国内 206 試験

独立判定に基づく標的病変径和のベースラインから最小値への変化率の Waterfall プロットを図 2.7.3-6 に示した。

FL 17 例のうち，16 例（94.1%）に腫瘍縮小が認められ，そのうち 13 例（76.5%）では縮小率が 50%以上であった（添付資料 5.3.5.2.6 の Listing 16.2.6.1.1.2 参照）。また，主治医判定の結果は，独立判定の結果と同様の傾向が示された（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 14.2.1.1.3，Listing 16.2.6.1.1.1 参照）。

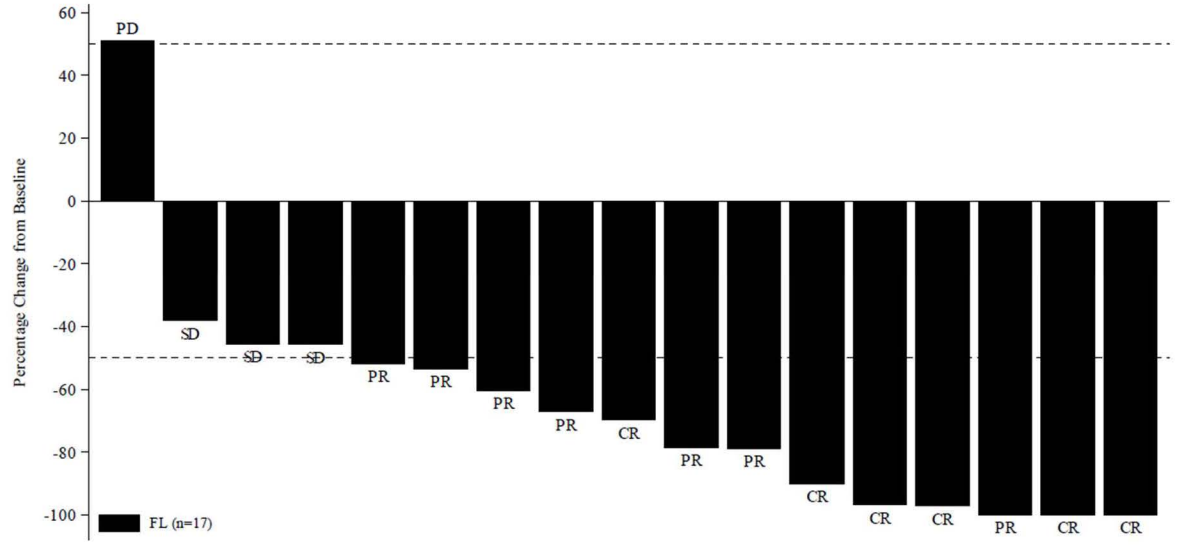


図 2.7.3-6 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（有効性解析対象集団；独立判定）（国内 206 試験）

CR = complete response, FL = follicular lymphoma, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 14.2.1.1.4 を引用）

国内 106 試験

主治医判定に基づく標的病変径和のベースラインから最小値への変化率の Waterfall プロットを図 2.7.3-7 に示した。FL 4 例全例に腫瘍縮小が認められた。FL 4 例のうち，EZH2 遺伝子変異を有する 1 例の BOR は PR であり，標的病変径和のベースラインから最小値への変化率は–82.3 %であった（添付資料 5.3.5.2.4 の Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.6.1.1 参照）。

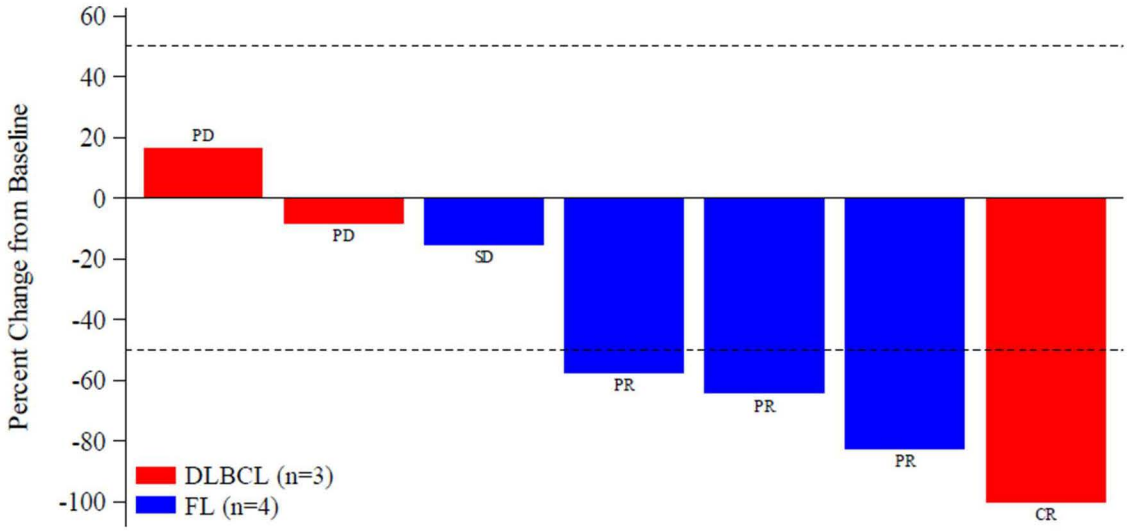


図 2.7.3-7 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（安全性／有効性解析対象集団；主治医判定）（国内 106 試験）

CR = complete response, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 3 を引用）

2.7.3.3.2.3 奏効持続期間（DOR）

外国 101 試験（第 2 相パート）

Kaplan-Meier 法により推定した DOR の結果を表 2.7.3-20 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-8（独立判定），図 2.7.3-9（主治医判定）に示した。

FL-MT の独立判定に基づく奏効例は 31 例であり，DOR の中央値（95%信頼区間）は 10.9 ヵ月（7.2，NE）であった。6，12，18 ヵ月時点の DOR 率はそれぞれ 77.1%，38.7%，38.7%であった。

FL-WT の独立判定に基づく奏効例は 19 例であり，DOR の中央値（95%信頼区間）は 13.0 ヵ月（5.6，NE）であった。6，12，18 ヵ月時点の DOR 率はそれぞれ 64.6%，51.7%，36.9%であった。

また，FL-MT 及び FL-WT における主治医判定に基づく DOR の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 8.3 ヵ月（5.5，13.8），14.7 ヵ月（7.6，NE）であった。

表 2.7.3-20 奏効持続期間（DOR）の結果（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例		FL-WT 54 例	
	独立判定	主治医判定	独立判定	主治医判定
奏効例，n	31	35	19	18
CR，n (%)	6 (13.3)	4 (8.9)	2 (3.7)	3 (5.6)
PR，n (%)	25 (55.6)	31 (68.9)	17 (31.5)	15 (27.8)
打ち切り例，n (%)	15 (48.4)	16 (45.7)	8 (42.1)	8 (44.4)
DOR（月）				
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	6.5 (2.1, 8.3)	3.7 (1.9, 8.3)	5.6 (0.5, 11.1)	7.6 (1.7, 12.9)
中央値（95%信頼区間）[a]	10.9 (7.2, NE)	8.3 (5.5, 13.8)	13.0 (5.6, NE)	14.7 (7.6, NE)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	NE (11.3, NE)	NE (11.3, NE)	NE (13.0, NE)	NE (14.7, NE)
最小値，最大値	0.0+, 22.1+	0.0+, 22.1+	0.5, 22.5+	1.7, 22.5+
DOR 率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	77.1 (55.9, 89.1)	64.0 (44.4, 78.2)	64.6 (37.2, 82.5)	83.3 (56.8, 94.3)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	38.7 (19.6, 57.5)	41.0 (22.8, 58.5)	51.7 (25.9, 72.4)	58.7 (32.1, 78.0)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	38.7 (19.6, 57.5)	30.8 (14.0, 49.4)	36.9 (14.3, 60.0)	37.3 (14.6, 60.4)

CR = complete response, DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, NE = not estimable, PR = partial response, WT = wild type.
+: 打ち切り例
a: 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法及び Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出した。
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.2 を引用）

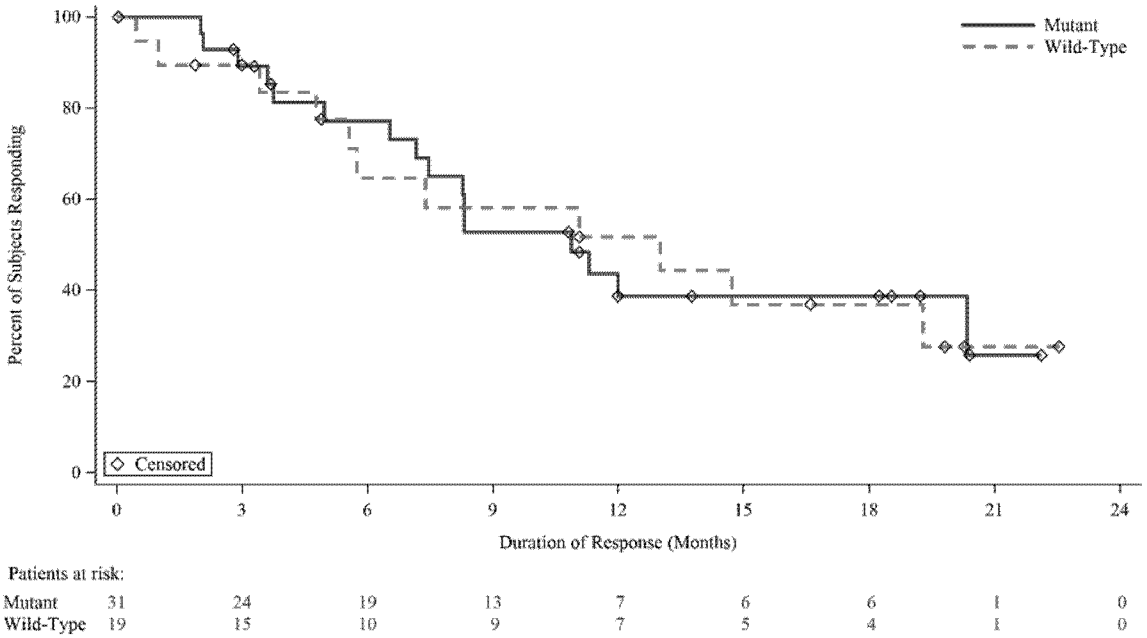


図 2.7.3-8 奏効持続期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］；独立判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, WT = wild type.
（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 1 を引用）

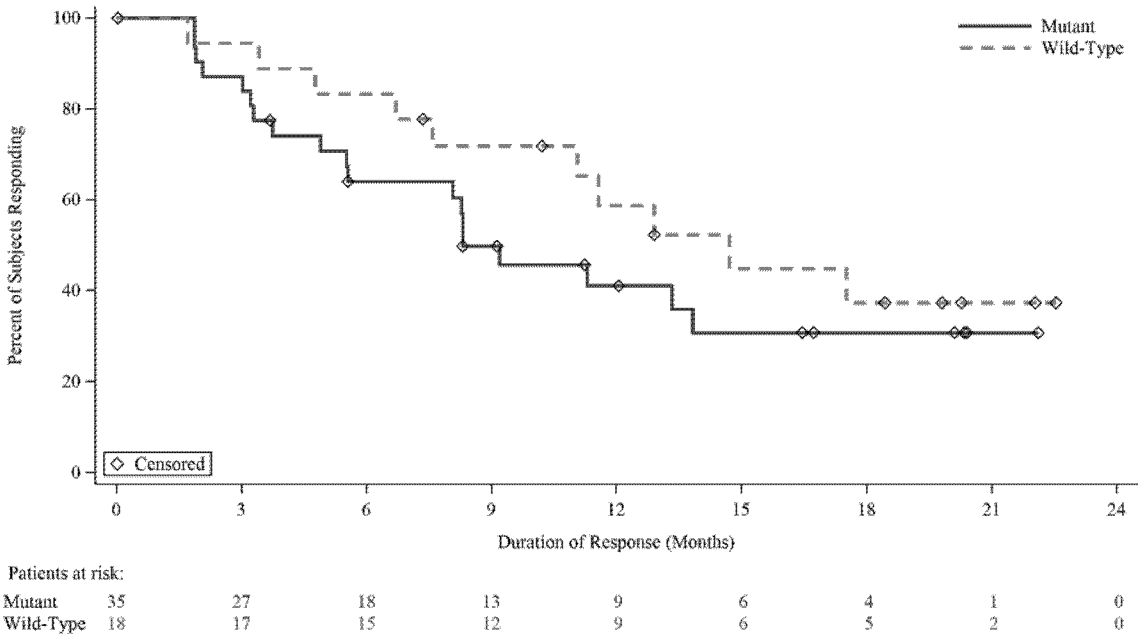


図 2.7.3-9 奏効持続期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］；主治医判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 2 を引用）

国内 206 試験

Kaplan-Meier 法により推定した DOR の結果を表 2.7.3-21 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-10（独立判定），図 2.7.3-11（主治医判定）に示した。

独立判定に基づく奏効例は 13 例であり，DOR の中央値（95%信頼区間）はイベント例が少なかったため推定不能であった。9，12 ヵ月時点の DOR 率はそれぞれ 100.0%，80.0%であった。

主治医判定による奏効例は 12 例であり，DOR の中央値（95%信頼区間）はイベント例が少なかったため推定不能であった。9，12 ヵ月時点の DOR 率はいずれも 100.0%であった。

表 2.7.3-21　奏効持続期間（DOR）の結果（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例	
	独立判定	主治医判定
奏効例，n	13	12
CR，n (%)	6 (46.2)	5 (41.7)
PR，n (%)	7 (53.8)	7 (58.3)
イベント例，n (%)	1 (7.7)	0
PD，n (%)	1 (7.7)	0
死亡，n (%)	0	0
打ち切り例，n (%)	12 (92.3)	12 (100.0)
データカットオフ前に打ち切り，n (%)	3 (23.1)	2 (16.7)
データカットオフ時に打ち切り，n (%)	9 (69.2)	10 (83.3)
DOR（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	NE (11.0, NE)	NE (NE, NE)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	NE (11.0, NE)	NE (NE, NE)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	NE (11.0, NE)	NE (NE, NE)
DOR 率（%）		
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	80.0 (20.4, 96.9)	100.0 (NE, NE)
15 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

CR = complete response, DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PR = partial response.

a:　95%信頼区間は Kaplan-Meier 法及び Greenwood Formula 法に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.3.2 を引用）

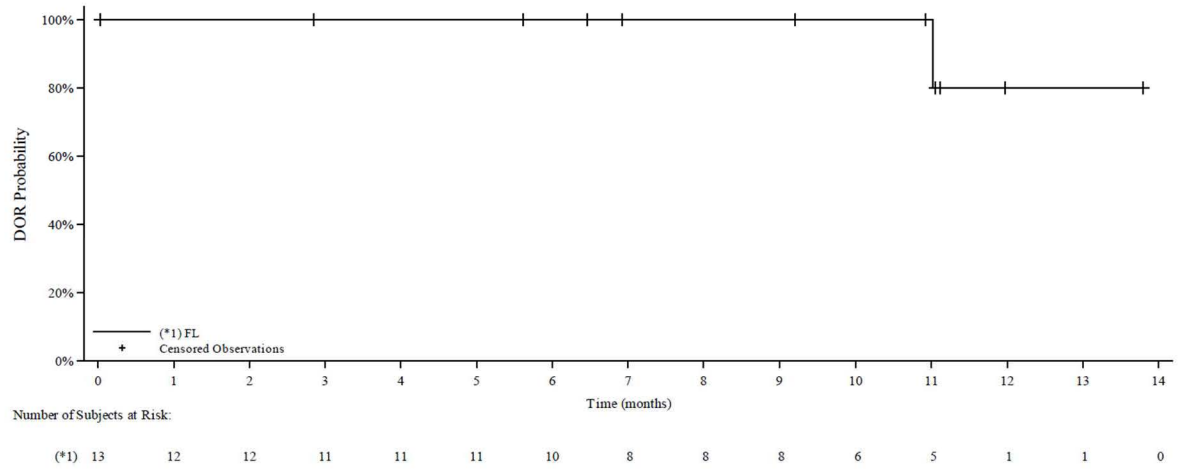


図 2.7.3-10　奏効持続期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団；独立判定）（国内 206 試験）

DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 14.2.1.3.4 を引用）

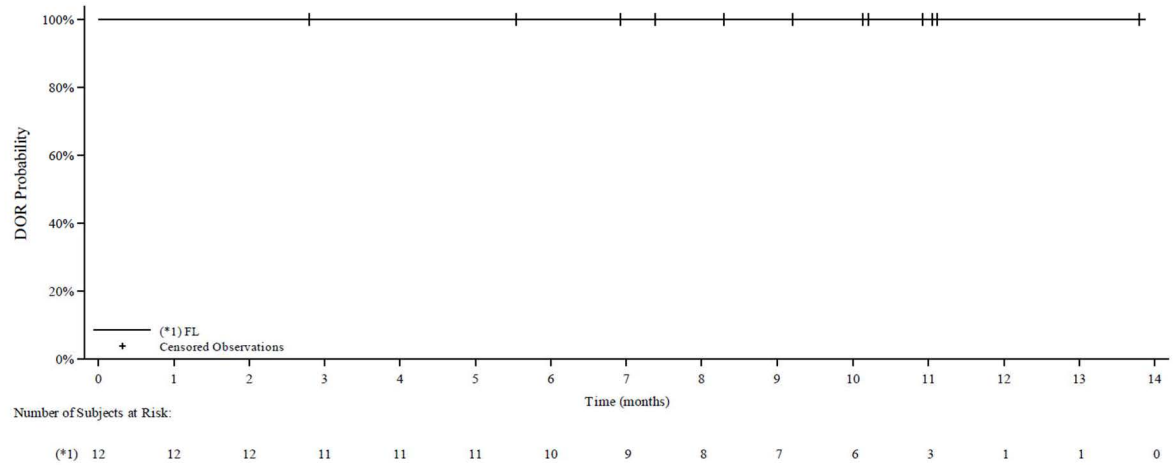


図 2.7.3-11 奏効持続期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団；主治医判定）（国内 206 試験）

DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 14.2.1.3.3 を引用）

2.7.3.3.2.4 無増悪生存期間（PFS）

外国 101 試験（第 2 相パート）

Kaplan-Meier 法により推定した PFS の結果を表 2.7.3-22 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-12（独立判定），図 2.7.3-13（主治医判定）に示した。

FL-MT の独立判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）は 13.8 ヵ月（10.7，22.0）であった。6，12，18，24 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 83.6%，51.7%，38.8%，23.3%であった。

FL-WT の独立判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）は 11.1 ヵ月（3.7，14.6）であった。6，12，18，24 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 55.9%，47.1%，28.3%，25.1%であった。

また，FL-MT 及び FL-WT における主治医判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 13.8 ヵ月（8.4，16.4），5.6 ヵ月（3.3，11.1）であった。

表 2.7.3-22　無増悪生存期間（PFS）の結果（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例		FL-WT 54 例	
	独立判定	主治医判定	独立判定	主治医判定
イベント例，n (%)	25 (55.6)	26 (57.8)	32 (59.3)	40 (74.1)
PD，n (%)	25 (55.6)	26 (57.8)	31 (57.4)	39 (72.2)
死亡，n (%)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
打ち切り例，n (%)	20 (44.4)	19 (42.2)	22 (40.7)	14 (25.9)
ベースライン又はベースライン後の腫瘍評価がない	0	0	2 (3.7)	2 (3.7)
投与中止後に新たな抗がん治療開始	2 (4.4)	3 (6.7)	10 (18.5)	5 (9.3)
投与中に新たな抗がん治療開始	0	0	0	0
2 回以上の評価欠測後に病勢進行	0	1 (2.2)	1 (1.9)	0
2 回以上の評価欠測後に死亡	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
データカットオフ時で病勢進行せずに生存	15 (33.3)	12 (26.7)	0	1 (1.9)
Rollover study 移行	2 (4.4)	2 (4.4)	7 (13.0)	6 (11.1)
追跡不能	0	0	2 (3.7)	0
PFS（月）				
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	8.3 (5.3, 11.1)	8.3 (5.3, 10.9)	2.8 (1.8, 4.1)	1.9 (1.8, 3.5)
中央値（95%信頼区間）[a]	13.8 (10.7, 22.0)	13.8 (8.4, 16.4)	11.1 (3.7, 14.6)	5.6 (3.3, 11.1)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	22.1 (16.3, NE)	NE (15.0, NE)	27.6 (14.3, 27.6)	16.6 (11.0, NE)
最小値，最大値	1.3, 24.7+	1.5+, 24.7+	0.0+, 27.6	0.0+, 30.4+
PFS 率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	83.6 (68.6, 91.8)	83.3 (68.0, 91.7)	55.9 (40.7, 68.7)	46.4 (32.2, 59.4)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	51.7 (34.4, 66.6)	53.2 (36.2, 67.6)	47.1 (31.6, 61.1)	35.8 (22.8, 49.0)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	38.8 (22.7, 54.7)	31.0 (16.4, 46.8)	28.3 (14.8, 43.4)	22.5 (11.8, 35.2)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	23.3 (9.0, 41.4)	26.5 (12.6, 42.8)	25.1 (12.4, 40.1)	17.5 (8.1, 29.8)

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, NE = not estimable, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival, WT = wild type.

+:　打ち切り例

a:　95%信頼区間は Kaplan-Meier 法及び Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2 を引用）

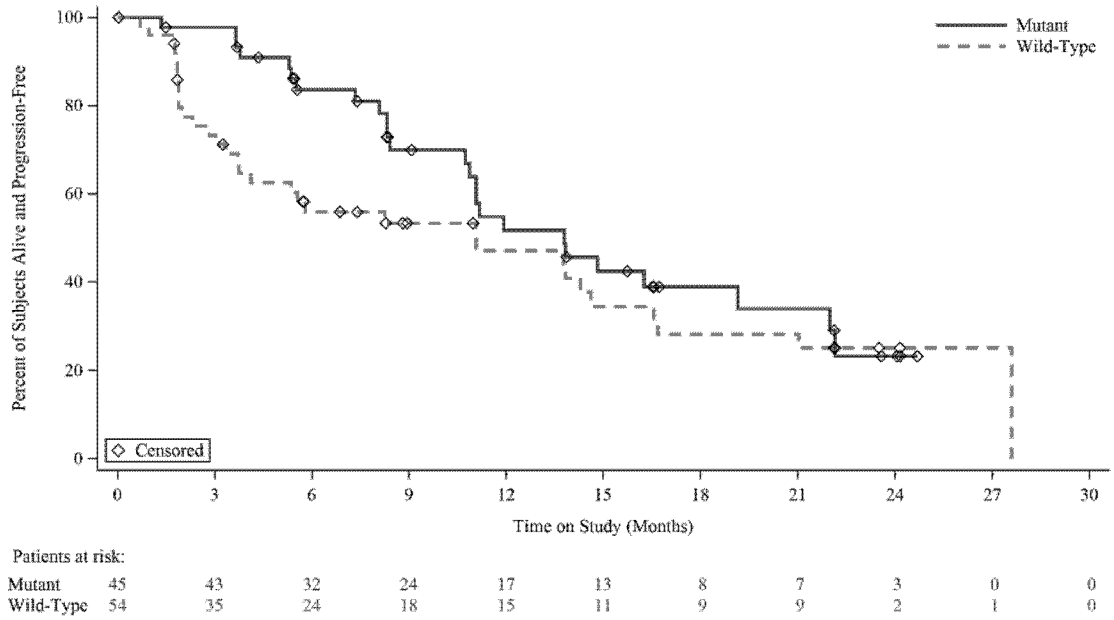


図 2.7.3-12 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT, FL-WT］；独立判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, PFS = progression-free survival, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 14.2.4.1 を引用）

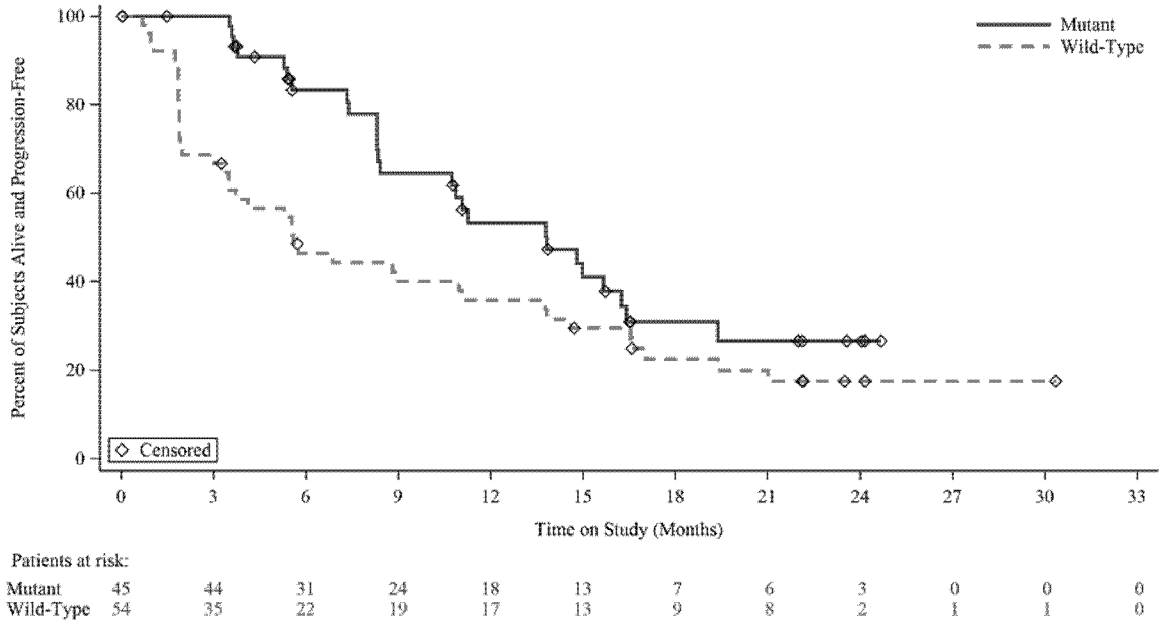


図 2.7.3-13 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT, FL-WT］；主治医判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, PFS = progression-free survival, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 14.2.4.2 を引用）

国内 206 試験

Kaplan-Meier 法により推定した PFS の結果を表 2.7.3-23 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-14（独立判定），図 2.7.3-15（主治医判定）に示した。

独立判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）はイベント例が少なかったため推定不能であった。12，15 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 94.1%，73.2%であった。

また，主治医判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）はイベント例が少なかったため推定不能であった。12，15 ヵ月時点の PFS 率はいずれも 93.8%であった。

表 2.7.3-23　無増悪生存期間（PFS）の結果（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例	
	独立判定	主治医判定
イベント例，n (%)	3 (17.6)	2 (11.8)
PD，n (%)	3 (17.6)	2 (11.8)
死亡，n (%)	0	0
打ち切り例，n (%)	14 (82.4)	15 (88.2)
データカットオフ前の打ち切り例，n (%)	3 (17.6)	3 (17.6)
データカットオフ時の打ち切り例，n (%)	11 (64.7)	12 (70.6)
PFS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	NE (12.9, NE)	NE (15.6, NE)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	12.9 (1.9, NE)	NE (7.4, NE)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	NE (NE, NE)	NE (15.6, NE)
PFS 率（%）		
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	94.1 (65.0, 99.1)	100.0 (NE, NE)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	94.1 (65.0, 99.1)	100.0 (NE, NE)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	94.1 (65.0, 99.1)	93.8 (63.2, 99.1)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	94.1 (65.0, 99.1)	93.8 (63.2, 99.1)
15 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	73.2 (36.1, 90.9)	93.8 (63.2, 99.1)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
21 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.

a:　95%信頼区間は Kaplan-Meier 法及び Greenwood Formula 法に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 13 を引用）

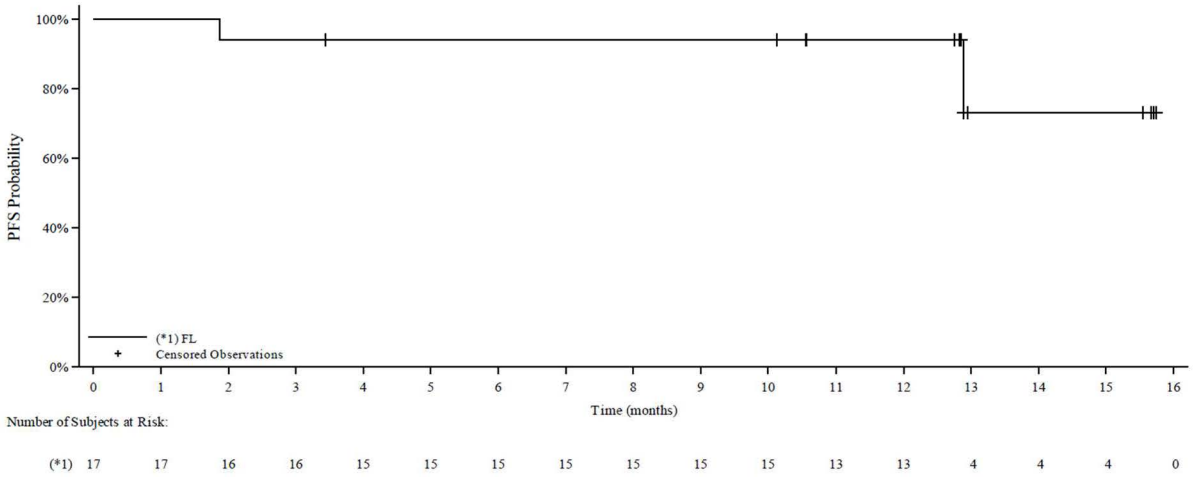


図 2.7.3-14　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団；独立判定）（国内 206 試験）

FL = follicular lymphoma, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 14.2.1.2.4 を引用）

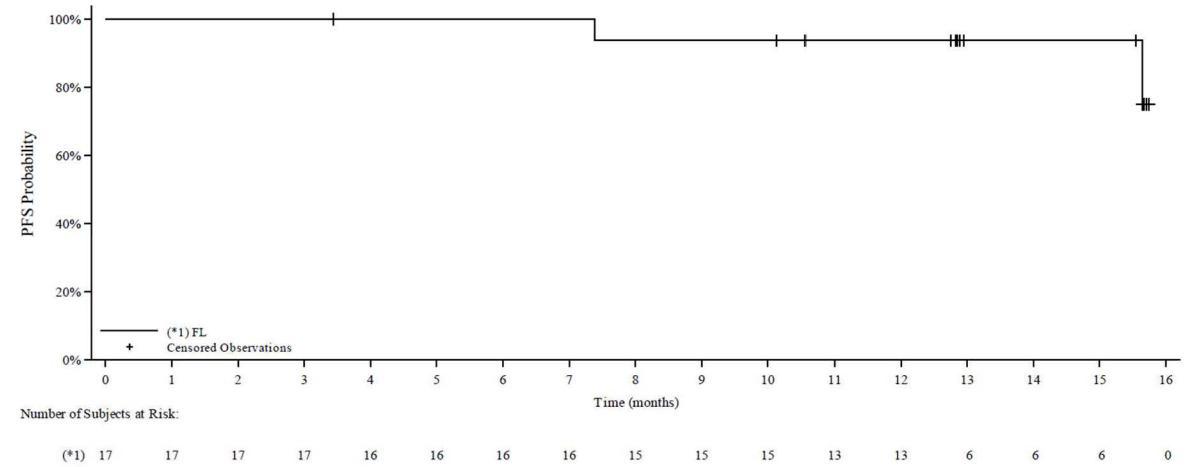


図 2.7.3-15　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団；主治医判定）（国内 206 試験）

FL = follicular lymphoma, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 14.2.1.2.3 を引用）

2.7.3.3.2.5 奏効到達期間（TTR）

外国 101 試験（第 2 相パート）

TTR の要約統計量を表 2.7.3-24 に示した。

独立判定に基づく TTR の中央値は FL-MT では 3.7 ヵ月（範囲：1.6～10.9 ヵ月），FL-WT では 3.7 ヵ月（範囲：1.6～16.3 ヵ月）であった。

主治医判定に基づく TTR の中央値は FL-MT では 3.8 ヵ月（範囲：1.6～11.0 ヵ月），FL-WT では 3.5 ヵ月（範囲：1.6～16.3 ヵ月）であった。

表 2.7.3-24　奏効到達期間（TTR）の結果（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例		FL-WT 54 例	
	独立判定	主治医判定	独立判定	主治医判定
奏効例	31	35	19	18
CR，n (%)	6 (13.3)	4 (8.9)	2 (3.7)	3 (5.6)
PR，n (%)	25 (55.6)	31 (68.9)	17 (31.5)	15 (27.8)
TTR（月）				
平均値（標準偏差）	4.1 (2.24)	4.4 (2.36)	5.4 (3.87)	4.8 (4.12)
中央値	3.7	3.8	3.7	3.5
最小値，最大値	1.6, 10.9	1.6, 11.0	1.6, 16.3	1.6, 16.3

CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, PR = partial response, TTR = time to response, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2 を引用）

国内 206 試験

TTR の要約統計量を表 2.7.3-25 に示した。

独立判定に基づく TTR の中央値は 3.64 ヵ月（範囲：1.8～10.1 ヵ月）であった。

主治医判定に基づく TTR の中央値は 4.59 ヵ月（範囲：1.8～7.5 ヵ月）であった。

表 2.7.3-25　奏効到達期間（TTR）の結果（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例	
	独立判定	主治医判定
奏効例	13	12
CR，n (%)	6 (46.2)	5 (41.7)
PR，n (%)	7 (53.8)	7 (58.3)
TTR（月）		
平均値（標準偏差）	3.95 (2.862)	4.46 (2.297)
中央値	3.64	4.59
最小値，最大値	1.8, 10.1	1.8, 7.5

CR = complete response, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, PR = partial response, TTR = time to response.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 15 を引用）

2.7.3.3.2.6 最初の後治療までの期間（TFST）

外国 101 試験（第 2 相パート）

TFST の要約統計量を表 2.7.3-26 に示した。

FL-MT において，治験薬投与中止後に後治療を受けた被験者は 16 例（35.6%）であり，TFST の中央値は 13.3 ヵ月（範囲：3.8～29.7 ヵ月）であった。

FL-WT において，治験薬投与中止後に後治療を受けた被験者は 38 例（70.4%）であり，TFST の中央値は 8.8 ヵ月（範囲：1.9～28.6 ヵ月）であった。

表 2.7.3-26 最初の後治療までの期間（TFST）の結果（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例
後治療を受けた被験者，n (%)	16 (35.6)	38 (70.4)
TFST（月）		
平均値（標準偏差）	14.1 (7.73)	11.0 (8.24)
中央値	13.3	8.8
最小値，最大値	3.8, 29.7	1.9, 28.6

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, TFST = time to first subsequent therapy, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.2.7 を引用）

2.7.3.3.2.7 全生存期間（OS）

外国 101 試験（第 2 相パート）

Kaplan-Meier 法により推定した OS の結果を表 2.7.3-27 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-16 に示した。FL-MT 及び FL-WT において，イベント例が少なかったため OS の中央値（95%信頼区間）は推定不能であった。

表 2.7.3-27 全生存期間（OS）の結果（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例
打ち切り例，n (%)	37 (82.2)	33 (61.1)
イベントを発生した被験者数		
病勢進行による死亡，n (%)	6 (13.3)	16 (29.6)
病勢進行によらない死亡，n (%)	1 (2.2)	5 (9.3)
原因不明の死亡，n (%)	1 (2.2)	0
OS（月）		
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	NE (12.2, NE)	20.4 (8.5, 25.0)
中央値（95%信頼区間）[a]	NE (NE, NE)	NE (24.9, NE)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
最小値，最大値	2.8+, 43.5+	0.3+, 48.8+

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, NE = not estimable, OS = overall survival, WT = wild type.

+: 打ち切り例

a: 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法及び Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.2.5 を引用）

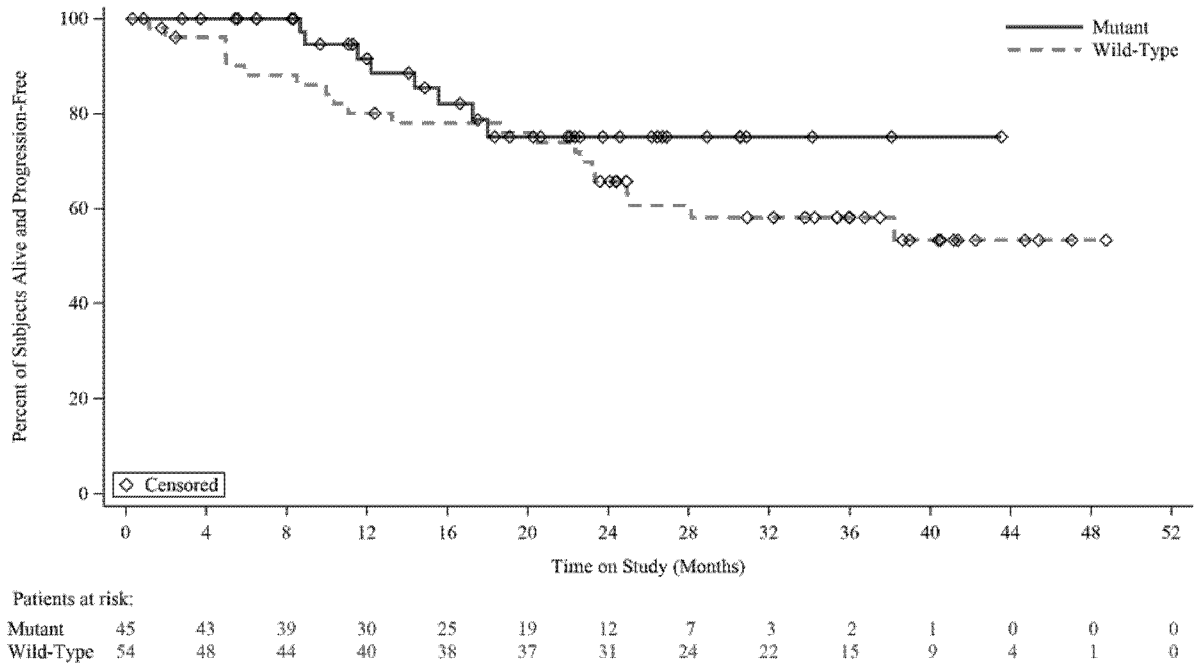


図 2.7.3-16 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT，FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, OS = overall survival, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 6 を引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

外国 101 試験（第 2 相パート）

FL-MT において以下の分類に基づき，主要評価項目である ORR の部分集団解析を行った。本解析結果（Forest プロット）を図 2.7.3-17（独立判定），図 2.7.3-18（主治医判定）に示した。

＜部分集団の分類＞

POD24（該当，非該当），二剤抵抗性（あり，なし），前治療レジメン数（2 レジメン以内，2 レジメン超），治療抵抗性（あり，なし），リツキシマブ抵抗性（あり，なし），放射線療法歴（あり，なし），腫瘍負荷（あり，なし，Missing），性別（男性，女性），年齢（65 歳未満，65 歳以上），前治療から治験薬投与開始までの期間（1 ヵ月以内，1 ヵ月超），地域（欧州，北米，その他），Group d-Etude des Lymphomes Folliculaires（GELF）（該当，非該当）

独立判定の結果において，年齢，性別及び地域の被験者背景による ORR の大きな違いは認められなかった。また，前治療レジメン数が 2 レジメンを超える集団（すなわち四次治療以降の集団）（Lines of prior therapy；>2），リツキシマブ抵抗性の集団（Refractory to rituximab regimen；Yes），二剤（リツキシマブ及びアルキル化剤を含む両方の治療）に対して抵抗性の集団（Double refractory to prior therapies；Yes）において，ORR（95%信頼区間）はそれぞれ 61.9%（38.4，81.9），59.1%（36.4，79.3），77.8%（40.0，97.2）であり，いずれにおいても 95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 20%を上回った。さらに，予後不良とされる POD24（Progression w/in 24 months of first-line trt；Yes）においても本薬の ORR（95%信頼区間）は 63.2%（38.4，83.7）であった。

主治医判定に基づく各部分集団の ORR は，独立判定の結果と概ね同様であった。

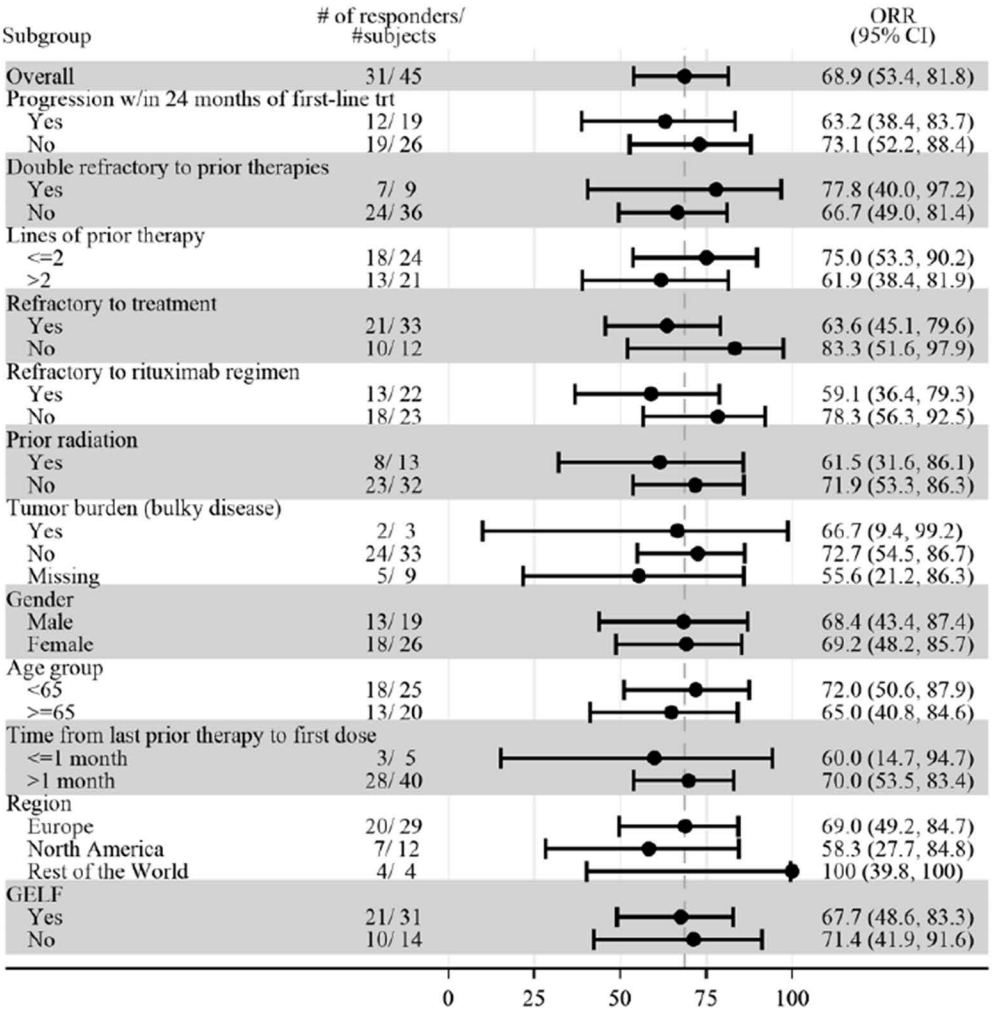


図 2.7.3-17 客観的奏効率（ORR）における Forest プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT］；独立判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

CI = confidence intervals, FL = follicular lymphoma, GELF = Group d-Etude des Lymphomes Folliculaires, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, ORR = objective response rate, trt = treatment.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 7 を引用）

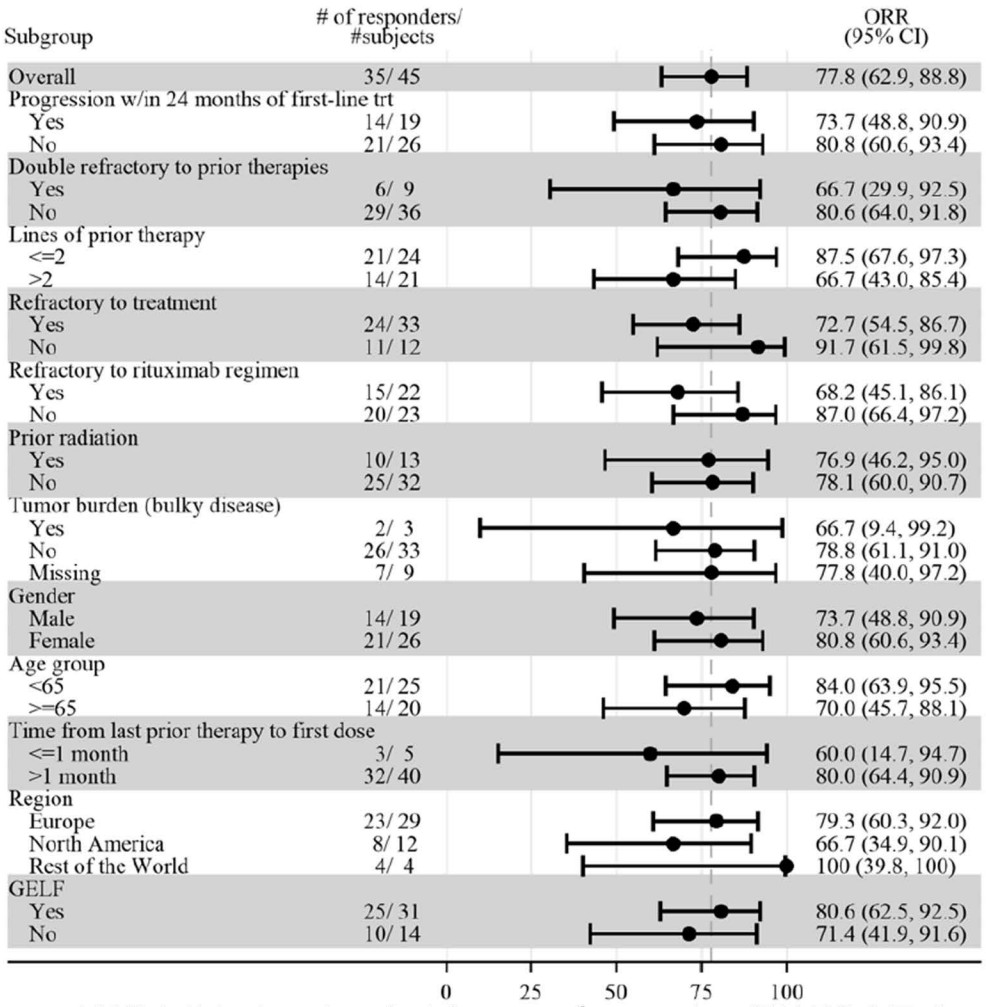


図 2.7.3-18　客観的奏効率（ORR）における Forest プロット（ITT 解析対象集団［FL-MT］；主治医判定）（外国 101 試験；第 2 相パート）

CI = confidence intervals, FL = follicular lymphoma, GELF = Group d-Etude des Lymphomes Folliculaires, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, ORR = objective response rate, trt = treatment.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 14.2.3.2 を引用）

<u>国内 206 試験</u>

以下の分類に基づき，主要評価項目である ORR の部分集団解析を行った。独立判定及び主治医判定に基づく解析結果を表 2.7.3-28 に示した。

＜部分集団の分類＞

年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），リツキシマブの前治療歴（あり，なし），CHOP 療法の前治療歴（あり，なし），ベンダムスチンの前治療歴（あり，なし），前治療のレジメン数（2 以下，2 以上，3 以上，4 以上）

独立判定の結果において，年齢及び性別による ORR の大きな違いは認められなかった。リツ

キシマブ，CHOP 療法及びベンダムスチンを含む前治療歴を有する集団における ORR（95%信頼区間）はそれぞれ 76.9%（46.2，95.0），76.9%（46.2，95.0），87.5%（47.3，99.7）であった。本薬の予定効能効果に該当する前治療のレジメン数が 2 レジメン以上（三次治療以降）の集団における ORR（95%信頼区間）は 73.3%（44.9，92.2）であった。

主治医判定に基づく各部分集団の ORR は，独立判定による結果と同様であった。

表 2.7.3-28　客観的奏効率（ORR）の部分集団解析（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL-MT 17 例			
	独立判定		主治医判定	
	奏効例／例数	ORR （95%信頼区間）[a]	奏効例／例数	ORR （95%信頼区間）[a]
全体	13/17	76.5 (50.1, 93.2)	12/17	70.6 (44.0, 89.7)
年齢				
65 歳未満	6/8	75.0 (34.9, 96.8)	6/8	75.0 (34.9, 96.8)
65 歳以上	7/9	77.8 (40.0, 97.2)	6/9	66.7 (29.9, 92.5)
性別				
男性	6/8	75.0 (34.9, 96.8)	7/8	87.5 (47.3, 99.7)
女性	7/9	77.8 (40.0, 97.2)	5/9	55.6 (21.2, 86.3)
リツキシマブの前治療歴				
あり	10/13	76.9 (46.2, 95.0)	9/13	69.2 (38.6, 90.9)
なし	3/4	75.0 (19.4, 99.4)	3/4	75.0 (19.4, 99.4)
CHOP 療法の前治療歴[b]				
あり	10/13	76.9 (46.2, 95.0)	9/13	69.2 (38.6, 90.9)
なし	3/4	75.0 (19.4, 99.4)	3/4	75.0 (19.4, 99.4)
ベンダムスチンの前治療歴				
あり	7/8	87.5 (47.3, 99.7)	5/8	62.5 (24.5, 91.5)
なし	6/9	66.7 (29.9, 92.5)	7/9	77.8 (40.0, 97.2)
前治療のレジメン数				
2 以下	8/10	80.0 (44.4, 97.5)	8/10	80.0 (44.4, 97.5)
2 以上	11/15	73.3 (44.9, 92.2)	10/15	66.7 (38.4, 88.2)
3 以上	5/7	71.4 (29.0, 96.3)	4/7	57.1 (18.4, 90.1)
4 以上	3/4	75.0 (19.4, 99.4)	3/4	75.0 (19.4, 99.4)

CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, ORR = objective response rate.

a:　Clopper-Pearson の方法に基づく 95%信頼区間

b:　R-CHOP 療法（リツキシマブ及び CHOP 療法）及び CHOP 類似療法を含む。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 16 を引用）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

【用法・用量】
通常，成人にはタゼメトスタットとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量の設定根拠】

外国 101 試験の第 1 相パートにおいて，本薬 100～1,600 mg BID の忍容性を検討した結果，1,600 mg BID において 1 例に DLT が認められたが，MTD には到達しないと結論付けられた。本薬 800 mg BID において，忍容性が認められ，抗腫瘍効果が認められたこと，十分な血漿中濃度が得られたこと，及びバイオマーカーの評価結果から EZH2 に対する十分な阻害効果が見込めると判断されたことから，800 mg BID が推奨用法用量であると判断された。

外国 101 試験の第 2 相パートにおいて，本用法用量を用いて FL-MT に対する高い有効性が認められ，良好な安全性プロファイルが認められた。

国内 106 試験において，本用法用量の日本人における忍容性が確認され，本薬の薬物動態プロファイルは外国人と比較して大きな差異は認められなかった。

国内 206 試験において，日本人 FL-MT 患者に対して本用法用量を投与した結果，高い有効性が認められ，良好な安全性プロファイルが認められた。

以上の結果から，800 mg BID を用法用量と設定した。なお，上記試験において，休薬・減量基準を設定して副作用を管理していたことから，患者の状態により適宜減量することを設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続評価項目として，外国 101 試験（第 2 相パート［FL-MT］）及び国内 206 試験の DOR を評価した。

外国 101 試験（第 2 相パート）の FL-MT では，独立判定に基づく DOR の中央値（95%信頼区間）は 10.9 ヵ月（7.2，NE）であった。また，6，12，18 ヵ月時点の DOR 率はそれぞれ 77.1%，38.7%，38.7%であった（表 2.7.3-20）。

国内 206 試験において，独立判定に基づく DOR の中央値はイベント例が少なかったため推定不能であったが，9，12 ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ 100.0%，80.0%であった（表 2.7.3-21）。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約
付録 2.7.3-2　有効性試験の結果

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験の種類	試験施設数 場所	試験期間	試験の目的	治験デザイン及び対照の種類	診断 選択基準	治験薬 投与方法 用量，投与経路	投与被験者数	男性／女性 平均年齢 （範囲）	主要評価項目	試験報告書を添付した場所
外国 101 試験（第 2 相パート） （評価資料）	38 施設 欧州等 9 ヵ国[a]	2015 年 7 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 5 月 24 日［安全性データ］，2019 年 8 月 9 日［有効性データ］）	有効性， 安全性	多施設，オープン	再発又は難治性の FL	800 mg BID 経口投与	FL-MT 45 例	19／26 61.8 (38～80)	ORR	5.3.5.2.3
							FL-WT 54 例	34／20 61.1 (36～87)		
国内 206 試験 （評価資料）	28 施設 日本	2018 年 4 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 12 月 2 日）	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設，単群，オープン	再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する FL	800 mg BID 経口投与	17 例	8／9 65.8 (46～81)	ORR	5.3.5.2.6
国内 106 試験 （評価資料）	2 施設 日本	2017 年 1 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 5 月 21 日，2019 年 12 月 2 日［安全性データの更新］）	忍容性， 安全性， 薬物動態， 有効性	多施設，単群，オープン	再発又は難治性の FL	Cycle 0 Day 1 に 800 mg を単回経口投与，Cycle 1 Day 1 以降は 800 mg BID 経口投与	4 例	2／2 69.0 (59～76)	ORR	5.3.5.2.4 5.3.5.2.5

BID = twice daily, EZH2 = enhancer of zeste homolog 2, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, ORR = objective response rate, WT = wild type.
a:　フランス，米国，英国，ポーランド，オーストラリア，ウクライナ，カナダ，ドイツ，イタリア

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果

	外国 101 試験（第 2 相パート） 独立判定 （ITT 解析対象集団）		国内 206 試験 独立判定 （有効性解析対象集団）	国内 106 試験 主治医判定 （安全性／有効性解析対象集団）
	FL-MT （N=45）	FL-WT （N=54）	FL-MT （N=17）	FL （N=4）
最良総合効果（BOR），n (%)				
CR	6 (13.3)	2 (3.7)	6 (35.3)	0
PR	25 (55.6)	17 (31.5)	7 (41.2)	3 (75.0)
SD	13 (28.9)	18 (33.3)	3 (17.6)	1 (25.0)
PD	1 (2.2)	12 (22.2)	1 (5.9)	0
評価不能又は不明	0	5 (9.3)	0	0
客観的奏効率（ORR）：最良総合効果が CR 又は PR の被験者の割合				
n (%)	31 (68.9)	19 (35.2)	13 (76.5)	3 (75.0)
95%信頼区間 [a]	(53.4, 81.8)	(22.7, 49.4)	(50.1, 93.2)	(19.4, 99.4)

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease, WT = wild type.

a:　Clopper-Pearson の方法に基づく 95%信頼区間

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	外国 101 試験（第 2 相パート） 独立判定 （ITT 解析対象集団）		国内 206 試験 独立判定 （有効性解析対象集団）	国内 106 試験 主治医判定 （安全性／有効性解析対象集団）
	FL-MT （N=45）	FL-WT （N=54）	FL-MT （N=17）	FL （N=4）
奏効持続期間（DOR）：最初に奏効が確認された日から最初にイベント（病勢進行又は死亡のいずれか早い方）が確認された日までの期間				
中央値（月） （95%信頼区間）[a]	10.9 (7.2, NE)	13.0 (5.6, NE)	NE (11.0, NE)	–
3 ヵ月 DOR 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	100.0 (NE, NE)	–
6 ヵ月 DOR 率 （95%信頼区間）[a]	77.1 (55.9, 89.1)	64.6 (37.2, 82.5)	100.0 (NE, NE)	–
9 ヵ月 DOR 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	100.0 (NE, NE)	–
12 ヵ月 DOR 率 （95%信頼区間）[a]	38.7 (19.6, 57.5)	51.7 (25.9, 72.4)	80.0 (20.4, 96.9)	–
15 ヵ月 DOR 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	NE (NE, NE)	–
18 ヵ月 DOR 率 （95%信頼区間）[a]	38.7 (19.6, 57.5)	36.9 (14.3, 60.0)	–	–

DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, NE = not estimable, WT = wild type.

a: 外国 101 試験（第 2 相パート）は Kaplan-Meier 法及び Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出した。国内 206 試験は Kaplan-Meier 法及び Greenwood Formula 法に基づき算出した。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	外国 101 試験（第 2 相パート） 独立判定 （ITT 解析対象集団）		国内 206 試験 独立判定 （有効性解析対象集団）	国内 106 試験 主治医判定 （安全性／有効性解析対象集団）
	FL-MT （N=45）	FL-WT （N=54）	FL-MT （N=17）	FL （N=4）
無増悪生存期間（PFS）：治験薬の初回投与日から最初にイベント（病勢進行又は死亡のいずれか早い方）が確認された日までの期間				
中央値（月） （95%信頼区間）[a]	13.8 (10.7, 22.0)	11.1 (3.7, 14.6)	NE (12.9, NE)	–
3 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	94.1 (65.0, 99.1)	–
6 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	83.6 (68.6, 91.8)	55.9 (40.7, 68.7)	94.1 (65.0, 99.1)	–
9 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	94.1 (65.0, 99.1)	–
12 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	51.7 (34.4, 66.6)	47.1 (31.6, 61.1)	94.1 (65.0, 99.1)	–
15 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	73.2 (36.1, 90.9)	–
18 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	38.8 (22.7, 54.7)	28.3 (14.8, 43.4)	NE (NE, NE)	–
21 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	–	–	NE (NE, NE)	–
24 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）[a]	23.3 (9.0, 41.4)	25.1 (12.4, 40.1)	–	–

FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, NE = not estimable, PFS = progression-free survival, WT = wild type.

a:　外国 101 試験（第 2 相パート）は Kaplan-Meier 法及び Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出した。国内 206 試験は Kaplan-Meier 法及び Greenwood Formula 法に基づき算出した。

付録 2.7.3-2 有効性試験の結果（続き）

	外国 101 試験（第 2 相パート） 独立判定 （ITT 解析対象集団）		国内 206 試験 独立判定 （有効性解析対象集団）	国内 106 試験 主治医判定 （安全性／有効性解析対象集団）
	FL-MT （N=45）	FL-WT （N=54）	FL-MT （N=17）	FL （N=4）
奏効到達期間（TTR）：治験薬の初回投与日から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間				
中央値（月） （最小値，最大値）	3.7 (1.6, 10.9)	3.7 (1.6, 16.3)	3.64 (1.8, 10.1)	–

CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, PR = partial response, TTR = time to response, WT = wild type.

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への暴露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 35
2.7.4.3 臨床検査値の評価 35
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 37
2.7.4.4.2 心電図 37
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.5.1 内因性要因 38
2.7.4.5.2 外因性要因 46
2.7.4.5.3 薬物相互作用 46
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 46
2.7.4.5.5 過量投与 46
2.7.4.5.6 薬物乱用 46
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 46
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 46
2.7.4.6 市販後データ 46
2.7.4.7 付録 47

臨床的安全性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	twice daily	1日2回
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-performance status	–
EZH2	enhancer of zeste homolog 2	–
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MT	mutant	遺伝子変異を有する
PT	preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia式による補正QT間隔
SOC	system organ class	器官別大分類
TB	total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory value	治験薬投与後に認められた顕著な異常値
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WT	wild type	遺伝子変異のない

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価対象試験

Enhancer of zeste homolog 2（EZH2）遺伝子変異を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）に対するタゼメトスタット（以下，本薬）の安全性は，以下の 3 つの臨床試験成績に基づき評価した。

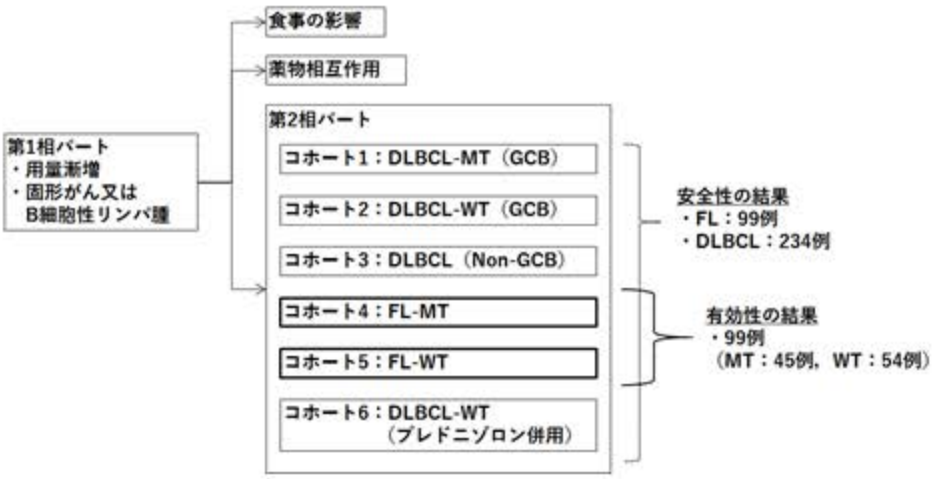
- E7438-G000-101 試験（以下，外国 101 試験［第 2 相パート］）
- E7438-J081-106 試験（以下，国内 106 試験）
- E7438-J081-206 試験（以下，国内 206 試験）

本申請資料では上記 3 試験を安全性の評価資料とした。安全性の評価資料とした臨床試験の概要を以下に，一覧を表 2.7.4-1 に示した。

外国 101 試験

本試験は固形がん又は B 細胞リンパ腫患者を対象とした本薬単剤投与又はミダゾラム併用投与，又は FL 及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象とした本薬及びプレドニゾロン併用投与時のオープン，多施設共同の第 1/2 相試験である。第 1 相パートにおいて，用量漸増投与により第 2 相パートの推奨用量を決定し，食事の影響，薬物相互作用を検討した。第 2 相パートでは DLBCL 及び FL における有効性及び安全性を検討した（下図参照）。

第 2 相パートでは，2 つの FL コホート（EZH2 遺伝子変異を有する FL-mutant［MT］群：コホート 4，EZH2 遺伝子変異のない FL-wild type［WT］群：コホート 5）及び 4 つの DLBCL コホート（コホート 1，2，3 及び 6）から構成された。第 1 相パートにおける安全性，忍容性，薬物動態及び有効性等の総合的な評価に基づき，第 2 相パートの推奨用量は 800 mg BID と判断され，第 2 相パートでは 800 mg twice daily（BID）を投与した。その結果，第 2 相パートの本薬の安全性プロファイルは良好であった。第 2 相パートでは FL-MT（45 例），FL-WT（54 例），DLBCL（234 例）に本薬が投与された。



国内 106 試験

再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とした本薬 800 mg 単回経口投与（Cycle 0 Day 1）及び Cycle 1 Day 1 以降の 800 mg BID 経口投与の忍容性を確認するため，国内 106 試験を 2017 年 1 月に開始した。B 細胞非ホジキンリンパ腫（FL-MT［1 例］，FL-WT［3 例］，DLBCL［3 例］）を対象に本薬 800 mg を BID で反復投与した結果，dose limiting toxicity（DLT）の発現は認められず，忍容性が確認された。

国内 206 試験

再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者を対象とした本薬 800 mg BID 経口投与の有効性及び安全性を確認するため，国内 206 試験を 2018 年 4 月に開始した。FL-MT（17 例）及び EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL（3 例）を対象に本薬 800 mg を BID で反復投与した結果，良好な安全性が確認された。

表 2.7.4-1　臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性評価対象例数	投与方法	主な評価項目	試験状況
評価	外国	外国 101 試験	2	多施設，オープン	FL 及び DLBCL	333[a]	800 mg BID 経口投与	有効性 安全性	実施中
評価	国内	国内 106 試験	1	多施設，単群，オープン	FL 及び DLBCL	7[b]	Cycle 0 Day 1 に 800 mg を経口単回投与，Cycle 1 Day 1 以降は 800 mg BID 経口投与	有効性 安全性 薬物動態	実施中
評価	国内	国内 206 試験	2	多施設，単群，オープン	EZH2 遺伝子変異を有する FL 及び DLBCL	20[c]	800 mg BID 経口投与	有効性 安全性 薬物動態	実施中

BID = twice daily, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma.

データカットオフ日：2019 年 5 月 24 日（外国 101 試験），2019 年 5 月 21 日（国内 106 試験），2019 年 12 月 2 日（国内 206 試験）

a:　FL（99 例），DLBCL（234 例）

b:　FL（4 例），DLBCL（3 例）

c:　FL（17 例），DLBCL（3 例）

2.7.4.1.1.2 安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団の内訳を表 2.7.4-2 に示す。

全ての臨床試験において，治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者集団を安全性併合解析対象集団として規定した。

添付資料 5.3.5.3.1 では，安全性併合解析対象集団として，以下の 2 つの被験者集団の結果が含まれる。本申請資料では，FL を対象とした本薬単剤療法の申請であるため，外国 101 試験のうち，固形がん患者を含む第 1 相パート及び DLBCL 患者に対して併用療法を検討した第 2 相パートのコホート 6（71 例）は Monoall Safety Analysis Set の集計対象外とした。なお，DLBCL を対象とした個々の試験における安全性の結果は 2.7.6 に示した。

- Monoall Safety Analysis Set（FL 及び DLBCL を対象とした全ての被験者集団）（289 例）
- FL Safety Analysis Set（FL を対象とした被験者集団）
  1) FL 集団（FL-MT 及び FL-WT［不明を含む］）（120 例）
  2) FL-MT 集団（63 例）

表 2.7.4-2 安全性併合解析対象集団の内訳

		Monoall Safety Analysis Set 289 例	FL Safety Analysis Set			
			FL 集団		FL-MT 集団	
			全体 120 例	日本人 21 例	全体 63 例	日本人 18 例
外国 101 試験（第 2 相パート）	FL-MT（45 例）	X	X		X	
	FL-WT（54 例）	X	X			
	DLBCL（163 例）[a]	X				
国内 106 試験	FL-MT（1 例）	X	X	X	X	X
	FL-WT（3 例）[b]	X	X	X		
	DLBCL（3 例）	X				
国内 206 試験	FL-MT（17 例）	X	X	X	X	X
	DLBCL（3 例）	X				

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, WT = wild type.

a: 第 2 相パートのコホート 6（71 例）は併用療法のため除く

b: 不明を含む

本項（2.7.4）では FL Safety Analysis Set の解析結果（FL 集団及び FL-MT 集団）を個々の表の中で並べて提示した。また，日本人における安全性プロファイルを検討するため，日本人及び外国人における結果も併せて提示した。FL 集団（120 例）及び FL-MT 集団（63 例）には，日本人がそれぞれ 21 例，18 例が含まれ，いずれも国内 106 試験，国内 206 試験に登録された被験者となる。なお，本項に掲載していない安全性併合解析対象集団における安全性に関する解析は添付資料 5.3.5.3.1 に示した。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象とし，治験薬との因果関係は問わないものとした。有害事象の収集期間は，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，同意取得時から治験薬最終投与後 30 日までとした。原疾患の進行は，有害事象として収集しなかった。

全ての有害事象について，最終観察の来院時又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行った。重篤な有害事象について，いずれの試験においても治験薬との因果関係の有無にかかわらず最終観察の来院時までに発現した全ての有害事象を収集した。回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行った。

有害事象の読み替えは，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いた。外国 101 試験の第 2 相パートでは Version 18.1，国内 106 試験，国内 206 試験では Version 22.0 を用いて有害事象の医師記載名を読み替えた。本項における安全性併合解析対象集団（FL Safety Analysis Set）では Version 22.0 を用いた。

本申請資料の有害事象の集計では，治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）を用いた。TEAE とは，治験薬投与前に認められなかったが，治験薬投与開始後に新たに発現した有害事象とした。また，以下の場合も TEAE に該当することとした。なお，TEAE の定義において，外国 101 試験では最終投与の 30 日後又は後治療を開始した日のいずれか早い方まで，国内 106 試験及び国内 206 試験では最終投与の 30 日後（+7 日）までと規定した。

- 治験薬投与前から認められており，治験薬投与開始直前には消失しているが，治験薬投与中に再発が認められた場合
- 治験薬投与前から継続して認められている有害事象の場合には，治験薬投与前と比較して治験薬投与中に有害事象の重症度が悪化した場合

(1)重症度判定

全ての臨床試験において，Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 4.03 に従って有害事象の重症度を 5 段階で評価した。

Grade 別の発現例数の集計では，同一被験者に同一事象が複数回認められた場合，最も高い Grade（「Grade 5」＞「Grade 4」＞「Grade 3」＞「Grade 2」＞「Grade 1」）で集計した。

(2)治験薬との因果関係

治験薬との因果関係の分類は下記のとおりとした。本申請資料では，関連あり又は不明と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。
関連あり：治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。

(3)重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量にかかわらず認められた以下の事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には，それらも重篤とみなした。

(4)特に注目すべき有害事象

本薬の作用機序に基づき，特に注目すべき有害事象を評価した。特に注目すべき有害事象はMedDRA の基本語を用いて事前に特定し（2.7.4.2.1.5 項参照），治験薬との因果関係にかかわらず，詳細な情報を収集した。

特に注目すべき有害事象の定義（集計に用いたMedDRA PT）を付録 2.7.4-1 に示した。

2.7.4.1.1.3.2 臨床検査値

臨床検査値の測定は各実施医療機関で実施された。臨床検査値が異常値であるか否かにかかわらず，有害事象とするかどうかを治験担当医師が判断した。臨床検査値異常が有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には，個別の有害事象として記載しなかった。治験担当医師は，臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうか決定する際には，医学的及び科学的に判断して決定した。

臨床検査値の評価において，CTCAE Version 4.03 に基づく Grade 2 以上（リンについては Grade 3 以上）に悪化した場合を顕著な臨床検査値異常値（TEMAV）と判定した。

本薬が肝障害及び腎障害を有する患者に対する影響を検討する際，ベースライン時の臨床検査値の値に基づき，有害事象の部分集団解析を行った（2.7.4.5.1.4 項，2.7.4.5.1.5 項）。

2.7.4.1.1.3.3 バイタルサイン及び体重

規定された評価時点において，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重の評価を実施した。

バイタルサイン及び体重の評価において，投与開始後の測定値及びベースラインからの変化量に基づく，臨床的に重要な異常値は規定しなかった。

2.7.4.1.1.3.4 12 誘導心電図

心電図検査における QT interval corrected for heart rate（QTc）の評価について，QTc の測定値が 450 msec を超える値であり，かつベースライン値から 60 msec 超の延長が認められ，その異常に関連する有害事象が別途挙げられていない場合には，有害事象として収集した。

心電図における Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の延長を評価するために，安全性併合解析対象集団を対象に，「30 msec 超の延長」，「60 msec 超の延長」，「450 msec 超」，「480 msec 超」，「500 msec 超」の各カテゴリに該当する被験者数を集計した。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

全ての試験で，投与期間は初回投与日から最終投与日までとした。

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

安全性併合解析対象集団における被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示した。

FL-MT 集団は全体で 63 例（日本人 18 例，外国人 45 例），FL 集団は全体で 120 例（日本人 21 例，外国人 99 例）であった。データカットオフ時点（表 2.7.4-1 参照）において，投与継続例は FL-MT 集団で 29 例（46.0%），FL 集団で 30 例（25.0%）であり，投与中止例は FL-MT 集団で 34 例（54.0%），FL 集団で 90 例（75.0%）であった。最も多かった投与中止理由は，病勢の進行（FL-MT 集団 22 例［34.9%］，FL 集団 62 例［51.7%］），次いで有害事象（FL-MT 集団 6 例［9.5%］，FL 集団 12 例［10.0%］）であった。

表 2.7.4-3 被験者の内訳（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
未投与例	0	0	0	0	0	0
投与例	18 (100.0)	45 (100.0)	63 (100.0)	21 (100.0)	99 (100.0)	120 (100.0)
データカットオフ時に投与継続	13 (72.2)	16 (35.6)	29 (46.0)	14 (66.7)	16 (16.2)	30 (25.0)
中止例	5 (27.8)	29 (64.4)	34 (54.0)	7 (33.3)	83 (83.8)	90 (75.0)
主な中止理由						
病勢の進行	1 (5.6)	21 (46.7)	22 (34.9)	2 (9.5)	60 (60.6)	62 (51.7)
有害事象	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	8 (8.1)	12 (10.0)
被験者の選択	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	2 (2.0)	3 (2.5)
同意撤回	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
その他	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	12 (12.1)	12 (10.0)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant.
数値は例数，（ ）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2 を引用）

2.7.4.1.2.2 暴露状況

安全性併合解析対象集団における暴露状況の要約を表 2.7.4-4 に示した。

治験薬を 1 回以上投与された被験者数は，FL-MT 集団で 63 例，FL 集団で 120 例であった。

総投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は FL-MT 集団で 14.0 回（1，29），FL 集団で

12.0 回（1，29）であった。投与期間の中央値（最小値，最大値）は FL-MT 集団で 12.459 ヵ月（0.36，25.84），FL 集団で 11.049 ヵ月（0.30，26.20）であった。用量強度の中央値（最小値，最大値）は FL-MT 集団で 1600.0 mg/日（975，1600），FL 集団で 1600.0 mg/日（757，1600）であった。

FL-MT 集団で相対用量強度（開始用量に対する用量強度の割合）が 100%の被験者は 50.8%（32/63 例），90%以上 100%未満の被験者は 33.3%（21/63 例），80%以上 90%未満の被験者は 7.9%（5/63 例）であった。また，FL 集団で相対用量強度が 100%の被験者は 55.0%（66/120），90%以上 100%未満の被験者は 28.3%（34/120 例），80%以上 90%未満の被験者は 5.8%（7/120 例）であった。FL-MT 集団及び FL 集団ともに相対用量強度が 80%以上であった被験者は約 90%であった。

FL-MT 集団及び FL 集団ともに，日本人の投与期間が外国人よりも長い傾向にあったが，相対用量強度はいずれも 95%を超えていた。

表 2.7.4-4　暴露状況の要約（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
投与サイクル数						
平均値（標準偏差）	15.1 (4.21)	13.3 (7.50)	13.8 (6.74)	15.2 (5.34)	12.2 (8.67)	12.7 (8.25)
中央値	16.0	13.0	14.0	16.0	10.0	12.0
最小値，最大値	3, 20	1, 29	1, 29	3, 29	1, 29	1, 29
投与期間（月）						
平均値（標準偏差）	13.392 (3.8039)	11.830 (6.8005)	12.276 (6.1068)	13.578 (4.7916)	10.793 (7.8657)	11.281 (7.4792)
中央値	14.000	11.115	12.459	14.000	9.180	11.049
最小値，最大値	2.75, 17.93	0.36, 25.84	0.36, 25.84	2.75, 26.20	0.30, 25.84	0.30, 26.20
被験者あたりの総投与量（mg）						
平均値（標準偏差）	604844.4 (198166.92)	560177.8 (318855.16)	572939.7 (288675.02)	612019.0 (249281.02)	504396.0 (369475.79)	523230.0 (352919.43)
中央値	658000.0	526400.0	558400.0	656000.0	448000.0	484000.0
最小値，最大値	131200, 875200	17600, 1260800	17600, 1260800	131200, 1267200	14400, 1260800	14400, 1267200
用量強度（mg/日）						
平均値（標準偏差）	1476.9 (209.12)	1553.3 (104.62)	1531.5 (144.80)	1466.2 (204.86)	1526.4 (174.69)	1515.9 (180.87)
中央値	1566.2	1600.0	1600.0	1561.9	1600.0	1600.0
最小値，最大値	975, 1600	1113, 1600	975, 1600	975, 1600	757, 1600	757, 1600
相対用量強度（%）						
平均値（標準偏差）	92.39 (13.112)	97.08 (6.538)	95.74 (9.058)	91.97 (12.751)	95.40 (10.918)	94.80 (11.279)
中央値	97.95	100.00	100.00	97.62	100.00	100.00
最小値，最大値	60.9, 100.0	69.6, 100.0	60.9, 100.0	60.9, 100.0	47.3, 100.0	47.3, 100.0
相対用量強度（%）の分布						
60%未満	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.5)
60%以上 70%未満	2 (11.1)	1 (2.2)	3 (4.8)	2 (9.5)	3 (3.0)	5 (4.2)
70%以上 80%未満	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	2 (9.5)	3 (3.0)	5 (4.2)
80%以上 90%未満	0	5 (11.1)	5 (7.9)	0	7 (7.1)	7 (5.8)
90%以上 100%未満	13 (72.2)	8 (17.8)	21 (33.3)	15 (71.4)	19 (19.2)	34 (28.3)
100%	2 (11.1)	30 (66.7)	32 (50.8)	2 (9.5)	64 (64.6)	66 (55.0)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant.

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性併合解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-5，主な疾患特性を表 2.7.4-6 に示した。

2.7.4.1.3.1 被験者背景

年齢の中央値（最小値，最大値）は FL-MT 集団で 64.0 歳（38～81 歳），FL 集団で 62.0 歳（36～87 歳）であった。性別の割合は FL-MT 集団で男性 42.9%（27/63 例），女性 57.1%（36/63 例），FL 集団で男性 52.5%（63/120 例），女性 47.5%（57/120 例）であった。国内 106 試験及び国内 206 試験に組み入れられた 21 例は日本人であった。Eastern Cooperative Oncology Group-performance status（ECOG-PS）スコアは，FL-MT 集団で 0 が 60.3%（38/63 例），1 が 39.7%（25/63 例），FL 集団で 0 が 55.0%（66/120 例），1 が 40.8%（49/120 例）であった。FL-MT 集団及び FL 集団ともに ECOG-PS スコアが 0 の割合が外国人と比べて日本人が高かった。

表 2.7.4-5　被験者背景の要約（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
年齢（歳）						
平均値（標準偏差）	65.9 (9.02)	61.8 (9.02)	63.0 (9.14)	66.4 (8.88)	61.4 (10.33)	62.3 (10.23)
中央値	67.0	62.0	64.0	68.0	62.0	62.0
最小値，最大値	46, 81	38, 80	38, 81	46, 81	36, 87	36, 87
年齢区分						
65 歳未満	8 (44.4)	25 (55.6)	33 (52.4)	9 (42.9)	57 (57.6)	66 (55.0)
65 歳以上	10 (55.6)	20 (44.4)	30 (47.6)	12 (57.1)	42 (42.4)	54 (45.0)
性別						
男性	8 (44.4)	19 (42.2)	27 (42.9)	10 (47.6)	53 (53.5)	63 (52.5)
女性	10 (55.6)	26 (57.8)	36 (57.1)	11 (52.4)	46 (46.5)	57 (47.5)
人種						
White	0	31 (68.9)	31 (49.2)	0	46 (46.5)	46 (38.3)
Asian	18 (100.0)	0	18 (28.6)	21 (100.0)	1 (1.0)	22 (18.3)
Japanese	18 (100.0)	0	18 (28.6)	21 (100.0)	0	21 (17.5)
Other/Unknown[a]	0	14 (31.1)	14 (22.2)	0	52 (52.5)	52 (43.3)
ECOG-PS スコア						
0	17 (94.4)	21 (46.7)	38 (60.3)	19 (90.5)	47 (47.5)	66 (55.0)
1	1 (5.6)	24 (53.3)	25 (39.7)	2 (9.5)	47 (47.5)	49 (40.8)
2	0	0	0	0	4 (4.0)	4 (3.3)
3	0	0	0	0	0	0
データなし	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
体重（kg）						
平均値（標準偏差）	56.80 (13.985)	79.39 (16.725)	72.93 (18.919)	57.93 (13.396)	77.71 (15.522)	74.25 (16.898)
中央値	51.05	74.50	70.00	56.60	74.00	73.00
最小値，最大値	36.5, 85.8	47.1, 116.3	36.5, 116.3	36.5, 85.8	47.1, 120.0	36.5, 120.0

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FL = follicular lymphoma, MT = mutant.

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

a:　各地域のプライバシーに関する規制により情報収集できなかった被験者を含む。

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.2 を引用）

2.7.4.1.3.2 疾患特性

スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）は，FL-MT 集団で Stage I が 7.9%（5/63 例），Stage II が 11.1%（7/63 例），Stage III が 27.0%（17/63 例），Stage IV が 49.2%（31/63 例），FL 集団で Stage I が 7.5%（9/120 例），Stage II が 11.7%（14/120 例），Stage III が 22.5%（27/120 例），Stage IV が 53.3%（64/120 例）であった。B 症状（38° C より高い理由不明の発熱，寝汗［寝具を変えなければならないほどの汗］，6 ヵ月以内の通常体重の 10%を超す理由不明の体重減少）は，FL-MT 集団で 6.3%（4/63 例），FL 集団で 11.7%（14/120 例）にみられたが，日本人ではみられなかった。前治療歴は，FL-MT 集団及び FL 集団ともに全例が化学療法を受けており，放射線療法を受けた被験者は FL-MT 集団で 23.8%（15/63 例），FL 集団で 22.5%（27/120 例）であっ

た。FL-MT 集団におけるベースライン時の腎障害について，糸球体濾過率（GFR）正常域は日本人では 16.7%（3/18 例），外国人では 53.3%（24/45 例），GFR 中等度障害は日本人では 50.0%（9/18 例），外国人では 6.7%（3/45 例）であり，日本人の中等度障害の割合が外国人と比較して高かった。

表 2.7.4-6　疾患特性の要約（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）						
Stage I	3 (16.7)	2 (4.4)	5 (7.9)	4 (19.0)	5 (5.1)	9 (7.5)
Stage II	2 (11.1)	5 (11.1)	7 (11.1)	3 (14.3)	11 (11.1)	14 (11.7)
Stage III	7 (38.9)	10 (22.2)	17 (27.0)	8 (38.1)	19 (19.2)	27 (22.5)
Stage IV	6 (33.3)	25 (55.6)	31 (49.2)	6 (28.6)	58 (58.6)	64 (53.3)
不明	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	6 (6.1)	6 (5.0)
原疾患に対する前治療歴						
化学療法	18 (100.0)	45 (100.0)	63 (100.0)	21 (100.0)	99 (100.0)	120 (100.0)
放射線療法	2 (11.1)	13 (28.9)	15 (23.8)	2 (9.5)	25 (25.3)	27 (22.5)
B 症状						
なし	18 (100.0)	41 (91.1)	59 (93.7)	21 (100.0)	84 (84.8)	105 (87.5)
あり	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	14 (14.1)	14 (11.7)
不明	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
ベースライン時の腎障害 [a]						
GFR 正常域	3 (16.7)	24 (53.3)	27 (42.9)	3 (14.3)	50 (50.5)	53 (44.2)
GFR 軽度障害	6 (33.3)	18 (40.0)	24 (38.1)	8 (38.1)	35 (35.4)	43 (35.8)
GFR 中等度障害	9 (50.0)	3 (6.7)	12 (19.0)	10 (47.6)	13 (13.1)	23 (19.2)
GFR 高度障害	0	0	0	0	0	0
終末期 （End Stage Renal Disease）	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
ベースライン時の肝障害 [b]						
正常	15 (83.3)	32 (71.1)	47 (74.6)	18 (85.7)	80 (80.8)	98 (81.7)
軽度	3 (16.7)	7 (15.6)	10 (15.9)	3 (14.3)	12 (12.1)	15 (12.5)
中等度	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0
不明	0	6 (13.3)	6 (9.5)	0	7 (7.1)	7 (5.8)

AST = aspartate aminotransferase, FL = follicular lymphoma, GFR = glomerular filtration rate, MT = mutant.
数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）
a:　腎機能障害は 2.7.4.5.1.5 項に定義のとおり，ベースライン時における CrCl（mL/min）（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスの推定値）に基づき，集計を行った。
b:　肝機能障害は 2.7.4.5.1.4 項に定義のとおり，ベースライン時における総ビリルビン値及び AST 値に基づき，集計を行った。

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.2 を引用）

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象
2.7.4.2.1.1.1 有害事象の要約

安全性併合解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4-7 に示した。

有害事象発現率は，FL 集団で 99.2%，FL-MT 集団で 98.4%であった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，FL 集団で 42.5%，FL-MT 集団で 46.0%であった。

死亡に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 0.8%，FL-MT 集団で 1.6%であった。死亡に至った有害事象は，FL-MT 集団の 1 例にみられ，治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現率は，FL 集団で 28.3%，FL-MT 集団で 27.0%であった。

FL 集団及び FL-MT 集団ともに日本人と外国人の有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 10.0%，FL-MT 集団で 9.5%，減量に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 10.8%，FL-MT 集団で 11.1%，休薬に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 31.7%，FL-MT 集団で 33.3%であった。

表 2.7.4-7 有害事象の概要（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
有害事象	18 (100.0)	44 (97.8)	62 (98.4)	21 (100.0)	98 (99.0)	119 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	9 (50.0)	20 (44.4)	29 (46.0)	10 (47.6)	41 (41.4)	51 (42.5)
Grade 3	7 (38.9)	13 (28.9)	20 (31.7)	8 (38.1)	28 (28.3)	36 (30.0)
Grade 4	2 (11.1)	3 (6.7)	5 (7.9)	2 (9.5)	9 (9.1)	11 (9.2)
Grade 5	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
副作用	18 (100.0)	38 (84.4)	56 (88.9)	21 (100.0)	80 (80.8)	101 (84.2)
Grade 3 以上の副作用	7 (38.9)	9 (20.0)	16 (25.4)	8 (38.1)	17 (17.2)	25 (20.8)
Grade 3	7 (38.9)	6 (13.3)	13 (20.6)	8 (38.1)	12 (12.1)	20 (16.7)
Grade 4	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)
Grade 5	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (33.3)	11 (24.4)	17 (27.0)	7 (33.3)	27 (27.3)	34 (28.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
重篤な副作用	3 (16.7)	1 (2.2)	4 (6.3)	3 (14.3)	4 (4.0)	7 (5.8)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	8 (8.1)	12 (10.0)
投与中止に至った副作用	2 (11.1)	1 (2.2)	3 (4.8)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
減量に至った有害事象	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
減量に至った副作用	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
休薬に至った有害事象	10 (55.6)	11 (24.4)	21 (33.3)	11 (52.4)	27 (27.3)	38 (31.7)
休薬に至った副作用	8 (44.4)	8 (17.8)	16 (25.4)	8 (38.1)	18 (18.2)	26 (21.7)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant.

数値は例数，（ ）内は発現率（%）

副作用：治験薬との因果関係が「関連あり」又は「不明」の有害事象

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.1.1.2，Table 5.1.2.2，Table 5.3.1.2，Table 5.3.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.2 全有害事象

安全性併合解析対象集団における主な有害事象（FL-MT 集団又は FL 集団のいずれかの発現率が 5%以上）を表 2.7.4-8 に示した。

FL 集団で発現率が 10%以上の有害事象は，悪心（22.5%），脱毛症（16.7%），無力症，疲労，上咽頭炎，上気道感染，味覚異常（各 15.8%），下痢（15.0%），貧血（14.2%），気管支炎，咳嗽（各 13.3%），血小板減少症（12.5%），腹痛（11.7%），便秘，発疹（各 10.8%），嘔吐，頭痛（各 10.0%），FL-MT 集団で発現率が 10%以上の有害事象は，味覚異常（23.8%），脱毛症（20.6%），悪心，上気道感染（各 19.0%），上咽頭炎（17.5%），疲労（15.9%），便秘（14.3%），下痢，腹痛，発疹（各 12.7%），血小板減少症，好中球減少症，無力症，気管支炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 11.1%）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が 5%以上高い有害事象（FL-MT 集団，FL 集団の順で記載）は，味覚異常（23.8%，15.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.1%，5.8%）であった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，味覚異常（57.1%，7.1%），上咽頭炎（47.6%，9.1%），口内炎（23.8%，1.0%），リンパ球減少症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 23.8%，2.0%），便秘（28.6%，7.1%），体重減少（19.0%，3.0%），発疹（23.8%，8.1%），血小板減少症（23.8%，10.1%），好中球減少症（19.0%，7.1%），インフルエンザ（14.3%，3.0%），高トリグリセリド血症（9.5%，2.0%），低リン酸血症（9.5%，3.0%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，味覚異常（55.6%，11.1%），上咽頭炎（38.9%，8.9%），リンパ球減少症（27.8%，0%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（27.8%，4.4%），口内炎（22.2%，0%），便秘（27.8%，8.9%），好中球減少症（22.2%，6.7%），体重減少（16.7%，2.2%），発疹（22.2%，8.9%），インフルエンザ（11.1%，2.2%），血小板減少症（16.7%，8.9%），低リン酸血症，高トリグリセリド血症（各 11.1%，4.4%）であった。

表 2.7.4-8　主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

器官別大分類 基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての有害事象	18 (100.0)	44 (97.8)	62 (98.4)	21 (100.0)	98 (99.0)	119 (99.2)
血液およびリンパ系障害	9 (50.0)	7 (15.6)	16 (25.4)	11 (52.4)	25 (25.3)	36 (30.0)
貧血	2 (11.1)	3 (6.7)	5 (7.9)	3 (14.3)	14 (14.1)	17 (14.2)
血小板減少症	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	5 (23.8)	10 (10.1)	15 (12.5)
好中球減少症	4 (22.2)	3 (6.7)	7 (11.1)	4 (19.0)	7 (7.1)	11 (9.2)
リンパ球減少症	5 (27.8)	0	5 (7.9)	5 (23.8)	2 (2.0)	7 (5.8)
胃腸障害	10 (55.6)	30 (66.7)	40 (63.5)	13 (61.9)	62 (62.6)	75 (62.5)
悪心	3 (16.7)	9 (20.0)	12 (19.0)	4 (19.0)	23 (23.2)	27 (22.5)
下痢	0	8 (17.8)	8 (12.7)	0	18 (18.2)	18 (15.0)
腹痛	1 (5.6)	7 (15.6)	8 (12.7)	1 (4.8)	13 (13.1)	14 (11.7)
便秘	5 (27.8)	4 (8.9)	9 (14.3)	6 (28.6)	7 (7.1)	13 (10.8)
嘔吐	0	5 (11.1)	5 (7.9)	0	12 (12.1)	12 (10.0)
上腹部痛	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	6 (6.1)	6 (5.0)
胃食道逆流性疾患	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	6 (6.1)	6 (5.0)
口内炎	4 (22.2)	0	4 (6.3)	5 (23.8)	1 (1.0)	6 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2)	20 (44.4)	24 (38.1)	4 (19.0)	47 (47.5)	51 (42.5)
無力症	0	7 (15.6)	7 (11.1)	0	19 (19.2)	19 (15.8)
疲労	2 (11.1)	8 (17.8)	10 (15.9)	2 (9.5)	17 (17.2)	19 (15.8)
発熱	1 (5.6)	2 (4.4)	3 (4.8)	1 (4.8)	10 (10.1)	11 (9.2)
末梢性浮腫	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	6 (6.1)	6 (5.0)
感染症および寄生虫症	15 (83.3)	27 (60.0)	42 (66.7)	18 (85.7)	57 (57.6)	75 (62.5)
上咽頭炎	7 (38.9)	4 (8.9)	11 (17.5)	10 (47.6)	9 (9.1)	19 (15.8)
上気道感染	4 (22.2)	8 (17.8)	12 (19.0)	4 (19.0)	15 (15.2)	19 (15.8)
気管支炎	1 (5.6)	6 (13.3)	7 (11.1)	1 (4.8)	15 (15.2)	16 (13.3)
副鼻腔炎	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	8 (8.1)	8 (6.7)
口腔ヘルペス	1 (5.6)	3 (6.7)	4 (6.3)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
尿路感染	1 (5.6)	4 (8.9)	5 (7.9)	1 (4.8)	6 (6.1)	7 (5.8)
インフルエンザ	2 (11.1)	1 (2.2)	3 (4.8)	3 (14.3)	3 (3.0)	6 (5.0)
臨床検査	10 (55.6)	9 (20.0)	19 (30.2)	11 (52.4)	15 (15.2)	26 (21.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (27.8)	2 (4.4)	7 (11.1)	5 (23.8)	2 (2.0)	7 (5.8)
体重減少	3 (16.7)	1 (2.2)	4 (6.3)	4 (19.0)	3 (3.0)	7 (5.8)
代謝および栄養障害	6 (33.3)	13 (28.9)	19 (30.2)	6 (28.6)	24 (24.2)	30 (25.0)
食欲減退	0	6 (13.3)	6 (9.5)	0	8 (8.1)	8 (6.7)
低リン酸血症	2 (11.1)	2 (4.4)	4 (6.3)	2 (9.5)	3 (3.0)	5 (4.2)
高トリグリセリド血症	2 (11.1)	2 (4.4)	4 (6.3)	2 (9.5)	2 (2.0)	4 (3.3)

表 2.7.4-8 主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

器官別大分類 基本語	FL-MT 集団 日本人 18 例	FL-MT 集団 外国人 45 例	FL-MT 集団 全体 63 例	FL 集団 日本人 21 例	FL 集団 外国人 99 例	FL 集団 全体 120 例
筋骨格系および結合組織障害	4 (22.2)	14 (31.1)	18 (28.6)	7 (33.3)	33 (33.3)	40 (33.3)
背部痛	0	5 (11.1)	5 (7.9)	0	11 (11.1)	11 (9.2)
筋痙縮	0	3 (6.7)	3 (4.8)	2 (9.5)	9 (9.1)	11 (9.2)
関節痛	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	7 (7.1)	7 (5.8)
筋肉痛	1 (5.6)	3 (6.7)	4 (6.3)	1 (4.8)	5 (5.1)	6 (5.0)
四肢痛	1 (5.6)	3 (6.7)	4 (6.3)	1 (4.8)	4 (4.0)	5 (4.2)
神経系障害	12 (66.7)	20 (44.4)	32 (50.8)	14 (66.7)	38 (38.4)	52 (43.3)
味覚異常	10 (55.6)	5 (11.1)	15 (23.8)	12 (57.1)	7 (7.1)	19 (15.8)
頭痛	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	12 (12.1)	12 (10.0)
浮動性めまい	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	7 (7.1)	7 (5.8)
精神障害	2 (11.1)	6 (13.3)	8 (12.7)	2 (9.5)	15 (15.2)	17 (14.2)
不眠症	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	7 (7.1)	9 (7.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (22.2)	10 (22.2)	14 (22.2)	4 (19.0)	27 (27.3)	31 (25.8)
咳嗽	0	5 (11.1)	5 (7.9)	0	16 (16.2)	16 (13.3)
呼吸困難	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	8 (8.1)	8 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	9 (50.0)	21 (46.7)	30 (47.6)	11 (52.4)	40 (40.4)	51 (42.5)
脱毛症	3 (16.7)	10 (22.2)	13 (20.6)	3 (14.3)	17 (17.2)	20 (16.7)
発疹	4 (22.2)	4 (8.9)	8 (12.7)	5 (23.8)	8 (8.1)	13 (10.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（ ）内は発現率（%）

いずれかの集団で発現率が 5%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.3 Grade 3 以上の有害事象

安全性併合解析対象集団における主な Grade 3 以上の有害事象（いずれかの集団で発現率が 3%以上）を表 2.7.4-9 に示した。

FL 集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は，血小板減少症（5.0%），貧血，好中球減少症（各 4.2%），無力症（3.3%），FL-MT 集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は，血小板減少症，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，疲労，高カリウム血症，高トリグリセリド血症（各 3.2%）であった。

このうち，FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が高い Grade 3 以上の有害事象（以下，FL-MT 集団，FL 集団の順で記載）は，高カリウム血症，高トリグリセリド血症（各 3.2%，1.7%），リンパ球減少症，疲労（各 3.2%，2.5%）であった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が高い Grade 3 以上の有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（9.5%，1.0%），高カリウム血症，高トリグリセリド血症（各 4.8%，1.0%），疲労（4.8%，2.0%），好中球減少症（4.8%，4.0%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が高い Grade 3 以上の有害事象（以下，

日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（11.1%，0%），好中球減少症，疲労，高カリウム血症，高トリグリセリド血症（各 5.6%，2.2%）であった。

表 2.7.4-9 主な Grade 3 以上の有害事象（安全性併合解析対象集団）

器官別大分類 基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての Grade 3 以上の有害事象	9 (50.0)	20 (44.4)	29 (46.0)	10 (47.6)	41 (41.4)	51 (42.5)
血液およびリンパ系障害	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
血小板減少症	0	2 (4.4)	2 (3.2)	1 (4.8)	5 (5.1)	6 (5.0)
貧血	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	5 (5.1)	5 (4.2)
好中球減少症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	4 (4.0)	5 (4.2)
リンパ球減少症	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	1 (1.0)	3 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	2 (4.4)	3 (4.8)	1 (4.8)	7 (7.1)	8 (6.7)
無力症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	4 (4.0)	4 (3.3)
疲労	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	2 (2.0)	3 (2.5)
代謝および栄養障害	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	8 (8.1)	10 (8.3)
高カリウム血症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
高トリグリセリド血症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（ ）内は発現率（%）

いずれかの集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.4 副作用

安全性併合解析対象集団における主な副作用（いずれかの集団で発現率が 5%以上）を表 2.7.4-10 に示した。

FL 集団で発現率が 10%以上の副作用は，悪心（18.3%），味覚異常（15.8%），脱毛症（14.2%），無力症（12.5%），血小板減少症，疲労（各 10.8%），貧血，下痢（各 10.0%），FL-MT 集団で発現率が 10%以上の副作用は，味覚異常（23.8%），脱毛症（20.6%），悪心（15.9%），血小板減少症，好中球減少症，無力症，疲労（各 11.1%）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が 5%以上高い副作用（以下，FL-MT 集団，FL 集団の順で記載）は，味覚異常（23.8%，15.8%），脱毛症（20.6%，14.2%）であった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い副作用（以下，日本人，外国人の順で記載）は，味覚異常（57.1%，7.1%），リンパ球減少症，口内炎（各 23.8%，0%），血小板減少症（23.8%，8.1%），好中球減少症（19.0%，6.1%），発疹（14.3%，3.0%），口腔ヘルペス，低リン酸血症（各 9.5%，3.0%），貧血（14.3%，9.1%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い副作用（以下，日本人，外国人の順で記載）は，味覚異常（55.6%，11.1%），リンパ球減少症（27.8%，0%），口内炎（22.2%，0%），好中球減少症（22.2%，6.7%），血小板減少症（16.7%，8.9%），貧血，低リン酸

血症，発疹（各 11.1%，4.4%）であった。

表 2.7.4-10　主な副作用（安全性併合解析対象集団）

器官別大分類 基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての副作用	18 (100.0)	38 (84.4)	56 (88.9)	21 (100.0)	80 (80.8)	101 (84.2)
血液およびリンパ系障害	9 (50.0)	6 (13.3)	15 (23.8)	11 (52.4)	18 (18.2)	29 (24.2)
血小板減少症	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	5 (23.8)	8 (8.1)	13 (10.8)
貧血	2 (11.1)	2 (4.4)	4 (6.3)	3 (14.3)	9 (9.1)	12 (10.0)
好中球減少症	4 (22.2)	3 (6.7)	7 (11.1)	4 (19.0)	6 (6.1)	10 (8.3)
リンパ球減少症	5 (27.8)	0	5 (7.9)	5 (23.8)	0	5 (4.2)
胃腸障害	5 (27.8)	19 (42.2)	24 (38.1)	8 (38.1)	35 (35.4)	43 (35.8)
悪心	2 (11.1)	8 (17.8)	10 (15.9)	3 (14.3)	19 (19.2)	22 (18.3)
下痢	0	6 (13.3)	6 (9.5)	0	12 (12.1)	12 (10.0)
嘔吐	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	6 (6.1)	6 (5.0)
口内炎	4 (22.2)	0	4 (6.3)	5 (23.8)	0	5 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (16.7)	15 (33.3)	18 (28.6)	3 (14.3)	30 (30.3)	33 (27.5)
無力症	0	7 (15.6)	7 (11.1)	0	15 (15.2)	15 (12.5)
疲労	1 (5.6)	6 (13.3)	7 (11.1)	1 (4.8)	12 (12.1)	13 (10.8)
感染症および寄生虫症	8 (44.4)	11 (24.4)	19 (30.2)	9 (42.9)	18 (18.2)	27 (22.5)
口腔ヘルペス	1 (5.6)	3 (6.7)	4 (6.3)	2 (9.5)	3 (3.0)	5 (4.2)
代謝および栄養障害	3 (16.7)	10 (22.2)	13 (20.6)	3 (14.3)	12 (12.1)	15 (12.5)
食欲減退	0	4 (8.9)	4 (6.3)	0	5 (5.1)	5 (4.2)
低リン酸血症	2 (11.1)	2 (4.4)	4 (6.3)	2 (9.5)	3 (3.0)	5 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	6 (13.3)	7 (11.1)	3 (14.3)	11 (11.1)	14 (11.7)
筋痙縮	0	3 (6.7)	3 (4.8)	2 (9.5)	6 (6.1)	8 (6.7)
神経系障害	11 (61.1)	16 (35.6)	27 (42.9)	13 (61.9)	24 (24.2)	37 (30.8)
味覚異常	10 (55.6)	5 (11.1)	15 (23.8)	12 (57.1)	7 (7.1)	19 (15.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (33.3)	15 (33.3)	21 (33.3)	8 (38.1)	24 (24.2)	32 (26.7)
脱毛症	3 (16.7)	10 (22.2)	13 (20.6)	3 (14.3)	14 (14.1)	17 (14.2)
発疹	2 (11.1)	2 (4.4)	4 (6.3)	3 (14.3)	3 (3.0)	6 (5.0)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）
いずれかの集団で発現率が 5%以上の副作用を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2.2.1 を引用）

安全性併合解析対象集団における主な Grade 3 以上の副作用（いずれかの集団で発現率が 3%以上）を表 2.7.4-11 に示した。全ての Grade 3 以上の副作用を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2.2.2 に示した。

FL 集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症，血小板減少症（各 3.3%），FL-MT 集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症，血小板減少

症，リンパ球減少症，高カリウム血症（各 3.2%）であった。

このうち，FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が高い Grade 3 以上の有害事象（以下，FL-MT 集団，FL 集団の順で記載）は，リンパ球減少症，高カリウム血症（各 3.2%，1.7%）であった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が高い Grade 3 以上の副作用（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（9.5%，0%），好中球減少症，血小板減少症（各 4.8%，3.0%），高カリウム血症（4.8%，1.0%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が高い Grade 3 以上の副作用（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（11.1%，0%），好中球減少症，高カリウム血症（各 5.6%，2.2%）であった。

表 2.7.4-11　主な Grade 3 以上の副作用（安全性併合解析対象集団）

器官別大分類 基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての Grade 3 以上の副作用	7 (38.9)	9 (20.0)	16 (25.4)	8 (38.1)	17 (17.2)	25 (20.8)
血液およびリンパ系障害	3 (16.7)	2 (4.4)	5 (7.9)	4 (19.0)	6 (6.1)	10 (8.3)
好中球減少症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	3 (3.0)	4 (3.3)
血小板減少症	0	2 (4.4)	2 (3.2)	1 (4.8)	3 (3.0)	4 (3.3)
リンパ球減少症	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	0	2 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (5.6)	3 (6.7)	4 (6.3)	1 (4.8)	3 (3.0)	4 (3.3)
高カリウム血症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

いずれかの集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の副作用を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.2.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.2 死亡

安全性併合解析対象集団における死亡に至った有害事象は，外国 101 試験の FL-MT 集団の 1 例（[redacted] 歳，女性，White）に報告された慢性腎臓病であり，国内 106 試験及び国内 206 試験ではみられなかった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.6.2.2）。当該事象の治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4-12）。

死亡を含む全ての重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-6 に示した。

表 2.7.4-12　死亡に至った有害事象（安全性併合解析対象集団）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	有害事象 MedDRA（PT） Version 18.1	発現日 終了日	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬，FL-MT 集団					
40042002 [redacted]歳，女性 White	慢性腎臓病	243 日目 263 日目	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
	慢性腎臓病	264 日目 264 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term.

（表 2.7.6.3-39 を引用）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

安全性併合解析対象集団における主な重篤な有害事象（いずれかの集団で発現率が 1%以上）を表 2.7.4-13 に示した。全ての重篤な有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.4.2.1 に，全ての重篤な副作用を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.4.3.1 に示した。

FL 集団で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，貧血，全身健康状態悪化，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症（各 2 例［1.7%］）であった。このうち，日本人のみにみられた重篤な有害事象はなかった。

FL-MT 集団で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2 例［3.2%］），敗血症，急性骨髄性白血病，異型肺炎，慢性腎臓病，蓄膿，帯状疱疹，低酸素症，悪性黒色腫，機械的イレウス，非小細胞肺癌，浸透圧性脱髄症候群，末梢動脈閉塞，胸水，肺炎，誤嚥性肺炎，ヘルペス後神経痛，鎖骨下静脈血栓症，失神，一過性全健忘，外傷性頭蓋内出血，上気道の炎症（各 1 例［1.6%］）であった。このうち，日本人のみにみられた重篤な有害事象は，異型肺炎，機械的イレウス，非小細胞肺癌，肺炎，誤嚥性肺炎，外傷性頭蓋内出血，上気道の炎症（各 1 例［5.6%］）であった。

安全性併合解析集団における全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3-39（外国 101 試験），表 2.7.6.4-17（国内 106 試験）及び表 2.7.6.5-17（国内 206 試験）に示した。また，全ての重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-6（外国 101 試験），付録 2.7.6-9（国内 106 試験）及び付録 2.7.6-12（国内 206 試験）に示した。

表 2.7.4-13　主な重篤な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての重篤な有害事象	6 (33.3)	11 (24.4)	17 (27.0)	7 (33.3)	27 (27.3)	34 (28.3)
貧血	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
敗血症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
急性骨髄性白血病	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
異型肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
蓄膿	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
低酸素症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
悪性黒色腫	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
機械的イレウス	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
非小細胞肺癌	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
浸透圧性脱髄症候群	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
末梢動脈閉塞	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
胸水	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
誤嚥性肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
ヘルペス後神経痛	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
失神	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
一過性全健忘	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
外傷性頭蓋内出血	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
上気道の炎症	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

いずれかの集団で発現率が 1%以上の重篤な有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.4.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には，治験薬の処置（投与中止，減量又は休薬）を要した有害事象及び特に注目すべき有害事象を含めた。特に注目すべき有害事象は，これまで報告されている本薬の安全性データを基に定義した（2.7.4.2.1.5 項参照）。

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

安全性併合解析対象集団において，投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-14 に示した。

FL 集団で発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

FL-MT 集団で発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象は，急性骨髄性白血病，異型肺炎，慢性腎臓病，筋痙直，非小細胞肺癌，口腔ヘルペス，真菌性舌感染，外傷性頭蓋内出血，体重減少（各 1 例［1.6%］）であった。このうち，日本人のみにみられた投与中止に至った有害事象は，異型肺炎，筋痙直，非小細胞肺癌，外傷性頭蓋内出血（各 1 例［5.6%］）であった。

表 2.7.4-14　投与中止に至った有害事象（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
基本語	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての投与中止に至った有害事象	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	8 (8.1)	12 (10.0)
急性骨髄性白血病	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
異型肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
異常感覚	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
味覚異常	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
筋痙直	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
非小細胞肺癌	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
舌扁平上皮癌	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.8)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
真菌性舌感染	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
外傷性頭蓋内出血	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
体重減少	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.7.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 減量に至った有害事象

安全性併合解析対象集団において，減量に至った有害事象を表 2.7.4-15 に示した。

FL 集団で発現率が 1%以上の減量に至った有害事象は，脱毛症（3 例［2.5%］），貧血（2 例［1.7%］）であった。このうち，日本人のみにみられた減量に至った有害事象はなかった。

FL-MT 集団で発現率が 1%以上の減量に至った有害事象は，脱毛症（3 例［4.8%］），高カリウム血症，好中球減少症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，血小板減少症（各 1 例［1.6%］）であった。このうち，日本人のみにみられた減量に至った有害事象は，高カリウム血症，好中球減少症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎（各 1 例［5.6%］）であった。

表 2.7.4-15　減量に至った有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての減量に至った有害事象	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
脱毛症	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	3 (3.0)	3 (2.5)
貧血	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
下痢	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
高カリウム血症	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
悪心	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.8)
好中球減少症	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
血小板減少症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.7.3.2 を引用）

2.7.4.2.1.4.3 休薬に至った有害事象

安全性併合解析対象集団において，休薬に至った主な有害事象（いずれかの集団で発現率が1%以上）を表 2.7.4-16 に示した。

FL 集団で発現率が 1%以上の休薬に至った有害事象は，血小板減少症（7 例［5.8%］），無力症（4 例［3.3%］），下痢，浮動性めまい，味覚異常，疲労，帯状疱疹，インフルエンザ，上咽頭炎，上気道感染，嘔吐（各 2 例［1.7%］）であった。このうち，日本人のみにみられた休薬に至った有害事象は，味覚異常，インフルエンザ，上咽頭炎（各 2 例［9.5%］）であった。

FL-MT 集団で発現率が 1%以上の休薬に至った有害事象は，血小板減少症，下痢，味覚異常，疲労，インフルエンザ（各 2 例［3.2%］），無力症，帯状疱疹，上咽頭炎，上気道感染，嘔吐，異型肺炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，気管支肺症，ノロウイルス性胃腸炎，高トリグリセリド血症，倦怠感，悪性黒色腫，機械的イレウス，爪の障害，好中球減少症，末梢性浮腫，口腔ヘルペス，四肢痛，末梢動脈閉塞，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，腫脹，トランスアミナーゼ上昇，上気道の炎症，視力障害（各 1 例［1.6%］）であった。このうち，日本人のみにみられた休薬に至った有害事象は，味覚異常，インフルエンザ（各 2 例［11.1%］），上咽頭炎，上気道感染，異型肺炎，倦怠感，機械的イレウス，爪の障害，好中球減少症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，上気道の炎症，視力障害（各 1 例［5.6%］）であった。

表 2.7.4-16 休薬に至った主な有害事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての休薬に至った有害事象	10 (55.6)	11 (24.4)	21 (33.3)	11 (52.4)	27 (27.3)	38 (31.7)
血小板減少症	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	7 (7.1)	7 (5.8)
無力症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	4 (4.0)	4 (3.3)
下痢	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)
味覚異常	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	0	2 (1.7)
疲労	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
帯状疱疹	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
インフルエンザ	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	0	2 (1.7)
上咽頭炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	2 (9.5)	0	2 (1.7)
上気道感染	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)
嘔吐	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
異型肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
気管支肺症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
倦怠感	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
悪性黒色腫	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
機械的イレウス	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
爪の障害	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
好中球減少症	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
四肢痛	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
末梢動脈閉塞	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
腫脹	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
上気道の炎症	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
視力障害	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数, （ ）内は発現率（%）

いずれかの集団で発現率が 1%以上の休薬に至った有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.7.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.5 特に注目すべき有害事象

これまで報告されているタゼメトスタットの安全性データを基に，下記の事象を「特に注目すべき有害事象」として定義し，安全性併合解析対象集団を対象に評価した。

- 血球減少事象（血小板減少，好中球減少，貧血，リンパ球減少）
- 感染症事象
- 2 次発がん事象
- 光線過敏症事象

安全性併合解析対象集団における本薬の特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-17 に示した。個々の特に注目すべき有害事象の詳細な結果については添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.2.2, Table 5.8.3.2 に示した。

表 2.7.4-17 本薬の特に注目すべき有害事象の概要（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
特に注目すべき有害事象	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
血球減少事象	9 (50.0)	6 (13.3)	15 (23.8)	11 (52.4)	23 (23.2)	34 (28.3)
感染症事象	15 (83.3)	27 (60.0)	42 (66.7)	18 (85.7)	57 (57.6)	75 (62.5)
2 次発がん事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	3 (3.0)	3 (2.5)
光線過敏症事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（ ）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.1 血球減少事象

血球減少事象の概要を表 2.7.4-18 に示した。

有害事象発現率は，FL 集団で 28.3%，FL-MT 集団で 23.8%であった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，FL 集団で 10.8%，FL-MT 集団で 9.5%であった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は，FL 集団で 2.5%であったが，FL-MT 集団ではみられなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 0.8%であったが，FL-MT 集団ではみられなかった。減量に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 4.2%，FL-MT 集団で 3.2%，休薬に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 7.5%，FL-MT 集団で 4.8%であった。FL 集団及び FL-MT 集団ともに，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象，休薬に至った有害事象は，日本人と外国人で発現率に大きな違いはなかったが，有害事象，副作用及び Grade3 以上の有害事象は，日本人の発現率が外国人よりも高かった。

併用薬の使用に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 8.3%，FL-MT 集団で 4.8%であった。

表 2.7.4-18　血球減少事象の概要（安全性併合解析対象集団）

血球減少事象	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
有害事象	9 (50.0)	6 (13.3)	15 (23.8)	11 (52.4)	23 (23.2)	34 (28.3)
Grade 3 以上の有害事象	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
副作用	9 (50.0)	5 (11.1)	14 (22.2)	11 (52.4)	17 (17.2)	28 (23.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
減量に至った有害事象	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	4 (4.0)	5 (4.2)
休薬に至った有害事象	1 (5.6)	2 (4.4)	3 (4.8)	1 (4.8)	8 (8.1)	9 (7.5)
併用薬の使用に至った有害事象	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	10 (10.1)	10 (8.3)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1.2 を引用）

血球減少事象を表 2.7.4-19 に示した。

FL 集団で発現率が 10%以上の有害事象は，貧血（14.2%），血小板減少症（12.5%），FL-MT 集団で発現率が 10%以上の有害事象は，血小板減少症，好中球減少症（各 11.1%）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が 5%以上高い有害事象はみられなかった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（23.8%，2.0%），血小板減少症（23.8%，10.1%），好中球減少症（19.0%，7.1%），白血球減少症（9.5%，3.0%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（27.8%，0%），好中球減少症（22.2%，6.7%），白血球減少症（11.1%，2.2%），血小板減少症（16.7%，8.9%）であった。

表 2.7.4-19　血球減少事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての血球減少事象	9 (50.0)	6 (13.3)	15 (23.8)	11 (52.4)	23 (23.2)	34 (28.3)
貧血	2 (11.1)	3 (6.7)	5 (7.9)	3 (14.3)	14 (14.1)	17 (14.2)
血小板減少症	3 (16.7)	4 (8.9)	7 (11.1)	5 (23.8)	10 (10.1)	15 (12.5)
好中球減少症	4 (22.2)	3 (6.7)	7 (11.1)	4 (19.0)	7 (7.1)	11 (9.2)
リンパ球減少症	5 (27.8)	0	5 (7.9)	5 (23.8)	2 (2.0)	7 (5.8)
白血球減少症	2 (11.1)	1 (2.2)	3 (4.8)	2 (9.5)	3 (3.0)	5 (4.2)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
白血球数減少	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.2.2 を引用）

Grade 3 以上の血球減少事象を表 2.7.4-20 に示した。

FL 集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の血球減少事象は，血小板減少症（5.0%），貧血，好中球減少症（各 4.2%），FL-MT 集団で発現率が 3%以上の Grade 3 以上の血球減少事象は，貧血，血小板減少症，好中球減少症，リンパ球減少症（各 3.2%）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が高い Grade 3 以上の血球減少事象（以下，FL-MT 集団，FL 集団の順で記載）は，リンパ球減少症（3.2%，2.5%）であった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が高い Grade 3 以上の血球減少事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（9.5%，1.0%），好中球減少症（4.8%，4.0%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が高い Grade 3 以上の血球減少事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，リンパ球減少症（11.1%，0%），好中球減少症（5.6%，2.2%）であった。

表 2.7.4-20　Grade 3 以上の血球減少事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての Grade 3 以上の血球減少事象	3 (16.7)	3 (6.7)	6 (9.5)	4 (19.0)	9 (9.1)	13 (10.8)
貧血	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	5 (5.1)	5 (4.2)
血小板減少症	0	2 (4.4)	2 (3.2)	1 (4.8)	5 (5.1)	6 (5.0)
好中球減少症	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	4 (4.0)	5 (4.2)
リンパ球減少症	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	1 (1.0)	3 (2.5)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.2 感染症事象

感染症事象における有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示した。

有害事象発現率は，FL 集団で 62.5%，FL-MT 集団で 66.7%であった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，FL 集団で 5.8%，FL-MT 集団で 9.5%であった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は，FL 集団で 5.8%，FL-MT 集団で 9.5%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 2.5%，FL-MT 集団で 3.2%，減量に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 0.8%，FL-MT 集団で 1.6%，休薬に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 7.5%，FL-MT 集団で 9.5%であった。FL 集団及び FL-MT 集団ともに，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象は，日本人と外国人で発現率に大きな違いはなかったが，有害事象，副作用及び休薬に至った有害事象は，日本人の発現率が外国人よりも高かった。

併用薬の使用に至った有害事象の発現率は，FL 集団で 44.2%，FL-MT 集団で 41.3%であった。

表 2.7.4-21　感染症事象の概要（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
感染症事象	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
有害事象	15 (83.3)	27 (60.0)	42 (66.7)	18 (85.7)	57 (57.6)	75 (62.5)
Grade 3 以上の有害事象	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
副作用	8 (44.4)	11 (24.4)	19 (30.2)	9 (42.9)	18 (18.2)	27 (22.5)
重篤な有害事象	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	2 (2.0)	3 (2.5)
減量に至った有害事象	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
休薬に至った有害事象	4 (22.2)	2 (4.4)	6 (9.5)	5 (23.8)	4 (4.0)	9 (7.5)
併用薬の使用に至った有害事象	0	26 (57.8)	26 (41.3)	3 (14.3)	50 (50.5)	53 (44.2)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1.2 を引用）

主な感染症事象（いずれかの集団で発現率が 3%以上）を表 2.7.4-22 に示した。

FL 集団で発現率が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，上気道感染（各 15.8%），気管支炎（13.3%），FL-MT 集団で発現率が 10%以上の有害事象は，上気道感染（19.0%），上咽頭炎（17.5%），気管支炎（11.1%）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が 5%以上高い有害事象はみられなかった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，上咽頭炎（47.6%，9.1%），インフルエンザ（14.3%，3.0%），単純ヘルペス（9.5%，0%），肺炎（9.5%，1.0%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い有害事象（以下，日本人，外国人の順で記載）は，上咽頭炎（38.9%，8.9%），肺炎，単純ヘルペス（各 11.1%，0%），インフルエンザ（11.1%，2.2%）であった。

表 2.7.4-22　主な感染症事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての感染症事象	15 (83.3)	27 (60.0)	42 (66.7)	18 (85.7)	57 (57.6)	75 (62.5)
上咽頭炎	7 (38.9)	4 (8.9)	11 (17.5)	10 (47.6)	9 (9.1)	19 (15.8)
上気道感染	4 (22.2)	8 (17.8)	12 (19.0)	4 (19.0)	15 (15.2)	19 (15.8)
気管支炎	1 (5.6)	6 (13.3)	7 (11.1)	1 (4.8)	15 (15.2)	16 (13.3)
副鼻腔炎	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	8 (8.1)	8 (6.7)
口腔ヘルペス	1 (5.6)	3 (6.7)	4 (6.3)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
尿路感染	1 (5.6)	4 (8.9)	5 (7.9)	1 (4.8)	6 (6.1)	7 (5.8)
インフルエンザ	2 (11.1)	1 (2.2)	3 (4.8)	3 (14.3)	3 (3.0)	6 (5.0)
膀胱炎	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	4 (4.0)	4 (3.3)
胃腸炎	1 (5.6)	2 (4.4)	3 (4.8)	1 (4.8)	2 (2.0)	3 (2.5)
肺炎	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	1 (1.0)	3 (2.5)
気道感染	0	3 (6.7)	3 (4.8)	0	3 (3.0)	3 (2.5)
単純ヘルペス	2 (11.1)	0	2 (3.2)	2 (9.5)	0	2 (1.7)
下気道感染	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
咽頭炎	0	2 (4.4)	2 (3.2)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (4.8)	1 (1.0)	2 (1.7)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

いずれかの集団で発現率が 3%以上の特に注目すべき有害事象（感染症事象）を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.2.2 を引用）

Grade 3 以上の感染症事象を表 2.7.4-23 に示した。

FL 集団で発現率 1%以上の Grade 3 以上の感染症事象は，敗血症（2 例［1.7%］），FL-MT 集団で発現率が 1%以上の Grade 3 以上の感染症事象は，敗血症，異型肺炎，蓄膿，帯状疱疹，上咽頭炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，尿路感染（各 1 例［1.6%］）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が高い Grade 3 以上の感染症事象（以下，FL-MT 集団，FL 集団の順で記載）は，異型肺炎，蓄膿，帯状疱疹，上咽頭炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，尿路感染（各 1 例［1.6%］，1 例［0.8%］）であった。

FL 集団のうち，日本人のみにみられた Grade 3 以上の感染症事象は，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎（各 1 例［4.8%］），FL-MT 集団のうち，日本人のみにみられた Grade 3 以上の感染症事象は，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎（各 1 例［5.6%］）であった。

表 2.7.4-23 Grade 3 以上の感染症事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての Grade 3 以上の感染症事象	2 (11.1)	4 (8.9)	6 (9.5)	2 (9.5)	5 (5.1)	7 (5.8)
敗血症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
異型肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
蓄膿	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
肺感染	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
上咽頭炎	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
肺炎	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	0	1 (0.8)
尿路感染	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（ ）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.3 2 次発がん事象

2 次発がん事象における有害事象の概要を表 2.7.4-24 に示した。

有害事象発現率は，FL-MT 集団で 1.6%，FL 集団で 2.5%であった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，FL-MT 集団で 1.6%，FL 集団で 1.7%であった。

死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は，FL-MT 集団で 1.6%，FL 集団で 1.7%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は，FL-MT 集団で 1.6%，FL 集団で 1.7%，減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象はみられなかった。

併用薬の使用に至った有害事象は FL-MT 集団でみられず，FL 集団で 0.8%であった。

表 2.7.4-24　2 次発がん事象の概要（安全性併合解析対象集団）

2 次発がん	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
有害事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	3 (3.0)	3 (2.5)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
副作用	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
重篤な有害事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (1.7)
減量に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
併用薬の使用に至った有害事象	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1.2 を引用）

2 次発がん事象を表 2.7.4-25 に示した。

FL 集団でみられた 2 次発がん事象は，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，骨髄線維症（各 1 例［0.8%］），FL-MT 集団でみられた 2 次発がん事象は，急性骨髄性白血病（1 例［1.6%］）であった。FL-MT 集団，FL 集団ともに 2 次発がん事象は，日本人ではみられなかった。

表 2.7.4-25　2 次発がん事象（安全性併合解析対象集団）

基本語	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
全ての 2 次発がん事象	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	3 (3.0)	3 (2.5)
急性骨髄性白血病	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)
骨髄線維症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.8)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant.
MedDRA Version 22.0
数値は例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.2.2 を引用）

FL 集団でみられた Grade 3 以上の 2 次発がん事象は，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群（各 1 例［0.8%］）であった。FL-MT 集団でみられた Grade 3 以上の 2 次発がん事象は，急性骨髄性白血病（1 例［1.6%］）であった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1.2.2）。

2.7.4.2.1.5.4 光線過敏症事象

光線過敏症事象は FL-MT 集団の 1 例に発現し，治験薬との因果関係は「あり」と判定された。当該事象は Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象，休薬に至った有害事象，併用薬の使用に至った有害事象のいずれにも該当しなかった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.8.1.2）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡又は重篤な有害事象の叙述については，各試験の総括報告書及び 2.7.6 項に示した（表 2.7.4-26）。

表 2.7.4-26 死亡又は重篤な有害事象の叙述の記載箇所

試験名	添付資料番号	総括報告書の記載箇所	2.7.6 項の記載箇所
外国 101 試験 （第 2 相パート）	5.3.5.2.3	14.3.3 項	付録 2.7.6-6
国内 106 試験	5.3.5.2.4	14.3.3 項	付録 2.7.6-9
国内 206 試験	5.3.5.2.6	14.3.3 項	付録 2.7.6-12

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性併合解析対象集団における臨床検査の評価において，CTCAE Version 4.03 に基づく Grade 2 以上（リンについては Grade 3 以上）に悪化した場合を顕著な臨床検査値異常値（TEMAV）と判定し，集計を行った。安全性併合解析対象集団における臨床検査項目別の TEMAV の集計結果を表 2.7.4-27 に示した。

臨床検査項目のうち，血小板減少，好中球減少及びリンパ球減少については，特に注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.1 項に示した。

FL 集団で発現率が 10%以上の TEMAV は，リンパ球数（低値）（42.7%），グルコース（高値）（22.2%），白血球数（低値）（21.4%），トリグリセライド（高値）（21.1%），好中球数（低値）（19.7%），ヘモグロビン（低値）（18.8%），血小板数（低値）（14.5%），FL-MT 集団で発現率が 10%以上の TEMAV は，リンパ球数（低値）（41.9%），白血球数（低値）（24.2%），グルコース（高値），トリグリセライド（高値）（各 22.6%），好中球数（低値）（21.0%），ヘモグロビン（低値）（14.5%），血小板数（低値）（11.3%）であった。

FL 集団と比べて FL-MT 集団で発現率が 5%以上高い TEMAV はなかった。

FL 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い TEMAV（以下，日本人，外国人の順で記載）は，好中球数（低値）（38.1%，15.6%），コレステロール（高値）（19.0%，3.2%），グルコース（高値）（33.3%，19.8%），クレアチンキナーゼ（高値）（14.3%，2.7%）であった。

FL-MT 集団のうち，外国人と比べて日本人で発現率が 5%以上高い TEMAV（以下，日本人，外国人の順で記載）は，好中球数（低値）（38.9%，13.6%），コレステロール（高値）（22.2%，4.5%），グルコース（高値）（33.3%，18.2%），クレアチンキナーゼ（高値）（16.7%，5.3%），アミラーゼ（高値）（11.1%，4.5%），白血球数（低値）（27.8%，22.7%）であった。

表 2.7.4-27　臨床検査値異常を示した被験者数（安全性併合解析対象集団）

臨床検査項目	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
白血球数（低値）	5/18 (27.8)	10/44 (22.7)	15/62 (24.2)	5/21 (23.8)	20/96 (20.8)	25/117 (21.4)
好中球数（低値）	7/18 (38.9)	6/44 (13.6)	13/62 (21.0)	8/21 (38.1)	15/96 (15.6)	23/117 (19.7)
リンパ球数（低値）	7/18 (38.9)	19/44 (43.2)	26/62 (41.9)	9/21 (42.9)	41/96 (42.7)	50/117 (42.7)
リンパ球数（高値）	0	1/44 (2.3)	1/62 (1.6)	0	6 /96 (6.3)	6/117 (5.1)
ヘモグロビン（低値）	2/18 (11.1)	7/44 (15.9)	9/62 (14.5)	3/21 (14.3)	19/96 (19.8)	22/117 (18.8)
血小板数（低値）	2/18 (11.1)	5/44 (11.4)	7/62 (11.3)	3/21 (14.3)	14/96 (14.6)	17/117 (14.5)
AST（高値）	0	1/44 (2.3)	1/62 (1.6)	0	1/96 (1.0)	1/117 (0.9)
ALT（高値）	0	1/44 (2.3)	1/62 (1.6)	0	2/96 (2.1)	2/117 (1.7)
ALP（高値）	0	0	0	0	2/96 (2.1)	2/117 (1.7)
ビリルビン（高値）	0	0	0	0	3/96 (3.1)	3/117 (2.6)
クレアチニン（高値）	1/18 (5.6)	1/44 (2.3)	2/62 (3.2)	1/21 (4.8)	5/96 (5.2)	6/117 (5.1)
プロトロンビン時間国際標準比（高値）	0	2/44 (4.5)	2/56 (3.6)	0	3/95 (3.2)	3/110 (2.7)
アルブミン（低値）	1/18 (5.6)	4/44 (9.1)	5/62 (8.1)	1/21 (4.8)	9/96 (9.4)	10/117 (8.5)
クレアチンキナーゼ（高値）	3/18 (16.7)	2/38 (5.3)	5/56 (8.9)	3/21 (14.3)	2/74 (2.7)	5/95 (5.3)
アミラーゼ（高値）	2/18 (11.1)	2/44 (4.5)	4/62 (6.5)	2/21 (9.5)	6/94 (6.4)	8/115 (7.0)
尿酸塩（高値）	0	1/44 (2.3)	1/62 (1.6)	0	4/96 (4.2)	4/117 (3.4)
グルコース（低値）	0	0	0	1/21 (4.8)	1/96 (1.0)	2/117 (1.7)
グルコース（高値）	6/18 (33.3)	8/44 (18.2)	14/62 (22.6)	7/21 (33.3)	19/96 (19.8)	26/117 (22.2)
トリグリセライド（高値）	2/18 (11.1)	12/44 (27.3)	14/62 (22.6)	2/21 (9.5)	22/93 (23.7)	24/114 (21.1)
コレステロール（高値）	4/18 (22.2)	2/44 (4.5)	6/62 (9.7)	4/21 (19.0)	3/93 (3.2)	7/114 (6.1)
ナトリウム（低値）	0	1/44 (2.3)	1/62 (1.6)	0	2/96 (2.1)	2/117 (1.7)
カリウム（低値）	0	3/44 (6.8)	3/62 (4.8)	0	7/96 (7.3)	7/117 (6.0)
カリウム（高値）	1/18 (5.6)	2/44 (4.5)	3/62 (4.8)	1/21 (4.8)	6/96 (6.3)	7/117 (6.0)
リン酸（低値）	1/18 (5.6)	1/44 (2.3)	2/62 (3.2)	1/21 (4.8)	4/96 (4.2)	5/117 (4.3)
血清カルシウム（高値）	0	1/44 (2.3)	1/62 (1.6)	0	2/96 (2.1)	2/117 (1.7)

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, FL = follicular lymphoma, MT = mutant.

数値は例数／解析対象例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 6.1.1.2，Table 6.1.2.2，Table 6.1.3.2 を引用）

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

安全性併合解析対象集団におけるバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重に関する投与後（各測定時）のベースラインからの変化量（要約統計量）を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 7.2 に示した。

治験期間を通して，バイタルサインの各項目において顕著な傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

安全性併合解析対象集団における QTcF のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.4-28 に示した。

FL-MT 集団において，QTcF の測定値が 450 msec 超，480 msec 超，500 msec 超の被験者の割合はそれぞれ 21.3%（13/61 例），3.3%（2/61 例），0 例であった。QTcF の投与前からの変化量が 30 msec 超の被験者の割合は 26.2%（16/61 例），QTcF の投与前からの変化量が 60 msec 超の被験者の割合は，1.6%（1/61 例）であった。

FL 集団において，QTcF の測定値が 450 msec 超，480 msec 超，500 msec 超の被験者の割合はそれぞれ 19.8%（23/116 例），4.3%（5/116 例），1.7%（2/116 例）であった。QTcF の投与前からの変化量が 30 msec 超の被験者の割合は 31.0%（36/116 例），QTcF の投与前からの変化量が 60 msec 超の被験者の割合は，1.7%（2/116 例）であった。

表 2.7.4-28 QTcF の異常所見の発現例数（安全性併合解析対象集団）

	FL-MT 集団			FL 集団		
	日本人 18 例	外国人 45 例	全体 63 例	日本人 21 例	外国人 99 例	全体 120 例
ベースライン及び投与後のデータが得られた被験者数	18	43	61	21	95	116
投与後の QTcF 増加>30 msec	3 (16.7)	13 (30.2)	16 (26.2)	3 (14.3)	33 (34.7)	36 (31.0)
投与後の QTcF 増加>60 msec	1 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (4.8)	1 (1.1)	2 (1.7)
QTcF>450 msec	2 (11.1)	11 (25.6)	13 (21.3)	2 (9.5)	21 (22.1)	23 (19.8)
QTcF>480 msec	1 (5.6)	1 (2.3)	2 (3.3)	1 (4.8)	4 (4.2)	5 (4.3)
QTcF>500 msec	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (1.7)

FL = follicular lymphoma, MT = mutant, QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
数値は例数，（ ）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 8.2 を引用）

FL-MT 及び FL 集団の日本人において，治験期間を通して，投与後の QTcF が 500 msec を超えた被験者はみられなかったが，投与前からの QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者が国内 206 試験の 1 例にみられた。当該被験者（6[redacted] 歳，女性）はベースライン時の QTcF が 414 msec であったが，Day 71（Cycle 3 Day 15）に QTcF が 488 msec に上昇し，投与前からの QTcF の変化量が 74 msec となった。その後，Day 85 には QTcF は 434 msec に低下し，正常域に回復した（添付資料 5.3.5.2.6 の 12.5.2 項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

安全性併合解析対象集団を対象に，内因性要因（年齢，性別，人種，肝機能障害，腎機能障害）による本薬の安全性への影響を検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢

安全性併合解析対象集団（FL 集団）における年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の主な有害事象を表 2.7.4-29 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.1.1 に示した。

FL 集団において，65 歳未満の有害事象の発現率（以下，同様）は 98.5%（65/66 例），65 歳以上は 100.0%（54/54 例）であった。このうち，FL 集団の日本人では 65 歳未満は 100.0%（9/9 例），65 歳以上は 100.0%（12/12 例），外国人では 65 歳未満は 98.2%（56/57 例），65 歳以上は 100.0%（42/42 例）であった。

FL 集団において年齢別の主な有害事象の発現率は，65 歳未満及び 65 歳以上で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-29 年齢別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団；FL 集団）

基本語	日本人		外国人		全体	
	65 歳未満 9 例	65 歳以上 12 例	65 歳未満 57 例	65 歳以上 42 例	65 歳未満 66 例	65 歳以上 54 例
全ての有害事象	9 (100.0)	12 (100.0)	56 (98.2)	42 (100.0)	65 (98.5)	54 (100.0)
悪心	1 (11.1)	3 (25.0)	13 (22.8)	10 (23.8)	14 (21.2)	13 (24.1)
脱毛症	0	3 (25.0)	5 (8.8)	12 (28.6)	5 (7.6)	15 (27.8)
無力症	0	0	10 (17.5)	9 (21.4)	10 (15.2)	9 (16.7)
味覚異常	4 (44.4)	8 (66.7)	2 (3.5)	5 (11.9)	6 (9.1)	13 (24.1)
疲労	0	2 (16.7)	12 (21.1)	5 (11.9)	12 (18.2)	7 (13.0)
上咽頭炎	5 (55.6)	5 (41.7)	7 (12.3)	2 (4.8)	12 (18.2)	7 (13.0)
上気道感染	2 (22.2)	2 (16.7)	13 (22.8)	2 (4.8)	15 (22.7)	4 (7.4)
下痢	0	0	10 (17.5)	8 (19.0)	10 (15.2)	8 (14.8)
貧血	1 (11.1)	2 (16.7)	10 (17.5)	4 (9.5)	11 (16.7)	6 (11.1)
気管支炎	0	1 (8.3)	6 (10.5)	9 (21.4)	6 (9.1)	10 (18.5)
咳嗽	0	0	12 (21.1)	4 (9.5)	12 (18.2)	4 (7.4)
血小板減少症	1 (11.1)	4 (33.3)	8 (14.0)	2 (4.8)	9 (13.6)	6 (11.1)
腹痛	1 (11.1)	0	10 (17.5)	3 (7.1)	11 (16.7)	3 (5.6)
便秘	2 (22.2)	4 (33.3)	2 (3.5)	5 (11.9)	4 (6.1)	9 (16.7)
発疹	3 (33.3)	2 (16.7)	5 (8.8)	3 (7.1)	8 (12.1)	5 (9.3)
頭痛	0	0	8 (14.0)	4 (9.5)	8 (12.1)	4 (7.4)
嘔吐	0	0	7 (12.3)	5 (11.9)	7 (10.6)	5 (9.3)
背部痛	0	0	8 (14.0)	3 (7.1)	8 (12.1)	3 (5.6)
筋痙縮	0	2 (16.7)	4 (7.0)	5 (11.9)	4 (6.1)	7 (13.0)
発熱	0	1 (8.3)	7 (12.3)	3 (7.1)	7 (10.6)	4 (7.4)
浮動性めまい	0	0	1 (1.8)	6 (14.3)	1 (1.5)	6 (11.1)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（ ）内は発現率（%）

全体でいずれかの部分集団（65 歳未満，65 歳以上）が 10%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.1.1 を引用）

2.7.4.5.1.2 性別

安全性併合解析対象集団（FL 集団）における性別（男性，女性）の主な有害事象を表 2.7.4-30 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.2.1 に示した。

FL 集団において，男性の有害事象の発現率（以下，同様）は 98.4%（62/63 例），女性は 100.0%（57/57 例）であった。このうち，FL 集団の日本人では男性は 100.0%（10/10 例），女性は 100.0%（11/11 例），外国人では男性は 98.1%（52/53 例），女性は 100.0%（46/46 例）であった。

FL 集団において性別の主な有害事象の発現率は，男性及び女性で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-30 性別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団；FL 集団）

	日本人		外国人		全体	
基本語	男性 10 例	女性 11 例	男性 53 例	女性 46 例	男性 63 例	女性 57 例
全ての有害事象	10 (100.0)	11 (100.0)	52 (98.1)	46 (100.0)	62 (98.4)	57 (100.0)
悪心	2 (20.0)	2 (18.2)	11 (20.8)	12 (26.1)	13 (20.6)	14 (24.6)
脱毛症	0	3 (27.3)	3 (5.7)	14 (30.4)	3 (4.8)	17 (29.8)
無力症	0	0	8 (15.1)	11 (23.9)	8 (12.7)	11 (19.3)
味覚異常	4 (40.0)	8 (72.7)	3 (5.7)	4 (8.7)	7 (11.1)	12 (21.1)
疲労	0	2 (18.2)	9 (17.0)	8 (17.4)	9 (14.3)	10 (17.5)
上咽頭炎	5 (50.0)	5 (45.5)	4 (7.5)	5 (10.9)	9 (14.3)	10 (17.5)
上気道感染	1 (10.0)	3 (27.3)	11 (20.8)	4 (8.7)	12 (19.0)	7 (12.3)
下痢	0	0	10 (18.9)	8 (17.4)	10 (15.9)	8 (14.0)
貧血	1 (10.0)	2 (18.2)	9 (17.0)	5 (10.9)	10 (15.9)	7 (12.3)
気管支炎	0	1 (9.1)	5 (9.4)	10 (21.7)	5 (7.9)	11 (19.3)
咳嗽	0	0	9 (17.0)	7 (15.2)	9 (14.3)	7 (12.3)
血小板減少症	3 (30.0)	2 (18.2)	7 (13.2)	3 (6.5)	10 (15.9)	5 (8.8)
腹痛	1 (10.0)	0	6 (11.3)	7 (15.2)	7 (11.1)	7 (12.3)
便秘	2 (20.0)	4 (36.4)	2 (3.8)	5 (10.9)	4 (6.3)	9 (15.8)
発疹	3 (30.0)	2 (18.2)	2 (3.8)	6 (13.0)	5 (7.9)	8 (14.0)
頭痛	0	0	7 (13.2)	5 (10.9)	7 (11.1)	5 (8.8)
嘔吐	0	0	7 (13.2)	5 (10.9)	7 (11.1)	5 (8.8)
背部痛	0	0	5 (9.4)	6 (13.0)	5 (7.9)	6 (10.5)
筋痙縮	1 (10.0)	1 (9.1)	6 (11.3)	3 (6.5)	7 (11.1)	4 (7.0)
好中球減少症	2 (20.0)	2 (18.2)	5 (9.4)	2 (4.3)	7 (11.1)	4 (7.0)
発熱	0	1 (9.1)	5 (9.4)	5 (10.9)	5 (7.9)	6 (10.5)
尿路感染	1 (10.0)	0	0	6 (13.0)	1 (1.6)	6 (10.5)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（ ）内は発現率（%）

全体でいずれかの部分集団（男性，女性）が 10%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.2.1 を引用）

2.7.4.5.1.3 人種

安全性併合解析対象集団（FL 集団及び FL-MT 集団）における日本人及び外国人における有害事象を 2.7.4.2.1.1 項に示した。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害

安全性併合解析対象集団（FL 集団）における肝機能障害別の主な有害事象を表 2.7.4-31 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.4.1 に示した。肝機能障害は以下のとおり，ベースライン時における総ビリルビン（TB）値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値に基づき，集計を行った。

- 正常：TB 及び AST が基準値上限（ULN）以下
- 軽度：TB>ULN～1.5×ULN 又は AST>ULN
- 中等度：TB>1.5～3×ULN（AST 値は問わない）
- 高度：TB>3～10×ULN（AST 値は問わない）

FL 集団において，肝機能障害が正常であった被験者の有害事象の発現率（以下，同様）は 99.0%（97/98 例），軽度は 100.0%（15/15 例）であった。

このうち，FL 集団の日本人では正常は 100.0%（18/18 例），軽度は 100.0%（3/3 例），外国人では正常は 98.8%（79/80 例），軽度は 100.0%（12/12 例）であった。

中等度及び高度の肝障害患者に該当する被験者はなかったが（表 2.7.4-6），FL 集団において肝機能障害別（軽度）の主な有害事象の発現率は，正常と比べて大きな違いはなかった。

表 2.7.4-31 肝機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団；FL 集団）

	日本人		外国人		全体	
基本語	正常 18 例	軽度 3 例	正常 80 例	軽度 12 例	正常 98 例	軽度 15 例
全ての有害事象	18 (100.0)	3 (100.0)	79 (98.8)	12 (100.0)	97 (99.0)	15 (100.0)
悪心	4 (22.2)	0	21 (26.3)	1 (8.3)	25 (25.5)	1 (6.7)
脱毛症	2 (11.1)	1 (33.3)	15 (18.8)	2 (16.7)	17 (17.3)	3 (20.0)
無力症	0	0	12 (15.0)	6 (50.0)	12 (12.2)	6 (40.0)
味覚異常	9 (50.0)	3 (100.0)	7 (8.8)	0	16 (16.3)	3 (20.0)
疲労	1 (5.6)	1 (33.3)	13 (16.3)	3 (25.0)	14 (14.3)	4 (26.7)
上咽頭炎	9 (50.0)	1 (33.3)	8 (10.0)	1 (8.3)	17 (17.3)	2 (13.3)
上気道感染	4 (22.2)	0	13 (16.3)	1 (8.3)	17 (17.3)	1 (6.7)
下痢	0	0	14 (17.5)	4 (33.3)	14 (14.3)	4 (26.7)
貧血	3 (16.7)	0	12 (15.0)	1 (8.3)	15 (15.3)	1 (6.7)
気管支炎	1 (5.6)	0	13 (16.3)	1 (8.3)	14 (14.3)	1 (6.7)
咳嗽	0	0	13 (16.3)	2 (16.7)	13 (13.3)	2 (13.3)
血小板減少症	5 (27.8)	0	7 (8.8)	0	12 (12.2)	0
腹痛	1 (5.6)	0	11 (13.8)	2 (16.7)	12 (12.2)	2 (13.3)
便秘	5 (27.8)	1 (33.3)	5 (6.3)	2 (16.7)	10 (10.2)	3 (20.0)
発疹	3 (16.7)	2 (66.7)	7 (8.8)	1 (8.3)	10 (10.2)	3 (20.0)
頭痛	0	0	10 (12.5)	2 (16.7)	10 (10.2)	2 (13.3)
嘔吐	0	0	12 (15.0)	0	12 (12.2)	0
筋痙縮	2 (11.1)	0	8 (10.0)	1 (8.3)	10 (10.2)	1 (6.7)
好中球減少症	2 (11.1)	2 (66.7)	5 (6.3)	0	7 (7.1)	2 (13.3)
不眠症	1 (5.6)	1 (33.3)	6 (7.5)	1 (8.3)	7 (7.1)	2 (13.3)
上腹部痛	0	0	2 (2.5)	2 (16.7)	2 (2.0)	2 (13.3)
筋肉痛	1 (5.6)	0	3 (3.8)	2 (16.7)	4 (4.1)	2 (13.3)
口内炎	3 (16.7)	2 (66.7)	1 (1.3)	0	4 (4.1)	2 (13.3)
血中クレアチニン増加	2 (11.1)	1 (33.3)	1 (1.3)	1 (8.3)	3 (3.1)	2 (13.3)
不安	0	0	1 (1.3)	3 (25.0)	1 (1.0)	3 (20.0)
非心臓性胸痛	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (13.3)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（ ）内は発現率（%）

全体でいずれかの部分集団（正常，軽度）が 10%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.4.1 を引用）

2.7.4.5.1.5 腎機能障害

安全性併合解析対象集団（FL 集団）における腎機能障害別の主な有害事象を表 2.7.4-32 に，全ての有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.3.1 に示した。腎機能障害は以下のとおり，ベースライン時における CrCl（mL/min）（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスの推定値）に基づき，集計を行った。

- GFR 正常域：CrCl（mL/min）が 90 以上
- GFR 軽度障害：CrCl（mL/min）が 60～89
- GFR 中等度障害：CrCl（mL/min）が 30～59
- GFR 高度障害：CrCl（mL/min）が 15～29
- 終末期（End Stage Renal Disease）：透析を要する，又は透析を要さない場合 CrCl（mL/min）が 15 未満

FL 集団において，GFR が正常域であった被験者の有害事象の発現率（以下，同様）は 98.1%（52/53 例），GFR 軽度障害は 100.0%（43/43 例），GFR 中等度障害は 100.0%（23/23 例）であった。

このうち，FL 集団の日本人では GFR 正常域は 100.0%（3/3 例），GFR 軽度障害は 100.0%（8/8 例），GFR 中等度障害は 100.0%（10/10 例），外国人では GFR 正常域は 98.0%（49/50 例），GFR 軽度障害は 100.0%（35/35 例），GFR 中等度障害は 100.0%（13/13 例）であった。

GFR 高度障害又は終末期の腎障害に該当する被験者はなかったが（表 2.7.4-6），FL 集団において GFR 軽度障害の有害事象の発現率は，GFR 正常域と比べて大きな違いはなかった。FL 集団の有害事象のうち，GFR 正常域と比べて GFR 中等度障害で発現率が 20%以上高い有害事象（以下，GFR 正常域，GFR 中等度障害の順で記載）は，脱毛症（5.7%，39.1%），味覚異常（9.4%，39.1%），体重減少（0%，21.7%）であった（表 2.7.4-32）。これらの事象はいずれも Grade 3 以上の有害事象ではなかった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.1.2.2）。

表 2.7.4-32　腎機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団；FL 集団）

	日本人			外国人			全体		
基本語	正常域 3 例	軽度障害 8 例	中等度障害 10 例	正常域 50 例	軽度障害 35 例	中等度障害 13 例	正常域 53 例	軽度障害 43 例	中等度障害 23 例
全ての有害事象	3 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	49 (98.0)	35 (100.0)	13 (100.0)	52 (98.1)	43 (100.0)	23 (100.0)
悪心	0	2 (25.0)	2 (20.0)	14 (28.0)	8 (22.9)	1 (7.7)	14 (26.4)	10 (23.3)	3 (13.0)
脱毛症	0	0	3 (30.0)	3 (6.0)	8 (22.9)	6 (46.2)	3 (5.7)	8 (18.6)	9 (39.1)
無力症	0	0	0	10 (20.0)	5 (14.3)	4 (30.8)	10 (18.9)	5 (11.6)	4 (17.4)
味覚異常	1 (33.3)	3 (37.5)	8 (80.0)	4 (8.0)	2 (5.7)	1 (7.7)	5 (9.4)	5 (11.6)	9 (39.1)
疲労	0	0	2 (20.0)	6 (12.0)	8 (22.9)	3 (23.1)	6 (11.3)	8 (18.6)	5 (21.7)
上咽頭炎	2 (66.7)	3 (37.5)	5 (50.0)	4 (8.0)	4 (11.4)	1 (7.7)	6 (11.3)	7 (16.3)	6 (26.1)
上気道感染	0	2 (25.0)	2 (20.0)	12 (24.0)	3 (8.6)	0	12 (22.6)	5 (11.6)	2 (8.7)
下痢	0	0	0	9 (18.0)	6 (17.1)	3 (23.1)	9 (17.0)	6 (14.0)	3 (13.0)
貧血	0	2 (25.0)	1 (10.0)	7 (14.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	7 (13.2)	7 (16.3)	3 (13.0)
気管支炎	0	1 (12.5)	0	4 (8.0)	8 (22.9)	3 (23.1)	4 (7.5)	9 (20.9)	3 (13.0)
咳嗽	0	0	0	9 (18.0)	6 (17.1)	1 (7.7)	9 (17.0)	6 (14.0)	1 (4.3)
血小板減少症	1 (33.3)	1 (12.5)	3 (30.0)	7 (14.0)	3 (8.6)	0	8 (15.1)	4 (9.3)	3 (13.0)
腹痛	0	1 (12.5)	0	7 (14.0)	4 (11.4)	2 (15.4)	7 (13.2)	5 (11.6)	2 (8.7)
便秘	0	3 (37.5)	3 (30.0)	1 (2.0)	4 (11.4)	2 (15.4)	1 (1.9)	7 (16.3)	5 (21.7)
発疹	1 (33.3)	1 (12.5)	3 (30.0)	3 (6.0)	3 (8.6)	2 (15.4)	4 (7.5)	4 (9.3)	5 (21.7)
頭痛	0	0	0	8 (16.0)	4 (11.4)	0	8 (15.1)	4 (9.3)	0
嘔吐	0	0	0	5 (10.0)	7 (20.0)	0	5 (9.4)	7 (16.3)	0
背部痛	0	0	0	4 (8.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	4 (7.5)	5 (11.6)	2 (8.7)
筋痙縮	0	1 (12.5)	1 (10.0)	3 (6.0)	4 (11.4)	2 (15.4)	3 (5.7)	5 (11.6)	3 (13.0)
好中球減少症	0	2 (25.0)	2 (20.0)	4 (8.0)	2 (5.7)	1 (7.7)	4 (7.5)	4 (9.3)	3 (13.0)

表 2.7.4-32　腎機能障害別の主な有害事象（安全性併合解析対象集団；FL 集団）

	日本人			外国人			全体		
基本語	正常域 3 例	軽度障害 8 例	中等度障害 10 例	正常域 50 例	軽度障害 35 例	中等度障害 13 例	正常域 53 例	軽度障害 43 例	中等度障害 23 例
不眠症	0	0	2 (20.0)	3 (6.0)	2 (5.7)	2 (15.4)	3 (5.7)	2 (4.7)	4 (17.4)
呼吸困難	0	0	0	3 (6.0)	2 (5.7)	3 (23.1)	3 (5.7)	2 (4.7)	3 (13.0)
リンパ球減少症	1 (33.3)	1 (12.5)	3 (30.0)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	2 (3.8)	2 (4.7)	3 (13.0)
体重減少	0	1 (12.5)	3 (30.0)	0	1 (2.9)	2 (15.4)	0	2 (4.7)	5 (21.7)
上腹部痛	0	0	0	0	6 (17.1)	0	0	6 (14.0)	0
口内炎	0	3 (37.5)	2 (20.0)	0	0	1 (7.7)	0	3 (7.0)	3 (13.0)
低リン酸血症	0	0	2 (20.0)	1 (2.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	1 (1.9)	1 (2.3)	3 (13.0)

FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MedDRA Version 22.0

数値は例数，（　）内は発現率（%）

全体でいずれかの部分集団（正常域，軽度障害，中等度障害）が 10%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.2.3.2.3.1 を引用）

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性併合解析対象集団における実施地域別の有害事象の集計は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験において，薬物相互作用が疑われる事象は認められなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験において，妊娠中及び授乳中の女性は除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと規定した。このため，妊婦又は授乳中の女性に対する投与経験はなく，治験期間中の妊娠例に関する報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

国内 106 試験の FL 集団において，過量投与は報告されなかった。

外国 101 試験の FL-MT 集団の 1 例（Subject ID：40042002）に本薬の過量投与が 1 件報告された。当該被験者は Cycle 8 に本薬 200 mg 錠を 4 錠多く服用したため，用量は計画時（1600 mg）よりも多くなった（2400 mg）。

国内 206 試験の FL-MT 集団の 1 例（Subject ID：10011006）に本薬の過量投与が 1 件報告された。当該被験者は Cycle 9 に本薬 200 mg 錠を 4 錠多く服用したため，用量は計画時（1600 mg）よりも多くなった（2400 mg）。

外国 101 試験及び国内 206 試験の FL-MT 集団の過量投与例（2 例）において，過量投与に起因する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

外国 101 試験，国内 106 試験及び国内 206 試験において，薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

米国では Epizyme 社が，類上皮肉腫に対する本薬の承認を 2020 年 1 月に取得しており，FL に対する承認を 2020 年 6 月に取得した。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4-1 特に注目すべき有害事象の定義

血球減少事象（血小板減少，好中球減少，貧血，リンパ球減少）

コード	PT（英名）	PT（和名）
10002034	Anaemia	貧血
10024384	Leukopenia	白血球減少症
10025327	Lymphopenia	リンパ球減少症
10029354	Neutropenia	好中球減少症
10033661	Pancytopenia	汎血球減少症
10043554	Thrombocytopenia	血小板減少症
10018884	Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少
10025256	Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少
10027878	Monocyte count decreased	単球数減少
10035528	Platelet count decreased	血小板数減少
10047942	White blood cell count decreased	白血球数減少

感染症事象

コード	PT（英名）	PT（和名）
10003757	Atypical pneumonia	異型肺炎
10004017	Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー
10006451	Bronchitis	気管支炎
10009657	Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎
10010741	Conjunctivitis	結膜炎
10011781	Cystitis	膀胱炎
10014011	Ear infection	耳感染
10014568	Empyema	蓄膿
10014581	Encephalitis	脳炎
10015145	Erysipelas	丹毒
10015296	Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症
10016936	Folliculitis	毛包炎
10017533	Fungal infection	真菌感染
10017543	Fungal skin infection	皮膚真菌感染
10017888	Gastroenteritis	胃腸炎
10017918	Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎
10019948	Herpes simplex	単純ヘルペス
10019973	Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染
10019974	Herpes zoster	帯状疱疹
10020377	Hordeolum	麦粒腫
10021531	Impetigo	膿痂疹
10022000	Influenza	インフルエンザ
10023874	Laryngitis	喉頭炎
10024968	Lower respiratory tract infection	下気道感染
10028810	Nasopharyngitis	上咽頭炎
10030154	Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症
10030963	Oral candidiasis	口腔カンジダ症
10033072	Otitis externa	外耳炎

感染症事象

コード	PT（英名）	PT（和名）
10033078	Otitis media	中耳炎
10033079	Otitis media acute	急性中耳炎
10034016	Paronychia	爪囲炎
10034539	Periodontitis	歯周炎
10034835	Pharyngitis	咽頭炎
10035664	Pneumonia	肺炎
10035728	Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎
10037596	Pyelonephritis	腎盂腎炎
10037888	Rash pustular	膿疱性皮疹
10039083	Rhinitis	鼻炎
10040047	Sepsis	敗血症
10040070	Septic shock	敗血症性ショック
10040753	Sinusitis	副鼻腔炎
10040872	Skin infection	皮膚感染
10044008	Tonsillitis	扁桃炎
10044302	Tracheitis	気管炎
10044314	Tracheobronchitis	気管気管支炎
10046306	Upper respiratory tract infection	上気道感染
10046571	Urinary tract infection	尿路感染
10046980	Varicella	水痘
10047461	Viral infection	ウイルス感染
10047482	Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染
10047784	Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症
10048461	Genital infection	性器感染
10048709	Urosepsis	尿路性敗血症
10048762	Tooth infection	歯感染
10049151	Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症
10051226	Campylobacter infection	カンピロバクター感染
10051998	Febrile infection	熱性感染症
10052238	Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染
10054138	Stenotrophomonas infection	ステノトロフォモナス感染
10054160	Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症
10054236	Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染
10058080	Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染
10061124	Enterococcal infection	腸球菌感染
10061126	Escherichia infection	大腸菌感染
10061190	Haemophilus infection	ヘモフィルス感染
10061229	Lung infection	肺感染
10061324	Oral fungal infection	口腔真菌感染
10061494	Rhinovirus infection	ライノウイルス感染
10061603	Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染
10061907	Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染
10062106	Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染
10062204	Moraxella infection	モラクセラ感染

感染症事象

コード	PT（英名）	PT（和名）
10062280	Urinary tract infection staphylococcal	ブドウ球菌性尿路感染
10062352	Respiratory tract infection	気道感染
10065187	Lower respiratory tract infection fungal	真菌性下気道感染
10066409	Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染
10067152	Oral herpes	口腔ヘルペス
10068189	Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎
10073755	Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
10074170	Candida infection	カンジダ感染
10074409	Escherichia pyelonephritis	大腸菌性腎盂腎炎
10074936	Nasal herpes	鼻ヘルペス
10075845	Tongue fungal infection	真菌性舌感染

2 次発がん事象

コード	PT（英名）	PT（和名）
10000880	Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病
10028533	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
10028537	Myelofibrosis	骨髄線維症

光線過敏症事象

コード	PT（英名）	PT（和名）
10034972	Photosensitivity reaction	光線過敏性反応

2.7.5 参考文献

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.

Italiano A, Soria JC, Toulmonde M, Michot JM, Lucchesi C, Varga A, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. Lancet Oncol. 2018;19(5):649-59.

Storer BE. Design and analysis of phase I clinical trials. Biometrics. 1989;45(3):925-937.

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....4
2.7.6.1 外国 103 試験［B 細胞リンパ腫又は進行固形がん患者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ検討及びマスバランス試験］.....6
2.7.6.2 外国 105 試験［びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，縦隔原発 B 細胞リンパ腫，辺縁帯リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，濾胞性リンパ腫又は進行固形がん患者を対象とした薬物相互作用試験（CYP3A 阻害薬，CYP2C8 基質又は CYP2C19 基質）］.....20
2.7.6.3 外国 101 試験［固形がん又は再発／難治性の B 細胞リンパ腫（第 1 相パート）及び再発／難治性の濾胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（第2相パート）を対象とした第 1/2 相試験］.....35
2.7.6.4 国内106試験［再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした第1相試験］.....102
2.7.6.5 国内 206 試験［再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした第 2 相試験］.....132
2.7.6.6 付録.....162

個々の試験のまとめの略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	asaprtate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時からｘ時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：$AUC_{(0-24h)}$）
$AUC_{(0-t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-\tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	–
EZH2	enhancer of zeste homolog 2	–
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
H3K27	histone H3 lysine 27	ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基
H3K27me3	trimethylated histone H3K27	トリメチル化 H3K27
ITT	intent-to-treat	無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方
IWG-NHL	International Working Group-Non-Hodgkin Lymphoma	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPR	metabolite to parent ratio	–

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
MT	mutant	遺伝子変異を有する
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	multigated acquisition	–
NA	not applicable	該当せず
ND	not detected	非検出
ND	not determined	算出せず
NE	not estimable	推定不能
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
POD24	progression/relapse of disease within 24 months following start of first-line therapy	一次治療開始から 24 ヵ月以内に増悪した集団
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
QTcI	subject-specific corrected QT interval using linear regression model	線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
R/R	relapsed or refractory	再発／難治性の
RP2D	recommended phase 2 dose	（外国 101 試験の）第 2 相パートにおける推奨用量
SD	single dose	単回投与
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
TDR	total drug related	–
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory value	治験薬投与後に認められた顕著な異常値
TTR	time to response	奏効到達期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_z	volume of distribution at terminal phase	最終消失相に基づく分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積
WT	wild type	遺伝子変異のない

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 1 相試験	EZH-103	5.3.1.1.1 5.3.1.1.2 5.3.1.1.3 5.3.2.2.13	バイオアベイラビリティ検討 マスバランス	オープン	800 mg 1 日 2 回（BID）経口投与 12 µg のタゼメトスタット（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回静脈内投与 800 mg のタゼメトスタット（400 µCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回経口投与	3	B 細胞リンパ腫患者	800 mg BID で 28 日間以上（Day –42～1 の間に投与を開始）投与し，試験中止又は EZH-501 試験に移行するまで 放射標識したタゼメトスタットは Day 15 及び Day 16 に単回投与	実施中 完全な報告書
第 1 相試験	EZH-105	5.3.3.4.1 5.3.3.4.2 5.3.3.4.2–2	薬物相互作用	オープン	＜パート A＞ タゼメトスタット 400 mg BID 経口投与（Day 1～24） タゼメトスタット 800 mg BID 経口投与（Day 25～28） フルコナゾール 400 mg 1 日 1 回（QD）経口投与（Day 16～19）	16	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），縦隔原発 B 細胞リンパ腫，辺縁帯リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，濾胞性リンパ腫又は進行固形がん患者	400 mg BID で 24 日間，800 mg BID で 4 日間投与し，最大 24 週まで フルコナゾールは 400 mg QD で 4 日間	実施中 簡略化された報告書
					＜パート B＞ タゼメトスタット 800 mg BID 経口投与（Day 2～28） レパグリニド 0.25 mg QD 経口投与（Day 1，16） オメプラゾール 20 mg QD 経口投与（Day 1，16～19）	16		800 mg BID で 27 日間投与し，最大 24 週まで レパグリニドは 0.25 mg QD で 2 日間，オメプラゾールは 20 mg QD で 5 日間	

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 1/2 相試験	E7438-G000-101	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2 5.3.5.2.2–2	有効性 安全性 薬物動態	第 1 相パート 多施設，用量漸増，オープン	用量漸増：100～1600 mg BID 経口投与 食事の影響：本薬 200 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与（Day –8 及び–1），Day 1 より 400 mg BID 反復経口投与 薬物相互作用：ミダゾラム 2 mg 単回経口投与（Day –1 及び Day 15），Day 1 より本薬 800 mg BID 経口投与	64	進行固形がん又は B 細胞リンパ腫患者	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	完了 完全な報告書
		5.3.5.2.3	有効性 安全性	第 2 相パート 多施設，オープン	800 mg BID 経口投与	333[b]	濾胞性リンパ腫（FL）及び DLBCL[b]	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	実施中 完全な報告書
第 1 相試験	E7438-J081-106	5.3.5.2.4 5.3.5.2.5	有効性 安全性 薬物動態	多施設，単群，オープン	Cycle 0 Day 1 に 800 mg を単回経口投与，Cycle 1 Day 1 以降は 800 mg BID 経口投与	7[c]	FL 及び DLBCL[c]	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	実施中 完全な報告書
第 2 相試験	E7438-J081-206	5.3.5.2.6	有効性 安全性 薬物動態	多施設，単群，オープン	800 mg BID 経口投与	20[d]	EZH2 遺伝子変異を有する FL 及び DLBCL[d]	28 日間を 1 サイクルとし，治験中止基準に該当しない限り投与を継続	実施中 完全な報告書

BID = twice daily, CYP = cytochrome P450, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, EZH2 = enhancer of zeste homolog 2, FL = follicular lymphoma.

a: 投与例

b: FL（99 例），DLBCL（234 例）

c: FL（4 例），DLBCL（3 例）

d: FL（17 例），DLBCL（3 例）

2.7.6.1 外国 103 試験［B 細胞リンパ腫又は進行固形がん患者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ検討及びマスバランス試験］

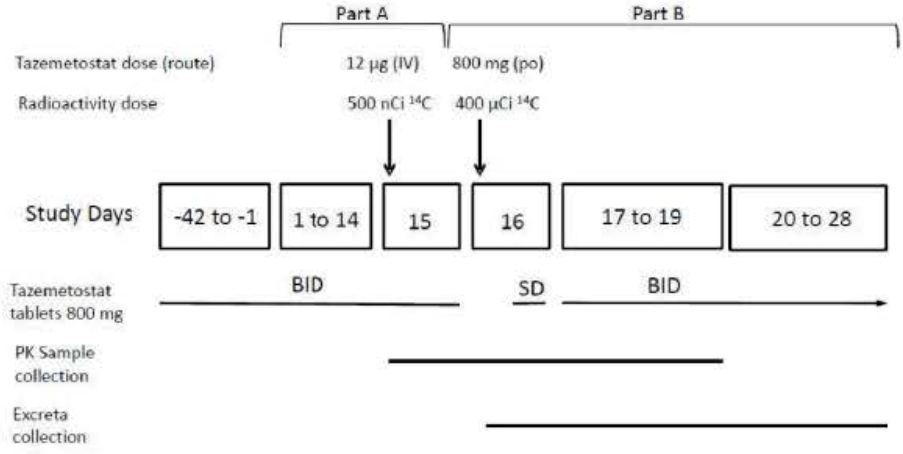
……（添付資料 5.3.1.1.1，5.3.1.1.2，5.3.1.1.3，5.3.2.2.13）

2.7.6.1.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（外国 103 試験）

項　　目	内　　容
試験実施計画書番号	EZH-103
目的	＜パート A＞ 主要目的： ・B 細胞リンパ腫又は進行固形がん患者を対象に約 12 μg のタゼメトスタット（以下，本薬）（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）を単回静脈内投与及び 800 mg の本薬を 1 日 2 回（BID）経口投与した際の薬物動態を評価する 副次目的： ・本薬 800 mg を BID で反復経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティを評価する ＜パート B＞ 主要目的： ・B 細胞リンパ腫又は進行固形がん患者を対象に 800 mg の本薬（400 μCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）を単回経口投与した際の尿及び糞中の放射能の回収率を評価し，本薬の主な排泄経路を検討する 副次目的： ・血漿，尿及び糞中に検出された放射能を構成する代謝物プロファイルを明らかにする ・血漿及び全血中の総放射能濃度の時間推移を比較する
治験デザイン	2 パート（パート A 及びパート B），オープン試験 ＜パート A＞ 本薬投与（800 mg BID）の開始は Day –42～1 の間に行い，本薬投与は Day 15 まで継続した。Day 15 の朝に絶食下で，本薬 800 mg を経口（錠剤）で投与し，1 時間後に約 12 μg の本薬（500 nCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）の単回静脈内投与を開始し 30 秒かけて投与した。薬物動態評価用の血液検体は Day 15 の朝，本薬経口投与後から 12 時間採取した。 ＜パート B＞ パート A に引き続き，Day 15 の翌日（Day 16 の朝）の 1 回目の投与として 800 mg の本薬（400 μCi［^{14}C］タゼメトスタットを含む）を溶液状態で単回経口投与した。その後，Day 16 の夜に投与し，Day 28 まで本薬 800 mg BID の投与を継続した。薬物動態評価用の血液検体は Day 16～19 に，尿及び糞の検体は Day 16～28 に採取した。

項　　目	内　　容
	 **治験デザイン**（外国 103 試験；**パート** A **及びパート** B） BID：1 日 2 回，IV：静脈内，PO：経口，SD：単回
対象及び主な組入れ条件	18 歳以上の B 細胞リンパ腫患者又は進行固形がん
投与量 投与方法 投与期間	本薬 800 mg BID 経口投与（12 時間間隔で投与）（最長 Day –42～28，Day 16 の朝を除く） 12 µg の本薬（500 nCi [^{14}C] タゼメトスタットを含む）の単回静脈内投与（パート A）（Day 15 の朝に投与） 800 mg の本薬（400 µCi [^{14}C] タゼメトスタットを含む）の溶液状態での経口投与（パート B）（Day 16 の朝に投与）
評価項目	<u>薬物動態</u> タゼメトスタット及び代謝物の尿中，糞中，血漿中及び全血中における放射能量，薬物動態パラメータ <u>安全性</u> 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，身体所見
解析方法	<u>薬物動態</u> 尿中，糞中，血漿中及び全血中の放射能量に基づく薬物動態解析，タゼメトスタット（非標識体及び [^{14}C] 標識体）及び代謝物の血漿中濃度に基づく薬物動態解析を実施した。血漿中濃度について，規定採血時刻に基づいて要約した。C_{max}，t_{max}，$AUC_{(0\text{-}12h)}$，$t_{½}$，CL 等の薬物動態パラメータを要約した。 <u>安全性</u> 有害事象の発現率について集計した。臨床検査，バイタルサイン，心電図のパラメータを出力した。
症例数の設定根拠	統計的考察による正式な症例数の設定は行わなかった。評価可能例数として 3 例は，本薬の排泄経路及び絶対的バイオアベイラビリティを含む薬物動態プロファイルを評価するために十分な例数であると判断した。
目標症例数	評価可能例数として 3 例
実施施設	英国，2 施設
実施期間	2018 年 6 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 5 月 7 日）

2.7.6.1.2 被験者の内訳，解析対象集団及び被験者背景

合計 3 例が治験に登録され，3 例全例が本薬の BID 反復投与を受けた。投与例 3 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

各被験者の年齢（性別）は 5[redacted] 歳（女性），6[redacted] 歳（男性），7[redacted] 歳（男性）であった。

2.7.6.1.3 薬物動態の結果

2.7.6.1.3.1 血漿及び全血中の薬物濃度推移

B 細胞リンパ腫患者 3 例を対象として，錠剤として本薬 800 mg BID 14 日間以上反復経口投与後，1 日 2 回の投与のうち 1 回目の投与として，本薬 800 mg 錠剤を経口投与した 1 時間後に［^{14}C］タゼメトスタット約 12 μg を 30 秒かけて静脈内投与した（パート A，Day 15）。翌日の 1 回目の投与として，［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を溶液状態で経口投与した（パート B，Day 16）。本薬 800 mg を錠剤（Day 15）又は溶液（Day 16）にて経口投与したときのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移，Day 15 において［^{14}C］タゼメトスタットを約 12 μg 静脈内投与したときの［^{14}C］タゼメトスタットの血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-2 に示した。また，Day 16 の投与後 72 時間までの各時点における，血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比の要約を表 2.7.6.1-3 に示した。

本薬 800 mg を錠剤又は溶液にて経口投与したとき，タゼメトスタットの血漿中濃度は投与後 1～2 時間で最高濃度に到達した後，一相性の消失を示した。代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度は両日ともにタゼメトスタットより高く，AUC としてタゼメトスタットの約 2 倍であった。Day 15 に比べて Day 16 ではタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の AUC 及び C_{max} が高値を示したが，その要因として，Day 15 では錠剤として経口投与したのに対し，Day 16 では溶液として経口投与したことが影響したと考えられる。

Day 15 において［^{14}C］タゼメトスタット約 12 μg を静脈内投与したとき，［^{14}C］タゼメトスタットの血漿中濃度は投与後 15 分間で速やかに減少した後に最終消失相を示す，二相性の消失が示唆された。被験者 3 例の平均値として，静脈内投与後のクリアランスは 56.1 L/h，最終消失相に基づく分布容積は 271 L であった。

Day 15 に本薬錠剤を経口投与，［^{14}C］タゼメトスタット溶液を静脈内投与したときの，投与量及び血漿中濃度推移の AUC に基づいて，錠剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを算出した結果，被験者 3 例の平均値は 33.9%（範囲：20.2%～49.8%）であった。

Day 16 において［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を投与した後の血漿中及び全血中の総放射能濃度を測定し，血漿中濃度に対する全血中濃度の比を算出した結果，被験者 3 例の平均値は各時点で 0.63～0.75 であった。このため，投与薬物関連物質の赤血球への移行性は高くないことが示唆された。

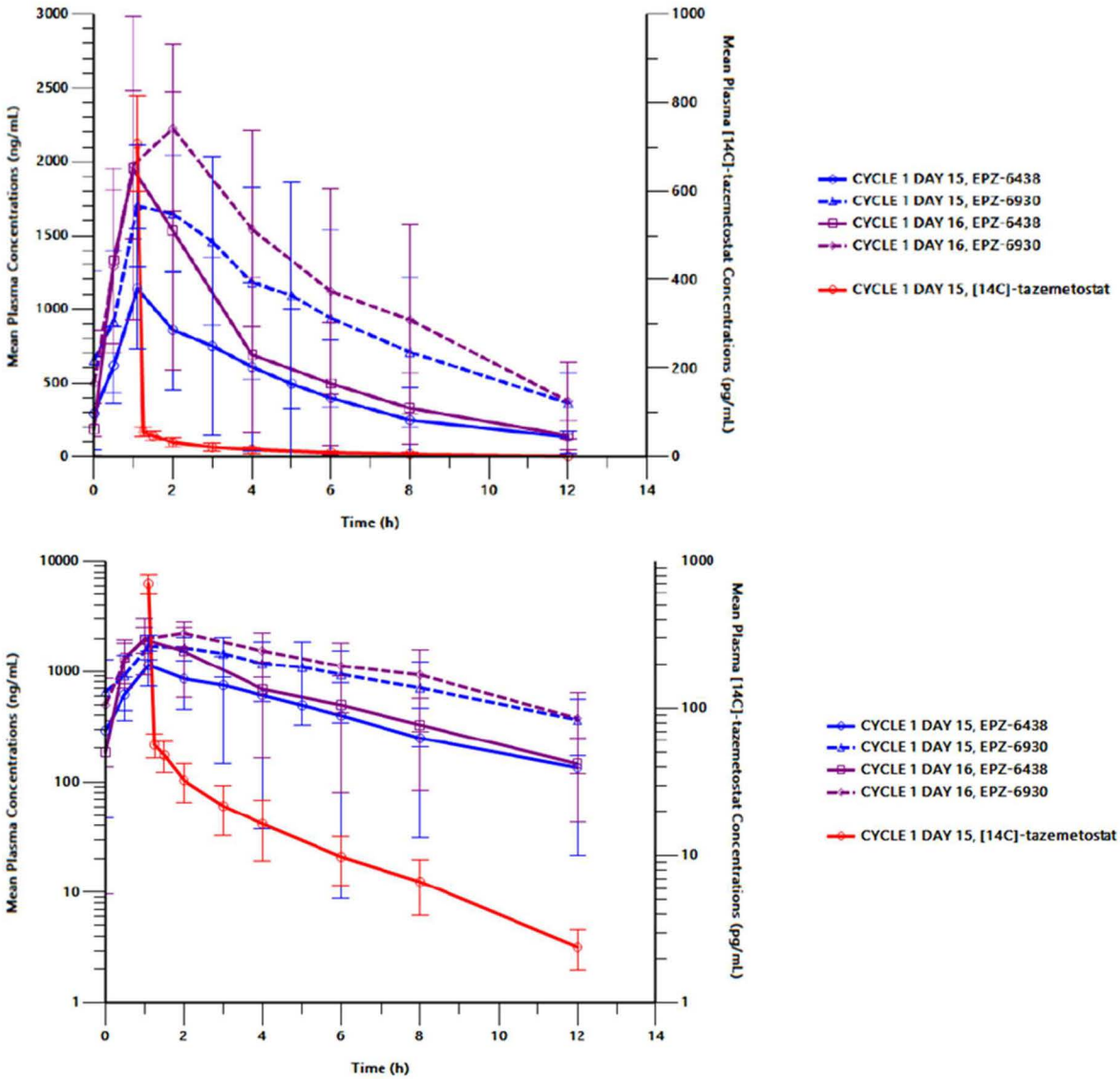


図 2.7.6.1-1 本薬を錠剤（Day 15）又は溶液（Day 16）で 800 mg 経口投与したとき又は［^{14}C］タゼメトスタットを約 12 μg 静脈内投与したときのタゼメトスタット，代謝物 EPZ-6930 及び［^{14}C］タゼメトスタットの血漿中濃度推移（外国 103 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（N=3）。
EPZ-6438 はタゼメトスタットを示す。
上図：線形表示，下図：片対数表示

（添付資料 5.3.1.1.2 の Figure 2 及び Figure 3 を引用）

表 2.7.6.1-2　本薬を 800 mg 経口投与したとき又は［^{14}C］タゼメトスタットを約 12 μg 静脈内投与したときのタゼメトスタット，代謝物 EPZ-6930 及び［^{14}C］タゼメトスタットの薬物動態パラメータの要約（外国 103 試験）

パラメータ（単位）	Day 15（錠剤経口投与）		Day 16（溶液経口投与）	
	タゼメトスタット (N=3)	EPZ-6930 (N=3)	タゼメトスタット (N=3)	EPZ-6930 (N=3)
C_{max} (ng/mL)	1180±441	1710±428	1960±1010	2230±565
t_{max} (h)	1.05 (1.02, 2.92)	1.05 (1.02, 4.92)	0.917 (0.583, 0.967)	1.97 (0.917, 1.98)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	5270±3900	10800±5910	7940±5220	14200±6650
$AUC_{(0-12h)}$ (ng•h/mL)	5390±3750	11200±5380	7940±5210	14200±6630
$t_{½}$ (h)	3.54±0.439	3.94±0.618	3.71±0.762	3.54±0.318
MPR	NA	2.39±0.461	NA	2.02±0.336

パラメータ（単位）	Day 15（静脈内投与）
	［^{14}C］タゼメトスタット (N=3)
C_{max} (pg/mL)	707±109
t_{max} (h)	0.0167 (0.0167, 0.0333)
$AUC_{(0-t)}$ (pg•h/mL)	215±59.1
$AUC_{(0-inf)}$ (pg•h/mL)	223±58.9
$AUC_{(0-12h)}$ (pg•h/mL)	209±45.4
$t_{½}$ (h)	3.46±0.823
CL (L/h)	56.1±13
V_z (L)	271±33.8
F (%)[a]	33.9

F = Bioavailability, MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable.
値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値），F は平均値を示す。
a:　Day 15 における本薬 800 mg 経口投与時の $AUC_{(0-12h)}$及び［^{14}C］タゼメトスタット約 12 μg 静脈内投与時の $AUC_{(0-inf)}$に基づいて算出した。

（添付資料 5.3.1.1.2 の Table 6，Table 7，Table 8 及び Table 15 を引用）

表 2.7.6.1-3　［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比の要約（外国 103 試験）

投与後の経過時間 (h)	血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比（N=3）
投与前	NA[a]
0.5	0.754±0.056
1	0.713±0.197
2	0.632±0.174
4	0.732±0.079
8	0.737±0.069
12	0.740[b]
24	0.743±0.096
48	0.742[b]
72	NA[a]

NA = not applicable.
値は平均値±標準偏差を示す。
a:　被験者 3 例の全例において，血漿中総放射能濃度と全血中総放射能濃度のいずれか又は両方が検出されず，比が算出されなかった。
b:　被験者 3 例のうち 1 例において，全血中総放射能濃度が欠測又は検出されず，比が算出されなかったため，他 2 例の平均値を示した。

（添付資料 5.3.1.1.3 の Table 2 を引用）

2.7.6.1.3.2 尿糞中への排泄

Day 16 に［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を溶液で経口投与したときの，尿糞中への総放射能の累積排泄率の推移を図 2.7.6.1-2 に示した。

被験者 3 例の平均値として，投与後 192 時間までに投与放射能の 94.21%（範囲：93.22%～94.72%）が尿糞中に回収された。このうち，78.85%（範囲：72.33%～83.60%）が糞中，15.36%（範囲：11.13%～20.89%）が尿中で回収された。

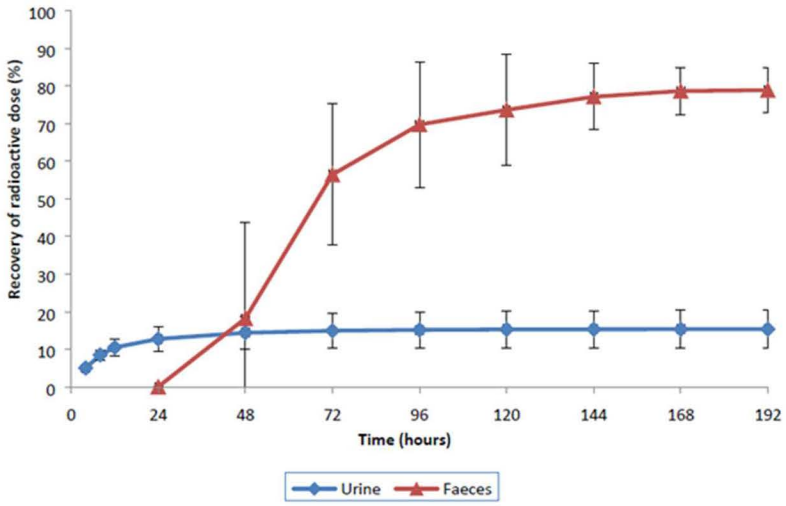


図 2.7.6.1-2 ［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの尿糞中への総放射能の累積排泄率の推移（外国 103 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（N=3）。
被験者 3 例のうち 2 例は 120 時間までに尿糞中への累積排泄率が投与放射能の 90%を超えたため，以降の尿糞採取は行われなかった。以降の各時点において，2 例の累積排泄率には 120 時間における値を用いて，累積排泄率の平均値及び標準偏差を N=3 で算出した。

（添付資料 5.3.1.1.3 の Figure 6 を引用）

2.7.6.1.3.3 血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイル

Day 16 に［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を溶液状態で経口投与したときの血漿，尿及び糞中において検出された未変化体（タゼメトスタット）及び代謝物を評価した（表 2.7.6.1-4）。

B 細胞リンパ腫患者 3 例で血漿，尿及び糞中における代謝物プロファイルは同様であった。

投与後 12 時間までの血漿中では主に未変化体と 2 種の代謝物（EPZ-6930 及び EPZ006931）が同定され，総薬物関連暴露量に対して被験者 3 例の平均値としてそれぞれ 22.40%，31.81%及び 10.99%の暴露量であった。その他，3 種の代謝物（M460，M353 及び M409）が同定されたが，いずれも総薬物関連暴露量に対して 4%未満の暴露量であった。構造同定できなかったその他の放射能ピークは，いずれも総薬物関連暴露量に対して 2%未満の暴露量であった。以上より，代謝物 EPZ-6930 及び EPZ006931 は，総薬物関連暴露量の 10%を上回るヒト主代謝物であることが示された。

尿中では未変化体及び EPZ-6930 が同定され，平均値として投与量の 1.4%及び 6.7%がそれぞれの構造で尿中に排泄された。構造同定できなかったその他の放射能ピークは，いずれも投与放射能の 1%未満であった。

糞中では 11 種の代謝物（EPZ006931，M504_5，M518_1，M520，EPZ-6930，EPZ006633，M560_2，M560_3，M576_3，M588_1 及び M604_5）が同定され，平均値として投与量の 3%～9%がそれらの構造で糞中に排泄されることが示された。ただし，EPZ-6930 の放射能ピークは EPZ006633 及び EPZ006931 それぞれの放射能ピークと一部重複していたため，正確な糞中排泄

量は不明であるが，EPZ-6930 の尿中排泄量（投与量の 6.7%）を考え合わせると，投与量の 10%以上が排泄物中に EPZ-6930 として存在していた可能性がある。構造同定できなかった放射能ピークはいずれも投与放射能の 3%未満であった。

タゼメトスタットの主要な代謝物である EPZ-6930 及び EPZ006931 は，アニリン窒素の脱アルキル化反応（それぞれ *N*-脱エチル及び *N*-脱テトラヒドロピラン）により生成された。これらに加え，タゼメトスタットは複数の位置にて脱アルキル化及び酸化代謝を受け，マイナー代謝物を生成した。これらの代謝経路とその後の代謝反応の組み合わせにより，タゼメトスタットは多数の代謝物を生成した。ヒト血漿，尿及び糞中における代謝物プロファイルはサル及びラットと概ね一致しており，血漿中で総薬物関連暴露量の 10%を超える，又は排泄物中で総量の 10%を超えるヒト特異的代謝物はみられなかった。

表 2.7.6.1-4　[^{14}C] タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの血漿，尿及び糞中における未変化体及び構造同定された代謝物の要約（外国 103 試験）

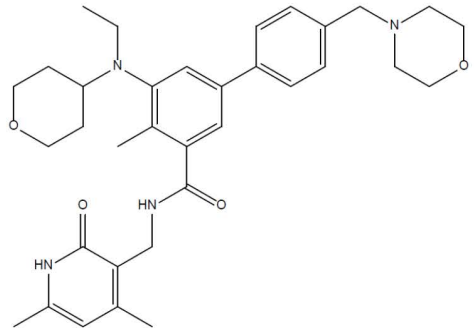
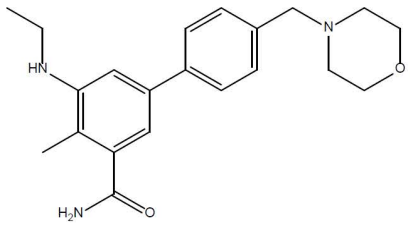
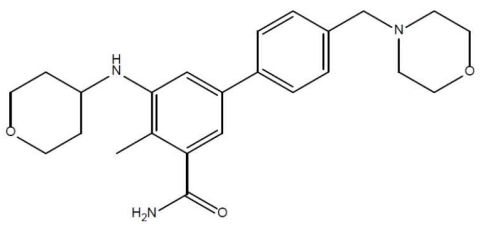
未変化体又は代謝物	血漿 % TDR Exposure	尿 % Total Dose	糞 % Total Dose
タゼメトスタット (M572) 	22.40	1.39	ND
N-detrimethylpyridinone and *N*-detetrahydropyran product of tazemetostat (M353) 	2.46[a]	ND	ND
N-detrimethylpyridinone product of tazemetostat (M409) 		ND	ND

表 2.7.6.1-4　[^{14}C] タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの血漿，尿及び糞中における未変化体及び構造同定された代謝物の要約（外国 103 試験）

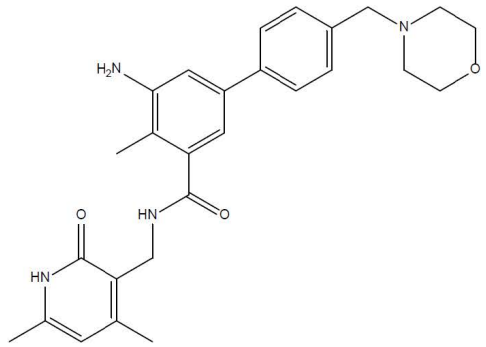
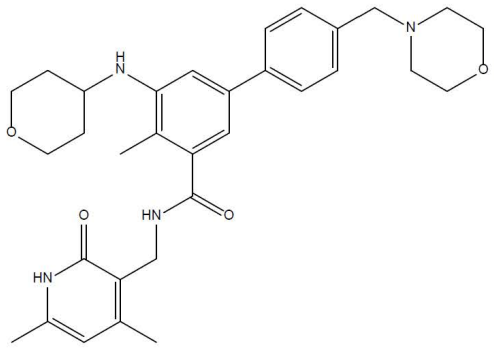
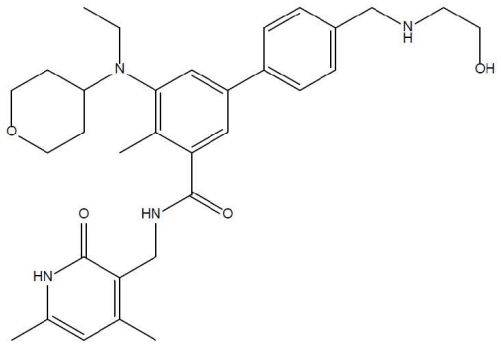
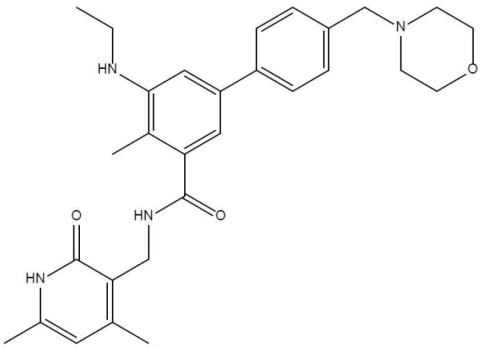
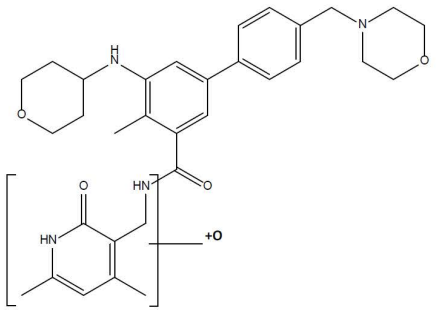
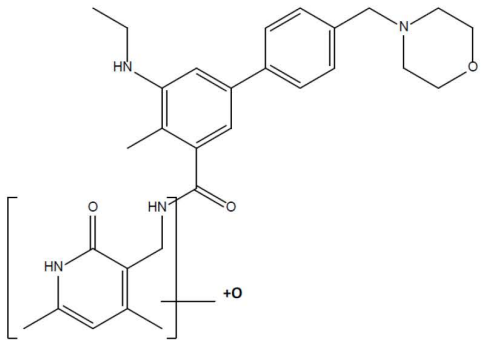
未変化体又は代謝物	血漿 % TDR Exposure	尿 % Total Dose	糞 % Total Dose
EPZ034163 (M460) 	3.46	ND	ND
EPZ-6930 (M544) 	31.81	6.71	(7.49 + 3.41)[a, b]
EPZ006633 (M546) 	ND	ND	7.49[a, b]

表 2.7.6.1-4　［^{14}C］タゼメトスタットを含む本薬 800 mg を経口投与したときの血漿，尿及び糞中における未変化体及び構造同定された代謝物の要約（外国 103 試験）

未変化体又は代謝物	血漿 % TDR Exposure	尿 % Total Dose	糞 % Total Dose
EPZ006931 (M488) 	10.99	ND	3.41[a, b]
Monooxygenation product of EPZ-6930 (M560_2) 	ND	ND	5.75
N-Detetrahydropyran product of tazemetostat and monooxidation (M504_5) 	ND	ND	6.96