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：	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（5 回投与）
重篤な有害事象：	C-反応性蛋白増加（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 233）／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、前立腺肥大症（20[redacted] 年以降）、大動脈瘤（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、肝嚢胞（20[redacted] 年[redacted] 月 20 日以降）、高コレステロール血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、右脚ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、胃食道逆流症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、腫瘍随伴症候群（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、神経痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、便秘（20[redacted] 年以降）、高カリウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、高カルシウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、変形性脊椎関節症及び腎嚢胞（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：THP-COP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、デュタステリド（アボルブ）、シロドシン（ユリーフ）、酸化マグネシウム（マグミット）、ロスバスタチン（クレストール）、エソメプラゾール（ネキシウム）、プレガバリン（リリカ OD）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（ダイフェン）、ポリスチレンスルホン酸（アーガメイト）及びメコバラミン（いずれも開始日不明）、メトクロプラミド（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] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ピコスルファートナトリウム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヘパリン類似物質（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ジメチコン及びプロポフォール（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びオイパロミン（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 3.022 × 10^9/L（正常範囲：2.000～-）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 16）に有害事象として Grade 3 の好中球数減少（0.951 × 10^9/L）が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月 16 日（Day 19）に本薬を休薬した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）に好中球数減少が回復（3.447 × 10^9/L）した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）に Grade 2 の C-反応性蛋白増加（6.119 mg/dL）が発現したため、セフカペン（下表参照）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）に Grade 1 の発熱（38.3°C）が発現したため、全身 CT 検査及び血

液培養検査が実施された（結果不明）。当日に C-反応性蛋白増加が Grade 3（28.063 mg/dL）に悪化したため、入院した。感染に起因して C-反応性蛋白増加が発現していると判断され、メロペネム（下表参照）が投与された。また、輸液の静脈内投与が行われた。

20■ 年■ 月■ 日（Day 30）に C-反応性蛋白がわずかに減少（24.507 mg/dL）したが、依然として発熱が認められた。被験者にはミノサイクリン及びガンシクロビル（下表参照）が投与された。

20■ 年■ 月■ 日から 20■ 年■ 月■ 日に骨髄穿刺／生検、尿培養検査、喀痰培養検査、消化管内視鏡検査、結腸内視鏡検査、全身造影 CT 検査、心エコー検査が実施された（結果不明）。

20■ 年■ 月■ 日（Day 32）に被験者の同意撤回により本薬の投与を中止した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 41）に発熱が消失した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 50）に C-反応性蛋白が減少していたため、当日に被験者は退院した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 51）に C-反応性蛋白増加が Grade 2 に改善し、20■ 年■ 月■ 日（Day 233）に C-反応性蛋白増加が回復した。

治験依頼者の評価：C-反応性蛋白増加と本薬との因果関係は、評価不能と判断した。さらに原疾患である腫瘍随伴症候群及び変形性脊椎関節症が交絡因子であると考えた。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	3.022	2.000 to - *
Study Day 9	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	2.642	2.000 to -
Study Day 16	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	0.951	2.000 to -
		CRP	mg/dL	0.063	NR
Study Day 23	[redacted]	Neutrophil count	10^9/L	3.447	2.000 to -
		CRP	mg/dL	6.119	NR
Study Day 27	[redacted]	CRP	mg/dL	28.063	NR
Study Day 28	[redacted]	CRP	mg/dL	28.200	NR
Study Day 29	[redacted]	CRP	mg/dL	25.250	NR
Study Day 30	[redacted]	CRP	mg/dL	24.507	NR
Study Day 31	[redacted]	CRP	mg/dL	21.040	NR
Study Day 32	[redacted]	CRP	mg/dL	17.733	NR
Study Day 33	[redacted]	CRP	mg/dL	14.562	NR
Study Day 34	[redacted]	CRP	mg/dL	11.462	NR
Study Day 36	[redacted]	CRP	mg/dL	5.570	NR
Study Day 38	[redacted]	CRP	mg/dL	3.131	NR
Study Day 40	[redacted]	CRP	mg/dL	1.950	NR
Study Day 41	[redacted]	CRP	mg/dL	1.531	NR
Study Day 43	[redacted]	CRP	mg/dL	1.342	NR
Study Day 44	[redacted]	CRP	mg/dL	1.103	NR
Study Day 45	[redacted]	CRP	mg/dL	0.736	NR
Study Day 50	[redacted]	CRP	mg/dL	0.397	NR
Study Day 82	[redacted]	CRP	mg/dL	0.516	NR

Abbreviations: CRP: C-reactive protein; NR: not reported
Note: * JCOG common reference range is used when reference ranges are not available from site

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Cefcapene	100 mg	Oral	TID	[redacted] 20	[redacted] 20	C-reactive protein increased
Acetaminophen	1000 mg	Oral	PRN	[redacted] 20	[redacted] 20	Pyrexia
Meropenem	0.5 g	IV	TID	[redacted] 20	[redacted] 20	C-reactive protein increased
Minocycline	100 mg	IV	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	C-reactive protein increased
Ganciclovir	380 mg	IV	QD	[redacted] 20	[redacted] 20	C-reactive protein increased
Minocycline	1 cap	Oral	BID	[redacted] 20	[redacted] 20	C-reactive protein increased

Abbreviations: BID: twice daily; Cap: capsule; 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、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
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：	間質性肺疾患（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 57）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	未回復（Day 96）／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、胆石症（19[redacted] 年）、良性髄膜腫（20[redacted] 年）、2 型糖尿病（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、肝血管腫（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 6 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、テネリグリプチン([redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ペンタミジン及びプロカテロール（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、シタグリプチン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、センノシド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロキソプロフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及びグリメピリド（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 47）に臨床症状を伴わない 38°C の一時的な発熱が発現し、Grade 2 の気管支炎と診断された。CT スキャン検査により両側肺に軽度のびまん性すりガラス陰影及び左肺に小葉間隔壁肥厚が認められた。被験者にはアモキシシリン、アンブロキソール及びアセトアミノフェン（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に気管支感染が回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）の体温は 37.1°C、CRP は 7.34、酸素飽和度は 97%であり、Grade 2 の間質性肺疾患と診断された。血圧は 135/76 mmHg、心拍数は 84 bpm であった。間質性肺疾患のため本薬の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）に被験者にはアジスロマイシン、アセトアミノフェン及びアンブロキソール（下表参照）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）に体温が 38.5°C を示し、呼吸困難が認められ、間質性肺疾患が Grade 3 に悪化した。被験者は地元の医療機関に入院した。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。CT スキャン及び血液検査により間質性肺疾患と確定診断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）に被験者は治験担当医師の医療機関に転院し、そこで実施した CT 検査の結果は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点と同様（間質性肺疾患）であった。発熱及び呼吸器症状は改善されたが、経過観察を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 69）の体温は 36.8°C、CRP は 0.89、

酸素飽和度は 97%であり、被験者の状態は安定した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）に退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 72）に間質性肺疾患は Grade 1 に改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 85）に実施した胸部 X 線検査により肺浸潤の改善が確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）に実施した CT スキャンにより両側肺に認められた軽度びまん性すりガラス陰影の改善が確認された。治験担当医師は、当該事象が本薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）に新たながん治療として CHASE 療法を開始した。なお、新たながん治療を開始した時点で間質性肺疾患は回復していなかった。

治験依頼者の評価：生存追跡調査情報の検討結果を基に、時間的関係と本薬の安全性プロファイルを考慮し、間質性肺疾患と本薬との因果関係をおそらく関連ありと評価した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Study Day 57	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	7.34	NR
Study Day 69	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	0.89	NR

Abbreviations: CRP: C-reactive protein; NR: not reported

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Amoxicillin	250 mg	Oral	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Interstitial lung disease
Ambroxol	45 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Interstitial lung disease
Acetaminophen	400 mg	Oral	PRN	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Interstitial lung disease
Azithromycin	500 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Interstitial lung disease
Ambroxol	45 mg	Oral	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Interstitial lung disease
Acetaminophen	400 mg	Oral	PRN	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Interstitial lung disease

Abbreviations: PRN: as needed; QD: once daily; TID: three times daily

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：	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（20 回投与）
重篤な有害事象：	二次性悪性腫瘍：末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明（Grade 3；臨床的に重要な事象）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 102）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	未回復（Day 119）／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、脊椎炎性脊髄症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、発疹（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 6 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VP16/PSL 療法 20 サイクル（最良効果：CR）

併用薬として、アシクロビル（ビクロックス）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（ダイフェン）、フルドロキシコルチド（ドレニゾン）（いずれも開始日不明以降）、アセトアミノフェン（カロナール）（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、オロパタジン（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）、セフジトレン（メイアクト MS）（20[redacted] 年 3[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）、セフジニル（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）及びアセトアミノフェン／トラマドール（トラムセット）（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] 日に前縦隔リンパ節を生検し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PTCL のサブタイプ AITL と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験登録前の直近の左口蓋扁桃を生検し、治験担当医師によって再発性 AITL が確認された。

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 102）に扁桃痛が発現した。近くのクリニックを受診し、扁桃腺の腫脹が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 103）に実施した CT スキャンにより扁桃腺の腫脹は病勢進行が疑われた。しかし、扁桃の感染症を否定できなかったため、抗生物質の投与を開始した。また、疼痛緩和のためロキソプロフェンが投与された（下表参照）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 105）に左口蓋扁桃を生検した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 108）に扁桃痛が悪化し、血清乳酸脱水素酵素の高値（343 U/L；正常範囲：124～343 U/L）が認められたことから、リンパ腫の進行が強く示唆された。本薬の投与が中止され、コルチコステロイドの経口投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）に治験担当医師はフローサイトメトリー解析及び免疫組織化学染

色により左口蓋扁桃の PTCL-NOS を確認した。当該事象は臨床的に重要な事象であるため重篤とされた。免疫組織化学染色により均一な CD8+及び EBER（EBV がコードする小 RNA）陽性が明らかになり、扁桃腺のリンパ腫が示唆された。このリンパ腫細胞は、治験登録時に治験担当医師によって診断された AITL とは異なる起源を持ち、EBV 感染細胞から PTCL-NOS が発生した可能性があった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 119）に救済化学療法としてデキサメタゾン／VP16／イホスファミド／カルボプラチン（DeVIC 療法）による新たながん治療を開始した。

治験担当医師は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最初の前縦隔リンパ節を生検し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験登録前の直近の時点で左口蓋扁桃を生検して再発性 AITL の診断を確定していることから、本薬が重度の免疫不全を介して PTCL-NOS の発生に関係した可能性を排除できないと判断した。PTCL-NOS の診断の際に扁桃腺の腫瘍組織及び末梢血のいずれからも EBV の DNA が検出され、医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患と一致すると考えられた。

治験依頼者の評価：治験依頼者は、20[redacted] 年[redacted] 月に診断された PTCL-NOS と本薬との因果関係をおそらく関連なしと判断した。20[redacted] 年に最初に診断された AITL を支持する明確な病理学的所見はなかった。AITL であったとしても、リンパ腫の臨床経過の過程で T 細胞性悪性腫瘍の組織学的診断が変更となることは稀ではない。情報が十分でないため、20[redacted] 年に診断された PTCL-NOS が二次性悪性腫瘍であり、本薬と関連があるということはおそらくありえないと評価した。

CPR は、左頬の皮下腫瘍の生検に基づきサブタイプの診断を AITL ではなく PTCL-NOS と評価した。二次性悪性腫瘍は日本人を対象とした他の試験でも非日本人を対象とした試験でも報告されていなかった。そのため、当該被験者のデータは二次性悪性腫瘍の発症リスクを支持するものではないと判断する。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	[redacted]	LDH	U/L	148	124 to 226
Study Day 8	[redacted]	LDH	U/L	150	124 to 226
Study Day 15	[redacted]	LDH	U/L	166	124 to 226
Study Day 22	[redacted]	LDH	U/L	191	124 to 226
Study Day 29	[redacted]	LDH	U/L	190	124 to 226
Study Day 43	[redacted]	LDH	U/L	165	124 to 226
Study Day 57	[redacted]	LDH	U/L	237	124 to 226
Study Day 85	[redacted]	LDH	U/L	204	124 to 226
Study Day 92	[redacted]	LDH	U/L	188	124 to 226
Study Day 103	[redacted]	LDH	U/L	251	124 to 226
Study Day 105	[redacted]	LDH	U/L	293	124 to 226
Study Day 108	[redacted]	LDH	U/L	343	124 to 226

Abbreviations: LDH: lactate dehydrogenase

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Loxoprofen	60 mg	Oral	PRN	[redacted]	[redacted]	PTCL-NOS
Cefdinir	100 mg	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Suspected infection
Paracetamol	1000 mg	Oral	PRN	[redacted]	[redacted]	Pain due to PTCL-NOS
Azunol Gargle	-	OP	PRN	[redacted]	[redacted]	Pain due to PTCL-NOS
Paracetamol/ Tramadol	1 Tab	Oral	TID	[redacted]	[redacted]	Pain due to PTCL-NOS
Corticosteroids	-	Oral	-	[redacted]	[redacted]	PTCL-NOS
DeVIC	-	-	-	[redacted]	[redacted]	PTCL-NOS

Abbreviations: PRN: as needed; TID: three times daily; PTCL-NOS: peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified; DeVIC: dexamethasone/VP16/ifosfamide/carboplatin; OP: Oropharyngeal; Tab: tablet;

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	8[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：	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（3 回投与）
重篤な有害事象：	#1：上気道の炎症（Grade 3；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 3）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 38）／関連なし
	#2：未回復（Day 150）／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、高血圧（19[redacted] 年以降）、脂質異常症（19[redacted] 年以降）、右脚ブロック（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低ガンマグロブリン血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、腎機能障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、高尿酸血症（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[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-CHP 療法 4 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、アムロジピン、プラバスタチン、クロベタゾール（デルモベート）及びバルサルタン／ヒドロクロロチアジド（コディオ配合錠）（いずれも開始日不明以降）、正常ヒト免疫グロブリン（ヴェノグロブリン IH）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が投与された。

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 150 × 10^9/L（正常範囲：150～350 × 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 4）に有害事象として Grade 1 の血小板減少症（81 × 10^9/L）が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に Grade 2（58 × 10^9/L）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 11）にさらに Grade 3（35 × 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 15）に血小板減少症は Grade 2（51 × 10^9/L）に改善したが、本薬の投与は再開されず、中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）が最終投与日であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に咳嗽及び咽頭痛が発現し、Grade 2 の上気道の炎症と診断された。体温は 37.3°C、CRP は 1.10 mg/dL（正常範囲未報告）、好中球数は 2.457 × 10^9/L（正常範囲：2000～-）であった。被験者にはアセトアミノフェン／サリチル酸塩／カフェイン（PL 顆粒）、セフトリアキソン、カルボシステイン及びアセトアミノフェン（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）に X 線検査、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）に CT スキャンを実施し、上気道の炎

症と確定診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）の体温は 36.9°C、CRP は 10.67 mg/dL、好中球数は 3.360 × 10^9/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）に上気道の炎症が Grade 3 に悪化したため、入院した。被験者が入院したことから、上気道の炎症は重篤な有害事象とされた。体温は 37.3°C、CRP は 6.46 mg/dL、好中球数は 1.736 × 10^9/L であった。被験者にはセフトリアキソン、カルボシステイン及びアセトアミノフェン（下表参照）が投与された。当日（Day 26）に血小板減少症が Grade 1（81 × 10^9/L）に改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）の体温は 37.6°C、CRP は 3.39 mg/dL、好中球数は 1.936 × 10^9/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）の体温は 37.3°C、CRP は 2.65 mg/dL、好中球数は 1.584 × 10^9/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）に被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）に上気道の炎症が Grade 2 に改善した。治験担当医師は、上気道の炎症が白血球減少症を伴わずに本薬最終投与後約 2 週間して発現したことから、当該事象は本薬と関連がないと判断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）に上気道の炎症が回復した。当日（Day 38）の好中球数は 3.173 × 10^9/L であった。

治験依頼者の評価：上気道の炎症と本薬との因果関係を関連なしと判断した。当該事象は原疾患と関連があると判断した。当該事象が本薬の最終投与後 19 日目に発現しており、本薬は最終投与（当該事象発現 14 日前）後 5 日以内に体内から消失していると考えられるため、当該事象と本薬との因果関係を関連なしと評価した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 150）に被験者が死亡した。なお、死亡した時点で血小板減少症の有害事象は回復していなかった。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	[redacted]	Platelet count	10^9/L	150	150 to 350
Study Day 4	[redacted]	Platelet count	10^9/L	81	150 to 350
Study Day 8	[redacted]	Platelet count	10^9/L	58	150 to 350
Study Day 11	[redacted]	Platelet count	10^9/L	35	150 to 350
Study Day 15	[redacted]	Platelet count	10^9/L	51	150 to 350
Study Day 22	[redacted]	Platelet count	10^9/L	72	150 to 350
Study Day 25	[redacted]	Platelet count	10^9/L	66	150 to 350
Study Day 26	[redacted]	Platelet count	10^9/L	81	150 to 350
Study Day 29	[redacted]	Platelet count	10^9/L	77	150 to 350
Study Day 31	[redacted]	Platelet count	10^9/L	84	150 to 350
Study Day 38	[redacted]	Platelet count	10^9/L	109	150 to 350

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Acetaminophen/ salicylate/caffeine	1 g	Oral	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Upper respiratory tract inflammation
Ceftriaxone	1 g	IV drip	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Upper respiratory tract inflammation
Acetaminophen	200 mg	Oral	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Upper respiratory tract inflammation
Acetaminophen	400 mg	Oral	PRN	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Upper respiratory tract inflammation
Carbocisteine	500 mg	Oral	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Upper respiratory tract inflammation
Cefpodoxime	100 mg	Oral	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Upper respiratory tract inflammation

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

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：	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（6 回投与）
重篤な有害事象：	#1：発熱性好中球減少症（Grade 3；臨床的に重要な事象）
	#2：急性腎障害（Grade 2；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象：	#3：血小板数減少（Grade 4）
	#4：好中球数減少（Grade 3）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）
	#3：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）
	#4：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 26）／おそらく関連あり
	#2：未回復（Day 83）／関連なし
	#3：未回復（Day 83）／おそらく関連あり
	#4：未回復（Day 83）／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、血清反応陰性関節炎、不眠症、前立腺肥大症及び便秘（いずれも 20[redacted] 年以降）、悪心（20[redacted] 年以降）、ミラーフィッシャー症候群（20[redacted] 年[redacted] 月以降）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貧血（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[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：THP-COP 療法 8 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHASE 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：ソブゾキサン／エトポシド 21 サイクル（最良効果：CRu）

併用薬として、ランソプラゾール、アセトアミノフェン／トラマドール（トラムセット）、スボレキサント（ベルソムラ）及びセンノシド（いずれも開始日不明以降）、酸化マグネシウム（マグミット）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（バクトラミン）、ジメチコン（ガスコン）及びゾルピデム（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メトクロプラミド（プリンペラン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メチルプレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、プレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及びエドキサバン（リクシアナ）（[redacted]～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■■ 年 ■ 月 ■ 日、Day −1 投与前）に実施した臨床検査で、好中球数は 2.204 × 10^9/L（正常範囲：2.000～-）、血小板数は 184 × 10^9/L（正常範囲：150～350 × 10^9/L）、血中尿素窒素は 20.99 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL）、クレアチニンは 1.03 mg/dL（正常範囲：0.4～0.7 mg/dL）、RBC 数は 4.21 × 10^{12}/L（正常範囲：4.30～5.70 × 10^{12}/L、ヘモグロビンは 112 g/L（正常範囲：135～170 g/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 RBC 数が 3.43 × 10^{12}/L 及びヘモグロビンが 91 g/L に低下し、貧血の悪化（Grade 2）が認められた。

20■■ 年■ 月■■ 日（Day 8）に有害事象として Grade 1 の好中球数減少（1.518 × 10^9/L）が発現し、20■■ 年■ 月■■ 日（Day 15）に発熱（体温 37.5°C、CRP 8.68）を伴い Grade 3（0.722 × 10^9/L）に悪化した。被験者は Grade 3 の発熱性好中球減少症と診断された。発熱性好中球減少症は臨床的に重要な事象であると判断された。発熱性好中球減少症は胸部 X 線検査、血液学的検査及び血液生化学的検査により確認された。本薬を休薬し、フィルグラスチム、セフェピム、メロペネム（下表参照）が投与された。当日（Day 15）に Grade 1 の血小板数減少（90 × 10^9/L）も発現した。

20■■ 年■ 月■■ 日（Day 16）に貧血が Grade 3（RBC 数 2.93 × 10^{12}/L、ヘモグロビン 74 g/L）に悪化した。

20■■ 年■ 月■■ 日（Day 19）に食欲減退及び倦怠感が発現した。20■■ 年■ 月■■ 日（Day 16）から 20■■ 年■ 月■ 日（Day 26）までの体温は 36.7°C～38.3°C、CRP は 1.12～8.77（単位不明）であった。

20■■ 年■ 月■■ 日（Day 21）に被験者は Grade 3 の胸水と診断された。

20■■ 年■ 月■ 日（Day 26）に体温が 36.8°C、CRP が 1.12 となり、発熱性好中球減少症が回復（3.592 × 10^9/L）した。

20■■ 年■ 月■日（Day 26）に RBC 数が 2.65 × 10^{12}/L、ヘモグロビンが 67 g/L に低下したため、20■■ 年■ 月■ 日（Day 27）に赤血球濃厚液 2 単位が輸血された。

20■■ 年■ 月■ 日（Day 28）に血小板数減少が Grade 2（74 × 10^9/L）に悪化し、Grade 2 の好中球数減少（1.029 × 10^9/L）も認められた。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 29）に好中球数減少が回復（5.400 × 10^9/L）したため、本薬を 30 mg に減量して投与を再開した。ECOG パフォーマンススコアが 1 から 2 に悪化した。当日（Day 29）に血小板数減少が Grade 1（79 × 10^9/L）に改善したが、20■■ 年■ 月■■ 日（Day 33）に再び Grade 2（51 × 10^9/L）に悪化した。

20■■ 年■ 月■ 日（Day 30）に RBC 数が 2.76 × 10^{12}/L、ヘモグロビンが 71 g/L に低下したため、赤血球濃厚液 2 単位が輸血された。

20■■ 年■ 月■■ 日（Day 36）に Grade 3 の好中球数減少（0.952 × 10^9/L）が発現し、血小板数減少が Grade 3（46 × 10^9/L）に悪化した。これらの有害事象のため本薬を休薬した。20■■ 年■ 月■■ 日（Day 40）に好中球数減少が Grade 2（1.074 × 10^9/L）に改善したが、20■■ 年■ 月■■ 日（Day 43）に再び Grade 3（0.920 × 10^9/L）に悪化した。20■■ 年■ 月■■ 日（Day 50）に血小板数減少が Grade 4（21 × 10^9/L）にさらに悪化した。好中球数減少及び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（最終投与日：____Day 33*__）。

20■■ 年■ 月■ 日（Day 57）の好中球数減少は 1.026 × 10^9/L、血中尿素窒素は 79 mg/dL、クレアチニンは 2.63 mg/dL であった。被験者は Grade 2 の急性腎障害（急性腎不全）と診断されたが、好中球数減少は Grade 2 に改善した。しかし、当日（Day 57）に ECOG パフォーマンススコアが

2 から 3 にさらに悪化したため、被験者は入院した。急性腎障害に対して輸液の静脈内投与を受けた。20■ 年■ 月■ 日（Day 58）から 20■ 年■ 月■ 日（Day 63）までの血中尿素窒素は 36～82 mg/dL、クレアチニンは 0.88～2.47 mg/dL であった。治験担当医師は、脱水、胸水、腹水などの末梢循環不全が原因で急性腎障害が生じていると推測した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 57）に新たながん治療としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を開始した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 83）に被験者は死亡した。なお、死亡した時点で好中球数減少、血小板数減少、胸水、貧血及び急性腎障害の有害事象は回復していなかった。

治験依頼者の評価：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。原疾患を交絡因子と考えた。急性腎障害は本薬の治験薬概要書からは予測できなかった。得られた情報に基づき、治験依頼者は治験担当医師の因果関係に関する見解に同意し、急性腎障害と本薬との因果関係を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	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	184	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	2.204	2.000 to -*
Study Day 8	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	155	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.518	2.000 to -
Study Day 15	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	90	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.722	2.000 to -
		CRP	NR	8.68	NR
Study Day 16	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.17	NR
		Neutrophil count	10^9/L	2.822	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	90	150 to 350
Study Day 19	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.77	NR
		Neutrophil count	10^9/L	1.090	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	109	150 to 350
Study Day 21	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.73	NR
		Neutrophil count	10^9/L	1.421	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	126	150 to 350
Study Day 22	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.36	NR
		Neutrophil count	10^9/L	1.368	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	130	150 to 350
Study Day 26	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	79	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	3.592	2.000 to -
		CRP	NR	1.12	NR
Study Day 28	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	74	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.029	2.000 to -
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	79	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	5.400	2.000 to -
Study Day 33	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	51	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.861	2.000 to -
Study Day 36	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	46	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.952	2.000 to -
Study Day 40	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	36	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.074	2.000 to -
Study Day 43	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	41	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.920	2.000 to -
Study Day 50	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	21	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.978	2.000 to -
Study Day 57	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	11	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.026	2.000 to -
		BUN	mg/dL	79	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	2.63	0.4 to 0.7
Study Day 58	[redacted] 20[redacted]	BUN	mg/dL	82	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	2.47	0.4 to 0.7
Study Day 61	[redacted] 20[redacted]	BUN	mg/dL	63	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	1.42	0.4 to 0.7
Study Day 63	[redacted] 20[redacted]	BUN	mg/dL	36	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	0.88	0.4 to 0.7

Note: * JCOG common reference range is used when reference ranges are not available from site
Abbreviations: BUN: blood urea nitrogen; CRP: C-reactive protein; NR: not reported

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Filgrastim	0.075 mg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Cefepime	2 g	IV drip	QD	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Cefepime	2 g	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Cefepime	4 g	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Meropenem	1 g	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Meropenem	1 g	IV drip	TID	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Filgrastim	0.075 mg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Meropenem	1 g	IV drip	BID	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia
Saline	500 mL	IV drip	QD	[redacted]	[redacted]	Acute kidney injury
Filgrastim	0.075 mg	SC	QD	[redacted]	[redacted]	Febrile neutropenia

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	8[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：	AITL
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（143 回投与）
重篤な有害事象：	低ナトリウム血症（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 23）／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、便秘（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、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及び肝機能異常（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[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、ウルソデオキシコール酸及びエソメプラゾール（いずれも開始日不明以降）、酸化マグネシウム（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びレノグラスチム（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、ナトリウム濃度は 133 mmol/L（正常範囲：138～147 mmol/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 5）に有害事象として Grade 1 の下痢及び倦怠感が発現した。被験者にはプロバイオティクスが投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 7）に回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に Grade 3 の低ナトリウム血症（123 mmol/L）が発現し、入院した。本薬を休薬し、生理食塩液が投与された。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。治験担当医師は、低ナトリウム血症は下痢（被験者は当該事象が発現する前から便秘のため酸化マグネシウムを摂取していた）によって引き起こされたと判断した。しかし、当該事象と本薬との間に時間的関連があると考えられた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）にナトリウム濃度が 132 mmol/L に改善したため、当日に本薬を 30 mg に減量して投与が再開された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）に低ナトリウム血症が回復し（134 mmol/L）、退院した。

治験依頼者の評価：時間的関連及び本薬の安全性プロファイルを考慮し、低ナトリウム血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。原疾患及びそれに関連する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を交絡因子と判断した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day -1, Predose	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	133	138 to 147
Day 8	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	123	138 to 147
Day 11	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	125	138 to 147
Day 14	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	128	138 to 147
Day 15	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	129	138 to 147
Day 16	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	132	138 to 147
Day 19	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	131	138 to 147
Day 22	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	134	138 to 147
Day 23	[redacted] 20[redacted]	Sodium	mmol/L	134	138 to 147

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Sodium chloride	500 mL	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Hyponatremia

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily

2.7.6.7 米国における第 1b/2 相試験（HBI-8000-302 試験、参考資料 5.3.5.4-2）

2.7.6.7.1 要約

2.7.6.7.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

悪性黒色腫、腎細胞がん（RCC）及び非小細胞肺がん（NSCLC）の進行性固形がん患者を対象とした HBI-8000 及びニボルマブ併用投与の安全性及び有効性を評価する第 1b/2 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted], MD 他

(3) 治験実施医療機関

米国における多施設共同治験：

用量漸増期（第 1b 相コホート）：4～6 施設

コホート拡大期（第 2 相コホート）：12～16 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 8 月 [redacted] 日

データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 1b/2 相

(7) 目的

主要目的：

- ニボルマブの標準療法に本薬を併用投与した際の安全性及び忍容性を評価し、最大耐量（MTD）及び／又は第 2 相推奨用量（RP2D）を決定し、毒性の発現頻度及び重症度を検討する。

副次目的：

- 本薬の RP2D を投与された被験者における有効性を、客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、臨床的有用率（CBR）、奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）を指標に探索する。
- 本薬の週 2 回投与とニボルマブの 2 週間に 1 回投与を併用した際の本薬の薬物動態（PK）を検討する（すべての第 1b 相コホート実施医療機関）。
- 本薬の週 2 回投与と添付文書に従った用法及び用量のニボルマブを併用した際の本薬の PK を検討する（第 2 相コホート実施の特定の医療機関）。
- 本薬の心電図（ECG）検査における心拍数で補正した QT 間隔（QTc 間隔）に及ぼす影響を検討する（第 1b 相コホートのみ）。

探索的目的：

- 本薬の RP2D を投与した際の末梢血単核細胞（PBMC）におけるヒストンアセチル化の速度及び程度を検討する（第 2 相コホートのみ）。
- サブスタディへの参加に同意した被験者より採取した血液及び／又は腫瘍細胞を用い、抗腫瘍効果に関与する潜在的なバイオマーカーを探索する（第 2 相コホートのみ）。

(8) 治験方法

本治験は、悪性黒色腫、RCC 及び NSCLC 患者を対象に本薬と米国食品医薬品局（FDA）承認用量のニボルマブを併用した第 1b/2 相、非盲検、多施設共同、用量設定試験である。完了した第 1b 相コホート（パート 1）では、ニボルマブとの併用投与における本薬の漸増用量の安全性を評価した。実施中の第 2 相コホート（パート 2）では、治験実施計画書初版から治験実施計画書改訂第 4 版までは、進行性皮膚悪性黒色腫及び NSCLC の患者（第 2 相コホートに RCC 患者は含まれなかった）を対象に、本薬の MTD 及び／又は RP2D とニボルマブの併用投与による有効性を予備的に検討した。治験実施計画書改訂第 5 版以降では、進行性皮膚悪性黒色腫の患者のみが第 2 相コホート（パート 2）に組み入れられ、本薬の MTD 及び／又は RP2D とニボルマブの併用投与による有効性を予備的に検討した。

第 1b 相コホート（パート 1）では、一般的な 3＋3 デザインに従って本薬の用量を漸増した。また、ニボルマブ 240 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与することとした。本薬の開始用量を 20 mg とし、週 2 回投与した。用量制限毒性（DLT）の発現状況により 30 mg、40 mg に増量した。各用量に最低 3 例を組み入れ、DLT を評価した。DLT の発現が最初の 3 例中 0 例、又は 6 例中 1 例以下であった場合、用量を 1 段階増量した。RP2D は 6 例以上評価して決定した。

第 2 相コホート（パート 2）では、本薬の MTD 及び／又は RP2D とニボルマブの併用投与の有効性を特定の腫瘍コホート別に評価した。

- 悪性黒色腫：programmed death-1（PD-1）/programmed death-ligand 1（PD-L1）阻害剤を投与されたことがない患者最大 40 例及び PD-1/PD-L1 阻害剤を投与されたことがある患者 20 例
- NSCLC：PD-1/PD-L1 阻害剤を投与されたことがない患者最大 20 例及び PD-1/PD-L1 阻害剤を投与されたことがある患者 20 例。なお、治験実施計画書改訂第 5 版以降では NSCLC 患者を組み入れず、進行性皮膚悪性黒色腫の患者のみが第 2 相コホート（パート 2）に組み入れられた。

第 1b 相及び第 2 相コホートに組み入れられた被験者を対象とし、各適応症に対して予備的な有効性を検討した。

(9) 被験者数

計画時：

用量漸増期（第 1b 相コホート）：最大 18 例
コホート拡大期（第 2 相コホート）：最大 100 例

解析時：

用量漸増期（第 1b 相コホート）：17 例

コホート拡大期（第 2 相コホート）：72 例
腫瘍の種類：悪性黒色腫（49 例）、NSCLC（29 例）、RCC（11 例）

(10) 診断及び主要な組入れ基準

FDA に承認されているニボルマブで治療されている進行性悪性黒色腫、RCC 及び NSCLC の患者

選択基準：

以下の基準をすべて満たす患者を組み入れた。

1) 18 歳以上の成人患者
2) 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 1 以下の患者
3)
   a) 組織病理学的又は細胞学的にぶどう膜悪性黒色腫以外の悪性黒色腫、RCC 又は NSCLC と診断された患者で、ニボルマブで治療予定の患者。腫瘍細胞に上皮成長因子受容体（EGFR）又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子異常が認められる NSCLC 患者で、ニボルマブ治療前にこれらの遺伝子異常に対して FDA に承認されている治療法で治療後に病勢進行と判断された患者〔第 1b 相コホート)。
   b) 組織病理学的又は細胞学的にぶどう膜悪性黒色腫以外の悪性黒色腫又は NSCLC と診断された患者で、ニボルマブで治療予定の患者（第 2 相コホート)。治験実施計画書改訂第 5 版で、NSCLC 患者の組入れを停止した。
   c) ぶどう膜悪性黒色腫以外の悪性黒色腫又は NSCLC 患者で、有効性が証明されている PD-L1 阻害剤で治療され、3 ヵ月以上の安定（SD)、又は完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR）の達成が画像診断で確認された後に病勢進行と判断された患者（第 2 相コホート)。治験実施計画書改訂第 5 版で、NSCLC 患者の組入れを停止した。
4) 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）v.1.1 で定義される標的病変を 1 ヵ所以上有する患者。サブスタディ参加の悪性黒色腫患者で、PD-L1 及び関連するバイオマーカーを解析するため、転移又は切除不能部位より腫瘍組織を採取できる患者。
5) 全身療法（化学療法、突然変異を標的とした治療法、免疫チェックポイント阻害剤)、手術及び放射線療法を治験薬投与開始 4 週間以上前に完了した患者（ただし、緩和放射線療法は 2 週間前、軽度の手術は 1 週間前)。これらの治療から完全に回復する期間として設定。
6) 治験薬投与開始前 7 日以内に実施した臨床検査で、以下に示す臨床検査値基準を満たした患者。
   a) 白血球数 $\geq 3000/\mu L$
   b) 好中球数 $\geq 1500/\mu L$
   c) 血小板数 $\geq 100 \times 10^3/\mu L$
   d) ヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL（輸血なし）
   e) クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL
   f) AST 及び ALT $\leq 3 \times$ 基準値上限（ULN）
   g) ALP $\leq 2.5 \times$ ULN（骨転移なし）
   h) ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULN（ギルバート病を有する場合 $\leq 3 \times$ ULN)

i) 血清アルブミン ≥3.0 g/dL

7) 余命が 12 週間以上と診断された患者。
8) 妊娠可能な女性の場合、ベースライン時に血清妊娠検査が陰性の患者。
9) 治験期間中及び治験薬投与終了後 5 ヵ月間は性交渉しないか有効な避妊法を用いることができる患者。
10) 同意文書の内容を理解し、署名した患者。

除外基準：

スクリーニング時に以下の基準のいずれかに該当する患者を除外した。

1) 他のモノクローナル抗体に対し Grade 3 以上の過敏症の既往を有する患者。
2) うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会 Grade III 又は IV）、6 ヵ月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞、医学的管理にもかかわらず症候性不整脈の心臓疾患の既往を有する患者。Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec 超の男性患者、470 msec 超の女性患者、先天性 QT 延長症候群を有する患者（第 1b 相コホートのみ）。
3) コントロール不良の高血圧（収縮期血圧 160 mmHg 超、拡張期血圧 100 mmHg 超）を有する患者。
4) 進行性の脳転移を有する患者。脳転移の治療歴を有する患者で、4 週間以上症状が安定しており、ステロイドが不要の患者は組入れ可能。
5) 軟髄膜疾患を有する患者。
6) 出血性下痢、炎症性腸疾患、コントロール不良の進行性消化性潰瘍疾患、又は胸腔ポートのある患者を除いて、治験参加前 3 ヵ月以内に繰り返しの緩和的胸腔穿刺を必要とする再発性胸水、治療中止に至った免疫介在性毒性の既往を有する患者。
7) 1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な甲状腺機能低下症、皮膚障害（白斑、乾癬、脱毛症など）以外の、既知又は疑わしい活動性の重篤な自己免疫疾患を有する患者。
8) 全身治療を必要とするコントロール不良で活動性の細菌、ウイルス又は真菌感染症を有する患者。
9) ヒト免疫不全ウイルス陽性歴、又は後天性免疫不全症候群の既往を有する患者。
10) 急性又は慢性の B 型肝炎患者（B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性）又は C 型肝炎患者［C 型肝炎ウイルス抗体又は C 型肝炎ウイルスリボ核酸（RNA）陽性］。
11) 治験薬投与開始 14 日以内にステロイド（プレドニゾン換算で 1 日あたり 10 mg 超）又は免疫抑制剤を投与された患者。ただし、ステロイドの吸入又は局所投与は許可。
12) 治験薬投与開始前 28 日以内（又は半減期の 5 倍のいずれか短い方）に他の治験薬（市販されていない薬剤）を投与された患者。
13) 妊婦又は授乳中の女性患者。
14) 非悪性黒色腫性皮膚がん、根治目的で治療された子宮頚部上皮内がん、根治目的で治療された前立腺特異抗原が 0.1 ng/mL 未満の前立腺がんを除く、2 年間寛解していない二次がん患者。
15) 治験担当医師が、治験薬投与によって悪化する、毒性又は有害事象の解釈を不明瞭にすると判断した臨床症状を有する患者。
16) 治験実施計画書に定められた手順を遵守しようとしない又は遵守できないと判断された患者。

(11) 被験薬、用量及び投与方法

本薬錠剤：

第 1b 相コホート：MTD に至るまで本薬 20、30、40 mg を週 2 回経口投与することとした。

第 2 相コホート：第 1b 相コホートで決定された MTD、MTD が決定できなかった場合は 40 mg を投与することとした。

ニボルマブ：

第 1b 相コホート：240 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与することとした。

第 2 相コホート：製造業者の添付文書及び治験実施医療機関の手順に従って投与することとした。

1 サイクルを 28 日間として、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することとした。ニボルマブと関連性がないと判定された毒性の場合は、被験者は治験担当医師の判断でニボルマブの投与を継続できることとした。

(12) 対照薬、用量及び投与方法

該当なし

(13) 評価基準

安全性評価項目：

被験者からの報告又は身体所見、バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査値で認められた有害事象及び DLT は、発現頻度別及び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 に従って判定した重症度別に記録し、治験薬との関連性を評価した。また、ECOG パフォーマンスステータスを観察した。

DLT の定義：

治験薬投与開始後 28 日以内に発現した、以下の治験薬に関連性のある有害事象を DLT と定義し、NCI CTCAE v.4.03 に従って重症度を評価した。

A. 非血液学的肝臓系 DLT

免疫関連の有害事象（irAE）とみなされたか否かにかかわりなく、以下のいずれかに該当する事象を非血液学的肝臓系 DLT と定義した。

- 単独で発現した Gradc 4 の AST/ALT
- 単独で発現し、5 日以内に Grade 1 以下に回復しなかった Grade 3 の AST/ALT
- 単独で発現した Grade 3 以上の総ビリルビン
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超に上昇し、総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇した場合

B. 非血液学的非肝臓系 DLT

以下の特例を除く Grade 3 以上の事象を非肝臓系、非血液学的 DLT と定義した。

- 付随した有害事象の合併症ではなく、発現期間が 48 時間以内であり、自然治癒又は一般的な処置により回復した Grade 3 の電解質異常
- 発現期間が 48 時間以内であり、自然治癒又は一般的な処置により回復した Grade 3 の悪心又は嘔吐
- 臨床所見又は X 線検査により膵炎と診断されず単独で発現した Grade 3 のアミラーゼ増加又はリパーゼ増加
- 血行動態の悪化（低血圧、臨床又は臨床検査値による末端器官の還流障害など）に関連しておらず、単独で発現し、3 日以内に回復した Grade 3 の発熱

C. 免疫関連の DLT

- 局所療法に反応しないか局所療法開始後 2 週間以内に Grade 1 に回復しなかった Grade 2 以上の眼痛又は視力低下、全身療法を必要とする Grade 2 以上の眼痛又は視力低下
- Grade 3 以上の irAE

D. infusion reaction 及び DLT

- Grade 3 又は Grade 4 の infusion reaction も DLT とみなした。

E. 血液学的 DLT

- 7 日間以上継続した Grade 4 の好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症又は臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 の血小板減少症
- Grade 3 以上の発熱性好中球減少症
- Grade 3 以上の溶血

有効性評価項目：

標的病変及び非標的病変について、スクリーニング時にベースライン評価を行い、サイクル 3 の Day 1（C3D1）を含むサイクル 2 の最終週及びその後の 8 週（±3 日）ごとの各時点で評価を行った。RECIST v.1.1 及び免疫関連の RECIST（iRECIST）に従って治療効果を判定した。

- 客観的奏効（CR+PR）率（ORR）
- 病勢コントロール（CR+PR+SD）率（DCR）
- 臨床的有用率（CBR）: CR、PR 及び 12 週間以上の SD
- 奏効期間（DOR）
- 無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）

治験薬投与中止後（本薬又はニボルマブ、もしくはその両者）、病勢進行が認められなかった被験者については、病勢進行、他の抗がん治療の開始又はホスピスへの紹介がない限り（同意撤回を除く）、12 週（±1 週）ごとに測定可能病変の画像検査を行い、病状の進行を追跡した。12 週（±1 週）ごとに電話又は電子メールによる生存追跡調査を行った。

薬物動態：

- 第 1b 相及び第 2 相コホートについてスパースサンプリング手法により本薬の母集団 PK 解析を行った。

薬力学：

- ホルター心電図検査（QTc）（第 1b 相コホートのみ）
- 第 1b 相コホートでは、母集団 PK 解析とともに QTc サブスタディとして 12 誘導ホルター心電図を triplicate で測定し、本薬の QTc に対する影響を検討した。
- PBMC ヒストンアセチル化（第 2 相コホートのみ）

免疫調節：

- サブスタディへの参加に同意した被験者から末梢血を採取し、臨床検査値、RNA 転写物の分子特性、腫瘍組織のゲノムプロファイルを検討した（第 2 相コホートのみ）。

(14) 統計解析

第 1b 相コホート（パート 1）では、20、30 及び 40 mg の 3 用量を設定し、それぞれ 3 例、7 例及び 7 例の合計 17 例の被験者を組み入れた。

第 2 相コホート（パート 2）では、さらに 72 例を追加し、本薬を RP2D で投与した際の特定の腫瘍に対する治療効果を評価した。予備的な有効性データを収集し、安全性を確認するため、PD-L1 阻害剤を投与されたことがない又は投与されたことがある NSCLC 患者 24 例、PD-L1 阻害剤を投与されたことがない又は投与されたことがある悪性黒色腫患者 44 例及び RCC 患者 4 例が組み入れられた。同一の適応症については、第 1b 相部分と第 2 相部分の各被験者を合わせて解析を行った。

治験全体の最終的な被験者数（89 例）は、DLT の発現状況、RP2D 決定前の用量数、本治験で評価した患者集団によって決定した。

本薬の DLT を検討したうえで MTD 及び／又は RP2D を決定し、本薬とニボルマブの標準療法との併用を詳細に検討することが本治験の目的である。この目的は、統計的仮説検定ではなく、決定的アルゴリズムを適用した結果によって達成されるものであるため、安全性、忍容性及び抗腫瘍効果の統計解析には、主に記述統計を用いた。

毒性を種類及び重症度別に一覧表に示した。本薬又はニボルマブを 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

連続変数は記述統計量（数、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。カテゴリー変数は用量ごとに被験者の数（n）及び割合（%）を用いて要約した。Time-to-event 型変数（OS、PFS、DOR）は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

本薬を投与されたすべての被験者（安全性解析対象集団）を対象に、安全性データの要約及び一覧表を作成した。

2.7.6.7.1.2 結果（20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点）

(1) 被験者の内訳

本治験では 89 例が組み入れられ、すべての被験者に本薬を 1 回以上投与された。このうち、3 例は本薬 20 mg、79 例は本薬 30 mg、7 例は本薬 40 mg を投与された。

データカットオフ時点（20■ 年■ 月■ 日）で、83.1%（74/89 例）が治験薬投与を中止し、15 例の被験者が治験薬投与を継続していた。治験薬の投与中止理由として RECIST v.1.1 に基づく病勢進行が 31.1%（23/74 例）と最も多かった。

41.6%（37/89 例）の被験者が治験を中止した。その内訳は、死亡が 28 例、治験参加の同意撤回が 5 例、追跡不能が 1 例、その他の理由としてホスピスへの紹介が 2 例及び病勢進行が 1 例であった。

(2) 人口統計学及びベースライン特性

本薬を投与された被験者（安全性解析対象集団）89 例は、平均年齢が 64.9 歳（範囲：28～89 歳）、平均体重が 84.09 kg（範囲：39.9～206.9 kg）、平均身長が 170.13 cm（範囲：147.3～195.5 cm、n = 88）、平均体格指数（BMI）が 28.73 kg/m^2（範囲：13.8～59.8 kg/m^2、n = 88）であった。原疾患の平均罹患期間は 3.53 年（範囲：0.1～15.2 年）であった。また、男性が 58.4%（52/89 例）、白人が 94.4%（84/89 例）、非ヒスパニック又はラテン系が 93.3%（83/89 例）、BRAF 遺伝子変異不明が 42.7%（38/89 例）、乳酸脱水素酵素が基準範囲上限値又はそれ未満が 70.8%（63/89 例）、ECOG パフォーマンスステータス 1 が 66.3%（59/89 例）、転移部位 3 ヵ所未満が 88.8%（79/89 例）、腫瘍サイズ 30 mm 以上が 69.7%（62/89 例）、脳転移なしが 96.6%（86/89 例）であった。

腫瘍の種類別に解析した人口統計学的及びベースライン特性は、疾患特異的パラメータを除き、疾患全体の特性と同様であった。疾患特異的特性として、悪性黒色腫及び NSCLC 患者のほとんどは BRAF 遺伝子変異が陰性（野生型）でそれぞれ 40.8%（20/49 例）及び 51.7%（15/29 例）であり、RCC 患者 11 例の平均罹患期間は 6.86 年と長い傾向がみられた。NSCLC 患者 29 例のうち、100%（29/29 例）の被験者が進行性（III/IV 期）で、89.7%（26/29 例）の被験者が喫煙歴を持ち、75.9%（22/29 例）の被験者が非扁平 NSCLC で 2 回以下の前治療を受けていた。

(3) 薬物動態の結果

本薬を投与した際の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、いずれの用量においても投与後 5～7 時間であった。パート 1（20、30 及び 40 mg 週 2 回投与の第 1b 相コホート）では、単回投与のサイクル 1 の Day 1（C1D1）及び反復投与のサイクル 2 の Day 1（C2D1）のいずれにおいても 30 mg から 40 mg への用量増加とともに曝露量が上昇し、30 mg 群及び 40 mg 群における最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値は C1D1 でそれぞれ 117.6 ng/mL 及び 259.3 ng/mL、C2D1 でそれぞれ 112.8 ng/mL 及び 228.6 ng/mL であった。また、0 時間（投与前）から投与後 7 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積（AUC_{0-7}）の幾何平均値は C1D1 でそれぞれ 341.5 ng·h/mL 及び 972.5 ng·h/mL、C2D1 でそれぞれ 392.2 ng·h/mL 及び 929.4 ng·h/mL、0 時間（投与前）から投与後 24 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の幾何平均値は C1D1 でそれぞれ 1734 ng·h/mL 及び 3690 ng·h/mL であった。ただし、20 mg 及び 30 mg の薬物動態パラメータは同様であった。本薬の反復投与後に、本薬のわずかな蓄積が認められた。本薬の曝露量比（C2D1/C1D1）の幾何平均値は、投与レジメンにかかわらず C_{max} で 87.96%～117.5%、AUC_{0-7} で 89.91%～136.9%であった。パート 1 及びパート 2（30 mg のみを週 2 回投与した第 2 相コホート）における 30 mg 群の合計では、C_{max} 及び AUC_{0-7} の C2D1/C1D1 の幾何平均値はそれぞれ 95.89%及び 110.9%であった。

(4) 薬力学の結果

C1D1 に本薬の 20、30 及び 40 mg を投与後、いずれの用量においても 0 時間から 4 時間まで心拍数のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に大きな変化は認められなかった。QTcF の投与直前からの変化量（ΔQTcF）の平均値及び中央値に 30 mg では明らかな変化は認められなかっ

たが、40 mg で減少が認められ、投与後 4 時間に中央値が最も減少（−11.5 msec）した。450 msec 超の QTcF 及び 30 msec 超の ΔQTcF はいずれも認められなかった。本薬 20 mg を投与した 2 例の被験者に左脚ブロック（被験者番号[redacted]）又は右脚ブロック（被験者番号[redacted]）が認められ、QT を推定できなかった。そのため、QTcF を評価できた被験者は、20 mg 群では 3 例中 1 例だけであった。血漿中濃度－QTc モデル解析から、ΔQTcF と本薬の濃度との間に負の相関関係が認められ、本薬の曝露濃度の増加とともに QTcF が短縮した。ΔQTcF のベースラインからの変化量と本薬濃度との間に負勾配の関係［勾配推定値（95%信頼区間）：−0.02154（−0.03426、−0.008814）］が示された。また、このモデルから、本薬の 20、30 及び 40 mg における ΔQTcF のベースラインからの平均変化量はそれぞれ−2.3、−2.5 及び−5.6 msec と予測された。これらの 90%信頼区間の平均上限値は−1.1～−2.8 であり、重要な影響とみなす閾値の 10 msec を十分に下回っていた。

(5) 安全性の結果

全体で治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、本薬が 3.7（0～28）ヵ月、ニボルマブが 3.6（0～26）ヵ月であった。完了した投与サイクル数の中央値（範囲）は、本薬が 4.0（1～31）サイクル、ニボルマブが 4.0（1～29）サイクルであった。

第 1b 相コホートにおいて、本薬の 30 mg 群で 6 例中 1 例に下痢、脱水、嘔吐及び悪心の重篤な TEAE が発現し、これらは DLT と判定された。40 mg 群では 7 例中 2 例に DLT（1 例に頭痛及び下痢、もう 1 例に疲労）が発現し、いずれも非重篤な TEAE であった。

20 mg 群 3 例、30 mg 群 79 例及び 40 mg 群 7 例の合計 89 例の安全性解析対象集団において、用量にかかわらずすべての被験者（100%）に TEAE が 1 件以上発現した。TEAE の発現割合に本薬の用量間で明らかな差は認められなかった。最も多く認められた TEAE（全被験者の 40%以上）は、疲労、血小板数減少、悪心、下痢及び貧血であった。

Grade 3（重度）の TEAE が 60.7%（54/89 例）の被験者に 1 件以上発現した。また、Grade 4（生命を脅かす）の TEAE が 12.4%（11/89 例）、Grade 5（致死的）の TEAE が 6.7%（6/89 例）に発現した。最も多く認められた Grade 3 以上の TEAE（全被験者の 10%以上）は、疲労、低リン酸血症、貧血、下痢及びリパーゼ増加であった。本薬のすべての用量で Grade 3 以上の TEAE が発現した。

治験中止又は投与中止に至った TEAE が 47.2%（42/89 例）の被験者に 1 件以上発現した。1 例以上の被験者に発現し、治験中止又は投与中止に至った治験薬と関連性のある Grade 3 以上の TEAE は、リパーゼ増加、貧血、大腸炎及び疲労であった。

治験薬の減量、中断又は延期に至った TEAE が 76.4%（68/89 例）の被験者に 1 件以上発現した。2 例以上の被験者に発現し、治験薬の減量、中断又は延期に至った治験薬と関連性のある Grade 3 以上の TEAE は、好中球数減少、疲労、下痢、リパーゼ増加及び血小板数減少であった。

治験期間中に、重篤な TEAE が 51.7%（46/89 例）の被験者に 1 件以上発現し、その内訳は 40 mg 群で 4 例、30 mg 群で 41 例、20 mg 群で 1 例であった。治験薬と関連性のある重篤な TEAE として、本薬のみと関連性のある TEAE が 3.4%（3/89 例）、ニボルマブのみと関連性のある TEAE が 12.4%（11/89 例）、本薬及びニボルマブと関連性のある TEAE が 6.7%（6/89 例）に発現した。最も多く認められた重篤な TEAE は、肺塞栓症及び肺炎［各 5.6%（5/89 例）］であった。

死亡に至った TEAE が 6.7%（6/89 例）の被験者に発現し、その内訳は本薬 40 mg 群で 1 例、本薬 30 mg 群で 4 例、本薬 20 mg 群で 1 例であった。このうち、本薬 30 mg 群の 1 例には死亡に至る 4 件の TEAE（肝不全、急性腎障害、敗血症性ショック及びアシドーシス）が発現した。これ

らの事象は治験薬最終投与後約 10 週間を経過して発現したが、本薬及びニボルマブと関連があるかもしれないと判定された。その他の死亡に至った TEAE はいずれも関連なし又はおそらく関連なしと判定された。

治験期間を通じて、心電図パラメータ、バイタルサイン、血液学的検査値、血液生化学的検査値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

本薬の用量又は血漿中濃度の QTc 間隔に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.6.7.1.3 結論

本治験における本薬の MTD は 30 mg の週 2 回投与と判断した。TEAE の発現割合、重症度、因果関係、重篤性に用量間で明らかな違いは認められなかった。また、本薬のニボルマブとの併用において、本薬を 20～40 mg の範囲で単回投与した際に QTcF の延長は認められなかった。

本薬の 30 mg 週 2 回投与とニボルマブの標準療法の併用は、現在までに治験を行った患者集団において忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.8 中国における探索的第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-3）

2.7.6.8.1 要約

2.7.6.8.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした chidamide の探索的第 2 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted]

(3) 治験実施医療機関

[redacted] 他、計 13 施設（中国）

(4) 公表文献

該当なし

(5) 治験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2009 年 5 月 [redacted] 日

データカットオフ日：2012 年 9 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 2 相（探索的試験）

(7) 目的

PTCL を対象に、本薬 30 mg 又は 50 mg を週 2 回 2 週間投与し、1 週間休薬後の有効性及び安全性を探索的に評価し、後期臨床試験の推奨用法・用量を検討する。

(8) 治験方法

無作為化、非盲検、多施設共同、第 2 相臨床試験

(9) 被験者数

計画時：26 例

解析時：19 例

(10) 診断及び主な組入れ基準

選択基準：

以下の基準を満たす患者のみを本治験に組み入れた。

1) 病理組織学的に非特定型 PTCL と確定診断された患者
2) 1 つ以上の全身治療（化学療法、幹細胞移植など）を受けたが、無効（30 日未満の奏効を含む）又は奏効後再発した患者

3) 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 である患者
4) 体重：67 ± 20 kg（47～87 kg）の男性又は 55 ± 20 kg（35～75 kg）の女性
5) 余命が 3 ヵ月以上と診断された患者
6) 本治験への組入れ前 4 週間以内に放射線療法、化学療法、分子標的治療、幹細胞移植又はその他の治療を受けていない患者
7) 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、及び避妊を希望しない妊娠可能な年齢の女性
2) 臨床的に重大な心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長（>450 ms の男性患者、>470 ms の女性患者）の既往を有する患者、心室性頻脈、心房細動、心ブロック、1 年以内の心筋梗塞、うっ血性心不全、又は投薬を必要とする症状を伴う冠動脈疾患を有する患者
3) 臓器移植を受けた患者
4) 本治験組入れ前の 30 日以内に治験薬を用いた他の臨床試験に参加していた患者、又は現在治験薬を用いた臨床試験に参加中の患者
5) 活動性出血を有する、又は血栓性疾患を新たに発症した患者、もしくは抗凝固薬を服用している、又は出血傾向の既往を有する患者、並びに活動性感染症に罹患している患者
6) 過去 6 週間以内に主要な臓器の外科手術を受けた患者
7) 肝機能異常［総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超、ALT／AST が ULN の 2.5 倍超、又は肝浸潤を有する患者では 5 倍超］、腎機能異常（血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超）、又は血液検査値の異常（好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 80×10^9/L 未満、ヘモグロビンが 90 g/L 未満）を有する患者
8) 精神障害を有する患者又は文書同意が可能ではない患者
9) 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過剰な飲酒歴を有する患者
10) その他の理由から治験担当医師によって本治験への参加が不適切と判断された患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

本薬（5 mg 錠）

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

朝食の 30 分後に 200 mL のぬるま湯とともに本薬を 2 週間連続で週 2 回（月曜日及び木曜日、又は火曜日及び金曜日など）投与後、1 週間休薬した。6 週間で 1 サイクルとする。無作為に割り付けられた投与群により、30 mg 又は 50 mg を投与した。

ただし、投与期間中に再発又は反跳を認めた被験者があったため、治験担当医師が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に会議を行い、検討した。その結果、休薬期間を設けないよう治験実施計画書が改訂された。したがって、治験実施計画書改訂後に組み入れた被験者では、休薬することなく連続投与した（30 mg 週 2 回投与）。

(12) 治療期間

病勢進行又は安全性上の懸念による治験中止まで投与を実施することとした。

(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

主要評価項目：

解析対象集団の合計被験者数に対して算出した、完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）、及び部分奏効（PR）を含む客観的奏効率

副次的評価項目：

本薬投与後の奏効までの期間（TTR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）を含む。

(15) 統計解析

治験に組み入れ後、1 回以上本薬の投与を受け、有効性の主要評価項目のデータを有する被験者を「最大の解析対象集団（FAS）」、FAS のうち、選択基準に適合し、除外基準には抵触せず、ベースライン時の有効性データがあり、治験実施計画書を遵守し、逸脱（併用禁止薬の使用など）が認められない被験者を「治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）」、1 回以上本薬の投与を受け、安全性パラメータのデータを有する被験者を「安全性解析対象集団（SS）」と定義した。

FAS、PPS 及び SS を統計解析に用いた。FAS は、有効性の解析に対する本治験の主要な集団であり、PPS は有効性の解析に対する副次的な集団であった。安全性の解析には SS を用いた。すべての統計解析は SAS 9.2 を用いて実施した。定量的データは、平均値、標準偏差、中央値、最大値、及び最小値を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合で要約した。

主な記述統計量を用いて、奏効率及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。TTR、DOR、及び PFS 曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

安全性データに関しては詳細な血液学的又は非血液学的毒性反応を記載した。各事象の発現割合及び各重症度の比率を算出した。

以下に、治験完了の定義を示した。

- 治験実施計画書に従って、投与の全過程を完了
- 投与期間中の進行又は死亡
- 重篤な毒性による治験中止
- コントロール不良な合併症
- 治験担当医師が投与の中止を決めた症例

治験薬との関連が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」、又は「評価不能」と判定された事象を本薬と関連性のある有害事象（AE）と定義した。

治験薬の投与中止又は悪化防止のために他の措置を必要とした非重篤な AE、血液検査又は他の臨床検査で認められた重大な異常を重要な AE と定義した。

2.7.6.8.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

本探索的第 2 相臨床試験には、30 mg 群 9 例及び 50 mg 群 10 例の合計 19 例の患者を組み入れた。30 mg 群の被験者 9 例はいずれも投与を完了したが、50 mg 群の被験者 1 例は投与の継続を

拒否して本治験を中止した。両群で合計 18 例の被験者が治験を完了した。

本治験に組み入れられた 19 例の被験者はすべて FAS に含まれた。有効性評価が行われなかったため 3 例の被験者が PPS から除外された。3 例のうち、2 例は 30 mg 群の被験者で 1 例は 50 mg 群の被験者であった。

本治験に組み入れられた被験者のうち、男性は 73.7%（14/19 例）であり、その内訳は 30 mg 群で 66.7%（6/9 例）、50 mg 群で 80.0%（8/10 例）であった。また、女性は 26.3%（5/19 例）で、その内訳は 30 mg 群で 33.3%（3/9 例）、50 mg 群で 20.0%（2/10 例）であった。被験者の年齢範囲は 29.4～77.4 歳であり、年齢中央値は 51.0 歳、平均値は 52.5 歳であった。30 mg 群の年齢中央値は 51.0 歳、平均値は 53.2 歳であった。50 mg 群の年齢中央値は 52.0 歳、平均値は 51.9 歳であった。

FAS では、ベースライン時の腫瘍評価で 10.5%（2/19 例）の被験者に肝臓／脾臓の腫大が認められた。この所見は 30 mg 群の 11.1%（1/9 例）及び 50 mg 群の 10.0%（1/10 例）の被験者に報告された。また、78.9%（15/19 例）の被験者でリンパ節の腫大が認められた。この所見は 30 mg 群の 88.9%（8/9 例）及び 50 mg 群の 70.0%（7/10 例）の被験者に報告された。すべての被験者がリンパ節標的病変を有し、その数は 1～5 個であった。ベースライン時の心拍数、呼吸数、血圧、BMI などの測定値にばらつきが認められたが、いずれの被験者でも臨床的許容範囲内の値であった。身体検査の結果、明らかな異常は認められなかった。

FAS での PTCL の罹病期間は 2.4 ヵ月～8.1 年であり、中央値は 1.4 年であった。30 mg 群の難治性 PTCL の 1 例の被験者を除き、他の 18 例はいずれも再発症例であった。再発回数の最大値は 4 回であり、中央値は 2 回であった。PTCL の病期（Ann Arbor 分類）は大部分の被験者で IV 期であり、30 mg 群 4 例及び 50 mg 群 7 例の合計 11 例（57.9%）の被験者に報告された。次に多かったのは III 期であり、30 mg 群及び 50 mg 群各 2 例の合計 4 例の被験者に報告された。30 mg 群 2 例及び 50 mg 群 1 例の合計 3 例の被験者は II 期であった。また、30 mg 群の 1 例の被験者の病期は不明であった。

治験の全過程において、その他の併用化学療法や併用禁止薬を使用した被験者はいなかった。

(2) 有効性の結果

FAS では、30 mg 群の 1 例が CR であり、奏効率は 11.1%（1/9 例）（95%CI：0.3%～48.2%）であった。50 mg 群では、CR が 1 例、CRu が 1 例、PR が 2 例であり、4 例に奏効が認められた。奏効率は 40.0%（4/10 例）（95%CI：12.2%～73.8%）であった。両群の全奏効率は 26.3%（5/19 例）（95%CI：9.1%～51.2%）であった。

両群で奏効が認められた 5 例の被験者のうち、4 例（30 mg 群 1 例及び 50 mg 群 3 例）は過去に化学療法を 2 回受けており、50 mg 群の 1 例は過去に化学療法を 1 回受けていた。

FAS における Kaplan-Meier 解析の結果、30 mg 群で奏効を認めた 1 例の被験者の TTR の中央値は 45.0 日であり、DOR は治験終了時点で 1091 日であった。本被験者はまだ投与及び追跡調査を受けていた。30 mg 群のすべての被験者の PFS 中央値は 84.0 日であった。50 mg 群で奏効を認めた 4 例の被験者の DOR は、それぞれ、59、259、440、及び 1010 日であった。これら 4 例の被験者の最長 DOR は 1010 日であり、本被験者は本治験終了時まで投与及び追跡調査を受けていた。50 mg 群のすべての被験者の PFS 中央値は 44.0 日で、TTR 中央値は 48.5 日であった。

(3) 安全性の結果

本治験に組み入れられた 19 例すべてが本薬の投与を 1 回以上受け、SS に含まれた。

治験期間中、73.7%（14/19 例）の被験者に 1 件以上の AE が認められた。これらの AE は 30 mg 群の 66.7%（6/9 例）及び 50 mg 群の 80.0%（8/10 例）の被験者から報告された。治験担当医師は、57.9%（11/19 例）の被験者に発現した事象を本薬と関連性のある AE と判定した。これらの本薬と関連性のある AE は 30 mg 群の 44.4%（4/9 例）及び 50 mg 群の 70.0%（7/10 例）の被験者から報告された。重要な AE は 57.9%（11/19 例）の被験者で認められ、30 mg 群の 44.4%（4/9 例）及び 50 mg 群の 70.0%（7/10 例）の被験者から報告された。本治験では、50 mg 群の 1 例（1/19 例、5.3%）の被験者（被験者[redacted]）で重篤な AE が認められた。本被験者は Grade 1 の発熱で入院した後、Grade 4 の血小板数減少を発現した。本事象は治験担当医師により本薬に「明らかに関連あり」と判定されたが、適切な治療によって回復した。30 mg 群の 22.2%（2/9 例）及び 50 mg 群の 10.0%（1/10 例）、合計で 15.8%（3/19 例）の被験者が本薬の投与中止に至った AE を発現した。

よく認められた AE は、臨床検査値異常（血液毒性）、胃腸管反応及び無力症などであった。AE の重症度は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）V3.0 に基づいて評価した。AE を発現した 14 例の被験者のうち、半数を超える被験者（8 例）で発現した AE は Grade 1 又は 2 であった。Grade 1、2 及び 3 の AE が 30 mg 群の 33.3%（2/6 例）及び 50 mg 群の 25.0%（2/8 例）、Grade 4 の AE が 30 mg 群の 0%（0/6 例）及び 50 mg 群の 25.0%（2/8 例）の被験者から報告された。

主な本薬と関連性のある AE は血液毒性（血小板数減少、白血球数減少など）であった。その他の本薬と関連性のある AE は無力症、悪心などであった。Grade 1～3 の本薬と関連性のある AE の発現頻度は 30 mg 群及び 50 mg 群で類似していたが、Grade 4 の本薬と関連性のある AE は 50 mg 群の被験者にのみ認められた。

2.7.6.8.1.3 結論

本薬の 30 mg 又は 50 mg を週 2 回、2 週間連続投与した後 1 週間休薬（すなわち、3 週間のサイクルで合計投与量 120 mg 又は 200 mg）し、有効性及び安全性を評価した。

1) 再発又は難治性の非特定型 PTCL に対する有効性が認められ、PFS を除き合計投与量が増加することで有効性は高まり、奏効期間は延長する傾向が認められた。
2) 患者において良好な安全性プロファイル及び忍容性が示された。主な本薬と関連性のある AE はコントロール可能な血液毒性であった。合計投与量の増加により、AE の発現頻度が高くなり、重症度は増悪する傾向が認められた。
3) 有効性及び安全性を総合的に評価すると、後期臨床試験には本薬を週 2 回 30 mg を休薬することなく継続して（すなわち、3 週間ごとの合計投与量は 180 mg で）投与することが推奨された。

2.7.6.9 中国におけるピボタル第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-4）

2.7.6.9.1 要約

2.7.6.9.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした chidamide の第 2 相臨床試験（ピボタル試験）

(2) 治験責任医師

[redacted]

(3) 治験実施医療機関

[redacted] 他、計 15 施設（中国）

(4) 公表文献

Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2015; 26(8): 1766-71.

(5) 治験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2010 年 3 月 [redacted] 日

最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日：2012 年 9 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 2 相（ピボタル試験）

(7) 目的

主要目的：

再発又は難治性 PTCL 患者に本薬を単剤投与した際の臨床的有効性を検討する。

副次目的：

再発又は難治性 PTCL 患者に本薬を単剤投与した際の安全性を検討する。

(8) 治験方法

本治験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相非盲検非無作為化多施設共同試験であり、探索的試験とピボタル試験で構成される。

ピボタル試験では、適格性が確認された被験者に対し、病勢進行又は安全性の問題により中止するまで、1 サイクルあたり本薬 30 mg を週 2 回 6 週間連続投与*した。本治験は、すべての被験者が本薬を 6 週間投与された後の 1 ヵ月間の追跡調査が完了した場合、又は本薬の投与を中止した場合もしくは原因にかかわらず死亡した場合に終了とした。

本治験では、有効性及び安全性を評価するため、独立倫理委員会を設置した。

本資料は本治験のピボタルステージの結果に基づいて作成した。

*：本薬を 2 週間投与後に 1 週間休薬した探索的試験において、休薬期間中に再発又は反跳を認めた被験者が確認されたため、本治験の治験実施計画書を改訂し、休薬期間を設けず、連続投与することとした。

(9) 被験者数

計画時：79 例

解析時：83 例

(10) 診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

以下の基準をすべて満たす患者を組み入れた。

1) 以下のサブタイプを含む病理組織学的検査により PTCL と診断された患者
   - 非特定型 PTCL（PTCL-NOS）
   - 原発性全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）
   - 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）
   - 皮下脂肪識炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）
   - 形質転換菌状息肉症（形質転換 MF）
   - その他、治験担当医師が本治験への組入れが適切であると判断した浸潤性 T 細胞由来非ホジキンリンパ腫（高浸潤型を除く）
2) 全身治療（化学療法、幹細胞移植など）を受けたにもかかわらず効果が認められなかった患者（30 日以内の反応を含む）、又は効果が得られたものの再発した患者
3) 18 歳～75 歳の男性又は女性患者
4) 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 又は 1 の患者
5) 体重が 67 ± 20 kg（47～87 kg）の男性又は 55 ± 20 kg（35～75 kg）の女性
6) 余命が 3 ヵ月以上と診断された患者
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、分子標的療法、幹細胞移植又はその他の治療を受けていない患者
8) スクリーニング検査前に同意文書に署名した患者

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者を除外した。

1) 妊娠中又は授乳中の女性、及び避妊を希望しない妊娠可能な年齢の女性
2) 前治療でヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤を投与された患者
3) 臨床的に重大な心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長（>450 ms の男性患者、>470 ms の女性患者）の既往を有する患者、心室性頻拍、心房細動、心ブロック、1 年以内の心筋梗塞発作、うっ血性心不全、投薬を必要とする症状を伴う冠動脈疾患を有する患者
4) B モード心エコーで拡張末期に幅 10 mm 以上の心嚢液超音波透過層が認められる患者
5) 臓器移植を受けた患者
6) 本治験組入れ前の 30 日以内に治験薬を用いた他の臨床試験に参加していた患者
7) 本治験組入れ前の 7 日以内に早期骨髄毒性に対する対症療法を受けた患者
8) 活動性出血を有する患者、血栓症を新たに発症した患者、抗凝固薬を服用している患者、

又は出血傾向の既往を有する患者

9) 活動性感染症を有する患者、又は本治験組入れ前の 14 日以内に持続する発熱が認められた患者
10) 本治験組入れ前の 6 週間以内に主要臓器の手術を受けた患者
11) 肝機能異常［総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超、ALT/AST が ULN の 2.5 倍超、又は肝転移患者では 5 倍超］、腎機能異常（血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超）、又は血液検査値の異常（好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 90×10^9/L 未満、ヘモグロビンが 90 g/L 未満）を有する患者
12) 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
13) 本治験の結果の評価に影響しうる薬物乱用又は長期にわたる過剰な飲酒歴を有する患者
14) その他の理由から治験担当医師によって本治験への参加が不適切と判断された患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

本薬（5 mg 錠）

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

1 日あたり 30 mg を週 2 回（月曜日及び木曜日、火曜日及び金曜日など）、朝食の 30 分後に 200 mL のぬるま湯とともに 6 週間経口投与した。

(12) 治療期間

次のいずれかの中止基準に該当するまで投与を実施することとした。

- 病勢進行
- 重篤な有害事象（AE）が発現した場合は、本薬を休薬し、対症療法によって AE が軽快した後に減量して投与を継続する。重篤な AE（脱毛を除く Grade 3 以上の非血液毒性、Grade 4 の血液毒性、38.5°C 以上の発熱を伴う Grade 3 の好中球減少症）が再発した場合、投与を中止する
- コントロール不良な合併症の増悪
- 同意撤回
- 著しい服薬不遵守
- 治験担当医師による中止の判断

(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

<u>有効性主要評価項目：</u>

奏効率［完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）］：当該解析対象集団の被験者のうち奏効した被験者の割合

<u>有効性副次評価項目：</u>

3 ヵ月の持続的奏効率、奏効までの期間（TTR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）

(15) 統計解析

統計解析は最大の解析対象集団（FAS）、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）及び安全性解析対象集団（SS）を対象に実施した。

本治験に組み入れられた被験者のうち、全身治療を受けたにもかかわらず効果が認められなかった又は効果が得られたものの再発した被験者で、本薬が 1 回以上投与された被験者を FAS と定義した。FAS のうち、選択基準に合致し、除外基準に抵触せず、本薬が 6 週間投与され、有効性が評価された被験者で、ベースラインデータが得られており、治験実施計画書を遵守し、逸脱（併用禁止薬の使用など）が認められない被験者を PPS と定義した。また、本薬が 1 回以上投与され、安全性データが得られた被験者を SS と定義した。

本治験において FAS を有効性評価の主要解析対象集団とし、副次的に PPS を対象に解析した。また、SS を対象に安全性解析を実施した。すべての統計解析は SAS 9.2 を用いて実施した。

連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値で要約し、カテゴリー変数は頻度及び割合で要約した。

有効性に関しては、独立倫理委員会の評価結果は最終評価の際に参考として扱った。

有効性の主要評価項目である奏効率の解析では、点推定値に基づいて 95%信頼区間（CI）及びそれぞれの 95%CI の下限値を算出し、点推定値が目標値の 27%あるか否か、95%CI の下限値が 15%を超えるか否かを評価した。

Kaplan-Meier 法を用いて TTR、DOR、PFS 及び OS の各時点の生存率及び生存期間中央値と 95%CI を推定し、生存曲線を適宜作成した。

2.7.6.9.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした第 2 相臨床試験のピボタル試験には、83 例を組み入れ、本薬の投与を開始した。投与開始後、90.4%（75/83 例）が治験を完了し、9.6%（8/83 例）が治験を中止した。中止理由の内訳は、追跡不能が 3.6%（3/83 例）、投与継続の拒否が 6.0%（5/83 例）であった。本薬が投与された被験者のうち 71.1%（59/83 例）が投与 1 サイクルを完了し、その後、36.1%（30/83 例）が 2 サイクル、25.3%（21/83 例）が 3 サイクル、14.5%（12/83 例）が 4 サイクル、2.4%（2/83 例）が最大 13 サイクルを完了した。投与サイクル数の中央値は 1 サイクルであった。

本治験では、組み入れられた被験者のうち 95.2%（79/83 例）を FAS に採用した。FAS のうち 67.1%（53/79 例）が男性、32.9%（26/79 例）が女性であり、年齢の中央値（範囲）は 53.0 歳（20～77 歳）、平均値は 49.6 歳であった。

ベースライン時の腫瘍評価において、1.3%（1/79 例）が肝臓／脾臓浸潤、65.8%（52/79 例）がリンパ節浸潤、46.8%（37/79 例）が皮膚病変、83.5%（66/79 例）が 1～6 個のリンパ節標的病変を有していた。ベースライン時の腹部 CT 検査において、不明が 1 例であり、84.6%（66/78 例）では内臓転移が認められなかったが、15.4%（12/78 例）では内臓転移が認められた。なお、ベースライン時の脈拍数、呼吸数、血圧、BMI は臨床的に許容される範囲であり、全身の身体所見に異常は認められなかった。

FAS のうち、再発が 79.7%（63/79 例）、難治性が 20.3%（16/79 例）であった。初診時の PTCL

の罹病期間は最短で 1.2 ヵ月、最長で 9.1 年であり、中央値は 1.06 年であった。また、再発回数の中央値は 1 回であり、最大値は 4 回であった。PTCL の病期（Ann Arbor 分類）は大部分の被験者で III 期又は IV 期であり、不明が 5 例であった。そのうち、IV 期が 45.9%（34/74 例）、IVB 期が 21.6%（16/74 例）、III 期が 35.2%（26/74 例）、II 期が 14.9%（11/74 例）、I 期が 4.1%（3/74 例）であった。病理診断では、PTCL-NOS が 29.1%（23/79 例）と最も多く、次いで ALCL 及び NK/T 細胞リンパ腫が各 20.3%（16/79 例）、その他のタイプの PTCL が 12.7%（10/79 例）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）が 11.4%（9/79 例）、腸管症型 T 細胞リンパ腫が 2.5%（2/79 例）、CD4 陽性 PTCL、Lennert リンパ腫及び形質転換 MF が各 1.3%（1/79 例）であった。

本治験期間を通じて、化学療法剤は併用されず、併用禁止薬は使用されなかった。

(2) 有効性の結果

FAS の 79 例を対象に有効性を評価した。

有効性は、治験担当医師が最初に有効性を判定した 4 週間後に確定した。本治験において、治験担当医師により最良効果が奏効と判定されたのは 26 例であり、全奏効率は 32.9%（26/79 例）、その 95%CI は 22.7%～44.4%であった。その内訳は、CR が 10.1%（8/79 例）、CRu が 5.1%（4/79 例）、PR が 17.7%（14/79 例）であった。治験担当医師により奏効と評価された 26 例のうち 23 例において奏効と確定され、全奏効率は 29.1%（23/79 例）、その 95%CI は 19.4%～40.4%であった。その内訳は、CR が 10.1%（8/79 例）、CRu が 3.8%（3/79 例）、PR が 15.2%（12/79 例）であった。

病理診断別では、PTCL-NOS、ALCL、その他のタイプの PTCL 及び AITL で、最良効果が奏効と判定された被験者が認められ、全奏効率はそれぞれ 30.4%（7/23 例）、50.0%（8/16 例）、30.0%（3/10 例）及び 44.4%（4/9 例）といずれも 30%以上であった。NK/T 細胞リンパ腫の奏効率は 18.8%（3/16 例）であり、形質転換 MF の 1 例は PR であった。化学療法歴別の奏効率は、化学療法歴 1 回の被験者では 33.3%（6/18 例）、2 回の被験者では 29.2%（7/24 例）、2 回を超える被験者では 36.1%（13/36 例）であり、奏効率と化学療法歴に明らかな相関は認められなかった。

3 ヵ月以上の持続的奏効率は 24.1%（19/79 例）であり、その 95%CI は 15.1%～35.0%であった。病理診断別では、PTCL-NOS で 8.7%（2/23 例）、ALCL で 37.5%（6/16 例）、NK/T 細胞リンパ腫で 18.8%（3/16 例）、その他のタイプの PTCL で 30.0%（3/10 例）、AITL で 44.4%（4/9 例）であった。また、形質転換 MF の 1 例も寛解が 3 ヵ月以上持続した。化学療法歴別の 3 ヵ月以上の持続的奏効率は、化学療法歴 1 回の被験者で 27.8%（5/18 例）、2 回の被験者で 25.0%（6/24 例）、2 回を超える被験者で 22.2%（8/36 例）、化学療法歴が不明の被験者で 0%（0/1 例）であった。

最良効果に基づく生存率では、TTR の中央値は 43.0 日、DOR の中央値は 169.0 日であった。なお、治験担当医師が最初に奏効と判定した 4 週間後の確定評価では TTR の中央値は 43.0 日、DOR の中央値は 182.0 日であった。また、本治験では PFS の中央値は 64.0 日、OS の中央値は 615.0 日であった。

奏効と確定した 23 例のうち 8 例（34.8%）では、本薬が継続して投与され、追跡調査を実施している。また、すべての被験者のうち 50 例（63.3%）では、生存追跡調査を実施している。

(3) 安全性の結果

本治験に組み入れられ、本薬が投与された 83 例を安全性解析対象集団（SS）とし、本薬の安全性を評価した。

治験期間中、AE が 81.9%（68/83 例）に発現し、重要な AE が 60.2%（50/83 例）に発現した。

また、重篤な AE（SAE）が 8.4%（7/83 例）に発現し、そのうち本薬と関連性のある可能性がある事象が 2.4%（2/83 例）に発現した。さらに、死亡に至った AE が 3.6%（3/83 例）、本薬の投与中止に至った AE が 16.9%（14/83 例）に発現した。なお、骨髄抑制及び／又は食欲減退のため、7.2%（6/83 例）で本薬の投与量が調整された。

胃腸反応及び食欲減退が多くの被験者で発現した。米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）V3.0 に基づいて重症度を判定したところ、AE が発現した被験者のうち 52.9%（36/68 例）では、Grade 1 又は 2 の AE が発現した。重症度別の内訳は、14.7%（10/68 例）では Grade 1 の AE、38.2%（26/68 例）では Grade 2 の AE、30.9%（21/68 例）では Grade 3 の AE、11.8%（8/68 例）では Grade 4 の AE、4.4%（3/68 例）では Grade 5 の AE が発現した。

本治験では 72.3%（60/83 例）に治験担当医師により本薬と関連性のあると判定された AE が発現した。事象別では、血液毒性（血小板減少症、白血球減少症など）が最も多く、また、食欲減退及び嘔吐が多く発現した。重症度判定では、本薬と関連性のある AE が発現した被験者のうち 21.7%（13/60 例）では Grade 1 の本薬と関連性のある AE、31.7%（19/60 例）では Grade 2 の本薬と関連性のある AE、31.7%（19/60 例）では Grade 3 の本薬と関連性のある AE、13.3%（8/60 例）では Grade 4 の本薬と関連性のある AE、1.7%（1/60 例）では Grade 5 の本薬と関連性のある AE が発現した。

本治験では、5 例に発現した SAE は本薬との関連性を否定されたが、1 例に発現した Grade 4 の血小板減少症は本薬と関連ありと判定され、他の 1 例に発現した心突然死は本薬と関連があるかもしれないと判定された。治験担当医師により本薬と関連があるかもしれないと判定された当該 SAE は、独立委員会の専門家によって検討された。その結果、当該事象は疾患の進行による臓器不全に起因すると考えられ、判定不能とされた。また、本薬の投与中止に至った AE が発現した 14 例（16.9%）すべてで治験が中止された。なお、事象別では臨床検査値異常が最も多く発現した。

死亡に至った AE が発現した 3 例のうち、1 例（被験者[redacted]）に発現した心突然死は治験担当医師により本薬と関連があるかもしれないと判断されたが、1 例（被験者[redacted]）に発現した腸管穿孔及び 1 例（被験者[redacted]）に発現した乳酸アシドーシスはいずれも疾患の進行に起因するものと考えられ、本薬との因果関係は否定された。

治験期間中、心筋酵素検査、心電図及び B モード心エコー検査の異常、QTc 間隔の延長が散見されたが、関連する臨床症状は認められず、本薬投与が継続された。なお、心電図及び B モード心エコー検査の異常、QTc 間隔の延長と、心筋酵素異常に関連は認められなかった。また、治験期間中、バイタルサインは安定し、脈拍数、収縮期／拡張期血圧、体温の異常はいずれも許容範囲内であった。

2.7.6.9.1.3 結論

1) 本薬は中国で新たに開発された薬剤である。当該ピボタル第 2 相試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬は良好な有効性を示した。有効性の主要評価項目である奏効率は、FDA によって承認されたオーファンドラッグであるプララトレキサート及びロミデプシンに匹敵するものであった。
2) 本薬は安全性に大きな問題はなく、最も多く発現した本薬と関連性のある TEAE はコントロール可能な血液毒性であった。
3) 本薬は、簡便な経口投与であること、PTCL の既存の治療の改善に臨床的価値を示すこと、

これらのことから良好なベネフィットを有する薬剤であると考えられた。