ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AE	adverse event 有害事象
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma 未分化大細胞リンパ腫
ALCL, ALK−	ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell lymphoma 成人T細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time 0 to infinity 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration 0 時間から最終濃度検出可能時間までの AUC
AUC_{0-t}	AUC from time 0 to time of the last quantifiable concentration 0 時間から最終濃度検出時間までの AUC
AUC_{0-tau}	AUC from time 0 to the end of the dosing interval, tau 0 時間から次回投与時までの 1 投与間隔あたりの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state 定常状態における AUC
BIW	twice weekly 週 2 回
BMI	body mass index 体格指数
C_{av}	average plasma concentration 平均血漿中濃度
CBR	clinical benefit rate 臨床的有用率
CI	confidence interval 信頼区間
CL	clearance クリアランス
CL/F	apparent total clearance 見かけの総クリアランス
CL_r	renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration 最低血漿中濃度
CPR	Central Pathology Review 中央病理判定

略語・用語	内容
CR	complete response 完全奏効
CRu	unconfirmed complete response 不確定完全奏効
CT	computed tomography コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate 病勢コントロール率
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity 用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee データモニタリング委員会
DOR	duration of response 奏効期間
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma 腸管症関連 T 細胞リンパ腫
ECG	electrocardiogram 心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor 上皮成長因子受容体
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
EoT	end of treatment 治療終了時
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee 独立総合効果判定委員会
irAE	immuno related adverse event 免疫関連の AE
IRB	institutional review board 治験審査委員会
IRR	Independent Radiology Review 独立画像判定
JCOG	Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
LS	least squares 最小二乗

略語・用語	内容
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides 菌状息肉症
MRI	magnetic resonance imaging 核磁気共鳴画像法
MRT	mean residence time 平均滞留時間
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool Severity-Weighted Assessment Tool 改訂版
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NOS	not otherwise specified 非特定型
NSCLC	non-small cell lung cancer 非小細胞肺がん
ORR	objective response rate 客観的奏効率
OS	overall survival 全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell 末梢血単核細胞
PD	progressive disease 進行
PD-L1	programmed death-ligand 1 –
PD-1	programmed death-1 –
PFS	progression-free survival 無増悪生存期間
PHK	pharmacokinetic analysis set 薬物動態解析集団
PK	pharmacokinetic(s) 薬物動態
PPS	per-protocol set 治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response 部分奏効
PT	preferred term 基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性T細胞リンパ腫
QTc	QT interval corrected for heart rate 心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett's formula Bazett 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fredericia's formula Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma 腎細胞がん

略語・用語	内容
Rc_{max}	accumulation ratio for C_{max} for multiple dose compared to single dose C_{max} における蓄積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 固形がんの治療効果判定基準
RNA	ribonucleic acid リボ核酸
RP2D	recommended phase 2 dose 第 2 相推奨用量
SAE	serious AE 重篤な AE
SD	stable disease 安定
SMC	Safety Monitoring Committee 安全性モニタリング委員会
SOC	system organ class 器官別大分類
SPTCL	subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma 皮下脂肪識炎様 T 細胞リンパ腫
SS, SAF	safety set 安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	elimination half-life 消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse events 治験治療下で発現した有害事象
TIW	three times weekly 週 3 回
t_{max}	time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
TTR	time to response 奏効までの期間
ULN	upper limit of normal 基準値上限
V_z/F	apparent volume of distribution 見かけの分布容積
WHO	World Health Organization 世界保健機関

用語の定義

用語	内容
本薬	ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）

目次

頁

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 米国における第 1 相試験（HBI-8000-304 試験、参考資料 5.3.1.1-1） 10
2.7.6.2 日本における第 1 相試験（HBI-8000-201 試験、評価資料 5.3.3.2-1） 18
2.7.6.3 米国における第 1 相試験（HBI-8000-101 試験、参考資料 5.3.3.2-2） 47
2.7.6.4 中国における第 1 相試験（TG0702CDM 試験、参考資料 5.3.3.2-3） 54
2.7.6.5 日本における第 2b 相試験（HBI-8000-210 試験、評価資料 5.3.5.2-1） 59
2.7.6.6 日本／韓国における第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験、参考資料 5.3.5.4-1） 116
2.7.6.7 米国における第 1b/2 相試験（HBI-8000-302 試験、参考資料 5.3.5.4-2） 180
2.7.6.8 中国における探索的第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-3） 190
2.7.6.9 中国におけるピボタル第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-4） ... 195

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相試験 （参考資料）	HBI-8000-304 米国	PK（食事の影響及び薬物相互作用）、安全性	非盲検、3 期クロスオーバー	投与第 1 期及び第 2 期 被験薬：本薬 単回投与 ・20 mg を絶食下投与 ・20 mg を食後投与 投与第 3 期 併用薬：イトラコナゾール 1 日 1 回 8 日間 ・Day 17～24：200 mg を 1 日 1 回食後投与 ・Day 21：200 mg を 1 日 1 回絶食下投与 被験薬：本薬 単回投与 ・Day 21：20 mg を絶食下投与	16 例	健康成人	31 日間（観察期間）	完了 完全な報告書 [5.3.1.1-1]
第 1 相試験 （評価資料）	HBI-8000-201 日本	安全性、忍容性、PK、予備的有効性の検討	非盲検、非無作為化、用量漸増、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 4 週間 ・週 2 回経口投与	14 例	標準治療が適さない NHL 患者	病勢進行、許容できない毒性の発現、又は治験参加中止に至らない限り継続	完了 完全な報告書 [5.3.3.2-1]
第 1 相試験 （参考資料）	HBI-8000-101 米国	安全性、忍容性、PK、薬力	非盲検、非無作為化、用量漸増、	被験薬：本薬 1 サイクル 4 週間（週 3 回を 3 週	25 例	進行性固形がん又は再	各サイクルの最終投与	完了 完全な報告書 [5.3.3.2-2]

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
		学、予備的有効性の検討	2 施設	間連続経口投与後、1 週間休薬） ・絶食下投与(5 mg、10 mg、20 mg 又は 25 mg) ・食後投与(20 mg、25 mg 又は 30 mg)		発もしくは難治性リンパ腫の患者	後評価が中止基準に至らなければ 6 サイクルまで継続	
第 1 相試験（参考資料）	TG0702CDM 中国	安全性、忍容性、PK、薬力学、予備的有効性の検討	非盲検、非無作為化、用量漸増、単施設	被験薬：本薬 1 サイクル 6 週間（4 週連続投与後 2 週間休薬） ・週 2 回投与 (5 mg、10 mg、17.5 mg、25 mg、32.5 mg 又は 50 mg を経口投与) ・週 3 回投与 (32.5 mg 又は 50 mg を経口投与)	31 例	進行性固形がん（悪性リンパ腫含む）患者	中止基準に至るまで継続	完了 完全な報告書 [5.3.3.2-3] 薬力学報告書 [5.3.4.2-1]
第 2b 相試験（評価資料）	HBI-8000-210 日本	有効性、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化、単一群、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 28 日間 ・40 mg を週 2 回、3 日～4 日空けて経口投与	23 例	再発又は難治性 ATL 患者	病勢進行、又は適切な本薬の減量もしくは中断にもかかわらず許容できない毒性が認められるまで継続	完了 主解析の報告書 [5.3.5.2-1]
第 2b 相試験（参考資料）	HBI-8000-203 日本、韓国	有効性、安全性、忍容性、PK	非盲検、非無作為化、単一群、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 28 日間 ・40 mg を週 2 回、3～4 日間空けて経口投与	55 例	再発又は難治性 PTCL 患者	病勢進行、又は適切な本薬の減量もしくは中断にもかかわらず許容できない毒	実施中 主解析の報告書 [5.3.5.4-1]

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
							性が認められるまで継続	
第 1b/2 相試験（参考資料）	HBI-8000-302 米国	・ニボルマブ併用時の安全性、忍容性、MTD、RP2D、有効性の検討、PK ・本剤の QTc への影響	非盲検、非無作為化、用量漸増、多施設共同	被験薬：本薬、ニボルマブ 1 サイクル 28 日間 ・ツシジノスタット：週 2 回、3～4 日間空けて経口投与 ・ニボルマブ：第 1b 相コホートでは 240 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与、第 2 相コホートでは添付文書に従った用法及び用量で静脈内投与	89 例	進行性固形がん（悪性黒色腫、RCC、NSCLC を含む）患者	病勢進行、又は許容できない毒性が認められるまで継続	実施中 中間報告書 [5.3.5.4-2]
第 2 相試験（参考資料）	TG0902CDM（探索的試験） 中国	有効性、安全性、推奨用法・用量の検討	非盲検、無作為化、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 6 週間 ・30 mg 又は 50 mg を週 2 回 2 週間経口投与後、1 週間休薬 ・計画書変更後は 30 mg を週 2 回投与の休薬期間無しで連続投与	19 例	再発又は難治性 PTCL 患者	病勢進行又は安全性上の懸念による治験中止まで継続	完了 完全な報告書 [5.3.5.4-3]
第 2 相試験（参考資料）	TG0902CDM（ピボタル試験） 中国	有効性、安全性	非盲検、非無作為化、単一群、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 6 週間 ・30 mg を週 2 回経口投与	83 例	再発又は難治性 PTCL 患者	中止基準（病勢進行又は安全性の懸念等）に至るまで継続	完了 完全な報告書 [5.3.5.4-4]

ATL＝ 成人 T 細胞白血病リンパ腫、MTD＝ 最大耐量、NHL＝ 非ホジキンリンパ腫、NSCLC＝ 非小細胞肺がん、PK＝ 薬物動態、
PTCL＝ 末梢性 T 細胞リンパ腫、QTc＝ 心拍数で補正した QT 間隔、RCC＝ 腎細胞がん、RP2D＝ 第 2 相推奨用量

2.7.6.1 米国における第 1 相試験（HBI-8000-304 試験、参考資料 5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1 要約

2.7.6.1.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

健康成人を対象に HBI-8000 の薬物動態（PK）に対する高脂肪食及びイトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）の影響を検討する第 1 相 3 期クロスオーバー試験

(2) 公表文献

該当なし

(3) 開発の相

第 1 相

(4) 目的

主要目的：

- 本薬 20 mg を絶食条件下及び食後（高脂肪・高カロリー食）条件下で単回投与した時の相対経口バイオアベイラビリティを評価する
- 本薬 20 mg を絶食条件下で単回投与した時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール［CYP3A4 及び P 糖たんぱく質（P-gp）の強力な阻害薬)］反復投与の影響を評価する

副次目的：

- 本薬 20 mg を絶食条件下及び食後条件下で単回投与した時並びに本薬 20 mg をイトラコナゾールとの併用及び非併用下で単回投与した時の健康成人被験者における安全性を評価する

探索的目的：

- 本薬 20 mg を絶食条件下及び食後（高脂肪食）条件下で単回投与した時の健康成人被験者におけるヒストンアセチル化量を評価する
- 本薬 HBI-8000 20 mg を絶食条件下及び食後条件下で単回投与した時の健康成人被験者における循環サイトカイン、ケモカイン又はその他の探索的分析物の動態を評価する

(5) 治験方法

本治験は、健康成人男女を対象に高脂肪食及びイトラコナゾール（Sporanox、CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）の HBI-8000 の PK に及ぼす影響を検討する、単施設、無作為化、単回投与、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。

すべてのスクリーニング手順及び適格性の確認完了後、最大 16 例の被験者を無作為に以下に示す 2 つの投与順序（A 又は B）のいずれかに割り付けた。

投与順序	投与第 1 期：Day 1	投与第 2 期：Day 11	投与第 3 期：Day 17～24
A	絶食条件下	食後条件下	DDI*
B	食後条件下	絶食条件下	DDI

*DDI＝ 薬物相互作用

投与第 1 期

Day 1：本薬 20 mg を絶食条件下（投与順序 A）又は食後条件下（投与順序 B）で単回投与した。投与 72 時間後まで PK 検体を採取した。

投与第 2 期

Day 11：本薬 20 mg を食後条件下（投与順序 A）又は絶食条件下（投与順序 B）で単回投与した。投与 72 時間後まで PK 検体を採取した。

投与第 3 期（投与順序 A 及び B を統合）

Day 17～24：イトラコナゾール 200 mg を食後条件下で 1 日 1 回（QD）、8 日間投与した。ただし、Day 21 は絶食条件下での投与とした。

Day 21：絶食条件下で、イトラコナゾール 200 mg 投与に加えて本薬 20 mg を単回投与した。投与 96 時間後まで PK 検体を採取した。

本薬の各投与の間に 10 日間の休薬期間を設ける。被験者は Day -1 のベースラインから投与第 3 期の最終採血時（Day 25）まで試験機関に入院し、Day 31 に試験終了時評価のためのフォローアップ来院を行った。

(6) 被験者数

16 例の男性又は女性の被験者を組み入れた。

(7) 診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

1) 同意取得時に 18～50 歳の非喫煙健康成人男性及び女性（非喫煙とは、スクリーニング前 6 ヵ月以内にタバコ製品又は大麻を使用していない状態と定義する）
2) スクリーニング時のボディマス指数（BMI: Body mass index）が 18.0 kg/m^2 超 30 kg/m^2 以下であること
3) 精管切除術が成功していない（無精子であると確定していない）若しくはパートナーが妊娠可能性のある女性である男性、又はそれらの男性のパートナーは、効果の高い避妊法に加えて、殺精子剤を含む男性用又は女性用のコンドームを使用しなければならない。これらの避妊法は、治験開始の少なくとも 1 月経周期前より開始し、治験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間にわたりまで行わなければならない。また、治験期間中又は治験薬投与中止後 90 日間の精子提供を行うことはできない
4) 妊娠可能性のない女性［例：閉経後の女性（卵胞刺激ホルモン検査により 1 年以上連続で無月経であることが確認されている場合を閉経と定義する）又は不妊手術（子宮全摘出、両側卵巣摘除若しくは両側卵管結紮術）を受けている女性］であること
5) 治験のスクリーニング手順を開始する前に文書で同意が得られること
6) 治験担当医師により、治験実施計画書を遵守する意思があり、遵守できると判断されていること

除外基準：

1) 心血管系、肝臓系、消化器系、腎臓系、呼吸器系、内分泌系、血液系、精神科系若しくは

神経系の臨床的に重要な疾患又は異常を有することが確認されている、又は消化管手術若しくは胆嚢摘出術の既往歴を有している

2) 臨床的に重要な疾患に罹患している又は初回投与 8 週間以内に臨床的に重要な感染症に罹患している
3) 治験参加により被験者本人又は試験実施機関のスタッフが何らかのリスクにさらされる可能性があると治験担当医師が判断する疾患（感染症を含む）の罹患歴を有している、又は臨床的に重要な薬物若しくは食物アレルギーを有している。
4) スクリーニング前 5 年以内に、悪性腫瘍の罹患歴を有する［(i) 皮膚の扁平上皮癌若しくは基底細胞癌、又は子宮頸部上皮内癌、(ii) その他の悪性腫瘍の場合、治療が成功してからスクリーニング来院までに 10 年超が経過しており、適切な追跡調査により再発が認められていない場合は除く］
5) スクリーニング時又はベースライン時の身体検査、バイタルサイン又は臨床検査において、臨床的に重要な正常値からの逸脱が確認されている
6) QT 若しくは心拍数間隔によって補正した QT 間隔（QTc）の顕著なベースラインからの延長（例：QTcF 間隔の 470 msec 超の延長が複数回確認されている）が認められている、又は QTc 延長症候群、ブルガダ症候群、突然死若しくは心臓突然死からの蘇生の既往を有している
7) スクリーニング前 6 ヵ月以内の薬物若しくはアルコール乱用の既往歴を有する、又はスクリーニング時若しくはベースライン時の尿中薬物検査結果が陽性である
8) スクリーニング時の検査で、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）が陽性である、B 型肝炎コア抗原（HBcAb）若しくは C 型肝炎（HCV）抗体を有する、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性である
9) Day 1 前 1 ヵ月以内に他の治験薬（治験ワクチンを含む）若しくは侵襲性のある治験機器を使用しており、Day 1 までに薬物/生物学的半減期の 6 倍未満の期間が経過していない。また現在、別の治験療法に関する試験に参加している。
10) 初回投与前 10 日以内に、グレープフルーツ、スターフルーツ、セビリアオレンジ又はこれらを含有する製品を摂取した
11) 初回投与前 7 日以内に、セントジョンズワート、カバ、エフェドラ（マオウ）、イチョウ、デヒドロエピアンドロステロン、ヨヒンベ、ノコギリヤシ、高麗人参、カンナビジオール製品など（ただし、これらに限定されるものではない）の植物製品/薬を摂取した
12) 初回投与前 8 週間以内に、意図的又は非意図的な 10%を超える体重の増減があった
13) 初回投与前 8 週間以内に輸血を受けた若しくは血液製剤の投与を受けた、又は献血を行った（血漿成分献血の場合は初回投与前 1 週間以内）
14) 初回投与前 2 週間以内に処方薬を使用した
15) 初回投与前 2 週間以内に市販薬を使用した
16) 本治験薬又は本治験薬の添加剤に対する過敏症を有する
17) 治験担当医師の判断により、治験参加は適切ではない又は何らかの理由により治験を完了することが難しいと考えられる

(8) 被験薬、用量及び投与方法

- HBI-8000、10 mg 錠、経口投与

- イトラコナゾール（Sporanox）、100 mg カプセル、経口投与

(9) 治験期間

治験期間は以下を含めた約 8 週間とする。

- 初回投与前 21 日以内のスクリーニング来院
- 各投与間に 10 日間の休薬期間を設定した 2 回の単回投与期
- 6 日間の休薬期間後の薬物相互作用を検討する 1 回の反復投与期（8 日間超）
- 治験中止又はイトラコナゾール最終投与から 7 日後のフォローアップ/治験終了時来院

(10) 対照薬、用量及び投与方法

該当なし

(11) 評価基準

薬物動態評価

投与第 1 期及び 2 では、本薬の血漿中濃度測定用の PK 検体を Day 1 及び Day 11 の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24（Day 2 及び Day 12）、36（Day 2 及び Day 12）、48（Day 3 及び Day 13）及び 72 時間（Day 4 及び Day 14）に採取した。

投与第 3 期では、本薬の血漿中濃度測定用の PK 検体を、Day 21 の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24（Day 22）、36（Day 22）、48（Day 23）、72（Day 24）及び 96 時間（Day 25）に採取した。

尿中薬物動態評価

投与第 1 期及び 2 では、本薬の尿中濃度測定用の PK 検体を投与後 0～24 時間（Day 1 及び Day11）、24～48 時間（Day 2 及び Day 12）及び 48～72 時間（Day 3 及び Day 13）に採取した。

投与第 3 期では、本薬の尿中濃度測定用の PK 検体を投与後 0～24 時間（Day 21）、24～48 時間（Day 22）、48～72 時間（Day 23）及び 72～96 時間（Day 24）に採取した。

薬力学評価

投与第 1 期及び 2 では、末梢血単核細胞（PBMC）中のヒストンアセチル化測定用の血液検体を、Day 1 及び Day 11 の投与前、投与後 6、12、24（Day 2 及び Day 12）及び 72 時間（Day 4 及び Day 14）に採取した。また、循環サイトカイン、ケモカイン又はその他の分析物評価のため、これらと同一時点で血漿検体も採取した。

安全性評価

安全性評価には、発現したすべての有害事象（重篤な有害事象を含む）、臨床検査評価、バイタルサイン測定、12 誘導心電図の結果及び理学的検査による所見に関する観察及び記録を含めた。

(12) 統計解析

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団には、1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者を組み入れた
- PK 解析対象集団：PK 解析対象集団には、安全性解析対象集団に組み入れられた被験者のうち、主要な PK パラメータを 1 つ以上算出する上で十分評価可能な血漿中濃度データを

有する被験者を組み入れた

- 薬力学解析対象集団：薬力学解析対象集団には、安全性解析対象集団に組み入れられた被験者のうち、ヒストンアセチル化の評価が可能であった測定時点を 1 以上有する被験者を組み入れた

薬物動態解析

本薬の血漿中濃度を、必要に応じて記述統計量［被験者数、算術平均と標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値］を用いて投与期別及び採血時間別に集計し、要約した。

本薬の血漿中 PK パラメータは、実際の時間を用いたノンコンパートメント解析（NCA）により血漿中濃度から算出した。PK パラメータとして、少なくとも $AUC_{0\text{-tlast}}$、C_{max}、t_{max} を含めるが、これらに限定するものではない。データから算出可能な場合は、無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び終末相における見かけの分布容積（Vz/F）も PK パラメータとして含める。適切と判断された場合は、追加の PK パラメータを含めることも可能とした。PK パラメータは、必要に応じて記述統計量（被験者数、算術平均と SD、CV%、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値）を用いて投与期別に集計し、要約した。

本薬の尿中排泄 PK パラメータ［腎クリアランス（CLr）、排泄量及び尿中排泄率を含む］について、投与期別に経時的に要約し、対応する一覧を作成した。適切と判断された場合は、追加の尿中排泄パラメータを含めることも可能とした。

薬力学的解析

各薬力学パラメータについて、必要に応じて記述統計量［被験者数、算術平均と SD、CV%、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値］を用いて投与期別及び採血時間別に集計し、要約する。適切と判断される場合、データを図表で示す。

安全性解析

安全性解析対象集団における安全性評価を実施した。安全性データには、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図結果を含めた。有害事象及び重篤な有害事象、並びに臨床検査値、心電図パラメータ及びバイタルサイン測定の変動の種類及び頻度を記述統計量（被験者数、平均、SD、中央値、範囲）を用いて投与期別に要約した。

統計解析

以下を推論統計に基づく主要な PK パラメータとした。

- $AUC_{0\text{-tlast}}$
- AUC_{inf} （算出可能な場合）
- C_{max}

本薬の対数変換後の $AUC_{0\text{-tlast}}$、AUC_{inf}（算出可能な場合）及び C_{max} に及ぼす高脂肪食の影響を、期間及び投与条件（絶食条件下又は食後条件下）を固定効果とし、順番に組み入れられた被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。

本薬の対数変換後の $AUC_{0\text{-tlast}}$、AUC_{inf} （算出可能な場合）及び C_{max} に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響を、投与条件（イトラコナゾール併用下又は非併用下）を固定効果とし、順番に組み入れられた被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価する。

各比較において、投与条件の幾何最小二乗平均比（絶食条件下対食後条件下、又は食後条件下での本薬＋イトラコナゾール対本薬のみ）及びその両側 90%信頼区間を示す。

2.7.6.1.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

16 例の健康被験者が登録され、本薬の投与を受けた。全 16 例が投与第 1 期を完了し、15 例が投与第 2 期を完了した。1 例（被験者番号[redacted]）は、Day 14 の PK 検体採取後、個人的な理由で試験を中止し、投与第 2 期を完了しなかった（Day 16 までのすべての評価を完了した場合を投与第 2 期の完了と定義）。

登録された 16 例の内訳は男性 8 例（50.0%）及び女性 8 例（50.0%）であった。うち 13 例（81.3%）が白人、3 例（18.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢の中央値は 41.5 歳（範囲：20～51 歳）であり、ベースライン時の BMI の平均値は 26.04 kg/m^2（SD：3.413, 範囲：18.4～30.0 kg/m^2）であった。

(2) 薬物動態の結果

食事の影響の評価

絶食下投与と比較して、食後に本薬を投与した場合、本薬の吸収は遅延し、また C_{max} 値は低かった。絶食条件下での t_{max} の中央値は、空腹時では 2.0 時間であり、食後では 4.5 時間であった。本薬の消失プロファイルは、絶食下及び食後条件下でほぼ同様と考えられた。

本薬を食後に投与したときは、絶食下投与と比較して、C_{max} の幾何平均（幾何変動係数：CV%）値は、若干低く、それぞれ 104.48（38.0%）ng/mL 及び 137.93（43.4%）ng/mL であった。本薬を食後に投与したとき、$AUC_{0\text{-tlast}}$ の幾何平均（幾何 CV%）値はわずかに増加し、食後では 1502.0（27.9%）h*ng/mL であったのに対して、絶食下では 1366.4（31.9%）h*ng/mL であった。血漿 PK パラメータの変動は、絶食下投与と食後投与で同様であった。

食事が本薬の PK に及ぼす影響を評価するため、本薬の C_{max}、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に関して、幾何最小 2 乗平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。これらのパラメータに対する幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.757（0.615、0.932）、1.099（0.976、1.238）及び 1.094（0.968、1.237）となった。これらの比に基づいて、高脂肪食の摂取により C_{max} が 24%低下し、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ約 9%上昇することが示された。$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の 90% CI は、80%から 125%の同等性の範囲に完全に含まれていることから、高脂肪食の摂取は、本薬の吸収程度（AUC）に影響を及ぼさないことが示された。しかしながら、本薬の C_{max} の点推定値及び 90% CI 下限［0.757（0.615, 0.932）］は、同等性（80%～125%）の下限を下回ったことから、食後投与と絶食下投与との間には、本薬の C_{max} に統計的有意差のあることが示唆された。

本薬の絶食下投与時と食後投与時の尿中 HBI-8000 の PK パラメータは同様であった。本薬 20 mg 投与後、72 時間以内に投与量の約 20%が尿中に排泄された。本薬の腎クリアランスの幾何平均（幾何 CV%）値は、食後及び絶食下で投与したとき、それぞれ 2.724（62.2%）及び 3.089（37.1%）L/h であった。本薬の食後投与した場合の尿中 PK パラメータの変動は、絶食下投与と比較して大きかった。

薬物相互作用の評価

イトラコナゾールと併用した際の本薬の平均血漿中濃度は、測定期間を通して単独投与時の値より高い濃度で推移した。本薬の t_{max} はイトラコナゾールとの併用であるか単独投与であるかにかかわらず投与後約 2 時間であった。

C_{max} の幾何平均値（CV%）はイトラコナゾールとの併用後 186.50 ng/mL（61.0%）、単独投与後 137.93 ng/mL（43.4%）と併用投与後で高かった。$AUC_{0\text{-tlast}}$ の幾何平均値（CV%）も、それぞれ

1871.1 ng· h/mL（30.6%）及び 1366.4 ng· h/mL（31.9%）であり、イトラコナゾールとの併用後に増加した。本薬をイトラコナゾールと併用投与した際の血漿 PK パラメータの変動は、本薬を絶食下で単独投与した際と同様であった。

本薬の薬物動態に対するイトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害剤）の影響を検討するために C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比（併用投与時／単独投与時）の点推定値及びその 90%信頼区間（90% CI）を算出した結果、それぞれ、1.409（1.023, 1.940）、1.424（1.220, 1.691）及び 1.455（1.229, 1.722）であった。これらの結果から、本薬はイトラコナゾールとの併用により、C_{max} が 41%、$AUC_{0\text{-}tlast}$ が 42%及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が約 46%上昇することが示された。

本薬の尿中排泄量は、単独投与時に比較してイトラコナゾール併用投与時で多かったが、腎クリアランスは同様であった。本薬 20 mg 投与後、72 時間以内の平均尿中回収量の幾何平均（幾何 CV%）はイトラコナゾール併用時で 27.70（38.0%）であり、単独投与時の値（21.10、44.4%）よりも大きかった。薬の腎クリアランスの幾何平均（幾何 CV%）値は、併用投与後で 2.961 L/h（32.9%）及び単独投与後で 3.089 L/h（37.1%）であった。本薬をイトラコナゾールと併用投与した際の尿中 PK パラメータの変動は、本薬を絶食下で単独投与した際と同様であった。

(3) 安全性の結果

試験期間を通して、計 5 例（31.3%）に 6 件の治験薬投与後に発現する有害事象が認められた。

投与第 1 期及び投与第 2 期では、治験薬投与後に発現する有害事象が計 2 例に認められた。1 例は Day 10（食後条件下）に約 20 分間継続した軽度（Grade 1）の上腹部痛を発現し、1 例は Day 12（絶食条件下）に約 1.5 時間継続した軽度（Grade 1）の歯痛を発現した。これらの事象は本薬との関連性はないと判断され、いずれも後遺症なく回復した。臨床検査値の変動では、1 人の被検者において、Day 11 に Grade 3 の好中球数減少が確認されたが、その他の被検者では好中球数の減少の報告はなかった。また、Day 11 での好中球数の変動に絶食下投与群と食後投与群で、明らかな差異は見られなかった。

投与第 3 期では、治験薬投与後に発現する有害事象が計 3 例に認められた。1 例は Day 23 に 6 時間継続した軽度（Grade 1）の腹部膨満（イトラコナゾールのみの投与後）を発現し、1 例は Day 21 に約 20 分継続した軽度（Grade 1）の悪心（イトラコナゾール及び本薬の 40 分前に発現）並びに約 54 分継続した軽度（Grade 1）の浮動性めまい（イトラコナゾール及び本薬投与から 6 分後までに発現）を発現し、1 例は Day 21 に約 35 分継続した軽度（Grade 1）の頭痛（イトラコナゾール及び本薬投与から 9 時間 20 分後までに発現）を発現した。これらはイトラコナゾールとの関連性があると判断され、いずれも後遺症なく回復した。

2.7.6.1.1.3 結論

- 本薬を高脂肪食と同時に投与しても、本薬の曝露量（AUC）に影響はなかったが、本薬の C_{max} は約 24%低下した。本薬の血漿 PK パラメータの変動性は、絶食下投与及び食後投与で同様であった。
- 本薬の尿中 PK パラメータは、絶食下投与及び食後投与で同様であったが、食後投与時でわずかに高い変動性を示した。
- 本薬とイトラコナゾール（強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤）の併用投与により、本薬の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ 41%、42%及び 46%上昇した。本薬をイトラコナゾールと併用投与した際の血漿 PK パラメータの変動は、本薬を絶食下で単独投与した際と同様であった。

- 本薬の尿中排泄量は、単独投与時に比較してイトラコナゾール併用投与時で多かったが、腎クリアランスは同様であった。本薬をイトラコナゾールと併用投与した際の尿中 PK パラメータの変動は、本薬を絶食下で単独投与した際と同様であった。
- 本薬 20 mg を健康成人被験者に絶食条件下及び食後条件下で単回投与した際の忍容性は、概して安全であり、良好な忍容性を示した。

2.7.6.2 日本における第 1 相試験（HBI-8000-201 試験、評価資料 5.3.3.2-1）

2.7.6.2.1 要約

2.7.6.2.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

非ホジキンリンパ腫（NHL）の日本人患者を対象とした HBI-8000 の安全性及び薬物動態を評価する第 1 相非盲検用量漸増試験

(2) 治験責任医師

[redacted] MD、PhD、他、計 8 名

(3) 治験実施医療機関

日本の 8 施設

(4) 公表文献

1) Onizuka M, Ando K, Yoshimitsu M, et al. Oral HDAC Inhibitor HBI8000 in Japanese Patients with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Phase I Safety and Efficacy Results (abstr). Blood 2016;128(22):1827 (American Society of Hematology 2016).
2) Makita S, Maruyama D, Tobinai K, et al. Japanese Phase I Study of Oral HDAC Inhibitor HBI-8000 with Non-Hodgkin Lymphoma including ATL (abstr). (The 5th Meeting of The Japanese Society of HTLV-1 and Associated Diseases, 2018).
3) Ishida T, Ando K, Yoshimitsu M, et al. Phase I study of oral HDAC inhibitor HBI-8000 in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma (abstr) [in Japanese]. (The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, 2018).

(5) 治験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2014 年 6 月[redacted] 日
最後の被験者の完了日：2016 年 10 月[redacted] 日

(6) 開発の相

第 1 相

(7) 目的

主要目的：

- 標準的治療法が適さない NHL を有する日本人成人患者を対象に、本薬を 4 週間のサイクルで週 2 回（BIW）経口投与した際の用量制限毒性（DLT）の発現頻度に基づき、本薬の最大耐量（MTD）を決定する。

副次目的：

- 本薬の薬物動態（PK）特性を検討する。
- 本薬の抗腫瘍効果（総合効果）を評価する。

安全性に関する目的：

- 標準的治療法が適さない NHL を有する日本人患者に本薬を投与した際の安全性を検討する。

(8) 治験方法

本治験は、本薬を経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び予備的有効性を評価する第 1 相、非盲検、非無作為化、用量漸増試験である。28 日間の投与サイクルで、被験者に本薬を週 2 回（朝食後）投与した。被験者は、サイクル 1 の期間中、治験担当医師の指示通りに入院した。

本薬の開始用量は 30 mg とし、50 mg まで用量を漸増できることとした。被験者 3 例を各コホートに組み入れた。用量漸増はサイクル 1（初回投与後 28 日間）のみの臨床成績に基づいて判断した。あるコホートの被験者 3 例中 1 例が DLT を発現した場合、当該コホートの被験者数を 6 例に拡大することとした。現行の用量においてサイクル 1 で DLT の発現が 6 例中 2 例未満であった場合は、1 段階上の用量に増量することとした。6 例中 2 例以上がサイクル 1 で DLT を発現した場合、MTD を上回ったと判断し、以降の用量漸増は行わないこととした。DLT を発現した被験者は投与を中止するか、又は用量調節及び中断の基準に従って投与を中断することとした。当該コホートにおけるその他の被験者については投与を継続するが、1 段階下の用量に減量することとした。減量した用量のコホートには被験者を 3 例追加することとした。DLT 以外の理由でサイクル 1 を完了できなかった被験者が認められた場合は、別の被験者を補充することとした。

30 mg 週 2 回投与コホート（計画された最低用量のコホート）において、サイクル 1 で DLT が 2 例以上に発現した場合は、MTD を上回ったと判断し、以降の用量漸増は行わないこととした。DLT が発現した被験者は投与を中止するか、又は用量調節及び中断の基準に従って投与を中断することとした。当該コホートにおいて DLT を発現しなかった他の被験者については、25 mg 週 2 回投与に減量して投与を継続することとした。25 mg 週 2 回投与コホートに 3 例を追加し、拡大コホートとすることとした。25 mg 週 2 回投与コホートにおいて、サイクル 1 で DLT の発現が追加された 3 例中 1 例以下であった場合は、最終コホートとして 3 例を追加し、合計 6 例で安全性について評価及び確認を行うこととした。

50 mg 週 2 回投与コホート（計画された最高用量のコホート）において、サイクル 1 で DLT の発現が 3 例中 2 例未満であった場合は、最終コホートとして 3 例を追加し、合計 6 例で安全性について評価及び確認を行うこととした。

次の用量段階に移行する前に、次の用量段階の被験者の募集を開始するか否かを判断するため、すべての安全性データについて審査した。DLT 以外の毒性のために被験者への本薬の投与を一時的に中止する必要が出た場合、この情報を考慮して用量漸増及び MTD を決定することとした。用量漸増の可否は、別の文書［データモニタリング委員会（DMC）及び安全性モニタリング委員会（SMC）ガイドライン］の定義に基づき、DMC/SMC で決定した。また、MTD は、DMC/SMC などの独立した安全性専門家が、各用量と許容できない毒性の発現なく被験者が得られる望ましい治療効果との関係を考慮し、臨床的判断に基づいて決定することとした。

被験者は、病勢進行、許容できない毒性の発現、又は治験参加の中止に至らない限り、治験を継続できることとした。

用量調節及び中断

本薬の投与期間中に 30、40 又は 50 mg コホートにおいて、いずれかのサイクルで被験者が

DLT を発現した場合、以下に従い用量調節及び投与中断を行うこととした。

- Grade 3 の Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcF）延長が認められた場合は、用量減量又は投与中断を行うことなく、当該被験者の治験を中止することとした。［2 回以上の異なる心電図（ECG）において、有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 で心拍数で補正した QT 間隔（QTc）501 msec 以上と規定される Grade 3 の QTc 延長。］
- サイクル 1 で、Grade 1 のトロポニン I（又はトロポニン T）増加が 3 日間継続して認められた被験者は、トロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復するまで本薬の投与を中断及び延期することとした。トロポニン I（又はトロポニン T）が投与中断後 3 日以内に基準値の範囲に回復した場合は、1 段階下の用量に減量して投与を再開することとした。トロポニン I（又はトロポニン T）が投与中断後 3 日以内に基準値の範囲に回復しない場合は、当該被験者の治験を中止することとした。
  サイクル 2 以降では、Grade 1 のトロポニン I（又はトロポニン T）増加が認められた場合、治験薬の投与は中断し、トロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復するまで本薬の投与を行わないこととした。
- 被験者がその他の DLT を発現した場合、毒性が Grade 1 以下に回復するまで本薬の投与を中断及び延期することとした。投与中断後 2 週間以内に毒性が Grade 1 以下に回復した場合は、1 段階下の用量に減量して投与を再開することとした。投与中断後 2 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合は、当該被験者の治験を中止することとした。

25 mg 週 2 回投与コホートで、被験者がいずれかのサイクルで DLT を発現した場合は、当該被験者の治験を中止することとした（25 mg 週 2 回投与コホートでは、用量減量又は投与中断は行わないこととした）。

被験者の用量減量は 1 回までとした。腫瘍縮小効果や忍容性にかかわらず、サイクル 2 以降の用量はサイクル 1 での用量を超えないこととした。

(9) 被験者数

計画時：

目標被験者数を最大約 18 例とした。

解析時：

同意文書に署名した被験者：22 例（30 mg コホート 15 例、40 mg コホート 7 例）
安全性解析対象集団：14 例（30 mg コホート 7 例、40 mg コホート 7 例）
DLT 解析集団：12 例（30 mg コホート 6 例、40 mg コホート 6 例）
有効性解析集団：13 例（30 mg コホート 6 例、40 mg コホート 7 例）
PK 解析集団：14 例（30 mg コホート 7 例、40 mg コホート 7 例）

(10) 診断及び主要な組入れ基準

本治験は、標準的治療法が適さない NHL を有する日本人成人患者を対象とした。

主要な組み入れ基準：

1) 組織学的又は細胞学的に NHL と診断された患者
2) 測定可能病変が 1 つ以上認められる患者

3) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 である患者
4) 余命が 3 ヵ月超と判断された患者
5) 主要な臓器の機能が十分である患者
6) 臓器移植を受けていない患者
7) 自家幹細胞移植を受けていない患者
8) 活動性感染症がない患者
9) QTc の延長がない患者
10) 中枢神経系浸潤がない患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

被験薬：本薬（5 mg 及び 10 mg 錠）

用量及び投与方法：朝食後に 30、40 又は 50 mg を週 2 回経口投与することとした。

ただし、以下に該当する被験者には 25 mg を週 2 回経口投与することとした：

- 30 mg（最低用量コホート）を投与した被験者 3～6 例のうち、28 日以内に 2 例以上に DLT が発現した場合に追加された拡大コホートに組み入れられた被験者。
- 30 mg コホートで他の 2 例に DLT が発現したにもかかわらず、DLT が発現せずにサイクル 1 を完了した被験者。この被験者には、以降のサイクルでは 25 mg を週 2 回投与することとした。
- 25 mg 週 2 回投与の安全性を確認するための最終コホート（30 mg コホートが MTD を上回ったと判断した後に追加した拡大コホート）に組み入れられた被験者。
- 30 mg コホートに組み入れられ、いずれかのサイクルで DLT が発現した被験者。発現した毒性が 2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合に限り、25 mg を週 2 回投与することとした（(8) 治験方法「用量調節及び中断」を参照）。

バッチ番号：[redacted]（5 mg）及び[redacted]（10 mg）

(12) 治療期間

28 日間の各サイクルにおいて Day 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 に本薬を投与した。

サイクル 1 を完了して以下の基準を満たした被験者は治験を継続し、その後のサイクル（継続投与期間）でも本薬の投与を受けることができることとした：

- サイクル 1（DLT 評価期間）中に、病勢進行又は許容できない毒性の発現が認められなかった被験者
- サイクル 1 終了後かつ継続投与期間の開始前（サイクル 2 の Day 1）に継続投与期間への参加に同意した被験者

継続投与期間では、以降の各サイクルにおける Day 1 の投与開始前に、被験者が治療継続の基準を満たすことを確認し、病勢進行又は許容できない毒性の発現が認められないか、もしくは他の投与中止基準に合致しない限り、本薬の投与を継続できることとした。

前サイクルで DLT を発現しなかった被験者は、次のサイクルも同一用量で本薬の投与を受けることができることとした。DLT を発現した被験者については、用量調節及び中断の規定に従い減量した上で投与を継続することとした。

(13) 対照薬、用量及び投与方法、バッチ番号

該当なし

(14) 評価基準

安全性評価項目：

本治験の主要評価項目は、初回投与後 28 日間（DLT 評価期間）で認められた DLT の発現頻度に基づく MTD と定義した。

本治験では以下の事象を DLT とした：

- Grade 4 の好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症を含む Grade 4 の血液毒性
- Grade 3 の発熱性好中球減少症
- 血小板輸血を要する血小板減少症など、臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 の血小板減少症
- Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下に該当する場合は除く：
  a) 適切な下痢治療を行う前に発現した Grade 3 の下痢
  b) 適切な制吐治療を行う前に発現した Grade 3 の悪心又は嘔吐
  c) 適切な治療を行う前に発現し、関連する心電図変化を伴わない Grade 3 の無症候性の血清カリウム、マグネシウム、又はリン酸などの臨床検査値異常
  d) 降圧剤 2 剤以下の追加で良好にコントロールされている Grade 3 の高血圧
  e) 脱毛症
- 3 日間継続して認められた Grade 1 の心筋トロポニン I 増加。トロポニン I の測定ができない場合は、トロポニン T の測定により DLT 判定を行ってもよいこととした。

その他の安全性は、有害事象（AE）、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、経皮的動脈血酸素飽和度、心電図、経胸壁心エコー及びECOGパフォーマンスステータスを基に評価した。

有効性評価項目：

有効性は、総合効果を用いて評価した。

総合効果は、標的病変、非標的病変、皮膚病変、肝腫大・脾腫、末梢血病変及び骨髄浸潤に対する腫瘍縮小効果並びに新病変の有無を組み合わせ、投与後の各評価時点で判定した。すべての投与後評価時点における総合効果のうち、最良の総合効果をその被験者の最良総合効果として有効性の評価に用いた。成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する総合効果は Japan Clinical Oncology Group（JCOG）の ATL に対する奏効基準を参考として作成した判定基準、ATL 以外の NHL に対する総合効果は Cheson の効果判定基準に従い評価した。

PK：

本薬の血漿中濃度及び尿中濃度を測定し、PK パラメータを算出した。

PK パラメータ：0 時間（投与前）から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から次回投与時までの 1 投与間隔あたりの AUC（AUC_{0-tau}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、見かけの終末消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの総クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）及び腎クリアランス（CL_r）など

(15) 統計解析

主要評価項目の解析：

主要評価項目の解析は、安全性解析対象集団から DLT 以外の理由で初回投与用量によるサイクル 1 を完了できなかった被験者を除いた DLT 解析集団を対象として行った。DLT 評価期間中に発現した DLT の件数及び発現頻度を用量コホート別及び全体で要約した情報を基に MTD を決定した。

副次評価項目の解析：

有効性の解析

有効性の解析は、本薬を 2 回以上投与し、スクリーニング時及び投与後に有効性の妥当な評価が可能であったすべての被験者を含む有効性解析集団を対象として行った。新しい抗がん治療開始後に得られた有効性データは、解析から除いた。治験担当医師が判定した総合効果について、記述統計量（被験者の数及び割合）を用いて要約した。

PK の解析

PK 解析は、サイクル 1 で本薬を 1 回以上投与し、治験実施計画書からの重大な逸脱、違反、又は本薬の PK に著しい影響を与えると考えられる事象がなく、投与後 1 回以上本薬の濃度を測定したすべての被験者を含む PK 解析集団を対象として行った。本薬の血漿中濃度、尿中濃度及び PK パラメータを被験者別に一覧表に示し、記述統計量を用いて用量コホート、サイクル及び投与日別に要約した。被験者データは、予定された用量ではなく実際に投与した用量別に要約した。

安全性評価項目の解析：

安全性の解析は、本薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含む安全性解析対象集団を対象として行った。治験終了後の来院までに得られたデータを用いて安全性評価を行ったが、被験者が治験期間中に新しい抗がん治療を開始した場合は、開始前までに得られたデータを用いた。AE は MedDRA version 19.1 に基づきコード化した。AE の重症度は CTCAE version 4.03 を用いて判定した。安全性データは、用量群別に適宜記述統計量及び頻度分布表を用いて要約した。臨床検査データは、必要に応じて規定された各評価時点での測定値を、ベースライン（サイクル 1 の Day 1 投与前の値）からの変化量とともに記述統計量を用いて要約した。身体検査及び他の安全性評価項目についても必要に応じて要約するか、又はデータ一覧表で示した。

2.7.6.2.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

本治験では、治験参加の同意が得られた被験者は合計 22 例（30 mg コホート 15 例、40 mg コホート 7 例）であった。このうち、14 例に本薬が 1 回以上投与された。14 例の初回投与用量は 30 mg（30 mg コホート 7 例）又は 40 mg（40 mg コホート 7 例）であった。14 例全例が治験を中止した。中止の主な理由は、6 例が AE（許容できない毒性を含む）であり、次いで 4 例が病勢進行であった。

これら 14 例における NHL のサブタイプ（初診時）は、5 例（30 mg コホート 1 例及び 40 mg コホート 4 例）が ATL、3 例（30 mg コホート 2 例及び 40 mg コホート 1 例）が非特定型びまん性

大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL-NOS)、30 mg コホートの2例が末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)、40 mg コホートの 2 例が濾胞性リンパ腫、30 mg コホートの 1 例が粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、30 mg コホートの 1 例が皮膚 γδT 細胞リンパ腫であった。

(2) 有効性の結果

本治験では有効性評価は副次目的であったが、特に 40 mg コホートで良好な結果が得られた。

ATL 以外の NHL の被験者 8 例（30 mg コホート 5 例及び 40 mg コホート 3 例）のうち 3 例に腫瘍縮小効果［最良総合効果が完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）］が認められた（表 2.7.6.2-1）。腫瘍縮小効果を認めた被験者の割合は、30 mg コホートで 20.0%［1/5 例、95%信頼区間（CI）: 0.51～71.64］及び 40 mg コホートで 66.7%（2/3 例、95%CI : 9.43～99.16）であった。残りの被験者（30 mg コホート 4 例及び 40 mg コホート 1 例）のうち、30 mg コホートの 2 例（皮膚 γδT 細胞リンパ腫及び粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫の各 1 例）及び 40 mg コホートの 1 例（DLBCL-NOS）の最良総合効果は安定（SD）であった。以上の結果から、ATL 以外の NHL の被験者における病勢コントロール（最良総合効果が CR、CRu、PR 又は SD）は 30 mg コホートで 3/5 例（60.0%、95%CI：14.66～94.73）及び 40 mg コホートで 3/3 例（100.0%、95%CI：29.24～100.00）であった。

表 2.7.6.2-1 CR、CRu 又は PR を達成した被験者（ATL 以外の NHL、有効性解析集団）

Subject Number	Initial Diagnosis	Dose Cohort	Best Overall Response
[redacted]	DLBCL NOS	30 mg	CRu
[redacted]	Follicular lymphoma	40 mg	CR
[redacted]	Follicular lymphoma	40 mg	CRu

Abbreviations: ATL = adult T-cell leukemia-lymphoma, CR = complete response, CRu = unconfirmed complete response, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, NHL = non-Hodgkin's lymphoma, NOS = not otherwise specified.
Source: Listing 16.2.4.4 and Listing 16.2.5.3 in CSR of Study HBI-8000-201

ATL の被験者 5 例（30 mg コホート 1 例、40 mg コホート 4 例）に病勢進行は認められなかった。3 例（40 mg コホート 3 例）の最良総合効果が PR であり、腫瘍縮小効果（最良総合効果が CR 又は PR）は 75.0%（3/4 例、95%CI : 19.41～99.37）であった。残り 2 例の被験者（30 mg 及び 40 mg コホート各 1 例）の最良総合効果は SD であった。以上の結果から、ATL の被験者における病勢コントロール（最良総合効果が CR、PR 又は SD）は 30 mg コホートで 100.0%（1/1 例、95%CI : 2.50～100.00）及び 40 mg コホートで 100.0%（4/4 例、95%CI：39.76～100.00）であった。

(3) PK の結果

本薬は朝食後に経口投与した。血漿中濃度は投与後 2.42～5.00 時間（中央値）で最高濃度に到達し、その後 2 相性に徐々に減少した。平均 $t_{1/2}$ は、用量及び投与回数に非依存的であり、用量及び投与日にかかわらず 17.1～21.6 時間の範囲であった。Day 25 まで週 2 回投与した後の $AUC_{0\text{-}tau}$ の増加は平均 23%～24%で、C_{max} の増加は平均 16%～27%に過ぎず、反復投与後の蓄積性はほとんど認められなかった。反復投与後の本薬の PK は、線形性指標の平均値が 30 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 115%及び 113%と線形性（時間非依存性）を示した。CL/F、V_z/F 及び CL_r の平均値は、用量及び投与日にかかわらず同程度であった。

本薬の曝露量の個体差は総じて高く、特に 40 mg コホートにおいて AUC 及び C_{max} で変動係数（%CV）が 50%を超える場合が認められた。サンプルサイズが小さく、評価した用量範囲が狭く

（30～40 mg）、被験者間及び被験者内の個体差が認められたため、用量比例性に関する結論を出すことはできなかった。

30 mg 及び 40 mg を単回投与後、各用量の平均 21.1%及び 25.2%が未変化体として尿中に排泄された。30 mg 及び 40 mg を反復投与後、投与間隔中に各用量の平均 25.3%及び 21.9%が未変化体として尿中に排泄された。単回投与と反復投与（定常状態）で同様な結果が認められたことから、本薬の体内動態は投与開始後早期に定常状態に達する可能性が示唆された。

(4) DLT 及び MTD の結果

DLT 評価期間中に 30 mg コホートの DLT 解析集団 6 例に DLT の発現は認められなかった（0.0%、0/6 例）。40 mg コホートの 6 例では 33.3%（2/6 例）に DLT が認められ、その内訳は、Grade 4 の好中球減少症及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件であった。Grade 4 の好中球減少症は、一時的で顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）の投与により速やかに回復した。Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、無症候性で本薬の投与中断後に速やかに回復した。これらの結果に基づき、DMC/SMC はこれらの事象が臨床的に対応可能であることを踏まえ、医学的・総合的見地から 40 mg 週 2 回投与が MTD として妥当と考えた。また、第 2 相試験での推奨用量として問題ないと判断した。

(5) 安全性の結果

安全性解析対象集団の 14 例（30 mg コホート 7 例及び 40 mg コホート 7 例）では、92.9%（13/14 例）に 1 件以上の治験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び本薬と関連性のある TEAE が認められた。同一の臨床的事象を意味する複数の基本語（PT）（例えば、血小板数減少及び血小板減少症）をグループ化した場合、「血小板減少症」が最も多く 85.7%（12/14 例）で報告された。次いで、「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「貧血」が各 35.7%（5/14 例）で報告された。PT レベルで最も発現割合が高かった本薬と関連性のある TEAE は、血小板数減少、血小板減少症、貧血、疲労及び白血球数減少であった。TEAE の重症度別分類では、Grade 4 が 14.3%（2/14 例）、Grade 3 が 64.3%（9/14 例）及び Grade 2 が 14.3%（2/14 例）に認められた。2 例に発現した Grade 4 の TEAE はいずれも好中球減少症であった。

治験期間中に死亡に至った TEAE は認められなかった。その他の重篤な TEAE が安全性解析対象集団の 2 例（14.3% ; 2/14 例）に計 3 件報告された。PT 別では、30 mg コホートの 14.3%（1/7 例）に Grade 3 のパーキンソニズム、40 mg コホートの 14.3%（1/7 例）に Grade 3 の腸炎及び腹痛が発現した。腹痛は本薬と関連があるかもしれないと判定された。パーキンソニズム及び腸炎は本薬とおそらく関連なし、又は関連なしと判定された。

本薬の投与中止に至った TEAE は 42.9%［6/14 例、30 mg コホートで 28.6%（2/7 例）及び 40 mg コホートで 57.1%（4/7 例）］に認められた。2 例以上に認められた PT はなかった。本薬の減量又は休薬に至った TEAE は 57.1%［8/14 例（30 mg 及び 40 mg コホートの各 4 例）］に認められた。なお、この 8 例以外の 1 例では、好中球減少症が発現したため本薬の減量及び休薬を行い、最終的に投与を中止した。

血液学的検査項目において 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、30 mg コホートではリンパ球数減少及び好中球数減少であった。40 mg コホートではリンパ球数減少、血小板数減少及び好中球数減少であった。血液生化学的検査項目において Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。30 mg コホートで 2 例以上に認められた Grade 3 の臨床検査値異常はな

かった。40 mg コホートで 2 例以上に認められた Grade 3 の臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖であった。トロポニン I（又はトロポニン T）、凝固検査値、尿検査、クレアチンキナーゼ MB 分画、乳酸脱水素酵素など、その他のパラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図検査及び経胸壁心エコー検査において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。心電図パラメータにおいて、30 mg コホートの 3 例及び 40 mg コホートの 2 例で QTcF が 450 msec を超え、40 mg コホートの 1 例で QTcF が 480 msec を超えた。一方、QTcF が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。また、30 mg コホートの 1 例及び 40 mg コホートの 3 例で QTcF がベースラインから 30 msec 超延長したが、60 msec 超延長した被験者は認められなかった。

バイタルサイン、ECOG パフォーマンスステータス、経皮的動脈血酸素飽和度及び身体所見に、臨床的に意味がある本薬の影響は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

本治験の結果、本薬 30 mg 及び 40 mg の投与は ATL を含む NHL の日本人患者に良好な忍容性を示し、適切に投与することにより安全であることが確認された。40 mg コホートで認められた DLT は臨床的に対応可能であった。予備的な有効性の評価結果から、40 mg が適切な用量であると考えられた。管理可能な毒性プロファイルであること、及びより高い有効性を示す可能性を考慮し、本薬を 40 mg 週 2 回投与するレジメンが今後の臨床的評価に推奨された。

本薬反復投与後の PK 線形性及び $t_{1/2}$ 推定値（17.1～21.6 時間）から、週 2 回投与で Day 25 までに定常状態に達していたと考えられる。

AUC 及び C_{max} で 50%以上の%CV を示す事例が認められ、本薬曝露量の個体差は、特に 40 mg コホートで大きかった。サンプルサイズが小さく、評価した用量範囲（30 mg 及び 40 mg）が狭いうえ、被験者間及び被験者内で個体差が認められたため、用量比例性について結論を導くことはできなかった。

未変化体の尿中排泄パターンや回収率は投与量や投与回数にかかわらずほぼ一定しており、本薬の体内動態は投与開始後早期に定常状態に達する可能性が示唆された。

以上のことから、本治験で認められた ATL を含む NHL を有する日本人患者における本薬投与のベネフィット・リスクプロファイルは、今後の臨床開発を支持するものであった。

2.7.6.2.2 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2-2 に、治験薬と関連性のある有害事象を表 2.7.6.2-3 に示した。

表 2.7.6.2-2 すべての有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Number of patients with at least one TEAE	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)
貧血	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
白血球減少症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球減少症	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
血小板減少症	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
表皮融解	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
耳および迷路障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
回転性めまい	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
胃腸障害	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
腹痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
下痢	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
口内乾燥	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
腸炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
悪心	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
嘔吐	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
疲労	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
治癒不良	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
末梢性浮腫	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
発熱	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)
結膜炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
食道カンジダ症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
咽頭炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
副鼻腔炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
臨床検査	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
C－反応性蛋白増加	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
低比重リポ蛋白増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
リンパ球数減少	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球数減少	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血小板数減少	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)
体重減少	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
体重増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
白血球数減少	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
トロポニンＩ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
代謝および栄養障害	4 (57.1%)	6 (85.7%)	10 (71.4%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
高血糖	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
高マグネシウム血症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
高トリグリセリド血症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
高尿酸血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (21.4%)
低カリウム血症	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
低マグネシウム血症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血液量減少症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
食欲減退	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
背部痛	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
筋肉痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
筋骨格系胸痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
神経系障害	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
咳覚異常	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
パーキンソニズム	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
精神障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
不眠症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
腎および尿路障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
血尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
頻尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
蛋白尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
尿管結石症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
胸水	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
口腔咽頭不快感	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
多形紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
結節性紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
不全角化	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
低血圧	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

表 2.7.6.2-3 治験薬と関連性のある有害事象（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 related TEAE	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)
貧血	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
白血球減少症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球減少症	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
血小板減少症	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
表皮融解	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
胃腸障害	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
腹痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
下痢	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
口内乾燥	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
悪心	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
嘔吐	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9%)	2 (28.6%)	5 (35.7%)
疲労	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
発熱	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)
結膜炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
食道カンジダ症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
咽頭炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
副鼻腔炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
臨床検査	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
C－反応性蛋白増加	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
低比重リポ蛋白増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
リンパ球数減少	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球数減少	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血小板数減少	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)
体重減少	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
白血球数減少	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
代謝および栄養障害	4 (57.1%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
高トリグリセリド血症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
高尿酸血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
低カリウム血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
食欲減退	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
筋肉痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
筋骨格系胸痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
神経系障害	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
味覚異常	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
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.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
腎および尿路障害	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
頻尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
蛋白尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
口腔咽頭不快感	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
多形紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
結節性紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
不全角化	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

2.7.6.2.3　個別症例の詳細

治験期間中に死亡例はなかった。

重篤な TEAE（新しい抗がん治療開始後に発現した TEAE を含む）の詳細を以下に示す。

試験番号：	HBI-8000-201
被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性、7[redacted].9 kg、17[redacted].0 cm
投与群：	30 mg コホート
投与期間（用量）：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（30 mg BIW）
重篤な有害事象（基本語）：	パーキンソニズム

被験者[redacted]は、DLBCL-NOS（Ann Arbor 分類 IV 期）と診断された。被験者には、統合失調症（19[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、痛風（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び前腕骨骨折（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の既往歴があり、便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を合併していた。当該被験者は治験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（サイクル 3 の Day 25）に本薬を投与後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に次の投与（サイクル 4 の Day 1）を予定していたが、次サイクルへの参加基準に適合しなかったため、本薬の投与を延期した。その後も次サイクルへの参加基準に適合することができなかったため、本薬の投与を中止することが決定された。その結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日が本薬の最終投与日となった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106、本薬の投与延期期間中）に Grade 2 のパーキンソニズムが発現したが、治験担当医師により本事象は重篤ではないと判断された。

当該被験者は、神経内科を受診した結果、薬剤誘発性パーキンソニズムと診断された。神経内科の医師は、吐き気を緩和するために服用していたプロクロルペラジンマレイン酸塩（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、10 mg［1 日 2 回（BID）、経口投与（PO）］が、パーキンソニズムの原因であると判断した。そのため、プロクロルペラジンマレイン酸塩の服用を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止した。

治験終了来院日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 128）にパーキンソニズムが Grade 3 に悪化して入院したため、治験担当医師は本事象が重篤であると判断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からレボドパ・カルビドパ合剤投与（100 mg、BID、PO）を開始したが、本事象は　　Day 163*　　（最終フォローアップ来院日）まで回復しなかった。治験担当医師により本事象はおそらく本薬と関連はないと判断された。

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Pantethine	[redacted]	[redacted]	200 mg, QD, PO	Prophylaxis
Magnesium oxide	[redacted]	[redacted]	1.34 g, BID, PO	Current medical history (constipation)
Febuxostat	[redacted]	[redacted]	10 mg, QD, PO	Prophylaxis
Nitrazepam	[redacted]	[redacted]	5 mg, QD, PO	AE (insomnia)
Zopiclone	[redacted]	[redacted]	10 mg, QD, PO	AE (insomnia)
	[redacted]	[redacted]	7.5 mg, QD, PO	
Acetaminophen	[redacted]	[redacted]	400 mg, PRN, PO	AE (headache)

Abbreviations: AE = adverse event, BID = bis in die (twice a day), PO = per oral (oral administration), PRN = pro re nata (as needed use), QD = quaque die (once a day).
Note: “Ongoing” in the cells of stop date was confirmed at the end-of-study visit ([redacted]; Day 128).

試験番号：	HBI-8000-201
被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、女性、5[redacted].8 kg、14[redacted].0 cm
投与群：	40 mg コホート
投与期間（用量）：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（40 mg、BIW） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（30 mg、BIW）
重篤な有害事象（基本語）：	#1：腸炎 #2：腹痛

被験者[redacted]は、濾胞性リンパ腫（Ann Arbor 分類 II 期）と診断された。被験者に既往歴はなかったが、糖尿病（20[redacted] 年以降）、湿性咳嗽（20[redacted] 年以降）及びリンパ球数減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の合併症があった。当該被験者は治験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を開始した。

#1：腸炎

被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 138）に Grade 3 の腸炎を発現して入院したため、治験担当医師により本事象は重篤であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から維持補液［ハルトマン G3 号補液；500 mL、1 日 1 回（QD）、静脈内投与（IV）］、メロペネム［1 g、1 日 3 回（TID）、IV］及びブドウ糖電解質補液（リプラス 1 号輸液；500 mL、QD、IV）の投与を開始した。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からミカファンギンナトリウム（150 mg、QD、IV）及びラクトリンゲル液（500 mL、QD、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からフルルビプロフェンアキセチル［50 mg、必要に応じて（PRN）、IV］、メトクロプラミド（10 mg、PRN、IV）及び酪酸菌（1 グレーン、TID）、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から耐性乳酸菌（1 カプセル、TID、PO）及びタンニン酸アルブミン（1 グレーン、TID、PO）の投与を開始した。

本薬投与に関して何ら変更はなかった。この事象は　　Day 156*　　に回復した。治験担当医師により本薬と関連はないと判断された。

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Vildagliptin	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	50 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Glimepiride	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Dextromethorphan hydrobromide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)
Ambroxol hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)

Abbreviations: PO = per oral (oral administration), QD = quaque die (once a day), TID = ter in die (three times a day).

#2：腹痛

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 236；サイクル 7 の Day 11）に本薬を服薬後、その当日に Grade 1 の腹痛を発現したが、治験担当医師により本事象は重篤ではないと判断された。しかし、20[redacted] 年[redacted] 月

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted] 日（Day 238）に Grade 3 に悪化して入院したため、治験担当医師により本事象は重篤であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からフルルビプロフェンアキセチル（50 mg、PRN、IV）、乳酸リンゲル液（500 mL、QD、IV）及びメロペネム（1 g、TID、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からミカファンギンナトリウム（150 mg、QD、IV）及び乳酸ナトリウム溶液（500 mL、QD、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から輸液（エルネオパ 1 号 ; 1000 mL、QD、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からカロナール（400 mg、PRN、PO）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からロキソプロフェンナトリウム水和物（60 mg、PRN、PO）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からドリペネム水和物（3 g、TID、IV）、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からペンタゾシン（15 mg、PRN、IV）及びヒドロキシジンパモ酸塩（25 mg、PRN、IV）を投与した。次の投与を再開できず、治験担当医師により本事象による投与中止と判断された。その結果、本薬の最終投与日は| Day 236* となった。本事象は治験終了来院日の Day 264* までに回復しなかったが、 Day 274* に回復した。治験担当医師により本薬と関連があるかもしれないと判断された。

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Vildagliptin	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	50 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Glimepiride	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Dextromethorphan hydrobromide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)
Ambroxol hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)
Calcium L-aspartate hydrate	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, BID, PO	AE (hypocalcaemia)

Abbreviations: AE = adverse event, BID = bis in die (twice a day), PO = per oral (oral administration), QD = quaque die (once a day), TID = ter in die (three times a day).

試験番号：	HBI-8000-201
被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	[redacted] 歳、日本人、女性、5[redacted].2 kg、14[redacted].6 cm
投与群：	40 mg コホート
投与期間（用量）：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（40 mg BIW） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（30 mg BIW）
重篤な有害事象（基本語）：	低ナトリウム血症 本事象は新しい抗がん治療開始後に発現した。

被験者[redacted]は、ATL（Ann Arbor 分類 II 期）と診断された。被験者に既往歴はなかったが、便秘（20[redacted] 年以降）及びアレルギー性結膜炎（20[redacted] 年以降）を合併していた。当該被験者は治験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から本薬の投与を開始した。

本薬 40 mg を 4 回投与（サイクル 1 の Day 1、4、8 及び 11）した後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（サイクル 1 の Day 15）に Grade 4 の好中球減少症が発現した。そのため、その日の本薬の投与を中止し、フィルグラスチムの投与を開始した。　Day 18*　に本事象は改善され、Grade 1 と判定された。30 mg に減量して本薬の投与を再開したが、再開して 2 回投与（サイクル 1 の Day 18 及び 22）した後の　Day 25*　に好中球減少症が再び Grade 4 に悪化した。治験担当医師は本事象（許容できない毒性）により本薬の投与を中止した。その結果、本薬の最終投与日は Day 22* となった。

治験終了来院日の前であったが、新しい抗がん治療（DeVIC レジメン；下表参照）を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から開始した。

New Anti-cancer Therapy	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Dexamethasone	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	39.6 mg, QD, IV	Treatment of ATL
Etoposide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	140 mg, QD, IV	Treatment of ATL
Ifosoamide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1 g, QD, IV	Treatment of ATL
Carboplatin	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	430 mg, Once, IV	Treatment of ATL

Abbreviations: ATL = adult T-cell Leukemia, IV = intravenous injection, QD = quaque die (once a day).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 42、本薬の最終投与後 20 日目）に Grade 4 の低ナトリウム血症を発現した。治験担当医師により本事象は重篤であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 10%塩化ナトリウム溶液（120 mL）を静脈内投与した。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]1 日から塩化カリウム（1200 mg、BID、PO）及び塩化ナトリウム（8 g、1 日 5 回、PO）の摂取を行い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にフィルグラスチム［0.3 mL、1 回、皮下注射（SC）］を投与した。本事象は、新しい抗がん治療に起因する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群であると診断された。本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Grade 3 に、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Grade 1 に改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日には塩化ナトリウムの摂取を 4 g（TID、PO）に減量した。本事象は　Day 49*　に回復した。治験担当医師により本事象は本薬と関連はないと判断された。

血中ナトリウムの臨床検査値を以下の表に示す。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

Sample Date (Time)	Laboratory Parameter	Units	Reference Range (mmol/L)	Result (mmol/L)
[redacted] 20[redacted]	Blood sodium	mmol/L	138–146	140
[redacted] 20[redacted]				140
[redacted] 20[redacted] (9:16)				113
[redacted] 20[redacted] (17:00)				116
[redacted] 20[redacted] (23:00)				118
[redacted] 20[redacted]				122
[redacted] 20[redacted]				137

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Fluorometholone	20[redacted]	[redacted]	4 gtt, Q6H, Ophthalmic	Current medical history (conjunctivitis allergic)
Fluorometholone	20[redacted]	[redacted]	0.05%, QID, Ophthalmic	Current medical history (conjunctivitis allergic)
Tranilast	20[redacted]	[redacted]	0.5%, QID, Ophthalmic	Current medical history (conjunctivitis allergic)
Bio-three (lactomin, *Clostridium, butyricum*, *Bacillus mesentericus*)	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	1 tablet, TID, PO	Prophylaxis
Senoside A+B calcium	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	24 mg, PRN, PO	Current medical history (constipation)
Aciclovir	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, 3 times per week, PO	Prophylaxis
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, 4 times per week, PO	Prophylaxis
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, TID, PO	Prophylaxis
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	200 mg, QD, PO	Prophylaxis
Ciprofloxacin hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, TID, PO	Prophylaxis (prevention of infection)
Filgrastim	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	0.3 mL, Once, IM	AE (neutropenia)
Lansoprazole	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	15 mg, QD, PO	Prophlaxis (prevention of gastritis)
Sulfamethoxazole	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	1 tablet, QD, PO	Prophlaxis (prevention of *Pneumocystis carini* pneumonia)
Soldem 3A	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	500 mL, Continuous infusion, IV	AE (hypovolaemia)
Alloprinol	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	100 mg, TID, PO	Prophylaxis (prevention of hyperuricemia)
Aprepitant	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	125 mg, QD, PO	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	80 mg, QD, PO	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
Granisetron hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	100 mL, BID, IV	Prevention of vomiturition
Furosemide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	20 mg, QD, IV	AE (oedema peripheral)/ Prophylaxis
Hydrocortisone sodium succinate	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	100 mg/dL, Once, IV	AE (hot flash)
Senoside A+B calcium	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	2 tablets, QD, PO	Current medical history (constipation)
Sodium picosulfate hydrate	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	5 gtt, QD, Oral	Current medical history (constipation)
Acetoaminophen	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	300 mg, Once, PO	AE (pyrexia)
Hydroxyzine hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	25 mg, Once, IV	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
Metoclopramide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	10 mg, BID, IV	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
Metoclopramide hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	10 mg, Once, IV	Prophylaxis (prevention of vomiturition)

Abbreviations: AE = adverse event, BID = bis in die (twice a day), IM = intramuscular injection, IV = intravenous injection, PRN = pro re nata (as needed use), PO = per oral (oral administration), QD = quaque die (once a day), QID = quater in die (four times a day), Q6H = quaque 6 hours (every 6 hours), TID = ter in die (three times a day).
Note: "Ongoing" in the cells of stop date was confirmed at the end-of-study visit ([redacted] 20[redacted]; Day 57).

2.7.6.3　米国における第 1 相試験（HBI-8000-101 試験、参考資料 5.3.3.2-2）

2.7.6.3.1　要約

2.7.6.3.1.1　治験デザイン

(1) 治験の標題

進行性固形がん患者及び再発又は難治性リンパ腫患者を対象とした HBI-8000 の安全性及び薬物動態を検討する第 1 相非盲検用量設定試験

(2) 治験責任医師

[redacted], MD, PhD

[redacted], MD

(3) 治験実施医療機関

[redacted]

(4) 公表文献

該当なし

(5) 治験実施期間

治験開始日（最初の被験者の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

治験終了日（最後の被験者の完了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

(6) 開発の相

第 1 相

(7) 目的

主要目的：

- 4 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 3 回（TIW）3 週間経口投与したときの用量制限毒性（DLT）の頻度及び程度に基づき、成人患者における最大耐量（MTD）を決定する。
- 上記の結果に基づき、第 1b 相試験及び／又は第 2 相試験で用いる本薬の推奨用量を決定する。

副次目的：

- 本薬の薬物動態（PK）特性を検討する。
- 本薬の薬力学特性を検討する。
- 本薬の抗腫瘍活性を予備的に評価する。

(8) 治験方法

固形がん患者及び再発又は難治性リンパ腫患者を対象に本薬を経口投与したときの安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的な有効性を米国の 2 治験実施医療機関において検討する非盲検、非無作為化、用量漸増、第 1 相試験。

(9) 被験者数

治験目的の達成に十分な数の被験者が参加した。目標症例数 17～30 例の進行性固形がん又はリンパ腫の患者に対して、25 例の被験者が組み入れられた。本治験では加速型漸増デザインを用い、忍容性評価に応じて 1～6 例の被験者が各コホートに組み入れられた。

(10) 診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

1) 組織学的又は細胞学的に固形がんと診断された患者、又は非ホジキンリンパ腫もしくはホジキンリンパ腫の患者。標準的治療法では効果が認められないか、又は標準的治療法が存在しない患者
2) 18 歳以上の男性又は女性患者
3) 体重：80 ± 30 kg（男性）又は 70 ± 25 kg（女性）
4) 標的病変が測定可能又は治療効果が評価可能な疾患
5) 以前に受けた化学療法又は放射線療法に関連するすべての毒性が［有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 で Grade 1 以下まで］回復している患者（例外として、継続的に脱毛症がみられる患者については、CTCAE Grade に関係なく本治験に参加できる）。他の治療法による最終治療開始日と本薬投与開始日の間には、以下の間隔をあけなければならない。
   - 化学療法 ：最低 4 週間
   - マイトマイシン C 又はニトロソウレア ：6 週間
   - 放射線療法 ：4 週間
   - 大手術 ：4 週間
   - ホルモン療法［ホルモン不応性前立腺がん患者に対する黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト療法を除く］ ：4 週間
6) 臨床検査パラメータ
   - 肝機能：血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下；ALT／AST が ULN の 2.5 倍以下、又は肝転移の患者については 5 倍以下
   - 腎機能：Cockcroft-Gault の式で算出したクレアチニンクリアランスが 35 mL/分超；試験紙による蛋白尿が 2+未満、又は 2+以上の場合は 24 時間蓄尿における尿蛋白が 500 mg 以下
   - 血液学：好中球絶対数 1500/mm^3 以上；白血球数 3000/mm^3 以上；血小板数 80000/mm^3 以上；ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上
   - プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.25 倍以下
   - カリウム及び補正カルシウムが基準値範囲内
   - トロポニン I が ULN 以下
7) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0、1 又は 2 の患者
8) 余命が 3 ヵ月超と診断された患者
9) コントロール不良の併発疾患がない患者
10) 治験実施医療機関又はその周囲に 2 度（サイクル 1 の Day 1 及び Day 19）一晩滞在することに同意できる患者

11) 治験参加期間中、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しないことに同意できる患者
12) 治験審査委員会（IRB）の方針に沿った同意が可能で、同意文書に署名し、治験実施医療機関へ提出できる患者

除外基準：

1) 妊娠中又は授乳中の女性、現在適切な避妊の方法［例えば、経口避妊薬、子宮内避妊器具、二重バリア法（例えば、コンドーム及びペッサリー）又は殺精子剤によるバリア法］を用いていない妊娠可能年齢の女性及びこれらいずれかのカテゴリーに該当する性的パートナーを持つ男性
2) CTCAE Grade 1 を超える Bazett 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcB）の延長（480 msec 超）、臨床的に重大な心室性頻脈、心室細動、第 2 度又は第 3 度の心ブロック、1 年以内の心筋梗塞、うっ血性心不全、又は臨床的に重大な冠動脈疾患の既往歴もしくは所見のある患者。臨床的重大性は治験担当医師が判断する。
3) ヘパリン又はワルファリン／クマリン系の抗凝血剤を使用している患者。ただし、中心静脈アクセス器具の開存のための低用量（2 mg 未満）クマリン又は血栓性静脈炎予防のための低用量ヘパリン皮下投与は許容される。
4) 活動性感染症を有する患者
5) 臓器移植を受けた患者（骨髄移植の受容者を除く）
6) 脳転移が認められた患者
7) 直近 28 日以内に他の治験薬の臨床試験に参加していた患者
8) ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤又は本薬の成分に過敏症反応を有する患者
9) ヒト免疫不全ウイルス、活動性 B 型肝炎ウイルス又は活動性 C 型肝炎ウイルスに感染している患者
10) 薬物乱用及び／又は長期アルコール過剰摂取（30 単位／週超）の患者。アルコール単位は、ビールが 12 オンス、ワインが 4 オンス又は蒸留酒／リキュールが 1.5 オンスと定義する。
11) その他の理由から治験担当医師によって本治験への参加が不適切と判断された患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

本薬 5 mg、10 mg、20 mg 又は 25 mg を経口で絶食下投与し、20 mg、25 mg 又は 30 mg を非絶食下投与した。絶食下又は非絶食下のいずれかで投与した 20 mg コホート以降は、60 mg を上限として 5 mg ずつ増量することとした。

ロット番号：[redacted]（5 mg 錠）、[redacted]（10 mg 錠）

(12) 治療期間

4 週間を 1 サイクルとし、3 週間連続して週 3 回（最初の 5 日間は 1 日おきに投与し、その後 2 日間休薬）本薬を経口投与し、最後の週（4 週目）は休薬期間とした。

治験実施計画書改訂第 1 版に基づき、2 時間以上の絶食後 5 mg、10 mg、20 mg 又は 25 mg の固定用量を経口投与した。治験実施計画書改訂第 2 版以降は、中国人のデータから本薬を食事とともに摂取した場合に吸収が増加することが示唆されたため、非絶食下投与とした。食事には少量

であっても脂肪（例えば、1 g 以上）を含有することが推奨された。

治験担当医師、メディカルモニター及び治験依頼者が 25 mg（絶食下投与）の安全性情報の評価を行い、本薬の非絶食下投与の初回投与用量を決定した。初期コホート 1 及び 2 には 1～6 例の被験者、それ以降のコホートには 3～6 例の被験者を組み入れることとした。MTD が決定できるまで用量を増量することとした。絶食下又は非絶食下のいずれかで投与した 20 mg コホート以降は、60 mg を上限として 5 mg ずつ増量することとした。割り付けられたコホートによっては、サイクル 1 で投与した用量を超える用量は以降のサイクルで投与しなかった。

(13) 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし

(14) 評価基準

有効性：

有効性は、放射線画像診断［X 線、造影コンピュータ断層撮影（CT）、陽電子放出断層撮影又は核磁気共鳴画像法（MRI）］の結果を用い抗腫瘍活性の効果判定基準に準じて評価した。固形がん患者では固形がんの治療効果判定規準（RECIST）（v1.1）を用い、リンパ腫患者では Cheson の効果判定基準改訂版を用いて効果及び進行の程度を評価した。腫瘍縮小効果［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）又は進行（PD）］に基づいて被験者を分類した。

薬物動態：

0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、クリアランス（CL）、平均滞留時間（MRT）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、最低血漿中濃度（C_{min}）、平均血漿中濃度（C_{av}）、見かけの分布容積（V_z/F）及び定常状態における AUC（AUC_{ss}）の PK パラメータに関するデータは、コンパートメント及びノンコンパートメントの手法を用いて解析することとした。

薬力学：

本薬投与後の末梢血単核細胞におけるヒストン H3 アセチル化の誘発を探索的な薬力学の評価項目とした。

安全性：

DLT 及び MTD を安全性評価の重要なパラメータとした。また、本薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性の評価対象とした。

1) コホート中止のルール

あるコホートに組み入れられた被験者の 2 例に初回投与から 28 日以内に DLT が認められた場合、MTD を超えたと判断することとし、用量の増量を中止した。当該コホートで治療を受けていた他の被験者は投与を継続できることとしたが、用量を 1 段階下げて投与を行った。

2) 安全性評価

有害事象（AE）は、CTCAE v4.0（2009 年 5 月 28 日）に基づき Grade を判定した。最初の 2 つのコホートでは 1 例に投与を行い、本薬との関連性が疑われる Grade 2 以上の毒性が発

現した時点で 3 例に増やすこととした。3 番目のコホート以降は 3 例に投与を行い、初回投与から 28 日以内に DLT の発現が認められなければ用量を漸増できることとした。3 例中 1 例に DLT が発現した場合、当該コホートに 3 例を追加することとした（計 6 例）。追加した 3 例に DLT が発現しなかった場合は、用量を漸増できることとした。しかし、追加の 3 例中 1 例（6 例中 2 例）に DLT が発現した場合は MTD を超えたと判断し、これ以上の用量の増量を中止することとした。当該コホートの他の被験者は投与継続できるが、用量を 1 段階下げて投与することとした。

DLT の定義は、本薬と関連性がある（関連があるかもしれない、おそらく関連あり、関連あり）と考えられる以下の毒性とした。

- Grade 4 の血液毒性
- Grade 3 の 38.5°C を超える発熱を伴う好中球減少症
- Grade 3 の出血を伴う血小板減少症
- 他の Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下に該当する場合は除く。
  a) 適切な下痢治療を行う前に発現した Grade 3 の下痢
  b) 最適な治療前に発現した Grade 3 の悪心又は嘔吐
  c) セツキシマブ又はパニツムマブ治療歴がある患者における Grade 3 の無症候性の血清マグネシウム又は無機リンなどの臨床検査値異常
  d) 脱毛症
- 3 日間継続した 0.1 ng/mL 以上を示す Grade 1 のトロポニン上昇

治験期間中、心電図検査、トロポニン I 濃度の評価及び身体検査により、心臓伝導の変化又は心筋毒性の兆候を評価した。

電解質濃度を注意深くモニタリングし、異常が認められれば速やかに処置を行うこととした。心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長が観察された場合は、治験実施計画書のスケジュールに規定された時点に加えて当該時点においても電解質濃度を測定することとした。

(15) 統計解析

治験データの臨床的評価及び解釈のため、記述統計量、度数分布表、グラフ及びデータ一覧表を用いて統計学的解析を行った。

血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査、トロポニン検査及び AE の安全性データは、コホートごとに記述統計量及び度数分布表を用いて要約した。AE は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）v13.1 を用いてコード化した。臨床検査の結果は、数値及び毒性 Grade により要約した。

また、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、CL、MRT、t_{max}、$t_{1/2}$、C_{min}、C_{av}、V_z/F 及び AUC_{ss} の PK パラメータをコホートごとに記述統計量を用いて要約した。

有効性データは、確立した腫瘍縮小効果判定基準である RECIST v1.1 又は Cheson のリンパ腫に対する効果判定基準改訂版を用いて要約した。

2.7.6.3.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

固形がん患者 25 例が治験に組み入れられた。一方で、リンパ腫患者の登録はなかった。25 例のうち 24 例は IV 期以上で、組入れ時に 2 回（3 例）又はそれ以上（22 例）の前治療を受けてい