ツシジノスタット
ハイヤスタ錠 10mg

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

Huya Japan 合同会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AE	adverse event 有害事象
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
ALCL, ALK−	ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase 未分化リンパ腫キナーゼ
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	area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time 0 to infinity 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration 0 時間から最終濃度検出可能時間までの AUC
AUC_{0-tau}	AUC from time 0 to the end of the dosing interval, tau 0 時間から次回投与時までの 1 投与間隔あたりの AUC
BIW	twice weekly 週 2 回
BMI	body mass index 体格指数
CI	confidence interval 信頼区間
CL/F	apparent total clearance 見かけの総クリアランス
CL_r	renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CPR	Central Pathology Review 中央病理判定
CR	complete response 完全奏効
CRu	unconfirmed complete response 不確定完全奏効
CT	computed 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
%CV	coefficient of variation (%) 変動係数（%）
DCR	disease control rate 病勢コントロール率
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

略語・用語	内容
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
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma 腸管症関連 T 細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
FAS	full analysis set 最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor 顆粒球コロニー形成刺激因子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
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
IV	intravenous 静脈内投与
LS	least squares 最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides 菌状息肉症
mSWAT	modified Severity-Weighted Assessment Tool Severity-Weighted Assessment Tool 改訂版
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
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
NOS	not otherwise specified 非特定型
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
PHK	pharmacokinetic analysis set 薬物動態解析集団
PK	pharmacokinetic(s) 薬物動態
PO	per oral (oral administration) 経口投与

略語・用語	内容
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
PRN	pro re nata (as needed use) 必要に応じて
PT	preferred term 基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫
QD	quaque die (once a day) 1 日 1 回
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 the Fredericia's formula Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔
Rc_{max}	accumulation ratio for C_{max} for multiple dose compared to single dose C_{max} における蓄積係数
SAE	serious adverse event 重篤な有害事象／重篤な TEAE
SC	subcutaneous 皮下注射
SD	stable disease 安定
SMC	Safety Monitoring Committee 安全性モニタリング委員会
SPTCL	subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma 皮下脂肪識炎様 T 細胞リンパ腫
SS, SAF	safety set / safety analysis set 安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	elimination half-life 消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse events 治験治療下で発現した有害事象
TID	ter in die (three times a day) 1 日 3 回
t_{max}	time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
TTR	time to response 奏効までの期間
ULN	upper limit of normal 基準値上限
V_z/F	apparent volume of distribution 見かけの分布容積

用語の定義

用語	内容
本薬	ツシジノスタット（HBI-8000 又は中国では chidamide）

目次

頁

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 日本における第 1 相試験（HBI-8000-201 試験、評価資料 5.3.3.2-1） 8
2.7.6.2 日本／韓国における第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験、評価資料 5.3.5.2-1） 37
2.7.6.3 中国における探索的第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-1） 98
2.7.6.4 中国におけるピボタル第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-2） ... 103

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 1 相試験（評価資料）	HBI-8000-201 日本	安全性、忍容性、PK、予備的有効性の検討	非盲検、非無作為化、用量漸増、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 4 週間 ・週 2 回経口投与	14 例	標準治療が適さない NHL 患者	病勢進行、許容できない毒性の発現、又は治験参加中止に至らない限り継続	完了 完全な報告書 [5.3.3.2-1]
第 2b 相試験（評価資料）	HBI-8000-203 日本、韓国	有効性、安全性、忍容性、PK	非盲検、非無作為化、単一群、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 28 日間 ・40 mg を週 2 回、3～4 日間空けて経口投与	55 例	再発又は難治性 PTCL 患者	病勢進行、又は適切な本薬の減量もしくは中断にもかかわらず許容できない毒性が認められるまで継続	実施中 主解析の報告書 [5.3.5.2-1]
第 2 相試験（参考資料）	TG0902CDM（探索的試験） 中国	有効性、安全性、推奨用法・用量の検討	非盲検、無作為化、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 6 週間 ・30 mg 又は 50 mg を週 2 回 2 週間経口投与後、1 週間休薬 ・計画書変更後は 30 mg を週 2 回投与の休薬期間無しで連続投与	19 例	再発又は難治性 PTCL 患者	病勢進行又は安全性上の懸念による治験中止まで継続	完了 完全な報告書 [5.3.5.4-1]

試験の種類	治験実施計画書番号及び実施国	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 2 相試験（参考資料）	TG0902CDM（ピボタル試験）中国	有効性、安全性	非盲検、非無作為化、単一群、多施設共同	被験薬：本薬 1 サイクル 6 週間 ・30 mg を週 2 回経口投与	83 例	再発又は難治性 PTCL 患者	中止基準（病勢進行又は安全性の懸念等）に至るまで継続	完了 完全な報告書 [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

2.7.6.1 日本における第 1 相試験（HBI-8000-201 試験、評価資料 5.3.3.2-1）

2.7.6.1.1 要約

2.7.6.1.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

非ホジキンリンパ腫（NHL）の日本人患者を対象とした HBI-8000 の安全性及び薬物動態を評価する第 1 相非盲検用量漸増試験

(2) 治験責任医師

[redacted] MD、PhD、他、計 8 名

(3) 治験実施医療機関

日本の 8 施設

(4) 公表文献

1) Onizuka M, Ando K, Yoshimitsu M, et al. Oral HDAC Inhibitor HBI8000 in Japanese Patients with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Phase I Safety and Efficacy Results (abstr). Blood 2016;128(22):1827 (American Society of Hematology 2016).
2) Makita S, Maruyama D, Tobinai K, et al. Japanese Phase I Study of Oral HDAC Inhibitor HBI-8000 with Non-Hodgkin Lymphoma including ATL (abstr). (The 5th Meeting of The Japanese Society of HTLV-1 and Associated Diseases, 2018).
3) Ishida T, Ando K, Yoshimitsu M, et al. Phase I study of oral HDAC inhibitor HBI-8000 in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma (abstr) [in Japanese]. (The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, 2018).

(5) 治験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2014 年 6 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日：2016 年 10 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 1 相

(7) 目的

主要目的：

- 標準的治療法が適さない NHL を有する日本人成人患者を対象に、本薬を 4 週間のサイクルで週 2 回（BIW）経口投与した際の用量制限毒性（DLT）の発現頻度に基づき、本薬の最大耐量（MTD）を決定する。

副次目的：

- 本薬の薬物動態（PK）特性を検討する。
- 本薬の抗腫瘍効果（総合効果）を評価する。

安全性に関する目的：

- 標準的治療法が適さない NHL を有する日本人患者に本薬を投与した際の安全性を検討する。

(8) 治験方法

本治験は、本薬を経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び予備的有効性を評価する第 1 相、非盲検、非無作為化、用量漸増試験である。28 日間の投与サイクルで、被験者に本薬を週 2 回（朝食後）投与した。被験者は、サイクル 1 の期間中、治験担当医師の指示通りに入院した。

本薬の開始用量は 30 mg とし、50 mg まで用量を漸増できることとした。被験者 3 例を各コホートに組み入れた。用量漸増はサイクル 1（初回投与後 28 日間）のみの臨床成績に基づいて判断した。あるコホートの被験者 3 例中 1 例が DLT を発現した場合、当該コホートの被験者数を 6 例に拡大することとした。現行の用量においてサイクル 1 で DLT の発現が 6 例中 2 例未満であった場合は、1 段階上の用量に増量することとした。6 例中 2 例以上がサイクル 1 で DLT を発現した場合、MTD を上回ったと判断し、以降の用量漸増は行わないこととした。DLT を発現した被験者は投与を中止するか、又は用量調節及び中断の基準に従って投与を中断することとした。当該コホートにおけるその他の被験者については投与を継続するが、1 段階下の用量に減量することとした。減量した用量のコホートには被験者を 3 例追加することとした。DLT 以外の理由でサイクル 1 を完了できなかった被験者が認められた場合は、別の被験者を補充することとした。

30 mg 週 2 回投与コホート（計画された最低用量のコホート）において、サイクル 1 で DLT が 2 例以上に発現した場合は、MTD を上回ったと判断し、以降の用量漸増は行わないこととした。DLT が発現した被験者は投与を中止するか、又は用量調節及び中断の基準に従って投与を中断することとした。当該コホートにおいて DLT を発現しなかった他の被験者については、25 mg 週 2 回投与に減量して投与を継続することとした。25 mg 週 2 回投与コホートに 3 例を追加し、拡大コホートとすることとした。25 mg 週 2 回投与コホートにおいて、サイクル 1 で DLT の発現が追加された 3 例中 1 例以下であった場合は、最終コホートとして 3 例を追加し、合計 6 例で安全性について評価及び確認を行うこととした。

50 mg 週 2 回投与コホート（計画された最高用量のコホート）において、サイクル 1 で DLT の発現が 3 例中 2 例未満であった場合は、最終コホートとして 3 例を追加し、合計 6 例で安全性について評価及び確認を行うこととした。

次の用量段階に移行する前に、次の用量段階の被験者の募集を開始するか否かを判断するため、すべての安全性データについて審査した。DLT 以外の毒性のために被験者への本薬の投与を一時的に中止する必要が出た場合、この情報を考慮して用量漸増及び MTD を決定することとした。用量漸増の可否は、別の文書［データモニタリング委員会（DMC）及び安全性モニタリング委員会（SMC）ガイドライン］の定義に基づき、DMC/SMC で決定した。また、MTD は、DMC/SMC などの独立した安全性専門家が、各用量と許容できない毒性の発現なく被験者が得られる望ましい治療効果との関係を考慮し、臨床的判断に基づいて決定することとした。

被験者は、病勢進行、許容できない毒性の発現、又は治験参加の中止に至らない限り、治験を継続できることとした。

用量調節及び中断

本薬の投与期間中に 30、40 又は 50 mg コホートにおいて、いずれかのサイクルで被験者が

DLT を発現した場合、以下に従い用量調節及び投与中断を行うこととした。

- Grade 3 の Fridericia 法の補正式を用いた心拍数の補正 QT 間隔（QTcF）延長が認められた場合は、用量減量又は投与中断を行うことなく、当該被験者の治験を中止することとした。［2 回以上の異なる心電図において、有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 で心拍数で補正した QT 間隔（QTc）501 msec 以上と規定される Grade 3 の QTc 延長。］
- サイクル 1 で、Grade 1 のトロポニン I（又はトロポニン T）増加が 3 日間継続して認められた被験者は、トロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復するまで本薬の投与を中断及び延期することとした。トロポニン I（又はトロポニン T）が投与中断後 3 日以内に基準値の範囲に回復した場合は、1 段階下の用量に減量して投与を再開することとした。トロポニン I（又はトロポニン T）が投与中断後 3 日以内に基準値の範囲に回復しない場合は、当該被験者の治験を中止することとした。
  サイクル 2 以降では、Grade 1 のトロポニン I（又はトロポニン T）増加が認められた場合、治験薬の投与は中断し、トロポニン I（又はトロポニン T）が基準値の範囲に回復するまで本薬の投与を行わないこととした。
- 被験者がその他の DLT を発現した場合、毒性が Grade 1 以下に回復するまで本薬の投与を中断及び延期することとした。投与中断後 2 週間以内に毒性が Grade 1 以下に回復した場合は、1 段階下の用量に減量して投与を再開することとした。投与中断後 2 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合は、当該被験者の治験を中止することとした。

25 mg 週 2 回投与コホートで、被験者がいずれかのサイクルで DLT を発現した場合は、当該被験者の治験を中止することとした（25 mg 週 2 回投与コホートでは、用量減量又は投与中断は行わないこととした）。

被験者の用量減量は 1 回までとした。腫瘍縮小効果や忍容性にかかわらず、サイクル 2 以降の用量はサイクル 1 での用量を超えないこととした。

(9) 被験者数

計画時：

目標被験者数を最大約 18 例とした。

解析時：

同意文書に署名した被験者：22 例（30 mg コホート 15 例、40 mg コホート 7 例）
安全性解析対象集団：14 例（30 mg コホート 7 例、40 mg コホート 7 例）
DLT 解析集団：12 例（30 mg コホート 6 例、40 mg コホート 6 例）
有効性解析集団：13 例（30 mg コホート 6 例、40 mg コホート 7 例）
PK 解析集団：14 例（30 mg コホート 7 例、40 mg コホート 7 例）

(10) 診断及び主要な組入れ基準

本治験は、標準的治療法が適さない NHL を有する日本人成人患者を対象とした。

主要な組み入れ基準：

1) 組織学的又は細胞学的に NHL と診断された患者
2) 測定可能病変が 1 つ以上認められる患者

3) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 である患者
4) 余命が 3 ヵ月超と判断された患者
5) 主要な臓器の機能が十分である患者
6) 臓器移植を受けていない患者
7) 自家幹細胞移植を受けていない患者
8) 活動性感染症がない患者
9) QTc の延長がない患者
10) 中枢神経系浸潤がない患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

被験薬：本薬（5 mg 及び 10 mg 錠）

用量及び投与方法：朝食後に 30、40 又は 50 mg を週 2 回経口投与することとした。

ただし、以下に該当する被験者には 25 mg を週 2 回経口投与することとした：

- 30 mg（最低用量コホート）を投与した被験者 3～6 例のうち、28 日以内に 2 例以上に DLT が発現した場合に追加された拡大コホートに組み入れられた被験者。
- 30 mg コホートで他の 2 例に DLT が発現したにもかかわらず、DLT が発現せずにサイクル 1 を完了した被験者。この被験者には、以降のサイクルでは 25 mg を週 2 回投与することとした。
- 25 mg 週 2 回投与の安全性を確認するための最終コホート（30 mg コホートが MTD を上回ったと判断した後に追加した拡大コホート）に組み入れられた被験者。
- 30 mg コホートに組み入れられ、いずれかのサイクルで DLT が発現した被験者。発現した毒性が 2 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合に限り、25 mg を週 2 回投与することとした（(8) 治験方法「用量調節及び中断」を参照）。

バッチ番号：[redacted]（5 mg）及び[redacted]（10 mg）

(12) 治療期間

28 日間の各サイクルにおいて Day 1、4、8、11、15、18、22 及び 25 に本薬を投与した。

サイクル 1 を完了して以下の基準を満たした被験者は治験を継続し、その後のサイクル（継続投与期間）でも本薬の投与を受けることができることとした：

- サイクル 1（DLT 評価期間）中に、病勢進行又は許容できない毒性の発現が認められなかった被験者
- サイクル 1 終了後かつ継続投与期間の開始前（サイクル 2 の Day 1）に継続投与期間への参加に同意した被験者

継続投与期間では、以降の各サイクルにおける Day 1 の投与開始前に、被験者が治療継続の基準を満たすことを確認し、病勢進行又は許容できない毒性の発現が認められないか、もしくは他の投与中止基準に合致しない限り、本薬の投与を継続できることとした。

前サイクルで DLT を発現しなかった被験者は、次のサイクルも同一用量で本薬の投与を受けることができることとした。DLT を発現した被験者については、用量調節及び中断の規定に従い減量した上で投与を継続することとした。

(13) 対照薬、用量及び投与方法、バッチ番号

該当なし

(14) 評価基準

安全性評価項目：

本治験の主要評価項目は、初回投与後 28 日間（DLT 評価期間）で認められた DLT の発現頻度に基づく MTD と定義した。

本治験では以下の事象を DLT とした：

- Grade 4 の好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症を含む Grade 4 の血液毒性
- Grade 3 の発熱性好中球減少症
- 血小板輸血を要する血小板減少症など、臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 の血小板減少症
- Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下に該当する場合は除く：
    a) 適切な下痢治療を行う前に発現した Grade 3 の下痢
    b) 適切な制吐治療を行う前に発現した Grade 3 の悪心又は嘔吐
    c) 適切な治療を行う前に発現し、関連する心電図変化を伴わない Grade 3 の無症候性の血清カリウム、マグネシウム、又はリン酸などの臨床検査値異常
    d) 降圧剤 2 剤以下の追加で良好にコントロールされている Grade 3 の高血圧
    e) 脱毛症
- 3 日間継続して認められた Grade 1 の心筋トロポニン I 増加。トロポニン I の測定ができない場合は、トロポニン T の測定により DLT 判定を行ってもよいこととした。

その他の安全性は、有害事象（AE）、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、経皮的動脈血酸素飽和度、心電図、経胸壁心エコー及びECOGパフォーマンスステータスを基に評価した。

有効性評価項目：

有効性は、総合効果を用いて評価した。

総合効果は、標的病変、非標的病変、皮膚病変、肝腫大・脾腫、末梢血病変及び骨髄浸潤に対する腫瘍縮小効果並びに新病変の有無を組み合わせ、投与後の各評価時点で判定した。すべての投与後評価時点における総合効果のうち、最良の総合効果をその被験者の最良総合効果として有効性の評価に用いた。成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する総合効果は日本臨床腫瘍研究グループの ATL に対する奏効基準を参考として作成した判定基準、ATL 以外の NHL に対する総合効果は Cheson の効果判定基準に従い評価した。

PK：

本薬の血漿中濃度及び尿中濃度を測定し、PK パラメータを算出した。

PK パラメータ：0 時間（投与前）から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から次回投与時までの 1 投与間隔あたりの AUC（AUC_{0-tau}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、見かけの終末消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの総クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）及び腎クリアランス（CL_r）など

(15) 統計解析

主要評価項目の解析：

主要評価項目の解析は、安全性解析対象集団から DLT 以外の理由で初回投与用量によるサイクル 1 を完了できなかった被験者を除いた DLT 解析集団を対象として行った。DLT 評価期間中に発現した DLT の件数及び発現頻度を用量コホート別及び全体で要約した情報を基に MTD を決定した。

副次評価項目の解析：

有効性の解析

有効性の解析は、本薬を 2 回以上投与し、スクリーニング時及び投与後に有効性の妥当な評価が可能であったすべての被験者を含む有効性解析集団を対象として行った。新しい抗がん治療開始後に得られた有効性データは、解析から除いた。治験担当医師が判定した総合効果について、記述統計量（被験者の数及び割合）を用いて要約した。

PK の解析

PK 解析は、サイクル 1 で本薬を 1 回以上投与し、治験実施計画書からの重大な逸脱、違反、又は本薬の PK に著しい影響を与えると考えられる事象がなく、投与後 1 回以上本薬の濃度を測定したすべての被験者を含む PK 解析集団を対象として行った。本薬の血漿中濃度、尿中濃度及び PK パラメータを被験者別に一覧表に示し、記述統計量を用いて用量コホート、サイクル及び投与日別に要約した。被験者データは、予定された用量ではなく実際に投与した用量別に要約した。

安全性評価項目の解析：

安全性の解析は、本薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含む安全性解析対象集団を対象として行った。治験終了後の来院までに得られたデータを用いて安全性評価を行ったが、被験者が治験期間中に新しい抗がん治療を開始した場合は、開始前までに得られたデータを用いた。AE は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 に基づきコード化した。AE の重症度は CTCAE version 4.03 を用いて判定した。安全性データは、用量群別に適宜記述統計量及び頻度分布表を用いて要約した。臨床検査データは、必要に応じて規定された各評価時点での測定値を、ベースライン（サイクル 1 の Day 1 投与前の値）からの変化量とともに記述統計量を用いて要約した。身体検査及び他の安全性評価項目についても必要に応じて要約するか、又はデータ一覧表で示した。

2.7.6.1.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

本治験では、治験参加の同意が得られた被験者は合計 22 例（30 mg コホート 15 例、40 mg コホート 7 例）であった。このうち、14 例に本薬が 1 回以上投与された。14 例の初回投与用量は 30 mg（30 mg コホート 7 例）又は 40 mg（40 mg コホート 7 例）であった。14 例全例が治験を中止した。中止の主な理由は、6 例が AE（許容できない毒性を含む）であり、次いで 4 例が病勢進行であった。

これら 14 例における NHL のサブタイプ（初診時）は、5 例（30 mg コホート 1 例及び 40 mg コ

ホート 4 例）が ATL、3 例（30 mg コホート 2 例及び 40 mg コホート 1 例）が非特定型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL-NOS）、30 mg コホートの 2 例が末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）、40 mg コホートの 2 例が濾胞性リンパ腫、30 mg コホートの 1 例が粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、30 mg コホートの 1 例が皮膚 γδT 細胞リンパ腫であった。

(2) 有効性の結果

本治験では有効性評価は副次目的であったが、特に 40 mg コホートで良好な結果が得られた。

ATL 以外の NHL の被験者 8 例（30 mg コホート 5 例及び 40 mg コホート 3 例）のうち 3 例に腫瘍縮小効果［最良総合効果が完全奏効（CR）、不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）］が認められた（表 2.7.6.1-1）。腫瘍縮小効果を認めた被験者の割合は、30 mg コホートで 20.0%［1/5 例、95%信頼区間（CI）: 0.51～71.64］及び 40 mg コホートで 66.7%（2/3 例、95%CI : 9.43～99.16）であった。残りの被験者（30 mg コホート 4 例及び 40 mg コホート 1 例）のうち、30 mg コホートの 2 例（皮膚 γδT 細胞リンパ腫及び粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫の各 1 例）及び 40 mg コホートの 1 例（DLBCL-NOS）の最良総合効果は安定（SD）であった。以上の結果から、ATL 以外の NHL の被験者における病勢コントロール（最良総合効果が CR、CRu、PR 又は SD）は 30 mg コホートで 3/5 例（60.0%、95%CI：14.66～94.73）及び 40 mg コホートで 3/3 例（100.0%、95%CI：29.24～100.00）であった。

表 2.7.6.1-1 CR、CRu 又は PR を達成した被験者（ATL 以外の NHL、有効性解析集団）

Subject Number	Initial Diagnosis	Dose Cohort	Best Overall Response
[redacted]	DLBCL NOS	30 mg	CRu
[redacted]	Follicular lymphoma	40 mg	CR
[redacted]	Follicular lymphoma	40 mg	CRu

Abbreviations: ATL = adult T-cell leukemia-lymphoma, CR = complete response, CRu = unconfirmed complete response, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, NHL = non-Hodgkin's lymphoma, NOS = not otherwise specified.
Source: Listing 16.2.4.4 and Listing 16.2.5.3 in CSR of Study HBI-8000-201

ATL の被験者 5 例（30 mg コホート 1 例、40 mg コホート 4 例）に病勢進行は認められなかった。3 例（40 mg コホート 3 例）の最良総合効果が PR であり、腫瘍縮小効果（最良総合効果が CR 又は PR）は 75.0%（3/4 例、95%CI : 19.41～99.37）であった。残り 2 例の被験者（30 mg 及び 40 mg コホート各 1 例）の最良総合効果は SD であった。以上の結果から、ATL の被験者における病勢コントロール（最良総合効果が CR、PR 又は SD）は 30 mg コホートで 100.0%（1/1 例、95%CI : 2.50～100.00）及び 40 mg コホートで 100.0%（4/4 例、95%CI : 39.76～100.00）であった。

(3) PK の結果

本薬は朝食後に経口投与した。血漿中濃度は投与後 2.42～5.00 時間（中央値）で最高濃度に到達し、その後 2 相性に徐々に減少した。平均 $t_{1/2}$ は、用量及び投与回数に非依存的であり、用量及び投与日にかかわらず 17.1～21.6 時間の範囲であった。Day 25 まで週 2 回投与した後の $AUC_{0\text{-}tau}$ の増加は平均 23%～24%で、C_{max} の増加は平均 16%～27%に過ぎず、反復投与後の蓄積性はほとんど認められなかった。反復投与後の本薬の PK は、線形性指標の平均値が 30 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 115%及び 113%と線形性（時間非依存性）を示した。CL/F、V_z/F 及び CL_r の平均値は、用量及び投与日にかかわらず同程度であった。

本薬の曝露量の個体差は総じて高く、特に 40 mg コホートにおいて AUC 及び C_{max} で変動係数

（%CV）が 50%を超える場合が認められた。サンプルサイズが小さく、評価した用量範囲が狭く（30～40 mg）、被験者間及び被験者内の個体差が認められたため、用量比例性に関する結論を出すことはできなかった。

30 mg 及び 40 mg を単回投与後、各用量の平均 21.1%及び 25.2%が未変化体として尿中に排泄された。30 mg 及び 40 mg を反復投与後、投与間隔中に各用量の平均 25.3%及び 21.9%が未変化体として尿中に排泄された。単回投与と反復投与（定常状態）で同様な結果が認められたことから、本薬の体内動態は投与開始後早期に定常状態に達する可能性が示唆された。

(4) DLT 及び MTD の結果

DLT 評価期間中に 30 mg コホートの DLT 解析集団 6 例に DLT の発現は認められなかった（0.0%、0/6 例）。40 mg コホートの 6 例では 33.3%（2/6 例）に DLT が認められ、その内訳は、Grade 4 の好中球減少症及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件であった。Grade 4 の好中球減少症は、一時的で顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）の投与により速やかに回復した。Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、無症候性で本薬の投与中断後に速やかに回復した。これらの結果に基づき、DMC/SMC はこれらの事象が臨床的に対応可能であることを踏まえ、医学的・総合的見地から 40 mg 週 2 回投与が MTD として妥当と考えた。また、第 2 相試験での推奨用量として問題ないと判断した。

(5) 安全性の結果

安全性解析対象集団の 14 例（30 mg コホート 7 例及び 40 mg コホート 7 例）では、92.9%（13/14 例）に 1 件以上の治験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び本薬と関連性のある TEAE が認められた。同一の臨床的事象を意味する複数の基本語（PT）（例えば、血小板数減少及び血小板減少症）をグループ化した場合、「血小板減少症」が最も多く 85.7%（12/14 例）で報告された。次いで、「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「貧血」が各 35.7%（5/14 例）で報告された。PT レベルで最も発現割合が高かった本薬と関連性のある TEAE は、血小板数減少、血小板減少症、貧血、疲労及び白血球数減少であった。TEAE の重症度別分類では、Grade 4 が 14.3%（2/14 例）、Grade 3 が 64.3%（9/14 例）及び Grade 2 が 14.3%（2/14 例）に認められた。2 例に発現した Grade 4 の TEAE はいずれも好中球減少症であった。

治験期間中に死亡に至った TEAE は認められなかった。その他の重篤な TEAE が安全性解析対象集団の 2 例（14.3% ; 2/14 例）に計 3 件報告された。PT 別では、30 mg コホートの 14.3%（1/7 例）に Grade 3 のパーキンソニズム、40 mg コホートの 14.3%（1/7 例）に Grade 3 の腸炎及び腹痛が発現した。腹痛は本薬と関連があるかもしれないと判定された。パーキンソニズム及び腸炎は本薬とおそらく関連なし、又は関連なしと判定された。

本薬の投与中止に至った TEAE は 42.9%［6/14 例、30 mg コホートで 28.6%（2/7 例）及び 40 mg コホートで 57.1%（4/7 例）］に認められた。2 例以上に認められた PT はなかった。本薬の減量又は休薬に至った TEAE は 57.1%［8/14 例（30 mg 及び 40 mg コホートの各 4 例）］に認められた。なお、この 8 例以外の 1 例では、好中球減少症が発現したため本薬の減量及び休薬を行い、最終的に投与を中止した。

血液学的検査項目において 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、30 mg コホートではリンパ球数減少及び好中球数減少であった。40 mg コホートではリンパ球数減少、血小板数減少及び好中球数減少であった。血液生化学的検査項目において Grade 4 の臨床検査値異

常は認められなかった。30 mg コホートで 2 例以上に認められた Grade 3 の臨床検査値異常はなかった。40 mg コホートで 2 例以上に認められた Grade 3 の臨床検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖であった。トロポニン I（又はトロポニン T）、凝固検査値、尿検査、クレアチンキナーゼ MB 分画、乳酸脱水素酵素など、その他のパラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図検査及び経胸壁心エコー検査において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。心電図パラメータにおいて、30 mg コホートの 3 例及び 40 mg コホートの 2 例で QTcF が 450 msec を超え、40 mg コホートの 1 例で QTcF が 480 msec を超えた。一方、QTcF が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。また、30 mg コホートの 1 例及び 40 mg コホートの 3 例で QTcF がベースラインから 30 msec 超延長したが、60 msec 超延長した被験者は認められなかった。

バイタルサイン、ECOG パフォーマンスステータス、経皮的動脈血酸素飽和度及び身体所見に、臨床的に意味がある本薬の影響は認められなかった。

2.7.6.1.1.3 結論

本治験の結果、本薬 30 mg 及び 40 mg の投与は ATL を含む NHL の日本人患者に良好な忍容性を示し、適切に投与することにより安全であることが確認された。40 mg コホートで認められた DLT は臨床的に対応可能であった。予備的な有効性の評価結果から、40 mg が適切な用量であると考えられた。管理可能な毒性プロファイルであること、及びより高い有効性を示す可能性を考慮し、本薬を 40 mg 週 2 回投与するレジメンが今後の臨床的評価に推奨された。

本薬反復投与後の PK 線形性及び $t_{1/2}$ 推定値（17.1～21.6 時間）から、週 2 回投与で Day 25 までに定常状態に達していたと考えられる。

AUC 及び C_{max} で 50%以上の%CV を示す事例が認められ、本薬曝露量の個体差は、特に 40 mg コホートで大きかった。サンプルサイズが小さく、評価した用量範囲（30 mg 及び 40 mg）が狭いうえ、被験者間及び被験者内で個体差が認められたため、用量比例性について結論を導くことはできなかった。

未変化体の尿中排泄パターンや回収率は投与量や投与回数にかかわらずほぼ一定しており、本薬の体内動態は投与開始後早期に定常状態に達する可能性が示唆された。

以上のことから、本治験で認められた ATL を含む NHL を有する日本人患者における本薬投与のベネフィット・リスクプロファイルは、今後の臨床開発を支持するものであった。

2.7.6.1.2 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.1-2 に、治験薬と関連性のある有害事象を表 2.7.6.1-3 に示した。

表 2.7.6.1-2 すべての有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Number of patients with at least one TEAE	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)
貧血	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
白血球減少症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球減少症	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
血小板減少症	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
表皮融解	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
耳および迷路障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
回転性めまい	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
胃腸障害	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
腹痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
下痢	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
口内乾燥	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
腸炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
悪心	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
嘔吐	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (50.0%)
疲労	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
治癒不良	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
末梢性浮腫	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
発熱	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)
結膜炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
食道カンジダ症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
咽頭炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
副鼻腔炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
挫傷	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
臨床検査	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
低比重リポ蛋白増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
リンパ球数減少	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球数減少	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血小板数減少	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)
体重減少	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
体重増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
白血球数減少	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
トロポニンＩ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
代謝および栄養障害	4 (57.1%)	6 (85.7%)	10 (71.4%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
高血糖	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
高マグネシウム血症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
高トリグリセリド血症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
高尿酸血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	3 (42.9%)	3 (21.4%)
低カリウム血症	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
低マグネシウム血症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血液量減少症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
食欲減退	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
背部痛	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
筋肉痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
筋骨格系胸痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
神経系障害	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
味覚異常	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
パーキンソニズム	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
精神障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
不眠症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
腎および尿路障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
血尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
頻尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
蛋白尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
尿管結石症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
胸水	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
口腔咽頭不快感	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
多形紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
結節性紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
不全角化	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
低血圧	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

表 2.7.6.1-3 治験薬と関連性のある有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
Number of patients with at least one related TEAE	6 (85.7%)	7 (100.0%)	13 (92.9%)
血液およびリンパ系障害	5 (71.4%)	5 (71.4%)	10 (71.4%)
貧血	5 (71.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
白血球減少症	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球減少症	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
血小板減少症	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (42.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
表皮融解	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
胃腸障害	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (50.0%)
腹痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
便秘	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
下痢	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
口内乾燥	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
悪心	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
嘔吐	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9%)	2 (28.6%)	5 (35.7%)
疲労	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
発熱	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)
結膜炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
食道カンジダ症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
咽頭炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
副鼻腔炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
臨床検査	4 (57.1%)	7 (100.0%)	11 (78.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
低比重リポ蛋白増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
リンパ球数減少	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
好中球数減少	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血小板数減少	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (42.9%)
体重減少	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
白血球数減少	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
代謝および栄養障害	4 (57.1%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
高トリグリセリド血症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
高尿酸血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)
低カリウム血症	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
食欲減退	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
筋肉痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
筋骨格系胸痛	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
神経系障害	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
味覚異常	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
頭痛	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

System organ class Preferred term	30 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	Total (N=14) n (%)
腎および尿路障害	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
血尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
頻尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
蛋白尿	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
口腔咽頭不快感	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)
多形紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
結節性紅斑	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
全身性皮疹	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)
不全角化	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

SOURCE: Listing 16.2.6.3 in CSR of Study HBI-8000-201
MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.
n = number of patients; % = percentage of patients calculated relative to the total number of patients in each cohort of the analysis set.
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

2.7.6.1.3 個別症例の詳細

治験期間中に死亡例はなかった。

重篤な TEAE（新しい抗がん治療開始後に発現した TEAE を含む）の詳細を以下に示す。

試験番号：	HBI-8000-201
被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性、7[redacted].9 kg、17[redacted].0 cm
投与群：	30 mg コホート
投与期間（用量）：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（30 mg BIW）
重篤な有害事象（基本語）：	パーキンソニズム

被験者[redacted]は、DLBCL-NOS（Ann Arbor 分類 IV 期）と診断された。被験者には、統合失調症（19[redacted] 年～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、痛風（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び前腕骨骨折（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の既往歴があり、便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を合併していた。当該被験者は治験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（サイクル 3 の Day 25）に本薬を投与後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に次の投与（サイクル 4 の Day 1）を予定していたが、次サイクルへの参加基準に適合しなかったため、本薬の投与を延期した。その後も次サイクルへの参加基準に適合することができなかったため、本薬の投与を中止することが決定された。その結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日が本薬の最終投与日となった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106、本薬の投与延期期間中）に Grade 2 のパーキンソニズムが発現したが、治験担当医師により本事象は重篤ではないと判断された。

当該被験者は、神経内科を受診した結果、薬剤誘発性パーキンソニズムと診断された。神経内科の医師は、吐き気を緩和するために服用していたプロクロルペラジンマレイン酸塩（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、10 mg［1 日 2 回（BID）、経口投与（PO）］が、パーキンソニズムの原因であると判断した。そのため、プロクロルペラジンマレイン酸塩の服用を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止した。

治験終了来院日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 128）にパーキンソニズムが Grade 3 に悪化して入院したため、治験担当医師は本事象が重篤であると判断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からレボドパ・カルビドパ合剤投与（100 mg、BID、PO）を開始したが、本事象は Day 163* （最終フォローアップ来院日）まで回復しなかった。治験担当医師により本事象はおそらく本薬と関連はないと判断された。

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

* 承認情報提供時に置き換え

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Pantethine	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	200 mg, QD, PO	Prophylaxis
Magnesium oxide	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	1.34 g, BID, PO	Current medical history (constipation)
Febuxostat	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	10 mg, QD, PO	Prophylaxis
Nitrazepam	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	5 mg, QD, PO	AE (insomnia)
Zopiclone	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	10 mg, QD, PO	AE (insomnia)
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	7.5 mg, QD, PO	
Acetaminophen	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	400 mg, PRN, PO	AE (headache)

Abbreviations: AE = adverse event, BID = bis in die (twice a day), PO = per oral (oral administration), PRN = pro re nata (as needed use), QD = quaque die (once a day).
Note: “Ongoing” in the cells of stop date was confirmed at the end-of-study visit ([redacted] 20[redacted]; Day 128).

試験番号： HBI-8000-201

被験者番号： [redacted]

被験者の詳細： 7[redacted] 歳、日本人、女性、5[redacted].8 kg、14[redacted].0 cm

投与群： 40 mg コホート

投与期間（用量）： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（40 mg、BIW）
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日（30 mg、BIW）

重篤な有害事象（基本語）： #1：腸炎
#2：腹痛

被験者[redacted] は、濾胞性リンパ腫（Ann Arbor 分類 II 期）と診断された。被験者に既往歴はなかったが、糖尿病（20[redacted] 年以降）、湿性咳嗽（20[redacted] 年以降）及びリンパ球数減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の合併症があった。当該被験者は治験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本薬の投与を開始した。

#1：腸炎

被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 138）に Grade 3 の腸炎を発現して入院したため、治験担当医師により本事象は重篤であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から維持補液［ハルトマン G3 号補液；500 mL、1 日 1 回（QD）、静脈内投与（IV）］、メロペネム［1 g、1 日 3 回（TID）、IV］及びブドウ糖電解質補液（リプラス 1 号輸液；500 mL、QD、IV）の投与を開始した。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からミカファンギンナトリウム（150 mg、QD、IV）及びラクトリンゲル液（500 mL、QD、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からフルルビプロフェンアキセチル［50 mg、必要に応じて（PRN）、IV］、メトクロプラミド（10 mg、PRN、IV）及び酪酸菌（1 グレーン、TID）、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から耐性乳酸菌（1 カプセル、TID、PO）及びタンニン酸アルブミン（1 グレーン、TID、PO）の投与を開始した。

本薬投与に関して何ら変更はなかった。この事象は Day 156* に回復した。治験担当医師により本薬と関連はないと判断された。

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Vildagliptin	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	50 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Glimepiride	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Dextromethorphan hydrobromide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)
Ambroxol hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)

Abbreviations: PO = per oral (oral administration), QD = quaque die (once a day), TID = ter in die (three times a day).

#2：腹痛

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 236；サイクル 7 の Day 11）に本薬を服薬後、その当日に Grade 1 の腹痛を発現したが、治験担当医師により本事象は重篤ではないと判断された。しかし、20[redacted] 年[redacted] 月

* 承認情報提供時に置き換え

[redacted] 日（Day 238）に Grade 3 に悪化して入院したため、治験担当医師により本事象は重篤であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からフルルビプロフェンアキセチル（50 mg、PRN、IV）、乳酸リンゲル液（500 mL、QD、IV）及びメロペネム（1 g、TID、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からミカファンギンナトリウム（150 mg、QD、IV）及び乳酸ナトリウム溶液（500 mL、QD、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から輸液（エルネオパ 1 号 ; 1000 mL、QD、IV）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からカロナール（400 mg、PRN、PO）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からロキソプロフェンナトリウム水和物（60 mg、PRN、PO）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からドリペネム水和物（3 g、TID、IV）、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からペンタゾシン（15 mg、PRN、IV）及びヒドロキシジンパモ酸塩（25 mg、PRN、IV）を投与した。次の投与を再開できず、治験担当医師により本事象による投与中止と判断された。その結果、本薬の最終投与日は Day 236* となった。本事象は治験終了来院日の Day 264* までに回復しなかったが、 Day 274* に回復した。治験担当医師により本薬と関連があるかもしれないと判断された。

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Vildagliptin	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	50 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Glimepiride	20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1 mg, QD, PO	Current medical history (diabetes mellitus)
Dextromethorphan hydrobromide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)
Ambroxol hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	45 mg, TID, PO	Current medical history (productive cough)
Calcium L-aspartate hydrate	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, BID, PO	AE (hypocalcaemia)

Abbreviations: AE = adverse event, BID = bis in die (twice a day), PO = per oral (oral administration), QD = quaque die (once a day), TID = ter in die (three times a day).

* 承認情報提供時に置き換え

試験番号：	HBI-8000-201
被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、女性、5[redacted].2 kg、14[redacted].6 cm
投与群：	40 mg コホート
投与期間（用量）：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（40 mg BIW） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（30 mg BIW）
重篤な有害事象（基本語）：	低ナトリウム血症 本事象は新しい抗がん治療開始後に発現した。

被験者[redacted]は、ATL（Ann Arbor 分類 II 期）と診断された。被験者に既往歴はなかったが、便秘（20[redacted] 年以降）及びアレルギー性結膜炎（20[redacted] 年以降）を合併していた。当該被験者は治験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から本薬の投与を開始した。

本薬 40 mg を 4 回投与（サイクル 1 の Day 1、4、8 及び 11）した後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（サイクル 1 の Day 15）に Grade 4 の好中球減少症が発現した。そのため、その日の本薬の投与を中止し、フィルグラスチムの投与を開始した。 Day 18* に本事象は改善され、Grade 1 と判定された。30 mg に減量して本薬の投与を再開したが、再開して 2 回投与（サイクル 1 の Day 18 及び 22）した後の Day 25* に好中球減少症が再び Grade 4 に悪化した。治験担当医師は本事象（許容できない毒性）により本薬の投与を中止した。その結果、本薬の最終投与日は Day 22* となった。

治験終了来院日の前であったが、新しい抗がん治療（DeVIC レジメン；下表参照）を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から開始した。

New Anti-cancer Therapy	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Dexamethasone	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	39.6 mg, QD, IV	Treatment of ATL
Etoposide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	140 mg, QD, IV	Treatment of ATL
Ifosoamide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	1 g, QD, IV	Treatment of ATL
Carboplatin	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	430 mg, Once, IV	Treatment of ATL

Abbreviations: ATL = adult T-cell Leukemia, IV = intravenous, QD = quaque die (once a day).

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 42、本薬の最終投与後 20 日目）に Grade 4 の低ナトリウム血症を発現した。治験担当医師により本事象は重篤であると判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 10%塩化ナトリウム溶液（120 mL）を静脈内投与した。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から塩化カリウム（1200 mg、BID、PO）及び塩化ナトリウム（8 g、1 日 5 回、PO）の摂取を行い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にフィルグラスチム［0.3 mL、1 回、皮下注射（SC）］を投与した。本事象は、新しい抗がん治療に起因する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群であると診断された。本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Grade 3 に、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Grade 1 に改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日には塩化ナトリウムの摂取を 4 g（TID、PO）に減量した。本事象は Day 49* に回復した。治験担当医師により本事象は本薬と関連はないと判断された。

血中ナトリウムの臨床検査値を以下の表に示す。

Sample Date (Time)	Laboratory Parameter	Units	Reference Range (mmol/L)	Result (mmol/L)
[redacted] 20[redacted]	Blood sodium	mmol/L	138–146	140
[redacted] 20[redacted]				140
[redacted] 20[redacted] (9:16)				113
[redacted] 20[redacted] (17:00)				116
[redacted] 20[redacted] (23:00)				118
[redacted] 20[redacted]				122
[redacted] 20[redacted]				137

本事象との時間的関連性を排除できないその他の併用薬（本事象の発現前 7 日以内に投与された薬剤）を以下の表に示す。

Concomitant Medication	Start date	Stop date	Dose and Route of Administration	Indication
Fluorometholone	20[redacted]	[redacted]	4 gtt, Q6H, Ophthalmic	Current medical history (conjunctivitis allergic)
Fluorometholone	20[redacted]	[redacted]	0.05%, QID, Ophthalmic	Current medical history (conjunctivitis allergic)
Tranilast	20[redacted]	[redacted]	0.5%, QID, Ophthalmic	Current medical history (conjunctivitis allergic)
Bio-three (lactomin, *Clostridium, butyricum*, *Bacillus mesentericus*)	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	1 tablet, TID, PO	Prophylaxis
Senoside A+B calcium	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	24 mg, PRN, PO	Current medical history (constipation)
Aciclovir	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, 3 times per week, PO	Prophylaxis
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, 4 times per week, PO	Prophylaxis
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, TID, PO	Prophylaxis
	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	200 mg, QD, PO	Prophylaxis
Ciprofloxacin hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	200 mg, TID, PO	Prophylaxis (prevention of infection)
Filgrastim	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	0.3 mL, Once, IM	AE (neutropenia)
Lansoprazole	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	15 mg, QD, PO	Prophlaxis (prevention of gastritis)
Sulfamethoxazole	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	1 tablet, QD, PO	Prophlaxis (prevention of *Pneumocystis carini* pneumonia)
Soldem 3A	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	500 mL, Continuous infusion, IV	AE (hypovolaemia)
Alloprinol	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	100 mg, TID, PO	Prophylaxis (prevention of hyperuricemia)
Aprepitant	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	125 mg, QD, PO	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	80 mg, QD, PO	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
Granisetron hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	100 mL, BID, IV	Prevention of vomiturition
Furosemide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	20 mg, QD, IV	AE (oedema peripheral)/ Prophylaxis
Hydrocortisone sodium succinate	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	100 mg/dL, Once, IV	AE (hot flash)
Senoside A+B calcium	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	2 tablets, QD, PO	Current medical history (constipation)
Sodium picosulfate hydrate	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	5 gtt, QD, Oral	Current medical history (constipation)
Acetoaminophen	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	300 mg, Once, PO	AE (pyrexia)
Hydroxyzine hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	25 mg, Once, IV	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
Metoclopramide	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	10 mg, BID, IV	Prophylaxis (prevention of vomiturition)
Metoclopramide hydrochloride	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	10 mg, Once, IV	Prophylaxis (prevention of vomiturition)

Abbreviations: AE = adverse event, BID = bis in die (twice a day), IM = intramuscular injection, IV = intravenous, PRN = pro re nata (as needed use), PO = per oral (oral administration), QD = quaque die (once a day), QID = quater in die (four times a day), Q6H = quaque 6 hours (every 6 hours), TID = ter in die (three times a day).
Note: "Ongoing" in the cells of stop date was confirmed at the end-of-study visit ([redacted] 20[redacted]; Day 57).

2.7.6.2 日本／韓国における第 2b 相試験（HBI-8000-203 試験、評価資料 5.3.5.2-1）

2.7.6.2.1 要約

2.7.6.2.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした HBI-8000 経口投与の有効性及び安全性を評価する第 2b 相非盲検単一群試験

(2) 治験責任医師

1 例以上の被験者から同意を取得した治験実施医療機関の治験責任医師 31 名

(3) 治験実施医療機関

1 例以上の被験者から同意を取得した日本の治験実施医療機関 21 施設及び韓国の治験実施医療機関 10 施設

(4) 公表文献

該当なし

(5) 治験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2017 年 3 月 ■ 日

主解析のためのデータカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日

(6) 開発の相

第 2b 相

(7) 目的

主要目的：

本薬を週 2 回継続投与した際の有効性を判定する。

副次目的：

本薬を週 2 回継続投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

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

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

した。すべての画像データに対して独立画像判定（IRR）を実施し、IRR による画像評価結果、mSWAT スコア及び該当する臨床所見を含むすべての有効性データに対して、独立総合効果判定委員会（IOERC）による評価を実施した。病理組織学的診断は、中央病理判定（CPR）により確認した。主要な解析は、IOERC 及び IRR により評価されたデータに基づいて実施した。

治験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v.4.03 に準じて重症度を判定した。許容できない毒性が発現した場合、回復するまで本薬の投与を中断し、治験実施計画書の規定に従って、同量又は減量した上で投与を再開することとした。減量は 2 回まで可能とした。

許容できない毒性を以下のとおりに定義した。

- 増殖因子の最適な支持的投与を受けたにもかかわらず、7 日間を超えて持続する Grade 4 の無熱性好中球減少症
- Grade 3 以上の発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染
- 臨床的に重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、又は血小板輸血を要する Grade 3 以上の血小板減少症
- 最適な予防療法及び治療を受けたにもかかわらず、48 時間を超えて持続する Grade 3 以上の悪心、嘔吐、下痢又は電解質失調
- Grade 3 以上のアレルギー反応
- Grade 3 以上のその他の非血液学的 TEAE
- 本薬と関連性のある TEAE からの回復に伴う、14 日間を超える投与延期

本項は、主解析［最後の被験者がサイクル 5 の Day 1（C5D1）での有効性評価を完了したカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日）データを用いて実施］の結果を用いた治験総括報告書に基づいて作成した。なお、データカットオフ時点（C5D1）は中国におけるピボタル第 2 相試験（TG0902CDM 試験）で得られた奏効までの期間（TTR）の中央値に合わせて設定した。

(9) 被験者数

計画時：

登録被験者数として合計 50～60 例を設定した。

解析時：

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

(10) 診断及び主要な組入れ基準

本治験は、抗がん剤による全身療法を 1 レジメン以上施行し他の標準的治療法が適さない再発又は難治性 PTCL を有する日本人又は韓国人患者を対象とした。

主要な組み入れ基準：

1) 組織学的又は細胞学的に PTCL と診断された患者

2) 評価可能病変が 1 つ以上認められる患者
3) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 である患者
4) 余命が 3 ヵ月超と判断された患者
5) 臓器移植を受けていない患者
6) 同種幹細胞移植を受けていない患者
7) 治験薬投与開始前 12 週間以内に自家幹細胞移植を受けていない患者
8) 活動性感染症のない患者
9) 心臓の異常又は不整脈を有さない患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

被験薬：本薬 10 mg 錠

用量及び投与方法：本薬 40 mg（10 mg 錠を 4 錠）を通常の食事から約 30 分後に週 2 回投与することとした。投与間隔は 3～4 日間とした。

バッチ番号：[redacted] 及び [redacted]

(12) 治療期間

本薬の投与は、病勢進行又は最適な支持療法を受けたにもかかわらず許容できない毒性が認められるまで継続することとした。

(13) 対照薬、用量及び投与方法、バッチ番号

該当なし

(14) 評価基準

有効性評価項目：

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

主要評価項目及び副次的評価項目には、客観的奏効率（ORR）［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた被験者の割合］、無増悪生存期間（PFS）の中央値及び奏効期間（DOR）の中央値が含まれる。

探索的評価項目：

全生存期間（OS）及び PK（特定の治験実施医療機関のみ）に加え、病勢コントロール率（DCR）［最良総合効果判定が CR、PR 又は安定（SD）である被験者の割合］、TTR（初回投与から PR 以上の効果が認められるまでの期間）、標的病変の総腫瘍サイズのベースラインからの最大変化及び皮膚病変の mSWAT スコアを評価した。

PK 評価項目：

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

露量の比較可能性について評価を行った。

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

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

安全性評価項目：

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図により評価した。

(15) 統計解析

安全性及び有効性のすべてのパラメータは、記述統計を用いて解析した。カテゴリー変数は度数分布（被験者数及び割合）を用いて要約した。連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。Time-to-event 型変数は Kaplan-Meier 法及び Kaplan-Meier 曲線の図示による中央値の推定を用いて要約した。有効性の主要評価項目の解析では、ORR は正確な二項分布の 95%信頼区間（CI）で要約した。

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

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

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

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

与開始後に発現又は悪化した有害事象として定義した)、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図の安全性データは、記述統計量及び度数分布表を用いて要約した。臨床検査値は、定量的データ及び異常値の Grade ごとに要約した。

2.7.6.2.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

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

(2) 有効性の結果

1) 主要評価項目：

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

2) 副次的評価項目：

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

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

DOR の中央値は 50.1 週間であった［23.8%（5/21 例）は PD と判定され、76.2%（16/21 例）はイベント打ち切りであった]。

3) 探索的評価項目

OS の中央値は 99.1 週間であった［30.4%（14/46 例）は死亡したが、69.6%（32/46 例）は生存が確認され、イベント打ち切りであった]。

DCR は 71.7%（33/46 例）であった。

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

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

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

完全奏効率は 10.9%（5/46 例）であった。

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

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

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

(3) PK の結果

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

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

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

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

(4) 安全性の結果

55 例全例に TEAE が発現し、多くは血液学的 TEAE であった。

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

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

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

Grade 3 以上の TEAE は 83.6%（46/55 例）の被験者に発現し、臨床検査値異常が多かった。

本薬の休薬／減量に至った TEAE は 72.7%（40/55 例）、本薬の投与中止に至った TEAE は 32.7%（18/55 例）の被験者に発現した。多くみられた事象は好中球数減少及び血小板数減少であった。本薬の休薬／減量又は投与中止に至った TEAE の多くは本薬と関連性のある TEAE であった。

注目すべき血液学的事象をグループ化した場合、「血小板減少症」が 83.6%（46/55 例）、「好中球減少症」が 56.4%（31/55 例）、「白血球減少症」が 43.6%（24/55 例）、「貧血」が 32.7%（18/55 例）、「リンパ球減少症」が 29.1%（16/55 例）であった。その他の注目すべき事象をグループ化した場合、「感染症」が 34.5%（19/55 例）、「ウイルス再活性化を除く肝障害」が 18.2%（10/55 例）、「心臓障害」が 12.7%（7/55 例）、「トルサード ド ポアント／QT 延長」及び「間質性肺疾患」が各 9.1%（5/55 例）、「過敏症」が 5.5%（3/55 例）、「ウイルス再活性化」が 3.6%（2/55 例）に認められた。

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

バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

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

2.7.6.2.2 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2-1 に、治験薬と関連性のある有害事象を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-1 すべての有害事象（SAF）

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

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
胃腸障害	32(58.2%)
下痢	17(30.9%)
悪心	12(21.8%)
腹痛	3(5.5%)
嘔吐	3(5.5%)
上腹部痛	2(3.6%)
齲歯	2(3.6%)
口内炎	2(3.6%)
腹部不快感	1(1.8%)
肛門出血	1(1.8%)
便秘	1(1.8%)
消化不良	1(1.8%)
心窩部不快感	1(1.8%)
胃潰瘍	1(1.8%)
胃炎	1(1.8%)
痔出血	1(1.8%)
口腔粘膜血腫	1(1.8%)
歯痛	1(1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	27(49.1%)
発熱	11(20.0%)
倦怠感	8(14.5%)
疲労	6(10.9%)
末梢性浮腫	4(7.3%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
無力症	2(3.6%)
インフルエンザ様疾患	2(3.6%)
カテーテル留置部位腫脹	1(1.8%)
胸部不快感	1(1.8%)
胸痛	1(1.8%)
溢出	1(1.8%)
歩行障害	1(1.8%)
口渇	1(1.8%)
免疫系障害	1(1.8%)
薬物過敏症	1(1.8%)
感染症および寄生虫症	19(34.5%)
上気道感染	4(7.3%)
咽頭炎	3(5.5%)
気管支炎	2(3.6%)
結膜炎	2(3.6%)
インフルエンザ	2(3.6%)
上咽頭炎	2(3.6%)
膀胱炎	1(1.8%)
サイトメガロウイルス感染	1(1.8%)
感染性小腸結腸炎	1(1.8%)
胃腸炎	1(1.8%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
帯状疱疹	1(1.8%)
膿痂疹	1(1.8%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(1.8%)
肺炎	1(1.8%)
鼻炎	1(1.8%)
ブドウ球菌皮膚感染	1(1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	3(5.5%)
胃瘻管部合併症	1(1.8%)
爪損傷	1(1.8%)
処置による疼痛	1(1.8%)
臨床検査	42(76.4%)
血小板数減少	31(56.4%)
好中球数減少	20(36.4%)
白血球数減少	18(32.7%)
リンパ球数減少	11(20.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8(14.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(14.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(12.7%)
体重減少	6(10.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(9.1%)
心電図ＱＴ延長	5(9.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	3(5.5%)
血中クレアチニン増加	2(3.6%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2(3.6%)
好酸球数増加	2(3.6%)
血中コレステロール増加	1(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8%)
血中免疫グロブリンＡ減少	1(1.8%)
尿中血陽性	1(1.8%)
心胸郭比増加	1(1.8%)
心電図Ｔ波逆転	1(1.8%)
リパーゼ増加	1(1.8%)
体重増加	1(1.8%)
代謝および栄養障害	25(45.5%)
食欲減退	13(23.6%)
低アルブミン血症	5(9.1%)
低カリウム血症	5(9.1%)
低カルシウム血症	3(5.5%)
低ナトリウム血症	2(3.6%)
糖尿病	1(1.8%)
高カリウム血症	1(1.8%)
高マグネシウム血症	1(1.8%)
高トリグリセリド血症	1(1.8%)
低蛋白血症	1(1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	19(34.5%)
背部痛	5(9.1%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
筋痙縮	5(9.1%)
筋肉疲労	2(3.6%)
筋肉痛	2(3.6%)
関節痛	1(1.8%)
関節炎	1(1.8%)
出血性関節症	1(1.8%)
関節腫脹	1(1.8%)
筋力低下	1(1.8%)
筋骨格硬直	1(1.8%)
頚部痛	1(1.8%)
四肢痛	1(1.8%)
肩回旋筋腱板症候群	1(1.8%)
腱炎	1(1.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(7.3%)
腫瘍疼痛	2(3.6%)
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1(1.8%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
皮膚乳頭腫	1(1.8%)
神経系障害	9(16.4%)
頭痛	6(10.9%)
味覚異常	2(3.6%)
浮動性めまい	1(1.8%)
感覚鈍麻	1(1.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	1(1.8%)
失神寸前の状態	1(1.8%)
精神障害	5(9.1%)
不眠症	4(7.3%)
譫妄	2(3.6%)
腎および尿路障害	2(3.6%)
急性腎障害	1(1.8%)
血尿	1(1.8%)
蛋白尿	1(1.8%)
生殖系および乳房障害	1(1.8%)
陰嚢浮腫	1(1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21(38.2%)
咳嗽	6(10.9%)
呼吸困難	4(7.3%)
肺臓炎	4(7.3%)
口腔咽頭痛	3(5.5%)
鼻出血	2(3.6%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
胸水	2(3.6%)
咽頭知覚不全	1(1.8%)
発声障害	1(1.8%)
労作性呼吸困難	1(1.8%)
しゃっくり	1(1.8%)
間質性肺疾患	1(1.8%)
湿性咳嗽	1(1.8%)
アレルギー性鼻炎	1(1.8%)
鼻漏	1(1.8%)
上気道の炎症	1(1.8%)
皮膚および皮下組織障害	23(41.8%)
発疹	5(9.1%)
蕁麻疹	5(9.1%)
紅斑	2(3.6%)
全身性そう痒症	2(3.6%)
紫斑	2(3.6%)
斑状丘疹状皮疹	2(3.6%)
褥瘡性潰瘍	1(1.8%)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.8%)
全身性剥脱性皮膚炎	1(1.8%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
皮膚乾燥	1(1.8%)
皮脂欠乏性湿疹	1(1.8%)
多形紅斑	1(1.8%)
全身紅斑	1(1.8%)
皮膚疼痛	1(1.8%)
点状出血	1(1.8%)
色素沈着障害	1(1.8%)
そう痒性皮疹	1(1.8%)
血管障害	3(5.5%)
深部静脈血栓症	1(1.8%)
低血圧	1(1.8%)
末梢動脈閉塞性疾患	1(1.8%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

表 2.7.6.2-2 治験薬と関連性のある有害事象（SAF）

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

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
便秘	1(1.8%)
齲歯	1(1.8%)
消化不良	1(1.8%)
心窩部不快感	1(1.8%)
胃炎	1(1.8%)
嘔吐	1(1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17(30.9%)
倦怠感	8(14.5%)
疲労	4(7.3%)
末梢性浮腫	2(3.6%)
発熱	2(3.6%)
無力症	1(1.8%)
胸部不快感	1(1.8%)
歩行障害	1(1.8%)
感染症および寄生虫症	8(14.5%)
気管支炎	2(3.6%)
膀胱炎	1(1.8%)
サイトメガロウイルス感染	1(1.8%)
膿痂疹	1(1.8%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
上咽頭炎	1(1.8%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(1.8%)
肺炎	1(1.8%)
臨床検査	39(70.9%)
血小板数減少	30(54.5%)
好中球数減少	20(36.4%)
白血球数減少	15(27.3%)
リンパ球数減少	11(20.0%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	7(12.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(10.9%)
心電図ＱＴ延長	5(9.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(7.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(7.3%)
血中クレアチニン増加	2(3.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2(3.6%)
好酸球数増加	2(3.6%)
体重減少	2(3.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8%)
血中免疫グロブリンＡ減少	1(1.8%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(1.8%)
心胸郭比増加	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203 Page 3 of 6
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
心電図Ｔ波逆転	1(1.8%)
リパーゼ増加	1(1.8%)
代謝および栄養障害	16(29.1%)
食欲減退	12(21.8%)
低アルブミン血症	2(3.6%)
低カルシウム血症	2(3.6%)
低カリウム血症	2(3.6%)
低ナトリウム血症	2(3.6%)
糖尿病	1(1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	7(12.7%)
筋痙縮	3(5.5%)
関節炎	1(1.8%)
背部痛	1(1.8%)
関節腫脹	1(1.8%)
筋肉疲労	1(1.8%)
筋骨格硬直	1(1.8%)
四肢痛	1(1.8%)

SOURCE: Listing 16.2.6.1 in CSR of Study HBI-8000-203 Page 4 of 6
MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

System organ class Preferred term	40 mg (N=55) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(1.8%)
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1(1.8%)
神経系障害	4(7.3%)
味覚異常	2(3.6%)
頭痛	2(3.6%)
浮動性めまい	1(1.8%)
腎および尿路障害	1(1.8%)
蛋白尿	1(1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(16.4%)
肺臓炎	4(7.3%)
呼吸困難	2(3.6%)
咳嗽	1(1.8%)
鼻出血	1(1.8%)
間質性肺疾患	1(1.8%)
胸水	1(1.8%)
皮膚および皮下組織障害	12(21.8%)
発疹	3(5.5%)
蕁麻疹	3(5.5%)
全身性そう痒症	2(3.6%)
紫斑	2(3.6%)

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.

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

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

MedDRA Version 21.1 was used to code adverse events.
n = number of subjects; % = percentages of subjects are calculated relative to the total number of subjects in the analysis set;
TEAE = treatment-emergent adverse event is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first study drug administration.
TEAE of overdose is not included in this analysis.

2.7.6.2.3 個別症例の詳細

本項には、重篤な有害事象が発現した 14 例の詳細情報を記載した。

略号一覧

略号	省略していない用語
CHASE	cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide シクロホスファミド、高用量シタラビン、デキサメタゾン及びエトポシド
CHOP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), vincristine (Oncovin), prednisone シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン（ドキソルビシン）、ビンクリスチン（オンコビン）及びプレドニゾン
CHP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), prednisone シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン（ドキソルビシン）及びプレドニゾン
CRP	C-reactive protein C-反応性蛋白
DHAP	dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin デキサメタゾン、高用量シタラビン及びシスプラチン
EBER	EBV がコードする小 RNA
EBV	Epstein-Barr virus エプスタイン・バーウイルス
GDP	gemcitabine, dexamethasone, cisplatin ゲムシタビン、デキサメタゾン及びシスプラチン
ICE	ifosfamide, carboplatin, etoposide イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド
IMEP	ifosfamide, methotrexate, etoposide, prednisolone イホスファミド、メトトレキサート、エトポシド及びプレドニゾロン
LDL	low density lipoprotein 低密度リポタンパク質
RBC	red blood cell 赤血球
SOC	system organ class 器官別大分類
THP-COP	tetrahydropyranyl-adriamycin (Pirarubicin), cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), prednisone テトラヒドロピラニルアドリアマイシン（ピラルビシン）、シクロホスファミド、ビンクリスチン（オンコビン）及びプレドニゾン
VP16/PSL	etoposide/prednisolone エトポシド／プレドニゾロン

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、韓国人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	2
CPR による PTCL サブタイプ：	評価不能
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（6 回投与）
重篤な有害事象：	発熱性好中球減少症（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 23）／関連があるかもしれない

複数回発現した同一器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に該当する有害事象は、前回の有害事象の転帰日の翌日が次の有害事象の発現日である場合、1 つの有害事象と判断した。

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

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

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：不明）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GDP 療法 1 サイクル（最良効果：PD）

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

日以降)、オロパタジン、デソキシメタゾン、モメタゾン、メキタジン及びドルゾラミド／チモロール（コソプト）（[redacted]～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ヒドロコルチゾン（Lacticare）、リバーロキサバン、栄養サプリメント（Encover）及びカルベジロール（[redacted]）、フロセミド（[redacted]～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ナイスタチン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、メトロニダゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アセトアミノフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、硫酸マグネシウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ベンジダミン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、リドカイン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、フロセミド（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、モキシフロキサシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日､Day 1 投与前)に実施した臨床検査で､好中球数は 2.50 × 10^9/L（正常範囲：1.57～8.30 × 10^9/L）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に有害事象として Grade 3 の好中球数減少（0.92 × 10^9/L）が発現したため、本薬を休薬し、フィルグラスチム（下表参照）が投与された。

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

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

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

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

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

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

Laboratory data

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

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Filgrastim	150 µg	SC	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Neutrophil count decreased
Cefepime	2 g	IV drip	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Febrile neutropenia
Filgrastim	300 µg	IV drip	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Febrile neutropenia
Cefepime	2 g	IV drip	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Febrile neutropenia
Filgrastim	300 µg	SC	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Neutropenia
Lenograstim	250 µg	SC	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Neutropenia

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	5[redacted] 歳、韓国人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（16 回投与）
重篤な有害事象：	発熱（Grade 1；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 35）／おそらく関連なし

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

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

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

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

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

併用薬として、ラベプラゾール（Rabiet）及びガバペンチン（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アセトアミノフェン／トラマドール（Ultracet semi）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセトアミノフェン、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）及びダルベポエチンアルファ（ネスプ）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ラニチジン／スクラルファート（Albis D）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アセトアミノフェン、G-CSF 及びダルベポエチンアルファ（ネスプ）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセトアミノフェン／トラマドール（Ultracet semi）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に測定した好中球数は 1.540×10^9/L（正常範囲：2.000～-）であった。

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

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

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

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

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

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

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Piperacillin /Tazobactam	4.5 g	IV	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia
Propacetamol	1 g	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia
Metronidazole	500 mg	Oral	BID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia
Meropenem	1 g	IV	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia
Teicoplanin	400 mg	IV	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia
Ibuprofen	2 Tabs	Oral	TID	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Pyrexia

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、韓国人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（12 回投与）
重篤な有害事象：	#1：疲労（Grade 2；入院）
	#2：肺炎（Grade 3；入院）
死亡に至った有害事象：	#3：肺炎（Grade 5）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）
	#3：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 8）／関連なし
	#2：未回復（Day 59）／関連があるかもしれない
	#3：死亡（Day 59）／関連なし

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

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

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

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：IMEP 療法 3 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：GDP 療法 4 サイクル（最良効果：CR）

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

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。
投与開始日の ECOG パフォーマンススコアは 1 であった。

事象 1：疲労

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

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

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

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

Treatment medications

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

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

事象 2：肺炎

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

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

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

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

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

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

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

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

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（3 回投与）
重篤な有害事象：	#1：再生不良性貧血（Grade 4；生命を脅かす、入院、臨床的に重要な事象）
治験薬投与中止に至った有害事象：	#2：血小板数減少（Grade 4）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：未回復（Day 276）／明らかに関連あり
	#2：未回復（Day 276）／明らかに関連あり

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

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

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、乳がん（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、低カリウム血症及び全身性そう痒症（いずれも 20[redacted] 年以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として、リンパ球数減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月：ロミデプシン 25 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ダリナパルシン 3 サイクル（最良効果：SD）

併用薬として、エチゾラム、アトバコン、プレドニゾロン、フェブキソスタット、アスパラギン酸カリウム及びアシクロビル（いずれも開始日不明）、イオヘキソール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エスゾピクロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、レバミピド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、フェキソフェナジン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオベルソール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day −1 投与前）に実施した臨床検査で、ヘモグロビンは 113 g/L（正常範囲：112～149 g/L）、ヘマトクリットは比率 0.368（正常範囲：比率 0.336～0.446）、赤血球（RBC）数は 3.98×10^{12}/L（正常範囲：3.78～4.97×10^{12}/L）、好中球数は 1.870×10^{9}/L（正常範囲：1.610～6.520×10^{9}/L）、血小板数は 112×10^{9}/L（正常範囲：125～375×10^{9}/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）に有害事象として Grade 1 の血小板数減少［112×10^{9}/L（Day −1）］が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）より Grade 2 の貧血（ヘモグロビン 92 g/L）が認められたが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）に Grade 1（ヘモグロビン 100 g/L）に改善した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laboratory data

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

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
		WBC count	10^9/L	1.89	3.5 to 8.9
Study Day 18	[redacted] 20[redacted]	Hemoglobin	g/L	91	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.288	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	3.06	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	1.230	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	25	125 to 375
		WBC count	10^9/L	1.84	3.5 to 8.9
Study Day 21	[redacted] 20[redacted]	Hemoglobin	g/L	89	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.283	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.97	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	2.150	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	22	125 to 375
		WBC count	10^9/L	2.74	3.5 to 8.9
Study Day 22	[redacted] 20[redacted]	Hemoglobin	g/L	81	112 to 149
		RBC count	10^{12}/L	2.67	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	1.270	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	20	125 to 375
		Hematocrit	Proportion of 1	0.251	0.336 to 0.446
		WBC count	10^9/L	1.62	3.5 to 8.9
Study Day 24	[redacted] 20[redacted]	Hemoglobin	g/L	83	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.256	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.71	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	1.180	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	15	125 to 375
		WBC count	10^9/L	1.55	3.5 to 8.9
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	Hemoglobin	g/L	75	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.232	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.48	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	1.910	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	30	125 to 375
		WBC count	10^9/L	2.52	3.5 to 8.9
Study Day 31	[redacted] 20[redacted]	Hemoglobin	g/L	87	112 to 149
		Hematocrit	Proportion of 1	0.275	0.336 to 0.446
		RBC count	10^{12}/L	2.99	3.78 to 4.97
		Neutrophil count	10^9/L	0.810	1.610 to 6.520
		Platelet count	10^9/L	21	125 to 375
		WBC count	10^9/L	1.38	3.5 to 8.9

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

Treatment medications

Medication	Dose	Route	Frequency	Start Date	Stop Date	Indication
Filgrastim	75 µg	SC	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Neutropenia
Filgrastim	75 µg	SC	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Neutropenia
Filgrastim	75 µg	SC	QD	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Neutropenia
Platelet transfusion	10 units			[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Platelet count decreased
Packed RBC transfusion	2 units			[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Anemia
Packed RBC transfusion	2 units			[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Anemia

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	EATL
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（85 回投与）
重篤な有害事象：	末梢動脈閉塞性疾患（Grade 3；入院、臨床的に重要な事象）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 227）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 259）／関連なし

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

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

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

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 4 サイクル（最良効果：SD）

併用薬として、フェルビナク（スミルスチック）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、アクロメタゾン（アルメタ）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、レボフロキサシン（クラビット）及びジクロフェナク（ジクロード）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、トロピカミド（ミドリン P）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フルメトロン、モキシフロキサシン（ベガモックス）及びネパフェナク（ネバナック）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、バラシクロビル（バルトレックス）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオパミドール（Iopamarin）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ゲンタマイシン及びプレドニゾロン（リドメックスコーワ）（[redacted]）、ランソプラゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジアゼパム（セルシン）、ヘパリン、キシロカイン及び硝酸イソソルビド（ニトロール）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びアデノシン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 227）に足関節上腕血圧比、心臓足首血管指数及び四肢 CT 血管スキャンにより Grade 3 の末梢動脈閉塞性疾患（医師報告用語：閉塞性動脈硬化症）と診断された。血圧は 108/46 mmHg、心拍数は 78 bpm であった。被験者にはアセチルサリチル酸（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 228）に本薬を休薬した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Treatment medications

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

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（8 回投与）
重篤な有害事象：	#1：不安定狭心症（Grade 3；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象：	#2：脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（Grade 1）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 34）／関連なし
	#2：回復（Day 57）／関連なし

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

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

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、高血圧（20[redacted] 年以降）、末梢性感覚ニューロパシー（20[redacted] 年以降）、糖尿病及び脂質異常症（いずれも 20[redacted] 年以降）、リウマチ性多発筋痛症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、骨粗しょう症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、心筋虚血及び冠状動脈狭窄（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ダリナパルシン 2 サイクル（最良効果：SD）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-ICE 療法 5 サイクル（最良効果：PR）

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

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

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

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

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

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

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

治験依頼者の評価：不安定狭心症と本薬との因果関係を関連なしと判断した。

Laboratory data/electrocardiogram data

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

Abbreviations: BNP: brain natriuretic peptide; BP: blood pressure; bpm: beats per minute; msec: millisecond; NR: not reported; QTcB: QT interval corrected for heart rate using the Bazett's formula; QTcF: QT interval corrected for heart rate using the Fredericia's formula

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 回投与）
重篤な有害事象：	肺臓炎（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 220）／関連があるかもしれない

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

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

被験者 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、肝機能異常（19[redacted] 年以降）、慢性中耳炎（19[redacted] 年以降）、高血圧（20[redacted] 年以降）、蛋白尿（20[redacted] 年以降）、リパーゼ増加（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：右鼠径部、骨盤に放射線療法（最良効果：CR）

併用薬として、フィルグラスチム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロキソプロフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、イオパミドール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びランソプラゾール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）に間欠的な咳嗽を訴えた。酸素飽和度が 94%で、胸部 X 線検査及び CT スキャンにより肺浸潤が認められた。当日（Day 84）に被験者は Grade 3 の肺臓炎と診断され、入院した。血圧は 129/88 mmHg、心拍数は 82 bpm であった。

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

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

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

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

治験依頼者の評価：肺臓炎と本薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。原疾患

を交絡因子と判断した。

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	6[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（7 回投与）
重篤な有害事象：	#1：咽頭炎（Grade 3；入院） #2：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3；入院）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24） #2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 38）おそらく関連なし #2：回復（Day 51）おそらく関連あり

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

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

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、本治験の対象疾患と関連する病歴として、20[redacted] 年より咽頭炎を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CR）

併用薬として、セレコキシブ（開始日不明以降）、ハロペリドール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）に被験者は Grade 2 の咽頭炎（医師報告用語：咽頭炎の悪化）及び Grade 3 の好中球数減少（0.827×10^9/L）と診断され、好中球数減少のため本薬を休薬した。咽頭炎に対してアズレンスルホン酸ナトリウム（下表参照）が投与された。

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

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

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

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

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

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

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

Laboratory data

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

Abbreviations: CRP: C-reactive protein

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（5 回投与）
重篤な有害事象：	C-反応性蛋白増加（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 233）／関連があるかもしれない

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

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

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、前立腺肥大症（20[redacted] 年以降）、大動脈瘤（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、肝嚢胞（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、高コレステロール血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、右脚ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、胃食道逆流症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、腫瘍随伴症候群（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、神経痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、便秘（20[redacted] 年以降）、高カリウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、高カルシウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、変形性脊椎関節症及び腎嚢胞（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：THP-COP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、デュタステリド（アボルブ）、シロドシン（ユリーフ）、酸化マグネシウム（マグミット）、ロスバスタチン（クレストール）、エソメプラゾール（ネキシウム）、プレガバリン（リリカ OD）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（ダイフェン）、ポリスチレンスルホン酸（アーガメイト）及びメコバラミン（いずれも開始日不明）、メトクロプラミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リドカイン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ピコスルファートナトリウム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヘパリン類似物質（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ジメチコン及びプロポフォール（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びオイパロミン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した臨床検査で、好中球数は 3.022×10^9/L（正常範囲：2.000～-）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）に有害事象として Grade 3 の好中球数減少（0.951×10^9/L）が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）に本薬を休薬した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）に好中球数減少が回復（3.447×10^9/L）した。

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

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

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

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

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

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

20■ 年■ 月■ 日（Day 41）に発熱が消失した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 50）に CRP が減少していたため、当日に被験者は退院した。

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

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

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	■ ■ 20■	Neutrophil count	10^9/L	3.022	2.000 to - *
Study Day 9	■ ■ 20■	Neutrophil count	10^9/L	2.642	2.000 to -
Study Day 16	■ ■ 20■	Neutrophil count	10^9/L	0.951	2.000 to -
		CRP	mg/dL	0.063	NR
Study Day 23	■ ■ 20■	Neutrophil count	10^9/L	3.447	2.000 to -
		CRP	mg/dL	6.119	NR
Study Day 27	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	28.063	NR
Study Day 28	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	28.200	NR
Study Day 29	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	25.250	NR
Study Day 30	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	24.507	NR
Study Day 31	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	21.040	NR
Study Day 32	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	17.733	NR
Study Day 33	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	14.562	NR
Study Day 34	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	11.462	NR
Study Day 36	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	5.570	NR
Study Day 38	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	3.131	NR
Study Day 40	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	1.950	NR
Study Day 41	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	1.531	NR
Study Day 43	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	1.342	NR
Study Day 44	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	1.103	NR
Study Day 45	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	0.736	NR
Study Day 50	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	0.397	NR
Study Day 82	■ ■ 20■	CRP	mg/dL	0.516	NR

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

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（16 回投与）
重篤な有害事象：	間質性肺疾患（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	未回復（Day 96）／関連があるかもしれない

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

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

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、胆石症（19[redacted] 年）、良性髄膜腫（20[redacted] 年）、2 型糖尿病（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、肝血管腫（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、テネリグリプチン（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、ペンタミジン及びプロカテロール（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、シタグリプチン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、センノシド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロキソプロフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及びグリメピリド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）に臨床症状を伴わない 38°C の一時的な発熱が発現し、Grade 2 の気管支炎と診断された。CT スキャン検査により両側肺に軽度のびまん性すりガラス陰影及び左肺に小葉間隔壁肥厚が認められた。被験者にはアモキシシリン、アンブロキソール及びアセトアミノフェン（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に気管支感染が回復した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laboratory data

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

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

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（20 回投与）
重篤な有害事象：	二次性悪性腫瘍：末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明（Grade 3；臨床的に重要な事象）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 102）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	未回復（Day 119）／関連があるかもしれない

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

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

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、脊椎炎性脊髄症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、発疹（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：VP16/PSL 療法 20 サイクル（最良効果：CR）

併用薬として、アシクロビル（ビクロックス）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（ダイフェン）、フルドロキシコルチド（ドレニゾン）（いずれも開始日不明以降）、アセトアミノフェン（カロナール）（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、オロパタジン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、セフジトレン（メイアクト MS）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、セフジニル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及びアセトアミノフェン／トラマドール（トラムセット）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）がそれぞれ投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に前縦隔リンパ節を生検し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PTCL のサブタイプ AITL と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験登録前の直近の左口蓋扁桃を生検し、治験担当医師によって再発性 AITL が確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	148	124 to 226
Study Day 8	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	150	124 to 226
Study Day 15	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	166	124 to 226
Study Day 22	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	191	124 to 226
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	190	124 to 226
Study Day 43	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	165	124 to 226
Study Day 57	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	237	124 to 226
Study Day 85	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	204	124 to 226
Study Day 92	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	188	124 to 226
Study Day 103	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	251	124 to 226
Study Day 105	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	293	124 to 226
Study Day 108	[redacted] 20[redacted]	LDH	U/L	343	124 to 226

Abbreviations: LDH: lactate dehydrogenase

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	8[redacted] 歳、日本人、女性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（3 回投与）
重篤な有害事象：	#1：上気道の炎症（Grade 3；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象：	#2：血小板減少症（Grade 3）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 38）／関連なし
	#2：未回復（Day 150）／おそらく関連あり

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

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

被験者[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、高血圧（19[redacted] 年以降）、脂質異常症（19[redacted] 年以降）、右脚ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として低ガンマグロブリン血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、腎機能障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、高尿酸血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-CHP 療法 4 サイクル（最良効果：PR）

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

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 1 投与前）に実施した臨床検査で、血小板数は 150 × 10^9/L（正常範囲：150～350 × 10^9/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

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

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に咳嗽及び咽頭痛が発現し、Grade 2 の上気道の炎症と診断された。体温は 37.3°C、CRP は 1.10 mg/dL（正常範囲未報告）、好中球数は 2.457 × 10^9/L（正常範囲：2000～-）であった。被験者にはアセトアミノフェン／サリチル酸塩／カフェイン（PL 顆粒）、セフトリアキソン、カルボシステイン及びアセトアミノフェン（下表参照）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）に X 線検査、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）に CT スキャンを実施し、上気道の炎症と確定診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）の体温は 36.9°C、CRP は 10.67 mg/dL、好中球

数は 3.360 × 10^9/L であった。

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

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

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

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

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

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day 1, Predose	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	150	150 to 350
Study Day 4	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	81	150 to 350
Study Day 8	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	58	150 to 350
Study Day 11	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	35	150 to 350
Study Day 15	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	51	150 to 350
Study Day 22	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	72	150 to 350
Study Day 25	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	66	150 to 350
Study Day 26	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	81	150 to 350
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	77	150 to 350
Study Day 31	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	84	150 to 350
Study Day 38	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	109	150 to 350

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	7[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	1
CPR による PTCL サブタイプ：	PTCL-NOS
本薬投与量：	40 mg → 30 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（6 回投与）
重篤な有害事象：	#1：発熱性好中球減少症（Grade 3；臨床的に重要な事象）
	#2：急性腎障害（Grade 2；入院）
治験薬投与中止に至った有害事象：	#3：血小板数減少（Grade 4）
	#4：好中球数減少（Grade 3）
発現日：	#1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）
	#2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）
	#3：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）
	#4：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	#1：回復（Day 26）／おそらく関連あり
	#2：未回復（Day 83）／関連なし
	#3：未回復（Day 83）／おそらく関連あり
	#4：未回復（Day 83）／おそらく関連あり

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

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

被験者[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、血清反応陰性関節炎、不眠症、前立腺肥大症及び便秘（いずれも 20[redacted] 年以降）、悪心（20[redacted] 年以降）、ミラーフィッシャー症候群（20[redacted] 年[redacted] 月以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として貧血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：THP-COP 療法 8 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：CHASE 療法 1 サイクル（最良効果：CRu）
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ソブゾキサン／エトポシド 21 サイクル（最良効果：CRu）

併用薬として、ランソプラゾール、アセトアミノフェン／トラマドール（トラムセット）、スボレキサント（ベルソムラ）及びセンノシド（いずれも開始日不明以降）、酸化マグネシウム（マグミット）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（バクトラミン）、ジメチコン（ガスコン）及びゾルピデム（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メトクロプラミド（プリンペラン）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メチルプレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、プレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及びエドキサバン（リクシアナ）（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20■ 年 ■ 月 ■ 日、Day −1 投与前）に実施した臨床検査で、好中球数は 2.204 × 10^9/L（正常範囲：2.000～-）、血小板数は 184 × 10^9/L（正常範囲：150～350 × 10^9/L）、血中尿素窒素は 20.99 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL）、クレアチニンは 1.03 mg/dL（正常範囲：0.4～0.7 mg/dL）、RBC 数は 4.21 × 10^{12}/L（正常範囲：4.30～5.70 × 10^{12}/L、ヘモグロビンは 112 g/L（正常範囲：135～170 g/L）であった。

20■ 年■ 月■ 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20■ 年■ 月■ 日（Day 8）に RBC 数が 3.43 × 10^{12}/L 及びヘモグロビンが 91 g/L に低下し、貧血の悪化（Grade 2）が認められた。

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

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

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

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

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

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

20■ 年■ 月■ 日（Day 28）に血小板数減少が Grade 2（74 × 10^9/L）に悪化し、Grade 2 の好中球数減少（1.029 × 10^9/L）も認められた。被験者にはフィルグラスチム（下表参照）が投与された。

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

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

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

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

* 承認情報提供時に置き換え

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

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

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

治験依頼者の評価：発熱性好中球減少症と本薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。原疾患を交絡因子と考えた。急性腎障害は本薬の治験薬概要書からは予測できなかった。得られた情報に基づき、治験依頼者は治験担当医師の因果関係に関する見解に同意し、急性腎障害と本薬との因果関係を関連なしと評価した。

Laboratory data

Study Day	Sample Date	Laboratory Parameter	Units	Results	Normal Range
Baseline, Study Day -1, Predose	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	184	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	2.204	2.000 to -*
Study Day 8	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	155	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.518	2.000 to -
Study Day 15	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	90	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.722	2.000 to -
		CRP	NR	8.68	NR
Study Day 16	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.17	NR
		Neutrophil count	10^9/L	2.822	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	90	150 to 350
Study Day 19	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.77	NR
		Neutrophil count	10^9/L	1.090	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	109	150 to 350
Study Day 21	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.73	NR
		Neutrophil count	10^9/L	1.421	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	126	150 to 350
Study Day 22	[redacted] 20[redacted]	CRP	NR	8.36	NR
		Neutrophil count	10^9/L	1.368	2.000 to -
		Platelet count	10^9/L	130	150 to 350
Study Day 26	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	79	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	3.592	2.000 to -
		CRP	NR	1.12	NR
Study Day 28	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	74	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.029	2.000 to -
Study Day 29	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	79	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	5.400	2.000 to -
Study Day 33	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	51	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.861	2.000 to -
Study Day 36	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	46	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.952	2.000 to -
Study Day 40	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	36	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.074	2.000 to -
Study Day 43	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	41	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.920	2.000 to -
Study Day 50	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	21	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	0.978	2.000 to -
Study Day 57	[redacted] 20[redacted]	Platelet count	10^9/L	11	150 to 350
		Neutrophil count	10^9/L	1.026	2.000 to -
		BUN	mg/dL	79	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	2.63	0.4 to 0.7
Study Day 58	[redacted] 20[redacted]	BUN	mg/dL	82	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	2.47	0.4 to 0.7
Study Day 61	[redacted] 20[redacted]	BUN	mg/dL	63	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	1.42	0.4 to 0.7
Study Day 63	[redacted] 20[redacted]	BUN	mg/dL	36	8.0 to 22.0
		Creatinine	mg/dL	0.88	0.4 to 0.7

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

Treatment medications

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

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

被験者番号：	[redacted]
被験者の詳細：	8[redacted] 歳、日本人、男性
ECOG パフォーマンススコア：	0
CPR による PTCL サブタイプ：	AITL
本薬投与量：	40 mg → 30 mg → 20 mg
投与期間：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（143 回投与）
重篤な有害事象：	低ナトリウム血症（Grade 3；入院）
発現日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）
転帰／因果関係（治験担当医師判断）：	回復（Day 23）／おそらく関連あり

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

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

被験者 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再発又は難治性の PTCL と診断された。被験者は、便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）の病歴を有していた。本治験の対象疾患と関連する病歴として、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及び肝機能異常（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）を有していた。

被験者は本治験に参加する前に以下のがん治療が施行された。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：mini-CHOP 療法 6 サイクル（最良効果：PR）

併用薬として、ウルソデオキシコール酸及びエソメプラゾール（いずれも開始日不明以降）、酸化マグネシウム（[redacted]～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びレノグラスチム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）がそれぞれ投与された。

ベースライン時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day −1 投与前）に実施した臨床検査で、ナトリウム濃度は 133 mmol/L（正常範囲：138～147 mmol/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）より本薬の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）に有害事象として Grade 1 の下痢及び倦怠感が発現した。被験者にはプロバイオティクスが投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 7）に回復した。

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

治験依頼者の評価：時間的関連及び本薬の安全性プロファイルを考慮し、低ナトリウム血症と本薬との因果関係を関連があるかもしれないと判断した。原疾患及びそれに関連する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を交絡因子と判断した。

Laboratory data

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

Treatment medications

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

Abbreviations: IV: intravenous; QD: once daily

2.7.6.3 中国における探索的第 2 相試験（TG0902CDM 試験、参考資料 5.3.5.4-1）

2.7.6.3.1 要約

2.7.6.3.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

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

(2) 治験責任医師

[redacted]

(3) 治験実施医療機関

[redacted] 他、計 13 施設（中国）

(4) 公表文献

該当なし

(5) 治験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2009 年 5 月 [redacted] 日

データカットオフ日：2012 年 9 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 2 相（探索的試験）

(7) 目的

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

(8) 治験方法

無作為化、非盲検、多施設共同、第 2 相臨床試験

(9) 被験者数

計画時：26 例

解析時：19 例

(10) 診断及び主な組入れ基準

選択基準：

以下の基準を満たす患者のみを本治験に組み入れた。

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

3) 18～75 歳の男性又は女性患者で、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 である患者
4) 体重：67 ± 20 kg（47～87 kg）の男性又は 55 ± 20 kg（35～75 kg）の女性
5) 余命が 3 ヵ月以上と診断された患者
6) 本治験への組入れ前 4 週間以内に放射線療法、化学療法、分子標的治療、幹細胞移植又はその他の治療を受けていない患者
7) 治験開始前に同意文書に署名した患者

除外基準：

1) 妊娠中又は授乳中の女性、及び避妊を希望しない妊娠可能な年齢の女性
2) 臨床的に重大な心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長（>450 ms の男性患者、>470 ms の女性患者）の既往を有する患者、心室性頻脈、心房細動、心ブロック、1 年以内の心筋梗塞、うっ血性心不全、又は投薬を必要とする症状を伴う冠動脈疾患を有する患者
3) 臓器移植を受けた患者
4) 本治験組入れ前の 30 日以内に治験薬を用いた他の臨床試験に参加していた患者、又は現在治験薬を用いた臨床試験に参加中の患者
5) 活動性出血を有する、又は血栓性疾患を新たに発症した患者、もしくは抗凝固薬を服用している、又は出血傾向の既往を有する患者、並びに活動性感染症に罹患している患者
6) 過去 6 週間以内に主要な臓器の外科手術を受けた患者
7) 肝機能異常［総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍超、又は肝浸潤を有する患者では 5 倍超］、腎機能異常（血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超）、又は血液検査値の異常（好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 80×10^9/L 未満、ヘモグロビンが 90 g/L 未満）を有する患者
8) 精神障害を有する患者又は文書同意が可能ではない患者
9) 本治験の結果の評価に影響しうる薬物乱用歴又は長期にわたる過剰な飲酒歴を有する患者
10) その他の理由から治験担当医師によって本治験への参加が不適切と判断された患者

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

本薬（5 mg 錠）

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

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

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

(12) 治療期間

病勢進行又は安全性上の懸念による治験中止まで投与を実施することとした。

(13) 対照薬、用量及び投与方法、バッチ番号

該当なし

(14) 評価基準

主要評価項目：

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

副次的評価項目：

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

(15) 統計解析

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

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

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

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

以下に、治験完了の定義を示した。

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

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

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

2.7.6.3.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

本探索的第 2 相臨床試験には、30 mg 群 9 例及び 50 mg 群 10 例の合計 19 例の患者を組み入れ

た。30 mg 群の被験者 9 例はいずれも投与を完了したが、50 mg 群の被験者 1 例は投与の継続を拒否して本治験を中止した。両群で合計 18 例の被験者が治験を完了した。

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

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

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

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

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

(2) 有効性の結果

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

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

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

(3) 安全性の結果

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

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

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

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

2.7.6.3.1.3 結論

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

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

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

2.7.6.4.1 要約

2.7.6.4.1.1 治験デザイン

(1) 治験の標題

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

(2) 治験責任医師

[redacted]

(3) 治験実施医療機関

[redacted] 他、計 15 施設（中国）

(4) 公表文献

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

(5) 治験実施期間

最初の被験者の組入れ日：2010 年 3 月 [redacted] 日

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

(6) 開発の相

第 2 相（ピボタル試験）

(7) 目的

主要目的：

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

副次目的：

再発又は難治性 PTCL 患者に本薬を単剤投与した際の安全性を検討する。

(8) 治験方法

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

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

本治験では、有効性及び安全性を評価するため、独立倫理委員会を設置した。

本資料は本治験のピボタルステージの結果に基づいて作成した。

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

(9) 被験者数

計画時：79 例

解析時：83 例

(10) 診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

以下の基準をすべて満たす患者を組み入れた。

1) 以下のサブタイプを含む病理組織学的検査により PTCL と診断された患者

- 非特定型 PTCL（PTCL-NOS）
- 原発性全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）
- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）
- 皮下脂肪識炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）
- 形質転換菌状息肉症（形質転換 MF）
- その他、治験担当医師が本治験への組入れが適切であると判断した浸潤性 T 細胞由来非ホジキンリンパ腫（高浸潤型を除く）

2) 全身治療（化学療法、幹細胞移植など）を受けたにもかかわらず効果が認められなかった患者（30 日以内の反応を含む）、又は効果が得られたものの再発した患者
3) 18 歳～75 歳の男性又は女性患者
4) 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0 又は 1 の患者
5) 体重が 67 ± 20 kg（47～87 kg）の男性又は 55 ± 20 kg（35～75 kg）の女性
6) 余命が 3 ヵ月以上と診断された患者
7) 本治験への組入れ前 4 週間以内に放射線療法、化学療法、分子標的療法、幹細胞移植又はその他の治療を受けていない患者
8) スクリーニング検査前に同意文書に署名した患者

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者を除外した。

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

又は出血傾向の既往を有する患者

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

(11) 被験薬、用量及び投与方法、バッチ番号

本薬（5 mg 錠）

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

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

(12) 治療期間

次のいずれかの中止基準に該当するまで投与を実施することとした。

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

(13) 対照薬、用量及び投与方法、バッチ番号

該当なし

(14) 評価基準

有効性主要評価項目：

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

有効性副次評価項目：

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

及び全生存期間（OS）

(15) 統計解析

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

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

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

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

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

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

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

2.7.6.4.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

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

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

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

FAS のうち、再発が 79.7%（63/79 例）、難治性が 20.3%（16/79 例）であった。初診時の PTCL の罹病期間は最短で 1.2 ヵ月、最長で 9.1 年であり、中央値は 1.06 年であった。また、再発回数の中央値は 1 回であり、最大値は 4 回であった。PTCL の病期（Ann Arbor 分類）は大部分の被験者で III 期又は IV 期であり、不明が 5 例であった。そのうち、IV 期が 45.9%（34/74 例）、IVB 期が 21.6%（16/74 例）、III 期が 35.2%（26/74 例）、II 期が 14.9%（11/74 例）、I 期が 4.1%（3/74 例）であった。病理診断では、PTCL-NOS が 29.1%（23/79 例）と最も多く、次いで ALCL 及び NK/T 細胞リンパ腫が各 20.3%（16/79 例）、その他のタイプの PTCL が 12.7%（10/79 例）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）が 11.4%（9/79 例）、腸管症型 T 細胞リンパ腫が 2.5%（2/79 例）、CD4 陽性 PTCL、Lennert リンパ腫及び形質転換 MF が各 1.3%（1/79 例）であった。

本治験期間を通じて、化学療法剤は併用されず、併用禁止薬は使用されなかった。

(2) 有効性の結果

FAS の 79 例を対象に有効性を評価した。

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

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

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

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

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

(3) 安全性の結果

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

治験期間中、AE が 81.9%（68/83 例）に発現し、重要な AE が 60.2%（50/83 例）に発現した。また、SAE が 8.4%（7/83 例）に発現し、そのうち本薬と関連性のある可能性がある事象が 2.4%（2/83 例）に発現した。さらに、死亡に至った AE が 3.6%（3/83 例）、本薬の投与中止に至った AE が 16.9%（14/83 例）に発現した。なお、骨髄抑制及び／又は食欲減退のため、7.2%（6/83 例）で本薬の投与量が調整された。

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

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

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

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

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

2.7.6.4.1.3 結論

1) 本薬は中国で新たに開発された薬剤である。当該ピボタル第 2 相試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬は良好な有効性を示した。有効性の主要評価項目である奏効率は、米国食品医薬品局によって承認されたオーファンドラッグであるプララトレキサート及びロミデプシンに匹敵するものであった。
2) 本薬は安全性に大きな問題はなく、最も多く発現した本薬と関連性のある治験治療下で発現した有害事象はコントロール可能な血液毒性であった。

3) 本薬は、簡便な経口投与であること、PTCL の既存の治療の改善に臨床的価値を示すこと、これらのことから良好なベネフィットを有する薬剤であると考えられた。