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）

Subject ID	Age/Sex	Actual Dose	Sequence Number/ Derived TEAE Number	Start Date (Study Day) /End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]	7[redacted]/Male	40mg	6/6	20[redacted] (48)/ 20[redacted] (58)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	Hospitalization	Grade 3/ Possible	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
		40mg	9/6	20[redacted] T22:41 (59)/ 20[redacted] (59)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ WORSENING OF PNEUMONIA	Death	Grade 5/ Unrelated	Drug withdrawn	Fatal

Source: Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.4 in CSR of Study HBI-8000-203
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
Actual dose is denoted as the dosage taken by subject prior to the occurrence of TEAE.
Derived AE numbers grouped the same AEs into one numbering. Multiple AEs with the same SOC and PT, where start date of the next AE is only one day apart from the end date of the previous AE are collapsed into one AE.
Data cut-off date: [redacted], 20[redacted]

※ 新薬承認情報提供時に追記

2.7.4.2.1.6.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

902 試験の探索的試験では有害事象による死亡例はなかった（表 2.7.4.2-4）。ピボタル試験では、試験期間中に 3 例（3.6%）が有害事象により死亡した（表 2.7.4.2-5）。

- 5[redacted] 歳の男性被験者（被験者[redacted]）は、治験薬投与開始前に高熱及び両腕の腫脹を発現しており、治験薬を 3 回投与した後、高熱の継続及び腫脹の悪化により投与を中止した。治験薬の投与中止 2 日後に頻呼吸を発現し、心突然死した。治験担当医師は、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」と判断したが、専門家で構成される独立委員会は、心突然死は被験者の病状のため、死亡と治験薬との因果関係は判定できないとした。
- 5[redacted] 歳の男性被験者（被験者[redacted]）は、治験薬を 3 回投与した後に腸管穿孔を発現した。当該被験者は腸管穿孔の既往を有していた。治験薬の投与を中止し、被験者は有害事象に対する治療を受けたが悪化し、治験薬投与開始から 16 日後に死亡した。治験担当医師は、腸管穿孔は病勢進行に起因するもので、治験薬との関連性はないと判断した。
- 4[redacted] 歳の男性被験者（被験者[redacted]）は治験薬の初回投与後に発熱し、翌日、治験薬の投与を中止した。治験薬の初回投与から 4 日後に乳酸アシドーシスを発現し、13 日後に死亡した。治験担当医師は、乳酸アシドーシスは病勢進行に起因するもので、治験薬と関連性はないと判断した。

ピボタル試験における死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-12 に示す。

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）

Subject ID	Total dosage	Age/Sex	Start Date (Study Day)※ /End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]	90 mg	5[redacted]/Male	20[redacted] (10) / 20[redacted] (10)	心臓障害 (Heart organ disorders) / 心突然死 (Sudden cardiac death) / Sudden cardiac death	Fatal	Grade 5/ Possibly Related	Not applicable	Death
[redacted]	90 mg	5[redacted]/Male	20[redacted] (10) / 20[redacted] (17)	胃腸障害 (Gastrointestinal disorders) / 腸管穿孔 (Intestinal perforation) / Intestinal perforation	Fatal	Grade 5/ Unrelated	Withdrawal	Death
[redacted]	30 mg	4[redacted]/Male	20[redacted] (5) / 20[redacted] (14)	代謝および栄養障害 (Metabolic and nutritional disorders) / 乳酸アシドーシス (Lactic acidosis)/ Lactic acidosis	Life-threatening	Grade 5/ Unrelated	Withdrawal	Death

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.6.1, Table 7.6.8, Table 7.6.10, Table 7.6.14

※ 新薬承認情報提供時に追記

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中 7 例（30.4%）に 8 件の重篤な有害事象が認められた。その内訳は、血小板減少症*が 2 例（8.7%）、好中球減少症*、動悸、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尿路感染、急性呼吸不全及び間質性肺疾患が各 1 例（4.3%）であった。

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）

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	7 (30.4%)
血液およびリンパ系障害	2 (8.7%)
血小板減少症*	2 (8.7%)
好中球減少症*	1 (4.3%)
心臓障害	1 (4.3%)
動悸	1 (4.3%)
感染症および寄生虫症	2 (8.7%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (4.3%)
尿路感染	1 (4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.7%)
急性呼吸不全	1 (4.3%)
間質性肺疾患	1 (4.3%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-37
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
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.
* 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.
TEAE of overdose is not included in this analysis.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-14 に示す。

輸血治療後に発現した Grade 4 の急性呼吸不全を除き、いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連性のある事象であった。Grade 1 の動悸に対する治験薬の休薬又は減量や投与中止などは実施しておらず、本事象はデータカットオフ時点で未回復であったが、その他の重篤な有害事象は治験薬の休薬及び投与中止、又は支持療法によっていずれも回復した。

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）

Subject ID	Age/ Sex	Actual Dose	TEAE Start Date (Study Day)	Serious Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ relationship	Action taken with study drug	Outcome
[redacted]	7[redacted]/ Female	30mg	20[redacted] (141)	20[redacted] (142)	20[redacted] (158)	感染症および寄生虫症/ 尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	Hospitalization	Grade 3/ Possible	Drug Interrupted, Dose Reduced	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/ Female	30mg	20[redacted] (73)	20[redacted] (73)	20[redacted] (100)	感染症および寄生虫症/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/ PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA	Hospitalization; Important Medical Event	Grade 3/ Probable	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
[redacted]	7[redacted]/ Female	40mg	20[redacted] (2)	20[redacted] (7)	-	心臓障害/ 動悸/ PALPITATIONS	Hospitalization	Grade 1/ Possible	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	8[redacted]/ Female	30mg	20[redacted] (36)	20[redacted] (43)	20[redacted] (72)	臨床検査/ 血小板数減少/ PLATELET COUNT DECREASED	Hospitalization	Grade 4/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/ Female	40mg	20[redacted] (24)	20[redacted] (24)	20[redacted] (26)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY FAILURE	Hospitalization	Grade 4/ Unrelated	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/ Male	40mg	20[redacted] (35)	20[redacted] (35)	20[redacted] (74)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	Life-threatening; Hospitalization; Important Medical Event	Grade 4/ Definite	Drug Interrupted, Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/ Female	40mg	20[redacted] (8)	20[redacted] (18)	20[redacted] (29)	臨床検査/ 血小板数減少/ PLATELET COUNT DECREASED	Hospitalization; Important Medical Event	Grade 3/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		40mg, 30mg	20[redacted] (8)	20[redacted] (18)	20[redacted] (43)	臨床検査/ 好中球数減少/ NEUTROPHIL COUNT DECREASED	Hospitalization; Important Medical Event	Grade 3/ Probable	Drug Interrupted, Dose Reduced	Recovered/ Resolved

Source: Listing 16 2.4.1, Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-210
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events. Severities were graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
Actual dose was denoted as the dosage taken by subject prior to the occurrence of TEAE.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

※ 新薬承認情報提供時に追記

2.7.4.2.1.7.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-15 に示す。

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 2 例（14.3%）に 3 件の重篤な有害事象が認められ、その内訳は腹痛、腸炎及びパーキンソニズム（各 1 例、7.1%）であった。

40 mg コホートでは、7 例中 1 例（14.3%）に重篤な有害事象が認められ、内訳は腹痛及び腸炎であった。

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）

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 serious TEAE	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
腸炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
神経系障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
パーキンソニズム	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-38
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

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。

Grade 3 の腹痛を除き、治験薬と関連性のある重篤な有害事象は認められなかった。Grade 3 のパーキンソニズムは、被験者が次サイクルの投与基準に適合せず、治験薬の投与を中止した後に認められた（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.1）。併用薬が投与されたが、追跡期間中、本事象は未回復のままであった。Grade 3 の腹痛は治験薬の投与中止に至り、本事象も治験終了時まで未回復のままであった。Grade 3 の腸炎は標準治療により回復した。

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）

Dose Cohort	Patient ID	Age/ Sex	Actual Dose	TEAE Start Date (Study Day)	Serious Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action taken with study drug	Outcome
30 mg	[redacted]	7[redacted]/ Male	30 mg	20[redacted] (106)	20[redacted] (128)	Ongoing	神経系障害/ パーキンソニズム/ PARKINSONISM	Hospitalization	Grade 3: Severe/ Unlikely	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
40 mg	[redacted]	7[redacted]/ Female	20 mg	20[redacted] (138)	20[redacted] (138)	20[redacted] (156)	胃腸障害/ 腸炎/ ACUTE ENTEROCOLITIS	Hospitalization	Grade 3: Severe/ Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			30 mg	20[redacted] (236)	20[redacted] (238)	Ongoing	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	Hospitalization	Grade 3: Severe/ Possible	Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved

Source: Listing 16 2.4.1, Listing 16.2.6.5 in CSR of Study HBI-8000-201
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
Severities were graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
Actual dose was denoted as the dosage taken by patient prior to the occurrence of TEAE.

※ 新薬承認情報提供時に追記

2.7.4.2.1.7.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-17 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 14 例（25.5%）に 17 件の重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（2 例、3.6%）であった。

日本人集団では、39 例中 11 例（28.2%）に 13 件の重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

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）

System organ class Preferred term	Japan (N=39) n (%)	Korea (N=16) n (%)	Total (N=55) n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	11 (28.2%)	3 (18.8%)	14 (25.5%)
血液およびリンパ系障害	2 (5.1%)	1 (6.3%)	3 (5.5%)
発熱性好中球減少症	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
再生不良性貧血	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
心臓障害	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
不安定狭心症	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (12.5%)	2 (3.6%)
疲労	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.8%)
発熱	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.8%)
感染症および寄生虫症	1 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
咽頭炎	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
肺炎	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.8%)
臨床検査	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
C-反応性蛋白増加	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
代謝および栄養障害	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
低ナトリウム血症	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
腎および尿路障害	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
急性腎障害	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.7%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)
間質性肺疾患	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
肺臓炎	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
上気道の炎症	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血管障害	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-39
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
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.
TEAE of overdose is not included in this analysis.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧を表 2.7.4.2-18 に示す。

不安定狭心症、疲労、発熱、咽頭炎、急性腎障害、上気道の炎症及び末梢動脈閉塞性疾患は、いずれも治験薬との関連性はないと判定された。再生不良性貧血、末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明、急性腎障害、及び間質性肺疾患の各 1 例は未回復であったが、その他の重篤な有害事象は治験薬の休薬、中止、及び／又は支持療法によっていずれも回復した。

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）

Subject ID	Age/Sex/ Country	Actual Dose	TEAE Start Date (Study Day)	Serious Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]	6[redacted]/Male/ Korea	40mg	20[redacted] (19)	20[redacted] (19)	20[redacted] (23)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症/ FEBRILE NEUTROPENIA	Hospitalization	Grade 3/ Possible	Dose Reduced	Recovered/ Resolved
[redacted]	5[redacted]/Male/ Korea	40mg	20[redacted] (28)	20[redacted] (28)	20[redacted] (35)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ FEVER	Hospitalization	Grade 1/ Unlikely	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
[redacted]	7[redacted]/Male/ Korea	40mg	20[redacted] (2)	20[redacted] (2)	20[redacted] (8)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ FATIGUE AGGRAVATION	Hospitalization	Grade 2/ Unrelated	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/Female/ Japan	30mg	20[redacted] (59)	20[redacted] (59)	-	血液およびリンパ系障害/ 再生不良性貧血/ SECONDARY APLASTIC ANEMIA	Life-threatening; Hospitalization; Important Medical Event	Grade 4/ Definite	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	7[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (227)	20[redacted] (245)	20[redacted] (259)	血管障害/ 末梢動脈閉塞性疾患/ WORSENING OF ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS	Hospitalization; Important Medical Event	Grade 3/ Unrelated	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (29)	20[redacted] (29)	20[redacted] (34)	心臓障害/ 不安定狭心症/ ANGINA PECTORIS UNSTABLE	Hospitalization	Grade 3/ Unrelated	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/Male/ Japan	30mg	20[redacted] (84)	20[redacted] (84)	20[redacted] (220)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺臓炎/ PNEUMONITIS	Hospitalization	Grade 3/ Possible	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
[redacted]	6[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (24)	20[redacted] (28)	20[redacted] (38)	感染症および寄生虫症/ 咽頭炎/ WORSENING OF PHARYNGITIS	Hospitalization	Grade 3/ Unlikely	Not Applicable	Recovered/ Resolved
		40mg	20[redacted] (29)	20[redacted] (29)	(20[redacted] (51)	感染症および寄生虫症/ ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/ PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA	Hospitalization	Grade 3/ Probable	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
[redacted]	7[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (23)	20[redacted] (27)	20[redacted] (233)	臨床検査/ Ｃ－反応性蛋白増加 CRP INCREASED	Hospitalization	Grade 3/ Possible	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted]	7[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (57)	20[redacted] (59)	-	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 間質性肺疾患/ INTERSTITIAL LUNG DISEASE	Hospitalization	Grade 3/ Possible	Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved

Subject ID	Age/Sex/ Country	Actual Dose	TEAE Start Date (Study Day)	Serious Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]	7[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (102)	20[redacted] (102)	-	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明/ PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA, NOT OTHERWISE SPECIFIED (PTCL-NOS)	Important Medical Event	Grade 3/ Possible	Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	8[redacted]/Female/ Japan	40mg	20[redacted] (22)	20[redacted] (26)	20[redacted] (38)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 上気道の炎症/ UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION	Hospitalization	Grade 3/ Unrelated	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted]	7[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (15)	20[redacted] (15)	20[redacted] (26)	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症/ FEBRILE NEUTROPENIA	Important Medical Event	Grade 3/ Probable	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		30mg	20[redacted] (57)	20[redacted] (57)	-	腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE RENAL FAILURE	Hospitalization	Grade 2/ Unrelated	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	8[redacted]/Male/ Japan	40mg	20[redacted] (8)	20[redacted] (8)	20[redacted] (23)	代謝および栄養障害/ 低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	Hospitalization	Grade 3/ Probable	Dose Reduced	Recovered/ Resolved

Source: Listing 16 2.4.1, Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-203
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
Actual dose is denoted as the dosage taken by subject prior to the occurrence of TEAE.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

※ 新薬承認情報提供時に追記

2.7.4.2.1.7.4 中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 1 例（5.3%）に重篤な有害事象が認められ、その事象は血小板数減少であった。

7[redacted] 歳の男性被験者（被験者[redacted]）は悪寒を伴う Grade 1 の発熱を発現し、入院した。その病院で行った血液学的検査の結果、Grade 2 の血小板数減少が認められ、1 週間後に Grade 4 に悪化した。治験薬の休薬及び感染症の治療、血小板輸血、栄養療法などの支持療法により回復した。被験者は治験薬を 25 mg に減量して投与を再開した。本事象は治験薬と関連性があると判定された。

ピボタル試験では、有害事象による死亡 3 例を含め、83 例中 7 例（8.4%）に重篤な有害事象が認められた。死亡以外の重篤な有害事象は血小板減少症、壊疽、白血球増加症、肺感染（pulmonary infection）及びリンパ節症（各 1 例）であった。死亡以外の重篤な有害事象はいずれも治験薬の休薬又は中止、及び支持療法後に回復した。Grade 4 の血小板減少症を除き、いずれも治験薬と関連性はないと判定された。

- 4[redacted] 歳の女性被験者（被験者[redacted]）は治験薬投与開始 17 日後に Grade 4 の血小板減少症を発現した。本被験者は治験薬の投与を中止し、インターロイキン-11 による治療を受け、本事象は回復した。本事象と治験薬の因果関係は「明らかに関連あり」と判定された。
- 5[redacted] 歳の女性被験者（被験者[redacted]）は治験薬投与開始 37 日後に Grade 2 の壊疽を発現した。本被験者は治験薬を休薬して手術を受け、本事象は回復した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。
- 4[redacted] 歳の男性被験者（被験者[redacted]）は、治験薬投与開始 56 日後に Grade 2 の白血球増加症を発現し、治験薬の投与を中止した。本被験者は入院加療を受け、本事象は回復した。本事象と治験薬の因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。
- 2[redacted] 歳の女性被験者（被験者[redacted]）は治験薬投与開始 21 日後に Grade 1 の肺感染を発現した。治験薬を休薬し、抗感染症薬による治療を受けた後、本事象は回復した。本事象と治験薬の因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。また、本被験者は治験薬投与開始 113 日後に Grade 3 のリンパ節症を発現した。本被験者は治験薬の投与を中止し、抗感染症薬による治療を受け、本事象は回復した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

探索的試験及びピボタル試験における重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-20 に示す。

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）

Subject ID	Total dosage	Age/Sex	Start Date (Study Day)※	End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]	800 mg	7[redacted]/Male	20[redacted] (65)	Ongoing	臨床検査(Investigations) / 血小板数減少 (Platelet count decreased) / Platelet drop	Requiring hospitalization or prolongation of hospitalization	Grade 4/ Definitely Related	Treatment interruption	Resolved without sequelae
			20[redacted] (66)	20[redacted] (76)	一般・全身障害および投与部位の状態 (General disorders and administration site conditions) / 発熱 (Pyrexia) / Pyrexia	Requiring hospitalization or prolongation of hospitalization	Grade 1/ Definitely Related	Treatment interruption	Resolved without sequelae

Source: Module 5, 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.6.1, Table 7.6.8, Table 7.6.10, Table 7.6.13

※ 新薬承認情報提供時に追記

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）

Subject ID	Total dosage	Age/Sex	Start Date (Study Day)※	End Date (Study Day)※	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Seriousness	Severity/ Relationship	Action Taken with Study Drug	Outcome
[redacted]	190 mg	4[redacted]/Female	20[redacted] (17)	20[redacted] (30)	臨床検査 (Various examinations) / 血小板減少症 (Thrombocytopenia) / Thrombocytopenia	Life-threatening	Grade 4/ Definitely Related	Withdrawal	Resolved; without sequela
[redacted]	360 mg	5[redacted]/Female	20[redacted] (37)	20[redacted] (51)	感染症および病原性疾患(Infectious and pathogenic diseases) / 壊疽(Gangrene)/ Right toe gangrene	Required/prolonged hospitalization	Grade 2/ Unrelated	Temporary withdrawal	Resolved; without sequela
[redacted]	450 mg	4[redacted]/Male	20[redacted] (56)	20[redacted] (119)	臨床検査(Various examinations) / 白血球増加症 (Leukocytosis)/ Leukocytosis	Required/prolonged hospitalization	Grade 2/ Possibly Unrelated	Withdrawal	Resolved; without sequela
[redacted]	1590 mg	2[redacted]/Female	20[redacted] (21)	20[redacted] (24)	呼吸器、胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) / 肺感染 (Pulmonary infection)/ Left lung pneumonia	Required/prolonged hospitalization	Grade 1/ Possibly Unrelated	Temporary withdrawal	Resolved; without sequela
			20[redacted] (113)	20[redacted] (118)	血液およびリンパ系障害(Blood and lymphatic system disorders)/ リンパ節症 (Lymphadenopathy)/ Right axillary lymph nodes enlargement	Required/prolonged hospitalization	Grade 3/ Unrelated	Temporary withdrawal	Resolved; without sequela

Source: Module 5, 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.6.1, Table 7.6.8, Table 7.6.10, Table 7.6.13

※ 新薬承認情報提供時に追記

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

210 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-41 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中 9 例(39.1%)に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。1 件の事象を除き、いずれも Grade 3 以上で、9 例全例（39.1%）で治験薬と関連性のある事象が認められた。2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*（4 例、17.4%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 5 件（血小板数減少 2 件、疲労、血小板減少症及び好中球数減少各 1 件）はデータカットオフ時点で回復しておらず、その他の有害事象は治験薬の投与中止後に回復した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.2）。

2.7.4.2.1.8.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-42 に示す。

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 6 例（42.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。その事象は好中球減少症、血管周囲細胞浸潤性皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腹痛、多形紅斑、及び胸部コンピュータ断層撮影異常（各 1 例、7.1%）であり、2 例以上に認められた事象はなかった。いずれも治験薬と関連性があると判定された。Grade 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腹痛、及び多形紅斑であった。血管周囲細胞浸潤性皮膚炎は治験薬の投与中止後に回復した（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.4）。

40 mg コホートでは、7 例中 4 例（57.1%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、その内訳は好中球減少症、腹痛、多形紅斑、及び胸部コンピュータ断層撮影異常が各 1 例（14.3%）であった。いずれも治験薬と関連性があると判定された。重症度は、胸部コンピュータ断層撮影異常を除き、いずれも Grade 3 以上であった。

2.7.4.2.1.8.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

203 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-44 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 18 例（32.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。2 例以上で認められた事象は好中球減少症*（5 例、9.1%）、血小板減少症*（4 例、7.3%）、リンパ球減少症*及び GGT 増加（各 2 例、3.6%）であった。それらの 2 例以上に認められた事象はいずれも重症度は Grade 3 以上であり、治験薬と関連性のある事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 13 件［血小板数減少及び好中球数減少各 2 件、血小板減少症、肺炎、肺臓炎、GGT 増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、リンパ球数減少、白血球数減少、間質性肺疾患、及び末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明各 1 件］はデータカットオフ時点で回復しておらず、その他の有害事象は治験薬の投与中止後に軽快又は回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.2）。

日本人集団では、39 例中 15 例（38.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。2 例以上で認められた事象は好中球減少症*、血小板減少症*（各 4 例、10.3%）、リンパ球減少症*及び GGT 増加（各 2 例、5.1%）であった。それらの 2 例以上に認められた事象はいずれも重症度は Grade 3 以上であり、治験薬と関連性のある事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 10 件（血小板数減少 2 件、好中球数減少、血小板減少症、GGT 増加、血中 ALP 増加、

リンパ球数減少、白血球数減少、間質性肺疾患、及び末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明各 1 件）はデータカットオフ時点で回復しておらず、その他の有害事象は治験薬の投与中止後に軽快又は回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.2）。

2.7.4.2.1.8.1.4 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いて治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.6.16 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.5 並びに Table 7.6.16 に示す。

探索的試験では、19 例中 3 例（15.8%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、いずれも治験薬と関連性があると判定された。2 例以上に認められた事象は血小板数減少（2 例、10.5%）であった。

ピボタル試験では、複数の有害事象により治験薬の投与を中止した場合は、最も重症度の高い有害事象のみを集計に含めた。83 例中 14 例（16.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。2 例以上に認められた事象は、血小板減少症（4 例、4.8%）、白血球減少症（3 例、3.6%）、及び肝機能障害（liver dysfunction）（2 例、2.4%）であり、それらの 2 例以上に認められた事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。

2.7.4.2.1.8.2 休薬又は減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

210 試験の治験薬の休薬又は減量に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-46 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中 16 例（69.6%）に治験薬の休薬又は減量に至った有害事象が認められた。いずれも Grade 3 以上で、治験薬と関連性のある事象であった。2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*及び好中球減少症*（各 10 例、43.5%）であった。

10 例が有害事象により治験薬を減量し、そのうち 3 例が 2 回減量した。1 例（被験者[redacted]）は、2 回目の減量後、途中休薬することなく、6 ヵ月以上投与を継続した。当該被験者は最終的に有害事象（Grade 3 の疲労）により治験薬の投与を中止しており、総曝露期間（休薬期間を含む、以降同様）は 388 日であった。1 例（被験者[redacted]）は 2 回目の減量後、約 3 週間投与を継続し、他の治療希望により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 83 日であった。1 例（被験者[redacted]）は 2 回目の減量後、1 回の休薬期間を含め約 4 ヵ月間投与を継続し、最終的に有害事象（Grade 4 の好中球数減少）により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 238 日であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.6.1）。

2.7.4.2.1.8.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験の治験薬の休薬又は減量に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-47 に示す。

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 8 例（57.1%）に治験薬の休薬又は減量に至った有害事象が認められた。2 例以上に認められた事象は、血小板数減少（4 例、28.6%）及び好中球数減少（2 例、14.3%）であった。休薬又は減量に至った有害事象が認められた 8 例中 7 例に Grade 3 以上の休薬又は減量に至った有害事象が認められ、その事象は好中球数減少（2 例、14.3%）、好中球減少症、血小板減少症、全身性皮疹、貧血、高トリグリセリド血症、結節性紅斑及び ALT 増加（各 1 例、7.1%）であった。本試験で認められた休薬又は減量に至った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）。本試験では、減量

は 1 回までとしていたが、1 例が 2 回減量した（治験実施計画書からの逸脱として報告された）。被験者[redacted]は 2 回目の減量後、25 mg の用量で約 5 週間投与を継続し、有害事象（Grade 3 の多形紅斑）により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 98 日であった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.2, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.6.3）。

40 mg コホートでは、7 例中 4 例（57.1%）に治験薬の休薬又は減量に至った有害事象が認められた。2 例以上で認められた事象は血小板数減少（2 例、28.6%）であった。休薬又は減量に至った有害事象が認められた 4 例中 3 例に Grade 3 以上の休薬又は減量に至った有害事象が認められ、その事象は好中球減少症、血小板減少症、高トリグリセリド血症、結節性紅斑及び ALT 増加（各 1 例、14.3%）であった。本試験で認められた休薬又は減量に至った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）。2 回減量をした被験者は 40 mg コホートの被験者であった。

2.7.4.2.1.8.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

203 試験の治験薬の休薬又は減量に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-49 に示す。

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 40 例（72.7%）に治験薬の休薬又は減量に至った有害事象が認められた。2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*（21 例、38.2%）、好中球減少症*（19 例、34.5%）、発熱性好中球減少症、食欲減退（各 3 例、5.5%）、白血球減少症*、発熱、C-反応性蛋白増加、及び低ナトリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。Grade 3 以上の休薬又は減量に至った有害事象は 36 例（65.5%）に認められ、そのうち、治験薬と関連性のある事象は 35 例（63.6%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある休薬又は減量に至った有害事象は血小板減少症*、好中球減少症*（各 19 例、34.5%）、発熱性好中球減少症（3 例、5.5%）、白血球減少症*、食欲減退、及び低ナトリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。

26 例が有害事象により治験薬を減量し、そのうち 6 例が 2 回減量した。1 例（被験者[redacted]）は 2 回目の減量後、約 3 週間投与を継続し、その後 PD により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間（休薬期間を含む、以降同様）は 225 日であった。1 例（被験者[redacted]）は、2 回目の減量後、1 回の休薬期間を含め約 3 ヵ月間投与を継続し、最終的に有害事象（Grade 3 の血小板数減少）により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 280 日であった。1 例（被験者[redacted]）は、2 回目の減量後、2 回の休薬期間を含め約 3 ヵ月間投与を継続し、有害事象（Grade 3 の好中球数減少）により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 196 日であった。1 例（被験者[redacted]）は、2 回目の減量後 2 回投与を受け、有害事象（Grade 3 の好中球数減少、Grade 3 の白血球数減少及び Grade 3 のリンパ球数減少）により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 80 日であった。1 例（被験者[redacted]）は、2 回目の減量後約 1 ヵ月間投与を継続し、その後臨床的 PD により治験薬の投与を中止した。当該被験者の総曝露期間は 70 日であった。1 例（被験者[redacted]）は 2 回目の減量後、途中休薬することなく 14 ヵ月以上投与を継続し、データカットオフ時点で投与継続中であった。当該被験者のデータカットオフ時点の総曝露期間は 532 日であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.6.1）。

日本人集団では、39 例中 31 例（79.5%）で治験薬の休薬又は減量に至った有害事象が認められた。2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*（18 例、46.2%）、好中球減少症*（16 例、41.0%）、食欲減退（3 例、7.7%）、発熱性好中球減少症、白血球減少症*、及び低ナトリウム血症（各 2 例、5.1%）であった。Grade 3 以上の休薬又は減量に至った有害事象は 28 例（71.8%）に認められ、そ

のうち、治験薬と関連性のある事象は 27 例（69.2%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある休薬又は減量に至った有害事象は、血小板減少症*、好中球減少症*（各 16 例、41.0%）、発熱性好中球減少症、白血球減少症*、食欲減退、及び低ナトリウム血症（各 2 例、5.1%）であった。

本試験で有害事象により治験薬を 2 回減量した被験者はいずれも日本人であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1）。

2.7.4.2.1.8.2.4 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における治験薬の用量調整に至った有害事象をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.12.3 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.12.3 に示す。

探索的試験では、19 例中 1 例（5.3%）に治験薬の用量調整に至った有害事象として Grade 3 の血小板数減少及び Grade 3 の白血球数減少が認められた。いずれも治験薬と関連性のある事象であった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.6.10）。

ピボタル試験では、83 例中 6 例（7.2%）に治験薬の用量調整に至った有害事象が認められ、いずれも治験薬と関連性のある事象であった。2 例以上で認められた用量調整に至った有害事象は、重症度別で、Grade 3 の血小板減少症（3 例、3.6%）及び Grade 3 の白血球減少症（2 例、2.4%）であった（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.6.10）。

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、日本人患者を含む試験で認められた血液学的有害事象、注目すべき有害事象を含む臨床的に重要な有害事象を要約する。日本人患者を含む試験で用いた血液学的有害事象及び注目すべき有害事象の定義は表 2.7.4.1-2、表 2.7.4.1-3、及び付録表 2.7.4.7-1 に示す。また、海外試験での本薬の安全性の概要を示すため、日本人以外の患者を対象とした試験で認められた血液学的有害事象及び注目すべき有害事象についても、同じ定義を適用して同定し、それらの事象の発現状況について簡潔に述べる。なお、702 試験の CSR では治験薬と関連性のある有害事象のみを要約していることから、本概要では 702 試験の有害事象発現症例一覧に基づき、因果関係を問わない有害事象の発現状況を記載した。

2.7.4.2.1.9.1 血液学的有害事象

2.7.4.2.1.9.1.1 血小板減少症*

<u>日本人患者を含む試験</u>

<u>日本人第 2b 相試験（210 試験）</u>

安全性解析対象集団 23 例中 18 例（78.3%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象が各 6 例（26.1%）に認められた（付録表 2.7.4.7-29）。血小板減少症*発現例のうち、5 例（21.7%）が輸血治療を受けた。その 5 例中 4 例が Grade 3 以上の事象に対して輸血治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。輸血治療を受けた 5 例中 3 例が回復した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。発現した事象をコントロールするために 10 例（43.5%）が治験薬を休薬又は減量した（付録表 2.7.4.7-45）。また、4 例（17.4%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-40）。血小板減少症*による出血の合併症のために死亡した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

血小板数減少を発現した 1 例に Grade 1 の鼻出血が認められたが、本事象は、血小板数減少が認められる前に発現したものであった。鼻出血は治験薬と関連性があると判定された（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.1）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 12 例（85.7%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-51）。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 5 例（35.7%）が治験薬を休薬した。血小板減少症*により治験薬の投与を中止した被験者はなかった（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3, Listing 16.2.6.4）。

40 mg コホートでは、7 例全例に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（28.6%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-51）。3 例（42.9%）が血小板減少症*により治験薬を休薬した（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 46 例（83.6%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 19 例（34.5%）及び 9 例（16.4%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。血小板減少症*発現例のうち、9 例（16.4%）が輸血治療を受けた。9 例全例が Grade 3 以上の事象に対して輸血治療を受けており、それらの事象は 3 件を除きいずれも治験薬と関連性があると判定された。輸血治療を受けた 9 例中 7 例が回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。発現した事象をコントロールするために 21 例（38.2%）が治験薬を休薬又は減量した（付録表 2.7.4.7-48）。また、4 例（7.3%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-43）。血小板減少症*による出血の合併症のために死亡した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-36）。

血小板減少症*発現例のうち 9 例に、鼻出血、紫斑（各 2 例）、結膜出血、出血性関節症、血尿、尿中血陽性、肛門出血、口腔粘膜血腫、点状出血、及び痔出血（各 1 例）が認められた。そのうち治験薬と関連性のある事象は 5 例に認められ、その内訳は紫斑（2 例）、並びに鼻出血、結膜出血及び点状出血（各 1 例）であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.1）。

日本人集団では、39 例中 35 例（89.7%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 14 例（35.9%）及び 8 例（20.5%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。血小板減少症*発現例のうち、6 例（15.4%）が輸血治療を受けた。6 例全例が Grade 3 以上の事象に対して輸血治療を受けており、1 件の事象を除きいずれも治験薬と関連性があると判定された。輸血治療を受けた 6 例中 4 例が回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.5）。発現した事象をコントロールするために 18 例（46.2%）が治験薬を休薬又は減量した（付録表 2.7.4.7-48）。また、4 例（10.3%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した。（付録表 2.7.4.7-43）。全体集団で認められた出血関連有害事象発現例はいずれも日本人であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 9 例（47.4%）に血小板数減少が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の血小板数減少がそれぞれ 4 例（21.1%）及び 2 例（10.5%）に認められた（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 42 例（50.6%）に血小板減少症が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症がそれぞれ 13 例（15.7%）及び 5 例（6.0%）に認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、31 例中 9 例（29.0%）に血小板減少症が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（6.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中各 2 例（8.0%）に血小板減少症及び血小板数減少が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.0%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、89 例中 3 例（3.4%）に血小板減少症が、44 例（49.4%）に血小板数減少が認められた。重症度別では、Grade 3 の血小板減少症及び血小板数減少がそれぞれ 1 例（1.1%）及び 3 例（3.4%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-2 /HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.1.2 好中球減少症*

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 12 例（52.2%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 7 例（30.4%）及び 3 例（13.0%）に認められた（付録表 2.7.4.7-29）。好中球減少症*発現例のうち、9 例（39.1%）が顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）による治療を受けた。9 例全例が Grade 3 以上の事象に対して G-CSF による治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。G-CSF による治療を受けた 9 例中 8 例が回復した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。発現した事象をコントロールするために 10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量を行った（付録表 2.7.4.7-45）。また、3 例（13.0%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-40）。好中球減少症*により死亡した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

1 例（4.3%）に発熱性好中球減少症が認められた（付録表 2.7.4.7-23）。本事象は非重篤で、重症度は Grade 3 であり、治験薬と関連性があると判定された。本事象は、好中球減少症及び血小板数減少のため治験薬の投与を中止した後に発現しており、治験終了時点の転帰は未回復であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.1）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 3 例（21.4%）及び 2 例（14.3%）に認められた（付録表 2.7.4.7-51）。好中球減少症*発現例のうち、2 例が G-CSF による治療を受けた。2 例ともが Grade 3 以上の事象に対して G-CSF による治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。G-CSF による治療を受けた 2 例中 1 例が回復した。発現した事象をコントロールするために 3 例（21.4%）が治験薬の休薬又は減量を行い、1 例（7.1%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.6, Listing 16.2.6.3）。

40 mg コホートでは、7 例中 2 例（28.6%）に好中球減少症*が認められた。重症度は、いずれも Grade 4 であった（付録表 2.7.4.7-51）。好中球減少症*発現例のうち、2 例が G-CSF による治療を受けた。2 例ともが Grade 3 以上の事象に対して G-CSF による治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。G-CSF による治療を受けた 2 例中 1 例が回復した。発現した事象をコントロールするために 1 例（14.3%）が治験薬の休薬又は減量を行い、1 例（14.3%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.6, Listing 16.2.6.3）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 31 例（56.4%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 15 例（27.3%）及び 5 例（9.1%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。好中球減少症*発現例のうち、17 例（30.9%）が G-CSF による治療を受けた。その 17 例中 15 例が Grade 3 以上の事象に対して G-CSF による治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。G-CSF による治療を受けた 17 例全例が回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。発現した事象をコントロールするために 19 例（34.5%）が治験薬を休薬又は減量した（付録表 2.7.4.7-48）。また、5 例（9.1%）が好中球減少症*のために治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-43）。好中球減少症*により死亡した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-36）。

3 例（5.5%）に発熱性好中球減少症が認められた（付録表 2.7.4.7-25）。重症度はいずれも Grade 3 で、治験薬と関連性があると判定され、うち 2 例は重篤であった。いずれの事象も治験薬の休薬又は減量、及び支持療法によって回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.1）。

日本人集団では、39 例中 28 例（71.8%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 13 例（33.3%）及び 4 例（10.3%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。好中球減少症*発現例のうち、14 例（35.9%）が G-CSF による治療を受けた。その 14 例中 12 例が Grade 3 以上の事象に対して G-CSF による治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。G-CSF による治療を受けた 14 例全例が回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。発現した事象をコントロールするために 16 例（41.0%）が治験薬を休薬又は減量した（付録表 2.7.4.7-48）。また、5 例（9.1%）が好中球減少症*のために治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-43）。

2 例（5.1%）に発熱性好中球減少症が認められた（付録表 2.7.4.7-25）。重症度はいずれも Grade 3 で、治験薬と関連性があると判定され、うち 1 例は重篤であった。いずれの事象も治験薬の休薬又は減量、及び支持療法によって回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 1 例（5.3%）に好中球数減少が認められた。当該事象の重症度は Grade 3 であった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 18 例（21.7%）に好中球減少症が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 7 例（8.4%）及び 2 例（2.4%）に認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、好中球減少症及び白血球減少症が 1 つの PT として集計された。31 例中 7 例（22.6%）に好中球減少症又は白血球減少症が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（9.7%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中 1 例（4.0%）に好中球減少症、3 例（12.0%）に好中球数減少が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 4 例全例に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、好中球減少症が 89 例中 2 例（2.2%）、好中球数減少が 28 例（31.5%）に認められた。重症度別では、Grade 3 の好中球減少症は認められず、Grade 3 の好中球数減少は 8 例（9.0%）に認められた。Grade 4 の好中球減少症が 1 例（1.1%）に認められ、Grade 4 の好中球数減少は認められなかった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.1.3 白血球減少症*

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 10 例（43.5%）に白血球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 7 例（30.4%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-29）。本事象に対する治療は行われず、白血球減少症発現例 10 例中 6 例が軽快又は回復し、Grade 1 の事象を発現した 1 例及び Grade 3 の事象を発現した 3 例は治験終了時点で未回復であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。白血球減少症*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-45 及び付録表 2.7.4.7-40）。白血球減少症*により死亡した被験者もなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に白血球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-51）。治療を必要とした事象はなく、治験終了時点で 1 例が未回復であった。白血球減少症*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

40 mg コホートでは、7 例中 1 例（14.3%）に白血球減少症*が認められた（付録表 2.7.4.7-51）。本事象の重症度は Grade 3 で、治療を行うことなく回復した（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 24 例（43.6%）に白血球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 10 例（18.2%）及び 1 例（1.8%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。白血球減少症*発現例のうち、2 例（3.6%）が併発した好中球減少症*に対する治療として G-CSF の投与を受けた。2 例とも Grade 3 以上の白血球減少症*を発現しており、いずれも治験薬と関連性があると判定された。G-CSF を投与後、この 2 例の白血球減少症*はいずれも回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。2 例（3.6%）が白血球減少症*により治験薬を休薬又は減量した（付録表 2.7.4.7-48）。また、1 例（1.8%）が白血球減少症*により治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-43）。白血球減少症*により死亡した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-36）。

白血球減少症*を発現した被験者はいずれも日本人であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.5）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 5 例（26.3%）に白血球数減少が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（10.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 33 例（39.8%）に白血球減少症が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 10 例（12.0%）及び 1 例（1.2%）に認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、好中球減少症及び白血球減少症が 1 つの PT として集計された。本事象の発現状況は 2.7.4.2.1.9.1.2 項 好中球減少症の中国人第 1 相試験（702 試験）の項を参照のこと。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中 1 例（4.0%）に白血球数減少が認められた（白血球減少症は報告されなかった）。本事象の重症度は、Grade 2 であった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、89 例中 28 例（31.5%）に白血球数減少が認められた（白血球減少症は報告されなかった）。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（2.2%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.1.4 リンパ球減少症*

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 2 例（8.7%）にリンパ球減少症*が認められた（付録表 2.7.4.7-29）。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、治療を行うことなく回復した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。リンパ球減少症*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-45 及び付録表 2.7.4.7-40）。リンパ球減少症*により死亡した被験者もなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 1 例（7.1%）にリンパ球数減少が認められた（リンパ球減少症の報告はなかった）（付録表 2.7.4.7-24）。本事象の重症度は Grade 3 であった。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点での転帰は未回復であった。当該被験者はリンパ球数減少のために治験薬を休薬、減量又は中止しなかった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

リンパ球数減少発現例は 30 mg コホートの被験者であり、40 mg コホートでリンパ球減少症及びリンパ球数減少は認められなかった（付録表 2.7.4.7-24）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 16 例（29.1%）にリンパ球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 10 例（18.2%）及び 2 例（3.6%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。治療を必要とした事象はなく、リンパ球減少症*発現例 16 例中 12 例が回復し、Grade 4 の事象を発現した 1 例及び Grade 3 の事象を発現した 3 例はデータカットオフ時点で未回復であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。2 例（3.6%）がリンパ球減少症*により治験薬の投与を中止した（付録表 2.7.4.7-43）。リンパ球減少症*により治験薬を休薬又は減量した被験者はなく、死亡した被験者もなかった（付録表 2.7.4.7-48 及び付録表 2.7.4.7-36）。

リンパ球減少症*を発現した被験者はいずれも日本人であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、リンパ球減少症及びリンパ球数減少は認められなかった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 1 例（1.2%）にリンパ球百分率減少（reduced lymphocytes percentage）が認められた。本事象の重症度は Gradc 3 であった（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、リンパ球減少症及びリンパ球数減少は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、リンパ球減少症及びリンパ球数減少は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、89 例中 22 例（24.7%）にリンパ球数減少が認められた（リンパ球減少症は報告されなかった）。重症度別では Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 5 例（5.6%）及び 1 例（1.1%）に認められた（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.1.5 貧血*

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 9 例（39.1%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 5 例（21.7%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-29）。貧血*発現例のうち、4 例（17.4%）が輸血治療を受けた。その 4 例中 3 例が Grade 3 以上の事象に対して輸血治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。輸血治療を受けた 4 例中 3 例が回復した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。貧血*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-45 及び付録表 2.7.4.7-40）。貧血*により死亡した被験者もなかった（付録表 2.7.4.7-34）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（7.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-51）。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬した。貧血*により治験薬の投与を中止した被験者はなかった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

貧血*発現例は 30 mg コホートの被験者であり、40 mg コホートで貧血*は認められなかった（付録表 2.7.4.7-51）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 18 例（32.7%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 8 例（14.5%）及び 1 例（1.8%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。貧血*発現例のうち、8 例（14.5%）が輸血治療を受けた。8 例中 6 例が Grade 3 以上の事象に対して輸血治療を受けており、それらの事象は 1 件を除きいずれも治験薬と関連性があると判定された。輸血治療を受けた 8 例中 5 例が回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。貧血*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった（付録表 2.7.4.7-48 及び付録表 2.7.4.7-43）。貧血*により死亡した被験者もなかった（付録表 2.7.4.7-36）。

日本人集団では、39 例中 14 例（35.9%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 6 例（15.4%）及び 1 例（2.6%）に認められた（付録表 2.7.4.7-31）。貧血*発現例のうち、4 例（10.3%）が輸血治療を受けた。4 例全例が Grade 3 以上の事象に対して輸血治療を受けており、それらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判定された。輸血治療を

受けた 4 例中 2 例が回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.5）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 2 例（10.5%）にヘモグロビン減少が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（5.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 7 例（8.4%）にヘモグロビン減少が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 3 例（3.6%）及び 1 例（1.2%）に認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、31 例中 6 例（19.4%）に貧血が認められた。Grade 3 の事象が 1 例（3.2%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中 4 例（16.0%）に貧血、2 例（8.0%）にヘモグロビン減少が認められた。重症度別では、Grade 3 の貧血が 2 例（8.0%）、Grade 3 のヘモグロビン減少が 1 例（4.0%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、89 例中 38 例（42.7%）に貧血が認められた（ヘモグロビン減少は報告されなかった）。重症度別では Grade 3 の事象が 9 例（10.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.2 注目すべき有害事象

210 試験及び 203 試験における注目すべき有害事象を、付録表 2.7.4.7-50 及び付録表 2.7.4.7-52 にそれぞれ示す。注目すべき有害事象の部分集団解析の結果は、210 試験は 5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/12.3.3.4.2 項、203 試験は 5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/12.3.3.4.2 項を参照のこと。なお、これらの表では、2.7.4.1.1.2.1.2 項で示したグループ化した血液学的有害事象の定義は適用していない。その他の試験では、注目すべき有害事象の解析は行っておらず、注目すべき有害事象に該当する事象を特定する際に確認した表及び一覧の引用元を本文中に示している。

2.7.4.2.1.9.2.1 「血小板減少症」

注目すべき有害事象の「血小板減少症」に含まれる事象のうち、血液学的有害事象の血小板減少症*に該当する事象のみが発現したため、これらの集計結果は同じである。「血小板減少症」の発現状況は 2.7.4.2.1.9.1.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.9.2.2 「好中球減少症」

注目すべき有害事象の「好中球減少症」には、血液学的有害事象の好中球減少症*に該当する事象に加え、他の事象も含まれる。以下に「好中球減少症」の発現状況を示す。

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 13 例（56.5%）に「好中球減少症」が認められた。2 例以上に認められた事象は、好中球数減少（11 例、47.8%）及び白血球数減少（9 例、39.1%）であった。重症度別では、Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」が 10 例（43.5%）に認められ、その内訳は Grade 3 が 7 例（30.4%）、Grade 4 が 3 例（13.0%）であった。10 例（43.5%）が「好中球減少症」により、治験薬を休薬又は減量した。3 例（13.0%）が「好中球減少症」により治験薬の投与を中止し、その重症度別の内訳は Grade 3 が 2 例（8.7%）及び Grade 2 が 1 例（4.3%）であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に「好中球減少症」に該当する事象が認められた。その事象は、白血球数減少（4 例、28.6%）、好中球減少症（3 例、21.4%）、好中球数減少（2 例、14.3%）及び白血球減少症（1 例、7.1%）であった（付録表 2.7.4.7-24）。重症度別では、Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 の好中球数減少、Grade 3 の白血球数減少が各 2 例（14.3%）、及び Grade 3 の好中球減少症が 1 例（7.1%）に認められた（付録表 2.7.4.7-30）。好中球減少症の 1 例及び好中球数減少の 2 例が、当該事象により治験薬を休薬した。Grade 4 の好中球減少症の 1 例が当該事象により治験薬の投与を中止した（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

40 mg コホートでは、7 例中 2 例（28.6%）に「好中球減少症」に該当する事象が認められ、その事象は好中球減少症（2 例、28.6%）及び白血球数減少（1 例、14.3%）であった（付録表 2.7.4.7-24）。重症度別では、Grade 4 の好中球減少症が 2 例（28.6%）、Grade 3 の白血球数減少が 1 例（14.3%）に認められた（付録表 2.7.4.7-30）。好中球減少症の 1 例が当該事象により治験薬を休薬し、Grade 4 の好中球減少症の 1 例が当該事象により治験薬の投与を中止した（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 35 例（63.6%）に「好中球減少症」が認められた。2 例以上に認められた事象は、好中球数減少（20 例、36.4%）、白血球数減少（18 例、32.7%）、好中球減少症（11 例、20.0%）、白血球減少症（6 例、10.9%）、及び発熱性好中球減少症（3 例、5.5%）であった。重症度別では、Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」が 24 例（43.6%）に認められ、その内訳は Grade 3 が 19 例（34.5%）、Grade 4 が 5 例（9.1%）であった。21 例（38.2%）が「好中球減少症」により、治験薬を休薬又は減量した。5 例（9.1%）が「好中球減少症」により治験薬の投与を中止し、その重症度はいずれも Grade 3 であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人集団では、39 例中 32 例（82.1%）に「好中球減少症」が認められた。2 例以上に認められた事象は、好中球数減少、白血球数減少（各 18 例、46.2%）、好中球減少症（9 例、23.1%）、白血球減少症（6 例、15.4%）、及び発熱性好中球減少症（2 例、5.1%）であった。重症度別では、Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」が 21 例（53.8%）に認められ、その内訳は Grade 3 が 17 例（43.6%）、Grade 4 が 4 例（10.3%）であった（付録表 2.7.4.7-53）。19 例（48.7%）が「好中球減少症」により、治験薬を休薬又は減量した。4 例（10.3%）が「好中球減少症」により治験薬の投与を中止し、その重症度はいずれも Grade 3 であった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.5）。

日本人以外の患者を対象とした試験

902 試験、702 試験、101 試験及び 302 試験では、注目すべき有害事象の「好中球減少症」に含まれる事象のうち、血液学的有害事象の好中球減少症*及び白血球減少症*に該当する事象のみが発現していることから、「好中球減少症」の集計結果と好中球減少症及び白血球減少症の集計結果は同じである。「好中球減少症」に該当する事象の発現状況は 2.7.4.2.1.9.1.2 項 好中球減少症*及び 2.7.4.2.1.9.1.3 項 白血球減少症*の各試験の項を参照のこと。

2.7.4.2.1.9.2.3 「リンパ球減少症」

注目すべき有害事象の「リンパ球減少症」に含まれる事象と、血液学的有害事象のリンパ球減少症*に該当する事象が同一のため、これらの集計結果は同じである。「リンパ球減少症」の発現状況は 2.7.4.2.1.9.1.4 項 リンパ球減少症*を参照のこと。

2.7.4.2.1.9.2.4 「貧血」

注目すべき有害事象の「貧血」に含まれる事象と、血液学的有害事象の貧血*に該当する事象が同一のため、これらの集計結果は同じである。「貧血」の発現状況は 2.7.4.2.1.9.1.5 項 貧血*を参照のこと。

2.7.4.2.1.9.2.5 「感染症」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 7 例（30.4%）に「感染症」が認められた。その事象は、細菌感染（発現日：Day 19）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 48）、医療機器関連感染（発現日：Day 46）、麦粒腫（発現日：Day 224）、口腔カンジダ症（発現日：Day 32）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（発現日：Day 73）、皮膚感染（発現日：Day 22）、扁桃炎（発現日：Day 16）、上気道感染（発現日：Day 52）、及び尿路感染（発現日：Day 141）で、いずれも各 1 例での発現であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（13.0%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は医療機器関連感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び尿路感染であった。7 例全例がスルファメトキサゾール・トリメトプリムやその他の抗生物質など治験実施計画書で認められた抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス薬の投与を予防的に又は治療として受け、うち 5 例が回復した。「感染症」をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬及び減量した。また、1 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。「感染症」により死亡した被験者はなかった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、鼻咽頭炎（発現日：Day 2、Day 159）（2 例、14.3%）、結膜炎（発現日：Day 31）、膀胱炎（発現日：Day 25）、食道カンジダ症（発現日：Day 43）、咽頭炎（発現日：Day 38）、及び副鼻腔炎（発現日：Day 117）（各 1 例、7.1%）であった（付録表 2.7.4.7-24）。Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-30）。「感染症」に該当する事象を発現した 5 例のうち、2 例が 3 件の事象（鼻咽頭炎、膀胱炎及び食道カンジダ症）に対して抗生物質及び抗真菌剤の投

与を受け、うち 2 件（鼻咽頭炎及び膀胱炎）が回復した。発現した事象をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬した。「感染症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.6, Listing 16.2.6.3）。

40 mg コホートでは、7 例中 3 例（42.9%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、鼻咽頭炎（発現日：Day 2、Day 159）（2 例、28.6%）、膀胱炎（発現日：Day 25）及び食道カンジダ症（発現日：Day 43）（各 1 例、14.3%）であった（付録表 2.7.4.7-24）。2 例が 3 件の事象（鼻咽頭炎、膀胱炎及び食道カンジダ症）に対して抗生物質及び抗真菌剤の投与を受け、うち 2 件（鼻咽頭炎及び膀胱炎）が回復した。「感染症」に該当する事象により治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった（5.3.3.2-1 /HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.4.6, Listing 16.2.6.3）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 19 例（34.5%）に「感染症」が認められた。その事象は、上気道感染（発現日：Day 27、Day 34、Day 64、Day 174）（4 例、7.3%）、咽頭炎（発現日：Day 13、Day 24、Day 289）（3 例、5.5%）、気管支炎（発現日：Day 44、Day 47）、結膜炎（発現日：Day 8、Day 60）、インフルエンザ（発現日：Day 15、Day 215）、及び上咽頭炎（発現日：Day 92、Day 134）（各 2 例、3.6%）、膀胱炎（発現日：Day 119）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 15）、感染性小腸結腸炎（発現日：Day 70）、胃腸炎（発現日：Day 137）、帯状疱疹（発現日：Day 227）、膿痂疹（発現日：Day 106）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（発現日：Day 29）、肺炎（発現日：Day 48）、鼻炎（発現日：Day 13）、及びブドウ球菌皮膚感染（発現日：Day 68）（各 1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（3.6%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は咽頭炎、感染性小腸結腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及びブドウ球菌皮膚感染（各 1 例、1.8%）であった。16 例が抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤の投与を受け、14 例が回復した。本事象をコントロールするために 2 例が治験薬を休薬した。また、2 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した 2 例中 1 例が「感染症」の肺炎により死亡した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。

日本人集団では、39 例中 15 例（38.5%）に「感染症」が認められた。その事象は、咽頭炎（発現日：Day 13、Day 24、Day 289）（3 例、7.7%）、気管支炎（発現日：Day 44、Day 47）、結膜炎（発現日：Day 8、Day 60）、インフルエンザ（発現日：Day 15、Day 215）、上咽頭炎（発現日：Day 92、Day 134）、上気道感染（発現日：Day 34、Day 64）（各 2 例、5.1%）、膀胱炎（発現日：Day 119）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 15）、帯状疱疹（発現日：Day 227）、膿痂疹（発現日：Day 106）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎〔発現日：Day 29）、鼻炎（発現日：Day 13）（各 1 例、2.6%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（2.6%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は咽頭炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。12 例が抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤の投与を受け、11 例が回復した。本事象をコントロールするために 2 例が治験薬を休薬した。また、1 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.5, Listing 16.2.6.5）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、「感染症」に該当する事象は認められなかった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a /Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 3 例（3.6%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、鼻副鼻腔炎（nasosinusitis）、慢性鼻副鼻腔炎（chronic nasosinusitis）（各 2 例、2.4%）、壊疽、及び上気道ウイルス感染症（upper respiratory tract viral infection）（各 1 例、1.2%）であった。Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、31 例中 2 例（6.5%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、Grade 1 の感冒（common cold）であった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中 7 例（28.0%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、口腔カンジダ症、尿路感染（各 2 例、8.0%）、感染性関節炎、蜂巣炎、副鼻腔炎、及びウイルス性上気道感染（各 1 例、4.0%）であった。重症度別では、Grade 3 の「感染症」に該当する事象として感染性関節炎が 1 例（4.0%）に認められた（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、89 例中 40 例（44.9%）に「感染症」に該当する事象が認められた。2 例以上で認められた事象は、肺炎（11 例、12.4%）、上気道感染（10 例、11.2%）、口腔カンジダ症（7 例、7.9%）、副鼻腔炎（6 例、6.7%）、尿路感染（各 5 例、5.6%）、蜂巣炎、敗血症（各 3 例、3.4%）、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、乳様突起炎、腎盂腎炎、及び膣感染（各 2 例、2.2%）であった。重症度別では、Grade 3 の「感染症」に該当する事象が 11 例（12.4%）に認められ、その事象は肺炎（4 例、4.5%）、尿路感染、蜂巣炎、気管支炎、乳様突起炎、腎盂腎炎、アデノウイルス感染、胆道感染、インフルエンザ、細菌性肺炎、及びマイコプラズマ性肺炎（各 1 例、1.1%）であった。Grade 4 の「感染症」に該当する事象として敗血症が 2 例（2.2%）に認められた。Grade 5 の「感染症」に該当する事象として肺炎及び敗血症性ショックが各 1 例（1.1%）に認められた（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.2.6 「ウイルス再活性化」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 1 例（4.3%）に「ウイルス再活性化」が認められた。本事象は Grade 2 のサイトメガロウイルス感染（発現日：Day 48）であり、治験薬の投与を中止した後に発現した。本事象は治験薬と関連性があると判定され、転帰はデータカットオフ時点で未回復であった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では「ウイルス再活性化」に該当する事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-24）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 2 例（3.6%）に「ウイルス再活性化」が認められた。その事象は、Grade 2 の帯状疱疹（発現日：Day 227）及び Grade 1 のサイトメガロウイルス感染（発現日：Day 15）（各 1 例）であり、サイトメガロウイルス感染は治験薬と関連性があると判定された。両事象とも用量調整（治験薬の休薬又は減量）することなく、抗ウイルス薬の投与後に回復した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

「ウイルス再活性化」を発現した被験者はいずれも日本人であった。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、「ウイルス再活性化」に該当する事象は認められなかった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 1 例（1.2%）に「ウイルス再活性化」に該当する事象として、Grade 1 の上気道ウイルス感染症が認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、「ウイルス再活性化」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM /CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、「ウイルス再活性化」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、「ウイルス再活性化」に該当する事象として、サイトメガロウイルス感染及び帯状疱疹が 89 例中各 1 例（1.1%）に認められた。いずれも重症度は Grade 3 未満であった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.2.7 「ウイルス再活性化を除く肝障害」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 3 例（13.0%）に「ウイルス再活性化を除く肝障害」（以下、「肝障害」）が認められた。その事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（発現日：Day 2、Day 23）、GGT 増加（発現日：Day 8、Day 23）（各 2 例、8.7%）、及び ALT 増加（発現日：Day 2）（1 例、4.3%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は GGT 増加であった。1 例（4.3%）が「肝障害」（Grade 3 の GGT 増加）のために治験薬の投与を中止し、投与中止及び支持療法後に回復した。「肝障害」により死亡した被験者はなかった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、「肝障害」に該当する事象として ALT 増加（発現日：Day 8）、AST 増加（発現日：Day 8）、及びトランスアミナーゼ上昇（発現日：Day 39）（14 例中各 1 例、7.1%）が認められ、2 例以上に認められた事象はなかった（付録表 2.7.4.7-24）。重症度別では Grade 3 の ALT 増加が認められ、治験薬の休薬又は減量、及び支持療法後に回復した。これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

本試験で認められた「肝障害」に該当する事象はいずれも 40 mg コホートで認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 10 例（18.2%）に「肝障害」が認められた。その事象は、GGT 増加［発現日：Day 8（2 例）、Day 3、Day 15、Day 22、Day 43、Day 99、Day 180］（8 例、14.5%）、AST 増加［発現日：Day 29（2 例）、Day 10、Day 21、Day 41、Day 90、Day 180］（7 例、12.7%）、ALT 増加（発現日： Day 8、Day 13、Day 21、Day 29、Day 180）（5 例、9.1%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は GGT 増加（3 例、5.5%）であった。Grade 3 の GGT 増加が認められた 3 例のうち、2 例はデータカットオフ時点で未回復であった。2 例が「肝障害」（Grade 3 の GGT 増加）により治験薬の投与を中止した。「肝障害」により休薬又は減量した被験者はなく、死亡した被験者もなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

「肝障害」を発現した被験者はいずれも日本人であった。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、「肝障害」に該当する事象として Grade 2 の AST 増加が 19 例中 1 例（5.3%）に認められた（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、「肝障害」に該当する事象として GGT 増加（elevated γ-GT）（83 例中 5 例、6.0%）、ALT 増加（elevated ALT）（3 例、3.6%）、AST 増加（elevated AST）、肝機能障害（各 2 例、2.4%）、血中ビリルビン増加（elevated haemobilirubin）、及びトランスアミナーゼ上昇（elevated transaminase）（各 1 例、1.2%）が認められた。重症度別では、Grade 3 の GGT 増加及び肝機能障害（各 1 例、1.2%）が認められた。Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b /Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、「肝障害」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、「肝障害」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-2 /HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、「肝障害」に該当する事象として ALT 増加（89 例中 16 例、18.0%）、AST 増加（11

例、12.4%）、血中ビリルビン増加（4 例、4.5%）、及び肝不全（1 例、1.1%）が認められた。重症度別では、Grade 3 の ALT 増加（2 例、2.2%）、AST 増加、及び血中ビリルビン増加（各 1 例、1.1%）が認められた。Grade 4 の事象は認められず、Grade 5 の事象として肝不全が 1 例（1.1%）に認められた（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.2.8 「間質性肺疾患」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 1 例（4.3%）に「間質性肺疾患」が認められた。認められた事象は重篤な Grade 4 の間質性肺疾患（発現日：Day 35）であり、本事象により被験者は治験薬の投与を中止した。この被験者（被験者[redacted]）は、6[redacted] 歳男性で、治験薬投与開始から約 1 ヵ月後に Grade 3 の間質性肺疾患と診断された。これは Grade 4 の好中球数減少のため治験薬を休薬してから 1 週間後であった。このとき、被験者には Grade 3 の白血球数減少及び Grade 1 の血小板数減少も認められていた。被験者は入院し、抗生物質及び副腎皮質ステロイド等により間質性肺疾患に対する治療を受けたが、本事象は Grade 4 に悪化し、当該事象により治験薬の投与は中止された。呼吸を管理するため被験者は集中治療室に移され、追加の治療（ステロイドのパルス治療）を受け、本事象は 40 日後に回復した。本事象は治験薬と関連性があると判定された（2.7.6.5.3 項参照）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-24）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 5 例（9.1%）に「間質性肺疾患」が認められた。その事象は、肺臓炎（発現日：Day 57、Day 84、Day 124、Day 281）（4 例、7.3%）及び間質性肺疾患（発現日：Day 57）（1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は肺臓炎（2 例、3.6%）及び間質性肺疾患（1 例、1.8%）であった。「間質性肺疾患」が認められた 5 例のうち、1 例は用量調整（治験薬の休薬又は減量）又は治療を行うことなく回復した。3 例はステロイド等による治療を受け、うち 2 例は治験終了時点で未回復であった。1 例は治療を受けておらず治験終了時点で未回復であったが、本被験者は、治験薬の最終投与後に肺臓炎と診断されたものであった。また、3 例が「間質性肺疾患」により治験薬の投与を中止した。「間質性肺疾患」のため治験薬を休薬又は減量した被験者はなく、「間質性肺疾患」により死亡した被験者もなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人集団では、39 例中 4 例（10.3%）に「間質性肺疾患」が認められた。その事象は、肺臓炎（発現日：Day 57、Day 84、Day 281）（3 例、7.7%）及び間質性肺疾患（発現日：Day 57）（1 例、2.6%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（5.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は肺臓炎及び間質性肺疾患（各 1 例、2.6%）であった。「間質性肺疾患」が認められた 4 例のうち、1 例は用量調整（治験薬の休薬又は減量）又は治療を行うことなく回復した。2 例はステロイド等による治療を受け、1 例が治験終了時点で未回復であった。1 例は治療を受けておらず治験終了時点で未回復であったが、本被験者は、治験薬最終投与後に肺臓炎と診断されたものであった。2 例が「間質性肺疾患」により治験薬の投与を中止した。「間

質性肺疾患」のため治験薬を休薬又は減量した被験者はなかった。また、「間質性肺疾患」により死亡した被験者もなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人以外の患者を対象とした試験

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いずれにおいても「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった（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）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象として、肺臓炎が 89 例中 8 例（9.0%）に認められた。重症度別では Grade 3 の事象が 2 例（2.2%）に認められ、Grade 4 の事象が 1 例（1.1%）に認められた（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.2.9 「心臓障害」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 2 例（8.7%）で「心臓障害」が認められた。その事象は、第一度房室ブロック（発現日：Day 1）及び動悸（発現日：Day 2）（各 1 例、4.3%）であった。重症度はいずれも Grade 1 であったが、動悸は重篤であり、データカットオフ時点で未回復であった。「心臓障害」のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。「心臓障害」により死亡した被験者もなかった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では「心臓障害」に該当する事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-24）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 7 例（12.7%）に「心臓障害」が認められた。その事象は、動悸（発現日：Day 17、Day 33、Day 41）（3 例、5.5%）、心房細動（発現日：Day 3、Day 142）（2 例、3.6%）、不安定狭心症（発現日：Day 29）、不整脈（発現日：Day 20）及び心嚢液貯留（発現日：Day 7）（各 1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（1.8%）に認められた。その事象は不安定狭心症であり、重篤であったが本薬との関連性はないと判定された。Grade 4 の事象は認められなかった。1 例（1.8%）が「心臓障害」（Grade 3 の不安定狭心症）のた

めに治験薬を休薬した。本事象は治験薬の休薬及び支持療法後に回復した。「心臓障害」により死亡した被験者はなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人集団では、39 例中 6 例（15.4%）に「心臓障害」が認められた。その事象は、動悸（発現日：Day 17、Day 33、Day 41）（3 例、7.7%）、心房細動（発現日： Day 142）、不安定狭心症（発現日：Day 29）、不整脈（発現日：Day 20）及び心嚢液貯留（発現日：Day 7）（各 1 例、2.6%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（2.6%）に認められ、その事象は不安定狭心症であった。Grade 4 の事象は認められなかった。1 例（2.6%）が「心臓障害」（Grade 3 の不安定狭心症）のために治験薬を休薬した。本事象は治験薬の休薬及び支持療法後に回復した。「心臓障害」により死亡した被験者はなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 1 例（5.3%）に「心臓障害」に該当する事象が認められ、その事象は Grade 1 の心嚢液貯留であった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では、83 例中 2 例（2.4%）に「心臓障害」に該当する事象が認められた。その事象は、心嚢液貯留（hydropericardium）及び心突然死（各 1 例、1.2%）であった。重症度別では、Grade 5 の「心臓障害」として心突然死が 1 例（1.2%）に認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、31 例中 2 例（6.5%）に治験薬と関連性のある「心臓障害」に該当する事象が認められ、その事象は Grade 1 の動悸であった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中 6 例（24.0%）に「心臓障害」に該当する事象が認められた。その事象は、心肺停止、頻脈（各 2 例、8.0%）、動悸、及び洞性頻脈（各 1 例、4.0%）であった。重症度別では、Grade 5 の「心臓障害」として心肺停止が 2 例（8.0%）に認められた（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、89 例中 24 例（27.0%）に「心臓障害」に該当する事象が認められた。2 例以上で認められた事象は、洞性頻脈（7 例、7.9%）、心房細動（5 例、5.6%）、動悸、頻脈（各 3 例、3.4%）、心停止、うっ血性心不全、及び心嚢液貯留（各 2 例、2.2%）であった。重症度別では、Grade 3 の「心臓障害」として心房細動が 1 例（1.1%）に認められた。Gradc 4 の「心臓障害」が 2 例（2.2%）に認められ、その事象は心停止及び心嚢液貯留（各 1 例、1.1%）であった。Grade 5 の「心臓障害」が 3 例（3.4%）に認められ、その事象は心停止、うっ血性心不全、及び大動脈弁疾患（各 1 例、1.1%）であった。Grade 3 以上の事象はいずれも本薬又はニボルマブとの関連性は否定された（5.3.5.4-2 /HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Listing 16.2.7.6）。

2.7.4.2.1.9.2.10 「トルサード ド ポアント／QT 延長」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

本試験では「トルサード ド ポアント／QT 延長」は認められなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象は認められなかった（付録表 2.7.4.7-24）。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 5 例（9.1%）に「トルサード ド ポアント／QT 延長」として心電図 QT 延長（発現日：Day 1、Day 20、Day 108、Day 168、Day 171）が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 2 の事象を発現した 1 例が、当該事象により治験薬を休薬し、その後回復した。「トルサード ド ポアント／QT 延長」により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。また、「トルサード ド ポアント／QT 延長」により死亡した被験者もなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

「トルサード ド ポアント／QT 延長」を発現した被験者はいずれも日本人であった。

日本人以外の患者を対象とした試験

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いずれにおいても「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象は認められなかった（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）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、25 例中 5 例（20.0%）に「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象が認められ、その事象は心電図 QT 延長であった。重症度別では Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった（5.3.3.2-2 /HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象として、心室性頻脈及び心電図 QT 延長が 89 例中各 1 例（1.1%）に認められた。いずれも重症度は Grade 3 未満であった（5.3.5.4-2 /HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.2.11 「過敏症」

日本人患者を含む試験

日本人第 2b 相試験（210 試験）

安全性解析対象集団 23 例中 1 例（4.3%）に「過敏症」として Grade 2 の多形紅斑（発現日：Day 40）が認められた。本事象は治験薬と関連性があると判定され、用量調整（治験薬の休薬又は減量）することなく支持療法後に回復した（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.5）。

日本人第 1 相試験（201 試験）

全体では、14 例中 1 例（7.1%）に「過敏症」に該当する事象として多形紅斑（発現日：Day 96）が認められた（付録表 2.7.4.7-24）。重症度は Grade 3 で、治験薬と関連性があると判定された。当該被験者は、本事象により治験薬の休薬又は減量は行うことなく投与を中止した。多形紅斑は治験終了時点で未回復であった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

「過敏症」に該当する事象を発現した被験者は 40 mg コホートの被験者であった。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

全体集団では、安全性解析対象集団 55 例中 3 例（5.5%）に「過敏症」が認められた。その事象は、全身性剥脱性皮膚炎（発現日：Day 71）、薬物過敏症（発現日：Day 57）、及び多形紅斑（発現日：Day 14）（各 1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった。薬物過敏症を除き、いずれも治験薬と関連性があると判定された。Grade 1 の多形紅斑を発現した 1 例が、データカットオフ時点で未回復であった。「過敏症」に該当する事象により治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。また、「過敏症」により死亡した被験者もなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.5）。

「過敏症」を発現した被験者はいずれも日本人であった。

日本人以外の患者を対象とした試験

中国人第 2 相試験（902 試験）

探索的試験では、19 例中 1 例（5.3%）に「過敏症」に該当する事象として Grade 1 の過敏症が認められた（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2）。

ピボタル試験では「過敏症」に該当する事象は認められなかった（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b /Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。

中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、「過敏症」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。

米国第 1 相試験（101 試験）

本試験では、「過敏症」に該当する事象は認められなかった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Listing 16.5.1）。

米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、「過敏症」に該当する事象として、過敏症及び剥脱性発疹が 89 例中各 1 例（1.1%）

に認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（1.1%）に認められ、その事象は過敏症であった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

2.7.4.2.1.9.3 その他の臨床的に重要な有害事象

2.7.4.2.1.9.3.1 二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍は 203 試験でのみ認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

1 例の AITL を有する被験者に二次性悪性腫瘍として末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明（発現日：Day 102）が認められた。本事象は重篤で重症度は Grade 3 であり、被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。この被験者（被験者[redacted]）は 7[redacted] 歳の男性で、扁桃腫脹を伴う扁桃痛が認められた。CT スキャンの結果から病勢進行が疑われたが、扁桃の感染症も否定できなかった。被験者は抗生物質及びロキソプロフェンの投与を受けたが、扁桃痛の悪化と血清乳酸脱水素酵素（LDH）上昇がみられ、これらの事象は病勢進行を強く示唆したことから、治験薬の投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与を開始した。その後、フローサイトメトリー法及び免疫組織学染色により末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明（サブタイプ：PTCL-NOS）であると治験担当医師により断定された。また、免疫組織学染色により EBER［エプスタイン・バーウイルス（EBV）小分子 RNA］陽性細胞が確認された。このリンパ腫細胞は本被験者の治験登録時に治験担当任医師が AITL と診断した細胞とは異なる、EBV に感染した別の細胞で PTCL-NOS のリンパ腫を発現した可能性が考えられた。本事象は、被験者が別の抗がん剤治療を開始した時点で未回復であった。治験担当医師は治験薬が本事象の発現に関連した可能性を排除できなかった。しかし、中央病理評価委員会が本被験者から治験登録時に採取した生体サンプルを用いて実施した診断では、本被験者の原疾患のサブタイプは AITL ではなく、PTCL-NOS と判定された。他の日本人患者を含む試験及び日本人以外の患者を対象とした試験では二次性悪性腫瘍は報告されていないことから、申請者は、本被験者のデータは二次性悪性腫瘍のリスクを裏づけるものではないと考える（2.7.6.6.3 項参照）。

2.7.4.2.1.9.3.2 再生不良性貧血

再生不良性貧血は 203 試験でのみ認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

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

ている複数の薬剤を併用していた。また、被験者は乳がん及び PTCL に対する前治療を受けており、その前治療により正常な骨髄機能を喪失した可能性がある。また確率は低いが、その前治療が二次性造血不全の発現に関与した可能性が考えられる（2.7.6.6.3 項参照）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

日本人患者を含む試験である 210 試験（2.7.6.5.3 項）、201 試験（2.7.6.2.3 項）及び 203 試験（2.7.6.6.3 項）における、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は個々の試験のまとめに示した。その他の試験の叙述については、各試験の CSR（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/CSR、5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/CSR、5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR、5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR、及び 5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR）に含まれる。