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
再発、再燃、難治性：	再燃
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）

被験者[redacted] は ATL（サブタイプはリンパ腫型）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～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）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が外腸骨リンパ節に認められた。末梢血に異常リンパ球及び皮膚病変は認められず、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）に SD であった。生存追跡調査時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に PR であったが、それまで SD が継続した。被験者が同意を撤回したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を中止した（9 回投与）ものの、生存追跡調査は可能であった。新規病変（IRR 評価）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たが、本薬の最終投与の約 15 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.	NA	CR	SD
C3D1	[redacted] 20[redacted]	SD	NA	NA	No	NA	Dis.	NA	CR	SD
SFu1	[redacted] 20[redacted]	SD	NA	NA	No	NA	Dis.	NA	CR	SD
SFuU1	[redacted] 20[redacted]	SD	NA	NA	No	NA	Dis.	NA	CR	SD
SFuU2	[redacted] 20[redacted]	PR	NA	NA	No	NA	Dis.	NA	CR	PR

Abbreviations: BM, bone marrow; C, cycle; CR, complete response; D, day; Dis., disappearance; IOERC, Independent Overall Efficacy Review Committee; NA, not applicable; Periph., peripheral; PR, partial response; SD, stable disease; SFu, safety follow-up; SFuU, safety follow-up unscheduled.
Source: Listing 16.2.5.10 in CSR of Study HBI-8000-210

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

Visit	Assessment Date	Target Lesion: LN External Iliac (Perpendicular Diameters [mm^2])	Skin Lesion: mSWAT Score
Screening	[redacted] 20[redacted]	260	NA
C2D1	[redacted] 20[redacted]	280	NA
C3D1	[redacted] 20[redacted]	368	NA
SFu	[redacted] 20[redacted]	300	NA
SFuU1	[redacted] 20[redacted]	200	NA
SFuU2	[redacted] 20[redacted]	119	NA

Abbreviations: C, cycle; D, day; IRR, Independent Radiological Review; LN, lymph node; mSWAT, modified Severity-Weighted Assessment Tool; NA, not applicable; SFu, safety follow-up; SFuU, safety follow-up unscheduled.
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] 歳男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
再発、再燃、難治性：	難治性
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）

被験者[redacted] は ATL（サブタイプは予後不良因子を有する慢性型）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：THP-COP 療法 2 サイクル（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 8 回投与（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：エトポシド 6 サイクル（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：レナリドミド 1 サイクル（最良効果：PD）

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 78%及び 11.934 × 10^9/L であった。腸間膜リンパ節に非標的病変（IRR 評価）が認められたが、皮膚病変は認められなかった。なお、骨髄への腫瘍浸潤が認められた。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）に SD であったが、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（9 回投与）。EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、非標的病変の進行及び異常リンパ球数の増加が認められたため、総合効果は PD であった。異常リンパ球数は、Cycle 2 の Day 1 にはベースラインの約 40%に減少したが、EoT 評価時には増加した。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	SD	NA	No	SD	Dis.	NA	SD	SD
EOT	[redacted] 20[redacted]	NA	PD	NA	No	PD	NE	NA	SD	PD

Abbreviations: BM, bone marrow; C, cycle; D, day; Dis., disappearance; EOT, end of treatment; IOERC, Independent Overall Efficacy Review Committee; NA, not applicable; NE, not evaluable; PD, progressive disease; 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] 20[redacted]	11.934	0.780	0.612
C1D1 (predose)	[redacted] 20[redacted]	13.401	0.740	0.181
C1D8	[redacted] 20[redacted]	12.505	0.820	0.305
C1D15	[redacted] 20[redacted]	9.057	0.680	0.266
C1D22	[redacted] 20[redacted]	9.884	0.730	0.271
C2D1	[redacted] 20[redacted]	7.968	0.640	0.498
C2D15	[redacted] 20[redacted]	11.255	0.780	1.154
EOT	[redacted] 20[redacted]	9.128	0.700	0.782

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳男性
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
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（65 回投与）

被験者[redacted] は ATL（サブタイプはリンパ腫型）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 4 サイクル（最良効果：SD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）1 サイクル（最良効果：SD）
- 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：CRu）
- 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：PR）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が胸壁に、節外性非標的病変が腹壁に認められ、mSWAT スコア 8.7 の皮膚病変（治験担当医師評価）も有していた。IOERC は標的病変と皮膚病変が同一病変であることを確認し、両病変を 1 病変として包括的に評価した。骨髄への腫瘍浸潤は認められず、末梢血に異常リンパ球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 3 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に SD であり、Cycle 5 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に PR となり、その後、Cycle 7 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで PR は維持された。なお、mSWAT スコアは、それぞれ 2.1（76%改善）、1.1（87%改善）及び 1.0（89%改善）であった。左背部皮下腫瘤に新たな病変が認められたため、治験担当医師が PD と判定したことから、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を中止した（65 回投与）。Cycle 9 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に IOERC 評価による総合効果は PD であったが、標的病変及び節外性非標的病変はいずれも CR であった。IRR 評価による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]	NE	NA	SD	No	NA	Dis.	SD	CR	NE
C3D1	[redacted] 20[redacted]	SD	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	SD
C5D1	[redacted] 20[redacted]	CR	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	PR
C7D1	[redacted] 20[redacted]	CR	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	PR
C9D1	[redacted] 20[redacted]	CR	NA	CR	No	NA	Dis.	PD	CR	PD
EOT	[redacted] 20[redacted]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	PD	CR	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; NE, not evaluable; PD, progressive disease; Periph., peripheral; PR, partial response; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 in CSR of Study HBI-8000-210

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

Visit	Assessment Date	Target Lesion: Chest Wall (Perpendicular Diameters [mm^2])	Skin Lesion: mSWAT Score
Screening	[redacted]	1144	8.7
C2D1	[redacted]	2278	6.25
C3D1	[redacted]	697	2.1
C5D1	[redacted]	0	1.1
C7D1	[redacted]	0	1
C9D1	[redacted]	0	1.8
EOT	[redacted]	0 ([redacted])	3.2

Abbreviations: C, cycle; D, day; EOT, end of treatment; IRR, Independent Radiology Review; 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：	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（54 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：イムノマックス-γ
- 20[redacted] 年：エトポシド、プレドニゾロン
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：エトポシド　サイクル数不明（最良効果：未評価）
- 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：PR）
- 20[redacted] 年：放射線療法（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：放射線療法（最良効果：CR）

治験登録時、治験担当医師による評価で標的病変として mSWAT スコア 27.6 の皮膚病変が認められた。IRR 評価により皮下組織に節外性非標的病変が認められたが、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）に SD であった。Cycle 5 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から Cycle 9 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで総合効果は PR で、節外性非標的病変は CR であった。なお、EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に総合効果は PR であった。皮膚病変の mSWAT スコア（治験担当医師評価）は Cycle 2 の Day 1 に 24.2（12%改善）、Cycle 5 の Day 1 に 9（67%改善）、EoT 評価時に 2.7（90%改善）であった。有害事象として Grade 3 の好中球数減少が発現したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日を最終投与として本薬の投与を中止した（54 回投与）。データカットオフ日に生存情報は得られていない。

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]	NA	NA	SD	No	NA	Dis.	SD	CR	SD
C3D1	[redacted]	NA	NA	SD	No	NA	Dis.	SD	CR	SD
C5D1	[redacted]	NA	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	PR
C7D1	[redacted]	NA	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	PR
C9D1	[redacted]	NA	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	PR
EOT	[redacted]	NA	NA	CR	No	NA	Dis.	PR	CR	PR

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; Periph., peripheral; PR, partial response; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 in CSR of Study HBI-8000-210

Skin Lesion mSWAT Score (Investigator Assessment)

Visit	Assessment Date	Skin Lesion: mSWAT Score
Screening	[redacted]	27.6
C2D1	[redacted]	24.2
C3D1	[redacted]	20.8
C5D1	[redacted]	9
C7D1	[redacted]	5.6
C9D1	[redacted]	2.44
EOT	[redacted]	2.7

Abbreviations: C, cycle; D, day; EOT, end of treatment; mSWAT, modified Severity-Weighted Assessment Tool.
Source: 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] 歳男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
再発、再燃、難治性：	難治性
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（13 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：LSG15 療法　サイクル数不明（最良効果：SD）
- 20[redacted] 年：モガムリズマブ 8 回投与（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]月[redacted] 日：LSG15 療法 2 サイクル（最良効果：不明）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：LSG15 療法 2 サイクル（最良効果：SD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：レナリドミド　サイクル数不明（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年：放射線療法（最良効果：不明）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が縦隔リンパ節、傍大動脈リンパ節、総腸骨リンパ節に認められ、非標的病変が脾臓（節外性）及び腹部リンパ節（節性）に認められた。また、肝腫大及び脾腫が認められた。末梢血に異常リンパ球、骨髄への腫瘍浸潤、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。

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 であった（Cycle 2 の Day 1 に標的病変は 20%改善）。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に治験担当医師評価で PD となったため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日を最終投与として本薬の投与を中止した（13 回投与）。IRR 評価による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]	SD	SD	SD	No	NA	Dis.	NA	CR	SD
C3D1	[redacted]	SD	SD	SD	No	NA	Dis.	NA	CR	SD

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

Target Lesion Assessment (IRR) and Peripheral Blood (Laboratory Report)

Visit	Assessment Date	Target Lesion: LN Mediastinal, LN Para-aortic, and LN Common Iliac (Perpendicular Diameters [mm^2])	Peripheral Blood: Absolute Abnormal Lymphocyte Count (10^9/L)
Screening	[redacted]	2017	0.253 ([redacted])
C1D1 (predose)			0.192 ([redacted])
C2D1	[redacted]	1620	0.118 ([redacted])
C3D1	[redacted]	2070	0.089 ([redacted])

Abbreviations: C, cycle; D, day; IRR, Independent Radiology Review; LN, lymph node.
Source: Listing 16.2.5.14 and Listing 16.2.7.1 in CSR of Study HBI-8000-210

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳男性
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（10 回投与）

被験者[redacted]は ATL（サブタイプはリンパ腫型）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 8 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：レナリドミド 1 サイクル（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：モガムリズマブ 2 回投与（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）3 サイクル（最良効果：CRu）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が腋窩リンパ節（3 ヵ所）、総腸骨リンパ節及び外腸骨リンパ節に認められ、非標的病変が胸壁（節外性）、頸部リンパ節、腋窩リンパ節、腹部リンパ節及び骨盤リンパ節に認められた。末梢血に異常リンパ球及び皮膚病変は認められなかった。なお、骨髄への腫瘍浸潤は未確定であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より本薬の投与を開始した。

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（10 回投与）。Cycle 3 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）において、標的病変が PR（64%改善）及び節外性非標的病変が SD であったにもかかわらず、節性非標的病変に疾患の進行が認められたため、IOERC 評価による総合効果は PD であった。なお、治験担当医師評価による総合効果は、Cycle 3 の Day 1 に PR であった。新規病変（IRR 評価）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たが、本薬の最終投与の約 2.5 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] 20[redacted]	SD	SD	SD	No	NA	Dis.	NA	SD	SD
C3D1	[redacted] 20[redacted]	PR	PD	SD	No	NA	Dis.	NA	SD	PD

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

Target Lesion Assessment (IRR)

Visit	Assessment Date	Target Lesion: LN Axillary (×3), LN Common Iliac, and LN External Iliac (Perpendicular Diameters [mm^2])
Screening	[redacted] 20[redacted]	1844
C2D1	[redacted] 20[redacted]	1044
C3D1	[redacted] 20[redacted]	671

Abbreviations: C, cycle; D, day; IRR, Independent Radiology Review; LN, lymph node.
Source: Listing 16.2.5.14 in CSR of Study HBI-8000-210

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳男性
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
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（9 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～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）1 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）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：EPOCH 療法（VP-16+PSL+VCR+ADM+CPA）1 サイクル（最良効果：CR）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が腋窩リンパ節（2 ヵ所）、鼠径リンパ節（2 ヵ所）及び傍大動脈リンパ節に認められ、非標的病変が肺（節外性）及び頸部リンパ節に認められた。また、mSWAT スコア 50.5 の皮膚病変（治験担当医師評価）、骨髄への腫瘍浸潤及び脾腫が認められた。末梢血に異常リンパ球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。

Cycle 2 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に節性非標的病変は CR、mSWAT スコアは 0 であり、IOERC 評価による総合効果は PR（標的病変は 53%改善）であった。しかし、休薬を繰り返した後に、被験者が治験参加の同意を撤回したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験を中止した。本薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった（9 回投与）。IRR 評価による新規病変は認められなかった。データカットオフ日に生存情報は得られていない。

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]	PR	CR	SD	No	NA	Dis.	CR	SD	PR

Abbreviations: BM, bone marrow; C, cycle; CR, complete response; D, day; Dis., disappearance; IOERC, Independent Overall Efficacy Review Committee; NA, not applicable; Periph., peripheral; PR, partial response; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 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 (×2), LN Inguinal (×2), and LN Para-aortic (Perpendicular Diameters [mm^2])	Skin Lesion: mSWAT Score
Screening	[redacted] 20[redacted]	1562	50.5
C2D1	[redacted] 20[redacted]	737	0

Abbreviations: C, cycle; D, day; 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] 歳男性
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
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（7 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：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）2 サイクル（最良効果：PD）
- 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：PR）
- 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：EPOCH 療法 2 サイクル（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：GDP 療法 2 サイクル（最良効果：PD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日：PVP 療法　サイクル数不明（最良効果：PR）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が腹部リンパ節に認められ、非標的病変が腹部リンパ節に認められた。また、脾腫が認められたが、末梢血に異常リンパ球、骨髄への腫瘍浸潤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。

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（7 回投与）。IOERC 評価による総合効果は、Cycle 2 の Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に SD（標的病変は 41%改善）であり、EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）には PD であった。また、mSWAT スコア（治験担当医師評価）は 0 から 26 に悪化した。IRR 評価による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たが、本薬の最終投与の約 1.5 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] 20[redacted]	SD	SD	NA	No	NA	Dis.	NA	CR	SD
EOT	[redacted] 20[redacted]	PD	SD	NA	No	NA	Dis.	PD	CR	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; Periph., peripheral; SD, stable disease.
Source: Listing 16.2.5.10 in CSR of Study HBI-8000-210

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

Visit	Assessment Date	Target Lesion: LN Abdominal (Perpendicular Diameters [mm^2])	Skin Lesion: mSWAT Score
Screening	[redacted] 20[redacted]	231	0
C2D1	[redacted] 20[redacted]	136	0
EOT	[redacted] 20[redacted]	240	26

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：	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（6 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：VCAP-AMP-VECP（mLSG15 療法）1 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[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）

治験登録時、標的病変（IRR 評価）が胸壁に認められ、非標的病変が頸部リンパ節、腋窩リンパ節、鼠径リンパ節に認められた。また、末梢血に異常リンパ球及び皮膚病変は認められなかった。なお、骨髄への腫瘍浸潤は未確定であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より本薬の投与を開始した。

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（6 回投与）。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 EoT 評価時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に PR であり、また、EoT 評価時には標的病変は CR（100%改善）であり、節性非標的病変も CR であった。IRR 評価による新規病変は認められなかった。データカットオフ日に生存情報は得られていない。

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]	CRu	SD	NA	No	NA	Dis.	NA	SD	PR
EOT	[redacted] 20[redacted]	CR	CR	NA	No	NA	Dis.	NA	SD	PR

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

Target Lesion Assessment (IRR)

Visit	Assessment Date	Target Lesion: Chest Wall (Perpendicular Diameters [mm^2])
Screening	[redacted] 20[redacted]	1300
C2D1	[redacted] 20[redacted]	261
EOT	[redacted] 20[redacted]	0

Abbreviations: C, cycle; D, day; EOT, end of treatment; IRR, Independent Radiology Review.
Source: Listing 16.2.5.14, Listing 16.2.5.4, and Listing 16.2.7.1 in CSR of Study HBI-8000-210

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）

2.7.6.6.1 要約

2.7.6.6.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）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 31 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 21 施設及び韓国の治験実施医療機関 10 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：2017 年 3 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、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に本薬 40 mg 週 2 回投与の安全性、有効性及び薬物動態（PK）を評価した第 2b 相、非盲検、非無作為化、単一群試験で継続中の試験である。本治験では、通常の食事から約 30 分後に本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。投与間隔は 3～4 日間とし、病勢進行又は適切な本薬の休薬もしくは減量にもかかわらず許容できない毒性のいずれかが最初に認められるまで本薬の投与を継続することとした。本治験で規定された評価の実施日程を考慮し、投与サイクルを 28 日間とした。

治療効果及び PTCL の病勢進行は、リンパ腫における治療効果判定基準改訂版［Cheson 2014］に従って評価し、皮膚病変は、Severity-Weighted Assessment Tool 改訂版（mSWAT）に従って評価

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 による画像評価結果、mSWAT スコア及び該当する臨床所見を含むすべての有効性データに対して、独立総合効果判定委員会（IOERC）による評価を実施した。病理組織学的診断は、中央病理判定（CPR）により確認した。主要な解析は、IOERC 及び IRR により評価されたデータ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、回復するまで本薬の投与を中断し、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。減量は 2 回まで可能とした。

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
- 本薬と関連性のある TEAE からの回復に伴う、14 日間を超える投与延期

本項は、主解析［最後の被験者がサイクル 5 の Day 1（C5D1）での有効性評価を完了したカットオフ（20■ 年■ 月■ 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。なお、データカットオフ時点（C5D1）は中国におけるピボタル第 2 相試験（TG0902CDM 試験）で得られた奏効までの期間（TTR）の中央値に合わせて設定した。

(9) 被験者数

計画時：

登録被験者数として合計 50～60 例を設定した。

解析時：

同意文書に署名した被験者：74 例
安全性解析対象集団（SAF）：55 例
最大の解析対象集団（FAS）：49 例
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：46 例
薬物動態解析集団（PHK）：26 例（日本人 10 例、韓国人 16 例）

(10) 診断及び主要な組入れ基準

本治験は、抗がん剤による全身療法を 1 レジメン以上施行し他の標準的治療法が適さない再発又は難治性 PTCL を有する日本人又は韓国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 PTCL 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) 活動性感染症のない患者
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 日間とした。

バッチ番号：[redacted] 及び[redacted]

(12) 治療期間

本薬の投与は、病勢進行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：

ベースライン時及び本薬投与後に実施した 8 週間ごとの画像検査による節性病変及び節外性病変の評価結果に基づいて疾患に対する治療の効果を評価した。節性病変及び節外性病変は、リンパ腫における治療効果判定基準改訂版［Cheson 2014］に従って評価した。

主要評価項目及び副次的評価項目には、客観的奏効率（ORR）［完全奏効（CR）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。

探索的評価項目：

全生存期間（OS）及び PK（特定の治験実施医療機関のみ）に加え、病勢コントロール率（DCR）［最良総合効果判定が CR、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のベースラインからの最大変化及び皮膚病変の mSWAT スコアを評価した。

PK 評価項目：

日本の特定の治験実施医療機関での PK 評価に同意した被験者、韓国の全被験者を対象に本薬の血漿中濃度の測定を実施した。以下に示す PK パラメータを算出し、日本人と韓国人の曝

露量の比較可能性について評価を行った。

サイクル 1 の Day 1（C1D1）に次の PK パラメータが測定された：0 時間（投与前）から最終濃度検出可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}last}$）、0 時間（投与前）から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、1 投与間隔あたりの AUC（$AUC_{0\text{-}tau}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、見かけの総クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）など

また、サイクル 2 の Day 1（C2D1）に次のパラメータが測定された：C_{max}、t_{max}、C_{max} における蓄積係数（Rc_{max}）。

安全性評価項目：

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。

(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 FAS 及び PPS を用いて解析した。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を対象とした。PPS は、適格基準をすべて満たし、サイクル 1 の投与を終了している被験者を対象とした。また、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、臨床的進行（PD）を理由にサイクル 1 において本薬の投与を中止した被験者についても、本薬の投与を 1 回以上受けている場合は、画像評価の有無にかかわらず PPS に含めた。

有効性の評価において、PPS には評価可能被験者として日本人が 2/3、韓国人が 1/3 の割合で構成される 40 例が必要であった。この被験者数を確実に達成するため、一部の被験者が PPS の基準に合致しない可能性を考慮し、登録され、本薬の投与を受ける被験者数として、日本人 34～40 例（評価可能被験者 27 例）、韓国人 16～20 例（評価可能被験者 13 例）の合計 50～60 例となるよう計画した。本治験の目標 ORR を 30%とした。被験者 40 例での 30%の ORR に対する 95%CI は 15.8%～44.2%であった。被験者 40 例における両側検定において有意水準 5%で奏効率が 10%超を示す検出力は 89%となる。

PK は、1 回以上本薬の投与を受け、ベースライン（C1D1 の投与前）データがあり、かつ規定された時点で 1 回以上投与後の血漿中濃度を測定した被験者からなる PHK を用いて解析した。PHK の対象として、治験実施計画書からの逸脱又は PK 評価に支障をきたす可能性がある事象により影響を受けた被験者及び／又はデータは、一覧表に含めたが PHK 及び PK 解析からは除外した。PK パラメータ（C1D1 投与後の C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C2D1 投与後の C_{max}）は分散分析を用いて解析し、韓国と日本の被験者間で比較した。これらの解析をもとに、各パラメータについて各民族群の幾何最小二乗（LS）平均値及び 95%CI、各民族群（韓国人対日本人、日本人は対照データ）における幾何 LS 平均比の点推定値及び対応する 90%両側 CI を算出した。

安全性は、本薬を 1 回以上投与された被験者からなる SAF を用いて解析した。TEAE（本薬投

与開始後に発現又は悪化した AE として定義した)、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。

2.7.6.6.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

データカットオフ日の時点で 14.5%（8/55 例）が本薬の投与継続中であり、36.4%（20/55 例）が生存追跡調査を継続中であった。70.9%（39/55 例）が日本人、29.1%（16/55 例）が韓国人であり、63.6%（35/55 例）が男性、36.4%（20/55 例）が女性であった。SAF の年齢の平均値は 67.7 歳（範囲：38～87 歳、中央値：71.0 歳）で、41.8%（23/55 例）が 65～75 歳未満であった。CPR によって PTCL 患者の 67.3%（37/55 例）が非特定型 PTCL（PTCL-NOS）、18.2%（10/55 例）が血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、5.5%（3/55 例）が未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL, ALK−）及び 3.6%（2/55 例）が腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）であると診断された。前治療として、69.1%（38/55 例）が PTCL に対する治療を 2 回以上受けていた。最後の PTCL に対する前治療から本薬投与開始までの日数の中央値は 97 日（範囲：29～3861 日、平均値：318 日）であった。PTCL に対する直近のがん治療の治療成績によって、被験者を再発［CR、不確定完全奏効（CRu）又は PR が 58.2%（32/55 例)］又は難治性［SD 又は PD が 41.8%（23/55 例)］の部分集団とした。

(2) 有効性の結果

1) 主要評価項目：

PPS の ORR は 45.7%［21/46 例（95%CI：30.9～61.0)］であった。95%CI の下限（30.9%）はあらかじめ設定した閾値である 10%を上回っていた。

2) 副次的評価項目：

PPS の PTCL サブタイプ別 ORR は、PTCL-NOS で 35.3%（12/34 例)、AITL で 87.5%（7/8 例)、ALCL, ALK−で 33.3%（1/3 例)、EATL で 100.0%（1/1 例）であった。

PFS の中央値は 24.1 週間であった［52.2%（24/46 例）は PD と判定され、死亡のイベントは発生せず、47.8%（22/46 例）はイベント打ち切りであった]。

DOR の中央値は 50.1 週間であった［23.8%（5/21 例）は PD と判定され、76.2%（16/21 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 99.1 週間であった［30.4%（14/46 例）は死亡したが、69.6%（32/46 例）は生存が確認され、イベント打ち切りであった]。

DCR は 71.7%（33/46 例）であった。

奏効が認められた 21 例における TTR の中央値は 8.1 週間であった。

節性及び節外性標的病変における腫瘍縮小効果は 50.0%（23/46 例)、皮膚病変における腫瘍縮小効果は 50.0%（4/8 例）で認められた。

再発 PTCL の ORR は 53.6%（15/28 例)、難治性 PTCL の ORR は 33.3%（6/18 例）であった。

完全奏効率は 13.0%（6/46 例）であった。

IRR による評価に基づく測定可能な節性及び節外性標的病変を有する 45 例における標的病変の腫瘍サイズ（最長径及び垂直径の和）のベースラインからの最大変化率の中央値は−42.28%であった。

治験担当医師による評価に基づく皮膚病変を有する 8 例における mSWAT スコアのベースラインからの最大変化率の中央値は−43.92%であった。

治験担当医師による評価に基づく PFS 及び TTR 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 ORR 及び DCR は、IOERC による評価に基づく結果と比較し、それぞれ約 7%及び約 5%高かった。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（50.1 週間）よりも 10 週間短かった。

(3) PK の結果

26 例（日本人被験者 10 例及び韓国人被験者 16 例）が PHK に含まれた。

C1D1 投与後における t_{max} の中央値は、韓国人被験者が 6.75 時間で、日本人被験者が 5.78 時間であった。$T_{1/2}$ の平均値は、韓国人被験者が 17.2 時間で、日本人被験者が 19.6 時間と同程度であった。AUC 及び C_{max} の%CV が韓国人被験者で 35.6%～57.5%、日本人被験者で 28.2%～50.0%を示し、全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は被験者間で変動が大きかった。

C1D1 の t_{max} の中央値が約 6～7 時間であったことを考慮すると、C2D1 投与後 4 時間までの採血期間では正確な C_{max} を推定するには十分ではなかった可能性がある。そのため、C2D1 投与後の C_{max} 及び t_{max} は信頼できる値ではないと考えられた。

分散分析の結果、C1D1 における $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-tau} 及び C_{max} の幾何 LS 平均比（90%CI）はそれぞれ 0.76（0.59～0.98）、0.77（0.61～0.99）及び 0.68（0.46～1.00）、C2D1 における C_{max} の幾何 LS 平均比（90%CI）は 0.46（0.28～0.76）を示し、韓国人被験者の平均曝露量は日本人被験者よりも低い結果であった。しかし、個体間変動が大きかったため、この結果から民族間の違いを説明することはできなかった。

(4) 安全性の結果

55 例全例に TEAE が発現し、多くは血液学的 TEAE であった。

92.7%（51/55 例）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、血小板数減少及び血小板減少症［それぞれ 54.5%（30/55 例）及び 21.8%（12/55 例）］、好中球数減少及び好中球減少症［それぞれ 36.4%（20/55 例）及び 20.0%（11/55 例）］、白血球数減少及び白血球減少症［それぞれ 27.3%（15/55 例）及び 10.9%（6/55 例）］であり、次いで貧血及び食欲減退が各 21.8%（12/55 例）であった。本薬との関連性のない TEAE は 81.8%（45/55 例）に発現し、多くみられた事象は発熱［16.4%（9/55 例）］、下痢［14.5%（8/55 例）］及び貧血［10.9%（6/55 例）］であった。

重篤な TEAE（SAE）は 25.5%（14/55 例）に発現した。本薬と関連性のある SAE は 18.2%（10/55 例）に発現し、発熱性好中球減少症（2 例）、肺炎、再生不良性貧血、肺臓炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、C-反応性蛋白増加、間質性肺疾患、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫 - 組織型不明、低ナトリウム血症（各 1 例）であった。本薬と関連性のない SAE は 7 例に発現し、発熱、疲労、末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、咽頭炎、上気道の炎症及び急性腎障害であった。

1 例が肺炎により死亡した。肺炎は本薬と関連があるかもしれないと判定された。

Grade 3 以上の TEAE は 83.6%（46/55 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 72.7%（40/55 例）、本薬の投与中止に至った TEAE は 32.7%（18/55 例）の被験者に発現した。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。本薬の休薬／減量又は投与中止に至った TEAE の多くは本薬と関連性のある TEAE 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 83.6%（46/55 例）、「好中球減少症」が 56.4%（31/55 例）、「白血球減少症」が 43.6%（24/55 例）、「貧血」が 32.7%（18/55 例）、「リンパ球減少症」が 29.1%（16/55 例）であった。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 34.5%（19/55 例）、「ウイルス再活性化を除く肝障害」が 18.2%（10/55 例）、「心臓障害」が 12.7%（7/55 例）、「トルサード ド ポアント／QT 延長」及び「間質性肺疾患」が各 9.1%（5/55 例）、「過敏症」が 5.5%（3/55 例）、「ウイルス再活性化」が 3.6%（2/55 例）に認められた。

血液学的検査において、血小板数、ヘモグロビン、白血球数、好中球数及びリンパ球数の平均値のわずかな減少が認められ、血液学的 TEAE として報告された。

バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.6.1.3 結論

本薬 40 mg を週 2 回投与した際の ORR は 45.7%であった。最も多く認められた TEAE は血液学的事象であり、支持療法及び治験薬の用量調節により管理可能であった。安全性の所見は HBI-8000-210 試験及び HBI-8000-201 試験で認められた所見と同様であった。

2.7.6.6.2 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.6-1 に，治験薬と関連性のある有害事象を表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1　すべての有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	55(100.0%)
血液およびリンパ系障害	30(54.5%)
貧血	18(32.7%)
血小板減少症	15(27.3%)
好中球減少症	11(20.0%)
白血球減少症	6(10.9%)
リンパ球減少症	5(9.1%)
発熱性好中球減少症	3(5.5%)
再生不良性貧血	1(1.8%)
好酸球増加症	1(1.8%)
顆粒球減少症	1(1.8%)
心臓障害	7(12.7%)
動悸	3(5.5%)
心房細動	2(3.6%)
不安定狭心症	1(1.8%)
不整脈	1(1.8%)
心嚢液貯留	1(1.8%)
耳および迷路障害	2(3.6%)
耳痛	1(1.8%)
回転性めまい	1(1.8%)
眼障害	5(9.1%)
白内障	1(1.8%)
結膜出血	1(1.8%)
ドライアイ	1(1.8%)
角膜炎	1(1.8%)
霧視	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
胃腸障害	32(58.2%)
下痢	17(30.9%)
悪心	12(21.8%)
腹痛	3(5.5%)
嘔吐	3(5.5%)
上腹部痛	2(3.6%)
齲歯	2(3.6%)
口内炎	2(3.6%)
腹部不快感	1(1.8%)
肛門出血	1(1.8%)
便秘	1(1.8%)
消化不良	1(1.8%)
心窩部不快感	1(1.8%)
胃潰瘍	1(1.8%)
胃炎	1(1.8%)
痔出血	1(1.8%)
口腔粘膜血腫	1(1.8%)
歯痛	1(1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	27(49.1%)
発熱	11(20.0%)
倦怠感	8(14.5%)
疲労	6(10.9%)
末梢性浮腫	4(7.3%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
無力症	2(3.6%)
インフルエンザ様疾患	2(3.6%)
カテーテル留置部位腫脹	1(1.8%)
胸部不快感	1(1.8%)
胸痛	1(1.8%)
溢出	1(1.8%)
歩行障害	1(1.8%)
口渇	1(1.8%)
免疫系障害	1(1.8%)
薬物過敏症	1(1.8%)
感染症および寄生虫症	19(34.5%)
上気道感染	4(7.3%)
咽頭炎	3(5.5%)
気管支炎	2(3.6%)
結膜炎	2(3.6%)
インフルエンザ	2(3.6%)
上咽頭炎	2(3.6%)
膀胱炎	1(1.8%)
サイトメガロウイルス感染	1(1.8%)
感染性小腸結腸炎	1(1.8%)
胃腸炎	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
帯状疱疹	1(1.8%)
膿痂疹	1(1.8%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(1.8%)
肺炎	1(1.8%)
鼻炎	1(1.8%)
ブドウ球菌皮膚感染	1(1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	3(5.5%)
胃瘻管部合併症	1(1.8%)
爪損傷	1(1.8%)
処置による疼痛	1(1.8%)
臨床検査	42(76.4%)
血小板数減少	31(56.4%)
好中球数減少	20(36.4%)
白血球数減少	18(32.7%)
リンパ球数減少	11(20.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8(14.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(14.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(12.7%)
体重減少	6(10.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(9.1%)
心電図ＱＴ延長	5(9.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	3(5.5%)
血中クレアチニン増加	2(3.6%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2(3.6%)
好酸球数増加	2(3.6%)
血中コレステロール増加	1(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8%)
血中免疫グロブリンＡ減少	1(1.8%)
尿中血陽性	1(1.8%)
心胸郭比増加	1(1.8%)
心電図Ｔ波逆転	1(1.8%)
リパーゼ増加	1(1.8%)
体重増加	1(1.8%)
代謝および栄養障害	25(45.5%)
食欲減退	13(23.6%)
低アルブミン血症	5(9.1%)
低カリウム血症	5(9.1%)
低カルシウム血症	3(5.5%)
低ナトリウム血症	2(3.6%)
糖尿病	1(1.8%)
高カリウム血症	1(1.8%)
高マグネシウム血症	1(1.8%)
高トリグリセリド血症	1(1.8%)
低蛋白血症	1(1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	19(34.5%)
背部痛	5(9.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
筋痙縮	5(9.1%)
筋肉疲労	2(3.6%)
筋肉痛	2(3.6%)
関節痛	1(1.8%)
関節炎	1(1.8%)
出血性関節症	1(1.8%)
関節腫脹	1(1.8%)
筋力低下	1(1.8%)
筋骨格硬直	1(1.8%)
頚部痛	1(1.8%)
四肢痛	1(1.8%)
肩回旋筋腱板症候群	1(1.8%)
腱炎	1(1.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(7.3%)
腫瘍疼痛	2(3.6%)
末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
皮膚乳頭腫	1(1.8%)
神経系障害	9(16.4%)
頭痛	6(10.9%)
味覚異常	2(3.6%)
浮動性めまい	1(1.8%)
感覚鈍麻	1(1.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	1(1.8%)
失神寸前の状態	1(1.8%)
精神障害	5(9.1%)
不眠症	4(7.3%)
譫妄	2(3.6%)
腎および尿路障害	2(3.6%)
急性腎障害	1(1.8%)
血尿	1(1.8%)
蛋白尿	1(1.8%)
生殖系および乳房障害	1(1.8%)
陰嚢浮腫	1(1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21(38.2%)
咳嗽	6(10.9%)
呼吸困難	4(7.3%)
肺臓炎	4(7.3%)
口腔咽頭痛	3(5.5%)
鼻出血	2(3.6%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
胸水	2(3.6%)
咽頭知覚不全	1(1.8%)
発声障害	1(1.8%)
労作性呼吸困難	1(1.8%)
しゃっくり	1(1.8%)
間質性肺疾患	1(1.8%)
湿性咳嗽	1(1.8%)
アレルギー性鼻炎	1(1.8%)
鼻漏	1(1.8%)
上気道の炎症	1(1.8%)
皮膚および皮下組織障害	23(41.8%)
発疹	5(9.1%)
蕁麻疹	5(9.1%)
紅斑	2(3.6%)
全身性そう痒症	2(3.6%)
紫斑	2(3.6%)
斑状丘疹状皮疹	2(3.6%)
褥瘡性潰瘍	1(1.8%)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.8%)
全身性剥脱性皮膚炎	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
皮膚乾燥	1(1.8%)
皮脂欠乏性湿疹	1(1.8%)
多形紅斑	1(1.8%)
全身紅斑	1(1.8%)
皮膚疼痛	1(1.8%)
点状出血	1(1.8%)
色素沈着障害	1(1.8%)
そう痒性皮疹	1(1.8%)
血管障害	3(5.5%)
深部静脈血栓症	1(1.8%)
低血圧	1(1.8%)
末梢動脈閉塞性疾患	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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 2.7.6.6-2 治験薬と関連性のある有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
Number of subjects with at least one related TEAE	51(92.7%)
血液およびリンパ系障害	22(40.0%)
貧血	12(21.8%)
血小板減少症	12(21.8%)
好中球減少症	11(20.0%)
白血球減少症	6(10.9%)
リンパ球減少症	5(9.1%)
発熱性好中球減少症	3(5.5%)
再生不良性貧血	1(1.8%)
顆粒球減少症	1(1.8%)
心臓障害	4(7.3%)
動悸	2(3.6%)
不整脈	1(1.8%)
心房細動	1(1.8%)
心嚢液貯留	1(1.8%)
耳および迷路障害	1(1.8%)
回転性めまい	1(1.8%)
眼障害	1(1.8%)
結膜出血	1(1.8%)
胃腸障害	25(45.5%)
悪心	11(20.0%)
下痢	10(18.2%)
腹部不快感	1(1.8%)
腹痛	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
便秘	1(1.8%)
齲歯	1(1.8%)
消化不良	1(1.8%)
心窩部不快感	1(1.8%)
胃炎	1(1.8%)
嘔吐	1(1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17(30.9%)
倦怠感	8(14.5%)
疲労	4(7.3%)
末梢性浮腫	2(3.6%)
発熱	2(3.6%)
無力症	1(1.8%)
胸部不快感	1(1.8%)
歩行障害	1(1.8%)
感染症および寄生虫症	8(14.5%)
気管支炎	2(3.6%)
膀胱炎	1(1.8%)
サイトメガロウイルス感染	1(1.8%)
膿痂疹	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
上咽頭炎	1(1.8%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(1.8%)
肺炎	1(1.8%)
臨床検査	39(70.9%)
血小板数減少	30(54.5%)
好中球数減少	20(36.4%)
白血球数減少	15(27.3%)
リンパ球数減少	11(20.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(12.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(10.9%)
心電図ＱＴ延長	5(9.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(7.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(7.3%)
血中クレアチニン増加	2(3.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2(3.6%)
好酸球数増加	2(3.6%)
体重減少	2(3.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8%)
血中免疫グロブリンＡ減少	1(1.8%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(1.8%)
心胸郭比増加	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
心電図T波逆転	1(1.8%)
リパーゼ増加	1(1.8%)
代謝および栄養障害	16(29.1%)
食欲減退	12(21.8%)
低アルブミン血症	2(3.6%)
低カルシウム血症	2(3.6%)
低カリウム血症	2(3.6%)
低ナトリウム血症	2(3.6%)
糖尿病	1(1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	7(12.7%)
筋痙縮	3(5.5%)
関節炎	1(1.8%)
背部痛	1(1.8%)
関節腫脹	1(1.8%)
筋肉疲労	1(1.8%)
筋骨格硬直	1(1.8%)
四肢痛	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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=55) n (%)
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(1.8%)
末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明	1(1.8%)
神経系障害	4(7.3%)
味覚異常	2(3.6%)
頭痛	2(3.6%)
浮動性めまい	1(1.8%)
腎および尿路障害	1(1.8%)
蛋白尿	1(1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(16.4%)
肺臓炎	4(7.3%)
呼吸困難	2(3.6%)
咳嗽	1(1.8%)
鼻出血	1(1.8%)
間質性肺疾患	1(1.8%)
胸水	1(1.8%)
皮膚および皮下組織障害	12(21.8%)
発疹	3(5.5%)
蕁麻疹	3(5.5%)
全身性そう痒症	2(3.6%)
紫斑	2(3.6%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
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.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.8%)
全身性剥脱性皮膚炎	1(1.8%)
多形紅斑	1(1.8%)
点状出血	1(1.8%)
斑状丘疹状皮疹	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203

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.

2.7.6.6.3 個別症例の詳細

本項には、重篤な有害事象が発現した 14 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
CHASE	cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide シクロホスファミド、高用量シタラビン、デキサメタゾン及びエトポシド
CHOP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), vincristine (Oncovin), 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
CHP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), 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）及びプレドニゾン
CRP	C-reactive protein C-反応性蛋白
DHAP	dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin デキサメタゾン、高用量シタラビン及びシスプラチン
EBV	Epstein-Barr virus エプスタイン・バーウイルス
GDP	gemcitabine, dexamethasone, cisplatin ゲムシタビン、デキサメタゾン及びシスプラチン
ICE	ifosfamide, carboplatin, etoposide イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド
IMEP	ifosfamide, methotrexate, etoposide, prednisolone イホスファミド、メトトレキサート、エトポシド及びプレドニゾロン
JCOG	Japanese Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
RBC	red blood cell 赤血球
THP-COP	tetrahydropyranyl-adriamycin (Pirarubicin), cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), 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
VP16/PSL	etoposide/prednisolone エトポシド／プレドニゾロン
WBC	white blood cell 白血球

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、韓国人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	2
CPR による PTCL サブタイプ：	評価不能
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：	発熱性好中球減少症（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 23）／関連があるかもしれない

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、全身性そう痒症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、ヘルペス食道炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月）、発熱性好中球減少症（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] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、落屑緑内障（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、気管支炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、発熱性好中球減少症及び肺炎（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、心不全（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、好酸球増多症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、鼻炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として、PTCL に伴う発熱が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで認められた。

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：不明）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GDP 療法 1 サイクル（最良効果：PD）

併用薬として、アルマガート及びイトプリド（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロルフェニラミン（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～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エバスチン、ヒドロコルチゾン及びケトチフェン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エソメプラゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベポタスチン（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～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、レボセチリジン（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] 日以降）、メチルプレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロルフェニラミン／メチルエフェドリン／塩化アンモニウム／ジヒドロコデイン（鎮咳シロップ）（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）、メトクロプラミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、プレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロラゼパム（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～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロバザム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フェキソフェナジン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ラニチジン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ラノリン、エメダスチン、アゼラスチン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ゾルピデム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（Septrin）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]

日以降)、オロパタジン、デソキシメタゾン、モメタゾン、メキタジン及びドルゾラミド／チモロール（コソプト）（[redacted]～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ヒドロコルチゾン（Lacticare）、リバーロキサバン、栄養サプリメント（Encover）及びカルベジロール（[redacted]）、フロセミド（[redacted]～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ナイスタチン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、メトロニダゾール（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～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、硫酸マグネシウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ベンジダミン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、リドカイン（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）、モキシフロキサシン（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、好中球数は 2.50 × 10^9/L（正常範囲：1.57～8.30 × 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 15）に有害事象として Grade 3 の好中球数減少（0.92 × 10^9/L）が発現したため、本薬を休薬し、フィルグラスチム（下表参照）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に Grade 1 の発熱（38.3°C）が認められ、被験者は救急処置室を訪れた。当日に測定した好中球数が 0.05 × 10^9/L であったことから、Grade 3 の発熱性好中球減少症と診断された。入院したため、本事象は重篤となった。被験者にはフィルグラスチム及びセフェピム（下表参照）が投与された。好中球数減少のため、本薬は引き続き休薬した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）の体温は 38.4°C、好中球数は 0.05 × 10^9/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）の体温は 38°C、好中球数は 0.23 × 10^9/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）の体温は 37.8°C、好中球数は 0.24 × 10^9/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）に体温が正常（37.5°C）に戻り、発熱性好中球減少症が回復したため、被験者は退院した。退院時に好中球数減少（好中球数：0.70 × 10^9/L まで改善）が継続していたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に回復した（好中球数：3.86 × 10^9/L）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に発熱性好中球減少症のため本薬を 30 mg に減量して投与が再開された。

治験依頼者の評価：得られた情報を基に、症状の発現状況及び本薬の安全性プロファイルを考慮し、発熱性好中球減少症と本薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）に被験者が死亡した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	2.50	1.57 to 8.30
Study Day 15	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.92	1.57 to 8.30
Study Day 19	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.05	1.57 to 8.30
Study Day 20	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.05	1.57 to 8.30
Study Day 21	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.23	1.57 to 8.30
Study Day 22	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.24	1.57 to 8.30
Study Day 23	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.70	1.57 to 8.30
Study Day 29	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	3.86	1.57 to 8.30
Study Day 31	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	4.42	1.57 to 8.30
Study Day 38	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.25	1.57 to 8.30
Study Day 41	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.54	1.57 to 8.30
Study Day 45	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	1.58	1.57 to 8.30
Study Day 53	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	1.99	1.57 to 8.30

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Filgrastim	150 µg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Neutrophil count decreased
Cefepime	2 g	IV drip	TID	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Filgrastim	300 µg	IV drip	QD	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Cefepime	2 g	IV drip	QD	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Filgrastim	300 µg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Neutropenia
Lenograstim	250 µg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Neutropenia

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily; SC: subcutaneous; TID: three times daily; PRN: as needed

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	5[redacted] 歳、韓国人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
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（16 回投与）
重篤な有害事象：	発熱（Grade 1；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 35）／おそらく関連なし

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者に報告された病歴はなかった。

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：ICE 療法 2 サイクル（最良効果：SD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：DHAP 療法 3 サイクル（最良効果：PD）

併用薬として、ラベプラゾール（Rabiet）及びガバペンチン（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アセトアミノフェン／トラマドール（Ultracet semi）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセトアミノフェン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）及びダルベポエチンアルファ（ネスプ）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ラニチジン／スクラルファート（Albis D）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アセトアミノフェン、G-CSF 及びダルベポエチンアルファ（ネスプ）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセトアミノフェン／トラマドール（Ultracet semi）（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 22）に測定した好中球数は 1.540 × 10^9/L（正常範囲：2.000～-）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）に有害事象として Grade 1 の発熱が発現し、入院した。血液培養検査において細菌の増殖は認められなかった。当日（Day 28）に発熱のため本薬を休薬した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に実施した便培養検査において細菌は検出されなかった。本薬は休薬を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）に実施したグラム染色において細菌は検出されなかった。被験者にはピペラシリン／タゾバクタム、プロパセタモール、メトロニダゾール、メロペネム、テイコプラニン及びイブプロフェン（下表参照）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）に発熱が回復したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）に本薬の投与を同一用量（40 mg）で再開した。治験担当医師は、本薬の投与により発熱が発現したとする証拠はないと報告した。当日（Day 36）の好中球数は 1.370 × 10^9/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）に被験者は退院した。

治験依頼者の評価：本薬の投与再開後に発熱の再発がなかったことから、発熱と本薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。また、原疾患を交絡因子と判断した。

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Piperacillin /Tazobactam	4.5 g	IV	BID	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Propacetamol	1 g	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Metronidazole	500 mg	Oral	BID	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Meropenem	1 g	IV	TID	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Teicoplanin	400 mg	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Pyrexia
Ibuprofen	2 Tabs	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Pyrexia

Abbreviations: BID: twice daily; IV: intravenous; QD: once daily; Tabs: tablets; TID: three times daily

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、韓国人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
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（12 回投与）
重篤な有害事象：	#1：疲労（Grade 2；入院）
	#2：肺炎（Grade 3；入院）
死亡に至った有害事象：	#3：肺炎（Grade 5）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）
	#3：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 8）／関連なし
	#2：未回復（Day 59）／関連があるかもしれない
	#3：死亡（Day 59）／関連なし

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、脂質異常症及び高血圧（いずれも 19[redacted] 年以降）、尿管結石症（20[redacted] 年[redacted] 月）、前立腺肥大症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、穿孔性虫垂炎（20[redacted] 年）、椎間板突出（20[redacted] 年以降）、胆石症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月）、胸水（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、糖尿病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、疲労（全身性）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として発疹（20[redacted] 年[redacted] 月以降）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：IMEP 療法 3 サイクル（最良効果：CRu）
- 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：CR）

併用薬として、プレドニゾロン（開始日不明以降）、ファモチジン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、タムスロシン、シンバスタチン及びメトホルミン（[redacted]）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、プレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、*Silybum marianum*（Silymarin）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ウルソデオキシコール酸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、シタグリプチン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ラクツロース及びインスリン（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フロセミド及びインスリン（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、インスリングラルギン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、シメチコン（Phazyme complex）（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ランソプラゾール（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。
投与開始日の ECOG パフォーマンススコアは 1 であった。

事象 1：疲労

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に有害事象として Grade 2 の疲労が発現した（医師報告用語：疲労増悪）。被験者は入院して支持療法を受けながら、本薬の投与を継続した。被験者が入院したことから、当該事象は重篤な有害事象とされた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）に実施した心電図検査により Grade 2 の心房細動（医師報告用語：頻拍性心房細動）と診断された。栄養支援を行った後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に疲労が回復し、被験者は退院した。疲労による本薬の投与の変更は行われなかった。

治験担当医師は、本薬投与前に認められていた疲労と同様であり、本薬の投与開始以降、心電図検査に有意な変化が認められなかったことから、疲労と本薬との因果関係を関連なしと判断した。

治験依頼者の評価：得られた情報を基に、原疾患を交絡因子と判断し、本薬との因果関係を関連なしと判断した。

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Zinc sulfate	952 mL	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Fatigue
Magnesium sulfate	20 mL	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Fatigue
Olimel N9E	1500 mL	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Fatigue
Diltiazem	5 mg/hr	IV	QD	[redacted]	[redacted]	Atrial fibrillation
Diltiazem	90 mg	Oral	BID	[redacted]		Atrial fibrillation
Megestrol	5 mL	Oral	QD	[redacted]	[redacted]	Fatigue
Propafenone	225 mg	Oral	BID	[redacted]		Atrial fibrillation

Abbreviations: BID: twice daily; IV: intravenous; QD: once daily

事象 2：肺炎

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）以降、有害事象として Grade 1 の発熱（間欠熱）が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）に Grade 2 の上気道感染が発現したため、アルギニン／イブプロフェン、セフポドキシム及びエルドステイン（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）に発熱は回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）まで Grade 2 の筋肉疲労が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）に Grade 3 の C-反応性蛋白増加が発現したため、本薬を休薬した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）に軽度の呼吸困難を伴う発熱及び疲労が発現し、緊急処置室に搬送された。当日に被験者は Grade 3 の肺炎により入院した。腹背方向の胸部 X 線検査により両肺に陰影の悪化が認められた。胸部 CT スキャンにより両肺に小葉間隔壁肥厚及び気管支肺動脈束肥厚を伴うすりガラス陰影が新たに検出された。胸部 CT スキャンの所見から、非定型肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が除外された。C-反応性蛋白（CRP）は 14.02 mg/dL（正常範囲は未報告）であった。モキシフロキサシン（下表参照）が投与され、酸素必要量増加により集中治療室に転送された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）の CRP は 12.65 mg/dL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 51）に ECOG パフォーマンススコアが 1 から 2 に悪化、筋肉疲労が Grade 3 に悪化、C-反応性蛋白増加が Grade 2 に改善した。被験者の症状がわずかに改善したため、

一般病棟に移動したが、酸素飽和度の低下により酸素吸入が必要となった。低血圧（血圧 114/67 mmHg、心拍数 92 bpm）も認められた。被験者の家族は、これ以上の心肺蘇生措置を行わないことを希望した。肺炎及び病勢進行により本薬の投与が中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）が本薬の最終投与日であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）に被験者は肺炎の悪化により死亡した。治験担当医師は、肺炎及び病勢進行が死因であると報告した。なお、死亡した時点で心房細動、上気道感染、C-反応性蛋白増加、筋肉疲労の有害事象は回復していなかった。

治験依頼者の評価：肺炎と本薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断し、肺炎の悪化と本薬との因果関係は関連なしと判断した。肺炎の悪化は原疾患の進行による可能性があると考えられた。しかし、肺炎はしばしば血液がんに併発するため、時間的関連から本薬との因果関係の可能性を完全に排除することはできないと考えた。

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Cefpodoxime	100 mg	Oral	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia and upper respiratory tract infection
Arginine/Ibuprofen	185 mg/200 mg	Oral	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia and upper respiratory tract infection
Erdosteine	300 mg	Oral	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia and upper respiratory tract infection
Olanzapine	2.5 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Muscle fatigue
Megestrol	650 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Muscle fatigue
Moxifloxacin	400 mg	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumonia and CRP increased

Abbreviations: BID: twice daily; IV: intravenous; QD: once daily; TID: three times daily; CRP: C-reactive protein

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
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（3 回投与）
重篤な有害事象：	#1：再生不良性貧血（Grade 4；生命を脅かす、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：	#2：血小板数減少（Grade 4）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：未回復（Day 276）／明らかに関連あり
	#2：未回復（Day 276）／明らかに関連あり

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、乳がん（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、低カリウム血症及び全身性そう痒症（いずれも 20[redacted] 年以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として、リンパ球数減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）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～20[redacted] 年[redacted] 月：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月：ロミデプシン 25 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ダリナパルシン 3 サイクル（最良効果：SD）

併用薬として、エチゾラム、アトバコン、プレドニゾロン、フェブキソスタット、アスパラギン酸カリウム及びアシクロビル（いずれも開始日不明）、イオヘキソール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エスゾピクロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、レバミピド（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）、フェキソフェナジン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日）、イオベルソール（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、ヘモグロビンは 113 g/L（正常範囲：112～149 g/L）、ヘマトクリットは比率 0.368（正常範囲：比率 0.336～0.446）、赤血球（RBC）数は 3.98×10^{12}/L（正常範囲：3.78～4.97×10^{12}/L）、好中球数は 1.870×10^{9}/L（正常範囲：1.610～6.520×10^{9}/L）、血小板数は 112×10^{9}/L（正常範囲：125～375×10^{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 −1）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）に有害事象として Grade 1 の血小板数減少［112×10^{9}/L（Day −1）］が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）より Grade 2 の貧血（ヘモグロビン 92 g/L）が認められたが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に Grade 1（ヘモグロビン 100 g/L）に改善した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 3）に Grade 3 の好中球減少症（0.800 × 10^9/L）が発現し、Grade 1 の血小板数減少（90 × 10^9/L）の本薬との因果関係が関連なしからおそらく関連ありに変更され、本薬を休薬した。被験者にはフィルグラスチム（下表参照）が投与された。20■ 年■ 月■ 日（Day 8）に好中球減少症が回復（3.030 × 10^9/L）したため、本薬の投与を同一用量（40 mg）で再開した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 10）に Grade 2 の好中球減少症（1.490 × 10^9/L）が発現した。20■ 年■ 月■ 日（Day 11）に本薬を 30 mg に減量して投与した。治験担当医師は、被験者の疲労が重度であったため、被験者の安全性を考慮し、治験実施計画書の用量変更の基準に基づく変更ではないが、治験担当医師の判断に基づいて 30 mg に減量したことを報告した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 15）に血小板数減少が Grade 3（31 × 10^9/L）、貧血が Grade 2（ヘモグロビン 90 g/L）、好中球減少症が Grade 4（0.410 × 10^9/L）に悪化した。被験者にはフィルグラスチム（下表参照）が投与された。当日（Day 15）に血小板数減少及び好中球減少症のため本薬を休薬した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 17）に好中球減少症が Grade 2（1.270 × 10^9/L）に改善したが、血小板数減少が Grade 4（23 × 10^9/L）に悪化した。好中球減少症及び血小板数減少のため本薬は休薬を継続し、フィルグラスチム（下表参照）が投与された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 18）に血小板数減少が Grade 3（25 × 10^9/L）に改善した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 19）にフィルグラスチム（下表参照）が投与された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 21）に血小板数減少が再び Grade 4（22 × 10^9/L）に悪化した。血小板数減少のため本薬は休薬を継続した。好中球減少症が回復した（2.150 × 10^9/L）。20■ 年■月■ 日（Day 25）に血小板 10 単位の輸血が行われた。

20■ 年■月■ 日（Day 22）Grade 2 の好中球減少症（1.270 × 10^9/L）が発現した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 29）に血小板輸血により血小板数減少は Grade 3（30 × 10^9/L）に改善した。貧血は Grade 3（ヘモグロビン 75 g/L）に悪化し、赤血球濃厚液 2 単位が輸血された。好中球減少症は回復した（1.910 × 10^9/L）。血小板数減少のため、本薬の投与は再開されず、中止された。20■ 年■ 月■ 日（Day 11）が本薬の最終投与日であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 31）に血小板数減少が Grade 4（21 × 10^9/L）に悪化した。貧血が Grade 2（ヘモグロビン 87 g/L）であり、Grade 3 の好中球減少症（0.810 × 10^9/L）が再び発現した。20■ 年■ 月■ 日（Day 32）に貧血に対して赤血球濃厚液 2 単位が輸血された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 36）に G-CSF の投与及び輸血（詳細不明）が行われた。

20■ 年■ 月■ 日（Day 53）に被験者は入院した。骨髄生検が実施され、エルトロンボパグオラミンが投与された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 59）に Grade 4 の汎血球減少症と診断された。被験者が入院したこと、生命を脅かし、臨床的に重要な事象であることから、当該事象は重篤な有害事象とされた。

20■ 年■ 月■ 日（Day 72）に別の医療機関で新たながん治療としてリツキシマブの投与を開始した。20■ 年■ 月■ 日（Day 84）に被験者は臍帯血移植を受け、20■ 年■ 月■ 日（Day 99）に好中球が生着した。臍帯血移植後 AITL が寛解したが、肝障害及び腎障害が発現した（詳細未報告）。また、皮膚の移植片対宿主病が発現したため、ステロイド及びシクロスポリンが投与された。被験者は輸血依存となり、骨髄生検の所見にリンパ腫細胞浸潤は認められなかった。当該事象は追加報告において Grade 4 の再生不良性貧血（二次性再生不良性貧血）として報告された。

20■ 年■ 月■ 日（Day 276）に被験者が死亡した。なお、死亡した時点で血小板数減少、再生不良性貧血、貧血及び好中球減少症の有害事象は回復していなかった。

治験依頼者の評価：再生不良性貧血は様々な要因により発症する。被験者は、本治験への登録前の前治療から骨髄機能が障害されていた。乳がん及び PTCL に対する前治療が、正常な骨髄機能低下、また、それほど多くはないが、二次性造血不全の一因となった可能性も考えられる。乳がん治療に用いられた薬剤は不明であるが、被験者は PTCL に対して CHOP 療法を受けており、それに含まれるドキソルビシンが二次性白血病及び骨髄不全に関係があると考えられた。また、被験者は血球減少症が報告されているいくつかの併用薬（エチゾラム、アトバコン）を服用していた。再生不良性貧血は骨髄不全の重篤な病態の一種である。再生不良性貧血と白血病の病因はしばしば区別がつかないため、骨髄毒性がある本薬以外の薬剤が交絡因子と考えられた。再生不良性貧血と本薬との因果関係を完全に排除できないが、おそらく関連なしと評価した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day -1, Predose	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	113	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.368	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.98	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	1.870	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	112	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	2.27	3.5 to 8.9
Study Day 3	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	92	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.296	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.21	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	0.800	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	90	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	1.21	3.5 to 8.9
Study Day 6	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	98	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.306	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.28	3.78 to 4.97
		Platelet count	10^{9}/L	78	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	3.92	3.5 to 8.9
Study Day 8	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	100	112 to 149
		RBC count	10^{12}/L	3.45	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	3.030	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	75	125 to 375
		Hematocrit	Proportion of 1	0.325	0.336 to 0.446
		WBC count	10^{9}/L	4.10	3.5 to 8.9
Study Day 10	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	106	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.338	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.63	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	1.490	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	88	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	2.27	3.5 to 8.9
Study Day 15	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	90	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.277	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.99	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	0.410	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	31	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	0.80	3.5 to 8.9
Study Day 17	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	91	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.288	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.07	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	1.270	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	23	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	1.89	3.5 to 8.9
Study Day 18	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	91	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.288	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.06	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	1.230	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	25	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	1.84	3.5 to 8.9
Study Day 21	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	89	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.283	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.97	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	2.150	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^{9}/L	22	125 to 375
		WBC count	10^{9}/L	2.74	3.5 to 8.9
Study Day 22	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	81	112 to 149
		RBC count	10^{12}/L	2.67	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^{9}/L	1.270	1.610 to 6.520

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
		Platelet count	10^9/L	20	125 to 375
		Hematocrit	Proportion of 1	0.251	0.336 to 0.446
		WBC count	10^9/L	1.62	3.5 to 8.9
Study Day 24	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	83	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.256	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.71	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	1.180	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	15	125 to 375
		WBC count	10^9/L	1.55	3.5 to 8.9
Study Day 29	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	75	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.232	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.48	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	1.910	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	30	125 to 375
		WBC count	10^9/L	2.52	3.5 to 8.9
Study Day 31	20[redacted]	Hemoglobin	g/L	87	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.275	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.99	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	0.810	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	21	125 to 375
		WBC count	10^9/L	1.38	3.5 to 8.9

Abbreviation: RBC: red blood cells; WBC: white blood cells

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Filgrastim	75 µg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Neutropenia
Filgrastim	75 µg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Neutropenia
Filgrastim	75 µg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Neutropenia
Platelet transfusion	10 units			[redacted]	[redacted]	Platelet count decreased
Packed RBC transfusion	2 units			[redacted]	[redacted]	Anemia
Packed RBC transfusion	2 units			[redacted]	[redacted]	Anemia

Abbreviations: QD: once daily; SC: subcutaneous; RBC: red blood cells

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	EATL
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（85 回投与）
重篤な有害事象：	末梢動脈閉塞性疾患（Grade 3；入院、臨床的に重要な事象）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 227）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 259）／関連なし

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、高血圧（19[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、脊髄損傷及び頸部頸動脈狭窄症（いずれも 20[redacted] 年）、変形性脊椎関節症（20[redacted] 年以降）、末梢動脈閉塞性疾患（20[redacted] 年以降）、肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月）、貧血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、蛋白尿（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、低カリウム血症、低アルブミン血症及び末梢性浮腫（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、リンパ球数減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、末梢性感覚ニューロパシー（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、網膜動脈閉塞症（右眼網膜中心動脈閉塞症）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び血小板数減少（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：CHOP 療法 4 サイクル（最良効果：SD）

併用薬として、フェルビナク（スミルスチック）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アクロメタゾン（アルメタ）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、レボフロキサシン（クラビット）及びジクロフェナク（ジクロード）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、トロピカミド（ミドリン P）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フルメトロン、モキシフロキサシン（ベガモックス）及びネパフェナク（ネバナック）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、バラシクロビル（バルトレックス）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオパミドール（Iopamarin）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ゲンタマイシン及びプレドニゾロン（リドメックスコーワ）（[redacted]）、ランソプラゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジアゼパム（セルシン）、ヘパリン、キシロカイン及び硝酸イソソルビド（ニトロール）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びアデノシン（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 227）に足関節上腕血圧比、心臓足首血管指数及び四肢 CT 血管スキャンにより Grade 3 の末梢動脈閉塞性疾患（医師報告用語：閉塞性動脈硬化症）と診断された。血圧は 108/46 mmHg、心拍数は 78 bpm であった。被験者にはアセチルサリチル酸（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 228）に本薬を休薬した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 245）に測定した収縮期脈圧は、右足背動脈が 80 mmHg、右足底動脈が

51 mmHg、左足背動脈が 62 mmHg、左足底動脈が 64 mmHg であった。当日（Day 245）に入院した。被験者が入院したこと、臨床的に重要であると評価されたことから、当該事象は重篤な有害事象とされた。血圧は 145/67 mmHg、心拍数は 74 bpm であった。被験者の脂質プロファイルは、血中コレステロールが 269、血中トリグリセリドが 178、低密度リポタンパク質（LDL）が 184、LDL／高密度リポタンパク質比が 4.1（単位及び正常範囲は未報告）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 246）に胸部、右肢、左肢の X 線検査、心エコー検査、心電図検査を実施した。当日の血圧は 115/57 mmHg、心拍数は 80 bpm であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 247）に心臓カテーテル検査を実施した。下肢血管造影法により左前下行枝入口部に中等度の狭窄が認められ、右冠動脈への側副血行路が認められた。アトルバスタチン（下表参照）が投与された。末梢動脈閉塞性疾患のため本薬の休薬を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 248）に心筋血流シンチグラフィを実施後、退院した。心筋血流シンチグラフィの結果、左前下行枝部における虚血は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 259）に末梢動脈閉塞性疾患は回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 259）にアスピリン（バイアスピリン）及びランソプラゾールの投与を中止したが、アトルバスタチンは投与を継続した。心臓内科への相談を終了した。

本薬の投与が再開され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 259）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 280）までは同一用量（40 mg）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 290）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 336）までは 30 mg に減量して投与された。

治験依頼者の評価：被験者は高齢、閉塞性動脈硬化症、頸動脈狭窄症、高血圧などの複数の原疾患やリスク要因を有していたことから、末梢動脈閉塞性疾患と本薬との因果関係を関連なしと判断した。

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Acetylsalicylic acid	100 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Peripheral arterial occlusive disease
Atorvastatin	10 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	Peripheral arterial occlusive disease

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
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（8 回投与）
重篤な有害事象：	#1：不安定狭心症（Grade 3；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象：	#2：脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（Grade 1）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 34）／関連なし
	#2：回復（Day 57）／関連なし

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、高血圧（20[redacted] 年以降）、末梢性感覚ニューロパシー（20[redacted] 年以降）、糖尿病及び脂質異常症（いずれも 20[redacted] 年以降）、リウマチ性多発筋痛症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、骨粗しょう症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、心筋虚血及び冠状動脈狭窄（いずれも 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：mini-CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ダリナパルシン 2 サイクル（最良効果：SD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-ICE 療法 5 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、レボチロキシン、セレコキシブ、リゼドロネート、ヘパリン類似物質及びプレドニゾロン（いずれも開始日不明）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（バクタ）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アトロピン及びドパミン（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。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に Grade 3 の不安定狭心症と診断され、入院しさらに検査、治療を行った。その結果、左冠状動脈の前下行枝及び左回旋枝に高度の狭窄が認められた。血圧は 139/81 mmHg、心拍数は 76 bpm であった。不安定狭心症のため本薬を休薬した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）に両動脈にステントが挿入された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）に不安定狭心症が回復し、心機能が改善した良好な状態で心臓内科を退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）に測定した脳性ナトリウム利尿ペプチドは 99.6 pg/mL で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）は 152.1 pg/mL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）に Grade 1 の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（測定値不明）が認められた。当日の血圧は 147/82 mmHg、心拍数は 75 bpm であった。当該事象への対応は行われな

かった。脳性ナトリウム利尿ペプチド増加のため本薬の投与は再開されず、中止された。20■ 年■ 月■ 日（Day 25）が本薬の最終投与日であった。20■ 年■ 月■ 日（Day 57）に脳性ナトリウム利尿ペプチド増加は回復した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 57）に新たながん治療としてフォロデシンの投与を開始した。

治験依頼者の評価：不安定狭心症と本薬との因果関係を関連なしと判断した。

Laboratory data/ECG data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Study Day 21	■ ■ 20	BNP	pg/mL	99.6	NR
Study Day 29	■ ■ 20	BNP	pg/mL	152.1	NR
		BP	mmHg	139/81	NR
		Pulse rate	bpm	76	NR
		PR interval	msec	165.3	NR
		QRS duration	msec	93.0	NR
		QT interval	msec	405.3	NR
		QTcB interval	msec	429.3	NR
		QTcF interval	msec	421.0	NR
Study Day 43	■ ■ 20	BP	mmHg	147/82	NR
		Pulse rate	bpm	75	NR
		PR interval	msec	169.0	NR
		QRS duration	msec	88.3	NR
		QT interval	msec	388.3	NR
		QTcB interval	msec	404.0	NR
		QTcF interval	msec	398.7	NR
Study Day 57	■ ■ 20	BP	mmHg	110/73	NR
		Pulse rate	bpm	73	NR
		PR interval	msec	166.0	NR
		QRS duration	msec	84.0	NR
		QT interval	msec	329.0	NR
		QTcB interval	msec	427.0	NR
		QTcF interval	msec	391.0	NR

Abbreviations: BNP: brain natriuretic peptide; BP: blood pressure; bpm: beats per minute; msec: millisecond; NR: not reported

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
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：	肺臓炎（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 220）／関連があるかもしれない

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、肝機能異常（19[redacted] 年以降）、慢性中耳炎（19[redacted] 年以降）、高血圧（20[redacted] 年以降）、蛋白尿（20[redacted] 年以降）、リパーゼ増加（[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：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：右鼠径部、骨盤に放射線療法（最良効果：CR）

併用薬として、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）、ロキソプロフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～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] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びランソプラゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）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 84）に間欠的な咳嗽を訴えた。酸素飽和度が 94%で、胸部 X 線検査及び CT スキャンにより肺浸潤が認められた。当日（Day 84）に被験者は Grade 3 の肺臓炎と診断され、入院した。血圧は 129/88 mmHg、心拍数は 82 bpm であった。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 85）に全身 CT 検査、気管支鏡検査、心エコー検査が実施された。被験者にはプレドニゾロン、ピペラシリン／タゾバクタム及びアトバコン（下表参照）が投与され、輸液の静脈内投与が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）に実施した血液培養検査において細菌は検出されなかった。肺臓炎のため本薬の投与は中止され、被験者は回復していなかったが 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 101）に退院した。

プレドニゾロン（投与量の詳細不明）の投与が開始された（[redacted]）。プレドニゾロンは減量され、その後 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 199）に投与が中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 206）に実施した CT スキャンにより進行が認められず、症状が消失したことから、被験者は回復したと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220）に肺臓炎は回復したと判定された。

治験依頼者の評価：肺臓炎と本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

を交絡因子と判断した。

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Prednisolone sodium succinate	80 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Piperacillin /Tazobactam	4.5 g	IV	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Atovaquone	750 mg	Oral	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Piperacillin /Tazobactam	4.5 g	IV	TID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Prednisolone sodium succinate	40 mg	IV	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Prednisolone sodium succinate	40 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Prednisolone	40 mg	Oral	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Prednisolone	40 mg	Oral	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Prednisolone	30 mg	Oral	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Atovaquone	1500 mg	Oral	QD	[redacted] 20	[redacted]	Pneumonitis
Prednisolone	20 mg	Oral	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	Pneumonitis
Prednisolone	-	-	-	-	[redacted] 20	Pneumonitis

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
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（7 回投与）
重篤な有害事象：	#1：咽頭炎（Grade 3；入院） #2：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3；入院）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24） #2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 38）おそらく関連なし #2：回復（Day 51）おそらく関連あり

複数回発現した同一 SOC 及び PT に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

上表には重症度の最悪 Grade のみを示す。発現日は、有害事象が重篤化した日又は投与中止に至った日ではなく、有害事象が発現した日である。

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL 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、20[redacted] 年より咽頭炎を有していた。

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）

併用薬として、セレコキシブ（開始日不明以降）、ハロペリドール（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 24）に被験者は Grade 2 の咽頭炎（医師報告用語：咽頭炎の悪化）及び Grade 3 の好中球数減少（0.827×10^9/L）と診断され、好中球数減少のため本薬を休薬した。咽頭炎に対してアズレンスルホン酸ナトリウム（下表参照）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）に咽頭炎が Grade 3 に悪化し、高熱及び咽頭痛で入院した。セフェピム（下表参照）が投与された。被験者が入院したことから、咽頭炎は重篤な有害事象とされた。当日に好中球数減少は回復した（1.651×10^9/L）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に依然として高熱が続き、呼吸状態が悪化したため、酸素吸入が必要とされた。CT スキャンで肺の全域にすりガラス陰影が認められ、臨床検査で 1,3 β-d-グルカンの上昇が判明した。被験者は、Grade 3 のニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され、咽頭炎治療の入院期間が延長された。被験者にはスルファメトキサゾール／トリメトプリム及びプレドニゾロン（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）に発熱が消失し、酸素飽和度が 95%に回復して症状の改善が認められ、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は Grade 2 に改善した。スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びプレドニゾロンの投与は継続された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）まで被験者はビーフリード輸液（下表参照）の投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）に咽頭炎が回復した。当日（Day 38）はソルデム 1 輸液（下表参照）の投与を受けた。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため、本薬の投与は再開されず、中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）が本薬最終投与日となった。被験者にはアトバコン、プレドニゾロン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリム（下表参照）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）に呼吸困難や発熱の症状が消失して退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 51）にニューモシスチス・イロベチイ肺炎が回復したが、当日（Day 51）に両側性頸部リンパ節の腫脹が認められたため、病勢進行と診断された。

治験依頼者の評価：咽頭炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎と本薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。原疾患である T 細胞リンパ腫及び免疫不全状態が感染要因であると判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 52）に新たながん治療としてロミデプシンの投与を開始した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Study Day 28	[redacted] 20[redacted]	CRP	mg/dL	6.58	NR
Study Day 28	[redacted] 20[redacted]	Procalcitonin	ng/mL	0.09	NR

Abbreviations: CRP: C-reactive protein

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Sodium gualenate hydrate	5 drops	OP	PRN	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	Pharyngitis
Cefepime	2 g	IV	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pharyngitis
BFLUID	500 mL	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Moisture, vitamin, and electrolyte replenishment
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	320 mg	IV	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	30 mg	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	4 Tabs	IV	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Prednisolone	15 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
SOLDEM 1	200 mL	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Moisture, and electrolyte replenishment
Prednisolone	10 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia
Atovaquone	5 mL	Oral	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pneumocystis jirovecii pneumonia

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