2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

血液学的検査値異常のベースライン後の Grade の概要を付録表 2.7.4.7-54 に、血液学的検査値異常のベースラインの Grade と投与後の Grade のシフトテーブルを付録表 2.7.4.7-55 に示す。

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（23 例中 12 例、52.2%）、リンパ球数減少（11 例、47.8%）、好中球数減少（9 例、39.1%）、白血球数減少（7 例、30.4%）及び貧血（5 例、21.7%）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（6 例、26.1%）、好中球数減少（3 例、13.0%）及びリンパ球数減少（2 例、8.7%）であった。

ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（6 例、26.1%）及び好中球数減少（3 例、13.0%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少及び好中球数減少（各 6 例、26.1%）、白血球数減少（5 例、21.7%）、リンパ球数減少（4 例、17.4%）、及び貧血（2 例、8.7%）であった。

2.7.4.3.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

血液学的検査値異常のベースライン後の Grade の概要を付録表 2.7.4.7-56、血液学的検査値異常のベースラインの Grade と投与後の Grade のシフトテーブルを付録表 2.7.4.7-57 に示す。

全体で、2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（14 例中 6 例、42.9%）、好中球数減少（5 例、35.7%）、血小板数減少（3 例、21.4%）、及び白血球数減少（2 例、14.3%）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は好中球数減少（2 例、14.3%）及びリンパ球数減少（1 例、7.1%）であった。

ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、リンパ球数減少及び好中球数減少（各 1 例、7.1%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、好中球数減少、血小板数減少（各 3 例、21.4%）、リンパ球数減少（2 例、14.3%）、貧血、白血球数減少（各 1 例、7.1%）であった。

40 mg コホートでは、2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少及び血小板数減少（7 例中各 3 例、42.9%）、及び好中球数減少（2 例、28.6%）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は、好中球数減少（2 例、28.6%）であった。

ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、好中球数減少（1 例、14.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（3 例、42.9%）、及びリンパ球数減少（1 例、14.3%）であった。

2.7.4.3.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

血液学的検査値異常のベースライン後の Grade の概要を付録表 2.7.4.7-58 に、血液学的検査値異常のベースラインの Grade と投与後の Grade のシフトテーブルを付録表 2.7.4.7-59 に示す。

全体集団で、2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少、リンパ球数減少（55 例中各 27 例、49.1%）、好中球数減少（23 例、41.8%）、白血球数減少（17 例、30.9%）、及び貧血（11 例、20.0%）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（9 例、16.4%）、リンパ球数減少（6 例、10.9%）、好中球数減少（5 例、9.1%）、及び白血球数減少（1

例、1.8%）であった。

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

日本人集団では、2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（39 例中 22 例、56.4%）、リンパ球数減少（20 例、51.3%）、好中球数減少（19 例、48.7%）、白血球数減少（14 例、35.9%）、及び貧血（9 例、23.1%）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（9 例、23.1%）、リンパ球数減少（6 例、15.4%）、好中球数減少（4 例、10.3%）、及び白血球数減少（1 例、2.6%）であった。

ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（9 例、23.1%）、好中球数減少（4 例、10.3）、及びリンパ球数減少（1 例、2.6%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、好中球数減少（14 例、35.9%）、血小板数減少（13 例、33.3%）、白血球数減少（9 例、23.1%）、リンパ球数減少（7 例、17.9%）、及び貧血（3 例、7.7%）であった。

2.7.4.3.1.4 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血液学的検査の治験薬投与前後の正常値及び異常値の変化をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.6.1 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b /Statistical Analysis Report/Table 7.4.6.1 に、血液学的検査の臨床的に重大な異常をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.6.2 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.6.2 に示す。

探索的試験では、治験薬投与前後で正常値から異常値に変化した血液学的検査項目は、顆粒球百分率（投与前に正常値であった 16 例中 13 例が異常値、81.3%）、リンパ球百分率（11 例中 7 例、63.6%）、血小板数（16 例中 9 例、56.3%）、ヘモグロビン、赤血球数、及び総白血球数（それぞれ 14 例中 6 例、42.9%）であった。これらの異常値のうち、臨床的に重大な異常であると治験担当医師により判断された項目は、血小板数（正常値から異常値に変化した 9 例中 8 例、88.9%）、総白血球数（6 例中 4 例、66.7%）、赤血球数（6 例中 2 例、33.3%）、及びヘモグロビン（6 例中 1 例、16.7%）であった。

ピボタル試験では、治験薬投与前後で正常値から異常値に変化した血液学的検査項目は、顆粒球百分率（投与前に正常値であった 44 例中 37 例が異常値、84.1%）、血小板数（68 例中 50 例、73.5%）、リンパ球百分率（45 例中 32 例、71.1%）、総白血球数（60 例中 38 例、63.3%）、ヘモグロビン（50 例中 20 例、40.0%）、及び赤血球数〔47 例中 18 例、38.3%）であった。これらの異常値のうち、臨床的に重大な異常であると治験担当医師により判断された項目は、血小板数（正常値から異常値に変化した 50 例中 39 例、78.0%）、総白血球数（38 例中 24 例、63.2%）、ヘモグロビン（20 例中 6 例、30.0%）、赤血球数（18 例中 5 例、27.8%）、顆粒球百分率（37 例中 8 例、21.6%）、及びリンパ球百分率（32 例中 1 例、3.1%）であった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

血液生化学検査値異常のベースライン後の Grade の概要を付録表 2.7.4.7-60 に、血液生化学検査値異常のベースラインの Grade と投与後の Grade のシフトテーブルを付録表 2.7.4.7-61 に示す。

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（23 例中 3 例、13.0%）及びリパーゼ増加（2 例、8.7%）であった。Grade 4 の血液生化学検査値異常は低ナトリウム血症及びリパーゼ増加（各 1 例、4.3%）であった。

ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液生化学検査異常は、低ナトリウム血症（1 例、4.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査異常は、低ナトリウム血症（2 例、8.7%）、並びに ALP 増加、リパーゼ増加、高血糖及び GGT 増加（各 1 例、4.3%）であった。

2.7.4.3.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

血液生化学検査値異常のベースライン後の Grade の概要を付録表 2.7.4.7-62 に、血液生化学検査異常のベースラインの Grade と投与後の Grade のシフトテーブルを付録表 2.7.4.7-63 に示す。

全体で、2 例以上で認められた Grade 3 の血液生化学検査値異常は、ALT 増加及び高血糖（14 例中各 2 例、14.3%）であった。Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。

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

血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症各 1 例を除く Grade 3 の血液生化学検査値異常はいずれも 40 mg コホートで認められた。

2.7.4.3.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

血液生化学検査値異常のベースライン後の Grade の概要を付録表 2.7.4.7-64 に、血液生化学検査異常のベースラインの Grade と投与後の Grade のシフトテーブルを付録表 2.7.4.7-65 に示す。

全体集団で、2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（55 例中 5 例、9.1%）、リパーゼ増加、GGT 増加（各 4 例、7.3%）、低アルブミン血症、及び低カリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。Grade 4 の血液生化学検査値異常は低カリウム血症（2 例、3.6%）であった。

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

日本人集団では、2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症、GGT 増加（39 例中各 4 例、10.3%）、リパーゼ増加、及び低アルブミン血症（各 2 例、5.1%）であった。

ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液生化学検査異常は、低カリウム血症（1 例、2.6%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査異常は、GGT 増加（4 例、10.3%）、低ナトリウム血症（3 例、7.7%）、リパーゼ増加（2 例、5.1%）、低アルブミン血症、ALP 増加、及び AST 増加（各 1 例、2.6%）であった。

2.7.4.3.2.4 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血液生化学検査の治験薬投与前後の正常値及び異常値の変化をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.7.1 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.7.1 に、血液生化学検査の臨床的に重大な異常をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.7.2 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.7.2 に示す。

探索的試験では、治験薬投与前後で正常値から異常値に変化した主な血液生化学検査項目は、血清カルシウム（投与前に正常値であった 17 例中 9 例が異常値、52.9%）、血糖（13 例中 6 例、46.2%）、総蛋白（13 例中 4 例、30.8%）、血清カリウム（15 例中 4 例、26.7%）、及び血清リン（15 例中 3 例、20.0%）であった。異常値のうち、臨床的に重大な異常であると治験担当医師により判断された項目は、AST（正常値から異常値に変化した 2 例中 1 例、50.0%）、総ビリルビン（3 例中 1 例、33.3%）、及び血糖（6 例中 1 例、16.7%）であった。

ピボタル試験では、治験薬投与前後で正常値から異常値に変化した主な血液生化学検査項目は、血清カルシウム（投与前に正常値であった 65 例中 30 例が異常値、46.2%）、血清カリウム（67 例中 20 例、29.9%）、血清塩化物（68 例中 20 例、29.4%）、及び尿素窒素（65 例中 15 例、23.1%）であった。異常値のうち、臨床的に重大な異常であると治験担当医師により判断された項目は、クレアチニン（正常値から異常値に変化した 1 例中 1 例、100.0%）、AST（9 例中 5 例、55.6%）、ALT（11 例中 3 例、27.3%）、GGT（5 例中 1 例、20.0%）、アルブミン（11 例中 2 例、18.2%）、血清カルシウム（30 例中 5 例 16.7%）、及び血清カリウム（20 例中 3 例、15.0%）であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

臨床的に重大なバイタルサインの異常を付録表 2.7.4.7-66 に示す。

安全性解析対象集団のうち、ベースライン後の測定値が得られた 22 例において、臨床的に重大な収縮期血圧の低下が 3 例（13.6%）、拡張期血圧の低下が 5 例（22.7%）に認められた。臨床的に重大な体重減少は 8 例（36.4%）、体重増加は 1 例（4.5%）に認められた。

2.7.4.4.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

臨床的に重大なバイタルサインの異常を付録表 2.7.4.7-67 に示す。

全体では、臨床的に重大な収縮期血圧の低下が 14 例中 4 例（28.6%）、拡張期血圧の低下が 3 例（21.4%）に認められた。臨床的に重大な体重減少はベースライン後の測定値が得られた 13 例中 2 例（15.4%）に、体重増加は 1 例（7.7%）に認められた。

40 mg コホートでは、臨床的に重大な収縮期血圧の低下及び拡張期血圧の低下が 7 例中各 1 例（14.3%）に認められた。臨床的に重大な体重減少が 1 例（14.3%）に認められ、体重増加は認められなかった。

2.7.4.4.1.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

臨床的に重大なバイタルサインの異常を付録表 2.7.4.7-68 に示す。

全体集団では、臨床的に重大な収縮期血圧の低下及び拡張期血圧の低下が 55 例中各 4 例（7.3%）に認められた。臨床的に重大な体重減少は 13 例（23.6%）に、体重増加は 5 例（9.1%）に認められた。

日本人集団では、臨床的に重大な収縮期血圧の低下が 39 例中 3 例（7.7%）、拡張期血圧の低下が 4 例（10.3%）に認められた。臨床的に重大な体重減少は 11 例（28.2%）に、体重増加は 4 例（10.3%）に認められた。

2.7.4.4.1.4 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バイタルサインの変化をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.5.1 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2/Statistical Analysis Report/Table 7.4.5.1 に示す。

探索的試験では、治験薬投与後に収縮期／拡張期血圧の異常は認められなかった。

ピボタル試験では、ベースライン時の収縮期／拡張期血圧が正常値であった 65 例のうち、治験薬投与後に異常値を示した被験者は 8 例（12.3%）であった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

心電図パラメータの要約及び臨床的に重大な心電図の異常をそれぞれ付録表 2.7.4.7-69 及び付録表 2.7.4.7-70 に示す。

本試験では、すべての被験者の心電図を、Cycle 1 及び Cycle 2 では Day 1 の治験薬投与前及び投与後 3.5 時間に triplicate で、その後の Cycle では Day 1 に single で測定した。Cycle 1 及び Cycle 2 では、QTcF の平均値が 450 msec を超えた被験者はなかった。治験薬投与後 3.5 時間では、QTcF

の平均値が投与前の値から 30 msec を超えて変化した被験者はなかった。その後の Cycle（Cycle 3 から Cycle 14 の Day 1）及び治療終了時来院では、QTcF の平均値が 450 msec を超えた被験者はなかった。

QTcF の絶対値が 450 msec を超えて延長した被験者は 23 例中 3 例（13.0%）、480 msec を超えて延長した被験者は 1 例（4.3%）であり、いずれも治験担当医師が臨床的に重大な異常と判定しておらず、有害事象として報告されなかった。QTcF の絶対値が 500 msec を超えて延長した被験者はなかった。QTcF の変化量がベースライン時から 30 msec を超えて延長した被験者は 2 例（8.7%）であり、60 msec を超えて延長した被験者はなかった。

2.7.4.4.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

臨床的に重大な心電図の異常を付録表 2.7.4.7-71 に示す。

全体で、QTcF の絶対値が 450 msec を超えた被験者は 14 例中 5 例（35.7%）、480 msec を超えた被験者は 1 例（7.1%）であった。QTcF の絶対値が 500 msec を超えて延長した被験者はなかった。QTcF の変化量がベースライン時から 30 msec を超えて延長した被験者は 4 例（28.6%）であり、60 msec を超えて延長した被験者はなかった。

40 mg コホートでは、QTcF の絶対値が 450 msec を超えた被験者は 7 例中 2 例（28.6%）、480 msec を超えた被験者は 1 例（14.3%）であった。QTcF の絶対値が 500 msec を超えて延長した被験者はなかった。QTcF の変化量がベースライン時から 30 msec を超えて延長した被験者は 3 例（42.9%）であり、60 msec を超えて延長した被験者はなかった。

2.7.4.4.2.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

心電図パラメータの要約及び臨床的に重大な心電図の異常の結果をそれぞれ付録表 2.7.4.7-72 及び付録表 2.7.4.7-73 に要約した。

本試験では、すべての被験者の心電図を、Cycle 1 及び Cycle 2 では Day 1 の治験薬投与前及び投与後 3.5 時間に triplicate で、その後の Cycle では Day 1 に single で測定した。Cycle 1 及び Cycle 2 では、QTcF の平均値が 450 msec を超えた被験者はなかった。治験薬投与後 3.5 時間では、QTcF の平均値が投与前の値から 30 msec を超えて変化した被験者はなかった。その後の Cycle（Cycle 3 から Cycle 21 の Day 1）及び治療終了時来院では、QTcF の平均値が 450 msec を超えた被験者はなかった。

全体集団で、QTcF の絶対値が 450 msec を超えて延長した被験者は 55 例中 5 例（9.1%）、480 msec を超えて延長した被験者は 1 例（1.8%）であり、いずれの被験者でもこれらの延長がみられたのは 1 回のみであった。QTcF の絶対値が 500 msec を超えて延長した被験者はなかった。QTcF の変化量がベースライン時から 30 msec を超えて延長した被験者は 8 例（14.5%）であり、QTcF の変化量がベースライン時から 60 msec を超えて延長した被験者はなかった。

日本人集団で、QTcF の絶対値が 450 msec を超えて延長した被験者は 39 例中 5 例（12.8%）、480 msec を超えて延長した被験者は 1 例（2.6%）であり、いずれの被験者でもこれらの延長がみられたのは 1 回のみであった。QTcF の絶対値が 500 msec を超えて延長した被験者はなかった。QTcF の変化量がベースライン時から 30 msec を超えて延長した被験者は 5 例（12.8%）であり、QTcF の変化量がベースライン時から 60 msec を超えて延長した被験者はなかった。

2.7.4.4.2.4 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心電図の変化をそれぞれ 5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a /Statistical TFLs/Table 7.4.10.1 及び 5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.10.1 に示す。

探索的試験では、ベースライン時の心電図及び QTc が正常であった 12 例のうち、治験薬投与後に心電図の異常を示した被験者は 6 例（50.0%）、QTc の異常を示した被験者は 2 例（16.7%）であった。

ピボタル試験では、ベースライン時の心電図が正常であった 31 例のうち、治験薬投与後に異常を示した被験者は 10 例（32.3%）であり、ベースライン時の QTc が正常であった 44 例のうち、治験薬投与後に異常を示した被験者は 11 例（25.0%）であった。

2.7.4.4.2.5 米国第 1/2b 相試験（302 試験）

デジタル式ホルター心電図の個々のデータ及び記述統計量を 5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.4.2.1、デジタル式ホルター心電図の個々のデータのベースラインからの変化量とその記述統計量を 5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.4.2.2 に示す。また、QTcF のベースラインからの変化の推定量を 5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.4.2.6 に示す。

QTcF 解析のデータは 20 mg コホートの 3 例中 1 例、30 mg コホートの 6 例中 6 例、40 mg コホートの 7 例中 7 例で得られた（20 mg コホートの 2 例は脚ブロックがみられ、QTcF の評価に含めなかった）（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Listing 16.2.9.5.4）。デジタル式ホルター心電図測定中のいずれの時点でも、QTcF の絶対値が 450 msec を超えた被験者はなかった。

Cycle 1 Day 1 の本薬投与後、QTcF の変化量がベースライン時から 30 mscc を超えて延長した被験者はなく、むしろ、本薬投与後に QTcF はやや短縮傾向であった。すべてのコホートで、ツシジノスタットの平均血漿中濃度は投与後に上昇し、QTcF の平均値はやや短縮した（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Figure 14.4.2.2）。

本薬投与後、3 例（被験者[redacted]、[redacted]、及び[redacted]）でデジタル式ホルター心電図に臨床的に重要な所見がみられたが、いずれも投与前にもみられており、本薬の影響である可能性は否定された。また、4 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]）で投与後に一過性で臨床的にも重要でない所見［単源性心室性期外収縮（VPC）、単源性心房性期外収縮（APC）、洞性不整脈、及び洞性頻脈］がみられた（5.3.5.4-2 /HBI-8000-302/ISR/Listing 16.2.9.5.4）。

2.7.4.4.3 ECOG PS

2.7.4.4.3.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

ECOG PS の評価を付録表 2.7.4.7-74 に示す。

ECOG PS がベースライン時の 0 又は 1 から投与終了時に 4 へ推移した被験者は、両時点のデータがある 21 例のうち 2 例（9.5%）であった。ECOG PS が 3 に推移した被験者は 1 例（4.8%）であった。

2.7.4.4.3.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

ECOG PS の評価を付録表 2.7.4.7-75 に示す。

全体では、14 例全例のベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であり、ECOG PS が 3 に推移した 1 例（7.1%）を除き、治験終了時の評価まで変化は認められなかった。

40 mg コホートでは、7 例全例のベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であり、治験終了時の評価まで ECOG PS に変化は認められなかった。

2.7.4.4.3.3 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

ECOG PS の評価を付録表 2.7.4.7-76 に示す。

全体集団では、ECOG PS がベースライン時の 0 又は 1 から投与終了時に 4 へ推移した被験者は、両時点のデータがある 37 例のうち 1 例（2.7%）であった。ECOG PS が 3 に推移した被験者は 2 例（5.4%）であった。

日本人集団では、ECOG PS がベースライン時の 0 又は 1 から投与終了時に 3 又は 4 へ推移した被験者はなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

2.7.4.5.1.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

性別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-1 に、性別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-78 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、男性が 15 例、女性が 8 例であった。性別にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象、治験薬と関連性のある重篤な有害事象、休薬又は減量に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬と関連性のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、男性に比べて女性で 20%を超えて高かった。

PT 別では、発現割合が男性に比べて女性で 20%を超えて高かった有害事象は、食欲減退［女性：50.0%（8 例中 4 例）、男性：26.7%（15 例中 4 例）］及び背部痛［女性：37.5%（3 例）、男性：6.7%（1 例）］であった。発現割合が女性に比べて男性で 20%を超えて高かった有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-1 性別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団）

Description	Male (N=15) n (%)	Female (N=8) n (%)
Number of subjects with		
At least one TEAE	15 (100.0%)	8 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	15 (100.0%)	8 (100.0%)
At least one serious TEAE	1 (6.7%)	6 (75.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	1 (6.7%)	5 (62.5%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	9 (60.0%)	7 (87.5%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	4 (26.7%)	5 (62.5%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	10 (66.7%)	8 (100.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	10 (66.7%)	8 (100.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-77
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by sex.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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]

2.7.4.5.1.1.2 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

性別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-2 に、性別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-80 に示す。

安全性解析対象集団 55 例中、男性が 35 例、女性が 20 例であった。性別にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象及び治験薬と関連性のある重篤な有害事象の発現割合が、女性に比べて男性で 20%を超えて高かった。有害事象の発現割合が男性に比べて女性で 20%を超えて高かった項目はなかった。

PT 別では、発現割合が男性に比べて女性で 20%を超えて高かった有害事象は、貧血*［女性：50.0%（20 例中 10 例）、男性：22.9%（35 例中 8 例）］であった。発現割合が女性に比べて男性で 20%を超えて高かった有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-2 性別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団）

Description	Male (N=35) n (%)	Female (N=20) n (%)
Number of subjects with		
At least one TEAE	35 (100.0%)	20 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	33 (94.3%)	18 (90.0%)
At least one serious TEAE	12 (34.3%)	2 (10.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	9 (25.7%)	1 (5.0%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	27 (77.1%)	13 (65.0%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	11 (31.4%)	7 (35.0%)
At least one TEAE leading to death	1 (2.9%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	28 (80.0%)	18 (90.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	26 (74.3%)	16 (80.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-79
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by sex.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects within a subgroup 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]

2.7.4.5.1.2 年齢

2.7.4.5.1.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-3 に、年齢別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-82 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、65 歳未満が 1 例、65 歳以上 75 歳未満が 13 例、75 歳以上が 9 例であった。年齢にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上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、重篤な有害事象を含むすべての項目において 65 歳以上 75 歳未満と 75 歳以上の有害事象発現割合に大きな違いはみられなかった。

PT 別では、発現割合が 75 歳以上に比べて 65 歳以上 75 歳未満で 20%を超えて高かった有害事象は、好中球減少症*［65 歳以上 75 歳未満：61.5%（8 例）、75 歳以上：33.3%（3 例）］、白血球減少症*［65 歳以上 75 歳未満：53.8%（13 例中 7 例）、75 歳以上：22.2%（9 例中 2 例）］、及び発熱［65 歳以上 75 歳未満：23.1%（3 例）、75 歳以上：0%（0 例）］であった。発現割合が 65 歳以上

75 歳未満に比べて 75 歳以上で 20%を超えて高かった有害事象は、倦怠感［65 歳以上 75 歳未満：23.1%（3 例）、75 歳以上：44.4%（4 例）］、疲労［65 歳以上 75 歳未満：0%（0 例）、75 歳以上：33.3%（3 例）］、及び頭痛［65 歳以上 75 歳未満：0%（0 例）、75 歳以上：22.2%（2 例）］であった。

表 2.7.4.5-3 年齢別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団）

Description	<65 (N=1) n (%)	>=65 to <75 (N=13) n (%)	>=75 (N=9) n (%)
Number of subjects with			
At least one TEAE	1 (100.0%)	13 (100.0%)	9 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	1 (100.0%)	13 (100.0%)	9 (100.0%)
At least one serious TEAE	0 (0.0%)	5 (38.5%)	2 (22.2%)
At least one serious TEAE related to the study drug	0 (0.0%)	4 (30.8%)	2 (22.2%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	1 (100.0%)	9 (69.2%)	6 (66.7%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	1 (100.0%)	5 (38.5%)	3 (33.3%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	1 (100.0%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	1 (100.0%)	11 (84.6%)	6 (66.7%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-81
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by age category.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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]

2.7.4.5.1.2.2 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-4 に、年齢別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-84 に示す。

安全性解析対象集団 55 例中、65 歳未満が 15 例、65 歳以上 75 歳未満が 23 例、75 歳以上が 17 例であった。年齢にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象及び治験薬と関連性のある重篤な有害事象の発現割合が、65 歳未満に比べて 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上で 20%を超えて高かった。休薬又は減量に至った有害事象、治験薬と関連性のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満に比べて 75 歳以上で 20%を超えて高かった。

PT 別では、発現割合が 65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満に比べて 75 歳以上で 20%を超えて高かった有害事象は、食欲減退［65 歳未満：13.3%（15 例中 2 例）、65 歳以上 75 歳未満：17.4%（23 例中 4 例）、75 歳以上：41.2%（17 例中 7 例）］であった。発現割合が 65 歳未満に比べて 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上で 20%を超えて高かった有害事象はなかった。発現割合が 75 歳以上に比べて 65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満で 20%を超えて高かった有害事象は、リンパ球減少症*［65 歳未満：33.3%（5 例）、65 歳以上 75 歳未満：39.1%（9 例）、75 歳以上：11.8%（2 例）］であった。発現割合が 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上に比べて 65 歳未満で 20%を超えて高かった有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-4 年齢別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団）

Description	<65 (N=15) n (%)	>=65 to <75 (N=23) n (%)	>=75 (N=17) n (%)
Number of subjects with			
At least one TEAE	15 (100.0%)	23 (100.0%)	17 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	13 (86.7%)	21 (91.3%)	17 (100.0%)
At least one serious TEAE	1 (6.7%)	7 (30.4%)	6 (35.3%)
At least one serious TEAE related to the study drug	0 (0.0%)	6 (26.1%)	4 (23.5%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	10 (66.7%)	15 (65.2%)	15 (88.2%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	6 (40.0%)	8 (34.8%)	4 (23.5%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	11 (73.3%)	19 (82.6%)	16 (94.1%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	10 (66.7%)	16 (69.6%)	16 (94.1%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-83
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by age category.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects within a subgroup 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]

2.7.4.5.1.3 ATL サブセット

本部分集団解析は 210 試験のみで実施した。

2.7.4.5.1.3.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

ATL サブセット（再発、再燃、難治性）別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-5 に、ATL サブセット別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-86 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、再発が 5 例、再燃が 13 例、難治性が 5 例であった。ATL サブセットにかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。すべての有害事象、治験薬と関連性のある有害事象及び休薬又は減量に至った有害事象を除くすべての項目の有害事象の発現割合が、再燃及び難治性に比べて再発で 20%を超えて高かった。再燃と難治性での有害事象の発現割合を比較すると、治験薬と関連性のある重篤な有害事象及び休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が再燃で 20%を超えて高かった。有害事象の発現割合が、再発及び再燃に比べて難治性で 20%を超えて高かった項目はなかった。

PT 別では、発現割合が再燃及び難治性に比べて再発で 20%を超えて高かった有害事象は、好中球減少症*［再発：100.0%（5 例中 5 例）、再燃：38.5%（13 例中 5 例）、難治性：40.0%（5 例中 2 例）］、血小板減少症*［再発：100.0%（5 例）、再燃：76.9%（10 例）、難治性：60.0%（3 例）］、体重減少［再発：60.0%（3 例）、再燃：0%（0 例）、難治性：20.0%（1 例）］及び GGT 増加［再発：40.0%（2 例）、再燃：0%（0 例）、難治性：0%〔0 例）］であった。発現割合が再発及び再燃に比べて難治性で 20%を超えて高かった有害事象は、下痢［再発：20.0%（1 例）、再燃：15.4%（2 例）、難治性：60.0%（3 例）］及び悪心［再発：0%（0 例）、再燃：7.7%（1 例）、難治性：40.0%（2 例）］であった。発現割合が再発及び難治性に比べて再燃で 20%を超えて高かった有害事象は、疲労及

び低アルブミン血症［いずれも、再発：0%（0 例）、再燃：23.1%（3 例）、難治性：0%（0 例）］であった。

表 2.7.4.5-5 ATL サブセット別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団）

Description	Relapsed (N=5) n (%)	Recurrent (N=13) n (%)	Refractory (N=5) n (%)
Number of subjects with			
At least one TEAE	5 (100.0%)	13 (100.0%)	5 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	5 (100.0%)	13 (100.0%)	5 (100.0%)
At least one serious TEAE	3 (60.0%)	3 (23.1%)	1 (20.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	3 (60.0%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	5 (100.0%)	9 (69.2%)	2 (40.0%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	3 (60.0%)	4 (30.8%)	2 (40.0%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	5 (100.0%)	10 (76.9%)	3 (60.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	5 (100.0%)	10 (76.9%)	3 (60.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-85
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by relapsed, recurrent or refractory ATL; n = number of subjects;
% = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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.
Subjects with relapsed, recurrent and refractory ATL are confirmed by Medical Expert.
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]

2.7.4.5.1.4 人種

2.7.4.5.1.4.1 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、日本人が 39 例、韓国人が 16 例であった。人種にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上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、休薬又は減量に至った有害事象、及び治験薬と関連性のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合が、韓国人に比べて日本人で 20%を超えて高かった。発現割合が日本人に比べて韓国人で 20%を超えて高かった項目はなかった（表 2.7.4.2-3）。

PT 別では、発現割合が韓国人に比べて日本人で 20%を超えて高かった有害事象は、血小板減少症*［日本人：89.7%（39 例中 35 例）、韓国人：68.8%（16 例中 11 例）］、好中球減少症*［日本人：71.8%（28 例）、韓国人：18.8%（3 例）］、白血球減少症*［日本人：61.5%（24 例）、韓国人：0%（0 例）］、リンパ球減少症*［日本人：41.0%（16 例）、韓国人：0%（0 例）］及び、倦怠感、血中 ALP 増加、GGT 増加［いずれも日本人：20.5%（8 例）、韓国人：0%（0 例）］であった。発現割合が日本人に比べて韓国人で 20%を超えて高かった有害事象は発熱［日本人：12.8%（5 例）、韓国人：37.5%（6 例）］であった（付録表 2.7.4.7-25）。

2.7.4.5.1.5 ECOG PS

2.7.4.5.1.5.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

ECOG PS 別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-6 に、ECOG PS 別の有害事象の発現割合を付録表

2.7.4.7-88 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、ECOG PS 0 が 12 例、ECOG PS 1 が 10 例、ECOG PS 2 が 1 例であった。ECOG PS にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。すべての有害事象及び治験薬と関連性のある有害事象を除くすべての項目の有害事象の発現割合が、ECOG PS 1 に比べて ECOG PS 0 で 20%を超えて高かった。

PT 別では、発現割合が ECOG PS 1 に比べて ECOG PS 0 で 20%を超えて高かった有害事象は、好中球減少症*［ECOG PS 0：75.0%（12 例中 9 例）、ECOG PS 1：30.0%（10 例中 3 例）］及び白血球減少症*［ECOG PS 0：58.3%（7 例）、ECOG PS 1：20.0%（2 例）］であった。発現割合が ECOG PS 0 に比べて ECOG PS 1 で 20%を超えて高かった有害事象は味覚異常［ECOG PS 0：8.3%（1 例）、ECOG PS 1：30.0%（3 例）］であった。

表 2.7.4.5-6 ECOG PS 別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団）

Description	ECOG PS: 0 (N=12) n (%)	ECOG PS: 1 (N=10) n (%)	ECOG PS: 2 (N=1) n (%)
Number of subjects with			
At least one TEAE	12 (100.0%)	10 (100.0%)	1 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	12 (100.0%)	10 (100.0%)	1 (100.0%)
At least one serious TEAE	5 (41.7%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	5 (41.7%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	11 (91.7%)	4 (40.0%)	1 (100.0%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	7 (58.3%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	11 (91.7%)	6 (60.0%)	1 (100.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	11 (91.7%)	6 (60.0%)	1 (100.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-87
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by ECOG performance status at baseline.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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]

2.7.4.5.1.5.2 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

ECOG PS 別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-7 に、ECOG PS 別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-90 に示す。

安全性解析対象集団 55 例中、ECOG PS 0 が 28 例、ECOG PS 1 が 25 例、ECOG PS 2 が 2 例であった。ECOG PS にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が、ECOG PS 1 に比べ ECOG PS 0 で 20%を超えて高かったことを除き、すべての項目で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

PT 別では、発現割合が ECOG PS 1 に比べ ECOG PS 0 で 20%を超えて高かった有害事象は血小板減少症*［ECOG PS 0：96.4%（28 例中 27 例）、ECOG PS 1：72.0%（25 例中 18 例）］、好中球減少症*［ECOG PS 0：71.4%（20 例）、ECOG PS 1：40.0%（10 例）］、白血球減少症*［ECOG PS 0：60.7%（17 例）、ECOG PS 1：24.0%（6 例）］、及びリンパ球減少症*［ECOG PS 0：50.0%（14 例）、

ECOG PS 1：8.0%（2 例））であった。発現割合が ECOG PS 0 に比べ ECOG PS 1 で 20%を超えて高かった有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-7 ECOG PS 別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団）

Description	ECOG PS: 0 (N=28) n (%)	ECOG PS: 1 (N=25) n (%)	ECOG PS: 2 (N=2) n (%)
Number of subjects with			
At least one TEAE	28 (100.0%)	25 (100.0%)	2 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	27 (96.4%)	22 (88.0%)	2 (100.0%)
At least one serious TEAE	6 (21.4%)	7 (28.0%)	1 (50.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	4 (14.3%)	5 (20.0%)	1 (50.0%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	23 (82.1%)	15 (60.0%)	2 (100.0%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	8 (28.6%)	10 (40.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	25 (89.3%)	19 (76.0%)	2 (100.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	23 (82.1%)	17 (68.0%)	2 (100.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-89
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by ECOG performance status at baseline.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects within a subgroup 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]

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

中等度又は重度の腎機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。

210 試験では、SOC「腎および尿路障害」に分類される Garde 2 の尿瘻が 1 例に認められた（付録表 2.7.4.7-29）。本事象は治験薬と関連性があると判定されたが、本事象のために治験薬の投与を中止することはなく、休薬又は減量も行わなかった（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.6.1）。

201 試験では、SOC「腎および尿路障害」に分類される有害事象が 3 例に認められ、その事象は血尿、頻尿、蛋白尿及び尿管結石症（各 1 例）であった（付録表 2.7.4.7-24）。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であり、尿管結石症を除いて、治験薬と関連性があると判定された。これらの事象のために治験薬の投与を中止もしくは休薬又は減量した被験者はなかった（5.3.3.2-1/HBI-8000-201/CSR/Listing 16.2.6.3）。

203 試験では、SOC「腎および尿路障害」に分類される有害事象が 2 例に認められ、その事象は急性腎障害、血尿、及び蛋白尿（各 1 例）であった（付録表 2.7.4.7-31）。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった。急性腎障害は重篤、蛋白尿は治験薬と関連性があると判定されたが、これらの事象のために治験薬の投与を中止することはなく、休薬又は減量も行わなかった（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.6.1）。

902 試験では、大分類「腎および尿路障害（kidneys and urinary system diseases）」に分類される事象が、探索的試験及びピボタル試験で各 1 例に認められ、その事象は、探索的試験では Grade 1 の血尿、ピボタル試験では Grade 2 の腎不全であった（5.3.5.4-3/TG0902CDM p2a/Statistical TFLs/Table 7.4.2、5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。いずれも治験薬

と関連性はないと判定された。Grade 2 の腎不全を発現した被験者は、当該事象により治験薬の投与を中止した（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.6.10）。

2.7.4.5.1.7 肝機能障害

中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。

注目すべき有害事象として検討した「ウイルス再活性化を除く肝障害」の発現状況は 2.7.4.2.1.9.2.7 項を参照のこと。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 前治療のレジメン数

2.7.4.5.2.1.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

前治療のレジメン数別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-8 に、前治療のレジメン数別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-92 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、前治療のレジメン数が 3 レジメン未満の被験者が 11 例、3 レジメン以上の被験者が 12 例であった。前治療のレジメン数にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象及び治験薬と関連性のある重篤な有害事象の発現割合は、3 レジメン以上に比べて 3 レジメン未満で 20%を超えて高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、3 レジメン未満に比べて 3 レジメン以上で 20%を超えて高かった。

PT 別では、3 レジメン以上に比べて 3 レジメン未満で発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、食欲減退［3 レジメン未満：45.5%（11 例中 5 例）、3 レジメン以上：25.0%（12 例中 3 例）］であった。3 レジメン未満に比べて 3 レジメン以上で発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、貧血*［3 レジメン未満：18.2%（2 例）、3 レジメン以上：58.3%（7 例）］、及び白血球減少症*［3 レジメン未満：27.3%（3 例）、3 レジメン以上：58.3%（7 例）］であった。

表 2.7.4.5-8 前治療のレジメン数別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団）

Description	Less than 3 regimens (N=11) n (%)	3 or more regimens (N=12) n (%)
Number of subjects with		
At least one TEAE	11 (100.0%)	12 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	11 (100.0%)	12 (100.0%)
At least one serious TEAE	5 (45.5%)	2 (16.7%)
At least one serious TEAE related to the study drug	5 (45.5%)	1 (8.3%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	7 (63.6%)	9 (75.0%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	3 (27.3%)	6 (50.0%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	8 (72.7%)	10 (83.3%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	8 (72.7%)	10 (83.3%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-91
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by the number of regimens before the start of study treatment.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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]

2.7.4.5.2.1.2 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

前治療のレジメン数別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-9 に、前治療のレジメン数別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-94 に示す。

安全性解析対象集団 55 例中、前治療のレジメン数が 3 レジメン未満の被験者が 35 例、3 レジメン以上の被験者が 20 例であった。前治療のレジメン数にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。3 レジメン未満に比べて 3 レジメン以上で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 20%を超えて高かったことを除き、すべての項目で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

PT 別では、3 レジメン未満と 3 レジメン以上で発現割合の差が 20%を超えた有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-9 前治療のレジメン数別の有害事象の概要（203 試験）（安全性解析対象集団）

Description	Less than 3 regimens (N=35) n (%)	3 or more regimens (N=20) n (%)
Number of subjects with		
At least one TEAE	35 (100.0%)	20 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	32 (91.4%)	19 (95.0%)
At least one serious TEAE	10 (28.6%)	4 (20.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	7 (20.0%)	3 (15.0%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	25 (71.4%)	15 (75.0%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	8 (22.9%)	10 (50.0%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	1 (5.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	31 (88.6%)	15 (75.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	28 (80.0%)	14 (70.0%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-93
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by the number of regimens before the start of study treatment.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects within a subgroup 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]

2.7.4.5.2.2 直近のがん治療の種類

本部分集団解析は 210 試験のみで実施した。

2.7.4.5.2.2.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

直近の全身化学療法の種類別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-10 に、有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-96 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、直近の全身化学療法として化学療法［モガムリズマブ及びレナリドミド以外（以下、モガ及びレナ以外）］を受けた被験者及びモガムリズマブ単独療法（以下、モガ単独）を受けた被験者が各 6 例、モガムリズマブ多剤併用療法（以下、モガ併用）を受けた被

験者が 8 例、及びレナリドミド単独療法（以下、レナ単独）を受けた被験者が 3 例であった。直近の全身化学療法の種類にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象及び治験薬と関連性のある重篤な有害事象の発現割合は、モガ併用が他の 3 種類の治療に比べて 20%を超えて高かった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬と関連性のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、化学療法（モガ及びレナ以外）が他の 3 種類の治療に比べて 20%を超えて高かった。

PT 別では、化学療法（モガ及びレナ以外）で他の 3 種類の治療に比べて発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、白血球減少症*［化学療法（モガ及びレナ以外）：83.3%（6 例中 5 例）、モガ単独：33.3%（6 例中 2 例）、モガ併用：25.0%（8 例中 2 例）、レナ単独：33.3%（3 例中 1 例）］であった。モガ単独で他の 3 種類の治療に比べて発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は疲労［化学療法（モガ及びレナ以外）：0%（0 例）、モガ単独：33.3%（2 例）、モガ併用：12.5%（1 例）、レナ単独：0%（0 例）］であった。モガ併用で他の 3 種類の治療に比べて発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、背部痛［化学療法（モガ及びレナ以外）：0%（0 例）、モガ単独：0%（0 例）、モガ併用：50.0%（4 例）、レナ単独：0%（0 例）］であった。レナ単独で他の 3 種類の治療に比べて発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、下痢［化学療法（モガ及びレナ以外）：0%（0 例）、モガ単独：16.7%（1 例）、モガ併用：37.5%（3 例）、レナ単独：66.7%（2 例）］、倦怠感［化学療法（モガ及びレナ以外）：16.7%（1 例）、モガ単独：16.7%（1 例）、モガ併用：37.5%（3 例）、レナ単独：66.7%（2 例）］、頭痛［化学療法（モガ及びレナ以外）：0%（0 例）、モガ単独：0%（0 例）、モガ併用：12.5%（1 例）、レナ単独：33.3%（1 例）］、悪寒、扁桃炎、腫瘍疼痛、認知障害、及び尿瘻［いずれも化学療法（モガ及びレナ以外）：0%（0 例）、モガ単独：0%（0 例）、モガ併用：0%（0 例）、レナ単独：33.3%（1 例）］であった。

表 2.7.4.5-10 直近のがん治療の種類別の有害事象の概要（210 試験）（安全性解析対象集団）

Description	Chemo Ex Mo Le (N=6) n (%)	Chemo Mo Mono (N=6) n (%)	Chemo Mo Comb (N=8) n (%)	Lenalidomide (N=3) n (%)
Number of subjects with				
At least one TEAE	6 (100.0%)	6 (100.0%)	8 (100.0%)	3 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	6 (100.0%)	6 (100.0%)	8 (100.0%)	3 (100.0%)
At least one serious TEAE	1 (16.7%)	0 (0.0%)	6 (75.0%)	0 (0.0%)
At least one serious TEAE related to the study drug	1 (16.7%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)	0 (0.0%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	6 (100.0%)	3 (50.0%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	3 (50.0%)	1 (16.7%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	6 (100.0%)	4 (66.7%)	6 (75.0%)	2 (66.7%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	6 (100.0%)	4 (66.7%)	6 (75.0%)	2 (66.7%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-95
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by last immediate prior cancer therapy.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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.
Chemo Ex Mo Le = Chemotherapy (excluding mogamulizumab and lenalidomide); Chemo Mo Mono = mogamulizumab monotherapy; Chemo Mo Comb = mogamulizumab combination therapy.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.5.2.3 直近のがん治療からの期間

2.7.4.5.2.3.1 日本人第 2b 相試験（210 試験）

直近のがん治療からの期間別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-11 に、有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-98 に示す。

安全性解析対象集団 23 例中、直近のがん治療から 3 ヵ月未満の被験者が 12 例、3 ヵ月以上の被験者が 11 例であった。直近のがん治療からの期間にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が、直近のがん治療から 3 ヵ月未満に比べて 3 ヵ月以上で 20%を超えて高かったことを除き、すべての項目で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

PT 別では、直近のがん治療から 3 ヵ月未満に比べて 3 ヵ月以上で発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、好中球減少症*［3 ヵ月未満：41.7%（12 例中 5 例）、3 ヵ月以上：63.6%（11 例中 7 例）］、食欲減退［3 ヵ月未満：25.0%（3 例）、3 ヵ月以上：45.5%（5 例）］及び疲労［3 ヵ月未満：0%（0 例）、3 ヵ月以上：27.3%（3 例）］であった。直近のがん治療から 3 ヵ月以上に比べて 3 ヵ月未満で発現割合が 20%を超えて高かった有害事象は、悪心［3 ヵ月未満：25.0%（3 例）、3 ヵ月以上：0%（0 例）］であった。

表 2.7.4.5-11 直近のがん治療からの期間別の有害事象の概要（210 試験）
（安全性解析対象集団）

Description	<3 months (N=12) n (%)	>=3 months (N=11) n (%)
Number of subjects with		
At least one TEAE	12 (100.0%)	11 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	12 (100.0%)	11 (100.0%)
At least one serious TEAE	3 (25.0%)	4 (36.4%)
At least one serious TEAE related to the study drug	2 (16.7%)	4 (36.4%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	7 (58.3%)	9 (81.8%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	4 (33.3%)	5 (45.5%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	9 (75.0%)	9 (81.8%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	9 (75.0%)	9 (81.8%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-97
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by the duration from end of last immediate previous treatment; n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in a subgroup 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.
Days from end of the last immediate previous treatment (months) = (date of first study drug - end date of the last immediate previous treatment +1)/ 30.4375
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]

2.7.4.5.2.3.2 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

直近のがん治療からの期間別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-12 に、有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-100 に示す。

安全性解析対象集団 55 例中、直近のがん治療から 3 ヵ月未満の被験者が 27 例、3 ヵ月以上の被験者が 28 例であった。直近のがん治療からの期間にかかわらず、すべての被験者で 1 件以上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、重篤な有害事象を含むすべての項目において、直近のがん治療から 3 ヵ月未満と 3 ヵ月以上で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

PT 別でも、直近のがん治療から 3 ヵ月未満と 3 ヵ月以上で発現割合の差が 20%を超えた有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-12 直近のがん治療からの期間別の有害事象の概要（203 試験）
（安全性解析対象集団）

Description	<3 months (N=27) n (%)	>=3 months (N=28) n (%)
Number of subjects with		
At least one TEAE	27 (100.0%)	28 (100.0%)
At least one TEAE related to the study drug	25 (92.6%)	26 (92.9%)
At least one serious TEAE	5 (18.5%)	9 (32.1%)
At least one serious TEAE related to the study drug	4 (14.8%)	6 (21.4%)
At least one TEAE leading to dose reduction or interruption	18 (66.7%)	22 (78.6%)
At least one TEAE leading to study drug discontinuation	7 (25.9%)	11 (39.3%)
At least one TEAE leading to death	0 (0.0%)	1 (3.6%)
At least one TEAE with grade 3 or higher	20 (74.1%)	26 (92.9%)
At least one TEAE with grade 3 or higher and related to the study drug	19 (70.4%)	23 (82.1%)

Source: Appendix Table 2.7.4.7-99
Severities are graded using NCI-CTCAE Version 4.03.
N = number of subjects in the Safety Analysis Set by the duration from end of last immediate previous treatment; n = number of subjects;
% = percentages of subjects are calculated relative to the number of subjects within a subgroup 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.
Days from end of the last immediate previous treatment (months) = (date of first study drug - end date of the last immediate previous treatment +1)/ 30.4375.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]

2.7.4.5.3 本薬曝露への食事の影響

本薬の臨床試験では、被験者は本薬を食後約 30 分後に服用することとしていた。最近完了した、健康被験者に対する本薬投与時の食事の影響を検討した米国第 1 相試験（HBI-8000-304 試験、以下 304 試験）（5.3.1.1-1）では、絶食下投与時と比較して食後投与時に C_{max} 平均値が約 24%低下したが、総曝露量は食後投与時及び絶食下投与時で同様であった。本試験では、本薬の用量は臨床推奨用量の 40 mg ではなく 20 mg であった。これまでの PK 解析で 20 mg は PK の線形域内であったことから、食後投与時及び絶食下投与時の曝露量（PK）を、予期しない高用量曝露のリスクなしに健康被験者で安全に比較することが可能であった。また、本試験では、低用量であったことに加え投与間隔が 10 日間であったことから、投与量は 20 日間で 40 mg に過ぎなかった。本

試験で C_{max} に関連付けられる安全性シグナルは認められなかった。

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

非臨床試験の結果から、本薬はチトクロム P450（CYP）3A4 の基質であると考えられる。したがって、理論的には CYP3A4 阻害剤との併用で曝露量は増加する可能性があることから、イトラコナゾールとの薬物—薬物相互作用を検討した試験を実施した。

強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの薬物動態相互作用を検討した 304 試験の結果、CYP3A4 阻害剤との相互作用は軽度であることが示唆された。イトラコナゾールとの併用では C_{max} で約 41%、$AUC_{0-\infty}$ で約 46%の血中曝露量の上昇がみられたため、強い CYP3A4 阻害剤との併用については注意が必要であると考えられる。なお、CYP3A4 阻害剤との併用に伴う明らかな有害事象の発現増加は認められなかった。

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

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

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

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

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

ICH S9 ガイドラインに従い、ラットにおける反復投与試験（試験番号 1515-002 及び試験番号 20092736）及びイヌにおける反復投与試験（試験番号 1515-001 及び試験番号 20092737）で生殖器官への影響を詳細に調べることにより、雌雄の生殖能に対する評価が可能であった。イヌでの 13 週間経口反復投与毒性試験（試験番号 20092737）で本薬の投与に関連する卵巣及び精巣所見（卵巣萎縮及び精巣管萎縮並びに精巣重量の減少）が認められた。また、ICH S9 ガイドラインに従い、出生前及び出生後の毒性試験は不要と判断された（2.6.6.3.6 項、2.6.6.6 項）。そのことは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに[redacted]にて、本薬販売後、本薬を投与する患者に適切な注意喚起が行われることを条件に許容可能と判断された（1.13.2.5）。

2.7.4.5.6 過量投与

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

210 試験では、2 例に過量投与が認められた。1 例は、本薬 40 mg を投与間隔 3 日で 4 回続けて服用した。そのため、予定用量は 80 mg／週（40 mg を週 2 回投与、投与間隔 3 日と 4 日を交互

に繰り返す）であったが、投与間隔 3 日で投与した 3 回目、4 回目の直近の 7 日間（1 週）の投与量が 120 mg／週になっていた。もう 1 例は、本薬 30 mg を投与間隔 3 日で 3 回続けて服用した。予定用量は 80 mg／週（40 mg を週 2 回投与）であったが、3 回目の投与時の投与量は 90 mg／週になっていた（5.3.5.2-1/HBI-8000-210/CSR/Listing 16.2.2）。1 サイクルあたりの投与量で考えた場合、28 日の投与サイクルで予定用量の 320 mg を超える投与を受けた被験者はなかった（表 2.7.4.1-7）。

203 試験では、9 例に過量投与が認められた。その 9 例中 8 例は、本薬 40 mg を週 2 回ではなく投与間隔 3 日で 3～4 回続けて服用し、投与間隔 3 日で投与した 3 回目、4 回目投与時の投与量は 120 mg／週になっていた。残りの 1 例は、本薬 40 mg を週 2 回投与ではなく、30 mg を投与間隔 3 日で 3 回続けて服用し、3 回目の投与時の投与量は 90 mg／週になっていた。なお、3 例でこのような過量投与が 2 回以上みられた（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.2）。1 サイクルあたりの投与量で考えた場合、28 日の投与サイクルで予定用量の 320 mg を超える投与を受けた被験者は 5 例（9.1%）であった（表 2.7.4.1-9）

203 試験の 1 例を除き、これらの被験者では過量投与により発現した有害事象は認められなかった。203 試験の 1 例（被験者 [redacted]）は、本薬 40 mg を投与間隔 3 日で 4 回続けて服用した症例であり、Grade 3 の血小板数減少を発現した。本事象は過量投与により発現したと判断された。本事象は治験薬の休薬及び減量により回復し、当該被験者は治験薬の投与を再開した（5.3.5.4-1/HBI-8000-203/CSR/Listing 16.2.2, Listing 16.2.6.1）。

2.7.4.5.7 薬物乱用

本薬に依存性又は乱用の可能性があるというエビデンスは得られていない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象への影響に関する正式な試験は実施されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

運転又は機械操作もしくは精神機能に対する影響を検討するための試験は実施されていない。

頭痛、浮動性めまい、傾眠等の SOC「神経系障害」に分類される有害事象が 210 試験では 39.1%、201 試験では 28.6%、203 試験では 16.4%の被験者に認められた（付録表 2.7.4.7-23、付録表 2.7.4.7-24、及び付録表 2.7.4.7-25）。201 試験の Garde 3 の重篤なパーキンソニズムを除き、いずれも Garde 1 又は 2 の非重篤事象であった。210 試験の傾眠及び 203 試験の浮動性めまいの各 1 件の事象は治験薬と関連性があると判定された。SOC「神経系障害」に分類される有害事象により、治験薬の投与を中止もしくは休薬又は減量した被験者はなかった。902 試験では、ピボタル試験で SOC「神経系障害（Nervous system disaases）」に分類される有害事象が 7.2%の被験者に認められた（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.2）。Grade 3 以上の事象として Grade 3 の傾眠及び Grade 3 の頭痛が各 1 例に認められ、Grade 3 の傾眠を発現した被験者は当該事象により治験薬の投与を中止した（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.5）。Grade 1 のめまい感（dizzy）2 件及び Grade 1 の感覚鈍麻（hypoesthesia）1 件は治験薬と関連性があると判定された（5.3.5.4-4/TG0902CDM p2b/Statistical Analysis Report/Table 7.4.3）。

2.7.4.5.10 心臓に関する安全性評価

本薬の心臓に関する安全性の評価は、日本人患者を含む試験（210 試験、201 試験及び 203 試験）及び QTc サブスタディを実施した米国第 1b/2 相試験（302 試験）で認められた QTc の変化、並びにこれらの試験で認められた注目すべき有害事象の「心臓障害」、「トルサード ド ポアント／QT 延長」に基づき、非臨床所見も含めて検討した。

非臨床試験では、イヌでの 4 週間試験（試験番号 1515-001）で QTc の延長が認められたものの、投与量に関連して血清カリウム及び血清カルシウムが減少したことによる二次的変化と考えられた。また、イヌでの 13 週間試験（試験番号 20092737）では QTc の変化は認められなかった（2.6.6.9 項）。

臨床試験では、210 試験、201 試験及び 203 試験では QTc の変化に臨床的に意味のある異常は認められなかった（2.7.4.4.2.1 項、2.7.4.4.2.2 項、及び 2.7.4.4.2.3 項）。

これらの日本人患者を含む 3 試験で認められた心臓関連の有害事象については、注目すべき有害事象の「心臓障害」が 210 試験及び 203 試験それぞれで約 10%の被験者に認められたが、203 試験で認められた Grade 3 の不安定狭心症 1 件を除き、いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の不安定狭心症は重篤な事象であったが、本薬との関連性は否定され、治験薬の休薬及び支持療法後に回復した（2.7.4.2.1.9.2.9 項）。また、注目すべき有害事象の「トルサード ド ポアント／QT 延長」は 203 試験の約 10%の被験者に認められたが、いずれも Grade 1 又は 2 の心電図 QT 延長であった（2.7.4.2.1.9.2.10 項）。これらの「心臓障害」及び「トルサード ド ポアント／QT 延長」の事象のうち不整脈に関連する事象として、210 試験では動悸及び第一度房室ブロック（23 例中各 1 例、4.3%）が認められ、203 試験では心電図 QT 延長（55 例中 5 例、9.1%）、動悸（3 例、5.5%）、心房細動（2 例、3.6%）、及び不整脈（1 例、1.8%）が認められた。210 試験の動悸を除き、いずれの事象も非重篤であった。

302 試験でも QTc の変化に臨床的に意味のある異常は認められなかった。本薬投与後、3 例でデジタル式ホルター心電図に臨床的に重要な所見がみられたが、いずれも投与前にもみられており、本薬の影響である可能性は否定された（2.7.4.4.2.5 項）。本試験で認められた心臓関連の有害事象については、注目すべき有害事象の「心臓障害」に該当する事象が約 25%の被験者に認められた。重症度別では Grade 3 から Grade 5 の事象が約 1%～3%の被験者で認められたが、いずれも本薬又はニボルマブとの関連性は否定された（2.7.4.2.1.9.2.9 項）。注目すべき有害事象の「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象が 2 例で認められ、その事象は Grade 1 の心室性頻脈及び Grade 2 の心電図 QT 延長であった（2.7.4.2.1.9.2.10 項）。これらの「心臓障害」及び「トルサード ド ポアント／QT 延長」の事象のうち、不整脈に関連する事象として洞性頻脈（89 例中 7 例、7.9%）、心房細動（5 例、5.6%）、動悸、頻脈（各 3 例、3.4%）、心停止（2 例、2.2%）、洞性徐脈、心室性期外収縮、心室性頻脈、及び心電図 QT 延長（各 1 例、1.1%）が認められた。Grade 3 以上の事象は Gradc 3 の心房細動、Gradc 4 及び 5 の心停止が各 1 例に認められた（5.3.5.4-2 /HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。不整脈に関連する重篤な事象として、心房細動、心停止が各 2 例、心電図 QT 延長が 1 例に認められた。重篤な事象の心電図 QT 延長は本薬と関連性があると判定されたが、その他の重篤な事象及び Grade 3 以上の事象はいずれも本薬又はニボルマブとの関連性は否定された。重篤な心電図 QT 延長及び心停止を除き、不整脈に関連する事象のために治験薬の投与を中止した被験者はなかった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.2.2.2, Table 14.3.2.3, Listing 16.2.7.1）。

以上より、非臨床毒性データ並びに幅広く固形がんやリンパ腫を有する患者を対象として日本

及び米国で実施した 4 試験のいずれにおいても、本薬投与後に軽度から中等度の心臓関連事象が認められたものの発現割合は低く、その多くは治験薬の休薬又は投与中止には至らなかった。

2.7.4.5.11 他の患者集団を対象とした海外試験から得られた安全性データの要約

2.7.4.5.11.1 中国人第 1 相試験（702 試験）

本試験では、進行性固形がんもしくは再発又は難治性リンパ腫を有する被験者に、本薬 5、10、17.5、25、32.5 又は 50 mg を、週 2 回又は 3 回で 4 週間連続での経口投与し、2 週間休薬した。合計 31 例が本薬投与に割り付けられ、3～7 例が各用量のコホートに組み入れられた。年齢の中央値（最小値～最大値）は 49.6 歳（17.9～79 歳）で、31 例中 20 例（64.5%）が男性であった。被験者のがん種は NHL が 9 例、結腸直腸がんが 4 例、軟部組織肉腫が 3 例、乳がん、肺腺がん、胃がん、顎下腺腺様嚢胞がん（adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland）が各 2 例、副咽頭間隙多形腺腫（pleomorphic adenoma in the parapharyngeal space）、食道がん、高分化型類内膜腺がん（well-differentiated endometrial adenocarcinoma）、卵巣がん、腎がん、縦隔胚細胞腫瘍（mediastinal germ cell tumor）、及び胸腺の非角化型扁平上皮がん（non-keratinizing epidermal carcinoma of the thymus gland）が各 1 例であった。

週 2 回投与の 6 用量群の被験者に DLT は認められなかった。週 3 回投与では、32.5 mg 及び 50 mg の 2 用量のみを用いたが、まず 50 mg を投与し 2 件の DLT が認められたため、32.5 mg に減量したところ DLT は認められなかった。したがって、MTD は 50 mg の週 3 回投与であると考えられた。

31 例中 4 例以上に認められた有害事象は、疲労、血小板減少症、食欲不振、白血球減少症又は好中球減少症、貧血、下痢、咳嗽、悪心、浮動性めまい、発熱、及び息切れであった。2 例以上に認められた Garde 3 の有害事象は白血球減少症又は好中球減少症（32.5 mg 週 3 回投与 2 例、50 mg 週 2 回投与 1 例）及び血小板減少症（32.5 mg 週 3 回投与 2 例）であった（5.3.3.2-3/TG0702CDM/CSR/Appendix 12 Table 12.3）。50 mg 週 3 回投与レジメンの被験者各 1 例に認められた Grade 3 の嘔吐及び下痢は、DLT と判定された。本試験では、血液学的 DLT は認められなかった。

31 例中、週 2 回投与レジメンの 9 例が 2～6 サイクル投与を継続した。その治療継続期間中に Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

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

本薬の MTD は 50 mg 週 3 回投与であり、100 mg／週の投与は安全かつ忍容性良好であった。

2.7.4.5.11.2 海外第 1 相試験（101 試験）

本試験では、進行性固形がんを有する被験者に、本薬を絶食下で 5～25 mg 又は非絶食下で 20～30 mg を週 3 回経口投与した。合計で 25 例が組み入れられ、投与を受けた。年齢の中央値（最小値～最大値）は 63.0 歳（28～83 歳）で、25 例中 9 例（36.0%）が男性であった。

絶食下の 25 mg コホートで DLT が認められ、本コホートには追加の被験者を組み入れた。非絶食下の 30 mg コホートでも DLT が認められ、更に追加の被験者を組み入れたが、当該コホートで 2 例目の DLT が認められたため、1 サイクルを 4 週間として非絶食下で 25 mg 週 3 回を 3 週間連続投与する用量が MTD と判断され、これ以上の用量漸増は行われなかった。被験者の曝露期間の中央値は 40 日、投与サイクル数の中央値は 2 サイクルであった。累積曝露量の中央値（最小値

～最大値）は 275 mg（40～900 mg）であった。

安全性解析対象集団 25 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、疲労、悪心、食欲減退、下痢、末梢性浮腫、腹痛、脱水、心電図 QT 延長、貧血、便秘、嘔吐、呼吸困難、口内乾燥、悪寒、好中球数減少、浮動性めまい、頭痛、発声障害、低血圧、及び関節痛であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、疲労、好中球数減少、貧血、及び心肺停止であった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.1.1, Table 14.5.3）。

1 例を除く全例で 1 件以上の治験薬と関連性のある有害事象が認められた。主な事象（発現割合 20%超）は、疲労、悪心、下痢、及び食欲減退であった。2 例以上に認められた Grade3 以上の治験薬と関連性のある有害事象は、好中球数減少、貧血、及び疲労であった（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/Table 14.5.2.1, Table 14.5.4）。

試験期間中の有害事象による死亡例は 2 例であった。絶食下の 25 mg コホートの 1 例は、心肺停止［医師報告用語：心肺事象（cardiopulmonary event）］により死亡した。当初は、治験担当医師により関連があるかもしれないと判定されていたが、その後、治験依頼者及び治験審査委員会により治験薬と関連性があるとする合理的な可能性はないと判断された。非絶食下の 30 mg コホートの 1 例も、心肺停止［医師報告用語：心肺停止（cardiopulmonary arrest）］により死亡した（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/12.3.1.1 項、Listing 16.5.4）。本事象は治験薬との関連性はないと判定された。その他に重篤な有害事象は 3 例に認められ、絶食下 5 mg コホートの Grade 3 の低ナトリウム血症、絶食下 10 mg コホートの Grade 3 の肺塞栓症、非絶食下 25 mg コホートの Grade 3 の感染性関節炎であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連性はないと判定された（5.3.3.2-2/HBI-8000-101/CSR/ Listing 16.5.4）。

認められた有害事象のプロファイルは本薬の作用機序、非臨床試験、及び患者集団（すなわち末期の固形がん患者）と合致しており、概して本薬の忍容性は良好であると考えられた。加えて、重症度の高い有害事象は、治験薬の休薬又は減量によりその多くが回復したことから、管理可能と考えられた。

本試験の安全性データの臨床的評価の結果、本試験では、未知又は重篤な、臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。

2.7.4.5.11.3 米国第 1b/2 相試験（302 試験）

本試験では、黒色腫、RCC 及び NSCLC の進行性固形がん患者を組み入れ、本薬を 20 mg、30 mg 又は 40 mg の用量で週 2 回経口投与し、併用薬のニボルマブを標準用量で 2 週間に 1 回静脈内投与した。データカットオフ時点で、合計 89 例が組み入れられ、本薬の投与を 1 回以上受けた。年齢の平均値（最小値～最大値）は 64.9 歳（28～89 歳）で、半数以上（52 例、58.4%）が男性であった。

20 mg コホートに組み入れた 3 例に DLT は認められなかった。引き続いて 30 mg コホートに被験者を組み入れ、30 mg コホートの 79 例中 7 例が第 1b 相に組み入れられ、うち 1 例に DLT（重篤な下痢、脱水、嘔吐及び悪心）が認められた。その後 40 mg コホートに 7 例を組み入れ、2 例に 3 件の DLT（1 例に非重篤で重度の頭痛及び下痢、1 例に非重篤で重度の疲労）が投与開始後最初の 4 週間に認められた。そのため、ニボルマブと併用したときの本薬の MTD は 30 mg 週 2 回と判定された。

安全性解析対象集団 89 例全例に 1 件以上の有害事象が認められ、コホートごとの内訳は、20 mg コホート 3 例、30 mg コホート 79 例、40 mg コホート 7 例であった。発現割合が 25%以上の有害

事象は、疲労、血小板数減少、悪心、下痢、貧血、呼吸困難、末梢性浮腫、食欲減退、好中球数減少、白血球数減少、高カリウム血症、腹痛、低リン酸血症、体重減少、及び嘔吐であった。発現割合が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、疲労、低リン酸血症、貧血、下痢、及びリパーゼ増加であった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3）。

1 件以上の有害事象が認められた被験者の多くで、本薬のみと関連性のある有害事象（68 例、76.4%）又は本薬及びニボルマブの両方と関連性のある有害事象（68 例、76.4%）が認められ、約半数の被験者でニボルマブのみと関連性のある有害事象（47 例、52.8%）が認められた。本薬のみと関連性があると判断された主な有害事象は、血小板数減少（36 例、40.4%）、貧血（22 例、24.7%）、悪心（21 例、23.6%）、好中球数減少（21 例、23.6%）、及び白血球数減少（18 例、20.2%）であった。本薬とニボルマブの両方と関連性があると判断された主な有害事象は、疲労（40 例、44.9%）、下痢（32 例、36.0%）、腹痛（14 例、15.7%）、リンパ球数減少（13 例、14.6%）、ALT 増加及び食欲減退（各 12 例、13.5%）であった。ニボルマブのみと関連性があると判断された主な有害事象は、斑状丘疹状皮疹（16 例、18.0%）、リパーゼ増加（11 例、12.4%）、アミラーゼ増加（8 例、9.0%）、呼吸困難（8 例、9.0%）、関節痛、及びそう痒症（各 7 例、7.9%）であった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.4）。

本試験では、46 例（51.7%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。19 例に治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められ、その内訳は、3 例（3.4%）が本薬のみ、11 例（12.4%）がニボルマブのみ、6 例（6.7%）が本薬及びニボルマブの両方と関連性のある重篤な有害事象であった（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.2.3）。6 例（6.7%）が有害事象により死亡に至ったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なし又はおそらく関連なしと判定された。このうち 30 mg コホートの 1 例に 4 件の死亡に至った有害事象（肝不全、急性腎障害、敗血症性ショック及びアシドーシス）が本薬の最終投与の約 10 週間後に認められ、本薬及びニボルマブの両方と関連があるかもしれないとデータベースに入力された。しかし、本試験の中間安全性報告書作成後、治験担当医師により、これらの 4 件の事象は本薬との関連性はなく、ニボルマブと関連があるかもしれないと判定された（5.3.5.4-2/HBI-8000-302/ISR/Table 14.3.2.4, Listing 16.2.7.5）。

認められた有害事象の発現割合、重症度、治験薬との関連性、又は重篤性に、投与コホート間で明確な違いはなかった。本薬 30 mg 週 2 回投与とニボルマブの標準用法・用量との併用は、本試験で対象とした患者集団において良好な忍容性を示したと考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

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

2.7.4.6.1 海外市販後データ

2.7.4.6.1.1 市販後積極的サーベイランス（20[redacted] 年～20[redacted] 年実施）

中国での PTCL を適応とした薬事承認後、chidamide 錠の市販後積極的サーベイランスプログラム、すなわち「Chidamide Tablet Focused Monitoring（市販後積極的サーベイランス）」が、PTCL 患者を対象に 20[redacted] 年[redacted] 月から開始され、20[redacted] 年[redacted] 月まで実施された。本プログラムに登録された患者は 20[redacted] 年[redacted] 月まで追跡された。その結果は、PSUR 2018 年版で報告された（5.3.6.1-1/2018 PSUR/7.1.2 項）。

本プログラムでは、合計 4,058 例の患者が追跡され、3,480 例の患者から薬剤投与情報が収集された。2018 年 12 月までに「Patient Information Sheet」を提出した合計 3,382 例の患者が安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.4.6.1.1.1 人口統計学的特性

安全性解析対象集団 3,382 例の患者の平均年齢は 51 歳で、男性患者は 62.8%であった。

病期分類は、多くの患者が III 期（33.4%）又は IV 期（50.5%）であった。3,382 例の患者のうち、1,787 例（52.8%）が単剤投与による治療を受け、1,595 例（47.2%）が他の抗がん剤との併用投与を受けた。

曝露期間の中央値は 64 日、平均値は 150 日であった。3,382 例の患者のうち、1,286 例（38.02%）が chidamide 錠を 60 日以上投与され、991 例（29.30%）が 90 日以上、809 例（23.92%）が 120 日以上、675 例（19.96%）が 150 日以上、593 例（17.53%）が 180 日以上、297 例（8.78%）が 360 日以上投与された。

2.7.4.6.1.1.2 副作用

本プログラムでは、chidamide 錠を処方した医師が chidamide 錠に「関連あり」、「関連があるかもしれない」、又は「評価不能」と判断した有害事象を副作用と定義した。

全体（3,382 例）で発現割合の高かった副作用（発現割合 10%以上）は、好中球数減少（1,597 例、47.22%）、血小板数減少（1,546 例、45.71%）、無力症（1,337 例、39.53%）、ヘモグロビン減少（1,187 例、35.10%）、悪心及び嘔吐（各 766 例、22.65%）、下痢（360 例、10.64%）、並びに発熱（339 例、10.02%）であった。単剤投与の患者（1,787 例）で発現割合の高かった副作用は、好中球数減少（754 例、42.19%）、血小板数減少（749 例、41.91%）、無力症（642 例、35.93%）、ヘモグロビン減少（529 例、29.60%）、悪心及び嘔吐（各 354 例、19.81%）であった。他の抗がん剤との併用投与の患者（1,595 例）で発現割合の高かった副作用は、好中球数減少（843 例、52.85%）、血小板数減少（797 例、49.97%）、無力症（695 例、43.57%）、ヘモグロビン減少（658 例、41.26%）、悪心及び嘔吐（各 412 例、25.83%）、発熱（192 例、12.04%）、並びに下痢（189 例、11.85%）であった。

全体（3,382 例）で認められた Grade 3 又は 4 の副作用は、好中球数減少（606 例、17.92%）が最も多く、血小板数減少（559 例、16.53%）及びヘモグロビン減少（321 例、9.49%）がこれに次いで多かった。Chidamide 錠を単剤投与した患者及び他の抗がん剤と併用投与した患者で認められた副作用の発現割合及び種類は類似していた。

最も発現割合の高かった副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用はいずれも血液毒性に関する事象であり、Chidamide 錠を単剤投与した患者及び併用投与した患者で同様に認められた。

市販後積極的サーベイランスプログラムで報告された副作用の種類は、中国での承認取得前に臨床試験で認められた事象と同様であった。

本プログラムと日本人患者が含まれる試験の安全性プロファイルを比較するため、本プログラムで認められた副作用を本申請の安全性評価で設定した注目すべき有害事象の定義により分類した。本プログラムで認められた注目すべき有害事象に該当する副作用は、「血小板減少症」として血小板数減少（1,546 例、45.71%）、「好中球減少症」として好中球数減少（1,597 例、47.22%）及び白血球数減少（131 例、3.87%）、「貧血」としてヘモグロビン減少（1,187 例、35.10%）、「感染症」として肺感染（12 例、0.35%）、ヘルペスウイルス感染（2 例、0.06%）、腹部感染、尿路感染、及び真菌感染（各 1 例、0.03%）、「間質性肺疾患」として肺臓炎（9 例、0.27%）、間質性肺疾患（5 例、0.15%）、及び肺線維症（2 例、0.06%）、「肝障害」として ALT 増加（223 例、6.59%）、AST 増加（189 例、5.59%）、血中ビリルビン増加（6 例、0.18%）、肝機能異常（3 例、0.09%）、プロトロンビン時間延長、血中フィブリノゲン減少、及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 例、0.03%）、「心臓障害」として頻脈（107 例、3.16%）、心不全（14 例、0.41%）、徐脈（13 例、0.38%）、動悸（2 例、0.06%）、心嚢液貯留、及び心室性不整脈（各 1 例、0.03%）、「トルサード ド ポアント／QT 延長」として心電図 QT 延長（51 例、1.51%）が認められた。中国で実施した本プログラム及び日本人患者が含まれる試験のいずれにおいても多く認められた事象は血液学的有害事象であり、有害事象／副作用の発現傾向に大きな違いはなかった。市販後積極的サーベイランスプログラムと日本人患者が含まれる試験の安全性プロファイルに医学的に重要な違いは認められなかった。

2.7.4.6.1.1.3 死亡例

3,382 例のうち、123 例の死亡が報告された。本プログラムの死亡例 123 例のうち、病勢進行による死亡が 78 例、感染による死亡が 12 例、臓器不全、合併症、呼吸不全、同種異系移植、大量胃出血及び血球貪食症による死亡が各 1 例であり、その他の 27 例の患者の死因は不明であった。

死亡例の詳細情報は PSUR2018 年版（5.3.6.1-1/2018 PSUR/付録 2）を参照のこと。

2.7.4.6.2 定期的安全性最新報告書（2019 年）

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

自発報告、研究報告、規制当局からの助言、及び中国で実施した臨床試験（完了した 1 試験及

び実施中の 1 試験）並びに米国で実施中の臨床試験で報告された副作用を収集した。報告された副作用の種類は、中国で上市前に実施した臨床試験で認められた副作用と同様であり、主に、血小板数減少、白血球数減少／好中球数減少、及び貧血などの血液学的副作用、悪心、嘔吐及び下痢などの胃腸障害、肝機能異常、腎機能異常、及び電解質失調などの臨床検査値異常、無力症及び発熱などの一般障害が認められた。当該報告対象期間中に未知の重大な副作用は認められなかった。本申請の安全性評価で設定した注目すべき有害事象の定義に該当する副作用は、「好中球減少症」として白血球数減少（20 例）、好中球数減少（12 例）、及び顆粒球数減少（1 例）、「血小板減少症」として血小板数減少（18 例）、「貧血」としてヘモグロビン減少（11 例）、「リンパ球減少症」としてリンパ球数減少（3 例）、「間質性肺疾患」として肺臓炎（3 例）、「感染症」として肺炎（1 例）、「肝障害」として肝機能検査異常（1 例）が認められた。当該報告対象期間中に報告された新たな副作用（中国の添付文書に記載されていない副作用）は、胃食道逆流性疾患（2 例）、口内乾燥、嚥下障害、膵炎、下部消化管穿孔、回転性めまい（各 1 例）で、Grade 3 以上の事象は膵炎及び下部消化管穿孔（各 1 例）であった。いずれも個別の発現で発現割合は低いことから、未知の重大な安全性シグナルには該当せず、chidamide 錠のベネフィットリスク比に影響するものではなかった。なお、自発報告で病勢進行による死亡が 1 例報告された。

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