7.7　付録

7.7.1　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

7.7.1.1　死亡

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、死亡	関連性	否定できる	転帰	死亡 同年*4 月 12 日
被験者は、6[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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 4 月 3 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*4 月 4 日、体温 37.5 度、解熱剤内服。 4 月 5 日、体温 39.1 度、CRP3.7。感染症を疑い検査実施。インフルエンザ陰性。胸部レントゲンで胸水疑う所見あり。CT 検査で腫瘍増大を認め、治験を中止。PSL を開始し、週明けより救援化学療法を検討する。 4 月 7 日、肝酵素上昇を認める。ミノフィット投与開始。 4 月 9 日、胸部レントゲンにて両側肺門部リンパ節腫脹、両肺間質影をみとめた。左胸水貯留。病勢進行。SpO_2 86%。経鼻にて酸素投与開始。 4 月* 10 日、肝酵素高値、ビリルビン上昇、全身状態悪化のため予定していた救援化学療法は行えず、BSC とする。SpO_2 90〜91%。リザーバーマスクでの酸素投与へ変更。セデーションとしてモルヒネの持続投与開始。 同年*4 月 12 日、意識レベル低下、血圧低下をみとめる。2 時 23 分死亡確認。					
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。 疾患進行であり、本剤との関連性はなしと判断する。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 多臓器機能不全症候群（多臓器不全）				
重篤と判断した理由	死亡	関連性	否定できる	転帰	死亡 同年*4 月 10 日
被験者は、6[redacted] 歳・女性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 2 月 27 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*3 月 19 日、サイクル 2 の投与を開始。本剤の最終投与日は 3 月 23 日。 4 月 4 日、重度の疲労（非重篤）が発現。 4 月 9 日、重度の疲労のため救急外来へ来院。9 時 38 分の総ビリルビン 1.4 mg/dL、AST 50 U/L、ALT 19U/L、ALP 136 U/L、BUN 98.0 U/L、クレアチニン 4.17 mg/dL、尿酸 17.5 mg/dL、Ca 8.3 mg/dL、P 4.7 mg/dL、Na 128 mmol/L、K 5.8 mmol/L、Cl 87 mmol/L、CRP 定量 8.68 mg/dL、LDH 1852 IU/L。午前 11 時 33 分の血圧（BP）67/46 mmHg、脈拍 121 beats/min、呼吸数 36 breaths/min、体温 37.7C。敗血症性ショック鑑別で ICU へ入床し、多臓器不全と診断。午後 12 時 31 分の pH 7.386、pCO_2 20.1 mmHg、pO_2 94.1 mmHg、HCO_3 11.8 mmol/L、ベースエクセス（BE）−11.9 mmol/L、酸素飽和度 96.1%。血漿製剤、塩酸チアミン、アスコルビン酸、コルチゾール、メロペネム、バンコマイシン、ノルアドレナリン、炭酸水素ナトリウム 8.4%、NaCl 0.9%を投与。血小板輸血を実施。挿管して持続的腎代替療法を実施。末梢血液培養検査では陰性。血液及び糞便の培養検査所見は敗血症の診断を支持するものではなかった。リンパ腫に対する化学療法後の状態で、腹部及び骨盤部 CT の結果、疾患進行が判明した。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

同年* 4 月 10 日、3 時 14 分の pH 7.319、pCO_2 17.5 mmHg、pO_2 162.5 mmHg、HCO_3 9.0 mmol/L、BE-14.7 mmol/L 及び酸素飽和度 99.2%。5 時 1 分の T-Bill 1.5 mg/dl、AST 100 U/L、ALT 20 U/L、ALP 136 U/L、BUN 33.5 U/L、Cr 1.53 mg/dL、UA 6.1 mg/dL、P 4.1 mg/dL、Na 138 mmol/L、K 4.0 mmol/L、Cl 92 mmol/L。塩酸チアミン、アスコルビン酸、コルチゾール、メロペネム、ノルアドレナリン、炭酸水素ナトリウム 8.4%、NaCl 0.9%、アミオダロン、バソプレシン、ドブタミンを投与し、MuliBic®、カリウム（持続的腎代替療法）及び Hemosol B0®（持続的腎代替療法）を行った。保存赤血球の輸血を実施。被験者は多臓器不全及び疾患進行により死亡。剖検は実施せず。

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。
本事象と本剤の関連性はなく、直近の LDH の急上昇で示されたとおり、事象は原疾患に起因する。疾患進行による多臓器不全は BUN/Cr の上昇、電解質バランスの不均衡及びアシドーシスで裏付けられた。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 血球貪食性リンパ組織球症（血球貪食症候群）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長、死亡	関連性	否定できる	転帰	死亡 同年* 10 月 10 日–

被験者は、6[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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 9 月 17 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* 9 月 21 日、本剤のサイクル 1 Day 5 投与後の退院後に 38 度以上の発熱あり。他院の救急外来で治療薬の処方を受けた。治験中止。被験者は発熱のコントロール後に帰宅。9 月 21 日～9 月 22 日までメイアクト、イブプロフェン、アセトアミノフェン及びメトクロプラミド投与。

9 月 23 日、オーグメンチン及びスクラルファート投与開始。

9 月 25 日、発熱が再発し（41.2℃）、他院の救急病棟に入院。血液及び尿培養の結果は陰性。プロパセタモール及び Tazoferan（piperacillin sodium/tazobactam sodium）を投与開始。

9 月 26 日、シリマリン、ウルソデオキシコール酸、アセトアミノフェンを投与開始。

9 月 27 日、EB ウイルス検査の結果は 439053 IU/ml（基準値で陰性）で、疾患進行が示唆された。遺伝子組換え TPA による治療開始。

9 月 28 日、頸部、胸部、腹部及び骨盤部 CT の結果、疾患進行が考えられた。腹部及び骨盤部 CT には異常な発熱の原因はみあたらず、肝脾腫の悪化及びリンパ節腫脹の縮小あり。胸部 CT 検査で左鎖骨領域のリンパ節の増大、両腋窩のリンパ節の縮小あり。肝機能値の上昇、クレアチニン値及び血球減少症もまた疾患進行と関連していた。アセチルシステイン、ラクツロースシロップ、メロペネム、フィルグラスチム、cortisolu（hydrocortisone）、アセトアミノフェンの投与開始。

9 月 29 日、テイコプラニン及びデキサメタゾンの投与開始。

9 月 30 日、ICU へ転床し、急性腎不全に対する輸血を行った。テイコプラニン及びメロペネム投与開始。EB ウイルス検査結果は 2419076 IU/ml。治験を中止。発熱で入院時の理由は疾患進行としたが、重篤な有害事象名を血球貪食症候群に変更。

10 月 2 日～10 月 4 日、持続的腎代替療法を行った。

10 月 5 日、他の化学療法を実施した。病状回復せず。

同年* 10 月 10 日、疾患進行により死亡。

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。
血球貪食症候群と本剤との関連性はなく、疾患進行に起因すると判断した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 腫瘍崩壊症候群（急性腫瘍崩壊症候群）				
重篤と判断した理由	死亡	関連性	否定できる	転帰	死亡 同年* 2 月 17 日

被験者は、7[redacted] 歳・男性・アジア人（台湾）・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 2 月 6 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* 2 月 16 日、2 日間持続する腹部膨満及び悪心のため救急外来へ来院。便秘及び便失禁、嘔吐あり。発熱なし。WBC 62.7 1000/uL、RBC 3.51 million、ヘモグロビン（Hb）9.1 g/dL、ヘマトクリット（Ht）28.9%、Mean Cell Hemoglobin（HCH）25.9 pg/Cell、血小板数（Plt）140 1000/uL、異形リンパ球 0.4%、骨髄球 0.6%、後骨髄球 2.4%、好中球桿状核球 4.0%、リンパ球 5.2%、単球 16.8%、BUN 59.6 mg/dL、Cr 7.12 mg/dL、アミラーゼ（Amy）460 U/L、リパーゼ 56 U/L、Na 132、K 6.2 mEq/L、CRP 144.4 mg/L、動脈血ガス（ABG）pH 7.003、pCO_2 26.8 mmHg、pO_2 34.5 mmHg、HCO_3 6.5 mmol/L。動脈血エクセス（ABE）はスタンダートベースエクセス（SBE）24 mmol/L 及び SAT 42.5%。腹部 CT 所見：腫瘍の腹膜浸潤、又は二次性腹水。脾腫、右軽度水腎・水尿管、胃前庭部の肥厚、c/w 腫瘍浸潤。脊椎の退行性変性、びまん性の血管石灰化あり。 同年* 2 月 17 日、アシドーシス及び高カリウム血症を伴う急性腎不全のため入院。傾眠傾向で呼吸困難と奇異運動あり。BUN 75.4 mg/dL、Cr 8.32 mg/dL、K 5.9 mEq/L、CRP 176.33 mg/L。ABG で重度の代謝性アシドーシス。pH 7.054、pCO_2 20.8 mmHg、pO_2 94.6 mmHg、HCO_3 5.7 mmol/L。ABE は SBE で−24.7 mmol/L、SAT 93.9%。腎臓専門医は透析開始前に first-line として輸液を行うよう助言した。高カリウム血症管理及び腫瘍崩壊症候群疑いで、RI でグルコース、カリメート及びカルシウム投与の積極的な輸液療法を行った。バイタル安定せず、重炭酸ナトリウム及びノルアドレナリンを追加した。緊急血液透析（HD）の適応となった。NG チューブより茶褐色の排液が吸引された。被験者の家族は緩和ケアを望み、HD を含む侵襲性の高い治療を拒んだ。無調整のノルアドレナリンの投与のみを行った。被験者の容態は次第に悪化したが、医学的な助言に反して、被験者は 2 月 17 日に退院し、同日に自宅で死亡した。
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。 事象は原疾患（PTCL）に起因していると考えられ、本剤との関連性はないと判定した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 疾患進行（疾患の進行）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長、死亡	関連性	否定できる	転帰	死亡 同年* 6 月 1 日
被験者は、5[redacted] 歳・女性・アジア人（台湾）・ALCL、ALK-negative 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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 月 7 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
5 月 18 日夜、腹痛あり、家族と救急外来へ来院。38.2℃前後の発熱あり。精査目的で入院。WBC 高値及び発熱は疾患進行との関連が疑われた。 5 月 25 日、対症療法後に現疾患の PTCL は急速に進行。他の治療を行うために本剤の投与中止を判断した。 5 月 31 日までの期間、疾患は管理され、被験者の病状は安定していた。 同年* 6 月 1 日、0 時 50 分、被験者は呼吸しておらず、心拍及びバイタル測定できず。被験者の家族は医師の助言に反する退院（AAD）を行い、被験者は同日に自宅で死亡した。死因は疾患進行であった。剖検の実施の有無は不明。					
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。 本事象と本剤の関連性はないと判定した。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 低体温（低体温） 敗血症性ショック（敗血症性ショック）				
重篤と判断した理由	【低体温】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	死亡 同年* 4 月 30 日
重篤と判断した理由	【敗血症性ショック】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	未回復 –

＊ 新薬承認情報提供時に置換

被験者は、6[redacted]歳・男性・アジア人（台湾）・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted]年 4 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* 4 月 19 日、被験者の意識状態が見当識の変動を伴う昏迷状態となった。意識障害の鑑別のため脳 CT 検査及び腰椎穿刺を実施。脳 CT 検査で局所病変なし。脳脊髄液検査の結果、リンパ腫の中枢神経系への浸潤の所見なし。 4 月 20 日、本剤投与前に傾眠傾向及び失見当識あり。腰椎穿刺前に、脳の限局性病変と中枢神経系感染を区別する目的で MRI 実施。被験者は検査の実施に際して非常に易刺激的であった。本剤投与 4 時間後に意識は混迷となり、敗血症疑いで入院は延長された。血液生化学では低アルブミン血漿 1.9 g/dL、低ナトリウム血症 129 mmol/L、AST 上昇 109 U/L、BUN 93 mg/dL、Glu 223 mg/dL、CRP 28.8 mg/dL。血液学的検査では、WBC 16.0 x 10^3/μL、RBC 4.16 x 10^6/μL、Hb 11.9 g/dL、Ht 35.7%、Plt 86 x 10^3/μL、好中球分葉核 80.0%、リンパ球 4.5%。静脈血液ガスで代謝性アシドーシスが示された。蘇生輸液後も血行動態の悪化がみられたため、ノルエピネフリンを投与した。埋め込み型皮下注入ポート部の血液培養検査でカンジダ・アルビカンスが検出された。 4 月 22 日、埋め込み型皮下注入ポートを抜去し、ミカファンギン投与開始。血圧は改善し、ノルエピネフリン量を減量。 4 月 25 日、バイタルサインは低体温を示した。4 月 10 日以降、体温は低めで推移（35～36.5°C）。甲状腺刺激ホルモン（TSH）及びコルチゾルレベルは正常。血液培養の検査は陰性で確定的な敗血症の所見なし。敗血症関連の精密検査並びに血液及び尿培養結果はいずれも陰性。治験責任医師は低体温と本剤の関連の可能性ありと判断した。 4 月 30 日、血液生化学ではアルブミン 2.1 g/dL、TP 4.0 g/dL、BUN 48 g/dL、Ca 8.4 g/dL、K 2.9 mmol/L、Cl 118 mmol/L、LD 938 U/L 及び Glu 201 mg/dL。血液学的検査では、WBC 3.9 x 10^3/μL、RBC 3.59 x 10^6/μL、Hb 10.2 g/dL、Ht 30.5%、Plt 19 x 10^3/μL、好中球分葉核 65.5%、好酸球 12.1%、好塩基球 0.9%、単球 3.3%、リンパ球 18.2%。 被験者は徐脈になり、心停止した。被験者は予め Do-not-resuscitate（DNR）Form に記入していたため、心肺蘇生法（CPR）は実施されず、被験者は死亡した。 治験担当医は、当該被験者は低体温及び心停止により死亡したと結論した。
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。 本剤と敗血症性ショックの関連性は完全に排除できないこととし、死亡事象と本剤は関連している可能性ありと判断した。また本剤が低体温を引き起こしたという合理的な可能性があるとした。埋め込み型皮下ポートを抜去した後、抗真菌治療後に被験者は解熱し、バイタルサインに改善がみられた。血液培養検査及び敗血症関連の精密検査で、真菌血症の持続に関する所見はなかった。したがって、敗血症性ショックと死亡との関連性は確定しなかった。

7.7.1.2　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] 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* 10 月 06 日
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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted]年 9 月 11 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* 10 月 2 日、サイクル 2 の本剤投与開始。夜間より 38℃後半の発熱が出現。カロナール錠で 37℃台まで解熱した。 10 月 3 日、来診時に悪寒戦慄を伴う高熱を認めたため、本剤の投与を中止。加療・原因精査のため入院。ソルコーテフを投与。マキシピーム投与開始（10/6 まで）。 10 月 5 日、36℃台に解熱。 10 月 6 日、現時点で血液培養の結果は陰性で CRP も低下していることから、本剤投与。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

同年* 10 月 7 日、10 月 6 日に本剤投与後に発熱なく、マキシピーム投与終了後、感染らしい再燃なし。退院。
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。 本剤を再投与しても再発せず、本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 末梢性虚血（急性下肢虚血）				
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	軽快 翌年* 12 月 07 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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 12 月 4 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
翌年* 10 月 1 日～10 月 5 日、本剤のサイクル 13 投与。 11 月 10 日の夜間、左下腿に疼痛出現。ロキソプロフェン内服（60～120 mg 頓用）。 11 月 12 日、サイクル 14 の本剤投与開始。 11 月 14 日、下肢の疼痛が強く、整形外科を受診。脊柱管狭窄症による疼痛と診断され、ジクロフェナクナトリウム坐剤（50 mg）を使用。 11 月 18 日、疼痛は持続、感覚鈍麻も発現。 11 月 21 日、下肢の疼痛が持続するため、整形外科を再受診し、虚血性疾患が疑われた。別の外科を受診し、閉塞性動脈硬化症が疑われ、シロスタゾール OD 錠 100 mg/日、アセトアミノフェン錠 600 mg/日が開始された。ジクロフェナクナトリウム坐剤（50 mg）は中止。 11 月 26 日、治験実施医療機関の総合外科を受診し、CT 検査で急性下肢虚血と診断され、同日入院。 11 月 27 日、急性下肢虚血に対して血栓内膜摘除術を施行。左下肢疼痛に対してアセトアミノフェンで疼痛緩和。血栓内膜摘除術で取り除いた血栓の病理学的診断に悪性所見はみられなかった。 12 月 7 日、CT 検査で明らかな閉塞はみられず。症状が改善したため退院。虚血所見は改善しているが、再発予防に抗凝固療法の継続が必要な状態であるため、臨床的には軽快と判断された。 12 月 10 日、サイクル 15 の本剤投与開始。					
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。 当該被験者が本治験への登録前から同様の疼痛を自覚していたこと、及び本剤の継続（サイクル 14 投与）にも関わらず病状に変化がなかったことから、本剤との関連性は否定されると評価した。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 食欲減退（食欲不振） 疾患進行（原疾患の悪化）				
重篤と判断した理由	【食欲減退】 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 28 日
重篤と判断した理由	【疾患進行】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	未回復 翌年* 1 月 8 日
被験者は、6[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 12 月 18 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 7 日、1 月前から腹部膨満が認められている。プレドニン投与開始。 12 月 18 日、サイクル 1 投与開始（12/22 まで）。 12 月 25 日、腹部膨満の悪化あり、食事がとれず食欲不振の訴えあり。CT の結果、両側胸水貯留と腹水の増加あり。本日退院予定であったが延期して経過観察する。 12 月 26 日、プレドニン増量（1/1 まで症状発現時に頓用）。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

翌年* 1 月 1 日、胸水増加のため呼吸苦あり、左胸水穿刺で 1350 ml 排出。 翌年* 1 月 8 日、病勢進行を疑い CT を施行、PD のため治験中止と判断した。プレドニン 100 mg/日開始。
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。 胸腹水の増加は原疾患の進行によると判断され、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] 脳梗塞（脳梗塞） 発熱（発熱）				
重篤と判断した理由	【脳梗塞】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	軽快 同年* 5 月 21 日
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	否定できる	転帰	回復 同年* 3 月 31 日

被験者は、7[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 3 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* 3 月 16 日、夜間に譫妄が現れた（Grade 2）ため、5 日目の投与を休薬。 3 月 27 日、発熱あり、マキシピーム、バンコマイシン投与開始。悪寒があり 38.4℃の発熱が認められた。カロナール錠内服。退院予定であったが、延期。マキシピーム投与開始。体温最高値 39.5℃。 3 月 28 日、抗生剤をフィニバックスに変更。ヴェノグロブリン投与開始。体温最高値 39.8℃。 3 月 29 日、吃る、口元から飲み物がしたたる症状あり。 3 月 30 日、発熱に対し、バンコマイシン追加。 3 月 31 日、体温最高値 37.2℃で発熱は回復と判断。 4 月 1 日、運動性失語あり、CT 及び MRI を実施した。頭部 CT にて左橋部に LDA あり、頭部 MRI で右尾状核と右内包後脚と左小脳半球に脳梗塞巣が認められた。 4 月 2 日、塞栓源不明の脳梗塞症としてヘパリン開始。 4 月 17 日、言語障害は軽快、治験前の元の病院へ転院。 同年* 5 月 21 日、転院先の主治医に電話確認。脳梗塞後後遺症で経口摂取が困難であったが徐々に改善し食事も摂取できるようになった。原疾患も再燃と考えられるが、腫瘍関連症状の発現がなく、経過を診る方針で近々退院予定。転帰を軽快と判断した。
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。 【脳梗塞】 高血圧の既往など動脈硬化性疾患のリスクがある状態に、CV ポート造設術後から発熱性疾患を併発し、軽度脱水や炎症の強い状態であったことが脳梗塞発症に影響したことが推察される。また、発熱後に全身の発疹が出現し、血小板減少やソルコーテフ投与にも関わらず、好中球増加など原疾患の影響を示唆する所見がある。従って本剤以外の要因が事象発現に関連したと判断するが、本剤との関連性は否定できない。 【発熱】 経過から病勢による腫瘍熱又は CV ポート挿入術に伴う発熱の可能性が疑われ、本剤との関連性は否定的と判断した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 発熱（発熱） 発熱（発熱）				
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* 6 月 23 日
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* 7 月 14 日

＊ 新薬承認情報提供時に置換

被験者は、7[redacted]歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted]年 6 月 5 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* 6 月 12 日（サイクル 1、Day 8）、発熱（Grade 2）治療のため入院。体温 38.6℃。インフルエンザ検査陰性。感染症の可能性を考慮し、タゾピペ配合静注用の投与開始。 6 月 13 日、タゾピペ配合静注用の投与継続。体温 39.1℃でカロナール内服。 6 月 16 日、タゾピペ配合静注用の投与継続。カロナール内服継続。腫瘍熱、腫瘍崩壊に伴う発熱の可能性があるため、プレドニンを 10 mg へ増量。 6 月 18 日、タゾピペ配合静注用をメロペネム点滴へ変更。発熱時のカロナール内服継続。 6 月 20 日、解熱傾向。6 月 19 日の CT 検査結果は SD で、原疾患の悪化なし。 6 月 23 日、解熱し、再燃がないことを確認し、本日で発熱から回復と判断し、6 月 24 日に退院。 6 月 29 日（サイクル 2、Day 4）、再び 37.5°C の発熱があり、アセトアミノフェンを処方した。 6 月 30 日、体温 37.1°C。予定していたサイクル 2 の Day 5 投与は実施せず。 7 月 3 日、解熱せず、入院加療が必要と判断し入院。発熱に対し、タゾバクタム／ピペラシリン投与の開始。体温 38.6°C、CRP 27.81 mg/dL、WBC 1,300/μL、Hb 8.9 g/dL、Ht 26.5%、Plt 6.1 x 10^4/μL、ANC 852/μL。 7 月 4 日、体温 39.5°C。 7 月 5 日、高熱が続き、炎症所見も増悪あり。タゾバクタム／ピペラシリンをメロペネム水和物へ変更した。体温 38.4°C、CRP 36.68 mg/dL、WBC 3,100/μL、Hb 9.6 g/dL、Ht 28.0%、Plt 6.7 x 10^4/μL。 7 月 6 日、ミカファンギンナトリウム投与開始。体温 39.5°C。 7 月 7 日、体温 39.0°C で CRP 23.29 mg/dL、WBC 1,300/μL、Hb 7.8 g/dL、Ht 23.1%、Plt 5.8 x 10^4/μL、ANC 806/μL。 7 月 8 日、解熱して体温 36.1°C。 7 月 9 日、解熱が続いているため抗菌薬中止。体温 35.8°C。 7 月 10 日、体温 35.8°C で CRP 5.81 mg/dL、WBC 11,600/μL、Hb 9.4 g/dL、Ht 28.1%、Plt 9.0 x 10^4/μL、ANC 9,686/μL。 7 月 11 日、体温 36.1°C。 7 月 12 日、体温 36.0°C。 7 月 13 日、抗菌薬を中止後も発熱の再燃なし。体温 35.6°C で CRP 1.52 mg/dL、WBC 2,800/μL、Hb 9.2 g/dL、Ht 27.4%、Plt 11.3 x 10^4/μL、ANC 1,582/μL。 同年* 7 月 14 日、解熱状態が継続し、全身状態良好のため予定通り退院。体温 36.6°C。
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。 【同年* 6 月 12 日の発熱】 腫瘍熱と考えられるが、本剤との関連性は否定できない。 【同年* 6 月 29 日の発熱】 薬剤熱あるいは薬剤による骨髄抑制に起因する発熱性好中球減少症のいずれかが考えられるため、本剤との関連性は否定できない。各種培養全て陰性で画像上も明らかな感染源なく、薬剤性の可能性が考えられる。

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* 11 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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted]年 7 月 31 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* 9 月 10 日、サイクル 3 の Day 1。本サイクル終了後の抗腫瘍評価にて SD と評価。 同年* 11 月 2 日、PET-CT 検査にて PD を確認、本試験終了とする。					
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。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

疾患進行は原疾患の悪化による事象であり、本剤との関連性はなしと判断する。

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* 4 月 15 日

被験者は、7[redacted] 歳・男性・アジア人（日本）・ALK 陰性 ALCL 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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 4 月 8 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* 4 月 15 日、サイクル 1 の Day 8。右頸部腫瘍が著明に増大あり CT 検査施行。PD を確認。本試験終了とする。

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。
疾患進行は原疾患の悪化による事象であり、本剤との関連性はなしと判断する。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 嚥下障害（嚥下障害） 誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎）				
重篤と判断した理由	【嚥下障害】 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* 6 月 20 日
重篤と判断した理由	【誤嚥性肺炎】 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* 6 月 13 日

被験者は、8[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 5 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* 5 月 20 日、本剤投与終了。この頃より傾眠傾向あり。
5 月 25 日、嚥下機能低下に伴い食事摂取不良となる。
5 月 29 日、傾眠傾向持続。39.9℃の発熱、湿性咳嗽あり。聴診にて左右下肺で呼吸音減弱、湿性ラ音あり。胸部 X−P にて右下肺野に浸潤影みられる。CRP3＋。誤嚥性肺炎と診断され、ゾシンと末梢静脈栄養を開始して絶食とする。酸素投与 4L 開始。ホクナリンテープ貼付、ネブライザー実施した。
5 月 30 日、酸素 1L に減量するも SpO_2 低下なし。呼吸音良好、発熱増悪なし。絶食続行で末梢静脈栄養を行い、ゾシンを投与。喀痰は減少なし。
5 月 31 日、酸素 1L 投与中。SpO_2 低下ないが、黄色粘稠痰が多量あり。発熱増悪なし。
傾眠傾向持続、絶食続行で末梢静脈栄養とゾシン投与にて経過観察中。
6 月 1 日、喀痰多量あり。悪寒もあり、抗生剤をメロペンに変更。SpO_2 良好にて酸素投与中止。呼吸状態も安定。傾眠状態は改善傾向。嚥下機能評価にて誤嚥のリスクが高く経口摂取が困難。絶食継続中。
6 月 3 日、発熱増悪なし。呼吸状態悪化なし。状態不変にて絶食中。嚥下リハビリ開始予定。
6 月 6 日、被験者の全身状態を考慮し、治験の継続により生じる可能性のあるリスクのコントロールが難しいこと、及び家族の希望にて治験を終了した。
6 月 8 日、絶食継続、嚥下リハビリ実施しながら経過観察中。
6 月 9 日、発熱なし、呼吸状態悪化なし。メロペン投与終了。
6 月 13 日、発熱なし。呼吸状態安定。誤嚥性肺炎は回復したと判断される。経口摂取進まず。ED チューブ挿入し、経管栄養開始する。
6 月 14 日、ゼリーを経口摂取するが、咽頭に残存あり。経管栄養継続中。嚥下リハビリ施行中。
同年* 6 月 20 日、経管栄養継続中。嚥下リハビリ目的で多院に転院される。

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。
【嚥下障害】

＊ 新薬承認情報提供時に置換

嚥下障害は、傾眠傾向持続のため進行した可能性が高く、本剤投与と直接の関連性はないと考えられる。
【誤嚥性肺炎】
誤嚥性肺炎は、傾眠傾向持続による誤嚥が原因である可能性が高く、本剤投与と直接の関連性はないと考えられる。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 気管狭窄（気道狭窄）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長 死亡のおそれ	関連性	否定できる	転帰	軽快 同年* 7 月 29 日

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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 7 月 4 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 11 日、本剤投与前から嗄声、呼吸苦があったが、PSL とメプチン吸入により呼吸苦は改善。投与後、有害事象出現せず、経過良好で退院。PSL は退院時に中止。
7 月 17 日、7 月 14 日頃から喘鳴から継続していると救急外来受診。耳鼻科対診し、喉頭ファイバースコピーにて声門下の腫瘍増大に伴う気道狭窄ありとの所見。気道狭窄による呼吸苦との診断。メプチン吸入、PSL 処方され帰宅。
7 月 19 日、CT 実施し、6 月 24 日の CT 所見と比較して、甲状腺部のリンパ腫は増大し、気管内に広がり気管狭窄が悪化。その右側の 2 ヵ所のリンパ節も増大。右肺門部や縦隔のリンパ節は縮小傾向。肺野は呼気不足との所見あり。即日入院して加療。気管内ステント留置は、声門直下、甲状腺レベルの狭窄であり、位置の安定性、咳嗽が必発であることから呼吸器内科では適応外となった。
7 月 20 日、気管切開について耳鼻科対診し、可能との判断。今後気管切開を含め全身状態がさらに悪化する可能性があること、PSL の量を増やしたいことから治験を終了とする。DEX、PSL 投与。
7 月 21 日、気管切開術実施。著変なく病棟へ帰室。PSL は一旦中止。
7 月 23 日、呼吸苦に対し、ネブライザー開始。
7 月 25 日、頸部の腫脹は縮小傾向。
同年* 7 月 29 日、呼吸苦消失し、状態は安定。

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。
気道狭窄は原疾患の増悪によるもので本剤との関連性は否定ができ、有害事象の調査期間が終了したため、転帰「軽快」であるが追跡不要と判断した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 脊椎圧迫骨折（圧迫骨折、第 2 腰椎）				
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	軽快 同年* 8 月 8 日

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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 3 月 1 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* 4 月 18 日、4 月 17 日に尻餅をつき腰を強打。入院準備するも入眠したため家族が様子をみる。
4 月 26 日、ストレッチャーで受診。腰痛の精査のために入院。造影 CT と FDG-PET 施行。
【FDG-PET 所見】
L1 椎体に圧迫骨折と集積が出現している。今日の CT を見ても出現している。現在の腰痛の原因と考える。リンパ腫がベースにあるかどうかは CT 像では明らかな腫瘤はなく、溶骨もみられず、単純骨折と考えるが、否定は困難。ロキソプロフェン Na 開始。
5 月 1 日、整形外科へコンサルト
患部は第一腰椎ではなく仙骨の腰椎化（腰椎が 6 つある方）である。Xp では第 12 胸椎、第 2、4 腰椎に圧迫骨折があるので、第 12 胸椎が新鮮なのか、第 2 腰椎が新鮮なのかはっきりしない。
5 月 8 日、MRI 撮影の結果、第 2 腰椎に新鮮圧迫骨折あり。コルセットを着用。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

5 月 15 日、疼痛改善傾向。
5 月 17 日、リハビリテーション開始
5 月 28 日、退院に伴い、リハビリテーション終了。
5 月 29 日、退院。
6 月 8 日、外来受診。未だ腰痛あるため、トラムセット開始。
7 月 20 日、外来受診。退院後、見当識障害、認知機能障害あり。家族の判断で治験中止し後観察期間に移行。
7 月 18 日から見当識障害、認知機能障害は改善している。
同年* 8 月 8 日、後観察期間中の検査として、FDG-PET 施行。FDG-PET の結果より、圧迫骨折は軽快していると判断。疼痛コントロールも薬剤にてできている。

コメント
治験担当医による各事象と本剤との関連性に関するコメントなし。

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* 10 月 11 日

被験者は、7[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 8 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* 10 月 2 日、38℃台の発熱あり。声掛けに対して反応なく、酸素低下あり酸素 6L 投与開始。 採血結果より、DIC、急性腎不全、肝障害、脱水、低 NA 血症、高 K 血症あり、薬剤投与開始。原疾患の増悪、感染を考慮し CT 実施。CT 検査にて副鼻腔軟部陰影増大、副腎増大あり。肝脾腫出現。誤嚥性肺炎も認めた。リンパ腫病変の増大あり、本剤不応と判断し、本日治験離脱とした。プレドニン注投与開始。 10 月 3 日、10 月 2 日の夜には体温 35 度台まで解熱。全身状態改善傾向。9 月 27 日から発現していた紫斑に対し、皮膚生検実施。 10 月 4 日、発熱なく経過。血小板は輸血で改善。腎機能、逸脱酵素改善傾向。せん妄症状あり。汎血球減少精査のため骨髄検査実施。 10 月 6 日、プレドニン投与で腎機能、肝機能改善傾向。DIC も軽快。プレドニン投与終了。日中シバリング、SpO_2 89%まで低下みられたが、ソル・コーテフ投与して消失。 10 月 7 日、せん妄症状改善。次治療として GCD 療法（ゲムシタビン＋カルボプラチン＋デキサメタゾン）開始。大量補液による影響と思われる浮腫あり。 10 月 08 日、10 月 4 日の骨髄検査結果では異形細胞は認めず。骨髄浸潤は否定的。血液検査は概ね改善傾向。浮腫に対しラシックス注投与開始。 10 月 9 日、10 月 3 日の皮膚生検の結果、皮膚の病変も悪性リンパ腫疑い。 同年* 10 月 10 日、軟口蓋への腫瘍浸潤により鼻腔閉鎖ができないことが原因と考えられる構音障害あり。浮腫改善傾向でありラシックス注投与終了。

コメント
治験担当医による各事象と本剤との関連性に関するコメントなし。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 播種性血管内凝固（播種性血管内凝固）				
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	軽快 同年* 11 月 21 日

被験者は、8[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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 10 月 24 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 14 日、サイクル 2 Day 1 のため来院。画像・臨床検査の結果、胸腹水が増加し一部リンパ節の腫瘍径が増大していたため原疾患悪化による播種性血管内凝固と診断し、入院下での治療を開始した。また、腎機能障害は播種性血管内凝固によるものと考えられる。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

同日よりリコモジュリン点滴用、メチルプレドニゾロンコハク酸注、ビーフリード輸液を開始。
11 月 15 日、リコモジュリン点滴用、メチルプレドニゾロンコハク酸注、ビーフリード輸液継続。
11 月 16 日、リコモジュリン点滴用、メチルプレドニゾロンコハク酸注、ビーフリード輸液継続。新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 輸血。
11 月 17 日、一旦中止していた内服薬フロセミドを注射液として開始。新鮮凍結血漿LR「日赤」240、照射赤血球液-LR「日赤」投与。
11 月 18 日、GCD 療法開始（70%dose）
11 月 19 日、照射赤血球-LR「日赤」投与。
11 月 21 日、採血検査結果実施し、検査値より播種性血管内凝固は改善傾向であることを確認した。
同年* 11 月 24 日、採血検査結果実施し、11 月 21 日で播種性血管内凝固は軽快したと判断し、治験としての追跡は本日をもって終了した。

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。
播種性血管内凝固は原疾患悪化によるものと考えられ、本剤との関連性は否定できると判断する。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 医療機器関連敗血症（カテーテル関連敗血症）				
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* 8 月 24 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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 7 月 24 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 15 日、サイクル 2 Day 2 の本剤投与予定であったが、前日夜間より 39.7℃の発熱の報告あり。
当日の朝も 38.3℃の発熱が継続していた為、被験者判断でカロナール内服。
来院時には解熱していたが、CV ポート感染の疑いにて本剤投与を休薬。
同日、CRP、プロカルシトニン、クレアチニンの上昇を認め、レントゲン上明らかな肺炎像なし。カテーテル関連敗血症と診断。入院の上、セフトリアキソン Na 点滴静注、テイコプラニン点滴静注、ファンガード点滴静注、リプラス 1 号輸液、メロペネム点滴静注を開始。
8 月 16 日、腎機能の回復及び解熱し、症状改善傾向。セフトリアキソン Na 点滴静注を中止。
8 月 18 日、改善傾向に伴い、テイコプラニン点滴静注を減量。
8 月 19 日、テイコプラニン点滴静注をさらに減量。
同年* 8 月 24 日、症状改善、全身状態の回復を確認。敗血症に対する治療を終了し転帰を回復と判断した。同日退院。

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。
過去の経過からもポート感染の可能性が高く、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] 急性腎障害（急性腎障害）				
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	軽快 同年* 10 月 4 日

被験者は、7[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 9 月 13 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* 9 月 26 日、胸部 X 線撮影実施し、右胸水の増加を認めた。
9 月 30 日、CRE 2.19 mg/dL にて原疾患の悪化による急性腎障害を疑い、単純 CT 施行。本剤投与開始前と比較して胸腹水は著明に増加、両腎腫大が認められた。リンパ節も全体的に増大しており、PD と判断、本剤投与終了。同日夜より病勢コントロール目的でプレドニゾロン開始。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

10 月 02 日、CRE2.12 mg/dL
10 月 03 日、CRE1.70 mg/dL、腎機能の回復を認め、明日より CHASE 療法（50%～70%減量）を開始予定。
同年* 10 月 4 日、CRE1.26 mg/dL、減量 CHASE 療法開始。

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。
本剤不応による原疾患の悪化と考える。関連性なし。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] リンパ節炎（リンパ節炎） 咽頭炎（咽喉頭炎） 肺塞栓症（肺塞栓症） 発熱（発熱）				
重篤と判断した理由	【リンパ節炎】 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* 5 月 17 日
重篤と判断した理由	【咽頭炎】 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 19 日
重篤と判断した理由	【肺塞栓症】 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 12 日
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	否定できる	転帰	回復 同年* 7 月 8 日

被験者は、7[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 3 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 9 日、サイクル 3 Day 1 で来院、著変なく本剤を投与する。夕方、38 度台の発熱あり。21 時頃、21 時頃、39.8℃あり、カロナール内服し一旦解熱する。
5 月 10 日、午前 2 時、再び 39 度台の発熱があり、再びカロナールを内服する。サイクル 3 Day 2 で来院、37.8℃。CRP4.07 に上昇、症状は右頸部圧痛のみ。CT 上、感染源なく、リンパ節炎としてレボフロキサシン内服を開始する。CRTN1.50 へ上昇、脱水を考慮しヴィーン D を点滴する。本剤は休薬、入院となる。
5 月 11 日、サイクル 3 Day 3、CRP4.50 で顕著な上昇なし。カロナール内服にて微熱で経過。リンパ節炎の症状は改善しており、退院許可あり。本剤投与後、退院となる。
5 月 12 日、サイクル 3 Day 4 で来院。朝、38.2℃あったが、カロナール内服にて来院時は平熱。CRP2.18 へ低下、著変なく、本剤投与する。
5 月 13 日、サイクル 3 Day 5 で来院。夜間 38 度台の発熱 2 回あり、カロナール 1 回服用し解熱。CRP1.19 と低下、CRTN1.17。右頸部の圧痛は改善。本剤投与。
5 月 17 日、5 月 14 日も夜間 38.5 度～39 度の発熱あり。レボフロキサシンは 5 月 16 日で内服終了。右頸部の圧痛なし。本日でリンパ節炎は回復と判断。
5 月 24 日、サイクル 3 の腫瘍評価のため造影 CT 施行。CT にて多数の肺動脈内血栓指摘あり。胸痛や呼吸器症状なく、循環動態も安定していた。循環器内科コンサルト。入院にてリクシアナ錠内服開始。
5 月 31 日、肺動脈血栓、DVT 評価のため造影 CT 施行。DVT の指摘なく、肺動脈内血栓は縮小傾向。リクシアナ錠は内服継続。
6 月 2 日、軽快にて退院する。
6 月 27 日、サイクル 5 Day 1 で来院。起床時にカロナール服用し、来院時、体温 37.4 度。
投与前に寒気あり。本剤投与。投与後 40.2 度。カロナール服用、ラクテック投与。ラクテック終了時 41.0 度。解熱目的で生食＋サクシゾン＋ラクテック投与。熱型観察のため、入院。解熱不良のため、生食＋ロピオン投与。
6 月 28 日、ロピオン投与で夜間は解熱するが、再度 37.5 度となりカロナール服用。その後、39.2 度と上昇したため、Day 2 は本剤休薬。ロキソプロフェン服用。解熱したため退院。
6 月 29 日、朝、38.4 度あり、ロキソプロフェン服用後、来院時 37.0 度。自覚症状は喉の違和感と口渇軽度。本剤を投与。夜間、発熱にてカロナール、ロキソプロフェン各 1 回服用。
6 月 30 日、来院時 36.5 度。右腋窩リンパ節圧痛あり、感染疑いレボフロキサシン内服指示。本剤投与。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

7 月 1 日、先日夕より発熱のためにロキソプロフェン 3 回服用。来院時 36.8 度。ナイキサン開始。右頸部と右腋窩リンパ節圧痛あり。7 月 1 日～6 日、レボフロキサシン服用。本剤投与。ヴィーン D 投与。

7 月 4 日、咽頭痛、頸部リンパ節の痛み、発熱で受診。セフトリアキソン、ラクテック投与。

7 月 5 日、Day 8 来院。発熱なし。セフトリアキソン、アルブミン、ラクテック投与。

7 月 8 日、7 月 5 日以降体温 36～37℃で推移。朝 37.5℃ありカロナール服用。リンパ節圧痛は消失。ヴィーン D 投与。

7 月 10 日、2 日前より食事の際に喉の疼痛あり。体温 38 度後半で発熱悪化、カロナール、ロキソプロフェンで解熱。

7 月 12 日、38.5 度あり、ロキソプロフェンで解熱し来院。リンパ節病変、両扁桃腺腫大あり。原疾患の悪化にて今サイクルで終了と判断。セフトリアキソンナトリウム、ヴィーン D、アルブミン投与後入院となる。その後、悪寒戦慄あり、体温 40.2 度まで上昇。抗生剤ゾシンへ変更。ロキソプロフェンで解熱する。治験終了の判断にて、後観察で規定されている CT 評価実施。肺動脈血栓は判然としないとの評価。

7 月 13 日、クレアチニン値上昇のためヴィーン D とソルデム 1 増量。ゾシン継続。リクシアナ錠は血栓予防のため減量して内服継続。

7 月 14 日、ゾシンとソルデム 1 輸液投与。ゾシン、ラクテック、ソルデム 1 は同量で 19 日まで継続。

7 月 16 日、経口摂取可能だが咽頭部痛増強しフェントステープ開始。

7 月 18 日、嚥下痛持続しアブストラル舌下錠を 2 回使用、フェントステープ増量。

同年* 7 月 19 日、CRP1.0 台へ改善。クレアチニン値も改善。同年* 7 月 13 日以降発熱なし。ゾシン、輸液（ラクテック、ソルデム 1）投与は終了。

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。

【リンパ節炎】

経過から、細菌感染を原因とする抗生剤反応性のリンパ節炎のため、本剤との関連性はないと考える。発熱と同年* 5 月 17 日の CRP 上昇に関しては、別事象と考える。

【咽喉頭炎】

咽喉頭炎は感染症によるものと考えられ、本剤との関連性はないと判断する。

【肺塞栓症】

肺塞栓症は原疾患によるもので本剤との関連性はないと考える。

【発熱】

経過から、本剤投与前よりみられていた発熱の症状悪化のため、本剤との関連性はないと考える。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 回転性めまい（回転性めまい）				
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	軽快 同年* 11 月 11 日

被験者は、5[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 7 月 11 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* 10 月 7 日、事象発現前の本剤最終投与（サイクル 5、Day 5）。

10 月 16 日、サイクル 5 の Day 14（本剤最終投与 9 日後）の朝より視界がぼやけて 16 時頃から回転性めまいとふらつきあり。夕方より嘔吐あり、被験者判断にて全ての薬剤の使用中断。

10 月 17 日、緊急入院。BP 125/84、PR 80、SpO_2 99%、RR 28。瞳孔 4 mm/4 mm、輻輳反射正常、全方位で右向きの注視性眼振あり。両眼とも 4 方向視野欠損なし。回転性めまいと両眼視力低下が確認されるが、良性発作性頭囲めまい症（BPPV）だけでは説明がつかない。頭部 CT 検査施行し、明らかな頭蓋内病変認めず。電解質溶液、塩酸メトクロプラミド、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、及び塩酸ラニチジンを投与。被験者より薬剤使用、点滴投与を拒否されており、本事象の処置薬以外は使用中断。

10 月 18 日、バイタルサイン異常なし。聴力検査で注視眼振は全方向右向き水平眼振。視力は指数弁あり。一側性の前庭機能障害の可能性に対して、炭酸水素ナトリウム投与開始。MRI 検査で造影効果病変なし。CNS 浸潤、ウイルス性病変も否定的。回転性めまいの原因は末梢性の疑い。髄液検体は無色透明、圧亢進所見なし。髄膜炎や脱髄疾患は疑いにくい。

10 月 20 日、すわると目が回るが、軽い食事がとれる程度に回復。入院時よりは軽快傾向。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

10 月 22 日、めまいは起き上がらなければ症状なし。
10 月 23 日、側臥位で過ごしており、めまいは落ち着いている。数分なら座位や立位になれる。
10 月 24 日、座位で食事がとれる。
10 月 25 日、めまいは改善。トラベルミン内服開始したが、めまいが発現して継続服薬は拒否された。
10 月 28 日、眼科コンサルにて回転性めまいは一過性の前庭機能障害によると考えられるが原因不明。
11 月 4 日、眼科診察。めまいのため、車椅子で移動。回転性めまいの原因は不明である。
同年* 11 月 11 日、回転性めまいは軽快傾向のため、今後の追跡は医学的に不要と判断する。

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。
回転性めまいの原因は不明であり、本剤との関連性も否定できない。

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* 11 月 17 日

被験者は、3[redacted] 歳・男性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 8 月 22 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* 9 月 20 日、第 2 サイクル Day 9 採血の結果、好中球数減少（好中球：1021）。グランシリンジ 75 注射。
9 月 21 日、斑状丘皮疹発現。
9 月 23 日、採血の結果、好中球数減少（好中球：1079）を認める。斑状丘皮疹はグランによる影響の可能性がある為、ノイトロジン注射。
9 月 26 日、第 2 サイクル Day 15 採血の結果、好中球数減少（好中球：1345）を認める。斑状丘皮疹は軽快。ノイトロジン注射。
9 月 29 日、採血の結果、好中球は増加（好中球：2133）し、経過観察となる。斑状丘皮疹は回復。
10 月 3 日、第 3 サイクル Day 1 本剤投与開始。採血の結果、好中球数減少（好中球：1240）を認める。ノイトロジン注射。
10 月 6 日、第 3 サイクル Day 4 本剤投与、ノイトロジン注射。
10 月 11 日、第 3 サイクル Day 8 採血の結果、好中球数は増加（好中球：1786）し、経過観察となる。
10 月 19 日、第 3 サイクル Day 17 採血の結果、好中球数減少（好中球：1154）を認める。
10 月 24 日、第 4 サイクル Day 1 本剤投与開始。採血の結果、好中球数減少（好中球：1025）を認める。ノイトロジン注射。
10 月 27 日、第 4 サイクル Day 4 本剤投与、ノイトロジン注射。
10 月 31 日、第 4 サイクル Day 8 採血の結果、好中球数減少（好中球：1420）、血小板数減少（血小板：2.3×10^4/ul）を認める。ノイトロジン注射。
11 月 2 日、採血の結果、好中球数減少（好中球：1395）、血小板数減少（血小板：1.6×10^4/ul）を認める。照射濃厚血小板を輸血、ノイトロジン注射。
11 月 4 日、採血の結果、好中球数減少（好中球：778）、血小板数減少（血小板：1.9×10^4/ul）を認める。照射濃厚血小板を輸血、ノイトロジン注射。
11 月 7 日、第 4 サイクル Day 15 採血の結果、好中球数減少（好中球：799）、血小板数減少（血小板：1.7×10^4/ul）を認める。CT 検査実施。照射濃厚血小板を輸血、ノイトロジン注射。
11 月 10 日、採血の結果、好中球数減少（好中球：689）、血小板数減少（血小板：1.2×10^4/ul）、ヘモグロビン 7.6g/dl を認める。プレドニン錠内服開始。照射濃厚血小板を輸血、ノイトロジン注射、照射赤血球液-LR 輸血。臨床的に「原疾患悪化」と判断したため、次サイクルの本剤投与は継続しない。
11 月 14 日、入院。採血の結果、好中球数減少（好中球：644）、血小板数減少（血小板：1.2×10^4/ul）、ヘモグロビン 9.2g/dl を認める。照射濃厚血小板を輸血、ノイトロジン注射。
11 月 16 日、採血の結果、好中球数は増加（好中球：1074）、血小板数減少（血小板：1.1×10^4/ul）を認める。
同年* 11 月 17 日、照射濃厚血小板を輸血。CT/PET 検査の結果、肝腫大／脾腫の増大を認め PD。治験終了とする。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

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。 疾患進行は原疾患の悪化による事象であり、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] 菌血症（菌血症） 尿路感染（尿路感染） 胆管癆（総胆管十二指腸癆）				
重篤と判断した理由	【菌血症】 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* 10 月 18 日
	【尿路感染】 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* 10 月 18 日
	【胆管癆】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	回復 翌年* 5 月 9 日
被験者は、7[redacted] 歳・女性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 9 月 13 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					
サイクル 1 後に、38℃以上の発熱が出現（日付不明）。他院で処方のアセトアミノフェンの服用でコントロール。 同年* 10 月 6 日、発熱あり。血液培養及び尿培養検査の最終結果で、大腸菌が検出された。10 月 9 日に退院予定であったが、Grade 3 の尿路感染症及び Grade 3 の菌血症のため延期。尿路感染に対してセフトリアキソンを投与。 10 月 7 日、39.2℃の発熱あり。 10 月 8 日、血液培養、グラム染色、尿培養検査の結果、いずれも細菌は検出されず。 10 月 9 日、本事象に対してエルタペネム投与開始。 10 月 11 日、36.1℃まで解熱し、療養病院へ転院した。退院時にエルタペネムを処方した。 10 月 18 日、菌血症及び尿路感染は消失し、容態は安定している。 翌年* 4 月 3 日、嘔吐及び腹痛が発現。 4 月 5 日、サイクル 9 の Day 5 の本剤投与が終了し、投与は中止となった。 4 月 7 日、嘔吐及び腹痛にて救急外来を受診。同日の腹部−骨盤部 CT 検査で総胆管十二指腸癆が判明。事象は既往の胆嚢結石に起因する。4 月 7 日～4 月 15 日までメトロニダゾール及びセフトリアキソンナトリウム投与。 4 月 8 日～5 月 7 日、メトクロプラミド投与。 4 月 8 日～4 月 15 日、L−チューブドレナージ実施。 4 月 10 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行。胆汁漏洩のため、術式が腹腔鏡下から開腹へ変更となった。術後に小腸修復術及び胆石摘除術を実施し、胆嚢結石を除去。 4 月 15 日、上部消化管連続造影検査で総胆管十二指腸癆が判明、Duodenal ステント留置。 4 月 26 日、上部消化管連続造影検査で胆汁漏れなし。 4 月 30 日、術後ケアとして Beszyme（R）及びメトクロプラミドを処方して退院。 5 月 7 日、悪心及び嘔吐あり救急外来へ来院し、腹部 X 線検査を実施。Duodenal ステント留置の移動が判明し、入院下で緊急手術にてステントを抜去。胆汁漏洩は総胆管十二指腸癆によると考えた。治験は中止された。 翌年* 5 月 9 日、総胆管十二指腸癆より回復。					
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。 【菌血症及び尿路感染】 菌血症及び尿路感染の事象は被験者の医学的な状態に起因し、本剤との関連性はないと判断した。また、被験者は 前年* 8 月 17 日以降、断続的に尿路感染を発現している。尿路感染の再発はよくみられており、これらの事象は尿路感染の既往歴に関連している。菌血症は尿路感染の合併症であった。					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

【総胆管十二指腸瘻】
総胆管十二指腸瘻と本剤に関連性はなく、既往歴である「胆嚢結石」に起因すると考えられる。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] アナフィラキシーショック（アナフィラキシーショック） 気道感染（気道感染）				
重篤と判断した理由	【アナフィラキシーショック】 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 30 日
	【気道感染】 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 9 日

被験者は、5[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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 11 月 6 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 26 日、本剤のサイクル 2 Day 1 の本剤投与後に高熱が発現し、救急病棟に入院となった。来院時の体温 40.5℃。
11 月 27 日、発熱に関する検査の結果、細菌及びウイルスパネルで肺炎レンサ球菌及びコロナウイルスが検出され、アセトアミノフェン、プロパセタモール、セフェピム、メロペネム（11 月 29 日まで）、バンコマイシンを投与した。
アセトアミノフェン投与後、アセトアミノフェンアレルギーのためにアナフィラキシーショックを発現した。ICU へ転床して入院。アナフィラキシーショックに対してバソプレシン、ノルエピネフリン、血漿製剤を投与した。血圧 66／38 mmHg。Day 2～Day 5 の本剤投与は本事象のため一時中断。
11 月 28 日、血圧改善し、一般病棟へ転床。気道感染はバンコマイシン及びリン酸カリウムを投与した。
11 月 29 日、抗生物質のレボフロキサシンを投与。
11 月 30 日、容態は改善し、レボフロキサシンを処方して退院。アナフィラキシーショックは本日で消失とした。
12 月 5 日、Actifed 投与（12 月 9 日まで）。
12 月 6 日、レボフロキサシン終了。
同年* 12 月 9 日、症状は消失し、気道感染は回復と考える。

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。
【アナフィラキシーショック】
アナフィラキシーショックと本剤との関連性はなく、併用薬によるものと考える。
【気道感染】
気道感染と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] 喉頭蓋炎（喉頭蓋炎の悪化、Grade 3）				
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 –

被験者は、5[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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 1 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* 1 月 19 日、Grade 2 の喉頭蓋炎を発現。精密検査を実施。エピネフリン、Tazoperan（piperacillin sodium/tazobactam sodium）、塩化ナトリウム投与開始。
1 月 21 日、Grade 3 の喉頭蓋炎の悪化を発現。入院は延長。レボフロキサシンを投与した。WBC 86.1×10^3/uL。
1 月 22 日、レボフロキサシン、Tazoperan（piperacillin sodium/tazobactam sodium）、テイコプラニンの投与を行い、モニタリングを継続した。WBC 78.1×10^3/uL、CRP 9.73 mg/dL、マイコプラズマニューモニエ IgG 陰性。
1 月 23 日、メロペネム投与を開始。WBC 76.7×10^3/uL、CRP 11.63 mg/dL。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

1 月 24 日、WBC 54.4×10³/uL、テイコプラニン投与中止。
1 月 25 日、WBC 40.8×10³/uL、CRP 8.30 mg/dL、テイコプラニン減量。
1 月 26 日、WBC 35.6×10³/uL、WBC 32.1×10³/uL、WBC 30.2×10³/uL
1 月 27 日、WBC 30.8×10³/uL、WBC 36.3×10³/uL、CRP 5.80 mg/dL
1 月 28 日、WBC 35.8×10³/uL、WBC 42.7×10³/uL。テイコプラニン中止。
1 月 29 日、WBC 40.9×10³/uL、CRP 4.26 mg/dL。エピネフリン、メロペネム、塩化ナトリウム投与終了。
1 月 30 日、WBC 57.1×10³/uL、CRP 3.76 mg/dL。マイコプラズマニューモニエ IgG 陰性。Tazoperan（piperacillin sodium/tazobactam sodium）を増量して再開し、2 月 3 日まで継続。被験者より、リンパ腫の悪化及び他の症状悪化のために治験の同意撤回の要望があった。
同年* 2 月 4 日、疾患進行により死亡。死亡時に喉頭蓋炎の悪化から未回復であった。

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。
本事象と本剤との関連性はなく、サイクル 1 の投与開始前に発現した Grade 2 の喉頭蓋炎が主因と判断した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 帯状疱疹（帯状疱疹） エンテロバクター感染（エンテロバクター性菌血症）				
重篤と判断した理由	【帯状疱疹】 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* 5 月 14 日
重篤と判断した理由	【エンテロバクター感染】 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* 5 月 14 日

被験者は、7[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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 2 月 19 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m²）を開始した。

経過

同年* 4 月 29 日、右頸部に発現した帯状疱疹により入院は延長。サイクル 4 投与開始予定であったが、帯状疱疹が改善されるまで延期した。
4 月 30 日、エンテロバクター性菌血症により入院期間はさらに延長。赤沈亢進、CRP 3.38 mg/dL。帯状疱疹ウイルスの PCR 検査陽性、血液培養ではエンテロバクター属グラム陰性桿菌が検出された。アシクロビル、ペチジン塩酸塩、ピペラシリン／タゾバクタム、ムピロシン、生理食塩液を投与。
5 月 1 日、C ライン（末梢挿入型中心静脈カテーテル［PICC］）は除去し、先端培養でエンテロバクター、スタフィロコッカス・エピデルミディスが検出。CRP10.98 mg/dL。メロペネムの投与開始。帯状疱疹は改善し、高体温症の症状なし。CT 検査では帯状疱疹による頸部の腫脹あり。
5 月 3 日、CRP 5.95。
5 月 7 日、CRP 3.57。テイコプラニンの投与開始。
5 月 8 日、シプロフロキサシン投与。
5 月 9 日、セフトリアキソンナトリウムの投与開始。
同年* 5 月 14 日、CRP1.15。帯状疱疹は Grade 2 から 1 へ軽快。帯状疱疹及びエンテロバクター感染より回復と判断。

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。
【帯状疱疹】
帯状疱疹の事象と本剤との関連性はおそらくある／関連する可能性があると判断した。
【エンテロバクター感染】
エンテロバクター感染と本剤との関連性は関連する可能性があると判断した。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 脱水（脱水） 疲労（疲労）

＊ 新薬承認情報提供時に置換

	発熱（発熱）				
重篤と判断した理由	【脱水】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	軽快 –
重篤と判断した理由	【疲労】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できない	転帰	未回復 –
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 翌年* 1 月 12 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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 12 月 18 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 23 日（サイクル 1 の Day 6、本剤の最終投与 1 日後）、疲労が発現。 12 月 25 日、臨床検査でグルコース 324 mg/dL。 翌年* 1 月 3 日、脱水が発現。グルコース 313 mg/dL 及び 154 mg/dL、クレアチニン 1.4 mg/dL。 1 月 8 日、疲労及び脱水のため入院。クレアチニン 1.5 mg/dL。口渇の訴えあり。脱水に対して生理食塩液を投与した。水分補給と支持療法を継続してモニタリングを実施。 1 月 9 日、疲労は持続、脱水は回復しつつある。 1 月 11 日、38.5℃の発熱により入院は延長。好中球絶対数は 2.56×10^{3}uL、CRP 0.57。血液培養検査は陰性。ピペラシリンナトリウム／タゾバクタム投与し、同日で終了。プロパセタモール塩酸塩の投与開始。 1 月 12 日、発熱は合併症なく消失した。プロパセタモール塩酸塩の投与は中止。好中球絶対数 0.93×10^3 uL。 翌年* 1 月 16 日、同意撤回により治験中止。					
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。 【脱水及び疲労】 疲労及び脱水の事象と本剤が関連する可能性はあると考える。 【発熱】 発熱の事象の原因として感染性結膜炎は除外されたことから、本剤と関連する可能性はあると考える。					

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 腹痛（腹痛） 錯乱状態（錯乱） 肺炎（肺炎） 肺炎（肺炎） 副鼻腔炎（副鼻腔炎）				
重篤と判断した理由	【腹痛】 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* 7 月 16 日
重篤と判断した理由	【錯乱状態】 その他の医学的に重要な状態	関連性	否定できない	転帰	回復 同年* 1 月 12 日
重篤と判断した理由	【肺炎】 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* 5 月 23 日
重篤と判断した理由	【肺炎】 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* 9 月 3 日
重篤と判断した理由	【副鼻腔炎】 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* 7 月 1 日
被験者は、8[redacted] 歳・女性・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 1 月 8 日から本剤の投与（1 日 1 回 300 mg/m^2）を開始した。					
経過					

＊ 新薬承認情報提供時に置換

同年* 1 月 11 日（サイクル 1 の Day 4）、医学的に重要な事象である錯乱状態がみられ、異常行動や支離滅裂な発語あり。鎮静剤の投与を拒否し、「自宅へ戻りたい」と繰り返した。被験者に動揺がみられ、家族が被験者を自宅へ連れ帰った。ゾルピデム酒石酸塩、ハロペリドール投与。
1 月 12 日の朝、被験者は家族とともに来院。意識は清明であり、見当識正常で、状態は良好。予定のサイクル 1 Day 5 の本剤投与は実施せず。錯乱状態は消失した。
1 月 14 日（サイクル 1 の Day 7）、断続的に錯乱（Grade 1）がみられ、ハロペリドールを処方。錯乱は 1 月 15 日に消失と判断した。以降、錯乱の再発なし。
2 月 5 日、サイクル 2 の本剤投与開始。
5 月 16 日（サイクル 6 の Day 3）、38℃の発熱及び悪寒が発現。予定していたサイクル 6 の Day 3 の SP - 02L 投与は実施せず。胸部の前後方向撮影及び胸部の CT 検査で左上肺葉に点状の肺硬化像あり、局所の肺炎が示唆された。CRP 0.52 mg/dl。ピペラシリンナトリウム／タゾバクタム及びプロパセタモール塩酸塩の投与開始。
5 月 17 日、CRP 27.26 mg/dL。シプロフロキサシン及びバンコマイシンの投与開始。
5 月 18 日、メロペネム開始。予定していたサイクル 6 の Day 3～Day 5 の本剤投与は実施せず。
5 月 23 日、前後方向の胸部撮影の結果、活動性の病巣なし。CRP 0.32 mg/dl。肺炎は合併症なく消失。
5 月 24 日、退院。
6 月 4 日、サイクル 7 の本剤投与開始。
6 月 22 日（サイクル 7 の Day 19、本剤最終投与 14 日後）、鼻漏、痰、食欲不振、脱力が発現。
6 月 25 日、被験者は本剤のサイクル 8 投与のために外来を訪れた。CRP 12.66 mg/dL で感染が疑われた。評価及び治療のために入院した。Water 法による副鼻腔単純 X 線検査で副鼻腔炎が確認され、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムを投与開始。
7 月 1 日、副鼻腔炎合併症なく消失した。抗生物質の投与は終了。
7 月 8 日、少量の水様便を伴う間断性の腹痛を発現。
7 月 11 日、評価及び治療のため入院。CRP 0.63mg/dL、仰臥位及び立位で腹部に異常なし。感染の徴候なし。鎮痙薬の投与及び支持療法を実施。ブチルスコポラミン投与。
7 月 13 日、腹痛は改善し、鎮痙薬を処方して退院。
7 月 16 日、腹痛は合併症なく消失。
7 月 23 日、サイクル 9 の本剤投与開始。
8 月 8 日（サイクル 9 の Day 17、本剤最終投与 12 日後）、胸部 CT 検査で左上肺葉及び両下葉にわずかにスリガラス影あり、非定型肺炎又は薬剤誘発性の肺臓炎を示唆する所見。
8 月 9 日、被験者は外来を訪れた。鼻漏以外に症状なし。評価及び治療のために入院。CRP 1.18 mg/dL、プロカルシトニン 0.03 ng/ml。レボフロキサシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びメチルプレドニゾロン（43 mg/日、静脈内）投与を行った。疾患進行が確認され、本剤の投与中止を決定した。
8 月 10 日、気管支鏡検査を行った。気管支肺胞洗浄液を用いた PCR 検査でニューモシスチス・イロベチイ及びサイトメガロウイルス陽性。サイトメガロウイルスは、気管支肺胞洗浄液を用いた培養検査でも陽性。呼吸器系のウイルスは検出されず、結核菌 PCR 検査では陰性。スルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与は継続した。
8 月 12 日、メチルプレドニゾロン（40 mg/日、静脈内）投与開始。
8 月 13 日、CRP：0.11mg/dL。
8 月 14 日、メチルプレドニゾロンを 30 mg/日、静脈内投与へ減量。
8 月 17 日、メチルプレドニゾロンを 12 mg/日、経口投与へ変更。
8 月 20 日、Ganciclover 投与。
同年* 9 月 3 日、肺炎は合併症なく消失し、退院。

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。
【腹痛】
腹痛と本剤が関連する可能性はあると考える。
【錯乱状態】
錯乱状態と本剤が関連する可能性はあると考える。
【肺炎（同年* 5 月 16 日発現）】
肺炎に関連する基礎疾患はないため、同年* 5 月 16 日に発現した肺炎と本剤はおそらく関連していると考える。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

【肺炎（同年* 8 月 8 日発現）】
同年* 8 月 8 日に発現した肺炎と本剤が関連する可能性はあると考える。
【副鼻腔炎】
副鼻腔炎と本剤が関連する可能性はあると考える。

被験者番号 基本語（医師記載用語）	[redacted] 腹痛（腹痛） 腫瘍熱（腫瘍熱） 深部静脈血栓症（深部静脈血栓症）				
重篤と判断した理由	【腹痛】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	未回復 –
重篤と判断した理由	【腫瘍熱】 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* 5 月 13 日
重篤と判断した理由	【深部静脈血栓症】 入院又は入院期間の延長	関連性	否定できる	転帰	軽快 –

被験者は、5[redacted] 歳・女性・アジア人（台湾）・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 2 相試験に組み入れられ、20[redacted] 年 4 月 22 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* 3 月 20 日、ペガシス＋CHOP 療法のサイクル 5 を開始。化学療法終了後に労作性呼吸困難、咳嗽（whitish cough）、胃部膨満（gastric distension）あり。

同年* 4 月 22 日、本剤のサイクル 1 Day 1 の投与開始。投与後の容態は安定。

4 月 23 日、軽度の息切れあり。黄色の排痰を伴う咳嗽あり。胸部 X 線検査で腫瘍の進行が疑われた。左肺に浸潤影あり。ラシックスの投与したのち症状は改善。

4 月 24 日、Grade 1 の腹痛及び下痢が発現。

4 月 25 日、ブスコパンの投与開始。

4 月 27 日、腫瘍熱が発現。Depyretin（アセトアミノフェン）を投与。軽度の腹痛及び軽度の下痢もみられていたが、投与後に軽減。胸部 X 線検査では右下葉に浸潤影を伴う肺腫瘍が疑われる所見。培養検査は全て陰性。クラビットを開始。

4 月 29 日、37.7℃～37.8℃の発熱及び右下肢の浮腫のため入院。CRP 11.42 mg/dL、TP 5.3 g/dL、Alb 3.0 g/dL、Ca 8.0 mg/dL、urinalysis 2.1g/dL、LDH 391 U/L、Na 132 mmol/L、Cl 98 mmol/L、グルコース 140 mg/dL。Tazocin（ピペラシリン・タゾバクタム）を開始。退院できる状態ではなく入院継続。

5 月 2 日、持続する発熱のため、抗生物質をメロペネム及びテイコプラニンへ変更。右下肢の腫脹あり。脈は触知可能で、下肢ドップラー検査で腸骨静脈、右外側の右大腿静脈、右大腿深静脈、及び右膝窩静脈の深部静脈血栓症あり。

5 月 3 日以降、リバロキサバンを投与。その後、右下肢の疼痛及び腫脹は軽減。被験者の担当医より、入院下でリバロキサバン投与を 6 か月間継続するよう提案された。培養検査でカンジダトロピカリス検出。

5 月 7 日以降、Anidulafungin 処方。発熱は 3 日間解熱している。胸部 X 線検査で新たな空洞性病変なく、浸潤性の真菌感染症なし。

5 月 10 日以降、発熱が再発し、抗生物質の投与は継続した。微生物学的な所見はないことから、腫瘍熱が考えられた。

5 月 13 日以降、Naproxan 処方。本剤サイクル 2 の投与を実施。Naproxan 及び本剤の使用により発熱がみられないため、抗生物質は中止。腫瘍熱は回復と判断。深部静脈血栓症は回復中。

5 月 15 日、腹部の超音波検査で軽度の脂肪肝あり。右腎サイズは 11.6 cm 超、左腎は 12.7 cm 超。両側性水腎症の確定的な所見なし。左胸水及び膵臓に不均一なエコー輝度あり。リンパ腫の関与又は他の病理は除外されず。右上腹部に約 2.9 cm 大の高エコーの腫瘤を確認。

5 月 16 日、A ポート挿入後の胸部 X 線検査では、両下肺野に斑状の影あり。腫瘍の増大が考えられた。心サイズは境界域であり、両側肺野に間質性浸潤あり。INR 1.67、PT 18.4 秒、APTT 33.3 秒、D ダイマー0～2.09 ug/ml。

5 月 17 日、本剤投与は終了し、これ以降に発熱なし。

5 月 20 日、安定した容態で退院。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

5 月 21 日、被験者は救急外来を訪れた。背部へ放散する腹痛あり、水性下痢（7 回／日）、乏尿、呼吸困難、湿性咳嗽及び右下肢浮腫の訴えあり、入院となる。腹痛にトラマドール塩酸塩、深部静脈血栓症にリバロキサバン及びスピロノラクトンによる治療を実施。インフルエンザ A 型、B 型検査はいずれも陰性。
BNP 217 pg/mL。心電図上は洞性頻脈で心拍数は 110 bpm、QTc は 504。RBC 2.78 M/μL、Hb 7.6 g/dL、Ht 23.5 %、MCH 27.3 pg、MCHC 32.3 g/dL、赤血球分布幅 18.9 %。WBC 分画は桿状核球 24%、リンパ球 5%、単球 11%。尿検査の結果は琥珀色。タンパク 30 mg/dL、Cre 100mg/dL、Alb 8mg/dL、尿 Alb／Cre 比（AC Ratio）80 mg/g Cr、尿タンパク／Cre 比（PC Ratio）300 mg/g Cr、扁平上皮細胞 0-5/HPF、RTE-Renal tube（尿細管上皮細胞）<1/HPF、細菌 1+。Na 134 mmol/L、グルコース 135 mg/dL、クレアチン 0.48 mg/dL、ALT 46 U/L、ALK−P 121 U/L、CK 160 U/L、LDH 316 U/L、乳酸 16.8 mg/dL、リパーゼ 86U/L、CRP 23.67 mg/dL。
胸部前後撮影の結果、両側肺野に斑状の浸潤影があり、炎症反応が考えられた。病変の境界は不明瞭で両側胸水あり、左側 A ポート挿入後の状態。骨構造の退行性変性及び肋骨部の石灰化あり。
5 月 30 日及び 5 月 31 日、十二指腸及び子宮の生検でリンパ球細胞のびまん性増殖あり、PTCL と臨床的に相関しており、疾患進行が疑われた。被験者の下痢は持続していた。
同年* 5 月 31 日、治験中止。

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。
【腹痛】
腹痛の事象と本剤との関連性はないと考える。腹痛の原因は PTCL の進行によるものと判断した。
【腫瘍熱、深部静脈血栓症】
腫瘍熱及び深部静脈血栓症の事象はいずれも本剤との関連性はなく、原疾患の PTCL に由来すると判断した。

＊ 新薬承認情報提供時に置換

8　SGL2001b 試験［参考資料］

（参考資料：5.3.5.4.1 項）

8.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SGL2001b
試験の標題	A phase II trial of ZIO-101* in advanced multiple myeloma *: ZIOPHARM Oncology, Inc.の治験薬コード名
試験の相	2
目的	• 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）の奏効率を評価した。 • 進行性の多発性骨髄腫患者集団に対する本投与レジメンの OS 及び PFS を評価した。 • 本投与レジメンの定性的及び定量的な毒性を評価した。
方法	本試験は、本剤の有効性及び安全性を評価する 2 ステージからなる非盲検・第 2 相試験であった。進行性の多発性骨髄腫患者を対象として本剤 420 mg/m^2 を週 2 回（投与間隔は少なくとも 72 時間あける）、60 分かけて点滴静注し、これを 3 週間実施し、1 週間休薬した。忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は 6 か月経過のいずれか早い方まで本剤の投与を継続した。 ステージ 1 に 13 例の評価可能例を組み入れ、1 例以上の被験者で SD 又はそれ以上が認められた場合、14 例の評価可能例をステージ 2 に組み入れることとした。ステージ 1 で 17 例が本剤の投与を受けた。ステージ 2 開始の基準に合致しなかったため、ステージ 2 は中止となった。
診断及び主要な組み入れ基準	主な適格基準は、18歳以上で、試験の組み入れ前28日間以内の血清M蛋白が0.5 g/dL超、又は尿中M蛋白が24時間あたり0.2 g超の症候性多発性骨髄腫患者、再発又は難治性（2種類を超える骨髄腫の前治療後）患者、及び前回の自家又は同種移植から少なくとも42日間経過した患者であった。また、ECOG PSが1以下で、本試験開始前の化学療法、ボルテゾミブ、レナリドマイド、サリドマイド、三酸化ヒ素の投与、放射線療法又は免疫療法から3週間以上経過し、前治療による毒性から回復した患者を適格とした。試験の組み入れ前の2週間、1日あたりのプレドニゾロン投与量が10 mg以下であり、臨床検査値の顆粒球数が1.0×10^9/L以上、血小板が50×10^9/L以上、ビリルビンが2.0 mg/dL以下、AST及びALTが基準値上限の2倍以下、クレアチニンが基準値上限の3倍以下である被験者を組み入れた。
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数：40 例 解析被験者数：17 例
被験薬、用法・用量、ロット番号	本剤 420 mg/m^2 を週 2 回（投与間隔は少なくとも 72 時間あける）、60 分の点滴静注（中心静脈ライン投与を含む）を 3 週間実施し、1 週間休薬した。 ロット番号：ZIO50006 及び ZIO50016。
投与期間	忍容不能な毒性の発現、病勢の進行又は 6 か月経過のいずれか早い時点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： 疾患の評価 4 週間の試験を完了した被験者全例の有効性を欧州骨髄移植学会（EBMT 基準）を用いて評価した。 薬物動態： 別途報告した。 安全性： 安全性評価項目 ・ 有害事象 ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査） ・ バイタルサイン ・ 身体検査 ・ 神経学的評価 ・ 心電図モニタリングについては、最初に組み入れた 10 例は広範なモニタリングを実施し、以降は簡略化した心電図モニタリングにより評価した。
解析手法	統計解析には記述統計解析を実施した。 被験者の内訳、人口統計学的特性、既往歴、診断及び罹病期間、前治療薬及び試験中の使用薬剤、並びに本剤の曝露状況に関して、適切な表を作成した。 有効性解析は有効性の評価対象集団で実施した。EBMT 基準に基づく反応を一覧にした。PFS 及び OS を算出して一覧表を作成し、Kaplan-Meier 法並びに第 1 及び第 3 四分位数を用いて要約した。また他の臨床評価データを一覧にした。 安全性解析は安全性の評価対象集団で実施した。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、神経学的評価及び心電図評価について適切な場合に作表を行った。 PK はサンプルデータを一覧にした。結果の詳細は別途 PK 報告書に記載した。 解析対象集団 有効性： 有効性解析対象集団は、少なくとも 4 週間の本剤投与を受け、EBMT 基準に基づく CR、PR、最小の奏効（MR）又は SD を示した被験者全例、又はプラトー、CR からの再発、進行、病状悪化がみられた被験者と定義した。反応がプラトー以下で重大な治験実施計画書違反が認められた被験者は本有効性解析対象集団から除外した。 安全性： 安全性解析対象集団は、1 回以上の本剤投与を受けた全ての被験者とした。
結果の要約	結果の要約 有効性： PFS は本剤初回投与から病勢の進行又はあらゆる事由による死亡（＋1 日）のいずれか早い方までの日数と定義した。 有効性の評価対象集団の被験者 4 例中 3 例の PFS の中央値は 42.0 日間（第 1 四分位数 36.0 日間、第 3 四分位数 116.0 日間）であった。1 例の病勢進行又は死亡日が不明のため、最終評価日で打ち切りとした。その日が生存確認できた最終日でもあった。 OS は本剤初回投与からあらゆる事由による死亡（＋1 日）までの日数と定義した。有効性の評価対象集団の被験者 4 例中 1 例の OS の中央値は 52.0 日間であった。3 例の被験者の死亡日は不明であったため、最終評価日で打ち切りとした。その日が生存確認できた最終日でもあった。

	本剤を投与した有効性の評価対象被験者のうち、ステージ 1 の段階で病態の安定を維持した被験者はいなかった。本試験はステージ 2 へ進まなかった。 安全性： • 試験治療下で発現した有害事象が 17 例の被験者に 226 件認められた。最もよくみられた試験治療下で発現した有害事象は貧血（12 例、17 件）、悪心（8 例、12 件）、疲労（6 例、7 件）及び血小板減少症（5 例、6 件）であり、他に 4 例（23.5%）以上で発現した試験治療下で発現した有害事象はなかった。 • 本剤に関連する試験治療下で発現した有害事象（以下、副作用）が 11（64.7%）に 94 件認められた。最もよくみられた事象は貧血（5 例、8 件）及び悪心（5 例、7 件）であった。他に、4 例（23.5%）以上に発現した副作用はなかった。 • 重篤な有害事象は 8 例（47.1%）に 21 件発現した。最もよくみられた重篤な有害事象は疾患進行（4 例、4 件）及び疼痛（2 例、2 件）であった。他に 2 例以上で発現した重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象により 6 例（35.3%）が死亡した。 • Grade 3 以上の有害事象が 12 例（70.6%）に 51 件認められた。Grade 3 以上の副作用はこのうち 6 例に 10 件認められた。最もよくみられた事象は貧血（7 例、8 件）及び血小板減少症（5 例、6 件）であり、他に 4 例（23.5%）以上で発現した事象はなかった。 • 本剤の投与中止に至った有害事象が 5 例（29.4%）に 6 件発現した。被験者番号 [redacted] は過敏症の副作用を発現し、本剤の投与を中止した。本剤の投与中止に至った他の有害事象はいずれも本剤との関連なし又はおそらく関連なしと考えられた。 • 本試験中に 6 例の被験者が死亡し、いずれも本剤投与との関連はなかった。4 例は疾患進行のため、1 例は急性腎不全のため、1 例は好中球減少性敗血症のために死亡した。 • 試験期間を通して、大部分の血液学的検査値、血液生化学検査値及び凝固検査値に実質的な変化はみられなかった。本試験全体の被験者数は少ないために結果の解釈は慎重に行う必要がある。臨床的に重要な血液学的検査の異常値の多くは、試験終了時にはベースライン値に回復していた。試験終了時に継続していた 1 件の Grade 2 の貧血は、当該被験者で認められた臨床的に重要なヘモグロビン低値に一致しており、本剤投与と関連する可能性が考えられた。各被験者の凝固検査の所見は試験終了時には全て改善していた。 • 身体検査の所見及び神経学的評価並びに ECOG の PS データには特徴はなく、神経毒性は示唆されなかった。 • 患者数が少ないこと及び本疾患の自然経過を考慮すれば、ベースラインと比較した本剤投与に関連する QTc 延長の所見に関する結論は得られなかった。
実施医療機関	10 施設（米国ほか）
治験期間	最初の被験者のスクリーニング：2007 年 2 月 5 日 最後の被験者の治験終了日：2008 年 3 月 3 日

9　SGL2003 試験［参考資料］

（参考資料：5.3.5.4.2 項）

9.1　試験の概要

治験実施計画書番号	SGL2003
試験の標題	Phase II study of ZIO-101*/S-dimethylarsino-glutathione/Zinapar™/darinaparsin (henceforth referred to as darinaparsin) in advanced blood and bone marrow cancers *: ZIOPHARM Oncology, Inc.の治験薬コード名
試験の相	2
目的	• ダリナパルシン注射剤（以下、本剤）の有効性を推定した。 • 本剤の安全性を評価した。
方法	本試験は、第 2 相・非盲検・単一群・多施設共同・PK・安全性及び有効性評価試験であった。本試験では、進行性の造血器腫瘍患者を対象に、本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与し、23 日間休薬する 28 日間を 1 サイクルとして最長 6 サイクル投与した。
診断及び主要な組み入れ基準	主な適格基準は、18 歳以上で、少なくとも 1 種類の前治療歴を有し、現在も治療を要する進行性の各種造血器腫瘍［白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患（MDS/MPD）］の患者であった。また、ECOG PS が 2 以下、ベースライン（サイクル 1 の Day 1）時より前のがん治療（ヒドロキシ尿素を除く）から 3 週間以上経過、ベースライン前 2 週間以内の臨床検査でクレアチニン基準値上限の 2 倍以下、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以下の患者を適格とした。
計画被験者数及び解析対象例数	計画被験者数：70 例 解析被験者数：50 例
被験薬、用法・用量、ロット番号	本剤（S-dimethylarsino-glutathione）300 mg/m^2 を 1 時間以上かけて静脈内投与［末梢挿入型の中心静脈カテーテル（PICC）での投与を含む］した。 ロット番号：ZIO50016、CT0736、ZIO80005。
投与期間	本剤（S-dimethylarsino-glutathione）300 mg/m^2 を 28 日ごとに 5 日間連日で静脈内投与し（1 サイクル）、最長 6 サイクル投与した。
評価項目	有効性： 疾患の評価 スクリーニング時及び／又はベースライン時（サイクル 1 の Day 1 で本剤投与前）に適切な検査を実施して疾患部位を評価し、ベースライン時の疾患の状態を特定した。実施する検査は被験者の診断によって選択し、通常、以下を含むがこれらに限定されない： ・X 線又は他の適切な画像検査による腫瘍径及び疾患部位の測定（最長径及び直行する短径の 2 方向積和） • 身体検査 • 肝臓、脾臓及びリンパ節の評価 • 腫瘍細胞及び分画も含む血液学的検査 • 骨髄病変を有する被験者では骨髄検査 各被験者の病変部位は、試験期間を通してスクリーニング時に使用した評価と同様の方法で評価した。 効果判定

	治験担当医が各被験者の本剤投与に対する効果を診断に応じた基準で評価した。評価はサイクル 2、4 及び 6 の休薬期間（Day 22～Day 28）に行った。効果がみられた場合は、確認のために必要な検査を 8 週間後に実施した。 安全性： 安全性の評価 ・ 身体検査 ・ ECOG PS ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査、妊娠検査） ・ 有害事象 PK： ・ PK サンプリングは、広範な心電図モニタリングを行う被験者のみ行った。
解析手法	被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、既往歴、併用薬、手術歴及び輸血歴に関して、適切な表を作成した。 有効性の解析は抗腫瘍効果が評価可能な集団で実施した。主要評価項目は全体の有効率（overall activity response）であった。疾患別のその他の評価項目は副次評価項目とした。 測定可能／不能病変の評価及び治験担当医による効果判定結果を一覧表にした。副次的評価項目は要約表を作成し、解析した。評価項目には全体的な奏効率、Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR、疾患進行までの期間及び PFS 並びに ECOG PS が含まれた。 安全性解析は安全性解析対象集団で実施した。安全性の評価項目は本剤の曝露状況、有害事象、臨床検査、骨髄検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査について適切な表を作成した。心電図の検査結果は別途報告書に示すこととした。 PK は検体採取時刻のみを一覧にし、結果は別途分析報告書に示すこととした。
結果の要約	有効性の結果： 悪性リンパ腫の評価可能例のうち 2 例が CR、1 例が不確定完全奏効（CRu）、5 例が SD であった。悪性リンパ腫での有効率（overall activity response）は 44%であった。 他の進行性の造血器腫瘍患者については、MDS/MPD を有する 1 例では血液学的改善が認められた。白血病で反応が認められた被験者はいなかった。 **効果の要約（抗腫瘍効果評価可能集団）**

Overall Best Response	Leukemia N = 8 n (%)	Lymphoma N = 18 n (%)	MDS/MPD N = 5 n (%)	Total N = 31 n (%)
Overall Activity Rate	1 (13%)	8 (44%)	2 (40%)	11 (35%)
Overall Response Rate	0	3 (17%)	0	3 (10%)
CR	0	2 (11%)	0	2 (6%)
CRu	0	1 (6%)	0	1 (3%)
PR	0	0	0	0
HI	0	0	1 (20%)	1 (3%)
SD	1 (13%)	5 (28%)	1 (20%)	7 (23%)
PD	7 (88%)	10 (56%)	3 (60%)	20 (65%)

	CR 完全奏効、CRu 不確定完全奏効、HI 血液学的改善、MDS/MPD 骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、PD 進行、PR 部分奏効、SD 安定 有効率（overall activity response）は進行及び／又は再発を除く全ての評価の割合と定義した（CR+CRu+PR+SD+HI）。 奏効率は PR 以上（CR+CRu+PR）の評価の割合と定義した。 抗腫瘍効果の評価可能集団（n=31）における疾患進行までの期間の中央値は 1.91 か月（95%信頼区間：1.87, 3.58）であり、3 つの疾患群で同程度であった。 PFS の中央値は 1.91 か月（95%信頼区間：1.87, 2.43）であり、3 つの疾患群と同程度であった。 安全性の結果： 本集団における本剤投与による有害事象プロファイルはこれまで行われた試験と類似しており、発熱、呼吸困難、血液学的異常（貧血及び血小板減少症）、胃腸関連の事象（下痢、悪心及び嘔吐）の発現が特徴的であった。 本試験中に 23 例が死亡したがいずれも本剤との関連性はなかった。最も多かった死因は疾患進行であった。重篤な有害事象は死亡に至った事象も含め 28 例の被験者に認められた。重篤な有害事象は主に基礎疾患と関連しており、悪性新生物進行、呼吸困難、肺炎、発熱、疾患進行、急性腎不全及び低血圧が含まれた。 本剤投与と臨床検査パラメータ及びバイタルサイン変化に関連性はみられなかった。 大多数の被験者の心電図はベースライン及び試験を通して正常であった。18 例で QTc 異常がみられたが、いずれも NCI-CTCAE の Grade 3 を超えなかった。3 例で QTc 延長の有害事象がみられた（Grade 3 が 2 例、Grade 1 が 1 例）。うち 1 件は本剤と関連していた可能性があった。 心電図検査では、本試験の臨床用量での本剤投与と心拍数の増加との関連性を示す所見はなかった。本剤投与期間中に心拍数の減少（RR 間隔の延長）は示唆された。QTc はベースライン後に延長する傾向がみられた。最も大きな変化はサイクル 3～6 の間に認められたが、被験者数が少ないため、真の作用ではない可能性がある。曝露量－反応解析では QTc と本剤の血漿中濃度の間に重要な関連性は認められなかったが、長期間の曝露や疾患の進行に関連する QTc 延長は除外できない。本試験ではプラセボを用いていないため、本剤の QTc 延長への影響については確定も除外もしなかった。 2 例の被験者に、精神状態変化及び運動機能障害の神経学的イベントを発現し、本剤投与と関連性があると判定されたが、いずれも Grade 3 を超えるものではなかった。 薬物動態の結果： 血漿中のヒ素濃度は広範な心電図モニタリングを実施した被験者で測定しており、結果は別途報告することとした。PK パラメータは算出しなかった。
結論	本第 2 相パイロット試験では、本剤はリンパ腫を有する患者に対して抗腫瘍効果を示した。また、本試験で本剤の忍容性は良好であった。
実施医療機関	11 施設（米国ほか）
治験期間	2006 年 12 月 29 日～2009 年 6 月 30 日

10　SGL2005 試験［参考資料］

（参考資料：5.3.5.4.3 項）

10.1 試験の概要

治験実施計画書番号	SGL2005
試験の標題	A phase II trial of ZIO-101* in advanced hepatocellular carcinoma *: ZIOPHARM Oncology, Inc.の治験薬コード名
試験の相	2
目的	• 進行性の肝細胞がん（HCC）患者に対するダリナパルシン注射剤（以下、本剤）の奏効率を評価した。 • 本対象集団における本投与レジメンの OS 及び PFS を評価した。 • 本投与レジメンに関連する定性的及び定量的な毒性を評価した。 • 本対象集団における安全性を評価した。
方法	本試験は、第 2 相・非盲検・2 ステージ・安全性・有効性・PK 評価試験であった。本試験は、進行性の HCC 患者を対象として ZIO-101（以下、本剤）の奏効率を推定し、本対象集団でさらに検討を進めるに十分な抗腫瘍効果を有するかを確認するように設計した。 本試験は約 40 例の被験者に投与する 2 ステージで構成された。 第 1 ステージは 14 例の被験者で構成された。本剤投与後に反応がみられた場合には、37 例まで追加で割り付けることとした。15 例の被験者に本剤を投与した。しかし、本試験は第 1 ステージで反応の欠如により終了したため、最大被験者数まで組み入れられることはなかった。 被験者全例が本剤 420 mg/m^2 を週 2 回、3 週間静脈内投与し、その後 1 週間の休薬する投与スケジュールで最長 6 か月間反復した。投与中止を要する本剤に起因する毒性の発現まで、又は同意撤回まで本剤の投与を継続した。 本剤の投与に対する反応は、RECIST ガイドラインに準じた放射線診断［CT スキャン又は磁気共鳴画像法（MRI 検査）］による腫瘍縮小効果判定を中央判定で評価した。試験期間中の腫瘍評価はスクリーニング期間（-28 日間以内は許容）及び 8 週ごと（-10 日間以内は許容）に実施した。反応がみられた場合は 4～6 回反復して確認した。 有害事象をモニタリングして毒性を評価した。 臨床検査値、身体所見、神経学的評価、バイタルサイン及び定期的な心電図検査（治験実施計画書で規定したスケジュールによるが、QTc の延長が明らかな場合は変更可）により安全性を評価した。 PK 検体採取は、限られた治験実施医療機関を対象として、検体採取に同意し、頻回の血液検体採取が可能な血管アクセスを有する被験者で実施した。
診断及び主要な組み入れ基準	主な適格基準は、18歳以上で予想される生存期間が12週間以上あり、切除術、経皮的な焼灼術又は化学塞栓療法の対象とならないHCC患者であった。具体的には、組織学的にHCCと診断された患者、又は長径2 cm以上の肝腫瘤及びα-フェトプロテイン500 ng/mL以上というHCCを裏付ける臨床的な証拠がある肝硬変、慢性HBV又はHCV感染の患者で、CTスキャン又はMRIによりRECISTに基づく測定可能病変が1つ以上ある患者とした。また、ECOGのPSが0～2で、化学療法による前治療レジメンの実施が1回まで、又は標的治療の使用が2回まで（ウォッシュアウトが必要）で、肝硬変の状態がChild-Pugh分類グレードA又はBである患者を組み入れた。また、血小板数が60×10^9/L以上、ヘモグロビン8.5 g/dL、総ビリルビンが3 mg/dL以下、AST及びALTが基準値上限の5倍以下、

	血清クレアチニンが基準値上限の2.0倍以下及びプロトロンビン時間－国際標準比が基準値上限の2.3倍以下、又はプロトロンビン時間のコントロール指標が6秒以下で十分な腎機能を有す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：40 例 解析被験者数：15 例
被験薬、用法・用量、ロット番号	本剤 420 mg/m^2 を週 2 回（投与間隔は少なくとも 72 時間あける）、約 1 時間の点滴静注（末梢挿入の中心静脈カテーテル投与を含む）を 3 週間実施し、1 週間休薬することとした。 ロット番号：ZIO50016、CTO736 及び ZIO80005。
投与期間	本剤の投与は、許容できない毒性の発現、又は病勢進行（臨床評価又は画像診断）、又は 6 か月経過のいずれか早い時点まで継続した。
評価項目	有効性： 8 週間の本剤投与を完了した全例を対象に、RECIST に基づく画像診断による腫瘍評価を行った。 薬物動態： 別途報告した。 安全性： ・ 有害事象 ・ 臨床検査（臨床生化学検査、血液学的検査及び凝固検査、尿検査） ・ バイタルサイン ・ 身体検査 ・ 神経学的状態を評価する一般検査 ・ 広範な心電図モニタリングを最初に組み入れる 10 例のみ実施した。その後は簡易な心電図モニタリングを実施した。毒性評価基準（CTC）Grade 3 の有害事象である 500 msec を超える QTc 延長を示した被験者はなかった。
解析手法	統計解析は主に記述統計解析を実施した。 ベースライン特性、HCC 診断、既往歴及び本剤データの一覧を作成し、適切な表を作成した。 有効性解析は有効性評価集団を対象として実施した。PFS 及び OS については、データを Kaplan-Meier 法を用いて要約し、中央値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数を示した。標的部位及び非標的部位の測定結果の一覧、新病変、治験担当医による反応の評価、有効性評価項目及び α−フェトプロテイン検査結果を一覧にして示した。 安全性解析は安全性評価集団を対象として実施した。安全性評価項目は一覧にして、適切な場合には有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン、身体検査所見、神経学的評価及び心電図評価を含めて要約した。 PK 検体が得られたデータのみ一覧にした。 解析対象集団 有効性： 有効性の解析対象集団は 8 週間以上の本剤投与を受け、少なくとも 1 回反応の評価を行った全ての被験者とした。 安全性： 安全性解析対象集団は少なくとも 1 回の本剤投与を受けた全ての被験者とした。

2.7.6　個々の試験のまとめ
ダリナパルシン

結果の要約	有効性の要約： PFS は本剤初回投与から病勢進行又はあらゆる事由による死亡のいずれか早い方（＋1 日）の日数と定義した。 有効性評価が可能であった 7 例の PFS の中央値は 53.0 日（第 1 四分位数は 50.0 日、第 3 四分位数は 165.0 日）であった。有効性評価対象のうち 2 例（被験者番号：[redacted] 番及び[redacted] 番）は、病勢進行の日付及び死亡日が欠測していたため、最終の治験来院日で打ち切りとした。 OS は本剤初回投与からあらゆる事由による死亡（＋1 日）までの日数と定義した。有効性評価対象集団のうちの 2 例（被験者番号[redacted] 番及び[redacted] 番）では死亡日が記録されていた。残りの 7 例では死亡日が不明なため、このうち 5 例は最終の治験来院日で打ち切りとし、1 例は治験担当医により病勢進行と判定された日付で打ち切りとし、1 例は生存確認が取れた日付で打ち切りとした。打ち切り例数が多いため、Kaplan Meier 法による解析は実施しなかった。 本試験は、ステージ 2 へ進まなかった。 安全性の要約 • 15 例中 13 例（86.7%）の被験者に 190 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、嘔吐（7 例、13 件）、悪心（6 例、12 件）、疲労（6 例、10 件）、及び食欲不振（6 例、7 件）であった。貧血、下痢、腹痛、転倒及び発熱が 3 例（20.0%）にそれぞれ 5 又は 6 回発現した。浮腫は 2 例に 5 回発現した。他の試験治療下の有害事象は 1、2 又は 3 例でそれぞれ 1 回発現した。 • 10 例（66.7%）の被験者に 53 件の本剤と関連のある試験治療下で発現した有害事象（以下、副作用）が発現した。最もよくみられた副作用は悪心（4 例、8 件）及び嘔吐（4 例、7 件）であり、他に 3 例（20.0%）以上の被験者で認められた副作用はなかった。 • 5 例（33.3%）の被験者に 10 件の重篤な有害事象が認められた。最もよくみられた事象は疾患進行（2 例、2 件）、他の重篤な有害事象は全て 1 例のみで発現した。3 例（20.0%）が 3 件の重篤な有害事象を発現して死亡した。 • 8 例（53.3%）の被験者に 33 件の Grade 3 以上の有害事象が発現した。このうち 4 例に Grade 3 以上の副作用が 7 件認められた。最もよくみられた Grade 3 以上の有害事象は AST 増加及び疲労（いずれも 3 例、3 件）であり、他の事象は 2 例（13.3%）以下で発現した。 • 本剤の投与中止に至った有害事象が 3 例（20.0%）に 3 件認められた。Grade 3 の AST 増加の有害事象は本剤と関連する可能性があると判定され、死亡に至った Grade 5 の胃腸出血はおそらく本剤と関連なしと判定された。残る 1 件の投与中止に至った有害事象は本剤と関連なしと判定された。 • 本試験中に 3 例の被験者が死亡した。2 例の死亡は疾患進行に起因し、本剤と関連なしと判定された。他の 1 例は胃腸出血のために死亡し、本剤とおそらく関連なしと判定された。 • 血液学的検査項目のヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数、顆粒球、リンパ球及び生化学検査の ALP 値において、ベースラインから試験終了時まで持続した中央値の変化が認められた。上記を除くほとんどの生化学検査値及び凝固検査値は試験期間中を通して実質的な変化はみられなかった。本試験全体の被験者数が少ないため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。臨床的に重要な血液学的検査の異常値の多くは、試験終了時にはベースラインに回復していた。本剤とおそらく関連のある低血糖症及び高血糖が非糖尿病の 2 例で認められた。

	• 身体検査所見、神経学的評価及び ECOG PS に注目すべき変化はなく、神経毒性は示唆されなかった。 • 本試験の被験者数が少ないこと及び本疾患の自然経過を考慮すると、ベースラインと比較した本剤投与に関連する QTc 延長の所見に関する結論は得られなかった。
実施医療機関	10 施設（米国ほか）
治験期間	最初の被験者のスクリーニング：2007 年 5 月 1 日 最後の被験者の治験終了：2008 年 9 月 9 日