た。被験者の約 2/3 が女性で、年齢の中央値は 63.0 歳であった。大半の被験者が白色人種／白人（23 例）で、残りの 2 例がアフリカ系アメリカ人／黒人であった。

(2) 有効性の結果

RECIST v1.1 による判定で奏効は認められなかった。評価可能例 18 例のうち 5 例（20 mg を絶食下投与した 1 例、20 mg を非絶食下投与した 2 例及び 25 mg を非絶食下投与した 2 例）に 8 週間以上継続して SD が認められ、臨床的有用性は 28%（90%信頼区間：11.6%～49.8%）であった。

(3) 安全性の結果

本治験に参加した 25 例すべての被験者に対して 1 回以上本薬が投与され、安全性評価が可能であった。投与量は、絶食下投与が 5～25 mg、非絶食下投与が 20～30 mg であった。投与日数の中央値が 40 日間、投与サイクルの中央値が 2 であった。

すべての被験者で 1 件以上の AE が認められた。主な治験治療下で発現した AE（TEAE）（20%超）は、疲労（68%）、悪心（40%）、食欲減退（36%）、末梢性浮腫（24%）及び下痢（24%）であった。1 例を除くすべての被験者で本薬と関連性がある TEAE が 1 件以上認められた。本薬と関連性がある主な TEAE（20%超）は、疲労（48%）、悪心（40%）及び下痢（24%）であった。Grade 3 以上の本薬と関連性がある TEAE は、好中球数減少（3 例）、貧血（2 例）及び疲労（2 例）であった。

本治験期間中に 2 例が死亡した。心肺の事象で死亡した 25 mg 絶食下投与の 1 例は、当初は本薬との関連性が疑われたが、治験依頼者及び IRB によるその後の評価により関連性があるとする合理的な可能性はないと判定された。他の 1 例は、本薬との関連性がない心肺停止により死亡した（30 mg 非絶食下投与）。これら 2 例の死亡に加え、重篤な AE が 3 件報告された。その内訳は、低ナトリウム血症（5 mg 絶食下投与）、肺塞栓症（10 mg 絶食下投与）及び右膝の感染症（25 mg 非絶食下投与）であり、いずれも本薬とおそらく関連性なしと判断された。25 mg 絶食下投与で認められた致死的な心肺の事象は当初 DLT と判定されたため、コホートを拡大した。30 mg 非絶食下投与で Grade 2 の膣出血を伴う Grade 3 の血小板減少症の DLT が発現したため、当該コホートを拡大した。30 mg 非絶食下投与のコホートに 5 例の被験者が組み入れられた後に、Grade 3 の疲労が 2 例目の DLT として認められたため、この用量は MTD を超えたと判断された。

本薬投与後に血液に関する複数の臨床検査値が減少したが、これらの変化は骨髄抑制作用に一致するものであった。ほとんどの被験者で Grade 1 以上のヘモグロビンの減少がみられ、20～30 mg の高用量の被験者では Grade 2 のヘモグロビンの減少が認められた。25 mg 絶食下投与の被験者 2 例、25 mg 非絶食下投与の被験者 1 例及び 30 mg 非絶食下投与の被験者 1 例の計 4 例に Grade 2 の血小板減少症が認められたが、Grade 3 又は 4 の血小板減少症は認められなかった。5 mg 絶食下投与から 30 mg 非絶食下投与までの用量段階において 7 例に単球数の低値が認められた。凝固検査の結果には臨床的に重大な影響は認められなかった。

血液生化学的検査で認められた異常値の多くは Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の尿酸値の上昇が 2 例（5 mg 絶食下投与及び 25 mg 絶食下投与）に認められた。Grade 3 の尿酸値の上昇が他の 1 例（30 mg 非絶食下投与）に認められたが、ベースライン時から変化は認められなかった。その他の血液生化学的検査で散見された異常値に用量依存性は認められなかった。

肝機能検査の結果、Grade 3 の ALT、GGT 及び ALP の上昇が 5 例（5 mg 絶食下投与 1 例；25 mg 絶食下投与 3 例；20 mg 非絶食下投与 1 例）に認められたが、用量依存性又は本薬との関連性は

認められなかった。

AE 及び臨床検査値の経時変化を評価した結果、臨床的に重大な安全性の問題は認められなかった。バイタルサイン又は身体検査に臨床的に重大な変化は認められなかった。

心電図測定値は、「正常」又は「異常－臨床的に重大でない」のいずれかの結果であった。QTc の延長が 5 例（25 mg 絶食下投与の 1 例、20 mg 及び 30 mg 非絶食下投与の各 1 例及び 25 mg 非絶食下投与の 2 例）に認められた。このうち 1 例は、スクリーニング時から QTc 延長（479 msec）が認められていたが、2 msec の変化で AE（QTc 延長 481 msec）と報告された。スクリーニング時からの 60 msec 超の変化が 1 例に認められ、QTc は 500 msec を超えた。これらの QTc 延長は、軽度から中等度であり、本薬と関連があるかもしれないと考えられた。いずれの症例についても本薬に対する処置はとられなかった。複数の被験者で QTc の延長が認められたが、本薬投与と QTc 延長の関連を示唆する一定のパターンは認められなかった。

治験実施計画書の定義に基づき、25 mg 非絶食下投与が MTD として決定された。

(4) 薬物動態の結果

いずれの用量においても、本薬投与後の PK パラメータに、被験者間で著しいばらつきが認められた。本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量に依存して増加する傾向を示した。本薬の C_{max} 及び AUC は、Day 1 及び Day 19 ともに絶食下投与に比べ非絶食下投与で低かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、絶食下投与及び非絶食下投与のいずれにおいても同程度であった。Day 19 に、AUC が Day 1 の 1.3～2.2 倍、C_{max} が Day 1 の 0.9～3.1 倍となり、C_{max} 及び AUC に軽度から中等度の蓄積が認められたが、各コホートの被験者数が少なく、用量間でのばらつきが大きかった。

2.7.6.3.1.3 結論

4 週間を 1 サイクルとし、週 3 回非絶食下に 3 週間投与したときの本薬の MTD は 25 mg と決定したが、これは中国で以前実施された第 1 相試験で週 3 回非絶食下投与したときの MTD 32.5 mg よりもわずかに低い用量であった。

絶食下及び非絶食下のいずれの場合においても、単回投与及び反復投与後の本薬の曝露量は用量依存的であった。週 3 回の投与レジメンで軽度から中等度の蓄積が認められた。被験者間に著しいばらつきが認められたが、これは以前の治験と一致する結果であった。

本治験において有効性が限定的であったことは、リンパ腫患者も治験対象としていたが、参加がなかったため、本治験に組み入れられた被験者が、HDAC 阻害剤による単剤療法に感受性が高いと考えられる血液がんではなく、難治性又は再発性の固形がんの患者であったことが関係していると考えられた。

これらの結果から、本薬は経口投与により適切に吸収され、様々ながん治療を受けていた進行性固形がんの患者に良好な安全性及び忍容性を示すことが示唆された。

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）

2.7.6.4.1 要約

2.7.6.4.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

Chidamide の忍容性及び薬物動態を検討する第 1 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted]

(3) 治験実施医療機関

[redacted]

(4) 公表文献

Dong M, Ning ZQ, Xing PY, et.al. Phase I study of chidamide (CS055/HBI-8000), a new histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and lymphomas. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69:1413-22.

(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（最後の被験者の追跡調査完了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

(6) 開発の相

第 1 相

(7) 目的

本薬の反復経口投与時の安全性及び忍容性を検討する。

本薬の単回及び反復投与時の薬物動態（PK）及び治療効果の可能性を検討する。

(8) 治験方法

進行性固形がん患者又は悪性リンパ腫患者を対象に非盲検、単施設、用量漸増、第 1 相試験を実施した。

(9) 被験者数

この第 1 相試験では、24～40 例の後期ステージの固形がん患者又は悪性リンパ腫患者の組入れを計画し、31 例を組み入れた。

(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進行性固形がんと診断された患者、又は悪性リンパ腫の患者で、標準的治療法では効果が認められなかったか、又は標準的治療法が存在しない患者
2) 他の標準的化学療法を拒否した患者

3) 測定可能病変又は測定不能病変を有する進行性固形がん患者
4) 18～75 歳の男性又は女性患者で、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 の患者
5) 体重：67 ± 20 kg（男性）又は 55 ± 20 kg（女性）
6) 余命が 3 ヵ月超と診断された患者
7) 本治験への組入れ前 4 週間以内に、放射線療法、化学療法、標的療法又は内分泌療法などの抗悪性腫瘍治療を受けていない患者
8) 肝機能検査（総ビリルビンが医療機関の基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下；ALT／AST が同 ULN の 2.5 倍以下又は肝転移患者では同 ULN の 5 倍以下）、腎機能検査（血清クレアチニン値が同 ULN の 1.5 倍以下）、ルーチンの血液検査（好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上；血小板が 80×10^9/L 以上；ヘモグロビンが 90 g/L 以上）
9) 治験開始前に同意文書に署名した患者

除外基準：

1) 妊娠中又は授乳中の女性、妊娠可能年齢で避妊法を用いる意思のない女性
2) 臨床的に重大なQT 間隔延長の病歴を有する患者、心室性頻拍又は心室細動を有する患者、心ブロック、1 年以内の心筋梗塞発作、うっ血性心不全及び薬物療法を要する症候性冠疾患
3) 臓器移植を受けた患者
4) 他の治験薬の臨床試験に参加中の患者
5) 活動性出血又は血栓塞栓性疾患の新たな発症及び出血傾向に対して抗凝固薬を現在投与中の患者
6) 活動性感染症を有する患者
7) 6 週間以内に、主要臓器の手術を受けた患者
8) 症候性の脳転移を有する患者
9) 精神疾患を有する患者又は文書同意が可能ではない患者
10) 本治験の結果の評価に影響しうる薬物乱用歴又は長期にわたるアルコール依存を有する患者
11) 治験担当医師により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、バッチ番号

本薬 5 mg 及び 2.5 mg 錠、

経口用量漸増：

週 2 回（BIW）投与レジメンでは、5 mg、10 mg、17.5 mg、25 mg、32.5 mg 又は 50 mg の 6 用量を投与した。週 3 回（TIW）投与レジメンでは、32.5 mg 又は 50 mg の 2 用量を投与した。

バッチ番号及び有効期限：5 mg 錠、[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月

2.5 mg 錠、[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月

(12) 治療期間

6 週間を 1 サイクルとし、4 週間連続して BIW 又は TIW で本薬を経口投与し、2 週間を休薬期間とした。

(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

主要評価項目：

最大耐量（MTD）、用量制限毒性（DLT）及びその特性を検討した。

副次評価項目：

本薬のその他の安全性の指標、PK パラメータ及び治療効果の可能性を検討した。

安全性：

DLT の定義：

National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Version 2.0) で Grade 3 の非血液毒性（脱毛症を除く）又は Grade 4 の血液毒性事象。

MTD の基準：

以下のとき、当該用量を MTD とした。

1) ある用量群の 3 例中 2 例で治験実施計画書に規定した DLT が発現したとき
2) ある用量群の 3 例中 1 例に DLT が発現した場合、当該群に最大 3 例を追加することとし、さらに 1 例で DLT が発現したとき（DLT が計 2 例に発現）

有効性：

固形がん患者では固形がんの治療効果判定規準（RECIST）を用い、リンパ腫患者では WHO 規準を用い腫瘍縮小効果［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）又は進行（PD）］を評価した。CR／PR 例については 4 週間後に、治療効果を再評価した。

(15) 統計解析

統計解析は統計解析ソフト SAS 9.13 を用い実施した。定量的パラメータについて、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値などの記述統計量を算出した。カテゴリー変数は被験者数及び割合で要約した。

本治験においては、要約統計量で各群の被験者数及び被験者総数を記述し、さらに人口統計学的データを含めた。また、組み入れられた被験者すべてのベースライン時の Grade を要約した。投与開始前に脱落又は死亡した被験者及び必要な安全性の観察及び評価を完了しなかった被験者は、別途評価した。また、投与量、投与量の変更又は投与の延期、治療の過程を記述した。

安全性の変数：本変数では各フォローアップ中に得た各群の臨床検査データを記述した。記述パラメータ又は統計量には、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値が含まれ、さらに臨床検査基準値に基づき「正常」及び「異常」に分類した。体重、心拍数及び心電図について、統計を行った。有害事象（AE）について、発現頻度及び発現割合を一覧表に示した。

本薬が 1 回以上投与された被験者を対象に、安全性評価を行った。本薬が 3 週間以上投与された被験者を対象に MTD を評価した。累積投与量、平均 1 日用量及び治療サイクル数などを要約

した。

DLT、治験の中止に至った AE、重篤な AE、本薬との関連性（因果関係）を問わない本薬投与中止後 28 日以内の死亡及び本薬との関連性のある（因果関係の否定できない）本薬投与中止後 28 日以降の死亡について要約した。

各群と全被験者に対して、ベースライン時の Grade 及び本薬投与後の最大値を用いて、臨床検査データから被験者数及び割合を示すシフトテーブルを作成した。臨床検査値が本薬投与後に Grade 0 から Grade 3 もしくは 4 又は Grade 1 から Grade 4 に変化した場合、重大な臨床検査値の変化と定義した。各群及び全被験者数について、重大な臨床検査値の変化があった被験者数及び割合を表に示した。

2.7.6.4.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

進行性の再発又は難治性悪性リンパ腫及び多種の固形がんの合計 31 例が、本治験に登録された。リンパ腫はいずれも IV 期であったが、その他の固形がんは遠隔転移例であった。すべての被験者は本治験参加前の切除術又は化学療法では効果が認められなかった。31 例中 25 例が安全性の評価を完了し、DLT 及び MTD の評価対象とした。残りの 6 例のうち 2 例は治験実施計画書に規定された投薬が未完了、1 例は同意を撤回、3 例は本治験実施中に補助的な抗がん剤の使用又は治験実施計画書に規定された服薬指示を遵守しておらず、治験実施計画書からの逸脱と判断し、これら 6 例を MTD 評価対象から除外した。Fibonacci 変法の用量漸増計画に基づき、2 種の投与レジメン（BIW 及び TIW）を設定した。BIW 投与レジメンでは 5 mg、10 mg、17 mg、25 mg、32.5 mg 又は 50 mg の 6 用量、TIW 投与レジメンでは 32.5 mg 又は 50 mg の 2 用量を投与した。

(2) 安全性の結果

BIW 投与（1 回用量 5 mg～50 mg）の 6 群では、低用量群（25 mg 未満）の本薬と関連性のある有害事象は主として Grade 1 の疲労及び Grade 1 の骨髄抑制であった。25 mg 群、32.5 mg 群及び 50 mg 群では Grade 1 の疲労、Grade 1 の食欲不振、鼓腸、悪心、嘔吐、下痢及びその他の症状が複数の被験者に発現し、胸苦しさ、動悸及び咳嗽などの不快感は 1 例のみに発現した。50 mg 群の 2 例では Grade 2 の白血球減少症又はヘモグロビン減少及び Grade 1 の血小板減少症が発現し、このうち 1 例に Week 4 で Grade 3 の白血球減少症、Grade 3 の好中球減少症及び Grade 2 の血小板減少症が発現したが、これらの被験者の状態は本薬投与の中止により 2 週間以内に回復した。さらに、50 mg 群の 1 例で、心電図 T 波のわずかな変化が認められたが、心筋逸脱酵素のパターンに変化は認められなかった。また、これら 6 群で DLT は認められなかった。

32.5 mg TIW 群の 7 例の多くに Grade 1 から Grade 2 の消化管障害及び Grade 1 から Grade 3 の骨髄抑制（毒性）が発現した。このうち 1 例で Grade 2 の悪心が発現し、3 例で Grade 2～3 の可逆性の白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症が発現し、1 例で心電図 ST 部のわずかな変化が発現した。50 mg 群の最初の 2 例では、Week 2～3 に、1 例で Grade 3 の下痢が、もう 1 例で Grade 3 の嘔吐が発現し、DLT と判定された。各種の用量群で、本薬投与後の臨床検査値の重大な変化は認められなかった。

50 mg TIW 群の最初の 2 例で、Grade 3 の下痢が 1 例、さらに Grade 3 の嘔吐が 1 例発現し DLT と判定されことから、MTD の基準に基づき、本薬 TIW 投与の MTD は 50 mg と決定した。

(3) 有効性の結果

固形がんの治療効果判定規準及び WHO 規準（悪性リンパ腫）に基づいて、本薬の予備的な有効性をベースライン時で測定可能病変を有する 25 例で評価した。1 コースの治療の終了後で、5 例が PR［非ホジキンリンパ腫（NHL）4 例、顎下腺の腺様嚢胞癌 1 例］、11 例が SD 及び 9 例が PD であった。PR が認められた被験者のうち 4 例が NHL 患者であり、本治験に組み入れられた NHL の評価可能例 8 例の 50%であった。PR が認められた NHL の 4 例は、すべて T 細胞 NHL 患者であり、本治験に組み入れられた T 細胞 NHL の評価可能例 5 例の 80%であった。このうち皮膚 T 細胞 NHL 1 例では、5 サイクルの治療中 133 日間の奏効期間が認められた。T 細胞 NHL のもう 1 例では、4 コースの治療中 126 日間の奏効期間が認められた。

また、本薬は B 細胞 NHL、進行性の顎下腺の腺様嚢胞癌、肉腫、乳癌、子宮内膜癌及び肺癌にも有効性を示し、腫瘍病変の安定性を長期間にわたり維持した。

2.7.6.4.1.3 結論

本治験では、DLT は本薬と関連性のある消化管の有害事象（嘔吐及び下痢）であった。安全用量域内［MTD 未満で、DLT の発現がない用量（1 週間の累積投与量 100 mg/週以下）］で比較的よく認められたその他の本薬と関連性のある有害事象は、Grade 1 の脱力、Grade 1 の食欲不振、Grade 1 から Grade 2 の消化管障害及び Grade 1 から Grade 3 の骨髄抑制であった。

BIW 投与レジメンと比較して、TIW 投与レジメンでは本薬と関連性のある有害事象（特に骨髄抑制）の程度及び発現頻度が高かった。これは薬物蓄積性と関連する可能性がある。

本薬の MTD は 50 mg TIW 投与であった。DLT は下痢及び嘔吐であった。

予備的な有効性を検討した結果、本薬は悪性リンパ腫（主に悪性 T 細胞リンパ腫）に有効であり、その他の固形がんについての有効性はさらに検討を要することが示された。

本治験の本薬の忍容性、PK 及び予備的有効性の結果から、第 2 相試験では 50 mg 以下で BIW 又は 32.5 mg 以下で TIW の 1 サイクル 6 週間（4 週間投与及び 2 週間休薬）の用法・用量が臨床的に推奨された。

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）

2.7.6.5.1 要約

2.7.6.5.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

再発又は難治性成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を対象とした HBI-8000 経口投与の有効性及び安全性を評価する第 2b 相非盲検単一群試験

(2) 治験責任医師

1 例以上の被験者から同意を取得した治験実施医療機関の治験責任医師 20 名

(3) 治験実施医療機関

1 例以上の被験者から同意を取得した日本の治験実施医療機関 20 施設

(4) 公表文献

該当なし

(5) 治験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2016 年 11 月 [redacted] 日

主解析のためのデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 2b 相

(7) 目的

主要目的：

本薬を週 2 回継続投与した際の有効性を判定する。

副次目的：

本薬を週 2 回継続投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は、日本人の再発又は難治性 ATL 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を評価した第 2b 相、非盲検、非無作為化、単一群試験である。本治験では、通常の食事から約 30 分後に本薬 40 mg を週 2 回、3～4 日間隔で経口投与し、進行（PD）が確認されるか、最適な支持療法の実施にかかわらず許容できない毒性が認められるまで本薬投与を継続するものとした。本治験で規定された評価の実施日程を考慮し、投与サイクルは 28 日間とした。

治療効果及び ATL の進行は、国際コンセンサス会議の基準［Tsukasaki 2009］（修正版）に準じて評価した。すべての画像データに対して独立画像判定（IRR）を実施し、IRR が評価した画像データ、皮膚病変の Severity-Weighted Assessment Tool 改訂版（mSWAT）スコア、末梢血データ（異常リンパ球数）、該当する臨床所見を含むすべての病状に関するデータに対して、独立総合効果判定委員会（IOERC）による有効性評価を実施した。主要な解析は、IOERC 及び IRR による評価に

基づいて実施した。

治験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v.4.03 に準じて重症度を判定した。許容できない毒性が発現した場合、回復するまで治験薬の投与を中断し、治験実施計画書の規定に従って、同量又は減量した上で投与を再開することとした。許容できない毒性を以下のとおりに定義した。

- 増殖因子の最適な支持的投与を受けたにもかかわらず、7 日間を超えて持続する Grade 4 の無熱性好中球減少症
- Grade 3 以上の発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染
- 臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、又は血小板輸血を要する Grade 3 以上の血小板減少症
- 最適な予防療法及び治療を受けたにもかかわらず、48 時間を超えて持続する Grade 3 以上の悪心、嘔吐、下痢又は電解質失調
- Grade 3 以上のアレルギー反応
- Grade 3 以上のその他の非血液学的 TEAE
- 治験担当医師により本薬に関連している可能性があると判定された TEAE からの回復の遅延に伴う、14 日間を超える投与延期

本項は、主解析［すべての被験者が治療終了時（EoT）評価を完了した後のカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）データを用いて実施］の結果を用いた治験総括報告書に基づいて作成した。

(9) 被験者数

計画時：

本薬投与被験者数を 22 例と設定した。

解析時：

本治験では、29 例の被験者から同意を取得し、治験に組み入れた。そのうち、6 例が組入れ基準に合致しなかったため、本薬が投与されず、23 例に本薬が投与された。これら本薬が投与されたすべての被験者を対象に解析を実施した。

(10) 診断及び主要な組入れ基準

本治験は、モガムリズマブ投与歴があるもしくはモガムリズマブ不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した、他の標準的治療法が適さない再発又は難治性 ATL を有する日本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 ATL と診断された患者
2) 評価可能病変が 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) 臓器移植を受けていない患者
6) 同種幹細胞移植を受けていない患者

7) 治験薬投与開始前 12 週間以内に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) 心臓の異常又は不整脈を有さない患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

被験薬：本薬 10 mg 錠

用量及び投与方法：本薬 40 mg（10 mg 錠を 4 錠）を通常の食事から約 30 分後に週 2 回投与することとした。投与間隔は 3～4 日とした。

バッチ番号：[redacted]

(12) 治療期間

本薬の投与は、PD 又は最適な支持療法を受けた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

有効性評価項目：

治療効果及び ATL の進行は、国際コンセンサス会議の基準［Tsukasaki 2009］（修正版）に準じて評価した。

有効性評価には、客観的奏効率（ORR）［完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）が認められた被験者の割合］、無増悪生存期間（PFS）の中央値及び奏効期間（DOR）の中央値が含まれる。

安全性評価項目：

TEAE の重症度は NCI-CTCAE v.4.03 に準じて判定した。

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図により評価した。

探索的評価項目

全生存期間（OS）に加え、病勢コントロール率（DCR）［最良総合効果判定が CR、CRu、PR 又は安定（SD）である被験者の割合］、奏効までの期間（TTR）（初回投与から PR 以上の効果が認められるまでの期間）、標的病変の総腫瘍サイズ、皮膚病変の mSWAT スコア及び異常リンパ球数のベースラインからの最大変化を評価した。

(15) 統計解析

安全性及び有効性のすべてのパラメータは、記述統計を用いて解析した。カテゴリー変数は度数分布（被験者数及び割合）を用いて要約した。連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。Time-to-event 型変数は Kaplan-Meier 法及び Kaplan-Meier 曲線の図示による中央値の推定を用いて要約した。有効性の主要評価項目の解析では、ORR は正確な二項

分布の 95%信頼区間（CI）で要約した。

有効性は、最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に解析した。FAS は、適格基準をすべて満たし、1 回以上本薬の投与を受け、投与開始後に画像評価又は臨床所見により 1 回以上有効性評価を実施した被験者と定義した。PPS は、適格基準をすべて満たし、サイクル 1 の投与を終了又は臨床的 PD を理由にサイクル 1 に本薬投与を中止した被験者と定義した。画像評価をすることなく臨床的 PD のためサイクル 1 において本薬投与を中止した被験者も PPS に含めた。

有効性の評価において、評価可能被験者として PPS が 18 例必要であった。この被験者数を確実に達成するため、20%の被験者が IOERC による有効性評価を実施できない可能性を考慮し、登録及び本薬投与被験者数を 22 例として、本薬 40 mg の週 2 回投与を開始した。本治験の目標 ORR を 30%とした。奏効率 5%超に対する両側検定を有意水準 5%で、検出力が 80%になる被験者数は 18 例である。

本薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団（SAF）とし、安全性を評価した。本薬投与開始後に発現又は悪化した有害事象である TEAE、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図の安全性データは、記述統計量及び度数分布表を用いて要約した。臨床検査値は、定量的データ及び異常値の Grade ごとに要約した。

2.7.6.5.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

本薬を投与した 23 例すべてを SAF に採用し、更に FAS 及び PPS に採用した。投与開始後、69.6%（16/23 例）が本薬投与を 1 サイクル以上完了した。データカットオフ時点ですべての被験者が治験を完了していた。すべての被験者が日本人であり、65.2%（15/23 例）が男性、34.8%（8/23 例）が女性であった。年齢の平均値は 73.4 歳（範囲：60～89 歳、中央値：72.0 歳）であった。スクリーニング時（本治験参加前の直近の病勢進行時）の ATL サブタイプは、56.5%（13/23 例）が急性型、34.8%（8/23 例）がリンパ腫型、8.7%（2/23 例）が予後不良因子を有する慢性型であった。78.3%（18/23 例）が 2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた。また、すべての被験者にモガムリズマブによる治療（単独又は併用療法）による前治療歴があり、そのうち 56.5%（13/23 例）ではモガムリズマブの治療を完了したが、43.5%（10/23 例）では不耐性のため、早期にモガムリズマブの治療を中止した。直近のがん治療終了からの日数の中央値は 89.0 日（範囲：30～496 日、平均値：131.0 日）であった。直近のがん治療の成績によって、被験者を再発（CR 又は CRu）21.7%（5/23 例）、再燃（PR 又は SD）56.5%（13/23 例）、難治性（PD）21.7%（5/23 例）の部分集団とした。

(2) 有効性の結果

1) 主要評価項目

ORR は 30.4%［7/23 例（95%CI：13.2～52.9）］であった。95%CI の下限（13.2%）はあらかじめ設定した閾値の 5%を上回っていた。

2) 副次的評価項目

ATL サブタイプ別の ORR は、急性型で 46.2%（6/13 例）、リンパ腫型で 12.5%（1/8 例）であった。一方、予後不良因子を有する慢性型の 2 例では、腫瘍効果が認められなかった。

PFS の中央値は 7.6 週間であった［73.9%（17/23 例）は PD と判定され、死亡のイベントは発生せず、26.1%（6/23 例）はイベント打ち切りであった］。

DOR の中央値は 28.1 週間であった［42.9%（3/7 例）は PD と判定され、57.1%（4/7 例）はイベント打ち切りであった）。

3) 探索的評価項目

OS の中央値は 52.7 週間であった［52.2%（12/23 例）は死亡したが、47.8%（11/23 例）は生存が確認され、イベント打ち切りであった］。

完全奏効率は 4.3%（1/23 例）であった。

DCR は 52.2%（12/23 例）であった。

客観的奏効が認められた 7 例における TTR の中央値は 13.4 週間であった。

再発又は再燃 ATL の ORR は 38.9%（7/18 例）であった。再発 ATL の ORR は 80.0%（4/5 例）、再燃 ATL の ORR は 23.1%（3/13 例）、難治性 ATL の ORR は 0%（0/5 例）であった。

節性及び節外性標的病変における腫瘍縮小効果は 30.0%（6/20 例）、皮膚病変における腫瘍縮小効果は 62.5%（5/8 例）、末梢血病変における腫瘍縮小効果は 60.0%（3/5 例）で認められた。

治験担当医師による評価に基づく ORR、PFS 及び DCR は、IOERC による評価に基づく結果と同様であった。治験担当医師による評価に基づく DOR の中央値は、IOERC の評価に基づく DOR の中央値（28.1 週間）よりも 4 週間短かった。また、治験担当医師による評価に基づく TTR の中央値は、IOERC の評価に基づく TTR の中央値（13.4 週間）よりも 7.1 週間短かった。

(3) 安全性の結果

23 例すべての被験者に TEAE が発現し、多くは血液学的 TEAE であった。

23 例すべての被験者に本薬と関連性のある TEAE が発現した。多くみられた本薬と関連性のある TEAE は、血液学的事象で、血小板数減少及び血小板減少症［それぞれ 65.2%（15/23 例）及び 13.0%（3/23 例）］、好中球数減少及び好中球減少症［それぞれ 47.8%（11/23 例）及び 4.3%（1/23 例）］、白血球数減少及び白血球減少症［それぞれ 39.1%（9/23 例）及び 4.3%（1/23 例）］、貧血及びヘモグロビン減少［それぞれ 34.8%（8/23 例）及び 4.3%（1/23 例）］、非血液学的事象で、食欲減退［34.8%（8/23 例）］及び倦怠感［30.4%（7/23 例）］であった。本薬との関連性のない TEAE は 56.5%（13/23 例）に発現し、多くみられた事象は背部痛［17.4%（4/23 例）］及び腹痛［8.7%（2/23 例）］であった。1 例に本薬と関連性のない重篤な TEAE（SAE）（急性呼吸不全）が発現した。

SAE は 7 例（30.4%）に発現した。本薬と関連性のある SAE は 6 例（26.1%）に発現し、尿路感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、動悸、血小板数減少、間質性肺疾患、好中球数減少であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。

Grade 3 以上の TEAE は 78.3%（18/23 例）の被験者に発現し、臨床検査値異常が多かった。

本薬の休薬／減量に至った TEAE は 69.6%（16/23 例）、本薬の投与中止に至った TEAE は 39.1%（9/23 例）の被験者に発現した。本薬の休薬／減量又は投与中止に至った TEAE は、すべての事象が本薬と関連性のある TEAE であり、多くみられた事象は好中球数減少及び血小板数減少であった。

注目すべき血液学的事象をグループ化した場合、「血小板減少症」が 78.3%（18/23 例）、「好中

球減少症」が 56.5%（13/23 例）、「貧血」が 39.1%（9/23 例）の被験者に発現した。その他の注目すべき事象をグループ化した場合、「感染症」が 30.4%（7/23 例）、「ウイルス再活性化を除く肝障害」が 13.0%（3/23 例）、「リンパ球減少症」及び「心臓障害」が各 8.7%（2/23 例）、「過敏症」、「間質性肺疾患」及び「ウイルス再活性化」が各 4.3%（1/23 例）の被験者に発現した。

血液学的検査及び血液生化学的検査の変動の傾向は、被験者数が少ないため特定できなかった。

バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.5.1.3 結論

本薬はモガムリズマブ投与歴を有する再発又は難治性 ATL 患者を対象に有効性を体系的に評価した初めての薬剤である。本薬 40 mg を週 2 回経口投与した際の ORR は被験者全体で 30.4%、再発又は再燃 ATL 患者では 38.9%であった。これは、レナリドミドの試験で報告された、同様の被験者集団での ORR（18%）［Ishida 2016］よりも高かった。安全性評価では、最も多く発現したのは血液学的毒性であったが、いずれも支持療法及び用量調整で管理可能であった。また、予期できない安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.5.2 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.5-1 に，治験薬と関連性のある有害事象を表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1 すべての有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	23(100.0%)
血液およびリンパ系障害	10(43.5%)
貧血	8(34.8%)
血小板減少症	3(13.0%)
好酸球増加症	1(4.3%)
発熱性好中球減少症	1(4.3%)
白血球減少症	1(4.3%)
好中球減少症	1(4.3%)
心臓障害	2(8.7%)
第一度房室ブロック	1(4.3%)
動悸	1(4.3%)
眼障害	1(4.3%)
ドライアイ	1(4.3%)
胃腸障害	9(39.1%)
下痢	6(26.1%)
腹痛	3(13.0%)
悪心	3(13.0%)
口内炎	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13(56.5%)
倦怠感	7(30.4%)
疲労	3(13.0%)
発熱	3(13.0%)
悪寒	1(4.3%)
非心臓性胸痛	1(4.3%)
末梢性浮腫	1(4.3%)
感染症および寄生虫症	7(30.4%)
細菌感染	1(4.3%)
サイトメガロウイルス感染	1(4.3%)
医療機器関連感染	1(4.3%)
麦粒腫	1(4.3%)
口腔カンジダ症	1(4.3%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(4.3%)
皮膚感染	1(4.3%)
扁桃炎	1(4.3%)
上気道感染	1(4.3%)
尿路感染	1(4.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1(4.3%)
挫傷	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
臨床検査	19(82.6%)
血小板数減少	15(65.2%)
好中球数減少	11(47.8%)
白血球数減少	9(39.1%)
体重減少	4(17.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(8.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(8.7%)
リンパ球数減少	2(8.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(4.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(4.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(4.3%)
好酸球数増加	1(4.3%)
ヘモグロビン減少	1(4.3%)
リパーゼ増加	1(4.3%)
代謝および栄養障害	13(56.5%)
食欲減退	8(34.8%)
低アルブミン血症	3(13.0%)
低ナトリウム血症	2(8.7%)
高カルシウム血症	1(4.3%)
低カリウム血症	1(4.3%)
低リン酸血症	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	7(30.4%)
背部痛	4(17.4%)
関節痛	1(4.3%)
脊椎すべり症	1(4.3%)
尺骨突き上げ症候群	1(4.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(4.3%)
腫瘍疼痛	1(4.3%)
神経系障害	9(39.1%)
味覚異常	4(17.4%)
頭痛	2(8.7%)
味覚消失	1(4.3%)
認知障害	1(4.3%)
浮動性めまい	1(4.3%)
傾眠	1(4.3%)
腎および尿路障害	1(4.3%)
尿瘻	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(17.4%)
急性呼吸不全	1(4.3%)
鼻出血	1(4.3%)
間質性肺疾患	1(4.3%)
口腔咽頭痛	1(4.3%)
皮膚および皮下組織障害	8(34.8%)
接触皮膚炎	1(4.3%)
湿疹	1(4.3%)
紅斑	1(4.3%)
多形紅斑	1(4.3%)
光線過敏性反応	1(4.3%)
そう痒症	1(4.3%)
発疹	1(4.3%)
皮膚剥脱	1(4.3%)
皮膚潰瘍	1(4.3%)
血管障害	1(4.3%)
高血圧	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

表 2.7.6.5-2 治験薬と関連性のある有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
Number of subjects with at least one related TEAE	23(100.0%)
血液およびリンパ系障害	10(43.5%)
貧血	8(34.8%)
血小板減少症	3(13.0%)
好酸球増加症	1(4.3%)
発熱性好中球減少症	1(4.3%)
白血球減少症	1(4.3%)
好中球減少症	1(4.3%)
心臓障害	2(8.7%)
第一度房室ブロック	1(4.3%)
動悸	1(4.3%)
胃腸障害	7(30.4%)
下痢	5(21.7%)
悪心	3(13.0%)
腹痛	1(4.3%)
口内炎	1(4.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10(43.5%)
倦怠感	7(30.4%)
疲労	2(8.7%)
発熱	2(8.7%)
悪寒	1(4.3%)
末梢性浮腫	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
感染症および寄生虫症	5(21.7%)
サイトメガロウイルス感染	1(4.3%)
医療機器関連感染	1(4.3%)
口腔カンジダ症	1(4.3%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(4.3%)
皮膚感染	1(4.3%)
尿路感染	1(4.3%)
臨床検査	18(78.3%)
血小板数減少	15(65.2%)
好中球数減少	11(47.8%)
白血球数減少	9(39.1%)
体重減少	4(17.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(8.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(8.7%)
リンパ球数減少	2(8.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(4.3%)
好酸球数増加	1(4.3%)
ヘモグロビン減少	1(4.3%)
リパーゼ増加	1(4.3%)
代謝および栄養障害	12(52.2%)
食欲減退	8(34.8%)
低アルブミン血症	3(13.0%)
低ナトリウム血症	2(8.7%)
低カリウム血症	1(4.3%)
低リン酸血症	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1(4.3%)
関節痛	1(4.3%)
神経系障害	7(30.4%)
味覚異常	4(17.4%)
味覚消失	1(4.3%)
頭痛	1(4.3%)
傾眠	1(4.3%)
腎および尿路障害	1(4.3%)
尿瘻	1(4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(8.7%)
鼻出血	1(4.3%)
間質性肺疾患	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=23) n (%)
皮膚および皮下組織障害	5(21.7%)
紅斑	1(4.3%)
多形紅斑	1(4.3%)
光線過敏性反応	1(4.3%)
そう痒症	1(4.3%)
発疹	1(4.3%)
皮膚潰瘍	1(4.3%)
血管障害	1(4.3%)
高血圧	1(4.3%)

Source: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-210

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

2.7.6.5.3 個別症例の詳細

2.7.6.5.3.1 安全性

本項には、重篤な有害事象が発現した 7 例の詳細情報を記載した。

略号一覧

略号	省略していない用語
ALP	alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
CHOP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), vincristine (Oncovin), and prednisone シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン（ドキソルビシン）、ビンクリスチン（オンコビン）及びプレドニゾン
CPM	Cyclophosphamide シクロホスファミド
CT	computed tomography コンピュータ断層撮影法
EPOCH	etoposide, prednisone, vincristine (Oncovin), cyclophosphamide, and hydroxydaunorubicin エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン（オンコビン）、シクロホスファミド及びヒドロキシダウノルビシン
HRCT	high-resolution computed tomography 高分解能コンピュータ断層撮影法
GDP	gemcitabine, dexamethasone, cisplatin ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン
THP-COP	Tetrahydropyranyl-adriamycin (Pirarubicin), cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), and prednisone テトラヒドロピラニルアドリアマイシン（ピラルビシン）、シクロホスファミド、ビンクリスチン（オンコビン）及びプレドニゾン
VCAP-AMP-VECP	vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin (adriamycin), and prednisone (VCAP), doxorubicin (adriamycin), ranimustine, and prednisone (AMP), and vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone (VECP) ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン（アドリアマイシン）及びプレドニゾン（VCAP）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ラニムスチン及びプレドニゾン（AMP）、及びビンデシン、エトポシド、カルボプラチン及びプレドニゾン（VECP）
WBC	white blood cell count 白血球数

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
本薬投与量：	40 mg → 30 mg → 20 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（96 回投与）
重篤な有害事象	#1：尿路感染（Grade 3；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象	#2：疲労（Grade 3）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 130）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：消失・回復（Day 158）／関連があるかもしれない
	#2：未回復（Day 400 現在）／おそらく関連あり

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプは急性型）と診断された。被験者は、季節性アレルギー（19[redacted] 年以降）、高血圧及び骨粗鬆症（20[redacted] 年以降）、狭心症及び静脈瘤（いずれも 20[redacted] 年以降）、高尿酸血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、緑内障（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、緊張性膀胱（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～：CHOP 療法 1 サイクル（最良効果：未評価）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 1 回投与（最良効果：未評価）

併用薬として、ランソプラゾール、タフルプロスト、ブリモニジン酒石酸塩（アイファガン）、レボカバスチン（リボスチン）、ドルゾラミド／チモロール（コソプト）、アシクロビル（いずれも投与日不明）、オイパロミン 370（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、インドメタシン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート）及びヘパリン類似物質（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、耐性乳酸菌（ビオフェルミン R）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、プレドニゾロン（プレドニン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベタメタゾン／クロルフェニラミン d-マレイン酸塩（セレスタミン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、レボフロキサシン（クラビット）及びオフロキサシン（タリビッド）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ウフェナマート／ジフェンヒドラミン／グリチルレチン酸／酢酸トコフェロール／塩化ベンゼトニウム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、トラセミド（ルプラック）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、スピロノラクトン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]1 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した尿検査で尿潜血が認められたが、尿蛋白は陰性であった。また、臨床検査では、白血球数は 9 × 10^9/L（正常範囲：3.3～8.6 × 10^9/L）、好中球数は 2.7 × 10^9/L（正常範囲：2.000 × 10^9/L 以上）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 53）に ECOG パフォーマンススコアは 0 から 1 に悪化した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 130）に有害事象として Grade 1 の疲労が発現したものの、本薬の投与は変更せず、他の処置もされなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）に有害事象として Grade 2 の尿路感染が発現し、38°C の発熱が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142）に尿路感染が Grade 3 に悪化したため、被験者は入院した。入院時に実施した、造影 CT スキャン、臨床検査、バイタルサイン及び血液培養により、尿路感染と確定診断された。体温は 40.3°C まで上昇し、尿潜血及び尿蛋白が認められ、白血球数は 10.10×10^9/L、好中球数は 6.161×10^9/L であった。アセトアミノフェン、メロペネム、セフトリアキソン及びソルデムが投与され（詳細を下表［Treatment medications］に記載）、本薬を休薬した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）に被験者の状態が徐々に回復し、尿路感染は Grade 1 に回復した。さらに、尿潜血及び尿蛋白はいずれも陰性となった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 148）より、本薬を 20 mg に減量し、投与を再開した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 158）に尿路感染は消失・回復し、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 387）に継続して発現していた疲労が Grade 1 から Grade 3 へ悪化したため、本薬の投与を中止した（最終投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 386）。

治験担当医師は、疲労と治験薬との因果関係をおそらく関連ありと判断し、尿路感染と治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。また、治験担当医師は、尿路感染は潜在的な基礎疾患及び高齢による免疫不全に起因している可能性にも言及していた。

得られた情報から、易感染性に関与すると考えられる好中球減少症が発現しておらず、潜在的な基礎疾患及び高齢が強い交絡因子と考えられたため、治験依頼者は尿路感染と治験薬との因果関係はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 393）に ECOG パフォーマンススコアは 1 から 2 に悪化した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 400）に新たながん治療としてレナリドミド（レブラミドカプセル）の投与を開始した。なお、新たながん治療を開始した時点で疲労は回復していなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 548）に被験者は死亡した。

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Acetaminophen	400 mg	Oral	PRN	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Meropenem	1 gm	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Soldem	500 mL	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Meropenem	1 gm	IV drip	TID	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Soldem	500 mL	IV drip	QD	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Ceftriaxone	1 gm	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Meropenem	1 gm	IV drip	QD	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection
Meropenem	1 gm	IV drip	TID	[redacted]	[redacted]	Urinary tract infection

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily; BID: twice daily; TID: three times daily; PRN: as needed.

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 回投与）
重篤な有害事象	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3；入院、臨床的に重要な事象）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	消失・回復（Day 100）／おそらく関連あり

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプは急性型）と診断された。被験者は、血小板数減少及び白血球数減少（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月以降）の病歴を有しており、本治験の対象疾患と関連する病歴として、20[redacted] 年より斑状丘疹状皮疹を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 8 回投与（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：メトトレキサート／キロサイド／プレドニン髄内投与

併用薬として、フェキソフェナジン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、キシロカイン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ポララミン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ワセリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、フィルグラスチム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロタミトン・ヒドロコルチゾン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセトアミノフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、レノグラスチム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオプロミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、セフカペン及び葛根湯（漢方）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオヘキソール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、オロパタジン及びベタメタゾン・ゲンタマイシン配合軟膏（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、乳酸ナトリウム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）に胸部 X 線検査及び CT スキャンを実施し、胸部にすりガラス陰影が認められた。治験担当医師は、間質性肺炎及びウイルス感染症を疑い、本薬を休薬した。また、当日、ECOG パフォーマンススコアは 0 から 1 に悪化した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）に有害事象として Grade 1 の発熱が発現したため、アセトアミノフェン及びセフカペンが投与された（詳細を下表［Treatment medications］に記載）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）に来院した際、39.5°C の発熱が認められた。当日、胸部 X 線検査及び CT スキャンを実施したところ、胸部にすりガラス陰影が認められたことから、治験担当医師は有害事象として Grade 3 のニューモシスチス・イロベチイ肺炎（医師報告用語はニューモシスチス肺炎）が発現したと判断した。被験者が入院したため当該事象は重篤な有害事象とされ、臨床的に重要な事象とされた。酸素飽和度が低下したため、当日より酸素吸入が開始され、入院中は生理食塩液及び乳酸ナトリウム溶液が点滴投与された。なお、当該事象に対する処置は下表（Treatment medications）に記載した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）に発熱は消失・回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）に酸素吸入を終了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）にニューモシスチス・イロベチイ肺炎は Grade 2 に回復し、被験者の状態は抗生物質投与、ステロイド投与及び酸素吸入により回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）に本薬の投与を再開できなかったため、本薬の投与を中止した（最終投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 67）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 94）に ECOG パフォーマンススコアは 1 から 0 に改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 95）に実施した CT スキャンにより、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の改善が認められ（詳細は不明）、さらに、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 100）に当該事象は消失・回復し、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）に新たながん治療としてレナリドミドの投与を開始した。

治験担当医師は、原疾患による易感染性に加えて、本薬投与後の骨髄抑制によって当該事象が発現したものと考えられるため、治験薬との因果関係をおそらく関連ありと判断した。また、本薬以外に当該事象発現に関与したと考えられる併用薬及び併用療法は認められなかった。

治験依頼者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎と治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。なお、治験依頼者は原疾患である ATL を交絡因子と考えた。

被験者は、病勢進行後の観察期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 369）に死亡した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Result	Reference Range
Baseline	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	186	158 to 348
Study Day 1, predose		WBC count	10^9/L	3.23	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.615	2.000* to -
Study Day 37	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	75	158 to 348
		WBC count	10^9/L	2.43	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.215	2.000* to -
Study Day 50	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	13	158 to 348
		Neutrophil count	10^9/L	0.250	2.000* to -
		WBC count	10^9/L	1.47	3.3 to 8.6
Study Day 52	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	29	158 to 348
		WBC count	10^9/L	1.81	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.195	2.000* to -
Study Day 57	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	80	158 to 348
		WBC count	10^9/L	2.4	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.248	2.000* to -
Study Day 59	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	106	158 to 348
		WBC count	10^9/L	3.16	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	2.149	2.000* to -
Study Day 71	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	1.7	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.173	2.000* to -
		Platelet count	10^9/L	47	158 to 348
Study Day 73	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	3.16	3.3 to 8.6
		CRP	mg/dL	5.72	0 to 0.14
		Neutrophil count	10^9/L	2.212	2.000* to -
Study Day 75	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	2.54	3.3 to 8.6
		CRP	mg/dL	11.33	0 to 0.14
		Neutrophil count	10^9/L	2.083	2.000* to -
		Platelet count	10^9/L	58	158 to 348
Study Day 78	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	81	158 to 348
		CRP	mg/dL	1.88	0 to 0.14
Study Day 80	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	2.22	3.3 to 8.6
		CRP	mg/dL	0.55	0 to 0.14
Study Day 85	[redacted] 20[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	1.459	2.000* to -
		WBC count	10^9/L	2.28	3.3 to 8.6
Study Day 94	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	1.99	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.353	2.000* to -
Study Day 99	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	2.34	3.3 to 8.6
		Neutrophil count	10^9/L	1.521	2.000* to -

Abbreviations: CRP: c reactive protein; WBC: white blood cell.
Note - *Japan Clinical Oncology Group common reference range is used when reference ranges are not available from site.

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Acetaminophen	400 mg	Oral	PRN	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Cefcapene	100 mg	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	160 mg	Oral	Once	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Caspofungin	70 mg	IV	Once	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Piperacillin/ tazobactam	4.5 g	IV	TID	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Caspofungin	50 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	160 mg	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	320 mg	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	80 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Methylprednisolone	250 mg	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	80 mg	Oral	Once	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	80 mg	Oral	BID	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	40 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	30 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	20 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	10 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	5 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia

Abbreviations: BID: twice daily; IV: intravenous; QD: once daily; TID: three times daily; PRN: as needed

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	1
本薬投与量：	40 mg → 30 mg → 20 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 回投与）
重篤な有害事象	動悸（Grade 1；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	未回復（Day 115 現在）／関連があるかもしれない

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプは急性型）と診断された。被験者は、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、末梢性ニューロパチー（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、骨粗鬆症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、複合性局所疼痛症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 6 回投与（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）4 サイクル（最良効果：CR）

併用薬として、フィルグラスチム、リマプロストアルファデックス、アスパラギン酸カルシウム（アスパラ-CA 錠）、エルデカルシトール（エディロール）及びエスタゾラム（いずれも開始日不明）、ロキソプロフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、フィルグラスチム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオパミドール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、スコポラミン、ジアゼパム及びフルニトラゼパム（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。治験実施計画書で規定された QTc 検討用に投与前及び投与後 3.5 時間に実施した心電図検査、さらに一般的な安全性確認のために実施した心電図検査の結果を下表（ECG data）に記載した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に有害事象として Grade 1 の動悸が発現した（心拍数及び血圧は不明）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 7）に動悸のため入院したことから、当該事象は重篤な有害事象とされたものの、本薬投与は変更せず、他の処置もされなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）に被験者は退院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）の血圧は 151/78 mmHg、心拍数は 106 bpm であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 108）に被験者が他の治療を希望したため同意が撤回され、治験を中止した（最終投与日： Day 80* ）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 115）に新たながん治療としてレナリドミドの投与を開始した。なお、新たながん治療を開始した時点で動悸は回復していなかった。

時間的関係に妥当性が認められたため、治験依頼者は動悸と治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。さらに、当該事象は治験薬概要書及び本薬の安全性プロファイルから予測可能であった。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

ECG data

Study Day	Sample Date	ECG Parameters	Units	Result	Reference Range
Baseline	[redacted] 20[redacted]	PR interval	msec	150.7	NA
Study Day 1		QRS duration	msec	89	NA
predose		QT interval	msec	382.7	NA
		QTcB interval	msec	446.7	NA
		QTcF interval	msec	424.3	NA
		Pulse rate	bpm	82	NA
		BP	mmHg	133/81	NA
Study Day 1	[redacted] 20[redacted]	PR interval	msec	156.3	NA
3.5 hours		QRS duration	msec	87.7	NA
postdose		QT interval	msec	395	NA
		QTcB interval	msec	434	NA
		QTcF interval	msec	420.7	NA
Study Day 14	[redacted] 20[redacted]	Pulse rate	bpm	106	NA
		BP	mmHg	151/78	NA
Study Day 38	[redacted] 20[redacted]	PR interval	msec	137.3	NA
predose		QRS duration	msec	86.3	NA
		QT interval	msec	382.7	NA
		QTcB interval	msec	439.7	NA
		QTcF interval	msec	420	NA
Study Day 38	[redacted] 20[redacted]	PR interval	msec	143.3	NA
3.5 hours		QRS duration	msec	84	NA
postdose		QT interval	msec	369.3	NA
		QTcB interval	msec	431.3	NA
		QTcF interval	msec	409.7	NA

Abbreviations: BP: blood pressure; bpm: beats per minute; msec: millisecond; NA: not available

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	8[redacted]歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	1
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（9 回投与）
重篤な有害事象	血小板数減少（Grade 4；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	消失・回復（Day 72）／おそらく関連あり

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプはリンパ腫型）と診断された。被験者は、痔核（19[redacted] 年以降）、僧帽弁閉鎖不全症（19[redacted] 年以降）、副鼻腔炎（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、薬疹（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の病歴を有し、本治験の対象疾患と関連する病歴として、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より喉頭痛を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：EPOCH（-CPM）療法 3 サイクル（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 1 回投与（最良効果：PR）

併用薬として、アムロジピン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エスゾピクロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、デキサメタゾン（デキサルチン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アムホテリシン B（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アゾセミド（ダイアート）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ドンペリドン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセトアミノフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、プレドニゾン（プレドニン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リドカイン（キシロカイン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヘパリン類似物質（ヒルドイド）クリーム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヒドロコルチゾン（サクシゾン）クリーム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロベタゾール（デルモベート軟膏）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、オリーブオイル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、プレガバリン（リリカ）及びリマプロスト（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヒアルロン酸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、トラネキサム酸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リルマザホン及びイトラコナゾール（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ユビデカレノン、イソニアジド（イスコチン）及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジフロラゾン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロキソプロフェン、レボセチリジン（ザイザル）、フェブキソスタット（フェブリク）及びラベプラゾール（いずれも投与日不明）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した臨床検査で血小板数は 199 × 10^9/L（正常範囲：158～348 × 10^9/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月 1[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に有害事象として Grade 1 の血小板数減少（151 × 10^9/L）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）に Grade 4（24 × 10^9/L）に悪化したため、本薬を休薬した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）に濃厚血小板を 10 単位輸血され、当該事象は Grade 2（51 × 10^9/L）に改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に当該事象は再び Grade 3（32 × 10^9/L）に悪化したものの、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）に Grade 2（70 × 10^9/L）に改善し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）には消失・回

復（160 × 10^9/L）した。当日より本薬を 30 mg に減量し、投与を再開した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 36）に、新たな有害事象として Grade 1 の血小板数減少（124 × 10^9/L）が再度発現した。血液検査を実施したところ、軽度の汎血球減少が認められた。20■ 年■ 月■ 日（Day 43）に血小板数減少が Grade 3（39 × 10^9/L）に悪化し、被験者は入院した。本薬を再度休薬した。20■ 年■ 月■ 日（Day 45）に、血小板数減少は Grade 4（24 × 10^9/L）に悪化し、入院が延長された。濃厚血小板を 10 単位輸血したものの、被験者の希望により入院を継続した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 50）に当該事象は Grade 1（109 × 10^9/L）に改善したが、被験者が同意を撤回したため、当日に本薬の投与を中止した（最終投与日：20■ 年■月 25 日、Day 39）。20■ 年■ 月■ 日（Day 53）に血小板数は正常範囲（157 × 10^9/L）に回復し、全身状態も改善したため、20■ 年■ 月■ 日（Day 55）に被験者は退院した。

20■ 年 6 月■ 日（Day 72）に当該事象は消失・回復した（血小板数：197 × 10^9/L）が、ECOG パフォーマンススコアは 1 から 2 に悪化した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 324）に新たながん治療としてモガムリズマブの投与を開始した。20■ 年■ 月■ 日（Day 476）に被験者は死亡した。

治験依頼者は 2 回目の血小板数減少と治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。原疾患及び併用薬が交絡因子である可能性は排除できなかった。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Result	Reference Range
Baseline	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	199	158 to 348
Study Day 1 predose					
Study Day 8	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	151	158 to 348
Study Day 11	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	106	158 to 348
Study Day 16	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	24	158 to 348
Study Day 19	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	51	158 to 348
Study Day 22	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	32	158 to 348
Study Day 25	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	70	158 to 348
Study Day 29	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	160	158 to 348
Study Day 32	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	194	158 to 348
Study Day 36	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	124	158 to 348
Study Day 39	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	78	158 to 348
Study Day 43	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	39	158 to 348
Study Day 45	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	24	158 to 348
Study Day 50	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	109	158 to 348
Study Day 53	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	157	158 to 348
Study Day 64	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	131	158 to 348
Study Day 72	■■■■ 20■	Platelet count	10^9/L	197	158 to 348

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	1
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（4 回投与）
重篤な有害事象	#1：急性呼吸不全（Grade 4；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象	#2：血小板減少症（Grade 4）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：消失・回復（Day 26）／関連なし
	#2：未回復（Day 34 現在）／おそらく関連あり

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプはリンパ腫型）と診断された。被験者は、甲状腺癌（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年以降）、高血圧（20[redacted] 年以降）及び糖尿病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：THP-COP 療法 8 サイクル（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 9 回投与（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GDP 療法 4 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 3 回投与（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ブレンツキシマブ 2 サイクル（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GDP 療法 3 サイクル、（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 2 回投与（最良効果：PD）

併用薬として、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（バクタ）、ラベプラゾール、イソニアジド、ピリドキサール、ブロチゾラム、アムロジピン、アルファカルシドール及びテネリグリプチン（[redacted]）、セフジトレン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日）、アズレンスルホン酸ナトリウム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロキソプロフェン及びレバミピド（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、フェブキソスタット（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、レボチロキシン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メトホルミン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、セフジトレン、クロベタゾール及びセラピナ（解熱剤）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フロセミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日以降）、セフトリアキソン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アセトアミノフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ナプロキセン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、トルバプタン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した臨床検査で血小板数は 100 × 10^9/L（正常範囲：158～348 × 10^9/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に有害事象として Grade 2 の血小板減少症（57 × 10^9/L）が発現した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）に Grade 3（37 × 10^9/L）に悪化したため、本薬を休薬した。

Grade 2 の貧血治療のため、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）の 15:00～16:25 に赤血球輸血された。輸血終了直後の 17:20 に有害事象として Grade 4 の急性呼吸不全が発現したため、入院した。17:20 に測定した酸素飽和度が 77%～82%であったため、17:20 から 2 L/min、17:30 から 8 L/min、

18:20 から 3 L/min の酸素吸入を受けた。酸素吸入開始後の 18:20 に酸素飽和度は 95%に改善し、血液ガス分析では pH 7.492、二酸化炭素分圧 25.2 mmHg であった。治験担当医師は、輸血関連呼吸困難及び輸血関連循環負荷により急性呼吸不全が発現したと考えた。当該事象に対するその他の処置を下表（Treatment medications）に記載した。本薬の投与は変更されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）、3 L/min の酸素吸入後の酸素飽和度は 98%であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）に呼吸音は正常であり、急性呼吸不全は消失・回復したため、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）に血小板減少症は Grade 4（11 × 10^9/L）に悪化したため、当日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）に各 10 単位の濃厚血小板を輸血された。当該事象により本薬の投与を中止し（最終投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 11）、治験担当医師は当該疾患の悪化により治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に ECOG パフォーマンススコアは 1 から 3 に悪化し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）に被験者は死亡した。なお、血小板減少症は死亡時（治験終了時）まで継続していた。

治験依頼者は急性呼吸不全と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Result	Reference Range
Baseline Study Day 1 predose	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	100	158 to 348
		WBC count	10^9/L	13.20	3.3 to 8.6
Study Day 8	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	57	158 to 348
Study Day 15	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	37	158 to 348
Study Day 24	[redacted] 20[redacted]	WBC count	10^9/L	14.20	3.3 to 8.6
Study Day 26	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	11	158 to 348
		WBC count	10^9/L	14.10	3.3 to 8.6
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	10	158 to 348
		WBC count	10^9/L	22.50	3.3 to 8.6

Abbreviations: WBC: white blood cell.

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Adrenaline	0.5 mg	IM	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Acute respiratory failure
Furosemide	20 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Acute respiratory failure
D-chlorpheniramine	5 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Acute respiratory failure
Methylprednisolone	1000 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Acute respiratory failure
Hydrocortisone	300 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Acute respiratory failure
Hydrocortisone	100 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Prophylaxis
D-chlorpheniramine	5 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Prophylaxis
Blood transfusion, RBC concentrated				[redacted] 20	[redacted] 20	Anemia
Blood transfusion, platelet concentrated	10 units	-	-	[redacted] 20	[redacted] 20	Thrombocytopenia
Blood transfusion, platelet concentrated	10 units	-	-	[redacted] 20	[redacted] 20	Thrombocytopenia

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily; IM: intramuscular; RBC: red blood cells.

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（6 回投与）
重篤な有害事象	間質性肺疾患（Grade 4；生命を脅かす、入院、臨床的に重要な事象）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	消失・回復（Day 74）／おそらく関連あり、明らかに関連あり

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプは急性型）と診断された。被験者は、本治験の対象疾患と関連する病歴として背部痛（発現日不明）を有していたが、その他、合併症は認められなかった。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）3 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 6 回投与（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：THP-COP 療法 1 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、インフルエンザヘマグルチニンワクチン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ファロペネム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、尿素（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ケトコナゾール（投与日不明）、酪酸菌（ミヤ BM）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した臨床検査で、白血球数は 3.65 × 10^9/L（正常範囲：3.9～9.8 × 10^9/L）、好中球数は 1.825 × 10^9/L（正常範囲：1.5～7.0 × 10^9/L）、血小板数は 264 × 10^9/L（正常範囲：131～362 × 10^9/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に血清ナトリウムが 128 mmol/L（正常範囲：137～145 mmol/L）に低下したことから、治験担当医師は有害事象として Grade 3 の無症候性低ナトリウム血症と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に有害事象として Grade 4 の好中球数減少（好中球数：0.446 × 10^9/L）、Grade 1 の血小板数減少（血小板数：125 × 10^9/L）及び Grade 3 の白血球数減少（白血球数：1.65 × 10^9/L）が発現し、ECOG パフォーマンススコアは 0 から 1 に悪化した。好中球数減少のため、本薬は休薬され、再開されなかった（最終投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 26）。なお、被験者にはフィルグラスチムが投与された（下表［Treatment medications］参照）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）に有害事象として Grade 1 の発熱（体温不明）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）に体温が 38°C を超えたため、アセトアミノフェンを投与された（下表［Treatment medications］参照）。当該事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）に消失・回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）に被験者は体調不良を訴えた。

20■ 年■ 月■ 日（Day 36）に労作性呼吸困難が発現し、入院した。当該被験者では、20■ 年■ 月■ 日（Day 35）から Grade 3 の間質性肺疾患が発現したと診断された。また、当該事象は入院が必要なこと、生命を脅かし、臨床的に重要な事象であることから、重篤な有害事象とされた。酸素飽和度は95%、C-反応性蛋白は13.53（単位及び正常範囲不明）と高く、好中球数は2.04 × 10^9/L、白血球数は 3.4 × 10^9/L であり、胸部 X 線検査で肺の左中央部に浸潤影が認められた。脱水が発現し、低ナトリウム血症は Grade 4 に悪化した（血清ナトリウム：119 mmol/L）。脱水改善のために補液が投与され、細菌感染が疑われたので抗生物質が投与された。当日の酸素飽和度は 98%に改善し、体温は 37.7℃ であった。また、有害事象の好中球数減少及び白血球数減少は消失・回復した。なお、間質性肺疾患のマーカー及び気管支肺胞洗浄検査は実施されなかった。また、β-D グルカン測定及びサイトメガロウイルス、レジオネラ、クラミジア、百日咳、血液培養（詳細不明）、喀痰培養（詳細不明）などの感染症に関連すると考えられる検査を実施したが（いずれも実施日不明）、いずれも陰性であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 38）に実施した胸部 X 線検査から、間質性肺疾患が Grade 4 に悪化したことが確認された。被験者は呼吸困難も悪化したため、酸素吸入を受け、内頸部にカテーテルが挿入された。間質性肺疾患の悪化により本薬の投与が中止され、治験も中止された。なお、血小板数減少は当日に消失・回復した。

肺機能が悪化した時点（検査日不明）に実施した高分析能 CT（HRCT）スキャンで、肺の両側に胸水を伴う間質性肺疾患と一致する所見が認められた。また、血液培養、感染症検査のための喀痰培養、血液検査及び血液ガス分析（いずれも検査日不明）の結果から、間質性肺疾患と確定診断された（詳細不明）。

20■ 年■ 月■ 日（Day 39）に集中治療室に移動し、挿管された。なお、有害事象の血小板数減少は、当日は Grade 2（71 × 10^9/L）であり、20■ 年■ 月■ 日（Day 42）には Grade 1（92 × 10^9/L）に改善した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 43）に被験者の呼吸状態は改善し、20■ 年■ 月■ 日（Day 44）に抜管され、20■ 年■ 月■ 日（Day 46）に集中治療室から退室した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 49）に実施した胸部 CT スキャンで、肺の両側性すりガラス陰影の劇的な改善及び胸水の減少が確認されたため、酸素吸入を終了した。

被験者は、20■ 年■ 月■ 日（Day 36）～20■ 年■ 月■ 日（Day 52）に酢酸リンゲル液、ブドウ糖・塩化ナトリウム・乳酸ナトリウム（ソルデム）及びアミノ酸・ブドウ糖・電解質・ビタミン B1（B 液）で静脈内水分補給された。間質性肺疾患に対するその他の処置を下表（Treatment medications）に記載した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 52）に血小板数減少は消失・回復した（136 × 10^9/L）。20■ 年■ 月■ 日（Day 56）に有害事象として Grade 2 の白血球数減少（2.77 × 10^9/L）が発現し、20■ 年■ 月■ 日（Day 59）に消失・回復した（3.27 × 10^9/L）。また、20■ 年■ 月■ 日（Day 59）には低ナトリウム血症も消失・回復（血清ナトリウム：135 mmol/L）したが、被験者の ECOG パフォーマンススコアは 1 から 2 に悪化した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 74）に間質性肺疾患は消失・回復し、被験者は退院した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 90）に新たながん治療として放射線療法を開始した。

治験担当医師は、Grade 4 の間質性肺疾患が、本薬投与開始後に併用薬の変更なしで発現したことから、治験薬との因果関係を明らかに関連ありと判断した。感染症の可能性が否定され、HRCT スキャン結果が間質性肺疾患であることを示し、ステロイドパルス療法に反応し、本薬以外の薬

剤が投与されなかったことに基づいて、治験担当医師は判断した。

治験依頼者は間質性肺疾患と治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。なお、治験依頼者は原疾患である ATL を交絡因子と考えた。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Result	Reference Range
Baseline	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	1.825	1.5 to 7.0
Study Day 1 predose	20[redacted]	Platelet count	10^9/L	264	131 to 362
		WBC count	10^9/L	3.65	3.9 to 9.8
Study Day 22	[redacted]	Sodium	mmol/L	128	137 to 145
	20[redacted]				
Study Day 29	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.446	1.5 to 7.0
	20[redacted]	Platelet count	10^9/L	125	131 to 362
		WBC count	10^9/L	1.65	3.9 to 9.8
Study Day 36	[redacted]	CRP	NR	13.53	NR
	20[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	2.04	1.5 to 7.0
		WBC count	10^9/L	3.4	3.9 to 9.8
		Sodium	mmol/L	119	137 to 145
Study Day 39	[redacted]	Platelet count	10^9/L	71	131 to 362
	20[redacted]				
Study Day 42	[redacted]	Platelet count	10^9/L	92	131 to 362
	20[redacted]				
Study Day 52	[redacted]	Platelet count	10^9/L	136	131 to 362
	20[redacted]				
Study Day 56	[redacted]	WBC count	10^9/L	2.77	3.9 to 9.8
	20[redacted]				
Study Day 59	[redacted]	WBC count	10^9/L	3.27	3.9 to 9.8
	20[redacted]	Sodium	mmol/L	135	137 to 145

Abbreviations: CRP: c-reactive protein; NR: not reported.

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Filgrastim	75 µg	SC	Once	[redacted]	[redacted]	Neutrophil count decreased
Acetaminophen	200 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Piperacillin/ Tazobactam	4.5 g	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Dequalinium	0.25 mg	Buccal	PRN	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Micafungin	150 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Ganciclovir	2.5 mL	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Minocycline	100 mg	Oral	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Tetracycline	200 mg	Oral	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Solacet F	500 mL	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Solacet F	500 mL	IV	TID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Piperacillin/ Tazobactam	4.5 g	IV	TID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Furosemide	20 mg	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Ciprofloxacin	300 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Indomethacin	70 mg	Perc.	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Ciprofloxacin	300 mg	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Famotidine	20 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Famotidine	20 mg	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Midazolam	06 amp	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Propofol	02 amp	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Propofol	05 amp	IV	Once	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Propofol	02 amp	IV	Once	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Dexmedetomidine	01 amp	IV	Once	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Mosapride	05 mg	NG	TID	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis
Metronidazole	500 mg	NG	TID	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis
Hydroxyzine	25 mg	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Piperacillin/ Tazobactam	4.5 g	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Meropenem	0.5 g	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Metoclopramide	10 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Famotidine	20 mg	NG	BID	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Fluconazole	100 mg	NG	QD	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis
Meropenem	0.5 g	IV	TID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Meropenem	0.5 g	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Fluconazole	100 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis
Mosapride	05 mg	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis
Famotidine	20 mg	Oral	BID	[redacted]	[redacted]	Prophylaxis
Methylprednisolone	250 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Methylprednisolone	1000 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Methylprednisolone	500 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Methylprednisolone	250 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Methylprednisolone	125 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Methylprednisolone	80 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Methylprednisolone	40 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Prednisolone	10 mg	Oral	BID	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Prednisolone	10 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease
Prednisolone	05 mg	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Interstitial lung disease

Abbreviations: Amp: ampoule; BID: twice daily; IV: intravenous; QD: once daily; SC: subcutaneous; TID: three times daily; PRN: as needed; Perc: percutaneous; NG: nasogastric.

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（6 回投与）
重篤な有害事象	#1：好中球数減少（Grade 3；入院、臨床的に重要な事象）
	#2：血小板数減少（Grade 3；入院、臨床的に重要な事象）
治験薬投与中止に至った有害事象	#3：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）
	#4：血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）
	#3：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）
	#4：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：消失・回復（Day 43）／おそらく関連あり
	#2：消失・回復（Day 29）／おそらく関連あり
	#3：未回復（Day 59 現在）／おそらく関連あり
	#4：未回復（Day 59 現在）／おそらく関連あり

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の ATL（サブタイプは急性型）と診断された。被験者は、慢性副鼻腔炎（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、ドライアイ及び胃食道逆流性疾患（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、慢性中耳炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、発疹（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、皮脂欠乏性湿疹（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、肝機能異常（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、外耳炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、左胸壁結節（発現日不明以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）1 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）1 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 8 回投与（最良効果：CR）

併用薬として、ランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（バクタ）、レバミピド、ジクアホソルナトリウム、精製ヒアルロン酸ナトリウム（ティアバランス）及びアシクロビル（いずれも投与日不明）、ヘパリン類似物質（ヒルドイド）（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ケトコナゾール（ニトラゼン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベタメタゾン／ゲンタマイシン（リンデロン VG）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アムホテリシン B（ファンギゾン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アルギン酸硫酸ナトリウム（ビーソフテン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、イオヘキソール（イオベリン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）をそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した臨床検査で、好中球数は 2.574 × 10^9/L（正常範囲：2.000 × 10^9/L 以上）、血小板数は 177 × 10^9/L（正常範囲：130～350 × 10^9/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は 1.734 μKat/L（正常範囲：0.067～1.084 μKat/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）は 7.418 μKat/L（正常範囲：1.834～5.668 μKat/L）であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 8）に有害事象として Grade 1 の血小板数減少（115 × 10^9/L）及び Grade 2 の好中球数減少（1.131 × 10^9/L）が発現した。

20■ 年■ 月■日（Day 15）に血小板数減少は Grade 2（54 × 10^9/L）に悪化した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 18）に血小板数減少は Grade 3（32 × 10^9/L）に悪化し、好中球数減少も Grade 3（0.840 × 10^9/L）に悪化した。これらの有害事象はいずれも無症候性だったが、被験者は入院した。被験者が入院し、臨床的に重要な事象とされたことから、これらの事象は重篤な有害事象とされ、本薬は休薬された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 22）に有害事象として Grade 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.051 μKat/L）が発現したが、好中球数減少は Grade 2（1.422 × 10^9/L）に改善した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 25）に有害事象として Grade 2 の血中アルカリホスファターゼ増加（19.737 μKat/L）が発現した。また、血小板数減少は Grade 2（72 × 10^9/L）に改善したものの、本薬の休薬は継続された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 29）に血小板数減少は消失・回復（138 × 10^9/L）したものの、被験者の安全性を観察するため、入院を継続した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 31）に好中球数減少は Grade 1（1.710 × 10^9/L）に改善し、20■ 年■ 月■ 日（Day 32）より、本薬を 30 mg に減量し、投与を再開した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 36）に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加はいずれも Grade 3（5.801 μKat/L 及び 32.490 μKat/L）に悪化し、好中球数減少は Grade 2（1.424 × 10^9/L）に悪化した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加の悪化のため、本薬を再度休薬した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 43）に好中球数減少は消失・回復（2.304 × 10^9/L）し、血中アルカリホスファターゼ増加は Grade 2（27.472 μKat/L）に改善した。被験者は入院を継続し、合併症の肝機能障害の経過観察を行った。また、本薬の休薬も継続した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 50）に血中アルカリホスファターゼ増加は再度 Grade 3（29.739 μKat/L）に悪化した。治験実施計画書では ALP 及び GGT が 2 週間以内に Grade 1 に改善しない場合は本薬の投与を中止することと規定されていた。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が継続していたため、本薬の投与を中止（最終投与日：20■ 年■ 月■ 日、Day 32）した。これらの事象に対する処置として、20■ 年■ 月■ 日（Day 44）～20■ 年■ 月■ 日（Day 51）にグリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・DL-メチオニン（グリチロン）2 錠を 1 日 3 回経口投与した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 53）に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は Grade 2（5.201 μKat/L）に改善し（治験担当医師の報告では Grade 1）、20■ 年■ 月■ 日（Day 56）にアルカリホスファターゼ増加も Gradc 2（24.372 μKat/L）に改善した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 64）に ALP 及び GGT が改善（検査値は不明）したため、20■ 年■ 月■ 日（Day 67）に被験者は退院し、今後は外来で経過を観察することとした。

20■ 年■ 月■ 日（Day 81）に血中アルカリホスファターゼ増加は消失・回復し、20■ 年■ 月■ 日（Day 102）に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加も消失・回復した（検査値は不明）。

治験依頼者は血小板数減少及び好中球数減少と治験薬との因果関係を、いずれもおそらく関連ありと判断した。なお、治験依頼者は原疾患を交絡因子と考えた。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Result	Reference Range
Baseline Study Day 1 predose	[redacted] 20[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	2.574	2.000* to -
		Platelet count	10^9/L	177	130 to 350
		ALP	µKat/L	7.418	1.834 to 5.668
		GGT	µKat/L	1.734	0.067 to 1.084
Study Day 8	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	115	130 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.131	2.000* to -
Study Day 15	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	54	130 to 350
Study Day 18	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	32	130 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.840	2.000* to -
Study Day 22	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	25	130 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.422	2.000* to -
		GGT	µKat/L	3.051	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	11.369	1.834 to 5.668
Study Day 25	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	72	130 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.386	2.000* to -
		GGT	µKat/L	3.734	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	19.737	1.834 to 5.668
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	138	130 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.404	2.000* to -
Study Day 31	[redacted] 20[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	1.710	2.000* to -
		GGT	µKat/L	4.684	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	24.655	1.834 to 5.668
Study Day 36	[redacted] 20[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	1.424	2.000* to -
		GGT	µKat/L	5.801	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	32.490	1.834 to 5.668
Study Day 43	[redacted] 20[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	2.304	2.000* to -
		GGT	µKat/L	5.568	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	27.472	1.834 to 5.668
Study Day 50	[redacted] 20[redacted]	GGT	µKat/L	5.501	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	29.739	1.834 to 5.668
Study Day 53	[redacted] 20[redacted]	GGT	µKat/L	5.201	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	29.072	1.834 to 5.668
Study Day 56	[redacted] 20[redacted]	GGT	µKat/L	4.701	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	24.372	1.834 to 5.668
Study Day 59	[redacted] 20[redacted]	GGT	µKat/L	5.068	0.067 to 1.084
		ALP	µKat/L	24.988	1.834 to 5.668

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; GGT: gamma-glutamyltransferase.
*Japan Clinical Oncology Group common reference range is used when reference ranges are not available from site.

2.7.6.5.3.2 有効性

本項には、IOERC 評価による最良総合効果判定が CR、PR 又は SD であった 12 例における有効性に関する詳細情報を記載した。

これらの詳細情報は、以下の例外を除いて、解析で作成されたリスト（治験総括報告書の付録 16.2 参照）に基づいて記載した。

- モガムリズマブ投与歴の記載単位：治験総括報告書の Listing 16.2.4.4 では過去のすべての化学療法の単位は「サイクル」として記載されているが、本項ではモガムリズマブ投与歴の単位を「投与回数」とした。これは、eCRF がコース数、サイクル数、投与回数を区別できる仕様ではなかったこと、及びモガムリズマブの投与歴は一般的にサイクル数ではなく投与回数で計測されるためである。
- EoT 評価時に IRR により評価された節性及び節外性非標的病変並びにすべての新規病変：これらの元データは、BioClinica 社の CRF 外データ（臨床データベースに保管）である。Data Transfer Specifications（トライアルマスターファイルに保管）は、BioClinica 社によって文書化されたもので、評価データの BioREAD への取込み及び SAS データセットとしての IQVIA への転送について要約されている。解析時に、データのリストは作成されなかったが、転送データの Excel コピーが作成され、リクエストに応じて利用できる。

略号一覧

略号	省略していない用語
CHOP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), vincristine (Oncovin), and prednisone シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン（ドキソルビシン）、ビンクリスチン（オンコビン）及びプレドニゾン
CPM	cyclophosphamide シクロホスファミド
EPOCH	etoposide, prednisone, vincristine (Oncovin), cyclophosphamide, and hydroxydaunorubicin エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン（オンコビン）、シクロホスファミド及びヒドロキシダウノルビシン
EPOCH (-CPM)	etoposide, prednisone, vincristine (Oncovin), and hydroxydaunorubicin エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン（オンコビン）及びヒドロキシダウノルビシン
GDP	gemcitabine, dexamethasone, cisplatin ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン
LSG15	vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin (adriamycin), and prednisone (VCAP), doxorubicin (adriamycin), ranimustine, and prednisone (AMP), and vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone (VECP) + methotrexate and prednisone ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン（アドリアマイシン）及びプレドニゾン（VCAP）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ラニムスチン及びプレドニゾン（AMP）、及びビンデシン、エトポシド、カルボプラチン及びプレドニゾン（VECP）+メトトレキサート及びプレドニゾン
PVP	cisplatin/etoposide シスプラチン／エトポシド
THP-COP	tetrahydropyranyl-adriamycin (Pirarubicin), cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), and prednisone テトラヒドロピラニルアドリアマイシン（ピラルビシン）、シクロホスファミド、ビンクリスチン（オンコビン）及びプレドニゾン
VCAP-AMP-VECP	vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin (adriamycin), and prednisone (VCAP), doxorubicin (adriamycin), ranimustine, and prednisone (AMP), and vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone (VECP) ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン（アドリアマイシン）及びプレドニゾン（VCAP）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ラニムスチン及びプレドニゾン（AMP）、及びビンデシン、エトポシド、カルボプラチン及びプレドニゾン（VECP）

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted]歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
再発、再燃、難治性：	再燃
本薬投与量：	40 mg → 30 mg → 20 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（96 回投与）

被験者[redacted]は ATL（サブタイプは急性型）と診断され、直近では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PD となった。被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 1 サイクル（最良効果：未評価）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 1 回投与（最良効果：未評価）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が腋窩リンパ節に認められ、mSWAT スコア 7.7 の皮膚病変（治験担当医師評価）、末梢血の異常リンパ球（39%及び 4.641 × 10^9/L）も有していた。骨髄への腫瘍浸潤も認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より本薬の投与を開始した。

複数の病変における反応から判定した IOERC 評価による総合効果は、Cycle 5 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に初めて PR であり、Cycle 7 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に SD であった。その後、Cycle 9 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に再度 PR であり、Cycle 13 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで PR は維持された。病変別では、標的病変は Cycle 5 の Day 1 及び Cycle 9 の Day 1 から Cycle 13 の Day 1 に CR であった。末梢血は Cycle 2 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Cycle 5 の Day 1 から Cycle 9 の Day 1 に PR であり、さらに Cycle 11 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Cycle 13 の Day 1 に CR であった。皮膚病変は Cycle 2 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に PR であり、EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで PR は維持された。

有害事象の発現により、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を中止した（96 回投与）。IOERC 評価による総合効果は EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に PD であり、新規病変（IRR 評価）が縦隔リンパ節に認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より新たながん治療を開始したが、本薬の最終投与の約 5 ヵ月後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は死亡した。

Response Assessment by the IOERC

Visit	Assessment Date	Target Lesions	Non-Target Lesions Nodal	Non-Target Lesions Extranodal	New Lesions	Periph. Blood	Hepatic Spleen	Skin	BM	Overall Response
C2D1	[redacted]	SD	NA	NA	No	PR	Dis.	PR	SD	SD
C3D1	[redacted]	SD	NA	NA	No	SD	Dis.	PR	SD	SD
C5D1	[redacted]	CR	NA	NA	No	PR	Dis.	PR	SD	PR
C7D1	[redacted]	SD	NA	NA	No	PR	Dis.	PR	SD	SD
C9D1	[redacted]	CR	NA	NA	No	PR	Dis.	PR	SD	PR
C11D1	[redacted]	CR	NA	NA	No	CR	Dis.	PR	SD	PR
C13D1	[redacted]	CR	NA	NA	No	CR	Dis.	PR	SD	PR
EOT	[redacted]	PD	NA	NA	Yes	PR	Dis.	PR	SD	PD

Abbreviations: BM, bone marrow; C, cycle; CR, complete response; D, day; Dis., disappearance; EOT, end of treatment; IOERC, Independent Overall Efficacy Review Committee; NA, not applicable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 in CSR of Study HBI-8000-210

Target Lesion Assessment (IRR), Skin Lesion mSWAT Score (Investigator Assessment), and

Peripheral Blood (Laboratory Report)

Visit	Assessment Date	Target Lesion: LN Axillary (Perpendicular Diameters [mm^2])	Skin Lesion: mSWAT Score	Peripheral Blood: Absolute Abnormal Lymphocyte Count (10^9/L)
Screening	[redacted]	234	7.7	4.641
C2D1	[redacted]	144	0.5 ([redacted])	2.020 ([redacted])
C3D1	[redacted]	160	0.5	2.478
C5D1	[redacted]	165	0.5	2.050
C7D1	[redacted]	153	0.5	1.648
C9D1	[redacted]	77	0.5	1.800
C11D1	[redacted]	126	0.5	0.296
C13D1	[redacted]	126	0.5	0.255
EOT	[redacted]	160 ([redacted])	1.5	0.552

Abbreviations: C, cycle; D, day; EOT, end of treatment; IRR, Independent Radiology Review; LN, lymph node; mSWAT, modified Severity-Weighted Assessment Tool.
Source: Listing 16.2.5.14, Listing 16.2.7.1, and Listing 16.2.5.4 in CSR of Study HBI-8000-210

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
再発、再燃、難治性：	再発
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 回投与）

被験者[redacted]は ATL（サブタイプは急性型）と診断され、直近では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PD となった。被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 8 回投与（最良効果：CR）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が腋窩リンパ節及び鼠径部リンパ節に認められ、mSWAT スコア 18.5 の皮膚病変（治験担当医師評価）を有していた。末梢血に異常リンパ球は認められず、骨髄への腫瘍浸潤も認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より本薬の投与を開始した。

IOERC 評価による総合効果は、Cycle 2 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Cycle 3 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に SD、EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に CR であった。皮膚病変は Cycle 2 の Day 1 に CR であり、EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで CR は維持された。新規病変（IRR 評価）は認められず、重篤な有害事象としてニューモシスチス・イロベチイ肺炎が発現したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を中止した（14 回投与）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より新たながん治療を開始したが、本薬の最終投与の約 10 ヵ月後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は死亡した。

Response Assessment by the IOERC

Visit	Assessment Date	Target Lesions	Non-Target Lesions Nodal	Non-Target Lesions Extranodal	New Lesions	Periph. Blood	Hepatic Spleen	Skin	BM	Overall Response
C2D1	[redacted] 20[redacted]	SD	NA	NA	No	NA	Dis.	CR	CR	SD
C3D1	[redacted] 20[redacted]	SD	NA	NA	No	NA	Dis.	CR	CR	SD
EOT	[redacted] 20[redacted]	CR	NA	NA	No	NA	Dis.	CR	CR	CR

Abbreviations: BM, bone marrow; C, cycle; CR, complete response; D, day; Dis., disappearance; EOT, end of treatment; IOERC, Independent Overall Efficacy Review Committee; NA, not applicable; Periph, peripheral; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 and Listing 16.2.5.3 in CSR of Study HBI-8000-210

Target Lesion Assessment (IRR) and Skin Lesion mSWAT Score (Investigator Assessment)

Visit	Assessment Date	Target Lesion: LN Axillary, LN Inguinal (Perpendicular Diameters [mm^2])	Skin Lesion: mSWAT Score
Screening	[redacted] 20[redacted]	288 ([redacted] 20[redacted])	18.5
C2D1	[redacted] 20[redacted]	236	0 ([redacted] 20[redacted])
C3D1	[redacted] 20[redacted]	256	0
EOT	[redacted] 20[redacted]	110	0

Abbreviations: C, cycle; D, day; EOT, end of treatment; IRR, Independent Radiology Review; LN, lymph node; mSWAT, modified Severity-Weighted Assessment Tool.
Source: Listing 16.2.5.14 and Listing 16.2.5.4 in CSR of Study HBI-8000-210

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳女性
ECOG パフォーマンススコア：	1
再発、再燃、難治性：	再発
本薬投与量：	40 mg → 30 mg → 20 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 回投与）

被験者[redacted] は ATL（サブタイプは急性型）と診断され、直近では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PD となった。被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 6 回投与（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）4 サイクル（最良効果：CR）

治験登録時、末梢血病変が認められ、末梢血の異常リンパ球は 44%及び 2.700×10^9/L であった。骨髄への腫瘍浸潤が認められたが、標的病変及び皮膚病変は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より本薬の投与を開始した。

末梢血の異常リンパ球数の推移に基づいた IOERC 評価による総合効果は、Cycle 2 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に PR、Cycle 3 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に SD であった。本薬の投与を継続したものの、被験者が他の治療を希望したため本薬の投与を中止した（14 回投与）。本薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、末梢血病変の進行及び肝脾腫が認められたが、新規病変は認められなかった。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日より新たながん治療を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で被験者は生存していた。

Response Assessment by the IOERC

Visit	Assessment Date	Target Lesions	Non-Target Lesions Nodal	Non-Target Lesions Extranodal	New Lesions	Periph. Blood	Hepatic Spleen	Skin	BM	Overall Response
C2D1	[redacted] 20[redacted]	NA	NA	NA	No	PR	Dis.	NA	SD	PR
C3D1	[redacted] 20[redacted]	NA	NA	NA	No	SD	Dis.	NA	SD	SD
EOT	[redacted] 20[redacted]	NA	NA	NA	No	PD	Exac.	NA	SD	PD

Abbreviations: BM, bone marrow; C, cycle; D, day; Dis., disappearance; Exac., exacerbation; IOERC, Independent Overall Efficacy Review Committee; NA, not applicable; Periph., peripheral; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 in CSR of Study HBI-8000-210

Peripheral Blood (Laboratory Report)

Visit	Assessment Date	Absolute Abnormal Lymphocyte Count (10^9/L)	Abnormal Lymphocyte Percent (Rate to WBC)	Absolute Lymphocyte Count (10^9/L)
Screening	[redacted]	2.700	0.440	0.434
C1D1 (predose)	[redacted]	2.300	0.460	0.676
C1D8	[redacted]	2.200	0.460	0.490
C1D15	[redacted]	1.000	0.320	1.056
C1D22	[redacted]	0.900	0.190	0.816
C2D1	[redacted]	1.000	0.390	0.459
C2D15	[redacted]	2.300	0.490	0.611
C3D1	[redacted]	1.500	0.340	0.690
C4D1	[redacted]	2.300	0.510	0.368
EOT	[redacted]	4.000	0.510	0.720

Abbreviations: C, cycle; D, day; WBC, white blood cells.
Source: Listing 16.2.7.1 in CSR of Study HBI-8000-210