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）

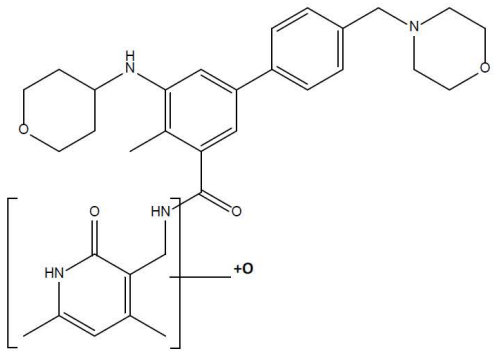
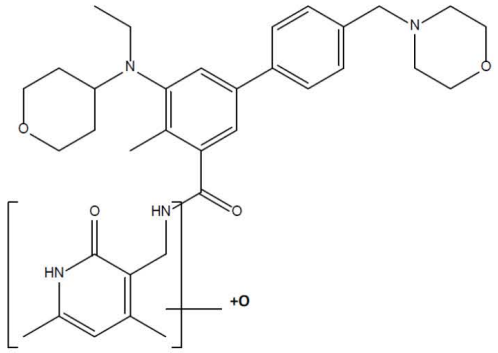
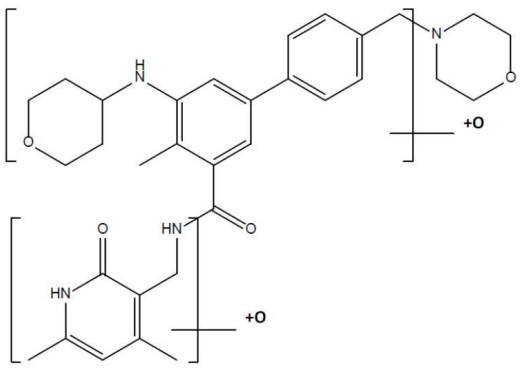
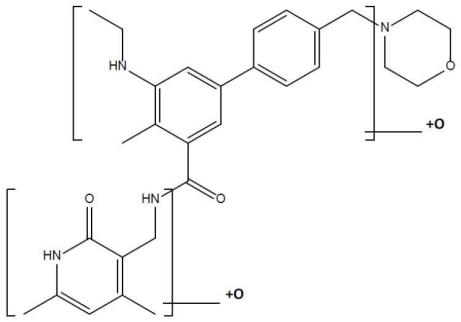
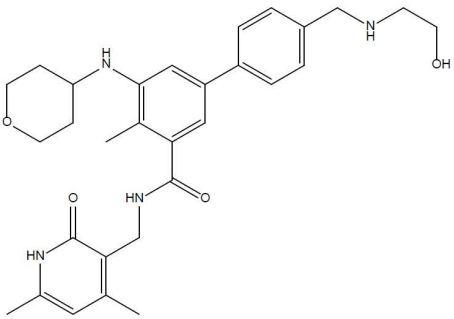
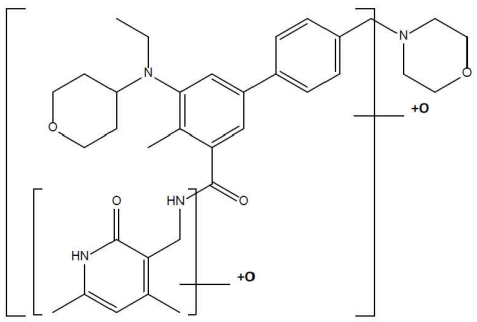
未変化体又は代謝物	血漿 % TDR Exposure	尿 % Total Dose	糞 % Total Dose
Monooxygenation product of EPZ-6930 (M560_3) 	ND	ND	6.19[a]
Monooxygenation product of tazemetostat (M588_1) 	ND	ND	
Di-oxidation product of EPZ-6930 (M576_3) 	ND	ND	4.86

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
N-Detetrahydropyran product of tazemetostat and oxidation (M520) 	ND	ND	3.03
N-desethyl EPZ006633 (M518_1) 	ND	ND	8.75[a]
Di-oxidation product of tazemetostat (M604_5) 	ND	ND	

TDR = total drug related (relative $AUC_{(0\text{-}12h)}$), ND = not detected (below limit of radio-detection).
表中の数値は平均値を示す（N=3）。

a:　2 つの代謝物の放射能ピークが重複していた。
b:　糞中における 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が重複していた。

（添付資料 5.3.2.2.13 の Table 12，Table 14 及び Table 16 を引用）

2.7.6.1.4 安全性の結果

本治験では，3 例の被験者の全例（100.0%）に有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が認められた。2 例（66.7%）以上に認められた有害事象は，下痢，悪心，嘔吐，頭痛，疲労，蜂巣炎，嗜眠，咳嗽（各 2 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 3 例に認められ，蜂巣炎（2 例；Grade 3），好中球減少性敗血症（1 例；Grade 4）であった。

本治験では死亡例はなかった。3 例に重篤な有害事象（Grade 3 の蜂巣炎［1 例］，Grade 4 の好中球減少性敗血症［1 例］，Grade 3 の蜂巣炎／Grade 2 の頚部腫瘤［1 例］）が認められたが，いずれの事象も回復又は軽快した。このうち，重篤な副作用は Grade 3 の蜂巣炎（1 例），Grade 4 の好中球減少性敗血症（1 例）であった。臨床検査，バイタルサイン及び心電図において臨床的に重要な所見は認められなかった。

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）］

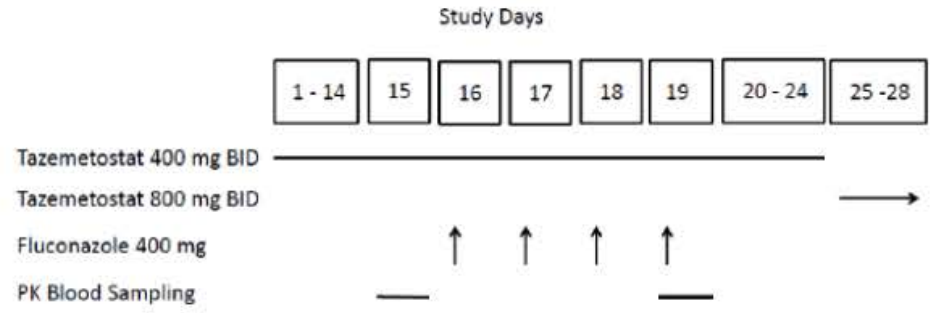
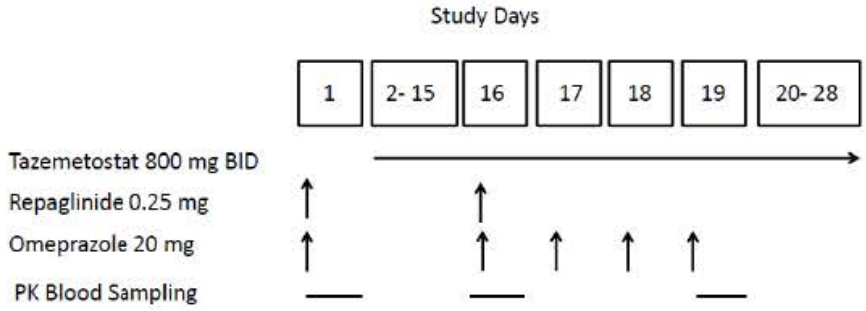
……（添付資料 5.3.3.4.1，5.3.3.4.2，5.3.3.4.2–2）

2.7.6.2.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（外国 105 試験）

項　　目	内　　容
試験実施計画書番号	EZH-105
目的	＜パート A＞ 主要目的： ・対象患者にタゼメトスタット（以下，本薬）400 mg BID をチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬であるフルコナゾールと併用で反復経口投与した際の本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価する 副次目的： ・本薬 400 mg BID をフルコナゾールと併用投与した際の安全性プロファイルを評価する ・本薬 400 mg BID を単独及びフルコナゾールと併用投与した際の本薬及び代謝物の薬物動態を評価する ・フルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回（QD）4 日間投与後のフルコナゾールの全身への暴露量を評価する ＜パート B＞ 主要目的： ・対象患者に本薬 800 mg BID を CYP2C8 基質であるレパグリニド及び CYP2C19 基質であるオメプラゾールと併用で反復経口投与した際の本薬の CYP2C8 又は CYP2C19 誘導若しくは阻害の程度を評価する ・オメプラゾールによる胃内 pH 上昇による本薬の薬物動態への影響を評価する 副次目的： ・本薬 800 mg BID をレパグリニド及びオメプラゾールと併用投与した際の安全性プロファイルを評価する ・本薬 800 mg BID をオメプラゾール及びレパグリニドと併用投与した際のレパグリニド及び代謝物の薬物動態を評価する ・本薬 800 mg BID をレパグリニド及びオメプラゾールと併用投与した際のオメプラゾール及び代謝物の薬物動態を評価する
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（400 mg BID）は Day 1～24 まで行い，フルコナゾール（400 mg QD）を Day 16～19 の 4 日間投与した。その後，本薬（800 mg BID）を Day 25～28 まで投与した。薬物動態評価用の血液検体は Day 15 及び Day 19 に採取した。

項　　目	内　　容
	 **治験デザイン**（外国 105 試験；**パート** A） BID：1 日 2 回 ＜パート B＞ 本薬投与（800 mg BID）は Day 2～28 まで行い，レパグリニド 0.25 mg は Day 1 及び Day 16 に，オメプラゾール 20 mg は Day 1，16～19 に投与した。薬物動態評価用の血液検体は Day 1，16，19 に採取した。  **治験デザイン**（外国 105 試験；**パート** B） BID：1 日 2 回
対象及び主な組入れ条件	18 歳以上のびまん性大細胞型 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
投与量 投与方法 投与期間	パート A 及びパート B ともにタゼメトスタットとして 400 mg 錠を使用した。フルコナゾールは 200 mg の速放錠，レパグリニドは 0.25 mg の速放錠，オメプラゾールは 20 mg カプセルを使用した。 ＜パート A＞ 本薬 400 mg BID 経口投与（Day 1～24 に投与） 本薬 800 mg BID 経口投与（Day 25～28 に投与） フルコナゾール 400 mg の反復経口投与（Day 16～19 に投与） Day 15 及び 19 におけるタゼメトスタットの 1 回目投与において，少なくとも投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。 ＜パート B＞ 本薬 800 mg BID 経口投与（Day 2～28 に投与） レパグリニド 0.25 mg の単回経口投与（Day 1，16 の朝に投与） オメプラゾール 20 mg の単回及び反復経口投与（Day 1，16～19 の朝に投与）

項　　目	内　　容
	Day 16 においてレパグリニド及びオメプラゾールは，タゼメトスタットの 1 回目投与の約 1 時間後に投与された。 Day 16 及び 19 におけるタゼメトスタットの 1 回目投与において，少なくとも投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。
評価項目	薬物動態 タゼメトスタット及び代謝物の血漿中における薬物動態パラメータ 安全性 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	薬物動態 タゼメトスタット及び代謝物の血漿中濃度に基づく解析を行い，規定採血時刻に基づいて C_{max}，t_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$t_{½}$，CL 等の薬物動態パラメータを要約した。 安全性 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	統計的考察による被験者数の設定は行わなかった。CYP3A 阻害薬が本薬の薬物動態に与える影響，本薬がレパグリニド及びオメプラゾールの薬物動態に与える影響及びオメプラゾールによる胃内 pH 上昇が本薬の薬物動態に与える影響を評価するために十分な例数として，パート A 及びパート B ともに最低でも各 12 例完了することを設定した。
目標症例数	約 32 例（パート A 及びパート B で各 16 例を組み入れ，各 12 例の完了例）
実施施設	米国，3 施設
実施期間	2017 年 3 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 5 月 24 日）

2.7.6.2.2 被験者の内訳，解析対象集団及び被験者背景

合計 32 例が治験に登録され，16 例がパート A，16 例がパート B で本薬の 1 日 2 回反復投与を受けた。投与例のうち 32 例全例を安全性解析対象集団とし，27 例（パート A；14 例，パート B；13 例）を薬物動態解析対象集団とした。

15 例が男性であり，平均年齢は 62.8 歳（パート A），48.8 歳（パート B）であった。

2.7.6.2.3 薬物動態の結果

パート A：中程度の CYP3A 阻害薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

B 細胞リンパ腫又は固形がん患者 16 例を対象に，Day 1～24 において本薬 400 mg を BID 投与し，Day 16～19 においてフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回投与した。タゼメトスタット及びその代謝物の薬物動態パラメータを Day 15 及び Day 19 において比較することで，CYP3A の中程度の阻害薬であるフルコナゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Day 15 及び Day 19 におけるタゼメトスタットの 1 回目投与において，少なくとも投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。薬物動態解析対象集団は 14 例であった。Day 15 及び Day 19 におけるタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示した。タゼメトスタット及び代謝物の薬物動態にフルコナゾールが及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.6.2-3 に示した。

本薬 400 mg を単剤投与した Day 15 の 1 回目投与後に比較して，フルコナゾール 400 mg を併用した Day 19 の 1 回目投与後のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ は，それぞれ約 2 倍及び 3

倍の高値を示した。一方，タゼメトスタットの 3 種の代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）それぞれの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$にフルコナゾール併用の影響は示唆されなかった。

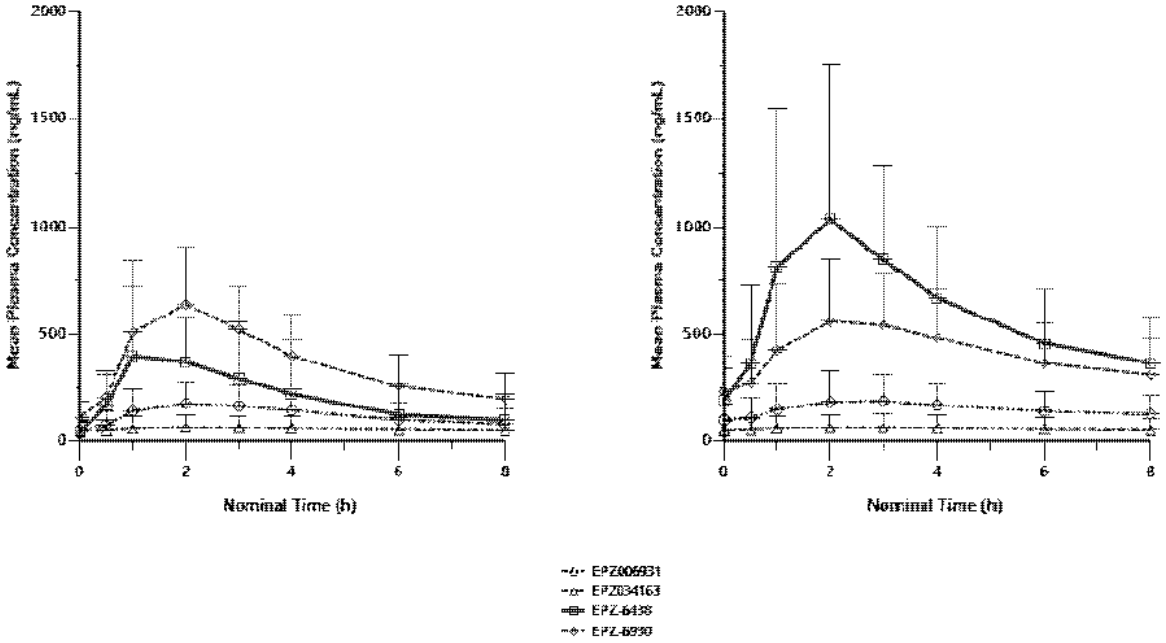


図 2.7.6.2-1 本薬 400 mg を単剤投与したとき及びフルコナゾール 400 mg を併用投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=14）。
EPZ-6438 はタゼメトスタットを示す。
左図:　本薬 400 mg 単剤投与時（Day 15）
右図:　本薬 400 mg 及びフルコナゾール 400 mg 併用投与時（Day 19）

（添付資料 5.3.3.4.2 の Figure 2 を引用）

表 2.7.6.2-2　本薬 400 mg を単剤投与したとき及びフルコナゾール 400 mg を併用投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 400 mg 単剤投与時 (Day 15, N=14)				本薬 400 mg 及び フルコナゾール 400 mg 併用投与時 (Day 19, N=14)			
測定対象	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163
C_{max} (ng/mL)	540 ±337	688 ±270	195 ±105	65.9 ±56.7	1200 ±801	612 ±288	212 ±153	66.7 ±61.4
t_{max} (h)	1.13 (0.52, 3.02)	2.01 (1.02, 3.02)	2.01 (0.97, 3.95)	2.02 (0.97, 6)	2 (1, 4)	2.02 (1, 4)	2.47 (1.05, 4.03)	2.02 (0, 4)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1650 ±1180	2850 ±1200	946 ±630	427 ±415	4780 ±2680	3230 ±1600	1160 ±780	440 ±430
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	1940 ±836[a]	2580 ±957[c]	293, 657[e]	ND	ND	ND	ND	ND
CL/F (L/h)	264±139[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
V_z/F (L)	1060 ±600[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	2.91 ±0.491[b]	2.91 ±0.358[d]	3.28 ±0.565[f]	ND	3.58 ±0.453[f]	3.51, 4.39[e]	ND	ND
MPR	NA	2.19 ±0.94	0.741 ±0.343	0.334 ±0.278	NA	0.744 ±0.137	0.283 ±0.111	0.0727 ±0.0568

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
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）を示す。
a:　n=9
b:　n=12
c:　n=5
d:　n=11
e:　n=2
f:　n=6

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 5 を引用）

表 2.7.6.2-3　タゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態にフルコナゾールの併用が及ぼす影響の検討結果
（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 19/Day 15）（%）
		本薬単剤投与時（Day 15, N=14）	本薬及びフルコナゾール併用投与時（Day 19, N=14）	
タゼメトスタット	C_{max} (ng/mL)	425.94	967.94	227.25 (175.15 - 294.84)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1338.65	4104.54	306.62 (256.57 - 366.43)
EPZ-6930	C_{max} (ng/mL)	628.85	548.17	87.17 (74.24 - 102.35)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	2589.76	2861.27	110.48 (96.69 - 126.25)
EPZ006931	C_{max} (ng/mL)	165.91	167.41	100.9 (86.41 - 117.83)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	769.81	921.42	119.69 (103.59 - 138.3)
EPZ034163	C_{max} (ng/mL)	45.97	47.11	102.47 (88.23 - 119)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	276.41	295.32	106.84 (90.69 - 125.86)

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 6 を引用）

<u>パート B：本薬が CYP2C8 基質及び CYP2C19 基質の薬物動態に及ぼす影響並びに胃酸分泌抑制剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響</u>

B 細胞リンパ腫又は固形がん患者 16 例を対象に，Day 2 以降において本薬 800 mg を BID 投与し，Day 1 及び Day 16 においてレパグリニド 0.25 mg，Day 1 及び Day 16～19 においてオメプラゾール 20 mg をそれぞれ 1 日 1 回朝投与した。CYP2C8 基質薬及び OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるレパグリニドと CYP2C19 基質薬オメプラゾールについて，未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータを Day 1 及び Day 16 において比較することで，これら基質薬の薬物動態に対する本薬の影響を検討した。また，本薬の薬物動態を Day 16 及び Day 19 において比較することで，オメプラゾールによる胃内 pH 上昇が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Day 16 においてレパグリニド及びオメプラゾールは，タゼメトスタットの 1 回目投与の約 1 時間後に投与された。Day 16 及び Day 19 におけるタゼメトスタットの 1 回目投与では，少なくとも投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。薬物動態解析対象集団は 12 例であった。

Day 1 及び Day 16 における，レパグリニド及びその代謝物（レパグリニド-M1）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-4 に，オメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール，オメプラゾールスルホン）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-5 に示した。レパグリニド，オメプラゾール及びそれぞれの代謝物の薬物動態に本薬の併用が及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.6.2-6 に示した。

Day 16 及び Day 19 におけるタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び

EPZ034163）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-7 に示した。タゼメトスタット及び代謝物の薬物動態にオメプラゾールによる胃内 pH の上昇が及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.6.2-8 に示した。

レパグリニドの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ は，本薬非併用投与の Day 1 と比較して，本薬 800 mg を併用した Day 16 においてそれぞれ約 1.9 倍及び 2.2 倍に上昇した。このことから，CYP2C8 によるレパグリニドの代謝及び/又は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した体外への排出を本薬が阻害したことが示唆された。レパグリニドの代謝物のレパグリニド-M1 の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ に本薬併用による影響はみられなかった。

オメプラゾールは CYP2C19 により 5-ヒドロキシオメプラゾールに代謝される。本薬非併用投与の Day 1 に比較して，本薬 800 mg を併用した Day 16 においてオメプラゾールの C_{max} は 16%低下し，$AUC_{(0-t)}$ は 20%減少し，5-ヒドロキシオメプラゾールの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ はいずれも約 1.3 倍に上昇した。したがって，本薬は CYP2C19 の代謝を阻害しないことが示唆された。一方，オメプラゾールが CYP3A により代謝されて生じるオメプラゾールスルホンの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ に，本薬併用による顕著な変化はみられなかった。

オメプラゾールを Day 16～Day 19 の朝に 4 日間反復経口投与し，胃内 pH が上昇していたと想定される Day 19 のタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ は，Day 16 と比較して顕著な変化はみられなかった。ただし，Day 16 においても本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾールを投与している。

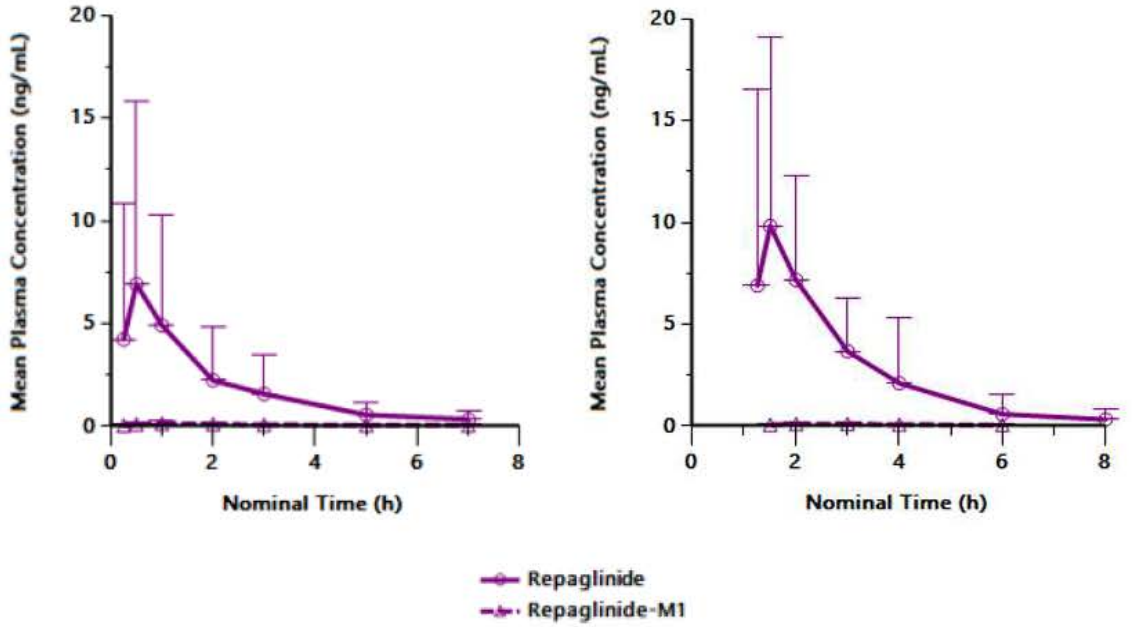


図 2.7.6.2-2 レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのレパグリニド及びその代謝物（レパグリニド-M1）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=12）。
左図: レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（Day 1）
右図: レパグリニド 0.25 mg，オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16）
（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Figure 2 を引用）

表 2.7.6.2-4　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのレパグリニド及びその代謝物（レパグリニド-M1）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（本薬非併用投与）（Day 1, N=12）		レパグリニド 0.25 mg, オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16, N=12）	
測定対象	レパグリニド	レパグリニド-M1	レパグリニド	レパグリニド-M1
C_{max} (ng/mL)	7.48±8.64	0.134±0.0881	11.8±8.53	0.127±0.0575
t_{max} (h)	0.50 (0.43, 3.03)	1.00 (0.50, 3.05)	1.99 (1.25,4.08)	2.95 (1.98, 4.08)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	12.5±14.4	0.399±0.375	21.2±14.8	0.349±0.254
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	20.8±19.4[a]	0.195, 0.209[b]	21.2±15.7[d]	0.295±0.0896[e]
CL/F (L/h)	32.0±28.9[a]	ND	17.9±11.9[d]	ND
V_z/F (L)	60.0±53.3[a]	ND	25.7±12.6[d]	ND
$t_{½}$ (h)	1.46±0.340[a]	2.34±0.991[c]	1.10±0.390[d]	1.53±0.915[e]
MPR	NA	0.0489±0.0225	NA	0.0213±0.00838

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
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）を示す。
a:　n=6
b:　n=2
c:　n=5
d:　n=11
e:　n=4

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 2 を引用）

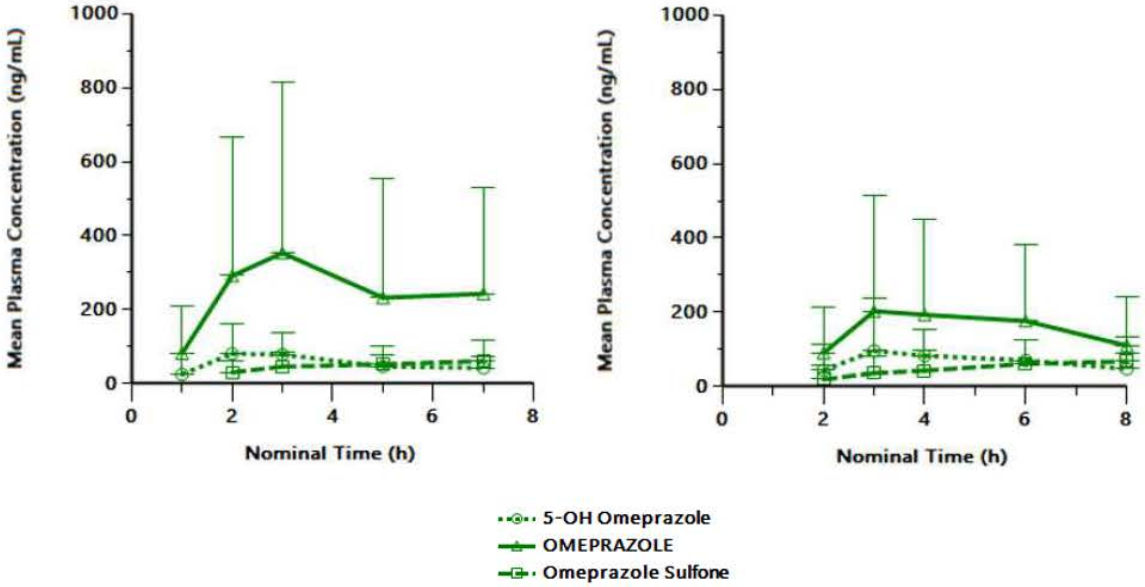


図 2.7.6.2-3 レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのオメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）
（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=12）。
左図:　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（Day 1）
右図:　レパグリニド 0.25 mg，オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16）
（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Figure 1 を引用）

表 2.7.6.2-5　レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg のみを投与したとき並びに本薬 800 mg を併用投与したときのオメプラゾール及びその代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）の薬物動態パラメータ

（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（本薬非併用投与）(Day 1, N=12)			レパグリニド 0.25 mg, オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時 (Day 16, N=12)		
測定対象	オメプラゾール	5-ヒドロキシオメプラゾール	オメプラゾールスルホン	オメプラゾール	5-ヒドロキシオメプラゾール	オメプラゾールスルホン
C_{max} (ng/mL)	502±473	112±64.0	70.9±50.7	371±277	164±119	86.3±60.7
t_{max} (h)	2.49 (0.97, 6.70)	3.01 (1.00, 6.70)	6.49 (1.92, 6.70)	3.49 (2.02, 7.50)	5.00 (2.02, 7.50)	5.91 (1.92, 7.58)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1440±1640	326±203	249±196	874±862	389±208	265±246
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	783±463[a]	461±93.9[a]	42.0[c]	1620±1530[a]	453, 750[d]	309, 357[d]
CL/F (L/h)	35.5±25.5[a]	ND	ND	24.6±19.2[a]	ND	ND
V_z/F (L)	46.0±16.7[a]	ND	ND	33.2±15.2[a]	ND	ND
$t_{½}$ (h)	1.09±0.451[a]	1.50±0.657[b]	1.46[c]	1.29±0.624[a]	1.87±0.712[e]	1.45, 2.11[d]
MPR	NA	0.878±1.08	0.256±0.138	NA	1.15±1.27	0.312±0.136

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
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）を示す。
a:　n=4
b:　n=5
c:　n=1
d:　n=2
e:　n=3

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 1 を引用）

表 2.7.6.2-6　レパグリニド，オメプラゾール及び各代謝物（レパグリニド-M1，5-ヒドロキシオメプラゾール及びオメプラゾールスルホン）の薬物動態に本薬の併用が及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 16/Day 1）
		レパグリニド 0.25 mg 及びオメプラゾール 20 mg 投与時（本薬非併用投与）（Day 1, N=12）	レパグリニド 0.25 mg, オメプラゾール 20 mg 及び本薬 800 mg 併用投与時（Day 16, N=12）	
レパグリニド	C_{max} (ng/mL)	4.92	9.52	193.46 (122.10 - 306.54)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	8.00	17.34	216.83 (151.30 - 310.75)
レパグリニド-M1	C_{max} (ng/mL)	0.11	0.11	101.42 (74.79 - 137.54)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.30	0.29	97.86 (76.46 - 125.25)
オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	262.78	220.10	83.76 (48.66 - 144.18)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	614.57	492.32	80.11 (50.57 - 126.89)
5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	93.22	125.50	134.63 (83.66 - 216.67)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	256.74	324.15	126.26 (81.26 - 196.17)
オメプラゾールスルホン	C_{max} (ng/mL)	47.66	54.57	114.49 (71.04 - 184.52)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	142.43	145.07	101.85 (56.77 - 182.74)

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 4 を引用）

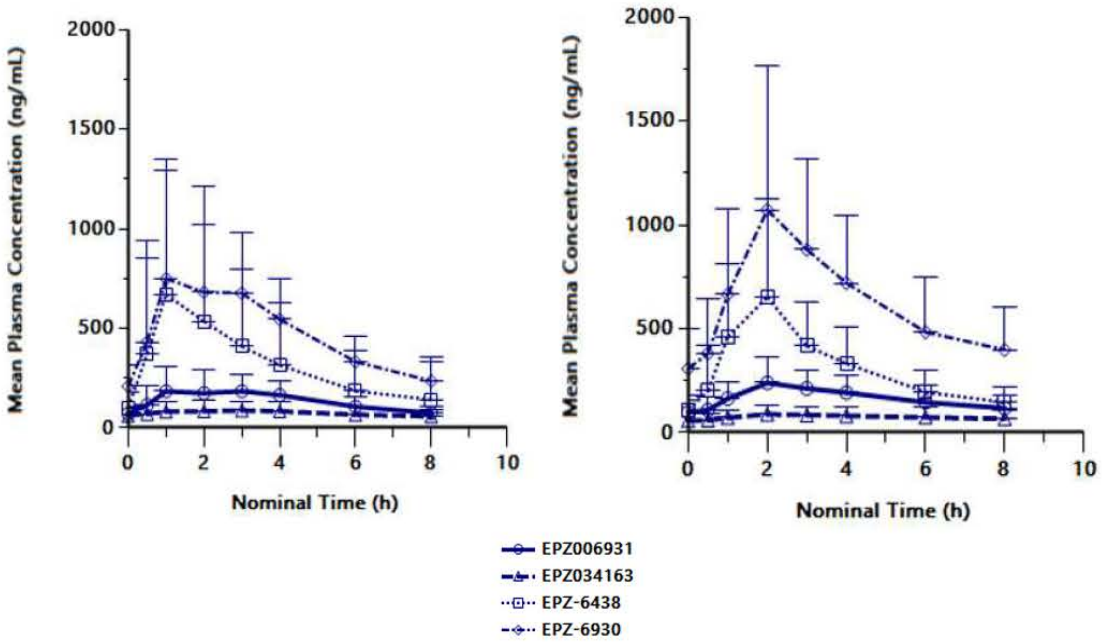


図 2.7.6.2-4 オメプラゾール 20 mg の 4 日間反復投与の前後において本薬 800 mg を投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（Day 16: N=12，Day 19: N=10）。
EPZ-6438 はタゼメトスタットを示す。
左図:　オメプラゾール 20 mg 反復投与前（Day 16）
右図:　オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後（Day 19）

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Figure 3 を引用）

表 2.7.6.2-7　オメプラゾール 20 mg の 4 日間反復投与の前後において本薬 800 mg を投与したときのタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

薬物動態パラメータ	オメプラゾール 20 mg 反復投与前 (Day 16, N=12)				オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後 (Day 19, N=10)			
測定対象	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163	タゼメトスタット	EPZ-6930	EPZ 006931	EPZ 034163
C_{max} (ng/mL)	797 ±622	886 ±511	219 ±106	93.4 ±51.4	737 ±426	1150 ±654	258 ±121	94.0 ±46.8
t_{max} (h)	1.27 (0.93, 4.08)	1.73 (0.93, 4.08)	2.49 (0.93, 4.08)	2.49 (1.07, 4.08)	1.98 (0.98, 3.67)	2.01 (0.98, 6.00)	2.01 (1.95, 6.00)	2.01 (1.95, 6.00)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	2450 ±2030	3640 ±1590	1020 ±426	551 ±333	2430 ±1080	4880 ±2310	1260 ±507	555 ±273
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	2910 ±1300[a]	5060 ±2450[a]	1300 ±640[d]	ND	2580 ±814[f]	993, 6300[g]	259[e]	ND
CL/F (L/h)	347 ±167[a]	ND	ND	ND	346 ±94.4[f]	ND	ND	ND
V_z/F (L)	1250 ±680[a]	ND	ND	ND	1260 ±418[f]	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	2.72 ±0.667[b]	2.67 ±0.361[c]	2.70 ±0.350[c]	4.85[e]	2.65 ±0.266[a]	2.69 ±0.723[d]	3.44 ±0.582[a]	ND
MPR	NA	1.94 ±0.669	0.611 ±0.227	0.346 ±0.248	NA	2.09 ±0.415	0.620 ±0.168	0.294 ±0.143

MPR = metabolite to parent ratio, NA = not applicable, ND = not determined.
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）を示す。
Day 16 においても本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾール 20 mg を投与している。
a:　n=6
b:　n=9
c:　n=8
d:　n=5
e:　n=1
f:　n=4
g:　n=2

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 3 を引用）

表 2.7.6.2-8　オメプラゾールによる胃内 pH 上昇がタゼメトスタット及び代謝物（EPZ-6930，EPZ006931 及び EPZ034163）の薬物動態に及ぼす影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 19/Day 16）
		オメプラゾール 20 mg 反復投与前（Day 16, N=12）	オメプラゾール 20 mg 4 日間反復投与後（Day 19, N=10）	
タゼメトスタット	C_{max} (ng/mL)	603.70	637.96	105.67 (70.49 - 158.41)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1946.56	2270.06	116.62 (80.47 - 169.00)
EPZ-6930	C_{max} (ng/mL)	785.94	969.00	123.29 (93.88 - 161.91)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	3340.46	4317.41	129.25 (98.43 - 169.71)
EPZ006931	C_{max} (ng/mL)	197.40	229.16	116.09 (92.34 - 145.95)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	933.85	1146.82	122.81 (96.68 - 155.98)
EPZ034163	C_{max} (ng/mL)	78.47	82.87	105.61 (89.87 - 124.11)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	454.23	500.05	110.09 (93.18 - 130.06)

Day 16 においても本薬投与の約 1 時間後にオメプラゾール 20 mg を投与している。

（添付資料 5.3.3.4.2-2 の Table 5 を引用）

2.7.6.2.4 安全性の結果

本治験では，パート A の 12/16 例（75.0%），パート B の 14/16 例（87.5%）に有害事象の発現が認められ，このうち，パート A の 9/16 例（56.3%），パート B の 10/16 例（62.5%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が認められた。

全体で 20%以上に認められた有害事象は，疲労 12/32 例（37.5%），悪心，下痢が各 8/32 例（25.0%）であった。

本治験ではパート A の 1 例，パート B の 3 例に本薬の投与中止後 30 日以内に死亡が報告された。パート A の 1 例は原疾患，パート B の 1 例は胃腸障害／腸穿孔，2 例は原疾患に伴う死亡であり，いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。また，パート A の 4/16 例（25.0%），パート B の 6/16 例（37.5%）に重篤な有害事象が認められた。このうち，パート A の 1 例（帯状疱疹），パート B の 1 例（貧血）は治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。また，Grade 3 又は 4 の有害事象はパート A の 7/16 例（43.8%），パート B の 8/16 例（50.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 の主な有害事象（全体で 5%以上）は，貧血 3/32 例（9.4%），下痢，腹痛，血小板数減少が各 2/32 例（6.3%）であった。臨床検査，バイタルサイン及び心電図において臨床的に重要な所見は認められなかった。

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］

……（添付資料 5.3.5.2.1，5.3.5.2.2，5.3.5.2.2–2［第 1 相パート］，5.3.5.2.3［第 2 相パート］）

本治験は進行固形がん又は再発／難治性のＢ細胞リンパ腫を対象とした第 1 相パート，再発／難治性の濾胞性リンパ腫（FL）又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象とした第 2 相パートで構成される（表 2.7.6.3-1「治験デザイン」参照）。

本項では，第 1 相パート及び第 2 相パートの計画及び結果を項目ごとに示した。

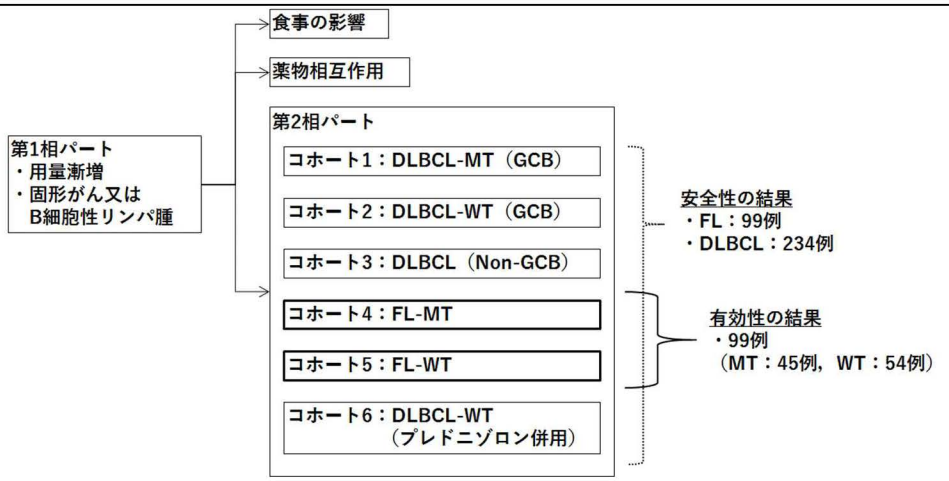
2.7.6.3.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.3-2（第 1 相パート），表 2.7.6.3-3（第 2 相パート）に示した。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（外国 101 試験）

項　　目	内　　容
試験実施計画書番号	E7438-G000-101
目的	＜第 1 相パート＞ 主目的： ・進行固形がん，再発／難治性の B 細胞リンパ腫患者を対象に，28 日間を 1 サイクルとして本薬を 1 日 2 回（BID）経口投与した際の最大耐量（MTD）及び第 2 相パートにおける推奨用量（RP2D）を決定する 副次目的： ・本薬のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食摂取による影響を評価する ・CYP3A4 基質であるミダゾラムの暴露に対する本薬の影響を評価する ・本薬の抗腫瘍効果を予備的に評価する ・本薬単剤投与及び本薬とプレドニゾロン併用投与時における安全性及び忍容性を評価する ・本薬単剤投与及び本薬とプレドニゾロン併用投与時における薬物動態プロファイルを評価する。 探索的な目的： ・薬物動態及び薬力学（PD）（皮膚生検による trimethylated histone H3 lysine 27［H3K27me3］レベル）の関係を評価する。 ＜第 2 相パート＞ 主目的： ・再発／難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象に本薬の有効性を，客観的奏効率（ORR）（完全奏効［CR］+部分奏効［PR］）を用いて評価する 副次目的： ・本薬の有効性を，奏効持続時間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）を用いて評価する。本薬の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	多施設，用量漸増（第 1 相パート），オープン試験 本治験は，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 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

項　　目	内　　容
	いて，用量漸増投与により RP2D 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（コホート 1，2，3 及び 6）及び FL（コホート 4 及び 5）における有効性及び安全性を検討した。 ＜第 1 相パート＞ 28 日間を 1 サイクルとして本薬を BID にて反復経口投与した際の RP2D を決定し，予備的に抗腫瘍効果を検討した。第 1 相パートは用量漸増，食事の影響，薬物相互作用の 3 コホートから構成される。 用量漸増コホートでは 100 mg BID から投与を開始し，200，400，800，1600 mg BID まで漸増投与（各用量群で 3～6 例）し，Cycle 1 の期間中に用量制限毒性（DLT）を評価し，MTD 及び RP2D を決定することとした。本コホートでは，DLT が 3 例中 0 例の場合は増量し，DLT が 1 例の場合は 3 例に追加投与し，DLT が 2～3 例の場合は終了する 3+3 デザイン（Storer, 1989）を採用した。本薬の投与前後 2 時間は絶食とした。 食事の影響コホートでは，13 例の被験者を摂食→空腹群，空腹→摂食群のいずれかに割り付けた（7 例及び 6 例）。空腹時の投与では Day –8 での 8 時間の絶食後に本薬 200 mg を単回経口投与し，摂食時の投与では Day –8 の朝食（高脂肪食の摂取）後 30 分以内に本薬 200 mg を単回経口投与した。7 日間の休薬後，空腹時及び摂食時で投与した被験者は，Day –1 にそれぞれ摂食時及び空腹時で投与を行った。Day 1 から本薬 400 mg BID の反復投与を開始した。 薬物相互作用コホートでは，13 例の被験者を対象とし，Day –1 及び Day 15 にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。Day 1 から本薬 800 mg BID の反復投与を開始した。Day 15 ではミダゾラムと本薬を同時に投与した。本薬の投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。 ＜第 2 相パート＞ 第 2 相パートでは 2 つの FL コホート（enhancer of zeste homolog 2［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）から構成される。本パートでは 2 つの Stage から構成され，Stage 1 ではコホート 1～5 にそれぞれ 10 例の被験者を組み入れ，24 週の時点で奏効例（CR 又は PR）が 1 例未満（FL 単剤）又は 0 例（DLBCL 単剤）の場合は無効中止とした。Stage 2 では DLBCL（コホート 1，2 及び 3）にそれぞれ 50 例，FL（コホート 4 及び 5）にそれぞれ 35 例を追加で組み入れ，DLBCL では 60 例中 14 例以下の奏効例，FL では 45 例中 13 例以下の奏効例の場合は無効とした。コホート 6（DLBCL-WT）はプレドニゾロンとの併用群であり，Stage 1 及び 2 でそれぞれ 35 例の被験者を組み入れることとした。第 1 相パートにおいて，RP2D が 800 mg BID と決定されたため（2.7.6.3.8.1 項），第 2 相パートでは 800 mg BID で投与した。

項　　目	内　　容
	 治験デザイン（外国 101 試験） 第 1 相パートにおいて本薬の 9 ヵ月以上の投与を受け，本薬の投与が継続可能な被験者，又は第 2 相パートにおいて本薬の 24 ヵ月以上の投与を受け，本薬の投与が継続可能な被験者は，担当医師及びメディカルモニターの判断により次試験（Rollover Study）へ移行することができることとした。
対象	＜第 1 相パート＞ 既存治療後に病勢進行した若しくは標準治療が利用できない進行又は転移性固形がん患者又は B 細胞リンパ腫患者 ＜第 2 相パート＞ 再発／難治性の DLBCL 患者又は FL 患者
主な選択基準	＜第 1 相パート＞ ・組織学的及び／又は病理組織学的に進行又は転移性固形がん患者又は B 細胞リンパ腫と診断され，既存治療後に病勢進行した若しくは標準治療が利用できない患者 ・Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）スコアが 0 又は 1 の患者 ・3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者 ・腎機能が十分保持されている患者（Cockcroft-Gault 式又は施設基準におけるクレアチニンクリアランスが 40 mL/分以上） ・骨髄機能が十分保持されている患者（好中球数≥0.75×10^9/L，血小板数≥75×10^9/L，ヘモグロビン≥9.0 g/dL） ・肝機能が十分に保持されている患者（総ビリルビン≤1.5×基準値上限［ULN］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］≤3×ULN［肝転移を有する患者は AST 及び ALT≤5×ULN］） ＜第 2 相パート＞ ・病理組織学的に FL（全ての Grade）又は DLBCL（縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫を含む）と診断された患者 ・2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の患者 ・ECOG-PS スコアが 0，1 又は 2 の患者 ・3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者

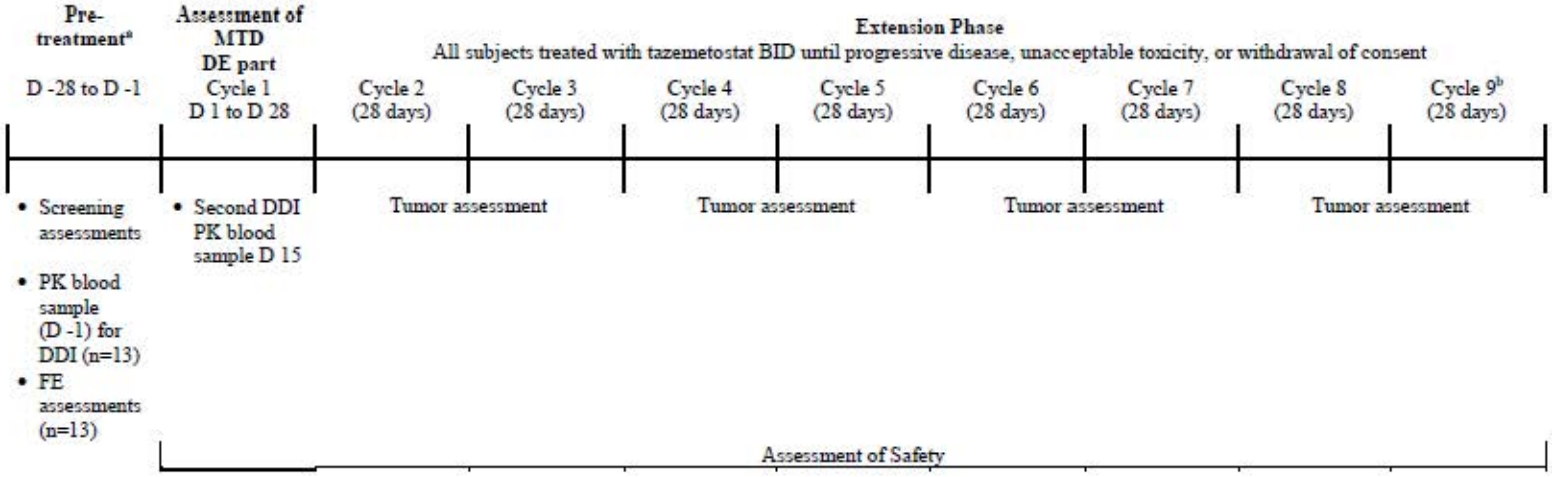
項　　目	内　　容
	・腎機能が十分保持されている患者（Cockcroft-Gault 式又は施設基準におけるクレアチニンクリアランスが 40 mL/分以上） ・骨髄機能が十分保持されている患者（好中球数≥0.75×10^9/L，血小板数≥75×10^9/L，ヘモグロビン≥9.0 g/dL） ・肝機能が十分に保持されている患者（総ビリルビン≤1.5×ULN，AST 及び ALT≤3×ULN［肝転移を有する患者は AST 及び ALT≤5×ULN］）
主な除外基準	＜第 1 相パート＞ ・EZH2 阻害薬による前治療歴を有する患者 ・髄膜転移又は脳転移の既往のある患者 ・強力な CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬を服用している患者 ・以下の心血管系障害を有する患者 1) ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でクラス III 以上のうっ血性心不全の既往 2) 本治験薬投与前 6 ヵ月以内のコントロール不良な動脈性高血圧，不安定狭心症，心筋梗塞又は脳卒中 3) 心室性不整脈 ・QTcF（Fridericia 法）>480 msec が認められる患者 ・全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者 ＜第 2 相パート＞ ・EZH2 阻害薬による前治療歴を有する患者 ・髄膜転移又は脳転移の既往のある患者 ・有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 以上の血小板減少症，好中球減少症又は貧血が認められる患者 ・骨髄異形成症候群を含む骨髄系腫瘍が認められる患者 ・T 細胞リンパ芽球性リンパ腫又は T 細胞急性リンパ性白血病の既往のある患者 ・強力な CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬を服用している患者 ・以下の心血管系障害を有する患者 1) NYHA の心機能分類でクラス III 以上のうっ血性心不全の既往 2) 本治験薬投与前 6 ヵ月以内のコントロール不良な高血圧，不安定狭心症，心筋梗塞又は脳卒中 3) 心室性不整脈 ・QTcF（Fridericia 法）>480 msec が認められる患者 ・全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者
投与量 投与方法 投与期間	第 1 相パートではタゼメトスタットとして 100 mg 及び 200 mg 懸濁剤又は 100 mg 及び 200 mg 錠剤，第 2 相パートでは 200 mg 錠剤を使用した。 ＜第 1 相パート＞ 用量漸増コホート： 100～1600 mg BID 経口投与 用量漸増コホートでは，本薬に関連した毒性が発現した場合，治験実施計画書の記載に従って，休薬及び減量した。減量は前回投与量からの漸減とした（600 mg BID に減量し，600 mg BID の場合は 400 mg BID に減量）。 食事の影響コホート： 200 mg 単回経口投与（Day –8 及び Day –1） 400 mg BID 経口投与（Day 1 から開始）

項　　目	内　　容
	薬物相互作用コホート： ミダゾラム 2 mg 単回経口投与（Day –1 及び Day 15） 800 mg BID 経口投与（Day 1 から開始） ＜第 2 相パート＞ 800 mg BID 経口投与
併　用　療　法	＜第 1 相パート，第 2 相パート＞ 治験薬投与の 14 日前及び治験期間中，以下の併用薬及び併用療法は禁止した。 ・抗悪性腫瘍療法 ・CYP3A を強力に阻害又は誘導する薬剤 ・他の治験薬
観察・検査項目及び実施スケジュール	＜第 1 相パート＞　表 2.7.6.3-2 参照 用量漸増（進行固形がん，B 細胞リンパ腫），食事の影響（進行固形がん，B 細胞リンパ腫），薬物相互作用（進行固形がん，B 細胞リンパ腫）の詳細なスケジュールは，添付資料 5.3.5.2.1 の 9.1 項（Table 1～Table 6）を参照 ＜第 2 相パート＞　表 2.7.6.3-3 参照
評価項目	＜第 1 相パート＞ 有効性 最良総合効果（BOR），ORR，病勢コントロール率（DCR），DOR，全生存期間（OS），PFS 安全性 DLT により定義された MTD（用量漸増コホート），有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，心エコー／multiple gated acquisition（MUGA） 薬物動態 タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の薬物動態パラメータ ＜第 2 相パート＞ 有効性 BOR，ORR，DCR，DOR，PFS，OS 安全性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図
解析方法	＜第 1 相パート，第 2 相パート＞ 有効性 BOR を要約した。ORR は BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，二項分布に基づく正確な両側 95%信頼区間を算出した。これらは intent-to-treat（ITT）解析象集団を対象に集計した。ORR は腫瘍別（第 1 相パート［進行固形がん及び B 細胞リンパ腫］，第 2 相パート［FL-MT 及び FL-WT］）に要約した。 安全性 全体及び疾患分類ごとに治験薬投与後に認められた有害事象の発現例数及び発現率を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，重症度別に集計した。 薬物動態 時期ごとに血漿中タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 濃度の要約統計量を算出した。
症例数の設定根拠	＜第 1 相パート＞ 用量漸増コホートでは 3+3 デザイン（Storer, 1989）（DLT が 3 例中 0 例の場合は増量，1 例の場合は 3 例に追加投与，2～3 例の場合は終了）に基づき，1 用量あ

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>たり症例数を 3～6 例に設定した。食事の影響コホートでは米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに基づき，症例数を最小 12 例とした。薬物相互作用コホートでは統計的な考慮はせずに症例数を設定した。

＜第 2 相パート＞
FL-MT 及び FL-WT（コホート 4 及び 5）では，modified Green-Dahlberg デザインを用いて必要症例数を設定した。帰無仮説を奏効率 20%以下，対立仮説を奏効率 40%以上とし，Stage 1 では 10 例中 1 例以下の奏効例で無効中止とした。Stage 2 では，Stage 1 と合計で 45 例のうち，13 例以下の奏効例であれば無効とした。同様に DLBCL（コホート 1，2，3 及び 6）についても必要症例数を設定した（下表参照）。
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">DLBCL
単剤</th><th colspan="2">FL
単剤</th><th>DLBCL
併用</th></tr>
<tr><th></th><th>CH 1</th><th>CH 2</th><th>CH 3</th><th>CH 4</th><th>CH 5</th><th>CH 6</th></tr>
<tr><td>帰無仮説：CR＋PR</td><td>≤15%</td><td>≤15%</td><td>≤15%</td><td>≤20%</td><td>≤20%</td><td>≤20%</td></tr>
<tr><td>対立仮説：CR＋PR</td><td>≥30%</td><td>≥30%</td><td>≥30%</td><td>≥40%</td><td>≥40%</td><td>≥35%</td></tr>
<tr><td colspan="7">Stage 1</td></tr>
<tr><td>Stage 1 の症例数</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>35</td></tr>
<tr><td>Stage 1 において無効中止と判断される奏効例</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>≤1</td><td>≤1</td><td>≤6</td></tr>
<tr><td colspan="7">Stage 2</td></tr>
<tr><td>Stage 1 と Stage 2 の合計の症例数</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>45</td><td>45</td><td>70</td></tr>
<tr><td>Stage 2 において無効と判断される奏効例</td><td>≤14</td><td>≤14</td><td>≤14</td><td>≤13</td><td>≤13</td><td>≤19</td></tr>
</table>
CH: コホート</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>＜第 1 相パート＞
計 64 例（用量漸増コホートに 38 例，食事の影響コホート及び薬物相互作用コホートに各 13 例を含む）
＜第 2 相パート＞
計 340 例（DLBCL のコホート 1，2 及び 3 で各 60 例，FL のコホート 4 及び 5 で各 45 例，DLBCL のコホート 6［プレドニゾロンとの併用群］で 70 例）</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>＜第 1 相パート＞
フランス，2 施設
＜第 2 相パート＞
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，38 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>＜第 1 相パート＞
2013 年 6 月～2016 年 9 月
＜第 2 相パート＞
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］）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 101 試験；第 1 相パート）



DE（用量漸増コホート）：本薬 100 mg BID から投与を開始し，200，400，800，1600 mg BID まで漸増投与（各用量群で 3～6 例）した。Cycle 1（Day 1～28）の間に DLT を評価し，MTD 及び RP2D を決定することとした。

FE（食事の影響コホート）：Pre-treatment（Day –28～–1）に実施し，13 例の被験者を摂食→空腹群，空腹→摂食群に分け，Day –8 及び Day –1 に本薬を投与した。

DDI（薬物相互作用コホート）：Pre-treatment の Day –1 に 13 例の被験者を対象にミダゾラムを単回投与後，Day 15 にミダゾラムを単回投与した。

Cycle 2 以降は Extension Phase に移行し，病勢の進行又は許容できない毒性発現まで，あるいは同意撤回まで治験薬の投与を継続することとした。

表 2.7.6.3-3　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 101 試験；第 2 相パート）

期間	スクリーニング	Cycle 1 及び Cycle 2		Cycle 3 以降		投与中止	フォローアップ期
Day	投与前 28 日～1 日以内	1（±3 日）	15（±3 日）	1（±3 日）	15（±3 日）		
同意取得	X						
選択除外基準確認	X						
既往歴	X						
前治療及び併用療法	治験期間中						
包括的な身体所見	X					X	
症状に基づく身体所見		X	X	X			
妊娠検査	X	X		X		X	
体重	X	X	X	X		X	
身長	X						
バイタルサイン	X	X	X	X		X	
ECOG-PS スコア	X	X		X		X	
12-誘導心電図	X	X		X		X	
血液学的検査	X	X	X	X	X	X	
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	
遺伝子 DNA 検査	X						
薬物動態用採血		X	X				
薬力学用採血		X	X				
核酸分析用採血		X		X		X	
腫瘍組織	X						
腫瘍生検		X					
薬力学用腫瘍生検						X	
腫瘍評価（CT［MRI］）及び B 症状	X	腫瘍評価は Cycle 2～6 は 8 週間ごと，Cycle 7 以降は 12 週ごとに実施				X	X
胸部超音波検査	X	治験薬を投与中，8 週ごとに実施					
脳検査（CT 又は MRI）	臨床的に必要な場合に実施						
骨髄生検（免疫組織検査）	X	スクリーニング時に骨髄障害が含まれる場合，臨床的に必要な場合は実施					
腫瘍評価（^{18}FDG-PET 検査）	X	最初の PR 又は CR の可能性がある場合，実施					

表 2.7.6.3-3　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 101 試験；第 2 相パート）

期間	スクリーニング	Cycle 1 及び Cycle 2		Cycle 3 以降		投与中止	フォローアップ期
Day	投与前 28 日～1 日以内	1（±3 日）	15（±3 日）	1（±3 日）	15（±3 日）		
有害事象	治験薬の投与期間中，投与中止期に調査						
治験薬（本薬）投与		BID で本薬を投与					
プレドニゾロン投与（コホート 6 のみ）		Day 1～5 及び Day 15～19 に投与					
生存調査／抗がん剤の後治療調査						X	X

CR = complete response; CT = computed tomography; DNA = deoxyribonucleic acid; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ^{18}FDG-PET = ^{18}fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; IHC = immunohistochemistry; MRI = magnetic resonance imaging; PR = partial response.

2.7.6.3.2 被験者の内訳

第 1 相パート

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.3-4 に示した。

第 1 相パートは 3 つのコホートからなり，用量漸増コホートに 38 例，食事の影響コホートに 13 例，薬物相互作用コホートに 13 例が登録された（2.7.6.3.3 項）。食事の影響コホートにおいて，1 例の被験者が Cycle 1 へ移行する前に中止したが，Day –8 及び Day –1 に本薬 200 mg が単回経口投与された。

表 2.7.6.3-4　被験者の内訳及び中止理由（登録例）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	未投与	100 mg BID	200 mg BID	400 mg BID	800 mg BID	1600 mg BID	合計
登録例	1	6	4	15	27	12	65
スクリーニング脱落	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (2)
投与例	0	6 (100)	4 (100)	15 (100)	27 (100)	12 (100)	64 (98)
投与期（Cycle 1）移行例	0	6 (100)	3 (75)	15 (100)	27 (100)	12 (100)	63 (97)
投与期（Cycle 1）完了例	0	6 (100)	3 (75)	13 (87)	24 (89)	11 (92)	57 (88)
病勢進行（確定診断）	0	0	0	1 (7)	2 (7)	0	3 (5)
未確定の病勢進行	0	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
有害事象	0	0	1 (25)	0	1 (4)	0	2 (3)
被験者の都合	0	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
拡張期移行例	0	6 (100)	3 (75)	12 (80)	24 (89)	9 (75)	54 (83)
拡張期中止例	0	6 (100)	2 (50)	12 (80)	18 (67)	9 (75)	47 (72)
病勢進行（確定診断）	0	5 (83)	2 (50)	10 (67)	15 (56)	7 (58)	39 (60)
未確定の病勢進行	0	0	0	2 (13)	1 (4)	1 (8)	4 (6)
有害事象	0	1 (17)	0	0	1 (4)	1 (8)	3 (5)
その他	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
Rollover Study 移行	0	0	1 (25)	0	6 (22)	0	7 (11)
最終確認							
生存	0	0	1 (25)	0	6 (22)	0	7 (11)
死亡	1 (100)	2 (33)	3 (75)	11 (73)	11 (41)	7 (58)	35 (54)
追跡不能	0	3 (50)	0	0	0	2 (17)	5 (8)
その他	0	1 (17)	0	4 (27)	10 (37)	3 (25)	18 (28)

BID = twice daily.

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 13 を引用）

第 2 相パート

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.3-5 に示した。

第 2 相パートでは，FL に 99 例，DLBCL に 234 例が登録され，全例に治験薬が投与された。このうち，FL の 86 例（86.9%），DLBCL の 232 例（99.1%）が中止した。主な中止理由は病勢進行（確定診断）（FL の 57 例［57.6%］，DLBCL の 154 例［65.8%］），次いで未確定の病勢進行（FL の 5 例［5.1%］，DLBCL の 38 例［16.2%］）であった。

表 2.7.6.3-5　被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
投与例	45 (100)	54 (100)	99 (100)	234 (100)	333 (100)
治験中止例	32 (71.1)	54 (100)	86 (86.9)	232 (99.1)	318 (95.5)
主な中止理由					
有害事象	3 (6.7)	5 (9.3)	8 (8.1)	20 (8.5)	28 (8.4)
病勢進行（確定診断）	23 (51.1)	34 (63.0)	57 (57.6)	154 (65.8)	211 (63.4)
未確定の病勢進行	0	5 (9.3)	5 (5.1)	38 (16.2)	43 (12.9)
被験者の都合	2 (4.4)	1 (1.9)	3 (3.0)	6 (2.6)	9 (2.7)
Rollover Study 移行	3 (6.7)	8 (14.8)	11 (11.1)	8 (3.4)	19 (5.7)
追跡不能	0	0	0	0	0
同意撤回	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
その他	1 (2.2)	0	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
最終確認					
生存及び継続例	34 (75.6)	19 (35.2)	53 (53.5)	39 (16.7)	92 (27.6)
投与中	13 (28.9)	0	13 (13.1)	2 (0.9)	15 (4.5)
投与中止，生存調査実施せず	5 (11.1)	0	5 (5.1)	2 (0.9)	7 (2.1)
生存調査中	16 (35.6)	19 (35.2)	35 (35.4)	35 (15.0)	70 (21.0)
死亡	8 (17.8)	21 (38.9)	29 (29.3)	176 (75.2)	205 (61.6)
追跡不能	0	1 (1.9)	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
同意撤回	0	3 (5.6)	3 (3.0)	3 (1.3)	6 (1.8)
Rollover Study 移行	3 (6.7)	8 (14.8)	11 (11.1)	8 (3.4)	19 (5.7)
不明	0	2 (3.7)	2 (2.0)	3 (1.3)	5 (1.5)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, WT = wild type.
数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 13 を引用）

2.7.6.3.3 解析対象集団

第 1 相パート

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-6 に，各コホートにおける用量を表 2.7.6.3-7 に示した。

第 1 相パートには，65 例の被験者が登録され，1 例（用量漸増コホート）は治験薬が未投与であったため，ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.3-6　解析対象集団の内訳（登録例）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	未投与	100 mg BID	200 mg BID	400 mg BID	800 mg BID	1600 mg BID	合計
登録例	1	6	4[a]	15	27	12	65
ITT 解析対象集団	0	6	4	15	27	12	64
安全性解析対象集団	0	6	4	15	27	12	64
DLT 解析対象集団	0	6	3	3	6	6	24
食事の影響（効果）解析対象集団	0	0	1	12	0	0	13
薬物相互作用解析対象集団	0	0	0	0	13	0	13

BID = twice daily, DLT = dose limiting toxicity, ITT = intent-to-treat.

a:　食事の影響コホートにおいて本薬 200 mg が Day –8 と Day –1 に単回投与された 1 例が含まれる。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14 を引用）

表 2.7.6.3-7　各コホート及び用量別の登録例の内訳（外国 101 試験；第 1 相パート）

コホート	本薬	被験者数
用量漸増	100 mg BID（懸濁剤）	3
	100 mg BID（錠剤）	3
	200 mg BID	3
	400 mg BID	3
	800 mg BID	6
	1600 mg BID	6
用量拡張	800 mg BID	8
	1600 mg BID	6
食事の影響	200 mg 単回投与／400 mg BID	13
薬物相互作用	800 mg BID	13
	合計	64

BID = twice daily.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 15 を引用）

第 2 相パート

全体で 333 例の被験者が登録され，全てのコホートにおいて本薬（800 mg BID）が投与された（表 2.7.6.3-5）。コホート 1，2 及び 3 では，再発／難治性の DLBCL を対象とし，コホート 4 及び 5 では，抗 CD20 抗体を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性 FL 患者を対象とした。DLBCL，FL ともにこれらの被験者は全て ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.3.4 被験者背景

第 1 相パート

ITT 解析対象集団（64 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.3-8 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.3-9 に示した。また，EZH2 遺伝子変異の有無を表 2.7.6.3-10 に示した。

年齢の中央値（最小値，最大値）は 56.5 歳（18，83），性別の割合は男性 59%（38/64 例），女性 41%（26/64 例）であった。White は 61%（39/64 例）であった。ECOG-PS スコアは，0 が 58%（37/64 例），1 が 42%（27/64 例）であった。

疾患分類は，進行固形がんが 67%（43/64 例），B 細胞リンパ腫が 33%（21/64 例）であった。

EZH2 遺伝子変異は，ありが 2%（1/64 例），なしが 22%（14/64 例），残りの被験者 77%（49/64 例）は不明であった。

表 2.7.6.3-8　被験者背景の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
年齢（歳）						
平均値（標準偏差）	51.5 (15.74)	57.0 (24.98)	53.7 (15.41)	55.7 (13.35)	51.6 (21.42)	54.2 (16.11)
中央値	55.0	61.0	56.0	55.0	59.5	56.5
最小値，最大値	28, 69	23, 83	18, 72	27, 78	19, 79	18, 83
性別						
男性	5 (83)	3 (75)	8 (53)	15 (56)	7 (58)	38 (59)
女性	1 (17)	1 (25)	7 (47)	12 (44)	5 (42)	26 (41)
人種						
White	2 (33)	2 (50)	11 (73)	18 (67)	6 (50)	39 (61)
Other	4 (67)	2 (50)	4 (27)	9 (33)	6 (50)	25 (39)
ECOG-PS スコア						
0	4 (67)	3 (75)	9 (60)	14 (52)	7 (58)	37 (58)
1	2 (33)	1 (25)	6 (40)	13 (48)	5 (42)	27 (42)

BID = twice daily, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ITT = intent-to-treat.
分類別集計の数値は例数，（　）内は ITT 解析対象集団に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 16 を引用）

表 2.7.6.3-9　疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
疾患分類						
進行固形がん	5 (83)	1 (25)	10 (67)	19 (70)	8 (67)	43 (67)
B 細胞リンパ腫	1 (17)	3 (75)	5 (33)	8 (30)	4 (33)	21 (33)
原疾患の部位						
脳，脳神経，脊髄	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
骨皮質	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
胆嚢及び肝外胆管	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
腎	0	0	1 (7)	0	2 (17)	3 (5)
大腸（虫垂除く）	1 (17)	0	3 (20)	0	2 (17)	6 (9)
肺及び気管支	1 (17)	0	1 (7)	1 (4)	1 (8)	4 (6)
リンパ節	1 (17)	0	3 (20)	7 (26)	3 (25)	14 (22)
縦隔	0	1 (25)	1 (7)	1 (4)	0	3 (5)
鼻咽頭	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
その他	0	0	2 (13)	9 (33)	1 (8)	12 (19)
卵巣	0	0	1 (7)	3 (11)	2 (17)	6 (9)
膵臓	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
前立腺	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
直腸	0	1 (25)	0	1 (4)	0	2 (3)

表 2.7.6.3-9　疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
後腹膜及び腹膜	0	1 (25)	0	1 (4)	1 (8)	3 (5)
皮膚	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
子宮	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
診断から同意取得までの期間（年）						
中央値	4.05	1.90	2.90	3.40	1.60	2.35
最小値，最大値	1.0, 9.5	0.8, 2.3	0.1, 17.9	0.4, 14.5	0.0, 22.0	0.0, 22.0

BID = twice daily, ITT = intent-to-treat.
分類別集計の数値は例数，（　）内は ITT 解析対象集団に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 17 を引用）

表 2.7.6.3-10　EZH2 遺伝子変異の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
EZH2 遺伝子変異						
あり	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
なし	1 (17)	2 (50)	3 (20)	4 (15)	4 (33)	14 (22)
不明	5 (83)	2 (50)	12 (80)	22 (81)	8 (67)	49 (77)

BID = twice daily, EZH2 = enhancer of zeste homolog 2, ITT = intent-to-treat.
数値は例数，（　）内は ITT 解析対象集団に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 16 を引用）

<u>第 2 相パート</u>

ITT 解析対象集団（333 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.3-11 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.3-12 に示した。

年齢の中央値（最小値，最大値）は 66.0 歳（21，87），性別の割合は男性 55.0%（183/333 例），女性 45.0%（150/333 例）であった。White は 43.5%（145/333 例）であった。ECOG-PS スコアは，0 が 42.0%（140/333 例），1 が 47.7%（159/333 例）であった（表 2.7.6.3-11）。

スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）で最も多かった病期は，IV 期 54.1%（180/333 例），次いで III 期 20.4%（68/333 例）であった。FL，DLBCL では IV 期でそれぞれ 58.6%（58/99 例），52.1%（122/234 例），III 期でそれぞれ 19.2%（19/99 例），20.9%（49/234 例）であった（表 2.7.6.3-12）。

表 2.7.6.3-11　被験者背景の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	61.8 (9.02)	61.1 (11.38)	61.4 (10.33)	63.9 (13.63)	63.1 (12.77)
中央値	62.0	60.5	62.0	68.0	66.0
最小値，最大値	38, 80	36, 87	36, 87	21, 87	21, 87
年齢区分					
65 歳以上	20 (44.4)	22 (40.7)	42 (42.4)	140 (59.8)	182 (54.7)
65 歳未満	25 (55.6)	32 (59.3)	57 (57.6)	94 (40.2)	151 (45.3)
性別					
男性	19 (42.2)	34 (63.0)	53 (53.5)	130 (55.6)	183 (55.0)
女性	26 (57.8)	20 (37.0)	46 (46.5)	104 (44.4)	150 (45.0)
人種					
White	31 (68.9)	15 (27.8)	46 (46.5)	99 (42.3)	145 (43.5)
Asian	0	1 (1.9)	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
Black or African American	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Other/Unknown[a]	14 (31.1)	38 (70.4)	52 (52.5)	130 (55.6)	182 (54.7)
ECOG-PS スコア					
0	21 (46.7)	26 (48.1)	47 (47.5)	93 (39.7)	140 (42.0)
1	24 (53.3)	23 (42.6)	47 (47.5)	112 (47.9)	159 (47.7)
2	0	4 (7.4)	4 (4.0)	26 (11.1)	30 (9.0)
3	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.6)
データなし	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, WT = wild type.

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

a: 各地域の個人情報保護法により人種に関する情報は得られなかった。

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14 を引用）

表 2.7.6.3-12　疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）					
I	2 (4.4)	3 (5.6)	5 (5.1)	15 (6.4)	20 (6.0)
II	5 (11.1)	6 (11.1)	11 (11.1)	24 (10.3)	35 (10.5)
III	10 (22.2)	9 (16.7)	19 (19.2)	49 (20.9)	68 (20.4)
IV	25 (55.6)	33 (61.1)	58 (58.6)	122 (52.1)	180 (54.1)
不明	2 (4.4)	1 (1.9)	3 (3.0)	17 (7.3)	20 (6.0)
データなし	1 (2.2)	2 (3.7)	3 (3.0)	7 (3.0)	10 (3.0)
前治療歴のレジメン数					
1	2 (4.4)	1 (1.9)	3 (3.0)	–	–
2	22 (48.9)	16 (29.6)	38 (38.4)	–	–
3	10 (22.2)	11 (20.4)	21 (21.2)	–	–
4	4 (8.9)	10 (18.5)	14 (14.1)	–	–
5 以上	7 (15.6)	16 (29.6)	23 (23.2)	–	–
前治療に対する抵抗性 [a]					
リツキシマブ	22 (48.9)	32 (59.3)	54 (54.5)	–	–
治験参加前最終治療	22 (48.9)	22 (40.7)	44 (44.4)	–	–
二剤 [b]	9 (20.0)	15 (27.8)	24 (24.2)	–	–
POD24[c]	19 (42.2)	32 (59.3)	51 (51.5)	–	–

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, POD24 = progression/relapse of disease within 24 months following start of first-line therapy , WT = wild type.

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

a: 奏効しなかった，又は治療終了から 6 ヵ月以内に増悪した

b: リツキシマブ（単剤又は併用）及びアルキル化剤を含む治療

c: 一次治療の開始（初回治療の開始）から 24 ヵ月以内に増悪した

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 15，Table 16 を引用）

2.7.6.3.5 治験薬の暴露状況

第 1 相パート

安全性解析対象集団（64 例）の本薬の投与状況を表 2.7.6.3-13 に示した。

投与期間の中央値（最小値，最大値）は 8.14 週（0.4，143.7），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 717.1 mg BID/日（58，1600）であった。相対用量強度（計画開始投与量に対する用量強度の割合）が 90%以上の被験者割合は 73%（47/64 例）であった。

表 2.7.6.3-13　本薬の投与状況（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
被験者あたりの投与回数						
Cycle 1	0	0	3 (20)	2 (7)	1 (8)	6 (9)
Cycle 2	2 (33)	1 (25)	6 (40)	10 (37)	4 (33)	23 (36)
Cycle 3	1 (17)	1 (25)	2 (13)	3 (11)	1 (8)	8 (13)
Cycle 4	2 (33)	0	1 (7)	1 (4)	2 (17)	6 (9)
Cycle 5	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
Cycle 6	1 (17)	0	1 (7)	1 (4)	0	3 (5)
Cycle 7	0	0	0	0	0	0
Cycle 8 以上	0	1 (25)	1 (7)	10 (37)	4 (33)	16 (25)
投与期間（週）						
平均値（標準偏差）	12.90 (6.549)	53.19 (78.420)	10.39 (8.379)	33.17 (40.216)	18.64 (16.847)	24.00 (32.961)
中央値	13.00	9.86	8.00	8.14	11.43	8.14
最小値，最大値	4.6, 23.0	6.0, 143.7	0.4, 31.9	2.0, 124.1	3.3, 60.1	0.4, 143.7
被験者あたりの総投与量（mg）						
平均値（標準偏差）	15533.3 (6616.85)	158333.3 (235851.68)	55013.3 (46784.82)	342214.8 (432990.94)	382066.7 (378337.56)	241555.6 (358106.88)
中央値	16950.0	27600.0	43600.0	91200.0	190000.0	86400.0
最小値，最大値	5000, 22400	16800, 430600	1600, 173200	21600, 1367200	72000, 1336000	1600, 1367200
用量強度（mg BID/日）						
平均値（標準偏差）	89.1 (17.58)	204.7 (8.09)	364.7 (58.77)	717.6 (132.16)	1432.3 (320.78)	685.4 (453.08)
中央値	99.2	200.0	392.9	771.4	1553.0	717.1
最小値，最大値	58, 100	200, 214	233, 400	284, 814	455, 1600	58, 1600
相対用量強度（%）						
平均値（標準偏差）	89.1 (17.58)	102.3 (4.05)	91.2 (14.69)	89.7 (16.52)	89.5 (20.05)	90.6 (16.36)
中央値	99.2	100.0	98.2	96.4	97.1	97.8
最小値，最大値	58, 100	100, 107	58, 100	36, 102	28, 100	28, 107
相対用量強度（%）の分布						
70%未満	1 (17)	0	3 (20)	3 (11)	1 (8)	8 (13)
70%以上 80%未満	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
80%以上 90%未満	0	0	0	4 (15)	2 (17)	6 (9)
90%以上	4 (67)	3 (75)	12 (80)	19 (70)	9 (75)	47 (73)

BID = twice daily.

（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 22 を引用）

第 2 相パート

安全性解析対象集団（333 例）の本薬の投与状況を表 2.7.6.3-14 に示した。

投与期間の中央値（最小値，最大値）は 14.4 週（<1，126），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 800.0 mg×2/日（297，964）であった。

FL（99 例）の投与期間の中央値（最小値，最大値）は 40.3 週（1，113），用量強度の中央値

（最小値，最大値）は 800.0 mg×2/日（379，805）であった。

DLBCL（234 例）の投与期間の中央値（最小値，最大値）は 9.1 週（<1，126），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 800.0 mg×2/日（297，964）であった。

表 2.7.6.3-14　本薬の投与状況（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
被験者あたりの投与回数					
Cycle 1	0	7 (13.0)	7 (7.1)	54 (23.1)	61 (18.3)
Cycle 2	0	7 (13.0)	7 (7.1)	52 (22.2)	59 (17.7)
Cycle 3	1 (2.2)	3 (5.6)	4 (4.0)	34 (14.5)	38 (11.4)
Cycle 4	1 (2.2)	2 (3.7)	3 (3.0)	18 (7.7)	21 (6.3)
Cycle 5	2 (4.4)	2 (3.7)	4 (4.0)	17 (7.3)	21 (6.3)
Cycle 6	5 (11.1)	1 (1.9)	6 (6.1)	11 (4.7)	17 (5.1)
Cycle 7	1 (2.2)	3 (5.6)	4 (4.0)	11 (4.7)	15 (4.5)
Cycle 8 以上	35 (77.8)	29 (53.7)	64 (64.6)	37 (15.8)	101 (30.3)
投与期間（週）					
平均値（標準偏差）	55.3 (29.41)	43.3 (37.57)	48.7 (34.46)	18.7 (25.36)	27.6 (31.47)
中央値	49.9	31.9	40.3	9.1	14.4
最小値，最大値	12, 113	1, 108	1, 113	<1, 126	<1, 126
被験者あたりの総投与量（mg）					
平均値（標準偏差）	599800.0 (316404.56)	458814.8 (405582.13)	522899.0 (372678.40)	196385.5 (267816.93)	293457.1 (337156.56)
中央値	558400.0	347800.0	452000.0	89600.0	137600.0
最小値，最大値	118400, 1260800	14400, 1211200	14400, 1260800	1600, 1412000	1600, 1412000
用量強度（mg×2/日）					
平均値（標準偏差）	776.6 (44.37)	752.6 (107.64)	763.5 (85.40)	759.7 (92.84)	760.8 (90.58)
中央値	800.0	800.0	800.0	800.0	800.0
最小値，最大値	637, 805	379, 801	379, 805	297, 964	297, 964

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, WT = wild type.
数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 23 を引用）

2.7.6.3.6 薬物動態の結果

第 1 相パートの薬物動態の結果を以下に示した。第 2 相パートの血漿中薬物濃度のデータは母集団薬物動態解析に用いた。

2.7.6.3.6.1 用量漸増コホートにおける薬物動態の結果

Cycle 1 において，本薬懸濁剤 100 mg 並びに錠剤 100，200，400，800 及び 1600 mg を，Day 1 を投与初日として 1 日 2 回反復投与したときの Day 1 及び Day 15 における 1 回目投与後 12 時間までのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-15～表 2.7.6.3-18 に，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$の用量比例性を検討した結果を図 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-19 に示した。本薬 100 mg を懸濁剤又は錠剤で投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6.3-20 に示した。

本薬錠剤 100，200，400，800 及び 1600 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，Day 1 及び Day 15 におけるタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$は，用量比を超える上昇を示した。本薬 100 mg を懸濁剤及び錠剤で投与したときのタゼメトスタットの薬物動態を比較した結果，錠剤では C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$が懸濁剤より低値を示したが，t_{max} に顕著な差は認められなかった。一方，代謝物 EPZ-6930 の薬物動態パラメータに錠剤と懸濁剤とで顕著な差は認められなかった。

タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$について，Day 1 に対する Day 15 の比である累積係数（R_{ac}）は，タゼメトスタットにおいて錠剤 200 mg BID の C_{max} に基づく R_{ac} が 1.05 であった他は 1 以下であり，累積はほとんど見られなかった。一方，EPZ-6930 においては錠剤 100 mg BID の C_{max} に基づく R_{ac} が 0.816 であった他は 1 以上であり，代謝物が軽度に累積する傾向を示した。タゼメトスタットによる代謝酵素の誘導により，タゼメトスタットに対する代謝能が亢進した可能性が考えられた。また，タゼメトスタットの Day 1 及び Day 15 の投与後 12 時間までの尿中濃度を評価した結果，各用量における平均値として投与量の約 1～3.4%，個別値としては最大で約 6%が尿中で検出されたのみであり，未変化体の消失における腎臓の寄与は小さいと考えられた。

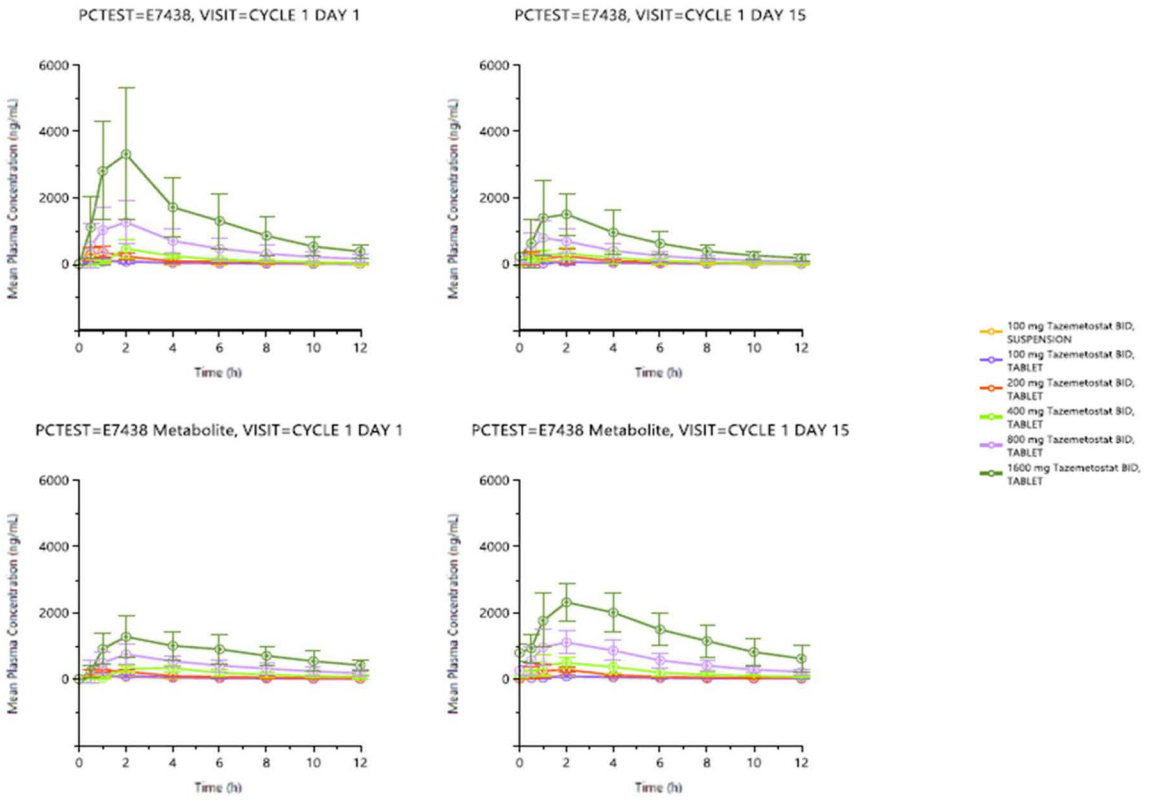


図 2.7.6.3-1 本薬 100～1600 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 における 1 回目投与後 12 時間までのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，線形表示）（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

BID = twice daily.

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（懸濁剤 100 mg 及び錠剤 100～400 mg で N=3，錠剤 800 mg で N=14，錠剤 1600 mg で N=12）。

E7438 はタゼメトスタット，E7438 Metabolite は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14 を引用）

表 2.7.6.3-15　本薬 100～1600 mg を Cycle1 Day 1 に単回経口投与した後，
12 時間までの血漿中濃度推移に基づくタゼメトスタットの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=14)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	169±136	102±80	363±155	476±258	1540±499	3650±1870
t_{max} (h)	0.5 (0.417, 1)	1.08 (1, 2)	1 (0.5, 1)	2 (2, 4)	2 (0.5, 4)	2 (1, 2.08)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	463±454	327±252	1260±635	1700±502	6300±2860	16400±7720
$AUC_{(0-12h)}$ (ng•h/mL)	468±451	326±251	1260±634	1730±561	6320±2840	16300±7710
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	111[a]	179, 644[b]	-[c]	1320[a]	6590±2190[d]	17100±8680[e]
$t_{½}$ (h)	4.06[a]	2.46, 2.79[b]	-[c]	2.64[a]	3.06±0.307[d]	3.53±0.404[e]
CL/F (L/h)	903[a]	155, 559[b]	-[c]	303[a]	130±33[d]	172±226[e]
V_z/F (L)	5280[a]	550, 2250[b]	-[c]	1150[a]	567±119[d]	821±958[e]

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=1
b:　n=2
c:　n=0
d:　n=5
e:　n=8

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 を引用）

表 2.7.6.3-16　本薬 100～1600 mg を 14 日間 1 日 2 回反復経口投与した後，Cycle 1 Day 15 に 1 回投与した後 12 時間までの血漿中濃度推移に基づくタゼメトスタットの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=13)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	156±174	62.2±60.8	355±130	416±99.9	933±440	1980±813
t_{max} (h)	0.95 (0.5, 2)	2 (0.95, 2)	1 (0.5, 2.08)	1.08 (1, 2)	1.1 (1, 4)	2 (1, 4)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	416±381	252±184	948±395	1460±811	3650±1640	8170±3120
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	435±414	252±184	974±421	1480±798	3670±1620	8190±3090
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	-[a]	501[b]	-[a]	1180[b]	3410±1640[c]	8620±4150[d]
$t_{½}$ (h)	-[a]	2.96[b]	-[a]	3.02[b]	3.12±0.413[c]	3.43±0.621[d]
CL_{ss}/F (L/h)	-[a]	217[b]	-[a]	362[b]	293±115[c]	241±97.9[d]
V_{ss}/F (L)	-[a]	928[b]	-[a]	1570[b]	1310±536[c]	1240±624[d]
R_{ac} (C_{max})	0.791 ±0.297	0.553 ±0.152	1.05 ±0.479	0.995 ±0.387	0.748 ±0.765	0.707 ±0.448
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$)	0.969 ±0.105	0.786 ±0.139	0.794 ±0.0575	0.818 ±0.172	0.721 ±0.707	0.781 ±0.944

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
R_{ac} は以下の計算式で算出した:
R_{ac} (C_{max}) = (Cycle 1 Day 15 における C_{max}) / (Cycle 1 Day 1 における C_{max}),
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$) = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0\text{-}t)}$) / (Cycle 1 Day 1 における $AUC_{(0\text{-}t)}$)
a:　n=0
b:　n=1
c:　n=3
d:　n=6

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 及び 5.3.5.2.2-2 の Table 5 を引用）

表 2.7.6.3-17　本薬 100～1600 mg を Cycle1 Day 1 に単回経口投与した後，12 時間までの血漿中濃度推移に基づく代謝物 EPZ-6930 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=14)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	93.9±1.46	102±37.5	267±47.8	384±80.9	837±207	1320±597
t_{max} (h)	0.5 (0.417, 1)	2 (1, 2)	1 (1, 1.25)	2 (2, 4)	2 (0.5, 6)	2 (1, 8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	320±30.6	436±190	1080±227	1990±638	4680±1220	9350±3930
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	325±24.4	436±189	1080±226	2030±637	4710±1210	9320±3920
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	414[a]	462, 696[b]	1200[a]	-[c]	4010±960[d]	4570[a]
$t_{½}$ (h)	4.39[a]	2.53, 3.4[b]	3.21[a]	-[c]	3.65±0.364[d]	3.21[a]

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=1
b:　n=2
c:　n=0
d:　n=4

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 を引用）

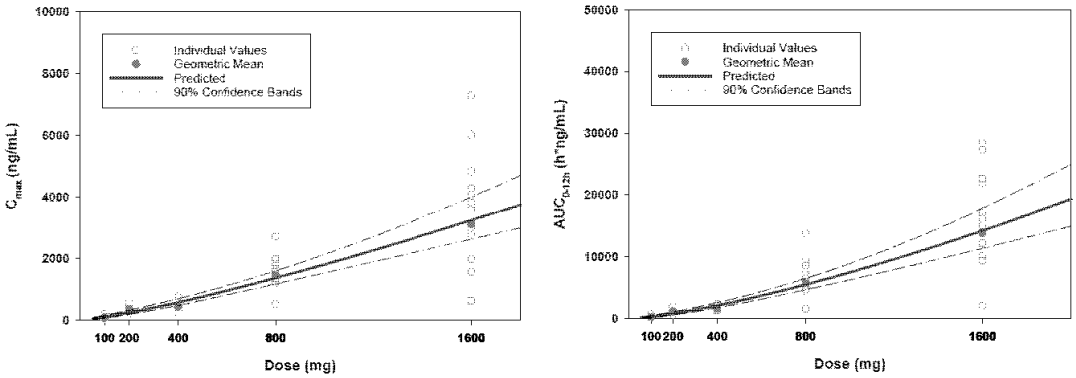
表 2.7.6.3-18　本薬 100～1600 mg を 14 日間 1 日 2 回反復経口投与した後，Cycle 1 Day 15 に 1 回投与した後 12 時間までの血漿中濃度推移に基づく代謝物 EPZ-6930 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	投与群					
	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 200 mg BID (N=3)	錠剤 400 mg BID (N=3)	錠剤 800 mg BID (N=13)	錠剤 1600 mg BID (N=12)
C_{max} (ng/mL)	123±18.8	81.4±38.1	358±69.8	574±211	1270±358	2670±278
t_{max} (h)	0.95 (0.5, 2)	2 (0.95, 2)	2 (1, 2.08)	2 (1.08, 4)	2 (1, 4.05)	2 (1, 8.12)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	445±16.7	445±163	1200±248	2680±712	7020±2000	16800±3280
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	455±31	445±163	1230±225	2730±632	7080±1940	16900±3160
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	-[a]	427[b]	-[a]	-[a]	-[a]	14500, 18800[c]
$t_{½}$ (h)	-[a]	2.33[b]	-[a]	-[a]	-[a]	2.77, 3.51[c]
R_{ac} (C_{max})	1.31±0.215	0.816±0.241	1.37±0.398	1.46±0.308	1.61±0.709	2.33±0.77
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$)	1.4±0.067	1.06±0.165	1.18±0.347	1.4±0.344	1.6±0.695	2.15±1

BID = twice daily.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
R_{ac} は以下の計算式で算出した:
R_{ac} (C_{max}) = (Cycle 1 Day 15 における C_{max}) / (Cycle 1 Day 1 における C_{max}),
R_{ac} ($AUC_{(0\text{-}t)}$) = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0\text{-}t)}$) / (Cycle 1 Day 1 における $AUC_{(0\text{-}t)}$)
a:　n=0
b:　n=1
c:　n=2

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 7 及び 5.3.5.2.2-2 の Table 5 を引用）

（Cycle 1 Day 1）



（Cycle 1 Day 15）

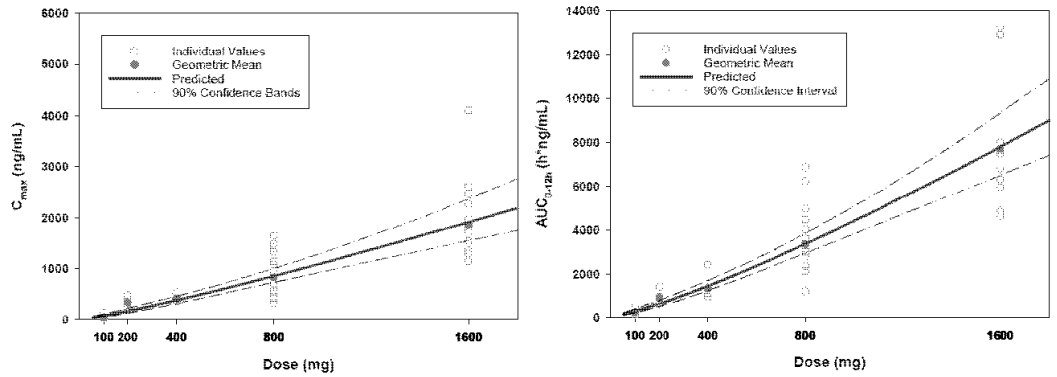


図 2.7.6.3-2 本薬錠剤 100～1600 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 における本薬用量とタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$の関係（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

各用量における C_{max} 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}$を以下の式に線形回帰して，y 切片及び傾きを算出した:

$\ln(C_{max}$ 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(\text{Dose})$

β_0:　y 切片

β_1:　傾き

Dose:　用量

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 20～23 を引用）

表 2.7.6.3-19　本薬錠剤 100～1600 mg を 14 日間 1 日 2 回反復経口投与したときのタゼメトスタットの薬物動態パラメータの用量比例性の検討
（薬物動態解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

Day	薬物動態パラメータ	y 切片	傾き	傾きの 90%信頼区間
1	C_{max} (ng/mL)	-1.118	1.247	1.067 – 1.427
	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	-0.524	1.368	1.177 – 1.558
15	C_{max} (ng/mL)	-1.029	1.164	0.983 – 1.344
	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	0.010	1.213	1.061 – 1.365

各用量における C_{max} 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}$ を以下の式に線形回帰して，y 切片及び傾きを算出した:

$\ln(C_{max}$ 又は $AUC_{(0\text{-}12h)}) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(\text{Dose})$

β_0:　y 切片

β_1:　傾き

Dose:　用量

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 10～Table 13 を引用）

表 2.7.6.3-20　本薬 100 mg を懸濁剤又は錠剤で投与したときのタゼメトスタット及び EPZ-6930 薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）
（外国 101 試験；第 1 相パート）

測定対象	Day	薬物動態パラメータ	懸濁剤 100 mg BID (N=3)	錠剤 100 mg BID (N=3)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) (錠剤/懸濁剤)
タゼメトスタット	1	C_{max} (ng/mL)	132 (109)	84.2 (82.9)	0.64 (0.16 – 2.61)
		t_{max} (h)	0.5 (0.417, 1)	1.08 (1, 2)	NA
		$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	318 (162)	272 (81.1)	0.85 (0.16 – 4.45)
	15	C_{max} (ng/mL)	99.8 (164)	45.2 (123)	0.45 (0.07 – 2.84)
		t_{max} (h)	0.95 (0.5, 2)	2 (0.95, 2)	NA
		$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	307 (143)	212 (81.2)	0.69 (0.14 – 3.30)
EPZ-6930	1	C_{max} (ng/mL)	93.9 (1.55)	96.5 (44.9)	1.03 (0.61 – 1.74)
		t_{max} (h)	0.5 (0.417, 1)	2 (1, 2)	NA
		$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	324 (7.43)	406 (49.9)	1.25 (0.70 – 2.25)
	15	C_{max} (ng/mL)	122 (14.8)	76.1 (46.1)	0.62 (0.35 – 1.10)
		t_{max} (h)	0.95 (0.5, 2)	2 (0.95, 2)	NA
		$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	454 (6.78)	426 (37.4)	0.94 (0.60 – 1.48)

BID = twice daily, NA = not applicable.

t_{max} は中央値（最小値，最大値），C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12h)}$ は幾何平均値（幾何変動係数[%]）を示す。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 9 を引用）

2.7.6.3.6.2 食事の影響

本薬 200 mg を錠剤で経口投与したときの薬物動態に対する，高脂肪食摂取の影響を検討した。絶食下又は食後に本薬 200 mg を単回経口投与したときのタゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-21 に示した。また，薬物動態パラメータに対する食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.3-22 に示した。

食後投与の絶食下投与に対するタゼメトスタットの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$ の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその 90%信頼区間は，0.616［0.408，0.929］及び 0.691［0.442，1.08］であり，絶食下と比較して食後投与では，C_{max} は 38%低下，$AUC_{(0\text{-}t)}$ は 31%減少し，t_{max} は 3 時間遅延した。ま

た，EPZ-6930 の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値の比（食後/絶食下）とその 90%信頼区間は，0.873［0.626，1.22］及び 0.885［0.607，1.29］であり，絶食下と比較して食後投与では，C_{max} は 13%低下，$AUC_{(0-t)}$は 12%減少し，t_{max} は 2 時間遅延した。

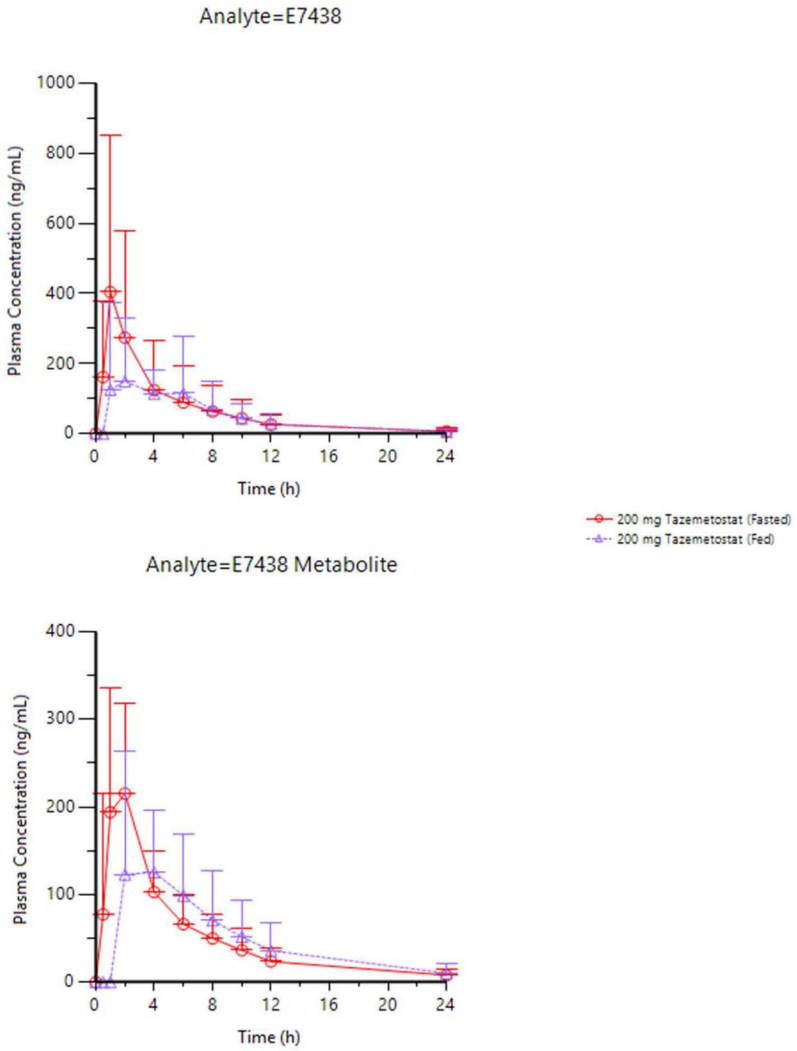


図 2.7.6.3-3 本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの タゼメトスタット及び代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差，線形表示）（食事効果解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=12）。
E7438 はタゼメトスタット，E7438 Metabolite は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Figure 1 を引用）

表 2.7.6.3-21　本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの
タゼメトスタット及び EPZ-6930 の薬物動態パラメータ
（食事効果解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	測定対象			
	タゼメトスタット		EPZ-6930	
	絶食下 (N=12)	食後 (N=12)	絶食下 (N=12)	食後 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	448±436	291±244	240±125	217±114
t_{max} (h)	1.03 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.00)	2.01 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.22)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1750±1840[a]	1170±952[a]	1260±572[a]	1210±651[a]
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	2460±2200[b]	1350±968[c]	1280±648[c]	1140±539[c]
$t_{½}$ (h)	4.41±1.02[b]	4.62±1.16[c]	5.91±0.981[c]	5.46±1.48[c]
CL/F (L/h)	187±190[b]	260±205[c]	198±102[c]	289±340[c]
V_z/F (L)	1020±826[b]	1530±976[c]	1630±726[c]	1750±921[c]

表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=10
b:　n=6
c:　n=9

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Table 2 を引用）

表 2.7.6.3-22　本薬 200 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの
タゼメトスタット及び EPZ-6930 の薬物動態パラメータの比較
（食事効果解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

測定対象	薬物動態パラメータ	絶食下 200 mg (N=12)	食後 200 mg (N=12)	幾何平均値の比 (90%信頼区間) (食後/絶食下)
タゼメトスタット	t_{max} (h)	1.03 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.00)	NA
	C_{max} (ng/mL)	276 (151)	170 (232)	0.616 (0.408 – 0.929)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	993 (184)[a]	686 (249)[a]	0.691 (0.442 – 1.08)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	1650 (140)[b]	1030 (98.3)[c]	0.626 (0.423 – 0.928)
EPZ-6930	t_{max} (h)	2.01 (0.583, 6.03)	4.00 (1.02, 6.22)	NA
	C_{max} (ng/mL)	209 (63.2)	182 (78.6)	0.873 (0.626 – 1.22)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1130 (53.6)[a]	1000 (88.3)[a]	0.885 (0.607 – 1.29)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	1140 (56.2)[c]	959 (83.8)[c]	0.861 (0.555 – 1.33)

NA = not applicable.
t_{max} は中央値（最小値，最大値），C_{max} 及び AUC は幾何平均値（幾何変動係数[%]）を示す。
a:　n=10
b:　n=6
c:　n=9

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Table 3 を引用）

2.7.6.3.6.3 本薬がミダゾラムの薬物動態及び 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度に及ぼす影響

本薬の併用投与による CYP3A 基質薬ミダゾラムの薬物動態への影響を検討した。また，CYP3A はコレステロールから 4β-ヒドロキシコレステロールへの代謝にも関与することが知られているため，本薬の投与が 4β-ヒドロキシコレステロール血漿中濃度に及ぼす影響についても評価を行った。Day 1～15 において本薬 800 mg を 1 日 2 回投与し，Day –1 及び Day 15 においてミダゾラムをそれぞれ単回投与して，ミダゾラム単剤投与時（Day –1）と本薬併用投与時（Day 15）

のミダゾラム及びその代謝物濃度を比較することにより，タゼメトスタットによる CYP3A 代謝活性への影響を検討した。ミダゾラム単剤投与時及び本薬併用投与時におけるミダゾラム及びその代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-4 に示した。ミダゾラム単剤投与時及び本薬併用投与時におけるタゼメトスタット及びその代謝物 EPZ-6930，ミダゾラム及びその代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-23 に示した。また，ミダゾラム及びその代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態パラメータに対する本薬併用の影響を検討した結果を表 2.7.6.3-24 に示した。

本薬を併用投与した際のミダゾラムの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$はミダゾラム単剤投与時に比べてそれぞれ 20%，38%及び 14%低下したことから，タゼメトスタットは CYP3A による代謝活性に対して弱い誘導作用を示すことが示唆された。1-OH-ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ 5%及び 18%低下，4-OH-ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は 19%及び 17%，4β-ヒドロキシコレステロールの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は 72%及び 75%上昇した。

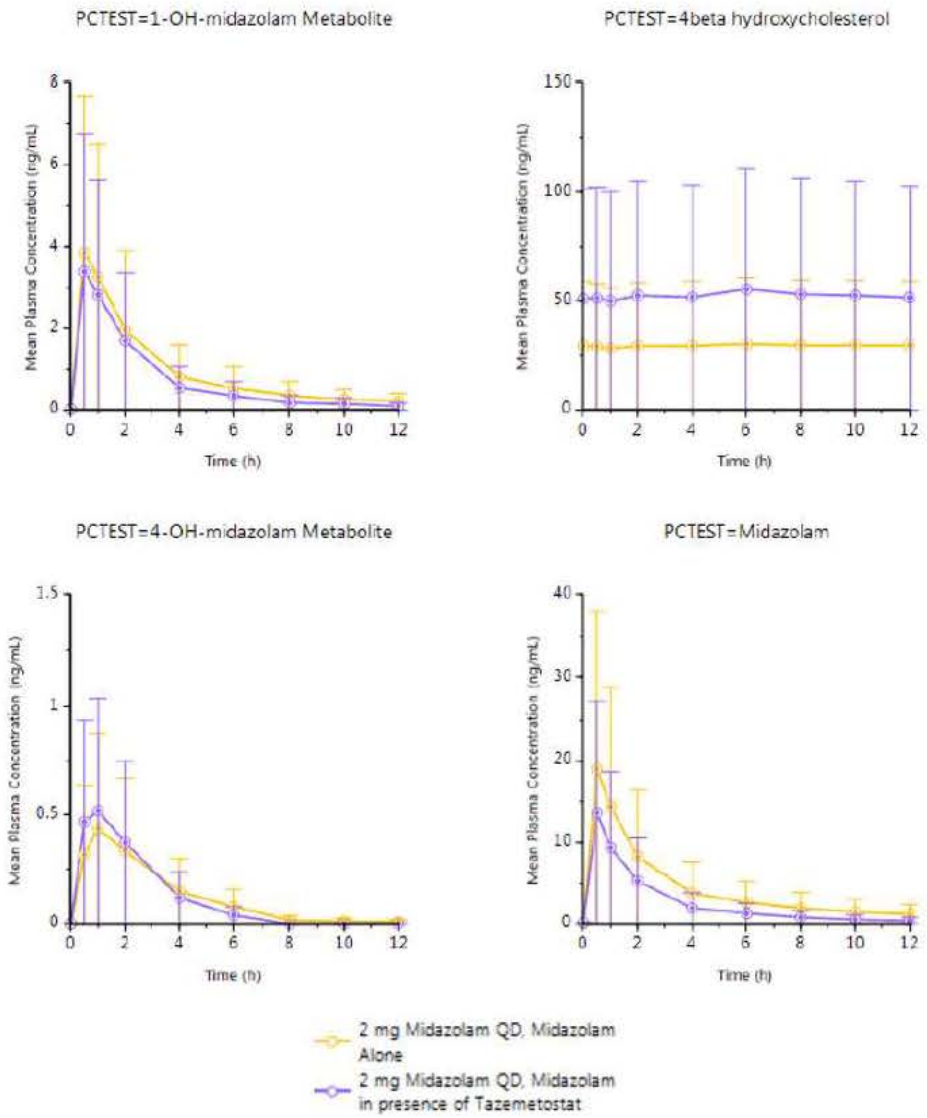


図 2.7.6.3-4 ミダゾラム 2 mg を単剤投与したとき及び本薬 800 mg を併用投与したときのミダゾラム及び代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，線形表示）
（薬物相互作用解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

QD = once daily.
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す（N=13）。
左上図：1-OH-ミダゾラム，右上図：4β-ヒドロキシコレステロール
左下図：4-OH-ミダゾラム，右下図：ミダゾラム

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 44 を引用）

表 2.7.6.3-23　ミダゾラム 2 mg を単剤投与したとき（Day -1）及び本薬 800 mg を併用投与したとき（Day 15）のタゼメトスタット及び EPZ-6930，ミダゾラム及び代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態パラメータ（薬物相互作用解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	Day	測定対象物質					
		タゼメトスタット (N=13)	EPZ-6930 (N=13)	ミダゾラム (N=13)	1-OH-ミダゾラム (N=13)	4-OH-ミダゾラム (N=13)	4β-ヒドロキシコレステロール (N=13)
C_{max} (ng/mL)	-1	NA	NA	20±13.4	4.45±2.83	0.498±0.192	32.6±14.3
	15	1290±808	1620±338	14.1±8.46[a]	3.76±2.04[a]	0.584±0.241[a]	56.7±24.9[a]
t_{max} (h)	-1	NA	NA	0.517 (0.467, 2.08)	1 (0.467, 2.08)	1.08 (0.467, 2.08)	8.08 (0.5, 24.3)
	15	1.58 (0.517, 4)	2 (0.983, 6)	0.55 (0.5, 1)[a]	0.6 (0.5, 2)[a]	1 (0.5, 2)[a]	7.98 (1, 24)[a]
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	-1	NA	NA	60.1±48.2	11.5±6.98	1.35±0.917	712±326
	15	4740±2780	8920±2880	33.2±16.7[a]	8.95±4.67[a]	1.4±0.614[a]	1260±564[a]
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	-1	NA	NA	53.6±27.2[b]	10.5±6.83[c]	3.09±1.29[d]	-[e]
	15	6170±3810[c]	9590±2920[f]	45.7±19.5[g]	6.35±1.29[d]	2.56, 2.96[h]	-[e]
$t_{½}$ (h)	-1	NA	NA	5.38±1.18[b]	2.94±0.732[c]	2.87±1.58[d]	-[e]
	15	3.13±0.266[c]	3.3±0.362[f]	4.98±1.99[g]	1.76±0.73[d]	1.16, 1.7[h]	-[e]

NA = not applicable.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=11
b:　n=8
c:　n=6
d:　n=3
e:　n=0
f:　n=4
g:　n=5
h:　n=2

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 16 を引用）

表 2.7.6.3-24　ミダゾラム及び代謝物（1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラム），4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態に本薬の併用が及ぼす影響の検討結果（薬物相互作用解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

測定対象	薬物動態パラメータ	ミダゾラム 2 mg 単剤投与（Day –1）（N=13）	ミダゾラム 2 mg 及び本薬 800 mg 併用投与（Day 15）（N=11）	幾何平均値の比（90%信頼区間）（Day 15/Day –1）
ミダゾラム	t_{max} (h)	0.5 (0.467, 2.08)	0.55 (0.5, 1)	NA
	C_{max} (ng/mL)	15.5 (94.1)	12.4 (55.6)	0.80 (0.57 – 1.11)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	46.7 (84.7)	29.6 (54.4)	0.62 (0.48 – 0.81)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	46.8 (64.5)[a]	41.1 (62.5)[b]	0.86 (0.47 – 1.57)
1-OH-ミダゾラム	t_{max} (h)	1 (0.467, 2.08)	0.6 (0.5, 2)	NA
	C_{max} (ng/mL)	3.53 (87.6)	3.29 (59.9)	0.95 (0.68 – 1.32)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	9.6 (74)	7.98 (52.7)	0.82 (0.61 – 1.10)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	8.7 (79.9)[c]	6.25 (21.8)[d]	NA
4-OH-ミダゾラム	t_{max} (h)	1.08 (0.467, 2.08)	1 (0.5, 2)	NA
	C_{max} (ng/mL)	0.463 (42.2)	0.546 (38.4)	1.19 (0.99 – 1.43)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1.09 (78.1)	1.29 (43.4)	1.17 (0.85 – 1.62)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	2.92 (41.9)[d]	NA	NA
4β-ヒドロキシコレステロール	t_{max} (h)	8.08 (0.5, 24.3)	7.98 (1, 24)	NA
	C_{max} (ng/mL)	29.3 (53.8)	52.1 (44.8)	1.72 (1.46 – 2.03)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	637 (55.4)	1160 (44.8)	1.75 (1.50 – 2.05)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	NA	NA	NA

NA = not applicable.

t_{max} は中央値（最小値，最大値），C_{max} 及び AUC は幾何平均値（幾何変動係数[%]）を示す。

a:　n=8

b:　n=5

c:　n=6

d:　n=3

（添付資料 5.3.5.2.2-2 の Table 6 を引用）

2.7.6.3.6.4 用量–薬力学解析

本薬の標的とする薬力学的作用を確認するため，本薬投与前及び 100，200，400，800 及び 1600 mg BID 投与中の Cycle 2 Day 1 に採取した皮膚組織において免疫組織化学的検査を行い，ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（H3K27）のトリメチル化（トリメチル化 H3K27［H3K27me3］）レベルを測定した。

皮膚の有棘細胞層における H3K27me3 のベースラインからの低下率を本薬の薬力学の指標として，本薬の用量と薬力学の関係を検討した結果を図 2.7.6.3-5 に示す。

本薬の用量が 100 mg BID から 800 mg BID の範囲のとき，用量に応じて H3K27me3 レベルのベースラインからの低下率が大きくなったが，その低下の程度は 800 mg BID においてプラトーに達しており，用量を 1600 mg BID に増量しても H3K27me3 の更なる低下はわずかであると考えられた。この結果より，用量と薬力学的関係の観点からは，本薬の RP2D は 800 mg BID であると考えられた。

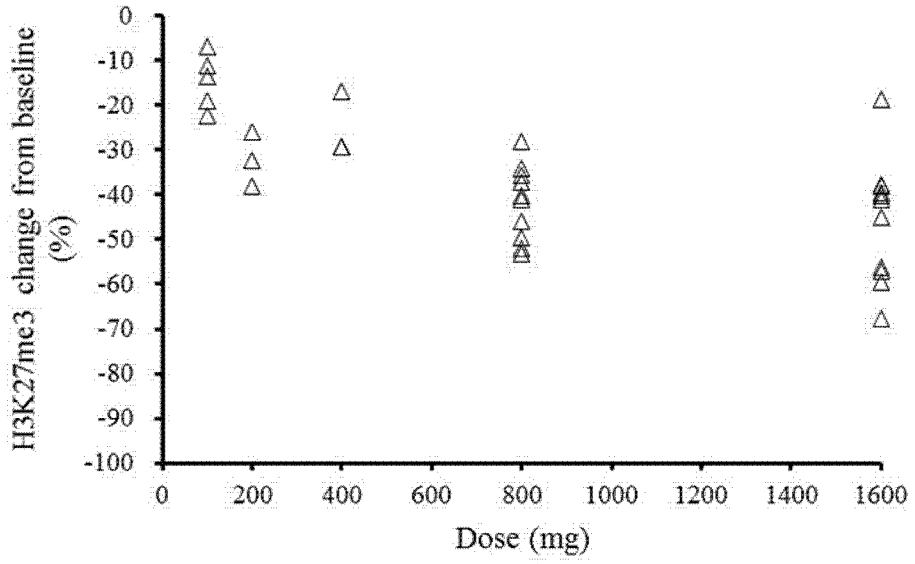


図 2.7.6.3-5 本薬の用量と H3K27me3 のベースラインからの低下率の関係
（外国 101 試験；第 1 相パート）

H3K27me3:　トリメチル化 H3K27

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.9.1 を引用）

2.7.6.3.6.5 薬物濃度–QTc 解析

第 1 相パートの 100，200，400，800 及び 1600 mg BID の 5 用量における，36 例の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 における心電図の補正 QT 間隔（QTc）及び薬物濃度データを用いてタゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 による心室再分極の遅れを引き起こす可能性について評価した。薬物濃度と QTc の関係の解析では，心拍数を用いて線形回帰により被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）のベースラインからの変化（ΔQTcI）を主要な評価項目とした。タゼメトスタット及び EPZ-6930 に対してはそれぞれ別に評価した。血漿中濃度と ΔQTcI の関係について，薬

剤効果と非薬剤効果（投与日及び採血時間など）の項及び残差を含む線形及び非線形混合効果モデルにより検討した。血漿中タゼメトスタット濃度と ΔQTcI の関係は，切片の推定平均値が 0 に固定で，切片のみに変量効果が入った線形モデルで記述され，統計的に有意な傾き 0.00127 msec/(ng/mL)（*P*=0.0208）が認められた。同モデルで予測された血漿中タゼメトスタット濃度と ΔQTcI の関係を図 2.7.6.3-6 に示す。本薬 800 mg（RP2D）又は 1600 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値における ΔQTcI の平均値（90%信頼区間）の予測値は，それぞれ 1.86（0.544，3.18） msec 及び 3.79（1.11，6.47） msec であった。本薬 1600 mg 単回投与後の C_{max} の幾何平均値の 3 倍の濃度においても，ΔQTcI の予測値の 90%信頼区間の上限は 20 msec 未満であり，臨床において本薬による QT 延長のリスクは低いと考えられた。代謝物 EPZ-6930 の血漿中濃度と QTcI の関係については，切片の推定平均値が 0 に固定で，切片及び傾きに変量効果が入った線形モデルで記述された。傾きは 0.000620 msec/(ng/mL)（*P*=0.6364）で統計学的に有意ではなく，血漿中 EPZ-6930 濃度と QT 延長に直接的な関係はないことが示唆された。

概して，タゼメトスタット及び主代謝物 EPZ-6930 は，RP2D で生じる濃度範囲において，臨床的に意味のある QT 延長を引き起こさないことが示唆された。

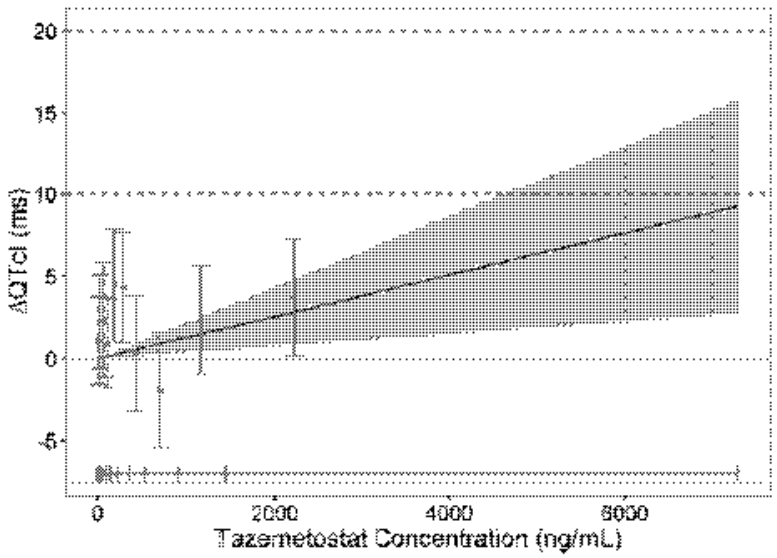


図 2.7.6.3-6 血漿中タゼメトスタット濃度と ΔQTcI の関係
（外国 101 試験；第 1 相パート）

QTcI = subject-specific corrected QT interval using linear regression model, ΔQTcI = change of QTcI from baseline.
黒線:　観察された血漿中タゼメトスタット濃度域における，ΔQTcI 平均値の線形モデルに基づく予測値
灰色領域:　ΔQTcI 平均値の予測値の 90%信頼区間
水平方向の赤線:　血漿中タゼメトスタット濃度の十分位範囲
赤丸及びエラーバー:　血漿中タゼメトスタット濃度の各十分位範囲において観察された ΔQTcI の平均値及び 90%信頼区間（x 座標は各範囲における血漿中濃度の中央値を意味する）
（添付資料 5.3.5.2.1 の Appendix 16.1.12.2 の Figure 11-10 を引用）

2.7.6.3.7 有効性の結果

第 1 相パート

RECIST Version 1.1（進行固形がん），Revised response criteria for malignant lymphoma（B 細胞リンパ腫）（Cheson, 2007）を用いた主治医判定による抗腫瘍評価の結果を表 2.7.6.3-25 に，主治医判定による標的病変径和のベースラインから最小値（投与後の最大腫瘍縮小時）への変化率を図 2.7.6.3-7（進行固形がん）及び図 2.7.6.3-8（B 細胞リンパ腫）に示した。

全体で CR は 4 例，PR は 6 例，安定（SD）は 16 例，進行（PD）は 32 例であった。ORR は進行固形がんでは 5%，B 細胞リンパ腫では 38%であった。DCR（CR+PR+SD≥24 週）は進行固形がんでは 12%，B 細胞リンパ腫では 33%であった。

表 2.7.6.3-25　抗腫瘍効果（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	本薬	
	進行固形がん 43 例	B 細胞リンパ腫 21 例
BOR，例数（%）		
CR	1 (2)	3 (14)
PR	1 (2)	5 (24)
SD	14 (33)	2 (10)
PD	23 (53)	9 (43)
NE	4 (9)	2 (10)
ORR（CR+PR），例数（%）	2 (5)	8 (38)
Response Duration（週）		
例数	2	8
中央値	–	53.9
最小値，最大値	16.1, 112.1	14.6, 129.0
DCR（CR+PR+SD≥24 週）	5 (12)	7 (33)

BOR = best overall response, CR = complete response, DCR = disease control rate, ITT = intent-to-treat, NE = not estimable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 19 を引用）

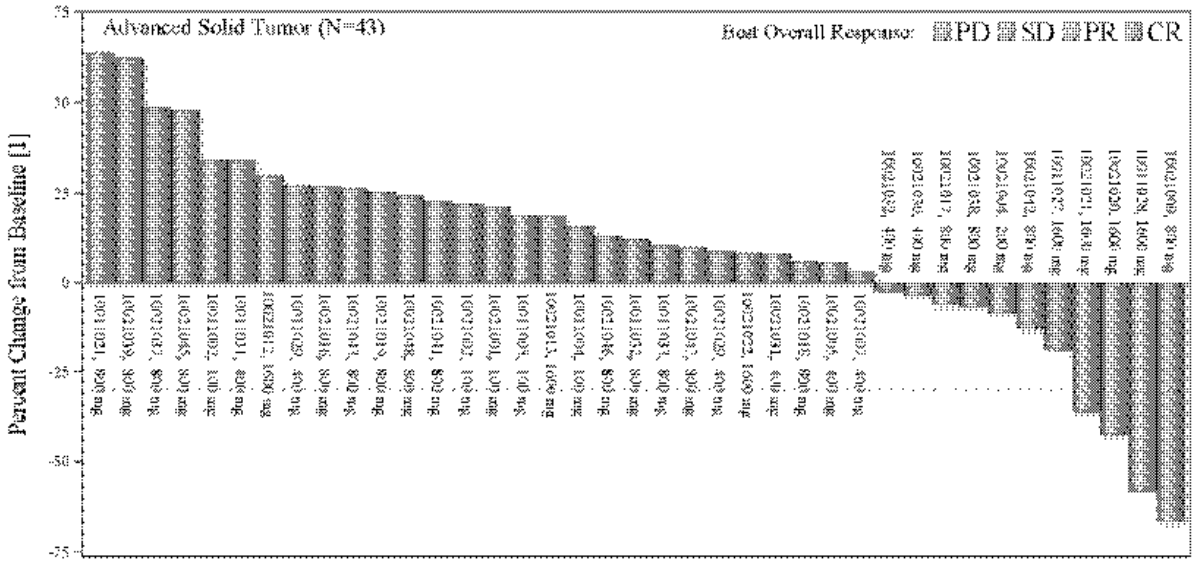


図 2.7.6.3-7 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（ITT 解析対象集団［進行固形がん］）（外国 101 試験；第 1 相パート）

CR = complete response, ITT = intent-to-treat, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.6.1 を引用）

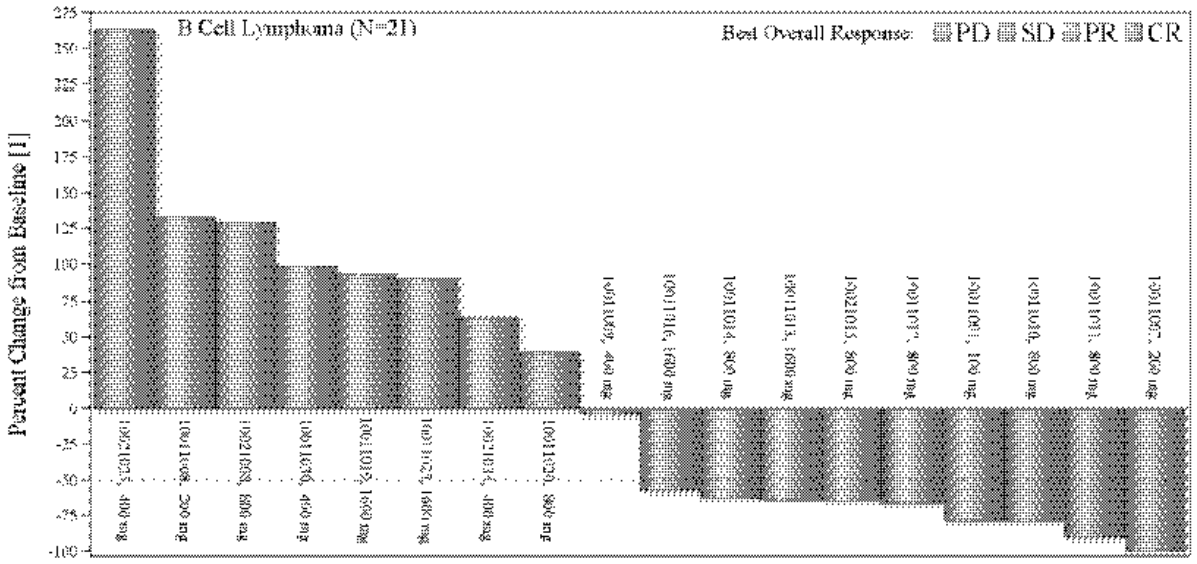


図 2.7.6.3-8 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（ITT 解析対象集団［B 細胞リンパ腫］）（外国 101 試験；第 1 相パート）

CR = complete response, ITT = intent-to-treat, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.7.1 を引用）

第 2 相パート

第 2 相パートの有効性の主要評価項目は ORR とし，副次評価項目を DOR 及び PFS とした。

FL に対する本薬の有効性（Revised response criteria for malignant lymphoma［IWG-2007］）について，カットオフ時点の独立判定又は主治医判定による抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.3-26 に，標的病変径和（二方向積和）のベースラインから最小値（投与後の最大腫瘍縮小時）への変化率を図 2.7.6.3-9（FL-MT）及び図 2.7.6.3-10（FL-WT）に示した。また，投与期間及び総合効果の Swimmer プロットを図 2.7.6.3-11（FL-MT）及び図 2.7.6.3-12（FL-WT）に示した。

独立判定結果において，FL-MT（45 例）における ORR は 68.9%（95%信頼区間：53.4～81.8，以下同様），FL-WT（54 例）では 35.2%（22.7～49.4）であり，FL-MT は FL-WT に比べて高い有効性が認められた。FL-MT 及び FL-WT における ORR の 95%信頼区間の下限値はそれぞれ 53.4%及び 22.7%であり，事前に設定した閾値である 20%よりも高かった。

DOR の中央値は FL-MT，FL-WT でそれぞれ 10.9 ヵ月及び 13.0 ヵ月であり，奏効が長期継続することが示唆された。

表 2.7.6.3-26　抗腫瘍効果（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	本薬			
	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
BOR，例数（%）				
CR	6 (13.3)	4 (8.9)	2 (3.7)	3 (5.6)
PR	25 (55.6)	31 (68.9)	17 (31.5)	15 (27.8)
SD	13 (28.9)	10 (22.2)	18 (33.3)	16 (29.6)
PD	1 (2.2)	0	12 (22.2)	16 (29.6)
評価不明	0	0	5 (9.3)	4 (7.4)
ORR				
例数（%）	31 (68.9)	35 (77.8)	19 (35.2)	18 (33.3)
95%信頼区間 [a]	[53.4, 81.8]	[62.9, 88.8]	[22.7, 49.4]	[21.1, 47.5]
DOR				
中央値［95%信頼区間］	10.9 [7.2, NE]	8.3 [5.5, 13.8]	13.0 [5.6, NE]	14.7 [7.6, NE]

BOR = best overall response, CR = complete response, DOR = duration of response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, NE = not estimable, 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

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 19 を引用）

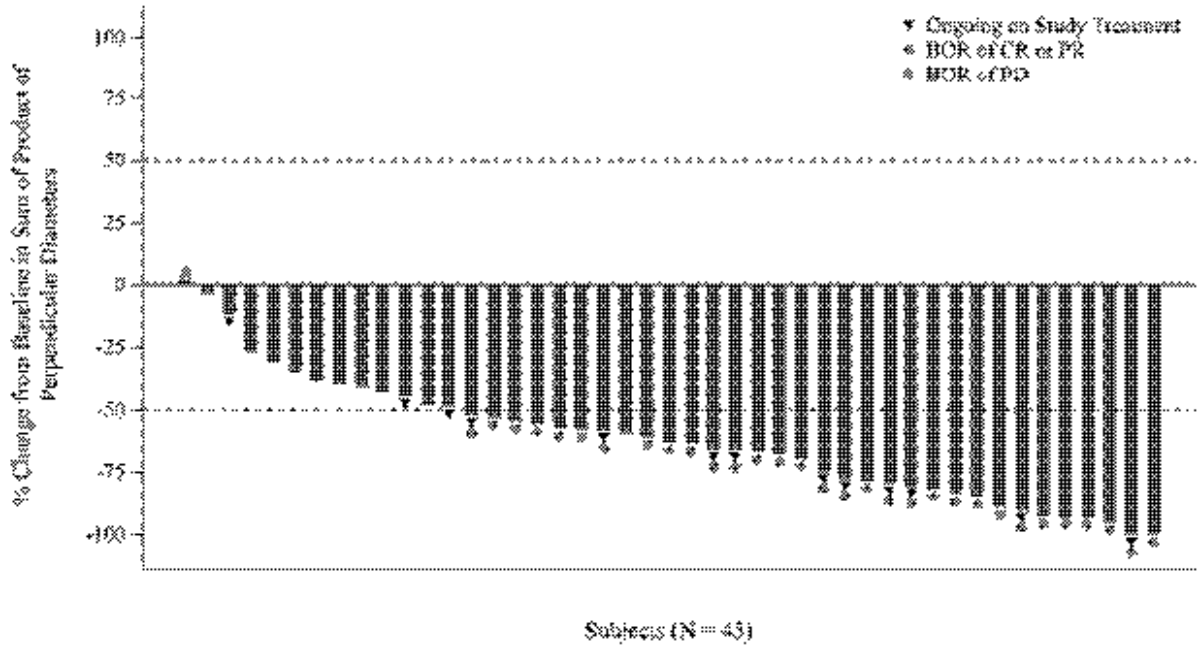


図 2.7.6.3-9 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率［独立判定］（ITT 解析対象集団［FL-MT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, MT = mutant, PD = progressive disease, PR = partial response.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 3 を引用）

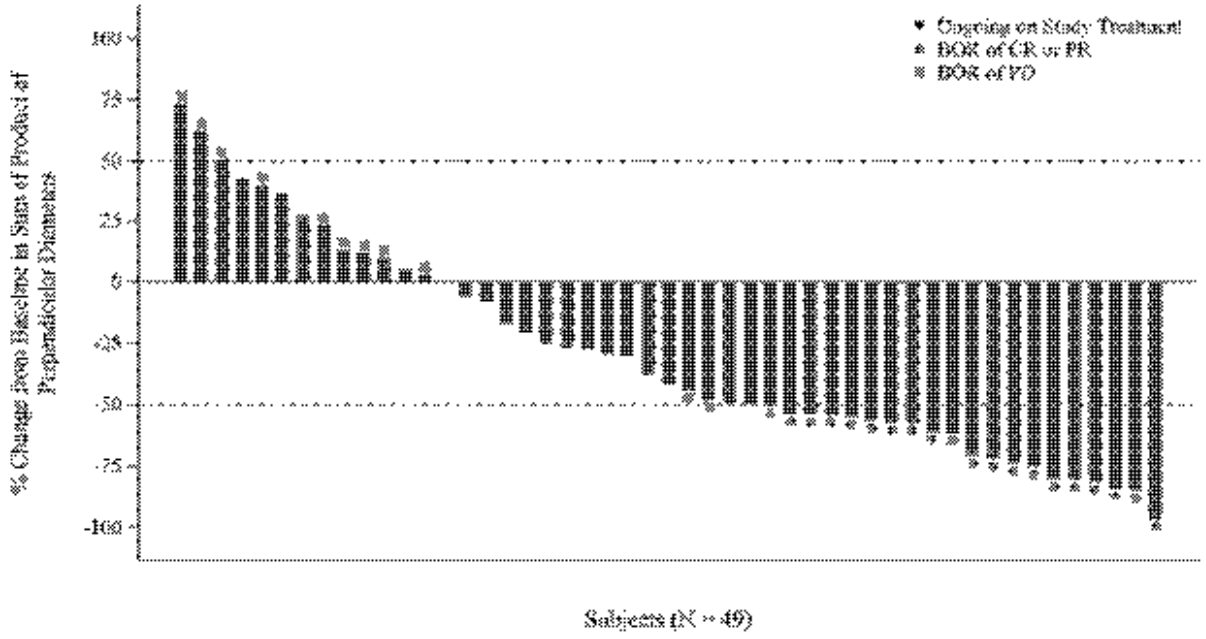


図 2.7.6.3-10 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率［独立判定］（ITT 解析対象集団［FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

BOR = best overall response, CR = complete response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, PD = progressive disease, PR = partial response, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 3 を引用）

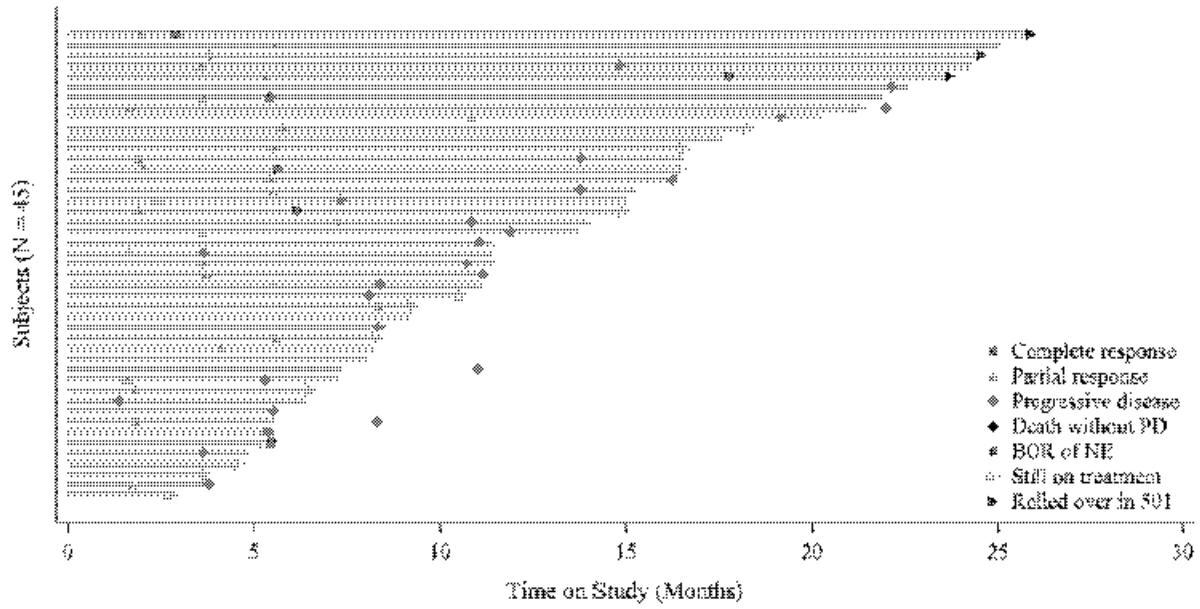


図 2.7.6.3-11 投与期間及び総合効果の Swimmer プロット［独立判定］（ITT 解析対象集団［FL-MT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

BOR＝best overall response, FL＝follicular lymphoma, ITT＝intent-to-treat, MT＝mutant, NE＝not estimable, PD＝progressive disease.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 14.2.2.1 を引用）

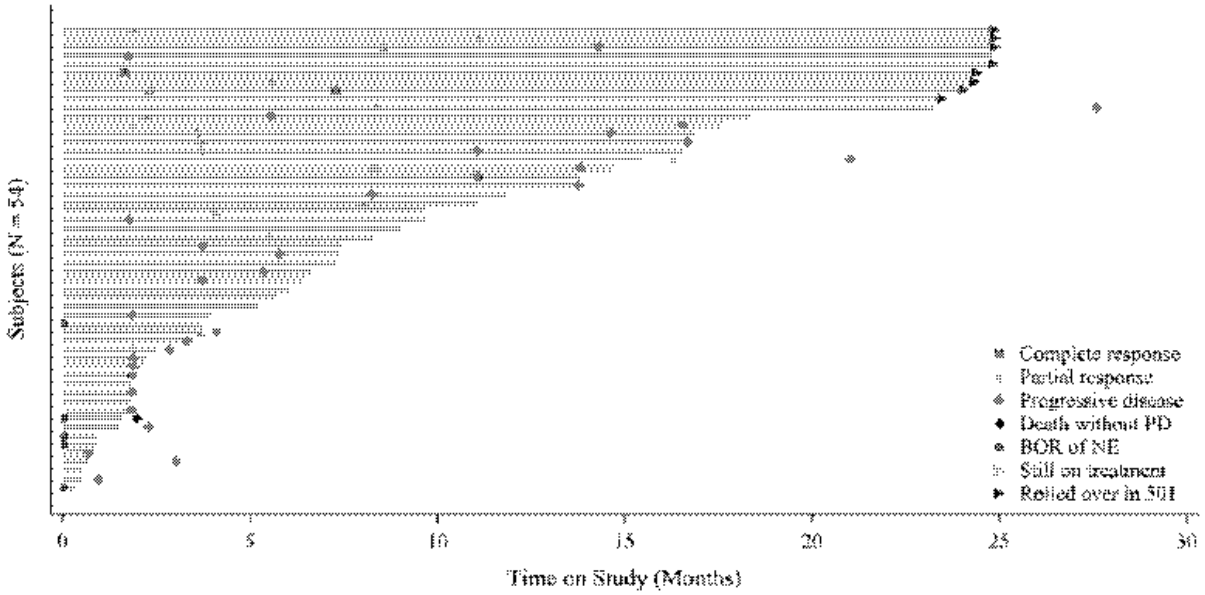


図 2.7.6.3-12 投与期間及び総合効果の Swimmer プロット［独立判定］（ITT 解析対象集団［FL-WT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

BOR = best overall response, FL = follicular lymphoma, ITT = intent-to-treat, NE = not estimable, PD = progressive disease, WT = wild type.

（添付資料 5.3.5.2.3 の Figure 14.2.2.1 を引用）

FL-MT における各種サブグループにおける ORR 及び 95%信頼区間（独立判定）を図 2.7.6.3-13 に示した。

年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別等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。前治療歴が 3 レジメン以上（すなわち本薬が四次治療以降）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 はそれぞれ 61.9%（95%信頼区間 38.4，81.9［以下，同様］），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 20%を超えていた。

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 は 63.2%（38.4，83.7）であった。

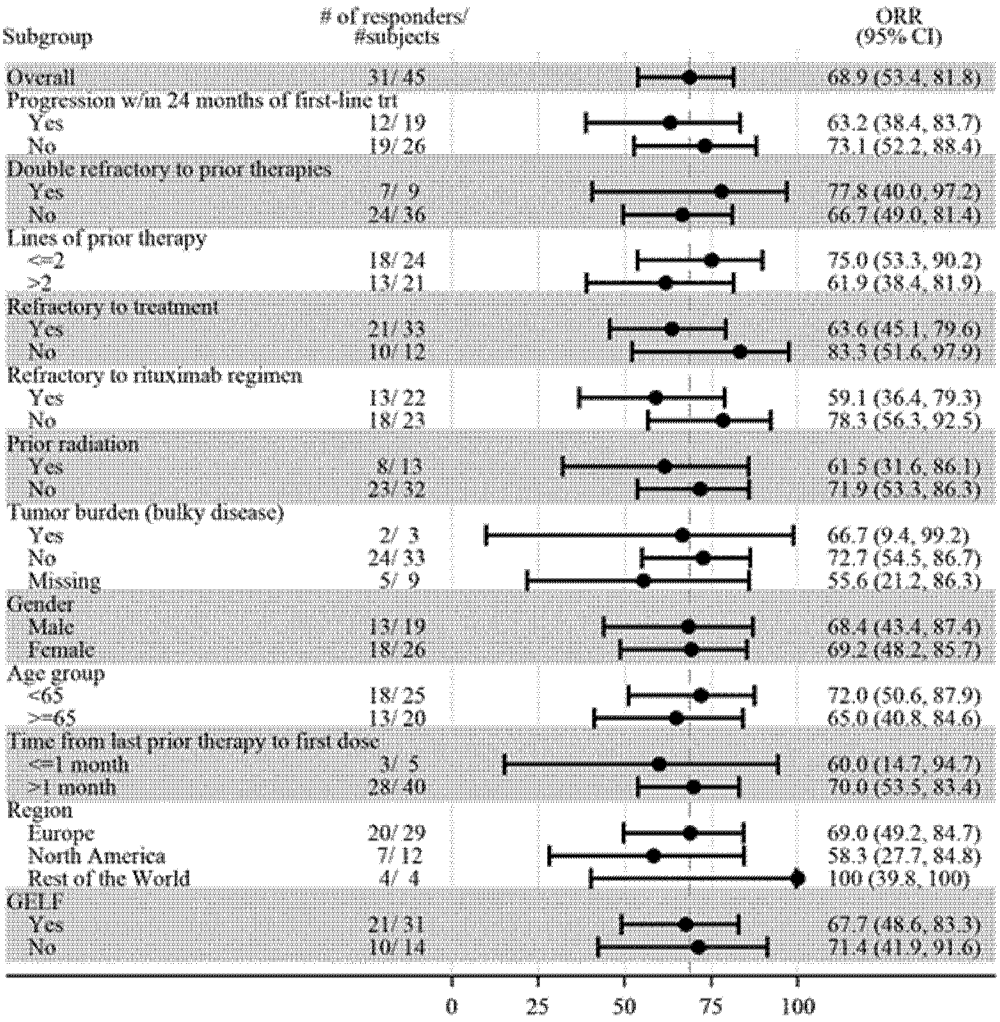


図 2.7.6.3-13 客観的奏効率における Forest プロット［独立判定］（ITT 解析対象集団［FL-MT］）（外国 101 試験；第 2 相パート）

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）

FL に対する本薬の有効性について，カットオフ時点の PFS の結果を表 2.7.6.3-27 に示した。

独立判定結果において，FL-MT における PFS の中央値は 13.8 ヵ月（95%信頼区間：10.7～22.0，以下同様），FL-WT では 11.1 ヵ月（3.7～14.6）であった。

表 2.7.6.3-27　無増悪生存期間の効果（ITT 解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	本薬			
	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，例数（%）	25 (55.6)	26 (57.8)	32 (59.3)	40 (74.1)
打ち切り例，例数（%）	20 (44.4)	19 (42.2)	22 (40.7)	14 (25.9)
PFS（月）				
第 1 四分位値（95%信頼区間）	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）	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）	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）	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）	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）	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）	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, PFS = progression-free survival. , WT = wild type.

*: 打ち切り例

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 20 を引用）

2.7.6.3.8 安全性の結果

第 1 相パート

有害事象の概要を表 2.7.6.3-28 に示した。

有害事象は 98%（63/64 例）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 77%（49/64 例）に認められた。主な有害事象（全 Grade の発現例数が 2 例以上）を表 2.7.6.3-30 に示した。

死亡に至った有害事象は 11%（7/64 例）に認められた。重篤な有害事象は，30%（19/64 例）に認められた。主な重篤な有害事象は，全身健康状態低下（6%，4/64 例）であり，治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 8%（5/64 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，敗血症，好中球減少症，血小板減少症，肺塞栓症，胆管拡張，胆汁うっ滞性黄疸（各 2%［1/64 例］）であった。

表 2.7.6.3-28　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
有害事象	6 (100)	4 (100)	15 (100)	26 (96)	12 (100)	63 (98)
副作用	6 (100)	2 (50)	8 (53)	22 (81)	11 (92)	49 (77)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	2 (33)	1 (25)	10 (67)	7 (26)	3 (25)	23 (36)
重篤な有害事象	1 (17)	1 (25)	8 (53)	4 (15)	5 (42)	19 (30)
死亡	0	1 (25)	4 (27)	0	2 (17)	7 (11)
投与調整に至った有害事象						
投与中止に至った有害事象	1 (17)	1 (25)	0	2 (7)	1 (8)	5 (8)
減量に至った有害事象	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
休薬に至った有害事象	2 (33)	0	4 (27)	3 (11)	3 (25)	12 (19)

BID = twice daily, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
数値は発現例数，（　）内は発現率
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 23 を引用）

第 2 相パート

有害事象の概要を表 2.7.6.3-29 に示した。

有害事象は 96.1%（320/333 例）に認められ，副作用は 63.4%（211/333 例）に認められた。主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 10%以上）を表 2.7.6.3-33 に示した。

死亡に至った有害事象は 0.9%（3/333 例）に認められた。重篤な有害事象は，47.7%（159/333 例）に認められた。主な重篤な有害事象は，全身健康状態低下（6.0%，20/333 例），好中球減少症（5.7%，19/333 例），血小板減少症（4.8%，16/333 例）であった。

投与中止に至った有害事象は 6.9%（23/333 例）に認められた。投与中止に至った主な有害事象（全体で 2 例以上に発現）は，血小板減少症（1.2%［4/333 例］）であった。

減量に至った有害事象は，5.7%（19/333 例）に発現した。このうち，全体で 1%以上に発現した減量に至った有害事象は血小板減少症（1.5%，5/333 例），好中球減少症（1.2%，4/333 例）であった。

休薬に至った有害事象は 34.5%（115/333 例）に認められた。休薬に至った主な有害事象（全体の発現率が 2%以上）は，血小板減少症（9.9%［33/333 例］），好中球減少症（5.1%［17/333 例］），下痢（2.4%［8/333 例］）であった。

表 2.7.6.3-29　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
有害事象	44 (97.8)	54 (100.0)	98 (99.0)	222 (94.9)	320 (96.1)
副作用	38 (84.4)	42 (77.8)	80 (80.8)	131 (56.0)	211 (63.4)
CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象	18 (40.0)	21 (38.9)	39 (39.4)	149 (63.7)	188 (56.5)
重篤な有害事象	11 (24.4)	16 (29.6)	27 (27.3)	132 (56.4)	159 (47.7)
死亡	1 (2.2)	0	1 (1.0)	2 (0.9)	3 (0.9)
投与調整に至った有害事象					
投与中止に至った有害事象	3 (6.7)	5 (9.3)	8 (8.1)	15 (6.4)	23 (6.9)
減量に至った有害事象	4 (8.9)	5 (9.3)	9 (9.1)	10 (4.3)	19 (5.7)
休薬に至った有害事象	11 (24.4)	16 (29.6)	27 (27.3)	88 (37.6)	115 (34.5)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 24，Table 14.3.6.1 を引用）

2.7.6.3.8.1 用量制限毒性及び忍容性

第 1 相パート

拡張コホート（1600 mg BID 投与例）の 1 例（6[redacted] 歳，男性，進行固形がん）に Grade 4 の血小板減少症が発現し，当該事象は DLT と判断された。DLT は Day 21 に発現し，治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。被験者は Day 23 まで治験薬を服用したが，Day 43（治験薬の最終投与後 20 日）に全身健康状態低下により死亡した。

被験者に投与された最高用量は 1600 mg BID であり，治験実施計画書で規定された MTD には達しなかったが，第 1 相パートの安全性，薬物動態に基づき，RP2D は 800 mg BID と判断した。

2.7.6.3.8.2 主な有害事象及び副作用

第 1 相パート

主な有害事象（全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-30 に，主な副作用（全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-31 に示した。Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.3-32 に示した。全ての有害事象及び副作用（全 Grade）を付録 2.7.6-1 及び付録 2.7.6-2 に示した。

発現率の高い有害事象（合計で 10%以上）は無力症（55%，35/64 例），貧血，食欲減退，筋痙縮（各 22%，14/64 例），悪心（20%，13/64 例），嘔吐（19%，12/64 例），便秘，血小板減少症（各 17%，11/64 例），呼吸困難（16%，10/64 例），腹痛，皮膚乾燥（各 13%，8/64 例），下痢（11%，7/64 例）であった（表 2.7.6.3-30）。発現率の高い副作用（合計で 10%以上）は無力症（33%，21/64 例），悪心（20%，13/64 例），貧血，血小板減少症，筋痙縮（各 14%，9/64 例），皮膚乾燥（11%，7/64 例）であった（表 2.7.6.3-31）。

Grade 3 以上の有害事象は 36%（23/64 例）に発現し，発現率の高い Grade 3 の有害事象（合計

で 3%以上）は，血小板減少症，全身健康状態低下（各 6%，4/64 例），貧血，好中球減少症，食欲減退（各 5%，3/64 例），敗血症，不安，うつ病，肺塞栓症，呼吸窮迫（各 3%，2/64 例）であった（表 2.7.6.3-32）。

表 2.7.6.3-30　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
発現例数（発現率）	6 (100)	4 (100)	15 (100)	26 (96)	12 (100)	63 (98)
感染症および寄生虫症	2 (33)	2 (50)	2 (13)	14 (52)	6 (50)	26 (41)
尿路感染	0	0	1 (7)	3 (11)	1 (8)	5 (8)
気管支炎	0	0	0	4 (15)	0	4 (6)
インフルエンザ	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
医療機器関連感染	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
肺感染	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
敗血症	0	0	0	0	2 (17)	2 (3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (33)	0	2 (13)	0	2 (17)	6 (9)
腫瘍疼痛	1 (17)	0	2 (13)	0	1 (8)	4 (6)
癌疼痛	1 (17)	0	0	0	1 (8)	2 (3)
血液およびリンパ系障害	1 (17)	1 (25)	7 (47)	12 (44)	4 (33)	25 (39)
貧血	1 (17)	0	3 (20)	8 (30)	2 (17)	14 (22)
血小板減少症	1 (17)	1 (25)	3 (20)	4 (15)	2 (17)	11 (17)
好中球減少症	0	0	1 (7)	2 (7)	2 (17)	5 (8)
白血球減少症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
代謝および栄養障害	2 (33)	2 (50)	7 (47)	11 (41)	3 (25)	25 (39)
食欲減退	1 (17)	1 (25)	4 (27)	6 (22)	2 (17)	14 (22)
低リン酸血症	1 (17)	0	2 (13)	2 (7)	0	5 (8)
高血糖	0	0	1 (7)	1 (4)	1 (8)	3 (5)
高カリウム血症	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
低カリウム血症	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
多飲症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
精神障害	1 (17)	0	2 (13)	6 (22)	3 (25)	12 (19)
不眠症	1 (17)	0	1 (7)	2 (7)	1 (8)	5 (8)
不安	0	0	1 (7)	2 (7)	1 (8)	4 (6)
うつ病	0	0	0	1 (4)	3 (25)	4 (6)
神経系障害	0	1 (25)	4 (27)	10 (37)	7 (58)	22 (34)
味覚異常	0	0	0	2 (7)	4 (33)	6 (9)
頭痛	0	1 (25)	0	2 (7)	0	3 (5)
味覚消失	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
頚腕症候群	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)

表 2.7.6.3-30　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
傾眠	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
眼障害	0	0	0	4 (15)	1 (8)	5 (8)
流涙増加	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
血管障害	1 (17)	0	1 (7)	3 (11)	1 (8)	6 (9)
高血圧	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (33)	0	6 (40)	7 (26)	5 (42)	20 (31)
呼吸困難	1 (17)	0	3 (20)	4 (15)	2 (17)	10 (16)
咳嗽	0	0	1 (7)	3 (11)	2 (17)	6 (9)
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (7)	2 (17)	4 (6)
鼻出血	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
胸水	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
肺塞栓症	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
呼吸窮迫	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
胃腸障害	3 (50)	1 (25)	5 (33)	18 (67)	9 (75)	36 (56)
悪心	0	0	3 (20)	4 (15)	6 (50)	13 (20)
嘔吐	1 (17)	1 (25)	2 (13)	7 (26)	1 (8)	12 (19)
便秘	1 (17)	0	3 (20)	5 (19)	2 (17)	11 (17)
腹痛	0	0	3 (20)	4 (15)	1 (8)	8 (13)
下痢	2 (33)	0	0	3 (11)	2 (17)	7 (11)
口内乾燥	0	0	0	1 (4)	2 (17)	3 (5)
上腹部痛	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
消化不良	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
肝胆道系障害	2 (33)	0	0	2 (7)	1 (8)	5 (8)
肝細胞損傷	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33)	1 (25)	3 (20)	10 (37)	4 (33)	20 (31)
皮膚乾燥	1 (17)	0	2 (13)	4 (15)	1 (8)	8 (13)
寝汗	0	0	0	4 (15)	1 (8)	5 (8)
脱毛症	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
紅斑	0	0	2 (13)	1 (4)	0	3 (5)
毛髪成長異常	0	1 (25)	0	1 (4)	1 (8)	3 (5)
発疹	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
そう痒症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33)	0	6 (40)	12 (44)	5 (42)	25 (39)
筋痙縮	2 (33)	0	1 (7)	9 (33)	2 (17)	14 (22)
背部痛	0	0	2 (13)	1 (4)	1 (8)	4 (6)
頚部痛	0	0	0	3 (11)	0	3 (5)
関節痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
筋肉痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
腎および尿路障害	0	1 (25)	2 (13)	4 (15)	2 (17)	9 (14)
排尿困難	0	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (3)

表 2.7.6.3-30　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
血尿	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
多尿	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (67)	1 (25)	9 (60)	19 (70)	7 (58)	40 (63)
無力症	4 (67)	1 (25)	8 (53)	17 (63)	5 (42)	35 (55)
全身健康状態低下	0	1 (25)	2 (13)	1 (4)	1 (8)	5 (8)
発熱	0	0	0	1 (4)	4 (33)	5 (8)
末梢性浮腫	0	0	3 (20)	1 (4)	0	4 (6)
悪寒	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
非心臓性胸痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
臨床検査	0	0	2 (13)	3 (11)	1 (8)	6 (9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
外科および内科処置	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
疼痛管理	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，全体の発現例数が 2 例以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 24 を引用）

表 2.7.6.3-31　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
発現例数（発現率）	6 (100)	2 (50)	8 (53)	22 (81)	11 (92)	49 (77)
血液およびリンパ系障害	0	0	5 (33)	12 (44)	3 (25)	20 (31)
貧血	0	0	1 (7)	6 (22)	2 (17)	9 (14)
血小板減少症	0	0	3 (20)	4 (15)	2 (17)	9 (14)
好中球減少症	0	0	1 (7)	2 (7)	1 (8)	4 (6)
白血球減少症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
代謝および栄養障害	1 (17)	1 (25)	2 (13)	4 (15)	2 (17)	10 (16)
食欲減退	1 (17)	1 (25)	0	2 (7)	0	4 (6)
低カリウム血症	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
精神障害	0	0	1 (7)	2 (7)	0	3 (5)
不眠症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
神経系障害	0	0	0	7 (26)	4 (33)	11 (17)
味覚異常	0	0	0	2 (7)	3 (25)	5 (8)
味覚消失	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)

表 2.7.6.3-31　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
頭痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
胃腸障害	2 (33)	1 (25)	4 (27)	8 (30)	8 (67)	23 (36)
悪心	0	0	3 (20)	4 (15)	6 (50)	13 (20)
嘔吐	1 (17)	1 (25)	1 (7)	2 (7)	1 (8)	6 (9)
下痢	1 (17)	0	0	1 (4)	2 (17)	4 (6)
腹痛	0	0	1 (7)	2 (7)	0	3 (5)
便秘	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
消化不良	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
肝胆道系障害	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
肝細胞損傷	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33)	1 (25)	3 (20)	9 (33)	4 (33)	19 (30)
皮膚乾燥	1 (17)	0	2 (13)	3 (11)	1 (8)	7 (11)
寝汗	0	0	0	4 (15)	0	4 (6)
毛髪成長異常	0	1 (25)	0	1 (4)	1 (8)	3 (5)
脱毛症	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
そう痒症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (17)	0	1 (7)	6 (22)	2 (17)	10 (16)
筋痙縮	1 (17)	0	1 (7)	5 (19)	2 (17)	9 (14)
関節痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50)	0	3 (20)	12 (44)	3 (25)	21 (33)
無力症	3 (50)	0	3 (20)	12 (44)	3 (25)	21 (33)

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本表では，全体の発現例数が 2 例以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 26 を引用）

表 2.7.6.3-32　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
発現例数（発現率）	2 (33)	1 (25)	10 (67)	7 (26)	3 (25)	23 (36)
感染症および寄生虫症	0	1 (25)	1 (7)	0	2 (17)	4 (6)
敗血症	0	0	0	0	2 (17)	2 (3)
カテーテル留置部位感染	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
医療機器関連感染	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
蓄膿	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
血液およびリンパ系障害	1 (17)	0	3 (20)	2 (7)	3 (25)	9 (14)
血小板減少症	1 (17)	0	1 (7)	0	2 (17)	4 (6)
貧血	0	0	3 (20)	0	0	3 (5)
好中球減少症	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
代謝および栄養障害	1 (17)	0	3 (20)	1 (4)	1 (8)	6 (9)
食欲減退	0	0	2 (13)	0	1 (8)	3 (5)
高血糖	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
高リパーゼ血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
低リン酸血症	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
精神障害	0	0	0	1 (4)	2 (17)	3 (5)
不安	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
うつ病	0	0	0	0	2 (17)	2 (3)
神経系障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
神経痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
血管障害	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
高血圧	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
静脈閉塞	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (17)	0	3 (20)	2 (7)	0	6 (9)
肺塞栓症	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
呼吸窮迫	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
低酸素症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胃腸障害	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
腹痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
末端腸閉塞症候群	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
肝胆道系障害	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
肝細胞損傷	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

表 2.7.6.3-32　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25)	2 (13)	0	2 (17)	5 (8)
全身健康状態低下	0	1 (25)	2 (13)	0	1 (8)	4 (6)
無力症	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
発熱	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
外科および内科処置	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
疼痛管理	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 25 を引用）

第 2 相パート

主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 10%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-33 に，主な副作用（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 5%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-34 に示した。Grade 3 又は 4 の主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 2%以上）を表 2.7.6.3-35 に示した。全ての有害事象及び副作用（全 Grade）を付録 2.7.6-4 及び付録 2.7.6-5 に示した。

発現率の高い有害事象（全体で 10%以上）は悪心（21.0%，70/333 例），血小板減少症（19.2%，64/333 例），下痢（17.4%，58/333 例），咳嗽，貧血（各 16.8%，56/333 例），疲労，無力症（各 14.7%，49/333 例），嘔吐（14.4%，48/333 例），発熱（14.1%，47/333 例），好中球減少症（12.9%，43/333 例），腹痛（12.6%，42/333 例），背部痛（10.2%，34/333 例）であった（表 2.7.6.3-33）。発現率の高い副作用（全体で 10%以上）は悪心（13.8%，46/333 例），血小板減少症（13.5%，45/333 例），好中球減少症（10.2%，34/333 例）であった（表 2.7.6.3-34）。

Grade 3 又は 4 の有害事象は 56.5%（188/333 例）に発現し，発現率の高い Grade 3 又は 4 の有害事象（全体で 5%以上）は，血小板減少症（11.1%，37/333 例），好中球減少症（10.5%，35/333 例），貧血（8.4%，28/333 例），全身健康状態低下（5.7%，19/333 例）であった（表 2.7.6.3-35）。Grade 3 又は 4 の発現率の高い副作用（全体で 5%以上）は好中球減少症（7.5%，25/333 例），血小板減少症（6.6%，22/333 例）であった（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.4.2）。

表 2.7.6.3-33　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	44 (97.8)	54 (100.0)	98 (99.0)	222 (94.9)	320 (96.1)
胃腸障害	30 (66.7)	32 (59.3)	62 (62.6)	120 (51.3)	182 (54.7)
悪心	9 (20.0)	14 (25.9)	23 (23.2)	47 (20.1)	70 (21.0)
下痢	8 (17.8)	10 (18.5)	18 (18.2)	40 (17.1)	58 (17.4)
腹痛	7 (15.6)	6 (11.1)	13 (13.1)	29 (12.4)	42 (12.6)
嘔吐	5 (11.1)	7 (13.0)	12 (12.1)	36 (15.4)	48 (14.4)
感染症および寄生虫症	27 (60.0)	30 (55.6)	57 (57.6)	99 (42.3)	156 (46.8)
上気道感染	8 (17.8)	7 (13.0)	15 (15.2)	9 (3.8)	24 (7.2)
気管支炎	6 (13.3)	9 (16.7)	15 (15.2)	15 (6.4)	30 (9.0)
皮膚および皮下組織障害	21 (46.7)	19 (35.2)	40 (40.4)	38 (16.2)	78 (23.4)
脱毛症	10 (22.2)	7 (13.0)	17 (17.2)	9 (3.8)	26 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (44.4)	27 (50.0)	47 (47.5)	119 (50.9)	166 (49.8)
疲労	8 (17.8)	9 (16.7)	17 (17.2)	32 (13.7)	49 (14.7)
無力症	7 (15.6)	12 (22.2)	19 (19.2)	30 (12.8)	49 (14.7)
発熱	2 (4.4)	8 (14.8)	10 (10.1)	37 (15.8)	47 (14.1)
神経系障害	20 (44.4)	18 (33.3)	38 (38.4)	53 (22.6)	91 (27.3)
頭痛	4 (8.9)	8 (14.8)	12 (12.1)	9 (3.8)	21 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	14 (31.1)	19 (35.2)	33 (33.3)	59 (25.2)	92 (27.6)
背部痛	5 (11.1)	6 (11.1)	11 (11.1)	23 (9.8)	34 (10.2)
代謝および栄養障害	13 (28.9)	11 (20.4)	24 (24.2)	53 (22.6)	77 (23.1)
食欲減退	6 (13.3)	2 (3.7)	8 (8.1)	24 (10.3)	32 (9.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (20.0)	17 (31.5)	26 (26.3)	76 (32.5)	102 (30.6)
咳嗽	5 (11.1)	11 (20.4)	16 (16.2)	40 (17.1)	56 (16.8)
血液およびリンパ系障害	7 (15.6)	18 (33.3)	25 (25.3)	95 (40.6)	120 (36.0)
血小板減少症	4 (8.9)	6 (11.1)	10 (10.1)	54 (23.1)	64 (19.2)
貧血	3 (6.7)	11 (20.4)	14 (14.1)	42 (17.9)	56 (16.8)
好中球減少症	3 (6.7)	4 (7.4)	7 (7.1)	36 (15.4)	43 (12.9)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.

数値は発現例数，（　）内は発現率

本表では，FL 合計又は DLBCL のいずれかの発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.2 を引用）

表 2.7.6.3-34　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	38 (84.4)	42 (77.8)	80 (80.8)	131 (56.0)	211 (63.4)
胃腸障害	19 (42.2)	16 (29.6)	35 (35.4)	59 (25.2)	94 (28.2)
悪心	8 (17.8)	11 (20.4)	19 (19.2)	27 (11.5)	46 (13.8)
下痢	6 (13.3)	6 (11.1)	12 (12.1)	16 (6.8)	28 (8.4)
嘔吐	3 (6.7)	3 (5.6)	6 (6.1)	12 (5.1)	18 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	15 (33.3)	9 (16.7)	24 (24.2)	18 (7.7)	42 (12.6)
脱毛症	10 (22.2)	4 (7.4)	14 (14.1)	7 (3.0)	21 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (33.3)	15 (27.8)	30 (30.3)	33 (14.1)	63 (18.9)
疲労	6 (13.3)	6 (11.1)	12 (12.1)	14 (6.0)	26 (7.8)
無力症	7 (15.6)	8 (14.8)	15 (15.2)	13 (5.6)	28 (8.4)
神経系障害	16 (35.6)	8 (14.8)	24 (24.2)	12 (5.1)	36 (10.8)
味覚異常	6 (13.3)	2 (3.7)	8 (8.1)	4 (1.7)	12 (3.6)
頭痛	2 (4.4)	3 (5.6)	5 (5.1)	2 (0.9)	7 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (13.3)	5 (9.3)	11 (11.1)	11 (4.7)	22 (6.6)
筋痙縮	3 (6.7)	3 (5.6)	6 (6.1)	5 (2.1)	11 (3.3)
代謝および栄養障害	10 (22.2)	2 (3.7)	12 (12.1)	14 (6.0)	26 (7.8)
食欲減退	4 (8.9)	1 (1.9)	5 (5.1)	8 (3.4)	13 (3.9)
血液およびリンパ系障害	6 (13.3)	12 (22.2)	18 (18.2)	63 (26.9)	81 (24.3)
血小板減少症	4 (8.9)	4 (7.4)	8 (8.1)	37 (15.8)	45 (13.5)
貧血	2 (4.4)	7 (13.0)	9 (9.1)	20 (8.5)	29 (8.7)
好中球減少症	3 (6.7)	3 (5.6)	6 (6.1)	28 (12.0)	34 (10.2)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.

数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本表では，FL 合計又は DLBCL のいずれかの発現率が 5%以上の副作用を示した。

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.3 を引用）

表 2.7.6.3-35　Grade 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	18 (40.0)	21 (38.9)	39 (39.4)	149 (63.7)	188 (56.5)
胃腸障害	1 (2.2)	5 (9.3)	6 (6.1)	27 (11.5)	33 (9.9)
下痢	0	0	0	5 (2.1)	5 (1.5)
腹痛	0	1 (1.9)	1 (1.0)	11 (4.7)	12 (3.6)
感染症および寄生虫症	3 (6.7)	1 (1.9)	4 (4.0)	29 (12.4)	33 (9.9)
敗血症	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	2 (0.9)	4 (1.2)
肺炎	0	0	0	5 (2.1)	5 (1.5)
血管障害	2 (4.4)	0	2 (2.0)	11 (4.7)	13 (3.9)
高血圧	1 (2.2)	0	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	5 (9.3)	6 (6.1)	32 (13.7)	38 (11.4)
疲労	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	5 (2.1)	7 (2.1)
無力症	0	3 (5.6)	3 (3.0)	5 (2.1)	8 (2.4)
全身健康状態低下	0	2 (3.7)	2 (2.0)	17 (7.3)	19 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	12 (5.1)	12 (3.6)
背部痛	0	0	0	6 (2.6)	6 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.4)	3 (5.6)	5 (5.1)	17 (7.3)	22 (6.6)
呼吸困難	0	3 (5.6)	3 (3.0)	4 (1.7)	7 (2.1)
血液およびリンパ系障害	3 (6.7)	6 (11.1)	9 (9.1)	71 (30.3)	80 (24.0)
血小板減少症	2 (4.4)	3 (5.6)	5 (5.1)	32 (13.7)	37 (11.1)
貧血	2 (4.4)	3 (5.6)	5 (5.1)	23 (9.8)	28 (8.4)
好中球減少症	1 (2.2)	3 (5.6)	4 (4.0)	31 (13.2)	35 (10.5)
白血球減少症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，FL 合計又は DLBCL のいずれかの発現率が 2%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.3.2 を引用）

2.7.6.3.8.3 死亡及び重篤な有害事象

第 1 相パート

有害事象による死亡例は 11%（7/64 例）であった（表 2.7.6.3-36）。

死亡を含む重篤な有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-37 に示した。死亡を含む全ての重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-3 に示した。

重篤な有害事象は 30%（19/64 例）に発現した。主な重篤な有害事象は全身健康状態低下（6%，4/64 例）であった。重篤な有害事象の発現率は 400 mg BID 以上で高かった。

重篤な副作用は 3%（2/64 例）に発現した。重篤な副作用は好中球減少症（1 例，B 細胞リンパ腫，800 mg BID），貧血・血小板減少症（1 例，進行固形がん，1600 mg BID）であった（添付

資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.11.1)。

表 2.7.6.3-36　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
発現例数（発現率）	0	1 (25)	4 (27)	0	2 (17)	7 (11)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
呼吸窮迫	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25)	2 (13)	0	1 (8)	4 (6)
全身健康状態低下	0	1 (25)	2 (13)	0	1 (8)	4 (6)

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 27 を引用）

表 2.7.6.3-37　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
発現例数（発現率）	1 (17)	1 (25)	8 (53)	4 (15)	5 (42)	19 (30)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (7)	1 (4)	2 (17)	4 (6)
敗血症	0	0	0	0	2 (17)	2 (3)
医療機器関連感染	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
蓄膿	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
肺感染	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
腫瘍疼痛	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7)	1 (4)	3 (25)	5 (8)
貧血	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
血小板減少症	0	0	0	0	2 (17)	2 (3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
好中球減少症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
食欲減退	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
精神障害	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
不安	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

表 2.7.6.3-37　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
うつ病	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
神経系障害	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
頚腕症候群	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
神経痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
血管障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
起立性低血圧	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (17)	0	3 (20)	1 (4)	0	5 (8)
肺塞栓症	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
呼吸窮迫	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胃腸障害	0	0	1 (7)	1 (4)	1 (8)	3 (5)
腹痛	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
膵炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25)	2 (13)	0	2 (17)	5 (8)
全身健康状態低下	0	1 (25)	2 (13)	0	1 (8)	4 (6)
無力症	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
発熱	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
外科および内科処置	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
疼痛管理	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 28 を引用）

第 2 相パート

死亡を含む主な重篤な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 1%を超える）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-38 に示した。FL の死亡を含む全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3-39 に示した。また，これらの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。

死亡に至った有害事象（治験薬投与終了後 30 日以内に有害事象により死亡した症例）は 0.9%（3/333 例）に発現した（表 2.7.6.3-29）。死亡に至った有害事象は気管支肺炎，慢性腎臓病，腸閉塞（各 1 例）であり，このうち副作用は腸閉塞（1 例）であった（付録 2.7.6-6）。

重篤な有害事象は 47.7%（159/333 例）に発現した。発現率の高い重篤な有害事象は全身健康状態低下（6.0%，20/333 例），好中球減少症（5.7%，19/333 例），血小板減少症（4.8%，16/333 例）であった（表 2.7.6.3-38）。主な重篤な副作用（全体で 2%以上に発現）は好中球減少症（4.5%，15/333 例），血小板減少症（2.4%，8/333 例）であった（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.8.2）。

表 2.7.6.3-38　主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	11 (24.4)	16 (29.6)	27 (27.3)	132 (56.4)	159 (47.7)
胃腸障害	0 (0.0)	6 (11.1)	6 (6.1)	22 (9.4)	28 (8.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	6 (2.6)	7 (2.1)
感染症および寄生虫症	4 (8.9)	1 (1.9)	5 (5.1)	28 (12.0)	33 (9.9)
敗血症	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	3 (1.3)	5 (1.5)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	4 (7.4)	4 (4.0)	33 (14.1)	37 (11.1)
全身健康状態低下	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (2.0)	18 (7.7)	20 (6.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.9)
発熱	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (5.6)	3 (3.0)	37 (15.8)	40 (12.0)
貧血	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (2.0)	6 (2.6)	8 (2.4)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	18 (7.7)	19 (5.7)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	15 (6.4)	16 (4.8)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.2)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (4.4)	1 (1.9)	3 (3.0)	8 (3.4)	11 (3.3)
癌疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.0)	17 (7.3)	19 (5.7)
肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.3)	10 (3.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	5 (1.5)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 1%を超える重篤な有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 29，Table 14.3.1.8.1 を引用）

表 2.7.6.3-39　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

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					
10042004 5[redacted] 歳，男性 Other	胸水	110 日目 192 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
10052001 6[redacted] 歳，男性 Unknown	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	122 日目 129 日目	Grade 2 関連なし	用量変更なし	回復
10052010 6[redacted] 歳，女性 Unknown	悪性黒色腫	353 日目 353 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
	悪性黒色腫	401 日目 403 日目	Grade 4 関連なし	投与中断	回復
20042035 7[redacted] 歳，男性 White	蓄膿	65 日目 82 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
30032003 6[redacted] 歳，男性 White	急性骨髄性白血病	786 日目 –	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
40022001 5[redacted] 歳，男性 White	浸透圧性脱髄症候群	458 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
	大腿動脈閉塞	194 日目 197 日目	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
	鎖骨下静脈血栓症	458 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
40042002 7[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
60012023 6[redacted] 歳，女性 White	低酸素症	41 日目 64 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
60022023 6[redacted] 歳，女性 Other	敗血症	110 日目 111 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
80022025 5[redacted] 歳，女性 White	帯状疱疹	97 日目 103 日目	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
	ヘルペス後神経痛	113 日目 117 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
	失神	393 日目 393 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
80062009 5[redacted] 歳，男性 White	一過性全健忘	196 日目 196 日目	Grade 1 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復

表 2.7.6.3-39　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

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-WT					
10012001 7[redacted] 歳，女性 Unknown	胃障害	86 日目 113 日目	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
10012010 6[redacted] 歳，男性 Unknown	好中球減少症	485 日目 498 日目	Grade 4 おそらく関連あり	該当せず	未回復
10012018 4[redacted] 歳，男性 Unknown	発熱	184 日目 185 日目	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
10032005 8[redacted] 歳，女性 Other	股関節部骨折	10 日目 –	Grade 2 関連なし	該当せず	未回復
10032020 6[redacted] 歳，女性 Unknown	急性膵炎	419 日目 433 日目	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
10032035 5[redacted] 歳，男性 Unknown	腹水	57 日目 66 日目	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
10032036 6[redacted] 歳，女性 Unknown	下部消化管出血	226 日目 232 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
10032038 6[redacted] 歳，女性 Unknown	浮動性めまい	28 日目 30 日目	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
10042019 4[redacted] 歳，男性 Other	貧血	25 日目 38 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
	リンパ球減少症	29 日目 43 日目	Grade 4 関連なし	該当せず	回復
	血小板減少症	25 日目 43 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
	全身健康状態低下	37 日目 43 日目	Grade 4 関連なし	該当せず	回復
10052013 7[redacted] 歳，男性 Other	高尿酸血症	15 日目 29 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
10102001 4[redacted] 歳，男性 Unknown	貧血	46 日目 48 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復
	汎血球減少症	11 日目 32 日目	Grade 4 おそらく関連あり	投与中断	未回復
	収縮性心膜炎	11 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
	全身健康状態低下	49 日目 –	Grade 4 関連なし	該当せず	未回復
	肺感染	11 日目 38 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
	敗血症	11 日目 37 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
	低カリウム血症	52 日目 52 日目	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復

表 2.7.6.3-39　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

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
10102007 6[redacted] 歳，女性 Unknown	腹痛	183 日目 184 日目	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
20012014 6[redacted] 歳，男性 White	嘔吐	103 日目 114 日目	Grade 3 関連なし	投与中断	後遺症あり 回復
	嘔吐	124 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
20032003 6[redacted] 歳，男性 White	不整脈	281 日目 297 日目	Grade 1 関連あるかも しれない	投与中断	回復
	骨髄異形成症候群	465 日目 –	Grade 3 関連あるかも しれない	投与中止	未回復
	脳血管発作	449 日目 451 日目	Grade 3 関連なし	投与中断	後遺症あり 回復
50022007 5[redacted] 歳，男性 White	悪寒	16 日目 27 日目	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
60012009 6[redacted] 歳，男性 White	胆管閉塞	28 日目 42 日目	Grade 4 関連なし	該当せず	後遺症あり 回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, WT = wild type.
本表では，FL-MT 又は FL-WT で認められた死亡を含む全ての重篤な有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.2.3 の Listing 16.2.7.2.1 を引用）

2.7.6.3.8.4 投与中止に至った有害事象

第 1 相パート

投与中止に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-40 に示した。

投与中止に至った有害事象は，8%（5/64 例）に発現した。投与中止に至った有害事象は敗血症，好中球減少症，血小板減少症，肺塞栓症，胆管拡張，胆汁うっ滞性黄疸（各 2%［1/64 例］）であった。

表 2.7.6.3-40　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ SOC PT	100 mg BID 6 例	200 mg BID 4 例	400 mg BID 15 例	800 mg BID 27 例	1600 mg BID 12 例	合計 64 例
発現例数（発現率）	1 (17)	1 (25)	0	2 (7)	1 (8)	5 (8)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
敗血症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (25)	0	1 (4)	0	2 (3)
好中球減少症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
血小板減少症	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
肺塞栓症	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胆管拡張	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 29 を引用）

第 2 相パート

投与中止に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-41 に示した。

投与中止に至った有害事象は，6.9%（23/333 例）に発現し，2 例以上に発現した事象は血小板減少症（1.2%［4/333 例］）であり，4 例ともに副作用と判定された（表 2.7.6.3-41，添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.7.2）。

表 2.7.6.3-41　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	3 (6.7)	5 (9.3)	8 (8.1)	15 (6.4)	23 (6.9)
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	0	2 (0.6)
口腔真菌感染	1 (2.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (2.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
肺炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	2 (0.9)	4 (1.2)
心電図 QT 延長	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.3)
体重減少	1 (2.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
腎クレアチニン・クリアランス異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.9)
急性骨髄性白血病	1 (2.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.3)
肺転移	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
血小板減少症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.3)	4 (1.2)
貪食細胞性組織球症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
異常感覚	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.3)
味覚異常	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.3)
脊髄圧迫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (2.2)	0	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.6)
慢性腎臓病	1 (2.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
腎不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心臓障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	0	3 (1.3)	3 (0.9)
下痢	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
穿孔性胃潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
膵炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
四肢痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.7.1 を引用）

2.7.6.3.8.5 減量に至った有害事象

第 2 相パート

減量に至った主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 1%を超える）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-42 に示した。

減量に至った有害事象は，5.7%（19/333 例）に発現した。このうち，全体で 1%以上に発現した減量に至った有害事象は血小板減少症（1.5%，5/333 例），好中球減少症（1.2%，4/333 例）であった（表 2.7.6.3-42）。全体で 1%以上に発現した減量に至った副作用は血小板減少症（1.5%，5/333 例）であった（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.6.2）。

表 2.7.6.3-42　減量に至った主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	4 (8.9)	5 (9.3)	9 (9.1)	10 (4.3)	19 (5.7)
血液およびリンパ系障害	1 (2.2)	3 (5.6)	4 (4.0)	7 (3.0)	11 (3.3)
貧血	0	2 (3.7)	2 (2.0)	0	2 (0.6)
血小板減少症	1 (2.2)	0	1 (1.0)	4 (1.7)	5 (1.5)
好中球減少症	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (6.7)	0	3 (3.0)	0	3 (0.9)
脱毛症	3 (6.7)	0	3 (3.0)	0	3 (0.9)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，FL 合計又は DLBCL のいずれかの発現率が 1%を超える減量に至った有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.6.1 を引用）

2.7.6.3.8.6 休薬に至った有害事象

第 2 相パート

休薬に至った主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの発現率が 1%を超える）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.3-43 に示した。

休薬に至った有害事象は，34.5%（115/333 例）に発現した。このうち，全体で 2%以上に発現した休薬に至った有害事象は血小板減少症（9.9%，33/333 例），好中球減少症（5.1%，17/333 例），下痢（2.4%，8/333 例）であった（表 2.7.6.3-43）。全体で 2%以上に発現した休薬に至った副作用は血小板減少症（9.0%，30/333 例），好中球減少症（4.8%，16/333 例）であった（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.5.2）。

表 2.7.6.3-43　休薬に至った主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 18.1］ SOC PT	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 例		
発現例数（発現率）	11 (24.4)	16 (29.6)	27 (27.3)	88 (37.6)	115 (34.5)
血液およびリンパ系障害	2 (4.4)	6 (11.1)	8 (8.1)	43 (18.4)	51 (15.3)
血小板減少症	2 (4.4)	5 (9.3)	7 (7.1)	26 (11.1)	33 (9.9)
貧血	0	1 (1.9)	1 (1.0)	5 (2.1)	6 (1.8)
好中球減少症	0	0	0	17 (7.3)	17 (5.1)
胃腸障害	3 (6.7)	4 (7.4)	7 (7.1)	13 (5.6)	20 (6.0)
下痢	2 (4.4)	0	2 (2.0)	6 (2.6)	8 (2.4)
嘔吐	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	0	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.7)	3 (5.6)	6 (6.1)	6 (2.6)	12 (3.6)
無力症	1 (2.2)	3 (5.6)	4 (4.0)	1 (0.4)	5 (1.5)
臨床検査	2 (4.4)	2 (3.7)	4 (4.0)	9 (3.8)	13 (3.9)
血小板数減少	0	0	0	5 (2.1)	5 (1.5)
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	2 (3.7)	3 (3.0)	12 (5.1)	15 (4.5)
帯状疱疹	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	0	2 (0.6)
神経系障害	0	3 (5.6)	3 (3.0)	4 (1.7)	7 (2.1)
浮動性めまい	0	2 (3.7)	2 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.9)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MT = mutant, PT = preferred term, SOC = system organ class, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，FL 合計又は DLBCL のいずれかの発現率が 1%を超える休薬に至った有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.6.3.8.7 臨床検査値

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，各臨床検査別に臨床上問題となる臨床検査値異常を示した被験者数及び発現率を算出した。治験薬投与後に，Grade 3 又は 4 に悪化した臨床検査値を集計した。

<u>第 1 相パート</u>

Grade 3 又は 4 に悪化した主な異常値（全体で 4 例以上）は，リンパ球（低値；14%［9/64 例］），リン（低値；9%［6/64 例］），ALP（高値；8%［5/64 例］），血小板（低値；6%［4/64 例］），白血球（低値；6%［4/64 例］）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の 12.1.4.1 項）。

<u>第 2 相パート</u>

臨床検査値異常を示した被験者数（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 2.7.6.3-44 に示した。

Grade 3 又は 4 に悪化した主な異常値（Grade 3 以上の発現例数が 10%以上）は，リンパ球（低値；24.5%［77/314 例］），白血球（低値；15.1%［46/305 例］），血小板（低値；13.2%［42/317 例］），好中球（低値；12.6%［38/302 例］）であった。

表 2.7.6.3-44　臨床検査値異常を示した被験者数（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL						DLBCL 234 例		全体 333 例	
	FL-MT 45 例		FL-WT 54 例		FL 合計 99 例					
臨床検査項目	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ヘモグロビン（低値）	22/44 (50.0)	4/44 (9.1)	26/52 (50.0)	4/52 (7.7)	48/96 (50.0)	8/96 (8.3)	121/221 (54.8)	18/221 (8.1)	169/317 (53.3)	26/317 (8.2)
白血球（低値）	22/44 (50.0)	3/44 (6.8)	16/49 (32.7)	5/49 (10.2)	38/93 (40.9)	8/93 (8.6)	102/212 (48.1)	38/212 (17.9)	140/305 (45.9)	46/305 (15.1)
好中球（低値）	10/44 (22.7)	2/44 (4.5)	8/51 (15.7)	4/51 (7.8)	18/95 (18.9)	6/95 (6.3)	68/207 (32.9)	32/207 (15.5)	86/302 (28.5)	38/302 (12.6)
リンパ球（低値）	23/44 (52.3)	8/44 (18.2)	32/52 (61.5)	9/52 (17.3)	55/96 (57.3)	17/96 (17.7)	118/218 (54.1)	60/218 (27.5)	173/314 (55.1)	77/314 (24.5)
血小板（低値）	16/44 (36.4)	3/44 (6.8)	31/51 (60.8)	4/51 (7.8)	47/95 (49.5)	7/95 (7.4)	115/219 (52.5)	35/219 (16.0)	162/314 (51.6)	42/317 (13.2)
AST（増加）	8/41 (19.5)	0/41	14/51 (27.5)	0/51	22/92 (23.9)	0/92	48/215 (22.3)	1/215 (0.5)	70/307 (22.8)	1/307 (0.3)
ALT（増加）	6/37 (16.2)	1/37 (2.7)	12/51 (23.5)	1/51 (2.0)	18/88 (20.5)	2/88 (2.3)	28/217 (12.9)	1/217 (0.5)	46/305 (15.1)	3/305 (1.0)
ビリルビン（増加）	2/41 (4.9)	0/41	4/51 (7.8)	2/51 (3.9)	6/92 (6.5)	2/92 (2.2)	20/217 (9.2)	6/217 (2.8)	26/309 (8.4)	8/309 (2.6)
ALP（増加）	9/44 (20.5)	0/44	8/52 (15.4)	1/52 (2.0)	17/96 (17.8)	1/96 (1.0)	32/218 (14.7)	2/218 (0.9)	49/314 (15.6)	3/314 (1.0)
グルコース（増加）	24/43 (55.8)	3/43 (7.0)	26/52 (50.0)	6/52 (11.5)	50/95 (52.6)	9/95	96/213 (45.1)	10/213 (4.7)	146/308 (47.4)	19/308 (6.2)
グルコース（減少）	6/43 (14.0)	0/43	6/52 (11.5)	0/52	12/95 (12.6)	0/95 (0.0)	19/213 (8.9)	0/213	31/308 (10.1)	0/308
アルブミン（低下）	11/44 (25.0)	1/44 (2.3)	18/51 (35.3)	1/51 (2.0)	29/95 (30.5)	2/95 (2.1)	66/216 (30.6)	3/216 (1.4)	95/311 (30.5)	5/311 (1.6)
クレアチニン（増加）	6/41 (14.6)	0/41	10/51 (19.6)	0/51	16/92 (17.4)	0/92	49/206 (23.8)	1/206 (0.5)	65/298 (21.8)	1/298 (0.3)

AST = asaprtate aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, WT = wild type.

数値は発現例数／解析対象例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 32，Table 33 を引用）

2.7.6.3.8.8 バイタルサイン

第 1 相パート

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（添付資料 5.3.5.2.1 の 12.1.5 項）。

第 2 相パート

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（添付資料 5.3.5.2.3 の 12.5.1 項）。

2.7.6.3.8.9 心電図

第 1 相パート

治験期間を通して，投与前からの Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の変化量が 30 msec を超えた被験者は 28%（18/64 例）であったが，60 msec を超えた被験者は認められなかった。また，投与後の QTcF が 450～480 msec の範囲の被験者は 11%（7/64 例），481～500 msec の範囲の被験者は 6%（4/64 例）であったが，500 msec を超えた被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の 12.1.5 項）。

第 2 相パート

QTcF の異常所見の発現例数（カテゴリカル解析）を表 2.7.6.3-45 に示す。

治験期間を通して，投与前からの QTcF の変化量が 30 msec を超えた被験者は 26%（86/333 例），60 msec を超えた被験者は 2%（5/333 例）であった。また，投与後の QTcF が 450～480 msec の範囲の被験者は 17%（57/333 例），481～500 msec の範囲の被験者は 4%（14/333 例），500 msec を超えた被験者は 2%（5/333 例）であった。

表 2.7.6.3-45　QTcF の異常所見の発現例数（安全性解析対象集団）（外国 101 試験；第 2 相パート）

	FL			DLBCL 234 例	全体 333 例
	FL-MT 45 例	FL-WT 54 例	FL 合計 99 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	45	54	99	234	333
投与後の QTcF 増加>30 msec	12 (27)	20 (37)	32 (32)	54 (23)	86 (26)
投与後の QTcF 増加>60 msec	0	1 (2)	1 (1)	4 (2)	5 (2)
QTcF（450–480 msec）	11 (24)	11 (20)	22 (22)	35 (15)	57 (17)
QTcF（481–500 msec）	1 (2)	3 (6)	4 (4)	10 (4)	14 (4)
QTcF>500 msec	0	2 (4)	2 (2)	3 (1)	5 (2)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MT = mutant, QTcF = QT interval corrected for heart rate, WT = wild type.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.3 の Table 36 を引用）

QT 延長の有害事象が報告された被験者は 2%（5/333 例）であったが，重篤な有害事象として報告された事象はなかった。5 例のうち 4 例は Grade 1 又は 2 の事象であったが，1 例は Grade 3 であった。Grade 3 が報告された当該被験者は治験薬の投与を中止したが，治験薬との因果関係は否定された（添付資料 5.3.5.2.3 の 12.5.2 項）。

2.7.6.3.9 結論

第 1 相パート

- 安全性，忍容性，薬物動態及び有効性（ORR，prolonged SD 等）の総合的な評価に基づき，RP2D は 800 mg BID と判断された。

第 2 相パート

- 再発／難治性の FL を対象に本薬 800 mg BID 投与により FL-MT 及び FL-WT ともに臨床的な効果が認められた。DOR の結果から FL-MT 及び FL-WT ともに奏効が長期継続することが示唆された。また，標的病変径和のベースラインから最小値への変化率の結果から，FL-MT 及び FL-WT ともに腫瘍の縮小を示した被験者が多く認められた。
- 再発／難治性の FL 又は DLBCL 患者における本薬の安全性プロファイルは良好であった。忍容性は良好であり，投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。また，他の全身化学療法と比較して血球減少症の発現率が低く，本薬の投与期間中に臨床的に問題となる胃腸障害又は肝障害は報告されなかった。

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］

……（添付資料 5.3.5.2.4，5.3.5.2.5）

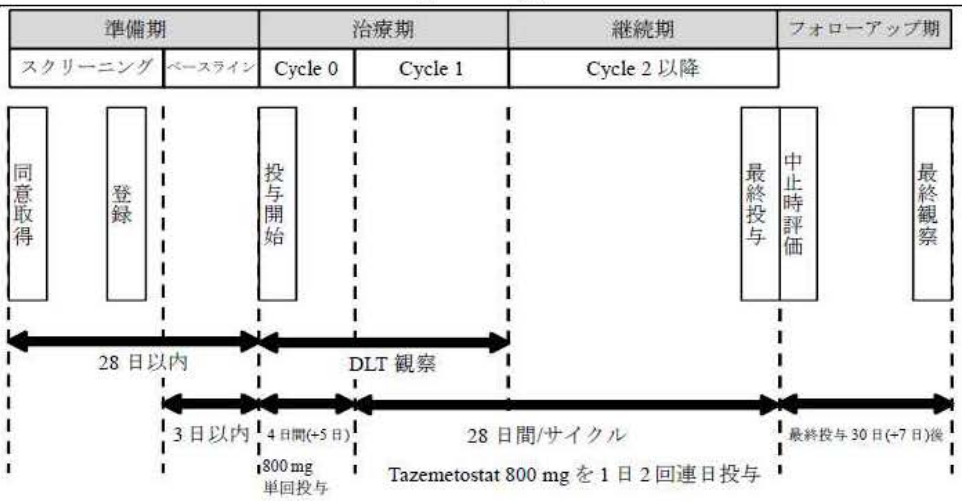
2.7.6.4.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

本試験では，治験の主目的を達成したと考えられた 1 回目のデータカットオフ日（2019 年 5 月 21 日）のデータに基づき総括報告書（CSR）を作成し（5.3.5.2.4），安全性データの更新（2 例）を目的として 2 回目のデータカットオフ日（2019 年 12 月 2 日）のデータに基づき CSR 補遺（CSR Addendum）を作成した（5.3.5.2.5）。

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（国内 106 試験）

項　　目	内　　容
試験実施計画書番号	E7438-J081-106
目的	主目的： B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象としたタゼメトスタット（以下，本薬）の忍容性を評価する 副次目的： ・本薬の安全性を評価する ・本薬の薬物動態を評価する ・本薬の予備的な抗腫瘍効果を評価する
治験デザイン	多施設，単群，オープン試験 本治験は準備期，治療期，継続期及びフォローアップ期の 4 つから構成される（下図参照）。 準備期は治験薬投与開始前最大 28 日間とし，同意取得，スクリーニング，登録及びベースライン評価からなる。スクリーニング評価終了後，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録した。ベースライン評価は治験薬の投与 3 日前から投与直前までに実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない状態が継続していることを確認してから治療期へ移行した。 治療期は本薬を経口で単回投与する Cycle 0（4 日間）と 28 日間を 1 サイクルとして本薬を経口で BID 反復投与する Cycle 1 で構成される。 検査スケジュール及び被験者の安全性確保を考慮し，Cycle 0/Day 1（C0D1）から Cycle 1/Day 15（C1D15）までは入院とした。治験責任医師又は治験分担医師が C1D15 に実施する診察結果及び全ての検査結果を精査し，外来管理下による実施が可能かを医学的に判断した。被験者の安全性を考慮し，引き続き入院が必要と判断される場合は，C1D15 以降も入院を継続することとした。 継続期は 28 日間を 1 サイクルとして本薬を経口で BID 反復投与する Cycle 2 及び以降のサイクルから中止時までとした。 被験者は，病勢の進行又は許容できない毒性発現まで，あるいは被験者の中止要望，同意撤回又は治験依頼者による本治験中止の判断まで治験薬の投与を継続することとした。 フォローアップ期は中止時から 7 日以内の中止時評価及び本薬の最終投与から 30 日後（+7 日）又は他の抗がん治療を開始する前のいずれか早い時期に実施する最終観察からなる。

項　　目	内　　容
	 治験デザイン（国内 106 試験） 本薬の初回投与量は 800 mg 単回投与（Cycle 0）及び 800 mg を BID 反復投与（Cycle 1 以降）とした。まず，Cycle 1 終了時までの DLT 評価が可能な 3 例の被験者を登録した。当該用量で 3 例中 0～1 例の被験者で DLT が発現した場合は 3 例の被験者を追加登録した。3 例中 2 例の被験者で DLT が発現した場合は症例追加の妥当性について治験責任医師及び治験依頼者で協議し，効果安全性評価委員の提言を得ることとした。症例を追加する場合は 1 例ずつ忍容性を確認し，DLT の発現がない場合は 3 例までの被験者を追加することとした。症例追加を行わない場合，又は計 3 例の被験者に DLT が発現した場合は登録を中断し，当該用量は忍容性がないと判断して低用量群の設定について治験責任医師及び治験依頼者で協議することとした。 被験者が DLT 評価不能と判断された場合（例：DLT 以外の理由で早期に中止した場合，治験薬と関連ある毒性以外の理由で Cycle 1 中の治験薬の服薬率が 75%未満の被験者）は DLT 評価対象とはせず，新たに被験者を追加登録することとした。
対象	再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫患者
主な選択基準	・病理組織学的に以下の B 細胞非ホジキンリンパ腫（形質転換型リンパ腫を除く）と診断された患者 DLBCL FL ・以下の全てを満たす測定可能病変を有する患者 1) CT による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節，又は節外臓器の結節性腫瘤 2) CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能 3) CT 断面像にて長径が 1.5 cm 以上又は長径が 1.5 cm 未満の場合は短径が 1.0 cm 超 ・化学療法又は抗体療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない患者 ・前治療中に PD 若しくは奏効（CR 又は PR）が得られなかった患者，又は前治療後に再発若しくは増悪した患者 ・ECOG-PS スコアが 0 又は 1 の患者

項　　目	内　　容
	・治験薬投与開始から3ヵ月以上の生存が見込まれる患者
主な除外基準	・EZH2 阻害薬による前治療歴を有する患者 ・中枢神経浸潤の既往又は合併がある患者 ・悪性胸水，心嚢水又は腹水貯留を有する患者 ・同種造血幹細胞移植を受けた患者 ・強力又は中程度の CYP3A の阻害薬又は誘導薬（St. John's wort を含む）あるいは P-糖タンパク質（P-gp）阻害薬の継続的な使用が必要な患者。これらの薬剤を使用した際は最終投与時から治験薬投与開始までに 2 週間以上経過した場合に，登録可能とする。 ・治験薬投与開始 1 週間前から治験薬投与期間中においてグレープフルーツ（ジュース含む）を摂取しないことができない患者 ・無酸症を合併する又は治験薬投与開始 2 週間以内に H2 ブロッカー薬，プロトンポンプ阻害薬を使用した患者 ・経口治療ができない患者，すなわち吸収不良症候群又は治験薬のバイオアベイラビリティを阻害すると考えられるコントロール不良な消化器症状（悪心，嘔吐，下痢等）を有する患者 ・以下の心血管系障害を有する患者 1) NYHA の心機能分類でクラス III 以上のうっ血性心不全の既往 2) 本治験薬投与前6ヵ月以内のコントロール不良な高血圧，不安定狭心症，心筋梗塞又は脳血管障害 3) 治療を要する虚血性心疾患，不整脈等の心疾患の合併 ・QTcF（Fridericia 法）>480 msec が認められる患者 ・治験薬投与開始前3ヵ月以内の静脈血栓症又は肺塞栓症を認めた患者 ・肝硬変，間質性肺炎又は肺線維症の合併を認める患者 ・全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者
投与量 投与方法 投与期間	Cycle 0/Day 1（C0D1）に本薬 800 mg を経口にて単回投与し，Cycle 1/Day 1（C1D1）以降は本薬 800 mg を経口にて BID 反復投与した（1 日量：1600 mg）。なお，投与間隔は 8 時間（C1D15 は 12 時間）以上とし，C0D1 及び C1D15 の 1 回目は空腹時（食事の 2 時間以上前及び後［水のみ摂取可能とする］）に投与することとした。なお，本薬は 200 mg 錠として提供された。 Cycle 2 以降において本薬に関連した毒性が発現した場合，治験実施計画書に従って休薬及び減量した。減量は前回投与量からの漸減とし，本薬 600，400 mg BID の順に減量した（1 日量：1200，800 mg）。一度減量した場合には，その後増量してはならないこととした。400 mg BID（1 日量：800 mg）で減量を要する毒性が発現した場合，再開用量については治験依頼者と協議するか，本薬の投与を中止することとした。
併　用　療　法	<u>併用禁止療法及び薬剤</u>： 登録時から最終投与まで，以下の併用薬及び併用療法は禁止とした 1) 抗悪性腫瘍療法（治験薬投与前及び治験薬投与期間中の局所又は全身症状管理のための副腎皮質ホルモン剤の投与は可能とするが，原疾患に関連する症状に対する副腎皮質ホルモン剤はプレドニゾロン 10 mg/日相当を超える使用を禁止とする） 2) CYP3A を強力に阻害又は誘導する薬剤 3) 他の治験薬 Cycle 0 及び Cycle 1 において，以下の併用薬及び併用療法は禁止とした 1) 有害事象の発現を防ぐことを意図した予防的投与（継続的又は治療を目的とした使用は可とする）

項　　目	内　　容
	2) CYP3A を中程度に阻害又は誘導する薬剤あるいは P-gp を阻害する薬剤 3) H2 ブロッカー薬，プロトンポンプ阻害薬 4) 制酸薬，その他胃の pH を上昇させることが知られている薬剤（C0D1，C1D15 のみ［ただし，Cycle 1 中に使用する場合は，治験薬投与の 2 時間以上前及び後に投与することとした］） 併用制限療法及び薬剤： CYP3A，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 又は CYP2D6 の基質であり，かつ治療域が狭い薬剤（治験実施計画書にて規定）は，可能な限り使用を避けることとした
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
評価項目	DLT 安全性評価項目（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，LVEF を含む心エコー又は MUGA，ECOG-PS スコア，身体所見） 薬物動態パラメータ BOR の ORR
解析方法	用量制限毒性 忍容性の解析は DLT 解析対象集団を用いて実施した。DLT の発現例数及び発現率を算出し，DLT の内容ごとの集計も行った。 有効性 有効性解析対象集団を対象とし，「The Lugano Classification (CT-Based Response)」（Cheson BD, et al., 2014）に基づき，全体及び疾患分類（DLBCL，FL）ごとに BOR を要約した。ORR について，全体及び疾患分類（DLBCL，FL）ごとに BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，その二項確率に基づく 95%信頼区間を算出した。また，可能であれば投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。 安全性 治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）の発現例数（割合）を SOC 及び PT ごとに集計した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で読み替えた同一の有害事象が被験者 1 例につき 2 件以上報告される場合があるが，その場合であっても当該有害事象の発現例数を集計する際にはその被験者を 1 例として算出した。また，重症度が最も重い CTCAE の Grade 別に TEAE の発現例数（割合）を集計した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（副作用）を SOC 及び PT ごとに集計した。 臨床検査値は CTCAE v4.03 に基づき，治験薬投与後に認められた顕著な異常値（TEMAV）を判断した。バイタルサインは各項目（拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数，体温）及び体重について，各時点の測定値及びこれらのベースラインからの変化量の要約統計量を時点ごとに算出した。心電図は治験薬投与後 1 回以上，QTcF の異常が認められた例数（割合）を算出した。 薬物動態 血漿中のタゼメトスタット，EPZ-6930，尿中のタゼメトスタットの濃度及び薬物動態パラメータの要約などの解析には全て，薬物動態解析対象集団を用いた。作図により，濃度推移について検討した。血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度を用い，ノンコンパートメント解析により，初回投与時（C0D1）及び反復投与時（C1D15）の C_{max}，t_{max}，AUC を含む薬物動態パラメータを算出した。
症例数の設定	本治験の主目的は本薬の忍容性を確認することであるため，臨床的な仮説や判断

項　　目	内　　容
根拠	基準を設定しておらず，統計的考察による被験者数を算出しなかった。投与量あたり 6 例は，各コホートの忍容性評価を実施するにあたり，妥当な例数と考え設定した。
目標症例数	再発又は難治性のＢ細胞非ホジキンリンパ腫患者 6 例（DLT 評価可能な例数として）を対象として実施した。低用量群を設定する場合は 1 群あたり 6 例を追加することとした。
実施施設	日本，2 施設
実施期間	2017 年 1 月～実施中（1 回目のデータカットオフ日：2019 年 5 月 21 日［5.3.5.2.4］，2 回目のデータカットオフ日：2019 年 12 月 2 日［5.3.5.2.5］）

表 2.7.6.4-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 106 試験）

期	準備期		治療期						継続期		フォローアップ期	
期間	スクリーニング	ベースライン	Cycle 0	Cycle 1					Cycle 2 以降		中止時	最終観察
Day	投与前 28 日以内	投与前 3 日以内	1	1	3	8 (±1 日)	15 (±1 日)	22 (±1 日)	1 (±3 日)	15 (±3 日)	(+7 日)	最終投与 30 日後 (+7 日)
同意取得	X								[X]			
被験者背景	X											
選択除外基準確認	X	X										
既往/合併症	X											
前治療歴	X											
身長	X											
体重	X	X		X		X	X	X	X	X	X	
身体所見	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X
ECOG-PS スコア	X	X		X					X		X	
12-誘導心電図	X		X	X			X		X	X	X	
心エコー又は MUGA	X								[X]			
妊娠検査（該当する場合）	X										X	
ウイルス検査	X											
血液学的検査	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
薬物動態（血液）			X		X	X	X	X	[X]			
薬物動態（尿）			X				X					
腫瘍評価（CT 検査）	X								[X]		X	
骨髄検査	X								[X]			
治験薬投与			X	28 日を 1 サイクルとして tazemetostat を BID 反復投与								
保存腫瘍検体提出	X											

有害事象	同意取得から最終観察までの全期間
併用薬剤/併用療法	同意取得から最終観察までの全期間

[X]：実施する場合がある項目

BID = twice daily, CT = computed tomography, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, MUGA = multigated acquisition.

以下，被験者の内訳（2.7.6.4.2 項），治験薬の暴露状況（2.7.6.4.5 項），安全性の結果（主な有害事象及び副作用［2.7.6.4.8.2 項］）は，1 回目のデータカットオフ時点でのデータ（CSR）に加え，2 回目のデータカットオフ時点でのデータ（CSR Addendum）も示した。2 回目のデータカットオフ時点において，新たに報告された 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はみられなかった。

2.7.6.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.4-3（1 回目のデータカットオフ），表 2.7.6.4-4（2 回目のデータカットオフ）に示した。

本治験には，7 例の被験者が登録され，全例に治験薬であるタゼメトスタット（本薬）が投与された。1 回目のデータカットオフ時点で投与を継続していた被験者は 2 例であり，中止例は 5 例であった。中止例の主な理由は病勢進行（3 例），有害事象，被験者の都合（各 1 例）であった。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳及び中止理由（投与例）（国内 106 試験）

	7 例
投与例	7 (100.0)
1 回目のデータカット時点で投与継続	2 (28.6)
中止例	5 (71.4)
中止の主な理由	
病勢進行	3 (42.9)
有害事象	1 (14.3)
被験者の都合	1 (14.3)

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 8 を引用）

2 回目のデータカットオフ時点で投与を継続していた被験者は 1 例であり，中止例は 6 例であった。中止例の主な理由は病勢進行（4 例），有害事象，被験者の都合（各 1 例）であった。

表 2.7.6.4-4　被験者の内訳及び中止理由（投与例）（国内 106 試験）

	7 例
投与例	7 (100.0)
2 回目のデータカット時点で投与継続	1 (14.3)
中止例	6 (85.7)
中止の主な理由	
病勢進行	4 (57.1)
有害事象	1 (14.3)
被験者の都合	1 (14.3)

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 1 を引用）

2.7.6.4.3 解析対象集団

登録例7例のうち，治験薬が投与された全例を安全性／有効性解析対象集団，薬物動態解析対象集団とした。登録例のうち，1例は毒性以外の理由でCycle 1 Day 28までの治験薬の服薬率が75%未満であったため，DLT解析対象集団から除外し，6例をDLT解析対象集団とした。

2.7.6.4.4 被験者背景

安全性／有効性解析対象集団（7例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.4-5に，疾患特性の要約を表 2.7.6.4-6に示した。また，EZH2遺伝子変異の有無を表 2.7.6.4-7に示した。

年齢の中央値（最小値，最大値）は73.0歳（59～85），性別の割合は男性57.1%（4/7例），女性42.9%（3/7例）であった。全例は日本人であった。ECOG-PSスコアは，0が71.4%（5/7例），1が28.6%（2/7例）であった。

スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor分類）は，Iが28.6%（2/7例），IIが14.3%（1/7例），IIIが42.9%（3/7例），IVが14.3%（1/7例）であった。B症状（38℃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，7例全例にみられなかった。前治療歴は，7例全例が抗がん療法を受けており，放射線療法及び自家造血幹細胞移植歴を受けた被験者はなかった。疾患分類は，DLBCLが42.9%（3/7例），FLが57.1%（4/7例）であった。

EZH2遺伝子変異は，ありが14.3%（1/7例），なしが71.4%（5/7例），残りの被験者14.3%（1/7例）は不明であった。

表 2.7.6.4-5　被験者背景の要約（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	7 例
年齢（歳）[a]	
平均値（標準偏差）	72.3 (8.12)
中央値	73.0
最小値，最大値	59, 85
年齢区分（歳）	
65 歳未満	1 (14.3)
65 歳以上	6 (85.7)
性別	
男性	4 (57.1)
女性	3 (42.9)
人種	
日本人	7 (100.0)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	58.13 (13.712)
中央値	66.00
最小値，最大値	34.5, 70.9
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	162.17 (11.862)
中央値	162.20
最小値，最大値	148.0, 177.9
ECOG-PS スコア	
0	5 (71.4)
1	2 (28.6)

分類別集計の数値は例数，（　）内は安全性／有効性解析対象集団に対する割合（%）

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 10 を引用）

表 2.7.6.4-6　疾患特性の要約（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	7 例
スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）	
I	2 (28.6)
II	1 (14.3)
III	3 (42.9)
IV	1 (14.3)
B 症状	
なし	7 (100.0)
あり	0
原疾患に対する前治療歴	
化学療法	7 (100.0)
放射線療法	0
自家造血幹細胞移植歴	0
その他	0
疾患分類	
DLBCL	3 (42.9)
FL	4 (57.1)

数値は例数，（　）内は安全性／有効性解析対象集団に対する割合（%）

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

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 11 を引用）

表 2.7.6.4-7　EZH2 遺伝子変異の要約（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	本薬		
	FL 4 例	DLBCL 3 例	合計 7 例
EZH2 遺伝子変異			
あり	1 (25.0)	0	1 (14.3)
なし	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)
不明	1 (25.0)	0	1 (14.3)

数値は例数，（　）内は安全性／有効性解析対象集団に対する割合（%）

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

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 12 を引用）

2.7.6.4.5 治験薬の暴露状況

安全性／有効性解析対象集団（7 例）の本薬の投与状況を表 2.7.6.4-8（1 回目のデータカットオフ），表 2.7.6.4-9（2 回目のデータカットオフ）に示した。

1 回目のデータカットオフ時点での総投与回数の中央値（最小値，最大値）は 12.0 回（1，29），投与期間の中央値（最小値，最大値）は 11.246 ヵ月（0.59，26.43），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 1434.5 mg/日（1186，1586）であった。相対用量強度（計画開始投与量に対する用量強度の割合）が 100%の被験者は 14.3%（1/7 例），90%以上 100%未満の被験者は 71.4%（5/7 例），70%以上 80%未満の被験者は 14.3%（1/7 例）であった。

2 回目のデータカットオフ時点での総投与回数の中央値（最小値，最大値）は 12.0 回（1，36），投与期間の中央値（最小値，最大値）は 11.246 ヵ月（0.59，32.59），用量強度の中央値（最小値，

最大値）は 1434.5 mg/日（1186，1588）であった。相対用量強度（計画開始投与量に対する用量強度の割合）が 100%の被験者は 14.3%（1/7 例），90%以上 100%未満の被験者は 71.4%（5/7 例），70%以上 80%未満の被験者は 14.3%（1/7 例）であった。

表 2.7.6.4-8　本薬の投与状況（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験；1 回目のデータカットオフ）

	7 例
被験者あたりの総投与回数	
平均値（標準偏差）	13.4 (11.65)
中央値	12.0
最小値，最大値	1, 29
被験者あたりの投与回数	
Cycle 1	1 (14.3)
Cycle 2	1 (14.3)
Cycle 7	1 (14.3)
Cycle 12	1 (14.3)
Cycle 14	1 (14.3)
Cycle 29	2 (28.6)
投与期間（月）	
平均値（標準偏差）	12.178 (10.6116)
中央値	11.246
最小値，最大値	0.59, 26.43
被験者あたりの総投与量（mg）	
平均値（標準偏差）	561657.1 (523349.6)
中央値	406800.0
最小値，最大値	24800, 1278400
用量強度（mg/日）	
平均値（標準偏差）	1434.7 (156.51)
中央値	1434.5
最小値，最大値	1186, 1586
相対用量強度（%）	
平均値（標準偏差）	94.45 (8.858)
中央値	99.60
最小値，最大値	75.8, 100.0
相対用量強度（%）の分布	
60%未満	0
60%以上 70%未満	0
70%以上 80%未満	1 (14.3)
80%以上 90%未満	0
90%以上 100%未満	5 (71.4)
100%	1 (14.3)

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 17 を引用）

表 2.7.6.4-9　本薬の投与状況（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験；2 回目のデータカットオフ）

	7 例
被験者あたりの総投与回数	
平均値（標準偏差）	14.7 (13.76)
中央値	12.0
最小値，最大値	1, 36
被験者あたりの投与回数	
Cycle 1	1 (14.3)
Cycle 2	1 (14.3)
Cycle 7	1 (14.3)
Cycle 12	1 (14.3)
Cycle 14	1 (14.3)
Cycle 31	1 (14.3)
Cycle 36	1 (14.3)
投与期間（月）	
平均値（標準偏差）	13.330 (12.4961)
中央値	11.246
最小値，最大値	0.59, 32.59
被験者あたりの総投与量（mg）	
平均値（標準偏差）	617771.4 (616567.61)
中央値	406800.0
最小値，最大値	24800, 1578400
用量強度（mg/日）	
平均値（標準偏差）	1435.1 (156.96)
中央値	1434.5
最小値，最大値	1186, 1588
相対用量強度（%）	
平均値（標準偏差）	94.44 (8.854)
中央値	99.60
最小値，最大値	75.8, 100.0
相対用量強度（%）の分布	
60%未満	0
60%以上 70%未満	0
70%以上 80%未満	1 (14.3)
80%以上 90%未満	0
90%以上 100%未満	5 (71.4)
100%	1 (14.3)

（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.3.1.1 を引用）

2.7.6.4.6 薬物動態の結果

B 細胞非ホジキンリンパ腫患者 7 例を対象に，Cycle 0 Day 1 に本薬 800 mg を単回投与後，4～9 日経過した後，Cycle 1 Day 1 から本薬 800 mg を BID で 28 日間反復投与したときの薬物動態について検討した。Cycle 0 Day 1 は投与後 72 時間，Cycle 1 Day 15 の 1 回目投与後 12 時間まで頻回に薬物動態解析用の採血を行った。なお，本薬は，Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の 1 回目は空腹時（食事の 2 時間以上前及び後）に投与した。

本薬 800 mg を単回投与（Cycle 0 Day 1）したときの投与後 72 時間までの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移の線形表示を図 2.7.6.4-1 に，片対数表示を図 2.7.6.4-2 に示した。本薬 800 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Cycle 1 Day 15 の 1 回目投与後 12 時間までの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移の線形表示を図 2.7.6.4-3 に，片対数表示を図 2.7.6.4-4 に示した。また，単回投与（Cycle 0 Day 1）したときの投与後 12 時間まで並びに 1 日 2 回反復投与したときの Cycle 1 Day 15 の 1 回目投与後 12 時間までの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移の線形表示を図 2.7.6.4-5 に，片対数表示を図 2.7.6.4-6 に示した。Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 のタゼメトスタット及び EPZ-6930 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-10 及び表 2.7.6.4-11 に示した。血漿中タゼメトスタット濃度の平均トラフ値の線形表示を図 2.7.6.4-7 に示した。

本薬 800 mg 投与後，本薬は速やかに吸収され，タゼメトスタット及びタゼメトスタットの主代謝物である EPZ-6930 の t_{max} の中央値は，Cycle 0 Day 1 は投与後約 2 時間，Cycle 1 Day 15 は投与後約 1 時間であった。

タゼメトスタットに対する EPZ-6930 の AUC の比の平均値は Cycle 0 Day 1 投与後で 141%，Cycle 1 Day 15 投与後で 256%であり，Cycle 0 Day 1 と比較し Cycle 1 Day 15 で大きくなった。

平均血漿中タゼメトスタット濃度推移は Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 投与後で大きな変化は認められず，累積係数 R_{ac} (AUC)の平均値は 1.09，R_{ac} (C_{max})の平均値は 1.32 であった。単回投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ に対する反復投与後の $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ の比である R_{ss} は 0.849 であり，1 より若干小さくなった。以上より，Cycle 0 Day 1 の単回投与と比較して，Cycle 1 Day 15 の反復投与後における累積の程度は小さかった。

タゼメトスタット及び EPZ-6930 の $t_{½}$ の平均値は，Cycle 0 Day 1 投与後で 7.59 及び 8.83 時間，Cycle 1 Day 15 投与後で 4.59 及び 4.91 時間であった。Cycle 0 Day 1 と比較し Cycle 1 Day 15 の $t_{½}$ の平均値は短かったが，Cycle 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の投与後 12 時間までの消失相の傾きは同様であり（図 2.7.6.4-6），また Cycle 0 Day 1 投与後のタゼメトスタット及び EPZ-6930 の濃度推移は投与後 12 時間以降に消失が緩徐になっていた（図 2.7.6.4-2）。

本薬を反復投与後のトラフ値を検討したところ，Cycle 1 Day 8 までに，ほとんどの被験者において，タゼメトスタット濃度がほぼ一定になっており定常状態に達していると考えられた（図 2.7.6.4-7）。

単回投与（Cycle 0 Day 1）後 72 時間及び反復投与（Cycle 1 Day 15）後 12 時間までのタゼメトスタットの尿中未変化体排泄率は平均 3%未満であった。

単回投与（Cycle 0 Day 1）及び反復投与（Cycle 1 Day 15）後の薬物動態プロファイルに大きな違いは認められなかった。

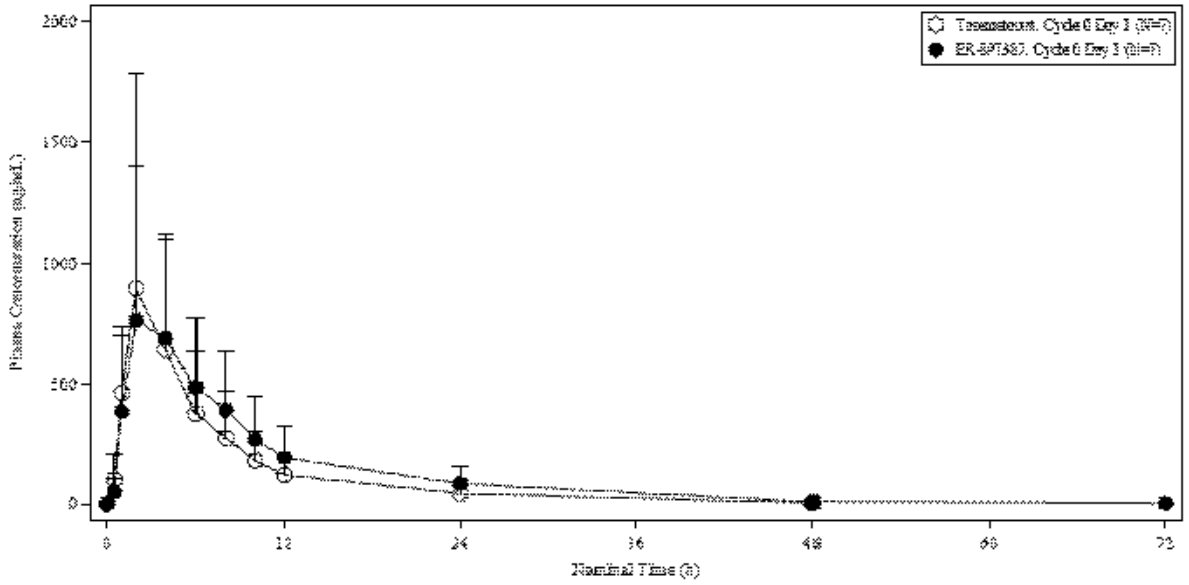


図 2.7.6.4-1 本薬 800 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与したときの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（線形表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.1 を引用）

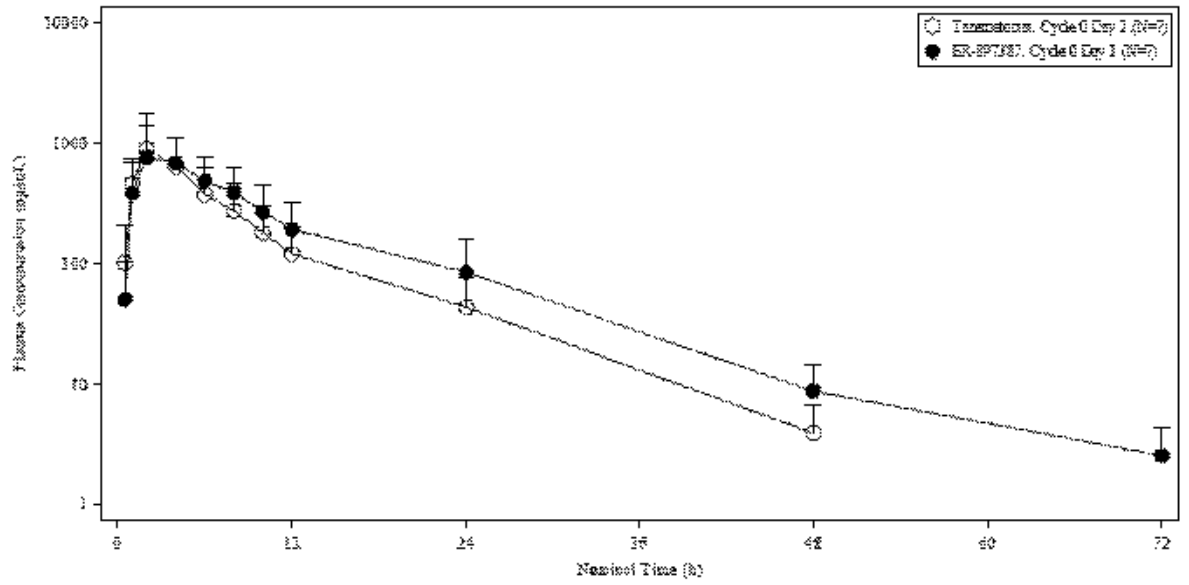


図 2.7.6.4-2 本薬 800 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与したときの平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（片対数表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

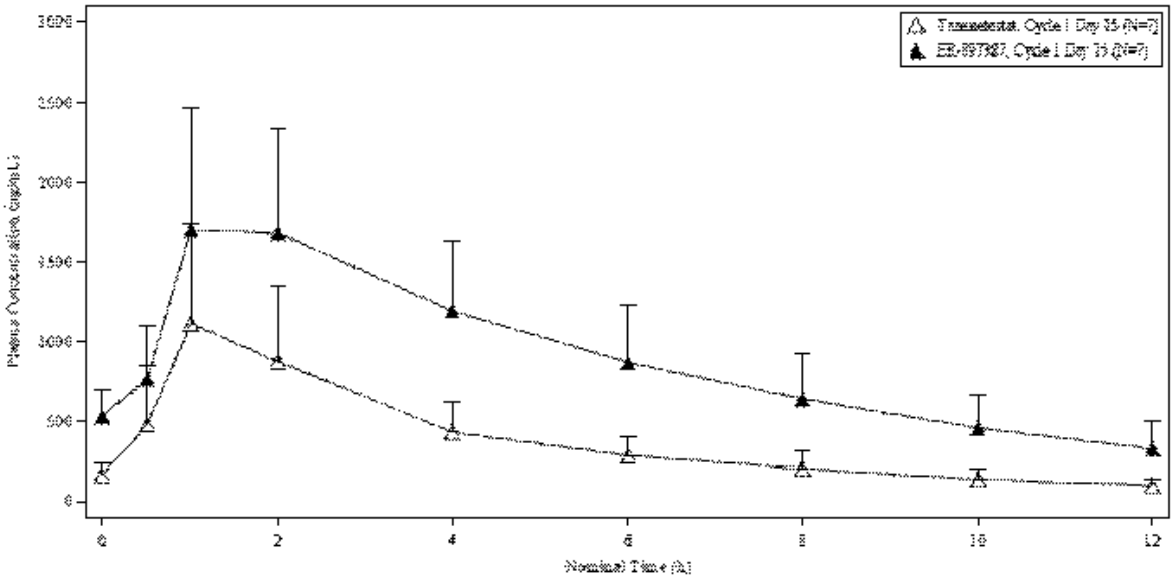


図 2.7.6.4-3 本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（線形表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.1 を引用）

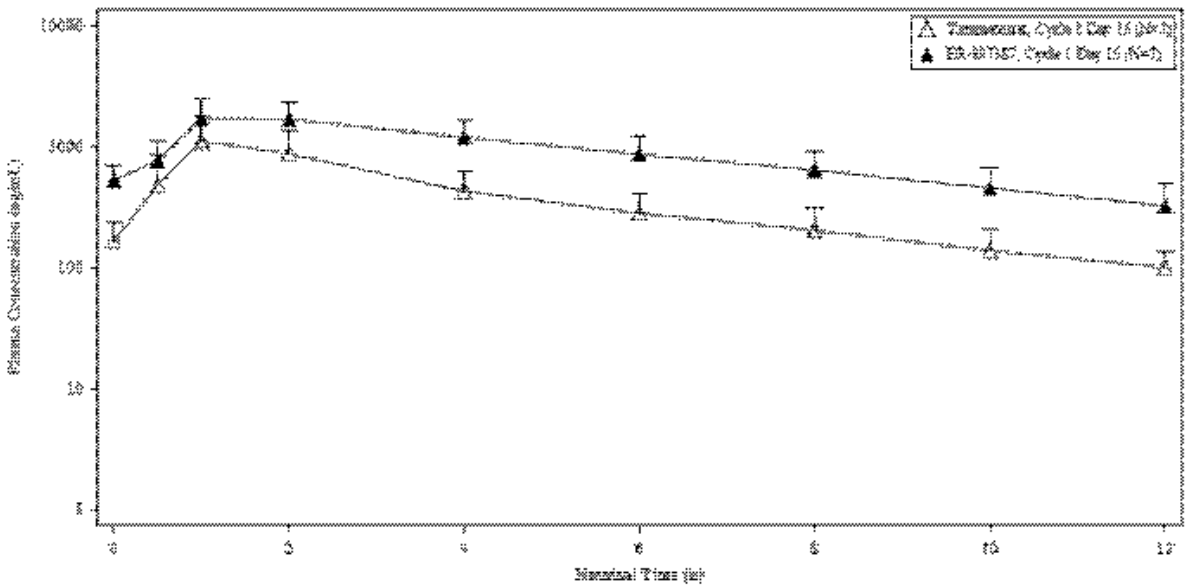


図 2.7.6.4-4 本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（片対数表示）
（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

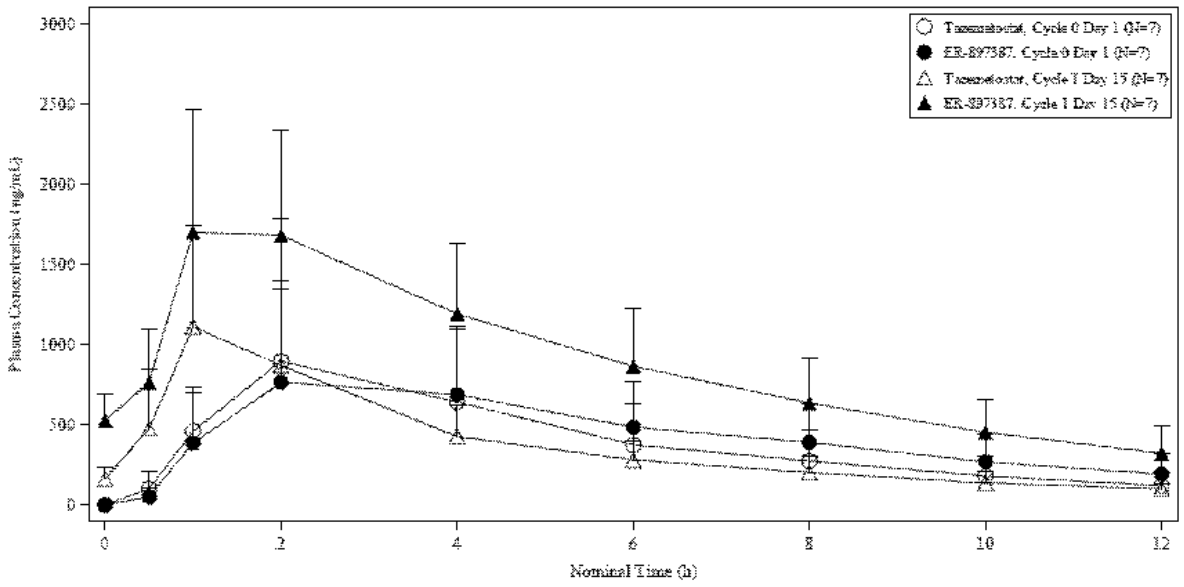


図 2.7.6.4-5 本薬 800 mg を単回（Cycle 0 Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（線形表示）（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.1 を引用）

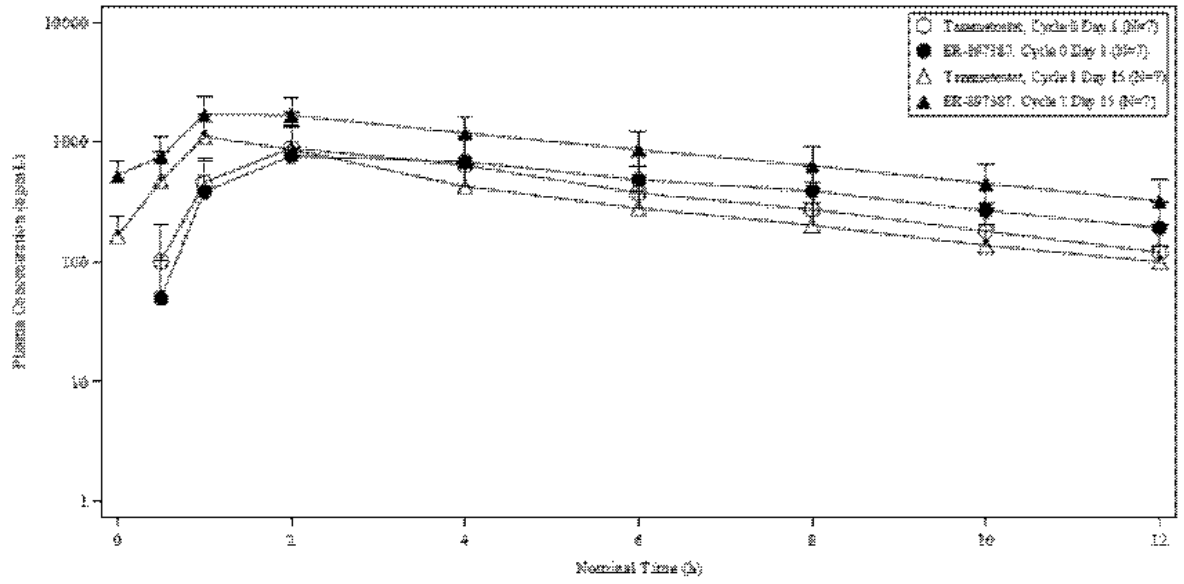


図 2.7.6.4-6 本薬 800 mg を単回（Cycle 0 Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与したときの Cycle 1 Day 15 の平均血漿中タゼメトスタット及び EPZ-6930 濃度推移（片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=7）。ER-897387 は EPZ-6930 を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

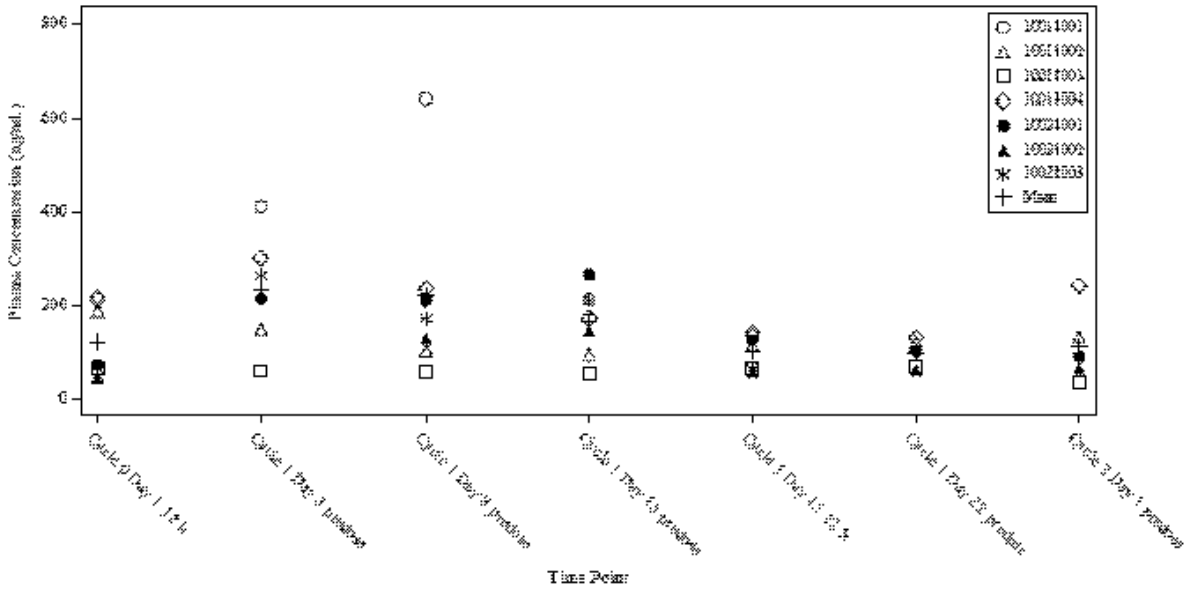


図 2.7.6.4-7 本薬 800 mg を単回（Cycle 0 Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度の平均トラフ値（線形表示）（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 14.2.2.3.1 を引用）

表 2.7.6.4-10　本薬 800 mg を Cycle 0 Day 1 に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 800 mg (N=7)	
	タゼメトスタット	EPZ-6930
C_{max} (ng/mL)	1150±787	948±556
t_{max} (h)	1.97 (0.95, 4.08)	1.97 (1.12, 4.08)
$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng•h/mL)	4700±2810	5280±2890
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	5990±3460	7700±4090
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	6030±3470	7730±4090
$t_{½}$ (h)	7.59±1.24	8.83±1.43
CL/F (L/h)	175±90.4	NA
V_z/F (L)	1910±1050	NA
MW-adjusted AUC ratio (%)	NA	141±58.0

NA = not applicable.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
最終採血ポイントは投与後 72 時間。
MW-adjusted AUC ratio (%)はタゼメトスタットの分子量（572.74）及び EPZ-6930 の分子量（544.68）を用い，以下の計算式で算出した:
($AUC_{(0\text{-}inf)}$ of EPZ-6930 / $AUC_{(0\text{-}inf)}$ of tazemetostat) × (572.74/544.68) × 100
（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.2.2.2 を引用）

表 2.7.6.4-11　本薬 800 mg を 1 日 2 回反復投与したときの
Cycle 1 Day 15 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（国内 106 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 800 mg (N=7)	
	タゼメトスタット	EPZ-6930
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	1290±582	1950±773
$t_{ss,max}$ (h)	1.05 (0.88, 2.03)	1.07 (0.88, 2.03)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4500±1570	10800±3600
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4490±1560	10800±3560
MW-adjusted AUC ratio (%)	NA	256±23.9
$t_{½}$ (h)	4.59±1.93	4.91±2.32
CL_{ss}/F (L/h)	205±98.6	NA
V_z/F (L)	1580±1540	NA
R_{ac} (C_{max})	1.32±0.604	2.59±1.36
R_{ac} (AUC)	1.09±0.358	2.58±1.44
R_{ss}	0.849±0.277	1.76±1.07

NA = not applicable.
表中の数値は平均値±標準偏差を示す。ただし $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。
最終採血ポイントは投与後 12 時間。
MW-adjusted AUC ratio (%)はタゼメトスタットの分子量（572.74）及び EPZ-6930 の分子量（544.68）を用い，以下の計算式で算出した:
($AUC_{(0-t)}$ of EPZ-6930 / $AUC_{(0-t)}$ of tazemetostat) × (572.74/544.68) × 100
R_{ac} 及び R_{ss} は以下の計算式で算出した:
R_{ac} (AUC) = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0-t)}$) / (Cycle 0 Day 1 における $AUC_{(0-12h)}$),
R_{ac} (C_{max}) = (Cycle 1 Day 15 における $C_{ss,max}$) / (Cycle 0 Day 1 における C_{max}),
R_{ss} = (Cycle 1 Day 15 における $AUC_{(0-t)}$) / (Cycle 0 Day 1 における $AUC_{(0-inf)}$)
（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.2.2.2 を引用）

2.7.6.4.7 有効性の結果

「The Lugano Classification（以下，CT-Based Response）」を用いた治験責任医師又は治験分担医師（以下，主治医）による抗腫瘍評価の結果を表 2.7.6.4-12 に，CT-Based Response を用いた主治医判定による標的病変径和のベースラインから最小値（投与後の最大腫瘍縮小時）への変化率を図 2.7.6.4-8 に示した。また，投与期間及び総合効果の Swimmer プロットを図 2.7.6.4-9 に示した。

全体で CR は 14.3%（1/7 例），PR は 42.9%（3/7 例），SD は 14.3%（1/7 例），PD は 28.6%（2/7 例）であった。ORR（95%信頼区間）は 57.1%（18.4，90.1）であり，DLBCL は 33.3%（0.8，90.6），FL は 75.0%（19.4，99.4）であった。全体で 85.7%（6/7 例）の被験者に腫瘍縮小がみられた。

表 2.7.6.4-12　抗腫瘍効果（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

	本薬		
	FL 4 例	DLBCL 3 例	合計 7 例
BOR，例数（%）			
CR	0	1 (33.3)	1 (14.3)
PR	3 (75.0)	0	3 (42.9)
SD	1 (25.0)	0	1 (14.3)
PD	0	2 (66.7)	2 (28.6)
NE	0	0	0
ORR，例数（%）	3 (75.0)	1 (33.3)	4 (57.1)
95%信頼区間 [a]	(19.4, 99.4)	(0.8, 90.6)	(18.4, 90.1)

BOR = best overall response.

a:　Clopper-Pearson の方法に基づく 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 13 を引用）

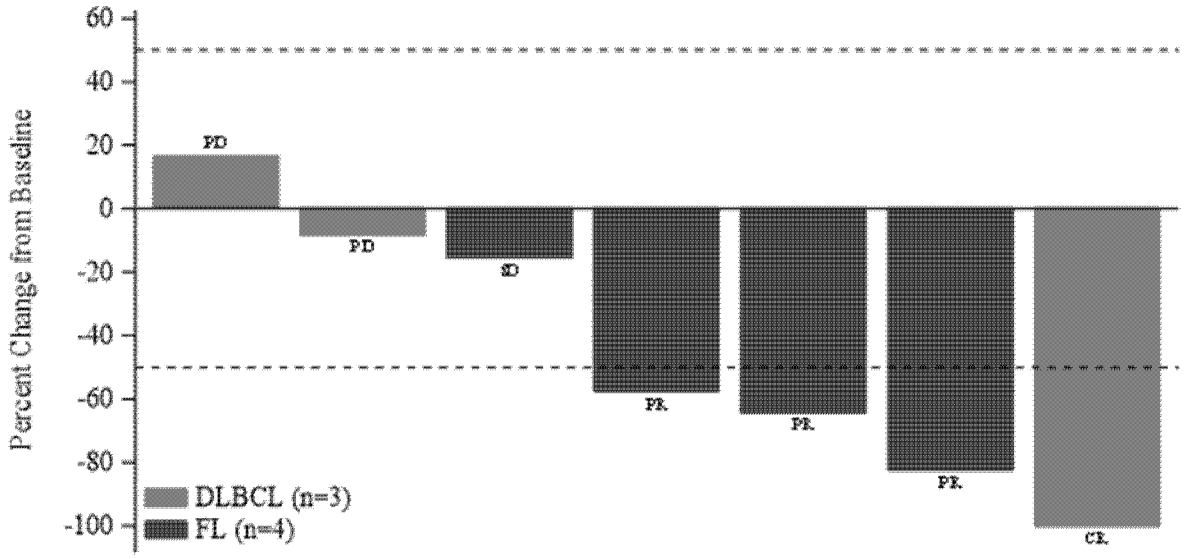


図 2.7.6.4-8 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

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）

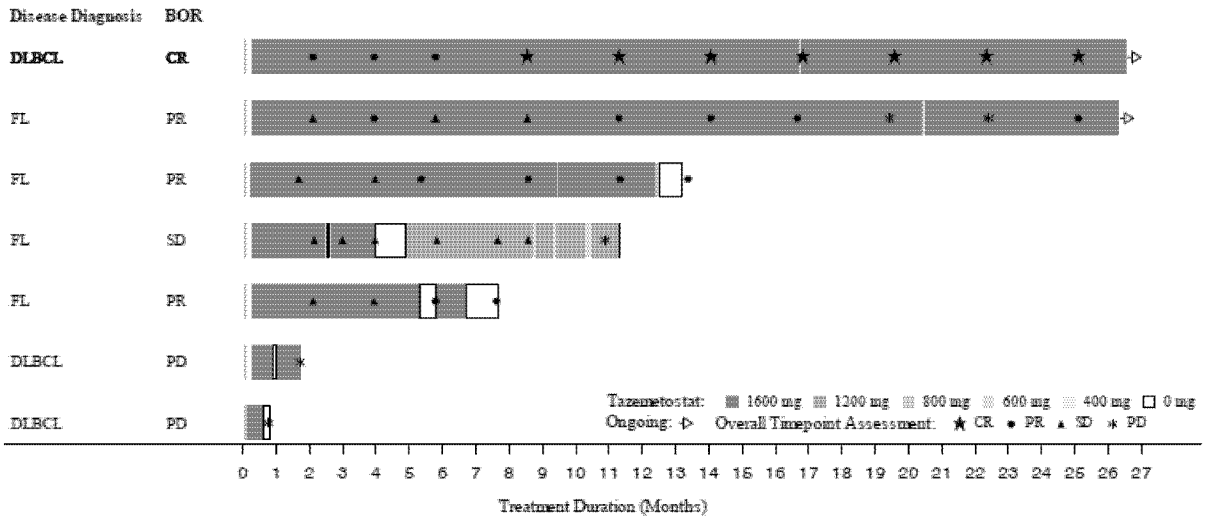


図 2.7.6.4-9 投与期間及び総合効果の Swimmer プロット（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

BOR = best overall response, 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 14.3.1.1 を引用）

2.7.6.4.8 安全性の結果

1 回目及び 2 回目のデータカットオフ時点での有害事象の概要を表 2.7.6.4-13 に示した。

有害事象は 100%（7/7 例）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 85.7%（6/7 例）に認められた。1 回目のデータカットオフ時点での主な有害事象（全 Grade の発現例数が 2 例以上）を表 2.7.6.4-14 に，2 回目のデータカットオフ時点での主な有害事象（全 Grade の発現例数が 2 例以上）を表 2.7.6.4-15 に示した。

死亡例はなかった。重篤な有害事象は，28.6%（2/7 例）に認められた。重篤な有害事象は，腸管穿孔，舌扁平上皮癌（各 1 例）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 14.3%（1/7 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，舌扁平上皮癌（1 例）であり，治験薬との因果関係は否定された。

減量に至った有害事象は，14.3%（1/7 例）に認められた。減量に至った有害事象は，末梢性ニューロパチー（1 例）であり，治験薬との因果関係は否定されなかった。

休薬に至った有害事象は，57.1%（4/7 例）に認められた。休薬に至った有害事象は，血小板減少症，上咽頭炎，疲労，血中トリグリセリド増加（各 1 例）であり，血小板減少症，疲労は治験薬との因果関係は否定されなかったが，上咽頭炎，血中トリグリセリド増加は治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.4-13　有害事象の概要（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験；1 回目及び 2 回目のデータカットオフ）

	7 例
有害事象	7 (100.0)
副作用	6 (85.7)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	4 (57.1)
重篤な有害事象	2 (28.6)
死亡	0
投与調整に至った有害事象	
投与中止に至った有害事象	1 (14.3)
減量に至った有害事象	1 (14.3)
休薬に至った有害事象	4 (57.1)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

数値は発現例数，（　）内は発現率

副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 19，添付資料 5.3.5.2.5 の Table 4 を引用）

2.7.6.4.8.1 用量制限毒性（DLT）及び忍容性

DLT は治験薬と因果関係のある毒性とした。本薬の忍容性は Cycle 0 及び Cycle 1 の DLT 発現に基づき評価した。本治験では DLT はみられなかった。

(1)血液毒性

1)7 日を超えて持続する Grade 4，又は造血因子製剤の使用を要する好中球減少症

2)Grade 3 以上の発熱性好中球減少症

3)Grade 4，又は出血を伴う Grade 3，又は血小板輸血を要する血小板減少症

4)Grade 4，又は赤血球輸血を要する貧血

(2)非血液毒性

1)最大限の支持療法にもかかわらず 7 日を超えて持続する Grade 3 以上の悪心，嘔吐，下痢

2)臨床症状を呈し，7 日を超えて持続する Grade 3 以上の臨床検査値異常

3)その他，7 日を超えて持続する Grade 3 又は期間を問わない Grade 4 の非血液毒性

(3)治験薬と関連ある毒性のため治験薬の服薬回数が Cycle 1 の規定投与回数の 75%（42/56 回）未満

2.7.6.4.8.2 主な有害事象及び副作用

1 回目のデータカットオフ時点での主な有害事象（全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.4-14 に，2 回目のデータカットオフ時点での主な有害事象（全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.4-15 に示した。また，1 回目及び 2 回目のデータカットオフ時点での治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下，副作用）（全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.4-16 に示した。1 回目のデータカットオフ時点での全ての有害事象及び副作用（全 Grade，Grade 3 以上）を付録 2.7.6-7 及び付録 2.7.6-8 に，2 回目のデータカットオフ時点での全ての有害事象及び副作用（全 Grade，Grade 3 以上）を添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.3.1.2.3.1 及び Table 14.3.1.2.3.2 に示した。

1 回目のデータカットオフ時点での主な有害事象（全 Grade の発現例数が 3 例以上）は上咽頭炎（71.4%，5/7 例），血小板減少症，便秘，味覚異常（各 42.9%，3/7 例）であった（表 2.7.6.4-14）。主な副作用（全 Grade の発現例数が 3 例以上）は血小板減少症，味覚異常（各 42.9%，3/7 例）であった（表 2.7.6.4-16）。

2 回目のデータカットオフ時点での主な有害事象（全 Grade の発現例数が 3 例以上）は上咽頭炎（71.4%，5/7 例），血小板減少症，便秘，筋痙縮，味覚異常（各 42.9%，3/7 例）であった（表 2.7.6.4-15）。主な副作用（全 Grade の発現例数が 3 例以上）は 1 回目のデータカットオフ時点と同じく，血小板減少症，味覚異常（各 42.9%，3/7 例）であった（表 2.7.6.4-16）。

1 回目のデータカットオフ時点での Grade 3 以上の有害事象は 57.1%（4/7 例）に発現し，Grade 3 の有害事象は，血小板減少症（28.6%，2/7 例），貧血，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症，疲労，γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加，低リン酸血症，舌扁平上皮癌（各 14.3%，1/7 例）であった。Grade 4 の有害事象は腸管穿孔，血中トリグリセリド増加（各 14.3%，1/7 例）であった（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.3.1.2.3.5）。

2 回目のデータカットオフ時点において，1 回目のデータカットオフ以降に新たに報告された Grade 3 以上の有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.3.1.2.3.1）。

表 2.7.6.4-14　主な有害事象（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験；1 回目のデータカットオフ）

有害事象名 ［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	7 (100.0)	4 (57.1)
血液およびリンパ系障害	4 (57.1)	2 (28.6)
血小板減少症	3 (42.9)	2 (28.6)
貧血	2 (28.6)	1 (14.3)
白血球減少症	2 (28.6)	1 (14.3)
好中球減少症	2 (28.6)	1 (14.3)
眼障害	2 (28.6)	0
ドライアイ	2 (28.6)	0
胃腸障害	6 (85.7)	1 (14.3)
便秘	3 (42.9)	0
口内炎	2 (28.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	1 (14.3)
疲労	2 (28.6)	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	0
上咽頭炎	5 (71.4)	0
インフルエンザ	2 (28.6)	0
臨床検査	4 (57.1)	2 (28.6)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (57.1)	0
筋痙縮	2 (28.6)	0
神経系障害	4 (57.1)	0
味覚異常	3 (42.9)	0
精神障害	2 (28.6)	0
不眠症	2 (28.6)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)	0
皮膚乾燥	2 (28.6)	0
発疹	2 (28.6)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，全 Grade の発現例数が 2 例以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 20 を引用）

表 2.7.6.4-15　主な有害事象（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験；2 回目のデータカットオフ）

有害事象名 ［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	7 (100.0)	4 (57.1)
血液およびリンパ系障害	4 (57.1)	2 (28.6)
血小板減少症	3 (42.9)	2 (28.6)
貧血	2 (28.6)	1 (14.3)
白血球減少症	2 (28.6)	1 (14.3)
好中球減少症	2 (28.6)	1 (14.3)
眼障害	2 (28.6)	0
ドライアイ	2 (28.6)	0
胃腸障害	6 (85.7)	1 (14.3)
便秘	3 (42.9)	0
口内炎	2 (28.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	1 (14.3)
疲労	2 (28.6)	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	0
上咽頭炎	5 (71.4)	0
インフルエンザ	2 (28.6)	0
臨床検査	4 (57.1)	2 (28.6)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (57.1)	0
筋痙縮	3 (42.9)	0
神経系障害	4 (57.1)	0
味覚異常	3 (42.9)	0
精神障害	3 (42.9)	0
不眠症	2 (28.6)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)	0
皮膚乾燥	2 (28.6)	0
発疹	2 (28.6)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，全 Grade の発現例数が 2 例以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 5 を引用）

表 2.7.6.4-16　主な副作用（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験；1 回目及び 2 回目のデータカットオフ）

有害事象名 ［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	6 (85.7)	3 (42.9)
血液およびリンパ系障害	4 (57.1)	2 (28.6)
血小板減少症	3 (42.9)	2 (28.6)
貧血	2 (28.6)	1 (14.3)
胃腸障害	4 (57.1)	0
口内炎	2 (28.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6)	1 (14.3)
疲労	2 (28.6)	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9)	0
筋痙縮	2 (28.6)	0
神経系障害	4 (57.1)	0
味覚異常	3 (42.9)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)	0
皮膚乾燥	2 (28.6)	0
発疹	2 (28.6)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，全 Grade の発現例数が 2 例以上の有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 21，添付資料 5.3.5.2.5 の Table 6 を引用）

2.7.6.4.8.3 死亡及び重篤な有害事象

全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.4-17 に示した。また，これらの重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-9 に示した。

有害事象による死亡例はなかった。重篤な有害事象は，28.6%（2/7 例）に認められた。重篤な有害事象は，腸管穿孔，舌扁平上皮癌（各 1 例）であった。

表 2.7.6.4-17 重篤な有害事象一覧（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬							
10011001 8[redacted]歳，女性 Japanese	18 日間	腸管穿孔	1600 mg/日	23 日目 –	Grade 4 関連なし	該当せず	軽快
10011002 7[redacted]歳，女性 Japanese	203 日間	舌扁平上皮癌	1600 mg/日	204 日目 64 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a: 文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 22 を引用）

2.7.6.4.8.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4-18 に示した。

投与中止に至った有害事象は，14.3%（1/7 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，舌扁平上皮癌であった。

表 2.7.6.4-18 投与中止に至った有害事象一覧（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
本薬							
10011002 7[redacted]歳，女性 Japanese	203 日間	舌扁平上皮癌	1600 mg/日	204 日目 64 日間	Grade 3 関連なし	重篤	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a: 文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 23 を引用）

2.7.6.4.8.5 減量に至った有害事象

減量に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4-19 に示した。

減量に至った有害事象は，14.3%（1/7 例）に認められた。減量に至った有害事象は，末梢性ニューロパチーであった。

表 2.7.6.4-19　減量に至った有害事象一覧（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
本薬							
10011004 7[redacted]歳，男性 Japanese	343 日間	末梢性ニューロパチー	1600 mg/日	121 日目 29 日間	Grade 2 関連あり	非重篤	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
a: 文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 24 を引用）

2.7.6.4.8.6 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4-20 に示した。

休薬に至った有害事象は，57.1%（4/7 例）に認められた。休薬に至った有害事象は，血小板減少症，上咽頭炎，疲労，血中トリグリセリド増加（各 1 例）であった。

表 2.7.6.4-20　休薬に至った有害事象一覧（安全性／有効性解析対象集団）（国内 106 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
本薬							
10011001 8[redacted]歳，女性 Japanese	18 日間	血小板減少症	1600 mg/日	18 日目 –	Grade 2 関連あり	非重篤	未回復
10011002 7[redacted]歳，女性 Japanese	203 日間	上咽頭炎	1600 mg/日	160 日目 17 日間	Grade 2 関連なし	非重篤	回復
10011003 6[redacted]歳，女性 Japanese	380 日間	疲労	800 mg/日	378 日目 38 日間	Grade 3 関連あり	非重篤	回復
10021003 6[redacted]歳，男性 Japanese	51 日間	血中トリグリセリド増加	1600 mg/日	28 日目 4 日間	Grade 4 関連なし	非重篤	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
a: 文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 25 を引用）

2.7.6.4.8.7 臨床検査値

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，各臨床検査別に臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）を示した被験者数及び発現率を算出した。治験薬投与後に，Grade 2 以上に悪化した臨床検査値（リンは Grade 3 以上に悪化）を TEMAV と定義した。

主な TEMAV（全 Grade の発現例数が 2 例以上）は，リンパ球（低値；57.1%［4/7 例］），白血球（低値），好中球（低値），グルコース（高値）（各 42.9%［3/7 例］），ヘモグロビン（低値），血小板（低値）（各 28.6%［2/7 例］）であった（添付資料 5.3.5.2.4 の 12.4.2.3 項）。

2.7.6.4.8.8 バイタルサイン

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（添付資料 5.3.5.2.4 の 12.5.1 項）。

2.7.6.4.8.9 心電図

治験期間を通して，投与前からの QTcF の変化量が 30 msec を超えた被験者，投与後の QTcF が 450 msec を超えた被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2.4 の 12.5.2 項）。

2.7.6.4.9 結論

- B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象に本薬 800 mg を BID 反復投与した結果，DLT の発現は認められず，忍容性が確認された
- 抗腫瘍効果の結果から，本薬の有効性が示唆された

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］

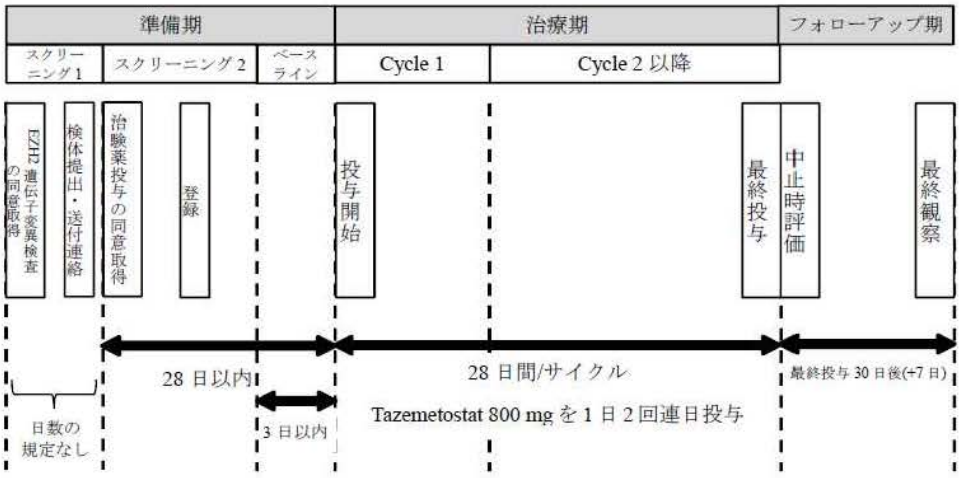
……（添付資料 5.3.5.2.6）

2.7.6.5.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（国内 206 試験）

項　　目	内　　容
試験実施計画書番号	E7438-J081-206
目的	主目的： ・以下の再発又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬の有効性を，ORR を用いて評価する 　コホート 1：EZH2 遺伝子変異を有する FL 　コホート 2：EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL 副次目的： ・本薬の有効性を，以下の指標を用いて評価する 　PFS 　DOR 　奏効到達期間（TTR） ・本薬の安全性を評価する 探索的な目的： ・本薬の薬物動態を検討する ・EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫の頻度を検討する
治験デザイン	多施設共同，単群，オープン試験 本治験は準備期，治療期及びフォローアップ期の 3 つから構成される（下図参照）。 準備期はスクリーニング 1，スクリーニング 2，登録及びベースライン評価からなる。スクリーニング 1 では，病理組織学的に FL（コホート 1）又は DLBCL（コホート 2）と診断され，保存腫瘍検体を提出可能であり（選択基準 1），その他の適格性基準に抵触することが明らかでない患者を対象として，腫瘍の EZH2 遺伝子変異の有無を中央測定検査機関において確認した。保存腫瘍検体提出後，検体送付について治験依頼者に連絡する。EZH2 遺伝子変異を有することが確認された場合はスクリーニング 2 へ移行し，治験薬投与のためのその他の適格性を確認する。スクリーニング 1 及びスクリーニング 2 の開始前に，腫瘍の EZH2 遺伝子変異検査及び治験薬投与について，それぞれ文書同意を取得する。スクリーニング 2 は治験薬投与開始前最大 28 日間とし，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録する。ベースライン評価は治験薬の投与 3 日前から投与直前までに実施し，選択基準を全て満たし，除外基準のいずれにも抵触しない状態が継続していることを確認してから治療期へ移行する。 治療期では，28 日間を 1 サイクルとして tazemetostat を経口で 800 mg を BID 反復投与（1 日量：1600 mg）し，中止時（病勢の進行［実施医療機関評価］又は許容できない毒性発現まで，あるいは被験者の中止要望，同意撤回又は治験依頼者による本治験中止の判断）まで治験薬の投与を継続する。 フォローアップ期では，中止時から 7 日以内に中止時評価及び tazemetostat の最

項　　目	内　　容
	終投与から 30 日後（+7 日）又は他の抗がん治療を開始する前のいずれか早い時期に最終観察を実施する。  治験デザイン（国内 206 試験）
対象	＜コホート 1＞ EZH2 遺伝子変異を有する FL 患者 ＜コホート 2＞ EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL（縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫及び形質転換型 FL を含む）患者
主な選択基準	・病理組織学的に以下の B 細胞非ホジキンリンパ腫と診断され，腫瘍の EZH2 遺伝子変異の有無を確認するための保存腫瘍検体を中央測定検査機関に提出することに文書同意が得られている患者 コホート 1：FL コホート 2：DLBCL（縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫及び形質転換型 FL を含む） ・中央測定検査機関において，腫瘍の EZH2 遺伝子変異を有することが確認された患者 ・以下の全てを満たす測定可能病変を有する患者 1) CT による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節，又は節外臓器の結節性腫瘤 2) CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能 3) CT 断面像にて長径が 1.5 cm 以上又は長径が 1.5 cm 未満の場合は短径が 1.0 cm 超 ・化学療法又は抗体療法による前治療歴を有し，標準的な治療の選択肢がない患者 ・前治療中に PD 若しくは奏効（CR 又は PR）が得られなかった患者，又は前治療後に再発若しくは増悪した患者 ・ECOG-PS スコアが 0 又は 1 の患者 ・治験薬投与開始から 3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者

項　　目	内　　容
主な除外基準	・EZH2 阻害薬による前治療歴を有する患者 ・中枢神経浸潤の既往又は合併がある患者 ・悪性胸水，心嚢水又は腹水貯留を有する患者 ・同種造血幹細胞移植を受けた患者 ・強力な CYP3A の阻害薬又は誘導薬（St. John's wort を含む）の継続的な使用が必要な患者。これらの薬剤を使用した際は最終投与時から治験薬投与開始までに 2 週間以上経過した場合に，登録可能とする。 ・治験薬投与開始 1 週間前から治験薬投与期間中においてグレープフルーツ（ジュース含む）を摂取しないことができない患者 ・経口治療ができない患者，すなわち吸収不良症候群又は治験薬のバイオアベイラビリティを阻害すると考えられるコントロール不良な消化器症状（悪心，嘔吐，下痢等），既往（胃又は小腸切除等）を有する患者 ・経口治療ができない患者，すなわち吸収不良症候群又は治験薬のバイオアベイラビリティを阻害すると考えられるコントロール不良な消化器症状（悪心，嘔吐，下痢等），既往（胃又は小腸切除等）を有する患者 ・以下の心血管系障害を有する患者 1) NYHA の心機能分類でクラス III 以上のうっ血性心不全の既往 2) 本治験薬投与前 6 ヵ月以内のコントロール不良な高血圧，不安定狭心症，心筋梗塞又は脳血管障害 3) 治療を要する虚血性心疾患，不整脈等の心疾患の合併 ・QTcF（Fridericia 法）>480 msec が認められる患者 ・治験薬投与開始前 3 ヵ月以内の静脈血栓症又は肺塞栓症を認めた患者 ・肝硬変，間質性肺炎又は肺線維症の合併を認める患者 ・全身性の治療を要する活動性の感染症を有する患者
投与量 投与方法 投与期間	本薬 800 mg を経口にて BID 反復投与（1 日量：1600 mg）し，投与間隔は 8 時間以上とした。被験者は，病勢の進行（実施医療機関評価）又は許容できない毒性発現まで，あるいは被験者の中止要望，同意撤回又は治験依頼者による本治験中止の判断まで治験薬の投与を継続することとした。 本薬に関連した毒性が発現した場合，治験実施計画書に従って休薬及び減量した。減量は前回投与量からの漸減とし，本薬 600，400 mg BID の順に減量した（1 日量：1200，800 mg）。一度減量した場合には，その後増量してはならないこととした。400 mg BID（1 日量：800 mg）で減量を要する毒性が発現した場合，再開用量については治験依頼者と協議するか，本薬の投与を中止することとした。
併　用　療　法	<u>併用禁止療法及び薬剤</u>： 登録時から最終投与まで，以下の併用薬及び併用療法は禁止とした 1) 抗悪性腫瘍療法（治験薬投与前及び治験薬投与期間中の局所又は全身症状管理のための副腎皮質ホルモン剤の投与は可能とするが，原疾患に関連する症状に対する副腎皮質ホルモン剤はプレドニゾロン 10 mg/日相当を超える使用を禁止とする） 2) CYP3A を強力に阻害又は誘導する薬剤 3) 他の治験薬 <u>併用制限療法及び薬剤</u>： CYP3A，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 又は CYP2D6 の基質であり，かつ治療域が狭い薬剤（治験実施計画書にて規定）は，可能な限り使用を避けることとした

項　　目	内　　容
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
評価項目	有効性 主要評価項目：BOR の ORR 副次評価項目：PFS，DOR，TTR 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，ECOG-PS スコア，身体所見 薬物動態及びバイオマーカー 血漿中薬物濃度，EZH2 遺伝子変異の頻度
解析方法	有効性 有効性解析対象集団における BOR を要約した。ORR について，BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合を算出し，二項分布に基づく正確な両側 90%信頼区間を算出した。また，投与後の最大腫瘍縮小時における標的病変の径和のベースラインからの変化率について，Waterfall plot を作成した。 PFS は Kaplan-Meier 法を用い，その中央値及び 95%信頼区間を推定した。DOR は奏効例を対象とし，Kaplan-Meier 法を用いて要約した。TTR は奏効例を対象とし，記述統計量を用いて要約した。 安全性 TEAE の発現例数（割合）を SOC 及び PT ごとに集計した。MedDRA で読み替えた同一の有害事象が被験者 1 例につき 2 件以上報告される場合があるが，その場合であっても当該有害事象の発現例数を集計する際にはその被験者を 1 例として算出した。また，重症度が最も重い CTCAE の Grade 別に TEAE の発現例数（割合）を集計した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（副作用）を SOC 及び PT ごとに集計した。 臨床検査値は CTCAE v4.03 に基づき，TEMAV を判断した。バイタルサインは各項目（拡張期血圧，収縮期血圧，脈拍数，体温）及び体重について，各時点の測定値及びこれらのベースラインからの変化量の要約統計量を時点ごとに算出した。心電図は治験薬投与後 1 回以上，QTcF の異常が認められた例数（割合）を算出した。 薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象に時期ごとに血漿中濃度の要約統計量を算出した。
症例数の設定根拠	本治験の主要評価項目である ORR の 90%信頼区間について，コホート 1 では EZH2 遺伝子変異を有する FL に対する期待奏効率を 50%とし，約 80%の検出力で本信頼区間の下限値が閾値 10%を上回る 8 例（有効性評価が可能な症例として）を設定した。コホート 2 では EZH2 遺伝子変異を有する DLBCL に対する期待奏効率を 40%とし，約 80%の検出力で本信頼区間の下限値が閾値 10%を上回る 13 例（有効性評価が可能な症例数として）を設定した。 なお，本治験では中間解析は計画しなかった。
目標症例数	コホート 1：8 例 コホート 2：13 例
実施施設	日本，28 施設
実施期間	2018 年 4 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 12 月 2 日）

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 206 試験）

期	準備期			治療期				フォローアップ期	
期間	スクリーニング 1	スクリーニング 2	ベースライン	Cycle 1		Cycle 2 以降		中止時	最終観察
Day		投与前 28 日以内	投与前 3 日以内	1	15 (±3 日)	1 (±3 日)	15 (±3 日)	(+7 日)	最終投与 30 日後 (+7 日)
EZH2 遺伝子変異検査の同意取得	X								
保存腫瘍検体提出	X								
治験薬投与の同意取得		X							
被験者背景	[X]	X							
選択除外基準確認		X	X						
登録		X							
既往/合併症		X							
前治療歴		X							
身長		X							
体重		X	X		X	X	X	X	X
身体所見		X	X		X	X	X	X	X
バイタルサイン		X	X		X	X	X	X	X
ECOG-PS スコア		X	X			X		X	
12-誘導心電図		X	X		X	X	X	X	
妊娠検査（該当する場合）		X						X	
ウイルス検査		X							
血液学的検査		X	X		X	X	X	X	X
血液生化学検査		X	X		X	X	X	X	X
尿検査		X	X		X	X	X	X	X
薬物動態用採血					X	[X]			
腫瘍評価（CT/内視鏡検査）		X				[X]		X	
腫瘍評価（PET 検査）		X				[X]			
骨髄検査（骨髄穿刺又は骨髄生検）		X				[X]			

治験薬投与				28 日を 1 サイクルとして BID 反復投与		
有害事象		治験薬投与の同意取得から最終観察までの全期間				
併用薬剤/併用療法		治験薬投与の同意取得から最終観察までの全期間				

[X]：実施する場合がある項目

BID = twice daily, CT = computed tomography, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EZH2 = enhancer of zeste homolog 2, PET = positron emission tomography.

2.7.6.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.5-3 に示した。

本試験には，20 例の被験者が登録され，全例に治験薬である本薬が投与された。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者は 15 例であり，中止例は 5 例であった。中止例の主な理由は有害事象（4 例），病勢進行（1 例）であった。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳及び中止理由（登録例）（国内 206 試験）

	20 例
投与例	20 (100.0)
データカットオフ時点で投与継続	15 (75.0)
中止例	5 (25.0)
中止の主な理由	
有害事象	4 (20.0)
病勢進行	1 (5.0)

数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 6 を引用）

2.7.6.5.3 解析対象集団

治験薬が投与された 20 例全例を安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。

2.7.6.5.4 被験者背景

有効性解析対象集団（20 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.5-4 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.5-5 に示した。また，バイオマーカー解析対象集団（100 例）の EZH2 遺伝子変異の有無を表 2.7.6.5-6 に示した。

年齢の中央値（最小値，最大値）は 69.5 歳（46～83），性別の割合は男性 45.0%（9/20 例），女性 55.0%（11/20 例）であった。全例は日本人であった。ECOG-PS スコアは，0 が 95.0%（19/20 例），1 が 5.0%（1/20 例）であった。

スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）は，I が 15.0%（3/20 例），II が 25.0%（5/20 例），III が 30.0%（6/20 例），IV が 30.0%（6/20 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，20 例全例にみられなかった。前治療は，20 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 2 例であった。疾患分類は，FL が 85.0%（17/20 例），Transformed FL が 10.0%（2/20 例），DLBCL が 5.0%（1/20 例）であった。

EZH2 遺伝子変異は，ありが 25.0%（25/100 例），なしが 74.0%（74/100 例），残りの被験者 1.0%（1/100 例）は不明であった。

表 2.7.6.5-4　被験者背景の要約（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 例
年齢（歳）[a]			
平均値（標準偏差）	65.8 (9.28)	74.7 (7.23)	67.1 (9.41)
中央値	66.0	71.0	69.5
最小値，最大値	46, 81	70, 83	46, 83
年齢区分（歳）			
65 歳未満	8 (47.1)	0	8 (40.0)
65 歳以上	9 (52.9)	3 (100.0)	12 (60.0)
性別			
男性	8 (47.1)	1 (33.3)	9 (45.0)
女性	9 (52.9)	2 (66.7)	11 (55.0)
人種			
日本人	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	57.52 (14.070)	58.47 (5.164)	57.66 (13.024)
中央値	52.00	58.90	54.85
最小値，最大値	36.5, 85.8	53.1, 63.4	36.5, 85.8
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	159.95 (9.268)	156.23 (12.007)	159.40 (9.453)
中央値	160.20	156.70	158.45
最小値，最大値	146.4, 181.8	144.0, 168.0	144.0, 181.8
ECOG-PS スコア			
0	16 (94.1)	3 (100.0)	19 (95.0)
1	1 (5.9)	0	1 (5.0)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FL = follicular lymphoma.

分類別集計の数値は例数，（　）内は有効性解析対象集団に対する割合（%）

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 8 を引用）

表 2.7.6.5-5　疾患特性の要約（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 例
スクリーニング時の臨床病期（Ann Arbor 分類）			
I	3 (17.6)	0	3 (15.0)
II	2 (11.8)	3 (100.0)	5 (25.0)
III	6 (35.3)	0	6 (30.0)
IV	6 (35.3)	0	6 (30.0)
B 症状			
なし	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
あり	0	0	0
原疾患に対する前治療歴			
化学療法	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
放射線療法	2 (11.8)	0	2 (10.0)
自家造血幹細胞移植	0	0	0
疾患分類			
FL	17 (100.0)	0	17 (85.0)
Transformed FL	0	2 (66.7)	2 (10.0)
DLBCL	0	1 (33.3)[a]	1 (5.0)[a]
前治療歴のレジメン数			
0	0	0	0
1	2 (11.8)	1 (33.3)	3 (15.0)
2	8 (47.1)	0	8 (40.0)
3	3 (17.6)	0	3 (15.0)
4	4 (23.5)	1 (33.3)	5 (25.0)
5 以上	0	1 (33.3)	1 (5.0)
ベンダムスチンの前治療歴			
あり	8 (47.1)	0	8 (40.0)
なし	9 (52.9)	3 (100.0)	12 (60.0)
CHOP 療法の前治療歴[a]			
あり	13 (76.5)	3 (100.0)	16 (80.0)
なし	4 (23.5)	0	4 (20.0)
リツキシマブの前治療歴			
あり	13 (76.5)	3 (100.0)	16 (80.0)
なし	4 (23.5)	0	4 (20.0)
フルダラビンの前治療歴			
あり	0	0	0
なし	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)

CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, COO = cell-of-origin, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma.

数値は例数，（　）内は有効性解析対象集団に対する割合（%）

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 9 を引用）

表 2.7.6.5-6　EZH2 遺伝子変異の要約（バイオマーカー解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 57 例	DLBCL 43 例	合計 100 例
EZH2 遺伝子変異			
あり	18 (31.6)	7 (16.3)	25 (25.0)
なし	38 (66.7)	36 (83.7)	74 (74.0)
不明	1 (1.8)	0	1 (1.0)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, EZH2 = enhancer of zeste homolog 2, FL = follicular lymphoma.
数値は例数，（　）内はバイオマーカー解析対象集団に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 10 を引用）

2.7.6.5.5 治験薬の暴露状況

安全性解析対象集団（20 例）の本薬の投与状況を表 2.7.6.5-7 に示した。

総投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 16.5 回（3，21），投与期間の中央値（最小値，最大値）は 14.54 ヵ月（2.8，18.6），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 1567.2 mg/日（975，1600）であった。相対用量強度（計画開始用量に対する用量強度の割合）が 100%の被験者は 10.0%（2/20 例），90%以上の被験者は 80.0%（16/20 例），70%以上の被験者は 90.0%（18/20 例）であった。

表 2.7.6.5-7　本薬の投与状況（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 例
投与サイクル数			
平均値（標準偏差）	15.2 (4.33)	14.3 (8.33)	15.1 (4.82)
中央値	16.0	17.0	16.5
最小値，最大値	3, 20	5, 21	3, 21
被験者あたりの投与サイクル数			
Cycle 1	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
Cycle 2	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
Cycle 3	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
Cycle 4	16 (94.1)	3 (100.0)	19 (95.0)
Cycle 5	16 (94.1)	3 (100.0)	19 (95.0)
Cycle 6	16 (94.1)	2 (66.7)	18 (90.0)
Cycle 7	16 (94.1)	2 (66.7)	18 (90.0)
Cycle 8	16 (94.1)	2 (66.7)	18 (90.0)
Cycle 9	16 (94.1)	2 (66.7)	18 (90.0)
Cycle 10	15 (88.2)	2 (66.7)	17 (85.0)
Cycle 11	15 (88.2)	2 (66.7)	17 (85.0)
Cycle 12	14 (82.4)	2 (66.7)	16 (80.0)
Cycle 13	13 (76.5)	2 (66.7)	15 (75.0)
Cycle 14	13 (76.5)	2 (66.7)	15 (75.0)
Cycle 15	13 (76.5)	2 (66.7)	15 (75.0)
Cycle 16	10 (58.8)	2 (66.7)	12 (60.0)
Cycle 17	8 (47.1)	2 (66.7)	10 (50.0)
Cycle 18	6 (35.3)	1 (33.3)	7 (35.0)
Cycle 19	2 (11.8)	1 (33.3)	3 (15.0)

表 2.7.6.5-7　本薬の投与状況（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 例
Cycle 20	2 (11.8)	1 (33.3)	3 (15.0)
Cycle 21	0	1 (33.3)	1 (5.0)
投与期間（月）			
平均値（標準偏差）	13.45 (3.914)	12.69 (7.580)	13.33 (4.361)
中央値	14.00	15.38	14.54
最小値，最大値	2.8, 17.9	4.1, 18.6	2.8, 18.6
被験者あたりの総投与量（mg）			
平均値（標準偏差）	605317.6 (204255.31)	568066.7 (353098.31)	599730.0 (220097.94)
中央値	660000.0	600200.0	658000.0
最小値，最大値	131200, 875200	200000, 904000	131200, 904000
用量強度（mg/日）			
平均値（標準偏差）	1471.4 (214.21)	1488.1 (180.49)	1473.9 (205.20)
中央値	1561.9	1587.3	1567.2
最小値，最大値	975, 1600	1280, 1597	975, 1600
相対用量強度（%）			
平均値（標準偏差）	91.96 (13.388)	93.00 (11.280)	92.12 (12.825)
中央値	97.62	99.21	97.95
最小値，最大値	60.9, 100.0	80.0, 99.8	60.9, 100.0
相対用量強度（%）の分布			
60%未満	0	0	0
60%以上 70%未満	2 (11.8)	0	2 (10.0)
70%以上 80%未満	1 (5.9)	1 (33.3)	2 (10.0)
80%以上 90%未満	0	0	0
90%以上 100%未満	12 (70.6)	2 (66.7)	14 (70.0)
100%	2 (11.8)	0	2 (10.0)

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

分類別集計の数値は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3.1.1 を引用）

2.7.6.5.6 薬物動態の結果

EZH2 遺伝子変異を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫（FL 及び DLBCL）の日本人患者 20 例を対象とし，本薬 800 mg BID 経口投与時の Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1 の 1 回目投与前の血漿中タゼメトスタット濃度の要約を表 2.7.6.5-8 に示した。

FL 患者のみ（17 例）並びに DLBCL 患者及び FL 患者全例（20 例）の Cycle 2 Day 1 の平均血漿中タゼメトスタット濃度は，Cycle 1 Day 15 よりわずかに高かったものの，これらの値に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-8　本薬 800 mg BID 投与時の血漿中タゼメトスタットのトラフ濃度（薬物動態解析対象集団）（国内 206 試験）

	Cycle 1 Day 15	Cycle 2 Day 1
FL		
n	17	17
平均値（標準偏差）	79.4 (55.3)	95.7 (69.4)
中央値	67.9	84.7
最小値, 最大値	33.8, 222	23.3, 297
DLBCL		
n	3	3
平均値（標準偏差）	61.4 (6.71)	165 (75.0)
中央値	58.6	196
最小値, 最大値	56.6, 69.1	79.1, 219
FL+DLBCL		
n	20	20
平均値（標準偏差）	76.7 (51.2)	106 (72.7)
中央値	63.3	87.4
最小値, 最大値	33.8, 222	23.3, 297

単位: ng/mL
BID = twice daily, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 17 を引用）

2.7.6.5.7 有効性の結果

本項では FL の結果を中心に示した。

2.7.6.5.7.1 最良総合効果の客観的奏効率（主要評価項目）

「Revised response criteria for malignant lymphoma（以下，IWG-2007）」を用いた独立判定又は治験責任医師又は治験分担医師（以下，主治医）判定による抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.5-9 に，IWG-2007 を用いた独立判定又は主治医判定による標的病変径和（二方向積和）のベースラインから最小値（投与後の最大腫瘍縮小時）への変化率を図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示した。また，投与期間及び総合効果の Swimmer プロット（独立判定）を図 2.7.6.5-3 に示した。

独立判定による抗腫瘍効果において，FL の CR は 35.3%（6/17 例），PR は 41.2%（7/17 例），SD は 17.6%（3/17 例），PD は 5.9%（1/17 例）であった。ORR（90%信頼区間）は 76.5%（53.9, 91.5）であり，94.1%（16/17 例）の被験者に腫瘍縮小がみられた。また，DLBCL の CR，SD 又は PD はみられず，PR は 100.0%（3/3 例）であった。ORR（90%信頼区間）は 100.0%（36.8, 100.0）であり，100.0%（3/3 例）の被験者に腫瘍縮小がみられた。

表 2.7.6.5-9　抗腫瘍効果（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例		DLBCL 3 例	
	独立判定	主治医判定	独立判定	主治医判定
BOR，例数（%）				
CR	6 (35.3)	5 (29.4)	0	0
PR	7 (41.2)	7 (41.2)	3 (100.0)	2 (66.7)
SD	3 (17.6)	5 (29.4)	0	1 (33.3)
PD	1 (5.9)	0	0	0
NE	0	0	0	0
ORR，例数（%）	13 (76.5)	12 (70.6)	3 (100.0)	2 (66.7)
90%信頼区間 [a]	(53.9, 91.5)	(47.8, 87.6)	(36.8, 100.0)	(13.5, 98.3)
95%信頼区間 [a]	(50.1, 93.2)	(44.0, 89.7)	(29.2, 100.0)	(9.4, 99.2)

BOR = best overall response, CR = complete response, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, NE = not estimable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

a:　Clopper-Pearson の方法に基づく信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 12 を引用）

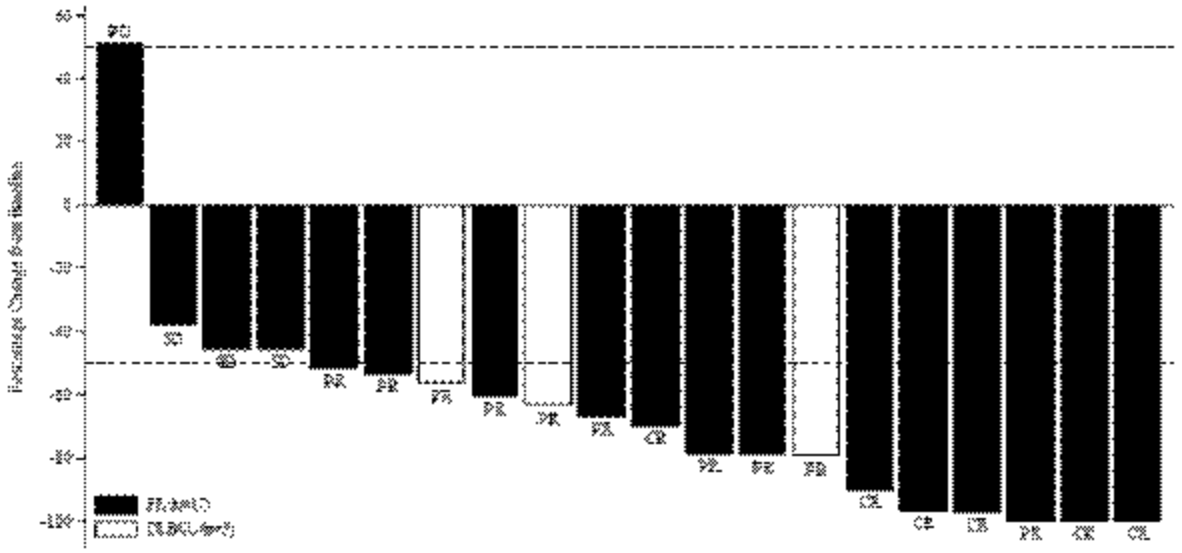


図 2.7.6.5-1 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（独立判定）（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

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 5.3.5.2.6 の Figure 3 を引用）

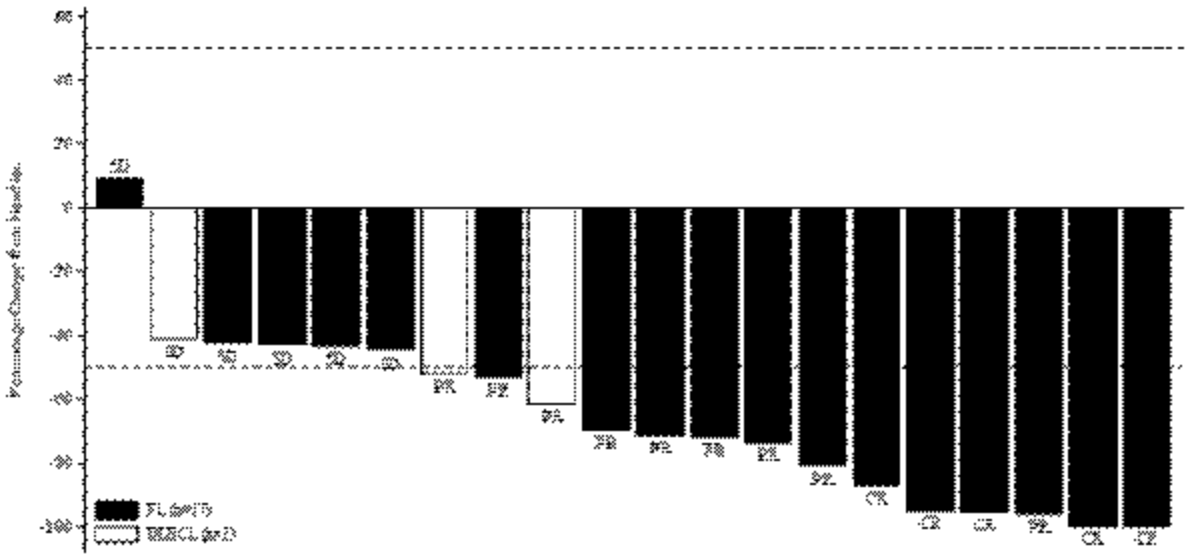


図 2.7.6.5-2 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（主治医判定）（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 4 を引用）

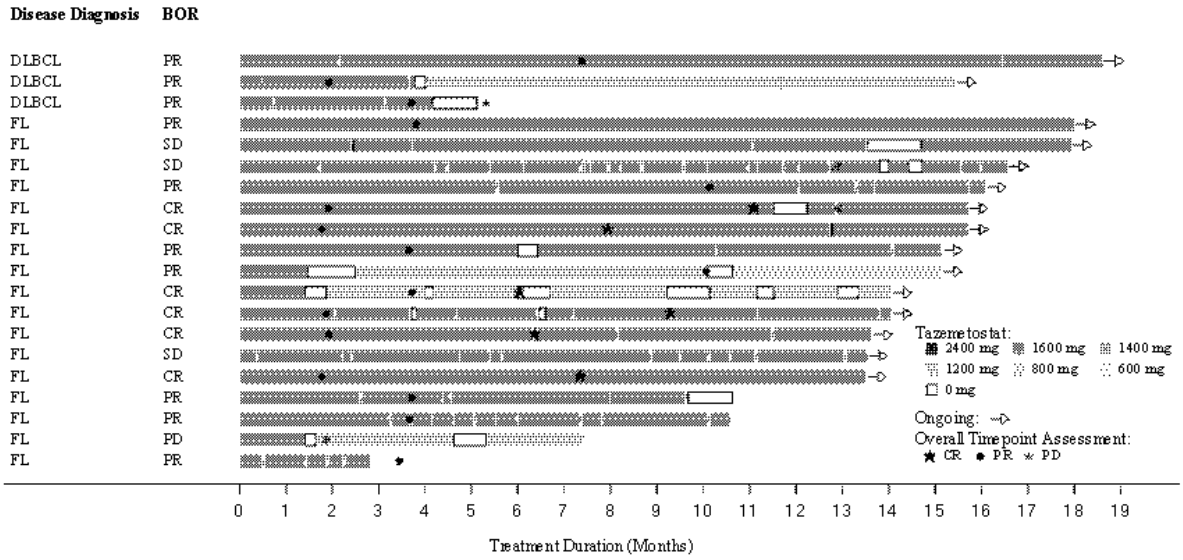


図 2.7.6.5-3 投与期間及び総合効果の Swimmer プロット（独立判定）（有効性解析対象集団）（国内 206 試験）

BOR = best overall response, 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 5.3.5.2.6 の Figure 7 を引用）

本試験では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 2.7.6.5-10 に示した。

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歴が 2 レジメン以上の集団における ORR（95%信頼区間）は 73.3%（44.9，92.2）であった。

表 2.7.6.5-10　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 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)
前治療歴のレジメン数				
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, 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）

2.7.6.5.7.2 無増悪生存期間（副次評価項目）

Kaplan-Meier 法により推定した PFS の結果を表 2.7.6.5-11 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 2.7.6.5-11　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 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, NE = not estimable, 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）

2.7.6.5.7.3 奏効持続期間（副次評価項目）

Kaplan-Meier 法により推定した DOR の結果を表 2.7.6.5-12 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 2.7.6.5-12　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 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, NE = not estimable, 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 を引用）

2.7.6.5.7.4 奏効到達期間（副次評価項目）

TTR の要約統計量を表 2.7.6.5-13 に示した。

独立判定に基づく TTR の中央値（最小値，最大値）は 3.64 ヵ月（1.8～10.1）であった。

主治医判定に基づく TTR の中央値（最小値，最大値）は 4.59 ヵ月（1.8～7.5）であった。

表 2.7.6.5-13　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 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, PR = partial response, TTR = time to response.

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 15 を引用）

2.7.6.5.8 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6.5-14 に示した。

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 100.0%（20/20 例）に認められた。主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの群で全 Grade の発現例数が 2 例以上）を表 2.7.6.5-15 に示した。

死亡例はなかった。重篤な有害事象は，30.0%（6/20 例）に認められた。重篤な有害事象は，機械的イレウス，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，外傷性頭蓋内出血，非小細胞肺癌，誤嚥性肺炎，上気道の炎症（各 1 例）であった。

投与中止に至った有害事象は 20.0%（4/20 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，異型肺炎，外傷性頭蓋内出血，非小細胞肺癌，筋痙直，味覚異常（各 1 例）であった。

減量に至った有害事象は，20.0%（4/20 例）に認められた。減量に至った有害事象は，好中球減少症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，高カリウム血症，上室性頻脈，心電図 QT 延長（各 1 例）であった。

休薬に至った有害事象は，45.0%（9/20 例）に認められた。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），好中球減少症，倦怠感，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，上気道の炎症，爪の障害，視力障害，上咽頭炎，機械的イレウス，上気道感染（各 1 例）であった。

表 2.7.6.5-14　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 例
有害事象	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
副作用	17 (100.0)	3 (100.0)	20 (100.0)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	8 (47.1)	0	8 (40.0)
重篤な有害事象	6 (35.3)	0	6 (30.0)
死亡	0	0	0
投与調整に至った有害事象			
投与中止に至った有害事象	3 (17.6)	1 (33.3)	4 (20.0)
減量に至った有害事象	3 (17.6)	1 (33.3)	4 (20.0)
休薬に至った有害事象	9 (52.9)	0	9 (45.0)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma.
数値は発現例数，（　）内は発現率
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 20 を引用）

2.7.6.5.8.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（FL 又は DLBCL のいずれかの群で全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.5-15 に示した。また，副作用（FL 又は DLBCL のいずれかの群で全 Grade の発現例数が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.5-16 に示した。全ての有害事象及び副作用（全 Grade，Grade 3 以上）を付録 2.7.6-10 及び付録 2.7.6-11 に示した。

全体（20 例）における主な有害事象（全 Grade の発現率が 20%以上）は，味覚異常（50.0%，10/20 例），上咽頭炎（35.0%，7/20 例），リンパ球減少症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 25.0%，5/20 例），便秘，上気道感染（各 20.0%，4/20 例）であった。主な副作用（全 Grade の発現率が 20%以上）は，味覚異常（50.0%，10/20 例），リンパ球減少症（25.0%，5/20 例）であった。

FL（17 例）における主な有害事象（全 Grade の発現率が 20%以上）は，味覚異常（52.9%，9/17 例），上咽頭炎（35.3%，6/17 例），リンパ球減少症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 29.4%，5/17 例），便秘，上気道感染（各 23.5%，4/17 例）であった。主な副作用（全 Grade の発現率が 20%以上）は，味覚異常（52.9%，9/17 例），リンパ球減少症（29.4%，5/17 例）であった。

全体（20 例）における Grade 3 以上の有害事象は 40.0%（8/20 例）に発現し，主な Grade 3 以上の有害事象（Grade 3 以上の発現例数が 2 例以上）は，リンパ球減少症（10.0%，2/20 例）であった。Grade 4 の有害事象は，高トリグリセリド血症，誤嚥性肺炎（各 5.0%，1/20 例）であった（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3.1.2.2.5）。

FL（17 例）における Grade 3 以上の有害事象は 47.1%（8/17 例）に発現し，主な Grade 3 以上の有害事象（Grade 3 以上の発現例数が 2 例以上）は，リンパ球減少症（11.8%，2/17 例）であった。Grade 4 の有害事象は高トリグリセリド血症，誤嚥性肺炎（各 5.9%，1/17 例）であった（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3.1.2.2.5）。

表 2.7.6.5-15　主な有害事象（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	FL 17 例		DLBCL 3 例		合計 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	17 (100.0)	8 (47.1)	3 (100.0)	0	20 (100.0)	8 (40.0)
血液およびリンパ系障害	8 (47.1)	3 (17.6)	0	0	8 (40.0)	3 (15.0)
リンパ球減少症	5 (29.4)	2 (11.8)	0	0	5 (25.0)	2 (10.0)
好中球減少症	3 (17.6)	1 (5.9)	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)
血小板減少症	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
貧血	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
胃腸障害	9 (52.9)	1 (5.9)	0	0	9 (45.0)	1 (5.0)
便秘	4 (23.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
悪心	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
口内炎	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	0	1 (33.3)	0	4 (20.0)	0
倦怠感	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
感染症および寄生虫症	14 (82.4)	2 (11.8)	1 (33.3)	0	15 (75.0)	2 (10.0)
上咽頭炎	6 (35.3)	0	1 (33.3)	0	7 (35.0)	0
上気道感染	4 (23.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
単純ヘルペス	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
インフルエンザ	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
肺炎	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
臨床検査	10 (58.8)	1 (5.9)	1 (33.3)	0	11 (55.0)	1 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (29.4)	0	0	0	5 (25.0)	0
体重減少	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
アミラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
血中クレアチニン増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
代謝および栄養障害	6 (35.3)	2 (11.8)	0	0	6 (30.0)	2 (10.0)
高トリグリセリド血症	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
低リン酸血症	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
神経系障害	11 (64.7)	0	1 (33.3)	0	12 (60.0)	0
味覚異常	9 (52.9)	0	1 (33.3)	0	10 (50.0)	0

表 2.7.6.5-15　主な有害事象（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

有害事象名［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	FL 17 例		DLBCL 3 例		合計 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	8 (47.1)	0	1 (33.3)	0	9 (45.0)	0
脱毛症	2 (11.8)	0	1 (33.3)	0	3 (15.0)	0
発疹	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
湿疹	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，FL 又は DLBCL のいずれかの群で全 Grade の発現例数が 2 例以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 21 を引用）

表 2.7.6.5-16　主な副作用（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

有害事象名［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	FL 17 例		DLBCL 3 例		合計 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	17 (100.0)	6 (35.3)	3 (100.0)	0	20 (100.0)	6 (30.0)
血液およびリンパ系障害	8 (47.1)	3 (17.6)	0	0	8 (40.0)	3 (15.0)
リンパ球減少症	5 (29.4)	2 (11.8)	0	0	5 (25.0)	2 (10.0)
好中球減少症	3 (17.6)	1 (5.9)	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)
血小板減少症	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
貧血	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
胃腸障害	4 (23.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
口内炎	3 (17.6)	0	0	0	3 (15.0)	0
悪心	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
便秘	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8)	0	1 (33.3)	0	3 (15.0)	0
倦怠感	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
感染症および寄生虫症	8 (47.1)	2 (11.8)	0	0	8 (40.0)	2 (10.0)
上咽頭炎	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
臨床検査	6 (35.3)	0	1 (33.3)	0	7 (35.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
アミラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
血中クレアチニン増加	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
体重減少	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0

表 2.7.6.5-16　主な副作用（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 22.0］ SOC PT	FL 17 例		DLBCL 3 例		合計 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝および栄養障害	3 (17.6)	1 (5.9)	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)
低リン酸血症	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0
神経系障害	10 (58.8)	0	1 (33.3)	0	11 (55.0)	0
味覚異常	9 (52.9)	0	1 (33.3)	0	10 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (29.4)	0	1 (33.3)	0	6 (30.0)	0
脱毛症	2 (11.8)	0	1 (33.3)	0	3 (15.0)	0
湿疹	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.0)	0

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，FL 又は DLBCL のいずれかの群で全 Grade の発現例数が 2 例以上の副作用を示した。
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 22 を引用）

2.7.6.5.8.2 死亡及び重篤な有害事象

全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.5-17 に示した。また，これらの重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-12 に示した。

有害事象による死亡例はなかった。重篤な有害事象は，30.0%（6/20 例）に認められた。重篤な有害事象は，機械的イレウス，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，外傷性頭蓋内出血，非小細胞肺癌，誤嚥性肺炎，上気道の炎症（各 1 例）であり，このうち副作用は，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，上気道の炎症（各 1 例）であった。

表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別，人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰
FL							
10011006 4[redacted]歳，女性 Japanese	503 日間	上気道の炎症	1600 mg/日	440 日目 5 日間	Grade 2 関連あり	投与中断	軽快
10021006 7[redacted]歳，男性 Japanese	226 日間	機械的イレウス	1200 mg/日	140 日目 13 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		誤嚥性肺炎	1200 mg/日	142 日目 11 日間	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
10031004 8[redacted]歳，女性 Japanese	84 日間	外傷性頭蓋内出血	1600 mg/日	85 日目 –	Grade 2 関連なし	投与中止	軽快
10081005 5[redacted]歳，男性 Japanese	294 日間	異型肺炎	1600 mg/日	295 日目 2 日間	Grade 2 関連あり	投与中断	未回復
		異型肺炎	1600 mg/日	296 日目 22 日間	Grade 3 関連あり	投与中断	軽快
		異型肺炎	1600 mg/日	317 日目 7 日間	Grade 2 関連あり	投与中止	回復
10131011 6[redacted]歳，男性 Japanese	321 日間	非小細胞肺癌	1600 mg/日[b]	308 日目 –	Grade 2 関連なし	投与中止	未回復
10231002 6[redacted]歳，女性 Japanese	460 日間	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1600 mg/日	44 日目 21 日間	Grade 3 関連あり	投与中断	軽快
		ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1600 mg/日	64 日目 13 日間	Grade 2 関連あり	投与減量	回復
		肺炎	1200 mg/日[c]	307 日目 10 日間	Grade 3 関連あり	投与中断	軽快
		肺炎	1200 mg/日[d]	316 日目 9 日間	Grade 2 関連あり	投与減量	回復

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

a:　文書同意取得時の年齢

b:　発現日（Day 308）の前後の期間は用量 1600 mg/日で服用していたが，発現日は 800 mg を服用

c:　発現日（Day 307）の前日まで用量 1200 mg/日で服用していたが，発現日は 600 mg を服用

d:　発現日（Day 316）の前の期間は用量 1200 mg/日で服用していたが，発現日は服用していなかった。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 23 を引用）

2.7.6.5.8.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5-18 に示した。

投与中止に至った有害事象は 20.0%（4/20 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，異型肺炎，外傷性頭蓋内出血，非小細胞肺癌，筋痙直，味覚異常（各 1 例）であり，このうち副作用は，異型肺炎，筋痙直，味覚異常（各 1 例）であった。

表 2.7.6.5-18　投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別，人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT）Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
FL							
10031004 8[redacted]歳，女性 Japanese	84 日間	筋痙直	1600 mg/日	78 日目 20 日間	Grade 1 関連あり	非重篤	回復
		外傷性頭蓋内出血	1600 mg/日	85 日目 –	Grade 2 関連なし	重篤	軽快
10081005 5[redacted]歳，男性 Japanese	294 日間	異型肺炎	1600 mg/日	317 日目 7 日間	Grade 2 関連あり	重篤	回復
10131011 6[redacted]歳，男性 Japanese	321 日間	非小細胞肺癌	1600 mg/日[b]	308 日目 –	Grade 2 関連なし	重篤	未回復
DLBCL							
10011002 7[redacted]歳，男性 Japanese	126 日間	味覚異常	1600 mg/日	120 日目 –	Grade 2 関連あり	非重篤	未回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

b:　発現日（Day 308）の前後の期間は用量 1600 mg/日で服用していたが，発現日は 800 mg を服用

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 25 を引用）

2.7.6.5.8.4 減量に至った有害事象

減量に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5-19 に示した。

減量に至った有害事象は，20.0%（4/20 例）に認められた。減量に至った有害事象は，好中球減少症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，高カリウム血症，上室性頻脈，心電図 QT 延長（各 1 例）であり，これらはいずれも副作用であった。

表 2.7.6.5-19　減量に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別，人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT）Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
FL							
10011014 5[redacted] 歳，女性 Japanese	427 日間	高カリウム血症	1600 mg/日	43 日目 15 日間	Grade 3 関連あり	非重篤	回復
10021006 7[redacted] 歳，男性 Japanese	226 日間	好中球減少症	1200 mg/日	50 日目 7 日間	Grade 2 関連あり	非重篤	未回復
10231002 6[redacted] 歳，女性 Japanese	460 日間	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1600 mg/日	64 日目 13 日間	Grade 2 関連あり	重篤	回復
		肺炎	1200 mg/日[b]	316 日目 9 日間	Grade 2 関連あり	重篤	回復
DLBCL							
10071001 8[redacted] 歳，女性 Japanese	469 日間	上室性頻脈	1600 mg/日	115 日目 8 日間	Grade 1 関連あり	非重篤	回復
		心電図 QT 延長	1600 mg/日	122 日目 –	Grade 1 関連あり	非重篤	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

b:　発現日（Day 316）の前の期間は用量 1200 mg/日で服用していたが，発現日は服用していなかった。

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 26 を引用）

2.7.6.5.8.5 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5-20 に示した。

休薬に至った有害事象は，45.0%（9/20 例）に認められた。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），好中球減少症，倦怠感，異型肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，上気道の炎症，爪の障害，視力障害，上咽頭炎，機械的イレウス，上気道感染（各 1 例）であり，このうち副作用は，味覚異常（2 例），好中球減少症，倦怠感，異型肺炎，上気道の炎症，爪の障害，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎（各 1 例）であった。

表 2.7.6.5-20　休薬に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別，人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
FL							
10011004 6[redacted] 歳，女性 Japanese	545 日間	視力障害	1600 mg/日	374 日目 –	Grade 1 関連なし	非重篤	未回復
10011006 4[redacted] 歳，女性 Japanese	503 日間	上気道の炎症	1600 mg/日	440 日目 5 日間	Grade 2 関連あり	重篤	軽快
		上気道の炎症	1600 mg/日	444 日目 6 日間	Grade 1 関連あり	非重篤	回復
10011010 7[redacted] 歳，女性 Japanese	460 日間	味覚異常	1600 mg/日	179 日目 18 日間	Grade 1 関連あり	非重篤	回復
		爪の障害	1600 mg/日	179 日目 102 日間	Grade 1 関連あり	非重篤	回復
10011014 5[redacted] 歳，女性 Japanese	427 日間	味覚異常	1600 mg/日	22 日目 –	Grade 1 関連あり	非重篤	未回復
		インフルエンザ	1200 mg/日[b]	121 日目 6 日間	Grade 2 関連なし	非重篤	回復
		上咽頭炎	1200 mg/日[c]	339 日目 12 日間	Grade 2 関連なし	非重篤	回復
		上咽頭炎	1200 mg/日	390 日目 17 日間	Grade 2 関連なし	非重篤	回復
10021006 7[redacted] 歳，男性 Japanese	226 日間	好中球減少症	1600 mg/日	43 日目 7 日間	Grade 3 関連あり	非重篤	軽快
		機械的イレウス	1200 mg/日	140 日目 13 日間	Grade 3 関連なし	重篤	回復
10061004 7[redacted] 歳，女性 Japanese	477 日間	倦怠感	1600 mg/日	29 日目 –	Grade 1 関連あり	非重篤	未回復
10081005 5[redacted] 歳，男性 Japanese	294 日間	異型肺炎	1600 mg/日	295 日目 2 日間	Grade 2 関連あり	重篤	未回復
		異型肺炎	1600 mg/日	296 日目 22 日間	Grade 3 関連あり	重篤	軽快
10231002 6[redacted] 歳，女性 Japanese	460 日間	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1600 mg/日	44 日目 21 日間	Grade 3 関連あり	重篤	軽快
		肺炎	1200 mg/日[d]	307 日目 10 日間	Grade 3 関連あり	重篤	軽快

表 2.7.6.5-20　休薬に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

被験者識別コード，年齢[a]，性別，人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 22.0	発現時用量	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との因果関係	重篤性	転帰
10281002 6[redacted] 歳，男性 Japanese	427 日間	インフルエンザ	1600 mg/日	110 日目 7 日間	Grade 2 関連なし	非重篤	回復
		上気道感染	1600 mg/日	193 日目 15 日間	Grade 2 関連なし	非重篤	回復

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

a:　文書同意取得時の年齢

b:　発現日（Day 121）の前日まで用量 1200 mg/日で服用していたが，発現日は 600 mg を服用

c:　発現日（Day 339）の前日まで用量 1200 mg/日で服用していたが，発現日は 600 mg を服用

d:　発現日（Day 307）の前日まで用量 1200 mg/日で服用していたが，発現日は 600 mg を服用

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 27 を引用）

2.7.6.5.8.6 臨床検査値

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，各臨床検査別に TEMAV を示した被験者数及び発現率を算出した。治験薬投与後に，Grade 2 以上に悪化した臨床検査値（リンは Grade 3 以上に悪化）を TEMAV と定義した。TEMAV を示した被験者数を表 2.7.6.5-21 に示した。

全体（20 例）における主な TEMAV（発現例数が 2 例以上）は，リンパ球数（低値；40.0%［8/20 例］），グルコース（高値；35.0%［7/20 例］），好中球数（低値；30.0%［6/20 例］），コレステロール（高値；25.0%［5/20 例］），クレアチンキナーゼ（高値），白血球数（低値）（各 20.0%［4/20 例］），ヘモグロビン（低値），血小板数（低値），アミラーゼ（高値），トリグリセリド（高値）（各 10.0%［2/20 例］）であった。

FL（17 例）における主な TEMAV（発現例数が 2 例以上）は，リンパ球数（低値；41.2%［7/17 例］），好中球数（低値），グルコース（高値）（各 35.3%［6/17 例］），白血球数（低値），コレステロール（高値）（各 23.5%［4/17 例］），クレアチンキナーゼ（高値；17.6%［3/17 例］），ヘモグロビン（低値），血小板数（低値），アミラーゼ（高値），トリグリセリド（高値）（各 11.8%［2/17 例］）であった。

表 2.7.6.5-21　臨床検査値異常を示した被験者数（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

臨床検査項目	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 例
白血球数（低値）	4 (23.5)	0	4 (20.0)
好中球数（低値）	6 (35.3)	0	6 (30.0)
リンパ球数（低値）	7 (41.2)	1 (33.3)	8 (40.0)
ヘモグロビン（低値）	2 (11.8)	0	2 (10.0)
血小板数（低値）	2 (11.8)	0	2 (10.0)
クレアチニン（高値）	1 (5.9)	0	1 (5.0)
アルブミン（低値）	1 (5.9)	0	1 (5.0)
クレアチンキナーゼ（高値）	3 (17.6)	1 (33.3)	4 (20.0)
アミラーゼ（高値）	2 (11.8)	0	2 (10.0)
グルコース（高値）	6 (35.3)	1 (33.3)	7 (35.0)
トリグリセリド（高値）	2 (11.8)	0	2 (10.0)
コレステロール（高値）	4 (23.5)	1 (33.3)	5 (25.0)
カリウム（高値）	1 (5.9)	0	1 (5.0)
リン（低値）	1 (5.9)	0	1 (5.0)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 28 を引用）

2.7.6.5.8.7 バイタルサイン

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（添付資料 5.3.5.2.6 の 12.5.1 項）。

2.7.6.5.8.8 心電図

QTcF の異常所見の発現例数（カテゴリカル解析）を表 2.7.6.5-22 に示す。

治験期間を通して，投与前からの QTcF の増加が 30 msec を超えた被験者は 20.0%（4/20 例），60 msec を超えた被験者は 5.0%（1/20 例）であった。また，投与後の QTcF が 450 msec を超えた被験者は 15.0%（3/20 例），480 msec を超えた被験者は 10.0%（2/20 例），500 msec を超えた被験者はなかった。

表 2.7.6.5-22　QTcF の異常所見の発現例数（安全性解析対象集団）（国内 206 試験）

	FL 17 例	DLBCL 3 例	合計 20 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	17	3	20
投与後の QTcF 増加>30 msec	3 (17.6)	1 (33.3)	4 (20.0)
投与後の QTcF 増加>60 msec	1 (5.9)	0	1 (5.0)
QTcF>450 msec	2 (11.8)	1 (33.3)	3 (15.0)
QTcF>480 msec	1 (5.9)	1 (33.3)	2 (10.0)
QTcF>500 msec	0	0	0

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, FL = follicular lymphoma, QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
数値は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 29 を引用）

投与前からの QTcF の増加が 60 msec を超えた被験者（1 例）について，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 の増加が 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）。

2.7.6.5.9 結論

- 独立判定による FL の ORR は 76.5%（CR；35.3%，PR；41.2%）であった。前治療の違いによる ORR の大きな違いは認められなかった（66.7%～87.5%）。以上の結果から再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異を有する FL 患者における本薬の有効性が示された。
- 本薬の安全性プロファイルは FL 及び DLBCL ともに良好であった。Grade 3 以上の主な有害事象はリンパ球減少症（10.0%），Grade 4 の有害事象は高トリグリセリド血症，誤嚥性肺炎（各 5.0%）であった。本薬（開始用量 800 mg BID）の忍容性プロファイルは許容される範囲であり，休薬又は減量基準により臨床管理可能であった。

2.7.6.6 付録

付録 2.7.6-1　SOC/PT 別の有害事象発現率（外国 101 試験；第 1 相パート）
付録 2.7.6-2　SOC/PT 別の副作用発現率（外国 101 試験；第 1 相パート）
付録 2.7.6-3　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（外国 101 試験；第 1 相パート）
付録 2.7.6-4　SOC/PT 別の有害事象発現率（外国 101 試験；第 2 相パート）
付録 2.7.6-5　SOC/PT 別の副作用発現率（外国 101 試験；第 2 相パート）
付録 2.7.6-6　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（外国 101 試験；第 2 相パート）
付録 2.7.6-7　SOC/PT 別の有害事象発現率（国内 106 試験）
付録 2.7.6-8　SOC/PT 別の副作用発現率（国内 106 試験）
付録 2.7.6-9　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（国内 106 試験）
付録 2.7.6-10　SOC/PT 別の有害事象発現率（国内 206 試験）
付録 2.7.6-11　SOC/PT 別の副作用発現率（国内 206 試験）
付録 2.7.6-12　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（国内 206 試験）

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
有害事象発現例数	6 (100)	4 (100)	15 (100)	26 (96)	12 (100)	63 (98)
感染症および寄生虫症	2 (33)	2 (50)	2 (13)	14 (52)	6 (50)	26 (41)
尿路感染	0	0	1 (7)	3 (11)	1 (8)	5 (8)
気管支炎	0	0	0	4 (15)	0	4 (6)
インフルエンザ	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
医療機器関連感染	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
肺感染	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
敗血症	0	0	0	0	2 (17)	2 (3)
細菌感染	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
カテーテル留置部位感染	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
結膜炎	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
蓄膿	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
真菌感染	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
真菌性食道炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
帯状疱疹	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
爪囲炎	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
肺炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
鼻炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
外陰膣真菌感染	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (33)	0	2 (13)	0	2 (17)	6 (9)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

Appendix_2_7_6_1.sas 31MAR2020 14:27

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
腫瘍疼痛	1 (17)	0	2 (13)	0	1 (8)	4 (6)
癌疼痛	1 (17)	0	0	0	1 (8)	2 (3)
血液およびリンパ系障害	1 (17)	1 (25)	7 (47)	12 (44)	4 (33)	25 (39)
貧血	1 (17)	0	3 (20)	8 (30)	2 (17)	14 (22)
血小板減少症	1 (17)	1 (25)	3 (20)	4 (15)	2 (17)	11 (17)
好中球減少症	0	0	1 (7)	2 (7)	2 (17)	5 (8)
白血球減少症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
代謝および栄養障害	2 (33)	2 (50)	7 (47)	11 (41)	3 (25)	25 (39)
食欲減退	1 (17)	1 (25)	4 (27)	6 (22)	2 (17)	14 (22)
低リン酸血症	1 (17)	0	2 (13)	2 (7)	0	5 (8)
高血糖	0	0	1 (7)	1 (4)	1 (8)	3 (5)
高カリウム血症	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
低カリウム血症	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
多飲症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
高アミラーゼ血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
高リパーゼ血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
高トリグリセリド血症	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
低マグネシウム血症	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
精神障害	1 (17)	0	2 (13)	6 (22)	3 (25)	12 (19)
不眠症	1 (17)	0	1 (7)	2 (7)	1 (8)	5 (8)
不安	0	0	1 (7)	2 (7)	1 (8)	4 (6)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

Appendix_2_7_6_1.sas 31MAR2020 14:27

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
うつ病	0	0	0	1 (4)	3 (25)	4 (6)
悪夢	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
睡眠障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
ストレス	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
神経系障害	0	1 (25)	4 (27)	10 (37)	7 (58)	22 (34)
味覚異常	0	0	0	2 (7)	4 (33)	6 (9)
頭痛	0	1 (25)	0	2 (7)	0	3 (5)
味覚消失	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
頚腕症候群	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
傾眠	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
顔面部神経痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
熱性痙攣	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
記憶障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
神経痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
眼障害	0	0	0	4 (15)	1 (8)	5 (8)
流涙増加	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
後天性色覚異常	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
結膜出血	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
複視	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
眼刺激	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
眼瞼下垂	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
眼充血	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
心臓障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
血管障害	1 (17)	0	1 (7)	3 (11)	1 (8)	6 (9)
高血圧	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
出血	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
ほてり	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
起立性低血圧	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
静脈閉塞	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33)	0	6 (40)	7 (26)	5 (42)	20 (31)
呼吸困難	1 (17)	0	3 (20)	4 (15)	2 (17)	10 (16)
咳嗽	0	0	1 (7)	3 (11)	2 (17)	6 (9)
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (7)	2 (17)	4 (6)
鼻出血	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
胸水	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
肺塞栓症	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
呼吸窮迫	0	0	2 (13)	0	0	2 (3)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
低酸素症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
胸膜痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
鼻漏	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胃腸障害	3 (50)	1 (25)	5 (33)	18 (67)	9 (75)	36 (56)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
悪心	0	0	3 (20)	4 (15)	6 (50)	13 (20)
嘔吐	1 (17)	1 (25)	2 (13)	7 (26)	1 (8)	12 (19)
便秘	1 (17)	0	3 (20)	5 (19)	2 (17)	11 (17)
腹痛	0	0	3 (20)	4 (15)	1 (8)	8 (13)
下痢	2 (33)	0	0	3 (11)	2 (17)	7 (11)
口内乾燥	0	0	0	1 (4)	2 (17)	3 (5)
上腹部痛	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
消化不良	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
腹部不快感	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
腹部膨満	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
下腹部痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
腹部硬直	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
腹水	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
末端腸閉塞症候群	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
嚥下障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
便失禁	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胃炎	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
舌炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
嚥下痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
膵炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
口内炎	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
肝胆道系障害	2 (33)	0	0	2 (7)	1 (8)	5 (8)
肝細胞損傷	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
胆管拡張	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
胆汁うっ滞	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
肝臓痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

Appendix_2_7_6_1.sas 31MAR2020 14:27

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
肝腫大	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	2 (33)	1 (25)	3 (20)	10 (37)	4 (33)	20 (31)
皮膚乾燥	1 (17)	0	2 (13)	4 (15)	1 (8)	8 (13)
寝汗	0	0	0	4 (15)	1 (8)	5 (8)
脱毛症	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
紅斑	0	0	2 (13)	1 (4)	0	3 (5)
毛髪成長異常	0	1 (25)	0	1 (4)	1 (8)	3 (5)
発疹	0	0	0	2 (7)	1 (8)	3 (5)
そう痒症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
湿疹	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
毛質異常	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
爪線状隆起	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
紫斑	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
斑状皮疹	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
乾皮症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33)	0	6 (40)	12 (44)	5 (42)	25 (39)
筋痙縮	2 (33)	0	1 (7)	9 (33)	2 (17)	14 (22)
背部痛	0	0	2 (13)	1 (4)	1 (8)	4 (6)
頚部痛	0	0	0	3 (11)	0	3 (5)
関節痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
筋肉痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
骨病変	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
尾骨痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
四肢痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
病的骨折	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
脊椎痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
腎および尿路障害	0	1 (25)	2 (13)	4 (15)	2 (17)	9 (14)
排尿困難	0	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (3)
血尿	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
多尿	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
頻尿	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
腎不全	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
慢性腎不全	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
尿閉	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
生殖系および乳房障害	0	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (3)
骨盤痛	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
子宮出血	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
皮様嚢腫	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (67)	1 (25)	9 (60)	19 (70)	7 (58)	40 (63)
無力症	4 (67)	1 (25)	8 (53)	17 (63)	5 (42)	35 (55)
全身健康状態低下	0	1 (25)	2 (13)	1 (4)	1 (8)	5 (8)
発熱	0	0	0	1 (4)	4 (33)	5 (8)
末梢性浮腫	0	0	3 (20)	1 (4)	0	4 (6)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

Appendix_2_7_6_1.sas 31MAR2020 14:27

付録2.7.6-1
SOC/PT別の有害事象発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
悪寒	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
非心臓性胸痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
胸痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
疲労	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
臨床検査	0	0	2 (13)	3 (11)	1 (8)	6 (9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
血中尿素増加	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
血小板数減少	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (50)	1 (7)	0	0	3 (5)
肉離れ	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
熱傷	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
創部分泌	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
外科および内科処置	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
疼痛管理	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.

Appendix_2_7_6_1.sas 31MAR2020 14:27

付録2.7.6-2
SOC/PT別の副作用発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
副作用発現例数	6 (100)	2 (50)	8 (53)	22 (81)	11 (92)	49 (77)
血液およびリンパ系障害	0	0	5 (33)	12 (44)	3 (25)	20 (31)
貧血	0	0	1 (7)	6 (22)	2 (17)	9 (14)
血小板減少症	0	0	3 (20)	4 (15)	2 (17)	9 (14)
好中球減少症	0	0	1 (7)	2 (7)	1 (8)	4 (6)
白血球減少症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
代謝および栄養障害	1 (17)	1 (25)	2 (13)	4 (15)	2 (17)	10 (16)
食欲減退	1 (17)	1 (25)	0	2 (7)	0	4 (6)
低カリウム血症	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (3)
高アミラーゼ血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
高血糖	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
高カリウム血症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
低リン酸血症	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
多飲症	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
精神障害	0	0	1 (7)	2 (7)	0	3 (5)
不眠症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
うつ病	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
神経系障害	0	0	0	7 (26)	4 (33)	11 (17)
味覚異常	0	0	0	2 (7)	3 (25)	5 (8)
味覚消失	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
頭痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
記憶障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
眼障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.
TEAEs related to study drug are those classified by the investigator as "possibly related" or "probably related" or relationship was missing.

付録2.7.6-2
SOC/PT別の副作用発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
血管障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
高血圧	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
鼻出血	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
胃腸障害	2 (33)	1 (25)	4 (27)	8 (30)	8 (67)	23 (36)
悪心	0	0	3 (20)	4 (15)	6 (50)	13 (20)
嘔吐	1 (17)	1 (25)	1 (7)	2 (7)	1 (8)	6 (9)
下痢	1 (17)	0	0	1 (4)	2 (17)	4 (6)
腹痛	0	0	1 (7)	2 (7)	0	3 (5)
便秘	1 (17)	0	1 (7)	0	0	2 (3)
消化不良	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
腹部不快感	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
上腹部痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
嚥下障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
肝胆道系障害	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
肝細胞損傷	1 (17)	0	0	1 (4)	0	2 (3)
胆管拡張	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	2 (33)	1 (25)	3 (20)	9 (33)	4 (33)	19 (30)
皮膚乾燥	1 (17)	0	2 (13)	3 (11)	1 (8)	7 (11)
寝汗	0	0	0	4 (15)	0	4 (6)
毛髪成長異常	0	1 (25)	0	1 (4)	1 (8)	3 (5)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.
TEAEs related to study drug are those classified by the investigator as "possibly related" or "probably related" or relationship was missing.

付録2.7.6-2
SOC/PT別の副作用発現率
外国101試験；第1相パート
Safety Analysis Set

MedDRA System Organ Class Preferred Term	100 mg BID N=6 n (%)	200 mg BID N=4 n (%)	400 mg BID N=15 n (%)	800 mg BID N=27 n (%)	1600 mg BID N=12 n (%)	Total N=64 n (%)
脱毛症	0	0	0	1 (4)	1 (8)	2 (3)
そう痒症	0	0	1 (7)	1 (4)	0	2 (3)
湿疹	0	0	0	0	1 (8)	1 (2)
紅斑	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
毛質異常	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
爪線状隆起	1 (17)	0	0	0	0	1 (2)
発疹	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
斑状皮疹	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (17)	0	1 (7)	6 (22)	2 (17)	10 (16)
筋痙縮	1 (17)	0	1 (7)	5 (19)	2 (17)	9 (14)
関節痛	0	0	0	2 (7)	0	2 (3)
筋肉痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
多尿	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50)	0	3 (20)	12 (44)	3 (25)	21 (33)
無力症	3 (50)	0	3 (20)	12 (44)	3 (25)	21 (33)
疲労	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
末梢性浮腫	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)
臨床検査	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (4)	0	1 (2)

MedDRA v17.1 was used for coding. TEAE = Treatment emergent adverse event.
TEAEs are adverse events that started or worsened in severity on or after the date of first dose of study drug through 30 days after the end of study treatment or the initiation of subsequent anticancer therapy, whichever is earlier. A subject is counted at most once within each SOC and PT.
TEAEs related to study drug are those classified by the investigator as "possibly related" or "probably related" or relationship was missing.

付録 2.7.6-3　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（外国 101 試験；第 1 相パート）

死亡又は重篤な有害事象が認められた被験者に関する叙述を以下に示した。

被験者識別コード	用量群	有害事象 MedDRA（PT）Version 17.1	死亡に至った有害事象	死亡以外の重篤な有害事象
用量漸増コホート				
10011005	100 mg BID	肺塞栓症		X
10021004	200 mg BID	全身健康状態低下	X	
10021005	400 mg BID	貧血		X
		呼吸窮迫	X	X
10021007	400 mg BID	肺塞栓症		X
10011020	800 mg BID	肺感染，呼吸困難，急性呼吸窮迫症候群，不安		X
10011024	800 mg BID	好中球減少症		X
10011013	1600 mg BID	蓄膿，敗血症，血小板減少症		X
		敗血症性ショック	X	
10021010	1600 mg BID	敗血症，貧血，血小板減少症		X
		全身健康状態低下	X	
10011025	1600 mg BID	発熱，腎仙痛，無力症，食欲減退，うつ病，発熱性好中球減少症，急性腎不全		X
10011028	1600 mg BID	腹痛，腫瘍疼痛		X
10021021	1600 mg BID	疼痛管理，筋骨格痛		X
食事影響コホート				
10011029	400 mg BID	神経痛		X
10011030	400 mg BID	腹痛		X
10021023	400 mg BID	起立性低血圧，無力症，食欲減退		X
		全身健康状態低下	X	
10021024	400 mg BID	疼痛管理		X
		呼吸窮迫	X	
10021031	400 mg BID	医療機器関連感染		X

被験者識別コード	用量群	有害事象 MedDRA（PT）Version 17.1	死亡に至った有害事象	死亡以外の重篤な有害事象
10021036	400 mg BID	腫瘍疼痛		X
		全身健康状態低下	X	
薬物相互作用コホート				
10021037	800 mg BID	頚腕症候群		X
10021042	800 mg BID	膵炎		X

Subject Number	10011005
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	02 Oct 2013
Last Dose Date (Study Day):	02 Nov 2013 (Day 32)
Nonfatal SAE	Pulmonary embolism（肺塞栓症）

The subject was a 3[redacted]-year-old male (race not specified) diagnosed with pancreatic adenocarcinoma with liver metastases on 03 Sep 2012.

Prior treatment for pancreatic adenocarcinoma included 5-fluorouracil (Oct 2012–Apr 2013), irinotecan/oxaliplatin (Oct 2012–Apr 2013), and gemcitabine (Jun–Aug 2013).

The subject's past medical history included appendectomy. Ongoing medical conditions included deep vein thrombosis (DVT) of left lower limb (19 Oct 2012), epigastric pain (Feb 2012), and sensory peripheral neuropathy on hands and feet (2012).

On 02 Oct 2013, the subject started treatment with tazemetostat 100 mg twice daily (BID).

On 04 Oct 2013 (Day 3), the subject experienced the non-serious adverse event (AE) of Grade 3 Venous occlusion (right proximal posterior tibial vein). Dosing with tazemetostat was not changed. Treatment for the event was not reported. The non-serious AE of Venous occlusion was not resolved, and the Investigator assessed the AE as not related to tazemetostat.

On 17 Oct 2013 (Day 16), the subject experienced a serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Pulmonary embolism** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat was interrupted due to this SAE. Concomitant medications at the time of the event included morphine and tinzaparin (for DVT).

On 17 Oct 2013 (Day 16), the subject reported thoracic pain. An arterial scan showed massive pulmonary emboli at right and left pulmonary arteries and their divisional branches; pulmonary condensations were also observed.

On 18 Oct 2013 (Day 17), treatment with tinzaparin was stopped. Despite hepatic metastases, the subject was placed on fluindione with an international normalized ratio that was difficult to balance (details not provided), and fondaparinux sodium.

On 24 Oct 2013 (Day 23), the SAE of Grade 3 **Pulmonary embolism** was reported as resolved and was assessed by the investigator as not related to tazemetostat. The Investigator noted the SAE was likely related to paraneoplastic phlebitis.

On 25 Oct 2013 (Day 24), dosing with tazemetostat 100 mg BID resumed.

On 30 Oct 2013 (Study Day 29), the subject experienced the non-serious AE of Grade 3 Hepatitis cholestatic. Dosing with tazemetostat was not modified. Treatment for the AE was not reported. The AE of Hepatitis cholestatic was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat, and the outcome for the event remained unknown at the time of this report.

On 02 Nov 2013 (Day 32), the subject experienced an SAE of Grade 3 **Pulmonary embolism**. Tazemetostat was permanently withdrawn due to this SAE. Concomitant medications were as previously described. Comparison of the computed tomography scan performed on 26 Sep 2013 with the one performed 02 Nov 2013 showed progression of lesions at the pancreatic and hepatic level.

On 25 Nov 2013 (Day 55), the subject was hospitalized in a continuous care unit due to imbalance of coagulation; details were not provided. Acetylsalicylic acid was initiated this

same day. Treatment for the SAE of **Pulmonary embolism** was not reported.

On an unknown date, the subject was discharged from the hospital.

At the time of this report, the second SAE of **Pulmonary embolism** was reported as not resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat. Additionally, the Investigator commented that paraneoplastic phlebitis with DVT, and recurrent SAEs of **Pulmonary embolism**, were related to metastatic pancreatic cancer.

The subject was withdrawn from the study and was lost to follow-up, with the last date of contact on 25 Nov 2013 (Day 55).

Subject Number	10021004
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	09 Jan 2014
Last Dose Date (Study Day):	18 Mar 2014 (Day 69)
Fatal SAE	General physical health deterioration （全身健康状態低下）

The subject was a 5[redacted]-year-old white male diagnosed with advanced solid tumor (adenocarcinoma of rectum) on 02 Sep 2011. Prior treatment for adenocarcinoma of rectum included oxaliplatin/fluorouracil/panitumumab (Oct 2011–Feb 2012), capecitabine (Feb–Mar 2012), fluorouracil/irinotecan/panitumumab (Apr–Jun 2012), raltitrexed (Jun 2012–Jan 2013), and raltitrexed (Aug 2013). Prior surgeries included colectomy in Sep 2011 and colostomy in Oct 2013. The subject also had radiotherapy to the abdominal/pelvic lymph nodes (Feb–Mar 2012).

The subject's past medical history included central catheter placement for chemotherapy, and ongoing was coronary artery disease.

On 09 Jan 2014, the subject started treatment with tazemetostat 200 mg twice daily (BID).

On 19 Mar 2014 (Day 70), tazemetostat 200 mg BID was withdrawn, and the subject was discontinued from the study due to progressive disease. The non-serious adverse events (AEs) of Grade 1 Asthenia, Grade 1 Dysuria, and Grade 1 Pollakiuria also occurred this same day. The last dose of tazemetostat was taken on 18 Mar 2014 (Day 69).

On 06 Apr 2014 (Day 88), the subject had the serious adverse event (SAE) of Grade 5 **General physical health deterioration** and died due to disease progression.

Concomitant medications up to 30 days prior to the event included acetylsalicylic acid, ramipril, perindopril, atorvastatin, atenolol, potassium, prednisolone, spironolactone, and topical diclofenac.

No further information was provided. The Investigator assessed the SAE of **General Physical Health deterioration** as not related to tazemetostat and instead related to disease progression.

The non-serious AEs of Asthenia, Dysuria, Pollakiuria, and Pelvic pain (Grade 1, 06 Mar 2014) were not resolved at the time of death and were assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

Subject Number	10021005
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	25 Feb 2014
Last Dose Date (Study Day):	22 Apr 2014 (Day 57)
Fatal SAE	Respiratory distress（呼吸窮迫）
Nonfatal SAE	Anaemia（貧血）

The subject was a 5[redacted]-year-old white male diagnosed with advanced solid tumor (left thigh sarcoma) on 01 Apr 2003. Prior treatment for advanced solid tumor included trabectedin (Aug–Dec 2012), crizotinib (Feb 2013), sunitinib (Mar–Sep 2013), and doxorubicin (Sep 2013–Jan 2014). The subject received radiotherapy to the left leg and foot in 2003. The subject also had tumor excisions of the left thigh in 2003.

The subject's ongoing medical history included tumor pain, anemia, and mucosal pallor.

On 25 Feb 2014, the subject started treatment with tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 08 Apr 2014 (Day 43), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Anaemia** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat was not modified due to this event. Concomitant medications up to 30 days prior to the event included ketoprofen, enoxaparin, esomeprazole, pregabalin, oxycodone, and tinzaparin.

Also occurring on this same day was the non-serious adverse event of Grade 2 Asthenia.

Laboratory tests included hemoglobin 7.7 g/dL (reference range not provided) and white blood cell count 14.7 $\times 10^9$/L (reference range not provided); urinalysis was notable for traces of protein, and vital sign measurements were unremarkable. Treatment for the event included packed red blood cells on 11 Apr 2014.

On 22 Apr 2014 (Day 57), the subject was withdrawn from treatment due to disease progression, with the last dose of tazemetostat 400 mg BID taken this same day.

On 28 Apr 2014 (Day 63), the subject was hospitalized for the SAE of Grade 5 **Respiratory distress** due to tumoral disease and disease progression. The subject died this same day. The cause of death was reported as disease progression. No autopsy was performed. The Investigator assessed the event of **Respiratory distress** as not related to tazemetostat, but rather, related to disease progression.

At the time of the subject's death, the SAE of **Anaemia** was unresolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

Subject Number	10021007
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	11 Mar 2014
Last Dose Date (Study Day):	21 May 2014 (Day 72)
Nonfatal SAE	Pulmonary embolism（肺塞栓症）

The subject was a 6[redacted]-year-old white male who was diagnosed with advanced solid tumor (prostatic adenocarcinoma) on 10 Dec 2003. Prior treatment for prostatic adenocarcinoma included bicalutamide/gonadorelin (Dec 2003–Dec 2004); cyproterone (Jan 2004–Oct 2008); docetaxel (Oct–Dec 2008); estramustine (Jan–Dec 2009); carboplatin (Jan–Dec 2010); abiraterone/diethylstilbestrol (Jan–Dec 2011); cyclophosphamide/mitoxantrone (Jan–Dec 2012); cabazitaxel/enzalutamide (Jan–Dec 2013); and etoposide (Jan 2013–Feb 2014). The subject also received radiotherapy (abdominal/prostate mass) in Mar–Jun 2004.

The subject's past medical history included prostate biopsy. Ongoing conditions included lymphadenopathy, insomnia, lymphedema (genital organs), tumor pain (abdominal), lymphedema (left inferior limb), and hypertension.

On 11 Mar 2014, the subject started treatment with tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 21 May 2014 (Day 72), the subject reported thoracic pain.

On 22 May 2014 (Day 73), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Pulmonary embolism** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat was interrupted, with the last dose received on 21 May 2014 (Day 72). Concomitant medications received 30 days prior to the event included lorazepam, esomeprazole, furosemide, flecainide, valsartan/hydrochlorothiazide, bisoprolol, spironolactone, beta-alanine, tramadol, and dalteparin.

On admission, the subject initiated intravenous heparin therapy (22 May–12 Jun 2014), and on 03 Jun 2014, a vena cava filter was implanted.

On 03 Jun 2015 (Day 85), the SAE of **Pulmonary embolism** was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat. The Investigator noted that the thrombosis was due to extensive tumor compression and disease progression.

On 05 Jun 2015 (Day 87), the subject was discontinued from the study due to progressive disease.

On 13 Jun 2014 (Day 95), the subject was discharged from the hospital and died on 19 Jan 2015 (Day 315).

Subject Number	10011020
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	17 Dec 2014
Last Dose Date (Study Day):	08 Jan 2015 (Day 23)
Nonfatal SAE	Lung infection（肺感染） Dyspnoea（呼吸困難） Acute respiratory distress syndrome（急性呼吸窮迫症候群） Anxiety（不安）

The subject was a 7[redacted]-year-old (race not specified) female diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) on 02 Jan 2014.

Prior anti-cancer treatment for DLBCL included cyclophosphamide/doxorubicin (Jan–Jun 2014) and rituximab/vincristine (Jun 2014).

The subject's past medical history included pericarditis, pleural pain, and hysterectomy. Ongoing medical history included arterial hypertension, dyslipidemia, cervical osteoarthritis, drug sensitivity (allergy to codeine).

On 16 Dec 2014 (Day –1), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 2 **Hypercalcaemia**. On this same day, a non-serious adverse event (AE) of Grade 1 Pulmonary embolism was revealed when a computed tomography (CT) scan showed a sub-segmental pulmonary embolism. Concomitant medications included acyclovir, atovaquone, morphine, lercanidipine, and atenolol. Dalteparin was given as treatment for the AE of Pulmonary embolism starting on an unknown date.

On 17 Dec 2014, the subject started treatment with tazemetostat 800 mg twice daily (BID).

On 18 Dec 2014 (Day 2), the subject was treated for the SAE of **Hypercalcaemia** with zoledronic acid and morphine for pleuritic pain. On 19 Dec 2014 (Day 3), treatment with tinzaparin was initiated for the AE of Pulmonary embolism.

On 22 Dec 2014 (Day 6), the subject experienced the SAE of Grade 2 **Lung infection** and was hospitalized. Dosing of tazemetostat 800 mg BID was not modified due to this event. Concomitant medications were as previously described. Treatment for the SAE of **Lung infection** included ceftriaxone sodium, amoxicillin, clavulanic acid, ciprofloxacin, piperacillin sodium/tazobactam sodium, spiramycin, and linezolid.

On 23 Dec 2014 (Day 7), the patient experienced the non-serious AE of Grade 2 Chest pain and fentanyl was initiated. Dosing with tazemetostat was not modified due to this event.

On 23 Dec 2014 (Day 7), the SAE of **Hypercalcemia** was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

On 26 Dec 2014 (Day 10), the subject was discharged from the hospital and the SAE of **Lung infection** was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

On 29 Dec 2014 (Day 13) the subject was re-admitted to the hospital for the AE of Grade 2 Chest pain, considered related to the large mediastinal mass infiltrating the pleura to the left. Treatment included morphine. Vital signs included pulse 92 beats per minute (bpm), temperature 37.2 °C, blood pressure 142/86 mmHg, and oxygen saturation 97%. Serum

electrolyte test showed Grade 2 Hyponatremia (sodium 129 mmol/L; reference range not provided), creatinine 49 mmol/L (reference range not provided), corrected serum calcium 2.35 mmol/L (reference range not provided), phosphate 0.64 mmol/L (reference range not provided), and Grade 2 Hypomagnesemia (magnesium 0.67 mmol/L; reference range not provided). Complete blood count (CBC) was normal, except for a low lymphocyte count of 200/mm^3 (reference range not provided).

On 31 Dec 2014 (Day 15), a liver ultrasound was performed, which did not reveal any abnormalities. The subject was discharged from the hospital. The AE of Grade 2 Chest pain was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

On 02 Jan 2015 (Day 17), the subject experienced the AEs of Grade 2 Decreased appetite and Grade 2 Vomiting. Physical examination did not reveal abdominal pain or diarrhea. The subject reported experiencing nocturnal respiratory distress for 2 or 3 days without respiratory distress during the day and noted that her general condition had been deteriorating over the previous 10 days. Clinical examination showed Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 3, respiratory rate 20 breaths/minute, oxygen saturation 87%, pulse 89 bpm, the presence of an implantable site on the right, and dry mouth; and lung auscultation revealed decreased vesicular murmur, rhonchi to the left, and normal heart sounds. Abdominal palpitation did not show mass or hepatosplenomegaly. Moderate edema of the left lower lung was noted.

On 03 Jan 2015 (Day 18), the AE of Grade 2 Vomiting was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

On 07 Jan 2015 (Day 22), the subject experienced the SAE of Grade 2 **Dyspnoea** and was hospitalized. The subject also experienced the non-serious AE of Grade 3 Hypoxia, with an oxygen saturation of 87%. As there was clinical suspicion of disease progression, a chest, abdomen, and pelvis CT scan was performed that showed an increase in tumor volume and the appearance of a right pleural effusion. Laboratory results were lactate dehydrogenase 1,659 IU/L (reference range not provided), aspartate aminotransferase < 2N (reference range not provided), and a CBC had no significant findings.

On 08 Jan 2015 (Day 23), the subject was withdrawn from the study due to progressive disease. The subject was scheduled to be started on standard treatment with immunochemotherapy (details not provided).

On 28 Jan 2015 (Day 43), the subject experienced an AE of Grade 2 Pulmonary infection that was listed as not recovered and SAEs of Grade 4 **Acute Respiratory distress syndrome** and Grade 4 **Anxiety** and was hospitalized. Tazemetostat had been previously withdrawn. The SAEs were determined to be related to disease progression and the subject was treated with midazolam. The AE of Grade 2 Pulmonary infection was determined to be an intercurrent event.

On 03 Feb 2015 (Day 49), the subject died of progressive disease. At the time of the subject's death, the SAEs of Grade 2 Dyspnoea, Grade 4 **Acute Respiratory distress syndrome** and Grade 4 **Anxiety** were not resolved and were all assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

Subject Number	10011024
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	13 Jan 2015
Last Dose Date (Study Day):	26 Jan 2015 (Day 14)
Nonfatal SAE	Neutropenia（好中球減少症）

The subject was a 7[redacted]-year-old male (race not specified) diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) on 09 May 2014. Prior treatment for DLBCL included cyclophosphamide/vincristine/prednisone/methotrexate/rituximab (May–Oct 2014).

The subject's past medical history included inguinal hernia, and ongoing conditions included hypertension and type 2 diabetes.

On 13 Jan 2015, the subject started treatment with tazemetostat 800 mg twice daily (BID).

On 26 Jan 2015 (Day 14), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 4 **Neutropenia** and was hospitalized. Tazemetostat 800 mg BID was withdrawn due to this SAE, with the last dose taken this same day. Concomitant medication up to 30 days prior to the event was insulin glargine.

Laboratory results returned neutrophils (absolute) 0.2×10^9/L and neutrophils (differential) 21.1% (reference ranges not provided), hemoglobin 11.6 g/dL (reference range not provided), hematocrit 36.3% (reference range: 42.0%-54.0%), red blood cell (RBC) count 4.36×10^{12}/L (reference range 4.50-5.90 $\times 10^{12}$/L), platelets 215×10^9/L (reference range: 150-400 $\times 10^9$/L), and white blood cell (WBC) count 0.8×10^9/L (reference range: 4.0-10.0 $\times 10^9$/L). Treatment for the SAE of **Neutropenia** included granulocyte colony stimulating factor.

On 29 Jan 2015 (Day 16), a bone marrow aspiration obtained from the posterior iliac crest was determined to be a poor sampling, which did not allow an etiological orientation of the neutropenia. The rare granular elements observed from the richest smear were not dysmorphic. There were few erythroblasts, no megakaryocytes, and rare, atypical lymphoid cells observed.

On 31 Jan 2015 (Day 19), laboratory results revealed neutrophils 74%, erythroblasts 1%, hematocrit 33.1%, hemoglobin 10.6 g/100 mL (13.0-17.0 g/100 mL), lymphocytes 12% (reference range not provided), mean cell hemoglobin 26.1 pg/cel (reference range: 26.0-34.0 pg/cel), mean cell volume 81.5 μm^3 (reference range: 85-95 μm^3), metamyelocytes 3%, monocytes 9%, myelocytes 2% (reference ranges not provided), platelets 181.0 × 109/L, RBC count 4.06×10^{12}/L, RBC distribution width 16.6%, WBC count 2.8×10^9/L, protein 60 g/L (reference range: 66-83 g/L), creatinine 47 µmol/L (reference range: 59-104 µmol/L), calcium 2.17 mmol/L (reference range: 2.20-2.65 mmol/L), uric acid 87 µmol/L (reference range:180-420 µmol/L), and lactate dehydrogenase 916 U/L (reference range: 25-248 U/L).

On 31 Jan 2015 (Day 19), the SAE of **Neutropenia** was considered resolved and was assessed by the Investigator as possibly related to tazemetostat.

Subject Number	10011013
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	24 Jun 2014
Last Dose Date (Study Day):	18 Aug 2015 (Day 421)
Fatal SAE	Septic shock（敗血症性ショック）
Nonfatal SAE	Empyema（蓄膿） Sepsis（敗血症） Thrombocytopenia（血小板減少症）

The subject was a 6[redacted]-year-old male (race not specified) diagnosed with B-cell lymphoma (marginal zone lymphoma) on 15 Oct 2009. Prior anti-cancer treatment for marginal zone lymphoma included rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/methylprednisolone/vincristine Oct 2009–Mar 2010), methylprednisolone (Oct 2009–Octboer 2010), cytarabine/dexamethasone/etoposide/rituximab (Nov 2012–Jan 2013), and carmustine/cytarabine/etoposide/melphalan (Feb–Dec 2013). The subject also underwent an autologous stem cell transplant (Feb 2011).

The subject's ongoing medical history included type 2 diabetes and arterial hypertension. Past medical history included cervical spine fracture, myocardial infarcts, and distal hernia (back). Medical procedures included autologous stem cell transplantation.

On 24 Jun 2014, the subject started treatment with tazemetostat 1,600 mg twice daily (BID).

On 15 Jul 2015 (Day 387), dosing with tazemetostat 1,600 mg BID was interrupted for 1 day due to the non-serious adverse event (AE) of Grade 2 Thrombocytopenia, which resolved on 03 Aug 2015 (Day 406).

On 18 Aug 2015 (Day 421), the subject took the last recorded dose of tazemetostat 1,600 mg BID.

On 24 Aug 2015 (Day 427), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 4 **Empyema**, which was confirmed to be related to disease progression. Concomitant medications up to 30 days prior to the start of the SAE included human insulin, bromazepam, tinzaparin, acetylsalicylic acid, rosuvastatin, glimepiride, tamsulosin, sodium polystyrene sulfonate, atenolol, magnesium with vitamin B, insulin lispro, macrogol, folic acid, codeine, paracetamol, zolpidem, and mirtazapine.

On 25 Aug 2015 (Day 428), the subject reported diarrhea with loss of urine. Diagnostic tests revealed hypotension with tachycardia at 132 beats per minute (bpm) and increased lactate level (hyperlactatemia) of 5 mmol/L (reference range: 0.5-2.2 mmol/L). On this day the subject experienced the non-serious AE of Grade 3 Thrombocytopenia.

On 26 Aug 2015 (Day 429), the subject experienced the SAE of Grade 4 **Sepsis** and was hospitalized. The subject also experienced the non-serious AE of Grade 3 Neutropenia. Tazemetostat was permanently withdrawn this same day. The subject presented with fever of 38.5 °C, with pulse on admission of 132 bpm, oxygen saturation of 96% (under 5 liters of oxygen), and respiratory rate 32 breaths per minute. The visual analog scale was 0/10 and Glasgow coma scale was 12-13. Cardiovascular examination showed hypotension, tachycardia, regular heart sounds with no other noises, and soft calves. Pulmonary examination showed abolition of the vesicular murmur to the right with crackles to the right and extreme polypnea. At a neurological level, the subject was conscious, feeling drowsy upon arrival at the

hospital with no sign of localization. An hour after admission, the subject deteriorated due to bradypnea and desaturation that required emergency orotracheal intubation with ongoing mechanical ventilation. The subject did not present any obvious sign of pneumonia. During hospitalization, the subject was ventilated in assist-control ventilation mode.

On 26 Aug 2015 (Day 429), an electrocardiogram showed regular sinus rhythm and sinus tachycardia. Chest x-ray showed a white lung to the right. Pleural fluid analysis showed a mixed fluid comprising about 66% neutrophils that were extremely altered (apoptosis ++) and approximately 30% lymphocytes with no significant atypical cytology. The presence of intra- and extra-cellular microorganisms was observed. Absence of cytological signs of malignancy and presence of infection signs in the pleural fluid was concluded.

The right-sided pleural effusion was drained on the first day of hospitalization (26 Aug 2015), and collected 1,500 cc of a purulent fluid with *Pseudomonas aeruginosa* detected on culture. At a hemodynamic level, the subject's hypotension did not resolve despite optimal fluid replacement therapy.

On an unknown date, an ultrasonic cardiography was performed, which did not show increased filling pressures. No dilatation of the right cavities was observed. At a metabolic level, presence of anuric acute renal failure required intermittent dialysis. The subject underwent 3 rounds of dialysis and remained anuric during his stay in the department. The presence of major metabolic acidosis was noted upon arrival, with hyperlactatemia that did not resolve despite fluid replacement therapy, normalization of the blood pressure, and dialysis. At a hematologic level, febrile aplasia with thrombocytopenia was noted upon arrival, requiring several platelet transfusions. On 27 Aug 2015 (Day 430), the subject's aplasia resolved; however, the subject remained anemic.

On 28 Aug 2015 (Day 431), diagnostic tests revealed oxygen saturation 99.8% (reference range: 95%-99%), corrected pO2 145 mmHg, activated partial thromboplastin time (APTT) 1.5 (reference range: 0-1.2; no units provided), alanine aminotransferase (ALT) 691 IU/L (reference range: 3-50 IU/L), aspartate aminotransferase (AST) 637 IU/L (reference range: 3-50 IU/L), alkaline reserve 18.1 mmol/L (reference range: 25-29 mmol/L), bicarbonate 18.1 mmol/L (reference range: 21-31 mmol/L), repeat bicarbonate 15 mmol/L (reference range: 21-31 mmol/L), calcium 1.71 mmol/L (reference range: 2.20-2.65 mmol/L), chloride 110 mmol/L (reference range: 101-109 mmol/L), creatinine 283 µmol/L (reference range: 59-104 µmol/L), glucose 8.8 mmol/L (reference range: 4.1-5.9 mmol/L), lactate dehydrogenase (LDH) 757 IU/L (reference range: 25-248 IU/L), lactic acid 6.7 mmol/L (reference range: 0.5-0.22 mmol/L), phosphorus 0.48 mmol/L (reference range: 0.81-1.45 mmol/L), potassium 3.1 mmol/L (reference range: 3.4-4.5 mmol/L), urea 12.3 mmol/L (reference range: 2.8-7.2 mmol/L), residual amikacin 4.3 µg/mL (reference range: 0-3.0 µg/mL), hematocrit 19.2% (reference range: 42%-54%), hemoglobin 6.8 g/100 mL (reference range: 13-17 g/100 mL), international normalized ratio 8 (reference range: 0-4.5, no units provided), red blood cell count (RBC) 1.73 $\times 10^{12}$/L (reference range: 4.5-5.90 $\times 10^{12}$/L), red cell distribution width 22.5% (reference range: 0%-16%), white blood cell count 3.9 $\times 10^{9}$/L (reference range: 4-10 $\times 10^{9}$/L), mean cell hemoglobin (MCH) 39.3 pg/cel (reference range: 28-34 pg/cel), mean cell volume (MCV) 111 μ^3 (reference range:85-95 μ^3), platelet count 25 $\times 10^{9}$/L (reference range: 150-400 $\times 10^{9}$/L), protein (total) 31 g/L (reference range: 66-83 g/L), prothrombin rate 13% (reference range: 70%-100%), creatine kinase 245 IU/L (reference range: 10-171 IU/L), troponin I-C 6.49 µg/L (reference range: 0-0.06 µg/L), and the presence of a biologically disseminated intravascular coagulation.

On 29 Aug 2015 (Day 432), the subject experienced the SAE of Grade 4 **Thrombocytopenia** and Grade 5 **Septic shock**. The subject developed sudden **Septic shock** due to pleuritic infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Further, the AE of Grade 3 Thrombocytopenia

worsened to an SAE of Grade 4 **Thrombocytopenia** (platelet count 19 × 10^9/L). Treatment included piperacillin sodium/tazobactam sodium and amikacin.

Diagnostic tests revealed APTT 2.4, ALT 1,583 IU/L, AST 1,900 IU/L, bilirubin conjugated 53 µmol/L (reference range: 0-3 µmol/L), alkaline phosphatase 106 IU/L (reference range: 30-120 µmol/L), alkaline reserve 6 mmol/L (reference range: 21-31 mmol/L), total bilirubin 81 µmol/L (reference range: 5-21 µmol/L), calcium 1.69 mmol/L, creatinine 344 µmol/L, glucose 6.7, lactate 16 mmol/L, magnesium 1.15 mmol/L (reference range: 0.73-1.06 mmol/L), phosphorus 3.29 mmol/L, potassium 6.9 mmol/L, urea 14.8 mmol/L, C-reactive protein 136.4 mg/L (reference range: 0.2-5 mg/L), hematocrit 19.1%, hemoglobin 6.1 g/100 mL, RBC 1.72 × 10^{12}/L, MCH 35.5 pg/cel, MCH concentration 31.9 g/100 mL (reference range: 32-36.5 g/100mL), MCV 111 μ^3, platelet count 19 × 10^9/L, protein (total) 34 g/L, creatine kinase 445 IU/L, LDH 2,286 IU/L, and troponin I-C 9.06 µg/L.

The subject made refractory progress with continuous deterioration and persistent acidosis ultimately leading to death on 29 Aug 2015 (Day 432). At an infectious level, the subject experienced septic shock with multiple organ failure caused by purulent pleuritis with *Pseudomonas aeruginosa*. The cause of death was reported as septic shock with multi-organ failure on empyema.

The SAEs of **Empyema**, **Sepsis**, and **Thrombocytopenia** were not resolved at the time of death, and all were assessed by the Investigator as not related to tazemetostat. The Investigator assessed these SAEs as being due to disease progression.

Subject Number	10021010
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	16 Jul 2014
Last Dose Date (Study Day):	07 Aug 2014 (Day 23)
Fatal SAE	General physical health deterioration （全身健康状態低下）
Nonfatal SAE	Sepsis（敗血症） Anaemia（貧血） Thrombocytopenia（血小板減少症）

The subject was a 6[redacted]-year-old white male diagnosed with advanced solid tumor (kidney/urothelial carcinoma) on 28 Jun 2013. Prior treatment for kidney/urothelial carcinoma included methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (Aug–Dec 23013); gemcitabine (Dec 2013–May 2014); and vinflunine (May–Jun 2014). Additional treatment included left nephro-ureterectomy in Jun 2013.

The subject's ongoing medical history included hypercholesterolemia, abdominal pain, hypertension, and tumor pain.

On 08 Jul 2914 (Day –8), the subject experienced a non–treatment-emergent, serious adverse event (SAE) of Grade 1 **Hyperthermia** and was hospitalized with a fever of 38.7ºC. Treatment included paracetamol, ceftriaxone sodium/ciprofloxacin, prednisolone, vancomycin, amikacin, and piperacillin sodium/tazobactam sodium. The SAE of **Hyperthermia** was considered resolved on 15 Jul 2014 (Day –1). Laboratory results included hematocrit 27.3% (reference range: 40%-54%), hemoglobin 9.2 g/dL (reference range: 13-17 g/dL), mean cell hemoglobin 30.1 pg (no reference range provided), platelet count 448 × 10^9/L (reference range: 150-500 × 10^9/L), red blood cell (RBC) count 3.07 × 10^{12}/L (reference range: 4.4-6.5 × 10^{12}/L), and white blood cell (WBC) count 16.3 × 10^9/L (reference range: 4.0-10.0 × 10^9/L).

On 16 Jul 2014, the subject started treatment with tazemetostat 1,600 mg twice daily (BID).

On 21 Jul 2014 (Day 5), a computed tomography (CT) scan of the chest, abdomen, and pelvis revealed multiple metastatic hepatic lesions, of which one was possibly an over infected tumor casting at nephrectomy lodge with local progression. There was parietal splenetic and left colonic extension, which was likely responsible for the left-side symptomatology of pain experienced by the subject.

On 04 Aug 2014 (Day 20), the subject experienced the SAE of Grade 4 **Sepsis** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat was not changed due to this event. Concomitant medication up to 30 days prior to the SAE included the previously described treatment medications for Hyperthermia plus lercanidipine and rilmenidine.

The subject presented with fever and hypotension with mottling of the lower limbs. On an unknown date, a blood culture returned positive for *Bacteroides*. The Investigator reported *Escherichia coli* as the causative agent for the SAE of **Sepsis**. Treatment for the event included piperacillin sodium/tazobactam sodium, metronidazole, and amoxicillin/clavulanic acid.

On 05 Aug 2014 (Day 21), the subject experienced the SAEs of Grade 2 **Anaemia** and Grade 4 **Thrombocytopenia**. Laboratory results included C-reactive protein 316.0 mg/L (reference standard: <10.0 mg/L), gamma-glutamyltransferase 371 IU/L (reference range: 15-73 IU/L), hematocrit 23% (reference range: 40%-54%), hemoglobin 8.0 (reference range: 13-17 g/dL),

mean cell hemoglobin 29.5 pg (no reference range provided), platelet count 21 × 10^9/L (reference range: 150-500 × 10^9/L), RBC 2.71 × 10^{12}/L (reference range: 4.4-6.5 × 10^{12}/L), WBC count 17.66 × 10^9/L (reference range: 4.0-10.0 × 10^9/L), eosinophil count 0.21 × 10^9/L (reference range not provided), lymphocyte count 0.64 g/L (reference range: 1.2-4.5 g/L), monocytes 0.21 × 10^9/L (reference range not provided), and neutrophil count 16.35 × 10^9/L (reference range not provided). Differential included eosinophils 1.2%, lymphocytes 3.6%, monocytes 1.2%, and neutrophils 92.6% (reference ranges not provided).

Treatment for the SAEs of **Anaemia** and **Thrombocytopenia** included RBCs and platelets, respectively.

On 08 Aug 2014 (Day 24), the SAE of **Sepsis** was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat. On this same day, the subject withdrew from the study and was discharged from the hospital against medical advice. The subject's last dose of tazemetostat was taken on 07 Aug 2014 (Day 23).

On 27 Aug 2014 (Day 43), the subject experienced the SAE of Grade 5 **General physical health deterioration** and died the same day. No further details were provided. An autopsy was not performed. The Investigator assessed the event as not related to tazemetostat, and the cause of death was reported as tumoral disease.

At the time of the subject's death, the SAEs of **Anaemia** and **Thrombocytopenia** were not resolved. The Investigator assessed these events as possibly related to tazemetostat and the event of sepsis (E. coli) as not related to tazemetostat. SPONSOR'S OPINION: Based on the currently available information, given the subject's underlying disease, and in the absence of the information regarding the circumstances surrounding the events and events details, including the results of the baseline laboratory investigations, we would consider the reported events of sepsis (E. coli), anemia, and thrombopenia to be "Not Related" to the study drug at this time, pending further information.

Subject Number	10011025
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	27 Jan 2015
Last Dose Date (Study Day):	01 Apr 2015 (Day 65)
Nonfatal SAE	Pyrexia（発熱） Renal colic（腎仙痛） Asthenia（無力症） Decreased appetite（食欲減退） Depression（うつ病） Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症） Renal failure acute（急性腎不全）

The subject was a 7[redacted]-year-old male (race not specified) diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Aug 2012. Prior treatment for DLBCL included bleomycin/vinblastine/doxorubicin (Aug–Nov 2012), vinblastine/doxorubicin (Nov 2012–Jan 2013), rituximab/doxorubicin/cyclophosphamide/prednisone (Jan–May 2013), and rituximab/etoposide/cytarabine (Aug–Nov 2014).

The subject's past medical history included bronchopulmonary aspergillosis, venous thrombosis, suspicion of interstitial lung disease (due to bleomycin), bacterial disease carrier (*Escherichia coli* extended-spectrum β-lactamase colonization), night sweats, and pyrexia. Ongoing conditions included ureteral lithiasis, hypercholesterolemia, benign prostatic hypertrophy, sleep apnea, pruritis generalized, urticaria, asthenia, paresthesia, anemia, muscle spasms, and drug eruption (to contrast medium).

On 27 Jan 2015, the subject started treatment with tazemetostat 1,600 mg twice daily (BID).

On 02 Apr 2015 (Day 66), the subject experienced the serious adverse events (SAEs) of Grade 3 **Pyrexia** and Grade 3 **Renal colic** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat 1,600 mg BID was interrupted this same day, with the last dose taken on 01 Apr 2015 (Day 65). Concomitant medications included folic acid, hydroxyzine, metoclopramide, carboxymethylcellulose/glycerin (eye drops), hypromellose, acyclovir vaseline/paraffin/glycerol, and trimethoprim sulfamethoxazole. Treatment for the SAE of **Renal colic** included piperacillin/tazobactam.

On 05 Apr 2015 (Day 69), the SAE of **Pyrexia** was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

On 07 Apr 2015 (Day 71), the subject experienced the non-serious adverse events (AEs) of Grade 3 Anxiety, Grade 2 Nausea, and Grade 2 Decreased appetite. Eastern Cooperative Oncology Group performance status was 1, heart rate 83 beats/minute, body temperature 37.5 °C, blood pressure 122/82 mmHg, respiratory rate 18 breaths/min, and oxygen saturation 97%. Cardiopulmonary auscultation was normal. Lymph nodes were examined, and no peripheral adenopathy was found. Abdominal and mucocutaneous examinations were normal. The Investigator noted that the AEs of Decreased appetite and Nausea which had recently gotten worse, were suspected to be related to the study treatment, but was also considered partly psychological. It was noted that the subject had major anxiety with a marked sad mood before each treatment. The AE of Anxiety was treated with mirtazapine.

On 14 Apr 2015 (Day 78), the SAE of Renal colic was considered resolved and was assessed as

not related to tazemetostat and instead related to a prior medical history of lithiasis. The subject was discharged this same day with a follow-up oncology-psychology consultation scheduled for 21 Apr 2015 (Day 85).

On 21 Apr 2015 (Day 85), the subject experienced the SAEs of Grade 2 **Pyrexia**, Grade 2 **Asthenia**, Grade 3 **Decreased appetite**, and Grade 3 **Depression** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat had been interrupted since 02 Apr 2015 (Day 66). Concomitant medications were as previously described.

On 21 Apr 2015 (Day 85), the subject also exhibited an alteration of general status. Vital sign measurements upon examination included blood pressure 143/85 mmHg, heart rate 112 beats/min, respiratory rate 16 breaths/min, and body temperature 39ºC. Treatment for **Pyrexia** included paracetamol.

Computed tomography scans performed on 22 Apr 2015 (Day 86) showed a 150% growth of target lesions, an increase in non-target lesions, and the appearance of new lymph node lesions.

The SAE of **Pyrexia** was reported as resolved on this same day as was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat and instead related to disease progression.

On 23 Apr 2015 (Day 87), the subject had the SAEs of Grade 3 **Febrile neutropenia** and Grade 3 **Renal failure acute** while still hospitalized. Relevant laboratory testing included, was not provided. Treatment for the SAEs included filgrastim (**Febrile neutropenia**) and meropenem (**Renal failure acute**).

On 26 Apr 2015 (Day 90), the SAEs of **Asthenia**, **Decreased appetite**, **Depression**, **Febrile neutropenia**, and **Renal failure acute** were considered resolved and were assessed by the Investigator as not related to tazemetostat and instead related to disease progression.

On 27 Apr 2015 (Day 91), the subject was withdrawn from the study due to progressive disease, with the last dose of tazemetostat 1,600 mg BID taken on 01 Apr 2015 (Day 65).

Subject Number	10011028
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	05 Mar 2015
Last Dose Date (Study Day):	30 Sep 2015 (Day 210)
Nonfatal SAE	Abdominal pain（腹痛） Tumour pain（腫瘍疼痛）

The subject was a 2[redacted]-year-old female (race not noted) diagnosed with advanced solid tumor (small cell ovarian carcinoma, SMARCA4 negative) in Dec 2013. Prior treatment for small cell ovarian carcinoma included cisplatin/etoposide (Jan-Apr 2014) cyclophosphamide/doxorubicin (Jan–Dec 2014) and carboplatin /cyclophosphamide /etoposide (Jun–Jul 2014). The subject also had a right adnexectomy in Dec 2013.

The subject's past medical history included autograft surgery and appendectomy. Ongoing medical conditions included dorsal pain (back) and paresthesia of the feet.

On 05 Mar 2015, the subject started treatment with tazemetostat 1,600 mg twice daily (BID).

On 26 Sep 2015 (Day 206), the subject experienced the serious adverse events (SAEs) of Grade 2 **Abdominal pain** and Grade 2 **Tumour pain** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat 1,600 mg BID was not modified on this day. Concomitant medications up to 30 days prior to these events included paracetamol, racecadotril, cold cream, aqua posae filiformis/karite butter/niacinamide, and desloratadine.

On 30 Sep 2015 (Day 210), the subject received patient-controlled analgesia with intravenous morphine and nefopam hydrochloride.

On 01 Oct 2015 (Day 211), the subject was withdrawn from treatment due to disease progression, with the last dose of tazemetostat 1,600 mg BID taken on 30 Sep 2015 (Day 210).

The SAEs of **Abdominal pain** and **Tumour pain** were reported as not resolved. The Investigator assessed these events as not related to tazemetostat and instead due to progression of disease.

Subject Number	10021021
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date:	29 Jan 2015
Last Dose Date (Study Day):	03 May 2015 (Day 95)
Nonfatal SAE	Pain management（疼痛管理） Musculoskeletal pain（筋骨格痛）

The subject was a 2[redacted]-year-old white female diagnosed with INI-1deficient rhabdoid tumor on 12 Jan 2015. The subject had not received any prior anti-cancer treatment.

The subject's past medical history included biopsy of the cervical lymph node. Ongoing medical conditions included fatigue and tumor pain.

On 24 Jan 2015 (Day -5), the subject experienced the non–treatment-emergent adverse events (AEs) of Grade 2 Nausea, Grade 2 Vomiting, and Grade 2 Decreased appetite.

On 28 Jan 2015 (Day -1), the subject experienced the AE of Grade 2 Constipation (with abdominal pain). The subject was hospitalized this same day; however, the reason for hospitalization was not provided. Treatment included bisacodyl and lactulose.

On 29 Jan 2015, the subject started treatment with tazemetostat 1,600 mg twice daily (BID).

On 30 Jan 2015 (Day 2), while still hospitalized, the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 2 **Pain management**. Dosing with tazemetostat was not modified due to this event. Concomitant medications up to 30 days prior to the event included estrogen/progesterone, morphine, paracetamol, pregabalin, granisetron, metoclopramide, and ketoprofen. Treatment for the SAE included codeine phosphate, paracetamol, lidocaine, and chlorpromazine. Additionally, trimebutine was initiated for the AE of Constipation. The SAE of **Pain management** was considered resolved on 02 Feb 2015 (Day 5). The SAE was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat and related to underlying tumor burden. Discharge information was not provided. The AE of Grade 2 Constipation resolved on 26 Feb 2015 (Day 29).

On 05 Apr 2015 (Day 67), the subject experienced the SAE of Grade 2 **Musculoskeletal pain**. Pain was noted to be in the left shoulder. Dosing with tazemetostat was not modified due to this event. Concomitant medications up to 30 days prior to the event were as previously described with the addition of fentanyl, and sterculia urens. Treatment for the SAE included ketoprofen, phloroglucinol, trimethylphloroglucinol, pregabalin, and morphine.

The SAE of **Musculoskeletal pain** was considered resolved on 08 Apr 2015 (Day 70) and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat and related to underlying tumor burden. Discharge information was not provided.

On 04 May 2015 (Day 96), the subject was withdrawn from the study due to progressive disease, with the last dose of tazemetostat 1,600 mg BID taken on 03 May 2015 (Day 95).

Subject Number	10011029
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date (Study Day):	02 Apr 2015 (Day –7)
Last Dose Date (Study Day):	06 May 2015 (Day 28)
Nonfatal SAE	Neuralgia（神経痛）

The subject was a 2[redacted]-year-old female (race not specified) diagnosed with advanced solid tumor (xanthoastrocytoma pleomorphic) in Apr 2012. Prior treatment for advanced solid tumor included temozolomide (Jul 2013–Jul 2014) and bevacizumab (Oct 2014–Feb 2015). The subject received radiotherapy (skull and spine; T10 to T12) in 2013. The subject underwent spinal cord tumor excisions on 17 Apr 2012 and 12 Apr 2013.

The subject's past medical history included dyskinesia due to metoclopramide. Ongoing conditions included pain in extremity (lower limb).

On 01 Apr 2015 (Day -8), the subject experienced the non-serious adverse event (AE) of Grade 1 Neuralgia. Treatment included pregabalin.

On 02 Apr 2015 (Day -7), the subject received tazemetostat 200 mg, per protocol, and again on 08 Apr 2015 (Day -1).

On 09 Apr 2015 (Day 1), the subject started the treatment with tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 15 Apr 2015 (Day 7), the AE of Grade 1 Neuralgia worsened to a serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Neuralgia** and the patient was hospitalized. Dosing with tazemetostat was not modified due to this SAE. Concomitant medications included paracetamol.

The patient reported worsening neuropathic pain of the right lower limb. Treatment included morphine, methylprednisolone, and transdermal lidocaine.

On 24 Apr 2015 (Day 16), the subject was discharged from the hospital, and the SAE of Grade 3 **Neuralgia** was reported as resolved. The Investigator assessed the SAE as not related to tazemetostat and commented the SAE was likely due to underlying disease.

On 07 May 2015 (Day 29) the subject was withdrawn from treatment due to progressive disease, with the last dose of tazemetostat 400 mg BID taken on 06 May 2015 (Day 28).

Subject Number	10011030
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date (Study Day):	20 May 2015 (Day –7)
Last Dose Date (Study Day):	29 May 2015 (Day 3)
Nonfatal SAE	Abdominal pain（腹痛）

The subject was a 5[redacted]-year-old male (race not specified) diagnosed with CD20+ diffuse large Bcell lymphoma (DLBCL) on 12 Jun 2014.

Prior treatment for CD20+ DLBCL included bleomycin/cyclophosphamide/doxorubicin/ prednisone/rituximab/vindesine/mesna (Jun–Sep 2014); dexamethasone/cytarabine/ oxaliplatin/rituximab (Sep–Dec 2014); and carboplatin/etoposide/ifosfamide/ rituximab/mesna (Dec 2014–Jan 2015). The patient also received a transplant (autograph) in Feb 2015.

Past medical history included septic shock and inguinal hernia. Ongoing conditions included dysuria, lower limb edema, and thrombosis of right iliac vein.

On 20 May 2015 (Day -7), the subject started treatment with tazemetostat 200 mg, per protocol.

On 26 May 2015 (Day -1), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Abdominal pain** and was hospitalized. Concomitant medications included tinzaparin. The subject also experienced the non-serious adverse events (AEs) of Grade 1 Asthenia, Grade 1 Constipation, and Grade 1 Dyspnoea.

On 27 May 2015 (Day 1), the subject's vital sign measurements were within normal range. A urinalysis showed pH 5.5, specific gravity 1.03, protein 0.3 g/L, trace ketones and blood, and glucose and white blood cells were negative. On this same day the subject experienced the non-serious AE of Grade 3 Decreased appetite.

On 28 May 2015 (Day 2), a computed tomography scan showed an increase in the peritoneal effusion related to lymphoma progression, with no point of infection observed. Treatment for the SAE of **Abdominal pain** included morphine, methylprednisolone sodium succinate, and esomeprazole magnesium. Additional medications included vitamins, amino acids/ electrolytes/dextrose/lipid injectable emulsion, and nutritional supplements for decreased appetite.

On 29 May 2015 (Day 3), the subject was withdrawn from treatment due to confirmed disease progression. Additional treatment for the event included patient-controlled analgesia morphine and ceftriaxone.

On 02 Jun 2015 (Day 7), the SAE of **Abdominal pain** was resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

Subject Number	10021023
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date (Study Day):	19 Mar 2015 (Day –8)
Last Dose Date (Study Day):	14 May 2015 (Day 49)
Fatal SAE	General physical health deterioration （全身健康状態低下）
Nonfatal SAE	Orthostatic hypotension（起立性低血圧） Asthenia（無力症） Decreased appetite（食欲減退）

The subject was a 6[redacted]-year-old white female diagnosed with advanced solid tumor (colic adenocarcinoma) on 04 Apr 2013. Prior anti-cancer treatment for colic adenocarcinoma included cetuximab/fluorouracil/oxaliplatin (May–Oct 2013), irinotecan/bevacizumab/fluorouracil (Dec 2013–Jan 2014), cetuximab/oxaliplatin/fluorouracil (Feb–May 2014), bevacizumab/fluorouracil/irinotecan (Jul–Aug 2014), bevacizumab/fluorouracil/oxaliplatin (Sep–Oct 2014), and panitumumab/fluorouracil/oxiliplatin (Nov 2014–Jan 2015). Prior surgeries included right hemicolectomy in Apr 2013 and hepatic segmentectomy in Nov 2013.

The subject's past medical history included appendectomy, traumatic fracture (right foot and humerus), and radiation to an ovarian mass (1997). Ongoing medical conditions included diabetes, hypertension, and skin toxicity.

On 19 Mar 2015 (Day -8), the subject received a single dose of tazemetostat 200 mg per protocol. On this same day, the subject experienced the non-serious adverse event (AE) of Grade 1 Decreased appetite. On 26 Mar 2015 (Day -1), the subject received a single dose of tazemetostat 200 mg per protocol. On this same day, a non-serious AE of Grade 1 Thrombosis was reported, which was treated with tinzaparin.

On 27 Mar 2015 (Day 1), the subject started daily treatment of tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 10 Apr 2015 (Day 15), the subject experienced the non-serious AE of Grade 2 Asthenia.

On 17 Apr 2015 (Day 22), the subject experienced a serious adverse event (SAE) of Grade 2 **Orthostatic hypotension**. Dosing with tazemetostat 400 mg BID was not modified due to this event. Concomitant medications up to 30 days prior to the event included urapidil, nicardipine, metopimazine, trimebutine, and loperamide.

On 17 Apr 2015 (Day 22) and 20 Apr 2015 (Day 25), the subject had episodes of fainting and was hospitalized on 21 Apr 2105 (Day 26). Echocardiography, transthoracic echography, Holter monitoring, and test (orthostatic vital signs) to confirm orthostatic hypotension were performed during hospitalization. On 23 Apr 2015 (Day 28), Holter monitoring showed sinus rhythm with no evidence of pathological conductive disorder, supraventricular, or ventricular events. On the same day, transthoracic echocardiography of the left and right heart and cardiac echography showed no anomalies, and all parameters were within normal limits. No treatment/intervention information was reported; however, dosages of the concomitant medications administered for arterial hypertension were altered (details not provided).

On 24 Apr 2015 (Day 29), the subject was discharged from the hospital, and the SAE of **Orthostatic hypotension** was considered resolved. The SAE was assessed by the Investigator

as not related to tazemetostat and related to concomitant medications for arterial hypertension (details not provided). On this same day, the AE of Grade 2 Asthenia improved to Grade 1, and a non-serious AE of Grade 1 Decreased appetite was reported.

On 30 Apr 2015 (Day 35), the non-serious AE of Grade 1 Asthenia worsened to an SAE of Grade 3 **Asthenia**, and the non-serious AE of Grade 1 Decreased appetite worsened to an SAE of Grade 3 **Decreased appetite**. Also occurring on this day were the non-serious AEs of Grade 2 Nausea and Grade 2 Abdominal pain. Dosing with tazemetostat 400 mg BID was not modified due to these events. Concomitant medications were as previously described.

On 06 May 2015 (Day 41), nefopam was initiated for the AE of Abdominal pain, and on 07 May 2015 (Day 42), metoclopramide was initiated for the AE of Nausea. Treatment for the SAEs of **Asthenia** and **Decreased appetite** was not reported.

On 12 May 2015 (Day 47), the subject experienced the non-serious AE of Grade 3 Distal intestinal obstruction syndrome; treatment was not reported for this event.

On 15 May 2015 (Day 50), the subject was withdrawn from the study due to disease progression, with the last dose of tazemetostat 400 mg BID taken on 14 May 2015 (Day 49).

On 17 May 2015 (Day 52), the subject experienced Grade 5 **General physical heath deterioration** and died. No autopsy was performed, and no further information was provided.

At the time of the subject's death, the SAEs of **Asthenia** and **Decreased appetite** were not resolved. The non-serious AEs of Nausea, Abdominal pain, and Distal intestinal obstruction syndrome were also unresolved. The Investigator assessed the SAEs of **General physical heath deterioration**, **Asthenia**, and **Decreased appetite** and the AEs of Abdominal pain and Distal intestinal obstruction syndrome as not related to tazemetostat and instead related to tumoral disease. The Investigator assessed the non-serious AE of Nausea as possibly related to study treatment.

Subject Number	10021024
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date (Study Day):	17 Mar 2015 (Day –8)
Last Dose Date (Study Day):	09 Apr 2015 (Day 16)
Fatal SAE	Respiratory distress（呼吸窮迫）
Nonfatal SAE	Pain management（疼痛管理）

The subject was a 5[redacted]-year-old white male diagnosed with advanced solid tumor (synovial sarcoma of lung) in Sep 2011. Prior anti-cancer treatment for synovial sarcoma of lung included doxorubicin/ifosfamide (Dec 2011–Mar 2012), trabectedin (Feb–Mar 2013), ifosfamide (Mar–Jul 2013), pazopanib (Jan–Aug 2014), dacarbazine (Sep 2014), and ifosfamide (Nov 2014–Feb 2015).

The subject also had a pulmonary right lower lobectomy (Apr 2012). Prior radiotherapy for synovial sarcoma of lung included chest/right pleural mass (Aug 2013) and chest/right pleural mass (Dec 2013).

The subject's past medical history included hip arthroplasty (left and right hip) and pulmonary biopsy. Ongoing medical conditions included tumor pain and anemia.

On 17 Mar 2015 (Day -8), the subject received a single dose of 200 mg tazemetostat per protocol. On 20 Mar 2015 (Day -5), the subject experienced the non-serious adverse event (AE) of Grade 1 Nausea. On 22 Mar 2015 (Day -3), the subject experienced the non-serious AE of Grade 2 Bone lesion (pain), which was treated with ketoprofen. On 24 Mar 2015 (Day -1), the subject received a single dose of 200 mg tazemetostat per protocol.

On 25 Mar 2015 (Day 1), the subject started treatment with tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 01 Apr 2015 (Day 8), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Pain management** and was hospitalized. A non-serious AE of Grade 2 Constipation occurred on this same date. Dosing with tazemetostat 400 mg BID was not modified due to this event. Concomitant medications up to 30 days prior to the event included oxycodone, prednisolone, lenograstim, amitriptyline, metopimazine, zolpidem, pregabalin, and enoxaparin sodium.

On 01 Apr 2015 (Day 8), the subject reported an increase in high and low thoracic spinal pain. Treatment for the SAE included morphine and ketamine. Other medications included salbutamol (for dyspnea), esomeprazole for the AE of Nausea, and lactulose for the AE of Constipation.

On 02 Apr 2015 (Day 9), the subject experienced the non-serious AE of Grade 3 Anemia with hemoglobin 7.5 g/dL (reference range: 13-17 g/dL). Other laboratory tests included blood creatinine 75 µmol/L (reference range: 62-106 µmol/L), C-reactive protein 89.2 mg/L (reference range not provided), lymphocyte count 0.40 g/L (reference range: 1.0-5.0 g/L), and platelet count 344 g/L (reference range: 150-400 g/L).

On 06 Apr 2015 (Day 13), the subject experienced the non-serious AEs of Grade 2 Oedema peripheral and Grade 2 Peripheral motor neuropathy; treatment for the events was not reported.

On 07 Apr 2015 (Day14), the AE of Anemia resolved. On 08 Apr 2015 (Day 15), the subject experienced an episode of dyspnea, moderate tracheal compression, and congestion inhalation cough for which albuterol aerosol was initiated.

On 09 Apr 2015 (Day 16), the subject received the last dose of tazemetostat 400 mg BID.

On 10 Apr 2015 (Day 17), while still hospitalized, the subject experienced Grade 5 **Respiratory distress**. The subject had 2 episodes of major respiratory distress that required sedation (details not provided). The subject died this same day due to **Respiratory distress** related to clinical progression. The Investigator assessed the SAE as not related to tazemetostat and instead related to clinical progression of tumoral disease. No autopsy was performed.

At the time of death, the SAE of **Pain management** was not resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat; the investigator noted that pain was due to tumoral disease. Unless noted, all AEs mentioned in this narrative were ongoing at the time of death, and all but Nausea were assessed as unrelated to study treatment. The AE of Nausea was considered possibly related to study treatment.

Subject Number	10021031
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date (Study Day):	02 Jun 2015 (Day –8)
Last Dose Date (Study Day):	29 Sep 2015 (Day 112)
Nonfatal SAE	Device related infection （医療機器関連感染）

The subject was a 5[redacted]-year-old white male diagnosed with advance solid tumor (colon adenocarcinoma) on 25 Oct 2013. Prior anti-cancer treatment for colon adenocarcinoma included fluorouracil/oxaliplatin (Dec 2013–Mar 2014), cetuximab/fluorouracil/ irinotecan (Jun–Nov 2014), and bevacizumab/fluorouracil/oxaliplatin (Feb–Apr 2015). The subject had a right ileocolectomy in 2013 and right colectomy with liver segmentectomy metastasis in 2014.

The subject's ongoing medical history included hypertension and paraesthesia (left foot). The Investigator reported that the patient was an active smoker (30 cigarettes per day) and noted maternal colorectal cancer 9 years previous and paternal liver tumor.

On 02 Jun 2015 (Day -8), the subject received a single dose of tazemetostat 200 mg per protocol. On 08 Jun 2015 (Day -2), the subject experienced the non-serious adverse event (AE) of Grade 1 Insomnia and was treated with zolpidem.

On 09 Jun 2015 (Day -1), while at a scheduled visit, the subject experienced an episode of fever with temperature of 39ºC along with shivers and vomiting for 4 hours after administration of tazemetostat. No modification was observed on the central catheter during the clinical examination. Laboratory tests returned potassium 3.3 mmol/L (reference range not provided), C-reactive protein (CRP) 1.5 mg/mL (reference range not provided), procalcitonin (PCT) 0.4 ng/mL (reference range not provided), and negative urine dipstick test.

On 09 Jun 2015 (Day -1), the subject received a single dose of tazemetostat 200 mg per protocol. On this same day, samples from the implantable chamber of the device (catheter) were screened for an infection with blood cultures.

On 10 Jun 2015 (Day 1), the subject started treatment with tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 10 Jun 2015 (Day 1), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 3 **Device related infection** and was hospitalized. Dosing with tazemetostat 400 mg BID was not modified due to this event. There were no concomitant medications up to 30 days prior to the SAE other zolpidem for the AE of Insomnia and paracetamol as needed, which was ongoing.

On 10 Jun 2015 (Day 1), the subject had a fever of 39 °C with shivers. Laboratory testing returned PCT 7 ng/mL (reference range not provided) and CRP at 70 mg/L (reference range not provided). On this same day, the subject experienced the non-serious AE of Grade 2 Thrombocytopenia with platelets of 70,000/mm3 (reference range not provided), and dosing with tazemetostat was interrupted due to this AE.

On 10 Jun 2015 (Day 1), the subject was started on amoxicillin sodium/clavulanate potassium, amikacin, and piperacillin sodium/tazobactam sodium with local injection into the catheter (lock) while waiting for culture results. Another episode of fever was observed 1 hour after catheter lock. Blood cultures taken on 09 Jun 2015 (Day -1) from catheter and peripheral venous access portal grew *Enterobacter cloacae*. Antimicrobial susceptibility testing showed resistance to amoxicillin, amoxicillin/clavulanate acid, cefixime, cefalotin, cefoxitin, furans, and fosfomycin.

On 11 Jun 2015 (Day 2), treatment with amoxicillin sodium/clavulanate potassium and piperacillin sodium/tazobactam sodium was stopped, and treatment with ceftriaxone sodium and ciprofloxacin was initiated, and antibiotic lock continued.

On 12 Jun 2015 (Day 3), the subject was afebrile. Laboratory results showed that PCT and CRP were stable (details not provided) and a platelet count of 61,000/mm3 (reference range not provided, but Investigator noted persistence of thrombocytopenia). Cultures of the internal and external implantable chambers were negative. A myelogram showed rich, reactional marrow with presence of megakaryocytes, no metastatic tumor, and thrombocytopenia with no obvious cause. Central catheter ablation with replacement was scheduled for 03 Jul 2015. The subject was discharged from the hospital on 12 Jun 2015 (Day 3).

On 17 Jun 2015 (Day 8), dosing with tazemetostat 400 mg BID resumed; the AE of Thrombocytopenia resolved and was assessed as possibly related to tazemetostat.

On 22 Jun 2015 (Day 13), the SAE of **Device related infection** was considered resolved and was assessed by the Investigator as not related to tazemetostat.

On 30 Sep 2015 (Day 113), the subject was withdrawn from the study due to disease progression, with the last dose of tazemetostat 400 mg BID taken on 29 Sep 2015 (Day 112).

Subject Number	10021036
Study Name	E7438-G000-101 (Phase 1)
First Dose Date (Study Day):	04 Aug 2015 (Day –8)
Last Dose Date (Study Day):	24 Sep 2015 (Day 44)
Fatal SAE	General physical health deterioration （全身健康状態低下）
Nonfatal SAE	Tumour pain（腫瘍疼痛）

The subject was a 5[redacted]-year-old white female diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) on 04 Sep 2014. Prior anti-cancer treatment for DLBCL included rituximab/methotrexate/vincristine/cyclophosphamide (Jan–Dec 2014), rituximab/ cytarabine/etoposide (Jan 2014–Jan 2015), doxorubicin/bleomycin/cyclophosphamide/ vindesine (Jan–Mar 2015), and rituximab/etoposide/carboplatin/ifosfamide (Mar–May 2015).

The subject's past medical history included hepatitis C and thyroidectomy. Ongoing medical conditions included tumor pain (hip).

On 04 Aug 2015 (Day-8), the subject received a single dose of tazemetostat 200 mg per protocol. On 11 Aug 2015 (Day -1), the subject received a single dose of tazemetostat 200 mg per protocol.

On 12 Aug 2015 (Day 1), the subject started treatment with tazemetostat 400 mg twice daily (BID).

On 26 Aug 2015 (Day 14), the subject experienced the non-serious adverse events (AEs) of Grade 1 Asthenia and Grade 1 Nausea. Treatment was not reported for these events.

On 09 Sep 2015 (Day 29), the subject experienced the serious adverse event (SAE) of Grade 2 **Tumour pain** and was hospitalized. Also, on this same day the non-serious AEs of Grade 2 Urinary tract infection and Grade 1 Hypokalaemia were reported. Dosing with tazemetostat 400 mg BID was not modified due to this event. Concomitant medications up to 30 days prior to the event included levothyroxine, valaciclovir, folinic acid, sulfamethoxazole/trimethoprim, potassium, ketoprofen, oxycodone, paracetamol, paraffin, and pregabalin.

The non-serious AE of Grade 1 Hypokalemia was corrected by intravenous (IV) and oral treatment and resolved on 11 Sep 2015 (Day 31) and was assessed as possibly related to study treatment.

Treatment for Urinary tract infection included norfloxacin, resulting in clinical and biological improvement, and the non-serious AE of Urinary tract infection resolved on 12 Sep 2015 (Day 32) and was assessed as not related.

The subject was hospitalized for pain management, and clinical examination on 16 Sep 2015 (Day 36) showed weight of 49.1 kg; there was significant pain upon palpitation of the left hip and pelvis with painful movement, a soft abdomen with no guarding or tenderness, and cardiopulmonary auscultation was unremarkable. It was observed that there was initial improvement in the left hip pain, radiating to the leg after radiation therapy. Later, however, the pain increased after the subject completely discontinued morphine use without a gradual decrease. The subject experienced odorous and difficulty in urination, but there was no burning sensation. According to progress notes, the subject's pain radiated from the left hip, and there were no signs of fracture. The interventional radiologist suggested potential cementoplasty due to potential synovial involvement with minimal bone impact. However, no immediate action for cementoplasty was taken. The subject started treatment with oxycodone hydrochloride,