価対象被験者数	試験期間	CTD 番号
HBI-8000-302	1b/2	米国	PK 安全性 （ QT/QTc 評価含む）	非盲検、用量設定	黒色腫、RCC 及び NSCLC の進行性固形がん患者	第 1b 相：本薬 20、30 又は 40 mg を週 2 回経口投与し、併用薬ニボルマブは 240 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与 1 サイクル 28 日 第 2 相：本薬は第 1b 相で決定した推奨用量を経口投与し、併用薬ニボルマブは添付文書に従い、施設の処方用量で静脈内投与 1 サイクル 28 日	6 施設／89 例 （20 mg：3 例、30 mg：79 例、40 mg：7 例）	2016 年 8 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （データカットオフ日、試験継続中）	5.3.5.4-2
TG0702CDM	1	中国	PK/薬力学 安全性	非盲検、単施設、用量漸増	進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫患者	5、10、17.5、25、32.5 又は 50 mg の用量を週 2 回又は 3 回 4 週間連続して経口投与後 2 週間休薬 1 サイクル 6 週間	1 施設／31 例 （週 2 回投与： 5 mg：3 例、10 mg：3 例、17.5 mg：4 例、25 mg：4 例、32.5 mg：4 例、50 mg：4 例 週 3 回投与： 32.5 mg：7 例、50 mg：2 例）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	5.3.3.2-3
TG0902CDM	2	中国	PK 有効性 安全性	探索的試験： 非盲検、無作為化、多施設 ピボタル試験： 非盲検、非無作為化、単一群、多施設	再発又は難治性 PTCL 患者	探索的試験： 30 又は 50 mg 週 2 回経口投与を 2 週間連続投与後 1 週間休薬 1 サイクル 6 週間 ピボタル試験： 30 mg 週 2 回経口投与（休薬期間なし） 1 サイクル 6 週間	探索的試験： 13 施設／19 例 （30 mg：9 例、50 mg：10 例） ピボタル試験： 15 施設／83 例	2009 年 3 月 [redacted] 日～ 2012 年 9 月 [redacted] 日 （最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日）	探索的試験 5.3.5.4-3 ピボタル試験 5.3.5.4-4

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

2.7.4.1.1.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）（評価試験）

本試験は、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。本試験では、28 日の投与サイクルで、通常の食事から約 30 分後に本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.1 項に示した。

2.7.4.1.1.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）（評価試験）

本試験は、日本人の 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。本試験では、28 日の投与サイクルで、朝食後、本薬を 30 mg、40 mg 又は 50 mg の用量で週 2 回経口投与するものとした。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項に示した。

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

本試験は、日本人及び韓国人の再発又は難治性 PTCL 患者を対象に本薬の安全性、有効性及び PK を評価した第 2b 相、非盲検、単一群試験である。本試験では、通常の食事から約 30 分後に本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。投与の間隔は 3～4 日、投与サイクルは 28 日とした。許容できない有害事象が発現した場合、用量減量を 2 回まで可能とした。病勢進行が確認されるか、治験薬の適切な休薬、減量又は最適な支持療法の実施にもかかわらず許容できない毒性が認められるまで、被験者は治験薬投与を継続するものとした。

2.7.4.1.1.1.4 中国人第 2 相試験（902 試験）（参考試験）

本試験は、中国の Chipscreen 社が、中国人の再発又は難治性 PTCL 患者を対象に本薬の安全性、有効性及び PK を評価した第 2 相、非盲検、多施設共同試験であり、探索的試験及びピボタル試験の 2 つのステージから成る。

探索的試験は次のステージであるピボタル試験の推奨用法・用量を決定するためにデザインされた試験であった。探索的試験では、被験者を 30 mg 投与又は 50 mg 投与に無作為に割り付け、本薬を週 2 回 2 週間連続で経口投与した後、1 週間休薬した。探索的試験の安全性、忍容性及び有効性の結果を総合的に検証し、ピボタル試験では推奨用法・用量を本薬 30 mg の週 2 回投与、休薬期間なし、デザインを単一群、非無作為化試験として本薬の有効性及び安全性を評価した。探索的試験、ピボタル試験ともに投与サイクルは 6 週とした。病勢進行が認められるか、安全性上の懸念から試験を中止するまで、被験者は治験薬投与を継続した。

2.7.4.1.1.1.5 中国人第 1 相試験（702 試験）（参考試験）

本試験は、中国の Chipscreen 社が、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、反復経口投与後の本薬の安全性及び忍容性を評価し、本薬の PK、薬力学及び予備的な有効性を検討した第 1 相、非盲検、単施設、用量漸増試験である。

被験者を 5、10、17.5、25、32.5 又は 50 mg の 6 つの用量群のいずれか 1 つに割り付け、本薬を週 2 回又は 3 回 4 週間連続して経口投与した後 2 週間休薬した。投与は最低用量から開始し、50 mg の週 2 回投与まで漸増した。週 2 回投与で用量制限毒性（DLT）が認められなければ、投与回数を週 3 回に変更して 50 mg 投与から開始し、DLT が認められなくなるまで用量を減らして最大耐量（MTD）を求めた。投与サイクルは 6 週間とした。

2.7.4.1.1.1.6 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、本薬の安全性、忍容性並びに PK、薬力学及び予備的な有効性を評価した第 1 相、非盲検、用量設定試験である。本試験では、絶食下で本薬 5、10、20 又は 25 mg を週 3 回経口投与し、その後、非絶食下で 20 mg を開始用量として、5 mg ずつ 60 mg まで増量するものとした。投与サイクルは 4 週間とし、本薬を週 3 回 3 週間連続して投与した後、1 週間休薬した。最低用量から投与を開始し、各コホートで 2 例の被験者に DLT が認められるまで増量し、MTD を求めた。用量減量は 1 回までとした。

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

本試験は、黒色腫、腎細胞がん（RCC）及び非小細胞肺がん（NSCLC）の進行性固形がん患者を対象に、本薬とニボルマブ併用時の安全性、忍容性、PK 及び薬力学を評価し、予備的に有効性を検討する第 1b/2 相、非盲検、用量設定試験である。本試験の第 1b 相では、最大 18 例の被験者を組み入れ、被験者はサイクル 1 の 1 日目から本薬 20 mg を開始用量として週 2 回経口投与し、サイクル 1 の 2 日目から併用薬のニボルマブ 240 mg を 2 週ごとに静脈内投与した。また、この第 1b 相では、本薬の心電図 QT 間隔への影響を明らかにする目的で、QTc サブスタディを実施した。本薬の用量は安全性を確認しながら 30 mg 及び 40 mg に増量し、第 2 相での推奨用量を決定することとした。本試験の第 2 相では、更に被験者を組み入れ、本薬の推奨用量と添付文書に基づく処方用量のニボルマブを併用投与した。病勢進行が確認されるか許容できない毒性が認められるまで、被験者は治験薬投与を継続するものとした。

2.7.4.1.1.2 安全性データの収集及び評価方法

本薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。本項以降、評価試験の 210 試験及び 201 試験、並びに参考試験の 203 試験及び 902 試験から得られた安全性データを安全性評価の主要なデータとして提示する。その他の参考試験の 702 試験、101 試験及び 302 試験の結果は、海外試験における本薬投与時の安全性の概要を示すデータとして簡潔に示す。

201 試験については、本申請の推奨用量である本薬 40 mg の安全性を評価するため、全体の集計だけでなく 40 mg コホートのみ集計した結果についても提示した。203 試験では、日本人患者における安全性を評価するため、全被験者を対象とした全体集団に加え、日本人被験者のみを対象とした日本人集団の安全性データも提示した。902 試験では、各ステージ、すなわち探索的試験及びピボタル試験の安全性データをそれぞれ提示した。

702 試験、101 試験及び 302 試験の安全性データの収集及び評価方法は、それぞれ 5.3.3.2-3/TG0702CDM/治験総括報告書（CSR）、5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR 及び 5.3.5.4-2/HBI-8000-302/安全性中間報告書（ISR）の記載を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

2.7.4.1.1.2.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、医薬品の投与又は治療法と時間的に関連する、あらゆる好ましくない意図せぬ徴候（臨床検査値の異常等）、症状又は疾病を指す。医薬品の投与又は治療法との因果関係は問わない。

210 試験及び 203 試験では、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1、201 試験では version 19.1 を用いて有害事象を分類し、同 version の日本語版

（MedDRA/J）で日本語に読み替えた。

902 試験では、MedDRA/J version 21.1 及び米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.00 を用いて有害事象を日本語に読み替えた。

2.7.4.1.1.2.1.2 有害事象の収集

210 試験、201 試験、及び 203 試験では、同意取得から治療終了評価時まで有害事象を収集することとした。治験治療下で発現した有害事象を評価するため、安全性の解析には、治験薬の初回投与から治療終了評価時まで又はデータカットオフ日までに新たに発現又は悪化した有害事象を用いた。本薬の投与を中止し別の抗がん剤治療を開始した後に発現した有害事象は、安全性の解析から除外した。ただし、201 試験では本薬投与中止後に他の抗がん剤による治療開始の報告が漏れていた被験者がいたため（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/11.2.5.3 項）、これらの被験者から収集した有害事象には他の抗がん剤開始後に発現したものが含まれた。これらの事象は、有害事象一覧（Listing）に治験薬と関連性のない事象として記載されている。

210 試験及び 203 試験では、電子症例報告書の有害事象の「治験薬に対する措置」及び「転帰」の情報はデータベースロックまで施設での更新が許容されていたため、有害事象一覧（Listing）はデータカットオフ日以降のデータを含んでいる（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/11.4.2.3 項、5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/11.4.2.3 項）。

902 試験では、投与期間中、すなわち、治験薬の初回投与後から最終来院日までの有害事象を収集し、これらすべてを安全性解析の対象とした。本試験では、休薬に至った有害事象を集計しておらず、用量調整に至った有害事象の集計結果のみ評価に含めた。

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

血液学的有害事象の評価では、同じ血液学的有害事象を表す異なる PT をグループ化して検討した。例えば、血小板数減少は血小板減少症に含めた。210 試験及び 203 試験の有害事象（注目すべき有害事象を除く）の集計表では、表 2.7.4.1-2 に示すように、同じ血液学的有害事象を表す PT を、SOC「血液およびリンパ系障害」の中の 1 つの PT にまとめて集計した。なお、有害事象の一覧表では、そのようなグループ化した PT ではなく、報告事象名に基づき MedDRA でコーディングした PT をそのまま掲載している。201 試験では、血液学的有害事象（注目すべき有害事象）の集計表のみ表 2.7.4.1-3 に示すように同じ血液学的有害事象を表す異なる PT をグループ化して集計した。なお、本概要ではグループ化した血液学的有害事象には星印（*）を付記した。

表 2.7.4.1-2 グループ化した血液学的有害事象（210 試験及び 203 試験）

グループ化した血液学的有害事象	グループに含まれる PT		
血小板減少症*	血小板減少症	血小板数減少	-
好中球減少症*	好中球減少症	好中球数減少	顆粒球減少症
白血球減少症*	白血球減少症	白血球数減少	-
リンパ球減少症*	リンパ球減少症	リンパ球数減少	-
貧血*	貧血	ヘモグロビン減少	-

表 2.7.4.1-3 グループ化した血液学的有害事象（201 試験）

グループ化した血液学的有害事象	グループに含まれる PT	
血小板減少症*	血小板減少症	血小板数減少
好中球減少症*	好中球減少症	好中球数減少
白血球減少症*	白血球減少症	白血球数減少
貧血*	貧血	ヘモグロビン減少

2.7.4.1.1.2.1.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、210 試験、201 試験及び 203 試験では NCI CTCAE の version 4.03、902 試験では version 3.00 に従って判定した。

2.7.4.1.1.2.1.4 治験薬との因果関係

治験薬と有害事象の因果関係は、210 試験、201 試験及び 203 試験では「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」又は「関連なし」に分類し、902 試験では「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」又は「判定不能」に分類した。

210 試験、201 試験及び 203 試験では、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判定された事象は、治験薬との因果関係が否定できないため、「治験薬と関連性のある有害事象」とみなした。902 試験では、「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「判定不能」と判定された事象を副作用（ADR）、すなわち「治験薬と関連性のある有害事象」とみなした。

2.7.4.1.1.2.1.5 許容できない毒性（有害事象）に対する管理及び用量変更

210 試験及び 203 試験では、各治験実施計画書で許容できない毒性を定義した。各治験実施計画書には、許容できない毒性を血液学的事象及び非血液学的事象に分けて設定した用量調整ガイドライン（表 2.7.4.1-4）を示し、それに従って本薬を休薬又は減量することによって許容できない毒性を管理した。用量の減量は 2 回までとした（40 mg から 30 mg、その後 30 mg から 20 mg への減量）。用量を 2 回減量したにもかかわらず、許容できない毒性が再発した場合、治験薬の投与を完全に中止し、投与終了後の追跡調査を実施した。合併症のない血液学的有害事象など、治験薬の休薬を要する毒性が 2 回発現した場合、治験薬投与の再開時に減量することとした。

201 試験及び 902 試験では、それぞれ表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6 に示した各治験実施計画書の規定に従い、用量調整及び休薬を実施した。201 試験及び 902 試験のピボタル試験では用量の減量は 1 回までとした。902 試験の探索的試験では用量の減量は 2 回まで可能とした（開始用量から 25 mg、その後 25 mg から 20 mg への減量）。

表 2.7.4.1-4 用量調整ガイドライン（210 試験及び 203 試験）

	有害事象の詳細	休薬と用量減量の有無
血液学的有害事象 - 合併症なし	• 観察時に Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症	治験薬の投与を中断し、G-CSF の投与を開始する。2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合は同用量で投与を再開する。
	• 観察時に Grade 3 又は Grade 4 の血小板減少症	治験薬の投与を中断する。2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合は同用量で投与を再開する。 2 週間以内に回復が認められない場合、治験薬の投与を中止する。
血液学的有害事象 - 合併症あり	• 増殖因子の最適な支持的投与を受けたにもかかわらず、7 日間を超えて持続する Grade 4 の無熱性好中球減少症 • Grade 3 以上の発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染 • 臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、又は血小板輸血を要する Grade 3 以上の血小板減少症	治験薬の投与を中断する。2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合は用量を減量して投与を再開する（40 mg から 30 mg、又は 30 mg から 20 mg への減量）。 2 週間以内に回復が認められない場合、治験薬の投与を中止する。
非血液学的有害事象（臨床検査値の評価が臨床的に重大でないものを除く）	Grade 3	治験薬の投与を中断する。2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合は用量を減量して投与を再開する（40 mg から 30 mg、又は 30 mg から 20 mg への減量）。該当する場合は適切な予防措置を取る。 2 週間以内に回復が認められない場合、治験薬の投与を中止する。
	Grade 4	治験薬の投与を中止する。

G-CSF = 顆粒球コロニー形成刺激因子

表 2.7.4.1-5 用量調整及び休薬（201 試験）

サイクル	有害事象の詳細	用量調整及び休薬
すべてのサイクル	• Grade 4 の血液毒性 [a] • Grade 3 の発熱性好中球減少症 • 臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 • Grade 3 以上の非血液毒性 [b]	毒性が Grade 1 以下のレベルに回復するまで治験薬の投与を中断する。 2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合は用量を減量して投与を再開する。 2 週間以内に回復が認められない場合、治験薬の投与を中止する。
	• Grade 3 の QTcF 延長	用量減量又は投与中断を行うことなく、当該被験者の治験を中止する。
サイクル 1	• 3 日間継続して Grade 1 の心筋トロポニン I（又はトロポニン T）増加	トロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復するまで治験薬の投与を中断する。 投与中断後 3 日間以内にトロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復した場合は用量を減量して投与を再開する。 3 日間以内に回復が認められない場合、治験薬の投与を中止する。
サイクル 2 以降	• Grade 1 の心筋トロポニン I(又はトロポニン T）増加	トロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復するまで治験薬の投与を中断／スキップする。

QTcF = Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
a: Grade 4 の好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症を含む
b: 以下に該当する場合は除く。(1) 適切な下痢治療を行う前に発現した Grade 3 の下痢、(2) 適切な制吐治療を行う前に発現した Grade 3 の悪心又は嘔吐、(3) 適切な治療を行う前に発現した Grade 3 の無症候性の血清カリウム、マグネシウム、又はリン酸などの臨床検査値異常で、関連する心電図変化を伴わないもの、(4) 降圧剤 2 剤以下の追加で良好にコントロールされている Grade 3 の高血圧、(5) 脱毛症

表 2.7.4.1-6 用量調整及び休薬（902 試験）

有害事象の詳細	用量調整及び休薬
• Grade 3 以上の非血液毒性（脱毛症を除く） • 38.5 度以上の発熱を伴う Grade 3 の好中球減少症 • Grade 4 の血液毒性	治験薬の投与を中断し、対症療法を開始する。2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合は用量を減量して投与を再開する（探索的試験では開始用量から 25 mg、又は 25 mg から 20 mg への減量、ピボタル試験では 30 mg から 20 mg への減量）。 2 週間以内に回復が認められない場合、治験薬の投与を中止する。

2.7.4.1.1.2.1.6 注目すべき有害事象

210 試験及び 203 試験では、注目すべき有害事象として、MedDRA の PT 及び標準 MedDRA 検索式（SMQ）に基づいてグループ化した「血小板減少症」、「好中球減少症」、「リンパ球減少症」、「貧血」、「感染症」、「ウイルス再活性化」、「ウイルス再活性化を除く肝障害」、「間質性肺疾患」、「心臓障害」、「トルサード ド ポアント／QT 延長」、「過敏症」を集計した。注目すべき有害事象の定義は付録表 2.7.4.7-1 に示す。その他の試験でも、同様の定義を用いて注目すべき有害事象に該当する事象を特定し、発現状況を評価した。なお、グループ化した注目すべき有害事象名は、かぎ括弧付きで示した。

2.7.4.1.1.2.1.7 部分集団解析

210 試験及び 203 試験では、認められた有害事象を以下の因子で層別化し、試験ごとに部分集団解析を実施した。

- 性別：男性、女性
- 年齢：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上
- 人種：日本人、韓国人（203 試験のみ）
- ATL サブセット：再発、再燃、難治性（210 試験のみ）
- ベースライン時の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）：0、1、2
- 前治療のレジメン数：3 レジメン未満、3 レジメン以上
- 直近のがん治療（全身化学療法）の種類：化学療法（ただし、モガムリズマブ及びレナリドミドを除く）、モガムリズマブの多剤併用療法、モガムリズマブの単独療法、レナリドミドの単独療法（210 試験のみ）
- 直近のがん治療からの期間：3 ヵ月未満、3 ヵ月以上

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査及びその他の安全性評価

2.7.4.1.1.2.2.1 臨床検査

210 試験、201 試験及び 203 試験では、既定の評価時点での測定値及びベースラインからの変化量を要約した。NCI CTCAE version 4.03 に従って異常値を Grade 化し、ベースライン後の血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常を最悪 Grade 別に集計した。また、Grade のベースラインからの変化を集計し、評価に含めた。

902 試験では、血液学的検査及び血液生化学検査の治験薬投与前後の正常値及び異常値への変化を集計表に示した。NCI CTCAE version 3.00 に従って検査値を Grade 化し、Grade 1 以上を異常値とした。また、治験担当医師により臨床的に重大であると判定された異常値を臨床的に重大な