目次

1　臨床試験の一覧表 11
2　SP-02L01 試験［評価資料］ 13
2.1　試験の概要 13
2.2　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 15
2.3　有効性の結果 20
2.3.1　解析したデータセット 20
2.3.2　有効性の解析 21
2.4　薬物動態の結果 21
2.4.1　解析したデータセット 21
2.4.2　血漿中薬物濃度推移 22
2.4.3　薬物動態学的パラメータ 24
2.5　安全性の結果 26
2.5.1　解析したデータセット 26
2.5.2　曝露状況 26
2.5.3　有害事象 28
2.5.4　臨床検査値 41
2.5.5　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 42
2.6　結論 42
2.7　付録 43
2.7.1　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述 43
3　SP-02L03 試験［評価資料］ 47
3.1　試験の概要 47
3.2　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 49
3.3　有効性の結果 54
3.3.1　解析したデータセット 54
3.3.2　有効性の解析 55

3.4 薬物動態の結果 55
3.4.1 解析したデータセット 55
3.4.2 血漿中薬物濃度推移 55
3.4.3 薬物動態学的パラメータ 57
3.5 安全性の結果 58
3.5.1 解析したデータセット 58
3.5.2 曝露状況 58
3.5.3 有害事象 60
3.5.4 臨床検査値 66
3.5.5 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 67
3.6 結論 67
3.7 付録 68
3.7.1 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述 68
4 SGL1001 試験［参考資料］ 70
4.1 試験の概要 70
5 SGL1002 試験［参考資料］ 74
5.1 試験の概要 74
6 SGL2001 試験［参考資料］ 79
6.1 試験の概要 79
7 SP-02L02 試験［評価資料］ 84
7.1 試験の概要 84
7.2 被験者の内訳、解析対象集団、人口統計学的特性及びベースライン特性 86
7.3 有効性の結果 92
7.3.1 解析したデータセット 92
7.3.2 有効性の解析 93
7.4 薬物動態の結果 97
7.4.1 解析したデータセット 97

7.4.2 血漿中ヒ素濃度推移 98
7.4.3 尿中ヒ素排泄率 99
7.4.4 薬物動態学的パラメータ 100
7.4.5 血漿中及び尿中代謝物のプロファイル 101
7.5 安全性の結果 101
7.5.1 解析したデータセット 101
7.5.2 曝露状況 102
7.5.3 有害事象 104
7.5.4 臨床検査値 118
7.5.5 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 118
7.6 結論 118
7.7 付録 119
7.7.1 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述 119
8 SGL2001b 試験［参考資料］ 140
8.1 試験の概要 140
9 SGL2003 試験［参考資料］ 143
9.1 試験の概要 143
10 SGL2005 試験［参考資料］ 146
10.1 試験の概要 146

表目次

表 2.7.6.1 - 1 臨床試験の一覧表 11

表 2.7.6.2 - 1 中止理由（全投与例） 16

表 2.7.6.2 - 2 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性 （安全性解析対象集団） 17

表 2.7.6.2 - 3 日本人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を単回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（PK 解析対象集団） 25

表 2.7.6.2 - 4 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 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ （PK 解析対象集団） 25

表 2.7.6.2 - 5 本剤投与状況（安全性解析対象集団） 27

表 2.7.6.2 - 6 有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団） 29

表 2.7.6.2 - 7 全有害事象（安全性解析対象集団） 31

表 2.7.6.2 - 8 副作用（安全性解析対象集団） 36

表 2.7.6.2 - 9 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 40

表 2.7.6.2 - 10 重篤な副作用（安全性解析対象集団） 41

表 2.7.6.3 - 1 中止理由（全投与例） 50

表 2.7.6.3 - 2 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性 （安全性解析対象集団） 51

表 2.7.6.3 - 3 韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を単回静脈内投与したときの （Day 1）血漿中ヒ素の PK パラメータ（PK 解析対象集団） 58

表 2.7.6.3 - 4 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）血漿中ヒ素の PK パラメータ（PK 解析対象集団） 58

表 2.7.6.3 - 5 本剤の投与状況（安全性解析対象集団） 59

表 2.7.6.3 - 6 有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団） 61

表 2.7.6.3 - 7 全有害事象（安全性解析対象集団） 62

表 2.7.6.3 - 8 副作用（安全性解析対象集団） 64

表 2.7.6.3 - 9 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 65

表 2.7.6.3 - 10 重篤な副作用（安全性解析対象集団） 66

表 2.7.6.7 - 1 中止理由（全投与例） 87

表 2.7.6.7 - 2 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） 88

表 2.7.6.7 - 3 効果安全性評価委員会の中央判定による抗腫瘍効果（最良効果）（FAS） 93

表 2.7.6.7 - 4 効果安全性評価委員会の中央判定による奏効率及び病勢コントロール率（FAS） 93

表 2.7.6.7 - 5 主治医判定による抗腫瘍効果（最良効果）に基づく奏効率及び病勢コントロール率（FAS） 95

表 2.7.6.7 - 6 尿中に排泄された投与量に対するヒ素の分画（PK 解析対象集団） 100

表 2.7.6.7 - 7 Day 1 における PK パラメータ（PK 解析対象集団） 100

表 2.7.6.7 - 8 Day 5 における PK パラメータ（PK 解析対象集団） 101

表 2.7.6.7 - 9 投与サイクルごとのサイクル実施被験者数（安全性解析対象集団） 102

表 2.7.6.7 - 10 本剤の曝露状況（安全性解析対象集団） 102

表 2.7.6.7 - 11 有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団） 104

表 2.7.6.7 - 12 全有害事象（安全性解析対象集団） 105

表 2.7.6.7 - 13 副作用（安全性解析対象集団） 111

表 2.7.6.7 - 14 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 114

表 2.7.6.7 - 15 重篤な副作用（安全性解析対象集団） 115

図目次

図 2.7.6.2 - 1 被験者の内訳（同意取得例）.....16

図 2.7.6.2 - 2 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）.....21

図 2.7.6.2 - 3 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（平均値±標準偏差）推移 （PK 解析対象集団）.....22

図 2.7.6.2 - 4 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 2～8 の血漿中ヒ素濃度（平均値±標準偏差）推移 （PK 解析対象集団）.....23

図 2.7.6.2 - 5 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（平均値±標準偏差）推移 （PK 解析対象集団）.....23

図 2.7.6.2 - 6 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 2～8 の血漿中ヒ素濃度（平均値±標準偏差）推移 （PK 解析対象集団）.....24

図 2.7.6.3 - 1 被験者の内訳（組み入れ例）.....50

図 2.7.6.3 - 2 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）.....55

図 2.7.6.3 - 3 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（平均値±標準偏差）推移 （PK 解析対象集団）.....56

図 2.7.6.3 - 4 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 2～8 の血漿中ヒ素濃度（平均値±標準偏差）推移 （PK 解析対象集団）.....57

図 2.7.6.7 - 1 被験者の内訳（同意取得例）.....86

図 2.7.6.7 - 2 効果安全性評価委員会の中央判定に基づく標的病変の最大腫瘍縮小率の waterfall plot（FAS）.....94

図 2.7.6.7 - 3 効果安全性評価委員会の中央判定に基づく標的病変の腫瘍縮小率の推移の spider plot（FAS）.....95

図 2.7.6.7 - 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）.....96

図 2.7.6.7 - 5　OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）.....97

図 2.7.6.7 - 6　Day 1 の血漿中ヒ素濃度の推移（片対数目盛）（PK 解析対象集団）.....98

図 2.7.6.7 - 7　Day 2～Day 6 におけるトラフ時の血漿中ヒ素濃度の推移（片対数目盛）
（PK 解析対象集団）.....99

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
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
ALP	アルカリホスファターゼ	alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
AML	急性骨髄性白血病	Acute myeloid leukemia
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time Curve
$AUC_{0\text{-}24}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time Curve from time 0 to 24 hrs
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time Curve from time 0 to infinity
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間から測定可能値までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から測定可能最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last measurement
CL	クリアランス	Clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CR	完全奏効（効果判定基準）	Complete response
CRu	不確定完全奏効	Complete response, unconfirmed
CT	コンピューター断層撮影	Computed tomography
CTC	毒性評価基準	Common Toxicity Criteria
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Event
DLT	用量制限毒性	Dose limiting toxicity
DMA^{V}	ジメチルアルシン酸	Dimethylarsinic acid
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
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	γ-Glutamyl transpeptidase
HCC	肝細胞がん	Hepatocellular carcinoma
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	Human immunodeficiency virus
ICH	医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonisation
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	International Working Group criteria for malignant lymphoma (2007)

記号	日本語	英語
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantification
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate dehydrogenase
MDS	骨髄異形成症候群	Myelodysplastic syndromes
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
MMSE	ミニメンタルステート検査	Mini Mental Status Examination
MPD	骨髄増殖性疾患	Myeloproliferative disorders
MR	最小の奏効	Minimal response
MRI	磁気共鳴画像法	Magnetic resonance imaging
MTD	最大耐量	maximum tolerated dose
NCI-CTCAE	米国国立がん研究所作成の有害事象共通用語規準	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NYHA	ニューヨーク心臓協会	New York Heart Association
OS	全生存期間	Overall survival
PD	進行（効果判定基準）	Progressive disease
PFS	無増悪生存期間	Progression free survival
PICC	末梢挿入型の中心静脈カテーテル	Peripherally inserted central (venous) catheter
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
QTc	補正 QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcF	Fredericia 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
RD	再発（効果判定基準）	Relapsed disease
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
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
SD	安定（効果判定基準）又は病勢安定（効果判定基準）	Stable disease
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half-life
$t_{1/2z}$	終末相の消失半減期	Terminal elimination half-life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time of maximum concentration in plasma

記号	日本語	英語
TTR	奏効までの期間	Time to response
V_{ss}	定常状態の分布容積	Volume of distribution at steady state
V_z	消失相における分布容積	Volume of distribution at terminal phase
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1 - 1　　臨床試験の一覧表

項番号（本項中） **資料の種類** **試験報告書の添付場所**	**試験の目的**	**試験番号** **実施地域**	**試験の相** **試験デザイン**	**対象疾患**	**治験薬** **用法・用量** **投与経路**	**被験者数（投与例）** **年齢中央値（範囲）**	**最長投与サイクル数**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
2 評価資料 第 5.3.3.2.1 項	安全性 有効性 薬物動態	SP-02L01 日本	第 1 相 非盲検、非無作為化、用量群増量試験	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	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（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（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（21 日間サイクル）	17 例 63.0 歳 （28～83 歳）	最長 9 サイクル	完了 完全な報告書
3 評価資料 第 5.3.3.2.2 項	安全性 有効性 薬物動態	SP-02L03 韓国	第 1 相 非盲検、非無作為化試験	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	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（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（21 日間サイクル）	6 例 62.0 歳 （22～78 歳）	最長 5 サイクル	完了 完全な報告書
4 参考資料 第 5.3.3.2.3 項	安全性 有効性 薬物動態	SGL1001 米国	第 1 相 非盲検、非無作為化、用量群増量試験	進行性の各種造血器腫瘍	78、109、153 及び 214 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（28 日間サイクル）	11 例 60.0 歳 （33～84 歳）	最長 5 サイクル	完了 完全な報告書

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

項番号（本項中） **資料の種類** **試験報告書の添付場所**	**試験の目的**	**試験番号** **実施地域**	**試験の相** **試験デザイン**	**対象疾患**	**治験薬** **用法・用量** **投与経路**	**被験者数（投与例）** **年齢中央値（範囲）**	**最長投与サイクル数**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
5 参考資料 第 5.3.3.2.4 項	安全性 有効性 薬物動態	SGL1002 米国	第 1 相 非盲検、非無作為化、用量群増量試験	進行性の各種固形がん	78、109、153、214、300、420、500 及び 588 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（28 日間サイクル）	40 例 61.5 歳 （42～78 歳）	最長 11.2 サイクル	完了 完全な報告書
6 参考資料 第 5.3.3.2.5 項	安全性 有効性 薬物動態	SGL2001 米国ほか	第 1/2 相 非盲検、非無作為化、用量群増量試験	進行性の多発性骨髄腫患者	109、153、214、300 及び 420 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（28 日間サイクル）	31 例 64.0 歳 （37～80 歳）	最長 6 サイクル	完了 簡略化された報告書
7 評価資料 第 5.3.5.2.1 項	有効性 安全性 薬物動態	SP-02L02 日本、韓国、台湾、香港（中国）	第 2 相 非盲検、非無作為化試験	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	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（21 日間サイクル）	65 例 68.0 歳 （28～85 歳）	最長 39 サイクル	完了 完全な報告書
8 参考資料 第 5.3.5.4.1 項	有効性 安全性	SGL2001b 米国ほか	第 2 相 非盲検、非無作為化試験	進行性の多発性骨髄腫	420 mg/m^2 を週 2 回、3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬	17 例 64.0 歳 （48～73 歳）	最長 4 サイクル	完了 簡略化された報告書
9 参考資料 第 5.3.5.4.2 項	有効性 安全性 薬物動態	SGL2003 米国ほか	第 2 相 非盲検、非無作為化試験	進行性の各種造血器腫瘍	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（28 日間サイクル）	50 例 57.0 歳 （20～89 歳）	最長 8 サイクル	完了 完全な報告書
10 参考資料 第 5.3.5.4.3 項	有効性 安全性 薬物動態	SGL2005 米国ほか	第 2 相 非盲検、非無作為化試験	進行性の肝細胞がん	420 mg/m^2 を週 2 回、3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬	15 例 60.0 歳 （35～79 歳）	最長 8 サイクル	完了 簡略化された報告書

2　SP-02L01 試験［評価資料］

（評価資料：5.3.3.2.1 項）

2.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SP-02L01
試験の標題	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する SP-02L（darinaparsin 注射剤）第 1 相試験
試験の相	1
目的	【主目的】 日本人末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者に対するダリナパルシン注射剤（治験薬コード名：SP-02L、以下、本剤）単独投与時の安全性及び忍容性を検討した。 【副次目的】 • 日本人 PTCL 患者に対する本剤単独投与時の有効性を検討した。 • 本剤反復投与時の薬物動態（PK）を検討した。
試験方法	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。第 1～2 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。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。 また、本試験は、2 サイクル以上の投与を完了した被験者において、本剤の単独投与を合計で最長 4 サイクル行った場合の有効性（抗腫瘍効果）データを収集できるようデザインされた。 PK の検討は、各コホートの第 1 サイクルで実施した。
診断及び主要な組み入れ基準	【対象疾患】 再発又は難治性の PTCL 【選択基準】 • 同意取得日の年齢が 20 歳以上の日本人患者 • 病理組織学的に次の疾患と診断された患者 　– 末梢性 T 細胞リンパ腫－非特定型（PTCL-NOS） 　– 血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫（AITL） 　– 未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性又は陰性の未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、 • 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［例：コンピューター断層撮影（CT）断面像にて長径が 1.5 cm 超］を有する患者 • 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンス ステータス（PS）Scale による一般活動状態が 0、1、2 の患者 • 予想される生存期間が 3 か月以上の患者

	• 第 1 サイクルの本剤投与開始日から 8 日間（Day 1～8）の入院が可能な患者
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数：　15 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：6 例、第 3 コホート：6 例） 組み入れ被験者数：　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） 安全性解析対象集団：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） 有効性解析対象集団：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） PK 解析対象集団：　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）
被験薬、用法・用量、ロット番号	被験薬：ダリナパルシン注射剤（治験薬コード名：SP-02L） 本剤は、ガラス製バイアルに充填された無菌・白色～灰白色の凍結乾燥製剤であり、1 バイアル中にダリナパルシンを 150 mg 含有する。 用法・用量： 計画コホートは次の 3 コホートであり、第 1 コホートから開始した。 • 第 1 コホート： 200 mg/m^2 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後、23 日間休薬する。この 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとする。 • 第 2 コホート：300 mg/m^2 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後、23 日間休薬する。この 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとする。 • 第 3 コホート：300 mg/m^2 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後、16 日間休薬する。この 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとする。 各投与日では、調製・希釈した本剤希釈液を約 1 時間かけて点滴静注した。 なお、先行して実施された臨床試験で末梢静脈から投与した場合に注入部位の異常が高頻度に認められていたため、中心静脈から投与する［中心静脈ポート（皮下埋め込み型ポート）を含む］ことを推奨した。末梢静脈から投与中に注入部位の異常が認められた場合、治験責任医師又は分担医師の判断で同日の投与を中止し、次回の投与から注入する末梢静脈の変更、又は中心静脈からの投与への切り換えが考慮された。 ロット番号： ZIO 00002、ZIO 20001
投与期間	第 1～2 コホートでは 28 日間（4 週間）、第 3 コホートでは 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとし、治験実施計画書の規定に従って、合計で最長 4 サイクルの投与を行うこととした。なお、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本剤の継続投与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、治験依頼者の判断で第 5 サイクル以降の継続投与を許容した。
評価項目	【主要評価項目】 DLT 及び有害事象の発現状況 【副次評価項目】 • 2 サイクル以上の投与を完了した被験者での抗腫瘍効果（総合効果） • 血漿中薬物濃度の推移及び PK パラメータ

解析手法	本剤が 1 回でも投与された被験者集団で安全性の解析を行った。安全性の解析では、DLT の発現例数を、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集／Ver.18.0（MedDRA/Ver.18.0）に従って器官別大分類別及び基本語別にコホートごと及びサイクルごとに集計した。また、米国国立がん研究所作成の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）に基づき、重症度別の集計も行った。重症度別の集計の際は、同一症例で同一事象が複数発現した場合は、重い Grade を優先して集計を行った。なお、NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象についても同様の集計を行った。本剤との関連性を問わない全ての有害事象、本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）、本剤との関連性を問わない全ての重篤な有害事象、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象（以下、重篤な副作用）の発現例数も同様に集計した。 本剤が 2 サイクル以上投与され、抗腫瘍効果（総合効果）が 1 回以上判定されている被験者集団で有効性の解析を行った。有効性の解析では、サイクルごとの総合効果、最良総合効果及び奏効期間（DOR）の一覧表を作成した。 本剤が 1 回でも投与され、かつ血漿中薬物濃度データが 1 ポイントでもある被験者集団で PK の解析を行った。PK の解析では、血漿中薬物濃度の推移について被験者ごとの一覧表及び推移図を作成した。また、用量ごとの平均値の推移図及び箱髭図を作成した。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推定し、用量ごとに要約した。
実施医療機関	国内 4 施設
治験期間	最初の被験者の組み入れ日：2012 年 2 月 8 日 最後の被験者の治験終了日：2015 年 4 月 14 日

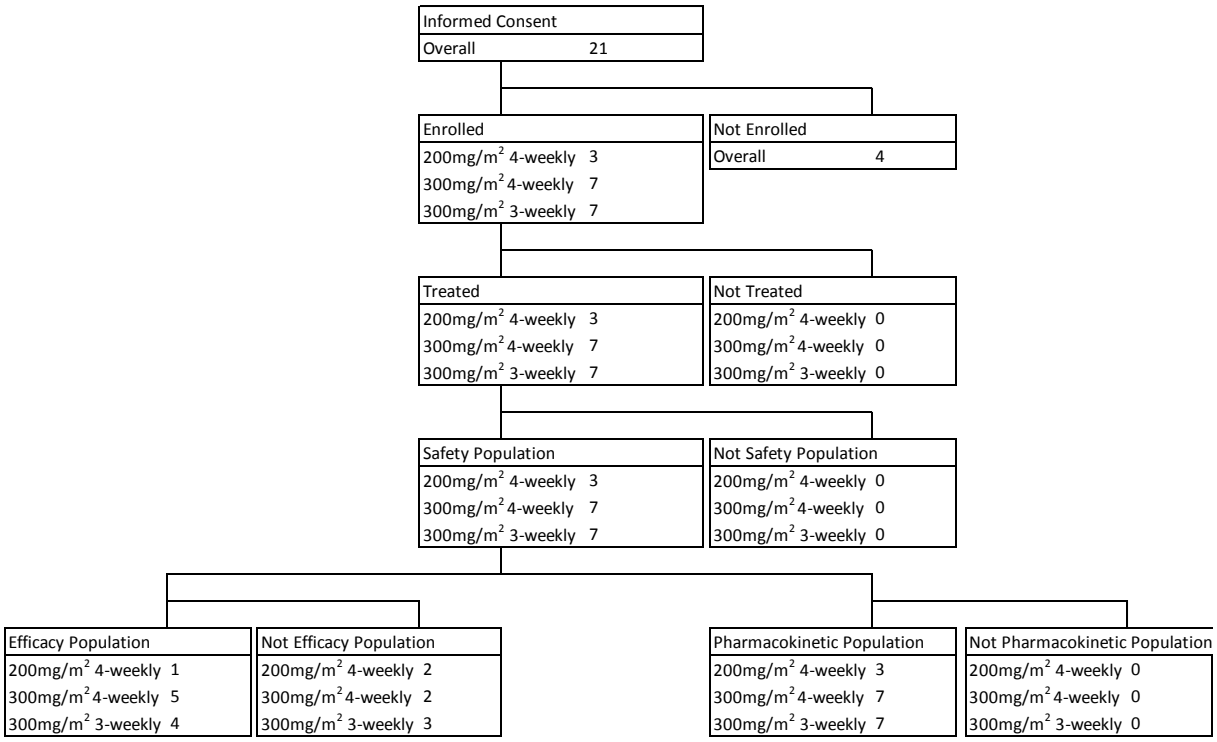
2.2　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳を図 2.7.6.2 - 1 に示す。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。

本剤が投与された全 17 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうち、11 例の被験者で本剤が 2 サイクル以上投与されたが、2 サイクル以上投与された 11 例のうち第 3 コホートの 1 例で抗腫瘍効果（総合効果）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。PK 解析対象集団は 17 例であった。

試験中止症例の内訳を表 2.7.6.2 - 1 に示す。第 1 コホートで 2 例、第 2 コホートで 3 例、第 3 コホートで 2 例が試験を中止した。中止理由は、第 3 コホートの 1 例が「その他、治験責任医師又は治験依頼者が治験を継続すべきではないと判断した」であった以外、いずれも「併用禁止薬剤・療法が必要となった」であった。

図 2.7.6.2 - 1　　被験者の内訳（同意取得例）



Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 10.1-1

表 2.7.6.2 - 1　　中止理由（全投与例）

Reason for Discontinuation	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 4-weekly (N=7)	300mg/m² 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
Full consent withdrawn	N (%)	0	0	0	0
Pregnancy	N (%)	0	0	0	0
Need for concomitant medication prohibited by protocol	N (%)	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (14.3)	6 (35.3)
Adverse Event	N (%)	0	0	0	0
Lost to follow-up observation because of the subject	N (%)	0	0	0	0
Subject's non-compliance	N (%)	0	0	0	0
Serious deviation from GCP or protocol	N (%)	0	0	0	0
Other	N (%)	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)

Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 10.1-1

本試験の解析に先立ち、全ての治験実施計画書からの逸脱を治験依頼者及び医学専門家と協議し、その取り扱いを決定した。治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2 - 2 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。サブタイプは、PTCL-NOS が 13 例（76.5%）、AITL が 4 例（23.5%）であった。

表 2.7.6.2 - 2　　被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性
（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)
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)
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

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)
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
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)

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)
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
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

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)
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

2.3 有効性の結果

2.3.1 解析したデータセット

本剤を投与された全 17 例のうち、11 例の被験者で 2 サイクル以上投与されたが、第 3 コホートの 1 例で抗腫瘍効果（総合効果）の判定が行われなかったため、10 例［第 1 コホート（200 mg/m^2 4-weekly）：1 例、第 2 コホート（300 mg/m^2 4-weekly）：5 例、第 3 コホート（300 mg/m^2 3-weekly）：4 例］を有効性解析対象集団とした。

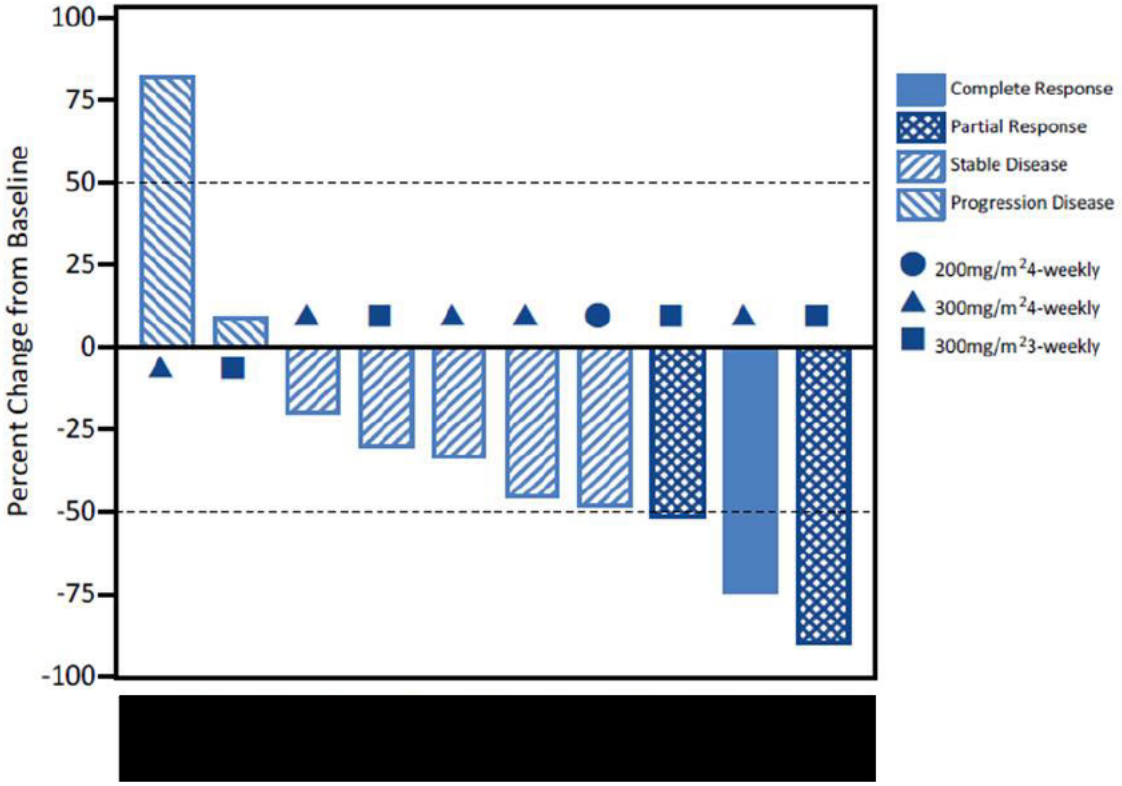
2.3.2　有効性の解析

抗腫瘍効果（最良総合効果）は、完全奏効（CR）が 1 例（第 2 コホート）、部分奏効（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）、進行（PD）が 2 例（第 2 コホート及び第 3 コホート各 1 例）であった。

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）を図 2.7.6.2 - 2 に示す。

10 例中 8 例に腫瘍の縮小が認められ、SD と判定された 5 例でも腫瘍縮小が認められた。最も腫瘍縮小率の大きかった症例（被験者番号：[redacted]）で 89.5%の腫瘍縮小が認められた。

図 2.7.6.2 - 2　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）



Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 12.2-1

2.4　薬物動態の結果

2.4.1　解析したデータセット

PK 解析対象集団は 17 例（200 mg/m^2：3 例、300 mg/m^2：14 例）であった。

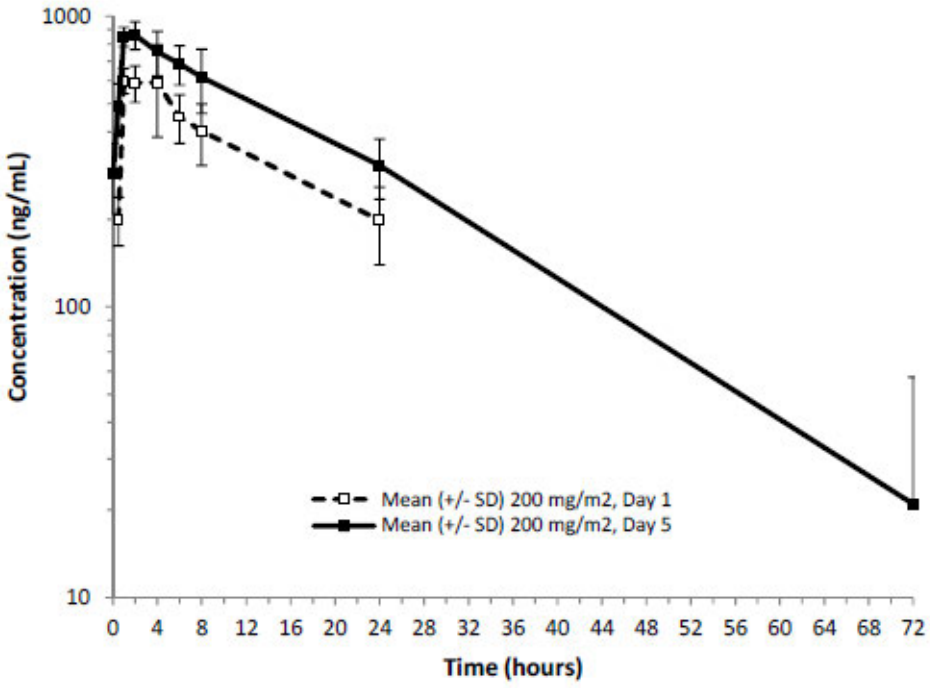
2.4.2　　血漿中薬物濃度推移

本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.2 - 3 に、Day 2～8 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.2 - 4 に示す。

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.2 - 5 に、Day 2～8 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.2 - 6 に示す。

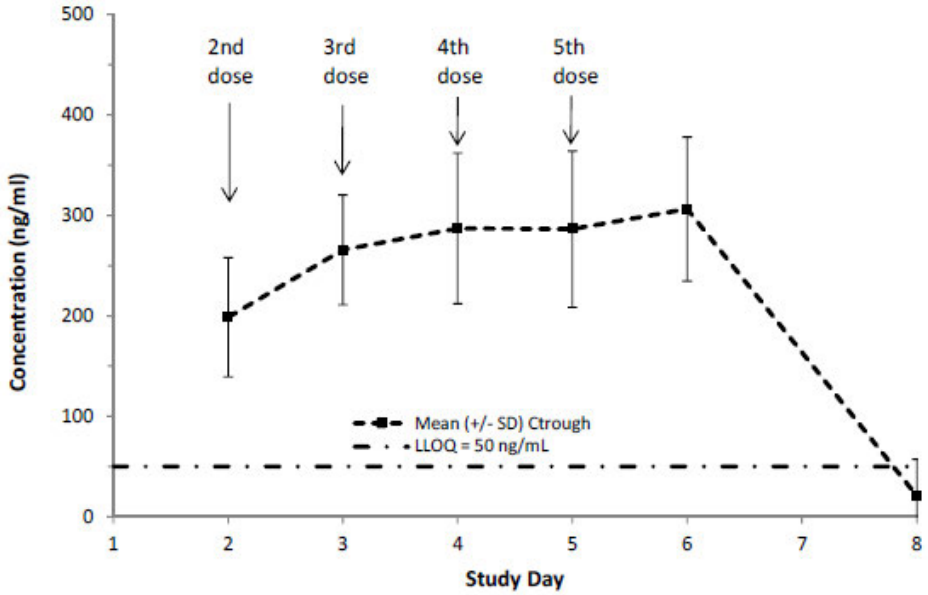
本剤 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度は、いずれも投与後 1～2 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後、1 次速度に従って血漿中ヒ素濃度が低下した。本剤 300 mg/m^2 を投与したときも同様の推移であった。反復投与時のトラフ濃度は投与回数に応じて徐々に増加した後、Day 8 の時点で 200 mg/m^2 を投与した 3 例中 2 例、300 mg/m^2 を投与した 14 例中 3 例で血漿中ヒ素濃度が定量下限（LLOQ）（50 ng/mL）未満となった。Day 15 の時点で全ての被験者で LLOQ 未満となった。トラフ濃度推移から、Day 4 に血漿中ヒ素濃度が定常状態に達することが示唆された。

図 2.7.6.2 - 3　　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（平均値±標準偏差）推移（PK 解析対象集団）



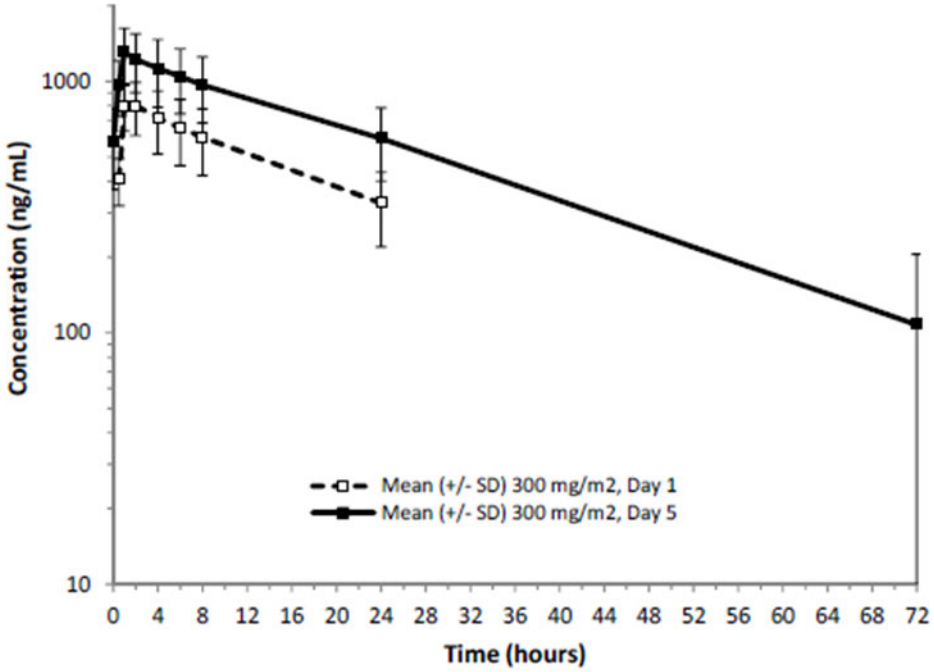
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 12.3-1

図 2.7.6.2 - 4　　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 2～8 の血漿中ヒ素濃度（平均値±標準偏差）推移（PK 解析対象集団）



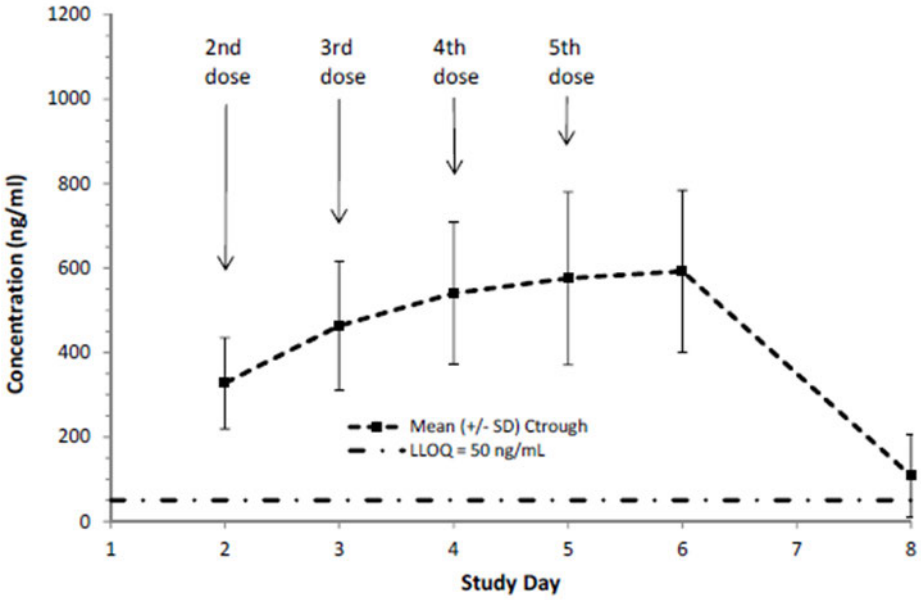
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 12.3-2

図 2.7.6.2 - 5　　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（平均値±標準偏差）推移（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 12.3-3

図 2.7.6.2 - 6　　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 2～8 の血漿中ヒ素濃度（平均値±標準偏差）推移
（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 図 12.3-4

2.4.3　　薬物動態学的パラメータ

200 又は 300 mg/m^2 の本剤を静脈内投与したときの Day 1 の PK パラメータを表 2.7.6.2 - 3 に示す。200 又は 300 mg/m^2 の本剤を静脈内投与したときの Day 5 の PK パラメータを表 2.7.6.2 - 4 に示す。

200 及び 300 mg/m^2 の本剤を静脈内投与したとき、Day 1 の C_{max} の平均値（±標準偏差、以下同様）は、688 ± 116 及び 838 ± 180 ng/mL、0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の平均値は 8728 ± 1893 及び 12759 ± 3419 ng•h/mL であった。200～300 mg/m^2 の用量範囲において、C_{max} の上昇は用量比例性よりも下回っていたものの、AUC_{0-24} では用量比例性を示した。消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 15.3 ± 2.6 及び 19 ± 6.3 h であった。クリアランス（CL）の平均値は 16.1 ± 5.4 及び 15 ± 6.1 L/h/m^2、定常状態の分布容積（Vd_{ss}）の平均値（± 標準偏差）は 325 ± 49 及び 384 ± 113 L/m^2、0 時間から最終定量可能時間までの平均滞留時間（MRT_{last}）の平均値は 8.6 ± 0.4 及び 9 ± 0.6 h であり、200 mg/m^2 と 300 mg/m^2 で同程度であった。

200 mg/m^2 及び 300 mg/m^2 の本剤を静脈内投与したとき、Day 5 の C_{max} の平均値（±標準偏差、以下同様）は 884 ± 74 及び 1314 ± 333 ng/mL、AUC_{0-24} の平均値は 13130 ± 2575 及び 21236 ± 6004 ng•h/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は 15.8 ± 1.9 及び 22.0 ± 6.0 h であった。MRT_{last} の平均値は 11.6 ± 5.3 及び 13.8 ± 5.9 h であり、200 mg/m^2 と 300 mg/m^2 で同程度であった。Day 1 に対する Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値の比は、200 mg/m^2 ではそれぞれ 1.3 及び 1.5、300 mg/m^2 ではそれぞれ 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 2.7.6.2 - 3　　日本人 PTCL 患者に本剤 200 又は 300 mg/m^2 を単回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（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m^2)	Vd_z (L/m^2)	Vd_{ss} (L/m^2)	MRT_{last} (h)
200 mg/m^2									
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean	688	2	8728	13237 *1	15.3	16.1	344	325	8.6
SD	116	2	1893	3719	2.6	5.4	56	49	0.4
300 mg/m^2									
N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Mean	838	2	12759	22493 *2	19	15	398	384	9
SD	180	1.3	3419	8073	6.3	6.1	120	113	0.6

PK = Pharmacokinetic; 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;
$AUC_{0-\infty}$= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life;
CL = total body clearance; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state; Vd_z = volume of distribution based on terminal phase; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the last measurable concentration; SD = standard deviation
The dose was set as the SP-02L dosage.
*1 %AUC extrapolated to infinity ranged from 27 - 37%.
*2 %AUC extrapolated to infinity ranged from 34 - 59%.
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 12.3-3 改変

表 2.7.6.2 - 4　　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 5 の血漿中ヒ素の PK パラメータ
（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{last} (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	3
Mean	884	1.7	13130	15.8	11.6	1.3	1.5
SD	74	0.6	2575	1.9	5.3	0.14	0.15
300 mg/m^2							
N	14	14	14	14	14	14	14
Mean	1314	1.4	21236	22.0	13.8	1.6	1.7
SD	333	0.8	6004	6.0	5.9	0.2	0.2

PK = Pharmacokinetic; 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;
$t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the last measurable concentration;
SD = standard deviation
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 12.3-4 改変

2.5　安全性の結果

2.5.1　　解析したデータセット

本剤が投与された全 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］を安全性解析対象集団とした。

被験者番号[redacted]の被験者の第 1 サイクル Day 8 の血清乳酸脱水素酵素（LDH）の値に関して、「溶血を伴っており検体不良による所見と判断する」との治験担当医のコメントに基づき、当該検査値を集計から除外した。また、被験者番号[redacted]の被験者が完全右脚ブロックを合併していたため、当該被験者の全ての心電図データを集計から除外した。

症例報告書に記載された有害事象例を MedDRA/Ver.18.0 を基に、基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

2.5.2　　曝露状況

全てのサイクルの本剤投与状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2 - 5 に、サイクルごとの本剤投与状況（安全性解析対象集団）については、治験総括報告書（M5.3.3.2.1）の表 14.1-3 に、本剤投与状況の一覧については治験総括報告書（M5.3.3.2.1）の付録 16.2.5 に示している。

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 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 例で第 3 サイクルの 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。

安全性解析対象集団のうち 6 例（第 1 コホートの 2 例、第 2 コホートの 2 例、第 3 コホートの 2 例）は、第 1 サイクルで試験を終了又は中止した。第 1 サイクルで終了又は中止した理由は、治験責任医師又は分担医師が臨床的に「PD」又は「再発（RD）」と判断したことによるものが 4 例、DLT［肝機能異常／Hepatic function abnormal（Grade 3）］が発現したことによるものが 1 例、本剤との関連性のない重篤な有害事象［大腸狭窄／Large intestinal stenosis（Grade 3）］が発現したためによるものが 1 例であった。

第 5 サイクル以降の継続投与を行った被験者は 5 例で、そのうち 3 例は被験者の意思で投与を終了した。他の 1 例は疾患進行、1 例は本剤との副作用［譫妄／Delirium（Grade 2）］の発現により投与を終了した。

表 2.7.6.2 - 5 本剤投与状況（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 Cycles Received					
1	N (%)	2 (66.7)	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (35.3)
2	N (%)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (23.5)
3	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	2 (11.8)
4	N (%)	0	0	0	0
5	N (%)	0	0	0	0
6	N (%)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (11.8)
7	N (%)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (11.8)
8	N (%)	0	0	0	0
9	N (%)	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)
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 Received					
5	N (%)	2 (66.7)	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (35.3)
10	N (%)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (23.5)
14	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
15	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
30	N (%)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (11.8)
35	N (%)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (11.8)
45	N (%)	0	0	1 (14.3)	1 (5.9)

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 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
Number of Doses Held					
1	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
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

2.5.3　有害事象

2.5.3.1　有害事象の要約

有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.2 - 6 に示した。

有害事象は全ての被験者で発現した。副作用の発現例数は、16 例（94.1%）［第 1 コホート：3 例（200mg/m^2 4-weekly）、第 2 コホート（300mg/m^2 4-weekly）：6 例、第 3 コホート：7 例（300mg/m^2 3-weekly）］であった。

DLT は、1 例（5.9%）（第 3 コホート）で発現した。

重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現例数は、11 例（64.7%）（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：4 例、第 3 コホート：4 例）であり、このうち本剤との関連性が否定できないものは 4 例（23.5%）（第 2 コホート：2 例、第 3 コホート：2 例）であった。重篤な有害事象の発現例数は 5 例（29.4%）（第 1 コホート：2 例、第 2 コホート：3 例）であり、このうち本剤との関連性が否定できないものは 2 例（11.8%）（第 1 コホート：1 例、第 2 コホート：1 例）であった。

表 2.7.6.2 - 6　　有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	Statistic	200mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 4-weekly (N=7)		300mg/m² 3-weekly (N=7)		Overall (N=17)	
At least 1 adverse event	N (%)	3	(100.0)	7	(100.0)	7	(100.0)	17	(100.0)
At least 1 dose-limiting toxicity	N (%)	0		0		1	(14.3)	1	(5.9)
At least 1 serious adverse event	N (%)	2	(66.7)	3	(42.9)	0		5	(29.4)
At least 1 drug-related adverse event	N (%)	3	(100.0)	6	(85.7)	7	(100.0)	16	(94.1)
At least 1 drug-related serious adverse event	N (%)	1	(33.3)	1	(14.3)	0		2	(11.8)
At least 1 adverse event Grade ≥ 3	N (%)	3	(100.0)	4	(57.1)	4	(57.1)	11	(64.7)
At least 1 drug-related adverse event Grade ≥ 3	N (%)	0		2	(28.6)	2	(28.6)	4	(23.5)

Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 11.2-1

2.5.3.2　　用量制限毒性の発現状況

DLT がみられた被験者は、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%）であった。当該事象は、被験者番号[redacted]・6[redacted] 歳・男性・PTCL-NOS 患者で第 1 サイクルの本剤投与開始から 15 日目（本剤投与終了 10 日後）に発現し、74 日目（本剤投与終了 64 日後）に回復した。当該事象の発現期間中の総ビリルビンの最高値は 4.7 mg/dL（22 日目、基準値上限：1.2 mg/dL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の最高値は 207 IU/L（15 日目、基準値上限：33 IU/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の最高値は 249 IU/L（15 日目、基準値上限：42 IU/L）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）の最高値は 693 IU/L（25 日目、基準値上限：47 IU/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）の最高値は 2,333 IU/L（25 日目、基準値上限：359 IU/L）、LDH の最高値は 2,606 IU/L（19 日目、基準値上限：229 IU/L）であった。19 日目（本剤投与終了 14 日後）には超音波検査で肝脾腫も確認された。当該事象に対する処置として、グリチルリチン酸一アンモニウム･グリシン･L-システイン配合注射剤及びウルソデオキシコール酸錠が使用された。

2.5.3.3　　有害事象の発現状況

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：3/3 例（100.0%）、第 2 コホート：6/7 例（85.7%）、第 3 コホート：7/7 例（100.0%）］に認められた。

全ての有害事象を表 2.7.6.2 - 7 に、副作用を表 2.7.6.2 - 8 に示す。

各コホートで 2 例以上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。

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。

各コホートで 2 例以上に発現した 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。

各コホートで 2 例以上に発現した 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。

表 2.7.6.2 - 7　　全有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles							
		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
有害事象発現例数	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)
感染症および寄生虫症	N (%)	2(66.7)	0	2(28.6)	0	3(42.9)	1(14.3)	7(41.2)	1(5.9)
菌血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
結膜炎	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
帯状疱疹	N (%)	1(33.3)	0	1(14.3)	0	0	0	2(11.8)	0
インフルエンザ	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
鼻咽頭炎	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	2(11.8)	0
肺炎	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
上気道感染	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	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	1(14.3)	1(14.3)	0	0	1(5.9)	1(5.9)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	0	0	1(5.9)	1(5.9)
血液およびリンパ系障害	N (%)	2(66.7)	1(33.3)	2(28.6)	1(14.3)	2(28.6)	1(14.3)	6(35.3)	3(17.6)
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)
発熱性好中球減少症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
リンパ節痛	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
リンパ節炎	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
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)
好中球減少症	N (%)	1(33.3)	0	1(14.3)	1(14.3)	0	0	2(11.8)	1(5.9)
脾腫	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血小板減少症	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
低フィブリノゲン血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	ALL Cycles 200mg/m² 4-weekly (N=3) ALL Grade	 ≥Grade3	 300mg/m² 4-weekly (N=7) ALL Grade	 ≥Grade3	 300mg/m² 3-weekly (N=7) ALL Grade	 ≥Grade3	 Overall (N=17) ALL Grade	 ≥Grade3
代謝および栄養障害	N (%)	1(33.3)	1(33.3)	3(42.9)	0	2(28.6)	1(14.3)	6(35.3)	2(11.8)
体液貯留	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
高クロール血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
高血糖	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
高ナトリウム血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
低アルブミン血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
低カリウム血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
低ナトリウム血症	N (%)	1(33.3)	1(33.3)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(11.8)	2(11.8)
低蛋白血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
代謝障害	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
食欲減退	N (%)	0	0	3(42.9)	0	0	0	3(17.6)	0
精神障害	N (%)	0	0	2(28.6)	0	1(14.3)	0	3(17.6)	0
譫妄	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
幻覚	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
不眠症	N (%)	0	0	2(28.6)	0	1(14.3)	0	3(17.6)	0
神経系障害	N (%)	2(66.7)	0	2(28.6)	0	1(14.3)	0	5(29.4)	0
ジスキネジア	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
嗅覚錯誤	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
感覚障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
傾眠	N (%)	2(66.7)	0	1(14.3)	0	0	0	3(17.6)	0
心臓障害	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
頻脈	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0

System Organ Class Preferred Term	Statistic	ALL Cycles 200mg/m² 4-weekly (N=3) ALL Grade	≥Grade3	300mg/m² 4-weekly (N=7) ALL Grade	≥Grade3	300mg/m² 3-weekly (N=7) ALL Grade	≥Grade3	Overall (N=17) ALL Grade	≥Grade3
血管障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血管炎	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	2(11.8)	0
咳嗽	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
扁桃肥大	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
上気道の炎症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
胃腸障害	N (%)	2(66.7)	1(33.3)	5(71.4)	0	4(57.1)	1(14.3)	11(64.7)	2(11.8)
便秘	N (%)	0	0	3(42.9)	0	2(28.6)	0	5(29.4)	0
齲歯	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
下痢	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	1(14.3)	2(11.8)	1(5.9)
胃腸出血	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
悪心	N (%)	0	0	2(28.6)	0	2(28.6)	1(14.3)	4(23.5)	1(5.9)
歯周病	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
口内炎	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
上部消化管出血	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
嘔吐	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	2(11.8)	0
大腸狭窄	N (%)	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(5.9)	1(5.9)
肝胆道系障害	N (%)	1(33.3)	0	0	0	2(28.6)	1(14.3)	3(17.6)	1(5.9)
肝機能異常	N (%)	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(11.8)	1(5.9)
高ビリルビン血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
蕁麻疹	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles							
		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
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	3(100.0)	1(33.3)	6(85.7)	2(28.6)	5(71.4)	2(28.6)	14(82.4)	5(29.4)
歩行障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
注射部位疼痛	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
注射部位反応	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
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)
口渇	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
炎症	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
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)
カテーテル留置部位腫脹	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
臨床検査	N (%)	3(100.0)	0	7(100.0)	3(42.9)	5(71.4)	3(42.9)	15(88.2)	6(35.3)
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
好塩基球数増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
血中アルブミン減少	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	2(11.8)	0
血中ビリルビン増加	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
血中クレアチニン増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血中ナトリウム減少	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血中尿素増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	2(11.8)	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	2(66.7)	0	2(28.6)	0	0	0	4(23.5)	0
心電図 QT 延長	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles							
		200mg/m^2 4-weekly (N=3)		300mg/m^2 4-weekly (N=7)		300mg/m^2 3-weekly (N=7)		Overall (N=17)	
		ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
免疫グロブリン減少	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
国際標準比増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	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)
総蛋白減少	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
体重減少	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
体重増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
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)
白血球数増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
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
凝固検査異常	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
挫傷	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	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 2.7.6.2 - 8 副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles 200mg/m² 4-weekly (N=3) ALL Grade	≥Grade3	300mg/m² 4-weekly (N=7) ALL Grade	≥Grade3	300mg/m² 3-weekly (N=7) ALL Grade	≥Grade3	Overall (N=17) ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例数	N (%)	3(100.0)	0	6(85.7)	2(28.6)	7(100.0)	2(28.6)	16(94.1)	4(23.5)
感染症および寄生虫症	N (%)	1(33.3)	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	3(17.6)	0
帯状疱疹	N (%)	1(33.3)	0	1(14.3)	0	0	0	2(11.8)	0
鼻咽頭炎	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
肺炎	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	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	1(14.3)	1(14.3)	0	0	1(5.9)	1(5.9)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	0	0	1(5.9)	1(5.9)
血液およびリンパ系障害	N (%)	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(11.8)	1(5.9)
貧血	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
発熱性好中球減少症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
リンパ球減少症	N (%)	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(11.8)	1(5.9)
低フィブリノゲン血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
代謝および栄養障害	N (%)	1(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0	3(17.6)	0
高血糖	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
低ナトリウム血症	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
食欲減退	N (%)	0	0	2(28.6)	0	0	0	2(11.8)	0
精神障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
譫妄	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
幻覚	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
不眠症	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0

System Organ Class		ALL Cycles							
		200mg/m² 4-weekly		300mg/m² 4-weekly		300mg/m² 3-weekly		Overall	
		(N=3)		(N=7)		(N=7)		(N=17)	
Preferred Term	Statistic	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
神経系障害	N (%)	2(66.7)	0	1(14.3)	0	0	0	3(17.6)	0
傾眠	N (%)	2(66.7)	0	1(14.3)	0	0	0	3(17.6)	0
心臓障害	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
頻脈	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
血管障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血管炎	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
帯状疱疹	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
胃腸障害	N (%)	0	0	3(42.9)	0	4(57.1)	1(14.3)	7(41.2)	1(5.9)
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)
口内炎	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
嘔吐	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
肝胆道系障害	N (%)	0	0	0	0	2(28.6)	1(14.3)	2(11.8)	1(5.9)
肝機能異常	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(5.9)	1(5.9)
高ビリルビン血症	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
蕁麻疹	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0

System Organ Class		ALL Cycles							
		200mg/m² 4-weekly		300mg/m² 4-weekly		300mg/m² 3-weekly		Overall	
		(N=3)		(N=7)		(N=7)		(N=17)	
Preferred Term	Statistic	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	3(100.0)	0	3(42.9)	0	4(57.1)	0	10(58.8)	0
注射部位疼痛	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
注射部位反応	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
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
口渇	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
炎症	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
臨床検査	N (%)	1(33.3)	0	6(85.7)	1(14.3)	5(71.4)	2(28.6)	12(70.6)	3(17.6)
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
好塩基球数増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
血中アルブミン減少	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血中ビリルビン増加	N (%)	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(5.9)	0
血中クレアチニン増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血中ナトリウム減少	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
血中尿素増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	1(33.3)	0	1(14.3)	0	0	0	2(11.8)	0
心電図 QT 延長	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
国際標準比増加	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
リンパ球数減少	N (%)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	0	0	1(5.9)	1(5.9)
好中球数減少	N (%)	0	0	0	0	2(28.6)	2(28.6)	2(11.8)	2(11.8)

System Organ Class		ALL Cycles							
		200mg/m^2 4-weekly		300mg/m^2 4-weekly		300mg/m^2 3-weekly		Overall	
		(N=3)		(N=7)		(N=7)		(N=17)	
Preferred Term	Statistic	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
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)
体重減少	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
白血球数減少	N (%)	0	0	0	0	2(28.6)	1(14.3)	2(11.8)	1(5.9)
白血球数増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	N (%)	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(5.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	0	0	1(14.3)	0	1(14.3)	0	2(11.8)	0
凝固検査異常	N (%)	0	0	1(14.3)	0	0	0	1(5.9)	0

MedDRA/ Ver.18.0
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 11.2-4、表 11.2-5 改変

2.5.3.4　　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.3.4.1　　死亡

本試験において死亡例は認められなかった。

2.5.3.4.2　　重篤な有害事象

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。また、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は本項 2.7.1 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。

表 2.7.6.2 - 9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

		ALL Cycles			
System Organ Class		**200mg/m² 4-weekly**	**300mg/m² 4-weekly**	**300mg/m² 3-weekly**	**Overall**
Preferred Term	**Statistic**	**(N=3)**	**(N=7)**	**(N=7)**	**(N=17)**
重篤な有害事象発現例数	N (%)	2 (66.7)	3 (42.9)	0	5 (29.4)
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	1 (14.3)	0	1 (5.9)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
扁桃肥大	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
胃腸障害	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
大腸狭窄	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	2 (66.7)	2 (28.6)	0	4 (23.5)
発熱	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	2 (11.8)
疾患進行	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	2 (11.8)

MedDRA/ Ver.18.0
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 11.3-1

表 2.7.6.2 - 10　　重篤な副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles 200mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 4-weekly (N=7)	300mg/m² 3-weekly (N=7)	Overall (N=17)
重篤な副作用発現例数	N (%)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	2 (11.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
発熱	N (%)	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)

MedDRA/ Ver.18.0
Source: M5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 11.3-2

2.5.3.4.3　　他の重要な有害事象

器官別大分類が精神障害に該当する有害事象は、3/17 例（17.6%）（第 2 コホート：2 例、第 3 コホート：1 例）にみられた。その内訳は、不眠症が 3/17 例［17.6%、第 2 コホート：2/7 例（28.6%）、第 3 コホート：1/7 例（14.3%）］並びに譫妄及び幻覚が各 1/17 例［5.9%、いずれも第 2 コホートの 1/7 例（14.3%）］であった（表 2.7.6.2 - 7）。器官別大分類が精神障害に該当する副作用は、1/17 例［5.9%、第 2 コホートの 1/7 例（14.3%）］で、不眠症、譫妄及び幻覚がみられた（表 2.7.6.2 - 8）。

器官別大分類が神経系障害に該当する有害事象は、5/17 例［29.4%、第 1 コホート：2/3 例（66.7%）、第 2 コホート：2/7 例（28.6%）、第 3 コホート：1/7 例（14.3%）］にみられた。その内訳は、傾眠が 3/17 例［17.6%、第 1 コホート：2/3 例（66.7%）、第 2 コホート：1/7 例（14.3%）］、ジスキネジアが 1/17 例［5.9%、第 2 コホートの 1/7 例（14.3%）］、嗅覚錯誤が 1/17 例［5.9%、第 3 コホートの 1/7 例（14.3%）］及び感覚障害が 1/17 例［5.9%、第 2 コホートの 1/7 例（14.3%）］であった（表 2.7.6.2 - 7）。器官別大分類が神経系障害に該当する副作用は 3/17 例［17.6%、第 1 コホート：2/3 例（66.7%）、第 2 コホート：1/7 例（14.3%）］にみられ、そのいずれも傾眠であった（表 2.7.6.2 - 8）。

器官別大分類が神経系障害又は精神障害に該当する有害事象で Grade 3 以上のものは認められなかった（表 2.7.6.2 - 7）。

2.5.4　　臨床検査値

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 試験治験総括報告書 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 試験治験総括報告書 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。

器官別大分類が臨床検査に該当する副作用の発現例数は、12/17 例［70.6%、第 1 コホート：1/3 例（33.3%）、第 2 コホート：6/7 例（85.7%）、第 3 コホート：5/7 例（71.4%）］であった。各コホートで 2 例以上の被験者に発現した器官別大分類が臨床検査に該当する副作用は、第 2 コホートで発現した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 コホートで発現した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。

器官別大分類が臨床検査に該当する Grade 3 以上の副作用は 3/17 例［17.6%、第 2 コホート：1/7 例（14.3%）、第 3 コホート：2/7 例（28.6%）］で認められた。この内、2 例以上の被験者で発現した器官別大分類が臨床検査に該当する 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。

2.5.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン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。

2.6　結論

本試験の結果、日本人 PTCL 患者における本剤の MTD は特定されず、欧米での造血器腫瘍に対する臨床推奨用量である 300 mg/m^2 の忍容性が確認された。また、先行して主に米国で実施された多くの臨床試験は 5 日間連日投与後に 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されたのに対して、休薬期間を 16 日間に短縮したより治療強度の高い 21 日間サイクルの投与スケジュールの忍容性と予備的な抗腫瘍効果が確認された。

標準治療の確立されていない再発又は難治性の PTCL に対する効果を可能な限り高めるため、「300 mg/m^2 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日投与後 16 日間休薬（300 mg/m^2 3-weekly）」を次相試験の本剤の用量及び投与スケジュールに選択することとした。

2.7　付録

2.7.1　　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 扁桃肥大（扁桃腫大） びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（二次癌［DLBCL］の発現）				
重篤と判断した理由	【扁桃肥大】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 同年* 7 月 7 日
重篤と判断した理由	【びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫】 重篤基準に準じて重篤	関連性	否定できない	転帰	未回復 同年* 8 月 9 日
被験者は、7[redacted] 歳・男性・アジア人（日本）・AITL 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 月 28 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
同年* 5 月 25 日、組み入れ前より前胸部の皮疹、咽頭及び扁桃の疼痛、口内炎が持続していた。再発確認のための病理検査の生検は腫大した扁桃で実施し、AILT と確認。 6 月 1 日、本剤のサイクル 1 投与終了。 6 月 4 日、Day 8 の検査で変化がない事を確認後に退院。 6 月 5 日、体温 38.3 度の発熱を当直医に連絡。退院時に処方されたシプロフロキサシン錠の内服開始。 6 月 6 日、予約外受診。血液・尿・インフルエンザ迅速検査を施行。細菌感染、本剤投与による腫瘍フレア、原疾患の悪化などの鑑別／精査が必要と判断。抗菌剤をオーグメンチン錠に変更。 6 月 7 日、精査／加療目的で入院。 6 月 10 日、オーグメンチン錠開始後解熱傾向あり、6 月 10 日以降発熱なし。 6 月 12 日、前胸部の皮疹（掻痒感を伴う紅斑）が全身に発現。薬疹を疑いオーグメンチン錠中止。 6 月 13 日、局所麻酔下に、頚部の浸潤を触れる紅斑の生検を実施。 6 月 20 日、病理組織検査で AITL 浸潤ではなく、EBV 陽性 DLBCL の浸潤と診断。 6 月 29 日、B 細胞リンパ腫に対する治療も必要と判断し、治験を終了し、リツキシマブ併用 C-MOPP 療法を開始。腫大していた扁桃の縮小を認めた。 6 月 30 日、皮疹消失。 7 月 6 日、扁桃腫大回復。 同年* 7 月 7 日、軽快退院。退院後、リツキシマブ併用 C-MOPP 療法を通院で開始。				
コメント					
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 【扁桃肥大】 原疾患の増悪によるもので、本剤との関連性は否定して良いと判断した。 【びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫】 頚部皮疹は入院時に存在。再生検で B 細胞性腫瘍と判明。AITL 患者では EBV 陽性 DLBCL が併発しうるが、臨床経過からみて本剤との関連性は否定できないと判断した。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 発熱（発熱） 大腸狭窄（大腸狭窄）				
重篤と判断した理由	【発熱】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	回復 同年* 2 月 27 日
重篤と判断した理由	【大腸狭窄】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 同年* 3 月 9 日

＊ 新薬承認情報提供時に置換

被験者は、7[redacted]歳・女性・アジア人（日本）・PTCL–NOS 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験組み入れられ、20[redacted]年 2 月 13 日から本剤の投与（1 日 1 回 200 mg/m^2）を開始した。
経過
同年* 2 月 10 日、体温 37.4°C。 2 月 11 日、体温 38.1°C。血液培養検査は陰性。マキシビーム投与。カロナール錠内服。 2 月 12 日、体温 37.3°C。マキシビーム投与。 2 月 13 日、本剤投与 Day 1。本剤投与前マキシビーム投与。本剤投与後の体温 37.2°C。貧血精査目的の便潜血は陽性。 2 月 14 日、本剤投与 Day 2。体温 37.8°C。 2 月 15 日、本剤投与 Day 3。体温 37.5°C。 2 月 16 日、本剤投与 Day 4。体温 37.3°C。 2 月 17 日、本剤投与 Day 5。体温 38.0°C。カロナール錠内服。血液培養検査は陰性。 2 月 18 日、体温 38.2°C。カロナール錠内服。 2 月 19 日、体温 38.2°C。カロナール錠内服。 2 月 20 日、発熱続く為マキシビーム開始。体温 37.9°C。カロナール錠内服。血液培養の結果は陰性。胸部・腹部レントゲン実施、感染巣なし。 2 月 21 日、抗生剤による処置、経過観察のため退院延期。体温 37.9°C。カロナール錠内服。マキシビーム投与。 2 月 22 日、体温 37.7°C。カロナール錠内服、マキシビーム投与。 2 月 23 日、体温 38.0°C。マキシビーム、ファンガード投与。 2 月 24 日、体温 37.4°C。カロナール錠定期内服へ。マキシビーム、ファンガード投与。 2 月 25 日、体温 37.2°C。マキシビーム、ファンガード投与。 2 月 26 日、体温 36.9°C。マキシビーム、ファンガード投与。 2 月 27 日、体温 37.0°C。マキシビーム、ファンガード投与。2 月 26 日より排便時に出血の訴えあり。 3 月 1 日、大腸内視鏡検査施行。横行結腸に腫瘤性病変による狭窄を指摘され、生検施行。病理組織学的に原疾患による病変と確定。 3 月 2 日、造影 CT 施行、左大腿皮下に新病変指摘。 3 月 5 日、下部消化管透視造影、胸部レントゲン、心電図、肺機能検査施行。食事中止、GFO・高カロリー輸液開始 同年* 3 月 8 日、横行結腸切除術を施行し、回復と判断。
コメント
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 【発熱】 本剤との関連性が否定できない根拠として、感染徴候がなく腫瘍熱の可能性が高いが、確定はできない為、本剤と時間的経過からも否定できない。 【大腸狭窄】 原疾患による腸狭窄と考えられ、本剤との関連性は否定できる。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 疾患進行（悪性リンパ腫悪化）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	未回復 同年* 3 月 19 日
被験者は、4[redacted]歳・女性・アジア人（日本）・PTCL–NOS 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted]年 2 月 20 日から本剤の投与（1 日 1 回 200 mg/m^2）を開始した。					
経過					
同年* 2 月 27 日、本剤投与後（Day 8）。体温 36.2°C。悪心や倦怠感なく退院。 3 月 10 日、3 月 9 日より右耳下の腫れあり。悪化、圧痛、38 度台の発熱あり、救急外来受診。 体温 37.5 度。急性リンパ節炎を疑いマキシビーム静脈投与。カロナール錠、クラビット錠処方。自宅で経過観察。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

3 月 11 日、症状増悪のため、頚部単純 CT 施行。右頚部／右鎖上リンパ節腫大増悪。マキシビーム静脈投与。クラビット錠、カロナール錠投与。 3 月 12 日、全身造影 CT にて右頚部膨張の増悪確認。PD 判断にて治験中止。クラビット錠、カロナール錠投与。 3 月 13 日、次治療（EPOCH）のため入院。心電図正常。カロナール投与。 同年* 3 月 15 日、EPOCH 開始。
コメント
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 原疾患の悪化であり、本剤との関連性は否定できる。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 発熱（発熱）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 同年* 9 月 20 日
被験者は、2[redacted] 歳・女性・アジア人（日本）・PTCL–NOS 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 7 月 30 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
同年* 8 月 31 日、体温 38.4°C。 9 月 1 日、昼頃 38.9°C、クーリングし 4 時間で解熱。 9 月 2 日、夜頃 39.2°C、クーリングし 4 時間で解熱。 9 月 3 日、夜頃 38.9°C、ロキソニン錠内服。 9 月 4 日、0 時 39.9°C でカロナール錠内服。8 時 39.6°C 内服なし、14 時 40.0°C でカロナール錠内服。19 時 39.0°C でカロナール錠内服。 9 月 5 日、3 時 39.6°C でカロナール錠内服、5 時 39.8°C でクーリングのみ。サイクル 2 Day 8 で来院。37.1°C、8 月 31 日から発熱続き、単純 CT と血培検査を実施。明らかな感染源不明だが、検査値で DIC 傾向のため精査／治療目的で 17 時入院。体温 40.3°C。 9 月 6 日、最高体温 40.2°C。ソルコーテフ開始。 9 月 7 日、最高体温 39.1°C。ソルコーテフ使用。 9 月 8 日、最高体温 39.0°C。ロキソニン錠内服。 9 月 9 日、最高体温 1 時 58 分の 39.9°C。薬剤使用せず、経過観察。 9 月 10 日、最高体温 2 時 47 分の 39.1°C。薬剤使用せず、経過観察。 9 月 11 日、最高体温 2 時 30 分の 39.7°C。ゾシンによるものと思われる腹部膨満感、下痢あり。ゾシン中止。PET 施行。 9 月 12 日、最高体温 14 時 7 分の 38.6°C。PET の結果、PD の可能性あり。 9 月 13 日、最高体温 14 時 21 分の 37.5°C。造影 CT 施行。 9 月 14 日、最高体温 18 時 30 分の 37.9°C。検査値にて DIC の基準を満たさない為、DIC ではないと判断。 9 月 15 日～9 月 18 日、体温 37.0°C 台まで軽快。 9 月 19 日、本剤効果不十分のため次治療（CHASE）開始。 同年* 9 月 20 日、最高体温 36.0°C。発熱は回復と判断。					
コメント					
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 検査の結果、明らかな感染巣なく PET では結節状集積の増加、解熱がみられないことから、発熱の原因は腫瘍熱と考えられ、本剤との関連性はないと判断した。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 疾患進行（疾患進行）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	未回復 同年* 9 月 13 日

＊ 新薬承認情報提供時に置換

被験者は、6[redacted]歳・女性・アジア人（日本）・AITL 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted]年 8 月 20 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。
経過
同年* 8 月 31 日、AM1:00 頃 38.0 度の発熱あり、カロナール錠服用し、解熱した。AM6:00 頃 39.6 度の発熱あり、再びカロナール錠服用したが、37 度台の発熱が継続していたため、来院し、加療／原因精査のため緊急入院。入院後抗生剤、抗真菌薬を開始。 9 月 3 日、CT 検査にて肺病変。経過から感染性肺炎よりも悪性リンパ腫病変が疑われた。 9 月 4 日、発熱が継続し、高 LDH 血症 588（U/L）のため、CT の所見も含めて原疾患の進行と判断され、THP-COP 療法が施行された。 9 月 10 日、THP-COP 療法が奏効、発熱が消失、LDH は 293（U/L）で退院。 同年* 9 月 13 日、外来受診。発熱なし。LDH は 256（U/L）まで低下。
コメント
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 原疾患の悪化であるため、本剤との関連性は否定できると考える。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

3　SP-02L03 試験［評価資料］

（評価資料：5.3.3.2.2 項）

3.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SP-02L03
試験の標題	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する SP-02L（darinaparsin 注射剤）韓国第 1 相試験
試験の相	1
目的	【主目的】 再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者に対するダリナパルシン注射剤（以下、本剤）単独投与時の安全性及び忍容性を検討した。 【副次目的】 • 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有効性を検討した。 • 本剤反復投与時の PK を検討した。
方法	本試験は、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 患者における本剤の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。2 つのコホートに 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。 また、本試験は、2 サイクル以上の投与を完了した被験者において、本剤の単独投与を合計で最長 4 サイクル行った場合の有効性（抗腫瘍効果）データを収集できるようデザインされた。 PK の検討は、各コホートの第 1 サイクルで実施した。
診断及び主要な組み入れ基準	【対象疾患】 再発又は難治性の PTCL 【選択基準】 • 同意取得日の年齢が 20 歳以上の韓国人患者 • 病理組織学的に次の疾患と診断された患者 　– PTCL-NOS 　– ALK 陽性／陰性 ALCL 　– AITL • 上記の疾患に対する全身化学療法を少なくとも 1 種類以上行った患者（現在治療を要する患者） • 評価可能病変（例：CT 断面像にて長径が 1.5 cm 超）を有する患者 • ECOG PS による一般活動状態が 0～2 の患者 • 予想される生存期間が 3 か月以上の患者 • 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

計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数：　6 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例） 組み入れ被験者数：　6 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例） 安全性解析対象集団：　6 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例） 有効性解析対象集団：　4 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：1 例） PK 解析対象集団：　6 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例）
被験薬、用法・用量、ロット番号	被験薬：ダリナパルシン注射剤（治験薬コード名：SP-02L、以下、本剤） 本剤は、ガラス製バイアルに充填された無菌・白色～灰白色の凍結乾燥製剤であり、1 バイアル中にダリナパルシンを 150 mg 含有する。 用法・用量： 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 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後、23 日間休薬する。この 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとする。 • 第 2 コホート：300 mg/m^2 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後、16 日間休薬する。この 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとする。 各投与日では、調製・希釈した本剤希釈液を約 1 時間かけて点滴静注した。 なお、先行して実施された臨床試験で末梢静脈から投与した場合に注入部位の異常が有害事象として高頻度に認められていたため、中心静脈から投与する（中心静脈ポート［皮下埋め込み型ポート］を含む）ことを推奨した。末梢静脈から投与中に注入部位の異常が認められた場合、治験担当医の判断で同日の投与を中止し、次回の投与から注入する末梢静脈の変更、又は中心静脈からの投与へ切り換えが考慮された。 ロット番号： ZIO 00002、ZIO 20001
投与期間	第 1 コホートでは 28 日間（4 週間）、第 2 コホートでは 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとし、治験実施計画書の規定に従って、合計で最長 4 サイクルの投与を行った。なお、第 4 サイクル終了時、被験者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験担当医が本剤の継続投与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、治験依頼者の判断で第 5 サイクル以降の継続投与を許容した。
評価項目	【主要評価項目】 DLT 及び有害事象の発現状況 【副次評価項目】 • 2 サイクル以上の投与を完了した被験者での抗腫瘍効果（総合効果） • 血漿中薬物濃度の推移及び PK パラメータ

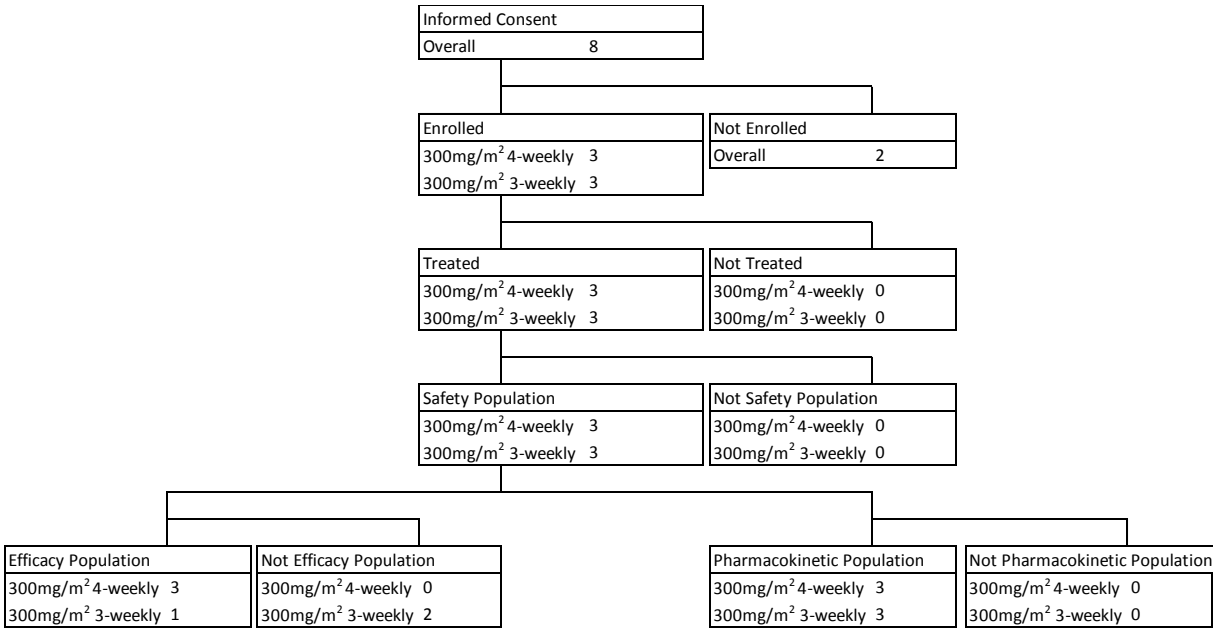
解析手法	本剤が 1 回でも投与された被験者集団で安全性の解析を行った。安全性の解析では、DLT の発現例数を、MedDRA/Ver.17.1 に従って器官別大分類別及び基本語別にコホートごと及びサイクルごとに集計した。また、重症度別の集計も行った。本剤との関連性を問わない全ての有害事象、本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）、本剤との関連性を問わない全ての重篤な有害事象、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象（以下、重篤な副作用）の発現例数も同様に集計した。 本剤が 2 サイクル以上投与され、抗腫瘍効果（総合効果）が 1 回以上判定されている被験者集団で有効性の解析を行った。有効性の解析では、サイクルごとの総合効果、最良総合効果及び DOR の一覧表を作成した。 本剤が 1 回でも投与され、かつ血漿中薬物濃度データが 1 ポイントでもある被験者集団で PK の解析を行った。PK の解析では、血漿中薬物濃度の推移を被験者ごとの一覧表及び推移図を作成した。また、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推定し、要約した。
実施医療機関	韓国の 1 施設
治験期間	最初の被験者の組み入れ日：2012 年 10 月 5 日 最後の被験者の治験終了日：2014 年 1 月 7 日

3.2　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳を図 2.7.6.3 - 1 に示す。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。本剤が投与された全 6 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうち、4 例の被験者（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。PK 解析対象集団は 6 例であった。

治験中止症例の内訳を表 2.7.6.3 - 1 に示す。全 6 例中、第 1 コホートの 1 例が治験実施計画書で禁止されている併用薬を投与する必要があったため試験を中止した。同じ理由で第 2 コホートの 2 例が試験を中止した。第 1 コホートの別の 1 例は追跡調査不能により試験を中止した。

図 2.7.6.3 - 1　　被験者の内訳（組み入れ例）



Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Figure 10-1-1

表 2.7.6.3 - 1　　中止理由（全投与例）

Reason for Discontinuation	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 3-weekly (N=3)		Overall (N=6)	
Full consent withdrawn	N (%)	0		0		0	
Pregnancy	N (%)	0		0		0	
Need for concomitant medication prohibited by protocol	N (%)	1	(33.3)	2	(66.7)	3	(50.0)
Adverse Event	N (%)	0		0		0	
Lost to follow-up observation because of the subject	N (%)	1	(33.3)	0		1	(16.7)
Subject's non-compliance	N (%)	0		0		0	
Serious deviation from GCP or protocol	N (%)	0		0		0	
Other	N (%)	0		0		0	

Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 10.1-1

本試験の解析に先立ち、全ての治験実施計画書からの逸脱を治験依頼者が検討し、その取り扱いを決定した。治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3 - 2 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。サブタイプは、PTCL-NOS が 3 例（50.0%）、AITL が 2 例（33.3%）、ALK 陰性 ALCL が 1 例であった。

表 2.7.6.3 - 2 被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性
（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 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)
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)

Parameter	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)	300mg/m² 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
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 Immune Regimens	N	3	3	6
	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
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

Parameter	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 3-weekly (N=3)		Overall (N=6)	
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	
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	

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
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
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

3.3 有効性の結果

3.3.1 解析したデータセット

本剤を 2 サイクル以上投与され、1 回以上の抗腫瘍効果（総合効果）の判定が行われた第 1 コホートの 3 例及び第 2 コホートの 1 例を有効性解析対象集団とした。

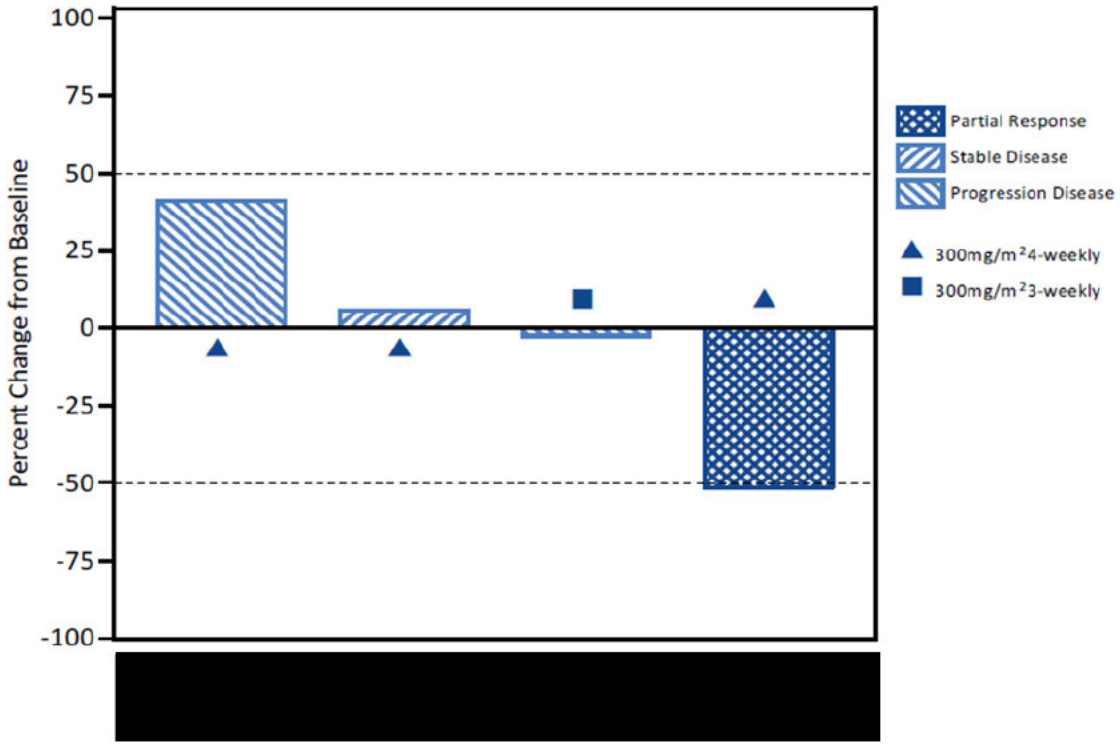
3.3.2　有効性の解析

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）、PD が 2 例（第 1 コホート 1 例、第 2 コホート 1 例）であった。

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）を図 2.7.6.3 - 2 に示す。

4 例中 2 例に腫瘍の縮小が認められ、最も腫瘍縮小率の大きかった症例（被験者番号：[redacted]、第 1 コホート）で 51.3%の腫瘍縮小が認められた。

図 2.7.6.3 - 2　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）



Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Figure 12.2-1

3.4　薬物動態の結果

3.4.1　解析したデータセット

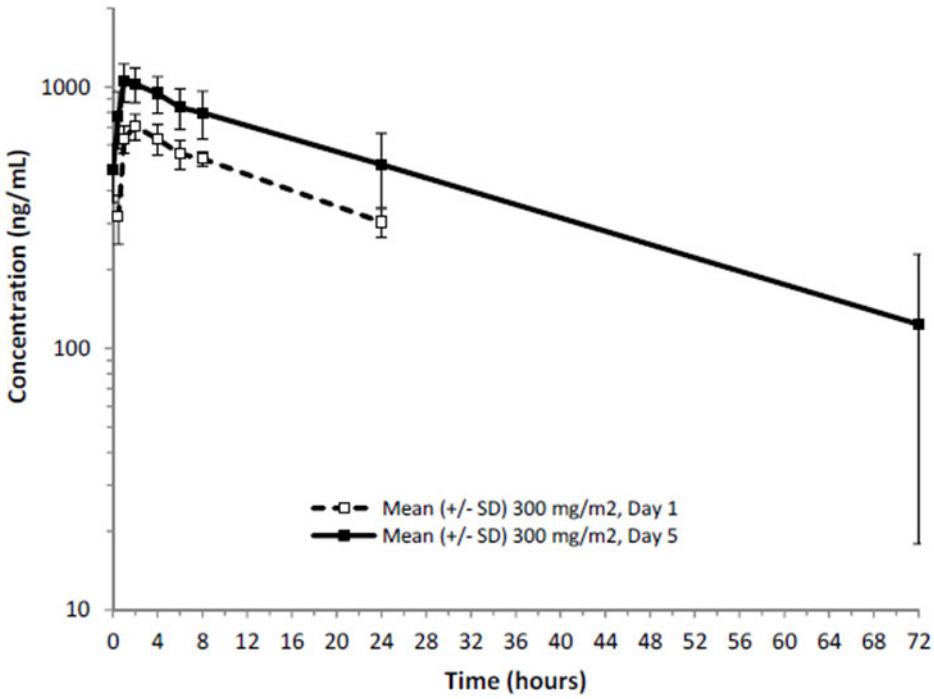
6 例全例を PK 解析対象集団に含めた。

3.4.2　血漿中薬物濃度推移

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.3 - 3 に、Day 2～8 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.3 - 4 に示す。

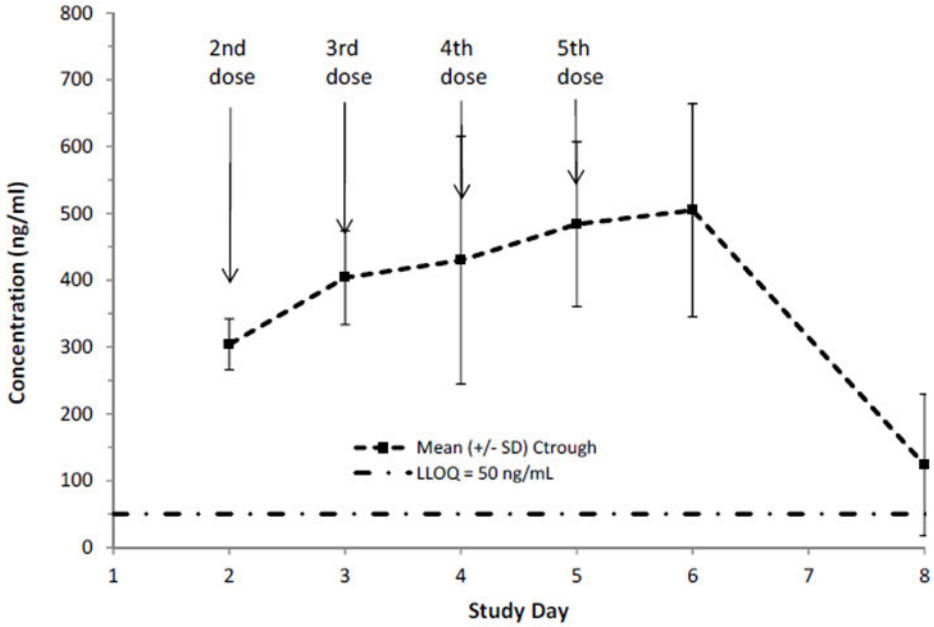
本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 の血漿中ヒ素濃度は、概ね投与後 1～2 時間で C_{max} に達した。その後、1 次速度に従って血漿中ヒ素濃度が低下し、Day 8 の時点で 6 例中 1 例の血漿中ヒ素濃度が LLOQ（50 ng/mL）未満となり、Day 15 までに 5 例全例が LLOQ 未満となった（1 例は未採血のため Day 15 の PK データは得られなかった）。トラフ濃度推移（定性評価）から、Day 4 に血漿中ヒ素濃度が定常状態に達することが示唆された。

図 2.7.6.3 - 3　　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（平均値±標準偏差）推移（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Figure 12.3-1

図 2.7.6.3 - 4　　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 2～8 の血漿中ヒ素濃度（平均値±標準偏差）推移（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Figure 12.3-2

3.4.3　　薬物動態学的パラメータ

本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与したときの Day 1 及び Day 5 の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3 - 3 及び表 2.7.6.3 - 4 に示す。

本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与したとき、Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 708 ± 81 ng/mL 及び 11282 ± 905 ng•h/mL であった。CL 及び Vd_{ss} の平均値は、それぞれ 14.9 ± 2.0 L/h/m^2 及び 426 ± 43 L/m^2 であった。$t_{1/2}$ 及び MRT_{last} の平均値は 20.6 ± 2.8 h 及び 9.3 ± 0.3 h であった。

本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与したとき、Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 1063 ± 166 ng/mL 及び 17591 ± 3695 ng•h/mL であった。$t_{1/2}$ 及び MRT_{last} の平均値は 25.3 ± 9.2 h 及び 9.4 ± 0.6 h であった。Day 1 に対する Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値の比は、1.5 であり、5 日間の連日投与によるわずかな蓄積が示唆された。

表 2.7.6.3 - 3　　韓国人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を単回静脈内投与したときの（Day 1）血漿中ヒ素の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$* (ng•h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL (L/h/m^2)**	**Vd_z (L/m^2)**	**Vd_{ss} (L/m^2)**	**MRT_{last} (h)**
N	6	3	6	6	6	6	6	6	6
Mean	708	1.8	11282	20381	20.6	14.9	439	426	9.3
SD	81	0.4	905	2878	2.8	2.0	46	43	0.3

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; $AUC_{0-\infty}$= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life;
CL = total body clearance; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state; Vd_z = volume of distribution based on terminal phase; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the last measurable concentration; SD = standard deviation
The dose was set as the SP-02L dosage.
* %AUC extrapolated to infinity ranged from 39 - 45%.
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 12.3-2 改変

表 2.7.6.3 - 4　　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）血漿中ヒ素の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{last} (h)	C_{max} Ratio (Day 5/Day 1)	AUC_{0-24} Ratio (Day 5/Day 1)
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	1063	1.3	17591	25.3	9.4	1.5	1.5
SD	166	0.5	3695	9.2	0.6	0.2	0.2

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; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the last measurable concentration; SD = standard deviation
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 12.3-3 改変

3.5　安全性の結果

3.5.1　　解析したデータセット

本剤が投与された全 6 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例）を安全性解析対象集団とした。

症例報告書に記載された有害事象を MedDRA/Ver.17.1 を基に、基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

3.5.2　　曝露状況

全てのサイクルの本剤投与状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3 - 5 に、サイクルごとの本剤投与状況（安全性解析対象集団）については、治験総括報告書（M5.3.3.2）の Table 14.1-3 に、本剤投与状況の一覧については治験総括報告書（M5.3.3.2）の Appendix 16.2.5 に示している。

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 例での第 1 サイクルの 1 回のみであった。

全被験者が本剤を中心静脈から投与された。

表 2.7.6.3 - 5　　本剤の投与状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 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 Cycles Received				
1	N (%)	0	2 (66.7)	2 (33.3)
2	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
3	N (%)	0	0	0
4	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
5	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
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
Number of Doses Received				
4	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
5	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
10	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
20	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
25	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
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
Number of Doses Held				

Parameter	Statistic	300mg/m^2 4-weekly (N=3)	300mg/m^2 3-weekly (N=3)	Overall (N=6)
1	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
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

3.5.3　有害事象

3.5.3.1　有害事象の要約

有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.3 - 6 に示した。

有害事象は全ての被験者で発現した。副作用の発現例数は、2 例（33.3%）［第 1 コホート：1 例（33.3%）、第 2 コホート：1 例（33.3%）］であった。

本試験では DLT が認められた被験者はなかった。

重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現例数は、3 例（50.0%）［第 1 コホート：1 例（33.3%）、第 2 コホート：2 例（66.7%）］であり、Grade 3 以上の副作用はみられなかった。重篤な有害事象の発現例数は 4 例（66.7%）［第 1 コホート：1 例（33.3%）、第 2 コホート：3 例（100.0%）］であり、このうち本剤との関連性が否定できないものは第 2 コホートの 1 例（33.3%）であった。

表 2.7.6.3 - 6　　有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	Statistic	300mg/m² 4-weekly (N=3)		300mg/m² 3-weekly (N=3)		Overall (N=6)	
At least 1 adverse event	N (%)	3	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)
At least 1 dose-limiting toxicity	N (%)	0		0		0	
At least 1 serious adverse event	N (%)	1	(33.3)	3	(100.0)	4	(66.7)
At least 1 drug-related adverse event	N (%)	1	(33.3)	1	(33.3)	2	(33.3)
At least 1 drug-related serious adverse event	N (%)	0		1	(33.3)	1	(16.7)
At least 1 adverse event Grade ≥ 3	N (%)	1	(33.3)	2	(66.7)	3	(50.0)
At least 1 drug-related adverse event Grade ≥ 3	N (%)	0		0		0	

Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 11.2-1

3.5.3.2　　有害事象の発現状況

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：1 例（33.3%）、第 2 コホート：1 例（33.3%）］に認められた。

全ての有害事象を表 2.7.6.3 - 7 に、副作用を表 2.7.6.3 - 8 に示す。

各コホートで 2 例以上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。

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%）］が発現した。

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。

各コホートで発現した Grade 3 以上の有害事象は、第 1 コホートでは肺炎［1/3 例（33.3%）］、第 2 コホートでは敗血症、血小板減少症、低リン酸血症及び腹水［各 1/3 例（33.3%）］であった。

表 2.7.6.3 - 7　　全有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles 300mg/m² 4-weekly (N=3) ALL Grade	ALL Cycles 300mg/m² 4-weekly (N=3) ≥Grade3	ALL Cycles 300mg/m² 3-weekly (N=3) ALL Grade	ALL Cycles 300mg/m² 3-weekly (N=3) ≥Grade3	ALL Cycles Overall (N=6) ALL Grade	ALL Cycles Overall (N=6) ≥Grade3
有害事象時発現例数	N (%)	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	3 (50.0)
感染症および寄生虫症	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
肺炎	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
敗血症	N (%)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
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 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	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 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
腫瘍熱	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
リンパ腫の転化	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
貧血	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
血小板減少症	N (%)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	N (%)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)
高血糖	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
高尿酸血症	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
低リン酸血症	N (%)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
体液平衡失調	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
食欲減退	N (%)	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
精神障害	N (%)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
不安	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
幻覚	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
不眠症	N (%)	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0

System Organ Class		ALL Cycles					
		300mg/m² 4-weekly		300mg/m² 3-weekly		Overall	
		(N=3)		(N=3)		(N=6)	
Preferred Term	Statistic	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3	ALL Grade	≥Grade3
神経系障害	N (%)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
浮動性めまい	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
嗜眠	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
咳嗽	N (%)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
労作性呼吸困難	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
口腔咽頭痛	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	N (%)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)
腹部不快感	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
腹部膨満	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
腹水	N (%)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
便秘	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
悪心	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
多汗症	N (%)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
爪の障害	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
そう痒症	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
発疹	N (%)	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
疲労	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
インフルエンザ様疾患	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
浮腫	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles: 300mg/m² 4-weekly (N=3) ALL Grade	≥Grade3	300mg/m² 3-weekly (N=3) ALL Grade	≥Grade3	Overall (N=6) ALL Grade	≥Grade3
臨床検査	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
裂傷	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 11.2-2、Table 11.2-3 改変

表 2.7.6.3 - 8　　副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term	Statistic	ALL Cycles: 300mg/m² 4-weekly (N=3) ALL Grade	≥Grade3	300mg/m² 3-weekly (N=3) ALL Grade	≥Grade3	Overall (N=6) ALL Grade	≥Grade3
副作用発現例数	N (%)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
代謝および栄養障害	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
食欲減退	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
精神障害	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
幻覚	N (%)	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	N (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
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 14.2-5 改変

3.5.3.3　　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

3.5.3.3.1　　死亡

本試験において死亡例は認められなかった。

3.5.3.3.2　　重篤な有害事象

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。また、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は本項 3.7.1 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。

表 2.7.6.3 - 9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class		ALL Cycles		
		300mg/m^2 4-weekly	300mg/m^2 3-weekly	Overall
Preferred Term	Statistic	(N=3)	(N=3)	(N=6)
重篤な有害事象発現例数	N (%)	1 (33.3)	3 (100.0)	4 (66.7)
感染症および寄生虫症	N (%)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
肺炎	N (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
敗血症	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
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	1 (33.3)	1 (16.7)
腫瘍熱	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
精神障害	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
幻覚	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)

MedDRA/ Ver.17.1
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 11.3-1

表 2.7.6.3 - 10　　重篤な副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class		ALL Cycles		
		300mg/m^2 4-weekly	300mg/m^2 3-weekly	Overall
Preferred Term	Statistic	(N=3)	(N=3)	(N=6)
重篤な副作用発現例数	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
精神障害	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)
幻覚	N (%)	0	1 (33.3)	1 (16.7)

MedDRA/ Ver.17.1
Source: M5.3.3.2.2 SP-02L03 CSR Table 11.3-2

3.5.3.3.3　　他の重要な有害事象

器官別大分類が精神障害に該当する有害事象は、3/6 例（50.0%）［第 1 コホート：2 例、第 2 コホート：1 例］にみられた。その内訳は、第 1 コホートの 2 例（66.7%）で発現した不眠症並びに第 2 コホートの 1 例（33.3%）で発現した不安及び幻覚（各 1 例）であった（表 2.7.6.3 - 7）。器官別大分類が精神障害に該当する副作用は、第 2 コホートの 1 例（33.3%）で発現した幻覚のみであった（表 2.7.6.3 - 8）。

器官別大分類が神経系障害に該当する有害事象は、2/6 例（33.3%）［第 1 コホート：1/3 例（33.3%）、第 2 コホート：1/3 例（33.3%）］にみられた。その内訳は、第 1 コホートの 1 例で発現した嗜眠及び第 2 コホートで発現した浮動性めまいであった（表 2.7.6.3 - 7）。器官別大分類が神経系障害に該当する副作用は認められなかった（表 2.7.6.3 - 8）。

器官別大分類が神経系障害又は精神障害に該当する有害事象で Grade 3 以上のものは認められなかった（表 2.7.6.3 - 7）。

3.5.4　　臨床検査値

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 項 SP-02L03 試験治験総括報告書 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 項 SP-02L03 試験治験総括報告書 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。

器官別大分類が臨床検査に該当する副作用の発現は、認められなかった。

3.5.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン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。

3.6　結論

本試験の結果、韓国人 PTCL 患者において、欧米での造血器腫瘍に対する臨床推奨用量である 300 mg/m^2 の忍容性が確認された。また、先行して主に米国で実施された多くの臨床試験は 5 日間連日投与後に 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されたのに対して、本試験では被験者数は少ないものの、休薬期間を 16 日間に短縮したより治療強度の高い 21 日間サイクルの投与スケジュールの忍容性が確認された。標準治療の確立されていない再発又は難治性の PTCL に対する効果を可能な限り高めるため、「300 mg/m^2 の本剤を 1 日 1 回 5 日間連日投与後 16 日間休薬（300 mg/m^2 3-weekly）」が次相以降の試験の本剤の用量及び投与スケジュールとして適していると考えられた。

3.7　付録

3.7.1　　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 肺炎（院内肺炎の疑い）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 同年* 11 月 19 日
被験者は、7[redacted] 歳・男性・アジア人（韓国）・AITL 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 11 月 12 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
同年* 11 月 16 日、サイクル 1 Day 5 の本剤投与終了（第 1 サイクル、Day 5）。 11 月 17 日、体温 37.9°C。重症度（CTCAE ver. 4.0）Grade 3。胸部 X 線で胸水増加（右側）。尿培養検査は陰性。白血球数 10.32×10^3/μL、好中球数 5.33× 10^3/μL。 11 月 18 日、最高体温 37.9°C。タゾバクタム／ピペラシリン投与。 同年* 11 月 19 日、最高体温 37°C。タゾバクタム／ピペラシリン投与後 36.6°C まで解熱。					
コメント					
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 当該事象と本剤との関連性はなしと判断した。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 敗血症（敗血症）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 同年* 7 月 13 日
被験者は、7[redacted] 歳・男性・アジア人（韓国）・PTCL−NOS 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 6 月 28 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
同年* 7 月 2 日、サイクル 1 Day 5 の本剤投与終了。 7 月 5 日、38.3°C の発熱に対して抗生剤投与。バイタルサイン（呼吸数 30〜40/分、心拍数 151/分）により敗血症の症状を示したため、ICU に移送され、挿管。尿排泄量低下で 7 月 9 日まで持続的腎代替療法（CRRT）を実施。 7 月 8 日、白血球数増加。疾患進行（白血病性形質転）と判断、デキサメタゾンによる治療を開始。 7 月 9 日、カテーテル不具合により静脈内カテーテルを抜去し、CRRT は中断。 7 月 10 日、腎機能低下によりカテーテルを再挿し、CRRT 実施。ビンクリスチンを追加投与。 7 月 12 日、CRRT を実施。解熱し、培養検査で臨床上問題となる変化なし。抗生剤投与を中止。 同年* 7 月 13 日、容態は改善し、ICU から一般病棟へ転床。					
コメント					
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 事象は疾患進行によるものであり、本剤との関連性はない。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 幻覚（幻覚）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長、その他医学的に重大な状態	関連性	否定できない	転帰	回復 同年* 10 月 1 日
被験者は、6[redacted] 歳・女性・アジア人（韓国）・PTCL−NOS 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 9 月 23 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

経過
同年* 9 月 30 日、サイクル 1 の Day 8、診察時に 9 月 28 日（Day 6）から視覚性及び触覚性の幻覚ありと判明。入院期間を延長し精神科の診療を実施。 10 月 1 日、幻覚症状は消失して退院。幻覚症状に対する薬物治療及び療法は実施せず。 同年* 10 月 14～18 日、本剤のサイクル 2 投与実施。当該サイクル時に幻覚症状なし。
コメント
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 視覚と触覚の幻覚を除き、患者の覚醒度と意識状態に問題がないことから、本剤に関連した精神病症状の可能性があり、事象と本剤との関連性は否定できないと判断した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 腫瘍熱（腫瘍熱）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 同年* 12 月 29 日
被験者は、6[redacted] 歳・男性・アジア人（韓国）・AITL 患者で再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本剤第 1 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 12 月 16 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
同年* 12 月 12 日、本剤投与準備のため入院。体温 38°C で、感染症状なし。予防的に抗生剤を投与開始。 12 月 18 日、本剤投与前の体温が 38.3°C のため、治験実施計画書の規程に従いサイクル 1 Day 3 投与実施せず。 12 月 19 日、発熱なく、本剤投与再開。 12 月 20 日、本剤のサイクル 1 Day 5 投与終了。 12 月 22 日、（第 1 サイクル Day 7）体温 38.3°C。血液培養検査後に抗生剤を変更。血液培養の結果は陰性。12 月 23 日の退院予定は延期。高解像度 CT（HRCT）で肺炎を認めた。 12 月 23 日、アスペルギルス抗原陽性。 12 月 27 日、アスペルギルス抗原の追跡検査で陰性。HRCT により疾患進行が示唆された。当該事象が腫瘍熱に関連している可能性が高いことから抗生剤投与を保留し、経過観察。 翌年* 1 月 5 日、腹部 CT で疾患進行を確認。 翌年* 1 月 7 日、本試験を中止。					
コメント					
治験担当医による各事象と本剤との関連性は以下のとおり。 事象は疾患進行によるものであり、本剤との関連はなく、関連性は否定できると判断した。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

4　SGL1001 試験［参考資料］

（参考資料：5.3.3.2.3 項）

4.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SGL1001
試験の標題	A Phase 1 Trial of ZIO-101* in Hematologic Cancers *: ZIOPHARM Oncology, Inc.の治験薬コード名
試験の相	1
目的	【主目的】 • 進行性の各種造血器腫瘍患者に対するダリナパルシン注射剤（以下、本剤）を 1 日 1 回 5 日間連日で 4 週ごとに投与したときの毒性及び MTD を評価した。 • 本剤を 1 日 1 回 5 日間連日で 4 週ごとに投与したときの PK を評価した。 【副次目的】 本剤の抗腫瘍効果を評価した。
方法	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・用量群増量試験であった。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、本剤の 6 用量（78、109、153、214、300 及び 420 mg/m^2）を事前に取り決め、3＋3 デザインで実施した。忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は最長 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。血液学的検査及び血液生化学的検査結果を含め、初回の本剤投与の 3 日後に毒性を評価した。その後、血液学的検査は、血液学的な最悪値から完全に回復するまで、少なくとも週 1 回実施した。血液生化学的検査を本剤と関連する毒性を評価するため少なくとも週 1 回実施した。心電図 QT を各投与前及び投与終了後 1 時間以内に確認した。PK 用血液検体を Day 0～4 及び Day 7 の規定された時間に採取した。治験期間を通じて有害事象及び併用薬の使用をモニタリングした。血液学的検査及び骨髄検査を含む測定施設の影響の評価も第 1 サイクルの Day 0～4 に実施した。
診断及び主要な組み入れ基準	主な適格基準は、18歳以上の男性及び女性で、持続的な寛解が期待できる標準的な治療法のない、再発又は難治性の白血病又はリンパ腫［poor-risk骨髄異形成症候群（MDS）を含む］患者であった。また、ECOG PSが2以下で、本試験開始前のがん治療から3週間以上経過し（疾患の急激な進行がみられていない）、前治療による慢性毒性がGrade 1以下まで回復した患者を適格とした。
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数は 20 例であり、11 例の被験者が 1 回以上の本剤の投与を受けた。4 例に 78 mg/m^2、3 例に 109 mg/m^2、3 例に 153 mg/m^2、1 例に 214 mg/m^2 を投与した。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。これら 11 例全例を安全性及び PK 解析対象とし、10 例を有効性解析対象とした。
被験薬、用法・用量、ロット番号	本剤を 78、109、153 及び 214 mg/m^2 の用量で静脈内投与した。 ロット番号：ZIO50006。
投与期間	本剤を 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。忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は最長 6 サイクルの投与完了まで本剤の投与を継続した。

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

評価項目	有効性： 血液学的及び骨髄検査を含む腫瘍評価、及び必要に応じて放射線診断を実施し、2 サイクルごと及び治験終了時に有効性を評価した。抗腫瘍効果は、患者のがんの種類に固有の基準に従って決定した。 薬物動態： PK は、Day 0～4 及び Day 7 に血液を採取して検討した。0 時間から測定可能値までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）及び無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、CL、消失半減期（$t_{1/2z}$）並びに定常状態及び消失相における分布容積（V_{ss}及び V_z）を評価した。 安全性： バイタルサイン、臨床検査、心電図検査及び QTc 評価、有害事象のモニタリングなどの身体検査により安全性を評価した。
解析手法	人口統計学的特性、ベースライン特性、有効性、PK 及び安全性のパラメータに関して、適切な表を作成した。カテゴリ変数については、当該パラメータの各カテゴリ内の例数と割合に関する要約表（データのないカテゴリを含む）を作成した。連続変数については、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を表示することとした。 本試験の目的は、非盲検・非無作為化・用量群増量試験というデザインで評価した。したがって、統計学的仮説検定は実施せず、記述統計解析のみを行った。
結果の要約	試験開始時の被験者の特性： 安全性解析対象集団の 11 例のうち男性は 6 例、女性は 5 例であり、白人が 7 例（64%）、アジア人が 2 例、黒人及びヒスパニックが各 1 例であった。被験者の年齢は 33～84 歳で、平均は 59 歳であった。11 例中 10 例は、様々な分類の急性骨髄性白血病（AML）患者で、残り 1 例は PTCL であった。11 例全例が化学療法又は免疫療法の前治療を受けており、治療レジメン数の平均は 5 レジメンであった。さらに、109 mg/m^2 コホートの 1 例は放射線療法を受けていた。 有効性の要約： 3 例の被験者（全て AML 患者）が 2 サイクル以上の本剤投与を完了し、このうち 1 例は 78 mg/m^2 コホート、2 例は 109 mg/m^2 コホートであった。これらの被験者は、第 2 サイクル終了時に、2 例が SD（各コホートで 1 例）、1 例が PD と判定された。2 サイクルの本剤投与を完了しなかった被験者 8 例は、全例が治験終了時来院時点で PD と判定された。 第 2 サイクル終了時に SD と判定された 2 例のうち 1 例（被験者番号[redacted]）は、5 サイクルまで本剤投与を継続した。この被験者は、第 4 サイクル終了時に SD と判定され、第 5 サイクル終了時に PD と判定された。第 2 サイクル終了時に SD と判定された他の 1 例（被験者番号[redacted]）は、その時点で、改善が認められないとの理由で治験担当医の要請により投与を中止した。 薬物動態の要約 本剤を投与後の PK は、PK 用検体採取が行われた被験者ごとにノンコンパートメント解析を用いて評価した。ダリナパルシンの平均濃度–時間プロファイルは、109 mg/m^2 コホートを除き、用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。本剤の投与 24 時間後は測定可能な濃度を示した。半減期から蓄積を引き起こす可能性があることを示唆している。 初回投与時のフルサンプリング時の PK プロファイルと同様、用量の増加に伴い平均トラフ濃度が増加する傾向がみられた。 また、1 日 1 回投与では各用量で Day 4 まで蓄積の傾向が認められた。ただし、ほとんどの被験者では 3 日間の休薬後に LLOQ（50 ng/mL）未満に低下してお

	り、本試験で得られた PK 特性に基けば予測を上回るダリナパルシンの長期蓄積又は持続的な曝露は生じないと考えられた。 T_{max} は、投与後 0.5～4 時間であった。C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）はいずれも高用量投与被験者で曝露量が増加することを示していた。78～214 mg/m^2 の用量で C_{max} の平均値は 205～438 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は 4,659～12,050 ng･hr/mL であった。半減期は検討した用量範囲全体で一貫しており、用量との明らかな相関関係はみられなかった。全用量の半減期の調和平均は約 14.4 時間であった。半減期から、平均濃度は全ての用量コホートのほとんどの被験者で投与 4 日目以降は定常状態であることを示している。 安全性の要約 本試験中に DLT がみられた被験者はなく、MTD は特定されなかった。 全体として 11 例（100%）全例に、少なくとも 1 件の試験治療下の有害事象が発現した。また、ほとんどの被験者（91%）に少なくとも 1 件の本剤に関連する有害事象（以下、副作用）（治験担当医判定）が認められ、多くの被験者（82%）に少なくとも 1 件の Grade 3 以上の有害事象が認められた。 最もよくみられた有害事象は、高血糖及び低カリウム血症（各 64%）、発熱性好中球減少症及び悪心（各 55%）並びに低アルブミン血症、下痢、心電図ＱＴ補正間隔延長及び肺炎（各 45%）であった。これらの有害事象は、それぞれ、最低用量コホートでも高用量コホートでも認められた。11 例中 7 例が 1 サイクルを超えて本試験に参加しなかったため 0～4 週（第 1 サイクル）の有害事象プロファイルは試験全体で観察されたものと同様であった。0～4 週で最もよくみられた有害事象は、悪心、高血糖及び低カリウム血症（6 例、55%）並びに下痢及び発熱性好中球減少症（5 例、45%）であった。 ほとんどの被験者（91%）に、少なくとも 1 件の副作用（治験担当医判定）が認められた。最もよくみられた副作用は、心電図ＱＴ補正間隔延長（45%）であった。心電図ＱＴ補正間隔延長が発現した全ての被験者は、治験担当医により軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）で非重篤と判断され、本剤の中止には至らなかった。心電図データの検討では、心毒性を有する化学療法の前治療を受けた被験者 1 例のみで QTc が 470 msec を超えていた。他の全ての被験者では QTc は 470 msec 以下であった。レトロスペクティブに QT/QTc の分析を行ったところ、中心傾向解析では、1 サイクル目のどの日でも RR 間隔、PR 間隔、QRS 期間、QT 又は Bazett 及び Fridericia 補正式による QTc に薬剤の影響は認められなかった。同様にいずれのパラメータにも用量による影響は認められなかった。 全体で 82%の被験者に少なくとも 1 件の Grade 3 の有害事象が認められた。最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症及び低カリウム血症で、それぞれが 55%の被験者に発現した。Grade 4 の有害事象は、痙攣、低カリウム血症、低リン酸血症、リンパ球減少症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板数減少、血小板減少症及び白血球障害が発現した。45%の被験者で少なくとも 1 件の Grade 3 以上の副作用が認められた。2 例以上の被験者に認められた Grade 3 以上の副作用は、発熱性好中球減少症及び高血糖であり、その他の事象はいずれも 1 例のみに発現し、内訳は、好中球減少症、低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低リン酸血症及び肺臓炎であった。 7 例（64%）の被験者に重篤な有害事象が発現し、このうち 6 例に発熱性好中球減少症単独又は他の重篤な有害事象との合併が認められた。1 例の被験者が有害事象（白血球増加症）により投与を中止した。この被験者はヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性であり 1 サイクル完了前に投与を中止した。本剤最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はなかった。 11 例中 9 例の被験者に、スクリーニング時に認められなかった Grade 3 以上の臨床検査値異常が少なくとも 1 件認められた。2 例以上の被験者に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常には、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、アルブミン、カリウム及び血糖の異常が含まれていた。

	試験期間を通じ、バイタルサインの変化に特記すべき傾向は認められなかった。
結論	本試験では、多くの被験者が複数の前治療を受けた進行性の AML 患者であったが本剤の忍容性は比較的良好であった。 • DLT は発現せず、MTD は特定されなかった。また、有害事象の管理のための用量の変更（すなわち投与中断又は減量）は要さなかった。 • 本剤最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。最もよくみられた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（55%）であった。 • 本試験でよくみられた有害事象は、高血糖及び低カリウム血症（各 64%）、発熱性好中球減少症及び悪心（各 55%）並びに低アルブミン血症、下痢、心電図Ｑ Ｔ補正間隔延長及び肺炎（各 45%）であった。 • 特定の有害事象の発現と用量との関連性は認められなかった。 本試験で用いた用法・用量で、本剤はこの対象被験者集団に対して有効性を示さなかった。 PK 解析では以下のことが示された。 • 投与量の増加に伴い曝露量は増加し、78～214 mg/m^2 の用量で C_{max} の平均値は 205～438 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は 4,659～12,050 ng･hr/mL であった。 • 全用量の半減期の調和平均は約 14.4 時間であった。 • 本試験で得られた PK 特性に基づけば予測を上回るダリナパルシンの長期にわたる蓄積又は持続的な曝露は生じないと考えられた。 • 全ての用量コホートのほとんどの被験者で 4 日目の投与終了時には定常状態のトラフ濃度に達していた。
実施医療機関	University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX（米国）
治験期間	最初の被験者の初回治験来院日：2005 年 5 月 13 日 最後の被験者の治験終了日：2006 年 5 月 24 日

5　SGL1002 試験［参考資料］

（参考資料：5.3.3.2.4 項）

5.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SGL1002
試験の標題	A Phase 1 Trial of ZIO-101*(Darinaparsin) in Solid Tumors *: ZIOPHARM Oncology, Inc.の治験薬コード名
試験の相	1
目的	【主目的】 • 進行性の各種固形がん患者にダリナパルシン注射剤（以下、本剤）を 1 日 1 回 5 日間連日で 4 週ごとに静脈内投与したときの毒性及び MTD を評価した。 • 本剤を 1 日 1 回 5 日間連日で 4 週ごとに投与したときの PK を評価した。 【副次目的】 • 本剤の抗腫瘍効果を評価した。
方法	本試験は、進行性の各種固形がん患者を対象とした本剤の第 1 相・非盲検・用量群増量試験であった。本剤を 4 週ごとに 5 日間連日静脈内投与した。本試験は、本剤の 6 用量（78、109、153、214、300 及び 420 mg/m^2）を事前に取り決め、3＋3 デザインで実施した。最高用量の 420 mg/m^2 で DLT はみられなかったため、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 を評価した。MTD 決定後にはさらに 10 例を組み入れた。忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は最長 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。
診断及び主要な組み入れ基準	主な適格基準は、標準的な治療法に対して抵抗性の病理組織学的に固形がんと診断された男性及び女性患者であった。組み入れ患者の年齢制限は設定しなかったが、小児患者の組み入れは治験担当医の裁量で決定することとした。 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ガイドラインで定義される少なくとも1か所の測定可能な病変を有し、ECOGのPSが2以下で、本試験開始前のがん治療から4週間以上経過し、臓器の機能が十分にあり、ベースラインの毒性評価でNCI-CTCAE version 3.0のGrade 1以下（化学療法誘発性の脱毛症治療を除く）である患者を適格とした。
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数は 40 例であり、41 例が組み入れられ、そのうち 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。 これら 40 例全例を安全性解析対象とし、38 例を PK 解析対象とし、1 サイクル以上の投与を完了した 37 例を有効性解析対象とした。
被験薬、用法・用量、ロット番号	本剤を 78、109、153、214、300、420、500 及び 588 mg/m^2 の用量で 60 分かけて中心静脈ラインから投与した。 ロット番号：ZIO50016 及び ZIO50006
投与期間	本剤を 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。忍容不能な毒性の発現、病勢の進行、又は最長 6 サイクルの投与完了まで本剤の投与を継続した。

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

評価項目	有効性： RECIST に基づく腫瘍評価を 2 サイクル（8 週間）ごと及び客観的腫瘍縮小効果が得られた場合は 4 週間後に有効性を評価した。また、生存期間、奏効及び病勢安定期間を評価した。 薬物動態： PK は、Day 0～4 及び Day 7 に血液を採取して検討した。C_{max} 及び T_{max}、0 時間から測定可能最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、AUC_{0-inf}、CL、$t_{1/2}$ 並びに V_{ss} 及び V_z を評価した。 安全性： 身体検査、ミニメンタルステート検査（MMSE）、バイタルサイン、12 誘導心電図、QTc 評価、臨床検査、有害事象のモニタリング及び ECOG PS Scale により安全性を評価した。
解析手法	人口統計学的特性、ベースライン特性、有効性、PK 及び安全性のパラメータに関して、適切な表を作成した。カテゴリ変数については、当該パラメータの各カテゴリ内の例数と割合に関する要約表（データのないカテゴリを含む）を作成する。連続変数については、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を表示した。 イベント発生までの時間のデータは、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数及び関連する両側 95%信頼区間、さらに打ち切られた観測値を含めた Kaplan-Meier 法により要約した。 本試験の目的は、非盲検・非無作為化・用量群増量試験というデザインで評価した。したがって、統計学的仮説検定は実施せず、記述統計解析のみを行った。
結果の要約	試験開始時の被験者の特性： 被験者の大多数が白人で 34 例（85%）、黒人が 3 例（8%）、アジア人が 3 例（8%）であった。男性 19 例（48%）、女性が 21 例（53%）と均衡していた。年齢は 42～78 歳で、平均は 61.5 歳であった。各コホートの被験者数が少ないため、人口統計学的特性にコホート間でやや違いがみられた。スクリーニング時の病歴から、40 例全例が固形がんの診断を有し、治験実施計画書の組み入れ基準と一致していたことが示された。被験者集団で最も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、淡明細胞型がん／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。 本試験の被験者集団は複数の前治療を受けていた。安全性解析対象集団に含まれた全例（40 例、100%）が全身化学療法を受けており、治療レジメン数は 2～9 であり、平均は 5 レジメンであった。38 例（95%）ががん切除術を受けており、24 例（60%）が放射線療法を受けていた。過去に臓器又は骨髄移植を行った被験者はいなかった。 有効性の要約： 被験者 40 例中 37 例が 1 サイクル以上の投与を完了して有効性の解析対象集団とされた。何らかの抗腫瘍効果が本剤の用量や原疾患の診断に関係なく認められた。 8 例（22%）が最良総合効果で SD と判定された。109 mg/m^2 及び 153 mg/m^2 コホートを除く全コホートの各 1 例が SD であった。153 mg/m^2 コホートでは 2 例が SD と判定され、109 mg/m^2 コホートで SD と判定された被験者はいなかっ

	た。原発腫瘍の種類別では大腸がんが 3 例、及び結腸中の腫瘍細胞、未分類の腎がん、淡明細胞型腎細胞がん、臼後部の扁平上皮がん、未分類の脊索腫が各 1 例であった。 153 mg/m^2 コホートの 2 例を含む 3 例で、臨床上でのベネフィットを示唆する比較的長期間の病勢安定が示された。結腸中の腫瘍細胞が認められた 1 例は 6.7 か月間で 8 サイクル（病勢安定期間：6 サイクル）の本剤の投与を受け、大腸がんと診断された別の 1 例は 5.7 か月間で 7 サイクル（病勢安定期間：6 サイクル）の本剤の投与を受けた。214 mg/m^2 コホートで淡明細胞型腎細胞がんと診断された 1 例は 10.4 か月間で 12 サイクルの本剤の投与を受け、そのうち 10 サイクルで SD と判定された。 本剤の投与を受けた被験者全例での病勢安定期間の中央値は、用量に関係なく 1.81 か月であった。有効性の解析対象集団で算出した場合の病勢安定期間の中央値は少し長く 1.84 か月であった。臨床データベースでは最終の後観察時点での死亡例が 3 例のみのため、生存期間の中央値は評価できなかった。 薬物動態の要約 ダリナパルシンの PK は、PK 用検体採取が行われた被験者ごとにノンコンパートメント解析を用いて評価した。濃度は用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。本剤の投与 24 時間後は測定可能な濃度を示した。半減期から蓄積を引き起こす可能性があることを示唆している。 用量増加に伴い平均トラフ濃度が増加する傾向があり、各用量の 1 日 1 回投与では Day 4 まで蓄積の傾向が認められた。しかし、3 日間の休薬後に濃度は非常に低い値まで低下しており、ダリナパルシンの長期にわたる蓄積又は持続的な曝露は生じないことが示唆された。 初回投与後の T_{max} は 0.5～4 時間であった。平均 C_{max} 及び AUC はいずれも高用量が投与された被験者で曝露量が増加することを示していた。 被験者ごとの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の線形回帰により、用量の増加に伴い曝露量が増加する傾向を示した。変動はほとんどの用量コホートで比較的少ないものの高用量コホートで増加する傾向がみられた。半減期が比較的長いために（$t_{1/2}$：調和平均＝16.0 時間）、1 日 1 回の投与レジメンにより、ダリナパルシンの曝露量は投与間隔を通して維持された。 安全性の要約 本試験で計 40 例の被験者が 1 回以上の本剤の投与を受けた。全体の投与サイクルの平均は 2.5 サイクル（範囲：0.6～11.2 サイクル）であった。治験実施計画書では、投与サイクル数は最長 6 サイクルと規定されているが、6 サイクル終了時に SD と判定された 3 例は継続投与が許容された。大多数の被験者（32 例、80%）の本剤投与回数は 10 回以下（すなわち 2 サイクル以下）であった。153 mg/m^2 コホートの 2 例及び 78、214、300、420、500、588 mg/m^2 コホートの各 1 例を含む 8 例は 10 回を超える投与を受けた。 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ときの MTD は 420 mg/m^2 と決定された。最高用量（588 mg/m^2）で 2 例に DLT が発現したため、最高用量とその直前の低用量（420 mg/m^2）の約 50%差に相当する中間用量 500 mg/m^2 に 4 例を組み入れた。500 mg/m^2 用量で 1 例に DLT が発現したため、更に 8 例を直前の低用量（420 mg/m^2）に組み入れた。その時点で 1 例に DLT と考えられる 3 件の事象が発現した。本剤投与を受けた被験者でみられた DLT には、588 mg/m^2 コホートの 1 例でみられた Grade 3 の協調運動異常及び精神状態変化、同用量の他の 1 例でみられた Grade 2 及び 3 の協調運動異常、並びに Grade 3 の精神状態変化が含まれた。他に、500 mg/m^2 コホートの 1 例でみられた Grade 4 の錯乱状態や 420 mg/m^2 コホートの 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。

	全体として 40 例（100%）全例に、少なくとも 1 件の試験治療下の有害事象が発現した。 最もよくみられた有害事象は、疲労（26 例、65%）、悪心（20 例、50%）、食欲不振（15 例、38%）、便秘（14 例、35%）、呼吸困難（14 例、35%）、嘔吐（13 例、33%）、発熱（8 例、20%）、腹痛（8 例、20%）及び背部痛（8 例、20%）であった。事象の発現頻度と各用量コホートとの関連性は明らかではなかった。 21 例（53%）の被験者が少なくとも 1 件の神経毒性に関連する試験治療下の有害事象（すなわち、MedDRA 神経系障害及び／又は精神障害の器官別大分類に該当する事象）を発現した。このうち 9 例が本剤に関連する有害事象（以下、副作用）を発現し、4 例が重症度 Grade 3 以上の神経毒性に関連する試験治療下の有害事象を少なくとも 1 件発現した。神経毒性に関連する事象の発現頻度と用量との関連性は明らかではなかった。 全体として、17 例（43%）に重篤な有害事象が発現した。うち 4 例に治験担当医が本剤との関連性ありと判定した重篤な有害事象（重篤な副作用）が少なくとも 1 件発現した。重篤な副作用には各 1 例に発現した脱水、嘔吐、錯乱状態、構語障害、及び各 2 例に発現した精神状態変化及び協調運動異常が含まれた。2 例の被験者は肺炎及び全身性炎症反応症候群の重篤な有害事象により本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した。治験担当医により、2 例の被験者の死亡に至った重篤な有害事象は、本剤との関連性なしと判定された。 4 例（10%）が試験治療下で発現した有害事象のために投与を中止し、いずれの事象も治験担当医により本剤との関連性ありと判定された。 全体的に、最もよくみられた本剤の投与中止に至った試験治療下の有害事象は精神状態変化（3 例、8%）及び協調運動異常（2 例、5%）であった。1 例の被験者は錯乱状態の事象のために本剤の投与を中止した。 試験治療下で発現した Grade 3 以上の臨床検査値異常は、グルコース、カリウム及び血小板数の異常（各 2 例）並びにナトリウム、尿酸、ALT 及び AST の異常（各 1 例）が発現した。 全体的に、バイタルサインの変化に特記すべき傾向は認められなかった。試験期間中に、有害事象の発熱が 8 例で認められ、低血圧が 4 例、体重減少及び頻脈が各 1 例で認められた。
結論	進行性の各種固形がん患者を対象集団とした本試験において本剤 500 mg/m^2 未満の用量での忍容性は比較的良好であった。 • 40 例の被験者のうち、4 例が少なくとも 1 件の DLT を発現し、治験実施計画書に基づき、進行性の各種固形がん患者に 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ときの MTD は 420 mg/m^2 と決定された。5 段階の低用量コホート（78、109、153、214 及び 300 mg/m^2）では DLT はみられなかった。最も低用量の 3 用量では用量調整や投与中断はなかった。 • 本剤の最終投与後 30 日以内に 2 例が死亡し、治験担当医によりいずれも本剤との関連性なしと判定された。 全体的に、最もよくみられた有害事象は、疲労（65%）、悪心（50%）、食欲不振（38%）、便秘（35%）、呼吸困難（35%）及び嘔吐（33%）であった。 本剤投与に対する CR や PR はみられなかったが、8 例（20%）が最良総合効果で SD と判定された。153 mg/m^2 コホートの 2 例及び 214 mg/m^2 コホートの 1 例含む 3 例で、臨床上でのベネフィットを示唆する比較的長期間の病勢安定が認められた。 PK 解析では以下のことが示された。 • 投与量の増加に伴い曝露量が増加し、78～588 mg/m^2 の用量で C_{max} の平均値は 238～1468 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は 7822～52936 ng·h/mL であった。

	• 全用量の半減期の調和平均は約 16.0 時間であった。 • 本試験で得られた PK 特性に基づき、予測を上回るダリナパルシンの長期にわたる蓄積又は持続的な曝露は生じないと考えられた。 • 全ての用量コホートのほとんどの被験者で 4 日目の投与終了時には定常状態のトラフ濃度に達していた。
実施医療機関	University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX（米国）
治験期間	最初の被験者の初回治験来院日：2005 年 7 月 5 日 最後の被験者の治験終了日：2007 年 7 月 16 日

6　SGL2001 試験［参考資料］

（参考資料：5.3.3.2.5 項）

6.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SGL2001
試験の標題	Phase I/II study of ZIO-101* in advanced multiple myeloma *: ZIOPHARM Oncology, Inc.の治験薬コード名
試験の相	1/2
目的	【第 1 相パート】 • 進行性の多発性骨髄腫患者に対するダリナパルシン注射剤（以下、本剤）の安全性、DLT 及び MTD を評価した。 • 本剤の PK を評価した。 【第 2 相パート】 本剤の臨床効果を評価した。
方法	本試験は非盲検・第 1/2 相試験であった。第 1 相パートでは、本剤を 4 週（±2 日）ごとに 5 日間連日で静脈内投与したとき（1 サイクル）の MTD を決定するようデザインし、非盲検・用量群増量法を用いた。第 1 相パートは、本剤の 7 用量（109、153、214、300、420、588 及び 823 mg/m^2）を事前に取り決め、3＋3 デザインで実施した。忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は最長 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、第 1 相パートとして同用量に 6 例を組み入れ、当該用量を第 2 相パートで用いた。本試験の第 2 相パートは、血清中及び／又は尿中に多発性骨髄腫に関連する免疫グロブリン又は軽鎖が認められる被験者を組み入れた。第 2 相パートのステージ 1 では、13 例の評価可能な被験者を追加して MTD の用量を投与した。第 2 相パートのステージ 1 で 1 例以上が少なくとも SD であった場合に、第 2 相のステージ 2 を開始することとし、14 例の評価可能な被験者を追加して MTD の用量を投与することとした。
診断及び主要な組み入れ基準	【選択基準】 以下の選択基準の全てに合致する者を本試験に適格とした： 1. 多発性骨髄腫患者で、少なくとも 2 種類の治療を受けており、更なる治療が必要な患者 2. 血清中及び／又は尿中に多発性骨髄腫に関連する免疫グロブリン又は軽鎖が認められる患者 3. ZIOPHARM Oncology, Inc.（ZIOPHARM 社）のポリシーに準拠し、Human Investigation Review Committee with jurisdiction により承認されたインフォームドコンセントに同意する患者 4. ECOG の PS が 2 以下 5. 本試験開始前の化学療法、放射線療法又は免疫療法から 3 週間以上経過した患者（ニトロソウレア系抗がん剤の場合は 6 週間以上経過、放射線療法の場合は 8 週間以上経過） 6. 18 歳以上 7. 顆粒球数が 1.0×10^9/L 以上、血小板数が 50×10^9/L 以上 8. ビリルビン 2.0 mg/dL 以下、AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍以下 9. クレアチニンが基準値上限の 3 倍以下

	【除外基準】 以下の除外基準のいずれかに合致する被験者は本試験から除外した： 1. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類のクラス 3 以上、6 か月以内の心筋梗塞の発症、無症候性心房細動以外のコントロール不良な不整脈、QTc が 450 msec 以上、2 度以上の房室ブロック又は左脚ブロックがある患者 2. 妊婦又は授乳婦、妊娠可能な年齢の女性は有効な避妊を行う 3. コントロール不良な感染症 4. ヒ素アレルギー 5. CTCAE version 3.0 で定義される Grade 2 以上の神経病理学的所見を有する者 6. 錯乱や認知症 7. 本剤投与後の神経学的評価と交絡する可能性のある神経学的異常（脳卒中、認知症又は虚血） 8. CTCAE version 3.0 で定義される Grade 3 以上の痙攣の既往
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数は 48 例であり、このうち 21 例を第 1 相パートに含める計画であった。第 2 相パートの被験者数は、臨床効果の確認に必要な例数に基づいて設定された。 32 例の被験者が組み入れられ、そのうち 31 例が 1 回以上の本剤投与を受けた。最初の本剤投与日の投与前の心電図検査で異常がみられ、選択基準に合致しないことが判明した 1 例が、本剤投与前に中止となった。第 1 相パートには 17 例を組み入れ、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 相パートには 14 例を組み入れ、300 mg/m^2 を投与した。 本剤を 1 回以上投与した 31 例全例を安全性解析対象とした。
被験薬、用法・用量、ロット番号	本剤は 109、153、214、300 及び 420 mg/m^2 の用量で 60 分かけて静脈ラインから投与した。 ロット番号：ZIO50006 及び ZIO50016。
投与期間	本剤を 4 週（±2 日）ごと（1 サイクル）に 5 日間連日で投与し、最長 6 サイクル投与した。 忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は 6 サイクルの投与完了まで本剤の投与を継続した。
評価項目	有効性： 欧州骨髄移植学会（EBMT）基準を用いて 1 サイクルおきに評価した。評価時期は、第 1 相パートの試験終了時、第 2 相パートのサイクル 3～6 の Day 1 及び試験終了時とした。生存期間及び DOR も評価した。 薬物動態： PK は、本剤を投与する他の進行中の試験で検討されていない用量で評価することとした。必要に応じて、PK 用血液検体を Day 1 の 0、0.5、1、2、4 及び 24 時間時（24 時間時は Day 2 の投与前）に採取し、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$、CL、$t_{1/2}$ 並びに V_{ss} 及び V_z により評価することとした。 安全性： 神経学的状態、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）の身体所見及び有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。有害事象は MedDRA/Ver.8.1 に従ってコーディングし、NCI-CTCAE/version 3.0 を用いて評価した。毒性については、第 1 相パートでは 5 日間連日で評価し、その後は毎週評価した。第 2 相パートでは 5 日間連日で評価し、その後は 2 週間ごとに評価した。

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

解析手法	人口統計学的特性、ベースライン特性、有効性、PK 及び安全性のパラメータに関して、適切な表を作成した。カテゴリ変数については、当該パラメータの各カテゴリ内の例数と割合に関する要約表（データのないカテゴリを含む）を作成することとした。連続変数については、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を表示した。イベント発生までの時間データは、第 1 四分位数、中央値、第 3 四分位数及びその両側 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法により要約し、調査打ち切りの割合を算出した。 本試験の第 1 相パートの目的は、非盲検・非無作為化・用量群増量試験で評価した。そのため第 1 相パートのデータの統計学的仮説検定は実施せず、記述統計解析のみを行った。第 2 相パートでは、臨床効果について統計学的仮説検定を実施した。Simon の MiniMax デザインを用いて、閾値奏効率 5%、期待奏効率 20%、有意水準を 5%とした場合に検出力が 80%以上となる第 2 相パートのサンプルサイズは、ステージ 1 が 13 例、ステージ 2 が 14 例であった。ステージ 1 で反応がみられない場合はステージ 2 へは進まず、試験は中止することとした。全体で反応例が 3 例以下の場合（ステージ 1 及びステージ 2、第 2 相パートの被験者数は計 27 例）、試験は失敗とみなし、臨床的に意義のある反応は認められないとした。
結果の要約	有効性の要約： 有効性に関する解析は行われなかった。 薬物動態の要約： PK は、本剤を投与する他の進行中の試験で検討されていない用量についてのみ評価することとした。本試験の全用量の PK 解析は他の試験（SGL1001 試験及び SGL1002 試験）で既に実施されているため、別途 PK 評価は実施しなかった。 安全性の要約： 本試験では計 31 例の被験者が 1 回以上の本剤投与を受けた。全体の投与サイクルの平均は 2.3 サイクル（範囲：0.6～6.0 サイクル）であった。治験実施計画書では最長投与サイクルを 6 サイクルと規定しているが、1 例が良好な反応（プラトー）を維持していたため、サイクル 7 の開始が許容された。しかし、本被験者は病勢の進行により当該サイクルを完了せずに中止となった。大多数（25 例、81%）の被験者の本剤投与は 15 回以下（すなわち 3 サイクル以下）であった。本剤の投与が 15 回を超えた被験者は 6 例であり、109 mg/m^2 コホートの 1 例及び 300 mg/m^2 コホートの 5 例が含まれていた。全体では 1 例が用量調節を行い、11 例が投与を中断し、3 例が有害事象により試験中に 1 サイクル休薬した。 本試験では治験担当医により DLT は特定されなかったが、本試験及び本剤を投与した他の 2 つの第 1 相試験（SGL1001 試験及び SGL1002 試験）でみられた毒性を慎重に考慮して、ZIOPHARM 社は本試験の第 2 相パートで 5 日間連日投与を行う検討用量として 300 mg/m^2 を選択した。 全体として 30 例（97%）に、本試験で少なくとも 1 件の試験治療下の有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は、疲労（16 例、52%）、注射部位疼痛（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%）であった。事象の発現頻度と各用量コホートとの関連性は明らかではなかった。 19 例（61%）が少なくとも 1 件の神経毒性に関連する試験治療下の有害事象を発現した。神経系障害及び精神障害の器官別大分類に該当する全ての基本語、全身障害および投与局所様態の器官別大分類に含まれる基本語「易刺激性」、傷害、中毒および処置合併症の器官別大分類に含まれる「転倒」は全て神経毒性に関連する事象とみなした。最もよくみられた神経毒性関連の事象は、頭痛、錯乱状態、浮動性めまいであり、それぞれ被験者の 29%、19%及び 13%に認め

	られた。5 例（16%）が少なくとも 1 件の Grade 3 以上の神経毒性に関連する試験治療下の有害事象を発現し、また、3 例（10%）が神経毒性に関連する試験治療下の重篤な有害事象を発現した。214 mg/m^2 以上の用量を投与した被験者でのみ精神障害が認められたが、神経毒性に関連する事象の発現頻度と用量との関連性は明らかではなかった。 試験期間中に 12 例（39%）に試験治療下の重篤な有害事象が発現し、うち 6 例が治験担当医により本剤と関連性ありと判定された事象（重篤な副作用）を少なくとも 1 回発現した。重篤な副作用には、3 例でみられた錯乱状態及び各 1 例（重複あり）の悪心、マロリー・ワイス症候群、貧血、高カリウム血症、低酸素症、静脈炎が含まれた。12 例中の 2 例の重篤な有害事象は致死的であり、内訳は硬膜下血腫を引き起こした損傷（頭部外傷）が 1 件及び感染（疑い）が 1 件であった。2 例の被験者の致死的な重篤な有害事象は、治験担当医によりいずれも本剤との関連性はないと判定された。 8 例（26%）の被験者が試験治療下で発現した有害事象のために試験を中止した。うち 4 例は、治験担当医が本剤との関連性ありと判定した事象をそれぞれ少なくとも 1 件発現した。1 例は同日に 5 事象を発現したために試験中止となった。事象の内訳はうっ血性心不全、呼吸困難、血中クレアチニン増加、上気道感染及び貧血であった。別の 1 例は尿路感染及び血中乳酸脱水素酵素増加の事象を発現して試験中止となった。試験中止に至った他の事象は疾患進行（4 例、13%）並びに錯乱状態及び低酸素症（各 1 例、3%）であった。 最もよくみられた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、血小板数減少、血中尿酸増加（5 例、16%）及びナトリウム減少（4 例、13%）であった。次いでヘモグロビン減少及びカリウム減少（各 2 例、6%）、白血球数減少、カリウム増加、カルシウム増加、カルシウム減少、ブドウ糖増加、ブドウ糖減少、マグネシウム減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、総ビリルビン増加（各 1 例、3%）であった。 26 例（84%）の被験者で、治験担当医により異常と判定された心電図所見が少なくとも 1 件認められた。26 例中 16 例にはスクリーニングでも異常所見があった。したがって、10 例に試験治療下で発現した心電図異常が認められた。内容は PR 間隔短縮、洞性頻脈、洞性徐脈、T 波変化、ST-T 波変化、左室肥大、幅広い P 波（broad P waves）、心房及び心室期外収縮であり、これらの異常所見に明らかな傾向は認められなかった。また 10 例が発現した事象のうち、有害事象として報告された心電図異常はなかった。全体では、31 例中 3 例（8%）で試験中に器官別大分類の心臓障害に含まれる試験治療下で発現した有害事象が認められた。内訳はうっ血性心不全、洞性徐脈及び洞性頻脈であった。さらに 1 例（3%）の被験者で器官別大分類の臨床検査の QT 延長が 1 件発現した。 11 例（35%）の被験者で少なくとも 1 回バイタルサインの異常値に関する試験治療下で発現した有害事象がみられた。最もよくみられた事象は発熱（5 例、16%）並びに体重増加及び低血圧（各 2 例、5%）であった。試験期間を通じ、バイタルサインの変化に特記すべき傾向は認められなかった。
結論	本試験では、多くの被験者が複数の前治療を受けた進行性の多発性骨髄腫患者であったが本剤の忍容性は比較的良好であった。 • 本試験で DLT は特定されなかったが、本試験及び他の 2 つの第 1 相試験（SGL1001 試験及び SGL1002 試験）の毒性の評価結果を慎重に考慮及び評価して、ZIOPHARM 社は、第 2 相試験の用量として 300 mg/m^2 の 5 日間連日投与を選択した。 • 本剤最終投与後 30 日以内に死亡が 1 件認められた、治験担当医により本剤との関連性なしと判定された。 • 本試験で最もよくみられた有害事象は疲労（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%）並びに背部痛及び咳嗽（各 7 例、23%）であった。

	本試験では、本剤の臨床的意義が認められ、第 2 相パートのステージ 2 の基準にも合致したが、ZIOPHARM 社が新たな投与レジメンを企画したため、本試験は終了となり、同じ予定効能・効果を対象とした本剤の新たな試験が開始された。
実施医療機関	8 施設（米国ほか）
治験期間	最初の被験者の初回治験来院日：2006 年 1 月 27 日 最後の被験者の治験終了日：2007 年 8 月 20 日

7　SP-02L02 試験［評価資料］

（評価資料：5.3.5.2.1 項）

7.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SP-02L02
試験の標題	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する SP-02L（darinaparsin 注射剤）アジア共同第 2 相試験
試験の相	2
目的	【主目的】 再発又は難治性の PTCL 患者に対するダリナパルシン注射剤（治験薬コード名：SP-02L、以下、本剤）単独投与時の有効性を検討した。 【副次目的】 • 再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤単独投与時の安全性を検討した。 • 一部の被験者集団で本剤反復投与時の PK を検討した。
方法	本試験は、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、東アジアの国／地域で実施した。 各被験者にダリナパルシンとして 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与後に 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、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することができた。 PK の検討は、各国／地域の一部又は全ての実施医療機関から組み入れられる被験者で第 1 サイクルに実施した。
診断及び主要な組み入れ基準	【対象疾患】 再発又は難治性の PTCL 【選択基準】 (1) 各実施国／地域の民族的背景を有する患者 (2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者 (3) 次のいずれかの疾患であることが病理組織学的に確定診断されている患者 - PTCL-NOS - AITL - ALK 陽性／陰性の ALCL (4) 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 (5) CT 断面像において、測定可能なリンパ腫病変（腫大リンパ節又は節外性腫瘤病変）を有する患者 (6) ECOG PS Scale による一般活動状態が 0、1、2 の患者 (7) 治験責任医師又は分担医師の判断において、生存期間が 3 か月以上と予想される（例：原疾患の急激な悪化がみられていない）患者

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

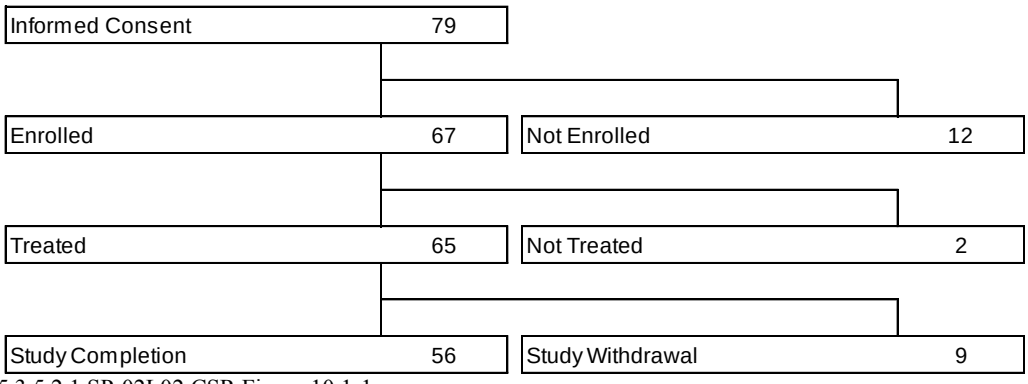
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数：65 例 組み入れ被験者数：67 例 （日本：38 例、韓国：20 例、台湾：8 例、香港：1 例） 安全性解析対象集団：65 例 （日本：37 例、韓国：19 例、台湾：8 例、香港：1 例） 有効性解析対象集団：57 例 （日本：36 例、韓国：16 例、台湾：4 例、香港：1 例） PK 解析対象集団：44 例 （日本：18 例、韓国：17 例、台湾：8 例、香港：1 例）
被験薬、用法・用量、ロット番号	被験薬：ダリナパルシン注射剤（治験薬コード名：SP-02L） 本剤は、ガラス製バイアルに充填された無菌・白色～灰白色の凍結乾燥製剤であり、1 バイアル中にダリナパルシンを 150 mg 含有する。 用法・用量： 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（3 週間）を 1 サイクルとした。 各投与日に、調製・希釈した 本剤希釈液を 1 時間（± 10 分）かけて点滴静注した。なお、先行して実施された臨床試験で末梢静脈から投与した場合に注入部位の異常が高頻度に認められていたため、中心静脈から投与することを推奨した。 ロット番号： SP02L-T03、SP02L-T04、SP02L-T05 及び SP02L-T06
投与期間	21 日間（3 週間）を 1 サイクルとして、休薬・減量・投与終了基準に従って 6 サイクル投与した。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、第 7 サイクル以降の投与を継続することができた。
評価項目	【主要評価項目】 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）に基づく抗腫瘍効果（最良効果） 【副次評価項目】 • 無増悪生存期間（PFS）、奏効までの期間（TTR）、DOR 及び全生存期間（OS） • 有害事象の発現状況 • 血漿中薬物濃度推移、PK パラメータ、及び尿中排泄率

解析手法	効果安全性評価委員会による抗腫瘍効果の中央判定に基づき、第 6 サイクルまでの最良効果を集計し、奏効率（最良効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合）及び病勢コントロール率（最良効果が SD 以上と判定された被験者の割合）、並びにそれらの 90%信頼区間を算出した。また、主治医判定に基づく最良効果を集計し、奏効率及び及び病勢コントロール率、並びにその 90%信頼区間を算出した。 腫瘍縮小率の Waterfall Plot を作図した。 全体及び PTCL のサブタイプ別に PFS、TTR、DOR 及び OS を集計した。また、PFS 及び OS については、Kaplan-Meier 法によって全体及び PTCL のサブタイプ別に図示した。 有害事象の発現例数を、MedDRA に従って器官別大分類別及び基本語別に集計した。また、民族的背景別、重症度別の集計も行った。本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）、重篤な有害事象、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象（以下、重篤な副作用）の発現例数も同様に集計した。 PK の解析では、全体及び民族的背景別に血漿中濃度を要約し、平均値の推移図を作成した。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推定し、全体及び民族的背景別に要約した。尿中排泄率を算出し、全体及び民族的背景別に要約した。
実施医療機関	東アジア 4 か国／地域の 25 施設（日本：13 施設、韓国：6 施設、台湾：5 施設、香港：1 施設）
治験期間	最初の被験者の組み入れ日：2016 年 3 月 25 日 最後の被験者の治験終了日：2021 年 6 月 17 日

7.2　被験者の内訳、解析対象集団、人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の内訳を図 2.7.6.7 - 1 に示す。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。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。65 例の被験者が本剤の投与を受けた。

図 2.7.6.7 - 1　　被験者の内訳（同意取得例）



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

本剤の投与を受けた被験者のうち、9 例が試験を中止した。これらの被験者の中止理由を表 2.7.6.7 - 1 に示す。中止理由は、5 例は同意の撤回によるものであり、4 例は被験者の死亡によるものであった。

表 2.7.6.7 - 1　　中止理由（全投与例）

Reason for Withdrawal	Statistic	Overall (N=65)
Withdrawn of consent	N (%)	5 (7.5)
Post-enrollment ineligibility	N (%)	0
Pregnancy	N (%)	0
Lost to study drug administration or protocol-specific test/observation/assessment because of the subject's own reason	N (%)	0
Subject's serious non-compliance to protocol	N (%)	0
Significant deviation from GCP or protocol	N (%)	0
Subject death	N (%)	4 (6.0)
Other	N (%)	0

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

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 回でも行われている被験者集団を「最大の解析対象集団（FAS）」とした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者集団を「治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）」とした。有効性に関する評価項目は、FAS を用いて解析すると共に、PPS でも同様の解析を副次的に行った。

本試験の解析に先立ち、全ての治験実施計画書からの逸脱を治験依頼者及び医学専門家と協議し、その取り扱いを決定した。

FAS の人口統計学的及び他のベースライン特性を表 2.7.6.7 - 2 に示す。

FAS は、男性が 39 例（68.4%）、女性が 18 例（31.6%）、年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（38～85 歳）であった。年齢の平均値±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 PS Scale 0 又は 1 であった。PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 37 例（64.9%）、AITL が 17 例（29.8%）、ALK 陰性 ALCL が 3 例（5.3%）であり、ALK 陽性 ALCL であった被験者はいなかった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ III が 28 例（49.1%）、ステージ IV が 23 例（40.4%）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 16 例（28.1%）であった。中央判定に基づく標的病変の二方向積和（SPD）の平均値±標準偏差は 17.08 ± 14.15 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、被験者の 10.5%（6/57 例）が自家造血幹細胞移植を受けていた。

表 2.7.6.7 - 2　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）

		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
	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
IPI Risk Group							
Low	N (%)	11 (19.3)	5 (13.9)	6 (28.6)	4 (25.0)	2 (50.0)	0
Low intermediate	N (%)	19 (33.3)	12 (33.3)	7 (33.3)	5 (31.3)	2 (50.0)	0
High intermediate	N (%)	16 (28.1)	11 (30.6)	5 (23.8)	4 (25.0)	0	1 (100.0)
High	N (%)	11 (19.3)	8 (22.2)	3 (14.3)	3 (18.8)	0	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)**
PIT Risk Group							
Group 1	N (%)	5 (8.8)	2 (5.6)	3 (14.3)	2 (12.5)	1 (25.0)	0
Group 2	N (%)	23 (40.4)	14 (38.9)	9 (42.9)	6 (37.5)	3 (75.0)	0
Group 3	N (%)	19 (33.3)	15 (41.7)	4 (19.0)	3 (18.8)	0	1 (100.0)
Group 4	N (%)	10 (17.5)	5 (13.9)	5 (23.8)	5 (31.3)	0	0
Clinical Symptom Caused by Primary Disease (Concomitant Symptom)							
Fever							
No	N (%)	46 (80.7)	26 (72.2)	20 (95.2)	16 (100.0)	3 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	11 (19.3)	10 (27.8)	1 (4.8)	0	1 (25.0)	0
Night sweats							
No	N (%)	53 (93.0)	32 (88.9)	21 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	4 (7.0)	4 (11.1)	0	0	0	0
Weight loss							
No	N (%)	53 (93.0)	33 (91.7)	20 (95.2)	16 (100.0)	3 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	4 (7.0)	3 (8.3)	1 (4.8)	0	1 (25.0)	0
Fatigue							
No	N (%)	34 (59.6)	23 (63.9)	11 (52.4)	8 (50.0)	2 (50.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	23 (40.4)	13 (36.1)	10 (47.6)	8 (50.0)	2 (50.0)	0
Gastrointestinal symptoms							
No	N (%)	44 (77.2)	28 (77.8)	16 (76.2)	12 (75.0)	3 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	13 (22.8)	8 (22.2)	5 (23.8)	4 (25.0)	1 (25.0)	0
Cutaneous symptoms							
No	N (%)	45 (78.9)	26 (72.2)	19 (90.5)	15 (93.8)	3 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	12 (21.1)	10 (27.8)	2 (9.5)	1 (6.3)	1 (25.0)	0
Other							
No	N (%)	44 (77.2)	27 (75.0)	17 (81.0)	13 (81.3)	3 (75.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	13 (22.8)	9 (25.0)	4 (19.0)	3 (18.8)	1 (25.0)	0
Prior Medication (Chemotherapy or Immune Therapy)							
No	N (%)	0	0	0	0	0	0
Yes	N (%)	57 (100.0)	36 (100.0)	21 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Number of Prior Chemotherapy or	N	57	36	21	16	4	1
Immune Regimens	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

		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)**
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
Other Therapy							
No	N (%)	54 (94.7)	35 (97.2)	19 (90.5)	14 (87.5)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	3 (5.3)	1 (2.8)	2 (9.5)	2 (12.5)	0	0
SPD of Target Lesion Measurement	N	57	36	21	16	4	1
by Local Assessment (cm^2)	Mean	16.90	17.94	15.11	12.64	24.05	19.00
	SD	14.44	14.89	13.81	11.23	22.28	-
	Min	1.4	1.4	2.3	2.3	5.9	19.0
	Max	73.9	73.9	52.0	42.8	52.0	19.0
	Q1	7.40	8.60	6.30	5.95	6.10	19.00
	Median	12.60	13.90	8.20	7.95	19.15	19.00
	Q3	22.20	22.30	19.00	14.60	42.00	19.00
SPD of Target Lesion Measurement	N	57	36	21	16	4	1
by Central Assessment (cm^2)	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
Liver Enlargement							
No	N (%)	51 (89.5)	34 (94.4)	17 (81.0)	13 (81.3)	4 (100.0)	0
Yes	N (%)	5 (8.8)	2 (5.6)	3 (14.3)	3 (18.8)	0	0
Unable to assess	N (%)	0	0	0	0	0	0
Not done	N (%)	1 (1.8)	0	1 (4.8)	0	0	1 (100.0)
Spleen Enlargement							
No	N (%)	39 (68.4)	25 (69.4)	14 (66.7)	10 (62.5)	4 (100.0)	0
Yes	N (%)	17 (29.8)	11 (30.6)	6 (28.6)	6 (37.5)	0	0
Unable to assess	N (%)	0	0	0	0	0	0
Not done	N (%)	1 (1.8)	0	1 (4.8)	0	0	1 (100.0)

		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)**
Bone Marrow Infiltration							
Negative	N (%)	44 (77.2)	29 (80.6)	15 (71.4)	10 (62.5)	4 (100.0)	1 (100.0)
Positive	N (%)	13 (22.8)	7 (19.4)	6 (28.6)	6 (37.5)	0	0
Irrelevant	N (%)	0	0	0	0	0	0
Medical History							
No	N (%)	2 (3.5)	0	2 (9.5)	2 (12.5)	0	0
Yes	N (%)	55 (96.5)	36 (100.0)	19 (90.5)	14 (87.5)	4 (100.0)	1 (100.0)
Allergy and/or Drug Sensitivity							
No	N (%)	36 (63.2)	22 (61.1)	14 (66.7)	11 (68.8)	2 (50.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	21 (36.8)	14 (38.9)	7 (33.3)	5 (31.3)	2 (50.0)	0
Physical Examination							
Cranial Nerves Abnormality							
No	N (%)	57 (100.0)	36 (100.0)	21 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	0	0	0	0	0	0
Sensory Abnormality							
No	N (%)	46 (80.7)	26 (72.2)	20 (95.2)	15 (93.8)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	11 (19.3)	10 (27.8)	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0
Motor Abnormality							
No	N (%)	55 (96.5)	35 (97.2)	20 (95.2)	15 (93.8)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	2 (3.5)	1 (2.8)	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0
Coordination Stance/Gait Abnormality							
No	N (%)	56 (98.2)	36 (100.0)	20 (95.2)	15 (93.8)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	1 (1.8)	0	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0
Reflexes Abnormality							
No	N (%)	57 (100.0)	36 (100.0)	21 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	0	0	0	0	0	0
Mental Status Abnormality							
No	N (%)	57 (100.0)	36 (100.0)	21 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
Yes	N (%)	0	0	0	0	0	0
Pregnancy[1]							
Negative	N (%)	1 (5.6)	1 (11.1)	0	0	0	-
Positive	N (%)	0	0	0	0	0	-
Not done	N (%)	17 (94.4)	8 (88.9)	9 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)	-

		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)**
Height (cm)	N	57	36	21	16	4	1
	Mean	162.0	163.3	159.8	159.1	161.0	166.0
	SD	9.5	8.7	10.7	11.0	11.8	-
	Min	141	143	141	141	152	166
	Max	182	182	178	178	178	166
	Q1	154.0	158.0	151.0	150.0	153.0	166.0
	Median	163.0	163.5	160.0	160.5	157.0	166.0
	Q3	169.0	169.0	169.0	169.0	169.0	166.0
Weight (kg)	N	57	36	21	16	4	1
	Mean	58.72	59.35	57.63	54.65	66.98	68.00
	SD	10.31	9.84	11.23	10.24	10.79	-
	Min	39.7	39.7	41.3	41.3	56.2	68.0
	Max	80.4	80.4	78.4	71.1	78.4	68.0
	Q1	52.00	52.75	46.80	44.85	57.85	68.00
	Median	58.90	59.20	58.60	54.40	66.65	68.00
	Q3	66.10	65.80	66.10	64.30	76.10	68.00
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

1 Denominator is number of female.
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 11.2-1

7.3 有効性の結果

7.3.1 解析したデータセット

有効性に関する評価は FAS を用いて解析した。本剤の投与を受けた 65 例中 57 例（日本：36 例、韓国：16 例、台湾：4 例、香港：1 例）を FAS とした。

病理判定委員会による中央診断で PTCL 以外と診断された 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、及び予想生存期間（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）の計 8 例を FAS から除外した。なお、PTCL 以外と診断された 2 例は、いずれも実施医療機関で ALK 陰性 ALCL と診断されていたが、病理中央診断で 1 例は古典的ホジキンリンパ腫、1

例はリンパ球減少型ホジキンリンパ腫と診断された。本剤投与開始後にリンパ腫病変の評価が 1 回も実施されなかった 5 例のうち 1 例は、病理中央診断に供された標本が骨髄クロット標本のみであったため、実施医療機関から提出された病理報告書を参考に病理判定委員会で PTCL-NOS と診断されたが、治験依頼者と医学専門家で協議の上、病理中央診断不能例と判断された。

FAS 57 例で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったことから、FAS から除外された症例はなく、FAS と PPS は同一であった。

7.3.2　有効性の解析

7.3.2.1　抗腫瘍効果（最良効果）

効果安全性評価委員会の中央判定による抗腫瘍効果（第 6 サイクルまでの最良効果）を表 2.7.6.7 - 3 に示す。また、中央判定に基づく奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.6.7 - 4 に示す。

中央判定に基づく奏効率は 19.3%（11/57 例）であり、その 90%信頼区間は 11.2%～29.9%であった。奏効率は、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%を統計学的に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（表 2.7.6.7 - 4）。奏効例 11 例のうち、CR が 5 例（8.8%）、PR が 6 例（10.5%）であった（表 2.7.6.7 - 3）。病勢コントロール率は 45.6%（26/57 例）であった。

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の奏効率は 17.5%であり 90%信頼区間は 10.1%～27.2%であった。

表 2.7.6.7 - 3　効果安全性評価委員会の中央判定による抗腫瘍効果（最良効果）（FAS）

		CR	PR	SD	PD	NE
Parameter	**N**	**N (%)** **(90% C.I.)**	**N (%)** **(90% C.I.)**	**N (%)** **(90% C.I.)**	**N (%)** **(90% C.I.)**	**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

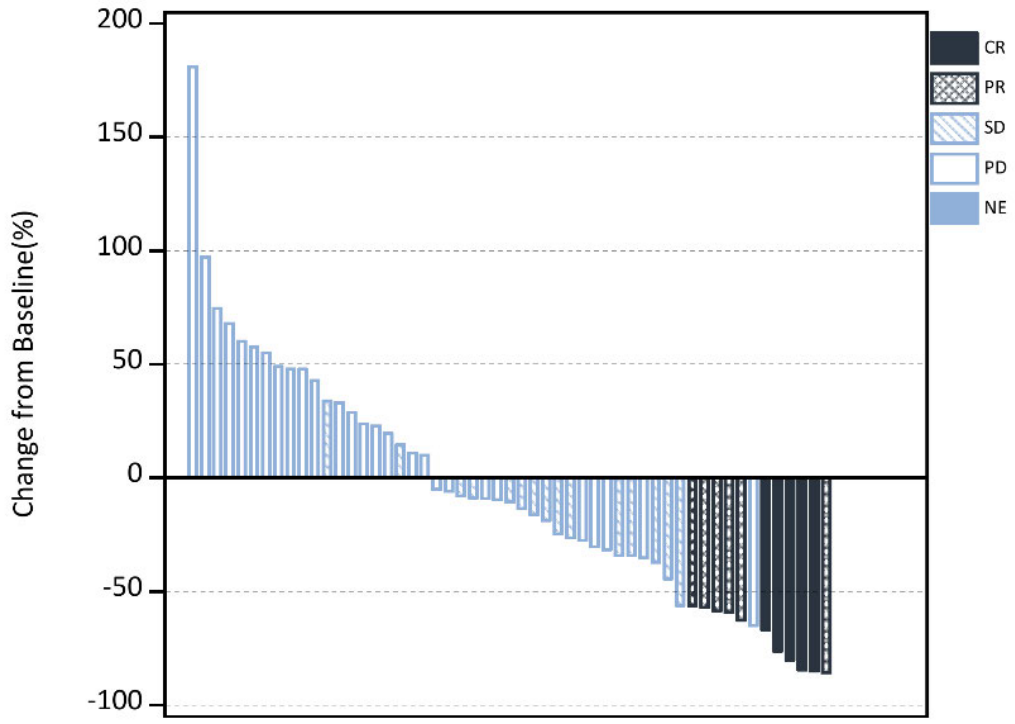
表 2.7.6.7 - 4　効果安全性評価委員会の中央判定による奏効率及び病勢コントロール率（FAS）

			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

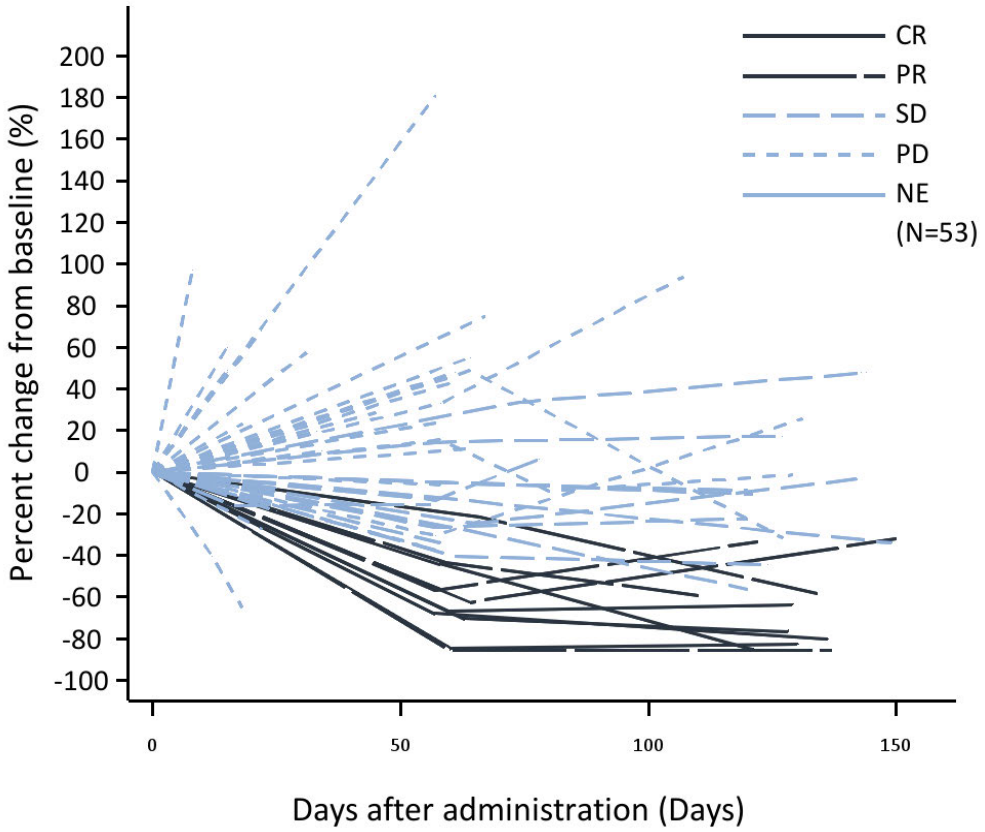
中央判定に基づく標的病変の最大腫瘍縮小率の waterfall plot を図 2.7.6.7 - 2 に示す。また、中央判定に基づく標的病変の腫瘍縮小率の推移（spider plot）を図 2.7.6.7 - 3 に示す。

図 2.7.6.7 - 2　　効果安全性評価委員会の中央判定に基づく標的病変の最大腫瘍縮小率の waterfall plot（FAS）



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 2.7.6.7 - 3　　効果安全性評価委員会の中央判定に基づく標的病変の腫瘍縮小率の推移の spider plot（FAS）



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

主治医判定による抗腫瘍効果（最良効果）に基づく奏効率は 26.3%（15/57 例、90%信頼区間：17.0%～37.6%）であり、主治医判定においても奏効率は閾値奏効率を統計学的に有意に上回った（二項検定：p<0.001、表 2.7.6.7 - 5）。

表 2.7.6.7 - 5　　主治医判定による抗腫瘍効果（最良効果）に基づく奏効率及び病勢コントロール率（FAS）

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

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。

7.3.2.2　　生存期間などの評価

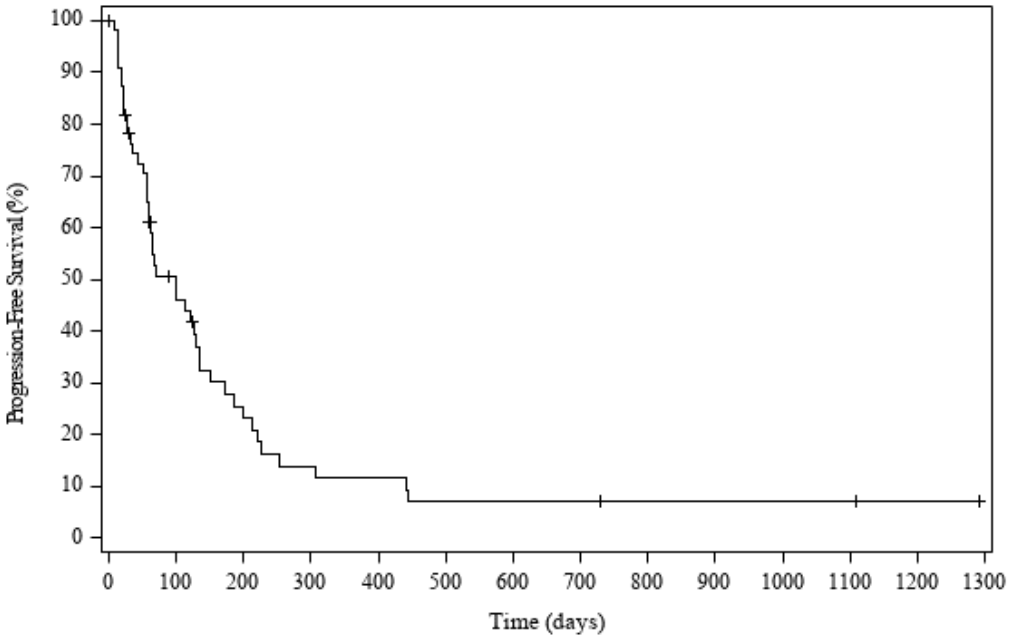
抗腫瘍効果に基づく Time to event 解析（PFS、TTR 及び DOR）は、主治医判定に基づいて行った。

7.3.2.2.1　　無増悪生存期間（PFS）

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7 - 4 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。

図 2.7.6.7 - 4　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



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

7.3.2.2.2　　奏効までの期間（TTR）

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。

7.3.2.2.3　　奏効期間（DOR）

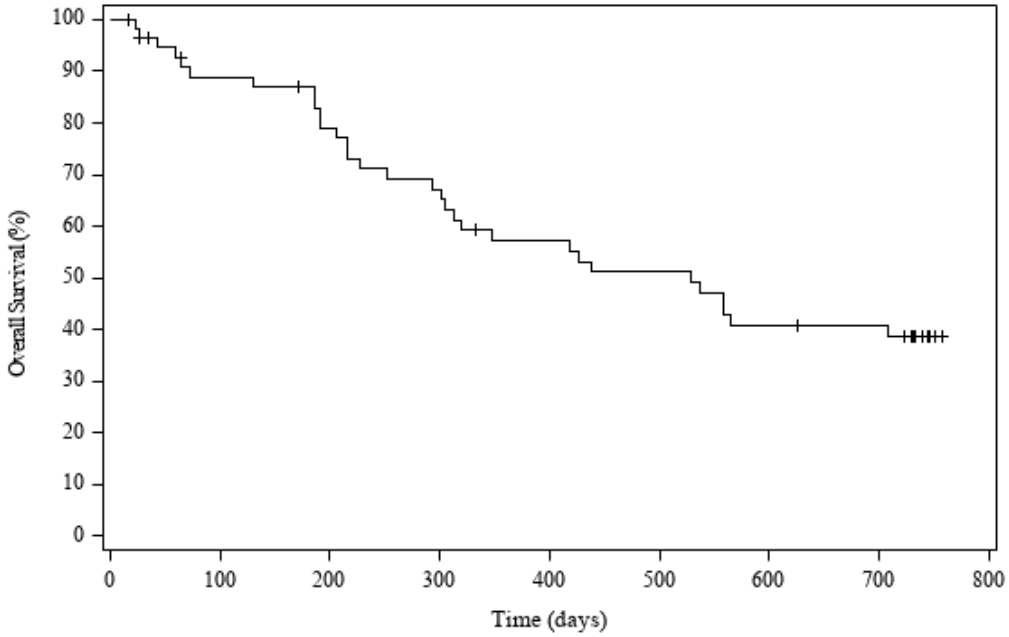
DOR の中央値（90%信頼区間）は 158 日（83.0～385.0 日）であった。

7.3.2.2.4　　全生存期間（OS）

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7 - 5 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。

図 2.7.6.7 - 5　　OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



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

7.4　薬物動態の結果

7.4.1　　解析したデータセット

本剤の投与を 1 回以上受け、かつ血漿中又は尿中薬物濃度データを 1 ポイント以上有する被験者で構成された PK 解析対象集団 44 例（日本：18 例、韓国：17 例、台湾：8 例、香港：1 例）を対象に PK の解析を実施した。PK 解析対象集団の人口統計学的及び他のベースライン特性については本試験の治験総括報告書（5.3.5.2.1 項）の Table 14.1.2-2 に示している。

PK 解析対象集団に含めた被験者の 63.6%（28/44 例）が男性、36.4%（16/44 例）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（38～85 歳）であり、平均値±標準偏差は、66.0 ± 10.9 歳であった。体表面積の中央値（範囲）は 1.5980 m^2（1.292～1.952 m^2）であり、平均値±標準偏差は 1.5981 ± 0.1903 m^2 であった。

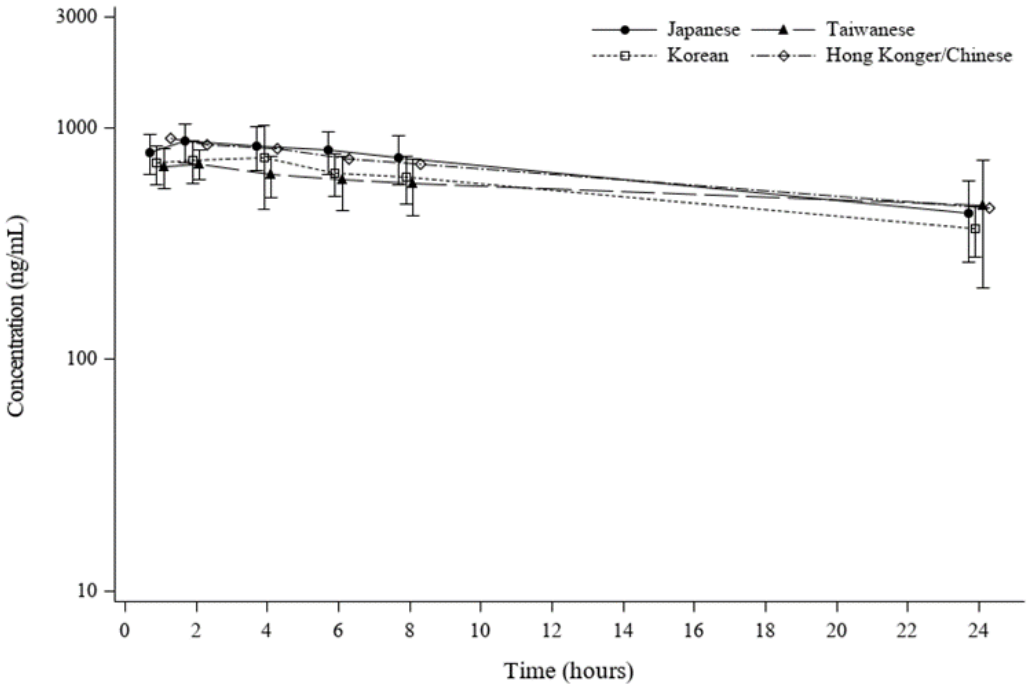
なお、治験依頼者と医学専門家（臨床薬理アドバイザー）で協議の上、データの採否を決定した。

7.4.2　　血漿中ヒ素濃度推移

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移を図 2.7.6.7 - 6 に示す。

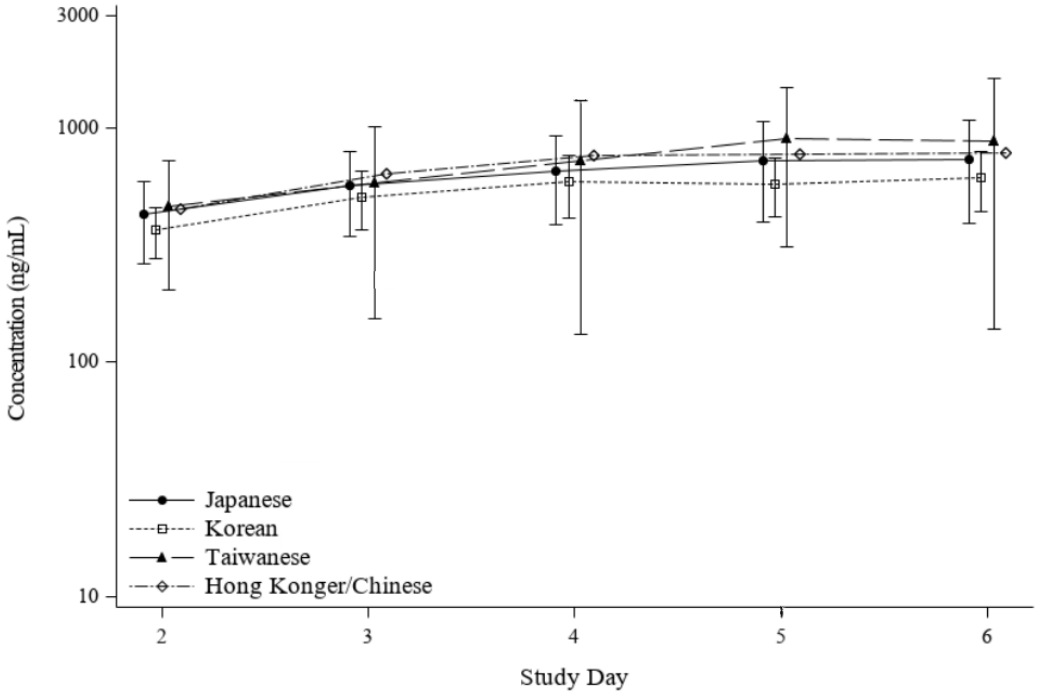
血漿中ヒ素濃度は、Day 1 及び Day 5 のいずれも多くの被験者で本剤投与開始後 1～2 時間（Day 1：43 例中 10 例が投与開始後 1 時間及び 18 例が投与開始後 2 時間、Day 5：41 例中 11 例が投与開始後 1 時間及び 21 例が投与開始後 2 時間）に C_{max} に到達した後、1 次速度に従って低下した。反復投与時のトラフ濃度は、投与回数に伴い徐々に上昇した。トラフ濃度推移から Day 4～Day 5 に定常状態となることが示唆された（図 2.7.6.7 - 7）。

図 2.7.6.7 - 6　　Day 1 の血漿中ヒ素濃度の推移（片対数目盛）（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 12.9.1-1

図 2.7.6.7 - 7　　Day 2～Day 6 におけるトラフ時の血漿中ヒ素濃度の推移（片対数目盛）（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 12.9.1-2

7.4.3　尿中ヒ素排泄率

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 のヒ素換算した尿中排泄率を表 2.7.6.7 - 6 に示す。

尿中ヒ素排泄率の平均値±標準偏差は、Day 1 及び Day 5 でそれぞれ投与開始後 0～4 時間に 7.988 ± 4.947%及び 18.020 ± 10.267%、投与開始後 4～24 時間に 32.764 ± 12.325%及び 49.784 ± 17.343%であった。また、Day 1 及び Day 5 の投与開始後 0～24 時間にはそれぞれ 40.752 ± 15.308%及び 67.732 ± 18.620%が尿中に排泄された。このことから投与されたヒ素は主に尿中に排泄されることが示唆された。

表 2.7.6.7 - 6　　尿中に排泄された投与量に対するヒ素の分画（PK 解析対象集団）

	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
Mean	7.988	32.764	40.752	18.020	49.784	67.732
SD	4.947	12.325	15.308	10.267	17.343	18.620
CV%	61.94	37.62	37.56	56.97	34.84	27.49

[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: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.9-6 改変

7.4.4　薬物動態学的パラメータ

本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの Day 1 及び Day 5 の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.7 - 7 及び表 2.7.6.7 - 8 に示す。

Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、それぞれ 851.6 ± 203.9 ng/mL 及び 13976.4 ± 3234.5 ng·h/mL であった。Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、それぞれ 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} の幾何平均比はそれぞれ 1.58 及び 1.67 であり、5 日間の連日投与によるわずかな蓄積が示唆された。しかしながら、Day 15（最終投与後 240 時間）の時点で被験者のおよそ 80%（33/41 例）で血漿中ヒ素濃度が LLOQ（50.0 ng/mL）未満となり、他の 8 例も LLOQ 付近又は Day 1 での各測定時点での濃度よりはるかに低下していたことから、次サイクルに影響する蓄積はないと考えられた。

表 2.7.6.7 - 7　　Day 1 における PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng /mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
All Subjects			
N	43	43	43
Mean	851.6	4.2	13976.4
SD	203.9	5.8	3234.5
CV%	23.94	136.78	23.14

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; CV%=percent coefficient of variation; SD=standard deviation
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.10-1 改変

表 2.7.6.7 - 8　　Day 5 における PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m^2)	Vdz (L/m^2)
All Subjects						
N	41	41	41	40	41	40
Mean	1359.4	2.2	24005.9	25.08	2.53	84.6
SD	367.6	1.2	9063.5	9.31	0.75	26.5
CV%	27.04	53.80	37.76	37.14	29.73	31.31

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; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; CL=total body clearance; Vdz=volume of distribution based on terminal phase; CV%=percent coefficient of variation; SD=standard deviation
The dose was set as arsenic equivalent.
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.10-2 改変

7.4.5　血漿中及び尿中代謝物のプロファイル

血漿中の主な代謝物は、ジメチルアルシン酸（DMA^V）であり、採血ポイントにかかわらず総ピーク面積の約 90%を占めた。ダリナパルシンの未変化体は血漿中には検出されなかった。このことから、ダリナパルシンは投与後速やかに代謝され、本剤に含まれるヒ素は血漿中では全て代謝物として存在すると考えられた。

尿中の主な代謝物は、DMA^V であり、総ピーク面積の約 99%を占めた。検出された代謝物のプロファイルは、本剤投与開始後 0～4 時間及び 4～24 時間で類似した。ダリナパルシンの未変化体は尿中には検出されず、尿中に排泄されたヒ素は全て代謝物に由来するものであることが示唆された。

7.5　安全性の結果

7.5.1　解析したデータセット

本剤の投与を 1 回以上受けた被験者 65 例を安全性解析対象集団に含めた。安全性解析対象集団の人口統計学的及び他のベースライン特性については本試験の治験総括報告書（5.3.5.2.1 項）の Table 14.1.2-1 に示している。

安全性解析対象集団に含めた被験者の 69.2%（45/65 例）が男性、30.8%（20/65 例）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（28～85 歳）であり、平均値±標準偏差は、66.4 ± 11.1 歳であった。被験者の 93.8%（61/65 例）が ECOG PS Scale 0 又は 1 であった。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%）であった。中央判定で PTCL ではないと診断された被験者は 2 例（3.1%）であった。

7.5.2　曝露状況

投与サイクルごとのサイクル実施被験者数を表 2.7.6.7 - 9 に示す。安全性解析対象集団での本剤の曝露状況を表 2.7.6.7 - 10 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）が第 1 サイクルで試験を完了又は試験から脱落した。第 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、第 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。第 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 2.7.6.7 - 9　　投与サイクルごとのサイクル実施被験者数（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 2.7.6.7 - 10　　本剤の曝露状況（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 Cycles Received		
1	N (%)	22 (33.8)
2	N (%)	5 (7.7)
3	N (%)	13 (20.0)
4	N (%)	2 (3.1)
5	N (%)	5 (7.7)
6	N (%)	9 (13.8)
≥ 7	N (%)	9 (13.8)

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

Parameter	Statistic	(N=65)
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 Received		
2	N (%)	1 (1.5)
4	N (%)	2 (3.1)
5	N (%)	19 (29.2)
9	N (%)	1 (1.5)
10	N (%)	4 (6.2)
11	N (%)	2 (3.1)
15	N (%)	11 (16.9)
20	N (%)	2 (3.1)
23	N (%)	1 (1.5)
25	N (%)	4 (6.2)
26	N (%)	1 (1.5)
27	N (%)	1 (1.5)
30	N (%)	7 (10.8)
≥ 31	N (%)	9 (13.8)
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
Number of Doses Held		
1	N (%)	3 (4.6)
2	N (%)	1 (1.5)
3	N (%)	3 (4.6)
4	N (%)	4 (6.2)
12	N (%)	1 (1.5)
17	N (%)	1 (1.5)
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

Parameter	Statistic	(N=65)
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

7.5.3　有害事象

7.5.3.1　有害事象の要約

有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.7 - 11 に示す。

有害事象は被験者の 98.5%（64/65 例）に発現した。副作用（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と判定された有害事象）は被験者の 69.2%（45/65 例）で認められた。重篤な有害事象の発現例数は 30 例（46.2%）、重篤な副作用の発現例数は 7 例（10.8%）であった。また、Grade 3 以上の有害事象の発現例数は 41 例（63.1%）、Grade 3 以上の副作用の発現例数は 19 例（29.2%）であった。

表 2.7.6.7 - 11　有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

		Overall
	Statistic	(N=65)
At least 1 adverse event	N (%)	64 (98.5)
At least 1 adverse drug reaction	N (%)	45 (69.2)
At least 1 serious adverse event	N (%)	30 (46.2)
At least 1 serious adverse drug reaction	N (%)	7 (10.8)
At least 1 adverse event leading to withdrawn from the study	N (%)	0
At least 1 adverse drug reaction leading to withdrawn from the study	N (%)	0
At least 1 adverse event Grade ≥ 3	N (%)	41 (63.1)
At least 1 adverse drug reaction Grade ≥ 3	N (%)	19 (29.2)

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.3-1 改変

7.5.3.2　有害事象の発現状況

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。

全ての有害事象を表 2.7.6.7 - 12 に、副作用を表 2.7.6.7 - 13 に示す。

被験者の 5%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%）］、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%）］、上咽頭炎、上気道感染、低アルブミン血症、下痢及び転倒［各 6/65 例（9.2%）］、低ナトリウム血症、浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー及び悪心［各 5/65 例（7.7%）］並びに咽頭炎、リンパ球減少症、好中球減少症、高カリウム血症、低リン酸血症、不眠症、味覚不全、高血圧、鼻漏、腹痛及び白血球数減少［各 4/65 例（6.2%）］であった。

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。

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。

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。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。

表 2.7.6.7 - 12　　全有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
有害事象発現例数	N (%)	64 (98.5)	41 (63.1)
感染症および寄生虫症	N (%)	27 (41.5)	10 (15.4)
菌血症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
結膜炎	N (%)	2 (3.1)	0
喉頭蓋炎	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
毛包炎	N (%)	1 (1.5)	0
真菌感染	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
歯肉炎	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
単純ヘルペス	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
帯状疱疹	N (%)	1 (1.5)	0
インフルエンザ	N (%)	1 (1.5)	0
喉頭炎	N (%)	1 (1.5)	0
上咽頭炎	N (%)	6 (9.2)	0
口腔カンジダ症	N (%)	3 (4.6)	0
咽頭炎	N (%)	4 (6.2)	2 (3.1)

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
肺炎	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
敗血症性ショック	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
副鼻腔炎	N (%)	2 (3.1)	2 (3.1)
皮膚感染	N (%)	1 (1.5)	0
扁桃炎	N (%)	3 (4.6)	0
上気道感染	N (%)	6 (9.2)	0
尿路感染	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
エンテロバクター感染	N (%)	1 (1.5)	0
腹部感染	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
サイトメガロウイルス血症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
気道感染	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
粘膜感染	N (%)	1 (1.5)	0
口腔ヘルペス	N (%)	1 (1.5)	0
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
血管デバイス感染	N (%)	1 (1.5)	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 (%)	2 (3.1)	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	N (%)	1 (1.5)	0
腫瘍熱	N (%)	1 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	20 (30.8)	15 (23.1)
貧血	N (%)	16 (24.6)	10 (15.4)
凝血異常	N (%)	1 (1.5)	0
播種性血管内凝固	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
発熱性好中球減少症	N (%)	1 (1.5)	0
白血球減少症	N (%)	3 (4.6)	3 (4.6)
リンパ節炎	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
リンパ球減少症	N (%)	4 (6.2)	4 (6.2)
好中球減少症	N (%)	4 (6.2)	2 (3.1)
血小板減少症	N (%)	3 (4.6)	3 (4.6)
免疫系障害	N (%)	2 (3.1)	2 (3.1)
アナフィラキシーショック	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
血球貪食性リンパ組織球症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	N (%)	29 (44.6)	12 (18.5)
アシドーシス	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
脱水	N (%)	3 (4.6)	1 (1.5)
糖尿病	N (%)	1 (1.5)	0
体液貯留	N (%)	1 (1.5)	0
高血糖	N (%)	2 (3.1)	2 (3.1)
高カリウム血症	N (%)	4 (6.2)	2 (3.1)
高尿酸血症	N (%)	3 (4.6)	2 (3.1)
低アルブミン血症	N (%)	6 (9.2)	1 (1.5)
低カルシウム血症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
低血糖	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	N (%)	7 (10.8)	3 (4.6)
低マグネシウム血症	N (%)	2 (3.1)	0
低ナトリウム血症	N (%)	5 (7.7)	3 (4.6)
低リン酸血症	N (%)	4 (6.2)	3 (4.6)
代謝性アシドーシス	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
腫瘍崩壊症候群	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
食欲減退	N (%)	13 (20.0)	1 (1.5)
精神障害	N (%)	14 (21.5)	4 (6.2)
不安	N (%)	2 (3.1)	0
錯乱状態	N (%)	3 (4.6)	1 (1.5)
譫妄	N (%)	8 (12.3)	2 (3.1)
失見当識	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
幻覚	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
不眠症	N (%)	4 (6.2)	0
熱性譫妄	N (%)	1 (1.5)	0
神経系障害	N (%)	26 (40.0)	2 (3.1)
脳梗塞	N (%)	1 (1.5)	0
浮動性めまい	N (%)	5 (7.7)	0
味覚不全	N (%)	4 (6.2)	0
頭痛	N (%)	5 (7.7)	0
感覚鈍麻	N (%)	3 (4.6)	0
末梢性ニューロパチー	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	5 (7.7)	0
傾眠	N (%)	3 (4.6)	0
失神	N (%)	1 (1.5)	0
認知障害	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
レヴィ小体型認知症	N (%)	1 (1.5)	0
味覚障害	N (%)	1 (1.5)	0
眼障害	N (%)	5 (7.7)	0
白内障	N (%)	1 (1.5)	0
ドライアイ	N (%)	1 (1.5)	0
眼の障害	N (%)	1 (1.5)	0
角膜炎	N (%)	1 (1.5)	0
網膜出血	N (%)	1 (1.5)	0
硝子体浮遊物	N (%)	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
回転性めまい	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
聴力低下	N (%)	1 (1.5)	0
心臓障害	N (%)	3 (4.6)	0
心房細動	N (%)	1 (1.5)	0

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
心筋炎	N (%)	1 (1.5)	0
頻脈	N (%)	1 (1.5)	0
血管障害	N (%)	9 (13.8)	5 (7.7)
高血圧	N (%)	4 (6.2)	4 (6.2)
低血圧	N (%)	1 (1.5)	0
末梢性虚血	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
血管痛	N (%)	2 (3.1)	0
血管炎	N (%)	1 (1.5)	0
深部静脈血栓症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	17 (26.2)	3 (4.6)
咳嗽	N (%)	2 (3.1)	0
しゃっくり	N (%)	2 (3.1)	0
喉頭痛	N (%)	1 (1.5)	0
鼻閉	N (%)	1 (1.5)	0
胸水	N (%)	3 (4.6)	0
誤嚥性肺炎	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
湿性咳嗽	N (%)	2 (3.1)	0
肺塞栓症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
肺水腫	N (%)	1 (1.5)	0
鼻漏	N (%)	4 (6.2)	0
気管狭窄	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
口腔咽頭不快感	N (%)	1 (1.5)	0
口腔咽頭痛	N (%)	1 (1.5)	0
胃腸障害	N (%)	33 (50.8)	3 (4.6)
腹部不快感	N (%)	1 (1.5)	0
腹部膨満	N (%)	2 (3.1)	0
腹痛	N (%)	4 (6.2)	2 (3.1)
上腹部痛	N (%)	1 (1.5)	0
腹水	N (%)	1 (1.5)	0
便秘	N (%)	12 (18.5)	0
下痢	N (%)	6 (9.2)	0
十二指腸潰瘍	N (%)	1 (1.5)	0
消化不良	N (%)	1 (1.5)	0
嚥下障害	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
胃炎	N (%)	1 (1.5)	0
血便排泄	N (%)	1 (1.5)	0
大腸潰瘍	N (%)	1 (1.5)	0
口腔内潰瘍形成	N (%)	1 (1.5)	0
悪心	N (%)	5 (7.7)	0
嚥下痛	N (%)	1 (1.5)	0
肛門周囲痛	N (%)	1 (1.5)	0

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
口内炎	N (%)	2 (3.1)	0
舌変色	N (%)	1 (1.5)	0
歯痛	N (%)	2 (3.1)	0
嘔吐	N (%)	7 (10.8)	0
口腔障害	N (%)	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	N (%)	3 (4.6)	2 (3.1)
胆管癆	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
肝障害	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	N (%)	25 (38.5)	3 (4.6)
脱毛症	N (%)	2 (3.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (1.5)	0
皮膚乾燥	N (%)	2 (3.1)	0
紅斑	N (%)	1 (1.5)	0
そう痒症	N (%)	7 (10.8)	1 (1.5)
発疹	N (%)	10 (15.4)	2 (3.1)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	2 (3.1)	0
脂漏性皮膚炎	N (%)	1 (1.5)	0
中毒性皮疹	N (%)	1 (1.5)	0
爪線状隆起	N (%)	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	N (%)	10 (15.4)	0
関節痛	N (%)	2 (3.1)	0
背部痛	N (%)	3 (4.6)	0
鼡径部痛	N (%)	1 (1.5)	0
筋力低下	N (%)	1 (1.5)	0
筋骨格痛	N (%)	2 (3.1)	0
頚部痛	N (%)	2 (3.1)	0
骨粗鬆症	N (%)	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	N (%)	8 (12.3)	3 (4.6)
排尿困難	N (%)	1 (1.5)	0
腎障害	N (%)	1 (1.5)	0
尿失禁	N (%)	1 (1.5)	0
腎機能障害	N (%)	2 (3.1)	0
急性腎障害	N (%)	3 (4.6)	3 (4.6)
生殖系および乳房障害	N (%)	1 (1.5)	0
腟出血	N (%)	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	47 (72.3)	11 (16.9)
無力症	N (%)	1 (1.5)	0
胸痛	N (%)	2 (3.1)	0
悪寒	N (%)	1 (1.5)	0
疲労	N (%)	7 (10.8)	2 (3.1)
異常感	N (%)	1 (1.5)	0

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
歩行障害	N (%)	1 (1.5)	0
低体温	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
注射部位反応	N (%)	1 (1.5)	0
倦怠感	N (%)	9 (13.8)	0
浮腫	N (%)	3 (4.6)	0
末梢性浮腫	N (%)	2 (3.1)	0
疼痛	N (%)	1 (1.5)	0
発熱	N (%)	27 (41.5)	2 (3.1)
腫脹	N (%)	1 (1.5)	0
圧痛	N (%)	1 (1.5)	0
末梢腫脹	N (%)	1 (1.5)	0
カテーテル留置部位疼痛	N (%)	1 (1.5)	0
疾患進行	N (%)	8 (12.3)	6 (9.2)
穿刺部位疼痛	N (%)	1 (1.5)	0
多臓器機能不全症候群	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
臨床検査	N (%)	33 (50.8)	17 (26.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
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)
血中アルブミン減少	N (%)	1 (1.5)	0
血中クレアチニン増加	N (%)	3 (4.6)	0
血中乳酸脱水素酵素異常	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	3 (4.6)	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	1 (1.5)	0
心電図 QT 延長	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
好酸球数増加	N (%)	1 (1.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	1 (1.5)	0
リンパ球数減少	N (%)	3 (4.6)	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)
体重減少	N (%)	1 (1.5)	0
体重増加	N (%)	1 (1.5)	0
白血球数異常	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
白血球数減少	N (%)	4 (6.2)	3 (4.6)
心電図ＰＲ延長	N (%)	1 (1.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	3 (4.6)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	12 (18.5)	1 (1.5)
転倒	N (%)	6 (9.2)	0
骨折	N (%)	1 (1.5)	0
靭帯捻挫	N (%)	2 (3.1)	0
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
挫傷	N (%)	2 (3.1)	0
注入に伴う反応	N (%)	1 (1.5)	0
創傷	N (%)	1 (1.5)	0
処置による疼痛	N (%)	1 (1.5)	0

MedDRA/ Ver.23.0
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.3-2、Table 12.3-3 改変

表 2.7.6.7 - 13　副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
有害事象発現例数	N (%)	45 (69.2)	19 (29.2)
感染症および寄生虫症	N (%)	8 (12.3)	3 (4.6)
結膜炎	N (%)	1 (1.5)	0
真菌感染	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
帯状疱疹	N (%)	1 (1.5)	0
口腔カンジダ症	N (%)	1 (1.5)	0
咽頭炎	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
肺炎	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
敗血症性ショック	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
副鼻腔炎	N (%)	2 (3.1)	2 (3.1)
上気道感染	N (%)	2 (3.1)	0
エンテロバクター感染	N (%)	1 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	N (%)	10 (15.4)	6 (9.2)
貧血	N (%)	8 (12.3)	4 (6.2)
発熱性好中球減少症	N (%)	1 (1.5)	0
白血球減少症	N (%)	2 (3.1)	2 (3.1)
リンパ球減少症	N (%)	2 (3.1)	2 (3.1)
好中球減少症	N (%)	4 (6.2)	2 (3.1)
血小板減少症	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	N (%)	12 (18.5)	2 (3.1)
脱水	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
高カリウム血症	N (%)	2 (3.1)	0
低カリウム血症	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
低マグネシウム血症	N (%)	1 (1.5)	0
低ナトリウム血症	N (%)	1 (1.5)	0
食欲減退	N (%)	7 (10.8)	0
精神障害	N (%)	10 (15.4)	4 (6.2)
不安	N (%)	1 (1.5)	0
錯乱状態	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
譫妄	N (%)	6 (9.2)	2 (3.1)

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
失見当識	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
幻覚	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
不眠症	N (%)	2 (3.1)	0
神経系障害	N (%)	16 (24.6)	2 (3.1)
脳梗塞	N (%)	1 (1.5)	0
浮動性めまい	N (%)	2 (3.1)	0
味覚不全	N (%)	4 (6.2)	0
頭痛	N (%)	1 (1.5)	0
感覚鈍麻	N (%)	2 (3.1)	0
末梢性ニューロパチー	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
末梢性感覚ニューロパチー	N (%)	4 (6.2)	0
傾眠	N (%)	2 (3.1)	0
認知障害	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
味覚障害	N (%)	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
回転性めまい	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
聴力低下	N (%)	1 (1.5)	0
心臓障害	N (%)	1 (1.5)	0
心筋炎	N (%)	1 (1.5)	0
血管障害	N (%)	2 (3.1)	0
血管痛	N (%)	2 (3.1)	0
胃腸障害	N (%)	13 (20.0)	0
腹痛	N (%)	1 (1.5)	0
便秘	N (%)	3 (4.6)	0
下痢	N (%)	3 (4.6)	0
消化不良	N (%)	1 (1.5)	0
悪心	N (%)	3 (4.6)	0
口内炎	N (%)	1 (1.5)	0
嘔吐	N (%)	4 (6.2)	0
口腔障害	N (%)	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	N (%)	1 (1.5)	0
肝障害	N (%)	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	N (%)	7 (10.8)	1 (1.5)
脱毛症	N (%)	1 (1.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	N (%)	1 (1.5)	0
発疹	N (%)	3 (4.6)	1 (1.5)
斑状丘疹状皮疹	N (%)	1 (1.5)	0
爪線状隆起	N (%)	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	22 (33.8)	3 (4.6)
疲労	N (%)	4 (6.2)	1 (1.5)

器官別大分類	Statistic	(N=65)	
基本語		All Grade	Grade ≥3
異常感	N (%)	1 (1.5)	0
歩行障害	N (%)	1 (1.5)	0
低体温	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
倦怠感	N (%)	9 (13.8)	0
末梢性浮腫	N (%)	1 (1.5)	0
発熱	N (%)	10 (15.4)	1 (1.5)
臨床検査	N (%)	22 (33.8)	10 (15.4)
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)
血中クレアチニン増加	N (%)	2 (3.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	N (%)	1 (1.5)	0
C－反応性蛋白増加	N (%)	1 (1.5)	0
心電図 QT 延長	N (%)	2 (3.1)	1 (1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	N (%)	1 (1.5)	0
リンパ球数減少	N (%)	1 (1.5)	0
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)
白血球数減少	N (%)	1 (1.5)	1 (1.5)
心電図ＰＲ延長	N (%)	1 (1.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	N (%)	3 (4.6)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (1.5)	0
注入に伴う反応	N (%)	1 (1.5)	0

MedDRA/ Ver.23.0
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.3-4、Table 12.3-5 改変

7.5.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

7.5.3.3.1　死亡

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。死亡例の叙述は本項 7.7.1.1 に示す。

7.5.3.3.2　重篤な有害事象

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。また、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は本項 7.7.1.2 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。

表 2.7.6.7 - 14　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類

基本語	**Statistic**	**(N=65)**
重篤な有害事象発現例数	N (%)	30 (46.2)
感染症および寄生虫症	N (%)	8 (12.3)
菌血症	N (%)	1 (1.5)
喉頭蓋炎	N (%)	1 (1.5)
帯状疱疹	N (%)	1 (1.5)
咽頭炎	N (%)	1 (1.5)
肺炎	N (%)	1 (1.5)
敗血症性ショック	N (%)	1 (1.5)
副鼻腔炎	N (%)	1 (1.5)
尿路感染	N (%)	1 (1.5)
エンテロバクター感染	N (%)	1 (1.5)
気道感染	N (%)	1 (1.5)
医療機器関連敗血症	N (%)	1 (1.5)
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 (1.5)
腫瘍熱	N (%)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	N (%)	2 (3.1)
播種性血管内凝固	N (%)	1 (1.5)
リンパ節炎	N (%)	1 (1.5)
免疫系障害	N (%)	2 (3.1)
アナフィラキシーショック	N (%)	1 (1.5)
血球貪食性リンパ組織球症	N (%)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	N (%)	3 (4.6)
脱水	N (%)	1 (1.5)
腫瘍崩壊症候群	N (%)	1 (1.5)
食欲減退	N (%)	1 (1.5)
精神障害	N (%)	1 (1.5)

器官別大分類

基本語	Statistic	(N=65)
錯乱状態	N (%)	1 (1.5)
神経系障害	N (%)	1 (1.5)
脳梗塞	N (%)	1 (1.5)
耳および迷路障害	N (%)	1 (1.5)
回転性めまい	N (%)	1 (1.5)
血管障害	N (%)	2 (3.1)
末梢性虚血	N (%)	1 (1.5)
深部静脈血栓症	N (%)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N (%)	3 (4.6)
誤嚥性肺炎	N (%)	1 (1.5)
肺塞栓症	N (%)	1 (1.5)
気管狭窄	N (%)	1 (1.5)
胃腸障害	N (%)	3 (4.6)
腹痛	N (%)	2 (3.1)
嚥下障害	N (%)	1 (1.5)
肝胆道系障害	N (%)	1 (1.5)
胆管癆	N (%)	1 (1.5)
腎および尿路障害	N (%)	1 (1.5)
急性腎障害	N (%)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	14 (21.5)
疲労	N (%)	1 (1.5)
低体温	N (%)	1 (1.5)
発熱	N (%)	5 (7.7)
疾患進行	N (%)	7 (10.8)
多臓器機能不全症候群	N (%)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	N (%)	1 (1.5)
脊椎圧迫骨折	N (%)	1 (1.5)

MedDRA/ Ver.23.0
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.4-1 改変

表 2.7.6.7 - 15　　重篤な副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類

基本語	Statistic	(N=65)
重篤な有害事象発現例数	N (%)	7 (10.8)
感染症および寄生虫症	N (%)	3 (4.6)
帯状疱疹	N (%)	1 (1.5)
肺炎	N (%)	1 (1.5)
敗血症性ショック	N (%)	1 (1.5)
副鼻腔炎	N (%)	1 (1.5)
エンテロバクター感染	N (%)	1 (1.5)

器官別大分類

基本語	Statistic	(N=65)
代謝および栄養障害	N (%)	1 (1.5)
脱水	N (%)	1 (1.5)
精神障害	N (%)	1 (1.5)
錯乱状態	N (%)	1 (1.5)
神経系障害	N (%)	1 (1.5)
脳梗塞	N (%)	1 (1.5)
耳および迷路障害	N (%)	1 (1.5)
回転性めまい	N (%)	1 (1.5)
胃腸障害	N (%)	1 (1.5)
腹痛	N (%)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	N (%)	3 (4.6)
疲労	N (%)	1 (1.5)
低体温	N (%)	1 (1.5)
発熱	N (%)	2 (3.1)

MedDRA/ Ver.23.0
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 12.4-2 改変

7.5.3.3.3　　試験中止に至った副作用

65 例中 5 例の被験者が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責任医師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。

7.5.3.3.4　　他の重要な有害事象

器官別大分類が精神障害に該当する有害事象は、14/65 例（21.5%）にみられた。その内訳は、譫妄［8/65 例（12.3%）］、不眠症［4/65 例（6.2%）］、錯乱状態［3/65 例（4.6%）］、不安及び幻覚［各 2/65 例（3.1%）］並びに失見当識及び熱性譫妄［各 1/65 例（1.5%）］であった（表 2.7.6.7 - 12）。このうち本剤との関連性が否定できない事象は、譫妄［6/65 例（9.2%）］、錯乱状態、幻覚及び不眠症［各 2/65 例（3.1%）］並びに不安及び失見当識［各 1/65 例（1.5%）］であった（表 2.7.6.7 - 13）。また、Grade 3 以上の器官別大分類が精神障害に該当する有害事象は、譫妄［2/65 例（3.1%）］並びに錯乱状態、失見当識及び幻覚［各 1/65 例（1.5%）］であり、いずれも本剤との関連性が否定できない事象であった。

器官別大分類が神経系障害に該当する有害事象は、26/65 例（40.0%）にみられた。その内訳は、浮動性めまい、頭痛及び末梢性感覚ニューロパチー［各 5/65 例（7.7%）］、味覚不全［4/65

例（6.2%）］、感覚鈍麻及び傾眠［各 3/65 例（4.6%）］、末梢性ニューロパチー［2/65 例（3.1%）］、並びに脳梗塞、失神、認知障害、レヴィ小体型認知症及び味覚障害［各 1/65 例（1.5%）］であった（表 2.7.6.7 - 12）。このうち本剤との関連性が否定できない事象は、末梢性感覚ニューロパチー及び味覚不全［各 4/65 例（6.2%）］、浮動性めまい、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー及び傾眠［各 2/65 例（3.1%）］並びに脳梗塞、頭痛、認知障害及び味覚障害［各 1/65 例（1.5%）］であった（表 2.7.6.7 - 13）。また、Grade 3 以上の器官別大分類が神経系障害に該当する有害事象は、末梢性ニューロパチー及び認知障害［各 1/65 例（1.5%）］であり、いずれも本剤との関連性が否定できない事象であった。

本試験で認められた肝機能に関連した有害事象は、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（表 2.7.6.7 - 12）。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（表 2.7.6.7 - 13）。Grade 3 以上の肝機能に関連した有害事象は、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、このうち本剤との関連性が否定できない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%）］のみであった。

本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（表 2.7.6.7 - 12）。このうち本剤との関連性が否定できない事象は貧血［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（表 2.7.6.7 - 13）。

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。このうち本剤との関連性が否定できない Grade 3 以上の事象は貧血［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。

7.5.4　　臨床検査値

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 試験治験総括報告書 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。

ベースラインから臨床的に意味のある異常変動がみられた場合、検査値異常を有害事象として取り扱った。副作用として取り扱った臨床検査値異常は、貧血［8/65 例（12.3%）］、血小板数減少［7/65 例（10.8%）］、血小板減少症［1/65 例（1.5%）］、好中球数減少［4/65 例（6.2%）］、好中球減少症［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%）］、リンパ球数減少［1/65 例（1.5%）］、リンパ球減少症［2/65 例（3.1%）］、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%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［10/65 例（15.4%）］、血中アルカリホスファターゼ増加［3/65 例（4.6%）］、高カリウム血症［2/65 例（3.1%）］、低カリウム血症［2/65 例（3.1%）］、血中クレアチニン増加［2/65 例（3.1%）］、低ナトリウム血症［1/65 例（1.5%）］、血中乳酸脱水素酵素増加［1/65 例（1.5%）］、C－反応性蛋白増加［1/65 例（1.5%）］、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［1/65 例（1.5%）］及び低マグネシウム血症［1/65 例（1.5%）］であった。

7.5.5　　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

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。

本剤投与後に神経及び精神状態の新たな所見や悪化が散発的に認められたが、本剤投与と関連した明確な傾向はみられなかった（本項 7.5.3.3.4）。

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。

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。

7.6　結論

本試験の結果、再発又は難治性の PTCL 患者において本剤は臨床的に意味のある有効性を示した。本試験の奏効率は顕著なものではなかったが、約半数の被験者で腫瘍の縮小、病勢の改善又は安定がみられた。PFS 及び OS は既存の再発又は難治性 PTCL に対する治療薬の単剤治療とほぼ同程度であった。本剤の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念は臨床的に許容できる範囲であり、コントロール可能なものであった。本剤は、従来の抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有する治療薬として、再発又は難治性の PTCL 治療における新たな選択肢のひとつとして寄与するものと考える。