異常値として集計した。

2.7.4.1.1.2.2.2 バイタルサイン

210 試験、201 試験及び 203 試験のバイタルサインの評価には、収縮期血圧、拡張期血圧、及び体重を用い、既定の評価時点における測定値及びベースラインからの臨床的に重大な変化量を要約した。各パラメータの臨床的に重大な異常の基準を次のように定義した。

収縮期血圧
- 血圧低下 = ベースラインから 20 mm Hg 以上の低下を伴う 90 mm Hg 以下の低血圧
- 血圧上昇 = ベースラインから 20 mm Hg 以上の上昇を伴う 180 mm Hg 以上の高血圧

拡張期血圧
- 血圧低下 = ベースラインから 15 mm Hg 以上の低下を伴う 50 mm Hg 以下の低血圧
- 血圧上昇 = ベースラインから 15 mm Hg 以上の上昇を伴う 105 mm Hg 以上の高血圧

体重
- 体重減少 = ベースラインから 7%以上の減少
- 体重増加 = ベースラインから 7%以上の増加

902 試験のバイタルサインの評価には血圧を用い、治験薬投与前後の正常値及び異常値の変化を集計表に示した。血圧の異常値の基準を次のように定義した。

血圧
- 低血圧 = 拡張期血圧が 60 mm Hg 未満
- 高血圧 = 収縮期血圧が 140 mm Hg 超又は拡張期血圧が 90 mm Hg 超

2.7.4.1.1.2.2.3 心電図

210 試験、201 試験及び 203 試験では、本薬の心臓への潜在的な影響をモニターするため、既定の評価時点で連続 12-誘導心電図を triplicate 又は single で測定した。Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcF）の絶対値が 450 msec を超えた場合及び QTcF の変化量がベースライン時から 30 msec を超えた場合を臨床的に重大な心電図の異常として集計し、評価した。

902 試験では、既定の評価時点で標準 12-誘導心電図を測定し、心電図及び QTc の治験薬投与前後の正常及び異常の変化を集計表に示した。心電図の変化は、正常又は異常を治験担当医師が判断した。QTc は NCI CTCAE version 3.00 に従って Grade 化し、Grade 1 以上を異常とした。

また、QTc サブスタディを実施した 302 試験の心電図データも本薬の心臓への潜在的な影響の評価に含めた。本試験ではベースライン及び Cycle 1 Day 1 の投与前、投与後 1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間時点に PK サンプルの採取及びデジタル式 12 誘導ホルター心電図の測定を実施し、QTcF の絶対値及びベースラインからの変化量を評価した。

2.7.4.1.1.2.2.4 ECOG PS

210 試験、201 試験及び 203 試験では、ECOG PS のベースラインからの変化を要約し、評価した。

902 試験では、投与開始後の ECOG PS を収集しておらず、ECOG PS の変化は検討していない。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 曝露状況

2.7.4.1.2.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

曝露状況の概要を表 2.7.4.1-7 に示す。

安全性解析対象集団 23 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 35.0 日（7～388 日）、投与サイクル数は 1.250 サイクル（0.25～13.86 サイクル）、治験薬の累積曝露量は 310.0 mg（80～2260 mg）であった。相対用量強度は 0.810（0.43～1.04）であった。10 例（43.5%）が治験薬を減量し、このうち 7 例（30.4%）が 40 mg から 30 mg に減量（1 回減量）、3 例（13.0%）が 40 mg から 30 mg に減量した後、更に 20 mg に減量（2 回減量）した。投与開始から初回の減量までの期間は 38.0 日（25～78 日）であった。

合計 13 例（56.5%）が休薬し、休薬したサイクル数はその多くが 1 サイクルのみ又は 2 サイクル以内であった。投与開始から初回の休薬までの期間は 18.0 日（7～40 日）であった。

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）

Variable (unit)	Statistic	40 mg (N=23)
Duration of exposure (days)	n	23
	Mean	65.9
	SD	95.3
	Median	35.0
	Minimum	7
	Maximum	388
Number of times study drug is administered	n	23
	Mean	15.6
	SD	23.4
	Median	8.0
	Minimum	2
	Maximum	96
Number of cycles	n	23
	Mean	2.355
	SD	3.402
	Median	1.250
	Minimum	0.25
	Maximum	13.86
Cumulative exposure (mg)	n	23
	Mean	480.4
	SD	592.4
	Median	310.0
	Minimum	80
	Maximum	2260
Dose intensity (mg/cycle)	n	23
	Mean	254.591
	SD	61.446
	Median	260.000
	Minimum	138.51
	Maximum	333.33
Relative dose intensity	n	23
	Mean	0.796
	SD	0.192
	Median	0.810
	Minimum	0.43
	Maximum	1.04

Variable (unit)	Statistic	40 mg (N=23)
Number of subjects who had dose reduction	n (%)	10 (43.5%)
40mg to 30mg (only 1 dose reduction)	n (%)	7 (30.4%)
40mg to 30mg to 20mg (2 dose reductions excluding 1 dose reduction)	n (%)	3 (13.0%)
Number of subjects who had at least one dose interruptions	n (%)	13 (56.5%)
Cycles with dose interruptions		
Number of subjects where dose interruption occurred only at 1 cycle	n (%)	6 (26.1%)
Number of subjects where dose interruption occurred at a maximum 2 cycles	n (%)	3 (13.0%)
Number of subjects where dose interruption occurred at a maximum 3 cycles	n (%)	2 (8.7%)
Number of subjects where dose interruption occurred at a maximum 4 cycles	n (%)	0 (0.0%)
Number of subjects where dose interruption occurred more than 5 cycles	n (%)	2 (8.7%)
Time to first dose interruption (days)	n	13
	Mean	19.2
	SD	8.3
	Median	18.0
	Minimum	7
	Maximum	40
Time to first dose reduction (days)	n	10
	Mean	42.0
	SD	16.2
	Median	38.0
	Minimum	25
	Maximum	78
Time of administration from last meal (minutes)	n *	354
	Mean	40.9
	SD	28.5
	Median	30.0
	Minimum	5
	Maximum	250
Number of subjects who had at least one overdose	n (%)	0 (0.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-2
SD = standard deviation
Duration of exposure (days) = (Date of last study drug – Date of first study drug + 3), if date of last study drug minus date of first study drug is multiple of 7. Else, Duration of exposure (days) = (Date of last study drug – Date of first study drug + 4).
Number of times study drug is administered = the number of study drug administration where dose was greater than 0 mg.
Number of cycles = (Date of last study drug – Date of first study drug + 3) / 28, if date of last study drug minus date of first study drug is multiple of 7. Else, number of cycles = (Date of last study drug – Date of first study drug + 4) / 28.
Last study drug date is the date of last study drug administered as collected in case report form
% = percentages of subjects were calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
Dose intensity (mg/cycle) = Cumulative Exposure (mg) / Number of cycles.
Relative dose intensity = dose intensity (mg/cycle) / plan dose intensity. Where plan dose intensity is 320 mg/cycle.
Dose interruption is defined as the subject who did not have dose administered at a scheduled timepoint, and this is captured up to the last dose administered as collected in case report form.
Dose intensity and relative dose intensity are calculated based on the last dose administered as collected in case report form.
Time to first dose interruption (days) = date of the last dose administered prior to dose interruption + 3 – date of first dose + 1.
Time to first dose reduction (days) = date of the 1st dose administered that is less than 40 mg – date of first dose + 1.
* denoted the total number of regular meals consumed prior to study drug administration by subjects in the analysis set.
Time of administration from last meal (minutes) = Datetime of study drug – Datetime of most recent ingestion of food before study drug. Meal time is calculated for any regular meal consumed prior to study drug administration.
Overdose is defined as subjects who took more than 320 mg in a 28 days cycle. Particularly for this overdose calculation, 28 days cycle is calculated from Cycle 1 Day 1.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.2.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

曝露状況の概要を表 2.7.4.1-8 に示す。

全体では、安全性解析対象集団の 14 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 59.0 日（4～239 日）、投与サイクル数は 2.107 サイクル（0.14～8.54 サイクル）であった。治験薬の累積曝露量は 455.0 mg（30～1630 mg）であり、用量強度は 53.64 mg/体重/週（43.6～80.0 mg/体重/週）であった。6 例（42.9%）が治験薬を減量し、予定投与回数に対する実投与回数の割合は 87.50%（74.8～100.0%）であった。

40 mg コホートの 7 例では、曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 56.0 日（24～239 日）、投与サイクル数は 2.000 サイクル（0.86～8.54 サイクル）であった。治験薬の累積曝露量は 610.0 mg（220～1630 mg）であり、用量強度は 53.75 mg/体重/週（43.6～80.0 mg/体重/週）であった。5 例（71.4%）が治験薬を減量し、予定投与回数に対する実投与回数の割合は 81.25%（74.8～100.0%）であった。

本試験では、40 mg コホートの 2 例が DLT を発現したため、治験実施計画書で予定していた 50 mg の投与は実施されなかった。

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）

Variable (unit)	Statistic	30 mg (N=7)	40 mg (N=7)	Total (N=14)
Duration of exposure (day)	n	7	7	14
	Mean	58.4	103.0	80.7
	SD	42.04	89.90	71.28
	Median	62.0	56.0	59.0
	Minimum	4	24	4
	Maximum	119	239	239
Number of times study drug administered	n	7	7	14
	Mean	15.0	23.3	19.1
	SD	11.09	18.63	15.35
	Median	14.0	16.0	15.0
	Minimum	1	6	1
	Maximum	34	52	52
Number of cycles	n	7	7	14
	Mean	2.087	3.679	2.883
	SD	1.5014	3.2108	2.5457
	Median	2.214	2.000	2.107
	Minimum	0.14	0.86	0.14
	Maximum	4.25	8.54	8.54
Cumulative exposure (mg)	n	7	7	14
	Mean	434.3	762.9	598.6
	SD	302.54	565.79	468.04
	Median	420.0	610.0	455.0
	Minimum	30	220	30
	Maximum	910	1630	1630
Number of patients who had dose reduction	n (%)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	6 (42.9%)
Percentages of planned dose received	n	7	7	14
	Mean	90.74	84.95	87.84
	SD	9.733	11.204	10.520
	Median	90.32	81.25	87.50
	Minimum	76.6	74.8	74.8
	Maximum	100.0	100.0	100.0

Variable (unit)	Statistic	30 mg (N=7)	40 mg (N=7)	Total (N=14)
Dose intensity (mg/body/week)	n	7	7	14
	Mean	53.52	59.52	56.52
	SD	5.300	15.457	11.530
	Median	53.53	53.75	53.64
	Minimum	45.9	43.6	43.6
	Maximum	60.0	80.0	80.0

Source: Appendix Table 2.7.4.7-3
SD = standard deviation
Duration of exposure = (Date of last study drug - Date of first study drug + 3), if date of last study drug minus date of first study drug is multiple of 7. Else, duration of exposure = (Date of last study drug - Date of first study drug + 4).
Number of times study drug administered = the number of study drug administration where dose was greater than 0mg.
Number of cycles = (Date of last study drug - Date of first study drug + 3) / 28, if date of last study drug minus date of first study drug is multiple of 7. Else, number of cycles = (Date of last study drug - Date of first study drug + 4) / 28.
% = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
Percentages of planned dose received = [(Number of times study drug administered)/(Number of times planned dose administered)] * 100.
Number of times planned dose administered: Number of Cycles *8
Dose intensity (mg/body/week) = Cumulative Exposure / (Number of cycles *4)

2.7.4.1.2.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

曝露状況の概要を表 2.7.4.1-9 に示す。

全体集団では、安全性対象集団 55 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 80.0 日（10～580 日）、投与サイクル数は 2.857 サイクル（0.36～20.71 サイクル）、治験薬の累積曝露量は 600.0 mg（110～6560 mg）であった。相対用量強度は 0.854（0.42～1.05）であった。

26 例（47.3%）が治験薬を減量し、このうち 20 例（36.4%）が 40 mg から 30 mg に減量（1 回減量）し、6 例（10.9%）が 40 mg から 30 mg に減量した後、更に 20 mg に減量（2 回減量）した。初回の減量までの期間は 32.5 日（11～127 日）であった。合計 37 例（67.3%）が休薬し、休薬したサイクル数は 40%を超える被験者で 1 サイクルのみ又は 2 サイクル以内であった。投与開始から初回の休薬までの期間は 15.0 日（4～366 日）であった。

日本人集団の 39 例では、曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 80.0 日（10～580 日）、投与サイクル数は 2.857 サイクル（0.36～20.71 サイクル）、治験薬の累積曝露量は 640 mg（110～6560 mg）であった。相対用量強度は 0.741（0.42～1.05）であった。

21 例（53.8%）が治験薬を減量し、このうち 15 例（38.5%）が 40 mg から 30 mg に減量（1 回減量）し、6 例（15.4%）が 40 mg から 30 mg、更に 20 mg に減量（2 回減量）した。初回の減量までの期間は 36.0 日（11～127 日）であった。27 例（69.2%）が休薬し、休薬したサイクル数は約 40%の被験者で 1 サイクルのみ又は 2 サイクル以内であった。投与開始から初回の休薬までの期間は 15.0 日（4～366 日）であった。

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）

Variable (unit)	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
Duration of exposure (days)	n	39	16	55
	Mean	125.2	111.7	121.3
	SD	132.3	133.0	131.4
	Median	80.0	54.0	80.0
	Minimum	10	22	10
	Maximum	580	486	580

Variable (unit)	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
Number of times study drug is administered	n	39	16	55
	Mean	31.4	29.2	30.7
	SD	36.3	37.8	36.4
	Median	16.0	14.0	16.0
	Minimum	3	6	3
	Maximum	164	139	164
Number of cycles	n	39	16	55
	Mean	4.473	3.989	4.332
	SD	4.724	4.749	4.692
	Median	2.857	1.929	2.857
	Minimum	0.36	0.79	0.36
	Maximum	20.71	17.36	20.71
Cumulative exposure (mg)	n	39	16	55
	Mean	1087.9	1112.5	1095.1
	SD	1256.6	1490.0	1314.5
	Median	640.0	540.0	600.0
	Minimum	110	220	110
	Maximum	6560	5560	6560
Dose intensity (mg/cycle)	n	39	16	55
	Mean	247.7	271.4	254.6
	SD	65.4	58.3	63.8
	Median	237.0	291.6	273.2
	Minimum	133	166	133
	Maximum	336	332	336
Relative dose intensity	n	39	16	55
	Mean	0.774	0.848	0.796
	SD	0.204	0.182	0.199
	Median	0.741	0.911	0.854
	Minimum	0.42	0.52	0.42
	Maximum	1.05	1.04	1.05
Number of subjects who had dose reduction	n (%)	21 (53.8)	5 (31.3)	26 (47.3)
40mg to 30mg (only 1 dose reduction)	n (%)	15 (38.5)	5 (31.3)	20 (36.4)
40mg to 30mg to 20mg (2 dose reductions excluding 1 dose reduction)	n (%)	6 (15.4)	0 (0.0)	6 (10.9)
Number of subjects who had at least one dose interruptions	n (%)	27 (69.2)	10 (62.5)	37 (67.3)
Cycles with dose interruptions				
Number of subjects where dose interruption occurred only at 1 cycle	n (%)	7 (17.9)	6 (37.5)	13 (23.6)
Number of subjects where dose interruption occurred at a maximum 2 cycles	n (%)	9 (23.1)	2 (12.5)	11 (20.0)
Number of subjects where dose interruption occurred at a maximum 3 cycles	n (%)	7 (17.9)	1 (6.3)	8 (14.5)
Number of subjects where dose interruption occurred at a maximum 4 cycles	n (%)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
Number of subjects where dose interruption occurred more than 5 cycles	n (%)	3 (7.7)	1 (6.3)	4 (7.3)
Time to first dose interruption (days)	n	27	10	37
	Mean	39.1	43.9	40.4
	SD	70.3	65.6	68.2
	Median	15.0	21.5	15.0
	Minimum	4	7	4
	Maximum	366	224	366

Variable (unit)	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
Time to first dose reduction (days)	n	21	5	26
	Mean	50.7	34.6	47.6
	SD	35.5	20.9	33.5
	Median	36.0	31.0	32.5
	Minimum	11	15	11
	Maximum	127	70	127
Time of administration from last meal (minutes)	n*	1216	467	1683
	Mean	32.8	33.2	32.9
	SD	9.8	14.9	11.4
	Median	30.0	30.0	30.0
	Minimum	5	20	5
	Maximum	180	150	180
Number of subjects who had at least one overdose	n (%)	1 (2.6)	4 (25.0)	5 (9.1)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-4
SD = standard deviation
Duration of exposure (days) = (Date of last study drug – Date of first study drug + 3), if date of last study drug minus date of first study drug is multiple of 7. Else, Duration of exposure (days) = (Date of last study drug – Date of first study drug + 4).
Number of times study drug is administered = the number of study drug administration where dose is greater than 0 mg.
Number of cycles = (Date of last study drug – Date of first study drug + 3) / 28, if date of last study drug minus date of first study drug is multiple of 7. Else, number of cycles = (Date of last study drug – Date of first study drug + 4) / 28.
Last study drug date is the date of last study drug administered as collected in case report form.
% = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects in the respective country within the analysis set.
Dose intensity (mg/cycle) = Cumulative Exposure (mg) / Number of cycles.
Relative dose intensity = dose intensity (mg/cycle) / plan dose intensity. Where plan dose intensity is 320 mg/cycle.
Dose interruption is defined as the subject who did not have dose administered at a scheduled timepoint, and this is captured up to the last dose administered as collected in case report form.
Dose intensity and relative dose intensity are calculated based on the last dose administered as collected in case report form.
* denoted the total number of regular meals consumed prior to study drug administration by subjects in the analysis set.
Time to first dose interruption (days) = date of the last dose administered prior to dose interruption + 3 – date of first dose + 1.
Time to first dose reduction (days) = date of the 1st dose administered that is less than 40 mg – date of first dose + 1.
Time of administration from last meal (minutes) = Datetime of study drug – Datetime of most recent ingestion of food before study drug. Meal time is calculated for any regular meal consumed prior to study drug administration.
Overdose is defined as subjects who took more than 320 mg in a 28 days cycle. Particularly for this overdose calculation, 28 days cycle is calculated from Cycle 1 Day 1.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.2.1.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験の被験者の投与サイクル数を表 2.7.4.1-10 に、ピボタル試験の被験者の曝露量及び投与サイクル数をそれぞれ表 2.7.4.1-11 及び表 2.7.4.1-12 に示す。

探索的試験では、安全性解析対象集団 19 例の投与サイクル数［中央値（最小値～最大値）］は 1.0 サイクル（0～8 サイクル）であった。14 例（73.7%）が 1 サイクル（6 週間）の投与を完了し、9 例（47.4%）が 2 サイクル、5 例（26.3%）が 3 サイクルの投与を完了した。

ピボタル試験では、安全性解析対象集団 83 例の投与サイクル数［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 1.0 サイクル（0～13 サイクル）であった。59 例（71.1%）が 1 サイクル（6 週間）、30 例（36.1%）が 2 サイクル、21 例（25.3%）が 3 サイクル、12 例（14.5%）が 4 サイクルの投与を完了した。治験薬の累積曝露量は 360.0 mg（30～4860 mg）であった。

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）

	Statistical Magnitude	All Subjects
Completed treatment cycles	One cycle	14 (73.7%)
	Two cycles	9 (47.4%)
	Three cycles	5 (26.3%)
	Four cycles	1 (5.3%)
	Five cycles	1 (5.3%)
	Six cycles	1 (5.3%)
	Seven cycles	1 (5.3%)
	Eight cycles	1 (5.3%)
The total number of treatment cycles	N (Nmiss)	19 (0)
	Mean (SD)	1.7 (1.88)
	Median	1.0
	Min, Max	0, 8

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.12.2
Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

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）

	Statistical Magnitude	30mg
Total times of administration	N (Nmiss)	83 (0)
	Mean (SD)	26.7 (32.26)
	Median	12.0
	Min, Max	1, 165
Total dosage in the entire study period (mg)	N (Nmiss)	83 (0)
	Mean (SD)	773.4 (920.57)
	Median	360.0
	Min, Max	30, 4860

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.12.1
Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

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）

	Statistical Magnitude	30mg
Completed treatment cycles	1 cycle	59 (71.1%)
	2 cycles	30 (36.1%)
	3 cycles	21 (25.3%)
	4 cycles	12 (14.5%)
	7 cycles	6 (7.2%)
	9 cycles	4 (4.8%)
	11 cycles	3 (3.6%)
	13 cycles	2 (2.4%)
Total number of treatment cycles	N (Nmiss)	83 (0)
	Mean (SD)	1.9 (2.66)
	Median	1.0
	Min, Max	0, 13

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.12.2
Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

2.7.4.1.2.2 被験者の内訳

2.7.4.1.2.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

被験者の内訳を表 2.7.4.1-13 に示す。

本試験で同意取得した被験者 29 例のうち、6 例がスクリーニング時に脱落し、23 例が本薬の投与を 1 回以上受けた。23 例全例が治験薬の投与を中止した。中止の主な理由は、病勢進行が 12 例（52.2%）、許容できない毒性（有害事象）が 8 例（34.8%）、及び同意撤回（他の治療を希望した被験者を含む）が 3 例（13.0%）であった。

表 2.7.4.1-13 被験者の内訳（210 試験）（全同意取得例）

Description	40 mg (N=29) n (%)
Consented	29
Screening failure	6
Treated with at least one dose of HBI-8000 (Safety Analysis Set)	23 (100.0%)
Full Analysis Set (FAS)	23 (100.0%)
Per Protocol Set	23 (100.0%)
Subjects who had study drug treatment discontinuation	23 (100.0%)
Primary reason for study drug treatment discontinuation	
Unacceptable toxicity (adverse event)	8 (34.8%)
Progression disease	12 (52.2%)
Withdrew consent	2 (8.7%)
Other	1 (4.3%)
Subjects in FAS who completed 1 cycle of treatment (including subjects discontinued before C2D1 with >=75% protocol specified dose of 320mg)	16 (69.6%)
Subjects in FAS who did not complete 1 cycle of treatment (where study medication taken within cycle 1 is <75% protocol specified dose of 320mg)	7 (30.4%)
Subjects completed the study participation	13 (56.5%)
Primary reason for completing the study participation	
Death	12 (92.3%)
Withdrew consent	1 (7.7%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-5
n = number of subjects; % = percentages of subjects were calculated relative to the total number of subjects in the Safety Analysis set;
Percentages for study treatment discontinuation reasons were calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis set who discontinued.
Progression disease in primary reason for study treatment discontinuation is defined as progression of the disease under study, which also included clinical progression disease, except for isolated progression in skin lesion.
Percentages for subjects who did or did not complete 1 cycle of treatment are calculated based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Percentages for primary reason for completing the study were calculated based on the number of subjects who completed study participation in the Safety Analysis set.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.2.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

被験者の内訳を表 2.7.4.1-14 に示す。

全体では、22 例から同意取得し、そのうち 14 例が本薬の投与を 1 回以上受け、14 例全例が試験を中止した。中止の主な理由は、有害事象（許容できない毒性を発現した被験者を含む）が 6 例（42.9%）、病勢進行が 4 例（28.6%）、及び被験者による同意撤回が 1 例（7.1%）であった。3 例（21.4%）がその他（治療継続の条件を満たしていない）の理由で中止した。

40 mg コホートでは、7 例から同意取得し、7 例全例が本薬の投与を 1 回以上受け、7 例全例が試験を中止した。中止の主な理由は、有害事象（許容できない毒性を発現した被験者を含む）が 4 例（57.1%）、病勢進行、被験者による同意撤回及びその他（治療継続の条件を満たしていない）が各 1 例（14.3%）であった。

許容できない毒性のため中止した被験者（被験者[redacted]）は、DLT である Grade 4 の血液学的

有害事象（好中球減少症）を発現し休薬及び減量したが、その後、同事象を再度発現した。本試験の治験実施計画書では DLT 発現後は減量することとしているが、減量は 1 回までと規定されていたことから、本被験者は許容できない毒性により治験中止となった。

表 2.7.4.1-14 被験者の内訳（201 試験）（全同意取得例）

Description	30 mg (N=15) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=22) n (%)
Enrolled	15	7	22
Screening Failure	8	0	8
Treated with at least one dose of HBI-8000 (Safety Analysis Set)	7 (46.7%)	7 (100.0%)	14 (63.6%)
Treated with 2 or more dose of HBI-8000 and have valid efficacy assessment at screening and post-dose (Efficacy Analysis Set)	6 (40.0%)	7 (100.0%)	13 (59.1%)
Discontinued	7 (46.7%)	7 (100.0%)	14 (63.6%)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)
Tumor progression	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
Unacceptable toxicity including: QTc prolongation >= Grade 3	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Patient request to withdraw informed consent	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Other	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-6
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of enrolled patients in each cohort.
Percentage for discontinuation reasons was calculated based on the number of patients who had discontinuation in each cohort of the analysis set.

2.7.4.1.2.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

被験者の内訳を表 2.7.4.1-15 に示す。

全体集団では、同意取得した被験者 74 例のうち、19 例がスクリーニングで脱落し、55 例が本薬の投与を 1 回以上受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ日時点で 55 例中 47 例（85.5%）が治験薬投与を中止した。投与を中止した 47 例の主な中止理由は、病勢進行が 24 例（51.1%）、許容できない毒性（有害事象）が 17 例（36.2%）、同意撤回が 5 例（10.6%）及び被験者の複数回にわたる治験実施計画書不遵守が 1 例（2.1%）であった。

日本人集団では、同意取得した被験者 52 例のうち、13 例がスクリーニングで脱落し、39 例が本薬の投与を 1 回以上受けた。カットオフ日時点で 39 例中 32 例（82.1%）が治験薬投与を中止した。投与を中止した 32 例の主な中止理由は、病勢進行及び許容できない毒性（有害事象）が各 15 例（46.9%）、同意撤回が 2 例（6.3%）であった。

表 2.7.4.1-15 被験者の内訳（203 試験）（全同意取得例）

Description	Japan (N=52) n (%)	Korea (N=22) n (%)	40 mg (N=74) n (%)
Consented	52	22	74
Screening failure	13	6	19
Treated with at least one dose of HBI-8000 (Safety Analysis Set)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
Full Analysis Set (FAS)	37 (94.9%)	12 (75.0%)	49 (89.1%)
Per Protocol Set	34 (87.2%)	12 (75.0%)	46 (83.6%)
Subjects who are on study drug treatment	7 (17.9%)	1 (6.3%)	8 (14.5%)
Subjects who had study drug treatment discontinuation	32 (82.1%)	15 (93.8%)	47 (85.5%)

Description	Japan (N=52) n (%)	Korea (N=22) n (%)	40 mg (N=74) n (%)
Primary reason for study drug treatment discontinuation			
Unacceptable toxicity (adverse event)	15 (46.9%)	2 (13.3%)	17 (36.2%)
Progression disease	15 (46.9%)	9 (60.0%)	24 (51.1%)
Repeated subject noncompliance	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (2.1%)
Withdrew consent	2 (6.3%)	3 (20.0%)	5 (10.6%)
Subjects in FAS who completed 1 cycle of treatment (including subjects discontinued before C2D1 with >=75% protocol specified dose of 320mg)	31 (83.8%)	12 (100.0%)	43 (87.8%)
Subjects in FAS who did not complete 1 cycle of treatment (where study medication taken within cycle 1 is <75% protocol specified dose of 320mg)	6 (16.2%)	0 (0.0%)	6 (12.2%)
Subjects completed the study participation	14 (35.9%)	13 (81.3%)	27 (49.1%)
Primary reason for completing the study participation			
Lost to follow-up	0 (0.0%)	1 (7.7%)	1 (3.7%)
Death	14 (100.0%)	4 (30.8%)	18 (66.7%)
Withdrew consent	0 (0.0%)	8 (61.5%)	8 (29.6%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-7
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the Safety Analysis set;
Percentages for study drug treatment discontinuation reasons are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis set who discontinued.
Progression disease in primary reason for study drug treatment discontinuation is defined as progression of the disease under study, which also included clinical progression disease, except for isolated progression in skin lesion
Percentages for subjects who did or did not complete 1 cycle of treatment are calculated based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Percentages for primary reason for completing the study participation are calculated based on the number of subjects who completed study participation in the Safety Analysis set.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.2.2.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験及びピボタル試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-16 及び表 2.7.4.1-17 にそれぞれ示す。

探索的試験では、本試験に組み入れた被験者 19 例のうち、1 例（5.3%）が治療の継続を拒否し（被験者による治療不遵守）、試験を中止した。

ピボタル試験では、本試験に組み入れた被験者 83 例のうち、8 例（9.6%）が試験を中止した。5 例（6.0%）が治療の継続を拒否し（被験者による治療不遵守）、3 例（3.6%）が追跡不能となった。

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）

	Number of subjects (%)
Enrolled subjects	19
Subjects who completed the study	18 (94.7%)
Subjects who did not complete the study	1 (5.3%)
Reason for not completing the study	
Patient refused participation	1 (5.3%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.1.1

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）

	Number of subjects (%)
Enrolled Subjects	83
Subjects who completed the trial according to protocol	75 (90.4%)
Subjects who did not complete the trial according to protocol	8 (9.6%)
Reasons for not completing treatment according to protocol	
Lost to follow-up	3 (3.6%)
Patient refused participation	5 (6.0%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.1.1

2.7.4.1.3 人口統計学的及びその他のベースライン特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

2.7.4.1.3.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-18 及び表 2.7.4.1-19 に示す。

安全性解析対象集団 23 例の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 73.4 歳（7.1 歳）及び 72.0 歳（60～89 歳）で、75 歳以上が 39.1%（9 例）であった。また、65.2%（15 例）が男性であった。被験者のほとんどで、ECOG PS が 0（12 例、52.2%）又は 1（10 例、43.5%）であった。身長［平均値（標準偏差）、以降同様］は 158.47 cm（8.68 cm）、体重は 54.04 kg（10.35 kg）、体格指数（BMI）は 21.440 kg/m^2（3.348 kg/m^2）であった。

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）

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%)
Race	Asian	n (%)	23 (100.0%)
Ethnicity	Japanese	n (%)	23 (100.0%)
ECOG Performance Status	0	n (%)	12 (52.2%)
	1	n (%)	10 (43.5%)
	2	n (%)	1 (4.3%)
Height (cm)		n	23
		Mean	158.47
		SD	8.68
		Median	158.00
		Minimum	143.0
		Maximum	176.0

Characteristic (unit)	Category	Statistic	40 mg (N=23)
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: Appendix Table 2.7.4.7-8
n = number of subjects; % = percentages of subjects were 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
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

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 の臨床病型（サブタイプ）は、23 例中、急性型が 13 例（56.5%）、リンパ腫型が 8 例（34.8%）、予後不良因子を有する慢性型が 2 例（8.7%）であった。初診時からの罹病期間の中央値（最小値～最大値、以降同様）は 1.500 年（0.31～21.95 年）であり、被験者の多く（20 例、87.0%）の罹病期間は 5 年以下であった。本試験参加前の直近の病勢進行から本薬の初回投与までの期間の中央値は 26.0 日（3～371 日）であった。

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）

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%)
Duration from most recent progression (days)	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: Appendix Table 2.7.4.7-9

n = number of subjects; % = percentages of subjects were calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
SD = standard deviation
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]

2.7.4.1.3.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-20 及び表 2.7.4.1-21 に示す。

全体では、安全性解析対象集団の 14 例の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 68.0 歳（8.35 歳）及び 69.0 歳（53～81 歳）で、50.0%（7 例）が男性であった。ベースライン時の ECOG PS は、すべての被験者が 0（9 例、64.3%）又は 1（5 例、35.7%）であった。身長の平均値（標準偏差、以降同様）は 158.17 cm（9.746 cm）、体重は 61.14 kg（11.730 kg）、BMI は 24.33 kg/m^2（3.578 kg/m^2）であった。

40 mg コホートでは、年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 65.1 歳（6.54 歳）及び 63.0 歳（57～76 歳）であった。40 mg コホート 7 例のうち、男性は 3 例（42.9%）であった。ベースライン時の ECOG PS は、すべての被験者が 0（5 例、71.4%）又は 1（2 例、28.6%）であった。身長［平均値（標準偏差）、以降同様］は 156.04 cm（7.703 cm）、体重は 63.31 kg（12.257 kg）、BMI は 25.84 kg/m^2（3.579 kg/m^2）であった。

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）

Characteristic (unit)	Category	Statistic	30 mg (N=7)	40 mg (N=7)	Total (N=14)
Age (years)		n	7	7	14
		Mean	70.9	65.1	68.0
		SD	9.44	6.54	8.35
		Median	72.0	63.0	69.0
		Minimum	53	57	53
		Maximum	81	76	81
Sex	Male	n (%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
	Female	n (%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
Race	Asian	n (%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	14 (100.0%)
Ethnicity	Japanese	n (%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	14 (100.0%)
ECOG Performance Status	0	n (%)	4 (57.1%)	5 (71.4%)	9 (64.3%)
	1	n (%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	5 (35.7%)
Height (cm)		n	7	7	14
		Mean	160.30	156.04	158.17
		SD	11.657	7.703	9.746
		Median	161.10	158.80	159.90
		Minimum	138.3	146.6	138.3
		Maximum	171.1	167.4	171.1
Weight (kg)		n	7	7	14
		Mean	58.97	63.31	61.14
		SD	11.700	12.257	11.730
		Median	62.00	66.50	62.90
		Minimum	41.6	44.1	41.6
		Maximum	75.9	77.8	77.8

Characteristic (unit)	Category	Statistic	30 mg (N=7)	40 mg (N=7)	Total (N=14)
BMI (kg/m^2)		n	7	7	14
		Mean	22.83	25.84	24.33
		SD	3.108	3.579	3.578
		Median	22.20	25.68	24.21
		Minimum	17.7	19.7	17.7
		Maximum	27.3	29.8	29.8

Source: Appendix Table 2.7.4.7-10
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set with data.
BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation.

初診時の NHL の種類（2 例以上）は、全体では ATL（5 例）、非特定型（NOS）びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（3 例）、並びに濾胞性リンパ腫及び PTCL（各 2 例）であり、40 mg コホートでは ATL（4 例）及び濾胞性リンパ腫（2 例）であった。

安全性解析対象集団 14 例中 13 例（30 mg コホート 7 例、40 mg コホート 6 例）が直近の再発診断時に画像による疾患診断を受けており、いずれの被験者も直近で再発と診断された疾患は初診時と同じ疾患であった。

直近の再発疾患の Ann Arbor 分類（2 例以上）は、全体では IV 期（14 例中 5 例、35.7%）及び II 期（4 例、28.6%）であり、40 mg コホートでは II 期（7 例中 3 例、42.9%）であった。再発 ATL 患者 1 例は直近の再発部位が血液のみであったため Ann Arbor 分類は適用されなかった。

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）

Description	Category	Type	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Initial diagnosis	Mature B-cell neoplasm	Follicular lymphoma	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
		Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
		Diffuse large B-cell lymphoma NOS	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
	Mature T-cell and NK-cell neoplasm	N	3	4	7
		Adult T-cell leukaemia/lymphoma	1 (33.3%)	4 (100.0%)	5 (71.4%)
		Peripheral T-cell lymphoma	2 (66.7%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
	Other		1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Most recent relapse	Mature B-cell neoplasm	Follicular lymphoma	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
		Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
		Diffuse large B-cell lymphoma NOS	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
	Mature T-cell and NK-cell neoplasm	N	3	3	6
		Adult T-cell leukaemia/lymphoma	1 (33.3%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)
		Peripheral T-cell lymphoma	2 (66.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
	Other		1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

Description	Category	Type	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Stage	Ann Arbor	I	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
		II	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
		IIa	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
		III	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
		IV	4 (57.1%)	1 (14.3%)	5 (35.7%)
	Other	Not applicable	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-11
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
Percentage of mature T-cell and NK-cell neoplasm results was calculated based on the number of patients with mature T-cell and NK-cell neoplasm in each cohort of the analysis set with data.
Subject [redacted] had initial diagnosis of ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA, however there was no data available for relapse.

2.7.4.1.3.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-22 及び表 2.7.4.1-23 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例のうち、70.9%（39 例）が日本人で、29.1%（16 例）が韓国人であった。被験者の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 67.7 歳（11.7 歳）［日本人 68.9 歳（12.1 歳）、韓国人 64.7 歳（10.7 歳）］及び 71.0 歳（38～87 歳）［日本人 73.0 歳（38～87 歳）、韓国人 67.0 歳（44～79 歳）］で、63.6%（35 例）が男性であった。被験者のほとんどで、ECOG PS が 0（28 例、50.9%）又は 1（25 例、45.5%）であった。身長［平均値（標準偏差）、以降同様］は 162.22 cm（9.18 cm）、体重は 58.05 kg（11.03 kg）、BMI は 21.960 kg/m^2（3.071 kg/m^2）であった。

日本人集団では、年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 68.9 歳（12.1 歳）及び 73.0 歳（38～87 歳）であり、75 歳以上が 35.9%（14 例）であった。日本人集団 39 例のうち、71.8%（28 例）が男性であった。被験者のほとんどで、ECOG PS が 0（26 例、66.7%）又は 1（12 例、30.8%）であった。身長［平均値（標準偏差）、以降同様］は 163.18 cm（8.96 cm）、体重は 58.52 kg（11.59 kg）、BMI は 21.842 kg/m^2（3.062 kg/m^2）であった。

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）

Characteristic (unit)	Category	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
Age (years)		n	39	16	55
		Mean	68.9	64.7	67.7
		SD	12.1	10.7	11.7
		Median	73.0	67.0	71.0
		Minimum	38	44	38
		Maximum	87	79	87
	<65	n (%)	8 (20.5%)	7 (43.8%)	15 (27.3%)
	>=65 to <75	n (%)	17 (43.6%)	6 (37.5%)	23 (41.8%)
	>=75	n (%)	14 (35.9%)	3 (18.8%)	17 (30.9%)
Sex	Male	n (%)	28 (71.8%)	7 (43.8%)	35 (63.6%)
	Female	n (%)	11 (28.2%)	9 (56.3%)	20 (36.4%)
Race	Asian	n (%)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
Ethnicity	Japanese	n (%)	39 (100.0%)	0 (0.0%)	39 (70.9%)
	Korea	n (%)	0 (0.0%)	16 (100.0%)	16 (29.1%)

Characteristic (unit)	Category	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
ECOG Performance Status at baseline	0	n (%)	26 (66.7%)	2 (12.5%)	28 (50.9%)
	1	n (%)	12 (30.8%)	13 (81.3%)	25 (45.5%)
	2	n (%)	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
Height (cm)		n	39	16	55
		Mean	163.18	159.88	162.22
		SD	8.96	9.55	9.18
		Median	162.00	160.10	162.00
		Minimum	148.0	142.5	142.5
		Maximum	189.6	177.7	189.6
Weight (kg)		n	39	16	55
		Mean	58.52	56.93	58.05
		SD	11.59	9.79	11.03
		Median	57.10	58.50	57.40
		Minimum	36.4	41.3	36.4
		Maximum	88.2	69.3	88.2
BMI (kg/m^2)		n	39	16	55
		Mean	21.842	22.248	21.960
		SD	3.062	3.176	3.071
		Median	22.281	22.309	22.281
		Minimum	14.47	15.54	14.47
		Maximum	29.00	27.09	29.00

Source: Appendix Table 2.7.4.7-12
n = number of subjects; % = percentages are calculated based on the number of subjects in the respective country within the analysis set; BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

全体集団 55 例のうち、ベースライン時に中央病理評価委員会により PTCL と判定された被験者は 52 例（94.5%）であった。サブタイプは、非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL-NOS）が最も多く 37 例（67.3%）で、次いで血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）が 10 例（18.2%）であった。初診時からの罹病期間の中央値（最小値～最大値、以降同様）は 1.339 年（0.06～12.88 年）であり、被験者の多く（42 例、76.4%）の罹病期間は 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中央値は 27.0 日（7～605 日）であった。

日本人集団 39 例のうち、PTCL と判定された被験者は 38 例（97.4%）で、サブタイプは、PTCL-NOS が最も多く 27 例（69.2%）で、次いで AITL が 8 例（20.5%）であった。初診時からの罹病期間の中央値（最小値～最大値、以降同様）は 1.202 年（0.06～10.95 年）であり、被験者の多く（29 例、74.4%）の罹病期間は 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中央値は 27.0 日（9～605 日）であった。

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）

Description	Subtype/Category	Japan (N=39) n (%)	Korea (N=16) n (%)	Total (N=55) n (%)
Diagnosis at screening and confirmed by Central Pathology Review	Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL):	38 (97.4%)	14 (87.5%)	52 (94.5%)
	Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified (PTCL-NOS)	27 (69.2%)	10 (62.5%)	37 (67.3%)
	Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AITL)	8 (20.5%)	2 (12.5%)	10 (18.2%)
	Anaplastic Large-Cell Lymphoma (ALCL), ALK-	2 (5.1%)	1 (6.3%)	3 (5.5%)

Description	Subtype/Category	Japan (N=39) n (%)	Korea (N=16) n (%)	Total (N=55) n (%)
	Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma (EATL)	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
	Non-PTCL	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
Diagnosis at screening assessed by Investigator	Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL):	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
	Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified (PTCL-NOS)	22 (56.4%)	6 (37.5%)	28 (50.9%)
	Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AITL)	14 (35.9%)	7 (43.8%)	21 (38.2%)
	Anaplastic Large-Cell Lymphoma (ALCL), ALK-	2 (5.1%)	2 (12.5%)	4 (7.3%)
	Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma (EATL)	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
Duration since initial diagnosis (years)	n	39	16	55
	Mean	3.133	2.576	2.971
	SD	3.190	3.262	3.191
	Median	1.202	1.392	1.339
	Minimum	0.06	0.35	0.06
	Maximum	10.95	12.88	12.88
Duration since initial diagnosis by category	> 5 years	10 (25.6%)	3 (18.8%)	13 (23.6%)
	<= 5 years	29 (74.4%)	13 (81.3%)	42 (76.4%)
Duration from most recent progression (days)	n	39	16	55
	Mean	53.0	50.3	52.2
	SD	99.7	54.8	88.5
	Median	27.0	26.0	27.0
	Minimum	9	7	7
	Maximum	605	205	605
Duration from most recent progression by category	> 1 months	17 (43.6%)	7 (43.8%)	24 (43.6%)
	<= 1 months	22 (56.4%)	9 (56.3%)	31 (56.4%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-13
n = number of subjects; % = percentages are calculated based on the number of subjects in the respective country within the analysis set;
SD = standard deviation
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.
Central pathology reviewer could not confirm subject [redacted] disease subtype, due to the reason that subject's tumor slides were not submitted for central pathology review
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.3.1.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

主な人口統計学的特性を、探索的試験は表 2.7.4.1-24 及び表 2.7.4.1-25 に、ピボタル試験は表 2.7.4.1-26 及び表 2.7.4.1-27 にそれぞれ示す。

探索的試験の 19 例では、年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 52.5 歳（12.52 歳）及び 51.0 歳（29～77 歳）で、73.7%（14 例）が男性であった。ECOG PS は、すべての被験者が 0（11 例、57.9%）又は 1（8 例、42.1%）であった。身長［平均値（標準偏差）、以降同様］は 165.16 cm（6.543 cm）、体重は 67.63 kg（9.651 kg）、BMI は 24.61 kg/m^2（2.730 kg/m^2）であった。

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）

Parameter		All subjects (N=19)
Age (years)	N(Nmiss)	19 (0)
	Mean(SD)	52.5 (12.52)
	Median	51.0
	Min,Max	29, 77
Gender	Female	5 (26.3%)
	Male	14 (73.7%)
	Total	19 (100.0%)
Body Weight (kg)	N(Nmiss)	19 (0)
	Mean(SD)	67.63 (9.651)
	Median	68.00
	Min,Max	47.0, 83.0
Height (cm)	N(Nmiss)	19 (0)
	Mean(SD)	165.16 (6.543)
	Median	168.00
	Min,Max	147.0, 172.0
Body Mass Index (kg/m^2)	N(Nmiss)	19(0)
	Mean(SD)	24.61 (2.730)
	Median	24.00
	Min,Max	20.0, 31.2
ECOG Score	0	11 (57.9%)
	1	8 (42.1%)
	Total	19 (100.0%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Tables 7.2.1, Table 7.2.8
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

初診時の PTCL の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 1.41 年（0.2～8.1 年）であった。19 例中 18 例（94.7%）が再発しており、再発回数の中央値は 2.00 回（0.0～4.0 回）であった。

PTCL の病期分類は IV 期が最も多く、判定結果が得られた 18 例中 11 例で報告された。その内訳は、IVA 期が 7 例（38.9%）、IVB 期が 4 例（22.2%）であった。次いで III 期が合計 4 例で報告され、内訳は IIIA 期が 3 例（16.7%）、IIIB 期が 1 例（5.6%）であった。

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）

Parameter		All subjects (N=19)
Initial Disease Course (Year)	N(Nmiss)	19 (0)
	Mean(SD)	1.83 (1.883)
	Median	1.41
	Min,Max	0.2, 8.1
Relapse	Yes	18 (94.7%)
	No	1 (5.3%)
	Total	19 (100.0%)

Parameter		All subjects (N=19)
Current Disease Course (Months)	N(Nmiss)	18 (0)
	Mean(SD)	2.962 (6.1785)
	Median	1.018
	Min,Max	0.03, 25.03
Number of Relapses	N(Nmiss)	19 (0)
	Mean(SD)	1.84 (1.167)
	Median	2.00
	Min,Max	0.0, 4.0
Clinical Stages	IIA	2 (11.1%)
	IIB	1 (5.6%)
	IIIA	3 (16.7%)
	IIIB	1 (5.6%)
	IVA	7 (38.9%)
	IVB	4 (22.2%)
	Total	18 (100.0%)
	Missing	1

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.2.2, Table 7.2.3
Note: Initial disease course (years) = (the date of informed consent – the date of first diagnosis +1)/ 365.25; Current disease course (months) = (the date of informed consent – the date of relapse +1) / 365.25 * 12
Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

ピボタル試験の 79 例では、年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 49.6 歳（13.73 歳）及び 53.0 歳（20～77 歳）で、67.1%（53 例）が男性であった。ECOG PS は、ほとんどの被験者で 0（28 例、35.4%）又は 1（50 例、63.3%）であった。身長［平均値（標準偏差）、以降同様］は 167.56 cm（7.080 cm）、体重は 65.34 kg（11.686 kg）であり、BMI は 23.17 kg/m^2（3.492 kg/m^2）であった。

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）

Parameter		30 mg (N=79)
Age (years)	N(Nmiss)	79 (0)
	Mean(SD)	49.6 (13.73)
	Median	53.0
	Min,Max	20, 77
Gender	Female	26 (32.9%)
	Male	53 (67.1%)
	Total	79 (100.0%)
Body Weight (kg)	N(Nmiss)	79 (0)
	Mean(SD)	65.34 (11.686)
	Median	65.00
	Min,Max	44.0, 96.0
Height (cm)	N(Nmiss)	79 (0)
	Mean(SD)	167.56 (7.080)
	Median	168.00
	Min,Max	150.0, 183.0
Body Mass Index (Kg/m^2)	N(Nmiss)	76 (0)
	Mean(SD)	23.17 (3.492)
	Median	23.00
	Min,Max	15.0, 32.0

Parameter		30 mg (N=79)
ECOG Score	0	28 (35.4%)
	1	50 (63.3%)
	2	1 (1.3%)
	Total	79 (100.0%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.2.1, Table 7.2.8
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

初診時の PTCL の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 1.06 年（0.1～9.1 年）であった。79 例中 63 例（79.7%）が再発しており、再発回数の中央値は 1.00 回（0.0～4.0 回）であった。

PTCL の病期分類は IV 期が最も多く、次いで III 期が多かった。判定結果が得られた 74 例中、IV 期は 34 例（45.9%）であり、その内訳は IVA 期が 18 例（24.3%）、IVB 期が 16 例（21.6%）であった。III 期は 26 例（35.1%）であり、内訳は IIIA 期及び IIIB 期が各 13 例（17.6%）であった。II 期は 11 例（14.9%）、I 期は 3 例（4.1%）で報告された。

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）

Parameter		30 mg (N=79)
Initial Disease Course(Year)	N(Nmiss)	79 (0)
	Mean(SD)	1.69 (1.932)
	Median	1.06
	Min,Max	0.1, 9.1
Relapse in current disease course	Yes	63 (79.7%)
	No	16 (20.3%)
	Total	79 (100.0%)
Current Disease Course(Months)	N(Nmiss)	63 (0)
	Mean(SD)	3.466 (8.7006)
	Median	0.953
	Min,Max	0.03, 60.35
Number of Relapses	N(Nmiss)	75 (4)
	Mean(SD)	1.09 (1.055)
	Median	1.00
	Min,Max	0.0, 4.0
Clinical Stages	IA	1 (1.4%)
	IB	2 (2.7%)
	IIA	7 (9.5%)
	IIB	4 (5.4%)
	IIIA	13 (17.6%)
	IIIB	13 (17.6%)
	IVA	18 (24.3%)
	IVB	16 (21.6%)
	Total	74 (100.0%)
	Missing	5

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.2.2, Table 7.2.3
Note: Initial disease course (years) = (the date of informed consent – the date of first diagnosis +1)/ 365.25; Current disease course (months) = (the date of informed consent – the date of relapse +1) / 365.25 * 12
Nmiss = The number of subjects with missing data; SD = standard deviation

2.7.4.1.3.2 がんに対する前治療

2.7.4.1.3.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

がんに対する前治療の要約を表 2.7.4.1-28 に示す。

安全性解析対象集団の 23 例全例が、がんに対する前治療を 1 回以上受けていた。これらのうち、前治療として化学療法の単独治療を受けていた被験者は 17 例（73.9%）、モガムリズマブの単独療法は 12 例（52.2%）、モガムリズマブと化学療法の併用療法は 11 例（47.8%）であった。10 例（43.5%）はモガムリズマブ不耐性であった。前治療として放射線療法を受けていた被験者は 2 例（8.7%）であった。

また、2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた被験者は 18 例（78.3%）であった。直近の化学療法の最良効果は部分奏効（PR）が 8 例（34.8%）で最も多く、次いで疾患再発又は進行（PD）が 5 例（21.7%）、完全奏効（CR）が 4 例（17.4%）であった。直近のモガムリズマブ治療の最良効果は、PR が 6 例（26.1%）で最も多く、次いで CR が 3 例（13.0%）であった。前治療として放射線療法を受けていた 1 例（4.3%）は CR を達成した。

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）

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, recurrent, 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
		Median	89.0
		Minimum	30
		Maximum	496

Description	Category	Statistic	40 mg (N=23)
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
The last immediate previous chemotherapy best response	Complete response (CR)	n (%)	4 (17.4%)
	Unconfirmed complete response (CRu)	n (%)	1 (4.3%)
	Partial response (PR)	n (%)	8 (34.8%)
	Stable disease (SD)	n (%)	3 (13.0%)
	Relapsed disease or progressive disease (PD)	n (%)	5 (21.7%)
	Not assessable	n	2
	Unknown	n	0
Type of transplantation	Autologous transplantation	n (%)	0 (0.0%)
	Allogeneic transplantation	n (%)	0 (0.0%)
The last immediate previous radiotherapy best response	Complete response (CR)	n (%)	1 (4.3%)
	Unconfirmed complete response (CRu)	n (%)	0 (0.0%)
	Partial response (PR)	n (%)	0 (0.0%)
	Stable disease (SD)	n (%)	0 (0.0%)
	Relapsed disease or progressive disease (PD)	n (%)	0 (0.0%)
	Not assessable	n	0
	Unknown	n	1
The last immediate previous mogamulizumab therapy best response	Complete response (CR)	n (%)	3 (13.0%)
	Unconfirmed complete response (CRu)	n (%)	0 (0.0%)
	Partial response (PR)	n (%)	6 (26.1%)
	Stable disease (SD)	n (%)	2 (8.7%)
	Relapsed disease or progressive disease (PD)	n (%)	1 (4.3%)
	Not assessable	n	2
	Unknown	n	0
Number of days from end of the last immediate previous Mogamulizumab therapy (days)		n	14
		Mean	210.1
		SD	159.1
		Median	134.0
		Minimum	30
		Maximum	534

Source: Appendix Table 2.7.4.7-14
n = number of subjects; % = percentages of subjects were calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
ATL = adult T-cell lymphoma; SD = standard deviation
Subjects may have had more than one type of cancer therapy. Data for mogamulizumab monotherapy and combination therapy were provided by Medical Reviewer.
Number of regimens were 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 was 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.
Best response for last immediate previous mogamulizumab therapy included monotherapy and combination therapy. In the event when combination therapy was used, best response from the mogamulizumab treatment is presented.
Last immediate previous mogamulizumab therapy applies to subjects who had mogamulizumab therapy (either monotherapy or combination therapy) as last immediate therapy before the administration of tucidinostat
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.3.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

がんに対する前治療の要約を表 2.7.4.1-29 に示す。

全体では、安全性解析対象集団の 14 例全例が前治療として化学療法を受けており、そのサイクル数［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は、6.0 サイクル（2～10 サイクル）であった。前治療の化学療法の最良効果は CR（7 例、50.0%）が最も多く、次いで PR（3 例、21.4%）であった。化学療法以外では、放射線療法を受けていた被験者が 3 例（21.4%）、免疫療法及び UV 光療法が各 1 例（7.1%）であった。がんに対する前治療のレジメン数は 2.5 レジメン（1～9 レジメン）であった。

40 mg コホートの 7 例では、前治療の化学療法のサイクル数［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は、6.0 サイクル（2～8 サイクル）であった。前治療の化学療法の最良効果は PR 及び CR（各 3 例、42.9%）が多かった。化学療法以外では、放射線療法、免疫療法及び UV 光療法を受けていた被験者が各 1 例（14.3%）であった。がんに対する前治療のレジメン数は 3.0 レジメン（1～8 レジメン）であった。

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）

Description	Category	Statistic	30 mg (N=7)	40 mg (N=7)	Total (N=14)
Number of patients with at least one treatment agent type		n	7	7	14
Previous Treatment agent type	Chemotherapy	n (%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	14 (100.0%)
	Radiation therapy	n (%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
	Immuno therapy	n (%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
	UV light therapy	n (%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Previous Chemotherapy best response	Complete response	n (%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
	Partial response	n (%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (21.4%)
	Stable disease	n (%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
	Progressive disease	n (%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	Unknown	n	1	0	1
Number of cycles	Chemotherapy	n	7	7	14
		Mean	6.4	5.9	6.1
		SD	1.62	2.48	2.03
		Median	6.0	6.0	6.0
		Minimum	5	2	2
		Maximum	10	8	10
Radiation source	X-ray	n (%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
	Electron ray	n (%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Type of UV light therapy	UVB	n (%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Total number of regimens		n	7	7	14
		Mean	3.0	3.1	3.1
		SD	2.89	2.27	2.50
		Median	2.0	3.0	2.5
		Minimum	1	1	1
		Maximum	9	8	9

Source: Appendix Table 2.7.4.7-15
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
SD = standard deviation
Patients may have had more than one type of treatment agent.
Percentage of best responses, radiation source and type of UV light therapy was calculated based on the number of patients with chemotherapy, radiation therapy and UV light therapy in each cohort of the analysis set, respectively.
If patients had more than one chemotherapy regimen, best response to any prior therapy is presented.

The number of cycles denotes the highest number of cycles given among all prior chemotherapy regimens.

2.7.4.1.3.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

がんに対する前治療の要約を表 2.7.4.1-30 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例全例が、がんに対する前治療を 1 回以上受けており、全例が前治療として化学療法を受けていた。化学療法以外のがんに対する前治療としてダリナパルシンを 8 例（14.5%）が、フォロデシンを 6 例（10.9%）が受けていた。また、自家移植及び放射線療法を受けていた被験者が各 6 例（10.9%）であった。また、2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた被験者は 38 例(69.1%)で、直近の化学療法の最良効果は CR が 17 例(30.9%)、PR が 13 例（23.6%)、安定（SD）が 12 例（21.8%）であった。前治療として放射線療法を受けていた被験者では、2 例（3.6%）が CR を達成した。

日本人集団では、39 例全例が、がんに対する前治療を 1 回以上受けており、全例が前治療として化学療法を受けていた。化学療法以外のがんに対する前治療として 7 例（17.9%）がダリナパルシン、6 例（15.4%）がフォロデシンの投与を受けていた。また、2 例（5.1%）が自家移植、4 例（10.3%）が放射線療法を受けていた。また、2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた被験者は 24 例（61.5%）で、直近の化学療法の最良効果は CR が 13 例（33.3%)、SD が 11 例（28.2%)、PR が 10 例（25.6%）であった。前治療として放射線療法を受けていた被験者では、2 例（5.1%）が CR を達成した。

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）

Description	Category	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
Number of subjects with at least one treatment agent type		n	39	16	55
Type of previous cancer therapy	Chemotherapy	n (%)	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
	Other anticancer therapy	n (%)	14 (35.9%)	2 (12.5%)	16 (29.1%)
	Brentuximab vedotin	n (%)	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
	Darinaparsin	n (%)	7 (17.9%)	1 (6.3%)	8 (14.5%)
	E7777[a]	n (%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
	Forodesine	n (%)	6 (15.4%)	0 (0.0%)	6 (10.9%)
	Mogamulizumab	n (%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
	Rituximab	n (%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
	Romidepsin	n (%)	4 (10.3%)	0 (0.0%)	4 (7.3%)
	Radiotherapy	n (%)	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)
	Hematopoietic stem cell transplantation	n (%)	2 (5.1%)	4 (25.0%)	6 (10.9%)
	Other prior therapy	n (%)	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
Total number of previous cancer therapy regimens	1 regimen	n (%)	15 (38.5%)	2 (12.5%)	17 (30.9%)
	2 regimens	n (%)	10 (25.6%)	8 (50.0%)	18 (32.7%)
	3 regimens	n (%)	7 (17.9%)	1 (6.3%)	8 (14.5%)
	4 regimens	n (%)	2 (5.1%)	2 (12.5%)	4 (7.3%)
	5 or more regimens	n (%)	5 (12.8%)	3 (18.8%)	8 (14.5%)
	2 or more regimens	n (%)	24 (61.5%)	14 (87.5%)	38 (69.1%)
		Median	2.0	2.0	2.0
Refractory, relapsed and undetermined PTCL based on last previous treatment	Refractory	n (%)	15 (38.5%)	8 (50.0%)	23 (41.8%)
	Relapsed	n (%)	24 (61.5%)	8 (50.0%)	32 (58.2%)
	Undetermined	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Description	Category	Statistic	Japan (N=39)	Korea (N=16)	Total (N=55)
Days from end of the last immediate previous treatment	< 3 months	n (%)	20 (51.3%)	7 (43.8%)	27 (49.1%)
	>=3 months	n (%)	19 (48.7%)	9 (56.3%)	28 (50.9%)
Number of days from end of the last immediate previous treatment (days)		n	39	16	55
		Mean	344.6	253.2	318.0
		SD	724.1	516.5	667.0
		Median	88.0	110.5	97.0
		Minimum	29	30	29
		Maximum	3861	2154	3861
Chemotherapy	Total number of regimens				
	1 regimen	n (%)	17 (43.6%)	3 (18.8%)	20 (36.4%)
	2 regimens	n (%)	10 (25.6%)	7 (43.8%)	17 (30.9%)
	3 regimens	n (%)	6 (15.4%)	2 (12.5%)	8 (14.5%)
	4 regimens	n (%)	3 (7.7%)	2 (12.5%)	5 (9.1%)
	5 or more regimens	n (%)	3 (7.7%)	2 (12.5%)	5 (9.1%)
	2 or more regimens	n (%)	22 (56.4%)	13 (81.3%)	35 (63.6%)
		Median	2.0	2.0	2.0
The last immediate previous chemotherapy best response	Complete response (CR)	n (%)	13 (33.3%)	4 (25.0%)	17 (30.9%)
	Unconfirmed complete response (CRu)	n (%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
	Partial response (PR)	n (%)	10 (25.6%)	3 (18.8%)	13 (23.6%)
	Stable disease (SD)	n (%)	11 (28.2%)	1 (6.3%)	12 (21.8%)
	Relapsed disease or progressive disease (PD)	n (%)	4 (10.3%)	6 (37.5%)	10 (18.2%)
	Not assessable	n	0	1	1
	Unknown	n	0	1	1
Type of transplantation	Autologous transplantation	n (%)	2 (5.1%)	4 (25.0%)	6 (10.9%)
	Allogeneic transplantation	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
The last immediate previous radiotherapy best response	Complete response (CR)	n (%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
	Unconfirmed complete response (CRu)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Partial response (PR)	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.8%)
	Stable disease (SD)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Relapsed disease or progressive disease (PD)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not assessable	n	0	0	0
	Unknown	n	2	1	3

Source: Appendix Table 2.7.4.7-16
n = number of subjects; % = percentages are calculated based on the number of subjects in the respective country within the analysis set.
PTCL = peripheral T-cell lymphoma; SD = standard deviation
a: development code for denileukin diftitox
Subjects may have had more than one type of treatment agent.
Previous cancer therapy regimens included other prior therapy, radiotherapy and chemotherapy.
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
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.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.1.3.2.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験及びピボタル試験における PTCL に対する前治療の要約をそれぞれ表 2.7.4.1-31 及び表 2.7.4.1-32 に示す。

探索的試験では、被験者の大半（19 例中 14 例、73.7%）が前治療として 2 種類の化学療法を受けていた。

ピボタル試験では 79 例中 36 例（45.6%）が前治療として 3 種類以上の化学療法を受けており、24 例（30.4%）が 2 種類、18 例（22.8%）が 1 種類の化学療法を受けていた。残りの 1 例（1.3%）は前治療として化学療法を受けていたが、そのレジメン及び種類は不明であった。

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）

Parameter	Number	All subjects (N=19)
Chemotherapy regimen before enrollment	1	4 (21.1%)
	2	14 (73.7%)
	>2	1 (5.3%)
	Total	19 (100.0%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.2.6

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）

Parameter	Number	30 mg (N=79)
Chemotherapy Regimen before Enrollment	NA	1 (1.3%)
	1	18 (22.8%)
	2	24 (30.4%)
	>2	36 (45.6%)
	Total	79 (100.0%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.2.6
NA: The number of chemotherapy received prior to enrollment for patient [redacted] was presented as "NA", with the name of drug used indicated as unknown.

2.7.4.1.3.3 併用薬／併用療法

2.7.4.1.3.3.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

併用薬の要約を付録表 2.7.4.7-17 に示す。

安全性解析対象集団の 23 例全例が併用薬を使用していた。解剖治療化学分類（ATC）別で最も多く使用された併用薬は「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（20 例、87.0%）であり、次いで「スルホンアミドとトリメトプリム」（14 例、60.9%）、「皮膚軟化薬と保護薬」及び「睡眠薬と鎮静薬」（各 13 例、56.5%）、「便秘薬」（12 例、52.2%）、「抗痛風製剤」（10 例、43.5%）であった。

2.7.4.1.3.3.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

併用薬の要約を付録表 2.7.4.7-18 に示す。

全体では、安全性解析対象集団の 14 例全例が併用薬を使用していた。ATC 別で最も多く使用された併用薬は「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（9 例、64.3%）であり、次いで「便秘薬」（6 例、42.9%）、「抗痛風製剤」及び「その他の鎮痛薬と解熱薬」（各 5 例、35.7%）であった。

40 mg コホートでは、7 例全例が併用薬を使用していた。ATC 分類別で最も多く使用された併用薬は、「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（6 例、85.7%）であり、次いで「便秘薬」及び「抗炎症及び抗リウマチ製剤、非ステロイド系」（各 4 例、57.1%）であった。

2.7.4.1.3.3.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

併用薬の要約を付録表 2.7.4.7-19 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例全例が併用薬を使用していた。ATC 別で最も多く使

用された併用薬は「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（37 例、67.3%）であり、次いで「その他の鎮痛薬と解熱薬」（26 例、47.3%）、「抗炎症及び抗リウマチ製剤、非ステロイド系」（23 例、41.8%）であった。

日本人集団の 39 例では、ATC 別で最も多く使用された併用薬は「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（26 例、66.7%）であり、次いで「X 線造影剤、ヨウ化物」（21 例、53.8%）、「その他の鎮痛薬と解熱薬」（22 例、56.4%）、「スルホンアミドとトリメトプリム」（19 例、48.7%）、「便秘薬」（18 例、46.2%）であった。

2.7.4.1.3.3.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験及びピボタル試験における併用薬の要約を 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.5 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.5 に示す。

探索的試験では、安全性解析対象集団の 19 例中 11 例（57.9%）が疾患の状態により新規の併用薬を必要とした。ATC 別で最も多く使用された併用薬は「免疫賦活薬」（4 例、21.1%）であり、「全身用抗菌薬」（3 例、15.8%）がこれに次いで多かった。

ピボタル試験では、安全性解析対象集団の 83 例中 46 例（55.4%）の被験者が疾患の状態により新規の併用薬を必要とした。ATC 別で最も多く使用された併用薬は「免疫賦活薬」（27 例、32.5%）であり、次いで「全身用抗菌薬」（19 例、22.9%）、「胃酸関連疾患用薬」及び「代用血液と灌流液」（各 9 例、10.8%）であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

安全性解析対象集団の 23 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、全例で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。重篤な有害事象が 7 例（30.4%）に認められ、このうち 6 例（26.1%）で治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 18 例（78.3%）、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 16 例（69.6%）、投与中止に至った有害事象は 9 例（39.1%）に認められた。本試験では死亡に至った有害事象は認められなかった。

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）

Description	40 mg (N=23) n (%)
Number of subjects with	
At least one TEAE	23 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	23 (100.0%)
At least one serious TEAE	7 (30.4%)
At least one serious TEAE related to the study drug	6 (26.1%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	16 (69.6%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	9 (39.1%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	18 (78.3%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	18 (78.3%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-20
Severities were graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
n = number of subjects; % = percentages of subjects were calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
Subjects with more than one TEAE were counted once in the worst severity or strongest relationship category.
TEAE related to study drug is defined as a TEAE with a relationship of possible, probable or definite to study drug.
TEAE of overdose is not included in this analysis.
For TEAE leading to dose reduction or interruption, the worst action taken is considered for a derived TEAE. For example, if the actions taken for a derived AE consisted of dose reduction/interruption and study drug discontinuation, the worst action taken of TEAE leading to study drug discontinuation will be considered, and dose reduction/interruption will not be counted for this derived AE.
If TEAE leading to dose reduction/interruption and AE leading to study drug discontinuation occurred to different derived TEAEs, these actions taken will be counted separately.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.2.1.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

全体では、安全性解析対象集団の 14 例中 13 例（92.9%）に 1 件以上の有害事象が認められ、その 13 例全例で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。なお、本試験の安全性解析対象集団には、本薬を 1 回投与した後に治験実施計画書不適格のため治験薬の投与を中止した 1 例（有害事象発現なし）が含まれている。重篤な有害事象が 2 例（14.3%）に認められ、このうち 1 例（7.1%）で治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 11 例（78.6%）、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 8 例（57.1%）、投与中止に至った有害事象は 6 例（42.9%）に認められた。本試験では死亡に至った有害事象は認められなかった。

40 mg コホートでは、7 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、その全例で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。重篤な有害事象が 1 例（14.3%）に認められ、当該被験者で治験薬

と関連性のある重篤な有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 6 例（85.7%）、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は各 4 例（57.1%）に認められた。

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）

Description	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Number of patients with			
At least one TEAE	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
At least one TEAE related to the study drug	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
At least one serious TEAE	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
At least one serious TEAE related to the study drug	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
A TEAE leading to dose reduction or delay	4 (57.1%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)
A TEAE leading to study drug discontinuation	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)
A TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severity			
Grade 1: Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 2: Moderate	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
Grade 3: Severe	5 (71.4%)	4 (57.1%)	9 (64.3%)
Grade 4: Life-Threatening	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
Grade 5: Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 3 or higher	5 (71.4%)	6 (85.7%)	11 (78.6%)
Causal relationship			
Unrelated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Unlikely	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Possible	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Probable	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
Definite	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-21
Severities were graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
n = number of patients; % = percentage of patients were calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
Patients with more than one TEAE were counted once in the worst severity or strongest relationship category.
TEAE related to study drug is defined as a TEAE with a relationship of possible, probable or definite to study drug.

2.7.4.2.1.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、このうち 51 例（92.7%）で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。重篤な有害事象が 14 例（25.5%）に認められ、このうち 10 例（18.2%）で治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 46 例（83.6%）、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 40 例（72.7%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 18 例（32.7%）に認められた。本試験では、1 例（1.8%）が有害事象により死亡した。

日本人集団では、39 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、全例で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。重篤な有害事象が 11 例（28.2%）に認められ、このうち 8 例（20.5%）で治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 34 例（87.2%）、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 31 例（79.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（38.5%）に認められた。日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

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）

Description	Japan (N=39) n (%)	Korea (N=16) n (%)	Total (N=55) n (%)
Number of subjects with			
At least one TEAE	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	39 (100.0%)	12 (75.0%)	51 (92.7%)
At least one serious TEAE	11 (28.2%)	3 (18.8%)	14 (25.5%)
At least one serious TEAE related to the study drug	8 (20.5%)	2 (12.5%)	10 (18.2%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	31 (79.5%)	9 (56.3%)	40 (72.7%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	15 (38.5%)	3 (18.8%)	18 (32.7%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.8%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	34 (87.2%)	12 (75.0%)	46 (83.6%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	33 (84.6%)	9 (56.3%)	42 (76.4%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-22
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by country.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a country in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
Subjects with more than one TEAE are counted once in the worst severity or strongest relationship category.
TEAE related to study drug is defined as a TEAE with a relationship of possible, probable or definite to study drug.
TEAE of overdose is not included in this analysis.
For TEAE leading to dose reduction or interruption, the worst action taken is considered for a derived TEAE. For example, if the actions taken for a derived AE consisted of dose reduction/interruption and study drug discontinuation, the worst action taken of TEAE leading to study drug discontinuation will be considered, and dose reduction/interruption will not be counted for this derived AE.
If TEAE leading to dose reduction/interruption and AE leading to study drug discontinuation occurred to different derived TEAEs, these actions taken will be counted separately.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.2.1.1.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験及びピボタル試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 にそれぞれ示す。

探索的試験では、安全性解析対象集団 19 例中 14 例（73.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。このうち、11 例（57.9%）で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。重篤な有害事象が 1 例（5.3%）に認められ、治験薬と関連性のある重篤な有害事象と判定された。投与中止に至った有害事象が 3 例（15.8%）に認められた。探索的試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

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）

	Number of Cases (N=19)	Incident Rate (95% CI)
At least 1 AE	14	73.7% (48.8%, 90.9%)
At least 1 ADR	11	57.9% (33.5%, 79.7%)
At least 1 significant AE	11	57.9% (33.5%, 79.7%)
At least 1 SAE	1	5.3% (0.1%, 26.0%)
At least 1 SAE related to the study drug	1	5.3% (0.1%, 26.0%)
Death due to AE	0	0.0% (0.0%, 17.6%)
At least 1 AE that led to discontinuation of the study drug	3	15.8% (3.4%, 39.6%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.1
ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; CI = confidence interval; SAE = serious adverse event
ADR: definitely study drug related, probably related, and cannot be determined.
Significant AE: Unexpected medical events that lead to discontinuation of the drug, or need medical intervention to resolve or prevent progression except for serious adverse events.

ピボタル試験では、安全性解析対象集団 83 例中 68 例（81.9%）に 1 件以上の有害事象が認め

られ、このうち 60 例（72.3%）で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。重篤な有害事象が 7 例（8.4%）に認められ、このうち 2 例（2.4%）で治験薬と関連性のある有害事象が認められた。投与中止に至った有害事象が 14 例（16.9%）に認められ、死亡に至った有害事象が 3 例（3.6%）に認められた。

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）

	Number of Cases (N=83)	Incident Rate (95% CI)
At least 1 AE	68	81.9% (72.0%, 89.5%)
At least 1 ADR	60	72.3% (61.4%, 81.6%)
At least 1 significant AE	50	60.2% (48.9%, 70.8%)
At least 1 SAE	7	8.4% (3.5%, 16.6%)
At least 1 SAE related to the study drug	2	2.4% (0.3%, 8.4%)
Death due to AE	3	3.6% (0.8%, 10.2%)
At least 1 AE that led to discontinuation of the study drug	14	16.9% (9.5%, 26.7%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.1
ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; CI = confidence interval; SAE = serious adverse event
ADR: definitely study drug related, probably related, and cannot be determined.
Significant AE: adverse events that led to the exit of study, adjusted dosing regimen, or required drug intervention.

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

210 試験で 10%以上の被験者に認められた有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-6 に示す。

本試験の SOC 別の主な有害事象は「血液およびリンパ系障害」（23 例中 19 例、82.6%）が最も多く、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」（各 13 例、56.5%）がこれに次いだ。

PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症*（18 例、78.3%）が最も多く、次いで好中球減少症*（12 例、52.2%）、白血球減少症*（10 例、43.5%）、貧血*（9 例、39.1%）、食欲減退（8 例、34.8%）、及び倦怠感（7 例、30.4%）であった。

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）

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	23 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	19 (82.6%)
血小板減少症*	18 (78.3%)
好中球減少症*	12 (52.2%)
白血球減少症*	10 (43.5%)
貧血*	9 (39.1%)
胃腸障害	9 (39.1%)
下痢	6 (26.1%)
腹痛	3 (13.0%)
悪心	3 (13.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (56.5%)
倦怠感	7 (30.4%)
疲労	3 (13.0%)
発熱	3 (13.0%)

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
臨床検査	10 (43.5%)
体重減少	4 (17.4%)
代謝および栄養障害	13 (56.5%)
食欲減退	8 (34.8%)
低アルブミン血症	3 (13.0%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (30.4%))
背部痛	4 (17.4%)
神経系障害	9 (39.1%)
味覚異常	4 (17.4%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-23
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events
N = number of subjects in the Safety Analysis Set.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
* Hematological adverse events are defined as grouped AEs where anaemia is combined with haemoglobin decreased; thrombocytopenia is combined with platelet count decreased; leukopenia is combined with white blood cell count decreased; lymphopenia is combined with lymphocyte count decreased; neutropenia is combined with neutrophil count decreased and granulocytopenia.
Preferred terms >= 10% is defined as the percentages of preferred terms based on number of subjects in the 40 mg column.
TEAE of overdose is not included in this analysis.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.2.1.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験で 10%以上の被験者に認められた有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-7 に示す。

全体では、SOC 別の主な有害事象は「臨床検査」（14 例中 11 例、78.6%）、「血液およびリンパ系障害」及び「代謝および栄養障害」（各 10 例、71.4%）、並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」（各 7 例、50.0%）であった。PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板数減少及び血小板減少症（各 6 例、42.9%）、貧血（5 例、35.7%）であった。

グループ化した血液学的有害事象で最も発現割合が高かった事象は血小板減少症*（12 例、85.7%）で、貧血*、好中球減少症*及び白血球減少症*（各 5 例、35.7%）がこれに次いだ（付録表 2.7.4.7-51）。

40 mg コホートでは、SOC 別の主な有害事象は「臨床検査」（7 例中 7 例、100.0%）、「代謝および栄養障害」（6 例、85.7%）、「血液およびリンパ系障害」（5 例、71.4%）、「胃腸障害」（4 例、57.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」（各 3 例、42.9%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症（4 例、57.1%）、血小板数減少及び低カルシウム血症（各 3 例、42.9%）であった。

グループ化した血液学的有害事象で最も発現割合が高かった事象は血小板減少症*（7 例、100.0%）で、好中球減少症*（2 例、28.6%）、白血球減少症*（1 例、14.3%）がこれに次いだ（付録表 2.7.4.7-51）。

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）

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Number of patients with at least one TEAE	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)
貧血	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
好中球減少症	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
血小板減少症	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)
胃腸障害	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
腹痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
下痢	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
悪心	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
疲労	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
発熱	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)
C-反応性蛋白増加	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
好中球数減少	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血小板数減少	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)
体重減少	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
白血球数減少	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
代謝および栄養障害	4 (57.1%)	6 (85.7%)	10 (71.4%)
高トリグリセリド血症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
高尿酸血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (21.4%)
低カリウム血症	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
食欲減退	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
背部痛	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
神経系障害	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
味覚異常	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
精神障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
不眠症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-24
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

2.7.4.2.1.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

203 試験で 10%以上の被験者に認められた有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.4.2-8 に示す。

全体集団では、SOC 別の主な有害事象は「血液およびリンパ系障害」（55 例中 52 例、94.5%）が最も多く、「胃腸障害」（32 例、58.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（27 例、49.1%）がこれに次いだ。PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症*（46 例、

83.6%)、好中球減少症*（31 例、56.4%)、白血球減少症*（24 例、43.6%)、貧血*（18 例、32.7%)、下痢（17 例、30.9%）であった。

日本人集団で、SOC 別の主な有害事象は「血液およびリンパ系障害」（39 例中 38 例、97.4%）が最も多く、「胃腸障害」（25 例、64.1%）及び「臨床検査」（24 例、61.5%）がこれに次いだ。

PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症*（35 例、89.7.%)、好中球減少症*（28 例、71.8%)、白血球減少症*（24 例、61.5%)、リンパ球減少症*（16 例、41.0%)、貧血*及び下痢（各 14 例、35.9%）であった。

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）

System organ class Preferred term	Japan (N=39) n (%)	Korea (N=16) n (%)	Total (N=55) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	38 (97.4%)	14 (87.5%)	52 (94.5%)
血小板減少症*	35 (89.7%)	11 (68.8%)	46 (83.6%)
好中球減少症*	28 (71.8%)	3 (18.8%)	31 (56.4%)
白血球減少症*	24 (61.5%)	0 (0.0%)	24 (43.6%)
貧血*	14 (35.9%)	4 (25.0%)	18 (32.7%)
リンパ球減少症*	16 (41.0%)	0 (0.0%)	16 (29.1%)
胃腸障害	25 (64.1%)	7 (43.8%)	32 (58.2%)
下痢	14 (35.9%)	3 (18.8%)	17 (30.9%)
悪心	9 (23.1%)	3 (18.8%)	12 (21.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (48.7%)	8 (50.0%)	27 (49.1%)
発熱	5 (12.8%)	6 (37.5%)	11 (20.0%)
倦怠感	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)
疲労	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)
臨床検査	24 (61.5%)	1 (6.3%)	25 (45.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (17.9%)	0 (0.0%)	7 (12.7%)
体重減少	6 (15.4%)	0 (0.0%)	6 (10.9%)
代謝および栄養障害	16 (41.0%)	9 (56.3%)	25 (45.5%)
食欲減退	8 (20.5%)	5 (31.3%)	13 (23.6%)
神経系障害	7 (17.9%)	2 (12.5%)	9 (16.4%)
頭痛	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (35.9%)	7 (43.8%)	21 (38.2%)
咳嗽	2 (5.1%)	4 (25.0%)	6 (10.9%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-25
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by country.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a country in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
* Hematological adverse events are defined as grouped AEs where anaemia is combined with haemoglobin decreased; thrombocytopenia is combined with platelet count decreased; leukopenia is combined with white blood cell count decreased; lymphopenia is combined with lymphocyte count decreased; neutropenia is combined with neutrophil count decreased and granulocytopenia.
Preferred terms >= 10% is defined as the percentages of preferred terms based on number of subjects in the total column.
TEAE of overdose is not included in this analysis.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.2.1.2.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

902 試験の探索的試験及びピボタル試験で 10%以上の被験者に認められた有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。

探索的試験では、大分類別の主な有害事象は、「臨床検査」（19 例中 10 例、52.6%）が最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（7 例、36.8%）及び「胃腸障害」（4 例、21.1%）であった。

事象別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板数減少（9 例、47.4%）であった。

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）

	CTCAE Classification				Total
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	(N=19)
At least 1 AE	4 (21.1%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	14 (73.7%)
臨床検査 (Investigations)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	10 (52.6%)
血小板数減少 (Platelet count decreased)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	9 (47.4%)
白血球数減少 (Leukocyte count decreased)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	5 (26.3%)
ヘモグロビン減少 (Haemoglobin decreased)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (General disorders and administration site conditions)	5 (26.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	7 (36.8%)
発熱 (Pyrexia)	4 (21.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (21.1%)
無力症 (Asthenia)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (21.1%)
悪心 (Nausea)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2, modified
% = percentage of subjects was calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

ピボタル試験で認められた大分類別の主な有害事象は、「臨床検査値異常（laboratory abnormalities）」（83 例中 57 例、68.7%）が最も多く、次いで「全身障害および様々な投与部位の状態（systemic diseases and various administration site conditions）」（19 例、22.9%）及び「胃腸障害（gastrointestinal system diseases）」（18 例、21.7%）であった。

事象別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症（42 例、50.6%）、白血球減少症（33 例、39.8%）であった。

大分類別の「全身障害および様々な投与部位の状態」及び「胃腸障害」に含まれる事象で、10%以上の被験者に認められた事象はなかった。

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）

	CTCAE Classification						
	Non-Assessable	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V	Total (N=83)
At least 1 AE	0 (0.0%)	10 (12.0%)	26 (31.3%)	21 (25.3%)	8 (9.6%)	3 (3.6%)	68 (81.9%)

	CTCAE Classification						
	Non-Assessable	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V	Total (N=83)
臨床検査値異常 (Laboratory abnormalities)	1 (1.2%)	7 (8.4%)	22 (26.5%)	19 (22.9%)	8 (9.6%)	0 (0.0%)	57 (68.7%)
血小板減少症 (Thrombocytopenia)	0 (0.0%)	11 (13.3%)	13 (15.7%)	13 (15.7%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)	42 (50.6%)
白血球減少症 (Leukopenia)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	19 (22.9%)	10 (12.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	33 (39.8%)
好中球減少症 (Neutropenia)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	7 (8.4%)	7 (8.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	18 (21.7%)

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2, modified
% = percentage of subjects was calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.7.4.2.1.3 治験薬と関連性のある有害事象

2.7.4.2.1.3.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

210 試験の治験薬と関連性のある有害事象を付録表 2.7.4.7-26 に示す。

本試験で発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（23 例中 18 例、78.3%）、好中球減少症*（12 例、52.2%）、白血球減少症*（10 例、43.5%）、貧血*（9 例、39.1%）、食欲減退（8 例、34.8%）、及び倦怠感（7 例、30.4%）であった。

2.7.4.2.1.3.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験の治験薬と関連性のある有害事象を付録表 2.7.4.7-27 に示す。

全体で発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板数減少及び血小板減少症（14 例中各 6 例、42.9%）、並びに貧血（5 例、35.7%）であった。グループ化した血液学的有害事象で治験薬と関連性のある事象では、血小板減少症*（12 例、85.7%）が最も多く、次いで貧血*、好中球減少症*、及び白血球減少症*（各 5 例、35.7%）であった（付録表 2.7.4.7-51）。

40 mg コホートで発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症（7 例中 4 例、57.1%）及び血小板数減少（3 例、42.9%）であった。グループ化した血液学的有害事象で治験薬と関連性のある事象では、血小板減少症*（7 例、100.0%）が最も多く、次いで好中球減少症*（2 例、28.6%）、白血球減少症*（1 例、14.3%）であった（付録表 2.7.4.7-51）。

2.7.4.2.1.3.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

203 試験の治験薬と関連性のある有害事象を付録表 2.7.4.7-28 に示す。

全体集団で発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（55 例中 42 例、76.4%）、好中球減少症*（31 例、56.4%）、及び白血球減少症*（21 例、38.2%）であった。

日本人集団で発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（39 例中 35 例、89.7%）、好中球減少症*（28 例、71.8%）、白血球減少症*（21 例、53.8%）、及びリンパ球減少症*（16 例、41.0%）であった。

2.7.4.2.1.3.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

902 試験の探索的試験及びピボタル試験における治験薬と関連性のある有害事象をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.3 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.3 に示す。

探索的試験で発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は血小板数減少（19 例中 9 例、47.4%）であった。

ピボタル試験で発現割合が高かった治験薬と関連性のある有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症（83 例中 39 例、47.0%）及び白血球減少症（31 例、37.3%）であった。

2.7.4.2.1.4 Grade 3 以上の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

重症度別の有害事象を付録表 2.7.4.7-29 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中 18 例（78.3%）に Grade 3 以上の有害事象が認められ、そのうち Grade 4 の有害事象は 9 例（39.1%）に認められた。治験薬と関連性のある有害事象は Grade 3 以上の有害事象を発現した 18 例全例、Grade 4 の有害事象を発現した 9 例全例に認められた。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症*（12 例、52.2%）、好中球減少症*（10 例、43.5%）、白血球減少症*（7 例、30.4%）、貧血*（5 例、21.7%）、及び疲労（2 例、8.7%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症*（6 例、26.1%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。

2.7.4.2.1.4.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

重症度別の有害事象を付録表 2.7.4.7-30 に示す。

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 11 例（78.6%）に Grade 3 以上の有害事象が認められ、そのうち Grade 4 の有害事象は 2 例（14.3%）に認められた（表 2.7.4.2-2）。治験薬と関連性のある有害事象は、Grade 3 以上の有害事象を発現した 11 例全例、Grade 4 の有害事象を発現した 2 例全例に認められた（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（3 例、21.4%）、血小板減少症、好中球数減少、白血球数減少（各 2 例、14.3%）であった。Grade 4 の有害事象は好中球減少症（2 例、14.3%）であった。

グループ化した血液学的有害事象では、Grade 3 以上の事象は好中球減少症*（5 例、35.7%）、血小板減少症*、白血球減少症*（各 2 例、14.3%）、及び貧血*（1 例、1.7%）であった（付録表 2.7.4.7-51）。

40 mg コホートでは、7 例中 6 例（85.7%）に Gradc 3 以上の有害事象が認められ、そのうち Grade 4 の有害事象が 2 例（28.6%）に認められた（表 2.7.4.2-2）。治験薬と関連性のある有害事象は、Grade 3 以上の有害事象を発現した 6 例全例、Grade 4 の有害事象を発現した 2 例全例に認められた（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症（各 2 例、28.6%）であった。Grade 4 の有害事象は好中球減少症（2 例、28.6%）であった。

グループ化した血液学的有害事象では、Grade 3 以上の事象は、血小板減少症*及び好中球減少症*（各 2 例、28.6%）であった（付録表 2.7.4.7-51）。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

［201 試験で報告された用量制限毒性（DLT）］

201 試験では、DLT 評価期間に 2 例に DLT が認められ、その内訳は Grade 4 の好中球減少症（被験者 [redacted]）及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（被験者 [redacted]）であった。両事象とも治験薬と関連性があると判定された（詳細は 2.7.6.2 項を参照）。

2.7.4.2.1.4.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

重症度別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-31 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 46 例（83.6%）に Grade 3 以上の有害事象が認められ、そのうち 15 例（27.3%）に Grade 4、1 例（1.8%）に Grade 5 の有害事象が認められた。治験薬と関連性のある有害事象は、Grade 3 以上の事象が 42 例（76.4%）、Grade 4 の事象が 12 例（21.8%）、Grade 5 の事象が 1 例（1.8%）で認められた。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症*（28 例、50.9%）、好中球減少症*（20 例、36.4%）、リンパ球減少症*（12 例、21.8%）、白血球減少症*（11 例、20.0%）、貧血*（9 例、16.4%）、発熱性好中球減少症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（各 3 例、5.5%）、C-反応性蛋白増加、食欲減退、低カリウム血症、低ナトリウム血症及び肺臓炎（各 2 例、3.6%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症*（9 例、16.4%）、好中球減少症*（5 例、9.1%）、リンパ球減少*症及び低カリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。Grade 5 の有害事象は、1 例（1.8%）の被験者に報告された肺炎であった（Grade 5 の事象の詳細は 2.7.4.2.1.6.3 項を参照）。

治験薬と関連性のある有害事象では、2 例以上に認められた Grade 3 以上の事象は、血小板減少症*（24 例、43.6%）、好中球減少症*（20 例、36.4%）、リンパ球減少症*（12 例、21.8%）、白血球減少症*（10 例、18.2%）、貧血*（6 例、10.9%）、発熱性好中球減少症、GGT 増加（各 3 例、5.5%）、C-反応性蛋白増加、食欲減退、低ナトリウム血症、及び肺臓炎（各 2 例、3.6%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の事象は、血小板減少症*（7 例、12.7%）、好中球減少症*（5 例、9.1%）、及びリンパ球減少症*（2 例、3.6%）であった。1 例（1.8%）の被験者に報告された Grade 5 の肺炎は、発現時に Grade 3 と判断された際には治験薬と関連性があると判定され、転帰死亡（Grade 5）となった際に、治験薬との関連性はないと判断された（2.7.4.2.1.6.3 項）。

日本人集団では、39 例中 34 例（87.2%）に Grade 3 以上の有害事象が認められ、そのうち 12 例（30.8%）に Grade 4 の有害事象が認められた。Grade 5 の有害事象は認められなかった。治験薬と関連性のある有害事象は、Grade 3 以上の事象が 33 例（84.6%）、Grade 4 の事象が 11 例（28.2%）で認められた。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症*（22 例、56.4%）、好中球減少症*（17 例、43.6%）、リンパ球減少症*（12 例、30.8%）、白血球減少症*（11 例、28.2%）、貧血*（7 例、17.9%）、GGT 増加（3 例、7.7%）、発熱性好中球減少症、食欲減退、及び低ナトリウム血症（各 2 例、5.1%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症*（8 例、20.5%）、好中球減少症*（4 例、10.3%）、リンパ球減少症*（2 例、5.1%）であった。

治験薬と関連性のある有害事象では、2 例以上に認められた Grade 3 以上の事象は、血小板減少症*（21 例、53.8%）、好中球減少症*（17 例、43.6%）、リンパ球減少症*（12 例、30.8%）、白血球

減少症*（10 例、25.6%）、貧血*（5 例、12.8%）、GGT 増加（3 例、7.7%）、発熱性好中球減少症、食欲減退、及び低ナトリウム血症（各 2 例、5.1%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の事象は、血小板減少症*（7 例、17.9%）、好中球減少症*（4 例、10.3%）、及びリンパ球減少症*（2 例、5.1%）であった。

2.7.4.2.1.4.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

902 試験の探索的試験及びピボタル試験における重症度別の有害事象をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2 に、重症度別の治験薬と関連性のある有害事象をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.3 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.3 に示す。

探索的試験の 19 例では、Grade 3 及び Grade 4 の有害事象がそれぞれ 4 例（21.1%）及び 2 例（10.5%）に認められた。治験薬と関連性のある有害事象は Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 4 例（21.1%）及び 2 例（10.5%）で認められた。2 例以上に認められた Grade 3 の有害事象は血小板数減少（4 例、21.1%）及び白血球数減少（2 例、10.5%）であった。Grade 4 の有害事象は血小板数減少（2 例、10.5%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 及び Grade 4 の有害事象はいずれも治験薬と関連性のある有害事象と判定された。

ピボタル試験の 83 例では、Grade 3、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象がそれぞれ 21 例（25.3%）、8 例（9.6%）及び 3 例（3.6%）に認められた。治験薬と関連性のある有害事象は、Grade 3 の事象が 19 例（22.9%）、Grade 4 の事象が 8 例（9.6%）、Grade 5 の事象が 1 例（1.2%）で認められた。2 例以上の被験者に発現した Grade 3 の有害事象は、血小板減少症（13 例、15.7%）、白血球減少症（10 例、12.0%）、好中球減少症（7 例、8.4%）、ヘモグロビン減少（reduced haemoglobin）（3 例、3.6%）及び食欲減退（loss of appetite）（2 例、2.4%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症（5 例、6.0%）及び好中球減少症（2 例、2.4%）であった。Grade 5 の有害事象は、腸管穿孔（enterobrosis）、乳酸アシドーシス、及び心突然死（各 1 例、1.2%）であった（Grade 5 の事象の詳細は 2.7.4.2.1.6.4 項を参照）。

治験薬と関連性のある有害事象では、2 例以上の被験者に認められた Grade 3 の事象は、血小板減少症（12 例、14.5%）、白血球減少症（10 例、12.0%）、好中球減少症（7 例、8.4%）、ヘモグロビン減少（3 例、3.6%）及び食欲減退（2 例、2.4%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症（5 例、6.0%）及び好中球減少症（2 例、2.4%）であった。Grade 5 の治験薬と関連性のある有害事象は、心突然死（1 例、1.2%）であった（2.7.4.2.1.6.4 項）。

2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象

2.7.4.2.1.5.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

210 試験の 4 週ごとの有害事象の発現状況を付録表 2.7.4.7-32 に示す。

安全性解析対象集団の 23 例全例で治験薬の投与開始後最初の 4 週間に有害事象が認められた。投与開始後 4 週以上 8 週未満では、その間に治験薬の投与を受けていた 17 例中 13 例（76.5%）に有害事象が認められ、8 週以上 12 週未満では 12 例中 8 例（66.7%）、12 週以上 16 週未満では 6 例中 6 例全例、16 週以上では 3 例中 3 例全例で有害事象が認められた。

本試験の投与開始後最初の 4 週間に認められた SOC 別の主な有害事象は、「血液およびリンパ系障害」（23 例中 19 例、82.6%）、「代謝および栄養障害」（13 例、56.5%）、「一般・全身障害およ

び投与部位の状態」（10 例、43.5%）であった。すべての投与週区分（4 週ごと）で「血液およびリンパ系障害」が最も多かった。

投与開始後最初の 4 週間に認められた PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症*（18 例、78.3%）、好中球減少症*（10 例、43.5%）、白血球減少症*及び食欲減退（各 8 例、34.8%）であった。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、投与開始後最初の 4 週間に食欲減退が多く認められたことを除き、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

投与期間に依存して発現割合が増加した有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験では本解析は実施していない。

2.7.4.2.1.5.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

203 試験の 4 週ごとの有害事象の発現状況を付録表 2.7.4.7-33 に示す。

全体集団では、安全性解析対象症例 55 例中 52 例（94.5%）で治験薬の投与開始後最初の 4 週間に有害事象が認められた。投与開始後 4 週以上 8 週未満では、その間に治験薬の投与を受けていた 52 例中 46 例(88.5%)に有害事象が認められ、8 週以上 12 週未満では 39 例中 30 例(76.9%)、12 週以上 16 週未満では 29 例中 17 例（58.6%）、16 週以上では 22 例中 19 例（86.4%）で有害事象が認められた。

全体集団の投与開始後最初の 4 週間に認められた SOC 別の主な有害事象は、「血液およびリンパ系障害」（55 例中 48 例、87.3%）、「胃腸障害」（25 例、45.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（18 例、32.7%）であった。すべての投与週区分（4 週ごと）で「血液およびリンパ系障害」が最も多かった。投与開始後最初の 4 週間に認められた PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症*（38 例、69.1%）、好中球減少症*（22 例、40.0%）、白血球減少症*（17 例、30.9%）であった。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

日本人集団では、39 例中 37 例（94.9%）で治験薬の投与開始後最初の 4 週間に有害事象が認められた。投与開始後 4 週以上 8 週未満では、その間に治験薬の投与を受けていた 37 例中 34 例（91.9%）に有害事象が認められ、8 週以上 12 週未満では 29 例中 26 例（89.7%）、12 週以上 16 週未満では 23 例中 16 例（69.6%）、16 週以上では 18 例中 15 例（83.3%）で有害事象が認められた。

日本人集団の投与開始後最初の 4 週間に認められた SOC 別の主な有害事象は、「血液およびリンパ系障害」（39 例中 37 例、94.9%）、「胃腸障害」（19 例、48.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（13 例、33.3%）であった。すべての投与週区分（4 週ごと）で「血液およびリンパ系障害」が最も多かった。投与開始後最初の 4 週間に認められた PT 別の主な有害事象（発現割合 30%以上）は血小板減少症*（29 例、74.4%）、好中球減少症*（20 例、51.3%）、白血球減少症*（17 例、43.6%）であった。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、全体集団と同様に、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

投与期間に依存して発現割合が増加した有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

902 試験では本解析は実施していない。

2.7.4.2.1.6 死亡

2.7.4.2.1.6.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

本試験では、データカットオフ日までに 12 例の被験者が死亡した（表 2.7.4.1-13）。2 例が本試験での PD の判定後に死亡し、10 例が別のがん治療開始後に死亡した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.1, Listing 16.2.5.6）。死亡に至った有害事象は報告されなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

2.7.4.2.1.6.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、試験期間中に死亡した被験者はなかった（表 2.7.4.2-2、付録表 2.7.4.7-35）。

2.7.4.2.1.6.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

本試験では、データカットオフ日までに 18 例の被験者が死亡した（表 2.7.4.1-15）。多くの被験者は病勢進行による死亡であった（生存追跡調査では死因を収集していなかった）。1 例（1.8%）で転帰死亡の有害事象が認められた（付録表 2.7.4.7-36）。本症例は 7[redacted] 歳の韓国人男性被験者（被験者[redacted]）で、治験薬投与開始から 48 日後に Grade 3 の肺炎を発現した。被験者は入院し、抗生物質による治療を受けたが、酸素飽和度の低下が回復せず、低血圧に陥った。本被験者の家族が蘇生措置を拒み、肺炎が悪化して転帰死亡（Grade 5）となった。死因は被験者の基礎疾患を考慮して治験薬との関連性はないと判断されたが、Grade 3 の肺炎は治験薬と関連性があると判定された（2.7.6.6.3 項参照）。

本試験期間中に、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 に示す。