ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma 未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
CCR4	CC chemokine receptor type 4 CC ケモカイン受容体 4
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン
CI	confidence interval 信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration 最高血漿中濃度
CPR	Central Pathology Review 中央病理評価委員会
CR	complete response 完全奏効
CRP	C-reactive protein C-反応性蛋白
CRu	unconfirmed complete response 不確定完全奏効
CSR	clinical study report 治験総括報告書
CT	computerized tomography コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma 皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	cytochrome P450 チトクロム P450
DCR	disease control rate 病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity 用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee データモニタリング委員会
DOR	duration of response 奏効期間
DSUR	development safety update report 治験安全性最新報告

EATL	Enteropathy-associated T-cell lymphoma 腸管症関連 T 細胞リンパ腫
EBV	Epstein-Barr virus エプスタイン・バーウイルス
EBER	EBV-encoded small RNA EBV 小分子 RNA
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
FTCL	follicular T-cell lymphoma 濾胞性 T 細胞リンパ腫
GCP	Good Clinical Practices 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransferase γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDAC	histone deacetylase ヒストン脱アセチル化酵素
HDC/AHSCT	high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
HL	Hodgkin’s lymphoma ホジキンリンパ腫
HSTCL	hepatosplenic T-cell lymphoma 肝脾 T 細胞リンパ腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug 新薬治験許可申請
IOERC	Independent Overall Efficacy Review Committee 独立総合効果判定委員会
IRR	Independent Radiology Review 独立画像判定
JSH	Japanese Society of Hematology 日本血液学会
LDH	lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MEITL	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma 単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool —
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network —
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NKTCL	natural killer/T-cell lymphoma ナチュラルキラー／T 細胞リンパ腫

NMPA	National Medical Products Administration 国家薬品監督管理局
nodal PTCL, TFH	nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype 濾胞性ヘルパーT 細胞表現型を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫
NSCLC	non-small cell lung cancer 非小細胞肺がん
ORR	objective response rate 客観的奏効率
OS	overall survival 全生存期間
PD	progressive disease 進行
PFS	progression-free survival 無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein p-糖タンパク
PK	pharmacokinetic(s) 薬物動態
PPK	population pharmacokinetics 母集団薬物動態
PPS	per-protocol set 治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response 部分奏効
PS	performance status パフォーマンスステータス
PSUR	periodic safety update report 定期的安全性最新報告
PT	preferred term 基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified 非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	QT interval corrected for heart rate 心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s method Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma 腎細胞がん
SD	stable disease 安定
SMC	Safety Monitoring Committee 安全性モニタリング委員会
SOC	system organ class 器官別大分類
SPTCL	subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
TTR	time to response 奏効までの期間
US	United States 米国
WHO	World Health Organization 世界保健機関

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 ツシジノスタットの薬理学的分類 7
2.5.1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の疫学及び臨床的側面 7
2.5.1.3 現在使用されている主な PTCL 治療法及び問題点 8
2.5.1.4 本薬の臨床開発の経緯 13
2.5.2 生物薬剤学概括評価 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（評価試験） 23
2.5.4.2 中国人第 2 相試験（902 試験）（参考試験） 28
2.5.4.3 有効性の結論 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 安全性の評価に含めた臨床試験 32
2.5.5.2 安全性データの評価方法 34
2.5.5.3 非臨床毒性 35
2.5.5.4 人口統計学的及び他のベースライン特性、並びに全般的な曝露状況 35
2.5.5.5 有害事象 37
2.5.5.6 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価項目 51
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.5.5.8 市販後データ 55
2.5.5.9 安全性の結論 57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 58
2.5.6.1 治療の背景 58
2.5.6.2 ベネフィット 58
2.5.6.3 リスク 61
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 65
2.5.6.5 補遺 69
2.5.7 参考文献 70

表一覧

頁
表 2.5.1.3-1 再発又は難治性 PTCL 治療法（NCCN ガイドラインより抜粋） 12
表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧 20
表 2.5.5.1-1 安全性の評価に含めた臨床試験 33
表 2.5.5.5-1 主な有害事象（発現割合 10%以上）（203 試験、201 試験、及び 210 試験）（安全性解析対象集団） 39

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）（以下、本薬）は、中国の Shenzhen Chipscreen Biosciences Co., Ltd.（以下、Chipscreen 社）により発見・開発された低分子化合物である。米国カリフォルニア州サンディエゴ市に本社を置く HUYABIO International, LLC（以下、HUYABIO 社）は、本化合物について中国以外の国・地域での開発販売権を取得している。

2.5.1.1 ツシジノスタットの薬理学的分類

本薬は、クラス I のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の触媒ポケットを阻害するように設計された低分子化合物である。また、経口投与が可能なベンズアミド系の HDAC 阻害剤であり、クラス I の HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 並びにクラス IIb の HDAC10 に対する阻害作用を有する。本薬は、腫瘍細胞にみられる複数の異常シグナル伝達経路、発現抑制されたシグナル伝達経路、過剰発現したシグナル伝達経路又は他の代償性のシグナル伝達経路を同時に阻害できるエピジェネティック制御因子である［Ning 2012、Pan 2014］。

2.5.1.2 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の疫学及び臨床的側面

2.5.1.2.1 疫学

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は、非ホジキンリンパ腫（NHL）の 1 つで、成熟した T 細胞に由来し、通常進行が早く、比較的治療抵抗性を示す多様ながん種から成る［Vose 2008］。世界保健機関（WHO）の 2016 年版、造血組織及びリンパ組織腫瘍分類によると、PTCL を含む成熟 T 細胞及びナチュラルキラー細胞腫瘍は約 30 の病型に分類されている［Swerdlow 2016］。

PTCL は通常、臨床的、病理学的、免疫表現型、及び遺伝的特徴に基づいて様々なサブタイプに分類される［Jaffe 2009］。

PTCL 又はナチュラルキラー／T 細胞リンパ腫（NKTCL）と確定診断された 1153 例の患者を対象としたレトロスペクティブな研究（International T-Cell Lymphoma Project）において、頻度の高い PTCL サブタイプは非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL-NOS; 25.9%）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL; 18.5%）、及び未分化大細胞リンパ腫（ALCL）［未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性（6.6%）又は ALK 陰性（5.5%）］であった［Vose 2008］。

厚生労働省（厚労省）により 2019 年に公表された 2017 年度の患者調査では、PTCL-NOS、ALK 陽性 ALCL、ALK 陰性 ALCL、及び AITL を含む本邦の PTCL 患者は約 2000 人であった［厚労省 2019］。

2.5.1.2.2 臨床的側面

種々の PTCL サブタイプの臨床的側面を示す。PTCL-NOS は PTCL で最も頻度の高いサブタイプである。リンパ節で最も多く発生するが、多くの患者に肝臓、骨髄、消化管、皮膚などの節外病変がみられる［National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン 2020］。ALCL は CD30 を発現する PTCL のサブタイプで、全 NHL 患者に占める割合は 5%未満である。ALK 陽性 ALCL は小児及び若年成人で最もよくみられ、ALK 蛋白の過剰発現を特徴とする［Falini 1999］。ALCL 患者の多くは受診時で病状が進行した状態（III 又は IV 期）であり、しばしば全身症状や節外病変を伴っている［Weisenburger 2011］。AITL は主に高齢患者で発生する。全身性のリンパ

節腫大で発症するのが通常で、しばしば肝腫大、脾腫、高ガンマグロブリン血症、好酸球増加、皮疹、及び発熱もみられる［NCCN ガイドライン 2020］。

一般に、ALK 陽性 ALCL は、ALK 陰性 ALCL、PTCL-NOS、及び AITL と比較して臨床的に予後は良好であるが、高齢かつ予後リスクスコアが高い患者では、予後は悪くなる［Gascoyne 1999、Savage 2008、Sibon 2012、Abramson 2014、Gleeson 2018］。2008 年に実施された International T-cell Lymphoma Project での解析で、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンでの ALK 陽性 ALCL 患者の予後は、ALK 陰性 ALCL 患者と比較して、5 年治療成功生存割合（60% vs 36%; p=0.015）及び全生存割合（70% vs 49%; p=0.016）の両方で有意に優れていた。また、ALK 陰性 ALCL 患者の予後は、PTCL-NOS 患者と比較して、5 年治療成功生存割合（36% vs 20%; p=0.012）及び全生存割合（49% vs 32%; p=0.032）の両方で優れていた［Savage 2008］。

他の NHL と同様、PTCL の病期分類には Lugano 分類（2014）を用いる。FDG（fluorodeoxyglucose、フルオロデオキシグルコース）高集積のリンパ腫に対する治療効果の評価のために、PET-CT（positron emission tomography - computerized tomography、陽電子放出断層撮影－コンピュータ断層撮影）を組み込んだ基準が Lugano 分類に含まれている［Cheson 2014］。

2.5.1.3 現在使用されている主な PTCL 治療法及び問題点

PTCL に対する現在の治療法は、造血器腫瘍診療ガイドライン［日本血液学会（JSH）ガイドライン］［JSH ガイドライン 2018 補訂版］及び NCCN ガイドライン［NCCN ガイドライン 2020］で示されているが、いずれのガイドラインでも再発又は難治性の PTCL に対する明確な標準治療は確立されておらず、臨床試験への参加が選択肢として挙げられている。

NCCN ガイドラインに記載されている一部の薬剤は本邦では承認されていないが、JSH ガイドラインと NCCN ガイドラインとの間で PTCL の治療アルゴリズムに大きな違いはない。

PTCL の初期治療と再発又は難治性の PTCL の追加治療をそれぞれ以下に示す。

2.5.1.3.1 PTCL に対する初期治療

PTCL に対する初期治療は JSH ガイドラインに以下のように述べられている。

ALK 陽性 ALCL では CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）が推奨される。限局期では、CHOP 療法短コース後に involved-field radiotherapy（IFRT）を追加する治療法も選択肢となり得る。

PTCL-NOS、AITL、及び ALK 陰性 ALCL に対しては、CHOP 療法等の多剤併用化学療法が推奨される。ただし、その治療効果は不十分であり、標準治療レジメンは確立していない。このため、臨床試験への参加が推奨される。

欧米において、初回完全奏効（CR）の PTCL 患者を対象とした自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation、HDC/AHSCT）の第 2 相試験がいくつか行われた［Rodriguez 2007、Reimer 2009、d'Amore 2012］が、化学療法単独と比較して HDC/AHSCT の有効性が示されたと結論されていない。ランダム化比較試験の結果報告がないため、初発進行期 PTCL-NOS、AITL、及び ALK 陰性 ALCL の初回 CR 例における HDC/AHSCT は、現時点では臨床試験として実施することが望ましいとされている［JSH ガイドライン 2018 補訂版］。

上記の治療法以外のレジメンとして、ALCL 及びその他の CD30 陽性 PTCL には、ブレンツキ

シマブ ベドチン及び CHP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン）の併用療法が、NCCN ガイドライン［NCCN ガイドライン 2020］で推奨されている。このレジメンは、2019 年 12 月に CD30 陽性 PTCL について本邦においても承認された。

2.5.1.3.2 再発又は難治性 PTCL に対する治療

JSH ガイドラインでは、再発又は難治性の PTCL に対し追加治療として推奨される標準治療はないが［JSH ガイドライン 2018 補訂版］、2021 年 1 月現在、6 剤（モガムリズマブ、フォロデシン、プララトレキサート、ロミデプシン、ブレンツキシマブ ベドチン、及びアレクチニブ）が、再発又は難治性の PTCL（もしくはそのサブタイプ）に対する治療薬として本邦で承認されている。

NCCN ガイドラインによると、再発又は難治性の PTCL の治療は、PTCL サブタイプの 3 つのグループ［1）PTCL-NOS、腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）、単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫（MEITL）、濾胞性ヘルパーT 細胞表現型を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫（nodal PTCL, TFH）、及び濾胞性 T 細胞リンパ腫（FTCL）、2）AITL、3）ALCL］、並びに移植に際する 2 つのグループ（「移植の意思なし」及び「移植に進む意思あり」）に分類される（表 2.5.1.3-1）。NCCN ガイドラインでも、推奨される標準治療はなく、臨床試験への参加が推奨されており、本邦で承認されたこれら 6 つの薬剤のうち、ブレンツキシマブ ベドチン、プララトレキサート、及びロミデプシンは、再発又は難治性の PTCL の治療に推奨されるレジメン又はその他の推奨レジメンとして提示されている［NCCN ガイドライン 2020］。

2021 年 1 月現在、再発又は難治性の PTCL（もしくはそのサブタイプ）に対する治療薬として本邦で承認されている 6 つの薬剤の概要を以下に示す。

モガムリズマブ

モガムリズマブ（ポテリジオ®点滴静注）は、再発又は難治性の CC ケモカイン受容体 4（CCR4）陽性の PTCL に対する治療薬として、2014 年 3 月に本邦での承認を取得した。モガムリズマブはヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体である。CCR4 は一部の PTCL において約 35%～65%の症例で発現していることが報告されている。前治療としての化学療法によって奏効に到達しなかった治療抵抗例を除く CCR4 陽性の再発又は再燃 PTCL 患者 29 例を対象に本邦で実施された第 2 相試験では、有効性解析対象 29 例のモガムリズマブ治療の客観的奏効率（ORR）は 34.5%［10/29 例、CR = 4 例、不確定完全奏効（CRu）= 1 例、部分奏効（PR）= 5 例］であった。

モガムリズマブの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：Infusion reaction、重度の皮膚障害、感染症、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎、腫瘍崩壊症候群、重度の血液毒性、肝機能障害、間質性肺疾患、及び高血糖［協和キリン 2020］。

フォロデシン

フォロデシン（ムンデシン®カプセル）はプリンヌクレオシドホスホリラーゼの阻害剤であり、再発又は難治性の PTCL の治療薬として、2017 年 3 月に本邦での承認を取得した［ムンディファーマ 2020］。再発の PTCL 患者 48 例を対象に本邦で実施された第 1/2 相試験において、第 2 相部分の有効性解析対象 41 例の ORR は 22%（9/41 例、CR = 4 例、PR = 5 例）であった［Maruyama 2019］。

フォロデシンの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：感染症、骨髄抑制、及びエプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫［ムンディファーマ 2020］。

プララトレキサート

プララトレキサート（ジフォルタ®注射液）は還元型葉酸キャリア-1（RFC-1）を介して速やかに細胞内に取り込まれ、長く滞留するよう改良された葉酸代謝拮抗剤であり、再発又は難治性の PTCL の治療薬として、2017 年 7 月に本邦での承認を取得した。再発又は難治性の PTCL 患者 25 例を対象に本邦で実施された第 1/2 相試験において、第 2 相部分の有効性解析対象 20 例の ORR は 45.0%（9/20 例、CR = 2 例、PR = 7 例）であった。また、再発又は難治性の PTCL 患者 111 例を対象に米国、カナダ、及び欧州で実施された第 2 相試験において、有効性解析対象 109 例の ORR は 29.4%（32/109 例、CR = 11 例、CRu = 1 例、PR = 20 例）であった。

プララトレキサートの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：口内炎、骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、及び間質性肺疾患［ムンディファーマ 2019］。

ロミデプシン

ロミデプシン（イストダックス®点滴静注用）は HDAC 阻害剤であり、再発又は難治性の PTCL の治療薬として、2017 年 7 月に本邦での承認を取得した。再発又は難治性の PTCL 患者 46 例を対象に本邦で実施された第 1/2 相試験において、第 2 相部分の有効性解析対象 38 例（病理中央診断で PTCL と診断されなかった 2 例を除く）の ORR は 44.7%（17/38 例、CR＝10 例、PR＝7 例）であった。

ロミデプシンの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、腫瘍崩壊症候群、過敏症［セルジーン 2019］。

ブレンツキシマブ ベドチン

ブレンツキシマブ ベドチン（アドセトリス®点滴静注用）は、CD30 陽性 PTCL の治療薬として、2019 年 12 月に本邦での承認を取得した。ブレンツキシマブ ベドチンは、抗 CD30 抗体であるブレンツキシマブと抗有糸分裂薬であるベドチン（モノメチルアウリスタチン E）で構成される抗体薬物複合体である。CD30 は、ALCL やホジキンリンパ腫（HL）などの特定の造血器腫瘍で特徴的に発現する。再発又は難治性の CD30 陽性全身 ALCL 患者 6 例を対象に本邦で実施された第 1/2 相試験では、第 2 相部分の有効性解析対象 5 例のブレンツキシマブ ベドチン治療による ORR は 100%であった（5/5 例、CR = 4 例、PR = 1 例）。米国、カナダ、及び欧州で再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL を有する 58 例の患者を対象とした第 2 相試験では、有効性解析対象 58 例の ORR は 86%（50/58 例、CR＝34 例、PR＝16 例）であった。海外の再発又は難治性の CD30 陽性 PTCL 患者 34 例で実施された第 2 相試験では、有効性解析対象 34 例のブレンツキシマブ ベドチン治療による ORR は 41%（14/34 例、CR = 8 例、PR = 6 例）であった。

ブレンツキシマブ ベドチンの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：末梢神経障害、感染症、進行性多巣性白質脳症、骨髄抑制、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性膵炎、劇症肝炎、肝機能障害、及び肺

障害［武田薬品工業 2019］。

アレクニチブ

アレクチニブ（アレセンサ®カプセル）は ALK 阻害薬であり、再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL の治療薬として、2020 年 2 月に本邦での承認を取得した。再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL 患者 10 例を対象に本邦で実施された第 2 相試験では、有効性解析対象 10 例のアレクチニブ治療による ORR は 80.0%（8/10 例、CR = 6 例、PR = 2 例）であった。

アレクチニブの安全性プロファイルに関しては、以下の重大な副作用が報告されている：間質性肺疾患、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、消化管穿孔、及び血栓塞栓症［中外製薬 2020］。

表 2.5.1.3-1 再発又は難治性 PTCL 治療法（NCCN ガイドラインより抜粋）

PTCL サブタイプ	二次治療又は一次緩和療法（移植の意思なし）及びそれ以降の治療	二次治療（移植に進む意思あり）及びそれ以降の治療
PTCL-NOS, EATL, MEITL, nodal PTCL, TFH, FTCL	臨床試験への参加が望ましい 推奨されるレジメン（アルファベット順） ベリノスタット、CD30 陽性 PTCL に対するブレンツキシマブ ベドチン、プララトレキサート、ロミデプシン 他の推奨されるレジメン（アルファベット順） アレムツズマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド及び／又はエトポシド、ゲムシタビン、レナリドミド、放射線療法	臨床試験への参加が望ましい 推奨されるレジメン（アルファベット順） 単剤療法 ベリノスタット、CD30 陽性 PTCL に対するブレンツキシマブ ベドチン、プララトレキサート、ロミデプシン 併用療法 DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE 他の推奨されるレジメン（アルファベット順） 単剤療法 ベンダムスチン、ゲムシタビン、レナリドミド 併用療法 GVD
AITL	臨床試験への参加が望ましい 推奨されるレジメン（アルファベット順） ベリノスタット、CD30 陽性 AITL に対するブレンツキシマブ ベドチン、ロミデプシン 他の推奨されるレジメン（アルファベット順） アレムツズマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド及び／又はエトポシド、シクロスポリン、ゲムシタビン、レナリドミド、プララトレキサート、放射線療法	臨床試験への参加が望ましい 推奨されるレジメン（アルファベット順） 単剤療法 ベリノスタット、CD30 陽性 AITL に対するブレンツキシマブ ベドチン、ロミデプシン 併用療法 DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE 他の推奨されるレジメン（アルファベット順） ベンダムスチン、ゲムシタビン、レナリドミド、プララトレキサート
ALCL	臨床試験への参加が望ましい 推奨されるレジメン ブレンツキシマブ ベドチン 他の推奨されるレジメン（アルファベット順） ベリノスタット、ベンダムシチン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド及び／又はエトポシド、クリゾチニブ（ALK 陽性 ALCL のみ）、ゲムシタビン、プララトレキサート、放射線療法、ロミデプシン	臨床試験への参加が望ましい 推奨されるレジメン ブレンツキシマブ ベドチン 他の推奨されるレジメン（アルファベット順） 単剤療法 ベリノスタット、ベンダムスチン、クリゾチニブ（ALK 陽性 ALCL のみ）、ゲムシタビン、プララトレキサート、ロミデプシン 併用療法 DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE

DHAP（デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン）、ESHAP（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン）、GDP（ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン）、GemOx（ゲムシタビン、オキサリプラチン）、GVD（ゲムシタビン、ビノレルビン、ドキソルビシン）、ICE（イフォスファミド、カルボプラチン、エトポシド）

2.5.1.3.3 現在の PTCL 治療法の限界

上記のセクションで述べたように、PTCL-NOS、AITL、及び ALK 陰性 ALCL の患者に対する併用化学療法などの初期治療は効果が不十分で、再発又は難治性の PTCL の患者での治療成績は不十分である。2021 年 1 月の時点で、6 剤（モガムリズマブ、フォロデシン、プララトレキサート、ロミデプシン、ブレンツキシマブ ベドチン、及びアレクチニブ）が、再発又は難治性の PTCL（もしくはそのサブタイプ）の治療に承認されているものの、現行の JSH ガイドライン［JSH ガイドライン 2018 補訂版］及び NCCN ガイドライン［NCCN ガイドライン 2020］に示されるよう

に、臨床試験への参加が推奨され、再発又は難治性の PTCL の標準治療レジメンは確立されていない。したがって、再発又は難治性の PTCL の効果的な治療法に対するアンメットメディカルニーズが未だ残されている。

2.5.1.4 本薬の臨床開発の経緯

本項は、国内外における本薬の臨床開発の経緯を示す。非臨床開発の概要は、初回申請資料 2.4 項を参照のこと。

2.5.1.4.1 海外における本薬の臨床開発の経緯

本薬の開発は、中国の Chipscreen 社で開始された。本薬の第 1 相試験は、進行性固形がんもしくは再発又は難治性のリンパ腫の患者が対象であった（TG0702CDM、以下、702 試験）[Dong 2012]。中国での承認取得を目的に、本薬単独療法の第 2 相ピボタル試験が、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に実施された（TG0902CDM、以下、902 試験、5.3.5.4-1 及び 5.3.5.4-2）。当該試験は、多施設共同、非盲検、探索的試験パート、及び単一群、多施設共同、非盲検、ピボタル試験パートの 2 つのパートの構成であった。試験の結果、ORR は 28%（79 例中 22 例）と PTCL 患者に対して意義のある有効性及び良好な安全性が示された。当該試験成績に基づき、国家薬品監督管理局（NMPA、旧国家食品薬品監督管理総局）から、Epidaza®の販売名で 2014 年 12 月に再発又は難治性の PTCL に対する承認を取得している。また、Epidaza®は 2019 年 11 月に中国において、局所進行性又は転移性の乳がんに対するアロマターゼ阻害剤との併用投与での治療で承認を得ている。本薬は、中国では、Chipscreen 社により皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）及び非小細胞肺がん（NSCLC）を対象として試験が実施されている。また、中国で他のがん種に対する医師主導試験が実施されている。

米国では、HUYABIO 社により新薬治験許可申請（IND）番号[redacted]において、固形がん又はリンパ腫の患者を対象とした第 1 相試験（HBI-8000-101、以下、101 試験）、本薬の安全性及び有効性を評価する第 1b/2 相試験（HBI-8000-302、以下、302 試験）の第 1b 相部分［黒色腫、腎細胞がん（RCC）、及び進行性 NSCLC 患者を対象とした本薬（20 mg、30 mg、及び 40 mg）とニボルマブとの併用投与］、並びに本薬の薬物動態（PK）に及ぼす食事及びイトラコナゾールの影響について評価した臨床薬理試験（HBI-8000-304、以下、304 試験）を完了した。302 試験の第 2 相部分（黒色腫患者を対象とした本薬 30 mg 週 2 回投与とニボルマブ併用投与時の有効性及び安全性評価）については、現在実施中である。

2.5.1.4.2 本邦における本薬の臨床開発の経緯

[redacted]、[redacted]、[redacted]に関する助言を医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から得ることを目的として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談を実施した（2.5.1.4.2.1 項）。

さらに、[redacted]、[redacted]について、[redacted]の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談を実施した（2.5.1.4.2.2 項）。203 試験は、日本人及び韓国人の再発又は難治性の PTCL 患者における本薬

経口投与時の有効性、安全性、及びPKを評価するための非盲検単一群試験である。また、[redacted]、[redacted]についても相談を実施した。

申請者は、PTCLの希少疾病用医薬品の指定を申請し、2015年12月18日に承認を得た。

NHL患者を対象とした201試験は、2014年6月[redacted]日に本邦で開始され、2016年10月[redacted]日（最終被験者完了日）に完了した。201 試験で本薬は許容できる忍容性を示し、これは海外で実施されていた他の試験（101試験、902試験及び702試験）で報告されたものと一致していた。また、再発又は難治性のNHL患者に対して有効性を示唆する結果が得られた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された医薬品[redacted]相談での[redacted]、[redacted]について議論するために、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談を[redacted]に実施した（2.5.1.4.2.3項）。

再発又は難治性のPTCL患者を対象とした第2b相試験（203試験）は、2017年3月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）に開始した。203 試験は、本承認申請時点では継続中である。最後の被験者がサイクル5のDay 1評価を完了した日をデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）とし、本承認申請を目的とした主解析を行った。

さらに、203試験に先立ち、本邦で再発又は難治性のATLの患者を対象に、本薬経口投与時の有効性及び安全性を評価する第2b相試験（HBI-8000-210、以下210試験、初回申請資料5.3.5.2-1）が、2016年11月[redacted]日に開始され、210試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［試験の終了：試験全体での最終投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後12ヵ月時点］に完了した。再発又は難治性のATLについては、これらの結果に基づき、2021年6月に「ハイヤスタ錠10mg」の販売名で「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とした医薬品製造販売承認を取得した。

本薬のPTCLに対する臨床開発における、特に[redacted]に関する機構との相談内容を以下に概略する。

2.5.1.4.2.1 医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施した（1.13.2-1項）。

相談項目：[redacted]について

1-1：[redacted]

[redacted]、[redacted]、[redacted]。したがって、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。なお、[redacted]、[redacted]。

機構の意見

[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、[redacted]。

1-2：[redacted]

相談者は、[redacted]。

機構の意見

[redacted]。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、[redacted]。

2.5.1.4.2.2 医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施した（1.13.2-2 項）。

相談項目：[redacted]について

1-1：[redacted]について

相談者は、[redacted]。したがって、[redacted]。[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

なお、[redacted]。

機構の意見

以下の理由から、[redacted]。

[redacted]。

1-2：[redacted]について

相談者は、以下の理由から、[redacted]

[redacted]。当該考え方について、機構の意見を聴きたい。

なお、[redacted]。また、[redacted]。

機構の意見

[redacted]。ただし、[redacted]。

なお、[redacted]。

申請者は、機構の意見を踏まえ、[redacted]。

2.5.1.4.2.3 医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談を実施した（1.13.2-3 項）。

相談項目：[redacted]について

相談者は、[redacted]。[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

[redacted]

- [redacted]。
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]。
- [redacted]。
- [redacted]。

機構の意見

[redacted]と考える。

申請者は、機構の意見を確認した。申請者は、[redacted]。

[redacted]。

[redacted]

- [redacted]。
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]。

<u>相談項目</u>：[redacted]について

相談者は、[redacted]。

[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

【理由】

- [redacted]。
- [redacted]。

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]、[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]、[redacted]	[redacted]

[redacted]; [redacted]; [redacted]

機構の意見

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]と考える。

2.5.1.4.2.4 医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した（1.13.2-4 項）。

相談項目：[redacted]について

相談者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

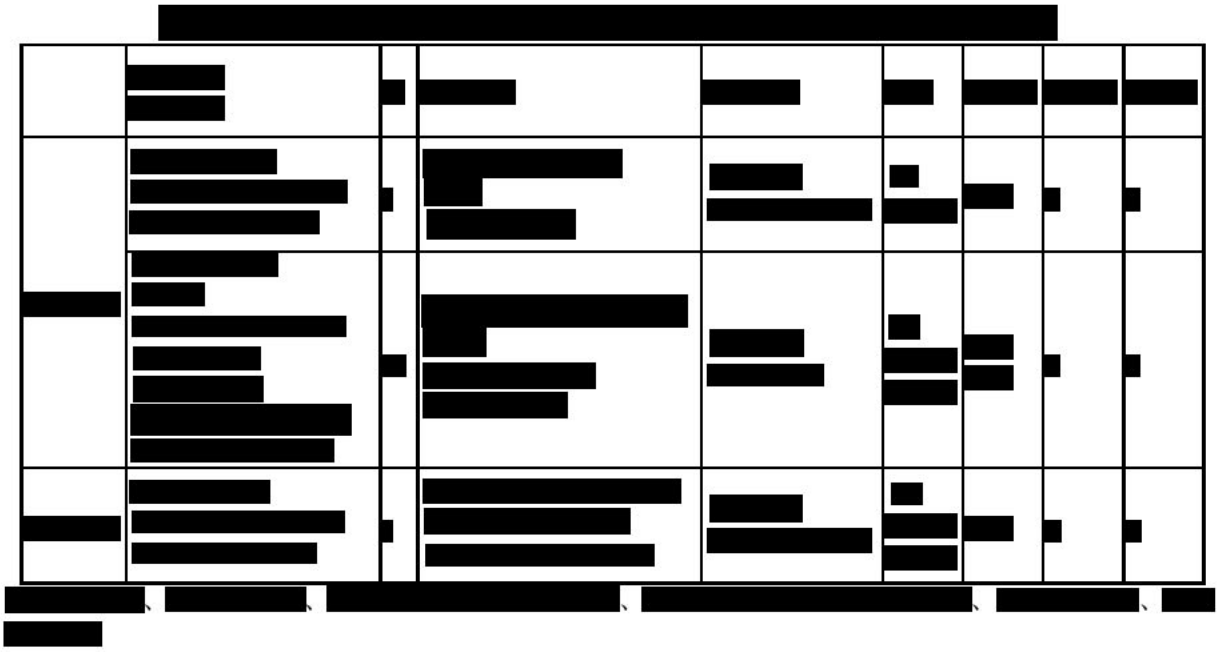
相談者は、[redacted]。

【理由】

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

機構の意見

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]と考える。



2.5.1.4.3 承認申請に向けた臨床試験

本項に記載したように、日本人試験及び日本人・韓国人試験、各 1 試験（201 試験及び 203 試験）並びに海外（中国）試験 1 試験（902 試験）をそれぞれ、評価資料及び参考資料として本承認申請に用いた。本承認申請に向けた臨床データパッケージを構成する臨床試験を表 2.5.1.4-1 に示す。すべての臨床試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び関連する規制を遵守し実施した。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

	試験番号（試験期間）	相	対象集団 投与例数	投与方法	目的	実施国	PK	有効性	安全性
評価資料	HBI-8000-201（2014 年 6 月 ■ 日～2016 年 10 月 ■ 日）	1	PTCL を含む NHL 14 例（PTCL：2 例）	単剤投与 30～40 mg BIW	PK 安全性	日本	評価	評価	評価
	HBI-8000-203［2017 年 3 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日（主解析のデータカットオフ日、継続中）］	2b	再発又は難治性の PTCL 55 例（日本人：39 例、韓国人：16 例）	単剤投与 40 mg BIW	PK 有効性 安全性	日本 韓国	評価	評価	評価
参考資料	TG0902CDM［2009 年 3 月 ■ 日～2012 年 9 月 ■ 日（最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日）］	2	再発又は難治性の PTCL 探索的試験パート：19 例 ピボタル試験パート：83 例	単剤投与 30～50 mg BIW	PK 有効性 安全性	中国	参考	参考	参考

BIW = 週 2 回; NHL = 非ホジキンリンパ腫; PK = 薬物動態; PTCL = 末梢性 T 細胞リンパ腫

2.5.2 生物薬剤学概括評価

本申請は，既承認の製剤についての一部変更承認申請であり，本項目についての新たな記載事項はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請は，既承認の製剤についての一部変更承認申請であり，本項目についての新たな記載事項はない。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、本薬の有効性の概要を示す。

本薬の有効性は、日本人及び韓国人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象として、本薬 40 mg を週 2 回投与した際の有効性を検討したピボタル第 2b 相試験（203 試験、5.3.5.2-1）から得られたデータを評価資料として検討した。

第 1 相試験（201 試験、5.3.3.2-1）は、PTCL 患者 2 例を含む日本人の NHL 患者を対象に実施した。PTCL 患者 2 例のうち有効性の評価が可能であったのは 1 例のみであったため、201 試験の有効性の結果は本項に含めなかった。201 試験の有効性の結果は 2.7.3 項に含めた。

第 2 相試験（902 試験、5.3.5.4-1 及び 5.3.5.4-2）では、中国人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に本薬の有効性を検討した。902 試験の探索的試験では、本薬 30 mg 及び 50 mg を週 2 回 2 週投与後、1 週休薬するレジメンの安全性及び有効性を検討した。その結果、902 試験のピボタル試験では本薬 30 mg を週 2 回、休薬なしで継続するレジメンを検討することを決定した。902 試験のピボタル試験の結果は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の有効性を裏付けるデータを有すると考えられることから、参考資料として有効性の評価に用いた。902 試験の結果により、本薬は中国で再発又は難治性の PTCL に対する承認を取得している。

2.5.4.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）（評価試験）

2.5.4.1.1 試験デザイン

本試験は、日本人及び韓国人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価した第 2b 相、非盲検、単一群試験である。本試験の対象は、病理組織学的又は細胞学的に PTCL と診断され、かつ抗がん剤による全身療法を施行後に再発又は難治性の PTCL となり、ほかに適切な標準的治療法がない患者とした。

本試験では、投与サイクルは 28 日とし、本薬 40 mg を 3～4 日間隔で週 2 回、通常の食事から約 30 分後に経口投与することとした。本薬の投与は、病勢進行が確認されるか、最適な支持療法を実施しても許容できない毒性が認められるまで継続することとした。

主要評価項目は、独立画像判定（IRR）及び独立総合効果判定委員会（IOERC）の評価による ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）とした。IOERC は、IRR による画像評価、modified Severity-Weighted Assessment Tool（mSWAT）スコア、及び臨床的所見を含むすべての有効性データを評価した。PTCL の腫瘍縮小効果及び進行（PD）は、リンパ腫に対する効果判定基準の改訂版［Cheson 2014］及び皮膚病変がみられる場合は mSWAT［Stevens 2002、Olsen 2011］に準じて評価した。腫瘍縮小効果判定基準の詳細を 2.7.3.6.3 項付録 3 に示した。

副次的評価項目は、中央病理評価委員会（CPR）により確認された PTCL 病型分類（サブタイプ）別 ORR、並びに IOERC 評価による無増悪生存期間（PFS）及び奏効期間（DOR）とした。探索的評価項目は、全生存期間（OS）の中央値等とした。

本試験は 2017 年 3 月 ■ 日に最初の被験者から同意を取得し、現在も実施している。

本承認申請のため、最後の被験者がサイクル 5 の Day 1 評価を完了した 20■ 年 ■ 月 ■ 日をデータカットオフ日として、主解析を実施した。

2.5.4.1.2 被験者の内訳

本試験では、日本の 21 施設及び韓国の 10 施設で同意取得した 74 例の被験者のうち、55 例に

本薬が投与された。主解析のデータカットオフ日までに、47 例が本薬投与を中止した。投与中止の主な理由は、病勢進行［51.1%（47 例中 24 例)］、許容できない毒性［36.2%（47 例中 17 例)］、同意撤回［10.6%（47 例中 5 例)］、被験者の治験実施計画書不遵守［2.1%（47 例中 1 例)］であった。

本薬を投与された 55 例全例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団から 6 例を除外し、有効性の評価に使用する最大の解析対象集団（FAS）とした。除外した 6 例の内訳は、組入れ基準に逸脱があった 3 例、CPR により PTCL 以外のリンパ腫であることが確認された 2 例、及び腫瘍生検検体の病理スライドが提出されず CPR による疾患の確認が行われなかった 1 例であった。さらに、FAS から 3 例を除外し、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とした。3 例のうち 2 例は有害事象が理由でサイクル 1 を完了（最初の 4 週中に本薬を 6 回以上投与）しなかった。もう 1 例は有害事象が理由でサイクル 1 を完了せず、その後同意を撤回した。したがって、FAS には 49 例が採用され、PPS には 46 例が採用された。詳細は 2.7.3.3.1.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS では、73.9%（46 例中 34 例）が日本人、26.1%（46 例中 12 例）が韓国人であった。67.4%（46 例中 31 例）が男性であり、32.6%（46 例中 15 例）が女性であった。年齢の平均値（標準偏差、以降同様）は 67.2 歳（12.2 歳)、中央値（最小値～最大値、以降同様）は 71.0 歳（38～84 歳）であり、41.3%（46 例中 19 例）が 65 歳以上 75 歳未満であった。米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）は、1 例を除くすべての被験者で、0［52.2%（46 例中 24 例)］又は 1［45.7%（46 例中 21 例)］であった。日本人被験者では、76.5%（34 例中 26 例）が男性で、23.5%（34 例中 8 例）が女性であった。年齢の平均値は 68.1 歳（12.4 歳)、中央値は 72.0 歳（38～84 歳）であり、44.1%（34 例中 15 例）が 65 歳以上 75 歳未満であった。ECOG PS は、1 例を除くすべての被験者で、0［64.7%（34 例中 22 例)］又は 1［32.4%（34 例中 11 例)］であった。

PTCL サブタイプは CPR により確認された。PPS の 46 例のうち、PTCL-NOS が 73.9%（46 例中 34 例）で最も多く、次いで、AITL が 17.4%（46 例中 8 例)、ALK 陰性 ALCL が 6.5%（46 例中 3 例)、EATL が 2.2%（46 例中 1 例）であった。ALK 陽性 ALCL、肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL)、及び皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）の被験者はなかった。日本人被験者では、PTCL-NOS が 70.6%（34 例中 24 例）で最も多く、次いで、AITL が 20.6%（34 例中 7 例)、ALK 陰性 ALCL が 5.9%（34 例中 2 例)、EATL が 2.9%（34 例中 1 例）であった。

PPS での初診からの罹病期間は、被験者の 73.9%（46 例中 34 例）が 5 年以下であった。初診からの罹病期間の平均値（標準偏差、以降同様）及び中央値（最小値～最大値、以降同様）はそれぞれ 3.224 年（3.332 年）及び 1.561 年（0.06～12.88 年）であった。日本人被験者では、初診からの罹病期間は、被験者の 70.6%（34 例中 24 例）が 5 年以下であった。初診からの罹病期間の平均値及び中央値はそれぞれ 3.371 年（3.306 年）及び 1.926 年（0.06～10.95 年）であった。

PPS では、直近の病勢進行から本薬の初回投与までの期間の平均値（標準偏差、以降同様）及び中央値（最小値～最大値、以降同様）はそれぞれ 54.5 日（93.1 日）及び 29.5 日（7～605 日）であり、52.2%（46 例中 24 例）で過去 1 ヵ月以内に病勢進行が認められた。日本人被験者では、直近の病勢進行から本薬の初回投与までの期間の平均値及び中央値はそれぞれ 57.4 日（106.2 日）及び 28.5 日（12～605 日）であり、52.9%（34 例中 18 例）で過去 1 ヵ月以内に病勢進行が認めら

れた。

PPS では、67.4%（46 例中 31 例）が 2 レジメン以上のがんに対する前治療歴を有しており、17.4%（46 例中 8 例）が 5 レジメン以上のがんに対する前治療歴を有していた。がんに対する前治療レジメン数の中央値は 2 であった。直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は 116.5 日（29～3861 日）であった。日本人被験者では、被験者の 61.8%（34 例中 21 例）が 2 レジメン以上のがんに対する前治療歴を有しており、14.7%（34 例中 5 例）が 5 レジメン以上のがんに対する前治療歴を有していた。日本人被験者のがんに対する前治療レジメン数の中央値は 2 で、直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間の中央値（最小値～最大値）は 106.0 日（29～3861 日）であった。

PPS では、60.9%（46 例中 28 例）が 2 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有しており、10.9%（46 例中 5 例）が 5 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有していた。化学療法のレジメン数の中央値は 2 であった。日本人被験者では、55.9%（34 例中 19 例）が 2 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有しており、8.8%（34 例中 3 例）が 5 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有していた。日本人被験者での化学療法のレジメン数の中央値は 2 であった。

本試験に組み入れた被験者が有する PTCL について、直近の全身化学療法に対する反応に基づいて再発／難治性のサブセットに分類した。直近の PTCL 治療に対する反応に基づき、医学専門家の判断により下記のとおり分類した。

- 再発：直近の治療で CR、CRu、又は PR
- 難治性：直近の治療で安定（SD）又は PD

PPS では、60.9%（46 例中 28 例）が再発、39.1%（46 例中 18 例）が難治性の PTCL であった。日本人被験者では、64.7%（34 例中 22 例）が再発、35.3%（34 例中 12 例）が難治性の PTCL であった。

人口統計学的特性、基準値の特性、及びがんに対する治療歴は、FAS と PPS で同様であった。

ECOG PS が 1 であった被験者の割合は韓国人［83.3%（12 例中 10 例)］が日本人［32.4%（34 例中 11 例)］よりも高かったものの、韓国人の被験者数は日本人と比較して少なかったことから、日本と韓国の被験者背景及び疾患特性の比較は限定的であった（2.7.3.3.1.1 項参照)。

2.5.4.1.4 有効性の結果

PPS を対象に、すべての有効性評価を実施した。PPS は、適格基準をすべて満たし、サイクル 1 の投与を終了した被験者と定義した。画像検査を実施しなかった場合も、臨床的 PD のためサイクル 1 で本薬投与を中止した被験者は PPS に含めた。また、有効性の主要評価の感度分析として、FAS を対象に解析を実施した。FAS は、適格基準をすべて満たし、1 回以上本薬を投与され、投与開始後に画像検査又は臨床所見により 1 回以上有効性評価を実施した被験者と定義した。PPS には 46 例が採用され、FAS には 49 例が採用された。

2.5.4.1.4.1 客観的奏効率（ORR）

本試験の主要評価項目は ORR であった。PPS における IOERC 評価に基づく ORR は 45.7%であった。46 例中 21 例に客観的奏効がみられ、95%信頼区間（CI）は 30.9%～61.0%であった。45.7%の ORR は本試験の目標である 30%を超えており、また 95%CI の下限は規定した閾値である 10%を上回っていた。IOERC 評価に基づく最良総合効果は、CR が 5 例、PR が 16 例、SD が 12 例、

及び PD が 13 例であった。

PPS で実施した主要評価項目の解析を FAS でも実施したところ、FAS の ORR は 42.9%［49 例中 21 例（95%CI：28.8%～57.8%）］であり、FAS と PPS の結果は同様であった。FAS では 5 例（10.2%）が CR、16 例（32.7%）が PR を達成した。

ORR の部分集団解析を PPS で実施した。

国別（日本及び韓国）の ORR は、日本人で 52.9%［34 例中 18 例（95%CI：35.1%～70.2%）］、韓国人で 25.0%［12 例中 3 例（95%CI：5.5%～57.2%）］であった。

年齢別の ORR は、65 歳未満で 53.8%［13 例中 7 例（95%CI：25.1%～80.8%）］、65 歳以上 75 歳未満で 52.6%［19 例中 10 例（95%CI：28.9%～75.6%）］、75 歳以上で 28.6%［14 例中 4 例（95%CI：8.4%～58.1%）］であった。

副次的評価項目とした PTCL サブタイプ別の ORR は、すべての PTCL サブタイプで 203 試験の主要評価項目の目標値である 30%を超え、PTCL-NOS で 35.3%［34 例中 12 例（95%CI：19.7%～53.5%）］、AITL で 87.5%［8 例中 7 例（95%CI：47.3%～99.7%）］、ALK 陰性 ALCL で 33.3%［3 例中 1 例（95%CI：0.8%～90.6%）］、EATL で 100.0%［1 例中 1 例（95%CI：2.5%～100.0%）］であった。サブタイプが ALK 陽性 ALCL、HSTCL、又は SPTCL の被験者はなかった。

PTCL サブセット別（再発及び難治性）の ORR は、再発 PTCL を有する被験者で 53.6%［28 例中 15 例（95%CI：33.9%～72.5%）］、難治性の PTCL を有する被験者で 33.3%［18 例中 6 例（95%CI：13.3%～59.0%）］であった。

がんに対する前治療のレジメン数別の ORR は、3 レジメン未満の被験者で 58.6%［29 例中 17 例（95%CI：38.9%～76.5%）］、3 レジメン以上の被験者で 23.5%［17 例中 4 例（95%CI：6.8%～49.9%）］であった。

直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間別の ORR は、直近のがん治療終了後 3 ヵ月以上の被験者で 53.8%［26 例中 14 例（95%CI：33.4%～73.4%）］、3 ヵ月未満で 35.0%［20 例中 7 例（95%CI：15.4%～59.2%）］であった。

被験者数は限られるものの、部分集団解析ではほとんどの部分集団において腫瘍縮小効果が認められた（2.7.3.3.3 項参照）。

安全性解析対象集団のうち、再発 PTCL を有する 1 例及び難治性の PTCL を有する 3 例の計 4 例に、HDAC 阻害剤であるロミデプシンの投与歴があった。ロミデプシン投与歴があった 4 例のうち、難治性の PTCL の 1 例は PPS から除外された。残り 3 例の本試験での最良総合効果は PR、SD、及び PD が各 1 例、すなわち、2 例が SD 以上であった。本薬の有効性はロミデプシン投与歴がある被験者に投与された場合でも確認された。

2.5.4.1.4.2 無増悪生存期間（PFS）

IOERC 評価に基づく PFS を有効性の副次的評価項目とした。PPS では、Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 24.1 週（95%CI：12.7～58.1 週）［5.6 ヵ月（95%CI：2.9～13.4 ヵ月）］であった。24 例（52.2%）で PD が確認され、22 例（47.8%）は打ち切りとなった。PD 以外で死亡に至った被験者はなかった。

国別（日本及び韓国）に PFS を解析した結果、日本人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 32.9 週（95%CI：14.7 週～－）［7.6 ヵ月（95%CI：3.4 ヵ月～－）］であった。16 例（47.1%）で PD が確認され、18 例（52.9%）は打ち切りとなった。韓国人被験者の Kaplan-Meier

法で推定した PFS の中央値は 12.7 週（95%CI : 4.4～31.3 週）［2.9 ヵ月（95%CI : 1.0～7.2 ヵ月）］であった。8 例（66.7%）で PD が確認され、4 例（33.3%）は打ち切りとなった。

PTCL サブセット別（再発及び難治性）に PFS を解析した結果、再発 PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 24.1 週（95%CI : 14.7 週～－）［5.6 ヵ月（95%CI : 3.4 ヵ月～－）］であった。13 例（46.4%）で PD が確認され、15 例（53.6%）は打ち切りとなった。難治性の PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 9.6 週（95%CI : 5.0～58.1 週）［2.2 ヵ月（95%CI : 1.1～13.4 ヵ月）］であった。11 例（61.1%）で PD が確認され、7 例（38.9%）は打ち切りとなった。

2.5.4.1.4.3 奏効期間（DOR）

IOERC 評価に基づく DOR を有効性の副次的評価項目とした。PPS では、Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は 50.1 週（95%CI : 23.3 週～－）［11.5 ヵ月（95%CI : 5.4 ヵ月～－）］であった。客観的奏効がみられた 21 例のうち、5 例（23.8%）で PD が確認され、16 例（76.2%）は打ち切りとなった。

2.5.4.1.4.4 全生存期間（OS）

PPS では、Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 99.1 週（95%CI : 54.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI : 12.6～22.8 ヵ月）］であった。99.1 週（22.8 ヵ月）に at risk であった被験者は 1 例であり、この 1 例が 99.1 週（22.8 ヵ月）に死亡した。

国別（日本及び韓国）に OS を解析した結果、日本人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 99.1 週（95%CI : 50.7～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI : 11.7～22.8 ヵ月）］であり、韓国人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 71.7 週（95%CI:8.4 週～－）［16.5 ヵ月（95%CI: 1.9 ヵ月～－）］であった。

PTCL サブセット別（再発及び難治性）に OS を解析した結果、再発 PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 99.1 週（95%CI : 63.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI : 14.7～22.8 ヵ月）］であり、難治性の PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 54.9 週（95%CI : 14.3 週～－）［12.6 ヵ月（95%CI : 3.3 ヵ月～－）］であった。

2.5.4.1.4.5 完全奏効率

最良総合効果が CR であった被験者の割合を完全奏効率と定義した。

PPS の IOERC 評価に基づく完全奏効率は 10.9%（46 例中 5 例、95%CI : 3.6%～23.6%）であった。

2.5.4.1.4.6 完全奏効期間

PPS では、Kaplan-Meier 法で推定した IOERC 評価に基づく完全奏効期間は中央値に到達しなかった（95%CI : 16.3 週～－）。CR を達成した 5 例のうち、1 例で PD が確認され、4 例は打ち切りとなった。

2.5.4.1.4.7 病勢コントロール率（DCR）

病勢コントロール率（DCR）は、最良総合効果が CR、PR、又は SD である被験者の割合と定義

した。

PPS の IOERC 評価に基づく DCR は 71.7%であった（46 例中 33 例、95%CI：56.5%～84.0%）。

PTCL サブセット別（再発及び難治性）の DCR は、再発 PTCL を有する被験者で 82.1%（28 例中 23 例）、難治性の PTCL を有する被験者で 55.6%（18 例中 10 例）であった。

2.5.4.1.4.8 奏効までの期間（TTR）

PPS の IOERC 評価に基づく Kaplan-Meier 法で推定した奏効までの期間（TTR）の中央値は 8.1 週（95%CI：8.0～8.4 週）であった。

2.5.4.2 中国人第 2 相試験（902 試験）（参考試験）

本試験では、ピボタル試験での本薬の投与スケジュールが本承認申請の投与スケジュールと同様であったため、2.5.4.2.2 項から 2.5.4.2.4 項には、ピボタル試験の結果のみを含めた。

2.5.4.2.1 試験デザイン

本試験は、Chipscreen 社が中国で実施した、再発又は難治性の PTCL の中国人患者を対象に、本薬の安全性、有効性、及び PK を評価した第 2 相、多施設共同、非盲検試験である。本試験の対象は、病理組織学的に PTCL と診断され、全身療法（化学療法、幹細胞移植等を含む）を施行後に再発した PTCL 又は難治性の PTCL を有する患者とした。本試験は、探索的試験及びピボタル試験の 2 つのパートから構成された。探索的試験は、ピボタル試験の推奨用法・用量を決定するためにデザインされ、ピボタル試験は有効性と安全性を評価するためにデザインされた。

探索的試験では、本薬 30 mg 又は 50 mg を週 2 回、朝食後に経口投与することとした。投与は 2 週投与後、1 週休薬で、投与サイクルは 6 週とした。この探索的試験の結果からピボタル試験での推奨用法・用量を決定し、ピボタル試験では、本薬 30 mg を朝食後に週 2 回経口投与することとした。投与サイクルは休薬なしの 6 週とした。探索的試験、ピボタル試験ともに、本薬の投与は、病勢進行が認められるか、安全性上の懸念から試験を中止するまで継続することとした。

主要評価項目は ORR（CR、CRu、又は PR を達成した被験者の割合）とした。PTCL の腫瘍縮小効果及び PD は、2008 年の NCCN ガイドラインの Cheson の NHL に対する効果判定基準[Cheson 1999]に準じて評価した［5.3.5.4-1/TG0902CDM p2a/治験総括報告書（CSR）及び 5.3.5.4-2/TG0902CDM p2b/CSR 参照］。

副次的評価項目は、TTR、DOR、PFS、3 ヵ月間（12 週間）の持続的奏効率（ピボタル試験のみ）及び OS（ピボタル試験のみ）とした。

本試験は、2009 年 3 月 ■ 日から開始し、最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日は 2012 年 9 月 ■ 日であった。

2.5.4.2.2 被験者の内訳

本試験のピボタル試験に組み入れた被験者 83 例全例に 1 回以上本薬が投与され、このうち、75 例（90.4%）が治験実施計画書の規定どおりに試験を完了し、8 例（9.6%）が試験を中止した。中止した 8 例について、5 例（6.0%）が治療の継続を拒否し（被験者による治療不遵守）、3 例（3.6%）が追跡不能となった。

本試験のピボタル試験に組み入れた 83 例のうち、14 例（16.9%）に治験実施計画書からの重要

な逸脱が認められた。重要な逸脱が認められた 14 例について、4 例（4.8%）は病理組織学的診断が本試験のピボタル試験の基準に合致せず、FAS 及び PPS から除外された。その他の 10 例は本薬の投与が 12 回未満で有効性評価を実施しておらず、またこのうち 8 例（9.6%）に死亡は確認されず、2 例（2.4%）に本薬の最終投与から 30 日超経過後の死亡が確認されたため、これら 10 例は PPS から除外された。したがって、FAS には 79 例が採用され、PPS には 69 例が採用された。詳細は 2.7.3.3.1.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 49.6 歳（13.73 歳）及び 53.0 歳（20～77 歳）であった。FAS の 67.1%（79 例中 53 例）が男性であった。ECOG PS は、FAS の 1 例を除くすべての被験者で 0［35.4%（79 例中 28 例）］又は 1［63.3%（79 例中 50 例）］であった。

初診時の PTCL の初診からの罹病期間について、FAS での中央値（最小値～最大値、以降同様）は 1.06 年（0.1～9.1 年）であった。FAS の 79 例中 63 例（79.7%）が再発しており、再発回数の中央値は 1.00 回（0.0～4.0 回）であった。

FAS の 79 例のうち、PTCL-NOS が 23 例（29.1%）、ALCL、及び NKTCL が各 16 例（20.3%）、その他のサブタイプの PTCL が 10 例（12.7%）、AITL が 9 例（11.4%）、EATL が 2 例（2.5%）、並びに CD4 陽性 PTCL、レンネルト型 PTCL、及び転化した菌状息肉症が各 1 例（1.3%）であった。

FAS の 79 例のうち、36 例（45.6%）が前治療として 3 種類以上の化学療法を受けており、24 例（30.4%）が 2 種類、18 例（22.8%）が 1 種類の化学療法を受けていた。残りの 1 例（1.3%）は前治療として化学療法を受けていたが、そのレジメン及び種類は不明であった。

2.5.4.2.4 有効性の結果

2.5.4.2.4.1 客観的奏効率（ORR）

本試験の主要評価項目は ORR であった。最初に効果が認められてから 4 週後に、治験担当医師による有効性の判定を行った。FAS の 79 例のうち、8 例（10.1%）が CR、3 例（3.8%）が CRu、12 例（15.2%）が PR を達成し、治験担当医師による有効性の判定に基づく ORR は 29.1%（95%CI：19.4%～40.4%）であった。

2.5.4.2.4.2 無増悪生存期間（PFS）

Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は、64.0 日（95%CI：46～117 日）であった。57 例で PD が確認され、22 例が打ち切りとなった。

2.5.4.2.4.3 奏効期間（DOR）

FAS の 79 例のうち、最初に効果が認められてから 4 週後に治験担当医師により客観的奏効と判定された被験者は、23 例（29.1%）であった。このうち、12 例で PD 又は死亡が確認され、残りの 11 例は打ち切りとなった。Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は 182.0 日（95%CI：152～421 日）であった。

2.5.4.2.4.4 全生存期間（OS）

最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日（2012 年 9 月 ■ 日）に、FAS の 79 例のうち 50 例の生存が確認され、残りの 29 例ではデータカットオフ日よりも前の死亡が確認された。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 615.0 日（95%CI：343 日～－）であった。

2.5.4.2.4.5 完全奏効率

本試験のピボタル試験の有効性評価項目として完全奏効率を設定していなかったが、FAS で CR を達成した被験者の割合は 10.1%［79 例中 8 例（95% CI：4.5%～19.0%）］、CRu を達成した被験者の割合は 3.8%［79 例中 3 例（95% CI: 0.8%～10.7%）］であった。

2.5.4.2.4.6 完全奏効期間

本試験のピボタル試験では完全奏効期間は解析しなかった。

2.5.4.2.4.7 病勢コントロール率（DCR）

本試験のピボタル試験では DCR は解析しなかった。

2.5.4.2.4.8 奏効までの期間（TTR）

FAS の 79 例のうち、最初に効果が認められてから 4 週後に治験担当医師により客観的奏効と判定された被験者は、23 例（29.1%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した TTR の中央値は 43.0 日（95%CI：42～46 日）であった。

2.5.4.3 有効性の結論

203 試験に組み入れられた被験者は、直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間（中央値）が 116.5 日であり、被験者の 60.9%（46 例中 28 例）が再発 PTCL 患者、39.1%（46 例中 18 例）が難治性の PTCL 患者であり、17.4%（46 例中 8 例）が 5 レジメン以上のがん治療歴、10.9%（46 例中 5 例）が 5 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するなど、急激な悪化がみられる進行 PTCL 患者であった。進行性の疾患特性にもかかわらず、本試験の主要評価項目である ORR は 45.7%（46 例中 21 例、95%CI：30.9%～61.0%）であり、本試験の目標値である 30%を達成し、95%CI の下限値は本試験で事前に設定した閾値である 10%を超えていた。

日本人被験者の ORR は 52.9%［34 例中 18 例（95%CI：35.1%～70.2%）］であり、本薬の有効性は日本人被験者のみでも示された。

本薬の有効性を、再発 PTCL を有する被験者及び難治性の PTCL を有する被験者別に検討した。再発 PTCL を有する被験者の ORR は 53.6%［28 例中 15 例（95%CI：33.9%～72.5%）］、難治性の PTCL を有する被験者の ORR は 33.3%（18 例中 6 例、95%CI：13.3%～59.0%）であった。

すべての PTCL サブタイプで ORR は 203 試験の主要評価項目の目標値である 30%を超え、PTCL-NOS で 35.3%［34 例中 12 例（95%CI：19.7%～53.5%）］、AITL で 87.5%［8 例中 7 例（95%CI：47.3%～99.7%）］、ALK 陰性 ALCL で 33.3%［3 例中 1 例（95%CI：0.8%～90.6%）］、EATL で 100.0%［1 例中 1 例（95%CI：2.5%～100.0%）］であった。

203 試験では、被験者数は限られるものの、ほとんどの部分集団解析において有効性が認められた。ORR が 50%を超えた部分集団は、日本人被験者で 52.9%（34 例中 18 例）、65 歳未満の被

験者で 53.8%（13 例中 7 例）、65 歳以上 75 歳未満の被験者で 52.6%（19 例中 10 例）、AITL を有する被験者で 87.5%（8 例中 7 例）、再発 PTCL を有する被験者で 53.6%（28 例中 15 例）、前治療が 3 レジメン未満の被験者で 58.6%（29 例中 17 例）、直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間が 3 ヵ月以上の被験者で 53.8%（26 例中 14 例）であった。

PFS の中央値は 24.1 週（95%CI : 12.7～58.1 週）［5.6 ヵ月（95%CI : 2.9～13.4 ヵ月）］であった。日本人被験者の PFS の中央値は 32.9 週（95%CI : 14.7 週～－）［7.6 ヵ月（95%CI : 3.4 ヵ月～－）］であり、韓国人被験者では 12.7 週（95%CI : 4.4～31.3 週）［2.9 ヵ月（95%CI : 1.0～7.2 ヵ月）］であった。再発 PTCL を有する被験者の PFS の中央値は 24.1 週（95%CI : 14.7 週～－）［5.6 ヵ月（95%CI : 3.4 ヵ月～－）］であり、難治性の PTCL を有する被験者では 9.6 週（95%CI : 5.0～58.1 週）［2.2 ヵ月（95%CI : 1.1～13.4 ヵ月）］であった。

OS の中央値は 99.1 週（95%CI : 54.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI : 12.6～22.8 ヵ月）］であった。日本人被験者の OS の中央値は 99.1 週（95%CI : 50.7～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI : 11.7～22.8 ヵ月）］であり、韓国人被験者では 71.7 週（95%CI : 8.4 週～－）［16.5 ヵ月（95%CI : 1.9 ヵ月～－）］であった。再発 PTCL を有する被験者の OS の中央値は 99.1 週（95%CI : 63.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI : 14.7～22.8 ヵ月）］であり、難治性の PTCL を有する被験者では 54.9 週（95%CI : 14.3 週～－）［12.6 ヵ月（95%CI : 3.3 ヵ月～－）］であった。

韓国人被験者の ORR、PFS、及び OS といった有効性パラメータは、日本人被験者よりも低い又は短い数値を示したが、韓国人及び日本人の被験者数は限られていることから意義のある比較は困難であった。

203 試験では、ORR は 45.7%（46 例中 21 例）、PFS の中央値は 24.1 週（5.6 ヵ月）、DOR の中央値は 50.1 週（11.5 ヵ月）であった。再発又は難治性の PTCL を有する日本人患者を対象に、HDAC 阻害剤であるロミデプシンを静脈内投与した場合の治療成績は、ORR が 43%（40 例中 17 例）、PFS の中央値が 5.6 ヵ月、DOR の中央値が 11.1 ヵ月と報告されている［Maruyama 2017］。また、PTCL の治療薬として承認を受けている経口剤フォロデシンを、再発 PTCL を有する日本人患者を対象に投与した場合の治療成績は、ORR が 22%（41 例中 9 例）、PFS の中央値が 1.9 ヵ月、DOR の中央値が 10.4 ヵ月と報告されている［Maruyama 2019］。

SD を含めた病勢コントロールという観点で臨床的ベネフィットを検討すると、DCR は 71.7%（46 例中 33 例）であった。再発 PTCL 及び難治性の PTCL を有する被験者の DCR は、それぞれ 82.1%（28 例中 23 例）及び 55.6%（18 例中 10 例）であった。

これらの結果から、本薬の経口投与による治療は、標準治療が存在せず高いアンメットメディカルニーズが存在する患者層である再発又は難治性の PTCL 患者に対して、臨床的に意義のある治療選択肢の 1 つとなり得ることが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に含めた臨床試験

本項では、本薬の安全性を要約する。本薬の安全性の評価には、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、本薬の有効性、安全性、及び PK を評価した日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）、並びに PTCL を含む NHL 患者を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK、及び予備的な有効性を評価した日本人第 1 相試験（201 試験）から得られた安全性データを評価資料として用いた。203 試験では、28 日の投与サイクルで本薬 40 mg を週 2 回経口投与した。201 試験では、28 日の投与サイクルで本薬 30 mg 又は 40 mg を週 2 回経口投与した。そのほか、安全性データの応用可能性を判断した主な点は、人種（210 試験の対象患者が日本人）、疾患の種類（902 試験は PTCL、210 試験は PTCL の一病型である ATL が対象疾患）、及び用法（これらの試験すべてで本薬を単剤投与）であった。

中国人第 2 相試験（902 試験）は、安全性の結果が評価試験の安全性プロファイルの評価に応用可能と考えられることから、参考資料として本薬の安全性評価に用いた。また、日本人を対象に本薬の臨床推奨用量で実施した第 2b 相試験（210 試験）は、再発又は難治性の ATL を適応症とした本薬の初回申請で既に提出済みである。210 試験は本申請の臨床データパッケージには含まれないが、その安全性の結果も、その他の参考として本項に再掲した。

本薬の全般的な安全性は、個々の試験から得られたデータに基づいて評価した。

本薬の安全性の評価に含めた臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示す。

表 2.5.5.1-1 安全性の評価に含めた臨床試験

試験番号	試験の相	実施国	目的	試験デザイン	対象	計画した用法・用量	施設数／安全性評価対象被験者数	試験期間	CTD 番号
評価試験									
HBI-8000-203	2b	日本／韓国	PK 有効性 安全性	非盲検、単一群	再発又は難治性 PTCL 患者	40 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	31 施設／55 例 （日本人 39 例、韓国人 16 例）	2017 年 3 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（主解析のデータカットオフ日、試験継続中）	5.3.5.2-1
HBI-8000-201	1	日本	PK 安全性	非盲検、用量漸増	標準的治療法が適さない NHL 患者（PTCL 患者を含む）	30、40 又は 50 mg を週 2 回経口投与 1 サイクル 28 日	8 施設／14 例 （30 mg：7 例、40 mg：7 例）	2014 年 6 月 [redacted] 日～2016 年 10 月 [redacted] 日	5.3.3.2-1
参考試験									
TG0902CDM	2	中国	PK 有効性 安全性	探索的試験： 非盲検、無作為化、多施設 ピボタル試験： 非盲検、非無作為化、単一群、多施設	再発又は難治性 PTCL 患者	探索的試験： 30 又は 50 mg 週 2 回経口投与を 2 週間連続投与後 1 週間休薬 1 サイクル 6 週間 ピボタル試験： 30 mg 週 2 回経口投与（休薬期間なし） 1 サイクル 6 週間	探索的試験： 13 施設／19 例 （30 mg：9 例、50 mg：10 例） ピボタル試験： 15 施設／83 例	2009 年 3 月 [redacted] 日～2012 年 9 月 [redacted] 日（最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日）	探索的試験 5.3.5.4-1 ピボタル試験 5.3.5.4-2

NHL = 非ホジキンリンパ腫; PK = 薬物動態; PTCL = 末梢性 T 細胞リンパ腫

2.5.5.2 安全性データの評価方法

本項では日本人患者を含む試験（203 試験、201 試験、210 試験）の安全性データ評価方法を示す。日本人以外の患者を対象とした（902 試験）試験の安全性データ評価方法は、2.7.4.1.1.2.項を参照のこと。

本薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。203 試験では 55 例、201 試験では 14 例、210 試験では 23 例が本薬の投与を 1 回以上受けており、これらの被験者を安全性解析対象集団に含めた。

安全性の解析には、治験薬の初回投与から治療終了評価時又はデータカットオフ日までに新たに発現又は悪化した有害事象（本薬との関連性は問わない）を用いた。本薬の投与を中止し、別の抗がん剤治療を開始した後に発現した有害事象は、安全性の解析から除外した。

許容できない毒性（有害事象）は、事前に規定した用量調整ガイドラインに従って本薬の用量を調節して管理した（2.7.4.1.1.2.1.5 項）。

203 試験（及び 210 試験）では医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1、201 試験では MedDRA version 19.1 を用いて有害事象を分類し、同 version の日本語版で日本語に読み替えた。有害事象と治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」又は「関連なし」に分類し、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判定された事象は「治験薬と関連性のある有害事象」とみなした。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）の version 4.03 に従って判定した。

有害事象を発現した被験者の割合を器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に要約した。また、治験薬と関連性のある有害事象、重症度別（最悪 NCI CTCAE Grade 3 以上）の有害事象、治験薬の投与中止もしくは休薬又は減量に至った有害事象、重篤な有害事象、及び死亡例についても要約した。加えて、203 試験（及び 210 試験）では本薬投与期間中の有害事象を発現日に基づき、投与開始後 4 週未満、4 週から 16 週未満まで 4 週ごと、16 週以上に要約し、発現時期別に評価した。

血液学的有害事象の評価では、同じ血液学的有害事象を表す異なる PT をグループ化して検討した。例えば、血小板数減少は血小板減少症に含めた。203 試験（及び 210 試験）の有害事象（注目すべき有害事象を除く）の集計表では、同じ血液学的有害事象を表す PT を、SOC「血液およびリンパ系障害」の中の 1 つの PT にまとめて集計した。なお、有害事象の一覧表では、そのようなグループ化した PT ではなく、報告事象名に基づき MedDRA でコーディングした PT をそのまま掲載している。201 試験では、血液学的有害事象（注目すべき有害事象）の集計表のみ同じ血液学的有害事象を表す異なる PT をグループ化して集計した（2.7.4.1.1.2.1.2 項）。なお、本 2.5.5 項ではグループ化した血液学的有害事象には星印（*）を付記した。

臨床的に重要な有害事象として、血液学的有害事象である血小板減少症*、好中球減少症*、リンパ球減少症*、及び貧血*、並びに注目すべき有害事象である「感染症」、「ウイルス再活性化を除く肝障害」、「間質性肺疾患」、そのほか二次性悪性腫瘍、再生不良性貧血を要約して評価した。なお、注目すべき有害事象の定義は、2.7.4.1.1.2.1.6 項に示した。

臨床検査データは、規定の評価時点での測定値及びベースラインからの変化量を要約した。NCI CTCAE の version 4.03 に従って異常値を Grade 化し、ベースライン後の血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常を最悪 Grade 別に集計した。また、Grade のベースラインからの変化を

集計し、評価に含めた。

収縮期血圧及び拡張期血圧などのバイタルサインデータは、規定の評価時点における測定値及びベースラインからの臨床的に重大な変化量を要約した。

心臓に関する安全性評価のため、心電図を測定し、Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcF）の臨床的に重大な異常を有する被験者の数及び割合を集計した。

2.5.5.3 非臨床毒性

本薬の開発において、ラット及びイヌを用いた一般的な毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

複数の種における反復経口投与毒性試験で一貫して認められた毒性徴候には、食欲不振及び下痢などの胃腸障害、並びに骨髄及びリンパ球抑制があった。高用量ではこれらの作用が増大し、さらに、消化管での粘膜出血及び精子減少が認められた。複数の試験で散発的かつ局所的な心筋の炎症及び壊死の徴候、並びにイヌの 1 試験で偶発的に QT が延長した。これらの心臓の変化は、いずれの試験でも高用量群にのみ散発的に認められ、可逆性であった。これらの変化は、高用量の本薬を投与された動物における代謝条件の悪化に関連する可能性が考えられた。

全般的に、ラット及びイヌにおいて認められた本薬の毒性の主要な標的組織は骨髄、リンパ組織、及び消化管であった。他の組織は、より高い曝露量で影響を受ける可能性がある（初回申請資料 2.4.5 項及び 2.4.6 項）。

2.5.5.4 人口統計学的及び他のベースライン特性、並びに全般的な曝露状況

2.5.5.4.1 人口統計学的及び他のベースライン特性

2.5.5.4.1.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例のうち、70.9%（39 例）が日本人で、29.1%（16 例）が韓国人であった。被験者の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 67.7 歳（11.7 歳）［日本人 68.9 歳（12.1 歳）、韓国人 64.7 歳（10.7 歳）］及び 71.0 歳（38～87 歳）［日本人 73.0 歳（38～87 歳）、韓国人 67.0 歳（44～79 歳）］で、63.6%（35 例）［日本人 71.8%（28 例）、韓国人 43.8%（7 例）］が男性であった。被験者のほとんどで ECOG PS が 0 又は 1 であり、ECOG PS が 2 の被験者は 2 例（日本人及び韓国人各 1 例）であった。合計で 38 例（69.1%）が組入れ前に 2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた。被験者数は少ないものの、日本人と韓国人で臨床上の人口統計学的特性に明らかな違いはみられなかったことから、本 2.5.5 項では主に全体集団の安全性データについて記載した。

2.5.5.4.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 68.0 歳（8.35 歳）及び 69.0 歳（53～81 歳）で、50.0%（7 例）が男性であり、14 例全例で ECOG PS が 0（9 例、64.3%）又は 1（5 例、35.7%）であった。がんに対する前治療のレジメン数の中央値（最小値～最大値）は 2.5 レジメン（1～9 レジメン）であった。

2.5.5.4.1.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例の年齢の平均値（標準偏差）及び中央値（最小値～最大値）はそれぞ

れ 73.4 歳（7.1 歳）及び 72.0 歳（60～89 歳）で、75 歳以上が 39.1%（9 例）であった。また、65.2%（15 例）が男性であった。被験者のほとんどで ECOG PS が 0（12 例、52.2%）又は 1（10 例、43.5%）であった。また、18 例（78.3%）が 2 レジメン以上のがんに対する前治療を受けていた。

2.5.5.4.2 全般的な曝露状況及び被験者の内訳

2.5.5.4.2.1 日本人／韓国人第 2b 試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 80.0 日（10～580 日）であり、累積曝露量は 600.0 mg（110～6560 mg）、相対用量強度は 0.854（0.42～1.05）であった。20■ 年■ 月■ 日のデータカットオフ時点で、55 例のうち 8 例が投与継続中で、47 例が治験薬の投与を中止していた。中止の主な理由は病勢進行が 24 例（51.1%）、許容できない毒性（有害事象）が 17 例（36.2%）、同意撤回が 5 例（10.6%）、及び被験者の複数回にわたる治験実施計画書不遵守が 1 例（2.1%）であった。26 例（47.3%）が減量を行い、このうち、20 例（36.4%）が 1 回減量（40 mg から 30 mg に減量）し、6 例（10.9%）が 2 回減量（40 mg から 30 mg に減量した後、更に 20 mg に減量）した。減量例 26 例のうち、25 例は有害事象の発現による減量であった。

2.5.5.4.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は、59.0 日（4～239 日）であり、累積曝露量は、455.0 mg（30～1630 mg）であった。14 例全例が治験薬の投与を中止した。中止の主な理由は、有害事象（許容できない毒性を発現した被験者を含む）が 6 例（42.9%）、病勢進行が 4 例（28.6%）、及び被験者による同意撤回が 1 例（7.1%）であった。また、3 例（21.4%）がその他（治療継続の適格性を満たしていない）の理由で中止した。6 例（42.9%）が治験薬の減量を行い、その内訳は 30 mg コホートが 1 例、40 mg コホートが 5 例であった。

2.5.5.4.2.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例の曝露期間［中央値（最小値～最大値）、以降同様］は 35.0 日（7～388 日）、累積曝露量は 310.0 mg（80～2260 mg）、相対用量強度は 0.81（0.43～1.04）であった。23 例全例が治験薬の投与を中止した。中止の主な理由は病勢進行が 12 例（52.2%）、許容できない毒性（有害事象）が 8 例（34.8%）、及び同意撤回（他の治療を希望した被験者を含む）が 3 例（13.0%）であった。10 例（43.5%）が治験薬の減量を行い、このうち、7 例（30.4%）が 1 回減量（40 mg から 30 mg に減量）し、3 例（13.0%）が 2 回減量（40 mg から 30 mg に減量した後、更に 20 mg に減量）した。減量した 10 例全例が有害事象の発現による減量であった。

2.5.5.4.2.4 まとめ／見解

日本人被験者を含み、申請する用法により関連性のある 203 試験及び 210 試験では、1 回以上減量を行った被験者の割合が約 45%であったが、本薬投与期間は 1 サイクル以上（203 試験では曝露期間 80.0 日、210 試験では 35.0 日）、相対用量強度は 80%を超えており（203 試験では 0.854、210 試験では 0.81）、両試験で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 35%程度であった。このことから、これらの試験で適用した用量調整の規定を用いることにより、本薬 40 mg

週 2 回投与の全般的な忍容性は許容できることが示唆されたと考える。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 よくみられる有害事象及び Grade 3 以上の有害事象

203 試験、201 試験、及び 210 試験のいずれかで 10%以上の被験者に報告された有害事象を表 2.5.5.5-1 に示す。

2.5.5.5.1.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象が 46 例（83.6%）に認められ、そのうち 15 例（27.3%）に Grade 4、1 例（1.8%）に Grade 5 の有害事象が認められた。

本試験で発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（46 例、83.6%）、好中球減少症*（31 例、56.4%）、白血球減少症*（24 例、43.6%）、及び貧血*（18 例、32.7%）であった。発現割合の高かった非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は下痢（17 例、30.9%）であった。

本試験で認められた Grade 3 以上の血液学的有害事象は、血小板減少症*（28 例、50.9%）、好中球減少症*（20 例、36.4%）、リンパ球減少症*（12 例、21.8%）、白血球減少症*（11 例、20.0%）、及び貧血*（9 例、16.4%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の非血液学的有害事象は、発熱性好中球減少症及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（各 3 例、5.5%）、C-反応性蛋白（CRP）増加、食欲減退、低カリウム血症、低ナトリウム血症、及び肺臓炎（各 2 例、3.6%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の血液学的有害事象は、血小板減少症*（9 例、16.4%）、好中球減少症*（5 例、9.1%）、及びリンパ球減少症*（2 例、3.6%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の非血液学的有害事象は低カリウム血症（2 例、3.6%）であった。Grade 5 の有害事象は、1 例（1.8%）の被験者に報告された肺炎であった。詳細は 2.5.5.5.4.1 項に示す。

2.5.5.5.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例のうち、13 例（92.9%）に 1 件以上の有害事象が認められた。なお、本試験の安全性解析対象集団には、本薬を 1 回投与した後に治験実施計画書不適格のため治験薬の投与を中止した 1 例（有害事象発現なし）が含まれている。Grade 3 以上の有害事象が 11 例（78.6%）に認められ、そのうち 2 例（14.3%）に Grade 4 の有害事象が認められた。

本試験で発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（12 例、85.7%）、貧血*、好中球減少症*、及び白血球減少症*（各 5 例、35.7%）であった。発現割合の高い非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は認められなかった。

本試験で認められた Grade 3 以上の血液学的有害事象は、好中球減少症*（5 例、35.7%）、血小板減少症*及び白血球減少症*（各 2 例、14.3%）、並びに貧血*（1 例、7.1%）であった。

本試験で認められた Grade 4 の血液学的有害事象は好中球減少症*（2 例、14.3%）であった。Grade 4 の非血液学的有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.1.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象が 18 例（78.3%）に認められ、そのうち 9 例（39.1%）に Grade 4 の有害事象が認められた。

本試験で発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（18 例、78.3%）、好中球減少症*（12 例、52.2%）、白血球減少症*（10 例、43.5%）、及び貧血*（9 例、39.1%）であった。発現割合の高かった非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、食欲減退（8 例、34.8%）及び倦怠感（7 例、30.4%）であった。

本試験で認められた Grade 3 以上の血液学的有害事象は、血小板減少症*（12 例、52.2%）、好中球減少症*（10 例、43.5%）、白血球減少症*（7 例、30.4%）、貧血*（5 例、21.7%）、及びリンパ球減少症*（1 例、4.3%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の非血液学的有害事象は疲労（2 例、8.7%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の血液学的有害事象は、血小板減少症*（6 例、26.1%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の非血液学的有害事象はなかった。

2.5.5.5.1.4 まとめ／見解

203 試験、201 試験、及び 210 試験で発現割合の高かった有害事象のプロファイルは、いずれの試験も同様であった。すべての試験で約 80%の被験者に Grade 3 以上の有害事象が認められ、その多くが血液学的有害事象であった。PTCL もしくはそのサブタイプを適応として本邦で承認されている薬剤で報告されている副作用に関し、腫瘍崩壊症候群はロミデプシン、プララトレキサート、モガムリズマブ、及びブレンツキシマブ ベドチン、B 型肝炎ウイルスの再活性化（B 型肝炎 DNA 測定陽性）はロミデプシン、フォロデシン、及びモガムリズマブ、重度の皮膚毒性（皮膚及び粘膜）はプララトレキサート及びモガムリズマブ、口内炎はプララトレキサート、消化管穿孔はアレクチニブの投与時にそれぞれ認められ、重大な副作用として設定されている［セルジーン 2019、ムンディファーマ 2019、協和キリン 2020、武田薬品工業 2019、ムンディファーマ 2020、中外製薬 2020］が、日本人患者に本薬を投与したときには、Grade 1 の口内炎（210 試験）を除き、これらの事象は認められなかった。203 試験の被験者は 210 試験の被験者に比べて曝露期間が長かったが、210 試験では発現せず、曝露期間の延長により新たに発現したと考えられる有害事象は 203 試験では認められなかった。この曝露期間の長さは、病勢進行することなく被験者に治療を継続させるうえで本薬の用量調整ガイドラインが有効であったことを裏付けるものであると考えられた。

表 2.5.5.5-1　主な有害事象（発現割合 10%以上）（203 試験、201 試験、及び 210 試験）（安全性解析対象集団）

	HBI-8000-203			HBI-8000-201			HBI-8000-210[a]
System organ class	Japan	Korea	Total	30 mg	40 mg	Total	40 mg
Preferred term	(N=39)	(N=16)	(N=55)	(N=7)	(N=7)	(N=14)	(N=23)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	39 (100.0%)	16 (100.0%)	55 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)	23 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	38 (97.4%)	14 (87.5%)	52 (94.5%)	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)	19 (82.6%)
血小板減少症*	35 (89.7%)	11 (68.8%)	46 (83.6%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)	18 (78.3%)
好中球減少症*	28 (71.8%)	3 (18.8%)	31 (56.4%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	12 (52.2%)
白血球減少症*	24 (61.5%)	0 (0.0%)	24 (43.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	10 (43.5%)
貧血*	14 (35.9%)	4 (25.0%)	18 (32.7%)	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	9 (39.1%)
リンパ球減少症*	16 (41.0%)	0 (0.0%)	16 (29.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
胃腸障害	25 (64.1%)	7 (43.8%)	32 (58.2%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)	9 (39.1%)
下痢	14 (35.9%)	3 (18.8%)	17 (30.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	6 (26.1%)
悪心	9 (23.1%)	3 (18.8%)	12 (21.8%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	3 (13.0%)
腹痛	1 (2.6%)	2 (12.5%)	3 (5.5%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	3 (13.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (48.7%)	8 (50.0%)	27 (49.1%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)	13 (56.5%)
発熱	5 (12.8%)	6 (37.5%)	11 (20.0%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	3 (13.0%)
倦怠感	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (30.4%)
疲労	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	3 (13.0%)
感染症および寄生虫症	15 (38.5)	4 (25.0)	19 (34.5)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)	7 (30.4%)
上咽頭炎/鼻咽頭炎（nasopharyngitis）	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
臨床検査	24 (61.5%)	1 (6.3%)	25 (45.5%)	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)	10 (43.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (20.5%)	0 (0.0%)	8 (14.5%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (4.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (17.9%)	0 (0.0%)	7 (12.7%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)	2 (8.7%)
体重減少	6 (15.4%)	0 (0.0%)	6 (10.9%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	4 (17.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (5.1%)	1 (6.3%)	3 (5.5%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
血小板数減少**	-	-	-	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)	-
白血球数減少**	-	-	-	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	-
好中球数減少**	-	-	-	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	-

	HBI-8000-203			HBI-8000-201			HBI-8000-210[a]
System organ class	Japan	Korea	Total	30 mg	40 mg	Total	40 mg
Preferred term	(N=39)	(N=16)	(N=55)	(N=7)	(N=7)	(N=14)	(N=23)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	16 (41.0%)	9 (56.3%)	25 (45.5%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)	10 (71.4%)	13 (56.5%)
食欲減退	8 (20.5%)	5 (31.3%)	13 (23.6%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	8 (34.8%)
低アルブミン血症	4 (10.3%)	1 (6.3%)	5 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)
低カリウム血症	3 (7.7%)	2 (12.5%)	5 (9.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)	1 (4.3%)
低カルシウム血症	2 (5.1%)	1 (6.3%)	3 (5.5%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	15 (38.5%)	4 (25.0%)	19 (34.5%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	7 (30.4%)
背部痛	4 (10.3%)	1 (6.3%)	5 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	4 (17.4%)
神経系障害	7 (17.9%)	2 (12.5%)	9 (16.4%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)	9 (39.1%)
頭痛	4 (10.3%)	2 (12.5%)	6 (10.9%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (8.7%)
味覚異常	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)	4 (17.4%)
精神障害	4 (10.3%)	1 (6.3%)	5 (9.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	0 (.0%)
不眠症	3 (7.7%)	1 (6.3%)	4 (7.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (35.9%)	7 (43.8%)	21 (38.2%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	4 (17.4%)
咳嗽	2 (5.1%)	4 (25.0%)	6 (10.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: Section 2.7.4.7, Appendix Table 2.7.4.7-23, Appendix Table 2.7.4.7-24, Appendix Table 2.7.4.7-25
MedDRA Version 21.1 was used in Studies HBI-8000-203 and HBI-8000-210, and Version 19.1 was used in Study HBI-8000-201 to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentage of subjects calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as adverse evetns (AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
[a] Data of Study HBI-8000-210 were cited from the new drug application for relapsed or refractory ATL.
* Hematological adverse events are defined as grouped AEs where anemia is combined with haemoglobin decreased; thrombocytopenia is combined with platelet count decreased; leukopenia is combined with white blood cell count decreased; lymphopenia is combined with lymphocyte count decreased; neutropenia is combined with neutrophil count decreased and granulocytopenia. This applies to Studies HBI-8000-203 and HBI-8000-210 only.
** These events occurred in Studies HBI-8000-203 and HBI-8000-210 were included in the grouped AEs defined above.
Data cut-off date: [redacted] 20[redacted] in Study HBI-8000-203, [redacted] 20[redacted] in Study HBI-8000-210.

2.5.5.5.2 治験薬と関連性のある有害事象

2.5.5.5.2.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例のうち 51 例（92.7%）に治験薬と関連性のある有害事象が認められた。本試験で発現割合の高かった治験薬と関連性のある血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（42 例、76.4%）、好中球減少症*（31 例、56.4%）、白血球減少症*（21 例、38.2%）であった。本試験では、発現割合の高い治験薬と関連性のある非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は認められなかった。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象が 37 例（67.3%）に認められ、その事象は、血小板減少症*（24 例、43.6%）、好中球減少症*（20 例、36.4%）、リンパ球減少症*（12 例、21.8%）、白血球減少症*（10 例、18.2%）、及び貧血*（6 例、10.9%）であった。当該事象に対する治療を必要とした被験者は 21 例（38.2%）（好中球減少症*15 例、血小板減少症*6 例、貧血*5 例、白血球減少症*2 例）であった。

32 例（58.2%）が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象により治験薬の休薬又は減量を行った（血小板減少症*及び好中球減少症*各 19 例、白血球減少症*2 例）。また、9 例（16.4%）が当該事象により治験薬の投与を中止し、その事象の内訳は、好中球減少症*が 5 例、血小板減少症*が 4 例、リンパ球減少症*が 2 例、白血球減少症*が 1 例であった。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象は、発熱性好中球減少症、GGT 増加（各 3 例、5.5%）、CRP 増加、食欲減退、低ナトリウム血症、及び肺臓炎（各 2 例、3.6%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある血液学的有害事象は、血小板減少症*（7 例、12.7%）、好中球減少症*（5 例、9.1%）、及びリンパ球減少症*（2 例、3.6%）であった。Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はいずれも 1 例ずつの報告であり、2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はなかった。Grade 5 の治験薬と関連性のある事象として、非血液学的有害事象の肺炎が 1 例（1.8%）に認められたが、本事象は発現時に Grade 3 と判断された際には治験薬と関連性があると判定され、転帰死亡（Grade 5）となった際に、治験薬との関連性はないと判断された（2.5.5.5.4.1 項）。

2.5.5.5.2.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例のうち 13 例（92.9%）に治験薬と関連性のある有害事象が認められた。本試験で発現割合の高かった治験薬と関連性のある血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（12 例、85.7%）、貧血*、好中球減少症*、及び白血球減少症*（各 5 例、35.7%）であった。発現割合が高い治験薬と関連性のある非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は認められなかった。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象が 7 例（50.0%）に認められ、その事象は、好中球減少症*（5 例、35.7%）、血小板減少症*及び白血球減少症*（各 2 例、14.3%）、並びに貧血*（1 例、7.1%）であった。好中球減少症*が認められた 2 例（14.3%）が当該事象に対する治療を必要とした。4 例が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象により治験薬の休薬又は減量を行った（好中球減少症*3 例、血小板減少症*及び貧血*各 1 例）。また、1 例が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある好中球減少症*のため治験薬の投与を中止した。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はいずれも 1 例ずつの報告であり、2

例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はなかった。

本試験で認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある血液学的有害事象は好中球減少症*（2 例、14.3%）であった。Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例全例に治験薬と関連性のある有害事象が認められた。本試験で発現割合の高かった治験薬と関連性のある血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、血小板減少症*（18 例、78.3%）であり、次いで好中球減少症*（12 例、52.2%）、白血球減少症*（10 例、43.5%）、及び貧血*（9 例、39.1%）であった。発現割合が高かった治験薬と関連性のある非血液学的有害事象（発現割合 30%以上）は、食欲減退（8 例、34.8%）及び倦怠感（7 例、30.4%）であった。

Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象が 16 例（69.6%）に認められ、その事象は、血小板減少症*（12 例、52.2%）、好中球減少症*（10 例、43.5%）、白血球減少症*（7 例、30.4%）、貧血*（5 例、21.7%）、及びリンパ球減少症*（1 例、4.3%）であった。当該事象に対する治療を必要とした被験者は 11 例（47.8%）（好中球減少症*9 例、血小板減少症*4 例、貧血*3 例）であった。

15 例（65.2%）が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象により治験薬の休薬又は減量を行った（血小板減少症*及び好中球減少症*各 10 例）。また、5 例（21.7%）が当該事象により治験薬の投与を中止し、その事象の内訳は、血小板減少症*が 4 例、好中球減少症*が 2 例であった。

2 例以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象は疲労（2 例、8.7%）であった。

2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある血液学的有害事象は、血小板減少症*（6 例、26.1%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。2 例以上に認められた Grade 4 の治験薬と関連性のある非血液学的有害事象はなかった。

2.5.5.5.2.4 まとめ／見解

203 試験、201 試験、及び 210 試験のいずれの試験においても、発現割合の高かった治験薬と関連性のある有害事象は血液学的有害事象であった。203 試験及び 210 試験では約 70%、201 試験では 50%の被験者に Grade 3 以上の治験薬と関連性のあるグループ化した血液学的有害事象が認められた。203 試験及び 210 試験では、約 60%～65%の被験者が Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象（主に血小板減少症*及び好中球減少症*）により治験薬を休薬又は減量したが、臨床症状を伴っておらず、その休薬又は減量後に投与中止に至った被験者は約 20%であった。201 試験では、Grade 3 以上の治験薬と関連性のあるグループ化した血液学的有害事象により治験薬を休薬又は減量した被験者は約 30%、投与を中止した被験者は約 7%であった。以上より、Grade 3 以上の治験薬と関連性のある血液学的有害事象を発現した被験者の多くは治験薬の用量調整（休薬及び減量）により投与継続が可能であり、治験薬の休薬又は減量、支持療法により有害事象は管理可能であることが示された。

2.5.5.5.3 発現時期別の有害事象

203 試験では、安全性解析対象集団 55 例のうち 52 例（94.5%）で治験薬の投与開始後最初の 4

週間に有害事象が認められた。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

210 試験では、安全性解析対象集団の 23 例全例で治験薬の投与開始後最初の 4 週間に有害事象が認められた。投与週区分（4 週ごと）別の有害事象の発現状況は、投与開始最初の 4 週間に食欲減退が多く認められたことを除き、203 試験と同様に、投与期間中のすべての投与週区分で血液学的有害事象が最も多く認められた。

両試験において、投与期間に依存して発現割合が増加した有害事象はなかった。

なお、201 試験では本解析は実施していない。

2.5.5.5.4 死亡

2.5.5.5.4.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

本試験では、データカットオフ日までに 18 例の被験者が死亡した。多くの被験者は病勢進行による死亡であった（生存追跡調査では死因を収集していなかった）。1 例（1.8%）で転帰死亡の有害事象が認められた。本症例は 7[redacted] 歳の韓国人男性被験者（被験者[redacted]）で、治験薬投与開始から 48 日後に Grade 3 の肺炎を発現した。被験者は入院し、抗生物質による治療を受けたが、酸素飽和度の低下が回復せず、低血圧に陥った。本被験者の家族が蘇生措置を拒み、肺炎が悪化して転帰死亡（Grade 5）となった。死因は被験者の基礎疾患を考慮して治験薬との関連性はないと判断されたが、Grade 3 の肺炎は治験薬と関連性があると判定された。

2.5.5.5.4.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、試験期間中に死亡した被験者はなかった。

2.5.5.5.4.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

本試験では、データカットオフ日までに 12 例の被験者が死亡した。2 例が本試験での PD の判定後に死亡し、10 例が別のがん治療開始後に死亡した。死亡に至った有害事象は報告されなかった。

2.5.5.5.5 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.5.5.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

203 試験では、安全性解析対象集団 55 例中 14 例（25.5%）に 17 件の重篤な有害事象が認められ、10 例（18.2%）に治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。認められた重篤な有害事象は、Grade 3 の発熱性好中球減少症（2 例、3.6%）、Grade 5 の肺炎、Grade 4 の再生不良性貧血、Grade 3 の不安定狭心症、咽頭炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、CRP 増加、低ナトリウム血症、末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明、間質性肺疾患、肺臓炎、上気道の炎症及び末梢動脈閉塞性疾患、Grade 2 の疲労及び急性腎障害、並びに Grade 1 の発熱（各 1 例、1.8%）であった。不安定狭心症、咽頭炎、上気道の炎症、末梢動脈閉塞性疾患、疲労、急性腎障害、及び発熱は、いずれも治験薬との関連性はないと判定された。再生不良性貧血、末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明、急性腎障害、及び間質性肺疾患の各 1 例は未回復であり、肺炎の 1 例は当該事象により死亡したが、その他の重篤な有害事象は治験薬の休薬、中止、及び／又は支持療法によ

っていずれも回復した。

安全性解析対象集団 55 例のうち、治験薬投与の中止に至った有害事象が 18 例（32.7%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、好中球減少症*（5 例、9.1%）、血小板減少症*（4 例、7.3%）、リンパ球減少症*及び GGT 増加（各 2 例、3.6%）であった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 40 例（72.7%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*（21 例、38.2%）、好中球減少症*（19 例、34.5%）、発熱性好中球減少症及び食欲減退（各 3 例、5.5%）、白血球減少症*、発熱、CRP 増加、及び低ナトリウム血症（各 2 例、3.6%）であった。

2.5.5.5.5.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

201 試験では、安全性解析対象集団 14 例中 2 例（14.3%）に 3 件の重篤な有害事象が認められた。その内訳は Grade 3 のパーキンソニズム、腸炎、及び腹痛であった。腹痛を除き、治験薬と関連性のある重篤な有害事象は認められなかった。パーキンソニズムは、治験薬の投与中止後に発現し、追跡期間中は未回復のままであった。治験薬の投与中止に至った腹痛も、治験期間中は未回復のままであった。腸炎は標準治療により回復した。

安全性解析対象集団 14 例のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が 6 例（42.9%）に認められた。その内訳は好中球減少症、血管周囲細胞浸潤性皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腹痛、多形紅斑、及び胸部コンピュータ断層撮影異常［医師報告用語：胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査におけるすりガラス陰影］（各 1 例、7.1%）であり、2 例以上に認められた事象はなかった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 8 例（57.1%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板数減少（4 例、28.6%）及び好中球数減少（2 例、14.3%）であった。

2.5.5.5.5.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

210 試験では、安全性解析対象集団 23 例中 7 例（30.4%）に 8 件の重篤な有害事象が認められ、6 例（26.1%）に治験薬と関連性のある重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は血小板減少症*（2 例、Grade 3 及び Grade 4 の血小板数減少が各 1 例）、急性呼吸不全（Grade 4 の事象が 1 例）、間質性肺疾患（Grade 4 の事象が 1 例）、好中球減少症*（Grade 3 の好中球数減少が 1 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3 の事象が 1 例）、尿路感染（Grade 3 の事象が 1 例）、及び動悸（Grade 1 の事象が 1 例）であった。輸血治療後に発現した急性呼吸不全を除き、いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連性があると判定された。動悸はデータカットオフ時点で未回復であったが、その他の重篤な有害事象は治験薬休薬及び投与中止、又は支持療法によっていずれも回復した。

安全性解析対象集団 23 例のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が 9 例（39.1%）に認められ、2 例以上に認められた事象は血小板減少症*（4 例、17.4%）及び好中球減少症*（3 例、13.0%）であった。治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 16 例（69.6%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板減少症*及び好中球減少症*（各 10 例、43.5%）であった。

2.5.5.5.6 臨床的に重要な有害事象

日本人患者を含む試験で認められた血液学的有害事象及び注目すべき有害事象を含む臨床的に重要な有害事象を本項に要約した。日本人以外の患者を対象とした試験でのこれらの事象の発現

状況は 2.7.4.2.1.9 項に示す。

2.5.5.5.6.1 血小板減少症*

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 46 例（83.6%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 19 例（34.5%）及び 9 例（16.4%）に認められた。9 例（16.4%）が輸血治療、21 例（38.2%）が治験薬の休薬又は減量により血小板減少症*を管理した。また、4 例（7.3%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した。血小板減少症*による出血の合併症のために死亡した被験者はなかった。

血小板減少症*発現例のうち 9 例に鼻出血及び紫斑（各 2 例）、結膜出血、出血性関節症、血尿、尿中血陽性、肛門出血、口腔粘膜血腫、点状出血、及び痔出血（各 1 例）が認められた。そのうち治験薬と関連性のある事象は 5 例に認められ、その内訳は紫斑（2 例）、並びに鼻出血、結膜出血、及び点状出血（各 1 例）であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 12 例（85.7%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象を管理するために 5 例（35.7%）が治験薬を休薬した。血小板減少症*により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 18 例（78.3%）に血小板減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象が各 6 例（26.1%）に認められた。5 例（21.7%）が輸血治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により、血小板減少症*を管理した。また、4 例（17.4%）が血小板減少症*により治験薬の投与を中止した。血小板減少症*による出血の合併症のために死亡した被験者はなかった。

血小板数減少を発現した 1 例に Grade 1 の鼻出血が認められたが、本事象は、血小板数減少が認められる前に発現したものであった。鼻出血は治験薬と関連性があると判定された。

2.5.5.5.6.2 好中球減少症*

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 31 例（56.4%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 15 例（27.3%）及び 5 例（9.1%）に認められた。17 例（30.9%）が顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）による治療、19 例（34.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症*を管理した。また、5 例（9.1%）が好中球減少症*のために治験薬の投与を中止した。好中球減少症*により死亡した被験者はなかった。

3 例（5.5%）に発熱性好中球減少症が認められた。重症度はいずれも Grade 3 で、治験薬と関連性があると判定され、うち 2 例は重篤であった。いずれの事象も治験薬の休薬又は減量、及び支持療法によって回復した。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 3 例（21.4%）及び 2 例（14.3%）に認められた。2 例（14.3%）が G-CSF による治療、3 例（21.4%）が治験薬の休薬により好中球減少症*を管理した。また、1 例（7.1%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 12 例（52.2%）に好中球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 7 例（30.4%）及び 3 例（13.0%）に認められた。9 例（39.1%）が G-CSF による治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症*を管理した。また、3 例（13.0%）が好中球減少症*により治験薬の投与を中止した。好中球減少症*により死亡した被験者はなかった。

1 例（4.3%）に発熱性好中球減少症が認められた。本事象は非重篤で、重症度は Grade 3 であり、治験薬と関連性があると判定された。本事象は、好中球減少症及び血小板数減少のため治験薬の投与を中止した後に発現しており、治験終了時点の転帰は未回復であった。

2.5.5.5.6.3 リンパ球減少症*

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 16 例（29.1%）にリンパ球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 10 例（18.2%）及び 2 例（3.6%）に認められた。治療を必要とした事象はなく、リンパ球減少症*発現例 16 例中 12 例が回復し、Grade 4 の事象発現例 1 例及び Grade 3 の事象発現例 3 例はデータカットオフ時点又は治験終了時点で未回復であった。2 例（3.6%）がリンパ球減少症*により治験薬の投与を中止した。リンパ球減少症*により死亡した被験者はなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 1 例（7.1%）にリンパ球数減少が認められ、重症度は Grade 3 であった（リンパ球減少症の報告はなかった）。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点での転帰は未回復であった。当該被験者はリンパ球数減少のために治験薬を休薬、減量又は中止しなかった。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 2 例（8.7%）にリンパ球減少症*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、治療を行うことなく回復した。リンパ球減少症*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。リンパ球減少症*により死亡した被験者もなかった。

2.5.5.5.6.4 貧血*

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 18 例（32.7%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 及び

Grade 4 の事象がそれぞれ 8 例（14.5%）及び 1 例（1.8%）に認められた。8 例（14.5%）が輸血治療により貧血*を管理した。貧血*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。貧血*により死亡した被験者もなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（7.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 1 例（7.1%）が治験薬を休薬した。貧血*により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 9 例（39.1%）に貧血*が認められた。重症度別では、Grade 3 の事象が 5 例（21.7%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。4 例（17.4%）が輸血治療により貧血*を管理した。貧血*のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。貧血*により死亡した被験者もなかった。

2.5.5.5.6.5 「感染症」

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 19 例（34.5%）に「感染症」が認められた。その事象は、上気道感染（発現日：Day 27、Day 34、Day 64、Day 174）（4 例、7.3%）、咽頭炎（発現日：Day 13、Day 24、Day 289）（3 例、5.5%）、気管支炎（発現日：Day 44、Day 47）、結膜炎（発現日：Day 8、Day 60）、インフルエンザ（発現日：Day 15、Day 215）、及び上咽頭炎（発現日：Day 92、Day 134）（各 2 例、3.6%）、膀胱炎（発現日：Day 119）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 15）、感染性小腸結腸炎（発現日：Day 70）、胃腸炎（発現日：Day 137）、帯状疱疹（発現日：Day 227）、膿痂疹（発現日：Day 106）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（発現日：Day 29）、肺炎（発現日：Day 48）、鼻炎（発現日：Day 13）、及びブドウ球菌皮膚感染（発現日：Day 68）（各 1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 2 例（3.6%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は咽頭炎、感染性小腸結腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及びブドウ球菌皮膚感染（各 1 例、1.8%）であった。16 例が抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤の投与を受け、14 例が回復した。本事象を管理するために 2 例が治験薬を休薬した。また、2 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した 2 例中 1 例が「感染症」の肺炎により死亡した。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例中 5 例（35.7%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、鼻咽頭炎（発現日：Day 2、Day 159）（2 例、14.3%）、結膜炎（発現日：Day 31）、膀胱炎（発現日：Day 25）、食道カンジダ症（発現日：Day 43）、咽頭炎（発現日：Day 38）、及び副鼻腔炎（発現日：Day 117）（各 1 例、7.1%）であった。Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった。「感染症」に該当する事象を発現した 5 例のうち、2 例が 3 件の事象に対して抗生物質及び抗真菌剤による治療を受け、うち 2 件が回復した。発現した事象をコントロールするために 1 例が治験薬

を休薬した。「感染症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 7 例（30.4%）に「感染症」が認められた。その事象は、細菌感染（発現日：Day 19）、サイトメガロウイルス感染（発現日：Day 48）、医療機器関連感染（発現日：Day 46）、麦粒腫（発現日：Day 224）、口腔カンジダ症（発現日：Day 32）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（発現日：Day 73）、皮膚感染（発現日：Day 22）、扁桃炎（発現日：Day 16）、上気道感染（発現日：Day 52）、及び尿路感染（発現日：Day 141）で、いずれも各 1 例での発現であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（13.0%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は医療機器関連感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び尿路感染であった。7 例全例がスルファメトキサゾール・トリメトプリムやその他の抗生物質など治験実施計画書で認められた抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤の投与を予防的に又は治療として受けた。「感染症」をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬及び減量した。また、1 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。「感染症」により死亡した被験者はなかった。

2.5.5.5.6.6 「ウイルス再活性化を除く肝障害」

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 10 例（18.2%）に「ウイルス再活性化を除く肝障害」（以下、「肝障害」）が認められた。その事象は、GGT 増加［発現日：Day 8（2 例）、Day 3、Day 15、Day 22、Day 43、Day 99、Day 180］（8 例、14.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加［発現日：Day 29（2 例）、Day 10、Day 21、Day 41、Day 90、Day 180］（7 例、12.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（発現日：Day 8、Day 13、Day 21、Day 29、Day 180）（5 例、9.1%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は GGT 増加（3 例、5.5%）であった。Grade 3 の GGT 増加が認められた 3 例のうち、2 例はデータカットオフ時点で未回復であった。2 例が「肝障害」（Grade 3 の GGT 増加）により治験薬の投与を中止した。「肝障害」により休薬又は減量した被験者はなく、死亡した被験者もなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

安全性解析対象集団 14 例では、「肝障害」に該当する事象として ALT 増加（発現日：Day 8）、AST 増加（発現日：Day 8）、及びトランスアミナーゼ上昇（発現日：Day 39）（各 1 例、7.1%）が認められ、2 例以上に認められた事象はなかった。重症度別では、Grade 3 の ALT 増加が認められ、治験薬の休薬又は減量、及び支持療法後に回復した。これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 3 例（13.0%）に「肝障害」が認められた。その事象は AST 増加（発現日：Day 2、Day 23）、GGT 増加（発現日：Day 8、Day 23）（各 2 例、8.7%）、及び ALT 増加（発現日：Day 2）（1 例、4.3%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は GGT 増加であった。1 例（4.3%）

が「肝障害」（Grade 3 の GGT 増加）のために治験薬の投与を中止し、治験薬の投与中止及び支持療法後に回復した。「肝障害」により死亡した被験者はなかった。

2.5.5.5.6.7 「間質性肺疾患」

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

安全性解析対象集団 55 例中 5 例（9.1%）に「間質性肺疾患」が認められた。その事象は、肺臓炎（発現日：Day 57、Day 84、Day 124、Day 281）（4 例、7.3%）及び間質性肺疾患（発現日：Day 57）（1 例、1.8%）であった。重症度別では、Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。Grade 3 の事象は肺臓炎（2 例、3.6%）及び間質性肺疾患（1 例、1.8%）であった。「間質性肺疾患」が認められた 5 例のうち、1 例は用量調整（治験薬の休薬又は減量）又は治療を行うことなく回復した。3 例はステロイド等による治療を受け、うち 2 例は治験終了時点では未回復であった。1 例は治療を受けておらず治験終了時点で未回復であったが、本被験者は、治験薬最終投与後に肺臓炎と診断されたものであった。3 例が「間質性肺疾患」により治験薬の投与を中止した。「間質性肺疾患」のため治験薬を休薬又は減量した被験者はなかった。また、「間質性肺疾患」により死亡した被験者もなかった。

日本人第 1 相試験（201 試験）

本試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった。

日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

安全性解析対象集団 23 例中 1 例（4.3%）に「間質性肺疾患」が認められた。認められた事象は重篤な Grade 4 の間質性肺疾患（発現日：Day 35）であり、本事象により被験者は治験薬の投与を中止した。当該被験者（被験者[redacted]）は、Grade 4 の好中球数減少の発現により治験薬を休薬していた。休薬 1 週間後に Grade 3 の間質性肺疾患が発現し、副腎皮質ステロイド等による治療開始後に Grade 4 に悪化した。被験者は集中治療室で追加治療（ステロイドパルス療法）を受け、発現 40 日後に回復した。本事象は治験薬と関連性があると判定された。

2.5.5.5.6.8 二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍は 203 試験でのみ認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

1 例の AITL を有する被験者に二次性悪性腫瘍として末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明（発現日：Day 102）が認められた。本事象は重篤で重症度は Grade 3 であり、被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。当該被験者（被験者[redacted]）は 7[redacted]歳の男性で、扁桃腫脹を伴う扁桃痛が認められた。CT 検査の結果から病勢進行が疑われたが、扁桃の感染症も否定できなかった。被験者は抗生物質及びロキソプロフェンの投与を受けたが、扁桃痛の悪化と乳酸脱水素酵素（LDH）上昇がみられ、これらの事象は病勢進行を強く示唆したことから、治験薬の投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与を開始した。その後、フローサイトメトリー法及び免疫組織学染色により末梢性 T 細胞性リンパ腫 - 組織型不明（サブタイプ：PTCL-NOS）と治験担当医師により判定された。また、免疫組織学染色により EBER（EBV 小分子 RNA）陽性細胞が確認された。このリン

パ腫細胞は本被験者の治験登録時に治験担当医師が AITL と診断した細胞とは異なる、EBV に感染した別の細胞で PTCL-NOS のリンパ腫を発現した可能性が考えられた。本事象は、被験者が別の抗がん剤治療を開始した時点で未回復であった。治験担当医師は治験薬が本事象の発現に関連した可能性を排除できなかった。しかし、CPR が本被験者から治験登録時に採取した生体サンプルを用いて実施した診断では、本被験者の原疾患のサブタイプは AITL ではなく、PTCL-NOS と判定された。

2.5.5.5.6.9 再生不良性貧血

再生不良性貧血は 203 試験でのみ認められた。

日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

1 例（被験者 [redacted] ）に再生不良性貧血（発現日：Day 59）が認められた。本事象は重篤で重症度は Grade 4 であり、治験薬の投与中止後に認められた。被験者は本薬の投与を 3 回受けた後、Grade 4 の好中球減少症及び Grade 4 の血小板数減少により休薬し､投与再開することなく Grade 3 の血小板数減少のため治験薬の投与を中止した。被験者は Grade 4 の汎血球減少症と診断され、G-CSF の投与及び輸血治療を受けた。その後入院し、エルトロンボパグ オラミンの投与を受けた。他の抗がん剤治療開始後、臍帯血移植を受け、好中球の生着がみられたが、その後肝障害や腎障害、皮膚の移植片対宿主病を発現した。輸血依存となったが骨髄所見ではリンパ腫の浸潤はみられず、この汎血球減少症は追跡調査期間中に再生不良性貧血として報告された。被験者は Day 276 に死亡し、その時点で本事象の転帰は未回復であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連性があると判定された。なお、被験者は、乳がん及び PTCL に対する前治療を受けており、骨髄性の血球減少症を発現することが報告されている複数の薬剤を併用投与していた。

2.5.5.5.6.10 まとめ／見解

203 試験で認められたリンパ球減少症*以外の血液学的有害事象、並びに「感染症」及び「肝障害」のプロファイルは 210 試験と類似していた。203 試験の被験者は 210 試験の被験者に比べて曝露期間が長かったことを考慮すると、投与期間の長さはこれらの事象に対する本薬の安全性プロファイルに影響しない可能性が考えられた。

日本人患者を含む試験では、日本人以外の患者を対象とした海外試験に比べ、血液学的有害事象や注目すべき有害事象の発現割合及び重症度の Grade が高かった。

203 試験及び 210 試験では「間質性肺疾患」が認められ、Grade 3 以上の事象が 4 例に認められたが、致死的な転帰となった事象はなかった。

二次性悪性腫瘍及び再生不良性貧血は 203 試験でのみ 1 例ずつ認められ、他の日本人患者を含む試験及び日本人以外の患者を対象とした海外試験では認められなかった。二次性悪性腫瘍については、治験担当医師と CPR による PTCL のサブタイプの診断が一致しなかったことから、当該被験者のデータは二次性悪性腫瘍のリスクを裏づけるものではないと考えられた。

本項での検討結果を踏まえ、本薬の添付文書（ハイヤスタ錠 10 mg）の「8 項　重要な基本的注意」に、既存の添付文書と同様に以下の記載を含める（1.8.1 項）。

骨髄抑制

本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること

間質性肺疾患

本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。

2.5.5.5.7 安全性と用法・用量、投与期間との関連性

201 試験の結果に基づいて、本薬 30 mg 及び 40 mg 週 2 回投与の安全性を評価した。

本試験では、30 mg 及び 40 mg コホート間で有害事象の発現頻度及び事象の種類に臨床的に意味のある違いは認められなかった。30 mg コホートの 7 例中 6 例及び 40 mg コホートの 7 例全例で 1 件以上の有害事象が認められた。30 mg コホートに比べて 40 mg コホートで 2 例以上多く報告された事象は、SOC 別で「臨床検査」（30 mg コホート：4 例、57.1%、40 mg コホート：7 例、100.0%）及び「代謝および栄養障害」（30 mg コホート：4 例、57.1%、40 mg コホート：6 例、85.7%）であった。Grade 4 の有害事象は 40 mg コホートのみで認められ、その事象は好中球減少症（2 例）であった。Grade 4 の有害事象及び 40 mg コホートで多く認められた有害事象の多くは治験薬の投与中止、休薬又は減量もしくは支持療法によって回復した。

これらの結果から、40 mg コホートで臨床検査関連有害事象（CTCAE Version 4.03 で臨床検査に分類される事象）及び重症度の高い有害事象が多く認められているものの、これらの事象は用量調整（治験薬の休薬又は減量）により管理可能であることが示された。その他の安全性プロファイルに 30 mg 及び 40 mg コホート間で大きな違いは認められなかった。この安全性の結果を有効性の結果が示すベネフィットと併せて評価し、本薬 40 mg の週 2 回投与を第 2 相試験の用量とし、第 2 相試験では本薬の安全性及び忍容性が示された。

安全性と投与期間の関連性については、203 試験及び 201 試験で発現割合の高かった有害事象は両試験で類似しており、210 試験でも同様であったうえ、投与期間の長さによらなかった。このことは、203 試験の被験者は 210 試験の被験者に比べて曝露期間が長かったが、両試験で本薬の安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いが無かったことにより裏付けられた（2.5.5.5.1.4 項及び 2.5.5.5.6.10 項）。

2.5.5.6 臨床検査値の評価及びその他の安全性評価項目

2.5.5.6.1 臨床検査値の異常

2.5.5.6.1.1 日本人／韓国人第 2b 相試験（203 試験）

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少及びリンパ球数減少（55 例中各 27 例、49.1%）、好中球数減少（23 例、41.8%）、白血球数減少（17 例、30.9%）、貧血（11 例、20.0%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（9 例、16.4%）、好中球数減少（5 例、9.1%）、及びリンパ球数減少（1 例、1.8%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（18 例、32.7%）、好中球数減少（17 例、30.9%）、リンパ球数減少（12 例、21.8%）、白血球数減少（11 例、20.0%）、及び貧血（4 例、7.3%）であった。

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（5 例、9.1%）、リパーゼ増加及び GGT 増加（各 4 例、7.3%）、低アルブミン血症及び低カリウム血症（各

2 例、3.6%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液生化学検査値異常は、低カリウム血症（2 例、3.6%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症、GGT 増加（各 4 例、7.3%）、リパーゼ増加（3 例、5.5%）、低アルブミン血症、アルカリホスファターゼ（ALP）増加、及び AST 増加（各 1 例、1.8%）であった。

2.5.5.6.1.2 日本人第 1 相試験（201 試験）

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（14 例中 6 例、42.9%）、好中球数減少（5 例、35.7%）、血小板数減少（3 例、21.4%）、及び白血球数減少（2 例、14.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、リンパ球数減少及び好中球数減少（各 1 例、7.1%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、好中球数減少及び血小板数減少（各 3 例、21.4%）、リンパ球数減少（2 例、14.3%）、貧血及び白血球数減少（各 1 例、7.1%）であった。

Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。2 例以上で認められた Grade 3 の血液生化学検査値異常は、ALT 増加及び高血糖（各 2 例、14.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査値異常は、ALT 増加、高血糖（各 2 例、14.3%）、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、及び高トリグリセリド血症（各 1 例、7.1%）であった。

2.5.5.6.1.3 日本人第 2b 相試験（210 試験）（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲）

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、血小板数減少（23 例中 12 例、52.2%）、リンパ球数減少（11 例、47.8%）、好中球数減少（9 例、39.1%）、白血球数減少（7 例、30.4%）、及び貧血（5 例、21.7%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少（6 例、26.1%）及び好中球数減少（3 例、13.0%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液学的検査値異常は、血小板数減少及び好中球数減少（各 6 例、26.1%）、白血球数減少（5 例、21.7%）、リンパ球数減少（4 例、17.4%）、及び貧血（2 例、8.7%）であった。

2 例以上で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（3 例、13.0%）及びリパーゼ増加（2 例、8.7%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 4 に推移した血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（1 例、4.3%）であった。ベースライン時の Grade 0 又は 1 から投与後 Grade 3 に推移した血液生化学検査値異常は、低ナトリウム血症（2 例、8.7%）、ALP 増加、リパーゼ増加、高血糖及び GGT 増加（各 1 例、4.3%）であった。

2.5.5.6.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、心電図及び ECOG PS の結果に、臨床的に重要な傾向又は安全性シグナルは認められなかった。心電図の結果を用いて検討した心臓に関する安全性評価については、2.5.5.7.8 項に示した。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 高齢者

203 試験及び 210 試験で、年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）に有害事象の発現状況を検討した。年齢区分間で有害事象の発現割合に違いはみられたが、臨床的に意味のあるものではなかった。

年齢に依存して発現割合が増加した血液学的有害事象はなかった。

2.5.5.7.2 人種

203 試験で人種別（日本人、韓国人）に有害事象の発現状況を検討した。血液学的有害事象の発現割合が韓国人に比べて日本人で高く、その事象は血小板減少症*［日本人：89.7%（39 例中 35 例）、韓国人：68.8%（16 例中 11 例）］、好中球減少症*［日本人：71.8%（28 例）、韓国人：18.8%（3 例）］、白血球減少症*［日本人：61.5%（24 例）、韓国人：0%（0 例）］、及びリンパ球減少症*［日本人：41.0%（16 例）、韓国人：0%（0 例）］であった。これらに相応する臨床検査値の異常（血液学的検査値異常、Grade を問わない）をみると、本薬投与後に貧血及び血小板数減少が認められた被験者の割合は日本人と韓国人で同程度であり、その他の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は日本人より韓国人で低かった。なお、ベースライン時の臨床検査値異常の Grade は日本人と韓国人で違いはみられなかった。日本及び韓国ともに、このような臨床検査値の異常変動すべてが有害事象として報告されてはおらず、韓国では、血液学的検査値異常の白血球数減少及びリンパ球数減少はいずれも有害事象として報告されていなかった。また、そのほかの血液学的検査値異常の貧血、好中球数減少、血小板数減少（Grade を問わない）は、日本人と比較して韓国人で有害事象として報告していた割合が低かった。しかし、Grade 3 以上の血液学的検査値異常（貧血、好中球数減少、血小板数減少）は、日本人と韓国人の両方で 70%以上が有害事象として報告されていた。これらのことから、日本と韓国の治験担当医師で、軽度から中等度の血液学的臨床検査値異常の臨床的意義の判断に違いがあった可能性が考えられた（2.7.4.7 項 付録表 2.7.4.7-23、付録表 2.7.4.7-54、付録表 2.7.4.7-55）。

2.5.5.7.3 腎機能障害及び肝機能障害を有する患者

中等度又は重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。

2.5.5.7.4 本薬曝露への食事の影響

本薬の臨床試験では、被験者は本薬を食後約 30 分後に服用することとしていた。最近完了した、健康被験者に対する本薬投与時の食事の影響を検討した試験（304 試験、初回申請資料 5.3.1.1-1）では、絶食下投与時と比較して食後投与時に C_{max} 平均値が約 24%低下したが、総曝露量は摂食下投与時及び食後投与時で同様であった。本試験では、本薬の用量は臨床推奨用量の 40 mg ではなく 20 mg であった。これまでの PK 解析で 20 mg は PK の線形域内であったことから、食後投与時及び絶食下投与時の曝露量（PK）を、予期しない高用量曝露のリスクなしに健康被験者で安全に比較することが可能であった。また、本試験では、低用量であったことに加え投与間隔が 10 日間であったことから、投与量は 20 日間で 40 mg に過ぎなかった。本試験で C_{max} に関連付けられる安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.7.5 強い CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用

非臨床試験の結果から、本薬はチトクロム P450（CYP）3A4 の基質であると考えられる。したがって、理論的には CYP3A4 阻害剤との併用で曝露量は増加する可能性があることから、イトラコナゾールとの薬物―薬物相互作用を検討した試験を実施した。強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの薬物動態相互作用を検討した 304 試験の結果、CYP3A4 阻害剤との相互作用は軽度であることが示唆された。イトラコナゾールとの併用では C_{max} で約 41%、$AUC_{0-\infty}$で約 46%の血中曝露量の上昇がみられたため、強い CYP3A4 阻害剤との併用については注意が必要であると考えられる。なお、CYP3A4 阻害剤との併用に伴う明らかな有害事象の発現増加は認められなかった。

304 試験の結果、イトラコナゾールの併用によるクリアランスの低下は軽度であった。また、CYP3A 誘導剤併用時のクリアランスの増加は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

なお、臨床試験では、CYP3A4 活性に影響を及ぼす可能性のある薬剤は、併用注意薬剤又は併用禁止薬剤として治験実施計画書で定義した。これらの薬剤を本薬と併用したときの安全性の検討は目的として設定していなかったが、試験中に併用注意薬剤を投与した被験者の安全性について評価した。臨床試験ではスルファメトキサゾール・トリメトプリムを含む抗生物質／抗真菌剤を予防的に投与可能としていたが、これらの薬剤の投与による有害事象の悪化は認められなかった。

2.5.5.7.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性に本薬を投与した試験は実施されていない。また、本薬がヒト乳汁に移行するかは明らかでない。

妊娠中に本薬を投与してはならない。妊娠する可能性のある女性には本薬投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する。また、本薬投与期間中は授乳を中止する。

2.5.5.7.7 過量投与

本薬の過量投与に関する試験は実施しておらず、過量投与時の治療に関する情報はない。

本薬のカウント方法（例えば、週 2 回の投与スケジュールで、患者が 3 回続けて 3 日間隔で本薬を服用すると、週 3 回投与とカウントされ、過量投与として報告される）に従って、203 試験の 9 例及び 210 試験の 2 例で予定用量の 80 mg／週を超えて本薬を服用した過量投与が認められた。1 サイクルあたりでは、予定用量の 320 mg／サイクルを超えて本薬を服用した過量投与は 203 試験では 5 例に認められ、210 試験では認められなかった。当該被験者は一時的に予定用量を超えて本薬を服用し、このうち 203 試験の 1 例で、過量投与に関連する有害事象（Grade 3 の血小板数減少）が認められた。本事象は治験薬の休薬及び減量により回復し、当該被験者は治験薬の投与を再開した。

2.5.5.7.8 心臓に関する安全性評価

非臨床試験では、イヌでの 4 週間試験で心拍数で補正した QT 間隔（QTc）の延長が認められたものの、投与量に関連して血清カリウム及び血清カルシウムが減少したことによる二次的変化と考えられた。また、イヌでの 13 週間試験では QTc の変化は認められなかった。

臨床試験では、本薬投与後に軽度から中等度の心臓関連事象が認められたものの発現割合は低

く、その多くは治験薬の休薬又は中止には至らなかった（初回申請資料 2.5.5.7.7 項）。

以上に基づき、本薬の添付文書（ハイヤスタ錠 10 mg）の「8 項　重要な基本的注意」に以下の記載を含める（1.8.1 項）。

QTc 延長、不整脈等

本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。

2.5.5.7.9　日本人以外の患者を対象とした試験から得られた安全性データの要約

2.5.5.7.9.1　中国人第 2 相試験（902 試験）（参考試験）

本試験は、中国人の再発又は難治性 PTCL 患者を対象に本薬を単剤投与した第 2 相試験である（表 2.5.5.1-1）。

探索的試験では、安全性解析対象集団 19 例中 14 例（73.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象（発現割合 20%以上）は血小板数減少、白血球数減少、及び発熱であった。Grade 4 の有害事象は血小板数減少で、2 例以上に認められた Grade 3 の有害事象は血小板数減少及び白血球数減少であった。探索的試験では有害事象による死亡例はなかった。重篤な有害事象として、Grade 4 の血小板数減少が 1 例に認められ、本薬と関連性があると判定された。

ピボタル試験では、安全性解析対象集団の 83 例中 68 例（81.9%）に 1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は血小板減少症、白血球減少症、及び好中球減少症であった。2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症であった。2 例以上に認められた Grade 3 の有害事象は、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、ヘモグロビン減少（decreased haemoglobin）、及び食欲減退（loss of appetite）であった。ピボタル試験では 3 例がそれぞれ有害事象の心突然死、腸管穿孔、及び乳酸アシドーシスにより死亡した。心突然死は、治験担当医師により、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」と判断されたが、専門家で構成される独立委員会は、被験者の病状のため、死亡と治験薬との因果関係は判定できないとした。腸管穿孔及び乳酸アシドーシスは治験薬との関連性はないと判断された。その他重篤な有害事象として、Grade 4 の血小板減少症、Grade 3 のリンパ節症、Grade 2 の壊疽、Grade 2 の白血球増加症、及び Grade 1 の肺感染（pulmonary infection）が各 1 例で認められた。

2.5.5.8　市販後データ

本邦では、2021 年 6 月 23 日に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とする医薬品製造販売承認を取得したが、本承認申請時点で本邦での市販後データは得られていない。

海外では、Chidamide 錠が、30 mg を週 2 回投与する用法・用量で、2014 年に PTCL、2019 年にアロマターゼ阻害剤との併用で乳がんを適応として中国で承認されている。中国の Chipscreen 社により PTCL 患者を対象に chidamide 錠の市販後積極的サーベイランスが実施されており、定期的安全性最新報告（PSUR）2018 年版に記載されたそのサーベイランスの結果及び治験安全性最新報告（DSUR）2020 年版の概要を以下に示す。

2.5.5.8.1 海外市販後データ

2.5.5.8.1.1 市販後積極的サーベイランス（20[redacted] 年～20[redacted] 年実施）

中国での PTCL を適応とした承認後、chidamide 錠の市販後積極的サーベイランスプログラム、すなわち「Chidamide Tablet Focused Monitoring（市販後積極的サーベイランス）」が、PTCL 患者を対象に 20[redacted] 年[redacted] 月から開始され、20[redacted] 年[redacted] 月まで実施された。本プログラムに登録された患者は 20[redacted] 年[redacted] 月まで追跡された。その結果は、PSUR 2018 年版（5.3.6.1-1/2018 PSUR/7.1.2 項）で報告された。

安全性データの解析対象となった 3382 例の患者の平均年齢は 51 歳で、62.8%の患者は男性であった。病期分類は、多くの患者が III 期（33.4%）又は IV 期（50.5%）であった。3382 例の患者のうち、52.8%が Chidamide 錠の単剤投与による治療を受け、47.2%が他の抗がん剤との併用投与を受けた。曝露期間の中央値は 64 日、平均値は 150 日であった。

最も発現割合の高かった副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用はいずれも血液毒性であった。好中球数減少（副作用：47.22%、Grade 3 又は 4 の副作用：17.92%）が最も多く、次いで血小板数減少（副作用：45.71%、Grade 3 又は 4 の副作用：16.53%）、ヘモグロビン減少（副作用：35.10%、Grade 3 又は 4 の副作用：9.49%）であった。Chidamide 錠を単剤投与した患者及び他の抗がん剤と併用投与した患者で認められた副作用の発現割合及び事象は類似していた。市販後積極的サーベイランスプログラムで報告された副作用の種類は中国での承認取得前に臨床試験で認められた事象と同様であった。

本プログラムで認められた主な注目すべき有害事象に該当する副作用は、「血小板減少症」として血小板数減少（45.71%）、「好中球減少症」として好中球数減少（47.22%）及び白血球数減少（3.87%）、「貧血」としてヘモグロビン減少（35.10%）、「感染症」として肺感染（0.35%）及びヘルペスウイルス感染（0.06%）、「間質性肺疾患」として肺臓炎（0.27%）及び間質性肺疾患（0.15%）、「肝障害」として ALT 増加（6.59%）及び AST 増加（5.59%）、「心臓障害」として頻脈（3.16%）及び心不全（0.41%）、「トルサード ド ポアント／QT 延長」として心電図 QT 延長（1.51%）が認められた。中国の市販後積極的サーベイランスプログラムと日本人患者が含まれる試験の安全性プロファイルに医学的に重要な違いは認められなかった。

本プログラムでは 123 例の死亡が報告された。その内訳は、病勢進行による死亡が 78 例、感染による死亡が 12 例、臓器不全、合併症、呼吸不全、同種異系移植、大量胃出血、及び血球貪食症による死亡が各 1 例であり、その他の 27 例の患者の死因は不明であった。

2.5.5.8.1.2 治験安全性最新報告（2020 年）

Chidamide 錠の安全性プロファイルの累積情報が記載された DSUR 2020 年版（報告対象期間：2019 年 12 月 23 日～2020 年 12 月 22 日）（5.3.6.1-2/2020 DSUR）を添付した。Chidamide は 2014 年 12 月 22 日に承認され、以降の累積曝露数は、製造販売後の曝露数推定方法及び PSUR の推定値に基づくと、2020 年 12 月までに約 26000 例である。

HUYABIO 社及び Chipscreen 社が実施した臨床試験において、HBI-8000/chidamide の累積曝露数は推計で約 832 例であった。当該報告対象期間中、中国にて約 449 例が Chipscreen による臨床試験に登録され、chidamide（二重盲検試験の場合は chidamide/プラセボ）の投与を 1 回以上受けた。

種々の臨床試験及び chidamide 錠の市販後積極的サーベイランスから得られた安全性情報に基

づくと、よくみられる副作用は主に血液学的事象、消化器系事象、無力症、発熱、及び食欲減退であり、このうち血液学的事象が Grade 3 又は 4 の副作用としてよくみられた事象であった。いずれの副作用も支持療法により管理可能であり、多くの場合、投与中止に至るものではなかった。

当該報告対象期間中、chidamide の安全性プロファイルは変わらず、chidamide 錠の現行の添付文書の内容と一致しており、安全性上の新たなシグナルは認められなかった。

2.5.5.9 安全性の結論

日本人患者を含む、203 試験及び 201 試験で観察された本薬の安全性プロファイルは両試験で類似しており、210 試験でも同様であった。最も発現割合が高かった有害事象は、血小板減少症*、好中球減少症*、白血球減少症*、貧血*などの血液学的有害事象であり、その多くは可逆的で、本薬の休薬又は減量、及び支持療法により管理可能であった。

最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象も血小板減少症*及び好中球減少症*などの血液学的有害事象であった。

非血液学的毒性については、感染症、間質性肺疾患、及び不整脈に関連する事象が認められた。その多くは軽度から中等度であり、本薬の用量調整や支持療法等（感染症には抗生物質による治療又は予防的投与、間質性肺疾患にはステロイドを用いた治療、不整脈は心機能検査による患者の状態の十分な確認）により管理可能であると考えられた。その他の非血液学的毒性については、本薬の休薬や治療処置を必要としなかった被験者が大部分であり、適切な情報提供を行うことで管理可能であると考えられる。

重篤な有害事象は、203 試験及び 210 試験で約 25%～30%、201 試験では約 14%の被験者に認められた。203 試験では 1 例が肺炎により死亡し、本事象は日本人患者を含む 3 試験で唯一の死亡に至った有害事象であったが、その他の重篤な有害事象の多くは治験薬の休薬又は減量もしくは中止、及び支持療法によって回復した。

日本人以外の患者を対象とした試験でも、本薬は安全かつ忍容可能であり、有害事象は本薬の休薬又は減量により管理可能であったことは、日本人を対象とした試験での安全性の結果を裏付けるものであった。また、中国で実施された市販後積極的サーベイランスプログラムと日本人患者を含む試験の安全性プロファイルに医学的に重要な違いは認められず、概して日本人と日本人以外の患者における本薬の安全性プロファイルに大きな差はなかった。

加えて、様々な部分集団と全体集団の有害事象プロファイルにも意味のある差は認められず、一般的な患者集団より高いリスクを有するような特定の患者集団は認められなかった。

以上のことから、日本人及び日本人以外の患者を対象に実施した試験及び中国の市販後調査で得られた結果により、本薬は再発又は難治性 PTCL を有する日本人患者における治療として安全かつ忍容可能であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PTCL は、NHL の 1 つで、成熟した T 細胞に由来し、通常進行が早く、比較的治療抵抗性を示す多様ながん種から成る［Vose 2008］。PTCL の疫学及び臨床的側面の詳細は、2.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.6.1.2 現行の治療

本邦における現在の PTCL の初期治療、及び再発又は難治性の PTCL の追加治療は、JSH ガイドラインにまとめられている。

PTCL 病型（サブタイプ）のうち ALK 陽性 ALCL の初期治療では CHOP 療法が推奨されている。PTCL-NOS、AITL、及び ALK 陰性 ALCL の初期治療に対しては、CHOP 療法等の多剤併用化学療法が推奨される。ただし、その治療効果は不十分であり、標準治療レジメンは確立していない。そのため、臨床試験への参加が推奨される［JSH ガイドライン 2018 補訂版］。

JSH ガイドライン 2018 年版補訂版では、再発又は難治性の PTCL に対し追加治療として推奨される標準治療はないが、再発又は難治性の PTCL の救援療法としては多剤併用救援化学療法のほか、再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対してはブレンツキシマブ ベドチンも選択肢として挙げられる［JSH ガイドライン 2018 補訂版］。ブレンツキシマブ ベドチンは、再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対し高い奏効率を示したが［武田薬品工業 2019］、CD30 陽性 ALCL は PTCL のサブタイプであり、該当する患者は限られている。また、2020 年 2 月に再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対してアレクチニブが承認された。ALK 陽性 ALCL は ALCL のサブタイプであり、治療対象となる患者は限られている。また、2021 年 1 月現在、再発又は難治性の PTCL に対する治療薬として、上記 2 剤のほか 4 剤（モガムリズマブ、フォロデシン、プララトレキサート、及びロミデプシン）が本邦で承認されている。しかしながら、新規治療法にもかかわらず、PTCL 患者の予後は依然として不良であり［Owen 2019］、標準治療レジメンは確立していない。このように、再発又は難治性の PTCL に対する効果的で忍容性の高い新規治療法への、高いアンメットメディカルニーズが存在する。本邦で現在使用されている PTCL 治療法とその限界については、2.5.1.3 項参照のこと。

2.5.6.2 ベネフィット

本項では、再発又は難治性の PTLC に対する本薬の主要なベネフィットを、評価資料である 203 試験及び参考資料である 902 試験から得られた、有効性主要評価及び他の臨床的に重要な評価データに基づいて記載した。これらの主要なベネフィットは本薬の予定される適応症に対する評価を担保するものである。

2.5.6.2.1 203 試験（評価資料）

本試験は、日本人及び韓国人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価した第 2b 相、非盲検、単一群試験である。本試験の対象は、病理組織学的又は細胞学的に PTCL と診断され、かつ抗がん剤による全身療法を施行後に再発又は難治性となり、ほかに適切な標準的治療法がない PTCL を有する患者とした。

本試験では、投与サイクルは 28 日とし、本薬 40 mg を週 2 回、通常の食事から約 30 分後に経口投与することとした。本薬の投与は、病勢進行が確認されるか、最適な支持療法を実施しても許容できない毒性が認められるまで継続することとした。

試験デザイン、被験者の内訳、並びに人口統計学的及び他の基準値の特性についての要約は、それぞれ 2.5.4.1.1 項、2.5.4.1.2 項、及び 2.5.4.1.3 項に示す。

客観的奏効率（ORR）

主要評価項目は、IRR 及び IOERC の評価による ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）とした。

PPS 46 例における IOERC 評価に基づく ORR は 45.7%であった。46 例中 21 例に客観的奏効がみられ、95%CI は 30.9%～61.0%であった。ORR は本試験の目標である 30%を超えており、また、95%CI の下限値は事前に規定した閾値である 10%を上回っていた。

ORR の部分集団解析

本薬の有効性をさらに特徴づけるために、ORR を部分集団で解析した。

- 国別（日本及び韓国）の ORR は、日本人で 52.9%［34 例中 18 例（95%CI：35.1%～70.2%）］、韓国人で 25.0%［12 例中 3 例（95%CI：5.5%～57.2%）］であった。
- PTCL サブタイプ別の ORR は、すべての PTCL サブタイプで 203 試験の主要評価項目の目標値である 30%を超え、PTCL-NOS で 35.3%［34 例中 12 例（95%CI：19.7%～53.5%）］、AITL で 87.5%［8 例中 7 例（95%CI：47.3%～99.7%）］、ALK 陰性 ALCL で 33.3%［3 例中 1 例（95%CI：0.8%～90.6%）］、EATL で 100.0%［1 例中 1 例（95%CI：2.5%～100.0%）］であった。
- PTCL サブセット別（再発及び難治性）の ORR は、再発 PTCL を有する被験者で 53.6%［28 例中 15 例（95%CI：33.9%～72.5%）］、難治性の PTCL を有する被験者で 33.3%［18 例中 6 例（95%CI：13.3%～59.0%）］であった。
- がんに対する前治療のレジメン数別の ORR は、3 レジメン未満の被験者で 58.6%［29 例中 17 例（95%CI：38.9%～76.5%）］、3 レジメン以上の被験者で 23.5%［17 例中 4 例（95%CI：6.8%～49.9%）］であった。
- その他の部分集団では、年齢別の ORR は、65 歳未満で 53.8%［13 例中 7 例（95%CI：25.1%～80.8%）］、65 歳以上 75 歳未満で 52.6%［19 例中 10 例（95%CI：28.9%～75.6%）］、75 歳以上で 28.6%［14 例中 4 例（95%CI：8.4%～58.1%）］であった。直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間別の ORR は、直近のがん治療終了後 3 ヵ月以上の被験者で 53.8%［26 例中 14 例（95%CI：33.4%～73.4%）］、3 ヵ月未満で 35.0%［20 例中 7 例（95%CI：15.4%～59.2%）］であった。
- 被験者数は限られるものの、検討したほとんどの部分集団において腫瘍縮小効果が認められた。
- 安全性解析対象集団のうち、再発 PTCL を有する 1 例及び難治性の PTCL を有する 3 例の計 4 例に、HDAC 阻害剤であるロミデプシン投与歴があった。ロミデプシン投与歴があった 4 例のうち、難治性の PTCL の 1 例は PPS から除外された。残り 3 例の本試験での最良総合効果は PR、SD、及び PD が各 1 例、すなわち、2 例が SD 以上であった。本薬の有

効性はロミデプシン投与歴がある被験者に投与された場合でも確認された。

その他の有効性評価項目

- Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 24.1 週（95%CI：12.7～58.1 週）［5.6 ヵ月（95%CI：2.9～13.4 ヵ月）］であった。24 例（52.2%）で PD が確認され、22 例（47.8%）は打ち切りとなった。PD 以外で死亡に至った被験者はなかった。国別（日本及び韓国）に PFS を解析した結果、日本人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 32.9 週（95%CI：14.7 週～－）［7.6 ヵ月（95%CI：3.4 ヵ月～－）］であった。16 例（47.1%）で PD が確認され、18 例（52.9%）は打ち切りとなった。韓国人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 12.7 週（95%CI：4.4～31.3 週）［2.9 ヵ月（95%CI：1.0～7.2 ヵ月）］であった。8 例（66.7%）で PD が確認され、4 例（33.3%）は打ち切りとなった。PTCL サブセット別（再発及び難治性）に PFS を解析した結果、再発 PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 24.1 週（95%CI：14.7 週～－）［5.6 ヵ月（95%CI：3.4 ヵ月～－）］であった。13 例（46.4%）で PD が確認され、15 例（53.6%）は打ち切りとなった。難治性の PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 9.6 週（95%CI：5.0～58.1 週）［2.2 ヵ月（95%CI：1.1～13.4 ヵ月）］であった。11 例（61.1%）で PD が確認され、7 例（38.9%）は打ち切りとなった。
- IOERC 評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は、50.1 週（95%CI：23.3 週～－）［11.5 ヵ月（95%CI：5.4 ヵ月～－）］であった。客観的奏効がみられた 21 例のうち、5 例（23.8%）で PD が確認され、16 例（76.2%）は打ち切りとなった。
- OS の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は、99.1 週（95%CI：54.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI：12.6～22.8 ヵ月）］であった。99.1 週（22.8 ヵ月）に at risk であった被験者は 1 例であり、この 1 例が 99.1 週（22.8 ヵ月）に死亡した。国別（日本及び韓国）に OS を解析した結果、日本人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 99.1 週（95%CI：50.7～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI：11.7～22.8 ヵ月）］であり、韓国人被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 71.7 週（95%CI：8.4 週～－）［16.5 ヵ月（95%CI：1.9 ヵ月～－）］であった。PTCL サブセット別に OS を解析した結果、再発 PTCL を有する被験者の OS の中央値は 99.1 週（95%CI：63.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI：14.7～22.8 ヵ月）］であり、難治性の PTCL を有する被験者の Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 54.9 週（95%CI：14.3 週～－）［12.6 ヵ月（95%CI：3.3 ヵ月～－）］であった。
- 完全奏効率（最良総合効果が CR であった被験者の割合）は 10.9%（46 例中 5 例、95%CI：3.6%～23.6%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した完全奏効期間は中央値に到達しなかった（95%CI：16.3 週～－）。CR を達成した 5 例のうち、1 例で PD が確認され、4 例は打ち切りとなった。
- DCR（最良総合効果が CR、PR、又は SD である被験者の割合）は 71.7%（46 例中 33 例、95%CI：56.5%～84.0%）であった。
- TTR の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は、8.1 週（95%CI：8.0～8.4 週）であった。

2.5.6.2.2 902 試験（参考資料）

本試験は、中国の Chipscreen 社が、再発又は難治性の PTCL の中国人患者を対象に本薬の安全性、有効性、及び PK を評価した中国での第 2 相、多施設共同、非盲検試験である。本試験の対

象は、病理組織学的に PTCL と診断され、全身療法（化学療法、幹細胞移植等を含む）を施行後に再発した PTCL 又は難治性の PTCL を有する患者とした。本試験は、探索的試験及びピボタル試験の 2 つのパートから構成された。探索的試験は、ピボタル試験の推奨用法・用量を決定するためにデザインされ、ピボタル試験は有効性と安全性を評価するためにデザインされた。ピボタル試験での本薬の投与スケジュールが本薬の承認申請の投与スケジュールと同様であったため、本項には、ピボタル試験の結果のみを含めた。

試験デザイン、被験者の内訳、並びに人口統計学的及び他の基準値の特性についての要約は、それぞれ 2.5.4.2.1 項、2.5.4.2.2 項、及び 2.5.4.2.3 項に示す。

客観的奏効率（ORR）

本試験の主要評価項目は ORR（CR、CRu、又は PR を達成した被験者の割合）であった。最初に効果が認められてから 4 週後に、治験担当医師による有効性の判定を行った。FAS の 79 例のうち、8 例（10.1%）が CR、3 例（3.8%）が CRu、12 例（15.2%）が PR を達成し、治験担当医師による有効性の判定に基づく ORR は 29.1%（95%CI：19.4%～40.4%）であった。

その他の有効性評価項目

PFS の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は、64.0 日（95%CI：46～117 日）であった。57 例で PD が確認され、22 例が打ち切りとなった。

FAS の 79 例のうち、最初に効果が認められてから 4 週後に治験担当医師の評価により客観的奏効と判定された被験者は、23 例（29.1%）であった。このうち、12 例で PD 又は死亡が確認され、残りの 11 例は打ち切りとなった。DOR の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は 182.0 日（95%CI: 152～421 日）であった。

最後に組み入れた被験者のデータカットオフ日（2012 年 9 月 ■ 日）に、FAS の 79 例のうち、50 例の生存が確認され、残りの 29 例ではデータカットオフ日よりも前の死亡が確認された。OS の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は 615.0 日（95%CI：343 日～－）であった。

本試験のピボタル試験の有効性評価項目として完全奏効率を設定していなかったが、FAS で CR を達成した被験者の割合は 10.1%［79 例中 8 例（95%CI：4.5%～19.0%）］、CRu を達成した被験者の割合は 3.8%［79 例中 3 例（95%CI: 0.8%～10.7%）］であった。

TTR の Kaplan-Meier 法で推定した中央値は 43.0 日（95%CI：42～46 日）であった。

2.5.6.3 リスク

本項では、本薬の主要なリスクを、評価資料である 203 試験及び 201 試験、並びに日本人の再発又は難治性の ATL の患者を対象に実施した 210 試験（再発又は難治性の ATL を対象とした申請資料より再掲、以下同様）で認められた臨床的に重要と考えられる有害事象、すなわち、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、不整脈及び再生不良性貧血に基づいて記載した。本薬の全般的なリスクは、2.5.5 項を参照のこと。

2.5.6.3.1 骨髄抑制

203 試験及び 201 試験で、最もよく認められた有害事象は、2 試験ともに血液学的有害事象（血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、及び貧血）で、これは 210 試験で

も同様であった（2.5.5.5.1 項）。いずれの血球減少も、ほとんどは投与開始後 4 週間以内に認められたが、休薬や減量といった処置や、輸血及び G-CSF 投与などの適切な支持療法により、臨床的に管理可能であった。

なお、2.5.5.2 項に記載したとおり、203 試験及び 210 試験では、同じ血液学的有害事象を表す異なる PT を 1 つの PT にグループ化した。PT のグループ化の詳細は、2.7.4.1.1.2.1.2 項を参照のこと。

血小板減少症

203 試験では、安全性解析対象集団 55 例中 46 例（83.6%）に血小板減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 19 例（34.5%）及び 9 例（16.4%）に認められた。9 例（16.4%）が輸血治療、21 例（38.2%）が治験薬の休薬又は減量により、血小板減少症を管理した。4 例（7.3%）が血小板減少症により治験薬の投与を中止した。血小板減少症による出血の合併症で死亡した被験者はなかった。血小板減少症発現例のうち 9 例に、鼻出血、紫斑、結膜出血、出血性関節症、血尿、尿中血陽性、肛門出血、口腔粘膜血腫、点状出血、及び痔出血が認められた。そのうち治験薬と関連性のある事象は 5 例に認められ、その内訳は紫斑（2 例）、並びに鼻出血、結膜出血及び点状出血（各 1 例）であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は Grade 1 又は 2 であった。

201 試験では、安全性解析対象集団 14 例中 12 例（85.7%）に血小板数減少と報告された事象を含む血小板減少症が認められた。Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 5 例（35.7%）が治験薬を休薬した。血小板数減少を含む血小板減少症により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

210 試験では、安全性解析対象集団 23 例中 18 例（78.3%）に血小板減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象が各 6 例（26.1%）に認められた。5 例（21.7%）が輸血治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により、血小板減少症を管理した。4 例（17.4%）が血小板減少症により治験薬の投与を中止した。血小板減少症による出血の合併症で死亡した被験者はなかった。血小板数減少を発現した 1 例に Grade 1 の鼻出血が認められたが、本事象は、血小板数減少が認められる前に発現したものであった。治験薬との関連性はありと判定された。

好中球減少症

203 試験では、31 例（56.4%）に好中球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 15 例（27.3%）及び 5 例（9.1%）に認められた。17 例（30.9%）が G-CSF による治療、19 例（34.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症を管理した。また、5 例（9.1%）が好中球減少症のために治験薬の投与を中止した。好中球減少症により死亡した被験者はなかった。3 例（5.5%）に発熱性好中球減少症が認められた。重症度はいずれも Grade 3 で、治験薬との関連性はありと判定され、うち 2 例は重篤であった。いずれの事象も治験薬の休薬又は減量、及び支持療法によって回復した。

201 試験では、5 例（35.7%）に好中球数減少と報告された事象を含む好中球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 3 例（21.4%）及び 2 例（14.3%）に認められた。2 例（14.3%）が G-CSF による治療、3 例（21.4%）が治験薬の休薬により好中球減少症を管理した。また、1 例（7.1%）が好中球数減少を含む好中球減少症により治験薬の投与を中止した。

210 試験では、12 例（52.2%）に好中球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 7 例（30.4%）及び 3 例（13.0%）に認められた。9 例（39.1%）が G-CSF による治療、10 例（43.5%）が治験薬の休薬又は減量により好中球減少症を管理した。また、3 例（13.0%）が好中球減少症により治験薬の投与を中止した。好中球減少症により死亡した被験者はなかった。1 例（4.3%）の被験者に発熱性好中球減少症が認められた。本事象は非重篤で、重症度は Grade 3 であり、治験薬と関連性はありと判定された。本事象は、好中球減少症及び血小板数減少のため治験薬の投与を中止した後に発現しており、治験終了時点の転帰は未回復であった。

白血球減少症

203 試験では、24 例（43.6%）に白血球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象はそれぞれ 10 例（18.2%）及び 1 例（1.8%）に認められた。白血球減少症発現例のうち、2 例が併発していた好中球減少症に対する G-CSF の治療を受け、いずれも回復した。2 例（3.6%）が白血球減少症により治験薬を休薬又は減量した。また、1 例（1.8%）が白血球減少症により治験薬の投与を中止した。

201 試験では、5 例（35.7%）に白血球数減少と報告された事象を含む白血球減少症が認められた。Grade 3 の事象が 2 例（14.3%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点で 1 例が未回復であった。白血球数減少を含む白血球減少症のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

210 試験では、10 例（43.5%）に白血球減少症が認められた。Grade 3 の事象が 7 例（30.4%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。1 件の Grade 1 及び 3 件の Grade 3 の事象を除き、軽快又は回復した。白血球減少症のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

3 試験で、白血球減少症により死亡した被験者はなかった。

リンパ球減少症

203 試験では、16 例（29.1%）にリンパ球減少症が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 10 例（18.2%）及び 2 例（3.6%）に認められた。治療を必要とした事象はなく、16 例中 12 例が回復し、Grade 4 の事象発現例 1 例及び Grade 3 の事象発現例 3 例はデータカットオフ時点又は治験終了時点で未回復であった。2 例（3.6%）がリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した。なお、中止例 2 例は減量又は休薬例として集計されていないが、事前に規定した用量調整ガイドラインに従って休薬又は減量を実施した。

201 試験では、1 例（7.1%）にリンパ球数減少が認められた（リンパ球減少症の報告はなかった）。本事象の重症度は Grade 3 であった。本事象に対する治療は行われず、治験終了時点での転帰は未回復であった。当該被験者はリンパ球数減少のために治験薬を休薬、減量又は中止しなかった。

210 試験では、2 例（8.7%）にリンパ球減少症が認められた。Grade 3 の事象が 1 例（4.3%）に認められたが、治療を行うことなく回復した。リンパ球減少症のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

3 試験で、リンパ球減少症により死亡した被験者はなかった。

貧血

203 試験では、18 例（32.7%）に貧血が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の事象がそれぞれ 8 例（14.5%）及び 1 例（1.8%）に認められた。8 例（14.5%）が輸血治療により貧血を管理した。貧血のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

201 試験では、5 例（35.7%）にヘモグロビン減少と報告された事象を含む貧血が認められた。Grade 3 の事象が 1 例（7.1%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。輸血治療を受けた被験者はなかった。発現した事象をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬した。ヘモグロビン減少を含む貧血により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

210 試験では、9 例（39.1%）に貧血が認められた。Grade 3 の事象が 5 例（21.7%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。4 例（17.4%）が輸血治療により貧血を管理した。貧血のために治験薬を休薬、減量又は中止した被験者はなかった。

3 試験で、貧血により死亡した被験者はなかった。

2.5.6.3.2 感染症

203 試験では、19 例（34.5%）に「感染症」が認められた。その事象は、上気道感染、咽頭炎、気管支炎、結膜炎、インフルエンザ、上咽頭炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、感染性小腸結腸炎、胃腸炎、帯状疱疹、膿痂疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、鼻炎、及びブドウ球菌皮膚感染であった。Grade 3 の事象が 2 例（3.6%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。16 例が抗生物質、抗真菌剤、及び抗ウイルス剤による治療を受け、14 例が回復した。本事象をコントロールするために 2 例が治験薬を休薬した。また、2 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。中止例のうち 1 例が「感染症」の肺炎により死亡した（2.5.5.5.4.1 項参照）。

201 試験では、5 例（35.7%）に「感染症」に該当する事象が認められた。その事象は、鼻咽頭炎、結膜炎、膀胱炎、食道カンジダ症、咽頭炎、及び副鼻腔炎であった。Grade 3 及び Grade 4 の事象は認められなかった。「感染症」に該当する事象を発現した 5 例のうち、2 例が 3 件（鼻咽頭炎、膀胱炎、及び食道カンジダ症）の事象に対して抗生物質及び抗真菌剤による治療を受け、うち 2 件（鼻咽頭炎及び膀胱炎）が回復した。発現した事象をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬した。「感染症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

210 試験では、7 例（30.4%）に「感染症」が認められた。その事象は、細菌感染、サイトメガロウイルス感染、医療機器関連感染、麦粒腫、口腔カンジダ症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、皮膚感染、扁桃炎、上気道感染、及び尿路感染であった。Grade 3 の事象が 3 例（13.0%）に認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。7 例全例がスルファメトキサゾール・トリメトプリムやその他の抗生物質、抗真菌剤及び抗ウイルス剤など治験実施計画書で認められた抗生物質による治療又は予防投与を受け、うち 5 例が治療により回復した。「感染症」をコントロールするために 1 例が治験薬を休薬及び減量した。また、1 例が「感染症」のために治験薬の投与を中止した。「感染症」により死亡した被験者はなかった。

2.5.6.3.3 間質性肺疾患

203 試験では、5 例（9.1%）に「間質性肺疾患」が認められた。その事象は、肺臓炎及び間質性肺疾患であった。Grade 3 の事象が 3 例（5.5%）に認められ、治験薬投与が中止された。5 例の被

験者のうち、用量調整（治験薬の休薬又は減量）又は治療を行うことなく回復した被験者やステロイド等による治療を受け、軽快又は回復した被験者もいた。Grade 4 の事象は認められなかった。また、「間質性肺疾患」により死亡した被験者はなかった。

201 試験では、「間質性肺疾患」に該当する事象は認められなかった。

210 試験では、1 例（4.3%）に「間質性肺疾患」が認められた。この「間質性肺疾患」は重篤な Grade 4 の間質性肺疾患であり、本事象により治験薬の投与を中止した。当該被験者（被験者[redacted]）は、Grade 4 の好中球数減少の発現により治験薬を休薬していた。休薬 1 週間後に Grade 3 の間質性肺疾患が発現し、副腎皮質ステロイド等による治療開始後に Grade 4 に悪化した。被験者は集中治療室での追加治療（ステロイドパルス療法）を受け、発現 40 日後に回復した。本事象は治験薬との関連性はありと判定された。

2.5.6.3.4 不整脈

203 試験では、心電図異常の有害事象が 6 例［心電図 QT 延長（5 例、9.1%）、心房細動（2 例、3.6%）、及び不整脈（1 例、1.8%）］報告された。これらの事象はすべて無症候性であり、回復した。また、動悸は 3 例（5.5%）報告された。

201 試験では、「不整脈」に該当する事象は報告されなかった。

210 試験では、重篤な有害事象として Grade 1 の動悸が 1 例（4.3%）報告された。また、Grade 1 の第一度房室ブロックが 1 例（4.3%）報告された。

2.5.6.3.5 再生不良性貧血

203 試験で、1 例（被験者[redacted]）に「再生不良性貧血」が認められた。本事象は重篤で重症度は Grade 4 であり、治験薬投与中止後に認められた。当該被験者は本薬の投与を 3 回受けた後、Grade 4 の好中球減少症及び Grade 4 の血小板数減少により休薬し、投与再開することなく Grade 3 の血小板数減少のため治験薬の投与を中止した。当該被験者は Grade 4 の汎血球減少症と診断され、G-CSF の投与及び輸血治療を受けた。その後入院し、エルトロンボパグ オラミンの投与を受けた。他の抗がん剤治療開始後、臍帯血移植を受け、好中球の生着がみられたが、その後肝障害や腎障害、皮膚の移植片対宿主病を発現した。輸血依存となったが骨髄所見ではリンパ腫の浸潤はみられず、この汎血球減少症は追跡期間中に「再生不良性貧血」として報告された。当該被験者は Day 276 に死亡し、その時点で本事象の転帰は未回復であった。本事象は治験担当医師により治験薬との関連性はありと判定された。なお、当該被験者は、骨髄性の血球減少症の発現が報告されている複数の薬剤を併用投与していた。また、当該被験者は乳がん及び PTCL に対する前治療を受けており、その前治療により正常な骨髄機能を喪失した可能性がある。また確率は低いが、その前治療が二次性造血不全の発現に関与した可能性が考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本項では、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の主要なベネフィット及びリスクを、前項に述べた有効性及び安全性データに基づき評価した。加えて、予定する本薬の用法・用量の妥当性を示した。最後に、疾患の臨床的特性を考慮の上、ベネフィット・リスク評価を実施した。

2.5.6.4.1 再発又は難治性 PTCL に対する有益な治療選択肢

203 試験に組み入れられた被験者は、直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間（中央値）が 116.5 日であり、被験者の 60.9%（46 例中 28 例）が再発 PTCL 患者、39.1%（46 例中 18 例）が難治性の PTCL 患者であり、17.4%（46 例中 8 例）が 5 レジメン以上のがん治療歴、10.9%（46 例中 5 例）が 5 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するなど、急激な悪化がみられる進行 PTCL 患者であった。進行性の疾患特性にもかかわらず、本試験の主要評価項目である ORR は 45.7%［46 例中 21 例（95%CI：30.9%～61.0%）］であり、本試験の目標値である 30%を達成し、95%CI の下限値は本試験で事前に規定した閾値である 10%を上回っていた。

日本人被験者の ORR は 52.9%［34 例中 18 例（95%CI：35.1%～70.2%）］であり、本薬の有効性は日本人被験者のみでも示された。

本薬の有効性を、再発 PTCL を有する被験者及び難治性の PTCL を有する被験者別に検討した。再発 PTCL を有する被験者の ORR は 53.6%［28 例中 15 例（95%CI：33.9%～72.5%）］、難治性の PTCL を有する被験者の ORR は 33.3%［18 例中 6 例（95%CI：13.3%～59.0%）］であった。

すべての PTCL サブタイプで ORR は 203 試験の主要評価項目の目標値である 30%を超え、PTCL-NOS で 35.3%［34 例中 12 例（95%CI：19.7%～53.5%）］、AITL で 87.5%［8 例中 7 例（95%CI：47.3%～99.7%）］、ALK 陰性 ALCL で 33.3%［3 例中 1 例（95%CI：0.8%～90.6%）］、EATL で 100.0%［1 例中 1 例（95%CI：2.5%～100.0%）］であった。

203 試験では、被験者数は限られるものの、ほとんどの部分集団解析において有効性が認められた。ORR が 50%を超えた部分集団は、日本人被験者で 52.9%（34 例中 18 例）、65 歳未満の被験者で 53.8%（13 例中 7 例）、65 歳以上 75 歳未満の被験者で 52.6%（19 例中 10 例）、AITL を有する被験者で 87.5%（8 例中 7 例）、再発 PTCL を有する被験者で 53.6%（28 例中 15 例）、前治療が 3 レジメン未満の被験者で 58.6%（29 例中 17 例）、直近のがん治療終了から本薬の初回投与までの期間が 3 ヵ月以上の被験者で 53.8%（26 例中 14 例）であった。

PFS の中央値は 24.1 週（95%CI：12.7～58.1 週）［5.6 ヵ月（95%CI：2.9～13.4 ヵ月）］であった。日本人被験者の PFS の中央値は 32.9 週（95%CI：14.7 週～－）［7.6 ヵ月（95%CI：3.4 ヵ月～－）］であり、韓国人被験者では 12.7 週（95%CI：4.4～31.3 週）［2.9 ヵ月（95%CI：1.0～7.2 ヵ月）］であった。再発 PTCL を有する被験者の PFS の中央値は 24.1 週（95%CI：14.7 週～－）［5.6 ヵ月（95%CI：3.4 ヵ月～－）］であり、難治性の PTCL を有する被験者では 9.6 週（95%CI：5.0～58.1 週）［2.2 ヵ月（95%CI：1.1～13.4 ヵ月）］であった。

OS の中央値は 99.1 週（95%CI：54.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI：12.6～22.8 ヵ月）］であった。日本人被験者の OS の中央値は 99.1 週（95%CI：50.7～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI：11.7～22.8 ヵ月）］であり、韓国人被験者では 71.7 週（95%CI：8.4 週～－）［16.5 ヵ月（95%CI：1.9 ヵ月～－）］であった。再発 PTCL を有する被験者の OS の中央値は 99.1 週（95%CI：63.9～99.1 週）［22.8 ヵ月（95%CI：14.7～22.8 ヵ月）］であり、難治性の PTCL を有する被験者では 54.9 週（95%CI：14.3 週～－）［12.6 ヵ月（95%CI：3.3 ヵ月～－）］であった。

韓国人被験者の ORR、PFS、及び OS といった有効性パラメータは、日本人被験者よりも低い又は短い数値を示したが、韓国人及び日本人の被験者数は限られていることから意義のある比較は困難であった。

203 試験では、ORR は 45.7%（46 例中 21 例）、PFS の中央値は 24.1 週（5.6 ヵ月）、DOR の中央値は 50.1 週（11.5 ヵ月）であった。再発又は難治性の PTCL を有する日本人患者を対象に、

HDAC 阻害剤であるロミデプシンを静脈内投与した場合の治療成績は、ORR が 43%（40 例中 17 例）、PFS の中央値が 5.6 ヵ月、DOR の中央値が 11.1 ヵ月と報告されている［Maruyama 2017］。また、PTCL の治療薬として承認を受けている経口剤フォロデシンを、再発 PTCL を有する日本人患者を対象に投与した場合の治療成績は、ORR が 22%（41 例中 9 例）、PFS の中央値が 1.9 ヵ月、DOR の中央値が 10.4 ヵ月と報告されている［Maruyama 2019］。

SD を含めた病勢コントロールという観点で臨床的ベネフィットを検討すると、DCR は 71.7%（46 例中 33 例）であった。再発 PTCL 又は難治性の PTCL を有する被験者の DCR は、それぞれ 82.1%（28 例中 23 例）及び 55.6%（18 例中 10 例）であった。

これらの結果から、本薬の経口投与による治療は、標準治療が存在せず高いアンメットメディカルニーズが存在する患者層である再発又は難治性の PTCL 患者に対して、臨床的に意義のある治療選択肢の 1 つとなり得ることが示唆された。

2.5.6.4.2 再発又は難治性 PTCL 治療として、忍容性があり許容可能な安全性プロファイル

第 2b 相試験（203 試験）において、再発又は難治性の日本人及び韓国人 PTCL 患者における本薬 40 mg 週 2 回投与時の許容可能な忍容性が示され、安全性プロファイルは 201 試験及び 210 試験と同様であった。201 試験においては、本薬 30 mg 週 2 回投与時の忍容性及び安全性も評価された。

203 試験及び 201 試験にわたって最もよくみられた有害事象は、血小板数減少を含む血小板減少症、好中球数減少及び顆粒球減少症を含む好中球減少症、白血球数減少を含む白血球減少症、及びヘモグロビン減少を含む貧血などの血液学的有害事象であり、その多くは可逆的で、本薬の休薬又は減量などの用量調整、及び支持療法により管理可能であり、これは 210 試験で認められた安全性プロファイルと一致していた。また、これらの有害事象は、血液学的検査等で早期に特定及び予測が可能であることから、コントロール可能であると考えられる。

非血液学的有害事象として、感染症、間質性肺疾患、及び QTc 延長等、不整脈のリスクがあるが、それぞれ以下のとおり管理可能であると考えられる。

- 感染症：スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びその他の抗生物質での治療や予防投与、並びに本薬の休薬及び減量により、当該事象は臨床的に管理可能であると考えられる。
- 間質性肺疾患：画像診断及び臨床検査を実施することで適時特定可能である。また、ステロイド及び支持療法で治療可能である。
- QTc 延長等、不整脈：本薬投与開始前及び本薬投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行うなど、患者の状態を十分に確認することで臨床的に管理可能であると考えられる。

その他の非血液学的有害事象については、本薬の休薬や治療処置を必要としなかった被験者が大部分であり、適切な情報提供を行うことで臨床的に管理可能であると考えられる。

最もよくみられた本薬の投与中止に至った有害事象も血小板減少症及び好中球減少症などの血液学的有害事象であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、203 試験及び 210 試験で 25%～30%、201 試験で約 14%であった。203 試験では、1 例が本薬との関連性なしと判断された Grade 5 の肺炎により死亡し、唯一の

死亡に至った有害事象が報告されたが、その他の重篤な有害事象の多くは本薬の休薬、減量又は中止、及び／又は支持療法によって回復した。

また、これらの試験で観察された安全性プロファイルは、これまでに実施した他の海外臨床試験（101 試験、902 試験、702 試験、及び 302 試験、初回申請資料 2.7.4 項参照）及び中国で実施した chidamide の市販後調査で報告されたプロファイルと一致していた。本市販後調査で最もよくみられた副作用及び Grade 3 又は 4 の副作用は、chidamide 単独療法及び他の抗がん剤との併用療法において好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少などの血液学的毒性であった（2.7.4.6.1.1 項）。

なお、本薬又は chidamide の臨床試験における推定累積曝露数は約 832 例である。また、chidamide は 2014 年 12 月 22 日に承認され、以降の累積曝露数は、製造販売後の曝露数推定方法及び PSUR の推定値に基づくと、2020 年 12 月までに約 26000 例である（DSUR 2020、5.3.6.1-2）。

本薬のリスクを理解することは、再発又は難治性 PTCL 患者のベネフィットとなる。本薬のリスクを最小化するための指針を示すことは、患者にとってのベネフィット・リスク比を最大化するために不可欠である。そのための本薬のリスク管理を、本薬の添付文書案（ハイヤスタ錠 10 mg）に記載した（1.8.1 項）。以下に、添付文書案の該当箇所「8 項 重要な基本的注意」の概要を示す：

骨髄抑制

本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

間質性肺疾患

本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。

QTc 延長等、不整脈

本剤の投与開始前及び投与中に、必要に応じて心機能検査（心電図、心エコー検査等）及び電解質検査（カリウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、カルシウム等）を補正すること。

全体として、本薬 40 mg 週 2 回投与の日本人患者における忍容性が示されるとともに、再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療法として許容可能な安全性プロファイルが示された。

2.5.6.4.3 用法及び用量の設定の根拠

201 試験は、日本人 NHL 患者（PTCL を含む）を対象とした第 1 相用量設定試験であった。本試験では、30 mg、40 mg、及び 50 mg 週 2 回を用量として設定した。40 mg 週 2 回コホートの 2 例で無症候性かつ一過性の、臨床的に管理可能な用量制限毒性（DLT）を発現したが、データモニタリング委員会（DMC）／安全性モニタリング委員会（SMC）は安全性に基づき、MTD を 40 mg 週 2 回と結論付けた。50 mg 週 2 回への増量は行わなかった。再発又は難治性の PTCL 及び ATL 患者に対する以降の第 2b 相試験の開始用量として 40 mg 週 2 回を用いることが、DMC/SMC より推奨された。

PTCL 患者に対する第 2b 相試験（203 試験）では、再発又は難治性の PTCL を有する日本人及び韓国人被験者 55 例に本薬が開始用量 40 mg で週 2 回投与され、PPS の 46 例の ORR は 45.7%で

あった。本薬の PK パラメータは被験者間のばらつきが大きく、日本人被験者と韓国人被験者の民族的差異を解釈するには至らなかった。

本薬 40 mg 週 2 回を通常の食事後に経口投与したときの忍容性は良好であった。有害事象の多くは休薬や減量といった処置や適切な支持療法により、臨床的に管理可能であった。

上述の結果から、再発又は難治性の PTCL 患者における本薬の推奨される用法及び用量「通常、成人にはツシジノスタットとして 1 回 40 mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」は、臨床データパッケージに含まれる臨床試験のデータにより確認されたと考える。

2.5.6.4.4 経口投与による高い利便性

PTCL の既存治療法は、投与経路が静脈内投与である注射剤が多数上市されており、注射に関連した副作用や通院が必須であるなど、患者（特に、高齢の患者）に負担を要する。一方、再発又は難治性の PTCL 治療薬としては、2021 年 1 月現在フォロデシンが唯一、経口剤として本邦で承認されている。したがって、依然として、経口剤として使用できる PTCL 治療の選択肢は少ない。本薬は新規の経口 HDAC 阻害剤であり、静脈内投与に伴う患者負担を回避できる薬剤である。

2.5.6.4.5 ベネフィット・リスク評価の結論

PTCL は、根治治療の存在しない、生命に重大な影響を及ぼす疾患である。再発又は難治性の PTCL（もしくはそのサブタイプ）に対しては、本邦では 2021 年 1 月現在、モガムリズマブ、フォロデシン、プララトレキサート、ロミデプシン、ブレンツキシマブ ベドチン（CD30 陽性 PTCL）、及びアレクチニブ（ALK 陽性 ALCL）が承認されているが、患者の予後は依然として不良であり、標準治療は未だ確立していない。したがって、再発又は難治性の PTCL に対する新規治療のアンメットメディカルニーズは極めて高く、有用な治療選択肢の開発及び提供が望まれている。

現在までに実施した臨床試験の結果、本薬は再発又は難治性の PTCL 患者に対して、臨床的に意義のある有効性を示した。これらの対象患者にとって、奏効が得られるということは、病勢進行の遅延及び疾患に関連した臨床症状の緩和につながるため、臨床的に重要であり、意味のあるベネフィットと考えられる。また、がんに対する前治療のレジメン数、患者背景及び疾患特性にかかわらず奏効が確認されており、本薬は再発又は難治性の PTCL 患者に対して適応可能であることを示唆するものである。

リスク面では、本薬投与で発現した有害事象の多くは休薬や減量といった処置や適切な支持療法により、臨床的に管理可能であったことから、本薬 40 mg 週 2 回投与は日本人及び韓国人患者に対する忍容性を示すとともに、再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療法として許容可能な安全性プロファイルを示したと考えられる。

したがって、本薬のベネフィット・リスクの全般的な評価により、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者に対する本薬 40 mg 週 2 回投与のベネフィットはリスクを上回ると結論付けられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. Ann Oncol. 2014;25:2211–17.

d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012;30:3093–9.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17:1244-53.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-67.

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

Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. Blood 1999;93:2697–706.

Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood. 1999;93:3913–21.

Gleeson M, Peckitt C, Cunningham D, et al. Outcomes following frontline chemotherapy in peripheral T - cell lymphoma: 10-year experience at The Royal Marsden and The Christie Hospital. Leuk Lymphoma. 2018;59:1586–95.

Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:523–31.

Maruyama D, Tobinai K, Ogura, M, et al. Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. Int J Hematol. 2017;106:655-65.

Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, et al. Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol. 2019;98:131-42.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology T-Cell Lymphomas, Version 1.2020, January 6, 2020. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

Ning Z-Q, Li Z-B, Newman MJ, et al. Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69:901–9.

Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29:2598-607.

Owen A. O'Connor, Muhit Özcan, Eric D. Jacobsen, et al. Randomized Phase III study of Alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2019; 37: 613-23.

Pan DS, Yang QJ, Fu X, et al. Discovery of an orally active subtype-selective HDAC inhibitor, chidamide, as an epigenetic modulator for cancer treatment. Med Chem Commun. 2014;5:1789–96.

Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27:106–13.

Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. Eur J Haematol. 2007;79:32–8.

Savage KJ, Harris NL, Vase JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008;111:5496–504.

Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomas de I'Adulte trials. J Clin Oncol. 2012; 30:3939–46.

Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). Arch Dermatol. 2002;138:42-8.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375–90.

Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26:4124–30.

Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al.; International T-Cell Lymphoma Project. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood. 2011; 117: 3402–8.

セルジーン株式会社　イストダックス点滴静注用 10 mg 医薬品インタビューフォーム（2019 年 10 月改訂　第 3 版）、2020 年　引用先：
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/380809_4291440D1026_1_v03_1F.pdf

協和キリン株式会社　ポテリジオ点滴静注 20 mg 医薬品インタビューフォーム（2020 年 9 月改訂　第 3 版）、2020 年
引用先：
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/230124_4291422A1021_1_013_1F.pdf

武田薬品工業株式会社　アドセトリス点滴静注用 50mg 医薬品インタビューフォーム（2019 年 12 月改訂　第 6 版）、2019 年　引用先：
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400256_4291425D1021_1_007_1F.pdf

中外製薬株式会社　アレセンサカプセル 150 mg 医薬品インタビューフォーム（2020 年 2 月改訂　第 11 版）、2020 年　引用先：
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/450045_4291032M3021_1_011_1F.pdf

ムンディファーマ株式会社　ジフォルタ注射液 20 mg 医薬品インタビューフォーム（2019 年 6 月作成　第 3 版）、2019 年　引用先：
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/770098_4229404A1027_1_003_1F.pdf

ムンディファーマ株式会社　ムンデシンカプセル 100 mg 医薬品インタビューフォーム（2020 年 9 月作成　第 4 版）、2020 年　引用先：
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/770098_4291050M1027_1_003_2F.pdf

厚生労働省　平成 29 年（2017）患者調査の概況　2019 年　引用先：https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E7%B7%8F%E6%82%A3%E8%80%85%E6%95%B0%EF%BC%8C%E5%82%B7%E7%97%85%E5%9F%BA%E6%9C%AC%E5%88%86%E9%A1%9E%E5%88%A5&layout=dataset&kikan=00450&stat_infid=000031790842&metadata=1&data=1

日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン（JSH ガイドライン）2018 年版補訂版（2020 年 5 月発行　第 2 版補訂版）、2020 年　引用先：http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html