目次

1 背景及び概観 4

1.1 製剤開発の経緯 4

1.2 分析法 6

1.2.1 ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験（7630-102 試験） 6

1.2.2 ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験（165016B/1 試験） 7

1.2.3 ICP/MS 法によるヒト尿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験（165016B/2 試験） 9

2 個々の試験結果の要約 11

3 全試験を通しての結果の比較と解析 12

4 付録 13

表目次

表 2.7.1- 1　国内外の臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤の要約.....5

表 2.7.1- 2　臨床薬理の評価で用いられた分析法一覧.....6

表 2.7.1- 3　ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験結果（7630-102 試験）.....7

表 2.7.1- 4　ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験結果（165016B/1 試験）.....8

表 2.7.1- 5　ICP/MS 法によるヒト尿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験結果（165016B/2 試験）.....10

略号一覧

記号	日本語	英語
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	Ethylenediaminetetraacetic acid
ICP/MS	誘導結合プラズマ質量分析	Inductively coupled plasma mass spectrometry
IS	内標準物質	Internal standard
TMAH	水酸化テトラメチルアンモニウム	Tetramethyl ammonium hydroxide

1 背景及び概観

本項では、製剤開発の経緯とその過程において生じた変更について本項 1.1 に要約し、本剤の臨床薬理の評価で用いられた分析法のバリデーション試験について本項 1.2 に要約する。

1.1 製剤開発の経緯

本剤はガラスバイアルに充填された無菌で白色～灰白色の凍結乾燥注射剤である。pH 調節剤である塩酸及び水酸化ナトリウムを除き添加剤は含まない。国内外の臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤の要約を表 2.7.1- 1 に示す。

開発初期での臨床試験用製剤は[redacted]で[redacted]を用いて製造された（本製造工程をプロセス A と称する）。その後、[redacted]に[redacted]され、[redacted]は[redacted]に変更された（プロセス B）。最後に、[redacted]（[redacted]）で製造された[redacted]が使用され、[redacted]を[redacted]から[redacted]に変更するなどの製法変更により[redacted]が改善され、[redacted]に変更された市販予定製剤が開発された（プロセス C）。本剤の処方はプロセス A、B、C を通して変更されなかった。製剤開発の詳細は 3.2.P.2.3 項に示す。

表 2.7.1- 1 に示すとおり、SP-02L02 試験以外の臨床試験ではプロセス A で製造された製剤が投与され、SP-02L02 試験でのみプロセス B 及び C で製造された製剤が投与された。プロセス C で製造された製剤は、2019 年 11 月以降の継続投与期間（6 サイクル投与終了後、被験者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師が継続投与を可能かつ必要と判断した場合に実施）でのみ用いられている。

以上のように、これまでの製剤開発の過程において幾つかの変更が生じている。しかしながら、プロセス A、B 及び C で製造された製剤の品質の同等性／同質性はロット分析及び安定性試験の結果の比較により確認している（3.2.P.2.3 項）。したがって、これまでの製剤開発の過程において生じた変更は、本剤の臨床評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

表 2.7.1- 1　　国内外の臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤の要約

Characteristics	**Darinaparsin Drug Product development/production sites**					
Process	A				B	C
[redacted]	[redacted]			[redacted]	[redacted]	
[redacted]	20[redacted]-20[redacted]			20[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	20[redacted]
[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted] mg				[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
Drug Product Lot number	ZIO50006, ZIO50016	ZIO80005, ZIO00002	ZIO20001	CT0736	15J08, 16J07	18F22, 18F28
Clinical study number in which the lot was used	SGL1001, SGL1002, SGL2001, SGL2001b, SGL2003, SGL2005	SGL2003, SGL2005, SP-02L01, SP-02L03	SP-02L01, SP-02L03	SGL2003, SGL2005	SP-02L02	SP-02L02

API = Active pharmaceutical ingredient
Source: Modified from M3.2.P.2.3 Table 1.

1.2 分析法

本剤の臨床開発においてダリナパルシンの分析法は確立されていない。ダリナパルシンはヒ素化合物であることから、開発当時に利用可能であった誘導結合プラズマ質量分析（ICP/MS）法を用いてヒ素濃度定量法を確立した。本剤の臨床薬理の評価で用いられた分析法一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1- 2　　臨床薬理の評価で用いられた分析法一覧

Validation study No.	Location in CTD	Analyte	Matrix	Clinical study No. in which the method was used
7630-102	5.3.1.4.1	Arsenic	Human plasma	SGL1002, SP-02L01 and SP-02L03
165016B/1	5.3.1.4.2	Arsenic	Human plasma	SP-02L02
165016B/2	5.3.1.4.3	Arsenic	Human urine	SP-02L02

以下に、各分析法バリデーション試験の結果を要約する。

1.2.1 ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験（7630-102 試験）

米国の[redacted]で ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験を実施した（7630-102 試験、5.3.1.4.1 項）。抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を使用し、ヘパリンとの比較も実施した。本法では血漿試料に内標準物質（IS）としてテルビウムを含む 0.1%硝酸を添加した後、混和して測定に供した。IS に対するヒ素の信号強度比を算出し、1/X で重み付けした回帰式により検量線を作成した。分析法バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 3 に要約した。本法は 50～8000 ng/mL の定量範囲で適切にバリデートされた。ヒト血漿中ヒ素は、室温で 21.75 時間、-20°C で 765 日間、凍結融解は 3 回（-20°C）まで安定であった。標準原液は室温で 115 日間安定であった。

表 2.7.1- 3　　ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験結果（7630-102 試験）

Selectivity	Aliquots of blank human plasma from three different lots demonstrated net intensity ratios of < 20% of the LLOQ.				
LLOQ	The LLOQ (50 ng/mL) had acceptable precision and accuracy.				
Calibration curve	All calibration curves had an r-value greater than or equal to 0.9974. All calibration standards had acceptable precision and accuracy. Calibration curve in human plasma ranged from 50 to 8000 ng/mL.				
Accuracy and precision	Theoretical concentration (ng/mL)	Within-run Accuracy (%)	Within-run Precision (%)	Between-run Accuracy (%)	Between-run Precision (%)
	150	-4.7 to 2.7	1.25 to 4.67	-2.0	4.40
	4100	-5.4 to -1.2	0.80 to 0.93	-2.9	2.10
	6400	-11.7 to -5.0	0.57 to 0.77	-9.1	3.32
Dilution integrity	Theoretical concentration (ng/mL)	Within-run Accuracy (%)		Within-run Precision (%)	
	20000 (dilution factor: 10)	-18.0		1.20	
Stability	Stability of arsenic under a variety of condition is summarized as follows: • 3 freeze and thaw cycles at -20 ± 10°C • 21.75 hours at room temperature • 765 days at -20 ± 10°C • 115 days in stock solution at room temperature				
Equivalency of anticoagulants	Equivalency of anticoagulants was evaluated between heparin and EDTA, which was previously validated. Equivalency was demonstrated if the mean QC sample result at each level for the heparin anticoagulant QCs were within +/- 15% of the theoretical concentrations when analyzed against calibration curve from EDTA plasma standards. All QCs had acceptable accuracy.				

EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = Lower limit of quantification; QC = Quality control
Source: M5.3.1.4.1 7630-102 Final Report Table 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 8. 7630-102 Final Report Addendum No. 1 Table 9 and 10

1.2.2　ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験（165016B/1 試験）

英国[redacted]で ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験を実施した（165016B/1 試験、5.3.1.4.2 項）。抗凝固剤として EDTA を使用した。本法では血漿試料に IS としてテルビウムを含む 1%水酸化テトラメチルアンモニウム（TMAH）/1%EDTA 水溶液を添加した後、混和して測定に供した。IS に対するヒ素の信号強度比を算出し、$1/X^2$ で重み付けした回帰式により検量線を作成した。分析法バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 4 に要約した。本法は 50～8000 ng/mL の定量範囲で適切にバリデートされた。ヒト血漿中ヒ素は、室温で 24 時間、-20 及び-80°C で 180 日間、凍結融解は 4 回まで安定であった。前処理後試料は室温で 48 時間安定であった。標準原液は室温で 47 日間安定であった。

表 2.7.1- 4　　ICP/MS 法によるヒト血漿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験結果（165016B/1 試験）

Selectivity	The spectrographic interference from arsenic on the terbium response was ≤ 5.00% of the mean peak area of terbium matrix blank response in run. The spectrographic interference from terbium on the arsenic response was ≤ 20.0% of the mean peak area of the LLOQ arsenic response in the run.				
LLOQ	The LLOQ (50 ng/mL) had acceptable precision and accuracy.				
Calibration curve	All calibration curves had an r-value greater than or equal to 0.9967. All calibration standards had acceptable precision and accuracy. Calibration curve in human plasma ranged from 50 to 8000 ng/mL.				
Accuracy and precision	Theoretical concentration (ng/mL)	Within-run Accuracy (%)	Within-run Precision (%)	Between-run Accuracy (%)	Between-run Precision (%)
	100	-8.9 to -0.9	2.5 to 4.0	-5.9	5.1
	1250	-0.8 to -0.0	1.1 to 3.1	-0.8	2.4
	7200	-4.9 to -3.1	1.1 to 2.7	-4.2	2.1
Matrix effect	Precision of matrix effect for arsenic and internal standard was ≤ 15.0%				
Carry-over	There was no evidence of autosampler carryover.				
Dilution integrity	Theoretical concentration (ng/mL)	Within-run Accuracy (%)		Within-run Precision (%)	
	72000 (dilution factor: 10)	-4.6		2.7	
Stability	Stability of arsenic under a variety of condition is summarized as follows: • 24 hours at room temperature • 180 days at approximately -20 ± 10°C or -80 ± 10°C • 4 freeze and thaw cycles • 48 hours in processed samples at room temperature • 47 days in stock solutions at room temperature				
Reinjection Reproducibility	48 hours in processed samples at room temperature				
Assay robustness	The accuracy and precision for the quantitation of arsenic over a maximum run size (145 injections) were evaluated. At all concentration levels of arsenic, the ranges of accuracy and precision were within established acceptance criteria.				
Matrix variability	The accuracy and precision for the quantitation of arsenic using six different lots of plasma were evaluated. At the LLOQ for arsenic, the ranges of accuracy and precision were within established acceptance criteria. Blank samples (without internal standard) from the same six individual lots of plasma did not contain any interference with raw peak areas that were greater than 20.0% of the peak area of arsenic at the LLOQ.				
Effect of hemolysis	The accuracy and precision for the quantitation of arsenic in hemolysed plasma were evaluated. Human plasma containing 2% hemolysed blood did not affect the quantitation of arsenic.				
Effect of hyperlipidaemia	The accuracy and precision for the quantitation of arsenic in hyperlipidemic plasma were evaluated. Human plasma containing >300 mg/dL triglycerides did not affect the quantitation of arsenic.				

Recovery	The extraction recovery of arsenic in plasma at 100, 1250 and 7200 ng/mL was 113, 112 and 102 % respectively. At all concentration levels of arsenic, the ranges of precision were within established acceptance criteria.

LLOQ = Lower limit of quantification
Source: M5.3.1.4.2 165016B/1 Method Validation Study Report TABULAR SUMMARY, Table 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 24, 25, 26, 27, 28 and 29

1.2.3 ICP/MS 法によるヒト尿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験（165016B/2 試験）

英国[redacted]で ICP/MS 法によるヒト尿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験を実施した（165016B/2 試験、5.3.1.4.3 項）。本法では尿試料に IS としてテルビウムを含む 1% TMAH/1%EDTA 水溶液を添加した後、混和して測定に供した。IS に対するヒ素の信号強度比を算出し、$1/X^2$ で重み付けした回帰式により検量線を作成した。分析法バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 5 に要約した。本法は 500～80000 ng/mL の定量範囲で適切にバリデートされた。ヒト尿中ヒ素は、室温で 24 時間、-20 及び-80°C でそれぞれ 180 及び 179 日間、凍結融解は 4 回まで安定であった。前処理後試料は室温で 48 時間安定であった。標準原液は室温で 30 日間安定であった。

表 2.7.1- 5　　ICP/MS 法によるヒト尿中ヒ素濃度測定の分析法バリデーション試験結果（165016B/2 試験）

Selectivity	The spectrographic interference from arsenic on the terbium response was ≤ 5.00% of the mean peak area of terbium matrix blank response in run. The spectrographic interference from terbium on the arsenic response was ≤ 20.0% of the mean peak area of the LLOQ arsenic response in the run.				
LLOQ	The LLOQ (500 ng/mL) had acceptable precision and accuracy.				
Calibration curve	All calibration curves had an r-value greater than or equal to 0.9964. All calibration standards had acceptable precision and accuracy. Calibration curve in human urine ranged from 500 to 80000 ng/mL.				
Accuracy and precision	Theoretical concentration (ng/mL)	Within-run Accuracy (%)	Within-run Precision (%)	Between-run Accuracy (%)	Between-run Precision (%)
	1000	-3.7 to -2.2	1.9 to 2.9	-3.0	2.3
	12500	-1.6 to 0.8	1.8 to 4.3	-0.8	2.9
	72000	-1.0 to 3.6	1.8 to 4.7	1.3	4.1
Matrix effect	Precision of matrix effect for arsenic and internal standard was ≤ 15.0%				
Carry-over	There was no evidence of autosampler carryover.				
Dilution integrity	Theoretical concentration (ng/mL)	Within-run Accuracy (%)		Within-run Precision (%)	
	160000 (dilution factor: 10)	6.3		1.4	
Stability	Stability of arsenic under a variety of condition is summarized as follows: • 24 hours at room temperature • 180 days at approximately -20 ± 10°C • 179 days at approximately -80 ± 10°C • 4 freeze and thaw cycles • 48 hours in processed samples at room temperature • 30 days in stock solutions at room temperature				
Reinjection Reproducibility	48 hours in processed samples at room temperature				
Assay robustness	The accuracy and precision for the quantitation of arsenic over a maximum run size (144 injections) were evaluated. At all concentration levels of arsenic, the ranges of accuracy and precision were within established acceptance criteria.				
Matrix variability	The accuracy and precision for the quantitation of arsenic using six different lots of urine were evaluated. At the LLOQ for arsenic, the ranges of accuracy and precision were within established acceptance criteria. Blank samples (without internal standard) from the same six individual lots of urine did not contain any interference with raw peak areas that were greater than 20.0% of the peak area of arsenic at the LLOQ.				
Recovery	The extraction recovery of arsenic in urine at 1000, 12500 and 72000 ng/mL was 91.9, 103 and 109 % respectively. At all concentration levels of arsenic, the ranges of precision were within established acceptance criteria.				

LLOQ = Lower limit of quantification
Source: M5.3.1.4.3 165016B/2 Method Validation Study Report TABULAR SUMMARY, Table 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24 and 25

2　個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与されるため、食事の影響、バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価する試験は実施しなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の臨床開発の過程において、市販予定製剤の製造施設への移管、原薬製造施設の変更、及び不純物プロファイルを改善するための工程変更によって、計 3 種類の製造方法（プロセス A、プロセス B 及びプロセス C）が開発された。ただし、本剤の処方はプロセス A、B、C を通して変更されていない。各プロセスで製造された製剤の品質の同等性／同質性がロット分析及び安定性試験の結果の比較により確認されているため（3.2.P.2.3 項）、これまでの製剤開発の過程において生じた変更は、本剤の臨床評価に影響を及ぼすものではないと考えられた（本項 1.1）。

本剤は静脈内投与の注射剤として開発されたため、食事の影響、バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価する試験は実施しなかった。

4　付録

該当なし。

目次

1 背景及び概観 9

1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 9

1.2 臨床薬理試験の概要 9

2 個々の試験結果の要約 12

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12

2.1.1 タンパク結合率 12

2.1.2 血球移行性 12

2.1.3 肝細胞での代謝 12

2.1.4 CYP 阻害作用 12

2.1.5 CYP 誘導作用 13

2.1.6 トランスポーター基質性 13

2.1.7 トランスポーター阻害作用 14

2.2 臨床試験 14

2.2.1 各種固形がんを対象とした米国での第 1 相試験（SGL1002 試験） 14

2.2.2 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした本邦での第 1 相試験（SP-02L01 試験） 19

2.2.3 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした韓国での第 1 相試験（SP-02L03 試験） 24

2.2.4 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象としたアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験） 26

3 全試験を通しての結果の比較と解析 39

3.1 臨床薬物動態 39

3.1.1 吸収 39

3.1.2 分布 39

3.1.3 代謝 39

3.1.4 排泄 40

3.2 内因性要因が薬物動態に及ぼす影響 40

3.2.1　日本人・韓国人・白人での人種差.....40
3.2.2　共変量因子の検討（民族、肝機能、腎機能、性別の影響）.....41
3.2.3　肝機能障害の影響.....45
3.3　外因性要因が薬物動態に及ぼす影響.....47
3.3.1　薬物相互作用.....47
3.4　本剤による QT/QTc 間隔延長リスク.....47
4　特別な試験.....51
5　付録.....52

表目次

表 2.7.2- 1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 9

表 2.7.2- 2　PK の評価に使用した臨床試験一覧 11

表 2.7.2- 3　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 0 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SGL1002 試験） 17

表 2.7.2- 4　日本人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L01 試験） 23

表 2.7.2- 5　日本人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L01 試験） 23

表 2.7.2- 6　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L03 試験） 26

表 2.7.2- 7　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L03 試験） 26

表 2.7.2- 8　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L02 試験） 33

表 2.7.2- 9　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L02 試験） 34

表 2.7.2- 10　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の Day 1 と Day 5 の比較（SP-02L02 試験） 35

表 2.7.2- 11　PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の日本人と韓国人又は台湾人の比較（SP-02L02 試験） 35

表 2.7.2- 12　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の尿中ヒ素排泄率（SP-02L02 試験） 36

表 2.7.2- 13　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ダリナパルシン及び代謝物の割合（SP-02L02 試験） 37

表 2.7.2- 14　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の尿中ダリナパルシン及び代謝物の割合（SP-02L02 試験） 37

表 2.7.2- 15　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中又は尿中で検出された代謝物の推定構造 38

表 2.7.2- 16　日本人及び韓国人 PTCL 患者並びに白人固形がん患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ 41

表 2.7.2- 17 共変量解析で検討された被験者背景因子（定性的変数）の集計結果.....42

表 2.7.2- 18 共変量解析で検討された被験者背景因子（定量的変数）の集計結果.....42

表 2.7.2- 19 性別、民族、腎機能カテゴリー及び投与日が C_{max} 及び AUC_{0-24} に及ぼす影響（全体集団を対象とした解析）.....44

表 2.7.2- 20 性別、腎機能カテゴリー及び投与日が C_{max} 及び AUC_{0-24} に及ぼす影響（日本人のみを対象とした解析）.....45

図目次

図 2.7.2- 1　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 0 の血漿中ヒ素濃度推移（SGL1002 試験）.....15

図 2.7.2- 2　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1～7 の血漿中ヒ素濃度推移（SGL1002 試験）.....16

図 2.7.2- 3　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を静脈内投与したときの C_{max} の個別値及び線形回帰（SGL1002 試験）.....18

図 2.7.2- 4　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を静脈内投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ の個別値及び線形回帰（SGL1002 試験）.....19

図 2.7.2- 5　日本人 PTCL 患者に本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）.....21

図 2.7.2- 6　日本人 PTCL 患者に本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）.....21

図 2.7.2- 7　日本人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）.....22

図 2.7.2- 8　日本人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）.....22

図 2.7.2- 9　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L03 試験）.....25

図 2.7.2- 10　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L03 試験）.....25

図 2.7.2- 11　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（全体集団）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）.....28

図 2.7.2- 12　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（全体集団）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）.....29

図 2.7.2- 13 東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移（民族別）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験） 30

図 2.7.2- 14 東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（民族別）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験） 31

図 2.7.2- 15 東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（民族別）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験） 32

図 2.7.2- 16 日本人及び韓国人 PTCL 患者並びに白人固形がん患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度推移（左：Day 1、右：Day 2～8、平均値±標準偏差） 41

図 2.7.2- 17 本剤 420 mg/m^2 を静脈内投与したときの肝機能障害の曝露に対する影響 46

図 2.7.2- 18 日本人及び韓国人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの ΔQTcF の推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験） 48

図 2.7.2- 19 日本人及び韓国人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの ΔQTcF と血漿中ヒ素濃度の相関図（SP-02L01 及び SP-02L03 試験） 49

略号一覧

記号	日本語	英語
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
AUC	濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hrs
AUC_{0-inf}	0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity
BCRP	-	Breast cancer resistance protein
CI	信頼区間	Confidence interval
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CYP	シトクロム P450	Cytochromes P450
DMA^{III}-Cysteine	ジメチルアルシン酸-システイン	Dimethyl arsenic acid cysteine
DMA^{v}	ジメチルアルシン酸	Dimethyl arsenic acid
$DMMTA^{V}$	ジメチルモノチオアルシン酸	Dimethyl monothiol-arsenic acid
$DMMTA^{V}GS$	ジメチルアルシノチオールグルタチオン	Dimethyl arsinothioyl glutathione
EC_{50}	最大効果の 50%をもたらす濃度	Half maximal effective concentration
eCLCr	推算クレアチニンクリアランス	Estimated creatinine clearance
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
GMR	幾何平均比	Geometric mean ratio
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子	Human ether- à-go-go related gene
IC_{50}	50%阻害濃度	50% inhibitory concentration
ICP/MS	誘導結合プラズマ質量分析	Inductively coupled plasma mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	Messenger ribonucleic acid
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質	P-glycoprotein
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell Lymphoma

記号	日本語	英語
QTc	補正 QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcF	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔	Fridericia corrected QT interval
ΔQTcF	QTcF の time-matched baseline からの変化量	QTcF change from time-matched baseline
$t_{1/2}$	消失半減期	Half-life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time of maximum concentration in plasma

1　背景及び概観

本項では、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の概要を各々本項 1.1 及び本項 1.2 に要約した。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の個々の試験結果を各々本項 2.1 及び本項 2.2 に要約した。得られた結果を用いて、本剤の薬物動態（PK）について本項 3.1～3.3 で考察した。さらに、本剤による QT／補正 QT（QT/QTc）間隔延長リスクについて本項 3.4 に考察した。

1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、被験物質としてダリナパルシン又はその血漿での主成分であるジメチルアルシン酸（DMA^V、ダリナパルシンのグルタチオンが脱抱合された化合物）を用いて、タンパク結合率、血球移行性、ヒト肝細胞での代謝、シトクロム P450（CYP）に対する阻害／誘導作用及びトランスポーターに対する基質性／阻害作用を評価した。これらの試験の一覧を表 2.7.2- 1 に示し、各試験結果の要約を本項 2.1 に示す。また、各試験の詳細は 2.6.4 項に示す。

表 2.7.2- 1　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験の種類	試験番号
分布	
ダリナパルシンのタンパク結合率	175048B
DMA^V のタンパク結合率	202905
ダリナパルシンの血球移行性	202908
代謝	
ヒト肝細胞でのダリナパルシンの代謝	8335-238
薬物相互作用	
ダリナパルシン及び DMA^V の CYP 阻害作用	[redacted]473-012
ダリナパルシン及び DMA^V の CYP 誘導作用	[redacted]473-003
ダリナパルシン及び DMA^V のトランスポーター基質性	[redacted]473-005
ダリナパルシン及び DMA^V のトランスポーター阻害作用	[redacted]473-006

CYP = シトクロム P450; DMA^V = ジメチルアルシン酸

1.2　臨床薬理試験の概要

本剤の PK は、米国 ZIOPHARM Oncology, Inc.（以下、ZIOPHARM 社）及び申請者によって国内外で実施した臨床試験で評価された。PK の評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.2- 2 に示す。なお、本剤は細胞毒性を有する抗がん剤であり、また、非臨床試験で遺伝毒性が認められたことより、本剤の開発において健康被験者での臨床薬理試験は実施しなかった。

SGL1002 試験は、ZIOPHARM 社によって実施された米国での各種固形がん患者を対象とした第 1 相・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、38 例を対象に PK が評価された。本試験の結果は本項 2.2.1 に示す。また、申請者によって実施された、日本及び韓国での末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした第 1 相試験 2 試験（各々SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）並びに日本・韓国・台湾・香港（中国）での PTCL 患者を対象としたアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）の結果は各々本項 2.2.2、2.2.3 及び 2.2.4 に示す。SP-02L01 試験は、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象にした非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、17 例を対象に PK が評価された。SP-02L03 試験は、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者を対象にした非盲検・非無作為化試験であり、6 例を対象に PK が評価された。SP-02L02 試験は、再発又は難治性の日本人、韓国人、台湾人及び香港人 PTCL 患者を対象にした単一群・非盲検・非無作為化試験であり、44 例を対象に PK が評価された。なお、SP-02L02 試験の一部の血漿及び尿試料を用いて、代謝物の検索が実施された。

日本における PTCL の患者数は約 2000 例程度と限られていること（平成 29 年患者調査 2017）、及び本剤で健康被験者を対象とした試験が実施できないことより、PK に対する肝機能／腎機能障害の影響や薬物間相互作用を評価するための独立した臨床薬理試験は実施していない。肝機能や腎機能などの本剤の曝露に及ぼす影響因子については、SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験のデータを使用して検討した（本項 3.2.2）。なお、肝機能障害を有する患者での PK の評価を目的とした試験ではないが、進行性の肝細胞がん患者を対象とした SGL2005 試験結果を使用して肝機能障害を有する患者での本剤の曝露を検討した（本項 3.2.3）。薬物間相互作用については、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績及び臨床試験での PK より検討した（本項 3.3.1）。

表 2.7.2- 2　　PK の評価に使用した臨床試験一覧

試験番号 試験の相	実施国	目的	対象疾患	試験デザイン	用法及び用量		PK 解析対象集団の被験者数		投与期間	試験の状況
SGL1002 第 1 相	米国	安全性、PK、有効性	各種固形がん	非盲検・非無作為化・用量群増量試験	78 mg/m^2/日	5 日間投与後 23 日間休薬	3 例	合計 38 例	4 週サイクル 最長 11.2 サイクル	完了
					109 mg/m^2/日		3 例			
					153 mg/m^2/日		5 例			
					214 mg/m^2/日		3 例			
					300 mg/m^2/日		6 例			
					420 mg/m^2/日		11 例			
					500 mg/m^2/日		3 例			
					588 mg/m^2/日		4 例			
SP-02L01 第 1 相	日本	安全性、PK、有効性	PTCL	非盲検・非無作為化・用量群増量試験	200 mg/m^2/日	5 日間投与後 23 日間休薬	3 例	合計 17 例	3 又は 4 週サイクル 最長 9 サイクル	完了
					300 mg/m^2/日	5 日間投与後 23 日間休薬	7 例			
					300 mg/m^2/日	5 日間投与後 16 日間休薬	7 例			
SP-02L03 第 1 相	韓国	安全性、PK、有効性	PTCL	非盲検・非無作為化試験	300 mg/m^2/日	5 日間投与後 23 日間休薬	3 例	合計 6 例	3 又は 4 週サイクル 最長 5 サイクル	完了
					300 mg/m^2/日	5 日間投与後 16 日間休薬	3 例			
SP-02L02 第 2 相	日本、韓国、台湾、香港	有効性、安全性、PK	PTCL	非盲検・非無作為化試験	300 mg/m^2/日	5 日間投与後 16 日間休薬	44 例		3 週サイクル 最長 25 サイクル	完了

PK = 薬物動態; PTCL = 末梢性 T 細胞リンパ腫

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1　　タンパク結合率

ダリナパルシンをヒト血漿に添加して 37°C でインキュベーションしたとき、添加直後からダリナパルシンは検出されず、血漿中で非常に不安定であると考えられた。したがって、本試験の結果はダリナパルシンのみでなく、複数のヒ素含有化合物のタンパク結合率である。ヒト血漿中タンパク結合率（ダリナパルシン濃度：2.75～55.5 µg/mL、ヒ素濃度：0.5～10.0 µg/mL）は 78.3%～82.9%であり、濃度依存性はみられなかった（試験番号：175048B、2.6.4.4.2 項）。また、DMA^V はヒト血漿中タンパクに結合しないことが示された（DMA^V 濃度：0.184～18.4 µg/mL、ヒ素濃度：0.1～10.0 µg/mL、試験番号：202905、2.6.4.4.2 項）。

2.1.2　　血球移行性

ダリナパルシン添加後のヒ素含有化合物の *in vitro* ヒト血液－血漿中濃度比は検討された濃度範囲（ダリナパルシン濃度：5.5～55.5 µg/mL、ヒ素濃度：1～10 µg/mL）で 5.53～7.00 であり、血球への移行性が高かった（試験番号：202908、2.6.4.4.3 項）。イヌでは *in vitro* 試験結果と *in vivo* 試験結果の乖離が示されており（2.6.4.9 項）、ヒトでの *in vivo* 血液－血漿中濃度比についても *in vitro* 試験結果とは異なる可能性がある。

2.1.3　　肝細胞での代謝

ダリナパルシンのヒトプール肝細胞における代謝及び緩衝液中の安定性を検討した。ダリナパルシンは、緩衝液及び肝細胞中で速やかに消失した。緩衝液中では主にダリナパルシンと DMA^V が、他にはジメチルアルシノチオールグルタチオン（$DMMTA^VGS$）が検出された。緩衝液中での主成分である DMA^V は分解により生成することが示唆された。肝細胞中では、ダリナパルシン、DMA^V、ジメチルモノチオアルシン酸（$DMMTA^V$）、$DMMTA^VGS$ 及びジメチルアルシン酸-システイン（DMA^{III}-Cysteine）が検出された。$DMMTA^V$ 及び DMA^{III}-Cysteine のピーク面積は緩衝液中での検出値よりも高く、経時的に増加したことから、肝細胞中での代謝の可能性が示唆された（試験番号：8335-238、2.6.4.5.2 項）。

2.1.4　　CYP 阻害作用

ヒトプール肝ミクロソームを用いて、ダリナパルシン及び DMA^V（いずれも 2～200 µmol/L）による 7 種の CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害作用を評価した。ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び

CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用を示した。ダリナパルシンの CYP1A2、CYP2C8 及び CYP3A に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は各々34.9～54.2、15.3～16.2 及び 22.2～160 µmol/L であった。また、ダリナパルシンの CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害パラメータである最大不活性化速度の 50%の速度をもたらすみかけの阻害薬の濃度（$K_{I, app}$）は各々32.3、403 及び 117 µmol/L、最大不活性化速度定数（K_{inact}）は各々0.0390、0.0985 及び 0.0464 min^{-1} であった。一方、DMA^V はいずれの CYP に対しても阻害作用を示さなかった。（試験番号：[redacted]473-012、2.6.4.7.1 項）。

2.1.5 CYP 誘導作用

ヒト凍結肝細胞（3 ドナー）を用いて、ダリナパルシン及び DMA^V（0.2～200 µmol/L）の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対しての誘導作用を評価した。ダリナパルシン及び DMA^V ともに高濃度で細胞生存率が低下したため、ダリナパルシンでは 0.2～2 µmol/L、DMA^V では 0.2～20 µmol/L（2 ドナー）又は 0.2～6 µmol/L（1 ドナー）の範囲で評価した。

ダリナパルシンは CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用（mRNA 誘導率が 2 倍以上に上昇）を示し、最高評価濃度におけるメッセンジャーリボ核酸（mRNA）レベルは溶媒対照と比較して、各々2.10～2.39 倍（3 ドナー中 3 ドナー）、2.07 倍（3 ドナー中 1 ドナー）、2.22～5.09 倍（3 ドナー中 2 ドナー）であった。最大効果の 50%をもたらす濃度（EC_{50}）及び最大誘導作用は、CYP2B6 で 0.232～0.821 µmol/L 及び 2.40 倍～2.99 倍、CYP2C9 で 0.0856 µmol/L 及び 2.25 倍、CYP3A4 で 0.448～0.558 µmol/L 及び 2.58 倍～6.45 倍であった。DMA^V は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示し、最高評価濃度における mRNA レベルは溶媒対照と比較して、各々2.01～3.07 倍（3 ドナー中 3 ドナー）、2.71 倍（3 ドナー中 1 ドナー）、2.42～2.48 倍（3 ドナー中 2 ドナー）であった。EC_{50} 及び最大誘導作用は、CYP2B6 で 1.42～4.65 µmol/L 及び 2.23 倍～3.50 倍、CYP2C8 で 1.61 µmol/L 及び 3.05 倍、CYP3A4 で 1.26 µmol/L 及び 2.74 倍であった。以上の結果から、ダリナパルシンは CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4、DMA^V は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有すると考えられた。なお、CYP2C19 については、ダリナパルシン及び DMA^V ともにいずれの濃度についても mRNA レベルの上昇が認められなかったが、陽性対照物質でも 2 倍以上の誘導が認められなかったため評価不能と判断した（試験番号：[redacted]473-003、2.6.4.7.2 項）。

2.1.6 トランスポーター基質性

Caco-2 細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いてダリナパルシン及び DMA^V が P-糖蛋白質（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 の基質になる可能性について検討した。ダリナパルシン及び DMA^V は検討したいずれ

のトランスポーターについても基質とはならないことが示された（試験番号：[redacted]473-005、2.6.4.7.3 項）。

2.1.7　トランスポーター阻害作用

Caco-2 細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いて、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対するダリナパルシン及び DMA^V（1～300 µmol/L）による阻害作用を検討した。

ダリナパルシンの P-gp に対する阻害作用が認められ、IC_{50} は 133 µmol/L であったが、他のトランスポーターに対しての IC_{50} は 300 µmol/L 以上であった。DMA^V はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用は示さず、IC_{50} は 300 µmol/L 以上であった（試験番号：[redacted]473-006、2.6.4.7.4 項）。

2.2　臨床試験

2.2.1　各種固形がんを対象とした米国での第 1 相試験（SGL1002 試験）

（参考資料：5.3.3.2.4 項）

2.2.1.1　試験デザイン

本試験は、第 1 相・非盲検・用量群増量試験であり、進行性固形がん患者における本剤連日投与時の PK を評価した。

本剤は 4 週ごと（1 サイクル）に 78、109、153、214、300、420、500 及び 588 mg/m^2（ダリナパルシとして）の用量で 5 日間連日（Day 0～4）静脈内投与し、最長 6 サイクル投与した。本試験では 41 例が組み入れられ、38 例が PK 解析対象集団となった（78 mg/m^2：3 例、109 mg/m^2：3 例、153 mg/m^2：5 例、214 mg/m^2：3 例、300 mg/m^2：6 例、420 mg/m^2：11 例、500 mg/m^2：3 例、588 mg/m^2：4 例）。PK の検討は各用量の第 1 サイクルで実施した。

各投与日に本剤を 60 分かけて点滴静注した。

Day 0 の投与開始 0、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後、Day 2、Day 3 及び Day 4 の投与前、Day 7 に採血した。誘導結合プラズマ質量分析（ICP/MS）法を用いて血漿中ヒ素濃度を測定した。ノンコンパートメントモデルを用いて、PK パラメータを被験者ごとに算出し、用量ごとに要約した。

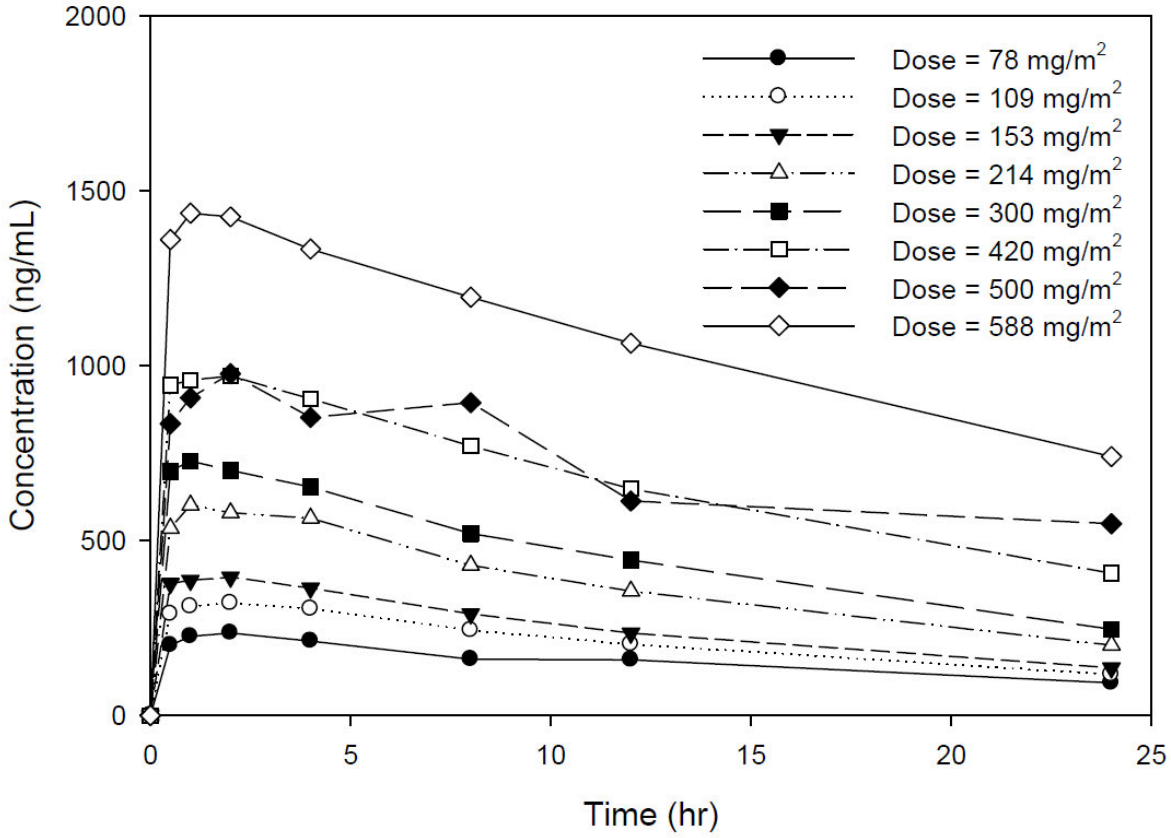
2.2.1.2　結果

本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 0 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.2- 1 に、Day 1～7 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.2- 2 に示す。

血漿中ヒ素濃度は投与開始 0.5～4 時間後で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後、一次速度にしたがって低下した。

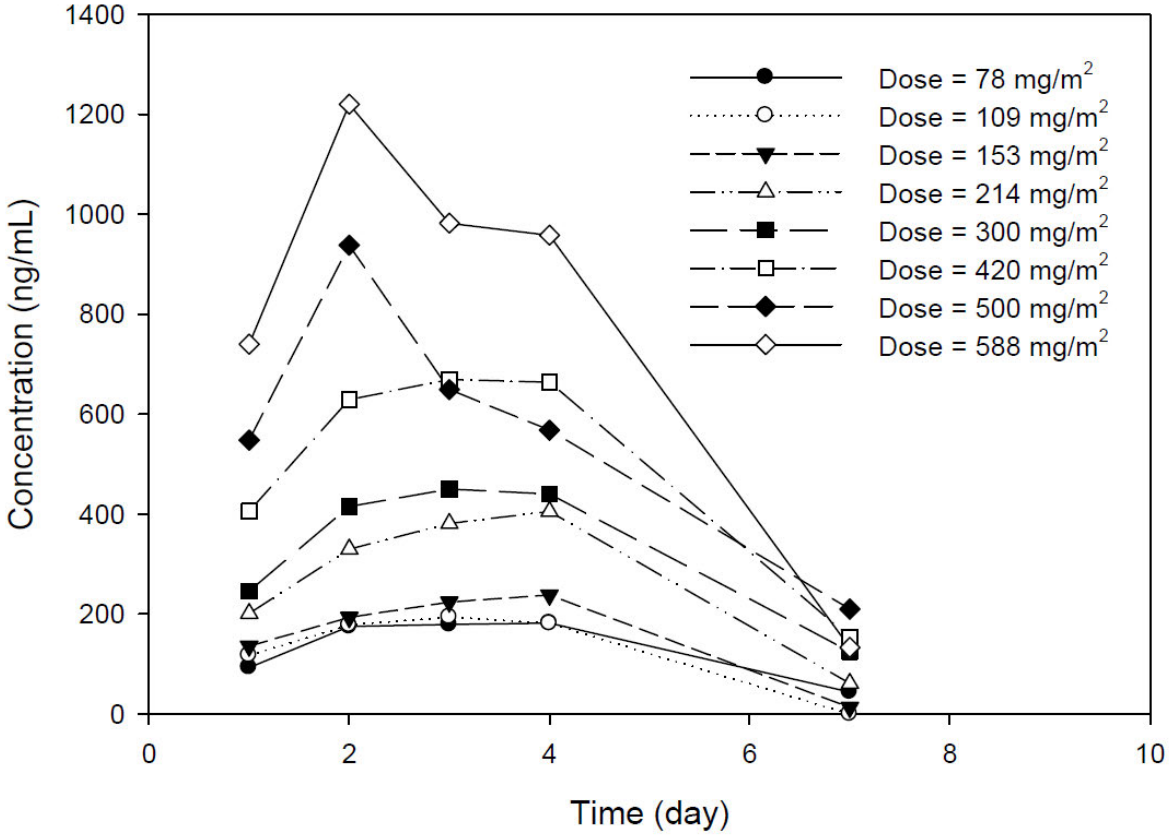
Day 0 での血漿中ヒ素濃度推移と同様に、用量の増加に伴うトラフ濃度の上昇が認められた。また、いずれの用量群においても 1 日 1 回 5 日間連日投与によってトラフ濃度の上昇がみられたが、ほぼ Day 4 までに定常状態に達した。その後、ほとんどの被験者では Day 7（5 日間連日投与の最終投与開始 72 時間後）の血漿中ヒ素濃度は消失半減期（$t_{1/2}$：15.1～23.3 時間）から予想される非常に低い値まで低下しており、次サイクルへの蓄積はないと考えられた。

図 2.7.2- 1　　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 0 の血漿中ヒ素濃度推移（SGL1002 試験）



Each point in graph represents the mean.
N = 3, 3, 5, 3, 6, 11, 3 and 4 for the dose levels of 78 to 588 mg/m^2, respectively.
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Appendix 16.1.12, Final Pharmacokinetic Report Figure 1

図 2.7.2- 2　　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1～7 の血漿中ヒ素濃度推移（SGL1002 試験）



Each point in graph represents the mean.
N = 3, 3, 5, 3, 6, 11, 3 and 4 for the dose levels of 78 to 588 mg/m^2, respectively.
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Appendix 16.1.12, Final Pharmacokinetic Report Figure 2

本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの PK パラメータを表 2.7.2- 3 に示す。

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は投与 0.5～4 時間後であった。C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）はいずれも用量の増加に伴い増加した。$t_{1/2}$ は検討した用量範囲で同程度の値を示し（15.1～23.3 時間）、用量依存性はみられなかった。

表 2.7.2- 3　　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 0 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SGL1002 試験）

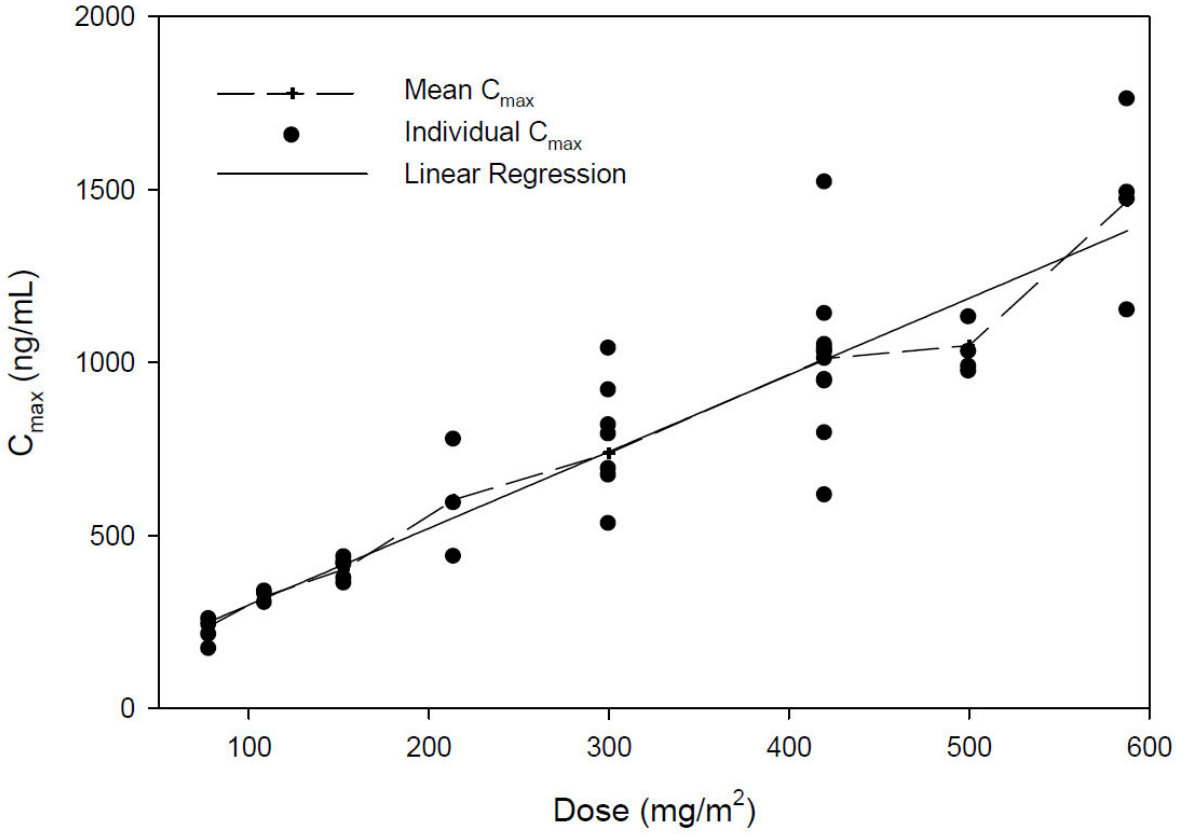
	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Dose = 78 mg/m^2					
N	3	3	3	3	3
	2.0 (1.0 - 4.0)	238 ± 23	4338 ± 1225	8179 ± 3423	20.0 ± 6.8
Dose = 109 mg/m^2					
N	3	3	3	3	3
	1.0 (0.5 - 2.0)	325 ± 17	5071 ± 353	7822 ± 850	16.0 ± 4.6
Dose = 153 mg/m^2					
N	5	5	5	5	5
	2.0 (0.5- 2.0)	402 ± 33	6021 ± 860	9023 ± 1635	15.1 ± 3.1
Dose = 214 mg/m^2					
N	3	3	3	3	3
	1.0 (1.0 - 2.0)	603 ± 170	9039 ± 2641	13435 ± 4029	15.1 ± 1.3
Dose = 300 mg/m^2					
N	6	6	6	6	6
	1.0 (0.5 - 4.0)	738 ± 134	10311 ± 1950	17465 ± 3211	16.3 ± 4.9
Dose = 420 mg/m^2					
N	11	11	11	11	11
	2.0 (0.5 - 4.0)	1011 ± 221	15604 ± 3790	26338 ± 7152	17.6 ± 6.2
Dose = 500 mg/m^2					
N	3	3	3	3	3
	4.0 (1.0 - 8.0)	1049 ± 73	16310 ± 3159	30926 ± 15309	20.6 ± 9.0
Dose = 588 mg/m^2					
N	4	4	4	4	4
	1.3 (0.5 - 2.0)	1468 ± 250	25623 ± 7155	52936 ± 24622	23.3 ± 9.0

Data are expressed for mean ± standard deviation except for T_{max}, which is expressed for median (range).
AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last sample collection; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity for the first dose; C_{max} = maximum plasma concentration; N = number; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of maximum plasma concentration; SD = standard deviation.
Source: Modified from M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Appendix 16.1.12, Final Pharmacokinetic Report Table 7

用量別に C_{max} 及び 0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）の個別値をプロットし、線形回帰した結果を各々図 2.7.2- 3 及び図 2.7.2- 4 に示す。

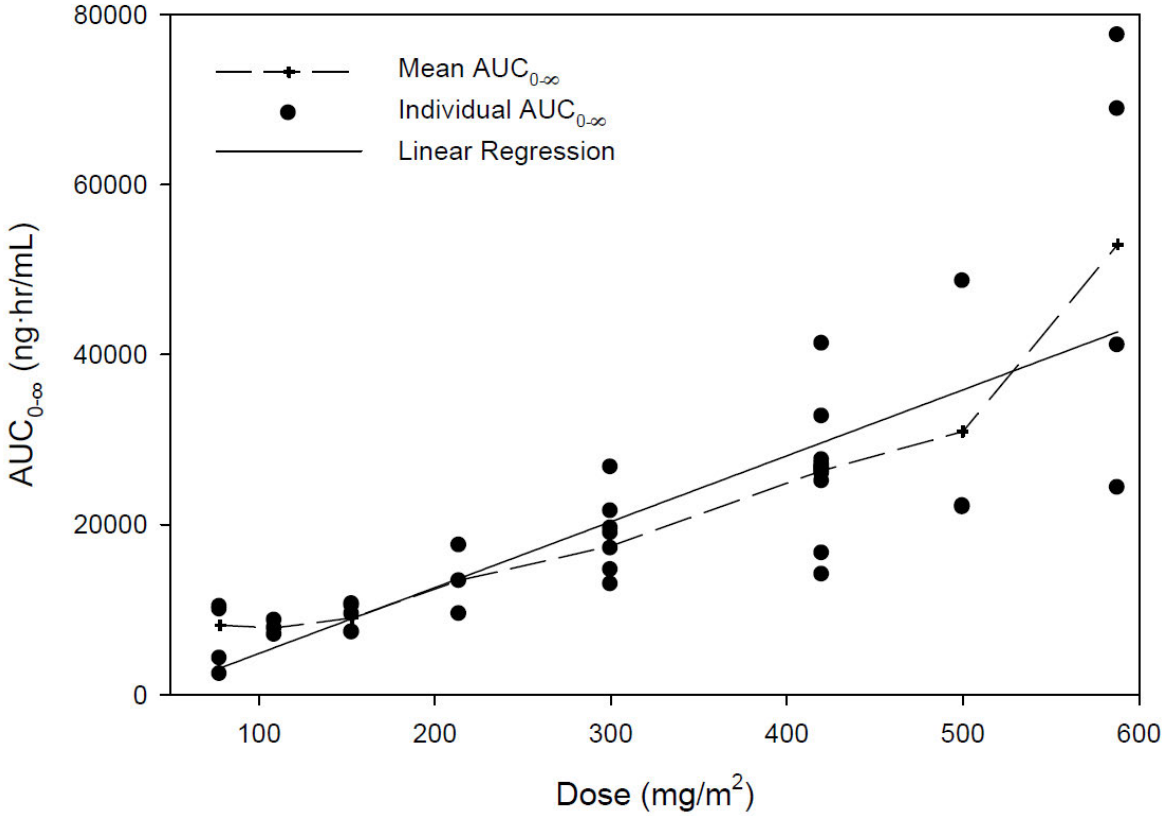
500 mg/m^2 以上の高用量群では AUC_{0-inf} の個別値のばらつきが比較的大きかったものの、検討された用量範囲（78～588 mg/m^2）において C_{max} 及び AUC_{0-inf} ともに用量に依存した増加がみられた。

図 2.7.2- 3　　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を静脈内投与したときの C_{max} の個別値及び線形回帰（SGL1002 試験）



Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Appendix 16.1.12, Final Pharmacokinetic Report Figure 3

図 2.7.2- 4　　進行性固形がん患者に本剤 78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を静脈内投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ の個別値及び線形回帰（SGL1002 試験）



Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Appendix 16.1.12, Final Pharmacokinetic Report Figure 4

2.2.2　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした本邦での第 1 相試験（SP-02L01 試験）

（評価資料：5.3.3.2.1 項）

2.2.2.1　試験デザイン

本試験は、第 1 相・多施設共同・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、日本人 PTCL 患者における本剤連日投与時の PK を評価した。

本試験は以下に示す 3 コホートから構成された。17 例が組み入れられ、いずれの被験者も PK 解析対象集団となった（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：7 例、第 3 コホート：7 例）。投与は第 1 コホートから開始し、PK の検討は各コホートの第 1 サイクルで実施した。

- 第 1 コホート：本剤を 200 mg/m^2（ダリナパルシンとして）の用量で 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 23 日間休薬する。
- 第 2 コホート：本剤を 300 mg/m^2（ダリナパルシンとして）の用量で 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 23 日間休薬する。

- 第 3 コホート：本剤を 300 mg/m^2（ダリナパルシンとして）の用量で 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 16 日間休薬する。

各投与日に本剤を約 1 時間かけて点滴静注した。

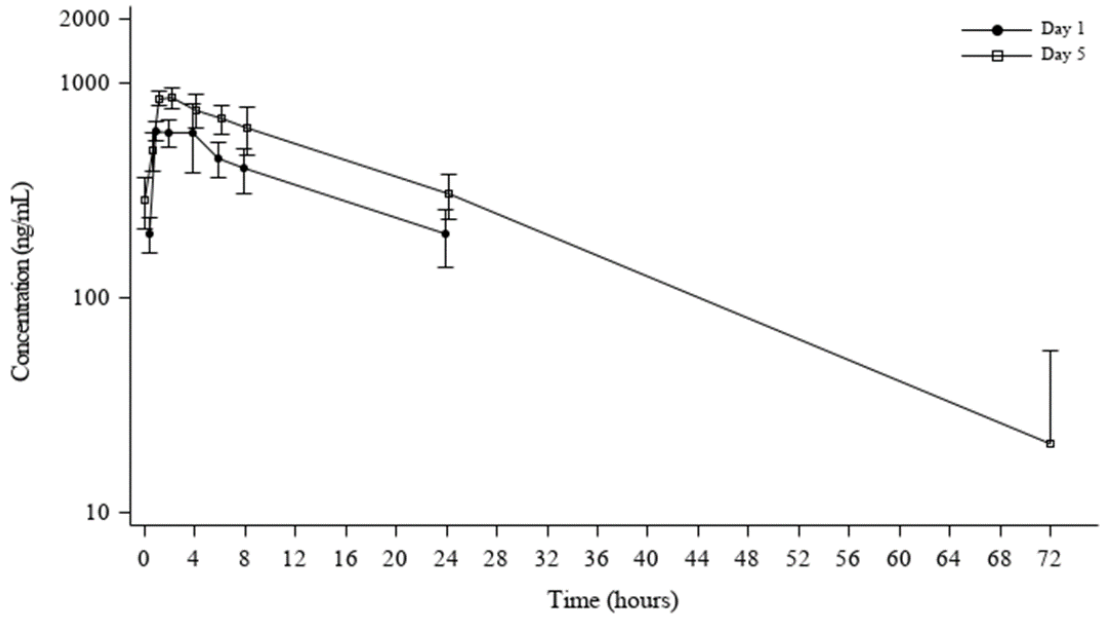
Day 1 の投与前並びに投与開始 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間後、Day 2、Day 3 及び Day 4 の投与前、Day 5 の投与前並びに投与開始 0.5、1、2、4、6、8、24、72 及び 240 時間後に採血した。ICP/MS 法を用いて血漿中ヒ素濃度を測定した。ノンコンパートメントモデルを用いて、PK パラメータを被験者ごとに算出し、用量ごとに要約した。

2.2.2.2 結果

本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.2- 5 に、Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移を図 2.7.2- 6 に示す。また、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.2- 7 に、Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移を図 2.7.2- 8 に示す。

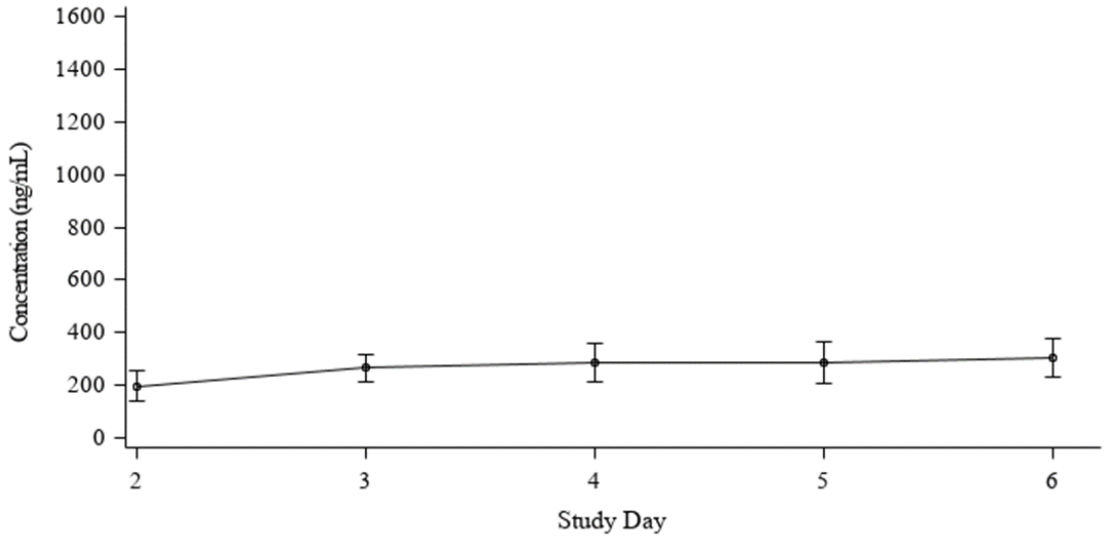
本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度は投与開始 1～2 時間後で C_{max} に達した後、一次速度にしたがって低下した。本剤 300 mg/m^2 を投与したときも同様の推移であった。連日投与時のトラフ濃度は投与回数に応じて徐々に増加したが、いずれの投与量でもトラフ濃度推移から Day 4 までに定常状態に達することが示唆された。最終投与である Day 5 の投与開始 72 時間後（Day 8）では 200 mg/m^2 を投与した 3 例中 2 例、300 mg/m^2 を投与した 14 例中 3 例で血漿中ヒ素濃度が定量下限（LLOQ、50 ng/mL）未満となった。最終投与である Day 5 の投与開始 240 時間後（Day 15）の時点で全ての被験者で LLOQ 未満となった。

図 2.7.2- 5　　日本人 PTCL 患者に本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）



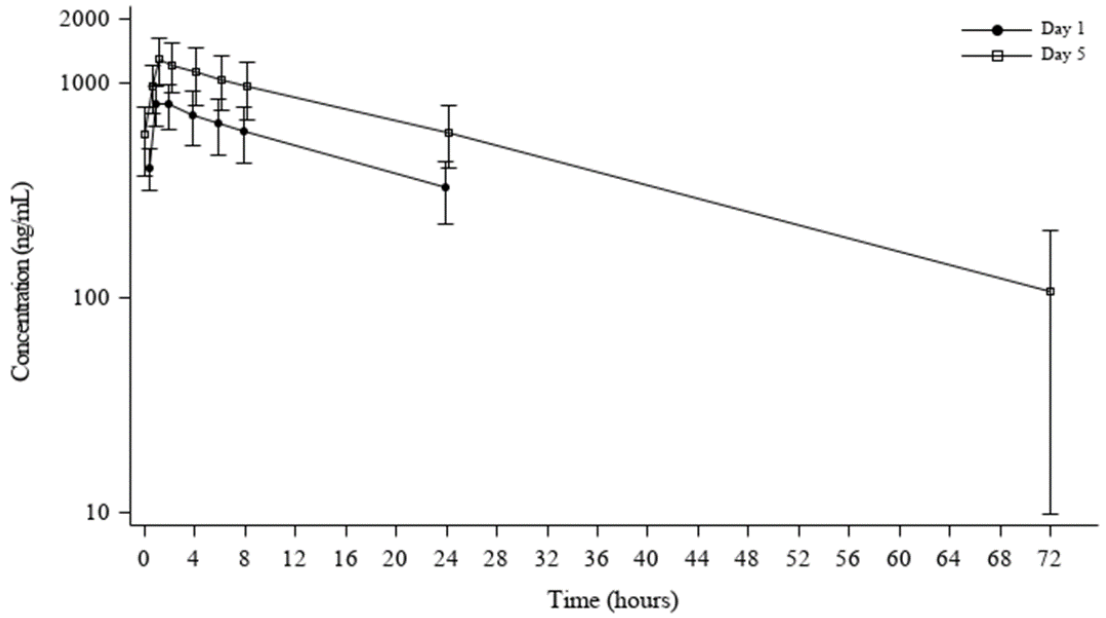
N = 3
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Figure 4.1.1

図 2.7.2- 6　　日本人 PTCL 患者に本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）



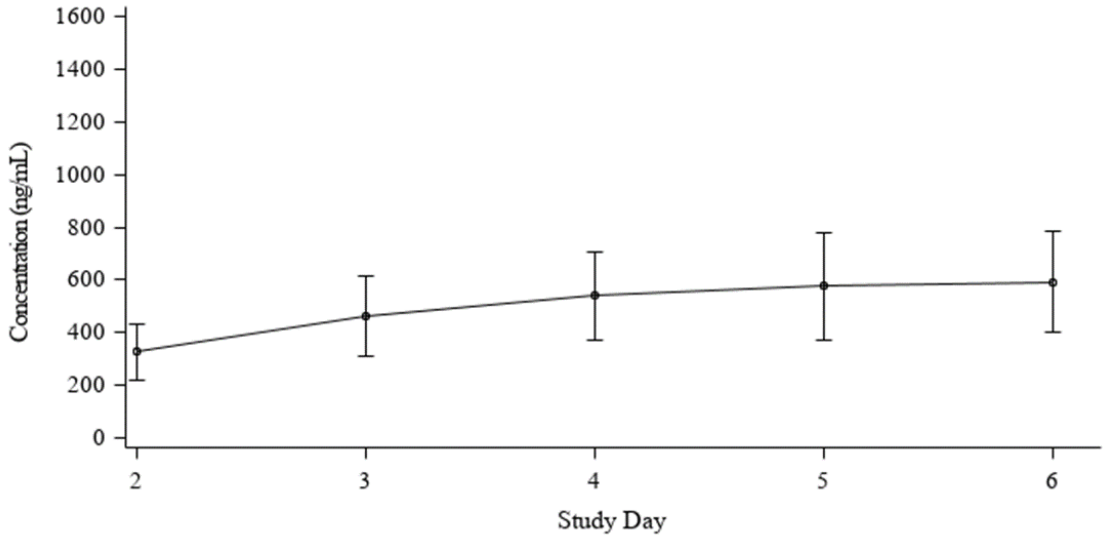
N = 3
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Figure 6.1.2

図 2.7.2- 7　　日本人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）



N = 14
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Figure 4.2.1

図 2.7.2- 8　　日本人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験）



N = 14
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Figure 6.2.2

本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを各々表 2.7.2- 4 及び表 2.7.2- 5 に示す。

本剤 200 及び 300 mg/m^2 投与時の Day 1 における C_{max} の平均値±標準偏差は、688.3 ± 116.5 及び 837.8 ± 180.5 ng/mL、0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）は 8727.5 ± 1892.8 及び 12758.9 ± 3419.2 ng•h/mL であった。T_{max} の中央値（最小値、最大値）は 1.0（1、4）及び 1.0（1、6）時間であった。

本剤 200 及び 300 mg/m^2 投与時の Day 5 における C_{max} は 884.3 ± 74.0 及び 1314.2 ± 333.5 ng/mL、AUC_{0-24} は 13130.1 ± 2575.1 及び 21236.0 ± 6004.1 ng•h/mL であった。$t_{1/2}$ は 15.83 ± 1.92 及び 21.14 ± 5.80 時間であった。T_{max} の中央値（最小値、最大値）は 2.0（1、2）及び 1.0（1、4）時間であった。Day 1 に対する Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比の平均値は、200 mg/m^2 では各々1.3 及び 1.5、300 mg/m^2 では各々1.6 及び 1.7 であり、5 日間の連日投与によるわずかな蓄積が認められた。

表 2.7.2- 4　日本人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L01 試験）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)
200 mg/m^2			
N	3	3	3
	688.3 ± 116.5	1.0 (1 - 4)	8727.5 ± 1892.8
300 mg/m^2			
N	14	14	14
	837.8 ± 180.5	1.0 (1 - 6)	12758.9 ± 3419.2

Data are expressed for mean ± standard deviation except for T_{max}, which is expressed for median (range).
C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = Time at which C_{max} was observed;
AUC_{0-24}= area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours
Source: Modified from M5.3.3.2.1 SP-02L01 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Table 2.1 and 2.2

表 2.7.2- 5　日本人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L01 試験）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} Ratio (Day 5/Day 1)	AUC_{0-24} Ratio (Day 5/Day 1)
200 mg/m^2						
N	3	3	3	3	3	3
	884.3 ± 74.0	2.0 (1 - 2)	13130.1 ± 2575.1	15.83 ± 1.92	1.3 ± 0.14	1.5 ± 0.15
300 mg/m^2						
N	14	14	14	14	14	14
	1314.2 ± 333.5	1.0 (1 - 4)	21236.0 ± 6004.1	21.14 ± 5.80	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2

Data are expressed for mean ± standard deviation except for T_{max}, which is expressed for median (range).
C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = Time at which C_{max} was observed;
AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours;
$t_{1/2}$ = elimination half-life based on plasma concentrations up to 72 hours after administration.
Source: Modified from M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 12.3-4, Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Table 3.1 and 3.2

2.2.3 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした韓国での第 1 相試験（SP-02L03 試験）

（評価資料：5.3.3.2.2 項）

2.2.3.1 試験デザイン

本試験は、第 1 相・単施設・非盲検・非無作為化試験であり、韓国人 PTCL 患者における本剤連日投与時の PK を評価した。

本試験は以下に示す 2 コホートから構成された。6 例が組み入れられ、いずれの被験者も PK 解析対象集団となった（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例）。投与は第 1 コホートから開始し、PK の検討は各コホートの第 1 サイクルで実施した。

- 第 1 コホート：本剤を 300 mg/m^2（ダリナパルシンとして）の用量で 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 23 日間休薬する。
- 第 2 コホート：本剤を 300 mg/m^2（ダリナパルシンとして）の用量で 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 16 日間休薬する。

各投与日に本剤を約 1 時間かけて点滴静注した。

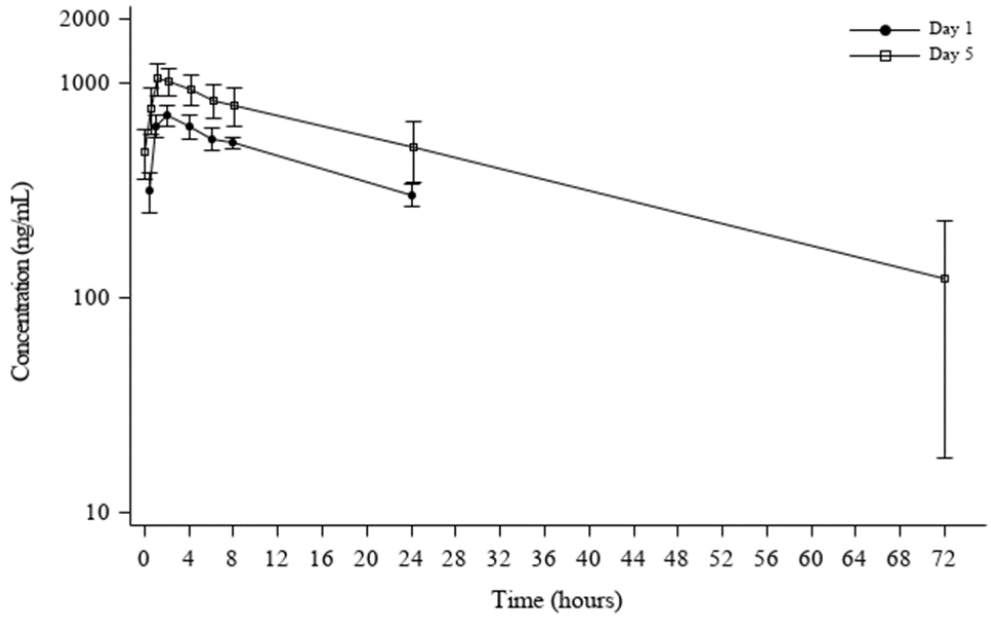
Day 1 の投与前並びに投与開始 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間後、Day 2、Day 3 及び Day 4 の投与前、Day 5 の投与前並びに投与開始 0.5、1、2、4、6、8、24、72 及び 240 時間後に採血した。ICP/MS 法を用いて血漿中ヒ素濃度を測定した。ノンコンパートメントモデルを用いて、PK パラメータを被験者ごとに算出し、用量ごとに要約した。

2.2.3.2 結果

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.2- 9 に、Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移を図 2.7.2- 10 に示す。

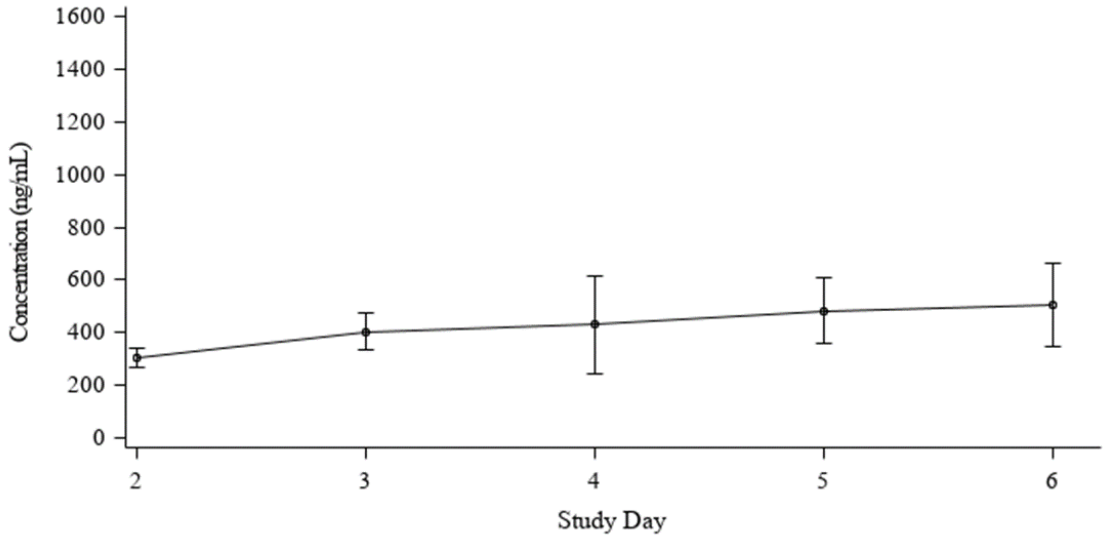
本剤 300 mg/m^2 投与時の Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度は投与開始 1～2 時間後で C_{max} に達した後、一次速度にしたがって低下した。最終投与である Day 5 の投与開始 72 時間後（Day 8）では 6 例中 1 例が LLOQ（50 ng/mL）未満となり、最終投与である Day 5 の投与開始 240 時間後（Day 15）の時点では測定された 5 例全例で LLOQ 未満となった（1 例は未採血のため Day 15 の PK データは得られなかった）。また、トラフ濃度推移から、ほぼ Day 4 までに定常状態に達することが示唆された。

図 2.7.2- 9　　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L03 試験）



N = 6
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Figure 4.1

図 2.7.2- 10　　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（平均値±標準偏差）（SP-02L03 試験）



N = 6
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Figure 6.2

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを各々表 2.7.2- 6 及び表 2.7.2- 7 に示す。

Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、各々 708.3 ± 80.6 ng/mL 及び 11281.6 ± 905.4 ng•h/mL であった。T_{max} の中央値（最小値、最大値）は 2.0（1、2）時間であった。

Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、各々 1062.8 ± 165.6 ng/mL 及び 17590.7 ± 3695.2 ng•h/mL、$t_{1/2}$ は 23.66 ± 7.94 時間であった。T_{max} の中央値（最小値、最大値）は 1.0（1、2）時間であった。Day 1 に対する Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比の平均値は 1.5 であり、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が示唆された。

表 2.7.2- 6　　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L03 試験）

	C_{max} (ng/mL)	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**
N	6	6	6
	708.3 ± 80.6	2.0 (1 - 2)	11281.6 ± 905.4

Data are expressed for mean ± standard deviation except for T_{max}, which is expressed for median (range)
C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = Time at which C_{max} was observed;
AUC_{0-24}= area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours
Source: Modified from M5.3.3.2.2 SP-02L03 Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Table 2

表 2.7.2- 7　　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L03 試験）

	C_{max} (ng/mL)	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**C_{max} Ratio (Day 5/Day 1)**	**AUC_{0-24} Ratio (Day 5/Day 1)**
N	6	6	6	6	6	6
	1062.8 ± 165.6	1.0 (1 - 2)	17590.7 ± 3695.2	23.66 ± 7.94	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2

Data are expressed for mean ± standard deviation except for T_{max}, which is expressed for median (range)
C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = Time at which C_{max} was observed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours; $t_{1/2}$ = elimination half-life based on plasma concentrations up to 72 hours after administration.
Source: Modified from M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 12.3-3, Pharmacokinetic Analysis Report for NDA submission Table 3

2.2.4　再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象としたアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）

（評価資料：5.3.5.2.1 項）

2.2.4.1　試験デザイン

本試験は、東アジア（日本、韓国、台湾、香港）で実施した、第 2 相・国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、PTCL 患者における本剤連日投与時の PK を評価した。

各被験者に本剤を 300 mg/m^2（ダリナパルシンとして）の用量で 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 16 日間休薬した。この 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとして 6 サイクル投与し

た。44 例が PK 解析対象集団となった（日本：18 例、韓国：17 例、台湾：8 例、香港：1 例）。PK の検討は第 1 サイクルに実施した。

各投与日に本剤を約 1 時間（±10 分）かけて点滴静注した。

Day 1 の投与前並びに投与開始 1、2、4、6 及び 8 時間後、Day 2、Day 3 及び Day 4 の投与前、Day 5 の投与前並びに投与開始 1、2、4、6 及び 8 時間後、Day 6（Day 5 の投与開始 24 時間後）、Day 8（Day 5 の投与開始 72 時間後）及び Day 15 に採血した。ICP/MS 法を用いて血漿中ヒ素濃度を測定した。ノンコンパートメントモデルを用いて、PK パラメータを被験者ごとに算出し、用量ごとに要約した。

また、Day 1 及び Day 5 の投与開始後 0～4 時間及び 4～24 時間に採尿した。ICP/MS 法を用いて尿中ヒ素濃度を測定し、尿中排泄率を算出した。

さらに、Day 5 の投与開始 1、2 及び 4 時間後の血漿並びに Day 5 の投与開始後 0～4 時間及び 4～24 時間の尿を検体として、高速液体クロマトグラフィー - ICP/MS 法を用いて測定して代謝物プロファイルを得た後、高速液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー法を用いて代謝物の構造を推定した。

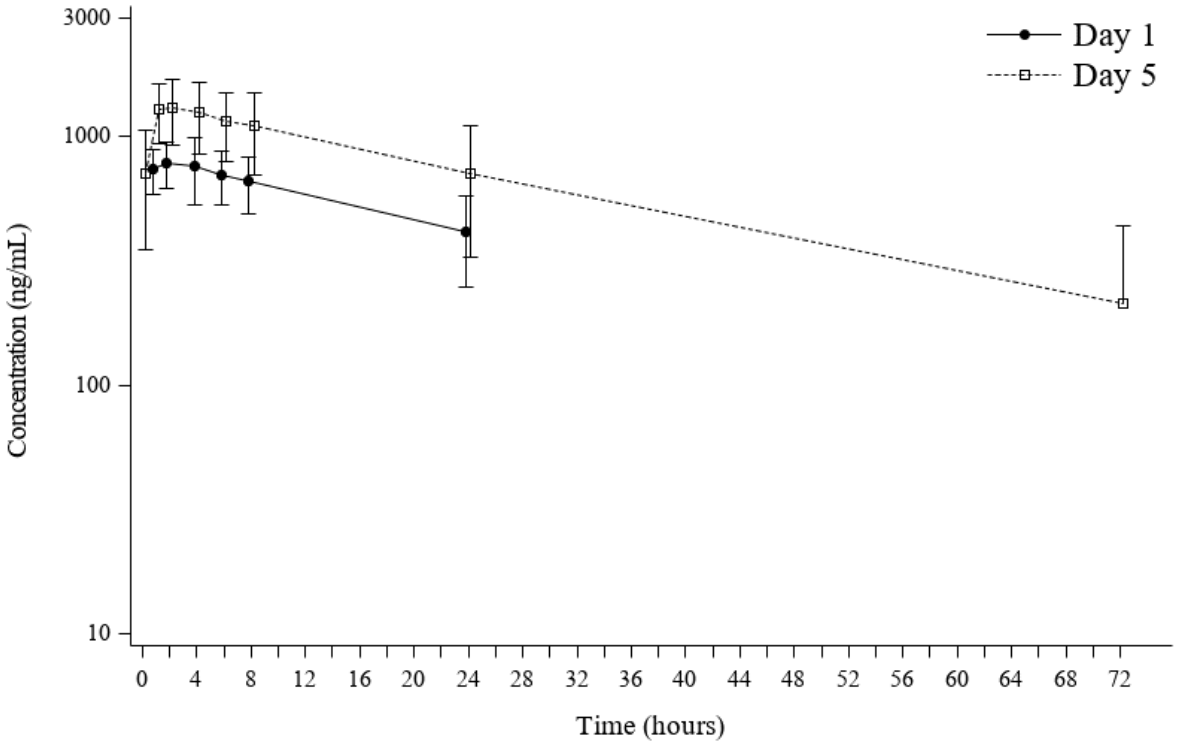
17 例（日本：6 例、韓国：6 例、台湾：4 例、香港：1 例）を対象に代謝物の構造推定を実施した。

2.2.4.2 結果

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（全体集団）を図 2.7.2- 11 に、Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（全体集団）を図 2.7.2- 12 に示す。また、Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（民族別）を各々図 2.7.2- 13 及び図 2.7.2- 14 に、Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（民族別）を図 2.7.2- 15 に示す。

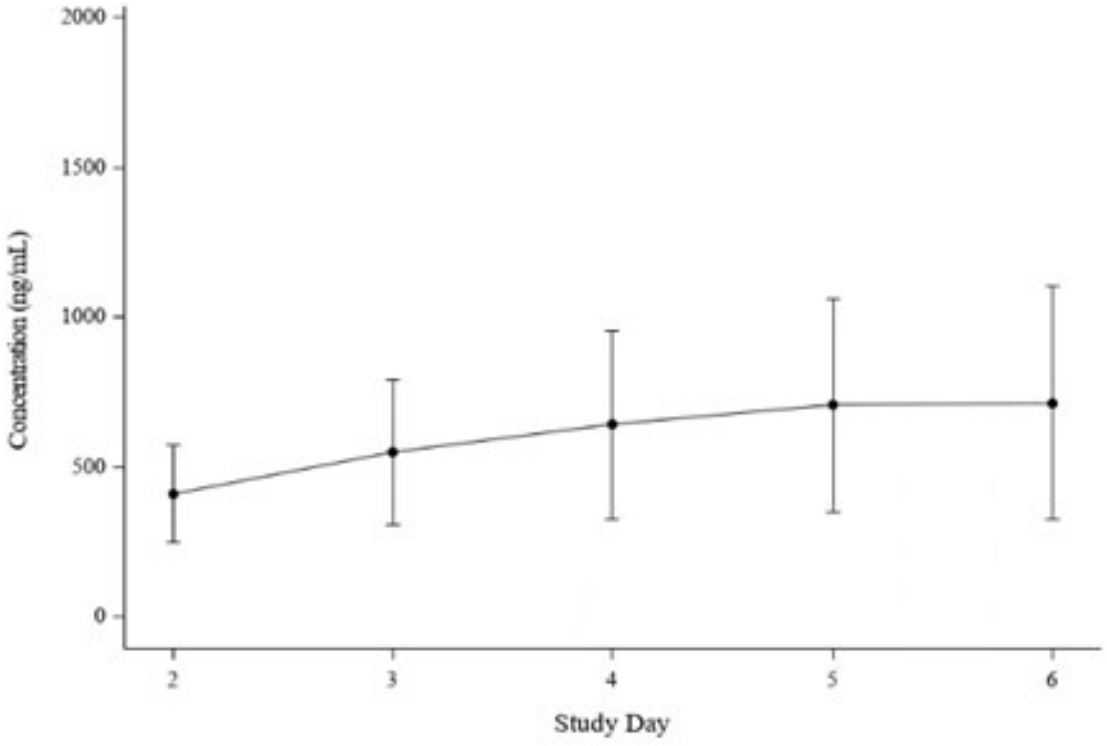
Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度は投与開始 1～2 時間後で C_{max} に達した後、一次速度にしたがって低下した。連日投与によって血漿ヒ素中濃度は緩やかに上昇し、トラフ濃度から Day 4～5 で定常状態となることが示唆された。Day 15 ではほとんどの被験者（33/41 例）で血漿中ヒ素濃度が LLOQ（50 ng/mL）未満に低下しており、他の 8 例においても LLOQ 付近又は Day 2 の投与前の濃度と比較すると非常に低い値であった（5.3.5.2.1 項 SP-02L02 CSR Appendix 16.1.11.1 Table 1）。このことから、次サイクルへの蓄積はないと考えられた。Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移並びに Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移に顕著な民族差はみられなかった。

図 2.7.2- 11　　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（全体集団）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）



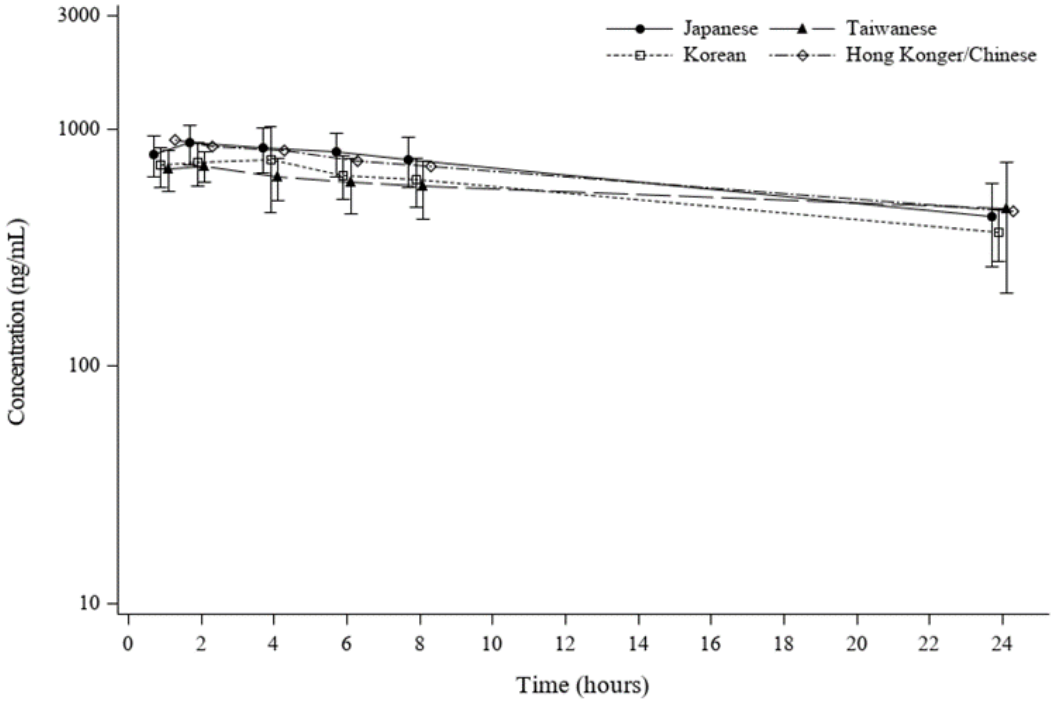
N = 41 - 44
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.4-6

図 2.7.2- 12　　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（全体集団）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）



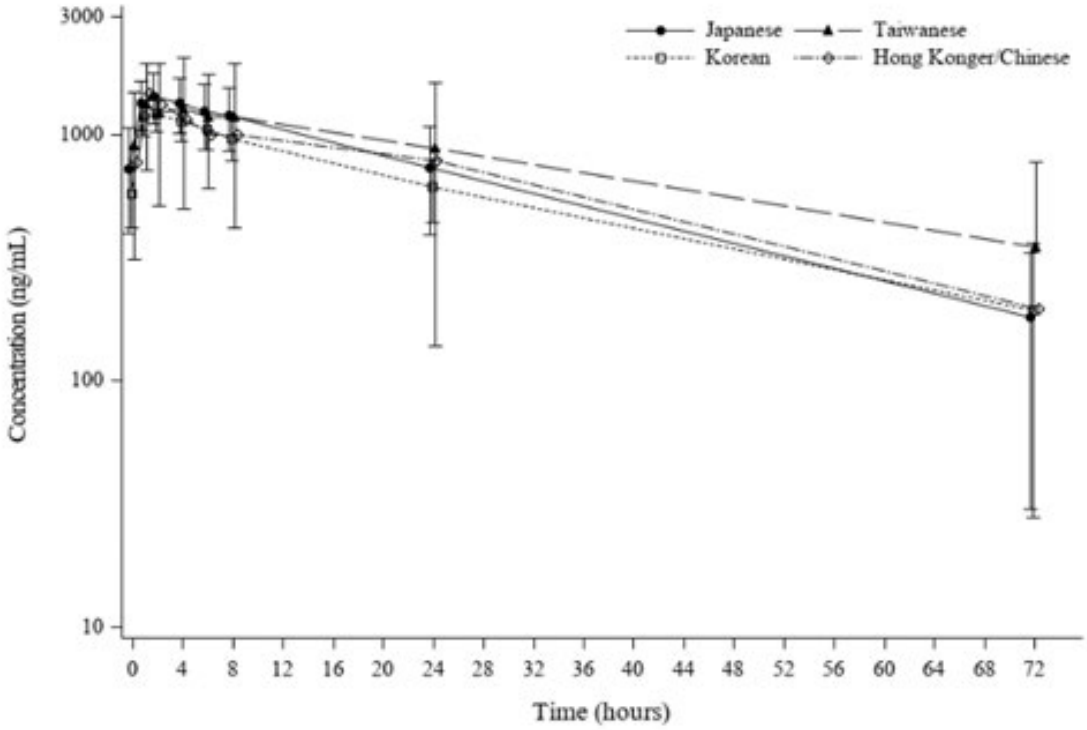
N = 41 - 44
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.4-17

図 2.7.2- 13　　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移（民族別）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）



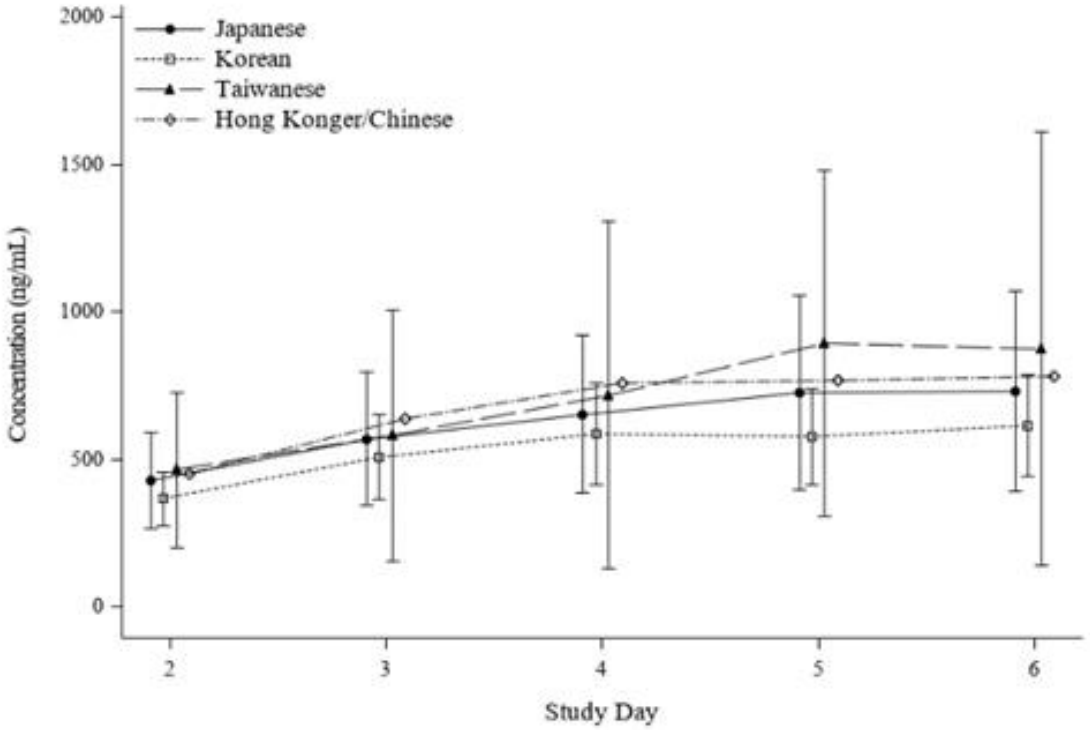
N = 18, 16~17, 8, and 1 for Japanese, Korean, Taiwanese and Hong Konger/Chinese, respectively.
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 12.9.1-1

図 2.7.2- 14　　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移（民族別）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）



N = 18, 15, 7~8, and 1 for Japanese, Korean, Taiwanese and Hong Konger/Chinese, respectively.
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.4-2

図 2.7.2- 15　　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 2～6 の血漿中ヒ素トラフ濃度推移（民族別）（平均値±標準偏差）（SP-02L02 試験）



N = 18, 15~17, 7~8, and 1 for Japanese, Korean, Taiwanese and Hong Konger/Chinese, respectively.
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.4-15

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の PK パラメータを各々表 2.7.2- 8 及び表 2.7.2- 9 に示す。また、C_{max} 及び AUC_{0-24} について Day 1 と Day 5 との比較、日本人と韓国人又は台湾人との比較を各々表 2.7.2- 10 及び表 2.7.2- 11 に示す。

全体集団での C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、Day 1 で各々 851.6 ± 203.9 ng/mL 及び 13976.4 ± 3234.5 ng·h/mL、Day 5 で 1359.4 ± 367.6 ng/mL 及び 24005.9 ± 9063.5 ng·h/mL であった。Day 1 に対する Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比（GMR）は各々 1.58 及び 1.67 であり、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が示唆された。また、日本人に対する韓国人又は台湾人の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR は 0.83～0.90 であり、民族間で類似していることが示唆された。

表 2.7.2- 8　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L02 試験）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)
All Subjects			
N	43	43	43
	851.6 ± 203.9 (23.94)	2.0 (1 - 24)	13976.4 ± 3234.5 (23.14)
Japanese			
N	18	18	18
	906.3 ± 167.0 (18.43)	2.0 (1 - 8)	15475.6 ± 3425.2 (22.13)
Korean			
N	16	16	16
	817.4 ± 268.7 (32.87)	2.0 (1 - 24)	12680.3 ± 2275.7 (17.95)
Taiwanese			
N	8	8	8
	790.1 ± 109.4 (13.85)	2.0 (1 - 24)	13051.9 ± 3521.2 (26.98)
HongKonger/Chinese			
N	1	1	1
	904.0	1.0	15126.5

Data are expressed for mean ± standard deviation (CV%) except for T_{max}, which is expressed for median (range).
C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = time at which C_{max} was observed; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.10-1

表 2.7.2- 9　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ（SP-02L02 試験）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
All Subjects				
N	41	41	41	40
	1359.4 ± 367.6 (27.04)	2.0 (1-6)	24005.9 ± 9063.5 (37.76)	25.08 ± 9.31 (37.14)
Japanese				
N	18	18	18	18
	1450.6 ± 322.8 (22.25)	2.0 (1-4)	25559.8 ± 7987.4 (31.25)	22.64 ± 6.31 (27.87)
Korean				
N	15	15	15	15
	1228.5 ± 189.3 (15.41)	2.0 (1-4)	21188.1 ± 3997.1 (18.86)	24.48 ± 9.03 (36.90)
Taiwanese				
N	7	7	7	6
	1389.9 ± 671.8 (48.34)	4.0 (1-6)	26153.4 ± 17235.0 (65.90)	33.49 ± 14.30 (42.69)
HongKonger/ Chinese				
N	1	1	1	1
	1470.0	1.0	23268.5	27.46

Data are expressed for mean ± standard deviation (CV%) except for T_{max}, which is expressed for median (range).
C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = time at which C_{max} was observed;
AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours;
$t_{1/2}$ = elimination half-life
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.10-2

表 2.7.2- 10　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の Day 1 と Day 5 の比較（SP-02L02 試験）

	Ethnic Group /Race	N (Day 5/Day 1)	GMR (Day 5/Day 1)	90% CI Lower	90% CI Upper
C_{max}	Overall	43/41	1.58	1.46	1.72
	Japanese	18/18	1.59	1.43	1.78
	Korean	16/15	1.54	1.35	1.77
	Taiwanese	8/7	1.62	1.22	2.17
	Hong Konger/Chinese	1/1	1.63	-	-
AUC_{0-24}	Overall	43/41	1.67	1.50	1.84
	Japanese	18/18	1.62	1.41	1.87
	Korean	16/15	1.67	1.49	1.87
	Taiwanese	8/7	1.76	1.16	2.67
	Hong Konger/Chinese	1/1	1.54	-	-

GMR = Geometric mean ratio; CI = Confidence interval
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.10-3

表 2.7.2- 11　PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の日本人と韓国人又は台湾人の比較（SP-02L02 試験）

		N (Japanese/Korean)	GMR (Korean/Japanese)	90%CI Lower	90%CI Upper
C_{max}	Day 1	18/16	0.88	0.77	1.01
	Day 5	18/15	0.86	0.77	0.95
AUC_{0-24}	Day 1	18/16	0.83	0.74	0.93
	Day 5	18/15	0.85	0.73	0.98
		N (Japanese/Taiwanese)	**GMR (Taiwanese/Japanese)**	**90% CI Lower**	**90% CI Upper**
C_{max}	Day 1	18/8	0.88	0.78	0.99
	Day 5	18/7	0.90	0.72	1.11
AUC_{0-24}	Day 1	18/8	0.83	0.70	0.99
	Day 5	18/7	0.90	0.67	1.22

GMR = Geometric mean ratio; CI = Confidence interval
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.10-4

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与した時の Day 1 及び Day 5 での尿中ヒ素排泄率を表 2.7.2- 12 に示す。

全体集団での定常状態における Day 5 の投与開始後 0～24 時間での尿中ヒ素排泄率の平均値±標準偏差は 67.7 ± 18.6%であった。日本人では 73.5 ± 14.4%、韓国人では 69.4 ± 15.7%、台湾人では 45.9 ± 26.4%、香港人では 48.2%であり、ダリナパルシン投与後のヒ素は主に尿中に排泄されると考えられた。

表 2.7.2- 12　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の尿中ヒ素排泄率（SP-02L02 試験）

	Day 1			Day 5		
(%)	0-4 hours[1]	4-24 hours[2]	0-24 hours[3]	0-4 hours[1]	4-24 hours[2]	0-24 hours[3]
All Subjects						
N	44	44	44	41	39	39
	7.988 ± 4.947	32.764 ± 12.325	40.752 ± 15.308	18.020 ± 10.267	49.784 ± 17.343	67.732 ± 18.620
Japanese						
N	18	18	18	18	18	18
	9.950 ± 4.222	39.243 ± 7.900	49.193 ± 10.387	17.619 ± 6.480	55.847 ± 14.421	73.466 ± 14.389
Korean						
N	17	17	17	15	15	15
	7.327 ± 4.252	31.200 ± 12.841	38.528 ± 14.153	16.228 ± 10.830	53.206 ± 10.611	69.433 ± 15.747
Taiwanese						
N	8	8	8	7	5	5
	5.974 ± 6.406	23.561 ± 12.466	29.536 ± 17.187	23.110 ± 16.460	21.316 ± 16.589	45.904 ± 26.377
Hong Konger/Chinese						
N	1	1	1	1	1	1
	0.000	16.331	16.331	16.498	31.663	48.161

Data are expressed for mean ± standard deviation.
[1] For 4 hours from the start of SP-02L infusion (until 3 hours from the end of infusion), on Day 1 and Day 5
[2] For 20 hours from 4 hours after the start of SP-02L infusion, on Day 1 and Day 5
[3] Sum of 0 - 4 hours and 4 - 24 hours
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.9-6

Day 5 の投与開始 1、2 及び 4 時間後の血漿並びに Day 5 の投与開始後 0～4 時間及び 4～24 時間の尿を検体として代謝物プロファイルを解析したが、検討した時点によってダリナパルシン及び代謝物の割合に顕著な差はみられなかったため（5.3.5.2.1 項 SP-02L02 CSR Figure 14.4-20, Figure 14.4-22）、全ての時点の平均値を算出した。本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中及び尿中代謝物プロファイル（検討した全ての時点の平均値、男女別）を各々表 2.7.2- 13 及び表 2.7.2- 14 に示す。また、血漿又は尿で検出された代謝物のうち、構造が推定されたものを表 2.7.2- 15 に示す。

血漿中では主に DMA^V が検出され、民族にかかわらず全ピーク面積の約 90%を占めた。その他、未同定の代謝物が 4.85%～13.10%を占めた。投与終了直後から血漿中でダリナパルシンは検出されなかったため、ダリナパルシは投与後速やかに分解又は代謝されると考えられる。

尿中でも DMA^V が主に検出され、民族にかかわらず全ピーク面積の約 99%を占めた。その他、ジメチルアルソン酸、トリメチルアルシンオキシド及び未同定の代謝物も検出されたが、その割合はいずれも 1%未満とごくわずかであった。

表 2.7.2- 13　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中ダリナパルシン及び代謝物の割合（SP-02L02 試験）

	Mean % total peak area					
	DMA^{III}	**DMA^{V}**	**$DMMTA^{V}$**	**$TMAsO^{V}$**	**Darinaparsin**	**Unidentified components**
All Subjects	ND	91.8	ND	ND	ND	8.18
Japanese / Male	ND	92.44	ND	ND	ND	7.56
Japanese / Female	ND	92.62	ND	ND	ND	7.38
Korean / Male	ND	94.60	ND	ND	ND	5.40
Korean / Female	ND	95.15	ND	ND	ND	4.85
Taiwanese / Male	ND	92.01	ND	ND	ND	7.99
Taiwanese / Female	ND	86.90	ND	ND	ND	13.10
Hong Konger (Chinese) / Male	ND	89.03	ND	ND	ND	10.98

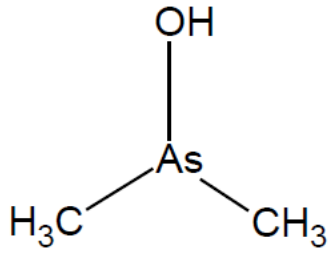
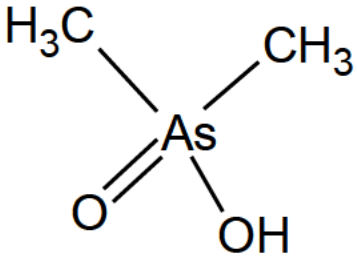
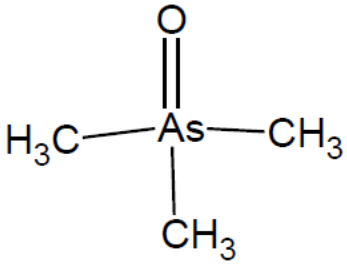
DMA^{III} = Dimethyl arsinous acid; DMA^{V} = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^{V}$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; $TMAsO^{V}$ = Trimethyl arsenic oxide
Ratios of peak area reported as "ND" were set to zero in the computation of descriptive statistics.
Ratio of peak area (%) = 100 × peak area of each metabolite / sum of all peak areas.
The peak area were calculated based on chromatograms obtained with LC/ICP-MS.
Mean % total was calculated from ratio of peak area (%) at each sampling point.
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Appendix 16.1.11.3 Bioanalysis Phase Report Table 3, 5, 7 and 9

表 2.7.2- 14　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の尿中ダリナパルシン及び代謝物の割合（SP-02L02 試験）

	Mean % total					
	DMA^{III}	**DMA^{V}**	**$DMMTA^{V}$**	**$TMAsO^{V}$**	**Darinaparsin**	**Unidentified components**
All Subjects	0.122	>99	ND	0.0527	ND	0.351
Japanese / Male	0.01	99.13	ND	0.12	ND	0.74
Japanese / Female	0.10	99.79	ND	0.05	ND	0.10
Korean / Male	0.14	99.57	ND	0.05	ND	0.24
Korean / Female	0.18	99.43	ND	0.06	ND	0.33
Taiwanese / Male	0.16	99.55	ND	0.02	ND	0.28
Taiwanese / Female	0.16	99.54	ND	0.02	ND	0.29
Hong Konger (Chinese) / Male	ND	99.53	ND	ND	ND	0.47

DMA^{III} = Dimethyl arsinous acid; DMA^{V} = Dimethyl arsenic acid; $DMMTA^{V}$ = Dimethyl monothiol-arsenic acid; $TMAsO^{V}$ = Trimethyl arsenic oxide
Ratios of peak area reported as "ND" were set to zero in the computation of descriptive statistics.
Ratio of peak area (%) = 100 × peak area of each metabolite / sum of all peak areas.
The peak area were calculated based on chromatograms obtained with LC/ICP-MS.
Mean % total was calculated from ratio of peak area (%) at each sampling point.
Source: Modified from M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Appendix 16.1.11.3 Bioanalysis Phase Report Table 11, 13, 15 and 17

表 2.7.2- 15　東アジアの PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 5 の血漿中又は尿中で検出された代謝物の推定構造

LC-ICP/MS RT (min.)	LC-MS/MS Peak RT (min.)	Observed M/Z	Formula $M+H^+$	Proposed Identity: Name and Abbreviation	Proposed Structure
1.10 (urine)	2.14 (urine)	122.978	C_2H_8OAs	Dimethyl arsinous acid DMA^{III}	
1.32 (plasma), 1.28 (urine)	2.50 (plasma), 2.08 (urine)	138.973	$C_2H_8O_2As$	Dimethyl arsenic acid DMA^{V}	
2.95 (urine)	3.91 (urine)	136.994	$C_3H_{10}OAs$	Trimethyl arsenic oxide $TMAs^{V}O$	

RT = Retention time
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Appendix 16.1.11.3 Bioanalysis Phase Report Table 18

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　臨床薬物動態

3.1.1　　吸収

日本人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を約 1 時間かけて 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度は、投与開始 1～2 時間後に C_{max} に達した後、約 20 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、トラフ濃度からほぼ Day 4 までに定常状態となることが示唆された。Day 5 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、Day 1 と比較して若干高値であり、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が示唆された。しかし、Day 15 の時点で大部分の被験者で血漿中ヒ素濃度が LLOQ 未満に低下していたことから、次サイクルへの蓄積はないと考えられた（本項 2.2.2.2 及び本項 2.2.4.2）。また、SGL1002 試験では、検討された用量範囲（78～588 mg/m^2）において、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ともに用量に依存して増加した（本項 2.2.1.2）。

3.1.2　　分布

ダリナパルシンをヒト血漿に添加後のタンパク結合率は 78.3%～82.9%であり、濃度依存性はみられなかった。また、血漿中の主な成分である DMA^V はヒト血漿中タンパクに結合しないことが示された（本項 2.1.1）。ダリナパルシンをヒト血液に添加後の *in vitro* ヒト血液－血漿中濃度比は 5.53～7.00 であり、血球への移行性が高かった（本項 2.1.2）。イヌでは *in vitro* 試験結果と *in vivo* 試験結果の乖離が示されており（2.6.4.9 項）、ヒトでの *in vivo* 血液－血漿中濃度比についても *in vitro* 試験結果とは異なる可能性がある。

3.1.3　　代謝

In vitro 代謝試験の結果、ダリナパルシンは緩衝液及びヒト肝細胞中で速やかに消失した。緩衝液中では主にダリナパルシンと DMA^V が、肝細胞中ではダリナパルシン、DMA^V、$DMMTA^V$、$DMMTA^V$GS 及び DMA^{III}-Cysteine が検出された（本項 2.1.3）。主として DMA^V は分解により、$DMMTA^V$ 及び DMA^{III}-Cysteine は代謝により生成していることが示唆された。

SP-02L02 試験において、日本・韓国・台湾・香港人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与後の血漿中及び尿中代謝物プロファイルを分析した結果、いずれの民族においても血漿中及び尿中ともに主として DMA^v が検出され、全ピーク面積の約 90%及び 99%を占めた。血漿中及び尿中ともにダリナパルシンは検出されなかったため、ダリナパルシは投与後速やかに DMA^v に変換されると考えられる（本項 2.2.4.2）。

ヒ素化合物の緩衝液中の安定性に関しては、グルタチオン抱合体が pH 及び温度の上昇に伴い分解しやすい傾向があるとの報告がある（Raab et al 2004、Yehiayan et al 2009）。静脈内投与されたダリナパルシンの DMA^V への変換に寄与する酵素は不明であるが、ダリナパルシンの血漿中

での不安定性及び緩衝液中においても DMA^V に変換することを考慮するとダリナパルシンから DMA^V への変換は主に非酵素的な分解であると考えられる。

3.1.4 排泄

SP-02L02 試験において、日本・韓国・台湾・香港人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与開始後 0～24 時間での尿中ヒ素排泄率は、定常状態と考えられる Day 5 では 67.7%であった（本項 2.2.4.2）。したがって、ダリナパルシンを静脈内投与後のヒ素の主排泄経路は尿中であると考えられる。

3.2 内因性要因が薬物動態に及ぼす影響

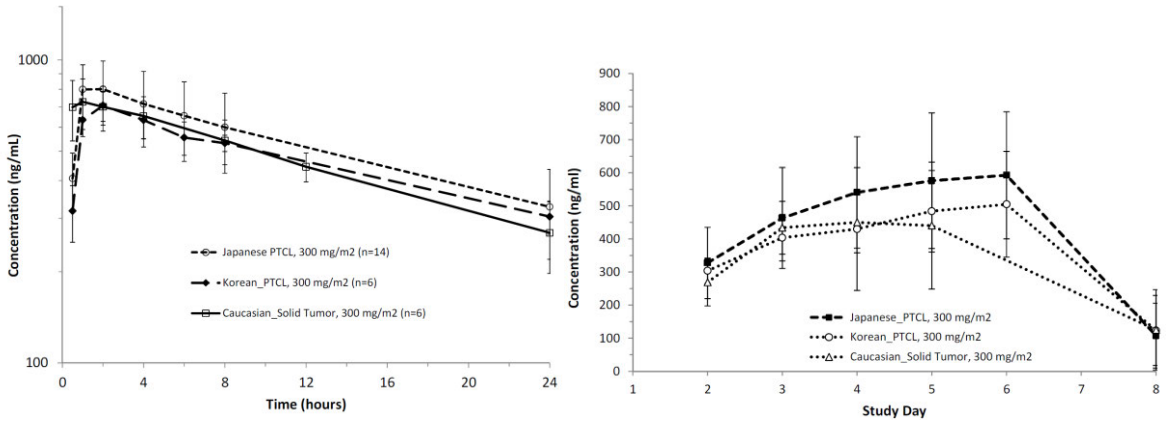
3.2.1 日本人・韓国人・白人での人種差

再発又は難治性の PTCL 患者を対象としたアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）を計画するにあたり、PK の人種差の有無について評価した。日本及び韓国での第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）並びに米国での各種固形がんを対象とした第 1 相試験（SGL1002 試験）のデータを用いて、日本人、韓国人及び白人の PK を比較した。

日本人、韓国人及び白人に本剤を 300 mg/m^2 で 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 及び Day 2～8 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.2- 16 に示す。さらに、日本人、韓国人及び白人での Day 1 の PK パラメータを表 2.7.2- 16 に示す。

日本人、韓国人及び白人に本剤を 300 mg/m^2 で投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移は重なり合っており、C_{max} 及び AUC も類似していた。Day 4～5 の平均トラフヒ素濃度は白人及び韓国人に比べて日本人で高く推移したが、各被験者間でのばらつきの中で重なっており、さらに統計学的な差は認められなかった（$p > 0.05$）。以上より、日本人、韓国人、白人の間で PK に明らかな人種差は示されなかった。

図 2.7.2- 16　　日本人及び韓国人 PTCL 患者並びに白人固形がん患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度推移（左：Day 1、右：Day 2～8、平均値±標準偏差）



Source: M5.3.5.3.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 別添資料 3 Figure 9 及び 11

表 2.7.2- 16　　日本人及び韓国人 PTCL 患者並びに白人固形がん患者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素の PK パラメータ

Subject	**Japanese with PTCL**	**Korean with PTCL**	**Caucasian with Solid Tumors**
Number of Subjects	14	6	6
C_{max} (ng/mL)	838 ± 180	708 ± 81	738 ± 134
T_{max} (h)	1 (1, 6)	2 (1, 2)	1 (0.5, 4)
$t_{1/2}$ (h)	20 ± 6.3	20.6 ± 2.8	16.3 ± 4.9
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	12759 ± 3419	11282 ± 905	10311 ± 1950
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	22493 ± 8073	20381 ± 2878	17465 ± 3211

C_{max} = observed maximum plasma concentration; T_{max} = Time at which C_{max} was observed; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = elimination half-life; Mean ± Standard deviation for C_{max}, AUC and $t_{1/2}$; Median (Min, Max) for T_{max}
Source: M5.3.5.3.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 別添資料 3 Table 10

3.2.2　　共変量因子の検討（民族、肝機能、腎機能、性別の影響）

日本及び韓国での第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）並びにアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）の結果を用いて、各被験者背景因子が C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に及ぼす影響について検討した（5.3.5.3.3 項 薬物動態共変量検討解析報告書）。

共変量因子の候補としては、性別、民族、年齢、体重、腎機能パラメータとして、Cockcroft-Gault 式によって算出された推算クレアチニンクリアランス（eCLCr）及び日本人を対象とした推算式により算出された推算糸球体濾過量（eGFR）、肝機能パラメータとして、ビリルビン、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェ

ラーゼ（AST）を選択した。日本人、韓国人、台湾人の共通の適切な腎機能の推定式がないため、全体集団を対象とした検討での腎機能パラメータには Cockcroft-Gault 式を用い、日本人のみを対象とした検討では日本人用の eGFR 推算式を用いた。

これら被験者背景因子の集計結果を定性的変数と定量的変数に分けて、各々表 2.7.2- 17 及び表 2.7.2- 18 に示す。

表 2.7.2- 17　　共変量解析で検討された被験者背景因子（定性的変数）の集計結果

Category		Statistic	Frequency	
Sex	Male	N (%)	42	(65.6)
	Female	N (%)	22	(34.4)
Ethnic Group/Race	Japanese	N (%)	32	(50.0)
	Korean	N (%)	23	(35.9)
	Taiwanese	N (%)	8	(12.5)
	Hong Konger / Chinese	N (%)	1	(1.6)
Classification of Renal Function according to eCLCr Level	Normal	N (%)	19	(29.7)
	Mild	N (%)	23	(35.9)
	Moderate	N (%)	21	(32.8)
	Severe	N (%)	1	(1.6)
Classification of Renal Function according to eGFR Level (Japanese only)	Normal	N (%)	8	(25.0)
	Mild	N (%)	16	(50.0)
	Moderate	N (%)	8	(25.0)
	Severe	N (%)	0	(0.0)

Source: M5.3.5.3.3 薬物動態共変量検討解析報告書 Table 6.1-1

表 2.7.2- 18　　共変量解析で検討された被験者背景因子（定量的変数）の集計結果

Parameter		n	Mean	SD	Min	Median	Max
Age	(years)	64	64.5	13.4	22	66.5	85
Body Weight	(kg)	64	58.6	11.8	39.7	58.8	94.2
eCLCr	(mL/min)	64	81.6	39.3	29.0	72.3	271.9
eGFR	(mL/min/1.73 m^2)	32	76.0	23.7	40.9	70.8	147.3
Bilirubin	(mg/dL)	64	0.5	0.2	0.2	0.5	1.5
Albumin	(g/dL)	64	3.6	0.6	1.6	3.6	4.7
ALT	(U/L)	64	21.6	15.9	5	15	98
AST	(U/L)	64	22.8	10.9	10	20	63

Source: M5.3.5.3.3 薬物動態共変量検討解析報告書 Table 6.1-2

各被験者背景因子について、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} との相関性を投与日（Day 1 及び Day 5）ごとに検討した。その結果、腎機能に関わる背景因子（eCLCr、eGFR）は Day 1 及び Day 5 ともに C_{max} 及び AUC_{0-24} と相関がみられた。年齢及び体重も一部で C_{max} 及び AUC_{0-24} と相関がみられたが、腎機能に関わる背景因子（eCLCr、eGFR）とも相関がみられたため共変量候補からは除外された。また、肝機能に関わる背景因子（ビリルビン、アルブミン、ALT、AST）はいずれも C_{max} 及び AUC_{0-24} と相関が無かったため、

共変量候補から除外された。以上より、共変量候補として、民族、性別、eCLCr 及び eGFR が選択された。なお、腎機能については、重症度に基づいてカテゴリー化［normal（90 以上、正常）、mild（90 未満 60 以上、軽度腎機能障害）、moderate（60 未満 30 以上、中等度腎機能障害）、severe（30 未満 15 以上、重度腎機能障害）］して解析に用いた。eCLCr に基づく腎機能カテゴリーした際に、1 例のみ Severe と判定された被験者がみられたが、eCLCr 値は 28.999 mL/min であったため、線形モデルによる検討では Moderate に分類した。また、香港人は 1 例のみであったため、解析からは除外することとした。

次に、これら共変量候補を線形モデルに組み込み、共変量の影響の大きさを赤池情報量基準及び回帰係数の推定値により検討した。その結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のモデルのいずれにおいても性別、投与日、民族及び eCLCr に基づく腎機能カテゴリーを変数に組み込んだモデルが採用された。また、日本人のみを対象に同様の比較検討を実施した場合、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ のモデルのいずれにおいても性別、投与日及び eGFR に基づく腎機能カテゴリーを変数に組み込んだモデルが採用された。

全体集団（日本人、韓国人及び台湾人）を対象に、各変数が C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2- 19 に示す。また、日本人のみを対象に各変数が C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.2- 20 に示す。

全体集団を対象とした解析において、日本人に対する韓国人及び台湾人の C_{max} の GMR は各々 0.91［90%信頼区間（CI）：0.84～0.99］及び 0.93（90%CI：0.82～1.04）、$AUC_{0\text{-}24}$ の GMR は各々 0.94（90%CI：0.86～1.03）及び 0.96（90%CI：0.84～1.09）であり、民族は C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に影響しないことが示された。男性に対する女性の C_{max} の GMR は 1.03（90%CI：0.95～1.12）、$AUC_{0\text{-}24}$ の GMR は 0.95（90%CI：0.87～1.04）であり、性別もまた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に影響しないことが示された。一方で、eCLCr に基づく腎機能カテゴリーに関して、正常被験者に対する軽度腎機能障害被験者及び中等度腎機能障害被験者の C_{max} の GMR は各々1.10（90%CI：1.00～1.21）及び 1.27（90%CI：1.16～1.41）、$AUC_{0\text{-}24}$ の GMR は各々1.24（90%CI：1.12～1.38）及び 1.60（90%CI：1.44～1.78）であり、腎機能の低下に伴い曝露量は増大することが示された。Day 1 に対する Day 5 の C_{max} の GMR は 1.56（90% CI：1.49～1.64）、$AUC_{0\text{-}24}$ の GMR は 1.65（90% CI：1.59～1.72）であり、個々の臨床試験結果からも示されている通り、反復投与による蓄積が認められた。これら性別、投与日及び腎機能カテゴリーが C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に及ぼす影響は、日本人のみを対象とした解析でも同様の結果が得られた。

表 2.7.2- 19　　性別、民族、腎機能カテゴリー及び投与日が C_{max} 及び AUC_{0-24} に及ぼす影響（全体集団を対象とした解析）

SEX			
	GMR	**90% CI**	
	(Female/Male)	**Lower**	**Upper**
C_{max}	1.03	0.95	1.12
AUC_{0-24}	0.95	0.87	1.04
Ethnic Background			
	GMR	**90% CI**	
	(Korean/Japanese)	**Lower**	**Upper**
C_{max}	0.91	0.84	0.99
AUC_{0-24}	0.94	0.86	1.03
	GMR	**90% CI**	
	(Taiwanese/Japanese)	**Lower**	**Upper**
C_{max}	0.93	0.82	1.04
AUC_{0-24}	0.96	0.84	1.09
Renal function category based on eCLCr			
	GMR	**90% CI**	
	(Mild/Normal)	**Lower**	**Upper**
C_{max}	1.10	1.00	1.21
AUC_{0-24}	1.24	1.12	1.38
	GMR	**90% CI**	
	(Moderate*/Normal)	**Lower**	**Upper**
C_{max}	1.27	1.16	1.41
AUC_{0-24}	1.60	1.44	1.78
Day			
	GMR	**90% CI**	
	(Day 5/Day 1)	**Lower**	**Upper**
C_{max}	1.56	1.49	1.64
AUC_{0-24}	1.65	1.59	1.72

AUC_{0-24}= area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = observed maximum plasma concentration; eCLcr = estimated creatinine clearance; GMR = geometric mean ratio
*: includes one patient whose value is 28.999 mL/min
Source: M5.3.5.3.3 薬物動態共変量検討解析報告書 Table 6.4-2

表 2.7.2- 20　　性別、腎機能カテゴリー及び投与日が C_{max} 及び AUC_{0-24} に及ぼす影響（日本人のみを対象とした解析）

SEX			
	GMR (Female/Male)	**90% CI Lower**	**Upper**
C_{max}	1.10	0.99	1.22
AUC_{0-24}	1.12	1.00	1.25
Renal function category based on eGFR			
	GMR (Mild/Normal)	**90% CI Lower**	**Upper**
C_{max}	1.18	1.04	1.33
AUC_{0-24}	1.34	1.18	1.53
	GMR (Moderate/Normal)	**90% CI Lower**	**Upper**
C_{max}	1.44	1.25	1.66
AUC_{0-24}	1.82	1.57	2.12
Day			
	GMR (Day 5/Day 1)	**90% CI Lower**	**Upper**
C_{max}	1.58	1.50	1.66
AUC_{0-24}	1.64	1.57	1.71

AUC_{0-24}= area under the concentration-time curve over the once daily dosing interval of 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = observed maximum plasma concentration; eGFR = estimated glemerular filtration rate; GMR = geometric mean ratio
Source: M5.3.5.3.3 薬物動態共変量検討解析報告書 Table 6.4-4

3.2.3　肝機能障害の影響

肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施していない。ただし、進行性の肝細胞がん患者を対象とした第 2 相試験（SGL2005 試験）において、組織学的に肝細胞がんと診断された患者、又は長径 2 cm 以上の肝腫瘤及び α-フェトプロテイン 500 ng/mL 以上で肝硬変、慢性 B 型肝炎又は C 型肝炎感染を有するといった肝細胞がんを裏付ける臨床的な証拠がある患者を対象とし、肝硬変の状態が Child-Pugh 分類グレード A 又は B の患者が組み入れられた（2.7.4.1.1.1.2.6 項）。SGL2005 試験は、肝機能障害を有する患者での PK を評価することを目的とした試験ではないものの、Child-Pugh 分類グレード A 又は B の肝機能障害のある患者に本剤が投与されていることから、SGL2005 試験の血漿中ヒ素濃度データを用いて肝機能障害の影響を検討した。

SGL2005 試験には、15 例の患者が組み入れられ、性別は男性 14 例（93.3%）、女性が 1 例（6.7%）であり、年齢の平均値（範囲）は 59.2 歳（35～79 歳）、体重の平均値（範囲）は 74.8 kg（49.9～101.8 kg）であった。スクリーニング時点の AST の平均値（範囲）は 105.1 IU/L

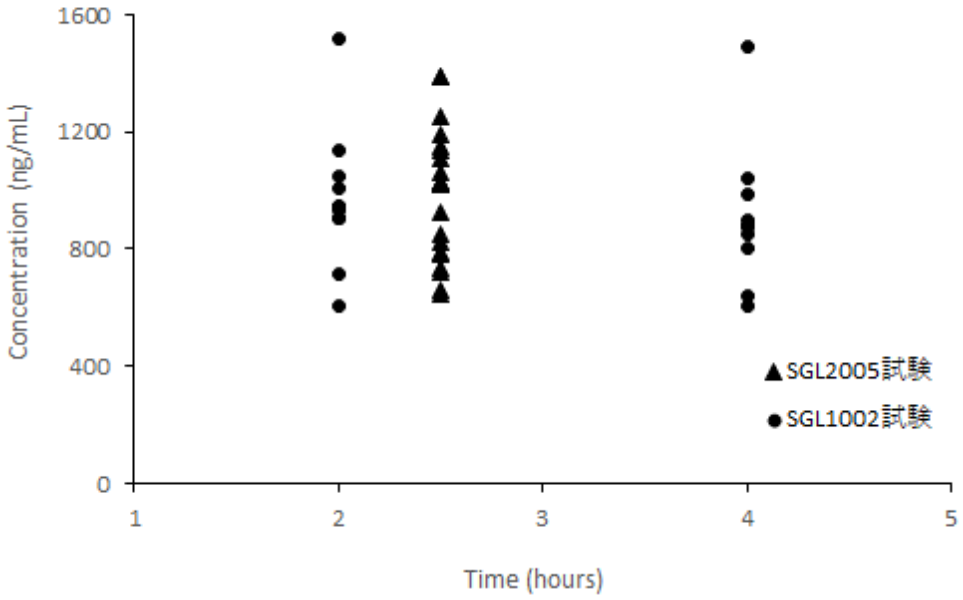
（47～202 IU/L）、ALT の平均値（範囲）は 67.7 IU/L（28～169 IU/L）、総ビリルビンの平均値（範囲）は 0.97 mg/dL（0.3～2.2 mg/dL）、アルブミンの平均値（範囲）は 3.64 g/dL（2.1～4.5 g/dL）であった（2.7.4.1.3.2.6 項及び 5.3.5.4.3 項 SGL2005 CSR Table 14.3.3.3）。患者の Child-Pugh 分類は、グレード A が 11 例（73.3%）、グレード B が 4 例（26.7%）であった（Wu et al 2010）。

本剤 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間投与後に 1 週間休薬するサイクルを繰り返し、各投与日の本剤投与前及び投与開始 2 時間後の心電図検査の直後に採血し、ICP/MS 法を用いて血漿中ヒ素濃度を測定した。PK の検討は一部の治験実施医療機関で行われ、7 例の被験者の血漿中ヒ素濃度が得られた。

SGL2005 試験の本剤投与開始から採血までの実際の時間として 2～3 時間後の血漿中ヒ素濃度との比較に、SGL2005 試験の用量と同じ SGL1002 試験での本剤 420 mg/m^2 投与例の投与開始 2 及び 4 時間後の血漿中ヒ素濃度を用いた。SGL1002 試験で 420 mg/m^2 を投与した 11 例の性別は男性 3 例（27%）、女性が 8 例（73%）、年齢の平均値（範囲）は 54.3 歳（43～64 歳）、体重の平均値（範囲）は 75.42 kg（46.5～127.5 kg）であり、肝機能及び腎機能低下例は組み入れられなかった。

SGL2005 試験の投与開始 2～3 時間後の血漿中ヒ素濃度（7 例）と SGL1002 試験の投与開始 2 及び 4 時間後の血漿中ヒ素濃度（11 例）は、ほぼ同程度であった。投与後の初期の血漿中濃度の比較のみではあるが、Child-Pugh 分類グレード A 又は B の肝機能障害患者で曝露量が増大することはなかった（図 2.7.2- 17）。

図 2.7.2- 17　　本剤 420 mg/m^2 を静脈内投与したときの肝機能障害の曝露に対する影響



SGL2005 試験の採血時間が投与開始 2～3 時間後であるため、まとめて 2.5 時間後にプロットした。
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Appendix 16.1.12 Final Pharmacokinetic Report Table 5 及び M5.3.5.4.3 SGL2005 CSR Appendix 16.1.3 Pharmacokinetic Report Table 1 から作成

3.3 外因性要因が薬物動態に及ぼす影響

3.3.1 薬物相互作用

ダリナパルシンは投与後速やかに DMA^V に変換され、主に尿中に排泄される。血漿中の主成分は DMA^V であり、ダリナパルシンの濃度は非常に低いことが示唆されている（本項 2.2.4.2）。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験によって CYP に対する阻害及び誘導作用を検討した。ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示したが、血漿中のダリナパルシン濃度は非常に低いため、臨床上問題となる可能性はないと考えられる。DMA^V はいずれの CYP に対しても阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有すると考えられた。DMA^V による mRNA の誘導は、CYP2C8 は 3 ドナー中 1 ドナーのみ、CYP3A4 は 3 ドナー中 2 ドナーの誘導であり、また mRNA 誘導率は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 のいずれの CYP に対しても 2～3 倍程度と小さいこと、本剤の臨床での投与レジメンが 5 日間連日投与後に 16 日間休薬するサイクル（21 日間サイクル）であることを踏まえると、臨床における DMA^V による誘導作用は限定的と考えられる。

トランスポーターに関しての *in vitro* 試験の結果、ダリナパルシン及び DMA^v は各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2）の基質ではなかった。また、ダリナパルシンは P-gp に対する阻害作用（IC_{50} は 133 μmol/L）が認められたが、他のトランスポーターに対して阻害作用は非常に弱いか又はみられなかった（IC_{50} は 300 μmol/L 以上）。なかった。ダリナパルシンは静脈内投与される薬剤であり、P-gp に起因する消化管での相互作用の可能性はなく、また、ダリナパルシンの血漿中濃度は非常に低いため他の組織での相互作用の可能性もないと考えられる。DMA^V はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を有していなかった。したがって、本剤を投与後のトランスポーターによる相互作用の懸念はないと考えられる。

3.4 本剤による QT/QTc 間隔延長リスク

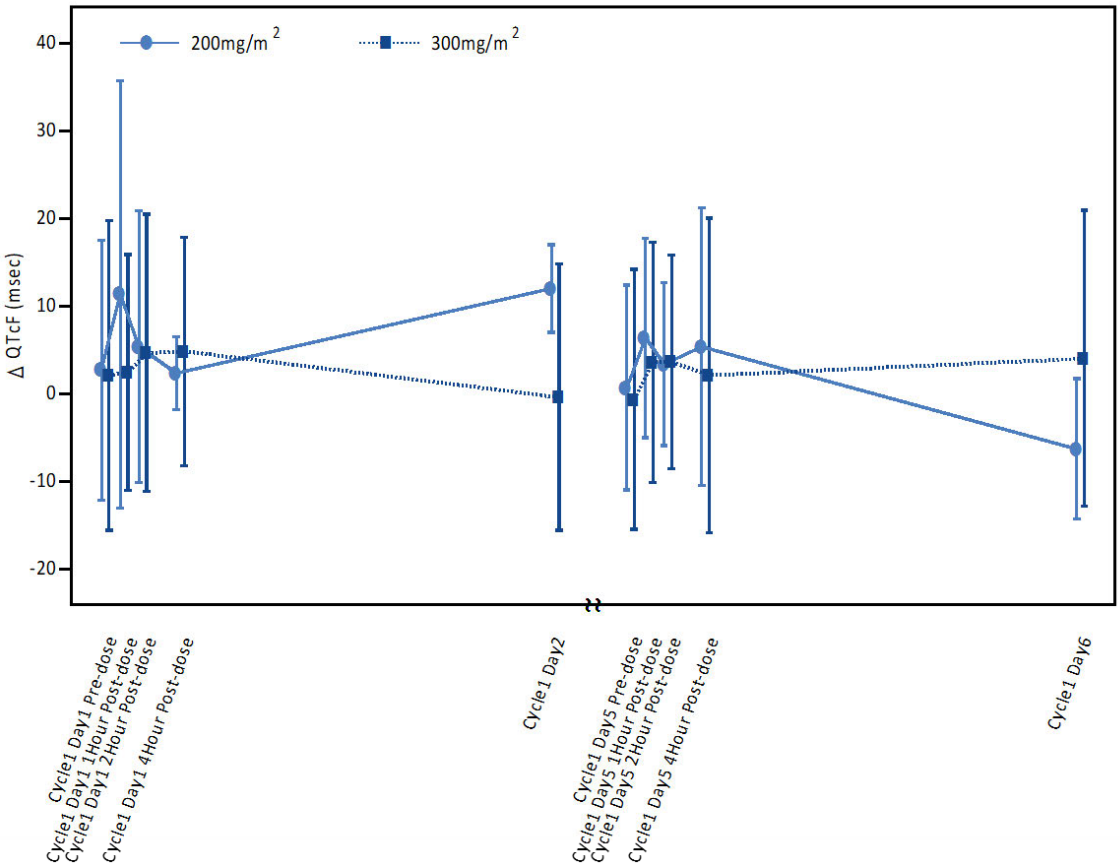
再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験において詳細な心電図検査を実施した。第 1 サイクルの Day 1 の本剤投与前、投与開始 1、2、4 時間後、Day 2 の投与前、Day 5 の投与前、投与開始 1、2、4 時間後、Day 6（Day 1～5 の投与開始時刻と同時刻）の時点で心電図検査を行い、時刻を一致させたベースライン（time-matched baseline）との比較を行った。なお、各時点の心電図検査はすべて 3 回ずつ（triplicate で）行い、また、すべての医療機関に同一機種の心電計を貸与し、開発業務受託機関に送信されたデータを用いて各種パラメータを中央検査機関でデジタル中央計測した。これら 2 試験に組み入れられた日本人 17 例（200 mg/m^2：3 例、300 mg/m^2：14 例）及び韓国人 6 例（いずれも 300 mg/m^2）の合計 23 例から収集した心電図データを用いて併合解析を行った。

治験期間を通じて Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）が 500 msec を超えるものは認められなかった。また、QTcF の time-matched baseline からの変化量（ΔQTcF）について、4 例

（200 mg/m^2：1 例、300 mg/m^2：3 例）で Δ30 msec を超える変動が認められたが、Δ60 msec を超える変動は認められなかった。ΔQTcF の推移を図 2.7.2- 18 に、ΔQTcF と血漿中ヒ素濃度の相関を図 2.7.2- 19 に示す。ΔQTcF と血漿中ヒ素濃度に相関性は認められず（r = 0.003）、本剤の投与量及び投与期間に依存した明らかな QTcF の変動は認められなかった（5.3.5.3.1 項 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書）。

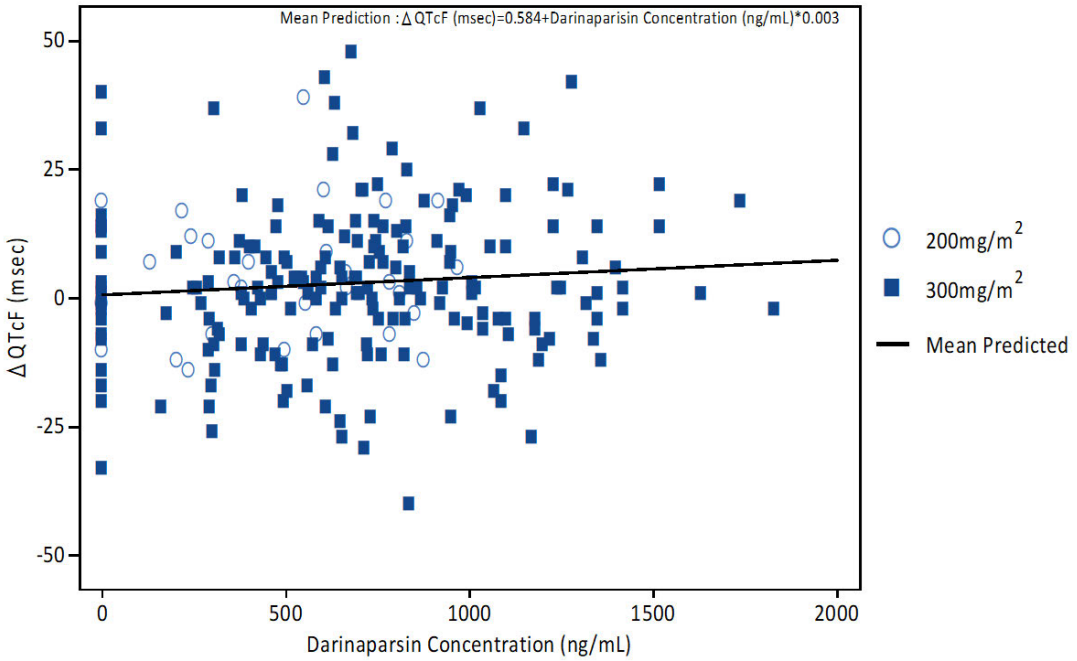
SP-02L02 試験では、再発又は難治性の PTCL 患者 65 例を対象にスクリーニング期間並びに各サイクルの Day 1 と Day 5 の投与前と投与後（本剤投与終了後 60 分以内）及び Day 8 に各実施医療機関で心電図検査を実施した。その結果、QTcF の各時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量に本剤投与に伴う明らかな変動は認められなかった（5.3.5.2.1 項 SP-02L02 CSR Table 14.3-16）。

図 2.7.2- 18　日本人及び韓国人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの ΔQTcF の推移（平均値±標準偏差）（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）



Source: M5.3.5.3.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 Figure 12.2.3.2

図 2.7.2- 19　日本人及び韓国人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの ΔQTcF と血漿中ヒ素濃度の相関図（SP-02L01 及び SP-02L03 試験）



Darinaparsin concentration actually indicates arsenic concentration.
Source: M5.3.5.3.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 Figure 12.2.5

SP-02L01 試験、SP-02L02 試験及び SP-02L03 試験では、関連する有害事象として心電図 QT 延長が SP-02L01 試験で 1 例［300 mg/m^2 投与（被験者番号：[redacted]）、Grade 2］、SP-02L02 試験で 2 例［日本 1 例（被験者番号：[redacted]）：Grade 3、台湾 1 例（被験者番号：[redacted]）：Grade 1］報告され、いずれも本剤との関連性は「あり」と判定された。

心電図 QT 延長を発現した 3 例の内 2 例は処置なく回復し、1 例（被験者番号：[redacted]）は計 7 回発現したが（いずれも有害事象の医師記載用語は Worsening of Electrocardiogram QT corrected interval prolonged であった）、本剤の休薬及び減量後に回復した（5.3.5.2.1 項 SP-02L02 CSR Listing 16.2.7.1 and Listing 16.2.5.1）。

以上より、予定している用法・用量では本剤の QT/QTc 間隔延長作用は臨床上大きな問題とならないことが示唆されている。

しかしながら、これまでに得られた以下の知見を勘案すると、本剤においても投与中は定期的に心電図検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。

- モルモット摘出心臓を用いた心臓伝導系に対するダリナパルシンの影響を検討した試験（試験番号：1017）では QT 間隔の延長が認められ（2.6.2.4.2.1.2 項）、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）を発現させたヒト胚腎臓細胞を用いてカリウム電流に対する影響を

検討した結果（試験番号：110707.APJ 及び O14-S004-SP）でも濃度依存的な hERG カリウム電流の阻害が認められたこと（2.6.2.4.2.1.1 項）

- イヌを用いた 18 週間反復静脈内投与毒性試験では心電図検査において 10 mg/kg 以上の投与群の雌で QTc 間隔の延長が認められており、ダリナパルシンによる QT 間隔延長作用の可能性が示唆されたこと（2.6.6.3.6 項）
- 本剤の臨床試験においても、少数ではあるが心電図 QT 延長が認められたこと
- 本剤と同じヒ素化合物である三酸化二ヒ素製剤の添付文書（トリセノックス®注 10mg 添付文書）に「QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を起こすことがある」との警告があり、心電図 QT 延長が高頻度（46.1%）に認められていること

4　特別な試験

該当なし。

5　付録

該当なし。

参考文献

Raab A, Meharg AA, Jaspars M, Genney DR, Feldmann J, Arsenic–glutathione complexes—their stability in solution and during separation by different HPLC modes. J Anal At Spectrom. 2004;19(1):183-90.（5.4.26）

Wu J, Henderson C, Feun L, Van Veldhuizen P, Gold P, Zheng H, et al. Phase II study of darinaparsin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 2010;28(5):670-6.（5.4.33）

Yehiayan L, Pattabiraman M, Kavallieratos K, Wang X, Boise LH, Cai YY. Speciation, formation, stability and analytical challenges of human arsenic metabolites. J Anal At Spectrom. 2009;24(10):1397-405.（5.4.34）

日本新薬株式会社. トリセノックス®注 10mg 添付文書. 2020 年 2 月改訂（第 6 版）. （5.4.37）

厚生労働省. 平成 29 年患者調査 第 95 表 総患者数、傷病基本分類別. 2017. https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902（5.4.42）

目次

1 背景及び概観 7
1.1 有効性の評価に使用した臨床試験の概要（試験計画） 9
1.1.1 SP-02L01 試験（評価資料） 9
1.1.2 SP-02L03 試験（評価資料） 12
1.1.3 SP-02L02 試験（評価資料） 14
1.1.4 SGL2003 試験（参考資料） 18
2 個々の試験結果の要約 20
2.1 SP-02L01 試験（評価資料） 20
2.2 SP-02L03 試験（評価資料） 20
2.3 SP-02L02 試験（評価資料） 21
2.4 SGL2003 試験（参考資料） 24
3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1 試験対象集団 26
3.1.1 選択基準及び除外基準 26
3.1.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性 29
3.1.3 本剤への曝露状況 32
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1 抗腫瘍効果 34
3.2.2 腫瘍の縮小 36
3.2.3 生存時間解析 37
3.3 部分集団における結果の比較 40
3.3.1 部分集団における奏効率及び病勢コントロール率 40
3.3.2 部分集団における腫瘍の縮小 44
3.3.3 部分集団における生存時間解析 44
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 51
4.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験 51

4.2 SP-02L02 試験 52

5 効果の持続、耐薬性 54

6 付録 55

表目次

表 2.7.3 - 1 有効性の評価に使用した臨床試験一覧 8

表 2.7.3 - 2 PET を加味した効果判定規準（SP-02L01 試験） 11

表 2.7.3 - 3 IWG 2007 判定基準（SP-02L02 試験） 16

表 2.7.3 - 4 抗腫瘍効果（最良総合効果）（有効性評価対象集団：SGL2003 試験） 25

表 2.7.3 - 5 SP-02L02 試験、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の主な選択／除外基準 27

表 2.7.3 - 6 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性 （FAS：SP-02L02 試験） 29

表 2.7.3 - 7 各試験の用法・用量 （SP-02L02、SP-02L01、SP-02L03 及び SGL2003 試験） 33

表 2.7.3 - 8 中央判定による奏効率及び病勢コントロール率（FAS：SP-02L02 試験） 34

表 2.7.3 - 9 中央判定による抗腫瘍効果（最良効果）（FAS：SP-02L02 試験） 35

表 2.7.3 - 10 主治医判定による抗腫瘍効果（最良効果）による奏効率及び 病勢コントロール率（FAS：SP-02L02 試験） 35

表 2.7.3 - 11 主治医判定による Kaplan-Meier 法による PFS（FAS：SP-02L02 試験） 38

表 2.7.3 - 12 主治医判定による Kaplan-Meier 法による TTR（FAS：SP-02L02 試験） 39

表 2.7.3 - 13 主治医判定による Kaplan-Meier 法による DOR（FAS：SP-02L02 試験） 39

表 2.7.3 - 14 Kaplan-Meier 法による OS（FAS：SP-02L02 試験） 40

表 2.7.3 - 15 中央判定による部分集団別の奏効率及び病勢コントロール率 （FAS：SP-02L02 試験） 42

表 2.7.3 - 16 中央判定による部分集団別の抗腫瘍効果（最良効果） （FAS：SP-02L02 試験） 43

表 2.7.3 - 17 主治医判定による国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による PFS（FAS：SP-02L02 試験） 45

表 2.7.3 - 18 主治医判定による国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による TTR（FAS：SP-02L02 試験） 47

表 2.7.3 - 19 主治医判定による国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による DOR（FAS：SP-02L02 試験） 48

表 2.7.3 - 20 国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による OS（FAS：SP-02L02 試験） 49

図目次

図 2.7.3 - 1　試験デザイン（SP-02L01 試験）.....10

図 2.7.3 - 2　試験デザイン（SP-02L03 試験）.....13

図 2.7.3 - 3　試験デザイン（SP-02L02 試験）.....15

図 2.7.3 - 4　被験者の内訳（同意取得例：SP-02L02 試験）.....21

図 2.7.3 - 5　中央判定による最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot（FAS：SP-02L02 試験）.....23

図 2.7.3 - 6　中央判定による腫瘍縮小率の推移の spider plot（FAS：SP-02L02 試験）.....23

図 2.7.3 - 7　主治医判定による PFS（A）及び OS（B）の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）.....24

図 2.7.3 - 8　中央判定による腫瘍縮小率の waterfall plot（FAS：SP-02L02 試験）.....36

図 2.7.3 - 9　抗腫瘍効果（腫瘍縮小率の最良値）に関する waterfall plot （有効性解析対象集団：SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の併合解析）.....37

図 2.7.3 - 10 主治医判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）.....38

図 2.7.3 - 11 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）.....40

図 2.7.3 - 12 中央判定による日本人及び日本人以外の腫瘍縮小率の waterfall plot（FAS：SP-02L02 試験）A：日本人及び B：日本人以外.....44

図 2.7.3 - 13 主治医判定による国／地域別の PFS の Kaplan-Meier 曲線 （FAS：SP-02L02 試験）.....45

図 2.7.3 - 14 主治医判定によるサブタイプ別の PFS の Kaplan-Meier 曲線 （FAS：SP-02L02 試験）.....46

図 2.7.3 - 15 国／地域別の OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）.....49

図 2.7.3 - 16 サブタイプ別の OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）.....50

略号一覧

記号	日本語	英語
AITL	血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ	Anaplastic lymphoma kinase
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ALT	アラニンアミノアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン併用療法	Combination chemotherapy regimen of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone
CR	完全奏効（効果判定基準）	Complete response
CRu	不確定完全奏効（効果判定基準）	Complete response / unconfirmed
CSR	治験総括報告書	Clinical study report
CT	コンピューター断層撮影	Computed tomography
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
DOR	奏効期間	Duration of response
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	Eastern Cooperative Oncology Group
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
GLOBOCAN	国際がん研究機関の発行するがん統計データベース	GLOBOCAN
IARC	国際がん研究機関	International Agency for Research on Cancer
IPI	国際予後指標	International prognostic index
IWG 2007 判定基準	悪性リンパ腫の効果判定基準標準化国際ワーキンググループによる 2007 年改訂版の効果判定基準	International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007
JAN	日本医薬品一般名称	Japanese Accepted Names for Pharmaceutical
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantification
MDS/MPD	骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患	Myelodysplastic syndrome / Myeloproliferative disorder
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NCCN	米国国立総合がんネットワーク	National Comprehensive Cancer Network
NE	評価不能	Not evaluable
NK 細胞	ナチュラルキラー細胞	Natural killer cell
OS	全生存期間	Overall survival
PD	進行（効果判定基準）	Progressive disease
PET	ポジトロン断層撮影	Positron emission tomography
PFS	無増悪生存期間	Progression-free survival
PIT	PTCL の予後指標	Prognostic index for T-cell lymphoma

記号	日本語	英語
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per-protocol set
PR	部分奏効（効果判定基準）	Partial response
PS	パフォーマンス ステータス	Performance Status
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫－非特定型	Peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified
QIBA	－	The Quantitative Imaging Biomarkers Alliance
QTc	補正 QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
RD	再発（効果判定基準）	Relapsed disease
RSNA	北米放射線学会議	The Radiological Society of North America
SD	安定（効果判定基準）	Stable disease
SP-02	ダリナパルシンの治験成分記号	Drug substance code of darinaparsin
SP-02L	ダリナパルシン注射剤の治験薬コード名	Product code of darinaparsin injection
SPD	二方向積和	Sum of the products of greatest diameters
TTP	増悪までの期間	Time to progression
TTR	奏効までの期間	Time to response
ULN	基準値上限	Upper limit of normal
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　背景及び概観

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は、成熟 T 細胞に由来する非ホジキンリンパ腫の一種である。様々な臓器浸潤を呈し、リンパ節病変（節性病変）が主な臨床所見であるが、骨髄浸潤、脾臓や肝臓の腫大、皮膚病変などの節外性病変を伴う場合もある。病理組織学的には、世界保健機関（WHO）分類第 4 版改訂（2017）で成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類されている（Swerdlow et al 2017）。International T-Cell Lymphoma Project（北米・欧州・日本を含むアジアの 3 地域から集められた T/NK 細胞リンパ腫約 1,300 例の病理検体を WHO 分類によって再診断する多国間共同後方視的研究）によると、PTCL のサブタイプ別の頻度は高い順に、末梢性 T 細胞リンパ腫－非特定型（PTCL-NOS）（25.9%）、血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫（AITL）（18.5%）、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性の未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陽性 ALCL）（6.6%）及び ALK 陰性の未分化大細胞型リンパ腫（ALK 陰性 ALCL）（5.5%）であった（Vose et al 2008）。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインの「Ⅱリンパ腫 7 項 末梢性 T 細胞リンパ腫」では、これら 4 つのサブタイプが PTCL として取り扱われている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018）。

再発又は難治性の PTCL に確立された標準治療はなく、近年、抗体技術を用いた医薬品や分子標的薬などが使用可能となっているが、その効果や適応はある特定の疾患群又は患者に限定される。また、単剤による治療選択肢は増えたものの、効果は限定的であり、各々少なからず安全性上の懸念を有しているため、これらの治療薬で再発若しくは再燃した場合や難治の場合、又は忍容不能な副作用が発現した場合に代替できる治療法が必要とされている。

ダリナパルシン（JAN）（治験成分記号：SP-02）は、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物であり、腫瘍細胞でのミトコンドリア機能の直接阻害、活性酸素種の産生増加、アポトーシスの誘導などを主な作用機序として抗腫瘍効果を示すと考えられている。ダリナパルシンは、無機ヒ素化合物の生体内中間代謝物であるため、無機ヒ素化合物より毒性が低いこと、またそれによって治療域がより拡大することが期待される。米国 ZIOPHARM Oncology, Inc.（以下、ZIOPHARM 社）が実施した外国での臨床試験で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対する予備的な抗腫瘍効果が確認されたため、静脈内投与用の凍結乾燥注射剤（治験薬コード名：SP-02L、以下、本剤）による再発又は難治性 PTCL を目標適応症とした臨床開発を開始した。

再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の有効性は、主に、アジア共同第 2 相試験である SP-02L02 試験により評価した。また、2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）でも副次的な評価として有効性の検討を行った。さらに、ZIOPHARM 社が実施した SGL2003 試験の有効性の成績も参考とした。

これら、有効性の評価に使用した 4 試験の概要を以下及び表 2.7.3 - 1 に示す。

- SP-02L01 試験（評価資料）

  SP-02L01 試験は、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象とした第 1 相・多施設共同・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、日本人 PTCL 患者に対する本剤の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態（PK）を検討した。

- SP-02L03 試験（評価資料）

  SP-02L03 試験は、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者を対象とした第 1 相・単施設・非盲検・非無作為化試験であり、韓国人 PTCL 患者に対する本剤の安全性、忍容性、有効性及び PK を検討した。

- SP-02L02 試験（評価資料）

  SP-02L02 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 2 相・国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、本剤の有効性、安全性及び PK を検討した。

- SGL2003 試験（参考資料）

  SGL2003 試験は、進行性の各種造血器腫瘍患者に対する本剤の有効性、安全性及び PK の検討を目的とした第 2 相・多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、米国及びインドで実施された。

表 2.7.3 - 1　　有効性の評価に使用した臨床試験一覧

試験番号 試験の相 資料番号	実施国	目的	対象疾患	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	投与期間	試験の状況 資料区分
SP-02L01 第 1 相 5.3.3.2.1	日本	安全性、有効性、薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非盲検・非無作為化・用量群増量試験	200 mg/m^2/日 5 日間投与後 23 日間休薬	3 例	3 又は 4 週サイクル 最長 9 サイクル	完了 評価
					300 mg/m^2/日 5 日間投与後 23 日間休薬	7 例		
					300 mg/m^2/日 5 日間投与後 16 日間休薬	7 例		
						合計 17 例		
SP-02L03 第 1 相 5.3.3.2.2	韓国	安全性、有効性、薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非盲検・非無作為化試験	300 mg/m^2/日 5 日間投与後 23 日間休薬	3 例	3 又は 4 週サイクル 最長 5 サイクル	完了 評価
					300 mg/m^2/日 5 日間投与後 16 日間休薬	3 例		
						合計 6 例		
SP-02L02 第 2 相 5.3.5.2.1	日本、韓国、台湾、香港（中国）	有効性、安全性、薬物動態	再発又は難治性の PTCL	単一群・非盲検・非無作為化試験	300 mg/m^2/日 5 日間投与後 16 日間休薬	65 例	3 週サイクル 最長 39 サイクル	完了 評価
SGL2003 第 2 相 5.3.5.4.2	米国ほか	有効性、安全性、薬物動態	進行性の各種造血器腫瘍	単一群・非盲検・非無作為化試験	300 mg/m^2/日 5 日間投与後 23 日間休薬	50 例	4 週サイクル 最長 6 サイクル	完了 参考

1.1 有効性の評価に使用した臨床試験の概要（試験計画）

1.1.1 SP-02L01 試験（評価資料）

(1) 試験の目的

SP-02L01 試験の主目的は、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者に対する本剤単独投与時の安全性及び忍容性の検討であり、副次目的は本剤単独投与時の有効性の検討及び本剤反復投与時の PK の検討であった。

(2) 試験デザイン及び方法

SP-02L01 試験は、第 1 相・多施設共同・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者における本剤の最大耐量（MTD）の推定又は外国での造血器腫瘍に対する臨床推奨用量（300 mg/m^2）の忍容性の確認ができるようデザインされた（図 2.7.3 - 1）。

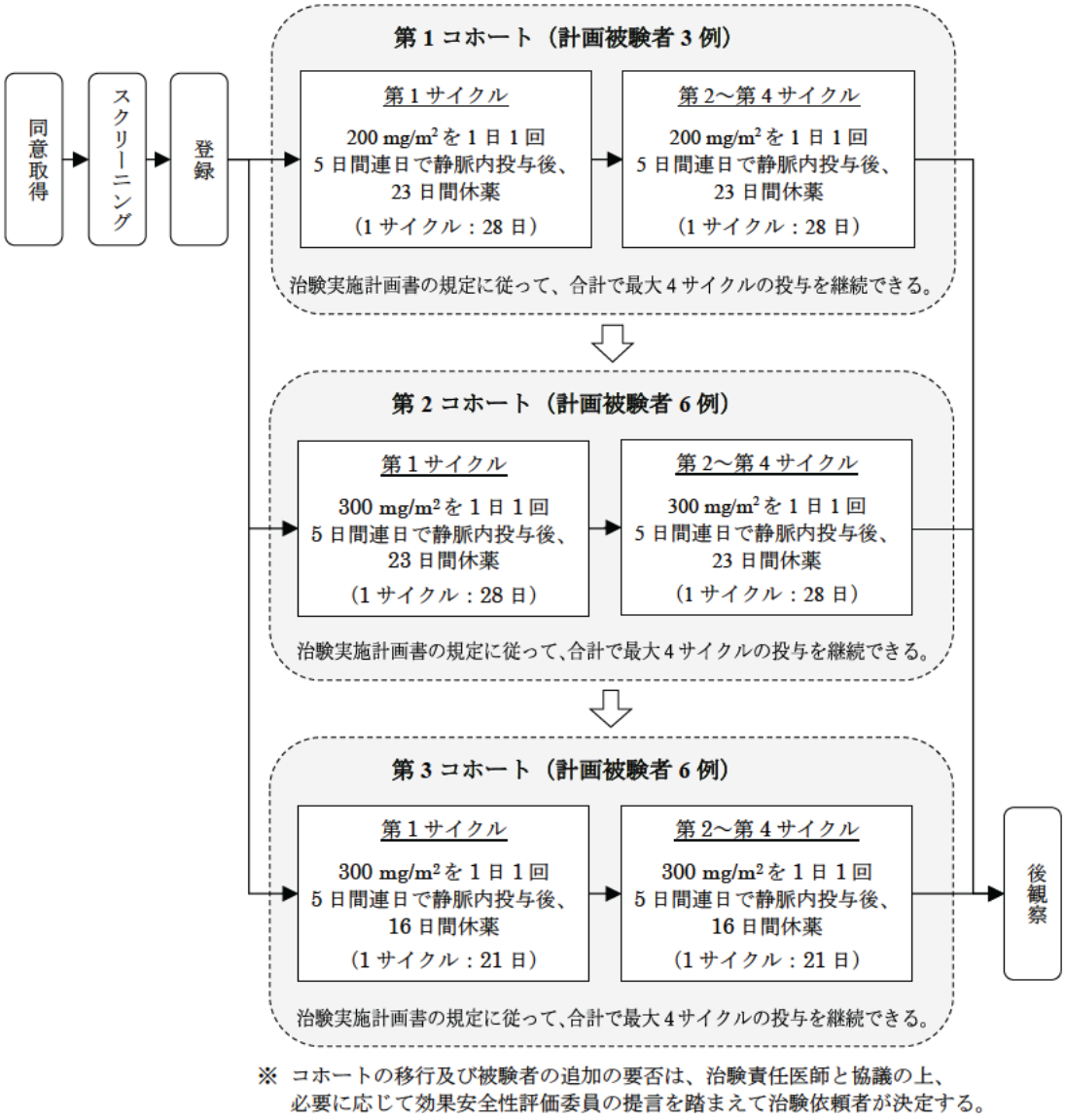
被験者を以下に示す第 1～2 コホートに 3 例単位で逐次組み入れ（各コホート最大 6 例）、また、第 3 コホートに 6 例の被験者を組み入れ、用量制限毒性（DLT）の発現状況を評価した。

- 第 1 コホート：200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 2 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 3 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクル

コホートの移行及び被験者の追加の要否は、治験責任医師と協議の上、必要に応じて効果安全性評価委員の提言を踏まえて治験依頼者が決定した。

第 4 サイクル終了時、被験者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師がこれを可能かつ必要と判断した場合、治験責任医師と治験依頼者が継続投与の適切性を協議の上、治験依頼者の判断により、第 5 サイクル以降の継続投与を許容した。

図 2.7.3 - 1　　試験デザイン（SP-02L01 試験）



Source: 5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 9.1-1

(3) 治験対象集団

SP-02L01 試験では、全身化学療法を少なくとも 1 種類以上行い、再発又は難治性であった 20 歳以上の日本人 PTCL 患者を対象とした。

SP-02L01 試験の主な選択基準は以下の通りであった。

- 病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と確定診断された 20 歳以上の日本人患者
- 上記の疾患に対する全身化学療法を少なくとも 1 種類以上行い、再発又は治療抵抗性であった患者（現在治療を要する患者）
- 評価可能病変を有する患者

- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）による一般活動状態が 0、1、2 の患者
- 第 1 サイクルの本剤投与開始日から 8 日間（Day 1～Day 8）の入院が可能な患者

(4) 有効性の評価項目

副次評価項目として抗腫瘍効果（総合効果）を判定した。

スクリーニング期間に抗腫瘍効果判定のためのベースライン（治療前）評価を行い、2 サイクル以上の投与を完了した被験者は第 2 及び第 4 サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 2 及び第 4 サイクル以外で投与を終了する場合は最終サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 5 サイクル以降の継続投与を許容された被験者では、第 2 及び第 4 サイクルの手順で少なくとも 3 サイクルごとに抗腫瘍効果を判定した。

抗腫瘍効果は、「PET を加味した効果判定規準（改訂版悪性リンパ腫の効果判定規準、出典：造血器腫瘍取扱い規約 第 1 版 2010 年 3 月」を用いて、治験責任医師又は分担医師が抗腫瘍効果を判定した（表 2.7.3 - 2）。

表 2.7.3 - 2　　PET を加味した効果判定規準（SP-02L01 試験）

総合効果	標的病変の二方向積和		非標的病変		骨髄浸潤	PET	新病変
	節性	節外性	節性	節外性			
CR	二方向積和の変化は問わない（未検は不可）				陰性	陰性	なし
PR	二方向積和の変化は問わない（未検は不可）				陽性	陰性	なし
	50%以上縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない（未検可）	陽性	なし
SD	50%未満の縮小かつ 50%未満の増大		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない（未検可）	陽性	なし
PD	50%以上増大		増大	増大	陽性化	陽性	あり
RD	再腫大	再出現	再腫大	再出現			

CR：完全奏効（Complete Response）、PR：部分奏効（Partial Response）、SD：安定（Stable Disease）、
PD：進行（Progressive Disease）、RD：再発（Relapsed Disease）、PET：ポジトロン断層撮影
出典：造血器腫瘍取扱い規約 第 1 版
Source: 5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 9.5-7

(5) 統計解析

1)　被験者数の設定

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（厚生労働省医薬食品局審査管理課長：薬食審査発第 1101001 号、平成 17 年 11 月 1 日）」を参考に、DLT を評価するために必要と考えられる被験者数として、各コホートあたり 3 例又は 6 例を予定被験者数に設定した。

2) 有効性に関する解析

本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を「有効性解析対象集団」とし、有効性に関する評価項目は、この解析対象集団を用いて解析した。有効性評価は副次評価項目であるため、各症例のサイクルごとの総合効果、最良総合効果及び奏効期間の一覧表の作成、並びに腫瘍縮小率（最良値）の Waterfall Plot の作図のみを行った。

1.1.2 SP-02L03 試験（評価資料）

(1) 試験の目的

SP-02L03 試験の主目的は、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者に対する本剤単独投与時の安全性及び忍容性の検討であり、副次目的は本剤単独投与時の有効性の検討及び本剤反復投与時の PK の検討であった。

(2) 試験デザイン及び方法

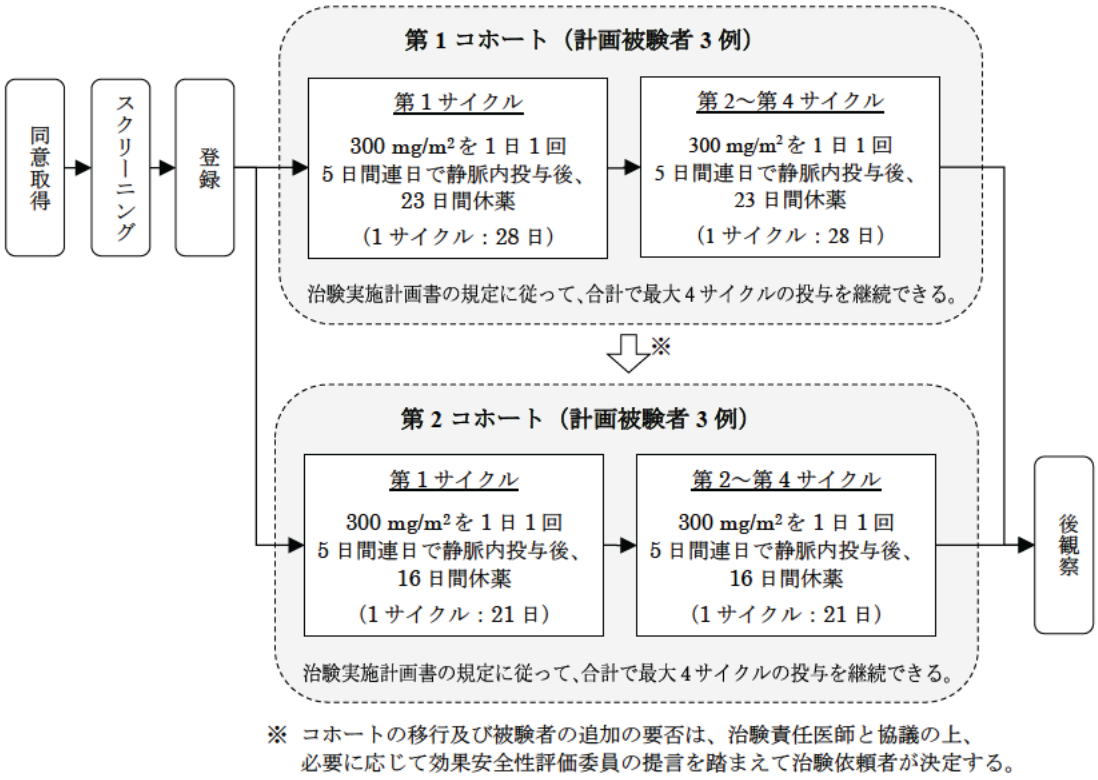
SP-02L03 試験は、第 1 相・単施設・非盲検・非無作為化試験であり、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者における欧米での造血器腫瘍に対する臨床推奨用量（300 mg/m^2）の忍容性の確認ができるようデザインされた（図 2.7.3 - 2）。

予定した以下の 2 つのコホートに 3 例の被験者を逐次組み入れ、DLT の発現頻度を評価した。

- 第 1 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 2 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクル

第 4 サイクル終了時、被験者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師がこれを可能かつ必要と判断した場合、治験責任医師と治験依頼者が継続投与の適切性を協議の上、治験依頼者の判断により、第 5 サイクル以降の継続投与を許容した。

図 2.7.3 - 2　　試験デザイン（SP-02L03 試験）



Source: 5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Figure 9.1-1

(3) 治験対象集団

SP-02L03 試験では、韓国人患者を対象としたことを除き、SP-02L01 試験と同一の選択／除外基準を用いた。全身化学療法を少なくとも 1 種類以上行い、再発又は難治性であった 20 歳以上の韓国人 PTCL 患者を対象とした。

SP-02L03 試験の主な選択基準は以下の通りであった。

- 病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と確定診断された 20 歳以上の韓国人患者
- 上記の疾患に対する全身化学療法を少なくとも 1 種類以上行い、再発又は治療抵抗性であった患者（現在治療を要する患者）
- 評価可能病変を有する患者
- ECOG の PS による一般活動状態が 0、1、2 の患者
- 第 1 サイクルの本剤投与開始日から 8 日間（Day 1～Day 8）の入院が可能な患者

(4) 有効性の評価項目

副次評価項目として抗腫瘍効果（総合効果）を判定した。

スクリーニング期間に抗腫瘍効果判定のためのベースライン（治療前）評価を行い、2 サイクル以上の投与を完了した被験者は第 2 及び第 4 サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 2 及び第 4

サイクル以外で投与を終了する場合は最終サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 5 サイクル以降の継続投与を許容された被験者では、第 2 及び第 4 サイクルの手順で少なくとも 3 サイクルごとに抗腫瘍効果を判定した。

抗腫瘍効果は、SP-02L01 試験と同じ「PET を加味した効果判定規準（改訂版悪性リンパ腫の効果判定規準、出典：造血器腫瘍取扱い規約 第 1 版 2010 年 3 月）」を用いて、治験責任医師又は分担医師が抗腫瘍効果を判定した（表 2.7.3 - 2）。

(5) 統計解析

1) 被験者数の設定

韓国人被験者で DLT を評価するために必要な例数として、各コホートあたり 3 例を予定被験者数に設定した。

2) 有効性に関する解析

本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を「有効性解析対象集団」とし、有効性に関する評価項目は、この解析対象集団を用いて解析した。有効性評価は副次評価項目であるため、各症例のサイクルごとの総合効果、最良総合効果及び奏効期間の一覧表の作成、並びに腫瘍縮小率（最良値）の Waterfall Plot の作図のみを行った。

1.1.3 SP-02L02 試験（評価資料）

(1) 試験の目的

SP-02L02 試験の主目的は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤単独投与時の有効性の検討であり、副次目的は安全性の検討及び一部の被験者での本剤反復投与時の PK の検討であった。

(2) 試験デザイン及び方法

SP-02L02 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の有効性の検討を主目的とし、安全性及び PK の検討を副次目的とした第 2 相・国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であった。

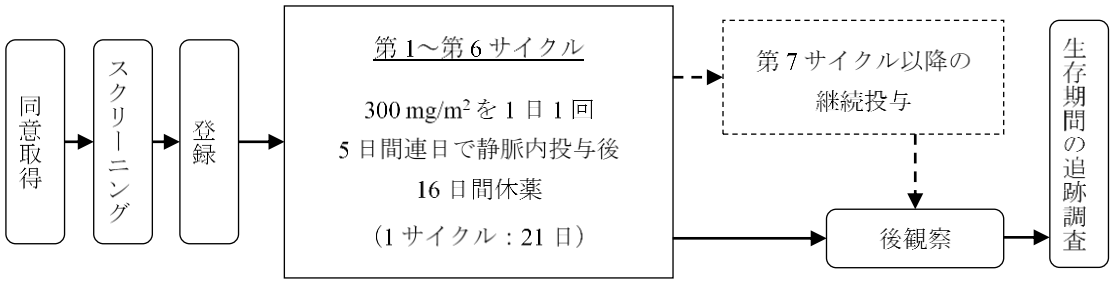
なお、PTCL は患者数が少なく国際共同試験を行うことで可能な限り多くの臨床データを収集するために、東アジアの国／地域（日本、韓国、台湾及び香港）での国際共同試験として実施した。

また、PTCL は月単位で進行する疾患であり、再発又は難治例では標準治療として確立された救援治療が存在しないことから適切な対照群を設定できなかった。抗腫瘍効果の判定に用いる「悪性リンパ腫の効果判定基準標準化国際ワーキンググループによる 2007 年改訂版の効果判定基準（以下、IWG 2007 判定基準）は、客観的な指標を用いた判定方法であるため、評価バイアスの懸念はなく、かつ効果安全性評価委員会が中央判定（以下、中央判定）した抗腫瘍効果を主

要評価とすることで適切に薬効評価が行えると考えた。以上のことから、SP-02L02 試験を単一群・非盲検・非無作為化デザインで実施することは妥当と判断した。

本剤の用法・用量は、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の結果に基づき、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルとした。この 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとして 6 サイクル投与し、本剤単独投与時の有効性と安全性を各種評価項目で検討した。なお、被験者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師が継続投与を可能かつ必要と判断した場合、7 サイクル以上の投与を継続した（図 2.7.3 - 3）。

図 2.7.3 - 3　　試験デザイン（SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 9.1.1-1

(3) 治験対象集団

病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と診断された 20 歳以上の患者で、抗悪性腫瘍薬による少なくとも 1 レジメン以上の治療歴がある再発又は難治性の患者を対象とした。なお、病理組織学的診断については、病理判定委員会が WHO 分類第 4 版（2008 年）に基づき中央診断（以下、病理中央診断」）を行い、各実施医療機関での診断と病理中央診断が異なる場合は病理中央診断を優先した。

SP-02L02 試験の主な選択基準は以下の通りであった。

- 各実施予定国／地域の民族的背景を有する患者
- 病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と確定診断された患者
- 上記の疾患に対して抗悪性腫瘍薬による少なくとも 1 レジメン以上の治療歴がある患者
- コンピューター断層撮影（CT）断面像で測定可能なリンパ腫病変を有する患者
- ECOG の PS による一般活動状態が 0、1、2 の患者

SP-02L02 試験は日本、韓国、台湾及び中国を実施国/地域とした国際共同試験として実施することを企図したため、事前に内因性及び外因性民族的要因を検討した。内因性民族的要因については、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の PK で日本人と韓国人で本剤の PK に民族的差異がなかったこと、及び実施国／地域の PTCL の罹患状況に明らかな違いがないことから、大きな国内外差はないと考えた。外因性民族的要因については、PTCL の最新の治療体系を各実施国／地域の開発業務受託機関を介して聴取した。その結果、韓国、台湾及び中国の治験実施医療機関では

NCCN ガイドラインが広く用いられており、その内容は日本の治療体系とほぼ同様であり、検査及び画像診断機器の使用可能性などを含めて各国／地域の治験実施予定施設における PTCL 診療の現状に差異はないと考えられた。

以上のことから、日本、韓国、台湾及び香港を実施国／地域とした国際共同試験のデータを用いて本剤の有効性、安全性及び PK を評価することは可能と考えられた。

(4) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目

主要評価項目は、IWG 2007 判定基準に基づく抗腫瘍効果（最良効果）とした（表 2.7.3 - 3）。

試験開始に先立ち、使用する画像診断装置を特定し、試験期間を通じて（少なくとも個々の被験者での試験実施期間を通じて）同一の装置を使用した。また、試験開始時及び装置の変更時、使用する各実施医療機関の画像診断装置を調査した上で、標準化が適切に実施されていた一部の施設を除く全施設でファントム試験を行い、The Radiological Society of North America（RSNA）の The Quantitative Imaging Biomarkers Alliance（QIBA）に準拠した PET/CT 装置の標準化を実施した（Bae et al 2018）。スクリーニング期間にベースライン評価を行い、第 3 及び第 6 サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 3 及び第 6 サイクル以外で投与を終了する場合は最終サイクルに抗腫瘍効果を判定した。

抗腫瘍効果は中央判定（第 6 サイクルまで）を主要評価とし、主治医判定は副次評価項目として取り扱った。

表 2.7.3 - 3　　IWG 2007 判定基準（SP-02L02 試験）

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
RD or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 9.5-5

2) 副次評価項目

本治験の副次評価項目は、次の通りとした。

- 無増悪生存期間（PFS）:
  本剤の初回投与日（第 1 サイクルの Day 1）を起算日とし、「進行（PD）」若しくは「再発（RD）」と判断された日、又は「死亡日」のうち早い方までの期間
- 奏効までの期間（TTR）:
  本剤の初回投与日（第 1 サイクルの Day 1）を起算日とし、「奏効」と判定された最初の日までの期間
- 奏効期間（DOR）:
  「奏効」と判定された最初の日を起算日とし、「PD」若しくは「RD」と判断された日、又は「死亡日」のうち早い方までの期間
- 全生存期間（OS）:
  本剤の初回投与日（第 1 サイクルの Day 1）を起算日とし、「死亡日」までの期間

後観察終了日までに「進行」若しくは「再発」又は「死亡」が確認されていない場合、生存、増悪又は再発イベントが確認されるまで 3 か月以内の間隔で抗腫瘍効果を判定し、抗腫瘍効果を追跡調査した。「進行」又は「再発」には、治験責任医師又は分担医師による臨床的な「原疾患悪化（Symptomatic Progression）」の判断も含めた。生存調査の期間は初回投与日から最長 2 年間とし、治験終了日以降も可能な限り 6 か月以内の間隔で被験者の生存を追跡調査した。

(5) 統計解析

1) 被験者数の設定

目標被験者数は、期待奏効率を 25%、閾値奏効率を 10%とし、Fisher の正確検定を用いて、有意水準を片側 5%、検出力を 90%とした場合に必要な被験者数である 55 例に中央診断に伴う解析除外などを考慮して 65 例とした。

閾値奏効率は、試験実施国／地域での聞き取り調査結果を参考に 10%とした。期待奏効率は、本治験計画時に得られていた SP-02L01 試験の中間解析での奏効率（29%）、ZIOPHARM 社が実施した SGL2003 試験の PTCL 患者における奏効率（29%）、類薬の国際共同ピボタル試験における奏効率（プララトレキサート：29%、ロミデプシン：25%）及び類薬であるモガムリズマブ（遺伝子組換え）のピボタル試験で設定された期待奏効率（25%）を勘案して 25%とした。

2) 有効性に関する解析

選択基準を満たし、かつ本剤投与後に抗腫瘍効果の判定が 1 回でも行われた集団を最大の解析対象集団（FAS）とした。また、FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした。有効性評価項目は FAS を用いて解析し、副次的に PPS を用いて同様の解析を行った。

中央判定に基づく第 6 サイクルまでの最良効果による奏効率［最良効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合］及び病勢コントロール率［最良効果が安定（SD）以上で病勢がコントロールできた被験者の割合］並びにそれらの 90%信頼区間を算出した。主治医判定についても同様に奏効率及びその 90%信頼区間を算出した。また、腫瘍縮小率（最良値）の Waterfall Plot 及びベースラインからの腫瘍変化率の Spider Plot を作図した。さらに、PTCL のサブタイプ、Ann Arbor 分類による臨床病期、国際予後指標（IPI）による予後リスクグループ、PTCL の予後指標（PIT）による予後リスクグループ、民族的背景、性別、年齢（65 歳未満／65 歳以上）及び直近の前治療の効果（あり／なし／不明／判定不能）を層別因子として、奏効率の層別解析を行った。PFS、TTR、DOR 及び OS は、Kaplan-Meier 法によって解析し、全体及び PTCL のサブタイプ別に集計し、また、図示した。脱落を考慮した解析は実施しなかった。欠測値に対するデータの補完は行わず、また、共変量による調整、実施医療機関による調整、多重性の調整は行わなかった。

1.1.4 SGL2003 試験（参考資料）

(1) 試験の目的

SGL2003 試験の目的は、進行性の各種造血器腫瘍患者に対する本剤の有効性の推定及び安全性の評価であった。

(2) 試験デザイン及び方法

SGL2003 試験は、第 2 相・多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、米国及びインドで実施された。

本剤の 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルの用法・用量で最長 6 サイクル投与した。

(3) 治験対象集団

主な適格基準は以下の通りであった。

- 少なくとも 1 回の前治療歴を有し、現在も治療を要する進行性の造血器腫瘍［白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患（MDS/MPD）］と診断された 18 歳以上の患者
- ECOG の PS が 2 以下の患者
- 直前のがん化学療法（ヒドロキシ尿素を除く）から 3 週間以上経過している患者
- 臨床検査が以下の基準を満たす患者
  - クレアチニンが基準値上限（ULN）の 2 倍以下
  - 総ビリルビンが ULN の 2 倍以下
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍以下

(4) 有効性の評価項目

診断に応じた NCCN ガイドライン（v.1.2008）に記載の効果判定基準を用いて有効性の評価が行われた。非ホジキンリンパ腫では、主に「悪性リンパ腫の効果判定基準標準化国際ワークショップによる 1999 年版の非ホジキンリンパ腫の効果判定基準（Cheson et al 1999）」が用いられた。

スクリーニング時又はベースライン時に、以下の検査及び他の必要な検査を行って病変部位を評価し、ベースライン時の疾患の状態を決定した。病変部位の評価は、試験期間を通してスクリーニング時と同じ方法で実施した。

- X 線又は他の適切な画像検査による腫瘍径及び二方向積和（SPD）の測定
- 身体検査
- 肝臓、脾臓及びリンパ節の評価
- 腫瘍細胞及び分画を含む血液学的検査
- 骨髄病変を有する被験者では骨髄検査

有効性の解析は、本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を対象に、奏効率（「CR」、「不確定完全奏効（CRu）」又は「PR」と判定された被験者の割合）及び有効率（overall activity response）（「進行」又は「再発」以外と判定された被験者の割合）を算出した。

(5) 統計解析法

1) 被験者数の設定

SGL2003 試験は、当初、36 例の評価可能例を確保するため 40 例の組み入れを計画していたが、最初に組み入れられた 13 例のリンパ腫患者（評価可能例）の奏効率が 23%であったことから、治験実施計画書第 2 版でリンパ腫患者のみを組み入れるよう変更した。この変更に伴い目標組み入れ数を 70 例に設定したが、ZIOPHARM 社の経営上の判断により 50 例の組み入れで終了された。

2) 有効性に関する統計解析

本剤が 2 サイクル以上投与され、2 サイクル経過後に抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を「有効性解析対象集団」とし、この解析対象集団を用いて有効性を解析した。

有効性の判定を全体及び被験者のがんの種類ごとに集計し、一覧表を作成した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　SP-02L01 試験（評価資料）

SP-02L01 試験は、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象とした第 1 相試験である。

17 例（第 1 コホート［200 mg/m^2 4-weekly］: 3 例、第 2 コホート［300 mg/m^2 4-weekly］: 7 例、第 3 コホート［300 mg/m^2 3-weekly］: 7 例）に本剤が投与された。17 例中 11 例で本剤が 2 サイクル以上投与されたが、このうち第 3 コホートの 1 例で抗腫瘍効果の判定が行われなかったため、10 例（第 1 コホート : 1 例、第 2 コホート : 5 例、第 3 コホート : 4 例）を有効性解析対象集団とした。

有効性解析対象集団（10 例）は全例が日本人であり、男性が 60.0%（6/10 例）、女性が 40.0%（4/10 例）で、年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（28～83 歳）、平均値±標準偏差は 58.4 ± 22.4 歳であった。全例が ECOG PS 0～1 であり（PS 0 : 8 例、PS 1 : 2 例）であった。PTCL のサブタイプは PTCL-NOS が 80.0%（8/10 例）、AITL が 20.0%（2/10 例）で、ALK 陽性又は ALK 陰性 ALCL は 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ II が 30.0%（3/10 例）、ステージ III が 40.0%（4/10 例）、ステージ IV が 30.0%（3/10 例）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、2 レジメン（1～4 レジメン）であった。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 12.87 ± 13.87 cm^2 であった。

抗腫瘍効果（最良総合効果）は、CR が 1 例（第 2 コホート）、PR が 2 例（いずれも第 3 コホート）、安定（SD）が 5 例（第 1 コホート 1 例、第 2 コホート 3 例及び第 3 コホート 1 例）、PD が 2 例（第 2 及び第 3 コホート各 1 例）であった。

10 例中 8 例に腫瘍の縮小が認められ、SD と判定された 5 例全例で腫瘍の縮小が認められた。最も縮小率の大きかった症例で 89.5%の腫瘍縮小が認められた。

以上より、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者に対する本剤の抗腫瘍効果が予備的に示唆された。

2.2　SP-02L03 試験（評価資料）

SP-02L03 試験は、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者を対象とした第 1 相試験である。

6 例（第 1 コホート［300 mg/m^2 4-weekly］: 3 例、第 2 コホート［300 mg/m^2 3-weekly］: 3 例）に本剤が投与された。

本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ、抗腫瘍効果の判定が行われた 4 例（第 1 コホート : 3 例、第 2 コホート : 1 例）を有効性解析対象集団とした。

有効性解析対象集団（4 例）は全例が韓国人であり、3 例が男性、1 例が女性で、年齢の中央値（範囲）は 60.5 歳（22～78 歳）であった。全例が ECOG PS 0～1 であり（PS 0 : 3 例、PS 1 : 1 例）であった。PTCL のサブタイプは PTCL-NOS が 2 例、AITL が 1 例、ALK 陰性 ALCL が 1 例で、ALK 陽性 ALCL は 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ II 及び III が各 1 例、ステージ IV が 2 例であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、1.5 レジメン（1～3 レジメン）であった。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 9.65 ± 6.24 cm^2 であった。

抗腫瘍効果（最良総合効果）は、PR が 1 例（第 1 コホート）、SD が 1 例（第 1 コホート 1 例）、PD が 2 例（第 1 及び第 2 コホート各 1 例）であった。

4 例中 2 例に腫瘍の縮小が認められ、最も縮小率の大きかった症例で 51.3%の腫瘍縮小が認められた。

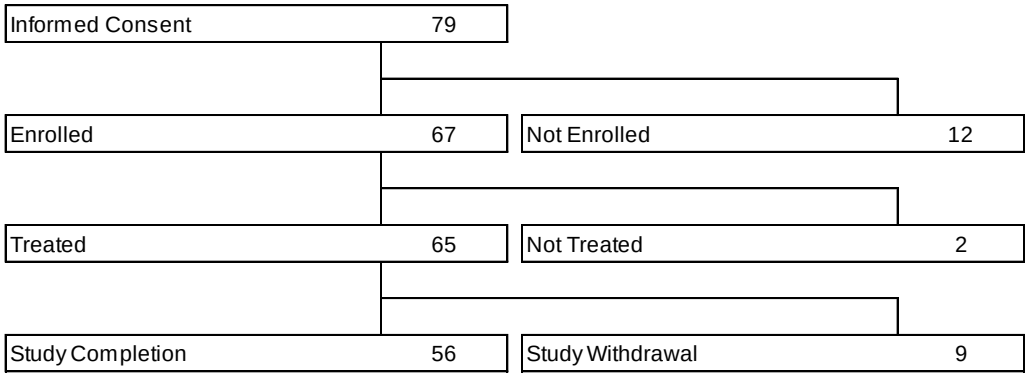
検討した被験者が少数であったため、SP-02L03 試験では有効性に関する結論は得られなかった。

2.3 SP-02L02 試験（評価資料）

SP-02L02 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に日本、韓国、台湾及び香港の東アジアの国又は地域で実施した第 2 相試験である。

本試験に 67 例が組み入れられ（図 2.7.3 - 4）、このうち 65 例に本剤が投与された。組み入れ後に不適格例であることが判明した 1 例、及び本剤投与開始前に死亡した 1 例の計 2 例の被験者が組み入れ後かつ本剤投与開始前に脱落した。本剤の投与を受けた 65 例中 9 例が試験を中止した。中止理由は、5 例が「同意の撤回」、4 例が「被験者の死亡」であった。

図 2.7.3 - 4　　被験者の内訳（同意取得例：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 10.1-1

有効性の解析対象である FAS は 57 例で、有効性の副次的な解析対象である PPS は FAS と同一であった。本剤の投与を受けた 65 例のうち、FAS から除外した 8 例の除外理由の内訳は以下の通りであった。

- 病理中央診断で PTCL 以外のサブタイプと診断された：2 例
- 本剤投与開始後にリンパ腫病変の評価（効果判定）が 1 回も実施されなかった：5 例
- 予想生存期間（3 か月）に関する選択基準に不適格と判断された：1 例
  （本被験者はスクリーニング時から患者状態が非常に悪く、本剤を 2 回投与した後で第 1 サイクルの Day 3 に PD と判定され、Day 10 に疾患進行により死亡した）

FAS の被験者は、男性が 68.4%（39/57 例）、女性が 31.6%（18/57 例）、年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（38～85 歳）、平均値±標準偏差は 68.0 ± 9.8 歳であった。被験者の 94.7%（54/57 例）が ECOG の PS が 0 又は 1 であった。PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 64.9%（37/57 例）、

AITL が 29.8%（17/57 例）、ALK 陰性 ALCL が 5.3%（3/57 例）であり、ALK 陽性 ALCL の被験者はなかった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ III が 49.1%（28/57 例）、ステージ IV が 40.4%（23/57 例）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2.0 レジメン（1～11 レジメン）であり、直近の前治療に反応しなかった被験者は 28.1%（16/57 例）であった。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 17.076 ± 14.154 cm^2 であった。10.5%（6/57 例）の被験者が放射線療法の治療歴を有しており、10.5%（6/57 例）が自家造血幹細胞移植を受けていた。

(1) 抗腫瘍効果

中央判定による奏効率は 19.3%（11/57 例、90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、二項検定により本剤の真の奏効率があらかじめ規定した閾値奏効率である 10%を有意に上回ることが示され（p=0.024）、本剤の効果が検証された。なお、FAS から除いた 8 例のうち病理中央診断で PTCL 以外のサブタイプに診断された 2 例を除く 6 例を評価不能例として解析に含めた場合でも、奏効率は 17.5%（11/63 例、90%信頼区間：10.1%～27.2%）であり、SP-02L02 試験の結果の頑健性が示された。中央判定による抗腫瘍効果（最良効果）は、CR が 8.8%（5/57 例）、PR が 10.5%（6/57 例）、SD が 26.3%（15/57 例）、PD が 54.4%（31/57 例）であった。中央判定による病勢コントロール率は 45.6%（26/57 例、90%信頼区間： 34.3%～57.3%）であった。

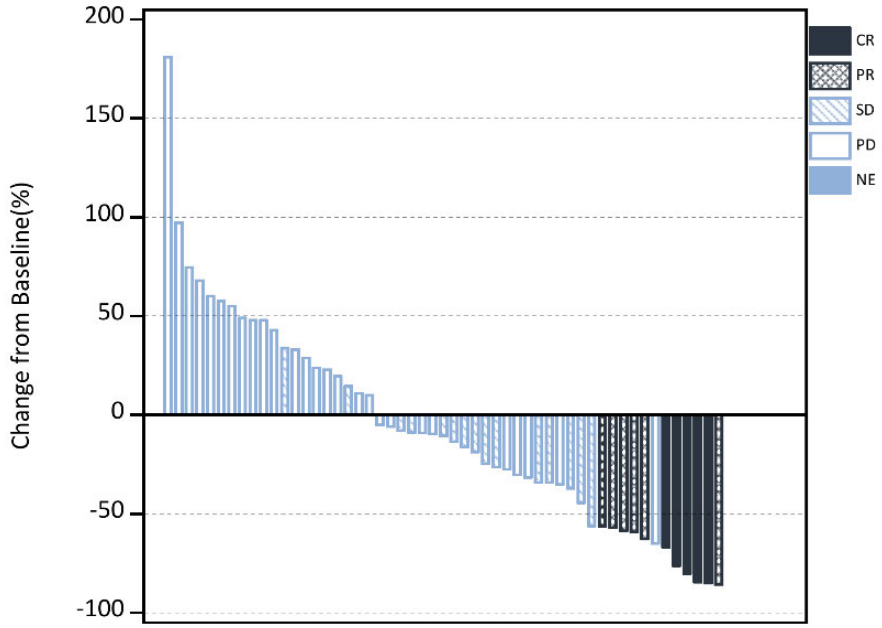
主治医判定による奏効率は 26.3%（15/57 例、90%信頼区間：17.0%～37.6%）であり、閾値奏効率を有意に上回った（二項検定：p<0.001）。主治医判定による最良効果は、CR が 7.0%（4/57 例）、PR が 19.3%（11/57 例）、SD が 28.1%（16/57 例）、PD が 38.6%（22/57 例）、評価不能（NE）が 1.8%（1/57 例）であり、主治医判定が行われていない症例が 3 例あった。主治医判定による病勢コントロール率は 54.4%（31/57 例、90%信頼区間：42.7%～65.7%）であった。

被験者の 13.8%（9/65 例）が 7 サイクル以降の継続投与を行い、そのうち 4 例で 10 サイクルを超える本剤の投与が行われた。1 例は、6 サイクル終了時の抗腫瘍効果が中央判定及び主治医判定共に SD であり、主治医判定で PD と判断されるまで、約 14 か月にわたって本剤が 21 サイクル投与された。1 例は、6 サイクル終了時の抗腫瘍効果が中央判定及び主治医判定が各々CR 及び PR であり、被験者の希望によって投与を終了するまで、奏効を持続したまま約 21 か月にわたって本剤が 25 サイクル投与された。1 例は、6 サイクル終了時の抗腫瘍効果が中央判定及び主治医判定共に CR であり、担当医の判断（安全性上の理由ではない）で投与終了するまで、奏効を持続したまま約 36 か月にわたって本剤が 39 サイクル投与された。1 例は、6 サイクル終了時の抗腫瘍効果が中央判定及び主治医判定が各々CR 及び PR であり、被験者の希望によって投与を終了するまで、奏効を持続したまま約 41 か月にわたって本剤が 39 サイクル投与された。

(2) 腫瘍の縮小

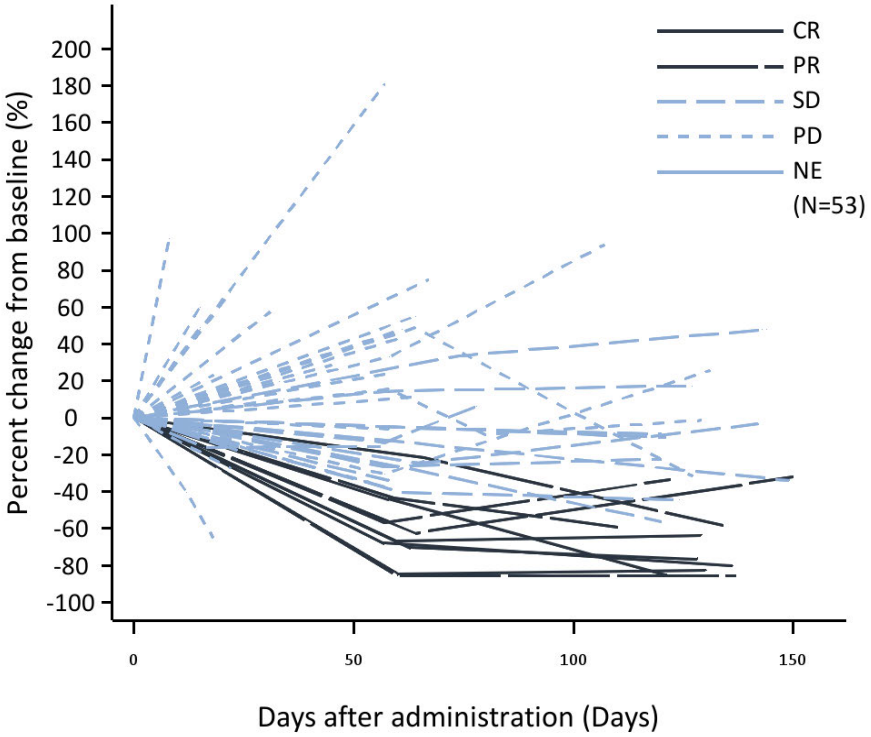
中央判定による最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot を図 2.7.3 - 5 に、標的病変の腫瘍縮小率の推移（spider plot）を図 2.7.3 - 6 に示す。53 例中 33 例（62.3%）に腫瘍の縮小が認められ、このうち 13 例（22.8%）に 50%を超える腫瘍の縮小が認められた。最も腫瘍縮小率の大きかった症例で 85.8%の縮小が認められた。

図 2.7.3 - 5　　中央判定による最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot（FAS：SP-02L02 試験）



腫瘍縮小率が算出可能であった 53 例を対象とした解析
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.1-1

図 2.7.3 - 6　　中央判定による腫瘍縮小率の推移の spider plot（FAS：SP-02L02 試験）



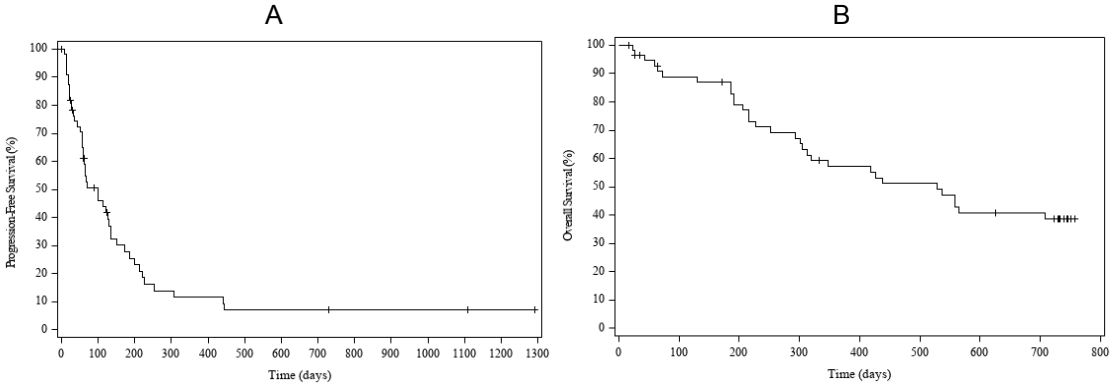
腫瘍縮小率が算出可能であった 53 例を対象とした解析
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.1-2

(3) 生存時間解析

Time to event の解析（PFS、TTR、DOR 及び OS）は、主治医判定に基づいて行った。

PFS の中央値（90%信頼区間）は 99 日（59.0～129.0 日）であり、PFS の 75%値及び 25%値は各々34 日及び 200 日であった（図 2.7.3 - 7 A）。TTR の中央値（90%信頼区間）は 61 日（59.0～67.0 日）であり、TTR の 75%値及び 25%値は各々68 日及び 59 日であった。奏効（CR 又は PR）と判定された 15 例のうち、12 例は第 3 サイクルまでに奏効と判定された。DOR の中央値（90%信頼区間）は 158 日（83.0～385.0 日）であり、DOR の 75%値及び 25%値は各々83 日及び 385 日であった。OS の中央値（90%信頼区間）は 529 日（313.0～708.0 日）であり、OS の 75%値及び 25%値は各々216 日及び未到達であった（図 2.7.3 - 7 B）。

図 2.7.3 - 7　　主治医判定による PFS（A）及び OS（B）の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.3-1、Figure 11.4.4-1

2.4　SGL2003 試験（参考資料）

50 例の被験者に本剤が投与された。安全性解析対象集団 50 例の疾患の内訳は、リンパ腫が 29 例（非ホジキンリンパ腫が 22 例、ホジキンリンパ腫が 7 例）、白血病が 15 例及び MDS/MPD が 6 例であった。非ホジキンリンパ腫 22 例のうち 7 例が PTCL であった。本剤を投与した 50 例中、評価可能例は 31 例で、このうちリンパ腫は 18 例で PTCL は 5 例であった。

リンパ腫 29 例は、男性が 55%（16/29 例）、女性が 45%（13/29 例）で、白人が 72%（21/29 例）、アジア人が 21%（6/29 例）、アフリカ人及びその他の人種が各 3%（1/29 例）であった。年齢の中央値（範囲）は 61.0 歳（28～89 歳）、平均値±標準偏差は 58.8 ± 16.41 歳であった。

リンパ腫の部分集団（18 例）での抗腫瘍効果（最良総合効果）は、CR が 2 例、CRu が 1 例、SD が 5 例、PD が 10 例であり、SD 以上の被験者は 8 例（44%）であった（表 2.7.3 - 4）。また、リンパ腫のうち、PTCL の評価可能部分集団（5 例）では抗腫瘍効果（最良総合効果）で CR が 2 例に認められた。

表 2.7.3 - 4　　抗腫瘍効果（最良総合効果）（有効性評価対象集団：SGL2003 試験）

Overall Best Response		Leukemia N = 8	Lymphoma N = 18	MDS/MPD N = 5	Total N = 31
Overall Activity Rate	n (%) Patients	1 (13%)	8 (44%)	2 (40%)	11 (35%)
	95% CI	0.3%, 52.7%	21.5%, 69.2%	5.3%, 85.3%	19.2%, 54.6%
Overall Response Rate	n (%) Patients	0	3 (17%)	0	3 (10%)
	95% CI	0.0%, 36.9%	3.6%, 41.4%	0.0%, 52.2%	2.0%, 25.8%
CR	n (%) Patients	0	2 (11%)	0	2 (6%)
	95% CI	0.0%, 36.9%	1.4%, 34.7%	0.0%, 52.2%	0.8%, 21.4%
CRu	n (%) Patients	0	1 (6%)	0	1 (3%)
	95% CI	0.0%, 36.9%	0.1%, 27.3%	0.0%, 52.2%	0.1%, 16.7%
PR	n (%) Patients	0	0	0	0
	95% CI	0.0%, 36.9%	0.0%, 18.5%	0.0%, 52.2%	0.0%, 11.2%
HI	n (%) Patients	0	0	1 (20%)	1 (3%)
	95% CI	0.0%, 36.9%	0.0%, 18.5%	0.5%, 71.6%	0.1%, 16.7%
SD	n (%) Patients	1 (13%)	5 (28%)	1 (20%)	7 (23%)
	95% CI	0.3%, 52.7%	9.7%, 53.5%	0.5%, 71.6%	9.6%, 41.1%
PD	n (%) Patients	7 (88%)	10 (56%)	3 (60%)	20 (65%)
	95% CI	47.3%, 99.7%	30.8%, 78.5%	14.7%, 94.7%	45.4%, 80.8%

Source: M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR Figure 11.5
CI, confidence interval; CR, complete remission; CRu, complete response unconfirmed; HI, hematological improvement; MDS/MPD: Myelodysplastic syndrome/Myeloproliferative disorder; PD, progressive disease; PR, partial remission; SD, stable disease
Overall activity rate was defined as all responses other than progression and/or recurrence (CR+CRu+PR+SD+HI).
Overall response rate was defined as all responses ≥ PR (CR+CRu+PR).

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効性は、主に、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第 2 相試験である SP-02L02 試験（評価資料）により評価した。SP-02L02 試験は、東アジアの国／地域（日本、韓国、台湾及び香港）で実施した国際共同試験であるが、PTCL の病態を含む人口統計学的、基準値の特性及び本剤の PK プロファイルに国／地域間の明らかな差異がないこと（2.7.2.3.2.1 項）、並びに有効性及び安全性に関して日本人集団と全体集団に一貫性がみられたことから、SP-02L02 試験の全体集団を一つの集団とみなして結果を評価することに問題はないことが確認された。

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験、いずれも評価資料）の主目的は本剤の安全性及び忍容性の検討であるため、本項では SP-02L02 試験の有効性の結果を中心に述べ、2 つの第 1 相試験と SP-02L02 試験の結果に関して直接的な比較はせず、これら 2 つの第 1 相試験の併合解析の結果（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 5.3.5.3.1 項）に基づき記載した。また、参考資料とした SGL2003 試験の成績は個別に示した。

3.1　試験対象集団

3.1.1　　選択基準及び除外基準

SP-02L02 試験、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3 - 5 に示す。

SP-02L02 試験と 2 つの第 1 相試験の選択基準及び除外基準に実質的な違いはない。また、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の選択基準及び除外基準は、対象が日本人又は韓国人であることを除き同一である。

これらの評価資料とした試験は、いずれも再発又は難治性の PTCL 患者で病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と診断された 20 歳以上の患者を対象としており、一般活動状態や予想生存期間の選択基準も同様であった。除外基準についても、検査値、疾患・病態、治療、その他の基準のいずれも、3 試験の間に実質的な違いはなく、今回の申請に用いた評価資料のデータは、一貫した被験者集団を対象に収集されたと考える。

参考資料とした SGL2003 試験は、少なくとも 1 回の前治療歴を有し、現在も治療を要する進行性の各種造血器腫瘍と診断された 18 歳以上の患者を対象に実施された。主な選択基準は、①ECOG の PS が 2 以下、②生存期間が 2 か月以上と予想されること、③直前のがん化学療法（ヒドロキシ尿素を除く）から 3 週間以上経過していることなどであった。また、心機能が低下しているか又は QTc 延長がみられる患者、コントロール不能な合併症を有する患者などが除外された。SGL2003 試験は、評価資料とした試験よりも広範な対象疾患で実施されたが、組み入れられた被験者の中に PTCL 患者が含まれていたことから、再発又は難治性の PTCL を対象とした開発開始の際に参考とされた。

表 2.7.3 - 5　　SP-02L02 試験、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の主な選択／除外基準

	SP-02L02 試験（第 2 相）	**SP-02L01 試験（第 1 相）／SP-02L03 試験（第 1 相）**
選択基準		
民族	各実施予定国／地域の民族的背景を有する患者	−
年齢	同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者	SP-02L01 試験：同意取得日の年齢が 20 歳以上の日本人患者 SP-02L03 試験：同意取得日の年齢が 20 歳以上の韓国人患者
診断	病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と確定診断された患者	病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と確定診断された成人患者
治療歴	抗悪性腫瘍薬による少なくとも 1 レジメンの治療歴がある患者	全身化学療法を少なくとも 1 種類行い、再発又は難治性であった患者
評価可能病変	CT 断面像で測定可能なリンパ腫病変を有する患者	評価可能病変を有する患者
一般活動状態	ECOG の PS による一般活動状態が 0、1、2 の患者	ECOG の PS による一般活動状態が 0、1、2 の患者
予想生存期間	治験責任医師又は分担医師の判断により生存期間が 3 か月以上と予想される患者	予想される生存期間が 3 か月以上の患者
入院規定	−	第 1 サイクルの本剤投与開始日から 8 日間（Day 1～Day 8）の入院が可能な患者
除外基準		
検査値	主要な臓器機能が適切に維持されていない患者 • QTcF：450 msec 以上 • ヘモグロビン：8.0 g/dL 未満 • 好中球数：1,000/mm^3 未満 • 血小板数：50,000/mm^3 未満 • AST 又は ALT：基準値上限の 3 倍超* • クレアチニン：基準値上限の 1.5 倍超*	骨髄機能、肝機能、腎機能が不適格である患者 • ヘモグロビン：9.0 g/dL 未満 • 好中球数：1,200/mm^3 未満 • 血小板数：75,000/mm^3 未満 • 総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍超* • AST 及び ALT：基準値上限の 3 倍超* • クレアチニン：基準値上限の 1.5 倍超* • QTcF：450 msec 以上
疾患・病態	中枢神経系への転移・浸潤又は中枢神経系のリンパ腫病変を有する又はその疑いのある患者	中枢神経系への転移が疑われる患者
	無病又は無治療期間が 5 年未満の重複がんを有する患者	末梢性 T 細胞リンパ腫以外の、治療を要する活動性悪性腫瘍を有する患者
	中枢神経系疾患、脳血管障害又は精神障害の合併若しくは既往を有する患者	治験の実施に影響を及ぼす可能性のある依存症や精神障害を有する患者 治療を要するてんかん性の発作（痙攣）の合併又は既往を有する患者 認知症、錯乱、又は神経系障害の合併又は既往を有する患者

	SP-02L02 試験（第 2 相）	**SP-02L01 試験（第 1 相）／SP-02L03 試験（第 1 相）**
	先天性 QT 延長症候群を有する患者	心機能が不適格で次のいずれかの医学的状態に該当する患者 • NYHA 心機能分類で III 度以上 • 同意取得日の 6 か月以内に心筋梗塞の既往を有する • コントロール不良な不整脈を有する • 症候性の冠動脈疾患を有する • コントロール不良なうっ血性心不全を有する
	コントロール不良な糖尿病を有する患者	コントロール不良な糖尿病を合併している患者
	抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などの全身投与による治療を要する感染症を有する患者	抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などの全身投与を要する感染症を合併している患者
	急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変を有する患者	−
	重篤な急性又は慢性臓器障害を有する患者	−
	ヒ素による過敏症を有する又はその疑いのある患者	ヒ素による過敏症を有するか又はその疑いのある患者
治療	ダリナパルシンを含有する製剤を使用したことがある患者	ダリナパルシンを含有する製剤を使用したことがある患者
	同種造血幹細胞移植による治療歴のある患者	同種造血幹細胞移植を受けたことがある患者
	組み入れ日から以下の期間内に以下の治療を受けた患者 • 3 週間以内にがん化学療法又は抗体療法以外のがん免疫療法を受けた患者若しくは放射線療法を受けた患者 • 4 週間以内に他の治験に参加した患者 • 4 週間以内に大手術を受けた患者 • 12 週間以内に抗体療法を受けた患者又は自家造血幹細胞移植を受けた患者	同意取得日から以下の期間内に以下の治療を受けた患者 • 4 週間以内にがん化学療法、がん免疫療法、放射線療法、自家造血幹細胞移植、全身麻酔を要する手術を受けた患者 • 4 週間以内に他の治験に参加した患者 • 12 週間以内に放射性免疫療法又は抗体医薬の投与を受けた患者
その他	授乳中、妊娠中、妊娠を希望している女性患者	授乳中、妊娠中、妊娠を希望している女性患者
	適切な避妊措置が講じられないと判断された生殖能を有する患者	適切な避妊措置が講じられないと医師が判断した生殖能を有する男性及び女性患者
	治験実施計画書の遵守不良が懸念されると判断された患者	治験実施計画書の遵守不良が懸念される患者

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR、M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR、 M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR
AITL＝血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫、 ALCL ＝未分化大細胞型リンパ腫、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CT＝コンピューター断層撮影、PTCL-NOS ＝末梢性 T 細胞リンパ腫－非特定型、QTcF＝Fridericia 補正法による補正 QT 間隔
*：実施医療機関の基準値に基づく、−：該当の基準なし

3.1.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性

SP-02L02 試験と 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）の人口統計学的及びその他のベースライン特性を以下に示す。

(1) SP-02L02 試験

SP-02L02 試験の有効性の解析対象である FAS の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.3 - 6 に示す。

被験者の 63.2%（36/57 例）が日本人、28.1%（16/57 例）が韓国人、7.0%（4/57 例）が台湾人及び 1.8%（1/57 例）が香港人であった。男性が 68.4%（39/57 例）、女性が 31.6%（18/57 例）であり、年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（38～85 歳）であった。全体の 94.7%（54/57 例）が ECOG の PS は 0～1 であった。PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 64.9%（37/57 例）、AITL が 29.8%（17/57 例）、ALK 陰性 ALCL が 5.3%（3/57 例）であり、ALK 陽性 ALCL の被験者は 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ I が 1.8%（1/57 例）、ステージ II が 8.8%（5/57 例）、ステージ III が 49.1%（28/57 例）、ステージ IV が 40.4%（23/57 例）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、2 レジメン（1～11 レジメン）で、28.1%（16/57 例）の被験者が直近の治療に反応を示していなかった。10.5%（6/57 例）の被験者が放射線療法の治療歴を有しており、10.5%（6/57 例）の被験者が自家造血幹細胞移植を受けていた。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 17.076 ± 14.154 cm^2 であった。

表 2.7.3 - 6 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性
（FAS：SP-02L02 試験）

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	Statistic	(N=57)	(N=36)	(N=21)	(N=16)	(N=4)	(N=1)
Ethnic Group/Race							
Asian (Japanese)	N (%)	36 (63.2)					
Asian (Korean)	N (%)	16 (28.1)					
Asian (Taiwanese)	N (%)	4 (7.0)					
Asian (Hong Konger/Chinese)	N (%)	1 (1.8)					
Others	N (%)	0					
Sex							
Male	N (%)	39 (68.4)	27 (75.0)	12 (57.1)	8 (50.0)	3 (75.0)	1 (100.0)
Female	N (%)	18 (31.6)	9 (25.0)	9 (42.9)	8 (50.0)	1 (25.0)	0
Age (years)							
	N	57	36	21	16	4	1
	Mean	68.0	69.7	65.2	66.8	57.8	7[redacted].0
	SD	9.8	8.5	11 3	11.2	11.2	-
	Min	38	43	38	38	43	7[redacted]
	Max	85	85	81	81	67	7[redacted]
	Q1	64.0	66.5	59.0	60.0	49.0	7[redacted].0

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=57)**	**(N=36)**	**(N=21)**	**(N=16)**	**(N=4)**	**(N=1)**
	Median	69.0	70.0	66.0	67.0	60.5	7[redacted].0
	Q3	75.0	76.0	72.0	76.0	66.5	7[redacted].0
ECOG Performance Status Scale							
0	N (%)	36 (63.2)	23 (63.9)	13 (61.9)	10 (62.5)	2 (50.0)	1 (100.0)
1	N (%)	18 (31.6)	11 (30.6)	7 (33.3)	5 (31.3)	2 (50.0)	0
2	N (%)	3 (5.3)	2 (5.6)	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0
3	N (%)	0	0	0	0	0	0
4	N (%)	0	0	0	0	0	0
Histopathological Classification of Lymphoma							
PTCL-NOS	N (%)	37 (64.9)	25 (69.4)	12 (57.1)	10 (62.5)	1 (25.0)	1 (100.0)
AITL	N (%)	17 (29.8)	9 (25.0)	8 (38.1)	6 (37.5)	2 (50.0)	0
ALCL, ALK positive	N (%)	0	0	0	0	0	0
ALCL, ALK negative	N (%)	3 (5.3)	2 (5.6)	1 (4.8)	0	1 (25.0)	0
Other	N (%)	0	0	0	0	0	0
Clinical Stage by Ann Arbor Classification							
Stage I	N (%)	1 (1.8)	1 (2.8)	0	0	0	0
Stage II	N (%)	5 (8.8)	3 (8.3)	2 (9.5)	2 (12.5)	0	0
Stage III	N (%)	28 (49.1)	19 (52.8)	9 (42.9)	5 (31.3)	3 (75.0)	1 (100.0)
Stage IV	N (%)	23 (40.4)	13 (36.1)	10 (47.6)	9 (56.3)	1 (25.0)	0
Number of Prior Chemotherapy or Immune Regimens							
	N	57	36	21	16	4	1
	Mean	2.4	2.3	2.4	2.4	2.3	2.0
	SD	1.8	2.1	1 2	1.4	1.0	-
	Min	1	1	1	1	1	2
	Max	11	11	5	5	3	2
	Q1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5	2.0
	Median	2.0	2.0	2.0	2.5	2.5	2.0
	Q3	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0	2.0
Response to Most Recent Therapy							
Yes (CR/CRu/PR)	N (%)	37 (64.9)	24 (66.7)	13 (61.9)	10 (62.5)	2 (50.0)	1 (100.0)
No (SD/PD)	N (%)	16 (28.1)	10 (27.8)	6 (28.6)	6 (37.5)	0	0
Unknown/Unable to assess	N (%)	4 (7.0)	2 (5.6)	2 (9.5)	0	2 (50.0)	0
Prior Radiation Therapy							
No	N (%)	51 (89.5)	32 (88.9)	19 (90.5)	15 (93.8)	3 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	6 (10.5)	4 (11.1)	2 (9.5)	1 (6.3)	1 (25.0)	0
Prior Hematopoietic Stem Cell Transplant							
No	N (%)	51 (89.5)	32 (88.9)	19 (90.5)	16 (100.0)	2 (50.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	6 (10.5)	4 (11.1)	2 (9.5)	0	2 (50.0)	0
SPD of Target Lesion Measurement by Central Assessment (cm^2)							
	N	57	36	21	16	4	1
	Mean	17.076	17.513	16.327	14.861	23.061	12.859
	SD	14.154	14.189	14.412	12.300	23.500	-
	Min	1.62	1.62	3.43	4.06	3.43	12.86
	Max	64.18	64.18	53.58	53.58	53.36	12.86
	Q1	6.858	7.104	6.265	7.581	4.493	12.859
	Median	12.859	14.289	11.786	10.806	17.724	12.859
	Q3	21.479	21.901	21.332	18.257	41.629	12.859

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	Statistic	(N=57)	(N=36)	(N=21)	(N=16)	(N=4)	(N=1)
BSA (m^2)							
	N	57	36	21	16	4	1
	Mean	1.6187	1.6356	1 5897	1.5506	1.7045	1.7570
	SD	0.1745	0.1608	0 1967	0.1964	0.1730	-
	Min	1.292	1.292	1.314	1.314	1 520	1.757
	Max	1.952	1.952	1.914	1.822	1 914	1.757
	Q1	1.4920	1.5305	1 3560	1.3485	1.5680	1.7570
	Median	1.6160	1.6130	1.6160	1.5350	1.6920	1.7570
	Q3	1.7570	1.7525	1.7590	1.7370	1.8410	1.7570

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.2 1 改変

SP-02L02 試験の人口統計学的及び基準値の特性には、国／地域間で有効性の結果に影響することが懸念される明らかな差異は認められなかった。FAS のベースラインの標的病変の SPD の平均値±標準偏差は、全体、日本人及び日本人以外で各々17.076 ± 14.154 cm^2、17.513 ± 14.189 cm^2 及び 16.327 ± 14.412 cm^2 であり、また、Ann Arbor 分類による臨床病期がステージ III 以上の割合は、全体、日本人及び日本人以外で各々89.5%、88.9%及び 90.5%であり、SP-02L02 試験に組み入れられた被験者の PTCL の病態は国／地域間に大きな差異はみられなかった。

(2) SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の統合解析での有効性解析対象集団は計 14 例であり、10 例が SP-02L01 試験に組み入れられた日本人、4 例が SP-02L03 試験に組み入れられた韓国人であった。男性が 64.3%（9/14 例）、女性が 35.7%（5/14 例）で、年齢の中央値（範囲）は 63.5 歳（22～83 歳）、平均値±標準偏差は 57.5 ± 21.9 歳であった。全例が ECOG の PS が 0～1 であり（PS 0：11 例、PS 1：3 例）、PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 71.4 %（10/14 例）、AITL が 21.4 %（3/14 例）で、ALK 陰性 ALCL が 7.1%（1/14 例）、ALK 陽性 ALCL が 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ II が 28.6%（4/14 例）、ステージ III が 35.7%（5/14 例）、ステージ IV が 35.7%（5/14 例）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、2 レジメン（1～4 レジメン）であった。放射線療法の治療歴を有する被験者は 0 例で、14.3%（2/14 例）の被験者が自家造血幹細胞移植を受けていた。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 11.95 ± 12.02 cm^2 であった。

(3) SGL2003 試験

SGL2003 試験では、悪性リンパ腫患者 29 例が本剤の投与を受けた。これら 29 例は、男性が 55%（16/29 例）、女性が 45%（13/29 例）で、白人が 72%（21 /29 例）で、アジア人が 21%（6 /29 例）、アフリカ人及びその他の人種が各 3%（1/29 例）であった。年齢の中央値（範囲）は

61.0 歳（28～89 歳）であった。リンパ腫の 29 例中 22 例が非ホジキンリンパ腫であり、7 例が PTCL であった。

(4) 人口統計学的及びその他のベースライン特性の比較

SP-02L02 試験と 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）の有効性解析対象集団における人口統計学的及びその他のベースライン特性は、民族を除き、よく類似した。いずれの試験でも、男女比は男性が多く、年齢の中央値は 60 歳代で、ほとんどの被験者が ECOG の PS が 0～1 であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、多くの被験者がステージ III 又はステージ IV であった。これらの男女比、年齢、臨床病期（Ann Arbor 分類）は、International T-Cell Lymphoma Project（Vose et al 2008）の被験者背景とほぼ同様であった。

SP-02L02 試験の中央病理診断による PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 64.9%（37/57 例）、AITL が 29.8%（17/57 例）、ALK 陰性 ALCL が 5.3%（3/57 例）で ALK 陽性 ALCL は 0 例であった。また、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の統合解析での PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 71.4 %（10/14 例）、AITL が 21.4 %（3/14 例）で、ALK 陰性 ALCL が 7.1%（1/14 例）、ALK 陽性 ALCL が 0 例であった。International T-Cell Lymphoma Project において、アジアでの成熟 T/NK 細胞腫瘍のうち PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 及び ALK 陰性 ALCL の割合は各々 22.4%、17.9%、3.2%及び 2.6%であった（Vose et al 2008）。この結果を 4 つのサブタイプのなかでの頻度に換算すると、各々48.6%、38.8%、6.9%及び 5.6%となる。評価資料とした 3 つの臨床試験では、International T-Cell Lymphoma Project での割合より、PTCL-NOS の割合が多く、AITL の割合がやや少なく、ALK 陽性 ALCL の割合が少なかった。ALK 陽性 ALCL は、CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン併用）療法をはじめとする多剤併用療法やブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療で良好な奏効が得られるため、再発又は難治例を対象とした評価資料とした 3 つの臨床試験への組み入れが少なかったと推察される。

なお、参考資料の SGL2003 試験は、進行性の各種造血器腫瘍患者を対象に実施されており、評価資料とした 3 つの臨床試験とは特性が異なる。

以上のように、本剤の有効性の評価資料とした臨床試験に組み入れられた被験者は、予定効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」とする本剤が、市販後に使用が予測される患者集団を概ね表しているものと考える。

3.1.3 本剤への曝露状況

本剤の投与計画は、SP-02L02 試験、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験で異なる。これらの試験で用いた用法・用量は表 2.7.3 - 7 のとおりであったが、いずれも治療効果を期待できる用法・用量であった。

表 2.7.3 - 7　　各試験の用法・用量

（SP-02L02、SP-02L01、SP-02L03 及び SGL2003 試験）

用法・用量	使用した試験・コホート
200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル）	SP-02L01 試験・第 1 コホート
300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル）	SP-02L01 試験・第 2 コホート SP-02L03 試験・第 1 コホート SGL2003 試験
300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 16 日間休薬（21 日間サイクル）	SP-02L02 試験 SP-02L01 試験・第 3 コホート SP-02L03 試験・第 2 コホート

(1) SP-02L02 試験

SP-02L02 試験では、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、これを 6 サイクル行うこととした。また、被験者が継続投与を希望し、かつ治験責任医師がこれを可能かつ必要と判断した場合、7 サイクル以上の投与を行うこととした。

その結果、3 サイクル以上の投与を受けた被験者は 58.5%（38/65 例）、6 サイクル以上の投与を受けた被験者は 27.7%（18/65 例）であり、6 サイクルを超えて本剤の投与を継続した被験者は 13.8%（9/65 例）であった。投与サイクル数の中央値（範囲）は 3 サイクル（1～39 サイクル）であり、投与回数の中央値（範囲）は 15 回（2～195 回）であった。

(2) SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では、表 2.7.3 - 7 に示す用法・用量で本剤を投与した。なお、両試験共に被験者が継続投与を希望し、かつ治験責任医師がこれを可能かつ必要と判断した場合、4 サイクル以上の投与を行うこととした。

その結果、投与サイクル数の中央値（範囲）は、200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 23 日間休薬する用法・用量で本剤を投与したコホート（200 mg/m^2 28 日間サイクル投与）では 1 サイクル（1～3 サイクル）、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 23 日間休薬する用法・用量で本剤を投与したコホート（300 mg/m^2 28 日間サイクル投与）では 2.5 サイクル（1～7 サイクル）、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 16 日間休薬する用法・用量で本剤を投与したコホート（300 mg/m^2 21 日間サイクル投与）では 2 サイクル（1～9 サイクル）であった。また、各コホートの投与回数の中央値（範囲）は、同様に、5 回（5～14 回）、12.5 回（5～35 回）、10 回（4～45 回）であった。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）では、「PET を加味した効果判定規準」に基づく主治医判定による抗腫瘍効果を副次的評価項目とした。一方、ピボタル試験である SP-02L02 試験では、「IWG 2007 判定基準」に基づく中央判定による抗腫瘍効果を主要評価項目とし

たことに加え、有効性に関する副次評価項目として、主治医判定による抗腫瘍効果、PFS、TTR、DOR 及び OS の評価も行った。

第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）で用いた「PET を加味した効果判定規準」は、「IWG 2007 判定基準」に基づき日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）リンパ腫グループが作成したものであり、「IWG 2007 判定基準」と差異はない。日本国内での臨床試験や臨床研究で広く用いられていたため、日本で実施した SP-02L01 試験で使用し、SP-02L03 試験を韓国の単施設で実施するにあたり、治験責任医師と協議の上、SP-02L03 試験でも SP-02L01 試験と同じ判定基準を使用することとした。「IWG 2007 判定基準」は、日常診療における治療の効果判定を含めた有用性が確認され、国際的に広く用いられているため、国際共同試験として実施した SP-02L02 試験の効果判定に用いた。

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では少数例で副次的に有効性を検討しているため、両試験を併合して結果の解釈を行った。本項では、SP-02L02 試験の有効性に関する結果を主に記載し、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の抗腫瘍効果の結果は両試験を併合解析した結果（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 5.3.5.3.1 項）に基づき記載した。

3.2.1 抗腫瘍効果

(1) SP-02L02 試験

IWG 2007 判定基準に基づく中央判定による奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3 - 8 に、抗腫瘍効果（第 6 サイクルまでの最良効果）を表 2.7.3 - 9 に示す。

中央判定による奏効率は 19.3%（11/57 例、90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、事前に設定した閾値奏効率（10%）を統計学的有意に上回った（二項検定：p=0.024）。

中央判定による抗腫瘍効果（最良効果）は、CR が 8.8%（5/57 例）、PR が 10.5%（6/57 例）、SD が 26.3%（15/57 例）、PD が 54.4%（31/57 例）であった。病勢コントロール率は 45.6%（26/57 例）（90%信頼区間: 34.3%～57.3%）であった。

表 2.7.3 - 8 中央判定による奏効率及び病勢コントロール率（FAS：SP-02L02 試験）

			Overall Response Rate		Binomial	Disease Control Rate	
Parameter	**Statistic**	**N**	**(N=57)**		**Test**	**(N=57)**	
All patients	N (%) (90% C.I.)	57	11 (19.3)	(11.2 , 29.9)	P=0.024	26 (45.6)	(34.3 , 57.3)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-1 改変

表 2.7.3 - 9　　中央判定による抗腫瘍効果（最良効果）（FAS：SP-02L02 試験）

Parameter	N	CR N (%) (90% C.I.)	PR N (%) (90% C.I.)	SD N (%) (90% C.I.)	PD N (%) (90% C.I.)	NE N (%) (90% C.I.)
Best Overall Response	57	5 (8.8) (3.5 , 17.6)	6 (10.5) (4.7 , 19.7)	15 (26.3) (17.0 , 37.6)	31 (54.4) (42.7 , 65.7)	0 (-) (0.0 , 5.1)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-2 改変

主治医判定による奏効率は 26.3%（15/57 例）（90%信頼区間：17.0%～37.6%）であり、閾値奏効率を統計学的有意に上回った（二項検定：p<0.001、表 2.7.3 - 10）。また、抗腫瘍効果（最良効果）は、CR が 7.0%（4/57 例）、PR が 19.3%（11/57 例）、SD が 28.1%（16/57 例）、PD が 38.6%（22/57 例）、評価不能（NE）が 1.8%（1/57 例）であり、主治医判定が行われていない症例が 3 例あった。主治医判定による病勢コントロール率は 54.4%（31/57 例）（90%信頼区間：42.7%～65.7%）であった。

主治医判定による奏効率は 26.3%（15/57 例）と、中央判定による奏効率（19.3%、11/57 例）より高かった。中央判定と主治医判定に乖離が生じた被験者については、効果安全性評価委員会及び中央画像評価機関によって精査され、各々の評価の妥当性を確認した。

表 2.7.3 - 10　　主治医判定による抗腫瘍効果（最良効果）による奏効率及び病勢コントロール率（FAS：SP-02L02 試験）

Parameter	Statistic	N	Overall Response Rate (N=57)		Binomial Test	Disease Control Rate (N=57)	
All patients	N (%) (90% C.I.)	57	15 (26.3)	(17.0 , 37.6)	P<.001	31 (54.4)	(42.7 , 65.7)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-3 改変

(2) SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の統合解析での有効性解析対象集団 14 例における抗腫瘍効果（最良総合効果）は、CR が 1 例、PR が 3 例、SD が 6 例、PD が 4 例であった。全体として 14 例中 4 例の被験者で最良効果が PR 以上であり、10 例の被験者で最良効果が SD 以上であった。

(3) SGL2003 試験

評価可能例 31 例のうちリンパ腫は 18 例であり、抗腫瘍効果（最良総合効果）は、CR が 2 例、CRu が 1 例、SD が 5 例、PD が 10 例であった。PTCL の評価可能例（5 例）では、CR が 2 例に認められた。

(4) 抗腫瘍効果の比較

SP-02L02 試験の奏効率は、19.3%（11/57 例）であり、その 90%信頼区間は 11.2%～29.9%であった。SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の有効性評価対象例数は限られていたが、PR 以上と判定された被験者は 14 例中 4 例であり予備的な抗腫瘍効果が認められた。また、PR 以上と判定された被験者の割合は、概ね SP-02L02 試験の奏効率の 90%信頼区間の範囲と整合していた。SGL2003 試験においても、PTCL の評価可能例 5 例中 2 例が PR 以上であった。

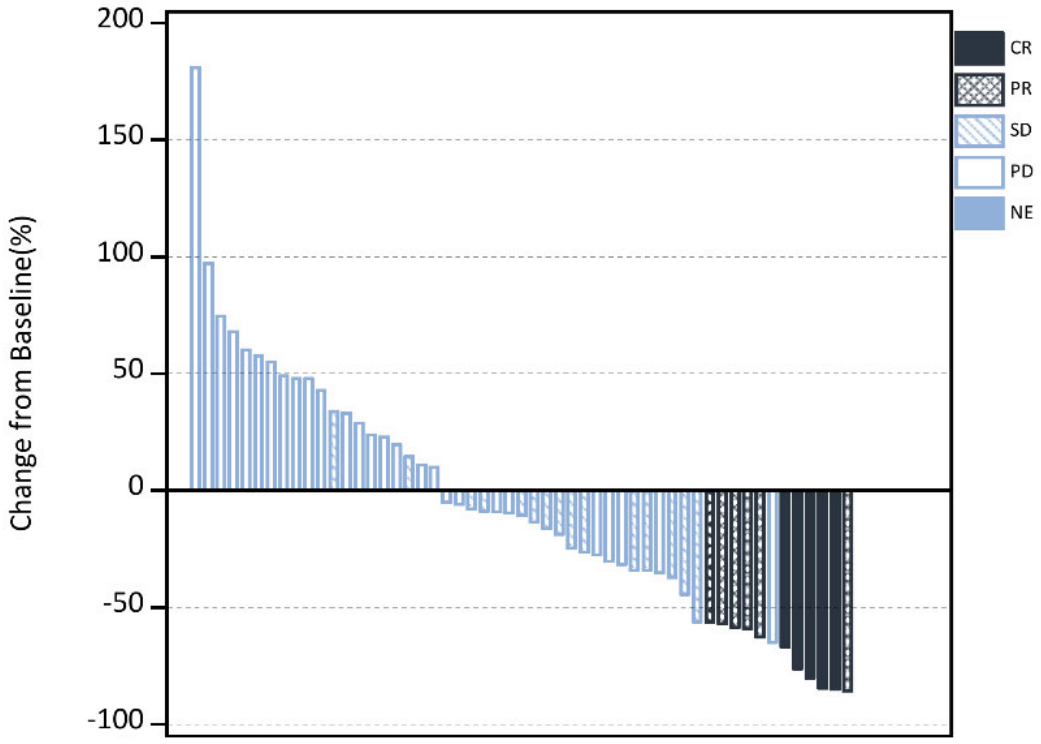
3.2.2 腫瘍の縮小

(1) SP-02L02 試験

FAS における中央判定による腫瘍縮小率の waterfall plot を図 2.7.3 - 8 に示す。

標的病変の最大縮小率を図示した waterfall plot に含まれる 53 例中 33 例（62.3%）に腫瘍の縮小が認められ、このうち 13 例（22.8%）に 50%を超える腫瘍の縮小が認められた。最も腫瘍縮小率の大きかった症例で 85.8%の縮小が認められた。

図 2.7.3 - 8 中央判定による腫瘍縮小率の waterfall plot（FAS：SP-02L02 試験）



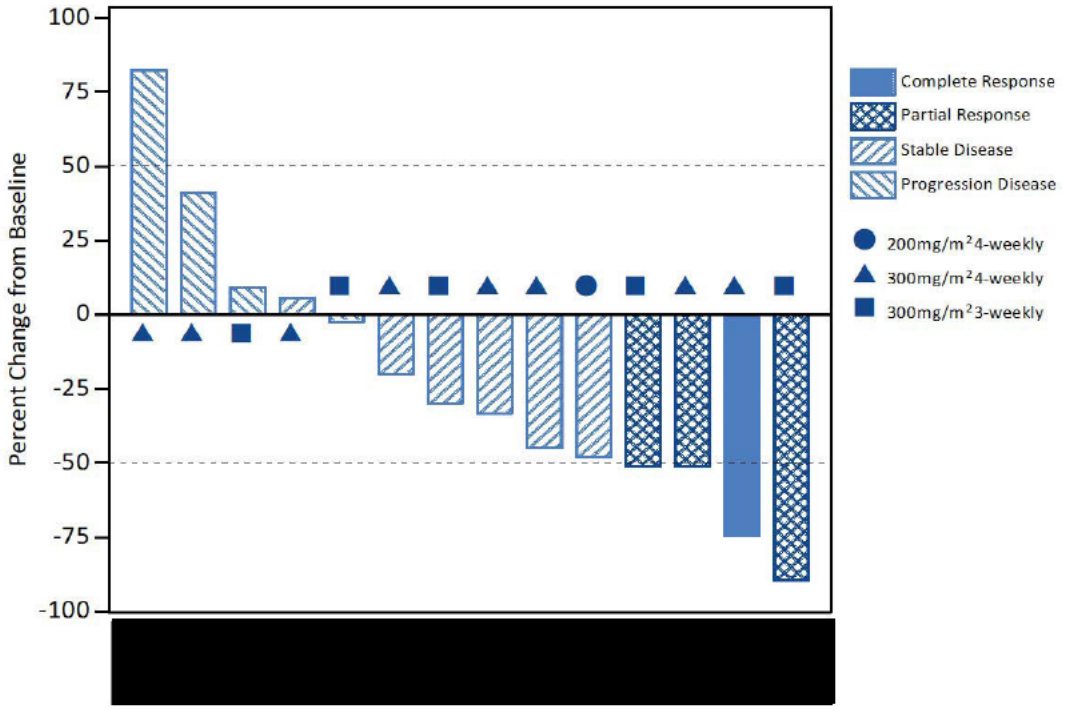
腫瘍縮小率が算出可能であった 53 例を対象とした解析
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.1-1

(2) SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験

最大腫瘍縮小率の waterfall plot（有効性解析対象集団）を図 2.7.3 - 9 に示す。

14 例中 10 例（71.4%）に腫瘍の縮小が認められ、SD と判定された 6 例中 5 例でも腫瘍の縮小が認められた。最も腫瘍縮小率の大きかった症例で 89.5%の縮小が認められた。

図 2.7.3 - 9　　抗腫瘍効果（腫瘍縮小率の最良値）に関する waterfall plot
（有効性解析対象集団：SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の併合解析）



Source: M5.3.5.3.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 Figure 11.1

(3) 腫瘍の縮小の比較

SP-02L02 試験では、半数以上の被験者（62.3%）で腫瘍縮小が認められ、22.8%の被験者では 50%を超える腫瘍縮小がみられた。また、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の併合解析でも 71.4%の被験者に腫瘍縮小がみられた。本剤の投与による腫瘍縮小効果が一貫して示された。

3.2.3　生存時間解析

Time to event の解析（PFS、TTR、DOR 及び OS）は、SP-02L02 試験でのみ、主治医判定に基づいて評価された。以下に SP-02L02 試験の Time to event 解析の結果を示す。

(1) 無増悪生存期間

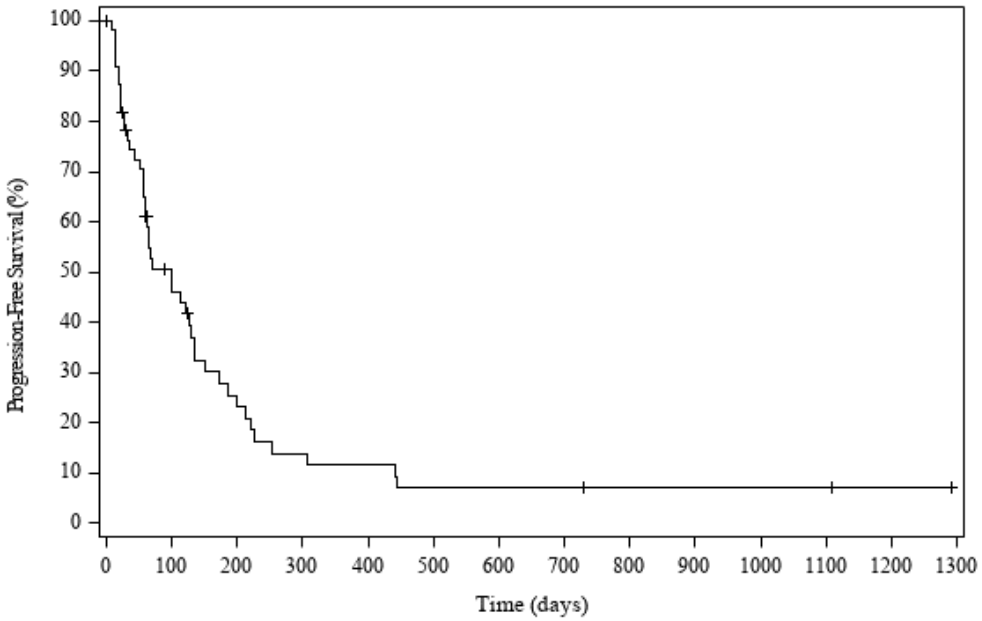
Kaplan-Meier 法による PFS の推定値を表 2.7.3 - 11 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3 - 10 に示す。PFS の中央値（90%信頼区間）は 99 日（59.0～129.0 日）であった。

表 2.7.3 - 11　　主治医判定による Kaplan-Meier 法による PFS（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	Statistic	(N=57)	(N=36)	(N=21)	(N=16)	(N=4)	(N=1)
Kaplan-Meier Estimate of PFS							
75% survival	(day)	34	32	51	51	22.5	58
90% C.I.	(day)	(22.0, 58.0)	(22.0, 67.0)	(15.0, 59.0)	(14.0, 63.0)	(19.0, 65.0)	(-, -)
Median	(day)	99	114	65	65	45.5	58
90% C.I.	(day)	(59.0, 129.0)	(58.0, 187.0)	(58.0, 127.0)	(59.0, 134.0)	(19.0, 136.0)	(-, -)
25% survival	(day)	200	221	136	172	100.5	58
90% C.I.	(day)	(134.0, 252.0)	(150.0, 443.0)	(65.0, 214.0)	(71.0, 308.0)	(19.0, 136.0)	(-, -)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-8 改変

図 2.7.3 - 10　　主治医判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.3-1

(2) 奏効までの期間

TTR の中央値（90%信頼区間）は 61 日（59.0～67.0 日）であった。主治医判定で奏効（CR 又は PR）と判定された 15 例のうち、12 例は第 3 サイクルまでに奏効と判定された（表 2.7.3 - 12）。

表 2.7.3 - 12　　主治医判定による Kaplan-Meier 法による TTR（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	Statistic	(N=15)	(N=12)	(N=3)	(N=3)	(N=0)	(N=0)
Kaplan-Meier Estimate of TTR							
75% survival	(day)	68	66	126	126	-	-
90% C.I.	(day)	(63.0, 126.0)	(60.0, 136.0)	(63.0, 126.0)	(63.0, 126.0)		
Median	(day)	61	60	67	67	-	-
90% C.I.	(day)	(59.0, 67.0)	(57.0, 64.0)	(63.0, 126.0)	(63.0, 126.0)		
25% survival	(day)	59	58	63	63	-	-
90% C.I.	(day)	(54.0, 60.0)	(54.0, 60.0)	(63.0, 67.0)	(63.0, 67.0)		

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-6

(3) 奏効期間

DOR の中央値（90%信頼区間）は 158 日（83.0～385.0 日）であった（表 2.7.3 - 13）。

表 2.7.3 - 13　　主治医判定による Kaplan-Meier 法による DOR（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	Statistic	(N=15)	(N=12)	(N=3)	(N=3)	(N=0)	(N=0)
Kaplan-Meier Estimate of DOR							
75% survival	(day)	83	63	106	106	-	-
90% C.I.	(day)	(39.0, 117.0)	(39.0, 117.0)	(106.0, 246.0)	(106.0, 246.0)		
Median	(day)	158	158	246	246	-	-
90% C.I.	(day)	(83.0, 385.0)	(63.0, 385.0)	(106.0, -)	(106.0, -)		
25% survival	(day)	385	385	-	-	-	-
90% C.I.	(day)	(158.0, -)	(117.0, -)	(106.0, -)	(106.0, -)		

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-7

(4) 全生存期間

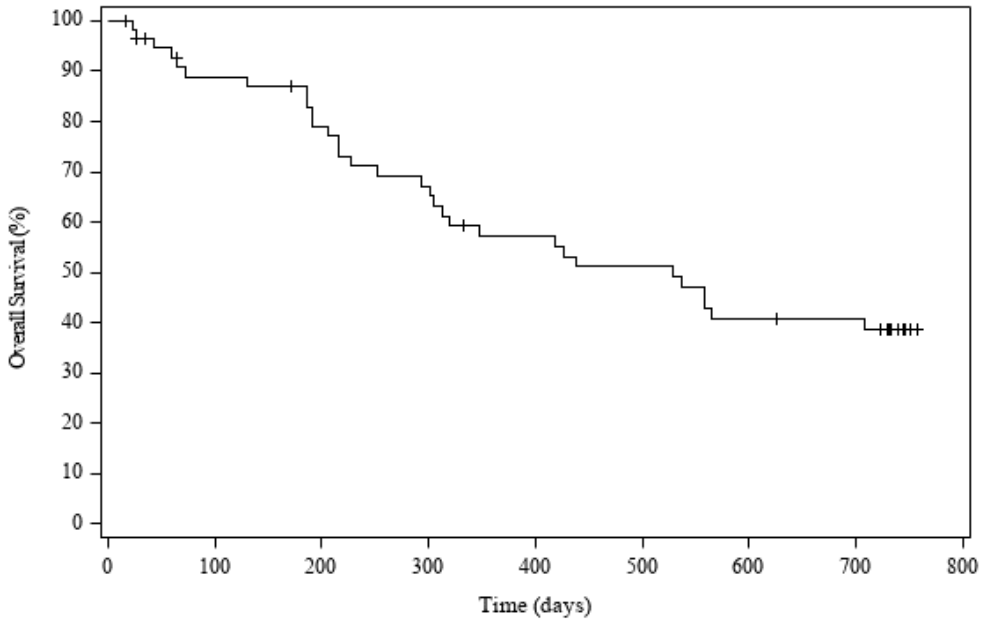
Kaplan-Meier 法による OS の推定値を表 2.7.3 - 14 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3 - 11 に示す。OS の中央値（90%信頼区間）は 529 日（313.0～708.0 日）であった。

表 2.7.3 - 14　　Kaplan-Meier 法による OS（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=57)**	**(N=36)**	**(N=21)**	**(N=16)**	**(N=4)**	**(N=1)**
Kaplan-Meier Estimate of OS							
75% survival	(day)	216	215.5	228	228	281	-
90% C.I.	(day)	(186.0, 302.0)	(186.0, 304.0)	(26.0, 529.0)	(24.0, 529.0)	(26.0, -)	(-, -)
Median	(day)	529	432	536	529	536	-
90% C.I.	(day)	(313.0, 708.0)	(302.0, 708.0)	(228.0, -)	(228.0, -)	(26.0, -)	(-, -)
25% survival	(day)	-	-	-	-	-	-
90% C.I.	(day)	(- , -)	(708.0, -)	(- , -)	(529.0, -)	(26.0, -)	(-, -)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-9

図 2.7.3 - 11　　OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.4-1

3.3　部分集団における結果の比較

有効性の部分集団における結果の比較は、SP-02L02 試験を対象に行った。

3.3.1　　部分集団における奏効率及び病勢コントロール率

IWG 2007 判定基準に基づく中央判定による部分集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3 - 15 に、また、部分集団別の抗腫瘍効果（最良効果）を表 2.7.3 - 16 に示す。

奏効率は、日本人及び日本人以外で各々22.2%（8/36 例）及び 14.3%（3/21 例）であり、日本人以外の奏効率が日本人よりやや低かった。日本人以外の国／地域別では韓国人が 18.8%（3/16 例）、台湾人が 0%（0/4 例）、香港人が 0%（0/1 例）であった。台湾人及び香港人 5 例を除いた場合の奏効率は 21.2%（11/52 例）であることから、台湾人及び香港人で奏効例がみられなかったことで、日本人又は日本人以外の奏効率にやや相違が生じたと考えられる。性別の奏効率は、男性及び女性が各々17.9%（7/39 例）及び 22.2%（4/18 例）、年齢別では 65 歳未満及び 65 歳以上が各々16.7%（3/18 例）及び 20.5%（8/39 例）であり、性別及び年齢別の奏効率に明らかな相違はみられなかった。PTCL のサブタイプ別の奏効率は、PTCL-NOS が 16.2%（6/37 例）、AITL が 29.4%（5/17 例）、ALK 陰性 ALCL で奏効例はなく、AITL で他のサブタイプより奏効率が高かった。Ann Arbor 分類による臨床病期別の奏効率は、ステージ I では奏効例はなく（0/1 例）、ステージ II が 40.0%（2/5 例）、ステージ III が 17.9%（5/28 例）、ステージ IV が 17.4%（4/23 例）であった。IPI による予後リスクグループ別及び PIT 別の奏効率に明らかな傾向はみられなかった。直近の前治療の効果別の奏効率は、効果あり（CR、CRu 又は PR）が 18.9%（7/37 例）、効果なし（SD 又は PD）が 25.0%（4/16 例）で大きな違いはなく、前治療で効果がみられなかった被験者でも同様の奏効が認められた。

病勢コントロール率は、日本人及び日本人以外で各々50.0%（18/36 例）及び 38.1%（8/21 例）であり、日本人以外の病勢コントロール率が日本人よりやや低かった。日本人以外の国／地域別では韓国人が 50.0%（8/16 例）、台湾人が 0%（0/4 例）、香港人が 0%（0/1 例）であった。性別の病勢コントロール率は、男性及び女性が各々41.0%（16/39 例）及び 55.6%（10/18 例）、年齢別では 65 歳未満及び 65 歳以上が各々50.0%（9/18 例）及び 43.6%（17/39 例）であり、性別の病勢コントロール率では女性がやや高く、年齢別の病勢コントロール率に明らかな相違はみられなかった。PTCL のサブタイプ別の病勢コントロール率は、PTCL-NOS が 48.6%（18/37 例）、AITL が 47.1%（8/17 例）、ALK 陰性 ALCL が 0%（0/3 例）であった。Ann Arbor 分類による臨床病期別の病勢コントロール率は、ステージ I が 0%（0/1 例）、ステージ II が 80.0%（4/5 例）、ステージ III が 50.0%（14/28 例）、ステージ IV が 34.8%（8/23 例）であった。IPI による予後リスクグループ別及び PIT 別の病勢コントロール率に明らかな傾向はみられなかった。直近の前治療の効果別の病勢コントロール率は、効果あり（CR、CRu 又は PR）が 48.6%（18/37 例）、効果なし（SD 又は PD）が 43.8%（7/16 例）で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3 - 15　　中央判定による部分集団別の奏効率及び病勢コントロール率
（FAS：SP-02L02 試験）

Parameter	Statistic	N	Overall Response Rate (N=57)		Disease Control Rate (N=57)	
Rate by Histopathological Classification of Lymphoma						
PTCL-NOS	N (%) (90% C.I.)	37	6 (16.2)	(7.3, 29.5)	18 (48.6)	(34.3, 63.2)
AITL	N (%) (90% C.I.)	17	5 (29.4)	(12.4, 52.2)	8 (47.1)	(26.0, 68.9)
ALCL, ALK positive	N (%) (90% C.I.)	0	-		-	
ALCL, ALK negative	N (%) (90% C.I.)	3	0	(0.0, 63.2)	0	(0.0, 63.2)
Rate by Clinical Stage by Ann Arbor Classification						
Stage I	N (%) (90% C.I.)	1	0	(0.0, 95.0)	0	(0.0, 95.0)
Stage II	N (%) (90% C.I.)	5	2 (40.0)	(7.6, 81.1)	4 (80.0)	(34.3, 99.0)
Stage III	N (%) (90% C.I.)	28	5 (17.9)	(7.3, 33.9)	14 (50.0)	(33.3, 66.7)
Stage IV	N (%) (90% C.I.)	23	4 (17.4)	(6.2, 35.5)	8 (34.8)	(18.6, 54.0)
Rate by IPI Risk Group						
Low	N (%) (90% C.I.)	11	2 (18.2)	(3.3, 47.0)	6 (54.5)	(27.1, 80.0)
Low intermediate	N (%) (90% C.I.)	19	3 (15.8)	(4.4, 35.9)	9 (47.4)	(27.4, 68.0)
High intermediate	N (%) (90% C.I.)	16	3 (18.8)	(5.3, 41.7)	6 (37.5)	(17.8, 60.9)
High	N (%) (90% C.I.)	11	3 (27.3)	(7.9, 56.4)	5 (45.5)	(20.0, 72.9)
Rate by PIT Risk Group						
Group 1	N (%) (90% C.I.)	5	2 (40.0)	(7.6, 81.1)	3 (60.0)	(18.9, 92.4)
Group 2	N (%) (90% C.I.)	23	2 (8.7)	(1.6, 24.9)	11 (47.8)	(29.6, 66.5)
Group 3	N (%) (90% C.I.)	19	5 (26.3)	(11.0, 47.6)	9 (47.4)	(27.4, 68.0)
Group 4	N (%) (90% C.I.)	10	2 (20.0)	(3.7, 50.7)	3 (30.0)	(8.7, 60.7)
Response to Most Recent Therapy						
Yes (CR/CRu/PR)	N (%) (90% C.I.)	37	7 (18.9)	(9.2, 32.6)	18 (48.6)	(34.3, 63.2)
No (SD/PD)	N (%) (90% C.I.)	16	4 (25.0)	(9.0, 48.4)	7 (43.8)	(22.7, 66.7)
Unknown/Unable to assess	N (%) (90% C.I.)	4	0	(0.0, 52.7)	1 (25.0)	(1.3, 75.1)
Rate by Ethnic Group/Race						
Asian (Japanese)	N (%) (90% C.I.)	36	8 (22.2)	(11.6, 36.5)	18 (50.0)	(35.3, 64.7)
Asian (Except Japanese)	N (%) (90% C.I.)	21	3 (14.3)	(4.0, 32.9)	8 (38.1)	(20.6, 58.3)
Asian (Korean)	N (%) (90% C.I.)	16	3 (18.8)	(5.3, 41.7)	8 (50.0)	(27.9, 72.1)
Asian (Taiwanese)	N (%) (90% C.I.)	4	0	(0.0, 52.7)	0	(0.0, 52.7)
Asian (Hong Konger/Chinese)	N (%) (90% C.I.)	1	0	(0.0, 95.0)	0	(0.0, 95.0)
Rate by Sex						
Male	N (%) (90% C.I.)	39	7 (17.9)	(8.7, 31.1)	16 (41.0)	(27.7, 55.4)
Female	N (%) (90% C.I.)	18	4 (22.2)	(8.0, 43.9)	10 (55.6)	(34.1, 75.6)
Rate by Age						
< 65 years old	N (%) (90% C.I.)	18	3 (16.7)	(4.7, 37.7)	9 (50.0)	(29.1, 70.9)
>= 65 years old	N (%) (90% C.I.)	39	8 (20.5)	(10.6, 34.0)	17 (43.6)	(30.0, 57.9)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-1 改変

表 2.7.3 - 16　　中央判定による部分集団別の抗腫瘍効果（最良効果）
（FAS：SP-02L02 試験）

			CR		PR		SD		PD	
Parameter	**Statistic**	**N**	**N (%)**	**(90% C.I.)**	**N (%)**	**(90% C.I.)**	**N (%)**	**(90% C.I.)**	**N (%)**	**(90% C.I.)**
Response by Histopathological Classification of Lymphoma										
PTCL-NOS		37	2 (5.4)	(1.0, 16.1)	4 (10.8)	(3.8, 23.1)	12 (32.4)	(19.9, 47.2)	19 (51.4)	(36.8, 65.7)
AITL		17	3 (17.6)	(5.0, 39.6)	2 (11.8)	(2.1, 32.6)	3 (17.6)	(5.0, 39.6)	9 (52.9)	(31.1, 74.0)
ALCL, ALK positive		0	-		-		-		-	
ALCL, ALK negative		3	0	(0.0, 63.2)	0	(0.0, 63.2)	0	(0.0, 63.2)	3 (100.0)	(36.8, 100.0)
Other		0	-		-		-		-	
Response by Clinical Stage by Ann Arbor Classification										
Stage I		1	0	(0.0, 95.0)	0	(0.0, 95.0)	0	(0.0, 95.0)	1 (100.0)	(5.0, 100.0)
Stage II		5	1 (20.0)	(1.0, 65.7)	1 (20.0)	(1.0, 65.7)	2 (40.0)	(7.6, 81.1)	1 (20.0)	(1.0, 65.7)
Stage III		28	2 (7.1)	(1.3, 20.8)	3 (10.7)	(3.0, 25.4)	9 (32.1)	(17.9, 49.4)	14 (50.0)	(33.3, 66.7)
Stage IV		23	2 (8.7)	(1.6, 24.9)	2 (8.7)	(1.6, 24.9)	4 (17.4)	(6.2, 35.5)	15 (65.2)	(46.0, 81.4)
Response by IPI Risk Group										
Low		11	2 (18.2)	(3.3, 47.0)	0	(0.0, 23.8)	4 (36.4)	(13.5, 65.0)	5 (45.5)	(20.0, 72.9)
Low intermediate		19	0	(0.0, 14.6)	3 (15.8)	(4.4, 35.9)	6 (31.6)	(14.7, 53.0)	10 (52.6)	(32.0, 72.6)
High intermediate		16	1 (6.3)	(0.3, 26.4)	2 (12.5)	(2.3, 34.4)	3 (18.8)	(5.3, 41.7)	10 (62.5)	(39.1, 82.2)
High		11	2 (18.2)	(3.3, 47.0)	1 (9.1)	(0.5, 36.4)	2 (18.2)	(3.3, 47.0)	6 (54.5)	(27.1, 80.0)
Response by PIT Risk Group										
Group 1		5	2 (40.0)	(7.6, 81.1)	0	(0.0, 45.1)	1 (20.0)	(1.0, 65.7)	2 (40.0)	(7.6, 81.1)
Group 2		23	0	(0.0, 12.2)	2 (8.7)	(1.6, 24.9)	9 (39.1)	(22.2, 58.3)	12 (52.2)	(33.5, 70.4)
Group 3		19	1 (5.3)	(0.3, 22.6)	4 (21.1)	(7.5, 41.9)	4 (21.1)	(7.5, 41.9)	10 (52.6)	(32.0, 72.6)
Group 4		10	2 (20.0)	(3.7, 50.7)	0	(0.0, 25.9)	1 (10.0)	(0.5, 39.4)	7 (70.0)	(39.3, 91.3)
Response to Most Recent Therapy										
Yes (CR/CRu/PR)		37	4 (10.8)	(3.8, 23.1)	3 (8.1)	(2.2, 19.6)	11 (29.7)	(17.7, 44.4)	19 (51.4)	(36.8, 65.7)
No (SD/PD)		16	1 (6.3)	(0.3, 26.4)	3 (18.8)	(5.3, 41.7)	3 (18.8)	(5.3, 41.7)	9 (56.3)	(33.3, 77.3)
Unknown/Unable to assess		4	0	(0.0, 52.7)	0	(0.0, 52.7)	1 (25.0)	(1.3, 75.1)	3 (75.0)	(24.9, 98.7)
Response by Ethnic Group/Race										
Asian (Japanese)		36	3 (8.3)	(2.3, 20.2)	5 (13.9)	(5.6, 27.0)	10 (27.8)	(15.9, 42.5)	18 (50.0)	(35.3, 64.7)
Asian (Except Japanese)		21	2 (9.5)	(1.7, 27.1)	1 (4.8)	(0.2, 20.7)	5 (23.8)	(9.9, 43.7)	13 (61.9)	(41.7, 79.4)
Asian (Korean)		16	2 (12.5)	(2.3, 34.4)	1 (6.3)	(0.3, 26.4)	5 (31.3)	(13.2, 54.8)	8 (50.0)	(27.9, 72.1)
Asian (Taiwanese)		4	0	(0.0, 52.7)	0	(0.0, 52.7)	0	(0.0, 52.7)	4 (100.0)	(47.3, 100.0)
Asian (Hong Konger/Chinese)		1	0	(0.0, 95.0)	0	(0.0, 95.0)	0	(0.0, 95.0)	1 (100.0)	(5.0, 100.0)
Others		0	-		-		-		-	
Response by Sex										
Male		39	4 (10.3)	(3.6, 22.0)	3 (7.7)	(2.1, 18.7)	9 (23.1)	(12.6, 36.8)	23 (59.0)	(44.6, 72.3)
Female		18	1 (5.6)	(0.3, 23.8)	3 (16.7)	(4.7, 37.7)	6 (33.3)	(15.6, 55.4)	8 (44.4)	(24.4, 65.9)

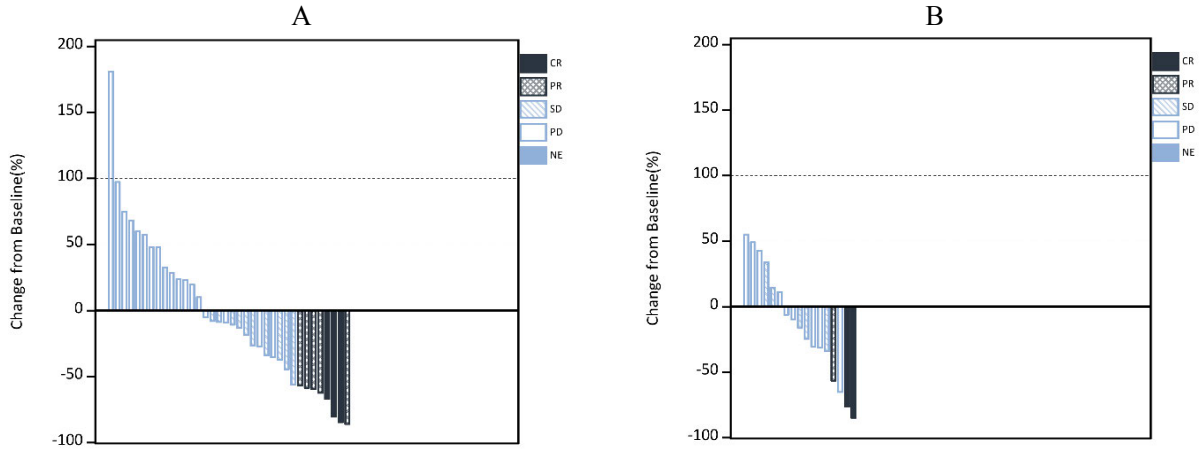
Parameter	Statistic	N	CR N (%)	CR (90% C.I.)	PR N (%)	PR (90% C.I.)	SD N (%)	SD (90% C.I.)	PD N (%)	PD (90% C.I.)
Response by Age										
< 65 years old		18	2 (11.1)	(2.0, 31.0)	1 (5.6)	(0.3, 23.8)	6 (33.3)	(15.6, 55.4)	9 (50.0)	(29.1, 70.9)
>= 65 years old		39	3 (7.7)	(2.1, 18.7)	5 (12.8)	(5.2, 25.1)	9 (23.1)	(12.6, 36.8)	22 (56.4)	(42.1, 70.0)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-2 改変

3.3.2 部分集団における腫瘍の縮小

日本人又は日本人以外別の部分集団での腫瘍の縮小を検討した。日本人では 61.1%（22/36 例）、日本人以外では 64.7%（11/17 例）と、いずれの集団においても半数以上の被験者で腫瘍の縮小が認められた。日本人及び日本人以外の被験者で腫瘍縮小率に大きな違いは認められなかった（図 2.7.3 - 12）。

図 2.7.3 - 12 中央判定による日本人及び日本人以外の腫瘍縮小率の waterfall plot（FAS：SP-02L02 試験）A：日本人及び B：日本人以外



腫瘍縮小率が算出可能であった 53 例（日本人 36 例、日本人以外 17 例）を対象とした解析
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.2-1

3.3.3 部分集団における生存時間解析

(1) 無増悪生存期間

日本人又は日本人以外別、国／地域別及び PTCL のサブタイプ別の部分集団で PFS を検討した（表 2.7.3 - 17、図 2.7.3 - 13 及び図 2.7.3 - 14）。

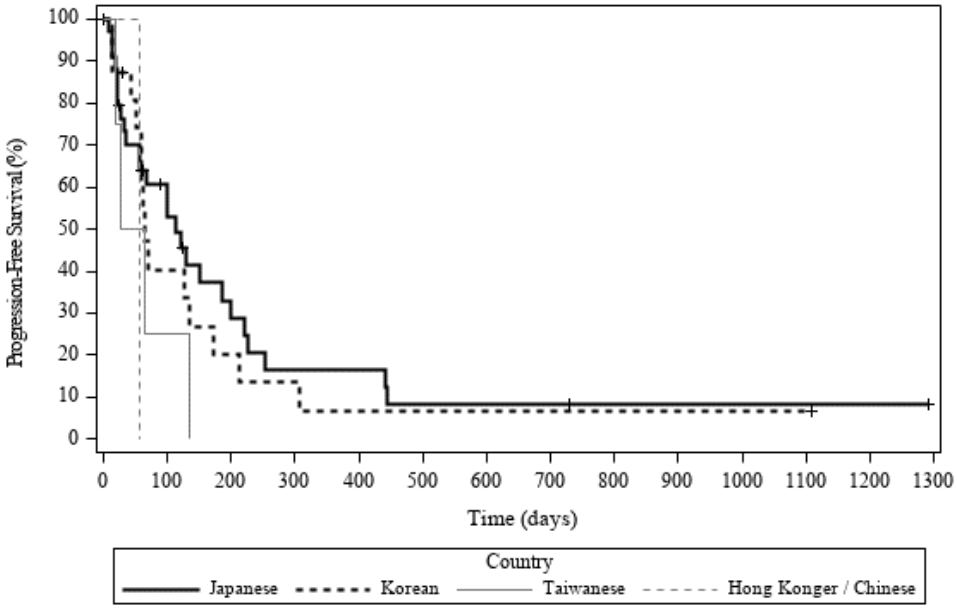
日本人又は日本人以外別の PFS の中央値（90%信頼区間、以下同様）は、日本人が 114 日（58.0～187.0 日）、日本人以外が 65 日（58.0～127.0 日）と日本人で長かった。国／地域別では、韓国人が 65 日（59.0～134.0 日）、台湾人が 45.5 日（19.0～136.0 日）、香港人が 58 日であった。PTCL のサブタイプ別の PFS の中央値は、PTCL-NOS が 99 日（59.0～172.0 日）、AITL が 122 日（57.0～129.0 日）、ALK 陰性 ALCL が 19 日（8.0～58.0）であった。

表 2.7.3 - 17　　主治医判定による国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による PFS（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=57)**	**(N=36)**	**(N=21)**	**(N=16)**	**(N=4)**	**(N=1)**
Kaplan-Meier Estimate of PFS							
Median	(day)	99	114	65	65	45.5	58
90% C.I.	(day)	(59.0, 129.0)	(58.0, 187.0)	(58.0, 127.0)	(59.0, 134.0)	(19.0, 136.0)	(-, -)
Kaplan-Meier Estimate of PFS by Histopathological Classification of Lymphoma							
PTCL-NOS							
Median	(day)	99	150	63	63	65	58
90% C.I.	(day)	(59.0, 172.0)	(67.0, 221.0)	(51.0, 134.0)	(15.0, 134.0)	(-, -)	(-, -)
AITL							
Median	(day)	122	110.5	99	99	81	-
90% C.I.	(day)	(57.0, 129.0)	(32.0, 129.0)	(43.0, 214.0)	(43.0, 214.0)	(26.0, 136.0)	(-, -)
ALCL, ALK negative							
Median	(day)	19	33	19	-	19	-
90% C.I.	(day)	(8.0, 58.0)	(8.0, 58.0)	(-, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)

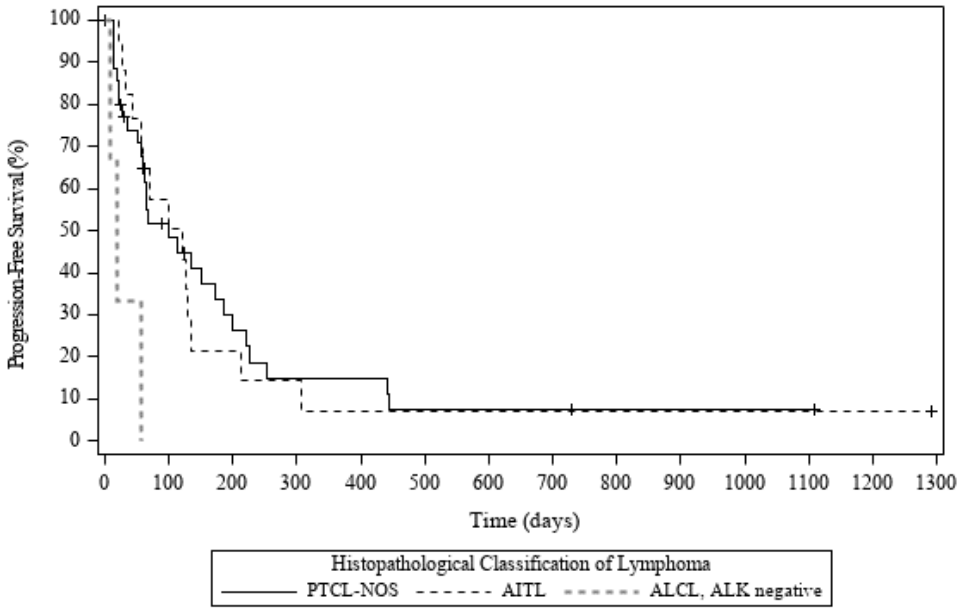
Source: M5.3.5.1.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-8 改変

図 2.7.3 - 13　　主治医判定による国／地域別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.2-5

図 2.7.3 - 14　　主治医判定によるサブタイプ別の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.3-2

(2) 奏効までの期間

日本人又は日本人以外別及び PTCL のサブタイプ別の部分集団で TTR を検討した（表 2.7.3 - 18）。国／地域別で TTR を評価し得た集団は日本人及び韓国人のみで、台湾人及び香港人では奏効例がなかったため TTR は評価できなかった。

日本人又は日本人以外別の TTR の中央値（90%信頼区間、以下同様）は、日本人が 60 日（57.0～64.0 日）、日本人以外（韓国人）が 67 日（63.0～126.0 日）で同程度であった。PTCL のサブタイプ別の TTR の中央値は、PTCL-NOS が 64 日（57.0～68.0 日）、AITL が 60 日（60.0～63.0 日）であり、ALK 陰性 ALCL では奏効例がなかったため TTR は評価できなかった。

表 2.7.3 - 18　主治医判定による国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による TTR（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=15)**	**(N=12)**	**(N=3)**	**(N=3)**	**(N=0)**	**(N=0)**
Kaplan-Meier Estimate of TTR							
Median	(day)	61	60	67	67	-	-
90% C.I.	(day)	(59.0, 67.0)	(57.0, 64.0)	(63.0, 126.0)	(63.0, 126.0)	(-, -)	(-, -)
Kaplan-Meier Estimate of TTR by Histopathological Classification of Lymphoma							
PTCL-NOS							
Median	(day)	64	61	96.5	96.5	-	-
90% C.I.	(day)	(57.0, 68.0)	(57.0, 68.0)	(67.0, 126.0)	(67.0, 126.0)	(-, -)	(-, -)
AITL							
Median	(day)	60	60	63	63	-	-
90% C.I.	(day)	(60.0, 63.0)	(- , -)	(- , -)	(- , -)	(-, -)	(-, -)
ALCL, ALK negative							
Median	(day)	-	-	-	-	-	-
90% C.I.	(day)	(- , -)	(- , -)	(- , -)	(- , -)	(- , -)	(- , -)

Source: M5.3.5.1.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-6 改変

(3) 奏効期間

日本人又は日本人以外別及び PTCL のサブタイプ別の部分集団で DOR を検討した（表 2.7.3 - 19）。国／地域別で DOR を評価し得た集団は日本人及び韓国人のみで、台湾人及び香港人では奏効例がなかったため DOR は評価できなかった。

日本人又は日本人以外別の DOR の中央値（90%信頼区間、以下同様）は、日本人が 158 日（63.0～385.0 日）、日本人以外（韓国人）が 246 日（106 日～算出不能）であった。PTCL のサブタイプ別の DOR の中央値は、PTCL-NOS が 158 日（83.0～385.0 日）、AITL が 246 日（63.0 日～算出不能）であり、ALK 陰性 ALCL では奏効例がなかったため DOR は評価できなかった。

表 2.7.3 - 19　主治医判定による国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による DOR（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=15)**	**(N=12)**	**(N=3)**	**(N=3)**	**(N=0)**	**(N=0)**
Kaplan-Meier Estimate of DOR							
Median	(day)	158	158	246	246	-	-
90% C.I.	(day)	(83.0, 385.0)	(63.0, 385.0)	(106.0, -)	(106.0, -)	(-, -)	(-, -)
Kaplan-Meier Estimate of DOR by Histopathological Classification of Lymphoma							
PTCL-NOS							
Median	(day)	158	158	-	-	-	-
90% C.I.	(day)	(83.0, 385.0)	(62.0, 385.0)	(106.0, -)	(106.0, -)	(-, -)	(-, -)
AITL							
Median	(day)	246	-	246	246	-	-
90% C.I.	(day)	(63.0, -)	(63.0, -)	(- , -)	(- , -)	(-, -)	(-, -)
ALCL, ALK negative							
Median	(day)	-	-	-	-	-	-
90% C.I.	(day)	(- , -)	(- , -)	(- , -)	(- , -)	(-, -)	(-, -)

Source: M5.3.5.1.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-7 改変

(4) 全生存期間

日本人又は日本人以外別、国／地域及び PTCL のサブタイプ別の部分集団で OS を検討した（表 2.7.3 - 20、図 2.7.3 - 15 及び図 2.7.3 - 16）。

日本人又は日本人以外別の OS の中央値（90%信頼区間、以下同様）は、日本人が 432 日（302.0～708.0 日）、日本人以外が 536 日（228.0 日～算出不能）と明らかな違いはみられなかった。国／地域別では、韓国人が 529 日（228.0 日～算出不能）、台湾人が 536 日（26.0 日～算出不能）であり、本試験に 1 例組み入れられた香港人では Kaplan-Meier 法による OS は算出できなったが、投与後 732 日の生存が確認された。

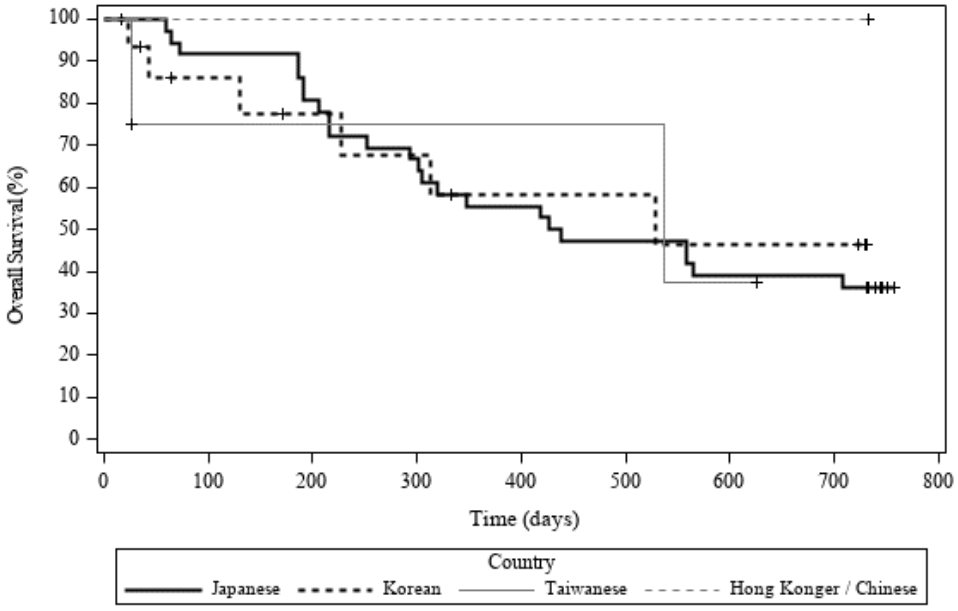
PTCL のサブタイプ別の OS の中央値は、PTCL-NOS が 558 日（293.0 日～算出不能）、AITL が 418 日（215.0～536.0 日）、ALK 陰性 ALCL は中央値に未到達（26.0 日～算出不能）であり、いずれのサブタイプでも OS の中央値は 400 日を超えた。

表 2.7.3 - 20　国／地域別及びサブタイプ別の Kaplan-Meier 法による OS（FAS：SP-02L02 試験）

			Ethnic Group/Race				
		Overall	Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=15)**	**(N=12)**	**(N=3)**	**(N=3)**	**(N=0)**	**(N=0)**
Kaplan-Meier Estimate of OS							
Median	(day)	529	432	536	529	536	-
90% C.I.	(day)	(313.0, 708.0)	(302.0, 708.0)	(228.0, -)	(228.0, -)	(26.0,-)	(-, -)
Kaplan-Meier Estimate of OS by Histopathological Classification of Lymphoma							
PTCL-NOS							
Median	(day)	558	558	-	-	-	-
90% C.I.	(day)	(293.0, -)	(293.0 -)	(130.0, -)	(130.0, -)	(-, -)	(-, -)
AITL							
Median	(day)	418	319	536	529	536	-
90% C.I.	(day)	(215.0, 536.0)	(186.0, 438.0)	(43.0, -)	(43.0, -)	(-, -)	(-, -)
ALCL, ALK negative							
Median	(day)	-	-	26	-	26	-
90% C.I.	(day)	(26.0, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)

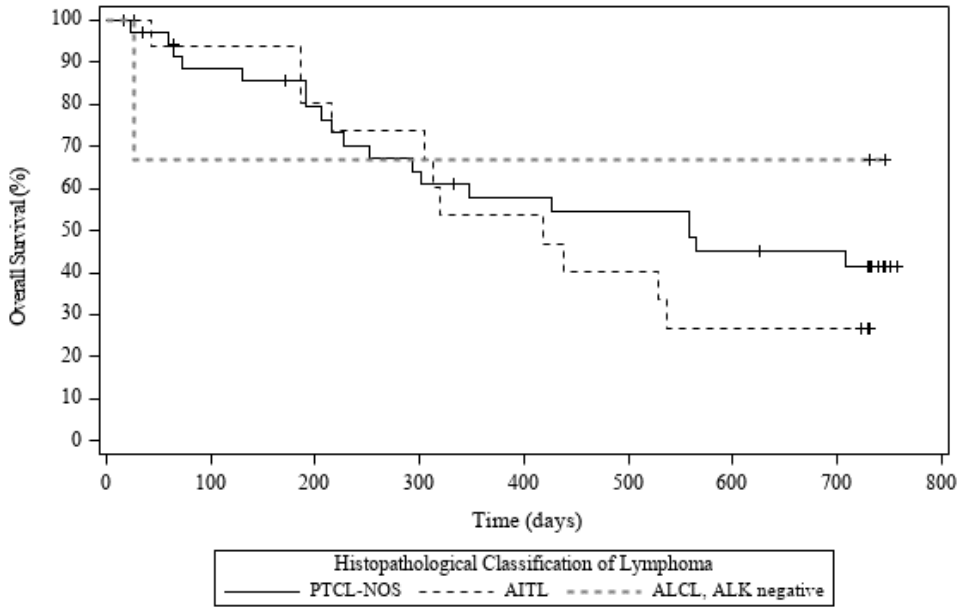
Source: M5.3.5.1.1 SP-02L02 CSR Table 11.4-9 改変

図 2.7.3 - 15　国／地域別の OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 14.2-6

図 2.7.3 - 16　　サブタイプ別の OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.4-2

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験

本剤のヒトでの用法・用量の検討は、ZIOPHARM 社による外国臨床試験で開始された。

ZIOPHARM 社によって実施された最初の臨床試験である SGL1001 試験及び SGL1002 試験の開始用量は、マウスの 10%に重篤な毒性が発現する投与量（Severely toxic dose in 10% of the animals）の 1/10 に対するヒト等価用量（Human equivalent dose）である 78 mg/m^2 であり、用法は 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルであった。進行性の各種造血器腫瘍を対象とした SGL1001 試験では、11 例の被験者に 78、109、153、214 mg/m^2 の用量が投与されたが、DLT は認められず、MTD は特定されなかった。進行性の各種固形がんを対象とした SGL1002 試験では、40 例の被験者に 78、109、153、214、300、420、500、588 mg/m^2 の用量が投与された。DLT は 420、500 及び 588 mg/m^2 の用量で認められ、MTD は 420 mg/m^2 と推定された。

SGL2003 試験では、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルの用法・用量が用いられ、PTCL に対する予備的な抗腫瘍効果と良好な忍容性が確認された。

(1)　SP-02L01 試験

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象とした SP-02L01 試験は、日本人に初めて本剤を投与するにあたり、ZIOPHARM 社によって実施された外国臨床試験で安全性に重大な問題を認めていない最高用量である 200 mg/m^2 を第 1 コホートの用量とし、1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルの投与スケジュールで実施した。第 2 コホートでは用量を 300 mg/m^2 に増量した。さらに、第 1 及び第 2 コホートで DLT の発現がなく、投与 15 日後の血漿中ヒ素濃度が定量下限（LLOQ）未満であることが確認されたことから、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルの第 3 コホートを追加した。

SP-02L01 試験では 17 例（第 1、第 2 及び第 3 コホートで各々3、7 及び 7 例）に本剤が投与され、第 3 コホートの 1 例に DLT（Grade 3 の肝機能異常）が発現したが MTD は特定されず、検討した用法・用量における本剤の良好な忍容性が確認された。また、第 2 コホート（28 日サイクル）と第 3 コホート（21 日サイクル）で本剤の投与状況及び有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった（有害事象の詳細は 2.7.4.2 項及び 2.7.6.2 項に示した）。有効性解析対象の 10 例中（第 1、第 2 及び第 3 コホートで各々1、5 及び 4 例）、抗腫瘍効果（最良総合効果）が PR 以上の被験者は第 2 コホートの 1 例（CR）及び第 3 コホートの 2 例（いずれも PR）であり、いずれも 1 回 300 mg/m^2 を投与した被験者であった。PK 解析の結果、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が認められたが、Day 15 時点には全ての被験者で血漿中ヒ素濃度が LLOQ 未満に低下し、次のサイクルへの蓄積はないと考えられた（2.7.2.2.2.2 項、2.7.2.3.1.1 項）。以上のことから、SP-02L01 試験では、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルは、以後の臨床試験の用法・用量として適切と考えられた。

(2) SP-02L03 試験

再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者を対象とした SP-02L03 試験は、SP-02L01 試験の第 2 及び第 3 コホートに相当する用法・用量を検討した。

SP-02L03 試験では 6 例（第 1 及び第 2 コホートで、各々3 例）に本剤が投与されたが、DLT が発現した被験者はなく、検討した用法・用量における本剤の良好な忍容性が確認された。また、第 1 コホート（28 日サイクル）と第 2 コホート（21 日サイクル）で本剤の投与状況及び有害事象の発現状況に明らかな違いはなかった（詳細は 2.7.4.2 項及び 2.7.6.3 項に示した）。有効性解析対象とした 4 例（第 1 及び第 2 コホートで各々3 例及び 1 例）のうち、第 1 コホートの 1 例で抗腫瘍効果（最良総合効果）が PR と判定され、51.3%の腫瘍縮小が認められた。PK 解析の結果、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が認められたが、Day 15 時点には血漿中ヒ素濃度が測定された 5 例全例で LLOQ 未満に低下し、次のサイクルへの蓄積はないと考えられた（2.7.2.2.2.3 項）。以上のことから、SP-02L03 試験では、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルは、以後の臨床試験の用法・用量として適切と考えられた。

また、SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び外国第 1 相試験（SGL1002 試験）の PK データを用いて、日本人、韓国人及び白人の PK を比較したところ、検討した用量において PK に明らかな民族的差異は示されなかった（2.7.2.3.2.1 項）。

4.2 SP-02L02 試験

SP-02L02 試験は、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の結果を踏まえて、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルを用法・用量に選択し、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした東アジアの国／地域［日本、韓国、台湾及び香港］における国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験として実施した。

SP-02L02 試験では、65 例の被験者が上記の用法・用量で投与を受け、中央判定による奏効率は 19.3%（11/57 例、90%信頼区間：11.2%～29.9%、内訳は CR 5 例、PR 6 例）であり、90%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値奏効率（10%）を有意に上回った（二項検定：p=0.024）。病勢コントロール率は 45.6%（26/57 例、90%信頼区間：34.3%～57.3%）であった。また、半数以上の被験者で腫瘍縮小が認められ、生存時間解析では PFS の中央値は 99 日、OS の中央値は 529 日であった。

有害事象は 98.5%（64/65 例）に発現した。本剤との関連性が否定できない有害事象（副作用）は 69.2%（45/65 例）の被験者に認められ、このうち Grade 3 以上の副作用は 29.2%（19/65 例）であった。試験期間中に重症度が Grade 5（死亡）又は転帰が死亡であった有害事象は 6 例に発現し、疾患進行による死亡（2 例）以外の死因は、血球貪食性リンパ組織球症、腫瘍崩壊症候群、低体温及び多臓器機能不全症候群が各 1 例で、低体温は本剤との関連ありと判定された。重篤な有害事象及び副作用は各々46.2%（30/65 例）及び 10.8%（7/65 例）に発現した。また、副作用によって本剤の投与を終了又は中止した症例は 65 例中 7 例であった。本剤投与によって注

意すべき有害事象である精神障害、肝機能異常及び血球減少などの有害事象は、いずれも Grade 3 以上の発現頻度は高くなく、本剤の休薬や減量や必要に応じた対症療法でコントロール可能であった。

このように、1 回 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルの用法・用量を用いた SP-02L02 試験では、本剤の有効性が確認され、本剤の忍容性は良好で、安全性に関する懸念は、臨床的に許容可能であり、コントロール可能なものであった。また、SP-02L02 試験で得られた PK プロファイルはこれまでの臨床試験と一貫しており、5 日間連日投与によるわずかな蓄積がみられたが、16 日間の休薬により次サイクルへの蓄積はないと考えられた。

以上のことから、予定する用法・用量は妥当であると考えられた。

［予定する用法・用量］

「通常、成人にはダリナパルシンとして 1 日 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 21 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」

5　効果の持続、耐薬性

再発又は難治性 PTCL は、治療が奏効してもいずれ増悪する進行性の予後不良な疾患である。このため、本剤の長期間にわたる効果の持続や耐薬性の検討を目的に臨床試験は行わなかった。

SP-02L02 試験では、主治医判定により奏効と判定された 15 例の Kaplan-Meier 法による DOR の中央値（90%信頼区間）は 158 日（83.0～385.0 日）であり、DOR の 75%値及び 25%値は各々 83 日及び 385 日であった。

SP-02L02 試験の 4 例で 10 サイクルを超える本剤の投与が行われ、そのうち 1 例は、主治医判定で SD を持続したまま、約 14 か月（21 サイクル）にわたって本剤が投与された。他の 3 例は、主治医判定で奏効を持続したまま、各々約 21 か月（25 サイクル）、約 36 か月（39 サイクル）及び約 41 か月（39 サイクル）にわたって本剤が投与された。これらのことから、本剤の治療効果は、奏効が得られた被験者で一定期間持続することが示唆された。

6　付録

該当なし

参考文献

Bae H, Tsuchiya J, Okamoto T, Ito I, Sonehara Y, Nagahama F, et al. Standardization of [F-18]FDG PET/CT for response evaluation by the Radiologic Society of North America-Quantitative Imaging Biomarker Alliance (RSNA-QIBA) profile: preliminary results from the Japan-QIBA (J-QIBA) activities for Asian international multicenter phase II trial. Jpn J Radiol. 2018;36(11):686-90.（5.4.2）

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53.（5.4.3）

Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017:345-422.（5.4.30）

Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.（5.4.31）

一般社団法人日本血液学会（編集）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版増補版 第Ⅱ章 リンパ腫 7.末梢性 T 細胞リンパ腫. 金原出版. 2018 .http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_7.html#soron（5.4.41）

目次

1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性の評価計画 9
1.1.2 評価資料に含めた試験における安全性評価 18
1.1.3 参考資料に含めた試験における安全性評価 20
1.1.4 安全性併合解析 20
1.2 全般的な曝露状況 22
1.2.1 評価資料に含めた試験 22
1.2.2 参考資料に含めた試験 26
1.2.3 安全性併合解析 31
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
1.3.1 評価資料に含めた試験 32
1.3.2 参考資料に含めた試験 46
1.3.3 安全性併合解析 48
2 有害事象 51
2.1 有害事象の解析 51
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 51
2.1.2 死亡 89
2.1.3 その他の重篤な有害事象 90
2.1.4 その他の重要な有害事象 104
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 107
2.2 個別有害事象の文書による説明 116
3 臨床検査値の評価 117
3.1 評価資料に含めた試験 117
3.1.1 SP-02L01 試験 117
3.1.2 SP-02L03 試験 117

3.1.3 SP-02L02 試験 117
3.2 参考資料に含めた試験 117
3.2.1 SGL1001 試験 117
3.2.2 SGL1002 試験 118
3.2.3 SGL2001 試験 118
3.2.4 SGL2001b 試験 118
3.2.5 SGL2003 試験 118
3.2.6 SGL2005 試験 118
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 119
4.1 バイタルサイン 119
4.1.1 評価資料に含めた試験 119
4.1.2 参考資料に含めた試験 119
4.2 心電図 120
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 121
5.1 内因性要因 121
5.1.1 年齢 121
5.1.2 性別 123
5.1.3 人種 125
5.1.4 腎機能障害 126
5.1.5 肝機能障害 131
5.2 外因性要因 131
5.3 薬物相互作用 131
5.4 妊婦及び授乳時の使用 132
5.5 過量投与 132
5.6 薬物乱用 132
5.7 離脱症状及び反跳現象 132
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 133

5.9 市販後データ 133

6 付録 134

表目次

表 2.7.4 - 1 安全性評価に含めた臨床試験一覧.....15

表 2.7.4 - 2 評価資料に含めた試験で実施した臨床検査項目.....18

表 2.7.4 - 3 有害事象の重症度判定基準.....19

表 2.7.4 - 4 参考資料に含めた試験での本剤との関連性カテゴリー.....20

表 2.7.4 - 5 安全性併合解析での有害事象のグループ化.....21

表 2.7.4 - 6 本剤の曝露状況（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）.....22

表 2.7.4 - 7 本剤の曝露状況（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）.....23

表 2.7.4 - 8 投与サイクルごとのサイクル実施被験者数 （SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）.....25

表 2.7.4 - 9 本剤の曝露状況（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）.....25

表 2.7.4 - 10 本剤の曝露状況（SGL1001 試験、安全性解析対象集団）.....27

表 2.7.4 - 11 本剤の曝露状況（SGL1002 試験、安全性解析対象集団）.....28

表 2.7.4 - 12 本剤の曝露状況（SGL2001 試験、安全性解析対象集団）.....29

表 2.7.4 - 13 本剤の曝露状況（SGL2001b 試験、安全性解析対象集団）.....30

表 2.7.4 - 14 本剤の曝露状況（SGL2003 試験、安全性解析対象集団）.....30

表 2.7.4 - 15 本剤の曝露状況（SGL2005 試験、安全性解析対象集団）.....31

表 2.7.4 - 16 本剤の曝露状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）.....32

表 2.7.4 - 17 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性 （SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）.....33

表 2.7.4 - 18 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性 （SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）.....37

表 2.7.4 - 19 被験者の人口統計学的特性（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）.....41

表 2.7.4 - 20 被験者の人口統計学的特性（安全性併合解析：安全性解析対象集団）.....48

表 2.7.4 - 21 各コホートで 2 例以上の被験者に発現した有害事象（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）.....53

表 2.7.4 - 22 各コホートで 2 例以上の被験者に発現した副作用 （SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）.....55

表 2.7.4 - 23 各コホートで 2 例以上の被験者に発現した有害事象 （SP-02L03 試験：安全性解析対象集団） 56

表 2.7.4 - 24 各コホートで発現した副作用 （SP-02L03 試験：安全性解析対象集団） 57

表 2.7.4 - 25 被験者の 10%以上に発現した有害事象 （SP-02L02 試験：安全性解析対象集団） 58

表 2.7.4 - 26 被験者の 5%以上に発現した副作用（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団） 59

表 2.7.4 - 27 試験全体で 2 例以上の被験者に発現した有害事象（SGL1001 試験：安全性解析対象集団） 62

表 2.7.4 - 28 試験全体で 2 例以上の被験者に発現した副作用（SGL1001 試験：安全性解析対象集団） 65

表 2.7.4 - 29 試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象（SGL1002 試験：安全性解析対象集団） 67

表 2.7.4 - 30 試験全体で被験者の 10%以上に発現した副作用（SGL1002 試験：安全性解析対象集団） 69

表 2.7.4 - 31 試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象（SGL2001 試験：安全性解析対象集団） 71

表 2.7.4 - 32 試験全体で被験者の 10%以上に発現した副作用（SGL2001 試験：安全性解析対象集団） 73

表 2.7.4 - 33 2 例以上の被験者に発現した有害事象 （SGL2001b 試験：安全性解析対象集団） 74

表 2.7.4 - 34 2 例以上の被験者に発現した副作用 （SGL2001b 試験：安全性解析対象集団） 76

表 2.7.4 - 35 被験者の 10%以上に発現した有害事象 （SGL2003 試験：安全性解析対象集団） 78

表 2.7.4 - 36 被験者の 10%以上に発現した副作用 （SGL2003 試験：安全性解析対象集団） 79

表 2.7.4 - 37 2 例以上の被験者に発現した有害事象 （SGL2005 試験：安全性解析対象集団） 80

表 2.7.4 - 38 2 例以上の被験者に発現した副作用（SGL2005 試験：安全性解析対象集団） 82

表 2.7.4 - 39 グループ化した有害事象の発現状況 （安全性併合解析：安全性解析対象集団） 84

表 2.7.4 - 40 グループ化した副作用の発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団） 85

表 2.7.4 - 41 被験者の 10%以上で認められた有害事象発現状況 （安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....86

表 2.7.4 - 42 被験者の 5%以上で認められた副作用発現状況（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....87

表 2.7.4 - 43 重篤な有害事象発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）.....95

表 2.7.4 - 44 重篤な副作用発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）.....102

表 2.7.4 - 45 被験者全体の 10%以上で認められた有害事象・年齢層別 （安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....122

表 2.7.4 - 46 被験者全体の 10%以上で認められた副作用・年齢層別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....123

表 2.7.4 - 47 被験者全体の 10%以上で認められた有害事象・性別 （安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....124

表 2.7.4 - 48 被験者全体の 10%以上で認められた副作用・性別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....125

表 2.7.4 - 49 グループ化した副作用・人種別（安全性併合解析：安全性解析対象集団）.....126

表 2.7.4 - 50 被験者全体の 10%以上で認められた有害事象・腎機能区分別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....128

表 2.7.4 - 51 被験者全体の 10%以上で認められた副作用・腎機能区分別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....130

表 2.7.4 - 52 有害事象発現状況（SGL1001 試験：安全性解析対象集団）.....135

表 2.7.4 - 53 副作用発現状況（SGL1001 試験：安全性解析対象集団）.....141

表 2.7.4 - 54 有害事象発現状況（SGL1002 試験：安全性解析対象集団）.....144

表 2.7.4 - 55 副作用発現状況（SGL1002 試験：安全性解析対象集団）.....150

表 2.7.4 - 56 有害事象発現状況（SGL2001 試験：安全性解析対象集団）.....152

表 2.7.4 - 57 副作用発現状況（SGL2001 試験：安全性解析対象集団）.....160

表 2.7.4 - 58 有害事象発現状況（SGL2001b 試験：安全性解析対象集団）.....165

表 2.7.4 - 59 副作用発現状況（SGL2001b 試験：安全性解析対象集団）.....169

表 2.7.4 - 60 有害事象発現状況（SGL2003 試験：安全性解析対象集団）.....172

表 2.7.4 - 61 副作用発現状況（SGL2003 試験：安全性解析対象集団）.....179

表 2.7.4 - 62 有害事象発現状況（SGL2005 試験：安全性解析対象集団）.....181

表 2.7.4 - 63 副作用発現状況（SGL2005 試験：安全性解析対象集団）.....185

表 2.7.4 - 64 有害事象発現状況（安全性併合解析：全対象集団）.....187

表 2.7.4 - 65 副作用発現状況（安全性併合解析：全対象集団）.....202

表 2.7.4 - 66 Grade 3 以上の有害事象発現状況（安全性併合解析：全対象集団）.....209

表 2.7.4 - 67 Grade 3 以上の副作用発現状況（安全性併合解析：全対象集団）.....215

表 2.7.4 - 68 有害事象発現状況 （安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....218

表 2.7.4 - 69 副作用発現状況（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）.....226

表 2.7.4 - 70 死亡例一覧表（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）.....230

表 2.7.4 - 71 重篤な有害事象発現例一覧表（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）.....235

表 2.7.4 - 72 重篤な有害事象発現例一覧表（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）.....240

表 2.7.4 - 73 重篤な有害事象発現例一覧表（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）.....264

表 2.7.4 - 74 有害事象発現状況（安全性併合解析：日本人集団）.....267

表 2.7.4 - 75 副作用発現状況（安全性併合解析：日本人集団）.....272

略号一覧

記号	日本語	英語
AITL	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ	Anaplastic lymphoma kinase
ATO	三酸化ヒ素	Arsenic trioxide
BCRP	-	Breast cancer resistance protein
BSA	体表面積	Body surface area
CSR	治験総括報告書	Clinical study report
CYP	シトクロム P450	Cytochromes P450
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
DMA^{V}	ジメチルアルシン酸	Dimethyl arsinic acid
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	Eastern Cooperative Oncology Group
eCrCl	クレアチニンクリアランス予測値	Estimated creatinine clearance
IC_{50}	50%阻害濃度	50% inhibitory concentration
Ig	免疫グロブリン	Immune globulin
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ	Japan Clinical Oncology Group
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	Messenger ribonucleic acid
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NCI-CTCAE	米国国立がん研究所ー有害事象共通用語規準	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質	P-glycoprotein
PS	パフォーマンス ステータス	Performance Status
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型	Peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified
QT	QT 間隔	QT interval
QTc	補正 QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcF	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔	Fridericia corrected QT interval
ΔQTcF	QTcF の time-matched baseline からの変化量	QTcF change from time-matched baseline
SP-02L	ダリナパルシン注射剤の治験薬コード名	Product code of darinaparsin injection

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

SP-02L（以下、本剤）はダリナパルシンを有効成分とする静脈内投与用の製剤である。ダリナパルシンは、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物であり、米国 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center 及び Texas A&M University で創製された。米国 ZIOPHARM Oncology, Inc.（以下、ZIOPHARM 社）によって、2005 年 3 月 1 日に米国で Investigational New Drug が提出され、2005 年 4 月 1 日に受理された後、主に米国において、造血器腫瘍及び固形がんを対象とした各種臨床試験が計画・実施された。

ソレイジア･ファーマ株式会社（以下、申請者）は、2011 年 3 月に ZIOPHARM 社からダリナパルシンのアジア・太平洋諸国での開発及び商業化の権利を取得し、また、2014 年 7 月に米国及び欧州諸国を含む全世界での開発及び商業化の権利を取得し、末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を目標適応症とした臨床開発を進めてきた。

1.1.1　安全性の評価計画

再発又は難治性の PTCL を対象疾患とした本申請での安全性評価に含める臨床試験の一覧を表 2.7.4 - 1 に示す。

本申請での安全性の評価資料は、再発又は難治性の PTCL を対象に実施した 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）とした。

進行性の各種造血器腫瘍、固形がん、肝細胞がん及び多発性骨髄腫を対象に ZIOPHARM 社が実施した 6 試験（SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験、SGL2001b 試験、SGL2005 試験及び SGL2003 試験）については、参考資料とした。

以下に各試験の概要を示す。

1.1.1.1　評価資料に含めた試験

1.1.1.1.1　SP-02L01 試験

本試験は、第 1 相・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者における本剤の最大耐量（MTD）の推定、又は外国での造血器腫瘍に対する臨床推奨用量（300 mg/m^2）の忍容性の確認ができるようデザインした。

本試験では次の 3 コホートで構成され、第 1 コホートから開始した。第 1 コホート及び第 2 コホートに 3 例単位で被験者を逐次組み入れ（各コホート最大 6 例）、また、第 3 コホートに 6 例の被験者を組み入れ、用量制限毒性（DLT）の発現状況を評価した。

- 第 1 コホート：200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 2 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 3 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクル

本試験では以下に該当する本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）を DLT と定義した。

- 重症度が Grade 3 以上の非血液毒性［米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Version 4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ版（JCOG 版）における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象］
  - ただし、悪心・嘔吐については、制吐剤等の治療に抵抗性のもの
  - ただし、下痢については、止瀉剤等の治療に抵抗性のもの
- 重症度が Grade 4 の好中球減少で 7 日後までに Grade 3 以下に回復しないもの又は重症度が Grade 4 の好中球減少で 38.5°C を超える発熱を伴うもの
- 重症度が Grade 4 の血小板減少で 3 日後までに Grade 2 以下に回復しないもの又は重症度が Grade 3 又は 4 の血小板減少で臨床的に有意な（例：輸血を必要とする）出血症状を伴うもの

MTD は、DLT が認められた被験者の割合が 3 分の 1 以下の最高用量と定義した。

同意を取得した 21 例のうち、17 例（第 1 コホート［200 mg/m^2 4-weekly］：3 例、第 2 コホート［300 mg/m^2 4-weekly］：7 例、第 3 コホート［300 mg/m^2 3-weekly］：7 例）が本試験に組み入れられた。

DLT が認められた被験者は、Grade 3 の肝機能異常を発現した第 3 コホートに組み入れられた 1 例（5.9%）であり、MTD は特定されなかった。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、尿検査バイタルサイン、身体所見、動脈血酸素飽和度検査及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

1.1.1.1.2 SP-02L03 試験

本試験は、第 1 相・非盲検・非無作為化試験であり、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者における欧米での造血器腫瘍に対する本剤の臨床推奨用量（300 mg/m^2）の忍容性の確認ができるようデザインされた。2 つの用量コホートに 3 例単位で被験者を逐次組み入れ、DLT の発現状況を評価した。

各コホートの用法・用量のスケジュールは以下のとおりであり、第 1 コホートから開始した。

- 第 1 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル

- 第 2 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクル

本試験では以下に該当する副作用を DLT と定義した。

- 重症度が Grade 3 以上の非血液毒性（NCI-CTCAE Version 4.0 における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象）
  - ただし、悪心・嘔吐については、制吐剤等の治療に抵抗性のもの
  - ただし、下痢については、止瀉剤等の治療に抵抗性のもの
- 重症度が Grade 4 の好中球減少で 7 日後までに Grade 3 以下に回復しないもの又は重症度が Grade 4 の好中球減少で 38.5°C を超える発熱を伴うもの
- 重症度が Grade 4 の血小板減少で 3 日後までに Grade 2 以下に回復しないもの又は重症度が Grade 3 又は 4 の血小板減少で臨床的に有意な（例：輸血を必要とする）出血症状を伴うもの

同意を取得した 8 例のうち、6 例（第 1 コホート［300 mg/m^2 4-weekly］: 3 例、第 2 コホート［300 mg/m^2 3-weekly］: 3 例）が本試験に組み入れられた。

本試験で DLT が認められた被験者はなかった。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、動脈血酸素飽和度検査及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

1.1.1.1.3 SP-02L02 試験

本試験は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤単独投与時の有効性を検討する、東アジアの国／地域で実施した第 2 相、国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であった。

本試験での本剤の投与は 1 サイクルを 21 日間とし、各被験者に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後 16 日間休薬する 21 日間サイクルを繰り返した。

同意を取得した 79 例のうち、67 例が本試験に組み入れられた。試験に組み入れられた 67 例中 2 例は本剤投与開始前に試験から脱落し、65 例が本剤の投与を受けた。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、バイタルサイン、身体所見、動脈血酸素飽和度検査及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

1.1.1.2 参考資料に含めた試験

1.1.1.2.1 SGL1001 試験

本試験は、進行性の各種造血器腫瘍患者を対象とした第 1 相・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、米国で実施された。本剤は 4 週ごと（1 サイクル）に 5 日間連日静脈内投与した。本試験は、事前に取り決めた 6 用量（78、109、153、214、300 及び 420 mg/m^2）に対する、

いわゆる 3＋3 デザインとした。治験責任医師と治験依頼者の判断により、300 及び 420 mg/m^2 の検討は行われなかった。

本剤を 4 週ごと（1 サイクル）に 5 日間連日投与し、最大 6 サイクル投与した。許容できない毒性の発現、疾患進行又は最大 6 サイクルの投与完了のいずれか早い方まで本剤の投与を継続した。11 例の被験者が 1 回以上の本剤の投与を受けた。4 例が 78 mg/m^2、3 例が 109 mg/m^2、3 例が 153 mg/m^2、1 例が 214 mg/m^2 の投与を受けた。

本試験で DLT が認められた被験者はなかった。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見及びモニター心電図の結果を収集した。

1.1.1.2.2 SGL1002 試験

本試験は、進行性の各種固形がん患者を対象とした第 1 相・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、米国で実施された。本剤を 4 週ごと（1 サイクル）に 5 日間連日静脈内投与した。本試験は、事前に取り決めた 6 用量（78、109、153、214、300 及び 420 mg/m^2）に対する、いわゆる 3＋3 デザインとした。最高用量の 420 mg/m^2 で DLT が認められなかったことから、588 mg/m^2 を含む高用量を追加した。588 mg/m^2 コホートで DLT が発現したため、500 mg/m^2 の用量を評価した。MTD 決定後にさらに 10 例を組み入れた。

41 例を 8 つのコホートに組み入れた。41 例のうち、40 例が 1 回以上の本剤の投与を受けた。生検で非がん性の腫瘤と確認された 1 例には本剤の投与が行われなかった。4 例に 78 mg/m^2、3 例に 109 mg/m^2、5 例に 153 mg/m^2、3 例に 214 mg/m^2、6 例に 300 mg/m^2、11 例に 420 mg/m^2、4 例に 500 mg/m^2、4 例に 588 mg/m^2 を投与した。

4 例に DLT と考えられる毒性が発現し、治験実施計画書に基づき、進行性の固形がん患者に 1 日 1 回 5 日間連日で 4 週ごとに本剤を静脈内投与した時の MTD は 420 mg/m^2 と決定した。

最高用量（588 mg/m^2）で 2 例に DLT が発現したため、最高用量とその一段階低用量（420 mg/m^2）の中間用量である 500 mg/m^2 に 4 例を組み入れた。500 mg/m^2 で 1 例に DLT が発現したため、そのすぐ下の低用量（420 mg/m^2）に追加で 8 例を組み入れた。420 mg/m^2 に追加 8 例を組み入れた際、1 例に DLT が発現した。DLT には、588 mg/m^2 の 1 例でみられた Grade 3 の協調運動異常及び精神状態変化、588 mg/m^2 の 1 例でみられた Grade 2 及び 3 の協調運動異常並びに Grade 3 の精神状態変化、500 mg/m^2 の 1 例でみられた Grade 4 の錯乱状態、並びに 420 mg/m^2 の 1 例でみられた Grade 1 の浮動性めまい、錯乱状態及び協調運動異常が含まれた。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見及びモニター心電図の結果を収集した。

1.1.1.2.3 SGL2001 試験

本試験は、進行性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の安全性、DLT 及び MTD を検討する第 1/2 相・非盲検・非無作為化・用量群増量試験であり、米国ほかで実施された。

第 1 相パートは、非盲検・用量群増量法を用いて、本剤を 4 週ごと（1 サイクル）に 5 日間連日静脈内投与した時の MTD を決定するようデザインされた。第 1 相パートは、事前に取り決めた 7 用量（109、153、214、300、420、588 及び 823 mg/m^2）に対する、いわゆる 3＋3 デザインとした。許容できない毒性の発現、疾患進行又は最長 6 サイクルの投与完了のいずれか早い時点まで本剤の投与を継続した。MTD 決定後、MTD の用量に追加で 6 例を組み入れることとした。第 2 相パートの用量は第 1 相パートで決定した MTD とすることとした。

31 例の被験者が 1 回以上の本剤投与を受けた。第 1 相パートでは、3 例に 109 mg/m^2、3 例に 153 mg/m^2、4 例に 214 mg/m^2、3 例に 300 mg/m^2、4 例に 420 mg/m^2 を投与した。第 2 相パートでは、14 例に 300 mg/m^2 を投与した。

第 1 相パートでは、420 mg/m^2 までの用量の検討が行われ、DLT は認められなかったが、本試験及び本剤を投与した他の 2 試験（SGL1001 試験及び SGL1002 試験）でみられた毒性を考慮し、本試験の第 2 相パートの検討用量として 300 mg/m^2 が選択された。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

1.1.1.2.4 SGL2001b 試験

本試験は、進行性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした、2 ステージからなる第 2 相・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、米国ほかで実施された。

本試験では、本剤 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬する 4 週間を 1 サイクルとした。ステージ 1 に 13 例の評価可能例を組み入れ、1 例以上の被験者で安定又はそれ以上の奏効が認められた場合、14 例の評価可能例をステージ 2 で組み入れることとした。

ステージ 1 で 17 例が本剤の投与を受けた。ステージ 2 開始の基準に合致しなかったため、ステージ 2 は中止となった。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

1.1.1.2.5 SGL2003 試験

本試験は、進行性の各種造血器腫瘍患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する第 2 相・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、米国ほかで実施された。

本試験では、本剤 300 mg/m^2 を 4 週ごと（1 サイクル）に 5 日間連日静脈内投与し、最長 6 サイクル投与した。

計 50 例が 1 回以上の本剤投与を受けた。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

1.1.1.2.6 SGL2005 試験

本試験は、進行性の肝細胞がん患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する第 2 相・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、米国ほかで実施された。

本試験では、組織学的に肝細胞がんと診断された患者、又は長径 2 cm 以上の肝腫瘤及び α-フェトプロテイン 500 ng/mL 以上という肝細胞がんを裏付ける臨床的な証拠がある肝硬変、慢性 HBV 又は HCV 感染の患者を対象とし、肝硬変の状態が Child-Pugh 分類グレード A 又は B の患者を組み入れた。本剤 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬する 4 週間を 1 サイクルとした。許容できない毒性の発現、疾患進行又は 6 か月経過のいずれか早い時点まで本剤投与を継続した。

15 例が 1 回以上の本剤投与を受けた。

安全性評価のため、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図の結果を収集した。

表 2.7.4 - 1　　安全性評価に含めた臨床試験一覧

試験番号 試験の相 実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は被験者の診断名	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
SP-02L01 試験 第 1 相 日本	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	第 1 コホート：ダリナパルシン 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 第 2 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 第 3 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとした。	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	17 例 第 1 コホート：3 例、 第 2 コホート：7 例、 第 3 コホート：7 例	第 1 コホート最長 3 サイクル：12 週間で 14 日間の投与期間 第 2 コホート最長 7 サイクル：28 週間で 35 日間の投与期間 第 3 コホート最長 9 サイクル：27 週間で 45 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （第 5.3.3.2.1 項）	評価資料
SP-02L03 試験 第 1 相 韓国	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化	第 1 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 第 2 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 16 日間休薬する 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとした。	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	6 例 第 1 コホート：3 例、 第 2 コホート：3 例	第 1 コホート最長 5 サイクル：20 週間で 25 日間の投与期間 第 2 コホート最長 2 サイクル：6 週間で 10 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （第 5.3.3.2.2 項）	評価資料
SP-02L02 試験 第 2 相 日本、韓国、台湾、香港（中国）	有効性 安全性薬物動態	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとした。	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	65 例 （日本：37 例、韓国：19 例、台湾：8 例、香港：1 例）	最長 39 サイクル 117 週間で 195 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （第 5.3.5.2.1 項）	評価資料

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

試験番号 試験の相 実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は被験者の診断名	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
SGL1001 試験 第 1 相 米国	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	ダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 ダリナパルシンの用量：78 mg/m^2 から開始し、DLT の発現状況に基づいて 109、153、214、300 及び 420 mg/m^2 の順に次コホートの用量に増量することとした。治験責任医師と治験依頼者の判断により、300 及び 420 mg/m^2 の検討は行われなかった。	進行性の各種造血器腫瘍	11 例 78 mg/m^2：4 例 109 mg/m^2：3 例 153 mg/m^2：3 例 214 mg/m^2：1 例	最長 5 サイクル 20 週間で 25 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （第 5.3.3.2.3 項）	参考資料
SGL1002 試験 第 1 相 米国	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	ダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 ダリナパルシンの用量：78 mg/m^2 から開始し、DLT の発現状況に基づいて 109、153、214、300 及び 420 mg/m^2 の順に次コホートの用量に増量することとした。420 mg/m^2 までの用量コホートで DLT がみられなかったことから、588 mg/m^2 の高用量を追加し、当該用量で DLT が発現したため、500 mg/m^2 を更に追加した。	進行性の各種固形がん	40 例 78 mg/m^2：4 例 109 mg/m^2：3 例 153 mg/m^2：5 例 214 mg/m^2：3 例 300 mg/m^2：6 例 420 mg/m^2：11 例 500 mg/m^2：4 例 588 mg/m^2：4 例	最長 11.2 サイクル 48 週間で 56 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （第 5.3.3.2.4 項）	参考資料

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

試験番号 試験の相 実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は被験者の診断名	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
SGL2001 試験 第 1/2 相 米国ほか	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	ダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 ダリナパルシンの用量：第 1 相パートでは、109 mg/m^2 から開始し、DLT の発現状況に基づいて 153、214、300、420、588 及び 823 mg/m^2 の順に次コホートの用量に増量することとした。第 1 相パートで 420 mg/m^2 までの検討が行われ、DLT は認められなかったが、第 2 相パートでの検討用量として 300 mg/m^2 が選択された。	進行性の多発性骨髄腫	31 例 109 mg/m^2：3 例 153 mg/m^2：3 例 214 mg/m^2：4 例 300 mg/m^2：17 例 （第 1 相パート：3 例、 第 2 相パート：14 例） 420 mg/m^2：4 例	最長 6 サイクル 24 週間で 30 日間の投与期間	完了 簡易報告書 （第 5.3.3.2.5 項）	参考資料
SGL2001b 試験 第 2 相 米国ほか	有効性 安全性	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬する 4 週間を 1 サイクルとした。	進行性の多発性骨髄腫	17 例	最長 4 サイクル 107 日間で 24 日間の投与期間	完了 簡易報告書 （第 5.3.5.4.1 項）	参考資料
SGL2003 試験 第 2 相 米国ほか	安全性 薬物動態 有効性	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。	進行性の各種造血器腫瘍	50 例	最長 8 サイクル 32 週間で 40 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （第 5.3.5.4.2 項）	参考資料
SGL2005 試験 第 2 相 米国ほか	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬する 4 週間を 1 サイクルとした。	進行性の肝細胞がん	15 例	最長 8 サイクル 222 日間で 47 日間の投与期間	完了 簡易報告書 （第 5.3.5.4.3 項）	参考資料

1.1.2 評価資料に含めた試験における安全性評価

評価資料に含めた全ての試験で、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、バイタルサイン、身体所見及び動脈血酸素飽和度検査を実施した。各試験で実施した臨床検査項目を表 2.7.4 - 2 に示す。試験間で臨床検査項目に若干の違いはあるが、評価資料に含めた試験での臨床検査項目は類似していた。

本剤と同じヒ素化合物である三酸化ヒ素（ATO）製剤の「トリセノックス®注 10mg」で心電図 QT 延長が高頻度に認められているため、評価資料に含めた全ての試験で心電図検査を実施した。なお、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では詳細な心電図検査を実施し、QT/QTc 間隔延長のリスクについて評価した（2.7.2.3.4 項参照）。

表 2.7.4 - 2　　評価資料に含めた試験で実施した臨床検査項目

	SP-02L01 試験	SP-02L03 試験	SP-02L02 試験
血液学的検査	ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、末梢血液像、血小板数	ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、末梢血液像、血小板数	ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、末梢血液像、血小板数
血液生化学的検査	ナトリウム、カリウム、クロル、カルシウム、マグネシウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血清乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、C 反応性蛋白、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、糖、総コレステロール	ナトリウム、カリウム、クロル、カルシウム、マグネシウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血清乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、C 反応性蛋白、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、糖、総コレステロール	ナトリウム、カリウム、クロル、カルシウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血清乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、C 反応性蛋白、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、糖
出血凝固検査	プロトロンビン時間－INR、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間	プロトロンビン時間－INR、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間	プロトロンビン時間－INR、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間
尿一般検査	定性検査：蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン	定性検査：蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン	－

1.1.2.1 安全性解析対象集団

本剤を 1 回でも投与された被験者集団を安全性解析対象集団と定義した。

1.1.2.2 有害事象

本剤を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない医療上のできごとを有害事象と定義し、本剤との関連性の有無は問わないこととした。有害事象には、医療上のできごと

のみならず、既存の医学的状態（原疾患、基礎疾患、合併症等）の悪化も含むものとした。本剤投与前から認められていた医学的状態の経過が明らかに悪化した（重症度の悪化、頻度の増加、持続時間の延長等）と治験責任医師又は分担医師が判断した場合、有害事象として扱った。有害事象には、検査値の異常も含むこととした。治験責任医師又は分担医師は、各被験者の検査値を本剤投与開始前の値と比較検討し、臨床的に有意な異常変動（新たな治療や治療方法の変更を要するもの等）と判定した場合、有害事象として扱った。ただし、検査値の異常を伴う疾病又はその徴候については、疾病又はその徴候自体を有害事象として扱った。

有害事象の重症度については、いずれの試験においても NCI-CTCAE Version 4.0 に準じて、Grade 1～5 の 5 段階で治験責任医師又は分担医師が判定した。なお、NCI-CTCAE Version 4.0 の中に該当する有害事象がない場合、表 2.7.4 - 3 に示す定義を目安として、治験責任医師又は分担医師が臨床的に判定した。

表 2.7.4 - 3　　有害事象の重症度判定基準

重症度	定義
Grade 1（軽度）	軽度 症状がないか又は軽度の症状がある 臨床所見又は検査所見のみ 治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等度 最小限／局所的／非侵襲的治療を要する 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作[*1]の制限
Grade 3（重度）	重症又は医学的に重大であるがただちに生命を脅かすものではない 入院又は入院期間の延長を要する 活動不能／動作不能 身の回りの日常生活動作[*2]の制限
Grade 4（生命を脅かすもの）	生命を脅かす 緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

[*1]：　身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備，日用品や衣服の買い物、電話の使用，金銭の管理などをさす。
[*2]：　身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用，薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち次に該当するものと定義した。なお、重篤な有害事象と扱う「入院」とは、治療を受けるために医療施設に少なくとも 1 晩以上滞在した場合とした。ただし、本剤投与前より計画されていた治療や検査を実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等のための入院）については、有害事象として扱わなかった。上記の定義に厳密には該当しない事象について、治験責任医師又は分担医師は、「その他の医学的に重要な状態」に該当する重篤な有害事象か考慮した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（被験者を直ちに死の危険にさらすもの）
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの

- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

本剤との関連性については、「当該有害事象が本剤によるものと判定しうる合理的な可能性があるかないか」という観点から、ある場合：「あり」、ない場合：「なし」の 2 段階で治験責任医師又は分担医師が判定した。

1.1.3 参考資料に含めた試験における安全性評価

参考資料に含めた試験では、有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見が実施された。

有害事象の重症度は NCI-CTCAE Version 3.0 に準じて判定された。有害事象の本剤との関連性については、各試験において表 2.7.4 - 4 に示すカテゴリーで判定された。

表 2.7.4 - 4　　参考資料に含めた試験での本剤との関連性カテゴリー

SGL1001 試験	SGL1002 試験	SGL2001 試験	SGL2001b 試験	SGL2003 試験	SGL2005 試験
• Certain • Probable • Possible • Unlikely • Unrelated • Unassessable 本剤と関連ありとされた有害事象は「definite（certain）、probable 又は possible」と判定された有害事象	• Certain • Probable • Possible • Unlikely • Unrelated • Unassessable 本剤と関連ありとされた有害事象は「definite（certain）、probable 又は possible」と判定された有害事象	• Certain • Probable • Possible • Unlikely • Unrelated • Unassessable 本剤と関連ありとされた有害事象は「definite（certain）、probable 又は possible」と判定された有害事象	• Related • Possibly related • Probably unrelated • Not related 本剤と関連ありとされた有害事象は「related 又は possibly related」と判定された有害事象	• Related • Possibly related • Probably unrelated • Not related 本剤と関連ありとされた有害事象は「related 又は possibly related」と判定された有害事象	• Related • Possibly related • Probably unrelated • Unrelated 本剤と関連ありとされた有害事象は「related 又は possibly related」と判定された有害事象

1.1.4 安全性併合解析

PTCL の患者数は少数であり、個々の臨床試験の規模が大きくないことから、評価資料及び参考資料に含めた全ての臨床試験で報告された有害事象について安全性併合解析を実施した。

各試験で本剤の投与を 1 回以上受け安全性解析対象集団に含めた被験者を対象に安全性併合解析を実施した。

併合解析を実施する際、本剤との関連性、NCI-CTCAE に準じた重症度及び重篤度の判定については各試験での判定結果を用いた。

併合解析に用いた有害事象用語については、各試験で報告された有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 で読み替えた。MedDRA version 23.1 への読み替え結果については全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書（5.3.5.3.2 項）の Listing 3 に示す。

また、日本、韓国、台湾及び香港（中国）（以下、香港）で実施した SP-02L02 試験において、実施国／地域間で有害事象の発現状況には明らかな差異はみられなかったが、倦怠感/Malaise の発現頻度が日本人で 21.6%（8/37 例）、日本人以外で 0%であったのに対し、疲労/Fatigue の発現頻度が日本人で 0%、日本人以外で 25.0%（7/28 例）である（治験総括報告書 Ver. 2.0 時点）など、類似した事象であっても報告用語により実施国／地域間で異なる基本語に読み替えられることがあるため、類似した有害事象をグループ化した集計についても実施した。類似した有害事象は表 2.7.4 - 5 に示したとおりグループ化した。

表 2.7.4 - 5　　安全性併合解析での有害事象のグループ化

再区分した事象名	グループに含まれる事象名（MedDRA/J version 23.1 の基本語）
疲労/倦怠感	疲労、倦怠感
肝機能検査異常	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
貧血	貧血、ヘモグロビン減少
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少
好中球減少症	好中球減少症、好中球数減少
リンパ球数減少症	リンパ球減少症、リンパ球数減少
白血球数減少症	白血球減少症、白血球数減少
注入部位反応	注入部位疼痛、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位発疹、注入部位そう痒感、注入部位発疹
高血糖	高血糖、血中ブドウ糖増加
味覚障害	味覚障害、味覚不全
高ビリルビン血症	高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加
低アルブミン血症	低アルブミン血症、血中アルブミン減少
低マグネシウム血症	低マグネシウム血症、血中マグネシウム減少
低ナトリウム血症	低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少
低カリウム血症	低カリウム血症、血中カリウム減少
カテーテル留置部位関連反応	カテーテル留置部位疼痛、カテーテル留置部位関連反応、カテーテル留置部位出血、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位内出血、カテーテル留置部位そう痒感、カテーテル留置部位発疹、カテーテル留置部位浮腫、カテーテル留置部位分泌物、カテーテル留置部位腫脹
腹痛	腹痛、腹部圧痛、下腹部痛、上腹部痛
敗血症/菌血症	敗血症、菌血症、腸球菌性菌血症、大腸菌性敗血症、シュードモナス性敗血症、医療機器関連敗血症、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性菌血症
末梢性ニューロパチー	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 評価資料に含めた試験

1.2.1.1 SP-02L01 試験

本剤の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.4 - 6 に示す。

投与サイクル数の平均値は、第 1 コホートで 1.7 サイクル（最長 3 サイクル）、第 2 コホートで 3.1 サイクル（最長 7 サイクル）、第 3 コホートで 4.0 サイクル（最長 9 サイクル）であった。各コホートの本剤の平均投与回数は、第 1 コホートでは 8.0 回、第 2 コホートでは 15.7 回、第 3 コホートでは 20.0 回であった。休薬回数は、第 1 コホートの 1 例でサイクル 3 の 1 回のみであった。なお、最大投与量を治験実施計画書で 600 mg に規定していたため、600 mg を超える投与量を投与した被験者はいない。

表 2.7.4 - 6 本剤の曝露状況（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	200mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 4-weekly (N=7)	300mg/m^2 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
Number of Cycles Received	N	3	7	7	17
	Mean	1.7	3.1	4.0	3.2
	SD	1.2	2.4	3.3	2.7
	Min	1	1	1	1
	Max	3	7	9	9
	Q1	1.0	1.0	1.0	1.0
	Median	1.0	2.0	2.0	2.0
	Q3	3.0	6.0	7.0	6.0
Number of Doses Received	N	3	7	7	17
	Mean	8.0	15.7	20.0	16.1
	SD	5.2	12.1	16.3	13.3
	Min	5	5	5	5
	Max	14	35	45	45
	Q1	5.0	5.0	5.0	5.0
	Median	5.0	10.0	10.0	10.0
	Q3	14.0	30.0	35.0	30.0
Number of Doses Held	N	1	0	0	1
	Mean	1.0	-	-	1.0
	SD	-	-	-	-
	Min	1	-	-	1
	Max	1	-	-	1
	Q1	1.0	-	-	1.0
	Median	1.0	-	-	1.0
	Q3	1.0	-	-	1.0

Parameter	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 4-weekly (N=7)	300mg/m² 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
Actual Dose Received (mg)	N	3	7	7	17
	Mean	2254.0	7237.4	10731.4	7796.7
	SD	1425.9	5518.3	9982.3	7662.0
	Min	1290	2040	2625	1290
	Max	3892	17010	27270	27270
	Q1	1290.0	2400.0	2745.0	2625.0
	Median	1580.0	4987.0	5010.0	4650.0
	Q3	3892.0	12240.0	21600.0	11700.0

Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 10.4-1 改変

1.2.1.2 SP-02L03 試験

本剤の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.4 - 7 に示す。

安全性解析対象集団の投与サイクル数の平均値は、第 1 コホートで 3.7 サイクル（最長 5 サイクル）、第 2 コホートで 1.3 サイクル（最長 2 サイクル）であった。各コホートの本剤の平均投与回数は、第 1 コホートでは 18.3 回、第 2 コホートでは 6.3 回であった。休薬回数は、第 2 コホートの 1 例でのサイクル 1 の 1 回のみであった。

表 2.7.4 - 7 本剤の曝露状況（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
Number of Cycles Received	N	3	3	6
	Mean	3.7	1.3	2.5
	SD	1.5	0.6	1.6
	Min	2	1	1
	Max	5	2	5
	Q1	2.0	1.0	1.0
	Median	4.0	1.0	2.0
	Q3	5.0	2.0	4.0
Number of Doses Received	N	3	3	6
	Mean	18.3	6.3	12.3
	SD	7.6	3.2	8.4
	Min	10	4	4
	Max	25	10	25
	Q1	10.0	4.0	5.0
	Median	20.0	5.0	10.0
	Q3	25.0	10.0	20.0

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
Number of Doses Held	N	0	1	1
	Mean	-	1.0	1.0
	SD	-	-	-
	Min	-	1	1
	Max	-	1	1
	Q1	-	1.0	1.0
	Median	-	1.0	1.0
	Q3	-	1.0	1.0
Actual Dose Received (mg)	N	3	3	6
	Mean	9230.0	2955.0	6092.5
	SD	3936.1	1187.5	4309.7
	Min	4980	2160	2160
	Max	12750	4320	12750
	Q1	4980.0	2160.0	2385.0
	Median	9960.0	2385.0	4650.0
	Q3	12750.0	4320.0	9960.0

Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 10.4-1 改変

1.2.1.3 SP-02L02 試験

投与サイクルごとのサイクル実施被験者数を表 2.7.4 - 8 に示す。また、本剤の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.4 - 9 に示す。

安全性解析対象集団に含めた被験者の 33.8%（22/65 例）がサイクル 1 で試験を完了又は試験から脱落した。3 サイクル以上本剤の投与を受けた被験者の割合は 58.5%（38/65 例）であり、6 サイクル以上本剤の投与を受けた被験者の割合は 27.7%（18/65 例）であった。6 サイクルを超えて本剤の投与を継続した被験者の割合は 13.8%（9/65 例）であった。

本剤の投与回数の中央値（範囲）は 15.0 回（2～195 回）であり、その平均値±標準偏差は 24.1±35.2 回であった。休薬回数の中央値（範囲）は 3.0 回（1～17 回）であり、その平均値±標準偏差は 4.5±4.7 回であった。

表 2.7.4 - 8　　投与サイクルごとのサイクル実施被験者数
（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

Cycle	Statistic	(N=65)
1	N (%)	65 (100.0)
2	N (%)	43 (66.2)
3	N (%)	38 (58.5)
4	N (%)	25 (38.5)
5	N (%)	23 (35.4)
6	N (%)	18 (27.7)
≥ 7	N (%)	9 (13.8)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.2-1 改変

表 2.7.4 - 9　　本剤の曝露状況（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	(N=65)
Number of Cycles Received	N	65
	Mean	5.0
	SD	7.4
	Min	1
	Max	39
	Q1	1.0
	Median	3.0
	Q3	6.0
Number of Doses Received	N	65
	Mean	24.1
	SD	35.2
	Min	2
	Max	195
	Q1	5.0
	Median	15.0
	Q3	27.0
Number of Doses Held	N	13
	Mean	4.5
	SD	4.7
	Min	1
	Max	17
	Q1	2.0
	Median	3.0
	Q3	4.0

Parameter	Statistic	(N=65)
Actual Dose Received (mg)	N	65
(up to Cycle 6)	Mean	7708.98
	SD	5042.93
	Min	832.6
	Max	16786.4
	Q1	2591.50
	Median	6645.00
	Q3	11985.00
Actual Dose Received (mg)	N	65
(all Cycles)	Mean	12089.23
	SD	19101.76
	Min	832.6
	Max	102757.5
	Q1	2591.50
	Median	6645.00
	Q3	12030.00

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.2-2 改変

1.2.2 参考資料に含めた試験

1.2.2.1 SGL1001 試験

安全性対象集団に含めた 11 例のうち 7 例（64%）が本剤の投与を 1 サイクル（投与回数 5 回）のみ受けた。他の 4 例のうち、1 例は 1 サイクルを完了せずに 4 回の投与を受け、2 例は 2 サイクル（10 回）、1 例は 5 サイクル（25 回）の投与を受けた。用量コホート別の本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4 - 10 に示す。

表 2.7.4 - 10　　本剤の曝露状況（SGL1001 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	78 mg/m² (N=4)	109 mg/m² (N=3)	153 mg/m² (N=3)	214 mg/m² (N=1)	Overall (N=11)
Cycles Received					
N	4	3	3	1	11
Mean (SD)	1.200 (0.5416)	2.667 (2.0817)	1.000 (0.0000)	1.000	1.527 (1.2240)
Median	1.000	2.000	1.000	1.000	1.000
Minimum, Maximum	0.80, 2.00	1.00, 5.00	1.00, 1.00	1.00, 1.00	0.80, 5.00
N	4	3	3	1	11
Mean (SD)	6.0 (2.71)	13.3 (10.41)	5.0 (0.00)	5.0	7.6 (6.12)
Median	5.0	10.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, Maximum	4, 10	5, 25	5, 5	5, 5	4, 25
Actual Total Dose Received (mg)					
N	4	3	3	1	11
Mean (SD)	826.5 (242.89)	2615.3 (2046.30)	1348.3 (197.63)	1925.0	1556.5 (1199.61)
Median	745.0	1840.0	1400.0	1925.0	1180.0
Minimum, Maximum	636, 1180	1070, 4936	1130, 1515	1925, 1925	636, 4936
Any Dose Interruption, N (%)	1 (25)	0	0	0	1 (9)

Source: M5.3.3.2.3 SGL1001 CSR Table 12-1 改変

1.2.2.2　　SGL1002 試験

試験全体の投与サイクルの平均値（規定された 5 回の投与を完了した場合、1.0 サイクル完了とした）は 2.5 サイクルであり、範囲は 0.6～11.2 サイクルであった。治験実施計画書では最長 6 サイクルまで投与可能としていたが、サイクル 6 完了時に病勢が「安定」であった 3 例については本剤の投与を継続することが認められた。試験全体の本剤投与回数の平均値（範囲）は 12.7 回（3～56 回）であった。また、総投与量の平均値（範囲）は 6759.9 mg（625～25872 mg）であった。大部分の被験者（32 例、80%）は投与回数が 10 回以下（2 サイクル以下）であった。用量コホート別の本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4 - 11 に示す。

表 2.7.4 - 11　　本剤の曝露状況（SGL1002 試験、安全性解析対象集団）

	Dose Cohort (mg/m^2)								
Parameter	**78 (N=4)**	**109 (N=3)**	**153 (N=5)**	**214 (N=3)**	**300 (N=6)**	**420 (N=11)**	**500 (N=4)**	**588 (N=4)**	**Total (N=40)**
Cycles Received[1]									
N	4	3	5	3	6	11	4	4	40
Mean	2.250	2.000	4.200	5.067	2.089	1.927	2.350	1.850	2.543
Std Dev	1.8930	0.0000	3.0332	5.3116	0.4832	0.6828	2.4406	1.5610	2.1275
Median	1.500	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	1.200	1.400	2.000
Minimum	1.00	2.00	2.00	2.00	1.54	1.00	1.00	0.60	0.60
Maximum	5.00	2.00	8.00	11.20	3.00	3.60	6.00	4.00	11.20
Number of Doses Received									
N	4	3	5	3	6	11	4	4	40
Mean	11.3	10.0	21.0	25.3	10.3	9.6	11.8	9.3	12.7
Std Dev	9.46	0.00	15.17	26.56	2.58	3.41	12.20	7.80	10.65
Median	7.5	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	6.0	7.0	10.0
Minimum	5	10	10	10	7	5	5	3	3
Maximum	25	10	40	56	15	18	30	20	56
Actual Total Dose Received (mg)									
N	4	3	5	3	6	11	4	4	40
Mean	1576.3	2082.7	6121.6	11790.7	5619.5	7215.2	10232.5	9442.5	6757.9
Std Dev	1475.95	216.28	4409.30	12208.58	1270.24	2555.23	9246.15	8585.69	5710.20
Median	957.5	2070.0	3370.0	5330.0	6045.0	6930.0	6065.0	6913.0	5695.0
Minimum	625	1873	2630	4170	3717	3425	4750	2664	625
Maximum	3765	2305	11888	25872	6900	12486	24050	21280	25872
Schedule or Dose Change, n (%)									
No Change	4 (100)	3 (100)	5 (100)	2 (67)	5 (83)	8 (73)	1 (25)	0	28 (70)
Dose Modified	0	0	0	0	0	2 (18)	1 (25)	2 (50)	5 (13)
Cycle Interrupted	0	0	0	1 (33)	1 (17)	2 (18)	2 (50)	2 (50)	8 (20)

1　A patient was considered to have a complete cycle if 5 doses of treatment were received in the cycle.
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Table 12-1 改変

1.2.2.3　SGL2001 試験

試験全体の投与サイクルの平均値（規定された 5 回の投与を完了した場合、1.0 サイクル完了とした）は 2.3 サイクルであり、範囲は 0.6～6.0 サイクルであった。治験実施計画書では最長 6 サイクルまで投与可能としていたが、300 mg/m^2 コホートの 1 例はサイクル 6 完了時に安定した治療反応性が継続していたことからサイクル 7 を開始した。しかしながら当該被験者はサイクル 7 完了前に疾患進行により本試験を中止した。試験全体の本剤投与回数の平均値（範囲）は 11.7 回（3～30 回）であった。また、総投与量の平均値（範囲）は 5971.7 mg（1035～17832 mg）であった。大部分の被験者（25 例、81%）は投与回数が 15 回以下（3 サイクル以下）であった。用量コホート別の本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4 - 12 に示す。

表 2.7.4 - 12　　本剤の曝露状況（SGL2001 試験、安全性解析対象集団）

Parameter / Statistic	Dose Cohort (mg/m²) 109 (N=3)	153 (N=3)	214 (N=4)	300 (N=17)	420 (N=4)	Overall (N=31)
Cycles Received[1]						
N	3	3	4	17	4	31
Mean	2.867	1.333	2.100	2.518	2.228	2.346
(Std Dev)	(2.4194)	(0.5774)	(0.8406)	(1.6203)	(1.2269)	(1.4799)
Median	2.000	1.000	2.200	2.000	1.855	2.000
Min, Max	1.00, 5.60	1.00, 2.00	1.00, 3.00	0.60, 6.00	1.20, 4.00	0.60, 6.00
Number of Doses Received						
N	3	3	4	17	4	31
Mean (Std Dev)	14.3 (12.10)	6.7 (2.89)	10.5 (4.20)	12.6 (8.10)	11.1 (6.13)	11.7 (7.40)
Median	10.0	5.0	11.0	10.0	9.3	10.0
Min, Max	5, 28	5, 10	5, 15	3, 30	6, 20	3, 30
Actual Total Dose Received (mg)						
N	3	3	4	17	4	31
Mean	2932.0	1783.3	4213.3	7077.2	8453.0	5971.7
(Std Dev)	(2364.46)	(707.25)	(2194.76)	(4740.70)	(3468.50)	(4322.16)
Median	2180.0	1375.0	4369.0	5370.0	8243.0	5190.0
Min, Max	1035, 5581	1375, 2600	1380, 6735	2250, 17832	4426, 12900	1035, 17832
Schedule or Dose Change, n (%)						
Dose Interruption[2]	2 (67)	2 (67)	2 (50)	3 (18)	2 (50)	11 (35)
Dose Modification	0	0	0	0	1 (25)	1 (3)
Cycle Delay[3]	0	0	1 (25)	2 (12)	0	3 (10)
Missed Dose	1 (33)	0	1 (25)	1 (6)	2 (50)	5 (16)

Std Dev = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum
1　A patient was considered to have a complete cycle if 5 doses of treatment were received in the cycle.
2　Includes dose interruptions due to AEs that led to longer infusion times and missed doses.
3　Includes cycle delays due to AEs that led to extended rest periods between cycles.
Source: M5.3.3.2.5 SGL2001 CSR Table 12-1 改変

1.2.2.4　SGL2001b 試験

安全性解析対象集団 17 例の本剤の累積投与量の中央値は 4410.0 mg（平均値：5477.4 mg、標準偏差：3862.25 mg、範囲：819～16056 mg）であり、治療期間の中央値は 19.0 日（平均値：31.8 日、標準偏差：30.10 日、範囲：1～107 日）であった。曝露状況の要約を表 2.7.4 - 13 に示す。

表 2.7.4 - 13　　本剤の曝露状況（SGL2001b 試験、安全性解析対象集団）

		Overall (N=17)
Cumulative dose (mg)	n	17
	Mean	5477.4
	SD	3862.25
	Median	4410.0
	Minimum	819
	Maximum	16056
Time on Treatment (Days)[1]	n	17
	Mean	31.8
	SD	30.10
	Median	19.0
	Minimum	1
	Maximum	107

1　Time on treatment (days) = Last dose date – first dose date +1
Source: M5.3.5.4.1 SGL2001b CSR Table 14.3.1

1.2.2.5　SGL2003 試験

安全性解析対象集団 50 例の被験者が 1 回以上の本剤投与を受けた。累積投与量の平均値（±標準偏差）は 6.3 ± 4.71 g であり、その範囲は 1.4～22.0 g であった。本剤の投与回数の範囲は 3～40 回であり、被験者の 2/3（33/50 例、66%）が 2 サイクル（投与回数 10 回）以上の投与を受けた。本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4 - 14 に示す。

表 2.7.4 - 14　　本剤の曝露状況（SGL2003 試験、安全性解析対象集団）

		Oveall (N=50)
Cumulative dose (g)	n	50
	Mean	6.2509
	SD	4.71093
	Median	5.1825
	Minimum	1.355
	Maximum	22.000

Source: M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR Table 13

1.2.2.6　SGL2005 試験

安全性解析対象集団 15 例の本剤の累積投与量の中央値は 7980.0 mg（平均値：10390.9 mg、標準偏差：9845.85 mg、範囲：1394～34860 mg）であり、治療期間の中央値は 46.0 日（平均値：56.1 日、標準偏差：57.54 日、範囲：4～222 日）であった。本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4 - 15 に示す。

表 2.7.4 - 15　　本剤の曝露状況（SGL2005 試験、安全性解析対象集団）

		Overall (N=15)
Cumulative dose (mg)	n	15
	Mean	10390.9
	SD	9845.85
	Median	7980.0
	Minimum	1394
	Maximum	34860
Time on Treatment (Days)[1]	n	15
	Mean	56.1
	SD	57.54
	Median	46.0
	Minimum	4
	Maximum	222

SD = Standard Deviation
1　　Time on treatment (days) = Last dose date – first dose date +1
Source: M5.3.5.4.3 SGL2005 CSR Table 14.3.1

1.2.3　　安全性併合解析

本剤の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.4 - 16 に示す。

投与サイクル数の平均値は、全体で 2.7 サイクル（最長 25 サイクル）、日本人集団では、200 mg/m^2 の 5 日間連日投与群で 1.7 サイクル（最長 3 サイクル）、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与群で 4.3 サイクル（最長 25 サイクル）であった。日本人以外の集団では、214 mg/m^2 以下を連日 5 日間投与した群で 2.5 サイクル（最長 11 サイクル）、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与群で 2.6 サイクル（最長 9 サイクル）、420 mg/m^2 の 2 回／週投与群で 1.7 サイクル（最長 8 サイクル）、420 mg/m^2 以上を 5 日間連日投与した群で 2.0 サイクル（最長 6 サイクル）であった。

本剤の平均投与回数は、全体で 13.7 回、日本人集団では、200 mg/m^2 の 5 日間連日投与例で 8.0 回、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与例で 20.9 回であった。日本人以外の集団では、214 mg/m^2 以下の 5 日間連日投与例で 12.4 回、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与例で 12.8 回、420 mg/m^2 の週 2 回投与例で 10.1 回、420 mg/m^2 以上の 5 日間連日投与例で 10.2 回であった。

表 2.7.4 - 16　　本剤の曝露状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

		Overall	Ethnic Group/Race					
			Japanese			Non-Japanese		
			200 mg/m² once daily for 5 consecutive days	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days	420 mg/m² twice a week	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days
Parameter	Statistic	(N=252)	(N=3)	(N=51)	(N=36)	(N=107)	(N=32)	(N=23)
Number of Doses Received	N	252	3	51	36	107	32	23
	Mean	13.7	8.0	20.9	12.4	12.8	10.1	10.2
	SD	13.3	5.2	21.6	11.5	9.2	9.7	6.3
	Min	1	5	2	4	3	1	3
	Max	113	14	113	56	45	48	30
	Q1	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Median	10.0	5.0	15.0	10.0	10.0	8.0	10.0
	Q3	15.0	14.0	30.0	10.0	15.0	12.0	10.0
Actual Dose Received (mg)	N	252	3	51	36	107	32	23
(all Cycles)	Mean	7220.18	2254.00	10504.59	3518.17	6630.64	7780.56	8342.57
	SD	7383.87	1425.94	11845.51	4592.84	4691.04	7595.05	5274.97
	Min	625.0	1290.0	832.6	625.0	1355.0	819.0	2664.0
	Max	60873.1	3892.0	60873.1	25872.0	22000.0	34860.0	24050.0
	Q1	2595.75	1290.00	2625.00	1165.00	2831.00	3725.00	4750.00
	Median	5190.00	1580.00	6645.00	1997.50	5400.00	6509.00	6930.00
	Q3	8528.25	3892.00	12601.50	4225.00	7785.00	8875.00	10250.00
Number of Cycles Received	N	252	3	51	36	107	32	23
	Mean	2.7	1.7	4.3	2.5	2.6	1.7	2.0
	SD	2.7	1.2	4.6	2.3	1.9	1.6	1.3
	Min	0	1	1	1	1	0	1
	Max	25	3	25	11	9	8	6
	Q1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8	1.0
	Median	2.0	1.0	3.0	2.0	2.0	1.3	2.0
	Q3	3.0	3.0	6.0	2.0	3.0	2.0	2.0

SD = Standard Deviation, Min = minimum, Max = Maximum, Q1 = the first quartile, Q3 = the third quartile
Source: M5.3 5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 1.3 改変

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　評価資料に含めた試験

1.3.1.1　SP-02L01 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4 - 17 に示す。

安全性解析対象集団は、男性が 9 例（52.9%）、女性が 8 例（47.1%）、年齢の中央値（範囲）は 63.0（28～83）歳であった。体重の平均値は 58.37 kg、身長の平均値は 159.4 cm であった。PTCL のサブタイプは、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS）が 13 例（76.5%）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）が 4 例（23.5%）であった。

表 2.7.4 - 17　　被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性
（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 4-weekly (N=7)	300mg/m² 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
Sex					
Male	N (%)	0	4 (57.1)	5 (71.4)	9 (52.9)
Female	N (%)	3 (100.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	8 (47.1)
Age (yrs)	N	3	7	7	17
	Mean	48.7	65.4	59.0	59.8
	SD	19.1	18.2	17.4	17.9
	Min	33	28	34	28
	Max	70	83	79	83
	Q1	33.0	61.0	38.0	43.0
	Median	43.0	71.0	62.0	63.0
	Q3	70.0	78.0	77.0	74.0
Ethnic Group / Race					
Japanese	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0	0
ECOG Performance Status Scale					
0	N (%)	2 (66.7)	7 (100.0)	4 (57.1)	13 (76.5)
1	N (%)	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (23.5)
2	N (%)	0	0	0	0
Histopathological Classification of Lymphoma					
PTCL-NOS	N (%)	2 (66.7)	4 (57.1)	7 (100.0)	13 (76.5)
AITL	N (%)	1 (33.3)	3 (42.9)	0	4 (23.5)
ALCL, ALK positive	N (%)	0	0	0	0
ALCL, ALK negative	N (%)	0	0	0	0
Other	N (%)	0	0	0	0
Clinical Stage by Ann Arbor Classification					
Stage I	N (%)	0	0	0	0
Stage II	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (23.5)
Stage III	N (%)	1 (33.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	7 (41.2)
Stage IV	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	4 (57.1)	6 (35.3)

Parameter	Statistic	200mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 4-weekly (N=7)	300mg/m^2 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
IPI Risk Group					
Low	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (42.9)	5 (29.4)
Low intermediate	N (%)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	5 (29.4)
High intermediate	N (%)	1 (33.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	6 (35.3)
High	N (%)	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)
PIT Risk Group					
Group 1	N (%)	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (17.6)
Group 2	N (%)	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	9 (52.9)
Group 3	N (%)	0	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (29.4)
Group 4	N (%)	0	0	0	0
Prior Chemotherapy or Immune Therapy					
Yes	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
No	N (%)	0	0	0	0
Other	N (%)	0	0	0	0
Number of Prior Chemotherapy or	N	3	7	7	17
Immune Regimens	Mean	2.7	1.9	1.4	1.8
	SD	0.6	1.1	0.5	0.9
	Min	2	1	1	1
	Max	3	4	2	4
	Q1	2.0	1.0	1.0	1.0
	Median	3.0	2.0	1.0	2.0
	Q3	3.0	2.0	2.0	2.0
Prior Radiation					
Yes	N (%)	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)
No	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	16 (94.1)
Other	N (%)	0	0	0	0
Prior Transplant					
Yes	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
No	N (%)	2 (66.7)	7 (100.0)	7 (100.0)	16 (94.1)
Other	N (%)	0	0	0	0
Prior Surgical Therapy					
Yes	N (%)	0	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0	0
SPD of Target Lesion Measurement (cm^2)	N	3	7	6	16
	Mean	17.73	6.60	19.87	13.66
	SD	24.46	3.43	15.74	14.46
	Min	1.9	3.0	6.7	1.9
	Max	45.9	12.2	49.6	49.6
	Q1	1.90	4.30	8.10	4.65
	Median	5.40	4.80	16.40	7.65
	Q3	45.90	10.20	22.00	16.40

Parameter	Statistic	200mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 4-weekly (N=7)	300mg/m^2 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
Liver Enlargement					
Absent	N (%)	3 (100.0)	6 (85.7)	7 (100.0)	16 (94.1)
Present	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
Spleen Enlargement					
Absent	N (%)	1 (33.3)	5 (71.4)	7 (100.0)	13 (76.5)
Present	N (%)	2 (66.7)	1 (14.3)	0	3 (17.6)
NA	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
Kidney Enlargement					
Absent	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Present	N (%)	0	0	0	0
Bone Marrow Involvement					
Negative	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Positive	N (%)	0	0	0	0
Indeterminate	N (%)	0	0	0	0
Medical History					
Yes	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
No	N (%)	0	0	0	0
Other	N (%)	0	0	0	0
Allergy and/or Drug Sensitivity					
Yes	N (%)	2 (66.7)	3 (42.9)	3 (42.9)	8 (47.1)
No	N (%)	1 (33.3)	4 (57.1)	4 (57.1)	9 (52.9)
Other	N (%)	0	0	0	0
Physical Examination					
Cranial Nerves Abnormality					
Yes	N (%)	0	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0	0
Sensory Abnormality					
Yes	N (%)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (23.5)
No	N (%)	3 (100.0)	4 (57.1)	6 (85.7)	13 (76.5)
Other	N (%)	0	0	0	0
Motor Abnormality					
Yes	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
No	N (%)	3 (100.0)	6 (85.7)	7 (100.0)	16 (94.1)
Other	N (%)	0	0	0	0
Coordination Stance / Gait Abnormality					
Yes	N (%)	0	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0	0

Parameter	Statistic	200mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 4-weekly (N=7)	300mg/m^2 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
Reflexes Abnormality					
Yes	N (%)	0	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0	0
Mental Status Abnormality					
Yes	N (%)	0	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0	0
Pregnancy[1]					
Yes	N (%)	0	0	0	0
No	N (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (37.5)
Other	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (100.0)	5 (62.5)
Height (cm)	N	3	7	7	17
	Mean	152.7	159.3	162.4	159.4
	SD	8.5	8.0	11.1	9.6
	Min	144	148	145	144
	Max	161	166	175	175
	Q1	144.0	148.0	151.0	151.0
	Median	153.0	163.0	166.0	161.0
	Q3	161.0	165.0	173.0	166.0
Weight (kg)	N	3	7	7	17
	Mean	48.67	53.09	67.81	58.37
	SD	16.11	6.34	18.70	15.73
	Min	36.8	44.0	41.3	36.8
	Max	67.0	62.5	94.2	94.2
	Q1	36.80	46.00	48.20	46.00
	Median	42.20	54.00	68.10	54.90
	Q3	67.00	57.00	84.80	67.00
BSA (m^2)	N	3	7	7	17
	Mean	1.417	1.533	1.723	1.591
	SD	0.146	0.129	0.288	0.234
	Min	1.28	1.34	1.29	1.28
	Max	1.57	1.69	2.08	2.08
	Q1	1.280	1.370	1.420	1.400
	Median	1.400	1.570	1.760	1.570
	Q3	1.570	1.620	2.010	1.690

1 Denominator is number of female.
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 10.3-1

1.3.1.2 SP-02L03 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4 - 18 に示す。

安全性解析対象集団は、男性が 5 例（83.3%）、女性が 1 例（16.7%）、年齢の中央値（範囲）は 62.0（22～78）歳であった。体重の平均値は 59.87 kg、身長の平均値は 163.0 cm であった。PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 3 例（50.0%）、AITL が 2 例（33.3%）、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）が 1 例であった。

表 2.7.4 - 18 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性
（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
Sex				
Male	N (%)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
Female	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Age (yrs)	N	3	3	6
	Mean	52.3	65.0	58.7
	SD	28.3	5.6	19.5
	Min	22	60	22
	Max	78	71	78
	Q1	22.0	60.0	57.0
	Median	57.0	64.0	62.0
	Q3	78.0	71.0	71.0
Ethnic Group / Race				
Korean	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
ECOG Performance Status Scale				
0	N (%)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
1	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
2	N (%)	0	0	0
Histopathological Classification of Lymphoma				
PTCL-NOS	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
AITL	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
ALCL, ALK positive	N (%)	0	0	0
ALCL, ALK negative	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Other	N (%)	0	0	0
Clinical Stage by Ann Arbor Classification				
Stage I	N (%)	0	0	0
Stage II	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Stage III	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Stage IV	N (%)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)

Parameter	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
IPI Risk Group				
Low	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Low intermediate	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
High intermediate	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
High	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
PIT Risk Group				
Group 1	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Group 2	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Group 3	N (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
Group 4	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Prior Chemotherapy or Immune Therapy				
Yes	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
No	N (%)	0	0	0
Other	N (%)	0	0	0
Number of Prior Chemotherapy or	N	3	3	6
Immune Regimens	Mean	1.3	2.3	1.8
	SD	0.6	0.6	0.8
	Min	1	2	1
	Max	2	3	3
	Q1	1.0	2.0	1.0
	Median	1.0	2.0	2.0
	Q3	2.0	3.0	2.0
Prior Radiation				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Prior Transplant				
Yes	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
No	N (%)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
Other	N (%)	0	0	0
Prior Surgical Therapy				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Target Lesions				
Yes	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
No	N (%)	0	0	0

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
SPD of Target Lesion Measurement (cm^2)	N	3	3	6
	Mean	8.70	20.10	14.40
	SD	7.28	7.41	9.06
	Min	1.8	12.5	1.8
	Max	16.3	27.3	27.3
	Q1	1.80	12.50	8.00
	Median	8.00	20.50	14.40
	Q3	16.30	27.30	20.50
Liver Enlargement				
Absent	N (%)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
Present	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Spleen Enlargement				
Absent	N (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
Present	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
NA	N (%)	0	0	0
Kidney Enlargement				
Absent	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Present	N (%)	0	0	0
Bone Marrow Involvement				
Negative	N (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
Positive	N (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
Indeterminate	N (%)	0	0	0
Medical History				
Yes	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
No	N (%)	0	0	0
Other	N (%)	0	0	0
Allergy and/or Drug Sensitivity				
Yes	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
No	N (%)	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
Other	N (%)	0	0	0
Physical Examination				
Cranial Nerves Abnormality				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Sensory Abnormality				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0

Parameter	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
Motor Abnormality				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Coordination Stance / Gait Abnormality				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Reflexes Abnormality				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Mental Status Abnormality				
Yes	N (%)	0	0	0
No	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Other	N (%)	0	0	0
Pregnancy[1]				
Yes	N (%)	-	0	0
No	N (%)	-	0	0
Other	N (%)	-	1 (100.0)	1 (100.0)
Height (cm)	N	3	3	6
	Mean	165.7	160.3	163.0
	SD	2.1	9.3	6.7
	Min	164	154	154
	Max	168	171	171
	Q1	164.0	154.0	156.0
	Median	165.0	156.0	164.5
	Q3	168.0	171.0	168.0
Weight (kg)	N	3	3	6
	Mean	61.47	58.27	59.87
	SD	3.23	9.96	6.85
	Min	57.9	47.2	47.2
	Max	64.2	66.5	66.5
	Q1	57.90	47.20	57.90
	Median	62.30	61.10	61.70
	Q3	64.20	66.50	64.20

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
BSA (m^2)	N	3	3	6
	Mean	1.680	1.603	1.642
	SD	0.044	0.170	0.119
	Min	1.63	1.44	1.44
	Max	1.71	1.78	1.78
	Q1	1.630	1.440	1.590
	Median	1.700	1.590	1.665
	Q3	1.710	1.780	1.710

1 Denominator is number of female.
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 10.3-1

1.3.1.3 SP-02L02 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4 - 19 に示す。

男性が 45 例（69.2%）、女性が 20 例（30.8%）、年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（28～85 歳）であった。体重の平均値±標準偏差は 58.91±10.36 kg であった。被験者の 93.9%（61/65 例）が米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータス（PS）が Scale 0 又は 1 であった。PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 43 例（66.2%）、AITL が 17 例（26.2%）、ALK 陰性 ALCL が 3 例（4.6%）、その他が 2 例（3.1%）であり、ALK 陽性 ALCL であった被験者はなかった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ III が 30 例（46.2%）、ステージ IV が 28 例（43.1%）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2.0 レジメン（1～11 レジメン）であり、直近の前治療に反応しなかった被験者は 21 例（32.3%）であった。65 例中 8 例（12.3%）が自家造血幹細胞移植を受けていた。

表 2.7.4 - 19 被験者の人口統計学的特性（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Overall (N=65)	Ethnic Group/Race: Japanese (N=37)	Except Japanese (N=28)	Korean (N=19)	Taiwanese (N=8)	Hong Konger /Chinese (N=1)
Ethnic Group/Race							
Asian (Japanese)	N (%)	37 (56.9)					
Asian (Korean)	N (%)	19 (29.2)					
Asian (Taiwanese)	N (%)	8 (12.3)					
Asian (Hong Konger/Chinese)	N (%)	1 (1.5)					
Others	N (%)	0					
Sex							
Male	N (%)	45 (69.2)	27 (73.0)	18 (64.3)	11 (57.9)	6 (75.0)	1 (100.0)
Female	N (%)	20 (30.8)	10 (27.0)	10 (35.7)	8 (42.1)	2 (25.0)	0

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=65)**	**(N=37)**	**(N=28)**	**(N=19)**	**(N=8)**	**(N=1)**
Age (years)	N	65	37	28	19	8	1
	Mean	66.4	69.5	62.4	62.8	60.4	7[redacted].0
	SD	11.1	8.5	12.9	14.5	9.1	-
	Min	28	43	28	28	43	7[redacted]
	Max	85	85	81	81	72	7[redacted]
	Q1	62.0	66.0	56.0	57.0	55.0	7[redacted].0
	Median	68.0	70.0	63.5	64.0	62.5	7[redacted].0
	Q3	75.0	76.0	71.0	73.0	66.5	7[redacted].0
ECOG Performance Status Scale							
0	N (%)	36 (55.4)	23 (62.2)	13 (46.4)	10 (52.6)	2 (25.0)	1 (100.0)
1	N (%)	25 (38.5)	12 (32.4)	13 (46.4)	8 (42.1)	5 (62.5)	0
2	N (%)	4 (6.2)	2 (5.4)	2 (7.1)	1 (5.3)	1 (12.5)	0
3	N (%)	0	0	0	0	0	0
4	N (%)	0	0	0	0	0	0
Histopathological Classification of Lymphoma							
PTCL-NOS	N (%)	43 (66.2)	26 (70.3)	17 (60.7)	11 (57.9)	5 (62.5)	1 (100.0)
AITL	N (%)	17 (26.2)	9 (24.3)	8 (28.6)	6 (31.6)	2 (25.0)	0
ALCL, ALK positive	N (%)	0	0	0	0	0	0
ALCL, ALK negative	N (%)	3 (4.6)	2 (5.4)	1 (3.6)	0	1 (12.5)	0
Other	N (%)	2 (3.1)	0	2 (7.1)	2 (10.5)	0	0
Clinical Stage by Ann Arbor Classification							
Stage I	N (%)	2 (3.1)	1 (2.7)	1 (3.6)	1 (5.3)	0	0
Stage II	N (%)	5 (7.7)	3 (8.1)	2 (7.1)	2 (10.5)	0	0
Stage III	N (%)	30 (46.2)	20 (54.1)	10 (35.7)	5 (26.3)	4 (50.0)	1 (100.0)
Stage IV	N (%)	28 (43.1)	13 (35.1)	15 (53.6)	11 (57.9)	4 (50.0)	0
IPI Risk Group							
Low	N (%)	12 (18.5)	5 (13.5)	7 (25.0)	5 (26.3)	2 (25.0)	0
Low intermediate	N (%)	22 (33.8)	12 (32.4)	10 (35.7)	7 (36.8)	3 (37.5)	0
High intermediate	N (%)	19 (29.2)	12 (32.4)	7 (25.0)	4 (21.1)	2 (25.0)	1 (100.0)
High	N (%)	12 (18.5)	8 (21.6)	4 (14.3)	3 (15.8)	1 (12.5)	0
PIT Risk Group							
Group 1	N (%)	6 (9.2)	2 (5.4)	4 (14.3)	3 (15.8)	1 (12.5)	0
Group 2	N (%)	27 (41.5)	14 (37.8)	13 (46.4)	7 (36.8)	6 (75.0)	0
Group 3	N (%)	21 (32.3)	16 (43.2)	5 (17.9)	4 (21.1)	0	1 (100.0)
Group 4	N (%)	11 (16.9)	5 (13.5)	6 (21.4)	5 (26.3)	1 (12.5)	0

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=65)**	**(N=37)**	**(N=28)**	**(N=19)**	**(N=8)**	**(N=1)**
Clinical Symptom Caused by Primary Disease (Concomitant Symptom)							
Fever							
No	N (%)	51 (78.5)	26 (70.3)	25 (89.3)	17 (89.5)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	14 (21.5)	11 (29.7)	3 (10.7)	2 (10.5)	1 (12.5)	0
Night sweats							
No	N (%)	60 (92.3)	33 (89.2)	27 (96.4)	18 (94.7)	8 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	5 (7.7)	4 (10.8)	1 (3.6)	1 (5.3)	0	0
Weight loss							
No	N (%)	58 (89.2)	34 (91.9)	24 (85.7)	19 (100.0)	4 (50.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	7 (10.8)	3 (8.1)	4 (14.3)	0	4 (50.0)	0
Fatigue							
No	N (%)	38 (58.5)	23 (62.2)	15 (53.6)	10 (52.6)	4 (50.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	27 (41.5)	14 (37.8)	13 (46.4)	9 (47.4)	4 (50.0)	0
Gastrointestinal symptoms							
No	N (%)	49 (75.4)	29 (78.4)	20 (71.4)	15 (78.9)	4 (50.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	16 (24.6)	8 (21.6)	8 (28.6)	4 (21.1)	4 (50.0)	0
Cutaneous symptoms							
No	N (%)	51 (78.5)	27 (73.0)	24 (85.7)	16 (84.2)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	14 (21.5)	10 (27.0)	4 (14.3)	3 (15.8)	1 (12.5)	0
Other							
No	N (%)	50 (76.9)	28 (75.7)	22 (78.6)	16 (84.2)	5 (62.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	15 (23.1)	9 (24.3)	6 (21.4)	3 (15.8)	3 (37.5)	0
Prior Medication (Chemotherapy or Immune Therapy)							
No	N (%)	0	0	0	0	0	0
Yes	N (%)	65 (100.0)	37 (100.0)	28 (100.0)	19 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)
Number of Prior Chemotherapy or	N	65	37	28	19	8	1
Immune Regimens	Mean	2.4	2.3	2.5	2.6	2.3	2.0
	SD	1.8	2.1	1.5	1.5	1.4	-
	Min	1	1	1	1	1	2
	Max	11	11	6	6	5	2
	Q1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
	Median	2.0	2.0	2.0	3.0	2.0	2.0
	Q3	3.0	3.0	3.0	4.0	3.0	2.0
Response to Most Recent Therapy							
Yes (CR/CRu/PR)	N (%)	39 (60.0)	24 (64.9)	15 (53.6)	11 (57.9)	3 (37.5)	1 (100.0)
No (SD/PD)	N (%)	21 (32.3)	11 (29.7)	10 (35.7)	8 (42.1)	2 (25.0)	0
Unknown/Unable to assess	N (%)	5 (7.7)	2 (5.4)	3 (10.7)	0	3 (37.5)	0
Prior Radiation Therapy							
No	N (%)	58 (89.2)	33 (89.2)	25 (89.3)	18 (94.7)	6 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	7 (10.8)	4 (10.8)	3 (10.7)	1 (5.3)	2 (25.0)	0

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	**Statistic**	**(N=65)**	**(N=37)**	**(N=28)**	**(N=19)**	**(N=8)**	**(N=1)**
Prior Hematopoietic Stem Cell Transplant							
No	N (%)	57 (87.7)	33 (89.2)	24 (85.7)	18 (94.7)	5 (62.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	8 (12.3)	4 (10.8)	4 (14.3)	1 (5.3)	3 (37.5)	0
Other Therapy							
No	N (%)	62 (95.4)	36 (97.3)	26 (92.9)	17 (89.5)	8 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	3 (4.6)	1 (2.7)	2 (7.1)	2 (10.5)	0	0
SPD of Target Lesion Measurement	N	65	37	28	19	8	1
by Local Assessment (cm^2)	Mean	21.43	17.78	26.26	11.75	61.63	19.00
	SD	29.78	14.71	42.09	10.54	67.37	-
	Min	1.4	1.4	2.3	2.3	5.9	19.0
	Max	209.6	73.9	209.6	42.8	209.6	19.0
	Q1	7.40	8.60	6.45	5.30	19.15	19.00
	Median	12.60	13.90	9.95	7.70	41.45	19.00
	Q3	23.20	22.20	30.30	14.30	78.15	19.00
SPD of Target Lesion Measurement	N	65	37	28	19	8	1
by Central Assessment (cm^2)	Mean	21.635	17.520	27.073	18.654	48.846	12.859
	SD	25.854	13.991	35.631	22.296	53.438	-
	Min	1.62	1.62	2.71	2.71	3.43	12.86
	Max	164.24	64.18	164.24	97.33	164.24	12.86
	Q1	7.350	7.350	7.581	6.265	12.084	12.859
	Median	14.677	14.677	14.043	11.786	31.208	12.859
	Q3	22.324	21.479	28.979	21.332	68.257	12.859
Liver Enlargement							
No	N (%)	58 (89.2)	35 (94.6)	23 (82.1)	16 (84.2)	7 (87.5)	0
Yes	N (%)	6 (9.2)	2 (5.4)	4 (14.3)	3 (15.8)	1 (12.5)	0
Unable to assess	N (%)	0	0	0	0	0	0
Not done	N (%)	1 (1.5)	0	1 (3.6)	0	0	1 (100.0)
Spleen Enlargement							
No	N (%)	45 (69.2)	25 (67.6)	20 (71.4)	13 (68.4)	7 (87.5)	0
Yes	N (%)	19 (29.2)	12 (32.4)	7 (25.0)	6 (31.6)	1 (12.5)	0
Unable to assess	N (%)	0	0	0	0	0	0
Not done	N (%)	1 (1.5)	0	1 (3.6)	0	0	1 (100.0)
Bone Marrow Infiltration							
Negative	N (%)	50 (76.9)	30 (81.1)	20 (71.4)	12 (63.2)	7 (87.5)	1 (100.0)
Positive	N (%)	15 (23.1)	7 (18.9)	8 (28.6)	7 (36.8)	1 (12.5)	0
Irrelevant	N (%)	0	0	0	0	0	0
Medical History							
No	N (%)	2 (3.1)	0	2 (7.1)	2 (10.5)	0	0
Yes	N (%)	63 (96.9)	37 (100.0)	26 (92.9)	17 (89.5)	8 (100.0)	1 (100.0)

Parameter	Statistic	Overall (N=65)	Ethnic Group/Race: Japanese (N=37)	Except Japanese (N=28)	Korean (N=19)	Taiwanese (N=8)	Hong Konger /Chinese (N=1)
Allergy and/or Drug Sensitivity							
No	N (%)	43 (66.2)	23 (62.2)	20 (71.4)	13 (68.4)	6 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	22 (33.8)	14 (37.8)	8 (28.6)	6 (31.6)	2 (25.0)	0
Physical Examination							
Cranial Nerves Abnormality							
No	N (%)	65 (100.0)	37 (100.0)	28 (100.0)	19 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	0	0	0	0	0	0
Sensory Abnormality							
No	N (%)	53 (81.5)	27 (73.0)	26 (92.9)	18 (94.7)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	12 (18.5)	10 (27.0)	2 (7.1)	1 (5.3)	1 (12.5)	0
Motor Abnormality							
No	N (%)	62 (95.4)	36 (97.3)	26 (92.9)	18 (94.7)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	3 (4.6)	1 (2.7)	2 (7.1)	1 (5.3)	1 (12.5)	0
Coordination Stance/Gait Abnormality							
No	N (%)	63 (96.9)	37 (100.0)	26 (92.9)	18 (94.7)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	2 (3.1)	0	2 (7.1)	1 (5.3)	1 (12.5)	0
Reflexes Abnormality							
No	N (%)	64 (98.5)	37 (100.0)	27 (96.4)	19 (100.0)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	1 (1.5)	0	1 (3.6)	0	1 (12.5)	0
Mental Status Abnormality							
No	N (%)	64 (98.5)	37 (100.0)	27 (96.4)	19 (100.0)	7 (87.5)	1 (100.0)
Yes	N (%)	1 (1.5)	0	1 (3.6)	0	1 (12.5)	0
Pregnancy[1]							
Negative	N (%)	2 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0	-
Positive	N (%)	0	0	0	0	0	-
Not done	N (%)	18 (90.0)	8 (80.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	-
Height (cm)	N	65	37	28	19	8	1
	Mean	162.0	163.0	160.8	160.8	160.0	166.0
	SD	9.3	8.8	9.9	10.9	8.4	-
	Min	141	143	141	141	152	166
	Max	182	182	178	178	178	166
	Q1	154.0	157.0	151.5	151.0	154.0	166.0
	Median	163.0	163.0	161.5	164.0	158.5	166.0
	Q3	169.0	169.0	169.0	170.0	162.5	166.0

		Overall	Ethnic Group/Race				
			Japanese	Except Japanese	Korean	Taiwanese	Hong Konger /Chinese
Parameter	Statistic	(N=65)	(N=37)	(N=28)	(N=19)	(N=8)	(N=1)
Weight (kg)	N	65	37	28	19	8	1
	Mean	58.91	59.00	58.78	57.03	61.80	68.00
	SD	10.36	9.93	11.09	11.10	11.25	-
	Min	39.7	39.7	41.3	41.3	43.9	68.0
	Max	80.4	80.4	78.4	76.5	78.4	68.0
	Q1	52.00	52.50	47.65	46.00	55.40	68.00
	Median	59.10	58.90	59.30	58.60	59.30	68.00
	Q3	66.20	65.40	67.50	66.10	71.35	68.00
BSA (m^2)	N	65	37	28	19	8	1
	Mean	1.6209	1.6289	1.6103	1.5908	1.6384	1.7570
	SD	0.1747	0.1636	0.1910	0.2045	0.1677	-
	Min	1.292	1.292	1.314	1.314	1.382	1.757
	Max	1.952	1.952	1.914	1.887	1.914	1.757
	Q1	1.4920	1.5280	1.4250	1.3510	1.5355	1.7570
	Median	1.6160	1.6100	1.6365	1.6570	1.6065	1.7570
	Q3	1.7590	1.7490	1.7645	1.7680	1.7635	1.7570

[1] Denominator is number of females.
Source: M5.3 5 2.1 SP-02L02 CSR Table 14.1.2-1

1.3.2 参考資料に含めた試験

1.3.2.1 SGL1001 試験

安全性解析対象集団 11 例中 10 例が急性骨髄性白血病であり、他の 1 例は PTCL であった［5.3.3.2.3 項、SGL1001 試験治験総括報告書（CSR） Table 11-3］。全例が化学療法による治療歴を有し、レジメン数の平均値（範囲）は 5 レジメン（2～8 レジメン）で、治療サイクル数の平均値（範囲）は 9 サイクル（4～17 サイクル）あった（5.3.3.2.3 項、SGL1001 試験 CSR Table 14.1.6）。

11 例中男性 6 例、女性 5 例であった。人種は、白人 7 例、アジア人 2 例、黒人及びヒスパニック人各 1 例であった。年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（33～84 歳）であった。体表面積（BSA）の中央値（範囲）は 1.860 m^2（1.51～2.04 m^2）であった（5.3.3.2.3 項、SGL1001 試験 CSR Table 11-2）。

1.3.2.2 SGL1002 試験

安全性解析対象集団 40 例全例が固形がんと診断されていた。当該集団でよくみられた原発腫瘍の種類は、結腸又は直腸腺がん（17 例、43%）、肺腺がん又は肉腫［各 3 例（8%）で、これらには未分類の肉腫、紡錘形細胞肉腫及び平滑筋肉腫が各 1 例含まれる］、非浸潤性乳管がん、類

上皮皮膚がん／悪性黒色腫、淡明細胞型／好酸球性腎臓がん及び膵臓がん／内分泌がん（各 2 例、5%）であった。各 1 例（3%）で認められた他の腫瘍は、臼後部の扁平上皮がん、中分化から高分化型の肝細胞がん、右側硬口蓋の腺様嚢胞がん／前立腺がん、未分類の脊索腫、尿路移行上皮がん、結腸中の腫瘍細胞、肛門扁平上皮がん、乳がん、未分類の腎臓がんであった（5.3.3.2.4 項、SGL1002 試験 CSR Table 14.1.5）。

被験者の大多数（34 例、85%）が白人であり、その他は黒人が 3 例（8%）、アジア人が 3 例（8%）であった。性別は男性 19 例（48%）、女性が 21 例（53%）であった。年齢の中央値（範囲）は 61.5 歳（42～78 歳）であった（5.3.3.2.4 項、SGL1002 試験 CSR Table 11-1）。

1.3.2.3 SGL2001 試験

安全性解析対象集団の大多数（17 例、55%）が免疫グロブリン（Ig）G 型の骨髄腫患者であり、7 例（23%）が IgA 型、6 例（19%）が L 鎖型、1 例（3%）がその他の型（形質細胞腫を有する非分泌性骨髄腫）であった（5.3.3.2.5 項、SGL2001 試験 CSR Table 10-3）。

被験者の大多数（21 例、68%）が白人で、その他は黒人が 4 例（13%）、ヒスパニック人、アジア人及びその他が各 2 例（6%）であった。性別は男性 17 例（55%）、女性が 14 例（45%）であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（37～80 歳）であった（5.3.3.2.5 項、SGL2001 試験 CSR Table 10-2）。

1.3.2.4 SGL2001b 試験

安全性解析対象集団の大多数（12 例、70.6%）が IgG 型の骨髄腫患者であり、3 例（17.6%）が IgA 型、2 例（11.8%）が L 鎖型であった（5.3.5.4.1 項、SGL2001b 試験 CSR Table 14.1.3）。

被験者の大多数（15 例、88.2%）が白人で、その他は黒人が 2 例（11.8%）であった。性別は男性 8 例（47.1%）、女性が 9 例（52.9%）であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（48～73 歳）であった（5.3.3.4.1 項、SGL2001b 試験 CSR Table 14.1.2）。

1.3.2.5 SGL2003 試験

安全性解析対象集団 50 例のうちリンパ腫患者は 29 例（58%）、白血病患者は 15 例（30%）、骨髄異形成症候群又は骨髄増殖性疾患の患者が 6 例（12%）であった。リンパ腫患者 29 例のうち、非ホジキンリンパ腫は 22 例（全被験者の 44%）、ホジキンリンパ腫は 7 例（全被験者の 14%）であった。白血病患者 15 例のうち、急性骨髄性白血病は 9 例（全被験者の 18%）、慢性骨髄性白血病は 5 例（全被験者の 10%）、急性リンパ性白血病は 1 例（全被験者の 2%）であった（5.3.5.4.2 項、SGL2003 試験 CSR Table 11.3）。

被験者の過半数（30 例、60%）が白人で、その他はアジア人が 17 例（34%）、黒人が 1 例（2%）、その他が 2 例（4%）であった。性別は男性 30 例（60%）、女性が 20 例（40%）であっ

た。年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（20～89 歳）であった（5.3.5.4.2 項、SGL2003 試験 CSR Table 11.2）。

1.3.2.6 SGL2005 試験

安全性解析対象集団 15 例全例が肝細胞がん患者であった。

被験者の多数が白人で 7 例（46.7%）、その他はアジア人が 5 例（33.3%）、黒人が 2 例（13.3%）、その他が 1 例（6.7%）であった。性別は男性 14 例（93.3%）、女性が 1 例（6.7%）であった。年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（35～79 歳）であった（5.3.5.4.3 項、SGL2005 試験 CSR Table 14.1.2）。

1.3.3 安全性併合解析

安全性併合解析対象集団 252 例の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 20 に示す。

全体では、男性 153 例（60.7%）、女性 99 例（39.3%）、年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（20～89 歳）であった。体重の平均値は 68.75 kg、身長の平均値は 165.8 cm であった。人種は、アジア人（日本人）が 54 例（21.4%）、アジア人（日本人以外）が 65 例（25.8%）、白人が 114 例（45.2%）、その他が 19 例（7.5%）であった。

日本人集団では、男性 36 例（66.7%）、女性 18 例（33.3%）、年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（28～85 歳）であった。体重の平均値は 58.80 kg、身長の平均値は 161.9 cm であった。日本人以外の集団では、男性 117 例（59.1%）、女性 81 例（40.9%）、年齢の中央値（範囲）は 62.0 歳（20～89 歳）であった。体重の平均値は 71.46 kg、身長の平均値は 166.9 cm であった。

表 2.7.4 - 20 被験者の人口統計学的特性（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

		Overall	Ethnic Group/Race	
			Japanese	Non-Japanese
Parameter	**Statistic**	**(N=252)**	**(N=54)**	**(N=198)**
Ethnic Group/Race				
Asian (Japanese)	N (%)	54 (21.4)		
Asian (non-Japanese)	N (%)	65 (25.8)		
Caucasian	N (%)	114 (45.2)		
Other	N (%)	19 (7.5)		

		Overall	Ethnic Group/Race	
			Japanese	Non-Japanese
Parameter	**Statistic**	**(N=252)**	**(N=54)**	**(N=198)**
Study				
SGL1001	N (%)	11 (4.4)	0	11 (5.6)
SGL1002	N (%)	40 (15.9)	0	40 (20.2)
SGL2001	N (%)	31 (12.3)	0	31 (15.7)
SGL2001b	N (%)	17 (6.7)	0	17 (8.6)
SGL2003	N (%)	50 (19.8)	0	50 (25.3)
SGL2005	N (%)	15 (6.0)	0	15 (7.6)
SP-02L01	N (%)	17 (6.7)	17 (31.5)	0
SP-02L02	N (%)	65 (25.8)	37 (68.5)	28 (14.1)
SP-02L03	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.0)
Sex				
Male	N (%)	153 (60.7)	36 (66.7)	117 (59.1)
Female	N (%)	99 (39.3)	18 (33.3)	81 (40.9)
Age (years)	N	252	54	198
	Mean	61.1	66.4	59.6
	SD	14.0	12.9	14.0
	Min	20	28	20
	Max	89	85	89
	Q1	52.5	63.0	50.0
	Median	64.0	69.0	62.0
	Q3	71.0	76.0	70.0
Height (cm)	N	250	54	196
	Mean	165.8	161.9	166.9
	SD	10.5	9.1	10.7
	Min	141	143	141
	Max	193	182	193
	Q1	159.5	155.0	160.0
	Median	166.0	163.0	167.6
	Q3	173.0	168.0	174.0
Weight (kg)	N	252	54	198
	Mean	68.75	58.80	71.46
	SD	17.04	11.91	17.24
	Min	29.0	36.8	29.0
	Max	130.0	94.2	130.0
	Q1	56.20	51.40	59.33
	Median	66.40	58.85	69.98
	Q3	80.20	66.20	81.82

		Overall	Ethnic Group/Race	
			Japanese	Non-Japanese
Parameter	**Statistic**	**(N=252)**	**(N=54)**	**(N=198)**
BSA (m^2)	N	251	54	197
	Mean	1.7672	1.6168	1.8084
	SD	0.2533	0.1873	0.2538
	Min	1.090	1.280	1.090
	Max	2.510	2.080	2.510
	Q1	1.5900	1.4920	1.6300
	Median	1.7590	1.5990	1.8000
	Q3	1.9500	1.7490	1.9800

SD = Standard Deviation, Min = minimum, Max = Maximum, Q1 = the first quartile, Q3 = the third quartile
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 1.2

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　評価資料に含めた試験

2.1.1.1.1　SP-02L01 試験

有害事象は安全性解析対象集団 17 例全例（100%）に認められ、副作用は 16/17 例（94.1%）［第 1 コホート（200 mg/m^2 の 4 週ごと 5 日間連日投与）：3/3 例（100.0%）、第 2 コホート（300 mg/m^2 の 4 週ごと 5 日間連日投与）：6/7 例（85.7%）、第 3 コホート（300 mg/m^2 の 3 週ごと 5 日間連日投与）：7/7 例（100.0%）］に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 11/17 例（64.7%）［第 1 コホート：3/3 例（100.0%）、第 2 コホート：4/7 例（57.1%）、第 3 コホート：4/7 例（57.1%）］に認められた。Grade 3 以上の副作用は 4/17 例［23.5%、第 1 コホート：0/3 例、第 2 コホート：2/7 例（28.6%）、第 3 コホート：2/7 例（28.6%）］で認められた。

2.1.1.1.1.1　比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（各コホートで 2 例以上の被験者に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 21 に示す。各コホートで 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、第 1 コホートでは疾患進行［3/3 例（100.0%）］並びにリンパ球減少症、傾眠、倦怠感、発熱、C－反応性蛋白増加［各 2/3 例（66.7%）］、第 2 コホートでは食欲減退、便秘、疾患進行、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少［各 3/7 例（42.9%）］並びに不眠症、悪心、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C－反応性蛋白増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加［各 2/7 例（28.6%）］、第 3 コホートでは疾患進行及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長［各 3/7 例（42.9%）］並びに貧血、便秘、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少［各 2/7 例（28.6%）］であった。

各コホートで 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、第 2 コホートでは白血球数減少［3/7 例（42.9%）］並びにリンパ球数減少及び好中球数減少［各 2/7 例（28.6%）］、第 3 コホートでは疾患進行、好中球数減少及び血小板数減少［各 2/7 例（28.6%）］であった。

2.1.1.1.1.2　比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（各コホートで 2 例以上の被験者に発現した）副作用を表 2.7.4 - 22 に示す。各コホートで 2 例以上の被験者に発現した副作用は、第 1 コホートでは傾眠、倦怠感及び発熱［各 2/3 例（66.7%）］、第 2 コホートでは便秘［3/7 例（42.9%）］並びに食欲減退、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 2/7 例

（28.6%）］、第 3 コホートでは活性化部分トロンボプラスチン時間延長［3/7 例（42.9%）］並びに悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少［各 2/7 例（28.6%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」に含まれる事象であった。

各コホートで 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 以上の副作用は、第 3 コホートで発現した好中球数減少及び血小板数減少［各 2/7 例（28.6%）］であった。

全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況については、各々2.7.6 項の表 2.7.6.2 - 7 及び表 2.7.6.2 - 8 に示した。

表 2.7.4 - 21　　各コホートで 2 例以上の被験者に発現した有害事象（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 4-weekly (N=7)		300mg/m² 3-weekly (N=7)		Overall (N=17)	
		ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3
有害事象発現例	N (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	4 (57.1)	7 (100.0)	4 (57.1)	17 (100.0)	11 (64.7)
血液およびリンパ系障害									
貧血	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	4 (23.5)	3 (17.6)
リンパ球減少症	N (%)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	4 (23.5)	2 (11.8)
代謝および栄養障害									
食欲減退	N (%)	0	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (17.6)	0
精神障害									
不眠症	N (%)	0	0	2 (28.6)	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
神経系障害									
傾眠	N (%)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	0	0	3 (17.6)	0
胃腸障害									
便秘	N (%)	0	0	3 (42.9)	0	2 (28.6)	0	5 (29.4)	0
悪心	N (%)	0	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	4 (23.5)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態									
倦怠感	N (%)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0
発熱	N (%)	2 (66.7)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	5 (29.4)	1 (5.9)
疾患進行	N (%)	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	9 (52.9)	4 (23.5)

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 4-weekly (N=7)		300mg/m² 3-weekly (N=7)		Overall (N=17)	
		ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3
臨床検査									
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (23.5)	1 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	3 (42.9)	0	2 (28.6)	0	5 (29.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	0	4 (23.5)	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0	0	0	4 (23.5)	0
リンパ球数減少	N (%)	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
好中球数減少	N (%)	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (23.5)	4 (23.5)
血小板数減少	N (%)	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	5 (29.4)	2 (11.8)
白血球数減少	N (%)	1 (33.3)	0	3 (42.9)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	6 (35.3)	4 (23.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0

MedDRA/ Ver.18.0
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 11.2-2、表 11.2-3 改変

表 2.7.4 - 22　　各コホートで 2 例以上の被験者に発現した副作用

（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 4-weekly (N=7)		300mg/m² 3-weekly (N=7)		Overall (N=17)	
		ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3	ALL Grade	>Grade3
副作用発現例	N (%)	3 (100.0)	0	6 (85.7)	2 (28.6)	7 (100.0)	2 (28.6)	16 (94.1)	4 (23.5)
代謝および栄養障害									
食欲減退	N (%)	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)	0
神経系障害									
傾眠	N (%)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	0	0	3 (17.6)	0
胃腸障害	N (%)								
便秘	N (%)	0	0	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0
悪心	N (%)	0	0	1 (14.3)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (17.6)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)								
倦怠感	N (%)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0
発熱	N (%)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0
臨床検査	N (%)								
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (23.5)	1 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	0	4 (23.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	0	4 (23.5)	0
好中球数減少	N (%)	0	0	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (11.8)	2 (11.8)
血小板数減少	N (%)	0	0	1 (14.3)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (17.6)	2 (11.8)
白血球数減少	N (%)	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (11.8)	1 (5.9)

MedDRA/ Ver.18.0
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 11.2-4、表 11.2-5 改変

2.1.1.1.2 SP-02L03 試験

有害事象は安全性解析対象集団 6 例全例（100%）に認められ、副作用は 2/6 例（33.3%）［第 1 コホート（300 mg/m^2 の 4 週ごと 5 日間連日投与）：1 例（33.3%）、第 2 コホート（300 mg/m^2 の 3 週ごと 5 日間連日投与）：1 例（33.3%）］に認められた。

Grade 3 以上の有害事象は 3/6 例（50.0%）［第 1 コホート：1/3 例（33.3%）、第 2 コホート：2/3 例（66.7%）］に認められ、Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

2.1.1.1.2.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（各コホートで 2 例以上の被験者に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 23 に示す。各コホートで 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、第 1 コホートでは食欲減退及び不眠症［各 2/3 例（66.7%）］であった。第 2 コホートでは咳嗽及び発疹［各 2/3 例（66.7%）］であった。

各コホートで 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、認められなかった。

表 2.7.4 - 23 各コホートで 2 例以上の被験者に発現した有害事象
（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)		300mg/m^2 3-weekly (N=3)		Overall (N=6)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事象時発現例	N (%)	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	3 (50.0)
代謝および栄養障害							
食欲減退	N (%)	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
精神障害							
不眠症	N (%)	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	N (%)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害							
発疹	N (%)	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0

MedDRA/ Ver.17.1
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 11.2-2、Table 11.2-3 改変

2.1.1.1.2.2 比較的よくみられる副作用

全ての副作用を表 2.7.4 - 24 に示す。各コホートで発現した副作用は、第 1 コホートでは食欲減退及び悪心［各 1/3 例（33.3%）］、第 2 コホートでは幻覚［1/3 例（33.3%）］であった。Grade 3 以上の副作用は、認められなかった。

発現した副作用は、器官別大分類「代謝および栄養障害」、「精神障害」及び「胃腸障害」に分類される事象であった。

全ての有害事象の発現状況については、2.7.6 項の表 2.7.6.3 - 7 に示した。

表 2.7.4 - 24　　各コホートで発現した副作用
（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)		300mg/m^2 3-weekly (N=3)		Overall (N=6)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例	N (%)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
代謝および栄養障害							
食欲減退	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
精神障害							
幻覚	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害							
悪心	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA/ Ver.17.1
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 11.2-4、Table 11.2-5 改変

2.1.1.1.3　　SP-02L02 試験

有害事象は安全性解析対象集団 64/65 例（98.5%）に認められ、副作用は 45/65 例（69.2%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 41/65 例（63.1%）に認められた。Grade 3 以上の副作用は 19/65 例（29.2%）に認められた。

2.1.1.1.3.1　　比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（被験者の 10%以上で発現した）有害事象を表 2.7.4 - 25 に示す。

被験者の 10%以上で発現した有害事象は、発熱［27/65 例（41.5%）］、貧血［16/65 例（24.6%）］、食欲減退［13/65 例（20.0%）］、便秘及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 12/65 例（18.5%）］、血小板数減少［11/65 例（16.9%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発疹［各 10/65 例（15.4%）］、倦怠感［9/65 例（13.8%）］、譫妄及び疾患進行［各 8/65 例（12.3%）］、並びに低カリウム血症、嘔吐、そう痒症、疲労及び好中球数減少［各 7/65 例（10.8%）］であった。

被験者の 5%以上で発現した Grade 3 以上の有害事象は、貧血［10/65 例（15.4%）］、疾患進行、好中球数減少及び血小板数減少［各 6/65 例（9.2%）］並びにリンパ球減少症及び高血圧［各 4/65 例（6.2%）］であった。

表 2.7.4 - 25　　被験者の 10%以上に発現した有害事象
（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=65)	
		All Grade	Grade ≥3
有害事象発現例	N (%)	64 (98.5)	41 (63.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	N (%)	16 (24.6)	10 (15.4)
代謝および栄養障害			
低カリウム血症	N (%)	7 (10.8)	3 (4.6)
食欲減退	N (%)	13 (20.0)	1 (1.5)
精神障害			
譫妄	N (%)	8 (12.3)	2 (3.1)
胃腸障害			
便秘	N (%)	12 (18.5)	0
嘔吐	N (%)	7 (10.8)	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	N (%)	7 (10.8)	1 (1.5)
発疹	N (%)	10 (15.4)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	N (%)	7 (10.8)	2 (3.1)
倦怠感	N (%)	9 (13.8)	0
発熱	N (%)	27 (41.5)	2 (3.1)
疾患進行	N (%)	8 (12.3)	6 (9.2)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	10 (15.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	12 (18.5)	2 (3.1)
好中球数減少	N (%)	7 (10.8)	6 (9.2)
血小板数減少	N (%)	11 (16.9)	6 (9.2)

MedDRA/ Ver.23.0
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.3-2、Table 12.3-3 改変

2.1.1.1.3.2　　比較的よくみられる副作用

被験者の 5%以上で発現した副作用を表 2.7.4 - 26 に示す。

被験者の 5%以上で発現した副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［11/65 例（16.9%）］、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 10/65 例（15.4%）］、倦怠感［9/65 例（13.8%）］、貧血［8/65 例（12.3%）］、食欲減退及び血小板数減少［各 7/65 例

（10.8%）］、譫妄［6/65 例（9.2%）］並びに好中球減少症、味覚不全、末梢性感覚ニューロパチー、嘔吐、疲労及び好中球数減少［各 4/65 例（6.2%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」、「代謝および栄養障害」、「精神障害」、「神経系障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」に分類される事象であった。

被験者の 5%以上で発現した Grade 3 以上の副作用は、貧血及び好中球数減少［各 4/65 例（6.2%）］であった。

全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況については、各々2.7.6 項の表 2.7.6.7 – 12 及び表 2.7.6.7 - 13 に示した。

表 2.7.4 - 26　　被験者の 5%以上に発現した副作用（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=65)	
		All Grade	Grade ≥3
副作用発現例	N (%)	45 (69.2)	19 (29.2)
血液およびリンパ系障害			
貧血	N (%)	8 (12.3)	4 (6.2)
好中球減少症	N (%)	4 (6.2)	2 (3.1)
代謝および栄養障害			
食欲減退	N (%)	7 (10.8)	0
精神障害			
譫妄	N (%)	6 (9.2)	2 (3.1)
神経系障害			
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	4 (6.2)	0
味覚不全	N (%)	4 (6.2)	0
胃腸障害			
嘔吐	N (%)	4 (6.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	N (%)	4 (6.2)	1 (1.5)
倦怠感	N (%)	9 (13.8)	0
発熱	N (%)	10 (15.4)	1 (1.5)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	10 (15.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	11 (16.9)	2 (3.1)
好中球数減少	N (%)	4 (6.2)	4 (6.2)
血小板数減少	N (%)	7 (10.8)	3 (4.6)

MedDRA/ Ver.23.0
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.3-4、Table 12.3-5 改変

2.1.1.2 参考資料に含めた試験

2.1.1.2.1 SGL1001 試験

有害事象は安全性解析対象集団 11 例全例に認められた。副作用は 10 例（91%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 9 例（82%）に認められた。Grade 3 以上の副作用は 5 例（45%）に認められた。

2.1.1.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（試験全体で 2 例以上の被験者に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 27 に示す。試験全体で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、高血糖及び低カリウム血症［各 7 例（64%）］、発熱性好中球減少症及び悪心［各 6 例（55%）］、低アルブミン血症、下痢、心電図 QT 補正間隔延長及び肺炎［各 5 例（45%）］、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、ヘモグロビン減少、胸水及び不眠症［各 4 例（36%）］、低ナトリウム血症、好中球減少症、便秘、悪寒、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血小板数減少、体重増加、咳嗽、呼吸困難、低酸素症及び頭痛［各 3 例（27%）］、並びに食欲不振、貧血、白血球増加症、リンパ球減少症、嘔吐、末梢性浮腫、疼痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中重炭酸塩減少、血中乳酸脱水素酵素増加、好中球数減少、プロトロンビン量増加、体重減少、気管支痙攣、鼻出血、肺臓炎、激越及び低血圧［各 2 例（18%）］であった。

試験全体で 2 例以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、低カリウム血症及び発熱性好中球減少症［各 6 例（55%）］、低リン酸血症、好中球減少症、血小板数減少［各 3 例（27%）］、並びに高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、貧血、白血球増加症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、好中球数減少、肺炎、胸水及び低血圧［各 2 例（18%）］であった。

2.1.1.2.1.2 比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（試験全体で 2 例以上の被験者に発現した）副作用を表 2.7.4 - 28 に示す。試験全体で 2 例以上の被験者に発現した副作用は、心電図 QT 補正間隔延長［5 例（45%）］、下痢、悪心、高血糖、低カリウム血症及び頭痛［各 3 例（27%）］、並びに体重増加、便秘、発熱性好中球減少症、悪寒及び疼痛［各 2 例（18%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「臨床検査」、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「神経系障害」に分類される事象であった。

試験全体で 2 例以上の被験者にみられた Grade 3 以上の有害事象は、高血糖及び発熱性好中球減少症［各 2 例（18%）］であった。

試験中に認められた全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 52 及び表 2.7.4 - 53 に示す。

表 2.7.4 - 27　　試験全体で 2 例以上の被験者に発現した有害事象（SGL1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例		4 (100)	2 (50)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	11 (100)	9 (82)
代謝および栄養障害											
高血糖	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	3 (100)	1 (33)	0	0	7 (64)	2 (18)
低カリウム血症	N (%)	2 (50)	1 (25)	2 (67)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0	0	7 (64)	6 (55)
低アルブミン血症	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	0	2 (67)	2 (67)	0	0	5 (45)	2 (18)
低カルシウム血症	N (%)	2 (50)	1 (25)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	4 (36)	2 (18)
低マグネシウム血症	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	4 (36)	0
低リン酸血症	N (%)	1 (25)	1 (25)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	0	0	4 (36)	3 (27)
低ナトリウム血症	N (%)	1 (25)	0	0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	3 (27)	2 (18)
食欲不振	N (%)	1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
血液およびリンパ系障害											
発熱性好中球減少症	N (%)	2 (50)	2 (50)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	0	0	6 (55)	6 (55)
好中球減少症	N (%)	0	0	0	0	2 (67)	2 (67)	1 (100)	1 (100)	3 (27)	3 (27)
貧血	N (%)	0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
白血球増加症	N (%)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)
リンパ球減少症	N (%)	2 (50)	2 (50)	0	0	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
胃腸障害											
悪心	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	0	2 (67)	0	1 (100)	0	6 (55)	0
下痢	N (%)	2 (50)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	5 (45)	0
便秘	N (%)	2 (50)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
嘔吐	N (%)	1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例		4 (100)	2 (50)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	11 (100)	9 (82)
全身障害および投与局所様態											
悪寒	N (%)	2 (50)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
末梢性浮腫	N (%)	1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
疼痛	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
臨床検査											
心電図 QT 補正間隔延長	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	3 (100)	0	0	0	5 (45)	0
ヘモグロビン減少	N (%)	2 (50)	1 (25)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	4 (36)	2 (18)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	0	0	0	0	0	3 (27)	0
血小板数減少	N (%)	0	0	2 (67)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (27)	3 (27)
体重増加	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (27)	1 (9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	2 (18)	1 (9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	0	0	0	0	2 (67)	0	0	0	2 (18)	0
血中重炭酸塩減少	N (%)	1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
好中球数減少	N (%)	0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
プロトロンビン量増加	N (%)	0	0	2 (67)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
体重減少	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
感染症および寄生虫症											
肺炎	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	5 (45)	2 (18)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例		4 (100)	2 (50)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	11 (100)	9 (82)
呼吸器、胸郭および縦隔障害											
胸水	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	0	0	4 (36)	2 (18)
咳嗽	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
呼吸困難	N (%)	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
低酸素症	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
気管支痙攣	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
鼻出血	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
肺臓炎	N (%)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	1 (9)
精神障害											
不眠症	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	4 (36)	0
激越	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
神経系障害											
頭痛	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	3 (27)	0
血管障害											
低血圧	N (%)	0	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)

Note: If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.3 SGL1001 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.3.1 改変

表 2.7.4 - 28　　試験全体で 2 例以上の被験者に発現した副作用（SGL1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例		3 (75)	2 (50)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	1 (33)	1 (100)	1 (100)	10 (91)	5 (45)
臨床検査											
心電図 QT 補正間隔延長	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	3 (100)	0	0	0	5 (45)	0
体重増加	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
胃腸障害											
下痢	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
悪心	N (%)	0	0	2 (67)	0	0	0	1 (100)	0	3 (27)	0
便秘	N (%)	1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
代謝および栄養障害											
高血糖	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (27)	2 (18)
低カリウム血症	N (%)	2 (50)	1 (25)	1 (33)	0	0	0	0	0	3 (27)	1 (9)
血液およびリンパ系障害											
発熱性好中球減少症	N (%)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)
全身障害および投与局所様態											
悪寒	N (%)	2 (50)	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0
疼痛	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
神経系障害											
頭痛	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	3 (27)	0

Note: If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.3 SGL1001 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1 改変

2.1.1.2.2 SGL1002 試験

有害事象は安全性解析対象集団 40 例全例に認められた。副作用は 20 例（50%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 18 例（45%）に認められた。Grade 3 以上の副作用は 5 例（13%）に認められた。

2.1.1.2.2.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（試験全体で被験者の 10%以上に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 29 に示す。試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象は、疲労［26 例（65%）］、悪心［20 例（50%）］、食欲不振［15 例（38%）］、便秘及び呼吸困難［各 14 例（35%）］、嘔吐［13 例（33%）］、発熱、腹痛及び背部痛［各 8 例（20%）］、浮動性めまい［7 例（18%）］、下痢及び頭痛［各 6 例（15%）］、咳嗽及び協調運動異常［各 5 例（13%）］、並びに末梢性浮腫、ニューロパシー、精神状態変化、低血圧及び副鼻腔ドレナージ［各 4 例（10%）］であった。

試験全体で被験者の 10%以上にみられた Grade 3 以上の有害事象は、疲労［6 例（15%）］のみであった。

2.1.1.2.2.2 比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（試験全体で被験者の 10%以上に発現した）副作用を表 2.7.4 - 30 に示す。試験全体で被験者の 10%以上に発現した副作用は、疲労［6 例（15%）］、悪心［5 例（13%）］、並びに協調運動異常及び浮動性めまい［各 4 例（10%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「全身障害および投与局所様態」、「神経系障害」及び「胃腸障害」に分類される事象であった。

試験全体で 10%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

試験中に認められた全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 54 及び表 2.7.4 - 55 に示す。

表 2.7.4 - 29　　試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象（SGL1002 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
有害事象発現例	N (%	4 (100)	1 (25)	3 (100)	2 (67)	5 (100)	2 (40)	3 (100)	1 (33)	6 (100)	3 (50)	11 (100)	4 (36)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	2 (50)	40 (100)	18 (45)
全身障害および投与局所様態																			
疲労	N (%	2 (50)	1 (25)	2 (67)	2 (67)	5 (100)	0	3 (100)	0	4 (67)	1 (17)	8 (73)	2 (18)	2 (50)	0	0	0	26 (65)	6 (15)
発熱	N (%	0	0	1 (33)	0	1 (20)	0	0	0	1 (17)	0	2 (18)	0	1 (25)	0	2 (50)	0	8 (20)	0
末梢性浮腫	N (%	0	0	0	0	2 (40)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	4 (10)	0
胃腸障害																			
悪心	N (%	0	0	2 (67)	1 (33)	3 (60)	0	2 (67)	0	3 (50)	0	5 (45)	0	3 (75)	0	2 (50)	0	20 (50)	1 (3)
便秘	N (%	1 (25)	0	2 (67)	0	2 (40)	0	1 (33)	0	0	0	4 (36)	0	1 (25)	0	3 (75)	0	14 (35)	0
嘔吐	N (%	0	0	1 (33)	1 (33)	2 (40)	0	2 (67)	0	2 (33)	0	2 (18)	0	3 (75)	1 (25)	1 (25)	0	13 (33)	2 (5)
腹痛	N (%	1 (25)	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	1 (20)	2 (67)	0	1 (17)	0	1 (9)	0	1 (25)	1 (25)	0	0	8 (20)	3 (8)
下痢	N (%	1 (25)	0	0	0	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (50)	0	6 (15)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																			
呼吸困難	N (%	3 (75)	1 (25)	2 (67)	0	3 (60)	0	0	0	2 (33)	0	2 (18)	1 (9)	1 (25)	0	1 (25)	0	14 (35)	2 (5)
咳嗽	N (%	2 (50)	0	1 (33)	0	1 (20)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	5 (13)	0
代謝および栄養障害																			
食欲不振	N (%	1 (25)	0	1 (33)	0	2 (40)	0	1 (33)	0	2 (33)	0	5 (45)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	15 (38)	0
神経系障害																			
浮動性めまい	N (%	0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	1 (17)	0	2 (18)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	7 (18)	0
頭痛	N (%	1 (25)	0	2 (67)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0	0	0	0	0	6 (15)	0
協調運動異常	N (%	0	0	0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	0	0	0	2 (50)	2 (50)	5 (13)	3 (8)
ニューロパシー	N (%	1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	2 (33)	0	1 (9)	0	0	0	0	0	4 (10)	0
筋骨格系および結合組織障害																			
背部痛	N (%	0	0	1 (33)	0	1 (20)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	3 (27)	0	1 (25)	0	0	0	8 (20)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
有害事象発現例	N (%	4 (100)	1 (25)	3 (100)	2 (67)	5 (100)	2 (40)	3 (100)	1 (33)	6 (100)	3 (50)	11 (100)	4 (36)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	2 (50)	40 (100)	18 (45)
精神障害																			
精神状態変化	N (%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	1 (25)	0	2 (50)	2 (50)	4 (10)	2 (5)
血管障害																			
低血圧	N (%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	4 (10)	0
外科および内科処置																			
副鼻腔ドレナージ	N (%	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (33)	0	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	4 (10)	0

Note: If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.3.1 改変

表 2.7.4 - 30　　試験全体で被験者の 10%以上に発現した副作用（SGL1002 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
副作用発現例	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	1 (33)	2 (40)	0	2 (67)	0	2 (33)	0	5 (45)	1 (9)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	20 (50)	5 (13)
全身障害および投与局所様態																			
疲労	N (%)	0	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	1 (9)	1 (25)	0	0	0	6 (15)	2 (5)
神経系障害																			
協調運動異常	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0	0	0	2 (50)	2 (50)	4 (10)	2 (5)
浮動性めまい	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0	1 (25)	0	1 (25)	0	4 (10)	0
胃腸障害																			
悪心	N (%)	0	0	2 (67)	0	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	5 (13)	0

Note: If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1 改変

2.1.1.2.3 SGL2001 試験

有害事象は安全性解析対象集団 31 例中 30 例（97%）に認められた。副作用は 26 例（84%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 16 例（52%）に認められた。Grade 3 以上の副作用は 10 例（32%）に認められた。

2.1.1.2.3.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（試験全体で被験者の 10%以上に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 31 に示す。試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象は、疲労［16 例（52%）］、注入部位疼痛［10 例（32%）］、頭痛［9 例（29%）］、悪心及び貧血［各 8 例（26%）］、背部痛及び咳嗽［各 7 例（23%）］、低マグネシウム血症、便秘、挫傷及び錯乱状態［各 6 例（19%）］、疾患進行、発熱、四肢痛、下痢、嘔吐及び発疹［各 5 例（16%）］、並びに悪寒、末梢性浮腫、疼痛、筋痛、呼吸困難、食欲不振、浮動性めまい、尿路感染及び血中乳酸脱水素酵素増加［各 4 例（13%）］であった。

試験全体で被験者の 10%以上にみられた Grade 3 以上の有害事象は、疲労［5 例（16%）］及び錯乱状態［4 例（13%）］であった。

2.1.1.2.3.2 比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（試験全体で被験者の 10%以上に発現した）副作用を表 2.7.4 - 32 に示す。試験全体で 10%以上の被験者に発現した副作用は、疲労、注入部位疼痛［各 10 例（32%）］、悪心、低マグネシウム血症及び頭痛［各 6 例（19%）］、貧血及び錯乱状態［各 5 例（16%）］、並びに浮動性めまい、咳嗽及び挫傷［各 4 例（13%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「全身障害および投与局所様態」、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「血液およびリンパ系障害」、「精神障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」に分類される事象であった。

試験全体で被験者の 10%以上に発現した Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

試験中に認められた全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 56 及び表 2.7.4 - 57 に示す。

表 2.7.4 - 31　　試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象（SGL2001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事情発現例	N (%)	3 (100)	2 (67)	3 (100)	1 (33)	4 (100)	3 (75)	16 (94)	8 (47)	4 (100)	2 (50)	30 (97)	16 (52)
全身障害および投与局所様態													
疲労	N (%)	3 (100)	0	0	0	2 (50)	2 (50)	8 (47)	2 (12)	3 (75)	1 (25)	16 (52)	5 (16)
注入部位疼痛	N (%)	2 (67)	0	2 (67)	1 (33)	3 (75)	0	2 (12)	0	1 (25)	0	10 (32)	1 (3)
疾患進行	N (%)	0	0	0	0	0	0	4 (24)	1 (6)	1 (25)	1 (25)	5 (16)	2 (6)
発熱	N (%)	0	0	0	0	2 (50)	0	3 (18)	1 (6)	0	0	5 (16)	1 (3)
悪寒	N (%)	0	0	0	0	2 (50)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0
末梢性浮腫	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0
疼痛	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	2 (12)	0	1 (25)	0	4 (13)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	N (%)	1 (33)	0	0	0	2 (50)	0	3 (18)	1 (6)	1 (25)	0	7 (23)	1 (3)
四肢痛	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	1 (25)	0	5 (16)	0
筋痛	N (%)	1 (33)	0	2 (67)	0	1 (25)	0	0	0	0	0	4 (13)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害													
咳嗽	N (%)	1 (33)	0	0	0	0	0	5 (29)	0	1 (25)	0	7 (23)	0
呼吸困難	N (%)	1 (33)	0	0	0	0	0	3 (18)	0	0	0	4 (13)	0
代謝および栄養障害													
低マグネシウム血症	N (%)	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	2 (12)	0	1 (25)	0	6 (19)	0
食欲不振	N (%)	0	0	0	0	2 (50)	1 (25)	1 (6)	0	1 (25)	0	4 (13)	1 (3)
胃腸障害													
悪心	N (%)	0	0	0	0	4 (100)	1 (25)	3 (18)	0	1 (25)	0	8 (26)	1 (3)
便秘	N (%)	0	0	0	0	2 (50)	0	3 (18)	0	1 (25)	0	6 (19)	0
下痢	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	4 (24)	0	0	0	5 (16)	0
嘔吐	N (%)	0	0	0	0	3 (75)	2 (50)	2 (12)	0	0	0	5 (16)	2 (6)

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
神経系障害													
頭痛	N (%)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	1 (25)	0	3 (18)	0	2 (50)	0	9 (29)	1 (3)
浮動性めまい	N (%)	0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	2 (50)	0	4 (13)	0
感染症および寄生虫症													
尿路感染	N (%)	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	4 (13)	0
血液およびリンパ系障害													
貧血	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	1 (25)	5 (29)	0	1 (25)	1 (25)	8 (26)	2 (6)
臨床検査													
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	4 (13)	0
皮膚および皮下組織障害													
発疹	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	3 (18)	0	1 (25)	0	5 (16)	0
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	4 (24)	0	0	0	6 (19)	0
精神障害													
錯乱状態	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (18)	3 (18)	2 (50)	1 (25)	6 (19)	4 (13)

Note: If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.5 SGL2001 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.3.1 改変

表 2.7.4 - 32　　試験全体で被験者の 10%以上に発現した副作用（SGL2001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例	N (%)	3 (100)	2 (67)	3 (100)	1 (33)	4 (100)	1 (25)	12 (71)	4 (24)	4 (100)	2 (50)	26 (84)	10 (32)
全身障害および投与局所様態													
疲労	N (%)	2 (67)	0	0	0	2 (50)	1 (25)	3 (18)	0	3 (75)	1 (25)	10 (32)	2 (6)
注入部位疼痛	N (%)	2 (67)	0	2 (67)	1 (33)	3 (75)	0	2 (12)	0	1 (25)	0	10 (32)	1 (3)
胃腸障害													
悪心	N (%)	0	0	0	0	4 (100)	1 (25)	1 (6)	0	1 (25)	0	6 (19)	1 (3)
代謝および栄養障害													
低マグネシウム血症	N (%)	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	2 (12)	0	1 (25)	0	6 (19)	0
神経系障害													
頭痛	N (%)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	1 (6)	0	2 (50)	0	6 (19)	1 (3)
浮動性めまい	N (%)	0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	2 (50)	0	4 (13)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害													
咳嗽	N (%)	0	0	0	0	0	0	3 (18)	0	1 (25)	0	4 (13)	0
血液およびリンパ系障害													
貧血	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	4 (24)	0	0	0	5 (16)	1 (3)
精神障害													
錯乱状態	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	2 (12)	2 (50)	1 (25)	5 (16)	3 (10)
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0

Note: If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.5 SGL2001 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1 改変

2.1.1.2.4 SGL2001b 試験

有害事象は安全性解析対象集団 17 例全例に認められた。副作用は 11 例（64.7%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 12 例（70.6%）に認められた。

2.1.1.2.4.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（2 例以上の被験者に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 33 に示す。2 例以上の被験者に発現した有害事象は、貧血［12 例（70.8%）］、悪心［8 例（47.1%）］、疲労［6 例（35.3%）］、血小板減少症［5 例（29.4%）］、便秘、疾患進行、高カルシウム血症、浮動性めまい及び味覚異常［各 4 例（23.5%）］、嘔吐、無力症、発熱、脱水、低マグネシウム血症、背部痛、四肢痛及び錯乱状態［各 3 例（17.6%）］、並びに好中球減少症、胸部不快感、顔面浮腫、浮腫、疼痛、口腔カンジダ症、INR 増加、プロトロンビン時間延長、食欲減退、低アルブミン血症、筋力低下、頭痛、ニューロパシー、末梢性感覚ニューロパシー、傾眠、不安、不眠症、呼吸困難及び発疹［各 2 例（11.8%）］であった。

2 例以上の被験者にみられた Grade 3 以上の有害事象は、貧血［7 例（41.2%）］、血小板減少症［5 例（29.4%）］、疾患進行［4 例（23.5%）］並びに高カルシウム血症、低アルブミン血症、背部痛、筋力低下及び傾眠［各 2 例（11.8%）］であった。

表 2.7.4 - 33 2 例以上の被験者に発現した有害事象
（SGL2001b 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistic	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥ Grate 3
有害事象発現例	N (%)	17 (100.0%)	12 (70.6%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	N (%)	12 (70.6%)	7 (41.2%)
好中球減少症	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
血小板減少症	N (%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)
胃腸障害			
便秘	N (%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)
悪心	N (%)	8 (47.1%)	0
嘔吐	N (%)	3 (17.6%)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistic	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥ Grate 3
全身障害および投与局所様態			
無力症	N (%)	3 (17.6%)	0
胸部不快感	N (%)	2 (11.8%)	0
疾患進行	N (%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)
顔面浮腫	N (%)	2 (11.8%)	0
疲労	N (%)	6 (35.3%)	1 (5.9%)
浮腫	N (%)	2 (11.8%)	0
疼痛	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
発熱	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症			
口腔カンジダ症	N (%)	2 (11.8%)	0
臨床検査			
INR 増加	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
プロトロンビン時間延長	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
代謝および栄養障害			
食欲減退	N (%)	2 (11.8%)	0
脱水	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
高カルシウム血症	N (%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)
低アルブミン血症	N (%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
低マグネシウム血症	N (%)	3 (17.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	N (%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)
筋力低下	N (%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
四肢痛	N (%)	3 (17.6%)	0
神経系障害			
浮動性めまい	N (%)	4 (23.5%)	0
味覚異常	N (%)	4 (23.5%)	0
頭痛	N (%)	2 (11.8%)	0
ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)	0
末梢性感覚ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)	0
傾眠	N (%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
精神障害			
不安	N (%)	2 (11.8%)	0
錯乱状態	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
不眠症	N (%)	2 (11.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	N (%)	2 (11.8%)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistic	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥ Grate 3
皮膚および皮下組織障害			
発疹	N (%)	2 (11.8%)	0

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category
MedDRA ver. 7（基本語は MedDRA/J ver. 9.0 を用いた）
Source: M5.3.5.4.1 SGL2001b CSR Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.5 改変

2.1.1.2.4.2 比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（2 例以上の被験者に発現した）副作用を表 2.7.4 - 34 に示す。2 例以上の被験者に発現した副作用は、貧血及び悪心［5 例（29.4%）］、疲労［4 例（23.5%）］、味覚異常［3 例（17.6%）］、並びに好中球減少症、無力症、口腔カンジダ症、INR 増加、プロトロンビン時間延長、浮動性めまい、ニューロパシー及び末梢性感覚ニューロパシー［各 2 例（11.8%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「神経系障害」に分類される事象であった。

表 2.7.4 - 34 2 例以上の被験者に発現した副作用
（SGL2001b 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistic	Number of Patients [1] (N=17)
副作用発現例	N (%)	11 (64.7%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	N (%)	5 (29.4%)
好中球減少症	N (%)	2 (11.8%)
胃腸障害		
悪心	N (%)	5 (29.4%)
全身障害および投与局所様態		
無力症	N (%)	2 (11.8%)
疲労	N (%)	4 (23.5%)
感染症および寄生虫症		
口腔カンジダ症	N (%)	2 (11.8%)
臨床検査		
INR 増加	N (%)	2 (11.8%)
プロトロンビン時間延長	N (%)	2 (11.8%)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistic	Number of Patients [1] (N=17)
神経系障害		
浮動性めまい	N (%)	2 (11.8%)
味覚異常	N (%)	3 (17.6%)
ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)
末梢性感覚ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category
MedDRA ver. 7（日本語訳は MedDRA/J ver. 9.0 の基本語を用いた）
Source: M5.3.5.4.1 SGL2001b CSR Table 14.3.2.3 改変

試験中に認められた全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 58 及び表 2.7.4 - 59 に示す。

2.1.1.2.5 SGL2003 試験

有害事象は安全性解析対象集団 50 例全例に認められた。副作用は 25 例（50.0%）に認められた。

2.1.1.2.5.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（試験全体で被験者の 10%以上に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 35 に示す。試験全体で被験者の 10%以上に発現した有害事象は、発熱及び貧血［各 20 例（40.0%）］、下痢［17 例（34.0%）］、呼吸困難［15 例（30.0%）］、悪心［14 例（28.0%）］、嘔吐及び疲労［各 13 例（26.0%）］、血小板減少症及び悪性新生物進行［各 11 例（22.0%）］、食欲減退［10 例（20.0%）］、腹痛及び低カリウム血症［各 9 例（18.0%）］、便秘、末梢性浮腫、咳嗽、浮動性めまい及び不眠症［各 8 例（16.0%）］、腹部膨満、無力症及び低アルブミン血症［各 7 例（14.0%）］、四肢痛、背部痛及び低血圧［各 6 例（12.0%）］、並びに疼痛、白血球増加症、脱水、食欲不振、低マグネシウム血症、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、鼻出血及び転倒［各 5 例（10.0%）］であった。

表 2.7.4 - 35　　被験者の 10%以上に発現した有害事象
（SGL2003 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
有害事象発現例	N (%)	50 (100.0%)
胃腸障害		
下痢	N (%)	17 (34.0%)
悪心	N (%)	14 (28.0%)
嘔吐	N (%)	13 (26.0%)
腹痛	N (%)	9 (18.0%)
腹部膨満	N (%)	7 (14.0%)
便秘	N (%)	8 (16.0%)
全身障害および投与局所様態		
発熱	N (%)	20 (40.0%)
疲労	N (%)	13 (26.0%)
末梢性浮腫	N (%)	8 (16.0%)
疼痛	N (%)	5 (10.0%)
無力症	N (%)	7 (14.0%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	N (%)	20 (40.0%)
血小板減少症	N (%)	11 (22.0%)
白血球増加症	N (%)	5 (10.0%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	N (%)	10 (20.0%)
低カリウム血症	N (%)	9 (18.0%)
低アルブミン血症	N (%)	7 (14.0%)
脱水	N (%)	5 (10.0%)
食欲不振	N (%)	5 (10.0%)
低マグネシウム血症	N (%)	5 (10.0%)
臨床検査		
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	5 (10.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	5 (10.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	N (%)	15 (30.0%)
咳嗽	N (%)	8 (16.0%)
鼻出血	N (%)	5 (10.0%)
神経系障害		
浮動性めまい	N (%)	8 (16.0%)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	N (%)	6 (12.0%)
背部痛	N (%)	6 (12.0%)

精神障害 　不眠症	N (%)	8 (16.0%)
傷害、中毒および処置合併症 　転倒	N (%)	5 (10.0%)
血管障害 　低血圧	N (%)	6 (12.0%)
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） 　悪性新生物進行	N (%)	11 (22.0%)

[1] If a patient has more than one AE within the same preferred term, this is counted only once in each category.
MedDRA ver. 9.0
Source: M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR Table 16 改変

2.1.1.2.5.2　　比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（試験全体で被験者の 10%以上に発現した）副作用を表 2.7.4 - 36 に示す。試験全体で被験者の 10%以上に発現した副作用は、悪心［9 例（18.0%）］及び疲労［5 例（10.0%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「胃腸障害」及び「全身障害および投与局所様態」に分類される事象であった。

表 2.7.4 - 36　　被験者の 10%以上に発現した副作用
（SGL2003 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**Statistics**	**Number of Patients 1** **(N=50)**
副作用発現例	N (%)	25 (50.0%)
胃腸障害 　悪心	N (%)	9 (18.0%)
全身障害および投与局所様態 　疲労	N (%)	5 (10.0%)

[1] If a patient has more than one AE within the same preferred term, this is counted only once in each category.
MedDRA ver. 9.0
Source: M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR Table 17 改変

試験中に認められた全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 60 及び表 2.7.4 - 61 に示す。

2.1.1.2.6　　SGL2005 試験

有害事象は安全性解析対象集団 15 例中 13 例（86.7%）に認められた。副作用は 10 例（66.7%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 8 例（53.3%）に認められた。

2.1.1.2.6.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた（2 例以上の被験者に発現した）有害事象を表 2.7.4 - 37 に示す。2 例以上の被験者に発現した有害事象は、嘔吐［7 例（46.7%）］、悪心、疲労及び食欲不振［各 6 例（40.0%）］、貧血、腹部膨満、腹痛、腹水、便秘、下痢、口内乾燥、発熱、転倒、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重増加及び不眠症［各 3 例（20.0%）］、並びにカテーテル留置部位疼痛、疾患進行、歩行障害、浮腫、末梢性浮腫、脱水、味覚異常、急性腎不全、呼吸困難、喘鳴、発疹及び高血圧［各 2 例（13.3%）］であった。

2 例以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 3 例（20.0%）］、並びに腹痛、疾患進行、呼吸困難及び高血圧［各 2 例（13.3%）］であった。

表 2.7.4 - 37 2 例以上の被験者に発現した有害事象
（SGL2005 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Number of Patients[1] (N=15)	
		ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例	N (%)	13 (86.7%)	8 (53.3%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	N (%)	3 (20.0%)	0
胃腸障害			
嘔吐	N (%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)
悪心	N (%)	6 (40.0%)	1 (6.7%)
腹部膨満	N (%)	3 (20.0%)	0
腹痛	N (%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)
腹水	N (%)	3 (20.0%)	0
便秘	N (%)	3 (20.0%)	0
下痢	N (%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
口内乾燥	N (%)	3 (20.0%)	0
全身障害および投与局所様態			
疲労	N (%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)
発熱	N (%)	3 (20.0%)	0
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	2 (13.3%)	0
疾患進行	N (%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
歩行障害	N (%)	2 (13.3%)	0
浮腫	N (%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
末梢性浮腫	N (%)	2 (13.3%)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Number of Patients[1] (N=15)	
		ALL Grade	≥Grade3
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	N (%)	3 (20.0%)	0
臨床検査			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
体重増加	N (%)	3 (20.0%)	0
代謝および栄養障害			
食欲不振	N (%)	6 (40.0%)	0
脱水	N (%)	2 (13.3%)	0
神経系障害			
味覚異常	N (%)	2 (13.3%)	0
精神障害			
不眠症	N (%)	3 (20.0%)	0
腎および尿路障害			
急性腎不全	N (%)	2 (13.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	N (%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
喘鳴	N (%)	2 (13.3%)	0
皮膚および皮下組織障害			
発疹	N (%)	2 (13.3%)	0
血管障害			
高血圧	N (%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category.
MedDRA ver. 7（日本語訳は MedDRA/J ver. 9.0 の基本語を用いた）
Source: M5.3.5.4.3 SGL2005 CSR Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.5 改変

2.1.1.2.6.2 比較的よくみられる副作用

比較的よくみられた（2 例以上の被験者に発現した）副作用を表 2.7.4 - 38 に示す。2 例以上の被験者に発現した副作用は、悪心及び嘔吐［各 4 例（26.7%）］、疲労及び食欲不振［各 3 例（20.0%）］、並びに貧血、味覚異常及び喘鳴［各 2 例（13.3%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される事象であった。

表 2.7.4 - 38　　2 例以上の被験者に発現した副作用（SGL2005 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients[1] (N=15)
副作用発現例	N (%)	10 (66.7%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	N (%)	2 (13.3%)
胃腸障害		
悪心	N (%)	4 (26.7%)
嘔吐	N (%)	4 (26.7%)
全身障害および投与局所様態		
疲労	N (%)	3 (20.0%)
代謝および栄養障害		
食欲不振	N (%)	3 (20.0%)
神経系障害		
味覚異常	N (%)	2 (13.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘鳴	N (%)	2 (13.3%)

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category.
MedDRA ver. 7（日本語訳は MedDRA/J ver. 9.0 の基本語を用いた）
Source: M5.3.5.4.3 SGL2005 CSR Table 14.3.2.3 改変

試験中に認められた全ての有害事象及び全ての副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 62 及び表 2.7.4 - 63 に示す。

2.1.1.3　　安全性併合解析

全臨床試験を対象とした安全性併合解析での全ての有害事象及び副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 64 及び表 2.7.4 - 65 に示す。Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 66 及び表 2.7.4 - 67 に示す。

2.1.1.3.1　　安全性併合解析対象集団全体での結果

安全性併合解析対象集団全体で有害事象を発現した被験者は 247/252 例（98.0%）であった。副作用は 164 例（65.1%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 154/252 例（61.1%）に認められた。Grade 3 以上の副作用は、60 例（23.8%）に認められた。

2.1.1.3.1.1 比較的よくみられる有害事象

被験者の 10%以上で認められた有害事象は、疲労［76 例（30.2%）］、発熱及び悪心［各 72 例（28.6%）］、貧血［68 例（27.0%）］、食欲減退［64 例（25.4%）］、便秘［56 例（22.2%）］、嘔吐［52 例（20.6%）］、下痢［45 例（17.9%）］、疾患進行［42 例（16.7%）］、呼吸困難［40 例（15.9%）］、浮動性めまい［31 例（12.3%）］、咳嗽及び不眠症［各 30 例（11.9%）］、低カリウム血症、頭痛及び背部痛［各 29 例（11.5%）］並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［26 例（10.3%）］であった。被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血［37 例（14.7%）］、疾患進行［32 例（12.7%）］、血小板減少症［20 例（7.9%）］、疲労［19 例（7.5%）］及び低カリウム血症［14 例（5.6%）］であった。

2.1.1.3.1.2 比較的よくみられる副作用

被験者の 5%以上で認められた副作用は、悪心［39 例（15.5%）］、疲労［32 例（12.7%）］、貧血［22 例（8.7%）］、食欲減退［20 例（7.9%）］、発熱［19 例（7.5%）］、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 18 例（7.1%）］、浮動性めまい［15 例（6.0%）］、便秘及び頭痛［各 14 例（5.6%）］並びに倦怠感［13 例（5.2%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」及び「血液およびリンパ系障害」に分類される事象であった。

被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

2.1.1.3.1.3 類似した有害事象のグループ化による検討

疲労/倦怠感、肝機能検査異常、貧血、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球数減少症、白血球数減少症、注入部位反応、高血糖、味覚障害、高ビリルビン血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、カテーテル留置部位関連反応、腹痛、敗血症/菌血症及び末梢性ニューロパチーについて、類似した有害事象をグループ化し、これらの有害事象の発現状況を検討した。グループ化した有害事象及び副作用の発現状況は表 2.7.4 - 39 及び表 2.7.4 - 40 のとおりであった。

表 2.7.4 - 39　　グループ化した有害事象の発現状況
（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall (N=252)
有害事象発現例	N (%)	201 (79.8)
疲労/倦怠感	N (%)	88 (34.9)
貧血	N (%)	75 (29.8)
血小板減少症	N (%)	41 (16.3)
肝機能検査異常	N (%)	33 (13.1)
腹痛	N (%)	33 (13.1)
好中球減少症	N (%)	30 (11.9)
低カリウム血症	N (%)	30 (11.9)
低アルブミン血症	N (%)	25 (9.9)
低マグネシウム血症	N (%)	24 (9.5)
白血球数減少症	N (%)	19 (7.5)
高血糖	N (%)	19 (7.5)
注入部位反応	N (%)	17 (6.7)
敗血症/菌血症	N (%)	17 (6.7)
末梢性ニューロパチー	N (%)	17 (6.7)
リンパ球数減少症	N (%)	16 (6.3)
カテーテル留置部位関連反応	N (%)	15 (6.0)
味覚障害	N (%)	14 (5.6)
低ナトリウム血症	N (%)	14 (5.6)
高ビリルビン血症	N (%)	9 (3.6)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.3.1.1 改変

表 2.7.4 - 40　　グループ化した副作用の発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall (N=252)
副作用発現例	N (%)	116 (46.0)
疲労/倦怠感	N (%)	45 (17.9)
肝機能検査異常	N (%)	23 (9.1)
貧血	N (%)	23 (9.1)
好中球減少症	N (%)	15 (6.0)
注入部位反応	N (%)	15 (6.0)
血小板減少症	N (%)	14 (5.6)
味覚障害	N (%)	12 (4.8)
低マグネシウム血症	N (%)	10 (4.0)
末梢性ニューロパチー	N (%)	9 (3.6)
高血糖	N (%)	7 (2.8)
リンパ球数減少症	N (%)	6 (2.4)
白血球数減少症	N (%)	6 (2.4)
低カリウム血症	N (%)	6 (2.4)
高ビリルビン血症	N (%)	4 (1.6)
低ナトリウム血症	N (%)	4 (1.6)
腹痛	N (%)	4 (1.6)
カテーテル留置部位関連反応	N (%)	3 (1.2)
低アルブミン血症	N (%)	2 (0.8)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.5.1.1 改変

2.1.1.3.2　　評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

評価資料に含めた試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）を対象とした安全性併合解析での有害事象及び副作用の発現状況を各々表 2.7.4 - 68 及び表 2.7.4 - 69 に示す。

評価資料に含めた 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団で有害事象を発現した被験者は 86/88 例（97.7%）であった。副作用は 62 例（70.5%）に認められた。

2.1.1.3.2.1　　比較的よくみられる有害事象

被験者の 10%以上で認められた有害事象は、発熱［32 例（36.4%）］、貧血［21 例（23.9%）］、便秘及び食欲減退［各 18 例（20.5%）］、疾患進行［17 例（19.3%）］、血小板数減少［16 例（18.2%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 15 例（17.0%）］、倦怠感［12 例（13.6%）］、好中球数減少及び発疹［各 11 例

（12.5%）］、白血球数減少及び悪心［各 10 例（11.4%）］並びに嘔吐、譫妄及び不眠症［各 9 例（10.2%）］であった（表 2.7.4 - 41）。

表 2.7.4 - 41　　被験者の 10%以上で認められた有害事象発現状況
（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
有害事象発現例	N (%)	86 (97.7)	3 (100.0)	83 (97.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	N (%)	32 (36.4)	2 (66.7)	30 (35.3)
疾患進行	N (%)	17 (19.3)	3 (100.0)	14 (16.5)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	2 (66.7)	10 (11.8)
臨床検査				
血小板数減少	N (%)	16 (18.2)	1 (33.3)	15 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	0	15 (17.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	0	15 (17.6)
好中球数減少	N (%)	11 (12.5)	0	11 (12.9)
白血球数減少	N (%)	10 (11.4)	1 (33.3)	9 (10.6)
胃腸障害				
便秘	N (%)	18 (20.5)	0	18 (21.2)
悪心	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
嘔吐	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	N (%)	18 (20.5)	0	18 (21.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	N (%)	11 (12.5)	0	11 (12.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	N (%)	21 (23.9)	1 (33.3)	20 (23.5)
精神障害				
譫妄	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
不眠症	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.1.1 改変

2.1.1.3.2.2　　比較的よくみられる副作用

被験者の 5%以上で認められた副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例（17.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱［各 14 例（15.9%）］、倦怠感［12 例（13.6%）］、血小板数減少及び食欲減退［各 10 例（11.4%）］、貧血［9 例（10.2%）］、便秘、悪

心及び譫妄［各 7 例（8.0%）］、好中球数減少［6 例（6.8%）］並びに血中アルカリホスファターゼ増加、嘔吐及び傾眠［各 5 例（5.7%）］であった（表 2.7.4 - 42）。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「臨床検査」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「精神障害」に分類される事象であった。

表 2.7.4 - 42　被験者の 5%以上で認められた副作用発現状況（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
副作用発現例	N (%)	62 (70.5)	3 (100.0)	59 (69.4)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	0	15 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	14 (15.9)	0	14 (16.5)
血小板数減少	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
好中球数減少	N (%)	6 (6.8)	0	6 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	N (%)	14 (15.9)	2 (66.7)	12 (14.1)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	2 (66.7)	10 (11.8)
胃腸障害				
便秘	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)
悪心	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)
嘔吐	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
神経系障害				
傾眠	N (%)	5 (5.7)	2 (66.7)	3 (3.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
精神障害				
譫妄	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.1.23 改変

2.1.1.3.3　　本剤 300 mg/m^2 5 日間連日投与例での結果

本剤の投与レジメンにより有害事象及び副作用の発現状況が大きく異なることはなく、以下に示すとおり、本剤の申請用量である 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与した被験者での結果は全体の結果と同様であった（表 2.7.4 - 64 及び表 2.7.4 - 65）。

安全性併合解析対象集団のうち本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与された被験者で有害事象を発現した被験者は 155/158 例（98.1%）であった。副作用は 98 例（62.0%）に認められた。

Grade 3 以上の有害事象は 99/158 例（62.7%）に認められた。Grade 3 以上の副作用は、33 例（20.9%）に認められた（表 2.7.4 - 66 及び表 2.7.4 - 67）。

2.1.1.3.3.1　　比較的よくみられる有害事象

被験者の 10%以上で認められた有害事象は、発熱［54 例（34.2%）］、貧血［45 例（28.5%）］、食欲減退［37 例（23.4%）］、疲労［33 例（20.9%）］、疾患進行［32 例（20.3%）］、悪心［30 例（19%）］、便秘及び下痢［各 29 例（18.4%）］、嘔吐［26 例（16.5%）］、低カリウム血症及び呼吸困難［各 20 例（12.7%）］、咳嗽［19 例（12%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び不眠症［各 18 例（11.4%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい［各 17 例（10.8%）］並びに血小板数減少及び血小板減少症［各 16 例（10.1%）］であった。

被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行［24 例（15.2%）］、貧血［23 例（14.6%）］、血小板減少症［14 例（8.9%）］、好中球数減少［10 例（6.3%）］、血小板数減少［9 例（5.7%）］及び低カリウム血症［8 例（5.1%）］であった。

2.1.1.3.3.2　　比較的よくみられる副作用

被験者の 5%以上で認められた副作用は、悪心［17 例（10.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［16 例（10.1%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［15 例（9.5%）］、発熱及び貧血［各 14 例（8.9%）］、疲労及び食欲減退［各 12 例（7.6%）］、血小板数減少［11 例（7.0%）］、倦怠感［10 例（6.3%）］、嘔吐［9 例（5.7%）］並びに便秘［8 例（5.1%）］であった。

比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「一般・全身障害および投与局所様態」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」及び「血液およびリンパ系障害」に分類される事象であった。

被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

2.1.2 死亡

2.1.2.1 評価資料に含めた試験

2.1.2.1.1 SP-02L01 試験

本試験において死亡例は認められなかった。

2.1.2.1.2 SP-02L03 試験

本試験において死亡例は認められなかった。

2.1.2.1.3 SP-02L02 試験

死亡例の一覧を表 2.7.4 - 70 に示す。

本試験期間中の死亡は 6/65 例（9.2%）に認められ、疾患進行による死亡例［2/65 例（3.1%）］を除く被験者の死因は、血球貪食性リンパ組織球症、腫瘍崩壊症候群、低体温及び多臓器機能不全症候群が各 1/65 例（1.5%）であった。このうち、1 例（1.5%）に発現した低体温は本剤との関連性は関連ありと判定された。

2.1.2.2 参考資料に含めた試験

2.1.2.2.1 SGL1001 試験

本試験では、投与期間中又は追跡期間中（本剤最終投与後 30 日以内）に死亡した被験者はいなかった。

2.1.2.2.2 SGL1002 試験

投与期間中又は追跡期間中（本剤最終投与後 30 日以内）の死亡は 2 例（5%）に認められた（420 mg/m^2 群 1 例、500 mg/m^2 群 1 例）。死因は、420 mg/m^2 群の 1 例が肺炎、500 mg/m^2 群の 1 例が全身性炎症反応症候群であった。いずれも本剤との関連性は関連なし（Unrelated）と判定された。その他 78 mg/m^2 群の 1 例が本剤最終投与後約 6.5 週間に疾患進行により死亡した。本剤との関連性は関連なし（Unlikely）と判定された。

2.1.2.2.3 SGL2001 試験

試験期間中の死亡は 2 例（6%）に認められた（214 mg/m^2 群 1 例、300 mg/m^2 群 1 例）。死因は 214 mg/m^2 群の 1 例が損傷／硬膜下血腫、300 mg/m^2 群の 1 例が感染であった。いずれも本剤との

関連性は関連なし（Unrelated）と判定された。その他、本剤投与を実施しなかった 1 例が死亡した。

2.1.2.2.4 SGL2001b 試験

本試験で有害事象により死亡した被験者は 6 例（35.3%）であった。疾患進行（4 例）以外の死因は、急性腎不全 1 例及び好中球減少性敗血症 1 例であった。いずれも本剤との関連性は関連なし（Not related）と判定された。

2.1.2.2.5 SGL2003 試験

投与期間中又は追跡期間中（本剤最終投与後 30 日以内）の死亡は 23 例（46%）に認められた。悪性新生物進行又は疾患進行（12 例）以外の死因は、呼吸不全、呼吸不全／疾患進行、無力症、シュードモナス性敗血症／大葉性肺炎、脳出血、臓器不全、低血圧／血胸、貧血／食欲不振／疾患進行、白血球増加症／血小板減少症／凝固検査異常、呼吸困難／腹部膨満／低血圧／大腸菌性敗血症、腹膜出血が各 1 例であった。いずれも本剤との関連性は関連なし（Not related）と判定された。

2.1.2.2.6 SGL2005 試験

試験期間中の死亡は 3 例（20.0%）に認められた。疾患進行（2 例）以外の死因は、胃腸出血 1 例であった。胃腸出血による死亡の本剤との関連性は関連なし（Probably unrelated）であった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 評価資料に含めた試験

2.1.3.1.1 SP-02L01 試験

全ての重篤な有害事象を表 2.7.6.2 - 9、重篤な副作用を表 2.7.6.2 - 10 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4 - 71 に示す。

重篤な有害事象は、5/17 例［29.4%、第 1 コホート：2/3 例（66.7%）、第 2 コホート：3/7 例（42.9%）］で認められた。その内訳は、第 1 コホートで発現した大腸狭窄、発熱及び疾患進行［各 1/3 例（33.3%）］、第 2 コホートで発現したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、扁桃肥大、発熱及び疾患進行［各 1/7 例（14.3%）］であった。この内、重篤な副作用は第 1 コホートで発現した発熱［1/3 例（33.3%）］及び第 2 コホートで発現したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫［1/7 例（14.3%）］であった。

2.1.3.1.2 SP-02L03 試験

全ての重篤な有害事象を表 2.7.6.3 - 9、重篤な副作用を表 2.7.6.3 - 10 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4 - 73 に示す。

重篤な有害事象は、4/6 例（66.7%）［第 1 コホート：1/3 例（33.3%）、第 2 コホート：3/3 例（100.0%）］で認められた。その内訳は、第 1 コホートで発現した肺炎［1/3 例（33.3%）］、第 2 コホートで発現した敗血症、腫瘍熱及び幻覚［各 1/3 例（33.3%）］であった。この内、重篤な副作用は第 2 コホートで発現した幻覚［1/3 例（33.3%）］のみであった。

2.1.3.1.3 SP-02L02 試験

全ての重篤な有害事象を表 2.7.6.7 - 14、重篤な副作用を表 2.7.6.7 - 15 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4 - 72 に示す。

重篤な有害事象は 30/65 例（46.2%）に認められた。重篤な副作用は 7/65 例（10.8%）に認められた。

認められた重篤な有害事象は、疾患進行［7/65 例（10.8%）］、発熱［5/65 例（7.7%）］、腹痛［2/65 例（3.1%）］並びに菌血症、喉頭蓋炎、帯状疱疹、咽頭炎、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、尿路感染、エンテロバクター感染、気道感染、医療機器関連敗血症、腫瘍熱、播種性血管内凝固、リンパ節炎、アナフィラキシーショック、血球貪食性リンパ組織球症、脱水、腫瘍崩壊症候群、食欲減退、錯乱状態、脳梗塞、回転性めまい、末梢性虚血、深部静脈血栓症、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、気管狭窄、嚥下障害、胆管癆、急性腎障害、疲労、低体温、多臓器機能不全症候群及び脊椎圧迫骨折［各 1/65 例（1.5%）］であった。この内、重篤な副作用は、発熱［2/65 例（3.1%）］並びに帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、エンテロバクター感染、脱水、錯乱状態、脳梗塞、回転性めまい、腹痛、疲労及び低体温［各 1/65 例（1.5%）］であった。

2.1.3.2 参考資料に含めた試験

2.1.3.2.1 SGL1001 試験

重篤な有害事象は 7 例（64%：78 mg/m^2 群 2 例、109 mg/m^2 群 3 例、153 mg/m^2 群 2 例）に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 6 例（55%）、低酸素症、関節浸出液（Left knee effusion）*、肺臓炎、肺感染、好中球減少症、低血圧、痙攣が各 1 例（9%）であった。このうち、発熱性好中球減少症の 2 例は、本剤との関連性が否定されなかった。

* 関節浸出液（Left knee effusion）は、SGL1001 試験のデータベースには含まれていないため、有害事象の集計には含まれていない。

2.1.3.2.2 SGL1002 試験

重篤な有害事象は 17 例（43%）に認められた。比較的よくみられた重篤な有害事象（2 例以上）は、呼吸困難 4 例（10%）、肺炎、嘔吐各 3 例（8%）、腹痛、錯乱状態、協調運動異常、精神状態変化、悪心各 2 例（5%）であった。重篤な副作用は、協調運動異常 2 例、精神状態変化 2 例、脱水、嘔吐、錯乱状態、構語障害が各 1 例であった。

2.1.3.2.3 SGL2001 試験

重篤な有害事象は 12 例（39%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、錯乱状態［3 例（10%）］であった。その他の重篤な有害事象は、うっ血性心不全、血中クレアチニン増加、貧血、注入部位感染、マロリー・ワイス症候群、悪心、嘔吐、胸壁痛、損傷、硬膜下血腫、胸痛、低カルシウム血症、高カリウム血症、低血糖症、背部痛、発熱、感染、低酸素症、静脈炎、転倒及び大腿骨骨折であり、各 1 例（3%）に認められた。重篤な副作用は、錯乱状態［3 例（10%）］、悪心、マロリー・ワイス症候群、貧血、高カリウム血症、低酸素症及び静脈炎［各 1 例（3%）］であった。

2.1.3.2.4 SGL2001b 試験

重篤な有害事象は 8 例（47.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行［4 例（23.5%）］、疼痛［2 例（11.8%）］、うっ血性心不全、無力症、活動状態低下、発熱、好中球減少性敗血症、敗血症、脱水、成長障害、高カルシウム血症、背部痛、筋力低下、錯乱状態、腎不全、急性腎不全及び腟出血［各 1 例（5.9%）］であった。重篤な副作用は認められなかった。

2.1.3.2.5 SGL2003 試験

重篤な有害事象は 28 例（56.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行［10 例（20.0%）］、呼吸困難［6 例（12.0%）］、肺炎、発熱［各 4 例（8.0%）］、疾患進行、急性腎不全、低血圧［各 3 例（6.0%）］、敗血症、呼吸不全、高カルシウム血症、白血球増加症、転倒［各 2 例（4.0%）］、菌血症、急性気管支炎、蜂巣炎、心内膜炎、大腸菌性敗血症、大葉性肺炎、肺膿瘍、シュードモナス性敗血症、気道感染、ブドウ球菌性菌血症、無力症、悪寒、多臓器不全、臓器不全、疼痛、低酸素症、胸水、気胸、頻呼吸、腫瘍崩壊症候群、食欲不振、脱水、高血糖、高マグネシウム血症、低リン酸血症、偽高カリウム血症、腹部膨満、腹痛、腹水、下痢、悪心、腹膜出血、嘔吐、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、血胸、肝血腫、処置後尿漏出、輸血反応、心房細動、うっ血性心不全、心肺停止、凝固検査異常、心電図 QT 補正間隔延長、脳出血、昏睡、高ビリルビン血症、錯乱状態［各 1 例（2.0%）］であった。このうち重篤な副作用は、低リン酸血症、発熱性好中球減少症、転倒［各 1 例（2.0%）］であった。

2.1.3.2.6 SGL2005 試験

重篤な有害事象は 5 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行［2 例（13.3%）］、下痢、胃腸出血、悪心、嘔吐、食欲不振、脱水、傾眠、錯乱状態［各 1 例（6.7%）］であった。重篤な副作用は認められなかった。

2.1.3.3 安全性併合解析

全ての重篤な有害事象を表 2.7.4 - 43、重篤な副作用を表 2.7.4 - 44 に示す。

2.1.3.3.1 安全性併合解析対象集団全体での結果

重篤な有害事象は 114/252 例（45.2%）に認められた。複数の被験者で認められた重篤な有害事象は、疾患進行［28 例（11.1%）］、発熱［14 例（5.6%）］、肺炎［11 例（4.4%）］、呼吸困難［10 例（4.0%）］、錯乱状態［9 例（3.6%）］、発熱性好中球減少症［7 例（2.8%）］、嘔吐［6 例（2.4%）］、脱水、腹痛、悪心、低血圧及び急性腎障害［各 5 例（2.0%）］、敗血症［4 例（1.6%）］、疼痛、菌血症、低酸素症、高カルシウム血症、食欲減退、貧血、転倒及びうっ血性心不全［各 3 例（1.2%）］、並びに無力症、胸痛、多臓器機能不全症候群、尿路感染、気道感染、胸水、肺塞栓症、呼吸不全、腫瘍崩壊症候群、下痢、白血球増加症、精神状態変化、運動失調、深部静脈血栓症、背部痛及び腫瘍熱［2 例（0.8%）］であった。

重篤な副作用は 25/252 例（9.9%）に認められた。その内訳は、錯乱状態［5 例（2.0%）］、発熱性好中球減少症及び発熱［各 3 例（1.2%）］、精神状態変化、脱水及び運動失調［各 2 例（0.8%）］、並びに幻覚、貧血、高カリウム血症、低リン酸血症、疲労、低体温、帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、エンテロバクター感染、脳梗塞、構語障害、腹痛、マロリー・ワイス症候群、悪心、嘔吐、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、回転性めまい、静脈炎、低酸素症及び転倒［各 1 例（0.4%）］であった。

2.1.3.3.2 本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

重篤な有害事象は 72/158 例（45.6%）に認められた。複数の被験者で認められた重篤な有害事象は、疾患進行［21 例（13.3%）］、発熱［11 例（7.0%）］、肺炎［7 例（4.4%）］、呼吸困難［6 例（3.8%）］、錯乱状態及び急性腎障害［各 4 例（2.5%）］、菌血症、敗血症、腹痛及び低血圧［各 3 例（1.9%）］、並びに多臓器機能不全症候群、気道感染、低酸素症、胸水、呼吸不全、脱水、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、食欲減退、白血球増加症、転倒及び腫瘍熱［各 2 例（1.3%）］であった。

重篤な副作用は 15 例（9.5%）に認められた。その内訳は、錯乱状態［3 例（1.9%）］、発熱［2 例（1.3%）］、並びに幻覚、発熱性好中球減少症、脱水、高カリウム血症、低リン酸血症、疲労、低体温、帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、エンテロバクター感染、脳梗塞、腹

痛、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、回転性めまい、低酸素症及び転倒［各 1 例（0.6%）］であった。

表 2.7.4 - 43　　重篤な有害事象発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m^2 twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=23)
重篤な有害事象発現例	N (%)	114 (45.2)	19 (48.7)	72 (45.6)	13 (40.6)	10 (43.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	49 (19.4)	2 (5.1)	35 (22.2)	9 (28.1)	3 (13.0)
疾患進行	N (%)	28 (11.1)	1 (2.6)	21 (13.3)	6 (18.8)	0
発熱	N (%)	14 (5.6)	1 (2.6)	11 (7.0)	1 (3.1)	1 (4.3)
疼痛	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	2 (6.3)	0
無力症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
胸痛	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
多臓器機能不全症候群	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
悪寒	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
疲労	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低体温	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
活動状態低下	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
全身性炎症反応症候群	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
臓器不全	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	N (%)	28 (11.1)	3 (7.7)	21 (13.3)	2 (6.3)	2 (8.7)
肺炎	N (%)	11 (4.4)	2 (5.1)	7 (4.4)	0	2 (8.7)
敗血症	N (%)	4 (1.6)	0	3 (1.9)	1 (3.1)	0
菌血症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
尿路感染	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
気道感染	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
気管支炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
蜂巣炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m^2 twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=23)
心内膜炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
喉頭蓋炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腸菌性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
帯状疱疹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺膿瘍	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
副鼻腔炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
好中球減少性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
ブドウ球菌性菌血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
エンテロバクター感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
注入部位感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
シュードモナス性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	22 (8.7)	4 (10.3)	16 (10.1)	0	2 (8.7)
呼吸困難	N (%)	10 (4.0)	2 (5.1)	6 (3.8)	0	2 (8.7)
低酸素症	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
胸水	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
肺塞栓症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
呼吸不全	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
血胸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
誤嚥性肺炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
肺臓炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
気胸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺出血	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
扁桃肥大	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
気管狭窄	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	N (%)	18 (7.1)	1 (2.6)	13 (8.2)	4 (12.5)	0
脱水	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	2 (1.3)	2 (6.3)	0
高カルシウム血症	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
食欲減退	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
腫瘍崩壊症候群	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
発育不全	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
高血糖	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高マグネシウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低カルシウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低血糖	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低リン酸血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
偽高カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	N (%)	17 (6.7)	5 (12.8)	9 (5.7)	2 (6.3)	1 (4.3)
嘔吐	N (%)	6 (2.4)	3 (7.7)	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
腹痛	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
悪心	N (%)	5 (2.0)	3 (7.7)	1 (0.6)	1 (3.1)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
下痢	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
腹部膨満	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腹水	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
便秘	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
嚥下障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胃腸出血	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
腹膜腔出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
マロリー・ワイス症候群	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
腹部症状	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腸狭窄	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	14 (5.6)	8 (20.5)	6 (3.8)	0	0
発熱性好中球減少症	N (%)	7 (2.8)	6 (15.4)	1 (0.6)	0	0
貧血	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
白血球増加症	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
播種性血管内凝固	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
リンパ節炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
好中球減少症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血小板減少症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	N (%)	12 (4.8)	0	5 (3.2)	2 (6.3)	5 (21.7)
錯乱状態	N (%)	9 (3.6)	0	4 (2.5)	2 (6.3)	3 (13.0)
精神状態変化	N (%)	2 (0.8)	0	0	0	2 (8.7)
幻覚	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
神経系障害	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	2 (1.3)	1 (3.1)	2 (8.7)
運動失調	N (%)	2 (0.8)	0	0	0	2 (8.7)
脳出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
脳梗塞	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
昏睡	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
構語障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
痙攣発作	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
傾眠	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
会話障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
ラクナ梗塞	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血管障害	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	3 (13.0)
低血圧	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	1 (4.3)
深部静脈血栓症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
静脈炎	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
腎および尿路障害	N (%)	6 (2.4)	0	4 (2.5)	2 (6.3)	0
急性腎障害	N (%)	5 (2.0)	0	4 (2.5)	1 (3.1)	0
腎不全	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	1 (4.3)
転倒	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	0	1 (4.3)
大腿骨骨折	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
損傷	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
硬膜下血腫	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
輸血反応	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
処置後尿漏出	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心臓障害	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	3 (1.9)	1 (3.1)	0
うっ血性心不全	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
心房細動	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心肺停止	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	1 (0.6)	2 (6.3)	0
背部痛	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
筋力低下	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
筋骨格系胸痛	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
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）	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
腫瘍熱	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
胆管癆	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝血腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高ビリルビン血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
血中クレアチニン増加	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
心電図 QT 延長	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
凝固検査異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
アナフィラキシーショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m^2 twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=23)
耳および迷路障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
回転性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
膣出血	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.2.3.1

表 2.7.4 - 44　　重篤な副作用発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m^2 twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=23)
重篤な副作用発現例	N (%)	25 (9.9)	5 (12.8)	15 (9.5)	0	5 (21.7)
精神障害	N (%)	8 (3.2)	0	4 (2.5)	0	4 (17.4)
錯乱状態	N (%)	5 (2.0)	0	3 (1.9)	0	2 (8.7)
精神状態変化	N (%)	2 (0.8)	0	0	0	2 (8.7)
幻覚	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	4 (1.6)	3 (7.7)	1 (0.6)	0	0
発熱性好中球減少症	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
貧血	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
脱水	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
高カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低リン酸血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
発熱	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
疲労	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低体温	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
帯状疱疹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
副鼻腔炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
エンテロバクター感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m^2 twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=23)
神経系障害	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (8.7)
運動失調	N (%)	2 (0.8)	0	0	0	2 (8.7)
脳梗塞	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
構語障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
胃腸障害	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
腹痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
マロリー・ワイス症候群	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
悪心	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
嘔吐	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
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）	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
耳および迷路障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
回転性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血管障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
静脈炎	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低酸素症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
転倒	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.4.3.1

2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、投与中止に至った有害事象、精神障害に該当する有害事象、神経系障害に該当する有害事象、肝機能に関連する有害事象、血球減少症に関連する有害事象及び投与部位異常について検討した。本項では投与中止に至った有害事象、肝機能に関連する有害事象、血球減少症に関連する有害事象及び投与部位異常について記載し、精神障害に該当する有害事象及び神経系障害に該当する有害事象については、本項 2.1.5「器官別又は症候群別有害事象の解析」に記載する。

2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象については、第 2 相臨床試験 4 試験（評価資料：SP-02L02 試験、参考資料：SGL2001b 試験、SGL2005 試験及び SGL2003 試験）で検討した。

2.1.4.1.1　評価資料に含めた試験

SP-02L02 試験

65 例中 7 例（10.8%）が副作用により次サイクルへの移行を中止し、試験終了に至った。

このうち 5 例の被験者は、試験中止基準に基づき、副作用が Grade 1 以下又は試験開始前の状態まで軽快／回復しなかったために次サイクルの本剤投与を中止した。その他 2 例は副作用のため治験担当医が本剤の投与継続を実施しない判断を下した。

試験中止に至った副作用は、末梢性ニューロパチー（Grade 2）（1 例）、脳梗塞（Grade 2）（1 例）、白血球数減少（Grade 3）（1 例）、回転性めまい（Grade 3）（1 例）、発疹（Grade 3）（1 例）、発熱（Grade 3）（1 例）及び心筋炎（Grade 1）（1 例）であった。

2.1.4.1.2　参考資料に含めた試験

SGL2001b 試験

投与中止に至った有害事象は 5 例（29.4%）に認められた。その内訳は、疾患進行、疼痛、活動状態低下、過敏症、高カルシウム血症及び急性腎不全であり、各事象とも 1 例（5.9%）に認められた。

SGL2003 試験

投与中止に至った有害事象は 12 例（24.0%）に認められた。その内訳は、悪性新生物進行 7 例（14.0%）、疾患進行及び低血圧各 2 例（4.0%）、歩行障害、胸水、頻呼吸、発熱性好中球減少症、肺炎及び血胸各 1 例（2.0%）であった。

SGL2005 試験

投与中止に至った有害事象は 3 例（20.0%）に認められた。その内訳は、胃腸出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び脱水であり、各事象とも 1 例（6.7%）に認められた。

2.1.4.2 肝機能に関連する有害事象

肝機能に関連する有害事象について検討した SP-02L02 試験及び「肝機能検査異常」をグループ化して評価した安全性併合解析の結果を記載する。

SP-02L02 試験

SP-02L02 試験で認められた肝機能に関連する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［12/65 例（18.5%)］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［10/65 例（15.4%)］、肝障害［2/65 例（3.1%)］及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［1/65 例（1.5%)］であった。このうち、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 例及び Grade 3 の肝障害の 1 例を除き本剤との関連性は否定されなかった。Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［2/65 例（3.1%)］及び肝障害［1/65 例（1.5%)］であり、このうち副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［2/65 例（3.1%)］のみであった。Grade 4 以上の肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

安全性併合解析

肝機能に関連する有害事象について安全性併合解析では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加を「肝機能検査異常」としてグループ化し、評価した。

「肝機能検査値異常」が認められた被験者は 33 例（13.1%）であった。このうち本剤との関連性が否定されなかった「肝機能検査値異常」が認められた被験者は 23 例（9.1%）であった。

2.1.4.3 血球減少症に関連する有害事象

血球減少症に関連する有害事象について検討した SP-02L02 試験及び血球減少症に関連するグループ化事象を評価した安全性併合解析の結果を記載する。

SP-02L02 試験

SP-02L02 試験で認められた血球減少症に関連する有害事象は、貧血［16/65 例（24.6%)］、白血球数減少［4/65 例（6.2%)］、白血球減少症［3/65 例（4.6%)］、白血球数異常［1/65 例（1.5%)］、好中球数減少［7/65 例（10.8%)］、好中球減少症［4/65 例（6.2%)］、発熱性好中球減少症［1/65 例（1.5%)］、リンパ球数減少［3/65 例（4.6%)］、リンパ球減少症［4/65 例（6.2%)］、血小板数減少［11/65 例（16.9%)］及び血小板減少症［3/65 例（4.6%)］であった。このうち、副作用は貧血［8/65 例（12.3%)］、白血球数減少［1/65 例（1.5%)］、白血球減少症［2/65 例（3.1%)］、好中球数減少［4/65 例（6.2%)］、好中球減少症［4/65 例（6.2%)］、発熱性

好中球減少症［1/65 例（1.5%）］、リンパ球数減少［1/65 例（1.5%）］、リンパ球減少症［2/65 例（3.1%）］、血小板数減少［7/65 例（10.8%）］及び血小板減少症［1/65 例（1.5%）］であった。

Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は、貧血［10/65 例（15.4%）］、白血球数減少［3/65 例（4.6%）］、白血球減少症［3/65 例（4.6%）］、白血球数異常［1/65 例（1.5%）］、好中球数減少［6/65 例（9.2%）］、好中球減少症［2/65 例（3.1%）］、リンパ球数減少［2/65 例（3.1%）］、リンパ球減少症［4/65 例（6.2%）］、血小板数減少［6/65 例（9.2%）］及び血小板減少症［3/65 例（4.6%）］であった。このうち、Grade 3 以上の副作用は貧血［4/65 例（6.2%）］、白血球数減少［1/65 例（1.5%）］、白血球減少症［2/65 例（3.1%）］、リンパ球減少症［2/65 例（3.1%）］、好中球数減少［4/65 例（6.2%）］、好中球減少症［2/65 例（3.1%）］、血小板数減少［3/65 例（4.6%）］及び血小板減少症［1/65 例（1.5%）］であった。

安全性併合解析

血球減少症に関連する有害事象について安全性併合解析では、表 2.7.4 - 5 に示したとおり、貧血、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球数減少症及び白血球数減少症をグループ化事象として検討した。

各グループ化事象の発現頻度は、貧血［75/252 例（29.8%）］、血小板減少症［41/252 例（16.3%）］、好中球減少症［30/252 例（11.9%）］、白血球数減少症［19/252 例（7.5%）］、リンパ球数減少症［16/252 例（6.3%）］であった。このうち、副作用は、貧血［23/252 例（9.1%）］、好中球減少症［15/252 例（6.0%）］、血小板減少症［14/252 例（5.6%）］、リンパ球数減少症［6/252 例（2.4%）］、白血球数減少症［6/252 例（2.4%）］であった。

2.1.4.4　投与部位異常

進行性の多発性骨髄腫患者を対象に米国及びカナダで実施した第 1/2 相試験（SGL2001 試験）では、当初は末梢静脈からの投与を許容していたが、注入部位の異常が高頻度で発現することが確認されたため、投与経路を中心静脈に限定するよう試験途中で治験実施計画書が変更された。

このことを受け、PTCL を対象に日本で実施した第 1 相試験（SP-02L01 試験）では、中心静脈からの投与が望ましい旨を治験実施計画書に記載して実施した。本剤を投与した被験者 17 例のうち 3 例で、試験途中に投与経路を中心静脈から末梢静脈に切り換えたが、3 例中 2 例は、各々注射部位疼痛及び血管炎が発現したため、中心静脈からの投与に再変更した。

SP-02L01 試験以降の試験（SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）においても、中心静脈からの投与が望ましい旨を治験実施計画書に記載して実施した。

SP-02L03 試験では、投与部位の異常に関連する有害事象の発現は認められなかった。

SP-02L02 試験では、4 例の被験者が本剤を末梢静脈から投与された（被験者番号[redacted]：サイクル 1 の Day 1～5、被験者番号[redacted]：サイクル 1 の Day 1～2、被験者番号[redacted]：サイクル 1 の Day 5、被験者番号[redacted]：サイクル 9 の Day 5）。

投与部位の異常に関連する副作用が 3 例（4.6%）の被験者で認められた。その内訳は、血管痛 2 例（3.1%）及び注入に伴う反応 1 例（1.5%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 の事象であ

り、投与中止に至ることなく回復した。このうち血管痛を発現した 2 例は本剤を末梢静脈から投与された被験者であり、血管痛発現後に中心静脈からの投与に切り替えた後は、血管痛は発現しなかった。注入に伴う反応を発現した 1 例は本剤を 5 サイクル投与したが、全て中心静脈からの投与であった。当該事象はサイクル 2 の Day 2 に発現し、本剤の投与を一時中断した後に同日中に回復し、Day 3 からの投与を継続した。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

各試験の被験者数が少ないことから、器官別又は症候群別有害事象については、安全性併合解析集団を対象に検討した。

安全性併合解析対象集団全体（252 例）で有害事象の器官別大分類で 20%以上の被験者に認められた分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」197 例（78.2%）、「胃腸障害」159 例（63.1%）、「代謝および栄養障害」129 例（51.2%）、「臨床検査」109 例（43.3%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」106 例（42.1%）、「神経系障害」105 例（41.7%）、「感染症および寄生虫症」100 例（39.7%）、「血液およびリンパ系障害」91 例（36.1%）、「皮膚および皮下組織障害」75 例（29.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」73 例（29.0%）及び「精神障害」67 例（26.6%）であった（表 2.7.4 - 64）。

これらの器官別大分類で比較的よくみられた事象（全 Grade：5%以上、Grade 3 以上：2%以上）を分類別に以下に示す。

2.1.5.1　「一般・全身障害および投与部位の状態」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、疲労 76 例（30.2%）であった。次いで高かった事象は、発熱 72 例（28.6%）、疾患進行 42 例（16.7%）、末梢性浮腫 21 例（8.3%）、悪寒 16 例（6.3%）、疼痛 15 例（6%）、無力症 14 例（5.6%）、浮腫 14 例（5.6%）、倦怠感 13 例（5.2%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった副作用は、疲労 32 例（12.7%）であった。次いで高かった副作用は、発熱 19 例（7.5%）、倦怠感 13 例（5.2%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行 32 例（12.7%）、疲労 19 例（7.5%）、発熱 6 例（2.4%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は、疲労 7 例（2.8%）のみであった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、発熱 3 例（1.2%）、疲労 1 例（0.4%）及び低体温 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、発熱 32 例（36.4%）であった。次いで高かった事象は、疾患進行 17 例（19.3%）、倦怠感 12 例（13.6%）、疲労 8 例（9.1%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、発熱 14 例（15.9%）及び倦怠感 12 例（13.6%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、発熱 54 例（34.2%）であった。次いで高かった事象は、疲労 33 例（20.9%）、疾患進行 32 例（20.3%）、末梢性浮腫 13 例（8.2%）、倦怠感 10 例（6.3%）、無力症 9 例（5.7%）、浮腫 9 例（5.7%）、疼痛 8 例（5.1%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった副作用は、発熱 14 例（8.9%）であった。次いで高かった副作用は、疲労 12 例（7.6%）、倦怠感 10 例（6.3%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行 24 例（15.2%）、疲労 6 例（3.8%）、発熱 5 例（3.2%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、発熱 2 例（1.3%）、疲労 1 例（0.6%）及び低体温 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.2 「胃腸障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「胃腸障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、悪心 72 例（28.6%）であった。次いで高かった事象は、便秘 56 例（22.2%）、嘔吐 52 例（20.6%）、下痢 45 例（17.9%）、腹痛 24 例（9.5%）、腹部膨満 16 例（6.3%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「胃腸障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった副作用は、悪心 39 例（15.5%）であった。次いで高かった副作用は、嘔吐 18 例（7.1%）、便秘 14 例（5.6%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、腹痛 9 例（3.6%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、腹痛 1 例（0.4%）、マロリー・ワイス症候群 1 例（0.4%）、悪心 1 例（0.4%）、嘔吐 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「胃腸障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、便秘 18 例（20.5%）であった。次いで高かった事象は、悪心 10 例（11.4%）、嘔吐 9 例（10.2%）、下痢 8 例（9.1%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「胃腸障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、便秘及び悪心が各 7 例（8%）、並びに嘔吐 5 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「胃腸障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、悪心 30 例（19.0%）であった。次いで高かった事象は、便秘 29 例（18.4%）、下痢 29 例（18.4%）、嘔吐 26 例（16.5%）、腹痛 14 例（8.9%）、腹部膨満 10 例（6.3%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「胃腸障害」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった副作用は、悪心 17 例（10.8%）であった。次いで高かった副作用は、嘔吐 9 例（5.7%）、便秘 8 例（5.1%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は腹痛 4 例（2.5%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、腹痛 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.3 「代謝および栄養障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、食欲減退 64 例（25.4%）であった。次いで高かった事象は、低カリウム血症 29 例（11.5%）、低アルブミン血症 22 例（8.7%）、低マグネシウム血症 20 例（7.9%）、高血糖 18 例（7.1%）、脱水 16 例（6.3%）、低ナトリウム血症 13 例（5.2%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった副作用は、食欲減退 20 例（7.9%）であった。その他、被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、低カリウム血症 14 例（5.6%）、低ナトリウム血症 8 例（3.2%）、低リン酸血症 8 例（3.2%）、高血糖 7 例（2.8%）、低アルブミン血症 7 例（2.8%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、脱水 2 例（0.8%）、高カリウム血症 1 例（0.4%）及び低リン酸血症 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、食欲減退 18 例（20.5%）であった。次いで高かった事象は、低カリウム血症 8 例（9.1%）、低ア

ルブミン血症 7 例（8.0%）、低ナトリウム血症 7 例（8.0%）及び低リン酸血症 5 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、食欲減退 10 例（11.4%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、食欲減退 37 例（23.4%）であった。次いで高かった事象は、低カリウム血症 20 例（12.7%）、低アルブミン血症 15 例（9.5%）、低マグネシウム血症 9 例（5.7%）、脱水 9 例（5.7%）、高血糖 8 例（5.1%）、低ナトリウム血症 8 例（5.1%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、食欲減退 12 例（7.6%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、低カリウム血症 8 例（5.1%）、低ナトリウム血症 5 例（3.2%）、低リン酸血症 5 例（3.2%）、高血糖 4 例（2.5%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、脱水 1 例（0.6%）、高カリウム血症 1 例（0.6%）及び低リン酸血症 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.4 「臨床検査」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「臨床検査」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 26 例（10.3%）であった。次いで高かった事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 22 例（8.7%）、血小板数減少 20 例（7.9%）、血中乳酸脱水素酵素増加 16 例（6.3%）、好中球数減少 14 例（5.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加 14 例（5.6%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「臨床検査」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 18 例（7.1%）］であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 12 例（4.8%）、血小板数減少 12 例（4.8%）、白血球数減少 7 例（2.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例（2.4%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上の被験者で認められた Grade 3 以上の副作用は、好中球数減少 6 例（2.4%）及び血小板数減少 6 例（2.4%）であった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は認められなかった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「臨床検査」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は血小板数減少 16 例（18.2%）であった。次いで高かった事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 15 例（17.0%）］、好中球数減少 11 例（12.5%）、白血球数減少 10 例（11.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加 7 例（8.0%）、リンパ球数減少 6 例（6.8%）、並びに活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び C－反応性蛋白増加［各 5 例（5.7%）］であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「臨床検査」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例（17.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例（15.9%）、血小板数減少 10 例（11.4%）、好中球数減少 6 例（6.8%）及び血中アルカリホスファターゼ増加 5 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「臨床検査」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 18 例（11.4%）であった。次いで高かった事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 17 例（10.8%）、血小板数減少 16 例（10.1%）、好中球数減少 12 例（7.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加 11 例（7.0%）、白血球数減少 11 例（7.0%）、血中乳酸脱水素酵素増加 10 例（6.3%）、血中クレアチニン増加 9 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「臨床検査」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 16 例（10.1%）であった。次いで高かった副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 15 例（9.5%）及び血小板数減少 11 例（7.0%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 10 例（6.3%）、血小板数減少 9 例（5.7%）、白血球数減少 7 例（4.4%）、リンパ球数減少 5 例（3.2%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は、好中球数減少及び血小板数減少［各 6 例（3.8%）］であった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は認められなかった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.5 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、呼吸困難 40 例（15.9%）であった。次いで高かった事象は、咳嗽 30 例（11.9%）、胸水 14 例（5.6%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難 9 例（3.6%）のみであった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、低酸素症 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、咳嗽 6 例（6.8%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は呼吸困難 20 例（12.7%）であった。次いで高かった事象は、咳嗽 19 例（12.0%）であった（表 2.7.4 - 64）。被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難 5 例（3.2%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、低酸素症 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.6 「神経系障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、浮動性めまい 31 例（12.3%）及び頭痛 29 例（11.5%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた副作用は浮動性めまい 15 例（6.0%）及び頭痛 14 例（5.6%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった（表 2.7.4 - 66）。

重篤な副作用は、運動失調 2 例（0.8%）、脳梗塞 1 例（0.4%）、構語障害 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた事象は浮動性めまい及び傾眠［各 6 例（6.8%）］、並びに頭痛 5 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた副作用は、傾眠 5 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は浮動性めまい 17 例（10.8%）であった。次いで高かった事象は、頭痛 12 例（7.6%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 の有害事象はなかった（表 2.7.4 - 66）。

重篤な副作用は、脳梗塞 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.7 「感染症および寄生虫症」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった事象は肺炎 18 例（7.1%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 10 例（4.0%）、敗血症 6 例（2.4%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、帯状疱疹 1 例（0.4%）、肺炎 1 例（0.4%）、敗血症性ショック 1 例（0.4%）、副鼻腔炎 1 例（0.4%）及びエンテロバクター感染 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた事象は上咽頭炎 8 例（9.1%）及び上気道感染 7 例（8.0%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は肺炎及び上気道感染［各 9 例（5.7%）］であった。次いで高かった事象は、上咽頭炎 8 例（5.1%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 5 例（3.2%）、敗血症 4 例（2.5%）、菌血症 4 例（2.5%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、帯状疱疹 1 例（0.6%）、肺炎 1 例（0.6%）、敗血症性ショック 1 例（0.6%）、副鼻腔炎 1 例（0.6%）及びエンテロバクター感染 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.8 「血液およびリンパ系障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、貧血 68 例（27.0%）であった。次いで高かった事象は、血小板減少症 22 例（8.7%）、好中球減少症 16 例（6.3%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、貧血 22 例（8.7%）であった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血 37 例（14.7%）、血小板減少症 20 例（7.9%）、好中球減少症 12 例（4.8%）、発熱性好中球減少症 8 例（3.2%）、リンパ球減少症 8 例（3.2%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は、貧血 8 例（3.2%）及び好中球減少症 6 例（2.4%）であった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 3 例（1.2%）及び貧血 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、貧血 21 例（23.9%）、リンパ球減少症 8 例（9.1%）及び好中球減少症 6 例（6.8%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、貧血 9 例（10.2%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は貧血 45 例（28.5%）であった。次いで高かった事象は、血小板減少症 16 例（10.1%）、好中球減少症 9 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、貧血 14 例（8.9%）のみであった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血 23 例（14.6%）、血小板減少症 14 例（8.9%）、好中球減少症 7 例（4.4%）、リンパ球減少症 6 例（3.8%）、白血球減少症 4 例（2.5%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は貧血 5 例（3.2%）のみであった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.9 「皮膚および皮下組織障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、発疹 24 例（9.5%）及びそう痒症 17 例（6.7%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった（表 2.7.4 - 66）。

重篤な副作用はなかった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は発疹 11 例（12.5%）及びそう痒症 8 例（9.1%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は認められなかった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、発疹 15 例（9.5%）及びそう痒症 11 例（7.0%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上でみられた Grade 3 以上の有害事象はなかった。

重篤な副作用はなかった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.10 「筋骨格系および結合組織障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、背部痛 29 例（11.5%）及び四肢痛 17 例（6.7%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった（表 2.7.4 - 66）。

重篤な副作用はなかった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象はなかった（表 2.7.4 - 68）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、背部痛 13 例（8.2%）であった。次いで高かった事象は、四肢痛 8 例（5.1%）、関節痛 8 例（5.1%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

2%以上の被験者で認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった（表 2.7.4 - 66）。

重篤な副作用はなかった（表 2.7.4 - 44）。

2.1.5.11　「精神障害」で比較的よくみられた有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった事象は、不眠症30 例（11.9%）であった。次いで高かった事象は、錯乱状態 20 例（7.9%）、不安 13 例（5.2%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、錯乱状態 8 例（3.2%）であった（表 2.7.4 - 66）。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、錯乱状態 5 例（2.0%）、精神状態変化 2 例（0.8%）及び幻覚 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4 - 44）。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、譫妄 9 例（10.2%）及び不眠症 9 例（10.2%）であった（表 2.7.4 - 68）。

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、譫妄 7 例（8.0%）であった（表 2.7.4 - 69）。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で発現頻度が最も高かった事象は、不眠症 18 例（11.4%）であった。次いで高かった事象は、錯乱状態 9 例（5.7%）、譫妄 9 例（5.7%）であった（表 2.7.4 - 64）。

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用はなかった（表 2.7.4 - 65）。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、錯乱状態 5 例（3.2%）であった。被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の副作用はなかった（表 2.7.4 - 67）。

重篤な副作用は、錯乱状態 3 例（1.9%）及び幻覚 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4 - 44）。

2.2　個別有害事象の文書による説明

評価資料に含めた臨床試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）での死亡例及びその他の重篤な有害事象発現例の文書による説明については 2.7.6 項に記載した。

3　臨床検査値の評価

3.1　評価資料に含めた試験

3.1.1　SP-02L01 試験

血液学的検査・血液生化学的検査・出血凝固検査の各項目について、各時点の実測値及びベースラインからの変化を記述統計量にて検討した（5.3.3.2.1 項 SP-02L01 試験 CSR 表 14.2-15、表 14.2-16、表 14.2-17）。血液学的検査・血液生化学的検査・出血凝固検査の各項目の記述統計量において臨床的に意義のある変動はみられなかった。

尿一般検査については各時点の実測値のシフトテーブルにて検討した（5.3.3.2.1 項 SP-02L01 試験 CSR 表 14.2-18）。尿一般検査において臨床的に意義のある変動はみられなかった。

3.1.2　SP-02L03 試験

血液学的検査・血液生化学的検査・出血凝固検査の各項目について、各時点の実測値及びベースラインからの変化を記述統計量にて検討した（5.3.3.2.2 項 SP-02L03 試験 CSR Table 14.2-11、Table 14.2-12、Table 14.2-13）。血液学的検査・血液生化学的検査・出血凝固検査の各項目の記述統計量において臨床的に意義のある変動はみられなかった。

尿一般検査については各時点の実測値のシフトテーブルにて検討した（5.3.3.2.2 項 SP-02L03 試験 CSR Table 14.2-14）。尿一般検査において臨床的に意義のある変動はみられなかった。

3.1.3　SP-02L02 試験

血液学的検査・血液生化学的検査・出血凝固検査の各項目について、各時点の実測値及びベースラインからの変化を記述統計量にて検討した（5.3.5.2.1 項 SP-02L02 試験 CSR Table 14.3-11、Table 14.3-12、Table 14.3-13）。血液学的検査・血液生化学的検査・出血凝固検査の各項目の記述統計量において本剤投与後に大幅な変動はみられなかった。

3.2　参考資料に含めた試験

3.2.1　SGL1001 試験

血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目において、評価時点やコホートにより低値又は高値である傾向は認められなかった。血液学的検査項目については、その多くは中央値がベースライン時には基準値を外れたが、試験期間中に中央値の変動はほとんどみられなかった。電解質、肝機能検査値及び腎機能検査値を含む血液生化学的検査項目については、ベースライン時及び試験期間をとおして中央値は基準値の範囲であった。血清グルコースの中央値はベースライン時及び試験期間において基準値を超えていた。血清アルブミンの中央値は、ベースライン時に基準値の範囲を下回り、試験期間中にやや増加した。尿検査については特記すべき変化は認められなかった。

3.2.2 SGL1002 試験

血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目において、サイクル 2 終了時までの評価時点やコホートにより低値又は高値である傾向は認められなかった。

試験の対象が進行性の固形がん患者であったことから、多くの血液学的検査、及びいくつかの血液生化学的検査は、ベースライン時の平均値が基準値の範囲外であり、試験期間中の平均値の変動は小さかった。尿検査の多くは陰性で、pH は正常範囲内であった。

3.2.3 SGL2001 試験

血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目において、サイクル 1 終了時まで評価時点やコホートにより低値又は高値である傾向は認められなかった。

試験の対象が進行性の造血器腫瘍患者であったことから、血液学的検査、及びいくつかの血液生化学的検査は、ベースライン時の平均値が基準値の範囲外であり、試験期間中の平均値の変動は小さかった。

3.2.4 SGL2001b 試験

血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目において、試験期間中に特記すべき中央値の変動はみられなかった。

3.2.5 SGL2003 試験

臨床検査値について試験期間中の変動は認められなかった。

3.2.6 SGL2005 試験

血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目において、試験期間中に特記すべき中央値の変動はみられなかった。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

4.1.1　評価資料に含めた試験

4.1.1.1　SP-02L01 試験

バイタルサインの各時点の実測値及びベースラインからの変化の記述統計量において、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

各心電図パラメータのベースラインからの変化量において、本剤投与に伴う明らかな変動はみられなかった。血漿中ヒ素濃度と Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）の time-matched baseline からの変化量（ΔQTcF）に相関性はみられなかった。

4.1.1.2　SP-02L03 試験

バイタルサインの各時点の実測値及びベースラインからの変化の記述統計量において、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

各心電図パラメータのベースラインからの変化量において、本剤投与に伴う明らかな変動はみられなかった。血漿中ヒ素濃度と ΔQTcF に相関性はみられなかった。

4.1.1.3　SP-02L02 試験

本剤投与後にバイタルサインの大幅な変動はみられなかった。

本試験で発現した心電図所見に関連した副作用は、心電図 QT 延長［2/65 例（3.1%）］及び心電図 PR 延長［1/65 例（1.5%）］であった。器官別大分類が「心臓障害」に該当する有害事象として、心房細動［1/65 例（1.5%）］及び頻脈［1/65 例（1.5%）］が報告されたが、いずれも本剤との関連性は関連なしと判定された。本剤投与後に心電図パラメータのベースラインからの大きな変動は認められなかった。

4.1.2　参考資料に含めた試験

4.1.2.1　SGL1001 試験

バイタルサインについて試験期間中に特記すべき変化は認められなかった。

4.1.2.2　SGL1002 試験

バイタルサインについて試験期間中に特記すべき変化は認められなかった。

4.1.2.3 SGL2001 試験

バイタルサインについて試験期間中に特記すべき変化は認められなかった。

4.1.2.4 SGL2001b 試験

バイタルサインについて試験期間中に特記すべきベースライン時からの変化は認められなかった。

4.1.2.5 SGL2003 試験

バイタルサインについて試験期間中に特記すべき平均値の変化は認められなかった。

4.1.2.6 SGL2005 試験

バイタルサインについて試験期間中に特記すべきベースライン時からの変化は認められなかった。

4.2 心電図

本剤と同じヒ素化合物である ATO 製剤の「トリセノックス®注 10mg」で心電図 QT 延長が高頻度に認められているため、評価資料に含めた全ての試験で心電図検査を実施した。

安全性併合解析において認められた心電図所見に関連した有害事象は、心電図 QT 延長［12/252 例（4.8%）］、心電図異常 T 波、心電図 ST-T 部分異常、心電図 PR 延長［各 1/252 例（0.4%）］であった。心電図所見に関連した副作用は、心電図 QT 延長［10/252 例（4.0%）］、心電図 PR 延長［1/252 例（0.4%）］であった。このうち、本剤の投与レジメンが 300 mg/m^2 5 日間連日投与であった被験者は心電図 QT 延長［5/158 例（3.2%）］、心電図 PR 延長［1/158 例（0.6%）］であった。

また、安全性併合解析対象集団で認められた器官別大分類「心臓障害」に含まれる副作用は、心筋炎、洞性徐脈及び頻脈［各 1 例（0.4%）］であった。

なお、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では詳細な心電図検査を実施し、QT/QTc 間隔延長のリスクについて評価したが、ΔQTcF と血漿中ヒ素濃度に相関性は認められず（r=0.003）、本剤の投与量及び投与期間に依存した明らかな QTcF の変動は認められなかった。QT/QTc 間隔延長のリスクの評価結果については、2.7.2.3.4 項を参照のこと。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

PTCL 患者の数が限られていることから、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者での本剤の臨床試験は実施していない。

5.1.1　　年齢

評価資料に含めた試験 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団 88 例にて年齢層（65 歳未満：39 例／65 歳以上：49 例）別に有害事象及び副作用の発現状況を集計した（有害事象：5.3.5.3.2 項 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.3.1、副作用：同、Table 2.6.5.1）。

有害事象は、65 歳未満では 37/39 例（94.9%）、65 歳以上では 49 例全例で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の有害事象のうち、年齢層間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められた有害事象は、便秘［65 歳未満：10.3%（4/39 例）／65 歳以上：28.6%（14/49 例）、以下同順］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10.3%（4/39 例）／22.4%（11/49 例）］、悪心［20.5%（8/39 例）／4.1%（2/49 例）］及び譫妄［5.1%（2/39 例）／14.3%（7/49 例）］であった（表 2.7.4 - 45）。

副作用は、65 歳未満では 27/39 例（69.2%）、65 歳以上では 35/49 例（71.4%）で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の副作用のうち、年齢層間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められた事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10.3%（4/39 例）／22.4%（11/49 例）］のみであった（表 2.7.4 - 46）。

以上のように、いくつかの事象では年齢層間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められたが、全体的に有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも年齢層間で同程度であった。

表 2.7.4 - 45　　被験者全体の 10%以上で認められた有害事象・年齢層別
（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	Age	
			< 65 years old	>= 65 years old
		(N=88)	(N=39)	(N=49)
有害事象発現例	N (%)	86 (97.7)	37 (94.9)	49 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	N (%)	32 (36.4)	14 (35.9)	18 (36.7)
疾患進行	N (%)	17 (19.3)	10 (25.6)	7 (14.3)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	6 (15.4)	6 (12.2)
臨床検査				
血小板数減少	N (%)	16 (18.2)	9 (23.1)	7 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	6 (15.4)	9 (18.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	4 (10.3)	11 (22.4)
好中球数減少	N (%)	11 (12.5)	5 (12.8)	6 (12.2)
白血球数減少	N (%)	10 (11.4)	6 (15.4)	4 (8.2)
胃腸障害				
便秘	N (%)	18 (20.5)	4 (10.3)	14 (28.6)
悪心	N (%)	10 (11.4)	8 (20.5)	2 (4.1)
嘔吐	N (%)	9 (10.2)	4 (10.3)	5 (10.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	N (%)	18 (20.5)	9 (23.1)	9 (18.4)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	N (%)	11 (12.5)	4 (10.3)	7 (14.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	N (%)	21 (23.9)	10 (25.6)	11 (22.4)
精神障害				
譫妄	N (%)	9 (10.2)	2 (5.1)	7 (14.3)
不眠症	N (%)	9 (10.2)	3 (7.7)	6 (12.2)

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.3.1 改変

表 2.7.4 - 46　被験者全体の 10%以上で認められた副作用・年齢層別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	Age	
			< 65 years old	>= 65 years old
		(N=88)	(N=39)	(N=49)
副作用発現例	N (%)	62 (70.5)	27 (69.2)	35 (71.4)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	4 (10.3)	11 (22.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	14 (15.9)	5 (12.8)	9 (18.4)
血小板数減少	N (%)	10 (11.4)	5 (12.8)	5 (10.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	N (%)	14 (15.9)	8 (20.5)	6 (12.2)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	6 (15.4)	6 (12.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	N (%)	10 (11.4)	5 (12.8)	5 (10.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	N (%)	9 (10.2)	3 (7.7)	6 (12.2)

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.5.1 改変

5.1.2　性別

評価資料に含めた試験 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団 88 例にて性別（男性：59 例／女性：29 例）に有害事象及び副作用の発現状況を集計した（有害事象：5.3.5.3.2 項 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.3.1、副作用：同、Table 2.6.5.1）。

有害事象は、男性では 57/59 例（96.6%）、女性では 29 例全例で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の有害事象のうち、男女間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められた有害事象は、倦怠感［男性：10.2%（6/59 例）／女性：20.7%（6/29 例）、以下同順］、悪心［6.8%（4/59 例）／20.7%（6/29 例）］、嘔吐［5.1%（3/59 例）／20.7%（6/29 例）］、譫妄［13.6%（8/59 例）／3.4%（1/29 例）］及び不眠症［13.6%（8/59 例）／3.4%（1/29 例）］であった（表 2.7.4 - 47）。

副作用は、男性では 40/59 例（67.8%）、女性では 22/29 例（75.9%）で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の副作用のうち、男女間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められた有害事象は、倦怠感［10.2%（6/59 例）／20.7%（6/29 例）］のみであった（表 2.7.4 - 48）。

以上のように、いくつかの事象では男女間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められたが、全体的に有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも男女間で同程度であった。

表 2.7.4 - 47　　被験者全体の 10%以上で認められた有害事象・性別
（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	Sex	
			Male	Female
		(N=88)	(N=59)	(N=29)
有害事象発現例	N (%)	86 (97.7)	57 (96.6)	29 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	N (%)	32 (36.4)	21 (35.6)	11 (37.9)
疾患進行	N (%)	17 (19.3)	10 (16.9)	7 (24.1)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	6 (10.2)	6 (20.7)
臨床検査				
血小板数減少	N (%)	16 (18.2)	10 (16.9)	6 (20.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	11 (18.6)	4 (13.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	11 (18.6)	4 (13.8)
好中球数減少	N (%)	11 (12.5)	7 (11.9)	4 (13.8)
白血球数減少	N (%)	10 (11.4)	6 (10.2)	4 (13.8)
胃腸障害				
便秘	N (%)	18 (20.5)	11 (18.6)	7 (24.1)
悪心	N (%)	10 (11.4)	4 (6.8)	6 (20.7)
嘔吐	N (%)	9 (10.2)	3 (5.1)	6 (20.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	N (%)	18 (20.5)	14 (23.7)	4 (13.8)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	N (%)	11 (12.5)	7 (11.9)	4 (13.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	N (%)	21 (23.9)	14 (23.7)	7 (24.1)
精神障害				
譫妄	N (%)	9 (10.2)	8 (13.6)	1 (3.4)
不眠症	N (%)	9 (10.2)	8 (13.6)	1 (3.4)

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.3.1 改変

表 2.7.4 - 48　被験者全体の 10%以上で認められた副作用・性別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	Sex	
			Male	Female
		(N=88)	(N=59)	(N=29)
副作用発現例	N (%)	62 (70.5)	40 (67.8)	22 (75.9)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	11 (18.6)	4 (13.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	14 (15.9)	11 (18.6)	3 (10.3)
血小板数減少	N (%)	10 (11.4)	7 (11.9)	3 (10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	N (%)	14 (15.9)	9 (15.3)	5 (17.2)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	6 (10.2)	6 (20.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	N (%)	10 (11.4)	7 (11.9)	3 (10.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	N (%)	9 (10.2)	5 (8.5)	4 (13.8)

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.5.1 改変

5.1.3　人種

安全性併合解析において、全体集団（有害事象：表 2.7.4 - 64、副作用：表 2.7.4 - 65）と日本人集団（有害事象：表 2.7.4 - 74、副作用：表 2.7.4 - 75）を比較した。

有害事象は、日本人集団では 54 例全例、全体集団では 247/252 例（98.0%）で認められ、副作用は、日本人集団では 43/54 例（79.6%）、全体集団では 164/252 例（65.1%）で認められた。

日本人集団での発現頻度が全体集団での発現頻度と比較して 10%以上高かった副作用は、倦怠感［日本人集団：12/54 例（22.2%）、全体集団：13/252 例（5.2%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［日本人集団：12/54 例（22.2%）、全体集団：18/252 例（7.1%）］、発熱［日本人集団：11/54 例（20.4%）、全体集団：19/252 例（7.5%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［日本人集団：10/54 例（18.5%）、全体集団：18/252 例（7.1%）］であった。

全体集団での発現頻度が日本人集団での発現頻度と比較して 10%以上高かった副作用は、疲労［日本人集団：0/54 例（0.0%）、全体集団：32/252 例（12.7%）］であった。

本項 1.1.4 で記載したとおり、類似した事象であっても報告用語により実施国／地域間で異なる基本語に読み替えられることがあるため、類似した有害事象をグループ化した集計についても実施したところ、グループ化した副作用で全体集団と日本人集団とで発現頻度が 10%以上異なった事象は、肝機能検査異常［日本人集団：15/54 例（27.8%）、全体集団：23/252 例（9.1%）］以外は認められなかった（表 2.7.4 - 49）。

表 2.7.4 - 49　　グループ化した副作用・人種別（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

		Overall		Japanese	
	Statistic	(N=252)		(N=54)	
副作用発現例	N (%)	116	(46.0)	35	(64.8)
疲労/倦怠感	N (%)	45	(17.9)	12	(22.2)
肝機能検査異常	N (%)	23	(9.1)	15	(27.8)
貧血	N (%)	23	(9.1)	7	(13.0)
好中球減少症	N (%)	15	(6.0)	8	(14.8)
注入部位反応	N (%)	15	(6.0)	2	(3.7)
血小板減少症	N (%)	14	(5.6)	7	(13.0)
味覚障害	N (%)	12	(4.8)	3	(5.6)
低マグネシウム血症	N (%)	10	(4.0)	0	0
末梢性ニューロパチー	N (%)	9	(3.6)	3	(5.6)
高血糖	N (%)	7	(2.8)	1	(1.9)
リンパ球数減少症	N (%)	6	(2.4)	6	(11.1)
白血球数減少症	N (%)	6	(2.4)	5	(9.3)
低カリウム血症	N (%)	6	(2.4)	2	(3.7)
高ビリルビン血症	N (%)	4	(1.6)	2	(3.7)
低ナトリウム血症	N (%)	4	(1.6)	3	(5.6)
腹痛	N (%)	4	(1.6)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	N (%)	3	(1.2)	0	0
低アルブミン血症	N (%)	2	(0.8)	1	(1.9)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.5.1.1, Table 2.5.1.2 改変

このように、一部の事象［肝機能検査異常（グループ化事象）］では全体集団と日本人集団との間で発現頻度に 10%以上の差が認められたものの、本剤投与により発現する副作用の発現に人種による差はないと考える。なお、肝機能検査異常（グループ化事象）の発現頻度が日本人集団で高かった点については、対象となる被験者数が限られていることから、明確な結論を導くことは困難であった。

5.1.4　腎機能障害

評価資料に含めた試験 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団 88 例にて Estimated Creatinine Clearance（eCrCl）による腎機能区分（Normal：29 例、Mild：32 例、Moderate：26 例、Severe：1 例）別に有害事象及び副作用の発現状況を集計した（有害事象：5.3.5.3.2 項 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.2.1、副作用：同、Table 2.6.4.1）。

有害事象は、Normal では 28/29 例（96.6%）、Mild では 31/32 例（96.9%）、Moderate 及び Severe では全例（各 26 例及び 1 例）で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の有害事象の

うち、Normal に対して Mild 又は Moderate で発現頻度が 10%以上増加した有害事象は、発熱［Normal：10/29 例（34.5%）、Mild：10/32 例（31.3%）、Moderate：12/26 例（46.2%）、Severe：0/1 例（0%）、以下同順］、便秘［1/29 例（3.4%）、8/32 例（25.0%）、9/26 例（34.6%）、0/1 例（0%）］及び譫妄［0/29 例（0%）、4/32 例（12.5%）、4/26 例（15.4%）、1/1 例（100%）］であった。このうち、Normal＜Mild＜Moderate の順に発現頻度の増加がみられたのは、便秘及び譫妄であった（表 2.7.4 - 50）。

副作用は Normal では 21/29 例（72.4%）、Mild では 20/32 例（62.5%）、Moderate では 20/26 例（76.9%）及び Severe では全例（1 例）で認められた。

全体での発現頻度が 10%以上の有害事象のうち、Normal に対して Mild 又は Moderate で発現頻度が 10%以上増加した副作用はなかった（表 2.7.4 - 51）。

以上のように、いくつかの事象では eCrCl による腎機能区分間の Mild 又は Moderate で Normal と比較して発現頻度が 10%以上増加した有害事象が散見されたが、全体的に有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも腎機能区分間で同程度であった。

表 2.7.4 - 50　被験者全体の 10%以上で認められた有害事象・腎機能区分別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	eCLCr Grade on Day 1			
			Normal	Mild	Moderate	Severe
		(N=88)	(N=29)	(N=32)	(N=26)	(N=1)
有害事象発現例	N (%)	86 (97.7)	28 (96.6)	31 (96.9)	26 (100.0)	1 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	N (%)	32 (36.4)	10 (34.5)	10 (31.3)	12 (46.2)	0
疾患進行	N (%)	17 (19.3)	6 (20.7)	7 (21.9)	4 (15.4)	0
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	7 (24.1)	3 (9.4)	2 (7.7)	0
臨床検査						
血小板数減少	N (%)	16 (18.2)	4 (13.8)	7 (21.9)	4 (15.4)	1 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	5 (17.2)	6 (18.8)	3 (11.5)	1 (100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	4 (13.8)	5 (15.6)	5 (19.2)	1 (100.0)
好中球数減少	N (%)	11 (12.5)	4 (13.8)	3 (9.4)	4 (15.4)	0
白血球数減少	N (%)	10 (11.4)	5 (17.2)	3 (9.4)	2 (7.7)	0
胃腸障害						
便秘	N (%)	18 (20.5)	1 (3.4)	8 (25.0)	9 (34.6)	0
悪心	N (%)	10 (11.4)	6 (20.7)	3 (9.4)	1 (3.8)	0
嘔吐	N (%)	9 (10.2)	4 (13.8)	2 (6.3)	3 (11.5)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	N (%)	18 (20.5)	9 (31.0)	4 (12.5)	4 (15.4)	1 (100.0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	N (%)	11 (12.5)	3 (10.3)	4 (12.5)	4 (15.4)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	N (%)	21 (23.9)	9 (31.0)	4 (12.5)	7 (26.9)	1 (100.0)

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	eCLCr Grade on Day 1			
			Normal	Mild	Moderate	Severe
		(N=88)	(N=29)	(N=32)	(N=26)	(N=1)
精神障害						
譫妄	N (%)	9 (10.2)	0	4 (12.5)	4 (15.4)	1 (100.0)
不眠症	N (%)	9 (10.2)	4 (13.8)	3 (9.4)	2 (7.7)	0

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.2.1 改変

表 2.7.4 - 51　被験者全体の 10%以上で認められた副作用・腎機能区分別（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall	eCLCr Grade on Day 1			
			Normal	Mild	Moderate	Severe
		(N=88)	(N=29)	(N=32)	(N=26)	(N=1)
副作用発現例	N (%)	62 (70.5)	21 (72.4)	20 (62.5)	20 (76.9)	1 (100.0)
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	4 (13.8)	5 (15.6)	5 (19.2)	1 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	14 (15.9)	4 (13.8)	6 (18.8)	3 (11.5)	1 (100.0)
血小板数減少	N (%)	10 (11.4)	2 (6.9)	4 (12.5)	3 (11.5)	1 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	N (%)	14 (15.9)	6 (20.7)	4 (12.5)	4 (15.4)	0
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	7 (24.1)	3 (9.4)	2 (7.7)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	N (%)	10 (11.4)	6 (20.7)	1 (3.1)	3 (11.5)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	N (%)	9 (10.2)	3 (10.3)	2 (6.3)	4 (15.4)	0

MedDRA/ Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.4.1 改変

5.1.5 肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施していないが、進行性の肝細胞がん患者を対象とした SGL2005 試験において、組織学的に肝細胞がんと診断された患者、又は肝細胞がんを裏付ける臨床的な証拠がある肝硬変、慢性 HBV 又は HCV 感染の患者を対象とし、肝硬変の状態が Child-Pugh 分類グレード A 又は B の患者が組み入れられた（本項 1.1.1.2.6）。SGL2005 試験は、肝機能障害を有する患者での安全性を評価することを目的とした試験ではないものの、Child-Pugh 分類グレード A 又は B の肝機能障害のある患者に本剤が投与されていることから、SGL2005 試験結果を用いて肝機能障害を有する患者での安全性を検討した。

SGL2005 試験では、420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間投与後に 1 週間休薬するサイクルで本剤が投与され、安全性解析対象集団は 15 例であった。

SGL2005 試験で有害事象は 86.7%（13/15 例）に認められ、副作用は 66.7%（10/15 例）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 53.3%（8/15 例）、Grade 3 以上の副作用は 33.3%（5/15 例）に認められた（本項 2.1.1.2.6）。全臨床試験を対象とした安全性併合解析においては、有害事象は 98.0%（247/252 例）、副作用は 65.1%（164/252 例）、Grade 3 以上の有害事象は 61.1%（154/252 例）、Grade 3 以上の副作用は 23.8%（60/252 例）に認められており（本項 2.1.1.3.1）、SGL2005 試験と安全性併合解析の全体集団で有害事象及び副作用の全体的な発現頻度は同程度であった。また、SGL2005 試験で比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」、「全身障害および投与局所様態」、「代謝および栄養障害」及び「神経系障害」に分類される事象であり（本項 2.1.1.2.6）、SGL2005 試験と安全性併合解析の全体集団の有害事象の発現状況に明らかな相違は認められなかった。

5.2 外因性要因

本剤の治療対象である PTCL を有する患者の数が限られていることから、前治療歴等の外因性要因による本剤の安全性への影響については検討していない。

5.3 薬物相互作用

他の薬剤との薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

薬物相互作用については、ダリナパルシン及び血漿中の主成分であるジメチルアルシン酸（DMA^V）を対象にヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験で検討した。ダリナパルシンはシトクロム P450（CYP）1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用、P-糖蛋白質（P-gp）に対する阻害作用が認められたが、本剤を静脈内投与した時の血漿中濃度は非常に低いため、臨床上問題とはならないと考えられる。

DMA^V はいずれの CYP に対しても阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有すると考えられた。メッセンジャーリボ核酸（mRNA）誘導率は

いずれの CYP に対しても 2～3 倍程度と小さいこと、本剤の臨床での投与レジメンが 5 日間連日投与後に 16 日間休薬するサイクル（21 日間サイクル）であることを踏まえると、臨床における DMA^V による誘導作用は限定的と考えられる。DMA^V は、各種トランスポーター［P-gp、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2］の基質ではなく、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用を有していなかった。

以上のことより、本剤を投与後の臨床的な相互作用の懸念は低いと考えられた（2.7.2.3.3.1 項）。

5.4 妊婦及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。ダリナパルシンの乳汁中への移行は確認していない。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験の結果（2.6.6.6.2.2 項）から、胚・胎児毒性を有することが示唆された。また、細菌を用いた復帰突然変異試験（2.6.6.4.1.1 項）及び培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果（2.6.6.4.1.2 項）から、ダリナパルシンは変異原性を有することが示唆された。以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこととする。また、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとする。

5.5 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

海外で実施された第 1 相試験（SGL1002 試験）では、申請用量である 300 mg/m^2 よりも高い 420 mg/m^2 以上の用量で神経系障害及び精神障害の DLT が発現した。

著しい過量投与が認められた場合には、本剤の投与を中止し、患者の症状や所見に応じ、急性ヒ素中毒への対処法に準じた処置を講ずるよう注意喚起する。

5.6 薬物乱用

本剤の臨床試験では、薬物乱用の報告はなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでに、本剤の離脱症状又は反跳現象を検討した試験はない。また、本剤の離脱症状又は反跳現象に関する安全上の問題は報告されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

精神障害に含まれる副作用として、錯乱状態、譫妄、幻覚、神経障害に含まれる副作用として浮動性めまい、傾眠が認められていることから、本剤投与により自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことが考えられる。このことから、本剤投与期間中に患者が自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように注意する必要があると考える。

5.9 市販後データ

いずれの国においても本剤は市販されていないことから、該当しない。

6　付録

表 2.7.4 - 52　　有害事象発現状況（SGL1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例		4 (100)	2 (50)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	11 (100)	9 (82)
代謝および栄養障害	N (%)	3 (75)	1 (25)	3 (100)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	0	10 (91)	6 (55)
高血糖		2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	3 (100)	1 (33)	0	0	7 (64)	2 (18)
低カリウム血症		2 (50)	1 (25)	2 (67)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	0	0	7 (64)	6 (55)
低アルブミン血症		1 (25)	0	2 (67)	0	2 (67)	2 (67)	0	0	5 (45)	2 (18)
低カルシウム血症		2 (50)	1 (25)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	4 (36)	2 (18)
低マグネシウム血症		1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	4 (36)	0
低リン酸血症		1 (25)	1 (25)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	0	0	4 (36)	3 (27)
低ナトリウム血症		1 (25)	0	0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	3 (27)	2 (18)
食欲不振		1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
高カリウム血症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
高リン酸塩血症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
高尿酸血症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
低血糖症		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
血液およびリンパ系障害	N (%)	2 (50)	2 (50)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	9 (82)	9 (82)
発熱性好中球減少症		2 (50)	2 (50)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	0	0	6 (55)	6 (55)
好中球減少症		0	0	0	0	2 (67)	2 (67)	1 (100)	1 (100)	3 (27)	3 (27)
貧血		0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
白血球増加症		1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)
リンパ球減少症		2 (50)	2 (50)	0	0	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
白血球減少症		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
血小板減少症		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
白血球障害		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
胃腸障害	N (%)	2 (50)	0	3 (100)	0	3 (100)	0	1 (100)	0	9 (82)	0
悪心		1 (25)	0	2 (67)	0	2 (67)	0	1 (100)	0	6 (55)	0
下痢		2 (50)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	5 (45)	0
便秘		2 (50)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
嘔吐		1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
腹部不快感		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
腹部圧痛		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
変色便		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
胃炎		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
胃腸出血		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
歯肉増殖		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
口腔内出血		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
舌変色		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
全身障害および投与局所様態	N (%)	3 (75)	0	2 (67)	0	3 (100)	1 (33)	1 (100)	0	9 (82)	1 (9)
悪寒		2 (50)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
末梢性浮腫		1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
疼痛		1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
無力症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
カテーテル留置部位出血		0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (9)	0
胸痛		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
疲労		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
浮腫		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
発熱		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
臨床検査	N (%)	2 (50)	1 (25)	3 (100)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	0	0	8 (73)	5 (45)
心電図 QT 補正間隔延長		1 (25)	0	1 (33)	0	3 (100)	0	0	0	5 (45)	0
ヘモグロビン減少		2 (50)	1 (25)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	4 (36)	2 (18)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長		1 (25)	0	2 (67)	0	0	0	0	0	3 (27)	0
血小板数減少		0	0	2 (67)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (27)	3 (27)
体重増加		1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (27)	1 (9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	2 (18)	1 (9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
血中アルカリホスファターゼ増加		0	0	0	0	2 (67)	0	0	0	2 (18)	0
血中重炭酸塩減少		1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
血中乳酸脱水素酵素増加		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
好中球数減少		0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)
プロトロンビン量増加		0	0	2 (67)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
体重減少		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
血中ビリルビン増加		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
血中クレアチニン増加		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
血中尿素増加		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
心雑音		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
右心室収縮期圧上昇		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
サイロキシン減少		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
感染症および寄生虫症	N (%)	2 (50)	1 (25)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	2 (67)	0	0	7 (64)	4 (36)
肺炎		2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	5 (45)	2 (18)
菌血症		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
腸球菌性菌血症		1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
肺感染		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
真菌性肺炎		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
RS ウイルス感染		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
敗血症		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
ブドウ球菌性菌血症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	2 (50)	1 (25)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	0	0	7 (64)	3 (27)
胸水		1 (25)	0	1 (33)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	0	0	4 (36)	2 (18)
咳嗽		1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
呼吸困難		0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
低酸素症		1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
気管支痙攣		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
鼻出血		1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
肺臓炎		1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	1 (9)
喀血		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
精神障害	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	0	2 (67)	0	0	0	5 (45)	0
不眠症		1 (25)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	4 (36)	0
激越		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
不安		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
錯乱状態		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
うつ病		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
幻覚		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
気分変動		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
神経系障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	2 (67)	1 (33)	1 (100)	0	4 (36)	1 (9)
頭痛		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	3 (27)	0
痙攣		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
脳ニューロパシー		0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (9)	0
浮動性めまい		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
錯感覚		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
末梢性感覚ニューロパシー		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
傾眠		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	4 (36)	1 (9)
斑状出血		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
点状出血		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
そう痒症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
発疹		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
そう痒性皮疹		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
皮膚色素過剰		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
皮膚小結節		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
心臓障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	2 (67)	1 (33)	0	0	3 (27)	1 (9)
うっ血性心不全		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
洞性頻脈		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
頻脈		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
眼障害	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
眼乾燥		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
強膜出血		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
筋痙縮		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
筋痛		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
血管障害	N (%)	0	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)
低血圧		0	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)
免疫系障害	N (%)	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
過敏症		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
生殖系および乳房障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
腟出血		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
外科および内科処置	N (%)	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
副鼻腔ドレナージ		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0

Note: If a subject experienced more than one event in a given SOC, that subject is counted once for that SOC. If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.3 SGL1001 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.3.1 改変

表 2.7.4 - 53　　副作用発現状況（SGL1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例		3 (75)	2 (50)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	1 (33)	1 (100)	1 (100)	10 (91)	5 (45)
臨床検査	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	0	3 (100)	0	0	0	7 (64)	0
心電図 QT 補正間隔延長		1 (25)	0	1 (33)	0	3 (100)	0	0	0	5 (45)	0
体重増加		1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
血中重炭酸塩減少		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
血中クレアチニン増加		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
プロトロンビン量増加		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
胃腸障害	N (%)	1 (25)	0	3 (100)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	6 (55)	0
下痢		1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
悪心		0	0	2 (67)	0	0	0	1 (100)	0	3 (27)	0
便秘		1 (25)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0
歯肉増殖		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
代謝および栄養障害	N (%)	3 (75)	1 (25)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	6 (55)	3 (27)
高血糖		1 (25)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (27)	2 (18)
低カリウム血症		2 (50)	1 (25)	1 (33)	0	0	0	0	0	3 (27)	1 (9)
食欲不振		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
高リン酸塩血症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
低アルブミン血症		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)
低血糖症		0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (9)	1 (9)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
低マグネシウム血症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
低ナトリウム血症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
低リン酸血症		1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
血液およびリンパ系障害	N (%)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	1 (33)	1 (100)	1 (100)	3 (27)	3 (27)
発熱性好中球減少症		1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	2 (18)
好中球減少症		0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	1 (9)	1 (9)
全身障害および投与局所様態	N (%)	2 (50)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	3 (27)	0
悪寒		2 (50)	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0
疼痛		1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
神経系障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	3 (27)	0
頭痛		0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (100)	0	3 (27)	0
精神障害	N (%)	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	3 (27)	0
激越		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
錯乱状態		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
不眠症		0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	1 (25)	1 (25)	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	1 (9)
呼吸困難		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
低酸素症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
肺臓炎		1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (18)	0
そう痒症		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
皮膚色素過剰		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=1)		Overall (N=11)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
眼障害	N (%)	1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
眼乾燥		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
筋痙縮		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
血管障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0
低血圧		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (9)	0

Note: If a subject experienced more than one event in a given SOC, that subject is counted once for that SOC. If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.3 SGL1001 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1 改変

表 2.7.4 - 54　　有害事象発現状況（SGL1002 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
有害事象発現例		4 (100)	1 (25)	3 (100)	2 (67)	5 (100)	2 (40)	3 (100)	1 (33)	6 (100)	3 (50)	11(100)	4 (36)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	2 (50)	40(100)	18 (45)
全身障害および投与局所様態	N (%)	4 (100)	1 (25)	2 (67)	2 (67)	5 (100)	0	3 (100)	0	5 (83)	1 (17)	8 (73)	3 (27)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	0	33 (83)	8 (20)
疲労		2 (50)	1 (25)	2 (67)	2 (67)	5 (100)	0	3 (100)	0	4 (67)	1 (17)	8 (73)	2 (18)	2 (50)	0	0	0	26 (65)	6 (15)
発熱		0	0	1 (33)	0	1 (20)	0	0	0	1 (17)	0	2 (18)	0	1 (25)	0	2 (50)	0	8 (20)	0
末梢性浮腫		0	0	0	0	2 (40)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	4 (10)	0
胸痛		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0	2 (5)	1 (3)
悪寒		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	2 (5)	0
非心臓性胸痛		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0
腋窩痛		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
不快感		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
インフルエンザ様疾患		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
粘膜の炎症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
疼痛		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
腫脹		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
全身性炎症反応症候群		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)
胃腸障害	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	5 (100)	1 (20)	3 (100)	0	3 (50)	0	9 (82)	0	4 (100)	1 (25)	4 (100)	0	32 (80)	3 (8)
悪心		0	0	2 (67)	1 (33)	3 (60)	0	2 (67)	0	3 (50)	0	5 (45)	0	3 (75)	0	2 (50)	0	20 (50)	1 (3)
便秘		1 (25)	0	2 (67)	0	2 (40)	0	1 (33)	0	0	0	4 (36)	0	1 (25)	0	3 (75)	0	14 (35)	0
嘔吐		0	0	1 (33)	1 (33)	2 (40)	0	2 (67)	0	2 (33)	0	2 (18)	0	3 (75)	1 (25)	1 (25)	0	13 (33)	2 (5)
腹痛		1 (25)	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	1 (20)	2 (67)	0	1 (17)	0	1 (9)	0	1 (25)	1 (25)	0	0	8 (20)	3 (8)
下痢		1 (25)	0	0	0	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (50)	0	6 (15)	0
腹部圧痛		0	0	1 (33)	0	2 (40)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (8)	0
腹部不快感		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	2 (5)	0
口腔内痛		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0	0	0	0	0	2 (5)	0
腹部膨満		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
上腹部痛		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
口内乾燥		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
消化不良		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
レッチング		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	4 (100)	1 (25)	2 (67)	0	3 (60)	0	1 (33)	0	3 (50)	1 (17)	4 (36)	1 (9)	2 (50)	0	2 (50)	0	21 (53)	3 (8)
呼吸困難		3 (75)	1 (25)	2 (67)	0	3 (60)	0	0	0	2 (33)	0	2 (18)	1 (9)	1 (25)	0	1 (25)	0	14 (35)	2 (5)
咳嗽		2 (50)	0	1 (33)	0	1 (20)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	5 (13)	0
気管支痙攣		1 (25)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (8)	0
胸水		1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (8)	2 (5)
喘鳴		1 (25)	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (8)	0
鼻出血		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	2 (5)	0
低音性連続性ラ音		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	2 (5)	0
肺ラ音		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
発声障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
労作性呼吸困難		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
肺塞栓症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
肺出血		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
鼻漏		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
代謝および栄養障害	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	1 (33)	2 (40)	0	1 (33)	0	4 (67)	1 (17)	5 (45)	0	2 (50)	0	2 (50)	0	19 (48)	2 (5)
食欲不振		1 (25)	0	1 (33)	0	2 (40)	0	1 (33)	0	2 (33)	0	5 (45)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	15 (38)	0
低カリウム血症		0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (8)	1 (3)
脱水		0	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	1 (3)
低血糖症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
低マグネシウム血症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
神経系障害	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	0	0	0	1 (33)	1 (33)	3 (50)	0	4 (36)	0	3 (75)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	18 (45)	4 (10)
浮動性めまい		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	1 (17)	0	2 (18)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	7 (18)	0
頭痛		1 (25)	0	2 (67)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	0	0	0	0	0	6 (15)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
協調運動異常		0	0	0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (18)	0	0	0	2 (50)	2 (50)	5 (13)	3 (8)
ニューロパシー		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	2 (33)	0	1 (9)	0	0	0	0	0	4 (10)	0
会話障害		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (50)	1 (25)	0	0	3 (8)	1 (3)
振戦		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (25)	0	2 (5)	0
構語障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
ラクナ梗塞		0	0	0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
記憶障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	2 (50)	0	2 (67)	1 (33)	1 (20)	0	1 (33)	0	2 (33)	0	4 (36)	0	1 (25)	0	1 (25)	0	14 (35)	1 (3)
背部痛		0	0	1 (33)	0	1 (20)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	3 (27)	0	1 (25)	0	0	0	8 (20)	0
筋痛		2 (50)	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (8)	0
凧径部痛		0	0	0	0	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0
四肢痛		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	2 (5)	0
関節痛		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
胸壁痛		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
筋痙縮		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
筋力低下		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
顎痛		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
精神障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	1 (20)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	2 (18)	0	4 (100)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	12 (30)	3 (8)
精神状態変化		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	1 (25)	0	2 (50)	2 (50)	4 (10)	2 (5)
不安		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (25)	0	3 (8)	0
錯乱状態		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	2 (50)	1 (25)	0	0	3 (8)	1 (3)
激越		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0	2 (5)	1 (3)
うつ病		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0
不眠症		0	0	0	0	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0
精神緩慢		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
譫妄		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)
失見当識		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
幻覚		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
落ち着きのなさ		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)
感染症および寄生虫症	N (%)	1 (25)	0	0	0	4 (80)	0	0	0	1 (17)	1 (17)	3 (27)	2 (18)	0	0	1 (25)	0	10 (25)	3 (8)
肺炎		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	2 (18)	0	0	0	0	3 (8)	2 (5)
感染		0	0	0	0	2 (40)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0
尿路感染		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (9)	0	0	1 (25)	0	2 (5)	1 (3)
菌血症		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
細菌感染		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
感染性結膜炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
帯状疱疹		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	0	0	2 (67)	0	3 (60)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	1 (9)	0	1 (25)	0	1 (25)	0	10 (25)	0
そう痒症		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	2 (5)	0
発疹		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (5)	0
皮膚嚢腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
斑状出血		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
湿疹		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
剥脱性発疹		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
過角化		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
寝汗		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
斑状丘疹状皮疹		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
臨床検査	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (27)	0	0	0	2 (50)	1 (25)	5 (13)	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
血中マグネシウム減少		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
呼吸音異常		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
ヘモグロビン減少		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
皮膚ツルゴール低下		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
体重減少		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
血管障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	3 (75)	1 (25)	1 (25)	0	5 (13)	1 (3)
低血圧		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	4 (10)	0
深部静脈血栓症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)
蒼白		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
外科および内科処置	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (33)	0	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	4 (10)	0
副鼻腔ドレナージ		0	0	1 (33)	0	0	0	1 (33)	0	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	4 (10)	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	3 (8)	2 (5)
貧血		1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	2 (5)	2 (5)
リンパ節症		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
心臓障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
頻脈		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
耳および迷路障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
耳不快感		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
眼障害	N (%)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
結膜障害		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
肝胆道系障害	N (%)	0	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
高ビリルビン血症		0	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
挫傷		0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
腎および尿路障害	N (%)	0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
夜間頻尿		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
生殖系および乳房障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
陰嚢浮腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0

Note: If a subject experienced more than one event in a given SOC, that subject is counted once for that SOC. If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.3.1 改変

表 2.7.4 - 55　副作用発現状況（SGL1002 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
副作用発現例		1 (25)	0	2 (67)	1 (33)	2 (40)	0	2 (67)	0	2 (33)	0	5 (45)	1 (9)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	20 (50)	5 (13)
全身障害および投与局所様態	N (%)	0	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	1 (33)	0	1 (17)	0	2 (18)	1 (9)	1 (25)	0	2 (50)	0	9 (23)	2 (5)
疲労		0	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	2 (18)	1 (9)	1 (25)	0	0	0	6 (15)	2 (5)
発熱		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (50)	0	2 (5)	0
非心臓性胸痛		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
神経系障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	2 (18)	0	2 (50)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	8 (20)	3 (8)
協調運動異常		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0	0	0	2 (50)	2 (50)	4 (10)	2 (5)
浮動性めまい		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18)	0	1 (25)	0	1 (25)	0	4 (10)	0
構語障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
記憶障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
ニューロパシー		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
会話障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)
振戦		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
胃腸障害	N (%)	1 (25)	0	2 (67)	1 (33)	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	6 (15)	1 (3)
悪心		0	0	2 (67)	0	1 (20)	0	1 (33)	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	5 (13)	0
嘔吐		0	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	1 (3)
腹痛		1 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
精神障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	3 (75)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	6 (15)	3 (8)
精神状態変化		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (50)	2 (50)	3 (8)	2 (5)
激越		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0	2 (5)	1 (3)
錯乱状態		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	1 (25)	1 (25)	0	0	2 (5)	1 (3)
不安		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (3)	0
譫妄		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)
幻覚		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
落ち着きのなさ		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (3)	1 (3)

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	78 mg/m² (N=4)		109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=5)		214 mg/m² (N=3)		300 mg/m² (N=6)		420 mg/m² (N=11)		500 mg/m² (N=4)		588 mg/m² (N=4)		Overall (N=40)	
		ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3	ALL	≥G3
代謝および栄養障害	N (%)	0	0	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	1 (3)
食欲不振		0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
脱水		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
感染症および寄生虫症	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
感染性結膜炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	0	0	0	1 (3)	0

Note: If a subject experienced more than one event in a given SOC, that subject is counted once for that SOC. If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1

Source: M5.3.3.2.4 SGL1002 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1 改変

表 2.7.4 - 56　　有害事象発現状況（SGL2001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例		3 (100)	2 (67)	3 (100)	1 (33)	4 (100)	3 (75)	16 (94)	8 (47)	4 (100)	2 (50)	30 (97)	16 (52)
全身障害および投与局所様態	N (%)	3 (100)	0	2 (67)	1 (33)	4 (100)	2 (50)	14 (82)	4 (24)	4 (100)	2 (50)	27 (87)	9 (29)
疲労		3 (100)	0	0	0	2 (50)	2 (50)	8 (47)	2 (12)	3 (75)	1 (25)	16 (52)	5 (16)
注入部位疼痛		2 (67)	0	2 (67)	1 (33)	3 (75)	0	2 (12)	0	1 (25)	0	10 (32)	1 (3)
疾患進行		0	0	0	0	0	0	4 (24)	1 (6)	1 (25)	1 (25)	5 (16)	2 (6)
発熱		0	0	0	0	2 (50)	0	3 (18)	1 (6)	0	0	5 (16)	1 (3)
悪寒		0	0	0	0	2 (50)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0
末梢性浮腫		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0
疼痛		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	2 (12)	0	1 (25)	0	4 (13)	1 (3)
カテーテル留置部位紅斑		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
胸部不快感		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
浮腫		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
投与部位皮膚炎		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
無力症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
カテーテル留置部位そう痒感		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
カテーテル留置部位発疹		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
カテーテル留置部位関連反応		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
胸痛		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
注入部位そう痒感		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
注入部位発疹		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
易刺激性		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
局所腫脹		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
圧痕浮腫		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	2 (67)	0	2 (67)	1 (33)	3 (75)	1 (25)	8 (47)	1 (6)	2 (50)	0	17 (55)	3 (10)
背部痛		1 (33)	0	0	0	2 (50)	0	3 (18)	1 (6)	1 (25)	0	7 (23)	1 (3)
四肢痛		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	1 (25)	0	5 (16)	0
筋痛		1 (33)	0	2 (67)	0	1 (25)	0	0	0	0	0	4 (13)	0
筋痙縮		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	3 (10)	0
肩部痛		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	2 (12)	0	0	0	3 (10)	1 (3)
関節運動範囲減少		0	0	1 (33)	0	1 (25)	0	0	0	0	0	2 (6)	0
関節痛		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
骨痛		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
胸壁痛		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
側腹部痛		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
四肢不快感		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
筋骨格不快感		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
頚部痛		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
骨壊死		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
側弯症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	2 (67)	0	0	0	1 (25)	0	11 (65)	1 (6)	3 (75)	0	17 (55)	1 (3)
咳嗽		1 (33)	0	0	0	0	0	5 (29)	0	1 (25)	0	7 (23)	0
呼吸困難		1 (33)	0	0	0	0	0	3 (18)	0	0	0	4 (13)	0
湿性咳嗽		1 (33)	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	3 (10)	0
労作性呼吸困難		0	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
鼻出血		0	0	0	0	0	0	0	0	2 (50)	0	2 (6)	0
咽喉頭疼痛		1 (33)	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
低酸素症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
咽喉刺激感		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
代謝および栄養障害	N (%)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	4 (100)	1 (25)	7 (41)	3 (18)	2 (50)	0	16 (52)	5 (16)
低マグネシウム血症		2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	2 (12)	0	1 (25)	0	6 (19)	0
食欲不振		0	0	0	0	2 (50)	1 (25)	1 (6)	0	1 (25)	0	4 (13)	1 (3)
食欲減退		0	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
高カルシウム血症		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (6)	0	0	0	2 (6)	1 (3)
高血糖		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	1 (3)
脱水		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
糖尿病		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
電解質失調		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
栄養補給障害		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
高カリウム血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
低アルブミン血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
低カルシウム血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
低血糖症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
低カリウム血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
食欲亢進		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
胃腸障害	N (%)	1 (33)	1 (33)	0	0	4 (100)	2 (50)	9 (53)	0	1 (25)	0	15 (48)	3 (10)
悪心		0	0	0	0	4 (100)	1 (25)	3 (18)	0	1 (25)	0	8 (26)	1 (3)
便秘		0	0	0	0	2 (50)	0	3 (18)	0	1 (25)	0	6 (19)	0
下痢		0	0	0	0	1 (25)	0	4 (24)	0	0	0	5 (16)	0
嘔吐		0	0	0	0	3 (75)	2 (50)	2 (12)	0	0	0	5 (16)	2 (6)
消化不良		0	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	3 (10)	0
鼓腸		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	3 (10)	1 (3)
嚥下障害		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
腹部膨満		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
胃食道逆流性疾患		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
口の感覚鈍麻		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
マロリー・ワイス症候群		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
口腔内潰瘍形成		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
口内炎		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
神経系障害	N (%)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	0	1 (25)	0	7 (41)	0	2 (50)	1 (25)	15 (48)	2 (6)
頭痛		2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	1 (25)	0	3 (18)	0	2 (50)	0	9 (29)	1 (3)
浮動性めまい		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	2 (50)	0	4 (13)	0
感覚減退		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
灼熱感		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
協調運動異常		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
味覚異常		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
知覚過敏		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
過眠症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
ニューロパシー		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
錯感覚		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
振戦		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
感染症および寄生虫症	N (%)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	0	2 (50)	0	5 (29)	1 (6)	2 (50)	0	13 (42)	2 (6)
尿路感染		2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	4 (13)	0
鼻咽頭炎		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (6)	0
気道感染		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
上気道感染		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	1 (3)
蜂巣炎		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
せつ		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
単純ヘルペス		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
ヘルペスウイルス感染		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
感染		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
注入部位感染		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
口腔カンジダ症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
肺炎		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
敗血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
腟感染		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	1 (25)	8 (47)	2 (12)	2 (50)	2 (50)	12 (39)	5 (16)
貧血		1 (33)	0	0	0	1 (25)	1 (25)	5 (29)	0	1 (25)	1 (25)	8 (26)	2 (6)
好中球減少症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	1 (25)	1 (25)	2 (6)	2 (6)
白血球減少症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
汎血球減少症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
血小板減少症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
臨床検査	N (%)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	7 (41)	0	2 (50)	0	12 (39)	1 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	4 (13)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (6)	0
血中重炭酸塩減少		1 (33)	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
血中クレアチニン増加		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	1 (3)
血中尿素増加		1 (33)	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
ヘマトクリット減少		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
赤血球数減少		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
体重増加		2 (67)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0
抗好中球細胞質抗体減少		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
血中リン増加		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
血中トリグリセリド増加		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
心電図 QT 補正間隔延長		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
心拍数増加		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
血小板数異常		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
総蛋白増加		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
尿比重減少		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1 (33)	0	2 (67)	0	2 (50)	0	4 (24)	0	2 (50)	0	11 (35)	0
発疹		0	0	1 (33)	0	0	0	3 (18)	0	1 (25)	0	5 (16)	0
多汗症		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
そう痒症		0	0	0	0	2 (50)	0	0	0	0	0	2 (6)	0
褥瘡性潰瘍		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
斑状出血		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
寝汗		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
皮膚の炎症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
皮膚病変		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (33)	0	0	0	2 (50)	1 (25)	4 (24)	0	2 (50)	1 (25)	9 (29)	2 (6)
挫傷		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	4 (24)	0	0	0	6 (19)	0
転倒		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
大腿骨骨折		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
骨折		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
転位骨折		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
損傷		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
皮膚裂傷		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
硬膜下血腫		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
血管障害	N (%)	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	4 (24)	0	2 (50)	0	9 (29)	0
低血圧		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
静脈炎		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
腋窩静脈血栓症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
潮紅		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
血腫		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
高血圧		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
起立性低血圧		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
血栓症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
静脈障害		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
精神障害	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	4 (24)	3 (18)	2 (50)	1 (25)	7 (23)	4 (13)
錯乱状態		0	0	0	0	1 (25)	0	3 (18)	3 (18)	2 (50)	1 (25)	6 (19)	4 (13)
不眠症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
激越		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
幻聴		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
幻視		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
精神状態変化		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
心臓障害	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	3 (10)	0
うっ血性心不全		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
洞性徐脈		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
洞性頻脈		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
眼障害	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	3 (10)	0
眼そう痒症		0	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
結膜出血		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
結膜炎		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
外科および内科処置	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
中心静脈カテーテル留置		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
抜歯		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
耳および迷路障害	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
回転性めまい		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
肝胆道系障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
高ビリルビン血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
免疫系障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
過敏症		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
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）	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
癌疼痛		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
腎および尿路障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
尿閉		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
生殖系および乳房障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
女性化乳房		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

Note: If a subject experienced more than one event in a given SOC, that subject is counted once for that SOC. If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.5 SGL2001 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.3.1 改変

表 2.7.4 - 57　　副作用発現状況（SGL2001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例	N (%)	3 (100)	2 (67)	3 (100)	1 (33)	4 (100)	1 (25)	12 (71)	4 (24)	4 (100)	2 (50)	26 (84)	10 (32)
全身障害および投与局所様態	N (%)	3 (100)	0	2 (67)	1 (33)	4 (100)	1 (25)	9 (53)	1 (6)	4 (100)	1 (25)	22 (71)	4 (13)
疲労		2 (67)	0	0	0	2 (50)	1 (25)	3 (18)	0	3 (75)	1 (25)	10 (32)	2 (6)
注入部位疼痛		2 (67)	0	2 (67)	1 (33)	3 (75)	0	2 (12)	0	1 (25)	0	10 (32)	1 (3)
胸部不快感		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
末梢性浮腫		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	2 (6)	0
無力症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
カテーテル留置部位関連反応		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
悪寒		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
注入部位そう痒感		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
易刺激性		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
浮腫		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
発熱		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
胃腸障害	N (%)	1 (33)	1 (33)	0	0	4 (100)	1 (25)	5 (29)	0	1 (25)	0	11 (35)	2 (6)
悪心		0	0	0	0	4 (100)	1 (25)	1 (6)	0	1 (25)	0	6 (19)	1 (3)
便秘		0	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	1 (25)	0	3 (10)	0
鼓腸		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	3 (10)	1 (3)
下痢		0	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	2 (6)	0
嚥下障害		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
嘔吐		0	0	0	0	2 (50)	0	0	0	0	0	2 (6)	0
腹部膨満		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
消化不良		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
胃食道逆流性疾患		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
口の感覚鈍麻		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
マロリー・ワイス症候群		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
代謝および栄養障害	N (%)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	2 (50)	1 (25)	4 (24)	1 (6)	2 (50)	0	11 (35)	3 (10)
低マグネシウム血症		2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	2 (12)	0	1 (25)	0	6 (19)	0
食欲不振		0	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	1 (25)	0	3 (10)	0
高カルシウム血症		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
高血糖		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
高カリウム血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
食欲亢進		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
神経系障害	N (%)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	4 (24)	0	2 (50)	1 (25)	10 (32)	2 (6)
頭痛		2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	1 (6)	0	2 (50)	0	6 (19)	1 (3)
浮動性めまい		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	2 (50)	0	4 (13)	0
灼熱感		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
協調運動異常		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
味覚異常		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
過眠症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
ニューロパシー		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
振戦		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	2 (67)	0	0	0	0	0	6 (35)	1 (6)	2 (50)	0	10 (32)	1 (3)
咳嗽		0	0	0	0	0	0	3 (18)	0	1 (25)	0	4 (13)	0
呼吸困難		1 (33)	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	3 (10)	0
湿性咳嗽		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (6)	0
鼻出血		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
低酸素症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	1 (3)	1 (3)
咽喉刺激感		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	1 (33)	0	2 (67)	1 (33)	1 (25)	0	4 (24)	0	1 (25)	0	9 (29)	1 (3)
筋痙縮		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	1 (6)	0	0	0	3 (10)	0
筋痛		0	0	2 (67)	0	1 (25)	0	0	0	0	0	3 (10)	0
四肢痛		1 (33)	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	3 (10)	0
背部痛		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
関節運動範囲減少		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
肩部痛		0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
血液およびリンパ系障害	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	5 (29)	1 (6)	1 (25)	1 (25)	7 (23)	3 (10)
貧血		0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	4 (24)	0	0	0	5 (16)	1 (3)
好中球減少症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)	1 (25)	1 (25)	2 (6)	2 (6)
白血球減少症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
血管障害	N (%)	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0	2 (12)	0	2 (50)	0	7 (23)	0
静脈炎		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
腋窩静脈血栓症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
血腫		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
低血圧		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
起立性低血圧		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
血栓症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
静脈障害		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
感染症および寄生虫症	N (%)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	0	0	0	2 (12)	0	1 (25)	0	6 (19)	1 (3)
尿路感染		1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (10)	0
鼻咽頭炎		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
肺炎		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
気道感染		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
上気道感染		1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (3)
膣感染		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (25)	0	1 (6)	0	2 (50)	0	6 (19)	0
発疹		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (25)	0	2 (6)	0
斑状出血		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
寝汗		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
そう痒症		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
皮膚の炎症		0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
臨床検査	N (%)	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	2 (12)	0	1 (25)	0	5 (16)	0
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (33)	0	1 (33)	0	0	0	1 (6)	0	0	0	3 (10)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (6)	0
ヘマトクリット減少		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
赤血球数減少		0	0	0	0	0	0	2 (12)	0	0	0	2 (6)	0
抗好中球細胞質抗体減少		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
体重増加		1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0
精神障害	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	2 (12)	2 (50)	1 (25)	5 (16)	3 (10)
錯乱状態		0	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	2 (12)	2 (50)	1 (25)	5 (16)	3 (10)
激越		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
幻聴		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
幻視		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (3)	1 (3)
不眠症		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (3)	0
精神状態変化		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0
挫傷		1 (33)	0	0	0	1 (25)	0	2 (12)	0	0	0	4 (13)	0
心臓障害	N (%)	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0
洞性徐脈		0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (3)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	109 mg/m² (N=3)		153 mg/m² (N=3)		214 mg/m² (N=4)		300 mg/m² (N=17)		420 mg/m² (N=4)		Overall (N=31)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
肝胆道系障害	N (%)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0
高ビリルビン血症		0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)	0

Note: If a subject experienced more than one event in a given SOC, that subject is counted once for that SOC. If a subject experienced more than one event with a given PT, that subject is counted only once for that PT.
MedDRA ver. 8.1
Source: M5.3.3.2.5 SGL2001 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1 改変

表 2.7.4 - 58　　有害事象発現状況（SGL2001b 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥Grate3
有害事象発現例	N (%)	17 (100.0%)	12 (70.6%)
血液およびリンパ系障害	N (%)	13 (76.5%)	9 (52.9%)
貧血	N (%)	12 (70.6%)	7 (41.2%)
好中球減少症	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
血小板減少症	N (%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)
心臓障害	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
心房細動	N (%)	1 (5.9%)	0
うっ血性心不全	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
心筋症	N (%)	1 (5.9%)	0
洞性徐脈	N (%)	1 (5.9%)	0
耳および迷路障害	N (%)	1 (5.9%)	0
耳痛	N (%)	1 (5.9%)	0
眼障害	N (%)	3 (17.6%)	0
複視	N (%)	1 (5.9%)	0
眼部腫脹	N (%)	1 (5.9%)	0
眼充血	N (%)	1 (5.9%)	0
霧視	N (%)	1 (5.9%)	0
胃腸障害	N (%)	10 (58.8%)	2 (11.8%)
腹部不快感	N (%)	1 (5.9%)	0
腹部膨満	N (%)	1 (5.9%)	0
下腹部痛	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
便秘	N (%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)
下痢	N (%)	1 (5.9%)	0
嚥下障害	N (%)	1 (5.9%)	0
痔核	N (%)	1 (5.9%)	0
悪心	N (%)	8 (47.1%)	0
口腔内痛	N (%)	1 (5.9%)	0
直腸出血	N (%)	1 (5.9%)	0
レッチング	N (%)	1 (5.9%)	0
口内炎	N (%)	1 (5.9%)	0
嘔吐	N (%)	3 (17.6%)	0
全身障害および投与局所様態	N (%)	16 (94.1%)	7 (41.2%)
無力症	N (%)	3 (17.6%)	0
胸部不快感	N (%)	2 (11.8%)	0
悪寒	N (%)	1 (5.9%)	0
疾患進行	N (%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)
顔面浮腫	N (%)	2 (11.8%)	0
疲労	N (%)	6 (35.3%)	1 (5.9%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥Grate3
歩行障害	N (%)	1 (5.9%)	0
インフルエンザ様疾患	N (%)	1 (5.9%)	0
注入部位疼痛	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
倦怠感	N (%)	1 (5.9%)	0
浮腫	N (%)	2 (11.8%)	0
疼痛	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
活動状態低下	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
発熱	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
腫脹	N (%)	1 (5.9%)	0
温度変化不耐症	N (%)	1 (5.9%)	0
肝胆道系障害	N (%)	1 (5.9%)	0
高ビリルビン血症	N (%)	1 (5.9%)	0
免疫系障害	N (%)	1 (5.9%)	0
過敏症	N (%)	1 (5.9%)	0
感染症および寄生虫症	N (%)	7 (41.2%)	2 (11.8%)
眼感染	N (%)	1 (5.9%)	0
帯状疱疹	N (%)	1 (5.9%)	0
好中球減少性敗血症	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
口腔カンジダ症	N (%)	2 (11.8%)	0
敗血症	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
上気道感染	N (%)	1 (5.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
圧迫骨折	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
麻薬中毒	N (%)	1 (5.9%)	0
歯牙破折	N (%)	1 (5.9%)	0
臨床検査	N (%)	5 (29.4%)	2 (11.8%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	1 (5.9%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
心雑音	N (%)	1 (5.9%)	0
心拍数不整	N (%)	1 (5.9%)	0
INR 増加	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
プロトロンビン時間延長	N (%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)
代謝および栄養障害	N (%)	9 (52.9%)	4 (23.5%)
食欲減退	N (%)	2 (11.8%)	0
脱水	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
成長障害	N (%)	1 (5.9%)	0
高カルシウム血症	N (%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)
高尿酸血症	N (%)	1 (5.9%)	0
低アルブミン血症	N (%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥Grate3
低カリウム血症	N (%)	1 (5.9%)	0
低マグネシウム血症	N (%)	3 (17.6%)	0
低ナトリウム血症	N (%)	1 (5.9%)	0
食欲亢進	N (%)	1 (5.9%)	0
代謝性アシドーシス	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	8 (47.1%)	3 (17.6%)
関節痛	N (%)	1 (5.9%)	0
背部痛	N (%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)
側腹部痛	N (%)	1 (5.9%)	0
四肢不快感	N (%)	1 (5.9%)	0
筋力低下	N (%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
筋骨格系胸痛	N (%)	1 (5.9%)	0
筋痛	N (%)	1 (5.9%)	0
頚部痛	N (%)	1 (5.9%)	0
四肢痛	N (%)	3 (17.6%)	0
顎痛	N (%)	1 (5.9%)	0
神経系障害	N (%)	13 (76.5%)	2 (11.8%)
平衡障害	N (%)	1 (5.9%)	0
灼熱感	N (%)	1 (5.9%)	0
浮動性めまい	N (%)	4 (23.5%)	0
構語障害	N (%)	1 (5.9%)	0
味覚異常	N (%)	4 (23.5%)	0
頭痛	N (%)	2 (11.8%)	0
ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)	0
末梢性ニューロパシー	N (%)	1 (5.9%)	0
末梢性感覚ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)	0
精神運動亢進	N (%)	1 (5.9%)	0
感覚障害	N (%)	1 (5.9%)	0
傾眠	N (%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
失神	N (%)	1 (5.9%)	0
振戦	N (%)	1 (5.9%)	0
精神障害	N (%)	6 (35.3%)	1 (5.9%)
不安	N (%)	2 (11.8%)	0
錯乱状態	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
うつ病	N (%)	1 (5.9%)	0
失見当識	N (%)	1 (5.9%)	0
不眠症	N (%)	2 (11.8%)	0
精神状態変化	N (%)	1 (5.9%)	0
落ち着きのなさ	N (%)	1 (5.9%)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)	
		All Grade	≥Grate3
腎および尿路障害	N (%)	4 (23.5%)	3 (17.6%)
着色尿	N (%)	1 (5.9%)	0
蛋白尿	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
腎不全	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
急性腎不全	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
尿失禁	N (%)	1 (5.9%)	0
生殖系および乳房障害	N (%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
性器浮腫	N (%)	1 (5.9%)	0
前立腺圧痛	N (%)	1 (5.9%)	0
腟出血	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	8 (47.1%)	1 (5.9%)
発声障害	N (%)	1 (5.9%)	0
呼吸困難	N (%)	2 (11.8%)	0
労作性呼吸困難	N (%)	1 (5.9%)	0
鼻出血	N (%)	1 (5.9%)	0
低酸素症	N (%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
鼻乾燥	N (%)	1 (5.9%)	0
副鼻腔分泌過多	N (%)	1 (5.9%)	0
咽喉頭疼痛	N (%)	1 (5.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	7 (41.2%)	0
脱毛症	N (%)	1 (5.9%)	0
多汗症	N (%)	1 (5.9%)	0
発疹	N (%)	2 (11.8%)	0
そう痒性皮疹	N (%)	1 (5.9%)	0
痂皮	N (%)	1 (5.9%)	0
皮膚変色	N (%)	1 (5.9%)	0
皮膚刺激	N (%)	1 (5.9%)	0
皮膚異常臭	N (%)	1 (5.9%)	0

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category
MedDRA ver. 7（基本語は MedDRA/J ver. 9.0 を用いた）
Source: M5.3.5.4.1 SGL2001b CSR Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.5 改変

表 2.7.4 - 59　　副作用発現状況（SGL2001b 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)
副作用発現例	N (%)	11 (64.7%)
血液およびリンパ系障害	N (%)	6 (35.3%)
貧血	N (%)	5 (29.4%)
好中球減少症	N (%)	2 (11.8%)
血小板減少症	N (%)	1 (5.9%)
耳および迷路障害	N (%)	1 (5.9%)
耳痛	N (%)	1 (5.9%)
眼障害	N (%)	2 (11.8%)
眼部腫脹	N (%)	1 (5.9%)
眼充血	N (%)	1 (5.9%)
霧視	N (%)	1 (5.9%)
胃腸障害	N (%)	5 (29.4%)
便秘	N (%)	1 (5.9%)
悪心	N (%)	5 (29.4%)
口腔内痛	N (%)	1 (5.9%)
レッチング	N (%)	1 (5.9%)
嘔吐	N (%)	1 (5.9%)
全身障害および投与局所様態	N (%)	9 (52.9%)
無力症	N (%)	2 (11.8%)
顔面浮腫	N (%)	1 (5.9%)
疲労	N (%)	4 (23.5%)
歩行障害	N (%)	1 (5.9%)
インフルエンザ様疾患	N (%)	1 (5.9%)
注入部位疼痛	N (%)	1 (5.9%)
倦怠感	N (%)	1 (5.9%)
浮腫	N (%)	1 (5.9%)
発熱	N (%)	1 (5.9%)
腫脹	N (%)	1 (5.9%)
温度変化不耐症	N (%)	1 (5.9%)
肝胆道系障害	N (%)	1 (5.9%)
高ビリルビン血症	N (%)	1 (5.9%)
免疫系障害	N (%)	1 (5.9%)
過敏症	N (%)	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	N (%)	4 (23.5%)
眼感染	N (%)	1 (5.9%)
口腔カンジダ症	N (%)	2 (11.8%)
上気道感染	N (%)	1 (5.9%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (5.9%)
歯牙破折	N (%)	1 (5.9%)
臨床検査	N (%)	2 (11.8%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	1 (5.9%)
INR 増加	N (%)	2 (11.8%)
プロトロンビン時間延長	N (%)	2 (11.8%)
代謝および栄養障害	N (%)	2 (11.8%)
食欲減退	N (%)	1 (5.9%)
低マグネシウム血症	N (%)	1 (5.9%)
食欲亢進	N (%)	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	2 (11.8%)
関節痛	N (%)	1 (5.9%)
四肢不快感	N (%)	1 (5.9%)
筋痛	N (%)	1 (5.9%)
四肢痛	N (%)	1 (5.9%)
顎痛	N (%)	1 (5.9%)
神経系障害	N (%)	7 (41.2%)
平衡障害	N (%)	1 (5.9%)
灼熱感	N (%)	1 (5.9%)
浮動性めまい	N (%)	2 (11.8%)
味覚異常	N (%)	3 (17.6%)
頭痛	N (%)	1 (5.9%)
ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)
末梢性感覚ニューロパシー	N (%)	2 (11.8%)
感覚障害	N (%)	1 (5.9%)
振戦	N (%)	1 (5.9%)
精神障害	N (%)	1 (5.9%)
うつ病	N (%)	1 (5.9%)
落ち着きのなさ	N (%)	1 (5.9%)
腎および尿路障害	N (%)	1 (5.9%)
蛋白尿	N (%)	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	3 (17.6%)
発声障害	N (%)	1 (5.9%)
労作性呼吸困難	N (%)	1 (5.9%)
咽喉頭疼痛	N (%)	1 (5.9%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=17)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	4 (23.5%)
脱毛症	N (%)	1 (5.9%)
発疹	N (%)	1 (5.9%)
そう痒性皮疹	N (%)	1 (5.9%)
痂皮	N (%)	1 (5.9%)
皮膚異常臭	N (%)	1 (5.9%)

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category
MedDRA ver. 7（日本語訳は MedDRA/J ver. 9.0 の基本語を用いた）
Source: M5.3.5.4.1 SGL2001b CSR Table 14.3.2.3 改変

表 2.7.4 - 60　　有害事象発現状況（SGL2003 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
有害事象発現例	N (%)	50 (100.0%)
胃腸障害	N (%)	37 (74.0%)
下痢	N (%)	17 (34.0%)
悪心	N (%)	14 (28.0%)
嘔吐	N (%)	13 (26.0%)
腹痛	N (%)	9 (18.0%)
腹部膨満	N (%)	7 (14.0%)
便秘	N (%)	8 (16.0%)
腹部不快感	N (%)	3 (6.0%)
鼓腸	N (%)	3 (6.0%)
胃食道逆流性疾患	N (%)	3 (6.0%)
腹水	N (%)	2 (4.0%)
消化不良	N (%)	2 (4.0%)
歯痛	N (%)	2 (4.0%)
下腹部痛	N (%)	1 (2.0%)
上腹部痛	N (%)	1 (2.0%)
腹部硬直	N (%)	1 (2.0%)
腹部圧痛	N (%)	1 (2.0%)
裂肛	N (%)	1 (2.0%)
口内乾燥	N (%)	1 (2.0%)
嚥下障害	N (%)	1 (2.0%)
胃炎	N (%)	1 (2.0%)
胃腸出血	N (%)	1 (2.0%)
歯肉出血	N (%)	1 (2.0%)
血便排泄	N (%)	1 (2.0%)
痔核	N (%)	1 (2.0%)
メレナ	N (%)	1 (2.0%)
腹膜出血	N (%)	1 (2.0%)
唾液腺腫大	N (%)	1 (2.0%)
胃不快感	N (%)	1 (2.0%)
全身障害および投与局所様態	N (%)	37 (74.0%)
発熱	N (%)	20 (40.0%)
疲労	N (%)	13 (26.0%)
末梢性浮腫	N (%)	8 (16.0%)
疼痛	N (%)	5 (10.0%)
無力症	N (%)	7 (14.0%)
悪寒	N (%)	4 (8.0%)
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	4 (8.0%)
疾患進行	N (%)	3 (6.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
歩行障害	N (%)	3 (6.0%)
腫脹	N (%)	2 (4.0%)
カテーテル留置部位内出血	N (%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位分泌物	N (%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位出血	N (%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位浮腫	N (%)	1 (2.0%)
胸痛	N (%)	1 (2.0%)
酩酊感	N (%)	1 (2.0%)
注射部位刺激感	N (%)	1 (2.0%)
多臓器不全	N (%)	1 (2.0%)
浮腫	N (%)	1 (2.0%)
臓器不全	N (%)	1 (2.0%)
圧痕浮腫	N (%)	1 (2.0%)
圧痛	N (%)	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	N (%)	25 (50.0%)
貧血	N (%)	20 (40.0%)
血小板減少症	N (%)	11 (22.0%)
白血球増加症	N (%)	5 (10.0%)
好中球減少症	N (%)	3 (6.0%)
白血球減少症	N (%)	2 (4.0%)
発熱性好中球減少症	N (%)	1 (2.0%)
脾腫	N (%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	N (%)	27 (54.0%)
食欲減退	N (%)	10 (20.0%)
低カリウム血症	N (%)	9 (18.0%)
低アルブミン血症	N (%)	7 (14.0%)
脱水	N (%)	5 (10.0%)
高血糖	N (%)	4 (8.0%)
食欲不振	N (%)	5 (10.0%)
低マグネシウム血症	N (%)	5 (10.0%)
高尿酸血症	N (%)	3 (6.0%)
低カルシウム血症	N (%)	3 (6.0%)
低血糖症	N (%)	2 (4.0%)
高カルシウム血症	N (%)	2 (4.0%)
低ナトリウム血症	N (%)	2 (4.0%)
電解質失調	N (%)	1 (2.0%)
体液平衡失調	N (%)	1 (2.0%)
水分過負荷	N (%)	1 (2.0%)
高マグネシウム血症	N (%)	1 (2.0%)
血液量増加症	N (%)	1 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
低リン酸血症	N (%)	1 (2.0%)
低蛋白血症	N (%)	1 (2.0%)
偽高カリウム血症	N (%)	1 (2.0%)
臨床検査	N (%)	23 (46.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	5 (10.0%)
心電図 QT 補正間隔延長	N (%)	3 (6.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	5 (10.0%)
血中クレアチニン増加	N (%)	4 (8.0%)
ヘモグロビン減少	N (%)	3 (6.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	3 (6.0%)
ヘマトクリット減少	N (%)	2 (4.0%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	2 (4.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (4.0%)
血中重炭酸塩減少	N (%)	2 (4.0%)
血中マグネシウム減少	N (%)	2 (4.0%)
呼吸音異常	N (%)	2 (4.0%)
血小板数減少	N (%)	1 (2.0%)
赤血球数減少	N (%)	2 (4.0%)
体重減少	N (%)	2 (4.0%)
白血球数減少	N (%)	2 (4.0%)
活性化部分トロンボプラスチン時間異常	N (%)	1 (2.0%)
芽球細胞数増加	N (%)	1 (2.0%)
血中カリウム減少	N (%)	1 (2.0%)
血中ナトリウム減少	N (%)	1 (2.0%)
凝固検査異常	N (%)	1 (2.0%)
心電図 ST-T 部分異常	N (%)	1 (2.0%)
心電図異常 T 波	N (%)	1 (2.0%)
尿中ブドウ糖陽性	N (%)	1 (2.0%)
INR 増加	N (%)	1 (2.0%)
単球数増加	N (%)	1 (2.0%)
好中球数減少	N (%)	1 (2.0%)
酸素飽和度低下	N (%)	1 (2.0%)
呼吸数増加	N (%)	1 (2.0%)
血清フェリチン増加	N (%)	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	26 (52.0%)
呼吸困難	N (%)	15 (30.0%)
咳嗽	N (%)	8 (16.0%)
鼻出血	N (%)	5 (10.0%)
胸水	N (%)	3 (6.0%)
喀血	N (%)	2 (4.0%)
低酸素症	N (%)	2 (4.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
呼吸不全	N (%)	2 (4.0%)
頻呼吸	N (%)	2 (4.0%)
咽喉乾燥	N (%)	1 (2.0%)
肺浸潤	N (%)	1 (2.0%)
鼻閉	N (%)	1 (2.0%)
咽喉頭疼痛	N (%)	1 (2.0%)
気胸	N (%)	1 (2.0%)
後鼻漏	N (%)	1 (2.0%)
湿性咳嗽	N (%)	1 (2.0%)
ラ音	N (%)	1 (2.0%)
鼻漏	N (%)	1 (2.0%)
副鼻腔うっ血	N (%)	1 (2.0%)
喘鳴	N (%)	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	N (%)	25 (50.0%)
気道感染	N (%)	4 (8.0%)
尿路感染	N (%)	4 (8.0%)
肺炎	N (%)	4 (8.0%)
蜂巣炎	N (%)	1 (2.0%)
口腔カンジダ症	N (%)	2 (4.0%)
敗血症	N (%)	2 (4.0%)
上気道感染	N (%)	2 (4.0%)
創傷感染	N (%)	1 (2.0%)
四肢膿瘍	N (%)	1 (2.0%)
菌血症	N (%)	1 (2.0%)
急性気管支炎	N (%)	1 (2.0%)
カンジダ症	N (%)	1 (2.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	N (%)	1 (2.0%)
心内膜炎	N (%)	1 (2.0%)
大腸菌性敗血症	N (%)	1 (2.0%)
単純ヘルペス	N (%)	1 (2.0%)
ヘルペスウイルス感染	N (%)	1 (2.0%)
帯状疱疹	N (%)	1 (2.0%)
喉頭炎	N (%)	1 (2.0%)
大葉性肺炎	N (%)	1 (2.0%)
肺膿瘍	N (%)	1 (2.0%)
口腔感染	N (%)	1 (2.0%)
シュードモナス性敗血症	N (%)	1 (2.0%)
RS ウイルス感染	N (%)	1 (2.0%)
鼻炎	N (%)	1 (2.0%)
ブドウ球菌性菌血症	N (%)	1 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
白癬感染	N (%)	1 (2.0%)
水痘	N (%)	1 (2.0%)
神経系障害	N (%)	18 (36.0%)
浮動性めまい	N (%)	8 (16.0%)
頭痛	N (%)	4 (8.0%)
味覚異常	N (%)	2 (4.0%)
振戦	N (%)	2 (4.0%)
灼熱感	N (%)	1 (2.0%)
脳出血	N (%)	1 (2.0%)
コリン作動性症候群	N (%)	1 (2.0%)
昏睡	N (%)	1 (2.0%)
痙攣	N (%)	1 (2.0%)
協調運動異常	N (%)	1 (2.0%)
労作性めまい	N (%)	1 (2.0%)
体位性めまい	N (%)	1 (2.0%)
構語障害	N (%)	1 (2.0%)
感覚鈍麻	N (%)	1 (2.0%)
嗜眠	N (%)	1 (2.0%)
運動機能障害	N (%)	1 (2.0%)
ニューロパシー	N (%)	1 (2.0%)
下肢静止不能症候群	N (%)	1 (2.0%)
失神	N (%)	1 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	19 (38.0%)
四肢痛	N (%)	6 (12.0%)
背部痛	N (%)	6 (12.0%)
筋力低下	N (%)	4 (8.0%)
筋骨格系胸痛	N (%)	3 (6.0%)
関節腫脹	N (%)	2 (4.0%)
頚部痛	N (%)	2 (4.0%)
関節痛	N (%)	1 (2.0%)
関節炎	N (%)	1 (2.0%)
骨痛	N (%)	1 (2.0%)
運動性低下	N (%)	1 (2.0%)
肩部痛	N (%)	1 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
精神障害		N (%)
不眠症	N (%)	8 (16.0%)
不安	N (%)	4 (8.0%)
錯乱状態	N (%)	3 (6.0%)
激越	N (%)	1 (2.0%)
うつ病	N (%)	1 (2.0%)
精神状態変化	N (%)	1 (2.0%)
落ち着きのなさ	N (%)	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	12 (24.0%)
寝汗	N (%)	4 (8.0%)
そう痒症	N (%)	3 (6.0%)
斑状出血	N (%)	2 (4.0%)
ざ瘡	N (%)	1 (2.0%)
紅斑	N (%)	1 (2.0%)
多汗症	N (%)	1 (2.0%)
点状出血	N (%)	1 (2.0%)
発疹	N (%)	1 (2.0%)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	11 (22.0%)
転倒	N (%)	5 (10.0%)
輸血反応	N (%)	2 (4.0%)
動物による引っかき傷	N (%)	1 (2.0%)
擦過傷	N (%)	1 (2.0%)
血胸	N (%)	1 (2.0%)
肝血腫	N (%)	1 (2.0%)
処置後尿漏出	N (%)	1 (2.0%)
熱傷	N (%)	1 (2.0%)
血管障害	N (%)	10 (20.0%)
低血圧	N (%)	6 (12.0%)
蒼白	N (%)	2 (4.0%)
血腫	N (%)	1 (2.0%)
高血圧	N (%)	1 (2.0%)
血栓性静脈炎	N (%)	1 (2.0%)
表在性血栓性静脈炎	N (%)	1 (2.0%)
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）	N (%)	12 (24.0%)
悪性新生物進行	N (%)	11 (22.0%)
腫瘍崩壊症候群	N (%)	1 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
心臓障害	N (%)	7 (14.0%)
うっ血性心不全	N (%)	2 (4.0%)
洞性頻脈	N (%)	2 (4.0%)
心房細動	N (%)	1 (2.0%)
徐脈	N (%)	1 (2.0%)
心肺停止	N (%)	1 (2.0%)
チアノーゼ	N (%)	1 (2.0%)
心房拡張	N (%)	1 (2.0%)
頻脈	N (%)	1 (2.0%)
腎および尿路障害	N (%)	6 (12.0%)
急性腎不全	N (%)	3 (6.0%)
着色尿	N (%)	1 (2.0%)
排尿困難	N (%)	1 (2.0%)
水腎症	N (%)	1 (2.0%)
尿意切迫	N (%)	1 (2.0%)
眼障害	N (%)	3 (6.0%)
黄視症	N (%)	1 (2.0%)
白内障	N (%)	1 (2.0%)
眼痛	N (%)	1 (2.0%)
黄疸眼	N (%)	1 (2.0%)
肝胆道系障害	N (%)	5 (10.0%)
高ビリルビン血症	N (%)	3 (6.0%)
黄疸	N (%)	1 (2.0%)
胆汁うっ滞性黄疸	N (%)	1 (2.0%)
耳および迷路障害	N (%)	1 (2.0%)
耳鳴	N (%)	1 (2.0%)
免疫系障害	N (%)	1 (2.0%)
複合アレルギー	N (%)	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害	N (%)	1 (2.0%)
乳房圧痛	N (%)	1 (2.0%)
外科および内科処置	N (%)	1 (2.0%)
尿管ステント挿入	N (%)	1 (2.0%)

[1]If a patient has more than one AE within the same preferred term, this is counted only once in each category.
MedDRA ver. 9.0
Source: M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR Table 16 改変

表 2.7.4 - 61　　副作用発現状況（SGL2003 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
副作用発現例	N (%)	25 (50.0%)
胃腸障害	N (%)	12 (24.0%)
悪心	N (%)	9 (18.0%)
嘔吐	N (%)	4 (8.0%)
下痢	N (%)	3 (6.0%)
腹部不快感	N (%)	1 (2.0%)
腹痛	N (%)	1 (2.0%)
腹部硬直	N (%)	1 (2.0%)
胃不快感	N (%)	1 (2.0%)
全身障害および投与局所様態	N (%)	11 (22.0%)
疲労	N (%)	5 (10.0%)
歩行障害	N (%)	3 (6.0%)
無力症	N (%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位分泌物	N (%)	1 (2.0%)
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	1 (2.0%)
酩酊感	N (%)	1 (2.0%)
注射部位刺激感	N (%)	1 (2.0%)
末梢性浮腫	N (%)	1 (2.0%)
発熱	N (%)	1 (2.0%)
神経系障害	N (%)	8 (16.0%)
浮動性めまい	N (%)	3 (6.0%)
頭痛	N (%)	3 (6.0%)
コリン作動性症候群	N (%)	1 (2.0%)
労作性めまい	N (%)	1 (2.0%)
構語障害	N (%)	1 (2.0%)
味覚異常	N (%)	1 (2.0%)
感覚鈍麻	N (%)	1 (2.0%)
運動機能障害	N (%)	1 (2.0%)
下肢静止不能症候群	N (%)	1 (2.0%)
臨床検査	N (%)	6 (12.0%)
心電図 QT 補正間隔延長	N (%)	2 (4.0%)
血小板数減少	N (%)	1 (2.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	1 (2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	1 (2.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	1 (2.0%)
血中マグネシウム減少	N (%)	1 (2.0%)
ヘモグロビン減少	N (%)	1 (2.0%)
体重減少	N (%)	1 (2.0%)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Number of Patients [1] (N=50)
精神障害	N (%)	5 (10.0%)
錯乱状態	N (%)	2 (4.0%)
不眠症	N (%)	2 (4.0%)
精神状態変化	N (%)	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	N (%)	2 (4.0%)
食欲不振	N (%)	1 (2.0%)
高血糖	N (%)	1 (2.0%)
低カリウム血症	N (%)	1 (2.0%)
低リン酸血症	N (%)	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	3 (6.0%)
そう痒症	N (%)	2 (4.0%)
発疹	N (%)	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	N (%)	2 (4.0%)
貧血	N (%)	1 (2.0%)
発熱性好中球減少症	N (%)	1 (2.0%)
血小板減少症	N (%)	1 (2.0%)
眼障害	N (%)	1 (2.0%)
黄視症	N (%)	1 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	2 (4.0%)
筋力低下	N (%)	2 (4.0%)
耳および迷路障害	N (%)	1 (2.0%)
耳鳴	N (%)	1 (2.0%)
肝胆道系障害	N (%)	1 (2.0%)
黄疸	N (%)	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	N (%)	1 (2.0%)
カンジダ症	N (%)	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (2.0%)
転倒	N (%)	1 (2.0%)
腎および尿路障害	N (%)	1 (2.0%)
着色尿	N (%)	1 (2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	1 (2.0%)
湿性咳嗽	N (%)	1 (2.0%)

[1]If a patient has more than one AE within the same preferred term, this is counted only once in each category.
MedDRA ver. 9.0
Source: M5.3.5.4.2 SGL2003 CSR Table 17 改変

表 2.7.4 - 62　　有害事象発現状況（SGL2005 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class　N (%)	Number of Patients[1] (N=15)	
Preferred Term　N (%)	ALL Grade	≥Grade3
有害事象発現例	13 (86.7%)	8 (53.3%)
血液およびリンパ系障害	3 (20.0%)	1 (6.7%)
貧血	3 (20.0%)	0
凝血異常	1 (6.7%)	1 (6.7%)
大赤血球症	1 (6.7%)	0
内分泌障害	1 (6.7%)	0
甲状腺機能低下症	1 (6.7%)	0
眼障害	1 (6.7%)	0
眼充血	1 (6.7%)	0
胃腸障害	10 (66.7%)	4 (26.7%)
腹部不快感	1 (6.7%)	0
腹部膨満	3 (20.0%)	0
腹部ヘルニア	1 (6.7%)	0
腹痛	3 (20.0%)	2 (13.3%)
下腹部痛	1 (6.7%)	0
上腹部痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)
腹水	3 (20.0%)	0
便秘	3 (20.0%)	0
下痢	3 (20.0%)	1 (6.7%)
口内乾燥	3 (20.0%)	0
嚥下障害	1 (6.7%)	0
心窩部不快感	1 (6.7%)	0
胃腸出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)
メレナ	1 (6.7%)	0
悪心	6 (40.0%)	1 (6.7%)
嘔吐	7 (46.7%)	1 (6.7%)
全身障害および投与局所様態	11 (73.3%)	5 (33.3%)
無力症	1 (6.7%)	0
カテーテル留置部位内出血	1 (6.7%)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (13.3%)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (6.7%)	0
胸部不快感	1 (6.7%)	0
悪寒	1 (6.7%)	0

System Organ Class　N (%) Preferred Term　N (%)	Number of Patients[1] (N=15) ALL Grade	 ≥Grade3
疾患進行	2 (13.3%)	2 (13.3%)
早期満腹	1 (6.7%)	0
疲労	6 (40.0%)	3 (20.0%)
歩行障害	2 (13.3%)	0
注射部位疼痛	1 (6.7%)	0
注射部位発疹	1 (6.7%)	0
浮腫	2 (13.3%)	1 (6.7%)
末梢性浮腫	2 (13.3%)	0
発熱	3 (20.0%)	0
肝胆道系障害	1 (6.7%)	0
メズサ頭	1 (6.7%)	0
感染症および寄生虫症	2 (13.3%)	0
帯状疱疹	1 (6.7%)	0
鼻咽頭炎	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0%)	0
擦過傷	1 (6.7%)	0
転倒	3 (20.0%)	0
皮膚裂傷	1 (6.7%)	0
臨床検査	8 (53.3%)	4 (26.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0
アンモニア増加	1 (6.7%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20.0%)	3 (20.0%)
血中クレアチニン増加	1 (6.7%)	0
血中ブドウ糖増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.7%)	0
血中リン増加	1 (6.7%)	0
リパーゼ増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)
尿色調異常	1 (6.7%)	0
体重減少	1 (6.7%)	0
体重増加	3 (20.0%)	0
代謝および栄養障害	9 (60.0%)	1 (6.7%)
食欲不振	6 (40.0%)	0
食欲減退	1 (6.7%)	0
脱水	2 (13.3%)	0

System Organ Class　N (%) Preferred Term　N (%)	Number of Patients[1] (N=15) ALL Grade	 ≥Grade3
高血糖	1 (6.7%)	0
低カルシウム血症	1 (6.7%)	0
低血糖症	1 (6.7%)	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0%)	1 (6.7%)
関節痛	1 (6.7%)	0
背部痛	1 (6.7%)	0
筋萎縮	1 (6.7%)	0
四肢痛	1 (6.7%)	0
仙骨痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)
肩部痛	1 (6.7%)	0
神経系障害	5 (33.3%)	1 (6.7%)
平衡障害	1 (6.7%)	0
浮動性めまい	1 (6.7%)	0
味覚異常	2 (13.3%)	0
脳症	1 (6.7%)	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (6.7%)	0
傾眠	1 (6.7%)	1 (6.7%)
精神障害	4 (26.7%)	0
激越	1 (6.7%)	0
錯乱状態	1 (6.7%)	0
不眠症	3 (20.0%)	0
腎および尿路障害	3 (20.0%)	0
失禁	1 (6.7%)	0
頻尿	1 (6.7%)	0
急性腎不全	2 (13.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (33.3%)	2 (13.3%)
咳嗽	1 (6.7%)	0
呼吸困難	2 (13.3%)	2 (13.3%)
労作性呼吸困難	1 (6.7%)	0
低酸素症	1 (6.7%)	1 (6.7%)
咽喉頭疼痛	1 (6.7%)	0
胸水	1 (6.7%)	0
湿性咳嗽	1 (6.7%)	0
喘鳴	2 (13.3%)	0

System Organ Class　N (%) Preferred Term　N (%)	Number of Patients[1] (N=15) ALL Grade	 ≥Grade3
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0%)	0
斑状出血	1 (6.7%)	0
そう痒症	1 (6.7%)	0
発疹	2 (13.3%)	0
毛細血管拡張症	1 (6.7%)	0
血管障害	4 (26.7%)	2 (13.3%)
深部静脈血栓症	1 (6.7%)	0
高血圧	2 (13.3%)	2 (13.3%)
低血圧	1 (6.7%)	0

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category.
MedDRA ver. 7（日本語訳は MedDRA/J ver. 9.0 の基本語を用いた）
Source: M5.3.5.4.3 SGL2005 CSR Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.5 改変

表 2.7.4 - 63　　副作用発現状況（SGL2005 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number of Patients[1] (N=15)
副作用発現例	10 (66.7%)
血液およびリンパ系障害	3 (20.0%)
貧血	2 (13.3%)
大赤血球症	1 (6.7%)
胃腸障害	5 (33.3%)
上腹部痛	1 (6.7%)
腹水	1 (6.7%)
便秘	1 (6.7%)
下痢	1 (6.7%)
悪心	4 (26.7%)
嘔吐	4 (26.7%)
全身障害および投与局所様態	4 (26.7%)
胸部不快感	1 (6.7%)
疲労	3 (20.0%)
注射部位疼痛	1 (6.7%)
臨床検査	3 (20.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.7%)
体重減少	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	5 (33.3%)
食欲不振	3 (20.0%)
高血糖	1 (6.7%)
低血糖症	1 (6.7%)
神経系障害	2 (13.3%)
味覚異常	2 (13.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3%)
呼吸困難	1 (6.7%)
低酸素症	1 (6.7%)
喘鳴	2 (13.3%)

System Organ Class Preferred Term	Number of Patients[1] (N=15)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)
発疹	1 (6.7%)
血管障害	1 (6.7%)
低血圧	1 (6.7%)

[1] More than one AE by preferred term is counted only once in each category.
MedDRA ver. 7（日本語訳は MedDRA/J ver. 9.0 の基本語を用いた）
Source: M5.3.5.4.3 SGL2005 CSR Table 14.3.2.3 改変

表 2.7.4 - 64　　有害事象発現状況（安全性併合解析：全対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
有害事象発現例	N (%)	247 (98.0)	39 (100.0)	155 (98.1)	30 (93.8)	23 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	197 (78.2)	35 (89.7)	117 (74.1)	27 (84.4)	18 (78.3)
疲労	N (%)	76 (30.2)	18 (46.2)	33 (20.9)	12 (37.5)	13 (56.5)
発熱	N (%)	72 (28.6)	7 (17.9)	54 (34.2)	6 (18.8)	5 (21.7)
疾患進行	N (%)	42 (16.7)	3 (7.7)	32 (20.3)	6 (18.8)	1 (4.3)
末梢性浮腫	N (%)	21 (8.3)	6 (15.4)	13 (8.2)	2 (6.3)	0
悪寒	N (%)	16 (6.3)	6 (15.4)	7 (4.4)	2 (6.3)	1 (4.3)
疼痛	N (%)	15 (6.0)	3 (7.7)	8 (5.1)	2 (6.3)	2 (8.7)
無力症	N (%)	14 (5.6)	1 (2.6)	9 (5.7)	4 (12.5)	0
浮腫	N (%)	14 (5.6)	1 (2.6)	9 (5.7)	4 (12.5)	0
倦怠感	N (%)	13 (5.2)	2 (5.1)	10 (6.3)	1 (3.1)	0
注入部位疼痛	N (%)	11 (4.4)	7 (17.9)	2 (1.3)	1 (3.1)	1 (4.3)
歩行障害	N (%)	8 (3.2)	0	5 (3.2)	3 (9.4)	0
胸痛	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	4 (2.5)	0	1 (4.3)
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	7 (2.8)	0	5 (3.2)	2 (6.3)	0
腫脹	N (%)	6 (2.4)	0	4 (2.5)	1 (3.1)	1 (4.3)
胸部不快感	N (%)	5 (2.0)	0	2 (1.3)	3 (9.4)	0
インフルエンザ様疾患	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
注射部位疼痛	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
カテーテル留置部位関連反応	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
顔面浮腫	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
注射部位反応	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
圧痛	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
末梢腫脹	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
カテーテル留置部位紅斑	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
非心臓性胸痛	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
カテーテル留置部位内出血	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
多臓器機能不全症候群	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
適用部位発疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
不快感	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
異常感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
酩酊感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低体温	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
注射部位発疹	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
粘膜の炎症	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
口渇	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腋窩痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
活動状態低下	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
全身性炎症反応症候群	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
カテーテル留置部位そう痒感	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
臓器不全	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
注入部位そう痒感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
カテーテル留置部位浮腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
温度変化不耐症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
カテーテル留置部位分泌物	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
早期満腹	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
注入部位発疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
炎症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
穿刺部位疼痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
カテーテル留置部位腫脹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	N (%)	159 (63.1)	28 (71.8)	93 (58.9)	20 (62.5)	18 (78.3)
悪心	N (%)	72 (28.6)	17 (43.6)	30 (19.0)	14 (43.8)	11 (47.8)
便秘	N (%)	56 (22.2)	11 (28.2)	29 (18.4)	7 (21.9)	9 (39.1)
嘔吐	N (%)	52 (20.6)	10 (25.6)	26 (16.5)	10 (31.3)	6 (26.1)
下痢	N (%)	45 (17.9)	9 (23.1)	29 (18.4)	4 (12.5)	3 (13.0)
腹痛	N (%)	24 (9.5)	5 (12.8)	14 (8.9)	3 (9.4)	2 (8.7)
腹部膨満	N (%)	16 (6.3)	2 (5.1)	10 (6.3)	4 (12.5)	0
腹部不快感	N (%)	11 (4.4)	2 (5.1)	6 (3.8)	2 (6.3)	1 (4.3)
腹水	N (%)	7 (2.8)	0	4 (2.5)	3 (9.4)	0
消化不良	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	5 (3.2)	0	0
嚥下障害	N (%)	6 (2.4)	0	4 (2.5)	2 (6.3)	0
鼓腸	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	1 (4.3)
腹部圧痛	N (%)	5 (2.0)	4 (10.3)	1 (0.6)	0	0
口内乾燥	N (%)	5 (2.0)	0	1 (0.6)	3 (9.4)	1 (4.3)
口内炎	N (%)	5 (2.0)	0	4 (2.5)	1 (3.1)	0
胃食道逆流性疾患	N (%)	4 (1.6)	0	4 (2.5)	0	0
胃腸出血	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
歯痛	N (%)	4 (1.6)	0	4 (2.5)	0	0
下腹部痛	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	2 (6.3)	0
上腹部痛	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
胃炎	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
口腔内痛	N (%)	3 (1.2)	0	0	1 (3.1)	2 (8.7)
血便排泄	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
痔核	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
メレナ	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
口腔内潰瘍形成	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
レッチング	N (%)	2 (0.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.3)
舌変色	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
腹部硬直	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
裂肛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
齲歯	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
十二指腸潰瘍	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
変色便	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
歯肉出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
歯肉肥厚	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
腹膜腔出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腸潰瘍	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
マロリー・ワイス症候群	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
口腔内出血	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
嚥下痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
歯周病	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肛門周囲痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
直腸出血	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
唾液腺腫大	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
上部消化管出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心窩部不快感	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
口の感覚鈍麻	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
腹部症状	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腹部ヘルニア	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
口腔障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腹壁静脈瘤	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
大腸狭窄	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	N (%)	129 (51.2)	23 (59.0)	77 (48.7)	18 (56.3)	11 (47.8)
食欲減退	N (%)	64 (25.4)	9 (23.1)	37 (23.4)	9 (28.1)	9 (39.1)
低カリウム血症	N (%)	29 (11.5)	7 (17.9)	20 (12.7)	1 (3.1)	1 (4.3)
低アルブミン血症	N (%)	22 (8.7)	5 (12.8)	15 (9.5)	2 (6.3)	0
低マグネシウム血症	N (%)	20 (7.9)	6 (15.4)	9 (5.7)	3 (9.4)	2 (8.7)
高血糖	N (%)	18 (7.1)	9 (23.1)	8 (5.1)	1 (3.1)	0
脱水	N (%)	16 (6.3)	2 (5.1)	9 (5.7)	5 (15.6)	0
低ナトリウム血症	N (%)	13 (5.2)	4 (10.3)	8 (5.1)	1 (3.1)	0
低カルシウム血症	N (%)	10 (4.0)	4 (10.3)	5 (3.2)	1 (3.1)	0
低リン酸血症	N (%)	10 (4.0)	4 (10.3)	6 (3.8)	0	0
高尿酸血症	N (%)	9 (3.6)	1 (2.6)	7 (4.4)	1 (3.1)	0
高カルシウム血症	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	3 (1.9)	4 (12.5)	0
低血糖	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	1 (4.3)
高カリウム血症	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	5 (3.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
代謝性アシドーシス	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
電解質失調	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
体液貯留	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
低蛋白血症	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
食欲亢進	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
腫瘍崩壊症候群	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
体液平衡失調	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
アシドーシス	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
糖尿病	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
発育不全	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
水分過負荷	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高クロール血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高マグネシウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高ナトリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高リン酸塩血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血液量増加症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
偽高カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
代謝障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
栄養補給障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
ステロイド糖尿病	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	N (%)	109 (43.3)	14 (35.9)	75 (47.5)	13 (40.6)	7 (30.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	26 (10.3)	3 (7.7)	18 (11.4)	4 (12.5)	1 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	22 (8.7)	3 (7.7)	17 (10.8)	1 (3.1)	1 (4.3)
血小板数減少	N (%)	20 (7.9)	4 (10.3)	16 (10.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	16 (6.3)	4 (10.3)	10 (6.3)	1 (3.1)	1 (4.3)
好中球数減少	N (%)	14 (5.6)	2 (5.1)	12 (7.6)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	14 (5.6)	3 (7.7)	11 (7.0)	0	0
血中クレアチニン増加	N (%)	12 (4.8)	2 (5.1)	9 (5.7)	1 (3.1)	0
心電図 QT 延長	N (%)	12 (4.8)	5 (12.8)	7 (4.4)	0	0
白血球数減少	N (%)	12 (4.8)	1 (2.6)	11 (7.0)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	11 (4.4)	3 (7.7)	7 (4.4)	1 (3.1)	0
体重増加	N (%)	10 (4.0)	5 (12.8)	2 (1.3)	3 (9.4)	0
ヘモグロビン減少	N (%)	8 (3.2)	4 (10.3)	3 (1.9)	0	1 (4.3)
体重減少	N (%)	8 (3.2)	2 (5.1)	4 (2.5)	1 (3.1)	1 (4.3)
血中重炭酸塩減少	N (%)	6 (2.4)	3 (7.7)	3 (1.9)	0	0
リンパ球数減少	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.8)	0	0
血中尿素増加	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
血中マグネシウム減少	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	1 (4.3)
ヘマトクリット減少	N (%)	4 (1.6)	0	4 (2.5)	0	0
国際標準比増加	N (%)	4 (1.6)	0	2 (1.3)	2 (6.3)	0
赤血球数減少	N (%)	4 (1.6)	0	4 (2.5)	0	0
血中アルブミン減少	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
呼吸音異常	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	0	1 (4.3)
血中ビリルビン増加	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
血中ナトリウム減少	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
心雑音	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
プロトロンビン量増加	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
プロトロンビン時間延長	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
血中リン増加	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
凝固検査異常	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
アンモニア増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
好塩基球数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血中ブドウ糖増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
血中乳酸脱水素酵素異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血中カリウム減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心拍数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心拍数不整	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
免疫グロブリン減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
リパーゼ増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
単球数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
酸素飽和度低下	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血小板数異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
総蛋白減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
総蛋白増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
呼吸数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血清フェリチン増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
サイロキシン減少	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
白血球数異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
白血球数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚ツルゴール低下	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
心電図異常 T 波	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
尿比重減少	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心電図 ST-T 部分異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心電図 PR 延長	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
抗好中球細胞質抗体減少	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
右室収縮期圧上昇	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
芽球細胞数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	106 (42.1)	20 (51.3)	62 (39.2)	13 (40.6)	11 (47.8)
呼吸困難	N (%)	40 (15.9)	12 (30.8)	20 (12.7)	4 (12.5)	4 (17.4)
咳嗽	N (%)	30 (11.9)	8 (20.5)	19 (12.0)	1 (3.1)	2 (8.7)
胸水	N (%)	14 (5.6)	5 (12.8)	7 (4.4)	1 (3.1)	1 (4.3)
鼻出血	N (%)	12 (4.8)	3 (7.7)	5 (3.2)	1 (3.1)	3 (13.0)
低酸素症	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	3 (1.9)	2 (6.3)	0
湿性咳嗽	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	1 (4.3)
口腔咽頭痛	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	4 (2.5)	2 (6.3)	0
労作性呼吸困難	N (%)	6 (2.4)	2 (5.1)	2 (1.3)	2 (6.3)	0
喘鳴	N (%)	6 (2.4)	2 (5.1)	1 (0.6)	2 (6.3)	1 (4.3)
気管支痙攣	N (%)	5 (2.0)	4 (10.3)	0	0	1 (4.3)
鼻漏	N (%)	5 (2.0)	0	4 (2.5)	0	1 (4.3)
喀血	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
発声障害	N (%)	2 (0.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.3)
しゃっくり	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
鼻閉	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
誤嚥性肺炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
肺臓炎	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
肺塞栓症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
ラ音	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
呼吸不全	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
低音性連続性ラ音	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	0	1 (4.3)
頻呼吸	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
咽喉乾燥	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血胸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
喉頭痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺浸潤	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
鼻乾燥	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
気胸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺出血	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
肺水腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
副鼻腔うっ血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
咽喉刺激感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
扁桃肥大	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
上気道の炎症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
気管狭窄	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
副鼻腔分泌過多	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
口腔咽頭不快感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
上気道咳症候群	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	N (%)	105 (41.7)	17 (43.6)	58 (36.7)	18 (56.3)	12 (52.2)
浮動性めまい	N (%)	31 (12.3)	2 (5.1)	17 (10.8)	5 (15.6)	7 (30.4)
頭痛	N (%)	29 (11.5)	11 (28.2)	12 (7.6)	2 (6.3)	4 (17.4)
末梢性ニューロパチー	N (%)	10 (4.0)	2 (5.1)	4 (2.5)	3 (9.4)	1 (4.3)
傾眠	N (%)	10 (4.0)	3 (7.7)	4 (2.5)	3 (9.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	4 (2.5)	3 (9.4)	0
運動失調	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	5 (21.7)
味覚不全	N (%)	7 (2.8)	0	5 (3.2)	2 (6.3)	0
味覚障害	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	2 (1.3)	4 (12.5)	0
感覚鈍麻	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.8)	0	0
振戦	N (%)	6 (2.4)	0	3 (1.9)	1 (3.1)	2 (8.7)
灼熱感	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
構語障害	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
会話障害	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	0	0	2 (8.7)
失神	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
嗜眠	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
錯感覚	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
痙攣発作	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
感覚障害	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
平衡障害	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
脳出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
脳梗塞	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
コリン作動性症候群	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
昏睡	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
労作性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
体位性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
ジスキネジア	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
脳症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
知覚過敏	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
過眠症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
記憶障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
嗅覚錯誤	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
精神運動亢進	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
ラクナ梗塞	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
認知障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
下肢静止不能症候群	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
脳神経障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
運動機能障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
レヴィ小体型認知症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	N (%)	100 (39.7)	20 (51.3)	65 (41.1)	9 (28.1)	6 (26.1)
肺炎	N (%)	18 (7.1)	7 (17.9)	9 (5.7)	0	2 (8.7)
上気道感染	N (%)	12 (4.8)	2 (5.1)	9 (5.7)	1 (3.1)	0
上咽頭炎	N (%)	11 (4.4)	1 (2.6)	8 (5.1)	1 (3.1)	1 (4.3)
尿路感染	N (%)	11 (4.4)	3 (7.7)	5 (3.2)	0	3 (13.0)
口腔カンジダ症	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	5 (3.2)	2 (6.3)	0
帯状疱疹	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	3 (1.9)	2 (6.3)	0
気道感染	N (%)	7 (2.8)	0	6 (3.8)	0	1 (4.3)
敗血症	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	0
菌血症	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	0
結膜炎	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	1 (4.3)
咽頭炎	N (%)	4 (1.6)	0	4 (2.5)	0	0
感染	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
扁桃炎	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
蜂巣炎	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
ヘルペスウイルス感染	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
インフルエンザ	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
喉頭炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
副鼻腔炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
RS ウイルス感染	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
口腔ヘルペス	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
気管支炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心内膜炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腸球菌性菌血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
喉頭蓋炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腸菌性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
眼感染	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
毛包炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
真菌感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
せつ	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
歯肉炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
単純ヘルペス	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
肺膿瘍	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
鼻炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腟感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
水痘	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
創傷感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
口腔感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
好中球減少性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
四肢膿瘍	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
エンテロバクター感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
注入部位感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
腹部感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
サイトメガロウイルス血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
シュードモナス性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
白癬感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
細菌感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
真菌性肺炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
粘膜感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
陰部単純ヘルペス	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
カンジダ感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血管デバイス感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	91 (36.1)	15 (38.5)	57 (36.1)	16 (50.0)	3 (13.0)
貧血	N (%)	68 (27.0)	6 (15.4)	45 (28.5)	15 (46.9)	2 (8.7)
血小板減少症	N (%)	22 (8.7)	1 (2.6)	16 (10.1)	5 (15.6)	0
好中球減少症	N (%)	16 (6.3)	4 (10.3)	9 (5.7)	2 (6.3)	1 (4.3)
リンパ球減少症	N (%)	10 (4.0)	4 (10.3)	6 (3.8)	0	0
発熱性好中球減少症	N (%)	9 (3.6)	6 (15.4)	3 (1.9)	0	0
白血球増加症	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	5 (3.2)	0	0
白血球減少症	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	6 (3.8)	0	0
凝血異常	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
播種性血管内凝固	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
リンパ節炎	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
脾腫	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
リンパ節痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
リンパ節症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
大赤血球症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
汎血球減少症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低フィブリノゲン血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
白血球障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	75 (29.8)	16 (41.0)	44 (27.8)	10 (31.3)	5 (21.7)
発疹	N (%)	24 (9.5)	3 (7.7)	15 (9.5)	4 (12.5)	2 (8.7)
そう痒症	N (%)	17 (6.7)	4 (10.3)	11 (7.0)	1 (3.1)	1 (4.3)
斑状出血	N (%)	6 (2.4)	2 (5.1)	3 (1.9)	1 (3.1)	0
多汗症	N (%)	6 (2.4)	0	5 (3.2)	1 (3.1)	0
寝汗	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	1 (4.3)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
脱毛症	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
皮膚乾燥	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
紅斑	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
点状出血	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
そう痒性皮疹	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
ざ瘡	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
褥瘡性潰瘍	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚嚢腫	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
湿疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
過角化	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
爪の障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
痂皮	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
脂漏性皮膚炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚変色	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
皮膚色素過剰	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
皮膚刺激	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
皮膚病変	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚臭異常	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
毛細血管拡張症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
蕁麻疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
中毒性皮疹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
爪線状隆起	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
剥脱性発疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
皮膚腫瘤	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	73 (29.0)	15 (38.5)	39 (24.7)	11 (34.4)	8 (34.8)
背部痛	N (%)	29 (11.5)	6 (15.4)	13 (8.2)	5 (15.6)	5 (21.7)
四肢痛	N (%)	17 (6.7)	3 (7.7)	8 (5.1)	4 (12.5)	2 (8.7)
関節痛	N (%)	12 (4.8)	2 (5.1)	8 (5.1)	2 (6.3)	0
筋肉痛	N (%)	9 (3.6)	8 (20.5)	0	1 (3.1)	0
筋力低下	N (%)	8 (3.2)	0	5 (3.2)	2 (6.3)	1 (4.3)
頚部痛	N (%)	6 (2.4)	0	5 (3.2)	1 (3.1)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
筋骨格系胸痛	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	0
筋痙縮	N (%)	5 (2.0)	4 (10.3)	1 (0.6)	0	0
単径部痛	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
骨痛	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
側腹部痛	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
関節腫脹	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
顎痛	N (%)	2 (0.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.3)
関節可動域低下	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
四肢不快感	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
関節炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
筋萎縮	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
骨壊死	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
骨粗鬆症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
側弯症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
運動性低下	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格不快感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	N (%)	67 (26.6)	9 (23.1)	37 (23.4)	10 (31.3)	11 (47.8)
不眠症	N (%)	30 (11.9)	6 (15.4)	18 (11.4)	5 (15.6)	1 (4.3)
錯乱状態	N (%)	20 (7.9)	2 (5.1)	9 (5.7)	4 (12.5)	5 (21.7)
不安	N (%)	13 (5.2)	2 (5.1)	7 (4.4)	2 (6.3)	2 (8.7)
譫妄	N (%)	10 (4.0)	0	9 (5.7)	0	1 (4.3)
激越	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	2 (1.3)	1 (3.1)	2 (8.7)
精神状態変化	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	4 (17.4)
幻覚	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	1 (4.3)
うつ病	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
失見当識	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
落ち着きのなさ	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
幻聴	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
幻視	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
易刺激性	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
気分変化	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
精神緩慢	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
熱性譫妄	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血管障害	N (%)	40 (15.9)	5 (12.8)	24 (15.2)	4 (12.5)	7 (30.4)
低血圧	N (%)	16 (6.3)	2 (5.1)	9 (5.7)	1 (3.1)	4 (17.4)
高血圧	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	4 (2.5)	2 (6.3)	0
蒼白	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	0	1 (4.3)
深部静脈血栓症	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
血腫	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
静脈炎	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
血管痛	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
血管炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
腋窩静脈血栓症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
チアノーゼ	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
潮紅	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
起立性低血圧	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
血栓性静脈炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
表在性血栓性静脈炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血栓症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
静脈障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	38 (15.1)	4 (10.3)	27 (17.1)	5 (15.6)	2 (8.7)
転倒	N (%)	15 (6.0)	0	11 (7.0)	3 (9.4)	1 (4.3)
挫傷	N (%)	10 (4.0)	3 (7.7)	7 (4.4)	0	0
皮膚裂傷	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
骨折	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
靭帯捻挫	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
輸血反応	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
皮膚擦過傷	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
動物による引っかき傷	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
圧迫骨折	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
大腿骨骨折	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
損傷	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
硬膜下血腫	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
注入に伴う反応	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
創傷	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
転位骨折	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
熱傷	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
処置後尿漏出	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
歯牙破折	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
処置による疼痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
各種物質毒性	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
腎および尿路障害	N (%)	23 (9.1)	1 (2.6)	15 (9.5)	7 (21.9)	0
急性腎障害	N (%)	9 (3.6)	0	6 (3.8)	3 (9.4)	0
着色尿	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	2 (6.3)	0
排尿困難	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
尿失禁	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
腎機能障害	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
水腎症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
失禁	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
尿意切迫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
夜間頻尿	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
頻尿	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
蛋白尿	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
腎障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腎不全	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
尿閉	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心臓障害	N (%)	21 (8.3)	6 (15.4)	12 (7.6)	3 (9.4)	0
うっ血性心不全	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
頻脈	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
洞性頻脈	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
心房細動	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
洞性徐脈	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
徐脈	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心肺停止	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心筋症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
心筋炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
左房拡大	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
眼障害	N (%)	17 (6.7)	4 (10.3)	9 (5.7)	4 (12.5)	0
白内障	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
ドライアイ	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
眼充血	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
眼そう痒症	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
結膜出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
複視	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
眼の障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
眼痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
眼部腫脹	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
角膜炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
網膜出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
霧視	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
硝子体浮遊物	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
黄視症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
強膜出血	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
結膜障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
肝胆道系障害	N (%)	14 (5.6)	2 (5.1)	11 (7.0)	1 (3.1)	0
高ビリルビン血症	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	5 (3.2)	1 (3.1)	0
肝機能異常	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
肝障害	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
胆管癆	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝血腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
黄疸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
黄疸眼	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	3 (1.9)	3 (9.4)	1 (4.3)
腟出血	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
乳房圧痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
女性化乳房	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
性器浮腫	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
陰嚢浮腫	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
前立腺圧痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
外科および内科処置	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	4 (2.5)	0	1 (4.3)
副鼻腔手術	N (%)	5 (2.0)	3 (7.7)	2 (1.3)	0	0
尿管ステント挿入	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
中心静脈カテーテル留置	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
抜歯	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
カテーテル管理	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.8)	0	0
腫瘍熱	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腫瘍疼痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
リンパ腫の転化	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	3 (1.9)	1 (3.1)	1 (4.3)
過敏症	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	1 (4.3)
アナフィラキシーショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
複合アレルギー	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
耳および迷路障害	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	3 (1.9)	1 (3.1)	1 (4.3)
回転性めまい	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
耳痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
耳鳴	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
聴力低下	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
耳不快感	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
内分泌障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
甲状腺機能低下症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3 5 3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.2.1.1

表 2.7.4 - 65　副作用発現状況（安全性併合解析：全対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
副作用発現例	N (%)	164 (65.1)	30 (76.9)	98 (62.0)	21 (65.6)	15 (65.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	89 (35.3)	18 (46.2)	49 (31.0)	13 (40.6)	9 (39.1)
疲労	N (%)	32 (12.7)	7 (17.9)	12 (7.6)	7 (21.9)	6 (26.1)
発熱	N (%)	19 (7.5)	2 (5.1)	14 (8.9)	1 (3.1)	2 (8.7)
倦怠感	N (%)	13 (5.2)	2 (5.1)	10 (6.3)	1 (3.1)	0
注入部位疼痛	N (%)	11 (4.4)	7 (17.9)	2 (1.3)	1 (3.1)	1 (4.3)
歩行障害	N (%)	5 (2.0)	0	4 (2.5)	1 (3.1)	0
無力症	N (%)	4 (1.6)	0	2 (1.3)	2 (6.3)	0
胸部不快感	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
悪寒	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
注射部位疼痛	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
末梢性浮腫	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
浮腫	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
疼痛	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
末梢腫脹	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
顔面浮腫	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
異常感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
酩酊感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低体温	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
インフルエンザ様疾患	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
注射部位反応	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腫脹	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
口渇	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
注入部位そう痒感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
温度変化不耐症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
カテーテル留置部位分泌物	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
炎症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	N (%)	66 (26.2)	16 (41.0)	38 (24.1)	10 (31.3)	2 (8.7)
悪心	N (%)	39 (15.5)	11 (28.2)	17 (10.8)	9 (28.1)	2 (8.7)
嘔吐	N (%)	18 (7.1)	4 (10.3)	9 (5.7)	5 (15.6)	0
便秘	N (%)	14 (5.6)	3 (7.7)	8 (5.1)	2 (6.3)	1 (4.3)
下痢	N (%)	12 (4.8)	4 (10.3)	7 (4.4)	1 (3.1)	0
腹痛	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
鼓腸	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	1 (4.3)
腹部不快感	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
消化不良	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
嚥下障害	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
口内炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
腹部膨満	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
上腹部痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
腹部硬直	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腹水	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
胃食道逆流性疾患	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
歯肉肥厚	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
口腔内痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
レッチング	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
口の感覚鈍麻	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
口腔障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	N (%)	58 (23.0)	11 (28.2)	41 (25.9)	5 (15.6)	1 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	18 (7.1)	1 (2.6)	15 (9.5)	1 (3.1)	1 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	18 (7.1)	1 (2.6)	16 (10.1)	1 (3.1)	0
血小板数減少	N (%)	11 (4.4)	0	11 (7.0)	0	0
心電図 QT 延長	N (%)	10 (4.0)	5 (12.8)	5 (3.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	6 (3.8)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	0
好中球数減少	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
血中クレアチニン増加	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
国際標準比増加	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	2 (6.3)	0
体重減少	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
体重増加	N (%)	3 (1.2)	3 (7.7)	0	0	0
白血球数減少	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
血中マグネシウム減少	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
ヘマトクリット減少	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
リンパ球数減少	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
プロトロンビン時間延長	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
赤血球数減少	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
好塩基球数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血中アルブミン減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
血中重炭酸塩減少	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血中ビリルビン増加	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血中ナトリウム減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血中尿素増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
ヘモグロビン減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
プロトロンビン量増加	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
白血球数増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心電図 PR 延長	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
抗好中球細胞質抗体減少	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
凝固検査異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	N (%)	56 (22.2)	9 (23.1)	29 (18.4)	9 (28.1)	9 (39.1)
浮動性めまい	N (%)	15 (6.0)	0	7 (4.4)	2 (6.3)	6 (26.1)
頭痛	N (%)	14 (5.6)	6 (15.4)	5 (3.2)	1 (3.1)	2 (8.7)
味覚不全	N (%)	6 (2.4)	0	4 (2.5)	2 (6.3)	0
味覚障害	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.3)	3 (9.4)	0
運動失調	N (%)	5 (2.0)	0	0	0	5 (21.7)
末梢性ニューロパチー	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	2 (1.3)	2 (6.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	5 (2.0)	0	3 (1.9)	2 (6.3)	0
傾眠	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
感覚鈍麻	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
振戦	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)
灼熱感	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
構語障害	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
脳梗塞	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
コリン作動性症候群	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
労作性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
過眠症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
記憶障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
感覚障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
会話障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
平衡障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
認知障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
下肢静止不能症候群	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
運動機能障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	N (%)	43 (17.1)	13 (33.3)	21 (13.3)	7 (21.9)	2 (8.7)
食欲減退	N (%)	20 (7.9)	3 (7.7)	12 (7.6)	4 (12.5)	1 (4.3)
低マグネシウム血症	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	3 (1.9)	1 (3.1)	1 (4.3)
高血糖	N (%)	7 (2.8)	5 (12.8)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
低カリウム血症	N (%)	6 (2.4)	3 (7.7)	3 (1.9)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
高カリウム血症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
低ナトリウム血症	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	1 (0.6)	0	0
脱水	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
低血糖	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
低リン酸血症	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
食欲亢進	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
高カルシウム血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
高リン酸塩血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
低アルブミン血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	33 (13.1)	5 (12.8)	18 (11.4)	9 (28.1)	1 (4.3)
貧血	N (%)	22 (8.7)	1 (2.6)	14 (8.9)	7 (21.9)	0
好中球減少症	N (%)	9 (3.6)	1 (2.6)	5 (3.2)	2 (6.3)	1 (4.3)
発熱性好中球減少症	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
リンパ球減少症	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
白血球減少症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
血小板減少症	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
大赤血球症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
低フィブリノゲン血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	N (%)	33 (13.1)	4 (10.3)	19 (12.0)	1 (3.1)	9 (39.1)
錯乱状態	N (%)	12 (4.8)	2 (5.1)	6 (3.8)	0	4 (17.4)
譫妄	N (%)	8 (3.2)	0	7 (4.4)	0	1 (4.3)
不眠症	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	5 (3.2)	0	1 (4.3)
幻覚	N (%)	5 (2.0)	0	4 (2.5)	0	1 (4.3)
精神状態変化	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	3 (13.0)
激越	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	2 (8.7)
不安	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
落ち着きのなさ	N (%)	2 (0.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.3)
うつ病	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
失見当識	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
幻聴	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
幻視	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
易刺激性	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	24 (9.5)	6 (15.4)	11 (7.0)	5 (15.6)	2 (8.7)
発疹	N (%)	8 (3.2)	0	5 (3.2)	2 (6.3)	1 (4.3)
そう痒症	N (%)	4 (1.6)	2 (5.1)	2 (1.3)	0	0
脱毛症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
皮膚炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
斑状出血	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
寝汗	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
そう痒性皮疹	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
痂皮	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
皮膚色素過剰	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
皮膚臭異常	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
蕁麻疹	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
爪線状隆起	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	N (%)	23 (9.1)	4 (10.3)	13 (8.2)	4 (12.5)	2 (8.7)
上気道感染	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
帯状疱疹	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
口腔カンジダ症	N (%)	3 (1.2)	0	1 (0.6)	2 (6.3)	0
肺炎	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
尿路感染	N (%)	3 (1.2)	2 (5.1)	0	0	1 (4.3)
結膜炎	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
上咽頭炎	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
副鼻腔炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
眼感染	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
真菌感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
膣感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
エンテロバクター感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
気道感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
カンジダ感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	19 (7.5)	4 (10.3)	8 (5.1)	5 (15.6)	2 (8.7)
咳嗽	N (%)	5 (2.0)	0	4 (2.5)	0	1 (4.3)
呼吸困難	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
低酸素症	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
湿性咳嗽	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	1 (4.3)
喘鳴	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
発声障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
労作性呼吸困難	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
鼻出血	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
肺臓炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
咽喉刺激感	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
口腔咽頭痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	14 (5.6)	5 (12.8)	6 (3.8)	2 (6.3)	1 (4.3)
筋痙縮	N (%)	4 (1.6)	3 (7.7)	1 (0.6)	0	0
筋肉痛	N (%)	4 (1.6)	3 (7.7)	0	1 (3.1)	0
四肢痛	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	1 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
関節痛	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
背部痛	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
筋力低下	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
顎痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
関節可動域低下	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
四肢不快感	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
血管障害	N (%)	12 (4.8)	4 (10.3)	5 (3.2)	1 (3.1)	2 (8.7)
低血圧	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
静脈炎	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
血管痛	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
腋窩静脈血栓症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血腫	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
起立性低血圧	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
血栓症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血管炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
静脈障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	4 (2.5)	1 (3.1)	0
挫傷	N (%)	4 (1.6)	2 (5.1)	2 (1.3)	0	0
転倒	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
注入に伴う反応	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
歯牙破折	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
肝胆道系障害	N (%)	6 (2.4)	0	5 (3.2)	1 (3.1)	0
高ビリルビン血症	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
肝機能異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
黄疸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
眼障害	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	1 (0.6)	2 (6.3)	0
ドライアイ	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
眼部腫脹	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
眼充血	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
霧視	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
黄視症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
耳および迷路障害	N (%)	4 (1.6)	0	3 (1.9)	1 (3.1)	0
耳痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
耳鳴	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
回転性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
聴力低下	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
心臓障害	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
心筋炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
洞性徐脈	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
頻脈	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
着色尿	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
蛋白尿	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
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）	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
過敏症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3 5 3 2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.4.1.1

表 2.7.4 - 66　　Grade 3 以上の有害事象発現状況（安全性併合解析：全対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
Grade 3 以上の有害事象発現例	N (%)	154 (61.1)	24 (61.5)	99 (62.7)	20 (62.5)	11 (47.8)
血液およびリンパ系障害	N (%)	63 (25.0)	12 (30.8)	38 (24.1)	10 (31.3)	3 (13.0)
貧血	N (%)	37 (14.7)	5 (12.8)	23 (14.6)	7 (21.9)	2 (8.7)
血小板減少症	N (%)	20 (7.9)	1 (2.6)	14 (8.9)	5 (15.6)	0
好中球減少症	N (%)	12 (4.8)	3 (7.7)	7 (4.4)	1 (3.1)	1 (4.3)
発熱性好中球減少症	N (%)	8 (3.2)	6 (15.4)	2 (1.3)	0	0
リンパ球減少症	N (%)	8 (3.2)	2 (5.1)	6 (3.8)	0	0
白血球減少症	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	0
白血球増加症	N (%)	4 (1.6)	2 (5.1)	2 (1.3)	0	0
凝血異常	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
播種性血管内凝固	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
リンパ節炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
白血球障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	63 (25.0)	8 (20.5)	37 (23.4)	12 (37.5)	6 (26.1)
疾患進行	N (%)	32 (12.7)	1 (2.6)	24 (15.2)	6 (18.8)	1 (4.3)
疲労	N (%)	19 (7.5)	6 (15.4)	6 (3.8)	4 (12.5)	3 (13.0)
発熱	N (%)	6 (2.4)	0	5 (3.2)	1 (3.1)	0
疼痛	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
胸痛	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
注入部位疼痛	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
多臓器機能不全症候群	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
無力症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低体温	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
浮腫	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
活動状態低下	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
全身性炎症反応症候群	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
臓器不全	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	N (%)	43 (17.1)	6 (15.4)	30 (19.0)	6 (18.8)	1 (4.3)
好中球数減少	N (%)	12 (4.8)	2 (5.1)	10 (6.3)	0	0
血小板数減少	N (%)	12 (4.8)	3 (7.7)	9 (5.7)	0	0
白血球数減少	N (%)	7 (2.8)	0	7 (4.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	6 (2.4)	0	2 (1.3)	4 (12.5)	0
ヘモグロビン減少	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	2 (1.3)	0	1 (4.3)
リンパ球数減少	N (%)	5 (2.0)	0	5 (3.2)	0	0
心電図 QT 延長	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血中クレアチニン増加	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
血中乳酸脱水素酵素異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
ヘマトクリット減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
免疫グロブリン減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
国際標準比増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
リパーゼ増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
酸素飽和度低下	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
プロトロンビン時間延長	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
赤血球数減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血清フェリチン増加	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
体重増加	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
白血球数異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
凝固検査異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	N (%)	41 (16.3)	10 (25.6)	26 (16.5)	5 (15.6)	0
低カリウム血症	N (%)	14 (5.6)	6 (15.4)	8 (5.1)	0	0
低ナトリウム血症	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	5 (3.2)	0	0
低リン酸血症	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	5 (3.2)	0	0
高血糖	N (%)	7 (2.8)	3 (7.7)	4 (2.5)	0	0
低アルブミン血症	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	3 (1.9)	2 (6.3)	0
低カルシウム血症	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
低血糖	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	3 (1.9)	1 (3.1)	0
脱水	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
高カルシウム血症	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	1 (0.6)	2 (6.3)	0
高カリウム血症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
高尿酸血症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
代謝性アシドーシス	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
腫瘍崩壊症候群	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
食欲減退	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
アシドーシス	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
電解質失調	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
高マグネシウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低蛋白血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
偽高カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
感染症および寄生虫症	N (%)	34 (13.5)	5 (12.8)	25 (15.8)	2 (6.3)	2 (8.7)
肺炎	N (%)	10 (4.0)	3 (7.7)	5 (3.2)	0	2 (8.7)
敗血症	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	0
菌血症	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	4 (2.5)	0	0
気道感染	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
咽頭炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
副鼻腔炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
尿路感染	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心内膜炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腸球菌性菌血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
喉頭蓋炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腸菌性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
真菌感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
単純ヘルペス	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
帯状疱疹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺膿瘍	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
上気道感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
水痘	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
創傷感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
好中球減少性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
ブドウ球菌性菌血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腹部感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
サイトメガロウイルス血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
シュードモナス性敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	24 (9.5)	4 (10.3)	16 (10.1)	3 (9.4)	1 (4.3)
呼吸困難	N (%)	9 (3.6)	1 (2.6)	5 (3.2)	2 (6.3)	1 (4.3)
低酸素症	N (%)	4 (1.6)	0	2 (1.3)	2 (6.3)	0
胸水	N (%)	4 (1.6)	3 (7.7)	1 (0.6)	0	0
肺塞栓症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
呼吸不全	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
咳嗽	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血胸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
誤嚥性肺炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺臓炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
気胸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
頻呼吸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
喘鳴	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
気管狭窄	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	N (%)	24 (9.5)	6 (15.4)	11 (7.0)	6 (18.8)	1 (4.3)
腹痛	N (%)	9 (3.6)	2 (5.1)	4 (2.5)	2 (6.3)	1 (4.3)
嘔吐	N (%)	5 (2.0)	3 (7.7)	0	1 (3.1)	1 (4.3)
悪心	N (%)	4 (1.6)	2 (5.1)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
下痢	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
胃腸出血	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
腹部膨満	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
下腹部痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
上腹部痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
腹水	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
便秘	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
嚥下障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
鼓腸	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
腹膜腔出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
マロリー・ワイス症候群	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
歯痛	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腹部症状	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腸狭窄	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
神経系障害	N (%)	16 (6.3)	3 (7.7)	6 (3.8)	3 (9.4)	4 (17.4)
運動失調	N (%)	5 (2.0)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	3 (13.0)
傾眠	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	0	3 (9.4)	0
痙攣発作	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
脳出血	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
昏睡	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
構語障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
頭痛	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
会話障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
ラクナ梗塞	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
認知障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
運動機能障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	N (%)	14 (5.6)	0	9 (5.7)	1 (3.1)	4 (17.4)
錯乱状態	N (%)	8 (3.2)	0	5 (3.2)	1 (3.1)	2 (8.7)
譫妄	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	0	1 (4.3)
激越	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
精神状態変化	N (%)	2 (0.8)	0	0	0	2 (8.7)
失見当識	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
幻覚	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
幻視	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
落ち着きのなさ	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
血管障害	N (%)	12 (4.8)	2 (5.1)	7 (4.4)	2 (6.3)	1 (4.3)
高血圧	N (%)	5 (2.0)	0	3 (1.9)	2 (6.3)	0
低血圧	N (%)	5 (2.0)	2 (5.1)	3 (1.9)	0	0
深部静脈血栓症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	0	1 (4.3)
肝胆道系障害	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	7 (4.4)	0	0
高ビリルビン血症	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
胆管癆	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝機能異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝血腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	8 (3.2)	3 (7.7)	1 (0.6)	4 (12.5)	0
背部痛	N (%)	4 (1.6)	0	1 (0.6)	3 (9.4)	0
関節痛	N (%)	2 (0.8)	2 (5.1)	0	0	0
筋力低下	N (%)	2 (0.8)	0	0	2 (6.3)	0
筋骨格系胸痛	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	7 (2.8)	1 (2.6)	4 (2.5)	1 (3.1)	1 (4.3)
圧迫骨折	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
転倒	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
大腿骨骨折	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
損傷	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
硬膜下血腫	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
輸血反応	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
処置後尿漏出	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	N (%)	6 (2.4)	0	3 (1.9)	3 (9.4)	0
急性腎障害	N (%)	4 (1.6)	0	3 (1.9)	1 (3.1)	0
蛋白尿	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
腎不全	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
心臓障害	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.3)	1 (3.1)	0
うっ血性心不全	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
心肺停止	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
洞性頻脈	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
発疹	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
そう痒症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚腫瘤	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
免疫系障害	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
アナフィラキシーショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
耳および迷路障害	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
回転性めまい	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
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）	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
眼障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
白内障	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
膣出血	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
外科および内科処置	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
尿管ステント挿入	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3 5 3 2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.2.2.1

表 2.7.4 - 67　　Grade 3 以上の副作用発現状況（安全性併合解析：全対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
Grad 3 以上の副作用発現例	N (%)	60 (23.8)	10 (25.6)	33 (20.9)	11 (34.4)	6 (26.1)
血液およびリンパ系障害	N (%)	18 (7.1)	4 (10.3)	10 (6.3)	3 (9.4)	1 (4.3)
貧血	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	5 (3.2)	2 (6.3)	0
好中球減少症	N (%)	6 (2.4)	1 (2.6)	3 (1.9)	1 (3.1)	1 (4.3)
発熱性好中球減少症	N (%)	4 (1.6)	2 (5.1)	2 (1.3)	0	0
リンパ球減少症	N (%)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	0
血小板減少症	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
白血球減少症	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
臨床検査	N (%)	17 (6.7)	0	15 (9.5)	2 (6.3)	0
好中球数減少	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.8)	0	0
血小板数減少	N (%)	6 (2.4)	0	6 (3.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (3.1)	0
白血球数減少	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
心電図 QT 延長	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
ヘモグロビン減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
国際標準比増加	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
リンパ球数減少	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
プロトロンビン時間延長	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	12 (4.8)	3 (7.7)	5 (3.2)	2 (6.3)	2 (8.7)
疲労	N (%)	7 (2.8)	2 (5.1)	2 (1.3)	1 (3.1)	2 (8.7)
注入部位疼痛	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
無力症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低体温	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
発熱	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	N (%)	11 (4.4)	6 (15.4)	4 (2.5)	1 (3.1)	0
高血糖	N (%)	4 (1.6)	3 (7.7)	1 (0.6)	0	0
低カリウム血症	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0
脱水	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
低血糖	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)	0
低リン酸血症	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
高カルシウム血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
高カリウム血症	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
低アルブミン血症	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m² twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=23)
精神障害	N (%)	10 (4.0)	0	6 (3.8)	0	4 (17.4)
錯乱状態	N (%)	5 (2.0)	0	3 (1.9)	0	2 (8.7)
譫妄	N (%)	3 (1.2)	0	2 (1.3)	0	1 (4.3)
精神状態変化	N (%)	2 (0.8)	0	0	0	2 (8.7)
激越	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
失見当識	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
幻覚	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
幻視	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
落ち着きのなさ	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
神経系障害	N (%)	8 (3.2)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	4 (17.4)
運動失調	N (%)	3 (1.2)	0	0	0	3 (13.0)
構語障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
頭痛	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
会話障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.3)
認知障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
運動機能障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	N (%)	5 (2.0)	3 (7.7)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
悪心	N (%)	2 (0.8)	1 (2.6)	1 (0.6)	0	0
腹部膨満	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
上腹部痛	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
鼓腸	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
嘔吐	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	N (%)	4 (1.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	0	0
副鼻腔炎	N (%)	2 (0.8)	0	2 (1.3)	0	0
真菌感染	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肺炎	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
上気道感染	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	3 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (3.1)	0
低酸素症	N (%)	2 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (3.1)	0
呼吸困難	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
肺臓炎	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
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）	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
耳および迷路障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
回転性めまい	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=252)	≤ 214 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=39)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=158)	420 mg/m^2 twice a week (N=32)	≥ 420 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=23)
肝胆道系障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
肝機能異常	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
発疹	N (%)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
関節痛	N (%)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
腎および尿路障害	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0
蛋白尿	N (%)	1 (0.4)	0	0	1 (3.1)	0

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3 5 3 2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.4.2.1

表 2.7.4 - 68　　有害事象発現状況

（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
有害事象発現例	N (%)	86 (97.7)	3 (100.0)	83 (97.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	61 (69.3)	3 (100.0)	58 (68.2)
発熱	N (%)	32 (36.4)	2 (66.7)	30 (35.3)
疾患進行	N (%)	17 (19.3)	3 (100.0)	14 (16.5)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	2 (66.7)	10 (11.8)
疲労	N (%)	8 (9.1)	0	8 (9.4)
浮腫	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
胸痛	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
歩行障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
注射部位反応	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
末梢性浮腫	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
無力症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
悪寒	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
異常感	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低体温	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
インフルエンザ様疾患	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
注射部位疼痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
疼痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
腫脹	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
圧痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口渇	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
炎症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
穿刺部位疼痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
カテーテル留置部位腫脹	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
多臓器機能不全症候群	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
臨床検査	N (%)	48 (54.5)	3 (100.0)	45 (52.9)
血小板数減少	N (%)	16 (18.2)	1 (33.3)	15 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	0	15 (17.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	0	15 (17.6)
好中球数減少	N (%)	11 (12.5)	0	11 (12.9)
白血球数減少	N (%)	10 (11.4)	1 (33.3)	9 (10.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	7 (8.0)	1 (33.3)	6 (7.1)
リンパ球数減少	N (%)	6 (6.8)	0	6 (7.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
C－反応性蛋白増加	N (%)	5 (5.7)	2 (66.7)	3 (3.5)
血中クレアチニン増加	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
血中アルブミン減少	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
心電図 QT 延長	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
血中尿素増加	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
体重減少	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
体重増加	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
好塩基球数増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血中ビリルビン増加	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
血中乳酸脱水素酵素異常	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血中ナトリウム減少	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
免疫グロブリン減少	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
国際標準比増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
総蛋白減少	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
白血球数異常	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
白血球数増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
心電図 PR 延長	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
凝固検査異常	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
胃腸障害	N (%)	46 (52.3)	2 (66.7)	44 (51.8)
便秘	N (%)	18 (20.5)	0	18 (21.2)
悪心	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
嘔吐	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
下痢	N (%)	8 (9.1)	0	8 (9.4)
腹痛	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
腹部膨満	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
口内炎	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
腹部不快感	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
腹水	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
歯痛	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
齲歯	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
十二指腸潰瘍	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
消化不良	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
嚥下障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
胃炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
胃腸出血	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
血便排泄	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
大腸潰瘍	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口腔内潰瘍形成	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
嚥下痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
歯周病	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
肛門周囲痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
舌変色	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
上部消化管出血	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口腔障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
大腸狭窄	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
代謝および栄養障害	N (%)	39 (44.3)	1 (33.3)	38 (44.7)
食欲減退	N (%)	18 (20.5)	0	18 (21.2)
低カリウム血症	N (%)	8 (9.1)	0	8 (9.4)
低アルブミン血症	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)
低ナトリウム血症	N (%)	7 (8.0)	1 (33.3)	6 (7.1)
低リン酸血症	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
高血糖	N (%)	4 (4.5)	1 (33.3)	3 (3.5)
高カリウム血症	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
高尿酸血症	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
脱水	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
体液貯留	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
低マグネシウム血症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
代謝性アシドーシス	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
アシドーシス	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
糖尿病	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
高クロール血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
高ナトリウム血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低カルシウム血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低血糖	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低蛋白血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
腫瘍崩壊症候群	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
体液平衡失調	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
代謝障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
感染症および寄生虫症	N (%)	36 (40.9)	2 (66.7)	34 (40.0)
上咽頭炎	N (%)	8 (9.1)	0	8 (9.4)
上気道感染	N (%)	7 (8.0)	1 (33.3)	6 (7.1)
咽頭炎	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
結膜炎	N (%)	3 (3.4)	1 (33.3)	2 (2.4)
帯状疱疹	N (%)	3 (3.4)	1 (33.3)	2 (2.4)
口腔カンジダ症	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
肺炎	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
扁桃炎	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
菌血症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
インフルエンザ	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
副鼻腔炎	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
喉頭蓋炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
毛包炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
真菌感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
歯肉炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
単純ヘルペス	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
喉頭炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
敗血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
敗血症性ショック	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
皮膚感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
尿路感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
エンテロバクター感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
腹部感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
サイトメガロウイルス血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
気道感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
粘膜感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口腔ヘルペス	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血管デバイス感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
神経系障害	N (%)	32 (36.4)	2 (66.7)	30 (35.3)
浮動性めまい	N (%)	6 (6.8)	0	6 (7.1)
傾眠	N (%)	6 (6.8)	2 (66.7)	4 (4.7)
頭痛	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
味覚不全	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
感覚鈍麻	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
脳梗塞	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
ジスキネジア	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
嗜眠	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
末梢性ニューロパチー	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
嗅覚錯誤	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
感覚障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
失神	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
認知障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
レヴィ小体型認知症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
味覚障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	28 (31.8)	1 (33.3)	27 (31.8)
発疹	N (%)	11 (12.5)	0	11 (12.9)
そう痒症	N (%)	8 (9.1)	0	8 (9.4)
脱毛症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
皮膚乾燥	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
多汗症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
紅斑	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
爪の障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
脂漏性皮膚炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
中毒性皮疹	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
爪線状隆起	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	N (%)	26 (29.5)	2 (66.7)	24 (28.2)
貧血	N (%)	21 (23.9)	1 (33.3)	20 (23.5)
リンパ球減少症	N (%)	8 (9.1)	2 (66.7)	6 (7.1)
好中球減少症	N (%)	6 (6.8)	1 (33.3)	5 (5.9)
血小板減少症	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
白血球減少症	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
播種性血管内凝固	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
発熱性好中球減少症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
リンパ節炎	N (%)	2 (2.3)	1 (33.3)	1 (1.2)
凝血異常	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
リンパ節痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
脾腫	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低フィブリノゲン血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	21 (23.9)	0	21 (24.7)
咳嗽	N (%)	6 (6.8)	0	6 (7.1)
胸水	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
鼻漏	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
しゃっくり	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
誤嚥性肺炎	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
湿性咳嗽	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
口腔咽頭痛	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
労作性呼吸困難	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
喉頭痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
鼻閉	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
肺塞栓症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
肺水腫	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
扁桃肥大	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
上気道の炎症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
気管狭窄	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口腔咽頭不快感	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
精神障害	N (%)	20 (22.7)	0	20 (23.5)
譫妄	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
不眠症	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
幻覚	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
不安	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
錯乱状態	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
失見当識	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
熱性譫妄	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	14 (15.9)	0	14 (16.5)
転倒	N (%)	6 (6.8)	0	6 (7.1)
挫傷	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
靱帯捻挫	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
骨折	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
注入に伴う反応	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
創傷	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
皮膚裂傷	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
処置による疼痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
関節痛	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
背部痛	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
頚部痛	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
肢径部痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
筋力低下	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
骨粗鬆症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血管障害	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
高血圧	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
血管痛	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
血管炎	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
低血圧	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
深部静脈血栓症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	N (%)	8 (9.1)	0	8 (9.4)
急性腎障害	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
腎機能障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
排尿困難	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
腎障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
尿失禁	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
肝胆道系障害	N (%)	6 (6.8)	1 (33.3)	5 (5.9)
肝機能異常	N (%)	2 (2.3)	1 (33.3)	1 (1.2)
肝障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
胆管癆	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
高ビリルビン血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
腫瘍熱	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
リンパ腫の転化	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
眼障害	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
白内障	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
ドライアイ	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
眼の障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
角膜炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
網膜出血	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
硝子体浮遊物	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
心臓障害	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
頻脈	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
心房細動	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
心筋炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
免疫系障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
アナフィラキシーショック	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血球貪食性リンパ組織球症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
回転性めまい	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
聴力低下	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
腟出血	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.1.1

表 2.7.4 - 69　副作用発現状況（安全性併合解析：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
副作用発現例	N (%)	62 (70.5)	3 (100.0)	59 (69.4)
臨床検査	N (%)	34 (38.6)	1 (33.3)	33 (38.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	15 (17.0)	0	15 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	14 (15.9)	0	14 (16.5)
血小板数減少	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
好中球数減少	N (%)	6 (6.8)	0	6 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
血中クレアチニン増加	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
C－反応性蛋白増加	N (%)	3 (3.4)	1 (33.3)	2 (2.4)
心電図 QT 延長	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
白血球数減少	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
リンパ球数減少	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
好塩基球数増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血中アルブミン減少	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血中ビリルビン増加	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血中ナトリウム減少	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血中尿素増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
国際標準比増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
体重減少	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
白血球数増加	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
心電図 PR 延長	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
凝固検査異常	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=85)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	31 (35.2)	3 (100.0)	28 (32.9)
発熱	N (%)	14 (15.9)	2 (66.7)	12 (14.1)
倦怠感	N (%)	12 (13.6)	2 (66.7)	10 (11.8)
疲労	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
異常感	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
歩行障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低体温	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
注射部位疼痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
注射部位反応	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
末梢性浮腫	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口渇	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
炎症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
胃腸障害	N (%)	21 (23.9)	0	21 (24.7)
便秘	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)
悪心	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)
嘔吐	N (%)	5 (5.7)	0	5 (5.9)
下痢	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
口内炎	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
腹痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
消化不良	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口腔障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
神経系障害	N (%)	18 (20.5)	2 (66.7)	16 (18.8)
傾眠	N (%)	5 (5.7)	2 (66.7)	3 (3.5)
味覚不全	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
浮動性めまい	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
感覚鈍麻	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
脳梗塞	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
頭痛	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
末梢性ニューロパチー	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
認知障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
味覚障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=85)
代謝および栄養障害	N (%)	16 (18.2)	1 (33.3)	15 (17.6)
食欲減退	N (%)	10 (11.4)	0	10 (11.8)
高カリウム血症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
低カリウム血症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
低ナトリウム血症	N (%)	2 (2.3)	1 (33.3)	1 (1.2)
脱水	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
高血糖	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
低マグネシウム血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	N (%)	12 (13.6)	1 (33.3)	11 (12.9)
貧血	N (%)	9 (10.2)	0	9 (10.6)
リンパ球減少症	N (%)	4 (4.5)	1 (33.3)	3 (3.5)
好中球減少症	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
発熱性好中球減少症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
白血球減少症	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
血小板減少症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
低フィブリノゲン血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
精神障害	N (%)	12 (13.6)	0	12 (14.1)
譫妄	N (%)	7 (8.0)	0	7 (8.2)
幻覚	N (%)	4 (4.5)	0	4 (4.7)
不眠症	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
錯乱状態	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
不安	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
失見当識	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	N (%)	11 (12.5)	1 (33.3)	10 (11.8)
帯状疱疹	N (%)	3 (3.4)	1 (33.3)	2 (2.4)
肺炎	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
副鼻腔炎	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
上気道感染	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
結膜炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
真菌感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
上咽頭炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
口腔カンジダ症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
咽頭炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
敗血症性ショック	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
エンテロバクター感染	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=88)	200 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m² once daily for 5 consecutive days (N=85)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	8 (9.1)	1 (33.3)	7 (8.2)
発疹	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
脱毛症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	N (%)	1 (1.1)	1 (33.3)	0
爪線状隆起	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
血管障害	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
血管痛	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
血管炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
肝胆道系障害	N (%)	3 (3.4)	0	3 (3.5)
肝機能異常	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
高ビリルビン血症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
肝障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
回転性めまい	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
聴力低下	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
心臓障害	N (%)	2 (2.3)	0	2 (2.4)
心筋炎	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
頻脈	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
咳嗽	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)
注入に伴う反応	N (%)	1 (1.1)	0	1 (1.2)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.1.2

表 2.7.4 - 70　　死亡例一覧表（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	832.6	Female	6[redacted]	リンパ球減少症	worsening of lymphopenia	20[redacted]-04-10	8			4		No	No			Continuing
						発熱	fever	20[redacted]-04-04	2	20[redacted]-04-05	3	2	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						疾患進行	disease progression	20[redacted]-04-05	3	20[redacted]-04-12	10	5	8	Yes	No	DRUG MEDICATION		Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	4405	Female	6[redacted]	腹痛	Abdominal pain	20[redacted]-04-02	35			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						下痢	Diarrhea	20[redacted]-04-03	36			1		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						疲労	Fatigue	20[redacted]-04-04	37			3		No	No			Continuing
						悪心	nausea	20[redacted]-03-02	4			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						嘔吐	vomiting	20[redacted]-03-04	6			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						多臓器機能不全症候群	multi organ failure	20[redacted]-04-09	42	20[redacted]-04-10	43	5	2	Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	intubation, continuous renal replacement therapy procedure	Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2732.5	Male	6[redacted]	発熱	Fever	20[redacted]-09-21	5			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						脂漏性皮膚炎	Seborrheic dermatitis	20[redacted]-09-17	1			2		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						血球貪食性リンパ組織球症	Hemophagocytic syndrome	20[redacted]-09-25	9	20[redacted]-10-10	24	5		Yes	No	DRUG MEDICATION		Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2395.5	Male	7[redacted]	腹水	ascites	20[redacted]-02-16	11			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						血中クレアチニン増加	creatinine increased	20[redacted]-02-13	8			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						高カリウム血症	hyperkalemia	20[redacted]-02-16	11			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						高尿酸血症	hyperuricemia	20[redacted]-02-13	8			4		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						代謝性アシドーシス	metabolic acidosis	20[redacted]-02-16	11			3		No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	Nasal canula	Continuing
						腫瘍崩壊症候群	acute tumor lysis	20[redacted]-02-16	11	20[redacted]-02-17	12	5	2	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION, OTHER	discontinue, hospitali-zation, simple mask 6L/min	Death
						急性腎障害	acute renal failure	20[redacted]-02-16	11			4		No	No			Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2280	Female	5[redacted]	腹痛	Abdominal pain	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-16	10	2	1	No	No			Resolved
								20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-05-18	12	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						貧血	Anemia	20[redacted]-05-21	15	20[redacted]-05-22	16	3	2	No	No	OTHER	Blood transfusion	Resolved
								20[redacted]-05-24	18	20[redacted]-05-24	18	3	1	No	No	OTHER	Blood transfusion	Resolved
						無力症	General weakness	20[redacted]-05-16	10			1		No	No			Continuing
						悪寒	Chills	20[redacted]-05-19	13	20[redacted]-05-19	13	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						便秘	Constipation	20[redacted]-05-19	13	20[redacted]-05-31	25	1	13	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						体液貯留	Body fluid rotention	20[redacted]-05-22	16	20[redacted]-05-31	25	1	10	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						頭痛	Headache	20[redacted]-05-25	19	20[redacted]-05-25	19	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						高カリウム血症	Hyperkalemia	20[redacted]-05-31	25	20[redacted]-05-31	25	4	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						高血圧	Hypertesion worsening	20[redacted]-05-29	23	20[redacted]-05-31	25	3	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						高尿酸血症	Hyperuremia	20[redacted]-05-19	13	20[redacted]-05-21	15	3	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						感覚鈍麻	Limbs numbness	20[redacted]-05-08	2	20[redacted]-05-09	3	1	2	No	No			Resolved
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-05-24	18	3	7	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-05-27	21	20[redacted]-05-31	25	3	5	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						悪心	Nausea	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-31	25	2	16	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						血小板数減少	Platelet count decreased	20[redacted]-05-25	19	20[redacted]-05-26	20	3	2	No	No	OTHER	Blood transfusiotn	Resolved
								20[redacted]-05-29	23			3		No	No	OTHER	Blood transfusion	Continuing
						胸水	Perural effusion	20[redacted]-05-21	15			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						肺水腫	Pumonary edema	20[redacted]-05-21	15			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						発熱	Fever	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-19	13	1	4	No	No			Resolved
						発疹	Skin rash of back and chest	20[redacted]-05-24	18	20[redacted]-05-24	18	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						腫脹	Right neck swelling	20[redacted]-05-10	4	20[redacted]-05-16	10	1	7	No	No			Resolved
						頻脈	Tachycardia	20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-05-31	25	2	14	No	No			Resolved
						圧痛	Right neck tenderness	20[redacted]-05-10	4	20[redacted]-05-16	10	1	7	No	No			Resolved
						嘔吐	Vomiting	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-31	25	2	16	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						カテーテル留置部位疼痛	Wound pain of double lumen	20[redacted]-05-28	22	20[redacted]-05-28	22	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-05-23	17			1		No	No			Continuing
						疾患進行	Disease progression of PTCL	20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-06-01	26	5	15	Yes	No	OTHER	2nd line chemotherapy	Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2072.5	Male	6[redacted]	腹部膨満	Abdomen distension	20[redacted]-04-16	1			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						アシドーシス	Acidosis	20[redacted]-04-22	7			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine Aminotransferase increased	20[redacted]-04-23	8	20[redacted]-04-30	15	1	8	No	Yes			Resolved
						貧血	Anemia	20[redacted]-04-23	8			2		No	No	OTHER	P-RBC transfusion, Transfusion storage frozen plasma 4u	Continuing
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate Aminotransferase increased	20[redacted]-04-23	8	20[redacted]-04-30	15	1	8	No	Yes			Resolved
						譫妄	Delirum	20[redacted]-04-18	3			3		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						真菌感染	fungal infection	20[redacted]-04-20	5			3		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						単純ヘルペス	Herpes simplex virus infection	20[redacted]-04-23	8			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						高血糖	Hyperglycemia	20[redacted]-04-19	4	20[redacted]-04-22	7	3	4	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-04-24	9			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低血糖	Hypoglycemia	20[redacted]-04-23	8	20[redacted]-04-24	9	3	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-04-26	11			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低体温	Hypothermia	20[redacted]-04-25	10	20[redacted]-04-30	15	5	6	Yes	Yes			Death
						浮腫	Edema	20[redacted]-04-18	3			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						血小板数減少	Platelet count decreased	20[redacted]-04-20	5	20[redacted]-04-23	8	1	4	No	No			Resolved

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
								20[redacted]-04-23	8			4		No	Yes	OTHER	Platelet transfusion, Transfusion storage frozen plasma	Continuing
						敗血症性ショック	septic shock	20[redacted]-04-20	5			3		Yes	Yes	DRUG MEDICATION, OTHER	Transfusion storage frozen plasma 4u	Continuing
						食欲減退	Poor appetite	20[redacted]-04-16	1			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

MedDRA Ver.23.1
[1] Relative to start of treatment.
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Listing 1 改変、M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Listing 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.7.1, 16.2.9.2

表 2.7.4 - 71　　重篤な有害事象発現例一覧表（SP-02L01 試験：安全性解析対象集団）

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
SP-02L01-[redacted]	ASIAN	Japanese	2400	Male	7[redacted]	血中アルブミン減少	アルブミン低下	20[redacted]-06-11	15	20[redacted]-07-03	37	2	23	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						血中ナトリウム減少	Ｎａ低下	20[redacted]-06-08	12	20[redacted]-06-18	22	1	11	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						血中尿素増加	ＢＵＮ上昇	20[redacted]-06-01	5	20[redacted]-06-11	15	1	11	No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						C－反応性蛋白増加	ＣＲＰ上昇	20[redacted]-06-01	5			1		No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolving
						咳嗽	咳嗽の悪化	20[redacted]-06-02	6	20[redacted]-07-04	38	2	33	No	Yes	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						下痢	下痢	20[redacted]-06-07	11			1		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	二次癌（ＤＬＢＣＬの発症）	20[redacted]-06-13	17			4		Yes	Yes	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						不眠症	不眠	20[redacted]-06-09	13	20[redacted]-07-07	41	2	29	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						リンパ節痛	頚部リンパ節痛	20[redacted]-06-03	7	20[redacted]-07-04	38	1	32	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						発熱	発熱	20[redacted]-06-05	9	20[redacted]-06-09	13	1	5	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						扁桃肥大	扁桃腫大	20[redacted]-06-05	9	20[redacted]-07-07	41	2	33	Yes	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						嘔吐	嘔吐	20[redacted]-06-08	12	20[redacted]-06-13	17	1	6	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						白血球数増加	白血球数増加	20[redacted]-06-01	5	20[redacted]-06-29	33	1	29	No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						血中アルカリホスファターゼ増加	ＡＬＰ上昇	20[redacted]-06-18	22	20[redacted]-07-06	40	1	19	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
SP-02L01-[redacted]	ASIAN	Japanese	1290	Female	7[redacted]	C一反応性蛋白増加	ＣＲＰ高値	20[redacted]-02-20	8			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						帯状疱疹	帯状疱疹	20[redacted]-02-27	15	20[redacted]-03-09	26	1	12	No	Yes	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						高血糖	高血糖	20[redacted]-02-20	8	20[redacted]-02-21	9	1	2	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
								20[redacted]-03-05	22	20[redacted]-03-12	29	1	8	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	20[redacted]-02-17	5	20[redacted]-02-27	15	1	11	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
								20[redacted]-03-08	25	20[redacted]-03-12	29	3	5	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						発熱	発熱	20[redacted]-02-17	5	20[redacted]-02-27	15	1	11	Yes	Yes	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						血中アルカリホスファターゼ増加	ＡＬＰ高値	20[redacted]-02-24	12			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						疾患進行	悪性リンパ腫の悪化	20[redacted]-03-02	19			2		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						大腸狭窄	大腸狭窄	20[redacted]-02-26	14	20[redacted]-03-09	26	3	13	Yes	No	OTHER(手術療法)	NOT APPLICABLE	Resolved
SP-02L01-[redacted]	ASIAN	Japanese	1580	Female	4[redacted]	血中ビリルビン増加	Ｔ－ｂｉｌ高値	20[redacted]-03-11	21	20[redacted]-03-13	23	1	3	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						C－反応性蛋白増加	ＣＲＰ上昇	20[redacted]-03-07	17	20[redacted]-03-19	29	2	13	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						リンパ節炎	急性リンパ節炎	20[redacted]-03-10	20			2		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						リンパ球減少症	リンパ球減少	20[redacted]-03-13	23	20[redacted]-03-16	26	1	4	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						倦怠感	倦怠感	20[redacted]-02-20	1	20[redacted]-02-24	5	1	5	No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						発熱	発熱	20[redacted]-03-10	20	20[redacted]-03-12	22	1	3	No	Yes	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						傾眠	傾眠	20[redacted]-02-20	1	20[redacted]-02-27	8	1	8	No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						疾患進行	悪性リンパ腫悪化	20[redacted]-03-12	22			3		Yes	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
SP-02L01-[redacted]	ASIAN	Japanese	4650	Female	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ＡＬＴ高値	20[redacted]-09-24	57			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						貧血	貧血	20[redacted]-09-21	54			3		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						C－反応性蛋白増加	ＣＲＰ高値	20[redacted]-08-01	3			1		No	No	NONE	DOSE NOT CHANGED	Continuing
						ジスキネジア	ジスキネジア	20[redacted]-09-22	55	20[redacted]-09-22	55	1	1	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						リンパ球減少症	リンパ球減少症	20[redacted]-09-21	54			4		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						悪心	悪心	20[redacted]-09-06	39			2		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						好中球減少症	好中球減少症	20[redacted]-09-24	57			3		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						発熱	発熱	20[redacted]-08-04	6	20[redacted]-08-22	24	1	19	No	Yes	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
								20[redacted]-08-31	33	20[redacted]-09-20	53	3	21	Yes	No	DRUG MEDICATION	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						傾眠	眠気	20[redacted]-08-27	29	20[redacted]-08-31	33	1	5	No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						脾腫	脾腫悪化	20[redacted]-09-10	43			1		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						血小板減少症	血小板減少症	20[redacted]-09-24	57			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						白血球数減少	白血球減少	20[redacted]-09-24	57			3		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						凝固検査異常	凝固検査値異常	20[redacted]-09-05	38	20[redacted]-09-21	54	1	17	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
SP-02L01-[redacted]	ASIAN	Japanese	2040	Female	6[redacted]	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	ａＰＴＴ上昇	20[redacted]-08-24	5	20[redacted]-08-27	8	1	4	No	Yes	NONE	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						リンパ球数減少	リンパ球数減少	20[redacted]-09-03	15	20[redacted]-09-04	16	4	2	No	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
								20[redacted]-09-07	19			4		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						好中球数減少	好中球数減少	20[redacted]-09-10	22	20[redacted]-09-24	36	4	15	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						血小板数減少	血小板数減少	20[redacted]-09-13	25	20[redacted]-09-24	36	2	12	No	No	OTHER(血小板輸血)	NOT APPLICABLE	Resolved

2.7.4 臨床的安全性
ダリナパルシン

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						感覚障害	薬剤性感覚神経障害の悪化	20[redacted]-09-24	36			2		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						白血球数減少	白血球数減少	20[redacted]-09-05	17	20[redacted]-09-24	36	4	20	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						疾患進行	疾患進行	20[redacted]-08-31	12			3		Yes	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing

MedDRA Ver.23.1
[1] Relative to start of treatment.
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Listing 2

表 2.7.4 - 72　　重篤な有害事象発現例一覧表（SP-02L02 試験：安全性解析対象集団）

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1160 4.6	Female	6[redacted]	倦怠感	malaise	20[redacted]-09-13	3			1		No	Yes			Resolving
						上咽頭炎	common cold	20[redacted]-11-02	53	20[redacted]-11-16	67	1	15	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-11-20	71	20[redacted]-11-30	81	1	11	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						そう痒症	pruritus	20[redacted]-12-02	83			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						発熱	fever	20[redacted]-10-02	22	20[redacted]-10-06	26	1	5	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	Day2 to 4 skiped	Resolved
								20[redacted]-10-23	43	20[redacted]-10-24	44	1	2	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-10-28	48	20[redacted]-11-01	52	1	5	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-12-05	86	20[redacted]-12-07	88	1	3	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						発疹	Rash	20[redacted]-12-01	82			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	9930 6 2	Male	7[redacted]	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	APTT prolonged	20[redacted]-11-27	359	20[redacted]-12-10	372	3	14	No	No			Resolved
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increace	20[redacted]-11-20	352	20[redacted]-11-27	359	1	8	No	No			Resolved
						譫妄	Delirium	20[redacted]-03-03	90	20[redacted]-03-15	102	2	13	No	Yes	STUDY DRUG ACTION TAKEN	Dose reduction	Resolved
						びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Primary cutaneous Diffuse large B-cell lymphoma	20[redacted]-03-18	836	20[redacted]-06-08	918	2	83	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						好酸球数増加	blood eosinophils increased	20[redacted]-11-08	340	20[redacted]-11-20	352	1	13	No	No			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						歯肉炎	Gum infection	20[redacted]-07-14	954	20[redacted]-07-18	958	2	5	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-03-11	1194	20[redacted]-05-20	1264	3	71	No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	Tooth extraction	Resolved
						高血圧	Worsening of hypertension	20[redacted]-11-26	358	20[redacted]-01-21	414	3	57	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						倦怠感	Malaise	20[redacted]-03-27	845	20[redacted]-03-31	849	1	5	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-08-14	985	20[redacted]-08-19	990	1	6	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-09-25	1027	20[redacted]-10-01	1033	1	7	No	Yes			Resolved
							malaise	20[redacted]-03-07	459	20[redacted]-03-10	462	1	4	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-08-28	633	20[redacted]-09-01	637	1	5	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-10-02	668	20[redacted]-10-06	672	1	5	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-11-07	704	20[redacted]-11-10	707	1	4	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-12-11	738	20[redacted]-12-16	743	1	6	No	Yes			Resolved
						上咽頭炎	common cold	20[redacted]-01-22	50	20[redacted]-02-26	85	1	36	No	No			Resolved
								20[redacted]-10-09	310	20[redacted]-10-25	326	1	17	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-09-03	639	20[redacted]-09-12	648	1	10	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						末梢性虚血	acute limb ischemia	20[redacted]-11-10	342			3		Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	endarterectomy	Resolving
						発疹	Worsening of rash	20[redacted]-11-12	344	20[redacted]-03-31	483	2	140	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						血小板減少症	Thrombocytopenia	20[redacted]-10-09	310	20[redacted]-12-17	379	3	70	No	No			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
								20[redacted]-12-25	387	20[redacted]-03-22	474	1	88	No	No			Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	2928	Male	6[redacted]	便秘	constipation	20[redacted]-12-26	9			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-12-25	8	20[redacted]-12-28	11	2	4	Yes	No			Resolved
						疾患進行	Primary disease progression	20[redacted]-12-25	8			2		Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION, OTHER	discontinuation ,oxigen inhalation	Continuing
						腎機能障害	renal impairment	20[redacted]-01-04	18	20[redacted]-01-12	26	2	9	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1888	Male	7[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT increased	20[redacted]-03-16	5	20[redacted]-03-23	12	1	8	No	Yes			Resolved
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increased	20[redacted]-03-16	5	20[redacted]-03-23	12	1	8	No	Yes			Resolved
						脳梗塞	cerebral infarction	20[redacted]-04-01	21			2		Yes	Yes	DRUG MEDICATION, OTHER	discontinuation	Resolving
						譫妄	Delirium	20[redacted]-03-14	3	20[redacted]-03-20	9	2	7	No	Yes	DRUG MEDICATION, OTHER	postponed(skipped)	Resolved
						紅斑	Erythemas	20[redacted]-03-30	19			1		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-03-28	17	20[redacted]-04-04	24	1	8	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						不眠症	Insomnia	20[redacted]-03-13	2			1		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						口腔カンジダ症	Candila stomatitis	20[redacted]-04-06	26			1		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						発熱	Fever	20[redacted]-03-27	16	20[redacted]-03-31	20	2	5	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	832.6	Female	6[redacted]	リンパ球減少症	worsening of lymphopenia	20[redacted]-04-10	8			4		No	No			Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						発熱	fever	20[redacted]-04-04	2	20[redacted]-04-05	3	2	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						疾患進行	disease progression	20[redacted]-04-05	3	20[redacted]-04-12	10	5	8	Yes	No	DRUG MEDICATION		Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	4831.2	Male	7[redacted]	貧血	Anemia	20[redacted]-06-14	10	20[redacted]-06-26	22	2	13	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-07-03	29			2		No	Yes			Continuing
						C－反応性蛋白増加	CRP increased	20[redacted]-06-12	8	20[redacted]-07-13	39	1	32	No	Yes			Resolved
						転倒	Fall	20[redacted]-06-12	8	20[redacted]-06-12	8	1	1	No	No			Resolved
						好中球数減少	Neutrophil count decreased	20[redacted]-06-12	8	20[redacted]-06-21	17	3	10	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-07-03	29	20[redacted]-07-18	44	3	16	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						血小板数減少	Platelet count decreased	20[redacted]-06-12	8	20[redacted]-06-23	19	3	12	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-07-03	29	20[redacted]-07-10	36	2	8	No	Yes			Resolved
						発熱	Fever	20[redacted]-06-12	8	20[redacted]-06-23	19	2	12	Yes	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-06-29	25	20[redacted]-07-14	40	3	16	Yes	Yes	DRUG MEDICATION, OTHER	Skipped	Resolved
								20[redacted]-07-16	42	20[redacted]-07-23	49	2	8	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						挫傷	Bruise of head	20[redacted]-06-12	8	20[redacted]-06-15	11	2	4	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-07-01	27			2		No	No			Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1181.5	Male	7[redacted]	脱毛症	alopecia	20[redacted]-11-26	119			1		No	No			Continuing
						喉頭痛	pharyngolarygeal pain	20[redacted]-08-24	25	20[redacted]-09-20	52	2	28	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						血小板数減少	plateletcount decreased	20[redacted]-11-21	114	20[redacted]-11-28	121	2	8	No	No			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						白血球数減少	white blood cell decreased	20[redacted]-11-21	114	20[redacted]-11-26	119	4	6	No	No			Resolved
						疾患進行	disease progression	20[redacted]-11-02	95			3		Yes	No	DRUG MEDICATION		Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	2424.5	Male	7[redacted]	便秘	constipation	20[redacted]-04-16	9	20[redacted]-05-09	32	2	24	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						注射部位反応	injection site reaction(left chest,CV port)	20[redacted]-04-11	4	20[redacted]-04-19	12	2	9	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						疾患進行	disease progression	20[redacted]-04-15	8			3		Yes	No	DRUG MEDICATION		Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	2492	Male	8[redacted]	貧血	Anemia	20[redacted]-06-01	17	20[redacted]-06-15	31	2	15	No	No			Resolved
						嚥下障害	Dysphagia	20[redacted]-05-25	10			3		Yes	No	OTHER	Rehabilitation	Continuing
						リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	20[redacted]-06-01	17	20[redacted]-06-15	31	3	15	No	No			Resolved
						好中球数減少	Neutrophil count decreased	20[redacted]-06-01	17			3		No	No			Continuing
						誤嚥性肺炎	Aspiration pneumonia	20[redacted]-05-29	14	20[redacted]-06-13	29	3	16	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						発熱	Fever	20[redacted]-05-21	6	20[redacted]-05-22	7	1	2	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-05-28	13	20[redacted]-05-29	14	1	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						傾眠	Somnolence	20[redacted]-05-20	5	20[redacted]-06-13	29	2	25	No	Yes			Resolved
						白血球数減少	White blood cell decreased	20[redacted]-06-01	17			2		No	No			Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	2391.5	Female	7[redacted]	便秘	constipation	20[redacted]-07-29	26			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						脱水	dehydration	20[redacted]-07-17	14	20[redacted]-07-17	14	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						発熱	fever	20[redacted]-07-22	19	20[redacted]-07-23	20	1	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						気管狭窄	airway stenosis	20[redacted]-07-17	14			4		Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	tracheostomy	Resolving
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	12030	Female	7[redacted]	貧血	aggravation of anemia	20[redacted]-05-14	75	20[redacted]-05-23	84	3	10	No	Yes	OTHER	concomitant procedures	Resolved
						関節痛	shoulder pain	20[redacted]-04-17	48	20[redacted]-04-17	48	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						失見当識	disorientation	20[redacted]-07-07	129	20[redacted]-07-18	140	3	12	No	Yes			Resolved
						転倒	fall	20[redacted]-06		20[redacted]-07-02	124	2		No	No			Resolved
						発熱性好中球減少症	febrile neutropenia	20[redacted]-03-05	5	20[redacted]-03-12	12	2	8	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						幻覚	hallucinations	20[redacted]-03-28	28			1		No	Yes			Resolving
						低カリウム血症	hypokalemia	20[redacted]-03-12	12	20[redacted]-03-26	26	1	15	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-04-11	42	20[redacted]-04-28	59	3	18	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-05-24	85	20[redacted]-07-04	126	1	42	No	No			Resolved
						白血球減少症	aggravation of leukopenia	20[redacted]-03-08	8	20[redacted]-03-12	12	3	5	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-04-12	43	20[redacted]-05-19	80	3	38	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-05-22	83	20[redacted]-05-23	84	3	2	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-05-29	90	20[redacted]-07-02	124	3	35	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-07-20	142	20[redacted]-08-28	181	3	40	No	Yes			Resolved
						倦怠感	malaise	20[redacted]-04-13	44	20[redacted]-04-26	57	1	14	No	Yes			Resolved
						好中球減少症	aggravation of neutropenia	20[redacted]-03-08	8	20[redacted]-05-23	84	3	77	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
								20[redacted]-05-29	90	20[redacted]-07-02	124	3	35	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-07-20	142	20[redacted]-08-29	182	3	41	No	Yes			Resolved
						傾眠	somnolence	20[redacted]-04-26	57	20[redacted]-04-26	57	1	1	No	Yes			Resolved
						脊椎圧迫骨折	compression fracture(second lumber vertebra)	20[redacted]-04-17	48			3		Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	concomitant procedures	Resolving
						血小板減少症	aggravation of thrombocytopenia	20[redacted]-03-08	8	20[redacted]-05-23	84	3	77	No	Yes	OTHER	comcomitant procedures	Resolved
								20[redacted]-06-08	100	20[redacted]-06-22	114	3	15	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-07-20	142	20[redacted]-07-27	149	3	8	No	Yes			Resolved
						舌変色	white tongue	20[redacted]-03-05	5	20[redacted]-07-19	141	1	137	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						認知障害	congnitive disturbance	20[redacted]-07-09	131	20[redacted]-07-18	140	3	10	No	Yes			Resolved
						食欲減退	anorexia	20[redacted]-03-27	27	20[redacted]-03-30	30	2	4	No	Yes			Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	4830	Male	7[redacted]	貧血	anemia aggravation	20[redacted]-10-02	34			3		No	No			Continuing
						凝血異常	coagulation disorder	20[redacted]-09-27	29	20[redacted]-10-11	43	2	15	No	No			Resolved
						譫妄	delirium	20[redacted]-09-01	3	20[redacted]-09-05	7	2	5	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-09-23	25			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						播種性血管内凝固	Disseminated Intravascular Coagulation	20[redacted]-10-02	34			2		No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	FFP	Resolving
						味覚不全	dysgeusia	20[redacted]-09-11	13			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						低アルブミン血症	Hypoalbuminemia	20[redacted]-09-10	12			2		No	No			Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						白血球減少症	leukopenia	20[redacted]-10-03	35			3		No	No			Continuing
						肝障害	Liver disorder	20[redacted]-09-27	29			3		No	No			Resolving
						浮腫	edema	20[redacted]-10-07	39			1		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						口腔カンジダ症	oral candida	20[redacted]-09-03	5			2		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						誤嚥性肺炎	Aspiration pneumonitis	20[redacted]-10-01	33			2		No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	oxygen	Resolving
						腎障害	Renal disorder	20[redacted]-10-02	34	20[redacted]-10-06	38	2	5	No	No			Resolved
						血小板減少症	thrombocytopenia	20[redacted]-10-02	34			3		No	No	OTHER	transfusion	Continuing
						体重減少	weight loss	20[redacted]-09-19	21	20[redacted]-10-07	39	1	19	No	No			Resolved
						疾患進行	Disease Progression	20[redacted]-10-02	34			3		Yes	No	DRUG MEDICATION		Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1939	Female	8[redacted]	下痢	Diarrhea	20[redacted]-10-29	6	20[redacted]-10-29	6	1	1	No	No			Resolved
						播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	20[redacted]-11-14	22			4		Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	Transfusion	Resolving
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-10-28	5	20[redacted]-11-21	29	2	25	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						急性腎障害	Acute Renal failure	20[redacted]-11-14	22	20[redacted]-11-16	24	3	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	5060	Male	7[redacted]	貧血	Anemia	20[redacted]-09-08	47	20[redacted]-09-13	52	2	6	No	Yes			Resolved
						譫妄	Delirium	20[redacted]-09-08	47	20[redacted]-09-10	49	1	3	No	No			Resolved
						毛包炎	Folliculitis	20[redacted]-07-29	6	20[redacted]-07-31	8	2	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT increased	20[redacted]-09-13	52	20[redacted]-09-20	59	2	8	No	Yes			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						低ナトリウム血症	Hyponatremia	20[redacted]-08-30	38	20[redacted]-11-01	101	1	64	No	Yes			Resolved
						低血圧	Hypotension	20[redacted]-08-09	17	20[redacted]-09-01	40	1	24	No	No			Resolved
						リンパ球減少症	Lymphopenia	20[redacted]-10-02	71	20[redacted]-11-13	113	4	43	No	No			Resolved
						好中球減少症	Neutropenia	20[redacted]-07-28	5	20[redacted]-07-31	8	2	4	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-09-20	59	20[redacted]-10-11	80	2	22	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						発熱	Fever	20[redacted]-08-08	16	20[redacted]-08-09	17	1	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
							fever	20[redacted]-09-05	44	20[redacted]-09-06	45	1	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						発疹	Rash generalised	20[redacted]-09-12	51	20[redacted]-09-27	66	2	16	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						白血球数減少	White blood celldecreased	20[redacted]-09-20	59	20[redacted]-11-13	113	3	55	No	Yes			Resolved
						腎機能障害	Function kidney decreased	20[redacted]-08-15	23	20[redacted]-08-16	24	2	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						医療機器関連敗血症	Catheter related septicaemia	20[redacted]-08-14	22	20[redacted]-08-24	32	4	11	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	skip	Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	2360.5	Male	7[redacted]	発熱	Fever	20[redacted]-09-20	8	20[redacted]-09-22	10	1	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						体重増加	Weight gain	20[redacted]-09-15	3			2		No	No			Continuing
						急性腎障害	Acute Kidney injury	20[redacted]-09-30	18			3		Yes	No			Resolving
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1041.6	Male	7[redacted]	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	APTT Prolongation	20[redacted]-07-05	100	20[redacted]-07-19	114	1	15	No	No			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						貧血	Anemia	20[redacted]-07-13	108			3		No	No	OTHER	CONCOMITANT PROCEDURES No.1	Resolving
						皮膚乾燥	Dry skin	20[redacted]-05-26	60			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	20[redacted]-07-05	100			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						リンパ節炎	Lymphadenitis	20[redacted]-05-09	43	20[redacted]-05-17	51	3	9	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	Skipped	Resolved
								20[redacted]-06-30	95	20[redacted]-07-08	103	2	9	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						上咽頭炎	Common cold	20[redacted]-04-07	11	20[redacted]-04-18	22	1	12	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						口腔カンジダ症	Oral candidosis	20[redacted]-07-04	99	20[redacted]-07-12	107	2	9	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						咽頭炎	Laryngopharynyitis	20[redacted]-07-12	107	20[redacted]-07-19	114	3	8	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						肺塞栓症	Pulmonary embolism	20[redacted]-05-24	58	20[redacted]-07-12	107	3	50	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						発熱	Fever	20[redacted]-06-27	92	20[redacted]-07-08	103	3	12	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	Skipped	Resolved
						上気道感染	Upper respiratory infection	20[redacted]-05-17	51	20[redacted]-05-24	58	2	8	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						中毒性皮疹	Toxicoderma	20[redacted]-04-24	28	20[redacted]-05-09	43	2	16	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						疾患進行	PTCL-NOS Progression	20[redacted]-07-12	107			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						口腔ヘルペス	Oral herpes	20[redacted]-04-06	10	20[redacted]-04-20	24	2	15	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1260 1 5	Male	5[redacted]	角膜炎	Keratitis	20[redacted]-10-21	103			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						疼痛	pain	20[redacted]-11-03	116	20[redacted]-11-09	122	2	7	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						末梢性感覚ニューロパチー	peripheral sensory neuropathy	20[redacted]-07-11	1			2		No	Yes			Continuing
						そう痒症	aggravation of itching	20[redacted]-09-01	53			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						発熱	fever	20[redacted]-07-20	10	20[redacted]-07-29	19	1	10	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
							Fever	20[redacted]-08-16	37	20[redacted]-08-21	42	1	6	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						皮膚感染	Skin infection	20[redacted]-07-15	5	20[redacted]-07-29	19	2	15	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-08-23	44	20[redacted]-08-29	50	2	7	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						口内炎	Mucositis oral	20[redacted]-07-31	21	20[redacted]-10-16	98	2	78	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						回転性めまい	Vertigo	20[redacted]-10-16	98			3		Yes	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						嘔吐	Vomiting	20[redacted]-08-24	45	20[redacted]-08-24	45	1	1	No	Yes			Resolved
						注入に伴う反応	Infusion related reaction	20[redacted]-08-02	23	20[redacted]-08-02	23	2	1	No	Yes	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	Interrupted	Resolved
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-08-01	22	20[redacted]-10-11	93	1	72	No	No			Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Japanese	1092	Male	5[redacted]6	貧血	Anemia	20[redacted]-10-31	71			3		No	No	OTHER	concomitant procedures	Continuing
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	20[redacted]-10-31	71	20[redacted]-11-02	73	2	3	No	Yes			Resolved
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-11-04	75			1		No	No			Continuing
						不眠症	Insomnia	20[redacted]-08-25	4	20[redacted]-10-13	53	1	50	No	Yes			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						好中球数減少	Neutrophil count decreased	20[redacted]-09-20	30			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						血小板数減少	Platelet count decreased	20[redacted]-10-31	71			4		No	No	OTHER	concomitant procedures	Continuing
						発熱	Fever	20[redacted]-09-17	27	20[redacted]-09-19	29	2	3	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-09-22	32	20[redacted]-09-22	32	1	1	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-10-28	68	20[redacted]-11-02	73	2	6	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	20[redacted]-09-21	31	20[redacted]-09-29	39	1	9	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						血中アルカリホスファターゼ増加	Alkaline phosphatase increased	20[redacted]-11-02	73			2		No	Yes			Continuing
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-09-19	29	20[redacted]-11-01	72	1	44	No	Yes			Resolved
						疾患進行	Disease progression	20[redacted]-11-10	81			3		Yes	No			Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	4405	Female	6[redacted]	腹痛	Abdominal pain	20[redacted]-04-02	35			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						下痢	Diarrhea	20[redacted]-04-03	36			1		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						疲労	Fatigue	20[redacted]-04-04	37			3		No	No			Continuing
						悪心	nausea	20[redacted]-03-02	4			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						嘔吐	vomiting	20[redacted]-03-04	6			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						多臓器機能不全症候群	multi organ failure	20[redacted]-04-09	42	20[redacted]-04-10	43	5	2	Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	intubation , continuous renal replacement therapy procedure	Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	1808 5 5	Female	7[redacted]	関節痛	right shoulder pain	20[redacted]-04-21	221	20[redacted]-04-21	221	1	1	No	No			Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						心房細動	Atrial fibrillation	20[redacted]-04-12	212	20[redacted]-04-12	212	2	1	No	No			Resolved
						菌血症	Bacteremia	20[redacted]-10-06	24	20[redacted]-10-18	36	3	13	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						胆管瘻	Choledochoduodenal fistula	20[redacted]-04-03	203	20[redacted]-05-09	239	3	37	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION, OTHER	Treatment permanently discontinued ,duodenal stent insertion, Cholecystectomy, choledochoduodenal fistulectomy, Primary repair of small bowel (proximal jejunum), Gall Bladder stone removal, PCD insertion/ Levin tube drainage	Resolved
						胸痛	Chest pain	20[redacted]-04-11	211	20[redacted]-04-12	212	2	2	No	No			Resolved
						錯乱状態	Confusion	20[redacted]-10-09	27	20[redacted]-10-10	28	1	2	No	No			Resolved
						譫妄	Delirium	20[redacted]-04-08	208	20[redacted]-04-12	212	2	5	No	No			Resolved
						低カルシウム血症	hypocalcemia	20[redacted]-04-12	212			3		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						低リン酸血症	Hypophosphatemia	20[redacted]-04-09	209			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						骨粗鬆症	osteoporosis	20[redacted]-10-04	22			2		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						そう痒症	Pruritus	20[redacted]-04-08	208	20[redacted]-04-08	208	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						発熱	Fever	20[redacted]-09-21	9	20[redacted]-10-07	25	2	17	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						傾眠	Somnolence	20[redacted]-04-11	211	20[redacted]-04-16	216	2	6	No	No			Resolved
						尿路感染	urinary tract infection	20[redacted]-10-06	24	20[redacted]-10-18	36	3	13	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-11-07	56			2		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						腹部感染	Intraabdominal infection	20[redacted]-04-11	211	20[redacted]-04-30	230	3	20	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						口腔咽頭痛	Sore throat	20[redacted]-10-22	40	20[redacted]-12-02	81	2	42	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	5852	Male	5[redacted]	アナフィラキシーショック	Anaphylactic shock	20[redacted]-11-27	22	20[redacted]-11-30	25	3	4	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	skipped	Resolved
						便秘	Constipation	20[redacted]-11-20	15	20[redacted]-11-25	20	1	6	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-11-06	1			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低リン酸血症	Hypophosphatemia	20[redacted]-11-28	23	20[redacted]-12-05	30	3	8	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						末梢性感覚ニューロパチー	Sensory neuropathy	20[redacted]-12-17	42			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						気道感染	Respiratory tract infection	20[redacted]-11-26	21	20[redacted]-12-09	34	3	14	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	skipped	Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2732.5	Male	6[redacted]	発熱	Fever	20[redacted]-09-21	5			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						脂漏性皮膚炎	Seborrheic dermatitis	20[redacted]-09-17	1			2		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						血球貪食性リンパ組織球症	Hemophagocytic syndrome	20[redacted]-09-25	9	20[redacted]-10-10	24	5		Yes	No	DRUG MEDICATION		Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2831	Male	5[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	20[redacted]-01-23	8	20[redacted]-01-29	14	1	7	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						貧血	Anemia	20[redacted]-01-20	5			3		No	Yes	OTHER	RBC transfusion	Continuing
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	20[redacted]-01-19	4			3		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						血中クレアチニン増加	Creatinine increased	20[redacted]-01-21	6	20[redacted]-01-25	10	1	5	No	Yes			Resolved
						血中乳酸脱水素酵素異常	Abnormality level of Lactate dehydrogenase	20[redacted]-01-22	7			4		No	No			Continuing
						錯乱状態	Confuse	20[redacted]-01-20	5			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						浮動性めまい	Dizziness	20[redacted]-01-26	11			1		No	No			Continuing
						喉頭蓋炎	Aggravated epiglottitis(grade 3)	20[redacted]-01-19	4			3		Yes	No	DRUG MEDICATION, OTHER	hospitalization	Continuing
						血便排泄	Hematochezia	20[redacted]-01-26	11	20[redacted]-01-27	12	2	2	No	No	OTHER	RBC transfusion (20[redacted].01.26) ,Sigmoidscopy-yal (20[redacted].01.26)	Resolved
						高尿酸血症	Hyperuricemia	20[redacted]-01-19	4	20[redacted]-01-19	4	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						低マグネシウム血症	hypomagnesemia	20[redacted]-01-28	13	20[redacted]-01-28	13	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						低リン酸血症	Hypophosphatemia	20[redacted]-01-27	12	20[redacted]-01-29	14	2	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						喉頭炎	Acute Laryngitis	20[redacted]-01-26	11			1		No	No			Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						血小板数減少	Platelet count decreased	20[redacted]-01-16	1			4		No	Yes			Continuing
						発熱	Fever	20[redacted]-01-17	2			1		No	No	OTHER,DRUG MEDICATION	Blood culture study ,Influenza test ,Respiratory virus test	Continuing
						白血球数異常	Abnormality level of white blood cell count	20[redacted]-01-20	5			4		No	No			Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	1544 2	Female	7[redacted]	背部痛	back pain	20[redacted]-04-29	70			1		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						便秘	constipation	20[redacted]-05-04	75	20[redacted]-05-20	91	1	17	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						疲労	Fatigue	20[redacted]-02-24	6			2		No	Yes			Resolving
						帯状疱疹	herpes zoster	20[redacted]-04-29	70	20[redacted]-05-14	85	2	16	Yes	Yes	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	C4 delay	Resolved
						悪心	Nausea	20[redacted]-02-24	6	20[redacted]-05-31	102	1	97	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						末梢性浮腫	extremmity edema	20[redacted]-06-08	110	20[redacted]-06-11	113	1	4	No	Yes			Resolved
						末梢性感覚ニューロパチー	peripheral sensory neuropathy	20[redacted]-05		20[redacted]-06-05	107	1		No	Yes	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	postponement	Resolved
						胸水	rt pleural effusion	20[redacted]-04-30	71	20[redacted]-05-14	85	2	15	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						そう痒症	Itching sense	20[redacted]-02-24	6			2		No	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						発疹	Skin rash, trunk and extrimities	20[redacted]-03-17	27	20[redacted]-05-31	102	1	76	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						扁桃炎	acute tonsilitis	20[redacted]-07-13	145	20[redacted]-07-25	157	2	13	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						血管炎	vasculitis	20[redacted]-08-05	168			2		No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	CT ,skin Bx ,fusion wholebody PET	Resolving
						嘔吐	vomiting	20[redacted]-04-30	71	20[redacted]-04-30	71	1	1	No	Yes			Resolved
						エンテロバクター感染	infection due to enterobacter bacteremia	20[redacted]-04-30	71	20[redacted]-05-14	85	2	15	Yes	Yes	Study drug action taken, DRUG MEDICATION, OTHER	postponement ,PICC remove ,O2 6L/min inhalation	Resolved
						口腔咽頭不快感	throat discomfort	20[redacted]-04-06	47	20[redacted]-06-14	116	2	70	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2485	Male	7[redacted]	結膜炎	Conjunctivitis	20[redacted]-01-11	25	20[redacted]-01-16	30	2	6	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						便秘	Constipation	20[redacted]-01-11	25	20[redacted]-01-12	26	1	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						脱水	Dehydration	20[redacted]-01-03	17			3		Yes	Yes	DRUG MEDICATION		Resolving
						疲労	fatigue	20[redacted]-12-23	6			3		Yes	Yes			Continuing
						高血糖	Hyperglycemia	20[redacted]-01-11	25			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低ナトリウム血症	Hyponatremia	20[redacted]-12-25	8	20[redacted]-12-25	8	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						鼻閉	Nasal congestion	20[redacted]-01-11	25			2		No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	concomitant procedure No.1(nasal irrigation)	Continuing
						好中球数減少	neutrophils count decreased	20[redacted]-01-16	30	20[redacted]-01-17	31	4	2	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						浮腫	Edema	20[redacted]-01-15	29	20[redacted]-01-15	29	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						発熱	Fever	20[redacted]-01-11	25	20[redacted]-01-12	26	1	2	Yes	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						鼻漏	Rhinorrhea	20[redacted]-12-21	4	20[redacted]-12-25	8	1	5	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
								20[redacted]-01-08	22			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						口内炎	oral mucositis	20[redacted]-12-21	4	20[redacted]-12-25	8	1	5	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-12-22	5			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	1667 4.7	Female	8[redacted]	腹部不快感	Abdominal discomfort	20[redacted]-06-02	146	20[redacted]-06-05	149	1	4	No	No			Resolved
						腹痛	Abdominal pain	20[redacted]-07-08	182	20[redacted]-07-16	190	2	9	Yes	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						不安	anxiety	20[redacted]-05-15	128	20[redacted]-05-25	138	1	11	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
							Intermittent anxiety	20[redacted]-06-22	166			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						背部痛	back pain	20[redacted]-05-09	122	20[redacted]-05-30	143	1	22	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						錯乱状態	Confusion	20[redacted]-01-11	4	20[redacted]-01-12	5	3	2	Yes	Yes	Study drug action taken, DRUG MEDICATION	Cycle1day 5-skip	Resolved
								20[redacted]-01-14	7	20[redacted]-01-15	8	1	2	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						便秘	constipation	20[redacted]-05-10	123	20[redacted]-05-15	128	1	6	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20[redacted]-06-14	158	20[redacted]-06-21	165	1	8	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						脱水	dehydration	20[redacted]-08-13	218			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						下痢	Diarrhea	20[redacted]-05-16	129	20[redacted]-05-16	129	2	1	No	No			Resolved
								20[redacted]-07-08	182	20[redacted]-07-09	183	1	2	No	Yes			Resolved
								20[redacted]-07-11	185	20[redacted]-07-11	185	1	1	No	Yes			Resolved
						消化不良	Dyspesia	20[redacted]-03-02	54	20[redacted]-03-06	58	1	5	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						転倒	fall	20■-08-15	220	20■-08-15	220	1	1	No	No			Resolved
						疲労	Fatigue	20■-03-10	62	20■-04-03	86	2	25	No	Yes			Resolved
						低ナトリウム血症	hyponatremia	20■-08-16	221			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						代謝性アシドーシス	metabolic acidosis	20■-08-16	221			1		No	No			Continuing
						咽頭炎	Pharyngitis	20■-02-09	33	20■-02-25	49	2	17	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						肺炎	pneumonia	20■-05-16	129	20■-05-23	136	3	8	Yes	Yes	Study drug action taken, DRUG MEDICATION, OTHER	postponement ,Chest CT	Resolved
								20■-08-08	213	20■-09-03	239	3	27	Yes	Yes	DRUG MEDICATION, OTHER	Brochoscopy	Resolved
						そう痒症	Itching	20■-08-09	214	20■-08-09	214	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						鼻漏	Rhinorrhea	20■-03-22	74	20■-03-26	78	1	5	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20■-04-29	112	20■-05-02	115	1	4	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						副鼻腔炎	Sinusitis	20■-06-22	166	20■-07-01	175	3	10	Yes	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
						歯痛	Toothache	20■-03-10	62	20■-03-15	67	1	6	No	No			Resolved
						硝子体浮遊物	myiodesopsia	20■-05-23	136	20■-05-24	137	1	2	No	No			Resolved
						食欲減退	Anorexia	20■-01-10	3	20■-01-16	9	1	7	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
							anorexia	20■-03-10	62	20■-04-02	85	2	24	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved
							Anorexia	20■-06-22	166	20■-06-26	170	2	5	No	Yes	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
								20[redacted]-07-28	202			2		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						粘膜感染	Mucosal infection	20[redacted]-08-13	218			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	5277	Female	5[redacted]	腹痛	abdominal pain	20[redacted]-04-24	3			3		Yes	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						下痢	diarrhea	20[redacted]-04-25	4			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						浮動性めまい	dizziness	20[redacted]-05-05	14			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer	20[redacted]-05-31	40			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低アルブミン血症	Hypoalbumin	20[redacted]-05-08	17			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						大腸潰瘍	colon ulcer	20[redacted]-05-31	40			2		No	No	OTHER,DRUG MEDICATION	colonscopy	Continuing
						口腔内潰瘍形成	ORAL ULCER	20[redacted]-05-06	15	20[redacted]-05-13	22	1	8	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						胸水	pleural effusion	20[redacted]-04-23	2	20[redacted]-04-25	4	1	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						そう痒症	skin itchy	20[redacted]-05-10	19			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						腟出血	Vaginal bleeding	20[redacted]-05-24	33			1		No	No			Continuing
						深部静脈血栓症	deep vein thrombosis	20[redacted]-04-29	8			3		Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolving
						腫瘍熱	Tumor fever	20[redacted]-04-27	6	20[redacted]-05-13	22	1	17	Yes	No	DRUG MEDICATION		Resolved
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2395.5	Male	7[redacted]	腹水	ascites	20[redacted]-02-16	11			1		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						血中クレアチニン増加	creatinine increased	20[redacted]-02-13	8			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						高カリウム血症	hyperkalemia	20[redacted]-02-16	11			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						高尿酸血症	hyperuricemia	20[redacted]-02-13	8			4		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						代謝性アシドーシス	metabolic acidosis	20[redacted]-02-16	11			3		No	No	DRUG MEDICATION, OTHER	Nasal canula	Continuing
						腫瘍崩壊症候群	acute tumor lysis	20[redacted]-02-16	11	20[redacted]-02-17	12	5	2	Yes	No	Study drug action taken, DRUG MEDICATION, OTHER	discontinue ,hospitalization ,simple mask 6L/min	Death
						急性腎障害	acute renal failure	20[redacted]-02-16	11			4		No	No			Continuing
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2280	Female	S[redacted]	腹痛	Abdominal pain	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-16	10	2	1	No	No			Resolved
								20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-05-18	12	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						貧血	Anemia	20[redacted]-05-21	15	20[redacted]-05-22	16	3	2	No	No	OTHER	Blood transfusion	Resolved
								20[redacted]-05-24	18	20[redacted]-05-24	18	3	1	No	No	OTHER	Blood transfusion	Resolved
						無力症	General weakness	20[redacted]-05-16	10			1		No	No			Continuing
						悪寒	Chills	20[redacted]-05-19	13	20[redacted]-05-19	13	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						便秘	Constipation	20[redacted]-05-19	13	20[redacted]-05-31	25	1	13	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						体液貯留	Body fluid rotention	20[redacted]-05-22	16	20[redacted]-05-31	25	1	10	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						頭痛	Headache	20[redacted]-05-25	19	20[redacted]-05-25	19	1	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						高カリウム血症	Hyperkalemia	20[redacted]-05-31	25	20[redacted]-05-31	25	4	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						高血圧	Hypertesion worsening	20[redacted]-05-29	23	20[redacted]-05-31	25	3	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						高尿酸血症	Hyperuremia	20[redacted]-05-19	13	20[redacted]-05-21	15	3	3	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						感覚鈍麻	Limbs numbness	20[redacted]-05-08	2	20[redacted]-05-09	3	1	2	No	No			Resolved
						低カリウム血症	Hypokalemia	20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-05-24	18	3	7	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
								20[redacted]-05-27	21	20[redacted]-05-31	25	3	5	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						悪心	Nausea	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-31	25	2	16	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						血小板数減少	Platelet count decreased	20[redacted]-05-25	19	20[redacted]-05-26	20	3	2	No	No	OTHER	Blood transfusiot n	Resolved
								20[redacted]-05-29	23			3		No	No	OTHER	Blood transfusion	Continuing
						胸水	Perural effusion	20[redacted]-05-21	15			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						肺水腫	Pumonary edema	20[redacted]-05-21	15			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						発熱	Fever	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-19	13	1	4	No	No			Resolved
						発疹	Skin rash of back and chest	20[redacted]-05-24	18	20[redacted]-05-24	18	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						腫脹	Right neck swelling	20[redacted]-05-10	4	20[redacted]-05-16	10	1	7	No	No			Resolved
						頻脈	Tachycardia	20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-05-31	25	2	14	No	No			Resolved
						圧痛	Right neck tenderness	20[redacted]-05-10	4	20[redacted]-05-16	10	1	7	No	No			Resolved
						嘔吐	Vomiting	20[redacted]-05-16	10	20[redacted]-05-31	25	2	16	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						カテーテル留置部位疼痛	Wound pain of double lumen	20[redacted]-05-28	22	20[redacted]-05-28	22	2	1	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-05-23	17			1		No	No			Continuing
						疾患進行	Disease progression of PTCL	20[redacted]-05-18	12	20[redacted]-06-01	26	5	15	Yes	No	OTHER	2nd line chemother apy	Death
SP-02L02-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2072. 5	Male	6[redacted]	腹部膨満	Abdomen distension	20[redacted]-04-16	1			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						アシドーシス	Acidosis	20[redacted]-04-22	7			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine Aminotransferase increased	20■-04-23	8	20■-04-30	15	1	8	No	Yes			Resolved
						貧血	Anemia	20■-04-23	8			2		No	No	OTHER	P-RBC transfusion ,Transfusion storage frozen plasma 4u	Continuing
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate Aminotransferase increased	20■-04-23	8	20■-04-30	15	1	8	No	Yes			Resolved
						譫妄	Delirum	20■-04-18	3			3		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						真菌感染	fungal infection	20■-04-20	5			3		No	Yes	DRUG MEDICATION		Continuing
						単純ヘルペス	Herpes simplex virus infection	20■-04-23	8			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						高血糖	Hyperglycemia	20■-04-19	4	20■-04-22	7	3	4	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
								20■-04-24	9			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低血糖	Hypoglycemia	20■-04-23	8	20■-04-24	9	3	2	No	No	DRUG MEDICATION		Resolved
						低カリウム血症	Hypokalemia	20■-04-26	11			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						低体温	Hypothermia	20■-04-25	10	20■-04-30	15	5	6	Yes	Yes			Death
						浮腫	Edema	20■-04-18	3			2		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing
						血小板数減少	Platelet count decreased	20■-04-20	5	20■-04-23	8	1	4	No	No			Resolved
								20■-04-23	8			4		No	Yes	OTHER	Platelet transfusion ,Transfusion storage frozen plasma	Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						敗血症性ショック	septic shock	20■-04-20	5			3		Yes	Yes	DRUG MEDICATION, OTHER	Transfusion storage frozen plasma 4u	Continuing
						食欲減退	Poor appetite	20■-04-16	1			3		No	No	DRUG MEDICATION		Continuing

MedDRA Ver.23.1
[1] Relative to start of treatment.
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Listing 2、M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Listing 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.7.1, 16.2.9.2

表 2.7.4 - 73　　重篤な有害事象発現例一覧表（SP-02L03 試験：安全性解析対象集団）

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
SP-02L03-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	4980	Male	7[redacted]	血中乳酸脱水素酵素増加	Increased Lactic acid dehydrogenase	20[redacted]-12-26	45	20[redacted]-01-14	64	1	20	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						便秘	Constipation	20[redacted]-11-17	6			1		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolving
						咳嗽	Dry cough	20[redacted]-11-18	7	20[redacted]-11-18	7	1	1	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						不眠症	Insomnia	20[redacted]-12-10	29	20[redacted]-12-10	29	1	1	No	No	DRUG MEDICATION	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						浮腫	Both dorsum pitting edema	20[redacted]-11-17	6	20[redacted]-11-23	12	2	7	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						肺炎	Suspected Hospital acquired Pneumonia	20[redacted]-11-17	6	20[redacted]-11-19	8	3	3	Yes	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						皮膚裂傷	Forehead 1cm laceration	20[redacted]-12-11	30	20[redacted]-12-26	45	1	16	No	No	DRUG MEDICATION	DOSE NOT CHANGED	Resolved
						食欲減退	Anorexia	20[redacted]-11-19	8			1		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolving
SP-02L03-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2385	Male	7[redacted]	高血糖	Hyperglycemia	20[redacted]-07-05	8			2		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						多汗症	Sweating	20[redacted]-06-30	3			1		No	No	NONE	DOSE NOT CHANGED	Continuing
						高尿酸血症	Hyperuricemia	20[redacted]-07-10	13	20[redacted]-07-12	15	1	3	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						低リン酸血症	Hypophosphatemia	20[redacted]-07-07	10	20[redacted]-07-07	10	3	1	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						発疹	Skin rash	20[redacted]-06-30	3			1		No	No	DRUG MEDICATION	DOSE NOT CHANGED	Continuing

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						敗血症	Sepsis	20[redacted]-07-04	7	20[redacted]-07-13	16	4	10	Yes	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						リンパ腫の転化	leukemic transformation	20[redacted]-07-08	11			2		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
SP-02L03-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	4320	Female	6[redacted]	不安	Anxiety	20[redacted]-09-30	8	20[redacted]-10-01	9	1	2	No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						咳嗽	Dry cough	20[redacted]-09-29	7	20[redacted]-10-29	37	1	31	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						浮動性めまい	Dizziness	20[redacted]-10-27	35			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						労作性呼吸困難	Dyspnea on exertion	20[redacted]-10-02	10			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Resolving
						幻覚	Hallucination	20[redacted]-09-28	6	20[redacted]-10-01	9	2	4	Yes	Yes	NONE	NOT APPLICABLE	Resolved
						口腔咽頭痛	Sore throat	20[redacted]-10-27	35			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
SP-02L03-[redacted]	ASIAN	Non-Japanese	2160	Male	6[redacted]	腹部膨満	Abd. distension	20[redacted]-01-03	19			1		No	No	NONE	NOT APPLICABLE	Continuing
						貧血	Anemia	20[redacted]-12-30	15	20[redacted]-01-07	23	2	9	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						腹水	Ascites	20[redacted]-01-05	21			3		No	No	OTHER(US guided aspiration)	NOT APPLICABLE	Continuing
						咳嗽	Dry cough	20[redacted]-01-03	19			1		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						爪の障害	Nail lesion	20[redacted]-12-24	9	20[redacted]-12-24	9	1	1	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved

Subject Number	Race	Ethnic Group	Dose (mg)	Sex	Age	Preferred Term	Verbatim	Onset		Outcome		Grade	Duration (day)	Serious	Relation-ship	Action Taken for This Event		Outcome
								Date	Day[1]	Date	Day[1]							
						発疹	Skin rash	20[redacted]-12-23	8	20[redacted]-01-02	18	2	11	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						血小板減少症	thrombocytopenia	20[redacted]-01-02	18			3		No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Continuing
						体液平衡失調	Input/Output imbalance	20[redacted]-12-26	11	20[redacted]-01-06	22	1	12	No	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved
						腫瘍熱	Cancer fever	20[redacted]-12-18	3	20[redacted]-12-18	3	1	1	No	No	DRUG MEDICATION	DRUG INTERRUPTED	Resolved
								20[redacted]-12-22	7	20[redacted]-12-29	14	1	8	Yes	No	DRUG MEDICATION	NOT APPLICABLE	Resolved

MedDRA Ver.23.1
[1] Relative to start of treatment.
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Listing 2

表 2.7.4 - 74　　有害事象発現状況（安全性併合解析：日本人集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
有害事象発現例	N (%)	54 (100.0)	3 (100.0)	51 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	41 (75.9)	3 (100.0)	38 (74 5)
発熱	N (%)	22 (40.7)	2 (66.7)	20 (39 2)
疾患進行	N (%)	16 (29.6)	3 (100.0)	13 (25 5)
倦怠感	N (%)	12 (22.2)	2 (66.7)	10 (19.6)
注射部位反応	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
胸痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
異常感	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
歩行障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
注射部位疼痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
浮腫	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
末梢性浮腫	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
疼痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
口渇	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
炎症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
穿刺部位疼痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
カテーテル留置部位腫脹	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
臨床検査	N (%)	37 (68.5)	3 (100.0)	34 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	12 (22.2)	0	12 (23 5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	11 (20.4)	0	11 (21.6)
血小板数減少	N (%)	11 (20.4)	1 (33.3)	10 (19.6)
白血球数減少	N (%)	10 (18.5)	1 (33.3)	9 (17.6)
好中球数減少	N (%)	9 (16.7)	0	9 (17.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	7 (13.0)	1 (33.3)	6 (11.8)
リンパ球数減少	N (%)	6 (11.1)	0	6 (11.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
C－反応性蛋白増加	N (%)	5 (9.3)	2 (66.7)	3 (5.9)
血中アルブミン減少	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
血中クレアチニン増加	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
血中尿素増加	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
心電図 QT 延長	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
体重減少	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
体重増加	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
好塩基球数増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	N (%)	1 (1.9)	1 (33.3)	0
血中ナトリウム減少	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
免疫グロブリン減少	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
国際標準比増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
総蛋白減少	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
白血球数増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
心電図 PR 延長	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
凝固検査異常	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
胃腸障害	N (%)	27 (50.0)	2 (66.7)	25 (49.0)
便秘	N (%)	11 (20.4)	0	11 (21.6)
嘔吐	N (%)	6 (11.1)	0	6 (11.8)
悪心	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
下痢	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
口内炎	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
腹部膨満	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
齲歯	N (%)	1 (1.9)	1 (33.3)	0
嚥下障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
胃炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
胃腸出血	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
歯周病	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
肛門周囲痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
舌変色	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
上部消化管出血	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
大腸狭窄	N (%)	1 (1.9)	1 (33.3)	0
代謝および栄養障害	N (%)	22 (40.7)	1 (33.3)	21 (41 2)
食欲減退	N (%)	10 (18.5)	0	10 (19.6)
低アルブミン血症	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
低カリウム血症	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
低ナトリウム血症	N (%)	5 (9.3)	1 (33.3)	4 (7.8)
高カリウム血症	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
脱水	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
糖尿病	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
体液貯留	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
高クロール血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
高血糖	N (%)	1 (1.9)	1 (33.3)	0
高ナトリウム血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
低蛋白血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
代謝障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	N (%)	21 (38.9)	2 (66.7)	19 (37 3)
上咽頭炎	N (%)	7 (13.0)	0	7 (13.7)
上気道感染	N (%)	4 (7.4)	1 (33.3)	3 (5.9)
口腔カンジダ症	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
咽頭炎	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
結膜炎	N (%)	2 (3.7)	1 (33.3)	1 (2.0)
帯状疱疹	N (%)	2 (3.7)	1 (33.3)	1 (2.0)
インフルエンザ	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
菌血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
毛包炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
歯肉炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
肺炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
副鼻腔炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
皮膚感染	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
サイトメガロウイルス血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
口腔ヘルペス	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血液およびリンパ系障害	N (%)	21 (38.9)	2 (66.7)	19 (37 3)
貧血	N (%)	16 (29.6)	1 (33.3)	15 (29.4)
リンパ球減少症	N (%)	8 (14.8)	2 (66.7)	6 (11.8)
好中球減少症	N (%)	6 (11.1)	1 (33.3)	5 (9.8)
白血球減少症	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
血小板減少症	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
播種性血管内凝固	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
発熱性好中球減少症	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
リンパ節炎	N (%)	2 (3.7)	1 (33.3)	1 (2.0)
凝血異常	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
リンパ節痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
脾腫	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
低フィブリノゲン血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
神経系障害	N (%)	18 (33.3)	2 (66.7)	16 (31.4)
傾眠	N (%)	5 (9.3)	2 (66.7)	3 (5.9)
浮動性めまい	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
味覚不全	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
感覚鈍麻	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
脳梗塞	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
ジスキネジア	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
頭痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
末梢性ニューロパチー	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
嗅覚錯誤	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
感覚障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
失神	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
認知障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
レヴィ小体型認知症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
味覚障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	16 (29.6)	1 (33.3)	15 (29.4)
発疹	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
そう痒症	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
皮膚乾燥	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
脱毛症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
紅斑	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
蕁麻疹	N (%)	1 (1.9)	1 (33.3)	0
中毒性皮疹	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
爪線状隆起	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
精神障害	N (%)	11 (20.4)	0	11 (21.6)
譫妄	N (%)	6 (11.1)	0	6 (11.8)
不眠症	N (%)	6 (11.1)	0	6 (11.8)
幻覚	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
不安	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
失見当識	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
熱性譫妄	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	11 (20.4)	0	11 (21.6)
転倒	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
挫傷	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
靱帯捻挫	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
骨折	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
注入に伴う反応	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
処置による疼痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	8 (14.8)	0	8 (15.7)
誤嚥性肺炎	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
咳嗽	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
しゃっくり	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
喉頭痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
肺塞栓症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
扁桃肥大	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
上気道の炎症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
気管狭窄	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
腎および尿路障害	N (%)	7 (13.0)	0	7 (13.7)
腎機能障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
急性腎障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
排尿困難	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
腎障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
尿失禁	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
肝胆道系障害	N (%)	5 (9.3)	1 (33.3)	4 (7.8)
肝機能異常	N (%)	2 (3.7)	1 (33.3)	1 (2.0)
肝障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
高ビリルビン血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血管障害	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
高血圧	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
低血圧	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血管炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
関節痛	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
頚部痛	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
背部痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
眼障害	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
ドライアイ	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
眼の障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
角膜炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
網膜出血	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
耳および迷路障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
回転性めまい	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
聴力低下	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
心臓障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
心筋炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
頻脈	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
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）	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3 5 3 2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.2.1.2

表 2.7.4 - 75　副作用発現状況（安全性併合解析：日本人集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
副作用発現例	N (%)	43 (79.6)	3 (100.0)	40 (78.4)
臨床検査	N (%)	26 (48 1)	1 (33 3)	25 (49.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	12 (22 2)	0	12 (23.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N (%)	10 (18 5)	0	10 (19.6)
血小板数減少	N (%)	6 (11.1)	0	6 (11.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
好中球数減少	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
C－反応性蛋白増加	N (%)	3 (5.6)	1 (33 3)	2 (3.9)
白血球数減少	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
血中クレアチニン増加	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
心電図 QT 延長	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
リンパ球数減少	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
好塩基球数増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血中アルブミン減少	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	N (%)	1 (1.9)	1 (33 3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血中ナトリウム減少	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血中尿素増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
国際標準比増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
体重減少	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
白血球数増加	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
心電図 PR 延長	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
凝固検査異常	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	23 (42.6)	3 (100.0)	20 (39.2)
倦怠感	N (%)	12 (22 2)	2 (66.7)	10 (19.6)
発熱	N (%)	11 (20.4)	2 (66.7)	9 (17.6)
異常感	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
注射部位疼痛	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
注射部位反応	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
口渇	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
炎症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
神経系障害	N (%)	14 (25 9)	2 (66.7)	12 (23.5)
傾眠	N (%)	5 (9.3)	2 (66.7)	3 (5.9)
浮動性めまい	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
味覚不全	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
感覚鈍麻	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
脳梗塞	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
末梢性ニューロパチー	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
認知障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
味覚障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
胃腸障害	N (%)	14 (25 9)	0	14 (27.5)
便秘	N (%)	7 (13.0)	0	7 (13.7)
悪心	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
嘔吐	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
下痢	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
口内炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血液およびリンパ系障害	N (%)	10 (18 5)	1 (33 3)	9 (17.6)
貧血	N (%)	7 (13.0)	0	7 (13.7)
リンパ球減少症	N (%)	4 (7.4)	1 (33 3)	3 (5.9)
好中球減少症	N (%)	4 (7.4)	0	4 (7.8)
発熱性好中球減少症	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
白血球減少症	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
血小板減少症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
低フィブリノゲン血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	N (%)	10 (18 5)	1 (33 3)	9 (17.6)
食欲減退	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
高カリウム血症	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
低カリウム血症	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
低ナトリウム血症	N (%)	2 (3.7)	1 (33 3)	1 (2.0)
高血糖	N (%)	1 (1.9)	1 (33 3)	0
精神障害	N (%)	7 (13.0)	0	7 (13.7)
譫妄	N (%)	5 (9.3)	0	5 (9.8)
不眠症	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
幻覚	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
失見当識	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	N (%)	6 (11.1)	1 (33 3)	5 (9.8)
帯状疱疹	N (%)	2 (3.7)	1 (33 3)	1 (2.0)
上咽頭炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
口腔カンジダ症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
咽頭炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
肺炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
副鼻腔炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
上気道感染	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Statistic	Overall (N=54)	200 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=3)	300 mg/m^2 once daily for 5 consecutive days (N=51)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	5 (9.3)	1 (33 3)	4 (7.8)
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
発疹	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
蕁麻疹	N (%)	1 (1.9)	1 (33 3)	0
爪線状隆起	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
肝胆道系障害	N (%)	3 (5.6)	0	3 (5.9)
肝機能異常	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
高ビリルビン血症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
肝障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
耳および迷路障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
回転性めまい	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
聴力低下	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
心臓障害	N (%)	2 (3.7)	0	2 (3.9)
心筋炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
頻脈	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
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）	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血管障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
血管炎	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
咳嗽	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
注入に伴う反応	N (%)	1 (1.9)	0	1 (2.0)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3 5 3 2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.4.1.2

参考文献

該当なし

目次

1　参考文献.....2

1　参考文献

Bae H, Tsuchiya J, Okamoto T, Ito I, Sonehara Y, Nagahama F, et al. Standardization of [F-18]FDG PET/CT for response evaluation by the Radiologic Society of North America-Quantitative Imaging Biomarker Alliance (RSNA-QIBA) profile: preliminary results from the Japan-QIBA (J-QIBA) activities for Asian international multicenter phase II trial. Jpn J Radiol. 2018;36(11):686-90.（5.4.2）

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53.（5.4.3）

Raab A, Meharg AA, Jaspars M, Genney DR, Feldmann J, Arsenic–glutathione complexes—their stability in solution and during separation by different HPLC modes. J Anal At Spectrom. 2004;19:183-190.（5.4.26）

Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017:345-422.（5.4.30）

Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.（5.4.31）

Wu J, Henderson C, Feun L, Van Veldhuizen P, Gold P, Zheng H, et al. Phase II study of darinaparsin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 2010;28(5):670-6.（5.4.33）

Yehiayan L, Pattabiraman M, Kavallieratos K, Wang X, Boise LH, Cai YY. Speciation, formation, stability and analytical challenges of human arsenic metabolites. Anal At Spectrom. 2009;24(10):1397-1405.（5.4.34）

日本新薬株式会社. トリセノックス注®10mg 添付文書. 2020 年 2 月改訂（第 6 版）. （5.4.37）

一般社団法人日本血液学会（編集）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版増補版 第Ⅱ章 リンパ腫 7.末梢性 T 細胞リンパ腫. 金原出版. 2018 .http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_7.html#soron（5.4.41）

厚生労働省. 平成 29 年患者調査 第 95 表 総患者数、傷病基本分類別. 2017. https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902（5.4.42）